

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：85408

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11170

研究課題名（和文）Jmjd3過剰発現マウスを用いたエピジェネティックな前立腺癌発症機序の解明

研究課題名（英文）Clarification of epigenetic mechanism of prostate cancer development using Jmjd3 overexpressing mice

研究代表者

岩本 秀雄（Iwamoto, Hideo）

独立行政法人国立病院機構東広島医療センター（臨床研究部）・診療部・医師

研究者番号：50597929

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：前立腺癌においてJMJD3の過剰発現は、発症のみならず進展にも関与する事が示唆されているが、そのメカニズムは全く解明されていない。そこで我々は、Jmjd3前立腺特異的過剰発現（cKI）マウスおよび、Jmjd3と同じヒストンH3K27脱メチル化酵素であるKDM6A（UTX）前立腺特異的ノックアウトマウスを作製し、表現型獲得を試みた。しかしながら、いずれのマウスにおいても、前立腺には病理組織学的異常を認めなかった。我々の研究結果は、前立腺癌発症において、エピジェネティックな因子のうち少なくともH3K27メチル化異常の関与する可能性は低い事を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒストンH3K27脱メチル化酵素JMJD3は、前立腺癌を含む多様な悪性腫瘍で発現の亢進が報告されています。前立腺癌において、このJMJD3の発現が上昇する事は、癌の発症のみならず進展にも関与すると言われていますが、そのメカニズムは全く解明されていませんでした。そこで我々は、前立腺でのみJmjd3の発現が上昇しているマウスや、同じH3K27の脱メチル化酵素であるKdm6aの発現が消失しているマウスを作製し、前立腺癌を発症するか観察しました。しかし残念ながらいずれも前立腺癌を発症しませんでした。これらの結果から、前立腺癌の発症に関してH3K27メチル化の異常が関与する可能性は低いと考えられました。

研究成果の概要（英文）：It has been suggested that overexpression of JMJD3 is involved in not only the onset but also the progression in prostate cancer, but its mechanism has not been elucidated. We generated Jmjd3 prostate-specific overexpressing (cKI) mice and Kdm6a (Utx) -prostate-specific knockout mouse, which is a histone H3K27 demethylase similar to Jmjd3, and attempted to acquire a phenotype. However, no histopathological abnormality was found in the prostate in both genotypes. Our results suggest that at least one of the epigenetic factors involved in H3K27 methylation abnormalities is not likely to be involved in the development of prostate cancer.

研究分野：泌尿器疾患全般

キーワード：前立腺癌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒストン H3K27 は、メチル化修飾を受けて遺伝子の転写を抑制し、脱メチル化を受けてその抑制を解除する事が知られている。H3K27 脱メチル化酵素 Jmjd3 は、前立腺癌を含む多様な悪性腫瘍で発現の亢進が報告されている。前立腺癌において Jmjd3 の過剰発現は、発症のみならず進展にも関与する事が示唆されているが、そのメカニズムは全く解明されていない。

2. 研究の目的

我々は以下を目的として、Jmjd3 前立腺特異的過剰発現マウスを作製する。

(1) Jmjd3 過剰発現による前立腺癌発症モデルの確立 (2) 発癌に至る分子機構の解明
本研究の成果は、前立腺癌にエピゲノムの観点から新たな知見をもたらし、今後の新規治療標的検索の起点となる事が期待される。

3. 研究の方法

i) Jmjd3 flox マウスと Pb Cre マウスの交配による Jmjd3 cKI マウスの作製

申請者らは、マウス Rosa26 遺伝子座に Jmjd3 cDNA を導入し、Cre-loxP システムを用いて、Jmjd3 を後天的に高発現させることができる Jmjd3 flox マウスを作製した。このマウスと、前立腺特異的 Cre である Probasin Cre (Pb Cre ; 他施設から譲渡) を交配させることにより、Jmjd3 前立腺特異的過剰発現マウス (Jmjd3 cKI マウス) を作製する。

ii) 表現型獲得、病理組織像の観察

Jmjd3 cKI マウスとコントロールマウスを、通常飼料群または高脂肪食群に分けて一定期間経過観察する。その後、前立腺を解剖学的部位ごと (AP, VP, LP, DP) に採材する。HE 染色にて、各部位で過形成、PIN (前癌病変) または腺癌の有無と局在を比較検討する。

4. 研究成果

Jmjd3 cKI は、それ単独では前立腺癌を発症するには不十分である可能性を考慮し、発癌促進を目的として Jmjd3 cKI マウスに p53 へテロ欠失 (p53^{+/-}) を交配させ、Jmjd3 cKI, p53^{+/-} を得た。これらのマウスに High fat diet (HFD) を一定期間投与し、表現型の獲得を試みた。投与後、前立腺を AP, VP, LP, DP に分けて採材し、病理組織学的評価を行った。しかしながらいずれの部位にも前立腺癌を疑う所見を認めなかった。次に我々は、Jmjd3 と同じ H3K27 脱メチル化酵素である UTX (KDM6A) の機能欠失を模倣した Utx cKI マウスの作製を行った。Utx は X 染色体上に位置し、また Jmjd3 には存在しない TPR ドメインを持つ。TPR ドメインは他の蛋白との Interaction を担うと考えられており、欠損する事で例えば COMPASS-like complex の形成不全をきたす事が予想された。Utx cKI マウスに表現型が出現した場合は、H3K4 メチル化の脱制御またはメチル化非依存的な遺伝子制御が癌化に関与している事が予想された。この Utx cKI マウスにも、p53^{+/-} マウスを交配させ、更に HFD 投与を行い、表現型の獲得を試みた。

しかしながら、前立腺には病理組織学的異常を認めなかった。

我々の研究結果は、前立腺癌発症において、エピジェネティックな因子のうち少なくとも

H3K27 メチル化異常の関与する可能性は低い事を示唆している。今後は、前立腺癌の進行において K3K27me3 の脱制御が担う分子生物学的意義について、前立腺癌細胞株を用いた解析を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	松原 昭郎 (Matsubara Akio) (10239064)	広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・教授 (15401)	
研究分担者	亭島 淳 (Teishima Jun) (20397962)	広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・准教授 (15401)	
研究分担者	本田 浩章 (Honda Hiroaki) (40245064)	東京女子医科大学・医学部・教授 (32653)	
研究分担者	池田 健一郎 (Ikeda Kenichiro) (50624863)	広島大学・病院(医)・病院助教 (15401)	
研究分担者	林 哲太郎 (Hayashi Ketsutaro) (60612835)	広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・助教 (15401)	
研究分担者	中田 雄一郎 (Nakata Yuichiro) (90793430)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教 (15401)	