

281-am10

DNA損傷チェックポイントキナーゼChk2のSUMO-1化修飾の意義

○細野 秀崇¹, 中川 宏治², 横沢 英良¹(¹北大院薬, ²北大遺制研)

【目的】ユビキチン様タンパク質 SUMO (small ubiquitin-related modifier) は、E1、E2、E3 からなる酵素群の働きで標的タンパク質に共有結合することにより、標的タンパク質の機能制御を行い、シグナル伝達、細胞周期、アポトーシスなどを制御している。現在までに数多くの標的タンパク質が同定され、その機能が解明されつつある。本研究では、修飾分子としての SUMO の機能の更なる解明を目的として、標的タンパク質の認識を行っている E3 酵素の一つである PIAS1 を bait とした Yeast two-hybrid スクリーニングを行い、新規標的タンパク質を探索した。そして、DNA 損傷チェックポイントにおいて重要な役割を果たしている Chk2 を新規 SUMO 化タンパク質として同定し、その SUMO 化修飾の意義を解析した。

【方法および結果】SUMO 化の E3 酵素 PIAS1 を bait とした Yeast two-hybrid スクリーニングを行い、新規 PIAS1 結合タンパク質として Chk2 を同定し、さらに、Chk2 が PIAS1 依存的に SUMO-1 化修飾されることを確かめた。Chk2 は、DNA 損傷時にセンサーである ATM や ATR によって活性化され、その後 p53 や Cdc25A/C など活性化することにより、アポトーシスや細胞周期を制御している。そこで、SUMO-1 化修飾が Chk2 の活性化に対してどのような役割を果たしているかを解明するために、Chk2 の局在性について解析し、SUMO-1 化修飾を受けた Chk2 がクロマチン画分に多く集積することを明らかにした。

【考察】Chk2 は DNA 損傷部位において活性化された後、その部位から遊離し、下流のエフェクター分子を活性化することが報告されていることから、Chk2 は、SUMO-1 化修飾を受けることによりクロマチン画分への集積が増加し、DNA 損傷時に速やかに活性化されると考えられる。