

図1 がん細胞のゲノム不安定性： 遺伝子の変異を繰り返して悪性化する

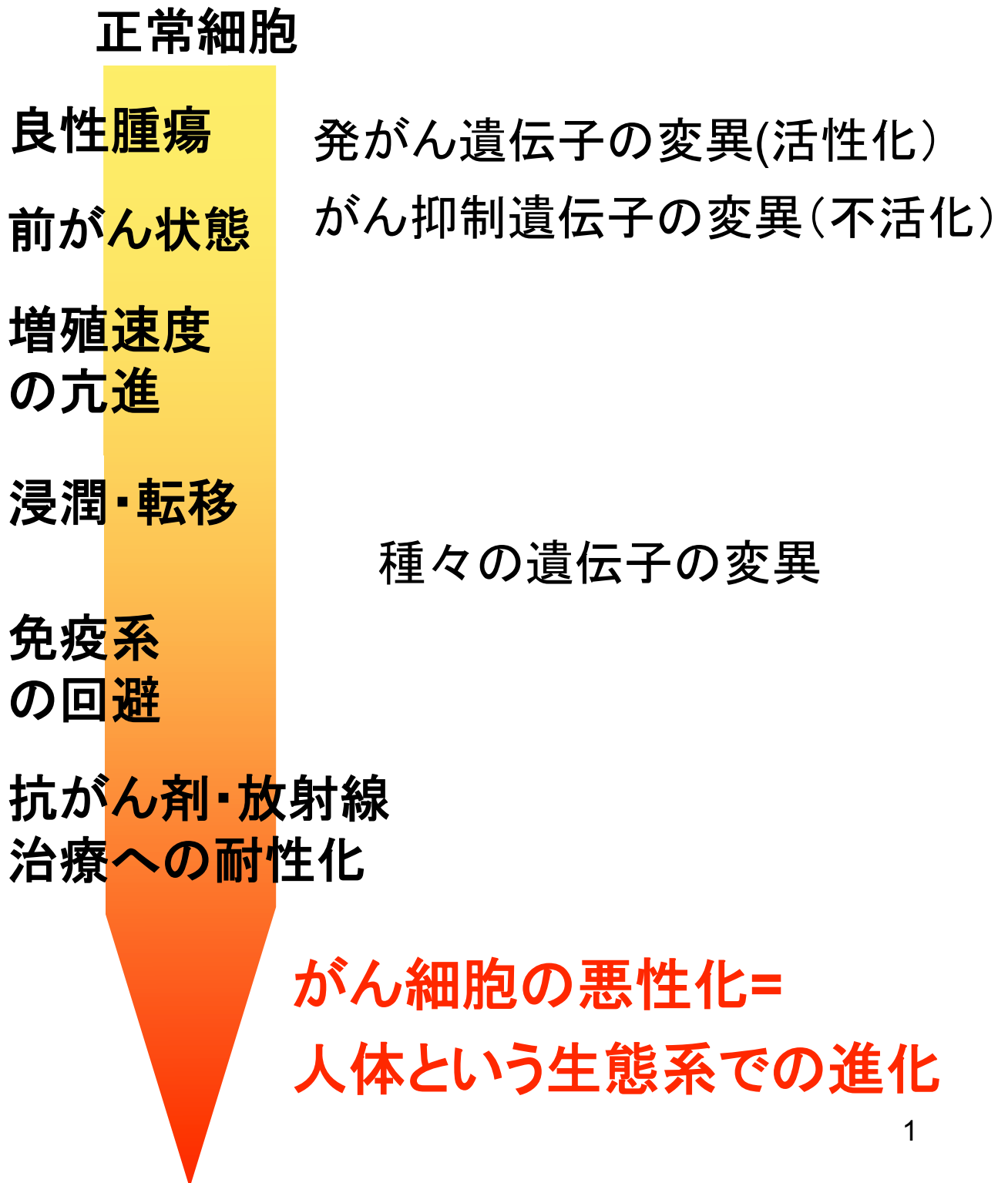
