



本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

新聞 : 日本時間 平成 24 年 7 月 6 日 (金) 朝刊

テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 平成 24 年 7 月 6 日 (金) 午前 1 時

DNA 修復を促進する新たなタンパク質複合体の発見

低用量抗がん剤治療法の開発に貢献

<本研究成果のポイント>

●抗がん剤シスプラチンやマイトマイシン C により引き起こされる、DNA 二本鎖間の架橋(共有結合)を、DNA の切断と組換えを利用して修復するのに、Mcm8・Mcm9 タンパク質複合体が関与することを発見。

●Mcm8 または Mcm9 遺伝子を欠損した細胞は、通常の細胞に比べ、抗がん剤シスプラチンやマイトマイシン C により引き起こされる、DNA 二本鎖の架橋による細胞死をおこしやすい、というファンコニ貧血症の細胞に酷似した現象を示す。

●この結果は、DNA の基本的な仕組みである複製、修復、組換えを利用した DNA の修復機構を理解する手がかりとなるだけでなく、ファンコニ貧血症の原因解明や、将来的には低用量抗がん剤治療法の開発につながる知見である。

<概要>

国立遺伝学研究所、分子機能研究室の西村浩平(にしむらこうへい) 研究員と鐘巻将人(かねまきまさと) 准教授らは、抗がん剤シスプラチンやマイトマイシン C により引き起こされる、DNA 二本鎖間の架橋(共有結合)を、DNA の切断と組換えを使って修復するのに、Mcm8 および Mcm9 というタンパク質の複合体が関与することを初めて見出しました。生命の基本現象である DNA の複製、修復、組換えのシステムを利用した DNA 修復機構の解明に新たな知見をもたらすとともに、低用量抗がん剤治療法の開発や、ファンコニ貧血症の発症のメカニズム解明につながる発見です。

生命情報の記録媒体である DNA は、紫外線、細胞内酸化ストレスなど様々な要因によりダメージを受けます。細胞は DNA のダメージを認識すると、もとの状態に修復するシステムや、自発的な細胞死を使って適切な生命環境を維持しようとします。しかし、まれに修復、細胞死を免れる場合があり、がん化の原因となることが知られています。現在、抗がん剤として広く使われているシスプラチンやマイトマイシン C は、細胞が修復しにくいタイプの DNA ダメージをおこし、細胞死を誘導しています。これは、DNA 鎖間架橋(注 1)というダメージで、その修復には DNA 二本鎖の切断と組換えが使われています。

今回、この切断と組換えによる修復において Mcm8 および Mcm9 と呼ばれるタンパク質の複合体が関与していることが分かりました。Mcm8 および Mcm9 を欠損した細胞は、野生型に比べ、抗がん剤シスプラチンやマイトマイシン C による細胞死がおこりやすいという、ファンコニ貧血症の患者由来の細胞によく似た症状を示し、また、ファンコニ貧血症の原因因子を欠損した細胞は、Mcm8・Mcm9 は DNA 鎖間架橋を修復できないことが明らかになりました。この結果は、Mcm8・Mcm9 がファンコニ貧血症に関係する可能性を示しています。

今回の発見は、細胞での DNA 鎖間架橋修復機構の解明だけでなく、将来的には、効率的な細胞死を引き起こす、低用量抗がん剤治療法の開発に役立つと考えられます。また、Mcm8 もしくは Mcm9 は、ファンコニ貧血症の原因になっている可能性もあり、今後の臨床学的解析が期待されます。

