

紫外線高感受性症候群の原因遺伝子の同定とRNAポリメラーゼ修飾機構の解析

長崎大学 がんゲノム不安定性研究拠点(NRGIC)

長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医療研究施設 分子医学研究分野 准教授

荻 朋男



研究の背景

紫外線高感受性症候群(UV-sensitive syndrome: UV^S)は、日光を浴びるとひどい日焼けを起こしたり、シミやソバカスがすぐにできてしまう遺伝性の皮膚疾患で、1995年に熊本大学の山泉克先生により命名されました。このような症状が出るのは、傷ついたDNAを修復するシステムの1つがUV^S患者の細胞では働かないためです。DNA修復にはいくつかのタイプがありますが、UV^S患者で障害が起きているのは、「転写共役ヌクレオチド除去修復(transcription-coupled nucleotide excision repair: TC-NER)」というタイプ。これは、遺伝子から蛋白質を作るために、DNAの情報をいったんRNAにコピー(転写)するときに、RNAを作る酵素(RNAポリメラーゼ)がDNAの損傷部位でそれ以上の転写ができずにストップしてしまい、そのことを検知して修復が始まるというもの。頻繁に蛋白質が作られているDNA部分での修復システムとして知られています。また、TC-NERはDNA修復のみならず、転写を介した細胞機能の維持にも必要であることがわかっています。このため、UV^Sと同様にTC-NERが欠損している遺伝性疾患である、コケイン症候群(Cockayne syndrome: CS)では、出生時より、発達障害や神経症状、早期老化などの極めて重篤な症状が現れます。その一方で、TC-NERの欠損という共通点を持ちながら、UV^Sでは症状が皮膚に留まり、病態としては軽微と言え、CSの重篤な病態との違いを説明することは困難です。

研究の成果

今回、我々の研究グループでは、次世代ゲノム配列解析法を活用し、20年来不明であったUV^Sの責任遺伝子の1つUVSSA(これまでは機能未知の遺伝子であったKIAA1530)を同定しました(Nakazawa *et al.*, *Nature Genetics* 44, 586-892 (2012); UVSSA遺伝子は、当研究グループの他に、大阪大学の田中亀代次特任教授ら、エラスムス大学の研究グループでも独立して発見し、*Nature Genetics*誌に同時に報告しています)。次世代ゲノム配列解析法は、短いDNA断片を鋳型とし、大量に並列処理して塩基配列の解析をおこなうことで、短時間でヒトの全ゲノム配列を解読する手法です。この方法により、2名の日本人UV^S患者のゲノム解析を実施したところ、劣性遺伝病の候補遺伝子として、共通するただ一つの遺伝子変異をKIAA1530遺伝子上に同定することに成功し、UVSSAと命名しました。UVSSA遺伝

子の機能解析の結果、UVSSA蛋白質(分子量80kDa)には、DNA損傷箇所まで停止したRNAポリメラーゼをユビキチン化修飾する作用があることがわかりました(図1)。このユビキチン化修飾を目印として、RNAポリメラーゼの停止したDNA損傷箇所には多くのDNA修復因子が集積してきます。これにより、効率的なDNAの修復が行われるのです。しかし、UV^S患者ではUVSSA蛋白質を欠くため、RNAポリメラーゼが分解されてしまい、DNA修復を始めることができないのです(図2)。

今後の展望

UVSSA遺伝子の機能解析をさらに進めることで、TC-NERの分子反応の詳細が明らかになることが期待されます(図2)。早期老化などを特徴とするCSとの比較によって、DNA損傷による転写の障害が細胞に与える影響や、長期的なDNA損傷や転写障害の蓄積による、細胞老化のメカニズム解明の糸口となると考えています。さらに研究が進めば、抗老化薬などの開発も可能となるかもしれません。

関連する科研費

平成20-21年度 若手研究(スタートアップ)「DNA損傷修復過程における複製忠実度の低いDNAポリメラーゼの機能解析」

平成22-23年度 若手研究(B)「ヌクレオチド除去修復過程における修復DNA合成の分子メカニズムの解明」

平成24-25年度 挑戦的萌芽研究「ヌクレオチド除去修復欠損性日光過敏症のウイルス発現系とゲノム解析による網羅的探索」

平成24-25年度 若手研究(A)「紫外線感受性症候群責任因子によるRNAポリメラーゼユビキチン化と待避機構の解析」

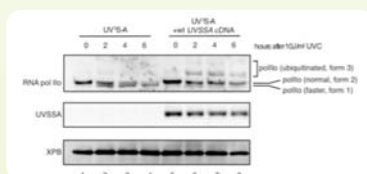


図1 UVSSA蛋白質によるRNAポリメラーゼのユビキチン化 UVSSA蛋白質が存在する場合、紫外線によるDNA損傷部位に停止したRNAポリメラーゼがユビキチン化される。

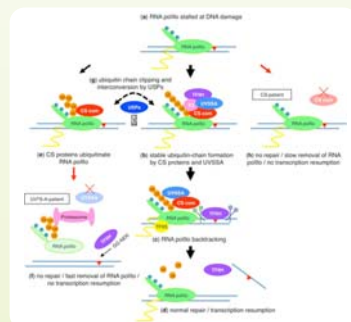


図2 UVSSAの作用する転写共役DNA修復のモデル

(記事制作協力:日本科学未来館 科学コミュニケーター 濱五十鈴)