



【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

平成30年2月22日

国立大学法人広島大学
大学共同利用機関法人情報・システム研究機構

放射線の感受性を細胞内でコントロールする分子を発見
— 放射線治療効果を高め、障害から守る方法の開発へ —

【本研究成果のポイント】

- 低酸素などのストレス環境下にある細胞の中ではDNAの傷を見つけて治したり、治せない時はその細胞を排除したりする働きに関わる一連の遺伝子群の発現量が減ることを発見しました。
- DECという様々なストレスにより活性化するタンパク分子が、それら一連の遺伝子群の量の調節を行なっていることを明らかにしました。
- DECの働きを調節すると、DNAに傷をつける放射線などの効果を調節することが可能なことから、放射線治療法や放射線防護法への応用が期待されます。

【概要】

広島大学原爆放射線医科学研究所の谷本圭司研究所内講師、廣橋伸之教授、大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設 ライフサイエンス統合データベースセンターの坊農秀雅特任准教授らの研究グループは、ヒト細胞を用いた網羅的な遺伝子解析（※1）から、低酸素環境下（※2）にある細胞では、DNAの傷を見つけて治したり、治せない時はその細胞を排除したりする働きに関わる一連の遺伝子群(DNA損傷応答関連遺伝子群)の遺伝子発現量(※3)が抑制されていることを発見しました。

また、公共遺伝子発現データベースの集合知解析（※4）により、その反応が、多くの種類の細胞で共通する一般的な反応であることを見出しました。さらに、DNA損傷応答関連遺伝子群の発現量抑制について、DEC（※5）というストレス応答、概日リズム（※6）、細胞分化などに関わる転写調節因子（※7）が重要な役割を果たしていることを証明しました。そして、DECの量を人工的に調節すると、DNAに傷をつける放射線やある種の抗がん剤に対する細胞応答が変化することを確認しました。

研究グループでは、今回の研究成果をもとに、DECの機能を調節する薬剤開発研究を開始しており、将来的な放射線治療法や放射線防護法への応用が期待されます。

本研究成果は、米国東部時間で2018年2月21日午後2時（日本時間：2018年2月22日午前4時）、米国のオンライン科学誌「PLOS ONE」に掲載されました。

＜発表論文＞

著者

Hideaki Nakamura, Hidemasa Bono, Keiko Hiyama, Takeshi Kawamoto, Yukio Kato, Takeshi Nakanishi, Masahiko Nishiyama, Eiso Hiyama, Nobuyuki Hirohashi, Eisaburo Sueoka, Lorenz Poellinger, Keiji Tanimoto

*

* Corresponding author（責任著者）

論文題目

Differentiated Embryo Chondrocyte plays a crucial role in DNA damage response *via* transcriptional regulation under hypoxic conditions.

掲載雑誌

PLOS ONE

DOI: 10.1371/journal.pone.0192136

【背景】

酸素は生命機能の維持に必須であり、細胞には酸素欠乏（低酸素）に対応するための厳密な分子機構が備わっています。高山病に代表される環境中の酸素低下のみならず、多くの疾患、例えば、貧血、心臓や血管（循環器）の疾患、肺の疾患、糖尿病、がんなどで酸素供給不足による組織中の低酸素化が疾患発症や増悪と関係することも分かってきました。一方、低酸素環境下にある細胞では DNA の変異率が高まることが以前より知られていましたが、その理由は明らかになっていませんでした。

低酸素に対する生体反応の研究は、1995年に低酸素応答性転写因子 HIF-1（※8）が発見されたことにより劇的に進みました。共同研究グループでも、2002年に軟骨細胞で高発現している DEC（DEC1 または DEC2）遺伝子が低酸素環境下では、HIF-1により発現促進されることを報告し、その機能についての研究を継続して進めてきました。

低酸素環境下の細胞における DNA 損傷応答機構を明らかにすることは、がん治療における放射線や抗がん剤治療の効果を高め、副作用を軽減する方法の開発に繋がります。また、放射線被曝時、特に低酸素と関係する基礎疾患を有する患者とそうでない方の感受性（リスク）の違いを理解し、防護する方法の開発へとつながることが期待されます。

