

課題番号 11

DNA 複製を標的とした新たな損傷誘発型癌治療戦略の 基礎研究

[1] 組織

代表者：柳原 晃弘
(国立がん研究センター研究所)
対応者：宇井 彩子
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 13 万円

[2] 研究経過

DNA 複製とゲノム安定性の維持に関する研究は、細胞の正常な増殖やがん治療戦略の確立において極めて重要であり、近年その重要性がさらに高まっている。代表者らは、ゲノム安定化に重要な役割を果たす NBS1 の変異体が、DNA 複製フォークに異常蓄積し、DNA 損傷を誘発するという興味深い現象を見出していた (図 1)。この現象は、DNA 複製を標的とした新たながん治療戦略に利用できる可能性がある。本共同研究では、将来的ながん治療への応用可能性を探ることを目指し、この現象がどのようなメカニズムで生じるのかを解明することを目的とした。特に、DNA 複製フォークと転写との衝突がゲノム安定性維持において大きな脅威となることに注目し、NBS1 と DNA 複製、転写との関係での解析に重点を置いた。

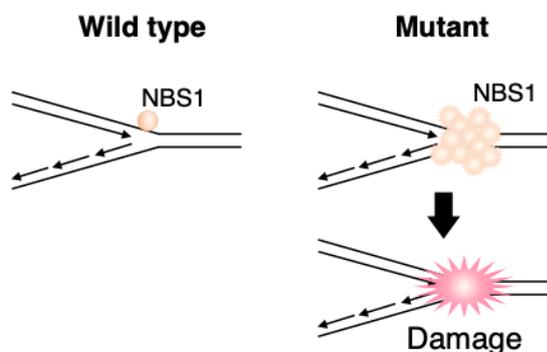


図 1. NBS1 変異体の DNA 複製フォークへの異常蓄積と DNA 損傷誘発

以下、研究活動状況の概要を記す。研究開始当初より、本研究は東北大学加齢医学研究所 宇井彩子准教授との密接な連携のもと進めた。特に、本研究の核心となる転写-複製衝突の解析には、宇井准教授の専門知識と技術的支援が不可欠であり、実験データの解釈や追加実験の計画を随時議論しながら、NBS1 の異常蓄積のメカニズム、およびそれが DNA 損傷に与える影響について詳細に検討してきた。打ち合わせはメールを主体とし、学会会場では対面にてより深い議論を行った。打ち合わせでは、NBS1 の異常蓄積が DNA 複製や転写とどのように関係しているのか、また、どのような実験手法で評価するのが最適かといった点について検討を行った。さらに、実験データの取得が進むにつれ、得られた結果を基に新たな仮説を立て、追加実験の必要性を評価するなど、柔軟かつ戦略的に研究計画を修正しながら進めた。また、技術的課題についても議論を深め、実験の精度向上に努めた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

まず、NBS1 変異体がなぜ DNA 複製フォークに異常に集積するのかという、その分子メカニズムの一端が明らかとなった。野生型 NBS1 は複製フォークにごく僅かしか集積しないのに対し、特定の変異型 NBS1 ではその集積が著しく増加するが、この集積量の差は、DNA 複製装置の構成因子の一つである PCNA との結合量の差と顕著に相関していた。すなわち、PCNA との結合量が異常に高まることで、特定の NBS1 変異体が DNA 複製フォークに異常に蓄積することが明らかとなった。

さらに、変異型 NBS1 の複製フォークへの異常蓄積が、転写阻害剤の処理によって部分的に抑制されることも確認された。この結果は、変異型 NBS1 の複製フォークへの局在が転写に依存していることを示唆しており、同時に、変異型 NBS1 と PCNA との結合も転写に依存している可能性を示している。また、変異型のみならず、野生型 NBS1 の複製フォークへの局在も転写に依存している可能性も考えられる。

これらの結果から、以下のような仮説が考えられる。NBS1 は PCNA との結合を通じて複製フォークにリクルートされるが、その結合は転写に依存しており、複製 - 転写衝突が NBS1-PCNA 間相互作用を促進することで NBS1 が複製フォークへリクルートされると推測される。そして、複製フォークにリクルートされた NBS1 は、複製 - 転写衝突の解消に直接関与するか、あるいは衝突が解消されるまでの間、複製フォークの安定化に寄与することでゲノム安定性の維持に関わっている可能性がある。この制御が破綻し、NBS1 が異常に複製フォークにリクルートされると、正常なゲノム安定化メカニズムが機能せず、DNA 損傷が生じてしまうのだと推測される。

これらの仮説を検証するためには、今後さらなる解析が必要であるが、本研究の成果は、次なる作業仮説を新たに生み出す重要な一歩となった。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究により、NBS1 の異常蓄積と DNA 複製 - 転写衝突との関係、ならびにそのメカニズムにおける PCNA との相互作用や転写依存性について新たな知見が得られた。これらの成果は、様々な波及効果と発展性を持つ。

まず、本研究を通じて形成された東北大学加齢医学研究所との連携体制は、今後の共同研究の土台となり、さらに研究者ネットワークの拡大につながった。宇井准教授が有する独自の転写・複製衝突解析技術と、申請者の DNA 修復・複製制御に関する知見が融合することで、分野横断的な連携が実現した。

さらに、得られた知見はがん細胞に特異的な治療標的の発見に繋がる可能性があり、ゲノム不安定性を利用した新規がん治療戦略の創出という応用面でも大きな期待が持たれる。具体的には、転写活性の高いがんにおいて複製 - 転写衝突を誘導し、がん細胞特異的に DNA 損傷を増加させるというコンセプトは、将来的に分子標的治療薬の開発や個別化医療への展開につながる可能性を示している。

[4] 成果資料

該当なし