

2025 年 10 月 31 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## 生命活動に重要な転写領域のゲノム安定性と がん化抑制の新たな仕組みを発見

### 【発表のポイント】

- DNA の遺伝情報を RNA にコピーしてタンパク質を作る上で重要な転写活性化領域<sup>(注 1)</sup>が、DNA の損傷を修復する DNA 修復<sup>(注 2)</sup> の特別な機構によって守られているメカニズムを発見しました。
- BET ファミリー<sup>(注 3)</sup>の BRD3 は、通常は転写活性化領域で転写を活性化し、タンパク質の産生に関与していますが、がん細胞で異常な発現<sup>(注 4)</sup>をしています。
- BRD3 は DNA 損傷のシグナル<sup>(注 5)</sup>により、クロマチン<sup>(注 6)</sup>の構造変化に関わるクロマチンリモデリング<sup>(注 7)</sup>を制御し、ゲノム<sup>(注 8)</sup>の安定性(ゲノム安定性<sup>(注 9)</sup>)を維持してがん化を抑制する可能性を発見しました。

### 【概要】

ゲノムを構成する DNA はいつも傷(損傷)を受けますが、その損傷は DNA 修復という仕組みによってゲノム安定性を維持することにより、細胞のがん化や老化が抑制されます。このため、これらのメカニズムの解明は大変重要ですが、まだ不明点が多い状況です。

東北大学加齢医学研究所分子腫瘍学研究分野の銭江浩氏大学院生、菅野新一郎講師、田中耕三教授、安井明学術研究員、宇井彩子准教授らは、東北大学加齢医学研究所腫瘍生物学分野の吉野優樹助教、千葉奈津子教授、国立がん研究センター研究所の渡辺智子研究員、河野隆志分野長との共同研究により、ゲノムの DNA 修復機構は一様ではなく、RNA とタンパク質をつくるために重要な転写活性化領域が正確に修復される新たなメカニズムを明らかにしました(図1)。このメカニズムはタンパク質の恒常性を維持し、細胞のがん化を抑制する機構と考えられます。

本研究成果は、2025 年 10 月 22 日に科学誌 Cell reports で発表されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

ゲノムを構成する DNA は日々の生活の中で、様々な要因で DNA 損傷を受けますが、生物にはその DNA 損傷を修復 (DNA 修復) してゲノム安定性を維持する機構が備わっています。この DNA 修復機構に欠損があるとゲノムが不安定になり、細胞のがん化や老化を引き起こします。このためゲノム安定性を維持する DNA 修復機構のメカニズムの解明はがんや老化の抑制に大変重要ですが、まだ不明点が多い状況です。また RNA の転写とその後のタンパク質の発現に関わる領域である転写活性化領域は生命活動と恒常性維持に重要ですが、今までの研究により、DNA 修復の中でも優先的にエラーフリーな相同組み換え (Homologous recombination; HR)<sup>(注 10)</sup> で修復されることが報告されていました。しかし、なぜ相同組み換えが優先的に起こるのか、そのメカニズムは不明でした (図2上部)。

### 今回の取り組み

研究グループは、DNA 修復機構は一様ではなく、転写活性化領域が優先的に正確に HR で修復されることにより転写部位の変異が防がれているという、がん抑制に関わる新たなメカニズムを明らかにしました (図2下部)。

転写活性化領域には転写活性化因子である BET ファミリータンパク質の BRD3 が結合し、通常の状態では転写を活性化してタンパク質の発現を助けることにより生命活動を維持しています (図2下部(1))。この BET ファミリータンパク質は、がん細胞で発現が異常となっていることが報告されていることより、細胞がん化に関与していると考えられています。私達はこの転写活性化部位で転写を制御している BRD3 が、DNA 損傷シグナル依存してクロマチンの構造変化に関わるクロマチンリモデリングの複合体として機能する CHD4 と TIP60 を転写活性化部位に結合させて、その機能を促進することを見いだしました (図2下部(2))。さらに、これらのクロマチンリモデリング複合体は、ゲノム安定性に重要な役割を果たす DNA 修復機構の中でも、特に相同組み換え修復 (Homologous recombination; HR) を促進し、ゲノム安定性を維持していることが明らかになりました (図2下部(3))。また転写活性化部位で起こる HR には、R-loop<sup>(注 11)</sup> と呼ばれる転写活性化部位で DNA 損傷依存的に発生する DNA と RNA のハイブリッドが必要であることを証明し、その R-loop を可視化できる技術を初めて開発しました。この BRD3 が欠損すると、転写活性部位で DNA 損傷の原因となる DNA と RNA のハイブリッド (R-loop) の形成を制御し、エラーが起きやすい DNA 修復である非相同末端結合 (non-homologous end joining; NHEJ)<sup>(注 12)</sup> とその制御因子である 53BP1 の機能抑制することが分かりました。このメカニズムにより家族性乳がん原因遺伝子の BRCA1 と HR の制御因子である RAD52 の機能を促進し、転写活性化部位において HR が促進されます。さらに乳がん患者では BRCA1 の発現の低下や機能低下は HR 欠損 (HR deficiency) ががん<sup>(注 13)</sup> と相関しますが、BRD3 のタンパク質の発現も HR 欠損がんと相関することが明らかになりました。以上のことより、

