

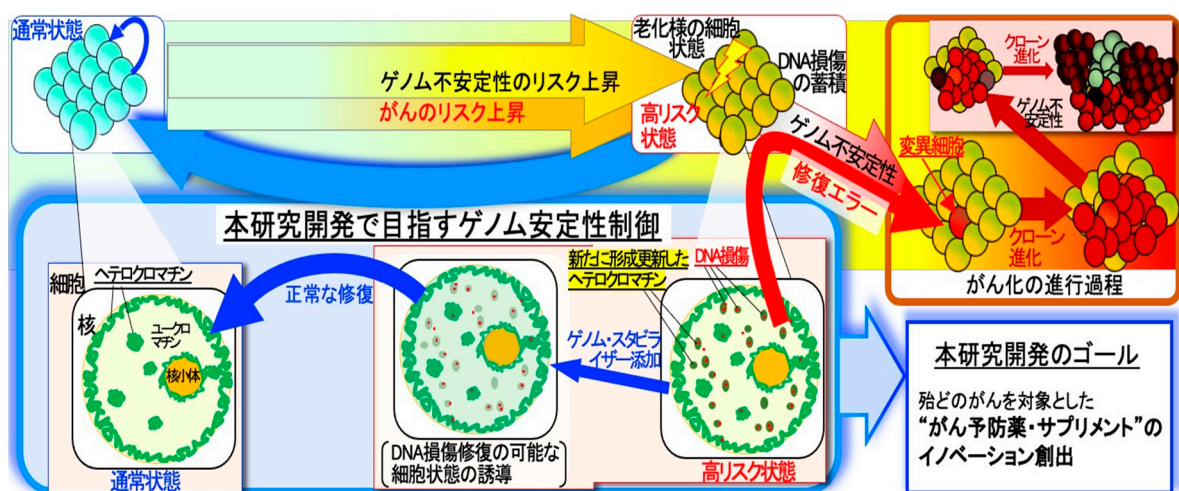
97 ゲノム安定性制御を作用点としたがん予防の研究	吉岡 研一
---------------------------	-------

**【目的】** がん化過程は変異細胞のクローン進化によって進行し、このクローン進化が複数回誘導されて発がんに至ると考えられている。最近の我々の解析からは、このクローン進化には、ゲノム不安定性が引き金となること示された。実際、殆どのがんは、ゲノム不安定性に伴って発症している。重要なことに、この知見からは、原理的に、『これらのがんは“ゲノム安定性が保持・制御”される限り抑制される』と考えられる。そこで本研究では、ゲノム安定性制御を作用点とした新規がん予防法の創出を目指し、そのための基礎概念の構築を目指す。

**【方法】** まず、ゲノム不安定性の高リスク状態を明確にすることを旨とし、共焦点レーザー顕微鏡によるイメージング解析によってクロマチン因子を解析した。ゲノム不安定性のリスク上昇の要因となる責任因子の特定を目指して、クロマチン状態変化に関わるクロマチン因子のノックアウト細胞を作製し、その影響解析によって責任因子を特定した。一方で、これまでに我々が“ゲノム安定性を促進する効果”を誘導することを見出した一部のポリフェノールをリード化合物と位置づけ、その抑制効果を解析した。さらに、『どの様にゲノム不安定性の高リスク状態が形成されているのか』、その状態変化への影響を解析した。

**【結果】** ゲノム不安定性の高リスク状態では、ヘテロクロマチンのフォーカス形成が亢進していることが見出された。本研究で、さらに、ヘテロクロマチン形成の亢進につき、これを制御するヒストンメチル基転移酵素 X の関与が明確になった。実際、ヘテロクロマチン領域は液-液相分離 (LLPS) 状態を形成し、相同組替え修復能が低下した領域であることが知られている。このため、ゲノム不安定性のリスクの高い状態が現れると考えられる。一方で、幾つかの低分子化合物の投与で、有意なゲノム安定性の促進効果 (高リスク状態の抑制効果) が認められている。本研究で、これは、DNA 損傷の修復を誘導する効果と過剰なヘテロクロマチン形成の亢進を抑制する効果に伴って誘導されていることが示された。さらに、DNA 損傷修復とヘテロクロマチン抑制を指標とし、高リスク状態を抑制する成分のスクリーニング、その効果の最適化テストを行い、ヘテロクロマチン液-液相分離 (HC-LLPS) 抑制剤を作製し、この HC-LLPS 抑制剤の効果を解析したところ、実際に、有意な HC-LLPS の抑制効果、これに伴う DNA 損傷の修復誘導の効果が現れることが示された。さらに、次世代シーケンサーによる解析でも、その状態が“低リスク状態と同程度の状態”にまで戻っていることが認められた。現在、動物モデルでの影響解析、作用機序の解析が進行しており、最終的には、実際の“がん予防効果”に与える影響を明確にすることを旨とする。

ゲノム不安定性リスクの高い状態の誘導と“ゲノム安定性制御”を作用点としたがん予防への挑戦の概念図



**本研究開発のゴール**  
 殆どのがんを対象とした  
 “がん予防薬・サプリメント”の  
 イノベーション創出