

はじめに

遺伝情報をにやう DNA は、様々な外的あるいは内的要因により、絶えず損傷を受けている。紫外線に高感受性を示す色素性乾皮症及びその類縁疾患であるコケイン症候群は、ヌクレオチド除去修復機構 (NER) に異常を持つ。NER は、紫外線をはじめ抗癌剤や発癌物質によりつくられる損傷を修復する。最近では、DNA 修復機構は、転写鎖上の DNA 損傷を迅速に修復する転写と共役した修復とゲノム全体の修復との 2 種類にわけて考えられるようになった。紫外線による DNA 損傷は、ゲノム全体では比較的長時間にわたり修復されずに残存する。最近、DNA 損傷を乗り越えて DNA 複製する機構が様々な生物種において存在することが明らかになった。

### 1. DNA 損傷と DNA 修復機構

紫外線は、その波長により UVC、UVB、UVA の 3 種類に分類される。このうち UVA と UVB の一部がオゾン層を通過して地表に降り注ぐ。地表に届く UVB のうち波長 280~300 nm の領域が、DNA に作用して DNA 損傷を生じることが知られている [1] (図 1)。代表的な DNA 損傷はシクロブタン型ピリミジン 2 量体 (cyclobutane pyrimidine dimer: CPD) と (6-4) 光産物との 2 種類である。両者ともに、DNA の 2 本鎖構造に歪みをもたらし、局所的に塩基対の形成を阻害しうる。