転写活性化因子がクロマチンリモデリングを制御するという特別な機構により、DNA修復の経路をエラーフリーな経路に切り替えて、転写活性化部位におけるゲノム安定性を維持し、細胞がん化を抑制する可能性が明らかになりました。

## **今後の展開**

タンパク質の発現に重要な転写活性化領域のゲノム安定性がどのように維持されているのか今まで不明でしたが、今回の発見から新たなメカニズムが解明されました。また BET ファミリータンパク質は、がん細胞で発現が異常となっていることが報告されていることより、その転写活性化での機能が細胞がん化に関与していると考えられていました。今回の発見より、BRD3 は DNA 損傷シグナルを受けて、転写活性化部位のゲノム安定性を維持するために、クロマチンリモデリングの活性の制御とそれにより R-loop を介した HR を促進することを初めて明らかにし、また BRD3 の発現は HR 欠損乳がんとも関連するため、この BRD3 の DNA 修復での機能ががん化の抑制に重要である可能性が初めて見出されました。このことから BRD3 をターゲットとした阻害薬は、HR 欠損がんの分子標的薬の PARP 阻害剤と併用することにより、がんの抑制効果が高まることが予想されます。そのため今後は BRD3 に特異的な阻害剤の開発など、BRD3 の HR 制御機能にに着目した応用研究ががん治療などにつながる可能性が期待されます。また HR 機構は細胞老化とも深く関連しているため、BRD3 の新規機能のさらなる研究がアンチエイジングの研究につながる可能性が期待されます。

生命活動に重要な転写領域のゲノム安定性と  
がん化抑制の新たな仕組みを発見

BRD3はDNA損傷シグナルを受け取って  
相同組換えを促進することにより、ゲノム安定性を維持する。

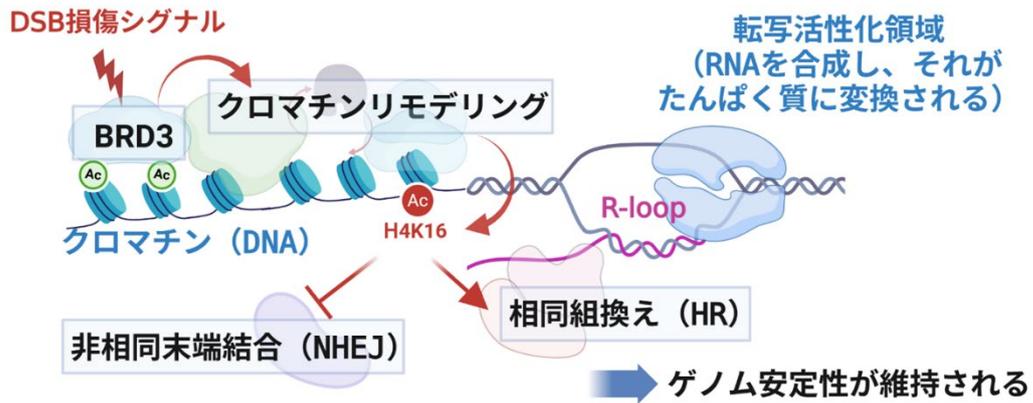


図 1. 今回発見した新しいメカニズム (Created by BioRender)

