

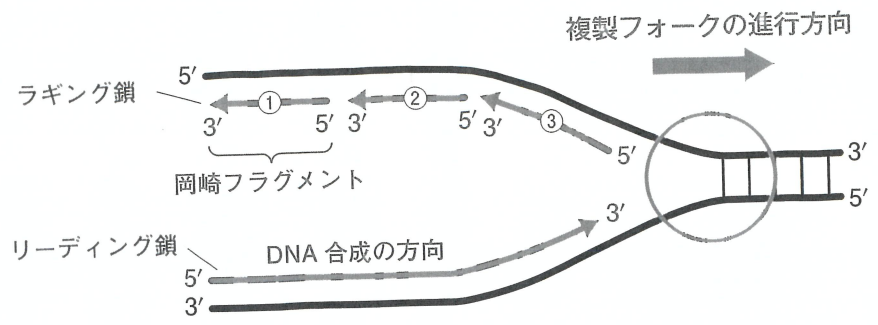
DNAの複製

DNAの複製は開始、伸長、停止の3段階からなる。複製開始ではまずイニシエーターにより二本鎖DNAが巻き戻される、そこにDNAプライマーゼが作用して、短いRNAプライマーが形成される。DNAポリメラーゼは、プライマーの3'を認識して塩基を伸長していく。複製点は複製フォークと呼ばれるが、その方向は、親DNAに対して、娘DNAは5'→3'の方向で複製が進みリーディング鎖と呼ばれる。それに対して親DNAが5'→3'の場合は、複製フォークが左から右へ動く場合には、短い3'←5'の岡崎フラグメントが形成され、それぞれ短いフラグメントは、複製フォークの移動とともに3'←5'; 3'←5'; 3'←5'; 3'←5'が

DNAリガーゼにより結合されて、1本の長い娘鎖としてラギング鎖が形成される(図3)。真核細胞には、DNAポリメラーゼは α , β , γ , δ , ϵ の5種類があり、リーディング鎖のDNAを伸長するのはDNAポリメラーゼ ϵ で、同時に3'→5'のエクソヌクレアーゼ活性も有する。DNAポリメラーゼ δ はラギング鎖を伸長し、修復も担う。DNAポリメラーゼ α はプライマーゼ、 β , γ は修復に作用する。DNAの複製が生じるとリーディング鎖は親DNAと同一のものが合成されるが、ラギング鎖はRNAプライマーが数塩基必要なため、その分、娘鎖DNAは数ベース短くなる。これがテロメアの末端複製問題である。テロメアはGGGTTAという配列がおおよそ1,000回繰り返されている。これを解決するために真核生物では、テロメラーゼhTERTが存在しており、親DNAと同様の長さに複製する。

DNA複製とがんとの関連では、hTERTはがん細胞で活性が高いことが知られているが、

そのプロモーターの変異が脳腫瘍などの発がんに関与する。また、DNAポリメラーゼ ϵ をコードするPOLEの変異が子宮体がんなどで生じる^{7,8)}。



DNA複製の模式図 (文献2より)

