

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名： (日本語) 染色体ヒストンシャペロンを標的としたストレス反応制御による抗腫瘍剤の開発
(英語) Development of novel anti-cancer therapeutics through regulating stress responses via targeting histone chaperone
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人京都大学大学院生命科学研究科統合生命科学専攻 教授
石川冬木
- 所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University Graduate School of Biostudies Professor Fuyuki
Ishikawa
- 実施期間： 平成 28 年 5 月 25 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 染色体ヒストンシャペロンを標的としたストレス反応制御による抗腫瘍
開発課題名： 剤の開発
(英語) Development of novel anti-cancer therapeutics through regulating
stress responses via targeting histone chaperone
- 研究開発代表者 (日本語) 国立大学法人京都大学大学院生命科学研究科統合生命科学専攻 教授
石川冬木
- 所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University Graduate School of Biostudies Professor Fuyuki
Ishikawa
- 分担研究 (日本語) 低容量ストレス応答蛋白質変異マウスの作製と多段階皮膚発がんモデル
開発課題名： を用いた機能解析
(英語) Multistep skin carcinogenesis experiments using mice defective
for low-dose-stress response

研究開発分担者 (日本語) 千葉県がんセンター研究所 室長 若林 雄一
所属 役職 氏名: (英語) Chiba Cancer Center Research Institute Division Head Yuichi
Wakabayashi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者のグループは、ヒト正常細胞においてヒストンシャペロンが弱いストレス (プライミングストレス) による獲得耐性の誘導に必要であることが明らかにした。あるストレス応答遺伝子に注目して、プライミングストレス負荷時にこのヒストンシャペロンが当該遺伝子プロモーターにリクルートされること、プライミングストレス負荷後に致死ストレスを与えた場合には、プライミングストレスなしで致死ストレスを与えた場合に比べて、当該遺伝子が強く発現されることを明らかにした。一方、分担研究者は、当該ヒストンシャペロンをコードする遺伝子が皮膚上皮細胞でのみノックアウトされたマウスを作成し、化学変異剤を用いた皮膚発がん実験を行うと、当該遺伝子が正常な対照マウスに比べて、腫瘍の自然退縮頻度が高く、悪性化頻度が低いことが分かった。このことから、当該シャペロン経路を阻害することが新しい抗腫瘍治療法につながる可能性が示された。これらの発がん実験における腫瘍のサンプリングは実施済みである。

The principle investigator's group has revealed that the histone chaperone is required for inducing the acquired tolerance in human cells. When acquired tolerance was induced by low-dose stress (hereafter, called priming stress), they found that the histone chaperone is recruited to a stress-responsive gene's promoter. Moreover, they demonstrated that the gene was expressed at a higher level after lethal stress following priming stress, compared to when lethal stress was applied without priming stress. The co-investigator's group has generated mice deleted for the histone chaperone gene specifically in skin epithelial tissue. They carried out mutagen-induced skin carcinogenesis experiments using the mice. They found that tumors showed higher frequency of spontaneous regression and lower frequency of malignant progression in knockout mice compared to control mice. These results warrant that the histone chaperone is a potential target for a novel anti-cancer therapy. They have collected tumor samples in these experiments for further studies.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
該当無し

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当無し

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当無し

(4) 特許出願
該当無し