

がん抑制遺伝子産物である p53 タンパク質が
染色体中の遺伝子スイッチをオンにする仕組みを解明
——がん悪性化の原因解明や創薬への糸口に——

1. 発表者：

- 西村 正宏 (東京大学定量生命科学研究所 先端定量生命科学研究部門 クロマチン構造機能研究分野 特任研究員)
- 滝沢 由政 (東京大学定量生命科学研究所 先端定量生命科学研究部門 クロマチン構造機能研究分野 准教授)
- 野澤 佳世 (東京大学定量生命科学研究所 先端定量生命科学研究部門 クロマチン構造機能研究分野 助教 (研究当時))
- 胡桃坂 仁志 (東京大学定量生命科学研究所 先端定量生命科学研究部門 クロマチン構造機能研究分野 教授)

2. 発表のポイント：

- ◆がん抑制遺伝子産物 p53 が、染色体の基盤構造であるヌクレオソームに含まれる標的 DNA 配列と結合し、遺伝子のスイッチをオンにする仕組みを、クライオ電子顕微鏡によって世界で初めて明らかにした。
- ◆p53 は標的 DNA 配列と結合することで、染色体中の DNA の構造を大きく変化させることが分かった。
- ◆p53 による DNA 結合の破綻はがん悪性化を引き起こす原因であることから、本成果で得られた知見はがん治療を目指した創薬に重要である。

3. 発表概要：

東京大学定量生命科学研究所クロマチン構造機能研究分野の西村正宏 特任研究員、野澤佳世 助教 (研究当時、現東京工業大学生命理工学院准 教授)、滝沢由政 准教授、胡桃坂仁志 教授らの研究グループは、がん抑制に関わる主要な転写因子である p53 (注 1) が染色体の基盤構造 (ヌクレオソーム) (注 2) と結合した複合体の立体構造を世界で初めて明らかにしました。

p53 遺伝子はおよそ半数のがん患者において突然変異が認められており、細胞が持つがん抑制機構において中心的な働きをすることが知られています。その遺伝子産物となる p53 タンパク質は、ゲノム DNA 上の特定の配列 (標的 DNA 配列) と結合し、がん抑制遺伝子群のスイッチをオンにすることで、細胞分裂の停止・DNA 修復・プログラム細胞死等を誘導します。そのため p53 は”ゲノムの守護神”とも呼ばれており、p53 遺伝子の突然変異によって

これらの細胞機能が損なわれることが、がん化の主要な原因の一つであると考えられています。一方、真核生物のゲノム DNA はヒストン複合体に巻き付いた染色体構造を形成しており、p53 が染色体中でがん抑制遺伝子のスイッチをオンにするメカニズムは不明でした。この疑問を解決するため当研究グループは、試験管内で再構成したヌクレオソームと p53 からなる複合体を高純度に調製し、クライオ電子顕微鏡 (注 3) を用いた立体構造解析をおこないました。その結果、p53 が標的 DNA と結合することで染色体中の DNA が大きく歪められることが明らかになりました。本成果は、真核生物の染色体中で p53 が標的 DNA 配列と結合する様子を捉えた世界初の立体構造であり、p53 ががん抑制遺伝子のスイッチをオンにするメカニズムの一端を解明したものです。それゆえ、p53 の異常が原因となる発がんメカニズムの解明や新たな抗がん剤開発のための重要な足掛かりになることが期待されます。

