

## 奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2023 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：松野 悠介（国立がん研究センター研究所  
ゲノム安定性制御研究ユニット）

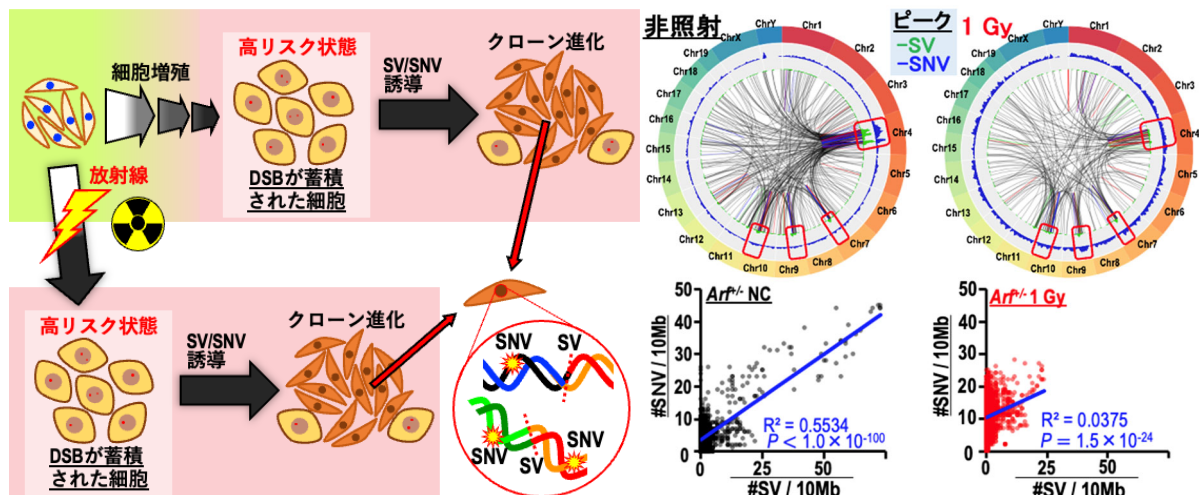
受賞課題：ゲノム不安定性およびがんドライバー変異の誘導機構の研究



### 【研究内容紹介】

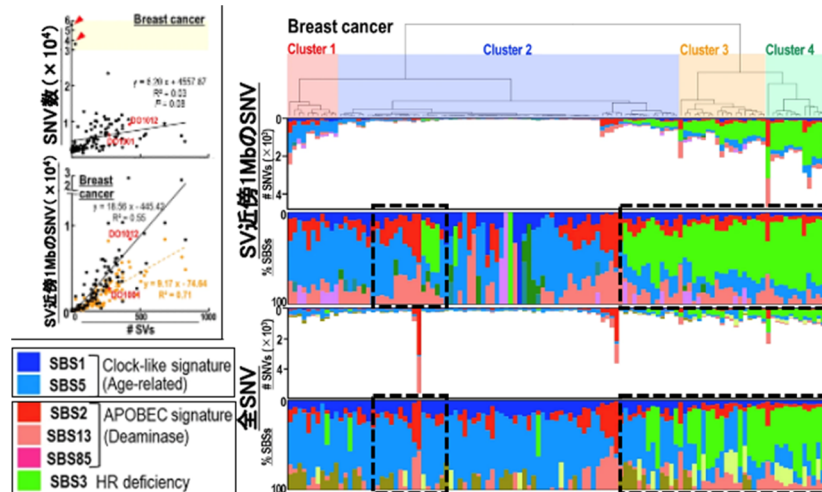
殆どのがんは、ゲノム不安定性を伴って発症しています。しかし、ゲノム不安定性の誘導機構や、その影響（特に、がんドライバー変異誘導との関係）は明確ではありませんでした。そこで、マウス胎仔線維芽細胞(MEF)の不死化過程(ARF/p53 経路の変異を伴う)をモデルとし、ゲノム不安定性の誘導機構とその変異誘導との関係を解析しました。その結果、通常の複製エラーに伴う変異は限られるのに対し、大規模な変異はゲノム不安定性の誘導過程(複製ストレスに伴う DNA 二重鎖切断(DSB)が蓄積し老化様の細胞状態を示した段階)で誘導されており、この結果、p53(あるいは ARF)変異細胞のクローン進化が誘導されることが明らかになりました(Matsuno et al., *Nature Communications*, 2019)。

放射線ばく露によるがんのリスク要因は従来、DNA 損傷に起因すると考えられてきましたが、発がんとの詳細な関係は明確ではありませんでした。MEF モデルを用いて解析したところ、通常の細胞老化過程の場合と同様、複製ストレスに伴う DSB の蓄積に起因してゲノム不安定性リスクが高い状態に陥り、結果的に、変異細胞のクローン進化誘導が促進されることが明らかになりました。このとき、「ゲノム再編(SV)の導入ホットスポットには、放射線照射の影響が現れない」ことから、放射線で直接に生じた DNA 損傷とは無関係に、ゲノム不安定性の高リスク状態が誘導されていると考えられます。さらに、SV の頻度が高い領域では変異(SNV)も高頻度に誘導され、実際、SV と SNV の誘導が強く相関していることが示されました(Matsuno et al., *iScience*, 2021)。



『*in vitro*で見出されたゲノム不安定性誘導の特徴が、ヒトのがんにも関与しているのか?』を解析するため、公開されているがんゲノムデータを利用し、SV・SNVについて解析しました。その結果、(1) SV 近傍で検出される SNV 数はランダム予測よりも有意に高いこと、(2) SV と SNV の相関が広く見ら

れること、また、(3)SV 近傍 (<1Mb)の変異シグネチャーにはゲノム不安定性に直接影響する“DNA 損傷修復異常”や“deaminase 関連”のシグネチャーが有意に多いこと、等を見出しました (Matsuno et al., *Scientific Reports*, 2022)。これらの結果から、ヒトのがん細胞でも、ゲノム不安定化に伴って SV/SNV が導入されており、この機構が変異細胞のクローン進化誘導に関与している可能性が考えられます。



従来、「がんは複製過程のランダムエラーに伴う変異に起因する」と考えられてきました。しかし、MEF モデルを用いた解析から、「ゲノム不安定化が引き金となって、がんドライバー変異を有する細胞のクローン進化が誘導される」ことが示されました。このことから、発がん過程においても、ゲノム不安定化が変異誘導機構の1つであると考えられます。