

融合遺伝子の治療標的としての可能性を評価するため、*FGFR3-TACC3* をクローニングし、不死化ケラチノサイト、4種類の子宮頸癌細胞株 (SiHa, ME180, HeLa, CaSki) に導入して表現型の変化を検証している。*FGFR3-TACC3* 融合遺伝子の導入により、不死化ケラチノサイトは足場非依存性細胞増殖を獲得し、子宮頸癌細胞株も明らかな細胞増殖の促進を認め、上記所見に一致して、Western Blotting により MAPK パスウェイの活性化を確認している。さらに *FGFR3* 特異的 siRNA あるいは *FGFR* 阻害剤により、*FGFR3-TACC3* 陽性細胞株は細胞増殖が抑制されることを確認し、治療標的の可能性を示唆している。

前述の通り、子宮頸癌に対する *FGFR3-TACC3* 融合遺伝子の頻度は高くないが、先行研究により *FGFR3-TACC3* 融合遺伝子はその他の癌種でも一定の割合で同定されていることから、今後 Basket Trial の対象として検討していく予定である。

参考文献

- 1) Mitelman F, Johansson B and Mertens F: The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat. Rev. Cancer* 7, 233 - 245, doi: 10.1038/nrc2091 (2007).
- 2) Soda M, *et al*: Identification of the transforming EML4 - ALK fusion gene in non - small - cell lung cancer. *Nature* 448, 561 - 566, doi: 10.1038/nature05945 (2007).
- 3) Kwak E L, *et al*: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non - small - cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 363, 1693 - 1703, doi: 10.1056/NEJMoa1006448 (2010).
- 4) Torres - Garcia W, *et al*: PRADA: Pipeline for RNA sequencing Data Analysis. *Bioinformatics*, doi: 10.1093/bioinformatics/btu169 (2014).
- 5) Yoshihara K, *et al*: The landscape and therapeutic relevance of cancer - associated transcript fusions. *Oncogene* 34, 4845 - 4854, doi: 10.1038/onc.2014.406 (2015).
- 6) Sleijfer S, Bogaerts J and Siu L L: Designing transformative clinical trials in the cancer genome era. *J. Clin. Oncol.* 31, 1834 - 1841, doi: 10.1200/JCO.2012.45.3639 (2013).
- 7) Cancer Genome Atlas Research N, *et al*: The Cancer Genome Atlas Pan - Cancer analysis project. *Nat. Genet.* 45, 1113 - 1120, doi: 10.1038/ng.2764 (2013).
- 8) Patch A M, *et al*: Whole - genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 521, 489 - 494, doi: 10.1038/nature14410 (2015).

2 心不全、肥満研究における Translational research

清水 逸平^{1,2}・南野 徹¹

¹ 新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学

² 新潟大学大学院医歯学総合研究科 先進老化制御学講座

Our Translational Research in the Field of Heart Failure and Obesity

Ippei SHIMIZU^{1,2} and Tohru MINAMINO¹

¹ Department of Cardiovascular Biology and Medicine

² Division of Molecular Aging and Cell Biology Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences

はじめに

老化は一定の制御機構を伴う生命現象と考えら

れるが、老化は細胞レベルでも生じることがわかっている。テロメアの過度な短縮や酸化ストレス、炎症性サイトカインにより主に p53 シグナルを介

して細胞老化が生じる。細胞老化に陥った細胞は不可逆性の分裂停止状態となり、遺伝子発現プロファイルが変容し、老化疾患の病態を促進する中心的役割を担うと考えられる。老化と関連する分子基盤として最も研究されているのがインスリンシグナル経路である。インスリンシグナルを抑制すると寿命が延長することや心不全が抑制されることが様々なモデルで示されている。加齢に伴い心不全や糖尿病といった老化関連疾患が増加するが、白色内臓脂肪で p53 シグナルを介した細胞老化により生じる脂肪炎症と全身のインスリン抵抗性（高インスリン血症）が病態を促進する共通分子基盤であることがわかってきた。褐色脂肪組織はかつて単なる熱産生器官として考えられていたが、今日全身の代謝を制御しうる活発な代謝臓器であることがわかってきた。褐色脂肪組織の恒常性制御を介して、肥満や糖尿病の病態が制御できる可能性が示唆されている。現在進行形の研究を含め、細胞老化や脂肪の恒常性制御により心不全や肥満、糖尿病といった老化疾患の病態が抑制できる可能性が強く示唆されており、さらに検討を重ねることでこれらの疾患に対して次世代の治療法を開発できる可能性が高いと考えられる。

肥満や糖尿病における脂肪不全の意義と 臨床応用への可能性

肥満人口は増加の一途を辿り、多くの国で社会問題となっている。内臓脂肪組織において慢性的な炎症が生じ、全身のインスリン抵抗性が生じることが中心的病態であるが、細胞老化が一連の病態に深く関連することがわかってきた。

肥満ストレスに伴う活性酸素レベルの上昇により、内臓脂肪組織において DNA 損傷が蓄積し、p53 レベルが上昇することがわかった¹⁾。さらに検討を重ね、我々は、p53 がセマフォリン 3E (Sema3E) という分泌タンパク質の発現を上昇させることで脂肪炎症が進展することを報告した。Sema3E は炎症性マクロファージに対して細胞遊走因子として作用し、内臓脂肪における慢性炎症を惹起した。Sema3 を抑制することで、次世代の

