

課題番号 21

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)

小林 航 (早稲田大学先進理工学部)

研究費：物件費 40 万円

[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。DNA 損傷の中でも、DNA 二重鎖切断損傷は遺伝情報を失いやすい損傷であり、発がんやがんの悪性化の原因となる。相同組換えを介した DNA 二重鎖切断損傷の修復経路は、DNA 二重鎖切断損傷を正確に修復するための主要な経路である。そのため、相同組換え因子の変異や発現異常は細胞のがん化や悪性化と密接に関係している。特に、家族性乳がんの原因遺伝子として、*BRCA1* および *BRCA2* が知られているが、それら遺伝子産物は相同組換えにおいて機能することが知られている。*BRCA1* および *BRCA2* に変異を有する家族性乳がん由来の細胞では、DNA 二重鎖切断損傷の蓄積や不適切な修復が誘導され、転座などの染色体異常が高頻度で引き起こされていることが報告されている。

乳がんは、我が国では約 14 人に 1 人の女性が罹患し、女性の部位別がん罹患率の第 1 位である。遺伝的要因により発症する家族性乳がんは、全乳がん患者の 5-7% を占めており、保因者らの生涯乳がん発症リスクは約 70% と著しく高い。しかし、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。

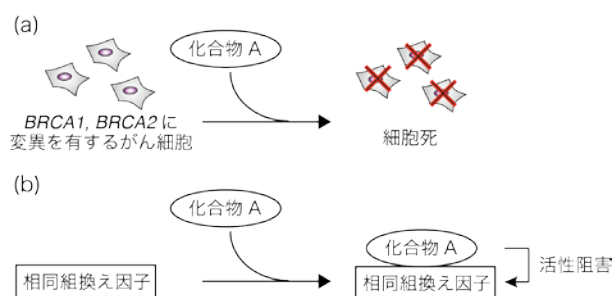


図 1 化合物 A の薬効

概要

本共同研究では、相同組換えに異常を有する家族性乳がんを特異的に死滅させる薬剤の開発を行い、家族性乳がんの新規標準治療法の確立を目指す。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た。さらに、*BRCA1* および *BRCA2* に変異を有するがん細胞に対して、特異的に、その細胞増殖を抑制する化合物 A を同定した(図 1a)。また、化合物 A が相同組換え因子と直接相互作用することで、相同組換え因子の活性を阻害することを明らかにした(図 1b)。対応者である東北大学加齢医学研究所の田中耕三教授とは、適宜メールにて研究打合わせを行った。

[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. 家族性乳がんの原因遺伝子である *BRCA1* および *BRCA2* に変異を有するがん細胞株を用いて、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、化合物 A が *BRCA1* および *BRCA2* に変異を有するがん細胞株特異的に、その細胞増殖を抑制することを明らかにした。
2. 化合物 A と相同組換え因子との直接相互作用を表面プラズモン法により解析した。その結果、化合物 A は相同組換え因子と直接相互作用することを明らかにした。さらに、化合物 A は、相同組換え因子の DNA 結合活性を阻害することで、その活性を

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、家族性乳がんの原因遺伝子に変異を有するがん細胞特異的に薬効を示す化合物を取得した。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、家族性乳がんの新規標準治療薬としての応用が期待される。

また、田中耕三教授のもと、研究分担者である町田は様々な細胞生物学的な解析技術を習得した。よって、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た。

〔４〕成果資料

該当なし