

Press Release

研究成果

報道解禁あり

月 日

本研究成果は論文掲載先である「Nucleic Acids Research」から、
以下の通り報道解禁設定があります。
TV・ラジオ・WEB ……10月4日(火)午前2時(日本時間)
新聞 ……10月4日(火)朝刊(日本時間)

平成 28 年 9 月 30 日

分野: 生命科学・医学系

キーワード: 染色体異常、がん、DNA 相同組換え、リピート配列

相同組換え酵素 Rad51 が染色体異常を抑制するメカニズムを解明 ～乳がんなどに特異的な抗がん剤の開発に期待～

【研究成果のポイント】

- ◆ ヒト BRCA1 や BRCA2^{*1}に変異があると乳がんや卵巣がんのリスクが高くなることから、相同組換えによる染色体の安定維持が発がん抑制に重要であるが、そのメカニズムは不明だった。
- ◆ 相同組換え^{*2}酵素 Rad51 は「非交叉型組換え」^{*2}を促進することで、DNA 切断酵素 Mus81 によって起こる「交叉型組換え」^{*2}を介した染色体異常^{*3}を抑制することを明らかにした。
- ◆ 今後、Mus81 に対する特異的阻害剤を発見することで、新たながん予防薬や治療薬の開発に期待。

❖ 概要

大阪大学大学院理学研究科の中川拓郎准教授、升方久夫教授、高橋達郎助教、大仲惇司(博士課程3年)らの研究グループは、染色体研究のモデル生物である分裂酵母^{*4}を用いて、DNA 相同組換え酵素である Rad51 と Rad54 がリピート配列の間での「非交叉型組換え」を促進することで、Mus81 によって起こる「交叉型組換え」を介した染色体異常の発生を防ぐことを明らかにしました。

生物にとって、遺伝情報の担い手である染色体を維持することは重要です。染色体のセントロメア領域^{*5}にある逆向きリピート配列(反復配列)間の組換えを介して染色体異常が起きると、染色体の両腕が同一配列で且つ鏡像関係となった同腕染色体^{*6}が形成されます。

本研究により、相同組換え酵素 Rad51 は Rad54 と協調して、リピート間での局所的な組換え「非交叉型組換え」を促進するが、逆に、リピート配列間の「交叉型組換え」や同腕染色体の形成は抑制することが明らかになりました。

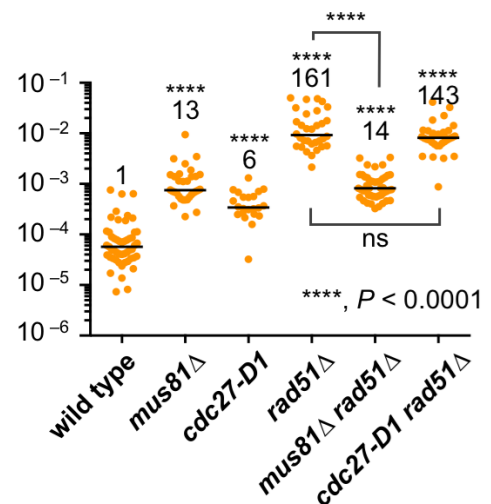
これまで Rad51 は相同組換え全般に必要なだと信じられてきました。しかし、本研究から、Rad51 がないときでも「交叉型組換え」が起こり、これによって染色体異常が生じる可能性が考えられました。

そこで、この仮説を検証するために、Rad51 を欠失した細胞で「交叉型組換え」に働く DNA 切断酵素 Mus81 を遺伝子破壊したところ(図 1: *mus81Δ rad51Δ*)、実際に *rad51* 欠失細胞(図 1: *rad51Δ*)で見られていた「交叉型組換え」が減少し、染色体異常の発生頻度の低下も見られました(図 1)。

これらの結果から、Rad51 と Rad54 は選択的に「非交叉型組換え」を起こすことで「交叉型組換え」による染色体異常を防ぐと考えられます。今後 Mus81 に対する特異的阻害剤を発見することが、BRCA1 や BRCA2 に変異を持つがん患者に対する新たながん予防薬や治療薬の開発につながると期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「Nucleic Acids Research」(Oxford University Press)のオンライン版で、10月4日(火)午前2時(日本時間)に公開されます。

図 1. 染色体異常の発生頻度



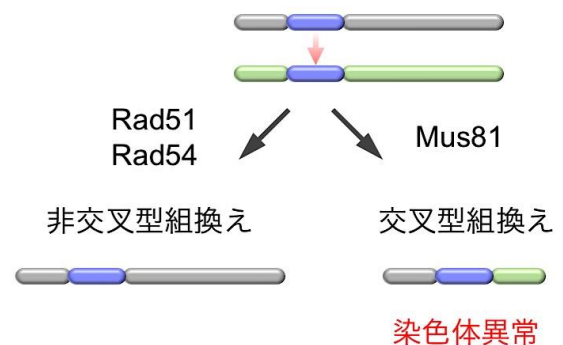
Press Release

❖ 研究の背景と内容

生物のゲノムには多種多様なリピート配列が存在します。不思議なことに、ヒトゲノムのおよそ半分はそうしたリピート配列によって占められています。近年、リピート配列が「のりしろ」となって染色体異常が生じ、それが原因で癌や遺伝病が誘発されることが明らかとなってきました。Rad51と同じく相同組換えに参与するヒト BRCA1 や BRCA2 に変異があると、染色体異常が高頻度で起こることで、乳がんや卵巣がんのリスクが高くなります。これらのことから、相同組換えによる染色体の安定維持が発がん抑制に重要であると考えられています。しかし、相同組換えがどのようにして染色体異常を防ぐのか、そのメカニズムは明らかになっていません。

