

研究報告書
2019年度：A課題

令和3年5月20日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 国立研究開発国立がん研究センター

住所 東京都中央区築地 5-1-1

研究者氏名 井上 聡



(研究課題)

イソクエン酸脱水素酵素 (IDH) 変異がんにおける DNA 修復異常を標的とした新規
治療法の開発

2020年1月24日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【研究目的】

イソクエン酸脱水素酵素遺伝子 (*IDH1/2*) の体細胞変異は、DNA メチル化関連酵素 (TE T) やヒストン脱メチル化酵素 (JmJc) を阻害する“エピゲノム関連がん遺伝子変異”であり、造血器腫瘍などにおいて好発する。申請者は、既に変異 IDH が *ATM* 遺伝子発現抑制により、2本鎖 DNA 損傷修復能を低下させること、ダウノルビシン等の2本鎖 DNA 損傷薬剤への感受性が亢進することを報告している。本研究課題は、*IDH* 変異が影響を及ぼす *ATM* 以外の DNA 修復関連遺伝子の同定並び機能解析を行なうことを目的とした。

【研究方法】

申請者は、*IDH* 変異が影響を及ぼす *ATM* 以外の DNA 修復関連遺伝子の同定を試みた。具体的には、TCGA などの公共データベース解析や申請者が樹立した変異 *IDH1* 発現細胞株を用いた

解析から、発現量が変動する遺伝子を探索した。同定した遺伝子を標的とした薬剤感受性実験を行なった。さらに変異 IDH による発現制御機構についても、検証を試みた。

【結果】

TCGA に公開されている AML 症例の WES 並びに RNA-seq データを再解析したところ、変異 IDH1 症例において、ATM 遺伝子以外にも、DNA 修復酵素 *MGMT* の発現量も低下させることを見出した。興味深いことに *TET2* 変異症例においては、*MGMT* の発現抑制は認められなかった。共同研究者である Tak Mak 研究室において、独立した AML 症例のコホートにおいても、IDH1 変異症例における *MGMT* の発現抑制を確認した。*MGMT* 発現量が低下した中枢神経系腫瘍や急性骨髄性白血病 (AML) において、テモゾロミド感受性が亢進することが知られている。そこで、申請者が樹立したヒト並びにマウス AML モデル系を活用し、テモゾロミド感受性を検証したところ、*IDH* 変異細胞はテモゾロミドに対する感受性の亢進が認められた。以上結果から、*IDH* 変異 AML 症例に対するテモゾロミド治療の有用性が示唆された。

さらに変異 *IDH* による *MGMT* 発現抑制機構を検証するために、DNA メチル化、ヒストンメチル化解析を試みた、現段階において、明確な結果は得られておらず、引き続き、解析を進める予定である。

【考察】

IDH1 変異症例に対する新たな治療戦略を検証するために、標的遺伝子の探索を行なった。今回、同定した *MGMT* 発現抑制は、既にテモゾロミド感受性を亢進することが、広く知られており、今回、*IDH* 変異症例にたいする新規治療薬としての有用性を示唆する知見が得られたことは、意義深いものと思われる。今後、変異 *IDH* による *MGMT* 発現抑制機構の解析に挑み、論文投稿を計画している。