

男性特異的ヒストン脱メチル化酵素 KDM5D 欠失による前立腺癌去勢抵抗性獲得機序、および予後因子マーカーとしての有用性の解明

小村和正¹⁾、島村徹平²⁾、林大久生³⁾、稲元輝生¹⁾、東 治人¹⁾

- 1) 大阪医科大学泌尿生殖・発達医学講座泌尿器科学教室、
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻システム生物学分野、
- 3) 順天堂大学大学院医学研究科人体病理病態学講座

【目的】本研究では、KDM5D 欠失がもたらす分子生物学的な形質を明らかにするとともに、その臨床意義を解析した。

方法：RNA シーケンス、ChIP シーケンス、Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) により、KDM5D の分子生物学的機能解析をおこなった。

【結果】トランスクリプトーム解析から、KDM5D 欠失により DNA_Replication、M_M_G1 phase が主要に濃縮されるパスウェイとして同定された。ChIP-seq ではこの結果に一致して、KDM5D がプロモーター領域に結合していること、転写活性部位の指標である H3K4me3 のコントロールに主要な働きをしており、細胞周期を制御する転写因子と DNA 結合箇所を共にしていることが明らかとなった。これにより DNA 複製ストレスが惹起され、この KDM5D 欠失を持つ細胞が特異的に Stress Sensitizer として働く ATR 阻害薬に高い感受性を示していた。また、ホルマリン包埋切片で FISH により、この欠失が前立腺がんの 11% の症例で見られること、さらにそのほとんどが Primary Gleason' s Score 5 の高悪性度の腫瘍であった。

【結論】前立腺がんにおける KDM5D 欠失が、悪性度の高い腫瘍のジェネティックなサブタイプを特徴づけていることが示された。さらに、このタイプの腫瘍に ATR 阻害薬が特に有効であること、この欠失の検出がバイオマーカーとして有効である可能性を明らかにした。