相同組換えは局所的な変化しか起きない「非交叉型組換え」とDNA鎖の乗り換えを起こす「交叉型組換え」に分けられます。本研究はセントロメア・リピート間の相同組換えと染色体異常を解析した結果、Rad51 と Rad54 が「非交叉型組換え」を起こすことで、DNA切断酵素 Mus81 によって起こる「交叉型組換え」を介した染色体異常を抑制することを明らかにしました(図2)。

図2. 相同組換えと染色体異常



❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

米国某女優が相同組換えに参与する BRCA1 に変異があることなどを理由に、2013 年に乳がん予防のために両乳腺を切除、その2年後には、卵巣と卵管も切除したことが『ニューヨーク・タイムズ』で取り上げられました。DNA 検査によって自身の遺伝子情報を容易に知ることができる今日、こうした予防的な手術も決して他人事ではありません。

相同組換えの研究から見出された PARP 阻害剤オラパリブが、2014 年、米国食品医薬品局(FDA)と欧州薬品庁(EMA)により BRCA1, BRCA2 に変異を持つがん患者に対する治療薬として承認を受けました。本研究では、Rad51 とは独立に Mus81 が機能することで染色体異常が起きることがわかりました。今後、Mus81 に対する特異的阻害剤を発見することが、BRCA1 や BRCA2 に変異を持つがん患者に対する新たながん予防薬や治療薬の開発につながると期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は2016年10月4日(火) 午前2時(日本時間)に英国の科学雑誌「Nucleic Acids Research」(Oxford University Press)のオンライン版で公開されます。

【題目】Rad51 and Rad54 promote noncrossover recombination between centromere repeats on the same chromatid to prevent isochromosome formation

【著者】Atsushi T. Onaka, Naoko Toyofuku, Takahiro Inoue, Akiko K. Okita, Minami Sagawa, Jie Su, Takeshi Shitanda, Rei Matsuyama, Faria Zafar, Tatsuro S. Takahashi, Hisao Masukata, Takuro Nakagawa

本研究は JSPS 科研費 JP21114513, JP23570212, JP26114711 の助成を受けたものです。

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学 大学院理学研究科 生物科学専攻

准教授 中川 拓郎(なかがわ たくろう)

TEL: 06-6850-5431 FAX: 06-6850-5440

E-mail: takuro4@bio.sci.osaka-u.ac.jp

Press Release

❖ 用語説明

※1 BRCA1, BRCA2

BRCA1 と BRCA2 は共に変異すると乳がんを誘発する因子として発見され、その後、相同組換えに関与することが明らかとなった。BRCA1は相同組換えに必要な単鎖 DNA の形成に関与することが示唆されている。一方、BRCA2は RPA 蛋白を除去して Rad51 を単鎖 DNA に結合させる活性を持つことが知られている。

※2 相同組換え(交叉型組換え、非交叉型組換え)

DNA 二重鎖切断などの DNA ダメージを正常な DNA 鎖を鋳型にして修復する反応。Rad51は単鎖 DNA に結合し、相同な塩基配列を持つ DNA 二本鎖との間で DNA 鎖交換反応を触媒する。Rad54 は Rad51 と相互作用し、その働きを制御する因子である。相同組換えは局所的な変化しか起きない「非交叉型組換え」と DNA 鎖の乗り換えを起こす「交叉型組換え」に分けられる。

※3 染色体異常

転座、逆位、欠失など染色体の大きな変化。癌をはじめ様々な遺伝病や細胞死の原因となる。

※4 分裂酵母

学名は *Schizosaccharomyces pombe*。アフリカでビールの生産に使用されていたと言われる酵母。出芽ではなく隔壁ができることで細胞分裂する。ヒトなどの高等真核生物と共通したクロマチン構造を形成するが、染色体は3本と少なく1本当たりのサイズも小さく解析し易いため染色体の研究に使用されることが多い。

※5 セントロメア領域

分裂期には染色体のセントロメア領域に動原体と呼ばれる蛋白複合体が形成される。この動原体を介して分裂期微小管と染色体が連結する。そのため、セントロメア領域は正確な染色体分配を保障する重要な染色体領域であると言える。興味深いことに、ヒトや分裂酵母を含む多くの真核生物のセントロメア領域には DNA リピート配列が存在する。しかし、その生理的意義は明らかとなっていない。

※6 同腕染色体

染色体の両腕が同一配列で鏡像関係となった異常染色体。ヒトの場合、ダウン症候群やターナー症候群を引き起こすことが知られている。