娘DNA鎖は5'→3'方向に合成される。したがって、複製フォークが右に進むと、上段の娘DNA鎖は短い岡崎フラグメントとして合成される。

腫瘍発生における染色体、遺伝子の異常

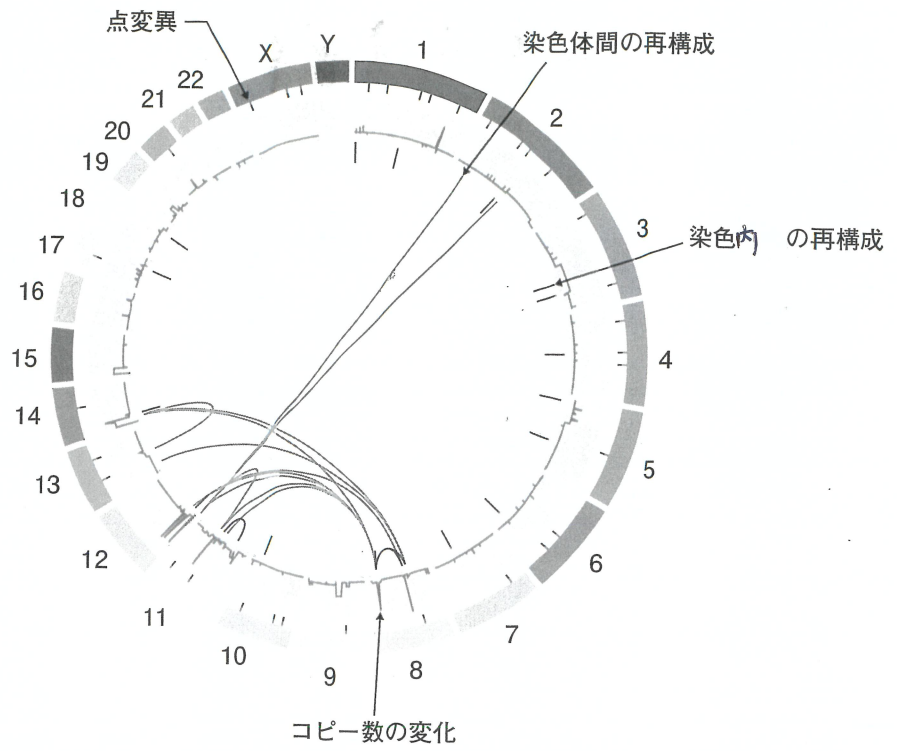
ここでは、染色体、遺伝子、エピゲノムの異常を概観する。個別の異常は染色体図 chromosome diagram の短腕 - 長腕時計回り表記として、染色体内の異常、転座、コピー数異常、1塩基置換などのゲノムの異常を一括して外観できる(図)

1 染色体の異常

染色体の異常は、欠失、転座、逆位、増幅がある。染色体は通常は両親由来の1対の染色体からなりヘテロ接合体状態である。染色体が欠損することで、ヘテロ接合体を失う状態 LOH がある。LOH には片親由来のホモ接合体 UPD (uniparental disomy) も含まれる。

2 遺伝子の異常

遺伝子に塩基が挿入 insertion される、あるいは欠失 deletion することで異常が生じる。タンパク質の読み枠に変化が生じ、異なるアミノ酸が生じる変異はミスセンス変異、stop コドンが生じてタンパク質が翻訳されなくなる変異はナンセンス変異、塩基の挿入・欠失により読み枠がずれるものはフレームシフトであるが、stop コドンが生じやすくタンパク質の翻訳が途中で停止する場合が多い。また、染色体の一部だけが増幅されている場合には、遺伝子のコピー数異常 CNV として検出される。



染色体図 chromosome diagram

数字は常染色体の番号, X, Y は性染色体を示す.

3 修復メカニズムの異常

DNA 修復の基本的な分類を以下に示す。代表的な関連遺伝子を記すが、生殖細胞系列に変異がある場合は家族性の腫瘍症候群と関連する（「遺伝性腫瘍」）。遺伝性腫瘍の特徴は、がん発症に家族性、若年性、多重性を認めることである。

a) DNA 修復機構

- ①塩基除去修復 base excision repair (BER) :
活性酸素やアルキル化薬で生じた一塩基の異常の除去。関与する遺伝子は *XRCC1* など。
- ②核酸除去修飾 nucleotide excision repair (NER) : 紫外線によって生じるチミジンダイマーの除去。関与する遺伝子は *XP*, *POLE* など。
- ③ミスマッチ修飾 mismatch repair (MMR) :
DNA 複製時に生じる変異の修復。関与する遺伝子は *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *MLH1*。異常がある場合は dMMR (MMR deficient) で、マイクロサテライト不安定性 microsatellite instability (MSI) が高くなる。
- ④二重鎖切断修飾 double strand break repair (DSBR) : 放射線などの強い刺激による DNA 二重鎖切断の修復。
 - (i) 非相同組換え末端結合 non-homologous recombination end joining (NHEJ) :
関与する遺伝子は *ATM* など。
 - (ii) 相同組換え修飾 homologous recombination (HR) : 関与する遺伝子は *BRCA* など。

全ての生物は細胞が分裂する細胞周期の中で、短い時間にDNAを極めて正確に複製する。1秒間に1,000bpを複製するが、変異率は1回の複製につき 10^{10} bpあたり1個である。この確率は細菌もヒトも変わらない。したがって、全長が 3.2×10^9 bpのヒトゲノムでは