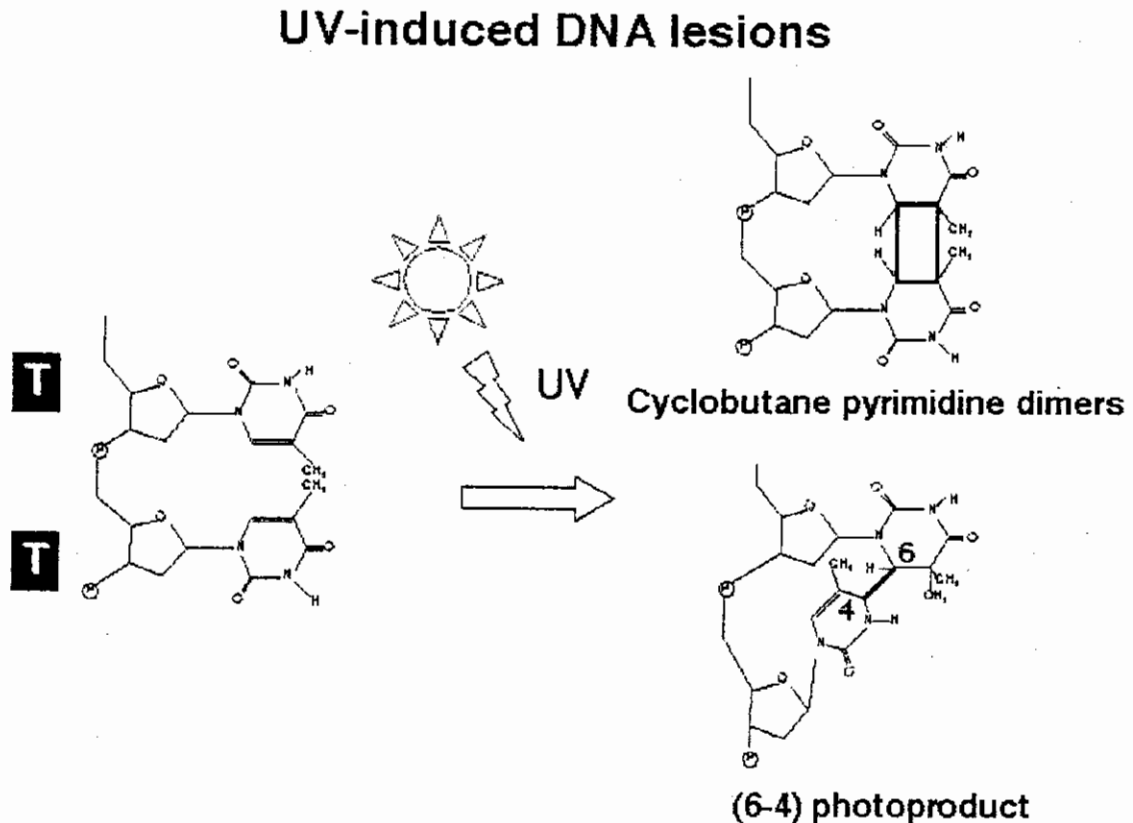


図 1 紫外線による DNA 損傷

紫外線により、ピリミジンが隣り合って存在する場所にシクロブタン型ピリミジン 2 量体 (cyclobutane pyrimidine dimer: CPD) あるいは (6-4) 光産物が生じる。

紫外線のほかにも多くの外的要因が様々な DNA 損傷を引き起こす。たとえば電離放射線は高率に二本鎖 DNA を切断する。抗癌剤であるシスプラチンは、DNA 鎖間架橋あるいは鎖内架橋を引き起こす。内的要因でもまた、多様な DNA 損傷がつけられる。代謝産物である活性酸素により塩基やヌクレオチドは絶えず損傷を受けている。ヒトの細胞では一日一細胞当たり一万個のプリン塩基が脱落している。これらの DNA 損傷を修復するためにヒトは、多くの DNA 修復機構を持っている (表 1)。DNA 損傷は、修復されなければ突然変異を誘発し、DNA 複製を阻害することにより細胞分裂の停止または細胞死をもたらす。また、DNA 損傷が転写領域にあれば細胞に必要な蛋白質を合成することができず、この場合も細胞死を起こしうる。

表 1 代表的な DNA 修復機構

DNA 修復機構	修復される DNA 損傷
ヌクレオチド除去修復機構 Nucleotide excision repair (NER)	紫外線による DNA 損傷 シクロブタン型ピリミジン 2 量体、(6-4)光産物 DNA 鎖内架橋 シスプラチン
塩基除去修復機構 Base excision repair (BER)	DNA 内のウラシル シトシンの脱アミノ化、dUTP の取込みによる 活性酸素による損傷 8-オキシグアニン、チミングリコール
ミスマッチ修復機構 Mismatch repair (MMR)	塩基ミスマッチ ミスマッチループ
相同組換え Homologous recombination (HR)	二本鎖 DNA 切断
非相同 DNA 末端再結合 Non-homologous end joining (NHEJ)	二本鎖 DNA 切断

## 2. 色素性乾皮症及び類縁疾患

色素性乾皮症 (Xeroderma pigmentosum: XP) は、欧米では約 100 万人に 1 人、日本では約 10 万人に 1 人の割合で発症する常染色体劣性遺伝疾患である [2]。出生時は一般新生児と変わらないが、乳幼児期に短時間の日光照射で強い紅斑や水疱を形成するなどの急性皮膚炎症状を呈し異常に気づくことが多い。長ずるにつれて日光露出部位の皮膚の乾燥、角化、雀斑、萎縮、毛細血管拡張などの症状を示す。皮膚癌の発生頻度は正常人の数千倍であり、適切な紫外線遮断がなされなければ、3 歳頃から actinic keratosis などの前癌病変が発生し、さらに皮膚癌へと進展する。内部臓器癌も正常人に比べ、10~20 倍高率に発症するといわれており、XP は代表的な高発癌性ヒト遺伝疾患である。また、約 30% の症例では精神神経症状を合併する。深部腱反射の低下、神経原性の難聴、知能低下、小頭症、言語障害、アキレス腱短縮や拘縮による歩行障害、そして四肢麻痺が起こる。さらに、身体発育遅延、性成熟の遅延や欠如なども認められる。これらの精神神経症状は進行性で、神経細胞数の減少と変性、グリア細胞の増殖が病理組織学所見として認められる。現在、最も重い A 群 XP 患者では、適切に紫外線を防御することにより皮膚癌の発生は抑制できるが、進行性の神経症状が生命予後を決定している。

