

DNA が切れた損傷に対して二つのしくみが冗長的に応答することを解明 ゲノム編集技術やがん研究への応用につながる

ポイント

- ① DNA の二重らせんが同時に切断されると、遺伝情報の読み取りや維持、継承ができなくなる。
- ② DNA 二重鎖切断損傷に対して、二種類の DNA 損傷センサーが冗長的にはたらくことで、損傷の検知と DNA 修復に必要な反応を進行させることを明らかにした。
- ③ DNA 二重鎖切断は、ゲノム編集やがんの治療にも利用されるため、医療を含む様々な分野への応用が期待される。

概要

遺伝情報物質、すなわち細胞の設計図である DNA は、情報を記録する「塩基」が、「糖」と「リン酸」という二つの化合物でできた鎖によって連続的に繋がれた物質です。DNA の連続性は、遺伝情報を正確に記録し、次の世代に伝えるために必須です。さらに DNA は、二本の鎖が塩基の対を軸として巻き付いた「二重らせん」構造を取っており、これによって遺伝情報の複製や修復が可能になっています。ところが、放射線や特定の化合物などは、DNA 二重らせんを構成する二つの鎖を同時に切断する、「DNA 二重鎖切断損傷」と呼ばれる損傷を生じさせます。この損傷は DNA の連続性を失わせ、遺伝情報の読み取りや複製、維持を妨げる大変危険な損傷で、細胞は DNA 二重鎖切断損傷を検知し、修復するしくみを多数備えています。DNA 二重鎖切断損傷の検知には、特定の DNA 構造に応答するセンサータンパク質が複数はたらくことが分かっています。一方で、DNA 二重鎖切断損傷を直す過程では、DNA を削ったりつなぎ直したりするため、DNA の構造自体も変化します。複数のセンサーが、修復の過程で変化する DNA 構造にどのように応答し、修復に必要な反応を制御するかはこれまで十分に理解されていませんでした。

九州大学大学院理学研究院の高橋達郎教授、同大学大学院システム生命科学府の達川絢介大学院生、長浜バイオ大学の橋英治准教授、大阪大学の久保田弓子准教授らの研究グループは、「ツメガエル卵核質抽出液」(※1)を用いて、DNA 二重鎖切断損傷後の反応を制御するメカニズムを明らかにしました。DNA 二重鎖切断損傷の修復過程では、二重らせんの片側の鎖を分解して「一本鎖 DNA」を露出させる反応が起こります。本研究グループは、一本鎖 DNA を露出させる反応を試験管の中で再現し、これを用いて、MRN および 9-1-1 と呼ばれる二種類のセンサータンパク質が、削られている途中の DNA 二重鎖切断損傷を、独立かつ冗長的に検知することを見つめました。面白いことに、この二種類のセンサーは、一本鎖 DNA を露出させる反応も促進していました。さらに本研究グループは DNA を回収してそこに結合するタンパク質を解析し、MRN と 9-1-1 の下流で働く因子群も明らかにしました。MRN および 9-1-1 が DNA 二重鎖切断損傷に応答するしくみはこれまで複数報告されてきましたが、本研究は、一本鎖 DNA が露出される過程では、これらのセンサーがお互いに独立に、かつ重複して、損傷の検知と修復の進行にはたらくことを、世界で初めて明らかにしたものです。

近年、植物の品種改良や遺伝子治療を目的としてゲノム編集技術が注目されています。ゲノム編集では、多くの場合 DNA 二重鎖切断損傷が利用されるため、本研究で得られた知見は安全で効率的なゲノム編集法の確立に貢献するかもしれません。また、がん細胞は一般的に DNA 二重鎖切断損傷などの DNA 損傷に対する細胞内の反応に異常があることが多く、これを利用して放射線治療などが行われています。今回見つけた反応や個々の因子を分子標的とする薬剤は、抗がん剤や併用剤の候補になりうると考えられます。

