

複雑な DNA 構造とがん細胞の増殖維持

Maintenance of cancer cell growth and complex DNA structure

東京理科大学 定家 真人

グアニンに富む一本鎖 DNA は、グアニン四重鎖構造 (G4) という複雑な DNA 構造を形成することがある。G4 は一部の遺伝子制御領域や繰り返し配列を含む領域に形成されることが知られており、転写や複製など、一本鎖 DNA が生じる局面ではその形成の機会が増すと考えられる。DNA G4 は熱力学的に DNA 二重鎖よりも安定であるため、転写や複製の進行の物理的障害となり、DNA 損傷が発生する原因になりうる。G4 は一群のヘリカーゼにより解消されるが、G4 ヘリカーゼの欠損細胞では DNA 損傷の発生頻度が増加することから、G4 の解消はゲノム完全性の維持に重要であると考えられる。

染色体の末端には、テロメアと呼ばれる一定の配列 (ヒトでは TTAGGG) が繰り返した DNA と複数の蛋白質からなる複合体が存在する。テロメアは染色体末端を保護するキャップのような機能を持ち、染色体の維持に必須の構造体である。我々のほとんどの正常体細胞ではテロメア長の維持機構が抑制されていて、テロメアは細胞分裂のたびに徐々に短小化し、やがて細胞増殖を停止させる。一方で、がん細胞はテロメア維持機構を活性化させることで、テロメアの短小化を回避し無限増殖を維持する。全臨床がん症例のうち 90% はテロメア伸長酵素テロメラーゼを活性化しており、残りの 10% は主にテロメア相同組換えを活性化させて (ALT: alternative lengthening of telomeres と呼ばれる) テロメア長を維持している。

比較的最近になって、ALT がんでは ATRX と呼ばれるクロマチンリモデリング因子の欠損や機能不全が高率で認められることが明らかにされた。ATRX は、ヒストン H3.3 と結合する DAXX と複合体を作って、DNA 複製非依存的にヘテロクロマチンへの H3.3 の取り込みを行い、テロメアやセントロメア周辺などのヘテロクロマチン維持に関わる。また、ATRX はグアニンに富む DNA 領域に局在して G4 を解消する機能をもつのではないかと考えられている。ATRX を抑制すると、テロメアのヌクレオソームや H3.3 の密度が低下したり、転写が亢進したり、G4 の蓄積と DNA 損傷が誘導されたりする。したがって、ALT がんは、ATRX の欠損を介してテロメアヘテロクロマチンを不完全にし、繰り返し DNA を露出させたり、不必要な転写を活性化させたりして、DNA 損傷を誘発し、相同組換えが起きやすい環境を作出しているのではないかと考えられている。

本研究では、骨肉腫由来の ALT がん細胞の増殖を抑制する小分子化合物を探索する過程で、AusD という天然化合物を見出した。この化合物は、細胞内で酸化されて DNA と共有結合する活性を持つようになると考えられている。AusD による ALT がん細胞の増殖阻害効果は、AusD の酸化酵素を抑制することにより減弱し、逆に過剰発現させることにより増強された。AusD 高感受性を示す ALT がん細胞では当該酸化酵素の発現量が亢進していたこと、ALT がんでの欠損が高率で認められる ATRX 遺伝子の欠損細胞でもその酵素の発現量の亢進が認められたことから、骨肉腫由来の ALT がん細胞では、ATRX の欠損や機能不全により AusD 酸化酵素の発現が亢進し、AusD に対する感受性が高まっていることが示唆された。

【参考文献】

- Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 52, 57-73 (2017)
- Trends. Biochem. Sci. 38, 461-466 (2013)