研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-100	B-900	17-252	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells.
アルコールと内因性のアセトアルデヒドは染色体を損傷し幹細胞の変異をもたらす

執筆者

Garaycoechea JI, Crossan GP, Langevin F, Mulderrig L, Louzada S, Yang F, Guilbaud G, Park N, Roerink S, Nik-Zainal S, Stratton MR, Patel KJ.

掲載誌

Nature. 2018; 553(7687):171-177. doi: 10.1038/nature25154.

キーワード	PMID:
アルコール、アセトアルデヒド、ファンコニ貧血、DNA損傷、DNA 修復	29323295

要　旨

目的：アセトアルデヒド脱水素酵素 2（ALDH2）は、アルコール（Alc）由来のアセトアルデヒド（ALD）を代謝してその蓄積を防いでいるが、ALDH2 の欠損と発がんとは必ずしも関連せず、このことは、DNA 鎖間架橋修復タンパク質であるファンコニ貧血（FA）原因因子 FANCD2 の防御によると考えられている。FA の一原因として内因性 ALD による造血幹細胞（HSC）のDNA損傷の蓄積、細胞減少、さらに、残存 HSC での突然変異や DNA 損傷の誤った修復による悪性腫瘍の誘導が示唆されている。HSC の DNA 損傷の修復・応答経路は後期前駆細胞とは異なり、どのような応答が HSC 機能と正常性の維持で働いているか注目されている。本研究は Alc 由来の内因性 ALD によって生じる DNA 損傷の特徴と変異性の様相について検討した。

方法：ALDH2、FANCD2、Ku70［損傷 DNA の非相同末端再結合（NHEJ）修復因子］、p53 の欠損マウス（*Aldh2*$^{-/-}$*Fancd2*$^{-/-}$マウス［*AF*］、*Fanca*$^{fl/-}$*Ku70*$^{-/-}$*Vav1*-iCre マウス［*FKV*］、*Aldh2*$^{-/-}$*Fancd2*$^{-/-}$*Trp53*$^{-/-}$マウス［*AFT*］）を作成し、造血幹細胞を調製した。*In vivo* での DNA 複製共役的組換え修復活性は、骨髄細胞の姉妹染色分体交換（SCE）を可視化して解析した。造血細胞遺伝子の不安定性は、染色体の遅延や破損から形成される小核を指標として解析し、また、細胞染色体異常は M-FISH 法で解析した。

結果：*AF* マウスでは HSC が減少し、骨髄機能不全が生じ、またこれらのマウスへのエタノール投与でも同様の変化が生じた。*Aldh2*$^{-/-}$マウスで SCE は 2.3 倍に上昇し、内因性 ALD に応答して組換え修復が促進された。また、*Aldh2*$^{-/-}$マウスへのアルコール曝露で、SCE は 4 倍に上昇し、このことは、血球細胞での ALD の蓄積は、組換え修復因子 BRCA2 を不活性化するのに不十分であることを示している。*Fancd2*$^{-/-}$マウスへのアルコール曝露では同様の結果はみられなかった。*AF* マウスでの SCE 数は、*Aldh2*$^{-/-}$マウスと違いはなく、FANCD2 の不活性化にも関わらず相同組み換え修復が生じていることを示している。小核を持つ正色素正赤血球（NCE）は、*Aldh2*$^{-/-}$マウスと *Fancd2*$^{-/-}$マウスで増加し、さらに、*AF* マウスでの増加が著しかった。骨髄細胞を M-FISH 法で解析した結果、*AF* マウス骨髄細胞での染色体異常と細胞遺伝学的変化が認められた。Alc は、*Aldh2*$^{-/-}$マウスで小核含有網状赤血球の割合を増加した。また、*AF* マウスで網状赤血球小核形成が著しく誘導され、染色体の損傷も観察された。これらの結果は、相同組換えの活性化にも関わらず、FA 架橋修復経路が ALD に応答した染色体損傷と血球恒常性の喪失の防御で重要であることを示している。*FKV* マウスで貧血と HSC の低下が認められた。また、小核含有 NCE が増加し、ゲノム不安定性が示された。*FKV* マウスは、ALD に対する感受性が個々の変異よりも高感受性であり、FA 修復の非存在下で、内因性 ALD による DNA 損傷に対する抵抗には NHEJ が必要とされることを示唆している。 *AF* マウスでの重篤な HSC 減少は *AFT* マウスで完全に回復し、その幹細胞は機能的に正常であった。また、p53 欠損は、*AF* マウスでの血球低下を回復し、これらのマウスのアルコール曝露に対する抵抗性を増加した。

結論：本研究の結果は、マウス造血系と血球幹細胞が DNA 損傷の内因性およびアルコール由来 ALD に応答する機序について示した。アルコールに対する一義的な防御は、ALDH2 による解毒によって行われ、この機構が消失、あるいは飽和すると、ALD は DNA を障害する。FA 修復経路は、この障害に対する防御として働く基本的な機序である。しかし、NHEJ 相同性組換えも同様に機能する。これらの結果は、調和のとれた修復系路の選択が、ALD 曝露に関するゲノム安定性を維持する上で重要であることを示している。FA 経路は、ALD 障害を DNA 変性から二重鎖切断へ変化させ防御するが、この非正統的修復は HSC の特徴的な突然変異を誘発する。ALD は、広範な DNA 障害を形成し、ALDH2 欠損のヒトでのアルコール曝露は、DNA 二重鎖切断と染色体の再配列を生じる可能性がある。