

抗がん剤はどうやってテロメアに傷をつけるのか？

—抗がん剤の薬理効果の一端が分子のレベルで明らかに—

概要

染色体の端にはテロメアという構造があり、遺伝情報を守るバリアのような役割を果たしています。タキソールやビンクリスチンといった殺細胞性の抗がん剤を使って細胞の細胞周期を有糸分裂（M）期に停止させると、テロメアの保護が解けて細胞死のシグナルとなる現象「M期テロメア脱保護」が知られていましたが、その分子メカニズムはよくわかっていませんでした。

京都大学大学院医学研究科 林 眞理 客員准教授（兼：イタリア分子癌研究所(IFOM ETS)グループリーダー）、Diana Romero-Zamora 同研究員（現：OIST 博士研究員）、豪州 CMRI Samuel Rogers 博士（現：豪州ファイザー社）、Anthony J Cesare グループリーダー（兼：シドニー大学教授）らの国際共同研究グループは、M期停止中にテロメアに局在する因子の探索から、BTR（BLM-TOP3A-RMI1-RMI2）という酵素複合体がテロメア脱保護を促進することを発見しました。さらに、オーロラキナーゼ B（AURKB）がテロメア結合因子 TRF1 および TRF2 をリン酸化することが脱保護促進に必須であることを見出しました。この成果は、殺細胞性抗がん剤の薬理効果を理解するうえで重要な知見を提供し、治療法の改善や開発につながることも期待されます。

これらの成果は 2025 年 3 月 17 日に国際学術誌「*Nature Communications*」にオンライン掲載されました。

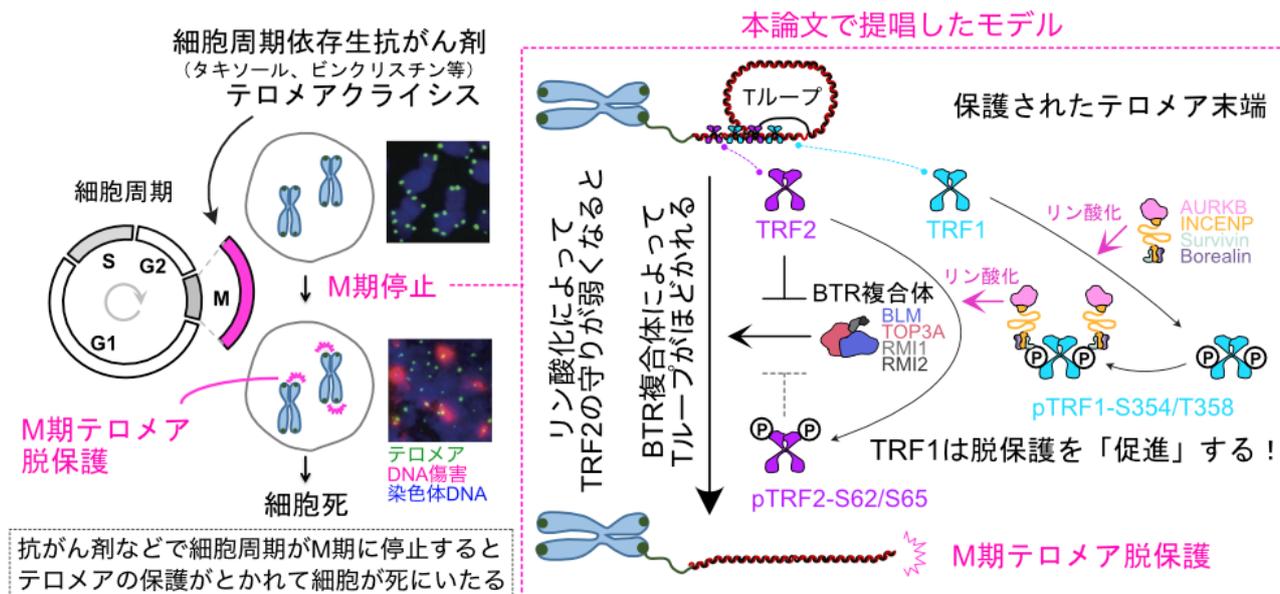


図 本研究成果の概要

テロメア末端はTループという高次構造で保護されている。我々は、抗がん剤などで細胞周期がM期に停止するとTループが解かれてテロメアが脱保護する現象を発見し、「M期テロメア脱保護」と命名したが、そのメカニズムはこれまで不明であった。本研究から、抗がん剤がM期テロメア脱保護を引き起こす過程が分子レベルで明らかになった。

