

2026 年 9 月 17 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

**クロマチン構造と DNA 合成の連携が
ゲノム安定性を守る新原理を発見
—ゲノムを守る「橋渡し役」を発見、
がん治療と老化制御への応用に期待—**

【発表のポイント】

- クロマチン^(注1)構造を制御する CHRAC 複合体^(注2)と DNA ポリメラーゼ ϵ ^(注3)が段階的に連携し、DNA 二本鎖切断^(注4)を相同組み換え^(注5)により正確に修復してゲノム安定性を維持する新たな分子機構を発見しました。
- 本成果は、分子標的薬 PARP 阻害剤^(注6)の効果予測や、新たながん治療法の開発につながることで期待されます。

【概要】

東北大学加齢医学研究所の銭江浩博士、田中耕三教授、安井明学術研究員、宇井彩子准教授らの研究グループは、細胞の遺伝情報を保持するゲノム安定性を維持する新たな分子機構を明らかにしました。ゲノム安定性の破綻はがんや老化を引き起こす主要な原因の一つですが、その制御機構には未解明な点が多くありました。本研究では、クロマチン構造を制御するクロマチンリモデリング^(注7)複合体 CHRAC と DNA 合成酵素 DNA ポリメラーゼ ϵ (Pol ϵ) が段階的に連携して DNA 二本鎖切断を正確に修復することを発見しました。CHRAC は DNA 修復因子^(注8)で家族性乳がん原因遺伝子の BRCA1 や RAD51 の働きを促した後、Pol ϵ を動員して相同組換え修復を完了させる「橋渡し役」として機能していました。さらに、CHRAC や Pol ϵ の機能が低下した細胞では、分子標的薬^(注9) PARP 阻害剤への感受性が高まることも明らかになりました。本成果は、PARP 阻害剤の治療効果を予測する新たなバイオマーカーや創薬標的となる可能性を示し、個別化がん治療や老化制御法の開発へつながることが期待されず（図 1）。

本研究成果は、2026 年 9 月 15 日に科学誌 Communications Biology に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

私たちの体を構成する細胞には、生命活動に必要な遺伝情報がDNAとして保存されています。しかし、DNA^(注 10)は放射線、紫外線、化学物質、酸化ストレス、さらに、DNAの複製^(注 11)や転写^(注 12)といった細胞内の生命活動によって日常的に損傷を受けています。なかでも、DNA二本鎖切断はDNAの二本の鎖が同時に切断される深刻な損傷です。修復されずに残ったり、誤ってつなぎ直されたりすると、遺伝子変異や染色体異常が生じ、細胞死、老化、がん化などにつながる可能性があります。

そのため、細胞にはDNA損傷に対応し、遺伝情報を正しく保つためのさまざまな仕組みが備わっています。このように、DNAの配列や染色体の構造を正常に保つ状態を「ゲノム安定性」と呼びます。ゲノム安定性の維持は、細胞が正常に働き続けるための生命の基盤であり、その破綻はがんや老化をはじめとするさまざまな疾患の原因になります。

DNAは細胞核内に裸の状態で存在するのではなく、ヒストンと呼ばれるタンパク質に巻き付き、「ヌクレオソーム」という構造を形成しています。多数のヌクレオソームが集まってできる構造がクロマチンです。クロマチンは、長大なDNAを小さな細胞核に収納するだけでなく、必要な遺伝情報を読み出した後、DNAを複製したり、損傷したゲノムを正常な状態へ戻したりするために、柔軟に構造を変化させます。

一方で、DNAがヒストンに強く巻き付いたままでは、ゲノムを守る因子が損傷部位に近づくことができません。そのため、DNA損傷が生じた際には、ヌクレオソームを一時的に移動させたり、再配置したりする「クロマチンリモデリング」が必要です。しかし、複数のクロマチンリモデリング反応が、ゲノム安定性の維持過程でどのような順序で使い分けられているのかは、十分に解明されていませんでした。

今回の取り組み

東北大学加齢医学研究所の銭江浩博士、田中耕三教授、安井明学術研究員、宇井彩子准教授らの研究グループは、細胞の遺伝情報であるゲノムを安定に維持するために、クロマチン構造を整える複合体「CHRAC」と、DNA合成を担う「DNAポリメラーゼ ϵ 」が段階的に連携する仕組みを明らかにしました（図2）。

