



Title: PRMT4/CARM1 is a novel factor promoting DNA double-strand break repair

(PRMT4/CARM1 は DNA 二本鎖切断修復を促進する新規因子である)

Authors: Yurina Abe, Hayaki Ikegame, Yuina Tsuchiya, Ryotaro Nishi

(阿部友理菜 (東京工科大 大学院生)、池亀颯稀(東京工科大 大学院生)、土屋唯菜(東京工科大 大学院生)、西良太郎(東京工科大 准教授))

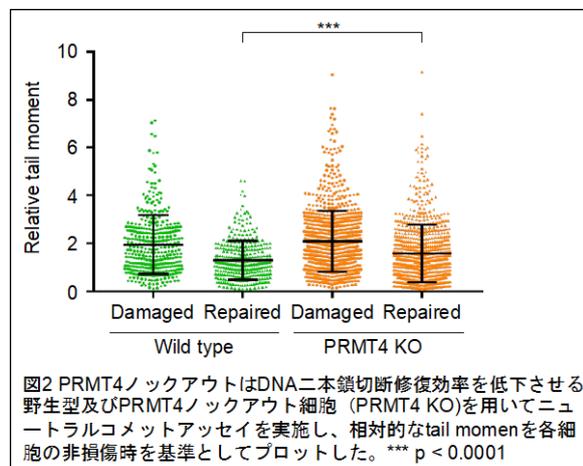
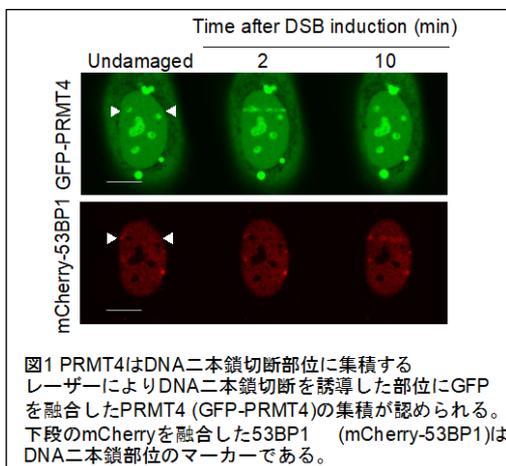
Journal: Genes to Cells 30 (2025) e70031

掲載年月: 2025 年 6 月

研究概要: DNA 二本鎖切断は、ゲノムに生じる DNA 損傷の中でも最も重篤なものである。ヒト細胞において DNA 二本鎖切断の修復は多様な翻訳後修飾によって厳密に制御されている。本研究では、タンパク質アルギニンメチル化を触媒する酵素群タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ (PRMT) を対象に、DNA 二本鎖切断部位への集積を指標にしたスクリーニングを行い、複数の PRMT を新規 DNA 二本鎖切断応答因子として同定しました。さらに、これらのうち、PRMT4 は poly (ADP ribosyl)ation 依存的に DNA 二本鎖切断部位に集積し、さらに PRMT4 欠損は DNA 二本鎖切断修復に異常を示すことを明らかにした。

研究背景: DNA 二本鎖切断の修復を制御する翻訳後修飾として、リン酸化やユビキチン化に関する研究は多く行われてきた。しかしながら、タンパク質アルギニンメチル化に関する解析は立ち遅れていた。特に、アルギニンメチル化を触媒する酵素、PRMT、に関して網羅的・体系的な解析はなされていなかった。タンパク質翻訳後修飾は、それらの間でクロストークがあることが報告されており、DNA 二本鎖切断修復の全容を理解するためには、アルギニンメチル化に関する知見が必要不可欠であった。

研究成果: 生細胞を用いて、ヒト PRMT を対象に 405 nm レーザーによって誘起した、DNA 二本鎖切断部位へのリクルートを検討した結果、PRMT4/CARM1 を含む複数の PRMT が DNA 二本鎖切断部位において集積もしくは解離を示すことを見出した (図 1)。この PRMT4 の DNA 二本鎖切断部位への集積は、PARP 阻害剤及び PARP1 を標的とした siRNA のトランスフェクションにより消失した。さらに、PRMT4 の欠失変異体を用いた解析から、PRMT4 の N-末端及び C-末端の短いアミノ酸配列が PARP1 との相互作用に必要であることを明らかにした。重要なことに、ヒト細胞において PRMT4 をノックアウトした細胞を用いて、ニュートラルコメットアッセイにより DNA 二本鎖切断の修復効率を検討したところ、野生型の細胞と比較して顕著な修復活性の低下が認められた (図 2)。さらにこれと一致して、PRMT4 ノックアウト細胞では DNA 二本鎖切断を誘導した後のシグナル伝達に異常が認められた。



社会への影響: これまでに未同定であった複数の PRMT を DNA 修復因子として位置付けることが出来た。これにより、従来の DNA 二本鎖切断修復の理解がさらに深まることが考えられる。

専門用語：

DNA 二本鎖切断：ゲノム DNA に電離放射線やある種の抗がん剤が作用した時に生じる DNA 損傷の一つ。ゲノム DNA のホスホジエステル結合が両方の鎖において切断されているため、二本鎖切断と呼ばれる。DNA の末端が露出することから、変異が生じやすくまた、転座の原因にもなりうるため特に重篤な DNA 損傷であると考えられている。

ニュートラルコメットアッセイ：細胞内における DNA 二本鎖切断を定量的に解析するために用いられる実験系。中性条件下でゲノム DNA を変性させ、電気泳動に供することにより断片化された DNA を特異的に検出することができる。