

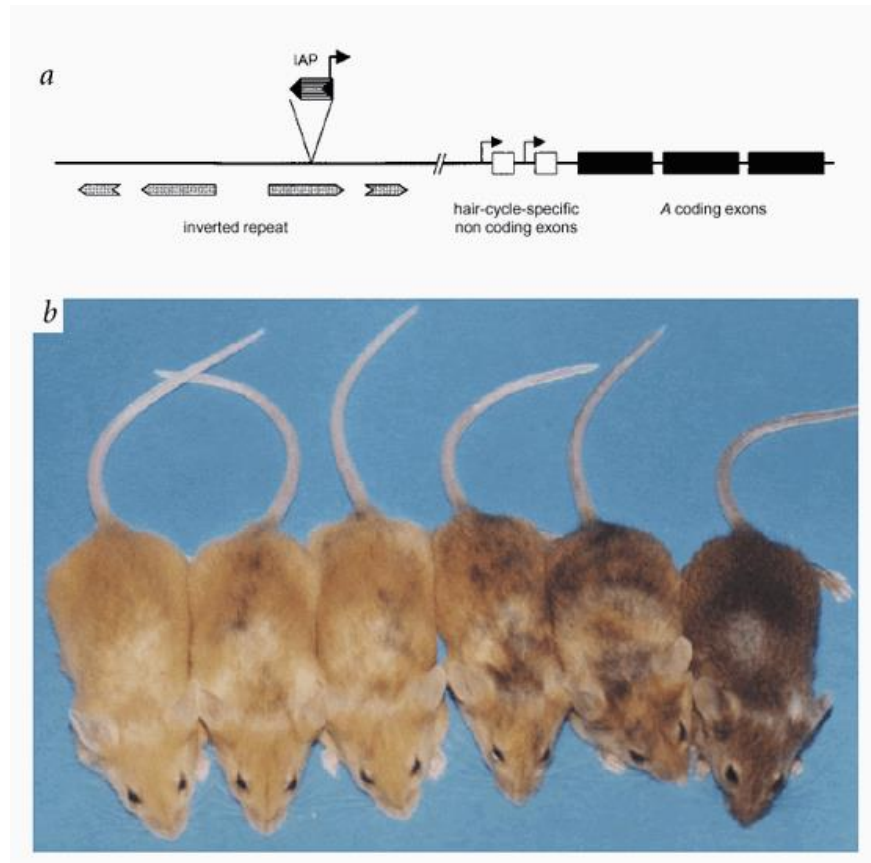
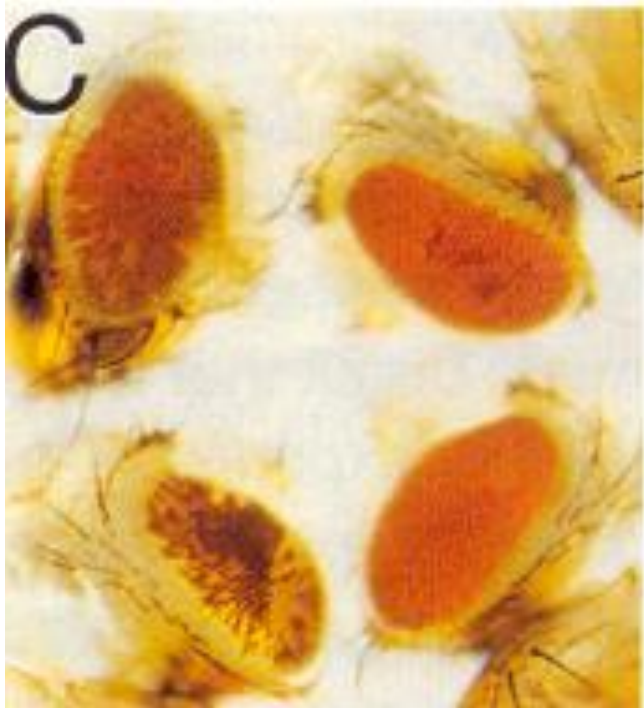
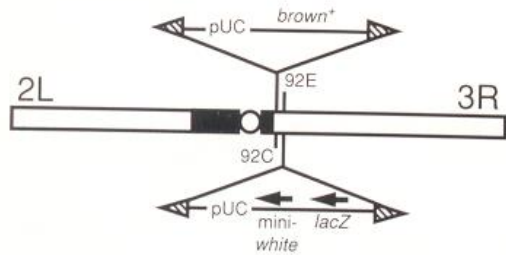
がんとエピジェネティック遺伝

