

【目的】細胞内では、さまざまな要因によって DNA の誤対合、ミスマッチが生じる。ミスマッチの生じる原因には、DNA 合成の誤り、もしくは類似するものの相同ではない配列間での組換え、という主に二つの反応が挙げられる。これら二つの反応によって生じたミスマッチは、ともにミスマッチ修復（mismatch repair : MMR）機構によって対処される。MMR 機構は、主要ながん抑制機構の一つであり、その機構の欠損はがん発生頻度の増加やがん細胞の悪性化に繋がる。MMR 機構はミスマッチを認識した後、ミスマッチが生じたそれぞれの原因に応じて異なった対応を取る。しかしながら、それら二つの反応がどのように制御されているのかは未だにわかっていない。本研究では、その制御機構を明らかにすることを目的として解析を行った。

【方法】ツメガエル卵核質抽出液（nucleoplasmic extract : NPE）は、MMR 反応や DNA 二重鎖切断（DNA double strand break : DSB）修復などのさまざまな DNA 修復反応を試験管内で再現する。本研究では NPE を用いて、DSB 修復経路の一つである一本鎖アニーリング（single-strand annealing : SSA）をモデル系として解析を行った。まず我々は、タンデムに配置した相同配列の片方の配列に塩基置換を導入することで相同性を低下させた基質を作製し、類似配列間での SSA を NPE 中で再現した。さらに、SSA による修復産物を精製してサンガー法によるシーケンス解析を行い、類似配列間に生じた DSB を SSA によって修復した産物の配列変化について解析した。

【結果】類似配列間での SSA は、NPE 中で大きく抑制されていた。さらに、その反応はミスマッチを認識する MutS α 複合体に大きく依存しており、DNA 合成エラーの修復に必須の MutL エンドヌクレアーゼには依存していなかった。NPE 中で類似配列間の SSA は大きく抑制されていたものの、SSA 反応を完了させる分子も見られた。その分子の塩基配列を解析したところ、DSB 部位の 3'末端に近い塩基ほど優先的に塩基の除去修正を受けることがわかった。

ミスマッチ修復機構による相同組換え反応の正確性を維持する反応の制御モデル

