

## 環境ストレスによって誘導される非相同的組換え

池田日出男（北里研究所・基礎研究所・微生物薬品化学）

非相同的組換えとは、相同性のない塩基配列や、短い相同生のある塩基配列の間で起こる組換えである。非相同的組換えは、長期的にはゲノムの多様性をもち、環境への適応や進化に寄与する一方、短期的には染色体の異常を引き起こし、遺伝子疾患、癌化、老化の原因となると考えられる。

我々は、大腸菌のプロファージが誘発される際に大腸菌 DNA とファージ DNA との間で形成される組換え体ファージを検出する系を用いて、非相同的組換えに関与する因子の探索を行った。我々は、まず、この系を用いて、紫外線、電離放射線、酸化ストレス、アルキル化剤などの環境のストレスが非相同的組換えを昂進させることを見いだした。また、これらのストレスによって昂進される組換えが、種々の修復酵素の変異株ではさらに昂進されることから、非相同的組換えは種々の修復酵素によって抑制されていることが推測された。これらの環境ストレスによって誘導される非相同的組換えの機構として、我々は、紫外線照射によって生じた DNA の損傷部位の近傍で DNA の二本鎖切断が生じ、それによって組換えが誘導されるというモデルを提唱した。このモデルを検証するために、紫外線で照射された染色体 DNA において二本鎖切断が起きるかどうかを直接観察したところ、照射した紫外線の線量に依存して DNA の切断が起こり、RecJ 蛋白質がこの反応に関与していることが分かった。次に、このモデルをさらに発展させ、DNA の損傷部位において DNA 複製が停止した際に RecJ 蛋白質による DNA の切断が起こるというモデルを構築した。実際、組換え体の形成の過程に DNA 複製が関与するという証拠も得られている。

これらの研究の過程で、非相同的組換えは、相同配列の要求性によって二つの種類に分類されることが分かった。即ち、環境のストレスによって誘導される組換えが短い相同性（平均 8 bp）を要求するのに対し、DNA ジャイレース

によって誘導される組換えは相同配列の要求性を全く示さない。組換えの起こりやすいジャイレース変異株の解析から、組換えに関与するジャイレースのドメインが明らかになった。また、通常は DNA 結合蛋白質 HU が、DNA ジャイレースの組換え能を抑制していることも分かった。

次に、環境ストレスによって誘導される非相同的組換えを抑制する機構について調べるために、紫外線による DNA の損傷によって誘導される組換えについて、紫外線の損傷を修復する除去修復の経路と、非相同的組換えの経路との関係を解析した。*uvrA*、*uvrB* 遺伝子変異株では、非相同的組換えの頻度の上昇がみられたが、*uvrC*、*uvrD* 遺伝子変異株における非相同的組換えの頻度は、野生株における頻度と同等であった。この結果は、UvrAB が、除去修復と異なる経路で働いていることを示唆しており、UvrAB のヘリカーゼ機能が非相同的組換えを抑制するという機構が推測された。さらに、*uvr* 遺伝子と *recQ* 遺伝子（非相同的組換えを抑制するヘリカーゼとして知られる）との関連を調べたところ、*uvrA* 遺伝子と *recQ* 遺伝子との間には相乗効果が認められた。以上の事実をもとに、DNA ヘリカーゼによる非相同的組換えの抑制機構のモデルについて考察する。