

報道機関 各位

熊本大学

## 多発性骨髄腫増殖に関わる新規エピゲノム制御機構を 解明～KDM5Aを標的にした治療法開発に期待～

### (ポイント)

- ヒストン修飾制御を介する多発性骨髄腫細胞増殖の新しい仕組みを発見しました。
- ヒストン修飾酵素KDM5Aを阻害することで多発性骨髄腫細胞の増殖が抑えられることがわかりました。
- 本研究で開発したKDM5阻害剤を土台として今後臨床応用可能な薬剤が開発されれば、新しい治療法に発展していくことが期待されます。

### (概要)

熊本大学生命資源研究・支援センターの大口裕人准教授らの研究グループは、3大血液がんのひとつである多発性骨髄腫におけるヒストン脱メチル化酵素KDM5Aの機能を解析し、KDM5Aが骨髄腫細胞の増殖を促す仕組みを解明しました。これまでヒストンメチル化修飾の一つであるH3K4me3は、遺伝子の転写<sup>\*1</sup>を活性化することが知られていましたが、本研究では過剰なH3K4me3は逆説的に転写を阻害すること、そして、KDM5Aが一時的にこの修飾を解除することでがん増殖に関わる遺伝子の転写を助けていることを発見しました。また、新規KDM5阻害剤を開発し、KDM5阻害剤が骨髄腫細胞の増殖を抑制することを骨髄腫マウスモデルで明らかにしました。今後、KDM5Aを標的とした新しい治療法の開発に発展していくことが期待されます。

本研究成果は、米国癌学会誌「Blood Cancer Discovery」に令和3年4月10日(土)にOnlineFirst版で公開されました。

本研究は、熊本大学大学院生命科学研究部微生物薬学講座の増田豪助教、大槻純男教授、同発生病学研究所細胞医学分野の日野信次朗准教授、中尾光善教授、同大学院生命科学研究部血液・膠原病・感染症内科学講座の河野和助教、松岡雅雄教授、同生命資源研究・支援センター分子血管制御分野の南敬教授、ケース・ウェスタン・リザーブ大学のBerkley Gryder助教、ダナ・ファーバー癌研究所のKenneth Anderson教授、秀島輝主任研究員、Jun Qi助教ら複数の研究グループとの共同研究です。

本研究は、科学研究費補助金(18H06167, 19K21276)、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団研究助成、公益財団法人新日本先進医療研究財団助成、高松宮妃癌研究基金研究助成(18-25002)、公益財団法人小林がん学術振興会研究助成、公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団研究助成、日本血液学会研究助成、日本骨髄腫学会奨励賞、熊本大学発生医学研究所トランスオミクス医学研究拠点ネットワーク形成事業、熊本大学国際先端医学研究機構国際共同研究支援事業の支援を受けて行われました。

## (説明)

### [背景]

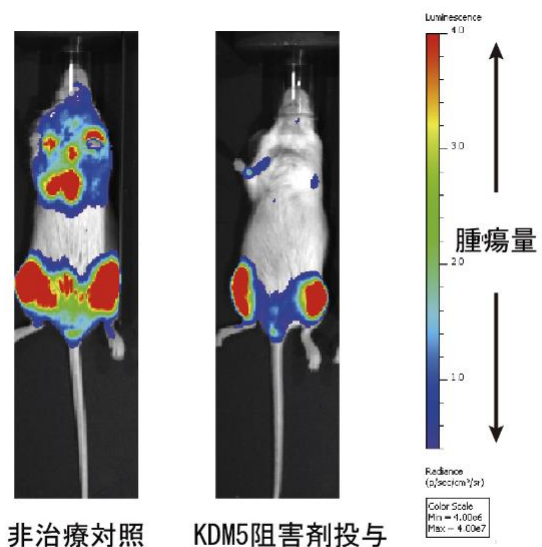
多発性骨髄腫の予後は、新しい治療薬の導入により年々改善していますが、未だに治癒は見込めません。そのため、このがんの更なる病態解明と治療薬の開発が求められています。多発性骨髄腫を含むがんの分子病態にはゲノム変化<sup>\*2</sup>のみでなくエピゲノム変化<sup>\*3</sup>が深く関わっています。骨髄腫細胞ではエピゲノム制御因子KDM5ファミリータンパク質<sup>\*4</sup>が高く発現していますが、その機能は明らかではありませんでした。

### [研究の内容]

本研究では、骨髄腫細胞におけるKDM5ファミリータンパク質の役割を明らかにするため、ヒト骨髄腫細胞株で遺伝学的操作を用いてKDM5の発現量を抑制し、その影響を調べました。そして、KDM5ファミリーのなかでも、特にKDM5Aが強く細胞増殖に影響を与えていたため、その分子機序の解析を行いました。さらに、新規KDM5阻害剤を開発して、その有効性を骨髄腫患者細胞、骨髄腫マウスモデルで検証しました。これまでのKDM5阻害剤は細胞膜透過性が弱く、細胞や生体内での効果が乏しいことが問題でしたが、本研究により、プロドラッグ<sup>\*5</sup>を開発することでこの問題を解消することに成功しました。

### [成果]

遺伝学的なKDM5A発現の抑制、または薬理的KDM5阻害は骨髄腫細胞の増殖を阻害しました。さらに、免疫不全マウスにヒト骨髄腫細胞株を移植した骨髄腫マウスモデルを用いて、生体内でも新規KDM5阻害剤が骨髄腫細胞増殖を抑えることを証明しました(図1)。機能解析により、KDM5Aは骨髄腫発症および増殖において重要な転写因子<sup>\*6</sup>であるMYCと協調してMYC標的遺伝子の発現を促進していることを見出しました。MYC標的遺伝子の転写



