

配信先：文部科学記者会、科学記者会、熊本県内報道機関

【解禁時間】

令和3年6月18日（金）午前9時5分



令和3年6月17日

報道機関 各位

熊本大学

大腸腺腫症の発症を抑えるタンパク質が
DNA のミスマッチを修復する仕組みを原子レベルで解明

（ポイント）

- 大腸腺腫症の発症を抑えるタンパク質MUTYHの立体構造を原子レベルで解析し、MUTYHがDNA中に生じた酸化塩基8-オキシグアニンに誤対合（ミスマッチ）したアデニンを除去修復する仕組みを明らかにしました。
- MUTYHをミスマッチ部位に呼び込むタンパク質PCNAとMUTYHの複合体の立体構造を解析し、MUTYHとPCNAが協力してDNA中のミスマッチを修復する仕組みを明らかにしました。
- MUTYHの立体構造解析から、家族性大腸腺腫症の原因となるMUTYH遺伝子の変異が、MUTYHのDNA修復活性をどのように低下させるかを原子レベルで説明しました。

（概要説明）

熊本大学大学院先導機構/大学院薬学教育部の中村照也准教授、九州大学生体防御医学研究所の中別府雄作教授、熊本大学名誉教授で尚絅大学・尚絅大学短期大学部の山縣ゆり子学長の研究グループは、1) 大腸腺腫症の発症を抑えるタンパク質MUTYHのX線結晶構造と、2) MUTYHとDNAの合成（DNA複製）に関わるタンパク質PCNAの複合体のX線結晶構造を解析し、MUTYHがPCNAと協力してDNA中のミスマッチを修復する仕組みを原子レベルで明らかにしました。また、MUTYH遺伝子の変異が、どのようにMUTYHのDNA修復活性を低下させるかを原子レベルで説明しました。MUTYH遺伝子の変異は家族性大腸腺腫症の原因となるため、本研究の成果は今後の家族性大腸腺腫症の研究に役立つことが期待されます。

本成果は、令和3年6月18日（金）午前9時5分（日本時間）に英国の科学誌Nucleic Acids Researchオンライン版に掲載されます。本研究は、日本学術振興会卓越研究員事業、科学研究費補助金、住友財団、武田科学振興財団、加藤記念バイオサイエンス振興財団、熊薬研究助成会の支援を受けて実施されました。

(説明)

[背景]

細胞内で生じる活性酸素種は、遺伝情報物質であるDNAを酸化します。DNAに含まれる塩基の一つであるグアニンが酸化損傷を受けると、酸化塩基8-オキソグアニンが生成されます。通常、グアニンはシトシンと対合しますが、8-オキソグアニンはアデニンとも対合するようになるため、突然変異を引き起こすことでがんや老化の原因となります。

MUTYHは、8-オキソグアニンに誤対合 (ミスマッチ) したアデニンを見つけ出して除去修復するタンパク質であるため、その遺伝子の変異は大腸がんにつながる家族性大腸腺腫症の原因となることが知られています。またMUTYHは、タンパク質PCNAによってDNA複製の現場に呼び込まれることでDNA中のミスマッチを効率的に修復することがわかっていますが、原子レベルでの仕組みは明らかにされていませんでした。

[研究の内容・成果]

タンパク質の機能を正確に理解するためには、原子レベルでその構造を知ることが重要です。X線結晶構造解析は、生体内の分子を 1×10^{-10} mのスケールで観察することができる方法です。

本研究グループは、MUTYHがDNA中のミスマッチに結合した状態のX線結晶構造と、MUTYHがPCNAに結合した状態のX線結晶構造を解析しました。その結果、MUTYHがDNA二重らせん構造の外側を取り囲み、二重らせんの中に入り込むことでDNA中のアデニンとミスマッチしている8-オキソグアニンを探す様子を明らかにしました (図1)。また、PCNAとMUTYHの立体構造から、PCNAがDNA二重らせん上の足場となって、MUTYHをミスマッチ部位に呼び込んでいる様子を提案することで、MUTYHとPCNAが協力してDNAを修復する仕組みを明らかにしました (図2)。さらに、MUTYHとDNAの立体構造の解析により、MUTYH遺伝子の変異が、MUTYHとDNAの結合を減弱させることや、MUTYHの立体構造を不安定化することで、MUTYHのDNA修復活性を低下させていることを示しました (図3)。

