

DNA複製ストレス応答因子ATRキナーゼ阻害剤によるがん治療

SMARCA4遺伝子変異がんに新たな治療の可能性

論文のポイント：

- 肺がんなど多くのがんではクロマチンを制御するSMARCA4/BRG1遺伝子に欠損型変異を生じているが、有効な治療法がない。
- SMARCA4が欠損したがん細胞ではDNA複製のときのストレスが強く、ストレスに対処する役割を持つATRタンパク質を阻害すると細胞死が起きる。
- ATR阻害剤を用いることで、がん種横断的に、SMARCA4タンパク質の欠損したがんの治療が行える可能性がある。

概要：

現在、遺伝子パネル検査

(注1)により遺伝子変異を見出し、その変異に応じた

分子標的治療薬(注2)による

治療が行われています。しかし、

遺伝子変異が見つかって、対応する有効な

治療薬のない患者さんも多く

おられます。SMARCA4遺伝子

はその代表的なもので、がん

遺伝子変異のない肺がん

など、いくつかのがん種で

変異が見られます。SMARCA4

タンパク質は、SWI/SNFクロ

マチン再構成複合体(注3)の一員として、

細胞中の染色体DNAのふるまいを調節

しています。本研究では、ATRタンパク質

(注4)に対する阻害薬を用いて、SMARCA4

タンパク質の欠損した

がん細胞を効率よく殺傷する治療法を

発見しました(図1)。

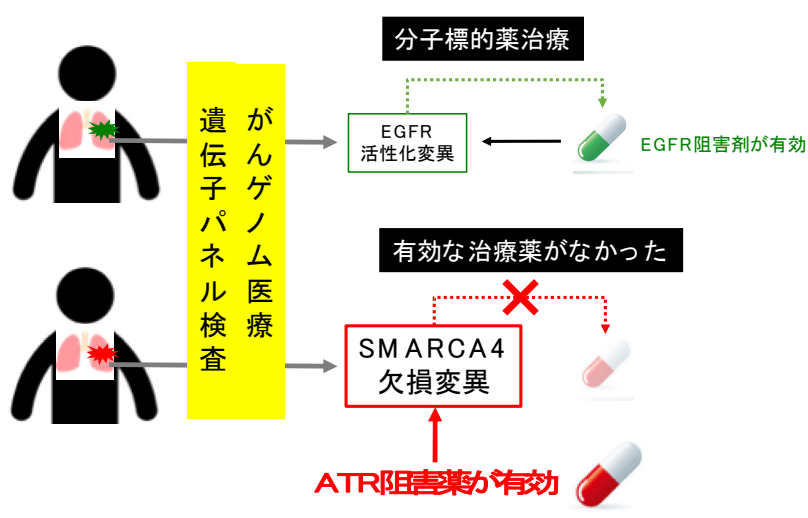


図1 SMARCA4欠損変異がんに対するATR阻害療法

論文内容：

現在、保険診療として遺伝子パネル検査が行われ、その変異に応じた抗がん剤治療が行われて

います。SMARCA4遺伝子の変異は、いくつかのがん種で変異が見られますが、それに対応した

有効な治療法がありません。特に肺がんでは、すでにある分子標的薬によって治療効果が得ら

れるEGFR遺伝子などの変異がないがんで、SMARCA4遺伝子の変異やSMARCA4タンパク質の欠損

が見られることから、有効な治療法の開発が望まれています。

本研究では、SMARCA4タンパク質を欠損したがん細胞は、染色体や細胞周期に異常を示すこと

に着目し、DNA複製するとき発生する様々なストレス(DNA複製ストレス)(注5)に対処す

る役割を持つATRキナーゼタンパク質の阻害による治療法の有効性を検証しました。データ

ベース DBKERO

(<https://kero.hgc.jp/>) から公開している日本人の肺がん細胞株のオミクス情報 (ゲノム配列や mRNA の網羅的発現量) を活用し、肺がん細胞株におけるゲノム変異と遺伝子発現状態を調べました。そして、14 種類の肺がん細胞に対して ATR タンパク質に対する阻害剤 (ATR 阻害薬) の効果を調べました。その結果、SMARCA4 を欠損したがん細胞では ATR 阻害薬によりがん細胞が効率よく死滅することが明らかとなりました (図 2 上)。

ATR 阻害薬は SMARCA4 欠損がん細胞に対して、DNA 複製ストレスを急激に引き起こし DNA 複製崩壊 (注 6) と呼ばれる細胞死を誘導することがわかりました (図 2 下)。SMARCA4 タンパク質を欠損した肺がん細胞株では、他のがん細胞と比べて ATR 阻害薬によって誘導される DNA 複製ストレスの度合いが高く、ATR 阻害薬によって死にやすことがわかりました (図 3)。これらのことから DNA 複製のときに起こる様々なストレスに曝されている SMARCA4 を欠損したがん細胞では、これらのストレスに対応する ATR の役割を ATR 阻害薬によって抑制すると細胞死を引き起こすことが明らかとなりました。