1回の複製で変異は生じないか、あってもごく数個のレベルとなる。DNAポリメラーゼ単体が読み間違いを起こす頻度は5' → 3' 重合反応で 10^5 bpあたり1個であるが、1細胞としてはそれより 10^5 倍高い正確性を有するのは、修復機構が機能しているためである。そのため、修復機構に異常が生じると遺伝子変異が導入されやすく、がん遺伝子変異の原因となり、散発性、家族性を問わずがんの発症に深く関与する

家族性腫瘍症候群と生殖細胞系列変異

臓器	症候群名	原因遺伝子	機能	発生する主な腫瘍	遺伝形式
多臓器	Li-Fraumeni 症候群	<i>TP53</i>	細胞周期制御・DNA 修復 (DSBR)	乳がん, 骨肉腫, 白血病, 脳腫瘍	AD
	末梢血管拡張性運動失調症	<i>ATM</i>	DNA 修復 (DSBR)	乳がん, 白血病, リンパ腫	AR
	Bloom 症候群	<i>BOM</i>	DNA 修復 (Helicase)	大腸がん, 腎細胞がん, 骨肉腫	AR
眼	家族性網膜芽細胞腫	<i>RB</i>	細胞周期制御	網膜芽細胞腫, 骨肉腫	AD
神経	神経線維腫症 1 型	<i>NF1</i>	RAS 不活性化	神経鞘腫, 神経膠腫	AD
	神経線維腫症 2 型	<i>NF2</i>	RAS 不活性化	髄膜腫	AD
消化器	Lynch 症候群	<i>MSH2, MSH6, PMS2, MLH1</i>	DNA 修復 (MMR)	大腸がん, 子宮内膜がん, 卵巣がん, 胃がん, 尿管がん, 胆道がん	AD
	家族性大腸腺腫症	<i>APC</i>	転写制御	大腸がん, 甲状腺がん, 脳腫瘍	AD
	Peutz-Jeger 症候群	<i>LKB1 (STK11)</i>	セリンスレオニンキナーゼ	大腸過誤腫, 大腸がん	AD
乳腺	遺伝性乳がん卵巣がん	<i>BRCA1, BRCA2</i>	DNA 修復 (DSBR)	乳がん, 卵巣がん, 前立腺がん	AD
	Cowden 症候群	<i>PTEN</i>	PI3 キナーゼ制御	乳がん, 甲状腺がん, 子宮内膜がん	AD
皮膚	Gorlin 症候群	<i>PTCH</i>	ソニックヘッジホッグ	基底細胞がん, 髄芽腫	AD
	遺伝性黒色腫	<i>p16/INK4A</i>	細胞周期制御	悪性黒色腫, 腓がん	AD
	色素性乾皮症	<i>XP</i>	DNA 修復 (NER)	基底細胞がん, 黒色腫	AR
内分泌	多発性神経内分泌腫瘍 1 型	<i>MEN1</i>	転写制御・DNA 修復	下垂体腫瘍, 膵島腫瘍	AD
	多発性神経内分泌腫瘍 2 型	<i>RET</i>	チロシンキナーゼ	甲状腺髄様がん, 副甲状腺腫	AD
泌尿器	von Hippel-Lindau 病	<i>VHL</i>	タンパク質分解	腎細胞がん, 小脳血管芽腫	AD
	Wilms 腫瘍	<i>WT1</i>	転写制御	腎細胞がん	
血液	Fanconi 貧血	<i>FANC</i>	DNA 修復 (DSBR)	骨髄異形成症候群, 白血病, 肝がん	AR

エピジェネティクス

DNAの一次配列に基づき生物の表現形が決定されることを表すジェネティクスという用語に対して、DNAの一次配列の変化を伴わずに生物の表現形が決定されることを示すエピジェネティクスという用語が1942年に提唱された。エピジェネティクスには、以下の3つのメカニズムがある。

