

本件は下記の時間に情報公開が解禁されました

TV・ラジオ・WEB … 日本時間 平成 29 年 5 月 9 日(火)午前 6 時
 新聞 … 日本時間 平成 29 年 5 月 9 日(火)朝刊

平成 29 年 5 月 10 日

壊れた「DNA のファスナー」を修理するには？ ～細胞が DNA をコピーする際のバックアップシステムを発見～

■ 概要

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の夏目豊彰助教と鐘巻将人教授らのグループは、コペンハーゲン大学の Ian D. Hickson らのグループと共同で、DNA をコピーする際の失敗に対処する新たなしくみを発見しました。この成果は米国科学雑誌 Genes & Development に掲載されます。

1つの細胞が2つに増える際、DNA は正確に2倍にコピーされ (DNA 複製)、2つの細胞に均等に分配されます。DNA をコピーするには二本鎖 DNA を開く必要があります、この過程は服のファスナーを開ける動きに似ています (図 1 A)。ファスナーを開けるためには「スライダー」を引くことが必要ですが、細胞内でこの「スライダー」の役割をしているタンパク質が MCM2-7 複製ヘリカーゼ⁽¹⁾です。しかし、DNA はとても長いので (ヒトで約 2m)、すべての二本鎖 DNA を開くのは大変です。時として複製ヘリカーゼが外れてしまう事があり、これが一旦外れてしまうと、二度と元に戻すことはできません。このままでは遺伝情報は複製されないままになり、子孫の細胞から失われてしまいます。

本研究では複製ヘリカーゼを、独自に開発した遺伝子改変技術を駆使して人為的に壊して外した際に、細胞がどのように対処するのか観察しました。その結果、MCM2-7 複製ヘリカーゼによく似た MCM8-9 ヘリカーゼ⁽²⁾が DNA 複製の再開に働く新たなバックアップシステムを発見しました (図 1 B)。

抗がん剤には DNA に傷をつけることで MCM2-7 複製ヘリカーゼの脱落を促進して作用するものがあります。MCM8-9 ヘリカーゼの阻害薬はバックアップを断つため、従来の抗がん剤作用を増強する新薬になるかもしれません。

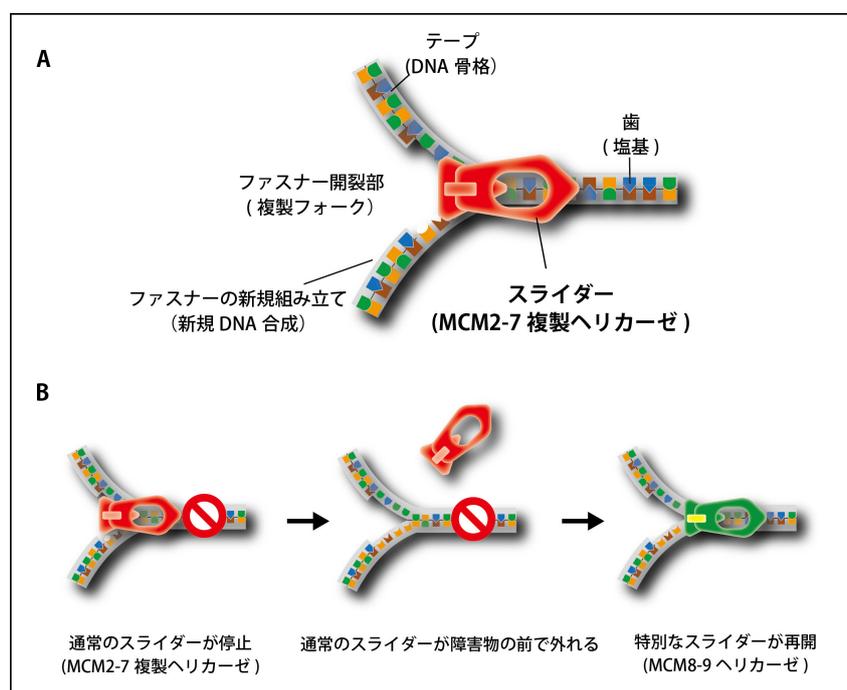


図1 DNA複製の過程はファスナーを開ける動作に似ている

(A) DNA複製をする際、二本鎖DNAを開く必要がある。スライダが移動してファスナーを開くように、MCM2-7複製ヘリカーゼが二本鎖DNAを開く。(B) MCM2-7複製ヘリカーゼ(スライダ)がその進行中に障害物に遭遇し、DNAのファスナーから外れる事がある。複製を続けるために、細胞はバックアップスライダであるMCM8-9ヘリカーゼを呼び込み、DNAの複製の停止に対処する。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、平成29年5月9日15時(米国東部時間)に米国科学雑誌 Genes & Development に掲載されました。

