

プレスリリース

平成 26 年 12 月 17 日
群馬大学生体調節研究所

がん細胞の進化の原動力—DNA 再複製によるゲノム不安定性— の分子機構に新知見 ～Y ファミリー・ポリメラーゼ関与の発見～

趣旨・目的

群馬大学(高田邦昭 学長)生体調節研究所(岡島史和 所長)の山下孝之教授らのグループは、学習院大学(井上寿一 学長)理学部生命学科の花岡文雄 教授との共同研究によって、がん細胞の DNA 複製異常に関する研究を行い、その成果としての論文が 2014 年 12 月 8 日付け米国学術専門誌「モルキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Molecular and Cellular Biology)」(電子版)に掲載されました。本プレスリリースは、その論文「Both High-fidelity Replicative and Low-fidelity Y-family Polymerases are Involved in DNA Rereplication(関本ら, Mol. Cell. Biol. Doi:10.1128/ MCB.01153-14)」の広報および内容紹介に関するものです。

研究の概要

がんは、治療薬の著しい進歩にもかかわらず、多くの場合いまだに完治が困難です。この最大の原因は、がん細胞のゲノム DNA が絶えず変異を繰り返して短い時間に遺伝的多様性を獲得し、治療抵抗性を持つ「強者」が選択されることにあります。まさに生物の「進化」と同様の仕組みを利用して、人体という生態系において、しぶとく生き残るのです。では、がん細胞の DNA はなぜ変異を起こしやすいのでしょうか？正常細胞はゲノム DNA を複製して子孫の細胞に正確な遺伝情報を伝える仕組みを持っていますが、がん細胞はこの仕組みに様々な異常を示します。中でも DNA の過剰な複製(再複製)は代表的異常のひとつですが、その分子機構はまだ十分明らかではありません。今回、私たちは正常細胞の DNA 複製に関与の少ない複製酵素のグループ(Y ファミリー・ポリメラーゼ)が、再複製に重要な役割を果たすことを発見しました。これらの知見は、がん細胞の「進化」のメカニズムに新たな視点を提供します。また、Y ファミリー・ポリメラーゼを標的とする、これまでにないタイプのがん治療の開発が期待されます。

研究の背景

現在、日本人のおよそ三人に一人はがんで死亡します。がんは基本的にゲノム(遺伝子の集合)の異常による疾患です。近年のゲノム解析によるがん病態の解明や、それにとまなう個別化治療の進歩は著しく、進行がんでも延命が可能になってきました。しかし、最終的には悪性度が増し、治療抵抗性になるケースが大部分です。この主な理由として、一人の患者体内のがんでも遺伝的に不均一性を示すことが注目を集めています(図1)。この原因は、がん細胞において遺伝情報を担うゲノム DNA が非常に変化しやすい(ゲノム不安定性)ことです。つまり、がん細胞はゲノム不安定性によって、数年ないし数十年という短期間に、人体という生態系において遺伝的多様性(不均一性)を獲得します。そして、環境に対して生存能力の高い(治療薬に抵抗性を持つ)細胞が選択されて生き残ります(図2)。これは、生命が地球という生態系において、変異と選択によって約 40 億年をかけて多様な生物種を生み出し、過酷な環境を生き残ってきた「進化」にきわめて類似しています。

がん細胞におけるゲノム不安定性には、いくつかの要因が関与します(図3)。第一は DNA 損傷の亢進です。放射線、紫外線、発がん化学物質などは DNA に損傷を与え、変異を誘発します。第二は、DNA 損傷の修復不全です。細胞は様々なタイプの DNA 損傷を修復するメカニズムを備えています。その先天的欠損が多くのがん家系の原因になります。たとえば、昨年、乳がんの予防手術で話題になった女優のアンジェリーナ・ジョリーさんに先天異常が見つかった遺伝子 BRCA1 もそのような働きをします。第三は、DNA 複製の異常です。正常細胞はゲノム DNA を複製して子孫の細胞に正確な遺伝情報を伝える仕組みを持っていますが、がん細胞はこの仕組みに様々な異常を示します。中でも DNA の過剰な複製(再複製)は代表的異常のひとつですが、その分子機構はまだ十分明らかではありません。正常細胞では、細胞分裂一回あたりゲノム DNA は一回だけ複製されるよう制御を受けますが、がん遺伝子の活性化は再複製を引き起こすことによって、DNA 損傷にとまなう遺伝子増幅やゲノム再編成などのゲノム不安定性の原因となります(図4)。DNA 複製に関与する酵素(DNA ポリメラーゼ)は、構造的に異なるグループに分類され、15 種類以上あることが知られています(図5)。このうち、正常な DNA 複製には Pol α , Pol ϵ , Pol δ の三つが主に関与します。一方、Y ファミリー・ポリメラーゼ(Y-Pol)の主な機能として、損傷を受けた DNA を鋳型として DNA 合成を行う「損傷乗り越え DNA 合成」が知られています。しかし、DNA 再複製に関与する酵素は、これまで明らかにされていませんでした。

