



高知大学医学部

先端医療学推進センター

第6回CITMセミナー

群馬大学大学院医学系研究科生化学 講師
小西 昭充 先生

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-

日時： 平成 27 年 2 月 16 日（月） 17:00-19:00

場所： 講義棟 2 階 第 7 講義室

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、この染色体末端部は細胞内に備わっているDNA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、特徴的な反復配列を持つテロメアDNAと蛋白複合体（shelterin）によって構成されています。テロメアの短縮などによりテロメア機能が減弱すると、染色体末端が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。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。