一方、コケイン症候群 (Cockayne syndrome: CS) 患者は、出生後一年以内に発育障害が認められることが多い。手足が相対的に長く、目が落ち窪んだ特徴的な小人症の所見を示す。神経症状としては、精神知能発達遅延、小頭症、筋肉痙縮、腱反射の亢進、感音性難聴などがみられる。また、"salt and pepper 型" と呼ばれる進行性の網膜色素変性症は、CS に特徴的な所見とされている。さらに生殖機能低下、白内障、高血圧、リポフスチン沈着の増加、血管の退行性変化などの老化徴候を示し、CS は代表的な遺伝的早老症の 1 つである。CS の神経病理学的特徴としては、脱髄や脳基底核の石灰化などがあげられる。幼少児期からの光線過敏もほとんどの症例で見られるが、XP 患者と異なり皮膚雀斑や皮膚癌は発症しない。

他方、硫黄欠乏性毛髪発育異常症 (trichodystrophy: TTD) は、硫黄欠乏性の乾燥し折れやすい毛を特徴とする。毛髪、眉毛、睫毛はすべてもろく、まばらであり、爪の低形成も観察される。これらの症状は、システインなどの硫黄を含有するアミノ酸の減少により、硫黄含有量の低い蛋白質が生成されることに起因する。約 7 割の症例で精神知能発育遅延がみられる。神経症状はミエリン蛋白質の発現低下のために起こると推測されている。また、魚鱗癬、白内障、不妊などの様々な症状を伴う。日光過敏性は示すが皮膚癌の発生は認められない。

以上のように、XP、CS、TTD はそれぞれが特徴的な臨床症状を示すと同時に、互いに共通する症候も持っている。さらに、XP と CS、または XP と TTD を合併する症例が報告されていることから、これらの疾患で異常を示す分子機構が相互に関連していることが示唆される。

### 3.ヌクレオチド除去修復機構の基本メカニズム

XP 患者が日光に過敏性を示すことに対応して、患者由来の細胞は紫外線に高感受性を示す。さらに、DNA に損傷を与える多くの発癌剤あるいは抗癌剤にも高感受性を示す。これは、XP 細胞が多種の DNA 損傷を修復する NER に異常をもつためである [1]。細胞融合を用いた遺伝的相補性テストにより、XP には NER に異常をもつ A~G 群の 7 つの相補性群と NER は正常であるが複製後修復機構に異常をもつといわれていたバリエーションの計 8 群が存在することがわかっている (表 2) [2]。

表 2 色素性乾皮症の相補性群とその特徴

相補性群	不定期 DNA 合成 (正常に対する割合)	皮膚癌	神経症状
A	<2%	+	重症
B	3~7%	+	XP-CS
B	30~40%	-	TTD
C	10~20%	+	-
D	25~50%	+	中等度
D	25~50%	+	XP-CS
D	25~50%	-	TTD
E	40~50%	+	-
F	10~20%	+	-
G	<2%, 25%	+	多様
G	<2%, 25%	-	XP-CS
バリエーション	100%	+	-

NER は、①損傷 DNA の認識、②損傷周囲の DNA 鎖の開裂、③損傷部位の 5'および 3'両端での一本鎖 DNA の切断と損傷部位を含むオリゴヌクレオチドの除去、④gap 部位の修復合成と再結合の各ステップからなる。XP 患者由来の細胞は、①～③の NER の初期過程に異常をもつ。現在、一部の E 群 XP を除いてすべての XPA～XPV 遺伝子はクローニングされ、NER の初期過程に必要な因子が明らかになっている。また、CS には A 群および B 群の 2 つの遺伝的相補性群があり、CSA、CSB 遺伝子もまたクローニングされている。

