

## Analysis of UV-induced DNA Damage Response by Gene Technology

柘植真亜沙

細胞は紫外線、放射線、化学物質などの外部刺激、あるいは活性酸素などの内部刺激により常に DNA に損傷を受けている。生体内にはそのような様々な DNA 損傷に対応した複数の修復機構が備わっているおかげで健康が保たれている。従って DNA 修復機構に欠陥があった場合、DNA 上の損傷を正しく修復できず、転写やそれに続く翻訳、DNA 複製ができない、あるいは変異を誘発して、細胞老化、癌、アポトーシスなどを引き起こしてしまう。

DNA 修復機構に関与する遺伝子の欠陥は重篤な遺伝病の原因となる。その1つが色素性乾皮症であり、紫外線による損傷を修復する修復因子に異常がある。この修復因子が関与する修復機構はヌクレオチド除去修復(NER)とよばれ、チミンダイマーなど、DNA を歪曲させるような損傷を修復する機構である。これまで NER の大まかなメカニズムは解明されてきたが、30 以上ものタンパク質が関与すると報告されている中で、複合体同士の関連性等の詳細は定まっておらず、現在も世界中で研究が進んでいる。

このように、多種のタンパク質が関与する複雑な修復機構は、タンパク質翻訳後修飾によって制御されていることが多い。いくつかの翻訳後修飾はタンパク質間相互作用やタンパク質の安定化を制御することで、修復タンパク質の機能を制御する。さらにこれらの翻訳後修飾は損傷の目印にもなり、修復因子だけでなく、凝縮したクロマチンを弛緩する役割を担うリモデリング因子や、細胞周期チェックポイント因子などを呼び寄せることで、効率の良い DNA 修復が可能になっている。

本研究では、NER 機構で最初に損傷を認識するタンパク質 DDB2 と翻訳後修飾である SUMO 化の NER への影響と、リモデリング因子 BRG1 の転写制御について報告する。これまで、NER に SUMO 化が関わっていることが報告されていたものの、ヒトでの報告はなかった。私は、数種類ある SUMO 化酵素をノックダウンし、紫外線による損傷の修復効率を測定した。その結果、ヒト細胞において3種類の SUMO 化酵素が NER に関与していることが明らかになった。さらに、NER 機構において損傷を最初に認識すると言われている DDB2 が SUMO 化されることを新たに示した。DDB2 の SUMO 化は紫外線照射後早い時間で観察できたため、損傷を認識する際に必要であることが示唆された。また、DDB2 を SUMO 化する SUMO 化酵素である PIASy を同定した。PIASy をノックダウンした細胞では、DDB2 のみが修復を開始することができる損傷の修復効率が落ちた。これらのことから、PIASy による DDB2 の SUMO 化が NER を促進していることが示唆された。

本研究の結果は NER に対して新たな見解を示したものであり、今後のメカニズム解明や創薬に貢献できると考える。