

課題番号 8

Homologous recombination (HR) をターゲットとした 抗がん・抗老化に有効な薬剤の開発

[1] 組織

代表者：渡邊 怜子
(大阪大学蛋白質研究所
計算生物学研究室)
対応者：宇井 彩子
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 10 万円

[2] 研究経過

1. 研究目的・計画

Homologous recombination (HR) は非常に正確で error-free な修復機構であり、ゲノム安定性維持機構と細胞がん化や老化の抑制に重要である。このことから、ゲノム不安定性を引き起こす乳がん原因遺伝子の多くは BRCA1 やその相互作用因子の HR 因子であることが知られており、このメカニズムの解明は細胞がん化と老化の抑制に繋がることが期待される。この BRCA1 を介した HR はヒストン修飾によりその機能が制御されていることが知られている。一方でヒストン修飾制御に関わる酵素の inhibitor は多数開発されているが、HR の制御を目的とした研究はほとんど存在しない。応募者は、医薬基盤・健康・栄養研究所 AI 健康・医薬研究センター バイオインフォマティクスプロジェクトを経て、現在大阪大学・計算生物学研究室で、機械学習を用いた低分子化合物のプロファイル予測モデルの構築に関わってきたが、現在がん治療のターゲットとなり得るヒストン修飾因子に対する阻害剤の開発を進展させたいと考えている。そこで HR におけるヒストン修飾を含むクロマチンリモデリングとがん化のメカニズムの研究

を専門としている加齢医学研究所の宇井彩子准教授と共に阻害剤の開発を進める。受入教員である宇井准教授には、機械学習で得られた低分子化合物の HR における機能解析（1. HR 活性の測定、2. 細胞に対する感受性の比較、3. ヒストン修飾への影響、4. HR 因子のクロマチンや DSB への結合への影響、5. 生化学的化石による HR 因子の機能への変化等）をご担当頂く。また HR の機能異常は老化にもつながるため、本共同研究により HR をターゲットとした新たな抗がん・抗老化に有効な薬剤の開発を目指したい。

本共同研究に関しては、年に数回ほど宇井准教授と対面やオンライン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

本研究では、がんで高頻度に変異しているクロマチンリモデリング複合体である SWI/SNF complex に含まれる ARID1A の機能に焦点を当てて解析を行った。まず ARID1A 変異がん細胞をターゲットとした治療戦略の開発の基盤的研究につなげるために、機械学習を用いてマルチオミクスデータに基づいた ARID1A の機能予測モデルを構築することにより癌患者の層別化を実施すると共に、宇井准教授には ARID1A ノックダウン細胞におけるプロテオミクス解析を進めて頂き、それら結果を融合させて研究を進展させて予定である。

そのために、宇井准教授には ARID1A の siRNA を用いて、タンパク質回収に適した条件の検討を行っていただいた。3種類のがん細胞を用いてノックダウンを行ったところ、どの細胞でも ARID1A タンパク質の発現低下が観察されたが、それぞれノックダウンに対する感受性が異なったことから、今後は細胞数や試薬量を変動させて、ノックダウン実験を行う予定である。

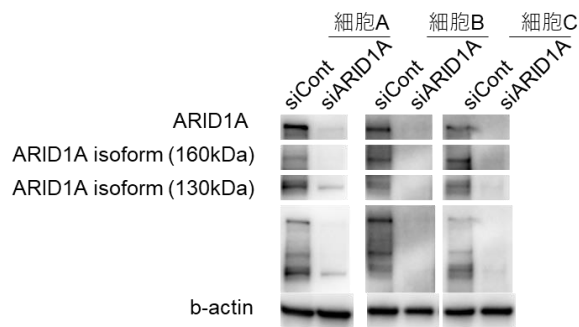


図1. 3種類のがん細胞を用いて、ARID1A のノックダウン効率を検討した。

（3－2）波及効果と発展性など

ARID1A は多種多様ながんで高頻度に変異していることが報告されている。しかしその細胞内の機能に関しては不明な点が多い。今後はARID1A 発現低下細胞のプロテオミクス解析と機械学習により構築した ARID1A の機能を予測するモデルを組み合わせることにより、新たな ARID1A の細胞内の機能を明らかにする。さらに、ARID1A 変異をターゲットとした新たながんの治療戦略の基盤的な研究につながると考えられる。

〔4〕 成果資料

本共同研究成果の一部は、現在、論文を投稿中である。さらに成果がまとまり次第、論文発表を行う予定である。