

PRESS RELEASE

令和7年5月20日

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会他
名古屋教育医療記者会と同時発表

公立大学法人 名古屋市立大学
公益財団法人がん研究会

小児悪性脳腫瘍の進行に関与する DNA 修飾の鍵となる分子を発見

がん細胞への生まれ変わりを導く遺伝子変異の解明

科学誌「Cell Reports (セルリポーツ)」電子版

公開日時：(米国東部時間) 令和7年5月19日(月) 11時
(日本時間) 令和7年5月20日(火) 0時

研究成果の概要

公立大学法人名古屋市立大学医学研究科の川内大輔教授(腫瘍・神経生物学分野) および公益財団法人がん研究会の丸山玲緒部長(がん研究所・がんエピゲノム研究部/NEXT-Ganken プログラム)らの研究チームは、ドイツおよびアメリカの研究チームとの国際共同研究を通じて、DNA 化学修飾の仕組み(エピゲノム)^{*1}の変化が代表的な小児悪性脳腫瘍のひとつである SHH 髄芽腫^{*2}の発症および進行に関与する新たなメカニズムを明らかにしました。

本研究では、CRISPR-Cas9 ゲノム編集技術^{*3}を用いた新規の SHH 髄芽腫モデル動物を構築しました。このモデルを用いることで、DNA 修飾を制御する因子 CHD7 および KMT2C の変異が腫瘍細胞への変化や細胞増殖を促進することを発見しました。包括的なバイオインフォマティクス解析により、これらの変異が腫瘍の起源細胞のエピゲノム状態を変化させ、それによって神経細胞への分化を促進する重要な遺伝子の発現が抑制されることが明らかになりました。

これらの知見は、エピゲノムの破綻による髄芽腫の発症メカニズムを明らかにするとともに、新たな治療標的を同定したものであり、今後の治療法開発において革新的な道を開く可能性を示しています。

【研究のポイント】

- ・ CRISPR-Cas9 ゲノム編集技術を活用し、ヒト髄芽腫の遺伝子変異の役割を効率的に評価可能な新規 SHH 髄芽腫マウスモデルを開発した。
- ・ 本モデルを用いて、患者に頻発する遺伝子変異の機能を評価し、Chd7 および Kmt2c の変異が髄芽腫の発症率および悪性度を顕著に増加させることを証明した。

・クロマチンプロファイリング^{*4}および単一細胞マルチオミクス^{*5}などの最先端のがん解析技術により、*Chd7*や*Kmt2c*の遺伝子変異が引き起こすエピゲノム変化によって、神経分化を制御する *NEUROD1* の正常発現が阻害されることを発見した。

・本成果を基に、腫瘍細胞特有のエピゲノムに関わる分子を標的とした新たな治療法の開発が期待される

【背景】

髄芽腫は小児に最も多く見られる脳腫瘍のひとつであり、小児の主要ながん関連死因の一つです。中でも SHH 型は全体の約 30%を占めます。化学療法や放射線治療の進歩にもかかわらず、再発・耐性・副作用などの課題が残り、予後改善が強く求められています。

細胞の性質を決める遺伝子の発現は、DNA 修飾を制御する仕組み(エピゲノム)によりダイナミックに変化します。DNA 自身、あるいは DNA を巻きつけるヒストンに化学修飾が付加されることで、遺伝子の可読性や細胞の分化、がん化などの運命が決まります。このエピゲノムに関わる遺伝子群が「クロマチン修飾因子」^{*6}です。

先行研究では、SHH 型髄芽腫患者 DNA においてクロマチン修飾因子をコードする場所に遺伝子の傷(変異)が頻繁に見られ、腫瘍の多様性と発症に重要な役割を果たすことが想像されていましたが、こうした変異がどのようにして分化・増殖経路を攪乱し、腫瘍進展を促進するのかは十分に理解されていません。そこで本研究では、より高効率な新規マウスモデルの構築を通じて、クロマチン修飾因子の役割を深く理解し、エピゲノムと腫瘍の関係性を明らかにしようとした。

【研究の成果】

研究チームはまず、*Ptch1* 遺伝子の欠損と関連するヒト SHH 型髄芽腫をマウスで再現するため、*Ptch1* と目的遺伝子 (gene of interest, GOI) を同時にノックアウト可能なプラスミドを作製し、電気穿孔 (electroporation) 法により、腫瘍の起源細胞である小脳外顆粒層の顆粒前駆細胞 (granule neuron precursors, GNPs) に導入しました。また、*Atoh1*^{EGFP/+}マウスを用いることで、顆粒細胞とそれに由来する前がん細胞 (Preneoplastic cells, PNC)・腫瘍細胞のいずれもが EGFP で可視化され、腫瘍の進展が追跡可能となりました (図 1A)。

