

## 文部科学省と国立大学附置研究所・センター 個別定例ランチミーティング

### 第16回 名古屋大学 環境医学研究所 (2022.9.30)

- |                  |                                                                     |
|------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 12:05-12:10(5分)  | : 研究所・センターの概要                                                       |
| 12:10-12:25(15分) | : DNA修復機構の分子メカニズム解明とその破綻<br>によって発症するゲノム不安定性疾患の分子病<br>態理解 (中沢由華・岡泰由) |
| 12:25-12:45(20分) | : 質疑応答                                                              |

**1943年 航空医学研究所 → 1946年 環境医学研究所**

### **「環境医学」のミッションの変遷**

特殊環境  
＝高山、宇宙環境  
H16以前



近未来環境  
H16～



体内環境・恒常性  
H24～

#### 重点研究領域

- ・神経系（4分野）
- ・内分泌・代謝（2分野）
- ・ゲノム（2分野）

### **現在の研究所の理念・目標（抜粋）**

人間を中心とした視点から捉えた「環境」には、人間を取りまく「社会環境」、「自然環境」と人体に内在する「体内環境」がある。……そして、これら「環境」の異常や破綻が健康障害や疾病をもたらす。

環境医学研究所は、特に「体内環境」を維持するメカニズムや、その異常や破綻によって起こる精神・神経疾患、生活習慣病、がん等の発症機構を明らかにして、有効な治療法を開発するため、医学、生命科学系部局を中心とした他部局との学内連携を通じた基礎医学・生命科学研究を推進し、さらにその成果に基づいた創薬研究を目指す。

## **研究部門**

承継教員:23名  
(教授8、准教授1、講師7、助教7)

### **ストレス受容・応答研究部門**

**神経系分野 I**

**神経系分野 II**

**病態神経科学分野**

**分子代謝医学分野**

### **生体適応・防御研究部門**

**脳機能分野**

**発生・遺伝分野**

**内分泌代謝分野**

**ゲノム動態制御分野**

## **附属施設**

### MIRAIC-未来の医学研究センター

産学連携プロジェクトセクション

レアバリエント疾患ゲノム解析産学協同研究部門

メタボ栄養科学寄附研究部門

医薬連携プロジェクトセクション

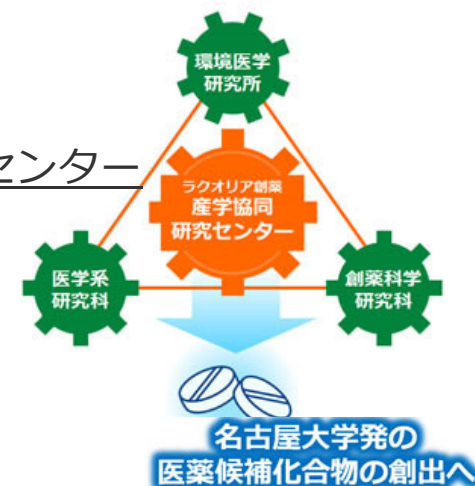
所内プロジェクトセクション

共通機器管理セクション

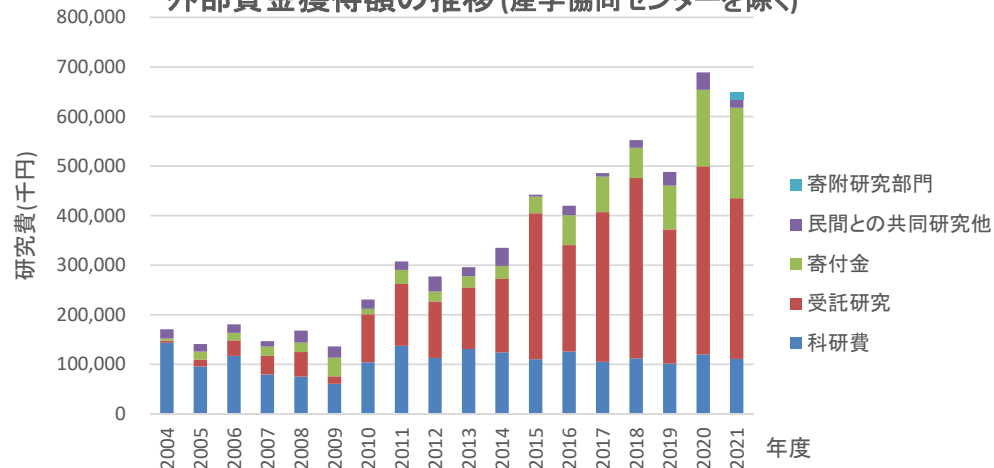
動物実験管理セクション

## **産学協同センター**

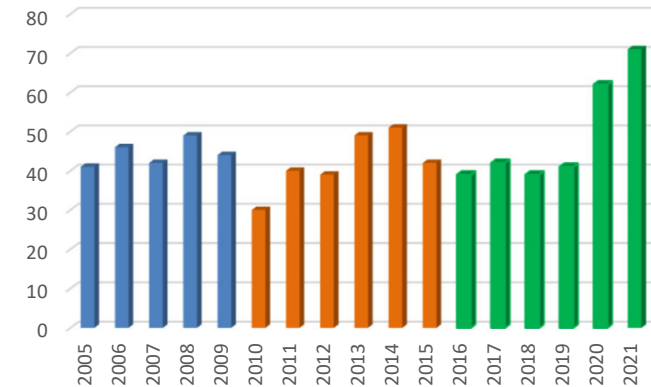
### ラクオリア創薬産学協同研究センター



外部資金獲得額の推移 (産学協同センターを除く)