理化学研究所生命医科学研究センター (IMS)

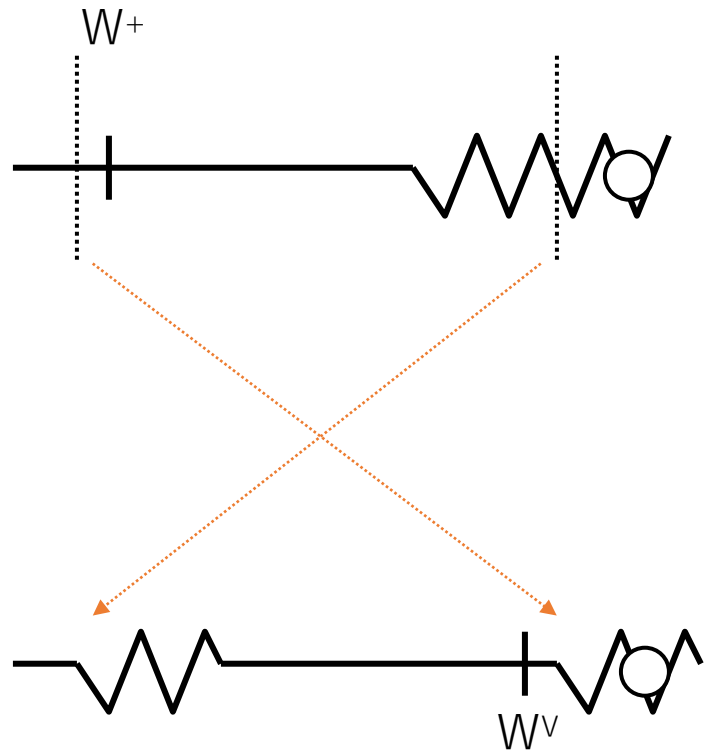
古関明彦



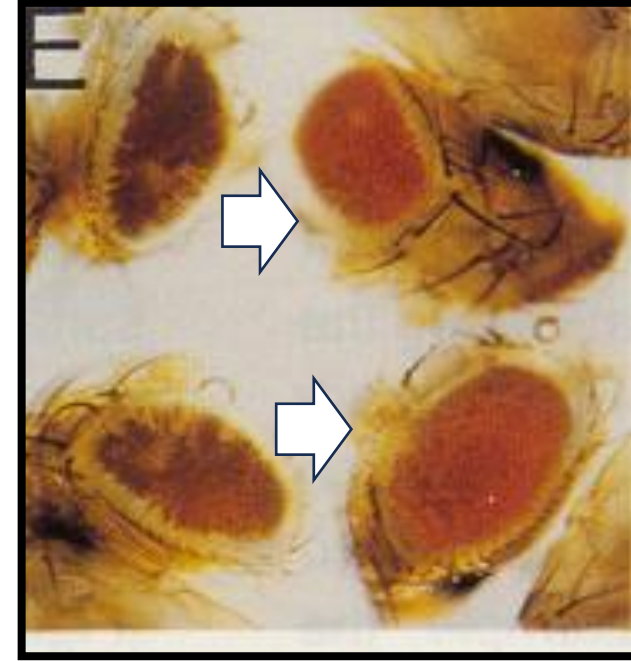
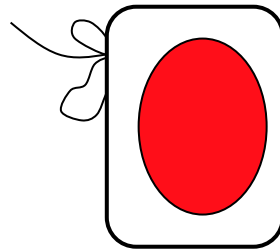
メンデル遺伝からの逸脱：同じ遺伝子型でも違う表現型を取る (表現型の揺らぎ)、逆に、違う遺伝子型でも同じ表現型を取ることもある



