

2023 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：篠原 美紀

所属機関名・部局名・職名：近畿大学・農学部・教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

減数分裂期特異的な染色体軸ループ構造による組換え鋳型選択制御メカニズムの解明

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：篠原 彰 (研究室名：ゲノム-染色体機能学)

(5) 研究成果の概要 (公開)

*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内で記載。

DNA 二本鎖切断(DSB)は最も重篤な DNA 損傷であり電離放射線や活性酸素種などによって引き起こされる。細胞はゲノム情報を維持するために常に DSB を修復する必要がある、真核生物では主に非相同末端結合(NHEJ)あるいは相同組換え(HDR)によって修復されることが知られている。しかし、正しい方法を選択して修復しなければゲノムの情報を書き換えてしまうことになり、それを利用した技術がゲノム編集であるが我々の細胞で同様の書き換えがおきれば細胞がん化につながるということがわかっている。2つの修復経路のどちらを選択するのには DSB 末端の単鎖化の段階で決まっていると考えられている。つまり、単鎖化 DSB 末端に Rad51 が結合すれば HDR で正確に修復することが可能だが一旦単鎖化の反応が起きた DSB 末端を NHEJ で修復すると必ず遺伝情報の改変が固定されることになる。我々は、DSB 修復において HDR と NHEJ の両方に必要な修復初期因子である Mre11-Rad50-Xrs2/Nbs1 複合体のサブユニットである Rad50 について、出芽酵母の新規の変異株 *rad50-C47* が DSB 単鎖化に欠損を示すことを見出したが、これまでの DSB 単鎖化に欠損を示す変異株とは異なり NHEJ に欠損があり、また Rad51 が DSB 末端にアセンブルすることを見出したが HDR にも欠損があることがわかった。この観察結果は *rad50-C47* 細胞内では DSB 末端が一部単鎖化しながら HDR にも進まずまた NHEJ でも修復できない特殊な構造をしていることを示唆している。どのような DSB 末端の形状をしているのか、またどのような酵素活性の欠損によりそのような特殊な DNA 構造ができるのかを明らかにすることで DSB 末端の単鎖化の制御メカニズムを明らかにできると考えている。本研究の成果は細胞がん化の分子メカニズムの解明と BRCA1 変異など HDR 欠損により引き起こされるがんの標的治療に対して基礎的な知見を寄与すると考えている。