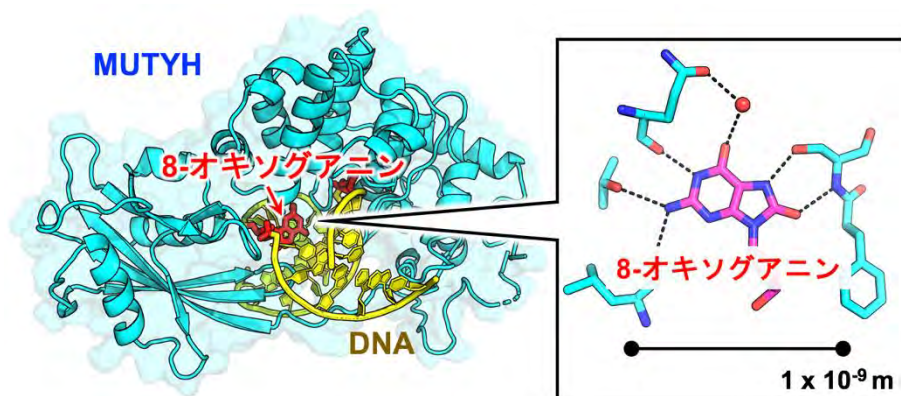


図1 MUTYHがDNA中の8-オキソグアニンを見つけ出した様子。右がその拡大図。(MUTYH:水色、DNA:黄色、8-オキソグアニン:赤色)

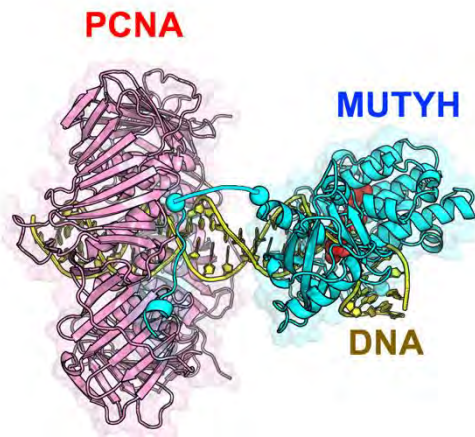


図2 MUTYHとPCNAが協力してDNAを修復する様子。(MUTYH:水色、PCNA:ピンク、DNA:黄色)

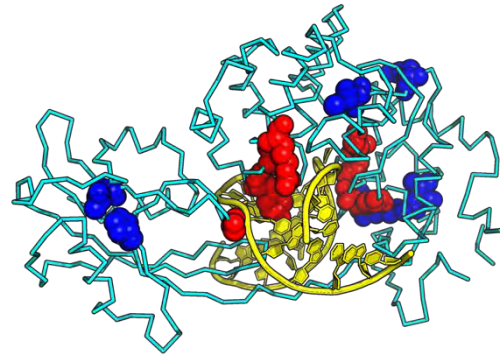


図3 MUTYHの変異箇所。(DNA結合に関わる箇所:赤色、立体構造の安定性に関わる箇所:青色)

[展開]

MUTYHとPCNAは、DNA修復に関わる様々なタンパク質と働くことが知られているため、本研究で明らかにした立体構造は、MUTYHとPCNAを中心としたDNA修復機構をさらに理解する上での基盤となることが期待されます。また、MUTYHとDNAの原子レベルの立体構造については、今後の家族性大腸腺腫症の研究に役立つことが期待されます。

(論文情報)

論文名：Structure of the mammalian adenine DNA glycosylase MUTYH: insights into the base excision repair pathway and cancer

著者：Teruya Nakamura (責任著者), Kohtaro Okabe, Shogo Hirayama, Mami Chirifu, Shinji Ikemizu, Hiroshi Morioka, Yusaku Nakabeppu & Yuriko Yamagata

掲載誌：Nucleic Acids Research

doi：https://doi.org/10.1093/nar/gkab492

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院先導機構/大学院薬学教育部

担当：准教授 中村 照也

電話：096-371-4638

e-mail：tnaka@gpo.kumamoto-u.ac.jp