

2018年2月

<海外文献紹介>

Aging and neurodegeneration are associated with increased mutations in single human neurons.

Michael A. Lodato *et al.*

Science 359:555-559 (2018).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217584>

筆者が半年前に紹介した文献は、組織における老化の特性の一つが個々の細胞間での転写のばらつき(偏差)が大きくなることにあることを示したが、今回取り上げた文献はその体細胞突然変異版である。

今回の研究では様々な年齢の健常者の脳(前頭前野と海馬)に加え、コケイン症候群および色素性乾皮症というDNA修復遺伝子の異常により神経変性を早期に発症する患者の脳から神経細胞を分離し、計161個もの単一成熟神経細胞について全ゲノムシーケンスを行い、体細胞突然変異、具体的には体細胞一塩基バリエント(以下、バリエント)の出現数や変異シグネチャー(特性)を解析した(なお、以前より日本人類遺伝学会は、バリエントの訳を「変異体」から「多様体」に変更するように提唱している)。

その結果、以下の3点が明らかになった。一つ目は、バリエントは歳とともに増えるのだが、その増え方はリニアであること。このことは、DNA修復系のフィデリティは生涯を通じて一定であることを意味している。二つ目は同じ年代の健常者で、海馬歯状回の方が前頭前野より2倍ほどバリエントが多く検出されたこと。これは細胞のタイプでバリエント発生率が異なることを示唆している。三つ目は上記神経変性疾患の前頭前野においてはバリエントが健常者と比較して2.3~2.5倍多く見つかるということ。これはそれら疾患の原因遺伝子がDNA修復異常にあるとすれば想定通りであった。

バリエントの特性を見ると、やはり他の生物種でもそうであるが、シトシンの脱アミノ化によると推定されるC→Tへのバリエントが多かった。また健常者の前頭前野で見られたバリエントはコーディングのエキソンによく見付き、さらにそのなかでも転写読み取り鎖の方にバイアスが見られ、また神経機能に関与する遺伝子にエンリッチしていたということである。これらの結果は転写がDNA変異の主要な原因の一

つであることを、つまり個体が生きていく上でバリエーションの発生からは逃れられないことを示唆している。

以上の結果に基づく彼らのモデルによると、80歳前後の健常高齢者では2,000の神経細胞あたり一つにおいて、有害なバリエーションをホモに持つ遺伝子が一つ存在する計算になるらしい。そしてこの頻度は10歳前後のコケイン症候群、および20歳前後の色素性乾皮症の神経細胞で見られたノックアウト遺伝子頻度と同程度であることから、歳をとった神経細胞は若い神経変性患者のそれと同程度のダメージを受けているかもしれないとしている。そして、これらの結果は、DNA変異と老化の関連という古典的な仮説に一致するとまとめている。

加齢に伴うバリエーションの生成率およびその特性について本研究が明らかにしたこれらの情報は今後のさまざまな老年医学のレファレンスとなり得る非常に貴重なものであると筆者は考える。その一方、コケイン症候群や色素性乾皮症を早期老化症とみなし、健常高齢者と比較する議論には違和感を覚える。それらの疾患はDNA修復系に関わる遺伝子の変異が原因となるが、それらの産物は基本転写因子複合体の中に含まれる。したがって発症が、DNA修復ではなく転写の機能低下による可能性もあり、両者を比較することの妥当性はまだ得られていないからである。ともあれ、このような加齢に伴う生体内分子の変化の詳細な記載こそが老化研究の礎であり、最先端のテクノロジーを活用してその研究が行われ、またそれが高く評価されるということで、さすが米国はサイエンスの本場と感じた。

(文責 下田修義)