

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18079

研究課題名（和文）膵癌予後不良サブタイプに対する特異的治療の開発

研究課題名（英文）Development of specific therapy for poor prognosis subtypes of pancreatic cancer

研究代表者

渡邊 秀一（Watanabe, Shuichi）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・助教

研究者番号：20771827

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では公共データベースおよび臨床検体を用いてKDM6A発現の臨床的意義を検討した上で、ヒト膵癌細胞株において機能解析を行った。研究によりDM6A不活化が K予後不良膵癌サブタイプと関連すること、膵癌細胞株悪性化にかかわること、癌抑制遺伝子のプロモーター領域におけるH3K27ac低下が関連すること、HDAC阻害薬が特異的効果を示すことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝胆膵領域の難治癌においてサブタイプを決定づけるエピゲノム修飾遺伝子の変異およびその分子生物学的機能についてトランスレーショナルリサーチによって解明することができ、治療薬開発につながる知見が得られた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the clinical significance of KDM6A expression using public databases and clinical specimens, and performed functional analysis in human pancreatic cancer cell lines. The study revealed that DM6A inactivation is associated with (1) K poor prognosis pancreatic cancer subtype, (2) malignant transformation of pancreatic cancer cell lines, (3) H3K27ac reduction in the promoter region of tumor suppressor genes, and (4) HDAC inhibitors have specific effects.

研究分野：肝胆膵外科学

キーワード：膵癌 エピゲノム 化学療法 KDM6A

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、分子標的薬を始めとした化学療法の発展に伴い、個別の癌のプロファイルに応じた治療の最適化が浸透しつつあり、大腸癌や乳癌では既に変異プロファイル毎に治療方針が分かれることでより効果的な治療が行われている。しかし、膵癌は癌のプロファイルに応じた有効な治療の開発が十分にすすんでいるとは言い難く、その解剖学的特性と分子生物学的悪性度も相まって治療が困難であり続けている。

膵癌においては国際共同プロジェクトによる大規模解析の結果をもとに Bailey による 4 つのサブタイプが提唱され、最も予後不良な Squamous subtype と、その特徴として KDM6A 不活化変異が報告された (参考文献 1)。

膵癌においては既に founder mutation として TP53, KRAS, SMAD4, CDKN2A がよく知られ、発がんマウスモデルを中心として研究されているが、これらの遺伝子とは異なり KDM6A は正常膵細胞において初期分化に関わるエピゲノム修飾調節因子である、クロマチン不安定性に基づく copy number loss が多く報告され (参考文献 2)、がん進展の後期でもたらされる変化である可能性があるなど、膵がんの多様性と分化を考える上で重要な遺伝子であると考えられる。

一方、膵癌における KDM6A 遺伝子変異の意義については腺扁平上皮癌への分化傾向をきたす機序として KDM6A-Knock Out (KO) マウスモデルでエピゲノム修飾である Histone3K27acetylation(H3K27ac)の変化が報告された (参考文献 3) が、Waddle らが報告したようにゲノム不安定性によってもたらされる KDM6A loss によって起こる悪性化機序を説明するモデルはまだない。

我々は肝胆膵領域の難治癌においてサブタイプを決定づけるエピゲノム修飾遺伝子の変異およびその分子生物学的機能についてトランスレショナルリサーチによって解明しており、肝癌の 6-11% を占める ARID2 遺伝子不活化が DNA 修復遺伝子の機能不全から hypermutant サブタイプを形成することを示す (Oba A et al. J Hepatol 2017) など肝胆膵領域癌の多様性に関する知見を蓄積しつつある。膵癌においても公共データベース・臨床検体・in vitro/in vivo モデルから得られた知見を統合的に用いて問題の解決を目指す。

### 2. 研究の目的

臨床検体による KDM6A 発現の解明

KDM6A KO/強制発現株における KDM6A の生物学的意義の解明

KDM6A KO/強制発現株におけるエピゲノム修飾因子の変化の解明

臨床検体を用いた KDM6A 変異がもたらす癌ヘテロ性の解明

KDM6A 不活化サブタイプに対する新規治療法の解明

### 3. 研究の方法

臨床検体による KDM6A 発現の解明

KDM6A KO/強制発現株における KDM6A の生物学的意義の解明

KDM6A KO/強制発現株におけるエピゲノム修飾因子の変化の解明

#### 4 . 研究成果

公共データベースおよび臨床検体を用いて KDM6A 発現の臨床的意義を検討した上で、KDM6A のノックアウトおよび強制発現を行ったヒト膵癌細胞株において機能解析を行った。公共データベースの検討および KDM6A-不活化膵癌細胞株の解析により KDM6A 不活化が予後不良膵癌サブタイプと関連すること、KDM6A 不活化により膵癌細胞株が悪性化すること、悪性化に至る機序として CDKN1A などの癌抑制遺伝子のプロモーター領域における H3K27ac 低下、転写抑制が関連すること、KDM6A 不活化細胞株に対し HDAC 阻害薬が特異的効果を示すこと 5HDAC 阻害薬投与によって起こる H3K27ac 上昇によりがん抑制遺伝子の発現回復をみとめることを明らかにした。以上の結果から予後不良な KDM6A 不活化膵癌サブタイプにおいて HDAC 阻害薬が特異的治療効果を持つ可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishii Takeshi, Akiyama Yoshimitsu, Shimada Shu, Kabashima Ayano, Asano Daisuke, Watanabe Shuichi, Ishikawa Yoshiya, Ueda Hiroki, Akahoshi Keiichi, Ogawa Kosuke, Ono Hiroaki, Kudo Atsushi, Tanabe Minoru, Tanaka Shinji	4. 巻 114
2. 論文標題 Identification of a novel target of <scp>SETD1A</scp> histone methyltransferase and the clinical significance in pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 463 ~ 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15615	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ono Hiroaki, Murase Yoshiki, Yamashita Hironari, Kato Tomotaka, Asano Daisuke, Ishikawa Yoshiya, Watanabe Shuichi, Ueda Hiroki, Akahoshi Keiichi, Ogawa Kosuke, Kudo Atsushi, Akiyama Yoshimitsu, Tanaka Shinji, Tanabe Minoru	4. 巻 62
2. 論文標題 RRM1 is mediated by histone acetylation through gemcitabine resistance and contributes to invasiveness and ECM remodeling in pancreatic cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 x
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2023.5499	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 島田 周
2. 発表標題 KDM6A 発現低下を特徴とする膵がん予後不良サブタイプには HDAC 阻害剤が著効する
3. 学会等名 The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 渡辺秀一、田中真二、島田 周、秋山好光、石川喜也、田邊 稔	4. 発行年 2020年
2. 出版社 外科分子細胞治療研究会	5. 総ページ数 236
3. 書名 分子細胞治療フロンティア2020	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------