

平成22年 5月13日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2008～2009

課題番号：20013034

研究課題名（和文） 活性酸素によるゲノム障害とがん細胞死

研究課題名（英文） Genomic damage and cancer cell death caused by reactive oxygen species

研究代表者

中別府 雄作 (NAKABEPPU YUSAKU)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：30180350

研究成果の概要（和文）：8-オキシグアニン(8-oxoG)は、DNA やヌクレオチド中に生じる最も普遍的な酸化損傷で、シトシンのみならずアデニンとも対合するため高い変異原性を有する。哺乳動物ゲノムへの8-oxoGの蓄積は、MTH1が8-oxo-dGTPを8-oxo-dGMPに分解し、OGG1がDNA中のシトシンと対合した8-oxoGを切り出すことによって最小限に抑えられている。一方、MUTYHは複製時に8-oxoGに対合したアデニンを切り出す。MUTYHの欠損は家族性大腸腺腫症の原因となる。我々は、核およびミトコンドリアDNAに8-oxoGが蓄積するとMUTYH依存性の細胞死が誘導されることを発見し、その制御機構と発がん抑制における意義を解明した。

研究成果の概要（英文）：8-Oxoguanine (8-oxoG) is one of the major oxidative base lesions in DNA or nucleotides, and is highly mutagenic because it can pair with adenine as well as cytosine. To minimize accumulation of 8-oxoG in mammalian genomes, MTH1 hydrolyzes 8-oxo-dGTP to 8-oxo-dGMP, and OGG1 excises 8-oxoG paired with cytosine in DNA, while MUTYH excises adenine inserted opposite 8-oxoG in template DNA during DNA replication and whose deficiency is known to cause MUTYH-associated familial adenomatous polyposis. We found that the buildup of 8-oxoG in nuclear or mitochondrial DNA initiates MUTYH-dependent cell death, and unveiled its regulatory mechanisms, thus demonstrating that the cell death is crucial for tumor suppression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	9,000,000	0	9,000,000
2009年度	9,000,000	0	9,000,000
年度			
年度			
年度			
総計	18,000,000	0	18,000,000

研究分野：分子生物学、生化学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：酸化ストレス, 8-オキシグアニン, プログラム細胞死, p53, MUTYH

1. 研究開始当初の背景

2002年に北欧における劣性遺伝性の大腸腺腫症の原因遺伝子として報告された *MUTYH* 遺伝子(大腸菌 *mutY* homologue)は、DNA中のグアニンの酸化で生じた8-オキソグアニン(8-oxoG)に対して複製の際に誤って取り込まれたアデニンの除去修復を開始するDNAグリコシラーゼをコードし、OGG1(8-oxoG DNAグリコシラーゼ)やMTH1(8-oxo-dGTP分解酵素)とともに自然突然変異と発がんを抑制する機能を持つ。我々は以前にMTH1とOGG1の欠損が自然突然変異と自然発がんを亢進させることを報告していたが、平成18-19年度の特設領域研究の公募研究において、*MUTYH*欠損マウスの消化管においてG:C→T:A自然変異と自然発がんの頻度が上昇していること、さらに変異と発がん率がともに酸化ストレスの負荷で著しく増加することを明らかにした。OGG1欠損マウスでは変異頻度は上昇していたにもかかわらず、発がん頻度の上昇は酸化ストレスの負荷後でもわずかであった。一方、*MUTYH*欠損細胞の解析から*MUTYH*欠損細胞は野生型より酸化ストレスによる細胞死に抵抗性を示すことを見出し、活性酸素によるゲノム中に蓄積した8-oxoGが細胞死を引き起す可能性を提唱した。

2. 研究の目的

活性酸素ストレスによりゲノムに蓄積した8-oxoGがどのようなメカニズムで細胞死を誘導するのか、その制御経路と細胞死の実行経路を解明する。さらに、その発がん抑制とがん治療における意義を明らかにする。