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業(ERATO)「胡桃坂クロマチンアトラスプロジェクト」(研究総括：胡桃坂仁志、JPMJER1901)をはじめ、さきがけ「遺伝子を活性化する DNA ルーピング機構の構造基盤の解明」(代表：野澤佳世、JPMJPR18K9)、日本学術振興会(JSPS)新学術領域研究「遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル」(代表：胡桃坂仁志、JP18H05534)、特別研究員奨励費「転写因子 p53-ヒストン相互作用を介した、転写活性化メカニズムの解明」(特別研究員：西村正宏、JP19J23094)、基盤研究(C)「革新的なクロマチン基盤膜を用いたクライオ電子顕微鏡 3次元構造解析」(代表：滝沢由政、JP19K06522)、研究活動スタート支援「クロマチン構造依存的な転写活性化機構の解明」(代表：野澤佳世、JP19K21175)、基盤研究(C)「新規クロマチンユニットの構造機能解析」(代表：野澤佳世、JP20K06599)、基盤研究(A)「クロマチン上で起こる転写と共役した二重鎖切断修復の分子機構の解明」(代表：胡桃坂仁志、JP20H00449)、学術変革領域研究(B)「動的ゲノム構造をつくるメガダルトン複合体の構造機能解明」(代表：野澤佳世、JP21H05154)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(BINDS)「エピジェネティクス研究と創薬のための再構成クロマチンの生産と性状解析」(代表：胡桃坂仁志、JP21am0101076)、「エピジェネティクスの基盤原理解明と創薬のためのヒストンおよび再構成クロマチンの生産」(代表：胡桃坂仁志、JP22ama121009)からの支援を受けて実施されました。

4. 発表内容：

ヒトをはじめとする真核生物のゲノム DNA は、コンパクトな染色体構造として核内に収納されています(図 1)。染色体の基盤構造はヌクレオソームと呼ばれる、ヒストンタンパク質に DNA が約 1.7 回転巻き付いた円盤状の構造体です。こうした染色体構造は DNA に対するタンパク質の結合を制限することにより遺伝子スイッチをオフにしていると考えられています。一方で、細胞の分化・初期化・発生・環境応答の初期段階ではパイオニア転写因子(注 4)と称される一部の転写因子が、通常の転写因子が結合できないとされる染色体中の

DNA 配列と結合することで、特定の遺伝子スイッチをオンにします。主要ながん抑制タンパク質である p53 は、パイオニア転写因子の 1 つで、がんの原因となる細胞ストレス (紫外線・活性酸素・がん原因遺伝子の発現等)が生じたとき、染色体中の標的 DNA と結合することで、がん抑制遺伝子群のスイッチをオンに切り替え、細胞分裂の停止・DNA 修復・プログラム細胞死を誘導します。p53 は、このように細胞にがん化のリスクが生じた状況下で DNA 修復可能な細胞は生かし、そうでない細胞はプログラム死へ誘導することで、DNA 変異が次世代に引き継がれることを防ぐ働きをもつことから”ゲノムの守護神”とも呼ばれています。実際、約半数のがん患者において p53 遺伝子の突然変異が報告されており、そのほとんどが DNA 結合領域に集中していることから、p53 による DNA 結合能力の異常ががん化の原因であると考えられています。しかし p53 が、細胞核内でヌクレオソームを形成した標的 DNA と結合する仕組みは明らかにされていませんでした。

東京大学定量生命科学研究所の胡桃坂仁志教授らの研究チームは、クライオ電子顕微鏡解析により p53 がヌクレオソーム中の標的 DNA 配列と結合した複合体の立体構造を解明しました (図 2)。研究チームは、まず試験管内で再構成したヌクレオソームに、精製したヒトの p53 を結合させることで複合体を高純度に調製しました。こうして得られた p53-ヌクレオソーム複合体をクライオ電子顕微鏡によって画像撮影をし、立体構造解析をおこないました。その結果、p53 がヌクレオソームと結合することで、通常であればヒストンと接しているヌクレオソーム中の DNA をヒストンから引き剥がし、DNA の構造を大きく歪ませることが明らかになりました (図 2)。本研究で得られた立体構造から、p53 はヌクレオソームと結合し、染色体の構造を変化させることで、がん抑制遺伝子のスイッチをオンにしていることが考えられます (図 3)。本成果は、真核生物の染色体中で p53 が標的 DNA 配列と結合する様子を捉えた世界初の立体構造であり、がん抑制遺伝子のスイッチをオンにする仕組みを立体構造に基づいて理解する上で重要な知見となります。さらに本成果は、p53 による染色体構造制御の異常が原因となる発がんメカニズムの解明や、新たな抗がん剤開発などの応用研究にもつながることが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「PNAS Nexus」(オンライン版:9月4日)

