

報道関係各位

2022年10月7日  
東京医科大学

**CIC-DUX4 遺伝子を同定し、新たな疾患カテゴリー  
「小円形細胞肉腫」の提唱に貢献  
～独立した疾患概念としての認知を広める～**

## 【概要】

骨軟部組織に発生する未分化小円形細胞肉腫は、若い世代に発生する高悪性度の腫瘍群です。かつては、ユーイング肉腫の類似疾患として扱われていましたが、近年のゲノム医学の進歩により主な原因遺伝子が次々に同定され、2020年に発行された世界保健機構（WHO）の分類で独立した疾患群として認められるに至りました。この疾患群の中でも特に悪性度の高いCIC再構成肉腫の原因遺伝子であるCIC-DUX4を2006年、東京医科大学（学長：林 由起子／東京都新宿区）医学総合研究所 未来医療研究センターの中村卓郎特任教授らの研究グループが世界に先駆けて同定し、その後もモデルマウスの作製に成功するなど、この分野の研究に貢献してきました。

今回、同グループが、ドイツ癌センターのトーマス・グリュンワルト教授、フロレンシア・シドル・アラナス博士、南カリフォルニア大学のジェイムズ・アマトゥルーダ教授、キュリー研究所のオリヴィエ・デラトゥル博士らとともに、進捗著しいこの分野の研究を紹介し、新たな発症機構や治療法の開発に向けた最新の動向を解説した総説記事が、英国科学誌「Nature Reviews Disease Primers」誌（IF 65.038）に2022年10月6日に掲載されました。

## 【本研究のポイント】

- ・従来、ユーイング類似肉腫として診断されていた小円形細胞肉腫に対する理解が進み、線維形成性小円形肉腫（DSRCT）、BCOR再構成肉腫、CIC再構成肉腫、EWSR1-NFAT2肉腫が独立した疾患概念として捉えられることになった。
- ・分子病態が明らかになり、難治性希少がんの診療に寄与することが期待される。

## 【研究の背景】

骨軟部に発生する小円形細胞肉腫は、小児から思春期・若年成人（AYA世代）に多く発生し、増殖速度が速く予後が不良の難治性疾患として古くから注目を浴びていました。その80%を占める代表例が、1921年にニューヨークのスローン・ケタリング病院のジェームズ・ユーイング

グ博士が報告したユーイング肉腫です。その後、1992年にはキュリー研究所のオリヴィエ・デラトゥル博士らが、発症原因と考えられる融合遺伝子 EWSR1-FLI1 を同定しました。この発見は、固形がんとして初めての融合遺伝子となり、以後続々と発見されることになる肉腫の融合遺伝子の嚆矢となりました。ユーイング肉腫という疾患概念が確立され、その原因遺伝子が同定されたことは、この疾患に対する治療の糸口となるものでした。ユーイング肉腫が、どの正常組織から発生するのか、その起源は依然として不明ですが、中村卓郎特任教授らの研究グループは、2014年に骨原発ユーイング肉腫の一部は胎生期に発生し骨や軟骨に分化する前駆細胞であることを突き止めました。

その後、骨軟部肉腫の研究と診療が広がり、診断法やゲノム科学が進歩するとともに古典的なユーイング肉腫の概念に当てはまらない腫瘍群の存在がクローズアップされるようになりました。2006年に研究グループが発見した CIC-DUX4 や 2012年にデラトゥル博士らが発見した BCOR-CCNB3 を原因遺伝子とする小円形細胞肉腫がこれに該当します。当初は、ユーイング肉腫のバリエーション的存在としか考えられていなかったこれらの腫瘍は、その後症例の蓄積が進むとともに、病気の進展や予後、治療に対する反応が大きく異なるなど、独立疾患的色彩が色濃くなってきました。今回取り上げられた小円形細胞肉腫のカテゴリーには、原因遺伝子別に線維形成性小円形肉腫 (DSRCT)、BCOR 再構成肉腫、CIC 再構成肉腫、EWSR1-NFAT2 肉腫の4種が含まれています。

