

## 第231回 原医研セミナーのご案内

下記のとおりセミナーを開催致します。多数ご参集下さい。

### 記

日 時：令和元年12月9日（月）17時00分～

場 所：原医研研究棟3階セミナー室

演 題：DNA二重鎖切断修復～複製の前後とその途中～

講 師：コペンハーゲン大学 准教授 中村 恭介 先生

### BRCA1-BARD1の非メチル化ヒストンH4K20への結合による相同組換え修復の誘導

DNA二重鎖切断(DSB)は重篤なDNA損傷であり、その修復は遺伝的安定性の維持と癌化の抑制に重要である。DSBは相同組換え(HR)と非相同末端結合修復(NHEJ)の二つの経路で修復可能であるが、その修復経路選択のメカニズムは未解明である。非メチル化ヒストンH4K20(H4K20me0)はDNA複製依存的にクロマチンに取り込まれ、その非メチル化がクロマチンに存在している期間はHRが活性化される細胞周期と一致している。我々はBRCA1-BARD1とH4K20me0の結合がHRを誘導することを解明した<sup>1</sup>。この発見により細胞周期特異的なCDKの活性化や、タンパク質の発現の違いだけでは説明できなかったS期中のHRの鋳型(姉妹染色分体)の有無(複製の前後)によるDSB修復選択機構が明らかとなった。またH4K20me0は他のHR因子と結合することも知られており<sup>2</sup>、これらH4K20me0結合因子のゲノム安定性維持への寄与や、がん治療への応用の可能性について議論したい。

### DNA複製ストレスのプロテオーム解析

細胞分裂におけるDNA配列・ヒストン修飾の継承は生体の恒常性の維持に必要不可欠であり、その不安定性はがん化の主要因である。細胞増殖が活発ながん細胞を標的にするという観点からDNA複製をターゲットとした薬剤が抗がん剤として利用され多くが臨床試験中であるが、その作用機序、網羅的なタンパク質の挙動は未だ不明な点が多い。我々はNCC<sup>3</sup>により損傷複製フォーク近辺のクロマチンを空間的、経時的に単離し、さらにSILAC-MSと組み合わせることで量的・網羅的にタンパク質の構成を解析した。その結果、複製フォークにおける修復因子の構成が損傷の種類(フォークの停止・崩壊)により異なることを明らかにし、ATMのkinase活性がこの調節に重要な役割があることを解明した。このプロテオーム解析の結果は今後のDNA複製、損傷応答、がんの研究分野を含む生物の遺伝的安定性の理解に非常に有用である。損傷の種類の違いにおけるDNA修復関連遺伝子の分類を示すとともに、その過程で得られた新規HR関連遺伝子について紹介したい。

### 参考文献

1. Nakamura, K. et al. Nat. Cell Biol. 21, 311–318 (2019).
2. Saredi, G. et al. Nature 534, 714–718 (2016).
3. Alabert, C. et al. Nat. Cell Biol. 16, 281–293 (2014).

連絡先：広島大学原爆放射線医科学研究所  
細胞修復制御研究分野（内線5818）

広島大学霞地区運営支援部総務グループ  
082-257-1611（内線6532）