

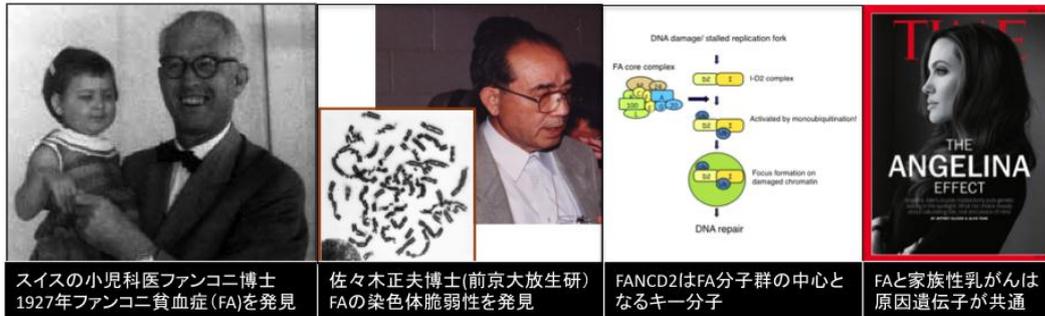
## 小児の遺伝性疾患「ファンconi貧血」病態の完全解明への一歩

### キー分子 FANCD2 に会合する CtIP タンパク質の同定

#### 概要

京都大学 放射線生物研究センターの晩発効果研究部門、DNA 損傷シグナル研究分野（高田研究室）では、小児遺伝性疾患「ファンconi貧血」(FA) の病態の完全解明を目標に努力を続けています。今回、ファンconi貧血に関連したキー分子である FANCD2 が、DNA 修復機構において中心的役割をはたす CtIP タンパク質を結合し、その制御を行うことを発見しました (Cell Reports 誌インプレス)。

#### 1. 背景

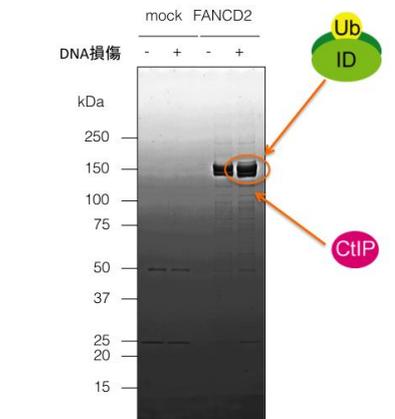


小児の再生不良性貧血、急性骨髄性白血病、がんの重要な原因である遺伝性疾患「ファンconi貧血症」は、まれながら DNA 損傷修復の欠損による典型的な病態として有名であり、「家族性乳がん」と原因遺伝子が共通であることなどから、学術的な重要性が高く、注目されている疾患です。

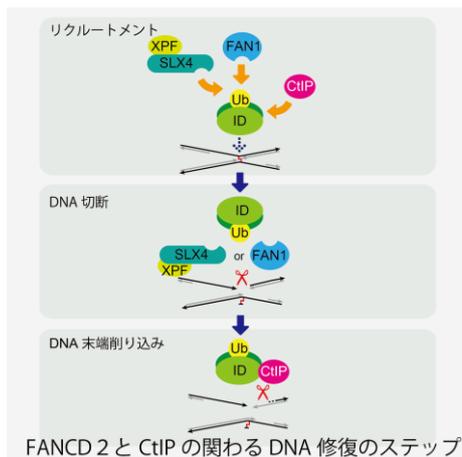
#### 2. 研究手法・成果

我々は、「ファンconi貧血症」の病態形成の中心となるキー分子、FANCD2 タンパク質が結合する分子をプロテオミクス手法により解析し、パートナーである FANCI タンパク質のみならず (ID 複合体と呼ばれています)、DNA 損傷修復において重要な CtIP タンパク質が結合していることを発見しました(右図)。この図は DNA 損傷によって、ID 複合体にユビキチンと呼ばれる小さいタンパク質が結合し、さらにそこに CtIP が結合してくることを意味しています。

これに加えて、我々は、さまざまな手法により、FANCD2 が CtIP を制御することが DNA 修復において重要なステップとなっていることを確認しました(下の模式図)。



精製したFANCD2複合体を電気泳動で展開  
CtIPが含まれていた



模式図説明：FANCD2 と FANCI により形成される ID 複合体は DNA 損傷に  
 応答してユビキチン化され、DNA 切断のはさみとして機能する FAN1 タンパ  
 ク質、SLX4-XPF 複合体をリクルートします。それとは独立に、今回発見さ  
 れた CtIP タンパク質もリクルートされます。その後、FAN1 と SLX4 などの  
 働きで DNA が切断され、その後、CtIP が切断された末端を削り込みます。  
 削り込みステップは、その後の DNA 相同組換えのための必須のプロセスで  
 す。

