

## 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

○研究期間：短期研究課題

○研究経過及び研究成果：

X線照射誘発胸腺リンパ腫(X-ray TL) 31例と環境化学物質ENU処理誘発胸腺リンパ腫(ENU TL) 13例について、リンパ腫のがん遺伝子であるNotch1遺伝子5'欠損の有無を調べた。前者の48% (15/31)、後者の62% (8/13)で、欠損が生じていた。次に欠損部位のDNA塩基配列を解析すると、X-ray TL 11例とENU TL 4例ではそれぞれ1種類の塩基配列のみ存在していた。ところが、X-ray TL 4例とENU TL 1例からは2種類の配列、さらにENU TL 2例からは3種類、1例からは24種類もの配列を見出した。また複数種類の配列が検出されたTLにおいては、ほぼすべてのTL細胞が持っている配列に一部の細胞のみが持つ配列が加わっていることを明らかにした。つまり、1種類の塩基配列のみ存在していたTLではこの部位での切断、結合、塩基の挿入ががん化の初期に、また、複数の配列が検出されたTLではがん化の過程でそれぞれの細胞で独立におこっていることを示唆している。

続いて、ヒトTリンパ腫の約半数にみられる、二量体形成領域とペスト領域の欠失、挿入を調べた。主に、ペスト領域に変異が集中しており、X-ray TLにはコドン2361にホットスポットがあった。以上の結果は、変異の分布は、X-ray TLとENU-TLで少し異なるものの、Notch1の変異はマウス胸腺リンパ腫における重要な変化であることが示された。

○研究成果の公表

発表論文

Shizuko Kakinuma, Kazumi Yamauchi, Yoshiko Amasaki, Mayumi Nishimura, Yoshiya Shimada: Low-dose radiation attenuates chemical mutagenesis in vivo - Cross adaptation -, *Journal of Radiation Research*, 50(5), 401-405, 2009

Toshiaki Kokubo, Shizuko Kakinuma, Fumiko Watanabe, Riichirou Iritani<sup>\*</sup>, Kaori Taten<sup>\*</sup>, Mayumi Nishimura, Tetsu Nishikawa, Yoshiya Shimada, et. al: Age dependence of radiation-induced renal cell carcinomas in an Eker rat model, *Cancer Science*, 101(3), 616-623, 2010, doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01456.x(2010-02-08)

Yu Yamaguchi, Takashi Takabatake, Shizuko Kakinuma, Yoshiko Amasaki, Mayumi Nishimura, Tatsuhiko Imaoka, Kazumi Yamauchi, Yi Shang, Tomoko Miyoshi-Imamura, Hiroyuki Nogawa<sup>\*</sup>, Yoshiro Kobayashi<sup>\*</sup>, Yoshiya Shimada: Complicated biallelic inactivation of Pten in radiation-induced mouse thymic lymphomas, *Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis : A Section of Mutation Research*, 686(1/2), 30-38, 2010, doi:10.1016/j.mrfmmm.2009.12.011(2010-01-07)

Tomoko Imamura, Shizuko Kakinuma, Mutsumi Kaminishi, Mieko Okamoto, Takashi Takabatake, Yukiko Nishimura, Tatsuhiko Imaoka, Mayumi Nishimura, Kimiko Murakami-Murofushi<sup>\*</sup>, Yoshiya Shimada: Unique characteristics of radiation-induced apoptosis in the postnatally developing small intestine and colon of mice, *Radiation Research*, 173(3), 310-318, 2010

#### 学会発表

Yoshiya Shimada, Mayumi Nishimura, Tatsuhiko Imaoka, Kazumi Yamauchi, Kentaro Ariyoshi, Kazuhiro Daino, Yi Shang, Yoshiko Amasaki, Shinobu Hirano, Shizuko Kakinuma, et.al: Molecular signature in radiation-induced T-cell lymphomas, 2nd Asian Congress of Radiation Research (ACRR2009), Seoul, 2009.05

