

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：14202

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19444

研究課題名（和文）ゲノム情報の高速機能診断法の確立と癌プレジジョン医療の開発

研究課題名（英文）Establishment of rapid functional diagnosis of genome information and its application to cancer precision medicine

研究代表者

醍醐 弥太郎 (Daigo, Yataro)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：30345029

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：大規模癌ゲノム解析等において同定される様々な遺伝子異常の高速機能評価により、ゲノム情報の質的診断法を開発する基盤の確立を目的として、本研究では癌関連遺伝子を分子モデルとした各種の遺伝子制御技術により遺伝子機能をヒト細胞株内で迅速に制御し、その細胞内機能を検出するアッセイを検討した。多様な癌関連遺伝子変化の高速機能評価系と診断・治療応用基盤の構築に向けて、遺伝子機能をヒト細胞株内で制御した条件下で細胞の表現型の検討と下流分子の探索を行い、癌関連遺伝子による体系的な細胞の機能変化を検出する手法を整備した。これらの研究結果は複数の学会で報告し、国際学術雑誌に論文発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発する遺伝子異常の高速機能評価技術は、複数の遺伝子異常の蓄積で生ずる発癌のメカニズムの解明と、その情報に基づいた癌診断・治療に向けた開発の迅速化に貢献するのみならず、他の生命科学分野にも応用可能と考えられる。例えば、この技術を用いた遺伝子異常の高速機能診断が可能になれば、癌の治療薬適用率を向上させることが可能になる。また、この手法は、他の医薬品開発技術と組み合わせることで、癌のみならず各種の疾患の治療法の開発につながる可能性がある。本研究成果は、新しい生命科学や医療開発に貢献でき、基礎研究のブレークスルーのみならず、その多分野への展開性が期待される。

研究成果の概要（英文）：To establish a foundation for developing qualitative diagnostic methods for genomic information through rapid functional evaluation of various genetic abnormalities identified in large-scale cancer genome analysis, we developed various gene regulation technologies using cancer-related genes as molecular models. We investigated assays to rapidly control gene function in human cell lines and detect this function in the cells. In order to construct a rapid functional evaluation system for various genetic changes and a foundation for diagnostic and therapeutic applications, we examined cell phenotypes and explored downstream molecules of the cancer-related genes under conditions in which the gene functions are controlled in human cell lines. We also developed a method to detect systematic changes in cell function caused by the cancer-related genes. We reported the results of this study at various conferences and published some manuscripts in international academic journals.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：ゲノム機能診断 がんプレジジョン医療

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

多数の癌患者の核酸試料を用いたゲノム解析やトランスクリプトーム解析等のオミックス解析により、数多くの癌関連遺伝子の構造的、機能的多様性に基づく発癌・進展機構が明らかにされつつあるが、一方で、その機能検証に必要となる遺伝子変化の蓄積の生物学的影響を正確にヒト細胞で再現できるアッセイ系は確立されていない。大規模癌ゲノム解析やゲノム医療等において同定される遺伝子変化等の高速機能評価が可能になればゲノム情報の質的診断法の開発基盤となることが期待される。すなわち、複数の遺伝子異常の蓄積で生ずる発癌のメカニズムの解明と、その情報に基づいた癌診断・治療に向けた開発の迅速化に貢献するのみならず、他の生命科学分野にも応用可能と考えられる。また、この技術を用いた遺伝子異常の高速機能診断が可能になれば、癌の治療薬適用率を向上させることが可能となる。さらに、この手法は、他の医薬品開発技術と組み合わせることで、癌のみならず各種の疾患の治療法の開発につながる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、癌の発生や進展に関わる遺伝子変化をアッセイ構築モデルとして、以下の達成を目的とする

(1) 複数の遺伝子変化の体系的機能解析に利用可能な迅速遺伝子導入技術と機能検証アッセイの確立

(2) 遺伝子変化の数的・質的变化等のゲノム情報の高速機能評価に基づいた癌のリスク診断法とプレジジョン医療の開発基盤の構築

### 3. 研究の方法

(1) 解析基盤の整備: 各種の遺伝子改変技術の広範な遺伝子異常への適用を念頭に検討を行う。まず、癌関連遺伝子を分子モデルとして、各種の遺伝子制御技術により、ヒト遺伝子改変株を用いたcell-based assayの構築に必要な基盤情報を入手する。

(2) 遺伝子改変細胞の樹立と遺伝子改変アッセイの最適化: 遺伝子制御アッセイの最適化に向けて、ヒト癌関連遺伝子の機能を制御した細胞を迅速に作成するアッセイの検討を行う。

(3) 遺伝子異常の高速機能評価系と診断・治療応用基盤の構築: 遺伝子変化の高速機能評価に基づいた生物学的診断と創薬スクリーニングに応用可能なcell-based assayを検討する。遺伝子機能をヒト細胞株内で制御した条件下で細胞の各種表現型の検討と下流分子の探索に向けたアッセイの検討を行う。

(4) 遺伝子異常の高速機能評価系の診断・治療分野での検証: 癌関連遺伝子異常に起因する発癌分子経路を標的とした創薬スクリーニング系の検討を行うとともに、遺伝子異常の高速機能評価法の臨床的有用性の検証体制を整備する。遺伝子異常の高速機能検証と最適な治療法選定に必要な迅速検査法を検討する。また、遺伝子産物の発現・局在変化、相互作用蛋白や細胞形態変化を指標にした新規薬用化合物の創薬スクリーニング系を検討する。さらにこの高速機能評価系のヒト臨床情報による検証を行う研究を検討する。