研究成果

今回、関本らの研究グループは、DNA 再複製に関与する DNA ポリメラーゼを明らかにすることを目的に実験を行いました。以下に主要な実験結果を説明します。まず、蛍光蛋白 GFP で標識した Y ファミリー・ポリメラーゼ(Y-Pol)のひとつ Pol η の局在を解析したところ、DNA 再複製を起こしたモデル細胞において、核内の DNA 複製部位に集積しましたが、

このような現象は正常の DNA 複製ではほとんど認められませんでした(図 6)。同様の結果は、他の Y-Pol についても得られました。

次の実験結果(図 7)は、Pol η 蛋白を細胞内から除去すると DNA 再複製が抑制されることを示しており、Pol η が DNA 再複製に関与することが判ります。正常の DNA 複製では、このような影響は観察されませんでした。また、他の Y-Pol について同様の結果が得られました。さらに、サイクリン E という発がん遺伝子が引き起こす DNA 再複製について、同様の解析を行ったところ、やはり再複製部位に Y-Pol が集積し、Y-Pol の除去によって再複製が抑制されるという結果が得られました(図 8)。これらの結果は、正常 DNA 複製への関与の乏しい Y-Pol が、がん細胞における DNA 再複製において重要な役割を果たすことを示します。

以上より、がん細胞のゲノム不安定性において重要な役割を果たす DNA 再複製の新しい分子機構が明らかになりました。これは、がん細胞の「進化」のメカニズムの理解を深めるのに重要な知見と考えられます。

今後の展望

今回の研究から、異常な DNA 複製によるがん細胞の「進化」のメカニズムの一端が明らかになりました。これに関与する Y-Pol の働きを調節することによって、新しいコンセプトのがん治療へ道が開かれることが期待できます。ひとつの可能性は、Y-Pol の阻害薬を開発することによって、がん細胞の薬剤抵抗性の出現を抑制することです。また、Y-Pol による DNA 再複製を増強することによって DNA 損傷を介するがん細胞死を誘導する可能性も考えられます。

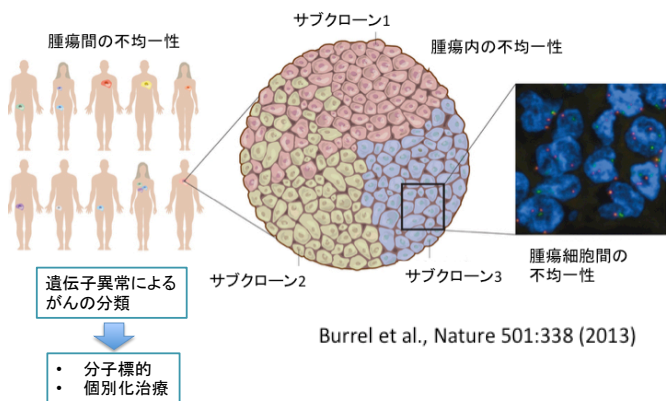


図1 腫瘍間および腫瘍内の遺伝的不均一性

腫瘍の(主な細胞集団の)遺伝子異常は患者ごとに異なる。これに基づき、分子標的、個別化治療が行われる。しかし、一人の患者、一つの腫瘍の中においても遺伝的な不均一性が生じており、薬剤耐性クローンが生じている可能性が高い。

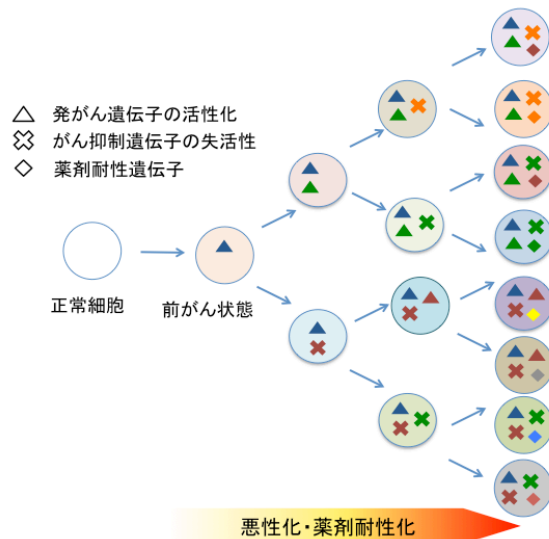


図2 腫瘍の「進化」による遺伝的不均一性の発生

正常細胞内において、がん遺伝子の活性化、がん抑制遺伝子の失活が蓄積し、前がん状態から、低悪性度がん、高悪性度がん、薬剤抵抗性がんへと進行する。腫瘍は、これらのクローンからなる遺伝的に不均一な(多様性を持つ)細胞集団となる。

