



2017年8月29日

報道機関 各位

東北大学加齢医学研究所

癌治療：放射線やシスプラチンが効く機構を発見

- DNA の傷の修復を助ける因子が多くの癌細胞で欠損している -

【発表のポイント】

- (1) DNA に出来る傷（DNA 損傷）は癌や細胞死の原因で、その傷を修復する DNA 修復機構が細胞の癌化や細胞死を防いでいる。
- (2) 以前の論文で著者らは、DNA 修復を助ける特定の因子（ヌクレオゾームリモデリング因子）を同定し、これらが細胞の癌化により頻繁に変異や消失をして種々の DNA 修復機能の欠損を生み出していることを発見した。
- (3) 今回、我々は、そのような癌細胞が放射線やとりわけシスプラチンなどの DNA 損傷を作る癌治療に極めて高感受性になっていて、この情報を用いれば、より効果的な癌治療が可能となることを発見した。
- (4) さらに、DNA 修復を助けるヌクレオゾームリモデリング因子の細胞死を防ぐ役割は細胞の癌化や老化を抑える機構として重要であり、その頻繁な欠損は細胞癌化や老化をもたらす原因でもあることを提唱した。

【概要】

東北大学加齢医学研究所の安井 明（やすい あきら）加齢医学研究所フェロー・東北大学名誉教授は、癌治療において、放射線やシスプラチンが効く機構を発見しました。

癌治療のために良く使われている放射線や化学物質のシスプラチンなどは細胞の DNA に傷を付け、細胞の増殖を抑えるのが目的ですが、DNA の傷はそれを修復する機構が癌細胞にも正常細胞にもあることから、効果的な癌治療には、付けた傷が癌細胞で直しにくいことが必要です。本研究では DNA の傷の修復を助ける特定の因子（ヌクレオゾームリモデリング因子）が多くの癌細胞で変異や欠損をしていて、それらの因子のいずれかを欠いた細胞はとりわけシスプラチンに高感受性になることから、それらの因子の有無を調べることにより、効果的な癌治療につながる可能性を示しました。これは、これまでシスプラチンが癌治療に広く使われ続けている理由と考えられます。さらに、ヌクレオゾームリモデリング因子の欠損は正常細胞に癌化や老化をもたらす可能性があり、DNA 修復のサポート役として知られているこれらの因子の役割が重要である

ことを意味しています。

本研究成果は、2017年8月28日（英国時間、日本時間8月28日）に、*Philosophical Transaction of the Royal Society (Biology)* 誌に掲載されました。

論文発表：ジャーナル名：Philosophical Transaction of the Royal Society (Biology)

タイトル：Nucleosome remodeling, DNA repair and transcriptional regulation build negative feedback loops in cancer and cellular aging

著者：Reiko Watanabe, Shin-ichiro Kanno, Amaneh Mohammadi Roushandeh, Ayako Ui and Akira Yasui

【詳細な説明】

ヌクレオゾームリモデリングはクロマチンを動かし必要な DNA の特定の領域を顕すあるいは隠すクロマチンリモデリングの機構の一つで、ATP を代謝してエネルギーを作る ATP アーゼを含む多数の因子が複合体を作って、DNA が巻き付いて作っている DNA とヒストン等が一体となったクロマチン（ヌクレオゾーム）の転写を容易にする機能のことで、特定の遺伝子の転写を開始して細胞に必要な蛋白質が必要な時に作られる機構です。以前から、DNA に傷（DNA 損傷）が出来た時にもヌクレオゾームリモデリングが働いて DNA 損傷の修復を行なう蛋白質が働き易い環境を作り出し細胞死を防いでいる報告が我々や他の研究グループからあり、ヌクレオゾームリモデリングが DNA 修復にも重要である事は知られていましたが、どの因子がどの損傷の修復に関わっているかは明らかではありませんでした。前回の我々の論文 (*Cancer Res.* **74**:2465-2475, 2014) で BAF 複合体のどの因子が放射線で出来る二重鎖切断の修復に関わっているかを示し、その 8 個の因子がシスプラチンへの耐性にも重要であることを示しました。同じ頃、世界で進行していた癌細胞の全ゲノムの配列の決定で、これらの因子が癌細胞で最も高頻度（種々の癌の 20%）に変異していることが明らかになってきました。今回の研究では、前回決定した BAF 因子の放射線、紫外線、及びシスプラチンへの感受性を詳しく解析し、BAF 因子欠損細胞はとりわけシスプラチンに高感受性で 70%以上のシスプラチンで生じる DNA 損傷が細胞死につながることを明らかにしました。細胞死は癌細胞で変異が高頻度に起きる p53 という蛋白が重要な役割を果たしていますが、BAF 因子と p53 の変異の分布に重複は見られず、少なくとも初期の癌においては BAF 因子の変異細胞はシスプラチンに高感受性であると考えられます。

これまで、シスプラチンは経験的に良く効く薬剤として広く癌治療に使われてきましたが、その理論的根拠は示されませんでした。今回の発見はその理論

的説明を与え、癌治療の効率化につながり、とりわけ初期の癌治療の効果を向上させることが期待できます。

この論文は癌治療に留まらず、ヌクレオゾームリモデリング因子の欠損が正常細胞に癌化や老化をもたらす可能性があることを論じたものです。これまで、DNA 損傷が細胞の癌化や老化の原因になることは知られていましたが、DNA 修復の能力は癌細胞や老化細胞でも通常細胞や若い細胞と変わらず、歳とともに癌が頻発し、老化が加速する現象には十分な説明がありませんでした。この論文で示した DNA 修復をサポートする機構が歳と共に弱体化して DNA 損傷が十分に修復されず、細胞死や変異を産み出すことがその理由になりうることを提唱しました。

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学加齢医学研究所

加齢医学研究所フェロー・東北大学名誉教授 安井 明 (やすい あきら)

電話：022-717-8465

E-mail：akira.yasui.d8@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学加齢医学研究所

広報情報室

電話：022-717-8496

E-mail：hanaoka@tohoku.ac.jp