言い換えれば、今回の発見は、FANCD2 というコンダクターが指揮する「DNA 修復オーケストラ」の隠れ  
 たメンバーを探し出した、といったものになります。

病態の解明は、ファンconi貧血のような遺伝性難病やがんの新しい診断治療法の開発に必須です。この  
 成果は、骨髄における造血幹細胞の維持と白血病化を防ぐしくみである「DNA 損傷修復」の具体的メカニ  
 ズムを明らかにし、病態の理解をさらに深めるために有意義であると考えています。

### 3. 波及効果

CtIP タンパク質は放射線などによる DNA の損傷の修復において、中心的な役割を持つことが最近明らか  
 となり、大変注目されている分子です。今回の発見は、「ファンconi貧血症」病態理解への貢献にとどま  
 らず、放射線応答における CtIP の制御メカニズムの正確な理解にも寄与すると考えられます。

### 4. 今後の予定

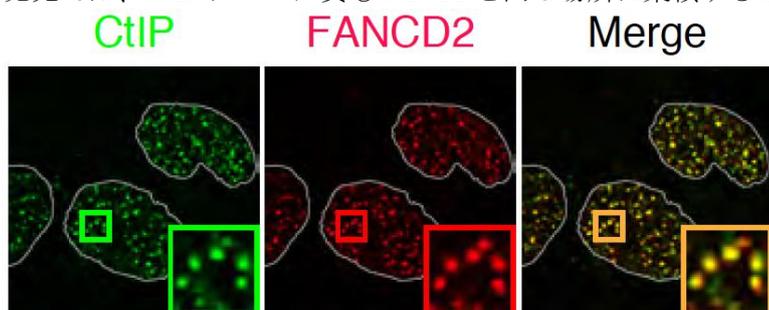
FANCD2 を中心とした「ファンconi貧血症」病態の完全な理解にむけて努力を継続します。

#### <用語解説>

ファンconi貧血 (Fanconi anemia, FA) は、小児の遺伝性再生不良性貧血の原因として有名な疾患です。  
 父母両方が遺伝子異常をもっていてヘテロのキャリア-である場合、4 分の 1 の割合でホモとなって発症  
 します。生下時は体が小さく、親指や前腕橈骨の奇形が目立ちますが、だんだんと貧血が進行し、白血  
 病や舌がんなどの発症に至ります。貧血や白血病の根治治療は**骨髄移植**で、最近成績もずいぶん向上し  
 ています。それでも本人と家族にとって生命を脅かす重大な疾患であることは変わりません。

昨年我々は、東海大、九州大、京都大、名古屋大などの共同研究者とともに、ファンconi貧血患者の体  
 内で産生される**アルデヒド**が**骨髄幹細胞でゲノムを傷害**し、この疾患の根本原因になっていることを疫  
 学的手法で突き止め発表しました (Hira et al. Blood 2013)。

ファンconi貧血には、**現在 16 種類の原因遺伝子**が知られています。これらは共同して DNA 損傷に対して修復する機能をもっており、**FA 経路**とよばれています。FA 経路は (1) 上流の**コア複合体**を形成する分子群と、(2) その下流の **FANCD2-FANCI (ID 複合体)**、(3) さらに下流の**相同組換え分子群**にわけられます。コア複合体はユビキチン化酵素であり、その働きで、ID 複合体にはユビキチンと呼ばれる小さいタンパク質が結合し、性質を変えて (活性化) DNA 修復に機能するようになります。このとき、ID 複合体は損傷された DNA に結合し、顕微鏡で確認されるドット状の分布を取るようになっていきます。今回の発見では、CtIP タンパク質も FANCD2 と同じ場所に集積することがわかりました (写真)。



下流の相同組換え分子群はいずれも「**家族性乳がん・卵巣がん**」の原因遺伝子です。ホモの異常であればファンconi貧血になりますが、ヘテロのキャリアー状態では乳がん卵巣がんになる可能性が非常に高まります。

FANCD2 と FANCI は、従来の検討でいくつかの DNA を切断する酵素 (FAN1、SLX4-XPF など) を結合し、DNA 損傷の部位に連れてくる役割があることが知られていました。また、我々は 2013 年、早稲田大学胡桃坂研究室と共同で、FANCD2 が DNA をヒストンタンパク質に巻き付ける活性を使って DNA 修復をしていることを報告しました (Sato et al. EMBOJ 2013)。今回の発見は、これらの発見をさらに発展させ、FANCD2 の役割の理解を深めるものです。