

本件の情報は、すでに解禁されています。

一本鎖DNA切断、がんの引き金に——コピー数異常を生む仕組み発見

■ 概要

遺伝子のコピー数の異常は、がん発症の主要な原因のひとつです。遺伝情報が記録された二本鎖DNAが切断されることで、遺伝子のコピー数が変化することは知られていましたが、それ以外の仕組みは長く分かっていませんでした。本研究では出芽酵母(1)を用いて、DNAの複製(2)に重要な酵素のコード遺伝子Rad27(ヒトでの名称はFEN1)が、リボソームRNA遺伝子(rDNA)(3)のコピー数を安定に保つ役割を担うことを明らかにしました。Rad27がないと、DNA複製中に作られるDNAの短い断片「岡崎フラグメント」(4)が処理されずに残り、一本鎖DNA切断(5)の断片が蓄積し、その結果rDNAのコピー数が乱れることが分かりました。この研究成果は、がん細胞で頻発するDNAコピー数異常の仕組みを明らかにし、がん化する過程の理解につながることを期待されます。

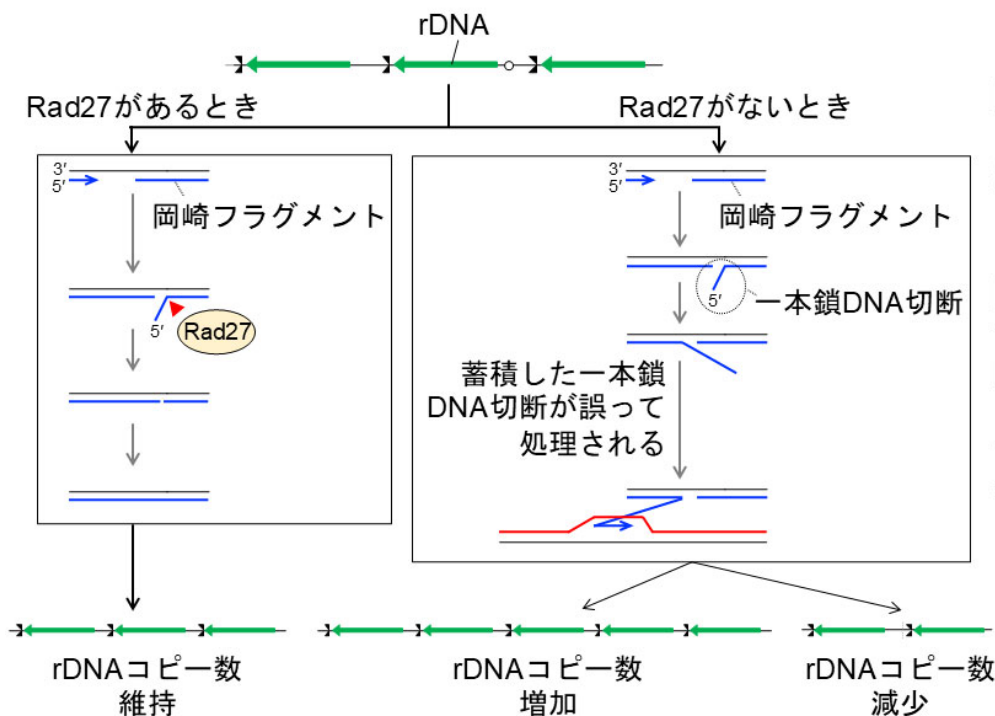


図1: (左) Rad27があるときは、岡崎フラグメントは正しく処理され、rDNAコピー数は維持されます。(右) Rad27がないと、岡崎フラグメントが繋がれずに残るため、一本鎖DNA切断が蓄積します。この損傷が誤って処理されてしまうため、rDNAコピー数が増加したり、減少すると考えられます。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、国際科学雑誌「FEBS Letters」に2025年10月27日(日本時間)に掲載されます。

論文タイトル:

Rad27/FEN1 prevents accumulation of Okazaki fragments and ribosomal DNA copy number changes

(Rad27/FEN1は岡崎フラグメントの蓄積とリボソームDNAコピー数の変化を防ぐ)

著者:

Tsugumi Yamaji, Yuko Katayama, Nanase Arata, and Mariko Sasaki(山地つぐみ、片山優子、荒田七星、佐々木真理子=責任著者)

DOI: 10.1002/1873-3468.70193

■ 研究の詳細

● 研究の背景

がんなど多くの疾患には、遺伝子コピー数の異常がかかわっています。DNAの一部が過剰に増減することで、遺伝子産物の量や働きに変化が生じ、細胞は制御を失い暴走してしまいます。過去の研究で分かっていたことは、変化や暴走の引き金が二本鎖DNAの切断であることでした。また、すでに遺伝子のコピー数が変化してしまっているがん細胞では、異常が生じる過程をとらえることは困難なため、その過程を観察できる実験手段が必要でした。

