

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08361

研究課題名(和文) ARID1A遺伝子変異がもたらす悪性リンパ腫進行メカニズムの解明

研究課題名(英文) Aberrant expression of ARID1A in malignant lymphoma

研究代表者

竹内 保 (Takeuchi, Tamotsu)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50226990

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：クロマチン再構成因子複合体欠失、発現抑制は、多くの悪性腫瘍の発生、進行に関与することが明らかにされつつある。しかし、その発癌メカニズムの解明、特に、クロマチン再構成因子の機能抑制が、細胞死ではなく、細胞増殖に正に働くメカニズムは不明である。本研究はクロマチン再構成因子複合体、特に、その複合体のなかで、DNA結合モチーフをもつARID1Aの発現の発現異常と悪性リンパ腫形成の関係を検討することを目的にした。その結果、悪性リンパ腫細胞においてRABFIP11、LRP1B、TMEM207の発現誘導が腫瘍進行に関与することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Condensation of chromosomal DNA by nucleosomes is an essential biological process to store the large amount of DNA in the nucleus, but occludes many regulatory DNA elements. Chromatin remodeling complexes are critical for transcription by facilitating access to packaged DNA [see review in 1]. The SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulators of chromatin (SMARCs), also called BRG1-associated factors (BAFs), have been identified as components of the human SWI/SNF-like chromatin-remodeling protein complexes. Recent studies unraveled that AT-rich interactive domain-containing protein 1A (ARID1A), a subunit of the mammary SWI/SNF chromatin remodeling complex, acts as a tumor suppressor in various cancers. In this study, we found that loss of ARID1A is related to progression of malignant lymphoma cells, possibly through increasing the RAB11FIP1, LRP1B, and TMEM207-mediating pathway.

研究分野：人体病理

キーワード：ARID1A TMEM207 chromatin remodeling

### 1. 研究開始当初の背景

2010 年末に神経堤由来腫瘍以外の悪性腫瘍で初めてとなる卵巣明細胞癌でのクロマチン再構成因子の ARID1A 変異が発見され、引き続いて胃癌、原発性肝臓癌、膀胱癌、大腸癌、肺癌などでの遺伝子変異が、報告されている。しかし、遺伝子変異が報告されているものの、異常な発現遺伝子産物が、どのように腫瘍発生に関係しているかについては未解明であり、その下流に存在する分子メカニズム、制御のためのターゲットとなりうる分子群は明らかになっていない。

Wiegand KC et al. N Engl J Med. 2010,363, 1532-43 : J Pathol. 2011, 224, 328

Gui Y et al. Nat Genet. 2011, 43, 875

Cancer Genome Atlas Network. Nature. 2012, 487, 330

Imielinski M et al. Cell. 2012, 150, 1107

### 2. 研究の目的

従来、クロマチン再構成因子は、腫瘍抑制に働くと考えてこられたため、制御のための標的分子群の探求はされてこなかったが、本研究で候補分子を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

どのような濾胞性リンパ腫・びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫で ARID1A・Elongin A タンパク質発現低下がみられるのかを臨床病理学情報と照らし合わせ、明らかにする。

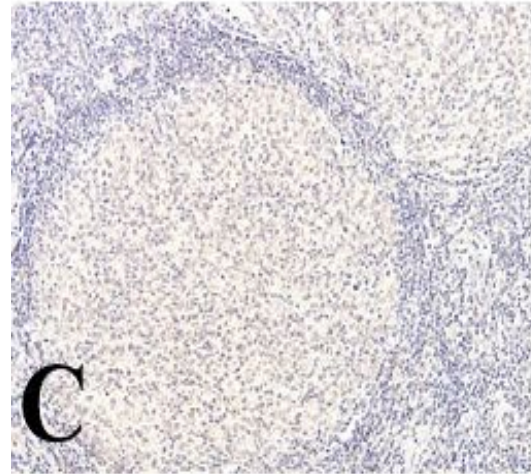
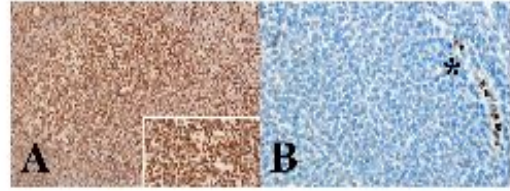
発現低下例を中心に cDNA、genomic DNA を用いた ARID1A 遺伝子変異を検討する。濾胞性リンパ腫由来細胞株 (FL-18, Minami-1)、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (RC-K8) を用いて、発現ベクターを持って外来性に変異型 ARID1A を発現することにより、Elongin A 発現変化・また生物学的悪性度に変化が現れるかを検討する。

