



プレスリリース

Press Release

Date : 2017.1.19

表題 : DNA 二本鎖切断修復に必要な DNA ヌクレアーゼの新たな分子機構を解明

趣旨・目的

X線やガンマ線などの放射線が細胞に照射されると、細胞内にあるDNAは傷を生じます。放射線照射によって生じるDNAの傷の中でも、DNA二本鎖の切断は細胞の運命を左右する重篤な損傷です。一方で細胞は、切断されたDNAを治す「DNA修復」の機能を持っているため、細胞は切れたDNA鎖を繋ぎ合わせることが出来ます。しかしながら、切断されたDNA鎖が繋がれた場合でも、ある一定の確率で連結部分に突然変異を残してしまうことがあります。DNA二本鎖切断修復時のエラーとして生じる突然変異、その中でも欠失や染色体転座と呼ばれる変異は発がんを引き起こす原因になりうると考えられています。これまでの研究では、細胞がどのような経路を介してDNAを再連結した時に欠失や転座が生じるかが明らかになっていませんでした。本研究では、欠失や転座に繋がり得るDNA修復反応についての分子メカニズムの解明を目指しました。

研究の概要

群馬大学先端科学研究指導者育成ユニットの柴田淳史助教、ドイツ・ダルムシュタット工科大学のMarkus Lobrich教授、英国・サセックス大学のPenny Jeggo教授の国際研究グループは、放射線照射によって生じたDNA二本鎖切断が、G1期細胞において再連結するための詳細な分子機構を明らかにしました。この成果は、2017年1月26日（米国東部標準時間）に国際雑誌「Molecular Cell」にオンライン版で公開されました。

研究の背景と成果

放射線照射によって生じたDNA二本鎖切断（DNA double strand break: DSB）は、非相同末端連結（NHEJ: non-homologous end joining）または相同組換え（HR: homologous recombination）によって修復されることが知られています。この二つの修復経路は細胞周期の影響を受け、G1期細胞ではほぼすべてのDSBがNHEJ経路によって修復され、S/G2期細胞ではNHEJとHRの両

方の修復経路が使われます。これまでの研究から、G1期細胞における NHEJ 修復では、DNA 切断端をそのまま連結する経路と、DNAヌクレアーゼによる削り込みを行った後に連結する二つの経路があることが分かっていました。また DNA 切断端を削る経路では Artemis と呼ばれる DNA エンドヌクレアーゼが必要であることが知られていました。本研究では、Artemis による削り込みが行われる前に、MRE11、EXO1、EXD2 が有するエキソヌクレアーゼが DNA 末端を削り込むことが明らかになりました。またその削り込みの過程では CtIP および BRCA1 が必要であることを発見しました。さらに、G2期で行われる HR 修復では NHEJ で働く Ku/DNA-PK が DNA の削り込みに伴い DSB 末端から除去されるのに対し、G1期の削り込みでは Ku/DNA-PK が保持され連結を促進することを示唆する結果が得られました。本研究によって提案されるモデル図を下記に示します（図1：ヌクレアーゼの役割についてのモデル、図2：DNA二本鎖切断修復における継時的制御機構についてのモデル）。

