

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		ユビキチン化制御によるゲノム恒常性維持機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Ubiquitination-Dependent DNA damage response			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	ナカダ	シンイチロウ	研究期間 B	2013～ 2015 年
	漢字 CB	中田	慎一郎	報告年度 YR	2015年
	ローマ字 CZ	NAKADA	SHINICHIRO	研究機関名	大阪大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		大阪大学 大学院医学系研究科 細胞応答制御学 独立准教授			
<p>概要 EA (600字～800字程度にまとめて下さい。)</p> <p>細胞の活動はゲノム情報に支配されており、ゲノムの恒常性を維持することは細胞にとって非常に重要な事項である。DNA 損傷が適切に修復されない場合、細胞のがん化や細胞死が起こることが知られている。DNA二本鎖損傷への応答として、DNA 損傷部位ではE3ユビキチンリガーゼ RNF8・RNF168によるユビキチン化が行われている。このユビキチン化に依存して、ゲノム恒常性維持において重要な機能を果たす BRCA1 や 53BP1 が DNA 損傷部位に局在する。しかしながら、RNF8・RNF168 依存性のユビキチン化と DNA 修復との関連について詳しいことは知られていなかった。</p> <p>本研究では、RNF8・RNF168 による DNA 損傷応答性ユビキチン化と、これまで研究代表者が研究を行ってきた脱ユビキチン化酵素 OTUB1 と OTUB2 によるユビキチン化の抑制が DNA 修復をどのように制御しているかについて研究を行った。OTUB2 は RNF8 依存性のユビキチン化を抑制することにより、53BP1 の DNA 損傷部位への過剰な局在を抑制し、これにより複数存在する DNA 修復方法(非相同末端結合や相同組換え修復など)のいずれもが選択できるようにクロマチン環境を整備しているということが判明した。また、非活性型 OTUB1 を過剰発現させた細胞においては、相同組換え修復の過程に異常が生じることが明らかとなった。過去の研究において、OTUB1 は脱ユビキチン活性非依存的に UBE2N、UBE2D/UBE2E ファミリーE2 酵素の活性を抑制することを見いだしていたことから、相同組換え修復過程には OTUB1 に活性制御される E2 が関与していることを疑い、E2 酵素に対する siRNA プールのスクリーニングを行った。その結果、ある E2 が相同組換え修復過程を制御していることが明らかとなった。</p>					
キーワード FA	DNA 損傷	ゲノム恒常性	ユビキチン		

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 ^{EZ}

DNA double-strand breaks (DSBs) are deleterious lesions that lead to genetic instability. The E3 ubiquitin ligase RNF8 and RNF168 ubiquitinate various substrates in response to DSBs. 53BP1 and BRCA1, which are indispensable factors for genomic integrity, are recruited to sites of DSB in an RNF8/RNF168-dependent manner. Nevertheless, it still remains to be elucidated how the DNA damage-induced ubiquitination controls DNA repair.

In this study, we focused on RNF8/RNF168-dependent ubiquitination and suppressive regulation of the DNA damage-induced ubiquitination by the deubiquitinating enzymes OTUB1 and OTUB2. OTUB2 suppressed RNF8-dependent ubiquitination and excessive accumulation of 53BP1 at sites of DSB, enabling appropriate choice of DNA repair pathways. Overexpression of catalytic-dead mutant OTUB1 dysregulated homologous recombination. Because we have previously revealed that catalytic-dead OTUB1 inhibits E2 activity of UBE2N and UBE2D/E family E2 conjugating enzymes, we performed screening of siRNA pools for these E2 conjugating enzymes to reveal which E2 is required for homologous recombination. As a result of the experiment, we identified the E2 that is required for the regulation of homologous recombination.