

Histone demethylase KDM5D upregulation drives sex differences in colon cancer

Li J, Lan Z, Liao W, Horner JW, et al. Histone demethylase KDM5D upregulation drives sex differences in colon cancer. *Nature*. 2023 Jul;619(7970):632-639. IF 64.8 (2022)

【要旨】

性差は、癌の罹患率、発生率、および転機に影響するが、性差の分子および遺伝的背景はX染色体の遺伝子や性ホルモンが推定されるものの十分明らかになっていない。性差は特に大腸癌において顕著であり、男性の死亡率や腫瘍転移率は高い。*KRAS^{G12D}* 変異をコードする誘導性導入遺伝子と、腫瘍抑制因子 Apc および Trp53 の条件付き欠損対立遺伝子 (*iKAP*) で操作したマウス大腸癌モデルでは、特にオスにおいて *KRAS* 変異 (*KRAS**) 大腸癌は高率な転移を来たし、予後不良であることが明らかになった。

種族横断的な、統合的分子およびトランスクリプトーム解析では、Y染色体のヒストン脱メチル化酵素 KDM5D が *KRAS* 介在性 *STAT4* 転写因子の活性化によって転写活性が上昇する遺伝子として同定された。KDM5D 依存的なクロマチンとトランスクリプトームの変化は、上皮細胞のタイト結合と主要組織適合性複合体クラス I 複合体の制御を抑制する。

iKAP 癌細胞で *Kdm5d* を欠失させると、細胞間のタイト結合は増加、細胞の浸潤性の減少、および CD8+ T 細胞による癌細胞の殺傷能が増加した。逆に、*iAP* マウスで特異的に *Kdm5d* を発現させた場合、腫瘍細胞の侵襲傾向が増加した。したがって、*KRAS*-*STAT4* を介し Y 染色体 *KDM5D* が上昇することで、癌細胞の接着性と腫瘍免疫の破壊を起こすことで *KRAS** 大腸癌における性差に寄与し、*KRAS** 大腸癌で苦しむ男性の転移リスク低減のため、治療戦略を提供できる。

