

SGO1 は MYCN がん遺伝子増幅細胞において DNA 損傷応答を制御することに関する研究

愛知県がんセンター研究所

分子腫瘍学部 主任研究員 村上（渡並） 優子

遺伝子 A,B があるとき、それぞれ単独の遺伝子変異では細胞の生存に影響を及ぼさないが、両者とも変異したときに細胞死を招く場合、その二つの変異は合成致死であるという。変異の一つをがん細胞に特異的なものとした場合、もう一つの遺伝子を見つけることは、がん細胞のみを死滅させる分子標的薬の候補になる可能性がある。また、細胞死を招く分子機構を解明することにより、それぞれの遺伝子の新規機能を解明することにもつながるため、基礎医学的にも臨床医学的にも有用な戦略であると考えられる。

野生型及び神経芽腫モデルマウスの前がん病変およびがん組織の遺伝子発現を比較したところ、がんが進行するに従って発現が上昇するものの一つとしてマウス *Sgo1* を同定した。神経芽腫患者データの再解析により、*MYCN* 増幅タイプの患者でヒト *SGO1* の発現が上昇しており、また、*MYC(N)* が過剰発現している他のがんの多くでヒト *SGO1* の発現が上昇していることが明らかとなった。*MYCN* が single copy の神経芽腫細胞株で *MYCN* を過剰発現させたところヒト *SGO1* の発現が誘導された。また、*SGO1* ゲノムの E-box には実際に *MYCN* が結合し、*MYCN* がヒト *SGO1* の転写を制御している可能性が示唆された。ヒト *SGO1* をノックダウンすると、*MYCN* 増幅タイプの細胞株で細胞増殖が抑えられ、DNA 損傷を示唆する γ -H2AX が増加していた。以上の事から *SGO1* は 1) *MYCN* の標的遺伝子の一つであり、2) *MYCN* が過剰発現している細胞において *SGO1* をノックダウンすると細胞増殖が停止すること、その機構としては 3) *SGO1* は DNA 損傷を制御していることが示唆された。これらのことを手がかりに、*SGO1* の DNA 損傷修復に関する新規機能を解明することを目的とした。

複数ある DNA 修復経路のどれに関与しているのかについて検討するために、相同組み換え修復が起きると GFP が発現する細胞株 (DR-U2OS 細胞) と非相同末端結合が起きると GFP が発現する細胞株 (H1299dA-#1 細胞) を用い、MYCN が過剰発現し、SGO1 がノックダウンされた状況でのそれぞれの DNA 修復の頻度をフローサイトメーターで測定した。その結果、MYCN が過剰発現かつ SGO1 がノックダウンされた状況では非相同末端結合はコントロールに比べて頻度が上昇するのに対し、相同組み換え修復はコントロールと同じ程度のままであった。このことから、SGO1 は相同組み換え修復の制御に関わっていることが示唆された。

また、Geminin の発現に伴い ECFP が、DNA 損傷修復に関わる 53BP1 が発現すると EYFP が発現する U2OS 株を用いて、MYCN が過剰発現かつ SGO1 をノックダウンした時に起こる DNA 損傷は細胞周期のどの時期に起こるのかどうかを調べた。ノコダゾールを用いて G2 期に同調させた細胞で ECFP 陽性細胞かつ EYFP 陽性細胞が見られたことから、間期の細胞でも DNA 損傷が生じていることが明らかとなった。このことから、SGO1 は間期における DNA 損傷修復にかかわっていることが示唆された。

さらに、MYCN 過剰発現かつ SGO1 がノックダウンされた時に神経芽腫細胞株が増殖を止める機構を調べるために、アポトーシス、あるいは細胞老化様の表現系を示すかどうかを検討した。その結果、アポトーシスは起きていなかったが、細胞老化様の表現系を示すことが明らかとなった。

以上のことから、1) SGO1 は DNA 損傷修復のうち、相同組み換え修復に関与していること、2) 間期においても DNA 損傷修復に関与している可能性、3) MYCN が過剰発現している状態で SGO1 をノックダウンすると老化様表現型を示すことで細胞増殖を停止する、ことが明らかとなった。

本研究結果は、今後の治療法の開発や予後の予測に対して有用な知見になり得るものと考えられる。