論文タイトル: Acute inactivation of the replicative helicase in human cells triggers MCM8-9-dependent DNA synthesis (ヒト細胞複製ヘリカーゼの短時間分解によって誘導にされるMCM8-9依存的なDNA合成)

著者: Toyoaki Natsume, Kohei Nishimura, Sheroy Minocherhomji, Rahul Bhowmick, Ian D. Hickson, Masato T. Kanemaki (夏目豊彰, 西村浩平, Sheroy Minocherhomji, Rahul Bhowmick, Ian D. Hickson, 鐘巻将人)

■ 研究の詳細

● 研究の背景

細胞が分裂して増殖する際には、非常に長いゲノムDNA(ヒトでは約2m)を正確に複製、分配する必要があります。DNA複製時は、二本鎖DNAが開かれて一本鎖の鋳型DNAが露出します。この過程は、身近にあるファスナーを開く動作に例えることができ(図1A)、スライダに相当する役割をするタンパク質が、MCM2-7複製ヘリカーゼです。しかし、ファスナーに物が挟まってスライダが動かなくなるように、DNA上には様々な種類の障害物(紫外線や放射線に誘導されるDNA損傷等)が存在し、DNAを開くことに失敗してしまうことがあります。細胞がこの問題にどのように対処しているかを理解する事は、細胞がDNAを安定に維持して細胞死やがん化を未然に防ぐ方法を理解する事につながります。しかし、このような重要性に関わらず、従来の研究技術では細胞の対処法を検証することができませんでした。

● 本研究の成果

本研究では、当研究室が開発した標的タンパク質をごく短時間に分解することができる「オーキシンドェグロン法」(図2)を利用しました。この技術を用いると、スライダであるMCM2-7複製ヘリカーゼをその進行中に壊すことができ、ヒト細胞の応答を観察できます。

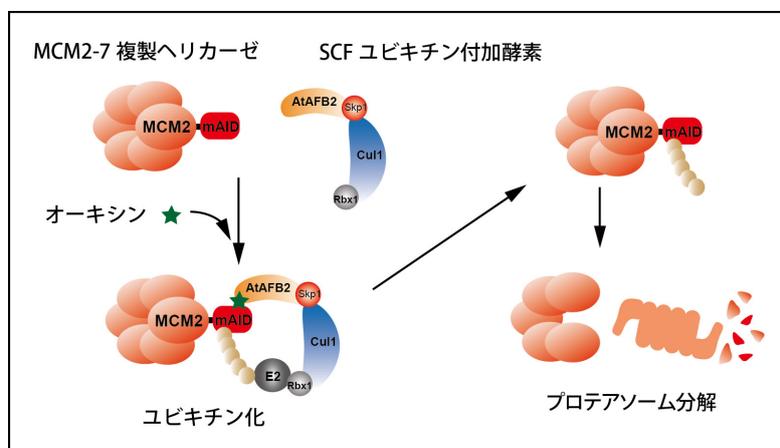


図2 オーキシンドェグロン(AID)法

標的遺伝子産物(タンパク質)を細胞内でごく短時間に分解する方法。標的タンパク質(本研究ではMCM2タンパク質)に「AIDタグ」と呼ばれる短いアミノ酸配列を付加し、植物ホルモンであるオーキシンを添加すると、標的タンパク質分解の印となるユビキチンが付加

され、細胞内のタンパク質分解系で壊される。この技術を用いると、標的タンパク質を1時間以内に細胞内から除去できる。タンパク質の機能解析に非常に有用な方法である。(参考論文:Nishimura et al. (2009) Nature Methods 誌 vol. 6, p917, Natsume et al. (2016) Cell Reports 誌 vol.15, p210)

その結果、MCM2-7 複製ヘリカーゼが DNA から外れると、MCM8-9 ヘリカーゼと呼ばれる MCM2-7 と類似したバックアップスライダーが、MCM2-7 に代わって DNA 合成を続けることを世界で初めて発見しました(図1B、図3)。

