

酸化された DNA が子孫に伝わる遺伝子を変化させる原因に

—生殖細胞突然変異の原因となる 8-オキシグアニン—

概要

九州大学大学院医学研究院の大野みずき助教と生体防御医学研究所／ヌクレオチドプール研究センターの作見邦彦准教授らのグループは、理化学研究所バイオリソースセンターの権藤洋一チームリーダーら、長浜バイオ大学の池村淑道客員教授らとの共同研究で、酸化された DNA (8-オキシグアニン) がほ乳類の生殖細胞における自然突然変異の原因となることを明らかにしました。このことは、DNA の酸化が生殖細胞突然変異を通して一人一人が違った特徴を持つことの遺伝的要因、すなわち遺伝的多様性の原因になるとともに、がんだけでなく様々な遺伝子病の原因にもなることを意味しています。

親の生殖細胞に生じた遺伝子の変異は、子孫に伝達されることで親とは異なる新しい性質を生み出す可能性になります。このような生殖細胞突然変異(※1)が自然に発生していることは、例えば(本来ならば消失してしかるべき)致死的な遺伝子病が人類集団内で発生し続けていることから明らかです。しかし、生殖細胞の遺伝子を変化させる自然要因についてはよくわかっていませんでした。8-オキシグアニンはほ乳動物の生殖細胞において自然突然変異の原因となることが示された初めての分子です。

本研究成果は2014年4月15日10:00(英国夏時間)に、国際学術雑誌 Nature 姉妹誌のオンラインジャーナル『Scientific Reports』に掲載される予定です。

背景

細胞が分裂する時、遺伝情報である DNA の塩基配列は非常に正確に複製され娘細胞(※2)へと伝達されますが、その正確さは100%ではありません。親細胞と異なる遺伝情報が生じることを突然変異と呼びます。この突然変異が体を構成している細胞のがん抑制遺伝子に発生すると、細胞のがん化するきっかけになります。

一方、精子や卵子といった生殖細胞を産生する過程で生じた突然変異は子供へと伝達され、長い目で見れば生物の進化の原因となり、短期的には例えば遺伝子病の原因となります(図1)。このように私たちは私たちが持つ遺伝情報を完全な形で子孫に伝えることはできませんが、それは放射線や化学物質といった外部要因だけでなく、細胞自身が内包する要因によっても突然変異が生じているからです。このような外部要因に起因しない突然変異を自然突然変異と呼びます。近年、次世代シーケンサー(※3)を用いたゲノム解析によって、ヒトでは自然突然変異(塩基置換)が1世代あたり核ゲノム DNA(※4)上の約60ヶ所で生じていることや、父親の加齢によってその頻度が増加する傾向があることが明らかになっていますが、どのような因子が生殖細胞突然変異に影響しているのかは明らかになっていませんでした。

本研究では、生殖細胞に生じるある種の自然突然変異が、DNA を構成する塩基のひとつ、グアニンが酸化されて生じる8-オキシグアニンという分子によって生じることを、遺伝子改変マウスを用いて明らかにしました。

内容

DNA は、正常な細胞の代謝過程、感染や疾病など生物的ストレス、あるいは放射線や化学物質などの環境ストレスによっても酸化されることが知られています。しかし、1世代あたり1億塩基に1個程度しか生じない生殖細胞の自然突然変異を検出することは非常に困難です。

今回研究チームは、酸化によって DNA 中に生じた 8-オキシグアニンを除去、修復できないように遺伝子を改変したマウスを用いて、DNA 中に自然に蓄積した 8-オキシグアニンに起因する突然変異を解析しました。さらにこの遺伝子改変マウスを 8 世代まで交配を続けて、家系内の各世代で新たに生じた変異を蓄積させ、最も世代の進んだ個体の DNA 配列を解析することで、発生した変異を効率的に検出することを可能にしました。

このマウスの家系では、子孫に水頭症や特殊ながんの発生、毛色の変化など遺伝性の表現形質の変化が観察されました(図 1)。我々は、生殖細胞突然変異が最も蓄積していると考えられる 3 匹のマウスを選択し、その DNA のエクソン領域(※5) 40.9 Mb を次世代シーケンサーを用いて解析しました。その結果、このマウスでは 1 世代当たりの生殖細胞突然変異発生率が野生型マウスと比較して約 18 倍上昇していることが分かりました。見つかった変異の 99%は 8-オキシグアニンに起因する G-T トランスポージョンという種類の突然変異で、その約 60%は遺伝子の機能に影響を与えるものでした。

