

「染色体末端保護のしくみ
-テロメア機能制御技術の開発と展開について-

講師：小西 昭充 先生

東京医科歯科大学難治疾患研究所 MTT プログラム

日時：5月7日（金）午後 4：30 ～ 5：30

場所：4号館3階 大講義室

要旨：我々の遺伝情報は染色体 DNA に保存されており、遺伝情報の正確な伝達と正常な生命活動の継続のためには染色体恒常性の維持が非常に重要です。真核生物の染色体は線状であり DNA 末端が存在します。この染色体末端部は細胞内に備わっている DNA の分解・修復機構の標的となり、染色体の不安定化が惹起される危険性を持っています。これを防ぐための巧妙な仕組みが、染色体の末端に存在するテロメアと呼ばれる特殊な構造です。テロメアは、DNA の特徴的な反復配列（テロメア DNA）と蛋白複合体（shelterin）によって構成されています。テロメア機能が減弱した細胞では、染色体末端部位が DNA 断裂部位として誤認され、DNA 損傷チェックポイントの活性化が起こる結果、細胞老化や細胞死が誘導されます。近年のノックアウトマウスを中心とした研究によって shelterin による染色体末端の保護機構の詳細が明らかとなってきましたが、我々は shelterin 複合体のなかでもテロメアの保護機構に中心的な役割を果たしているテロメア DNA 結合分子 TRF2 に着目し、温度依存的にテロメア DNA への結合能が変化する温度感受性 TRF2 変異体を創出しました。この変異体を用いることによって、迅速でかつ可逆的にテロメア機能を制御することが可能となり、テロメアによる染色体末端保護の仕組みについての詳細な解析が可能となりました。この結果、テロメア機能不全時に染色体末端に起こる反応が細胞周期による厳密な制御を受けていることが明らかになりました。現在、このシステムを発展させて、一般的な DNA 損傷反応に関するシグナル経路解析への展開を行っています。今回は、現在までに明らかとなった知見を交えて、テロメアによる染色体末端の保護機能、および機能不全テロメアをツールとして利用した DNA 損傷研究への新しいアプローチ法について述べたい。

世話人：田上英明 （内線 5818、E-Mail: dan@nsc.nagoya-cu.ac.jp）