

二国間交流事業 共同研究報告書

令和4年4月25日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]

東京都立大学・理学研究科

[職・氏名]

教授・廣田 耕志

[課題番号]

JPJSBP 120209932

1. 事業名 相手国: 米国 (振興会対応機関: OP) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 革新的がんゲノム医療に向けた遺伝子シナジーの解明

(英文) Identification of synthetic lethal combinations in DNA repair pathways for establishing novel cancer chemotherapy

3. 共同研究実施期間 令和2年4月1日 ~ 令和4年3月31日 (2年0ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

National Institute of health (NIH) ・ Group leader ・ Menghang Xia

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額	3,800,000 円
内訳	
1年度目執行経費	1,900,000 円
2年度目執行経費	1,900,000 円
3年度目執行経費	円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	13名
相手国側参加者等	2名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	0	0	0(0)
2年度目	0	0	0(0)
3年度目			0

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

研究交流の目的 ゲノムの不安定化は細胞老化や発ガンに密接に関わっており、高齢化社会の進む今日において「ゲノム維持メカニズム」は集中的な研究が必要とされる分野の一つである。ゲノム不安定化を端緒とする発ガンのリスクは、個人の遺伝的バックグラウンドによって異なることが知られている。これまでにゲノム安定性に寄与する分子機構・責任遺伝子が多数同定されているが、これらの機能欠損によって発症する先天性ゲノム不安定性疾患の罹患率から推定すると、各個人において少なくとも数個の遺伝子にヘテロの劣性変異が存在すると考えられる。この変異遺伝子の組合せ次第では、ゲノム不安定化要素として相乗効果(シナジー)を及ぼすと考えられる。ゲノム維持に関する基礎研究で、さまざまなシグナル経路や修復因子の間の相互作用が発見され、基礎科学としての重要性と臨床・創薬など社会還元に向けた応用の可能性が認められつつあり、遺伝子-遺伝子間のシナジー効果の知見の重要性が認められつつある。このような遺伝子-遺伝子間のシナジーに加え、化学物質-遺伝子間のシナジーについても医学応用の可能性の観点から注目が集まっている。化学物質の中には、DNAと相互作用しDNA損傷を引き起こすことでガン細胞の増殖を阻害して抗ガン作用を示すものがある。化学物質ごとに様々に異なる形状のDNA損傷を誘導するが、生命システムには各損傷ごとに担当する修復システムが存在している。例えば、ガン細胞の特定の遺伝子変異の結果減弱した修復システムがあったとき、その経路を修復に必要とするような損傷を誘導する化学物質を暴露すると、その変異を持ったガン細胞が特異的に細胞死を引き起こすこととなる。このような、化学物質-遺伝子間のシナジー効果の知見についても、ガン治療などの社会還元に向けた応用の可能性が認められつつある。ここで、遺伝子-遺伝子間および化学物質-遺伝子間のシナジー効果を『遺伝子シナジー』と定義し、本研究では新規の遺伝子シナジーの包括的抽出とその知見を利用した革新的ガングゲノム治療法の開発を行う。東京都立大はゲノム編集を得意手法とし、多数の変異体コレクションを確立した。一方 NIH は化学物質の細胞効果を調査するはいスループット手法を得意とし、これらお互いの得意な研究手法を持ち寄り共同研究を実施することで化学物質-遺伝子間のシナジー効果(遺伝子シナジー)を包括的に理解し、患者個人ごとのテーラーメイド治療法の確立につなげるための基礎データを集めることができる。

