

M20250331_01_MSK

[クライオ電子顕微鏡](#)が DNA 複製の隠れたメカニズムを解明し、ガンの標的に新たな光を当てる

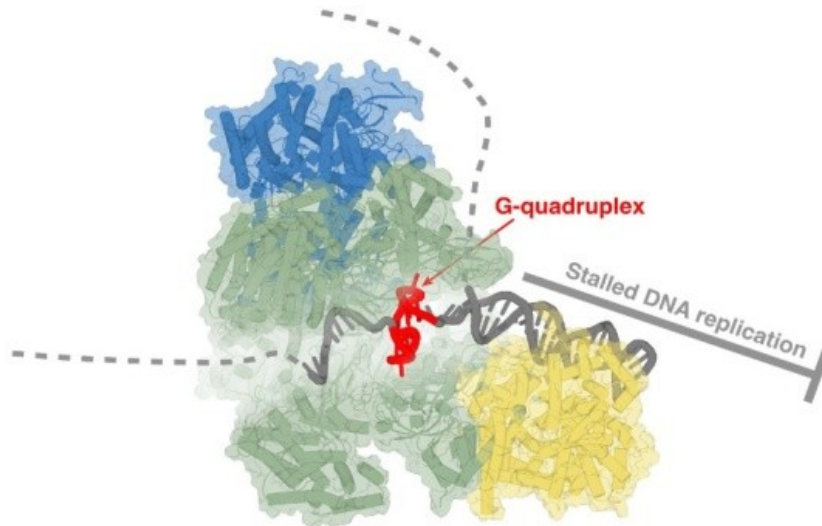


図 MSK の研究者は、DNA 複製を失速させる可能性のある二次 DNA 構造の一種である G 四重鎖に新たな光を当てている。この構造は、ガンの治療標的となる可能性がある。(画像クレジット:Hite および Remus Labs)。

毎日、体内の何十億もの細胞が分裂し、古い細胞や損傷した細胞を新しい細胞に置き換えるのに役立っている。また、これが起こるたびに、遺伝子ライブラリ全体、つまり合計 30 億塩基対以上の DNA であるゲノムを、親細胞から新しいドータ細胞に正確にコピーする必要がある。

生物が問題(科学者が「複製ストレス」と呼ぶもの)に遭遇すると、このプロセスはエラーが発生しやすくなり、遺伝暗号に突然変異を引き起こすことがよくある。これらの突然変異は未来にコピーされ、ガンやその他の病気を引き起こす可能性がある。

このストレスの原因の 1 つは、そのコピーを行うバイオマシンが物理的に動かなくなることである。そして、それが行き詰まる可能性

のあるものの 1 つは、特定の状況で代替構造を採用できる DNA テンプレート自体である。例えば、グアニン塩基(DNA コードでは G で表される)が豊富なゲノムの領域は、G-四重鎖(G4)と呼ばれる DNA 構造に折り畳まれ、通常の DNA よりもコンパクトになる。

メモリアル・スローン・ケタリングガンセンタ(MSK)の構造生物学者および分子生物学者のチームは、クライオ電子顕微鏡(クライオ電子顕微鏡:cryo-EM)を用いて、ガンの潜在的な治療標的として注目を集めている G4s の研究に着手し、DNA 複製への影響を理解するために取り組んだ。さらに、科学者たちは、細胞複製機構を駆動する「エンジン」がヒト細胞の DNA に沿ってどのように移動するかについて、初めて詳細な画像を捉えた。これは予想外であった。

3 月 7 日に世界有数の科学雑誌「Science」に掲載されたチームの研究結果は、G4 のような二次 DNA 構造が DNA 複製をどのように妨げるかについての新たな詳細を明らかにするだけでなく、基本的なヒト生物学に対する新たな洞察も提供している。

この研究は、共同筆頭著者の Sahil Batra Ph.D(上級著者の Dirk Remus Ph.D の研究室の研究員)と、上級著者の Richard Hite Ph.D の研究室の大学院生 Benjamin Allwein が主導した。どちらの研究所も、MSK の基礎生物学研究のハブであるスローンケタリング研究所の一部である。

