

## 論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第	556 号	学位申請者	徳本 寛人
審 査 委 員	主 査	橋口 照人	学 位	博士 (医学・歯学・学術)
	副 査	夏越 祥次	副 査	古川 龍彦
	副 査	中川 昌之	副 査	宮田 篤郎

### Neurotensin receptor 1 is a new therapeutic target for human undifferentiated pleomorphic sarcoma growth

(Neurotensin receptor 1 は未分化多型肉腫に対する新しい治療標的である)

未分化多型肉腫 (undifferentiated pleomorphic sarcoma; UPS) は中高齢者に好発する悪性軟部腫瘍であり、切除不能例や転移例においては化学療法が考慮され、Doxorubicin (以下 DOX)、Ifosfamide (以下 IFO) が用いられているが治療困難例も多い。多剤併用療法の比較試験が行われてきたが、予後を有意に改善する治療は開発されておらず、新たな化学療法薬剤の開発が望まれる。そこで学位申請者らは HDAC (Histone deacetylase) 阻害剤が UPS 細胞の増殖を抑制することを報告し、HDAC 阻害剤投与前後で microarray による mRNA 発現の比較を行った。その中で薬剤のターゲットとなり易い G 蛋白質共役受容体であり発現が変化している遺伝子を探した結果、Neurotensin Receptor 1 (以下 NTSR1) の発現が低下することを確認し、UPS に対する NTSR1 の機能解析、NTSR1 阻害剤の標準治療薬との併用効果を検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 全てのヒト UPS 細胞株 (GBS-1, TNMY-1, Nara-F, Nara-H) において RT-PCR 及び western blot を行い、正常ヒト骨格筋細胞と比較して NTSR1 の発現上昇を認めた。
- 2) UPS 患者臨床検体 10 例において免疫染色を行い、全ての検体で NTSR1 の発現を認めた。
- 3) 全てのヒト UPS 細胞株において RNA 干渉による NTSR1 の knockdown を行い、WST-1 assay において細胞増殖能、Invasion assay において浸潤能は有意に低下していた。
- 4) NTSR1 阻害剤である SR48692 は WST-1 assay において濃度・時間依存性に全ての UPS 細胞株の増殖を抑制し、IC50 は 13-19  $\mu$ M であった。
- 5) SR48692 投与により NTSR1 下流遺伝子である Erk (extracellular signal-regulated kinase) のリン酸化が抑制された。
- 6) Combination 解析では SR48692 の DOX、IFO との併用により UPS 細胞の増殖を相乗的に抑制した。
- 7) SR48692 の in vivo での抗腫瘍効果、標準治療薬との併用効果を評価するため、ヌードマウスに UPS 細胞を移植し、SR48692 + DOX、SR48692 + IFO 併用群ではコントロール群、単剤群と比較し有意に細胞増殖抑制効果を認めた。また、コントロール群、SR48692 群のマウスの腫瘍を摘出し western blot を行い、SR48692 群において Erk のリン酸化が抑制されていることを確認した。

本研究は、UPS における NTSR1 の発現と機能を検討したものであり、その結果 NTSR1 阻害剤の標準治療薬との併用による in vitro、in vivo における抗腫瘍効果が示された点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。