研究グループは、ATPのエネルギーを利用してヌクレオソームの配置を変化させるISWIファミリーのクロマチンリモデリング複合体^(注 13)「CHRAC」に注目しました。解析の結果、CHRACを構成するCHRAC17が、DNA二本鎖切断の発生後、損傷部位に速やかに集まることが明らかになりました。CHRAC17は、ACF1とSNF2Hというクロマチンリモデリング因子を損傷部位へ呼び込み、

機能的な CHRAC 複合体を形成していました。

さらに CHRAC17 は、まずヌクレオソームを適切に組み立てる（ヌクレオソームアッセンブル活性）ことでクロマチン環境を整え、家族性乳がん原因遺伝子の BRCA1 や RAD51 など、ゲノム安定性の維持に重要な因子が損傷部位に集まることを促進していました。BRCA1 と RAD51 は、正常な DNA 配列を鋳型として利用し、失われた遺伝情報を正確に回復させる相同組換えに不可欠な因子です。

しかし、これらの因子を損傷部位へ集めるだけでは、ゲノムを正常な状態へ戻すには不十分でした。CHRAC はその後、ヌクレオソームを移動させる（ヌクレオソームスライディング活性）ことで、RAD51 が担う一連の反応を進行させていました。すなわち CHRAC は、ゲノム損傷への対応の初期段階と後期段階で異なるクロマチンリモデリング活性を順番に働かせることにより、ゲノムの安定性を維持していると考えられます。

CHRAC17 には、DNA ポリメラーゼ ϵ を構成する POLE3 という別の役割があることも知られています。DNA ポリメラーゼ ϵ は、主に DNA 複製に関わる酵素として研究されてきましたが、ヒト細胞のゲノム損傷への対応にどのように関与するかは、よく分かっていませんでした。

本研究では、DNA ポリメラーゼ ϵ が CHRAC17 を介して損傷部位へ呼び込まれ、RAD51 が働いた後の段階で機能することを明らかにしました。DNA ポリメラーゼ ϵ の他の構成因子である POLE4 の量を低下させると、BRCA1 や RAD51 は損傷部位に集まるものの、その後の反応が完了せず、RAD51 や DNA 損傷の目印が長時間残りました。この結果は、DNA ポリメラーゼ ϵ が、相同組換えの後半過程を進め、ゲノムを正常な状態へ回復させるために必要であることを示しています。

以上の結果から、CHRAC17 は、初めに CHRAC の一員としてクロマチン構造を段階的に整え、その後は DNA ポリメラーゼ ϵ を損傷部位へ動員する「橋渡し役」として働くことが分かりました。クロマチンを整える仕組みと DNA を合成する仕組みが連携することで、損傷したゲノムの構造と遺伝情報が正確に回復されることが考えられます。

また、CHRAC17 や POLE4 の働きを低下させた細胞では、相同組換えの機能が低下し、PARP 阻害剤に対する感受性が高まりました。PARP 阻害剤は、BRCA1 や BRCA2 などの異常によって相同組換え機能が低下したがんの高い効果を示す治療薬です。しかし、どの患者に効果が期待できるかを正確に判断することや、治療効果をさらに高めることが課題となっています。

