

<特集「がん治療における分子標的：その課題と未来展望」>

がん治療におけるエピジェネティック作用薬

曾 和 義 広*

京都府立医科大学 教育センター

The Current Status of Epigenetic Drugs in Cancer Therapy and Their Future Development and Prospects

Yoshihiro Sowa

Center for Higher Education

Kyoto Prefectural University of Medicine

抄 録

疾患や生命現象とゲノムの関係においては、ゲノム情報であるジェネティクスだけでなく、そのゲノム情報の発現に寄与するエピジェネティクスも汎く関与し、またエピジェネティクスは後天的、可逆的と捉えられることから、環境や時間の要素を踏まえた疾患発症の機構にも深く関与するとされている。

がんは、がん遺伝子及びがん抑制遺伝子の異常、すなわちジェネティクスの異常により発生する疾患であることは汎く受け入れられているが、エピジェネティクス研究の成果によりエピジェネティクスの異常も、がんの発生や進展に寄与することが明らかとなってきた。

エピジェネティクス研究の成果により、DNAのメチル化、ヒストンのアセチル化やメチル化を担う分子として数多くの酵素が同定され、それらの酵素に対する阻害剤は、「エピジェネティック作用薬」として治療効果が期待される。

本稿では、がん治療におけるエピジェネティック作用薬の現状と、さらにそれらのノン・ヒストンタンパク質や液一液相分離への作用を踏まえて、今後の展開や展望を述べる。

キーワード：DNAのメチル化、ヒストンのアセチル化やメチル化、ノン・ヒストンタンパク質、液一液相分離。

Abstract

The relationship between genomes and disease/life phenomena involves not only genetics but also epigenetics, which contributes to gene expression. Since epigenetics is considered acquired and reversible, it is deeply involved in the mechanisms of disease development based on environmental and time factors.

Cancer is generally considered to be a disease caused by abnormalities in oncogenes and tumor suppressor genes, i.e., genetic abnormalities, but epigenetics research has revealed that cancer is also caused

令和5年1月5日受付 令和5年2月9日受理

*連絡先 曾和義広 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

ysowa@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.02.75

and progressed by abnormalities in epigenetics.

Epigenetics research has identified a number of enzymes involved in DNA methylation, histone acetylation, and methylation, and inhibitors of these enzymes are expected to have therapeutic effects as “epigenetic drugs”.

This paper describes the current status of epigenetic drugs in cancer therapy and their future development and prospects in terms of their effects on non-histone proteins and liquid-liquid phase separation.

Key Words: DNA methylation, Histone acetylation and methylation, Non-histone proteins, Liquid-liquid phase separation.

はじめに

疾患や生命現象とゲノムの関係においては、ゲノム情報、すなわちジェネティックな情報だけでなく、そのゲノム情報の発現に寄与するエピジェネティックな情報も汎く関与することが明らかとなってきた。また、ジェネティックな情報は先天的、不可逆的と捉えられるのに対し、エピジェネティックな情報は後天的、可逆的と捉えられることから、その後天性は環境や時間の要素を踏まえた疾患発症の機構に関与し、その可逆性ゆえに治療のアプローチとなりうる。

がんは、がん遺伝子及びがん抑制遺伝子の異常、すなわちジェネティックな情報の異常により発生する疾患であることは汎く受け入れられているが、エピジェネティクス研究の成果により、DNAを構成する塩基の修飾（メチル化）や、DNAと複合体を形成するタンパク質であるヒストンの修飾（アセチル化、メチル化など）に代表されるエピジェネティックな情報の異常も、がんの発生や進展に寄与することが明らかとなってきた。

エピジェネティックな情報であるDNAのメチル化、ヒストンのアセチル化やメチル化には、そのそれぞれの修飾の付加および除去を担う分子として数多くの酵素や、その修飾を認識し結合する分子が同定されている（図）¹⁾。それらの酵素や結合分子に対する阻害剤は、「エピジェネティック作用薬」（いわゆる「分子標的薬」）として治療効果が期待され、その創薬やプラットフォーム・オブ・コンセプトとしての臨床試験が精力的に実施されており、既に認可され臨床で使用

