
疾患エピゲノム制御分野

【研究プロジェクト名および概要】

I. 造血器悪性腫瘍におけるエピゲノム制御異常の理解を目指した研究

II. 造血器悪性腫瘍の新規治療法開発に資する研究

今世紀に入り、造血器悪性腫瘍を初めとするがんの治療成績は、分子標的療法（病態に関与する分子やシグナル経路を直接標的とする治療法）の登場により飛躍的に向上しています。この背景には、疾患の病態を基礎的な研究により明らかにしてきたことが挙げられます。しかしながら、未だに多くのがんは治癒不能であり、その病態の理解も十分ではありません。最近の研究により、がんの分子病態にはゲノム変化のみでなくエピゲノム変化（DNA塩基配列の変化を伴わない情報の変化）が深く関わっていることがわかってきています。私たちの研究室では、造血器悪性腫瘍、特に多発性骨髄腫の新規治療法開発に向け、エピゲノム制御異常を含めた包括的な病態の理解を目指した研究を行っています。

多発性骨髄腫は、B細胞の最終分化段階である形質細胞の性質を有する悪性腫瘍です。この腫瘍の進展には腫瘍細胞における転座や点変異などの遺伝学的な変化に加えてエピゲノム変化が重要と考えられています。私たちは、骨髄腫細胞において、エピゲノム制御因子 KDM3A、KDM6B の発現が骨髄微小環境の構成細胞である骨髄間質細胞からの刺激で誘導され、これらの因子が異常転写ネットワーク形成に寄与していることを見出しました（*Nat Commun* 2016, *Leukemia* 2017）。この結果は、骨髄微小環境が骨髄腫細胞生存に有利なエピゲノム変化を誘導することを裏付けました。また、KDM5A は、ヒストンの脱メチル化を介して骨髄腫のドライバー遺伝子である MYC の転写制御を助ける働きがあることを発見しました（*Blood Cancer Discov* 2021）。私たちは、さらに遺伝学的変化や骨髄微小環境が多発性骨髄腫の病態に与える影響を転写エピゲノムの観点から解明を目指しています（*Blood Cancer J* 2018, *Blood Adv* 2023, *Blood Neoplasia* 2024）。

【教職員および大学院学生】

准教授
特別研究員
大学院学生（修士課程）

【メールアドレス(任意)】

大口 裕人 ohguchi@kumamoto-u.ac.jp
大口 康代
白濱 拓巳

【研究プロジェクト】

研究の統括
I, II
II

【連絡先】 電話: 096-373-6596 Fax: 096-373-6596

【ホームページ】 http://irda.kuma-u.jp/divisions/disease_epigenetics/disease_epigenetics.html

【特殊技術・特殊装置】

- レトロウイルス、レンチウイルスを用いた遺伝子導入およびゲノム編集（CRISPR-Cas9 システム）
- 次世代シーケンサーを用いた網羅的解析（ChIP-seq, RNA-seq, ATAC-seq）
- in vitro および in vivo 薬剤スクリーニングアッセイ
- マウス造血幹細胞移植

※令和 5 年度 (2023 年度)

【英文原著】

1. Harada T, Ohguchi H, Oda A, Nakao M, Teramachi J, Hiasa M, Sumitani R, Oura M, Sogabe K, Maruhashi T, Takahashi M, Fujii S, Nakamura S, Miki H, Kagawa K, Ozaki S, Sano S, Hideshima T, Abe M., Novel antimyeloma therapeutic option with inhibition of the HDAC1-IRF4 axis and PIM kinase. **Blood Adv.** 2023 Mar 28;7(6):1019-1032.
2. Ohguchi H, Ohguchi Y, Kubota S, Etoh K, Hamashima A, Usuki S, Yokomizo-Nakano T, Bai J, Masuda T, Kawano Y, Harada T, Nakao M, Minami T, Hideshima T, Araki K, Sashida G., Multiple myeloma-associated DIS3 gene is essential for hematopoiesis but loss of DIS3 is insufficient for myelomagenesis. **Blood Neoplasia.** in press.
3. Miyamura Y, Kamei S, Matsuo M, Yamazaki M, Usuki S, Yasunaga K, Uemura A, Satou Y, Ohguchi H, Minami M. FOXO1 stimulates tip cell-enriched gene expression in endothelial cells. **iScience.** in press.

【和文著書】

1. 大口裕人. 多発性骨髄腫における DIS3 変異/欠失の意義. **International Journal of Myeloma** 2023 13(4): 1-9.