

チェックポイントシグナルの活性化における損傷クロマチンのダイナミクス

井倉 正枝¹、島 弘季²、田代 聡²、五十嵐 和彦³、 井倉 毅¹

(¹京都大学放射線生物研究センター・突然変異機構研究部門・クロマチン制御ネットワーク研究分野、

²広島大学原爆放射線医科学研究所・細胞再生学研究分野、

³東北大学大学院医学系研究科・生物化学分野)

紫外線、化学物質、放射線などによって生じる DNA 損傷に対して、細胞は、チェックポイント機構を活性化させることにより細胞周期を停止させ、DNA 修復後、増殖を再開させるか、修復不可能と判断した時はアポトーシスによって自ら死の選択をする。こういった一連の DNA 損傷応答機構が正確に働くことにより、染色体の安定性が保たれると考えられている。真核生物の DNA は、クロマチン構造を形成しており、DNA 損傷応答機構にとって損傷部位のクロマチン構造変換は、修復因子やチェックポイント蛋白質が DNA にアクセスするために必要と考えられている。しかしながら損傷領域のクロマチンの構造変換が修復因子やチェックポイント因子のリクルートを如何なる機構で誘導し、DNA 損傷応答シグナルを活性化されるかについては未だ不明な点が多い。我々は、ヒストン H2AX が DNA 損傷に伴い、クロマチンから放出されることを見出し、損傷領域におけるクロマチン構造変換機構の一端を明らかにした。興味深いことに、この H2AX のクロマチンからの放出は、ATM/ATR による既存のリン酸化カスケードには依存しない。またこれまでの知見から DNA 損傷のセンサー蛋白質である NBS1 の損傷領域への集積は、H2AX のリン酸化には依存しないことが示されている。そこで我々は、NBS1 の損傷領域への集積と TIP60 による H2AX のアセチル化との関連について検討し、TIP60 による H2AX のアセチル化が、NBS1 や ATM の DNA 損傷領域への集積に必要であることを明らかにした。これらの結果は、H2AX のクロマチンからの放出が NBS1 の損傷クロマチンへ誘導と DNA 損傷応答シグナルの活性化に関与することを示唆している。今回は、TIP60 ヒストンアセチル化酵素複合体によって制御されるヒストン H2AX のクロマチンからの放出を介した損傷クロマチンの構造変換によって引き起こされる DNA 損傷シグナルの活性化メカニズムについて最新の知見を紹介する。