されているエピジェネティック作用薬もいくつか存在する。

本稿では、がん治療におけるエピジェネティック作用薬の現状と、さらにそれらのノン・ヒストンタンパク質や液-液相分離（以下、「相分離」と表記）への作用を踏まえて、今後の展開や展望を述べる。

DNAメチル化阻害剤

エピジェネティックな現象と発がんの関連においては、DNAのメチル化が歴史的にも代表されるが、この内容については、既に本誌の特集「エピジェネティクスと疾患」の「癌とエピジェネティクス」の項に、その分子機構や歴史的経緯を執筆したので²⁾、詳細はそちらを参考にさせていただきたい。

概説すると、遺伝子のプロモーター領域でDNAのメチル化が生じた場合、このメチル化は当該遺伝子の転写抑制に働く。がんにおいてはp16遺伝子に代表されるがん抑制遺伝子のプロモーター領域のメチル化による発現抑制が、発がんに寄与している。このDNAのメチル化を担う酵素としてDNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）が同定され、このDNMTを標的としたDNMT阻害薬としてアザシチジン、デシタピンが開発され、骨髄異形成症候群（MDS）や急性骨髄性白血病に対して既に臨床で使用されている。また、高血圧治療に用いられているヒドララジンがDNMT発現抑制作用を有することが分かったことから³⁾、ヒドララジンのMDSに対する臨床試験が実施されており、ドラッグリパーパシング（drug repurposing）な観点から

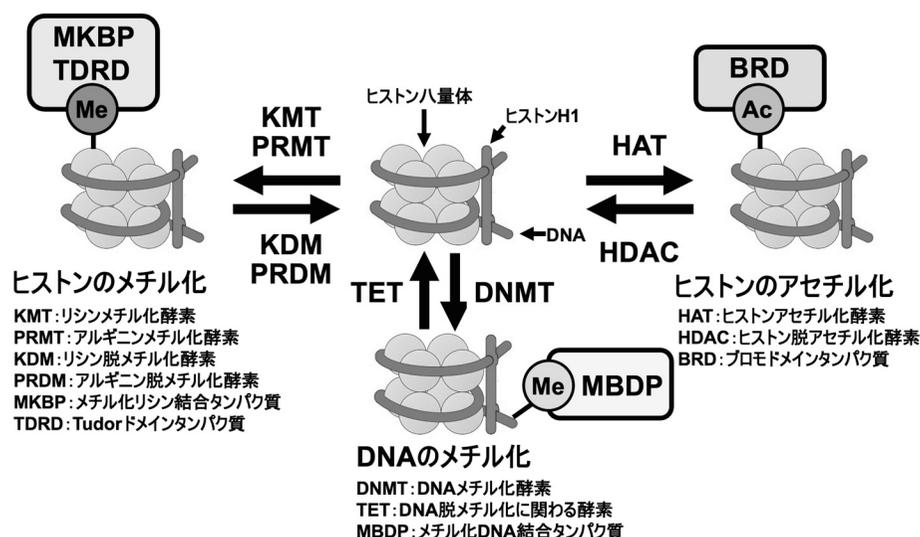


図 DNAのメチル化とヒストンのアセチル化，メチル化に関わるエピジェネティクス
 エピジェネティクスを標的とした新規抗腫瘍薬剤の開発 鈴木孝禎 京都府立医科
 大学雑誌 124(12) 839-847 2015 図1を引用し一部改変

も興味深い展開である。

一方、DNAの脱メチル化に寄与する酵素としてはTETが見いだされており⁴⁾、メチル化に対してはTETの促進、あるいは脱メチル化が要因となっている疾患に対しては、TET阻害による治療が期待される。

