



プレスリリース

Press Release

Date : 2017. 1.11

表題：遺伝性乳がん卵巣がん症候群の原因遺伝子である BRCA1 の新たな機能を発見

～遺伝性乳がん卵巣がんの発症メカニズムの解明へ一歩前進～

趣旨・目的

がんは世界的に最大の死因の一つであり、日本国内でも約 3 人に 1 人ががんで亡くなっています。また生涯のうちにがんにかかる可能性は、男性の 2 人に 1 人、女性の 3 人に 1 人と推測され、日本人にとっての国民病となりつつあります。がんの中には両親から受け継いだ遺伝子が原因となり発症する遺伝性のがんがあります。著名人の中で有名な例として、米国女優のアンジェリーナジョリーは遺伝性乳がん卵巣がん症候群の原因遺伝子である BRCA1 遺伝子に変異があるため、がん予防を目的として両乳房の切除を行っています。

遺伝情報をつかさどる DNA は日々の生活の中で傷を生じることがありますが、ほとんどの場合は正常に修復されます。しかし BRCA1 遺伝子に異常がある細胞は傷ついた DNA を正確に修復することが出来ず、DNA に変異が蓄積することが知られています。つまり、BRCA1 遺伝子に異常がある細胞では DNA 変異が蓄積し、がん化の一因になると考えられています。私たちの研究グループでは細胞がどのようにして DNA を正確に修復するかを解明することで、がん発症メカニズムの解明や治療に貢献しようとしています。今回私たちは BRCA1 に着目し、細胞がどのようにして傷ついた DNA を正確に修復するかについて研究を行いました。

研究の概要

群馬大学先端科学研究指導者育成ユニットの柴田淳史助教及び磯野真由研究員、群馬大学未来先端研究機構の新美敦子助教、群馬大学腫瘍放射線科の中野隆史教授を中心とする研究チームは、遺伝性乳がん卵巣がん症候群の原因遺伝子である BRCA1 は、DNA 損傷部位に集積する 53BP1 の脱リン酸化を促進することで、非相同末端連結（NHEJ: non-homologous end joining）という修復経路から、相同組換え（HR: homologous recombination）修復経路へと切り替えを行っていることを世界で初めて証明しました。またその脱リン酸化はプロテインホスファターゼ 4 が大きく寄与していることを発見しました。この成果は、2017 年 1 月 10 日に国際雑誌「Cell Reports」にオンライン版で公開されました。

研究の背景と結果

これまでの研究から、BRCA1 は HR 修復に拮抗する 53BP1 を取り除くことで HR 経路を促進すると考えられていました。また ATM によってリン酸化された 53BP1 と結合して DNA 損傷部位に集まる RIF1 も、53BP1 と同様に HR 修復に拮抗することが知られていました。一方、これまでの柴田助教を中心とした最新の研究から、DSB 修復経路は NHEJ から HR へ切り替わることが示されつつありました (Shibata et al., Mol. Cell, 2014)。このような背景から、53BP1、RIF1、BRCA1 の三者がどのようにして NHEJ から HR への切り替え過程に関わるかについて明らかにすることを本研究の目的としました。本研究成果における要点を以下にまとめます。

1. NHEJ と HR の両方が用いられる G2 期細胞においても、53BP1 は ATM によってリン酸化され、一過性に RIF1 を DSB 上にリクルートすることで DSB 周辺を NHEJ に適した環境にする (図 1)
2. HR の開始に関わる MRE11 エンドヌクレアーゼ活性は、ATM から ATR への活性をシフトさせ 53BP1 の脱リン酸化及び RIF1 の放出を促す (図 2)
3. BRCA1 は PP4C 依存的な 53BP1 の脱リン酸化を促進することで、RIF1 をクロマチンから放出する (図 3)
4. RIF1 のクロマチンからの放出は 53BP1 の repositioning*を引き起こす (図 4 A)
5. 53BP1 repositioning は HR に必要な DNA ヌクレアーゼ EXO1 の集積を促進する (図 4 B)

