

令和7年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		悪性ラブドイド腫瘍に対する新規治療薬の探索		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	東京慈恵会医科大学 小児科学講座	35歳 以下○	40歳 以下○
	職名・氏名	教授 大石 公彦		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	東京慈恵会医科大学小児科	/	/
	職名・氏名	准教授 秋山 政晴		
	所属	東京慈恵会医科大学小児科	/	/
	職名・氏名	助教 本間 大器	○	○
受け入れ教員	職名・氏名	遺伝子病制御研究所 がん制御学分野 教授 園下将大		
概要 (100～150 字程度)		<p>がんは小児の病死原因の第1位で、悪性脳腫瘍は血液腫瘍に次いで罹患者数が多い。小児脳腫瘍のうち、悪性ラブドイド腫瘍(Malignant rhabdoid tumor:MRT)は最も予後の悪い代表的な難治がんで、病態進行が著しく早くその制御は極めて困難である。現在までに確立された治療戦略は皆無であり、本研究では、MRTの発生機序の解明と新規治療薬シーズの創出を実現し、人類社会の福祉向上と学術振興の双方への貢献を目指す。</p>		
研究目的 (300 字程度)		<p>本邦の MRT の年間新規発症者数が 10 例程度と極めて限られていることも相まって、現在までに確立された治療戦略は皆無であり、MRT の詳細な病態の解明と新規治療薬シーズの創出は極めて緊急性の高い福祉課題である。本研究で申請者は、MRT の新規治療標的とその阻害剤の網羅的同定を目指す。MRT はクロマチン再構成に関与する単一遺伝子異常に起因して発症することが解明されてきたが、感染や炎症などの内的要因が病態の進展や治療抵抗性の獲得などに及ぼす影響は未だ不明である。本研究の推進により、感染や炎症が小児難治がんの病態に与える影響の解明とその打破に立脚した新規治療法開発に有用な知見を提示できると期待される。</p>		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		<p>悪性ラブドイド腫瘍は、体のあらゆる場所から発生する極めて悪性度の高い軟部組織腫瘍である。患者腫瘍では INI1 蛋白の低下または欠失が観察される。この腫瘍の解析には、INI1 (SMARCB1) のハエオルソログの <i>snr1</i> に対する siRNA をコードする UAS-<i>snr1</i>^{dsRNA} ハエとハエのグリア細胞特異的に GAL4 活性を示す <i>repo-GAL4</i> ハエを入手・交配し、グリア細胞特異的に <i>snr1</i> をノックダウンする悪性ラブドイド腫瘍遺伝子型モデルハエを作出する。そして、これを活用した遺伝学スクリーニングにより新規治療標的</p>		

	<p>を網羅的に同定し、その特異的阻害剤の化合物スクリーニングにより新規治療薬シーズの探索を行う。</p> <p>令和7年度は悪性ラブドイド腫瘍で高率に観察される SMARCB1 の機能欠失性変異をハエのグリア細胞で模倣したモデルショウジョウバエの作出に取り組んだ。GAL4/UAS 転写制御系を利用したモデルショウジョウバエを作出するべく、SMARCB1 のハエオルソログ <i>snr1</i> の siRNA をコードする <i>UAS-snr1^{siRNA}</i> ハエ、ハエのグリア細胞特異的に GAL4 活性を有する <i>repo-GAL4</i> ハエを入手し、MRT 遺伝子型モデルハエ (<i>UAS-snr1^{siRNA}>repo-GAL4</i>) の作出に取り組んだ。</p> <p>今後の研究計画において、MRT 患者の残存検体を用いた免疫組織染色や RT-qPCR を行い、得られた解析結果と患者予後との相関を評価する必要がある。そのため、東京慈恵会医科大学小児科学講座での MRT 患者 (SMARCB1 欠失) のリストアップと同患者のブロック検体の有無を確認した。また患者の既存資料や情報の使用に関して、オプトアウト形式で本学の倫理審査委員会に申請し 2025 年 7 月に承認を得た。</p> <p>また本学のみでは解析に必要な検体数を確保することが困難である場合に備え、米国 MD アンダーソンがんセンターに共同研究への参画を依頼した。その結果、西田有毅博士 (同白血病診療部)、Branko Cuglievan 博士 (同小児科)、大石チーム、園下チームと本研究に関するオンライン会議を 2025 年 8 月に実施し、本研究への協力に内諾を得た。更に西田博士とは同年 10 月に本学と北海道大学にて本研究の対面打ち合わせとセミナーを実施するなど準備状況は極めて良好である。今後は、本国際共同研究の推進による成果創出と若手研究者の交流を含む頭脳循環が期待される。</p>
成果	<p>【学会報告】 特記事項なし</p> <p>【論文発表】 特記事項なし</p> <p>【新聞報道】 特記事項なし</p> <p>【学位取得者】 特記事項なし</p>