

2025 年 4 月 2 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

がん抑制遺伝子 ARID1A の ゲノム安定性における新たな機能の発見

【発表のポイント】

- がん抑制遺伝子 ARID1A は多種多様ながんで高頻度に変異していますが、その機能のメカニズムはまだ完全に解明されていません。
- ARID1A の新たなタンパク質間相互作用ネットワークを明らかにし、RNA の代謝、転写、DNA 修復^(注 1)の因子との相互作用を見出しました。またこれらタンパク質の中に ARID1A との結合に関与する保存されたアミノ酸配列を発見しました。
- さらに ARID1A が、がんの特徴であるゲノムの不安定性^(注 2)の抑制に関わる DNA 二重鎖切断修復^(注 3)に寄与する新規のメカニズムを見出しました。

【概要】

ARID1A は多種多様ながんで高頻度に変異していますが、その機能とがん化抑制機能のメカニズムはまだ完全に解明されていません。

東北大学加齢医学研究所分子腫瘍学研究分野の菅野新一郎講師、小林孝安准教授、田中耕三教授、安井明学術研究員、宇井彩子准教授らは、クロマチン^(注 4)の構造変化を促すクロマチンリモデリング^(注 5)複合体における ARID1A の新たなタンパク質間相互作用のネットワークを明らかにし、それらのタンパク質の中に ARID1A との結合に関与する保存されたアミノ酸配列を見出しました。これら ARID1A の相互作用因子の中で、DNA 二重鎖切断の修復に関わる因子との相互作用を新たに発見し、その機能的な意義を明らかにしました。DNA 二重鎖切断は致死的な DNA 損傷であり、その修復異常はゲノム不安定性を引き起こし、細胞のがん化に関わると考えられています。

今回の発見から、ARID1A が有するゲノム安定性^(注 6)維持機構における新たな機能とそのメカニズムが明らかになりました。

本研究成果は、2025 年 3 月 13 日に学術誌 Nucleic Acids Research 誌で発表されました。

【詳細な説明】

研究の背景

ARID1A はクロマチンの構造変化を促し、転写や DNA 複製・修復で機能する SWI/SNF ファミリーのクロマチンリモデリング複合体で機能するタンパク質です。多種多様ながんで高頻度に変異している—卵巣がんで約 50%、胃がんで約 20%、膀胱がんで約 20%、肝がんで 15%など—ことから、がん化を抑制していると考えられています。しかしその細胞内での機能とがん化への影響には不明点が多々あり、そのがん化抑制機能のメカニズムはまだ完全に解明されていません。

今回の取り組み

研究グループは ARID1A の新たなタンパク質間相互作用のネットワークを明らかにし、それらのタンパク質の中に ARID1A の ARM ドメインの結合に寄与する保存されたアミノ酸配列 (ARM ドメイン結合配列) を見出しました。その ARM ドメイン結合配列は、RNA の代謝、転写、ヒストン修飾、DNA 修復など、様々な因子に保存されていました。

研究グループはこれら ARID1A の相互作用因子の中で、DNA 修復の中でも DNA 二重鎖切断修復に関わる DNA-PKcs を発見しました。DNA 二重鎖切断による DNA 損傷は細胞にとって致命的であり、その修復異常はがんの特徴であるゲノム不安定性を引き起こし、高頻度にがんを引き起こすと考えられています。しかし、ARID1A と DNA-PKcs の相互作用の意義は不明でした。

そこで研究グループは ARM ドメインと結合するアミノ酸に変異を導入して、ARID1A と相互作用できない DNA-PKcs の変異細胞を作成しました。その結果、DNA 二重鎖切断修復の中でも非相同末端結合^(注 7) (non homologous end joining) の経路の後期過程で DNA 切断を再結合させる DNA ライゲース (LIG4) の DNA 切断部位への結合が低下し、NHEJ 修復が遅延することが明らかになりました。この結果から、SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体が、ARID1A と DNA-PKcs との相互作用を通して NHEJ の後期のステップを制御し、DNA 二重鎖切断修復を効率的に進めることによりゲノム安定性の維持機構で重要な役割を果たすことが考えられました。DNA 二重鎖切断修復のメカニズムの解明は、ゲノム安定性維持機構とそれによる細胞がん化の抑制のメカニズムの解明につながります。さらに今回の発見は ARID1A のゲノム安定性維持機構における新たながん抑制機能のメカニズム解明の発展にもつながると考えられます。

