利用者名：応用生物部　応用生物学科　教授　西 良太郎

Scopus

Title:	Dual roles of the DHX9 RGG domain in hybrid-dependent recruitment and suppression of 53BP1
論文名（和訳）	ハイブリッド依存性局在と 53BP1 抑制における DHX9 RGG ドメインの 2 つの役割
Authors:	土屋　唯菜(東京工科大学　大学院生)、樋渡　雄大(東京工科大学　大学院生)、池亀　颯稀(東京工科大学　大学院生)、松谷　咲采(東京工科大学　大学院生)、阿部　友理菜（東京工科大学　大学院生）、西　良太郎（東京工科大学　教授）
Journal:	Scientific Reports
掲載年月	2026 年 6 月

研究概要：DHX9 は、ゲノム恒常性を維持する上で重要な、DNA 二本鎖切断 (DSB)修復に機能するタンパク質です。本研究では、DHX9 が標的とすると考えられる DNA-RNA ハイブリッド構造が、PARP1 による poly (ADP-ribosyl)ation (PARylation)依存的に形成されること、またこの解消が DHX9 依存的であることが示されました。さらに、DHX9 の DSB 部位への動員は、DNA-RNA ハイブリッドと自身の RGG ドメインに依存していました。興味深いことに、DHX9 は DSB 修復経路のうち相同組換え修復を促進しますが、相同組換え修復に対して拮抗的に機能する 53BP1 の DSB 部位への動員は DHX9 の RGG ドメインを介して抑制されていました。

研究背景：DSB はゲノム DNA に生じる損傷のうち最も重篤なものの一つであり、ヒト細胞において DSB は、相同組換え修復や非相同末端再結合などの複数の経路で修復されます。それぞれの DSB 修復経路は異なる特性を持ち、その適切な選択はゲノム恒常性の維持に重要です。これまでの研究で、DSB 部位に DNA-RNA ハイブリッド構造が形成されることは報告されていましたが、このハイブリッド構造が、どのように形成・解消されるのか、DSB 修復経路の選択に与える影響は十分に理解されていませんでした。

研究成果：DSB 部位における DNA-RNA ハイブリッド構造の形成と DHX9 の DSB 部位への動員は PARP1 による PARylation 依存的でした（図 1）。さらに、DHX9 の DSB 部位への動員は、C 末端領域に存在する RGG ドメインを必要としていました（図 2）。

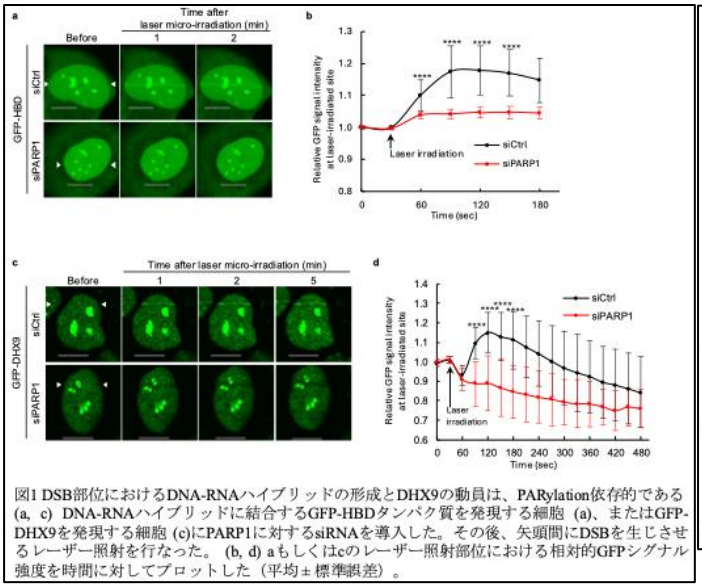


図1 DSB部位におけるDNA-RNAハイブリッドの形成とDHX9の動員は、PARylation依存的である
(a, c) DNA-RNAハイブリッドに結合するGFP-HBDタンパク質を発現する細胞 (a)、またはGFP-DHX9を発現する細胞 (c)にPARP1に対するsiRNAを導入した。その後、矢頭間にDSBを生じさせるレーザー照射を行なった。 (b, d) aもしくはcのレーザー照射部位における相対的GFPシグナル強度を時間に対してプロットした（平均±標準偏差）。

