



発がんの原因となるゲノム不安定性を抑制する新規分子を同定
—ゲノム安定性の維持や発がんメカニズムの更なる解明へ期待—

[概要]

東京慈恵会医科大学 生化学講座の医学科 河村明良、吉田彩舟 講師、吉田清嗣 教授らの研究グループは、リン酸化酵素 (DYRK2) がゲノム安定性を維持する新規因子であることを発見しました。

ゲノムの安定性は、DNA 損傷に対する細胞内の速やかな DNA 修復機構によって維持されており、その破綻は発がんの原因として知られています。近年、この DNA 修復機構の過程に、翻訳後修飾 *1 をつかさどるユビキチン様タンパク質 *2 が重要な役割を果たしていることが明らかになってきました。

本研究では、DYRK2 がユビキチン様タンパク質の 1 つである NEDD8 修飾経路に直接作用し、その機能を正に制御することによって、ゲノム安定性を維持することを発見しました。さらに、DYRK2 を欠損させると、ゲノム不安定性が亢進することから、DYRK2 が NEDD8 修飾経路を介して発がんを抑制する可能性が示唆されました。

今後、ゲノム安定性の維持やその破綻に起因する発がんメカニズムの更なる解明につながる事が期待されます。

本研究の成果は、国際科学誌「Journal of Cell Science」に、日本時間 5 月 18 日に公開されました。

[研究背景]

細胞に存在する DNA は、常に様々な刺激により損傷を受けています。細胞には、この DNA 損傷を修復する機能があり、一連の修復機構は「DNA 損傷応答」と呼ばれています。近年、この DNA 損傷応答の異常が、DNA に含まれる遺伝情報の全体であるゲノムの不安定性を引き起こし、発がんや神経変性疾患・老化など様々な疾患に繋がることが明らかになってきました(図 1)。

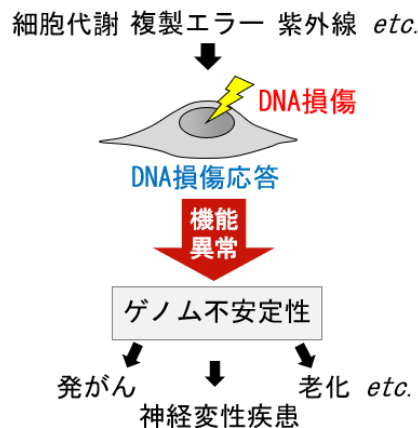


図1. DNA損傷応答の異常は様々な疾患の原因となる

DNA損傷応答の機能異常は、ゲノムの不安定化を引き起こし、様々な疾患の原因となる

したがって、ゲノム安定性の新しい制御分子の同定は、ゲノム不安定性に起因する様々な病態の解明につながると考えられます。

これまで、本研究グループは、「DYRK2」というリン酸化酵素とがんとの関連に注目し研究を展開し、DYRK2 のがん抑制的な機能を報告してきました^(引用 1-4)。また、近年、DYRK2 が哺乳類の組織発生においても重要な役割を持っていることを明らかにしてきました^(引用 5)。

しかし、ゲノム安定性の維持に、DYRK2 がどのように関与しているかについては、未解明なことが多く残されていました。

[研究成果]

今回研究グループは、動物種・細胞種を超えた DYRK2 の機能を解析するために、DYRK2 を欠損させたヒトとマウスの細胞を用いて解析を行いました。

DYRK2 欠損細胞では、DNA 損傷のマーカである γ -H2A. X の集積が観られ、p53^{*3} をはじめとする一連の DNA 損傷応答が活性化していることがわかりました(図 2)。

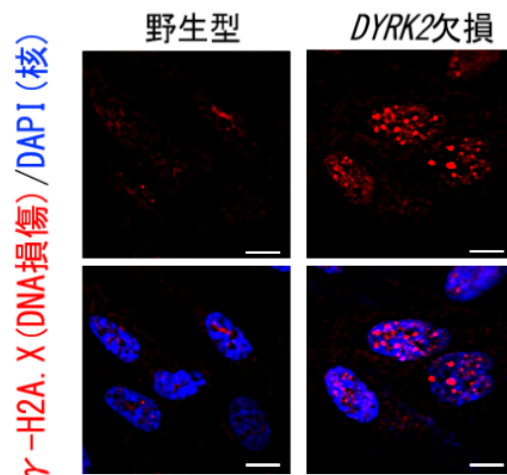


図2. DYRK2欠損細胞はDNA損傷が蓄積する
野生型(左)に対し、DYRK2欠損細胞(右)では、
DNA損傷のマーカである γ -H2A. X の集積が観察される
スケールバー : 5 μ m

