

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		紫外線高感受性症候群の責任遺伝子 UVSSA の機能解析と老化メカニズムの解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Molecular analysis of UVSSA as the responsible gene for UV sensitive syndrome and analysis of mechanisms of aging.			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓) オギ	名) トモオ	研究期間 B	2012 ~ 2013 年
	漢字 CB	荻	朋男	報告年度 YR	2014 年
	ローマ字 CZ	Ogi	Tomoo	研究機関名	長崎大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		長崎大学原爆後障害医療研究所・准教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>紫外線により誘発された DNA 損傷を除去修復する過程には、多くの遺伝子が関与するが、詳細な分子メカニズムの解明には至っておらず、各遺伝子の役割についても未知な部分が多いのが現状である。紫外線高感受性症候群 (UV^S) は、常染色体劣性遺伝性疾患であり、紫外線誘発 DNA 損傷の修復を行うヌクレオチド除去修復機構 (NER) のサブパスウェイの1つである、転写と共役した NER (TC-NER) 機能が完全に欠損している。通常、コケイン症候群 (CS) などの TC-NER 欠損性疾患患者の場合、mRNA に転写される DNA 鎖上の損傷をすみやかに除去できず、転写や遺伝子発現が障害を受けるため、早期老化症状や発達障害などの重篤な症状が現れると考えられている。一方で、UV^S 患者は光線過敏症など比較的軽度の皮膚症状のみを示し、CS 患者に見られるような重篤な病状は確認されていない。この UV^S 患者の軽微な臨床所見に反した、患者細胞での TC-NER 機能の完全欠損という謎は現在でも解明されていない。生命維持には、正確な遺伝子発現を担保する事が重要であり、転写鎖における DNA 損傷の TC-NER による迅速な修復はその鍵となる。TC-NER の破綻は、細胞老化やゲノム不安定性誘発につながると考えられ、TC-NER の分子メカニズム解明は非常に重要である。本研究は、UV^S 患者が日焼け症状のみを示す一方、同じ修復経路が欠損している CS 患者において早期老化症状などの重篤な病状が現れる点に着目し、UV^S 発症に関わる新規 NER 遺伝子 UVSSA の機能解析を通して、老化症状の誘発/回避の解明に取り組むものである。UVSSA の機能解明のため、多数のアミノ酸置換変異体を作り、NER 活性や RNA ポリメラーゼのユビキチン化を指標に、UVSSA の活性部位探索を行った。この際、細胞生物学的に NER 活性あるいは細胞の各種感受性を評価する簡便な手法の開発に取り組み、既存の方法に比べ迅速に各検証を実施することが可能となった(発表文献 <i>Nature Protocols</i>, 2014)。今後も、本技術を応用し、UVSSA の詳細な機能解明に取り組み、TC-NER の分子機構を明らかにし、さらには TC-NER の異常によって引き起こされる早期老化現象の誘発メカニズムの解明と対策(緩和薬/抑制薬の開発等)にも取り組んでいきたい。</p>					
キーワード FA	ヌクレオチド除去修復				

(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}	A rapid comprehensive assay system for DNA repair activity and cytotoxic effects of DNA damaging reagents by measuring unscheduled DNA synthesis and recovery of RNA synthesis after DNA damage							
	著者名 ^{GA}	Nan Jia et al.	雑誌名 ^{GC}	Nature Protocols					
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}	2	0	1	4	巻号 ^{GD}	in press
雑誌	論文標題 ^{GB}	Malfunction of Nuclease ERCC1-XPF Results in Diverse Clinical Manifestations and Causes Cockayne Syndrome, Xeroderma Pigmentosum, and Fanconi Anemia.							
	著者名 ^{GA}	Kazuya Kashiya et al.	雑誌名 ^{GC}	American Journal of Human Genetics					
	ページ ^{GF}	807 ~ 819	発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	92
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

To investigate the roles of the UVSSA gene in TC-NER mechanism, we firstly searched for functionally important domains of the UVSSA protein. We mutated conserved amino acid residues of the UVSSA protein and screened for the mutants that lacked TC-NER activity as well as the ubiquitination of stalled RNA polymerase IIo after UV DNA damage. For this purpose, we developed a comprehensive assay system for measuring DNA repair activity and cytotoxic effects of DNA damaging reagents. We have successfully improved the time for the assays. Using this new assay system, we have identified various UVSSA functionally inactive mutants; we observed some of the UVSSA mutants can not properly ubiquitinate RNA polIIo in TC-NER reaction. Further studies will elucidate the different clinical features, i.e. premature aging in Cockayne syndrome and mild photo sensitivity in UV-sensitive syndrome.