

がん細胞の DNA 修復能力を規定する新しい因子の発見

1. 発表者：

細谷 紀子

(東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター放射線分子医学部門 講師)

宮川 清

(東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター放射線分子医学部門 教授)

2. 発表のポイント：

- ◆生殖細胞関連タンパク質 SYCE2 が、がん細胞で増えていること、そして、がん細胞の細胞核内環境を変化させて DNA 修復能力を増加させることを発見しました。
- ◆これまで生殖におけるはたらきしか知られていなかった SYCE2 のがん細胞でのはたらきを初めて示しました。
- ◆本研究の成果は、SYCE2 が増えているがん細胞における DNA 修復能力の特性に基づいた新しい治療の開発につながることで期待されます。

3. 発表概要：

DNA 修復能力の異常はがんの代表的な特徴ですが、どのようなメカニズムでその異常が引き起こされるかについては、まだ十分に明らかになっていません。

このたび、東京大学大学院医学系研究科の細谷紀子講師と宮川清教授らの研究グループは、生殖細胞関連タンパク質 SYCE2 が、体細胞（注1）で DNA が存在する細胞核内の環境を変化させることにより細胞の DNA 修復能力を増加させることを発見しました。SYCE2 は生殖において大切なはたらきをする一方、正常体細胞では殆ど存在しませんが、がん細胞では増えることが多く、いわゆる「がん精巣抗原（注2）」と呼ばれることとなります。今回、そのがんにおけるはたらきを初めて示したことになり、今後このような現象を狙った新しいがん治療の開発が期待されます。

本研究成果は、EMBO、Rockefeller University、Cold Spring Harbor Laboratory により創刊された生命科学系オープンアクセス学術誌「*Life Science Alliance*」に2018年6月22日に掲載されました。なお、本研究は、文部科学省新学術領域研究「動的クロマチン構造と機能」、日本学術振興会科学研究費補助金などの支援を受けて行われました。

4. 発表内容：

がんは DNA（遺伝子）の異常が蓄積する病気です。がんにおける DNA の異常の研究は、20 世紀後半以降に大きく進展し、がんの診断と治療に貢献してきましたが、最終的に生じる DNA の異常そのものだけでは、がん全体を説明できないことも分かってきました。20 世紀末に、DNA の傷を修復する仕組みの異常が遺伝性の乳がんや卵巣がんに関係していることが分かり、その後、一般のがんにおいても、DNA 修復能力の異常がよく見られることが知られるようになりました。DNA 修復に異常があり DNA の傷が正確に修復されない場合には、がんの代表的な特徴の一つである「ゲノム不安定性」、すなわち、「DNA の異常が蓄積しやすい状態」が引き起こされます。一方、DNA 修復は、がんの治療においても大変重要です。放射線治療や多くの抗がん剤治療は、がん細胞の DNA に外的に「二本鎖切断」（注3）という致命的な傷

を与えることによって細胞死を引き起こすことを原理としています。細胞が持つ DNA 修復能力により二本鎖切断が修復されれば細胞は生き残りますが、修復できずに残存した場合には細胞は死に至ります。がん治療の目標は、正常細胞にできるだけダメージを与えずに、がん細胞だけを殺すことですので、正常細胞には見られないがん細胞の DNA 修復能力の特性を捉え、治療戦略に活かすことが大切になります。このように、がんの DNA 修復異常は、がんの病態の理解だけでなく、がん治療への応用という観点からも重要ですが、どのようなメカニズムでがんの DNA 修復異常が引き起こされるかについては、まだ十分に明らかになっていません。

東京大学大学院医学系研究科の細谷紀子講師、宮川清教授らの研究グループは、近年、生殖細胞で大切なはたらきをするタンパク質の中に、正常の体細胞には殆ど存在しないものの、がん細胞では増える、いわゆる「がん精巢抗原」と呼ばれるタンパク質群が存在することに着目し、これらのタンパク質ががんでどのようなはたらきをしているのかについて研究を進めてきました。先行研究においては、生殖細胞関連タンパク質であり、がん精巢抗原でもある SYCP3 が、体細胞で DNA 二本鎖切断の修復を阻害することを発見しました。今回は、別の生殖細胞関連タンパク質である SYCE2 のがんにおけるはたらきについて調べました。SYCE2 は、正常体細胞では殆ど存在しませんが、血液のがんや乳がんをはじめとするさまざまながん細胞で増えており、がん精巢抗原であることが分かりました。続いて、正常の体細胞において SYCE2 のはたらきを促進したり、がん細胞において SYCE2 のはたらきを阻害したりすることにより、SYCE2 が体細胞では DNA の傷を感知して応答シグナルを他のタンパク質群に伝達するセンサー分子を活性化し、DNA 二本鎖切断の修復能力を増加させること、さらに、放射線やシスプラチンと呼ばれる抗がん剤への抵抗性を引き起こすことを見出しました。では、SYCE2 は、どのようにして DNA 修復能力を増加させるのでしょうか？ DNA は細胞の中の核の中にヒストンと呼ばれるタンパク質に巻きつく形で収納されていますが、核内に一様に存在するのではなく、DNA が密集している領域（ヘテロクロマチン）と密集していない領域が存在することが知られています。今回の研究で、SYCE2 が体細胞では DNA の密集を制御するタンパク質と直接結合して、そのタンパク質を DNA が密集している領域（ヘテロクロマチン）から引き離すことが DNA 修復能力を増加させるのに重要な役割を果たしていることが明らかになりました。

