

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（複合新領域）



研究課題名 環境ストレスによるヌクレオチドプールの恒常性破綻の分子病態と制御機構の解明

九州大学・生体防御医学研究所・教授

なかべつぐ ゆうさく
中別府 雄作

研究分野：複合新領域

キーワード：損傷、ヌクレオチドプール、DNA、RNA

【研究の背景・目的】

生物にとって遺伝情報を維持し、親から子へ、細胞から細胞へと正確に伝えることは種の維持、個体の維持のために不可欠な生命活動です。遺伝情報を担うDNAは放射線などの外的要因によって、あるいは呼吸など細胞自身の生命活動によって発生するさまざまな活性分子種によって損傷を受けています。我々は「DNA損傷は、増殖細胞では突然変異を経て発がんの原因となり、神経などの非増殖細胞では細胞死を経て変性疾患の原因となる」という仮説を提唱し、ゲノム障害とその防御機構の解明を進めています。この研究の過程で、DNA分子に直接生じた損傷だけでなく、その材料であるモノヌクレオチドの損傷もまたゲノム障害の原因となることを見出しました。ヒト細胞はその遺伝情報を複製するために1回の分裂で百億以上のモノヌクレオチド分子を材料として必要とします。DNA上の遺伝情報を維持するためには、その材料であるモノヌクレオチドの供給源であるヌクレオチドプールの品質管理が重要なことは明らかです。またモノヌクレオチドはエネルギー運搬やシグナル伝達など多様な細胞機能にも関わっています。ところが、これまで環境ストレスによるヌクレオチドプールの恒常性破綻に注目した研究はほとんどありませんでした。

本研究は、環境ストレスによるヌクレオチドプールの障害に着目し、ヌクレオチドプールの恒常性維持に寄与する分子の同定、解析を行い、その生物学的重要性を明らかにすることを目的としています。

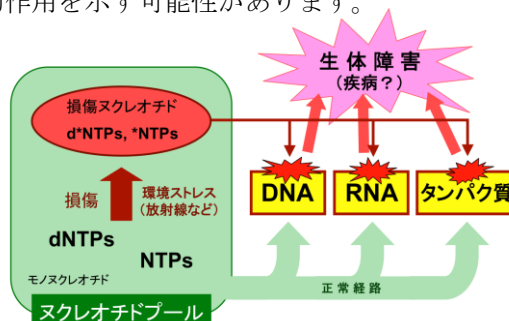
【研究の方法】

ヌクレオチドプールの恒常性の破綻に起因する生命現象を、分子、細胞、個体の各レベルにおいて同定し、解析を行います。具体的には、(1)放射線や化学物質によって生成される損傷ヌクレオチドをLC-MS/MSシステムを用いて検出・同定し、さらにそれらを細胞、組織中から検出、定量するシステムを構築します。このシステムを用いて、種々の条件下で生体内で生成される損傷ヌクレオチドを定量、評価します。(2)損傷ヌクレオチドによって影響を受けるタンパク質や損傷ヌクレオチドを分解するタンパク質などを損傷ヌクレオチド固定化樹脂を用いたアフィニティークロマトグラフィーを用いて単離・同定し、その遺伝子をクローニング、解析します。

(3) 損傷ヌクレオチドの生物学的作用を培養細胞とマウス個体を用いて確認し、また(2)で同定した遺伝子を破壊し、あるいは発現増強させることで、これらがゲノムやヌクレオチドプールの恒常性維持に果たす役割を明らかにします。(4) アルツハイマーモデルマウスや発がんモデルマウスを用いて、損傷ヌクレオチドがこれらの疾病にどのように関与しているのかを探ります。

【期待される成果と意義】

モノヌクレオチドはDNAのみならず、RNAの材料として、またタンパク質などの機能調節分子として重要な役割を果たしており、その品質管理機構の実体を明らかにすることは新しい研究分野の開拓、創生につながります。例えばATP/GTP由来の損傷ヌクレオチドは、既知の多種多様なATP/GTP結合タンパク質に作用し、未知の生物学的作用を示す可能性があります。



【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Oka S, Tsuchimoto D, Sakumi K, Nakabepu Y *et al.* Two distinct pathways of cell death triggered by oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNAs. *EMBO J*, 27: 421-432 (2008)
- Behmanesh M, Sakumi K, Abolhassani N, Oka S, Tsuchimoto D, Nakabepu Y *et al.* ITPase-deficient mice show growth retardation and die before weaning. *Cell Death Differ*, 16: 1315-1322 (2009)

【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度
167,000千円

【ホームページ等】

<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/nfg/>