

【件名】

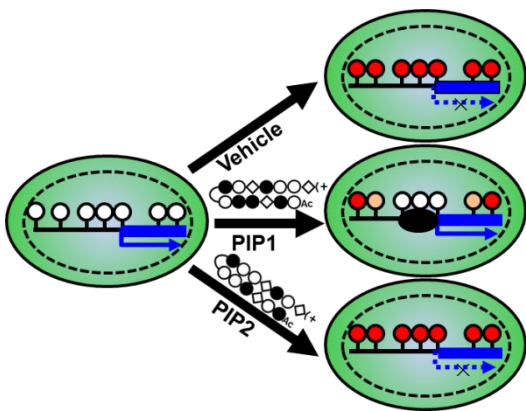
DNA 結合分子を用いた選択的 DNA メチル化阻害

【背景・研究の目的】

DNA の異常な高メチル化は、特に遺伝子の発現調節部位であるプロモータ領域において生じると、遺伝子の転写抑制を引き起こす。そして、癌抑制遺伝子のプロモータ領域における DNA の異常な高メチル化は、大腸癌など多くの癌において発癌の重要な原因となっている。癌の治療戦略として、癌抑制遺伝子の発現を向上させるために、高メチル化された遺伝子領域のメチル化を選択的に低下させる手法の探索が求められている。

【研究成果の概要】

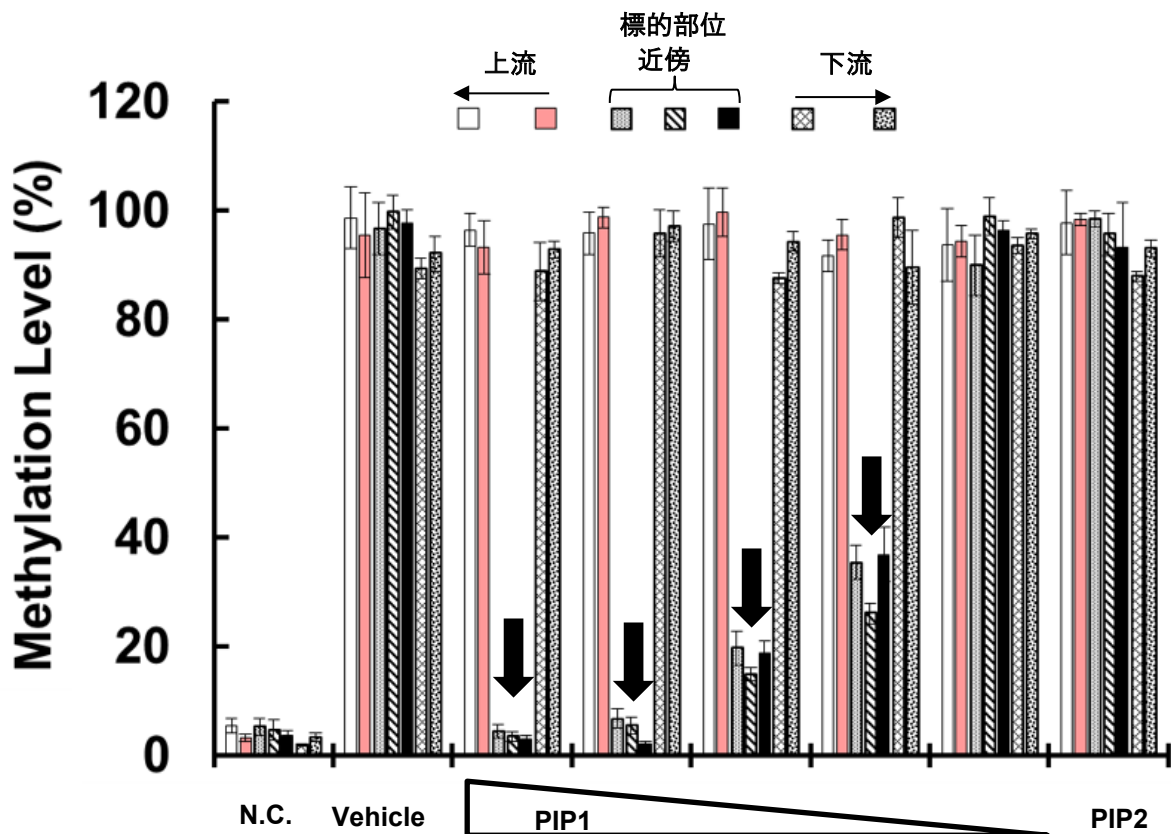
標的 DNA に配列特異的に結合するピロールイミダゾールポリアミドを用いて、細胞内における標的部位のメチル化を抑制することができることを見出した。

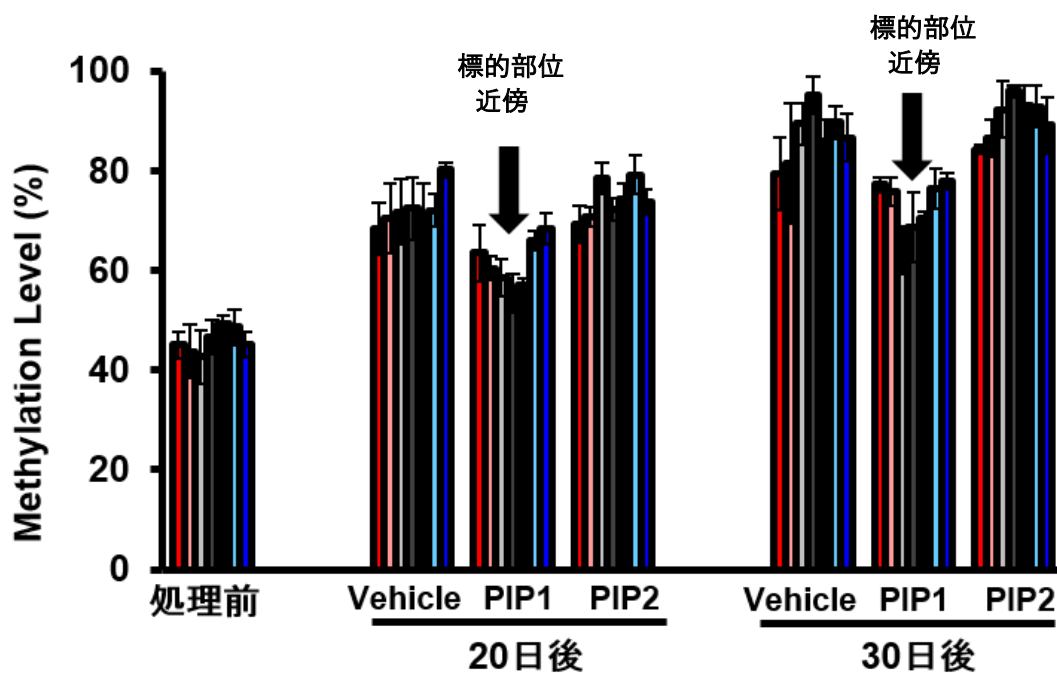
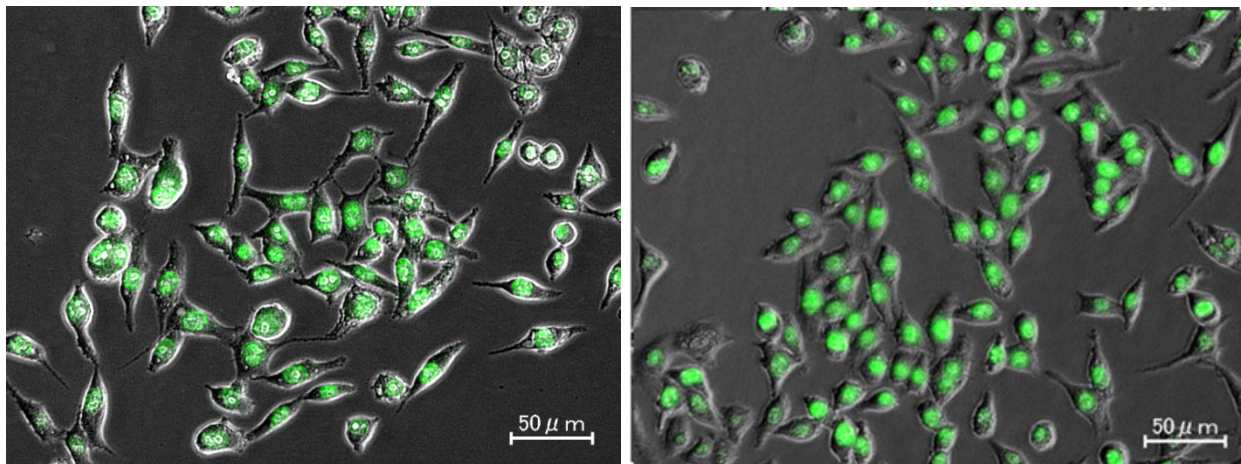


①プラスミド DNA に対する PIP のメチル化阻害の検討

標的部位（例えば癌抑制遺伝子 X のプロモータ領域）に結合可能な PIP1 を用いて、標的部位近傍およびその上下流のメチル化に対する影響を調べた。比較例として、癌抑制遺伝子 X 上に結合部位を有しない PIP2 を用いた。

PIP1 は、標的部位のメチル化を濃度依存的に阻害した。





② *in cellulo* での PIP1 によるメチル化阻害の検討

PIP1 (上図左) および PIP2 (上図右) の細胞内局在。両分子とも、培地へ添加するだけで細胞膜・核膜を容易に透過し、核内へ局在する形で分布した。

細胞内においても、PIP1 標的部位のメチル化を選択的に抑制することができた (下図)

【特許出願状況】

特願 2017-565591

US 16/074,258

【優位性】

癌抑制遺伝子の転写抑制を選択的に解除することにより癌の予防もしくは治療に PIP を用いることができると考えられる。

【応用例】

癌治療薬、癌予防薬、細胞内の DNA メチル化制御ツール

【発明者】

金田篤志、篠原憲一、根本哲宏

【連絡先】

千葉大学 未来医療教育研究機構 Tel: 043-226-2832 e-mail: mirai-shien@chiba-u.jp