今後の展開

今回の結果から、ARID1A が NHEJ の後期過程で重要な役割を果たす可能性が見出されたことから、ARID1A の新規機能として細胞がん化の抑制に重要な

ゲノム安定性に関わるメカニズムが明らかになりました。また DNA-PKcs 以外のゲノム安定性に関わる因子と ARID1A についても新たな相互作用が見出されています。そこでさらにこれらの因子と ARID1A の相互作用の意義を明らかにすることにより、ARID1A がゲノム安定性に関わる重要なメカニズム解明の発展につながることを期待されます。

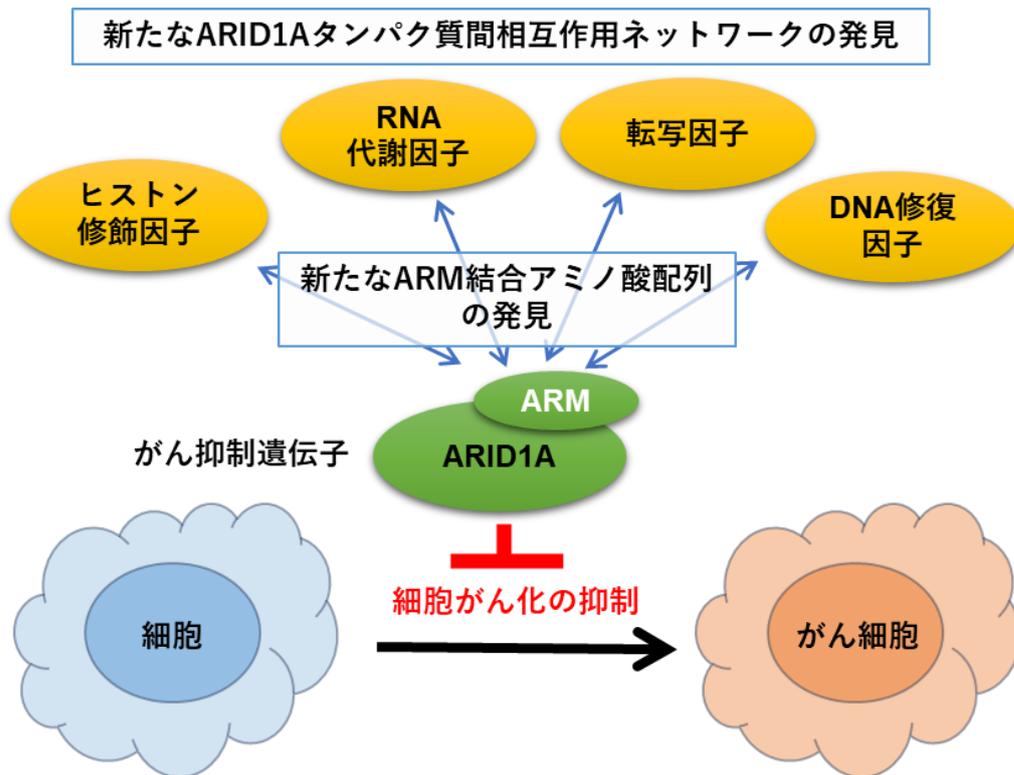


図 1. 本研究のイメージ図。

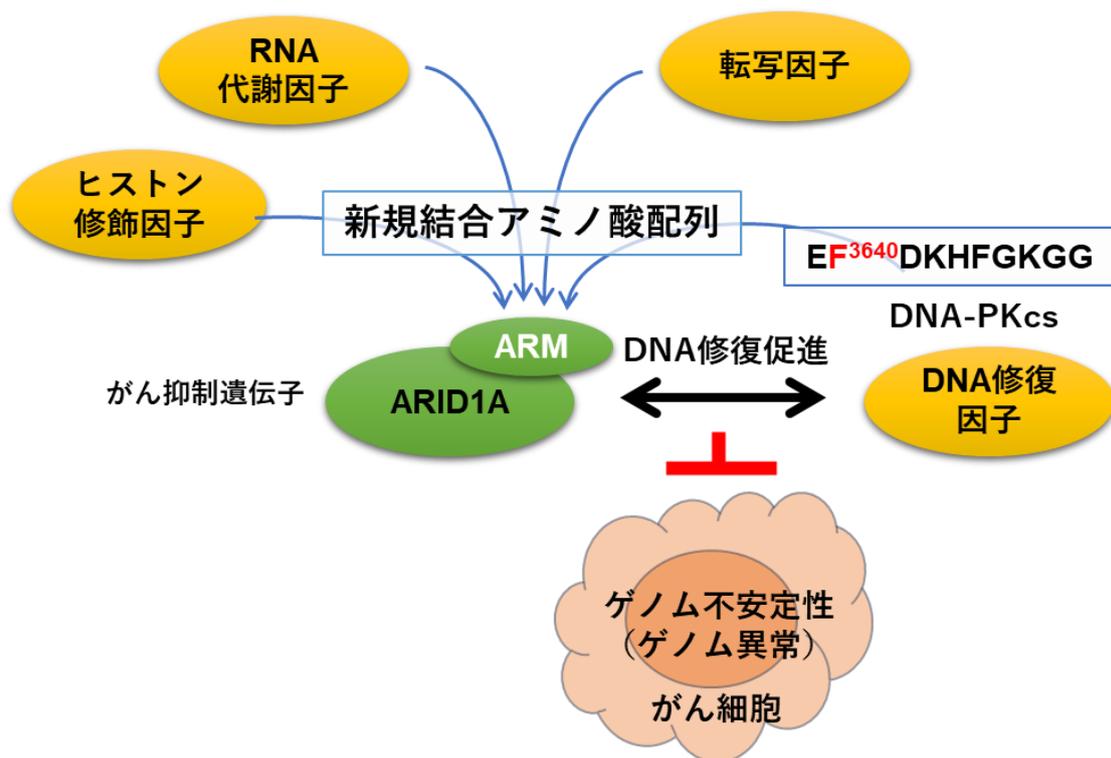


図 2. ARID1A の新たなタンパク質間相互作用のネットワークを明らかにし、その中で ARID1A の ARM ドメインに結合する保存された新規の結合アミノ酸配列を発見しました。さらに、ARID1A と DNA-PKcs が協調してはたらき、DNA 二重鎖切断修復を促進する新規の機能を発見しました。DNA 二重鎖切断修復はゲノムの安定性を維持し、細胞がん化を抑制すると考えられています。

【謝辞】

本研究は武田科学振興財団、高松宮妃癌研究基金、内藤記念財団助成金の支援を受けて行われました。また本論文は『東北大学 2024 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け、Open Access となっています。

【用語説明】

- 注1. DNA 修復とは、細胞が DNA の損傷を修復する仕組みです。DNA の損傷は、紫外線や化学物質、活性酸素や放射線などによって引き起こされます。
- 注2. ゲノム不安定性とは、DNA (ゲノム) の修復機能に異常が生じ、変異が起こりやすい状態を指し、がんの特徴の一つです。
- 注3. DNA 二本鎖切断の修復 (DNA double strand break; DSB) とは、DNA 損傷の中でも特に致死的な DNA の二重鎖が切断された損傷を修復する仕

組みです。放射線や活性酸素、がん化学療法剤などによって引き起こされます。この修復が異常になると細胞死や細胞のがん化を引き起こします。

