

Genes and Environment^s 掲載論文

「ヒト早老症 (Hutchinson-Gilford progeria syndrome) 原因蛋白質である progerin は、放射線で生じる修復不能な DNA 損傷数を増加させる」

野田朝男、三嶋秀治、平井裕子、濱崎幹也、Reid D. Landes、三谷啓志、芳賀 慧、清野 透、中村 典、児玉喜明

“Progerin, the protein responsible for the Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome, increases the unrepaired DNA damages following exposure to ionizing radiation”

Genes and Environment 2015 (October); 37(13):1-12

(doi: 10.1186/s41021-015-0018-4)

今回の調査で明らかになったこと

放射線によるゲノム損傷は核形態の異常と老化を促進するという仮説を立て、モデル実験を行った。放射線により修復不能な DSB (DNA の二本鎖切断) を誘発した細胞では核膜異常の亢進と早期老化マーカー (早期老化に協調して発現するマーカー) の出現が確認された。また progerin (ヒト早老症の原因蛋白質) を発現し、核膜構造に異常を持つ早老症 (Progeria) 患者由来細胞では修復不能な DSB 数の増加が観察された。以上の結果から、老化に伴う核膜構造の変化の原因とされる核膜ラミン A 蛋白質が修復不能な DSB の形成に関わっていると結論した。

解説

過去に被ばくを受けた組織の検出と、被ばく線量の推定のための新しいバイオマーカーとして、我々は修復不能な DSB の測定を試みてきた。このプロセスにおいて、修復不能な DSB を持つ細胞は核膜構造に異常を来して早期老化症状を示すことに気がついた。そこで、核膜ラミン A 蛋白質と DSB 修復の相互作用の可能性について検証を行った。核膜構造異常が引き起こす老化については極端な例として早老症 (HGPS) が知られている。HGPS 細胞では progerin 蛋白質 (変異型ラミン A) が発現して核膜を固く弱く (stiffer and fragile) している。

1. 調査の目的

核膜メッシュ構造の支持蛋白質である核膜ラミン A 蛋白質が放射線で生じる DSB の修復に関わっている可能性、特に修復が困難な DSB の修復、あるいは保持の場である可能性を検証する。

2. 調査の方法

放射線照射後に生じる修復不能な DSB と核膜構造変化について、ヒト正常細胞および HGPS 細胞を用いて測定した。progerin 蛋白質による核膜構造の変化はファルネシル化阻害剤 (FTI) (核蛋白質の核膜への結合を阻害するものであり、制がん剤として開発された) で抑制できることから、FTI 投与による放射線誘発 DSB 数の変化についても測定した。また、テロメラーゼ (telomerase) 遺伝子 (この遺伝子の活性化が不死化に

必要とされる) の導入は細胞の不死化と若返りを誘導するとされるので、telomerase 遺伝子導入後の修復不能な DSB と核膜構造変化の有無についても調べた。

3. 調査の結果

- (1) 放射線被ばくで生じる DSB のうちの約 1% が最終的に修復不能な DSB として細胞核に残る (Noda et al., J Cell Science 125: 5280, 2012)。これは細胞分裂を阻害し、無期限の増殖停止と早期老化へと導いた。HGPS で生じる放射線誘導性の修復不能 DSB 数は正常細胞の 2 倍以上であった。核膜構造に異常を来した細胞を選別すると、この DSB 数は更に増加した。
- (2) FTI 投与により progerin 蛋白質の核膜へのアンカー (足場作り) が抑制され HGPS の核構造は改善した。それに伴い、修復不能な DSB 数の減少も確認できた。また、telomerase 遺伝子導入により細胞分裂能を回復した HGPS 細胞では、核膜構造の改善と修復不能な DSB 数の減少が顕著であった。telomerase の強制発現は progerin 蛋白質の発現を抑え、一方で核膜ラミン B1 (ラミン A 類似蛋白質) の発現の誘導が見られた。これは若い細胞や未分化細胞の特徴でもある。
- (3) 正常細胞における放射線誘導性の早期老化でも核膜構造の変化と修復不能な DSB 数に相関が見られた。

この調査の意義

ヒトの生理機能の変化に直結するものではないが、これまで修復不能な DSB を持つ細胞では老化が促進されることが知られていた。今回の研究により、これら修復不能な DSB は核膜構造体によりその生成と保持が影響を受けることが明らかとなった。

放射線影響研究所は、広島・長崎の原爆被爆者および被爆二世を 60 年以上にわたり調査してきた。その研究成果は、国連原子放射線影響科学委員会 (UNSCEAR) の放射線リスク評価や国際放射線防護委員会 (ICRP) の放射線防護基準に関する勧告の主要な科学的根拠とされている。被爆者および被爆二世の調査協力に深甚なる謝意を表明する。

§*Genes and Environment*§誌は、日本環境変異原学会が発行する英文学術誌で、「遺伝子と環境」の分野における研究者のコミュニケーションの促進を目的としている。掲載論文はインターネットに無料公開されている。