

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、  
広島大学関係報道機関



広島大学

NEWS RELEASE

広島大学広報グループ

〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2

TEL : 082-424-4657 FAX : 082-424-6040

E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

本件の報道解禁につきましては、平成 30  
年 5 月 15 日(火)午後 4 時以降にお願い  
いたします。

平成 30 年 5 月 10 日

## 記者説明会(5月15日10時30分・広島)のご案内

### 放射線や抗がん剤による染色体異常を防ぐ分子機構を解明

—ATM は DNA 損傷の修復を促進するだけでなく、抑制して調整することが判明—

#### 【本研究成果のポイント】

- 放射線被ばくや薬剤などによる染色体異常は、白血病やがんの原因となることが知られています。
- 今回の研究で、DNA 損傷シグナル制御因子 ATM は、クロマチン構造変換複合体の構成因子である ARP8 をリン酸化することで、修復因子の損傷 DNA への結合を適度に抑制していることがわかりました。すなわち、ATM は修復のアクセルとしての役割だけでなく、ブレーキとしても働くことで、修復の活性を適切なレンジに調整し、染色体異常を防いでいることが明らかになりました。
- 今回の研究成果は、DNA 修復機構を制御することで、放射線被ばくや薬剤などによるがんを予防するという新しい医療の確立に繋がることが期待されます。

#### 【概要】

広島大学原爆放射線医科学研究所の孫継英講師、田代聡教授らの共同研究チームは、放射線被ばくや薬剤による染色体の異常が形成されないようにする、傷ついた DNA を正確に修復するメカニズムを明らかにしました。

放射線被ばくや薬剤などにより傷ついた DNA の周辺では、DNA とヒストンなどのタンパク質からなるクロマチン構造が変化して、修復に関わる様々な因子が損傷 DNA に結合するのを促進し、DNA 修復を進めることが知られています。しかし、修復に失敗して、切れた DNA が間違った場所に繋がれて染色体転座が作られてしまうと遺伝子の構造を壊してしまい、白血病やがんの原因になります。特に、11 番染色体転座は、抗がん剤エトポシドによる治療に関連する二次性白血病に特徴的な染色体異常として知られています。ただ、これらの染色体転座のメカニズムは不明でした。

今回の研究では、エトポシドによる 11 番染色体転座をモデルに、染色体転座のメカニズムの解明に取り組みました。その結果、DNA 損傷シグナル制御因子 ATM が、INO80 クロマチン構造変換複合体(注1)の構成因子である ARP8 をリン酸化することが、11 番染色体転座を防ぐために重要であることがわかりました。ATM による ARP8 のリン酸化が、INO80 クロマチン構造変換複合体や DNA 修復因子 RAD51 の損傷 DNA への結合を適度に抑制することで、染色体転座を防ぐことを明らかにしました。

今回の研究成果は、正確な DNA 修復をおこなうための重要な分子機構を明らかにしたもので、放射線被ばくや薬剤の後障害である白血病やがんの発症予防法の確立に繋がることが期待されます。

この研究成果は、日本時間の 2018 年 5 月 15 日午後 4 時（英国時間 5 月 15 日午前 8 時）に英国オンライン科学雑誌「eLIFE」に掲載される予定です。

本成果につきまして、下記のとおり記者説明会を開催し、ご説明いたします。ご多忙とは存じますが、是非ご参加いただきたく、ご案内申し上げます。

## 記

日 時：平成 30 年 5 月 15 日（火）10:30～11:10

場 所：広島大学霞キャンパス 研究棟 B（旧歯学部 B 棟）2F

歯学部大会議室（広島市南区霞 1-2-3）

出席者：広島大学原爆放射線医科学研究所 教授 田代 聡

掲載雑誌：eLIFE

### 論文タイトル

Distinct roles of ATM and ATR in the regulation of ARP8 phosphorylation to prevent chromosome translocations.

DOI: 10.7554/eLife.32222.001

### 著者と所属

Jiyong Sun<sup>1</sup>, Lin Shi<sup>1</sup>, Aiko Kinomura<sup>1</sup>, Atsuhiko Fukuto<sup>1, 5</sup>, Yasunori Horikoshi<sup>1</sup>

Yukako Oma<sup>2</sup>, Masahiko Harata<sup>2</sup>, Masae Ikura<sup>3</sup>, Tsuyoshi Ikura<sup>3</sup>, Roland Kanaar<sup>4</sup>, Satoshi Tashiro<sup>1\*</sup>

- 1) 広島大学・原爆放射線医科学研究所・細胞修復制御研究分野
- 2) 東北大学・大学院農学研究科・分子生物学
- 3) 京都大学・放射線生物学研究所・クロマチン動態制御学分野
- 4) オランダ・Erasmus MC・OncoCode Institute
- 5) 広島大学病院・眼科

