

DNA 損傷修復におけるガン抑制遺伝子の役割

“Role of tumour suppressor gene in DNA repair”

江刺 史子、矢田 慶子

(オックスフォード大学 サークウィリアムダン病理学研究所)

生命活動の基本情報を担う DNA の維持、複製、および娘細胞への分配は健康な個体を維持するために必要なプロセスである。このため細胞内外のストレスによって損傷を受けた DNA は速やかにかつ正確に修復される必要があり、この修復メカニズムが乱れると様々な病理の要因となることが知られている。我々のグループは、DNA 二本鎖切断の修復で中心的な役割を担うガン抑制遺伝子産物 BRCA2 蛋白質 (Breast Cancer Susceptibility Type 2) が、増殖中の細胞でどのような分子制御を受けているのかについて解析を進めている。

BRCA2 遺伝子は、もともと家族性乳がん素因子として分離された。BRCA2 遺伝子に変異があると、正常な二本鎖 DNA 損傷修復が起こらず異常な染色体の蓄積が認められる。BRCA2 蛋白質は、特に DNA 二本鎖切断組換え修復経路で中心的な役割を持つ Rad51 酵素と直接相互作用し、その活性を制御していると考えられている。我々は以前、この BRCA2 蛋白質と Rad51 組換え酵素の相互作用が細胞増殖に必要な役割をもつ CDK キナーゼ (Cyclin Dependent Kinases) によるリン酸化によってダイナミックに制御されることを示した (Esashi et al., 2005)。ここでは、CDK による BRCA2 および Rad51 制御メカニズムについて最新の知見を示し、ゲノム維持およびガン抑制機構についてさらに議論したい。

Key references:

Yata, K. and Esashi, F. (2009). Dual role of CDKs in DNA repair: to be, or not to be. *DNA repair* 8, 6-18

Esashi, F., Christ, N., Gannon, J., Liu, Y., Hunt, T., Jasin, M., West S.C. (2005). CDK-dependent phosphorylation of BRCA2 as a regulatory mechanism for recombinational repair. *Nature*, 434, 598-604.