

【大学院特別講義】

第9回 オミクス生物学セミナー

日時：2025年7月24日(木)17:00-18:00

場所：第1講義室(西講義棟1階)

ヌクレオチドプール恒常性の維持機構と その破綻がもたらす病態

～イノシン三リン酸分解酵素欠損と発達性およびてんかん性脳症 (DEE35)～

日本学術振興会サンフランシスコ研究連絡センター・センター長
九州大学名誉教授

中別府 雄作 先生

生物にとって、その遺伝情報を担うゲノム DNA を細胞から細胞へ、親から子へと正確に伝え維持することは最も基本的な生物学的機能であるが、DNA や RNA などの核酸、さらにその前駆体であるヌクレオチドは、酸素呼吸の過程で必然的に発生する活性酸素や生体防御のために生体が能動的に産生する活性酸素や活性窒素などの活性分子種によって修飾される危険に常に曝されている。活性分子種に曝された核酸やヌクレオチドは様々な化学修飾を受けるが、このような損傷は修復、除去されないと突然変異を引き起こすことで細胞のがん化の原因となり、あるいは細胞死を引き起こすことでさまざまな変性疾患の原因となると考えられる。

我々は、さまざまな化学修飾を受けたヌクレオチドをヌクレオチドプールから分解排除するヌクレオチドプール浄化酵素を複数発見し、ヌクレオチドプール恒常性維持機構を明らかにしてきた。さらに、ヌクレオチドプール恒常性維持機構の破綻がもたらす病態の解析を進める中で、(d)ATP の酸化的脱アミノ化反応で生じる(デオキシ)イノシン三リン酸([d]ITP)の分解酵素、イノシン三リン酸ピロフォスファターゼ(ITPA)の欠損マウスの解析から、([d]ITP)の蓄積が染色体異常や細胞増殖阻害を引き起こし、周産期致死、拡張型心不全、そして発達性およびてんかん性脳症(DEE35)など重篤な病態を引き起こすことを明らかにしてきた。本講演では、ITPA を例にヌクレオチドプール恒常性維持機構の重要性について紹介する。

また、時間が許せば、JSPS サンフランシスコ研究連絡センターの活動についても紹介したい。

お問い合わせ先： システム生化学分野(松本 雅記)
e-mail: masakim@med.niigata-u.ac.jp
内線：2077