【研究成果の内容】

研究グループでは、低酸素環境下ではどのような遺伝子が活性化（発現量が増加）され、どのような遺伝子が抑制（発現量が減少）されるのか、全体像を把握するために、マイクロアレイ解析という遺伝子を網羅的に解析する手法を用いて調べてきました。その結果、非常に多くの遺伝子発現量が増加したり、減少したりすること、減少する遺伝子の中に、DNA損傷応答に関わる遺伝子が多く含まれていることを見出しました（図1）。世界中から収集された公共遺伝子発現データベースGEO（The NCBI Gene Expression Omnibus）に登録されている低酸素環境下におけるマイクロアレイ実験結果を集合知解析したところ、低酸素環境下におけるDNA損傷応答に関わる遺伝子群の発現低下は、幅広い種類の細胞に共通の機構である可能性が示されました。

さらに、いくつかの分子生物学的解析から、DEC（DEC1またはDEC2）というストレス応答、概日リズム、細胞分化などに関わる転写調節因子が直接、DNA損傷応答に関わる遺伝子調節領域に結合し、その遺伝子発現量を抑制している機構が明らかとなりました。低酸素環境下にあるがん細胞では、DNAを傷つける放射線や抗がん剤の効果が低下することが知られていますが、人工的にDECの量を抑制すると、放射線や抗がん剤による細胞内応答が回復し、がん細胞が効果的に死ぬことが明らかとなりました（図2と3）。

【今後の展開】

今後、貧血、心臓や血管（循環器）の疾患、肺疾患、糖尿病、がんなど、低酸素を引き起こす疾患を有する個体（ヒト、マウス）における放射線感受性の比較を行うことで、低酸素信号活性化の有無や強弱と放射線感受性の個体差（個人差）評価を行い、

放射線被曝時の感受性因子となりうるか検証します。また、低酸素信号または DEC 機能（量的，質的）を制御する化合物や薬剤のスクリーニングを行い，放射線治療の増感剤や放射線防護剤の開発へ応用展開します（図4）。

【参考資料】

図1 マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析結果

およそ2万遺伝子の発現量を一度に比較するマイクロアレイ法により，通常酸素濃度（21%pO₂）環境下または低酸素（1%pO₂）環境下にある細胞を用いて比較しました。灰色の点は環境変化による変動の無い遺伝子，桃色の点は低酸素環境下で発現量が増加する遺伝子，水色の点は低酸素環境下で発現量が低下する遺伝子，赤色の点は低酸素環境下で発現量が増加することが既に報告されている遺伝子，紺色の点はDNA 損傷応答に関連する遺伝子を示しています。紺色の点の多くは灰色から水色の点と重なっている様子がわかり，DNA 損傷応答に関連する遺伝子は全体的に低酸素環境下で遺伝子発現量が低下していることが明らかとなりました。

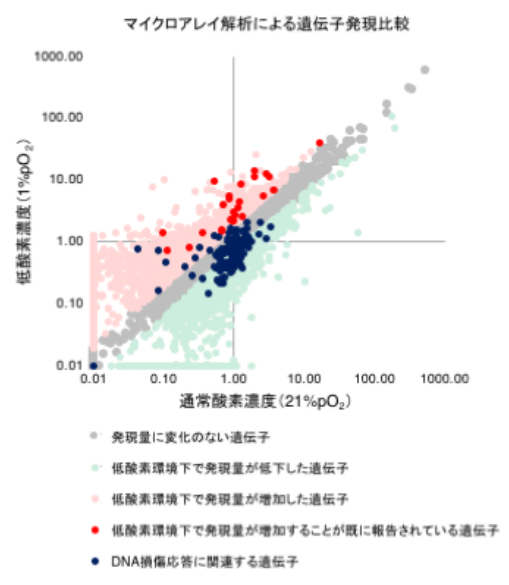


図2 放射線による DNA 損傷の様子

放射線を照射した細胞内の DNA 損傷部位を染色し，時間経過と共に観察しました。上の段の写真は通常酸素濃度環境下の細胞，下の段の写真は低酸素信号の活性化した細胞の写真を示しています。青い丸は細胞内の DNA を含む核を示し，赤い点は DNA 損傷部位を示しています。放射線を照射していない状態（左）では，ほとんど赤い点は認められませんが，照射直後（中）の細胞では赤い点（DNA 損傷部位）が急激に増加している様子が観察されました。一方，通常酸素濃度環境下（右上）では12時間後には赤い点は急激に減少していますが，低酸素信号の活性化した細胞（右下）では，赤い点が多く残っていました。すなわち，低酸素信号の活性化した細胞では，DNA 損傷の修復が遅れていることが明らかとなりました（右のグラフ：赤い点の数を集計したグラフ。*印は有意に差があるということを示しています）。