NER の分子機構は、試験管内再構成系が確立されて以降研究が大きく進んでいる [3、4]。現在では、以下のようなモデルが考えられている (図 2)。

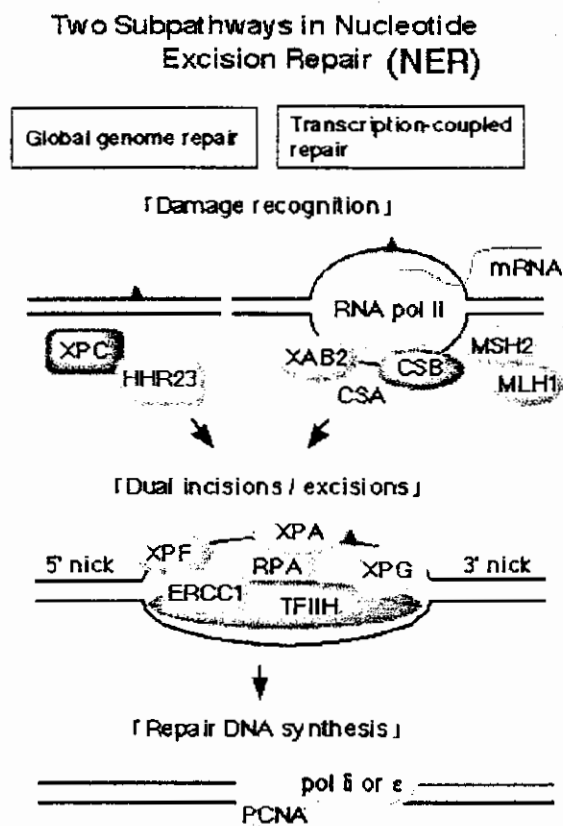


図 2 ヌクレオチド除去修復機構のモデル

NER の最初のステップは、なんらかの形で DNA 損傷を認識することであると考えられるが、XPC-HR23B 複合体が中心的な役割をはたすと考えられている [5]。XPC-HR23B 複合体は、(6-4)光産物などの損傷に対して特異的に結合できることが示されている。また、XPC-HR23B 複合体は、バブル構造に対して特異的に結合できることから損傷そのものよりもむしろ、損傷により惹起される DNA 構造の歪みを認識すると考えられている。XPC-HR23B 複合体のほかに、DDB 因子(damaged DNA binding factor)が損傷 DNA に特異的な活性を示すことが知られている [6]。DDB 因子は、p127 と p48 の 2 つの蛋白質の複合体であり、特に CPD に対して XPC-HR23B 複合体よりも高い親和性を示す。E 群 XP 患者の多くで p48 の遺伝子に変異が認められ、同時に DDB 活性も欠損していたことから p48 が E 群 XP の責任遺伝子として有力視されている。DDB 因子は、CPD の GGR に関与していることが示唆されている。XPC-HR23B や DDB 因子による損傷認識から次の損傷周囲の DNA 鎖の開裂にいたる過程は、現在のところ不明である。

NER では損傷を含むオリゴヌクレオチドが切り出されるが、そのためには基本転写因子 TFIIH によって損傷周囲の二本鎖 DNA が一本鎖 DNA に巻き戻されバブル構造が形成されなければならない。TFIIH は 9 個のサブユニットからなり、XPB および XPD 蛋白質を含む。XPB と XPD 蛋白質はそれぞれ 3'→5'ヘリケース及び 5'→3'ヘリケース活性を持つ。NER においては、XPB、XPD の両方のヘリケース活性が重要であることが示されている [7、8]。この DNA 鎖がまきもどされ開裂するステップでは、他に XPA 蛋白質、RPA(replication protein A)と XPG 蛋白質が必要である。

