

遺伝情報を正確に守るための新たな DNA 修復メカニズムを発見 ～ヒトの体が持つ「がんにならないようにする」仕組みの一端が明らかに！～

1. 発表者：

安原 崇哲（東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 放射線分子医学部門 助教）
加藤 玲於奈（東京大学大学院医学系研究科 博士課程 1 年生）
柴田 淳史（群馬大学大学院医学系研究科 附属教育研究支援センター 教育研究部門 研究講師）
宮川 清（東京大学大学院医学系研究科附属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：

- ◆我々の遺伝情報が記録されたゲノム（注1）に損傷（注2）が起こった場合に、損傷周辺の遺伝情報の重要性を認識して、重要度の高い部分は正確に修復しようとするのがわかった。
- ◆重要な遺伝情報を含むゲノム領域に DNA 損傷が生じると、その部位が重要であることを示す目印となる特殊な構造が形成され、その目印を遺伝子 Rad52（注3）が認識することで、正確な DNA 修復経路へと誘導することがわかった。
- ◆遺伝情報の重要な部分に異常が生じると、がんなどの疾患の原因となるため、今回発見したメカニズムは、疾患の発生を抑制するために細胞が持つ防御機構の一つであることが示唆される。

3. 発表概要：

私たちの体の中にあるほとんどの細胞は、それぞれ一つずつ細胞核を持っていて、その細胞核の中には DNA が折りたたまれて入っています。一つの細胞核に入っている全ての DNA を繋ぎ合わせると、全長 2 メートルになると言われていますが、実はそのうちのほんの一部しか「遺伝子」（注1）として利用されていません。タンパク質を合成するために遺伝情報が頻繁に読み出される領域は細胞にとって非常に重要であるため、もしその領域で DNA が切断された場合には、他の部位に比べ正確に修復することが必要と考えられてきました。しかしながら、重要な遺伝情報が記録された領域の DNA が切断された時、細胞がどのようにして広大なゲノムから重要な部分を探し出しているのか、さらにはどのようにして正確に修復しようとするのかについては、ほとんど分かっていませんでした。

今回、東京大学大学院医学系研究科の安原崇哲助教、加藤玲於奈大学院生、宮川清教授、群馬大学大学院医学系研究科の柴田淳史研究講師らの研究グループは、重要な遺伝情報を含む領域にゲノム損傷が生じると、周辺に R-loop 構造と呼ばれる、DNA と RNA からなる特殊な構造（図1）が形成されること、さらにタンパク質 Rad52 がこの構造を認識することが、その部位のゲノム損傷を正確に修復するきっかけとなることを発見しました（図2）。広大なゲノムの中で、その領域の重要性を認識し、正確な修復経路を誘導するために、R-loop 構造はいわば、目印として利用されていることが判明しました。さらに、このメカニズムがうまく機能しない場合には、不正確な DNA 修復によって生じるゲノム異常が顕著に増加することも分かりました。今回明らかになったメカニズムは、ゲノム異常を原因として生じるがんなどの疾患を防ぐために細胞が保持している防御機構の一つであることが示唆されます。

本研究成果は、米国科学雑誌『Cell』の2018年10月4日号（2018年9月20日オンライン版（米国東部夏時間））に掲載されました。

4. 発表内容：

ヒトゲノムは非常に膨大で、体細胞では細胞内に約 60 億塩基対の情報を保持していますが、そのうちタンパク質をコードしている領域は 3%程度、non-coding RNA として転写される領域を含めても 10-15%しか RNA として読み出されていないことが知られています。従って、頻繁に RNA 転写が起こる転写活性化領域は、ゲノム中で相対的に重要な部位であると考えられます。そのような部位にも DNA 損傷が起きた場合、それらの損傷は優先的に正確に修復することで、遺伝情報を守っていることが想定されます。これまでの研究で、転写活性化領域で DNA 二重鎖切断が起こった場合、正確な修復経路である相同組換え修復が誘導されることが知られていましたが、その詳しいメカニズムは分かっていませんでした。