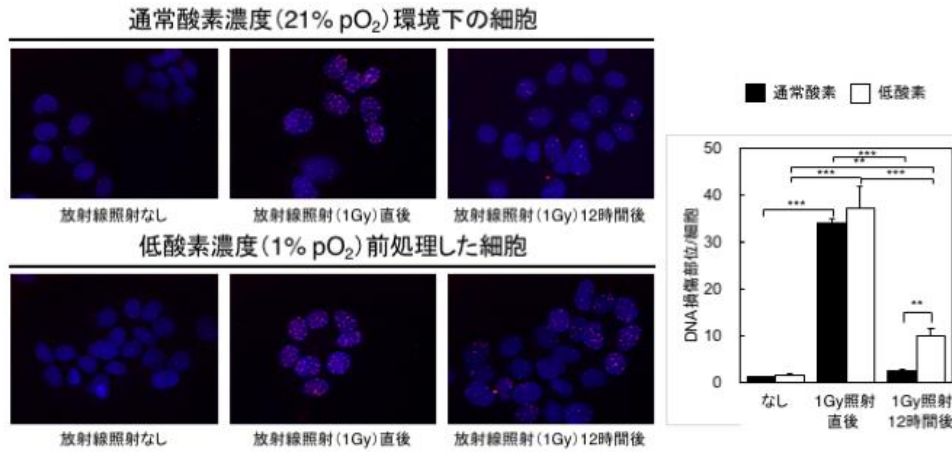


図3 放射線を照射した後の細胞増殖能の比較

放射線 (5Gy) を照射した細胞の細胞増殖能を比較しました。水色の線は、通常酸素濃度環境下で放射線を照射した細胞、桃色の線は、低酸素信号の活性化した細胞を示しています。さらに、紺色の線は、通常酸素濃度環境下で DEC を人工的に抑制した細胞、赤色の線は、低酸素信号の活性化した細胞の DEC を人工的に抑制した細胞を表しています。水色に比べて、桃色の線は 72 時間以降明らかに上にあり、低酸素信号が活性化した細胞は、放射線を照射しても、増殖する能力が高いことを示しています。一方、DEC を抑制すると、酸素濃度に関わらず、線が下がっており、増殖する能力が低下したことを示しています (*印は有意に差があるということを示しています)。

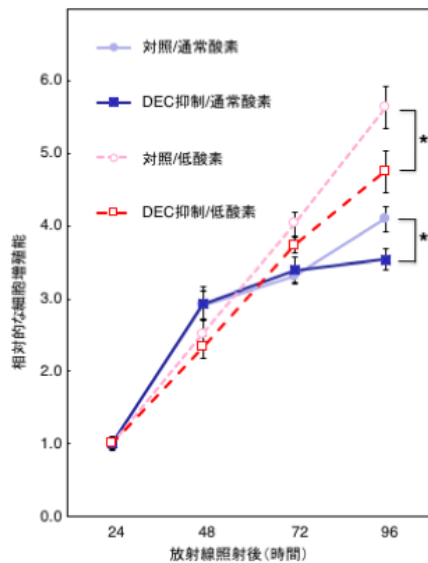
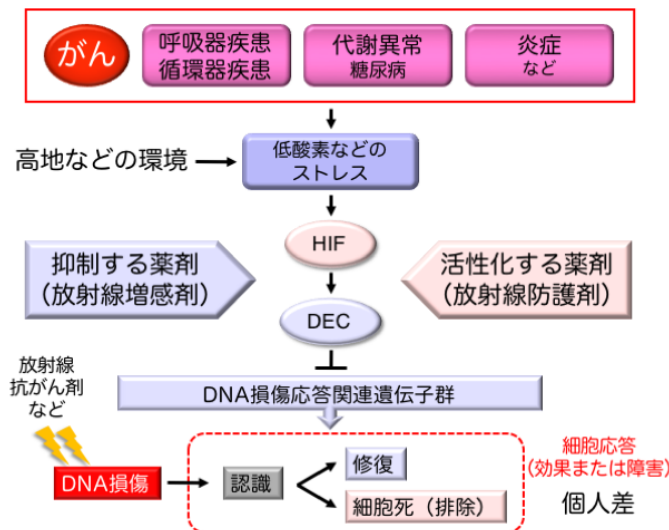


