薬効・安全性評価ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
高橋　智（筑波大学医学医療系・教授）

FTP

構造解析およびマウスモデルを用いた滑膜肉腫治療薬の開発

補助事業分担者（所属・職名）
岩崎憲治　（筑波大学生存ダイナミクスセンター・教授）、広川　貴次（筑波大学医学医療系・教授）、辻川和丈　（大阪大学大学院・薬学研究科・教授）、春田純一（大阪大学大学院・薬学研究科・特任教授）

Fast Track Project　背景・目的

滑膜肉腫は、全軟部肉腫の5～10%を占める予後不良の希少がんである。化学療法を含めた治療法は確立しておらず、外科手術による広範切除が第一の選択となっている。症例の遺伝学的な解析により、染色体転座によって18番染色体上のSS18とX染色体上のSSX（SSX1、SSX2、まれにSSX4）が融合して生じるキメラ遺伝子SS18-SSXがドライバー遺伝子であることが報告されており、治療のターゲット分子と考えられている。キメラ遺伝子産物の構造解析は実施されているが十分ではなく、構造解析および動物モデルによる治療薬開発が待たれている。
本プロジェクトでは、AMED-BINDSの構造解析ユニット、インシリコ解析ユニット、連携・融合ユニット、薬効・安全性評価ユニットの各補助事業代表者および参加者がそれぞれの支援技術を連携して、これまで開発されていなかった滑膜肉腫に対する治療薬の開発を目的とした。

Fast Track Project　連携体制

構造解析ユニット　筑波大学　岩崎憲治
　生化学、NMR、高速AFM、クライオ電子顕微鏡による構造解析

インシリコ解析ユニット　筑波大学　広川貴次
　インシリコスクリーニングの実施

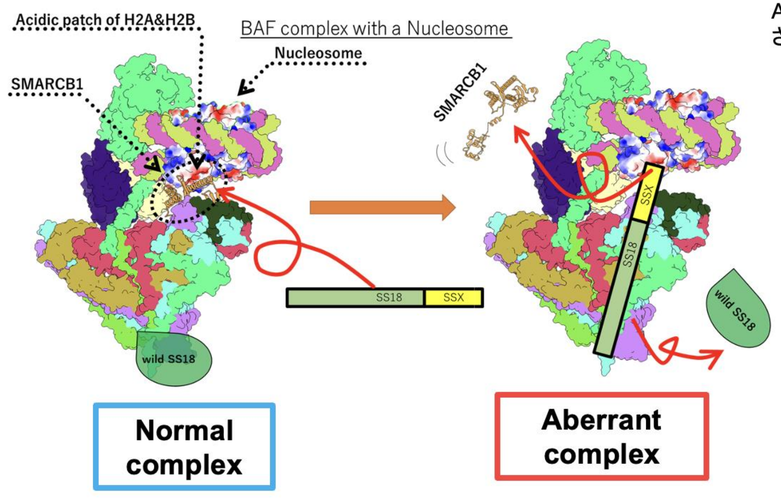
連携・融合ユニット　大阪大学　辻川和丈
　既存ライブラリーからのリード化合物の抽出

薬効・安全性評価ユニット　筑波大学　高橋　智
　ヒトSS18-SSX2過剰発現モデルマウスの作製と検証

Fast Track Projectの成果

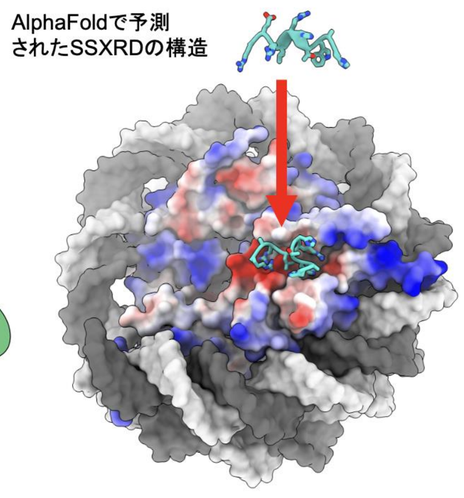
ヌクレオソームとSSXRDの結合様式の解明

滑膜肉腫の発症機構は、SS18-SSXのC末端34残基がヌクレオソームの酸性パッチに結合することにより、SMARCB1を正常の複合体より排除し、機能異常を誘導するためと予測されている。