ヒストン脱アセチル化阻害剤

ヒストンはDNAと複合体を形成するタンパク質で、染色体におけるクロマチン構造を担う分子であり、ヒストンがアセチル化やメチル化をはじめリン酸化、ユビキチン化等の様々な修飾を受けることによりクロマチンの構造や機能が変化し、その結果として遺伝子発現が正負に影響を受ける。このヒストンの修飾状態によるクロマチンの機能制御はヒストンコード仮説と呼ばれており、またこのヒストンの修飾によるクロマチン構造や機能の制御においては、相分離が関与していることが近年報告されている⁵⁾。

一般的にヒストンのアセチル化は転写促進に、脱アセチル化は転写抑制に働くと考えられており、このヒストンのアセチル化を制御する酵素とし

ては、アセチル化に働くヒストンアセチルトランスフェラーゼ（HAT）と脱アセチル化に働くヒストンデアセチラーゼ（HDAC）が同定されている（ヒストンをはじめとするタンパク質のアセチル化はリシン（K）のアミノ基に対して生じることから、前者をリシンアセチルトランスフェラーゼ（KAT）、後者をリシンデアセチラーゼ（KDAC）と呼ぶ場合もある）。また、がん細胞においては、HDACの過剰発現が報告されており^{6,8)}、その結果として脱アセチル化による転写抑制ががんの発生に寄与している。

また、前述のDNAのメチル化による転写抑制の分子機構の一つとして、メチル化したDNAにメチル化DNA結合タンパク質（MBDP）を含む転写抑制複合体が結合することが報告されているが⁹⁾、この転写抑制複合体の中にHDACが含まれており、このHDACが転写抑制に働くことも報告されている¹⁰⁾。

筆者は、HDAC阻害剤の研究に長く従事したことから、この項はその歴史的経緯も踏まえ詳細に記述する。

1976年に塩野義製薬のグループにより抗菌剤

として発見された天然物 trichostatin A (TSA) は¹¹⁾, 1987年にマウス赤白血病 (MEL) に対して抗がん作用のひとつである分化誘導能を有することが見いだされ¹²⁾, 1990年にTSAのHDAC阻害作用がその分化誘導に寄与していることが示された¹³⁾. しかしながら, TSAそのものが抗がん剤として開発されることはなかった.

一方, 1996年に米国メモリアル・スローン・ケタリングがんセンター (MSKCC) のポール・マークス及びコロンビア大学のロナルド・ブレズロウらによりMELに対する分化誘導能を指標に化合物ポリノスタット (当時の名称は suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)) が開発され¹⁴⁾, 1998年にポリノスタットのHDAC阻害作用が示された¹⁵⁾. 2000年にはポリノスタットの第一相臨床試験がMSKCCで開始され¹⁶⁾, 2006年に世界初のHDAC阻害薬として皮膚T細胞性リンパ腫 (CTCL) に対する治療薬として米国で認可された (日本では2011年).

また, このポリノスタットの開発経緯と並行するように, 1994年に藤沢薬品工業のグループががん細胞の分化誘導能を指標としたスクリーニングにより天然物ロミデプシン (当時の名称はFR901228) を発見し¹⁷⁾, 1998年にはロミデプシンのHDAC阻害作用が示され¹⁸⁾, 2009年にCTCLに対する治療薬として米国で認可されている (日本では2017年).

現在も多くはHDAC阻害剤が分子標的薬として開発中であるが, 興味深い点は, 上述のポリノスタットやロミデプシンといういわゆる「第一世代HDAC阻害剤」は, 分化誘導能を指標として創薬されたものであり, 最初からHDACを標的として創薬されたものではなかったという点である.

(どちらの薬剤とも初期の臨床開発はベンチャー企業が担当している点も, 医薬品開発の点から興味深い)

また, てんかん治療に用いられているバルプロ酸ナトリウムやアブラナ科の野菜に多く含まれるイソチオシアネートであるスルホラファン, 難消化性食物繊維の代謝産物として大腸内に高濃度で存在する短鎖脂肪酸である酪酸など

がHDAC阻害作用を有することが報告されていることは, ドラッグリパーパシングやがん予防の観点からも重要である.

