

ヒト腫瘍の中でも最悪性度の脳腫瘍である膠芽腫（グリオブラストーマ）において、エピジェネティクスの重要性が提唱され始めている。しかしながら、エピジェネティクス変化の制御機構および病態への意義は未だ不明な点が多い。そこで本研究では、多くの膠芽腫症例で異常活性化を認める mammalian target of rapamycin (mTOR) 経路による、新規のエピジェネティクス制御機構の解明に取り組んだ。mTOR 複合体の中でも、特に mTOR 複合体 2 (mTORC2) が、タンパク質の翻訳後修飾や遺伝子のエピジェネティクス変化に広範な影響力をもつ中間代謝産物 acetyl-CoA の産生を制御していることが分かった。続いて、mTORC2 およびそれにより活性化される腫瘍代謝が、エピジェネティクス変化の中でも特に acetyl-CoA の関与が大きいと考えられる、ヌクレオソーム蛋白ヒストンのアセチル化に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。これらの結果をもとに、mTORC2 およびがん代謝活動により誘導されるエピジェネティクス変化の制御機構と悪性脳腫瘍の病態への意義を検討したところ、われわれが mTORC2 により制御されることを報告したヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の一つである class IIa HDAC を遺伝学的に改変することで、mTORC2 によるエピジェネティクスの表現型を再現することが可能であった。興味深いことに、class IIa HDAC を過剰発現させることで、mTORC2 活性化膠芽腫細胞のヒストンアセチル化および細胞増殖が抑制されたことから、今後エピジェネティクスに介入する新規治療戦略の開発が期待される。

mTORC2 によるエピジェネティクス制御機構