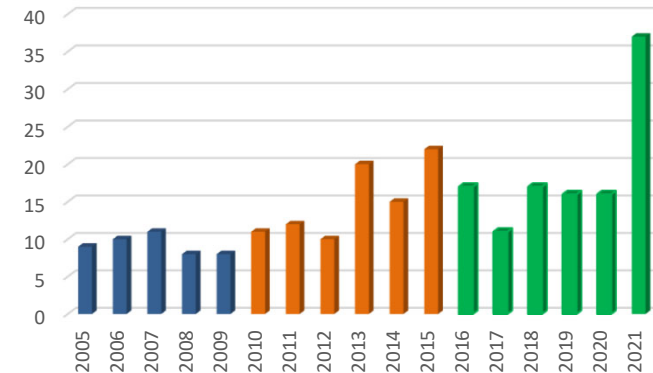
原著論文数の推移



### 実施中の大型研究 (2021)

- ・ AMED
  - ・ ムーンショット型研究開発事業 1 件
  - ・ 難治性疾患実用化研究事業 2 件
  - ・ 脳とこころの研究推進プログラム 1 件
  - ・ 革新的先端研究開発支援事業 2 件
  - ・ 医療研究開発推進事業費補助金 2 件
- ・ JST
  - ・ 戦略的創造研究推進事業 1 件
- ・ 文部科学省
  - ・ 科学研究費補助金・基盤研究 A 1 件
  - ・ 科学研究費補助金・学術変革領域 B 1 件
  - ・ 地域イノベーション・エコシステム形成プログラム 1 件
- ・ 財団
  - ・ ロッテ財団・研究者育成助成 1 件
  - ・ テルモ生命科学振興財団・開発助成 1 件
  - ・ 住友電工グループ社会貢献基金・大学講座寄付 1 件

