

着任のご挨拶

京都大学大学院生命科学研究科ゲノム損傷応答学分野、附属放射線生物研究センター晩発効果研究部門高田研の牟安峰と申します。2022年1月付けで、京都大学研究連携基盤未踏科学研究ユニットの外国人教員として特定助教を拝命いたしました。貴重な機会を頂き、高田先生と原田先生のご助力を心より感謝しております。今号の放生研ニュースの誌面上をお借りして、着任のご挨拶をさせていただきます。

私は大学時代、中国太原理工大学の応用物理学を専攻していましたが、4回生の時、理学部の中の細胞核を研究する教室を志望することにしました。その研究室では物理的な手段を応用し、外力を加えることで癌細胞を死滅させる研究を行っていました。そこで、癌という現象の生命科学的メカニズムに興味をわき、基礎実験の重要性を実感しました。修士課程は京都工芸繊維大学の竹谷茂教授の研究室へ進学し、ヘムの生合成経路について研究を進めてきました。竹谷教授が定年退官になったため、今後の研究について竹谷教授と相談したところ、京都大学放射線生物研究センターの高田稷教授を紹介して頂き、京都大学大学院医学研究科博士課程へ進学しました。

高田研究室は、ファンconi貧血 (FA) の新規原因遺伝子の同定やゲノム損傷応答に着目して研究を行っています。高田研究室で日本人FA患者サンプルの遺伝子診断に従事する中で、新しい骨髄不全症ADH5/ALDH2欠損症 (Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) 症候群) を発見し、iPS細胞による病態モデルを検討し論文を發表しました。これらの論文で、2021年5月、医学博士号を取得しました。その後も、ポス

ドク研究員として高田研において研究しています。

最近、ゲノム修復機構に関して、高田研究室は、哺乳類ゲノム上で多重化し、霊長類でも迅速に進化していると考えられるSLFN遺伝子ファミリーに着目しました。この研究は、未踏科学研究ユニットに課題として提案され、今後この課題に集中して研究を進める所存です。現在、SLFN11の機能解明をすすめる上で、ウイルス感染やゲノム損傷がもたらす細胞内遊離核酸への防御機構との関連に着目しています。SLFNファミリーに関連したゲノム損傷の修復機構を理解することを目的として、iPS細胞におけるゲノム編集や、インビトロ造血系、RNA-seqなど最先端の研究手法を使い、ヒトにおける生理的意義を明らかにすることを目指しています。

これらの研究活動が、遺伝子疾患のみならず、がんやウイルスなどの治療や予防法の発展の一助となるよう、研究を進めていきたいと思ひます。どうかご指導ご鞭撻を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。



牟 安峰
晩発効果研究部門
ゲノム損傷応答学分野
特定助教

ミニレビュー1

遺伝性疾患モデルマウスの産後生存率と寿命の比較研究から 明らかになった哺乳類レジリエンス

はじめに

太古の昔から放射線や紫外線は地球上に降り注いでおり、生物はこうしたストレスにうまく対応するように進化してきたと考えられる。放射線や紫外線によって生じるDNA損傷を速やかに修復するDNA修復経路は、酵母から高等生物まで種間でよく保存されていることから、このようなDNA修復機能が欠損している生物は、進化上は不利に働くと考えられる。実際に、DNA修復機能が欠損するATM (ataxia telangiectasia mutated) 欠損マウスや、がん抑制遺伝子が欠損するp53欠損マウス、APC (adenomatous polyposis coli) マウスといった遺伝性疾患モデルマウスは、放射線に対する高感受性、遺伝的不安定性や高発がん性などの理由によって、短命であることが一般的に常識とされている (図1B) ^{1) 2)}。