3. 研究の方法

OGG1欠損、*MUTYH*欠損マウス由来線維芽細胞株とヒトがん由来細胞株を用い、酸化ストレス下に核とミトコンドリアの両ゲノム、あるいは核、ミトコンドリアのどちらか一方のみに8-oxoGを蓄積する状況を再構成し、細胞死の有無とその誘導経路、細胞死の実行因子について細胞生物学的にアプローチする。同定された細胞死実行因子(*MUTYH*)に注目して、その発現と機能制御機構を解明する。

4. 研究成果

(1)我々は、*Ogg1*欠損マウス細胞株を用いた解析から、*Ogg1*欠損細胞が酸化ストレスによる細胞死に対して高い感受性を示す

ことを見出した。ヒト細胞では択一的スプライシングによって生じる *OGG1-1a* と *OGG1-2a* mRNAから核型とミトコンドリア型のOGG1タンパク質が翻訳合成される。我々は *Ogg1*欠損細胞株に核型 (*OGG1-1a*) とミトコンドリア型 (*OGG1-2a*) の cDNA 発現ベクターを導入し、2種類のOGG1の一方、あるいは両方を発現する細胞株を樹立した。核型OGG1を発現する細胞は酸化ストレス負荷後にミトコンドリアDNAに選択的に8-oxoGを蓄積し、ミトコンドリアの変性を伴って細胞死に陥る。ミトコンドリア型OGG1を発現する細胞は、酸化ストレス負荷後に核DNAに選択的に8-oxoGを蓄積し、細胞死に陥る。核型とミトコンドリア型のOGG1の両者を発現する細胞はいずれのDNAにも8-oxoGを蓄積することは無く、酸化ストレスによる細胞死に対して最も強い抵抗性を示した。

(2)我々は、上述の核あるいはミトコンドリアDNAに選択的に8-oxoGを蓄積する細胞株を用いて、酸化ストレス下で誘導される細胞死の経路を詳細に解析した。その結果、核DNAに8-oxoGが蓄積すると、細胞死に先だってポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の活性化に依存したApoptosis-inducing factor(AIF)の核移行が観察された。AIFの核移行はPARP阻害剤で抑制され、細胞の生存率も回復した。一方、ミトコンドリアDNAに8-oxoGが蓄積するとミトコンドリアの変性、ATPの枯渇、ミトコンドリアからのCa²⁺イオンの流出に伴って活性化される蛋白分解酵素、カルパインに依存して細胞死が誘導された。

(3)核あるいはミトコンドリアDNAに8-oxoGが蓄積すると、いずれのDNAにおいても顕著な一本鎖切断の蓄積が認められた。しかし、いずれの場合も*MUTYH*のsiRNAによるノックダウンによって細胞死は顕著に抑制され、さらに一本鎖DNA切断とAIFの核移行あるいはカルパイン活性化も顕著に抑制された。以上の結果から、核あるいはミトコンドリアDNAのいずれにおいても8-oxoGが過度に蓄積すると、*MUTYH*がDNA複製後に生じた8-oxoG:アデニン対合からアデニンを切り出して塩基除去修復を開始する結果、DNA鎖切断が過剰に生じ細胞死の引き金となることが明らかになった。

*MTH1*欠損細胞もさまざまな酸化ストレスにさらすと核とミトコンドリアDNAへの8-oxoGの顕著な蓄積を伴い、*MUTYH*に依存した細胞死にいたる。ヒト*MTH1*を高発現させることでこれらの細胞死が効率よく抑制される。この結

果は、ゲノム DNA 中に蓄積する 8-oxoG のレベルは、DNA の直接酸化よりもヌクレオチドプールの酸化によって生じた 8-oxo-dGTP の DNA への取り込みに規定されることを示している。

(4) MUTYH は核内においては RPA, PCNA, MSH2 などと結合して、DNA 複製フォークにリクルートされると考えられている。複製フォークの鋳型 DNA 鎖に存在する 8-oxoG に対して DNA ポリメラーゼがアデニンを新生 DNA 鎖に取り込むと、PCNA に結合した MUTYH が新生 DNA 鎖中のアデニンを切り出し、複製とカップルした塩基除去修復反応を開始する。これに対して、ミトコンドリアでは PCNA 等に相当する分子がないと考えられており、8-oxoG:アデニン対合は複製にカップルすることなく MUTYH で除去され、塩基除去修復反応が開始されるようである。

