

プレス通知資料（研究成果）



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

報道関係各位

2018 年 12 月 18 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

「 予後不良膵癌サブタイプにおけるヒストン修飾遺伝子の不活化の意義を解明 」 — 膵癌のサブタイプ特異的な新規治療法の開発に期待 —

【ポイント】

- 近年、癌のサブタイプ^{*1}に応じた治療の最適化が期待されていますが、難治性癌の1つである膵癌では未だ確立されていません。
- 本研究ではヒストン修飾遺伝子 KDM6A の不活化サブタイプの膵癌が予後不良であることを明らかにし、ヒストンアセチル化酵素 p300 と KDM6A の複合体形成不全によって、癌悪性化にいたる機序を世界で初めて明らかにしました。
- KDM6A 不活化によるヒストンアセチル化低下は脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬の使用により回復することを証明し、膵癌移植腫瘍モデルにおいて HDAC 阻害剤投与により腫瘍抑制されることを明らかにしました。
- 本研究成果により、予後不良な KDM6A 不活化膵癌サブタイプにおける特異的治療として HDAC 阻害薬を用いた治療の有効性が示唆され、今後の臨床応用が期待されます。

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 分子腫瘍医学分野の田中真二教授、島田周助教、秋山好光講師、渡辺秀一大学院生の研究グループは、同ウイルス制御学の山岡昇司教授、同肝胆膵外科学の田邊稔教授との共同研究で、予後不良な膵癌サブタイプの特徴である KDM6A 不活化が癌悪性化を起こす機序を世界で初めて明らかにしました。この研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)「次世代がん医療創生研究事業」(P-CREATE)、文部科学省科学研究費補助金、高松宮妃癌研究基金研究助成金等のもとにおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *International Journal of Cancer* (インターナショナルジャーナルオブキャンサー) に 2018 年 12 月 17 日にオンライン版で発表されました。

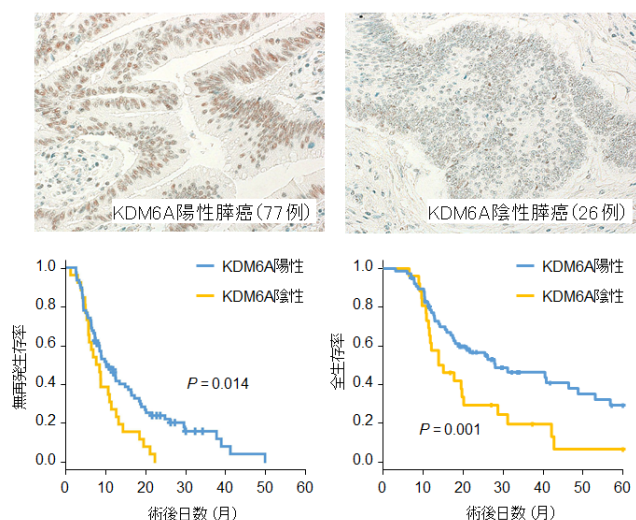
【研究の背景】

近年、癌のサブタイプ^{*1}に応じた治療の最適化が様々な癌種で進められています。しかしながら典型的な難治性癌の1つである膵癌では、未だ確立されていません。最近、国際共同プロジェクトによる大規模統合解析の結果をもとに、膵癌におけるサブタイプ分類が提唱され (Bailey et al. *Nature* 2016)、最も予後不良なサブタイプの特徴として KDM6A 不活化変異が報告されました。KDM6A はヒストン修飾因子^{*2}の1つであり、ヒストンアセチル化酵素 p300^{*3}と複合体を形成して遺伝子の発現を制御することが報告されていますが (Wang et al. *Mol Cell* 2017)、ヒト膵癌における臨床的意義や機能については不明でした。

