

UVAによる酸化的遺伝子損傷の細胞内修復機構

井出 博

広島大学大学院理学研究科

DNAはUVAの波長域には吸収帯を持たないため直接的にはDNA損傷を引起さない。しかし、細胞内にはUVA波長域に吸収帯を持つ多種の色素団分子が存在し、UVA照射により活性酸素を発生し、これが周辺に存在するDNA、生体膜、タンパク質を酸化する。UVAの生体への影響を考える上で、遺伝情報を含むDNAの酸化は特に重要である。

細胞内色素団分子が関与するUVA由来のDNA損傷としては、thymine glycol(TG),5-formyluracil(FU),7,8-dihydro-8-oxoguanine(OG),2,6-diamino-4-hydroxyformamidopyrimidine(FAPY)等が同定されている。最近これらの酸化損傷を認識する哺乳類修復酵素(ヒトおよびマウスNTH1,OGG1)が同定され遺伝子がクローニングされた。本研究では、NTH1およびOGG1の基質特異性を詳細に調べ、さらに、認識する損傷のオーバーラップによる修復バックアップの可能性を検討した。さらに、FUを認識する哺乳類修復酵素はこれまでに同定されていないことから、この活性の検索もあわせて行なった。

【結果および考察】

NTH1およびOGG1は、各々ピリミジン損傷およびプリン損傷特異的修復酵素と考えられており、実際TGおよびOGは、各々NTH1およびOGG1のみに認識され、両酵素の固有な基質であった。しかし、他の損傷(FAPY,5-hydroxyuracil,urea)は、両酵素の基質となり、その活性は対合塩基の種類に依存して変化した。活性の対合塩基依存性に関する生物学的意味付けは今後の課題であるが、この結果は、酸化的塩基損傷修復におけるNTH1とOGG1の修復バックアップシステム形成を支持するものと考えられる。今後見つかってくると予想される他の哺乳類酵素についても同様な検討を行い、細胞内における塩基除去修復バックアップシステムの全貌を明らかにしていく必要がある。また、これまでに真核生物では明らかにされていなかったFU修復活性がマウスの臓器に存在し、クロマトグラフィーの溶出挙動および基質特異性の検討から、この活性はNTH1,OGG1,MPGのいずれでもないことが示された。

今後、この新規酵素をさらに精製し、UVAならびに種々の環境因子に対する遺伝子防御における役割を明らかにしていく必要がある。