

学位授与番号：乙 3260 号

氏 名：高橋 一彰

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：令和 1 年 9 月 11 日

学位論文名：

Targeting the Vulnerability of Glutathione Metabolism in ARID1A-Deficient Cancers.

（ARID1A 欠損がんにおけるグルタチオン代謝経路を標的とした合成致死治療法の開発）

学位論文審査委員長：教授 吉田清嗣

学位論文審査委員：教授 近藤格 教授 矢野真吾

論文要旨

氏名	高橋 一彰	指導教授名	岡本 愛光
----	-------	-------	-------

主論文

Targeting the Vulnerability of Glutathione Metabolism in *ARID1A*-Deficient Cancers.

(*ARID1A* 欠損がんにおけるグルタチオン代謝経路を標的とした合成致死治療法の開発)
Ogiwara Hideaki, Takahashi Kazuaki【equally contributed】, Sasaki Mariko, Kuroda Takafumi, Yoshida Hiroshi, Watanabe Reiko, Maruyama Ami, Makinoshima, Hideki, Chiwaki Fumiko, Sasaki Hiroki, Kato Tomoyasu, Okamoto Aikou, Kohno Takahshi. *Cancer Cell* 2019; 35: 177-190. (PMID: 30686770 DOI: 10.1016/j.ccell.2018.12.009)

要旨

ARID1A 遺伝子は、様々な遺伝子の発現を促進する SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体のサブユニットの一つである。*ARID1A* タンパク質は、遺伝子変異によって、卵巣明細胞がん、子宮内膜がん、卵巣類内膜がんなどの女性のがんや、胃がん、胆道がんなどアジア人に多いがんで欠損している。特に、日本人に多い卵巣明細胞がんでは、46-57%(Jones et al., 2010)と高頻度に変異している。そして、これらのがんは既存の抗癌剤に抵抗性であり、有効な治療薬が求められている。本研究を通して卵巣明細胞がん（特に日本人に多い）や胆道がん、胃がんなどアジア人に多いがんで、高頻度にみられる *ARID1A* 遺伝子の変異した患者に対する新しい治療法を見出した。本研究では、*ARID1A* 遺伝子変異の特徴である機能喪失性変異による代謝異常と、この代謝異常を阻害することによる治療法を見出した。具体的には、*ARID1A* タンパク質は抗酸化物質グルタチオンの合成を制御する *SLC7A11* 遺伝子の転写を促進することを示した。グルタチオンはグルタミン酸、システイン、グリシンからなるトリペプチドで、様々な代謝因子の活性化によって合成される。*SLC7A11* は、シスチン/グルタミントランスポーター XCT をコードする。シスチンは、XCT を介して細胞内に取り込まれ、グルタチオン合成に必要なシステインという二つの分子に代謝される。そのため、*ARID1A* 遺伝子変異がんでは、*SLC7A11* の発現低下により抗酸化代謝物グルタチオンの量が少ないという脆弱性を認めることがわかった。更に、APR-246 などのグルタチオン阻害薬やグルタチオン合成酵素に対する阻害薬を使うことで、*ARID1A* 欠損がんに対する抗腫瘍効果が示されることがわかった。本研究は、*ARID1A* 欠損細胞には正常細胞にはない「代謝の弱点」があるという発見に基づいている。よって、正常細胞への影響が少なく、がん細胞特異的な効果の高い治療法となり得る。*ARID1A* 遺伝子変異は、今後保険収載される予定である遺伝子パネル検査で、*ARID1A* タンパク発現は免疫染色での同定も可能である。以上の研究成果を基にグルタチオン合成阻害薬の創薬や既存薬による臨床試験を通して *ARID1A* 欠損がんの個別化治療の実現へと結び付けていきたい。

学位論文審査結果の要旨

高橋一彰（タカハシカズアキ）氏の学位申請論文は主論文1編からなり、主論文の邦題は「ARID1A 欠損がんにおけるグルタチオン代謝経路を標的とした合成致死治療法の開発」というタイトルで2019年のCancer Cell誌に掲載された。以下、審査委員会の審査結果を報告する。

2019年8月26日、岡本愛光教授ご臨席のもと、審査委員長吉田清嗣および国立がん研究センター希少がん研究分野分野長で本学連携大学院教授の近藤格教授、ならびに腫瘍血液内科矢野真吾教授を審査委員として公開学位審査会を開催し、高橋氏による研究概要の発表に続いて口頭試験を行った。席上、

- ・ ARID1A 遺伝子について、臓器横断的な視点で研究を行ったか？
- ・ ARID1A 遺伝子の変異と予後に何らかの相関はあるか？
- ・ ARID1A 遺伝子の変異ががん細胞に有利に働くとは考えにくいのに変異頻度が高いのはなぜか？
- ・ ARID1A 遺伝子の変異によって発現が変化する分子はバイオマーカーになり得るか？
- ・ チオレドキシシンレダクターゼの活性と ARID1A 遺伝子の変異との相関について？
- ・ 大腸がん細胞株を用いて薬剤感受性スクリーニングを行った理由は何か？
- ・ PRIMA-1 や APR-246 は変異型 p53 の活性化剤であり、p53 の影響は無視できるか？
- ・ NOXA は p53 によって発現が誘導されるのではないか？
- ・ TRAF2 も ARID1A 遺伝子ノックアウト細胞で上がっているが検討したか？
- ・ 酸化ストレスで p38 や JNK などの活性化があるならばそれらの阻害剤の効果は？
- ・ ROS での細胞死は DSB の累積によるとすると、NOXA だけで説明がつくのか？

など多数の質問があり、高橋氏はこれまでの多岐にわたる研究成果や内外の文献情報も交えながら極めて的確に回答し、活発な議論がなされた。その後、近藤、矢野両教授と慎重に審議した結果、本論文では昨今大いに注目を集めている、正常細胞への影響が少なく、がん細胞特異的である合成致死療法 of 全く新しい提案が詳細に検証されていることや、この6月から保険収載されたがんゲノム遺伝子パネル検査で ARID1A 遺伝子変異の検出が可能になったことから、ARID1A 欠損がんの個別化治療の実現が期待され、極めて意義深い将来性の高い研究が展開されていることなどから、学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第である。