次に、文献データを基に、SHH 髄芽腫患者に機能を阻害する変異が見られるクロマチン修飾因子 12 遺伝子を選定しました。次に *Ptch1* と同時にそれぞれの遺伝子をノックアウトしたマウスモデルを作

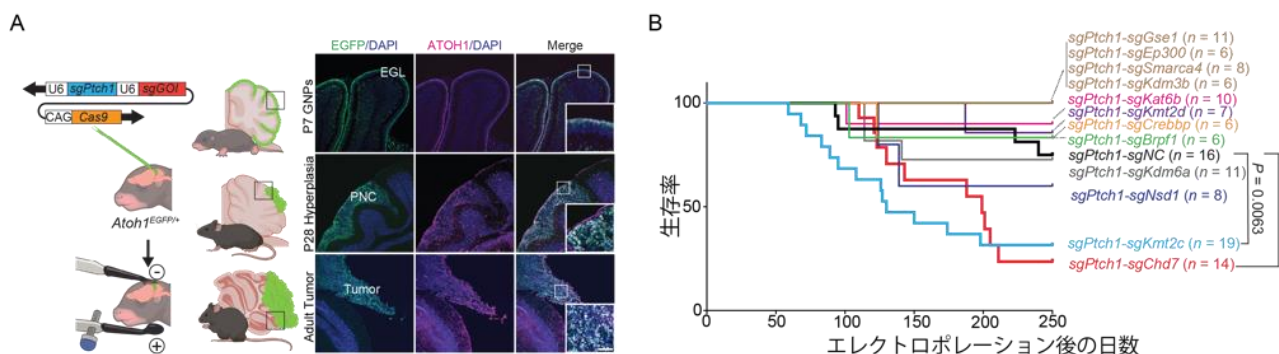


図 1 : (A) 新規 SHH 髄芽腫マウスモデルの樹立。(B) *Ptch1* と各クロマチン修飾因子をノックアウトしたマウスの生存期間比較。

製し、生存期間を比較することで、腫瘍形成への影響を評価しました。その結果、*Chd7* および *Kmt2c* の欠損がマウスの生存率を有意に低下させることが判明しました（図 1B）。

さらに、*Chd7* および *Kmt2c* 欠損したがんにおいて遺伝子発現の変化を解析した結果、小脳の正常発生に必須である *Neurod1* が両者の共通の下流エフェクターである可能性が浮上しました。さらに、クロマチンプロファイリングおよび単一細胞マルチオミクス解析により、*Neurod1* の発現を正に制御するゲノム領域(エンハンサー領域、図 3 の赤い点線のボックス)における H3K4me1 および H3K27ac といったエピゲノム修飾が著しく低下していることが判明しました（図 2）。

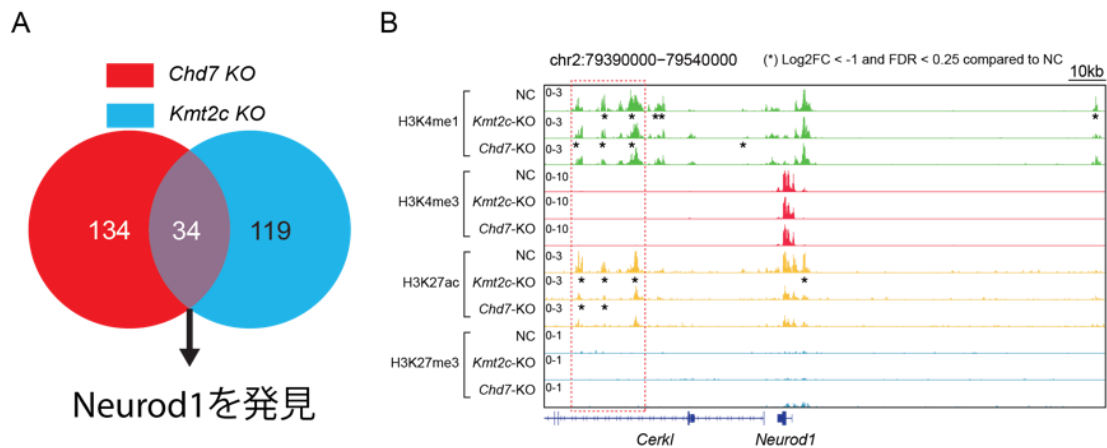


図 2 : (A) 遺伝子発現解析による *Neurod1* の発見。(B) *Chd7*、*Kmt2c* ノックアウトによる *Neurod1* 遺伝子のエンハンサー領域におけるエピゲノム修飾の変化。