また、DNA 損傷 応答の活性化に伴い、細胞周期の停止や細胞老化の誘導といった細胞の持つ発がん抑制機構も観察されました。

そこで、DYRK2 欠損細胞において、 γ -H2A. X の集積が観られた分子メカニズムを解析すると、ゲノム安定性において重要な役割をもつ NEDD8 修飾経路が顕著に抑制されていることがわかりました。さらに、DYRK2 と NEDD8 修飾経路の直接的な作用点を解析した結果、活性化酵素 E1^{*4} を構成する NAE1 と相互作用し、NAE1 の分解を抑制していることがわかりました。これらのことは、DYRK2 欠損細胞に活性化酵素 E1 を発現させると γ -H2A. X の集積が抑制されることから裏付けられました(図 3)。

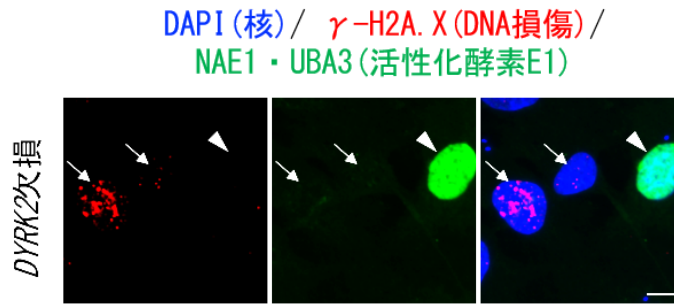


図3. 活性化酵素E1の発現でDYRK2欠損細胞のゲノム安定性が回復する

活性化酵素E1を発現させたDYRK2欠損細胞(矢頭)では、活性化酵素E1を発現させていないDYRK2欠損細胞(矢印)と比べて γ -H2A.Xの集積が減少する スケールバー: 10 μ m

以上の結果から、DYRK2がNEDD8修飾経路を介してゲノム安定性の維持に寄与すること、そして、それらの破綻はゲノム不安定性を引き起こすことが示されました(図4)。

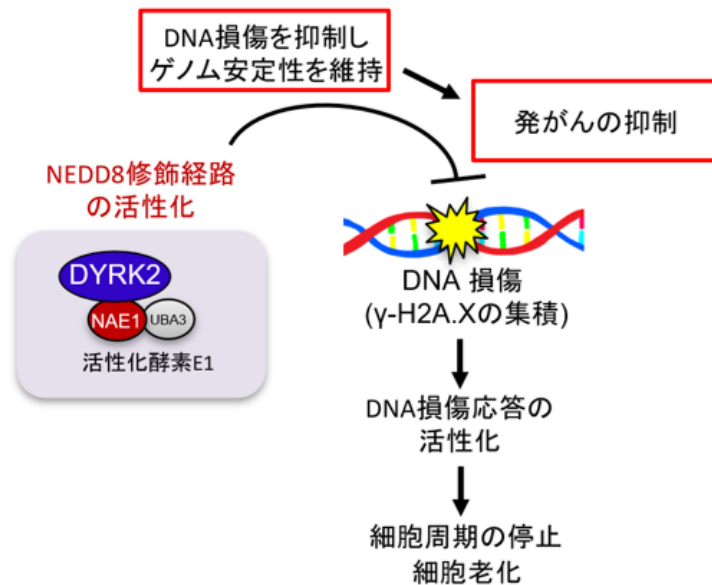


図4. DYRK2はNEDD8修飾経路を介してゲノム安定性を維持する

DYRK2はNAE1と結合し、NAE1の分解を防ぐことでNEDD8修飾経路を正に制御する

[今後の展開]

NEDD8 修飾経路は、ゲノム安定性の維持の他にも、細胞周期やストレス応答など多岐に渡る現象に関わっており、ヒトの疾患における新規治療薬のターゲットとしても注目されています。

