

【目的】細胞はタンパク質や核酸などの細胞構成成分の恒常性を維持することによりその健全状態を保つ。様々な環境および代謝変化によるその破綻に対処するために、細胞は巧みな仕組みを進化させてきた。その一つである DNA 損傷応答は、様々なシグナルタンパク質の働きにより、最終的には DNA 傷害を修復し、DNA 複製を促進する適応機構である。その中でも、ポリ ADP リボシル化酵素 1 (PARP1) は、DNA 傷害部位へ最初集積して DNA 修復を促進し、さらに活性化された遺伝子座にも局在して転写を促進することが知られている。しかし、DNA 損傷時に PARP1 が DNA へ再分布する機構については不明であった。

【方法】我々は、HSF1 と複合体を形成する PARP 群を GST プルダウン法や共免疫沈降法などを用いて検索した。さらに、その複合体の存在下および非存在条件下での DNA 修復を相同組換えレポーターなどを用いて調べた。また、DNA 損傷誘導性遺伝子発現は DNA マイクロアレイ法や RT-qPCR 法などで調べた。その際の HSF1 や PARP 群のゲノム上での局在は、ChIP 法および ChIP-seq 法などで明らかにした。

【結果】我々は、タンパク質恒常性調節の鍵因子である熱ショック転写因子 HSF1 が、PARP13 を介してあらかじめ PARP1 をゲノムに留めておくことを見出した。DNA 損傷ストレスにより、活性化されて自己 PAR 化された PARP1 は HSF1-PARP13 から解離し、DNA 損傷部位および DNA 損傷誘導性遺伝子座へ再分布した。HSF1-PARP13-PARP1 複合体形成を阻害すると、DNA 損傷時の PARP1 の再分布は抑制された。同時に、遺伝子発現誘導と DNA 修復は低下した。さらに、この三者複合体形成と PARP1 の再分布は、DNA 損傷から細胞を保護するだけでなく、PARP 阻害剤感受性の BRCA1 欠損乳がん細胞の増殖と腫瘍形成を促進した。以上の結果は、HSF1 がゲノム恒常性の調節因子であることを示し、この役割が特定の乳腺腫瘍形成に寄与することを明らかにした。

DNA 損傷ストレスによる HSF1 を介する PARP1 再分布のモデル

