

文部科学記者会・科学記者会 同時発表

2026年3月4日
横浜市立大学

DNA 修復欠損がんを選択的に殺傷する手法を開発

横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科 分子生物学研究室の足立典隆教授と斎藤慎太助教、新井宇沙姫さん（博士後期課程1年）らの研究グループは、横浜市立大学附属病院がんゲノム診断科の加藤真吾准教授、同附属病院脳神経外科の立石健祐准教授らと共同で、ミスマッチ修復と呼ばれる DNA 修復機構を欠損したがん細胞を選択的に殺傷できるシステムの開発に成功しました。ミスマッチ修復欠損がんを標的とした新たな治療法の確立につながることを期待されます。

本研究成果は、米国遺伝子細胞治療学会の学術誌「Molecular Therapy Nucleic Acids」に掲載されました（2026年2月5日オンライン公開）。

研究成果のポイント

- ミスマッチ修復機構を欠損した細胞でのみ自殺遺伝子の発現が誘導されるシステムを開発
- ミスマッチ修復欠損に依存した細胞殺傷効果を種々のヒト細胞で実証
- ミスマッチ修復欠損がんの増殖が有意に抑制されることを担がんマウスモデルで確認

研究背景

ミスマッチ修復（mismatch repair: MMR）は、細胞の増殖に必須な DNA 複製の際に生じる塩基対の不一致を修復する役割を担っており、ゲノムの安定性を維持するために重要な DNA 修復機構です。MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 などの遺伝子の異常によって MMR の機能が失われると、ゲノム中に変異が蓄積し、発がんにつながります。MMR 欠損がんは臓器横断的に認められ、全悪性腫瘍の 10%以上を占めるといわれています。

MMR 欠損は臨床的にも重要なバイオマーカーとして注目されており、その結果生じるゲノム異常や変異蓄積を標的とした治療法はいくつか知られていますが（免疫チェックポイント阻害薬など）、MMR 欠損そのものを直接利用する治療戦略は開発されていませんでした。

研究内容

研究グループは、一本鎖アニーリング（SSA）と呼ばれる DNA 組換え反応が MMR によって抑制されるという基礎的知見に着目しました。この仕組みを利用し、SSA 反応が起こった場合にのみ不完全な遺伝子断片から正常な遺伝子が生成される人工 DNA を設計しました。この人工 DNA を細胞に導入すると、SSA 反応によってジフテリア毒素 A 断片（DT-A）

遺伝子が生成された場合にのみ毒性タンパク質の発現が起こり、細胞死が誘導されます。正常な MMR 機能をもつ細胞では SSA 反応が抑制されるため、毒性タンパク質の発現は低く抑えられます。

実際、さまざまなヒトがん細胞を用いた実験により、MMR 欠損細胞で顕著に細胞死が誘導されること、また、MMR 機能を回復させた細胞では毒性が著しく低下することが確認され、このシステムががん種に依存しない手法であることが示されました。さらに研究グループは、マウスの異種移植腫瘍モデルにおいて、MMR 欠損依存的に腫瘍増殖抑制が認められることを確認しました。

今後の展開

今回開発されたシステムは、ヒト細胞の DNA 修復機構の違いそのものを利用してがん細胞を選択的に殺傷するという新しい概念に基づいています。MMR 欠損は多くのがんに共通してみられる特徴であり、本技術は臓器横断的に適用可能ながん治療法となる可能性があります。現在、臨床応用に向けた研究が進められています。

研究費

本研究は、主に JSPS 科研費（JP19H01151、JP22K19382、JP24K15289、JP24K22025）と公益財団法人上原記念生命科学財団研究助成金、横浜市立大学学長裁量事業 第 5 期戦略的研究推進事業「研究開発プロジェクト」の支援を受けて実施されました。

論文情報

タイトル：dMMR killer: a conditional suicide gene that preferentially kills DNA mismatch repair-deficient cells

著者：Shinta Saito, Shingo Kato, Usaki Arai, Kensuke Tateishi and Noritaka Adachi

掲載雑誌：Molecular Therapy Nucleic Acids

DOI：https://doi.org/10.1016/j.omtn.2026.102858



横浜市立大学は、様々な取り組みを通じてSDGsの達成を目指します。



参考文献

- [1] Saito S, Kato S, Arai U, En A, Tsunozumi J, Mizushima T, Tateishi K, Adachi N. HR eye & MMR eye: one-day assessment of DNA repair-defective tumors eligible for targeted therapy. *Nature Communications*. 2025 May 12;16:4239. doi: 10.1038/s41467-025-59462-2.
- [2] Saito S & Adachi N. Characterization and regulation of cell cycle-independent noncanonical gene targeting. *Nature Communications*. 2024 Jun 18;15(1):5044. doi: 10.1038/s41467-024-49385-9.
- [3] Saito S, Maeda R, Adachi N. Dual loss of human POLQ and LIG4 abolishes random integration. *Nature Communications*. 2017 Jul 11;8:16112. doi: 10.1038/ncomms16112.
- [4] Chang HHY, Pannunzio NR, Adachi N, Lieber MR. Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2017 Aug;18(8):495-506. doi: 10.1038/nrm.2017.48.