本研究結果は、DYRK2 が NEDD8 修飾経路を介して発がんを抑制する可能性を示唆することから、DYRK2 ががんにおける新たな診断法や治療法の開発のターゲットになり得ると考えられます。さらに、NEDD8 修飾経路の異常に起因する様々なヒトの疾患の病態を理解する上で重要な知見であり、医学・生物学分野への貢献が期待されます。

[研究支援]

本研究は、文部科学省科学研究補助金、東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団の支援を受けて行われました。

[原論文情報]

[題名]

DYRK2 maintains genome stability via neddylation of cullins in response to DNA damage

(DYRK2 は DNA 損傷応答において cullins の NEDD8 修飾を介してゲノム安定性を維持する)

[著者名]

Akira Kawamura¹, Saishu Yoshida¹, Katsuhiko Aoki¹, Yuya Shimoyama¹, Kohji Yamada¹, and Kiyotsugu Yoshida¹

¹ 東京慈恵会医科大学 医学部 生化学講座

[掲載誌]

Journal of Cell Science (DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.259514>)

[用語説明]

*1 翻訳後修飾

DNA が転写されて作られる mRNA は翻訳されてタンパク質になる。翻訳後のタンパク質に対して糖鎖、リン酸、タンパク質などの修飾因子が付加される現象を翻訳後修飾と呼ぶ。

*2 ユビキチン様タンパク質 (Ubiquitin like protein)

ユビキチンは、他のタンパク質に対する修飾因子として翻訳後修飾されることで、シグナル伝達やタンパク質の安定性を変化させる。このユビキチンに構造的に類似したタンパク質をユビキチン様タンパク質と呼び、SUMO や NEDD8 などが知られている。

*3 p53

様々な刺激に応じて、DNA 損傷や細胞分裂の調整を行う転写因子。がん抑制遺伝子の中で最も有名な遺伝子の 1 つであり、「ゲノムの守護神」として知られている。

*4 活性化酵素 E1

NEDD8 修飾経路は、NEDD8 活性化酵素 E1、NEDD8 結合酵素 E2、NEDD8-E3 リガーゼの 3 つの酵素の連続作用によって標的タンパク質に NEDD8 修飾を行う。NEDD8 活性化酵素 E1 は NAE1 と UBA3 の 2 つのタンパク質の複合体であり、NEDD8 修飾経路の最初の段階を触媒する。

[引用文献]

1. Yokoyama-Mashima S, Yogosawa S, Kanegae Y, Hirooka S, Yoshida S, Horiuchi T, Ohashi T, Yanaga K, Saruta M, Oikawa T, and Yoshida K. Forced expression of DYRK2 exerts anti-tumor effects via apoptotic induction in liver cancer. *Cancer Lett.* 451:100-109 (2019)
2. Mimoto R, Imawari Y, Hirooka S, Takeyama H, and Yoshida K. Impairment of DYRK2 augments stem-like traits by promoting KLF4 expression in breast cancer. *Oncogene* 36:1862-1872 (2017)
3. Taira N, Mimoto R, Kurata M, Yamaguchi T, Kitagawa M, Miki Y, and Yoshida K. DYRK2 priming phosphorylation of c-Jun and c-Myc modulates cell cycle progression in human cancer cells. *J. Clin. Invest.* 122:859-872 (2012)
4. Taira N, Nihira K, Yamaguchi T, Miki Y, and Yoshida K. DYRK2 is targeted to the nucleus and controls p53 via Ser46 phosphorylation in the apoptotic response to DNA damage. *Mol. Cell* 25:725-738 (2007)
5. Yoshida S, Aoki K, Fujiwara K, Nakakura T, Kawamura A, Yamada K, Ono M, Yogosawa S, and Yoshida K. The novel ciliogenesis regulator DYRK2 governs Hedgehog signaling during mouse embryogenesis. *eLife* 9:e57381 (2020)

[お問い合わせ先]

【本研究内容についてのお問い合わせ先】

東京慈恵会医科大学 生化学講座

講師 吉田彩舟 (よしだ さいしゅう)

電話: 03-3433-1111(代表)内線 2226 メール saishu@jikei.ac.jp

【報道機関からのお問い合わせ窓口】

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課

電話 03-5400-1280 メール koho@jikei.ac.jp

以 上