IF5以上の論文数の推移



# DNA修復機構の分子メカニズム解明と その破綻によって発症するゲノム不安定性疾患の分子病態理解



なかざわ ゆか  
**中沢 由華**

名古屋大学 環境医学研究所  
発生遺伝分野 講師

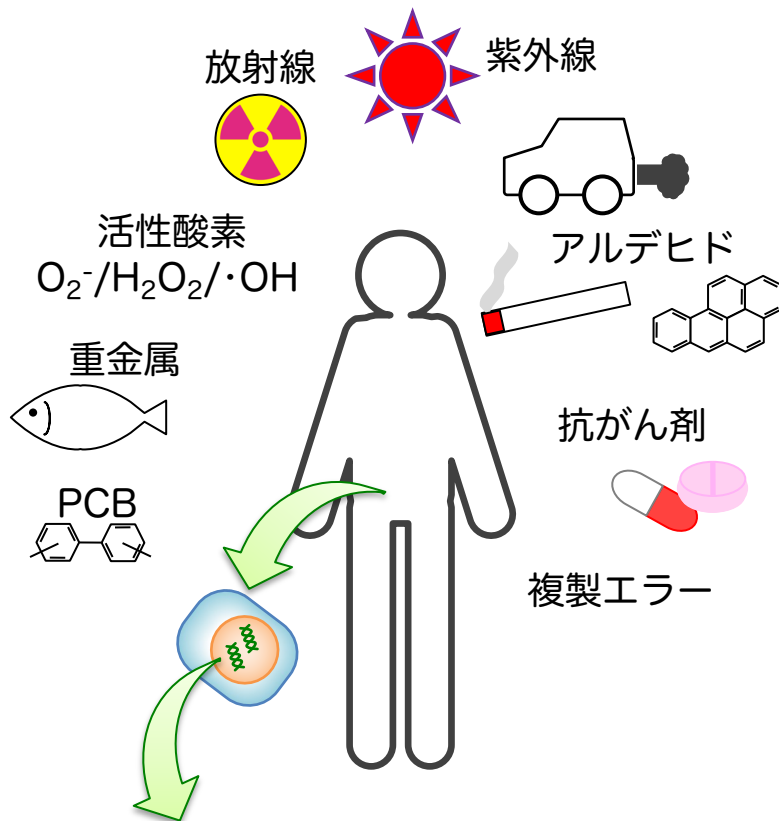


おか やすよし  
**岡 泰由**

名古屋大学 環境医学研究所  
発生遺伝分野 講師

# 所属研究室の研究内容

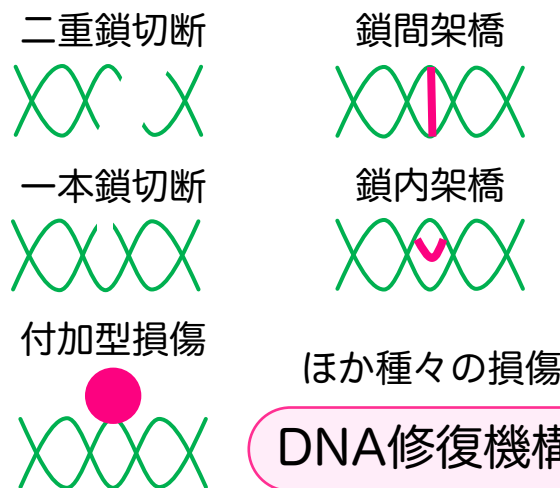
様々な因子が原因でDNAが傷つけられる



DNAには生体を正常に維持するために  
必要が情報が記載されている



様々な種類のDNAの傷ができる



DNA修復機構の分子メカニズム解明

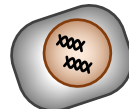
未修復の傷

がん・老化の原因

変異の定着・蓄積



細胞死



転写障害



蛋白質発現異常



修復

ゲノムの安定維持のためDNA修復機構・  
DNA損傷応答機構が機能する

ヌクレオチド除去修復 (NER)  
相同組換え修復 (HR)  
非相同末端結合 (NHEJ)  
ミスマッチ修復  
塩基除去修 (BER)  
ほか様々な修復機構

