

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】： 2022 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：越智陽太郎

（京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座）

受賞課題：コヒーシン遺伝子変異による白血病発症の分子機構解明



【研究内容紹介】

急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群は血液のがんで、現在でも治療の難しい難治性の病気です。正常な血液細胞が遺伝子変異を獲得することで白血病を発症します。以前、私たちの研究グループより、コヒーシンの遺伝子変異が白血病に高頻度に認められることを報告しました。しかし、このコヒーシン変異がどのように白血病を引き起こすか、詳しい機序は分かっていませんでした。

そこで私は、3,000 症例以上の白血病の大規模ゲノム解析、遺伝子変異モデルマウスの解析、次世代シーケンサーを活用した統合的エピジェネティック解析を実施しました。その結果、(1) コヒーシン遺伝子変異が、転写因子 *RUNX1* などの特定の遺伝子変異と共存しやすいこと、(2) これらの遺伝子の両方に異常が生じることで、骨髄異形成症候群を発症すること、(3) コヒーシン変異がエピジェネティクス、特に染色体三次元構造を介したエンハンサー制御を攪乱させ、発がんに至ること、などを示しました（京都大学ホームページ：<https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2020-04-08-1>）。得られた知見は、コヒーシン変異を有する白血病の治療開発に向け、新たな可能性を示唆するものとなりました。現在もがんとコヒーシンに関する研究を進め、コヒーシン変異と他の遺伝子変異との協調関係や、コヒーシン遺伝子変異を標的とする新規薬剤の有効性を検証しています。

また、上記の解析の過程で、癌におけるゲノムとエピゲノムの関連に関心をもつようになり、こちらについても研究を進めています。近年の大規模ゲノム解析によって、癌ゲノムの全景がほぼ解明されました。臨床現場でもがん遺伝子パネル検査が導入され、癌ゲノム時代が到来しています。一方で、癌にはゲノム異常だけで説明できない多様性が存在し、ゲノム情報で診療方針を決定できる症例ばかりではありません。この一因として、ゲノム以外にエピゲノムが癌の多様性をもたらしているものと考えられます。そこで私は、癌検体においてゲノムとエピゲノムを統合的に解析することで、癌の個性を決定している要素を網羅的かつ多角的に研究しています。この研究を通じて癌ゲノム診療をさらに一歩先へと進めるきっかけを作り、癌の克服に役立つことができればと考えています。

白血病のコヒーシン遺伝子変異による転写制御異常

