

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K00558

研究課題名（和文）新規グアニン酸化損傷は突然変異源として、8オキソグアニンと同じ重要性を有するか？

研究課題名（英文）Is the novel guanine oxidative damage as important as 8-oxoguanine as a mutation source?

研究代表者

喜納 克仁（Kino, Katsuhito）

徳島文理大学・理工学部・准教授

研究者番号：70360534

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：酸化条件において、G-T点突然変異やG-C点突然変異が観測されているが、グアニン酸化損傷である8オキソグアニンではG-C点突然変異を説明できない。申請者はオキサゾロンがG-C点突然変異を説明できるグアニン酸化損傷であると報告したが、オキサゾロンは徐々に分解することが最近明らかとなった。

そこで本研究では、申請者が発見した新規グアニン酸化損傷Xについて、構造決定および突然変異能、修復反応を調べる。本研究により、Xが8オキソグアニンに匹敵する突然変異源になり得るかの可能性を探る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

8oxoGはG-T点突然変異を引き起こすが、酸化条件で誘発されるG-C点突然変異をひきおこさないため、必ずやXによる突然変異機構の解明が、酸化による突然変異と8oxoGによる突然変異とのギャップを埋めることになると考えている。さらに、G-T点突然変異やG-C点突然変異が、がん遺伝子であるK-ras遺伝子やがん抑制遺伝子であるp53遺伝子で見られているように、Xに関する基礎的研究は、多段階突然変異による癌の生成機構の一端を解明できる波及効果を生むであろう。

研究成果の概要（英文）： Under oxidative conditions, G-T and G-C point mutations have been observed, but the guanine oxidative damage, 8-oxoguanine, cannot cause G-C point mutations. The applicant reported that oxazolone, a guanine oxidative damage, can explain G-C point mutations, but it was recently found that oxazolone degrades gradually.

In this study, we investigate the structure determination, mutability, and repair reaction of X, a novel guanine oxidative damage discovered by the applicant. This study will explore the possibility that X could be a mutation source comparable to 8-oxoguanine.

研究分野：環境学・環境解析学・放射線化学物質影響科学

キーワード：損傷 グアニン酸化損傷

が G C 点突然変異を説明できるグアニン酸化損傷であると報告したが、オキサゾロンは徐々に分解することが最近明らかとなった。

そこで本研究では、申請者が発見した新規グアニン酸化損傷 X について、構造決定および突然変異能、修復反応を調べる。本研究により、X が 8 オキソグアニンに匹敵する突然変異源になり得るかの可能性を探る。

3. 研究の方法

X を含む 30merDNA をライゲーション法で合成 (図 2) した上で、いくつかの DNA ポリメラーゼを用いて、Oz に比べて伸長効率は良いのか、どのような塩基が取り込まれるのかを調べ、DNA ポリメラーゼ中での X の塩基対形成能を明らかにする。