今回、東京大学大学院医学系研究科の安原崇助教、加藤玲於奈大学院生、宮川清教授、群馬大学大学院医学系研究科の柴田淳史研究講師らの研究グループは、転写活性化領域での DNA 二重鎖切断に対する相同組換え修復の開始に必要な因子を同定することで、転写共役型相同組換え修復 (Transcription-Associated Homologous Recombination Repair; TA-HRR) の詳細なメカニズムを明らかにすることに成功しました。まず、転写活性化領域に DNA 二重鎖切断が生じると、その周辺に R-loop 構造と呼ばれる、DNA と RNA からなる特殊な三重鎖構造 (図 1) が形成されることを示しました。さらに、その形成を阻害すると、転写共役型相同組換え修復が起らなくなることを発見しました。次に遺伝子 Rad52 がこの構造を認識して集積することを明らかにし、Rad52 の集積が転写共役型相同組換え修復の開始に必要なことを発見しました。面白いことに、R-loop 構造は Rad52 の集積に必要ですが、その後 Rad52 に依存して集積する遺伝子 XPG によって最終的に R-loop 構造は除去され、その除去が転写共役型相同組換え修復の開始に必要なことも分かりました。従って、転写活性化領域にのみ存在する RNA が形成する R-loop 構造を、いわば目印として利用してその領域が重要であることを認識し、正確な修復経路を誘導していることとなります。

さらに、これらの転写共役型相同組換え修復を阻害した場合にゲノムに起こる異常を解析したところ、転写共役型相同組換え修復が機能しない細胞では、不正確な修復の結果として、がんなどで頻繁に見られるゲノム異常の前駆体となる、姉妹染色体間結合 (interchromatid fusion) と呼ばれる染色体異常の頻度が顕著に上昇することが分かりました。従って、今回明らかになった転写共役型相同組換え修復のメカニズムは、ゲノム異常を原因として生じるがんなどの疾患を防ぐために細胞が保持している防御機構の一つであることが示唆されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：Cell 2018 年 10 月 4 日号 (2018 年 9 月 20 日オンライン版 (米国東部夏時間))

論文タイトル：Human Rad52 promotes XPG-mediated R-loop processing to initiate transcription-associated homologous recombination repair

著者：Takaaki Yasuhara*†, Reona Kato†, Yoshihiko Hagiwara, Bunsyo Shiotani, Motohiro Yamauchi, Shinichiro Nakada, Atsushi Shibata*, Kiyoshi Miyagawa* (†co-first author, *corresponding author)

DOI 番号：10.1016/j.cell.2018.08.056

6. 問い合わせ先：

【研究に関すること】

東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 放射線分子医学部門

助教 安原 崇哲 (やすはら たかあき)

教授 宮川 清 (みやがわ きよし)

Tel : 03-5841-3505 Fax : 03-5841-3013

E-mail : tyasuhara-tky@umin.ac.jp; miyag-tky@umin.ac.jp

群馬大学大学院医学系研究科 附属教育研究支援センター 教育研究部門

研究講師 (医学系研究科長発令) 柴田 淳史 (しばた あつし)

Tel: 027-220-7977 Fax : 027-220-7909

E-mail : shibata.at@gunma-u.ac.jp

柴田研究室ホームページ: <http://shibatatalab.com/>

【報道に関すること】

東京大学医学部総務係

TEL : 03-5841-3304 FAX : 03-5841-8585

E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp (係共通)

群馬大学昭和地区事務部総務課広報係

TEL : 027-220-7895 FAX : 027-220-7720

E-mail : m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp (係共通)

7. 用語解説：

(注1) 遺伝情報が記録されたゲノム、遺伝子

我々の遺伝情報は暗号化されて DNA として記録されているが、その全体を指してゲノムと呼び、ほぼ全ての細胞が個々に保持している。細胞はゲノム中の記録された遺伝情報を読み取って RNA に転写し、それをタンパク質へと翻訳することで、細胞のさまざまな機能を維持している。それぞれのタンパク質に対応する暗号化された遺伝情報のことを遺伝子と呼ぶ。

(注2) ゲノム損傷

DNA はさまざまな外的、内的ストレスによって日々損傷を受けていることが知られている。外的ストレスの代表的なものは、放射線、紫外線、化学物質などがあり、内的ストレスの代表的なものは、細胞内の代謝の過程で発生する複製のミスや、酸化ストレスなどがある。細胞内にはこれらの損傷に対応するための仕組みが多数備わっており、遺伝情報に異常が生じないようにしている。本研究では、ゲノム損傷の中でも、DNA 二重鎖が完全に切断されてしまう DNA 二重鎖切断という最も重篤な損傷に対応するメカニズムを明らかにした。