(5) *Ogg1/Mth1* 二重欠損マウスで肺発がんの頻度が野生型マウスよりも低下した大きな理由として、MUTYH 依存性のプログラム細胞死により発がんが顕著に抑制された可能性が挙げられる。すなわち、がん細胞となるべき細胞は当然ながら細胞増殖能を有するために、核とミトコンドリア DNA がともに複製される。OGG1 と MTH1 がともに欠損すると DNA の直接酸化による 8-oxoG の蓄積とヌクレオチドプール中に蓄積した 8-oxo-dGTP のゲノムへの取り込みの亢進により、核とミトコンドリア DNA の双方に 8-oxoG:アデニン対合が高頻度に生じると考えられる。結果として、MUTYH の機能に依存して PARP/AIF とカルパインに依存した 2 つのプログラム細胞死が同時に誘導され、8-oxoG を高度に蓄積した細胞が排除された可能性が高い。つまり、OGG1 と MTH1 の欠損により DNA 中に 8-oxoG を高度に蓄積し発がんに至る複数の突然変異を生じやすくなった細胞が増加しても、MUTYH に依存したプログラム細胞死によって選択的に排除されるために、野生型マウスよりも肺発がんの頻度が低下したものと考えられる。

(6) p53 遺伝子野生型および変異型のヒトがん由来培養細胞株をもちいて *OGG1*、*MUTYH*、*MTH1* 遺伝子の発現を Real time-RT-PCR とウエスタンブロッティングで解析したところ、*OGG1* と *MUTYH* の発現が p53 に依存して制御されることを見出した。さらに、 H_2O_2 によって誘導される p53 野生型の細胞株の細胞死が p53 阻害剤(pifithrin- α)存

在下、さらに MUTYH siRNA 存在下で有意に抑制される結果を得た。p53 による *MUTYH* 遺伝子発現制御機構を明らかにする目的で、*MUTYH* ゲノム配列から p53 結合配列を検索し、3 つの候補配列を見出した。この配列に対して CHIP アッセイを行い、*MUTYH* ゲノム領域に 2 つの p53 結合領域が存在することを明らかにした。これらの結果から、酸化ストレス下で活性化された p53 は、細胞周期と核 DNA の複製を抑制すると考えられ、この条件下で活性化 p53 に依存して発現誘導された *MUTYH* は、p53 で複製が抑制されないと考えられるミトコンドリア DNA 中に生じた 8-oxoG : アデニン対合に作用して細胞死を誘導する可能性が強く示唆された。この結果は、*MUTYH* の発がん抑制効果は機能的な p53 に依存する可能性を強く示唆している。

(7) 我々は、多くのヒトがん細胞においてミスマッチ修復遺伝子、MSH2 と MLH2 の変異や発現低下が顕著なことに注目し、このようなミスマッチ修復欠損と合成致死を示す遺伝子欠損を siRNA による遺伝子ノックダウンによりスクリーニングした。その結果、MSH2 欠損がん細胞では DNA polymerase β のノックダウン、MLH1 欠損がん細胞では DNA polymerase γ のノックダウンが顕著な合成致死をもたらすことを明らかにした。さらに、それぞれの合成致死が核 DNA への 8-oxoG の蓄積 (MSH2/pol β 欠損) とミトコンドリア DNA への 8-oxoG の蓄積 (MLH1/pol γ 欠損) が原因であり、両者とも *MUTYH* に依存した細胞死であることを明らかにした。この成果は、抗がん剤の標的として DNA polymerase β と DNA polymerase γ の阻害剤が有用であることを示し、さらに抗がん剤の作用機序の共通基盤として 8-oxoG と *MUTYH* に依存性した 2 つのプログラム細胞死の経路の重要性を示したものである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

- ① Nakabeppu Y, Oka S, Sheng Z, Tsuchimoto D, Sakumi K (2010). Programmed cell death triggered by nucleotide pool damage and its prevention by MutT homolog-1 (MTH1) with oxidized purine nucleoside triphosphatase. *Mutation Res.*, in press (査読有)
- ② Martin SA, McCabe N, Mullarkey M, Cummins R, Burgess DJ, Nakabeppu Y, Oka S, Kay E, Lord CJ, Ashworth A (2010). DNA polymerases as potential therapeutic targets for cancers