いくつかの塩基除去修復酵素による X での切断活性が、Oz での切断活性よりも良いのかを調べ、X の塩基除去修復活性を明らかにする。



図 2 X を含む 30merDNA の合成

4. 研究成果

X の構造開示も含め、DNA ポリメラーゼなどを用いた結果について、現在再現性も含めて総チェックしているところである。そのため、全ての結果について論文発表前であるため、論文発表後に再提出する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kino K.	4. 巻 11
2. 論文標題 The radiation-specific components generated in the second step of sequential reactions have a mountain-shaped function.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Toxics	6. 最初と最後の頁 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxics11040301	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kawada T, Kino K, Matsuzawa Y, Morikawa M, Okamoto Y, Kobayashi T, Tanaka Y.	4. 巻 2022
2. 論文標題 N 1,N 4-bis(2-(7,8-dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[g]pteridin-10(2H)-yl)ethylidene)succinohydrazide.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molbank	6. 最初と最後の頁 M1436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/M1436	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kawada T, Kino K*, Tokorodani K, Anabuki R, Morikawa M, Kobayashi T, Ohara K, Ohshima T, Miyazawa H.	4. 巻 44
2. 論文標題 Analysis of nucleotide insertion opposite urea and translesion synthesis across urea by DNA polymerases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes Environment	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41021-022-00236-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kino K*, Ohshima T, Takeuchi H, Kobayashi T, Kawada T, Morikawa M, Miyazawa H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Considering Existing Factors That May Cause Radiation Hormesis at <100 mSv and Obey the Linear No-Threshold Theory at >=100 mSv.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Challenges	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/challe12020033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morikawa M., Kino K.*, Kawada T., Miyazawa H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Localizations of the highest occupied molecular orbital and guanine oxidation by UV-light and other oxidizers.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Photomed. Photobiol.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kino Katsuhito, Kawada Taishu, Hirao-Suzuki Masayo, Morikawa Masayuki, Miyazawa Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Products of Oxidative Guanine Damage Form Base Pairs with Guanine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7645 ~ 7645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21207645	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katsuhito Kino, Takayuki Ohshima, Taishu Kawada, Takanobu Kobayashi, Hiroshi Miyazawa	4. 巻 6
2. 論文標題 A strategy for finding new medicines against the novel coronavirus disease (COVID-19) derived from base pairing with DNA damage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Global Journal of Infectious Diseases and Clinical Research	6. 最初と最後の頁 060 ~ 061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17352/2455-5363.000038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morikawa M, Kino K, Kawada T, Miyazawa H	4. 巻 42
2. 論文標題 Localizations of the highest occupied molecular orbital and guanine oxidation by UV-light and other oxidizers.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Photomed. Photobiol.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kino K.	4. 巻 42
2. 論文標題 The prospective mathematical idea satisfying both radiation hormesis under low radiation doses and linear non- threshold theory under high radiation doses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes and Environment	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41021-020-0145-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katsuhito Kino*, Masayo Hirao-Suzuki, Masayuki Morikawa, Akane Sakaga and Hiroshi Miyazawa	4. 巻 39
2. 論文標題 Generation, repair and replication of guanine oxidation products	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genes and Environment	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41021-017-0081-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 伊藤 裕貴、川田 大周、喜納 克仁
