

## 環境変異原によるDNA二重鎖切断の発生と発がん過程

小松 賢志 (京都大学・放射線生物研究センター・教授)

### 【研究の概要等】

DNA二重鎖切断は細胞死やゲノム不安定化を誘発する重篤なDNA損傷として知られる。電離放射線照射や細胞内活性酸素などによって発生することは知られていたが、従来の数百倍～数千倍の感度増加をもたらした検出法の技術革新により、最近では紫外線やDNA鎖架橋剤もDNA二重鎖切断を誘発すること、さらにはDNAに直接損傷を与える薬剤だけでなくトポイソメラーズ阻害剤のようなDNA複製を障害する薬剤もDNA二重鎖切断を誘起することが報告された。既にDNA二重鎖切断のチェックポイント制御や修復の破綻が発がんを促進する事が実証されているので、DNA損傷や複製阻害を誘導する環境変異原によるDNA二重鎖切断経路の発がんの危険性が指摘される。このため、本研究では(1)各種の環境変異原によるDNA二重鎖切断発生能の検証と電離放射線との比較、(2)各種変異原誘発のDNA二重鎖切断に対する細胞の修復過程とチェックポイント制御の解明、により環境変異原の発がん過程におけるDNA二重鎖切断の役割を明らかにする。

### 【当該研究から期待される成果】

現代社会では多くの環境変異原に囲まれ、そして日常的に摂取している。すなわち、食品や漢方薬中に含まれるある種の成分はトポイソメラーズ阻害作用とDNA鎖架橋能、ディーゼル車排気ガス中で見つかった多環芳香族炭化水素にはDNA結合能と変異原性、そして電離放射線と同じ活性酸素発生が太陽紫外線とアスベスト被曝で報告されている。本研究では、DNA二重鎖切断発生能からこれら環境変異原単独あるいは複合摂取による発がんリスクを評価、また、それぞれの環境変異原に対する細胞防御機構とその破綻による発がんの初期過程を明らかにする。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Antocchia A, Kobayashi J, et al., Genome and Disease: Nijmegen breakage syndrome and functions of the responsible protein, NBS1, pp191-205, Basel, Karger, 2006 (総説) .
- ・ 大羽玲子、小松賢志、ゲノム修復とがん、血液・腫瘍科、48:123-130,2004 (総説) .
- ・ 中村麻子、小松賢志、DNA二重鎖切断によって生じるヒストンH2AXのリン酸化、遺伝子医学、7:367-373, 2003 (総説) .
- ・ H. Tauchi, J. Kobayashi, K. Morishima, et al., Nbs is essential for DNA repair by homologous recombination in higher vertebrate cells. Nature, 420:93-98, 2002

【研究期間】 平成18年度 - 22年度

【研究経費】 22,000,000 円

【ホームページアドレス】 <http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/Genome/index.html>