

分野： 生命科学・医学系

キーワード：染色体異常、DNA 組換え、がん、PCNA、ユビキチン、SDGs

## リング状タンパク質 PCNA のユビキチン化により 染色体異常が起きることを発見 —がん等の遺伝性疾患の治療薬開発に期待—

### 【研究成果のポイント】

- ◆ PCNA タンパク質<sup>\*1</sup>の 107 番目のアミノ酸残基であるリシン 107 のユビキチン化<sup>\*2</sup>が染色体異常<sup>\*3</sup>を誘発することを発見
- ◆ これまで染色体異常の発生メカニズムは不明だったが、分裂酵母<sup>\*4</sup>を用いて染色体異常の発生頻度を定量的に測定することで PCNA のユビキチン化の関与が明らかに
- ◆ 染色体異常により誘発されるがん等の遺伝性疾患の治療薬の開発に期待

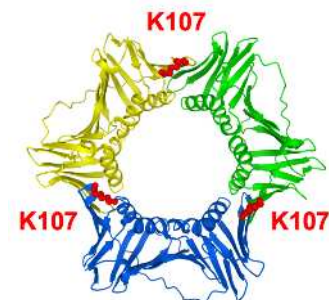
### ❖ 概要

大阪大学大学院理学研究科の中川拓郎准教授と大学院生の蘇傑(スージェ)さん(博士後期課程)らの研究グループは、ユビキチン化酵素 Rad8 による PCNA タンパク質のユビキチン化が染色体異常を誘発することを世界で初めて示しました。

DNA 相同組換えが正常に機能しないと、染色体異常が発生し、様々な遺伝性疾患が生じます。しかし、遺伝性疾患の直接的原因である染色体異常が、どのようにして起きるのかは不明です。

今回、本研究グループは、分裂酵母を用いて染色体異常の発生頻度を解析することで、ユビキチン化酵素 Rad8 による PCNA タンパク質のリシン 107 のユビキチン化が染色体異常を誘発することを明らかにしました。今回の研究から、PCNA は DNA 複製、修復、組換えだけでなく染色体異常の発生にも関与することが分かりました。これにより、染色体異常により誘発されるガンなどの遺伝性疾患の治療薬の開発が期待されます。

本研究成果は、オープンアクセスの国際科学誌「PLOS Genetics」に、7月23日(金)午前3時(日本時間)に公開されます。



【図1】

PCNA3量体はリング構造を形成する。  
リシン 107(K107)は PCNA-PCNA 間の  
相互作用部位に位置する。

### ❖ 研究の背景

遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) 症候群<sup>\*5</sup>では DNA 相同組換えに働く遺伝子に変異しています。そして、染色体異常が高頻度に発生し、高い罹患率でがんを発症します。このように、相同組換えは染色体の安定維持や発がん抑制に重要であることが知られています。しかし、疾患を起こす直接の原因である染色体異常がどのようにして起きるのかは、いまだ解明されていません。

## Press Release

### ❖ 研究の内容

本研究グループでは、分裂酵母を用いて染色体異常の発生頻度と蓄積した異常染色体の構造を決定する解析法を確立しました。これまでに、相同組換え因子 Rad51 は、染色体の部分欠失と DNA 反復配列を「のりしろ」にした転座を抑制することを明らかにしました。今回の研究では、染色体の転座にユビキチン化酵素 Rad8 (ヒト HLTF の相同因子) による PCNA タンパク質のユビキチン化が関与することを明らかにしました。PCNA どうしの相互作用部位にあるリシン 107 のユビキチン化であることから、PCNA 複合体のリング構造が染色体異常に重要であると考えられます。

### ❖ 本研究成果が社会に与える影響 (本研究成果の意義)

本研究成果は、**染色体異常が原因で起きるがん等の遺伝性疾患の予防や治療薬の開発に貢献することが期待**されます。

### ❖ 特記事項

本研究成果は、2021 年 7 月 23 日 (金) 午前 3 時 (日本時間) に国際科学誌「PLOS Genetics」(オンライン) に掲載されます。

タイトル: “Fission yeast Rad8/HLTF facilitates Rad52-dependent chromosomal rearrangements through PCNA lysine 107 ubiquitination”

著者名: Su J, Xu R, Mongia P, Toyofuku N, Nakagawa T

DOI: 10.1371/journal.pgen.1009671

### ❖ 用語説明

#### ※1 PCNA タンパク質

ホモ 3 量体でリング状の立体構造を形成し DNA に結合する。様々なタンパク質と相互作用することで、DNA 複製、修復、組換えなどに関与する。

#### ※2 ユビキチン化

ユビキチンとは細胞内に大量に存在する低分子タンパク質 (約 9 kDa)。標的タンパク質にユビキチンが付加することをユビキチン化という。ユビキチン化によりタンパク質の機能や安定性などが変化する。

#### ※3 染色体異常

転座、逆位、欠失など染色体の大きな変化。染色体異常に伴って、重要な遺伝子が増減したり、コピー数が増減したりすることで、がん等の遺伝性疾患が引き起こされる。

#### ※4 分裂酵母

出芽酵母と異なり、隔壁が形成することで細胞分裂する。ヒトと共通した染色体構造を持つことから、染色体の研究に用いられることが多い。

#### ※5 遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) 症候群

相同組換え因子 BRCA1、BRCA2 の変異が原因の遺伝性腫瘍。日本人女性の乳がんの約 5% が HBOC 症候群である。BRCA1 変異が見つかった米国女優が、発症前に乳房切除したことが話題となった。



## Press Release

### ❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

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 : 06-6850-5432

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

<広報・報道に関すること>

大阪大学 大学院理学研究科 庶務係

TEL : 06-6850-5280 FAX : 06-6850-5288

E-mail: ri-syomu@office.osaka-u.ac.jp

### ❖ 参考 URL

中川拓郎准教授 研究者総覧 URL <http://osku.jp/x0398>

#### 【中川拓郎准教授のコメント】

染色体異常が起きる分子メカニズムの一端を明らかにすることに成功しました。ユビキチン化酵素とその基質、様々な因子の変異株を1つ1つ丁寧に解析することで、PCNA タンパク質のリシン 107 のユビキチン化が染色体異常を誘発することを示す遺伝学的な証拠を提示しました。「PCNA のユビキチン化がどうやって染色体異常を引き起こすのだろうか？」新たな疑問が湧いてきました。