

[研究紹介 ー環境影響生化学 その1ー]



基本研究の展開 —— 突然変異説の
アンチテーゼから進化医学の創造へ
(ストレス状態によるヒト遺伝子構造の変動調節機能の発見)

鈴木 信 夫 喜 多 和 子 菅 谷 茂

鈴木 敏 和 一 村 義 信

1. はじめに

“時”という偉大な座標軸に育まれている私たちの人生とは一体何なのでしょう。否、そのような空漠とした疑問ではなく、生命科学上の“時”を考えてみましょう。例えば、“進化”という概念を使うならば、私たちの祖先は何物から発生し、私たちの子孫の将来はどのような変貌を遂げるかという難問です。医学医療の将来を見据えつつ、私達という言葉を生生物学上の言葉であるヒトに代えて表現するなら、ヒトの進化は今後どのように変遷するのか、その変遷を牛耳る生命法則はあるのかです。進化医学という新しい学問体系の創造なのです。

進化医学の創造は、四季の移ろいを体験しつつ時を生活の糧としている日本人にはうってつけの命題ではないでしょうか。なぜなら、学問などの何事的发展にも、その発展に関わる人間の生活環境は重要です。生活環境に基づく命題作りは、玉髄に値するような価値ある作業となる場合がありますからです。進化医学という命題への挑戦は、人間を神の創造物とする人々には異端となる生命科学研究となるでしょう。それゆえに、世界のオンリーワンを目指す若い研究者を輩出するには珍重なテーマのようです。そこで、本論では、わずか数名の教室職員による研究活動の一端を紹介し

ながらこの謎解きの旅に出かけることとしましょう。

なお、本稿は、環境影響生化学教室の紹介シリーズとしての初回とも考えております。別途、医学部と大学院の教育における創造作業、官民連携による応用研究、官民連携による教育活動、などとテーマを改めて寄稿させていただく予定です。

2. 進化医学の出発点

進化医学という学問作りへの挑戦のきっかけは、次の発見です。試験管の中でヒト細胞を培養する実験でのお話です。放射線照射された細胞の死ぬ数、照射前にあらかじめヒトインターフェロンを培養液中に添加しておくことで減少するのです(本論では、X線と紫外線UVCの電離・非電離両放射線での結果を区別せず記述します)。さらに、驚くべきことに、そのようなヒトインターフェロン前処理細胞では、放射線により誘導されるはずの遺伝子の変異が引き起こされなくなるのです。どうやら、“将来、放射線からの細胞や遺伝子の被害を無くすこと”が夢ではなさそうになったのです。この研究に至る経緯と研究手法についてはここでは省略し、次に、これらの発見の意義から出発している教室における研究の主たる発展と過

千葉大学大学院医学研究院環境影響生化学

Nobuo Suzuki, Kazuko Kita, Shigeru Sugaya, Toshikazu Suzuki and Yoshinobu Ichimura: Research into novel physiological functions supervising structural change in human genes, in Environmental Biochemistry.

Department of Environmental Biochemistry, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Tel. 043-226-2038. Fax. 043-226-2041. e-mail: nobuo@faculty.chiba-u.jp

去3年間の展開状況を紹介しておきましょう（なお、研究の経緯の少し詳しい紹介を本誌1997; 73: 61-5, やNHK出版1999 'NHKスペシャル脅威の小宇宙・人体Ⅲ遺伝子DNA②つきとめよ, ガン発生の謎, などで行っておりますので、ご参照下さい）。

3. 変異の発生を調節するヒトの血液中因子

さて、インターフェロンとは血液中に存在するタンパク質であり、サイトカインと総称する生理活性物質の一種です。ということは、インターフェロンと同じように放射線の被害から細胞を守る物質は、サイトカイン類も含めて他にも存在する可能性があります。ここでは、さらに大胆な予測をしてみましょう。インターフェロンとは逆の作用をする物質が血液中にないかです。ただし、細胞死を促す物質についてはサイトカイン類を含めてすでに知られてきているので、未だ知られていない遺伝子の変異の促進ということについて考えてみましょう。遺伝子の本体であるDNAを直接攻撃することなく、DNAを構成する塩基の配列順序をどんどん変更させるよう促す因子がヒトの血液中にありそうなのです。このような現象をここでは塩基置換変異の促進と呼びます。放射線被曝の場合、塩基置換変異が起こるきっかけは、放射線によるDNA構造の変化です。その変化が引き起こされる前に、あらかじめ血液中の因子を培養細胞液中に添加しておきますと、放射線単独の場合よりも塩基置換変異の頻度が高くなるのです。