■効果・今後の展開

以上は実験室内で遺伝子改変マウスを用いて行った実験から明らかになった結果ですが、これらの結果から同じほ乳類である我々においてもまた、日常生活において、放射線や化学物質に対する暴露がない状況下でも、DNA の酸化が自然にかつ恒常的に起きていること、もしそれが修復されないと体細胞では腫瘍発生の、また生殖細胞では遺伝的変異の原因となることが予想されます。一方でまた、我々の体の中では、酸化された DNA を修復する機構が正常に働くことで突然変異の発生を抑制し、これらの異常から体を守っていることを示しています。

今回我々が作製した遺伝子改変マウス家系と全エクソンの DNA 配列解析によって、ほ乳類ではこれまで実験的に検出することが困難だった「新たに発生する遺伝的変異」を効率的に検出し、その特徴を解析することが可能になりました。本研究の成果はヒトの遺伝子病が新たに発生する原因を説明し、個人間で特定の病気のかかりやすさに差があるなどの個体差を生む原因の解明に貢献します。また、一人一人が違った特徴を持つことの遺伝的要因、すなわち遺伝的多様性の発生機構、さらには生物の進化に酸素がどのように関わってきたのかという普遍的な疑問を遺伝子の変化の観点から解明するための糸口になるでしょう。今後、同様の手法を用いて、親の性別や年齢、さらに酸化 DNA 以外の因子がほ乳動物における生殖細胞突然変異の発生に与える影響を解析していく予定です。

【用語解説】

(※1) 生殖細胞突然変異

受精卵が分裂し生殖細胞(卵子、精子)を形成する過程で生じる突然変異、子孫に遺伝する性質を持つ突然変異である。

(※2) 娘細胞

細胞が分裂する時、元となる細胞を親細胞、分裂して生じる 2 個の細胞を娘細胞と呼ぶ。

(※3) 次世代シーケンサー

DNA の塩基配列自動決定装置をシーケンサーと呼ぶ。次世代シーケンサーとは、サンガー法と蛍光基質を利用した最初の世代のシーケンサーと対比させて使う言葉で、短時間で大量の配列を並列処理できる特徴をもつ多様な種類のシーケンサーの総称である。

(※4) 核ゲノム DNA

真核細胞は遺伝情報物質として核とミトコンドリアに DNA をもつ。核に存在する DNA をここでは核ゲノム DNA と呼ぶ。

(※5) エクソン領域

DNA の遺伝情報は RNA に転写され、さらにスプライシングを受けて成熟 RNA となる。この成熟 RNA に相当する DNA 上の領域をエクソンと呼ぶ。タンパク質のアミノ酸配列など生命活動に重要な情報をコードしている。本研究では雌マウスが保有する 20 種類の染色体のうち、17 種類の染色体上のエクソン、のべ 40.9Mb (40,854,679 塩基)を対象に解析を行った。

