

学 位 論 文 審 査 報 告 書

【理学研究科】

報告番号	第 号	氏 名	熱海 悠子
論文審査担当者	(主 査)	高松 信彦	
	(副 査)	太田 安隆	
	(副 査)	伊藤 道彦	
	(副 査)		印
論文題目	哺乳動物細胞における DNA 損傷応答機構及び、一過的な H2AX 安定化を介した DNA 損傷の修復機構に関する研究		

【論文審査の要旨】

申請者の熱海悠子さんは、本博士論文研究において、静止状態の正常細胞における DNA 損傷応答機構について解析し、その機構を明らかにしました。放射線照射などによる DNA 二本鎖切断などの DNA 損傷の修復には、損傷部位付近に誘導される γ H2AX foci が重要な役割を担っています。申請者は、これまでの損傷応答研究の対象として使用されてきた癌細胞では H2AX の発現が高いが、静止状態の正常細胞では H2AX レベルが非常に低いことを見出し、静止状態の MEF を用いて損傷応答機構の解析を行いました。その結果、損傷を受けていない状態では、合成された H2AX は E3 ユビキチンリガーゼ HUWE1 によってポリユビキチン化され、プロテアソームで常に分解されているが、損傷時には ATM によって C 末端の 139 番目のセリンがリン酸化されることによりポリユビキチン化が阻害され、安定化していました。さらに、クロマチンリモデリング因子の SNF2H とサーチュインタンパク質 SIRT6 のノックダウン実験により、安定化した H2AX は、SNF2H と SIRT6 を介したクロマチン導入により効果的に γ H2AX foci を形成し、修復を誘導することを明らかにしました。

申請者は、上記の研究成果を第一著者として論文“ATM and SIRT6/SNF2H mediate transient H2AX stabilization when DSBs form by blocking HUWE1 to allow efficient γ H2AX foci formation”に纏め、Cell Reports (Impact Factor=8.358)に発表しています。

以上により、申請者は、本学大学院理学研究科理学博士として十分な資質を有していると考えられます。