

【目的】 がんの分子標的治療の多くは、がん細胞がその増殖や生存の維持において依存している特定のシグナルやがん遺伝子を標的にしており、このようながん遺伝子への依存性 (oncogene addiction) の理解はがんの創薬シーズを探索する上で重要な戦略の一つである。スーパーエンハンサーは、マスター転写因子と一般的な転写制御因子である Mediator 複合体が高濃度に集積した複数のエンハンサー領域がクラスターを形成したゲノム領域であり、細胞種特異的な遺伝子やマイクロ RNA の発現において中心的な役割を果たす (Suzuki HI et al., Cell, 2017)。スーパーエンハンサーは、がん研究において、がん細胞で *Mye* などのがん遺伝子の発現がスーパーエンハンサーに依存していること、Brd4 などの近年同定されたがんの治療標的の分子メカニズムを説明する上でスーパーエンハンサーが重要であることから注目されている。一方で、がん細胞における転写への依存性 (transcriptional addiction) がスーパーエンハンサーの挙動によって十分に説明できるかは明らかとなっていない。このような背景を踏まえ、本研究計画では、がんの治療介入ポイントとしての転写の脆弱性の共通性と多様性の包括的理解を進め、転写標的治療の応答性の理論的基盤を構築し、新規のがん転写治療標的を探索することを目的とした。

【方法】 Brd4 の阻害剤に対する遺伝子応答について、スーパーエンハンサーと、その他のエピジェネティックドメイン、特に、broad H3K4me3 ドメインの関係性に注目して解析を行なった。また、近年、注目されている液-液相分離と転写の関係に焦点を置き、細胞内のエンハンサー-RNA などの RNA をゲノムワイドで分解する RNA エキソソームをノックアウトした際に転写がどのような影響を受けるかを解析した。

【結果】 がん細胞において、スーパーエンハンサー近傍の遺伝子群にあわせて、broad H3K4me3 ドメインによって制御されている遺伝子群も Brd4 の阻害剤 JQ1 によって優先的にその発現が抑制されることを見出し、スーパーエンハンサーと broad H3K4me3 ドメインの両方によって制御されている遺伝子群が特に抑制されやすいことを見出した。今後、がん細胞のより詳細なゲノム・エピゲノム解析とがん遺伝子スクリーニングを統合することにより転写依存性を標的とした治療標的の同定を進めていく。

スーパーエンハンサーに注目したがんの転写脆弱性の理解

