

利用者名：応用生物部 応用生物学科 教授 村上（渡並）優子



Title:	BAP1 and USP1 cooperate to regulate FANCD2 stability and cell proliferation in mesothelioma cells
論文名（和訳）	BAP1とUSP1は協調してFANCD2の安定性を維持し、中皮腫細胞の増殖を制御する
Authors:	鈴木 浩也（東京工科大学 実験講師／帝京大学医学部 助教）、清成 信一（北里大学医学部 講師）、西野 穰（国立がん研究センター 主任研究員）、高橋 実季（東京工科大） 大学院生）、加藤 由奈（東京工科大学 学部生（当時））、天野 美希（名城大学薬学部 学部生（当時））、小木曽 杏奈（名城大学薬学部 学部生（当時））、紅 朋浩（名古屋大学医学部 助教）、前田 徹（金城学院大学薬学部 教授）、三井田 孝（順天堂大学医療科学部 教授）、近藤 豊（名古屋大学医学部 教授）、門松 健治（名古屋大学 副総長／iGCORE 所長）、加藤 護（国立がん研究センター 分野長）、青山 晃治（帝京大学医学部 教授）、村上 浩士（中央大学理工学部 教授）、関戸 好孝（愛知県がんセンター研究所 分野長／副所長（当時））、村上（渡並）優子（東京工科大学 教授、責任著者）
Journal:	Cell Death and Disease
掲載年月	2026 年 5 月

研究概要：中皮腫におけるBAP1遺伝子変異に対する合成致死機構を解析し、DNA修復酵素USP1を新たな治療標的として特定しました。BAP1とUSP1が協調してFANCD2の安定性を制御し、DNA修復と細胞増殖を維持する分子機構を明らかにしました。

研究背景：悪性中皮腫は治療が難しいがんの一つであり、主な原因としてアスベストへの曝露が知られています。その原因遺伝子のほとんどはがん抑制遺伝子であり、有効な分子標的に基づく新たな治療法の開発が求められています。本研究では、がん細胞特有の遺伝子変異に依存した弱点を標的とすることで、正常細胞への影響を抑えつつ選択的にがん細胞を死滅させる治療戦略として注目されている「合成致死」に着目。原因遺伝子の一つであるBAP1について、同変異を持つがん細胞に特異的な合成致死を探索しました。

研究成果：本研究の結果、DNA修復に関与する酵素USP1が、BAP1遺伝子変異細胞の生存に重要な役割を果たすことを見出しました。USP1の機能を阻害すると、BAP1変異細胞ではDNA損傷が蓄積し、細胞増殖が抑制されることが示されました。一方で、正常細胞への影響は比較的限定的である可能性が示唆され、新たな治療標的となり得ることが示唆されました。さらに本研究では、BAP1とUSP1が協調して、DNA修復に関与するタンパク質FANCD2の安定性や局在を制御することで、DNA修復機能を維持していることが明らかになりました。この分子機構を介してDNA修復機能が維持されることで、BAP1変異細胞の増殖が支えられている可能性が示されました(図1)。

図1：本研究のモデル

- ①正常中皮細胞では、BAP1とUSP1が協調してFANCD2を安定化し、DNA修復が適切に行われることで細胞は生存する。
- ②BAP1変異を持つ中皮腫細胞では、USP1に依存してFANCD2が維持され、DNA修復が保たれることで細胞が生存する。
- ③BAP1が正常な細胞では、USP1を抑制してもBAP1が機能するため、DNA修復は維持され細胞は生存する。
- ④BAP1変異細胞でUSP1を抑制すると、FANCD2の安定性が失われDNA修復が破綻し、細胞死が誘導される(合成致死)。

社会への影響：本研究は、がん細胞特有の遺伝子異常を利用して選択的に細胞死を誘導する「合成致死」の考え方に基づくものであり、難治がんである悪性中皮腫に対する新規治療法の開発につながることが期待されます。今後は、低分子化合物や RNA 干渉技術などを用いたさらなる検証を進めるとともに、臨床応用に向けた研究展開を目指します。

専門用語：

合成致死 (Synthetic lethality)：それぞれ単独では細胞に致命的な影響を与えない 2 つ（以上）の遺伝子の異常が同時に存在すると、細胞が生存できなくなる現象。