

研究会報告の編集を受け持っている坂東からのコメント

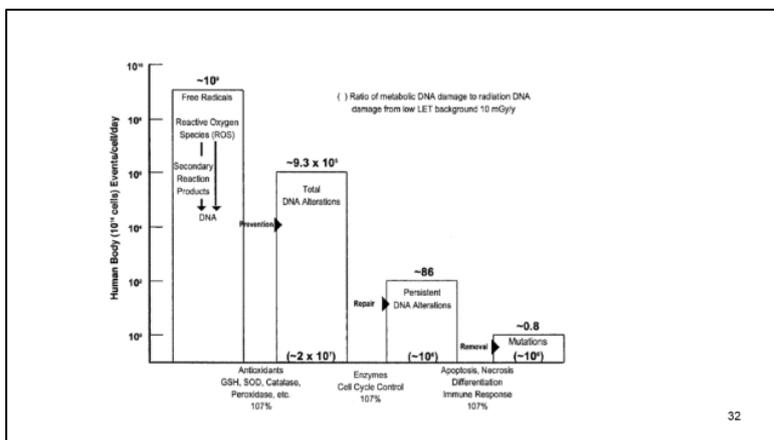
## ROS による DNA 損傷と突然変異の話

- Mth1, Ogg1, Mutyh 三重欠損マウスからの示唆 - によせて

DNA 修復は、生物学や医学の重要な研究課題だが、その分子機構は多数の経路と複雑な生化学的ステップからできている。このことは単純であればあるほど美しいとしてその法則を見つけることを良しとしてきた物理屋から見ると、なんでこんな色々な働きを、別々のさまざまな様式のタンパク質・酵素が受け持っているのか、ふしぎでならない。しかし、考えてみると人間社会でも、1 人の人があらゆる役割を担ってしまうとその人が倒れたら、もう何も動かなくなるが、それを支える沢山の人が補い合って協力して仕事をしている方が、安定なのかもしれない、生物の方がなんだか温かみがあるなあ、などと勝手な想像をしながら生物の不思議さを味わっている。実は、真木寿治さんにはじめ DNA 損傷のお話を聞いたのは、ROS と増殖のミスコピーのどちらが変異を起こす腫瘍原因なのか、あるいはどちらも相互に結び付いたメカニズムなのか、明確でないので、その 2 要因の関連と切り分けを知りたかったからである。そもそも、Endogenous mutation が放射線の影響に対して桁の違う寄与をしているのに、最初驚いたのは、マラーである。マラーは、1927 年有名な論文で人工的に変異を起こせることを示したといわれているが、すでにその時、コントロールの大きさに驚いて、翌年「生体内で起こる突然変異は、自然放射線の 100-10000 倍あり、自然放射線では説明できない」という論文を書いた。この大きな生体内で日常的に発生している突然変異がどういうメカニズムで発生するかをいろいろな立場から解明しようとしていた。特に、物理学者でもある Feindeggen (Pollycove and Feindeggen) は、かなり綿密な推定を行って活性酸素

(ROX) の変異への寄与を計算している。しかし、これについてはそのほとんどがスカベンジャーや修復酵素の働きによって、変異は修復されるかアポトーシスなどによって排除され、最終的に変異として残るのは、4-5 桁ほど落ちた成分である。右の図はこれを表したものである。

こうした推定をしているので、一体結局のところどれだけの変異が最終的にはのこるのか、それが、知りたかったのである。そもそも、ROS と複製ミスコピーというのはどういう関係なのか、ずっと気にしていて、連絡を取っていた。その時、時田さんが教えてくださったのが、「DNA 損傷と DNA 修復 古くて新しい研究課題」(バイオよもやま話) 真木寿治論文である。論文だけでお会いしたこともない真木さん(今は気楽にそう呼んでいるが)にメ



ールを出したのが始まりで、あいんしゅたいん事務所に来ていただき、仲間で集まってそれ事延々と7-8時間も議論した。素人の私たちに対して、辛抱強くはじめからていねいに教えていただいたのがきっかけで、その後様々な形でコラボが続いている。その真木さんから、これも大型の研究者、権藤さんともコラボ出来るようになったのは、本当に幸運としか言いようがない。そんなわけで、8オキソグアニンという覚えにくい専門用語はじっくり説明していただきました。しかし、今回作見さんのお話を聞いて、ROSの影響の大部分が、8オキソグアニンという形で紹介されているのか」というと、最もよくその性格がわかってきた、というか修復機能を担っている修復酵素である MUTYH、MTH1、OGG1 が明確に特定されていることから、これ等のノックアウトマウスなどを使って、変異と修復のメカニズムが格段に正確に明らかにされている事からきていることを知った。こういう事情を知らないと、間違っただ酸化ストレスのメジャーな効果だと誤解していた。いろいろな知見がこうして正確に捉えることの必要性を痛感した。

脚注: 報告者、作見さんは、分野の異なる参加者のためにとということで、この分野の外観を、丁寧にイントロとして付け加えて下さいました。おかげで、全体像が見えてきました。大変ありがたいことです。最後に、「修復酵素である MUTYH、MTH1、OGG1 などの、正式な名前がわかりましたら教えてください。生物学は略語が多いので、覚えにくいです。」という質問にも丁寧に答えていただきました。

作見さんの回答

哺乳動物の DNA 修復酵素の名前は大腸菌の遺伝子名からきたものが多いです。

**MUTYH: mutY homologue**

→大腸菌のミューテーター遺伝子, mutY のホモログという意味です。

**MTH1: mutT homologue 1**

→大腸菌のミューテーター遺伝子, mutT のホモログで最初に同定されました

**OGG1: 8-oxoguanine-DNA glycosylase 1 :**

→大腸菌のミューテーター遺伝子, mutM と機能は同じなのですが, 構造が異なるため酵素の機能から遺伝子名がつけられています

なお、権藤さん、大野さん、真木さんにコメントがあれば付け加えていただく余栄です。