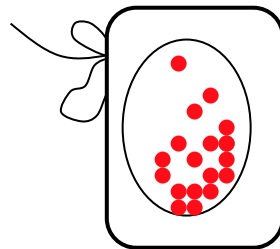
エピジェネティック遺伝にはメカニズムがある



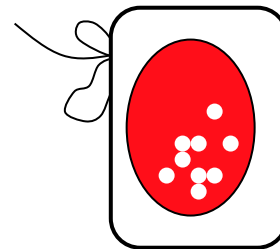
正常型



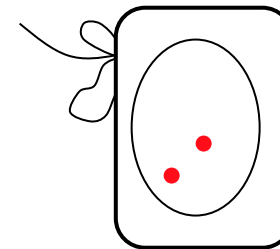
表現型の揺らぎ



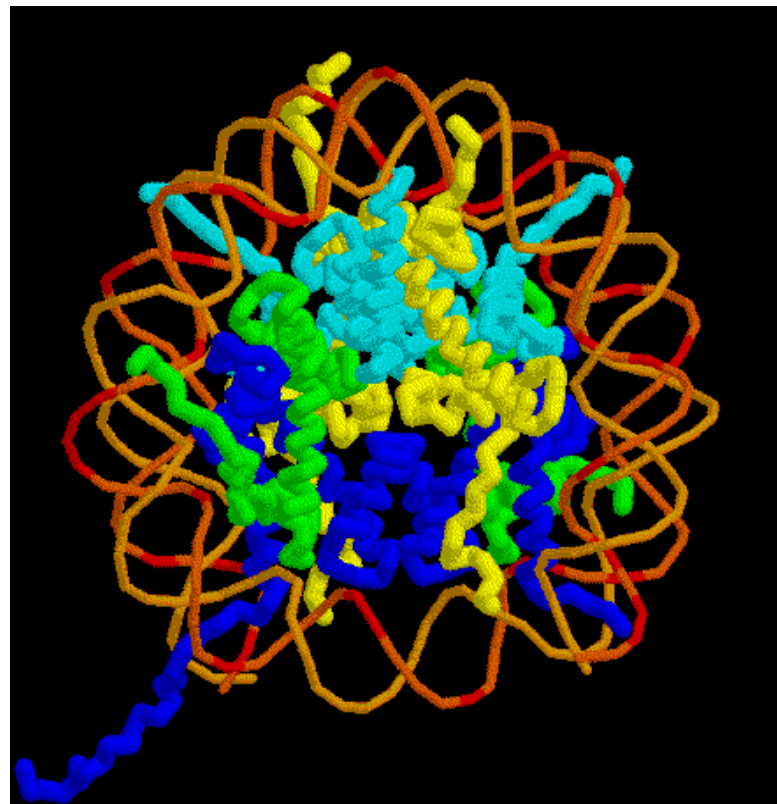
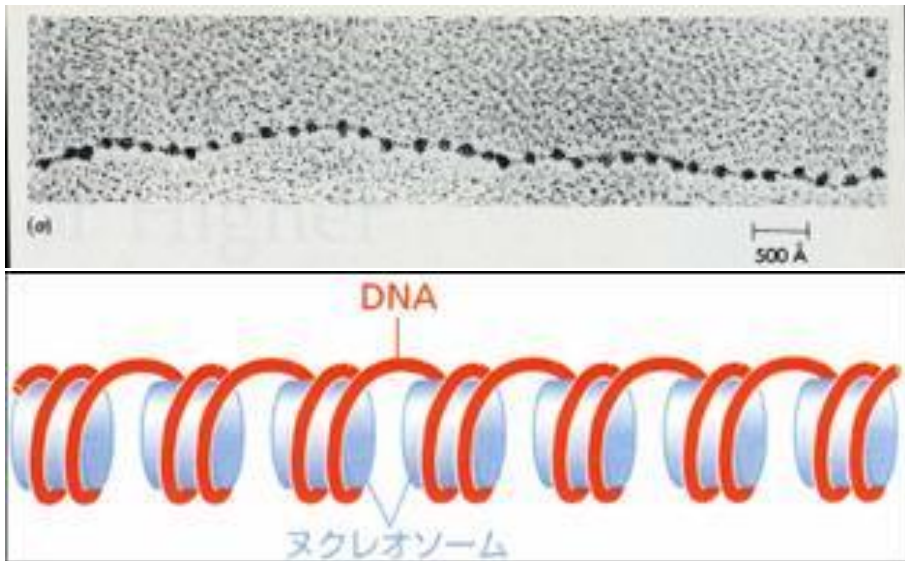
揺らぎの抑制



