

## 第477回 発生研セミナー



日時 令和5年 12月15日 (金) 16:00~17:00

会場 発生医学研究所 5階 会議室 (501室)

演台 生細胞のミスマッチ DNA 修復能を評価するシステムの構築

講師 竹立 新人  
福岡大学理学部化学科 助教

### 要旨

DNA は遺伝子の本質であり、細胞は DNA 複製・転写の機構によりその遺伝情報を次世代に伝えるとともに、その情報を抽出、利用している。その中で修復・組換えの機構は必須で、これらが適切なタイミングと場所で DNA を維持修繕することで、遺伝情報を世代を超えて安定に維持できる。必然、これらの DNA 代謝機構は緻密なネットワークのもとで高度に制御されており、その仕組みについて現在も活発に議論されている。

DNA 複製において、DNA ポリメラーゼによるヌクレオチドの取り込みはほとんど正確に行われるが、1000 分の 1 の確率で非相補的な、誤ったヌクレオチドの取り込み (ミスマッチ) が生じる。これらはミスマッチ修復 (MMR) と呼ばれる機構により修復され、DNA ポリメラーゼ自身がもつ校正機能とあわせて、ミスマッチが生じる確率は、 $10^9$  分の 1 にまで低下する。その反面、MMR に寄与する因子の機能不全などにより、MMR が正常に機能しないと、ミスマッチの蓄積により高頻度の突然変異が誘導され、ひいてはリンチ症候群などの早期性がんの原因となる。リンチ症候群は大腸がんや子宮内膜がんを始め、様々ながんを若年性で発症する重篤な遺伝性疾患であるが、一方でその診断の根拠となる基準 (症状) が曖昧で、早期発見が非常に難しい。

本研究において、細胞の MMR 能をリアルタイムでモニタリングできる方法を検討した。まず、蛍光タンパク質をコードする遺伝子領域の上流にミスマッチを含むプラスミドを作成した。細胞に導入後、ミスマッチの解消により蛍光タンパク質が発現誘導され、それを検出・解析することで、ミスマッチ修復能が正常に検出できるかどうかを評価した。また、我々が今回プラスミドを作成した新たな方法は汎用性が高く、ミスマッチ修復機構の詳細をモニタリングできるほか、様々な DNA 代謝経路を観察できることが期待される。よってこの発表においてあわせて討論したい。

連絡先 熊本大学 発生医学研究所 損傷修復分野 立石 智 (内線番号: 6605)