図1 DNA二本鎖切断修復をする際のDNAヌクレアーゼの削り込みモデル

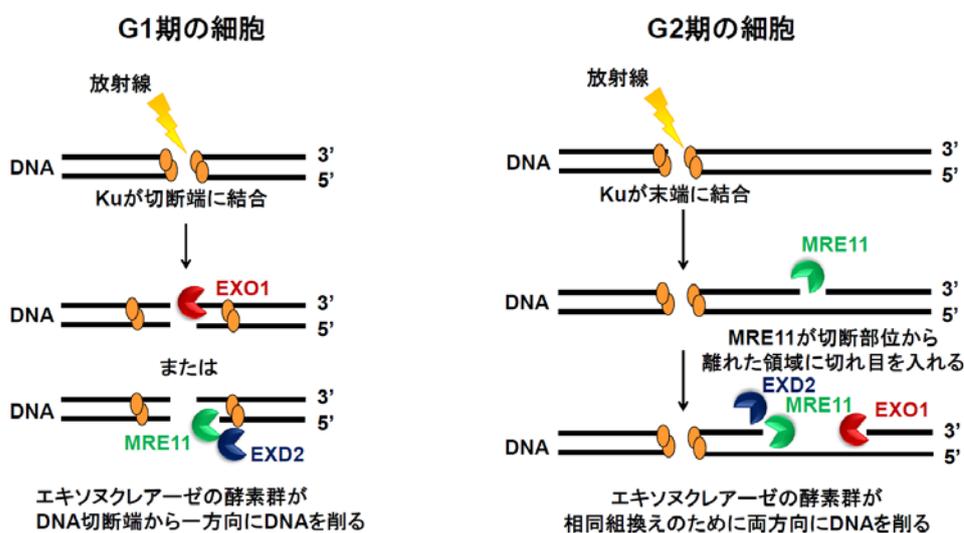
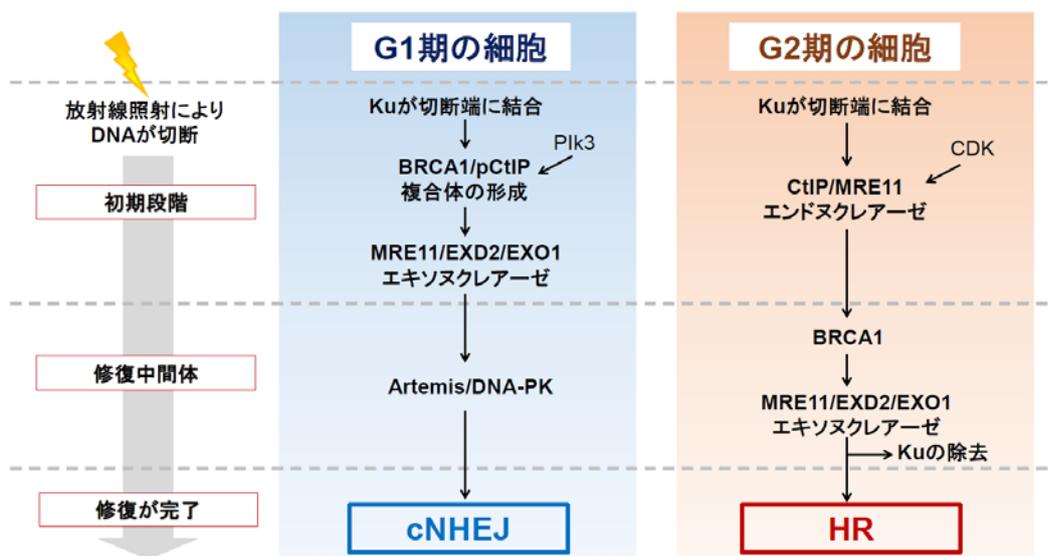


図2 DNA二本鎖切断修復の継時的制御機構についてのモデル



社会的意義とこれからの展望

放射線照射によって生じる DNA 二本鎖切断が修復される際、連結部位の遺伝子配列を失う欠失変異が生じることは古くから知られていました。また連結時の欠失変異発生には、DNA を削る酵素（DNA ヌクレアーゼ）による切断端の削り込みが必要であることも知られていました。本研究では長年明らかにされていなかった DNA 末端部分の削り込みに関わる酵素群、さらにはその詳細な制御機構を明らかにすることが出来ました。DNA 二本鎖切断連結時に生じる欠失変異や染色体転座は、発がんに関与すると考えられています。発がん過程の一つである DNA 変異発生メカニズムが明らかになることで、今後はどのようにしてがん発生を防ぐか、つまり新しいがん予防方法の提案にも繋がる可能性があると考えています。

掲載論文

雑誌名 : **Molecular Cell** (2017 年 1 月 26 日 (米国東部標準時間) オンライン掲載)

DNA double-strand break resection occurs during non-homologous end-joining in G1 but is distinct from resection during homologous recombination

Ronja Biehls#, Monika Steinlage#, Olivia Barton#, Szilvia Juhász, Julia Künzel, Julian Spies, Atsushi Shibata* Penny A. Jeggo* and Markus Löbrich* (* 共責任著者) (#共筆頭著者)

本研究における柴田助教が担当した部分においては、科学技術人材育成費補助金「テニュアトラック普及・定着事業（若手研究者の自律的研究環境整備促進）群馬大学テニュアトラックプログラム「若手先端科学研究者の研究環境改革」による支援を受けて行われました。

本件に関しますお問い合わせ先：

研究について

群馬大学 先端科学研究指導者育成ユニット 助教 柴田淳史

研究室 HP: <http://shibatalab.com>

取材対応窓口

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課

広報係長 池守 善洋 (いけもり よしひろ)

電話 :027-220-7895

FAX :027-220-7720

E-mail: m-koho@jimugunma-u.ac.jp