



## Press Release

プレスリリース

報道解禁：4月20日 AM 00時（新聞：4月20日付朝刊）

この資料は、文部科学記者会、科学記者会、兵庫県教育委員会記者クラブ、神戸民放記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ、三島記者クラブに配信しています。

2023年4月17日

国立大学法人 神戸大学

大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所

## 色素性乾皮症の原因遺伝子産物が DNA 損傷修復の 正確性を保証するメカニズムを解明

神戸大学バイオシグナル総合研究センターの菅澤 薫教授と情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の花岡文雄所長、米国国立衛生研究所のWei Yang博士らの研究グループは、紫外線や化学発がん物質などによって生じる様々なDNA損傷を修復する過程で、修復の失敗を防いでいる精巧な分子メカニズムの解明に成功しました。今後、がんをはじめとする様々な疾患を防いでいるDNA修復機構のさらなる理解につながることを期待されます。この研究成果は、4月19日（水）16時（英国時間）に、Nature誌に掲載される予定です。

### ポイント

- ✓ XPC タンパク質は DNA の様々な構造異常を感知するセンサーとして働く。
- ✓ 基本転写因子 TFIIH と XPA タンパク質が、実際に修復すべき DNA 損傷が存在するかどうかを確認することで、DNA 修復の正確性が保証される。
- ✓ TFIIH に含まれる XPB、XPD タンパク質が「モーター」として DNA を両方向から引き込み、その動きが妨げられた時に DNA 損傷の存在が確認される。
- ✓ XPA、XPB、XPD といった色素性乾皮症の原因遺伝子産物について、これまで不明だった DNA 修復機構における機能とメカニズムの詳細が明らかになった。

### 研究の背景

私たちのゲノム DNA は、活性酸素などの内的要因、紫外線・放射線・化学物質などの外的要因によって絶えず傷つけられています。DNA 損傷を放置すると突然変異や細胞死を引き起こし、やがてがんをはじめとする様々な疾患の発症につながる可能性があります。このような事態を防ぐための防御機構として、私たちの細胞には DNA の傷を見つけて修復するための様々なメカニズムが備わっています。

ヌクレオチド除去修復（NER）は、紫外線や化学発がん物質によって生じる幅広い DNA 損傷を治す

ことができる重要な修復機構です。色素性乾皮症 (XP) の患者の多くは **NER** で働くタンパク質の遺伝子に変異があり、**NER** が正常に働かないため、特に紫外線による皮膚がんを発症しやすいことで知られています。このことから、**NER** が発がんに対する防御機構として働いていることがわかります。

**NER** では、まず **XP** の原因遺伝子産物の一つである **XPC** タンパク質が、**DNA** の構造異常を見つけ出す「センサー」として働きます。**XPC** は非常に幅広い損傷に対応できる反面、例えば **DNA** の塩基の組み合わせの間違い (ミスマッチ) など、実際には損傷がないところにも結合してしまう性質があります。そのような場所で無用な修復反応が進んでしまうと、かえって突然変異を引き起こす危険があるため、実際に修復すべき損傷が存在するかどうかを確認することが非常に重要です。この損傷確認のステップに基本転写因子 **TFIIH** と **XPA** タンパク質が関わるのが以前から示されていましたが、その詳しいメカニズムは明らかになっていませんでした。

## 研究の内容

今回、研究グループは、既にわかっている **NER** の反応ステップに沿って、損傷を含む **DNA** に **XPC**、**TFIIH**、**XPA** が順次結合した複合体を調製し、それらの分子構造をクライオ電子顕微鏡法により詳細に解析しました。ここで用いた **TFIIH** は **XPB**、**XPD** タンパク質を含む 7 種類のタンパク質によって構成される大きな複合体で、**NER** だけでなく転写 (遺伝子発現) にも必要とされる非常に重要な因子です。**TFIIH** は通常、馬蹄形 (U 字形) の構造を取っており、開いた二本の腕の先端に **XPB**、**XPD** タンパク質がそれぞれ配置されています。損傷 **DNA**、**XPC**、**TFIIH** から成る複合体では、**TFIIH** は馬蹄形の構造を保っており、**XPB** を介して損傷部位の **XPC** と結合する一方で、**XPD** は **DNA** や **XPC** と接触していませんでした (図 1 C)。ところが、ここにさらに **XPA** が加わると、**TFIIH** の構造が大きく変化することがわかりました。開いていた馬蹄形の両腕の部分が開いて環状になると同時に、**XPB** と損傷との距離が少し離れ、その間にできたスペースで **XPD** が **DNA** と結合していました (図 1 D)。

