



# Loss of SMARCA4 induces sarcomatogenesis through epithelial–mesenchymal transition in ovarian carcinosarcoma

卵巣癌肉腫において SMARCA4 欠失は上皮間葉転換を介して肉腫分化を誘導する

Cancer Sci. 2025 Mar;116(3):835-845. doi: 10.1111/cas.16423.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11875775/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40744224/>

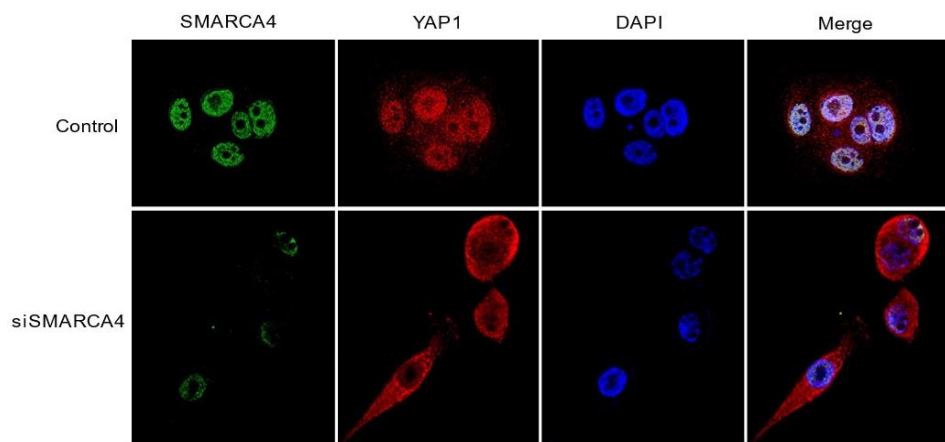
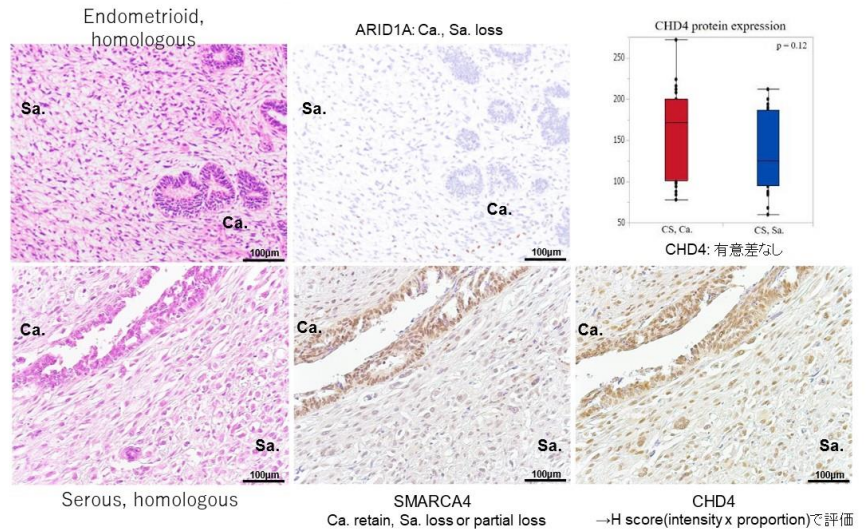
SMARCA4はSerous homologous症例において、肉腫成分のみタンパク発現が低下

【背景】 卵巣癌肉腫は卵巣癌の中でも非常に稀かつ、極めて予後不良な腫瘍である。化学療法に対する治療抵抗性を有しており新たな治療標的の同定が必要である。また、クロマチンリモデリング因子の異常は悪性腫瘍の発生との関連性が多数報告されている。しかし、卵巣癌肉腫との関連は明らかになっておらず、クロマチンリモデリング因子の異常が肉腫発生機構および治療抵抗性に関与している可能性がある。

【方法】 本研究では、卵巣癌肉腫 31 例の検体において、クロマチンリモデリング因子である ARID1A, SMARCA4, CHD4 の免疫染色を行い、組織型とタンパク発現の関連性を評価した。また、nCounter を用いた mRNA 発現解析を行い、肉腫分化を誘導する遺伝子の同定を行った。細胞株実験では、漿液性卵巣癌において SMARCA4 の欠失が肉腫分化を誘導し、癌肉腫の様相を呈するか否かを検討した。

【結果】 免疫染色で ARID1A は癌成分が

類内膜癌症例の 5/11 例(45%)、SMARCA4 は癌成分が漿液性癌、肉腫成分が同所性成分の 5/5 例(100%)にタンパク発現消失もしくは部分的消失を認め、組織型特異的な変化であることが確認された。特に SMARCA4 のタンパク発現消失は肉腫成分のみに認められており、肉腫分化への関与が疑われた。mRNA 発現解析における Gene Ontology 解析では TGF-beta signaling pathway, Hippo signaling pathway が有意となり、それらの下流因子である YAP1 が肉腫分化の転写因子として機能している可能性が示唆された。YAP1 の免疫染色では ARID1A, SMARCA4 の retain 群で YAP1 の核発現が亢進していた一方で、ARID1A, SMARCA4 reduce 群で核発現が低

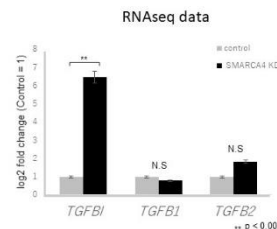
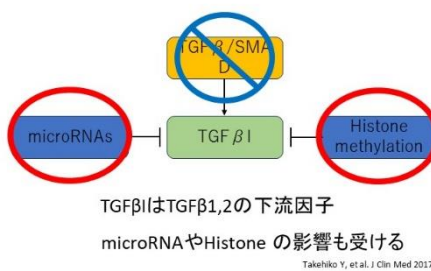


- ✓ SMARCA4 KDによりYAP1の局在は核から細胞質へ移行
- ✓ 細胞は接着性を失い、紡錘形へと変化
- 形態的にも肉腫分化を確認



下しており、前者は YAP1 を介した EMT 亢進、後者は YAP1 以外の転写因子を介した EMT 亢進が示唆された。漿液性卵巣癌細胞株を用いた実験では SMARCA4 Knock Down 群は間葉系の発現パターンを呈し、細胞形態も紡錘形に変化した細胞が確認され、SMARCA4 の欠失が肉腫分化を誘導すると考えられた。

【結語】今回の結果より SMARCA4 欠失が肉腫分化を誘導する可能性、ARID1A, SMARCA4 retain 群において YAP1 が治療標的となる可能性が示唆され、新たな治療への貢献となると考えられる。



- ✓ SMARCA4 KD群でTGFβ1,2の高発現はなく、microRNAやHistone修飾に伴うTGFβ1の高発現、EMTの亢進が推察される
- ✓ 上記のようなエピゲノム異常に伴うEMT亢進のfeed backによりYAP1の核外移行が生じたのではないか

(筆頭著者 片山 由大 婦人科から出向)