Shinobu Hirano, Shizuko Kakinuma, Yoshiko Amasaki, Norie Kowatari, Kazumi Yamauchi, Mayumi Nishimura, Tatsuhiko Imaoka, Yoshiya Shimada: Comparison of Ikaros, p53 and Kras point mutation in mouse thymic lymphomas induced by simultaneous exposure to X-ray and N-ethyl-N-nitrosourea., 2nd Asian Congress of Radiation Research (ACRR2009), Seoul, 2009.05

Yoshiko Amasaki, Shinobu Hirano, Kazumi Yamauchi, Mayumi Nishimura, Tatsuhiko Imaoka, Yoshiya Shimada, Shizuko Kakinuma: Detailed analysis of Ikaros mutation in mouse thymic lymphoma induced by simultaneous exposure of X-rays and N-ethyl-N-nitrosourea, 2nd Asian Congress of Radiation Research (ACRR2009), Seoul, 2009.05

Shizuko Kakinuma, Misaki Takimoto, Youtarou Kodama, Yoshiko Amasaki, Mayumi Nishimura, Yoshiya Shimada: AGE DEPENDENCY OF LYMPHOMAGENESIS BY RADIATION EXPOSURE IN Mlh1-DEFICIENT MICE, *KTCC 2009 International Workshop*, 京都, 2009.06

Yi Shang, Shizuko Kakinuma, Yoshiro Kobayashi\*, Yoshiya Shimada: TRANSCRIPTIONAL REGULATION OF Il9r IN RADIATION-INDUCED MOUSE T-CELL LYMPHOMA CELL LINE, KTCC 2009 International Workshop, 京都, 2009.06

柿沼 志津子、今村 智子、滝本 美咲、高島 貴志、甘崎 佳子、山内 一己、今岡 達彦、西村 まゆみ、室伏 きみ子\*、福士 政広\*、島田 義也: Mlh1欠損マウスに発生する消化管腫瘍とTリンパ腫の被ばく時年齢依存性、第24回発癌病理研究会、七尾市、2009.08

Erika Takahashi, Shizuko Kakinuma, Yoshiko Amasaki, Takashi Takabatake, Mayumi Nishimura, Ayumi Kubo, Tatsuhiko Imaoka, Hiroyuki Nogawa\*, Yoshiya Shimada: Genetic changes in heavy-ion-induced T-cell lymphomas in B6C3F1 mice, 第23回日本宇宙生物科学会, つくば, 2009.10

Shizuko Kakinuma, Misaki Takimoto, Shinobu Hirano, Akifumi Nakata, Youtarou Kodama, Yoshiko Amasaki, Yi Shang, Mitsuaki Yoshida, Yoshiya Shimada: Age dependence of T-cell lymphoma induction by radiation exposure in B6C3F1 and Mlh1-deficient mice, KIDS workshop 2009 in NIRS - IAEA NIRS Joint Workshop & NIRS Symposium on Radiation Protection for Children, 千葉, 2009.12

FUJIMOTO Shinji, KAKINUMA Shizuko, SHIMADA Yoshiya: An example of negative selection during thymic lymphomagenesis. The 5<sup>th</sup> International Workshop of Kyoto T Cell Conference (2009.6.1-4. 京都)

FUJIMOTO Shinji, KAKINUMA Shizuko, KINA Tatsuo, SHIMADA Yoshiya: Murine thymic lymphomas composed of two subpopulations: undifferentiated cells and differentiated cells. 第39回日本免疫学会総会・学術集会(2009.12.2-4. 大阪)

FUJIMOTO Shinji, KAKINUMA Shizuko, KINA Tatsuo, SHIMADA Yoshiya: Analysis of TCR  $\beta$  loci in murine thymic lymphomas induced by X-ray irradiation indicates that efficient TCR  $\beta$  gene V to DJ rearrangement has occurred. 第32回日本分子生物学会年会 (2009.12.9-12. 横浜)

藤本真慈、柿沼志津子、島田義也: 胸腺再生過程で高頻度に発生する胸腺リンパ腫におけるNotch1遺伝子部分欠損の解析. 京都大学再生医科学研究所平成21年度学術講演会 (2009.12.14. 京都)