\*: 責任著者

### 【背景】

原爆被爆者では、原爆放射線により染色体 DNA が傷つけられることから、白血病やがんが増えることが知られています。一方、放射線や抗がん剤によるがんの治療は、がん細胞の染色体 DNA を傷つけることで、抗がん作用を発揮します。しかし、このようながんの治療は、同時に正常細胞の染色体 DNA も傷つけてしまうので、癌治療の経験者にも、被爆者と同じように白血病やがんが増えることが知られています。

DNA 損傷シグナル制御因子 ATM は、様々なタンパク質をリン酸化することで細胞全体に DNA 損傷が誘導されたことを伝えます。そして、DNA を修復するために、ATM や INO80 クロマチン構造変換複合体などは損傷 DNA 周辺のクロマチンの構造を変え、RAD51 などの修復因子を損傷 DNA に結合しやすくします。しかし、損傷 DNA の修復過程で切断された DNA が本来とは違うところに繋がれると、染色体転座などの染色体異常が引き起こされ、遺伝情報が改変されてしまいます。このことが、二次性の白血病、がんの原因とされています。特に、11 番染色体転座を持つ白血病は、エトポシドという抗がん剤の治療に関連することが知られています。そこで、本研究では、発がんにつながる染色体転座のメカニズムを解明するために、ヒト培養細胞を用いて 11 番染色体転座をモデルとすることにしました。

### 【研究成果の内容】

今回の研究により、ATM が、INO80 クロマチン構造変換複合体と損傷 DNA との結合に重要な ARP8 のリン酸化を促進することがわかりました（図1）。そして、ARP8 のリン酸化は、INO80 の損傷 DNA への結合を抑制することが示されました。さらに、このような状態では DNA 修復因子である RAD51 も損傷 DNA に結合しにくくなることがわかりました。すなわち、DNA 損傷シグナル制御因子 ATM は、今まで知られていたように DNA 修復を活性化するだけでなく、ARP8 をリン酸化して INO80 と RAD51 の損傷クロマチンへの結合を抑制することで、染色体転座を防いでいることが明らかになりました（図2）。

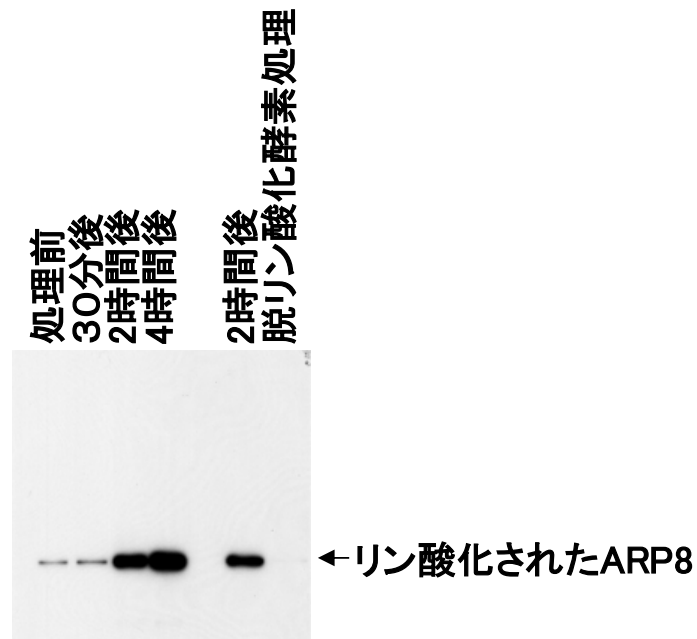
アンジェリーナ・ジョリーについての報道で有名になったように、DNA 修復因子の一つである BRCA1 などの遺伝子異常によって DNA 修復の活性が弱い人には、染色体異常が多く認められ、がんになりやすいことが知られています。しかし、今回の研究から、修復エラーを起こさないためには、DNA 修復活性を適度に「抑制する」ことも大事であること、すなわち DNA 修復は「過ぎたるは及ばざるが如し」であることが明らかになりました（図3）。

### 【今後の展開】

今回の研究成果は、白血病やがんの発症に関わる染色体転座を防ぐメカニズムを明らかにしたものです。今後、この研究を進めることで、原発事故などでの放射線被ばくやがん治療の後障害としての白血病やがんの発症を予防する方法の確立に繋がることが期待されます。