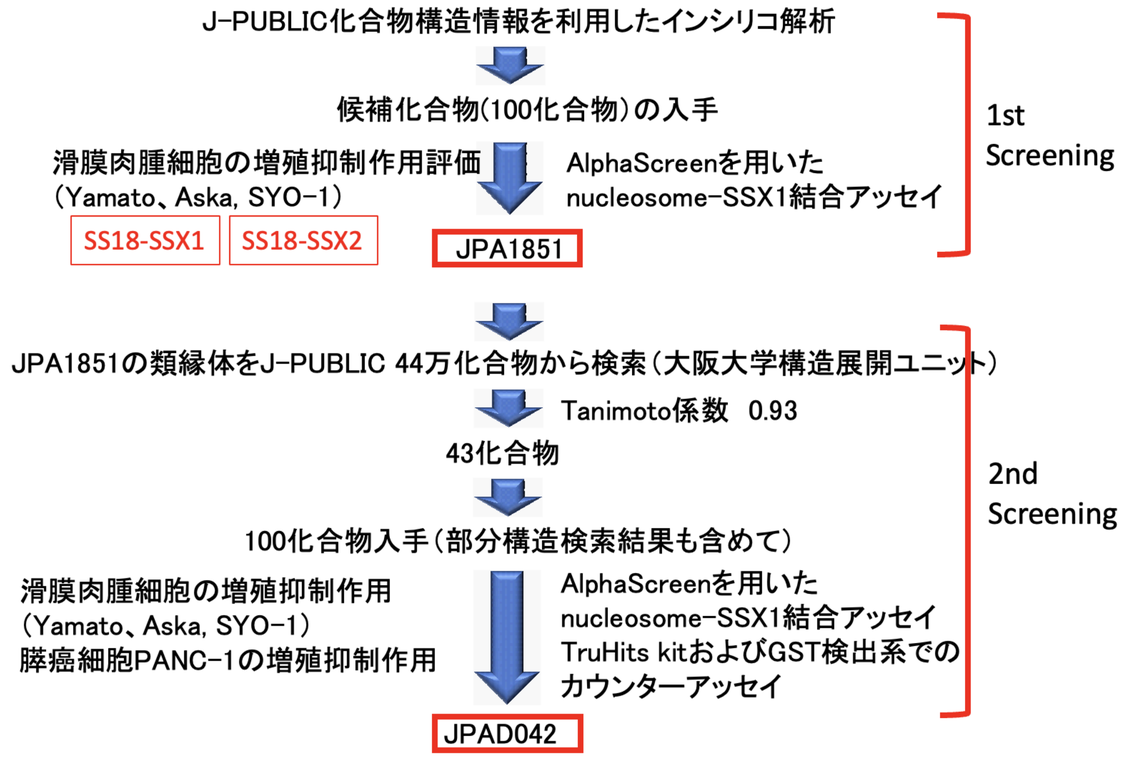


（He S. Science, **367**,875-881. 2020）

岩崎グループで解明した複合体構造

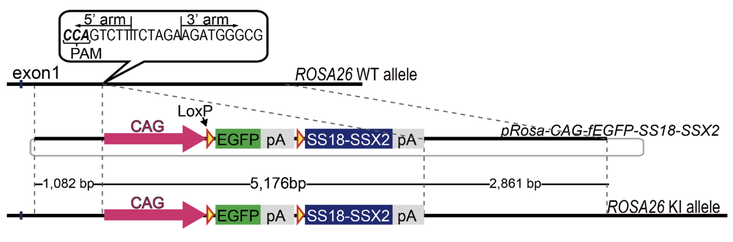


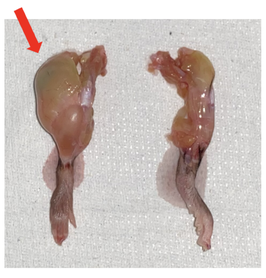
構造解析およびインシリコ解析を基盤とした候補化合物の同定



遺伝子改変マウスの作製およびヒト症例由来細胞株を用いたPDXマウスの開発

誘導的に滑膜肉腫を発症するモデルマウスの確立

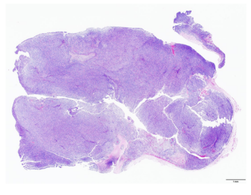




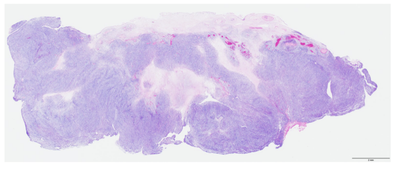
AAV-Creを2 x 10^9で左下肢に注射することにより、40週間で60%のマウスの左下肢に滑膜肉腫の発症を誘導することができた。動物用CTで経時的に腫瘍の増大を追跡できるため、治療効果実験が可能となった。

症例由来細胞株を用いたPDXモデルマウスの確立

Yamato細胞移植腫瘍のHE染色



SYO-1細胞移植腫瘍のHE染色



研究成果のまとめ

1. 岩崎グループがSS18-SSXRDのより詳細な構造を明らかにした（論文投稿中）。

1. 広川グループと辻川グループが共同で、インシリコおよび既存ライブラリーのスクリーニングを行い、μMオーダーで症例由来細胞株の増殖を抑制する候補化合物を同定した。

2. 高橋グループがSS18-SSX2を誘導的に過剰発現する遺伝子改変モデルマウスを作製し、AAV-Creを局所注入することにより、特定の部位に滑膜肉腫を誘導できる滑膜肉腫モデルマウスを樹立した（論文投稿中）。

今後の課題

本研究からμMオーダーで症例由来細胞株の増殖を抑制する候補化合物を同定できたが、実用化に必要なサブμMオーダーで症例由来細胞株の増殖を抑制できるリード化合物を同定することはできなかった。候補化合物を同定するための様々な測定系や滑膜肉腫モデルマウスを樹立したので、創薬開発に利用していただきたい。