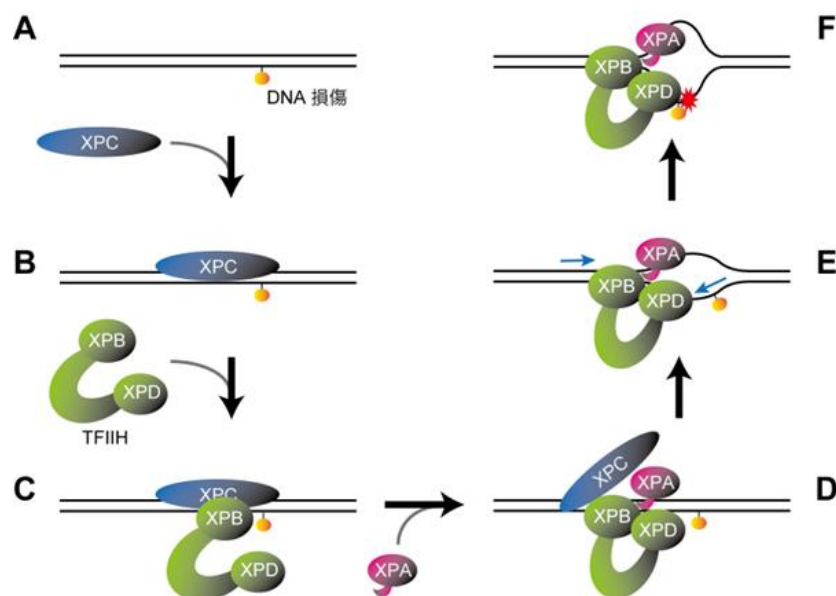


図 1 本研究で明らかになった DNA 損傷認識機構のモデル

それでは、ここから DNA 損傷の存在がどのようにして確認されるのでしょうか？ XPB は DNA の二重らせんに結合した上で、DNA の一方の鎖に沿って移動する性質を持つことが知られています。今回明らかになった構造から、XPB は DNA 上を損傷から離れる方向に移動すると予想されました。ただし、他のタンパク質と結合しているために実際に XPB 自身が移動することはできず、逆に DNA の方が動いて複合体の方に引き込まれます (図 1 E)。この時、XPA の一部が DNA の二本の鎖の間に挿入されており、あたかもファスナーを開くように二重らせんがほどけて一本鎖の状態になることがわかりました。さらに XPD は一本鎖状態の DNA に結合して、ある決まった方向 (5'→3') に移動する性質があります。XPB と XPA によってほどかれた二本の鎖のうち、XPD は損傷を含む DNA 鎖と結合していましたが、XPB と同様に XPD 自身が移動することはできないため、やはりその損傷鎖が複合体の方に引き込まれます (図 1 E)。XPD が DNA と結合する部分は非常に狭い穴のような構造になっており、DNA 鎖はその穴をくぐって移動しますが、損傷で DNA 鎖の構造が大きく変わっているとその部分が穴の入り口に引っかかって止まってしまいます (糸の結び目が針穴を通らないイメージ: 図 1 F)。この XPD を通した DNA 鎖の移動が止まるかどうかで損傷の有無が確認され、修復反応を進めるかどうかを最終判断しているというメカニズムの詳細が今回の研究で明らかになりました。実際、XPD の穴を通過できると予想される比較的軽微な損傷 (塩基の脱離など) は、NER による修復の対象にならないことが過去の研究で示されています。

## 今後の展開

---

今回の研究から、NER による DNA 損傷の修復過程で、XPA、XPB、XPD といったタンパク質のどの部分が、どのような働きをしているかが詳しく明らかになりました。XP の患者で起こっている変異によってこれらのタンパク質に引き起こされる構造変化が、修復反応にどのような悪影響を及ぼして症状の発現につながっているのか、理解が格段に進むとともに、将来的には創薬などの治療法の開発にも貢献できる可能性があります。特に我が国では XPA に変異を持つ XP の患者の割合が圧倒的に高く、タンパク質の構造と機能の関係について理解が進むことは非常に大きな意義があります。

## 用語解説

---

・色素性乾皮症 (XP) : ヒトの潜性遺伝疾患で、日光に対する皮膚の過敏症状と皮膚がんの好発を特徴とする。XP の患者は 8 種類の原因遺伝子のいずれかに変異を持ち、このうち XPA~XPG の 7 種類の遺伝子の塩基配列情報をもとに合成されるタンパク質 (XPA~XPG タンパク質) はすべてヌクレオチド除去修復 (NER) の反応に直接関わっている。日本国内では難治性疾患に指定されており、そのうち XPA 遺伝子に変異を持つ患者が半数以上を占める。

・クライオ電子顕微鏡法 : 生体試料を低温 (通常は液体窒素の温度であるマイナス 196 度) において解析することで、従来の透過型電子顕微鏡に比べて電子線による試料の損傷を大幅に低減し、より生体内に近い状態を保ったまま高精細な構造を観察できる手法。2017 年のノーベル化学賞の授賞対象となった。

## 謝辞

---

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金・基盤研究(S) (JP16H06307) 及び基盤研究(B) (JP21H03598) の支援により実施されました。

## 論文情報

---

### ・タイトル

“Lesion recognition by XPC, TFIIH and XPA in DNA excision repair”

DOI : 10.1038/s41586-023-05959-z

### ・著者

Jinseok Kim, Chia-Lung Li, Xuemin Chen, Yanxiang Cui, Filip M. Golebiowski, Huaibin Wang, Fumio Hanaoka, Kaoru Sugasawa, and Wei Yang

### ・掲載誌

Nature

## 問い合わせ先

---

< 研究について >

■神戸大学バイオシグナル総合研究センター、理学研究科生物学専攻  
教授 菅澤 薫

< 報道担当 >

■神戸大学総務部広報課

■国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室 広報チーム