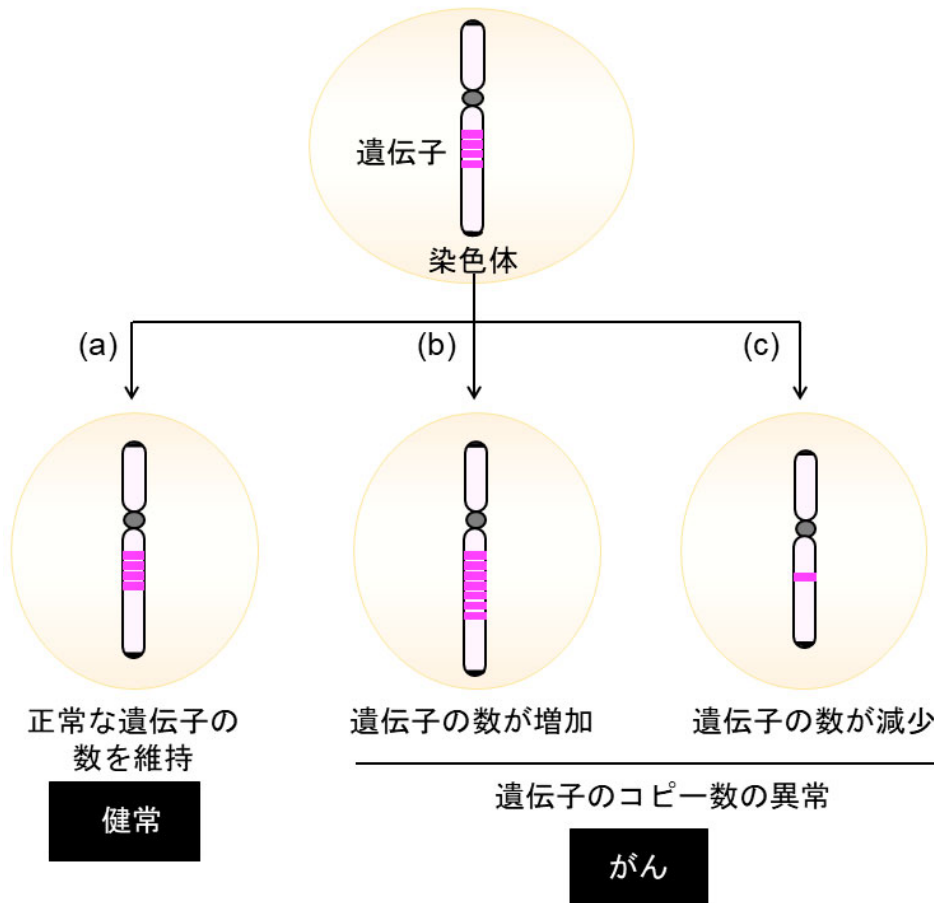


図2: (a) 遺伝子の数は、正常に維持されています。遺伝子の数が増加したり(b)、減少すると(c)、細胞をがん化させると考えられていますが、遺伝子のコピー数変化が起こるメカニズムはよく分かっていませんでした。

● 本研究の成果

出芽酵母には、rDNAが約150個並んだ領域があり、不安定化しやすい性質をもっています。私たちはこれまで、この領域でDNA複製が進む際に二本鎖DNAの切断が生じやすく、誤って修復されると、rDNAコピー数の変化や環状rDNA(6)の形成につながることを確認してきました。一方、DNA複製の過程では、二本鎖DNAがほどかれた後、一本鎖になったDNAが鋳型となってコピーが作られます。この時、片方の鎖ではDNAが連続的に作られますが、もう一方の鎖では短い断片「岡崎フラグメント」ができてつながり、DNAのコピーが作られます。Rad27は岡崎フラグメントを結合させる際に働く酵素です。本研究ではRad27がない時、rDNAコピー数が増減を激しく繰り返すことを突き止めました。Rad27がないと岡崎フラグメントが繋がれず残るため、一本鎖DNAの断片が蓄積し、rDNAコピー数を変動させる原因となっていることを確認しました。

これまで遺伝子のコピー数変化は、二本鎖DNAの切断が主因と考えられてきましたが、今回の研究で一本鎖DNA切断もDNA異常の原因となることをつかみました。さらに、DNA二本鎖切断の修復過程で作られる環状DNAは、一本鎖DNA切断が蓄積している状況では生成されにくいことが分かりました。がん細胞の遺伝子コピー数異常で、多様な発生経路があることを理解するため、欠かせない知見です。

