

【目的】 染色体上では、さまざまな原因により塩基ミスマッチが生じる。DNA 複製の誤りによって生じるミスマッチは、新生 DNA 鎖上の塩基を修正して解消される。一方、類似するが同一ではない配列間での組換えによってもミスマッチが生じるが、座位が異なる類似配列間での相同組換えは、転座や欠失、染色体再編の原因となる。このような類似配列間の相同組換えは、ミスマッチ認識センサーである MutS 複合体に依存した経路（ミスマッチ修復経路/MMR 経路）によって阻止されることが知られる。MMR 遺伝子の変異やサイレンシングは発がんの原因としてよく知られ、MMR 経路によるゲノム品質管理はヒトの健康と医療にも密接に関係している。本研究では類似配列間の組換えを MMR 経路が抑制する分子メカニズムの解明を目指した。

【方法】 ツメガエル卵核質抽出液 (NPE) は DNA 合成やミスマッチ修復、相同性依存的修復などさまざまな反応を試験管内で再現可能なモデル系である。本研究では、NPE 中で相同性依存的修復のひとつである一本鎖アニーリングを再現し、類似配列間一本鎖アニーリング制御に対する MMR 因子の寄与を調べた。

【結果】 類似配列間一本鎖アニーリングを試験管内再現することに成功した。一本鎖アニーリング反応は、リピート間の相同性が低下すると著しく減少し、この減少は MutS α ミスマッチ認識複合体に依存していた。類似配列間一本鎖アニーリングの中間体では反応の著しい遅延が見られ、反応中間体と考えられる DNA 分子種が蓄積していた。これらの結果から、MutS α は一本鎖アニーリング反応と拮抗して不正確なアニーリングを阻害しているものと考えられた。

ミスマッチ修復システムによる類似配列間一本鎖アニーリング反応の制御モデル