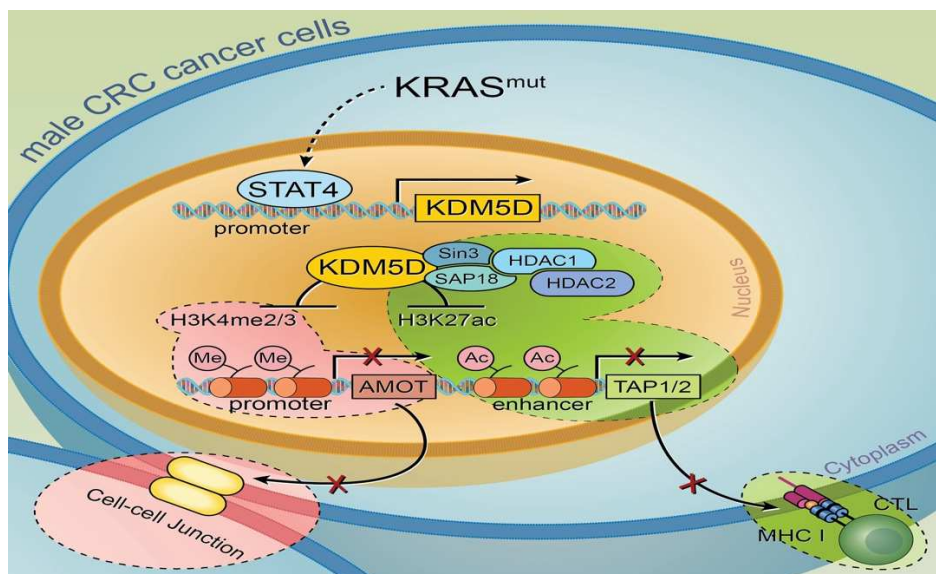


Fig 1. KDM5Dは性別特異的にKRAS変異型大腸癌の転移に関連

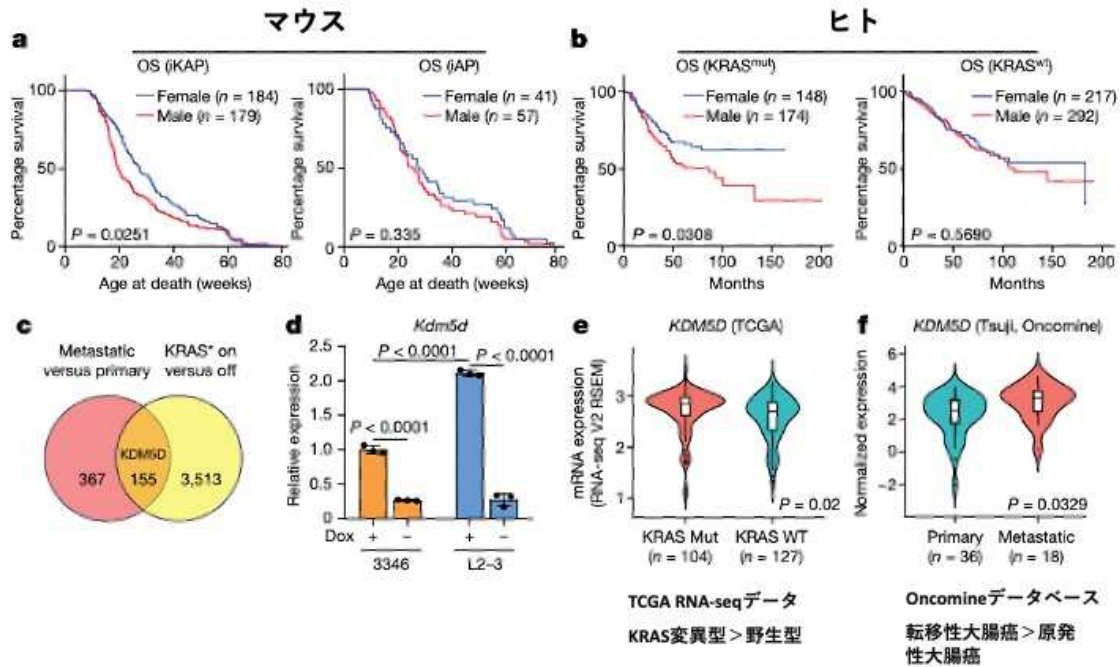


Figure 2. Kdm5dの発現は腫瘍細胞の浸潤と転移を促進する

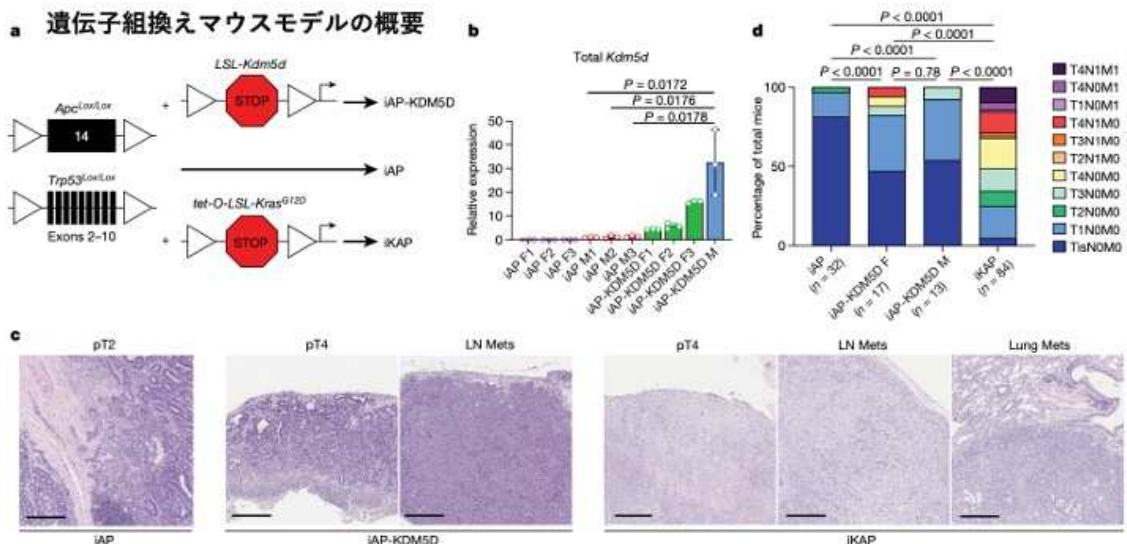


Figure 3. KRASはSTAT4を介してKDM5Dの発現を促進する

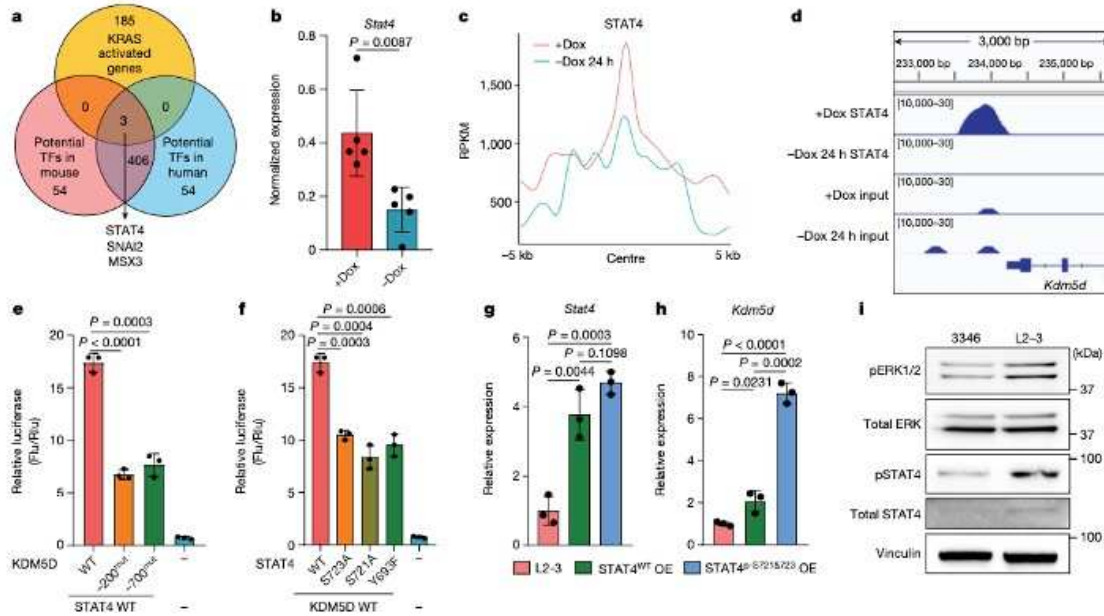


