

新規テロメア関連タンパク質の探索とその機能解析

広島大学大学院 先端物質科学研究科 上野 勝

染色体末端（テロメア）は、染色体を安定に維持し、老化やガン化を防止する上で重要な役割を担っている。テロメアはテロメア DNA と呼ばれるくり返し DNA 配列とそれに結合する複数のタンパク質で構成されている。テロメア末端の構造を人工的にコントロールできれば、細胞の老化や癌を抑制できる可能性がある。そこで、当研究室ではヒトテロメア結合タンパク質 TRF1/2 の機能的ホモログである Taz1 を持ち、染色体の数が少ないことからテロメアの解析に適した生物である分裂酵母を用いて、テロメアで機能する新規タンパク質の探索とその機能解析を行ってきた。

RPA(replication protein A)は、ヒトから出芽酵母まで広く保存された一本鎖 DNA 結合タンパク質であり、DNA の複製、修復、相同組換えに関与している。昨年までに、分裂酵母 RPA の大サブユニットをコードしている遺伝子である rad11 の変異株 rad11-D223Y のテロメア長は野生株よりも短くなることや、taz1 と rad11-D223Y の二重変異株はテロメア DNA を全く維持できないことを本事業の成果として発見している。しかし taz1 rad11-D223Y 二重変異株のテロメア消失機構は、ほとんど明らかになっていない。本年度は taz1 rad11-D223Y 二重変異株のテロメア消失機構の解明を目指して、rad11-D223Y 変異株のテロメアに関する詳細な機能解析や、様々な変異株を作成した結果、いくつかの新しい知見が得られた。これらの結果を踏まえて、taz1 rad11-D223Y 二重変異株のテロメア消失機構の新しいモデルを提唱したい。また、これらのタンパク質はヒトにも相同タンパク質が存在するが、ヒト RPA がテロメアで機能するかどうかは全くわかっていない。そこで、ヒト RPA がテロメアで機能するかどうかを調べることも試みている。もしヒトで RPA TRF1/2 を同時に不活性化することでテロメアが維持できなくなれば、これらのタンパク質が抗癌剤の新しい分子標的となる可能性がある。したがってこれらの研究成果は、基礎生物学の発展に大きく貢献するだけでなく、ヒトの染色体維持機構の解明や、それに基づく新しいガンの治療法の開発にも貢献することが期待できる。