論文タイトル：Structural basis for the p53 binding to its nucleosomal target DNA sequence

著者：Masahiro Nishimura[†], Yoshimasa Takizawa, Kayo Nozawa, and Hitoshi Kurumizaka* (第一著者に[†]、責任著者に*)

DOI 番号：10.1093/pnasnexus/pgac177

URL：<https://academic.oup.com/pnasnexus/advance-article-abstract/doi/10.1093/pnasnexus/pgac177/6691728>

6. 問い合わせ先：

【本研究に関するお問い合わせ】

東京大学 定量生命科学研究所

教授 胡桃坂 仁志 (クルミザカ ヒトシ)

Tel：03-5841-7826 Fax：03-5841-1468

E-mail：kurumizaka“AT”iqb.u-tokyo.ac.jp

【報道担当】

東京大学 定量生命科学研究所 総務チーム

Tel：03-5841-7813 Fax：03-5841-8465

E-mail：soumu“AT”iqb.u-tokyo.ac.jp

※E-mail は上記アドレス“AT”の部分を@に変えてください。

7. 用語解説：

(注 1) がん抑制遺伝子産物 p53

主要ながん抑制タンパク質の一つであり、転写因子としてゲノム DNA 上の特定の DNA 配列と結合することで、細胞増殖の停止・DNA 修復・アポトーシス等に関わる遺伝子スイッチをオンにする機能を持ちます。がんの原因となるストレスを受けた細胞の生死を運命付けることで、突然変異が次世代に受け継がれることを抑止していることからゲノムの守護神 (“Guardian of the genome”)とも呼ばれています。

(注 2)ヌクレオソーム

真核生物のゲノム DNA を核内に収納する染色体中で形成される基盤構造です。DNA が塩基性リッチなヒストン複合体に約 1.7 回転巻き付いた円盤状の構造 (直径約 11 nm、厚さ約 5.5 nm)をとっています。

(注 3) クライオ電子顕微鏡

液体窒素温度条件下で試料に電子線をあて、その透過を検出することでタンパク質や DNA などの粒子画像を撮影する顕微鏡です。

(注 4) パイオニア転写因子

ヌクレオソームに含まれる標的 DNA と結合可能な転写因子です。細胞の初期化・分化・発生・環境応答の初期段階で活性化し、他の因子に先駆けて染色体の構造変化を誘導すると考えられています。

8. 添付資料：

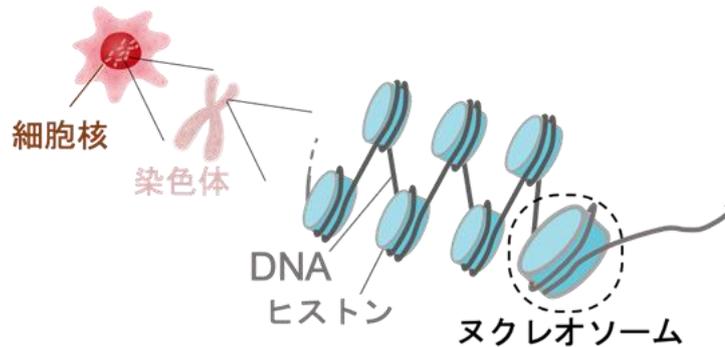


図1 真核細胞におけるゲノム DNA 収納機構

ヒトの場合、全長およそ 2 m ものゲノム DNA が直径数 μm の細胞核内に収納されています。この折り畳み構造の基本単位はヌクレオソームとよばれ、ヒストンタンパク質に DNA が約 1.7 回転巻き付いた直径約 11 nm 厚さ約 5.5 nm の円盤状の構造体です。