DNA の開裂に引き続き、損傷の両側で一本鎖切断が起こり DNA 損傷部位を含む 27~29 オリゴヌクレオチドが切り出される。損傷鎖の切断は、2 種類の構造特異的エンドヌクレアーゼである XPF-ERCC1 複合体および XPG 蛋白質によっておこなわれる。XPF-ERCC1 複合体は、バブル構造の 5'末端側のリン酸ジエステル結合部位を特異的に切断し、XPG 蛋白質は 3'末端側境界部位で DNA を切断する。DNA 鎖のまきもどしや、一本鎖 DNA の切断にかかわる蛋白質は、相互に結合することが知られている。XPA 蛋白質は、RPA の p70 および p34 サブユニットと結合し ERCC1 とも結合する。また、RPA は XPF、XPG と結合する。これらの相互作用は、エンドヌクレアーゼの損傷部位への誘導や切断をうける DNA 鎖の決定に重要であると考えられる。

損傷ヌクレオチドが除去されたあと DNA 修復合成がおこるが PCNA、RPA、RFC および DNA ポリメラーゼが必要とされる。ここで生体内では DNA ポリメラーゼ  $\epsilon$  か  $\delta$  のどちらが機能しているかは明らかではない。このあと DNA ligase I によって再結合されると考えられている。

#### 4. 転写と共役した修復機構

増殖している細胞に対して DNA 修復機構が適切に働かなければ、DNA 損傷は DNA 複製を阻害し細胞死をもたらす。また、後述する損傷乗り越え複製がはたらいた場合でも突然変異が誘発される。これに対して、分裂しない細胞の場合は転写鋳型上の DNA 損傷は RNA ポリメラーゼの進行が妨げられ、細胞内の RNA 合成の急速な低下をもたらされ、この場合も細胞死がもたらされる。

Bohr らは、1985 年に齧歯類の細胞においてゲノム内で転写されている領域の CPD は転写されていない領域の CPD よりも早く修復されることを発見した [9]。続いて Mellon らは、1987 年に転写されている領域の転写鋳型鎖上の CPD は、鋳型ではない DNA 鎖上の CPD よりも早く修復されることを見いだした [10]。この選択的な効率のよい修復は、転写伸長反応が必要であり、転写と共役した修復(transcription-coupled repair: TCR)とよばれている。これに対して、ゲノム全般で生じた DNA 損傷を修復する機構は global genome repair(GGR)とよばれている。その後、CPD だけでなくチミングリコールや 8-オキシグアニンの修復にも TCR 経路があることが報告された [11]。チミングリコールや 8-オキシグアニンは、塩基除去修復機構 (base excision repair: BER) によって修復されることが知られており、NER のみならず BER も TCR を持つことが示された。

CS 細胞は、XP 細胞と同様に紫外線に高感受性を示す。しかし、XP 細胞で低下する紫外線照射後の不定期 DNA 合成は、ほぼ正常細胞と同じレベルである。CS 細胞では、CPD の GGR は正常であるが TCR が特異的に欠損していることが明らかにされた [12]。ゲノム内で活発に転写されている領域はゲノム全体の数%にすぎないと考えられることから細胞全体の不定期 DNA 合成では有意な低下が認められないと考えられる。これに対し、正常細胞では紫外線照射後急速に低下した RNA 合成が照射 6~8 時間で回復し始める(recovery of RNA synthesis: RRS)現象がみられるが、CS 細胞ではこの RRS が観察されない [13]。RRS は、XPA 細胞では観察されないが、XPC 細胞では正常細胞と同様に観察される。これは、XPA 細胞が NER における TCR と GGR の両方の経路をともに欠損しているのに対し、XPC 細胞では、TCR 経路が正常であることに対応している。細胞が紫外線照射されると急速に RNA ポリメラーゼ II の CTD がリン酸化され、照射 1 時間後にはほとんど低リン酸化型 RNA ポリメラーゼ II(PolIIa)が存在しなくなり、高リン酸化型(PolIIo)へ変換される [14]。この段階の細胞の粗抽出液は、in vitro 転写活性が消失している。正常細胞では、紫外線照射 6 時間後に PolIIa があらわれるとともに細胞粗抽出液の in vitro 転写活性が回復してくる。これに対し、CSA、CSB、XPA 細胞では PolIIa が消失したままで細胞粗抽出液