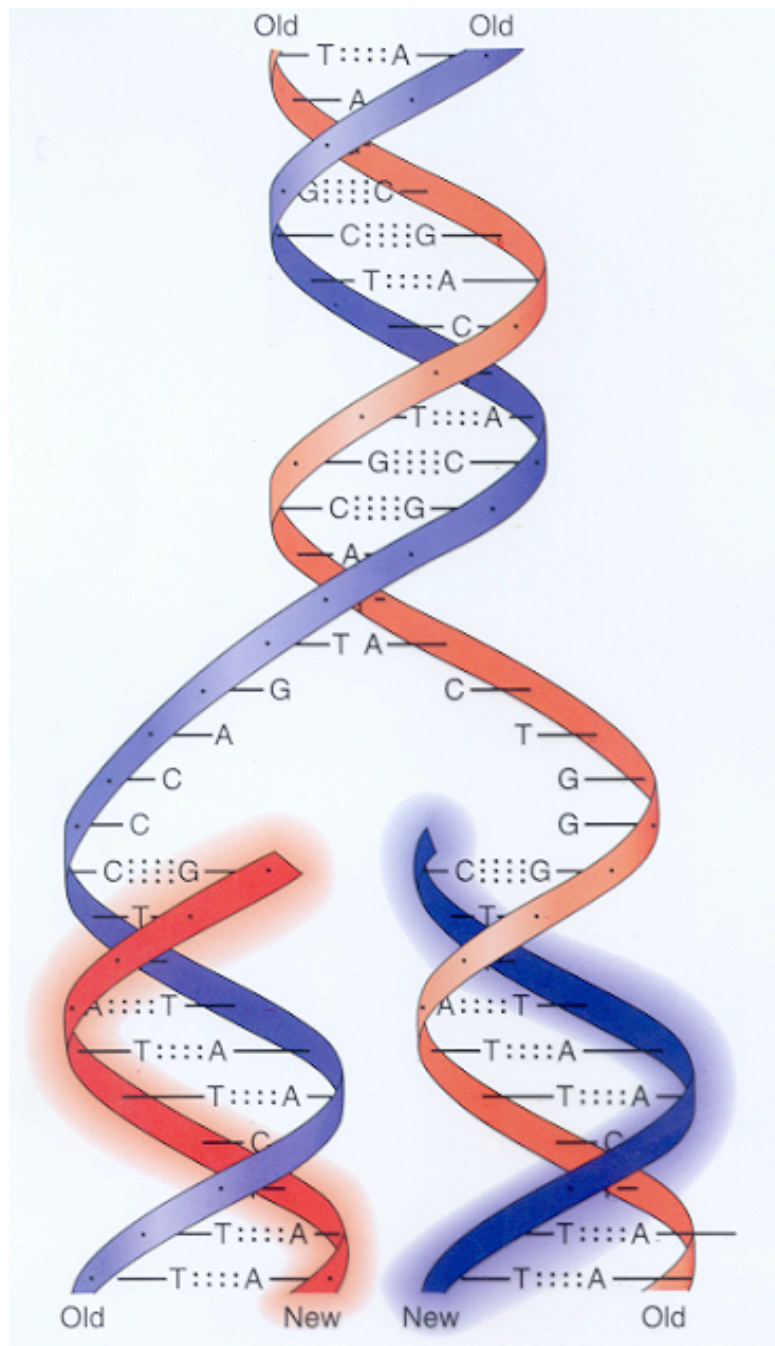