G-四重鎖とガン

「DNA の二重らせんは、科学で最も有名な分子構造の 1 つである。しかし、DNA は実際には複数の形で存在することができ、G 四重鎖はその 1 つ。ガン細胞の G4 を標的とする薬が開発されているが、G4 の有害な影響の根底にあるメカニズムは明らかではない」と Dr.Batra はコメントしている。

G4s は、MYC や KRAS などの多くのよく知られたガンを引き起こすガン遺伝子と関連しているだけでなく、染色体の保護キャップであるテロメアを補充することで寿命を延ばすガン細胞の能力にも関連していると研究チームは説明している。

「つまり、ガン細胞の G4 を標的にすることで、ガン細胞を所定の位置に固定し、DNA がほどけてコピーされるのを防ぎ、ガン細胞の分裂と増殖の能力を妨げることができるという考え方である」と Dr.Remus は言う。「G4 がゲノムの不安定性と関連していることは以前からわかっていた。そして今回の研究により、G4 がどのように機能し、なぜそれほど有害であるかについて、より明確な理解が得られた。」

G4 の動作を視覚化する

構造生物学者は、様々なツールを使用して、生体分子の形状を確認し、それらが物理的にどのように相互作用するかを研究できるようにする。これにより、他の方法では得られない洞察が得られ、研究者は、たとえば、特定のタンパク質やタンパク質の複合体の活性をブロックまたは強化する機会を特定できる。

この新しい研究は、これらの二次 DNA 構造が DNA 複製機構に物理的な障壁をもたらす方法についての決定的な証拠を提供するとともに、複製を完了するために問題をどのように解決するかについての新たな疑問を提起している。

「われわれの細胞が分裂するとき、親細胞から新しいドータ細胞に遺伝指示の完全なセットが受け継がれるように、DNA をコピーする必要がある」と Dr.Hite は言う。「複製プロセスは、レプリソーム(複製複合体)と呼ばれる複数のサブユニットを持つ大きなタンパク質複合体によって実行される。レプリソームは、新しい DNA を合成してドータ細胞に分配する前に、DNA の巻き戻しを指揮する。」

細胞分裂中、おなじみの二重鎖 DNA ラセンが 2 本の一本鎖に分割され、細胞の複製機構はモノレールのようにこれらの一本鎖に沿って移動する、とワイルコーネル医科大学の博士課程の学生 Allwein は説明している。

「これらの cryo-EM 画像が示したのは、G4 の構造がモノレールの線路上の障害物のように、鎖をほどくためのエンジンとして機能する CMG ヘリカーゼと呼ばれるリング状のタンパク質複合体の中心に閉じ込められる可能性があるということだ」(Allwein)。

G4 がどのようにして複製をブロックするのかを正確に解明することで、科学者たちはその理解を今後の研究に役立て、この重要な細胞プロセスを含む治療法を開発することができる。

「これらの障害が常に不可逆的な失速につながるとしたら、細胞分裂を成功させることは決してない。したがって、これは、複製中に DNA が修復、変更、修正されるメカニズムについてさらに学ぶのにも役立つ。これらのプロセスの問題は、ガンや神経変性など、多くの病気に関連している」と Dr.Batra は付け加えている。

思いがけない発見

研究チームは、CMG ヘリカーゼが DNA 鎖に沿ってどのように移動するかについて、さらに予想外の発見をした。

「タンパク質は DNA 鎖に沿って移動し、常に遺伝情報を読み取って処理している。しかし、ほとんどの場合、分子レベルで実際に何が起きているのかはまだわかっていない。タンパク質は実際に、物理的に、DNA に沿ってどのように移動するのか?」と Dr.Remus は言う。

何が起きているのかを確認するために必要な原子スケールで行動を捉えることは、困難なプロセスである。細菌やウイルスの研

究は、長い間、実用的なモデルを提供してきた。

「しかし、われわれの研究は、人間のような複雑な生物では、この酵素はまったく異なる動きを示した」と Dr.Hite は付け加えた。

研究チームの論文では、科学者たちはその動きを「らせん状のインチワーム」と表現しており、つまり DNA 鎖を取り囲むときに、平らな形とらせん状の 2 つの状態の間を移動することを意味する。

「そして、これら 2 つの状態の間の振動が DNA に沿って推進され、細胞が分裂するたびに 30 億塩基対をほどくことができる」(Dr.Hite)。