

EN-1 [平成 21 年度研究奨励賞]

DNA adductome: – Global survey of DNA damage –

Tomonari Matsuda

Research Center for Environmental Quality Management, Kyoto University

Recent development of LC/MS/MS allows for DNA adduct detection as low as one per 10^8 or 10^9 nucleotides. This made us possible to use DNA adducts as biomarkers for molecular epidemiological studies. The DNA adductome methodology was developed to analyze major DNA adducts in living organisms comprehensively. Following purification of DNA from target tissue, DNA is enzymatically digested to produce 2'-deoxynucleosides. In the collision cell of the tandem MS, the bond between 2'-deoxyribose and the target adducted base is broken. The signal is transmitted to the detection system and recorded during sample monitoring in MRM mode transmitting the $[M + H]^+ > [M + H - 116]^+$ transition. This process is followed by comprehensive data analysis and final dataset is plotted as a babble-chart (or adductome-map). We analyzed DNA of several human organs and found a hundreds of putative DNA adduct peaks in each samples and the patterns of adductome-map varied depend upon organs and individuals. We also identified some of the major DNA adducts present in human tissues. In conclusion, DNA adductomics is promising approach to identify new important DNA adducts in organisms and explore new biomarkers. It will also be useful as one of the genotoxicity test in the process by which new drugs are developed.

LC/MS/MS を用いた DNA 付加体の網羅的解析に関する研究

松田知成

京都大学大学院工学研究科附属 流域圏総合環境質研究センター

ここ数年で LC/MS/MS の性能が飛躍的に向上し、 10^9 塩基に数個の付加体も検出できるようになってきた。これによって、分子疫学研究のバイオマーカーとして DNA 付加体を利用することが可能になってきた。我々の研究グループは、生体内の主要な DNA 付加体を網羅的に解析する DNA アダクトームという手法を開発した。まず DNA を組織から抽出し、酵素的にデオキシヌクレオシドに分解し、質量分析器で分析する。多くの DNA 付加体は MS/MS 分析の際、質量 116 のニュートラルロスを生じるため、プリカーサーイオンとプロダクトイオンに 116 の差を生じるものをしらみつぶしに分析し、得られたピークをバブル図としてプロットする。我々は様々な組織のアダクトームマップを作成し、付加体の個人差や臓器差について解析し、主要な付加体のいくつかを同定した。また、アダクトームを遺伝毒性試験の一つとして応用する研究も進めており、医薬品の新規開発時のスクリーニングに有効ではないかと考えている。