

### ● 山田 真太郎 特定助教

*Shintaro YAMADA (Assistant Professor)*

**研究課題：**発癌に関連する転写制御領域（エンハンサー）の網羅的な同定と、ゲノム修復の破綻によりホルモン刺激依存的に癌遺伝子が過剰発現して細胞が癌化する仕組みの解明を通して、発癌プロセスを根本的に理解する  
(Identifying carcinogenesis-related transcriptional regulatory elements (enhancers) comprehensively and elucidating the mechanism in hormone responsive oncogene overexpression and tumor formation in DNA repair deficient cancer models for understanding cancer development fundamentally)

**専門分野：**DNA の組換え・修復 (DNA recombination and repair)

**受入先部局：**医学研究科 (Graduate School of Medicine)

**前職の機関名：**京都大学生命科学研究科 (Graduate School of Biostudies, Kyoto University)



近年の次世代シーケンス技術の発達により、遺伝子の個別解析だけでなく、全ゲノムの変異解析が可能になりました。全ゲノム解析により新たな発がん機序や治療法の解明が期待されています。しかし、発がんの要因となる変異の同定は容易ではありません。なぜなら、発がんのドライバー変異と同時に発がんに無関係なジャンク配列の変異が大量に検出されるためです。本研究では、遺伝子の転写制御に重要な領域（エンハンサー）を解析します。ヒトのゲノムには多くの未知エンハンサーの存在が示唆されています。これまで新規のエンハンサー同定に取り組んできましたが、この結果を踏まえ、エンハンサーに焦点を絞って全ゲノム変異データを解析します。そして、解析からジャンク領域を排除する新手法を開発します。成果は、個人の遺伝情報に基づくがんの個別化医療に貢献します。また、エンハンサーは細胞特異性な遺伝子発現に関わるため、発がんの臓器特異性の解明にも役立ちます。

Recent advances in next-generation sequencing technology have expanded targets of mutation analysis from individual genes to the whole genome. The whole genome mutation analysis is expected to help uncover new mechanisms in cancer development, which may lead to development of new cancer therapies. Nevertheless, it is not easy to identify cancer-causing mutations. This is because those mutations are often detected together with a large number of mutations in junk sequences, which do not directly drive cancer development. This study investigates enhancers, i.e., genomic regions important for transcriptional regulation of genes. It has been suggested that there are many unknown enhancers in the human genome. Colleagues and I have been working on the identification of novel enhancers, with which I will focus on enhancer mutations in the whole genome mutation analysis. The updated enhancer map serves as a basis for development of a new method to eliminate junk regions from analysis. Outcomes of this study will contribute to precision, or personalized, medicine for cancer based on individual genetic information. Because enhancers are involved in cell-type specific transcriptional controls of genes, the findings will also help elucidate the organ specificity of cancer development.

### がんは「遺伝子」の病気である

がんは遺伝子の病気といわれますが、多くのがんは親から子に「遺伝」しません。私たちの体の細胞のDNAに刻まれた遺伝子が、何らかの原因で傷つき、間違った設計図になることががんの始まりです。がんとは、遺伝子がうまく働かずに無秩序に増え続けた細胞のかたまりです。

私たちの体は、約 60 兆個の細胞からできています。この細胞のひとつひとつに DNA が入っています。

DNA は、それぞれの細胞が正しく働くのに必要な設計図です。設計図である DNA にエラーが入ってしまうと、細胞が正しく働けなくなり、老化やがんなどの病気の原因になります。

DNA が傷つく原因には、紫外線やタバコなどの環境的な要因があります。また細胞内で自然に発生する活性酸素なども原因の一つです。私は、DNA が傷ついたときに細胞がその傷をどのように治すのか、あるいは DNA の傷をうまく治せないと、どんな遺伝子異常を伴

い、細胞ががん化するのか、という発がんのメカニズムを研究しています [1, 2]。

## がんの個別化医療としてのがんゲノム医療

同じ癌に対する治療薬であっても、薬の効果や副作用に個人差があります。この個人差に、遺伝子が関与します。遺伝子に入ったエラーを調べることで、体質や、がんの性質が明らかになれば、より効果的で副作用が少ないので、一人ひとりに合った薬を選択できる可能性が高まります。

これまでの研究により、がんの発生や悪性化を促進する遺伝子のエラー（変異）が多数、明らかになっています。そして、それらの遺伝子の変異に対応した薬も開発されてきています。しかし、まだがんに関わる未知の変異が存在すると考えられています。主な理由は、これまで一度に解析できる遺伝子の数が限られていたことです。この問題は、次世代シーケンシング技術に総称されるDNA解析の技術の進歩により解決されつつあります。近年は、細胞の中の遺伝情報の全体（ゲノム）を網羅的に調べられるようになってきました。全ゲノム解析により、がんに関わる未知のDNAの変異を発見できれば、新たな発がん機序や治療法の解明につながると期待されています。

## エンハンサーとは？

DNAに刻まれた遺伝子の情報は、細胞内で読み出されてRNAと呼ばれる分子にコピーされます。この「転写」により、遺伝子が機能（発現）できます。DNAは4種類の物質が連なった高分子ですが、4種類の並び順が遺伝情報です。ただし、DNAの中で、遺伝子の情報を保持する領域はほんの一端であり、ほとんどは遺伝情報のない非コード領域です。非コード領域は、多くが細胞の機能に関わらないジャンク配列であると考えられている一方で、遺伝子の転写を制御する配列（エンハンサー）や、転写開始点（プロモーター）も含まれています（図1）。

遺伝子の発現は、エンハンサーがプロモーターを活性化して開始されます。エンハンサーは、ゲノム中の短い配列で、1つの遺伝子に対し複数個存在します。例えば、発がんに重要なc-MYC遺伝子は、30以上のエンハンサーがあります。ゲノム全体では、既知のエン

ハンサーの10倍以上の未知エンハンサーが存在すると推定されていて、ゲノム学のホット領域です。

## エンハンサーを解析することで、新しいがんのドライバー変異を見つける

ゲノムDNAの変異を網羅的に調べたとしても、非コード領域から、発がんの原因となる変異（ドライバー変異）を同定するのは、容易ではありません。なぜなら、発がんに関係しないジャンク配列の変異が、ドライバー変異と同時に大量に検出されるからです。

この問題を解決するため、本研究では、エンハンサーを解析します。エンハンサーは、遺伝子の転写制御に重要な領域であるため、その変異が遺伝子の発現に影響し、発がんを促進する可能性があります。エンハンサーに焦点を絞って全ゲノム変異データを解析することで、解析からジャンク領域を排除する新手法の開発です。発がんのドライバー変異の同定は、新たな発がんメカニズムの理解や、がんの個別化医療の基盤になります。



図1 エンハンサーは、プロモーターに作用して遺伝子の発現（矢印）を制御する重要なDNA領域であり、ゲノム学のホット領域である。

## 参考文献

- [1] Najnin RA, Al Mahmud MR, Rahman MM, Takeda S, Sasanuma H, Tanaka H, Murakawa Y, Shimizu N, Akter S, Takagi M, Sunada T, Akamatsu S, He G, Itou J, Toi M, Miyaji M, Tsutsui KM, Keeney S, Yamada S. ATM suppresses c-Myc overexpression in the mammary epithelium in response to estrogen. *Cell Rep.* 2023 Jan 31;42(1):111909
- [2] Yamada S, Hinch AG, Kamido H, Zhang Y, Edelmann W, Keeney S. Molecular structures and mechanisms of DNA break processing in mouse meiosis. *Genes Dev.* 2020 Jun 1;34(11-12):806-818