

【施設利用者の研究紹介】

新しいがん治療法開発への応用を目指した染色体末端テロメアの機能解析

先端物質科学研究科 分子生命機能科学専攻

上野 勝

染色体末端テロメアは細胞の老化やがんと密接に関係している。そこでテロメアで働く蛋白質の機能解析は、老化やがんの予防や治療への応用が期待できる。我々は、主に分裂酵母を用いて、テロメア維持に関係する蛋白質の機能解析を行ってきた。最近、我々は2本鎖DNAを引き剥がす酵素（ヘリケース）の一つである Rqh1 という蛋白質がテロメアの維持機構に大きな影響を与えることを発見した。具体的には、テロメア維持に必須な遺伝子 *pot1* 破壊株はテロメアが急激に分解され、染色体末端が融合した環状染色体を持つ酵母が生き残るのに対して、ヘリケース活性を失った変異 *rqh1* 株において *pot1* 遺伝子を破壊すると、テロメアがDNA組換えによって維持されたり、微小管障害剤に対して高い感受性を示したりすることがわかった(1)。この遺伝子 *rqh1* の完全欠損は *pot1* と合成致死になることが報告されていたが、その原因はわかっていなかった。我々はこの原因の解明に成功した。具体的には Rqh1 ヘリケースが環状染色体の維持に必要であることを明らかにした(2)。さらに我々はヘリケース活性を失った *rqh1* 変異と *pot1* 破壊を組み合わせた株において、テロメアでの組換え中間体の蓄積がスピンドルチェックポイントを活性化することも発見した(4)。スピンドルチェックポイントはキネトコアと微小管の結合異常を感知するシステムであり、テロメアはこのシステムに無関係と考えられていた。我々の発見はテロメアとスピンドルチェックポイントの新しい関係の解明に繋がることが期待できる。

上記の発見は、テロメアが組換えで維持されたがんや環状染色体を持つがんの新しい治療法の開発への応用が期待できる。例えば、がんの約1割強はテロメアが組換えで維持されている。もしヒト細胞においても分裂酵母と同様にテロメアでの組換え中間体の蓄積が微小管障害剤感受性を高めるとすると、正常細胞が死なない程度の低い濃度の微小管障害剤の添加で、テロメアで組換え中間体が蓄積したがん細胞を選択的に死滅させることが期待できる。また、ある種のがん細胞では高頻度で環状染色体を持っていることがわかっている。そこで、もしヒト細胞においても分裂酵母と同様に Rqh1 のホモログが環状染色体の維持に必要であれば、ヒト Rqh1 ホモログの阻害は、正常細胞を殺さず、環状染色体を持ったがん細胞のみを選択的に死滅させることが期待できる。現在、広島大学クロマチン動態数理研究拠点 (RcMd) のメンバーとして、酵母クロマチン動態計測も行っており、新しい切り口で染色体維持機構の解明も目指している。

最近の主な論文

- (1) Fission yeast Pot1 and RecQ helicase are required for efficient chromosome segregation. K. Takahashi, et al. *Mol. Cell. Biol.* 31, 495-506. (2011).
- (2) Fission Yeast RecQ Helicase Rqh1 Is Required for the Maintenance of Circular Chromosomes. T. Nanbu, et al. *Mol. Cell. Biol.* 33, 1175-1187. (2013).
- (3) SUMOylation regulates telomere length by targeting Tpz1Tpp1 to modulate shelterin-Stn1 interaction in fission yeast. K. Miyagawa, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 111, 5950-5955, (2014).
- (4) Rad51-dependent aberrant chromosome structures at telomeres and rDNA activate the spindle assembly checkpoint. A. Nakano, et al. *Mol. Cell. Biol.* 34, 1389-1397. (2014).