の *in vitro* 転写活性も回復しない。転写開始に必要な PolIIa が紫外線照射により PolIIo へ変換され、新たな転写開始が止められ、急速な RNA 合成の低下が起これると考えられる。TCR により転写鋳型 DNA 鎖上の損傷が取り除かれた後、何らかの信号が伝達され PolIIo から PolIIa へ変換され、転写が再開されるのであろう。

CSA、CSB 細胞は TCR を特異的に欠損していることから、遺伝子産物である CSA、CSB 蛋白質が TCR 機構において転写と NER や BER を共役させる因子として機能している可能性があると考えられている。

## 5. DNA 損傷乗り越え複製機構

ゲノム全体の修復 (GGR) では、DNA 損傷の種類によってはかなり長期間にわたって修復されずに残存することが知られている。(6-4)光産物は、紫外線照射後 48 時間ではほぼ完全に修復されるのに対し、CPD は、48 時間後において 20~50% 残存し、3 週間後でも数%は修復されない [15]。このことは、残存する CPD がありながら DNA を複製し細胞分裂するメカニズムがあることを意味している。

XP 患者のうちバリエーション群は、紫外線により高率に皮膚癌を発症するが、患者細胞は NER を欠損しておらず、複製後修復機能に異常があると考えられていた。1999 年に大阪大学の花岡グループ及びアメリカの Prakash グループらによりバリエーション群の原因遺伝子 XPV がクローニングされた。XPV の遺伝子産物は、CPD を乗り越えて DNA 複製する活性を持っており、DNA ポリメラーゼ $\eta$ と命名された [16、17]。XPV の酵母ホモログ RAD30 の変異株は、紫外線照射後の突然変異頻度が上昇することが知られており、当初は DNA ポリメラーゼ $\eta$ の複製忠実度が高いと予想されていた。通常の DNA 複製時につかわれる DNA ポリメラーゼ $\delta$ や DNA ポリメラーゼ $\epsilon$ は複製忠実度が高く、間違った塩基を取り込んだ場合その塩基を除去する 3'→5'エキソヌクレアーゼ活性 (校正機能) を持つ (表 3)。しかし、DNA ポリメラーゼ $\eta$ は、校正機能を有せず、損傷のない鋳型 DNA に対して 18~380 塩基の DNA 合成につき一回の塩基置換を起こし非常に複製忠実度が低いことが明らかになった [18]。また、DNA ポリメラーゼ $\eta$ は、一度に数塩基しか合成できなかった。これは、生体内において DNA ポリメラーゼ $\eta$ による DNA 合成が厳格にコントロールされていることを示唆する。

表3 哺乳類 DNA ポリメラーゼの複製忠実度

DNA polymerase	Family	3'-Exonuclease	突然変異頻度	
			塩基置換 (10 <sup>5</sup> 塩基あたり)	
Pol $\gamma$	A	yes	$\leq 1$	
Pol $\delta$	B	yes	1	
Pol $\epsilon$	B	yes	$\leq 1$	
Pol $\alpha$	B	no	16	(1/6000)
Pol $\beta$	X	no	67	(1/1500)
Pol $\eta$	Y	no	3500	(1/28)
Pol $\kappa$	Y	no	660	(1/150)

