

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

平成 24年 7月 11日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 理学研究科

職 名・学 年 博士課程2年

氏 名 加 藤 悠 一

助 成 の 種 類	平成24年度・若手研究者在外研究支援・国際研究集会発表助成		
研 究 集 会 名	第5回東アジア線虫ミーティング		
発 表 題 目	<i>Caenorhabditis elegans</i> EXO-3 contributes to maintaining genomic stability in germ cells		
開 催 場 所	台湾 台北市 Chientan Youth Activity Center		
渡 航 期 間	平成24年 6月27日 ~ 平成24年 6月30日		
成 果 の 概 要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()		
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	100,000 円	
	使用した助成金額	100,000 円	
	返納すべき助成金額	0 円	
	助成金の使途内訳	往復航空運賃	50,090 円
		航空運賃以外の交通	5,960 円
		大会参加費	8,640 円
滞在費の一部		35,310 円	
(不足分は私費を充当)			
当財団の助成について	国際会議がかなり近づいている時期だったのですが、無事助成していただきました。学会の参加登録と助成申請の時期が合わないこともあると思うので、2期に分けて募集していただいても助かりました。		

国際研究集会発表助成 成果の概要

京都大学大学院理学研究科 博士課程2年 加藤悠一

【本会議の概要】

東アジア線虫ミーティング(East Asia *C. elegans* Meeting)はこれまで日本・中国・韓国などアジア各国において隔年で開催されてきた国際会議である。今年は台湾において4日間に渡って開催され、アメリカなどアジア以外の国からも研究者を招待し、約140人の研究者が口頭・ポスターによる発表を行った。線虫 *C. elegans* は神経・発生・老化などのモデル生物として有用であり、世界中で広く利用されている。しかし、培養細胞などと比較するとまだまだ研究者人口は少なく、日本国内においても近隣の研究室以外とは日常的な交流はほとんどない。そのため多くの国から研究者が集まり、直接意見を交換することができるこのような機会は非常に貴重である。本国際会議に参加したことで、自分の研究に役立つ多くのアドバイスや情報を得ることができた。また、他の研究室で現在行われている最新の研究に触れ、線虫に対する知識を深めることができた。

【発表内容】

私は本国際会議に参加し、「*Caenorhabditis elegans* EXO-3 contributes to maintaining genomic stability in germ cells (線虫 EXO-3 は生殖細胞のゲノム安定性に寄与する)」というタイトルで口頭発表を行った。

生体内ではあらゆる生体分子がDNAの情報を出発点としてつくられる。それゆえ、個々の細胞のみならず個体、あるいは種を一定の状態に保つにはDNAの損傷を修復し、遺伝情報が変化しないようにすることが重要である。しかし、放射線を浴びたり有害な薬剤を摂取したりせずとも、私たちの細胞内では日々数多くのDNA損傷が生じている。脱塩基部位は自然に生じるDNA損傷のなかでも、もっとも多く発生していると考えられている。塩基の自然な脱離によって発生する脱塩基部位の数は、ヒト細胞において1日1細胞あたり約1万ヶ所と見積もられている。脱塩基部位では遺伝情報が失われているため、脱塩基部位がDNA中に存在するとDNAの複製や転写が阻害され、最終的には細胞の機能低下・細胞死・突然変異などが誘発される。脱塩基部位の修復において主要な役割を果たしているのがAPエンドヌクレアーゼと呼ばれる酵素である。APエンドヌクレアーゼは脱塩基部位においてDNA鎖を切断することで、DNAの再合成を介した脱塩基部位の修復を促進する。これまでAPエンドヌクレアーゼの生化学的活性は主として試験管内実験において詳しく解析されている。しかし、多細胞生物の個体における役割はまだ十分に理解されていない。私たちはAPエンドヌクレアーゼの多細胞生物個体レベルにおける役割を詳しく解析する

のを目的として、より単純な多細胞生物のモデルである線虫 *C. elegans* を用いて研究を行っている。

EXO-3 は線虫における AP エンドヌクレアーゼのひとつである。EXO-3 の AP エンドヌクレアーゼ活性を欠損させた EXO-3 変異体では、一生の間に産む卵の数が減少し、また卵を産み始める時期も遅くなっていた。これらの表現型は脱塩基部位が生殖細胞に蓄積したことが原因と考えられる。そこで私たちは EXO-3 変異体の生殖に関する表現型をさらに詳しく調べることにした。生殖腺における細胞死の数を調べたところ、予想に反し EXO-3 変異体では細胞死数が減少していた。脱塩基部位修復の際には中間体として DNA の 1 本鎖切断が生じる。後続の修復が遅れ 1 本鎖切断が DNA 中に残ると、脱塩基部位よりも致命的な影響を細胞に及ぼす。私たちは、EXO-3 の変異により 1 本鎖切断が減少したことが間接的に生殖腺の細胞死数の減少につながった、と考えた。次に私たちは生殖腺および胚における脱塩基部位の定量を目的として、高温で飼育した際に生殖腺を形成することができない線虫変異体における脱塩基部位の量を測定した。測定には脱塩基部位に結合する ARP を利用した。その結果、生殖腺を持たない変異体において脱塩基部位の量は減少していた。このことは体細胞に比して生殖細胞には多く脱塩基部位が存在していることを示している。EXO-3 の発現量を同様に調べたところ、脱塩基部位と同様に生殖細胞において多く発現しているという結果が得られた。以上の結果から私たちは次のようなモデルを立てた。

体細胞と比較して、線虫の生殖細胞では脱塩基部位が多く発生している。AP エンドヌクレアーゼである EXO-3 もまた生殖細胞において多く発現しており、生殖細胞における脱塩基部位の修復を行っている。これにより生殖腺の発達や卵形成が正常に維持されている。その一方で、EXO-3 は脱塩基部位修復の過程で DNA の 1 本鎖切断を生成するため、生殖腺における細胞死のリスクを増大させている。つまり線虫はより多くの子孫を残すため、細胞死の危険を冒してまで生殖細胞に生じた脱塩基部位の修復を行っている。