



報道機関 各位

熊本大学

紫外線による皮膚がんの発症を抑えている  
ヒト DNA ポリメラーゼ $\eta$ が DNA を合成する仕組みを解明

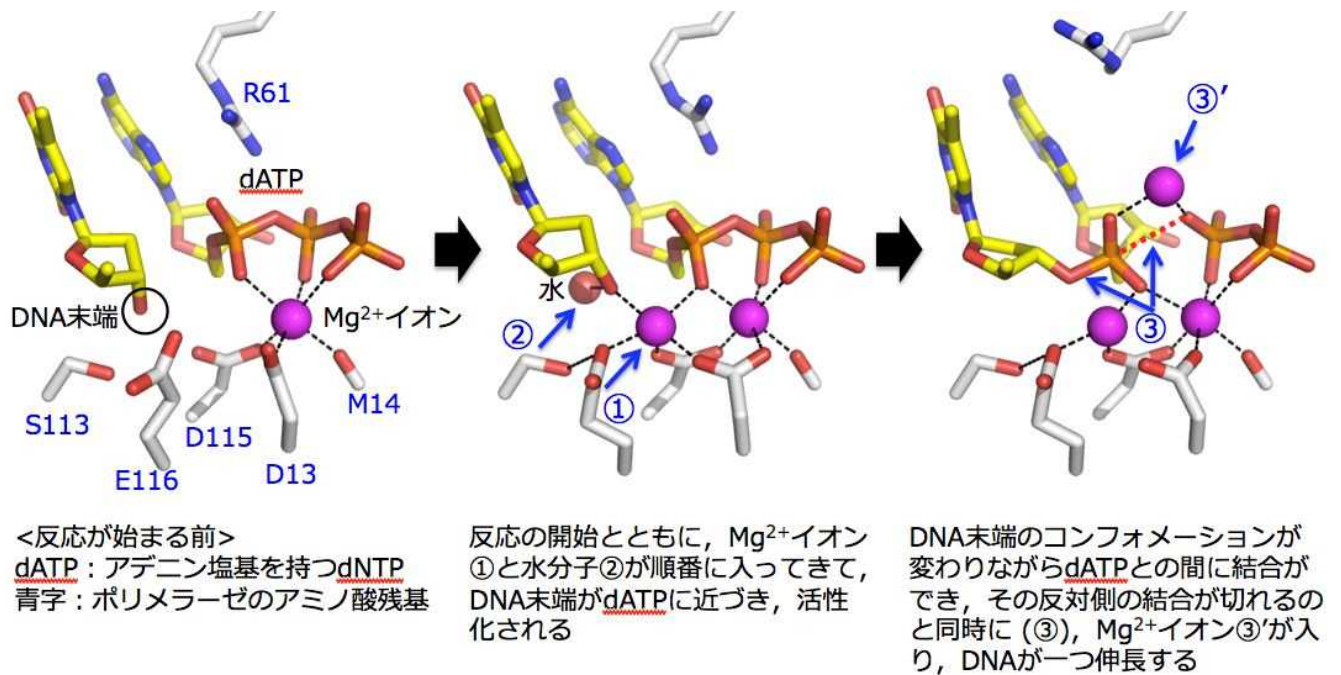
熊本大学大学院生命科学研究部の中村照也助教，山縣ゆり子教授，米国国立衛生研究所 Wei Yang 主任研究員の研究グループは，ヒト DNA 合成酵素（ポリメラーゼ）の一つで，紫外線による皮膚がんの発症を抑えている DNA ポリメラーゼ $\eta$ が，DNA 鎖を合成していく様子をリアルタイムかつ原子レベルで観察することに成功し，DNA ポリメラーゼが働く仕組みを明らかにしました。

DNA は，塩基，糖，リン酸からなるデオキシリボヌクレオチドが直鎖状に繋がったもので，2本の直鎖が二重らせん構造を形成して，遺伝情報を保持しています。DNA ポリメラーゼは，dNTP\*を材料に DNA を合成する酵素です。細胞内の DNA は紫外線や化学物質・放射線・生命活動で必然的に生じる活性酸素などによって常に損傷を受けていますが，細胞にはそれら損傷を修復する機能が備わっています。ヒト DNA ポリメラーゼ $\eta$ は，紫外線によって DNA 塩基が損傷を受けたとき DNA 合成が止まってしまう複製型の DNA ポリメラーゼに代って，正しく DNA 合成する DNA ポリメラーゼです。このポリメラーゼの働きの異常は，紫外線によって高頻度に皮膚がんを発症する遺伝病，色素性乾皮症の原因の一つになっているため，本研究を基礎として疾患発症機構の解明に繋がることが期待されます。

DNA ポリメラーゼのような生体内で働く酵素は，自身の立体構造を変化させることで化学反応を触媒するため，酵素が働く仕組みを理解するには，反応前と反応後の状態の立体構造だけでなく，「反応中」の立体構造変化を明らかにする必要があります。酵素の立体構造を原子レベルで解析するのに最も役に立つのは X 線結晶構造解析法で，これまで多数の酵素の反応前や反応後の X 線結晶構造解析が行われ，酵素反応機構が推定されてきました。しかし，反応途中の構造を見ることは極めて困難で，これまで結晶内で反応する酵素の立体構造変化を明確に観察した報告はありませんでした。その理由として，一般的には酵素反応は極めて速いこと，結晶内に詰まっている酵素が一斉に同じタイミングで反応を行う必要があるもののそのような状態を作ることが困難であること，反応が進行すると結晶が壊れることなどが挙げられます。DNA ポリメラーゼ結晶においても，dNTP を加えると結晶内で DNA 合成反応が起こることは報告されていましたが，反応過程の詳細は明らかにされていませんでした。

本研究では，DNA ポリメラーゼの反応過程を観察するために，ヒト DNA ポリメラーゼ $\eta$ の結晶を用いると，比較的ゆっくり酵素反応が進行することを発見しました。これを利用して，反応開始から終了（300 秒）までの反応途中の立体構造を約 40 秒間隔で決定することに成功しました。その結果，ヒト DNA ポリメラーゼ $\eta$ が

立体構造を変えながら、DNAの原料であるdNTPとDNAの間に共有結合をつくっていく様子を原子レベルで観察でき、未だ明らかになっていない他の重要なDNAポリメラーゼの働く仕組みの基盤となる研究成果を得ました。



本研究成果は、英国科学誌 *Nature* の7月12日号に掲載されます。【日本時間の7月12日朝刊より掲載可能】

本研究は、独立行政法人日本学術振興会組織的な若手研究者等海外派遣プログラム、熊本大学若手国際共同研究スタートアップ支援制度、熊薬研究助成会、科学研究費新学術領域「ゲノム普遍的制御」の助成を受けて実施しました。

#### 用語

dNTP: デオキシリボヌクレオシド三リン酸。DNA合成に使われるのは、塩基がアデニン、チミン、グアニン、シトシンの4種のdNTPである。DNAポリメラーゼは、dNTPを原料として、鋳型鎖の塩基配列に対応した塩基をもつヌクレオチドを鎖状に連結してDNAを合成する。

#### 論文名

"Watching DNA polymerase η make a phosphodiester bond"  
Nakamura, T., Zhao, Y., Yamagata, Y., Hua, Y. J., Yang, W.  
*Nature* (2012)

#### 【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部

担当：中村照也

電話：096-371-4776

e-mail：tnaka@gpo.kumamoto-u.ac.jp