では、血液中の因子とは何なのでしょう。まず、肺癌、膀胱癌、等々の癌の患者の血液中における存在を見出しました。癌疾患だけではなく、そのような因子は種々の疾患でも存在しそうですね。タンパク質性因子のようであり、分子量が約15万から2万ぐらいと予測されます。興味あることに、このような因子は健常者でもストレス状態ですと血液中に現れるようです。そこで、健常者の血液中にはインターフェロンも存在するわけですから、抑制と促進の因子との共存が予測されます。変異の抑制作用と促進作用のバランスの中で私達は生きているということになりま

す（図1）。変異の発生が癌の発生の出発点となることもありえますので、このバランスが崩れ亢進に向かうと発癌の危険性ありと言えます。

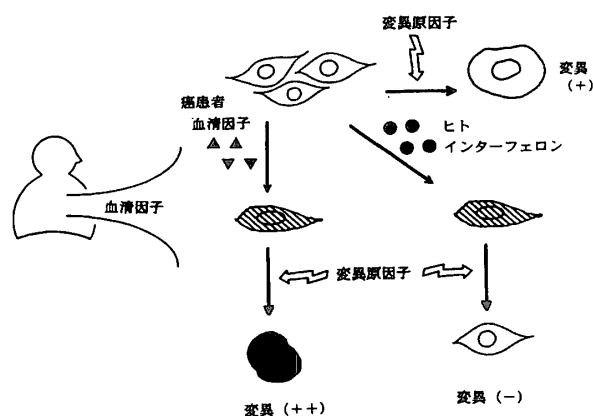


図1 ヒト個体を構成する細胞では、放射線被曝や変異原性化学物質の摂取により遺伝子の変異が誘導される場合があるが、その誘導をインターフェロンが抑制し、癌患者血清因子が変異誘導を増強させることを模式化して示してある。

4. 変異発生調節における細胞質内の分子メカニズム

変異発生調節のメカニズムの解明のためのキーワードは、タンパク質分解反応です。何故タンパク質分解反応に帰結したかは、ここでは省略し、結論を急ぎましょう。放射線被曝した細胞は、被曝直後タンパク質を分解する活性レベルが上昇します。mGyオーダーの低線量被曝に対する分子メカニズムの解明が最近研究されておりますが、1Gy以下のX線被曝後でも上昇は検出されます。このような上昇は一過性であり、被曝後数分で低下します。この活性レベルの調節を介して、放射線により誘導される変異の発生の有無や変異発生の頻度が規定されるというのが私共のさしあたりの作業仮説です。このタンパク質分解反応を指標として次なる鍵物質を探してみますと、シャペロンというタンパク質に突き当たりました（図2）。シャペロンとは介添え役というような意味ですが、細胞内の他のタンパク質の成熟過程や分解過程に携わっているものです。細胞の核の外である細胞質においてこのような役割があることが知られてきたタンパク質です。このシャペロン以外にも、細胞膜に結合しているタンパク質などの関わ

りも見出しておりますが、本論ではシャペロンだけに限って話を続けて行きます。そのシャペロンタンパク質類が細胞の核の中で引き起こされると考えられる塩基置換変異の出来事とどのように関わるかです。

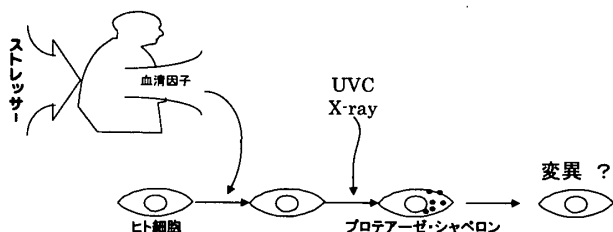


図2 放射線被曝したヒトの血液を採取し、その血液の血清成分を培養ヒト細胞の培養液中へ添加すると、被曝直後、タンパク質の分解反応のレベルとシャペロンなどの量的な変動が見られ、引き続き、変異頻度の上昇あるいは低下を検出することができることを模式化して示してある。

5. 変異発生調節における細胞の核内でのメカニズム

塩基置換変異の発生調節のメカニズムを知るには、塩基そのものの行方も知る必要があります。放射線被曝で傷ついた塩基を持つ遺伝子DNAについて解析してみると、上述のシャペロンなどの量的変動と連動し、傷の修復具合も変動しております。果して、DNA修復反応に関わる分子の代謝にシャペロン分子がどのように作用するかが現在の重要課題です。例えば、ヒストンシャペロンという概念が最近構築されつつあり、DNA構造維持のホメオスタシスに関わるヒストンタンパクなどの代謝調節を介してシャペロン分子の変異発生調節作用が発揮される可能性があります。そのような作用の過程で、シャペロン分子は核内に入る必要があるか否かも重要な問題です。

