



平成 29 年 5 月 26 日

報道機関 各位

東北大学 学際科学フロンティア研究所
東北大学 大学院生命科学研究科

DNA 上の「ドーナツ分子」を維持する仕組みを解明

【発表のポイント】

- ◇ 増殖する細胞で限られた時間内にゲノム DNA を複製するために、DNA に乗るドーナツ状の分子の細胞内での修飾が重要であることを示しました。
- ◇ ドーナツ状分子の修飾が、DNA 上のクランプ構造を安定化し、DNA 合成時に DNA ポリメラーゼの機能を維持する役割を持つことを示しました。
- ◇ がん由来の細胞株ではドーナツ状分子の修飾の量が多く、この仕組みを標的として、がん細胞の増殖を抑制できることが示唆されました。

【概要】

生体の遺伝情報を記述された、ゲノム DNA は、細胞の増殖の際に正確かつ素早くコピーされる必要があります、あらゆる生物が精巧な DNA 複製の仕組みを持ちます。DNA 複製の際には、様々な酵素が機能する必要があります、「複製クランプ」は、多くの酵素の DNA 上での足場となり、酵素の効率的な働きに必要不可欠なものです。複製クランプは、ドーナツ状の構造をとり、DNA 上を糸に通した輪の様に移動可能ですが、複製クランプとともに、DNA を合成する酵素 (DNA ポリメラーゼ) がスライドし、スムーズな DNA 合成が起きます。

東北大学学際科学フロンティア研究所の大学保一助教 (大学院生命科学研究科兼任) らは、サセックス大学 (英国) の Antony Carr 教授のグループ、名古屋大学の荻朋男教授、長崎大学の中沢由華助教らと共同で、複製クランプの分子修飾の新たな役割を明らかにしました。本研究は分裂酵母を使用し、小さなタンパク質 (ユビキチン) による複製クランプの修飾が DNA 複製を滞りなく実施するために重要な現象であることを示し、同時に、その要因となる細胞の仕組みを明らかにしました。複製クランプのユビキチンによる修飾が、クランプ分子自体の DNA 上で安定性を高め、それゆえに、複製クランプと DNA ポリメラーゼとの結合も強められることを発見しました (図1)。これらの仕組みはヒトを含めた動物にも保存されていると考えられ、がん細胞、幹細胞など

の活発に増殖するおける細胞での DNA 複製機構を理解, 制御する上で重要な知見です。本研究の成果は, 平成 29 年 5 月 8 日 (米国時間) 付けで, PLOS Genetics 誌に掲載されました。

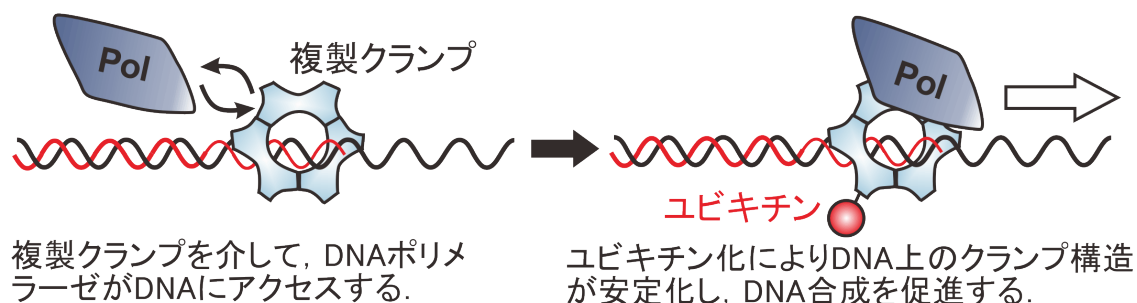


図1 ドーナツ状分子「複製クランプ」の修飾の DNA 機構における役割

【背景】

生体の設計図であるゲノム DNA は, アデニン(A), チミン(T), シトシン(C), グアニン(G)の塩基配列からなる大量の情報(ヒトゲノム, 30 億塩基対)を含蓄する, 莫大な分子です。細胞が増殖する際には, 限られた時間内にゲノム複製が完了する必要があり, あらゆる生物が精巧な DNA 複製システムを持っています。DNA 鎖の合成は一方向にのみ伸びるので, 連続的な合成(リーディング鎖合成), 断片的な合成(ラギング鎖合成)が同時に起きます(図2)。

真核生物の複製クランプである PCNA^{*1} はドーナツ状の構造をしています。RFC 複合体^{*2} により, 生体エネルギー依存的にその輪が開かれ, PCNAは DNA 上に載り, 穴に糸が通ったリングの様にスライドすることができます。この PCNA と DNA ポリメラーゼを含めた多くの酵素が物理的に相互作用し, DNA 複製に関わる酵素が効率的に機能することができます。また, PCNA はユビキチン^{*3} などの小さなタンパク質により修飾されます。現在までに, DNA 損傷などにより合成反応が滞った時に, ユビキチン化が誘導され, そのユビキチン化した PCNA を足場として, DNA 損傷を乗り越えて合成を行える DNA ポリメラーゼが機能することが知られていました。

【研究成果】

本研究においては, 主に分裂酵母を使用して, ユビキチン化がラギング鎖合成を補助する仕組みを明らかにしました。研究グループは, 「PCNA のユビキチン化が DNA 合成を行っている細胞で自然と起きる現象であり, DNA 合成の効率的な完了に重要なファクターであること」を示しました。ユビキチン化 PCNA の DNA 複製システムにおける役割の分子解析の結果, DNA 上の PCNA がユビキチン化により安定化されることを示し, その結果, PCNA とラギング鎖合成をおこなうポリメラーゼ Pol δ (デルタ) が複製の場にアクセスしやすくなることを示しました(図2)。

