

転写を阻害するDNA損傷の細胞応答機能と その異常疾患の分子遺伝学的解析

田中 亀代次 (大阪大学 生命機能研究科 教授)

【概要】

遺伝情報を担うDNAは、紫外線、放射線、種々の化学物質、代謝の過程で生じる活性酸素などの種々の外的・内的要因により絶えず損傷を受けている。これらのDNA損傷は、細胞死や突然変異を誘発し、ひいては老化・癌化等の原因になる。ヒトを含めた地球上の全ての生物はこれらのDNA損傷を修復する多様な機構を進化の過程で獲得し、遺伝情報の維持を計ってきた。ヌクレオチド除去修復(NER)は、紫外線損傷を始め多様なDNA損傷を修復できる重要な遺伝情報維持機構である。NER機構に異常をもつヒト遺伝疾患として、高発ガン性の色素性乾皮症(XP)、早期老化徴候を示すコケイン症候群(CS)、UV高感受性症候群(UVsS)などがある。一方、転写鎖上のDNA損傷はRNAポリメラーゼII(PolII)による転写をブロックし細胞死、ひいては老化を誘発する。これらの転写鎖上のDNA損傷は「転写と共役した修復(TCR)」と呼ばれる特別の機構により修復され、細胞死を免れることができる。CSやUVsSではTCRが選択的に欠損している。従って、CSやUVsSの原因遺伝子産物がTCR機構に重要な役割を果たしており、TCRの欠損が早期老化や神経症状発症の原因になっていると考えられる。しかし、それらの詳細はこれまで明らかになっていない。本研究ではNERやTCRの分子機構、及び、それらの異常疾患の分子病態の解明を研究目的とする。

【期待される成果】

本研究では、コケイン症候群や色素性乾皮症の原因遺伝子産物であるCSA、CSB、XPG、TFIIHやXAB2蛋白質のTCR機能の解析を進展させ、TCRの分子機構の解明を行う。さらに、CSと同様にTCRや転写機構に異常をもつヒト遺伝疾患であるUVsS症候群の原因遺伝子をクローニングし、それらの機能を解析する。また、*in vitro* TCR系の構築をめざす。以上の研究により、転写と修復のクロストークに関わる新規の生命現象が見つかり、その欠損の分子病態を明らかにすることで、身体発育異常、精神神経異常あるいは老化の予防への道をさぐる事が可能となる。

【関連の深い論文・著書】

Katsuyoshi Horibata, Yuka Iwamoto, Isao Kuraoka, Nicolaas G. J. Jaspers, Masahiro Kurimasa, Mitsuo Oshimura, Masamitsu Ichihashi and Kiyoji Tanaka. Complete absence of Cockayne syndrome group B gene product gives rise to UV-sensitive syndrome but not Cockayne syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 15410-15415, 2004.

Regina Groisman, Jolanta Polanowska, Isao Kuraoka, Jun-ichi Sawada, Masafumi Saijo, Ronny Drapkin, Alexei F. Kisselev, Kiyoji Tanaka and Yoshihiro Nakatani. The ubiquitin ligase activity in the DDB2 and CSA complexes is differentially regulated by the COP9 signalosome in response to DNA damage. *Cell*, 113, 357-367, 2003.

Isao Kuraoka, Masaki Endou, Yuki Yamaguchi, Tadashi Wada, Hiroshi Handa and Kiyoji Tanaka. Effects of endogenous DNA base lesions on transcription elongation by mammalian RNA polymerase II: Implications for transcription-coupled DNA repair and transcriptional mutagenesis. *J. Biological Chemistry*, 278, 7294-7299, 2003.

Shinya Kamiuchi, Masafumi Saijo, Elisabetta Citterio, Martijn de Jager, Jan H. J. Hoeijmakers and Kiyoji Tanaka. Translocation of Cockayne syndrome group A protein to the nuclear matrix: possible relevance to transcription-coupled DNA repair. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 99, 201-206, 2002.

Yoshimichi Nakatsu, Hiroshi Asahina, Elisabetta Citterio, Suzanne Rademakers, Wim Vermeulen, Shinya Kamiuchi, Jing-Ping Yeo, Min-Che Khaw, Masafumi Saijo, Naohiko Kodo, Toshiro Matsuda, Jan H.J. Hoeijmakers and Kiyoji Tanaka. XAB2, a novel tetratricopeptide repeat protein, involved in transcription-coupled DNA repair and transcription. *J. Biological Chemistry*, 275, 34931-34937, 2000.

【研究期間】 平成 17 ~ 21 年度

【研究経費】 87,300,000 円

【ホームページ】 <http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labo/03a.html>