

令和元年5月23日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09340

研究課題名(和文) 肝細胞癌におけるクロマチンリモデリング因子ARID遺伝子群の機能喪失の意義

研究課題名(英文) Importance of loss-of-function of ARID family proteins in liver cancer

研究代表者

千葉 哲博 (Chiba, Tetsuhiro)

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：00381583

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)：エピジェネティクスの破綻は、癌化や癌の進行に密接に関与する。ARID遺伝子群 (ARID1A, ARID1B, ARID2) はクロマチンリモデリング因子のSWI/SNF複合体のコアな構成分子である。本研究において、ARID遺伝子群ががん抑制遺伝子として機能することを明らかにした。また患者データベースを用いた解析により、肝癌の30-40%の症例において、いずれかのARID遺伝子に機能喪失型の変異があることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ARID遺伝子群 (ARID1A, ARID1B, ARID2) はがん抑制遺伝子として機能し、その機能喪失型変異は肝癌においても、発癌、癌の進行において重要な役割を果たすものと考えられる。今回の検討では、ARID遺伝子群に変異がある場合は、ない場合に比較してtumor mutation burdenが高く、overall survivalが不良であった。特にARID1A変異はミスマッチ修復機構を妨げ、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の効果が高いことも報告されており、ICIの治療効果予測においても有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Epigenetic dysregulation is closely involved in cancer development and progression. ARID family proteins, including ARID1A, ARID1B, and ARID2, are core molecules of SWI/SNF complexes and function as chromatin remodeling factors. ARID genes function as tumor suppressor in vitro assays. Genome information analyses using TCGA data revealed that 30-40% of patients with liver cancer harbors mutation of ARID genes. Survival of patients with ARID mutation is unfavorable than those without ARID mutation due to at least in part high tumor mutation burden.

研究分野：腫瘍学

キーワード：エピジェネティクス

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件)

1. Kanayama K, Chiba T, Oshima Kanzaki H, Koide S, Saraya A, Miyagi S, Mimura N, Kusakabe Y, Saito T, Ogasawara S, Suzuki E, Ooka Yoshihiko, Maruyama H, Iwama A, Kato N. Stem Cells Int. 査読有 2019 Apr 1;2019:9789240. doi: 10.1155/2019/9789240.
2. Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, Takehara T, Okanoue T, Seike M, Yoshiji H, Yatsushashi H, Shimizu M, Torimura T, Moriyama M, Sakaida I, Okada H, Chiba T, Chuma M, Nakao K, Isomoto H, Sasaki Y, Kaneko S, Masaki T, Chayama K, Koike K. J Gastroenterol. 査読有 2019 Apr;54(4):367-376. doi: 10.1007/s00535-018-1532-5.
3. Ooka Y, Miho K, Shuntaro O, Nakamura M, Ogasawara S, Suzuki E, Yasui S, Chiba T, Arai M, Kanda T, Maruyama H, Yokosuka O, Kato N, Mochizuki H, Omata M. Prediction of the very early occurrence of HCC right after DAA therapy for HCV infection. Hepatol Int. 査読有 2018 Nov;12(6):523-530. doi: 10.1007/s12072-018-9895-5.
4. Nakamura M, Chiba T, Kanayama K, Kanzaki H, Saito T, Kusakabe Y, Kato N. Epigenetic dysregulation in hepatocellular carcinoma: an up-to-date review. Hepatol Res. 査読有 2019 Jan;49(1):3-13. doi: 10.1111/hepr.13250.
5. Maruyama H, Kobayashi K, Kiyono S, Ogasawara S, Ooka Y, Suzuki E, Chiba T, Kato N. Left gastric vein-based noninvasive test for esophageal varices: a same-day comparison of portal hemodynamic assessment with endoscopic appearance. Clin Transl Gastroenterol. 査読有 2018 May 25;9(5):154. doi: 10.1038/s41424-018-0021-8.
6. Ishikawa K, Chiba T, Ooka Y, Suzuki E, Ogasawara S, Maeda T, Yokoyama M, Inoue M, Wakamatsu T, Kusakabe Y, Saito T, Tawada A, Arai M, Kanda T, Maruyama H, Imazeki F, Kato N. Transarterial chemoembolization as a substitute to radiofrequency ablation for treating Barcelona Clinic Liver Cancer stage 0/A hepatocellular carcinoma. Oncotarget. 査読有 2018 Apr 20;9(30):21560-21568. doi: 10.18632/oncotarget.25108.
7. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Suzuki E, Maeda T, Yokoyama M, Wakamatsu T, Inoue M, Saito T, Kobayashi K, Kiyono S, Nakamura M, Nakamoto S, Yasui S, Tawada A, Arai M, Kanda T, Maruyama H, Yokosuka O, Kato N. Characteristics of patients with sorafenib-treated advanced hepatocellular carcinoma eligible for second-line treatment. Invest New Drugs. 査読有 2018 Apr;36(2):332-339. doi: 10.1007/s10637-017-0507
8. Kobayashi K, Maruyama H, Kiyono S, Ogasawara S, Suzuki E, Ooka Y, Chiba T, Kato N, Yamaguchi T. Application of transcutaneous ultrasonography for the diagnosis of muscle mass loss in patients with liver cirrhosis. J Gastroenterol. 査読有 2018 May;53(5):652-659. doi:

10.1007/s00535-017-1378.

