

第 11 回新興感染症ワクチン・治療用抗体研究開発センターセミナー

日時：令和 6 年 6 月 20 日（木曜日） 17:00～

場所：医学部実習棟 4 階 P4 講義室

演題：内在性のアルデヒドに由来する DNA 損傷の修復機構と

その破綻により発症する遺伝性疾患について

Endogenous aldehyde-induced DNA-protein crosslinks are resolved by transcription-coupled repair

演者：荻 朋男 先生

名古屋大学 環境医学研究所 発生遺伝分野 教授



アルデヒド類は反応性の高い化合物で、生体内ではホルムアルデヒドなどが 1 炭素反応に関与し、血中にも高濃度で存在する。生体内アルデヒドによって誘発される DNA-蛋白質架橋（DNA-Protein Crosslink: DPC）は、複製と転写を阻害するため、強い毒性を示す。DPC の修復経路やアルデヒドの無毒化に関与する分子機構の遺伝的な欠陥は、Ruijs-Aalfs 症候群（RJALS）や AMeD 症候群（AMeDS）を含む早老症を引き起こす。これまで、複製中の DPC の除去修復機構はよく研究されてきたが、転写領域に生じた DPC 由来の DNA 損傷をどのように克服するかは未解明であった。本セミナーでは、内在性のアルデヒド類によって誘発された DPC 損傷が、転写と共役した修復機構（transcription-coupled repair: TCR）によって効率的に除去される分子機構について紹介する。DPC のゲノム全域での分布を測定するための、ハイスループットシーケンシング技術（DPC-seq）を開発し、これと併せて、プロテオミクスを用いて、従来の TCR 複合体や VCP/p97、プロテアソームが、ホルムアルデヒドによって誘発された DPC の除去修復に必要であることを示した。また、TFIIS に依存した RNAPII 転写物の切断は DPC による転写障害からの回復に必須である事を明らかにした。さらに、アルデヒドの解毒経路と TCR の両方が欠損しているモデルマウスでは、転写活性が高い領域での内在性 DPC が蓄積しやすいことを明らかにした。これらのデータから、転写と共役した DPC 修復機構（TC-DPCR）が存在し、さらにはアルデヒド類の効率的な除去が、代謝に伴う遺伝毒性からの保護に重要であり、AMeDS やコケイン症候群など、TCR 欠損によって発症する疾患の分子病態を説明することが可能である。【荻 朋男】

Oka Y, Nakazawa Y, Shimada M, Ogi T: Endogenous aldehyde induced DNA-protein crosslinks are resolved by transcription-coupled repair.

Nature Cell Biology 26: 784-796, (2024)

連絡先：

浦野 健

島根大学 研究・学術情報本部 新興感染症ワクチン・治療用抗体研究開発センター
TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp

博士課程選択必修科目: 基礎医科学(D3)、臨床腫瘍学総論(D2)

博士課程選択科目: 細胞生物学I(D6)、老化 I (D19)、理工医学のための生物材料学、
理工医学のための生物材料学及び放射線(D109)

抗体やワクチンによる感染症の予防・診断・治療 (D003)

医科学専攻(修士課程)選択科目:

腫瘍の発生・増殖とその制御 (M23)、理工医学のための生物材料学及び放射線の基礎 (M37)

を履修している学生は、できる限りこのセミナーに出席してください。