

がん抑制遺伝子が不活性化される新たなメカニズムの発見

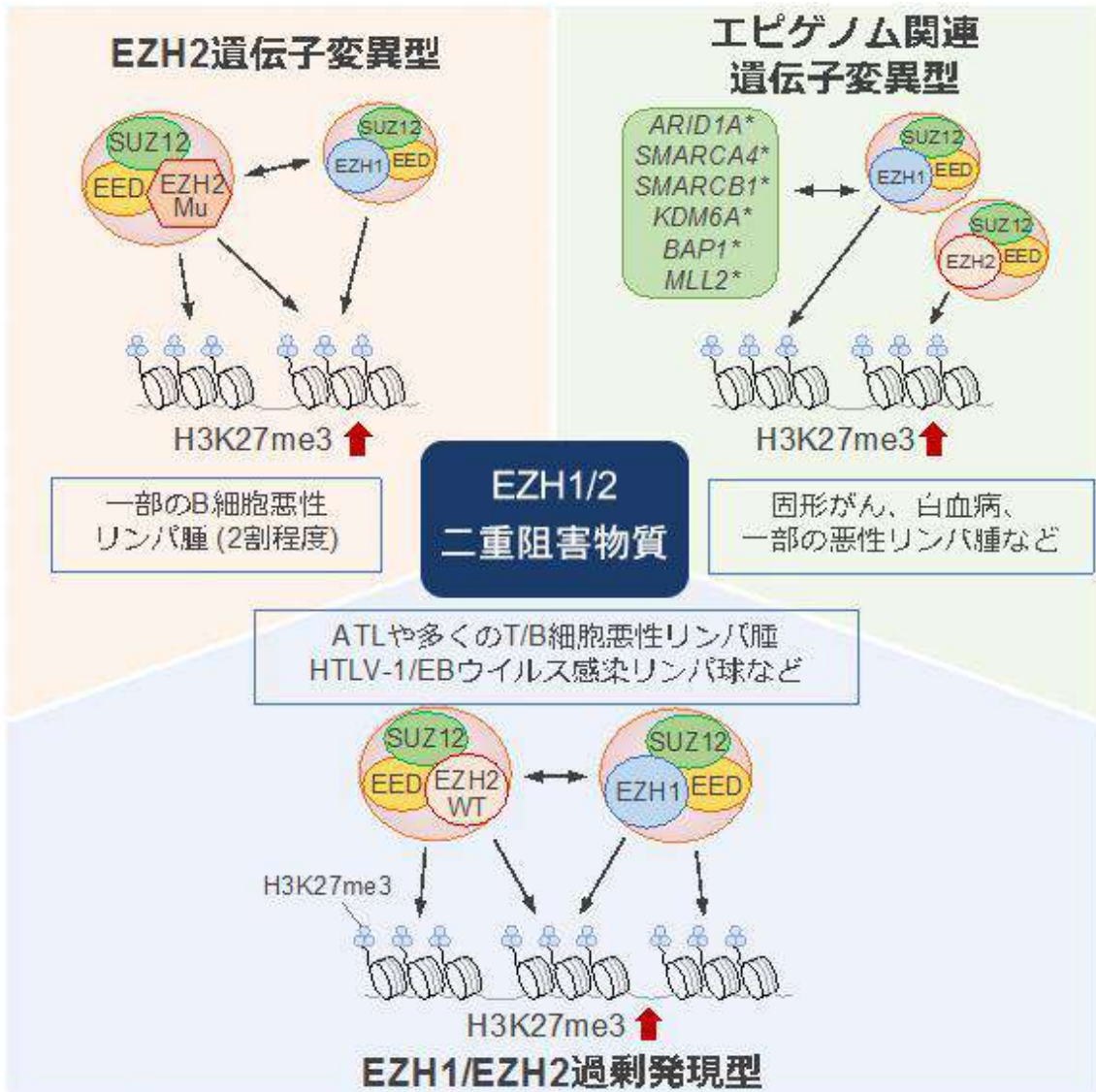
—成人 T 細胞白血病、悪性リンパ腫のエピゲノム異常の原因特定と新薬の開発にむけて—

エピゲノムは細胞の基本的性質や運命を決定する極めて重要な特徴であり、がん細胞は例外なく正常と異なるエピゲノムを形成しています。がん細胞に特徴的なクロマチン構造を決定する要因の多くは、外的または内的要因によって関連する酵素群が質的・量的に変化し、誘導される可逆的な性質を持つため、がんなどの疾患における標的となる分子としても古くから期待されていました。