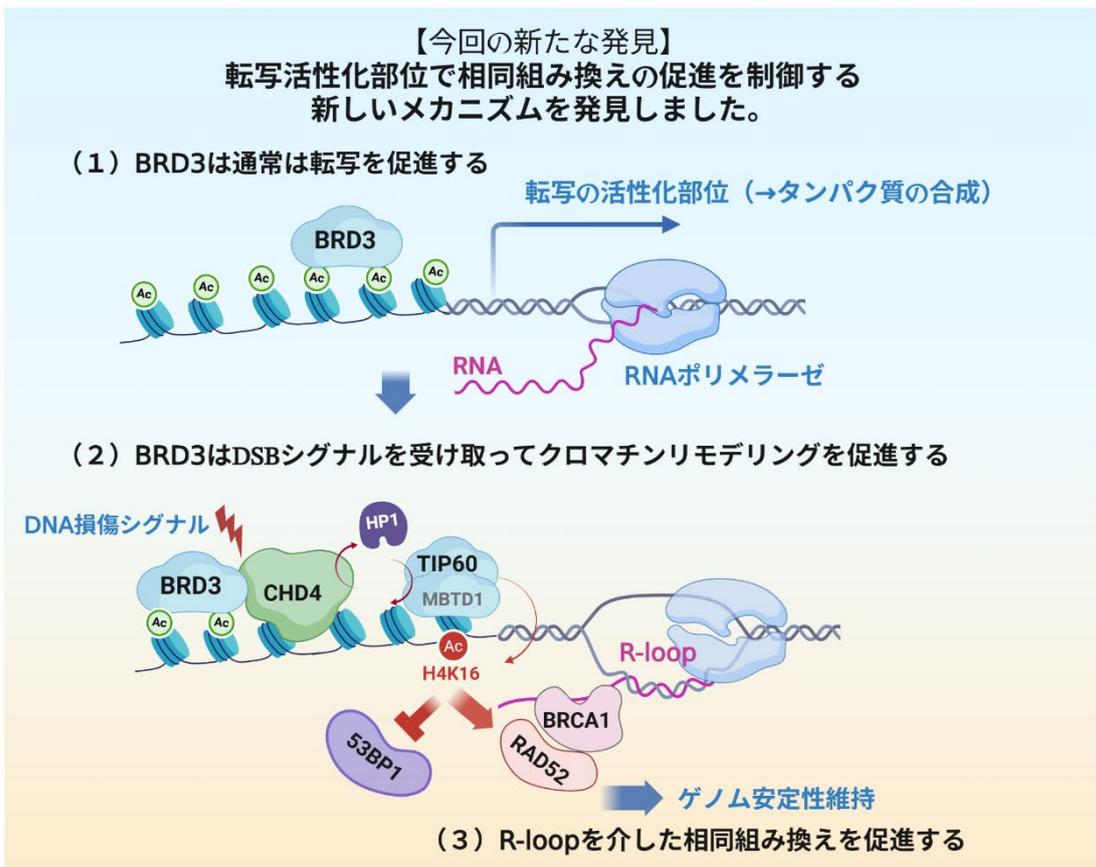
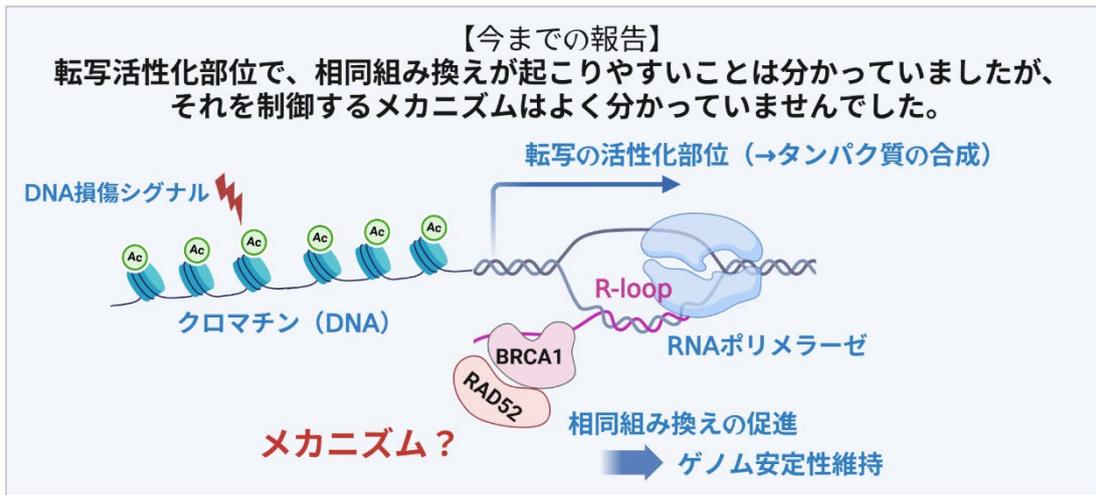


