

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	消毒副生成物ヨード酢酸による ADP-リボシル化阻害の検討				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	小牧 裕佳子
	研究分担者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	伊吹 裕子
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	小牧 裕佳子

講演題目	消毒副生成物ヨード酢酸による ADP-リボシル化についての検討
------	---------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

微生物感染リスク低減のための消毒過程は近代における水系伝染病の抑制に多大な威力を発揮してきた。しかし、消毒剤は水中の有機物質と反応し、消毒副生成物群を副次的に生成してしまう。消毒副生成物の中でハロ酢酸類はその生成量が多い。ヨード酢酸は、生成量は低いものの、消毒副生成物の中で最も細胞毒性、遺伝毒性が高いため、その毒性影響は懸念される。これまでも、エームス試験陽性、培養細胞への DNA 損傷性、解糖系阻害とエネルギー産生低下、NIH3T3 細胞の悪性形質転換、ヒトリンパ球及び精子への DNA 損傷性、卵胞生長阻害とホルモン産生攪乱、マウスオーシスト成熟阻害などが報告されており、これらの事象の原因として、活性酸素種の過剰産生が議論されてきた。しかし、本研究室での研究において、DNA 損傷の高感度マーカーである γ -H2AX ではシグナル増加が検出できず、むしろシグナル抑制が複数の培養細胞で観察された。

γ -H2AX は、ヒストン H2A バリエーションである H2AX の、C 末端の SQEY モチーフ内の 139 番目セリン残基のリン酸化を指し、DNA 鎖切断や酸化的損傷、DNA 付加体など様々な DNA 損傷に応答する高感度なマーカーとして知られる。直接 DNA 鎖切断を生成しない損傷では、損傷修復過程での切り出しによって 2 次的に生じる鎖切断が γ -H2AX 生成につながる。活性酸素種によって生成する酸化塩基は、塩基除去修復という修復機構により切り出される。ヨード酢酸による γ -H2AX の誘導抑制に対し、損傷切り出し過程の阻害に注目した研究をこれまで行ってきており、令和 4 年度は、塩基除去修復の遂行に重要な ADP-リボシル化に注目した。

塩基除去修復は、損傷塩基の除去、脱プリン/脱ピリミジン塩基の切り出し、塩基合成、つなぎ合わせの過程からなる。この過程で Poly(ADP-ribose) polymerases (PARPs) が働き、自身と他のタンパク質を ADP-リボシル化する。ヒト表皮角化細胞 HaCaT にヨード酢酸を 1 時間作用し、ウエスタンブロッティングにて ADP-リボシル化を検出したところ、ヨード酢酸の濃度依存的に ADP-リボシル化が誘導されることを明らかにした。また、PARP 阻害剤である 3-アミノベンズアミドにてヨード酢酸による ADP-リボシル化は抑制された。PARP1 は塩基除去修復を促す働きがあるが、塩基除去修復部位に過剰に PARP1 が結合すると、DNA ポリメラーゼ β などの修復酵素がアクセスできなくなり、修復が阻害されるという報告もある。また、ヒストン H2AX の 141 番目のグルタミン酸残基は酸化損傷に応答し ADP-リボシル化され、これが γ -H2AX を阻害するという最近の報告もある。これらのことから、ヨード酢酸による過剰な PARP 活性化が塩基除去修復を阻害していると考え、現在 ADP-リボシル化を触媒する PARPs のノックダウンを検討中である。