

## 29【P1】Ⅲ-216

DNA 修復におけるウェルナー症候群原因遺伝子産物の機能

○大槻 誠<sup>1</sup>, 関 政幸<sup>1</sup>, 川辺 洋一<sup>1</sup>, 古川 真也<sup>1</sup>, 井上 絵里<sup>1</sup>, 多田 周右<sup>1</sup>, 榎本 武美<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東北大院薬)

**【目的】**早老症で知られるウェルナー症候群の原因遺伝子産物 WRN の様々な DNA 修復経路との関わり合いについて明らかにすることを目的として、ニワトリ DT40 細胞を用いて、代表的な DNA 修復経路に属する遺伝子と WRN の二重破壊株の作製し、それらの遺伝子産物群と WRN の相互作用を様々な薬剤に対する感受性を指標にして解析した。

**【方法】**ニワトリ B リンパ球由来細胞である DT40 細胞を用いてノックアウト細胞 ( $KU70^{-/-}WRN^{-/-}$ ,  $DNA-PKcs^{-/-}WRN^{-/-}$ ,  $XRCC3^{-/-}WRN^{-/-}$ ,  $RAD18^{-/-}WRN^{-/-}$ ) を作製し、細胞の増殖、DNA 傷害剤に対する感受性等を測定した。

**【結果及び考察】**WRN 遺伝子破壊株の MMS に対する感受性が、*KU70* 遺伝子の破壊により *KU70* 単独破壊株と同程度になったことから、MMS による DNA 傷害に対する修復において、WRN の機能は *KU70* の存在に依存する可能性が示唆された。また DNA topoisomerase II 阻害剤であるエトポシド、ICRF-193 による DNA の傷害の修復に関与する非同末端結合修復に WRN は関与していないことが示唆された。また、 $XRCC3^{-/-}WRN^{-/-}$  二重破壊株の MMS、DNA topoisomerase I の阻害剤であるカンプトテシン、DNA 架橋剤であるシスプラチンに対する感受性は、*XRCC3*、*WRN* 各単独破壊株の感受性よりも高く、WRN は *XRCC3* が関与する相同組換え修復とは別の修復経路で機能することが示唆された。一方、 $RAD18^{-/-}WRN^{-/-}$  二重破壊株の MMS、シスプラチン、UV に対する感受性が *RAD18* 単独破壊株の感受性と同程度であったことから、WRN は少なくともこれらの DNA 傷害剤による傷害の修復において、*RAD18* が関与する修復経路で機能することが示唆された。