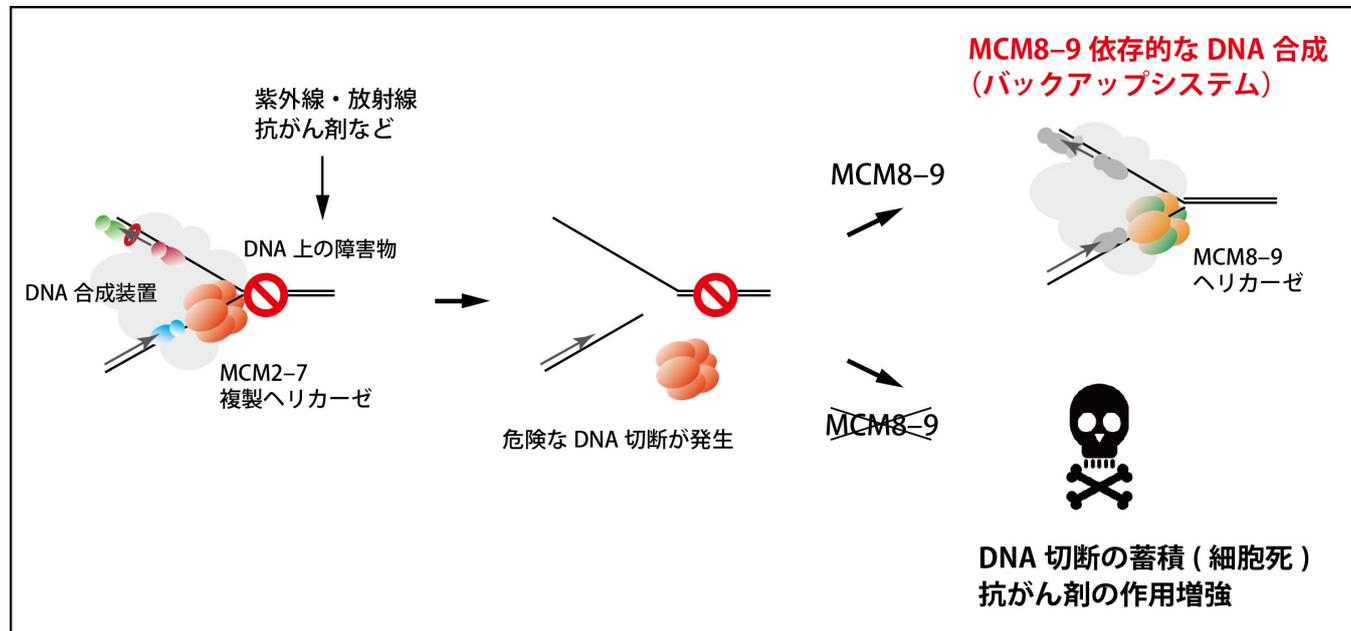


図3 MCM8-9ヘリカーゼに依存したDNA複製のバックアップシステム

DNA上の障害物によってMCM2-7複製ヘリカーゼが外れ、危険なDNA切断が生じてDNA複製が停止する。今回、MCM8-9ヘリカーゼがMCM2-7に代わってDNA合成を続けることを発見した(右上)。一方、MCM8-9が働かない場合、細胞は死に至る(右下)。

本研究により、ヒト細胞がDNA複製の停止に対処するためには、MCM8-9複製ヘリカーゼを利用していることが明らかになりました。また、当研究室が開発したオーキシシデグロン法が大いに役立ったことで、今回の新発見につながりました。

● 今後の期待

抗がん剤にはDNAに損傷を与え、「スライダー」の働きを悪くすることでがん細胞に作用するものがあります。本研究で発見したDNA複製の停止に対処するMCM8-9の仕組みをがん細胞において阻害することができれば、抗がん剤の作用を増強することができるかもしれません。

■ 用語解説

(1)MCM2-7複製ヘリカーゼ

MCM2、3、4、5、6、7の6つの遺伝子産物(タンパク質)から構成されるリング状の分子モーター。内部の穴にDNAを通し、ATPのエネルギーを利用して、二本鎖DNAを開く「スライダー」として機能する。

(2)MCM8-9ヘリカーゼ

MCM2-7複製ヘリカーゼの構成因子と類似したMCM8とMCM9から構成される分子モーター。MCM2-7と共通の祖先から進化し、何らかの役割分担をしていると考えられていた。

■ 研究体制と支援

この研究は、情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の鐘巻研究室(夏目豊彰、西村浩平、鐘巻将人)とコペンハーゲン大学の Ian D. Hickson 研究室(Sheroy Minocherhomji, Rahul Bhowmick, Ian D. Hickson)との共同研究として行われました。

本研究は、文部科学省の科学研究費補助金(25891026, 15K18482, 17K15068, 25131722, 16K15095)、科学技術研究機構(JST)の戦略的創造研究推進事業(さきがけ)(JPMJPR13A5)、持田記念医学薬学振興財団、SGH 財団、住友財団の助成を受けて行われました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 分子細胞工学研究部門
教授 鐘巻 将人(かねまき まさと)

<報道担当>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室
清野 浩明(せいの ひろあき)