変異型 ARID1A、Elongin A 発現変化により発現に影響を受ける遺伝子群を網羅的

に検討し、標的分子候補を探求する。

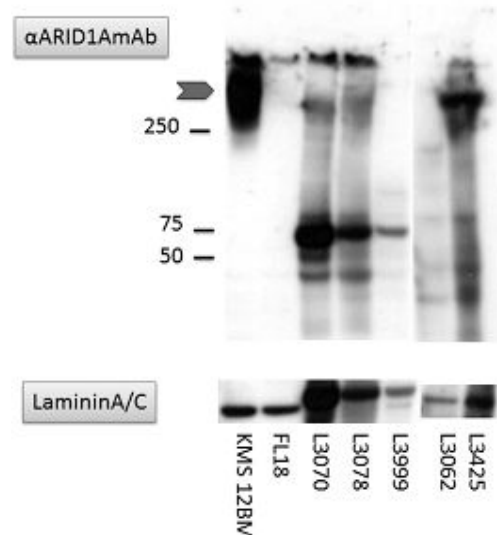
### 4. 研究成果

濾胞性リンパ腫での ARID1A 発現異常。生理的には ARID1A はほとんどのリンパ球で発現するが、濾胞性リンパ腫では遺伝子変異のため発現が低下していることがある。



A: 濾胞性リンパ腫 ARID1A 発現例

B, C: 濾胞性リンパ腫 ARID1A 発現低下例。



濾胞性リンパ腫細胞株 FL18 で、

ARID1A タンパク質が、欠失している。

また、L3999, L3062 リンパ腫で、ARID1A タンパク質が、欠失している。

マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析では ARID1A 遺伝子変異によるタンパク質発現低下例では以下の3遺伝子が有意に発現が更新していることが明らかになった。

- 1: RABFIP11
- 2: TMEM207
- 3: LRP1B

このうち、TMEM207 および LRP1B は膜タンパク質であり、特に前者は、近年、種々の悪性腫瘍で発現が亢進していることが、明らかになってきている。

Bunai K, Okubo H, Hano K, Inoue K, Kito Y, Saigo C, Shibata T, Takeuchi T.

TMEM207 hinders the tumour suppressor function of WWOX in oral squamous cell carcinoma. *J Cell Mol Med.* 2018 Feb;22(2):1026-1033. doi: 10.1111/jcmm.13456. Epub 2017 Nov 22.

以上の研究成果は、ARID1A 遺伝子発現低下例で、TMEM207 発現が亢進し、標的治療あるいは抗体治療の対象となることが、示唆するものと考える。

さらに TMEM207 はその C 末端の PPxY モチーフを介して WW ドメインをもつ腫瘍抑制因子の WWOX と結合し、その競合的結合により、腫瘍発生、進行に寄与することが明らかになった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 9 件)

1. Saigo C, Kito Y, Takeuchi T. 査読あり  
Immunoreactivity of a Monoclonal Antibody to SS18-SSX Fusion Gene Product in Formalin-fixed Paraffin-embedded Synovial Sarcoma Tissue Section. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018 Mar;26(3):206-211. doi: 10.1097/PAI.0000000000000413.

2. Bunai K, Okubo H, Hano K, Inoue K, Kito

Y, Saigo C, Shibata T, Takeuchi T. 査読あり

TMEM207 hinders the tumour suppressor function of WWOX in oral squamous cell carcinoma. *J Cell Mol Med.* 2018 Feb;22(2):1026-1033. doi: 10.1111/jcmm.13456. Epub 2017 Nov 22.