Figure 4. KDM5DはAMOTを抑制してタイト結合を減少させる

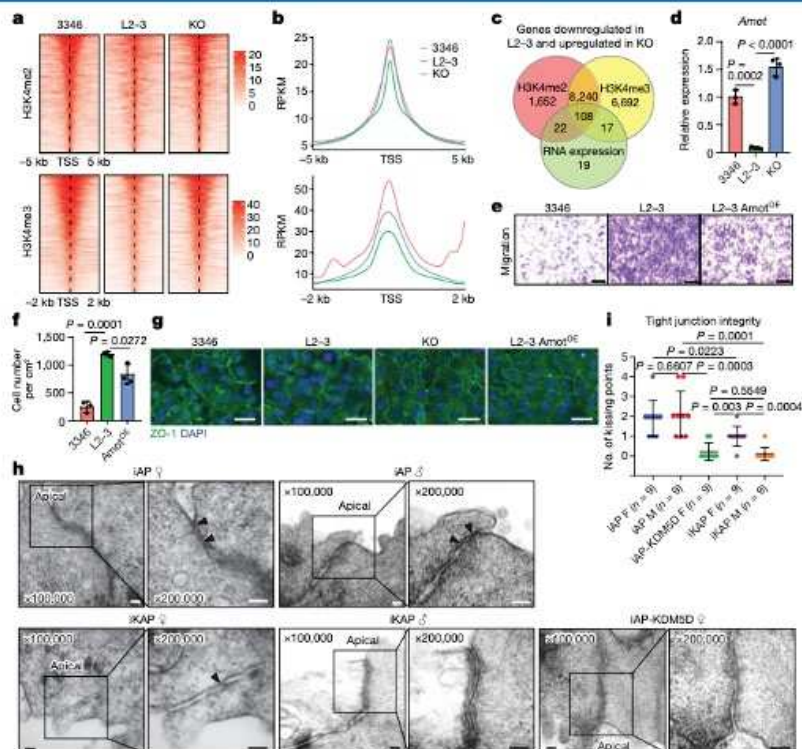
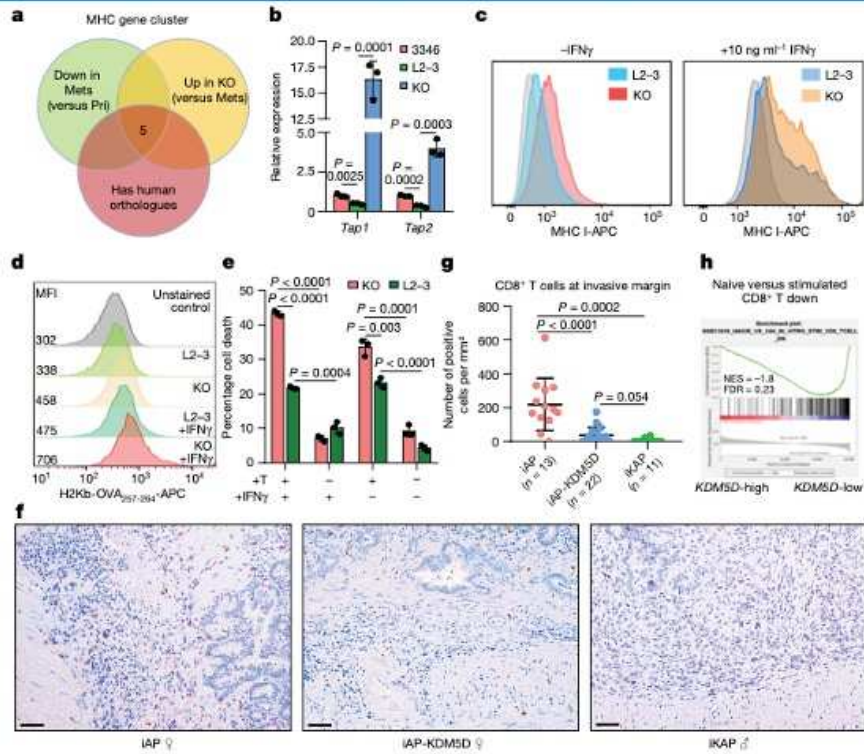


Figure 5. KDM5DはMHCクラスIの抗原提示を抑制する。



Take home message :

1. 大腸癌で男性の死亡率および転移が多いのは、Y染色体のKDM5Dが関与している。
2. KRAS-STAT4系はKDM5Dの発現を促進する
3. KDM5DはMHCクラスIの抗原提示を抑制する