

# 紫外線による DNA の損傷を修復する仕組み



研究ノート

西條 将文\*

Repair system for UV-induced DNA damage

Key Words : DNA damage, Nucleotide excision repair, UV-sensitive syndrome

## 1. はじめに

遺伝情報の担い手である DNA は化学的に安定な物質である。しかし、細胞内では、紫外線や放射線、代謝の過程で生じる活性酸素など、様々な外的・内的要因により絶えず多様な損傷を受けている。DNA に損傷があると複製や転写が阻害され、突然変異や染色体の切断などが引き起こされる。さらにそれらが細胞死や癌化の原因となる。生物は多様な DNA 損傷に対応して、様々な DNA 修復機構で損傷を除去して、遺伝情報の安定的な維持を計ってきた。本稿では、DNA 修復機構のひとつであるヌクレオチド除去修復と疾患について概説し、私たちの研究室で行った疾患原因遺伝子の同定と遺伝子産物の機能について紹介する。

## 2. ヌクレオチド除去修復

ヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair; NER) は、DNA の二重らせん構造を歪ませるような損傷、例えば紫外線によるシクロブタン型ピリミジン二量体や (6-4) 光産物 (図1)、シスプラチンなどの化学物質による塩基付加体を除去する機構である<sup>(1)</sup>。NER 反応は大きく四段階に分けられる (図2)。まず DNA 損傷が認識される。続いて DNA の二本鎖が一本鎖に巻き戻されてバブル構造が形成される。この構造が認識されて DNA 損傷の

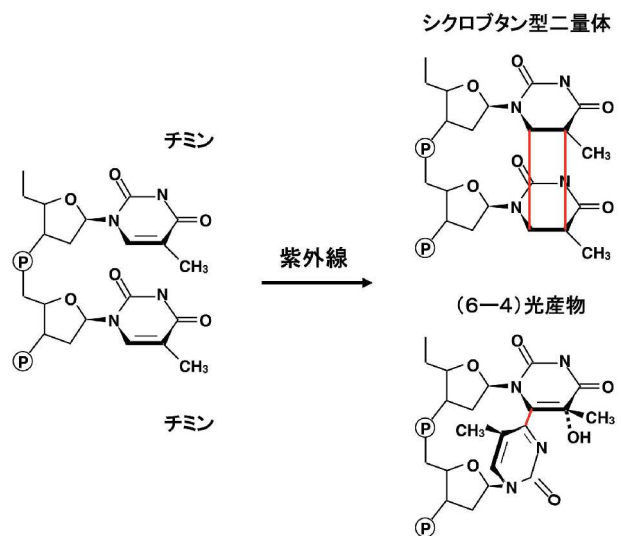


図1. 紫外線による DNA 損傷  
ピリミジン塩基が2つ連続した部位 (ここではチミン-チミン) で、塩基同士が紫外線により共有結合 (灰色線) して、シクロブタン型ピリミジン二量体や (6-4) 光産物ができる。

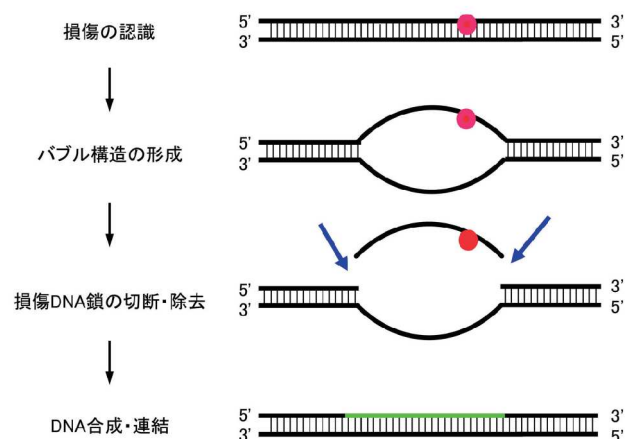


図2. ヌクレオチド除去修復の反応様式  
損傷 (ここでは丸で示す) が認識されると、二本鎖 DNA が一本鎖に巻き戻されてバブル構造が形成される。損傷の両側が切断 (矢印) されて損傷を含むオリゴヌクレオチドが除去された部位で修復 DNA 合成 (灰色) が起こり、元の DNA 鎖と連結して修復は完了する。



\* Masafumi SAIJO

1961年12月生  
東京大学大学院薬学系研究科薬学専攻  
修了 (1990年)  
現在、大阪大学大学院 生命機能研究科  
細胞機能学研究室 准教授 薬学博士  
分子生物学  
TEL : 06-6877-9136  
FAX : 06-6877-9136  
E-mail : saijom@fbs.osaka-u.ac.jp

両側でDNAの一本鎖切断が起こり、損傷を含むオリゴヌクレオチドが除去される。最後に、できたギャップをDNA合成により埋め、元のDNA鎖と連結することにより損傷のないDNAが回復する。関与する因子の複雑度は変わるものの、この反応様式は大腸菌からヒトまでよく保存されている。NERにはゲノム全体の修復 (global genome repair; GGR) と転写と共役した修復 (transcription-coupled repair; TCR) の二つの経路が存在する。GGRは名前のおり損傷がゲノムのどこにあって修復するのに対し、TCRは転写の鋳型鎖にあり転写過程を阻害する損傷を選択的に修復する。これらの経路は損傷認識の過程に違いがあるだけで、それ以降は同じ経路で修復反応が進行する<sup>(2)</sup>。

