

イヌの血管肉腫における新しい治療標的を発見！

～ヒトの血管肉腫の治療への応用も期待～

ポイント

- ・ ヒストン脱メチル化酵素 KDM2B がイヌの血管肉腫の新しい治療標的になることに着目。
- ・ ヒストン脱メチル化酵素の阻害剤 GSK-J4 が副作用なく血管肉腫の進行を遅らせることを発見。
- ・ 希少ながんである、ヒトの血管肉腫の治療への応用も期待。

概要

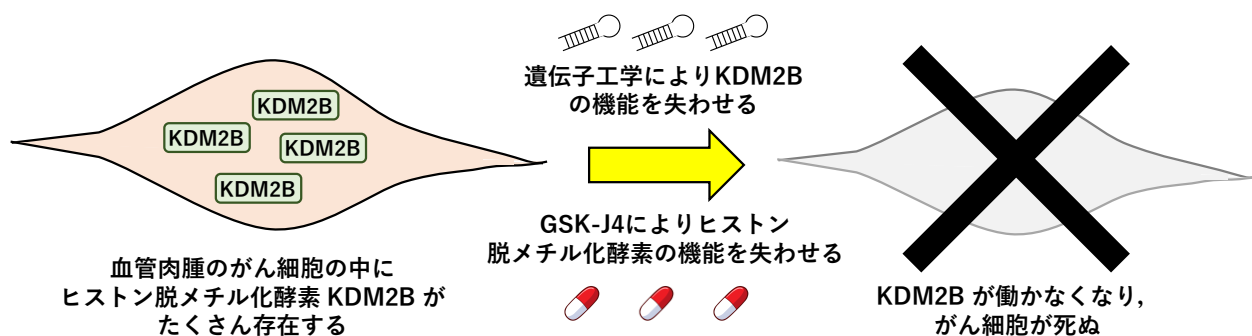
北海道大学大学院獣医学研究院の青島圭佑助教、同獣医学院博士課程の Kevin Christian Montecillo Gulay 氏らの研究グループは、ヒストン脱メチル化酵素に着目したイヌの血管肉腫に対する新しい治療標的を発見しました。

血管肉腫とは血管を作る血管内皮細胞の悪性腫瘍（がん）であり、イヌでは高い確率で発生します。有効な治療法が無く、手術を行っても 1 年後の生存率は 10%以下という予後の悪い非常に恐ろしい病気です。

本研究では、イヌの血管肉腫と正常な血管内皮細胞を用いて、細胞内に存在する遺伝子とタンパク質の量を比較しました。その結果、ヒストン脱メチル化酵素^{*1} の一つである KDM2B というタンパク質が、イヌの血管肉腫に多く存在していることを発見しました。そして、遺伝子工学技術を用いて培養皿の上で KDM2B の機能を失わせると、血管肉腫のがん細胞が死ぬことを明らかにしました。また、ヒストン脱メチル化酵素の阻害剤 GSK-J4 の投与により、マウスに移植した血管肉腫の進行を遅らせることにも成功しました。

現在、血管肉腫の治療に対して広く使われている抗がん剤のドキソルビシンとは異なり、KDM2B という一つのタンパク質を標的にする治療法は、副作用が少なく、安全な治療薬と成りうることが期待されます。また、血管肉腫はヒトにも見つかるがんですが、非常に稀であり、その治療法は確立されていません。本研究成果は、イヌだけでなく、ヒトの血管肉腫に対する新しい治療法開発への貢献も期待されます。

なお、本研究成果は、2021 年 3 月 10 日（水）公開の Journal of Genetics and Genomics 誌にオンライン掲載されました。



ヒストン脱メチル化酵素 KDM2B の機能を失わせることによりがん細胞が死滅

【背景】

私達人間にとって最も身近な動物であるイヌ。獣医療の発展に伴い、彼らも私達と同じように長生きするようになりました。しかし、歳をとると様々な病気に苦しむこともまた同じです。イヌの死亡原因で最も多いのが腫瘍（がん）です。ヒトと同じように、イヌもまたがんに苦しんでいます。

