

DNAアダクトーム解析による未知DNA損傷の構造決定とその生物影響評価

松田 知成 (京都大学・地球環境学堂・助教授)

【研究の概要等】

人間の細胞の中にはDNAがあるが、これが何らかの原因で損傷を受けることをDNA損傷と呼んでいる。DNA損傷は、外来の紫外線、放射線、発癌物質などによって引き起こされるだけでなく、体内で生じる活性酸素、活性窒素、過酸化脂質などによっても引き起こされる。DNA損傷は突然変異や発がんの原因となり、また、老化現象とも深い関係がある。我々は、高速液体クロマトグラフ・タンデム質量分析器(LC/MS/MS)を用いて生体内のDNA損傷を網羅的に解析する技術を開発し、DNAアダクトーム解析と名づけた。DNAアダクトーム解析を用いて人間の血液等のDNA損傷を解析すると、未知のDNA損傷が多数存在することが明らかとなってきた。これら未知のDNA損傷の中には、発がんや老化現象と関係する重要な損傷があると考えられる。本研究では、これら生体内で普遍的に検出されるDNA損傷について、その化学構造を明らかにし、その突然変異誘発能及びDNA修復メカニズムについて明らかにする。また、既知のDNA損傷に関する文献情報を収集し、DNA付加体に関するデータベースを整備する。

【当該研究から期待される成果】

未知のDNA損傷の化学構造が明らかになり、その変異誘発性とDNA修復の仕組みが明らかになり、その原因を特定できれば、自然発がんや老化のメカニズムの一端が明らかになり、発がんや老化の予防にも貢献できると考えられる。本研究を通して、DNA付加体の標準品の収集や、データベースの整備を行い、今まで難しかった、DNA損傷の微量定量法を確立することで、様々な共同研究を呼び込み、DNA損傷やDNA修復研究の発展に貢献する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- M. Yasui, S. Matsui, Y.R. S. Laxmi, N. Suzuki, S. Y. Kim, S. Shibutani, and T. Matsuda: Mutagenic events induced by 4-hydroxyequilin in *supF* shuttle vector plasmid propagated in human cells, *Carcinogenesis*, 24(5), 911-917, 2003
- T. Matsuda*, I. Terashima, Y. Matsumoto, H. Yabushita, S. Matsui, S. Shibutani : Effective utilization of N²-ethyl-2'-deoxyguanosine triphosphate during DNA synthesis catalyzed by mammalian replicative DNA polymerases, *Biochemistry*, 38, 929-935, 1999

【研究期間】 平成18年度 - 22年度

【研究経費】 34,200,000 円

【ホームページアドレス】

なし