

WRN タンパク質の新たなテロメア制御機能

—抗がん剤の薬理効果にも影響か—

概要

ヒトを含む真核生物の遺伝情報を担う染色体はヒモのような線状で、その末端をテロメアと言います。テロメアは、自然な DNA 末端が不必要な DNA 傷害反応を引き起こさないように守っています。細胞周期を有糸分裂 (M) 期に停止させるタキソールやビンブラスチンなどの殺細胞性抗がん剤を使用すると、M 期停止中にテロメアの保護が失われ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。

今回、林眞理 医学研究科客員准教授(兼任：IFOM ETS グループリーダー)、Diana Romero 同研究員(兼：生命科学研究所大学院生) からなるグループは、テロメアの脱保護を促進できる酵素活性をもつ WRN ヘリケースに着目した解析を進めたところ、驚いたことに WRN は脱保護を促進するのではなく、抑制することがわかりました。この機能に WRN の酵素活性は必要なく、WRN の一部の領域のリン酸化の有無によってこの抑制機能が制御されていることが示唆されました。

分子メカニズムの完全な解明には今後更なる研究が必要ですが、この成果は、M 期を阻害する抗がん剤の薬理作用を正確に理解し、その効果を向上させる手法の開発等に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2023 年 1 月 12 日に、国際学術誌「*Scientific Reports*」にオンライン掲載されました。

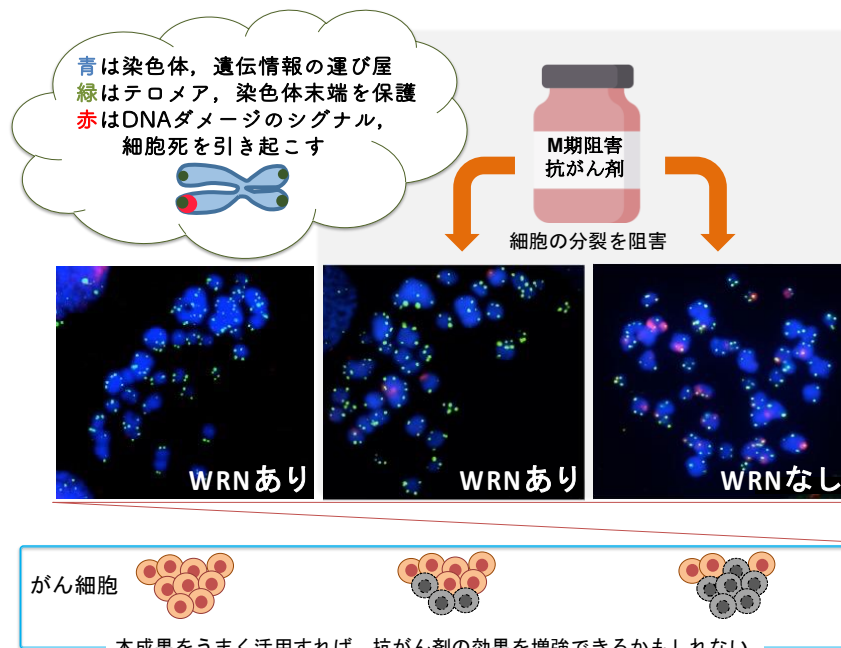


図 WRN タンパク質の有無による M 期阻害抗がん剤の効果の違い

WRN は M 期停止中のテロメア脱保護を抑制する。WRN がいない条件では、細胞分裂阻害による M 期テロメア脱保護が亢進する。

<用語解説>

DNA 傷害反応：DNA 二本鎖が切断された際など、DNA に傷が入ると発動する一連のタンパク質カスケード反応。細胞の増殖を一時的にストップさせるとともに、傷の修復を行う。もしくは傷が修復できないほど多数ある場合は細胞死を引き起こす。自然な DNA 末端は、構造的には DNA の切断末端と似通っているため、そのまま放置すると切断末端として認識されてしまう。

殺細胞性抗がん剤：細胞増殖にかかわるような分子に作用し、DNA の複製や細胞の分裂を阻害する薬剤。がん細胞だけでなく、活発に増殖する正常な細胞もターゲットとしてしまう。

<研究者のコメント>

「WRN ヘリケースは M 期テロメア脱保護を促進する」という仮説に基づいて始めた研究ですが、全く正反対の結果が出て驚きました。研究結果や成果をあらかじめ予測することは難しく、予断を排して実験結果と向き合うことこそが研究の醍醐味であることを再確認できました。」

<論文タイトルと著者>

タイトル：A non-catalytic N-terminus domain of WRN prevents mitotic telomere deprotection (WRN の N 末ドメインは、酵素活性非依存的に M 期テロメア脱保護を抑制する)

著者：Diana Romero-Zamora、Makoto T. Hayashi

掲載誌：Scientific Reports DOI：https://doi.org/10.1038/s41598-023-27598-0