

遺伝子の突然変異

NHKスペシャル 遺伝子・DNA

Vol.2. 19:43-29:28

3 疾病と老化におけるDNA修復

- 3.1 DNA修復の頻度と細胞病理
- 3.2 DNA修復速度の変化
- 3.3 遺伝的なDNA修復の異常
- 3.4 慢性的なDNA修復の不調
- 3.5 長寿とDNA修復

3.1 DNA修復の頻度と細胞病理

- 細胞の老化とともに、DNAの損傷の発生頻度がDNA修復の速度を追い抜くようになり、修復が追いつかずに損傷が蓄積する。
- 結果として蛋白質合成が減少する。細胞内の蛋白質が多く生命維持のために消耗すると、細胞自体が次第に損傷を受け、ついには死滅する。
- 体の各器官において、多くの細胞がそのような状態に達すると、器官自体の能力を弱め、そして、次第に病気の症状となって現れるようになる。

3.1 DNA修復の頻度と細胞病理

- 動物実験**による研究において、DNA修復に関連する遺伝子の発現を抑制させたところ、老化が加速され、老化の初期に見られる症状が認められ、また、癌化の促進に対し鋭敏になった。
- 培養細胞**を用いた研究においては、寿命の延長と発癌性物質に対する抵抗性について、DNA修復遺伝子が関与していると考えられている。

3.2 DNA修復速度の変化

- DNA損傷の頻度が増加し、その修復能力を超過するようになると、遺伝情報の誤りが蓄積して細胞はそれに耐えられなくなる。
 - アポトーシス**
 - 癌化**
 - 老化**

3.2 DNA修復速度の変化

- DNA修復機構の欠損による遺伝病
 - 発癌性物質に対する感受性の増加（例えば、**色素性乾皮症**など）
 - 早期老化（例えば、**ウェルナー症候群**など）

3.2 DNA修復速度の変化

- DNA修復機構が強化された生物
- 放射線照射耐性細菌デノコッカス・ラジオデュランス (*Deinococcus radiodurans*)
- 「最も放射線に強い細菌」としてギネスブックに記載されている
- 顕著な放射線耐性を有するが、これは、DNA修復酵素の修復速度が格段に速く、放射線により誘起された損傷に追いついていける。

3.2 DNA修復速度の変化

- **ヒトに関する研究**において、百歳以上の日本人では、ミトコンドリアの遺伝子型はDNA損傷を受けにくい型のものが一般的であることが分かっている。
- **喫煙家での研究**では、強力なDNA修復遺伝子hOGG1の表現型が劣性となるような変異を持つ人の場合、肺やその他の喫煙に関係する癌に対し脆弱になっている事が知られている。この変異に関連している一塩基変異多型 (SNP) は臨床的に検出することができる。

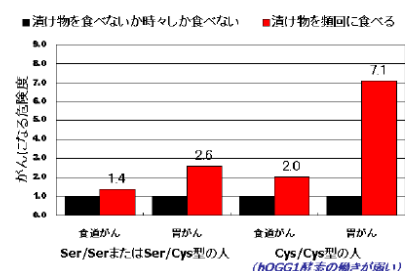
DNA修復遺伝子hOGG1

- 喫煙、飲酒、過度な運動、食事、放射線、感染など様々な生活環境に伴って酸化物質が体内に生じます（酸化ストレス）。酸化ストレスで生じる物質8-hydroxyguanineは遺伝子に異常をきします（遺伝子変異）。
- それはがん発生の原因の1つとなります。私達はこの異常を防ぐhOGG1酵素を持っています。
- 私達の体内でこの酵素を作る遺伝子の型に個人差（遺伝子多型）があることがわかってきました。

胃・食道がんに対する遺伝子多型の影響：中国での研究より

- 愛知がんセンターは中国江蘇省がんセンターと共同研究を行い、hOGG1遺伝子の多型ごとに生活習慣と胃・食道がんリスクとの関係を調べました。
- 一般的な遺伝子型であるSer/Ser型、中間型であるSer/Cys型、酵素作用の弱いCys/Cys型を持っている人の割合は、患者も一般住民も同様でした。

hOGG1遺伝子多型群ごとの
漬物摂取と、食道がんと胃がん危険度の関係



【キーポイント】

- hOGG1のつくる酵素は酸化ストレスにより生じた異常塩基 (8-hydroxyguanine) を修復する。
- Cys/Cys型の酵素の機能はSer/Ser型、Ser/Cys型に比して弱い。