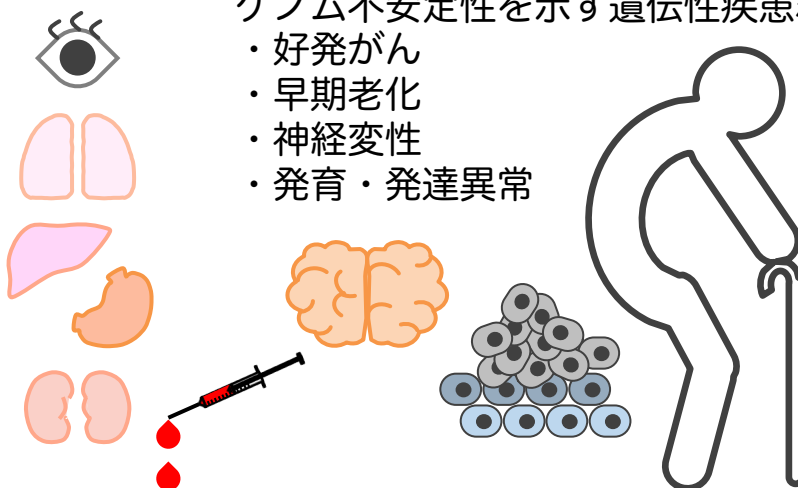


先天的な異常

ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患群

- ・好発がん
- ・早期老化
- ・神経変性
- ・発育・発達異常

組織・臓器への影響



生体影響の究明

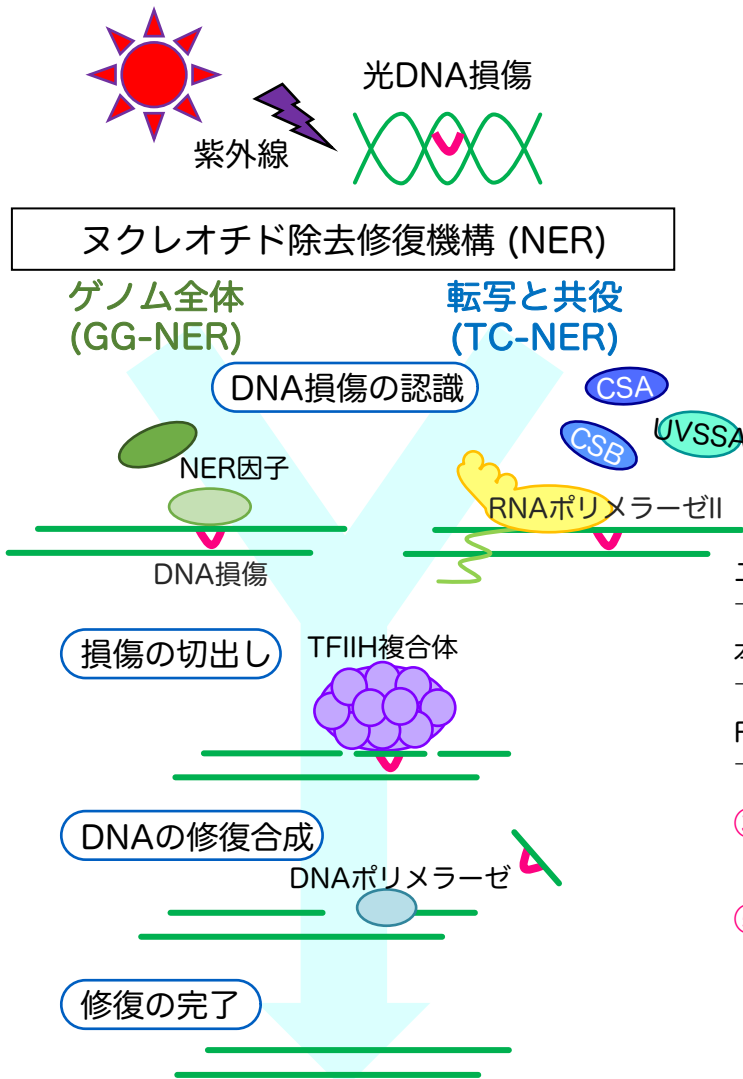
分子病態の理解



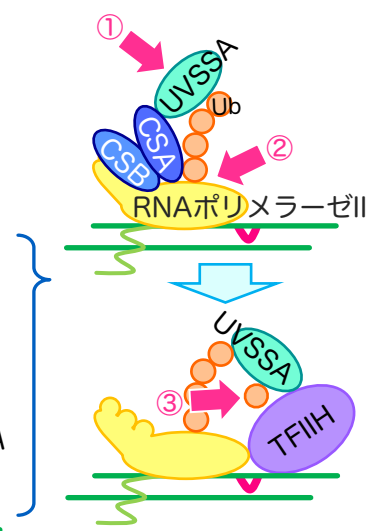
# 解析技術: 次世代マルチオミクス解析概要図



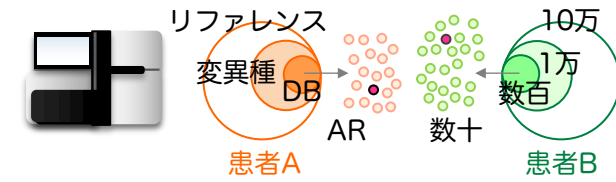
# 転写共役ヌクレオチド除去修復の分子機構解明・病態理解



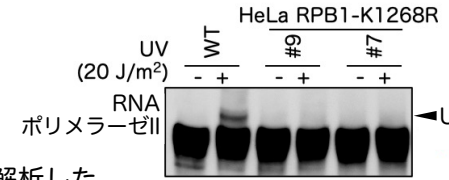
- ・色素性乾皮症 (XP) 皮膚がん
- ・コケイン症候群 (CS) 早期老化、小頭症
- ・紫外線高感受性症候群 (UVSS) 日光過敏、しみ



① 新規修復因子UVSSAを同定した  
次世代ゲノム解析を実施  
UVSS患者2人のゲノム情報の比較  
→ 異常を持つ共通する遺伝子の抽出



② 修復に必須のRNAポリメラーゼII  
ユビキチン化サイトを同定した



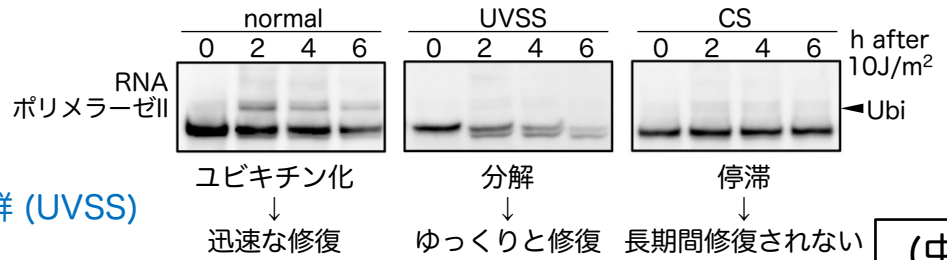
ユビキチン化を指標とした各種スクリーニング  
→ 重要な1つのサイト (RPB1-K1268)を特定した

