

2022年9月16日

報道機関 各位

東北大学加齢医学研究所
東北大学大学院医学系研究科
東北大学大学院生命科学研究科
東京工科大学応用生物学部

**遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因となる
BRCA1 の新たながん抑制能を発見**
-核内の DNA 損傷シグナルを核の外に伝達して細胞死へ-

【発表のポイント】

1. 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因遺伝子 BRCA1^{注1)} の、DNA 損傷シグナルを中心体^{注2)} に伝達するがん抑制能を明らかにしました。
2. DNA 損傷後にリン酸化された BRCA1 が核外に移動して、中心体の数を増加させることを明らかにしました。
3. DNA 損傷後に BRCA1 が、分裂期キナーゼ（酵素）である Aurora A^{注3)} の中心体局在を増加させ、別の分裂期キナーゼ PLK1^{注4)} を活性化して、中心体複製を起こすことを明らかにしました。

【概要】

がん抑制遺伝子 BRCA1 は、その遺伝子変異によって、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群を引き起こします。東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野 教授 千葉奈津子、同大学院医学系研究科 大学院生 斉 匯成（さい かいせい）（研究当時、現順天堂大学）、同大学院生命科学研究科 大学院生 菊地 めぐみ（研究当時）、東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野 助教 吉野 優樹、東京工科大学 応用生物学部 教授 岩渕 徳郎らの研究グループは、その遺伝子産物であるタンパク質 BRCA1 が、DNA 損傷が起こると ATM にリン酸化されて核外に移動し、分裂期キナーゼである Aurora A の中心体局在を増加させることで PLK1 を活性化し、中心体数を増加させることを明らかにしました。これは BRCA1 の新たながん抑制能の発見です。

本研究成果は 2022 年 9 月 9 日、Cancer Science 誌に掲載されました。

【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 腫瘍生物学分野

教授 千葉 奈津子

電話 022-717-8477

E-mail natsuko.chiba.c7@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

電話番号:022-717-8443

E-mail ida-pr-office@grp.tohoku.ac.jp

【詳細な説明】

Breast Cancer gene 1 (BRCA1) の生殖細胞系列変異は、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因になります。その遺伝子産物 BRCA1 の機能として、これまで相同組換え修復などの DNA 修復能が注目されてきましたが、研究グループは BRCA1 の中心体制御能にも注目して、その機能を解析してきました。

中心体は、間期には核の近傍に存在する細胞内小器官で、細胞骨格として重要な微小管形成中心として働き、細胞の分裂期には紡錘体極として機能して、遺伝情報として重要な染色体の娘細胞への均等な分配を担います。

中心体は、L字型に配置した母中心小体と娘中心小体、周辺の中心小体周辺物質 (PCM) から構成され (図 1)、1 回の細胞周期に 1 度複製されます (図 2)。M 期後期に、母中心小体と娘中心小体が分離し、リンカーにより連結される中心小体解離が生じ、それにより中心小体の複製が可能になります。S 期に 2 つの中心小体に新しい娘中心小体が形成され、G2 期に PCM タンパク質が集積してリンカーが消失し、M 期に紡錘体^{注5)} 形成に重要な紡錘体極となります。

この中心体の複製機構の異常によって、中心体の数や構造の異常が起きると、染色体分配の異常や浸潤能の亢進を引き起こし、発がんや悪性化の原因になるとされています。

DNA 損傷後に中心体数が増加する現象 (DNA damage-induced centrosome amplification ; DDICA) (図 3) が知られていましたが、東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野の千葉奈津子教授らの研究グループは、BRCA1 がこの DDICA に重要な働きをすることを明らかにしました。

抗がん剤として多くのがん治療に使われるシスプラチン (CDDP) で、細胞に DNA 損傷を与えると、BRCA1 が Ataxia telangiectasia mutated (ATM) にリン酸化されて、核外に移動し、BRCA1 の中心体局在が亢進し、分裂期キナーゼ Aurora A の中心体局在を促進しました。また、BRCA1 が DNA 損傷後に、中心小体解離に重要な Polo-like kinase 1 (PLK1) の中心体でのリン酸化を促進し、中心小体解離の早期解離と中心小体の過剰複製を起こし、DDICA を引き起こすことを明らかにしました (図 4)。