メチル化ヒストン (**H3K27me3**) の異常な蓄積によるエピゲノム異常は、多くのがんや造血器腫瘍で見られる代表的な性質です。**H3K27me3** の変化によって非常に多くの遺伝子の発現パターンが変化し、腫瘍細胞の増殖能、走化/転移/浸潤能、分化異常、化学療法への耐性、宿主免疫からの逃避機構などのさまざまな特徴に対して、極めて重要な影響を及ぼすことが分かっています。

これまでに悪性リンパ腫、急性白血病などの造血器腫瘍や、乳がん、前立腺癌、肺がん、肝臓がん、膵臓がん、脳腫瘍などの多くの固形がんにおいて、**H3K27me3** が蓄積したエピゲノム異常が報告され、**H3K27me3** を誘導する複合体の中心的な酵素である **EZH2** が、治療の標的となる分子の候補として研究が進んでいました。しかしながら、**EZH2** の遺伝子自体に異常を持たない大半の白血病、悪性リンパ腫、固形がんにおいて、**H3K27me3** がどのように蓄積するかは不明なままであり、高く持続的な治療効果の達成が重要な課題でした。

東京大学大学院新領域創成科学研究科の山岸誠特任講師、内丸薫教授らの研究グループは、ATL や他の悪性リンパ腫において、**H3K27me3** を誘導する **EZH1** と **EZH2** の二つの酵素が腫瘍細胞内に共存することに気づき、両分子のクロマチン上の分布を解析した結果、両者は協調して **H3K27me3** を蓄積させることを明らかにしました。また、多くのがんで高頻度に見られるエピゲノムに関連した遺伝子の異常が、**H3K27me3** を蓄積させることを見出し、このプロセスにおいても **EZH1** と **EZH2** が協調して機能することを明らかにしました (図)。



図：さまざまながんにおけるエピゲノム異常の形成メカニズムと EZH1/2 阻害物質による制御

興味深いことに、EZH1 または EZH2 のいずれかの遺伝子を不活性化すると、もう一方の酵素が失われた機能を補うことで高いレベルの H3K27me3 の蓄積が保たれ、がん抑制遺伝子の発現も不活性化されたままであることが分かりました。この二つの酵素が相互に機能を補償する効果によって、がん細胞のエピゲノムが保たれる恒常性は、H3K27me3 の蓄積を標的とした治療のコンセプトの障害となることが示唆されました。

そこで研究グループは、第一三共株式会社と共同で EZH1 と EZH2 の両方を阻害する新たな化合物 (EZH1/2 阻害物質) を開発し、ATL などの多くの悪性リンパ腫や、エピゲノムに関連した遺伝子に変異を持つ多くの種類のがんに対して、有効である実験データを得ま

した (図)。

新たな化合物は、EZH1 と EZH2 による相互の補償効果を打ち消すことで、従来の EZH2 のみを阻害する薬と比較して H3K27me3 を減少させる高い効果を示し、遺伝子の発現を正常化することで抗腫瘍効果を発揮することが分かりました。さらに、予後が比較的良い慢性型またはくすぶり型の ATL や、HTLV-1 や Epstein-barr (EB) ウイルスに感染した前がん状態の細胞においても同様のエピゲノム異常が存在し、さらに新たな化合物 (EZH1/2 阻害物質) が有効であることも明らかにしました。今後は EZH1/2 に依存したエピゲノム異常を標的とすることで、早期の治療介入や発症予防などへの展開が期待されます。

第一三共株式会社は、ATL を含む再発難治 T 細胞リンパ腫に対する EZH1/2 阻害薬 (Valemetostat/DS-3201) の薬事承認に向けて、その第 1 相臨床試験を実施中であり、厚生労働省より先駆け審査の指定を受けています。現在、再発難治 ATL に対する第 2 相臨床試験の開始が予定されています。

本成果は、本邦において基礎から臨床へと展開したトランスレーショナル研究であり、日本発の新薬の開発が進み、また臨床試験の結果によっては白血病や悪性リンパ腫などに罹患した多くの方々にとって大きな救いとなる可能性があります。

本研究成果は、米国科学雑誌「Cell Reports」2019 年 11 月 19 日版に掲載されます。

論文情報

タイトル : Targeting Excessive EZH1 and EZH2 Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas

雑誌名 : 「Cell Reports」(オンライン版 : 11 月 19 日付け)

DOI 番号 : 10.1016/j.celrep.2019.10.083

日文全文 https://www.amed.go.jp/news/release_20191120-01.html

文 : JST 客观日本编辑部翻译整理