

秦野賞を授賞して



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

この度は日本環境変異原学会第42回大会において「ミューテーターマウス家系を用いた体細胞および生殖細胞突然変異の解析システム」の発表でベストプレゼンテーション賞・秦野賞をいただき、大変光栄に思っております。この場をお借りして、発表当日貴重なご意見、ご示唆をいただきました方々に深く感謝いたします。

電離放射線や化学物質などの環境ストレスによって生体内で発生した活性酸素種は様々な細胞成分を酸化します。酸化DNA損傷は突然変異を誘発し、癌や老化の原因となることが明らかになっています。しかしながら、一方で継世代影響については不明な点が多いのが現状です。グアニンの酸化体である8-オキシグアニン(8-oxoG)はシトシンだけでなくアデニンとも対合することから一塩基置換(主にG>Tトランスマージョン)を引き起こすことが明らかになっています。そこで酸化DNA損傷が体細胞に加えて生殖細胞突然変異頻度に及ぼす影響を解析する目的で、8-oxoGの修復機構に関与する3種類の遺伝子(Ogg1/Mth1/Mutyh)を欠損させたマウスを用いて世代内交配により家系を作製し、家系内で新たに生じ、次世代以降に伝わった自然突然変異を効率的に検出するシステムを確立しました。これらのマウスは野生型に比較して短命で、早期に多臓器発癌を認めたことから、体細胞突然変異頻度の上昇が示唆されました。また世代を経るに従って産仔数が減少し、離乳前死亡率の上昇や先天性の変異表現型を示す仔の発生頻度が増加したことから、生殖細胞突然変異頻度の上昇が疑われました。そこで、最も世代の進んだ3個体のゲノムを用いて次世代シーケンサーにて全エクソーム解析を行った結果、同定された変異の99%は8-oxoG:Aの誤対合に起因するG>Tトランスマージョンでした。1世代あたりの突然変異率は、野生型に比較して約18倍上昇してお

り, 8-oxoG が次世代に伝わる新規生殖細胞ゲノム変異を誘発することが明らかになりました。この結果は, 酸化 DNA 損傷が体細胞だけでなく生殖系列の細胞においても自然突然変異の主要な原因となっていることを示唆しています。今後さらに環境ストレス負荷による次世代ゲノムへの影響の効率的な解析系の樹立を目指して研究を進めたいと思っています。その意味で, 今回の受賞は私にとってとても励みになるものです。今後ともよろしくご指導いただきますようお願いいたします。

[Jems News 109 (2014/2/15)の記事から]