



令和2年2月12日

学校法人 東京女子医科大学

学校法人 広島大学

Vancouver Prostate Centre

## 膀胱がんの新規発症メカニズムの解明

～抗炎症作用を有する薬剤を用いた新規治療法開発に期待～

### 【ポイント】

- ・膀胱がんでは KDM6A という遺伝子の変異が多いことが知られている。我々は膀胱尿路上皮における KDM6A の機能欠失は、がん抑制遺伝子 p53 の変異と協調して悪性度の高い膀胱がん発症に関与すること、またタバコ由来の発がん物質により筋層浸潤がんに進展することを見いだした。
- ・KDM6A 機能欠損は膀胱における炎症を誘発し、加えて p53 変異は細胞の増殖を誘導することで膀胱がんが発症すること、また発がん物質の投与はさらに炎症を悪化させ、がんの早期進行に関与することを見出した。
- ・KDM6A 欠失膀胱がんに対して、最も発現が上昇した炎症性分子 2 種類に対する阻害剤を併用投与すると、炎症が抑えられると共にがんの成長が抑制されることを明らかにした。

### 1. 概要

東京女子医科大学・実験動物研究所の本田浩章らのグループは、広島大学泌尿器科学教室の松原昭郎教授らのグループ、カナダ Vancouver Prostate Centre の Dr. Peter C. Black らのグループ、その他のグループと共同で、膀胱がんの新しい発症メカニズムの解明に成功しました。この結果は、膀胱がんに対する新規治療法開発に役立つと期待されます。

本研究成果は、2020年2月11日10時（米国西部時間）に、米国癌学会 American Association for Cancer Research (AACR) 発行の雑誌である、「Clinical Cancer Research」のオンライン版で公開されます。なお、本研究成果の一環として、特許（特願 2019-078928）を出願しています。

### 2. 研究の背景と経緯

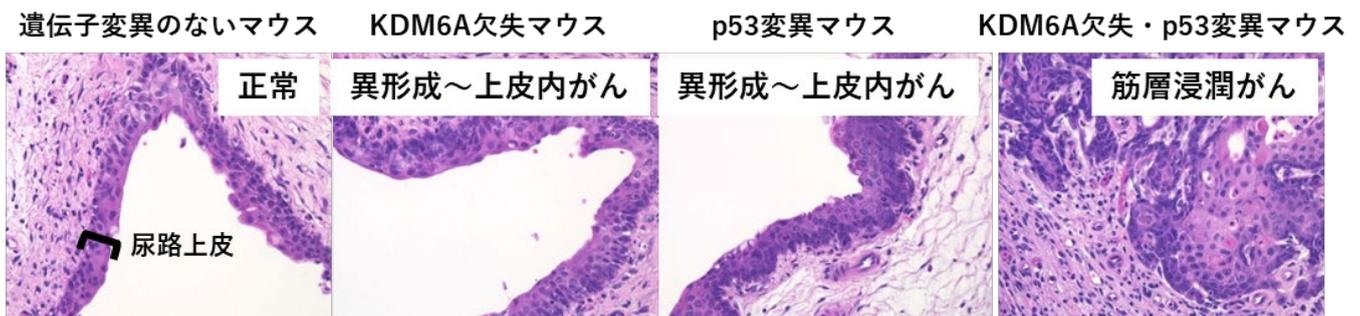
膀胱がんは、全てのがんの中でも最も再発しやすいがんのひとつとして知られています。また、進行した膀胱がんに対する薬物治療は、まだ選択肢が非常に限られているのが現状です。現在、エピジェネティクス（DNA の配列変化によらず、遺伝子発現を制御するシステム）に関わる遺伝子の異常が、様々ながんに関与していることが知られています。そのうちのひとつ KDM6A（別名 UTX）は、全てのがんの中でも膀胱がんが突出して遺伝子変異の頻度が高く、膀胱がんの根幹をなす発症メカニズムに関与していると考えられます。しかしその詳細な役割については明らかになっていません。

