



転座による腎がんの発がん機構解明と新規治療法確立に向けて

研究者所属・職名 : 国際先端医学研究機構・准教授

ふりがな ばば まさや
氏名 : 馬場 理也

主な採択課題 :

- [挑戦的研究\(萌芽\) 「ゲノム配列特異的アルキル化による転座型腎細胞癌に対する革新的新薬の創出」 \(2018-2019\)](#)

分野 : 泌尿器科学、腫瘍生物学

キーワード : 腎細胞癌、腎がん、TFE3、転座、マウスモデル

課題

- なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

散発性の腎細胞がん (腎がん) のうち2-5%はX染色体を含んだ染色体の異常な再配列 (転座) を持っており、転座型腎細胞癌 (転座腎がん) と分類される。転座腎がんでは、X染色体に存在する転写因子 (TFE3) の遺伝子が、転座によって他の遺伝子と結合し、異常な融合TFE3遺伝子を形成している。この融合TFE3が腎がんを引き起こすと考えられているが、本当に融合TFE3が腎がんを引き起こすのか、またどのような仕組みで腎がんが発生するのかは不明である。また、転座腎がんは診断方法が煩雑であるとともに、転移を有する進行例に対して、標準的な治療方法が確立されていない。これらの課題を解決する事を目的に、私たちは転座腎がんのマウスモデルを作製し解析した。

- 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

融合TFE3は恒常的に活性化された異常な転写因子として働く事が予想され、腎臓以外にも病変を引き起こすことが予想された。そこで、腎がんの発生源となる腎臓の上皮細胞だけで融合TFE3 (PRCC-TFE3) を発現するようなマウスを作製した。(図1)

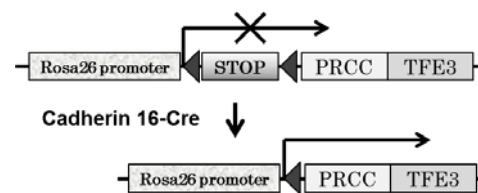


図1 腎臓上皮細胞特異的PRCC-TFE3の発現

転座による腎がんの発がん機構解明と新規治療法確立に向けて

研究成果

- マウスの腎臓上皮細胞に融合TFE3(PRCC-TFE3)を発現させることで、ヒトの転座腎がんの特徴的な形態を持った腎がんの発がんを再現し、融合TFE3ががん遺伝子として機能する事を個体レベルで証明した。
本モデルマウスの腎臓で網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、受容体型チロシンキナーゼの活性亢進を示す遺伝子発現パターンを示すとともに、RET受容体型チロシンキナーゼの発現が優位に増加していることを見出した。そこで本モデルマウスをRETのキナーゼ阻害作用を持つ分子標的治療薬であるVandetanib投与群とコントロール群に分け、MRIにより経時的に腫瘍径を計測しその効果を比較したところ、Vandetanib投与群で有意に腫瘍の増大が抑制された(図2)。また、ヒト転座腎がんの9例中7例(77.8%)でRETの免疫染色が陽性であったことから、ヒト進行転座腎がんの新規治療方法としてRET阻害剤の有用性が示唆された。
また、I型膜糖たんぱく質であるGPNMBが転座腎がんモデルマウスの腎臓で最も優位に高発現しており、融合TFE3により直接転写される事を見出した。ヒト転座腎がん9例全てでGPNMBの免疫染色は陽性である一方、散発性腎がんの8割以上を占める淡明細胞型腎がんでは56例中1例のみ陽性を示し、診断補助バイオマーカーとしてGPNMBの有用性が示された。

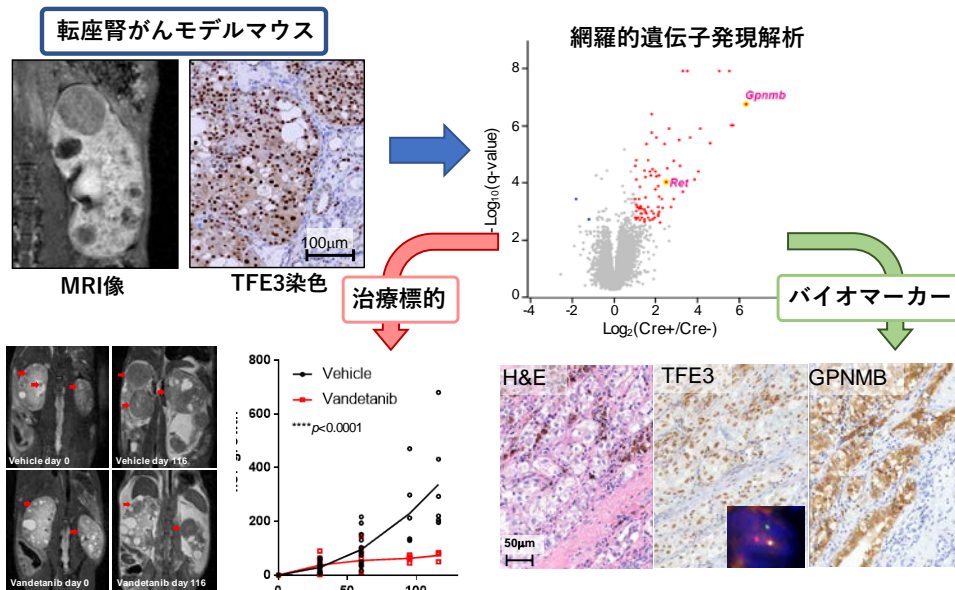


図2. 転座腎がんモデルマウスの作製・解析による新規治療標的とバイオマーカーの発見

今後の展望

- 融合TFE3が結合するゲノム配列を標的とする事で、単一の分子では無くゲノムワイドな転写異常とネットワークの抑制を目指した新規がん治療薬の開発研究を進めており、本転座腎がんモデルマウスの前臨床モデルとしての活用が期待される。
また、本モデルマウスの腎臓は腎がんだけではなく、過形成や腺腫などのがんの初期段階とも言える組織像も示し、がんの起源となる細胞や細胞の状態、追加の遺伝子変化等の様々な要因が、転座腎がんの発がんに必要な事を示唆している。
本モデルマウスを活用し研究を継続する事で、転座腎がんのより詳細な発がん分子機構の解明へと展開したい。

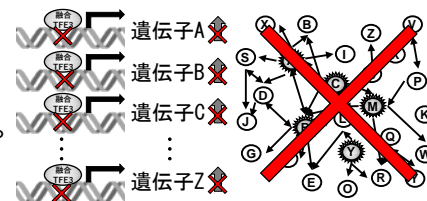


図3 融合TFE3によるゲノムワイドな転写異常とネットワーク攪乱の制御を目指した創薬