### 【本研究で得られた結果・知見】

ユーイング肉腫を含む小円形肉腫には、発生部位の差や発症年齢から、推定される発生起源の差があることがわかってきました (図1)。原因遺伝子にコードされるタンパク質は、何れも転写因子と呼ばれる遺伝子発現を制御する性質を持っています。本来であれば FLI1、CIC、BCOR といった分子は標的となる下流の遺伝子の発現を規則正しく制御していますが、融合遺伝子となることによりその制御機構に大きな変化が生じます。例えば、CIC は本来転写抑制因子として、標的遺伝子 ETV4/5 の発現を抑える働きを持っていますが、DUX4 と融合することにより、この機能が逆転して転写活性化因子として ETV4/5 の発現を亢進させて細胞増殖を促進させることがわかっています。また、BCOR タンパク質は PRC1.1 と呼ばれる間葉系細胞の転写に重要な転写複合体の一員であり、CCNB3 との融合に PRC1.1 の機能を大きく改変することもわかりました。

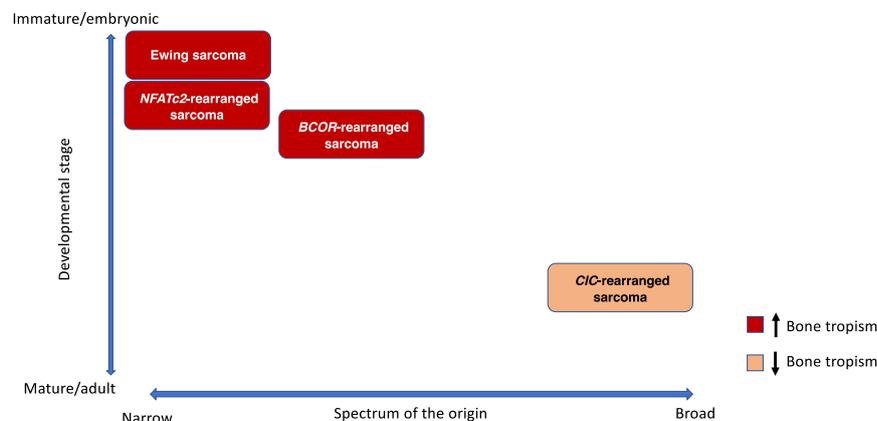
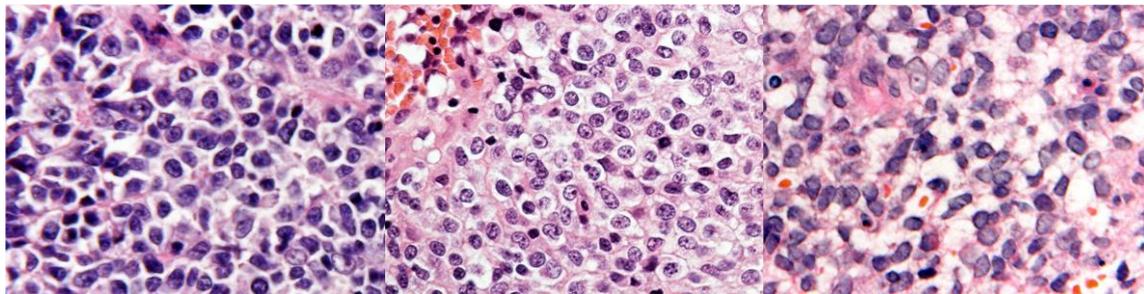


図1. 小円形細胞肉腫の発生起源の特徴

小円形肉腫という名称は、病理標本で腫瘍組織を観察した時に見られる形態像から付けられたものです。すなわち、小型で円形の核と乏しい細胞質から成る腫瘍細胞が、高密度で集団を作っている様子を表現しています（図2）。



ユーイング肉腫

CIC再構成肉腫

BCOR再構成肉腫

図2. 小円形細胞肉腫の病理組織像

特定の方向に対する分化を示さないことから、前述のように発生起源を推定することが困難な腫瘍です。しかし、よく観察すると、病型によって、血管の分布や細胞外マトリックスの量など、腫瘍微小環境に差があることがわかります。特に、CIC 再構成腫瘍では線維芽細胞や膠原線維が豊富で、転移や浸潤のし易さとの関係が深い可能性が考えられました。この違いは、原因融合遺伝子の標的の差にあることも示唆されています（図3）。