【研究成果の概要】

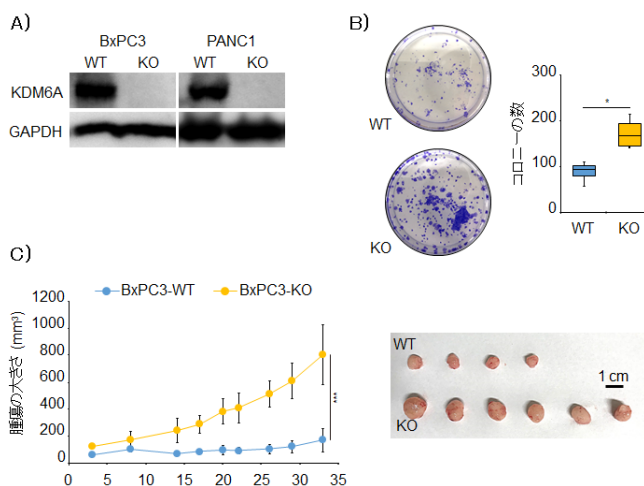
本研究ではまず、Cancer Genome Atlas Network により公共データベースに登録された膵癌 147 症例を再解析し、既報 (Collisson et al. *Nat Med* 2011)と同様に膵癌が3つのサブタイプに分類されることを確認しました。このとき、予後不良なサブタイプは全体の30%を占め、これらの症例では KDM6A の発現低下とともに KDM6A のアレル欠失が集積していました。樹立された膵癌細胞株のデータベースにおいても KDM6A の発現低下とアレル欠失が相関していたことから KDM6A 不活化は全体の数%にしかみられない変異によってのみ起こるのではなく、アレル欠失による発現低下を機序としているものが多く含まれている可能性が示唆されました。この知見をもとにヒト膵癌の臨床症例を解析したところ、全症例の25%で KDM6A が発現しない(陰性)症例がみとめられ、これらは有意に予後不良であることを見出しました(図1)。

図1. 膵癌臨床検体におけるKDM6A発現



103例の膵癌検体についてKDM6A発現を調べたところ、77例の陽性群と26例の陰性群に分かれた。KDM6A陰性の膵癌は再発しやすく、生存率が低かった。

図2. KDM6Aノックアウト膵癌を用いた機能解析



KDM6Aをノックアウト(KO)した膵癌細胞株(A)について機能解析を行った結果、増殖能(B)および造腫瘍能(C)の亢進をみとめた。

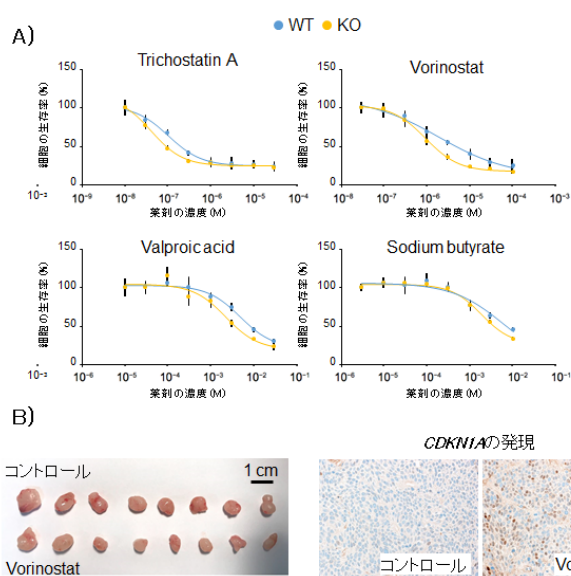
続いて膵癌における KDM6A 不活化の生物学的意義を調べるため、ゲノム編集法および誘導発現法を用いてヒト膵癌細胞で KDM6A 発現を操作した細胞株を作成しました。KDM6A をノックアウトした膵癌細胞では増殖能、遊走能、浸潤能および造腫瘍能の亢進をみとめた一方、KDM6A を強制発現するとそれらの低下をみとめました(図2)。

さらに膵癌細胞において KDM6A とヒストンアセチル化酵素 p300 の共局在および相互作用が示され、ヒストン H3 リジン 27 のアセチル化(H3K27ac)^{*4}を促すことが示唆されました。KDM6A ノックアウト膵癌細胞株にお

ける網羅的遺伝子発現解析の結果、CDKN1A^{*5}をはじめとする癌抑制因子群の遺伝子発現が抑制されていました。CDKN1A 遺伝子についてヒストン修飾因子の解析を行ったところプロモーター領域で H3K27ac の低下をみとめた一方、強制発現株では H3K27ac の上昇および発現亢進をみとめました。ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬^{*6}を投与したところ、KDM6A ノックアウト株では薬剤感受性が有意に亢進しており、CDKN1A のプロモーター領域での H3K27ac の回復と発現上昇をみとめました。また、KDM6A ノックアウト膀胱癌の移植腫瘍モデルにおいて、HDAC 阻害剤投与により CDKN1A 発現上昇と腫瘍抑制をみとめました(図 3)。

