

がんゲノム制御学分野

Division of Cancer Genome Biology

ゲノムDNAと細胞核の構造、機能、ダイナミクスを解明して乳がん治療に導く

大学院 システム生命科学府 担当

大学院 医学系学府 担当



教授
齊藤 典子

Professor
Noriko Saitoh, Ph.D.

E-mail
saitoh.noriko.885@m.kyushu-u.ac.jp

教職員
Teaching Staff



助教
石原 宏
Assistant Professor
Ko Ishihara, Ph.D.

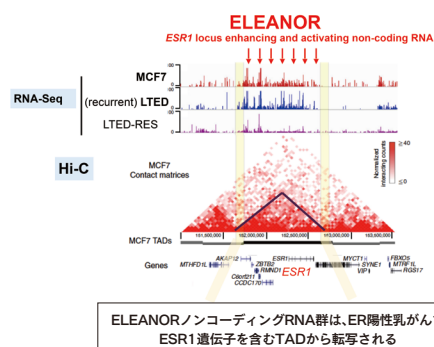
研究概要

生命において遺伝子が適切に発現することは重要である。ゲノムDNAは細胞核内で多階層にわたって折りたたまれており、これがゲノム機能の発現の鍵をにぎると考えられる。また細胞核内には、タンパク質に翻訳されないノンコーディングRNA (ncRNA)が、細胞の種類、発生や分化の過程、疾患などに特異的に存在する。その多くはクロマチンに相互作用してエピジェネティックな遺伝子発現の制御に働くが、詳細は不明である。そこで我々の研究の目的は、乳がんが治療環境に適応し再発する際に、ncRNAがどのような作動原理で役割を果たすかを明らかにすることである。がんの本態解明と新規診断の開発に展開し、生命現象の本質を見出したい。

乳がんの70%はエストロゲン受容体(ER)を発現するタイプで、手術前後にエストロゲンを枯渇させる内分泌療法が効果的に使われる。しかし再発、特に術後5年以上を経ておきる「晩期再発」の頻度が高いことが問題である。我々はER陽性再発乳がんモデルにおいて、エレノアncRNAが過剰発現していることを見出し、その機能を解析してきた。エレノアは、ERをコードするESR1遺伝子座を含む巨大クロマチン領域(TAD:トポロジカル相互作用ドメイン)全体から転写される一群のncRNAで、クロマチンに相互作用して近隣遺伝子の転写を活性化し、ゲノムの3次元構造形成に関わる。長距離クロマチン間相互作用を介して増殖とアポトーシスを

Profile

- 東北大学農学部卒業
- 米国Johns Hopkins University, School of Medicine, Graduate Program in BCMB修了
- 1996年、米国NIH/NIDDK・Postdoctoral Fellow
- 1998年、米国Cold Spring Harbor Laboratory・Postdoctoral Fellow
- 2002年、熊本大学発生医学研究センター器官制御分野・研究員
- 2006年、熊本大学発生医学研究センター器官制御分野・助手(組織改組により後に助教)
- 2013年、熊本大学発生医学研究所細胞医学分野・准教授
- 2017年、公益財団法人がん研究会がん研究所がん生物部・部長
- 2018年、東京医科歯科大学大学院連携教授(兼務)
- 2026年、九州大学生体防御医学研究所がんゲノム制御学分野・教授(現職)



を平衡化するため、エレノアを阻害することでがんの細胞死を誘導でき、乳がんの治療標的となる可能性がある。

臨床検体の解析から、エレノアの発現はER陽性型に限定的で、原発巣での発現が晩期再発に相関し、がんの幹細胞化と長期休眠に関わることが明らかになった。長期休眠は、がん細胞が増殖を抑制して、治療や免疫監視から逃れて延命する戦略で、がんの高い適応能力を支える。エレノアが晩期再発の早期診断マーカーとなる可能性も示唆された。これらの知見をもとに我々は、乳がんの再発に関与するエレノアを起点に、クロマチンに相互作用するncRNAの分子機序を明らかにする。またその普遍性を明らかにして、ncRNAを基盤とするゲノムの制御機構を解明して新規治療開発に導く。

発生・分化・疾患においては、遺伝子の発現様式の変化とともに細胞核内構造が特徴的に変化する。我々は、機械学習を用いた画像解析技術(wndchrm)を駆使して、種々の細胞核の形態診断・分類・推定法を開発してきた。また、形態のプロファイリングに応用して、核内最大の構造体である核小体の形成に必要な因子群を同定し、液-液相分離と呼ばれる物理現象との関連や疾患との関連を見いだしてきた。今後さらにこのAI技術を用いて、核内構造の形成、維持とダイナミクスの機序を明らかにしたい。