6. ヒト個体レベルから鳥瞰される変異発生調節の新規生理機能の発見

いずれにせよ、傷の修復がうまくいかないと変異が起こると考えられますので、どうやら、次のような大まかな道筋が描かれます: ①ヒトのストレス状態により、血液中の変異発生調節因子の

量的変動が引き起こされる、②放射線被曝などの種々のストレス状態で、あらかじめ変異発生調節因子による指令を受けている細胞では、タンパク質の分解反応と共に、シャペロンなどの核外タンパク質の代謝変動が引き起こされる、③代謝変動されたタンパク質を介して、傷害塩基の修復調節がなされる。その結果、変異の発生が軽減されるか促進されるということになります。今後は、①、②、および③の過程のさらに詳しい分子メカニズムの解明をする必要があります。世界に類のない実験システムを構築することにより、それぞれの過程に関わるいくつかの素因子の存在も明らかにしてきました(図3)が、さらに、新しい実験システムを作る試みもし、新規の生命法則を模索中です。

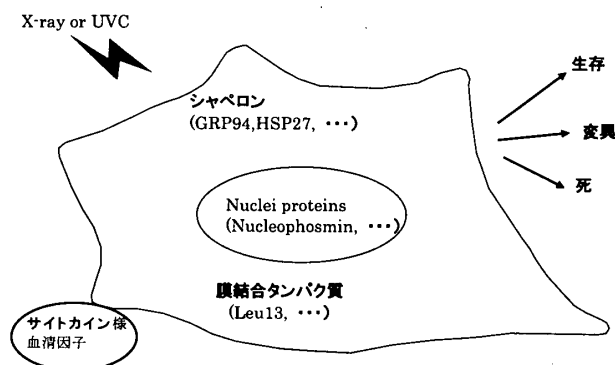


図3 ヒト細胞において、放射線被曝の際動員され、細胞の生き死にや変異の発生を調節することに関与すると示唆される分子を模式化して示してある。

7. 変異発生調節の生理機能を貫くタンパク質分解反応

それでは、新規の生命法則発見のための1つのヒントをここで考えてみましょう。胸部X線撮影の場合です。撮影前後に採血をし、血液中のリンパ球系細胞を採取しますと、細胞でのタンパク質分解反応の活性レベルが大きく変動することを見出しております。低線量X線被曝のみならず、軽い運動など種々のストレス状態で見出されております。リンパ球系細胞以外の体細胞でも類似のタンパク質分解反応の変動が生じます。ちなみに、体の中に存在するリンパ球全てが胸部X線撮影によりタンパク質分解活性レベルを上昇させ

ると、その活性値の総和は、梗塞性疾患で血栓を溶解させるのに使用されるプラスミノゲンアクチベータ薬剤の活性値と同等になります。そのようなタンパク質分解反応の大変動が胸部X線撮影直後一過性に引き起こされる理由は一体何なのか、謎は深まるばかりです。

ただし、1つの仮説は浮上しております。4で述べたキーワードを思い出して下さい。ヒストンシャペロンの作用もタンパク質分解反応により牛耳られている可能性を予測しているのです。実際、シャペロン分子自身がタンパク質分解活性を保有するか否かをHSP27シャペロンなどで論争中です。いずれにせよ、ハンスセリエらの提唱してきた脳と副腎系によるストレス応答反応も無縁ではなくなりつつあります。サイトカイン類が橋渡しをして、タンパク質分解反応を介して遺伝子の構造変化をも左右する姿がいよいよ見えてきているのです。

8. 変異発生調節の研究とチェルノブイリ原発事故

さて、基本研究の話題はこれくらいにして、この基本研究の意義を少々考えてみましょう。実は、チェルノブイリ原発事故の際、旧ソ連の保健省の方々が教室へ訪問して来ました。被曝被害者へのインターフェロンの投与の是非が質問されました。当時は、インターフェロンが癌や風邪に対する夢の新薬となるか世界中で盛んに研究されている段階でした。しかし、私共の研究は、インターフェロンによる変異発生の抑制作用を試験管の中で実証した段階であり、上述の①②③の過程などを編み出しておりませんでした。従って、投与の是非については回答できませんでした。①の過程が判明し、抑制と亢進という変異発生調節の詳しいメカニズムが未だ不明の点多々ある現状を考えると、投与を指示しなかったのは正解といえるでしょう。ましてや、被曝後のインターフェロン投与による分子作用は未解明でもありますので。

