

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		細胞老化が複製阻害時の DNA 二重鎖切断修復に及ぼす影響			
研究テーマ (欧文) AZ		Understanding the influence of cellular aging on the repair of replication-associated DNA double-strand breaks			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)ササキ	名)マリコ	研究期間 B	2017 ~ 2019 年
	漢字 CB	佐々木	真理子	報告年度 YR	2019 年
	ローマ字 CZ	Sasaki	Mariko	研究機関名	東京大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		定量生命科学研究所(旧:分子細胞生物學研究所) 助教			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) 細胞は分裂を重ねるとともに老化し、一定回数分裂すると増殖が止まる。細胞老化は個体の老化を促進し、癌などの高齢者特有の疾患を引き起こすと考えられている。しかし、細胞老化の分子機構はまだ十分に理解されていない。先行研究から、細胞は分裂を重ねるに連れて DNA 二重鎖切断を修復する能力が低下し、ゲノム安定性が破綻することによって寿命を迎えるという仮説がたてられた。本研究ではこの仮説を検証することによって、細胞老化の分子機構の糸口をつかむことを目指した。細胞周期において、DNA 二重鎖切断は DNA 複製阻害が起こりやすい S 期でもっとも頻繁にできる。しかしこれまで複製阻害時の DSB を DNA レベルで解析することができなかったため、細胞老化と複製阻害時の DSB 修復との関係を調べることはできなかった。申請者は、先行研究において複製阻害時の DSB が頻繁に生じることが知られていた出芽酵母のリボソーム RNA (rDNA) 領域を用いて、DSB の修復過程を解析する実験系を確立した(Sasaki and Kobayashi, Molecular Cell 2017)。本研究課題ではこの実験系を用いて、老化した細胞と若い細胞において DSB 修復効率を比較し(研究目標1)、さらに細胞老化を制御することが知られているサーチュイン遺伝子が DSB 修復に与える影響を調べることを目指した(研究目標2)。研究目標1に関しては、老化した細胞と若い細胞を濃縮させる実験系の条件検討に予想以上の時間を要したため、DSB 修復効率の比較実験を行うことができなかった。しかし、研究目標2において酵母のサーチュイン遺伝子 <i>sir2</i> 欠損株において DSB 解析実験を行ったところ、この因子が DSB 修復を制御することが示唆された。今後の研究において、サーチュイン遺伝子の作用機序を明らかにする予定である。					
キーワード FA	DNA 複製阻害	DNA 二重鎖切断	細胞老化	サーチュイン遺伝子	

(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 ^{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}

Cellular senescence can promote organismal aging. However, the molecular mechanisms that cause and regulate cellular senescence remain largely unknown. In this research proposal, I aimed to test the hypothesis proposed from previous studies that cells lose the ability to ensure proper repair of DNA double-strand breaks as they become older. During cell cycle, DNA double-strand breaks form most frequently during S phase as a consequence of replication inhibition. The repair mechanisms of replication-associated DNA double-strand breaks, however, are poorly understood. In my previous study, I succeeded in establishing the experimental system to analyze repair of DNA double-strand breaks that are formed at the replication fork barrier sites in the budding yeast ribosomal RNA (rDNA) sequence (Sasaki and Kobayashi, Molecular Cell 2017). In this research proposal, I aimed using this system (i) to compare the repair efficiency of replication-associated DNA double-strand breaks between young and old budding yeast cells and (ii) to examine the involvement of the aging gene, known as Sirtuin, in the repair of DNA double-strand breaks. I could not make sufficient progress in Aim (i) because I had difficulties optimizing the methods to enrich young and old cells. In Aim (ii), I performed DSB analysis in the absence of Sirtuin (Sir2 in budding yeast) and found that Sirtuin is likely to play a role in regulating repair of replication-associated DNA double-strand breaks. In future studies, I will aim to understand the molecular mechanisms by which Sirtuin regulate DNA double-strand break repair.