

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



森田 卓也

略 歴

【学歴】

- 2001年 4月 大阪市立大学 医学部 医学科 入学
- 2007年 3月 大阪市立大学 医学部 医学科 卒業
- 2014年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学 博士課程入学
- 2020年 9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学 博士課程修了

【職歴】

- 2007年 4月 神戸赤十字病院 研修医
- 2009年 4月 神戸赤十字病院 整形外科
- 2014年 4月 岡山大学病院 整形外科
- 2018年 4月 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 整形外科
- 2019年 4月 神戸赤十字病院 整形外科
現在に至る

研究論文内容要旨

がん患者の血液・唾液・尿などの体液中には、がん細胞から分泌される核酸・蛋白質・小胞体等が存在していることが近年明らかにされ、バイオマーカーに乏しいがん種における新しい腫瘍マーカーとしての脚光を浴びている。肉腫には有用な腫瘍マーカーが極めて少なく、予後改善を妨げている要因の一つと考えられている。粘液線維肉腫（myxofibrosarcoma; MFS）は浸潤性が非常に強い軟部肉腫であり、広範囲切除術後でも再発率が高く治療に難渋する疾患である。しかしながら、診断や病勢を把握するためのバイオマーカーは存在せず、腫瘍の浸潤機序も解明されていない。本研究では、MFS由来の分泌型microRNA（miRNA）やそれを内包する細胞外小胞（extracellular vesicles; EVs）に着目し、MFSにおけるバイオマーカーの開発および腫瘍浸潤における役割の解明を目的とした。

MFS患者血清、MFS細胞株培養上清を用いたmiRNAの網羅的解析、さらにはvalidation studyによりMFSで多く分泌される分泌型miR-1260bを同定した。MFS患者では有意に血中miR-1260bの発現が術後に低下し、高い浸潤性を示唆するtail-like pattern（MRI画像）を有するMFS患者血清ではmiR-1260bの発現が高いことが明らかになった。血中miR-1260bの発現は健常人よりもMFS患者において有意に高いことから、血中miR-1260bはMFSの担がん状態を示し、さらには浸潤能にも強く関与すると考えられた。さらに、この分泌型miR-1260bはMFS由来のEVsに内包されていることが明らかになった。MFS由来EVsを用いてfunctional assayを施行したところ、分泌型miR-1260bは正常線維芽細胞の接着因子であるPCDH9を抑制することにより、腫瘍が周囲線維性組織に浸潤していくことを許容するという浸潤機序が明らかになった。

以上より、MFS由来分泌型miR-1260bを診断や病勢のモニタリングとして応用できる可能性が見出された。また、MFS由来EVsに内包されたmiR-1260bが腫瘍周囲の微小環境に作用することによりMFS自身の浸潤性を高めている機序が明らかになり、治療標的としての可能性も見出された。

本研究の位置付け

軟部肉腫で最も治療に難渋する組織型の一つであるMFSには疾患特異的なバイオマーカーがこれまでに存在しなかったが、がん細胞由来の分泌分子に着目したいわゆる「分子腫瘍マーカー」を世界に

先駆けて同定した。MFSにおける「分子腫瘍マーカー」の確立、また高浸潤能を有するMFSを抑制する治療標的の発見という本研究の成果は、画像検査や侵襲的な組織生検しか診断やモニタリングが困難であるこの肉腫に対して早期発見また病勢の把握を容易とし、手術以外の治療方法を生み出す有用な結果であったと考えられる。