

文部科学記者会、科学記者会、千葉県政記者クラブ、PR TIMES 御中

2026年3月18日  
国立大学法人千葉大学  
学校法人京都薬科大学

## DNA 損傷応答の段階的制御機構を解明 — シグナルの活性化から不活性化までをつなぐ構造転換を発見 —

千葉大学大学院薬学研究院の福本 泰典講師および小椋 康光教授と、京都薬科大学生化学分野の幸 龍三郎助教らの研究チームは、「活性化された DNA 損傷応答機構がどのように維持され、どのように終結するのか」という、未解明の仕組みを詳細に検討しました。その結果、DNA 損傷応答の中心となるシグナル伝達において、複数のタンパク質複合体がエネルギー的に同等な構造変化を段階的に繰り返すことで、「活性化」「維持」「不活性化」という過程を精密に制御している機構を明らかにしました。この成果は、DNA 修復機構の理解を深め、新規抗がん剤の開発につながると期待されます。

本研究成果は、2026年2月5日に、学術誌 *Nucleic Acids Research* で公開されました。

(論文はこちら：[10.1093/nar/gkag093](https://doi.org/10.1093/nar/gkag093))

### ■研究の背景

私たちの体を構成する細胞内の DNA は安定していると思われがちですが、紫外線や化学物質、日常的な代謝活動などによって絶えず損傷を受けています。損傷が放置されると、がんや老化、遺伝性疾患などを引き起こします。そこで生物は DNA を修復・保護する **DNA 損傷応答 (DNA Damage Response: DDR)** と呼ばれる、仕組みを進化させてきました。一方、がん細胞は DDR を利用することで化学療法や放射線治療に対する耐性を高めるため、DDR は抗がん剤開発の標的ともなります (図1)。

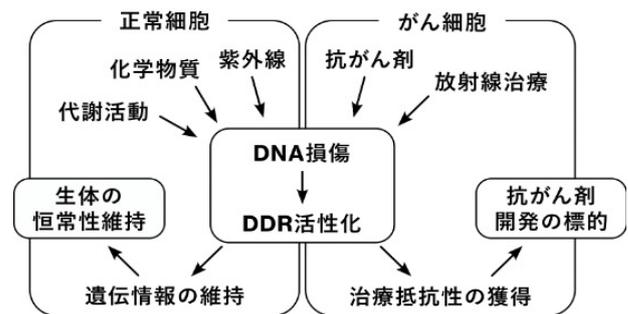


図1 DNA 損傷応答(DDR)の役割

代表的な DDR の一つである ATR キナーゼ<sup>注1)</sup>依存的 DDR (ATR-DDR) については DNA 損傷を検知して活性化する過程に、研究が集中されてきました。また、DNA 損傷部位に多くのタンパク質が集まり、「フォーカス」と呼ばれる塊を作る現象も報告されていました<sup>参考文献)</sup>。しかし、なぜ多数のタンパク質が安定に集まれるのか、また、その集積が DDR の活性維持や反応終結にどう関わるのかは、よく分かっていませんでした。

本研究チームはこれまで、ATR-DDR の中心的な役割を担うタンパク質、Rad17 や Rad9-Hus1-Rad1 (9-1-1) 複合体に注目してきました。本研究では、ATR-DDR に関与するタンパク質を個別に解析するのではなく、それらに共通する制御機構があるのではないかとという視点から、解析を進めました。