さらに、遺伝性乳がん由来の BRCA1 バリエントの中に、BRCA1 と Aurora A との結合能が減弱するバリエントや DNA 損傷後の BRCA1 や Aurora A の中心体局在の亢進が阻害されるバリエントが同定されました。

DNA 損傷後に中心体数が増加した多くの細胞は、分裂期細胞死を起こします。本研究の結果から、BRCA1 は修復できない重篤な DNA 損傷を持つ細胞に細胞死を誘導して、細胞のがん化を抑制している可能性が示されました。

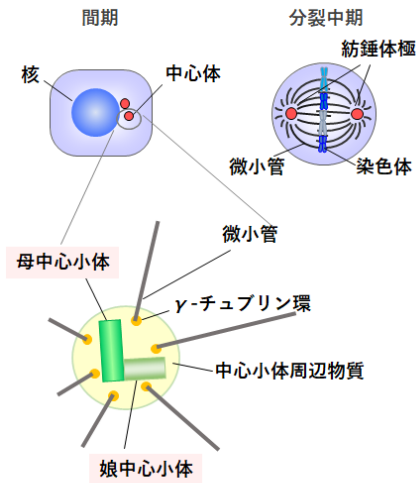


図1

図 1. 中心体の模式図

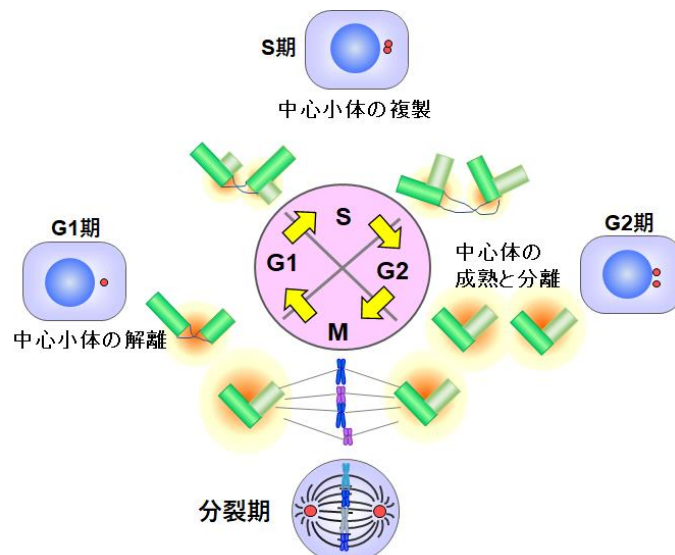


図2

図 2. 中心体・中心小体の複製サイクル。細胞分裂の後、娘細胞は 2 個の中心小体を含む中心体を 1 個受け継ぐ。S 期にそれぞれの中心小体から新たな娘中心小体が複製され、G2 期には L 字型に結合した母・娘中心小体を含む中心体が 2 個存在する。M 期 (細胞分裂期) にそれぞれの中心体から微小管が伸長し、紡錘体を形成して染色体の分配に関与する。M 期の後半から G1 期にかけて、母・娘中心小体間の結合が解消され、次の細胞周期での中心小体の複製が可能になる。この現象は中心小体解離と呼ばれ、PLK1 の活性によって制御される。