血管肉腫とは、血管を作る血管内皮細胞のがんであり、イヌにとっても多く発生します。予後は悪く、手術を行ってがんを摘出しても、1年後の生存率は10%以下と報告されています。そのため、手術以外の治療法が強く期待されていますが、有効な治療法は未だ見つかっていません。血管肉腫がどのように発生するのか、なぜ腫瘍細胞が際限なく増え続けるのか、その仕組みはずっと謎に包まれてきました。

血管肉腫は我々ヒトにも発生します。しかし、その発生率はとても低く、その希少性から研究が進んでおらず、医学分野においても、有効な治療法は未だ開発されていません。ヒトにとってもイヌにとっても、血管肉腫は非常に恐ろしい病気なのです。

【研究手法】

まず、研究グループはイヌの血管肉腫と正常な血管内皮細胞を用いて、細胞内に存在する遺伝子とタンパク質の量を比較しました。その結果、ヒストン脱メチル化酵素の一つである KDM2B というタンパク質が血管肉腫に多く存在していることがわかりました。次に、遺伝子工学技術を用いて、KDM2B の機能を失わせ、培養皿の上で血管肉腫細胞の増殖が遅くなるかどうかを調べました。また、イヌの血管肉腫細胞をマウスに移植し、腫瘍が大きくなってから KDM2B の機能を失わせ、その影響を調べました。さらに、ヒストン脱メチル化酵素の働きを妨げる化学物質である GSK-J4 を血管肉腫細胞に使用し、血管肉腫細胞の増殖スピードがどのように変化するか調べました。続いて、血管肉腫を移植したマウスを用いて、GSK-J4 による治療効果を調べました。最後に、既存の血管肉腫の治療薬である抗がん剤ドキシソルビシンの効果と GSK-J4 の効果を比較し、GSK-J4 がドキシソルビシンよりも効果があり、安全であるかどうかを調べました。

【研究成果】

血管肉腫細胞と正常な血管内皮細胞を比較したところ、ヒストン脱メチル化酵素の一つである KDM2B が血管肉腫の中に多く存在していることがわかりました。また、イヌの血管肉腫の手術検体を用いて KDM2B の量を調べたところ、培養細胞だけでなく、実際の症例でも KDM2B が多く存在していることがわかりました。

次に、遺伝子工学技術を用いて、培養皿の上で KDM2B の機能を失わせたところ、血管肉腫細胞が増殖を止め、死ぬことがわかりました（図 1）。マウスに移植した血管肉腫においても KDM2B の機能が失われると、血管肉腫が劇的に小さくなることがわかりました（図 2）。このことから、KDM2B が血管肉腫にとって重要なタンパク質であることがわかりました。

また、ヒストン脱メチル化酵素の働きを妨げる効果を持つ化学物質である GSK-J4 による治療効果を調べました。血管肉腫細胞に GSK-J4 を作用させると、血管肉腫細胞は増殖を止め、死に始めました。既存の血管肉腫治療薬であるドキシソルビシンの効果と比較したところ、GSK-J4 はドキシソルビシンの 36 分の 1 の濃度で血管肉腫細胞を死に至らしめることがわかりました（図 3）。また、血管肉腫を移植したマウスに GSK-J4 を投与すると、血管肉腫の進行を遅らせることができることを発見しました（図 4）。さらに、ドキシソルビシンを投与したマウスには消化管や骨髄に副作用が認められましたが、GSK-J4 投与群には異なる目立った副作用がありませんでした。

以上より、研究グループは KDM2B がイヌの血管肉腫の新しい治療標的となること、GSK-J4 がより安全な治療薬に成りうることを明らかにしました。

【今後への期待】

研究グループは KDM2B が血管肉腫に対する有効な治療標的であることを明らかにしました。今後、KDM2B に特異的な治療薬が開発されれば、より効果的で、より安全な治療法の開発が期待されます。また、血管肉腫において KDM2B が果たす役割の詳細を明らかにすることによって、血管肉腫がなぜ発生するのか、どうやって際限なく増えているのか、その謎を解くことができると期待されます。

