



研究領域名 ゲノム複製・修復・転写のカップリングと普遍的なクロマチン構造変換機構

研究期間 平成22年度～平成26年度（5年間）

学習院大学・理学部・教授 **はな おか ふみ お**
花 岡 文 雄

【本領域の目的】

情報を取り出し(転写)、コピーを作る(複製)という、DNAの基本的な活動にはクロマチンの動的な変化が必須であるが、最近になって、DNAの傷を治す(修復)にもクロマチンの働きの重要さが分かり始めている。細胞内のゲノムの傷はまずクロマチンによって見つけられ修復タンパク質に伝えられる。本領域では、各班員の独創的な実験系を用いてこの機構を明らかにし、ゲノム疾患の制御に関わる、動的なクロマチンの損傷応答機構の解明を行う。その成果を用いて、複製、修復、転写開始のクロマチンリモデリングの比較を行い、同時に修復と複製、修復と転写のカップリング機構を解明して、複製、修復、転写に共通する普遍的な制御機構を見つけ出すことを目的とする。



図1 本領域の研究の概念図

【本領域の内容】

A01 班 (ヒストン修飾によるクロマチンリモデリング) では、酵母コアヒストンの全アミノ酸置換により、どのアミノ酸修飾がクロマチン損傷応答に関わるか、あるいは転写制御に関わるものを決定する。クロマチンを修飾する側からは、ヒストンメチル化酵素のアミノ酸置換が転写と修復に与える影響をヒト細胞で解明し、ヒストンバリアント H2AX のアセチル化に伴う損傷シグナリング機構をプロテオミクスと siRNA で明らかにし、これら相互のデータを使って、ヒストン修飾の損傷応答の解明と転写制御との普遍性を究明する。

A02 班 (クロマチンリモデリングの作用機構と疾患への影響) では、レーザーマイクロ照射技術とプロテオミクスを融合して、損傷に応答する ATP 依存的クロマチンリモデリング複合体を決定し、これらの複合体の転写開始への関与を可視化して比較解析する。これらの損傷応答に関わるクロマチンリモデリング因子がゲノム安定性に重要

か、発がんの原因になっているかを多くのがん細胞で調べ、がん治療への応用を目指す。最も基本的なクロマチンリモデリングの分子機構の理解のために、ヒストン修飾や DNA とクロマチンリモデリングタンパク質の複合体の構造を決定し、クロマチンリモデリングの制御機構を構造生物学的に解明する。

A03 班 (修復と転写、修復と複製のカップリング機構) では複製と修復がカップルした TLS でのポリメラーゼのスイッチング機構を解明する。転写と修復がカップルした TCR の機構では、膨大な数の DNA 損傷に対処する転写と修復のカップリング機構とその欠損がもたらす疾患の解明を行うが、同時に、転写と修復でそれぞれ必要とされるクロマチンリモデリングの相違が明確になる。さらに、タンパク質と DNA のクロスリンク損傷における複製と転写にカップルした修復機構を明らかにして、ヒト細胞内の修復と複製、修復と転写のクロスリアクションを解明する。

【期待される成果】

細胞内には多数のクロマチンリモデリング因子があり、複製や転写で重要な役割を果たすことが知られているが、その機構に最も依存している修復ではその機構はまだほとんど分かっていない。本研究課題は新しい実験方法を導入して結果を検証し合い、細胞内での損傷応答とクロマチンリモデリングを根本的に理解する。複製や転写に比べて可視化解析のしやすい損傷応答で得られる新しい知識が、複製や転写、さらにはクロマチンリモデリング機構の理解にも役立てることが可能となる。さらに、これらの細胞内損傷応答機構の理解と、ゲノム安定性や細胞死につながるがんやがん治療への重要な応用研究への展開が期待される。

【キーワード】

クロマチンリモデリング：クロマチンの構造変換を引き起こす過程の総称。
プロテオミクス：ある構造体ないしは概念に含まれるすべてのタンパク質の集合を研究すること。

【ホームページ】

<http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/shingakujutsu/repair/index.htm>