注4. クロマチンとは、真核生物の細胞の核内に存在する DNA とタンパク質からなる構造体で、染色質とも呼ばれています。遺伝子の発現を調節するなど、生命の活動に重要な役割を果たしています。

注5. クロマチンリモデリングとは、クロマチン（真核生物の細胞核内に存在する DNA とタンパク質の複合体）の構造を動的に調節することで、遺伝子発現（転写）や DNA 修復や DNA 複製を制御する仕組みです

注6. ゲノム安定性とは、ゲノムの変異や異常が起きない状態を指します。

注7. 非相同末端結合（non homologous end joining ; NHEJ）は、DNA の二重鎖切断（DSB）を修復する主要な仕組みの一つです。DNA の切断面をそのままつなぎ直すことで、細胞死を回避し、遺伝的情報を保持する役割を担っています。

【論文情報】

タイトル : Armadillo domain of ARID1A directly interacts with DNA-PKcs to couple chromatin remodeling with nonhomologous end joining (NHEJ) pathway

著者 : Shin-ichiro Kanno, Takayasu Kobayashi, Reiko Watanabe, Akihiro Kurimasa, Kozo Tanaka, Akira Yasui, and Ayako Ui*

*責任著者 : 東北大学 加齢医学研究所 准教授 宇井彩子

掲載誌 : Nucleic Acids Research

DOI : 10.1093/nar/gkaf150

URL:<https://doi.org/10.1093/nar/gkaf150>

【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

准教授 宇井彩子

TEL:022-717-8469

Email: ayako.ui.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

TEL: 022-717-8443

Email: ida-pr-office@grp.tohoku.ac.jp