

研究課題名 次世代電子顕微鏡による早老症発症の分子基盤の解明

研究者氏名 松本 翔太 (東京大学 定量生命科学研究所 助教)

研究の概要

ヌクレオチド除去修復 (NER) 機構は、紫外線によって生じる損傷を主な対象としてゲノムから取り除く重要なDNA修復機構の一つである。このNER機構の欠損は早老症をはじめとする多様な疾患の原因となるが、何故NER欠損により早老症が引き起こされるのかについては不明な点が多く残されている。本研究では細胞核内の損傷部位を蛍光タンパク質により標識し、この部位を蛍光顕微鏡を内蔵した次世代クライオ電子顕微鏡 (iFLM) を用いて高分解能で局所観察する技術を確認することで、細胞内NERの分子基盤の解明を目指す。

提案研究終了時の達成目標 (簡潔に記載)

iFLMによるNER機構の細胞核内観察技術を確認することで、NER反応の各ステップにおけるクロマチン構造とNER因子の三次元マッピングを構築する。加えてクロマチン上の損傷におけるNER反応複合体の立体構造を明らかにする。

提案研究の独創性、新規性・優位性 (国内外の類似研究との比較のうえ記述)

iFLMシステムが導入されている研究機関は極めて少ないため、この点でハード面の優位性がある。一方NER分野で構造研究を行なっている研究グループは国内外において少なく、無細胞NER再構成系による複合体の立体構造解析が主流である。本研究では新技術であるiFLMを駆使して細胞核内で起こるNER機構を直接観察して明らかにしようとする点で新規性があり独創性があると考えられる。

提案研究の挑戦性

本研究では、細胞核内におけるクロマチン上のDNA修復反応を、高分解能で直接観察することに挑戦する。特に細胞からタンパク質を取り出すことなく、細胞核内において直接DNA修復反応を解析するという点において野心的なプロジェクトとなり得る。

研究の将来展望

(1) 学術研究としての、さがけ研究成果の将来展開

本研究成果は、NERのみならず二重鎖切断修復や酸化損傷修復などのさまざまなDNA修復機構の細胞内観察、さらにはテロメア維持機構やDNA複製、転写、分化誘導機構の細胞内直接観察など、幅広い老化研究分野へと展開していく可能性を秘めている。

(2) さがけ研究成果と社会との将来の接点 (新技術の創出・知的財産権の取得及び活用、又は社会普及・社会受容等)

本研究成果は細胞の局所部位の直接観察技術の確立に繋がるものであり、がん細胞や遺伝子疾患患者由来の細胞などの直接観察へと応用できる。そのため、新たな病態発生メカニズムの解明や未知の病への原因究明、さらには創薬研究への基盤技術となることが期待される。