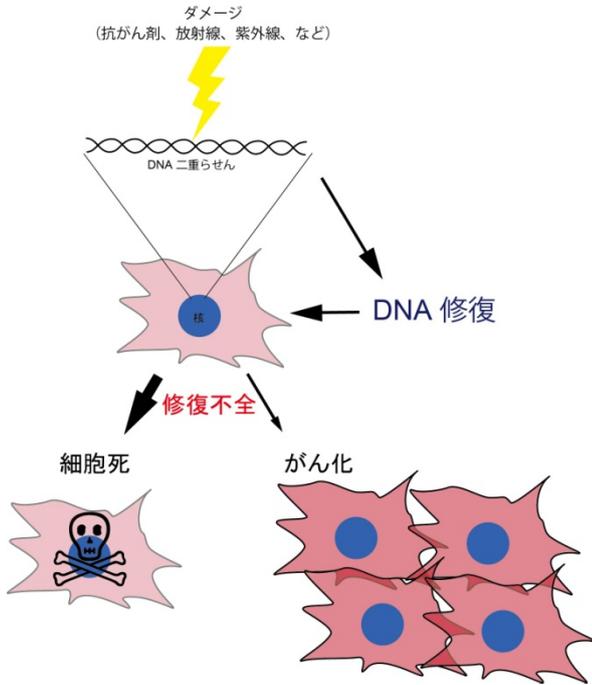


図 1

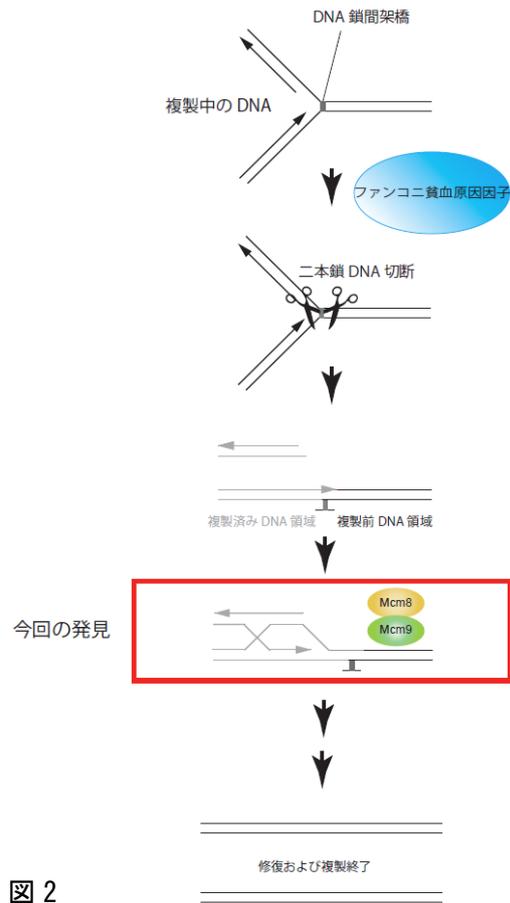


図 2

図 1： 細胞内での DNA 修復と細胞死、がん化との関係性。細胞は DNA ダメージに対して修復機能を持っている。修復可能な量以上のダメージを受けた場合、多くの場合細胞は死んでしまうが、場合によってはがん化を引き起こす。修復機能に不全を持つ患者はダメージに対する感受性が高く、発がん率も高い。シスプラチンやマイトマイシン C などの抗がん剤はがん細胞（および正常細胞）に対して DNA 鎖間架橋タイプの DNA ダメージを引き起こし、細胞死を誘導する。

図 2： Mcm8-9 複合体の DNA 二本鎖の結合修復における役割。DNA 複製過程において二本鎖の架橋部分が障害となるため、複製は停止する。その後、ファンコニ貧血症原因因子（FANC）と呼ばれる一連の因子が活性化され、DNA 切断が誘導される。その後、組換え修復が起こる。Mcm8-9 はこの過程で機能している。

本研究成果は、米国科学誌 *Molecular Cell*（オンライン版 日本時間 7 月 6 日、紙面媒体 8 月 24 日号 予定）に掲載されます。

論文：Mcm8 and Mcm9 Form a Complex that Functions in Homologous Recombination Repair Induced by DNA Interstrand Crosslinks

著者：Kohei Nishimura, Masamichi Ishiai, Kazuki Horikawa, Tatsuo Fukagawa, Minoru Takata, Haruhiko Takisawa, and Masato T. Kanemaki

<背景>

細胞の染色体を構成する DNA は、紫外線、細胞内酸化ストレスなど様々な要因によりダメージを受けます。細胞はダメージをもとの状態に修復するシステムを持っており、DNA のダメージを認識すると、まず、このシステムを使ってダメージの回復を図ります。このシステムで修復できなかった場合、細胞は次に、自発的な細胞死を使って適切な生命環境を維持しようとし、しかし、まれにダメージが修復されないまま細胞死を免れる場合があります、がん化の原因となることが知られています。

シスプラチンやマイトマイシン C は、現在、抗がん剤として広く使われている薬の 1 つです。これらの薬剤は、DNA ダメージの一つ、DNA 鎖間架橋を引き起こします。治療の現場では、これらの薬剤を高濃度で使用することで、細胞が修復不可能な DNA ダメージをおこし、細胞死を誘導しています。しかし、これらの抗がん剤は、がん細胞・正常細胞の区別なく DNA 鎖間架橋をおこしてしまうため、重篤な副作用や新たながん細胞の誘発が問題となっています。

このタイプの抗がん剤による染色体異常を非常におこしやすい疾患が、先天性のファンコニ貧血症（注 2）です。ファンコニ貧血症の患者は特定の DNA ダメージに対する修復能が低いことが知られており、現在、特定されている 15 個の原因遺伝子は全て DNA 鎖間架橋修復システムに関係しています。ファンコニ貧血症患者の発がん率は非常に高く、抗がん剤が引き起こす DNA 鎖間架橋が、通常の細胞内でどのように修復されるのかを理解することはゲノム安定性と発がんの関連、遺伝病の理解、効率的ながん治療に向けた重要なテーマとなっています。

抗がん剤シスプラチンやマイトマイシン C が引き起こす DNA 鎖間架橋は、DNA の複製時に修復されます。この修復は Mcm2-7 と呼ばれる DNA 複製装置（レプリソーム（注 3））が架橋部分に到達したことを合図に開始され、その後、架橋部分の DNA の切断がおこり、最終的には相同組換え（注 4）を利用した修復が行われると考えられています。このように、DNA 二本鎖の結合修復においては複製、修復、組換え機構を総動員したユニークな修復機構が働いていますが、その詳細はまだ理解されていません。