揺らぎの増強

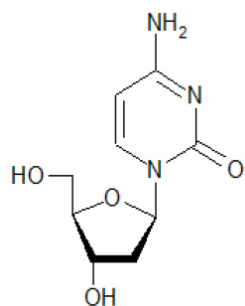


エピゲノム情報: ゲノム配列同様に化学修飾を介した情報も複製される

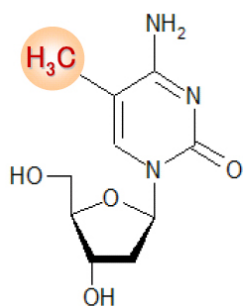


メチル化
アセチル化
リン酸化
ユビキチン化
糖化
その他

ヒストン 8 量体
(H2A, H2B, H3, H4)



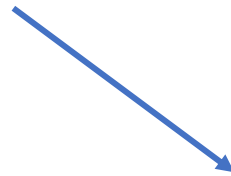
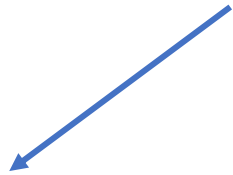
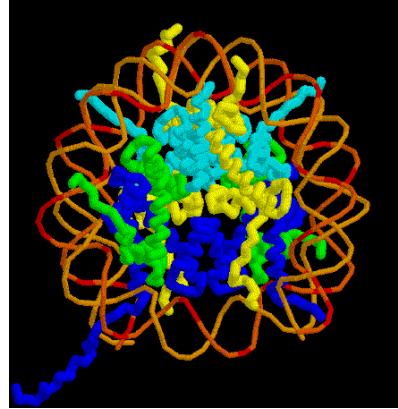
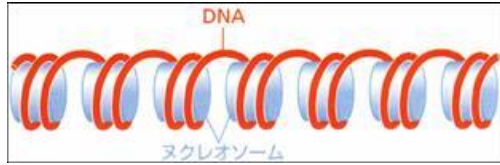
5'-CG-3'
3'-GC-5'



5'-mCG-3'
3'-GmC-5'

DNAメチル化

エピゲノム情報：表現型発現の制御と表現型の刷り込み

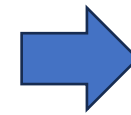


表現型発現の制御

- ・ エピアリル
(植物などに見られる急速な表現型変化による環境適応メカニズム)
- ・ 環境刺激の書き込み
(開花応答など)
- ・ 表現型発現の抑制

細胞の表現型記憶

- ・ 遺伝子の発現状態の刷り込み (細胞記憶)
- ・ 記憶を消去するメカニズムも存在



発がんやがんの維持へ寄与するか？

発がんやがんの維持におけるエピジェネティック制御

1. エピジェネティック制御の変化を伴うがんは多い: 治療標的?

- 多様な悪性腫瘍においてエピゲノム因子のゲノム変化(転座、変異)が報告されている。
- 一方で、全ゲノム解析をしてもドライバーが十分にわからないがんも多い。
- がん抑制遺伝子やがん遺伝子を直接エピジェネティック制御を受ける場合も多い。
- 複数のエピゲノム因子を標的とした創薬はすでに始まっている。

2. エピゲノム変化は発症前から蓄積する: 予防マーカー? 層別化マーカー?

- DNAメチル化異常は突然変異と比べて10-100倍誘発され易い。
- がん細胞や発がんの前駆状態でのDNAメチル化異常はバイオマーカーとしての意義が示されつつある。
- 正常組織でも容易に検出できるレベルに蓄積している。

3. エピゲノム変化はがん微小環境にも存在する: 新たな治療戦略?