- deficient in the DNA mismatch repair proteins MSH2 or MLH1. *Cancer Cell* 17, 235-248. (査読有)
- ③ Gushima M, Hirahashi M, Matsumoto T, Fujita K, Fujisawa R, Mizumoto K, Nakabeppu Y, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M (2009). Altered expression of MUTYH and an increase in 8-hydroxydeoxyguanosine are early events in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *J Pathol* 219, 77-86. (査読有)
- ④ Nakane H, Hirota S, Brooks PJ, Nakabeppu Y, Nakatsu Y, Nishimune Y, Iino A, Tanaka K (2008). Impaired spermatogenesis and elevated spontaneous tumorigenesis in xeroderma pigmentosum group A gene (*Xpa*)-deficient mice. *DNA Repair* 7, 1938-1950. (査読有)
- ⑤ De Luca G, Russo MT, Degan P, Tiveron C, Zijno A, Meccia E, Ventura I, Mattei E, Nakabeppu Y, Crescenzi M, Pepponi R, Pezzola A, Popoli P, Bignami M (2008). A Role for Oxidized DNA Precursors in Huntington's Disease-Like Striatal Neurodegeneration. *PLoS Genet* 4, e1000266. (査読有)
- ⑥ Dan Y, Ohta Y, Tsuchimoto D, Ohno M, Ide Y, Sami M, Kanda T, Sakumi K, Nakabeppu Y (2008). Altered gene expression profiles and higher frequency of spontaneous DNA strand breaks in APEX2-null thymus. *DNA Repair* 7, 1437-1454. (査読有)
- ⑦ Yanaru-Fujisawa R, Matsumoto T, Ushijima, Y, Esaki M, Hirahashi M, Gushima M, Yao T, Nakabeppu Y, Iida M (2008). Genomic and functional analyses of MUTYH in Japanese patients with adenomatous polyposis. *Clin Genet* 73, 545-553. (査読有)
- ⑧ Yamamoto S, Tanaka K, Sakimura R, Okada T, Nakamura T, Li Y, Takasaki M, Nakabeppu Y, Iwamoto Y (2008). Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) induces apoptosis or autophagy-associated cell death in chondrosarcoma cell lines. *Anticancer Res* 28, 1585-1591. (査読有)
- ⑨ Ichikawa J, Tsuchimoto D, Oka S, Ohno M, Furuichi M, Sakumi K, Nakabeppu Y (2008). Oxidation of mitochondrial deoxynucleotide pools by exposure to sodium nitroprusside induces cell death. *DNA Repair* 7, 418-430. (査読有)