本サイトでのユビキチン化ができない細胞を作製し解析した  
→ 修復活性の低下、既知の修復因子との相互作用の低下を認めた

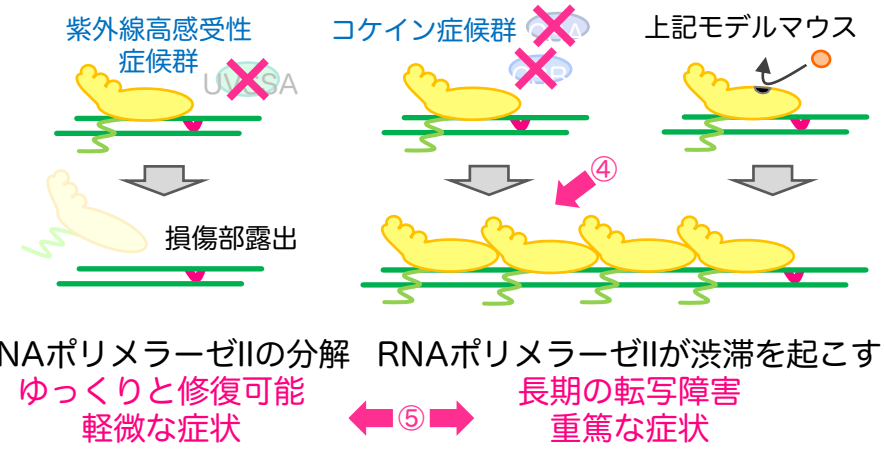
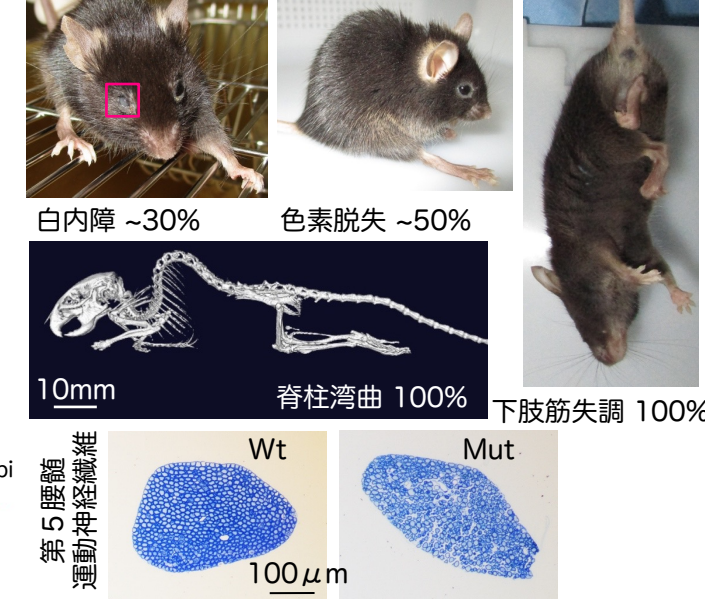
RNAポリメラーゼの分布・挙動を観察する手法を確立した  
→ strand-specific ChIP-seq (RNAポリメラーゼIIの時空間的解析)

