

172 DNA複製ストレスを利用したがん合成致死誘導治療法確立	小村 和正
------------------------------------	-------

【目的】 がんは、正常細胞が様々な細胞ストレスにより起こる遺伝子変異を蓄積することにより発生する。それらの一部は **Driver Mutation** として働き、腫瘍細胞へと変化していくが、核内で起こっているこの変異を修復できずに核酸が正常からかけ離れた状態となっていく状態をゲノム不安定性 **Genomic Instability** と呼んでいる。我々は現在までにエピジェネティックファクターである **KDM5D** の機能異常により、細胞のトランスクリプトーム変遷がおり、DNAの複製に負荷がかかることから（複製ストレス）、この修復機構が完全に働かず、がん細胞のゲノム不安定性を引き起こし、より悪性度の高い腫瘍へと変化していくことを報告している（Komura et al. PNAS 2016）。本研究では、この分子生物学的な特徴の解明と、臨床への応用の可能性を明らかにすることを目的とした。

【方法】 男性特異的臓器である前立腺がんでの、Y染色体上にコードされるヒストン脱メチル化酵素である **KDM5D** は、病期進行に伴い mRNA レベルでの発現が低下、また **KDM5D** 低発現レベル群では明らかに予後が不良であることから、実臨床の前立腺がん FFPE 検体を用いて、Fluorescent in Situ Hybridization (FISH) による **KDM5D** locus の deletion を検出できる実験系を樹立した。また **KDM5D** deletion による DNA 複製ストレス発生に寄与する因子の解析のための *in vitro*、*in vivo* 実験系を構築した。

【結果】 前立腺がん全摘標本で施行した FISH 検体のうち、11% (8/75) において **KDM5D** 欠失が確認され、さらにそのうちのほとんど全例 (7/8) で優位グリソンスコアが 5 の悪性度の高い腫瘍であった。このことから、**KDM5D** 欠失は、前立腺がんの極めて悪性度が高いサブタイプのジェネティックな特徴の一つである可能性が考えられた。**KDM5D** 欠失細胞では、細胞内で発生している複製ストレスによる DNA ダメージ修復時間の猶予を担保するために **ATR** シグナルへの依存がおこっており、genomic instability を伴いながら生存増殖していることを明らかにした。このことから、ATR 阻害薬により、DNA 複製ストレスへの耐性を打ち消すことで腫瘍合成致死を誘導できる可能性を考え、*in vivo* にてその効果を検討したところ、**KDM5D** の欠失している細胞に特異的な腫瘍増殖の抑制効果が認められていた。本研究成果は、**KDM5D** 欠失の検出が、ATR 阻害薬の治療効果予測のバイオマーカーである可能性を示したものであり、これをもとに Precision Medicine への応用を目指し、ゲノム医療で加療選択され得る治療オプションの一つとなる可能性をもつ研究成果であると考えている。

腫瘍細胞の **KDM5D** Deletion → DNA 複製ストレスによる **ATR** シグナルへの依存