ヒトを含む多くの真核生物の DNA 上には、レプリソーム構成因子 Mcm2-7 ヘリカーゼと同じ祖先タンパク質より進化した Mcm8 と Mcm9 という遺伝子が存在していますが、これまで動物細胞内における機能はわかっていませんでした。

<本研究の意義>

今回、国立遺伝学研究所、分子機能研究室の西村浩平研究員と鐘巻将人准教授らは、Mcm8 および Mcm9 と呼ばれるタンパク質が細胞内で複合体を形成し、シスプラチンやマイトマイシン C などの抗がん剤が引き起こす、DNA 鎖間架橋修復に関与していることを明らかにしました。

Mcm8-9 複合体は、DNA 複製時に検出された DNA 二本鎖の結合部分が、ファンコニ貧血症原因因子の作用を経て、DNA 切断と相同組換えにより修復される過程において、二本鎖 DNA を巻き戻すヘリカーゼ（注 5）として機能していると考えられます。

本研究成果は、細胞内での DNA 二本鎖の結合修復機構の解明に貢献するだけでなく、将来的には、効率的な細胞死を引き起こす、低用量抗がん剤治療法の開発に役立つと考えられます。Mcm8 もしくは Mcm9 は、ファンコニ貧血症の原因になっている可能性もあり、今後の臨床学的解析が期待されます。

相同組換えに関与する因子の多くは、精子や卵形成時に父親由来と母親由来の染色体を部分的に入れ換える減数分裂相同組換えにも関与しています。本研究により発見された Mcm8-9 複合体も減数分裂組換えに関与している可能性があり、実際、ショウジョウバエの MCM8 遺伝子の欠損は減数分裂の異常を示すこと知られています。さらに、近年ヒトの女性早期閉経と MCM8 遺伝子の変異に相関性が見られることが報告されています。Mcm8-9 複合体の機能を今後より詳細に研究することにより、減数分裂組換えの基本メカニズム理解にも貢献できると考えられます。

<研究体制と支援>

本研究成果は、京都大学・放射線生物研究センターの石合正道（いしあいまさみち）准教授と高田穰（たかたみのる）教授、国立遺伝学研究所・堀川一樹（ほりかわかずき）准教授（現・徳島大学特任教授）と深川竜郎（ふかがわたつお）教授、大阪大学・滝澤温彦（たきさわはるひこ）教授との共同研究としておこなわれました。西村浩平研究員は、日本学術振興会より特別研究員（PD）支援を受けています。責任著者、鐘巻将人准教授は科学技術振興調整費「若手研究者の自立的環境促進プログラム」事業の「生命科学分野創造若手育成プログラム」の支援を受けています。

<補足説明>

注1 DNA 鎖間架橋ダメージ

DNA を構成する二本の鎖は塩基を介して水素結合によりつながっているが、これは熱やヘリカーゼの作用により一本鎖に変化することができる。しかし、抗がん剤シスプラチンやマイトマイシン C は DNA 二本鎖間を共有結合により架橋する。このタイプのダメージは一本鎖 DNA への解離を阻害するため、DNA 複製や転写を阻害するため細胞にとって毒性が高い。

注2 ファンコニ貧血症

遺伝性骨髄不全による貧血症で、先天性、後天性の双方が知られている。血球数の減少だけでなく、小頭症や低身長などをともなうこともあり、がんになりやすい。患者の細胞は DNA 二本鎖の結合ダメージに超感受性を示し、染色体異常が観察される。現在 15 種類の原因遺伝子が知られており、これらが作るタンパク質は DNA 二本鎖の結合修復に関与している。

注3 レプリソーム

DNA 複製の際には、複製される DNA 上を複数のタンパク質より構成される複製装置（レプリソーム）が移動をして DNA を倍加させる。このレプリソームには DNA を巻き戻して一本鎖にするヘリカーゼ、一本鎖になった DNA に相補的な DNA を合成するポリメラーゼなどが含まれている。

注4 相同組換え

二本鎖 DNA が切断された場合、その部分の失われた情報を得るために、同じ情報をもつ染色体（娘染色体など）から情報をコピーして修復する相同組換えが機能する。この反応には複数の組換えタンパク質が機能する。また多くの組換えタンパク質は、精子や卵形成時に父親由来と母親由来の染色体を混ぜ合わせる際に起こる減数分裂組換えにも関与している。

注5 ヘリカーゼ

ATPase（ATP 分解酵素）の一種で、ATP 分解時のエネルギーを利用して、二本鎖 DNA を一本鎖に巻き戻す酵素活性をもつ。

<問い合わせ先>

国立遺伝学研究所 新分野創造センター 分子機能研究室 准教授 鐘巻将人（かねまきまさと）

ホームページ：<http://www.nig.ac.jp/section/kanemaki/kanemaki-j.html>

広報室 室長 鈴木睦昭（すずきむつあき）