

新たな治療標的としてのエピゲノム

【テーマ文献①】 Okugawa Y, Grady WM, Goel A. Epigenetic Alterations in Colorectal Cancer : Emerging Biomarkers. Gastroenterology. 2015 ; 149 : 1204-25.

【テーマ文献②】 Dawson, MA. The cancer epigenome : concepts, challenges, and therapeutic opportunities. Science. 2017 ; 355 : 1147-52.

柳澤公紀¹⁾, 三吉範克¹⁾, 藤野志季¹⁾, 水島恒和¹⁾²⁾, 森 正樹³⁾, 土岐祐一郎¹⁾

Kiminori YANAGISAWA

Norikatsu MIYOSHI

Shiki FUJINO

教授

Tsunekazu MIZUSHIMA

教授

Masaki MORI

教授

Yuichiro DOKI

1) 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学

2) 大阪大学大学院医学系研究科炎症性腸疾患治療学寄附講座

3) 九州大学大学院消化器・総合外科

Summary

エピゲノム機構は、DNA配列の変化を伴わずにクロマチン構造の変化により遺伝子発現を精密に制御する機構であり、細胞の発生・分化・老化・リプログラミングなど多彩な生物学的現象にかかわっている。特に癌においてDNAメチル化やヒストン修飾によるエピジェネティックな遺伝子制御機構を解析することで、発癌機構解明や新しい診断法、バイオマーカーへの応用、治療法の開発など、さまざまな知見が報告されてきてい

る。エピゲノムを介した治療の目標はエピジェネティック異常により脱制御された遺伝子機能を正常状態に戻すことであり、現在は血液腫瘍に対する治療薬を中心に承認されており、今後固形癌への適応拡大が期待される。治療ターゲット因子もDNAメチル化だけでなくクロマチン修飾因子へと拡大しており、また宿主免疫との機能的相互作用といった新たな側面も注目されてきている。

Key words

➤ エピゲノム ➤ 大腸癌 ➤ DNAメチル化 ➤ ヒストン修飾 ➤ 鋸歯状病変

はじめに

近年の分子生物学の進歩により、細胞機能の調節タンパクの発現には遺伝子の転写・翻訳がかかわっており、それらの調整役としてエピゲノムが寄与していることが明らかとなってきている。エピゲノムの概念は、1942年に発生学者Conrad H. Waddingtonが最初に報告¹⁾し、現在では細胞の発生・分化・老化・リプログラミングなど多彩な生物学的現象にかかわっていると考えられ、癌に関しては発癌機構に深く関与すると考えられている。エピジェネ

ティクス変化としては、DNAメチル化やヒストンアセチル化およびメチル化などがあげられる。また、DNA塩基配列情報の総称をゲノムと呼ぶのに対し、そのゲノムを修飾するエピジェネティクス情報の総称がエピゲノムである。エピゲノム変化により癌のバイオロジーは強く影響を受けることから新規治療標的として、その開発に注目が集まっている。本稿では、近年の2編の論文内容を中心に、癌におけるエピゲノムとその治療標的について解説する。