

2023 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	2023 年 4 月 1 日～2024 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。昨年度より継続して、ゲノム複製の大半を担う DNA ポリメラーゼ（複製ポリメラーゼ）に加えて、誤りがちな合成を行う複数の DNA ポリメラーゼを対象とすることを目的として実験系の確立を目指してきた。我々のグループは、DNA ポリメラーゼ合成領域を全ゲノムにわたり特定するために、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し、取り込まれたリボヌクレオチドの分布より対象となるポリメラーゼの合成領域を同定している。昨年度、複数種の誤りがちな DNA ポリメラーゼに関して、必要なポリメラーゼ変異を導入した細胞株の作成が完了しており、それらの細胞株を使用して、対象ポリメラーゼの合成領域を同定するに至った。その結果、誤りがちなポリメラーゼは複製ポリメラーゼよりもゲノム合成への関与は低いものの、リーディング鎖よりもラギング鎖の合成への関与が大きいことが示された。このことは、ラギング鎖合成を担うポリメラーゼは複製装置と強く結合せずいるため、誤りがちなポリメラーゼと偶発的に交換されるためと我々は考察している。また、誤りがちなポリメラーゼの合成領域のゲノム上での分布から、それらの種類によって DNA 合成期の異なるタイミングで機能することも示され、今後、これらのポリメラーゼの核内分布との関連性などを検証する。総じて、本研究は誤りがちなポリメラーゼが DNA 損傷存在下だけでなく、通常の複製フォーク進行時にも機能することを示し、今後、自然突然変異の生成の原因となっているかも検証する予定である。