*53BP1 repositioning : クロマチン上で 53BP1 が移動する現象

研究の成果

本研究により、家族性乳がん原因遺伝子である BRCA1 の HR における役割の一つが解明されました。BRCA1 は様々なタンパク質と相互作用することで多彩な機能を持つことが知られていますが、HR における役割は多くが明らかにされていませんでした。本研究では、BRCA1 は PP4C 依存的な 53BP1 の脱リン酸化を促進することを発見し、さらに BRCA1/PP4C 依存的な 53BP1 の脱リン酸化は、DNA 損傷部位からの RIF1 の放出及び 53BP1 の repositioning を引き起こすことを見出しました。本研究の結果から、BRCA1 は細胞内での DNA 修復の環境を NHEJ から HR へと移行させる働きがあることが明らかになりました。図 5 にモデル図を示します。

図1 G2期細胞においても53BP1はATMによってリン酸化され、一過性にRIF1をDSB上にリクルートする

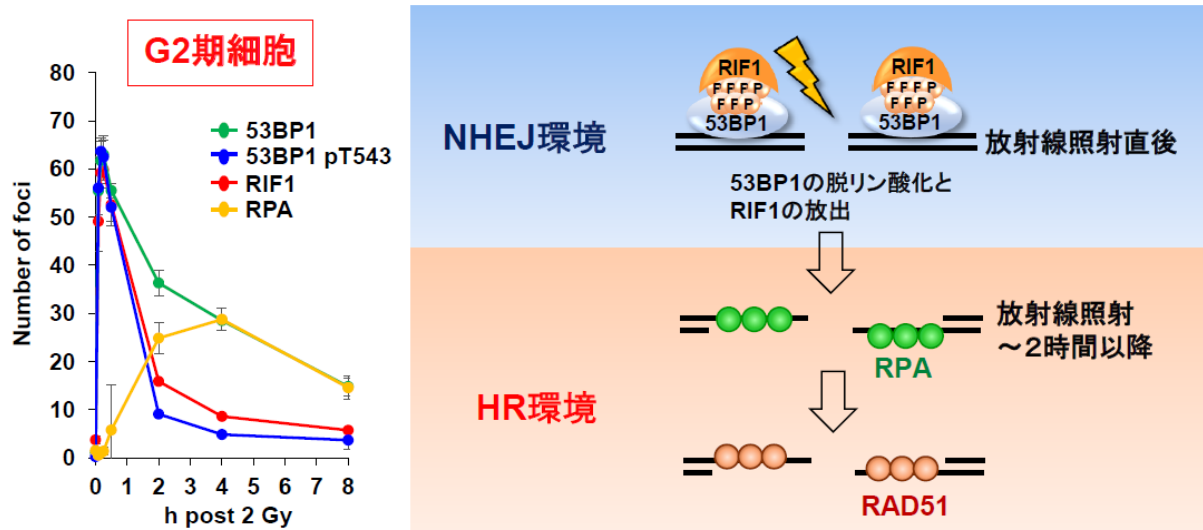


図2 HRの開始に関わるMRE11エンドヌクレアーゼ活性は53BP1の脱リン酸化及びRIF1の放出を促す

