

## \* \* \* \* \* ベストプレゼンテーション賞受賞の言葉 \* \* \* \* \*

### 秦野賞を受賞して

山上 洋平（国立医薬品食品衛生研究所 病理部）



この度は、日本環境変異原ゲノム学会第54回大会におきまして、ベストプレゼンテーション賞（秦野賞）を賜わり、大変光栄に存じます。本研究をご評価くださいました評議員の先生方、ならびに発表に際し貴重なご助言・ご意見を賜りました諸先生方に、この場をお借りして心よりお礼申し上げます。また、日頃より多大なるご指導を賜わっております国立医薬品食品衛生研究所 病理部の石井先生、豊田先生、星薬科大学 毒性学研究室の小川先生、東京農工大学 獣医毒性学研究室の村上先生をはじめ、本研究の遂行を支えてくださいましたすべての皆様に深く感謝いたします。

私は今回、「アセトアミド誘発大型小核によるクロモスリップシス様染色体再構成と肝発がんへの寄与」という演題で発表を行いました。アセトアミド（AA）はラットに肝発がん性を示す一方で、各種遺伝毒性試験では陰性となることから、非遺伝毒性肝発がん物質の一つと考えられてきました。しかし我々はこれまでに、AAが肝臓特異的に大型小核を誘発すること、大型小核では核膜崩壊と染色体粉碎が生じることを見出しました。さらに、AA誘発の肝腫瘍では chromothripsis の痕跡である複雑なコピー数変異が認められ、Myc や Mdm2 を含む領域が染色体外環状 DNA (ecDNA) を形成することで、これらがん遺伝子が増幅していることを明らかにしてきました。

本研究では、この ecDNA 形成に至る染色体再構成の過程を解明するため、AA を 4 週間投与したラット肝臓を解析しました。また、投与 4 週で生じる ecDNA が発がんに果たす役割を検証するため、AA 投与後に肝発がんプロモーターであるフェノバルビタール（PB）を投与し、腫瘍の発生の有無とその特徴を検索しました。

腫瘍でみられた ecDNA の結合部位には数塩基の相同配列が見られるところから、DNA 修復経路に関連する因子の発現を検索した結果、大型小核において Polq および Lig3 の発現が認められ、マイクロホモロジー媒介末端結合（MMEJ）経路を介した染色体再構成が生じることが明らかとなりました。さらに、病理組織学的解析および初代培養肝細胞のタイムラプスイメージングにより、大型小核と主核が融合する過程を捉えることに成功し、再構成された染色体が直接主核に取り込まれることが示唆されました。また、投与 4 週時点の肝細胞において、ecDNA 形成を示すセントロメア非対合の Mdm2 遺伝子の増幅を確認しました。加えて、AA を 4 週間投与したラットに PB を投与した結果、肝腫瘍の発生が認められ、腫瘍では高頻度な染色体間転座と ecDNA 形成に伴う Myc および Mdm2 遺伝子のコピー数增加が確認されました。以上の結果は、大型小核では MMEJ 経路による染色体再構成と、その後の主核への融合が生じること、その結果生じたがん遺伝子を含む ecDNA が発がんの原因になることを示しており、大型小核が AA の発がんの原因であることが明らかになりました。

今回の発表では、皆様から多くの貴重なご意見を賜り、大変勉強になりました。この度の受賞を励みに、今後さらに研究を進めていく所存です。今後とも変わらぬご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願ひ申し上げます。

