

**【目的】**がんは我が国が克服すべき疾病の1つであり、日本人の死因のおよそ3割を占める。がんに対する効果的な治療法の開発、更にはその予防を実現して、この疾病を克服するためには、細胞がん化やがん抑制機構の分子基盤の理解が必須である。近年、悪性脳腫瘍や骨腫瘍に代表される多様ながん細胞において、染色体構造の基盤因子であるコアヒストンタンパク質群の変異が同定され、これらの変異により細胞のがん化・悪性化が引き起こされることが示された (Schwartzentruber *et al. Nature* 2012; Behjati *et al. Nat. Genet.* 2013)。しかし、これらのヒストンの変異による細胞がん化のメカニズムは未だ不明瞭である。本研究の目的は、がん細胞でみられる変異型ヒストンの機能解析を行い、ヒストンの変異による未解明の発がん機構を明らかにすることである。

**【方法】**本研究では、がん細胞でみられるヒストンの変異が、ヌクレオソームの構造および細胞での染色体機能に与える影響を解析した。まず、研究対象のヒストン変異の探索を行った。ヒストンバリエント H3.3 の6種類の変異 (K27M、G34R/V、G34W/L、K36M) は、それぞれ膠芽腫 (H3.3 K27M、G34R/V)、骨巨細胞腫 (H3.3 G34W/L)、および軟骨芽細胞腫 (H3.3 K36M) の原因変異 (ドライバー変異) として、すでに報告されていた。これらの変異に加え、がんゲノムデータベースを用いて、新たなヒストン変異を探索した。次に、これらの変異を有するヌクレオソームを試験管内で再構成し、これらのヌクレオソームの立体構造を X 線結晶構造解析によって明らかにすると共に、これらのヌクレオソームの性質を生化学的解析によって明らかにした。さらに、これらのヒストンを細胞内で強制発現し、細胞に与える影響を細胞生物学的解析によって調べた。

**【結果】**がんゲノムデータベースを用いて、新たなヒストン変異を探索した。その結果、多様ながん細胞で共通して存在するヒストンの変異 (H2B E76K、H3.1 E97K、H4 R92T) を、3つの主要型に関して同定した。これらの変異に加え、これまで報告された膠芽腫、骨巨細胞腫、および軟骨芽細胞腫におけるドライバー変異 (H3.3 K27M、G34R、G34W/L、K36M) を含むヌクレオソームをそれぞれ試験管内で再構成し、すべてのヌクレオソームについて、X 線結晶構造解析もしくは X 線小角散乱によってその構造的性質を明らかにした。その結果、H2B E76K、H3.1 E97K のヒストン変異については、ヌクレオソームの構造および、安定性が通常のヌクレオソームから、大きく変化することが明らかになった。そこで、これらの変異を有するヒストンを細胞内で発現させ、その形質の変化を解析した。本研究の結果から、このような変異を有するヒストンが、細胞内で不安定なヌクレオソームを形成し、がん細胞の悪性化に関与することが示唆された。本研究によって得られた知見は、ヒストン変異を介した発がんメカニズムを理解するための重要な基盤情報となる。

#### 本研究の目的と研究方法