本研究成果は、英国の雑誌「Nucleic Acids Research」に現地時間 2024 年 2 月 13 日に掲載されました。

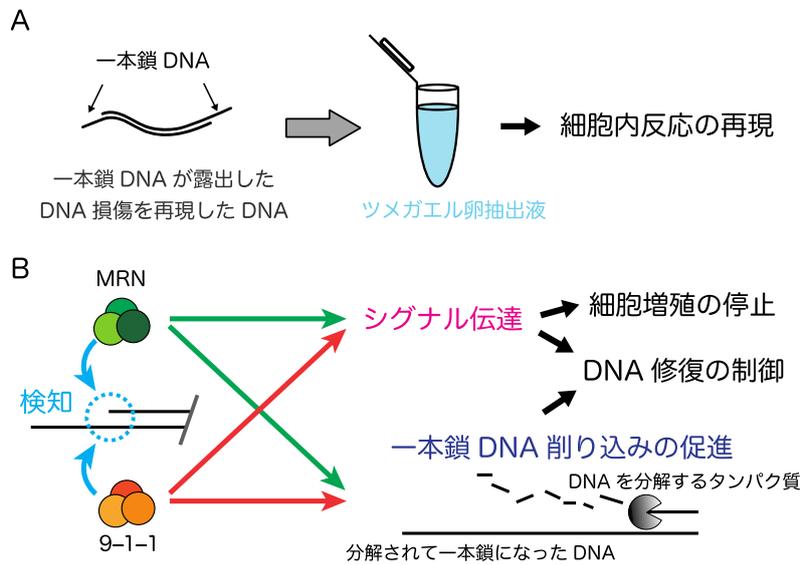


図 1:本研究で用いた実験手法と、明らかになった二種類の損傷センサーによる冗長的な DNA 損傷応答機構

DNA 二重鎖切断損傷の過程で起こる細胞内反応を再現するために、一本鎖 DNA を削っている最中を模倣した DNA を作成し、ツメガエル卵抽出液に加えた (A)。この DNA では、MRN と 9-1-1 の二種類の DNA 損傷センサー複合体がそれぞれ独立した仕組みで、シグナル伝達と一本鎖 DNA 削り込みを促進させる (B)。

【用語解説】

(※1) ツメガエル卵核質抽出液

アフリカツメガエル卵の核質タンパク質を高濃度に含む抽出液で、生理的な環境に近く、核内の様々な反応を試験管内で再現できる。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP22H04697, JP20K21399, JP20H03186, JP16H04743, JP19K06613, JP22K15036, JP21J14041)、豊田理研スカラー、上原記念生命科学財団、令和 3 年度理学研究院若手支援プロジェクトの助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌: Nucleic Acids Research

タイトル: Resection of DNA double-strand breaks activates Mre11–Rad50–Nbs1- and Rad9–Hus1–Rad1-dependent mechanisms that redundantly promote ATR checkpoint activation and end processing in *Xenopus* egg extracts

著者名: Kensuke Tatsukawa, Reihi Sakamoto, Yoshitaka Kawasoe, Yumiko Kubota, Toshiki Tsurimoto, Tatsuro S. Takahashi, and Eiji Ohashi

DOI: 10.1093/nar/gkac082

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院理学研究院 教授 高橋 達郎 (タカハシ タツロウ)

TEL : 092-802-4267 FAX : 092-802-4330

Mail : takahashi.tatsuro.465@m.kyushu-u.ac.jp

長浜バイオ大学 フロンティアバイオサイエンス学科 准教授 大橋 英治 (オオハシ エイジ)

TEL : 0749-64-8180

Mail : e_ohashi@nagahama-i-bio.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

長浜バイオ大学 アドミッション・オフィス 広報担当

TEL : 0749-64-8100 FAX : 0749-64-8140

Mail : kouhou@nagahama-i-bio.ac.jp