

DNA二本鎖切断の修復反応における新規機構の研究

[1] 組織

代表者：矢島 浩彦
 (放射線医学総合研究所 重粒子セ)
 対応者：安井 明
 (東北大学加齢医学研究所)
 分担者：
 菅野 新一郎 (東北大学加齢医学研究所)

研究費： 30万円

[2] 研究経過

X線等と比べると、重粒子線は線エネルギー付与(LET: Linear Energy Transfer)が高いため、イオン粒子の飛跡に沿って短い距離の間に多くのエネルギーを放出する(高LET。X線やガンマ線は低LET放射線である)。そのため、重粒子線によって生じたDNA二本鎖切断(DSB)は近傍に複数の損傷が同時に生じている場合が多く、complex DSBなどと呼ばれる。ヒト細胞において主要なDSBの修復系は非相同末端結合(NHEJ)と同組換え(HR)によるものだが、complex DSBはNHEJによる修復の効率が低いことが知られている。私たちはこれまでに、複雑なDSB構造はHRの初期反応として知られるDNA end resectionを誘発する要因となる事を明らかにし、その過程の重要因子の一つであるCtIPが重粒子線照射で高度にリン酸化される事を示した。また、

G1期細胞でもヒト細胞はcomplex DSBに対してCtIP依存的なresection活性を示すことを明らかにした。さらに私たちは、resectionの始動後にもCtIPが何らかの役割を担っている可能性を見出している(図)。本研究の目的は、DSB修復において重要な機能を持つCtIPに着目し、その働きを解明する事で修復過程の新しい機構を明らかにする事である。共同研究の遂行に関しては、通常の電子メールでのやり取りの他に代表者が加齢研を訪問して議論をした。さらに学会参加時にも議論を重ねた。研究材料のやりとりなど、密接な共同研究を遂行している。

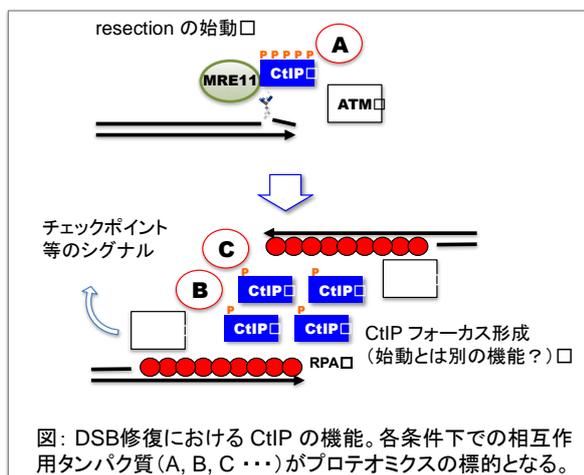
[3] 成果

(3-1) 研究成果

高LET線照射を受けた細胞ではresectionによってATR依存的なチェックポイントが高度に活性化していることを確認しており、さらに他のATRシグナルに関して検証を進めている。また、CtIP分子の相互作用タンパク質を解明するために、加齢研においてプロテオミクス解析を進めている。CtIPの中央部とC末部に結合性を示すヒトタンパク質が同定され、その機能解析を計画中である。さらに、一過性高発現によって重粒子線照射後の相互作用タンパク質を検索する計画を進めたが、内在性CtIPと同じリン酸化反応を示さなかった。そのため照射前後のヒト細胞から内在性CtIPを免疫沈降させて相互作用タンパク質を分離しており、質量分析による解析を実施中である。相互作用タンパク質の解析から、反応の全体像を解明することを目指す(図)。

(3-2) 波及効果と発展性など

これまでに、DSB構造の複雑さが修復経路選択に影響を及ぼす重要な要因であることを示してきた。本課題により、さらにCtIPの新規の機能や制御機構、関連因子を発見・同定し、DSB認識から始まる損傷応答機構の新しい流れを明らかに出来れば、研究領域への波及効果は大きい。また本課題の成果は、高齢化社会において低侵襲の先進的なガン治療として期待される重粒子線治療の発展にも資することができる。



[4] 成果資料

(1) **Yajima, H.** and Xue, L. (2016) DNA Repair Processes and Checkpoint Pathways in Human Cells Exposed to Heavy Ion Beams. *International Journal of Particle Therapy*. 2: 439