

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】：2024 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：宮田 憲一（公益財団法人がん研究会 がん研究所
がんエピゲノムプロジェクト）

受賞課題：がんの進展を助長する反復配列領域に起因する SASP 誘導機構の解明



【研究内容紹介】

我が国は超高齢社会に突入し、がんをはじめとする様々な加齢性疾患の罹患率の上昇が問題視されております。その一因として、加齢に伴い生体内やがん微小環境において増殖及び蓄積した老化細胞が、様々な炎症性蛋白質を分泌する SASP（Senescence-Associated Secretory Phenotype）を引き起こし、がんの発症及び病態悪化に寄与していることが挙げられます。このため、SASP 誘導機構を明らかにすることは、がんの予防や治療のために重要な課題となっています。

本研究では、まず比較マルチオミクス解析を行い、老化細胞において、ペリセントロメア領域由来のヒトサテライト II（hSATII）反復配列領域のクロマチンアクセシビリティと転写が亢進していることを発見しました。また、老化細胞の hSATII RNA の機能を抑制すると、SASP 遺伝子群の発現が減少することが確認されました。さらに、質量分析や 3C 解析等を用いて、hSATII RNA がゲノム構造維持に重要な CTCF の DNA 結合能を阻害し、染色体高次構造を変化させることで、SASP 誘導のトリガーとなっていることが明らかになりました。興味深いことに、CTCF の機能抑制は、hSATII RNA の発現上昇を引き起こし、hSATII RNA による CTCF 阻害が、さらなる hSATII RNA の発現上昇を引き起こすポジティブフィードバックが恒常的な SASP 誘導による炎症がん微小環境を誘導している可能性が推察されました（Miyata *et al.*, **PNAS**, 2021）。

一方で、ペリセントロメア領域で転写された RNA が、如何にして CTCF 局在領域へリクルートされるかは依然として不明でありました。そこで、4C 解析を実施した結果、老化細胞では hSATII 領域と CTCF 結合モチーフの相互作用頻度が上昇しているが判明しました。この結果は、老化細胞において hSATII DNA 領域が核内空間において CTCF 結合領域と近接することにより、hSATII RNA と CTCF の接触頻度を高め、これが SASP 誘導のアクチベーターとして機能していることが示唆されました。最後に、これらの結果を包括的に解析するために、単一細胞 ATAC-seq データから hSATII DNA 領域の変化とゲノムワイドな転写活性レベルを推定できるアルゴリズム RepATACR（Repeat-integrated scATAC-seq Reanalysis）の開発を通じて、乳がん微小環境を構成する線維芽細胞に加えがん細胞において、加齢に伴い hSATII DNA 領域が膨張していること、特に膨張した細胞では SASP 遺伝子群の転写活性が高いことも明らかとなり、老化細胞とがん細胞の共通した特徴が示されました（Miyata *et al.*, **PNAS**, 2023）。

