

アセトアルデヒドとDNA障害

大坪 素秋

遺伝を司るDNAに生じるさまざまな傷の蓄積が、白血病をはじめとするガンを引き起こす原因となることが多くの研究から明らかになってきている。DNAに傷を生じさせ、ガンを引き起こす悪玉分子の代表が活性酸素やフリーラジカルであるが、アルコールの代謝によって生じるアセトアルデヒドの蓄積も、DNAに生じる傷であるDNA鎖間のクロスリンクを修復する活性が低下する条件下では、白血病などのガンや再生不良性貧血を引き起こす主因となることがマウスを使った研究からわかってきた。

ファンコニー貧血 (FA) は、DNA架橋剤のマイトマイシンC (MMC)、シスプラチンなどに高感受性を示す染色体不安定性症候群であり、再生不良性貧血や先天性奇形、高発ガン性などの症状を示すまれな常染色体劣性遺伝病である¹⁾。FAは、MMC感受性を指標とした細胞融合による遺伝的相補性試験により10種類以上の相補性群に分類され、そのうちのほとんどの原因遺伝子が同定されて、マウスでの相同遺伝子のノックアウトによりヒトのFAと類似のMMC感受性の再現が確認されている。また、FAの相補性群遺伝子のつくるタンパク質がfanconi anemia complementation group protein (FANC)複合体を形成して、DNA鎖間のクロスリンクの修復反応に重要であることが解明されてきている。

FAの患者さんはDNA鎖間のクロスリンクを修復できず、ガンや再生不良性貧血などのFAの症状を発症するが、通常はDNA架橋剤にさらされていないことから、なぜDNA鎖間のクロスリンクがFAの患者さんの体内で生じるのか長い間謎であった。内在性のDNA鎖間のクロスリンクを引き起こす物質がアルコール代謝産物と関係していることが、Langevinらの報告により初めて明らかになった^{2,3)}。以前から、DNA架橋剤のホルムアルデヒドに対してFAの患者さんの細胞が高感受性を示すことがわかっていた。Langevinらはそれに目をつけて、エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドに対して、マウスのFAの変異細胞が高感受性を示すことを見いだした³⁾。これはアルコールの代謝によって自然に体内に生じるアセトアルデヒドがDNA鎖間のクロスリンクを引き起こしてFAの発症の原因物質として作用することを示唆する。そこでLangevinらは、アセトアルデヒドの代謝に関わるAldh2遺伝子 (アセトアルデヒド分解酵素の遺伝子) と、FA遺伝子の一つのFancd2に欠損を有する2重変異マウス (Aldh2^{-/-} Fancd2^{-/-}) を

作製し、両方の遺伝子の同時欠損が相乗効果を示すか検討を行った。結論として、2重変異マウスは生まれてくるものの発生異常や白血病などの症状と、アルコールに高感受性を顕すことがわかった。これまで、FA単独変異マウスはヒトと異なり、はっきりしたFAの症状を示さないことがわかっていたが、今回の実験によりAldh2^{-/-} Fancd2^{-/-} 2重変異マウスはFAとよく似た症状を示したことから、二つの遺伝子がFAに直結する経路に関与することが示唆された。

さらに同じグループは、加齢した2重変異マウスの追跡解析により、白血病を発症しなかったマウスもFAの代表的特徴の一つである再生不良性貧血を発症することを見いだした⁴⁾。再生不良性貧血は、血液をつくるもとである造血幹細胞の機能低下の結果、血球細胞が作れなくなり発症することから、2重変異マウスでは造血幹細胞の数の減少が予想された。解析の結果2重変異マウスでは造血幹細胞のDNAに多くの傷が蓄積した結果、著しく造血幹細胞数が減少することが認められた。以上の結果はアセトアルデヒドの正常な代謝が造血幹細胞の維持にとってきわめて重要であることを意味する。FA単独の変異Fancd2^{-/-}ではこのような症状はまったく見られないことから、造血幹細胞の染色体またはミトコンドリアDNAを保護して造血を維持するために、Aldh2がFANC複合体と共働して必須の機能を担っていることが予想される。

ヒトとマウスでは進化上大きく離れており、ヒトで今回の実験とまったく同じことが起こる保証はない上、FAの患者さん以外はアセトアルデヒドの代謝が正常に機能しておればアルデヒドが無毒化されるので、飲酒によってすぐに造血機能に悪影響が出るとは考えにくい。しかし、日本人にはAldh2に低機能型変異を持つ人が少なからずおり、そうした人たちは万一のため飲みすぎには注意すべきかもしれない。さらにアルデヒドの人体への作用を中和するような物質がみつければFAの患者さんの治療やAldh2に低機能型変異の人たちにも朗報かもしれない。

- 1) Kotteman, M. C. and Smoqorzewska, A.: *Nature*, **493**, 356 (2013).
- 2) Joenje, H.: *Nature*, **475**, 45 (2011).
- 3) Langevin, F. et al.: *Nature*, **475**, 53 (2011).
- 4) Garaycochea, J. I. et al.: *Nature*, **489**, 571 (2012).