

報道関係各位

平成 30 年 12 月 4 日
国立大学法人 東京医科歯科大学

「胃がんにおいてヒストン修飾の異常により悪性度を増すメカニズムを解明」 — 今後の胃がん治療の新しい標的となることが期待 —

【ポイント】

- 胃がんの悪性化にはヒストン修飾の異常が関わっていることが知られていますが、そのメカニズムはよくわかっていません。
- 本研究では、ヒストン H3 の 2 番のアルギニン残基(H3R2)の非対称性ジメチル化レベルが胃がんが高く、悪性度に関与していることを示しました。
- ヒストン H3R2 の非対称性ジメチル化に関わるヒストンアルギニンメチル化タンパク質 PRMT6 は胃がんが発現が強く、この異常によりがん抑制遺伝子 PCDH7 が不活化していることを世界で初めて明らかにしました。
- 本研究成果により、PRMT6 によるヒストン修飾異常を標的とした新規治療法開発への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、秋山好光講師、島田周助教、奥野圭祐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、同低侵襲医療学の小嶋一幸前教授（現・獨協医科大学第一外科主任教授）との共同研究で、胃がんにおいてヒストン修飾に関わる PRMT6 が活性化しており、がん抑制遺伝子の PCDH7 が不活化していることを世界で初めて明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、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)、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 *Carcinogenesis*(カルシノジェネシス) に 2018 年 12 月 3 日(英国時間)にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

ヒストン修飾^{*1}はエピジェネティックな遺伝子発現機構^{*2}の一つであり、その異常はがん・生活習慣病など多くの疾患の発生に重要な役割を果たしています。ヒストン H3 のリジン残基(K)^{*3}はメチル化やアセチル化などの翻訳後修飾を受けることで遺伝子発現活性化・不活性化の調節に関与していますが、悪性腫瘍ではヒストン修飾状態が変化しています。またリジンメチル化を触媒するヒストンメチル化酵素やヒストン脱メチル化酵素の異常が相次いで報告され、現在、ヒストン修飾を指標とした治療薬の開発が国内外で展開されています。一方、

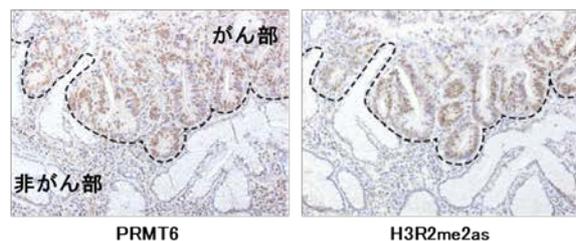
ヒストンのアルギニン残基(R)のメチル化修飾も遺伝子発現に関わる変化として知られています。アルギニンはアルギニンメチル化酵素(PRMT)ファミリー*4によって、モノメチル化および対称性(s)・非対称性(as)にジメチル化され、転写活性に影響します。PRMTは複数存在しており、悪性腫瘍においても異常が報告されていますが、その分子メカニズムはよくわかっていません。

胃がんにおけるDNAメチル化やヒストンリジンメチル化・アセチル化の解析が多くの施設で行われてきましたが、アルギニンメチル化を指標としたヒストン変化の解析は今まで行われておりません。本研究チームは、胃がんでヒストンH3のアルギニンの非対称性メチル化(H3R2me2as)レベルとPRMT6発現が強いことを明らかにしました。さらにPRMT6の機能解析を進め、高発現によってがん促進的に働くことを突き止めました。

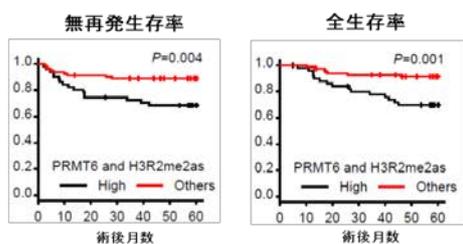
【研究成果の概要】

本研究では、ヒト胃がんの臨床症例を用いた解析で、H3R2me2asレベルとその主要酵素であるPRMT6の発現が共に胃がんで亢進していました。また臨床的には高H3R2me2asレベルは胃がんの独立した予後因子であり、かつ両方の発現が強い胃がんは再発しやすく死亡する割合が高いことを見出しました(図1)。ヒト胃がん細胞を用いてPRMT6安定発現細胞株を作成したところ、H3R2me2asのレベルが亢進し、腫瘍細胞の遊走能や浸潤能が亢進しました(図2A)。一方、ゲノム編集法を用いてヒト胃がん細胞でPRMT6をノックアウトすると、H3R2me2asのレベルが減弱し、腫瘍の増殖能、遊走能、浸潤能および造腫瘍能も低下しました(図2B)。

