

Defeating EpCAM+ liver cancer stem cells by targeting chromatin remodeling enzyme CHD4 in human hepatocellular carcinoma

著者	丹尾 幸樹
著者別表示	Nio Kouki
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4446号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2016-09-26
URL	http://hdl.handle.net/2297/46470

doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.009



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第2562号 氏名 丹尾 幸樹
論文審査担当者 主査 原田 憲一
副査 太田 哲生
平尾 敦

学位請求論文

題名 Defeating EpCAM⁺ liver cancer stem cells by targeting chromatin remodeling enzyme CHD4 in human hepatocellular carcinoma.
掲載雑誌名 Journal of Hepatology 第63巻第5号 1164頁～1172頁
平成27年11月掲載

肝細胞癌は、予後不良な悪性腫瘍である。その一因として、癌幹細胞による抗がん剤抵抗性が考えられている。本研究は、癌幹細胞維持と抗がん剤抵抗性に関わる分子として Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 4 (CHD4) に注目し、肝細胞癌における発現・機能解析を行い、さらにCHD4を標的とした新たな分子標的治療の効果を検討した。肝癌細胞株と肝細胞癌患者検体において、CHD4は、Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM)陽性肝細胞癌で発現が高く、患者の予後不良に関連した。患者検体を用いたマイクロアレイ解析で、CHD4発現は幹細胞性維持との関連が示唆された。EpCAM陽性肝癌細胞株でCHD4ノックダウン/過剰発現細胞を作成し、抗がん剤投与を行うと、ノックダウン細胞で抗がん剤抵抗性低下、過剰発現細胞で抗がん剤抵抗性亢進を認め、CHD4がEpCAM陽性肝癌において抗がん剤抵抗性に関わる事が示された。DNA2重鎖損傷/修復過程で、CHD4は、Histone deacetylase (HDAC)と複合体を形成し、Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 依存性に損傷部へリクルートされるため、本研究では、EpCAM陽性肝細胞癌におけるCHD4機能阻害を目的に、HDAC阻害剤SBHAとPARP阻害剤AG-014699を用い効果を検討した。In vitro研究で、両阻害剤はそれぞれ特異的に、癌幹細胞数を減らし、幹細胞関連遺伝子とCHD4遺伝子発現を抑制した。さらに、AG-014699は、CHD4のDNA損傷部へのリクルートを阻害した。両阻害剤併用治療は、相加的に細胞増殖を抑制した。異種移植マウスモデルにおいて、併用治療は有意に腫瘍増殖と腫瘍内CHD4発現を抑制した。

これまで、肝細胞癌に対するHDAC/PARP阻害剤の有用性は報告されていたが、メカニズムは明らかでなかった。本研究は、CHD4が、HDACとPARPを介し、EpCAM陽性肝細胞癌における癌幹細胞維持と抗がん剤抵抗性に関わる事を明らかにした。さらに、CHD4分子機能を標的とした併用治療が、EpCAM陽性肝細胞癌において有意な治療効果を認め、今後の進行肝細胞癌の新たな治療戦略となり得ることを示した重要な報告であり、学位に値する労作と評価された。