3.3 遺伝的なDNA修復の異常

- ヌクレオチド除去修復機構における欠陥はいくつかの遺伝子異常の原因となる。
 - 色素性乾皮症(XP)：日光および紫外線への感受性を高め、皮膚癌の増加や早期老化をもたらす。
 - コケーン症候群 (Cockayne syndrome)：紫外線および化学薬品への過敏化。

3.3 遺伝的なDNA修復の異常

- 他のDNA修復異常としては、
 - ウェルナー症候群** (Werner's syndrome)：早期老化、成長遅延および発癌率の上昇。
 - ブルーム症候群** (Bloom's syndrome)：日光過敏症、悪性腫瘍の発生率上昇。低身長症と顔面の毛細血管拡張性紅斑が特徴の常染色体劣性遺伝性疾患。
 - 毛細血管拡張性運動失調症**：電離放射線あるいはある種の化学物質への過敏化。発癌率、特に白血病、脳腫瘍および胃癌の発生率の増加。

ウェルナー症候群

NHKスペシャル 遺伝子・DNA
Vol4. 0:35-3:55, & 14:27-22:34

3.3 遺伝的なDNA修復の異常

- 他のDNA修復機能の減退に伴う病気
 - ファンコーニ貧血** (Fanconi's anemia)：遺伝子異常による先天性再生不良性貧血。この遺伝子異常があるとDNA架橋剤への暴露による染色体異常が起きやすく、造血幹細胞がアポトーシスに陥りやすくなる。先天性再生不良性貧血は常染色体劣性遺伝である。
 - 遺伝的な乳癌および直腸癌

3.4 慢性的なDNA修復の不調

- 慢性病の多くにおいてDNA損傷の増加との関連が指摘されている。
- DNA損傷は、現在、アテローム性動脈硬化症 (Atherosclerosis) からアルツハイマー病 (Alzheimer's disease) までの病気において、その原因となることが示されており、患者の脳細胞におけるDNA修復能の許容量の小さいことが知られている。
- 多くの病気において、ミトコンドリアDNA損傷の関連が指摘されている。

3.5 長寿とDNA修復

- ほとんどの寿命に関する遺伝子がDNA損傷の頻度に影響を与えている。
- 例として、線虫 (*Caenorhabditis elegans*) の age-1 遺伝子における変異などが知られている。これらの遺伝子は、DNA修復以外の細胞の機能に関連していることが知られていたが、その影響を及ぼす経路の先で、以下の3つの機能の1つを仲介することが確認された。
 - DNA修復速度の上昇。
 - 抗酸化能の生産速度を増加。
 - 酸化能生産の速度を減少。

4 薬剤とDNA修復の変調

4.1 癌の治療

4.2 遺伝子治療

4.1 癌の治療

- 化学療法や放射線療法などの手法は、細胞の持つDNA修復能力をはるかに超える損傷をもたらし、結果として細胞の死をもたらす。
- 癌細胞のように急速に分裂を進める細胞においては、これらの影響を優先的に受けることになる。
- しかし、副作用として、骨髄の幹細胞のような癌細胞ではないが急速に分裂を進める細胞に対しても影響が及ぶため、現代の癌治療では、影響を癌に関わる組織にとどめるために、DNA損傷を局所に限定しようと試みている。

3次元シミュレーション

がん治療・副作用はなくせるか？

33:04-37:09

抗がん剤の時間治療

サイエンスZERO

“時間遺伝子の謎に迫る” 36:47-39:57

4.2 遺伝子治療

- DNA修復の治療における利用に関連して続けられている、破損している領域に対して最も正確な特異性を示すDNA修復酵素の特定に向けた挑戦は、その過剰発現によるDNA修復機構の増強へとつながるだろう。
- いったん適切な修復因子が特定できれば、それらを細胞内に導く適切な方法の選択が、実行可能な病気と老化に対する治療法を編み出すために次の段階として必要となる。細胞状態の変化に基づいて生産する蛋白質の量を変化させることのできるような優れた遺伝子の開発は、DNA修復増大による治療の効果を強めるだろう。