

課題番号 13

スプライシングファクターのゲノム不安定性維持機構における機能

〔1〕組織

代表者：河野 隆志

(国立がん研究センター研究所)

対応者：宇井 彩子

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 13 万円

〔2〕研究経過

がんゲノム医療の先鋒としての役割が期待される遺伝子パネル検査の結果、既存分子標的薬が投与される患者の割合は 15%程度にとどまることが大きな問題であり、薬剤の適応拡大が今後のがんゲノム医療における喫緊の課題である。特に乳がん・卵巣がんでは、HRD score による HR (Homologous Recombination) 欠損がん (HR-deficient; HRD) は PARP1 阻害薬の適応となるが、その大半は遺伝子異常が不明である。そこで遺伝子異常の同定により阻害薬の適応拡大が見込まれる。また AYA 世代がんは遺伝的な要素が強く影響していると考えられ、上記の解明は今後の若年・難治性がんに対する治療の効果増大にもつながる。近年がん患者のゲノム解析から、スプライシングファクターの異常などを検出してきた。また加齢研の宇井准教授は、新たなスプライシングファクターが転写部位での DNA/RNA hybrid (R-loop) の形成に関与し、HR 因子や BRCA1 と協調することによりゲノム安定性に関与している可能性を見出している。そこで本研究では、がんを高頻度に変異が検出されるスプライシングファクターのゲノム不安定性維持機構における機能を解明すると共に、既承認の PARP1 阻害剤の治療標的となる相同組換えとスプライシング阻害剤による細

胞死への影響を明らかにする。宇井准教授には、下記の HR における機能解析をご担当頂く。がんに変異が検出されたスプライシングファクター因子の抽出や、転写活性化部位における DSB (DNA double strand break) への応答の検出、HR 活性の測定や抗がん剤であるオラパリブ感受性を調べる実験方法について、2~3 か月に 1 度ほど宇井准教授と対面で打ち合わせを行いながら進めてきた。

〔3〕成果

(3-1) 研究成果

本研究の過程で、まずがんに変異が検出されるいくつかのスプライシングファクターに着目して、転写を簡便に観察できる実験系を用いて転写活性化とさらに DSB を誘導した後の転写部位への結合の変化を観察した。その結果、一部のスプライシングファクターが転写活性化部位に集積し、さらに DSB 依存的に集積が増加することが確認された (図 1)。

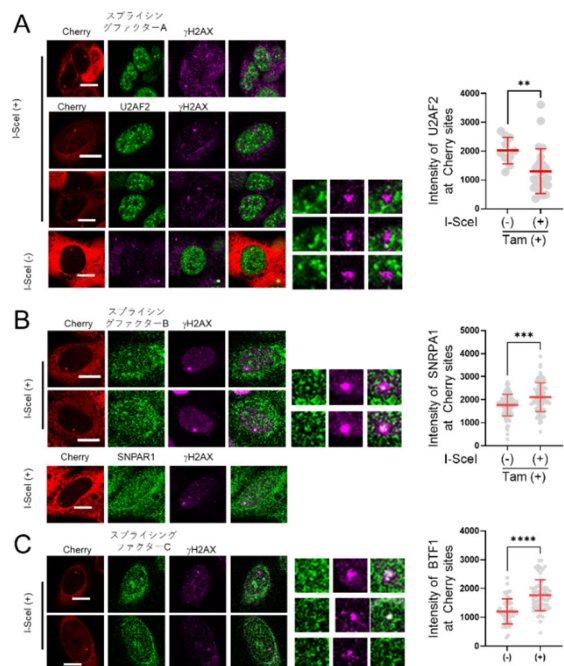


図 1. スプライシングファクターの転写活性化後と DSB 誘導後の転写部位への結合の変化の検出

今後は、転写活性化部位に集積したスプライシングファクターBとCについて、HRにおける機能を解析していきたい。

（3－2）波及効果と発展性など

今後は、がんで変異がみられるスプライシングファクターのDNA修復における機能評価を行う。これらファクターのDSBにおける機能の意義が明らかになれば、今後はPARP阻害剤に対する適応拡大につながる可能性があり、より適した治療選択の基盤的研究になる可能性が見込まれる。

〔4〕 成果資料

こちらは現在解析や実験が進行中の研究であり、まだ学会や論文で発表を行っていないが、今後は成果がまとまり次第、発表を行っていききたい。