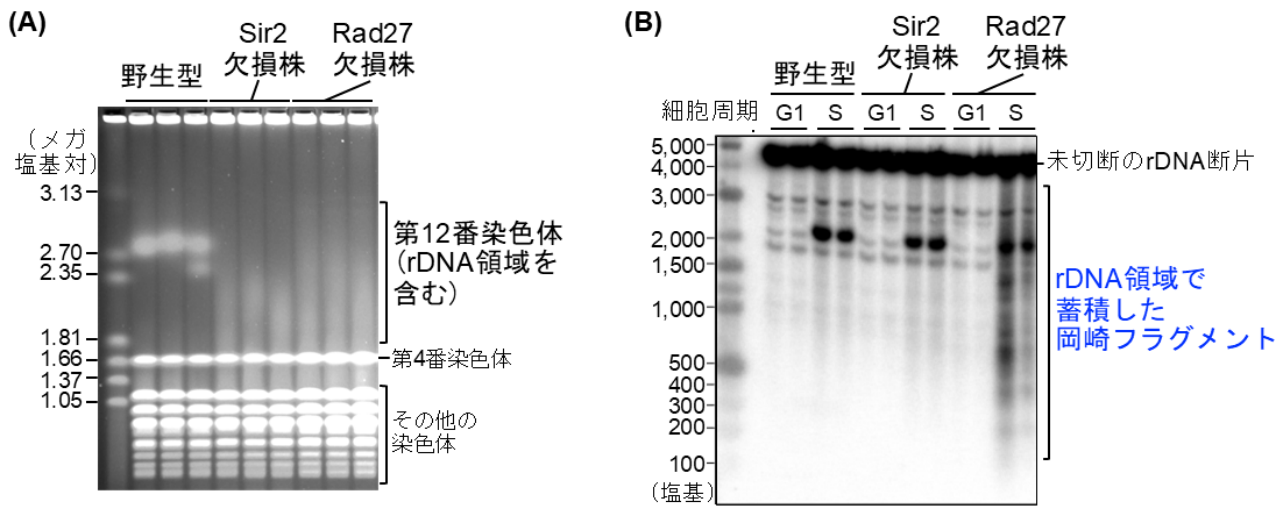


図3: (A) 染色体のサイズの均一性を解析するために、出芽酵母の染色体DNAをパルスフィールドゲル電気泳動で泳動した結果。rDNA領域は第12番染色体上に存在します。野生型では、はっきりとした第12番染色体のバンドが見えますが、Sir2欠損株（コントロール株）やRad27欠損株ではバンドが見えなくなりました。これは、第12番染色体の大きさが不均一であることを示しており、rDNAのコピー数が激しく増えたり減ったりすることを示します。(B) rDNA領域における一本鎖DNAの蓄積を調べるためのサザンブロットの結果。野生型では、DNA複製（細胞周期のS期）の際、短い岡崎フラグメントが合成され、それが繋がれることによってDNAが複製されます。しかし、Rad27が欠損すると、岡崎フラグメントが繋がれずに残るため、一本鎖DNA切断が蓄積します。

● 今後の期待

本研究は、反復配列のDNAコピー数の安定性が、DNA複製の品質管理に依存していることを示しました。また、一本鎖DNA切断片による遺伝子コピー数変化の仕組みを明らかにしたことに大きな意義があります。がん細胞で頻発するゲノムコピー数異常や環状DNA形成の理解につながり、今後はヒト細胞での同様の機構解明を通じて、がんの発症メカニズムの理解に貢献できると期待されます。

■ 用語解説

(1) 出芽酵母

出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) は、ヒトを含む真核生物を代表するモデル生物。ヒトが持つ多くの遺伝子に対応する遺伝子が存在しており、遺伝子改変や培養が容易かつ低コストで行えるため、ヒトの生命現象の解明にも大きく貢献してきました。

(2) 複製

細胞が分裂する際、遺伝情報を記録しているDNAのコピーを作り出す過程。DNAを正確にコピーすることができなければ、子孫に誤った遺伝情報が伝達されてしまい、がんなどの疾患を起こす原因となります。

(3) リボソームRNA遺伝子 (ribosomal DNA, rDNA)

タンパク質合成装置リボソームの構成因子であるリボソームRNAをコードする遺伝子。真核生物ゲノム内でrDNAは100以上のコピーが直列に並んだ状態で存在します。

(4) 岡崎フラグメント

DNAが複製される時、二本鎖DNAがほどかれます。片方は一続きに合成されますが、もう片方は短い断片をつないで複製されます。この短いDNA断片が「岡崎フラグメント」です。

(5) 一本鎖DNA切断

二重らせん構造のDNAで、片方の鎖が途中で切れること。本研究で一本鎖DNAの修復不全により遺伝子コピー数の異常が起きると分かりました。

(6)環状rDNA

真核細胞のひも状の染色体から作られた環状のDNA(環状DNA)のうち、出芽酵母のrDNA領域からも作られたもの。細胞の老化を加速させると考えられています。

■ 研究体制と支援

本研究は、科学技術振興機構(JST)創発的研究支援事業(JPMJFR214P)、日本学術振興会(JSPS)科研費(JP24K09417)、武田科学振興財団、情報・システム研究機構 戦略的研究プロジェクトにより支援されました。

■ 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 新分野創造センター 遺伝子量生物学研究室

准教授 佐々木 真理子

E-mail: m_sasaki@nig.ac.jp

<報道に関すること>

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 広報室

E-mail: prkoho@nig.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

E-mail: jstkoho@jst.go.jp

<JST事業に関すること>

科学技術振興機構 創発的研究推進部

東出 学信

E-mail: souhatsu-inquiry@jst.go.jp

配付先

文部科学記者会、科学記者会、三島記者クラブ