- ⑩ Oka S, Ohno M, Tsuchimoto D, Sakumi K, Furuichi M, Nakabeppu Y (2008). Two distinct pathways of cell death triggered by oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNAs. *EMBO J* 27, 421-432. (査読有)
- ⑪ 中別府雄作 (2009). ミトコンドリアのデオキシリボヌクレオチドプールの酸化と細胞死, *医学のあゆみ*, 232 巻, 681-689. (査読無)
- ⑫ 中別府雄作 (2009). AIF, *Medical Tribune*, 42 巻, 46. (査読無)
- ⑬ 中別府雄作 (2009). 塩基除去修復酵素 MUTYHに依存したプログラム細胞死と発癌抑制機構, *実験医学*, 27巻135-139. (査読無)
- ⑭ 岡素雅子, 中別府雄作 (2008).核およびミトコンドリアDNAの酸化損傷によって引き起こされる2つの独立した細胞死の経路, *実験医学* 26巻, 1376-1379.
- [学会発表] (計 43 件)
- ① S Oka, Y Nakabeppu. MUTYH, a molecular switch for programmed cell death and tumor suppression. AACR/JCA 8th Joint Conference, (2010/2/7) Waikoloa, Hawaii, USA.
- ② 中別府雄作. 核酸の酸化がもたらす生体障害とその防御機構, 第 26 回臨床フリーラジカル会議, (2010/1/30) 大津.
- ③ S Oka, J J Leon-Incio, Y Nakabeppu. MUTYH is a potential mediator of p53 tumor suppression. 第 33 回日本分子生物学会年会/第 83 回日本生化学会大会, (2009/12/10) 横浜.
- ④ Y Nakabeppu, S Oka, Z Sheng, D Tsuchimoto, K Sakumi. Base excision repair-mediated programmed cell death responsible for tumor suppression and neurodegeneration, 4th International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest, (2009/12/2) Okinawa.
- ⑤ 中別府雄作. 核酸の酸化と細胞死のシグナル伝達, 大阪大学 蛋白質研究所 セミナー, (2009/11/28) 大阪.
- ⑥ 大野みずき, 作見邦彦, 古市正人, 續輝久, 中別府雄作. 酸化的 DNA 損傷と生殖細胞ゲノム変異, 日本環境変異原学会 第 38 回大会, (2009/11/26) 静岡.
- ⑦ 大野みずき, 作見邦彦, 古市正人, 續輝久, 中別府雄作. 酸化的 DNA 損傷と生殖細胞ゲノム変異, 日本放射線影響学会第 52 回大会, (2009/11/11) 広島.
- ⑧ S Oka, M Ohno, D Tsuchimoto, K Sakumi, Y Nakabeppu. MUTYH, A MOLECULAR SWITCH FOR PROGRAMMED CELL DEATH AND TUMOR SUPPRESSION, The Fortieth International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund, (2009/11/10) Tokyo.
- ⑨ K Sakumi, M Ohno, K Taguchi, M Hokama, Y Nakatsu, T Tsuzuki, Y Nakabeppu. Production and analysis of the *Ogg1*, *Mth1*, *Mutyh* triple knockout mouse strain, 第 68 回日本癌学会学術総会, (2009/10/3) 横浜.