- DNA損傷の亢進
- DNA修復の不全・エラー
- DNA複製の異常
- 染色体配分の異常

図3 腫瘍における主なゲノム不安定性のメカニズム

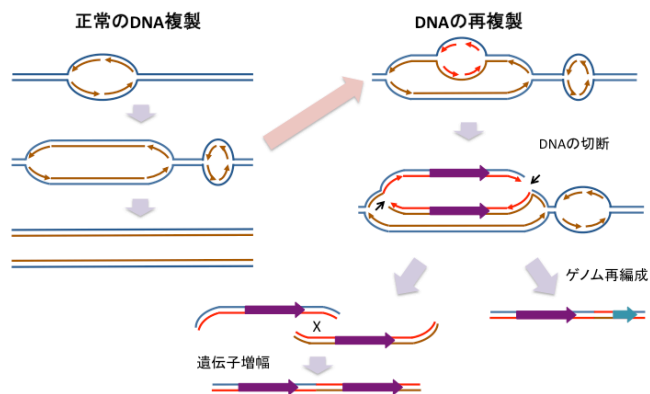


図4 DNA再複製はゲノム不安定性を引き起こす

再複製はDNAの切断を引き起こし、遺伝子増幅やゲノム再編成などの原因となる。

Family	DNA polymerases
A	Pol γ , Pol θ , Pol ν
B	Pol α , Pol δ , Pol ϵ , Pol ζ
X	Pol β , Pol λ , Pol μ , TDT
Y	Pol η , Pol ι , Pol κ , REV1

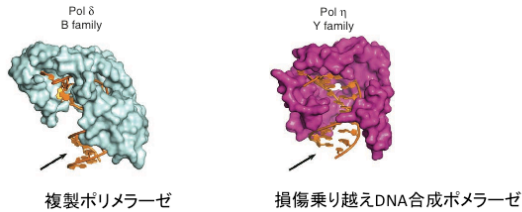


図5 DNAポリメラーゼの種類

DNAポリメラーゼは15種類以上あり、構造的な特徴から4ファミリーに分類される。正常のDNA複製に関与するのは、Bファミリーに属するPol α , Pol δ , Pol ϵ である。これらはDNAを緊密に取り囲む触媒構造を持っており、正確な複製を行う。Yファミリー・ポリメラーゼは触媒構造がオープンであり、損傷を受けたDNA鋳型を複製する「損傷乗り越えDNA合成」に関与する。

5

Pol η の局在 DNA複製部位 核染色

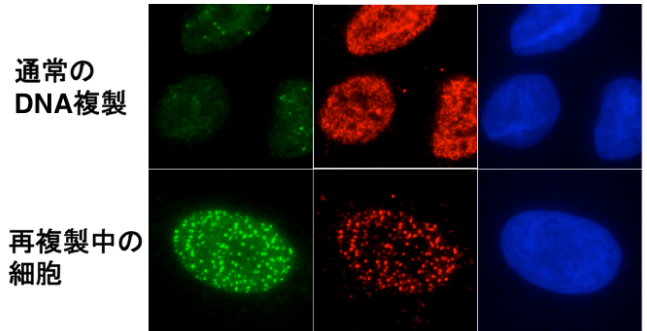


図6 DNA再複製モデル系におけるPol η の再複製部位への集積

ある複製制御因子の除去によって、細胞増殖が停止した状態でDNA複製を繰り返すDNA再複製モデル系を作成できる。この細胞系において、Pol η は正常複製部位にはほとんど集積しないが、再複製部位に顕著に集積する。

6

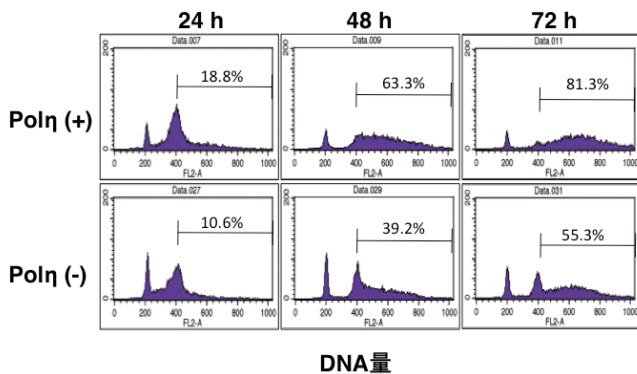


図7 細胞内Pol η の除去はDNA再複製を抑制する

増殖を停止した細胞内でのDNA再複製は細胞あたりのDNA量の増加に反映される。Pol η の細胞内除去はあきらかにDNA再複製を抑制する。

7

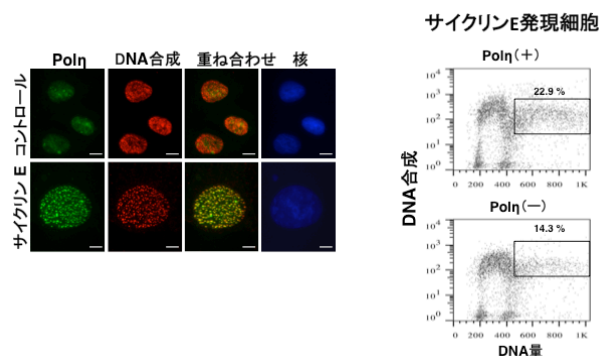


図8 サイクリンE発がん遺伝子によるDNA再複製

サイクリンE発がん遺伝子による再複製においても、Pol η の再複製部位への集積、細胞内Pol η 除去による再複製の抑制が観察される。

8