次に、SMARCA4 が欠損した細胞において ATR 阻害薬が DNA 複製ストレスを強く引き起こす理由に着目しました。DNA は二本の鎖が対をなす形で存在しており、DNA が複製されるときには一本鎖に解かれて、新しい DNA が合成されます。この時、DNA が硬く凝集した領域 (電話線がよじれて絡まっているようなイメージ) では、DNA が解かれにくい状態となり、DNA 複製の障害 (DNA 複製ストレスの原因) となることが知られています。またクロマチン再構成複合体因子である SMARCA4 タ

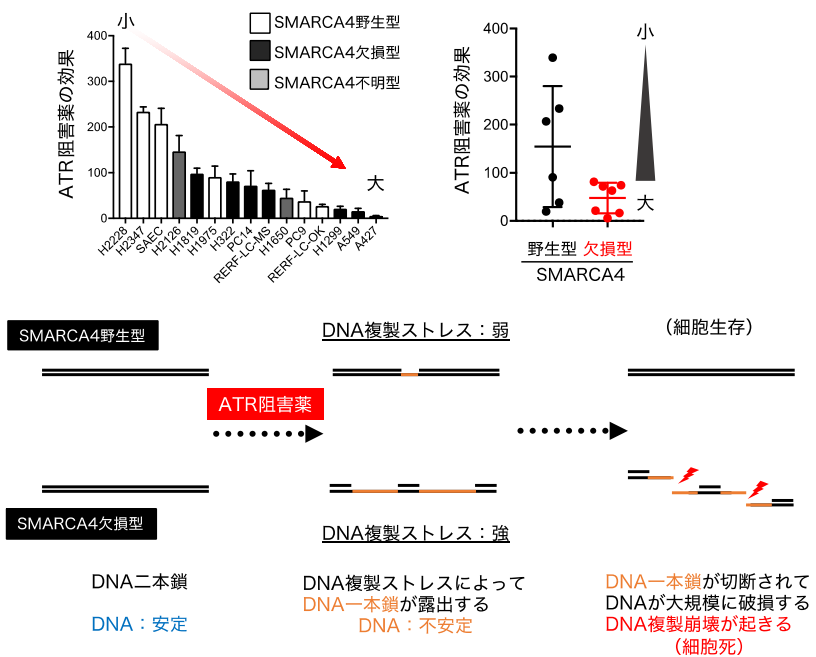


図 2 : ATR 阻害後の SMARCA4 欠損型がん細胞に及ぼす影響 (上) ATR 阻害薬の効果 (下) ATR 阻害薬に反応する仕組み

	H2228	H2126	SAEC	H1975	H1819	PC9	H2347	H1650	LC-OX	H322	A427	PC14	LC-MS	A549	H1299
0.5	2.0	3.5	4.5	6.0	8.0	8.5	14	17	19	19	20	25	35	55	
340	147	207	91	74	38	234	46	27	81	6	72	63	16	21	

SMARCA4野生型
 SMARCA4欠損型
 SMARCA4不明型

DNA複製ストレスの度合い 弱 強
 ATR阻害薬の効果 小 大

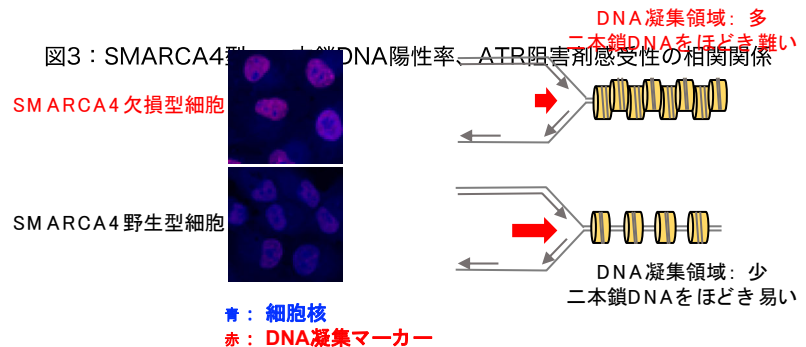


図 4 : SMARCA4 を欠損した細胞における DNA 凝集領域の増加

ンパク質は、硬く凝集した DNA を緩める働きがあることが知られていました。そこでがん細胞の DNA の凝集の度合いを評価したところ、SMARCA4 が欠損した細胞において硬く凝集した DNA の領域が増加することがわかり、DNA 複製ストレスが強くなる原因となることが明らかとなりました（図 4）。

強い DNA 複製ストレスによる細胞死の直接的な原因は、DNA が DNA 分解酵素によって攻撃を受け不安定となり、大規模な DNA の破損が起こるためであることが知られています。非常に興味深いことに、研究グループは ATR 阻害薬を処理すると、SMARCA4 を欠損した細胞においてのみ Mre11 という DNA 分解酵素によって DNA が攻撃を受け、DNA が不安定になることを明らかにしました。（図 5）。以上のことから、（I）DNA 凝集領域が増加することで DNA 複製ス

