

【原子力ポイント86】日英米韓4カ国の国際共同研究グループ「喫煙による遺伝子の突然変異」を読み解く

本コラムで前回、「国立がん研究センターは、日本人の喫煙とがんの関係を疫学調査して、喫煙が、がんリスクを大きく高めることを明らかにした」と紹介しました。これに関連して朝日新聞は、2016年11月4日のWeb上で、「日英米韓4カ国の国際共同研究グループが、たばこを1日1箱1年間吸い続けると、肺の細胞では150個もの遺伝子の突然変異が生じることを明らかにし、米科学誌サイエンスに発表した」と報道しました。新しい情報です。調べてみましょう。

ゆりちゃん：「遺伝子の突然変異」って、どこで、どうして起こるのですか？

タクさん：図1を見てください。ヒトの体は約60兆個（一説では約30兆個）の細胞からできています。この体細胞が分裂して増えるとき、普段はひものような形をしている「染色体」がX字の形をした23対の構造物として、光学顕微鏡でみることができます。毛皮のマフラーのような1本の染色体をほどいて拡大してみると、DNAが絡（から）まないように、「ヒストン」というタンパク質に巻きついていることがわかります。DNAは、糖とリン酸および4種類の塩基（アデニン“A”、チミン“T”、グアニン“G”、シトシン“C”）からなる、二重らせん構造をした細長い物質です。よく見ると、二重らせんを挟（はさ）んで、2つの塩基が対（塩基対）になって、梯子の横軸のように連結（塩基配列）されています。ここで大事なことは、「塩基対は必ずAとT、GとCの組み合わせになっている」ということです。体の構成成分であるたんぱく質は、この塩基配列を設計図として作られます。遺伝子の突然変異とは、この塩基配列に生じた異常（例えば欠損、ペアーの変更など）のことです。多くの変異を生じる原因（変異原）が知られています。近年、DNAの塩基配列を解読する技術（ゲノム解析技術）が急速に進歩し、染色体の中にある約30億個の塩基対配列（ゲノム）の変化を、十分な信頼性をもって分析できるようになりました。

ゆりちゃん：「日本など4カ国の国際共同研究グループ」の研究って、どんなものですか？

タクさん：臨床的に重要ながんについて、ゲノムを解読してそのデータベースを世界の研究者に公開することを目的とした国際的ながんゲノム共同体（国際がんゲノムコンソーシアム“ICGC”）が、2008年に発足しました。本研究は、このICGCのプロジェクトの一環として行われたもので、日英米韓の4カ国が協力し、喫煙に関係するといわれている17種類のがん（表1参照）について解読した5,243症例のがんゲノム変異データを用いて、喫煙と突然変異の関係について検討を行ったものです。

ゆりちゃん：「ゲノム解析技術の進歩」が、喫煙による遺伝子変化の解明につながったのですか？

タクさん：表1をもう一度見てください。喫煙者症例における突然変異増加の欄において、黄色でマークされている6種類のがん（肺がん“腺がん”、喉頭がん、口腔がん、膀胱がん、肝臓がん、腎臓がん）において、「生涯喫煙量と突然変異数には正の相関が見られ（P値が0.05以下であれば、統計的に有意な差があると評価）、喫煙が、DNAに突然変異を誘発している」ことがわかります。また、1年間毎日1箱のたばこを吸うことで、肺がんでは最多の150個、喉頭では97個、咽頭では39個、口腔では23個、膀胱では18個、肝臓では6個程度の突然変異がそれぞれ蓄積していると、世界ではじめて推計されました。

ゆりちゃん：「約30億個の膨大なゲノム変化の分析」からは、どんな結果が得られたのですか？

タクさん：図2を見てください。これは結果の一例ですが、喫煙者で肺がんを発症した人のゲノム解析を行ったものです。塩基Cが塩基Aに置換（C>A）される突然変異のパターン（シグネチャー4という）が観測されています。この変異パターンは、「培養細胞をタバコ由来の発がん物質であるベンゾ[a]ピレンで

処理した後に発生する突然変異パターン」と極めてよく似ていました。つまり、喫煙による直接的な発がん物質の暴露が、突然変異を誘発して肺がんを発生していることが、最先端のゲノム解析技術で確かめられたと言えます。興味深いことに、同じような技術を使って最近、チェルノブイリ事故によって発症した甲状腺乳頭がんのゲノム解析が行われています。しばらく、遺伝子突然変異のビッグデータ解析から目が離せないですね。

(原産協会・人材育成部)

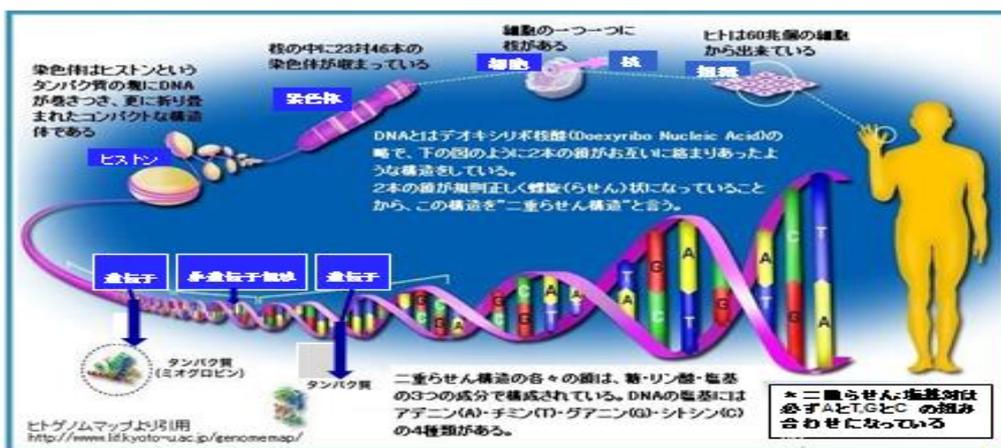


図1 体の設計図-二重らせん構造を持つヒトDNAの模式図

表1. 喫煙とがんの解析に用いた癌種と症例数

喫煙者症例における突然変異増加について、統計的に突然変異の増加を認められたがんを黄色で示す。

癌種	非喫煙者症例数	喫煙者症例数	喫煙者症例における突然変異増加 (p値)	1年間毎日1箱喫煙した場合の遺伝子変異数
肺がん (小細胞がん)	3	145	0.82	150
肺がん (扁平上皮がん)	7	168	0.7	
肺がん (腺がん)	120	558	2.67E-31	
喉頭がん	6	117	0.0094	
喉嚨がん	27	49	0.75	
口腔がん	98	265	0.048	
食道がん (扁平上皮がん)	99	193	0.6	
食道がん (腺がん)	67	175	0.64	
膀胱がん	111	288	0.0025	
肝臓がん	157	235	0.0000079	
胃がん	472*		ND	
急性白血病	202*		ND	
肺癌がん	458*		ND	
子宮頸部がん	94	74	0.88	
腎臓がん	154	103	0.0033	
膵がん	119	120	0.68	
大腸がん	559*		ND	
小計	1,062	2,490	0.0043	

*喫煙歴のデータがないため両方を合わせた数字となっている。

(参考: 国立がん研究センタープレスリリース)

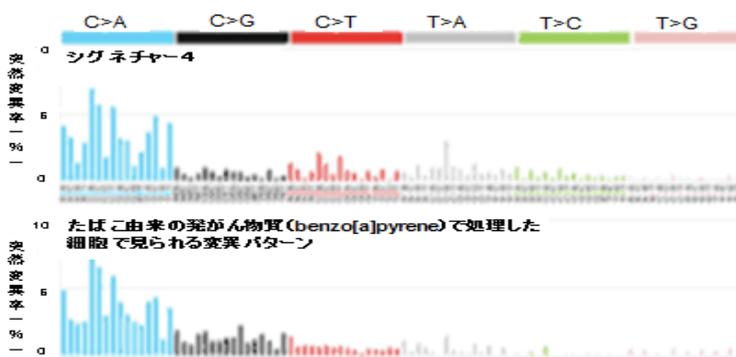


図2. 喫煙と関連した肺がん患者の塩基配列の変異パターン(上)「シグネチャー4(塩基Cが塩基Aと入れ替わる)」と、たばこ由来の発がん物質 (benzo[a]pyrene) で処理した細胞で見られる変異パターン(下)は良く似ている (参考: 国立がん研究センタープレスリリース)