



Title	Eribulin suppresses clear cell sarcoma growth by inhibiting cell proliferation and inducing melanocytic differentiation both directly and via vascular remodeling
Author(s)	中井, 翔
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76451
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	中井 翔
論文題名 Title	Eribulin suppresses clear cell sarcoma growth by inhibiting cell proliferation and inducing melanocytic differentiation both directly and via vascular remodeling (エリブルリンは腫瘍細胞に直接作用するとともに微小環境へも作用して増殖抑制と分化誘導を引き起こすことで透明細胞肉腫に抗腫瘍効果を発揮する。)

論文内容の要旨

〔目的(Purpose)〕

Clear cell sarcoma (CCS) is a rare but chemotherapy-resistant and often fatal high-grade soft-tissue sarcoma characterized by melanocytic differentiation under control of microphthalmia-associated transcription factor (MITF). Eribulin mesilate (eribulin) is a mechanistically unique microtubule inhibitor commonly used for STS treatment, particularly liposarcoma and leiomyosarcoma. In this study, we examined the antitumor efficacy of eribulin on four human CCS cell lines and two mouse xenograft models.

〔方法(Methods)〕

We first evaluated the potential antitumor effects of eribulin *in vitro* and *in vivo* by using cell proliferation assays, flow cytometric analysis, immunoblot analysis and a mouse xenograft model. Next, we explored the underlying molecular mechanisms of eribulin-induced melanocytic differentiation. Furthermore, we investigated the impact of eribulin-induced vascular remodeling on tumor differentiation and CCS cell growth. Finally, to examine whether MITF expression is involved in the cytotoxic effect of eribulin on CCS cells, MITF was silenced employing siRNA transduction in CCS cells.

〔成績(Results)〕

Eribulin inhibited CCS cell proliferation by inducing cell cycle arrest and apoptosis, shrunk CCS xenograft tumors, and increased tumor vessel density. Eribulin-induced MITF protein upregulation and stimulated tumor cell melanocytic differentiation through ERK1/2 inactivation (a MITF negative regulator) *in vitro* and *in vivo*. Moreover, tumor reoxygenation, probably caused by eribulin-induced vascular remodeling, attenuated cell growth and inhibited ERK1/2 activity, thereby upregulating MITF and promoting melanocytic differentiation. Finally, down-regulation of MITF protein levels modestly debilitated the antiproliferative effect of eribulin on CCS cells.

〔総 括(Conclusion)〕

Taken together, eribulin suppresses CCS through inhibition of cell proliferation and promotion of tumor differentiation by acting both directly on tumor cells and indirectly through tumor reoxygenation. Eribulin gives rise to non-mitotic effects on residual tumor such as alteration of differentiation status and tumor microenvironment, following anti-mitotic, cytotoxic activity. The complexity of these antineoplastic mechanisms suggests beneficial therapeutic possibilities of combination anticancer regimens including eribulin.

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 中井 翔		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学特任教授	中 井 翔
	副 査 大阪大学教授	中 井 翔
副 査 大阪大学寄附講座教授	菅 野 伸 彦	
論文審査の結果の要旨		
<p>淡明細胞肉腫（以下CCS）は融合遺伝子EWS-ATFIによりmelanocyteへの分化傾向を示す高悪性度軟部腫瘍である。Eribulinは2016年に軟部肉腫で保険適応となった微小管重合阻害薬である。CCSは希少であるため、その効果は明らかでない。本研究では、ヒトCCS細胞株を用いてEribulinの抗腫瘍効果とその作用機序について検討した。Eribulinは <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i>ともにヒトCCS細胞株に対して高い抗腫瘍効果を発揮し、さらにERK1/2のリン酸化抑制を介した melanocyteへの分化誘導が促進されていた。分化誘導はEribulinの感受性を維持する可能性が示唆された。そして、ERK1/2のリン酸化抑制はEribulinの腫瘍細胞への直接的な作用に加えて、他の薬剤がないvascular remodelingによって低酸素環境が改善することで生じた。本薬剤は希少難治性であるCCSの有効な治療薬となり得る。</p> <p>本研究は、EribulinのCCSに対する抗腫瘍効果を示すだけでなく、Eribulinの多様な作用とCCSの生物学的特性についても深く研究されており、学位授与認定に値する研究発表であった。</p>		