



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<https://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

令和 8 年 3 月 18 日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学

**DNA複製における二つのトポイソメラーゼの相補性を証明**  
-トポイソメラーゼ1と2が同時に機能欠損するとDNA複製が停止し、  
細胞は死に至る-

**【発表のポイント】**

- ・オーキシンドェグロン法という標的タンパク質分解法を用いて、TOP1欠損細胞を作製した。
- ・TOP1欠損細胞のDNA複製の進行は正常であった。
- ・TOP1欠損細胞で特異的阻害薬によってTOP2を阻害するとDNA複製が停止し、細胞が24時間で死滅した。

**【概要】**

トポイソメラーゼはDNAのねじれを解消することで、DNAを介在するあらゆる反応に関わるタンパク質である。その機能不全は染色体不安定性の原因となるが、トポイソメラーゼを完全に欠損すると細胞が致死となるため、これまで欠損細胞を用いたトポイソメラーゼの解析は十分に行われてこなかった。今回、阿部講師と関教授は、トポイソメラーゼ1の条件欠損細胞を作製し、さらにここにトポイソメラーゼ2の阻害薬を加えることで、細胞内で二つのトポイソメラーゼが同時に機能を失った状態を作り出した。するとこの状態ではDNA複製が停止し、即座に細胞死が誘導されることが明らかになった。この発見は二つのトポイソメラーゼの相補性を示しており、今後トポイソメラーゼの作動薬を利用した抗がん剤の治療などへの応用研究に結びつくことが期待される。

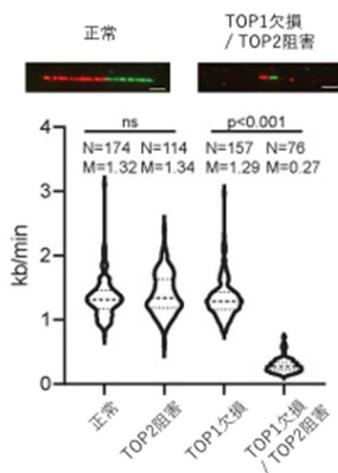
本研究成果は、Journal of Biological Chemistry に 2026 年 3 月 4 日（日本時間）オンライン掲載されました。

## 【研究背景】

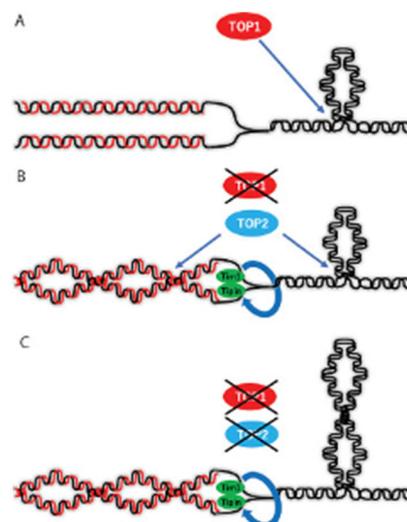
トポイソメラーゼは大腸菌からヒトまで高度に保存されたタンパク質で、DNA に生じる「ねじれ」を解消することで、DNA 複製や転写、染色体分配など DNA を介するあらゆる反応に関わるタンパク質である。各々の生物にはいくつかのトポイソメラーゼが存在するが、ヒトなどの動物細胞では大きく TOP1、TOP2( $\alpha/\beta$ )、TOP3( $\alpha/\beta$ ) の三グループに大別される。それぞれのトポイソメラーゼは独自の機能および共通した機能を有するが、動物細胞において主要な三つのトポイソメラーゼ、TOP1、TOP2 $\alpha$ 、TOP3 $\alpha$ はいずれも単独欠損で細胞は致死となってしまう、異なるトポイソメラーゼを同時に失った際の表現型から、共通した機能を調べることは困難であった。特に TOP1 と TOP2 がそれぞれ実際にどの程度、DNA 複製に貢献しているのかは不明であった。

## 【研究内容】

今回、本学薬学部生化学教室の阿部講師、関教授はアメリカ国立衛生研究所、東京都立大学と共同で、ニワトリ DT40 細胞という遺伝子操作の容易な細胞株、及びオーキシシデグロン法と呼ばれる標的タンパク質分解法を用いて TOP1 の条件欠損細胞(以降単に TOP1 欠損細胞と表記)を作製することに成功した。TOP1 欠損細胞は3日程度で死んでしまうものの、意外なことにその DNA 複製能に大きな異常は観察されなかった。そこで、研究グループは TOP1 欠損細胞では TOP2 によって DNA 複製能が保たれている可能性を考え、TOP1 欠損細胞に TOP2 阻害薬、ICRF193 を加えてみることにした。その結果、ICRF193 単体でも DNA 複製に影響は与えなかったものの、TOP1 欠損細胞に ICRF193 を加えると、即座に DNA 複製が停止し、さらに細胞は24時間でほぼ死滅した。これらのことから、TOP1 と TOP2 は DNA 複製において相補的に機能しており、どちらか片方が機能していれば問題はないが、両方の機能が失われると DNA 複製の停止が起こることが明らかになった。



