

遺伝情報の安定維持を保証する DNA損傷認識の分子基盤



講師：菅澤 薫 先生

神戸大学バイオシグナル総合研究センター・教授

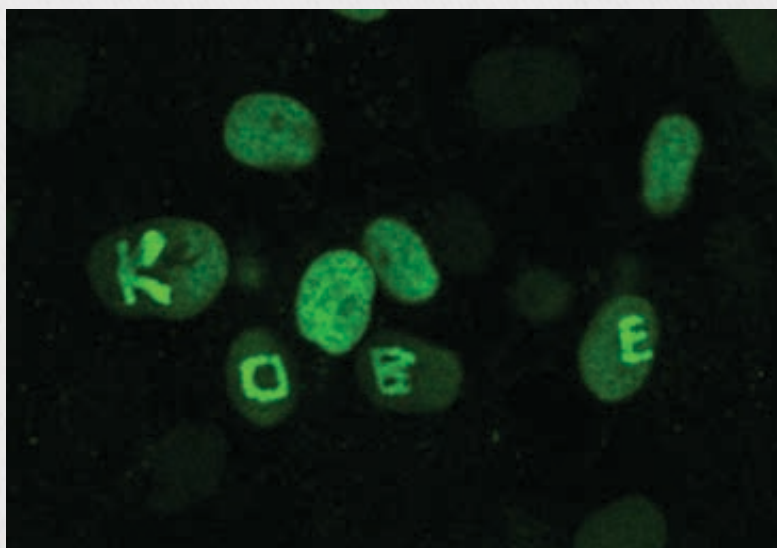
日時：2018年1月26日(金)16:30-18:00

場所：理学部A館2階 A222号室

遺伝情報の維持・継承を担う染色体DNAは、様々な内的・外的要因によって絶えず損傷を受けている。これらのDNA損傷は、複製や転写などの根源的な機能を妨害することで突然変異や細胞死を引き起こし、がんや神経変性、早期老化など、様々な疾患・病態の誘因となることが知られている。このような弊害を未然に防ぐため、発生したDNA損傷をできるだけ速やかに修復することが生物にとって極めて重要である。一般に、DNA修復は、特定のタンパク質因子がDNA損傷部位を認識して結合することによって開始される。しかしながら、長大なゲノムDNAに生じたわずかな損傷の効率的な認識を可能にしている分子機構については、未だに不明な点が多く残されているのが現状である。

我々は、紫外線や化学変異原によって誘起される広範な塩基損傷を対象とし、発がんの抑制に寄与するヌクレオチド除去修復（NER）のDNA損傷認識機構について研究を進めてきた。ヒトNERにおいては、色素性乾皮症（XP）責任遺伝子産物の一つであるXPCタンパク質を含む複合体が、損傷部位を認識して結合することが修復反応の開始に必須である。XPCによるDNA結合は損傷自体の化学構造にはまったく依存せず、塩基対の崩壊もしくは不安定化を認識することで間接的に損傷部位に結合することが明らかになった。このような独特の損傷認識様式は、NERが示す極めて幅広い基質特異性を説明する上で重要な分子基盤を与えている。一方、XPCがDNAに結合した後、基本転写因子TFIIHが持つヘリカーゼ活性及びXPAタンパク質によって実際に修復すべき損傷が存在するかどうかの最終チェックが行われ、これにより不必要な修復反応が抑制されていることを示した。

このようにDNA損傷認識の分子機構に関する理解が進んだ一方、特に細胞内においてクロマチン高次構造がNERの損傷認識過程をどのように制御しているか、その詳細は明らかになっていない。我々は最近、ヒストン修飾と細胞のNER活性及びXPCとクロマチンとの相互作用の解析に基づき、NERの制御におけるクロマチン構造の役割に関する新たなモデルを提唱するに至った。本講演では、一般的な転写制御とは異なる多様なクロマチン構造動態と機能の可能性について議論したい。



多光子レーザーでDNA損傷を起こしたところに、EGFPを融合したXPCが集まっている。