9. 変異発生調節の研究がもたらす他の研究課題

私共の研究の実践は、言うなれば、突然変異の“突然”を“必然”にしようとするものです。しかし、ここでは、そのような科学論を論ずることは避けて、変異という生命現象の基本を扱っていることによる研究活動の展開状況をご紹介します。変異の発生は遺伝子情報の保持機構の不安定化とも言えますが、その不安定な情報保持が老化の一因とも考えられておりますので、不老のためには変異の発生の抑制と促進のバランスをどのようにとるべきかが問われることとなります。さらに、人類の未来に関わることですが、このバランスが今後のヒトの進化方向を決める可能性があると予測されるわけです。ヒトが進化メカニズムの産物であり、塩基置換変異が進化の一因と考えられるからです。さしあたり、宇宙旅行時代にこのバランスがどのように変化するかが問われましょう。宇宙放射線による被曝と微小重力環境や閉鎖環境の下でのストレス状態により、このバランスが大きく変動するらしいからです。

10. おわりに

以上のような次第で、変異に関わる事項から種々の研究テーマを次々と編み出し、様々な研究を手がけております。環境ホルモン、水、森林浴、漢方薬、等々です（表1）。では、そのようなテーマにどうしてたどり着いているのか？一つ一つご説明したいところですが、わずか数名の研究員が表1の研究をしている実状から、今回の教室紹介をここまでとし、執筆の机を離れ研究現場へ赴くことをお許しください。次の執筆機会には、官や民との連携による新たな研究の展開を紹介しながら、私共の研究内容の他の側面をご紹介しますいただきます。

最後に、基本研究の進展がもたらす波及効果を図4にまとめ、脱稿とします。

（注）表題のところにある図は、環境影響生化学教室のシンボルマークです。

表1 環境影響生化学教室の基礎研究に関わる過去3年間の研究実績項目

1. 生活習慣指標マーカー (ヒト血液中の生活習慣応答因子の検査, 等)
2. 腎障害の新規メカニズム (糖尿病における腎障害に関わるリンパ球の作用メカニズムの解明, 等)
3. ヒト個体レベルでの新規ストレス応答 (血液, リンパ球) を介したストレス対応生理機能の発見, 等)
4. ヒト細胞レベルでの新規ストレス応答 (膜タンパクの発現を介しての放射線応答メカニズムの解明, 等)
5. 変異誘導のインターフェロンによる抑制 (X線誘導塩基置換変異のヒトインターフェロンによる抑制の発見, 等)
6. 内分泌かく乱物質の変異原性 (環境ホルモン化学物質の遺伝子傷害作用の発見, 等)
7. 寿命・老化抑制因子 (細胞と個体の両レベルでの老化関連遺伝子とタンパクの検索, 等)
8. 喫煙者の健康 (重喫煙者で健康長寿者の血清因子の解析, 等)
9. 癌の放射線治療 (癌細胞のシャペロン分子発現調節による放射線高感受性化, 等)
10. 発癌の抑制 (発癌関連遺伝子における血清因子による変異発生調節メカニズム, 等)
11. 水の生命科学 (水道水, 河川水および湧水のヒト細胞毒性調査, 等)
12. 医薬品の安全性 (漢方薬成分のヒト細胞毒性調査, 等)
13. 森林浴抗ストレス効果 (障害者の抗酸化ストレス度測定, 等)
14. 無重力の生物作用 (微小重力作用に特異的に発現応答するヒト遺伝子の探索, 等)
15. 一般人の宇宙旅行適応 (パラボリックフライトによる抗ストレス度調査, 等)

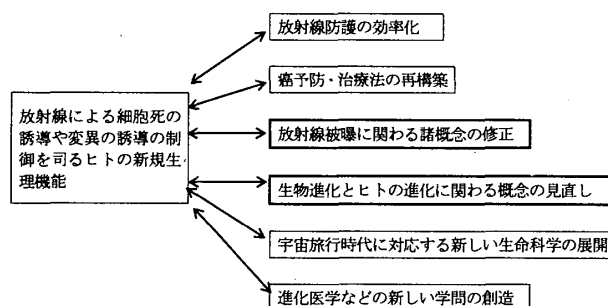


図4 基礎研究の進展がもたらすと予測される波及効果を示してある。

SUMMARY

We previously found that in human cells, interferons suppress mutagenic events, possibly via protease activation. Based on this finding we evaluated the physiological functions that supervise the frequency of genetic mutation. The functions seem to be regulated by serum factors such as cytokines in the human body. The factors induce the above protease activation, which may regulate intracellular chaperones' metabolism. Then the chaperones may interact with molecules that modify DNA structures. This research is covering various other problems, related to gerontology, space science, smoking research, water science, and other fields. Eventually, Evolutionary medicine will be created.