- T細胞の疲弊にDNAメチル化異常が関与し、既に標的とした臨床研究も開始されている。
- がん線維芽細胞の性質を規定し、治療標的にもなりうる。

1. エピジェネティック制御を標的とした創薬

Clinical advances in targeting epigenetics for cancer therapy

Shengrui Feng^{1,2} and Daniel D. De Carvalho^{1,2}

¹ Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Toronto, ON, Canada

² Department of Medical Biophysics, University of Toronto, ON, Canada

Table 1. Epigenetic agents currently under clinical investigations. ALL, acute lymphocytic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer; NMC, NUT-midline carcinoma.

Target	Epigenetic agent	Cancer type	Identifier	Phase	
DNMT	Azacitidine	MDS, AML	NCT00887068	III	
	Azacitidine	CML	NCT01350947	II	
	Azacitidine	Relapsed/refractory T-cell lymphoma	NCT03703375	III	
	Azacitidine	HNSCC	NCT02178072	II	
	Azacitidine	Prostate cancer	NCT00384839	II	
	Azacitidine	Recurrent IDH1/2-mutated glioma	NCT03666559	II	
	Azacitidine	Pancreatic cancer	NCT01845805	II	
	Azacitidine	Solid tumors, hematologic malignancies	NCT02494258	II	
	Decitabine	AML	NCT00416598	II	
	Decitabine	MDS	NCT00067808	II	
	Decitabine	Relapsed/refractory DLBCL	NCT03579082	IV	
	Decitabine	Refractory CML	NCT00042003	II	
	Decitabine	AML with TP53 mutation	NCT03063203	II	
	Decitabine	Relapsed/refractory T lymphoblastic lymphoma	NCT03558412	IV	
	Decitabine	Papillary thyroid cancer, follicular thyroid cancer	NCT00085293	II	
	Decitabine	Relapsed/refractory ovarian cancer	NCT00477386	I/II	
	Decitabine	Metastatic CRPC	NCT03709550	I/II	
	Guadecitabine	AML, MDS	NCT01261312	I/II	
	Guadecitabine	MDS, CMML	NCT02907359	III	
	Guadecitabine	Hepatocellular carcinoma	NCT01752933	II	
	Guadecitabine	Metastatic CRC	NCT01896856	I/II	
	Guadecitabine	Philadelphia-negative MDS	NCT03075826	II	
	Guadecitabine	AML	NCT02348489	III	
	Hydralazine	Solid tumors	NCT00996060	I	
	Hydralazine	Ovarian cancer	NCT00533299	III	
	Hydralazine	Cervical cancer	NCT00532818	III	
	HDAC	MG98	Solid tumors	NCT00003890	I
		Praicinstat	Pediatric solid tumors and leukemia	NCT01184274	I
Praicinstat		Metastatic sarcoma	NCT01112384	II	
Entinostat		MDS, AML, ALL	NCT00462605	II	
Entinostat		Metastatic melanoma	NCT00185302	II	
Entinostat		Breast cancer	NCT03538171	III	
Entinostat		Relapsed/refractory Hodgkin lymphoma	NCT00866333	II	
Vorinostat		Metastatic soft tissue sarcoma	NCT00918489	II	
Vorinostat		AML	NCT00305773	II	
Vorinostat		NSCLC	NCT00138203	II	
Vorinostat		Kidney cancer	NCT00278395	II	
Vorinostat		Non-Hodgkin lymphoma	NCT00253630	II	
Belinostat		Relapsed/refractory PTCL	NCT00865969	II	
Belinostat		Solid tumors or lymphoma	NCT00413075	I	
Belinostat		Liver cancer	NCT00321594	I/II	
Belinostat		Multiple myeloma	NCT00131261	II	
Belinostat		MDS	NCT00357162	II	
Belinostat		B-cell non-Hodgkin lymphoma	NCT00303953	II	
Panobinostat		Soft tissue sarcoma	NCT01136499	II	
Panobinostat		Prostate cancer	NCT00667862	II	
Panobinostat		MDS, AML	NCT01451268	I/II	
Panobinostat		Hematological malignancies	NCT00621244	I/II	
Panobinostat		Metastatic thyroid cancer	NCT01013597	II	
Panobinostat		Clear cell renal carcinoma	NCT00550277	II	
Panobinostat		Refractory CRC	NCT00690677	II	
Panobinostat		Relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma	NCT01261247	II	
Romidepsin		HNPCC	NCT00084682	II	

Table 1. (Continued).

