

分子細胞生物学セミナー

がん細胞の可塑性を制御する エピジェネティック機構

近藤 豊 博士

愛知県がんセンター研究所分子腫瘍学部 室長

6月22日(金) 10:30~12:00

理学部 5号館 3階 5-305

エピゲノム異常は、ほぼすべてのがん細胞に存在し、がんの発生早期の段階から浸潤・転移にいたるまでその病態に影響している。最近のゲノムワイドな解析から様々なエピゲノム異常ががん細胞の広範な遺伝子座において蓄積していることが明らかとなった。すなわち、エピゲノム異常の検出は有効な診断法につながり、エピゲノム異常の正常化は有効な治療につながることを期待される。実際にがんの治療薬としてエピゲノム治療薬は臨床現場で一部の腫瘍に対して効果を示しており、がん治療戦略の新しい選択肢となりつつある。一方で、がんの治療上、固形腫瘍内に存在する組織多様性は、依然として大きな問題である。様々な性格を持った細胞集団から構成される組織多様性を示す腫瘍に対しては、現在の治療法で根治に至ることが困難なためである。我々は、固形腫瘍が組織多様性を獲得する機序の解明を目指し、がん細胞の周囲環境に応じて変化する可塑性の高いヒストン修飾に焦点を絞り解析を行ってきた。脳がん幹細胞を樹立し、その分化過程におけるエピゲノム変化を解析した結果、がん幹細胞は培養条件により分化-未分化と可塑的に表現型を変化させ、その過程ではポリコームタンパク (PcG) のひとつである EZH2 (H3K27メチル化酵素) の細胞内局在の変化と、ゲノムワイドなヒストン H3 リシン 27 トリメチル化 (H3K27me3) 修飾変化が観察された。H3K27me3 修飾により制御されている遺伝子には、Wnt や TGF- β 関連遺伝子に加えて、複数の microRNA が存在し、これらの遺伝子によって腫瘍細胞の分化が制御される可能性が示唆された。一方可逆性に乏しい DNA メチル化の変化はがん幹細胞の分化誘導過程では観察されなかった。EZH2 の活性を抑制したところ、がん幹細胞の分化誘導は障害され、また *in vivo*、*ex vivo* モデルで浸潤能・腫瘍形成能の低下を認めた。以上の結果から、PcG-H3K27me3 などの可塑性のあるヒストン修飾によるダイナミックなエピゲノム変化は、がん細胞の分化制御を介して細胞の表現型を変化させ、組織多様性の形成に寄与していると考えた。がん治療薬の1つとしてエピゲノム治療薬は他の分子治療薬と異なった作用点を持ち、可塑性のあるがん細胞に対して新たな治療戦略としての応用が期待できると考える。