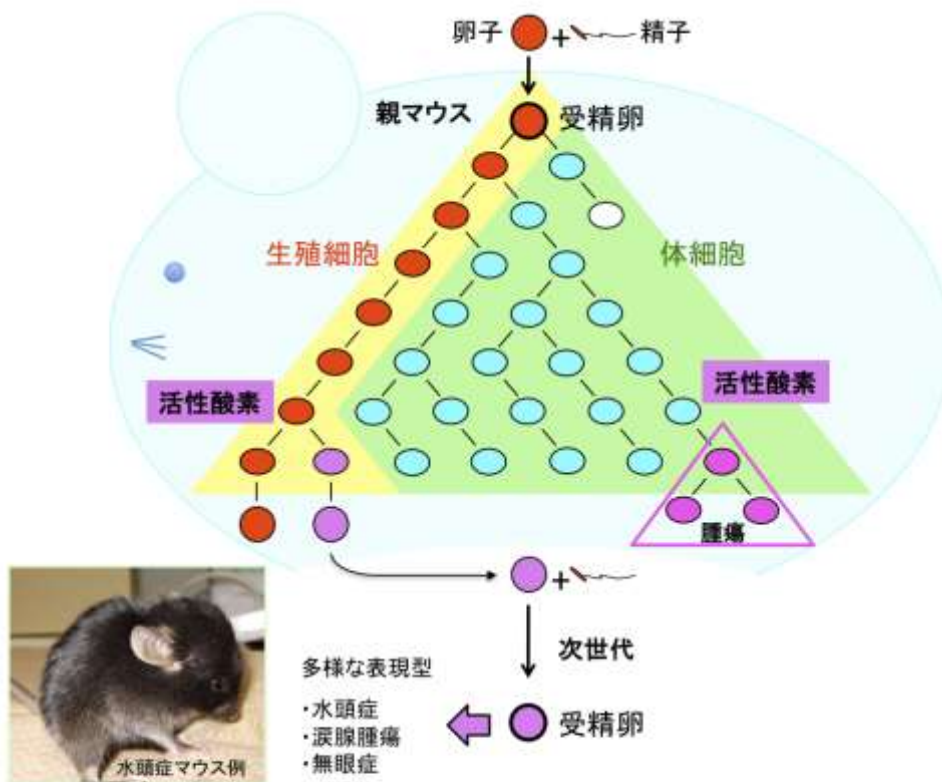


図1 生殖細胞突然変異と体細胞突然変異

体細胞に突然変異が生じると腫瘍の原因になる。一方、生殖細胞に突然変異が生じると子孫に伝達し、様々な表現型の原因となる。(活性酸素による) DNAの酸化によって生じる8-オキシグアニンが生体内で自然発生し、これらの突然変異の原因となることを明らかにした。突然変異を持つ細胞を●で示す。

【原論文情報】

“8-oxoguanine causes spontaneous *de novo* germline mutations in mice”

Mizuki Ohno, Kunihiko Sakumi, Ryutaro Fukumura, Masato Furuichi, Yuki Iwasaki, Masaaki Hokama, Toshimichi Ikemura, Teruhisa Tsuzuki, Yoichi Gondo, Yusaku Nakabeppu.

Scientific Reports, 2014, doi: 10.1038/srep04689 (2014)

【研究グループ】

九州大学 生体防御医学研究所 脳機能制御学分野, スクレオチドプール研究センター

作見 邦彦 准教授, 中別府 雄作 主幹教授

九州大学 大学院医学研究院 基礎放射線医学分野

大野 みずき 助教, 續 輝久 教授

九州大学 アイソトープ総合センター

古市 正人 准教授

理化学研究所 バイオリソースセンター 新規変異マウス研究開発チーム

福村龍太郎 開発研究員, 権藤洋一 チームリーダー

長浜バイオ大学 コンピュータバイオサイエンス学科

岩崎裕貴 研究員, 池村淑道 客員教授

【お問い合わせ】

<研究内容に関すること>

<報道に関すること>

九州大学 生体防御研究所 脳機能制学分野 准教授 作見邦彦 (さくみ くにひこ) 電話 : 092-642-6802 FAX : 092-642-6804 E-mail : sakumi@bioreg.kyushu-u.ac.jp	九州大学広報室 〒819-039 福岡県福岡市西区元岡 744 TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2140 E-mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp URL: http://www.kyushu-u.ac.jp/
理化学研究所 バイオリソースセンター 新規変異マウス研究開発チーム チームリーダー 権藤 洋一 (ごんどう よういち) TEL : 029-836-9232 FAX : 029-836-9098 E-mail : gondo@brc.riken.jp	理化学研究所 広報室 〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1 TEL : 048-467-9272 FAX : 048-462-4715 E-mail : ex-press@riken.jp URL : http://www.riken.jp/
長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部 コンピュータバイオサイエンス学科 客員教授、名誉教授 池村 淑道 (いけむらとしみち) TEL : 0749-64-8100 FAX : 0749-64-8140 E-mail : t_ikemura@nagahama-i-bio.ac.jp	長浜バイオ大学 アドミッションセンター 広報担当 TEL : 0749-64-8100 FAX : 0749-64-8140 E-mail : kouhou@nagahama-i-bio.ac.jp URL : http://www.nagahama-i-bio.ac.jp