本研究チームは KDM6A に着目し、膀胱がんにおけるその役割を解明することが、あらたな治療法開発に繋がると考えました。

### 3. 研究の内容

本研究チームは、膀胱がんの発生源地である尿路上皮特異的に、KDM6A を欠失させたマウスを作製しました。さらに、ヒト膀胱がんにおいては、KDM6A 機能欠失はがん抑制遺伝子である p53 の変異と高頻度に合併するため、KDM6A 欠失マウスと p53 変異マウスとの掛け合わせを行ない、KDM6A 欠失・p53 変異の 2 重マウスを作製しました。

その結果、KDM6A 欠失マウスと p53 変異マウスには異常は認めませんでした。KDM6A 欠失・p53 変異マウスの 2 重マウスの膀胱に、尿路上皮の異形成～上皮内がんを認めました。さらに、これらのマウスにタバコ由来の発がん物質である N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) を一定期間投与したところ、2 重マウスにのみ筋層にがん細胞が浸潤した進行がん（筋層浸潤がん）を認めました（下図）。

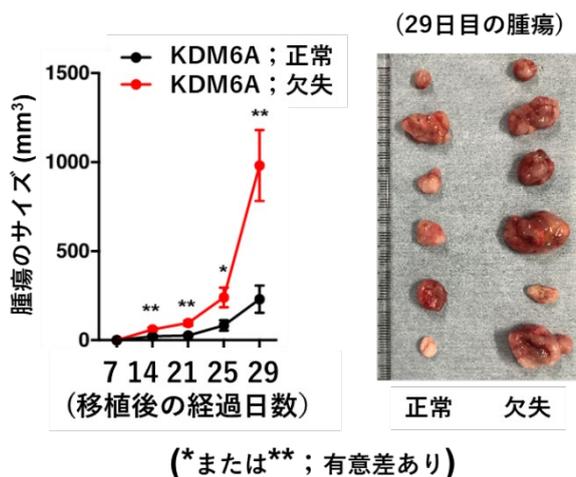


これらのマウスにおける遺伝子発現変化を詳しく調べたところ、KDM6A が欠失した膀胱では炎症が惹起されており、また p53 の異常を有するマウスでは細胞の増殖が促進されており、これらの協調作用により膀胱がんが発症すること、さらに BBN は炎症をより悪化させることで、がんの早期進行に関与することが明らかになりました。

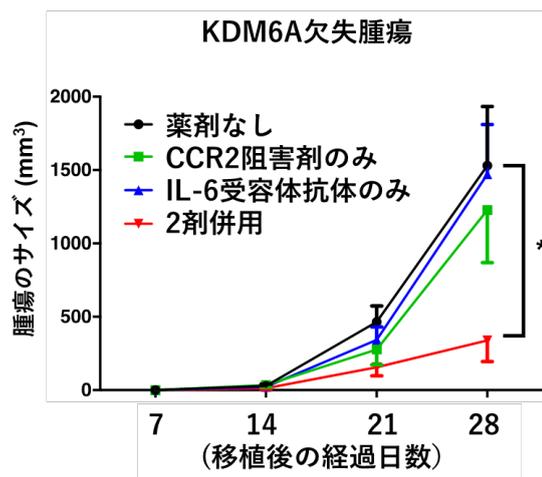
次に、p53 遺伝子変異した膀胱がん細胞株を用意し、KDM6A を人工的に欠失させた上でマウスに移植しました。するとこの細胞は、KDM6A が正常である元の膀胱がん細胞と比較して、より大きながんの塊を形成しました。この結果は、KDM6A の機能欠失が膀胱がんの進行にも関わっていることを明確に示しています（下図 A）。

膀胱がんには慢性的な炎症が深く関わっていると考えられています。KDM6A 欠失マウスに生じた炎症には、特に IL-6 と CCL2 とよばれる 2 つの炎症性蛋白質が関わっていることが判明しました。そこで、これら 2 つの蛋白質の機能阻害により KDM6A 欠損膀胱がんの成長が抑制されるかどうかを検討する目的で、IL-6 の受容体である IL-6 受容体に対する受容体抗体と、CCL2 の受容体である CCR2 の阻害剤という 2 種類の薬剤を用意し、膀胱がん細胞を移植したマウスに投与を行ないました。その結果、2 種類の薬剤は単独ではがん細胞の成長を抑制しませんが、併用投与により有意に KDM6A 欠損がん細胞の成長を抑制することが明らかになりました（下図 B）。

