

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：胃がん DNA 異常メチル化に対する配列選択的 DNA 結合小分子を用いた新規抗がん療法の開発
2. 研究開発代表者： 松坂恵介 （国立大学法人千葉大学大学院医学研究院分子腫瘍学）
3. 研究開発の成果

分子標的薬などの開発が進む中で、網羅的ゲノム解析技術による分子情報を基盤とした新規の個別化医療の開発とその普及は、疾患の予後改善と医療経済という両側面から社会上強く要請されるものである。本研究では胃がんにおけるゲノム網羅的解析を通じ、標的選択的なエピゲノム修飾制御による新たな治療概念の構築と、エピゲノム異常による発がん機構の本態解明を目的とする。特に超高 DNA メチル化形質を示す EBV 陽性胃がんに着目し、配列選択的 DNA 結合性小分子化合物のデザインの標的となるエピゲノム異常領域を抽出する。本研究ではエピゲノム解析チームと小分子デザイン・合成チームによる循環型の研究体制をとる。エピゲノム解析チームは胃がん臨床検体を用いた DNA メチル化の網羅的解析と EBV 感染を用いた新規 DNA メチル化誘導実験を通じて、超高 DNA メチル化形質胃がんの特徴を明らかにし、小分子化合物の標的候補となる領域を抽出する。小分子デザイン・合成チームはスクリーニングとして短鎖認識型の小分子化合物ライブラリーの作製を行う。

成果として、胃がん臨床検体約 200 例を対象に、凍結検体の採取・提供と病理組織学的評価、DNA 抽出を完了した。続いて DNA メチル化ビーズアレイ Infinium 450k にて、胃がん 39 例に対してゲノム網羅的 DNA メチル化解析が完了した。階層的クラスター解析により先行報告の EBV 陽性胃がんに完全に一致した超高 DNA メチル化形質を含め、4 個のサブグループに分かれることを明らかにした。EBV 感染実験を用いたエピゲノム修飾改変実験により、DNA メチル化の変化に加えてヒストン修飾ならびにクロマチン構造の変化を ChIP-seq 法、FAIRE-seq 法にてデータの抽出が完了した。現在、小分子化合物の標的となる候補遺伝子の検討中である。

小分子化合物による EBV 感染誘導性エピゲノム修飾の阻害効果を検証するために、スクリーニング目的で小分子化合物ライブラリーを作成中である。小分子化合物大量合成に関する技術開発は連携研究者の協力を受けて進行させ、約 10 種の短鎖認識型小分子化合物から構成される化合物ライブラリーを構築し、エピゲノム解析チームへ提供する予定である。