- ⑩ S Oka, Y Nakabeppu. MUTYH is a potential mediator of p53 tumor suppression. 第 68 回日本癌学会学術総会, (2009/10/1) 横浜.
- ⑪ Z Sheng, H Yamada, Y Nakabeppu. Mitochondrial toxin, 3-nitropropionic acid induces MUTYH-dependent striatal degeneration. 第 32 回日本神経科学学会大会, (2009/9/16) 名古屋.
- ⑫ 大野みずき, 作見邦彦, 古市正人, 續輝久, 中別府雄作. 酸化損傷塩基の修復能を欠損するマウスにおける継世代的影響の解析, 日本遺伝学会第 81 回大会, (2009/9/16) 名古屋.
- ⑬ Y Nakabeppu. Oxidative damage in nucleic acids and mitochondrial dysfunction. SFRR International Summer School 2009 in Japan, (2009/9/5) Minamiuonuma.
- ⑭ Y Nakabeppu, E Ohta, J Ichikawa, D Tsuchimoto. Programmed cell death triggered by nucleotide pool damage. The 10th International Conference on Environmental Mutagenesis (ICEM). Firenze, (2009/8/21) Italy.
- ⑮ Z Sheng, S Oka, Y Nakabeppu. MUTYH-dependent cell death and neurodegeneration, The 2nd Erling Seeberg symposium on DNA repair, Ålesund-Geiranger, (2009/6/22) Norway.
- ⑯ 太田詠子, 土本大介, 中別府雄作. 酸化ヌクレオチドによるシグナル伝達, 第 6 2 回日本酸化ストレス学会学術集会, (2009/6/11) 福岡.
- ⑰ T Tsuzuki, J Piao, T Isoda, K Sakumi, Y Nakabeppu, Y Nakatsu. Oxidative Stress-Induced Tumorigenesis in the Small Intestine of Various DNA Repair-Deficient Mice, The 3rd ASM Conference on DNA Repair and Mutagenesis, (2009/5/31) Whistler, Canada.
- ⑱ M Ohno, M Furuichi, K Sakumi, Y Nakabeppu. 8-Oxoguanine promotes base substitution and homologous recombination in mammalian germ cells. The 3rd ASM Conference on DNA Repair and Mutagenesis: From Molecular Structure to Human Disease, (2009/5/31) Whistler, Canada.
- ⑲ Yusaku Nakabeppu. Oxidative damage in brain genome and neuroprotection. The 11th Meeting of Hirosaki International Forum of Medical Science Emerging Frontiers in Brain Research -Crossroads of metabolic regulation, stress response and disease, (2009, 3/28) Hirosaki.
- ⑳ 中別府雄作. 核酸の酸化とプログラム細胞死, レドックス170委員会第20回研究会, (2009/3/23) 名古屋.
- ㉑ Yusaku Nakabeppu. MUTYH, a molecular switch for programmed cell death under oxidative stress-friend or foe? The 3rd Global COE International Symposium on Stem Cells and Regenerative Medicine, (2009, 2/15) Singapore.
- ㉒ Yusaku Nakabeppu. Oxidative genomic damage in brain and neuroprotection. The Joint Symposium of the 4th International Symposium of Institutes Network and Osaka University Global COE (Frontier Biomedical Science Underlying Organelle Network Biology) Symposium, (2009, 2/1) Osaka.
- ㉓ 中別府雄作, 盛子敬, 岡素雅子. ミトコンドリア毒3-ニトロプロピオン酸は8-オキソグアニンの蓄積を伴うMUTYH依存性の線条体変性を誘発するが, MTH1とOGG1により抑制される, 第8回日本ミトコンドリア学会年会, (2008, 12/20) 東京.
- ㉔ 中別府雄作. Overview of programmed cell death and oxidative stress. 第8回日本ミトコンドリア学会年会, (2008, 12/18) 東京.
- ㉕ 中別府雄作. 活性酸素によるゲノム障害とその防御機構, 第3回放射線防護研究センターシンポジウム (独立行政法人放射線医学総合研究所) 「生き物はどのようにして放射線に立ち向かうか—DNA損傷応答と適応応答—」, (2008, 12/16) 千葉.
- ㉖ 大野みずき, 作見邦彦, 古市正人, 中別府雄作. OGG1/MTH1/MUTYH三重欠損マウスは遺伝性の異常形質を頻発するミューター・フェノタイプを示す, BMB2008 (第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会), (2008, 12/12) 神戸.
- ㉗ 外間政朗, 大野みずき, 作見邦彦, 佐々木富男, 中別府雄作. Ogg1, Mth1, Mutyh の3重遺伝子欠損マウス系統のミューター・フェノタイプに起因した遺伝性水頭症, BMB2008 (第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会), (2008, 12/12) 神戸.
- ㉘ 岡素雅子, 大野みずき, 土本大介, 作見邦彦, 中別府雄作 (2008, 12/9-12/12). 核とミトコンドリアDNAへの8-oxoguanineの同時蓄積によって起動されるプログラム細胞死, BMB2008 (第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会), (2008, 12/10) 神戸.
- ㉙ Mizuki Ohno and Yusaku Nakabeppu. 8-Oxoguanine is a major cause for the genome instability and diversity through enhancing the somatic and meiotic recombination. 日本環境変異原学会第37回大会, (2008, 12/4) 宜野湾.
- ㉚ Zijing Sheng, Sugako Oka and Yusaku Nakabeppu. The mitochondrial toxin, 3-nitropropionic acid induces MUTYH-dependent striatal neurodegeneration with accumulation of

