

「二日酔い」 遺伝子が老化を引き起こす仕組みを解明 ～よく使われる遺伝子の傷は素早く治される～

【本研究のポイント】

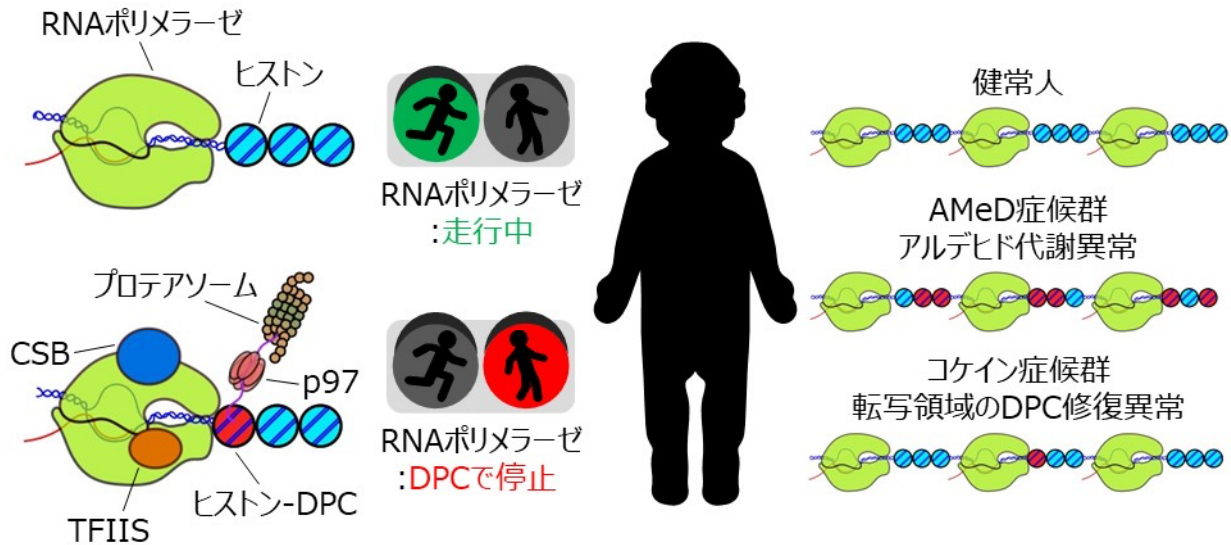
- ・急速に老化が進む早老症（遺伝病）の原因として、傷ついた遺伝子を素早く治せないことが関係していることを明らかにした。
- ・細胞の中で作られるアルデヒド^{注1}類（ホルムアルデヒドなど）が、遺伝子を傷つけて老化を引き起こす「老化原因物質」であることが分かった。
- ・日本人の半数は、お酒を飲むことなどで生じるアルデヒドにより、遺伝子が傷つきやすい性質があることを明らかにした。

【研究概要】

名古屋大学 環境医学研究所（所長：林 良敬 教授）発生遺伝分野の岡 泰由 講師、中沢 由華 講師、嶋田 繭子 技術員、荻 朋男 教授らの研究グループは、アルデヒドによりできた DNA の傷が素早く治される仕組みを解明することで、遺伝性早老症や老化の原因の一端を明らかにしました。

お酒の中に含まれるアルコールは、アルデヒドに代謝されたのちに無毒化されます。お酒を少量飲むだけで気分が悪くなってしまうのは、遺伝的にアルデヒド分解酵素 ALDH2^{注2}の活性が弱いため、アルデヒドを分解できなくなることが原因です。2020年に同研究グループは、ADH5^{注3}と呼ばれる別のアルデヒド分解酵素がALDH2と同時に働かなくなることで、AMeD症候群^{注4}という遺伝病を発症することを報告しています（岡ら, *Science Adv.* 2020 -参考文献）。今回の研究では、体内で分解できずに残ったアルデヒド由来の DNA の傷が AMeD 症候群で蓄積することや、この傷の除去に未知の仕組みが関与することを明らかにしました。今回の研究は、急速に老化が進行する希少疾患の原因の一端を解明したものであり、治療ターゲットの創出に繋がると期待されます。さらに、老化原因物質として、アルデヒドを新たに提唱するものです。

