

提出日：平成 28 年 5 月 20 日

平成 27 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	ヒト発がん過程におけるエピゲノム修飾複合体 PRC2 の制御異常に関する研究		
研究代表者	氏名	近藤 豊	
	所属機関名・部局名	名古屋市立大学大学院医学研究科 遺伝子制御学	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	○	共同研究員	
		国際共同研究課題	
		超高磁場NMR 共同利用研究課題	
		客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	田嶋正二		
<p>がんが周囲環境に適応し組織多様性を獲得する機序として、Polycomb repressive complex2 (PRC2) によるがん幹細胞の制御機構が重要であり、PRC2 内のメチル化酵素を担う EZH2 を人為的に制御することで、がん細胞の可塑性を抑制することを見出してきた。</p> <p>本研究では、EZH2 の活性を阻害する化合物のみならず、がん特異的エピゲノム修飾酵素複合体パスウェイに着目し、EZH2 の酵素活性を阻害する小分子化合物の解析を行う。このような化合物はがん細胞の発生及び分化調節をより選択的に制御できる可能性が高く、革新的ながん治療戦略への展開が期待できる。</p> <p>H3K27me3 により遺伝子発現が抑制されているプロモーターを SEAP レポーター遺伝子の upstream に組み込んだベクターをがん細胞株に導入し、EZH2 酵素活性の阻害剤をスクリーニングする系を構築した。この細胞を用いて約 3 万種類の小分子化合物ライブラリーの 1 次スクリーニングを行い、ヒット化合物を得た。化合物投与後の H3K27me3 の標的遺伝子発現の再活性化、同遺伝子の部位の H3K27me3 修飾変化、H3K27me3 抗体を用いた細胞染色などから最終的に化合物 A を同定した。化合物 A の投与後に数種類の前立腺細胞株と卵巣がん細胞株において細胞増殖が抑制された。</p> <p>今後、細胞増殖が抑制される細胞間で変化する遺伝子発現の共通性などをゲノムワイドな解析を行い評価する予定である。これまでに報告されている EZH2 阻害剤 (GSK126 など) 投与後との共通性についても解析する。またマウスを用いた実験を行い化合物 A の <i>In vivo</i> での有効性を評価する予定である。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 28 年 5 月 20 日 (金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp