

哺乳動物細胞における DNA 損傷応答機構及び、一過的な H2AX 安定化を介した DNA 損傷の修復機構に関する研究

生物科学専攻 分子生物学

DS-13901 热 海 悠 子

生物の遺伝情報は DNA にコードされている。このため、放射線の照射などにより、重篤な DNA 損傷 (DNA 二本鎖切断 : DSBs を含む) が生じた細胞では、その生存が脅かされる。これに対し、各細胞には DNA 損傷を即座に修復する防御機構が備わっている。この過程での迅速な損傷応答機構の活性化と、修復機構の活性化には、ヒストン H2AX の Ser139 部位へのリン酸化 (γ H2AX foci の形成) が非常に重要である。一方で、最近の我々の解析から、*in vivo* 及び *in vitro* で増殖停止している正常細胞では、H2AX レベルが著しく減少していることが明らかになった。このため、H2AX を殆ど持たない細胞では、どのように DNA の損傷を修復するのか、という点に興味が持たれた。

そこでまず、H2AX を殆ど持たない静止状態の正常細胞の損傷応答を解析したところ、これらの細胞では、DNA 損傷に応答して H2AX 自体が一過的に発現上昇し、これに伴って γ H2AX foci を形成し、DSBs が修復されることが見出された。詳細に分子機構を解析した結果、損傷を受けていない状態では、合成された H2AX が、E3 リガーゼ HUWE1 によってポリユビキチン化され、これを介して常に分解され続けていること、これに対し、損傷時には ATM (損傷センサーチタンパク質) 依存的に分解が阻害されていることが明らかになった。また、H2AX の発現上昇には ATM によるリン酸化部位 Ser139 必須であることが分かった。さらに、H2AX の安定化はクロマチン導入を介した機構であり、クロマチン再構成因子 SNF2H と、その上流の制御因子であるサーチュインタンパク質 SIRT6 をノックダウンした背景では、損傷に応答した H2AX の安定化が阻害された。また、HUWE1、SIRT6、SNF2H は効率良く DSBs 修復を誘導するために必要であることが見出された。

以上の結果より、DNA 損傷時には HUWE1 によるポリユビキチン化が ATM 依存的に阻害されることで H2AX が安定化し、続く SIRT6 と SNF2H を介したクロマチン導入によって効果的に γ H2AX foci を形成し、修復を誘導することが明らかになった。