図2 DNAの構造と複製—変異とは？



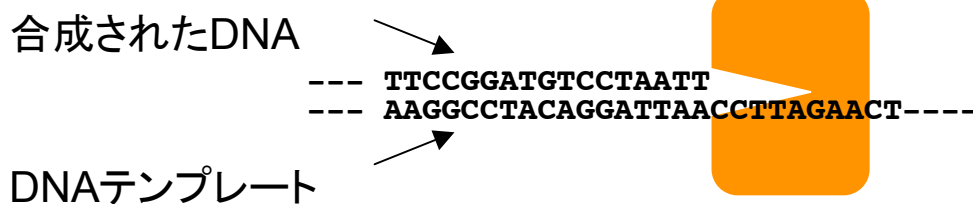
http://www.suite101.com/view_image.cfm/230204

変異 = A, T, C, Gの配列の変化による
遺伝情報の変化

図3 通常のDNAポリメラーゼとY-ファミリーDNAポリメラーゼの特徴

正確な複製に従事するDNAポリメラーゼ

- 酵素活性中心の構造がタイト
 - 校正機能がある
-
- 複製で誤りを起こす確率が低い
 - DNA損傷部位で停止する



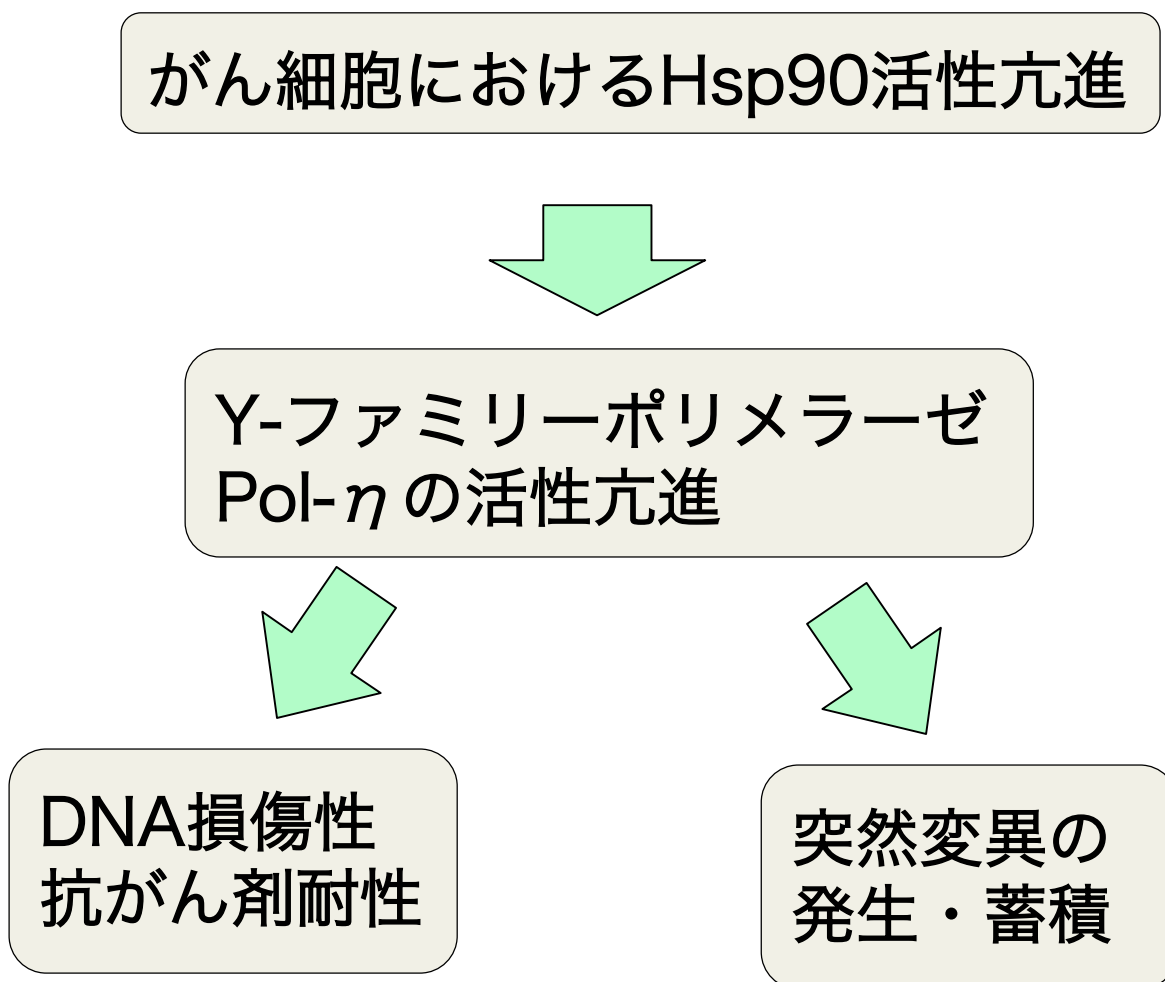
Y-ファミリー・ポリメラーゼ

- 酵素活性中心の構造がルーズ
 - 校正機能がない
-
- 複製で誤りを起こす確率が高い
 - DNA損傷を乗り越えて複製する



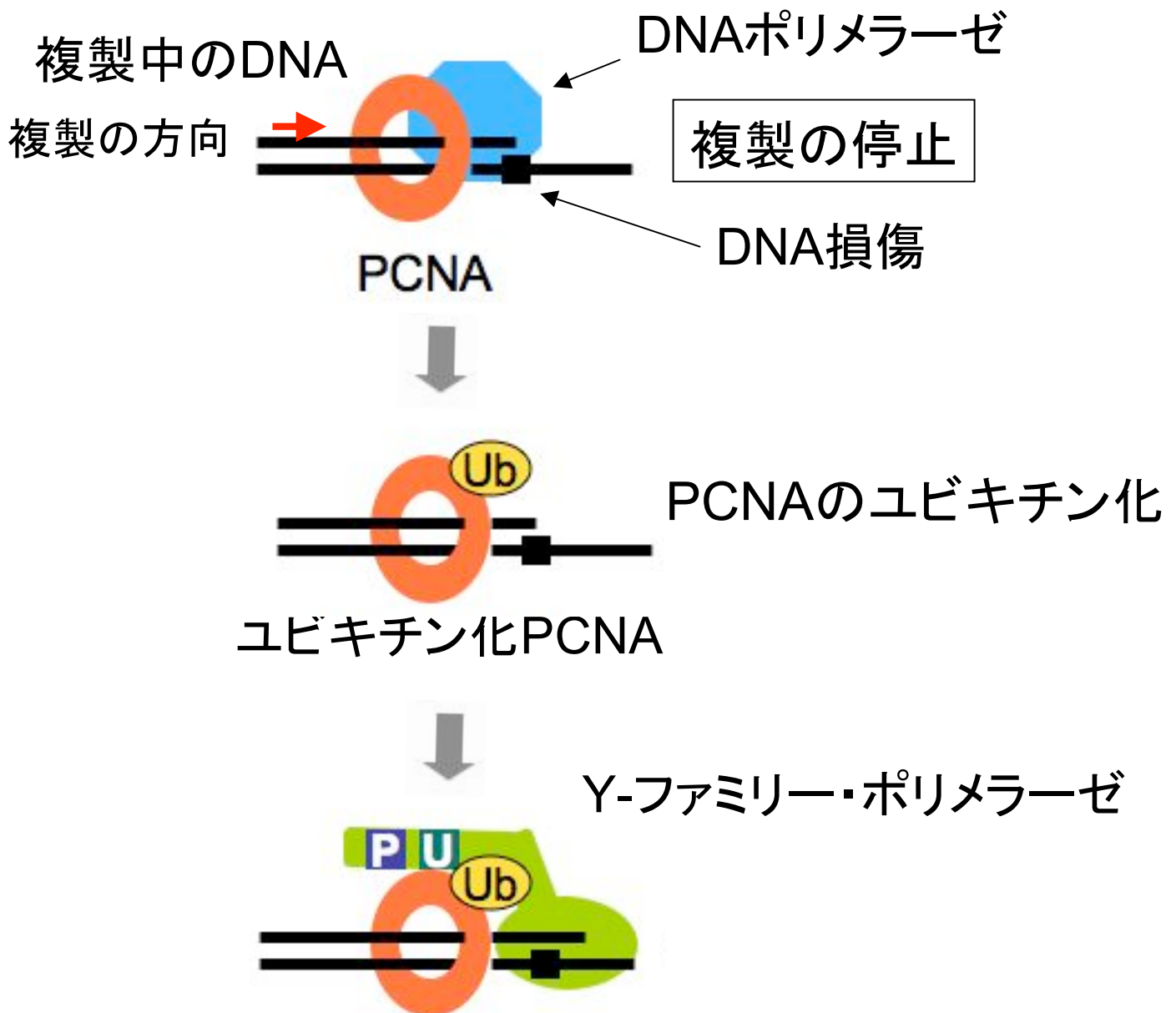
- 変異は偶発的エラーとしてだけでなく、Y-ファミリー・ポリメラーゼによる能動的なプロセスとして起こる。
- バクテリアなどは、生存に不利な環境において変異率を高め、環境に適応した個体が生き残る = 「適応的変異」
← Y-ファミリー・ポリメラーゼの発現量亢進

