



UV damage-induced phosphorylation of HBO1 triggers CRL4DDB2-mediated degradation to regulate cell proliferation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-08-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 松沼, 亮一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3039

論文審査の結果の要旨

がんの原因の一つとして DNA 損傷とその修復における欠陥や細胞周期の異常が知られている。DNA 損傷下では細胞周期の停止がおこる。細胞周期をS期へと進める過程に必要な因子として最近、HBO1 という分子が報告されている。HBO1 は複製起点での複製前複合体の形成に重要なヒストンアセチルトランスフェラーゼである。複製起点にリクルートされた HBO1 はヒストン H4 をアセチル化し、クロマチン構造を弛緩させることで、複製複合体の複製起点へのローディングを容易にして細胞周期を S 期へと進めると考えられている。HBO1 は無ストレス下では細胞増殖を促進する役割を果たすが、DNA 損傷下で HBO1 が細胞増殖を規制するメカニズムがあるかどうかは十分には理解されていない。

申請者は HBO1 のセリン 50 とセリン 53 (S50/53) がリン酸化されることに着目し、その生理学的な意義と細胞周期への影響を解明することを目的として研究を行った。

結果は、UV 照射を含めた様々な処理で誘発される DNA 損傷によって活性化されることが知られているリン酸化酵素 ATM/ATR 依存的に HBO1 の S50/53 がリン酸化され、ユビキチン化分解が促進された。HBO1 の E3 リガーゼは CRL4^{DDB2} であった。DNA 損傷によって S50/53 がリン酸化された HBO1 はユビキチン分解されると同時に細胞周期の G1 期から S 期への移行を抑制し、DNA 修復を促進させた。一方、S50/53A 変異型 HBO1 はユビキチン化分解されずに細胞周期も進行したが、DNA 修復が滞っているためアポトーシスへ進む細胞も多かった。

以上より、HBO1 は UV 照射後に ATM/ATR 依存的に S50/53 がリン酸化され、CRL4^{DDB2} との結合を介してユビキチン化分解され、その分解は細胞増殖を抑制し、DNA 修復を促進すると結論した。

本論文は UV 照射によって生じる HBO1 の S50/53 のリン酸化がユビキチン化分解を促進させることを解明したことに加え、その分解は細胞周期の抑制や DNA 修復を進めるうえで重要だということも示している。これは DNA 損傷下で HBO1 の特定部位がリン酸化されないとその細胞はがん化する可能性があることを示唆している。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した

論文審査担当者

主査 瀬藤 光利

副査 鈴木 哲朗

副査 矢尾 育子