

チェックポイント活性化を元に戻す脱リン酸化酵素

渡辺信元

細胞は DNA の損傷が子孫に伝わったり遺伝子が不均等に分配されたりすることがないように、DNA に損傷があったり、分裂装置に異常があると細胞分裂の進行を止めてその不具合が回復されるまで次のステップに進まないようにする。これが細胞周期のチェックポイント機構である。最近の研究の目覚ましい進展により、DNA 損傷に対応する機構すなわち DNA 損傷チェックポイントに関与する因子として、DNA 損傷を感知するセンサーやそれを伝えるリン酸化酵素群、実際に細胞周期を停止させる分子群、それらの作用機構が明らかにされつつある。しかし、DNA 損傷に対応してこれらの分子群が活性化され細胞周期が停止し DNA 損傷が回復された後に、どのようにしてチェックポイント対応分子群が元の恒常状態に戻るのかについては不明であった。今回、この機構に関与するかもしれない分子として、以前 p53 によって誘導される脱リン酸化酵素として知られていた PPM1D (protein phosphatase 1D magnesium-dependent delta isoform, 別名 Wip1; wildtype p53 induced phosphatase 1) に、DNA 損傷に応答したリン酸化 (Chk1 や p53 のリン酸化) を脱リン酸化しチェックポイント停止を回復する機能があることが明らかにされたので紹介する。

紹介論文

PPM1D dephosphorylates Chk1 and p53 and abrogates cell cycle checkpoints

Xiongbin Lu, Bonnie Nannenga and Lawrence A. Donehower (Baylor College of Medicine, Houston, Texas) *Genes and Development* 19, 1162-1174 (2005)

要旨

ATM(血管拡張性失調症変異遺伝子)や ATR(ATM, Rad3 関連遺伝子) キナーゼは、ゲノムの無損傷状態を保つために、DNA 修復経路や細胞周期チェックポイントを活性化するタンパク質をリン酸化することで DNA 損傷に対応する。本論文で我々は、p53 誘導性のセリンスレオニンフォスファターゼである PPM1D(Wip1)が ATM/ATR の標的である Chk1 と p53 を脱リン酸化することを明らかにした。PPM1D は Chk1 に結合し、Chk1 中の ATR 標的部位であるセリン 345 を脱リン酸化することで Chk1 活性を下げる。PPM1D は、p53 のセリン 15 を脱リン酸化する。PPM1D による脱リン酸化は UV や電離放射線によって誘導された S 期、G2/M 期チェックポイント活性化が減少してくることと相関していた。従って、PPM1D の一義的な機能は、DNA 修復の完了に応じて p53 や Chk1 で誘導された DNA 損傷チェックポイント応答を回復し細胞を恒常的状态に戻すことであるかもしれない。これらの恒常性を保つ機能は、ヒトの腫瘍で増幅し過剰発現した時に発揮される PPM1D の発癌効果の原因の一部となっているのかもしれない。