

DNA 二重鎖切断 (DNA double-strand breaks: DSBs) を適切な修復経路により修復することはゲノム恒常性を維持する上で不可欠である。現在までに、DSB 修復の分子機構はこれに関与するタンパク質の同定に始まり、エピジェネティックな制御を含むクロマチンレベルにおける制御が解明されてきた。一方、ゲノム DNA は核内において PML body 等の核内構造体と混在しており、これらの核内構造体が DSB 修復及び、応答に果たす役割には解明すべき点が多く残されている。本研究では nuclear speckle の新規構成因子として見出した脱ユビキチン化酵素 USP42 の機能解析により、nuclear speckle が DSB 修復及び、DSB 依存的な転写抑制に果たす役割の解明を目的とした。

USP42 は DSB 修復のうち相同組換え修復 (homologous recombination: HR) に寄与することを特異的なアッセイにより明らかにし、HR 因子である MRN 複合体 (MRE11-RAD50-NBS1) と複数のドメインにおいて相互作用することを見出した。さらに、USP42 のノックダウンは HR の初期反応である DNA end-resection に遅延をもたらした。また、USP42 の発現は転写レベルで細胞周期依存的に制御され、S 期後期から G2 期にかけてピークを示した。これらの結果から、USP42 が新たな HR 促進因子であることが示唆され、核内の局所に位置するゲノム領域が HR により優先的に修復される機構が示唆された。

USP42 による DNA 二重鎖切断修復制御機構

