



令和 7 年 3 月 17 日

DNA のコピーを邪魔する“特殊なねじれ”を発見

～DNA の複製メカニズムとがん治療への新たな可能性～

【研究成果のポイント】

- 岡崎フラグメントは、1960 年代に日本の分子生物学者岡崎令治と妻岡崎恒子によって発見された。DNA 複製時に、ラギング鎖が DNA-RNA ハイブリッドからの小さな断片（フラグメント）の形で不連続に複製され、「岡崎フラグメント」と名付けられた。この発見は、DNA 複製のメカニズム解明に大きく貢献した。分子生物学の重要なマイルストーンとなっている。分子生物学の教科書なら必ず記載されている岡崎フラグメントの研究は、日本の分子生物学の金字塔であると言われている。
- しかし、DNA-RNA ハイブリッド構造が岡崎フラグメントの形成にどのように影響するかについての理解は、まだ限られている。
- 本研究はメチル化された CpG リピートによって安定化された Z 型 DNA-RNA ハイブリッド（特殊なねじれ）は、岡崎フラグメントの形成に影響を与え、DNA 複製の阻害に寄与していることがわかった。これは、がんや遺伝子疾患の研究にもつながる重要な発見である。

【背景】

岡崎フラグメントは、1960 年代に日本の分子生物学者岡崎令治と妻岡崎恒子によって発見された。私たちの体の細胞は、成長したり傷を修復したりするために DNA をコピー（複製）する。DNA 複製時に、ラギング鎖が DNA-RNA ハイブリッドからの小さな断片（フラグメント）の形で不連続に複製され、「岡崎フラグメント」と名付けられた。この発見は、DNA 複製のメカニズム解明に大きく貢献した。分子生物学の重要なマイルストーンとなっている。分子生物学の教科書なら必ず記載されている岡崎フラグメントの研究は、日本の分子生物学の金字塔であると言われている。しかし、DNA-RNA ハイブリッド構造が岡崎フラグメントの形成にどのように影響を与えるかは、長年未解明のままでした。

【概要】

岡崎フラグメントの謎を解明

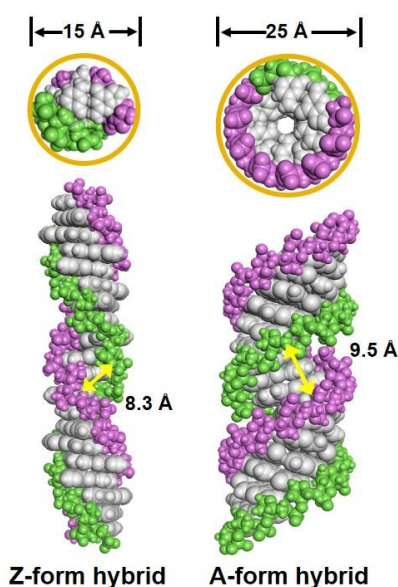
1962 年、ジェームズ・ワトソンとフランシス・クリックは DNA の二重らせん構造を解明し、ノーベル生理学・医学賞を受賞した。彼らが示した「右巻き」の B 型 DNA は、まさに生命の設計図そのもの。しかし、生命のコードはそれだけでは終わらなかった——「もう一つの DNA らせん」、それが Z 型 DNA である。Z 型 DNA

(Z-DNA)は、通常のB型DNAとは真逆の「左巻き二重らせん」を持つ特殊なDNA構造だ。そしてこの最新の研究により、このZ型DNAがRNAと結びつき、「Z型DNA-RNAハイブリッド」として機能することが発見された。

宮崎大学医学部機能制御学講座 生命分子科学分野の徐岩教授の研究グループは、メチル化 CpG リピートによって安定化されたZ型DNA-RNAハイブリッドが、岡崎フラグメントの開始および伸長に影響を与え、DNA複製を阻害することを初めて明らかにした。また、NMR分光法および動的計算を用いて、世界で初めてZ型DNA-RNAハイブリッドの立体構造を決定し、その分子メカニズムを解明しました。Z型ハイブリッドの特徴的なジグザグ構造、小さなヘリックス直径(15Å)、および極めて狭いマイナーグループ(8.3Å)がDNA複製の抑制に重要な役割を果たしていることを示した(図1)。つまり、今回の研究では、「Z型DNA-RNAハイブリッド」と呼ばれる特殊なねじれ構造がDNAのコピーを邪魔することを発見した。

Z型核酸と疾患との関連性

Z型DNAおよびZ型RNAは、遺伝子発現の調節、ヌクレオソームの配置、損傷修復を含む多くの生理学的プロセスに関与していることが知られている。さらに、がんや炎症などの疾患との関連も徐岩教授の研究グループによって報告されている(Nature 606, 594-602, 2022. Cell 180, 1115-1129, 2020.)。本研究は、Z型核酸が生体機能に与える影響について、分子レベルでの新たな知見を提供している。本研究成果は、DNA複製の基本メカニズムの理解を深めるだけでなく、がんや遺伝病の新たな治療標的の開発にも貢献することが期待される。



(図1) Z型とA型のハイブリッドの構造比較。Z型ハイブリッドは直径が15Åと非常に小さく、副溝の幅が8.3Åと狭くに対し、A型ハイブリッドは直径が25Åと大きく、副溝の幅が9.5Å前後と広くなっている。

【今後の展望】

この研究は、核酸構造の多様性と機能を深く理解し、新たな治療法の開発につなげる重要な一歩である。今後のさらなる研究によって、Z 型 DNA-RNA ハイブリッドの生物学的意義が明確になり、疾患治療への応用が進むことが期待される。Z 型 DNA-RNA ハイブリッドの形成を促進する分子をスクリーニングし、新たな創薬ターゲットとしての可能性を検討し、がん治療において、Z 型 DNA-RNA ハイブリッドを標的とする治療戦略を開発する。従来の抗がん剤とは異なる新規な治療アプローチを確立する。

▽ 詳細はこちらから▽

Z-form DNA-RNA hybrid blocks DNA replication

https://academic.oup.com/nar/article/53/5/gkaf135/8051570?utm_source=advanceaccess&utm_campaign=nar&utm_medium=email&login=true

【論文情報】

掲載誌：Nucleic Acids Research

論文タイトル： Z-form DNA-RNA hybrid blocks DNA replication

著者： Shiyu Wang, YanXu

DOI:10.1093/nar/gkaf135

【発信元】

企画総務部総務広報課

TEL:0985-58-7114 e-mail:kouhou@of.miyazaki-u.ac.jp

【研究に関する問合せ先】

医学部医学科機能制御学講座 生命分子科学分野 徐 岩

TEL:0985-85-0993 e-mail:xuyan@med.miyazaki-u.ac.jp