SHH 型髄芽腫における *Neurod1* の機能をさらに確認するために、研究チームは *Chd7* および *Kmt2c* 遺伝子をノックアウトした腫瘍細胞に追加の *Neurod1* 遺伝子を導入しました。追加された *Neurod1* 遺伝子の発現により、増殖中の細胞 (Ki-67 陽性細胞) の数が著しく減少し、*Neurod1* が髄芽腫の治療における有望な標的であることが示されました（図 3）。

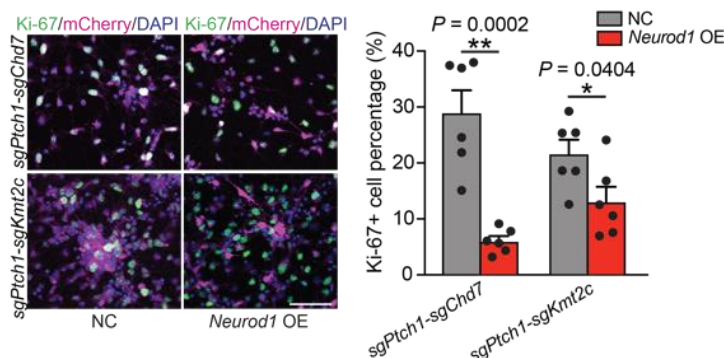


図 3 : *Chd7*、*Kmt2c* 遺伝子をノックアウトした腫瘍細胞に *Neurod1* 遺伝子を強制発現させたときの増殖細胞の減少。

この結果から、*Chd7* および *Kmt2c* はクロマチン修飾因子として、腫瘍起源細胞のエピゲノムを変化させ、*Neurod1* などの神経分化関連遺伝子の発現を阻害し、細胞運命を変化させて腫瘍形成を促進していることが示唆されました（図4）。

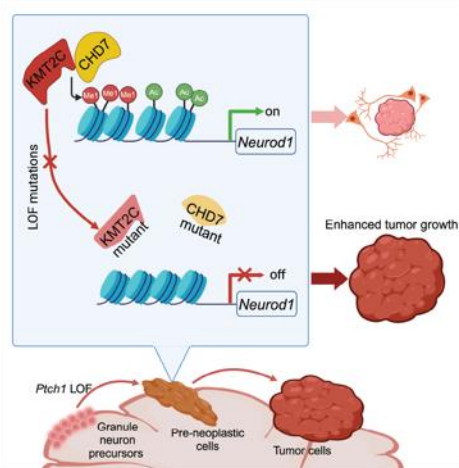


図4：本研究の概念図

【研究の意義と今後の展開や社会的意義など】

本研究は、CRISPR-Cas9 技術を駆使した新しい SHH 髄芽腫モデル動物の開発を通じて、腫瘍の進行に重要なクロマチン修飾因子である *Chd7* と *Kmt2c* を同定し、エピゲノムの異常が腫瘍のフェノタイプを変化させる具体的な仕組みを明らかにしました。同時に、*Neurod1* はエピゲノム異常の下流標的として、SHH 型髄芽腫の標的治療の標的となる可能性を有しています。

この知見と実験的アプローチは、SHH 型髄芽腫に限らず、他の腫瘍にも応用可能な革新的治療法の開発に向けた基盤となるものであり、個別化医療の実現に向けた大きな一歩です。

【用語解説】

- *1 エピゲノム (epigenome) : 生物のエピゲノムとは、DNA やヒストンタンパク質に加えられた化学的修飾の集合体であり、これによって DNA が「いつ」「どこで」「どのように」発現するかが制御されます。
- *2 SHH 型髄芽腫 (SHH medulloblastoma) : 髄芽腫のサブタイプの一つであり、Sonic Hedgehog (SHH) 経路の異常な活性化を特徴とします。
- *3 CRISPR-Cas9 遺伝子編集技術: DNA の二本鎖切断を原理とする遺伝子改変ツールです。部位特異的ヌクレアーゼを利用するゲノム編集ツールの中でも、簡便で安価という特長があります。
- *4 クロマチンプロファイリング : 本研究で使用された技術は CUT&Tag であり、タンパク質と DNA の相互作用を解析する際の従来の課題を克服した新しいマッピング手法です。
- *5 単一細胞マルチオミクス : 本研究で使用された技術は、single-cell multiome であり、同一細胞における転写産物とエピジェネティックな状態をゲノムワイドで解析することができます。両者を

