

## **演題 1. DNA ポリメラーゼ動態から見るゲノム安定性**

**講師** 大学保一/Yasukazu Daigaku

**所属** 公益財団法人がん研究会 がん研究所 がんゲノム動態プロジェクト

**Cancer Genome Dynamics, Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research**

### **要旨**

DNA 合成を触媒する酵素 (DNA ポリメラーゼ) は、ヒトでは 17 種類存在し、それらの DNA 合成の効率・正確性は異なり、それらの間での分業・協調のメカニズムは、遺伝情報の安定性を論ずる上で解明されるべき課題である。真核生物の DNA 複製機構は出芽酵母・分裂酵母など、比較的小さなゲノム DNA を持つ生物において研究が行われてきたが、一方、ヒトを含む格段に大きいゲノムを持つ哺乳類細胞においては、より多くの DNA ポリメラーゼがゲノム複製に関与するなど、より柔軟な複製機構を構築していることが示唆されている。その点を明らかにするため、我々はヒト培養細胞を用いて、特定の DNA ポリメラーゼの合成領域を全ゲノムに渡りプロファイリングし、各ゲノム領域の複製フォークの動態を含めて定量的に解析する方法を確立した。本セミナーではこの方法を軸とした研究を紹介するとともに、複製フォーク動態・DNA ポリメラーゼ機能がゲノム安定性に及ぼす影響を議論する。

## **演題 2. DNA 脱塩基損傷の新規修復経路のメカニズムの解明**

**講師** 増田雄司 Yuji Masuda

**所属** 名古屋大学環境医学研究所ゲノム動態制御分野

**Department of Genome Dynamics, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University**

### **要旨**

細胞内の代謝産物等に起因して生じる内因性の DNA 損傷は、老化や発がん過程に関与すると考えられている。DNA の脱塩基部位は最も頻繁に生じる内因性の DNA 損傷の一つである。DNA の脱塩基部位は、遺伝情報が欠落した損傷である点と、 $\beta$  脱離反応により DNA 鎖の切断を生じる点に特徴がある。DNA 複製の際、鋳型となる DNA の一本鎖上に露出した脱塩基部位は、遺伝情報の欠落により DNA ポリメラーゼの進行を妨げるだけでなく、DNA 鎖の切断に伴う重篤な DNA 二本鎖切断の原因となる。

近年、一本鎖 DNA の脱塩基部位とチアゾリジン構造を介して特異的に共有結合する HMCES (5-Hydroxymethylcytosine Binding, ES Cell Specific) タンパク質が発見され、この DNA-タンパク質クロスリンクが複製途中の脱塩基部位での DNA 鎖の切断を防ぐことにより、脱塩基部位に起因する複製ストレスから細胞を保護する役割をもつことが示された。一方で、この DNA-HMCES クロスリンク自体が大きな DNA 付加体であり、DNA 複製に与える影響や、損傷のない DNA に修復されるメカニズムは不明であった。そこで我々は、DNA-HMCES クロスリンク損傷及び、DNA-チアゾリジン損傷を含む合成 DNA の作成法を開発し、DNA 合成に及ぼす影響とその修復過程を解析した。本発表ではその研究成果を紹介し、脱塩基部位の修復経路について議論する。