

RNAワールドからの干渉とゲノム安定性維持

全 賢基

一つの受精卵からはじまり約3 kgの赤ちゃんが生まれてくるまで10ヶ月程かかる。その間に2 m程しかなかった染色体DNAは、地球と太陽20往復に匹敵する長さまでに複製される。ヒトの一生に換算すると、複製されるDNAはさらに膨大な長さになる。このような壮大な旅路で、生命の設計図「DNA」が遺伝情報を安定に維持し、伝えていく仕組みはどうなっているのだろうか。本稿では、近年明らかにされたゲノム安定性維持におけるRNase H2という酵素の役割について述べる。

正常な細胞において、染色体DNAの損傷と修復は常に繰り返されている。紫外線や電離放射線などの外的要因だけでなく、細胞内代謝に伴って副生する活性酸素、DNAポリメラーゼによる複製エラーなどの内的要因も、DNA損傷を引き起こす原因として挙げられる。近年、正常なDNA複製のプロセスにおいて、本来RNAの構成成分であるリボヌクレオチドが、染色体DNA内へ比較的高頻度に取り込まれ、除去修復されているということが明らかにされた^{2,3)}。このようなDNA修復機構をリボヌクレオチド除去修復と呼ぶ。リボヌクレアーゼH2 (RNase H2) はリボヌクレオチド除去修復に必須の酵素である。本酵素は二本鎖DNAに取り込まれた1塩基のリボヌクレオチドの5'末端を切断する。その後、フラップエンドヌクレアーゼ1 (FEN1) などのエキソヌクレアーゼがリボヌクレオチドを分解除去すると提案されている。

リボヌクレオチド除去修復の重要性は、近年になって酵母やマウスを用いた研究で深く認識されるようになった^{2,3)}。DNA合成にはデオキシリボヌクレオシド三リン酸 (dNTP)、RNA合成にはリボヌクレオシド三リン酸 (rNTP) が材料として使われる。dNTPと比べてrNTPはリボースの2'位に酸素原子が一つ多い水酸基を有することが特徴である。DNAポリメラーゼはこのようなdNTPとrNTPの構造上の小さな違いを区別するしくみを有しているが、そのメカニズムは完全ではなく、その選択性もDNAポリメラーゼの種類や環境によって異なる。特に、rNTP/dNTP濃度比がDNAポリメラーゼの基質選択性に大きな影響を与える。Nick McElhinnyらは、出芽酵母でrNTP/dNTP濃度比が36~190倍にもなることに着目した。真核生物では15以上のDNAポリメラーゼが見つかったが、その中でも三つの酵素がDNA複製を担っている。出芽酵母由来のこれらのポリメラーゼは、生理的条件下で一細胞周期あたり10,000個以上ものリボヌクレオチドをゲノムDNAに取り込むということが*in vitro*の実験から示唆された。Nick McElhinnyらは更に、RNase H2遺伝子をノックアウトした出芽酵

母変異株の解析を行い、リボヌクレオチド除去修復がDNA複製中に頻繁に起きていることをはじめて証明した²⁾。野生株から精製したDNAはほとんどアルカリ分解を受けない。一方、RNase H2変異株の染色体DNAはアルカリ分解に対する安定性が著しく低下している。この結果は、細胞周期ごとに染色体DNAへのリボヌクレオチドの取り込みが大量に生じる証拠であり、野生株ではRNase H2依存的なリボヌクレオチド除去修復が効率的に働いていることを示す。その後、ReijnsらはRNase H2遺伝子を欠損したマウスは胎生初期で致死に至ることを報告した³⁾。RNase H2欠損マウスから抽出したゲノムDNAは出芽酵母の場合と同様にアルカリ分解に対する安定性が著しく低下していた。この解析から、マウス細胞でのリボヌクレオチド取り込み頻度は7600塩基に1つ、一細胞周期当たり100万個にもおよぶことが推定されている。

RNase H2はリボヌクレオチド除去修復だけでなく、岡崎フラグメントのRNAプライマーの除去、転写過程で生じるR-loopのプロセッシングなどへの関与も提案されている。R-loopとは、転写されたRNAが再度ゲノムDNAとハイブリッドを形成し、非転写鎖が一本鎖で残されたループ構造のことである。近年、R-loopの異常形成やプロセッシングの破綻がゲノム不安定化の源となること、病気の潜在的原因となっていることが提案されている⁴⁾。RNase H2はこのようにさまざまな過程でDNAに侵入するRNAを分解除去するのに重要な役割を果たしている。

2006年にRNase H2の機能異常がAicardi-Goutières syndrome (AGS) という遺伝疾患を引き起こすことが報告された⁵⁾。脳脊髄液でのインターフェロン α の上昇、それが原因で生じると考えられる脳萎縮や基底核の石灰化など、先天性ウイルス感染症と類似した脳神経変性がAGSの特徴的な症状として報告されている。RNase H2のどのような機能異常がAGSでみられるような自然免疫の慢性的刺激を引き起こすのか今後の研究の進展が期待される。

- 1) 花岡ら：ゲノムの修復と組換え、シュプリンガー・フェアラーク東京 (2003)
- 2) Nick McElhinny, S. A. *et al.*: *Nat. Chem. Biol.*, **6**, 774 (2010).
- 3) Reijns, M. A. *et al.*: *Cell*, **149**, 1008 (2012).
- 4) Aguilera, A. and Garcia-Muse, T.: *Mol. Cell*, **46**, 115 (2012).
- 5) Crow, Y. J. and Rehwinkel, J.: *Human Mol. Genet.*, **8**, R130 (2009).