



Press Release

酸化的 DNA 損傷により生じる遺伝子の変異を抑制する 新たなメカニズムを発見

名古屋大学環境医学研究所（所長：澤田 誠）ゲノム動態制御分野の柏葉 脩一郎（かしわば しゅういちろう）博士研究員、金尾 梨絵（かなお りえ）助教、増田 雄司（ますだ ゆうじ）准教授、松尾 理加（まつお りか）特任助教、益谷 央豪（ますたに ちかひで）教授らの研究グループは、学習院大学との共同研究で、酸化的 DNA 損傷で引き起こされる突然変異の抑制に脱ユビキチン化酵素 USP7 が関わることを新たに発見しました。

遺伝情報の担い手である DNA 上に生じる損傷は、突然変異を引き起こすなど、ゲノム不安定性の原因となり、細胞の癌化や老化につながる可能性があるため、細胞内には DNA 損傷に対応する様々な仕組みがあります。2015 年のノーベル化学賞は DNA 修復機構の研究に授与されました。また、DNA 修復機構に加えて、さらに特殊な DNA ポリメラーゼを用いて、ゲノム上に DNA 損傷を残したまま乗り越えて DNA 複製を行うメカニズムの重要性も明らかになってきています。ただし、この損傷乗り越え複製という仕組みは正確性が低く突然変異を誘発しやすいため、厳密に制御される必要があると考えられ、その活性化には、細胞増殖核抗原 (PCNA) のモノユビキチン化が重要な役割を果たすことが知られています。

本研究では、PCNA のモノユビキチン化を制御する因子として、新たに脱ユビキチン化酵素 USP7 を同定し、これが、酸化ストレスで生じる DNA 損傷に応答する PCNA のモノユビキチン化を制御して、酸化的 DNA 損傷で誘発される突然変異を抑制していることを発見しました。USP7 は、損傷乗り越え複製の過剰な活性化を抑制して、酸化的 DNA 損傷に起因する突然変異を抑制することにより、細胞の癌化や老化を抑制していると考えられます。

この研究成果は、12 月 3 日付の米国科学誌「Cell Reports」オンライン版に掲載されました。

【ポイント】

- ・酸化的 DNA 損傷で引き起こされる遺伝子突然変異を抑制する新たなメカニズムを発見

【研究の背景と内容】

遺伝情報の担い手である DNA は、紫外線や電離放射線、活性酸素や化学物質などによって損傷を受けます。DNA 上の損傷は細胞内の DNA 代謝反応を阻害し、突然変異を引き起こす原因となり、細胞の癌化や老化につながる可能性があります。そのため、細

胞は DNA 損傷に対応する様々なメカニズムを備えています。DNA 損傷応答メカニズムのうち、損傷を取り除くメカニズムを DNA 修復と呼び、DNA 損傷があっても DNA 複製を継続させるメカニズムを DNA 損傷トレランスと呼んでいます。DNA 損傷トレランスには突然変異を起こしやすいメカニズムが存在するため、細胞内で厳密に制御されていると考えられます。DNA 損傷トレランスの制御には細胞増殖核抗原(PCNA)の翻訳後修飾、特にモノユビキチン化が重要な役割を果たすと考えられていますが、詳細なメカニズムはわかっていません。

我々は、ヒト細胞内での DNA 損傷トレランスの制御メカニズムを明らかにするため、PCNA のモノユビキチン化をコントロールする因子の探索を行い、脱ユビキチン化酵素である USP7 が試験管内でモノユビキチン化 PCNA を脱ユビキチン化することを明らかにしました。これまでに、PCNA のモノユビキチン化は USP1 によってコントロールされることが報告されていたので、USP1 と USP7 の細胞内での働きを比較解析しました。その結果、USP1 は主に S 期(DNA 合成期)に DNA 損傷の有無に関わらずモノユビキチン化 PCNA を負に制御していること、また、USP7 は細胞周期非依存的にモノユビキチン化 PCNA を負に制御しており、特に過酸化水素で誘導されるモノユビキチン化 PCNA 量のコントロールに関与していることが明らかになりました。さらに、USP1 は紫外線で誘発される突然変異発生頻度を、USP7 は過酸化水素で誘発される突然変異発生頻度を下げる働きをしていることを明らかにしました。

