

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 次世代がん医療創生研究事業  
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名 : (日本語) がん微小環境エピゲノム攪乱により異常産生される分泌因子を標的とした治療開発  
(英語) Epigenetic approach to identify CAF-derived therapeutic targets
- 研究開発担当者  
所属 役職 氏名 : (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 研究所 エピゲノム解析分野  
分野長 牛島 俊和  
(英語) Toshikazu Ushijima, Chief  
Division of Epigenomics, National Cancer Center Research Institute
- 実施期間 : 平成 28 年 9 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究  
開発課題名 : (日本語) エピジェネティック治療との比較による有効な治療戦略の解明  
(英語) Identification of effective treatment strategy for CAF epigenetic therapy
- 研究開発分担者  
所属 役職 氏名 : (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 研究所 エピゲノム解析分野  
分野長 牛島 俊和  
(英語) Toshikazu Ushijima, Chief  
Division of Epigenomics, National Cancer Center Research Institute
- 分担研究  
開発課題名 : (日本語) CAF 由来分泌因子の機能解析による新規創薬標的の同定  
(英語) Identification of a novel drug target in CAFs
- 研究開発分担者  
所属 役職 氏名 : (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 研究所 エピゲノム解析分野  
研究員 前田 将宏  
(英語) Masahiro Maeda, Staff Scientist  
Division of Epigenomics, National Cancer Center Research Institute

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 和文

近年の網羅的ゲノム解析により治療標的となる強力なドライバー変異が同定されているが、その数は決して多くない。一方でがんの進展に関わる微小環境の異常は多くの腫瘍に存在し、VEGF 阻害剤のように微小環境因子を標的とした創薬も一部実用化されている。がん幹細胞維持、がん進展、薬剤抵抗性などがん間質の役割の重要性は急速に明らかになりつつある中、これらがん間質の機能を担う因子を同定し、創薬の標的とすることは重要である。

我々は、これまでに、胃がん手術検体より樹立したがん関連線維芽細胞（cancer-associated fibroblast; CAF）を用い、CAFには多数のエピゲノム変化（H3K27me3の変化）が存在すること、そのH3K27me3標的遺伝子には様々な増殖因子・サイトカインや血管増生因子等の分泌因子が含まれていることを明らかにした。それらの中で、胃がんにおける4個の機能既報告遺伝子、5個の機能未知遺伝子を新規創薬標的候補として同定した。これらの遺伝子は、CAFにおいてそのcounterpartであるnon-CAFと比べて高発現を示した。これらの遺伝子の一部はConditioned media（CM）中での高発現が確認され、中和抗体で増殖促進効果が抑制された。個々の分泌因子の阻害に加えて、エピジェネティック薬によるCAFのリプログラミングという治療戦略の有効性を明らかにすべく、H3K27me3脱メチル化酵素阻害薬（GSK-J4）に着目し、プロトコールの最適化を行っている。

### 英文

Recent comprehensive mutation analyses revealed the relatively small numbers of strong driver mutations, resulting in a limited number of molecular targets in cancer cells. In contrast, tumor-promoting microenvironments is now drawing attention, leading to clinical application of drugs targeting cancer-stromal cell interaction, such as VEGF inhibitors. Cancer stromal cells are involved in cancer cell stemness, cancer progression, and drug resistance, and it is crucial to identify key factors in cancer stromal cells as therapeutic targets.

Using cancer-associated fibroblasts (CAFs) established from gastric surgical specimens, we revealed that CAFs showed genome-wide epigenetic alterations of H3K27me3 compared to their counterparts (non-CAFs), and that H3K27me3 was lost in various tumor promoting factors such as growth factors, cytokines and angiogenic factors. Among them, we identified four genes for secreted proteins with reported functions and five with unknown functions, which are potential novel therapeutic targets. These genes were highly expressed in CAFs compared to non-CAFs. One of them was shown to be highly expressed in conditioned media from CAFs, and a specific inhibitor suppressed its growth-promoting effect. Also, focusing on a specific inhibitor of histone demethylating enzyme for H3K27me3 (GSK-J4), we are attempting to reprogram CAFs.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

該当無し

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Therapeutic targets from cancer-associated fibroblasts identified by epigenetic approach (エピゲノム変化探索によるがん関連線維芽細胞由来の新規治療標的の同定), 口頭, Masahiro Maeda, Hideyuki Takeshima, Naoko Iida, Hiroshi Moro, Naoko Hattori, Genichiro Ishii, Atsushi Ochiai, Hitoshi Katai, Yoshiharu Sakai, Toshikazu Ushijima, 第 89 回日本胃癌学会総会, 2017/3/9, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し

(4) 特許出願

該当無し