

共同研究報告書

研究課題：胸腺再生過程で高頻度に発生する胸腺リンパ腫と Notch1 遺伝子部分欠損の解析

研究代表者：放射線医学総合研究所グループリーダー 島田 義也
再生医科学研究所共同研究者：藤本 真慈

研究経過及び研究成果：

我々は、X線誘発マウス胸腺リンパ腫において、T細胞の増殖、分化に関わる転写因子 Ikaros が高頻度（50%）で変異していることをみつけた。T細胞の増殖・分化には Ikaros 以外に Notch1 も重要である。本研究では、X線照射および環境化学物質 ENU により誘発されたマウス胸腺リンパ腫における Notch1 遺伝子5'側の特定領域の部分欠損について解析した。その結果、後者からも前者と同程度の頻度で欠損が生じていることが判明した。ENU は、点突然変異を誘発する化学物質であり、誘発されたリンパ腫に欠失が起こっていることは意外であった。また、欠失箇所の塩基配列を決定したところ、1つのリンパ腫から複数種類の Notch1 欠失が認められるケースがあった。さらに、欠損のある細胞とない細胞両方が存在している胸腺リンパ腫を見出した。これは、Notch1 の欠失は悪性増殖の過程で起こったことを意味する。これらのリンパ腫の TCRβ を解析することで、Notch1 の欠失が分化段階のいつ頃起こったのかを推測する予定である。

研究成果の公表：

Fujimoto, S., Kakinuma, S., Kina, T, Shimada, Y. : Further V to DJ rearrangement of TCRβ gene in the presence of an in-frame VDJ construct. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 (2008.12.1-3.京都)

藤本真慈、柿沼志津子、喜納辰夫、島田義也：一頭のマウスに発生した胸腺リンパ腫の TCRβ鎖遺伝子再構成の解析によって明らかになった1個の前リンパ腫細胞からの増殖と分化 .第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会(2008.12.9-12.神戸)

Shang, Y., Shimada, Y., et al. Aberrant activation of interleukin-9 receptor and downstream Stat3/5 in primary T-cell lymphomas in vivo susceptible B6 and resistant C3H mice, *In Vivo*, 22(6), 713-720, 2008.

Takabatake, T., Shimada, Y., et al. Microarray-based global mapping of integration sites for the retrotransposon, intracisternal A-particle, in the mouse genome, *Nucleic Acids Research*, 36(10), e59-1-e59-11, 2008.