

DNA からの PCNA 除去に連係したゲノム維持機構

～細胞の異常死を防ぐ仕組み～

理学研究科 生命科学専攻

○准教授 塩見 泰史

キーワード

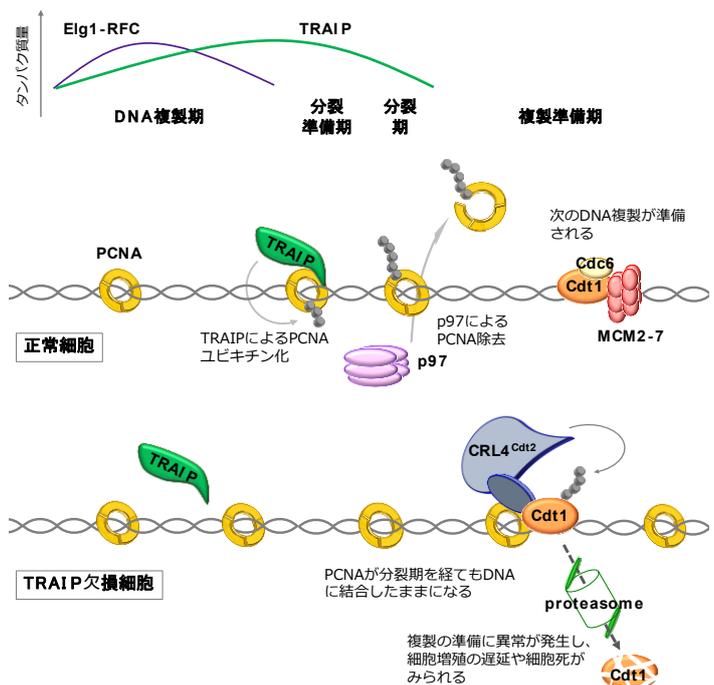
細胞周期, 細胞増殖, 複製, DNA への PCNA 結合, DNA からの PCNA 除去



研究概要

ヒトの細胞は、通常 24 時間に一度の割合で分裂し増殖します。細胞増殖の際には、ゲノム DNA が倍加し分裂する 2 つの細胞に均等に分配されます。細胞増殖には DNA 複製期、分裂準備期、細胞分裂期、DNA 複製準備期の 4 つの期が順番に進行する細胞周期が重要な役割を担います。なかでも、DNA 複製期はゲノム情報を正確に倍加し世代を超えて維持させるために重要です。この複製では、リング状のタンパク質 PCNA が DNA に結合し、様々な機能因子の DNA 集合と反応制御の足場となります。そして、複製の完了後に PCNA は積極的に DNA から除去されます。これまでに、DNA からの PCNA 除去には Elg1-RFC というタンパク質が機能することを報告しましたが、新たに TRAIP というタンパク質も PCNA 除去に機能していることがわかってきました。

TRAIP を機能抑制した細胞では、増殖が遅延する細胞が多く見られました。したがって、TRAIP による DNA からの PCNA 除去は安定な細胞増殖に必要であることがわかります。また、TRAIP 抑制で遅延しつつも増殖を続ける細胞の追跡を行ったところ、DNA 複製完了後や細胞分裂中でも DNA に PCNA が残存したままになっていました。通常 PCNA は複製期にのみ DNA 結合するタンパク質ですが、TRAIP を抑制すると細胞周期を通じて PCNA が DNA 結合していることとなります。このような細胞では、細胞死する割合が増えることも示されました。現在は、TRAIP の抑制が細胞死をまねく分子機構を明らかにするための解析をつづけています。



アピールポイント

細胞の異常死には様々な発生要因がありますが、異常死を防ぐには結局のところ細胞の 1 つ 1 つが正確な細胞周期で増殖することが重要です。細胞周期には非常に多くのタンパク質が関与していますが、特に複製で働く PCNA はゲノム DNA を正確に倍加させるのに重要です。この研究では、DNA に結合している PCNA を積極的に除去する新たな機構をみだし解析しました。これより、PCNA の DNA 結合と除去のバランスが正確な細胞周期に重要であることがわかります。このような研究は疾病の医学的治療にすぐに役立つわけではないですが、細胞死がまねく疾患を防ぐために働くタンパク質の機能を知る上で重要であると考えています。