

## 理学博士関口睦夫氏の「DNA 傷害の修復と遺伝情報の維持機構の研究」に対する授賞審査要旨

細菌のような単細胞生物の機能は勿論、ヒトのような多細胞生物の個体発生や、さまざまな生物活動も、それぞれの種が持つ遺伝情報により規定され、細胞の持つ遺伝情報は DNA 分子の塩基配列の中に書き込まれている。細胞分裂に伴い、その DNA は複製されて二つの娘細胞に均等に分配される。このことにより、細胞増殖の結果生じたすべての細胞が同一の遺伝情報を有することになる。また、DNA の遺伝情報は生殖を通じて親から子へと伝えられ、生物の遺伝的連続性が保証されている。

しかし、もし何らかの理由で遺伝情報が正確に伝達されない事態が生じると、細胞、ひいては生物個体に変化が生まれる。この変化(突然変異)は遺伝的なもので娘細胞や子孫にも伝えられていく。生物進化においては、突然変異はその原動力としてきわめて重要な役割を果たす一方、生物個体にとっては大きな傷害となることがある。たとえば、癌は多細胞生物の体細胞に突然変異が生じた結果で

あり、遺伝病は生殖細胞に生じた突然変異に基づくと考えられる。関口氏は遺伝情報が正確に伝達される仕組みが生命現象の根幹を支えているとの視点にたつて、三〇余年にわたつて突然変異の発生機序と遺伝情報の維持機構の研究を行つてきた。

突然変異は DNA が複製される時の誤りや、放射線や環境中の物質、さらに正常の代謝活動によつて生じた物質による傷害に起因する。細胞にはこれらの傷害を修復する機能が備わつており、そのため突然変異はきわめて低い頻度でしか生じない。したがつて、細胞が遺伝情報を正確に伝達する仕組みの理解は、いかにして正確な DNA 複製が行われるか、また DNA 傷害がどのようにして修復されるのかを分子レベルで明らかにして初めて可能になる。関口氏は、一貫して遺伝学的な研究方法と生化学的な解析手段の両方を用いることにより、これらの問題の解明に大きな成功を収めた。

関口氏の最初の業績は紫外線照射により生じた DNA 傷害を認識し傷害部分を切り出す酵素活性がウイルス感染細胞に存在することを発見し、さらに紫外線に高感受性を示す変異型のウイルスが感染した細胞にはそのような酵素活性がないことを明らかにしたことである。これは DNA 傷害の修復酵素の世界で初めての発見となった。また DNA 複製機構の詳細が明らかにされはじめたところから、同氏は複製エラーの修復や抑制にかかわる細胞機能の研究を

行い、機能の欠損は突然変異の頻度の上昇をもたらすであろうと予測し、大腸菌の変異株を多数分離することに成功した。これにより、複製エラーの発生やその修復に関与する遺伝子の同定が可能となり、この問題の解決の道を開いた。その結果、複製誤りの発生には DNA 複製を触媒する DNA ポリメラーゼの誤った働きが原因となることが明らかになった。また、アルキル化剤による細菌の致死作用が DNA 傷害によることを明らかにし、傷害の修復に複数の酵素が関与することを発見した。その作用の一つは、酵素蛋白に損傷 DNA からアルキル基が直接移行することにより傷害が取り除かれるという全く新しい様式によること、さらに、この修復酵素がアルキル化損傷に関与する酵素群の発現制御を担う転写因子としても働くことを発見し、DNA 傷害の発生に適応的に応答する修復機能のあることを示した。また、生体内で発生する酸素ラジカルによる傷害が複製エラーを誘発することを見出し、酵素傷害を受けた基質ヌクレオチドを特異的に排除する酵素を発見して、生体内酸素ラジカルによる突然変異の誘発とその抑制機構の研究の糸口をつくった。

また関口氏は哺乳動物における遺伝情報の維持機構を明らかにするため、トランスフェクションを受けた細胞の生物活性を指標として未知の遺伝子をクローニングする方法を確立した。この方法を用いて、ヒト胃癌由来の細胞の DNA を正常細胞に導入して新しい

癌遺伝子をみいだし、温度感受性の細胞にヒト DNA を導入して感受性変異を相補する遺伝子を確定し構造を明らかにした。

このように、関口氏は遺伝情報維持機構の分子レベルでの解明のバイオニアであるだけでなく、その機構の生物学的意義を明らかにすることにも大きな貢献をした。ヒト細胞における DNA 修復機構の研究から、DNA の欠損が癌の発生などに深く関わっていることを明確に示した。これらの業績は生物学のみならず医学の領域においてもきわめて重要な貢献であり、国内外からの高い評価を受けている。

同氏は九州大学理学部教授、医学部教授、生体防御医学研究所長として研究を先導し、また日本分子生物学会会長の後、現在日本遺伝学会会長として学会活動を推進している。平成五年には DNA 傷害の修復に関する業績によって、日本遺伝学会賞を受賞した。

Selected Papers by Dr. Sekiguchi

#### Repair Enzymes

Mechanism of repair of DNA in bacteriophage: I. Excision of pyrimidine dimers from ultraviolet-irradiated DNA by an extract of T4-infected cells. M. Sekiguchi, S. Yasuda, S. Okubo, H. Nakayama, K. Shimada and Y. Takagi. *J. Mol. Biol.*, 47, 231-242 (1970).

T4 endonuclease involved in repair of DNA. S. Yasuda and M. Sekiguchi. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 67, 1839-1845 (1970).

