

平成30年12月17日

新しいヒト遺伝性大腸癌の正確な診断に貢献

<概要>

浜松医科大学腫瘍病理学講座の新村和也准教授らは、大腸癌を引き起こす遺伝性疾患である NTHL1 関連ポリポーシス (NAP) の診断に役立つ機能解析法を世界に先駆けて開発しました。そして、この手法等を用いてその原因遺伝子である NTHL1 の機能低下型を特定しました。これにより、NAP の診断に大きく貢献できることが予想されます。

この成果は、オランダ・アムステルダムに本拠を置くエルゼビア社の科学雑誌「フリーラジカル・バイオロジー&メディシン」に発表されました（日本時間 12 月 17 日から、internet 上の PubMed に公開されました）。

<研究の背景>

2015 年に見つけられた NTHL1 関連ポリポーシス (NAP) は、大腸にポリープが多発し、その一部が癌化する遺伝性の疾患であり、DNA 修復酵素遺伝子である NTHL1 の遺伝的な変異がその原因となります。現在までのところ、この NTHL1 遺伝子に塩基配列上の変異があっても、それが NAP を引き起こすような病原性変異か否かを判断するような DNA 修復能に関する機能解析が報告されておらず、病院での NAP の診断に困っているという状態でした。

<研究の成果>

今回、研究グループは、まずヒト細胞における変異抑制能評価系を確立させるために、DNA 塩基の一つであるシトシンの酸化損傷産物の一つである 5-ヒドロキシウラシル (5OHU) に着目し、そのヒト細胞における変異原性を調べました。するとヒト細胞株での supF 前突然変異分析で 5OHU は主としてシトシンからチミンへの変異 (C→T 変異) を誘発することが示されました。また、DNA 切断アッセイで 5OHU は NTHL1 の DNA グリコシラーゼ活性により修復されることが示されました。さらに、NTHL1 は 5OHU 誘発変異の抑制能を有することが示されました。そこで、8 種類の NTHL1 変異型の機能評価を 5OHU を標的とした解析で行いました。その結果、DNA 切断アッセイで、Q90X, Y130X, R153X, Q287X は R19Q, V179I, V217F, G286S と異なり 5OHU DNA グリコシラーゼ能が非常に低いことが示されました。また、Q90X, Y130X, R153X, Q287X を誘導性に高発現するヒト細胞株を樹立し supF 前突然変異分析を行うことにより、これらの変異型の 5OHU 誘発変異抑制能が有意に低いことが示されました。

以上、ヒト細胞における 5OHU の変異原性が明らかにされ、NTHL1 の変異型の機能評価系が確立されました。また、その評価により、Q90X, Y130X, R153X, Q287X は NAP の病原性変異であることが示唆されました。本成果は、正確な NAP 診断に大きく貢献できるものと思われます。

<今後の展開>

本研究により得られた結果を NAP 診断に役立ててもらおうと同時に、今後見つけられるであろう NAP 病原性変異候補の機能解析にも本研究で確立された手法が役立つと考えられます。

<発表雑誌>

Free Radical Biology & Medicine (フリーラジカル・バイオロジー&メディシン)
オランダ・アムステルダムに本拠を置くエルゼビア社のフリーラジカルの専門誌 (最新 impact factor は 6.020)。Society for Redox Biology and Medicine や Society for Free Radical Research-Europe といった国際的な学会のオフィシャルジャーナルです。

<論文タイトル>

Defective repair capacity of variant proteins of the DNA glycosylase NTHL1 for 5-hydroxyuracil, an oxidation product of cytosine

(和訳: シトシンの酸化産物である 5-ヒドロキシウラシルに対する DNA グリコシラーゼ NTHL1 のバリエーション型の修復能異常)

<著者>

新村和也 (連絡・責任著者)、加藤寿美、川西祐一、後藤正憲、陶弘、吉村克洋、中村悟己、三澤清、梶村春彦

<研究グループ>

本研究は、浜松医科大学の腫瘍病理学講座／耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座／先進機器共用推進部と、旭川医科大学の病理学講座腫瘍病理分野との共同研究で行われたものです。

厚生労働省、文部科学省、日本学術振興会、喫煙科学財団からの研究費を受けてまとめられた成果です。

<本件に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学 腫瘍病理学講座 (〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)

准教授 新村和也

Tel: 053-435-2220 / Fax: 053-435-2225 / 携帯電話: 090-7917-5499

E-mail: kzshinmu@hama-med.ac.jp

<参考図>

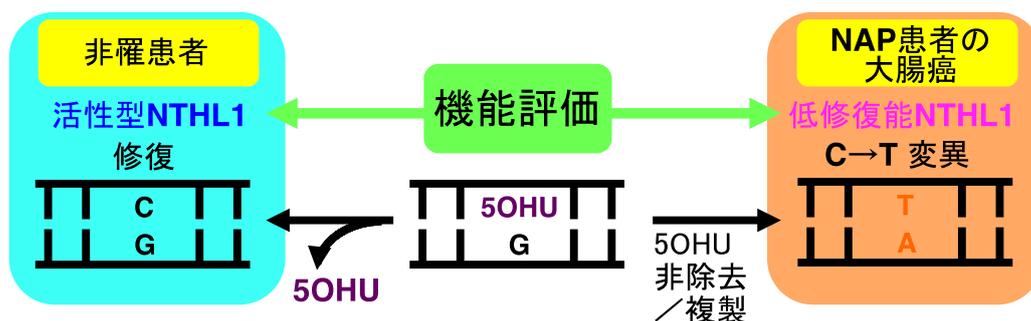


図: 5-ヒドロキシウラシル(5OHU)による変異生成と、NTHL1の機能評価を示しています