

第9回 病態生化学セミナーのご案内

日時：平成20年5月22日（木曜日）午後6時半～

場所：医学部看護学科棟3階 会議室

演題：リン酸化とユビキチン化によるDNAクロスリンク修復制御機構

演者：京都大学 放射線生物研究センター

高田 穰 教授

ファンconi貧血 (Fanconi anemia, FA) はまれな小児の遺伝性疾患で、臨床的には骨格異常、進行性の造血幹細胞不全、高発がん性を特徴とする。患者由来の細胞はシスプラチンやマイトマイシンCなどのDNAクロスリンク薬剤に極度に感受性である。現在13の原因遺伝子/相補群 (FANCA、B、C等) が知られており、その産物はFA経路と呼ばれる生化学経路で協調して機能している。クロスリンク修復には様々なDNA修復系が関与することが知られているが、その欠損細胞の重篤な表現型からFA遺伝子群はクロスリンク修復において中心的役割を果たしていると考えられる。

FA経路において、8つのFA遺伝子産物 (FANCA、B、C等) が2つの会合蛋白質 (FAAP100、FAAP24) とともに「FAコア複合体」と呼ばれるマルチサブユニットユビキチンE3リガーゼを形成し、DNAダメージ後活性化してFANCD2とFANCIをモノユビキチン化する。両者はその後D2-I複合体としてクロマチン移行し、現在詳細不明な何らかのメカニズムで修復機能を発揮すると思われる。その下流ないし並行した経路で、BRCA2 (FANCD1) やFANCIヘリカーゼがさらに機能する。

我々は、FA経路が相同組換え修復において機能すること (Mol Cell Biol. 2005 Jan;25(1):34-43. ; EMBO J. 2005 Jan 26;24(2):418-27)、モノユビキチンはFANCD2の取り外し可能なクロマチン移行シグナルであること、コア複合体が単純なE3複合体にとどまらない機能を有すること (Mol Cell. 2005 Sep 16;19(6):841-7)などを報告してきた。さらに最近FANCIのリン酸化がコア複合体のユビキチン化能を活性化し、FA経路の「分子スイッチ」として作用することを見いだしたので、あわせて紹介したい。【高田 穰】

連絡先：

浦野 健

島根大学 医学部 病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp