

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1983 号

IRE1 $\alpha$ -XBP1 inhibitors exerted anti-tumor activities in Ewing's sarcoma

(ユーイング肉腫における IRE1 $\alpha$ -XBP1 阻害剤の抗腫瘍効果)

田邊 雄 (たなべ ゆう)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

ユーイング肉腫(以下 ES)は小児に発生する 2 番目に多い骨腫瘍である。ユーイング肉腫の約 90%は t(11;22)(q24;q12)の転座を伴い、EWS/FLI1 融合遺伝子の形成を引き起こす。

EWS/FLI1 融合遺伝子に対する様々なトランスクリプトーム研究は報告されているものの、EWS/FLI1 融合遺伝子によるタンパク質発現プロファイルについては未だ報告されていない。我々は、4つの ES 細胞株にける EWS/FLI1 ノックダウン操作及び間葉系幹細胞(hMSCs)における EWS/FLI1 遺伝子導入を行い、i-TRAQ の手法を用いて EWS/FLI1 融合遺伝子によって制御されるタンパク質の同定を試みた。i-TRAQ によって EWS/FLI1 融合遺伝子制御タンパク質を 2,000 以上の同定することができた。更にネットワーク解析を行い、プロテインリストの作成に成功した。そしてそのタンパクリストによれば小胞体ストレス応答(UPR)の中で IRE1 $\alpha$ -XBP1 パスウェイを担う XBP1 タンパク質が最上位として EWS/FLI1 融合遺伝子制御タンパク質として同定された。我々は ES 細胞株及び手術検体において mRNA レベルにおいて XBP1 が高発現していることを確認した。また、IRE1 $\alpha$ -XBP1 阻害剤(Toyocamycin を含む)が、強い細胞増殖抑制効果を持ちアポトーシス活性を引き起こすことを *in vitro*, *vivo* において確認することに成功した。我々のこの研究によって EWS/FLI1 融合遺伝子のタンパク質レベルでの働きを解明し、更に IRE1 $\alpha$ -XBP1 阻害剤が新規治療法になりうることを示すことに成功した。