

DNA 修復に集う役者達

平成 22 年 4 月 18 日

BRCA1、BRCA2 は乳ガンの原因遺伝子として見つかり、どちらかに変異があると、乳ガンまたは卵巣ガンにかかる可能性が非常に高くなるとされている。BRCA1 と BRCA2 の機能については様々な報告があるが、重要な機能として相同染色体組み換えに必要なタンパク質である RAD51 と結合し、損傷 DNA の修復に関与することが知られる。相同染色体組み換えによる損傷 DNA の修復には、BRCA1 と BRCA2 が DNA の損傷した部位に局在しなければならない。これらのタンパク質はどのようにして損傷部位を認識しているのだろうか。今回、早川智博研究員（クロマチン動態研究チーム、中山潤一チームリーダー）らの研究により、BRCA2 を含む DNA 修復タンパク質複合体が損傷 DNA を認識するには、MRG15 というクロマチン結合タンパク質が必要であることが明らかになった。MRG15 は BRCA2 タンパク質複合体の中の一つ、PALB2 と直接結合する。つまり、BRCA2 を含む DNA 修復タンパク質群は、PALB2 を介して MRG15 と複合体を形成し、DNA の損傷部位を認識していることが明らかになった。

長い DNA は細胞核内でヒストンというタンパク質に巻き付き、更にコンパクトに折りたたまれて染色体構造を形成している。DNA を鋳型に mRNA を転写する時や、傷ついた DNA を修復する時など、DNA にアクセスする際はこの高次構造をほどく必要がある。この高次構造を変換するためには、DNA に結合するタンパク質や DNA が巻き付くヒストンを修飾するタンパク質など、様々なタンパク質が集合して複合体を形成し、染色体構造をほどいたり、逆に凝縮させたりしている。今回早川研究員らが着目した MRG15 もこのような染色体構造の変換に関与するタンパク質であり、DNA が巻き付くヒストンを修飾する酵素と結合する。興味深いのは、MRG15 はヒストンをアセチル化して DNA の高次構造をほどくヒストンアセチル化酵素（HAT）とも、逆に脱アセチル化して DNA の高次構造を凝集させるヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）ともどちらにも結合することである。何故 MRG15 がこれらの相反する機能を持つタンパク質両方と相互作用するのかについては謎であった。

早川研究員らはまず MRG15 と相互作用するタンパク質を検索した。すると、既に関係が分かっていたヒストン修飾関連のタンパク質だけでなく、新規結合タンパクとして PALB2 が見つかった。PALB2 は、BRCA2 と共に電離放射線などが引き起こす DNA 二重鎖切断や、薬剤などによる DNA 鎖間の共有結合（インターストランドクロスリンク）といった、損傷を受けた DNA の修復に深く関与する。早川研究員らは MRG15 が PALB2 との相互作用を通じて、BRCA2 複合体の DNA 修復機能に関係するのではないかと考え、研究を進めた。

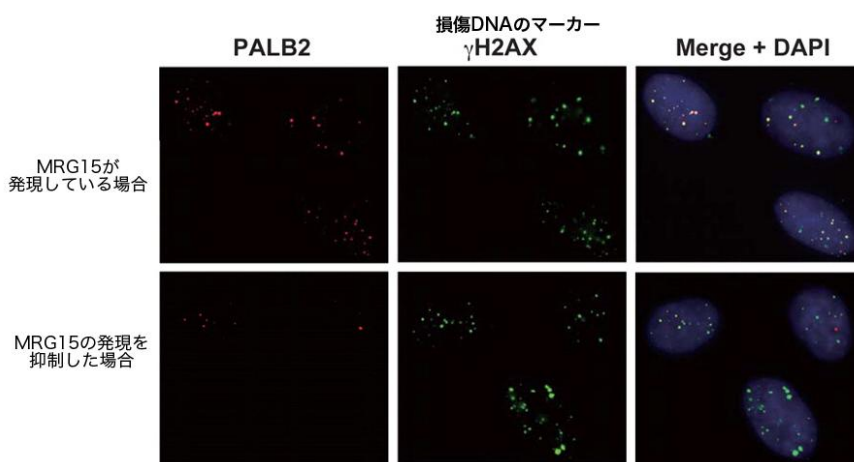
MRG15 と PALB2 を含むタンパク質の結合関係を調べたところ、MRG15 は PALB2 や BRCA2 を含むタンパク質の複合体と結合しているが、MRG15 が直接結合するのは PALB2 であった。つまり、MRG15 は PALB2 を介して BRCA2 を含むタンパク質複合体と相互作用していると考えられる。

もし MRG15 が PALB2 や BRCA2 と複合体を形成しているなら、DNA 修復や相同組み換えに何らかの

機能を持っているはずである。実際 MRG15 の発現を抑制すると、PALB2 や BRCA2 の発現を抑制した場合と同様に相同組み換えによる修復が起こる確率や、インターストランドクロスリンクを起こす薬剤に対する耐性が低下していることが確認された。更に PALB2 または BRCA2 の発現を抑制すると同時に MRG15 の発現も抑制した場合、DNA 損傷に対するこれらの影響は PALB2 または BRCA2 の発現を単独で抑制した場合と大きく変化しなかったことから、これらのタンパク質は協同して機能していると考えられる。

それでは、MRG15 は相同組み換えや DNA 修復にどのように関係しているのだろうか。早川研究員らが解析を進めたところ、MRG15 の発現を抑制すると、PALB2 と BRCA2 が DNA 損傷部位に局在できなくなることが分かった。一方で BRCA1 は MRG15 の機能に関係なく DNA 損傷部位に局在したことから、BRCA1 の局在については別の経路の存在が示唆された。

これらの結果より、MRG15 は PALB2 を介して BRCA2 と RAD15 が損傷 DNA 部位に局在するために必要であり、DNA 修復に重要な役割をもつことが明らかになった。



図：培養細胞における PALB2（赤）と損傷 DNA（緑）の局在
MRG15 がないと（下段）PALB2 は損傷 DNA 部位に局在できず、
赤と緑が重なっている場所がほとんどなくなってしまうのが分かる。

前述のように、MRG15 は PALB2 だけでなくヒストンアセチル化酵素・脱アセチル化酵素と結合する。これらの染色体構造を変換するタンパク質と相同組み換えや DNA 損傷との関係は不明の部分が多く、早川研究員らが目下解析中である。更に MRG15 がどのように損傷 DNA を認識しているかも興味深いところである。

また、ここで述べた BRCA2 や MRG15 を欠損させたマウスは、胎生期に死んでしまい、生まれてくることが出来ない。つまり、これらの分子が発生過程においても重要な役割をしていることが考えられる。早川研究員らは、「発生過程ではヒストン修飾を含め、クロマチン構造が劇的な変化を経ることが知られていますが、このクロマチン構造変換における MRG15 や PALB2、BRCA2 の機能は不明な点が多く、これらを知ることは発生過程の解明に非常に重要であると考えています」と語る。