今後の展開

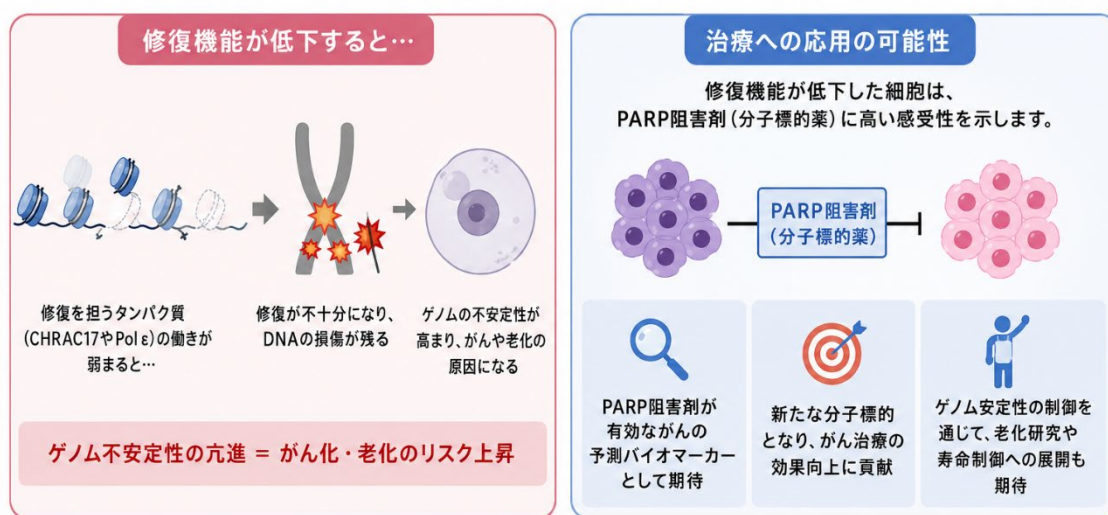
今回明らかになった CHRAC および DNA ポリメラーゼ ϵ の働きは、ゲノム安定性が低下したがんを見分ける新たな指標（バイオマーカー）となる可能性が

あります。この経路を標的とすることで、がん細胞だけの DNA 修復能力を弱め、分子標的薬である PARP 阻害剤をはじめとする抗がん剤の治療効果を高める新しい治療法の開発につながることを期待されます。このため、一人ひとりに最適な治療を選択する個別化医療の実現にも貢献すると考えられます。

また、本研究は、これまで別々に研究されてきたクロマチン構造の制御と DNA 合成という二つの生命現象が連携してゲノム安定性を維持するという新たな原理を示したものです。この成果は、がんだけでなく、老化や神経変性疾患などゲノム不安定性に関わるさまざまな疾患の理解を深めるとともに、生命現象の基本原則を解明する学術的にも重要な発見です。今後は、新しい診断法や創薬、個別化がん治療、さらには健康寿命の延伸を目指した老化制御法の開発へと発展することが期待されます。