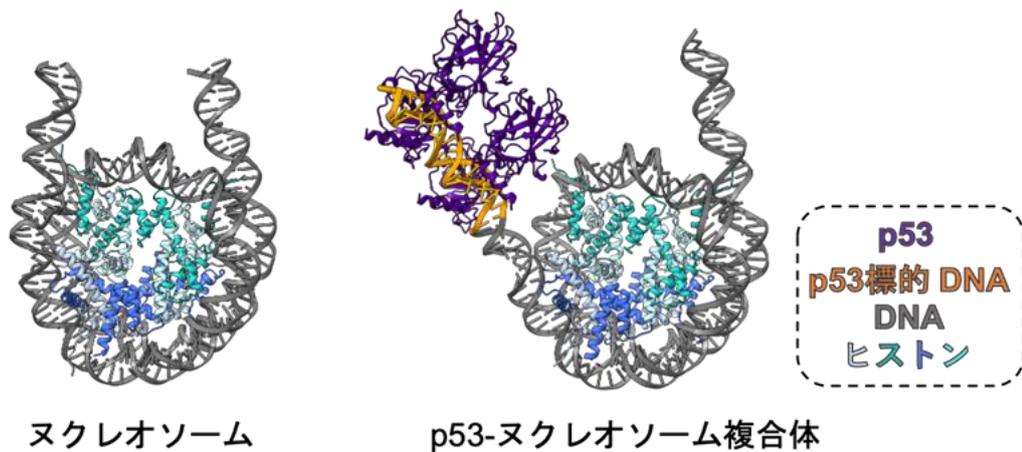


図2 本研究で得られた p53-ヌクレオソーム複合体の立体構造

通常 of ナクレオソーム構造 (左) および p53-ヌクレオソーム複合体の立体構造 (右) を示しています。本研究でおこなったクライオ電子顕微鏡解析により、p53 がヌクレオソーム中の標的 DNA と結合することで、ヌクレオソーム末端の DNA をヒストンから解離させることが明らかとなりました。

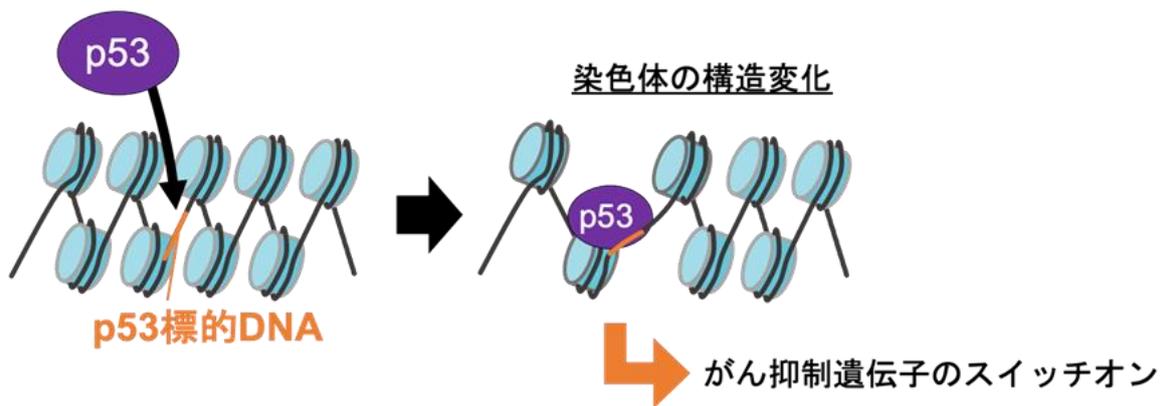


図3 p53が染色体中のがん抑制遺伝子をオンにするモデル

p53は、パイオニア転写因子として染色体中の標的DNAと結合し、がん抑制遺伝子のスイッチをオンにします。今回の研究から、p53がヌクレオソーム中の標的DNAと結合することが、染色体の構造変化を引き起こし、がん抑制遺伝子を活性化することが考えられました。本研究成果はパイオニア転写因子による遺伝子発現誘導の機構を、立体構造に基づいて理解する上で重要な知見だと考えられます。