

ゲノム複製を担うDNAポリメラーゼ機能とゲノム安定性

DNA polymerases and genome stability

公益財団法人がん研究会 大学 保一



ゲノムDNAは、個々の生物の設計図ともいえる分子であり、そこに書き込まれた遺伝情報を正確に複製し、次世代へ伝えることは、遺伝の根幹をなす仕組みである。生命の最小単位である細胞が分裂する際には、毎回、限られた時間内に効率よくゲノムDNAが複製されなければならない。その過程でDNA合成を触媒する酵素がDNAポリメラーゼであり、ヒトには16種類が存在し、それぞれの合成効率や正確性には差異がある。DNA複製の正確性は遺伝情報の維持に不可欠である一方で、毎回の複製が滞りなく完了するには、ある程度のエラーを許容して柔軟に行われる必要もある。したがって、ゲノム複製時にどのDNAポリメラーゼが使用されるかは、複製エラー、すなわち変異の発生頻度を決定づける重要な要素となる。我々は現在、DNAポリメラーゼ間の分業と協調の仕組みを明らかにすることで、ゲノム複製の正確性、ひいては変異生成のメカニズムの理解を目指している。

これまでDNA複製のメカニズムは、主に出芽酵母や分裂酵母を用いた研究により、数種類のDNAポリメラーゼが大部分のゲノム領域を複製していることが示されてきた。一方、ヒトを含む哺乳類の細胞においては、近年までゲノム複製に関わるDNAポリメラーゼの実態が十分に検証されていなかった。こうした中、我々はがん細胞やヒト組織由来の培養細胞を用い、特定のDNAポリメラーゼの全ゲノムにわたる機能を解析する実験系「Polymerase usage sequencing (Pu-seq)」の構築に成功した。この方法により、出芽酵母や分裂酵母と同様に、二重らせん構造を複製する際の二方向性DNA合成において、リーディング鎖合成にはPol ϵ (イプシロン)、ラギング鎖合成にはPol α (アルファ) およびPol δ (デルタ) が主に関与することを明らかにした。一方で、エラー率が高いことで知られるPol η (イータ) やPol κ (カッパ) も、合成量は少ないながらラギング鎖合成に関与することが示された。さらに、がんゲノム変異データとの統合解析により、これらのポリメラーゼ活性と特定のがんにおける変異生成との関連が示唆され、DNAポリメラーゼの分業がゲノム安定性維持において重要であり、同時にがん細胞の遺伝的多様性の一因である可能性が示された。

本発表では、これまでに得られた知見に基づき、多様なDNAポリメラーゼがいかに連携して機能しているかを示すとともに、なぜヒト細胞がこれほど多くのDNAポリメラーゼを持つに至ったのか、さらにそれらの機能が長大なヒトゲノム構造といかに関係しながら獲得されてきたのかについて議論する。

【キーワード】 DNA複製、変異、ゲノム安定性

【参考文献】 Bainbridge L.J., Daigaku Y.*, Bulk synthesis and beyond: The roles of eukaryotic replicative DNA polymerases. DNA repair, 141, 103740, 2024

Koyanagi et al, Global landscape of replicative DNA polymerase usage in the human genome, Nat Commun, 13, 7221, 2022

大学保一, ゲノム複製におけるDNAポリメラーゼの動態 - 原理から紐解くフレキシブルなしくみ, 実験医学 40, 1876-1883, 2022