

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名 「ゲノム情報維持の分子メカニズム」

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名 (研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者 花岡 文雄 (理化学研究所 主任研究員,
大阪大学大学院生命機能研究科 教授)
主たる研究参加者 田中 亀代次 (大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

3. 研究内容及び成果:

花岡グループの研究テーマは、ゲノム情報維持の分子メカニズムであるが、基本的には様々な要因により DNA に及ぼされた損傷がどのような形で修復されるか、そのメカニズムを多面的に解析したものである。この修復のうちで、特にヌクレオチド除去修復 (NER) に花岡グループは焦点を当てた。花岡グループの研究成果をまとめると以下になる。

(1)まず、彼らが以前同定した XPC-HR23B 複合体がゲノム全体の修復機構 (GGR) において紫外線照射などによって生ずる比較的大きな DNA における構造変化を認識して、ヌクレオチド除去修復 (NER) 反応の開始因子として働くことを明らかにした。この蛋白複合体は、損傷された DNA 二本鎖に従来とは異なったメカニズムで結合するが、この蛋白複合体がどのようになって DNA の構造変化を認識するか調べたところ、以外にも小さなバブル構造を含む二本鎖 DNA にもっとも効率よく結合することが判明した。すなわち、この蛋白複合体は DNA の損傷そのものよりもそれによって引き起こされた DNA の構造の歪みを認識して結合することが明らかになった。この歪みは、様々な DNA の損傷によって共通に生ずると考えられるので、多様な DNA 損傷物質によって引き起こされる DNA 変化を共通なものとして認識することができるわけである。このことは多様な構造上の損傷が限られた数の細胞内修復によってされると言う DNA の修復のメカニズムに興味深い概念を提出したものである。(2)この XPC 複合体は対合していない塩基の存在を認識することから、従来 NER 以外の機構によって修復されるとされた数々の DNA の損傷に対してのそれを認識して結合できることが示唆され、実際、様々な DNA 損傷に対してこの複合体が結合することから、ひとつの損傷に対して複数の修復機構が関与していることを強く示唆している。花岡グループは、この XPC 複合体による DNA の損傷の認識のメカニズムを更に調べるために、SFM による観察を通して様々な DNA の損傷と XPC 複合体との結合部位における DNA 構造を可視化することにより、結合部位における DNA の立体構造の変化を確認している。(3)XPC 複合体が他の蛋白と相互作用し、様々な機能に関わっている可能性を追求するため、XPC 複合体と相互作用を行う蛋白質の検索を行った。その結果、いくつかの蛋白質が XPC 複合体と結合することが分かったが、特に基本転写因子の1つである TFIIH が XPC 複合体と結合することが判明した。また、他にも XPC 複合体と結合する蛋白質がいくつか見つかったが、そのうちでも塩基除去修復に関係するチミン DNA グリコシラーゼと反応することも見出した。(4)上に述べたように、XPC 複合体は損傷を受けた DNA の構造変化の部位に結合するが、その後における損傷部位をもつ DNA 鎖の切断に至るまでに実際に損傷を受けた異常塩基がそこに存在することを確認する機構があることが明らかになった。すなわち、DNA 鎖の切断が起こる前に XPC 複合体が損傷部位のない鎖に存在する非対合塩基を認識して、損傷の3側に結合することが必要であることが判明した。このことから、XPC 複合体の結合の方向性によってどちらの鎖に損傷部位があるのかを確認する作用があることが分かった。(5)哺乳類 Rad23 ホモログは XPC 蛋白質に結合することが知られていたが、2種類の Rad23 ホモログの機能に差異があるかを検討したが、結論は両者とも機能的には同等であることを強く示唆する実験結果が得られた。(6)DNA 損傷が生じたときに XPC 蛋白質が細胞内でどのような変化を受けるかを明らかにするために、ヒト正常繊維芽細胞に紫外線を照射し、XPC 蛋白質がどのような修飾をうけるかを検討した。その結果、紫外線照射にともなってゲル状の XPC 蛋白質は高分子領域に移動した。この XPC 蛋白質の高分子化は、ユビキチン化によることが明らかになった。

4. 事後評価結果

4 - 1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

事後評価において、花岡グループの研究成果については、上述の研究の一部は田中グループの研究とも相補的な形で行われ、その直接的、間接的貢献が強調された。代表者は DNA 修復に関する研究領域において我が国から世界に発信できる中心的な存在であり、着実に成果を挙げてきている。また、花岡グループは多くの論文を精力的に発表してきており、今後の発展が期待される。

4 - 2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

花岡グループの NER の XPC の役割の解明に関する貢献は極めて大きい。特に、XPC 蛋白質の詳細な生化学的解析において特に大きいと考えられる。また、本研究結果の重要な点のひとつは、XPC 複合体とある種の転写因子が直接相互作用としている点である。このことは、ある修復系に働く蛋白質が別の修復系にも関与しているという、すなわち修復系のクロストークが存在することを示唆する結果であり、興味深い。一方、花岡グループの数年前に見出した新しい修復 DNA ポリメラーゼは、その後世界的に研究の対象になっており、新しい修復の分子メカニズムが明らかになったという点でその貢献は極めて大きいと言えよう。今後、花岡グループの成果は DNA 損傷と様々な遺伝子疾患の治療の基礎となるものである可能性が高く、将来の医学的応用が期待される。

4 - 3. その他の特記事項(受賞歴など)

なし