



令和4年4月8日

報道機関 各位

東北大学加齢医学研究所

DNA2 本鎖切断の修復にはたらく新たな分子を発見 知的障害原因遺伝子 *CHAMP1* が抗がん剤耐性の克服に関する可能性

【発表のポイント】

- ・ 知的障害の原因遺伝子の1つである *CHAMP1* が、DNA2 本鎖切断の相同組換え^{注1}による修復にはたらくことを明らかにしました。
- ・ *CHAMP1* の発現の抑制が、抗がん剤の一種である PARP 阻害剤^{注2}に対する耐性の克服につながる可能性が示されました。

【概要】

DNA の 2 本鎖が切断される損傷は最も重大な DNA 損傷であり、これを修復する機構の異常は、がん化と関連することから、抗がん剤治療の標的にもなっています。東北大学加齢医学研究所・分子腫瘍学研究分野の田中耕三教授らの研究グループは、知的障害の原因遺伝子の一つである *CHAMP1* が、DNA2 本鎖切断の相同組換えによる修復にはたらくことを明らかにしました。相同組換え修復に異常があるがんに対して有効な PARP 阻害剤に耐性を示す細胞で、*CHAMP1* の発現を抑制すると PARP 阻害剤の効果が回復することが判明しました。本研究成果は、薬剤耐性の克服につながる可能性があります。

本研究成果は、4月7日に学術誌 *Oncogene* 誌に発表されました。

【問い合わせ先】

東北大学加齢医学研究所

教授 田中 耕三

電話 022-717-8491

E-mail kozo.tanaka.d2@tohoku.ac.jp

【詳細な説明】

背景

CHAMP1 (Chromosome alignment-maintaining phosphoprotein 1)は、細胞分裂の際の染色体分配に関連する分子として、2011年に本研究グループによって発表されました。2016年には、*CHAMP1* 遺伝子が知的障害の原因遺伝子の一つであることが、本研究グループを含む3つのグループから報告されました。今回本研究グループは、CHAMP1がDNA2本鎖切断の修復にはたらくことを明らかにしました。私たちの遺伝情報を担っているDNAには、絶えず様々な損傷が生じており、そのうち最も重大な損傷がDNA2本鎖切断です。DNA2本鎖切断を修復する機構として、非相同末端結合^{注3}と相同組換えの2つがあります(図1)。相同組換えは、非相同末端結合と比較して正確な修復機構で、これに関与するBRCA1、BRCA2の変異は、乳癌や卵巣癌をひき起こすことが知られています。BRCA1、2の変異などにより相同組換えに異常がある癌に対しては、PARP阻害剤という薬剤が有効です。しかし、非相同末端結合による修復を促進する53BP1などの分子に異常があると、PARP阻害剤に対して耐性を示すことが問題になっています。

研究成果

CHAMP1の発現を抑制した細胞では、DNA2本鎖切断をひき起こす薬剤や放射線に感受性を示し、これは非相同末端結合ではなく相同組換えの異常が原因であることがわかりました。CHAMP1は、その結合分子であり、同じく知的障害の原因の一つであるPOGZと共に相同組換えにはたらくことも明らかになりました。相同組換えによる修復には、DNAの断端が1本鎖になること(DNA end resection^{注4})が必要ですが、CHAMP1はこの過程にはたらくことによって相同組換えを促進しているのではないかと考えられました(図2)。BRCA1の発現の抑制により相同組換えに異常がある細胞は、PARP阻害剤に感受性を示します。一方DNA end resectionを抑えるはたらきを持つ53BP1の発現をBRCA1と共に抑制すると、PARP阻害剤に対する感受性が低下します。興味深いことに、ここでさらにCHAMP1の発現を抑制すると、PARP阻害剤に対する感受性が回復することがわかりました(図3)。

意義

今回本研究グループは、CHAMP1の新たな機能として、DNA2本鎖切断の相同組換えによる修復への関与を見出しました(図2)。CHAMP1はDNA2本鎖切断修復の2つの経路の選択に関わっており、CHAMP1の発現抑制によってPARP阻害剤への感受性が回復したことから、CHAMP1の機能のさらなる解明が、抗がん剤耐性を克服する方法の開発につながることを期待されます。

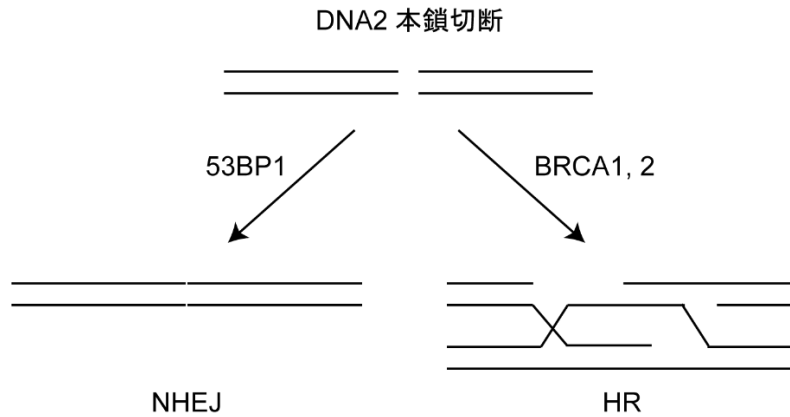


図1 DNA2 本鎖切断の2つの修復経路

DNA2 本鎖切断は、非相同末端結合 (NHEJ)・相同組換え (HR)によって修復される。BRCA1, BRCA2 は相同組換えにはたらし、53BP1 は非相同末端結合を促進する。

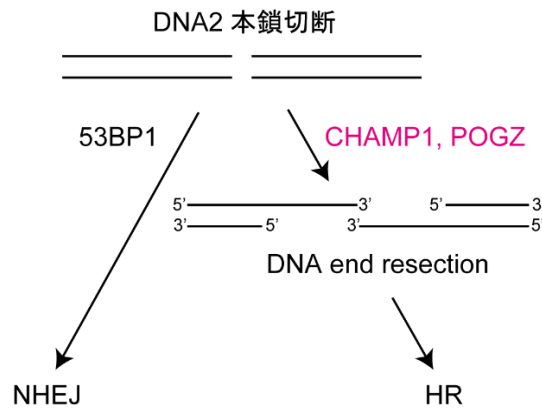


図2 CHAMP1によるDNA2 本鎖切断の相同組換えによる修復

CHAMP1 は POGZ と共に、DNA end resection にはたらくことによって相同組換えを促進する。

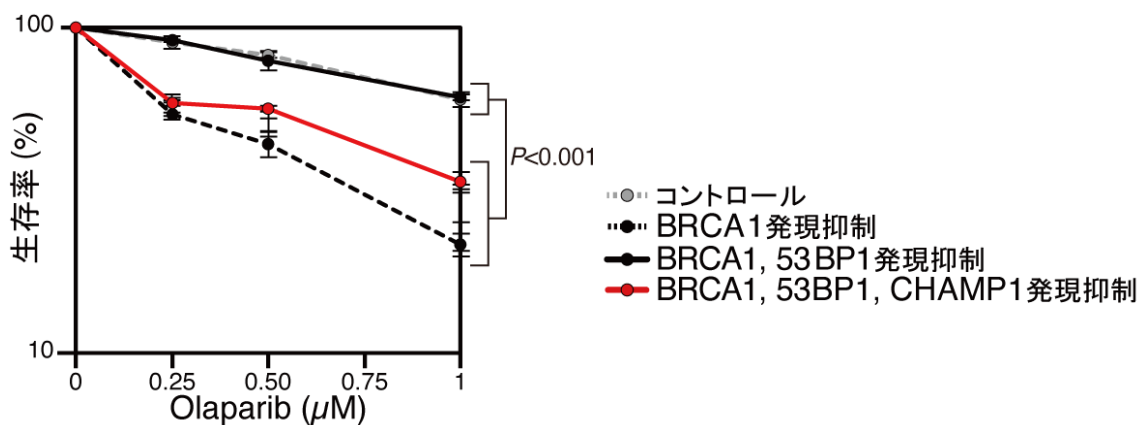


図3 CHAMP1の発現抑制によるPARP阻害剤に対する感受性の回復

U2OS細胞にPARP阻害剤であるolaparibを添加した時の、細胞の生存率を示す。BRCA1の発現を抑制すると、PARP阻害剤への感受性が増加する(生存率が低下

する、黒点線)。BRCA1と共に53BP1の発現を抑制すると、感受性が低下する（薬剤耐性、黒実線）。さらにCHAMP1の発現を抑制すると、感受性が回復する（赤実線）。

支援 本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金、文部科学省科学研究費補助金、武田科学振興財団医学系研究助成金、高松宮妃癌研究基金研究助成金、内藤記念科学奨励金研究助成の支援を受けて行われました。

【用語説明】

注1 相同組換え (Homologous recombination: HR)

DNA2 本鎖切断による損傷部位を、相同な配列(DNA複製によって生じた姉妹染色分体など)を鋳型として正確に修復する機構。

注2 PARP 阻害剤

タンパク質に Poly(ADP-ribose)を重合させる活性を持ち、DNA1 本鎖切断の修復などにはたらく PARP の阻害剤。

注3 非相同末端結合 (Non-homologous end-joining; NHEJ)

DNA2 本鎖切断部位の末端同士が結合することによる修復機構。DNA断端において、塩基の欠失や挿入などの変異が生じやすい。

注4 DNA end resection

DNA2 本鎖切断部位の5'末端のDNAを分解して3'末端の1本鎖DNAを露出させるはたらき。これがきっかけとなって相同組換え修復が進行する。

【論文題目】

CHAMP1-POGZ counteracts the inhibitory effect of 53BP1 on homologous recombination and affects PARP inhibitor resistance

「CHAMP1とPOGZは、相同組換えに対する53BP1の抑制効果に対抗してPARP阻害剤に対する耐性に影響する」

著者 藤田拓樹、池田真教、宇井彩子、大内勇之介、三上嘉子、菅野新一郎、安井明、田中耕三

掲載誌 Oncogene

DOI: [org/10.1038/s41388-022-02299-6](https://doi.org/10.1038/s41388-022-02299-6)