

ゲノム安定化に寄与

新たなDNA組み換え機構 明 理 研

学総合研究センター放射光 システム生物学研究グループの福井健二・研究員、北レクターらが「高度好熱菌

理化学研究所はこのほ 85度Cという高温で生 育し、進化の起源に近いと される高度好熱菌サーマス ・サーモフィラスを利用し て、DNA組み換え反応の 初期の中間体を好んで切断 する酵素を同定、新規のD NA組み換え抑制機構を明 らかにした。理放射光科

△情報の安定化に寄与するものであり、進化あるいは危機回避といった生命の重要な選択の制御にかかわるとみられる。成果の詳細は、米誌『ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー』(11月28日号、オンライン版は11月21日付)に掲載された。

85度Cという極限環境で生育できるサーマス・サーモフィラスHB8株は、あらゆる生物に共通して存在しながらまだに役割がわかっていない約500種類ものタンパク質を持っていて、したがって、これらのタンパク質の機能を明らかにすることは、HB8株細胞内のすべての生命現象をシステム全体として理解するうえで不可欠であるばかりでなく、ヒト由来タンパク質のように解析が困難なタンパク質の機能の理解にもつながると考えられる。

DNA組み換え反応は、細菌においては外来DNAの取り込みによる新たな薬剤耐性遺伝子の獲得、ヒトにおいては減数分裂期の相関染色体の入れ換えなど、遺伝情報の多様化になくてはならない仕組みであると同時に、細胞死や癌化の危険性を伴うため、厳密に制御される必要がある。研究グループは、HB8株の機能未知のタンパク質に注目し、X線結晶構造解析および生化学的手法を駆使して、DNA組み換え機能の解析を行い、次のような成果を得た。細菌の薬剤耐性の出現率を調べると、DNA組み換え反応の効率がわかることから、HB8株由来のmutS2遺伝子欠損株と、野生株の組み換え反応の効率を比較したところ、mutS2遺伝子欠損株は野生株より高い組み換え効率を示し、機能未知のタンパク質MutS2が細胞内でDNA組み換えを抑制していることが明らかに

なった。このタンパク質は、それまで知られていたDNA組み換え抑制酵素が持つアミノ酸配列と似ていなかったため、新たな組み換え抑制機構の酵素として働くと考えられた。

そこで、Springerを用いて、MutS2タンパク質のX線結晶構造を解析した結果、MutS2タンパク質の部分構造が既知のDNA/RNA切断酵素と極めて類似していることが判明した。

ヒトでは、MutS2タンパク質部分構造とアミノ酸配列が非常に似た部分構造を持つタンパク質「BC L3-結合タンパク質」が存在している。BC L3タンパク質は、ヒトの乳癌やマウスの皮膚癌など、癌化した細胞において発現量の増加が知られており、BC L3-結合タンパク質のゲノム安定性維持機構への関与が疑われている。アミノ酸配列の高い相同性は、同じ機能を持つことを示唆するため、ヒトなどの高等生物においても、高度好熱菌と同様な反応機構がゲノム情報の維持を担っている可能性が考えられる。