血管肉腫はヒトでは非常に稀な腫瘍であり、イヌと同様に有効な治療法がありません。しかし、ヒトとイヌの血管肉腫はその特徴や症状がよく似ています。本研究の成果はイヌの血管肉腫に対してだけでなく、ヒトの血管肉腫の新しい治療法開発にも貢献できることが強く期待されます。

論文情報

論文名 KDM2B promotes cell viability by enhancing DNA damage response in canine hemangiosarcoma (イヌの血管肉腫において、KDM2B は DNA 傷害応答を増強させることで腫瘍細胞の生存率を向上させる)

著者名 Kevin Christian Montecillo Gulay¹, 青島圭佑¹, 柴田悠貴², 安井博宣², Qin Yan³, 小林篤史¹, 木村享史¹. (¹北海道大学大学院獣医学研究院 臨床獣医科学分野 比較病理学教室, ²北海道大学大学院獣医学研究院 応用獣医科学分野 放射性学教室, ³イェール大学医学部)

雑誌名 Journal of Genetics and Genomics (遺伝学の専門誌)

D O I 10.1016/j.jgg.2021.02.005

公表日 2021年3月10日(水) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院獣医学研究院 助教 青島圭佑 (あおしまけいすけ)

T E L 011-706-5193 F A X 011-706-5194 メール k-aoshima@vetmed.hokudai.ac.jp

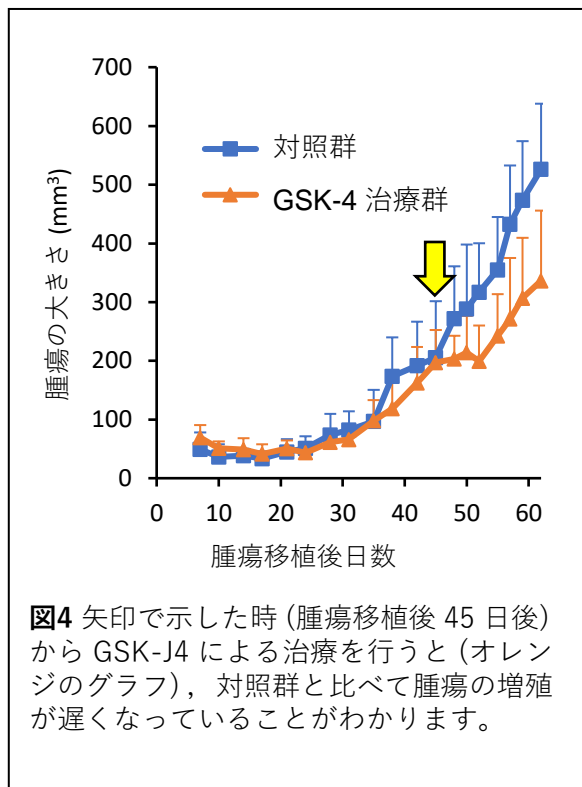
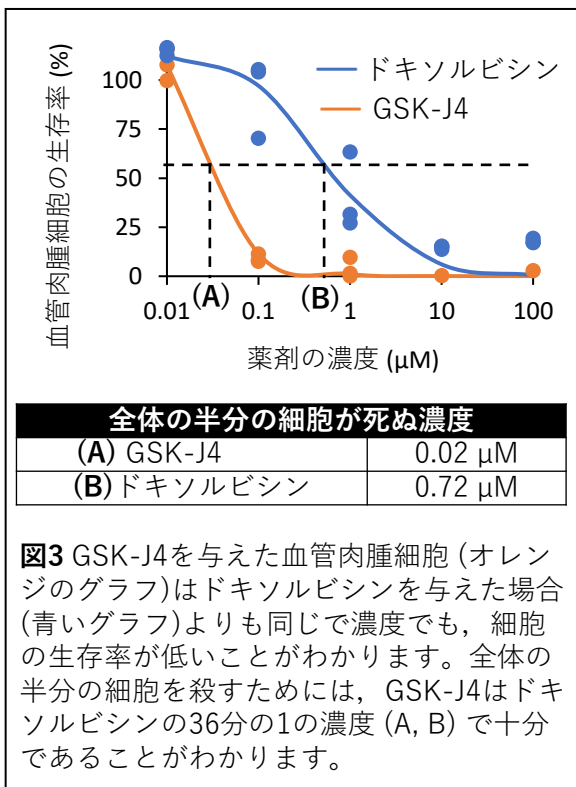
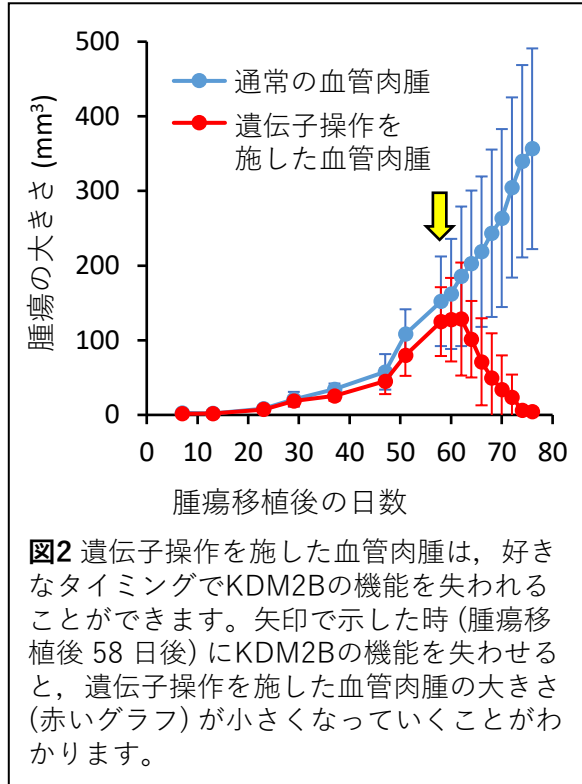
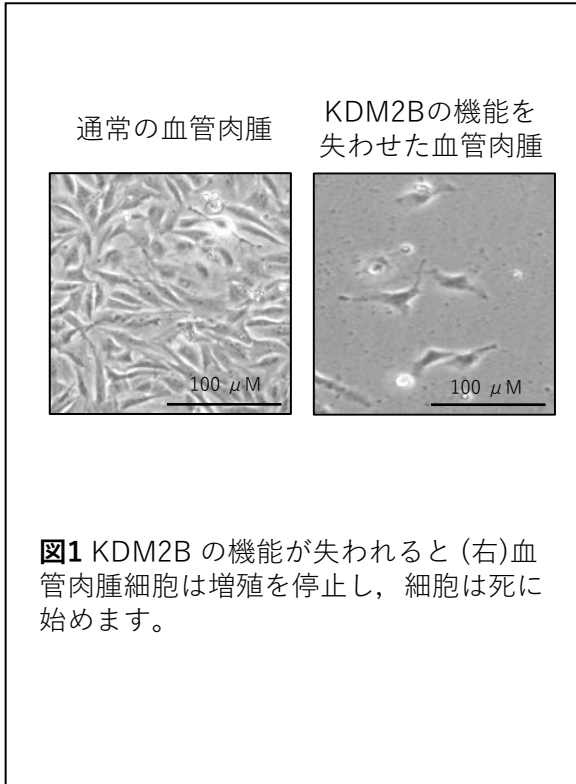
U R L <https://www.vetmed.hokudai.ac.jp/organization/comp-pathol/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】



【用語解説】

*1 ヒストン脱メチル化酵素 … ヒストンとは DNA が巻き付いているタンパク質のこと。ヒストン脱メチル化酵素はヒストンに存在するメチル基を取り除き，遺伝子発現を変化させる役割を持つ。