1. 背景

テロメア(*1)は遺伝情報を担う染色体 DNA の末端を保護する構造体であり、その機能喪失は細胞老化やがんの発生に関わると考えられています。テロメア末端は、T ループ(*2)と呼ばれるラリアット状の構造をとることで、末端を物理的に保護していることが知られています。我々はこれまでに、殺細胞性抗がん剤を含む様々な手法で、細胞の細胞周期を有糸分裂 (M) 期に停止させると、T ループが解消されてテロメアの保護が解かれる現象を発見し、「M 期テロメア脱保護」と命名しました。その後 M 期テロメア脱保護が抗がん剤による細胞死を促進することも発見し、薬理効果としても重要な現象であることが分かっていたが、オーロラキナーゼ B (AURKB) (*3)が必須であること以外に、そのメカニズムはよく分かっていませんでした。本プロジェクトは、M 期テロメア脱保護の発見時に米国ソーク研究所 Jan Karlseder 研究室でポストドクとして共同研究をした林 眞理博士と Anthony J Cesare 博士との継続的な国際共同研究として行われました。

2. 研究手法・成果

まず研究グループは、大豆由来の改変型アスコルビン酸ペルオキシダーゼ (APEX2) という周囲のタンパク質をビオチン標識する酵素を、テロメア結合因子 TRF1(*1)に融合することで、M 期停止中にテロメア近傍に集積するタンパク質を網羅的に同定しました。その結果、これらのタンパク質に、INCENP(*3)や BLM ヘリケース(*4)といった今回着目した因子が含まれていました。その後、遺伝子ノックダウンと変異遺伝子によるレスキュー実験(*5)をベースに、抗体免疫染色 FISH 法による M 期テロメア脱保護の検出(*6)、in vitro キナーゼアッセイ等の手法を駆使し、INCENP-AURKB が、Survivin(*3)を介して TRF1 にリン酸化依存的に結合することが M 期テロメア脱保護に必要であることを発見しました。さらにテロメア保護に最も重要なタンパク質である TRF2(*1,2)が AURKB によりリン酸化されることで、テロメアの保護活性が弱まり、BTR 複合体(*4)による T ループ解消に至ることを明らかにしました (図)。本成果から、M 期テロメア脱保護が、AURKB による複数のタンパク質のリン酸化によって厳密に制御されている能動的な反応機構であることが明らかとなりました。また、テロメアに結合するタンパク質の 1 つ TRF1 が、直感に反して M 期テロメア脱保護の「促進」に寄与することがわかりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究の成果として、M 期テロメア脱保護の分子機構がかなり詳細に明らかになりました (図)。近年、望みの活性を持たせたペプチドや核酸製剤の設計・合成などの技術が急速に発達しているため、これらの技術を活用すれば、M 期テロメア脱保護を人為的に促進させることで抗がん剤の殺傷能力を強化する、といったことが可能になるかもしれません。また、TRF1 がテロメアの脱保護を促進するという予想外の発見は、今後さらに追求する必要があると考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医学研究科 林 眞理 客員准教授 (兼：イタリア分子癌研究所(IFOM ETS)グループリーダー)、Diana Romero-Zamora 同研究員 (現：OIST 博士研究員)、同生命科学研究所 小坂 絢彌 修士課程学生、豪州 CMRI Samuel Rogers 博士 (現：豪州ファイザー社)、Anthony J Cesare グループリーダー (兼：シドニー大学教授) らの国際共同研究グループの成果であり、NHMRC (豪州国立保健医療研究評議会)、Australian Research Council (豪州研究会議)、MRFF (豪州医療研究未来基金)、日本酵素協会、武田科学振興財団、日本学術振興会(16H06176, 20H03183)、京都大学白眉プロジェクト等の支援を受けて行われました。