Target	Epigenetic agent	Cancer type	Identifier	Phase
EZH2	Romidepsin	Metastatic breast cancer	NCT00098397	II
	Romidepsin	Relapsed small-cell lung cancer	NCT00086827	II
	Romidepsin	Recurrent high-grade gliomas	NCT00085540	I/II
	Romidepsin	PTCL	NCT00426764	II
	Romidepsin	Soft tissue sarcoma	NCT00112463	II
	Romidepsin	Relapsed/refractory AML	NCT00062075	II
	Romidepsin	Relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma	NCT00077194	II
	Valproic acid	HNSCC	NCT01695122	II
	Valproic acid	Thyroid cancer	NCT01182285	II
	Valproic acid	Uveal melanoma	NCT02068586	II
	Phenylbutyrate	Brain tumors	NCT00006450	II
	Phenylbutyrate	Relapsed/refractory AML	NCT00006240	II
	Mocetinostat	Relapsed/refractory lymphoma	NCT00359086	II
	Mocetinostat	Solid tumors, non-Hodgkin lymphoma	NCT00323934	I
	Mocetinostat	Refractory chronic lymphocytic leukemia	NCT00431873	II
	CI-994	Multiple myeloma	NCT00005624	II
	CI-995	Pancreatic cancer	NCT00004861	II
	CI-996	NSCLC	NCT00005093	III
	Ricolinostat	Relapsed/refractory lymphoma	NCT02091063	I/II
	Ricolinostat	Multiple myeloma	NCT01323751	I/II
	ACY-241	Solid tumors	NCT02551185	I
	CHR-3996	Solid tumors	NCT00697879	I
	Tacedinaline	NSCLC	NCT00005093	III
	Tacedinaline	Pancreatic cancer	NCT00004861	II
	Tacedinaline	Multiple myeloma	NCT00005624	II
	Tazemetostat	Solid tumors, B-cell lymphoma, DLBCL	NCT01897571	I/II
	Tazemetostat	Relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma with EZH2 gene mutation	NCT03456726	II
	Tazemetostat	Solid tumors, lymphoma	NCT02875548	II
	Tazemetostat	Mesothelioma	NCT02860286	II
	Tazemetostat	INI1-negative tumors or relapsed/ refractory synovial sarcoma	NCT02601950	II
	Tazemetostat	Recurrent ovarian, primary peritoneal, or endometrial cancer	NCT03348631	II
	Tazemetostat	Recurrent ovarian or endometrial cancer	NCT03348631	II
	CPI-1205	B-cell lymphomas	NCT02395601	I
MAK683	DLBCL	NCT02900651	I/II	
BET	Molibresib	Relapsed/refractory hematologic malignancies	NCT01943851	I
	Molibresib	NMC and other cancers	NCT01587703	I
	INCB057643	Myelofibrosis	NCT04279847	I
	RO6870810	Solid tumors	NCT01987362	I
	RO6870810	Multiple myeloma	NCT03068351	I
	BMS-986158	Pediatric cancer	NCT03936465	I
	OTX015	Solid tumors	NCT02259114	I
	OTX015	Hematologic malignancies	NCT02698189	I
	OTX015	Hematologic malignancies	NCT01713582	I
	CPI-0610	Multiple myeloma	NCT02157636	I
	NCT01949883	Progressive lymphoma	NCT01949883	I
	Mivebresib	Solid tumors, hematologic malignancies	NCT02391480	I
LSD1	Tranylcypromine	AML, MDS	NCT02273102	I
	Tranylcypromine	AML, MDS	NCT02717884	I/II
	ORY-1001	SCLC	NCT02913443	I
	IMG-7289	Essential thrombocythemia, polycythemia vera	NCT04262141	II
	IMG-7290	Myelofibrosis	NCT03136185	II
	INCB059872	Solid tumors	NCT02959437	I/II
	CC-90011	Solid tumors, non-Hodgkin lymphoma	NCT02875223	I

Table 1. (Continued).