図1. 胃がん組織におけるH3R2me2asとPRMT6発現

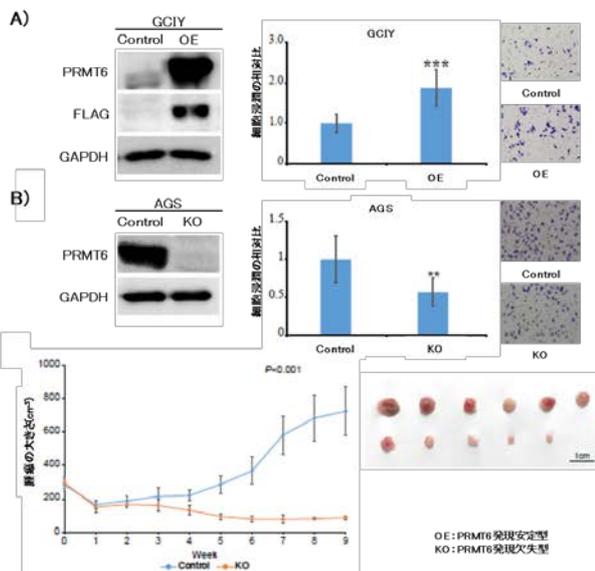


胃がん組織で非がん部胃粘膜上皮に比べてヒストンH3アルギニン2ジメチル化(me2as)とPRMT6タンパク質の発現は共に強かった。



両方の発現が強い胃がんは再発しやすく、死亡する割合が強かった。

図2. PRMT6ノックアウト胃がん細胞を用いた機能解析

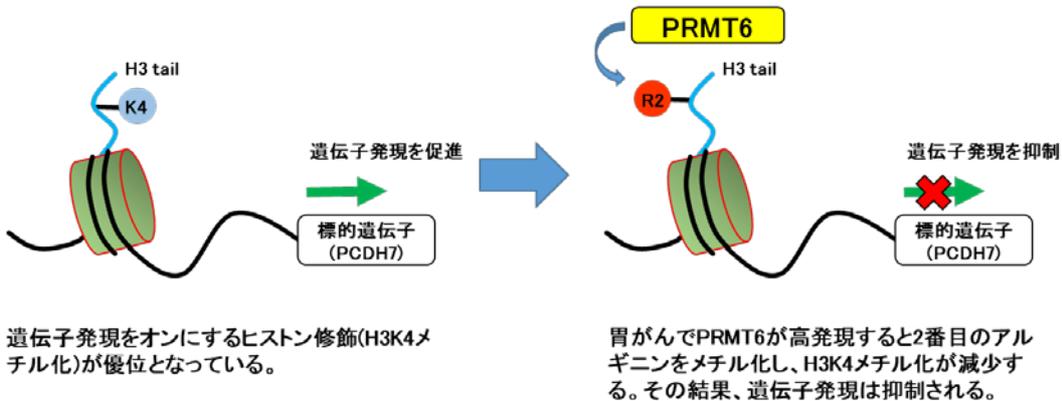


PRMT6発現させると胃がんの浸潤能が有意に亢進した(A)。ゲノム編集法でPRMT6をノックアウト(KO)した胃がん細胞は浸潤能と造腫瘍能は低下した(B)。

遺伝子の活性化にはヒストンH3の4番目リジン(K4)のトリメチル化(H3K4me3)が強く関連しています。胃がん細胞でPRMT6発現が強くなると、H3R2は特異的に非対称性メチル化され、H3K4me3レベルが減少することで、遺伝子発現が抑制されることが明らかになりました(図3)。このメカニズムを通してPRMT6によってがん抑制遺伝子PCDH7*5等の複数の遺伝子発現が負に制御されていました。PRMT6をノックアウトした胃がん細胞(図2B)ではPCDH7発現は亢進しましたが、その発現を再び抑えると、腫瘍細胞の遊走能と浸潤能が回復すること

がわかりました。したがって、胃がんでは PRMT6-H3R2me2as 経路によって PCDH7 の発現が抑制され、悪性度が増強していることが示唆されました。

図3. PRMT6高発現と遺伝子発現抑制のメカニズム



【研究成果の意義】

本研究では、胃がんにおいて H3R2me2as は PRMT6 発現と正に相関すること、および予後予測のバイオマーカーになる可能性が示唆されました。また PRMT6-H3R2me2as 経路によってがん抑制遺伝子の PCDH7 が不活化していることを世界で初めて明らかにしました。胃がんが発現亢進している PRMT6 を抑えると、悪性度や造腫瘍性が抑えられた成果は、PRMT6 異常を標的とした新規治療法開発につながることを期待されます。

【用語解説】

*1 ヒストン修飾

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、中でも H3・H4 はコアヒストンと呼ばれる。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。

*2 エピジェネティックな遺伝子発現機構

エピジェネティクスは DNA 塩基配列の変化を伴わない遺伝子発現制御機構であり、DNA メチル化、ヒストン修飾およびクロマチン再構築が主要な因子である。

*3 ヒストンのリジンメチル化

ヒストンのリジン残基(K)には最大で3個までメチル基が結合し、その数により、モノ(me1)、ジ(me2)、トリメチル(me3)化と称される。ヒストン H3 の 4、9、27 番目(K4, K9, K27)のリジンメチル化が代表的である。H3K4me3 は遺伝子の活性化、H3K9me3 と H3K27me3 は不活性化に関連している。

*⁴ アルギニンメチル化酵素(PRMT)ファミリー

タンパク質のアルギニン残基をメチル化する酵素。メチル化を付加する位置により、I型(CARM1, PRMT1/2/3/6/8)とII型(PRMT5/7)に分類される。ヒストンH3の2、17、26番目のアルギニン(R2, R17, R26)やヒストンH4のR3は特定のPRMTによってメチル化され、遺伝子の転写調節に関わっている。

*⁵ PCDH7

プロトコドヘリンファミリーの1つ。胃がんや膀胱がん等で発現低下が認められ、細胞間認識や細胞接着に関わるがん抑制遺伝子と報告されている。

【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 秋山 好光(アキヤマ ヨシミツ)

田中 真二(タナカ シンジ)

TEL: 03-5803-5184 FAX: 03-5803-0125

E-mail: yakiyama.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