2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	大学保一
研究機関名	公益財団法人がん研究会
所属部署名	がん研究所がんゲノム動態プロジェクト
役職名	プロジェクトリーダー
研究課題名	ゲノム複製におけるDNAポリメラーゼ間の協調的機能
研究実施期間	2022年4月1日～2023年3月31日

研究成果の概要

本研究は、ヒト培養細胞を用いて、数多くの DNA ポリメラーゼが分業・協調する仕組みを解明し、その機構がゲノム情報の安定性にどのように寄与するかを明らかにすることを目標としている。本年度は、複製フォーク内のリーディング鎖・ラギング鎖合成を主に担うポリメラーゼ(複製ポリメラーゼ)の解析を軸としつつ、細胞内に数多く存在する、誤りがちな合成を行う DNA ポリメラーゼを解析対象として広げていくことを目指してきた。我々が確立した DNA ポリメラーゼ合成領域を全ゲノムにわたり特定する実験系においては、DNA ポリメラーゼをコードする遺伝子に変異を導入し、リボヌクレオチドを高頻度に取り込む合成を誘導することにより、対象となるポリメラーゼの合成領域を特定できる。現在、複製ポリメラーゼに加えて、3 種類の誤りがちな DNA ポリメラーゼにおいても、必要なポリメラーゼ変異を導入した細胞株の作成に成功しており、今後は、これらの細胞株を使用して、誤りがちな DNA ポリメラーゼがゲノム複製をバックアップする上で、どのように機能し、また、これらポリメラーゼの変異生成へ寄与するのかを明らかにすることを予定している。加えて、複製ポリメラーゼの合成領域の解析から複製フォークの開始・停止、および、その方向性を示すゲノムプロファイルを構築し、遺伝子転写による複製フォーク動態への影響を解析した。その結果、複製フォークの開始・停止位置が高発現する遺伝子の分布と強く関連すると同時に、遺伝子転写領域内においては、DNA ポリメラーゼ合成反応の効率も低下することを示した。この成果をうけ、転写装置によるゲノム複製機構への影響の原因となる転写のプロセスや因子についての詳細を明らかにするために、転写に関わる因子の変異体や阻害剤などを使用し複製フォークの動態・DNA ポリメラーゼ機能にどのような変化が生じるかを解析することを計画している。