

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		低レベルの慢性的有害紫外線が生物に及ぼす影響に関する研究			
研究テーマ (欧文) AZ		Studies on the biological effects of chronic low-dose UV irradiation.			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)ヒシダ	名)タカシ	研究期間 B	2007～ 2008年
	漢字 CB	菱田	卓	報告年度 YR	2009年
	ローマ字 CZ	HISHIDA	TAKASHI	研究機関名	大阪大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		大阪大学微生物病研究所・准教授			
<p>概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)</p> <p>紫外線は DNA 塩基損傷を引き起こす主要な環境要因であり、細胞死や突然変異などのゲノム不安定性増大の原因となることが知られている。そのため、生物はこのような塩基損傷を特異的に修復できるヌクレオチド除去修復機構を進化の過程で獲得してきている。さらに、これらの塩基損傷は DNA 複製の阻害を引き起こすため、直接的な損傷の修復をすることなく複製阻害部位のバイパス機能に参与する DNA 損傷トレランスと呼ばれる経路が存在する。これまでの紫外線を用いた解析では、損傷修復・応答機構の分子メカニズムの解明に重点が置かれていたため、生理的なレベルと比べると過剰な紫外線量を短時間照射することで解析が行われてきた。しかしながら、実際に自然環境で問題となる紫外線は非常に低い紫外線量であり、また細胞における影響を考えた場合、慢性的に紫外線を受けた細胞の影響を調べるのが重要である。本研究では、極めて低いレベルの紫外線照射下で細胞を培養できる実験系を構築し、出芽酵母細胞における損傷応答機構について詳細に解析を行った。その結果、これまでの研究結果とは大きく異なった各紫外線損傷応答の役割が存在することを見出し、その中でも、DNA 損傷によって起こる複製の進行阻害を回避する“DNA 損傷トレランス”と呼ばれる機構が耐性獲得に最も重要な役割を果たしていることを発見した。この機構を欠損した細胞では、紫外線損傷の修復機能は正常である一方、本来環境レベルの紫外線では活性化しない DNA 損傷チェックポイントが異常に活性化することで、細胞の増殖阻害が引き起こされていることを見いだした。これらの研究成果は、紫外線損傷ストレスに対する細胞の耐性獲得に関する新たな概念を提唱するだけでなく、生物が進化の過程で環境レベルの紫外線に適応してきた機構を知るうえでも重要な成果である。</p>					
キーワード FA	紫外線	DNA 損傷	損傷トレランス	DNA 複製	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	RAD6-RAD18-RAD5 pathway-dependent tolerance to chronic low-dose UV light							
	著者名 ^{GA}	Hishida, T., et al.	雑誌名 ^{GC}	Nature					
	ページ ^{GF}	612~615	発行年 ^{GE}	2	0	0	9	巻号 ^{GD}	457
雑誌	論文標題 ^{GB}	環境レベルの紫外線に対する生物の耐性獲得のメカニズム							
	著者名 ^{GA}	菱田 卓	雑誌名 ^{GC}	実験医学					
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}	2	0	0	9	巻号 ^{GD}	Vol. 27 No. 11
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

In nature, organisms are exposed to chronic low-dose UV (CLUV) as opposed to the acute high doses common to laboratory experiments. Analysis of the cellular response to acute high-dose exposure has delineated the importance of direct DNA repair by the nucleotide excision repair (NER) pathway and for checkpoint-induced cell cycle arrest in promoting cell survival. Here we examine the response of yeast cells to CLUV and identify a key role for the *RAD6-RAD18-RAD5* error-free postreplication repair (*RAD6* error-free PRR) pathway in promoting cell growth and survival. We show that loss of the *RAD6* error-free PRR pathway results in DNA damage checkpoint-induced G₂ arrest in CLUV-exposed cells, whereas wild type and NER deficient cells are largely unaffected. Cell cycle arrest in the absence of the *RAD6* error-free PRR pathway was not caused by a repair defect or by the accumulation of UV-induced photoproducts. Notably, we observed increased RPA- and Rad52-YFP foci in the CLUV-exposed *rad18Δ* cells and demonstrated that Rad52-mediated homologous recombination is required for the viability of the *rad18Δ* cells following release from CLUV-induced G₂ arrest. These and other data presented suggest that, in response to environmental levels of UV exposure, the *RAD6* error-free PRR pathway promotes replication of damaged templates without the generation of extensive single-stranded DNA regions. Thus, the error-free PRR pathway is specifically important during chronic low-dose UV exposure to prevent counter-productive DNA checkpoint activation and allow cells to proliferate normally.