

課題番号 9

がん抑制に重要な相同組換えを制御する 薬剤の探索および解析

[1] 組織

代表者：胡桃坂 仁志
(早稲田大学理工学術院)

対応者：田中 耕三
(東北大学加齢医学研究所)

分担者：
町田 晋一 (早稲田大学先進理工学部)
下向 真代 (早稲田大学先進理工学研究科
電気・情報生命専攻)

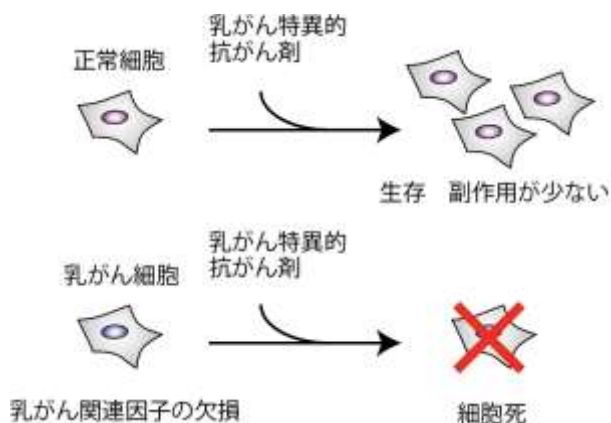
研究費：物件費 37 万 5 千円，旅費 7 万 5 千円

[2] 研究経過

背景および目的

生物の遺伝情報を担うゲノム DNA は、常に様々な損傷を受けている。特に、DNA 二重鎖切断損傷は遺伝情報を失いやすい重篤な損傷であり、発がんやがんの悪性化の原因となる。そのため、DNA 二重鎖切断損傷は正確かつ速やかに修復される必要がある。その DNA 二重鎖切断損傷の主要な修復経路として相同組換えが知られている。相同組換え関連因子の変異や発現異常は種々のがん細胞において観察されている。特に、家族性乳がんでは、相同組換え修復が正常に行われなため、DNA 二重鎖切断損傷の蓄積や不適切な修復が誘導されている例が報告されている。そのため、家族性乳がんでは、細胞がん化や悪性化の要因となる転座などの染色体異常が高頻度で観察されている。

我が国の女性のうち、約 14 人に 1 人が生涯で乳がん罹患し、女性の部位別がん罹患率の第 1 位を占める。そのうち約 5% 程度の患者が家族性乳がんと言われているが、家族性乳がんに対する標準治療法は確立されていない。そこで、本研究では、相同組換え異常を有する家族性乳がんをターゲットとした抗がん剤を開発し、新たながん治療法の確立を目指す。



概要

本共同研究では、理化学研究所所有の化合物ライブラリーおよび東京大学所有の化合物ライブラリーを用いて、相同組換えに異常を有する乳がん細胞を特異的に死滅させる化合物の同定を目指した。そのために、がん細胞株の細胞増殖を指標とした化合物の薬効評価系を構築し、相同組換えに異常を有する乳がん細胞特異的に、その細胞増殖を抑制する化合物を同定することに成功した。

研究の打ち合わせ等の開催状況

分担者である町田は 4 月 21 から 25 日まで東北大学田中研究室に滞在し、田中教授および研究室的メンバーである家村氏との研究打ち合わせを行った。さらに、その際に、培養細胞を用いた化合物の薬効評価を行った。研究代表者である胡桃坂は、分担者および田中教授との緊密な連携のもと、実験の方針およびデータの解釈などの討議を重ね、共同研究を推進した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究結果を得た。

1. 相同組換えに異常を有する乳がん細胞特異的に薬効を示す化合物を探索するために、それら乳がん細胞を含む様々ながん細胞株を用いた化合物の評価系構築を行い、化合物の薬効評価を行った。具体的には、化合物添加が、がん細胞株の細胞増殖に与える影響を評価した。その結果、相同組換えに異常を

有する乳がん細胞特異的に、その細胞増殖を抑制する化合物を同定することに成功した。

2. 1.にて取得した化合物について、電離放射線依存的な相同組換え関連因子の損傷部位への集積に与える影響を免疫染色法により評価した。その結果、1.にて取得した化合物が、相同組換えに異常を有する乳がん細胞特異的に、電離放射線依存的な相同組換え関連因子の損傷部位への集積を阻害することを明らかにした。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究にて、相同組換えに異常を有する乳がん細胞特異的に薬効を示す化合物を得ることに成功した。本研究により得られた化合物は、正常細胞への副作用の少ない、理想的な家族性乳がんの標準治療薬として、今後の発展が期待される。

また、田中耕三教授の指導のもと、研究分担者である町田はヒト培養細胞を用いた細胞生物学的解析の技術を習得した。したがって、本共同研究は、研究開発を通じて若手研究者の人材養成に大きく貢献している。

[4] 成果資料

(1) Machida, S, Hayashida, R, Takaku, M, Fukuto, A, Sun, J, Kinomura, A, Tashiro, S, Kurumizaka, H. Relaxed Chromatin Formation and Weak Suppression of Homologous Pairing by the Testis-Specific Linker Histone H1T. *Biochemistry* (2016) 55, 637-646.

(2) Ohira, M, Iwasaki, Y, Tanaka, C, Kuroki, M, Matsuo, N, Kitamura, T, Yukuhiro, M, Morimoto, H, Pang, N, Liu, B, Kiyono, T, Amemiya, M, Tanaka, K, Yoshida, K, Sugimoto, N, Ohshima, T, Fujita, M. A novel anti-microtubule agent with carbazole and benzohydrazide structures suppresses tumor cell growth in vivo. *Biochim Biophys Acta* (2015) 1850, 1676-1684.