共同研究の実施状況 NIHのXia教授とOoka博士との共同研究を実施している。これまでに、NIHにおいて、DNA損傷を直接定量するイメージング手法による、DNA損傷化合物の検出方法を検討し、定量的かつハイスループットに調査するシステムの構築に成功している(論文作成中)。都立大では、抗がん化合物(DNA修復阻害薬品やヌクレオシドアナログ)とシナジーの関係となる変異細胞の抽出を行った。これらの研究で、相互に情報を交換することで効率的にプロジェクトを推進することができた。一方、当初予定していた、教員と学生を派遣し現地での直接交流はコロナウィルス感染症の蔓延により、実施ができなかった。しかし、派遣費用を研究推進に必須の試薬購入に回すことで、研究を効果的に推進することができた。研究相談はZoomによるオンラインシステムで十分実施でき、Zoomによる交流でも十分に相互の交流・理解を深めることができた。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

本研究の推進で最も大きな発見は、XRCC1の新規機能を発見したことである。DNA損傷のうち最も頻繁に発生する損傷は2本鎖のうち片方のみが切断される1本鎖切断である。この修復には塩基除去修復経路が担当する。この経路は酵母からヒトまで保存された重要な経路である。動物細胞においてXRCC1がこの修復を促進することが知られているが、その機能は未知のままであった。都立大チームは、PARP1阻害薬品とXRCC1遺伝子破

壊の間のシナジー効果を発見した。NIH との共同研究により、PARP1 阻害薬品によって発生する1本鎖切断末端に結合した PARP1 の除去を XRCC1 が行うことで、塩基除去修復を促進することがわかった。この発見は Molecular Cell (impact factor 17.97)において発表するとともに、プレスリリースにより広く国民に周知した。さらに、XRCC1 は脳腫瘍の治療に用いられる抗がん剤 TMZ や乳がんの治療に用いられる PARP1 阻害薬品 Olaparib の治療効果を決定する因子であることを報告し、医療への橋渡しをすることができた (Genes to Cells 2022, NIH の Ooka 博士と共同発表)。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学术交流することによって得られた成果)

これまでの NIH との共同研究で、都立大が保有する変異体コレクションの有用性を NIH 研究所全体に理解させることができた。これまでに、Xia 教授チーム以外からも多くの変異体コレクションの分譲要求のメールをもらっており、多数の共同研究へと発展させることができた。TK6 変異体コレクションに興味を持つ研究者が増えることにより、変異体コレクションを世界でより大きなコレクションへと成長させることもできた。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

前述のように、本研究では様々な化学物質と遺伝子間のシナジー効果(遺伝子シナジー)を見つけ、その分子機構を明らかにしている。この一端として、XRCC1 遺伝子と乳がん治療に用いられる PARP1 阻害薬品 Olaparib や脳腫瘍の治療に用いられる抗がん剤 TMZ のシナジー効果について報告した(Genes to Cells 2022, NIH の Ooka 博士と共同発表)。本研究では、様々な抗ウイルス薬のヌクレオシドアナログ薬品との遺伝子シナジーもすでに見つけており、本研究終了後も NIH との共同でその分子機構を明らかにし、治療へと橋渡しをしてゆく予定である。本共同研究の成果は、未来の患者ごとのテーラーメイドがん治療の確立に大きく貢献する。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

NIH の Ooka 博士は 2020 年に都立大(申請者のラボ)を卒業した若手研究者である。これまでの、長年にわたる共同研究の結果、12 報の原著論文(うち4報で筆頭著者)の発表に成功している。本共同研究の成功により、Ooka 博士はさらに国際的に活躍できる研究者に成長することができた。本来の計画では、日本時学生を NIH に派遣し、Ooka 博士のもとで海外交流経験を積むとともに、業績を上げることを期待したが、コロナウイルス感染症の蔓延により、実施ができなかった。しかし、Zoom によるオンラインシステムで十分交流を実施でき、十分に相互の交流・理解を深めることができた。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

本共同研究の成功により変異体コレクションの有用性を NIH 全体に広く周知させることができた。また、NIH のみならず、多くの海外研究機関からの注目も集め始めている。2国間のみならず米国、英国、イタリアとの共同研究に発展し、現在も継続している。

(7)その他(上記(2)~(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

NCATS Director's award (for Masato Ooka)

プレスリリース(<https://www.tmu.ac.jp/news/topics/31026.html>)