

36 ユビキチン分解による DNA 複製ライセンス化機構の解明

工藤 保誠

細胞は、細胞周期という増殖サイクルを通じて分裂し、その間に遺伝情報を正確に複製する。ヒト細胞では、DNA を正確に複製するために、極めて精巧なメカニズムを持っており、その破綻が発がんの原因となる。本研究では、一細胞周期に DNA を一度だけ正確に複製する機構である DNA ライセンス化に関わる因子のユビキチン分解制御機構の詳細を明らかにし、その破綻がもたらす癌化機構を解明することを目的としている。特に、DNA 複製を一度に規定する DNA ライセンス化因子である CDT1 の G0-G1 期での制御機構に着目して研究を行った。その結果、G0 期では、CDT1 が Anaphase promoting complex/cyclosome-Cdh1 (APC/C^{Cdh1}) ユビキチンリガーゼ複合体によりユビキチン分解され、CDT1 の分解により複製前複合体 (pre-RC) 形成が阻害されていた。G0 期から G1 期へ移行する際には、CDT1 は Cyclin/CDK によりリン酸化され、リン酸化により APC/C^{Cdh1} によるユビキチン分解から免れ、タンパク量が増加することを見出した。G1 期において、CDT1 タンパク量が増加することにより、DNA 複製準備のための pre-RC が形成されることが明らかとなった。以上より、G0/G1 期における CDT1 タンパクのユビキチン分解制御機構は、DNA 複製制御に重要な役割を果たすことが明らかになった。

CDT1 のユビキチン分解による G0/G1 期制御