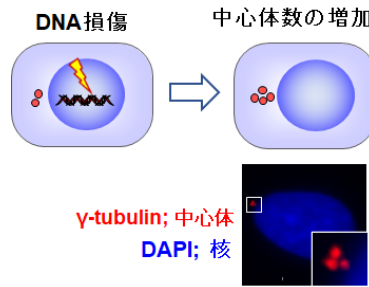


図3

図 3. DNA 損傷後の中心体数の増加

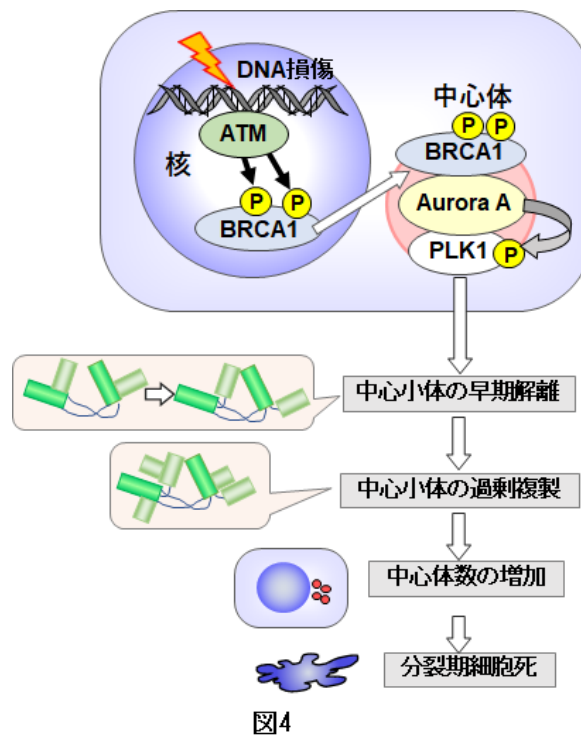


図 4. DNA 損傷後に、BRCA1 が ATM にリン酸化されて、核外に移動して BRCA1 の中心体局在が亢進し、Aurora A の中心体局在を促進する。Aurora A が PLK1 をリン酸化して中心小体解離を引き起こし、それにより中心小体の過剰複製が起こる。それにより、中心体数が増加する。中心体数が増加した多くの細胞は分裂期細胞死を起こす。

【支援】本研究は、文部科学省科学研究費補助金(JP16H04690、JP19H03493、JP22H02896)、公益財団法人高松宮妃癌研究基金(19-25124)の支援を受けて行われました。

【用語説明】

注1) BRCA1 : BRCA2 とともに、遺伝子変異により遺伝性乳がん・卵巣がん症候群をひき起こすがん抑制遺伝子。

注2) 中心体 : 核の近くの細胞質に存在する細胞内小器官であり、中心小体と、その周囲の中心小体周辺物質 (pericentriolar material; PCM) からなる。中心小体は母中心小体と、その側壁に結合する娘中心小体からなり、L字型の構造をとる。中心小体周辺物質には γ -チューブリン環が豊富に存在し、細胞骨格の一つである微小管の形成起点として働く。細胞分裂期には中心体から微小管が伸長し、紡錘体を形成する。

注3) Aurora A : 分裂期キナーゼの1つで、中心体、紡錘体極に局在し、細胞分裂に進行に重要な役割を果たす。PLK1 をリン酸化して活性化する。

注4) PLK1 : 分裂期キナーゼの1つで、中心体、紡錘体極などに局在し、細胞分裂に進行に重要な役割を果たす。中心体では、中心小体の複製に重要な中心小体解離を引き起こす。

注5) 紡錘体 : 細胞分裂の際に、染色体を娘細胞に均等に分配する機能をもつ。

【発表論文】

掲載誌 : Cancer Science

DOI: 10.1111/cas.15573

題目 : BRCA1 transports the DNA damage signal for CDDP-induced centrosome amplification through the centrosomal Aurora A

著者 : Huicheng Qi, Megumi Kikuchi, Yuki Yoshino, Zhenzhou Fang, Kazune Ohashi, Takato Gotoh, Ryo Ideta, Ayako Ui, Shino Endo, Kei Otsuka, Norihisa Shindo, Kohsuke Gonda, Chikashi Ishioka, Yoshio Miki, Tokuro Iwabuchi, and Natsuko Chiba

日本語題目 : BRCA1はCDDPによって誘導されるAurora Aを介した中心体数の増加のためにDNA損傷シグナルを伝達する

著者名 : 齊 匯成、菊地 めぐみ*、吉野 優樹*、方 震宙、大橋 和音、後藤 孝太、井手田 凌、宇井 彩子、遠藤 栞乃、大塚 慧、進藤 軌久、権田 幸祐、石岡 千加史、三木 義男、岩渕 徳郎、千葉 奈津子 (*共同第二著者)