



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、
神戸市政記者クラブ、神戸民間放送記者クラブ、
大阪科学・大学記者クラブ、京都大学記者クラブ、
徳島県教育記者クラブ

御中

令和5年2月14日
岡山大学
米国スクリプス研究所
東京薬科大学
理化学研究所
鳥取大学
徳島大学
東京大学農学生命科学研究科

一酸化窒素は DNA 修飾の制御因子であることを発見 特異的阻害薬の開発に成功し、がんなどの疾患治療薬としての応用に期待

◆発表のポイント

- ・ DNA のメチル化修飾は遺伝子発現を制御していますが、環境やストレスによって変化し、様々な疾患発症に関与しています。
- ・ この修飾が体内でどのように制御されているかは不明でしたが、一酸化窒素 (NO)¹⁾ が DNA メチル基転移酵素の活性を抑制していることを初めて見出しました。
- ・ 阻害薬の開発に成功し、酸化ストレスによる発がんモデル (腫瘍形成) に対して極めて有効的に作用することを確認しました。

岡山大学学術研究院医歯薬学域 (薬) 上原孝教授と米国スクリプス研究所 スチュアート・リプトン (Stuart A. Lipton) 教授、東京薬科大学生命科学部 伊藤昭博教授、理化学研究所生命機能科学研究センター Kam Y. J. Zhang チームリーダー、鳥取大学医学部 岡田太教授、徳島大学先端酵素学研究所 片桐豊雅教授、東京大学大学院農学生命科学研究科 内田浩二教授らの国際共同研究グループは、一酸化窒素 (NO) が DNA の脱メチル化を引き起こし、その結果、疾患関連遺伝子が誘導されることを突き止めました。この現象を阻害する薬の開発にも成功し、NO による腫瘍形成が劇的に抑制されることを明らかにしました。この研究成果は 2023 年 2 月 4 日、英国の総合科学雑誌「*Nature Communications*」に Article として掲載されました。

高等生物は DNA やヒストンの化学修飾によって遺伝子発現レベルを調節するエピジェネティクス²⁾ と呼ばれるシステムを備えています。この機構の破綻は多くの疾患発症に関連していることが分かりつつあります。NO は血圧調節、記憶形成、殺菌などの重要な役割を担っていることが知られていますが、今回、DNA の化学修飾を調節する生体内因子であることが明らかになりました。

本研究成果は、NO がゲノム DNA メチル化調節を介して様々な遺伝子発現を調節していることや病態発症にも関与していることを示しました。今後、健康維持だけでなく、がん、中枢神経変性疾患、新型コロナウイルス感染症などの発症原因の解明に繋がることが期待されます。

PRESS RELEASE

論文を投稿して追加実験をする段階でコロナ禍となり、研究室の閉鎖などでなかなか捗らず苦労しました。この成果が得られたことにより、追求すべきテーマが増え、現在、精力的に取り組んでいます。