理解することで、異なる細胞集団における遺伝子発現とエピジェネティックな違いがどのように関係しているかを明らかにすることができます。

*6 クロマチン修飾因子 (Chromatin modifiers) : DNA やヒストンの修飾を通じて、遺伝子の転写を制御する役割を持つ遺伝子の一群です。

【研究助成】

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) (JP23ama221129)、上原記念生命科学財団、ブレインサイエンス振興財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、持田記念医学薬学振興財団、Astellas Research Foundation for Pathophysiology and Metabolism、Grant-in-Aid for JSPS Fellows、Science Tokyo SPRING などによる助成を受けて行われました。

【論文タイトル】

Chromatin Modification Abnormalities by CHD7 and KMT2C Loss Promote Medulloblastoma Progression

【著者】

Wanchen Wang^{1,2,5,a}, 糸川 昂平^{3,a}, Owen Chapman^{4,5}, 白石 涼¹, Zhize Xiao^{1,2,5}, Konstantin Okonechnikov⁶, Yang Sun⁵, Stefan M. Pfister⁶, Weijun Feng⁷, 上阪 直史², 星野 幹雄¹, 高橋 智⁸, Andrey Korshunov⁹, Lukas Chavez^{4,10,11}, 丸山 玲緒^{3,12,b}, 川内 大輔^{1,5,b}

所属

1. 国立精神神経センター神経研究所 病態生化学研究部
2. 東京科学大学大学院医歯学総合研究科
3. がん研究会 NEXT-Ganken プログラム がん細胞多様性解明プロジェクト
4. Department of Medicine, University of California San Diego
5. 名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究所 腫瘍・神経生物学分野
6. Hopp Children's Cancer Center Heidelberg, German Cancer Research Center and Heidelberg University Hospital
7. Children's Hospital of Fudan University
8. 名古屋市立大学大学院医学研究科 実験病態病理学分野
9. Clinical Cooperation Unit Neuropathology, German Cancer Research Center
10. Rady Children's Hospital San Diego
11. Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute
12. がん研究会 がん研究所 がんエピゲノム研究部

a: 共同筆頭著者

b: 責任著者

【掲載学術誌】

学術誌名 「Cell Reports (セルリポーツ)」

DOI 番号 : 10.1016/j.celrep.2025.115673

【名古屋市立大学について】

名古屋市立大学は1950年に医学部と薬学部からなる公立大学として開学して以来、研究・教育領域を拡大し、8分野の学問を有する総合大学に発展してきました。本学は、一貫して地域に開かれ、広く市民と連携し、協働してきました。科学・技術・芸術・文化・産業・経済の発展と医療・健康福祉の向上に寄与し、それぞれの分野で、知性と教養に溢れ、創造力に富んだ次世代を担う有為な人材を輩出していきます。

ウェブサイト：<https://www.nagoya-cu.ac.jp/>

【がん研究会について】

がん研究会は1908年に日本初のがん専門機関として発足して以来、100年以上にわたり日本のがん研究・がん医療において主導的な役割を果たしてきました。基礎的ながん研究を推進する「がん研究所」や、新薬開発やがんゲノム医療研究を推進する「がん化学療法センター」「がんプレジジョン医療研究センター」、さらに新しい医療の創造をする「がん研有明病院」を擁し、一体となってがんの克服を目指しています。

ウェブサイト：<https://www.jfcr.or.jp/>

【研究に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 大学院医学研究科 脳神経科学研究所 腫瘍・神経生物学 教授・川内大輔
住所：愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

公益財団法人 がん研究会 がん研究所がんエピゲノム研究部 部長・丸山玲緒
住所：東京都江東区有明3-8-31

【報道に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 病院管理部経営課
住所：愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1
TEL：052-858-7113 FAX：052-858-7537
E-mail：hpkouhou@sec.nagoya-cu.ac.jp

公益財団法人 がん研究会 社会連携部 広報課
住所：東京都江東区有明3-8-31
TEL：03-3570-0775
E-mail：ganken-pr@jfcr.or.jp

連携できる企業様でご関心をお持ちいただける場合は、下記の問い合わせ先までご連絡ください。

【共同研究に関する企業様からの問い合わせ】

名古屋市立大学 産学官共創イノベーションセンター
(本部棟2階 教育研究部研究推進課課内)
住所：名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1
TEL：052-853-8309 FAX：052-841-0261
E-mail：ncu-innovation@sec.nagoya-cu.ac.jp