### 4. 研究成果

(1) 解析基盤の整備: 癌関連遺伝子を分子モデルとした各種の遺伝子制御技術により、遺伝子機能をヒト細胞株内で増減するアッセイの検討を行い、並行して、遺伝子変化の高速機能評価に基づいた生物学的診断と創薬スクリーニングに応用可能なcell-based assay (細胞悪性形質転換検出系、Bio-imaging系等) を検討した。

(2) 遺伝子改変細胞の樹立と遺伝子改変アッセイの最適化: 複数の癌関連遺伝子について、その機能を制御した細胞を迅速に作成するアッセイをハイスループットな遺伝子改変の観点から検討した。

(3) 遺伝子異常の高速機能評価系と診断・治療応用基盤の構築: 多様な遺伝子変化の高速機能評価系と診断・治療応用基盤の構築に向けて、遺伝子機能をヒト細胞株内で制御した条件下で細胞の各種表現型の検討と下流分子の探索に向けたアッセイの検討を行った。遺伝子機能を制御したヒト細胞について細胞形態、増殖能、oncogenic transformation、細胞周期、分化度の変化等につきcell-based assayで解析した。さらに、遺伝子機能の制御下に細胞のRNA発現量をトランスクリプトーム解析で網羅的に検討し、下流遺伝子群や相互作用分子群の候補を情報解析により探索した。

(4) 遺伝子異常の高速機能評価系の診断・治療分野での検証: 上記の解析に基づき、複数の癌関連遺伝子につき、高速機能診断系と創薬スクリーニング系の構築に必要な迅速cell-based assay検査法の基盤を整備するとともに、ヒト臨床情報での検証にむけた研究デザインを検討した。

以上、本研究では癌の発生や進展に関わる遺伝子変化をアッセイ構築モデルとして、複数の遺

伝子変化の体系的機能解析に利用可能な迅速遺伝子導入技術と機能検証アッセイを検討し、遺伝子変化情報の高速機能評価に基づいた癌のプレシジョン医療の開発や新たな医薬品開発の基盤の整備を行い、これらの研究成果の一部を国際学術誌および学会等で発表した。本研究で得られた技術と知見は、癌関連遺伝子のゲノム情報の高速機能評価に基づいた癌のリスク診断法とプレシジョン医療の開発の基盤的な情報となる可能性が示唆され、今後の学際的な研究展開による様々な疾患ゲノム情報への応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Sumimoto H, Takano A, Igarashi T, Hanaoka J, Teramoto K, Daigo Y	4. 巻 13
2. 論文標題 Oncogenic epidermal growth factor receptor signal-induced histone deacetylation suppresses chemokine gene expression in human lung adenocarcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 5087
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-32177-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Zhu M, Takano A, Tsevegjav B, Yoshitake Y, Shinohara M, Daigo Y	4. 巻 60
2. 論文標題 Characterization of Opa interacting protein 5 as a new biomarker and therapeutic target for oral cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Oncol	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ijo.2022.5317	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tsevegjav B, Takano A, Zhu M, Yoshitake Y, Shinohara M, Daigo Y	4. 巻 60
2. 論文標題 Holliday junction recognition protein as a prognostic biomarker and therapeutic target for oral cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Oncol	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ijo.2022.5316	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shi Jianxin, Shiraishi Kouya, Choi Jiyeon, Matsuo Keitaro, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Genome-wide association study of lung adenocarcinoma in East Asia and comparison with a European population	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3043
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-023-38196-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Teramoto Koji, Igarashi Tomoyuki, Kataoka Yoko, Ishida Mitsuaki, Hanaoka Jun, Sumimoto Hidetoshi, Daigo Yataro	4. 巻 72
2. 論文標題 Prognostic impact of soluble PD-L1 derived from tumor-associated macrophages in non-small-cell lung cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 3755 ~ 3764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-023-03527-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiraishi Kouya, Takahashi Atsushi, Momozawa Yukihide, Daigo Yataro, et al.	4. 巻 44
2. 論文標題 Identification of telomere maintenance gene variations related to lung adenocarcinoma risk by genome wide association and whole genome sequencing analyses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Communications	6. 最初と最後の頁 287 ~ 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cac2.12498	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 醍醐 弥太郎
2. 発表標題 生体試料による支援活動
3. 学会等名 CoBiA令和4年度若手支援研究成果発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yataro Daigo
2. 発表標題 Acceleration of cancer research by effective use of human biobanks and integrative omics technologies
3. 学会等名 81th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 醍醐 弥太郎
2. 発表標題 生体試料による支援活動
3. 学会等名 CoBiA令和3年度若手支援研究成果発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 醍醐 弥太郎
2. 発表標題 生体試料による支援活動
3. 学会等名 CoBiA令和5年度若手支援研究成果発表会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yataro Daigo
2. 発表標題 Integrated genomics-based discovery of new biomarkers and therapeutic targets for solid cancers.
3. 学会等名 The 25th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	National Cancer Institute			