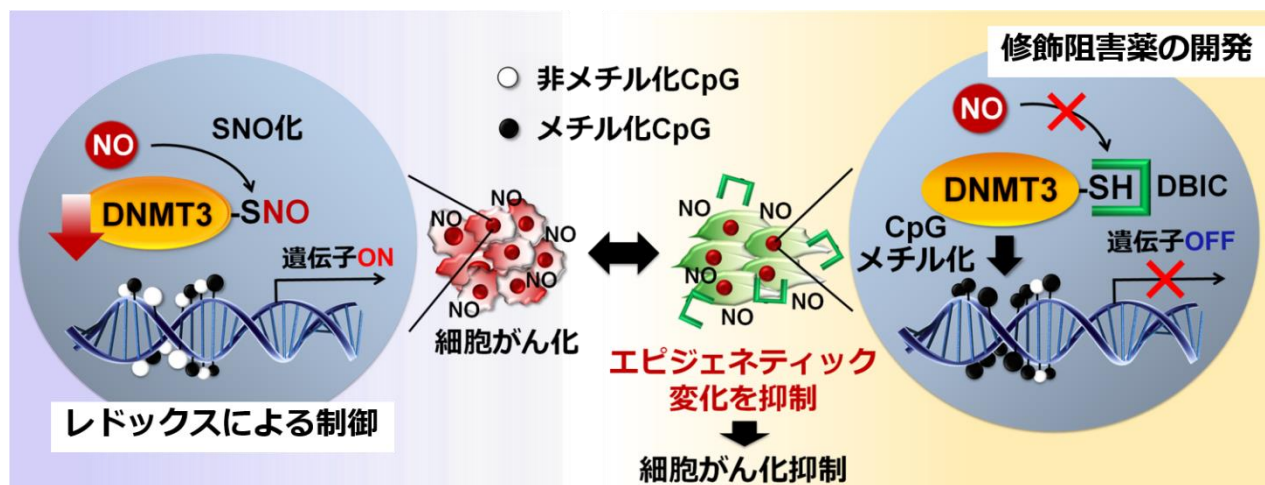
上原教授

■発表内容

<現状> ゲノムとは生物が持っている DNA の塩基配列情報のことです。また、エピゲノム³⁾とはゲノム DNA の化学修飾およびその仕組みを指し、エピジェネティクスは遺伝子の塩基配列を変化させることなく、エピゲノム変化を介して、遺伝子の発現（働き）を調節するシステムのことです。このシステムは発生や細胞分化などに深く関与しています。一方、様々な環境因子やストレスによっても変化することが知られており、ストレス抵抗性や新たな機能獲得に重要な役割を担っています。このような環境変化応答やある種の病気に関連した遺伝子がどのように誘導されているのか、生体内におけるエピジェネティクス制御機構はほとんど分かっていませんでした。この調節システムの理解は、多くの生命現象や病気を解明することに貢献すると予想されていました。

<研究成果の内容> 血圧、記憶、殺菌など多彩な生理作用を持つ一酸化窒素（NO）は生体内で作られるガス状分子です。この発見は 1998 年ノーベル生理学医学賞受賞に繋がりました。その後、NO の主要な分子作用メカニズムとしてタンパク質システイン残基への酸化修飾が見出されました。今回、NO が DNA をメチル化する酵素に結合して、酵素活性を抑制することを発見しました。これにより、DNA の脱メチル化が起こり、多くの遺伝子が誘導されることが分かりました。このような酸化還元（レドックス）によるエピジェネティックな遺伝子発現調節機構を証明し、発表することができました。加えて、“分子特異的酸化修飾阻害薬”という新たなカテゴリーに分類される薬の開発と治療薬としての可能性を提示できました。

<社会的な意義> これまで不明であった DNA メチル化制御機構を明らかにすることができました。さらに、酵素活性を阻害することなく、NO による修飾のみを抑制するリード化合物の単離とその大量合成法を確立することにできました。これらの成果は、NO が介在する多くの病態の新たな発症機構をエピゲノムレベルで明らかにするだけでなく、新たな創薬ターゲットと手法の提示に至りました。私たちが単離したリード化合物は、多くの病態に対して新規治療薬として効果が期待されます。



NOによるエピジェネティック制御を介した病態形成と阻害薬の作用

■論文情報

論文名：Pivotal role for S-nitrosylation of DNA methyltransferase 3B in epigenetic regulation of tumorigenesis

掲載紙：Nature Communications

著者：Kosaku Okuda, Kengo Nakahara, Akihiro Ito, Yuta Iijima, Ryosuke Nomura, Ashutosh Kumar, Kana Fujikawa, Kazuya Adachi, Yuki Shimada, Satoshi Fujio, Reina Yamamoto, Nobumasa Takasugi, Kunishige Onuma, Mitsuhiko Osaki, Futoshi Okada, Taichi Ukegawa, Yasuo Takeuchi, Norihisa Yasui, Atsuko Yamashita, Hiroyuki Marusawa, Yosuke Matsushita, Toyomasa Katagiri, Takahiro Shibata, Koji Uchida, Sheng-Yong Niu, Nhi B. Lang, Tomohiro Nakamura, Kam Y. J. Zhang, Stuart A. Lipton & Takashi Uehara

DOI: 10.1038/s41467-023-36232-6

URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-36232-6>

下線は岡山大学当研究室に所属している（いた）大学院生・学部生です。

■研究資金

本研究は、文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 B(15H04649) (18H02579)、挑戦的萌芽研究 (25670029) (15K14952)、基盤研究 S(17H06170))、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE) 「酸化による DNA メチル基転移酵素活性抑制を特異的に阻止する世界初の化合物を用いた最新バイオマーカー開発とがん治療戦略構築」 (19cm0106436h0002)、JST 橋渡し研究戦略的推進プログラム (16Im0103011j0003)、徳島大学先端酵素学研究所「共同利用・共同研究」制度などの支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

1) 一酸化窒素 (NO)

アミノ酸であるアルギニンを基質として、NO合成酵素によって産生される生体内ガス的一种。血圧下降、記憶形成、殺菌作用などの機能を有している。新型コロナウイルス感染によって多量の

PRESS RELEASE

NO 産生が起こることも最近明らかになっています。

2) エピジェネティクス

遺伝子の塩基配列を変化させることなく、エピゲノム変化（DNA の修飾）を介して、遺伝子の発現（働き）を調節するシステム。

3) エピゲノム

ゲノム DNA の化学修飾およびその仕組みのことです。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬）

教授 上原 孝

（電話番号） 086-251-7939

（FAX） 同上

（メール） uehara-t@okayama-u.ac.jp