

## ヒトゲノム複製に必要な DNA 巻き戻し分子モーターの活性化機構

### ■ 概要

国立遺伝学研究所の鐘巻将人教授を中心とする研究グループは、鐘巻教授がこれまで開発してきた「オーキシシデグロン技術」<sup>(1)</sup>を用いて、DNA 複製に関わる MCM10<sup>(2)</sup>と RECQL4<sup>(3)</sup>という 2 つのタンパク質をヒト細胞から迅速に除去し、その役割を調べました。研究の結果、2 本鎖 DNA を巻き戻して 1 本鎖 DNA に変換する分子モーター (CMG ヘリカーゼ<sup>(4)</sup>と呼ばれる) を、MCM10 と RECQL4 が活性化することを明らかにしました (図)。この CMG ヘリカーゼの作用により 1 本鎖 DNA が露出し、これを鋳型に DNA ポリメラーゼが相補的な DNA 配列を合成することにより DNA 複製が行われます。本研究により、ヒト細胞の DNA 複製における分子機構の一端が明らかになりました。

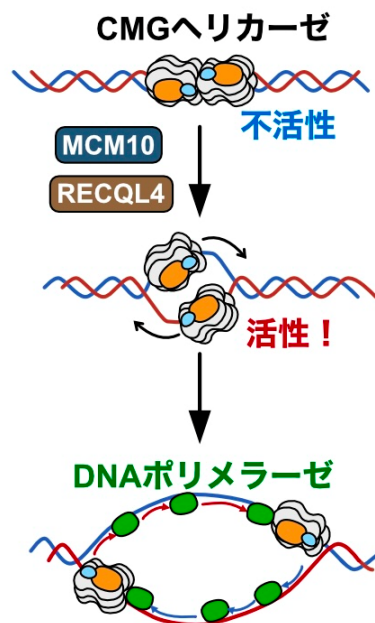


図: ヒト細胞のゲノム複製における複製開始反応の模式図。ゲノム上に形成された DNA 巻き戻し分子モーター CMG ヘリカーゼは、形成された段階では不活性である。その後、MCM10 と RECQL4 が協調的に働き、CMG ヘリカーゼが活性化される。これにより DNA が開裂し、一本鎖に変換された DNA に DNA ポリメラーゼが呼び込まれることで DNA が半保存的に複製される。

### ■ 成果掲載誌

本研究成果は、国際科学雑誌「Genes & Development」に 2026 年 9 月 5 日 (日本時間) にオンライン事前掲載されました。

論文タイトル: MCM10 and RECQL4 have cooperative and redundant roles in activating the CMG helicase during the replication initiation

著者: Atabek Bektash, Xiaoxuan Zhu, Yuki Hatoyama, Atsushi Toyoda and Masato T. Kanemaki

DOI: <http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.353714.126>.

### ■ 研究の詳細

#### ● 研究の背景

私たちの体をつくる細胞が増殖するためには、遺伝情報を担う DNA を正確にコピーする「DNA 複製」が必要です。DNA 複製を開始する際には、二本鎖 DNA をほどく「CMG ヘリカーゼ」と呼ばれる分子モーターが形成され、これが活性化されることで DNA のコピーが始まります。しかし、ヒト細胞において CMG ヘリカーゼがどのように活性化されるのか、その仕組みは分かっていませんでした。また本研究で研究対象とした RECQL4 は、その遺伝子変異が遺伝性難病ロスムンド・トムソン症候群を引き起こすことが知られており、その機能の理解が必要とされていました。

#### ● 本研究の成果

国立遺伝学研究所の鐘巻教授を中心とする研究グループは、タンパク質を細胞内から迅速に除去できるオーキシンドグロン技術を用いて、DNA 複製に関わる MCM10 と RECQL4 という 2 つのタンパク質の働きを調べました。その結果、どちらか一方を除去した場合には DNA 複製への影響は比較的軽度でしたが、両方を同時に除去すると CMG ヘリカーゼを形成できるにもかかわらず、それを活性化できず、DNA 複製が著しく阻害されました。さらに、MCM10 と RECQL4 が互いに協力するとともに、一方が欠けるともう一方がその機能を補うこと、そして両者が持つ一本鎖 DNA に結合する能力が CMG ヘリカーゼの活性化に重要であることを明らかにしました。これらの結果から、MCM10 と RECQL4 が協調して一本鎖 DNA を CMG ヘリカーゼのリング構造内部から外へ引き出すことにより CMG ヘリカーゼを活性化させるという新しいモデルを提唱しました。

#### ● 今後の期待

DNA 複製は、私たちの細胞が増殖し、遺伝情報を次の細胞へ正確に伝えるための根幹となる生命現象です。本研究により、これまで不明だったヒト CMG ヘリカーゼの活性化機構の一端が明らかになりました。また、RECQL4 の変異はロスムンド・トムソン症候群などの遺伝性疾患と関連することが知られています。今後、MCM10 と RECQL4 が CMG ヘリカーゼを活性化する仕組みを生化学的・構造学的に解明することで、DNA 複製の基本原則だけでなく、DNA 複製異常が疾患につながる仕組みの理解にもつながることが期待されます。

### ■ 用語解説

#### (1) オーキシンドグロン(AID)技術

鐘巻研究室が開発したタンパク質分解技術。植物が持っているオーキシン依存的分解システムを、異種細胞に移植することにより作られました。改良型の AID2 は酵母、培養細胞、線虫、マウスなど様々な細胞や動物に応用されています。

#### (2) MCM10

酵母からヒトまで保存されている DNA 複製に関与するタンパク質。ヒト MCM10 がどのように DNA 複製に関与するかはよく分かっていませんでした。

#### (3) RECQL4

ヒト細胞の DNA 複製に関与すると考えられていたが、どのようにどのように DNA 複製に関与するか、これまでよく分かっていませんでした。RECQL4 の変異はロスムンド・トムソン症候群などの遺伝病を引き起こすことが知られています。

#### (4) CMG ヘリカーゼ

DNA 複製の際に、二本鎖 DNA を 1 本鎖に巻き戻す機能を持つ分子モータータンパク質。CMG ヘリカーゼが 1 本鎖 DNA を作り出すことにより、DNA ポリメラーゼが DNA 合成を行うことができます。

### ■ 研究体制と支援

本研究は科研費(JP21H04719, JP23H04925, JP25H00979)および JST CREST(MJCR21E6)のサポートにより実施されました。ゲノミクス解析にあたり、先進ゲノム支援(PAGS, JP22H04925)並びに遺伝研スーパーコンピュータ施設の支援を受けました。筆頭著者の Atabek Bektash は国費外国人留学生として本研究に従事しました。

### ■ 問い合わせ先

＜研究に関すること＞

● 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 分子細胞工学研究室 教授・鐘巻将人  
メール:mkanemak@nig.ac.jp

<報道担当>

● 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 広報室

メール: prkoho@nig.ac.jp

配付先:文部科学記者会、科学記者会、三島記者クラブ