

# エピジェネティック制御機構と DNA 損傷修復機構のクロストークが守護する染色体の安定性：稀な遺伝病研究がもたらした知見

## Crosstalk between epigenetic regulation and DNA repair system protects chromosome stability: insights from a rare congenital disease

九州大学生体防御医学研究所 鵜木元香

Immunodeficiency, centromeric instability, facial anomalies (ICF) 症候群は免疫不全、セントロメア・ペリセントロメア反復配列の低メチル化を伴う染色体の不安定化、顔貌異常を主徴とする稀な遺伝病であり、患者細胞ではペリセントロメアを介して異なる染色体が融合した分枝染色体が高頻度に出現する。2015年に私達は *CDCA7* と *HELLS* を本症候群の原因遺伝子として同定した。*CDCA7* と *HELLS* の機能を明らかにするため、*CDCA7* の相互作用蛋白質の網羅的探索を行い、*CDCA7* は *HELLS* と複合体を形成し、非同源末端結合 (NHEJ) に必須の *Ku80* が二本鎖 DNA 切断 (DSB) 部位に集積するのを促進することで、NHEJ 型 DNA 損傷修復を補助することを見出した (Unoki et al. 2019)。*CDCA7* 及び *HELLS* 欠損 HEK293 細胞は、DNA 損傷の異常蓄積、染色体分配異常、アポトーシス細胞の増加など、DNA 修復異常に起因すると思われる様々な表現型を呈した。これらの細胞では、患者細胞同様にセントロメア・ペリセントロメア反復配列の低メチル化が認められたが、*Ku80* 変異細胞では認められなかったことから、*CDCA7/HELLS* 複合体は、NHEJ 以外の機構で、DNA メチル化の維持に関与していると考えられた。そこで *CDCA7* が新規合成 DNA 鎖上へのアクセスを助ける蛋白質を調べたところ、*DNMT1/UHRF1* 維持 DNA メチル化複合体や R ループ (DNA:RNA ハイブリッドと 1 本鎖 DNA からなる 3 重鎖構造) の解消や形成阻害に重要な蛋白質が同定された (Unoki et al. 2020)。最近の研究で、*DNMT1/UHRF1* 複合体は、ペリセントロメアを含む後期に複製される DNA 領域では、ヘミメチル化 DNA がヌクレオソームに巻きついた後で複製非共役的にメチル化を行うことが報告されており、このような状態のヘミメチル化 DNA は *DNMT1* の良い基質ではないことから、*CDCA7/HELLS* 複合体がヌクレオソームをスライディングさせ、*DNMT1* によるメチル化を促進している可能性が強く示唆された。また *CDCA7* 及び *HELLS* 欠損細胞では、低メチル化したペリセントロメア反復配列から異所性の転写が起こり、R ループが当該領域に蓄積し、さらに DSB も蓄積していることがわかった。外来性に *RNASEH1* を発現させて R ループを解消すると DSB が減少したことから、ペリセントロメア反復配列に生じた異常な R ループが、DSB の原因であることがわかった (Unoki et al. 2020)。R ループを伴う DSB は相同組替え (HR) で主に修復され、また *CDCA7* 及び *HELLS* の変異は NHEJ の効率を低下させて HR 優位な状況を作り出すことが予測されるため、姉妹染色分体が存在しない G1 期において、ペリセントロメア反復配列に生じた DSB を HR で修復しようとする、異なる染色体上の相同な反復配列間で DNA 鎖の組換えが生じ、中間体 (ホリデイジャンクション) が上手く解離できないために、ペリセントロメアを介した染色体融合が生じ、分枝染色体が生成される可能性が示唆された。これらの知見はエピジェネティック制御機構と DNA 損傷修復機構が緊密に連携して、染色体安定性を守護していることを示すものである。

### 【参考文献】

- **Unoki M** et al., *CDCA7* and *HELLS* mutations undermine non-homologous end joining in centromeric instability syndrome, *J. Clin. Invest.*, 129, 78-92, 2019.
- **Unoki M** et al., *CDCA7* and *HELLS* suppress DNA:RNA hybrid-associated DNA damage at pericentromeric repeats, *Sci. Rep.*, 10, 17865, 2020.