

## エピジェネティクス・オートファジー相互作用に着目した「難治療性」癌の分子基盤の解明

研究代表者 早川 晃司 (獣医学部 獣医学科)

担当：難治療性癌細胞のエピジェネティクス解析

研究分担者 野原 正勝 (獣医学部 獣医保健看護学科)

担当：モデル動物を利用した難治療性癌細胞の動態解析

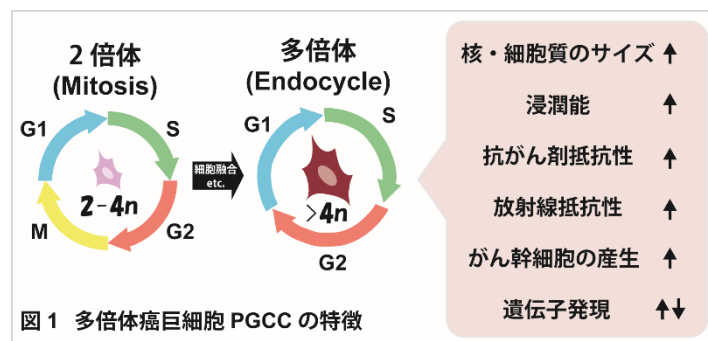
藤原 信行 (獣医学部 獣医学科)

担当：難治療性癌細胞に特異的なオートファジー機構の解明

### 背景と経緯

長らく日本人の死因第一位であるがんは、外科的切除可能な初期のがんを除いて、未だに根治的な治療が困難である。そのため、新たな治療法の開発は喫緊の課題である。以前より、がんの再発・転移・治療抵抗性の原因となる細胞種が存在が認識され、これを標的とした創薬が注目されてきた。

多倍体がん巨細胞 (Polyploid giant cancer cell, PGCC) は巨大な細胞質と 4 倍体を超えるゲノム DNA を収納した核を有し、2 倍体のがん細胞と比べて、抗がん剤・放射線抵抗性と高浸潤能を示すこと、有糸分裂は行わないものの出芽様の分裂を行いがん幹細胞様の細胞を産生する、といった難治療性といえる特徴を併せ持つ (図 1)。加えて、乳がん患者の 10% 以上に PGCC が認められ、その患者は予後が悪いことが報告されており、治療標的として極めて重要な細胞と言える。しかし、PGCC がその細胞機能を維持する分子機構の詳細は不明であり、PGCC を標的とした創薬開発は全く進んでいない。



一般に、正常細胞に比べ癌細胞では、遺伝子調節機構であるエピジェネティクス制御系の破綻が起こっており、栄養の再利用機構であるオートファジーの活性も高いことが報告されている。「難治療性」癌細胞の異常な表現型にもこれらの制御系の関与は考えられるが、これまで行われてきた研究と同じスキームでは「難治療性」の核心に近い分子基盤を明らかにすることは困難である。どちらかが問題といった単一的な考え方ではなく、どちらも相互に関係しあうといった新たな視点をもって問題解決に臨み、治療標

的を探索していくことが必要である。

### 研究期間内の目標

「難治療性」癌細胞の一つ PGCC におけるエピジェネティクス・オートファジー制御の特徴を明らかにし、治療の標的となる相互作用因子を得る。

### プロジェクトの進捗状況

#### ・ PGCC の効率的な濃縮方法の確立

これまで様々な研究で用いられてきた癌細胞株中には PGCC が存在しているが、その数はわずかであるため、解析に供するためには PGCC を濃縮する必要がある。そこで、既報に従い、乳癌細胞株の MDA-MB-231 および MBA-MB-231 に塩化コバルトまたは抗がん剤であるタキソールを処置

し濃縮を試みた。その結果、どちらの細胞株においても塩化コバルト処理によって有意に PGCC が濃縮できることが明らかとなった。今後は、この処置を行った細胞群を PGCC として扱い解析を進めていく。

#### ・ PGCC のエピジェネティクス制御に関わる因子の探索

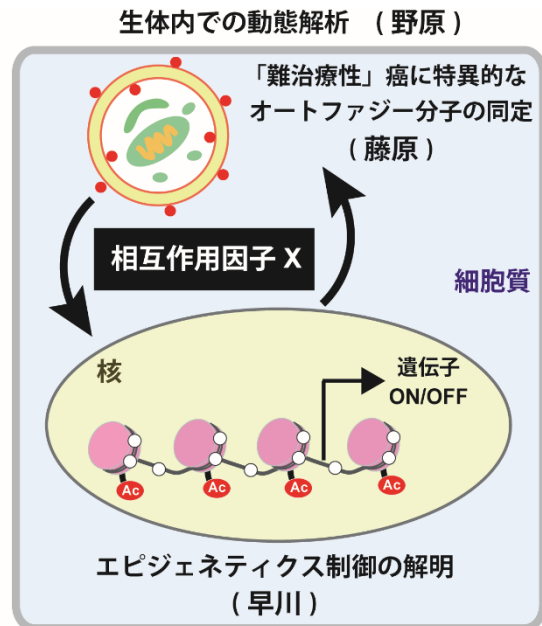
エピジェネティクス制御系の中心の一つはヒストンに施される化学修飾(ヒストン修飾)である。そこで、PGCC の表現型に資するヒストン修飾およびその制御因子のスクリーニングを行った。その結果、PGCC では、ヒストン H3 の 26 番目のアルギニンのジメチル化(H3R26me2)の低下と同時に、修飾酵素 CARM1 の発現量の低下が認められた。

#### ・ PGCC におけるオートファジー関連因子の発現解析

オートファジーの制御に関わる主要な因子のタンパク発現量を解析したところ、PGCC において、特に ATG7 のタンパク量の低下が観察された。これは、PGCC ではオートファジー活性が低下していることを示唆している。

### まとめ

これまでの報告では、がん細胞ではオートファジーの活性化や、CARM1 の発現亢進が起こっていることが明らかにされてきたが、本研究で注目している PGCC では逆の現象が観察された。つまり、エピジェネティクス・オートファジーの観点からも、既存の抗がん戦略では PGCC に対処できないことが示された。今後はこれら 2 つの制御系の下方制御がなぜ起こっているのか追求していきたい。



目的：「難治療性」癌細胞の分子基盤を決定する  
エピジェネティクス・オートファジー相互作用因子の解明