さらに、DNA ポリメラーゼ $\eta$ と相同性をもち様々な損傷乗り越え活性を有する DNA ポリメラーゼが次々みつき、これらは Y ファミリー DNA ポリメラーゼとよばれるようになった [19]。細菌を初めとした多くの生物種が複数の Y ファミリー DNA ポリメラーゼを有している。大腸菌の DinB の哺乳類ホモログとしてみつかったヒト DNA ポリメラーゼ $\kappa$ は CPD を乗り越えて複製することはできないが、発癌物質であるベンゾピレンに対しては誤りの少ない DNA 合成を、また AAF を付加したグアニンには誤った塩基を選択的に取り込むことが報告された。さらに、DNA ポリメラーゼ $\kappa$ は、一度に数十塩基の DNA 合成が可能であった。これは、DNA ポリメラーゼ $\kappa$ が DNA 損傷部位に特異的に働くだけでなく、ある状況下においては広く突然変異を誘発することを示唆する。その後、肺癌などの癌組織において DNA ポリメラーゼ $\kappa$ の発現が亢進していることが明らかとなった。ヒトは、さらに REV1、DNA ポリメラーゼ $\iota$ の 2 種の Y ファミリーの DNA ポリメラーゼを持つことが明らかになっている。これらの生理学的意義についてはさらなる研究が必要である。

#### おわりに

DNA はたえず様々な損傷を受けており、これに対して生物は多様な DNA 修復機構を持っている。しかし、すべての DNA 損傷をすみやかに修復することは大変困難である。それゆえに、多くの生物種では、蛋白を合成するために必要である転写と共役した修復機構が存在すると考えられる。また、細胞が増殖するためには、修復されなかった損傷を乗り越えて DNA 複製するメカニズムも進化の初期段階から必要であったのであろう。それぞれの DNA 修復機構の分子機構はかなり解明が進んでいるが、様々な DNA 修復機構と損傷乗り越え複製機構のクロストークは、今後の大きな課題といえる。これらの機構の破綻は少なくとも癌化に直結すると考えられ、さらに老化や神経異常も引き起こす可能性がある [20]。

最後に、最新の DNA 修復機構研究のトピックスを一つ紹介したい。生体の免疫機構において、体細胞突然変異により多様な抗体がつくりだされる。長らく不明であったこのメカニズムに対し、魅力的な仮説が提唱されている [21]。まず、Activation-induced deaminase (AID) のはたらきにより、抗体遺伝子の非転写鎖 DNA 内のシトシンがウラシルに置換される。この時、塩基除去修復機構がすみやかにはたらけば、突然変異は誘発されない。しかし、修復されずに複製されるか誤りがちな DNA ポリメラーゼがはたらくことにより突然変異が誘発される。この仮説は、生体が自ら DNA 損傷を産み出し DNA 修復および複製機構をコントロールすることにより突然変異を引き起こし、生体にとって有益な状況をつくり出していると考えられることができる。全く新しい概念であり、今後の研究が期待されている。

## 文献

1. Friedberg EC, Walker GC, Siede W (1995) DNA repair and Mutagenesis. ASM Press, Washington, D.C.
2. Cleaver JE, Kraemer KH (1995) Xeroderma Pigmentosum and Cockayne syndrome. In: Scriver CR (eds) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill, New York, pp4393-4419
3. Aboussekhra A, Biggerstaff M, Shivji MKK, Vilpo JA, Monocollin V, Podust VN, Protic M, Hubscher U, Egly JM, Wood RD (1995) Mammalian DNA Nucleotide Excision-Repair Reconstituted with Purified Protein-Components. Cell 80: 859-868
4. Mu D, Park CH, Matsunaga T, Hsu DS, Readon JT, Sancar A (1995) Reconstitution of Human DNA-Repair Excision Nuclease in a Highly Defined System. J. Biol. Chem. 270: 2415-2418
5. Sugawara K, Ng JM, Masutani C, Iwai S, van der Spek PJ, Eker AP, Hanaoka F, Bootsma D, Hoeijmakers JH (1998) Xeroderma pigmentosum group C protein complex is the initiator of global genome nucleotide excision repair. Mol Cell. 2:223-32
6. Reardon JT, Nichols AF, Keeney S, Smith CA, Taylor JS, Linn S, Sancar A (1993) Comparative analysis of binding of human damaged DNA-binding protein (XPE) and Escherichia coli damage recognition protein (UvrA) to the major ultraviolet photoproducts: T[c, s]T, T[t, s]T, T[6-4]T, and T[Dewar]T. J Biol Chem. 268:21301-8
7. Sung P, Guzder SN, Prakash L, Prakash S (1996) Reconstitution of TFIIH and requirement of its DNA helicase subunits, Rad3 and Rad25, in the incision step of nucleotide excision repair. J Biol Chem. 271:10821-6
8. Winkler GS, Araujo SJ, Fiedler U, Vermeulen W, Coin F, Egly JM, Hoeijmakers JH, Wood RD, Timmers HT, Weeda G (2000) TFIIH with inactive XPD helicase functions in transcription initiation but is defective in DNA repair. J Biol Chem. 275:4258-66
9. Bohr VA, Smith CA, Dkumoto DS, Hanawalt PC (1985) DNA repair in an active gene: removal of pyrimidine dimers from the DHFR gene of CHO cells is much more efficient than in the genome overall. Cell 40:359-369
10. Mellon I, Spivak G, Hanawalt PC (1987) Selective removal of transcription-blocking DNA damage from the transcribed strand of the mammalian DHFR gene. Cell 51:241-249

