

2021 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：松寄 健一郎

所属機関名・部局名・職名：近畿大学・農学部・助教

(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。)

自然免疫応答によるゲノム不安定化制御機構の解明

(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)

(5) 研究成果の概要 (公開)

私たちは、これまで有糸分裂期染色体上に導入した DNA 二重鎖切断は次の G1 期に入るまで修復されないことを見出した。この機構は CDK1 および PLK1 によるリン酸化シグナルを介して、修復因子である DNA ligase IV 複合体の制御因子 XRCC4 を有糸分裂期特異的に不活性化することによる能動的な反応である (Terasawa et al., 2014)。この時、XRCC4 はクロマチン上から排除されている。また、これら因子以外にも 53BP1 や DNA-PKcs など同様に不活性化されていることが他の研究グループによっても明らかにされている (Douglas et al., 2014; Orthwein et al., 2014)。私たちは有糸分裂期特異的な修復の不活性化を無効にする、つまり有糸分裂期 DSB を修復することができる XRCC4 遺伝子変異をゲノム編集によって作成することに成功している。この細胞では分裂期 DSB による微小核形成とそれに伴う染色体の断片化や二動原体染色体形成などの染色体不安定化が、変異を持たない細胞よりもさらに高頻度で引き起こされることを見出している (論文準備中)。また私たちは予備実験により、cGAS-STING 経路によって誘導される炎症性サイトカインがヒト培養細胞内において DSB 修復の効率及び修復の正確性に影響を与えることを見出している (未発表データ)。これらのことから、DNA を標的とする自然免疫応答機構と DSB 修復機構の間には、ゲノム不安定化を防ぐための協奏システムが存在すると考えられる。これらを踏まえて本研究課題では、核膜による物理的隔離が解除される分裂期染色体上の DSB 部位について、①cGAS-STING 経路によって認識され、自然免疫応答の標的となるか、②有糸分裂期特異的な不正な修復は自然免疫応答をひきおこすか、③有糸分裂期 DSB を修復することによる急激な染色体不安定化に cGAS-STING 経路が寄与しているか、④DNA 修復因子と cGAS-STING 経路の協奏システムによるゲノム安定化維持の分子機構、について明らかにすることを目的とする。

今回の解析の結果、不適切な DSB 修復によって結合された染色体が形成する有糸分裂期架橋構造 (anaphase bridge) は細胞質に染色体が露出した状態であるものの、細胞質 DNA センサー cGAS の蓄積 (認識) は見られなかった。一方、有糸分裂期後の細胞で形成される架橋構造には cGAS の蓄積が観察できた。これらの結果は、有糸分裂期での DSB 修復自体は自然免疫を活性化せず、架橋構造が次の細胞周期に入ることが自然免疫活性化のトリガーになっていることを示唆している。