この成果は、DNA複製を滞りなく実施するために、新たな細胞内の仕組みを明らかにしたという点で際立っており、がん細胞、幹細胞などの活発に増殖する細胞でのDNA複製機構を理解、制御する上で重要な知見です。同時に、本研究に使われたゲノム全体を網羅してDNA複製の進行を解析する方法や、一分子顕微鏡観察によるDNA複製因子の解析は、今後のDNA複製研究の発展に大きく寄与すると考えられます。

【用語説明】

*1:PCNA

Proliferating cell nuclear antigen の略。増殖する細胞のDNA合成期に核に現れる抗原として発見された。同一の3つタンパク質でドーナツ状の構造を成す。

*2:RFC 複合体

Replication factor C。RFC1, RFC2, RFC3, RFC4, RFC5 からなる5つのタンパク質から成る。生体エネルギーの元であるATPを分解する活性をもち、PCNAの結合、環状構造を歪めることでの開環、DNA上へ乗せる反応過程にATPの結合、および、加水分解が必要である。

*3:ユビキチン

他のタンパク質の修飾に用いられる小さなタンパク質。ユビキチン化されたタンパク質分解誘導する役割が良く知られているが、PCNAのユビキチン化は分解経路には関わらない。

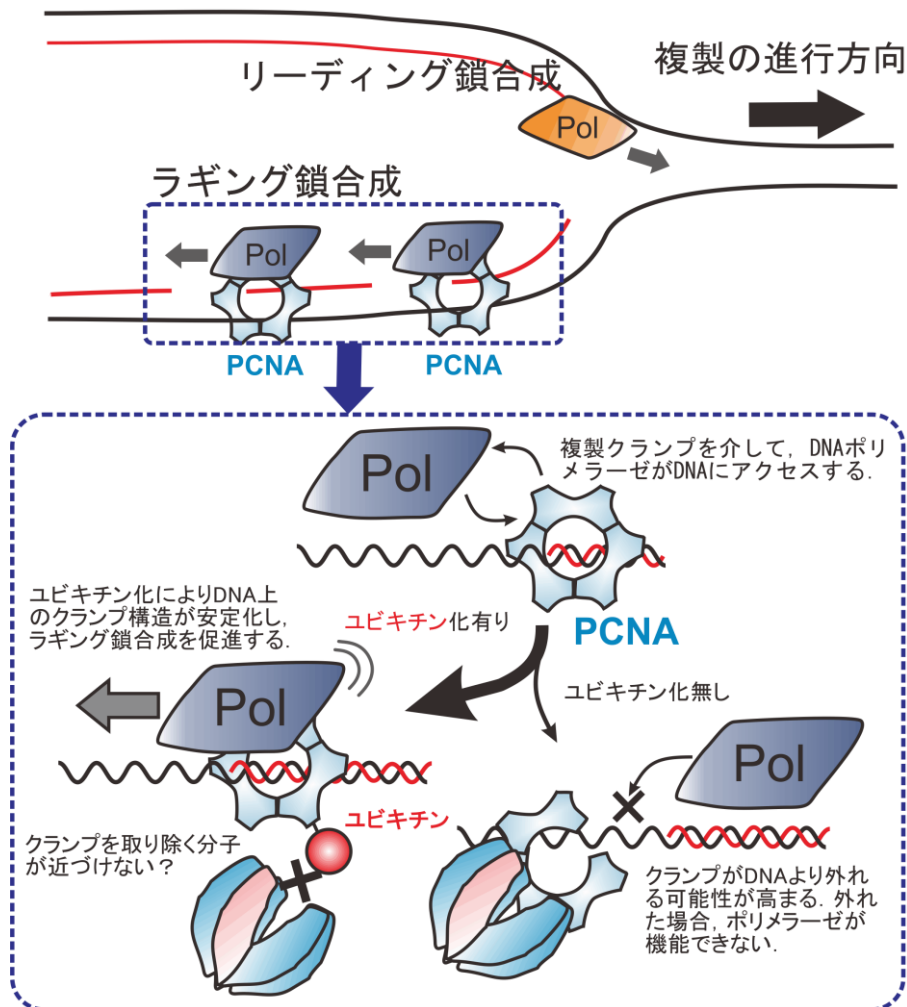
【研究助成資金等】

日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究(A) (研究代表 大学保一)

Daiwa foundation (United Kingdom), Daiwa Anglo-Japanese Foundation Small Grant (研究代表 大学保一)

【図 2】

ラギング鎖合成時の複製クランプ (PCNA) のユビキチン化の役割



【論文題目】

PCNA ubiquitylation ensures timely completion of unperturbed DNA replication in fission yeast.

Yasukazu Daigaku*, Thomas J. Etheridge, Yuka Nakazawa, Mayumi Nakayama, Adam T. Watson, Izumi Miyabe, Tomoo Ogi, Mark A. Osborne, Antony M. Carr*

(* 責任著者)

雑誌:PLOS Genetics

DOI: 10.1371/journal.pgen.1006789

<http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1006789>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学 学際科学フロンティア研究所
新領域創成研究部

担当 大学 保一 (だいがく やすかず)

電話 022-217-5745

E-mail ydaigaku@m.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学 学際科学フロンティア研究所
企画部

担当 鈴木 一行 (すずき かずゆき)

電話 022-795-4353

E-mail suzukik@fris.tohoku.ac.jp