

トリチウムによるDNA損傷のメカニズム

——二本鎖切断の蛍光顕微鏡観察およびシミュレーション

藤原 進 〈京都工芸繊維大学 fujiwara@kit.ac.jp〉

波多野雄治 〈富山大学 hatano@ctg.u-toyama.ac.jp〉

中村浩章 〈核融合科学研究所 nakamura.hiroaki@nifs.ac.jp〉

トリチウム（三重水素、 ^3H あるいはTと表記）は、極めて低いエネルギーの β 線と反ニュートリノを放出する放射性の水素同位体である。自然界では地球に降り注ぐ宇宙線と大気との核反応により生成される。また原子炉でも生成される。生体試験用のトレーサーや蛍光物質を用いたライトなどにも利用されており、高純度のトリチウムは、核融合反応の燃料にもなる。福島第一原子力発電所の処理水中にも存在しており、社会的関心を集めている。

トリチウム由来の β 線の飛程は水中や細胞中で数ミクロン程度と短い。そのため、外部被ばくが問題となることはなく、内部被ばくに対する防護が重要となる。我々は、トリチウムが生体分子へ与える影響を計算機シミュレーションで解き明かすことにより、生体分子の損傷機構を明らかにすることを目指している。そこで、計算手法およびシミュレーション精度の確認のため、単純な系で生体分子の損傷速度を定量的に評価する実験技術の開発を進めている。

実験では、蛍光顕微鏡を用いたDNA一分子観察法により、トリチウム水中に浮遊するDNAの二本鎖切断メカニズムを定量的に明らかにしつつある。具体的には、滅菌環境下でトリチウム水およびトリチウムを含まない注射用水中におけるDNAの平均長さの経時変化を、蛍光顕微鏡で観察した。その結果、注射用水と比べて高濃度トリチウム水中では、DNA二本鎖切断が速やかに起こることがわかった。一方で、 1 kBq/cm^3 程度のトリチウム濃度では有意な照射効果が見られないことを確認した。

トリチウムを含む化合物が生体内に取り込まれると、化合物中のトリチウムが

DNA分子中の軽水素と置き換わることがある。このことは、メダカや大腸菌を使った実験で確かめられている。トリチウムに特有の壊変効果として、DNA分子中の軽水素に置換したトリチウムが ^3He に β 壊変することによる化学結合の切断が挙げられる。法令による排水中の濃度限度（ 60 Bq/cm^3 ）におけるトリチウムと軽水素の比は $\text{T/H}=5\times 10^{-13}$ と極めて小さく、置換トリチウムの影響が現れるとは考えにくい。一方で、「どの程度の濃度以上であれば置換トリチウムの影響が顕著になるのか？」という問いに対して、現時点では必ずしも明確な答えはない。そこで我々はトリチウムの壊変効果に着目し、DNAから置換トリチウムが除去されるに伴うDNA部分構造の変化を、分子動力学シミュレーションにより明らかにする。

我々の戦略として、まずDNAよりも分子構造の単純な高分子の計算から始め、続いてDNAの計算を行った。高分子の分子動力学シミュレーションの結果、除去される水素の割合が大きいほど、高分子の熱安定性と構造安定性が低下することがわかった。また、二重結合や共役結合の生成など、化学結合の変化を確認することもできた。さらに、テロメア二重らせんDNAの分子動力学シミュレーションの結果、グアニンのアミノ基中の水素が除去されることにより、水素結合が消失し二重らせん構造が崩れる様子を明らかにすることができた。

今後は、反応力場を用いた分子動力学シミュレーションにより、 β 壊変によるDNA二本鎖切断のメカニズムの解明といった展開が期待される。

用語解説

DNA二本鎖切断：

ヒトの細胞核内に存在するゲノムDNAは、1本が数億塩基対、長さにして数cmにもなる高分子である。細胞中では常にDNAが損傷を受け酵素による修復がなされているが、二重らせんの両方の鎖が切断されてしまうと（二本鎖切断、DSBと略す）修復ミスが発生しやすくなり、細胞死やガン化の一因となることが知られている。すなわち、DNA二本鎖切断は細胞にとって最も重篤な損傷の一つである。

分子動力学シミュレーション：

生体分子や材料など、多数の原子・分子からなる集団系の構造や動的性質を研究する計算機シミュレーション手法の一種。集団系を構成するすべての粒子（原子あるいは原子団）に働く力を計算し、運動方程式を数値的に解くことにより、粒子の運動を直接追跡する。粒子に働く力は、相互作用ポテンシャルから計算される。経験的な相互作用ポテンシャル関数を用いる手法を古典的分子動力学法と呼ぶ。

テロメア：

真核生物の染色体の末端部にある構造のことで、特定の繰り返し塩基配列（テロメアDNA、ヒトの場合はTTAGGG）と種々のたんぱく質から構成される。塩基にはアデニン（Adenin）、グアニン（Guanine）、シトシン（Cytosine）、チミン（Thymine）の4種類あり、それぞれA、G、C、Tと表記する。テロメアが短くなると、動脈硬化やガン化を引き起こすという報告がある。