図4 まとめの概念図

がん、循環器や呼吸器の疾患、糖尿病、炎症など、低酸素を引き起こす疾患を有する細胞では、DEC という転写調節因子が活性化し、多くの DNA 損傷応答に関連する遺伝子の発現量が低下しています。そのような状況では、放射線や抗がん剤などにより DNA に傷 (DNA 損傷) がついても、認識して修復または細胞を排除する機構が全体的に抑制され、放射線に対する細胞応答が変化することが示されました。これらの結果を、ヒトやマウス個体を用いて検証し、放射線感受性の個体差 (個人差) の評価因子となりうるか確認します。また、低酸素信号または DEC 機能 (量的, 質的) を制御する化合物、薬剤のスクリーニングを行い、放射線治療の増感剤や放射線防護剤の開発へ応用展開します。



【用語解説】

(※1) 網羅的な遺伝子解析

ある生物の持つ遺伝情報全体を対象として、遺伝情報の書き込まれた DNA（デオキシリボ核酸）や DNA の一部の遺伝情報が読み出された RNA（リボ核酸）の量的または質的解析のこと。マイクロアレイ解析や次世代シーケンス解析などがあります。

(※2) 低酸素環境

酸素濃度が少ない環境のこと。通常の大気中の酸素濃度はおよそ 21%ですが、高い山などに登ると高度が増すごとにその酸素濃度は減ります。また、生体内の酸素濃度は平均 5-7%程度といわれ、比較的 low oxygen 環境であると考えられています。

(※3) 遺伝子発現量

DNA の一部の遺伝情報が読み出された（転写された）RNA の量のこと。DNA 上に存在する遺伝子（遺伝情報）は、読み出されて RNA となり、RNA は翻訳されてタンパク質になって実際に働きますが、そのタンパク質の量的な調節に RNA 量（遺伝子発現量）は重要な役割をはたします。

(※4) 集合知解析

数多くの研究から生み出され蓄積された膨大な情報の寄せ集め集計のこと。

(※5) DEC

Differentiated Embryo Chondrocyte の略号で、低酸素などのストレス応答、概日リズム、細胞分化などに関わる転写調節因子のこと。本研究では DEC1（別名 Basic helix-loop-helix E40, BHLHE40）、DEC2（別名 Basic helix-loop-helix E41, BHLHE41）の関与が明らかになった。

(※6) 概日リズム

一般的には体内時計と表現される、およそ 24 時間周期で変動する生理現象のこと。

(※7) 転写調節因子

遺伝子の読み出し量を調節するタンパク質のこと。

(※8) 低酸素応答性転写因子 HIF-1

低酸素などのストレスにより誘導される転写調節因子 Hypoxia-inducible Factor-1 の略号で、低酸素応答の主要な制御因子として注目されています。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

広島大学原爆放射線医科学研究所 研究所内講師 谷本 圭司
Tel : 082-257-5841 FAX : 082-256-7105
E-mail : ktanimo@hiroshima-u.ac.jp

ライフサイエンス統合データベースセンター 特任准教授 坊農 秀雅
Tel : 04-7135-5508 FAX : : 04-7135-5534
E-mail : bono@dbcls.rois.ac.jp

<報道（広報）に関すること>

広島大学広報グループ
〒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

ライフサイエンス統合データベースセンター 広報担当
〒277-0871 柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテ
ライト6階
Tel : 04-7135-5508 FAX : : 04-7135-5534
E-mail : public_relations@dbcls.rois.ac.jp

発信枚数 : A4版 6枚 (本票含む)