

細胞にかかるストレスが、がんを発生させるしくみ
～DNAの異常な修復を誘導する、タンパク質とRNAの「かたまり」～

1. 発表者：

安原 崇哲（東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 放射線分子医学部門 助教）

2. 発表のポイント：

- ◆紫外線や低温刺激などのストレスにより、タンパク質とRNAからなる「かたまり」（注1）が細胞内にでき、タンパク質の設計図（注2）に異常が生じやすくなることがわかった。
- ◆このような異常な設計図からできたタンパク質は、がんを発生・進展させることが知られており、今回発見した現象は細胞にかかるストレスが、がんを発生させるメカニズムの一つである。
- ◆種々のストレスが我々のDNAに異常を発生させるしくみが明らかになったことで、様々な病気の原因の解明につながり、将来的には病気を予防、治療できるようになると考えられる。

3. 発表概要：

東京大学大学院医学系研究科の安原崇哲助教、マサチューセッツ総合病院のLee Zou教授らの国際共同研究グループは、細胞に紫外線や低温刺激などのストレスを与えると、細胞の核（注3）の中にある核小体（注4）とよばれる部分にタンパク質とRNAからなる凝集体（かたまり）が形成されることを明らかにしました。この「かたまり」は我々のDNAの中で特に活発に読み出されている、タンパク質の設計図部分を巻き込んで核小体周辺に集合させ、複数の設計図部分が空間的に近づいてしまうことがわかりました。DNAに損傷を与えた状態で「かたまり」を誘導するストレスを与えると、複数のDNA損傷部位が互いに近づき、間違えた末端同士をつないでしまうことで2つの遺伝子が融合した設計図ができてしまいました。このような異常な設計図からできた融合タンパク質の一部は、がんを発生・進展させることが知られており、今回発見した現象は細胞にかかるストレスが、がんを発生させるメカニズムの一つであると考えられました（図1）。今回、種々のストレスが我々のDNAに異常を発生させるしくみが明らかになったことで、がん以外の様々な病気の原因の解明にもつながると考えられます。

本研究成果は、米国科学雑誌「Molecular Cell」のオンライン版に掲載されました。

4. 発表内容：

私たちの体の細胞は常に外部から様々なストレスを受けており、それらに適切に応答できないと、がんなどの病気の原因となってしまいます。例えば、太陽に当たりすぎると日焼けし、場合によっては皮膚がんを発症することがありますが、これは紫外線によって皮膚の細胞のDNAが損傷してしまうことが原因です。細胞内にはストレスに適切に応答するしくみが備わっており、紫外線でDNAに損傷ができてしまっても、適切にそれらのDNA損傷を修復しているため、普通はがんになることはありません。従って、ストレスに適切に反応するしくみを深く知ることで、がんや様々な病気を予防したり、治療したりできるようになると考えられます。

我々のゲノムは広大ですが、その中でも活発に転写されて利用されている部分は非常に重要な部分と考えられ、正確にその部分のゲノム情報を維持する必要があります。最近の技術の発達で、がん細胞のDNAが正常細胞に比べてどのように変化しているかが簡単にわかるようになってきました。がん細胞がもつ異常なDNAの中でも、2つの異なるタンパク質が融合して、異常な働きをもつタンパク質に変質してしまう現象の原因となるDNAの異常は「遺伝子融合」と呼ばれています。このような異常タンパク質は機能が著しく変化しており、がんの発生や進展、病態に深くかかわっています。これは、2つの異なるタンパク質の設計図となるDNAが切断された際に、間違えた末端同士を取り違えてつなぐことで異常な設計図ができてしまうことで生じます。従って、複数のDNA

切断末端同士が空間的に近づいていると、このような間違いが生じやすいと考えられます。しかし、このような DNA の異なる領域同士が近づいてしまうという現象が、何をきっかけとして、どのようにして起きるのかわかっていませんでした。

今回、東京大学大学院医学系研究科の安原崇哲助教、マサチューセッツ総合病院の Lee Zou 教授らの国際共同研究グループは、細胞に紫外線や抗がん剤処理、低温刺激などをすると、SFPQ や NONO と呼ばれるパラスペックル（注5）を構成するタンパク質が核小体のリボソーム RNA 上に集まり、液-液相分離のような性質をもつ凝集体を可逆的に形成することを発見しました。SFPQ や NONO は定常状態では転写が活性化している遺伝子領域に結合していますが、ストレス誘導下で凝集体を形成している際にも遺伝子領域に結合したままであり、つまり活性化遺伝子領域が凝集体に巻き込まれて核小体周辺に移動してしまうことがわかりました。これは複数の遺伝子領域を近接させることから、遺伝子融合のリスクが高まっている可能性が示唆されました。実際、遺伝子領域に DNA 二重鎖切断を誘導すると、凝集体を形成させた細胞では遺伝子融合の発生頻度が上昇することが確かめられました。従って、ストレス誘導性の凝集体は、活発に転写されている遺伝子領域を核小体周辺に集合させることで遺伝子融合のリスクを高めており、細胞が受ける様々なストレスが、がん化をもたらすメカニズムの一つであると考えられました。将来的には、今回の発見が様々な病気の原因の解明につながり、病気を予防、治療する方法を開発するための基盤となることが期待されます。

