

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1811 号

Overexpression of TEAD4 in atypical teratoid/rhabdoid tumor: New insight to the pathophysiology of an aggressive brain tumor

(非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍 (AT/RT) の腫瘍形成における TEAD4 の役割)

鈴木 まりお (すずき まりお)

博士 (医学)

論文内容の要旨

非定型奇形腫瘍ラブドイド腫瘍 (AT/RT) は胎児性脳腫瘍に分類され、乳児において最も高頻度に認められる脳腫瘍である。しかし発症からの平均予後余命は 6-18 ヶ月であり極めて治療抵抗性の高い腫瘍である。この腫瘍の診断は *SMARCB1* 遺伝子の変異によって特徴づけられ、免疫組織学的染色による *SMARCB1* (BAF47/INI-1/h SNF5) タンパクが核内で発現しないことを示すことにより他の胎児性脳腫瘍および未分化腫瘍と区別される。一方で腫瘍形成過程は、網羅的分子生物学的探索の発展に伴い徐々に明らかになりつつあるものの、未だその全貌は明らかになっていない。AT/RT の治療標的を探求することを目的に、この研究を行った。

まず、AT/RT 初発例、再発例と他の胎児性脳腫瘍とを SNP アレイを用いて網羅的比較解析した結果、AT/RT において *TEAD4* のコピー数増幅を共通して認めた。さらに、この増幅は mRNA およびたんぱく質発現経路上、共因子である *YAP1* と共に発現が上昇していることが確認された。これらの増幅は AT/RT 全 29 症例において共通であったため、AT/RT 特有の増幅であると考えられた。続いてこの経路の下流にあたる *MYC* および *CCND1* の発現を調べたところ代表的胎児性脳腫瘍である髄芽腫と比較して優位に上昇していたことより、*TEAD4* の活性化が髄芽腫との相違であることが示唆された。髄芽腫の治療成績は AT/RT のそれと比べると良好であり、AT/RT の治療困難性が *TEAD4* を中心とした経路の活性にあると仮定された。そこで *in vitro* での解析を行った。ラブドイド腫瘍細胞株を Lentiviral-CRISPR/Cas9 を用いて *TEAD4* 発現を抑制させると、腫瘍細胞株の細胞増殖能および細胞遊走能は優位に抑えられることが確認された。

TEAD4 は Hippo signaling pathway において転写因子として働き、この経路は細胞密度のレベルの変化に応じて細胞分裂、アポトーシスおよび器官の大きさを制御していることが知られている。

本研究で、AT/RT における① *TEAD4* の過剰発現を指摘し、② *TEAD4* 抑制による細胞増殖の抑制を証明した。本研究は Hippo signaling pathway が AT/RT の腫瘍形成の一端を担い、今後の治療標的としての可能性を示唆したと言える。