ゲノムの修復がうまくいかないと、がんや老化のリスクが高まる

— PARP阻害剤による新しいがん治療への応用に期待 —



本研究は、クロマチン構造の制御とDNA合成の連携によるゲノムの安定性を守る新しい仕組みを明らかにした重要な一歩です。

図 1. 今回発見した新しいメカニズム

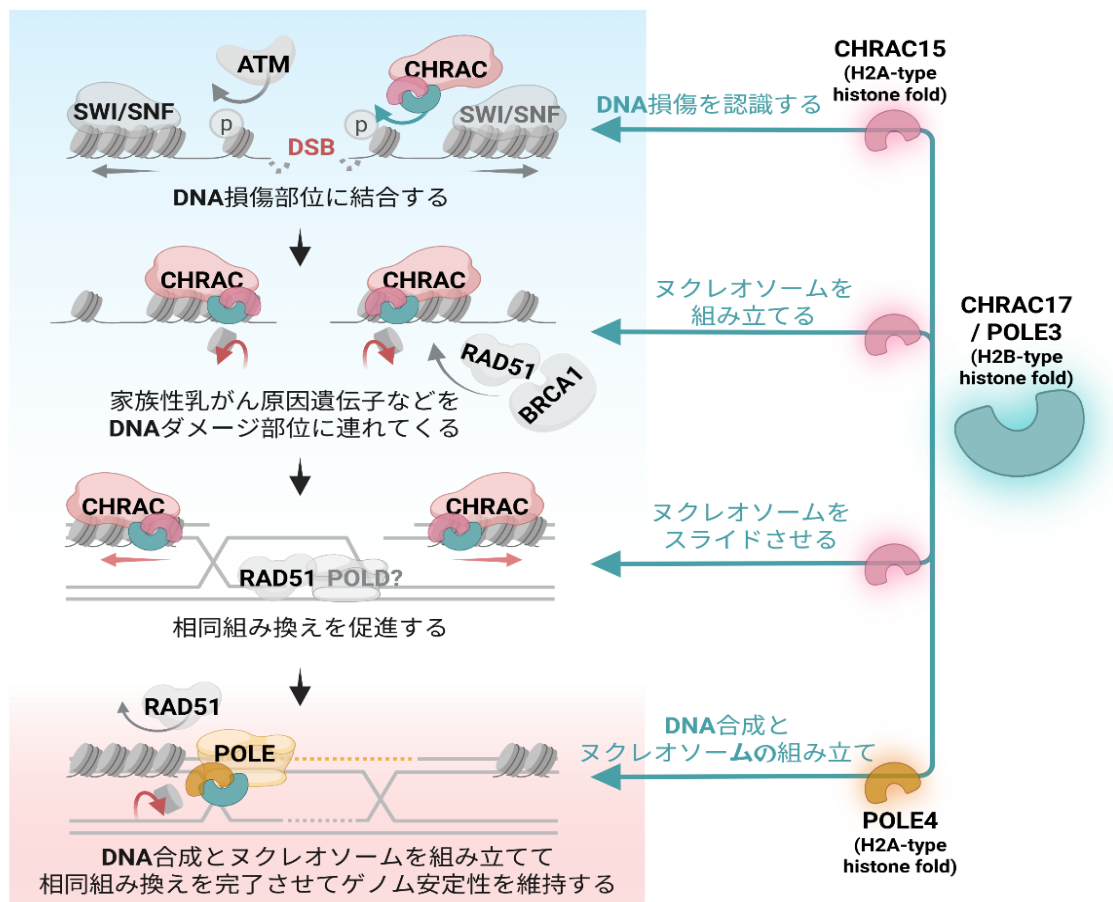


図 2. 今回発見したクロマチン構造の制御と DNA 合成の連携によるゲノム安定性を守る新しいメカニズム

【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、日本医療研究開発機構（AMED）（JP25ck0106905、JP23kk0305018）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. 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2. Chromatin Accessibility Complex (CHRAC)複合体：DNA が収納された構造（クロマチン）を整え、DNA 結合して働く酵素や因子が働きやすい環境をつくる複合体です。

- 注3. DNAポリメラーゼ ϵ ：細胞がDNAを複製するときに新しいDNAを合成する酵素であり、細胞の増殖に必須です。
- 注4. DNA二本鎖切断（DNA double strand break; DSB）：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です。
- 注5. 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6. PARP阻害剤：がん細胞がDNAを修復する仕組みを妨げ、がん細胞だけを効率よく死滅させる分子標的薬で、家族性乳がん原因遺伝子のBRCA1やBRCA2などDNA修復機能に異常をもつがんに高い効果を示します。
- 注7. クロマチンリモデリング：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8. DNA修復因子：細胞がDNAの損傷を修復する因子です。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9. 分子標的薬：がん細胞が増殖や生存に利用している特定の分子だけを狙って作用する薬です。正常な細胞への影響をできるだけ抑えながら、がん細胞を効率よく攻撃します。
- 注10. DNA（遺伝子）：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11. DNAの複製（DNA複製）：細胞が分裂するときに、DNAの遺伝情報（設計図）を正確にコピーして、新しい細胞へ受け継ぐ仕組みです。
- 注12. 転写：DNAに書かれた遺伝情報を読み取り、タンパク質を作るための設計図（RNA）を作る仕組みです。
- 注13. ISWI（Imitation SWItch）ファミリーのクロマチンリモデリング複合体：ATPのエネルギーを使ってクロマチンリモデリングを行うタンパク質の集まり（複合体）です。このクロマチンリモデリング複合体には主に4つのファミリーが（ISWI、SWI/SNF、INO80、CHD）が存在しますが、ISWIはそのファミリーの一つです。

【論文情報】

タイトル：ISWI/CHRA2 orchestrates sequential chromatin-remodeling activities by mobilizing DNA polymerase ϵ for homologous recombination

著者：Jianghao Qian, Kozo Tanaka, 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 : Communication Biology

DOI : <https://doi.org/10.1038/s42003-026-10862-0>

URL : <https://rdcu.be/q8rESrdaEAJa>

【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