Target	Epigenetic agent	Cancer type	Identifier	Phase
DOT1L	SP-2577	Relapsed/refractory Ewing sarcoma	NCT03600649	I
	SP-2577	Solid tumors	NCT03895684	I
	Pinometostat	AML	NCT03701295, NCT03724084	I/II

FDA承認薬

DNMT阻害薬

Azacitidine

Decitabine

HDAC阻害剤

Vorinostat

Romidepsin

Panobinostat

EZH2阻害剤

Tazemetostat

ヒト臨床研究段階

Histone methyltransferase (HMT)阻害剤

DOT1L

PRMT5

Histone demethylase (HDM)阻害剤

LSD1

KDM1A

BET阻害剤

承認薬と他剤の併用

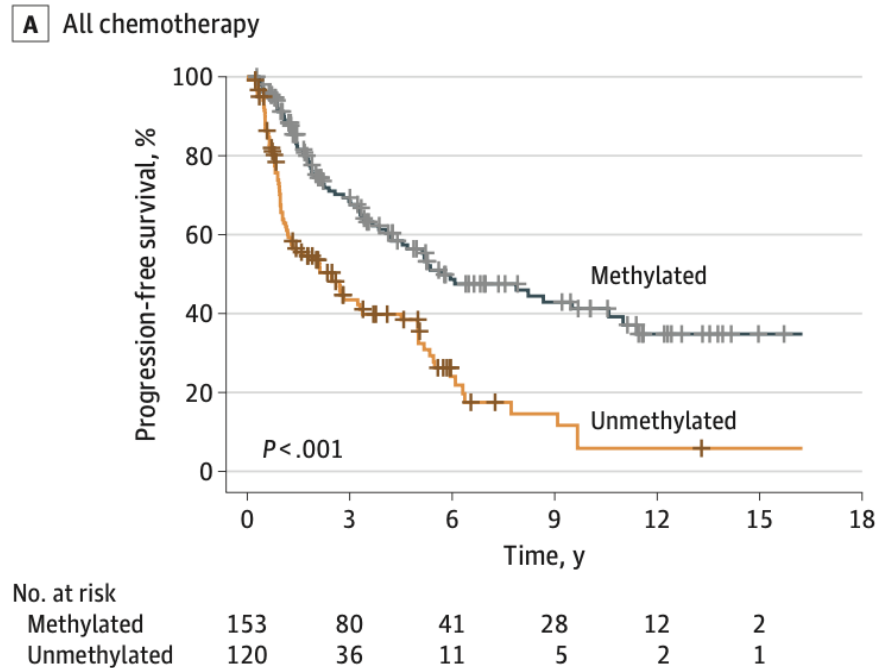
DNMT阻害薬 + 免疫チェックポイント阻害薬

HDAC阻害薬 BCL2阻害薬、化学療法

2. バイオマーカーとしてエピゲノム情報

治療反応性リスク診断

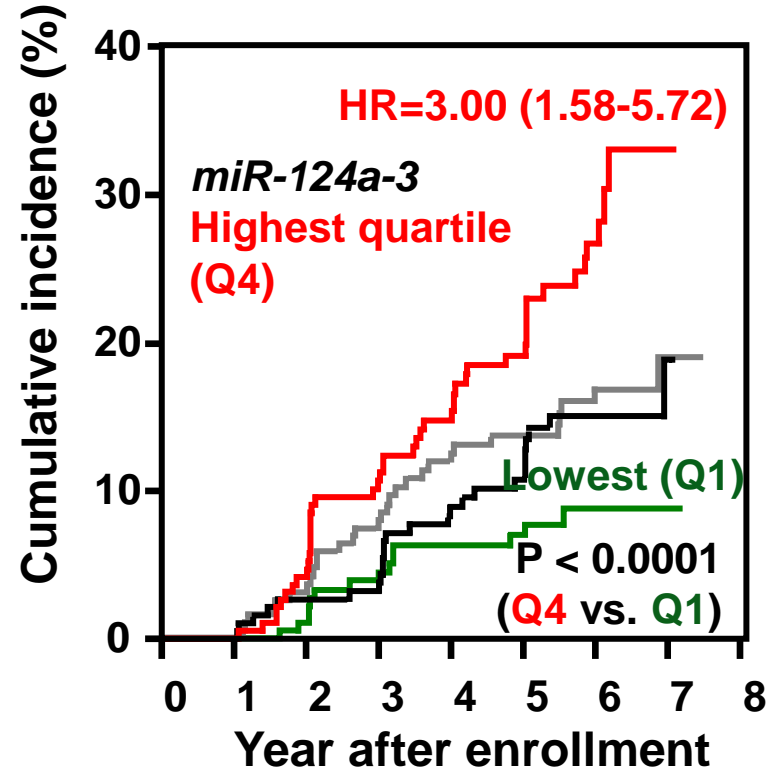
- 脳腫瘍ではMGMTのメチル化により治療によっても発現しないことを予測
- 既に臨床的にルーチンになっている



