



第32回シグナル伝達医学 グローバルCOE 学術講演会

酸化ストレス誘発がんの抑制に関与する分子機構の解明 — *Mutyh*遺伝子欠損マウスでの消化管がんの解析を中心として—



日時: 2010年12月9日 (木) 18:00~

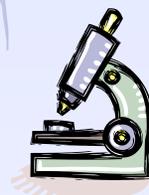
場所: 医学部外来診療棟5階 B講義室

續 輝久 教授

九州大学 大学院医学研究院

基礎放射線医学分野

医学研究院附属動物実験施設長



<要旨>

生体内では通常の代謝活動や炎症、環境中の放射線や化学物質の作用により活性酸素が生じる。これらは様々な生体分子を酸化するが、中でもDNAの酸化損傷は自然突然変異・自然発がんの要因と考えられている。酸化DNA損傷の中で、グアニンの酸化体である8-オキシグアニン(8-oxo-G)はシトシンと同程度にアデニンとも対合できることから、DNA中の8-oxo-Gは強い突然変異原性を示し、G:C→T:A変異を引き起こす。またアデニンの酸化体2-ヒドロキシアデニン(2-OH-A)はグアニンと対合し、8-oxo-Gと同様にG:C→T:A変異を引き起こす。ヒトではMTH1がヌクレオチド・プール中に生じた8-oxo-dGTP、並びに2-OH-dATPを分解することでDNA複製の際に酸化ヌクレオチドがDNAへ取り込まれるのを防ぐ。一方、OGG1はシトシンと対合したDNA中の8-oxo-Gを取り除き、MUTYHは8-oxo-Gと対合したアデニン、及びグアニンと対合した2-OH-Aを除去することで、突然変異を抑制している。私達はこれまでに*Mth1*, *Ogg1*, *Mutyh*遺伝子の欠損マウスを樹立して解析してきた。その過程で、*Mutyh*遺伝子欠損マウスの消化管においてG:C→T:A変異の頻度が上昇すると共に、消化管がんの発生頻度が上昇していることを見出した。最近、劣性の家族性大腸腺腫症 (MAP: MUTYH-associated polyposis) 患者で*MUTYH*遺伝子に変異が見出され、ほとんど全ての症例で腫瘍組織の*APC*遺伝子にG:C→T:A変異の検出が報告されている。*Mutyh*遺伝子欠損マウスの表現型はMAP患者の呈する症状とよく一致し、MAPの分子病態を解析する上で有用なモデル系と考えられる。

*Mutyh*遺伝子欠損マウスにおける消化管発がんの解析を中心に紹介するとともに、同様な解析を進めている他のDNA修復系遺伝子を欠損したマウスを用いた結果についても紹介したい。

担当: 消化器内科学分野 吉田 優 (PHS:2579)

連絡先: 「次世代シグナル伝達医学の教育研究国際拠点」

シグナル伝達医学グローバルCOE事務局 担当・丸山

TEL : 078-382-5200 E-mail : gcoestm@med.kobe-u.ac.jp