

大学院学生各位
To All Graduate Students

2023 年度

基盤医学特論 開講通知

Information on Special Lecture Tokuron 2023.4-2024.3

題目：クロマチンリモデリングの DNA 二重鎖切断修復における機能とゲノム安定性
Title: Chromatin remodeling in DNA double-strand break repair and genome stability.

講師：宇井 彩子 先生（東北大学加齢医学研究所・准教授）
Teaching Staff: Ayako Ui (Associate Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)

日時：令和 5 年 10 月 2 日(月) 15 時 00 分より (90 分)
Time and Date: October 2 (Mon.), 2023 15:00~ (90 minutes)

場所：環境医学研究所 北館セミナー室
Room: N-201 (Seminar Room), North Building, Research Institute of Environmental Medicine (Higashiyama Campus)

言語：日本語
Language: Japanese

要旨：

クロマチンリモデリング複合体は転写・DNA 複製・DNA 修復など制御を介して生体恒常性維持で重要な役割を果たしており、それら因子の異常は様々ながんを引き起こすことが知られている。古くからクロマチンリモデリング複合体の転写での機能が詳細に解析されており、その転写での機能異常が細胞がん化につながると考えられてきた。一方で近年、我々や他のグループにより、クロマチンリモデリング複合体の SWI/SNF 複合体や ISWI 複合体が、DNA 二重鎖切断 (DSB double strand break; DSB) において chromatin remodeling (クロマチンリモデリング; クロマチンの構造変化) を促進することにより、非相同末端結合 (NHEJ; Non-Homologous end joining) 経路や相同組換え修復 (HR; Homologous recombination) 経路を制御し、DSB 修復を促進していることが報告されてきた。このため最近では、この DSB 修復でのクロマチンリモデリングの機能異常がゲノム不安定性 (genome instability) を引き起こすことにより、がん化につながる可能性が示唆されてきており、その DSB 修復におけるクロマチンリモデリングの機能が注目されてきている。

長年の解析により、*in vitro* の生化学的解析からは様々な異なる chromatin remodeling 活性 (nucleosome-ejection 活性、-sliding 活性や-assembly 活性など) が検出されているものの、*in vivo* の細胞内においては DSB 修復のみならず転写や DNA 複製においても、クロマチンリモデリング複合体がどのような chromatin remodeling 活性を使用しているかは明らかになっていない。このためクロマチンリモデリング複合体が、どのようにクロマチンを動かしているかは、想像の域を出ない。例えば DSB 修復においても、しばしばクロマチンリモデリング複合体がクロマチン構造を弛緩させることにより、DSB 修復因子の DSB への結合を促しているのではないかとディスカッションされているが、その真相は不明なままであった。最近、我々の研究により、DSB 修復の HR 経路における新たなクロマチンリモデリングのメカニズムが明らかになってきた。HR 経路はエラーフリーな修復としてゲノム安定性維持に重要な役割を果たしており、その制御異常は相同組換え修復欠損 (homologous recombination deficiency; HRD) によるゲノム不安定性を引き起こしがん化につながると同時に、PARP 阻害剤 (家族性乳がん原因遺伝子 BRCA1 の欠損がん細胞に対する分子標的薬) に感受性となるため、HR 経路のメカニズムの解明は重要である。そこで、今回の特論では我々の研究を中心に、クロマチンリモデリングの DSB 修復での機能とゲノム安定性に及ぼす影響について最新の知見を紹介したい。

※関係専門分野・講座等の連絡担当者：
人類遺伝・分子遺伝学 (環境医学研究所 発生・遺伝分野) 荻 朋男 (内線 3875)
Contact: Tomoo Ogi, Department of Genetics (Ext. 3875)

(事前の申込みは不要です。No Registration Required.)

医学部学務課大学院係
Student Affairs Division, Graduate School of Medicine