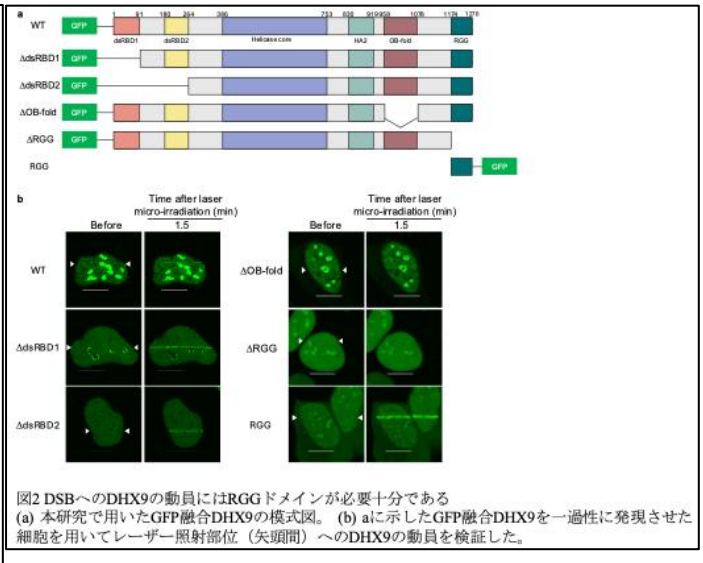


図2 DSBへのDHX9の動員にはRGGドメインが必要十分である
(a) 本研究で用いたGFP融合DHX9の模式図。 (b) aに示したGFP融合DHX9を一過性に発現させた細胞を用いてレーザー照射部位（矢頭間）へのDHX9の動員を検証した。

さらに、相同組換え修復と拮抗的に機能する非相同末端再結合を促進する 53BP1 の動員は DHX9 の RGG ドメインに生じるアルギニンメチル化を介して抑制されることが示されました。本研究により明らかにされた重要な点は、1) DSB 修復経路の決定に DNA-RNA ハイブリッド構造の形成と解消が鍵となること、2) DSB 修復経路は従来考えられていたよりも、かなり早いタイミングで決定されている可能性があること、3) アルギニンメチル化による DSB 修復経路という新しいメカニズムを見出したことです。

社会への影響：本研究により、これまでの DSB 修復経路選択において不確かであった DNA-RNA ハイブリッド構造の形成と解消の一連のメカニズムとタイミングが明らかとなり、このことは DSB 修復を利用して展開されているゲノム編集技術にも応用可能な技術基盤が築かれたことを意味します。

専門用語：

DNA 二本鎖切断 (DSB)：数ある DNA 損傷のうち、最も細胞毒性が高いものの一つです。相同組換え修復による DSB 修復は正確性が高い一方、非相同末端再結合による修復は誤りがちであり、これらの使い分けメカニズムの解明は重要な研究領域です。

DNA-RNA ハイブリッド：細胞核内に存在するゲノム DNA は通常、DNA と DNA が結合していますが、転写などにおいて一時的に DNA と RNA が結合した構造（DNA-RNA ハイブリッド）が形成されることがあります。この構造の大きさが正常な範囲を超えていたり、長期間に渡って残存するとゲノムの安定性を脅かす原因となることがわかっています。

レーザー照射：顕微鏡に細胞を生きたまま培養可能な装置を設置し、細胞核内の任意の領域にレーザー照射を行うことで DNA 損傷を発生させることができる技術です。