ヒストンメチル化阻害剤

一般的にヒストンのアセチル化は転写促進に, 脱アセチル化は転写抑制に働くと考えられているが, 一方, ヒストンのメチル化については, メチル化されるリシンの部位によって転写促進に働く場合と転写抑制に働く場合があり, さらにリシンのアミノ基におけるメチル化はmono-メチル化, di-メチル化, tri-メチル化と段階的であり, その制御機構は複雑である. さらにリシンをメチル化するリシンメチルトランスフェラーゼ (KMT), 脱メチル化するリシンデメチラーゼ (KDM) とともに, リシンの部位やメチル基の個数に対応する基質特異性が知られており, 複数の酵素が複雑に関与する制御機構でもある. またヒストンのアセチル化と同様に, ヒストンのメチル化によるクロマチンの構造や機能の制御においても, 相分離が関与していることが報告されている¹⁹⁾.

メチル化により機能制御を受ける代表的なヒストンとしてヒストンH3があり, そのメチル化と転写の関係としては, K4 (4番目のリシン) のメチル化は転写促進, K9 (9番目のリシン) のメチル化は転写抑制, K27 (27番目のリシン) のメチル化は転写抑制, K36 (36番目のリシン) のメチル化は転写促進に働くと考えられている.

現在, がん治療において最も注目されているヒストンのメチル化は, 転写抑制に働くと考えられているヒストンH3 K27のメチル化である. このメチル化はH3 K27に作用するKMTであるEZH2の作用によるものであり, このヒストンH3 K27のメチル化によりp16遺伝子やE-カドヘリン遺伝子が転写抑制されることから, 過剰活性化を起す変異等のEZH2の過剰な働きによるヒストンH3のK27メチル化が, 発がんの要因とされている.

2012年に米国エピザイム社により開発されたEZH2阻害剤タゼメトスタット (当時の名称はEPZ6438) は, EZH2の過剰活性化を起す変異

を有する患者を対象に臨床試験が実施され、世界初のEZH2阻害薬として、EZH2遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫に対する治療薬として2020年に米国で認可された（日本では2021年）。エピジェネティック作用薬であるタゼメトスタットの適応を判定するためコンパニオン診断として、当該遺伝子の転写抑制に寄与するヒストンH3 K27のメチル化を検出するのではなく、EZH2遺伝子の変異検出というジェネティックなアプローチをとるという点は、筆者としては隔靴搔痒の感がある。

一方、このEZH2は、転写抑制に働くポリコム抑制複合体2（PRC2）に含まれているが、PRC2と拮抗的に転写促進に働くSWI/SNF複合体の機能が、その構成因子の欠失などにより減弱している場合、相対的にEZH2の働きが亢進することが推測され（PRC2、SWI/SNFに関しては、本特集の栗原の項も参考にされたい）、その場合にも上述の「EZH2遺伝子変異陽性」と同様に、EZH2が相対的に過剰活性化することから、EZH2阻害剤の有効性が期待される²⁰⁾。

EZH2以外にも様々なKMTやKDMに対する阻害剤が開発されているが、上述のように、ヒストンのメチル化は複雑な制御機構であるため、その選択性やその適応を判定するため患者の選択、すなわちコンパニオン診断への工夫が必要であろう。

上述のようにヒストンのメチル化については、リシンのメチル化について言及したが、リシンのアミノ基だけでなくアルギニンのグアニジノ基もメチル化修飾を受けることが知られている。また、アルギニンのメチル化もリシンのメチル化と同じくmono-メチル化、di-メチル化と段階的であり、さらにdi-メチル化アルギニンは、対称性di-メチル化と非対称性di-メチル化があり、その制御機構は複雑であり、ヒストンにおけるアルギニンのメチル化もリシンのメチル化と同様にクロマチンの構造や機能の制御に関与している。アルギニンのメチル化は、プロテインアルギニンメチルトランスフェラーゼ（PRMT）、脱メチル化はプロテインアルギニンデメチラーゼ（PRDM）の働きによることから、PRMTや