図 2. 今回発見したがん関連遺伝子の BRD3 を介した新しいゲノム安定性維持機構のメカニズム (Created by BioRender)

## 【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 2025 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. 転写活性化領域：細胞の中では、DNA の情報をもとにして RNA が作られ、その後タンパク質が作られます。この最初の DNA をもとに RNA が作られるステップを転写(てんしゃ)といいます。転写とは、DNA の情報を RNA に書き写すことです。しかし DNA にあるすべての遺伝子がいつでも RNA を作っているわけではなく、必要なときだけスイッチが入る(活性化する)と RNA を作る仕組みがあります。このようにスイッチが入って RNA を作っている領域を転写活性化領域といいます。
- 注2. DNA 修復：DNA についての傷(損傷)を見つけて、正しい配列に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3. BET ファミリー：BET ファミリーのタンパク質は、転写にスイッチを入れる(活性化する)タンパク質です。この BET ファミリーの中ではタンパク質のアミノ酸配列や構造が大変に似ています。ヒストンの修飾の一つであるアセチル化を認識して結合するタンパク質領域(ドメイン)を持ちます。
- 注4. 発現：DNA(遺伝子)はタンパク質を作るための設計図ですが、いつもタンパク質が作られているわけではなく、必要な時に作られます。この遺伝子が使われて RNA やたんぱく質が作られることを、発現といいます。
- 注5. DNA 損傷のシグナル：DNA が損傷を受けるとそれを感知するタンパク質が反応し、シグナルを伝達するタンパク質が動き出し、DNA 修復のタンパク質に指令を出します。DNA の修復が完了するとシグナルも止まります。
- 注6. クロマチン：真核生物の細胞の核内に存在する DNA とヒストンなどのタンパク質からなる構造体で、DNA がヒストンなどに巻き付いて折りたたまれて核内に収納されています。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7. クロマチンリモデリング：DNA はヒストンというタンパク質に巻き付いて細胞の核内にクロマチンとして収納されています。しかし、このままでは転写や DNA 修復など、直接 DNA に作用する機構において DNA に直接アクセスするのが難しい状況です。このため、必要な部分だけヒストンを動かして DNA にアクセスしやすくするのがクロマチンリモデリングです。
- 注8. ゲノム：DNA はヒストンなどのタンパク質に巻き付いてクロマチンという構造体を作っていますが、ゲノムとは、そのクロマチンが全部集まってできた全設

計図を指します。

注9. ゲノム安定性: ゲノムが正常に保たれている状態です。反対に、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、がんや老化の特徴の一つです。

注10. 相同組み換え(Homologous recombination; HR): DNA が両方切れてしまったとき(DNA 二重鎖切断)に使われる、時間はかかりますが正確な修復機構です。がんや老化を防ぎ、細胞の正常な働きを保つためにとても大切な仕組みです。

注11. R-loop: DNAとRNAがハイブリッドした構造体で、転写活性化部位の転写の終結点や、DNA 損傷などの異常が起きた時、DNA 複製複製と転写装置がぶつかったときなどに形成されると考えられています。

注12. 非相同末端結合(non-homologous end joining; NHEJ): DNA が両方切れてしまったとき(DNA 二重鎖切断)に使われる、早い修復経路ですが、エラーが起きやすい修復機構です。切れた DNA の末端を無理やりくっつけるような方法で修復します。

注13. HR 欠損(HR deficiency)がん: 相同組み換え修復(HR)の機能が欠損しているがんのことで、乳がんや卵巣がんで分子標的薬のターゲットとしてよく知られています。

#### 【論文情報】

タイトル: BET family, BRD3 initiates DSB-induced chromatin remodeling with TIP60 to promote R-loop-mediated HR

著者: Jianghao Qian, Tomoko Watanabe, Reiko Watanabe, Shin-ichiro Kanno, Akiko Takahashi, Shinji Kohsaka, Yuki Yoshino, Natsuko Chiba, Kozo Tanaka, Takashi Kohno, Akira Yasui\*, and Ayako Ui\*(**\*責任著者**)

\*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: Cell reports

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.116461>

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41134669>

**【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