


クロマチンにおけるDNA修復機構の構造基盤の解明

	研究代表者	東京大学・定量生命科学研究所・教授 胡桃坂 仁志（くるみざか ひとし）	研究者番号:80300870
	研究課題情報	課題番号：23H05475 キーワード：DNA修復、クロマチン、クライオ電子顕微鏡、放射線、紫外線	研究期間：2023年度～2027年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

生物の遺伝情報は世代を超えて受け継がれ、親世代から受け継いだ遺伝情報は安定に保持される。一方、自然界にはこの遺伝情報を破壊する要因が多く存在している。代表的なものとして電離放射線や紫外線が知られており、これらは遺伝情報の一部であるDNAに損傷を引き起こす（図1）。このようなDNA損傷は生物にとって極めて有害であり、遺伝子の突然変異やがんの発生へと繋がる。しかし生物は永年の進化の過程において、損傷を修復するシステム「DNA修復」機構を練り上げてきた。このDNA修復機構は、DNA損傷を修復因子が速やかに修復することで、放射線や紫外線に対する主要な防御策として機能している。このDNA修復機構が生体内でどのように働かについてはわかっていない部分も多く、全容の解明が期待されている。

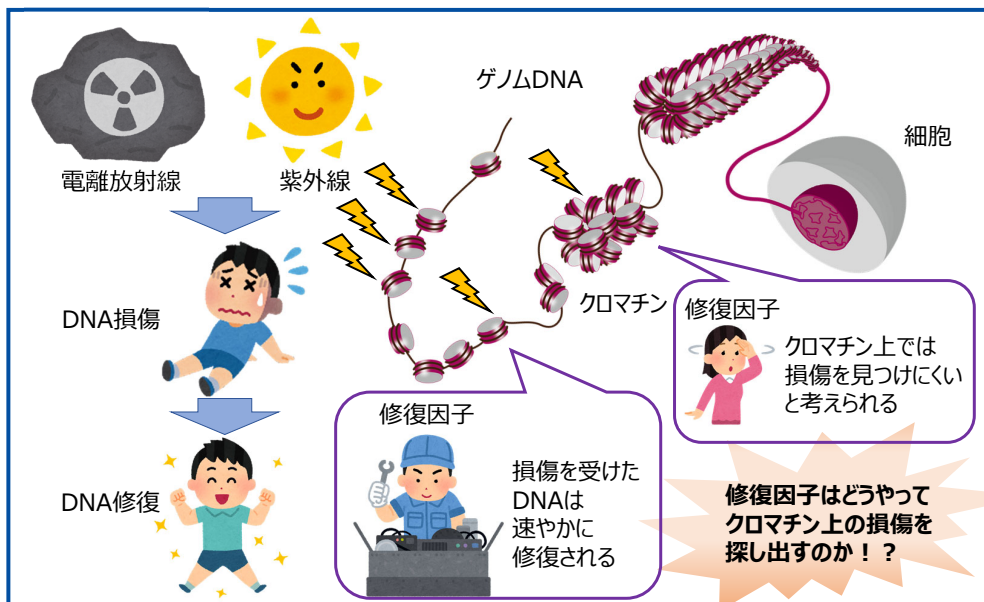


図1 DNA修復機構とクロマチン構造のイメージ図

●DNA修復とクロマチン構造

私たちのゲノムDNAは細胞一つ一つに保存されており、皮膚や心臓、神経など、ほぼ全ての細胞が同じDNAを持っている。このDNAは非常に長く、一つの細胞にDNAを収納することは容易ではない。これを可能にするのがクロマチン構造と呼ばれる特徴的な収納様式であり、DNAを折り畳むことによってコンパクトにした上で細胞に収納している（図1）。このクロマチンはDNAを圧縮する上では非常にメリットが大きいが、デメリットも同時に存在する。そのデメリットとはDNAへのアクセスが非常に難しくなる点である。修復因子はDNA上に生じた損傷を速やかに見つけて修復するが、このクロマチン構造は損傷を見つけにくくするだけでなく、修復因子による修復活動の場も狭めてしまう。一方で生物はこのようなクロマチン構造上においても効率良くDNA修復を行っており、修復因子がどのようにしてクロマチンという物理的な障害を克服しているのかについては謎のままである。同時にこれはDNA修復における最大の疑問の一つとして研究者たちの興味を掻き立ててきた。

