福岡歯科大学
〒814－0193 福岡市早良区田村 2－15－1
URL: https://d.fdcnet.ac.jp/

PRESS RELEASE（2026/11/27）

DNA 複製・修復に関わる「ATAD5」の欠損が、DNA を傷つけるアルキル化剤への感受性を高める仕組みを解明

～アルキル化抗がん剤の治療効果予測や新たな治療戦略の基盤になる可能性～

本研究のポイント

- ATAD5 の減少により DNA 上に蓄積する PCNA と PCNA 結合タンパク質が細胞に与える影響はよくわかっていませんでした。
- ATAD5 の減少による MMR タンパク質の蓄積が、アルキル化 DNA 損傷後の二本鎖切断とアポトーシスを増強し、MMR の過剰な活性がアルキル化剤感受性を与えることを示しました。
- アルキル化抗がん剤の治療効果予測や新たな治療戦略の基盤になることが期待されます。

福岡歯科大学の日髙真純教授、藤兼亮輔准教授、得居果乃さん（口腔歯学部第 6 学年）の研究グループは、DNA 複製・修復の足場となるタンパク質 PCNA（※1）を DNA から取り外す因子 ATAD5（※2）が不足すると、アルキル化剤による DNA 損傷に対して細胞が強く反応し、細胞死に至りやすくなる仕組みを明らかにしました。

PCNA は役割を終えると ATAD5 を含む複合体によってクロマチン（※3）から速やかに除去されますが、残り続けると修復因子も不適切に滞在し、ゲノムの安定性が損なわれるおそれがあります。ミスマッチ修復（MMR）（※4）は通常 DNA 複製時の誤りを修正しますが、O^6-メチルグアニンのようなアルキル化損傷に対しては解消できない修復を繰り返し、DNA 切断やアポトーシス（※5）を引き起こすことがあります。研究グループは、ATAD5 の欠損による PCNA の残留が、この MMR 依存的な細胞毒性を増幅するのではないかと考え、検証しました。

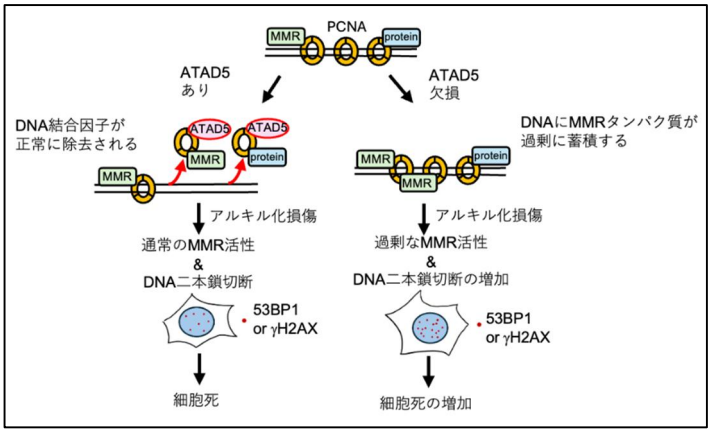
ATAD5 を減少させた細胞では、PCNA がクロマチン上に残留し、それに結合するミスマッチ修復（MMR）タンパク質が過剰に集積しました。アルキル化剤 MNU で処理すると、DNA 損傷応答、DNA 二本鎖切断、アポトーシスが増加しました。一方、MMR の中心因子 MSH2 を同時に減少させると、これらの反応と薬剤感受性が抑えられました。

本成果は、DNA 修復では因子の量だけでなく、DNA 上にとどまる時間や配置の制御が重要であることを示します。また、ATAD5 の状態がアルキル化抗がん剤への反応を左右する可能性を示し、治療効果予測や新たな治療戦略につながる基礎的知見となります。

この研究成果は核酸酵素関連の国際学術誌 Nucleic Acids Research（2026 年 11 月 20 日）に掲載されました。

（参考図）

ATAD5 が PCNA を適切に除去できないと、PCNA と MMR タンパク質がクロマチン上に長く残ります。そこにアルキル化損傷が生じると、MMR が解消できない修復反応を過剰に繰り返し、二次的な DNA 切断を生みます。その結果、ATAD5 欠損細胞では DNA 損傷応答とアポトーシスが増幅されると考えられます。



