



分野:自然科学系 キーワード:突然変異、DNA 複製、ミスマッチ修復

「リング」タンパク質の保持が変異を防ぐ - DNA 合成の誤りを修復し、変異を防止するメカニズムを解明 -

【研究成果のポイント】

- ◆ 遺伝情報物質である DNA^{*1} のミスコピーを直す「ミスマッチ修復^{*2}」が、誤りを含む DNA 鎖を判別し、情報を保持する仕組みを解明
- ◆ ミスマッチ修復は、複製クランプ(PCNA)^{*3} と呼ばれるリング型のタンパク質を DNA 上に留め置き、修復に必要な情報を得ていた
- ◆ 今後、遺伝情報のミスコピーが影響するがんや遺伝病の研究、品種改良などへの応用にも期待

❖ 概要

大阪大学大学院理学研究科の高橋達郎助教、河添好孝博士後期課程 3 年、中川拓郎准教授、升方久夫教授、九州大学大学院理学研究院の釣本敏樹教授らの共同研究グループは、DNA 合成の誤りを修復し、変異やがんを防ぐ反応のメカニズムを明らかにしました。

細胞が増えるためには、DNA にコードされた遺伝情報をコピーする必要がありますが、このときコピーの誤りが生じることがあります。これを直さずにおくと、遺伝情報の変化(変異)が起こります。変異が溜まると正しいタンパク質が作れなくなり、正常な細胞が「がん細胞」に変化することが分かっています。

ミスマッチ修復は、このコピーの誤りを修復するための重要な機構です。DNA は二本の鎖からなっており、複製の際にはこれをほどいて一本にした後、それぞれを鋳型に新しい鎖を合成します。古い鎖には正しい情報が記録されており、誤りは新しい鎖に含まれます。ミスマッチ修復は、古い鎖と新しい鎖を見分け、誤りを含む新しい鎖だけを直しますが、その反応メカニズムの詳細は分かっていませんでした。

本研究では、アフリカツメガエルと呼ばれる両生類の卵をモデル系に使用して試験管内でミスマッチ修復を再現し、DNA 複製に必要なタンパク質の複製クランプ(PCNA)[図1]が新旧鎖を区別する情報を持つことを実験的に証明しました。さらに、ミスマッチ修復は PCNA が DNA から外されてしまうのを防止して鎖の情報を長時間保持[図2]することを発見しました。

変異の蓄積はがんや遺伝病の原因となり、ヒトの健康を脅かします。一方で遺伝情報の変異には、正常な免疫応答や、生物の進化の原動力としても重要であるという正の面もあります。今後、ヒトにおける変異蓄積の原因解明や、進化を人為的に加速させての品種改良など、さまざまな側面で本研究成果の発展応用が期待されます。

本研究成果は、英科学誌「eLife」に、日本時間 7 月 12 日(火)22 時にオンライン公開されます。

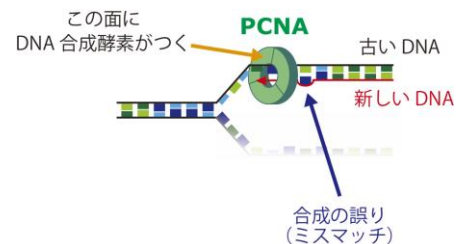


図 1:DNA 合成の向きと PCNA の役割

PCNA はリング型の分子で、DNA を取り囲んで結合する。PCNA の DNA 合成酵素結合面は、赤矢印で示した新しい DNA の合成方向と一致する。合成の誤りは新しい DNA 鎖に生じる。

ミスマッチ修復タンパク質 (MutSα) は PCNA をつなぎ止めて鎖の情報を保持する



図 2:ミスマッチ修復機構による鎖情報の保持
ミスマッチ修復因子 MutSα は、DNA に結合した PCNA と相互作用し、PCNA が DNA から外れることを防ぐ。