骨髄腫マウスモデルで骨髄腫細胞の増殖能を検証

図1 KDM5阻害剤は骨髄腫細胞増殖を抑制した

開始点近傍では元々高いレベルのヒストンメチル化 (H3K4me3) が認められましたが、この修飾レベルはKDM5Aを抑制することでさらに上昇していました。この結果は、必要以上に過剰なH3K4me3は転写の障壁となり、H3K4me3が転写を促進するというこれまでの定説と逆説的に転写を阻害することを示しました(図2)。さらに解析を進め、KDM5AはH3K4me3を一時的に解除することで、転写開始から転写伸長へと進む際の転写関連複合体の切り替えを助けていることが示唆されました。

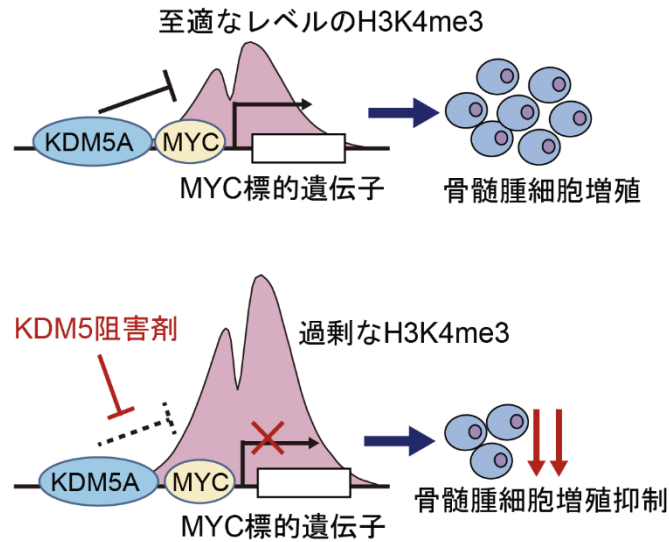


図2 KDM5Aを介する新規転写制御モデル

本研究は、KDM5Aが転写開始点におけるヒストンメチル化を必要な局面で至適なレベルに制御することで、MYC標的遺伝子の転写を促進し、骨髄腫細胞を増殖に導くという新たなエピゲノム制御モデルを提唱しました。また、KDM5阻害剤が骨髄腫細胞の増殖を抑制することを示しました。

[展開]

本研究により、ヒストン修飾制御を介する骨髄腫細胞増殖の仕組みの一端が解明され、また、KDM5Aを標的とした治療法の可能性が示されました。KDM5ファミリーは他のがん腫の増殖にも関与することが明らかにされつつあり、本研究で開発したKDM5阻害剤を土台として今後治療薬が開発されれば、これまでの治療法と組み合わせることで、多発性骨髄腫のみならず、様々ながん腫における新規治療戦略に発展していくことが期待されます。

[用語解説]

※1 転写：遺伝子の情報をRNAに写しとる過程。転写されたRNAの情報を元にタンパク質が作られ機能を発揮する。

※2 ゲノム変化：DNA塩基配列の変化。

※3 エピゲノム変化：DNA塩基配列の変化を伴わない情報の変化。DNAメチル化、ヒストンの化学修飾（ヒストンメチル化、アセチル化、リン酸化など）

の変化などが挙げられる。

※4 KDM5 ファミリータンパク質：ヒストンリシン残基からメチル基を取り除く酵素（ヒストン脱メチル化酵素）の1種。KDM5 ファミリーはヒストン3リシン4(H3K4)からメチル基を取り除くことができる。

※5 プロドラッグ：活性を有する薬剤に修飾を施したもので、体内に到達してから修飾が外れ、薬理効果を発揮する。活性を有する薬剤が体内に到達しにくい場合などに修飾が施される。

※6 転写因子：DNAに結合し、遺伝子の転写を制御するタンパク質。

### （論文情報）

論文名：**Lysine Demethylase 5A is Required for MYC Driven  
Transcription in Multiple Myeloma**

著者：Hiroto Ohguchi\*, Paul MC. Park, Tingjian Wang, Berkley E. Gryder, Daisuke Ogiya, Keiji Kurata, Xiaofeng Zhang, Deyao Li, Chengkui Pei, Takeshi Masuda, Catrine Johansson, Virangika K. Wimalasena, Yong Kim, Shinjiro Hino, Shingo Usuki, Yawara Kawano, Mehmet K. Samur, Yu-Tzu Tai, Nikhil C. Munshi, Masao Matsuoka, Sumio Ohtsuki, Mitsuyoshi Nakao, Takashi Minami, Shannon Lauberth, Javed Khan, Udo Oppermann, Adam D. Durbin, Kenneth C. Anderson\*, Teru Hideshima\*, Jun Qi\*

\*Corresponding author

掲載誌：**Blood Cancer Discovery**

doi：10.1158/2643-3230.BCD-20-0108

URL：<https://bloodcancerdiscov.aacrjournals.org/content/early/2021/03/30/2643-3230.BCD-20-0108>

#### 【お問い合わせ先】

熊本大学生命資源研究・支援センター

疾患エピゲノム制御分野

担当：独立准教授 大口 裕人（おおぐち ひろと）

電話：096-373-6596

e-mail：ohguchi@kumamoto-u.ac.jp