3. C Saigo, K Inuma, K Kameyama, K Mizutani, Takeuchi T.

査読あり

Case Report Organ-confined plasmacytoid urothelial carcinoma: implication of the lack of expression of the receptor tyrosine kinase MET 2018: 11: 1754-1757

4. C Saigo, K Inuma, K Kameyama, Takao C, Morikawa A, Ohkubo H, Kito Y, Saigo C, Sakuratani T, Futamura M, Takeuchi T, Yoshida K.

査読あり

Downregulation of ARID1A, a component of the SWI/SNF chromatin remodeling complex, in breast cancer.

*J Cancer.* 2017 Jan 1;8(1):1-8. doi: 10.7150/jca.16602.

5. Kawashima K, Maeda K, Saigo C, Kito Y, Yoshida K, Takeuchi T.

査読あり

Adiponectin and Intelectin-1: Important Adipokine Players in Obesity-Related Colorectal Carcinogenesis.

*Int J Mol Sci.* 2017 Apr 19;18(4). pii: E866. doi: 10.3390/ijms18040866. Review.

6. Kito Y, Saigo C, Takeuchi T.

査読あり

Novel Transgenic Mouse Model of Polycystic Kidney Disease. *Am J Pathol.* 2017 Sep;187(9):1916-1922. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.05.002. Epub 2017 Jun 27.

7. K Kawashima, C Saigo, H Yuki, A Niwa, Y Kito, and Takeuchi T.

査読あり

Expression of transcription factor ZEB1 in sarcomatoid salivary duct carcinoma of the parotid gland *Int J Clin Exp,* 2017;10:5779-5783

8. Kawashima K, Maeda K, Saigo C, Kito Y, Yoshida K, Takeuchi T.

査読あり

Adiponectin and Intelectin-1: Important Adipokine Players in Obesity-Related Colorectal Carcinogenesis.

*Int J Mol Sci.* 2017 Apr 19;18(4). pii: E866. doi: 10.3390/ijms18040866. Review.

9. Maeda K, Saigo C, Kito Y, Sakuratani T, Yoshida K, Takeuchi T.

査読あり

Expression of TMEM207 in Colorectal Cancer: Relation between TMEM207 and Intelectin-1.

J Cancer. 2016 Jan 1;7(2):207-13. doi: 10.7150/jca.13732.

〔学会発表〕(計 3 件)

1 . Saigo, Chiemi / 齊郷 智恵美:1  
Kawashima, Keisuke / 川島 啓佑 :1,  
Hanamatsu, Yuki / 花松 有紀:1, Okubo,  
Hiroshi / 大久保 寛:1, Kito, Yusuke / 鬼  
頭 勇輔:1, Takeuchi, Tamotsu / 竹内 保:1  
A mouse model of clear cell sarcoma  
metastasis.

第 1 0 6 回日本病理学会

2 . Novel transgenic mouse model of  
polycystic kidney disease

Kito, Yusuke / 鬼頭 勇輔:  
Saigo, Chiemi / 齋郷 智恵美:1, Kawashima,  
Keisuke / 川島 啓佑:1, Hanamatsu, Yuki /  
花松 有紀:1, Okubo, Hiroshi / 大久保 寛:1,  
Takeuchi, Tamotsu / 竹内 保: 岐阜大学医  
学部形態機能病理

2017 年

第 1 0 6 回日本病理学会

3 .2015 年 7 月; 前田祐吾, 鬼頭勇輔, 齊郷  
智恵美, 山川光徳, 佐藤康晴, 高田尚良,  
竹内 保: Cytokeratin-positive  
fibroblastic reticular cell tumor の生検  
捺印細胞像. 第 54 回日本臨床細胞学会秋期  
大会, 愛知

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等 なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

竹内 保 (TAKEUCHI tamotsu)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号 : 5 0 2 2 6 9 9 0

(2)研究分担者

( )

研究者番号 :

(3)連携研究者

( )

研究者番号 :

(4)研究協力者

( )