

新潟脳神経研究会特別例会の御案内

日時：平成31年3月22日（金）18:00～19:30

場所：脳研究所1F 検討会室

1) DNA障害型抗がん剤の最重要な感受性決定因子SLFN11と脳腫瘍 (20分)

村井 純子 (慶應義塾大学先端生命科学研究所・特任准教授)

DNAをターゲットにした抗がん剤には、古くから使われているプラチナ製剤 (cisplatin, oxaliplatin, carboplatin) やトポイソメラーゼ阻害剤 (topotecan, irinotecan, etoposide, doxorubicin)、DNA複製阻害剤 (cytarabine) がある。これらの薬剤は、ガン種によっては第一選択薬として使われているほどメジャーであるが、実臨床で効果予測に使えるバイオマーカーは見つかっていない。2012年に独立した二つの大規模がんデータベース (NCI-60とCCLE: the Cancer Cell Line Encyclopedia) の解析から、DNA障害型の抗がん剤への感受性とmRNA発現量が最も高く相関する遺伝子としてSLFN11 (Schlafen 11, シュラーフェン11) が特定された。SLFN11は、2018年から卵巣がんの治療薬として日本で認可が下りた PARP阻害剤の感受性にも強く関わる。このことから、SLFN11は広範な抗がん剤の効果予測バイオマーカーとなると期待が高まっている。本セミナーでは、SLFN11がこれらの抗がん剤の効果を高めるメカニズム、SLFN11の発現制御機構、臨床応用に向けての動向、脳腫瘍との関係を今後の展望とともにご紹介します。

2) MLL白血病と小児脳幹グリオーマ (20分)

横山 明彦 (国立がん研究センター・鶴岡連携研究拠点・チームリーダー)

MLL遺伝子が染色体転座によって他の遺伝子と融合することで、異常な機能を持つMLLキメラタンパク質が産生され、白血病を引き起こす。我々はMLLキメラがMENINというタンパク質と結合して標的遺伝子を認識し、転写を恒常的に活性化することで白血病を引き起こしているということを見出した。近年、MLLキメラとMENINの結合を阻害する低分子化合物が開発され、白血病治療に応用されようとしている。このMENIN-MLL結合阻害剤は野生型のMLLとMENINの結合を阻害することで、MLLキメラを発現していない細胞にもMLL阻害剤として働きうる。近年、Funatoらの報告によって、Histone H3.3 K27M変異を持つ小児脳幹グリオーマ (DIPG) に対してMENIN-MLL結合阻害剤が有効である可能性が示唆された (Science 346:6216;1529-1533, 2014)。そこで我々はDIPG細胞がMLL-MENIN複合体によってがん細胞としての形質を維持している可能性についての検討を始めた。本セミナーでは、主に白血病においてMLL関連タンパク質が異常な転写マシナリーとしてがん化を促進するメカニズムを紹介するとともに、DIPG研究のプレリミナリーなデータを紹介し、皆様からのご示唆を賜りたい。

(裏面に続く)

3) GTP代謝からみる細胞機能と神経膠芽腫の増殖メカニズム

(40分)

佐々木 敦朗 (シンシナティ大学・准教授)

GTPとATPは、プリン骨格を持つ核酸で、DNAやRNAの構成ブロックとして組み込まれる一方、エネルギー分子として様々な細胞機能を駆動する。ピリミジン骨格をもつ核酸、UTP/TTP、GTPも同様の働きをもつ。興味深いことに、これら4種の核酸は、それぞれ異なるカテゴリーの細胞同化反応に使われている、脂質合成はGTP、糖鎖合成はUTP、ATPはそれらを支える基盤ともいえる。我々が取り組んでいるGTPは、細胞の主要成分であるタンパク質合成を駆動するエネルギーである。タンパク質合成では、一つのアミノ酸伸長において2分子のGTPが消費される。したがって細胞増殖は大量のGTP消費を伴う。本セミナーではGTPの視点からみえてくる新たな細胞機能制御そして神経膠芽腫における増殖メカニズムについて我々の最新の知見をご紹介します、GTP代謝を標的とした新たな治療戦略についてディスカッションしたい。

Judge **GTP** by size do you?

細胞内のGTPは、ATPの約10%量しかありません。しかし、35億年の進化は、**GTPに特別な役割**を与えました。本セミナーでは、佐々木ラボで進行中のプロジェクトを、**湯気がでるほどにホットな未発表データ**をもとにディスカッションします。

どうぞ奮ってご参加ください。

(担当：脳神経外科学分野)
新潟大学脳研究所長：那波宏之