PRDMの阻害剤もエピジェネティック作用薬として開発されている。

ブロモドメインタンパク質阻害剤

ヒストンの代表的な修飾は、上述のようにアセチル化やメチル化であり、その「書き込み」酵素（HAT、KMT）や「取り消し」酵素（HDAC、KDM）の阻害剤がエピジェネティックな分子標的薬として開発されてきたが、ヒストンのアセチル化やメチル化といったエピジェネティックな情報の「読み取り」を担う分子として、アセチル化を認識するブロモドメインタンパク質（BRD）、メチル化リシンを認識するメチル化リシン結合タンパク質（MKBP）やメチル化リシン及びメチル化アルギニンを認識するTudorドメインタンパク質（TDRD）が存在することが明らかとなってきた。そこでBRD、MKBPやTDRDの「読み取り」能を標的としたBRD、MKBPやTDRD結合阻害剤の開発も盛んになってきている。また、このBRDによるヒストンのアセチル化情報の「読み取り」においても、やはり相分離が関与していることが近年明らかとなっている⁵⁾。

ノン・ヒストンタンパク質の アセチル化、メチル化

がん治療におけるエピジェネティック作用薬の標的分子とされている「書き込み」酵素や「取り消し」酵素による反応は、ヒストンのリシンやアルギニンで起きているが、これらの酵素の基質はかならずしもヒストンのリシンやアルギニンだけではなく、ヒストン以外のノン・ヒストンタンパク質のリシンやアルギニンが基質となっている場合もある。したがって、エピジェネティック作用薬の効果もヒストンへの作用だけでなく、ノン・ヒストンタンパク質のアセチル化やメチル化による制御にも関与している。

エピジェネティック作用薬のノン・ヒストンタンパク質への作用は、エピジェネティクスというよりプロテオミクス（厳密にはアセチロミクス、メチロミクス）の範疇ともなるが、エ

ジェネティック作用薬の機序を考える上で無視できない作用であることから、その代表例を取り上げる。

アセチル化を受ける代表的なノン・ヒストンタンパク質として、p53タンパク質がある。p53タンパク質は代表的ながん抑制遺伝子であるp53遺伝子の産物であり、転写因子としてがん抑制的に働く様々な遺伝子の発現に関与するが、このp53タンパク質のアセチル化は、DNA結合能、安定性、他のタンパク質との相互作用に影響し、その結果、転写活性と相関する。また、p53タンパク質以外にも多くの転写因子がアセチル化を受けることが分かっており、エピジェネティック作用薬によるアセチル化は、ヒストン及びノン・ヒストンタンパク質の両者を介して転写制御に大きく寄与している。

転写因子のアセチル化による転写制御以外にもノン・ヒストンタンパク質のアセチル化が与える影響としては、そのノン・ヒストンタンパク質が酵素であった場合はその酵素活性や基質特異性に、ユビキチン依存性分解を受ける分子であった場合はその安定性に、他のタンパク質やDNAと相互作用（複合体形成を含む）する場合はその相互結合の阻害や促進に、そしてそのノン・ヒストンタンパク質の細胞内局在（相分離も含む）、膜局在、分泌等に影響を及ぼすとされている²¹⁾。

ノン・ヒストンタンパク質のメチル化も、アセチル化同様に、当該タンパク質の機能、安定性、相互作用、局在等に影響を及ぼすことが知られており²²⁾、アセチル化を受けるがんに関与する代表的なノン・ヒストンタンパク質としてp53タンパク質を例に上げたが、p53タンパク質はメチル化を受けるがんに関与する代表的なノン・ヒストンタンパク質でもある。p53タンパク質の機能に影響を与える代表的なメチル化部位はK370であり、リシンのメチル化はmono-メチル化、di-メチル化、tri-メチル化と段階的であることは前述したが、このK370のmono-メチル化はp53の機能を抑制するが、di-メチル化はp53の機能を促進する²³⁾。

