

2024 癌学会学術集会 (9/19-21)

(1) tRNA 修飾とがん幹細胞

藤村先生 (岡山大学)

tRNA modifications: a blue ocean for anticancer drug development

MMTV-PyVT 乳がんマウスから細胞を採取し、in vitro で culture (sphere 形成)

Cas9 screen: FTSJ1 is required for self-renewal of breast cancer cells, and to maintain translation of stem cell related genes (YAP/TAZ) in breast cancer cells

* tRNA modifier は最近注目されているらしい。

(2) がんにおける RNA 修飾と細胞周期 (熊本 IRCMS 平山先生)

N6-methyladenosine (m6A)の Writer: METTL3, METTL14、Eraser: FTO, ALKBH5、

Reader: IGF2BP1...

FTO is upregulated in oral cancer patients

FTO knockdown induced G1 arrest.

MeRIP-seq (m6A-RIP): Cyclin D1 is methylated

FTO knockdown destabilize Cyclin D1

Cyclin D1 has lower m6A modification in G1 phase

FTO is in nucleus and bind to Cyclin D1 mRNA

Thr150 is important for FTO nucleocytoplasmic shuttling

Thr150 脱輪参加→nuclear import

Casein Kinase II は FTO の Thr150 をリン酸化すること

*細胞周期は一般にタンパク質のリン酸化とユビキチン化で制御されていると考えられているが、そこに Cyclin D1 などの RNA 修飾も関与しているという話で興味深い。ほとんどの実験ががん細胞で行われているが、正常細胞でも同じなのか？

(3) m6A の網羅的解析 in 膵癌 (阪大 原先生)

膵癌組織 vs 周囲の正常組織

MeRIP-seq, RNA-seq

CLDN2, PSMA6, CD14, LCN2, AMY2A, TCEAL8 : methylation Up, expression up

また、RNA に m6A modification を入れることで、ワクチンの効果が up したとのこと

(4) Ewing 肉腫における EWS-FLI1 標的療法 (国立がんセンター 河内先生)

IGF2BP1 regulated genes EWS::FLI1 target: overlap

IGF2BP1 stabilizes EWS::FLI1 RNA

EWS::FLL1 promotes the expression of IGF2BP1

Positive feedback loop

Gapmer ASO targeting IGF2BP1 inhibits the PDX growth *in vivo*

(5) 37 tRNA modification in Glioblastoma (熊大 山本先生)

Modification enzymes

TRIT1 high: poor survival

37A modification by TRIT1 and Cdk5rap1

Not mutated in GBM

TRIT1 knockdown suppress the human glioma cells

No mitochondria dysfunction

TRIT1 knockdown : selenoprotein down

Cdk5rap1: coexpressed with Stem cell markers: Sox2, Olig2, POU3F2

Cdk5rap1 knockdown induces excessive autophagy

i6A induces excessive autophagy and loss of stem cell properties.

*やはり tRNA modifier は面白いのか？他の RNA modification との違いは？

(6) Venetoclax resistance in AML (Royal Melbourne Hospital, Andrew Wei)

Adaptive resistance: TP53 mut

TP53 aberrancy evokes competitive advantage to Ven

Ven or MCL1 (BH3-mimetics) inhibitor can activate TP53

BH3 mimetics (BCL2 阻害剤や MCL1 阻害剤) activate cGAMP-STING pathway

STING is highly expressed in AML

STING agonist killing is STING and BAX/BAK dependent

STING agonist killing is TP53 “independent”

STING agonist enhances the Ven effect

Primary/adaptive venetoclax resistance: Kinase mutation, BAX mutation

RUNX1-RUNX1T1 AML with cKit mut resistant to VEN-AZA

BAX mutation: confer resistance to BH3 mimetics

BCL2 mutation: rare but sometimes occur

MCL1 targeting causes troponin levels (心臓に悪いということ、臨床応用は難しそう)