(注3) 遺伝子 Rad52

遺伝子 Rad52 は単細胞生物からヒトまで高度に保存された遺伝子の一つである。単細胞生物においては、DNA 二重鎖切断の正確な修復経路である相同組換え修復において中心的な役割を果たしていることが知られている。しかしながら、進化の過程でその機能は失われており、ヒトにおける Rad52 の機能は未だよく分かっていなかった。

8. 添付資料：

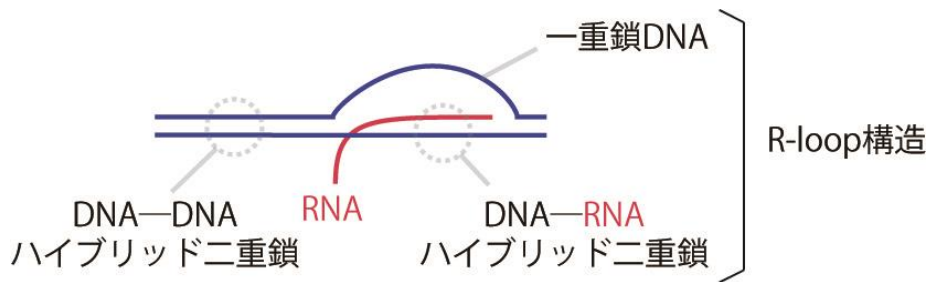


図1 R-loop 構造の模式図

本来は DNA-DNA ハイブリッドによる二重鎖で我々の遺伝情報が保持されているが、ある特別な環境下では、DNA-RNA ハイブリッドによる二重鎖と、一重鎖 DNA によって構成される R-loop 構造が形成され、その構造の存在がさまざまな細胞機能に影響することが近年明らかになりつつある。

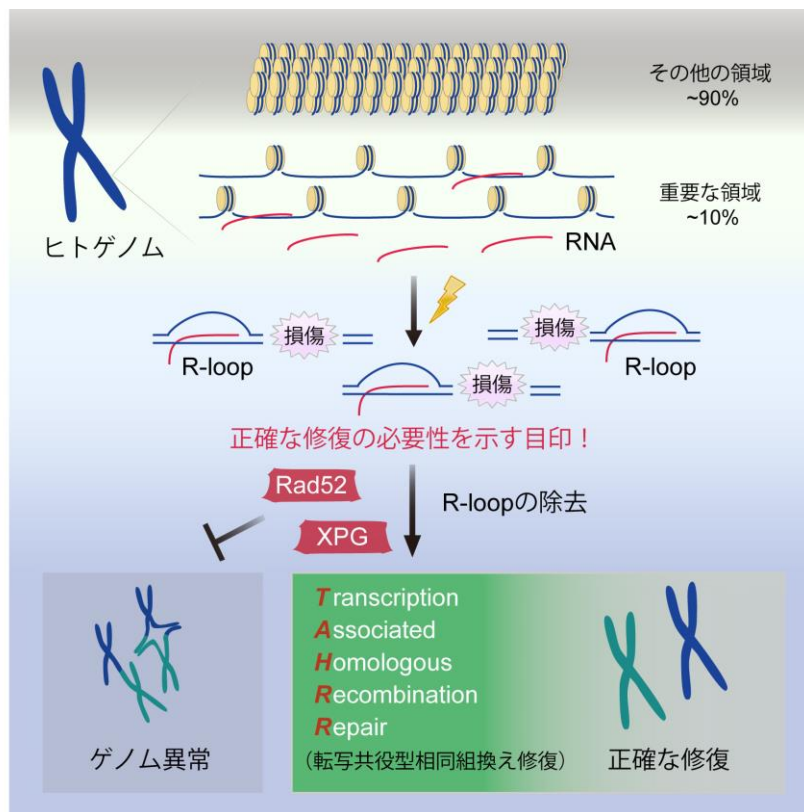


図2 今回発見されたメカニズムのモデル図

我々のゲノムの中で頻繁に読み出されて RNA が合成される領域は全体の 10%程度だが、そのような領域に DNA 二重鎖切断が生じると、R-loop 構造が形成される。Rad52 が R-loop 構造を目印として認識し、XPG が R-loop を除去することによって、正確な DNA 修復経路である相同組換え修復が活性化される。一方、これら一連のメカニズムがうまく機能しない場合には、不正確な修復によるゲノム異常が増加することが判明した。