研究者からひとこと:
ATAD5 欠損細胞は特にアルキル化損傷に感受性であることは知られていましたが、そのメカニズムは不明でした。細胞の中でおこる厳密な制御の破綻が、DNA 修復因子の少しの挙動の違いを生み、細胞の運命を変えていることがわかりました。このような小さな生命現象の解明が、抗がん剤の治療効果を高める基盤へとつながると考えています。

【論文情報】
タイトル:Excessive PCNA-associated mismatch repair proteins on chromatin by ATAD5 deficiency confers alkylating sensitivity.
掲 載 誌:Nucleic Acids Research(公開日:2026 年 11 月 20 日)
著 者:Ryosuke Fujikane、Kano Tokui、Masumi Hidaka
所 属:福岡歯科大学 細胞分子生物学講座 分子機能制御学分野/口腔医学研究センター
DOI:https://doi.org/10.1093/nar/gkag1267

【用語の解説】
※1 *PCNA* … DNA 複製・修復に関わるタンパク質を DNA 上に集めるリング状の足場タンパク質。

※2 *ATAD5* … 役割を終えた PCNA をクロマチンから取り外す主要因子。

※3 クロマチン … DNA とタンパク質からなる染色体の基本構造。

※4 ミスマッチ修復(*MMR*) … DNA 複製時の塩基の組み合わせの誤りを修復する仕組み。特定のアルキル化損傷では細胞死の誘導にも関与する。

※5 アポトーシス … 損傷した細胞などを秩序立てて除去するプログラム細胞死。

【お問合せ先】
〈研究に関すること〉
福岡歯科大学 細胞分子生物学講座 准教授 藤兼亮輔
TEL:092-801-0425
Email:fujikane@fdcnet.ac.jp

〈報道に関すること〉
福岡歯科大学 企画課企画広報係
TEL:092-801-0420
Email:kouhou@fdcnet.ac.jp

【研究の詳細（補足資料）】

本研究は、ATAD5 が PCNA の除去を通じて、MMR タンパク質のクロマチン上での量と滞在を制限する「調節チェックポイント」として機能することを示しました。これは、DNA 修復の過不足を防ぐ新たな制御原理です。

テモゾロミドなどのアルキル化抗がん剤は、MMR による損傷処理を利用して腫瘍細胞を死に導きます。今後、ATAD5 の発現や機能と薬剤応答の関係を患者由来試料や腫瘍モデルで検証することで、治療効果の予測や患者層別化、ATAD5 を標的とした感受性調節法につながる可能性があります。

ただし、本研究は培養細胞を用いた基礎研究であり、臨床応用にはさらなる検証が必要です。

■主な研究成果

1. ATAD5 が減ると、アルキル化剤に弱くなる（ミスマッチ修復に依存）

ヒトの細胞で ATAD5 を約 90%減らすと、アルキル化剤 MNU を加えたときの細胞の生存率が低下しました。同時にミスマッチ修復の中心因子 MSH2 も減らすと、この弱さは抑えられました。ミスマッチ修復タンパク質の細胞全体の量には大きな変化がなかったことから、量の増加ではなく、働く場所の異常が原因と考えられます。

2. 取り残された PCNA が、修復タンパク質を DNA 上に集めすぎる

ATAD5 を減らすと、PCNA がクロマチン上に蓄積し、ミスマッチ修復タンパク質（MSH2、MLH1）も DNA 上に多く集まりました。アルキル化剤を加えると、この集積はさらに進みました。PCNA も同時に減らすと集積が抑えられたため、残った PCNA が修復タンパク質の過剰な集積を促していることが分かりました。

3. 過剰なミスマッチ修復が、DNA の切断と細胞死を強める

ATAD5 が少ない細胞に MNU を加えると、DNA 損傷に対する細胞の反応が強まり、DNA 二本鎖切断を示す目印（53BP1、γH2AX）が増えました。また、細胞死（アポトーシス）に関わる変化も増えました。これらの反応は、MSH2 を同時に減らすと抑えられました。