③ UVSSAのユビキチン化修飾によりTFIIHが損傷部位へ  
受け渡され修復が円滑に進行する

⑤ コケイン症候群と紫外線高感受性症候群の病態  
を説明するモデルを提唱した



④ コケイン症候群の発症メカニズムの一端を解明した  
転写と共役したNERに必須の  
RNAポリメラーゼIIのユビキチン化ができないマウス

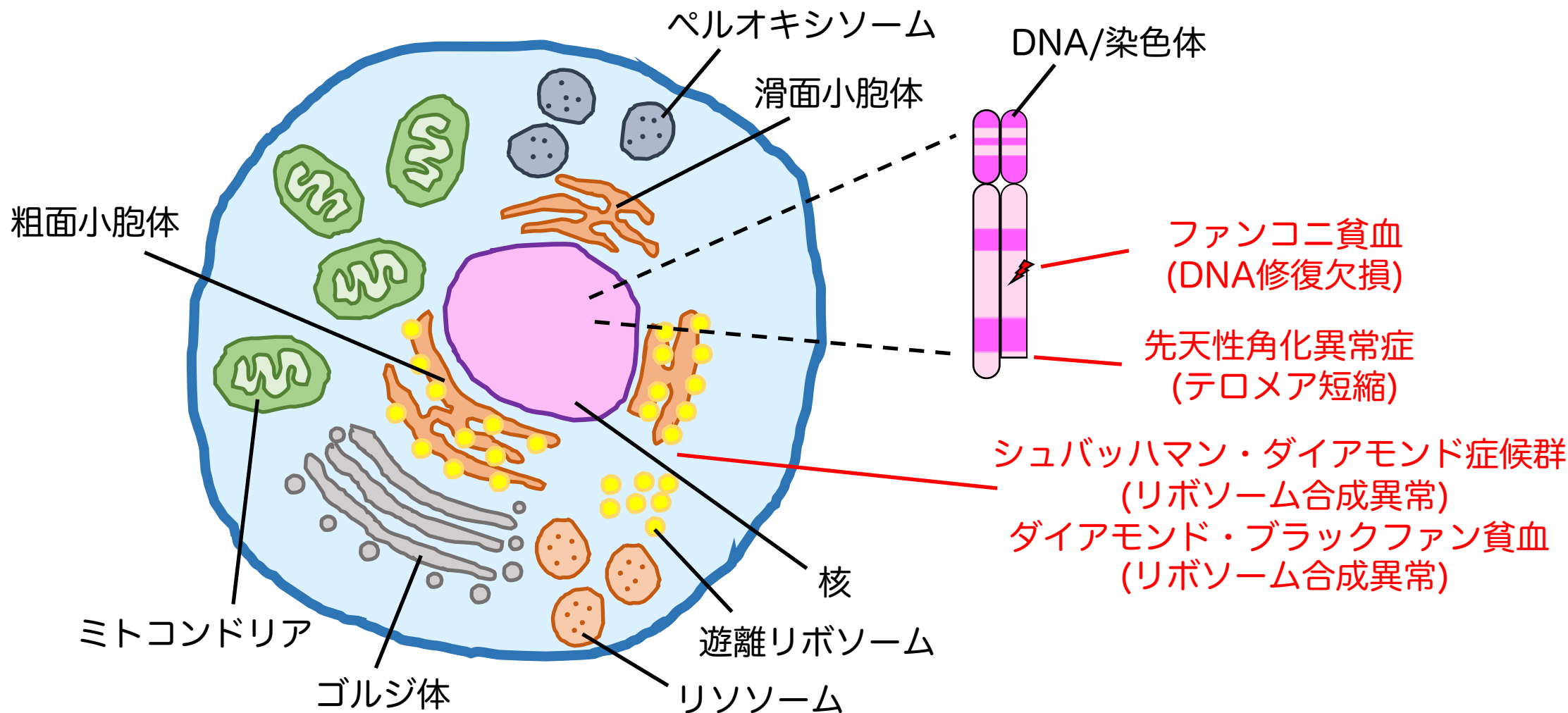


(中沢ら *Cell* 2020; 中沢ら *Nature Genetics* 2012)



ADH5・ALDH2同時2遺伝子変異により発症するAMeD症候群の同定  
～遺伝性骨髄不全症候群とは～

Oka et al. *Sci Adv* 2020

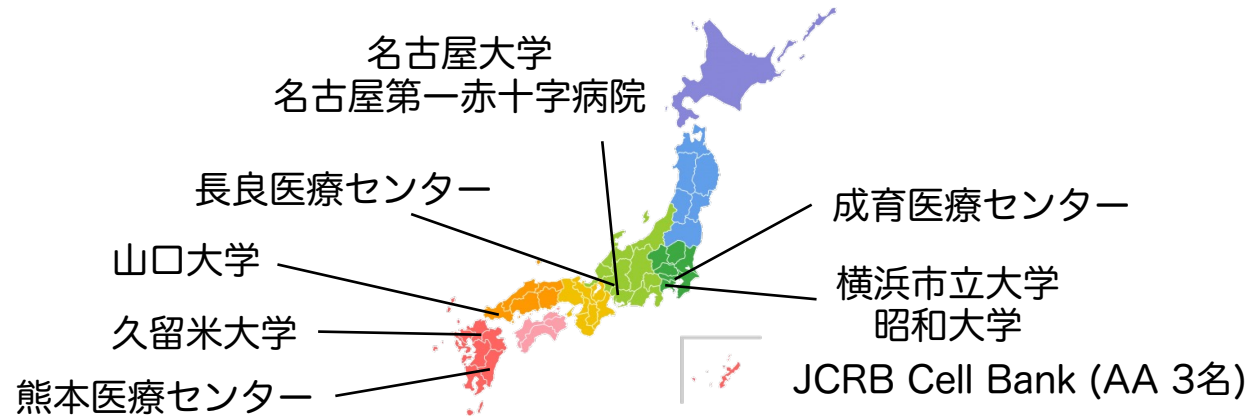


・ 遺伝性骨髄不全症候群は、発症頻度が数万から数十万人に1人と極めて稀な、造血細胞の分化・増殖異常により正常な血液を産生することができない疾患群

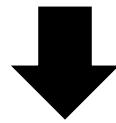
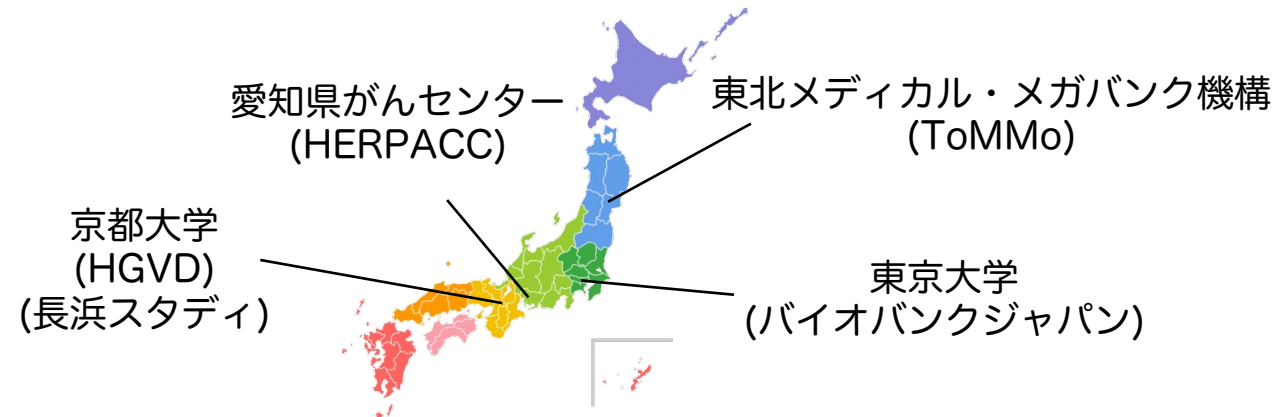
# ADH5・ALDH2同時2遺伝子変異により発症するAMeD (aplastic Anemia, Mental retardation, and Dwarfism) 症候群の同定

