

## がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



たきひら  
将平 将太

## 略 歴

2012年3月 岡山大学医学部医学科 卒業  
2012年4月 津山中央病院 初期研修医・整形外科後期研修医  
2016年4月 尾道市民病院 整形外科 医員  
2018年4月 岡山大学病院 整形外科 医員  
2022年4月 邑久光明園 整形外科 医員  
2024年9月 岡山大学医歯薬総合研究科博士課程 修了  
2025年4月 東京科学大学 システム発生・再生医学分野 特任助教  
岡山大学 整形外科 客員研究員

研究論文名 PRRX1-TOP2A interaction is a malignancy-promoting factor in human malignant peripheral nerve sheath tumours

掲載雑誌名 *British Journal of Cancer*

## 研究論文内容要旨

悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) は非常に稀な腫瘍であるが、局所再発および遠隔転移の発生率が高く、5年生存率は、積極的な手術、大量補助化学療法、放射線療法などの集学的治療を行っても、約40%にすぎないと報告されている。既存の分子標的薬のような代替治療戦略も奏功せず、治療成績の改善はほとんどない。今回我々は胎生期に四肢の形成に重要であると言われている Paired related homeobox 1 (PRRX1) が特に神経系の腫瘍において悪性になるほど多く発現していることを発見した。本研究では、MPNSTにおける腫瘍の悪性度と PRRX1 の発現量の関連性を臨床的に評価し、悪性腫瘍における PRRX1 の分子メカニズムを解明するため、PRRX1 の網羅的な機能解析を行った。

MPNST 患者サンプルに対し PRRX1 の発現性と生存予後、肺転移の関係を免疫組織学的に評価したところ、PRRX1 高発現群で生存率は低く、肺転移も多い結果となった。次にヒト MPNST 細胞株の PRRX1 のノックダウン株 (KD 株)、過剰発現株 (OE 株) を樹立し、それぞれの細胞株の表現型を RNAseq で評価した。KD 株で腫瘍形成能は抑制され、OE 株で遊走能、浸潤能が増加し、細胞の形を変化させ転移しやすい状態にさせる上皮間葉転換 (EMT) 関連遺伝子群や、mTORC1、KRAS、SRC を含む腫瘍悪性化に関連する遺伝子群の発現を増加させていた。次に共免疫沈降法、質量分析法で PRRX1 と相互作用するタンパク質を同定し、RNAseq、構造予測法を組み合わせたバイオインフォマティクス解析でタンパク質間相互作用 (PPI) の検討を行った結果、PRRX1 は Topoisomerase2a (TOP2A) と結合することで、協調して転移能力を高めることを新たに発見した。

この TOP2A は抗がん剤のターゲットとして長く研究されてきたタンパク質であり、現在までに多くの抗がん剤が作られている。しかし、TOP2A は正常な細胞にも発現しているため様々な副作用が問題となってきた。今回我々は PRRX1 と TOP2A の PPI を新たに発見したことで、抗がん剤の対象をタンパク質そのものではなく、PPI のみを阻害することで従来よりも副作用の少ない新規治療標的となる可能性がある。また今回の研究対象の MPNST だけでなく、膝癌や神経膠芽腫、肺小細胞癌も PRRX1 と TOP2A の発現が高いため、その他の予後不良な悪性腫瘍への応用も可能かもしれない。

MPNST における浸潤・転移のメカニズムの1つを解明したことで、新規治療法の開発が期待される。