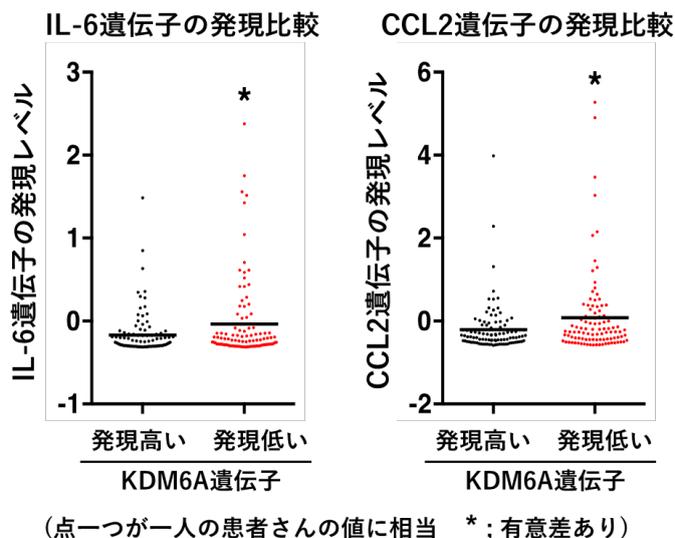
(図 A がん細胞の移植後のサイズ推移)



(図 B 移植後、薬剤投与中のサイズ推移)



実際に、ヒト臨床検体においても、KDM6A 欠損膀胱がんでは KDM6A が正常である膀胱がん比べて IL-6 と CCL2 の発現が上昇しており（下図）、炎症の亢進も認められるところから、これらの薬剤の併用療法はヒト KDM6A 欠損膀胱がんに対しても抑制効果を示すと期待されます。



#### 4. 今後の展開

膀胱がんは、非常に多様な特徴を持つがん細胞からなる集団であり、そのことが有効な治療薬の開発を拒む一因となっています。また膀胱がんに限らず、新しい治療薬の開発には莫大な費用と時間がかかることから、既存薬を別の病気に対する治療薬として適応拡大させる「ドラッグリポジショニング」が見直されてきています。

本研究チームが用いた2種類の薬剤はいずれも既に市販されており（ヒト化抗 IL-6R 抗体；一般名トシリズマブ、CCR2 阻害剤；一般名プロパゲルマニウム）、また KDM6A 変異を有する膀胱がんの患者さんは多いことから、膀胱がんに対する新たな分子標的治療法として有用と考えられ、今後の臨床応用が期待されます。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京女子医科大学 医学部 実験動物研究所 所長・教授 本田 浩章 (ホンダ ヒロアキ)

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

Tel&Fax : 03-3353-8111 内線 22433

E-mail : honda.hiroaki@twmu.ac.jp

<報道担当>

東京女子医科大学 広報室

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8 - 1

Tel : 03-3353-8111 Fax : 03-5269-7326

E-mail: kouhou.bm@twmu.ac.jp

## 【プレス情報】

1. 掲載誌名 Clinical Cancer Research
2. 論文タイトル *Kdm6a* deficiency activates inflammatory pathways, promotes M2 macrophage polarization, and causes bladder cancer in cooperation with *p53* dysfunction.
3. 論文のオンライン掲載日と報道解禁日(Embargo) 2020年2月11日10時(米国西部時間)

## 【本成果を得るにあたりご協力いただいた大学、援助をいただいた研究費・助成金】

本研究成果は、東京女子医科大学、広島大学、Vancouver Prostate Centre、順天堂大学、お茶の水女子大学の共同研究によるものです。本研究は、日本学術振興会(JSPS)の科学研究費(17K11170, 17K16795, 19H03693)、高松宮妃癌研究基金、公益財団法人 テルモ生命科学振興財団研究助成、公益財団法人 花王芸術・科学財団 花王科学奨励賞の助成を得て進められました。