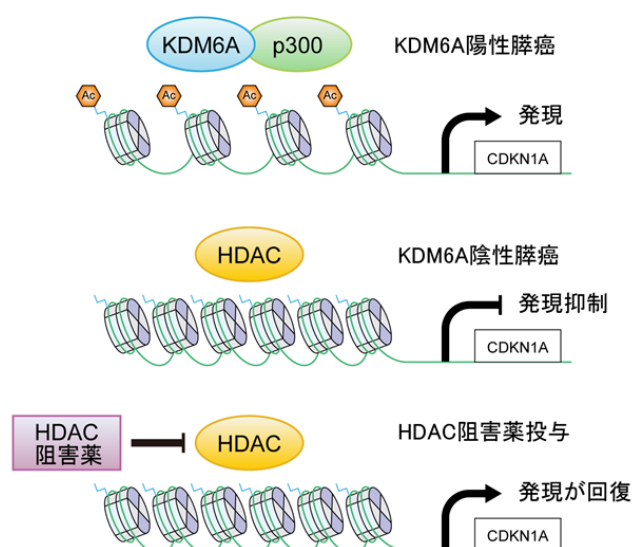
これらの結果から、KDM6A 不活化がヒストンアセチル化酵素 p300 との複合体形成不全から癌抑制遺伝子のプロモーター領域におけるヒストンアセチル化の低下と発現低下をきたし、癌悪性化にいたるという機序が明らかになり、KDM6A 不活化膀胱癌サブタイプにおける特異的治療として HDAC 阻害薬を用いた治療の有効性が示唆されました(図 4)。

図3. KDM6Aノックアウト 膀胱癌へのHDAC阻害薬の効果



KDM6Aをノックアウト(KO)した膀胱癌細胞株は、HDAC阻害薬への感受性が通常(WT)より高かった(A)。HDAC阻害薬はKDM6Aノックアウト株を移植したマウス腫瘍で著明な抑制効果があり、投与によりCDKN1Aが発現した(B)。

図4. KDM6A陰性膀胱癌に対するHDAC阻害薬の作用メカニズム



KDM6A陰性膀胱癌ではヒストンアセチル化が障害され癌抑制遺伝子が発現低下することで悪性化する。HDAC阻害薬はヒストンアセチル化を増加させることで癌抑制遺伝子の発現を回復する。

【研究成果の意義】

本研究は膀胱癌において3割程度を占める予後不良サブタイプをターゲットとしたサブタイプ特異的治療の可能性を提示しました。今後、サブタイプを考慮した臨床試験の構築などを通して難治癌である膀胱癌に対して新たな治療戦略が開発されることが期待されます。

【用語解説】

*1 癌のサブタイプ

近年、大規模な癌ゲノム解析の結果が報告され、同一臓器から発生し病理学的にも同じ癌と分類されるものの中にも遺伝子変異や発現のプロファイルの異なるグループ(サブタイプ)が存在することが知られるようになった。これらのサブタイプは臨床経過や治療への反応性が異なる場合があることが報告されている。

***² ヒストン修飾因子**

ヒストンはDNAに結合するたんぱく質であり、長いDNA分子を折り畳んで核内に収納する役割をもつ。ヒストンたんぱく質はメチル化やアセチル化といった化学修飾を受けており、遺伝子発現の制御に関わっている。ヒストン修飾因子はこれらを調節するはたらきをもつ蛋白である。近年では複数の蛋白が複合体を形成し協調して作用していることが明らかになっている。

***³ p300**

遺伝子の転写が開始する時に働く転写因子複合体を構成する蛋白の1つであり、ヒストンのアセチル化を起こすヒストンアセチル基転移酵素である。

***⁴ ヒストン H3 リジン 27 のアセチル化 (H3K27ac)**

ヒストンは構造的に H2A・H2B・H3・H4 が 2 分子ずつ集まった 8 量体として形成され、ヒストン H3 のリジン残基のアセチル化 (H3K27ac) は遺伝子の活性化に関連しているとされる代表的な化学修飾である。H3K27ac が多いヒストンの領域は DNA が弛緩した状態となり、遺伝子発現を行うための転写因子の結合が起こりやすい状態になっていると考えられている。

***⁵ CDKN1A**

サイクリン依存性キナーゼ阻害因子の1つ。細胞周期の進行を抑制する遺伝子として報告されている。

***⁶ ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬**

ヒストンの脱アセチル化を起こす酵素を阻害することによりヒストンのアセチル化を保持することで作用する薬剤。Vorinostat は癌を対象として開発された HDAC 阻害薬であり、本邦でも皮膚 T 細胞リンパ腫に対して保険適応が認められている。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
分子腫瘍医学分野 島田 周(シマダ シュウ)
田中 真二(タナカ シンジ)
TEL: 03-5803-5184 FAX: 03-5803-0125
E-mail: shimada.monc@tmd.ac.jp
tanaka.monc@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

<AMED 事業に関すること>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)

戦略推進部 がん研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町一丁目 7 番 1 号

TEL: 03-6870-2221

E-mail: cancer@amed.go.jp