

ATR-PrimPol 経路は発がん性 KRAS が誘導する
ヘテロクロマチン関連性 DNA 複製ストレスへの耐性機構に関与する
生物科学専攻 遺伝子機能発現学
DS-22901 五十嵐 太一

発がん性 KRAS 遺伝子の活性化は複製ストレスの原因であるが、このストレスがどのように発生し、がん細胞はどのようにこれに適応しているのか、まだ十分に理解されていない。

本論文では、形質転換していないヒト正常細胞における KRAS^{G12V} の発現誘導は、RNA 転写依存的に H3K27me3 と HP1 を伴うクロマチンの凝縮を誘導し、その結果、複製フォークの進行を妨害することで、細胞死を惹起することを示す。さらに、KRAS^{G12V} 誘導性複製ストレスに耐性を獲得した複製ストレス耐性細胞 (RSTC) の生存には、ATR 発現の上昇が必要かつ十分であることを報告する。KRAS^{G12V} 誘導性複製ストレスに応答した ATR は、Chk1 依存的にその基質部位と目される PrimPol の Ser255 のリン酸化を促進し、フォークの進行と細胞生存を可能にする repriming 機構を活性化する。しかし一方で、PrimPol 依存的な repriming によってヘテロクロマチン領域周辺に ssDNA ギャップが生じるため、ゲノム不安定性が亢進することがわかった。

これらの結果は、前がん状態の細胞が KRAS 誘導性複製ストレスを生き延び、ゲノム不安定性を蓄積しながら、クローン的に増殖することを可能にする ATR-PrimPol の新たな役割を明らかにした。

