

Radiation Research 掲載論文

「放射線照射精原細胞に由来する仔マウスにおける欠失型突然変異をアレイ CGH 法により全ゲノムスクリーニングしたところ、変異原反応は遺伝子間で大きく異なることが示唆された」

浅川順一、小平美江子、三浦昭子、辻 隆弘、中本芳子、今中正明、北村 淳、Harry Cullings、西村真由美、島田義也、中村 典

“Genome-wide deletion screening with the array CGH method in mouse offspring derived from irradiated spermatogonia indicates that mutagenic responses are highly variable among genes”

Radiat Res 2016 (December); 186(6):568-76

(DOI: 10.1667/RR14402.1)

今回の調査で明らかになったこと

従来、放射線の遺伝的影響に関しては、マウスの毛色などの数個の特定の遺伝子を指標に用いて行われた大規模調査によるところが大きい。しかし放射線照射によって生じた突然変異率は、調べられた遺伝子によって大きな差があったので、果たしてどの遺伝子がゲノムに存在している 2 万個以上の遺伝子を代表できるのか不明であった。この問題を克服するため、照射されたオス親から生まれた仔の DNA について、アレイ CGH という方法によりゲノム上の約 100 万カ所において欠失型突然変異を生じたかどうかを検査した。その結果、ゲノムに生じる欠失型突然変異率は、毛色など数個の特定遺伝子に基づいて推定された値と比較してかなり低い(数十分の一)ことが明らかになった。その理由としては、欠失突然変異はゲノム上にほぼ均等に生じているが、頻繁に*ハプロイド感受性遺伝子を巻き添えにしているために、変異個体が生きて生まれてこない可能性がある。もうひとつの説明としては、そもそも放射線によって生じる DNA の傷自体が均等に分布していない可能性が挙げられる。いずれにせよ、これは従来考えられていた放射線の遺伝リスクが過大評価であった可能性を示唆する。

*ハプロイド感受性遺伝子：細胞には、性染色体 (X と Y) 以外の染色体には通常、父由来と母由来の一对の遺伝子がある。その多くは一对の遺伝子のうち 1 個が機能しなくても病気にはならない (両方が機能しない場合に、劣性突然変異として影響が現れる)。他方、中には 1 個が機能しなくなっただけで、影響が現れる遺伝子もある。そのような遺伝子を、ハプロイド感受性遺伝子と呼ぶ (優性突然変異)。

解 説

すでにマウスやヒトのゲノムについては、30 億個にも及ぶ塩基配列が解明されている。この情報を利用して、ゲノムの多くの部位における塩基配列に相補的な短い DNA

(60ヌクレオチドくらい)をスライドグラス上に点(スポット)として印刷できる(プローブと呼ぶ)。そのようなスライドグラス上に、検査するゲノムとその比較となるゲノムを各々異なる蛍光色素(赤と緑)で標識したものを1:1で混合し、グラス上でゆっくり反応させると、色素で標識されたDNA断片はグラス上に張り付けられた相補的なプローブに選択的に吸い寄せられ結合する。もしも双方のゲノムが正常であれば、赤のDNAと緑のDNAは個々のプローブに同じ数だけ結合するので、スポットの色は正常の黄色になる。しかしもしも検査するDNA(赤)が部分的に欠損している、その欠損部分に相当する赤色DNAはコピー数が減って緑色DNAの方が該当プローブに多く結合する結果、黄緑になる。各プローブについてこの色の違いを自動的に読み取ることにより、ゲノムに生じた欠失型突然変異を網羅的に検査することができる。

調査結果

4 Gyの放射線を照射された精原細胞に由来するF1(100匹)と、照射されていない親から生まれたF1(100匹)を調べた。その結果、照射群では100匹中5個、対照群では100匹中1個の欠失型突然変異が発見された。

今回の調査の意義

照射群に生じた変異頻度(5%)から対照群に生じた頻度(1%)を差し引いた4%が4 Gyの放射線によって誘発された分と考えられる。突然変異は放射線量に正比例して生じると考えるなら、1 Gy当たりの誘発率は1%となる。以前行われた毛色などの特定遺伝子における突然変異誘発率は、遺伝子当たり平均 1×10^{-5} であった。放射線で起こる突然変異のほとんどが欠失型変異であるとするならば、今回の結果は、 1×10^{-5} の頻度で突然変異を生じる遺伝子が1,000個しかゲノムには存在していないことを示唆している($1 \times 10^{-5} \times 1,000 = 1\%$)。しかしゲノム解析の結果では、およそ25,000個の遺伝子があるとされているので、明らかに多くの遺伝子は余り突然変異を生じないと結論される。

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70年近く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。

§*Radiation Research*誌は、放射線影響学会(Radiation Research Society)の公式月刊査読学術誌であり、物理学、化学、生物学、医学の領域における放射線影響および関連する課題の原著と総説を掲載している。(2015年のインパクト・ファクター:2.67)