DNA複製速度を測るDNA fiber法の結果  
TOP1欠損とTOP2阻害を組み合わせることで  
複製が停止している



本研究の結果から導き出されるモデル  
TOP1とTOP2がない場合にDNAに起こる  
変化を示している

## 【今後の展望】

イリノテカンやトポテカンなど TOP1 に作用する化合物は古くから抗がん剤として用いられてきた。最近では TOP1 作動薬は ADC（抗体薬物複合体：Antibody-Drug Conjugate）にも使用されており、今後も TOP1 は医薬品のターゲットとして重要な役割を担うと考えられる。本研究では得られた TOP1 と TOP2 の相補性に関する知見は、TOP1 作動薬の効き目の大きさに TOP2 の発現量が関わっていることを示唆しており、臨床への応用も期待される。

## 【論文情報】

タイトル：

TOP1 and TOP2 complementarily maintain DNA replication fork progression in vertebrates

（トポイソメラーゼ 1 と 2 は高等真核生物において DNA 複製の進行に相補的に機能する）

著者名：

Koyuki Umemura, Masato Ooka, Miku Sojo, Masayuki Seki, Menghang Xia, Kouji Hirota, Takuya Abe

梅村小雪、大岡正人、双城美紅、関政幸、Menghang Xia、廣田耕志、阿部拓也

掲載誌：Journal of Biological Chemistry

DOI：10.1016/j.jbc.2026.111339.

## 【用語説明】

トポイソメラーゼ

トポイソメラーゼは DNA に結合し、まず DNA を切断する。その後、DNA を回転させることにより DNA のねじれを解消させ、最後に再結合する。TOP1 の場合は DNA 二本鎖のうちの片方を、TOP2 の場合は DNA 二本鎖の両方を切断する。

TOP1 作動薬

トポイソメラーゼ 1 に作用する薬物としてイリノテカンなどのカンプトテシン誘導体が知られ、多くの文献でこれが「阻害薬」として紹介されている。しかし、単純な阻害薬であれば TOP1 欠損細胞と似たような効果を持つと予想されるが実態は異なる。カンプトテシン誘導体は TOP1 による DNA の切断を阻害するのではなく、後半の DNA の再結合を阻害するためである。このため、TOP1 作動薬は DNA の切断という TOP1 欠損細胞よりも重篤な影響を与える。

## オーキシンドェグロン法

オーキシンドェグロン (Auxin-Inducible Degron, AID) 法は、植物ホルモンオーキシン依存のデグロン配列を分解の目印として任意のタンパク質に付加することにより、オーキシン添加時に細胞内で標的タンパク質を迅速に分解除去する技術である。これを用いることで TOP1 のような必須遺伝子(なくなったら細胞が致死)の条件欠損細胞を作製することができる。

## ニワトリ DT40 細胞

ニワトリ B リンパ球由来のがん細胞で、高い組換え活性と高い増殖能をもっている。このため遺伝子操作が非常に容易であり、最短 1 週間程度で遺伝子欠損細胞を作製することができる。

## ADC

がん細胞に特異的に結合する「抗体」と、がん細胞を殺傷する「薬物 (ペイロード)」を「リンカー」で結合させた次世代のバイオ医薬品。がん細胞を狙い撃ちにする特性を持ち、高い治療効果と、副作用の低減が期待されている。

<p><b>【本件に関するお問い合わせ先】</b> (研究に関すること) 東北医科薬科大学 薬学部 生化学教室 教授 関 政幸 講師 阿部 拓也 TEL : 022-727-0214 E-mail : <a href="mailto:abe.takuya@tohoku-mpu.ac.jp">abe.takuya@tohoku-mpu.ac.jp</a> <a href="mailto:seki@tohoku-mpu.ac.jp">seki@tohoku-mpu.ac.jp</a></p>	<p>(取材に関すること) 東北医科薬科大学 学務部 入試・広報課 担当 : 長谷川 (はせがわ) 片岡 (かたおか) TEL : 022-727-0358、022-727-0363 (直通) E-mail : <a href="mailto:koho@tohoku-mpu.ac.jp">koho@tohoku-mpu.ac.jp</a></p>
--	--