9. Kanda T, Yasui S, Nakamura M, Nakamoto S, Takahashi K, Wu S, Sasaki R, Haga Y, Ogasawara S, Saito T, Kobayashi K, Kiyono S, Ooka Y, Suzuki E, Chiba T, Maruyama H, Moriyama M, Kato N. Successful retreatment with grazoprevir and elbasvir for patients infected with hepatitis C virus genotype 1b, who discontinued prior treatment with NS5A inhibitor-including regimens due to adverse events. *Oncotarget*. 査読有 2018 Mar 23;9(22):16263-16270. doi: 10.18632/oncotarget.24620.
10. Maruyama H, Kobayashi K, Kiyono S, Ogasawara S, Suzuki E, Ooka Y, Chiba T, Yamaguchi T. Compensating effect of minor portal hypertension on the muscle mass loss-related poor prognosis in cirrhosis. *Int J Med Sci*. 査読有 2017 Jul 19;14(9):804-810. doi: 10.7150/ijms.19847.
11. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Kanogawa N, Motoyama T, Suzuki E, Tawada A, Nagai K, Nakagawa T, Sugawara T, Hanaoka H, Kanai F, Yokosuka O. A randomized placebo-controlled trial of prophylactic dexamethasone for transcatheter arterial chemoembolization. *Hepatology*. 査読有 2017 Jul 26. doi: 10.1002/hep.29403.
12. Kanda T, Yasui S, Nakamura M, Suzuki E, Arai M, Ooka Y, Ogasawara S, Chiba T, Saito T, Haga Y, Takahashi K, Sasaki R, Wu S, Nakamoto S, Tawada A, Maruyama H, Imazeki F, Kato N, Yokosuka O. Real-World Experiences with the Combination Treatment of Ledipasvir plus Sofosbuvir for 12 Weeks in HCV Genotype 1-Infected Japanese Patients: Achievement of a Sustained Virological Response in Previous Users of Peginterferon plus Ribavirin with HCV NS3/4A Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 査読有 2017 Apr 25;18(5). pii: E906. doi: 10.3390/ijms18050906.
13. Yokoyama M, Chiba T, Zen Y, Oshima M, Kusakabe Y, Noguchi Y, Yuki K, Koide S, Tara S, Saraya A, Aoyama K, Mimura N, Miyagi S, Inoue M, Wakamatsu T, Saito T, Ogasawara S, Suzuki E, Ooka Y, Tawada A, Otsuka M, Miyazaki M, Yokosuka O, Iwama A. Histone lysine methyltransferase G9a is a novel epigenetic target for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 査読有 2017 Mar 28;8(13):21315-21326. doi: 10.18632/oncotarget.15528.

〔学会発表〕(計7件)

1. 金山健剛, 千葉哲博, 加藤直也. TCGA データの二次活用による肝細胞癌における ARID 遺伝子群変異の意義. 第42回日本肝臓学会東部会 2018年.
2. 中村昌人, 千葉哲博, 加藤直也. 非アルコール性脂肪肝疾患における肝炎症及び肝線維化に対する microRNA-200b の重要性. 第104回日本消化器病学会総会 2018年.
3. 日下部裕子, 千葉哲博, 加藤直也. 肝癌におけるポリコーム群遺伝子 EZH1 および EZH2 の

役割. 第 104 回日本消化器病学会総会 2018 年.

4. 千葉哲博, 日下部裕子, 加藤直也. 胎生肝幹 / 前駆細胞の分化制御から見た新規肝癌治療法の可能性の検討. 第 104 回日本消化器病学会総会 2018 年.
5. 日下部裕子, 千葉哲博, 加藤直也. 肝細胞癌における EZH1/2 の治療標的分子としての有用性. 第 53 回日本肝臓学会総会 2017 年
6. 横山昌幸, 千葉哲博. 肝細胞癌における G9a の機能解析. 第 53 回日本肝臓学会総会 2017 年.
7. 千葉哲博. Patient preferences regarding treatment for hepatocellular carcinoma (HCC) in Japan: A best-worst scaling approach. 第 53 回日本肝臓学会総会 2017 年.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：肝細胞癌の診断マーカー

発明者：千葉哲博, 神崎洋, 前田隆宏, 加藤直也

権利者：国立大学法人千葉大学

種類：特許

番号：特願 2018-093544

出願年：2018

国内外の別： 国内

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：岩間 厚志

ローマ字氏名：IWAMA ATSUSHI

研究協力者氏名：加藤 直也

ローマ字氏名：KATO NAOYA

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。