



## Chromatin-remodeling factor BAZ1A/ACF1 targets UV damage sites in an MLL1-dependent manner to facilitate nucleotide excision repair

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-04-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小谷内, 敬史 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00004351">http://hdl.handle.net/10271/00004351</a>

## 論文審査の結果の要旨

紫外線 (UV) は DNA 鎖上に cyclobutane pyrimidine dimers (CPD) 等を産生し、DNA の高次構造を歪ませることで転写や修復を妨げる。ヌクレオチド除去修復 (NER) 機構はこれら損傷の修復に重要である。申請者は、NER において H3K4 のメチル化を行う未知のヒストンメチルトランスフェラーゼが関与している可能性が高いことを先行研究の結果から着想し、因子の同定、分子機構の解明を目指し実験を行った。まずスクリーニング実験 (siRNA library を用いた CPD 除去アッセイ) から、NER に関わるヒストンメチルトランスフェラーゼの候補として MLL1 を同定した。次に Local UV damage アッセイと Clonogenic survival アッセイを行い、MLL1 が UV 照射後に DNA 損傷部位に局在することに加え、MLL1 を枯渇させた際には UV 感受性が亢進し、照射後の細胞生存能が低下することを示した。また、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ HBO1 が損傷部位への MLL1 の安定的な局在に重要であることも明らかにした。さらに、MLL1 を枯渇させた細胞では、クロマチンリモデリング因子 BAZ1A の DNA 損傷部位への局在が著しく低下し、XPC、XPF といった NER のコア因子の集積が減弱した。これらの結果から、UV 照射後に MLL1 が HBO1 依存的に DNA 損傷部位に局在し、MLL1 によるヒストン H3K4 メチル化を介して BAZ1A が集積しクロマチン構造を弛ませることで、XPC や XPF といった NER コア因子の損傷部位への集積、NER の進行を促している」と結論した。次に申請者は、公共データベースの解析を行い、ヒトのがん種において MLL1 の変異および発現低下が腫瘍遺伝子変異量の増大と関連していること、MLL1 変異を有する症例では免疫チェックポイント阻害薬が奏功しやすいことも明らかにした。

MLL1 と NER の関連は新規の知見であり、免疫チェックポイント阻害薬使用における臨床応用の可能性を示した点を審査委員会では高く評価した。

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 前田 達哉

副査 梶村 春彦

副査 鈴木 哲朗