本研究成果は、2024年4月10日18時（日本時間）に国際学術誌「Nature Cell Biology」に掲載されました。



【研究背景】

お酒に含まれるアルコールは、主に肝臓でアルデヒドに代謝されたのちに解毒代謝酵素であるALDH2によって無毒化されます。お酒を少量飲むだけで気分が悪くなってしまうのは、この酵素活性を低下させるALDH2遺伝子の一塩基多型(rs671)により、アルデヒドを迅速に分解できなくなることが原因です。rs671は、「がん」を含む様々な飲酒関連疾患のリスクに寄与していることが知られており、日本人のおよそ4割が遺伝的にrs671型の酵素を持っています。2020年に研究グループは、ALDH2とADH5と呼ばれる別のアルデヒド分解に関与する酵素が同時に働かなくなることで、日本人に特有の、AMeD症候群という希少な遺伝病を発症することを報告しています(岡ら, *Science Adv.* 2020 -参考文献)。

最も単純なアルデヒドであるホルムアルデヒド(ホルマリン)は、樹脂の原料や、接着剤・防腐剤などとして世界中で幅広く利用されています。ホルムアルデヒドは、DNAや蛋白質と結合することで、DNA複製やRNAの転写を阻害するため、細胞毒性が極めて高く、発がん性物質に分類されています。ホルムアルデヒドは細胞内の一般的な代謝反応でも生じるため、速やかに解毒する必要があります。AMeD症候群では、ホルムアルデヒドの解毒分解過程に関与する、ALDH2とADH5が十分に働かないことが疾患の引き金になることが予想されますが、その多様な病態の成り立ちを説明することはできていませんでした。そこで、今回の研究では、ホルムアルデヒドによって生じるDNA損傷の修復分子メカニズムを理解することで、AMeD症候群を含む早期老化疾患の病態を解明することを目指しました。

【研究成果】

本研究では、ホルムアルデヒドによって生じる DPC (DNA-protein crosslink) と呼ばれる DNA と蛋白質が結合した DNA 損傷に着目しました。これまで、DPC がゲノム全体でどのように修復されるかについてはわかっておらず、その解析方法もありませんでした。そこで、ゲノム配列を高速で解読できる次世代シーケンス解析^{注5)}を駆使した実験方法 (DPC-seq)を開発しました。DPC-seq を実施することで、ホルムアルデヒドによって生じた DPC の修復が、遺伝子の転写が活発な領域で優先的に行われていることが分かりました (図 1)。遺伝子の転写が行われる際に、RNA ポリメラーゼは DNA を移動しながら RNA を合成しますが、DPC が存在すると、RNA ポリメラーゼによる転写が阻害されます。そこで、転写が活発な領域で DPC 修復に関与する因子を探索するため、細胞をホルムアルデヒドで処理し、転写ができなくなった RNA ポリメラーゼに結合する蛋白質を、質量分析装置を用いたプロテオーム解析^{注6)}で網羅的に同定しました。その結果、遺伝性早老症であるコケイン症候群^{注7)}の発症に関わる CSB 蛋白質が、RNA ポリメラーゼと結合することが分かりました。コケイン症候群は成長障害、神経変性、日光過敏、早期老化などの症状を示す病気で、CSB 遺伝子の変異により発症します。CSB は、紫外線によってできた DNA 損傷の修復に関与することが知られていますが、その詳細な細胞内での役割についてはわかっていませんでした。そこで、CSB の機能を欠損した細胞を用いて DPC-seq を実施した結果、転写領域の DPC 修復が遅延することが分かりました (図 2)。さらに、DPC-seq と様々な阻害剤を組み合わせた実験により、蛋白質分解酵素のプロテアソームが転写領域での DPC 修復に関与することが明らかになりました。

DNA は細胞の中では、ヒストンと呼ばれる糸巻き型の蛋白質に巻き付くことで、核内でコンパクトに収納されています。そこで、ホルムアルデヒドによってヒストンと DNA が結合して DPC を生じている (ヒストン-DPC) ののではないかと予想し、ヒストンを濃縮したサンプルを用いて DPC-seq を実施しました。その結果、ヒストン-DPC がホルムアルデヒド処理によって生じること、その修復に CSB が関与することが明らかになりました。