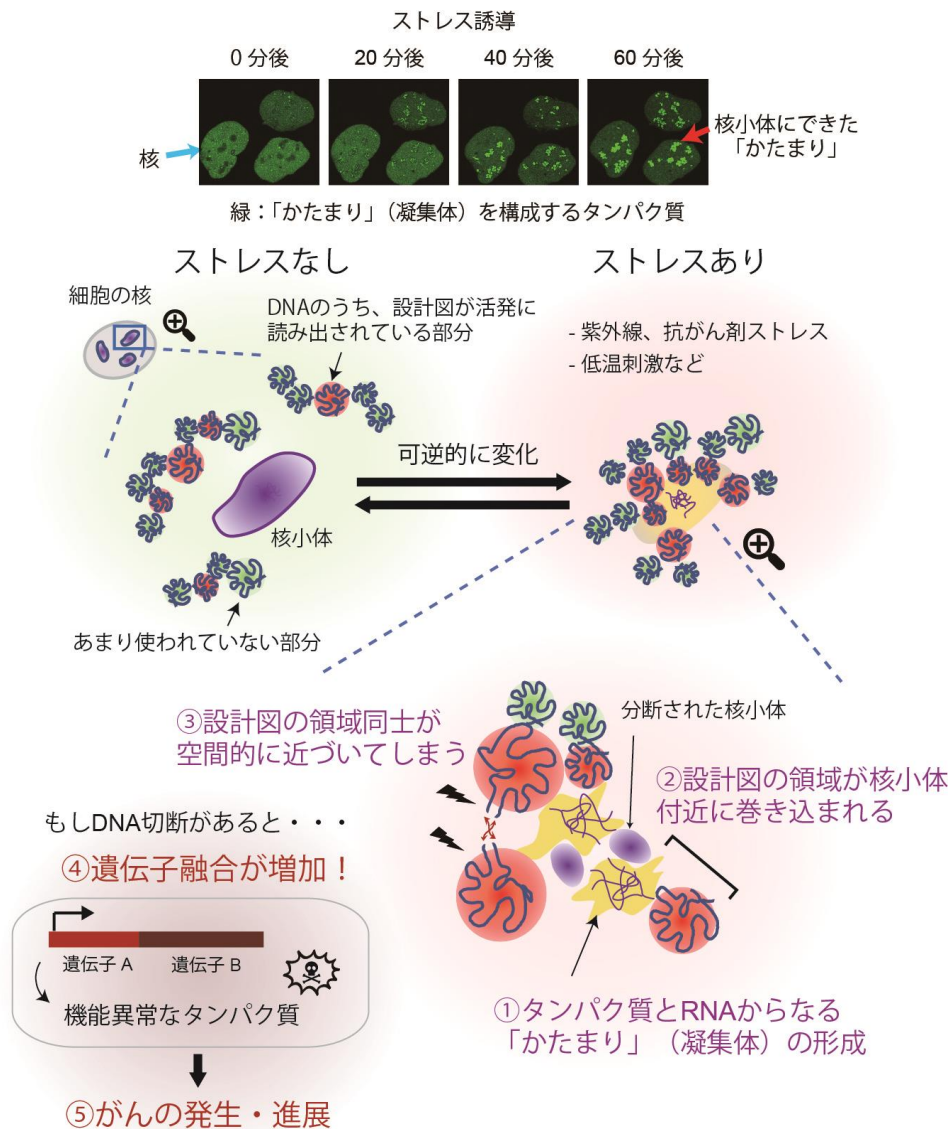


図1 本研究の概要

5. 発表論文：

雑誌名：Molecular Cell（2022年6月2日 オンライン版（米国東部夏時間））

タイトル：Condensates induced by transcription inhibition localize active chromatin to nucleoli

著者：Takaaki Yasuhara, Yu-Hang Xing, Nicholas C. Bauer, Lukuo Lee, Rui Dong, Tribhuvan Yadav, Roy J. Soberman, Miguel N. Rivera, Lee Zou

DOI 番号：10.1016/j.molcel.2022.05.010

6. 問い合わせ先：

【研究に関すること】

東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 放射線分子医学部門

助教 安原 崇哲（やすはら たかあき）

Tel：03-5841-3505 Fax：03-5841-3013

E-mail：tyasuhara-tky@umin.ac.jp

【報道に関すること】

東京大学医学部・医学系研究科総務チーム

Tel：03-5841-3304 Fax：03-5841-8585

E-mail：ishomu@m.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

（注1）タンパク質と RNA からなる凝集体（かたまり）

本研究で、細胞にストレスが加わると、未成熟なリボソーム RNA が核小体に蓄積し、そこに SFPQ や NONO などのタンパク質が結合することで凝集体を作ることがわかった。

（注2）DNA の中で特に活発に読み出されているタンパク質の設計図部分

DNA に暗号として記録されたタンパク質の設計図は、まず RNA として読み出される。この読み出しの過程のことを「転写」と呼ぶ。その読み出された設計図、つまり RNA の情報を基にして、タンパク質へと翻訳していく。

（注3）細胞の核

我々の遺伝情報、つまりタンパク質の設計図は暗号化されて DNA として、細胞の一つ一つに保存されている。細胞内で DNA を格納している部分を「核」と呼び、核膜と呼ばれる膜で細胞質と隔てられている。

（注4）核小体

タンパク質は DNA から転写されたメッセンジャーRNA が、リボソームと呼ばれる細胞内小器官によってアミノ酸配列に翻訳されて作られる。リボソームは多数のタンパク質とリボソーム RNA からなる巨大な複合体であるが、そのうちのリボソーム RNA は核内にある核小体という部分で合成される。合成されたリボソーム RNA は核小体内で様々な RNA 修飾を受け、リボソームタンパク質との結合を経て、核外へと放出される。

（注5）パラスペックル

核内に存在する斑点状の構造であり、mRNA のスプライシングや転写の制御に関与する。パラスペックルは骨格となる RNA である NEAT1 と、多数の RNA 結合タンパク質から構成され、SFPQ や NONO はパラスペックルの代表的な構成因子である。