本研究成果は、これまで生殖におけるはたらきしか知られていなかった SYCE2 のがんにおけるはたらきを初めて示したばかりでなく、新しいがん治療への応用につながることで期待されるものです。もともと、がん精巢抗原は、正常体細胞には存在せず、がんで増加していることから、がん免疫療法の治療の標的として有望視されていました。しかしながら、がんにおけるはたらきが十分に解明されていない状況では、単に阻害するだけでは治療効果は限定的なものになります。今回の SYCE2 のように、細胞の DNA 修復能力を変化させるメカニズムが分かることにより、SYCE2 の阻害を放射線治療や抗がん剤に対する治療効果を高める目的で利用するなど、SYCE2 が増えているがん細胞における DNA 修復能力の特性に基づいた新しい治療概念の構築につながることで期待されます。また、SYCE2 を標的としたがん免疫療法と他の治療法との組み合わせに関する原理の解明にもつながることが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Life Science Alliance*（オンライン版：2018年6月22日）

論文タイトル：Somatic role of SYCE2: an insulator that dissociates HP1α from H3K9me3 and potentiates DNA repair

著者：Noriko Hosoya*, Masato Ono, Kiyoshi Miyagawa

DOI 番号 : 10.26508/lisa.201800021

アブストラクト URL : <https://doi.org/10.26508/lisa.201800021>

6. 問い合わせ先 :

東京大学大学院医学系研究科医学系研究科疾患生命工学センター放射線分子医学部門

講師 細谷 紀子 (ほそや のりこ)

教授 宮川 清 (みやがわ きよし)

TEL : 03-5841-3505

FAX : 03-5841-3013

E-mail: nhosoya-tky@umin.net

7. 用語解説 :

(注1) 体細胞

ヒトを含む多細胞生物を構成する細胞のうち、生殖細胞 (精子や卵子) 以外の細胞のこと。

(注2) がん精巣抗原

がんと精巣や卵子などの生殖細胞で特異的に発現するタンパク質群の総称。生殖細胞に大量に存在して生殖に重要な役割を果たすが、正常体細胞には殆ど存在しない。

(注3) 二本鎖切断

DNA の傷のうち、DNA の二本の鎖が近接した場所で完全に切断されるタイプのもの。この傷が残存すると細胞は生き延びることはできない。

8. 添付資料：

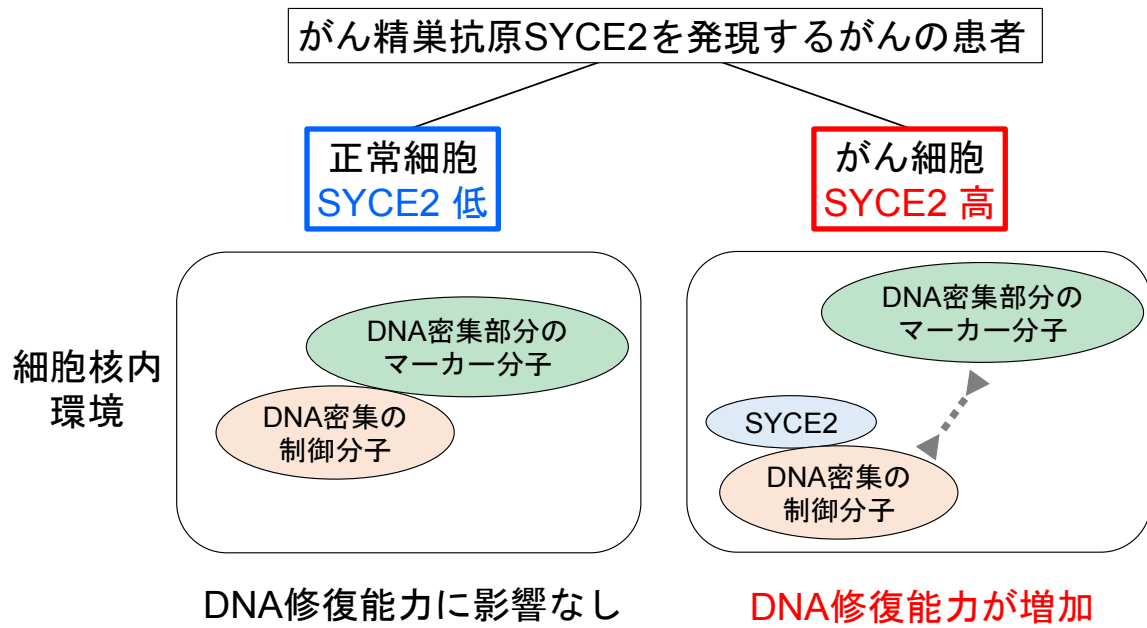


図1 SYCE2を発現するがん細胞と正常細胞における細胞核内環境とDNA修復能力の違い