① DNAのメチル化：一般的にプロモーターが

メチル化を受けることで、遺伝子の転写が抑制される。逆にDNAが脱メチル化されると転写は亢進する。

②ヒストン修飾：H3を構成するタンパク質のN末端のメチル化は多様でH3K4は転写亢進を示し、H3K9では転写が抑制され、アセチル化は概ね転写が亢進する。

③クロマチンリモデリング：BAF複合体がATP活性を用いてヌクレオソームの構造を変化させて転写亢進を誘導する。

エピジェネティクスの異常は多くのがん発生に関与する。H3K27M変異は小児の膠芽腫発生に関与する。ヒストンH3のメチル化酵素EZH2は多くの腫瘍の発生に関わり阻害薬は治療に用いられる。クロマチンリモデリングでは、BAF複合体は、BAF47 (INI1)の異常(欠失)が軟部腫瘍の原因となる。

遺伝子の発現制御

遺伝情報からタンパク質が作られるセントラルドグマの中で、DNA から mRNA が転写されタンパク質に翻訳される。DNA がコードする遺伝子のプロモーター領域に RNA ポリメラーゼが結合し、転写が開始される。RNA ポリメラーゼには3種類あるが、RNA ポリメラーゼ I は rRNA の転写に、RNA ポリメラーゼ III は tRNA の転写に作用する。RNA ポリメラーゼ II は mRNA の転写を行い、さらに siRNA, miRNA, lncRNA などの転写に関与する。遺伝子は転写開始点から 25 bp 程度 5' 上流にプロモーター配列として TATA ボックスを有し、転写基本因子 TF IID が結合する (図 4)。その後、TF IID に TF IIB, TF IIE, TF IIH が結合して複合体となり、そこに TF IIF (細菌の σ 因子に相当する) と結合した RNA ポリメラーゼ II が結合して、前駆体 mRNA が転写される。成熟した mRNA に含まれる部分はエクソン、転写されない部分はイントロンと呼ばれる。イントロンは GU で始まり AU で終わる。スプライシングはスプライソームがこの GU-AG 配列を認識してイントロンを切断す

る (GU-AG ルール)。前駆体 RNA にスプライシングが生じて成熟 mRNA が形成され、翻訳開始点の ATG からタンパク質へ翻訳が始まる。必ずしも翻訳開始点は exon1 にあるわけではないので注意が必要である。RNA ポリメラーゼ II は非常に多くのサブユニットからなる巨大な複合体で、そのサブユニットをコードする遺伝子は *POLR2A*, *POLR2B*, ... *POLR2M* まで存在する。転写異常とがん化との関係では、*POLR2A* の欠損が多くのがんで知られており、治療標的となる可能性が示唆されている⁹⁾。また、スプライシング異常によって発生するがんも報告されている¹⁰⁾。

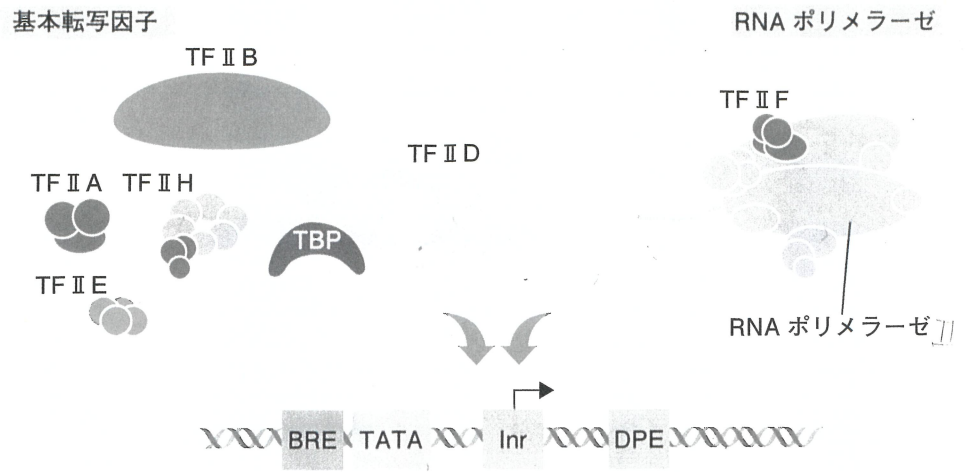


図4 DNA から RNA への転写

TFIIA~F: 基本転写因子, TBP: TATA 結合タンパク質, BRE: B 認識配列, Inr: イニシエーター, DPE: 下流コアプロモーター配列.