11. Le Page F, Kwoh EE, Avrutskaya A, Gentil A, Leadon SA, Sarasin A, Cooper PK (2000) Transcription-coupled repair of 8-oxoguanine: requirement for XPG, TFIIH, and CSB and implications for Cockayne syndrome. *Cell* 101:159-71
12. Leadon SA, Cooper PK. (1993) Preferential repair of ionizing radiation-induced damage in the transcribed strand of an active human gene is defective in Cockayne syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90:10499-503
13. Mayne LV, Lehmann AR (1982) Failure of RNA synthesis to recover after UV irradiation: an early defect in cells from individuals with Cockayne's syndrome and xeroderma pigmentosum. *Cancer Res.* 42:1473-8
14. Rockx DA, Mason R, van Hoffen A, Barton MC, Citterio E, Bregman DB, van Zeeland AA, Vrieling H, Mullenders LH (2000) UV-induced inhibition of transcription involves repression of transcription initiation and phosphorylation of RNA polymerase II. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97:10503-8
15. Hemminki K, Xu G, Kause L, Koulu LM, Zhao C, Jansen CT. Demonstration of UV-dimers in human skin DNA in situ 3 weeks after exposure. *Carcinogenesis.* 2002 Apr;23(4):605-9.
16. Masutani C, Kusumoto R, Yamada A, Dohmae N, Yokoi M, Yuasa M, Araki M, Iwai S, Takio K, Hanaoka F The XPV (xeroderma pigmentosum variant) gene encodes human DNA polymerase eta. *Nature.* 399:700-4(1999)
17. Johnson RE, Kondratieck CM, Prakash S, Prakash L. hRAD30 mutations in the variant form of xeroderma pigmentosum. *Science.* 1999 Jul 9;285(5425):263-5.
18. Matsuda T, Bebenek K, Masutani C, Hanaoka F, Kunkel TA. Low fidelity DNA synthesis by human DNA polymerase-η. *Nature.* 404, 1011-1013 (2000)
19. Ohmori H, Friedberg EC, Fuchs RP, Goodman MF, Hanaoka F, Hinkle D, Kunkel TA, Lawrence CW, Livneh Z, Nohmi T, Prakash L, Prakash S, Todo T, Walker GC, Wang Z, Woodgate R. The Y-family of DNA polymerases. *Mol Cell.* 8, 7-8 (2001)
20. 松田外志朗 色素性乾皮症の分子機構と老化. 老化研究の最前線 石川冬木編 シュプリンガー・フェアラーク東京 119-128 (2002)
21. Michael S. Neuberger, Reuben S. Harris, Javier Di Noia and Svend K. Petersen-Mahrt. Immunity through DNA deamination. *Trends Biochem Sci.* 28, 305-312 (2003)

〒565-0871

大阪府吹田市山田丘1-3

Phone 06-6879-7974

Fax 06-6877-9136

E-mail matsuda@fbs.osaka-u.ac.jp