

環境変異原物質によるアルキル化損傷 DNA に対する修復ネットワークの解析

理学部・生物化学科：金光恭一郎（博士課程） 池田正五（教員）

Keywords：環境変異原物質、アルキル化剤、DNA の損傷と修復、分裂酵母

1. 研究目的

DNA の塩基は、環境物質（例えばクロロメタン CH_3Cl ）・タバコ・食品（ニトロソアミン類）・代謝産物（S-アデノシルメチオニン）によりアルキル化損傷を受ける（図1）。これが修復されないまま放置されると、細胞死や突然変異（ヒトでは発がん）の原因となる。生体内では様々な DNA 修復系が働き、細胞を守っている。本研究では、分裂酵母をモデルとして、DNA の修復経路のネットワークを解析した。

2. 分裂酵母を用いる理由

単細胞真核生物で、遺伝子数（4,828 個）は全塩基配列が決定された真核生物で最も少ない。半数体で栄養増殖するため、遺伝子破壊が容易である。ヒトと同じ DNA 修復酵素が存在するが、パラログが少ないので、役割の解析が単純である。

3. 結果と応用の可能性

分裂酵母の塩基除去修復 (Mag1p/Mag2p, Nth1p, Apr2p など) とヌクレオチド除去修復 (Rhp26p, Rhp41p など) の遺伝子破壊株を作成した。それらを用いて、塩基除去修復とヌクレオチド除去修復が協調して 3-メチルアデニン (3-mA) などの損傷を修復していることを明らかにした (図2)。

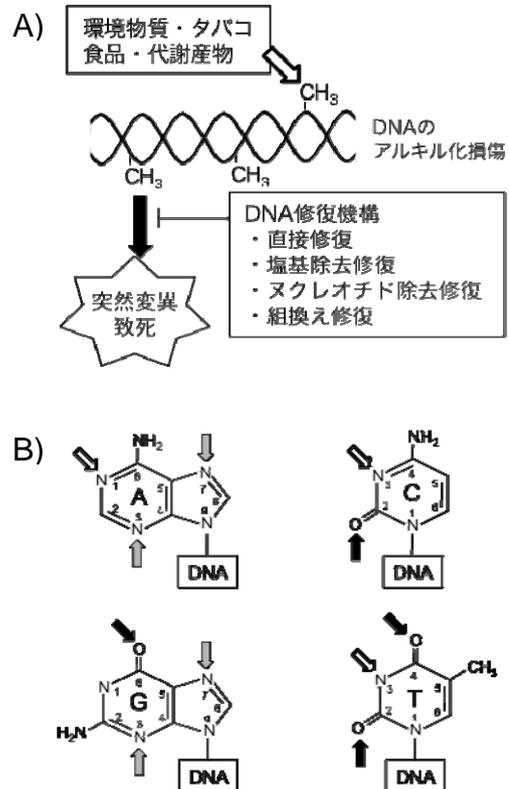


図1 (A) DNA のアルキル化損傷とその修復 (B) 塩基のアルキル化部位

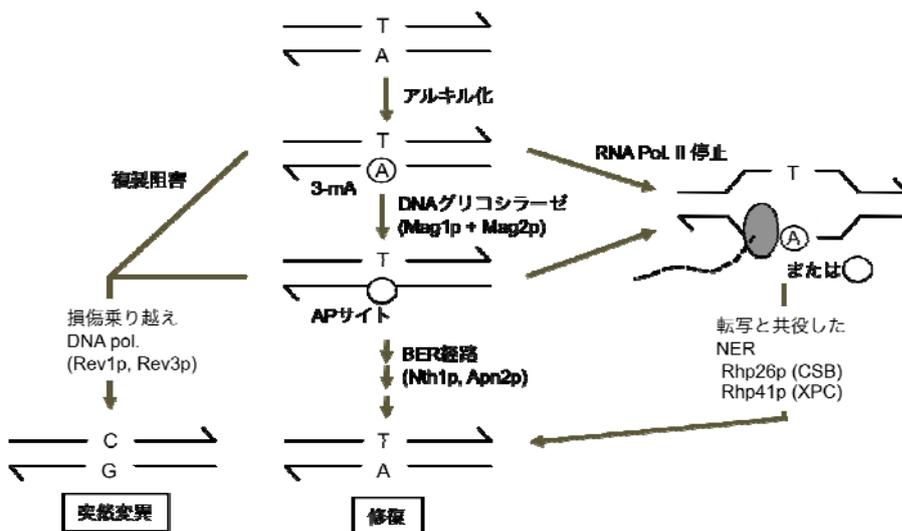


図2 アルキル化損傷 DNA の修復ネットワークと突然変異の誘発

DNA 修復欠損酵母株の利用法

- ヒト DNA 修復酵素の生物活性を測定するバイオセンサー
- 環境物質や食品成分中の変異原性を測定するバイオセンサー
- 制がんアルキル化剤の作用機序の解析など

本研究は文部科学省「社会連携研究推進事業」の一環として行ったものである。