

AL03 ゲノム情報維持の分子機構に関する研究

Studies on the Molecular Mechanisms Responsible for the Maintenance of Genomic Information

花岡 文雄 (Fumio HANAOKA)

学習院大学理学部 (Faculty of Science, Gakushuin University)

生物の遺伝情報を担うゲノム DNA は、様々な内的・外的要因によって常に損傷を受けている。これらの DNA 損傷は、転写や複製などの DNA 代謝を阻害し、細胞死や突然変異を誘発することにより、細胞の老化やがん化を引き起す。生物は、このように有害な DNA 損傷を速やかに感知して取り除く複数の DNA 修復機構を備えている。中でもヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair; NER) は紫外線によるピリミジン二量体をはじめとする広範な損傷を修復する重要な修復経路である。一方、細胞が DNA 複製している最中にも DNA 損傷は生じるが、その際、いちいち DNA 複製を停止して損傷を修復するよりは、損傷を乗り越えて複製し、後で損傷を取り除くほうが効率がよい。この損傷乗り越え複製 (translesion DNA synthesis; TLS) 機構の存在は古くから提唱されていたが、その実体は明らかでなかった。我々は高発がん性遺伝病の一つである色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum; XP) の研究から、NER および TLS に関して主として分子レベルでの研究を行ってきた。本講演では、それらの研究の成果について紹介したい。

まず NER に関しては、SV40 ウイルスのミニ染色体に紫外線照射したものを鋳型とする無細胞 NER 系を構築し、その系を用いて C 群 XP 細胞の NER 欠損を相補するタンパク質をヒト細胞から精製、遺伝子のクローニングを行った。その後、XPC タンパク質複合体の生化学的性質を調べ、ゲノム全体の修復における損傷認識機構に働くことを明らかにした。さらにヒト培養細胞に紫外線を照射したときに XPC タンパク質の一部がユビキチン化されることを見出し、それがもう一つの損傷認識タンパク質である UV-DDB (UV-damaged DNA-binding protein) の生理的なフォームである UV-DDB-E3 リガーゼ複合体によって起こることを見出し、NER の初発段階である損傷認識のメカニズムの解明に貢献した。

一方 TLS に関しても、まず試験管内でピリミジン二量体を乗り越える活性を測定する系を構築し、XP バリエーション群 (XP-V) 細胞が TLS に欠損を持つこと、その原因はピリミジン二量体を乗り越えることの出来る新規 DNA ポリメラーゼ (Pol イータ) の変異によることを見出した。Pol イータの発見を契機として TLS の実体が明らかになり、「損傷トレランス」という新たな研究領域が生まれた。Pol イータと類似の構造を持つ DNA ポリメラーゼは原核から真核生物まで保存されており、Y ファミリーポリメラーゼと呼ばれ、ヒトには Pol イータを含め 4 種類存在する。これらの TLS ポリメラーゼは乗り越える損傷の特異性などが異なっている。Pol イータ KO マウスを作出したところ、予想通り紫外線照射により皮膚がんを高頻度に生じた。さらに Pol イータは皮膚がんの抑制ばかりでなく、免疫グロブリンの体細胞超突然変異や遺伝子の相同組換えにも関与していることが分かり、研究の大きな広がりを見せている。