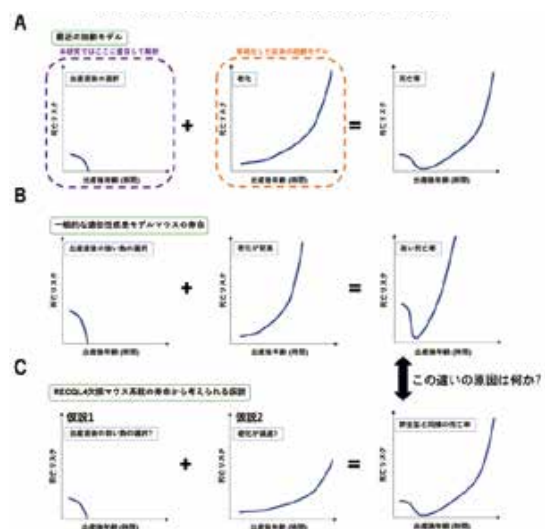


図1 加齢モデルから考えられた仮説と検証方法

素朴な疑問が本研究の出発点

一方で、上記の一般常識が当てはまらない例外的な遺伝性疾患モデルマウスも存在する。それが今回ご紹介するRECQL4欠損マウスである。数多く存在するDNAの二本鎖をほどく活性を持つDNAヘリカーゼの中でも、大腸菌から哺乳類まで保存されているRECQヘリカーゼファミリーは、機能が欠損することによって、早老症や高発がん性を示すことが古くから報告されてきた³⁾。

具体的には、脊椎動物で5つ存在するRECQヘリカーゼの中でも、BLM (RECQ2)、WRN (RECQ3)、RECQL4 (RECQ4) 遺伝子の欠損によって、それぞれ、ブルーム (Bloom : BLM) 症候群、ワーナー (Werner : WRN) 症候群、ロスムンド・トムソン症候群 (Rothmund - Thomson syndrome : RTS) が発症することが知られている³⁾。早老症の特徴が顕著なWRN症候群や、早期発がんによる平均寿命が20歳台のBLM症候群の報告が目立つことから、RECQヘリカーゼを欠損すると、早期老化や早期がん化が生じると考えられがちである。しかし、興味深いことに、希少がんの骨肉腫を好発することで知られるRTS症候群は、骨肉腫を発症しない場合は寿命が健常者と同程度である、と報告されている^{1) 4)}。これまでの研究から³⁻⁶⁾、RECQL4遺伝子を欠損すると、放射線に対する高感受性や複製ストレスの増加、そして遺伝的に不安定になることが分かっているため、「遺伝的不安定性が増えるはずの遺伝性疾患の患者さんが、どうやって健常人と同じように天寿を全うできるのか?」、という素朴な疑問が生じた。そこで、ヒトの報告を確認するために、RECQL4欠損マウスの寿命をカプラン・マイヤー法で調べたところ、たしかに野生型C57BL/6マウスと同様の寿命を示した (図2C, $p=0.92$)⁷⁾。また、BRCA欠損マウスで乳がんがほぼ発症しない事実と同様に⁸⁾、RECQL4欠損マウスでは骨肉腫もほぼ発症しない⁹⁾。これらの結果から、RTSモデルマウスは表現型がほとんど出ないために、研究結果が出にくいマウスと考えられている (Croteau D. L. 博士との個人的なやりとり)。また、遺伝子改変の方法によっては、生存に必須な酵母複製開始因子Sld2と相同性を示すRECQL4遺伝子のN末端の機能を阻害してしまい、胎生致死性を呈することから³⁾、RECQL4欠損マウスの表現型解析がここ数十年間でほとんど進んでいないというのが現状である。

老化の定義と、従来の老化モデル及び最近の老化モデル

実験動物のマウス (*Mus musculus*) の寿命について考える際に、加齢と老化についても一度整理しておく必要がある。加齢とは「生まれてから死ぬまでの時間経過」で、老化とは「性成熟期以降のすべての生物に起こる加齢に伴う生理機能の低下」と、それぞれ定義されている。われわれの周りでも、年齢にも関わらず若々しい人や、逆に年齢以上に年をとって見える人が居ることから、加齢が万人に平等に与えられた絶対的な時間的尺度であるの対照的に、老化は遺伝や環境要因に大きく影響されるもので¹⁰⁾、個人差が非常に大きい。われわれヒトは、自分達を中心に考

