

【目的】 SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体は、BRG1 を含む複合体と BRM を含む複合体から成るクロマチンリモデリング複合体ファミリーの一つである。BRG1 と BRM の両方が欠損したがん (SWI/SNF 欠損がん) が、非小細胞肺癌 (10%)、肺大細胞がん (31%)、肺多形がん (23%)、小細胞卵巣がん・胸部肉腫 (100%) で存在する。SWI/SNF 欠損がんはいずれのがん種においても未分化がんであり悪性度が高く予後の悪いがんである。とくに難治がんである肺腺がんは毎年 50 万人以上の死因となる。そして肺腺がんの 10% (5 万人以上) で BRG1 と BRM が両方欠損している。そこで本研究では、SWI/SNF 欠損がんにおける有望な治療標的を同定することで、SWI/SNF 欠損がんを対象とした合成致死治療法の開発を目指す。

【方法および結果】 SWI/SNF 欠損がんが依存するクロマチンリモデリング複合体を探索するために、ヒト細胞で 20 種類ほど存在するクロマチンリモデリング複合体の ATP 加水分解酵素因子 (複合体の機能に必須因子) を siRNA でノックダウンしたときに、SWI/SNF 欠損型細胞株で選択的に致死性を示す複合体因子を探索した。その結果、X 複合体と Y 複合体を同定した。X あるいは Y を抑制したとき、正常型細胞株 (WT: BRG1⁺/BRM⁺) にはほとんど影響が認められなかったが、SWI/SNF 欠損型 (BRG1⁻/BRM⁻) 細胞株群で特異的に生存率が顕著に低下した。しかし、BRG1 単独欠損細胞株 (BRG1⁻/BRM⁺) では、X あるいは Y を抑制しても、生存率の低下は部分的にしか認められなかった。さらに、SWI/SNF 欠損型 (BRG1⁻/BRM⁻) 細胞において、X あるいは Y を抑制することで細胞が死ぬ現象が、BRG1 と BRM の両方が欠損していることに特異的な現象であるかを検討するために、SWI/SNF 複合体欠損型細胞株 (BRG1⁻/BRM⁻) SBC-5 における *BRG1* の cDNA を導入した細胞株 (+BRG1) を樹立した。SWI/SNF 複合体欠損型細胞株 (BRG1⁻/BRM⁻) SBC-5 において、X あるいは Y を抑制すると致死性を示したが、BRG1 を強制発現させると、その致死性は救済された。これらの結果から、BRG1 と BRM の両方が欠損した細胞は、細胞生存のために X あるいは Y に依存していることが考えられた。このように本研究では SWI/SNF 欠損がんにおいて有望な治療標的としてクロマチンリモデリング複合体因子 X および Y を同定した。

本研究の概念