BCL-xL: 血小板減少

* AML における STING pathway は Innate immunity との関係からも興味ふかい

* MCL1 阻害、BCLxL 阻害ともに副作用の問題で臨床応用は難しいか。

(7) XPO7-NPAT 経路は TP53 変異を持つ AML の治療標的である (九大 仙波先生)

Xpo7 KO promote the growth of TP53 wild type AML, but inhibit the growth of TP53 KO AML. (TP53 KO AML の増殖は止めるが、野生型の増殖は促進することのこと。)

TP53-target gene expression is suppressed by Xpo7 depletion

Xpo7 depletion suppressed nuclear accumulation of TP53

Xpo7 interacts with NPAT

Nuclear NPAT decreased in Xpo7-deleted TP53-deficient cells

NPAT controls histone transcription and maintains genome integrity in TP53 KO AML

*XPO7 が NPAT の核内移行を制御→NPAT1 は TP53 変異 AML のゲノム構造を保つ働きをしている→TP53 変異 AML 特異的な治療標的、とのこと。

(8) AML-PDX (名古屋大学 石川先生)

各種 mutation が AML 細胞の生着能に及ぼす影響を評価→Kras は engraftment にプラス、一方 Nras はマイナス、とのこと。なぜ…?

(9) AML に対する CD25 標的 CAR-T 治療 (理研 伊藤先生)

PDX-AML モデルで著効することを証明

CXCR4-CD25 CART more effective?

AML induced hypoxic state in BM

CD25-CART では lactate が上昇し、T cell function が低下

CXCR4-CD25-CART を作製：lactate down, ROS high、stronger antileukemia effect

CXCR4 expression promotes TCA cycle genes and inhibits glycolysis genes

*CD25 を target にしたのは、これにより AML と Treg を同時に除去することを考えたからとのこと。ただし Treg への効果については未確認のよう。なぜ CXCR4 が TCA cycle に影響を及ぼすのかが不明。

Noncoding RNA regulating DNA methylation (Dr. Dan Tenen)

DiRs: nuclear lncRNAs that bind to and enzymatically inactivate DNMT1, recruits TIP60 to acetylate variant H2A.Z. → activate mRNA transcription.

Nuclear lncRNAs also recruits ORC1 to promote early S-phase DNA replication.

CRISPR Dir takes months for reactivation of genes, such as p16.

SALL4: expressed in embryo and fetus, not expressed in most normal adult tissue

CRISPR Dir and Aza can reactivate SALL4

SALL4 activation may be vulnerability in cancer. (上げすぎは良くないとのこと)

Methylation Msa(MM) are narrow width element showing hypersensitivity to 5aza or Dac.

Early S phase RNAs (SPEARS) lying upstream of mRNAs

Required for mRNA transcription

TIP60 acetylase H2A.z and acetylated H2A.z bind to SPEARs via GC rich motifs

SPEARs regulate mRNA through TIP60/acH2A.z recruitment

(10) PTEN resurrection for Cancer prevention and Therapy (Dr. Paolo Pandolfi)

PTEN: An obligate haploinsufficient tumor suppressor

Super PTEN mouse: long lived lean and tumor resistant

WWP1 turns off PTEN through K27 ubiquitination

WWP1 is highly expressed in AML

Myc regulates WWP1 transcription

Myc and WWP1 often co-amplified in cancer

WWP1 function can be inhibited by I3C (Indole-3-Carbinol: 緑黄色野菜に多く含まれる成分で、サプリとして売られている)

Hi-Myc & Pten heterozygous: prostate cancer mouse model

I3C potently synergizes with checkpoint inhibitors to inhibit cancer development

* I3C を飲むか、緑黄色野菜をたくさん食べると WWP1 の機能が阻害され、PTEN が上がり、がん予防になるらしい。

(11) DDX41 mutations in myeloid leukemia (Dr. Ayana Kon)

DDX41 R525H/- BMF: cGAS-STING pathway up

STING KO prolonged OS and partially reverse the phenotype.

(12) FLT3-ITD+ AML CEBPb (Dr Asumi Yokota)

FLT3-ITD KI mice: CEBPb up

CEBPb deletion: LSK reduced, colony formation down, leukemia slow down (but similar engraftment).

