



衛生化学講座 助教

青山 和正

アオヤマ カズマサ

博士 (医薬学)

Assistant Professor

Division of Hygienic Chemistry

AOYAMA Kazumasa

Ph.D. in Medicinal Sciences

分子生物学／がん創薬研究／シグナル伝達／転写制御／エピジェネティクス／H3K27me3／ポリコム抑制複合体2 (PRC2)／EZH1/2／プロテオーム解析／CRISPR スクリーニング／次世代シーケンス(NGS)

Molecular biology／Cancer drug discovery／Cellular signaling／Transcriptional regulation／Epigenetics／H3K27me3／Polycomb repressive complex 2 (PRC2)／EZH1/2／proteome analysis／CRISPR screening／Next generation sequence (NGS)

研究概要

研究背景：転写抑制因子EZH2の機能異常と疾患

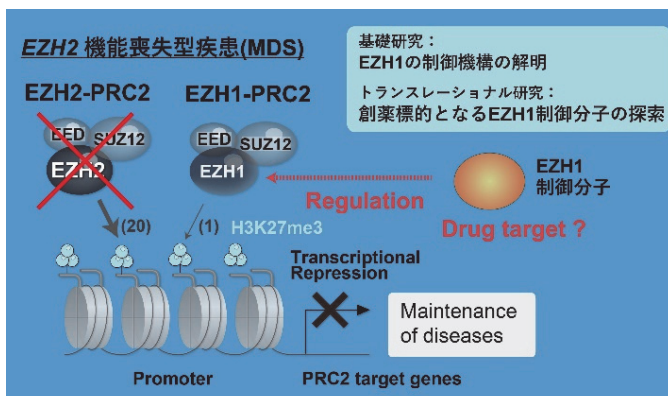
ポリコム抑制複合体2(PRC2)の酵素サブユニットであるEZH1とEZH2は、抑制型のヒストン修飾であるヒストンH3リジン27トリメチル化(H3K27me3)を触媒することで、遺伝子発現を抑制します。EZH1とEZH2は、哺乳類細胞における唯一のH3K27me3を触媒する酵素であり、EZH2はEZH1と比較して、約20倍の酵素活性を有しています。細胞内の大部分のH3K27me3の導入を担っているEZH2の機能異常は疾患と深く関わります。例えば、骨髄細胞の異形成を特徴とし、高い頻度で急性骨髄性白血病に進展する骨髄異形成症候群(MDS)において、EZH2の機能喪失が高頻度に認められています。しかし、EZH2機能喪失型MDSに関する詳細な分子機構は明らかではなく、有効な治療法も確立されていません。

研究内容：EZH1制御機構を創薬標的に

我々はEZH2機能喪失型MDSのマウスモデルを構築し、EZH1がEZH2機能喪失型MDSの維持に必須であることを明らかにしてきました。重要なことに、正常な野生型マウスにはEZH1欠損は限定的な影響しか与えません。EZH1は未知な部分が多い分子であるものの、我々の研究成果はEZH1及びその制御機構は有望な創薬標的であることを意味しています。現在は、プロテオーム解析(BioIDスクリーニング)やゲノム編集(CRISPRスクリーニング)を駆使して、EZH1制御機構の解明を試みるとともに、EZH1制御分子が創薬標的となる可能性を検証しています。加えて、EZH2機能低下は他の疾患(がんや神経疾患)や加齢においても示唆されています。同様の方法で、研究を展開し幅広く医療・科学の発展に貢献していく所存です。

EZH1 and EZH2 are the enzyme subunits of Polycomb repressive complex 2 (PRC2). They suppress transcription, through histone H3 lysine 27 trimethylation (H3K27me3). EZH1 and EZH2 are the sole enzymes for H3K27me3 in mammalian cells. EZH2 exhibits approximately 20 times enzymatic activity, compared to EZH1. Dysfunctions of EZH2, responsible for a majority of cellular H3K27me3, is associated with various diseases. For instance, in myelodysplastic syndromes (MDS), characterized by dysplasia of bone marrow cell and frequently progressing to acute myeloid leukemia, loss of EZH2 function is frequently observed. However, the detailed molecular mechanisms underlying EZH2-deficient MDS remain unclear, and effective therapeutic strategies have yet to be established.

We have established a mouse model, revealing the essential role of EZH1 in maintaining EZH2-deficient MDS. Of note, EZH1 loss has only limited effects on normal wild-type mice. Our findings show that EZH1, with many unknown aspects, and its regulatory mechanisms are promising drug targets. Now, we are employing proteome analysis (BioID screening) and genome editing (CRISPR screening) to elucidate the EZH1 regulatory and validate the potential of the regulatory molecule as a drug target. Additionally, the implication of EZH2 dysfunction extends to other diseases (such as cancer and neurodegeneration) and aging. We aim to expand our research using similar approaches and contribute broadly to medicine and science.



主な論文

1. [Aoyama](#) (共同責任著者) et al., *Cells*, 2022 Jul 13; 11(14), 2187. (Review)
2. [Aoyama](#) (共同責任著者) et al., *Leukemia*, 2021 Apr; 35(4):1156-1165.
3. [Aoyama](#) (共同責任著者) et al., *iScience*, 2018 Nov 30; 9:161-174.
4. Tanaka, Nakajima-Takagi, [Aoyama](#) (共同筆頭著者) et al., *J. Exp. Med.*, 2017 Oct 2; 214(10):2901-2913.
5. Mochizuki-Kashio, [Aoyama](#) et al., *Blood*, 2015 Sep 3; 126(10):1172-1183.