

DNA の四重らせん構造が遺伝子の複製を阻害する仕組みを解明

概要

杉本直己 所長・教授（甲南大学先端生命工学研究所）と高橋俊太郎講師（甲南大学先端生命工学研究所）は、DNA の四重らせん構造が DNA の複製を阻害する仕組みを世界に先駆けて明らかにしました。なお、本研究は、英国 Reading 大学 John Brazier 博士との国際共同研究で行われました。

生体内で遺伝情報を保持している DNA（デオキシリボ核酸）の標準構造は二重らせん構造ですが、DNA の特定の部位では四重らせんなどの特殊な構造も形成します。四重らせん構造は、グアニン四重らせん構造（G 四重らせん）と i-モチーフ構造があり、配列や環境の違いでトポロジー（らせんの巻き方）が変化します。しかし、このような四重らせんの構造の違いとがん発生との因果関係についてはほとんど明らかになっていませんでした。

今般、本研究グループは、ヒトのがんに関わる遺伝子に存在する四重らせん構造が、DNA 複製反応に及ぼす影響を定量的に解析したところ、二重らせんタイプのヘアピン構造よりも G 四重らせん構造や i-モチーフ構造が DNA 複製反応を効率的に阻害することを見出しました。またその阻害効果が、らせんの巻き方の違いによっても異なることを明らかにしました。特に、生体内の役割が未解明だった i-モチーフが、最も効果的に DNA の複製反応を阻害することが分かりました。これらの阻害効果は、溶液環境の違いで四重らせんの巻き方が変わることでも変化しました。四重らせんの DNA 配列は、がん遺伝子に多く存在しています。細胞内で遺伝子が複製される際には、四重らせん構造は通常ほどかれますが、何らかの原因で四重らせん構造がほどかれずにいると、DNA 複製反応が阻害されます。その結果、誤った遺伝情報が生じ、がん発生の原因となります。今回の研究成果は、四重らせんの巻き方が変わることで、がんが発生するメカニズムを示唆するものです。

本研究で得られた知見を活用することで、四重らせん構造の形成を人為的に抑え、異常停止する DNA 複製反応を正常化できるようになると考えられます。今後、四重らせんの安定性や巻き方を変え、複製反応を制御できる化合物を探索・設計することで、がんの予防・治療ができる新薬の開発が期待できます。

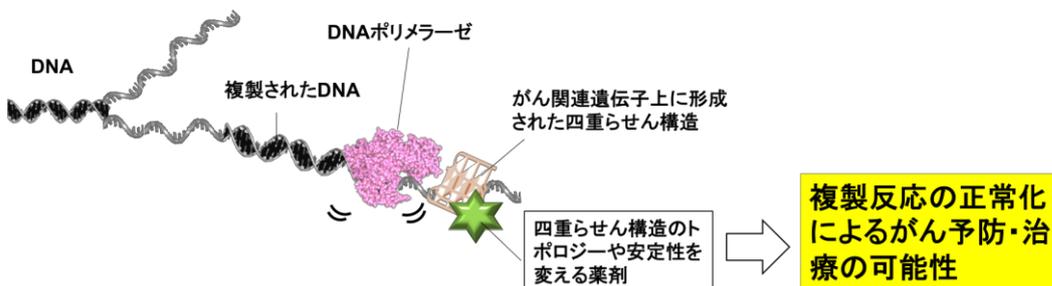


図. 四重らせん構造による複製制御機構

この研究成果は、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) 誌」114 巻 36 号(2017 年)に掲載されました。また、本研究に関する記事が 10 月 25 日の神戸新聞に掲載されました。

<論文タイトルと著者>

S. Takahashi, J. A. Brazier, N. Sugimoto, Topological impact of noncanonical DNA structures on Klenow fragment of DNA polymerase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **114**, 36, 9605–9610 (2017)