

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
603	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
<p>Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehydes in mice.                      ファンconi貧血遺伝子 Fancd2 はマウスでアセトアルデヒドの生成と毒性に拮抗的に働く</p>	
執筆者	
Langevin F, Crossan GP, Rosado IV, Arends MJ, Patel KJ.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Nature. 475: 53-58 (2011)	
キーワード	
胎児性アルコール症候群、アルコール、ファンconi貧血、Fancd2、アセトアルデヒド	
<p><b>要 旨</b></p> <p>活性アルデヒドは発癌性物質として良く知られている。アルデヒドはいくつかの代謝経路の副産物であり、酵素的異化反応なしにアセトアルデヒドは蓄積し DNA 傷害を生じる。代謝の結果としてアセトアルデヒドを生じるエタノールも発癌性物質であり催奇形性物質として作用する。マウスを用いた本研究で、ファンconi貧血 DNA 修復経路がアセトアルデヒドによる遺伝子毒性に拮抗的に働くことが分かった。アセトアルデヒドの異化酵素であるアルデヒド脱水素酵素 Aldh2 は、ファンconi貧血遺伝子 <i>Fancd2</i> を欠損させたマウス (<i>Fancd2</i><sup>-/-</sup>) 胎仔の発育にとって必須である。アセトアルデヒドを異化することが可能な母親マウス (片側の遺伝子のみを欠損: <i>Aldh2</i><sup>+/-</sup>) では、<i>Aldh2</i> と <i>Fancd2</i> の両方を欠損させたマウス胎仔 (<i>Aldh2</i><sup>+/-</sup> <i>Fancd2</i><sup>-/-</sup>) は通常に発育をした。しかし、これらの胎仔 (<i>Aldh2</i><sup>+/-</sup> <i>Fancd2</i><sup>-/-</sup>) は子宮でのエタノール曝露に著しい感受性を示し、出生後のエタノール摂取 (生後 6-8 週で 10 日間エタノール投与) は急速な骨髄機能の障害をもたらした。さらに、<i>Aldh2</i><sup>+/-</sup> <i>Fancd2</i><sup>-/-</sup> マウスでは急性白血病の自然発症率が上昇した。</p> <p>アセトアルデヒドによる DNA 傷害は、子宮での胎児性アルコール症候群の発症原因や、ファンconi貧血患者での発達異常、造血機能異常、ガン発症素因などに関与している。東南アジア人種で多く見られる <i>Aldh2</i> 欠損者ではエタノール摂取による発ガンの危険性が高く、<i>Fancd2</i> 遺伝子はアセトアルデヒドの毒性に対して拮抗的に機能していると考えられる。これらの観点は、内因性代謝物による遺伝子毒性を考える上で重要なものである。</p>	