2. 発表標題 新規フラビン誘導体を用いたDNAの光酸化反応解析
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会 (札幌)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川田 大周、小林 隆信、喜納 克仁
2. 発表標題 新規グアニン酸化損傷に対するDNAポリメラーゼを用いた塩基取り込み及び損傷乗り越え反応解析
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会 (札幌)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川田 大周、秋山 弘葵、小林 隆信、喜納 克仁
2. 発表標題 新規bisfravinを用いた光酸化反応の解析
3. 学会等名 第51回日本環境変異原ゲノム学会（広島）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taishu Kawada, Takanobu Kobayashi, Hiroshi Miyazawa, Katsuhito Kino
2. 発表標題 Reaction of guanine oxidation damage under basic and acidic conditions.
3. 学会等名 International chemical congress of pacific basin societies. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯崎伊織, 小林隆信, 大島隆幸, 平岡理那, 喜納克仁, 宮澤宏
2. 発表標題 転写因子 TAL2 と相互作用する宿主因子の網羅的探索
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川田大周, 所谷匡祐, 穴吹隆人, 小林隆信, 宮澤宏, 喜納克仁
2. 発表標題 DNA損傷Urealに対する損傷乗り越えDNAポリメラーゼを用いた塩基取り込み及び損傷乗り越え反応解析
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平岡理那, 小林隆信, 大島隆幸, 磯崎伊織, 喜納克仁, 宮澤宏
2. 発表標題 転写因子TAL2とTCF12の相互作用
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高石美佑, 小林隆信, 赤木楓, 泉典孝, 喜納克仁, 宮澤宏
2. 発表標題 -カゼインと低分子Gタンパク質Ra1A, Rnd2, Ranとの相互作用に関する研究
3. 学会等名 第61回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川田大周, 西山陽菜, 弥園菜奈, 小林隆信, 宮澤宏, 喜納克仁
2. 発表標題 塩基除去修復酵素による新規グアニン酸化損傷の反応性
3. 学会等名 日本環境変異原学会第49 回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山陽菜, 喜納克仁, 川田大周, 弥園菜奈, 小林隆信, 宮澤宏
2. 発表標題 新規グアニン酸化損傷に対するFpgの反応性
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森凌, 喜納克仁, 川田大周, 弥園菜奈, 小林隆信, 宮澤宏
2. 発表標題 異なるpH下でのグアニン酸化損傷化合物の生成量の違い
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川田大周, 荒木麻由, 土浦菜々, 西山陽菜, 森凌, 山田 彩加, 小林隆信, 宮澤宏, 喜納克仁
2. 発表標題 新規グアニン酸化損傷の塩基除去修復酵素に対する反応性
3. 学会等名 第42回日本光医学・光生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林隆信, 大島隆幸, 磯崎伊織, 平岡理那, 喜納克仁, 宮澤宏
2. 発表標題 TAL2と相互作用する因子の同定
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林隆信, 世良田恵美子, 田中沙季, 高石美佑, 赤木楓, 泉典孝, 平尾雅代, 喜納克仁, 宮澤宏
2. 発表標題 ミルクタンパク質 -カゼインと相互作用するタンパク質の探索
3. 学会等名 第58回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土浦菜々, 喜納克仁, 川田大周, 大吉崇文, 荒木麻由, 小林隆信, 宮澤宏
2. 発表標題 グアニン酸化損傷化合物の塩基除去修復酵素に対する反応性
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 弥園菜奈, 喜納克仁, 川田大周, 大吉崇文, 川上充希, 荒木麻由, 小林隆信, 宮澤宏
2. 発表標題 酸性条件下でのグアニン酸化損傷の反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高石美佑, 小林隆信, 世良田恵美子, 喜納克仁, 宮澤宏
2. 発表標題 神経分化過程における α -カゼインと低分子量Gタンパク 質の相互作用に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 泉典孝, 田中紗季, 小林隆信, 喜納克仁, 宮澤宏
2. 発表標題 Tal2遺伝子をノックアウトしたP19細胞の作製
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤木楓, 小林隆信, 箕田康一, 山本博文, 宮澤宏
2. 発表標題 藻類成長因子に関する遺伝子の網羅的解析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川田大周, 荒木麻由, 川上充希, 小林隆信, 大吉崇文, 宮澤宏, 喜納克仁
2. 発表標題 新規グアニン酸化損傷の熱とピペリジンに対する安定性について
3. 学会等名 第41回日本光医学・光生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 喜納克仁
2. 発表標題 グアニン酸化損傷の生成と、生物学的暗示
3. 学会等名 日本環境変異原学会 第47回大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川上充希, 喜納克仁, 川田大周, 大吉崇文, 所谷匡祐, 坪井里奈, 長船愛未, 穴吹隆人, 坂賀茜, 荒木麻由, 小林隆信, 宮澤宏
2. 発表標題 グアニン酸化損傷の熱に対する安定性
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒木麻由, 喜納克仁, 川田大周, 大吉崇文, 所谷匡祐, 坪井里奈, 長船愛未, 穴吹隆人, 坂賀茜, 川上充希, 小林隆信, 宮澤宏
2. 発表標題 グアニン酸化損傷のピペリジン存在下における安定性
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂賀茜, 喜納克仁, 穴吹隆人, 坪井里奈, 所谷匡祐, 小林隆信, 大吉崇文, 宮澤宏
2. 発表標題 新規グアニン酸化損傷に関する解析
3. 学会等名 第56回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 穴吹隆人, 喜納克仁, 所谷匡祐, 坂賀茜, 坪井里奈, 長船愛未, 大吉崇文, 小林隆信, 宮澤宏
2. 発表標題 オキサゾロンの熱分解反応
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂賀茜, 穴吹隆人, 坪井里奈, 所谷匡祐, 小林隆信, 大吉崇文, 宮澤宏, 喜納克仁
2. 発表標題 グアニン酸化損傷であるオキサゾロンの熱分解生成物に関する解析
3. 学会等名 第39回日本光医学・光生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 喜納克仁, 坂賀茜, 穴吹隆人, 坪井里奈, 所谷匡祐, 川上充希, 小林隆信, 大吉崇文, 宮澤宏
2. 発表標題 新規グアニン酸化損傷の発見とDNAポリメラーゼによる塩基取り込み
3. 学会等名 第46回日本環境変異原学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------