

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2384 号 氏名 Enkhbaatar, Zanaazar

論文審査担当者 主査 松本 邦夫

副査 平尾 敦

村松 正道



学位請求論文

題 名 KDM5B histone demethylase controls epithelial-mesenchymal transition of cancer cells by regulating the expression of the microRNA-200 family.

(ヒストン脱メチル化酵素 KDM5B は、microRNA-200 ファミリーの発現を調節することによって、がん細胞の上皮・間葉転換を制御する)

掲載雑誌名 Cell Cycle, 第 12 巻第 13 号, 2100 頁-2112 頁 平成 25 年 7 月掲載

がん細胞においては、ゲノム DNA のメチル化やヒストンの翻訳後修飾の脱制御が、高頻度に検出される。こうしたエピジェネティクス制御の異常は、可逆的に元に戻すという治療戦略が想定されるため、次世代のがん治療の標的として注目される。本研究では、レトロウイルス感染発がんモデルマウスに発症した腫瘍から同定した新規がん関連遺伝子群のうち、ヒストンのメチル化修飾に関わる酵素のがんの発症・悪性化における新しい役割を解析した。様々な種類のがんで高発現が検出されるヒストン H3 の 4 番目の Lys (H3K4) の脱メチル化酵素 KDM5B が、がん細胞の上皮・間葉転換 (EMT) を誘導することを新たに見いだした。解析結果を以下にまとめる。

- 1、KDM5B の高発現は、肺がん細胞株 A549 をはじめ複数の細胞株で、EMT に特有の形態変化を引き起こす。この変化は、KDM5B の脱メチル化酵素活性に依存的である。
- 2、KDM5B の高発現は、EMT に関連する上皮系および間葉系のマーカー遺伝子や、EMT 誘導に重要な転写制御因子 ZEB ファミリー (ZEB1, ZEB2) の発現を変化させる。
- 3、KDM5B は、ZEB 転写制御因子の発現を抑制している microRNA-200 ファミリーの発現を抑制する。この際、miR-200 遺伝子クラスターの発現制御領域に、KDM5B 酵素がリクルートされ、ヒストン H3 のメチル化を転写抑制的クロマチンの状態に変化させる。
- 4、miR-200 前駆体を細胞に導入することによって、KDM5B 高発現による EMT の誘導が阻害されることから、KDM5B による miR-200 の発現抑制が EMT 誘導に極めて重要である。
- 5、がん細胞株を用いた実験だけでなく、ヒト肺がん組織において、KDM5B の発現レベルと ZEB ファミリーの発現レベルが、正の相関関係があることが観察される。

以上の実験結果から、KDM5B 酵素が、EMT の誘導に重要な転写因子である ZEB1, ZEB2 の発現を抑制している microRNA-200 ファミリーの発現をヒストンのメチル化を介して調節することによって、がん細胞の EMT を誘導することを明らかにした。本研究は、がんの悪性化や難治性の本態である上皮・間葉転換 (EMT) におけるエピジェネティック制御因子の関与を新たに明らかにし、ヒストンのメチル化制御を標的とする次世代のがん治療薬の開発に対して、重要な知見をもたらした報告であり、学位に値する研究と評価された。