

## LKB1/CBP/p300 がん抑制遺伝子の失活がもたらす ヒト肺がん細胞の DNA 切断修復異常の解明

### [1] 組織

代表者：河野 隆志  
(国立がん研究センター研究所)  
対応者：安井 明  
(東北大学加齢医学研究所)  
分担者：荻原 秀明  
(国立がん研究センター研究所)

研究費：物件費 15 万円  
旅費 15 万円

### [2] 研究経過

近年、がん細胞ではDNA切断修復機構に欠損に生じているものがあり、その欠損は合成致死(synthetic lethality)を用いた有効な分子標的治療の標的となりうるということが明らかになりつつある。例えば、BRCA1、BRCA2遺伝子の異常を有する乳がん細胞ではDNA切断修復機構の一つである相同組み換え修復に異常が生じ、DNA切断を誘発するPARP蛋白質阻害剤に高い感受性を示すことが明らかにされ、臨床試験が進められている。

我々はこれまでにヒト肺がんにおける遺伝子異常の探索を行い、LKB1、CBP、BRG1を肺がん抑制遺伝子として同定した。これまでに、LKB1、CBP、p300、BRG1がん抑制遺伝子産物がDNA切断部位へ集積することを見出した。この結果は、我々が開発した染色体DNA切断に対する非相同末端結合(non-homologous end joining: NHEJ) アッセイで得られている知見と合致しており、これらのがん抑制遺伝子産物が、NHEJに関与する可能性を示している。

そこで、これらの肺がん抑制遺伝子がDNA切断修復に果たす役割を解明し、DNA切断修復欠損を利用した新規分子標的治療法を開発することを目的として、本研究共同を進めた。本年度は、LKB1蛋白質の非相同末端結合への関与の検討を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。

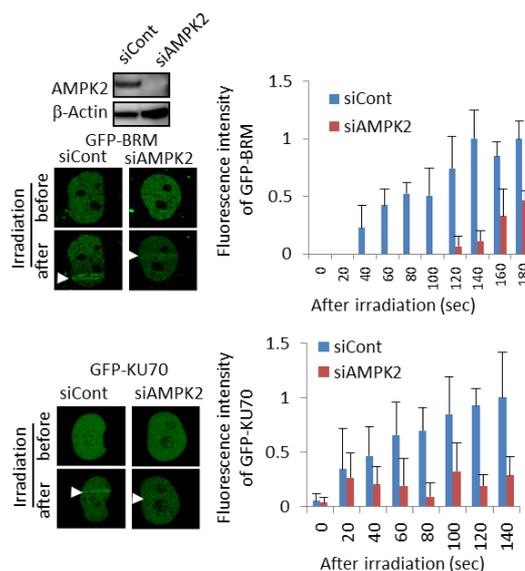
安井教授らにより、東北大学加齢医学研究所で DNA 損傷応答可視化システム(生細胞核局所照射装置: micro-laser irradiation imaging system)を用いた DNA 損傷実験が行われ、以下に示す結果が得られた。また、国立がん研究センターでは DNA 切断修復活性への寄与を調べる実験等を行った。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

昨年度、LKB1 の発現抑制が SWI/SNF クロマチンリモデリングタンパク質及び KU タンパク質の DNA 切断部位への集積を抑えることを見出した。この結果は、LKB1 タンパク質が DNA 切断部位のクロマチンリモデリングを促進することにより、非相同末端結合修復を正に制御するという機構を示唆した。

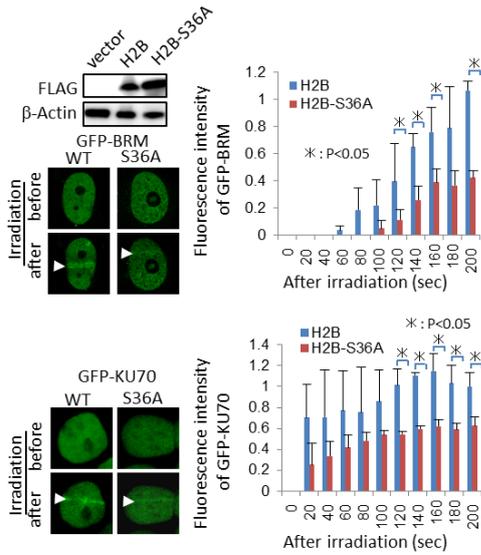
本年度は、LKB1 のシグナル下流分子である AMPK2 の発現抑制やヒストン H2B タンパク質のリン酸化変異体が SWI/SNF クロマチンリモデリングタンパク質及び KU タンパク質の DNA 切断部位への集積を抑えることを見出した。



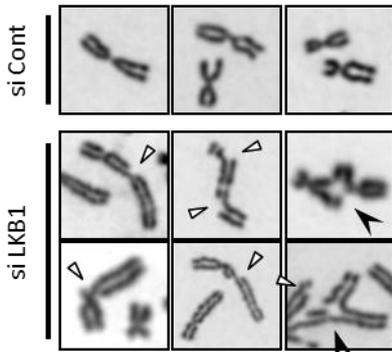
安井明、菅野新一郎、宇井彩子先生、および、その他本件に關与された同研究所の方々に、感謝の意を表します。

[4] 成果資料

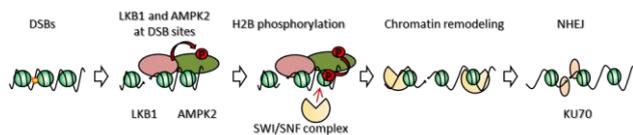
- (1) Ui A, Ogiwara H, Nakajima S, Kanno S, Watanabe R, Harata M, Okayama H, Harris CC, Yokota J, Yasui A, Kohno T. Possible involvement of LKB1-AMPK signaling in non-homologous end joining. *Oncogene*, in press.
- (2) Oike T, Ogiwara H, Torikai K, Nakano T, Yokota J, Kohno T\*. Garcinol, a histone acetyltransferase inhibitor, radiosensitizes cancer cells by inhibiting non-homologous end joining. *Int J Rad Oncol\*Biol\*Phys*, 2012, 84: 815-821.
- (3) Li S, Kanno S, Watanabe R, Ogiwara H, Kohno T, Watanabe G, Yasui A, Lieber MR. PALF acts as both a single-stranded DNA endonuclease and a single-stranded DNA 3'  $\gamma$ -exonuclease and can participate in DNA end joining in a biochemical system. *J Biol Chem*. 2011, 286: 36368-77.
- (4) Ogiwara H, Ui A, Otsuka A, Satoh H, Yokomi I, Nakajima S, Yasui A, Yokota J, Kohno T\*. Histone acetylation by CBP and p300 at double strand break sites facilitates SWI/SNF chromatin remodeling and the recruitment of non-homologous end joining factors. *Oncogene* 2011, 30: 2135-46.



また、LKB1 の発現抑制が染色体の切断をもたらすことを見出した。



これまでの結果から、LKB1 蛋白質の DNA 切断修復への寄与モデルを以下のように推察した。



(3-2) 波及効果と発展性など

本研究成果を論文 (1) として報告するに至った。本研究結果は、LKB1 がん抑制遺伝子の失活がゲノム不安定化を介して発がんを促進することを示す新たな知見である。これまで LKB1 は、がん細胞の間葉系形質転換や転移・浸潤能との関わりから発がんの寄与が論じられてきたことから、本研究は新たな論点を創出したと考える。また、LKB1 失活がん細胞は DNA 切断修復に欠損を持つと推察されることから、合成致死等による新たながん治療法の開発に発展できると期待される。

本共同研究に関して、東北大学加齢医学研究所：