



令和6年5月16日

遺伝子に取り込まれると遺伝子に傷をつけてしまう DNA の原料を生細胞  
で可視化することに成功しました - 抗がん剤開発にも応用 -

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- グアニンの酸化体は変異を引き起こし、がんの原因となります（※1）。
- グアニンの酸化体を持つ DNA 原料は DNA（遺伝子の本体）に取り込まれることが知られています。（※2）
- 本研究で、グアニンの酸化体を持つ DNA 原料を生細胞で可視化する技術を新たに開発しました。
- この可視化技術は DNA の酸化を知らせるマーカーになり、また、この技術を応用すると抗がん剤の開発につながります。

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科（薬学部）の藤川芳宏 助教（当時）、河合秀彦 准教授、鈴木哲矢 助教、紙谷浩之 教授のグループは、遺伝子に傷をつける損傷 DNA 原料である 8-oxo-dGTP などを生細胞で可視化する技術を新たに開発しました。

【背景】

ヒトを含む多くの生物の遺伝子の本体は DNA です。遺伝情報の変化は変異と呼ばれ、変異の蓄積ががん化に大きく関わっていることが知られています。変異の多くは DNA の損傷（化学的修飾）により引き起こされます。この化学的修飾は DNA の原料であるヌクレオチドにも生じ、損傷ヌクレオチドが DNA に取り込まれると、変異やがんの原因となります。DNA の情報とは「塩基」と呼ばれる部分の配列（並び）ですが、その塩基の一つであるグアニンが酸化されると 8-oxo-7,8-dihydroguanine（8-oxo-G）などの酸化損傷塩基が生じます。大腸菌では MutT が、ヒト細胞では MTH1 などが、8-oxo-G を持つヌクレオチド（8-oxo-dGTP）を分解する酵素として知られています。

一方、がん細胞は盛んに活性酸素を産生するために、細胞内に 8-oxo-dGTP が蓄積しています。がん細胞がこの毒性を回避するためには MTH1 などによる分解作用が不可欠です。

【研究成果の内容】

今回、広島大学の研究グループは、8-oxo-G を持つヌクレオチドを検出することを目的に、MutT 蛋白質（8-oxo-G に結合はするが分解はしないように改変したもの）を 2 つに分割しました。その分割断片のそれぞれに、ある蛋白質を結合させ、8-oxo-dGTP が結合すると蛍光が点として観察されるようにしました。この人工的な蛋白質を発現するヒトの細胞を作製し、8-oxo-dGTP などで細胞を処理すると、予想通りに蛍光が点として観察されました。

さらに、細胞内の MTH1 の量を減らした場合や、MTH1 の活性を阻害する物質を細胞に作用させた場合、酸化剤で細胞を処理した場合にも蛍光が点として観察されました。

## 【今後の展開】

8-oxo-dGTP はがん細胞の生存にとって邪魔な物質ですので、MTH1 などの働きが生存に不可欠です。今回の 8-oxo-dGTP 検出システムを使うことにより、抗がん剤候補となる MTH1 阻害剤を効率よく見つけることが可能となります。

また、DNA や DNA の原料を酸化する物質をモニター（監視）するためのバイオマーカーとしても利用できます。

## 【参考資料】

論文題目：Visualization of oxidized guanine nucleotides accumulation in living cells with split MutT

著者名：Yoshihiro Fujikawa, Hidehiko Kawai, Tetsuya Suzuki, Hiroyuki Kamiya\*（\*責任著者）

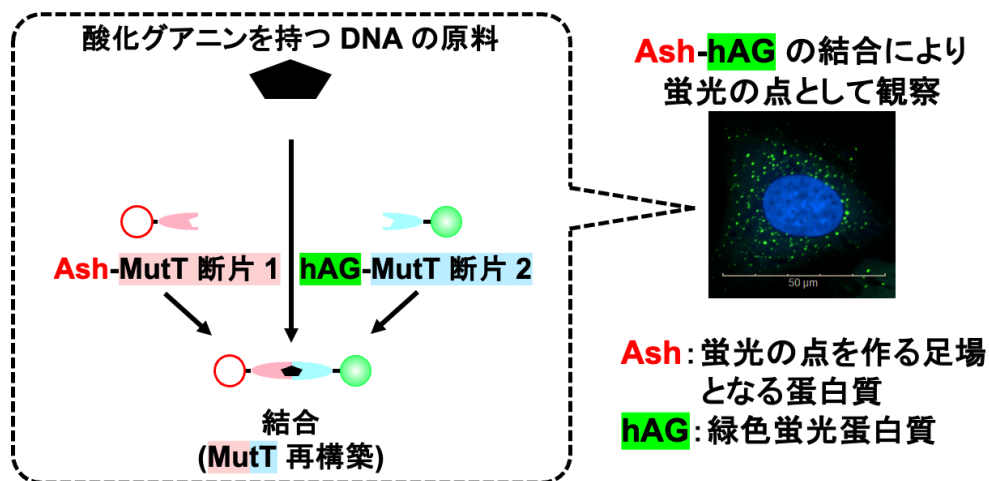
掲載誌：*Nucleic Acids Research*

5月13日付でオンライン掲載されました。以下は論文のリンク先です。

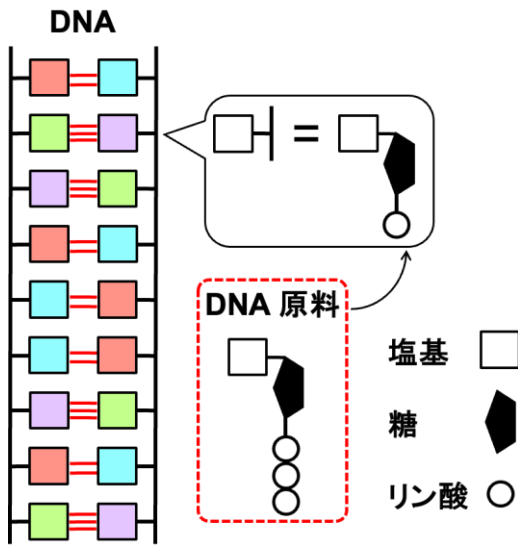
<https://doi.org/10.1093/nar/gkae371>

## 【用語解説】

（※1）グアニンの酸化体：遺伝情報を担っている DNA 塩基のうち、グアニンは最も酸化されやすいことが知られており、種々のグアニンの酸化体が生成します。そのうち、今回の研究で用いられた 8-oxo-7,8-dihydroguanine（8-hydroxyguanine）は代表的なものであり、最も重要な DNA の損傷の一つと考えられています。



(※2) DNA と DNA の原料：塩基と糖とリン酸でヌクレオチドを構成し、それが DNA の基本単位となります。ヌクレオチドが多数結合して 1 本の鎖を作り、DNA となります。私たちヒトの遺伝子の情報は 2 本の DNA 鎖が結合したものに書かれています。塩基の種類は 4 つ（アデニン・チミン・グアニン・シトシン）あります。



【お問い合わせ先】

大学院医系科学研究科 教授 紙谷 浩之  
Tel : 082-257-5300 FAX : 082-257-5334  
E-mail : hirokam@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 3枚（本票含む）

