



令和4年2月9日

遺伝子を傷から守るタンパク質が、傷口を広げる両面性を持つ  
ことを新たに発見しました

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- 遺伝子の損傷は変異を引き起こし、癌の原因となります。
- グアニンの酸化体(※1)は生じた部位にも離れた部位にも変異を引き起こします。
- OGG1 はグアニンの酸化体を除去して変異を防ぐ DNA 修復タンパク質です。
- 本研究では、OGG1 がグアニンの酸化体とは離れた部位で別種の損傷をクラスター的に生成させて変異を引き起こす両面性(変異を防ぐことと変異を引き起こすこと)を持つことを新たに発見しました。

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科の鈴木哲矢 助教、財間悠大 大学院生(当時)、藤川芳宏 助教、福島瑠里子 大学院生、紙谷浩之 教授のグループは、遺伝子の本体である DNA の損傷を修復し変異を抑制するタンパク質である OGG1 が、損傷部位から離れた部位における変異を促進していることを見出しました。

変異は癌化の重要なステップであり、変異の多くは DNA の損傷により引き起こされます。本研究の成果は、癌化の機構を理解し、それを抑制する方法の開発につながると期待されます。

【発表論文】

論文題目

Paradoxical role of the major DNA repair protein, OGG1, in action-at-a-distance mutation induction by 8-oxo-7,8-dihydroguanine

著者名

Tetsuya Suzuki, Yudai Zaima, Yoshihiro Fujikawa, Ruriko Fukushima,  
Hiroyuki Kamiya\*

\*責任著者

掲載誌: *DNA Repair*, Vol. 111, article number 103276

1月22日付でオンライン掲載されました。以下は論文のリンク先です。

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568786422000052>

【背景】

ヒトを含む多くの生物の遺伝子の本体は DNA です。遺伝情報の変化は変異と呼ばれ、変異の蓄積が癌化に大きく関わっていることが知られています。変異の多くは DNA の損傷(化学的修飾)により引き起こされます。生物には、DNA の損傷を除去して変異を防ぐ DNA 修復タンパク質が備わっています。

DNA の情報とは「塩基」と呼ばれる部分の配列(並び)ですが、その塩基の一つであるグアニンが酸化されると 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-hydroxyguanine)などの酸化損傷塩基が生じます。この損傷塩基は常に細胞の中で生成していますが、ヒト細胞においては OGG1 と呼ばれる DNA 修復タンパク質が除去します。

以前に本研究グループは、この損傷塩基が生じた部分に変異を引き起こすだけでなく、離れた部位にも変異を引き起こす重要な損傷であることを見出していました。

### 【研究成果の内容】

今回、本研究グループは、ヒト細胞において OGG1 を siRNA によりノックダウンし (OGG1 の量を減らし)、グアニンの酸化体を含む DNA をその細胞に導入しました。損傷塩基から離れた部位での変異の頻度を解析すると、DNA 修復タンパク質が減っているにもかかわらず、変異が増加するのではなく、減少することを見出しました。

また、減少した変異のパターンを解析すると、GpA という配列中の G (グアニン) における変異が減少していました。このタイプの変異は、内在性の APOBEC3 というタンパク質が好む TpC 配列 (GpA 配列と相補的な (表裏の関係にある) 配列) の C (シトシン) に生じていることとなります。APOBEC3 はウイルスなどの侵入者の DNA や RNA の複数の C をウラシルという損傷塩基に変えて侵入者から私たちを防御する作用を持っていますが、同時に私たちの細胞の DNA も傷つけてしまい、癌の原因の一つになっていると考えられています。

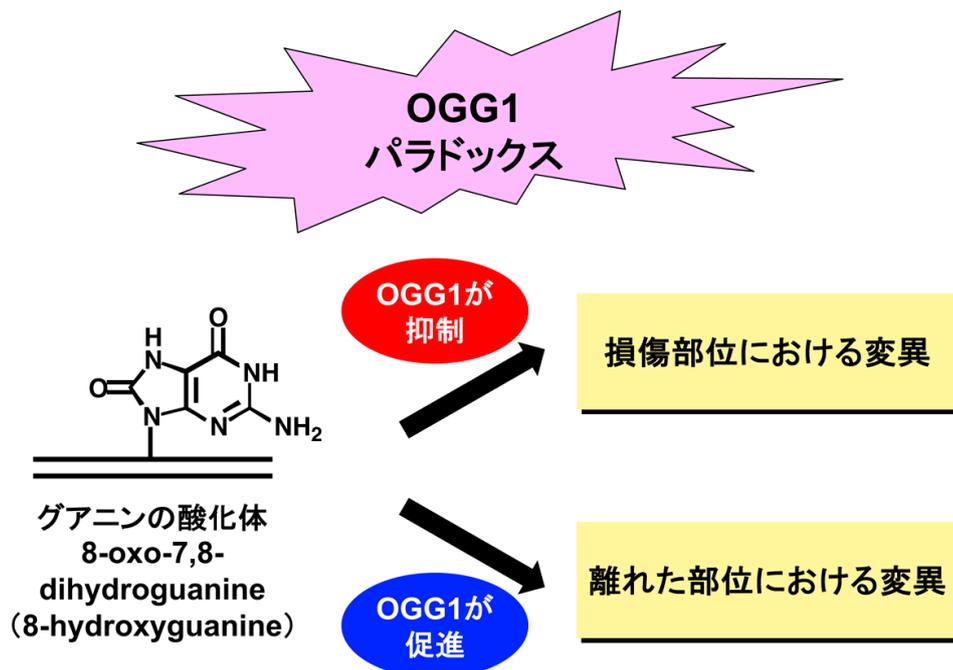
今回の結果は、OGG1 が 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-hydroxyguanine) に作用すると、結果的に別の損傷であるウラシルをクラスター的に生じさせて、離れた部位での変異を誘発することを示しています。すなわち、OGG1 はグアニンの酸化体が生じた位置での変異を防ぐ役割を持つ一方で、離れた位置で損傷の生成を引き起こして変異を促進する両面性を持つことを意味しています。私たちはこの現象を「OGG1 パラドックス」(OGG1 の逆説) と命名しました。

### 【今後の展開】

今後は、OGG1 パラドックスや離れた部位における変異の生成機構を解明していきます。本研究の成果は、癌化の機構を理解し、それを抑制する方法の開発につながると期待されます。

### 【用語解説】

(※1) グアニンの酸化体: 遺伝情報を担っている DNA 塩基のうち、グアニンは最も酸化されやすいことが知られており、種々のグアニンの酸化体が生成します。そのうち、今回の研究で用いられた 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-hydroxyguanine) は代表的なものであり、最も重要な DNA の損傷の一つと考えられています。



【お問い合わせ先】

大学院医系科学研究科 教授 紙谷 浩之

Tel:082-257-5300 FAX:082-257-5334

E-mail:hirokam@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数:A4版 3枚(本票含む)