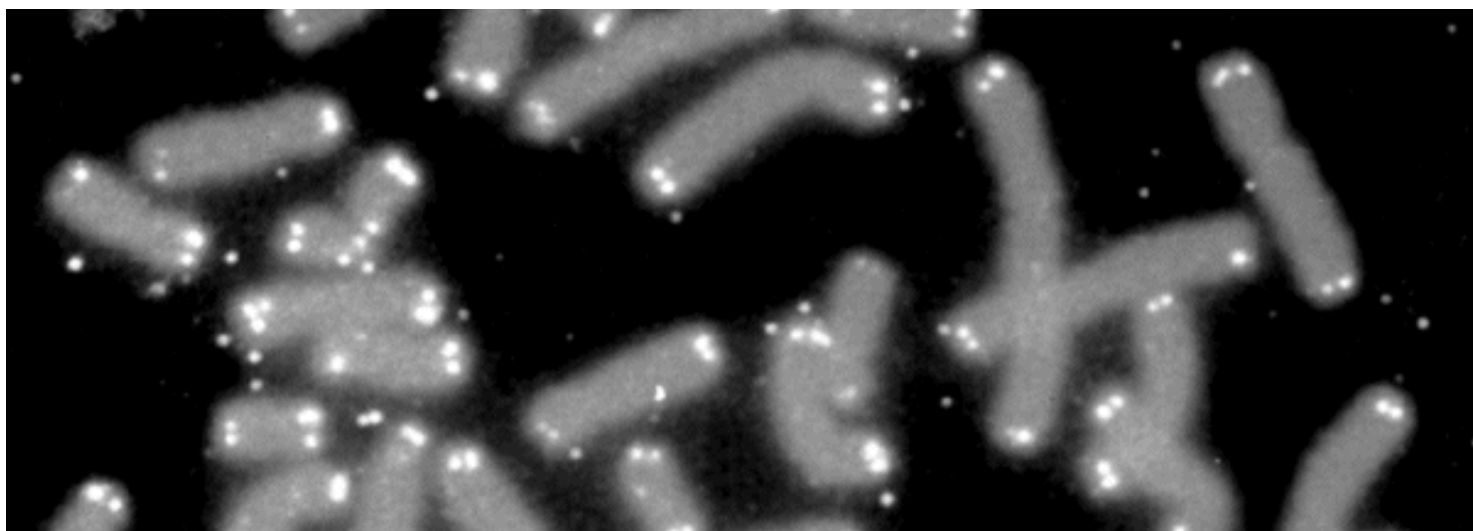


第7回 Genome Damage Discussion Group

公開セミナー

2016年9月7日（水）17:00～18:00

基礎大学院講義室（医学部・基礎医学実習棟2階）



「TRF2 による二段階染色体末端保護機構の解明」

岡本 啓治（がん研究会・がん化学療法センター）

テロメアはすべての真核生物が持つ線状染色体の末端に存在する繰り返し配列である。テロメアには染色体恒常性維持のための二つの機能が存在する。一つは DNA 複製時に生じる DNA 末端の短縮から遺伝情報の消失を防ぐ機能である。そしてもう一つは、染色体末端が DNA 二本鎖切断端として認識されるのを防ぎ、DNA 損傷応答や DNA 修復反応から保護する機能である。これが「染色体末端保護」である。一度この末端保護が失われた細胞の染色体では、DNA 損傷応答反応が活性化し、DNA 修復反応が誘導され染色体末端同士の融合が生じる。これは染色体の不安定性を引き起こし、癌化の一因となりうる。テロメア二本鎖 DNA 結合タンパク質 TRF2 はこの末端保護に必須なタンパク質であることが知られているが、TRF2 による末端保護の分子機構についてはほとんど明らかにされていなかった。

本研究では、TRF 変異体を用いて分子機構の解明に取り組み、TRF2 が TRFH と Hinge ドメインという二つの異なるタンパク内領域で、それぞれ DNA 損傷応答シグナルの初期応答であるヒストン H2AX のリン酸化と下流因子である 53BP1 の局在を独立して抑制する機構が存在することを明らかにした。また、RNF168 の抑制には脱ユビキチン化酵素 BRCC3 などが関与していることが明らかとなった。この TRF2 による二段階 DNA 損傷抑制機構がテロメア機能の維持にどのような意義があるのかこれまでの知見と併せて議論したい。

【参考文献】 Okamoto *et. al.*, *Nature* (2013)

問い合わせ先：大学院医学系研究科・生化学 小西 昭充（内線 7941）