ノン・ヒストンタンパク質のアセチル化やメ

チル化による様々な制御においては、ヒストンと同様に、アセチル化やメチル化を受けるリシンやアルギニンの部位は極めて重要であり、その部位によって機能への影響が異なることは当然であるが、修飾の付加および除去する酵素の部位特異性により様々な酵素が関与していることから、エピジェネティック作用薬の開発には、その効果や予期せぬ影響を予測するためにも作用の全貌の理解が重要である。

なお、今回はエピジェネティック作用薬ということで、酵素反応によるアセチル化やメチル化を取り上げたが、ヒストンやノン・ヒストンタンパク質に対する非酵素反応的なアセチル化やメチル化も存在することを付記しておく。

お わ り に

ジェネティクスとエピジェネティクスの関係は、ゲノム情報とその情報の発現制御と捉えられ、エピジェネティックな働きとは、クロマチン構造を担うヒストンが修飾されることによるクロマチンの構造や機能の制御に基づく遺伝子の発現制御の現象といえる。しかし、ヒストンのアセチル化やメチル化に作用する様々なエピジェネティック作用薬の登場により、それらがヒストンだけでなく、ノン・ヒストンタンパク質にも作用し、それらの標的タンパク質の機能や状態に様々な影響を与え、その結果、様々な細胞内現象や相分離などの細胞内環境にも影響を与えうることが明らかとなり、エピジェネティック作用薬は、ジェネティクス、エピジェネティクス、プロテオミクス、そして相分離等といった細胞生物学的な多様な次元を横断することで、細分化された細胞生物学に横串を通しうる研究ツールであり、同時に多様な細胞生物学的な異常に基づいた疾患に対する治療薬になりうるとも考えられる。しかしながら、エピジェネティックに働く様々な酵素の基質特異性や冗長性、また、それらの酵素に対する阻害剤の特異性・非特異性など、まだまだ明らかになっていないことは多い。

ポリノスタットを創薬し、筆者の米国留学時のメンターでもあるMSKCCのポール・マーク

スは、HDAC阻害剤の働きにおけるノン・ヒストンタンパク質のアセチル化の重要性を開発初期より述べており²⁴⁾、私達に向かって「その点でHDAC阻害剤は“ダーティ・ドラッグ”と呼ばれるだろうが、“マルチターゲット・ドラッ