<用語解説>

- *1 テロメア：真核生物の染色体 DNA の末端を保護する DNA-タンパク質の複合体で、人を含む脊椎動物では 5'-TTAGGG-3'の単純リピート配列と、その配列を特異的に認識して結合する一連のタンパク質群・シェルタリン複合体 (TRF1、TRF2、TIN2、TPP1、POT1、RAP1) から成る。
- *2 T ループ：テロメアリピートの末端は、TTAGGG-3'の一本鎖が突出した構造をとっており、この一本鎖部分が二本鎖リピート部分に潜り込むことで、ラリアット状の構造をとることが電子顕微鏡や超高解像度顕微鏡で観察されている。この構造の形成にはテロメア結合タンパク質の TRF2 の働きが必要かつ十分である。
- *3 オーロラキナーゼ B (AURKB)：INCENP、Borealin、Survivin の3つのタンパク質と共に Chromosome Passenger Complex (CPC)という複合体を形成する。有糸分裂の正常な進行に必要であり、様々な機能が報告されている。Survivin、Borealin は INCENP の N 末側に結合し CPC の局在を制御する一方、AURKB は INCENP の C 末側に結合し CPC のリン酸化活性を担う。
- *4 BLM ヘリケース：ブルーム症候群の原因遺伝子として知られ、TOP3A、RMI1、RMI2 とともに BTR 複合体を形成する。複数の DNA 構造を基質として、主に DNA 二本鎖を開裂する反応を媒介する。基質の中には T ループのジャンクション部位も含まれると考えられる。
- *5 遺伝子ノックダウンと変異遺伝子によるレスキュー実験：本研究で利用した遺伝子ノックダウンは、shRNA という二本鎖 RNA によって、目的の遺伝子が作る mRNA の分解を促すことで、目的のタンパク質の発現量を減少させる方法。さらに、shRNA のターゲット配列にサイレント変異（アミノ酸配列を変化させない変異）を持つ遺伝子を細胞に導入することで、ノックダウンによる表現型が本当にターゲットタンパク質の働きによるものか検証できる。この際さらに酵素活性を無くす変異などを加えておくことで、表現型が特定の酵素活性によるものかなどを検証することができる。
- *6 抗体免疫染色 FISH 法による M 期テロメア脱保護の検出：DNA 傷害サイトに生じるヒストン H2A.X のリン酸化を抗体によって検出する手法と、テロメア DNA を蛍光プローブによって検出する方法を組み合わせることで、脱保護されて DNA 傷害として認識されているテロメアを検出することができる。

<研究者のコメント>

「M 期テロメア脱保護は、留学中に自身で偶然発見した思い入れの深い現象であり、その後も分子メカニズムの探究を進めてきました。本プロジェクトでは国際的な共同研究の強みを活かして、様々な手法を駆使することで多面的にそれぞれのタンパク質の機能を検証しており、M 期テロメア脱保護の分子メカニズムをかなり詳細に明らかにできたと思います。今後は、この現象が進化的にどのような重要性をもっているのかなどの疑問にも挑戦していきたいと考えています。」(林 眞理)

<論文タイトルと著者>

タイトル： A CPC-shelterin-BTR axis regulates mitotic telomere deprotection

著者： Diana Romero-Zamora*, Samuel Rogers*, Ronnie Ren Jie Low, Andrew B. Robinson, Scott G. Page, Blake J. E. Lane, Noa Lamm, Fuyuki Ishikawa, Makoto T. Hayashi#, Anthony J. Cesare#

*These authors contributed equally to this work #Corresponding authors

掲載誌： *Nature Communications* DOI : 10.1038/s41467-025-57456-8