Oka et al. *Sci Adv* 2020

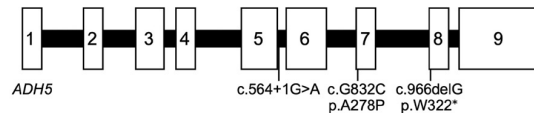
## 遺伝性骨髄不全症候群の患者10人 (8家系)



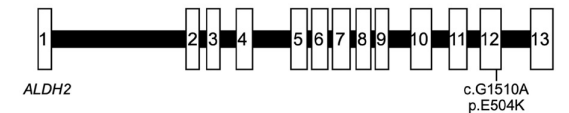
## 大規模日本人ゲノム解析/コホート事業



**ADH5:** アルコール脱水素酵素  
機能: ホルムアルデヒドの分解



**ALDH2:** アルデヒド脱水素酵素  
機能: アルデヒドの分解



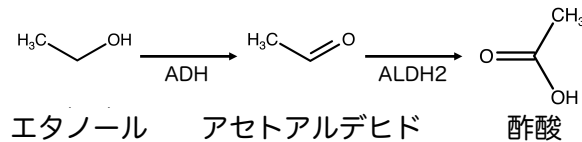
ポイント1. 多くの研究・医療機関との共同研究により、極めて稀な遺伝形式である2遺伝子同時機能欠損により病気が発症することを明らかにした

# ADH5・ALDH2同時2遺伝子変異により発症するAMeD症候群の同定 ～ALDH2 遺伝子一塩基多型 (rs671)～

Oka et al. *Sci Adv* 2020



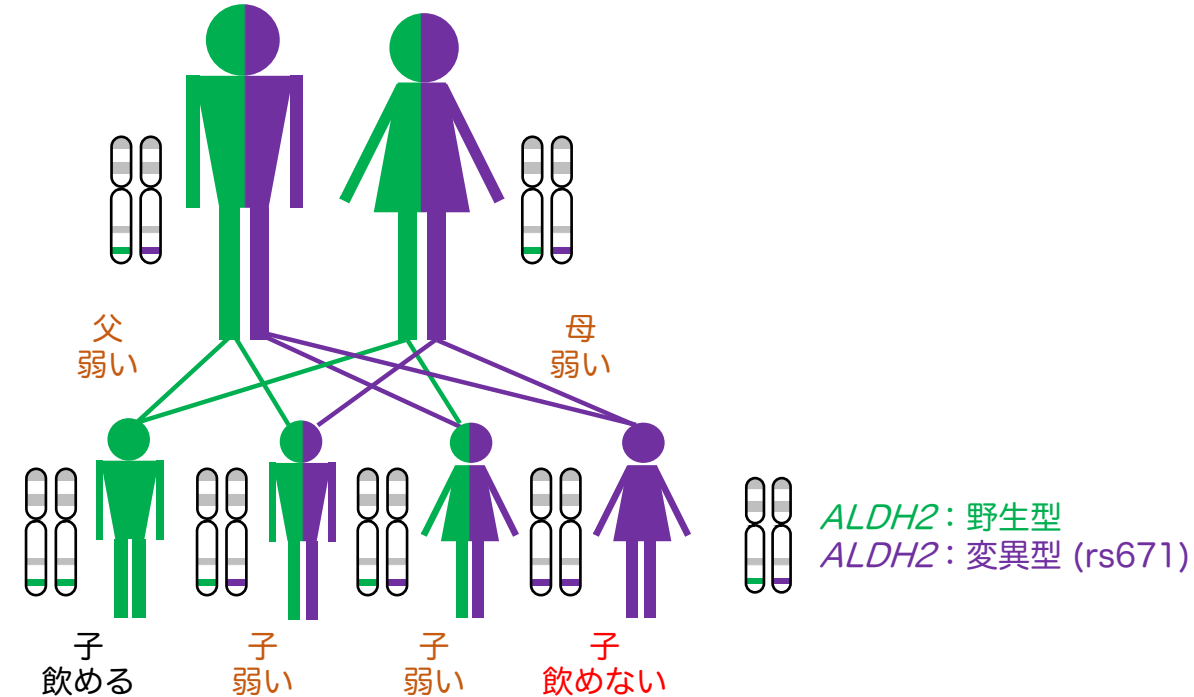
～ALDH2 遺伝子多型 (rs671)～  
約40%の東アジア人集団 (世界人口の8%相当)  
が一塩基多型/変異アレルを持っている



doi:10.1371/journal.pmed.1000050.g001  
Figure 1. The Alcohol Flushing Response  
Facial flushing in a 22-year-old ALDH2 heterozygote before (left) and after (right) drinking alcohol.  
The individual pictured in this figure has given written consent for publication of his picture using  
the PLoS consent form.