肥満・糖尿病治療法を開発できる可能性があり、臨床応用に向けさらなる検討を重ねている²⁾。

全身の脂肪は白色脂肪と褐色脂肪に大別することができる。白色脂肪細胞と比べて、褐色脂肪細胞にはミトコンドリアが多く存在し熱を産生する特徴を持つ。そのため、褐色脂肪組織は長い間熱産生器官として認知されてきたが、全身の代謝を制御する可能性を秘めた臓器であることがわかってきた。肥満や老化に伴い褐色脂肪の機能不全が生じることは以前より知られていたが、その分子機序は長い間不明であった。最近我々は低酸素ストレスを介した褐色脂肪組織の「白色化」と機能不全が肥満時に生じる全身のインスリン抵抗性を増悪することを明らかにした。肥満ストレス下では血管内皮細胞成長因子 (VEGF) のレベルと血管密度の低下が褐色脂肪組織で生じ、組織が低酸素状態に陥ることがわかった。過剰なオートファジー反応が誘導され、ミトコンドリア数の著しい減少により褐色脂肪不全が生じることが明らかとなった³⁾。肥満ストレスに伴い褐色脂肪組織を白色化する分子機構を更に検討した結果、血液凝固関連因子の制御異常を介した経路が重要であることがわかった。また、機能不全に陥った褐色脂肪組織に由来すると思われるアディポカインや代謝物質により肥満関連疾患の病態が増悪することも明らかとなった。現在これらの分子を抑制することで肥満関連疾患の病態を抑制できるか検討中であり、臨床応用を目指しているところである。

心不全における脂肪不全の意義と 臨床応用への可能性

重症心不全の予後は依然として不良であり、新たな治療法の開発は急務である。左室圧負荷マウスモデルの心臓では p53 のレベルが上昇することで血管内皮細胞成長因子 (VEGF) の発現低下が生じ、血管密度の低下と心筋虚血が生じ心不全の病態が増悪することがわかっている⁴⁾。更に検討を重ねた結果、左室圧負荷時には過剰な交感神経シグナルを介して血管内皮細胞及び骨髄細胞の p53 レベルが上昇し、細胞接着因子の発現上昇に

より心筋組織で炎症が惹起され、心不全の病態が増悪することがわかった⁵⁾。不全心で代謝的リモデリングが生じることは以前より知られていたが、低心機能に伴い全身の代謝不全が生じ心不全の病態が増悪することが明らかとなってきた。心不全が全身のインスリン抵抗性と関連することは以前より知られていたが、その分子機序と病的意義は長い間不明であった。最近我々は、心不全時に内臓脂肪組織で脂肪炎症が生じ、全身のインスリン抵抗性（高インスリン血症）を介して心不全の病態が悪化することを明らかにした。また、その分子機序として、心臓における過剰なインスリンシグナルが関与していた⁶⁾⁷⁾。心筋組織にはインスリン抵抗性を獲得しにくいという特徴があり、高インスリン血症に伴い心臓のインスリンシグナルが持続的に亢進することで心不全の病態が増悪すると考えられる。更に検討を重ねた結果、心不全の病態において熱産生器官として知られる褐色脂肪組織が重要な役割を担う可能性が示唆されている。体温の低下が心機能低下や心不全の予後不良因子であることが報告されているが、その分子基盤と病的意義は殆どわかっていない。我々が最近行った検討の結果、心不全の病態において、褐色脂肪不全が関連する可能性がマウス及びヒトにおいて示唆されている。重症心不全患者の中でも、集学的治療に反応しない Non-responder は特に予後が不良であるが、病態の形成に心臓の交感神経シグナル異常を介して生じる心筋代謝不全が関連することもわかってきた。予備的検討も含めた検討の結果、脂肪不全及び細胞老化を制御することで、心不全の病態を抑制できる可能性が示唆される。

おわりに

肥満や糖尿病、心不全の病態において、白色脂肪や褐色脂肪組織の恒常性を制御することがこれらの疾患の病態を抑制する上で重要であることが

わかってきた。また、これらの加齢関連疾患の病態形成に細胞老化が深く関連することも明らかとなってきた。全身の代謝不全及び細胞老化を制御することで、肥満や糖尿病、心不全といった加齢関連疾患に対する次世代の治療法を開発できる可能性が高い⁸⁾。

- 1) Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, et al: A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med.* 2009; 15(9): 1082 - 1087.
- 2) Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J, Nojima A, Uemura A, Kobayashi Y, et al: Semaphorin3E - induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell Metab.* 2013; 18(4): 491 - 504.
- 3) Shimizu I, Aprahamian T, Kikuchi R, Shimizu A, Papanicolaou KN, MacLauchlan S, et al: Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J Clin Invest.* 2014; 124(5): 2099 - 2112.
- 4) Sano M, Minamino T, Toko H, Miyauchi H, Orimo M, Qin Y, et al: p53 - induced inhibition of Hif - 1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature.* 2007; 446(7134): 444 - 448.
- 5) Yoshida Y, Shimizu I, Katsuumi G, Jiao S, Suda M, Hayashi Y, et al: p53 - Induced inflammation exacerbates cardiac dysfunction during pressure overload. *Journal of molecular and cellular cardiology.* 2015; 85: 183 - 198.
- 6) Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, et al: p53 - induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metab.* 2012; 15(1): 51 - 64.
- 7) Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N, et al: Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest.* 2010; 120(5): 1506 - 1514.
- 8) Shimizu I, Yoshida Y, Suda M and Minamino T: DNA damage response and metabolic disease. *Cell Metab.* 2014; 20(6): 967 - 977.