## エルゼビア賞を受賞して

山北 啓吾（千葉大学大学院 融合理工学府 先進理化学専攻）



この度は、日本環境変異原ゲノム学会第54回大会においてベストプレゼンテーション賞（エルゼビア賞）をいただき、大変光栄に存じます。本研究をご評価くださいました評議員の先生方、ならびに発表時に貴重なご意見を賜りました先生方に、心より御礼申し上げます。このような素晴らしい賞をいただくことができましたのは、日頃より熱意をもって懇切丁寧にご指導くださる佐々先生をはじめ、研究室の温かいご支援と活発な議論のおかげであり、皆様の多大なるお力添えがなければ本受賞は叶いませんでした。この場をお借りして、重ねて深く御礼申し上げます。併せて、発表の機会を与えてくださいました実行委員会の先生方も厚く御礼申し上げます。そして本研究がこのように多くの専門家の先生方の目に留まり、学会という公の場で高く評価していただけたことを大変嬉しく、また誇りに思っております。私は今回の学会で「ATAC-seqを用いたクロマチン構造を基準とした高次ゲノム不安定性質評価法の確立」というテーマで発表いたしました。本研究は、評価手法の確立が求められる非遺伝毒性影響に対し、クロマチン動態を指標とする新しい評価法の確立を目指したものです。特に炎症応答をレポーターとして、ATAC-seqを用いて内因性および外因性の非遺伝毒性化学物質曝露に伴うクロマチンアクセシビリティ変化を解析しました。その結果、内因性モデルのRNASEH2A<sup>G37S/G37S</sup>細胞、および外因性モデルのTPA曝露細胞のいずれにおいても、野生株との比較から、炎症・免疫応答遺伝子座、特に自己免疫疾患などの重篤なリスク因子として報告のあるTNFSF4やCSF2といった遺伝子座で顕著なクロマチン構造変化を同定いたしました。これらの結果は、クロマチン構造変化を指標として、炎症・免疫毒性の指標となるレポーター領域を同定し、非遺伝毒性影響を評価可能であることを示唆しています。現在、アクセシビリティ変化領域のモチーフ解析や転写因子結合予測を進め、それぞれの化学物質影響モデルに起因する炎症の制御機構と免疫毒性発現の分子メカニズム解明を目指しております。拙い文章ではございますが、最後までお読みいただき、誠にありがとうございました。私はまだ修士1年で研究は途上にありますが、今回の受賞は、研究者としての道を進む上で大きな励みとなりました。この栄誉を糧に、今後一層研究への情熱を深め、成果をより発展させていくよう邁進してまいります。至らぬ点も多々あるかと存じますが、今後とも皆様の温かいご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

今回の発表では、皆様から多くの貴重なご意見を賜り、大変勉強になりました。この度の受賞を励みに、今後さらに研究を進めていく所存です。今後とも変わらぬご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

## オックスフォードジャーナル賞を受賞して

菖蒲 幸佑（静岡県立大学大学院 食品栄養環境科学研究院）



この度は日本環境変異原ゲノム学会第54回大会にて発表させていただいた「熱ストレスによる細胞老化と細胞質へのヒストンH2AXの放出」をベストプレゼンテーション賞（オックスフォードジャーナル賞）に選出いただきまして、大変光栄に思っております。また、数ある素晴らしい研究の中、本研究をご評価くださいました評議員の先生方、発表の際に貴重なご意見をくださいました先生方に厚く御礼申し上げます。

私たちは日常的に太陽光にばく露されています。太陽光には紫外線や可視光線、赤外線が含まれています。紫外線に関してはIARCの発がん性評価においてグループ1に分類されており、そのDNA損傷生成メカニズムについても明らかになっています。一方で同様に太陽光に含まれている赤外線は熱作用を持ち、皮膚の奥深くまで作用することが知られているものの、皮膚に対してどのように影響するのかについては研究が進んでいません。そこで我々は赤外線の熱作用に注目し、熱ストレスが細胞に与える影響について検討を行っています。

これまでの我々の研究において、熱ストレスがDNA損傷を生成することを明らかにしていました。一方で近年、DNA損傷が細胞老化を誘導することが報告されていることから、本研究では熱ストレスによるDNA損傷が細胞老化を誘導するのか、また細胞質へのDNAやヒストンの蓄積について検討しました。実験には年齢を有するヒト皮膚由来の正常二倍体線維芽細胞ASF-4-1を用いました。

ASF-4-1細胞に対して熱ストレスを連續ばく露すると、γ-H2AXの誘導が長期間持続することが示されました。老化細胞では恒常的なγ-H2AX誘導が上昇することが示されており、熱ばく露による誘導の持続も細胞老化に起因すると考え、老化細胞で見られる別の特徴についても検討しました。老化細胞では活性酸素種の増加や老化関連分泌現象（Senescence associated secretory phenotype:SASP）が見られることが報告されており、熱ストレスによる老化においてもそれらの特徴が見られる

考えました。熱ばく露を行った細胞では活性酸素種が増加、SASPの発生も増加したことから、熱ストレスは細胞老化を誘導することを明らかにしました。また、老化細胞においては、細胞質DNAが増加しており、それによってSASPが発生し老化誘導に関与していることが報告されています。熱ストレスによっても細胞質で見られる二本鎖DNAが増加したことから、熱ストレスにより、細胞質DNAが蓄積、SASPを介して老化誘導に関与していると考えられます。さらにDNAがヌクレオソームとして蓄積する可能性を考え、ヒストンH2AXのリン酸化 $\gamma$ -H2AXの細胞質局在を見ると、熱ばく露を行った細胞の細胞質に $\gamma$ -H2AXの蓄積が見られました。これらの結果から、熱ばく露によって細胞質にヌクレオソームとしてDNAが蓄積、SASPを介して細胞老化誘導に関与している可能性が示されました。

口頭発表、ポスター発表とともに皆様から多数の貴重なご意見をいただき、大変学びの多い時間となりました。今回の受賞を励みに今後とも研究を進めてまいります。今後ともよろしくお願ひいたします。