

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	中 村 能 章
<p>主 論 文 題 名</p> <p>Targeting of super-enhancers and mutant BRAF can suppress growth of <i>BRAF</i>-mutant colon cancer cells via repression of MAPK signaling pathway (スーパーエンハンサーと変異BRAFを標的とする治療はMAPKシグナル経路の抑制を通じて<i>BRAF</i>変異大腸がんの増殖を抑制する)</p>			
<p>(内容の要旨)</p> <p>Bromodomain and extra-terminal (BET) 阻害薬はスーパーエンハンサーを抑制することで、様々ながんに対して殺細胞効果を有することが前臨床研究において示されている。しかし、BET阻害薬を用いた早期臨床試験では重篤な血液毒性が見られており、BET阻害薬の開発には感受性を有する腫瘍の同定及び抗腫瘍効果を増強するための合理的な併用治療の戦略が必要とされている。今回、私は、大腸がんの細胞株に対して、H3K27acの抗体を用いたChromatin immunoprecipitation-sequencing (ChIP-seq) を行い、スーパーエンハンサーを同定した。大腸がんのスーパーエンハンサーのデータを正常大腸組織のスーパーエンハンサーのデータと比較した結果、大腸がんに関連するスーパーエンハンサーはがん関連経路、特にmitogen-activated protein kinase (MAPK) シグナル経路に関連していることが明らかになった。また、14の大腸がん細胞株を用いてBET阻害薬であるJQ1の感受性を調べたところ、感受性は<i>c-MYC</i>の発現と関係がなかった。また、4つの<i>BRAF</i>^{V600E}変異大腸がん細胞株のうち3つでJQ1に対する高い感受性が見られた。そこで、私は<i>BRAF</i>^{V600E}変異をBET阻害薬の標的として注目した。3つの<i>BRAF</i>^{V600E}変異大腸がん細胞株 (RKO、Colo205、HT29) に対して、BRAF阻害薬であるvemurafenibとJQ1で治療したところ、vemurafenibとJQ1の併用は単剤と比較して相乗的に殺細胞効果を示した。また、併用効果のメカニズムを解析したところ、細胞周期の解析では、vemurafenibにJQ1を追加することで相乗的にG1/G0期の細胞が蓄積していた。また、アポトーシス解析では、Colo205細胞株でCaspase-3/7の活性化がvemurafenibとJQ1の併用で相乗的に誘導された。ウェスタンブロッティング法では、RKOとColo205細胞株において、JQ1を追加することで、vemurafenibによるフィードバックとして引き起こされるMAPKシグナル経路の活性化が抑制されることも示された。また、遺伝子発現を解析したところ、vemurafenibにJQ1を追加することで、様々ながん関連経路が有意に抑制されていた。さらにBRAF阻害薬にJQ1を追加することで、<i>BRAF</i>変異大腸がん細胞株 (Colo205) を移植したマウスに対する抗腫瘍効果が有意に増強されることも認められた。</p> <p>これらの研究結果は、<i>BRAF</i>^{V600E}変異大腸がんに対してスーパーエンハンサーと変異BRAFを標的とする治療が有効であることを示唆しており、今後、この併用療法を臨床において評価していく根拠を与えるものである。</p>			