Brooks et al. *Plos Med.* 2009 e1000050

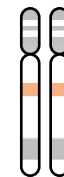
常染色体優勢 (顕性) 遺伝性形質  
(お酒が飲めるか飲めないか)



AMeD  
症候群

AMeD  
症候群

AMeD  
症候群  
(重症)

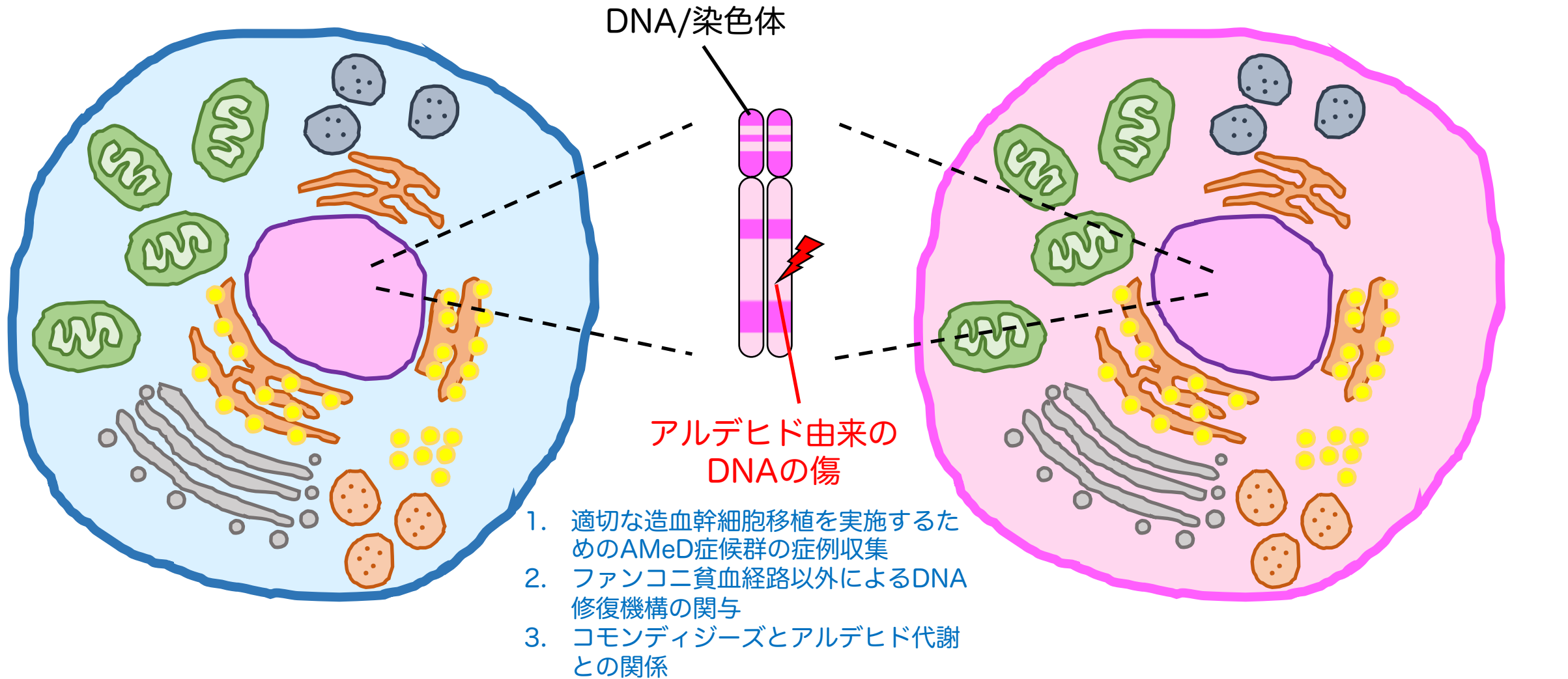


ADH5: 変異型  
ADH5: 変異型

ポイント2. 日本人にポピュラーなALDH2が疾患発症に関係していること、ALDH2  
の変異アレルの数が患者の臨床症状の重篤度を規定することを明らかにした

# ADH5・ALDH2同時2遺伝子変異により発症するAMeD症候群の同定 ～アルデヒドとファンコニ貧血との関係～

Oka et al. *Sci Adv* 2020



**ファンコニ貧血:** アルデヒドによりできたDNAの傷を修復できない

**AMeD症候群:** アルデヒドを分解することができず、細胞内のアルデヒド濃度が高くなる