

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		遺伝性乳がん卵巣がん症候群における薬剤耐性獲得メカニズムの解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Elucidation of the mechanism underlying drug-resistance in hereditary breast and Ovarian cancer			
研究氏 代表 者	カナ CC	姓) シバタ	名) アツシ	研究期間 B	2015～ 2017年
	漢字 CB	柴田	淳史	報告年度 YR	2017年
	ローマ字 CZ	Shibata	Atsushi	研究機関名	群馬大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		群馬大学 大学院医学系研究科 大学院教育研究支援センター・研究講師			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)					
<p>【目的】遺伝性乳がん卵巣がん症候群は、DNA 修復に必須のタンパク質である BRCA1/BRCA2 遺伝子に変異を有する遺伝性疾患である。BRCA1 遺伝子変異のがん細胞は、DNA 傷害性の化学療法剤や放射線照射に対して高感受性を示すが、一部の細胞集団は DNA 修復能力を回復し耐性を獲得する。本研究課題では、BRCA1 変異がん細胞が耐性を獲得するための分子機構の解明を目指し研究を行った。</p> <p>【研究成果】 放射線照射によって誘発される DNA 二本鎖切断 (DNA double strand break: DSB) は、細胞の生死を決定する重要な DNA 損傷である。ヒト細胞内で発生した DSB は、異なる二つの経路である non-homologous end joining (NHEJ) 又は homologous recombination (HR) のいずれかにより修復される。NHEJ は全ての細胞周期を通じて働くが、HR は複製後の S/G2 期にのみ CDK の活性化を介して機能する。これまでの我々の研究から、放射線照射により直接的に DSB が生じた場合、NHEJ が第一に働き、NHEJ が停滞又は遅延した時に HR に移行すること、また CtIP/MRE11 依存的な DSB 末端の削り込み (DSB end resection) が HR への経路移行の第一ステップであることを見出し報告している 1, 2)。現在我々は、resection の第二ステップである ssDNA 領域の拡大に関わる BRCA1 の分子機構の解明を目指し研究を進めている。S/G2 期細胞では BRCA1 が resection 抑制因子である RIF1 の DSB 部位への集積を抑制することが報告されている。一方で我々は、S/G2 期であっても DSB 発生直後、RIF1 が一過性に DSB 部位に集積することを見出した。RIF1 の DSB 部位への集積は、ATM による 53BP1 のリン酸化に依存している。非常に興味深いことに、DSB 発生直後に起こる一過性の RIF1 の集積は、S/G2 期においてのみ、DSB 発生後 2 時間以内に減弱した。さらに我々は、BRCA1 は 53BP1 の脱リン酸化を促進することで RIF1 を DSB 周辺から除去し、resection を促進することを見出した。このように BRCA1 は 53BP1 のリン酸化状態を制御することで、NHEJ から HR への修復経路の移行を決定づける役割があると考えられた。本研究成果は、国際的に評価が高い Cell プレスの Cell Reports 誌に発表した。 Isono et al. and Shiabta*, Cell Reports, (18) 520-532, 2017 *責任著者</p>					
キーワード FA	DNA 修復	BRCA1/BRCA2	遺伝性乳がん卵巣がん症候群		

(以下は記入しないでください。)

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ください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	BRCA1 directs the repair pathway to homologous recombination by promoting 53BP1 dephosphorylation							
	著者名 <sup>GA</sup>	Isono et al., and Atsushi Shibata* *Corresponding author	雑誌名 <sup>GC</sup>	Cell Reports					
	ページ <sup>GF</sup>	520~532	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	7	巻号 <sup>GD</sup>	18(2)
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要<sup>EZ</sup>

BRCA1 promotes DNA-end resection by relieving the barrier posed by 53BP1 in homologous recombination (HR). ATM-mediated 53BP1 phosphorylation recruits RIF1, an antagonist of BRCA1, but the mechanism by which phosphorylation of 53BP1 is coordinated remains unclear. Here, we show that 53BP1 is phosphorylated by ATM in S/G2-phase, followed by RIF1 recruitment. Despite remaining DSBs, 53BP1 is promptly dephosphorylated, releasing RIF1. Impaired resection by CtIP depletion or MRE11 endonuclease inhibition sustains RIF1 at DSB sites due to ongoing ATM signaling. Conversely, depletion of BRCA1 attenuates 53BP1 dephosphorylation, resulting in RIF1 accumulation. An siRNA screen identified PP4C as the phosphatase that dephosphorylates 53BP1, releasing RIF1. Depletion of 53BP1 or RIF1 restores resection, RAD51 loading and HR in PP4C-depleted cells, demonstrating that PP4C is a regulator of the 53BP1-BRCA1 axis. Thus, BRCA1 relieves the 53BP1/RIF1 barrier via PP4C-dependent 53BP1 dephosphorylation for the repair switch from NHEJ to HR.