図4 今回の発見の概要



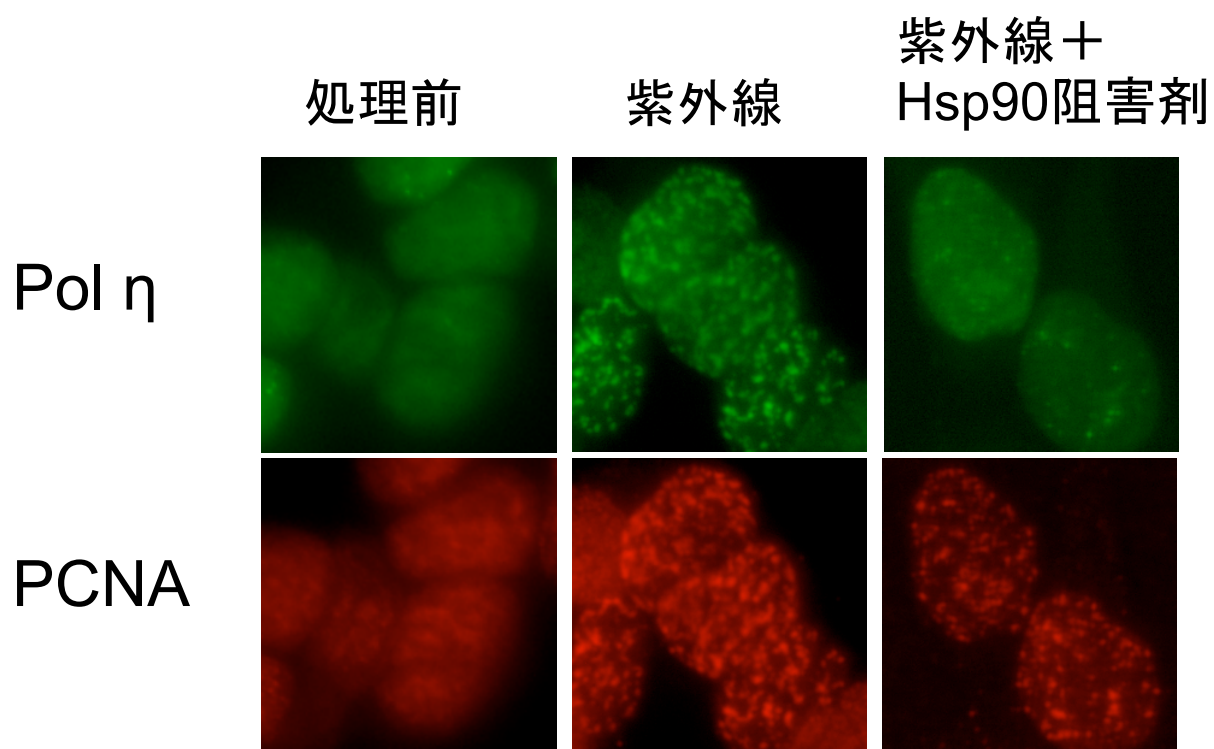
がんの悪性化

図5 ポリメラーゼ・スイッチ：DNA損傷部位へのY-ファミリー・ポリメラーゼの動員機構



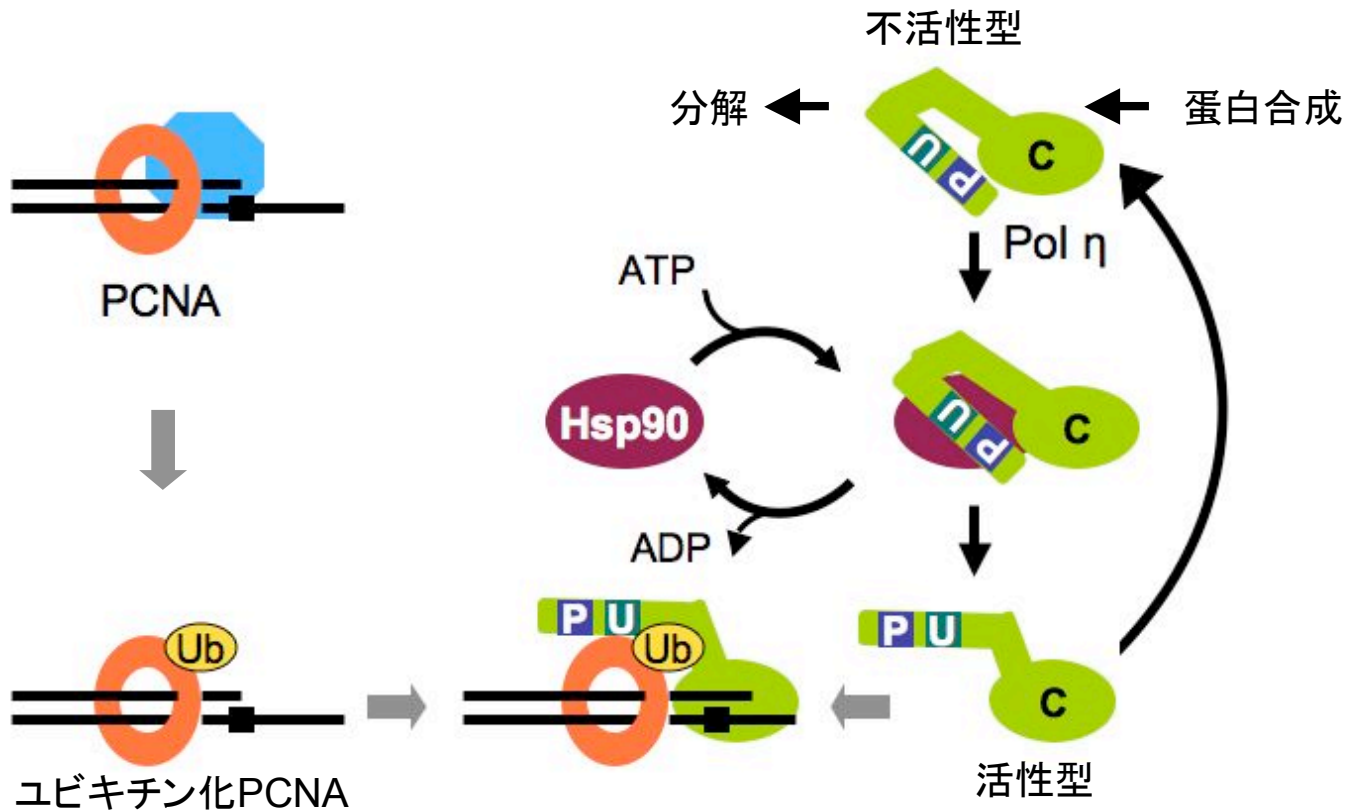
DNA損傷部位において、通常のDNAポリメラーゼは複製を停止する。この時に、PCNAにユビキチン(Ub)というペプチドが結合し、ユビキチン化PCNAが生ずる。Y-ファミリー・ポリメラーゼはPCNA結合領域(P)とユビキチン結合領域(U)を介してユビキチン化PCNAに結合する。

図6 Hsp90阻害剤はDNA損傷部位へのPol η の動員を抑制する



紫外線によるDNA損傷部位にはPCNAとPol η が点状に集積する。Hsp90阻害剤はPCNAの集積には影響せず、Pol η の集積を抑制する。

図7 Hsp90によるPol η の制御モデル



Pol η がDNA損傷部位に集積するためには、ユビキチン化PCNAの生成だけでなく、Hsp90によるPol η の活性型への変換が重要である。Hsp90はATPをADPに分解する時に生ずるエネルギーを利用して、Pol η の構造を制御する。