

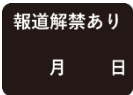


大阪大学
OSAKA UNIVERSITY

国立大学法人 大阪大学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1
TEL: 06-6877-5111 (代)
www.osaka-u.ac.jp

Press Release



本研究成果は論文掲載先である「Cell Reports」から、以下の通り報道解禁設定があります。
TV・ラジオ・WEB ……7月12日(水)午前1時(日本時間)
新聞 ……7月12日(水)朝刊(日本時間)

平成 29 年 7 月 11 日

分野: 生命科学・医学系

キーワード: がん、DNA 修復、BRCA1、抗がん剤

乳がん、卵巣がんの抑制遺伝子の働きを助ける タンパク質 SCAI を新発見 ～効果的ながん治療法の発展に期待～

【研究成果のポイント】

- ◇ 深刻なダメージを受けた DNA の修復を担う新たなタンパク質 SCAI を発見。
- ◇ SCAI は遺伝性乳がん、卵巣がんを抑制する遺伝子 BRCA1 が適切に働くために重要な役割を果たしていることが判明。
- ◇ がんのメカニズムの理解を促進し、より効果的ながん治療の発展に寄与すると期待。

❖ 概要

大阪大学大学院理学研究科の小布施力史教授らの研究グループは、**遺伝性乳がん、卵巣がんを抑制する遺伝子 BRCA1 (ブракワン)** の働きを助けるタンパク質 **SCAI (スキャイ)** を新たに発見しました。

DNA に損傷が蓄積していくと、がんや老化を引き起こしやすくなりますが、それに対して生物は、損傷した DNA を修復する様々な仕組みを備えています。BRCA1 は DNA 修復に関わる遺伝子のひとつで、これが適切に働かないことが原因で乳がんや卵巣がんになることが知られています。医療の現場では、がんの発症前診断に利用され、BRCA1 の変異で生じたがんの効果的な治療薬 (抗がん剤) も作られています。しかしながら、BRCA1 そのものを制御するメカニズムは、未だ多くの部分が未解明です。

小布施教授らの研究グループは、SCAI の機能を調べるために、BRCA1 の変異によるがんによく効く抗がん剤を用いた実験を行ったところ、SCAI タンパク質を人工的に働かなくした細胞が、抗がん剤の影響を受けやすくなりました。このことから、SCAI が働けなくなると連動して、BRCA1 が DNA を適切に修復することができなくなることが明らかになりました。(図参照)

今後、今回発見した SCAI が詳しく解析されることによって、BRCA1 の変異が引き起こすがん発生のメカニズムの理解が進み、発症前診断やより効果の高い予防薬、がん治療法の開発につながると期待されます。

本研究成果は、2017 年 7 月 12 日(水)午前 1 時(日本時間)に国際雑誌「Cell Reports」のオンライン版で公開されます。

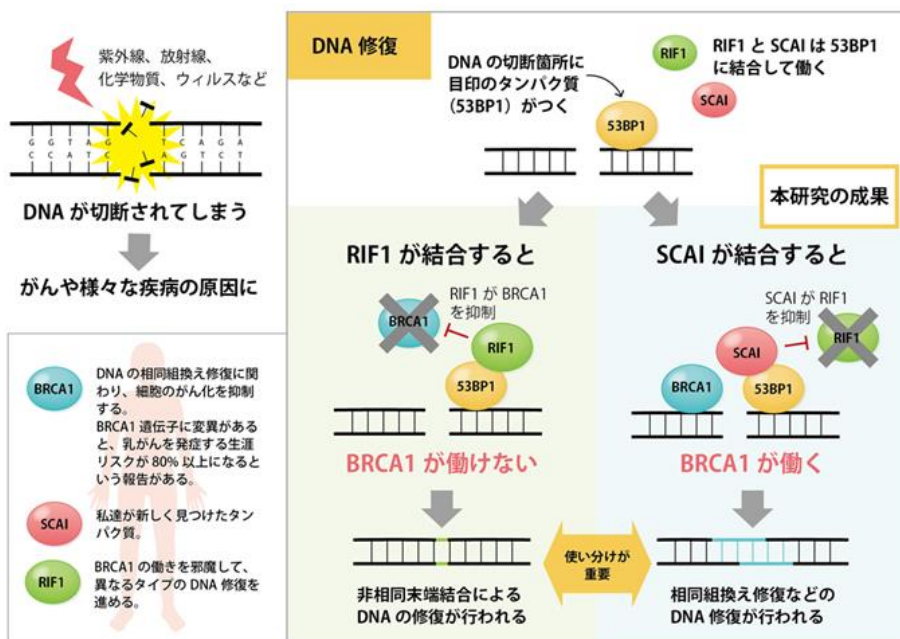


図 DNA 切断の修復において BRCA1 が働くためには SCAI が必要



❖ 研究の背景と研究成果

生物の設計図である DNA は、紫外線や放射線、化学物質、ウイルスなどにより絶えず損傷を受けており、中でも、DNA の二本鎖が同時に切断された場合は、生命にとって深刻な影響をもたらします。一方、生物には DNA 二重鎖切断^{*1}を修復する仕組みが備わっており、切断された DNA の断面を整えてそのままつなぎ直す「非相同末端結合^{*2}」と、切断時に失われた部分を補って元通りに直す「相同組換え修復^{*3}」を使い分けています。この使い分けが適切に行われないと、過度の DNA 配列の欠落や、DNA 配列が異なる染色体に移動してしまう転座、重複が生じるなどの変異が蓄積し、がんや老化のリスクが高まると共に、様々な疾病が引き起こされると考えられています。

