

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	DNA 修復を正確にするためのクロマチン動態制御機構の解明		
研究テーマ (英文)	Elucidation of molecular mechanisms in chromatin organization for the accurate DNA repair		
研究期間	2019 年 ~ 2020 年	研究機関名 群馬大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	柴田 淳史
		(カタカナ)	シバタ アツシ
		(英文)	Atsushi Shibata
	所属機関・職名	群馬大学未来先端研究機構内分泌代謝・シグナル学研究部門 准教授	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
	所属機関・職名		

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

生命維持において、ゲノムを安定に保つことは必要不可欠である。様々な外的要因によって生じる DNA 損傷は、「DNA 修復」という機能により、元の構造体に復元される。しかしながら、その DNA 修復は完全ではなく、不完全な DNA 修復が起こり、癌や遺伝性疾患が生じる。ここ数十年の分子生物学的研究から、DNA 修復に関わる分子群は同定されつつあるが、生命がどのようにして「正確な DNA 修復」を導いているかは多くが未解明である。本研究では、「正確な DNA 修復」を導くための分子機構に着眼し、生命現象の根幹であるゲノム恒常性維持の本質を解き明かすことを目的として本研究を行った。

本研究では DSB 修復の正確性を制御していると考えられている 53BP1 の DSB 部位への集積機構についての解析を行った。現在我々は超高解像イメージングを用いることにより、1つの DSB に対する 53BP1 の可視化に成功した。超高解像イメージング解析を行う中で、53BP1 は DSB 周囲に微小な集積体(ナノフォーサイ)を形成していることが明らかになった。53BP1 ナノフォーサイの経時的変化を検討するため、DSB 誘導後、30分、24時間後の 53BP1 ナノフォーサイの3次元空間的分布を、研究室独自の解析系である DPS (Distance of Proximal Spot) を用いて測定した。その結果、時間経過に伴う 53BP1 ナノフォーサイの数の増大を認めた。しかし一方で、53BP1 ナノフォーサイ間の空間的距離に変化は認められなかった。これらの結果は、DSB 近傍のヌクレオソーム間の距離は大きく変動せず、DSB 修復分子の集積が広範囲に拡大することを示唆している。次に 53BP1 が欠損している場合のクロマチン変化を追跡するため、DSB 近傍で生じるヒストン H2AX のリン酸化体 (γ H2AX) の超高解像イメージングを行った結果、非常に興味深いことに、53BP1 欠損細胞では、 γ H2AX ナノフォーサイ集合体の縮小が認められた。これらの結果から、単一の DSB に集積する 53BP1 は、複数のヌクレオソームで構成されるナノドメインの凝集度合いを調節しているか、または H2AX のリン酸化の割合を増大させていることが明らかになった。今後は 53BP1 が有する上記役割とクロマチンリモデリング因子との機能的相互作用について研究を進展させ、ヒトゲノムがどのようにして正確な DNA 修復を達成しているか解き明かしていきたい。

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	論文課題	Roles for 53BP1 in the repair of radiation-induced DNA double strand breaks				
	著者名	Shibata & Jeggo	雑誌名	DNA Repair		
	ページ	102915 ~ 102915	発行年	2 0 2 0	巻号	93
雑誌	論文課題	DNA double-strand break end resection: a critical relay point for determining the pathway of repair and signaling				
	著者名	Katsuki et al. & Shibata	雑誌名	Genome Instability & Disease volume		
	ページ	155 ~ 171	発行年	2 0 2 0	巻号	1
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ		発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

In normal human cells, the developed DSB repair system ensures the fidelity of DNA repair. The maintenance of genome integrity is critical because failures in the DNA repair process can cause mutations such as deletions, insertions, and chromosomal translocations, some of which can transform cells into cancerous types. Here, we aimed to elucidate molecular mechanism of 53BP1 to understand how cells achieve precise DNA repair. By super resolution analysis, we found that 53BP1 shows multiple small spots which represent chromatin nano domain containing several nucleosomes. We analyzed the distribution of 53BP1 nano domain after ionizing radiation. Interestingly, the distance of 53BP1 nano domain is unchanged with time; however, the signal of gH2AX nano domain (a form of phosphorylated H2AX) is condensed under 53BP1 deficiency. These data suggest that 53BP1 might control the density of nucleosome nano domain or suppress H2AX phosphorylation in nano domain.