グ”として捉え、その作用の全貌を理解する必要がある」とよく語っていたが、今にして思えば実に慧眼であったと感慨深い。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 鈴木孝禎. エピジェネティクスを標的とした新規抗腫瘍薬剤の開発. 京府医大誌, 124: 839-847, 2015.
- 曾和義広, 酒井敏行. 癌とエピジェネティクス. 京府医大誌, 118: 515-521, 2009.
- Deng C, Lu Q, Zhang Z, Rao T, Attwood J, Yung R, Richardson B. Hydralazine may induce autoimmunity by inhibiting extracellular signal-regulated kinase pathway signaling. *Arthritis Rheum*, 48: 746-756, 2003.
- Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, Pastor WA, Bandukwala H, Brudno Y, Agarwal S, Iyer LM, Liu DR, Aravind L, Rao A. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science*, 324: 930-935, 2009.
- Gibson BA, Doolittle LK, Schneider MWG, Jensen LE, Gamarra N, Henry L, Gerlich DW, Redding S, Rosen MK. Organization of Chromatin by Intrinsic and Regulated Phase Separation. *Cell*, 179: 470-484, 2019.
- Zhu P, Martin E, Mengwasser J, Schlag P, Janssen KP, Gottlicher M. Induction of HDAC2 expression upon loss of APC in colorectal tumorigenesis. *Cancer Cell*, 5: 455-463, 2004.
- Huang BH, Laban M, Leung CH, Lee L, Lee CK, Salto-Tellez M, Raju GC, Hooi SC. Inhibition of histone deacetylase 2 increases apoptosis and p21^{Cip1/WAF1} expression, independent of histone deacetylase 1. *Cell Death Differ*, 12: 395-404, 2005.
- Wilson AJ, Byun DS, Popova N, Murray LB, L'Italien K, Sowa Y, Arango D, Velcich A, Augenlicht LH, Mariadason JM. Histone deacetylase 3 (HDAC3) and other class I HDACs regulate colon cell maturation and p21 expression and are deregulated in human colon cancer. *J Biol Chem*, 281: 13548-13558, 2006.
- Lewis JD, Meehan RR, Henzel WJ, Maurer-Fogy I, Jeppesen P, Klein F, Bird A. Purification, sequence, and cellular localization of a novel chromosomal protein that binds to methylated DNA. *Cell*, 12: 905-914, 1992.
- Nan X, Ng HH, Johnson CA, Laherty CD, Turner BM, Eisenman RN, Bird A. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature*, 393: 386-389, 1998.
- Tsuji N, Kobayashi M, Nagashima K, Wakisaka Y, Koizumi K. A new antifungal antibiotic, trichostatin. *J Antibiot (Tokyo)*, 29: 1-6, 1976.
- Yoshida M, Nomura S, Beppu T. Effects of trichostatin on differentiation of murine erythroleukemia cells. *Cancer Res*, 47: 3688-3691, 1987.
- Yoshida M, Kijima M, Akita M, Beppu T. Potent and specific inhibition of mammalian histone deacetylase both in vivo and in vitro by trichostatin A. *J Biol Chem*, 265: 17174-17179, 1990.
- Richon VM, Webb Y, Merger R, Sheppard T, Jursic B, Ngo L, Civoli F, Breslow R, Rifkind RA, Marks PA. Second generation hybrid polar compounds are potent inducers of transformed cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93: 5705-5708, 1996.
- Richon VM, Emiliani S, Verdin E, Webb Y, Breslow R, Rifkind RA, Marks PA. A class of hybrid polar inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95: 3003-3007, 1998.
- Kelly WK, Richon VM, O'Connor O, Curley T, MacGregor-Curtelli B, Tong W, Klang M, Schwartz L, Richardson S, Rosa E, Drobnjak M, Cordon-Cordo C, Chiao JH, Rifkind R, Marks PA, Scher H. Phase I clinical trial of histone deacetylase inhibitor: suberoylanilide hydroxamic acid administered intravenously. *Clin Cancer Res*, 9: 3578-3588, 2003.
- Ueda H, Nakajima H, Hori Y, Fujita T, Nishimura M, Goto T, Okuhara M. FR901228, a novel antitumor bicyclic depsipeptide produced by *Chromobacterium violaceum* No. 968. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties, and antitumor activity. *J Antibiot (Tokyo)*, 47: 301-310, 1994.
- Nakajima H, Kim YB, Terano H, Yoshida M, Horinouchi S. FR901228, a potent antitumor antibiotic, is a novel histone deacetylase inhibitor. *Exp Cell Res*, 241: 126-133, 1998.

- 19) Tatavosian R, Kent S, Brown K, Yao T, Duc HN, Huynh TN, Zhen CY, Ma B, Wang H, Ren X. Nuclear condensates of the Polycomb protein chromobox 2 (CBX2) assemble through phase separation. *J Biol Chem*, 294: 1451-1463, 2019.
- 20) Januario T, Ye X, Bainer R, Aliche B, Smith T, Haley B, Modrusan Z, Gould S, Yauch RL. PRC2-mediated repression of SMARCA2 predicts EZH2 inhibitor activity in SWI/SNF mutant tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114: 12249-12254, 2017.
- 21) Narita T, Weinert BT, Choudhary C. Functions and mechanisms of non-histone protein acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 20: 156-174, 2019.
- 22) Hamamoto R, Saloura V, Nakamura Y. Critical roles of non-histone protein lysine methylation in human tumorigenesis. *Nat Rev Cancer*, 15: 110-124, 2015.
- 23) Huang J, Sengupta R, Espejo AB, Lee MG, Dorsey JA, Richter M, Opravil S, Shiekhattar R, Bedford MT, Jenuwein T, Berger SL. p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1. *Nature*, 449: 105-108, 2007.
- 24) Marks PA. The mechanism of the anti-tumor activity of the histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA). *Cell Cycle*, 3: 534-535, 2004.

著者プロフィール



曾和 義広 Yoshihiro Sowa

所属・職：京都府立医科大学 教育センター・特任教授

略歴：1990年3月 京都府立大学大学院 農学研究科・修士課程修了

1996年3月 京都府立医科大学大学院 医学研究科・博士課程修了

1996年～1999年

中外分子医学研究所・研究員

1999年4月 京都府立医科大学 公衆衛生学教室・学内講師

2000年4月 京都府立医科大学 公衆衛生学教室・講師

2003年～2004年

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center・招聘研究員

2004年～2007年

文部科学省 科学技術政策研究所・客員研究員

2008年4月 京都府立医科大学大学院 分子標的癌予防医学・准教授

2022年1月～現職

専門分野：分子機構に基づいた抗癌剤の併用療法及び予防法の研究開発

科学技術イノベーション創出に向けた産学公連携に基づく研究者育成

- 主な業績：1. Ota Y, Itoh Y, Kaise A, Ohta K, Endo Y, Masuda M, Sowa Y, Sakai T, Suzuki T. Targeting Cancer with PCPA-Drug Conjugates: LSD1 Inhibition-Triggered Release of 4-Hydroxytamoxifen. *Angew Chem Int Ed Engl.* **55**: 16115-16118, 2016.
2. Yamaguchi T, Kakefuda R, Tajima N, Sowa Y, Sakai T. Antitumor activities of JTP-74057 (GSK1120212), a novel MEK1/2 inhibitor, on colorectal cancer cell lines in vitro and in vivo. *Int J Oncol.* **39**: 23-31, 2011.
3. Shindoh N, Mori M, Terada Y, Oda K, Amino N, Kita A, Taniguchi M, Sohda KY, Nagai K, Sowa Y, Masuoka Y, Orita M, Sasamata M, Matsushime H, Furuichi K, Sakai T. YM753, a novel histone deacetylase inhibitor, exhibits antitumor activity with selective, sustained accumulation of acetylated histones in tumors in the WiDr xenograft model. *Int J Oncol.* **32**: 545-555, 2008.
4. Wilson AJ, Byun DS, Popova N, Murray LB, L'Italien K, Sowa Y, Arango D, Velcich A, Augenlicht LH, Mariadason JM. Histone deacetylase 3 (HDAC3) and other class I HDACs regulate colon cell maturation and p21 expression and are deregulated in human colon cancer. *J Biol Chem.* **281**: 13548-13558, 2006.
5. Ungerstedt JS, Sowa Y, Xu WS, Shao Y, Dokmanovic M, Perez G, Ngo L, Holmgren A, Jiang X, Marks PA. Role of thioredoxin in the response of normal and transformed cells to histone deacetylase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **102**: 673-678, 2005.
6. Sowa Y, Orita T, Minamikawa-Hiranabe S, Mizuno T, Nomura H, Sakai T. Sp3, but not Sp1, mediates the transcriptional activation of the p21/WAF1/Cip1 gene promoter by histone deacetylase inhibitor. *Cancer Res.* **59**: 4266-4270, 1999.
7. Sowa Y, Orita T, Minamikawa S, Nakano K, Mizuno T, Nomura H, Sakai T. Histone deacetylase inhibitor activates the WAF1/Cip1 gene promoter through the Sp1 sites. *Biochem Biophys Res Commun.* **241**: 142-150, 1997.

