

第428回 発生研セミナー

【日時】 5月24日(火) 16:00~

【会場】 Zoom (WEB上での開催)

【演題】 減数分裂はDNA損傷応答をどのように利用しているか?

【講師】 阿部 洋典

発生医学研究所 染色体制御分野

【要旨】

DNA損傷は細胞の遺伝情報を破壊して変異させる可能性があることから、細胞はその防御反応として速やかに損傷部位を修復するDNA損傷応答を惹起する。この仕組みは体細胞だけでなく、減数分裂細胞においても積極的に利用されている。特に減数第一分裂パキテン期では、オス特異的な性染色体からの遺伝子発現調節機構にDNA損傷応答が利用されていることが知られているが、その制御機構や生物学的意義については未だ謎な部分が多い。本セミナーではこの性特異的な染色体制御機構について、DNA損傷応答の中心的役割を担うATRキナーゼを中心に紹介する。

オス減数分裂では、パキテン期の始めに性染色体全域でDNA損傷応答が誘導され、以降の遺伝子発現が不活性化される。この不活性化の成否はパキテンチェックポイントと呼ばれる機構によりモニターされ、異常な減数分裂細胞は特定の時期に排除される。体細胞分裂におけるDNA損傷応答に連動した細胞周期チェックポイントではATRとそのメディエータであるCHEK1がその中心的機能を果たしており、減数分裂においてもATRは性染色体からの遺伝子不活性化のメカニズムに重要な因子であることが知られている。一方で、我々はマウスを用いた遺伝学的解析により減数分裂においてATRが制御するシグナル経路は体細胞のそれとは異なることを示唆してきた(*Hum Mol Genet*, 2018)。また、DNA損傷応答に特異的なヒストンバリエントH2AXの142番目のチロシンが性染色体上のDNA損傷応答を支配していることを報告し、さらに減数分裂におけるパキテンチェックポイントの新規の生物学的意義を提唱した(*Curr Biol*, 2020)。現在、パキテンチェックポイントを通過した後の遺伝子の不活性化がどのようなメカニズムにより維持されるのか、ATRに着目した解析を進めており、最新の研究結果を紹介すると共にオス特異的なDNA損傷応答の生物学的な意義について議論したい。

【連絡先】 熊本大学 発生医学研究所 染色体制御分野 石黒 啓一郎 (内線番号: 6606)