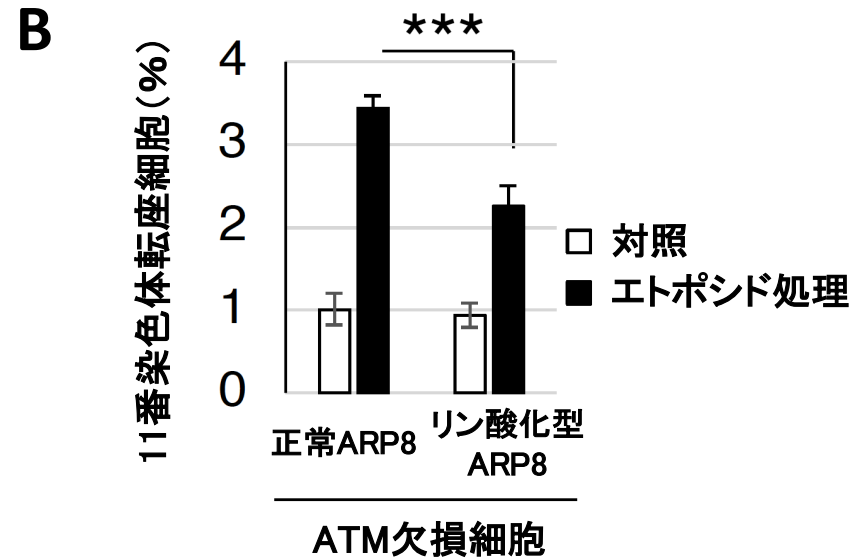
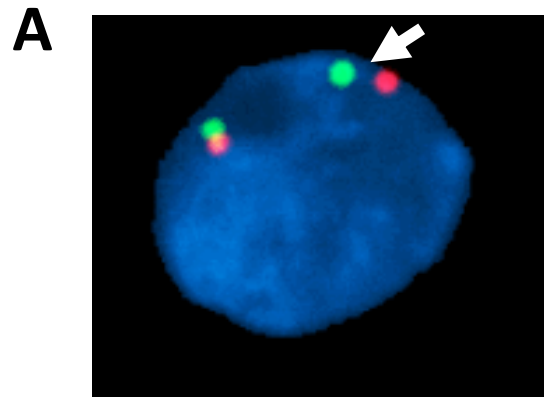
### 【用語解説】

（注1）INO80 クロマチン構造変換複合体：細胞核では、染色体 DNA がタンパク質と結合してクロマチンという高次構造を作って存在しています。クロマチンは、DNA の修復や複製、遺伝子の転写などの DNA 代謝を制御するために構造を変えることが知られており、この構造の変化を司る複数のタンパク質から構成されるタンパク質複合体のことをクロマチン構造変換複合体と呼びます。INO80 クロマチン構造変換複合体は、クロマチン構造変換複合体の一つで INO80 を中心とした複数のタンパク質からなるタンパク質複合体です。



### 図1 エトポシドによるARP8のリン酸化

エトポシドにより、培養細胞ではARP8のリン酸化が認められた(矢印)。脱リン酸化酵素の処理で、リン酸化されたARP8が消失していることから、ARP8がリン酸化されていることが確認された。



## 図2 ARP8のリン酸化と11番染色体転座

(A) FISH法による11番染色体転座の検出。細胞核(青色)の中で、正常の11番染色体は緑色と赤色のシグナルが重なっているが、11番染色体転座では2色のシグナルが離れている(矢印)。

(B) ATM欠損細胞では、正常ARP8(左)はエトポシド処理してもリン酸化されないため、染色体転座が増加する。同じATM欠損細胞でも、リン酸化された状態のARP8を発現させると(右)、エトポシドによる染色体転座は抑制された。

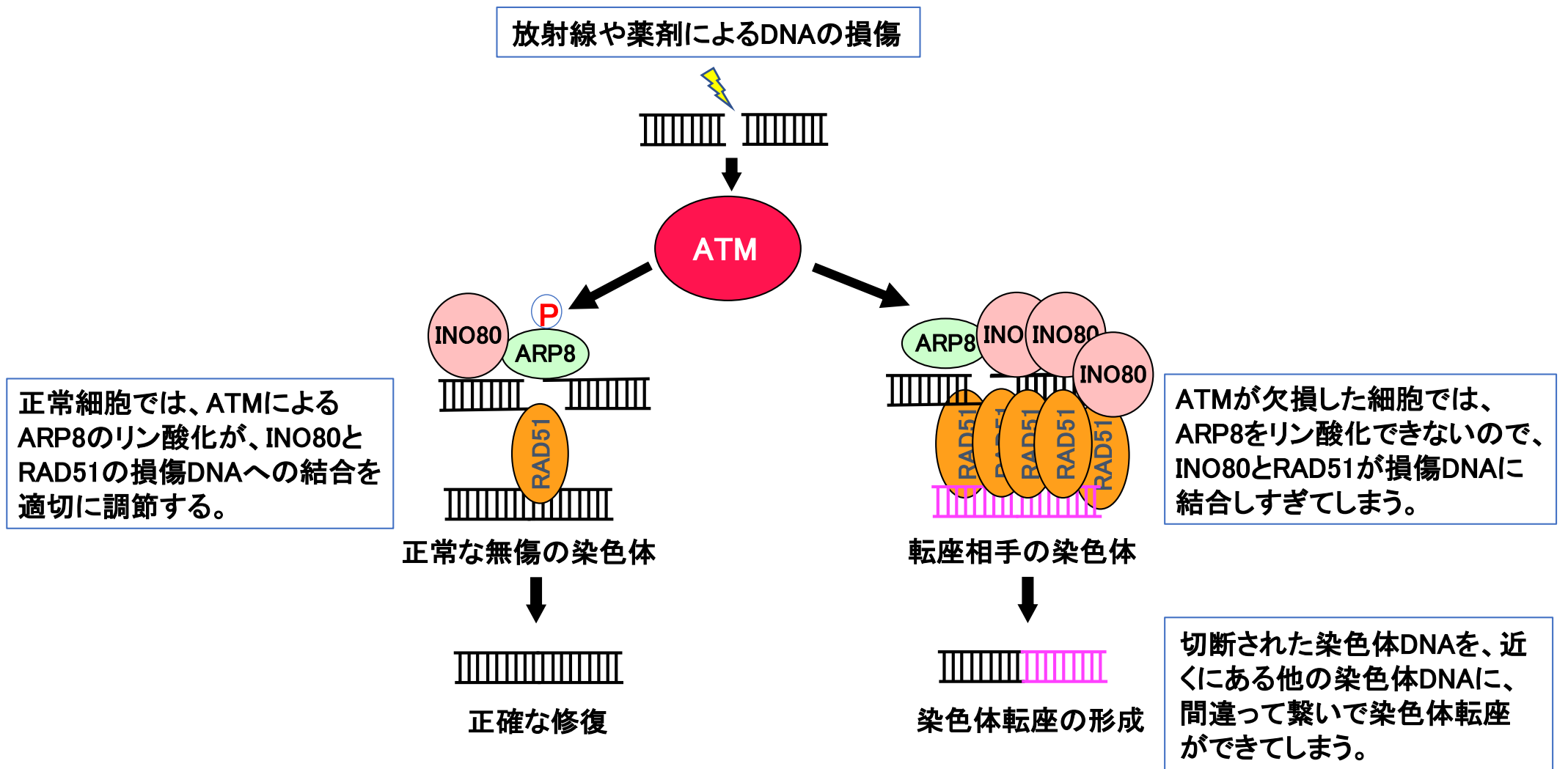


図3 ARP8のリン酸化による染色体転座の抑制機構のモデル

ATMは、ARP8をリン酸化することで、クロマチン構造変換因子INO80やDNA修復因子RAD51などの損傷DNAへの結合を抑制している。ATMが働けないと、RAD51やINO80が過剰に損傷部位に結合し、染色体転座が形成されてしまう。

【参考資料】

ATM modulates the loading of recombination proteins onto a chromosomal translocation breakpoint hotspot. Sun J, Oma Y, Harata M, Kono K, Shima H, Kinomura A, Ikura T, Suzuki S, Mizutani S, Kanaar R, Tashiro S. *PLoS ONE* 5(10), e13554, 2010.

【お問い合わせ先】

原爆放射線医科学研究所細胞修復制御研究分野 教授 田代 聡 Tel : 082-257-5818 FAX : 082-256-7104 E-mail : ktashiro@hiroshima-u.ac.jp
--

発信枚数：A4版 8枚（本票含む）

# 【FAX返信紙】

FAX：082-424-6040

広島大学財務・総務室広報部 広報グループ 行

放射線や抗がん剤による染色体異常を防ぐ分子機構を解明  
—ATMはDNA損傷の修復を促進するだけでなく、抑制して調整することが判明—

日 時：平成30年5月15日（火）10：30～11：10

場 所：広島大学霞キャンパス 研究棟B（旧歯学部B棟）2F

歯学部大会議室（広島市南区霞1-2-3）

ご出席

ご欠席

貴 社 名 \_\_\_\_\_

部 署 名 \_\_\_\_\_

ご 芳 名 \_\_\_\_\_（計 名）

電話番号 \_\_\_\_\_

誠に恐れ入りますが、上記にご記入頂き、5月14日（月）12：00まで  
にご連絡願います。

