

# 第4回 Genome Damage Discussion Group

## 公開セミナー

日時：2016年3月22日（火）17:00～19:00

会場：基礎大学院講義室（医学部・基礎棟2階）

### 「MRE11によるプロセッシングはテロメア近傍 DNA 二本鎖切断による染色体不安定化を誘導する」

Keiko Muraki

(University of California, San Francisco, Department of Radiation Oncology)

DNA 二本鎖切断は通常、末端結合反応 (C-NHEJ) により修復される。一方、テロメアは染色体末端を DNA 二本鎖切断と区別し、C-NHEJ による染色体末端融合を抑制している。I-SceI エンドヌクレアーゼの標的配列を用いた、配列特異的 DNA 二本鎖切断誘導系を開発することで我々は、ヒト細胞株においてテロメア近傍に生じた DNA 二本鎖切断は高頻度で周辺配列欠失 (large deletions) や gross chromosome rearrangements (GCRs) などの変異を引き起こすことを明らかにしてきた。テロメア近傍におけるこれらの異常修復は、複製ストレスにより、がん細胞においては染色体不安定化を、正常細胞においては細胞老化を引き起こすと考えられる。本研究では、DNA 二本鎖切断においてプロセッシングを行う MRE11 ヌクレアーゼに着目し、DNA 二本鎖切断修復経路の解析を行った結果、テロメア近傍 DNA 二本鎖切断においても C-NHEJ 修復は起こるが、MRE11 による高いプロセッシング活性により、large deletions および GCRs などの変異が起こり、染色体不安定化が誘導されることが示唆された。

【参考文献】 Nucleic Acids Res. (2015)、Cancer Res. (2010)

### 「テロメアクライシスにおける細胞死経路の解明」

林 眞理

(京都大学 白眉センター／大学院生命科学研究所)

真核生物の染色体末端はテロメアというタンパク-DNA 複合体構造によって保護され、DNA 傷害末端としての認識や不適切な酵素反応による分解・融合を免れている。DNA 複製に伴い短小化したテロメアは、DNA 傷害チェックポイントを活性化し、細胞周期の停止を引き起こす。これを細胞老化 (Replicative Senescence) と呼び、細胞のがん化を防ぐ重要な経路であると考えられている。細胞周期の停止に関わる因子が阻害された細胞では、さらなる複製とテロメア短小化が繰り返され、クライシス (Telomere Crisis) に陥る。この時期においてテロメアはほぼ完全に失われ、染色体末端融合が引き起こされるとともに、ほとんどの細胞が死滅する。一方で、稀に細胞死を免れた細胞が腫瘍化することがある。よってこの時期の細胞死は細胞老化に次ぐ第二のがん化阻害経路と捉えることができるが、そのメカニズムはよく分かっていなかった。本発表では我々が近年得たデータを基に、クライシス時に M 期停止が頻発し、これによって引き起こされたテロメア脱保護が細胞死を誘導する、という新しい経路の存在について議論したい。

【参考文献】 Nature (2015)、Nat Struct Mol Biol. (2012)

問い合わせ先：大学院医学系研究科・生化学 小西（内線 7941）