### ■研究成果のポイント

本研究では、最先端の *in silico* 解析<sup>注2)</sup> と生化学的検証を組み合わせ、以下の重要な発見が得られました。

1. 複数のタンパク質に共通する機能的アミノ酸配列 (KYxxL+モチーフ) の同定 DNA に傷がつくと、

細胞内ではすぐに修理部隊が集まります。その中心になるのが「9-1-1 (ナイン・ワン・ワン)」というリング状のタンパク質です (図2)。

*In silico* 解析によって、ATR-DDR に関わる複数のタンパク質に共通のアミノ酸配列、KYxxL+モチーフ

が見出されました。さらにこの KYxxL+モチーフが 9-1-1 複合体との相互作用に重要であることが示されました。

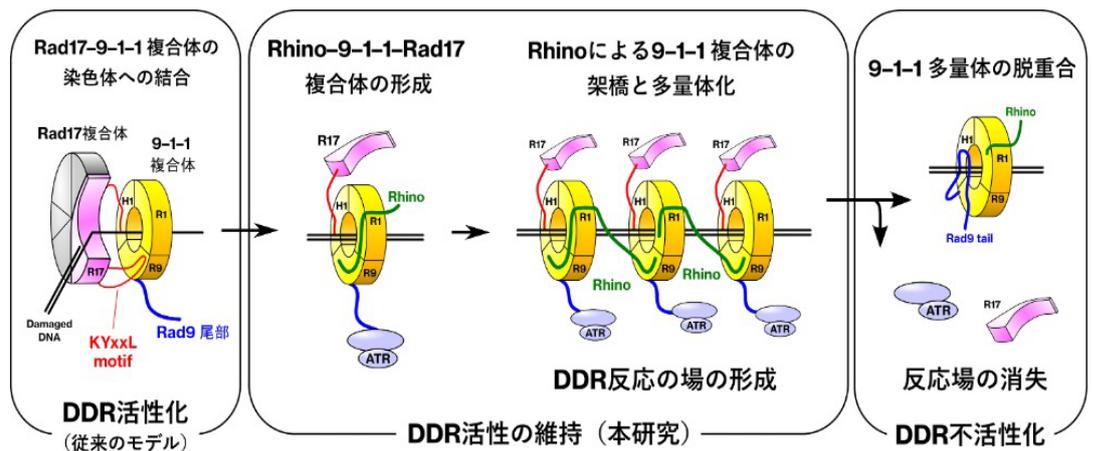


図2 ATR 依存的 DDR の段階的移行: 活性化した DDR が活性維持段階を経て不活性化段階へと移行するメカニズムを提案。特に、Rad17-9-1-1-Rhino 複合体の構造遷移が各段階の移行の基盤となつて示唆された。活性維持段階においては、集積した DDR 関連タンパク質によって DDR 反応の場としてのフォーカス形成され、DDR 不活性化段階においては、DDR 関連タンパク質が拡散し、反応の場が消失すると考えられる。

**2. ATR-DDR に関わる機能未知タンパク質 Rhino の解析** 未解明だった ATR-DDR に関わるタンパク質 Rhino が、2つの KYxxL+モチーフを持つことが明らかとなりました。これにより、Rhino が複数の 9-1-1 複合体と同時に結合する「架橋因子」として働く可能性が示されました。

**3. 9-1-1 複合体を足場とした複数のタンパク質複合体の形成とその解析** DNA 損傷応答の初期段階では、9-1-1 複合体の染色体と結合することで DDR が活性化されます。この段階では Rad17-9-1-1 複合体が中心的な役割を果たします。本研究によって、Rad17-9-1-1 複合体 (図2左) に加えて、Rad17-9-1-1-Rhino 複合体 (図2中央) と Rad9 C 末尾部-9-1-1 複合体 (図2右) の三種類の複合体の存在が示唆されました。これらの複合体はそれぞれに、ATR-DDR の活性化、活性維持、反応終結に関与すると考えられます。すなわち、DDR は単一の構造で進行するのではなく、**複数の構造状態を経て段階的に制御**されている可能性が示されました。

**4. Rhino による 9-1-1 複合体の架橋と多量体化** 上記の解析に基づいて、Rhino が 9-1-1 複合体同士を架橋し、DDR の際に 9-1-1 複合体が多量体化する分子モデルを提唱しました (図2中央)。この 9-1-1 複合体の多量体化は、従来から観察されていた「フォーカス形成」の分子機構であると考えられます。フォーカス形成は、DDR に関わるタンパク質が集積して DDR のための反応の場を形成していることを意味します。

**5. エネルギー的に等価なタンパク質複合体構造の変遷** 活性化段階、活性維持段階、反応終結段階に関わるタンパク質複合体は、お互いに同程度の安定性を持つことが示され、ATR-DDR がほぼ同じ安定性を持つ複数の状態間を移行する可能性が示されました。これは、エネルギー的に同等なタンパク質複合体の構造遷移によって、ATR-DDR が活性化、活性維持、反応終結へと段階的に移行することを示唆します。

## ■今後の展望

ATR-DDR はがん細胞の生存に重要であるため、ATR キナーゼなどの阻害剤が抗がん剤として開発されてきました (参考文献)。しかし、骨髄抑制などの副作用が課題となっており、新たな DDR の制御戦略が必

要となっています。本研究によって、9-1-1 複合体の多量体化が DDR の反応の場としてのフォーカス形成の足場となり、ATR-DDR の活性維持に寄与する可能性が示されました。今後、9-1-1 複合体の多量体化を標的とした DDR 制御方法の開発などが、新規の抗がん剤の開発戦略などに発展することが期待されます。

## ■用語解説

**注 1) ATR キナーゼ:** 細胞の DNA に異常が起きたときに働く“見張り役”のたんぱく質。DNA の傷を感知し、細胞分裂を一時停止させて修復をうながす。遺伝情報を守る大切なスイッチのような存在。

**注 2) in silico 解析:** コンピュータを活用してシミュレーションやデータ解析を行い、科学的な問題を解決する手法を指す。この手法は、特に創薬や分子生物学の分野で広く利用されており、従来の実験的手法と比較して、コストや時間を大幅に削減できる。

## ■論文情報

**タイトル:** Energetically equivalent structural transitions in the Rad17–Rad9–Hus1–Rad1–Rhino complex underlie the sequential progression from activation through maintenance to inactivation of the ATR-dependent DNA damage response

**著者:** Yasunori Fukumoto, Ryuzaburo Yuki, Yasumitsu Ogra

**雑誌名:** Nucleic Acids Research

**DOI:** [10.1093/nar/gkag093](https://doi.org/10.1093/nar/gkag093)

## ■参考文献

**タイトル:** The essential kinase ATR: ensuring faithful duplication of a challenging genome

**雑誌名:** Nat Rev Mol Cell Biol

**DOI:** 10.1038/nrm.2017.67

<研究に関するお問い合わせ>

千葉大学大学院薬学研究院 講師 福本 泰典、教授 小椋 康光

Tel/Fax: 043-226-2919

Mail: fukumoto [at] faculty.chiba-u.jp ogra [at] chiba-u.jp

<広報・報道に関するお問い合わせ>

千葉大学 広報室

Tel: 043-290-2018 Mail: koho-press [at] chiba-u.jp

※[at]を@に置き換えてください。