

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	森 英一朗
Lysines 3241 and 3260 of DNA-PKcs are important for genomic stability and radioresistance (DNA-PKcsのリジン3241と3260はゲノムの安定性と放射線抵抗性に重要である)			

### 論文内容の要旨

電離放射線によって、DNA は様々な損傷を生じる。なかでも、DNA 二本鎖切断 (DSB: DNA double-strand break) は修復されずに残ると、致死的である。DNA-PK (DNA-dependent protein kinase) は、セリン・スレオニンをリン酸化する酵素であり、DNA 二本鎖切断の修復で重要な経路である非相同末端結合 (NHEJ: non-homologous end-joining) において中心的な役割を果たす。DNA-PK は、酵素活性部位 (DNA-PKcs: DNA-PK catalytic subunit) と DNA 結合部位 (Ku: Ku70/80) からなる複合体を形成する。Ku は、DNA 二本鎖切断を認識するセンサーの様なもので、一度二本鎖 DNA の末端に結合すると、DNA-PKcs を DNA 二本鎖切断へと誘導する。DNA-PKcs は、DNA/Ku の複合体と結合すると、活性化し、多数のアミノ酸残基がリン酸化修飾を受ける。このリン酸化修飾により、DNA-PKcs は様々な調節を受けている。これまでに、DNA-PKcs のリン酸化修飾に関する研究は盛んに行われてきたが、DNA-PKcs におけるその他のタンパク質翻訳後修飾に関しては殆ど研究が進んでいない。本研究では、DNA-PKcs のアセチル化による DNA-PKcs 依存的な DNA 二本鎖切断修復の調節機構について調べることを目的とした。DNA-PKcs は細胞内においてアセチル化されており、DNA-PKcs における二つのリジン残基 (K3241 と K3260) を機能的な部位として同定した。これらのリジン残基をアルギニン残基に置換変異することでリジン残基のアセチル化を阻害すると、細胞の放射線感受性が増強し、DNA 二本鎖切断修復能が低下し、染色体異常 (特に quadri-radial 型) が増加した。以上の結果より、アセチル化によって DNA-PKcs の機能が調節を受けることが示唆された。