FLT3-ITD AML マウスモデルで CEBPb をノックアウトすると白血病発症が遅れるという話だが、engraftment そのものは変わらないとのこと。そんなことがあるのか？本当であれば興味ふかい phenotype.

(13) 骨髄不全症候群の網羅的タンパク質定量解析 (名古屋大学 村松先生)

骨髄不全症候群 Shwachman-Diamond syndrome (SDS)では del(20)が高頻度に認められる。→この領域に存在する EIF6 の copy neutral loss of heterozygosity(LOH)が認められ、これが somatic rescue になっているとのこと。これ事態は腫瘍化には繋がらないので、Del(20)は good partner.一方、TP53 変異、欠失も高頻度に認められ、骨髄不全は一時的に改善され

るが高頻度に悪性化するので、TP53 変異は Evil partner

(14) DDX41 変異と骨髄性腫瘍 (信州大学 牧島先生)

Germ line DDX41 mutation

40 歳まではほとんど発症しない

90 歳までの発症確立 90%

男性の発症率が高い

高リスク MDS, 2 次性 MDS に多い

低リスク MDS では予後が良い

IPSS などでは層別化できない

脱メチル化薬が効きやすい

2nd hit に DDX41-R525 変異があると予後不良

(15) 転写後 RNA 制御と発現 (大阪大学 井上先生)

EVI1 と SF3B1 と高頻度に共存、EVI1 の ZF2 にスプラインシング異常

BRD9 はクロマチンリモデリング複合体に必須の構成因子

SF3B1 変異→BRD9 のスプラインシング異常

BRD9 KO in 造血細胞→MDS

BRD9 は CTCF と結合し、クロマチン構造変化を誘導する

マイナーイントロンのスプラインシング制御因子 ZRSR2

ZRSR2 変異：PTEN のマイナーイントロンが除去されず、NMD によって分解される

ZRSR2 X 染色体にコード

LZTR1 RAS 経路の制御因子

*ゲノムに変異がなくても、RNA レベルの異常が腫瘍発症につながるという話で興味深い。
ただ、RNA の異常によって機能が喪失するのであれば、ゲノム変異も見つかって良いはず
で、何故ゲノム変異が全くないのかがわからない。

(16) Tumor associated macrophage (TAM) and hypoxia (Dr. Ahn G-one)

TAM promotes tumor hypoxia

TAM depletion by Clodronate decreases glycolytic gene expression

TAM depletion makes tumors sensitive to OXPHOS

TAM competes with Cancer cells for oxygen

AMPK is activated in TAM

AMPK Activation in macrophages can increase hypoxic signal

TAM secrete TNF α to facilitate glycolysis

Depletion of TAM sensitize the tumors to anti-cancer therapies

(17) Deterministic reprogramming of neutrophils in cancer (Dr. Melissa Ng)

Neutrophil infiltration is associated with poor prognosis

Neutrophils are heterogenous

Tumor neutrophil clusters: T1: immature oxphos, T2 : activated inflammatory, mature

T3: Unique, Tumor specific, “reprogrammed”

T3 neutrophils localize to hypoxic glycolytic niche

T3 neutrophils are predictive worse survival

*好中球にも macrophage のようにいろいろタイプがあるらしい。Tumor specific な T3 タイプは興味深い、ややこしい。

(18) Intra-IFN suppresses Expansion and mediates resistance to AML (Dr. Karigane)

Two populations in AML: dividing and rarely dividing cells

G0 cells have higher engraftment capacity

Sort G0 and cycling cells from patients→ both engrafted

IFN signals (IFN α , IFN γ) are enriched in the suppressed cells

IFN γ signal is enriched in non-cycling cells

IFN R depletion: increase the suppressor cells

Blocking IFN receptors improves chemosensitivity in PDX model

* IFN high (IFN receptor 高発現)白血病は、増殖が遅いが chemotherapy に対して抵抗性を示すとのこと。結局どうすれば良いのか？また、免疫のない PDX モデルではこうだが、免疫のある状況ではどうか？