えた場合は、生殖能力が低下してから死亡率が上がるために、加齢と老化が同一のものと考えがちであるが、自然界全体を見渡すと、興味深いことに白鳥や鷹などの鳥類、ワニや亀といった多くの動物種では、加齢に伴って生殖能力がほとんど低下しない¹⁰⁾。この点では、実験動物のマウスは、ヒトと同様に生殖機能が低下してから死亡率が上昇していくために、ヒトの老化メカニズムを考える上での有用なモデル動物であると考えられる。

老化については、これまでに様々なモデルが提唱されてきたが、大きな枠組みとしては、加齢と共にDNAダメージやエピジェネティックな変化が蓄積することで老化が促進され、これらの総体的な結果として、発がん・転移や、生体の恒常性機構の破綻が生じて寿命をむかえると考えられている (図1A中央)¹¹⁾。一方で、最近の老化研究から、出産直後の新生児期から乳児期までの人生初期における選択が、死亡リスクや加齢に大きく寄与することが提唱された (図1A左)¹²⁾。

人生初期の選択圧の比較解析によって、特殊な老化パターンを示す遺伝性疾患モデルマウスの存在が明らかになった

この最近の老化モデルをもとに、遺伝性疾患モデルマウスの表現型について改めて考察すると、RECQL4欠損マウスの寿命が野生型マウスと同程度であるという事実 (図1C右) から、仮説1として、RECQL4欠損マウスでは、出産直後の新生児期から乳児期までの時期の負の選択圧が小さい可能性と (図1C左)、仮説2として、加齢に伴う死亡率が低下する可能性が考えられた (図1C中央)。そこで、仮説1を検証するために、野生型C57BL/6マウス及び寿命が野生型マウスと同等のRECQL4欠損マウスと、寿命が短い遺伝性疾患モデルマウスのp53とAPC欠損マウスの計4種を (図2C)、性成熟後 (8週齢) からつがい (雄:雌=1:1) で交配を開始し、つがいごとの出産子マウス数と、その子マウスの生存率を3ヶ月間記録し、併せて加齢に伴う生殖能力の減衰についても解析した⁷⁾。出産後すぐの時点での子マウス数は、野生型マウスと比べて3種類の遺伝性疾患モデルマウスでやや減少するが (図2A)、出産後3週間の時点では、さらに子マウス数の有意な減少が観察された (図2B)⁷⁾。これらの実験事実から、仮説1が棄却された (図1C左)。

そこで、残された仮説2について、解析ソフトRによるCox回帰分析を用いて、加齢に伴う死亡リスクを解析したところ、野生型マウスとRECQL4欠損マウスのカプラン・マイヤー法で示される生存曲線が逆転する時点 (110週齢) までは、RECQL4欠損マウスは野生型マウスに比べて約3倍死亡リスクが高いが、110週齢を越えると、逆に約2.5倍死亡リスクが低下することが分かった (図2C)⁷⁾。つまり、RECQL4欠損マウスは、新生児期から乳児期を含む人生初期の強力な負の選択圧を乗り越えた場合には、野生型マウスと比較して、加齢とともに約7.4倍も死亡リスクが低下するという、驚くべきレジリエンス (困難な状況にもかかわらず、しなやかに適応して生き延びる力) を示したことになる。

将来の研究課題

本研究によって、表現型がほとんど出ないために注目度の低いRECQL4欠損マウスの研究を通して、“加齢に伴って生じる哺乳類のレジリエンス”，という興味深い生物学的側面が明らかになってきた。この新しい側面から生物学を考えた場合、RECQL4欠損マウスの一生のどの時点で死亡率が低下するスイッチが入るのか？や、現在考えられている主要な老化メカニズムの細胞周期停止、分泌型表現型 (Senescence – associated secretory phenotype : SASP)、高分子損傷、代謝異常などが¹³⁾、RECQL4欠損マウスでは異なるのか？など様々な疑問が出てきて興味が尽きない。今後はこの“哺乳類のレジリエンス”に関する研究を進めていくことで、加齢に伴って死亡リスクが低下する未知の老化メカニズムが見つかってくれば、将来的には健康寿命にも貢献できるような成果につながることを期待できる。