次に、AMeD 症候群モデルマウス (ALDH2 と ADH5 の機能欠損) ではアルデヒド分解能が低下しているため、ゲノムに DPC が蓄積しているのではないかと考え、血液細胞の DPC を測定しました。その結果、AMeD 症候群モデルマウスの血液細胞では、DPC が蓄積していること、さらに、遺伝子の転写が活発な領域で優先的に DPC が修復されていることが分かりました。最後に、転写領域での DNA 修復とアルデヒド分解能が低下したマウス (ALDH2、ADH5、CSB の 3 重機能欠損) を解析した結果、それぞれの単独機能欠損マウスと比較して、3 重機能欠損マウスではより重篤な個体表現型 (短命、成長障害、造血不全) を示すことが分かりました。また、3 重機能欠損マウスの血液細胞では、遺伝子の転写が活発な領域において、より多くの DPC が蓄積していることが明らかになりました。上記の結果から、AMeD 症候群とコケイン症候群で見られる症状の原因が、転写領域でのアルデヒド由来の DPC 修復の過負荷 (AMeD 症候群) または欠損 (コケイン症候群) だと考えられます。

【今後の展開】

AMeD 症候群やコケイン症候群では、疾患原因が完全には理解されていないため、治療薬の開発が進んでいません。今回の研究では、細胞内で生じたアルデヒド由来の DPC が、患者の病態と関係することを示唆しています。この結果から、アルデヒドを除去する化合物を探索することで、将来的に治療薬の候補を見つける可能性が高まると期待されます。また、DNA 損傷によって老化が誘導されることはよく知られています。本研究は、老化に関連した DNA 損傷の種類の一つとして、アルデヒド由来 DPC を提唱するものであり、誰もが直面する個体の老化現象について、さらなる理解に繋がることが期待されます。

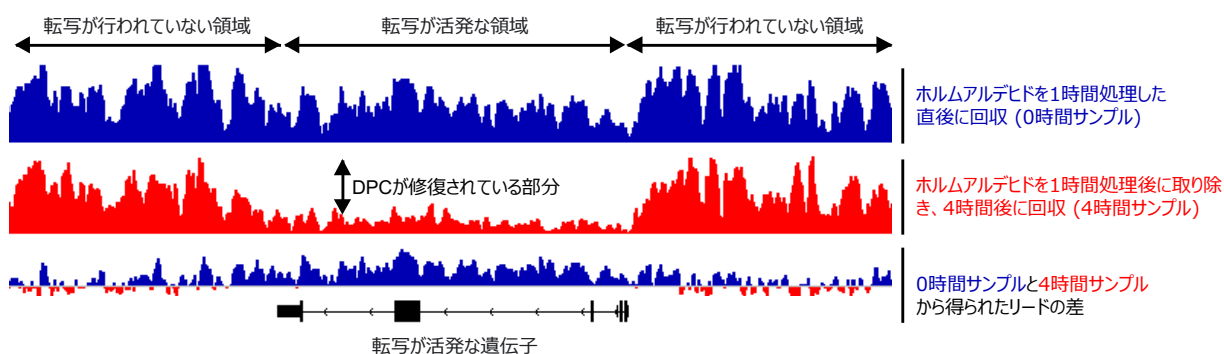


図 1. 転写領域での DPC 修復

ホルムアルデヒドを処理した細胞から DPC を単離・精製したのちに、ハイスループットシーケンス解析 (DPC-seq) を実施した。得られた DPC リードをマップしゲノムビューアを用いて視覚化。転写が活発な遺伝子領域では、DPC が修復されている。

