

論文の内容の要旨

論文題目：がんにおけるヒストン脱メチル化酵素 JMJD3 の機能解析

指導教員 小池和彦教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 19 年 4 月入学

医学博士課程 内科学専攻

申請者 山本恵介

要旨

真核細胞においては特定のヒストン修飾パターンが遺伝子の発現調節に関与する。近年、ヒストン修飾因子の発見に伴い、ヒストンは可逆的な修飾の付加・除去を受けることで遺伝子発現を **dynamic** に調節しており、エピジェネティックな遺伝子発現調節の中心を担っていることが明らかとなった。同時に、多くのがんにおいてこれらヒストン修飾因子の異常が発見されるようになり、遺伝子異常とならんでエピジェネティックな異常が癌の発生や進展に関与していることが明らかとなっている。

ヒストン H3 リシン残基 27(H3K27)は、ポリコーム複合体 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2)を介してトリメチル化される(H3K27me3)ことで、幹細胞の多能性の制御に関与する遺伝子や腫瘍抑制遺伝子の発現を抑制することが知られており、多くのがんで H3K27 修飾酵素の異常が見つかっている。

JMJD3 は H3K27me3 の脱メチル化酵素であり、腫瘍抑制遺伝子 INK4a, ARF の発現

を促進することで *oncogene-induced senescence* を誘導することから、発癌の抑制に寄与していると考えられている。また、JMJD3 は多くのがんで *loss of heterozygosity* を認め、最近では遺伝子変異も報告されている。また、がんによっては非癌部に比して JMJD3 の発現が低下していること、さらには発現低下と予後不良の関連が報告されているものもあることから、がんの進展を抑制する作用も考えられているが、これまで、がんにおける JMJD3 の直接的な機能解析はほとんどなされていない。

本研究では、膵癌細胞株において JMJD3 の発現を抑制することで、*in vitro*, *in vivo* で腫瘍形成能、浸潤能が増加することを見出した。さらに、腫瘍形成能の増加と連動して発現が上昇する表面マーカーとして CD47 を同定し、*cell sorter* を用いた検討により CD47 の発現量が腫瘍形成能を反映することを明らかにした。興味深いことに、CD47^{hi}, CD47^{lo} 分画を分離培養すると、いずれの分画からも元の分布が再現された。さらに、ヒト膵癌臨床検体を用いた免疫染色でも、JMJD3 と CD47 の発現は負の相関を示すことを明らかにした。また、cDNA マイクロアレイ解析を用いた網羅的発現比較により JMJD3 の標的遺伝子を検索し、その一つとして C/EBP α を同定、これをクロマチン免疫沈降法で確認した。さらにこれが上記の表現型の原因遺伝子であることを強制発現実験にて確認した。以上の結果から、JMJD3 の発現低下は C/EBP α の発現低下を介して、膵癌細胞の浸潤能・腫瘍形成能の増加をもたらすと考えられた。

本実験の結果は、エピジェネティックな異常はがんの性質の変化をもたらし、がんの進展に寄与する可能性を示唆する。