

（様式 1-1）

提出日：2026 年 5 月 7 日

2025 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## 研究成果報告書

（1）事業名（下記より該当事業名を選択し、ほかは削除してください。）

共同研究員

（2）研究代表者

氏名：篠原美紀

所属機関名・部局名・職名：近畿大学・農学部・教授

（3）研究課題名（申請時に記載したものと同一課題名を記入してください。）

Mre11 エキソヌクレアーゼによる TopoII 解離における分子機構の解明

（4）蛋白質研究所受入担当教員

教員名：篠原 彰 （研究室名：ゲノム-染色体機能 ）

（5）研究成果の概要

\*背景および目的、方法と結果について、公開して差し支えない範囲で記載。

真核生物の DNA 二本鎖切断 (DSB) 修復において、相同組換え (HR) を進行させるための 3' 突出の単鎖末端を形成するための DSB 末端単鎖化は必須の過程である。バクテリアが DSB 末端の 5' 端から単純に削り込むのに対し、真核生物の HR の開始反応では Mre11 は DSB 内側にニックを入れ、そこを起点に 3' -5' エキソヌクレアーゼ活性により末端方向へ削り戻すという複雑な機構を持つ。本研究はこの「あえてリスクの高い手法」を採る理由を、末端に結合したタンパク質付加体 (DPC) の除去にあると仮定し、出芽酵母を用いて検証した。

減数分裂期の Spo11 が結合した DSB をモデルとして、それを体細胞で組換えにより修復させる手法である RTG 解析の結果、Mre11 のエンドヌクレアーゼ活性は HR に必須であったが、エキソヌクレアーゼ活性は HR を 1/10 に低下させるものの、欠損しても時間経過とともに組換え率が回復することが判明した。これは、Mre11 のエキソ活性が DPC 除去において重要な役割を果たす一方で、DPC 除去に関わることが既に知られているメタロプロテアーゼやチロシンホスホジエステラーゼといった他の因子がその機能を代行・協調し得る冗長性を備えていることを示唆している。また、5' -3' エキソヌクレアーゼである Exo1 が、Mre11 のエキソヌクレアーゼ活性欠損時には、単鎖領域の拡張を担うことも確認された。今後は、DPC 除去の成否と組換え反応の成否を分離するために、Rad51 の集積段階をサイトロジー解析によって詳細に区別し、HR が停滞する分子メカニズムを特定する予定である。