BRCA1 は変異すると乳がんを引き起こす遺伝子として発見されました。その後の研究によって、BRCA1 は相同組換え修復に重要な役割を果たし、がんを防いでいることがわかってきましたが、BRCA1 そのものを制御するメカニズムは、未だ多くの部分が未解明です。

今回、小布施教授らの研究グループは、BRCA1 の制御に関わるタンパク質 SCAI を新たに発見しました。SCAI は、小布施教授らの研究グループが過去に見出したタンパク質群(Nozawa et al., (2010) Human POGZ modulates dissociation of HP1alpha from mitotic chromosome arms through Aurora B activation. Nature Cell Biology,)の中から、質量分析器を用いたプロテオミクス解析^{*4}と放射線や抗がん剤への感受性実験によって DNA 修復に関わるタンパク質として見出したものです。BRCA1 の変異によるがんの効果的な抗がん剤を、SCAI タンパク質を人工的に働かなくした細胞に反応させると、修復に失敗した異常な染色体が観察されました。この結果は BRCA1 を働かなくした場合と同様であったことから、SCAI は DNA 修復を助けていることが分かりました。さらに、高解像度レーザー顕微鏡による詳細な観察を行ったところ、SCAI は DNA の二本鎖切断箇所に集まり、BRCA1 を邪魔する RIF1 (リフワン) というタンパク質の機能を抑えることによって、間接的に BRCA1 の働きを助けていることが明らかとなりました。SCAI の有無によって、BRCA1 の働きがコントロールされていると考えられます。

❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

BRCA1 遺伝子に変異があると、乳がんを発症する生涯リスクが 80%以上になることが報告されています。近年では、この BRCA1 に変異があるかどうかを調べることで、将来の乳がん、卵巣がんの発症確率を調べる検査が医療現場で実用化されています。さらに、最新の研究では、BRCA1 が関わる DNA 修復の異常が原因で生じたがん細胞に、劇的な効果をもたらす抗がん剤 Olaparib (オラパリブ)^{*5} が作られてアメリカで承認されるなど、BRCA1 を中心としたがんの予防、治療法の研究開発が世界中で盛んに行われています。今後、今回発見した SCAI が詳しく解析されることによって、BRCA1 の変異が引き起こすがん発生のメカニズムの理解が進み、発症前診断やより効果の高い予防薬、がん治療法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、2017 年 7 月 12 日(水)午前 1 時(日本時間)に国際雑誌「Cell Reports」のオンライン版で公開されます。

タイトル: Inhibition of RIF1 by SCAI Allows BRCA1-Mediated Repair

著者名: Shin-Ya Isobe, Koji Nagao, Naohito Nozaki, Hiroshi Kimura, and Chikashi Obuse

本研究は、日本学術振興会(JSPS)特別研究員制度特別研究員奨励費「ヘテロクロマチンにおけるDNA修復メカニズムの解明:13J02547」と、JSPS 科学研究費補助金 基盤研究(B)「構成的ヘテロクロマチンと条件的ヘテロクロマチンの共通点と相違点:JP16H04739」、挑戦的萌芽研究「クロマチン高次構造・核内配置に関与する XIST 様非コード RNA の探索:JP26650002」、新学術領域研究(研究領域提案型)「ヘテロクロマチンの構造と機能の理解:JP25116004」、「計測と再構築による生細胞内クロマチンダイナミクスの高次元的理解:JP25116005」、「ゲノムアダプテーションのためのクロマチン高次構造形成メカニズムの解明:JP25125702」、「修復とヘテロクロマチンとのカップリング機構:JP25131701」、マトリックスサイエンス(株)、三菱財団、アステラス病態代謝研究会、上原生命科学財団、住友財団の助成を受けて行われました。



Press Release

❖ 用語説明

※1 DNA 二重鎖切断

二本鎖の DNA が切断されて生じる損傷のことで、細胞にとって最も脅威な DNA 損傷の1つと考えられている。DNA 二重鎖切断が修復されないと、細胞は正常に増殖することができず、がん化や細胞死を引き起こすことが知られている。

※2 非相同末端結合

DNA 二重鎖切断の修復経路の1つで、近くの DNA 末端同士を結合して修復する。放射線などにより生じる損傷に対して素早く反応することができるが、切断部位の DNA 情報が一部欠損してしまう場合が多い。

※3 相同組換え修復

DNA 二重鎖切断の修復経路の1つで、損傷がおきた部分と同一の正常な配列を探し出して、鋳型にして組換え機構により修復する。多くの場合、DNA 情報の欠損が発生しないが、鋳型となる同一の DNA 配列がない時は働けない。また、非常に似通った配列を間違えて鋳型としてしまい、DNA 情報の変異を引き起こしてしまう欠点がある。

※4 質量分析器を用いたプロテオミクス解析

細胞内で働いている全タンパク質の中から、目的のタンパク質を壊れないように精製し、一緒に結合してきた他のタンパク質を質量分析器により解析することで、目的タンパク質と結合しているタンパク質を網羅的に同定する手法。

※5 Olaparib (オラパリブ)

2014 年、アメリカ食品医薬品局 (FDA)により承認された抗がん剤で、BRCA1 に変異をもつがん患者に対して高い効果性を持つ。DNA 複製時に相同組換え修復で直すべき複雑な DNA 二重鎖切断を生じさせる。BRCA1 に変異を持つ細胞では、相同組換え修復が正常に行われなため、Olaparib により生じた複雑な DNA 二重鎖切断を直すことができず、細胞死が誘導されることで、BRCA1 に変異をもつがんに効くと考えられている。

❖ 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

教授 小布施 力史(おぶせ ちかし)

TEL: 06-6850-5812 FAX: 06-6850-5987

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