

塩基除去修復系における DNA polymerase I の機能解析

Molecular functional analysis of DNA polymerase I in base excision repair

間島恭子¹, 中川紀子^{1,2}, 増井良治^{1,2}, 倉光成紀^{1,2}Kyoko Majima¹, Noriko Nakagawa^{1,2}, Ryoji Masui^{1,2}, Seiki Kuramitsu^{1,2}¹ 阪大・院理・生物科学, ² 理研・播磨研)¹Dept. Biol. Sci., Grad. Sch. Sci., Osaka Univ., ²RIKEN Spring-8Center, Harima Inst.)e-mail: majima@bio.sci.osaka-u.ac.jp

DNA は自然に起こる脱プリン, 脱アミノ反応や紫外線, DNA ポリメラーゼによる複製エラーなどによって絶えず損傷を受けており, これらの損傷が正常に修復されないと, 遺伝情報の不安定化ひいてはがん化, 老化, 遺伝病などの発症の原因になることが知られている。ヒトを含めた地球上の全ての生物は, 遺伝情報の安定を保ちながら生体を守るために DNA 障害を修復する多様な DNA 修復系酵素群を獲得してきた。そのうち 塩基除去修復系 (base excision repair, BER) は, 傷害の起こった塩基のみを除去して正常な塩基と置き換える効率のよいシステムである。まず DNA グリコシラーゼが傷害塩基を除去して生じた脱塩基部位を AP エンドヌクレアーゼが認識して DNA 鎖を切断すると, 上流の鎖の 3' 末端に OH 基を, 下流の鎖の 5' 末端にデオキシリボースリン酸 (5'-dRP) 構造を持ったニックが生じる。真核生物ではこれ以降の経路が大きく 2 つに分かれる。single nucleotide BER (SN-BER) と呼ばれる経路では, この 5'-dRP が酵素的に取り除かれ, 残った 1 塩基のギャップを DNA ポリメラーゼと DNA リガーゼが埋めて修復が完了する, しかし, 5'-dRP が除かれなかった場合には, DNA ポリメラーゼが前方の鎖を置換しながら DNA 合成を進め (鎖置換合成), その後, 生じた 5'-フラップ構造が flap endonuclease (FEN) によって除去される long patch BER (LP-BER) という修復経路をとる (図 1)。

一方, バクテリアでは DNA 修復に関わる DNA polymerase I (Pol I) は 5'-3' エキソヌクレアーゼ活性を持つが, 5'-dRP はほとんど分解できないため, 鎖置換合成を行う可能性がある。しかし, バクテリアには真核生物 FEN のホモログは存在しない。Pol I が *in vitro* において FEN 様の活性を示すという報告もあるが, バクテリアにおいて実際に LP-BER が起こっているかどうかは定かではない。そこで本研究では, バクテリアでは LP-BER が働いているのか, もし働いているなら SN-BER と LP-BER はそれぞれどのようなときにどのような酵素によって行われるのかを, 高度好熱菌 *Thermus thermophilus* HB8 をモデルとして解明することを目的とした。

これまでに, 高度好熱菌由来の Pol I が *in vitro* で flap endonuclease 様の活性を持つことを確認した。

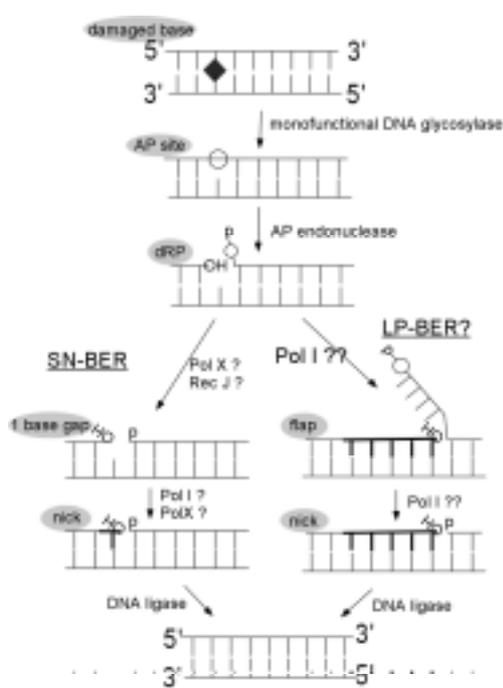


図 1. 塩基除去修復系の 2 つの経路