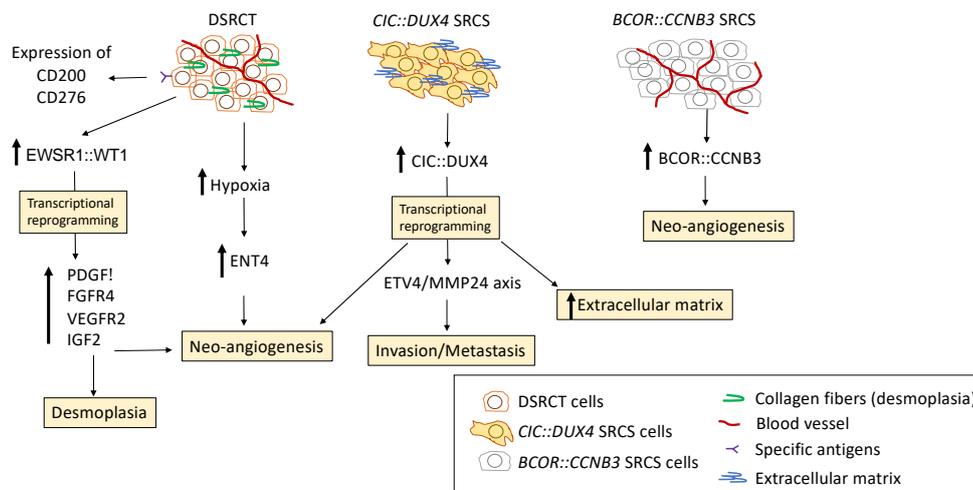


図3. 小円形細胞肉腫における腫瘍微小環境の形成機構

原因となる融合遺伝子産物による標的遺伝子の発現制御の違いにより、線維形成、血管新生、浸潤・転移などの傾向に差異が生じると考えられる。

**【今後の研究展開および波及効果】**

小円形細胞肉腫群が遺伝子異常別に整理されたことで、今後は腫瘍の分子診断が積極的に実施され、それぞれの詳細な病態がさらに明らかになっていくことが予想されます。その結果病型ごとの臨床病理情報や治療成績が整理され、有効な治療法の導入が進むことが期待されます。

**【掲載誌名・DOI】**

Nature Reviews Disease Primers

DOI : 10.1038/s41572-022-00393-3

掲載誌 URL : <https://www.nature.com/articles/s41572-022-00393-3>

**【論文タイトル】**

Small round cell sarcomas

**【著者】**

Florencia Cidre-Aranaz, Sarah Watson, James F. Amatruda, Takuro Nakamura, Olivier Delattre, Enrique de Alava, Uta Dirksen, Thomas G. P. Grunewald

- ・フロレンシア・シドル・アラナス（ドイツ癌センター）
- ・サラ・ワトソン（南カリフォルニア大学）
- ・ジェイムズ・アマトゥルーダ（南カリフォルニア大学）
- ・中村卓郎（東京医科大学）
- ・オリヴィエ・デラトゥル（キュリー研究所）
- ・エンリケ・デ・アラヴァ（セビリア大学）
- ・ウタ・ディルクセン（エッセン大学）
- ・トーマス・グリュンヴァルト（ドイツ癌センター）

**【主な競争的研究資金】**

文部科学省 科学研究費 基盤研究(A) 26250029 （中村卓郎）

日本医療開発研究機構 次世代がん医療創生研究事業 21cm0106277（中村卓郎）

**○本研究に関する問い合わせ**

東京医科大学 医学総合研究所 未来医療研究センター 実験病理学部門

特任教授 中村 卓郎（なかむら たくろう）

TEL: 03-3351-6141（代表）

E-mail: takuron@tokyo-med.ac.jp

**○プレスリリースに関する問い合わせ**

学校法人東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室

TEL : 03-3351-6141（代表）

E-mail : d-koho@tokyo-med.ac.jp