### 3. NERに異常がある疾患

NERを欠損したヒトの男性遺伝性疾患がいくつか知られている。代表的な疾患として色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum; XP) がある。XP患者は、日光紫外線高感受性を示し、日光露光部に高頻度の皮膚癌発生がみられる。また、知能低下、運動失調などの精神神経症状もしばしば認められる。日本での患者の割合は2~4万人に1人で、欧米に比べ高いという報告がある。XPの原因となる遺伝子が何種類あるかについては、遺伝的相補性試験により調べられた。2人の患者で別の遺伝子の機能が欠損していれば、2人の細胞を融合すれば機能を補い合っ紫外線への高感受性は示さなくなるが、同じ遺伝子の機能を欠損していると融合後も紫外線高感受性のままとなる。この試験の結果、現在ではXPの原因として8つの遺伝子が同定されている。

コケイン症候群 (Cockayne syndrome; CS) と紫外線高感受性症候群 (UV-sensitive syndrome; UV<sup>S</sup>S) はTCRのみに異常を持つ疾患である。どちらもXPとは異なり、皮膚癌の報告はない。TCRを欠損した細胞では紫外線照射後に転写が阻害されたまま回復しないためにアポトーシスが起これるので、皮膚癌が発生しないと考えられている。CS患者は、皮膚の日光過敏に加えて、発育不全、精神発達遅延や早期老化症状などの広範な異常を示すが、UV<sup>S</sup>S患者は皮膚の日光高感受性を示すのみで神経症状等は発症しない。TCRに異常がある疾患でありながらCSとUV<sup>S</sup>Sでなぜこのように症状が違うのかについて

は、CSでは酸化的なDNA損傷の修復や転写についても影響をうけている可能性が考えられているが、結論はまだでない。

### 4. UVSSA 遺伝子の同定と機能

UV<sup>S</sup>Sには少なくとも3つの遺伝的相補性群 (=原因遺伝子) が存在する。近年、筆者らは原因遺伝子のわかっていなかったUV<sup>S</sup>S-A群<sup>(3)</sup>の原因遺伝子を同定した<sup>(4)</sup>。最初は、紫外線に高感受性を示すUV<sup>S</sup>S-A群患者細胞に対して微小核融合法によりヒトの染色体を1本ずつ導入し紫外線に抵抗性を示す細胞の単離を試みたが、正常な細胞と同じ程度の紫外線への抵抗性を示すものは得られなかった。そこでつぎに、マウスの染色体をランダムに導入し紫外線抵抗性を獲得した細胞を得て (図3)、マウス5番染色体に紫外線高感受性を相補する遺伝子が存在することを明らかにした。さらに、染色体マイクロアレイ解析とよばれる方法により、マウス5番染色体のどの部分にこの遺伝子が存在するかをつきとめ、ヒトの遺伝子もマウス遺伝子との相同性から同定した。患者ではこの遺伝子に突然変異を持つことも明らかにした。

UVSSAと命名したこの遺伝子がコードするタンパク質には機能を予測できるアミノ酸配列は存在しなかったが、USP7と複合体を形成することがわかった。また、UVSSAタンパク質はTCRで重要な役

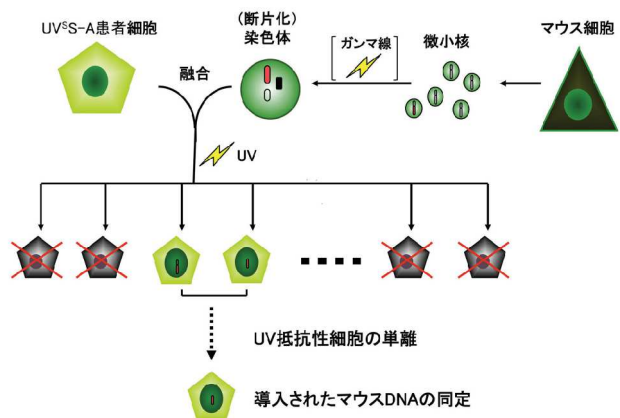


図3. 微小核融合法による紫外線に抵抗性をもつ細胞の単離。紫外線高感受性症候群A群 (UV<sup>S</sup>S-A) の患者由来する細胞にマウス細胞より調製した微小核を融合することでマウスの染色体をランダムに導入した。染色体を断片化するため、場合によりガンマ線を照射した微小核を使用した。結果として、紫外線に抵抗性を示す細胞が4クローン得られ、マウス染色体のどの領域が導入されたかを決定した。

割を担う CSB タンパク質が紫外線照射された後にユビキチン化されてプロテアソームにより分解されるのを抑制することを明らかにした。USP7 がもつ脱ユビキチン化活性によりユビキチン化が阻害されるために CSB は安定化されると考えられる。UVSSA の機能についてはさらに解析を続けているところである。

## 5. おわりに

TCR は転写の鋳型鎖における DNA 損傷により RNA 合成酵素が停止することが引き金になっていると考えられているが、その分子機構は明らかでない。UVSSA は TCR に関わる新たなタンパク質であり、その機能を明らかにすることは TCR の分子機構の解明につながるるとともに、UVSS と CS との臨床症状の違いを説明する一助になると考えられる。

また、TCR は抗がん剤のターゲットとなりうる

機構である。シスプラチン等 DNA に結合する抗がん剤の多くは DNA 損傷となり転写を停止させることが知られている。TCR を阻害する薬剤が開発されると抗がん剤と併用することにより、がん細胞をより効率的にアポトーシスに誘導することができると考えられており、TCR の分子機構の解明は分子標的抗がん剤開発につながる可能性がある。

## 参考文献

- (1) Friedberg EC, *et al.*: DNA Repair and Mutagenesis, ASM Press, Washington DC, 2005.
- (2) Marteijn JA, *et al.*: Nat Rev Mol Cell Biol, 15, 465-481, 2014.
- (3) Itoh T, *et al.*: Mutat Res, 314, 233-248, 1994.
- (4) Zhang X, *et al.*: Nat Genet, 44, 593-597, 2012.