The *urpD* gene of *E. coli* encodes a DNA-dependent ATPase. K. Oeda, T. Horiiuchi and M. Sekiguchi. *Nature*, 298, 98–100 (1982); *Cell Structures and Functions*, 7, 193–201 (1982).

#### Repair of Replication Errors

A new conditional lethal mutator (*dnaQ49*) in *Escherichia coli* K12. T. Horiiuchi, H. Maki and M. Sekiguchi. *Molec. Gen. Genet.*, 163, 277–283 (1978).

Conditional lethality of *Escherichia coli* strains carrying *dnaE* and *dnaQ* mutations. T. Horiiuchi, H. Maki and M. Sekiguchi. *Molec. Gen. Genet.*, 181, 24–28 (1981).

#### Repair of Damages by Alkylating Agents

Pathways for repair of DNA damaged by alkylating agent in *Escherichia coli*. Y. Yamamoto and M. Sekiguchi. *Molec. Gen. Genet.*, 171, 251–256 (1979).

Structure and expression of the *alkA* gene of *Escherichia coli* involved in adaptive response to alkylating agents. Y. Nakabeppu, T. Miyata, H. Kondo and M. Sekiguchi. *J. Biol. Chem.*, 259, 13730–13736 (1984).  
Purification and structure of the intact Ada regulatory protein of *Escherichia coli* K12, O<sup>c</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase. Y. Nakabeppu, H. Kondo, S. Kawabata, S. Iwanaga and M. Sekiguchi. *J. Biol. Chem.*, 260, 7281–7288 (1985).

Regulatory mechanisms for induction of synthesis of repair enzymes in response to alkylating agents: Ada protein acts as a transcriptional regulator. Y. Nakabeppu and M. Sekiguchi. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 6297–6301 (1986).

Expression of the *ada* gene of *Escherichia coli* in response to alkylating agents: Identification of transcriptional regulatory elements. T. Nakamura, Y. Tokumoto, K. Sakumi, G. Koike, Y. Nakabeppu and M. Sekiguchi. *J. Mol. Biol.*, 202, 483–494 (1988).

Positive and negative regulation of transcription by a cleavage product of Ada protein. H. Akimaru, K. Sakumi, T. Yoshikai, M. Anai and M. Sekiguchi. *J. Mol. Biol.*, 216, 261–273 (1990).

Adaptive response: Induced synthesis of DNA repair enzymes by alkylating agents. M. Sekiguchi and Y. Nakabeppu. *Trends in Genet.*, 3, 51–54 (1987); Review.

Regulation and expression of the adaptive response to alkylating agents. T. Lindahl, B. Sedgwick, M. Sekiguchi and Y. Nakabeppu. *Ann. Rev. Biochem.*, 57, 133–157 (1988); Review.

#### Repair of Damages by Oxidation

A specific role of MutT protein: To prevent dG • A mispairing in DNA replication. M. Akiyama, H. Maki, M. Sekiguchi and T. Horiiuchi. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 3949–3952 (1989).

Hydrolytic elimination of a mutagenic nucleotide, 8-oxodGTP, by human 18-kilodalton protein: Sanitization of nucleotide-pool. J. -Y. Mo, H. Maki and M. Sekiguchi. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 11021–11025 (1992).

MutT protein specifically hydrolyzes a potent mutagenic substrate for DNA synthesis. H. Maki and M. Sekiguchi. *Nature*, 355, 273–275 (1992).

Hydrolytic elimination of a mutagenic nucleotide, 8-oxodGTP, by human 18-kilodalton protein: Sanitization of nucleotide-pool. J. -Y.

Mo, H. Maki and M. Sekiguchi. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 11021-11025 (1992).

Functional cooperation of MutT, MutM and MutY proteins in preventing mutations caused by spontaneous oxidation of guanine nucleotide in *Escherichia coli*. T. Tajiri, H. Maki and M. Sekiguchi. *Mutation Res.*, 336, 257-267 (1995).

MutT-related error avoidance mechanism for DNA synthesis. M. Sekiguchi. *Genes Cells*, 1, 139-145 (1996): Review.

### Repair Systems of Human Cells

Molecular cloning of an activated human oncogene, homologous to *v-ras*, from primary stomach cancer. K. Shimizu, Y. Nakatsu, M. Sekiguchi, K. Hokamura, K. Tanaka, M. Terada and T. Sugimura. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 5641-5645 (1985).

Structure of the activated *c-ras-1* gene from human stomach cancer. Y. Nakatsu, S. Nomoto, M. Oh-uchida, K. Shimizu and M. Sekiguchi. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 51, 1001-1008 (1986).

Isolation and characterization of the active cDNA of the human cell cycle gene (*RCC1*) involved in the regulation of onset of chromosome condensation. M. Ohtsubo, R. Kai, N. Furuno, T. Sekiguchi, M. Sekiguchi, H. Hayashida, K. Kuma, T. Miyata, S. Fukushima, T. Muratsu, K. Matsubara and T. Nisimoto. *Genes and Develop.*, 1, 585-593 (1987).

O<sup>6</sup>-Methylguanine-DNA methyltransferase protects against nitrosamine-induced hepatocarcinogenesis. Y. Nakatsuru, S. Matsukuma, N. Nemoto, H. Sugano, M. Sekiguchi and T. Ishikawa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 6468-6472 (1993).

Generation and elimination of 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine 5'-triphosphate, a mutagenic substrate for DNA synthesis, in human cells. H. Hayakawa, A. Takelomi, K. Sakumi, M. Kuwano and M. Sekiguchi. *Biochemistry*, 34, 89-95 (1995).