

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、  
広島大学関係報道機関



広島大学

NEWS RELEASE

広島大学広報室  
〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2  
TEL : 082-424-6762 FAX : 082-424-6040  
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp



令和 7 年 2 月 3 日

## 傷ついた遺伝子を修復するはずなのに、別の部位に傷を作ってしまう 2 つ目のタンパク質を発見しました

### 論文掲載

#### 【本研究成果のポイント】

- 遺伝子（DNA）の損傷は、遺伝情報の変化（変異）を引き起こし、がんの原因となり（※1）、DNA の損傷の 1 種であるグアニンの酸化体（※2）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。
- 本研究では、DNA 修復タンパク質 NEIL1（※3）が、グアニンの酸化体の損傷を除去して DNA を修復する一方で、逆にグアニンの酸化体とは離れた部位に別種の損傷を複数生成させてしまうこと、それが離れた部位に変異を引き起こすことを新たに発見しました。
- NEIL1 の性質は、DNA 修復タンパク質 OGG1（※4）の性質と類似しており、OGG1 について、修復・破損の両面性を持つタンパク質の 2 例目となります。

#### 【概要】

広島大学大学院医系科学研究科（薬学部）の藤川芳宏 助教（当時）、鈴木哲矢 助教、河合秀彦 准教授、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 NEIL1 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。

#### 【背景】

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、変異の蓄積ががん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、DNA 修復タンパク質が除去しています。

ヒト細胞には NEIL1 と呼ばれる DNA 修復タンパク質があり、別の DNA 修復タンパク質 OGG1 とともにこの損傷塩基の除去に関与していると考えられています。

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ことを見出していました。また、OGG1 が DNA 修復タンパク質でありながら、離れた部位における変異を促進させていることも見出していました。

#### 【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 NEIL1 を siRNA によりノックダウンし（NEIL1 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関わらず、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、がん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、NEIL1 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複数生じさせて、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、NEIL1 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。同様の働きを OGG1 も持っており、OGG1 が例外的な存在ではないことを示しています。

### 【今後の展開】

今後は、NEIL1 と OGG1 の関係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、がん化の機構を理解し、それを抑制する方法の開発につながると期待されます。

### 【参考資料】

論文題目：NEIL1: the second DNA glycosylase involved in action-at-a-distance mutations induced by 8-oxo-7,8-dihydroguanine

著者名：Yoshihiro Fujikawa, Tetsuya Suzuki, Hidehiko Kawai, Hiroyuki Kamiya\* (\*責任著者)

掲載誌：*Free Radical Biology and Medicine*

1月21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/S0891584925000516>

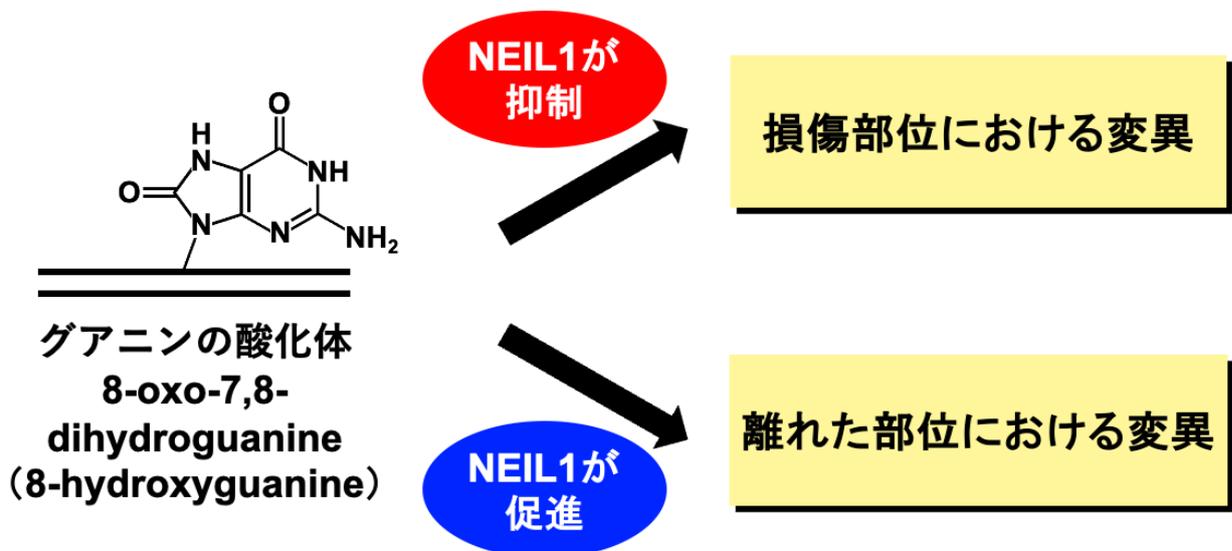
## 【用語解説】

(※1) 変異とがん：遺伝情報を担っている DNA はアデニン・チミン・グアニン・シトシンの 4 つの文字（塩基）からなり、この並びが遺伝情報です。がんに関連する遺伝子（がん遺伝子やがん抑制遺伝子）の遺伝情報の変化（変異）が複数回生じることで、がんが生じます。

(※2) 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。

(※3) DNA 修復タンパク質 NEIL1：Nei Like DNA Glycosylase 1 の略で、グアニンの酸化体などの損傷を除去して変異を防ぐ DNA 修復タンパク質です。

(※4) DNA 修復タンパク質 OGG1：Oxo-Guanine DNA Glycosylase 1 の略で、遺伝子を損傷（グアニンの酸化体）から守る DNA 修復タンパク質でありながら、グアニンの酸化体から離れた部位で傷口を広げてしまう両面性を持ちます。



## 【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）