[Kinslow, JAMA Oncol, online]

発がんリスク診断

正常組織に蓄積したDNAメチル化異常の定量により発がんリスク診断が可能



[Asada, GUT, 64:388, 2015;
Maeda, GUT, 66:1751, 2017]

3. がん微小環境？

T cell 疲弊

- 疲弊CD8 T細胞における免疫制御遺伝子のDNAメチル化異常
- DNA脱メチル化剤と免疫チェックポイント阻害剤の併用治験

Table 2. Epigenetic regulation in T-cell physiology and immune evasion.

T-cell physiology	
Development and activation	DNMT1 is essential for T-cell survival (91); TCR activation induces EZH2 (25) and H3K27me3 gain (92); H3K4me3 and H3K9ac loss (93); DNA methylation remodeling during activation (94).
Differentiation	Th2 (95, 96), Th17 (97), T-reg (98) differentiation. H3K27 gain (99) and HDAC activity in effector states (100). Regulation of CX3CR1 (101), Il2ra (102), and Cd27 expression (103) in memory states.
Cytokine production	IL-2 (104), IL-4 (105), IL-5 (106), IL-17 (107)
Cytolytic activity	Regulation of IFN γ (108), Cd40lg (109), Runx3, and Gzmb (110) expression.
Immune evasion ^a	
Antigen presentation	MHC-I (19) and MHC II silencing (111), TAP1 regulation (112), HLA-A/B/C silencing (113)
Surface/checkpoint molecule expression	PD-1 (57), PD-L1 (21), PD-L2 (114), CTLA-4 (62), NGK2DL (26), CD80 (115)
Cytokine silencing and altered trafficking	CXCL9 (116), CXCL10 (24), CCL5 (117)

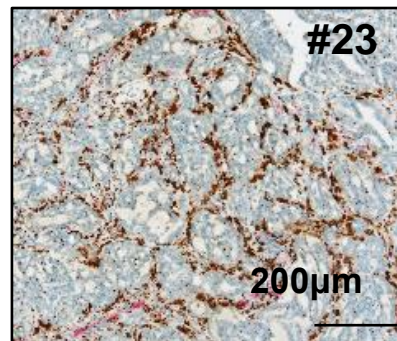
^aT-cell exhaustion discussed separately in detail in text.

[Micevic, Clin Cancer Res, 29:1173, 2023]

線維芽細胞

がん線維芽細胞の悪性の形質はエピゲノム変化により維持されている。

TSA-ISH
(WNT5A)
IHC
(α -SMA)



[Maeda, GUT, 69:243, 2020]

サマリー

- エピジェネティック制御は、従来とは異なる階層のがん治療標的であり、主に低分子阻害剤やプロタックとして開発が進みつつある。
- エピゲノム情報はがんの予防や層別化のためのマーカーになりうる。
- がんの微小環境への介入もできる？
- 分子標的としての選択性は高い一方で、細胞選択性は必ずしも高いとは言えない。がんの層別化が重要だろう。
- 多階層の制御メカニズムとしてはまだ理解が十分に深まっているとは言い難い。治療標的として開発を進める上で、機能獲得、機能欠失、エピスタシスなどについて基礎的な理解を進める必要がある。