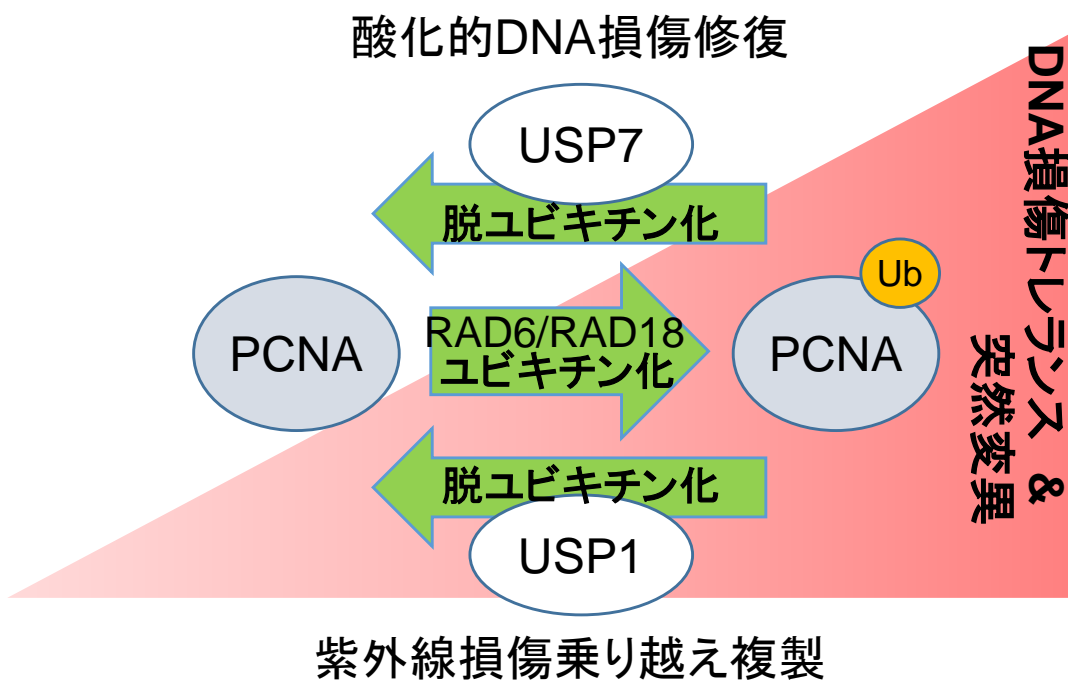


図1 USP1、USP7 による PCNA の脱ユビキチン化と突然変異抑制

【成果の意義】

DNA 損傷に適切に対応できないと突然変異上昇の原因となり、細胞が癌化する可能性が高くなると考えられます。また、酸化 DNA 損傷は細胞内の様々な代謝活動から生じる活性酸素によってもたらされることもあり、内因性の DNA 損傷として知られています。DNA 損傷に応答するメカニズムの分子機構の解明は、突然変異蓄積など癌化のプロセスを理解するうえで、非常に重要であると考えられます。今回の発見は、酸化 DNA 損傷に対して USP7 が突然変異を抑制する働きをしていることを明らかにしました。これは、細胞が内在性の DNA 損傷に対して突然変異の蓄積と、細胞の癌化を抑制するメカニズムであることが示唆されます。

今後の研究では、内在性の DNA 損傷に対する細胞内の応答の理解がさらに進むことが期待されます。

【用語説明】

・DNA 損傷:

紫外線や電離放射線、化学物質、活性酸素など様々な原因で生じる DNA の化学変化。多くの場合 DNA の構造変化を伴い、DNA 複製や転写など DNA 代謝反応の妨げとなる。

・突然変異:

ゲノム DNA に生じる塩基配列の変化。塩基置換や一部配列の欠失、挿入などが知られており、癌遺伝子、癌抑制遺伝子に突然変異が生じることが細胞の癌化を引き起こすと考えられている。

・ユビキチン化:

タンパク質翻訳後修飾のひとつで、タンパク質分解や、細胞内の様々な反応のシグナルになると考えられている。ユビキチン化、脱ユビキチン化両方の酵素が知られており、多くの場合可逆的な反応である。

【論文名、著者名、掲載雑誌】

論文名: USP7 Is a Suppressor of PCNA Ubiquitination and Oxidative Stress-Induced Mutagenesis in Human Cells

著者名: *Shu-ichiro Kashiwaba, *Rie Kanao, *Yuji Masuda, Rika Kusumoto-Matsuo, Fumio Hanaoka, and Chikahide Masutani(責任著者) *co-first author
(柏葉脩一郎、金尾梨絵、増田雄司、松尾(楠本)理加、花岡文雄、益谷央豪)

掲載雑誌: Cell Reports

DOI: 10.1016/j.celrep.2015.11.014