

**DNA 修復に関与する MRN の阻害物質をフォワード化学遺伝学が明らかにする**

青野 晴美

がんの放射線治療は、がん細胞に DNA 損傷をもたらすことによってがん細胞を効率よく殺すことを目的としている。しかし、放射線照射されたがん細胞では細胞死シグナル伝達系の誘導とともに、細胞生存シグナル伝達系も誘導される。現在、DNA 修復系や細胞増殖シグナル伝達系などではたらくシグナル伝達因子を特異的に阻害し、がん細胞を効率よく細胞死に導くがん治療戦略が注目されている。特に ATM キナーゼは DNA 修復系に関与しており、DNA 二本鎖切断が起こるとこの酵素がシグナル変換反応を開始する。その際、ATM の活性化には MRN 複合体が関与していることが明らかになっている。今回筆者らは、DNA 二本鎖切断の修復に重要な MRN-ATM パスウェイの阻害剤を探索し、MRN の阻害物質を見出し、この物質が哺乳類細胞において ATM 活性化や相同的修復を阻害することを明らかにしたので紹介する。

**紹介論文**

A forward chemical genetic screen reveals an inhibitor of the Mre11-Rad50-Nbs1 complex  
Aude Dupre, Louise Boyer-Chatent, & Jean Gautier, et al.  
Columbia University, Institute for Cancer Genetics.  
Nature Chem. Biol., 4, 119-125 (2008)

**要旨**

MRN (Mre11-Rad50-Nbs1)-ATM (ataxia-telangiectasia mutated) パスウェイは DNA 二重鎖切断シグナルの『感受』と『伝達』に必須な経路である。MRN 複合体は DNA ダメージセンサーとして作用し、DNA 複製中のゲノム安定性の維持、DNA 相同的修復の促進、ATM の活性化に働く。しかし、MRN は細胞の生存に必須であるため、この複合体の機能的研究には限界があった。MRN の低分子阻害剤はこのような限界を回避することが出来、さらに放射線増感化合物や抗がん剤増感化合物となりうる。MRN-ATM パスウェイを忠実に再現した無細胞システムを使い、筆者らはフォワードケミカルジェネティクスにより MRN-ATM パスウェイの阻害剤を探索し、MRN の阻害剤として 6-(4-hydroxyphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-4(1H)-pyrimidinone (mirin) を得た。Mirin は ATM タンパク質キナーゼ活性に直接影響を与えることなく MRN 依存的な ATM 活性化を阻害し、特に Mre11 関連エキソヌクラーゼ活性を阻害する。mirin は MRN 複合体を標的とする能力と一致して、哺乳類細胞の G2/M チェックポイントや相同的修復を阻害する。