

分子細胞生物学セミナー

ユビキチン化による DNA 損傷応答制御

中田 慎一郎 博士

大阪大学大学院医学系研究科 細胞応答制御学
独立准教授

6月19日（金）10:30～12:00

北キャンパス シオノギ棟 1階 産学コミュニティーホール

DNA2 本鎖損傷に対する情報伝達ではユビキチンが利用されている。DNA2 本鎖損傷部位におけるユビキチン化は E3 ユビキチンリガーゼの RNF8 や RNF168 によって行われ、OTUB1、OTUB2 などの脱ユビキチン化酵素によって抑制的に制御されている。ユビキチン化は DNA2 本鎖損傷応答シグナルの下流において重要であり、RNF8 および RNF168 の発現を抑制すると、53BP1、RAP80 といった分子の DNA 損傷部位への局在が強く抑制される。また、これらの E3 ユビキチンリガーゼを抑制した細胞は放射線高感受性を示す。DNA2 本鎖損傷応答性ユビキチン化は DNA 損傷応答シグナルに対して強い影響を及ぼすにもかかわらず、DNA 修復における役割はあまりわかっていなかった。しかし、近年の研究により、53BP1 や RAP80 は相同組換え修復の抑制に働くことが明らかにされ、ユビキチンも DNA 修復経路選択に関連する可能性が示唆された。そこで我々は、OTUB2 をノックダウンして DNA2 本鎖損傷応答性ユビキチン化を異常亢進させ、そのときの DNA 修復機能について解析を行った。その結果、DNA 損傷応答初期におけるユビキチン化の亢進は、非相同末端結合による DNA 修復を促進し、相同組換え修復による DNA 修復が必須となるような場合には、細胞の DNA 損傷に対する耐性を低下させるという結果を得た。これらの結果は、適切なレベルのユビキチン化が適切な DNA 修復経路選択の前段階として必要となることを示唆している。