

## 共同研究報告書

京都大学再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）

所属：放射線医学総合研究所

職名：チームリーダー

氏名：柿沼 志津子

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

### 記

1. 研究課題：*Mlh1* 欠損マウスの胸腺および脾臓に発生する 2 種類のリンパ腫における胎児期被ばくの影響
2. 再生医科学研究所共同研究者：再生統御学部門再生免疫学分野 助教 藤本真慈
3. 研究期間： ○短期研究課題 ・ 長期研究課題  
(平成 24 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日)
4. 研究経過及び研究成果：

胎児期・小児期の放射線被ばくによる小児白血病の増加が報告されているが、その生物学的メカニズムはよく分かっていない。放射線は、細胞死などを起こすことにより組織の構築を破綻させ、がんを誘発すると考えられている。造血組織においては、複数種類の細胞が協働して機能しており、その構築が未分化な時期における被ばくが、その後のリンパ腫 (T リンパ腫と B リンパ腫) の起源や分化段階にどのように影響するのかを明らかにすることを目的とした。

本研究では、DNA ミスマッチ修復遺伝子である *Mlh1* 欠損マウスを用いた。DNA ミスマッチ修復 (MMR) 遺伝子の欠損は、複製時に生じるミスマッチによってがん関連遺伝子にフレームシフトや点突然変異を蓄積する。*Mlh1* ヘテロ欠損はヒトの遺伝性非腺腫症性大腸癌の原因であり、ホモ欠損では小児の T または B 細胞白血病を発症することが報告されている。我々はこれまでに、*Mlh1* ホモ欠損マウスは自然誘発または生後の X 線照射で胸腺リンパ腫を高頻度に発症すること、胸腺リンパ腫の細胞では

胸腺細胞の増殖分化に重要な転写因子である *Ikaros* が高頻度にフレームシフト変異していることを明らかにしている (Kakinuma, *Oncogene*, 2007)。

本共同研究では、*Mlh1* ホモ欠損マウスの胎児期照射による発がん影響を解析し、非照射群に比べて胸腺リンパ腫の発生率・発生時期共に差は認められないが、脾臓リンパ腫の発症時期が早くなることが分かった。そこで、胎児期照射によって誘発された胸腺と脾臓に発生する 2 種類のリンパ腫について  $TCR\alpha$  鎖遺伝子座、 $TCR\beta$  鎖遺伝子座及び  $IgH$  鎖遺伝子座の組換えについて解析した。その結果、脾臓リンパ腫において  $V\beta$  gene segment の使用に偏りがあり、 $TCR\alpha$  鎖遺伝子の塩基配列に共通性があることが明らかになった。胎児期被ばくによるリンパ腫の発生には年齢特異的メカニズムが存在することが示唆された。

## 5. 研究成果の公表

1. S. Kakinuma, M. Nishimura, Y. Amasaki, M. Takada, K. Yamauchi, S. Sudou, Y. Shang, K. Doi, S. Yoshinaga, Y. Shimada: Combined exposure to X-irradiation followed by N-ethyl-N-nitrosourea treatment alters the frequency and spectrum of *Ikaros* point mutations in murine T-cell lymphoma, *Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis : A Section of Mutation Research*, 737(1-2), 43-50, 2012
2. S. Hirano, S. Kakinuma, Y. Amasaki, M. Nishimura, T. Imaoka, S. Fujimoto, O. Hino, Y. Shimada: *Ikaros* is a critical target during simultaneous exposure to X-rays and N-ethyl-N-nitrosourea in mouse T-cell lymphomagenesis, *International Journal of Cancer*, 132(2), 259-268, 2013

### [学会発表]

1. M. Sunaoshi, Y. Amasaki, S. Hirano, T. Takabatake, T. Morioka, M. Nishimura, Y. Shimada, A. Tachibana, S. Kakinuma: Age dependency of *Ikaros* and *Pten* alterations in radiation-induced T-cell lymphoma, *Childhood Cancer 2012 –International scientific conference on early exposure and childhood cancer–*, London, 2012.04
2. S. Kakinuma, M. Takimoto, S. Fujimoto, Y. Amasaki, S. Hirano, S. Kito, Y. Oota, M. Fukushi, Y. Shimada: Effects of in utero radiation exposure on lymphomagenesis in *Mlh1*-deficient mice, *Childhood Cancer 2012 –International scientific conference on early exposure and childhood cancer–*, London, 2012.04
3. 柿沼志津子: 子どもの放射線発がん感受性の謎に迫る、放射線防護研究センターシンポジウム、千葉、2012.03
4. 柿沼志津子、甘崎佳子、平野しのぶ、澤井知子、西村まゆみ、島田義也: 低線量放射線

と化学発がん物質との複合曝露による発がん影響、第 39 回日本毒性学会学術年会、宮城県仙台市、2012.07

5. 柿沼志津子: 幼若期被ばくの影響、日本放射線影響学会ワークショップ、福島県郡山市、2012.10
6. Y. Shimada, M. Nishimura, K. Daino, T. Imaoka, Y. Yamada, S. Takeda, Y. Amasaki, Y. Shang, T. Sawai, S. Hirano, K. Iwata, T. Morioka, C. Tsuruoka, B. Blyth, S. Tani, A. Hosoki, K. Ariyoshi, T. Kokubo, Y. Ishida, S. Kakinuma: Age dependent radiation sensitivity to carcinogenesis of mice and rats, NIRS International Symposium in collaboration with IAEA, Chiba, 2012.12
7. Y. Shimada, M. Nishimura, K. Daino, T. Imaoka, Y. Yamada, S. Takeda, Y. Shang, Y. Amasaki, T. Sawai, K. Iwata, T. Kokubo, Y. Ishida, S. Kakinuma: Age dependence of radiation carcinogenesis in mouse and rat models, The 25th International Symposium Foundation for Promotion of Cancer Research "Radiation and Cancer", Tokyo, 2012.12
8. 藤本真慈、柿沼志津子、島田義也 : TCR $\beta$ 鎖遺伝子の asynchronous rearrangement は常に成立しているか? Kyoto T Cell Conference 第 22 回学術集会、京都 2012.7.
9. S. Fujimoto, S. Kakinuma: Detecting an aberrant V(D)J recombination, a hybrid joint, in murine thymic lymphomas. 第 4 1 回日本免疫学会学術集会 神戸 2012.12
10. S. Fujimoto, S. Kakinuma Y. Shimada: Effects of X-ray irradiation on murine TCR $\beta$  chain gene rearrangement. 第 3 5 回日本分子生物学会年会□福岡 2012.12