●DNA修復がもたらす人への影響

DNA修復が正しく機能しない場合、難病であるコケイン症候群や色素性乾皮症などをはじめとする重篤な病気が引き起こされる。一方、DNA修復機構が正常であっても、修復できる限界を上回る損傷が生じた場合、DNA修復機構は破綻し、生物に甚大な被害を与えることがわかっている。放射線の高線量被曝はDNAの無秩序な切断を引き起こし生物を死に至らしめ、紫外線の被曝は遺伝子の突然変異頻度を過剰に高めて細胞のがん化を引き起こす（図2）。しかし何が限界を決めているのか、その限界を判断する分子メカニズムはどうなっているのか、など不明な点が多い。

●研究目的

本研究では、クロマチン上でのDNA修復という、これまで未知の部分が多かったブラックボックスとも言うべき部分を、最先端のクライオ電子顕微鏡技術を駆使して明らかにすることを目的とする。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●DNA修復機構の解明

放射線や紫外線により損傷を受けたDNAは、切断されたり、異常に折れ曲ることがわかっている。このようなDNAの変化は損傷の種類に応じて修復される。例えば、放射線による損傷修復ではそれに特化した修復因子によって認識されて修復される。紫外線損傷修復の場合は、別の修復因子が損傷を認識し、修復因子がその部分を積極的に切り出して新しくDNAを合成することで修復する。生物はこのような複雑な過程を、DNAが高度に折り畳まれたクロマチン上で的確に素早く行っている。本研究ではクライオ電子顕微鏡により、この複雑なシステムを直接観察することで、クロマチン上で起こるDNA修復の基盤メカニズムを明らかにする（図2）。

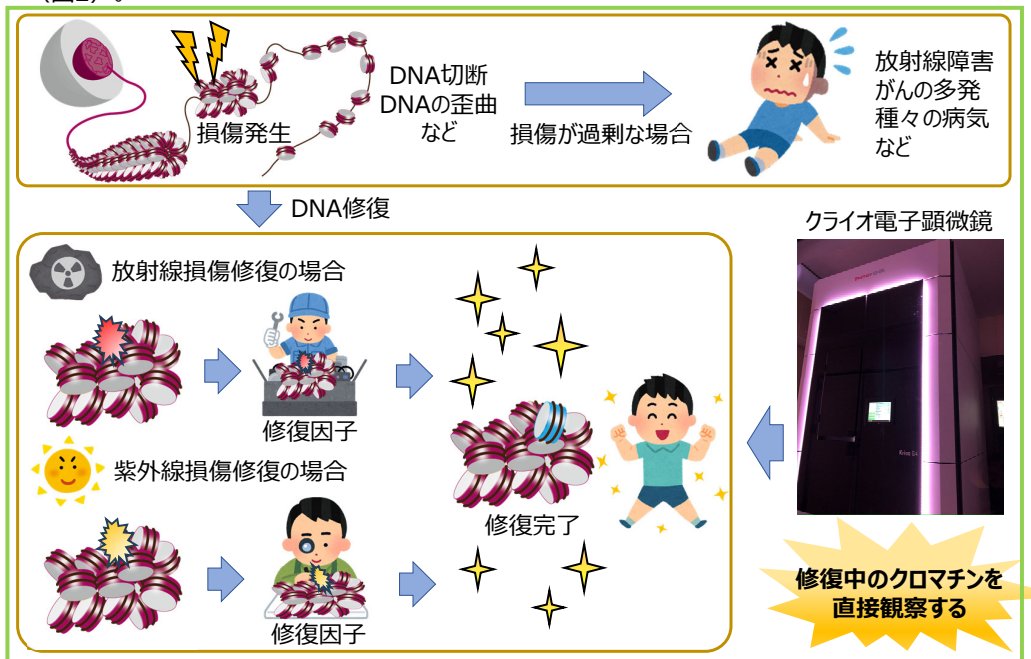


図2 DNA修復研究のイメージ図

●研究成果が社会に与える影響

現代社会では放射線の被曝リスクは常に存在しており、地球温暖化やオゾンホールによる紫外線被曝のリスクも懸念すべき重要な社会問題となっている。本研究はこれらの環境リスクにどのように立ち向かっていくか、生命科学の視点から答えを提供し得る。またDNA修復欠損を原因とする難病の治療法開発や、がんのメカニズムの解明にも繋がり得るため、医学の進歩にも大きく貢献することが期待される。

