

課題番号 23

がん関連因子ENL/ポリコームとBRCA1の機能的関連と新規機能の解明

[1] 組織

代表者：宇井 彩子
(聖マリアンナ医科大学大学院)

対応者：安井 明
(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

研究費：物件費20万円，旅費0円

[2] 研究経過

ENLはMLLと融合して白血病を引き起こすことが知られている。近年、我々はENLの新規相互作用因子としてポリコームのユビキチンE3-ligaseであるRING1BとBMI1を同定した。さらにDSBが起きた際にATMが活性化し、ENLの進化上よく保存されたSQ sitesをリン酸化することにより、ENLとポリコームの結合が増加し、これによりENLが転写部位にポリコームをリクルートし、転写抑制(DSB-induced transcriptional repression)に関与を引き起こすこと、これにより染色体安定性を維持していることを明らかにした。この際にポリコームはヒストンH2AのK119のユビキチン化を引き起こして、DSB-induced transcriptional repressionを促進することが明らかになっている。さらに我々はDSB-induced transcriptional repressionの際に、ATMの下流で機能している因子はENLとポリコームだけではないことを見出しており、他の因子もこのDSB-induced transcriptional repressionの経路に関与しているものと考えられるが、その詳細は明らかではない。

ポリコームと同様にヒストンH2AのK119のユビキチン化をする因子として家族性乳癌の原因遺伝子であるBRCA1が知られている。BRCA1もDSBが起きた際にATMによりリン酸化される事、また転写に重要なRNA Polymerase IIと相互作用することも知られている。そこで安井明教授とディスカッションを重ね、ATMが制御するDSB-induced transcriptional repressionにおけるBRCA1の関与と、ENLとポリコームとの機能的関連について検討した。この際、安井明教授の研究室で開発された、DSBと転写の反応を同時に検出できる系を用いた。さら

に、メールでのやり取りや、学会参加時などにおいて、安井明教授と頻りに研究の進行状況を報告・ディスカッションして進めてきた。

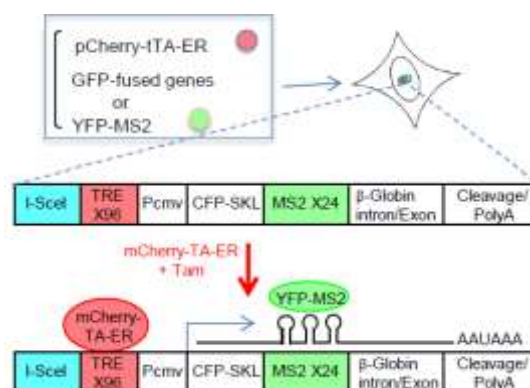


図1. 安井明教授の研究室で開発されたDSBと転写を同時に観察できるアッセイ系

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、siRNAによりBRCA1をノックダウンすることにより、転写の活性化が減少することが明らかになった。このことにより、BRCA1が転写にも関与する可能性が示された。

第2に、siRNAによりBRCA1をノックダウンすることによりDSB-induced transcriptional repressionの際の転写部位にBRCA1が結合することが示された。またBRCA1ノックダウン細胞では、転写部位におけるYFP-MS2の結合が低下することから、BRCA1はDSB-induced transcriptional repressionに関与する可能性が示された。

このことは、ATMが制御するDSB-induced transcriptional repressionの下流にBRCA1も機能している可能性を示唆している。

(3-2) 波及効果と発展性など

これまでに、安井明教授の研究室において開発されたDSBと転写を観察するアッセイ系を用いることにより、家族性乳癌の原因遺伝子であるBRCA1が転写とDSB-induced transcriptional repressionに関与す

ることを明らかにした。このことから、ATM が制御する DSB-induced transcriptional repression のメカニズムの一端が徐々に明らかになりつつある。今後の更なる解析により、これらのがん関連遺伝子の ENL、ポリコーム、BRCA1 の DSB-induced transcriptional repression における機能と、染色体安定性におけるメカニズムの解明につなげたい。

[4] 成果資料

関連論文

(1) Ui A¹, Nagaura Y², Yasui A³. Transcriptional elongation factor ENL phosphorylated by ATM recruits polycomb and switches off transcription for DSB repair. *Mol Cell*, 2015 May 7;58(3):468-82. doi:

関連学会発表

(1) Ayako Ui, Yuko Nagaura, Tomohiko Ohta and Akira Yasui. 「Phosphorylation of transcriptional elongation factor ENL by ATM turns off the transcription by recruiting Polycomb for DSB repair.」日本癌学会(名古屋) 2015.10.8~10

(2) 宇井彩子「ATM は転写部位の近傍で DSB が生じると、転写促進因子の ENL をリン酸化して、転写抑制因子のポリコームを呼び込み、転写を抑制する。」日本分子生物学会年会(神戸) 2015.12.1~4

(3) 宇井彩子・安井明「ATM による転写と DSB 修復の制御」染色体ワークショップ(仙台) 2016.1.12~14