おわりに

今回紹介したRECQL4遺伝子欠損が引き起こすRTSは、これまでに世界的にも数百例しか報告がない希少な疾患である上に、希少がんである骨肉腫を発症する非常に特殊な疾患である⁴⁾。このような希少疾患の希少がんの発症メカニズムの解析研究は、ニッチ中のニッチな研究であり、症例数が極端に少ないためにオーファンドラッグの問題が生じている。一方で、例え

ば希少がんの網膜芽細胞腫の関連遺伝子RB1 (Retinoblastoma transcriptional corepressor 1) が、細胞周期G1/S期移行の重要因子としての発見例があることから¹⁴⁾、希少がんの関連因子を研究するようなニッチな研究は、生物学的に未知の側面を知る上での重要なアプローチの1つであるかもしれない。これからも、自分の中で納得できない疑問に対しては、着実に1つ1つの仮説を検証していく形で、納得できるまで生命現象の神秘的な謎の探求を続けていきたい。

謝辞

本研究は、研究材料を提供していただいた研究者の方々、研究室のメンバーや産業生態科学研究所、産業医大動物研究センター、産業医大アイソトープ研究センター、産業医大共同利用研究センター等の多くの方々のご支援により遂行できました。また、JSPS科研費、AMED、武田科学振興財団、グラクソ・スミスクライン研究助成、福岡県すこやか健康事業団、柿原科学技術研究財団、貝原守一医学振興財団、産業医学重点研究助成、産業医大若手奨励研究助成、放射線生物研究センターの共同利用・共同研究拠点事業、放射線災害・医科学研究拠点等の支援を受けました。この場をお借りして深く感謝申し上げます。

引用文献

1. Hasty P, et al., *Science*, 2003, 299, 1355-9.
2. Köks S. et al., *Mech Ageing Dev*, 2016, 160, 41-53.
3. Croteau D.L. et al., *Annu Rev Biochem*, 2014, 83, 519–552.
4. Larizza L. et al., *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5, 2.
5. Kohzaki M. et al., *Carcinogenesis*, 2012, 33, 1203-10.
6. Kohzaki M. et al., *Int J Cancer*, 2020, 146, 3098-3113.
7. Kohzaki M. et al., *Sci Rep*, 2021, 11, 12357.
8. Evers B. and Jonkers J., *Oncogene*, 2006, 25, 5885–5897.
9. Mann M.B. et al., *Hum Mol Genet*, 2005, 14, 813-25.
10. Jones O.R. et al., *Nature*, 2014, 505, 169-73.
11. Kirkwood, T.B., *Cell*, 2005, 120, 437–447.
12. Kinzina E.D. et al., *Cell Rep*, 2019, 29, 4276-4284.
13. Gorgoulis V. et al., *Cell*, 2019, 179, 813-827.
14. Weinberg R.A., *Cell*, 1995, 81, 323-30.

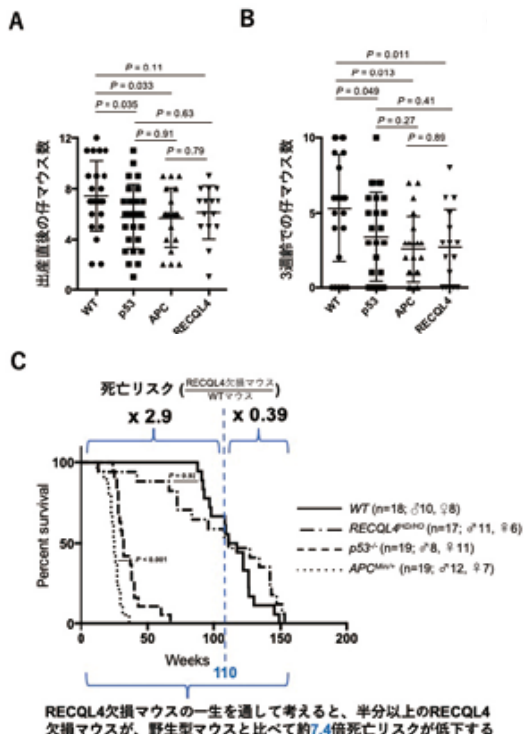


図2 出産直後と乳児期の仔マウスの生存率比較結果と、加齢と共に低下するRECQL4欠損マウスの死亡リスク

香崎 正宙
産業医科大学
産業生態科学研究所