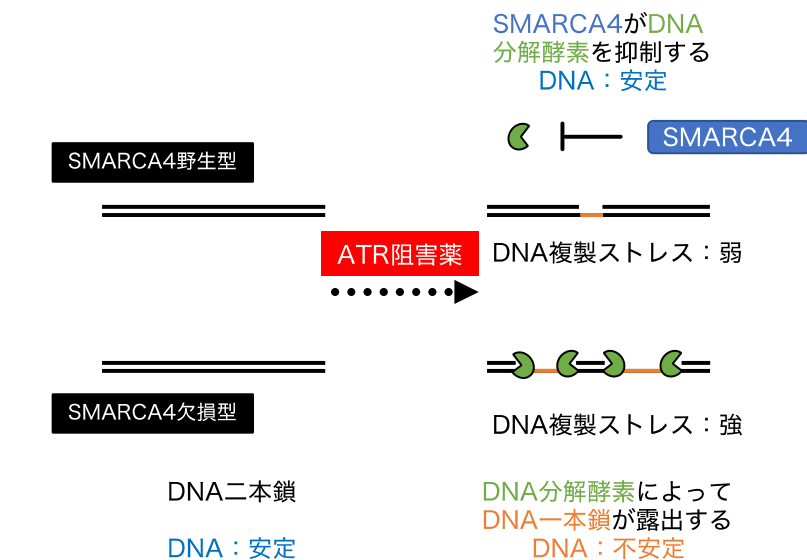


図 5 : SMARCA4 を欠損した細胞において DNA が不安定になる仕組み

トレスの原因が増加する、（II）DNA 分解酵素による攻撃を受けやすいために DNA が不安定になる、という 2 つの異なる理由が相乗的に働くことにより、SMARCA4 タンパク質を欠損した肺がん細胞では ATR 阻害薬が効率よく細胞を死滅させることが明らかとなりました。

SMARCA4 タンパク質の欠損は、肺がんのほか、小細胞卵巣がん、バーキットリンパ腫、小児髄芽腫など、他の腫瘍型にも見つかります。よって、SMARCA4 タンパク質の欠損をバイオマーカーとすることによって ATR 阻害剤を用いた治療法は、がん種横断的に有効である可能性があります。

発表論文：

雑誌名：*NAR Cancer*

論文タイトル：*SMARCA4* deficiency-associated heterochromatin induces intrinsic DNA replication stress and susceptibility to ATR inhibition in lung adenocarcinoma

著者：Kiminori Kurashima, Hideto Kashiwagi, Iwao Shimomura, Ayako Suzuki, Fumitaka Takeshita, Marianne Mazevet, Masahiko Harata, Takayuki Yamashita, Yusuke Yamamoto, Takashi Kohno, Bunsyo Shiotani*

<https://doi.org/10.1093/narcan/zcaa005>

<https://academic.oup.com/narcancer/article/2/2/zcaa005/5827748>

用語解説：

(注 1) 遺伝子パネル検査：1 度に多数のがんにかかわる遺伝子の変異を調べる検査。単一遺伝子の変異検査を重ねるよりも、検査時間や再生検などの患者さんの負担が軽減できる。現在 OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム、FoundationOneR CDx がんゲノムプロファイル、

FoundationOneR Liquid CDx がんゲノムプロファイルという3つの検査が保険診療で使われている。

(注2) 分子標的治療薬：がんの原因となる活性化したがん遺伝子産物（タンパク質）を特異的に阻害する薬。

(注3) SWI/SNF クロマチン再構成複合体：DNA がヒストンと呼ばれるタンパク質に巻き付いているクロマチンの構造を変化させる活性を持つタンパク質複合体。

(注4) ATR：Ataxia-telangiectasia mutated and Rad3-related kinase の略。DNA 複製ストレスの結果生じる一本鎖の DNA に応答して活性化し、下流のタンパク質をリン酸化することで、細胞周期進行や DNA 修復、細胞死を制御する。

(注5) DNA 複製ストレス：細胞分裂の際に遺伝情報を倍加させる DNA 複製において生じる様々な障害。通常は解消されることで遺伝情報が正確に保たれるが、解消されないと DNA 破損の原因となる。

(注6) DNA 複製崩壊 (replication catastrophe)：ゲノム複製の秩序が乱れ、複製フォークの失速と崩壊、大規模な DNA の破損、そして最終的には細胞死を含む壊滅的なゲノムの崩壊が生ずること。

問い合わせ先：

塩谷文章

国立がん研究センター研究所 ゲノムストレス応答学ユニット 独立ユニット長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

Tel: 03-3547-5201 EXT. 3681

Email: bshotan@ncc.go.jp