

Oxidative Damage to Macromolecules in Carcinogenesis and Atherogenesis

Jun Nakamura, D.V.M., Ph.D.

Laboratory of Laboratory Animal Science, Graduate School of Life and Environmental Biosciences,
Osaka Prefecture University

Abstract

DNA and protein damage induced by oxidative stress is associated with various different human pathologies, such as cancer and atherosclerosis. Although, the DNA oxidation product 8-oxodG is one of the most popular biomarkers in oxidative stress and a potent pre-mutagenic lesion, the biological importance of 8-oxodG in carcinogenesis needs further investigation. Unexpectedly, our study uncovered that hydrogen peroxide causes an increase in oxidative clustered DNA lesions with a significant elevation of replication-independent double strand breaks. We also demonstrated a significant contribution of the non-homologous end joining pathway in hydrogen peroxide-induced DNA repair & mutagenesis. This genomic instability induced by low levels of reactive oxygen species may be involved in the etiology of a wide variety of human diseases like chronic inflammation-related disorders, carcinogenesis, neurodegeneration and aging. In addition to DNA, protein is also a target of oxidative stress. Our recent study found that fluorescent malondialdehyde-formaldehyde (M2FA)-lysine adducts are generated during atherogenesis in mice. M2FA is a strong immunogenic adduct without adjuvants in mice. Natural antibody titers against M2FA are elevated in atherosclerosis-prone mice. Our results strongly suggest that the 1,4-dihydropyridine-type of lysine adducts observed in atherosclerosis lesions are likely produced by endogenous formaldehyde and malondialdehyde with lysine. These highly fluorescent M2FA adducts may play important roles in human inflammatory and degenerative diseases.

発癌及びアテローム発生における巨大分子の酸化損傷

中村 純 (Ph.D.) 大阪府立大学 生命環境科学研究科 獣医学専攻 実験動物学教室

概要

酸化ストレスによって誘発される DNA およびタンパク質損傷は、癌およびアテローム性動脈硬化症などの様々なヒトの病気と関係がある。しかし、DNA 酸化生成物である 8-oxodG (酸化グアニン損傷の一種) は酸化ストレスにおいて最も一般的なバイオマーカーの 1 つであり、強い変異原性をもっているが、発癌における 8-oxodG の生物学的重要性についてはさらなる検討が必要である。予想外ではあるが、我々は、過酸化水素が複製に依存しない二重鎖切断の有意な上昇を伴って酸化クラスター DNA 病変の増加を引き起こすことを明らかにした。また、過酸化水素誘導 DNA 修復および突然変異誘発において非相同末端結合経路が重要であることを実証した。低レベルの活性酸素種によって誘発されるこのゲノム不安定性は、慢性炎症関連障害、発癌、神経変性および老化のような広範囲のヒト疾患の病因に関与し得る。一方、DNA に加えて、タンパク質もまた酸化ストレスの標的である。我々は最近の研究で、蛍光マロンジアルデヒド - ホルムアルデヒド (M2FA) - リジン付加物がマウスのアテローム発生の中に生成されることを見出した。M2FA は、マウスにおいてアジュバントを必要としない強い免疫原性付加体である。M2FA に対する自然抗体の抗体価は、アテローム性動脈硬化症の傾向があるマウスにおいて上昇する。我々の結果は、アテローム性動脈硬化病変において観察される 1,4-ジヒドロピリジン型のリジン付加物が、内在性ホルムアルデヒドおよびマロンジアルデヒドによってリジンで生成される可能性が高いことを強く示唆している。これらの高度に蛍光性の M2FA 付加物は、ヒトの炎症および変性疾患において重要な役割を果たす可能性がある。