

## エピジェネティックな異常による消化器癌発生の 分子機構と診断・治療への応用

今井 浩三 (札幌医科大学 学長)

### 【概要】

DNA メチル化やヒストン修飾異常などのエピジェネティックな異常はがん抑制遺伝子不活化の機構として重要であるが、異常メチル化の癌の発生と進展における役割、メチル化により遺伝子発現が抑制される分子機構に関しては未知の点が多い。本研究はエピジェネティックな異常による消化器癌発生の分子機構と診断・治療への応用を目的とする。具体的には、DNA メチル化により不活化されているアポトーシス関連遺伝子について網羅的解析を行い、メチル化阻害剤の抗腫瘍効果の分子機構を明らかにする。また、メチル化阻害剤とヒストン脱アセチル阻害剤の併用効果を個体レベルで解析し、薬剤投与法の最適化を試みる。メチル化阻害剤は新しい抗がん剤として、世界的にも臨床応用が期待されており、抗腫瘍効果の分子機構の解析や、薬剤スクリーニングのためのアッセイ系の開発は重要と考えられる。異常メチル化は腫瘍特異的なシグナルとして、血清や便中からの検出も可能であり、新しい分子マーカーとして重要と考えられる。異常メチル化検出のための高感度・ハイスループット技術の開発を行い、癌の高リスク群のスクリーニングへの応用を試みる。

### 【期待される成果】

DNA メチル化は遺伝子の一次構造の変化を伴わない、エピジェネティックな異常であるため、メチル化阻害剤により、不活化されている遺伝子の発現を誘導することが可能である。本研究で得られると予想される遺伝子の脱メチル化の細胞内動態の情報は、新規メチル基酵素阻害剤の開発や、薬剤耐性の分子機構解明に重要な知見となりうる。本研究で得られた実験結果は、消化器癌の病態解明や新しい診断・治療法の開発だけでなく、遺伝子制御の分子機構の解明や炎症性疾患、加齢に伴うエピジェネティックな異常の解明に有用である可能性が高く、その波及効果は大きいと考えられる。

### 【関連の深い論文・著書】

Suzuki H, Toyota M, Tokino T, Imai K, et al. Epigenetic inactivation of SFRP's complements genetic alterations to allow constitutive Wnt pathway signaling in human colorectal cancer. Nat Genet, 36: 417-422, 2004.

Akino K, Toyota M, Suzuki H, Imai K. The RAS effector RASSF2 is a novel tumor suppressor in colorectal cancer. Gastroenterol, published on line March 31, 2005.

【研究期間】 平成 17 ~ 21 年度

【研究経費】 85,200,000 円

【ホームページ】 <http://web.sapmed.ac.jp/>