- 8-oxoguanine which is effectively suppressed by OGG1 and MTH1. The 5th ASMRM and Chinese Mit'2008, (2008, 11/9) Tianjin, China.
- ③① 岡素雅子, 大野みずき, 土本大介, 作見邦彦, 古市正人, 中別府雄作. MUTYHは核とミトコンドリアDNA中の8-オキソグアニンの制御により2つの異なる細胞死経路を引き起こす, 第67回日本癌学会学術総会(シンポジウム), (2008, 10/29) 名古屋.
- ③② Mizuki Ohno and Yusaku Nakabeppu. 8-Oxoguanine, a major form of spontaneously oxidized guanine base, promotes genome diversity through enhancing chromosome recombination. The 6th 3R (Replication, recombination, repair) Symposim, (2008, 10/29) Kakegawa.
- ③③ 大野みずき, 作見邦彦, 中別府雄作. 8-オキソグアニンは染色体組換えを促進し, ゲノム多様性の原因となる, 日本遺伝学会第80回大会, (2008, 9/4) 名古屋.
- ③④ 大野みずき, 作見邦彦, 古市正人, 中別府雄作. Ogg1/Mth1/Mutyh三重遺伝子欠損マウスは遺伝性の異常形質を頻発するミュータータ・フェノタイプを示す, 日本遺伝学会第80回大会, (2008, 9/3) 名古屋.
- ③⑤ 中別府雄作. 活性酸素によるゲノム障害とその防御機構-発がんと神経変性の分子病態-, 第27回分子病理学研究会, (2008, 8/2-8/3) 神奈川県三浦郡葉山町.
- ③⑥ Mizuki Ohno, Masato Furuichi, Kunihiko Sakumi, Yusaku Nakabeppu. 8-Oxoguanine promotes genetic diversity through enhancing meiotic recombination, XX International Congress of Genetics, (2008, 7/12) Berlin, Germany.
- ③⑦ Sheng Zijing, Hidetaka Yamada, Yusaku Nakabeppu. OGG1 and MTH1 effectively suppress accumulation of 8-oxoguanine in striatal medium spiny neurons and their degeneration induced by mitochondrial toxin, 3-nitropropionic acid. 第31回日本神経科学会大会, (2008, 7/9) 東京.
- ③⑧ 中別府雄作, 市川淳二, 岡素雅子, 大野みずき, 太田詠子, 土本大介, 作見邦彦. ミトコンドリアヌクレオチドプールの酸化に起因する細胞死とその防御機構, 第61回日本酸化ストレス学会, (2008, 6/20) 京都.
- ③⑨ Junji Ichikawa, Daisuke Tsuchimoto, Sugako Oka, Mizuki Ohno, Kunihiko Sakumi, Yusaku Nakabeppu. Oxidation of mitochondrial deoxynucleotide pools induces mitochondrial degeneration and cell death. The 7th European Meeting on Mitochondrial Pathology, Stockholm, (2008, 6/12) Sweden.
- ④① Sugako Oka, Mizuki Ohno, Daisuke Tsuchimoto, Kunihiko Sakumi, Masato Furuichi and Yusaku Nakabeppu. Two distinct pathways of cell death triggered by oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNAs. The 7th European Meeting on Mitochondrial Pathology, Stockholm, (2008, 6/12) Sweden.
- ④② 大野みずき, 作見邦彦, 中別府雄作. 8-オキソグアニンは染色体組換えを誘発する, がん予防大会2008福岡(第9回日本がん分子疫学研究会, 第15回日本がん予防学会, 第31回日本がん疫学研究会合同大会), (2008, 5/22) 福岡.
- ④③ 朴晶淑, 中津可道, 磯田拓郎, 續輝久, 作見邦彦, 中別府雄作. Msh2遺伝子欠損マウスにおける酸化ストレス誘発小腸腫瘍の解析, がん予防大会2008福岡(第9回日本がん分子疫学研究会, 第15回日本がん予防学会, 第31回日本がん疫学研究会合同大会), (2008, 5/22) 福岡.
- ④④ 中津可道, 朴晶淑, 磯田拓郎, 續輝久, 作見邦彦, 中別府雄作. DNA修復関連遺伝子欠損マウスにおける酸化ストレス誘発消化管発がん, がん予防大会2008 福岡(第9回日本がん分子疫学研究会, 第15回日本がん予防学会, 第31回日本がん疫学研究会合同大会), (2008, 5/22) 福岡.
- [図書] (計2件)
- ① Oka, S., Ohno, M., Nakabeppu, Y. (2009). Construction and characterization of a cell line deficient in repair of mitochondrial, but not nuclear, oxidative DNA damage. *Methods Mol Biol* 554, 251-264.
- ② Ohno, M., Oka, S., Nakabeppu, Y. (2009). Quantitative analysis of oxidized Guanine, 8-oxoguanine, in mitochondrial DNA by immunofluorescence method. *Methods Mol Biol* 554, 199-212.
- [その他]
ホームページ等
<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/nfg/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中別府雄作 (教授)

研究者番号 : 30180350