大きな希望、深い興味、国際的なコミュニケーションと日々の努力で科学の本質に出会う

Research Projects

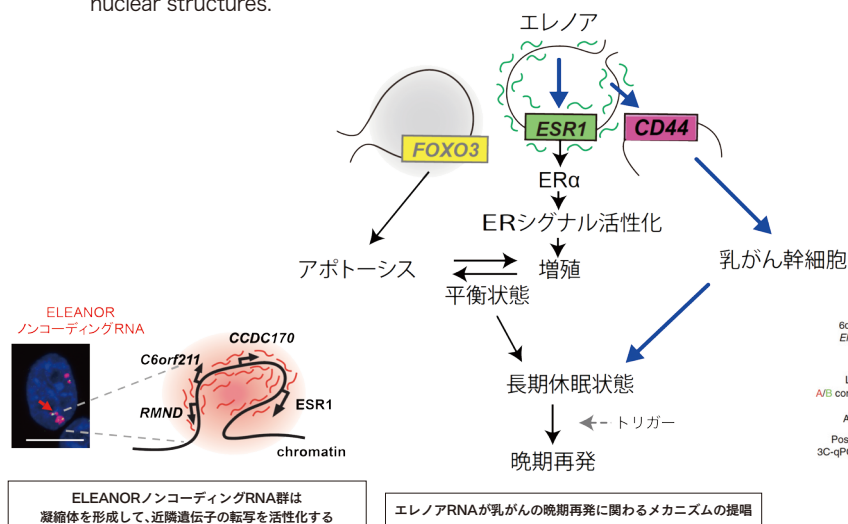
Various non-coding RNAs (ncRNAs) exist in a cell nucleus in a cell type, development, differentiation, and disease specific manner. Many of these interact with chromatin and play a role in the epigenetic gene regulation, however, the details remain unclear. Our research goal is to elucidate the mechanisms by which ncRNAs function when breast cancer adapts to the therapeutic environment and recurs. We reveal the fundamental nature of cancer and develop new diagnostic and therapeutic approaches.

Seventy percent of breast cancers are estrogen receptor (ER)-positive. Endocrine therapy which inhibits estrogen is effectively used as a treatment. However, a major problem is the high frequency of recurrence, particularly "late recurrence," which occurs over five years after surgery. Using a recurrent breast cancer model system, we have discovered a cluster of ncRNAs called "ELEANOR". In ER-positive breast cancer, ELEANOR is transcribed from a large chromatin region, TAD (topologically associating domain) that includes the *ESR1* gene locus encoding ER. It interacts with chromatin, activates transcription, and is involved in the 3D structure of the genome. Through long-range chromatin interactions, it balances the transcription of *ESR1*, a gene for proliferation and the *FOXO3*, a gene for apoptosis. Inhibiting ELEANOR RNA induces cancer cell death, suggesting it may serve as a therapeutic target.

In clinical samples, ELEANOR expression is limited to ER-positive tumors. Its presence in the primary tumor site correlates with late recurrence. ELEANOR may be involved in cancer stem cell and long-term dormancy. Long-term dormancy is a strategy by which cancer cells suppress proliferation to evade treatment and immune surveillance and prolong survival, underpinning the cancer's high adaptability.

Based on these knowledges, we aim to elucidate the molecular mechanisms of chromatin associating ncRNAs, starting with ELEANOR. We will clarify how ELEANOR activates transcription, mediates long-range chromatin interactions, and contributes to the 3D structure of the genome and the formation of nuclear architecture. Furthermore, by elucidating its generality, we aim to propose ncRNA-based epigenetic mechanisms.

We also aim to develop an image analysis AI technology, wndchrm, to elucidate the mechanisms underlying the formation, maintenance, and dynamics of chromatin and nuclear structures.



Major Recent Publications

1. Ono T., Takagi M., Tanabe H., et al.
Condensin II collaborates with cohesion to establish and maintain interphase chromosome territories. **Journal of Cell Biology** 225(4): e202511114, 2026.
2. Soutoglou E., Saitoh N.
Editorial overview: Fresh views on nuclear structure, function, and dynamics **Current Opinion in Cell Biology** 93: 102467, 2025.
3. Watanabe K., Yamamoto T., Fujita T., et al.
Metabolically inducing defects in DNA repair sensitizes BRCA-wild-type cancer cells to replication stress. **Science Signaling** 17(862): eadl6445, 2024.
4. Machitani M., Nomura A., Yamashita T., et al.
Maintenance of R-loop structures by phosphorylated hTERT preserves genome integrity. **Nature Cell Biology** 26(6): 932-945, 2024.
5. Fukuoka M., Ichikawa Y., Osako T., et al.
The ELEANOR non-coding RNA expression contributes to cancer dormancy and predicts late recurrence of ER-positive breast cancer. **Cancer Science** 113, 2336-2351, 2022.
6. Matsumori H., Watanabe K., Tachiwana H., et al.
Ribosomal protein L5 facilitates rDNA-bundled condensate and nucleolar assembly. **Life Science Alliance** 5(7): e202101045, 2022.
7. Tachiwana H., Dacher M., Maehara K., et al.
Chromatin structure-dependent histone incorporation revealed by a genome-wide deposition assay. **eLife** 10: e66290, 2021.

