

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「がんエピゲノム異常を標的とした治療・診断法の開発」 (エピゲノム発がんを標的とした診断・治療法の実用化)

2. 研究開発代表者： 北林一生 (国立研究開発法人国立がん研究センター 造血器腫瘍研究分野)

3. 研究開発の成果

1. ヒストン修飾経路を標的とした急性骨髄性白血病治療法の開発

MOZ 阻害剤については、HTS 系を構築し化合物ライブラリーのスクリーニングにより 2 種類の阻害剤を同定した。これらの阻害剤は、急性骨髄性白血病の増殖を抑制することが分かった。同定した化合物 A に部分的に類似した 12 種の化合物及び側鎖のみが異なる 30 種の化合物について阻害活性を調べた結果、部分的に類似した化合物では阻害活性を示す化合物はなく、側鎖のみが異なる 5 種の化合物に MOZ のアセチル化酵素活性を阻害する活性があることが分かった。これらの結果から、化合物 A の基本構造が MOZ の阻害に必要であることが明らかになった。TIP60 阻害剤については、試験管内での酵素活性阻害を指標に化合物の最適化を行い、HOXA9 遺伝子の発現を抑制し、白血病細胞の増殖を阻害する化合物を複数得た。

2. 食道がんにおける術前治療効果予測マーカーの開発

食道がんの術前効果予測マーカーについては、平成 26 年度までに治療感受性とメチル化状態が相関している遺伝子 (*ZNF695*) を同定したが、感度が不足していた。そこでさらに網羅的 DNA メチル化解析を追加し、新たに候補マーカー 3 個を同定した。遺伝子 F と *ZNF695* との組み合わせにより、感度 62% 特異 85% で治療感受性群が識別できた。このレベルが臨床試験へ導出可能なものであるか否かについて検討している。食道がんリスクマーカーについては、がん患者と非がん患者を判別するマーカー 7 個を同定したが、オッズ比が最高で 3.9 であった。別研究費における検討において突然変異を測定することで高いオッズ比が得られたので、突然変異と DNA メチル化の組み合わせの検討を進めている。