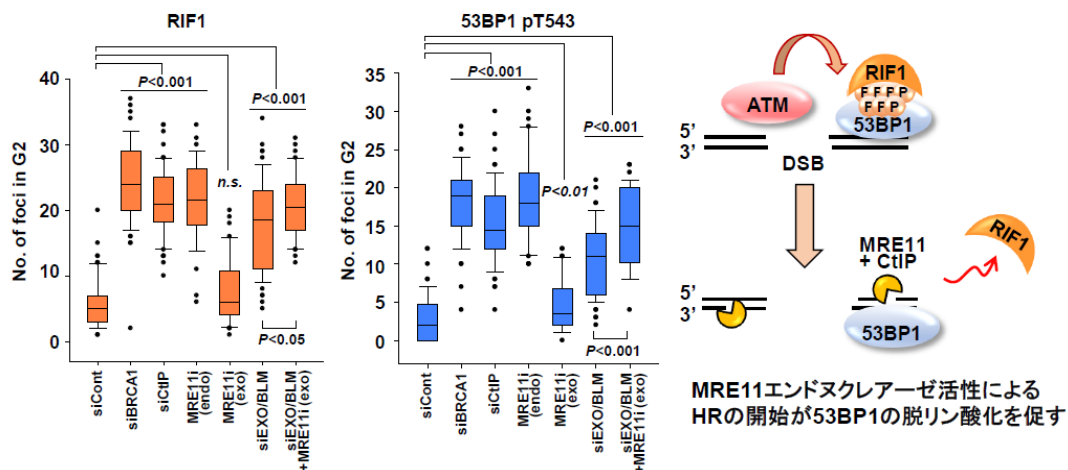


図3 BRCA1はPP4C依存的な53BP1の脱リン酸化を促進することで、RIF1をクロマチンから放出する

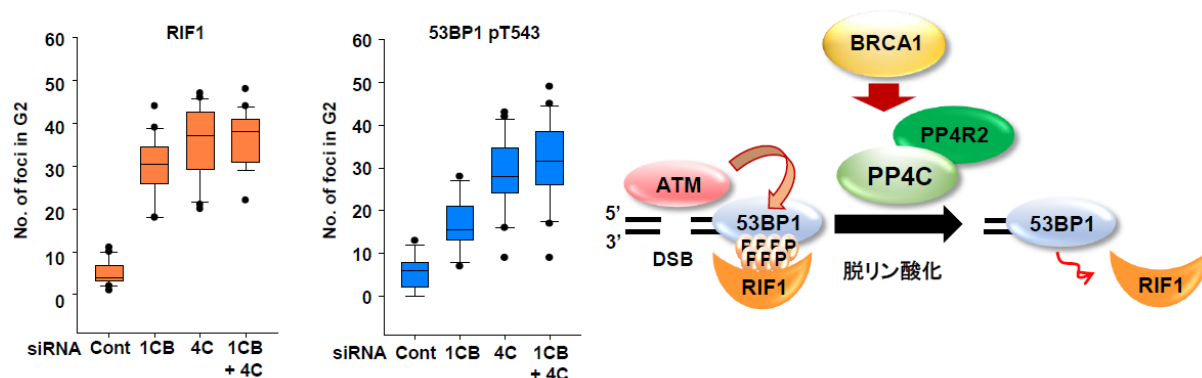


図4 RIF1のクロマチンからの放出は53BP1のrepositioningを引き起こす

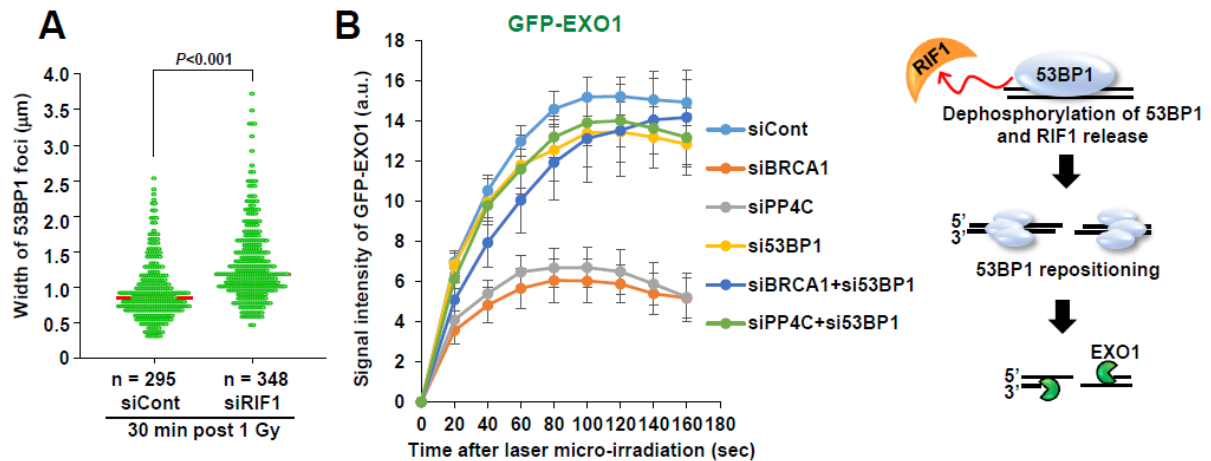
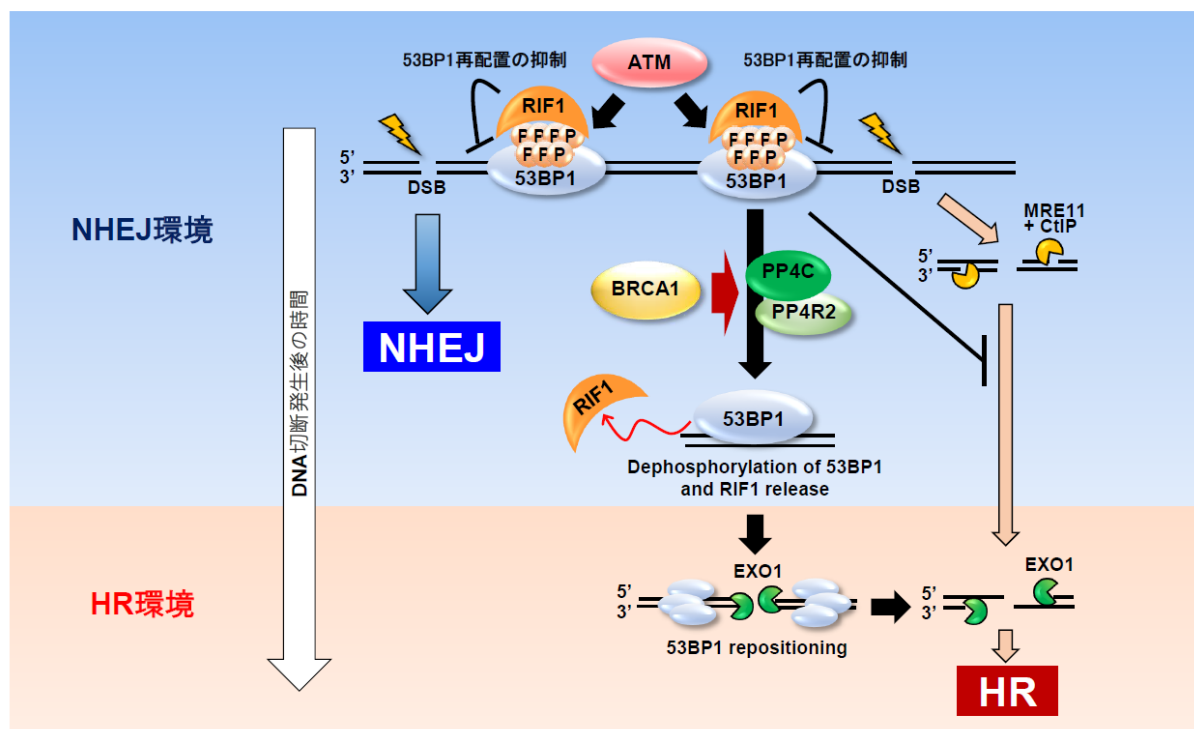


図5 G2期細胞におけるNHEJからHRへの移行経路のまとめ



掲載論文

雑誌名：Cell Reports (2017年1月10日オンライン掲載)

BRCA1 directs the repair pathway to homologous recombination by promoting 53BP1 dephosphorylation

Mayu Isono, Atsuko Niimi, Takahiro Oike, Yoshihiko Hagiwara, Hiro Sato, Ryota Sekine, Yukari Yoshida, Shin-Ya Isobe, Chikashi Obuse, Ryotaro Nishi, Elena Petricci, Shinichiro Nakada, Takashi Nakano and Atsushi Shibata#. (#責任著者)

本研究は科学研究費助成事業（科学研究費補助金）、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、持田記念医学薬学振興財団、興和生命科学振興財団、住友財団、科学研究費助成事業による支援を受けて行われました。

本件に関しますお問い合わせ先：

研究について

群馬大学 先端科学研究指導者育成ユニット 助教 柴田淳史

研究室 HP: <http://shibatalab.com>

取材対応窓口

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課

広報係長 池守 善洋（いけもり よしひろ）

電話 :027-220-7895

FAX :027-220-7720

E-mail: m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp