



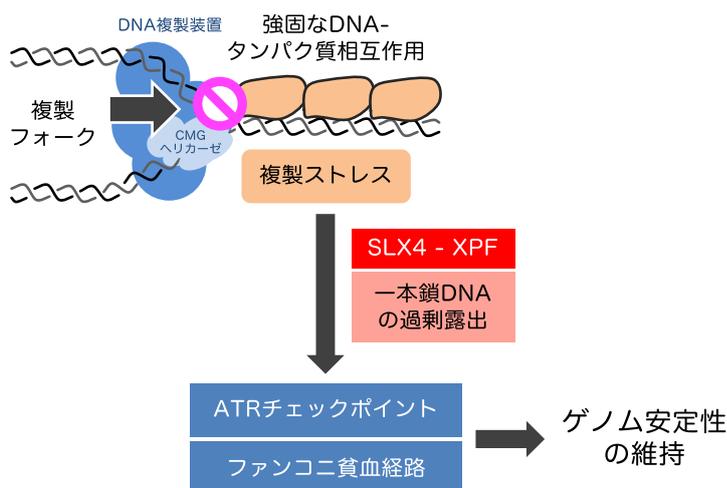
DNA複製が困難な領域のストレスからゲノムを守る新しい経路を発見 ～ゲノム安定性維持機構の全容解明に期待～

九州大学大学院薬学研究院医薬細胞生化学分野の藤田雅俊教授、吉田和真特別研究者らの研究グループは、難病であるファンコニ貧血に關与する遺伝子のSLX4とXPFが、DNA複製を妨げる「DNA-タンパク質複合体」による複製ストレス^{*1}に対して、DNAの修復を促すDNA損傷応答^{*2}を活性化し、ゲノムの安定な継承を可能にしていることを明らかにしました。

我々の身体を構成する細胞は、約30億塩基対からなるゲノムDNAを複製し、細胞分裂を経て増えていきます。DNA複製を妨げ、ゲノム不安定性を引き起こす複製ストレスに対するDNA損傷応答の研究は、これまで化学物質や紫外線等による外因性の複製ストレスに対するものを中心に進められてきました。一方、ヒトのゲノムにおいて内因性の複製ストレスとして「複製が困難なゲノム領域（テロメア、セントロメア、リボソームDNA領域等）」の存在が知られていますが、これら領域の複製ストレスに対する応答の詳細は不明でした。本研究グループは、内因性の複製ストレスの一因である「強固なDNA-タンパク質複合体」にDNA複製装置が衝突した時に、どのようなDNA損傷応答が起きるのかを研究するため、ヒト染色体上での複製障害物として大腸菌由来の*lacO*-LacI相互作用（転写調節領域*lacO*配列へのLacIタンパク質の結合）を利用したユニークな実験モデル系を構築しました。総合的解析の結果、DNA損傷応答の足場タンパク質であるSLX4が構造特異的DNAエンドヌクレアーゼXPFをストレス部位へと呼び込み、その下流でATR、FANCD2、RAD52が働くという新規経路が明らかになりました。さらに、*lacO*配列の複製完了にSLX4-XPF-ATR経路が大きく寄与することもわかりました。

本研究により、これまで不明であった反復配列上のDNA-タンパク質複合体が誘導する複製ストレス応答機構の一端が明らかになりました。本研究は、DNA複製やゲノム修復維持機構、さらにはがん遺伝子活性化による複製ストレスによって引き起こされるゲノム不安定性誘導機構等の全容解明に向けた重要な基盤になると考えられ、今後のさらなる進展が期待されます。

本研究成果は、2020年12月21日午前10時（アメリカ東部時間）に米国科学専門誌『Journal of Cell Biology』にオンライン掲載されました。



研究成果の概略図：

強固なDNA-タンパク質複合体にDNA複製装置が衝突した複製フォークにおいて、SLX4-XPFがDNA損傷応答経路を活性化する。これによりゲノムの安定性が維持される。

研究者からひとこと：

本研究をはじめとして複製困難領域での複製ストレス応答を理解することは、種々の疾患の原因解明と診断治療法開発の進展に通じると期待しています。

【お問い合わせ】 薬学研究院 藤田雅俊 教授
薬学研究院 吉田和真 特別研究者
TEL:092-642-6635/6639 FAX:092-642-6635

Mail: mfujita@phar.kyushu-u.ac.jp

Mail: kyoshida@phar.kyushu-u.ac.jp

【論文情報】

タイトル : SLX4-XPF mediates DNA damage responses to replication stress induced by DNA-protein interactions

著者名 : Riko Ishimoto, Yota Tsuzuki, Tomoki Matsumura, Seiichiro Kurashige, Kouki Enokitani, Koki Narimatsu, Mitsunori Higa, Nozomi Sugimoto, Kazumasa Yoshida, and Masatoshi Fujita

掲載誌 : Journal of Cell Biology

DOI : 10.1083/jcb.202003148

【研究助成】

本研究は、科学研究費補助金 (JP15K18478)、福岡県すこやか健康事業団、および持田記念医学薬学振興財団の支援を受けて行われました。

【用語の解説】

※1 複製ストレス

DNA 複製を阻害する種々の要因を総じて複製ストレスと呼びます。複製ストレスにより DNA 複製装置が異常停止すると、DNA 損傷などを引き起こしてゲノムを不安定化させます。がん遺伝子の活性化は複製ストレスを引き起こすことが知られており、これが発がん促進の一因になると近年は考えられています。

※2 DNA 損傷応答

DNA 損傷応答は、DNA の切断や塩基の異常、複製の阻害などを感知し、それに応答して損傷の修復や細胞周期の停止を行い、ゲノム情報の安定性を維持する仕組みです。その破綻は、がんをはじめとした種々の疾患の原因となることがわかっています。