

TRAIP 依存的 PCNA 除去の分子基盤と 世代継承型ゲノム維持システム

～世代を超えてゲノムを正確に維持するしくみ～

理学研究科 生命科学専攻

◎M1 ^{にしやま りょうた} 西山 遼太、M2 ^{はら ともはる} 原 友晴、准教授 ^{しおみ やすし} 塩見 泰史

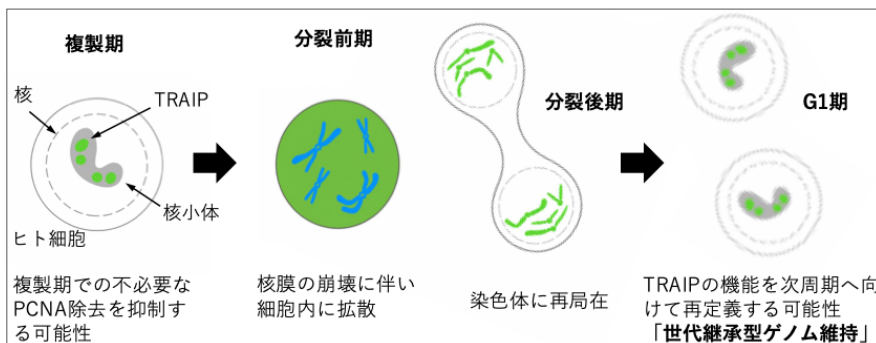
キーワード

ゲノム, 細胞周期, DNA 複製, PCNA



研究概要

ゲノム（遺伝情報）を細胞世代を超えて正確に維持するためには、DNA 複製と細胞分裂が細胞周期の進行に伴って適切なタイミングで行われる必要がある。ヒト細胞の DNA 複製では、PCNA が DNA に結合し、多様な因子を DNA につなぎ留めることで、さまざまな反応を制御する。一方、役割を終えた PCNA は DNA から適切に除去される必要があり、複製期には ATAD5 がその除去を担う。さらに近年、私たちは、分裂期まで残存した PCNA の除去に TRAIP が働くことを明らかにした。しかし、TRAIP がいつ、どこで PCNA を認識し、除去へ導くのかについては不明な点が多い。本研究では、TRAIP による PCNA 認識・除去の時期と場所を規定する分子基盤として、TRAIP の時空間的な局在制御に着目した。野生型 TRAIP および PCNA 認識に関与すると予想される領域を欠失させた変異体 TRAIP に GFP を付加してヒト細胞で発現させ、細胞周期を通じた細胞内局在の変化と、細胞周期進行への影響を解析した。



アピールポイント

- ・野生型 TRAIP-GFP は、間期（分裂期以外）には核小体に安定して局在した。この局在は、複製期に TRAIP が PCNA を不必要に除去しないよう、TRAIP の働く時期と場所を制限する仕組みである可能性がある。したがって、TRAIP の核小体局在は、PCNA を「いつ、どこで」認識・除去するかを規定する機構の一つと考えられる。
- ・分裂期に入ると、核膜の崩壊に伴って TRAIP-GFP は細胞内全体に拡散した。その後、分裂後期には染色体へ再局在し、娘細胞の形成に伴って核内局在が再形成される可能性が示唆された。これらの結果は、TRAIP の局在が細胞周期の進行に応じて動的に再編成されることを示している。細胞分裂をまたぐ、この局在再編成の役割はまだ不明であるが、TRAIP による PCNA 除去の時期と場所を規定し、次の細胞周期に向けて TRAIP の機能を再定義する仕組みである可能性がある。
- ・変異体 TRAIP-GFP の発現により、G2/M 期進行の遅延が観察された。この結果は、TRAIP の機能が G2/M 期の正常な進行に関与する可能性を示唆する。TRAIP は原発性小人症の原因遺伝子としても知られており、TRAIP による PCNA 認識・除去機構の解明は、安定な細胞周期進行や細胞増殖、個体成長を支えるゲノム維持機構の理解につながると考えられる。
- ・以上から、細胞分裂をまたぐ TRAIP の局在再編成は、その機能を次の細胞周期へとつなぐ、「世代継承型ゲノム維持システム」の基盤となる可能性がある。