❖ 研究の背景

遺伝情報はデオキシリボ核酸(DNA)と呼ばれる化学物質に記録されています。DNA は二本の鎖からなっており、鎖の上に存在する「塩基」の並びによって、遺伝情報が記録されています。生物が増殖するためには、設計図であるDNA をコピー(複製)する必要があります。DNA をコピーする際には、二本の鎖をほどいて一本にし、それぞれの塩基とペアを作る塩基を新たに合成します。この過程で誤りが生じると、間違っただけのペア(ミスマッチ)が生じます[図1]。ミスマッチを直せない場合、間違っただけの情報がそのまま固定されてしまい、変異となります。

ミスマッチを直すためには、正しい情報を持つ古いDNA 鎖と、誤って合成された新しいDNA 鎖を区別する必要があります。鎖の新旧を区別するためには、コピーを取る過程の情報を得ることが必要です。DNA 複製の際には、まずPCNAと呼ばれるリング型分子がDNA に装着されます。次にPCNA を足場にDNA 合成酵素が結合し、新しいDNA 鎖が合成されます。PCNA は役割を終えると速やかにDNA から外されます。PCNA にはDNA 合成酵素が結合する面があり[図1]、この面を見分けることで、古い鎖と新しい鎖の情報を得ることができると予想されます。PCNA が新旧鎖の情報をミスマッチ修復に伝える分子であるという仮説はこれまで提唱されてきましたが、その証明はありませんでした。またPCNA はDNA 合成が終わるとすぐDNA から外されてしまうため、PCNA が新旧鎖の情報を持つとしても、どのようにしてそれをミスマッチ修復に伝えることができるのかは謎でした。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

ミスマッチ修復の機能が損なわれることによってがんが生じることはよく知られています。一方で、変異の蓄積が生物にとって有用となる場合もあります。変異は進化の原動力として重要であり、特に品種改良などの際には変異が多数入ることが有用です。本研究は、ミスマッチ修復の原理の解明を通して、がんや免疫システムに関わる変異蓄積の原因解明や、進化速度の調節による品種改良などの応用にも貢献すると期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、日本時間7月12日(火)22時に、英科学誌「eLife」(オンライン)に掲載されます。

タイトル MutS α maintains the mismatch repair capability by inhibiting PCNA unloading

著者 Yoshitaka Kawasoe¹, Toshiki Tsurimoto², Takuro Nakagawa¹, Hisao Masukata¹, Tatsuro S. Takahashi¹

1 大阪大学大学院理学研究科 2 九州大学大学院理学研究院

DOI <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.15155>

なお、本研究は、科学研究費助成事業、公益財団法人上原記念生命科学財団、内藤記念科学振興財団、稲森財団からの研究費支援を受けて行われました。

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学 大学院理学研究科

助教 高橋達郎(たかはしたつろう)

TEL: 06-6850-5431 FAX: 06-6850-5440

E-mail: tatsuro_takahashi@bio.sci.osaka-u.ac.jp

❖ 用語説明

※1 DNA(デオキシリボ核酸)

遺伝情報を記録する物質。リボース(糖)とリン酸がつながった鎖状構造を土台に、塩基と呼ばれる物質が並んだ構造をしている。細胞内で塩基は必ず対を作り、二本の DNA 鎖がらせん状に絡み合った二重鎖構造として存在。

※2 ミスマッチ修復

DNA を構成する塩基が誤って合成されると、アデニンとチミン、グアニンとシトシンという正しい塩基のペアではなく、たとえばアデニンとシトシンのような誤ったペアが生じる。ミスマッチ修復は、このような誤ったペア(ミスマッチ)を修復する機構である。修復は、どちらかの塩基を削り、新しい塩基を合成して行われる。もともとの遺伝情報を維持するためには、正しい塩基を残し、誤って合成された塩基を削ることが必要である。

※3 複製クランプ(PCNA)

DNA の複製や修復に使われるリング型の分子であり、クランプローダーと呼ばれる分子によって DNA に乗せられる。PCNA には二つの面があり、そのうちの一つが DNA 合成酵素などの結合に使われる(参考図1)。