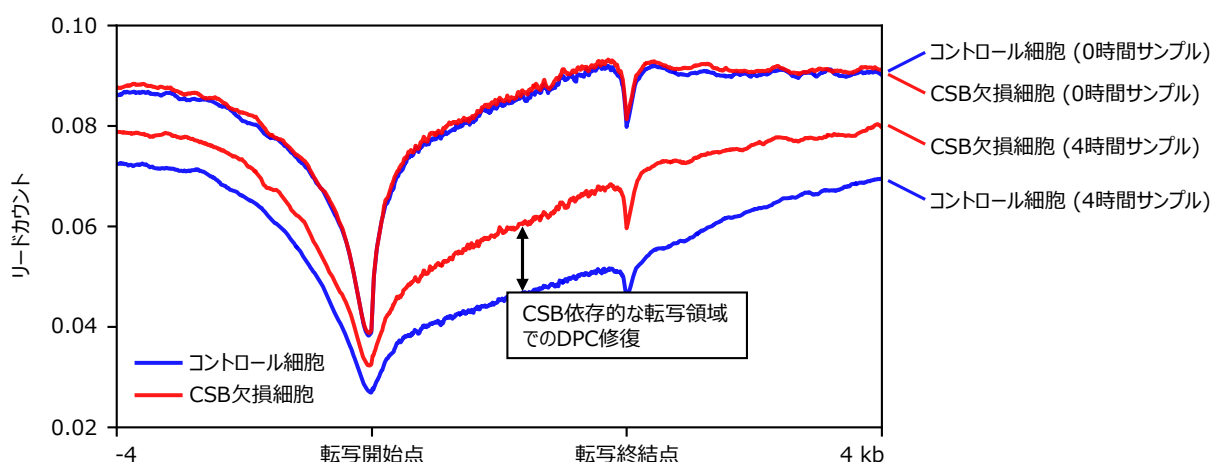


図 2. CSB 依存的な転写共役型 DPC 修復

DPC リードをゲノムにマッピングした metagene プロット。コントロール細胞と CSB 欠損細胞とを比較したとき、回復時間が 0 時間 (0 時間サンプル) では違いはないが、回復時間が 4 時間 (4 時間サンプル) の場合、CSB 欠損細胞では転写領域での DPC 修復が遅延している。

【研究助成】

本研究に関して、岡泰由は、AMED 難治性疾患実用化研究事業（アルデヒド代謝異常により発症する AMeD 症候群の分子病態解明）、JSPS 科学研究費（JP18H03372）、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、武田科学振興財団により支援されています。中沢由華は、JSPS 科学研究費（JP21H02399）、JST 創発的研究支援事業（JPMJFR221E）、武田科学振興財団により支援されています。荻朋男は、AMED 難治性疾患実用化研究事業（ゲノム不安定性疾患群を中心とした希少難治性疾患の次世代マルチオミクス解析拠点構築、ゲノム不安定性疾患群を中心とした超希少難治性疾患の原因究明・病態理解とマルチオミクス情報を活用した創薬基盤の構築・運営、未診断疾患イニシアチブ（Initiative on Rare and Undiagnosed Disease(IRUD))：希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究）、JSPS 科学研究費（JP20H00629、JP23H00516）、上原記念生命科学財団、武田科学振興財団により支援されています。

【用語説明】

注 1) アルデヒド：

-CHO 骨格を持つ化合物の総称。最も単純なアルデヒドはホルムアルデヒドで、細胞代謝反応中に生じる。アセトアルデヒドはエタノールの代謝産物で、飲酒後に見られるアルコールフラッシング（顔面紅潮、吐き気、頭痛）の原因物質。

注 2) ALDH2：

ホルムアルデヒド、アセトアルデヒドなど複数のアルデヒドを分解するアルデヒド脱水素酵素。日本人の約 4 割が rs671 と呼ばれる ALDH2 の酵素活性を低下させる一塩基多型を持っている。

注 3) ADH5：

グルタチオンと結合したホルムアルデヒドを分解するアルコール脱水素酵素。

注 4) AMeD 症候群：

ALDH2 と *ADH5* の同時 2 遺伝子変異により小児期より発症する遺伝性疾患。血液症状を中心に、早期老化症状を示す。

注 5) 次世代シーケンス解析：

同時に大量の DNA 塩基配列を調べるのが可能な次世代シーケンサーを用いた研究手法。

注 6) プロテオーム解析：

細胞内で発現する蛋白質を網羅的に質量分析装置を用いて測定する研究手法。

注 7) コケイン症候群：

成長障害、神経変性、日光過敏、早期老化などの症状を示す、有病率が数十万から 100 万人に 1 名程度の遺伝病。主に CSA や CSB 蛋白質が細胞の中で上手く働かないことにより発症する。

【参考文献】

Oka, Y. *et al.* Digenic mutations in ALDH2 and ADH5 impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome. *Science Advances* 6 (2020).

【論文情報】

雑誌名：Nature Cell Biology

論文タイトル：Endogenous aldehyde-induced DNA-protein crosslinks are resolved by transcription-coupled repair

著者：Yasuyoshi Oka, Yuka Nakazawa, Mayuko Shimada, Tomoo Ogi

DOI: 10.1038/s41556-024-01401-2

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Nat_240415en.pdf