

## 環境応答信号伝達経路とがん

岡田 齊

近畿大学医学部生化学教室

がん細胞あるいはがん前駆細胞は、がん化の過程において、遺伝子変異と動的なエピジェネティクスの変化によるリプログラミングを受けることにより、免疫・DNA損傷応答、ホルモン環境応答等の様々な内的・外的環境の変化に適応し、がん細胞としての特性を獲得すると考えられる。近年、がん特異的なエピジェネティクスの変化と、その獲得に密接に関わる代謝経路の変化を捉え、それらを個別化医療のための予後予測因子あるいは治療標的として用いようとする試みが積極的になされている。しかしながらこれらの知見を広く臨床応用するためには、より詳細なエピジェネティクス制御因子の機能の解明が必須であると思われる。

エピジェネティクス制御機構の中で、ヒストンメチル化の機能異常が、がんの発症・進展において重要な役割を果たしていることが明らかとなりつつある。ヒストンメチル化を介する遺伝子発現は、メチル化修飾を受けるヒストンのリジン残基の部位とメチル化の程度により規定され、そのバランスは、メチル基を付加あるいは除去する、ヒストンメチル基転移酵素と脱メチル化酵素により制御される。

我々はヒストン脱メチル化を制御する酵素遺伝子群に着目し、それらの機能解析を行ってきた。その過程で、ヒストンH3K9の脱メチル化酵素であるKDM4Bの発現レベルが全乳がん予後と関連すること、KDM4Bがエストロゲン受容体信号伝達系を介してエストロゲン依存性乳がんの増殖に重要であること、マウス個体レベルでKDM4Bの抑制がエストロゲン依存的な乳がんの増殖を抑制することを見出し報告した。

乳腺組織は思春期、妊娠期において性ホルモンの影響を受け、非常に動的にその形態を変化させることが知られている。乳腺上皮細胞は基底上皮細胞と

管腔上皮細胞に分類され、これら2つの系譜に分類される上皮細胞は同一の乳腺上皮幹細胞に由来することが知られている。近年のマウス遺伝学を用いた細胞系譜の追跡により、エストロゲン受容体を介する信号伝達系が、乳腺上皮幹細胞の増殖を制御する可能性が示された。これらの一連の報告は、ホルモン環境と呼応して、乳腺上皮幹細胞と前駆細胞の分化・増殖を協調的に制御する機序が存在することを示しており、我々のデータはKDM4Bがその制御機構の重要な構成要素であることを強く示唆している。また、この信号系の異常に起因する乳腺上皮幹細胞・早期前駆細胞の異常増加は、発がんに寄与する遺伝子変異の細胞内への蓄積を引き起こすと考えられる。

我々は、我々の得た知見を発展させるべく、St. Jude Childrens Research Hospitalのグループとの共同研究を行い、KDM4Bが乳がんのみならず、他の幾つかの主要ながんの発症・進展に重要な役割を果たしていることを見出した。一例として、神経芽細胞腫ではKDM4BがNMYCと協調し、腫瘍の増殖を制御していることを報告した。また、近年、KDM4遺伝子群が遺伝子発現制御を介さずにゲノムの安定性維持を制御することが発見された。これらの知見は、KDM4ヒストン脱メチル化酵素の機能異常が、がんの発症および進展において重要な役割を果たしており、がんの予後予測因子・治療標的となり得る可能性を強く示唆している。

現在、KDM4をはじめとする多くのエピジェネティクス制御因子標的薬が入手可能となってきた。実用化には多くの課題が山積しているものの、この分野の研究がさらに加速し、個別化医療を含むヒト疾患の予防と治療に大きく貢献することを願いたい。