

7.3 低線量放射線のがん関連遺伝子に与える影響調査

7.3.1 低線量率 γ 線照射マウスに生じた悪性リンパ腫の遺伝子発現

Gene Expression of Malignant Lymphomas Developed in Mice Continuously Exposed to Low-Dose-Rate Gamma-Rays

藤川 勝義, 田中 聡, タカ イグナシヤ III ブラガ*, 一戸 一晃, 田中 公夫, 小木曾 洋一
生物影響研究部

Katsuyoshi FUJIKAWA, Satoshi TANAKA, Ignacia BRAGA-TANAKA III, Kazuaki ICHINOHE,
Kimio TANAKA, Yoichi OGHISO
Department of Radiobiology

Abstract

We previously found that the life-shortening in B6C3F1 mice continuously irradiated at a low-dose-rate (LDR) (20 mGy/22h/day) for about 400 days with an accumulated dose of 8000 mGy was caused by early death from a variety of neoplasms including malignant lymphomas (MLs). In this study, we investigated changes in gene expressions of 20 MLs each from irradiated mice and non-irradiated control mice by using a microarray to characterize the gene expression profile of MLs induced by LDR irradiation. Hierarchical clustering analysis on genes related to cell growth, cell death and immune response identified 11 MLs which had a gene expression profile characterized by up-regulation of *Alk* and *Cd30* genes and down-regulation of *Bax* gene. Such *Alk*-positive MLs were found in 9 cases (45%) in the irradiated group, but only 2 cases (10%) in the non-irradiated control group. These results suggest a possibility that development of *Alk*-positive MLs might contribute to life-shortening of mice continuously irradiated with LDR gamma-rays.

1. 目的

平成7年度から平成15年度にかけて行った低線量放射線生物影響実験調査における寿命試験では、低線量率(20 mGy/22h/day) γ 線を約400日間連続照射し、集積線量が8,000 mGyに達したB6C3F1マウスに寿命短縮がみられ、これには悪性リンパ腫等による早期の腫瘍死が関わっていると考えられた(Tanaka *et al.* 2003, Tanaka *et al.* 2007)。本調査では、低線量率 γ 線を長期連続照射したマウスに生じた悪性リンパ腫に高い頻度でみられる遺伝子変異を検出し、早期腫瘍死による寿命短縮の仕組みについて探るために、B6C3F1マウスの照射群と非照射群に発生した悪性リンパ腫の遺伝子発現変化をマイクロアレイ法等により調べた。

2. 方法

8週齢のSPF B6C3F1メスマウス(C57BL/6N/Jclメス \times C3H/HeN/JclオスのF1)108匹に低線量率(20 mGy/22h/day) ^{137}Cs - γ 線を集積線量が8,000 mGyに達するまで約400日間連続照射を行った後、動物飼育室に移して飼育し、一、二週間に一度の頻度で健康状態を観察して、悪性リンパ腫が疑われたマウスを剖検し、悪性リンパ腫に侵襲されたリンパ節を採取・凍結保存した。非照射マウスについても同様に悪性リンパ腫試料を採取した。得られた悪性リンパ腫試料40検体(非照射群20検体、照射群20検体)のmRNAを抽出し、マイクロアレイ法により照射群と非照射群の遺伝子発現量を比較解析した。

3. 成果の概要

・マイクロアレイ法により照射群と非照射群の悪性リンパ腫の遺伝子発現量を比較したところ、発現量の平均値に有意差のある遺伝子はみられず、照射群の悪性リンパ腫で特異的に高い、或いは低い遺伝子発現がないことが示唆された。

・照射群と非照射群の各 40 検体の悪性リンパ腫について、細胞増殖・細胞死および免疫応答に関わる遺伝子発現プロファイルに基づいて悪性リンパ腫の分類を行ったところ、シグナル伝達に関わる *Alk*, *Cd30* 遺伝子の高発現、アポトーシス誘導に関わる *Bax* 遺伝子の低発現などの特徴を示す一群が検出された (Fig. 1 実線の囲み)。この一群を *Alk* 陽性群と呼ぶことにした。

・*Alk* 陽性群は非照射群の 10%、照射群の 45% を占めており、照射群において統計学的に有意に多かった ($p < 0.05$)。

・*Alk* 陽性悪性リンパ腫担癌マウスの日齢の中央値 (785.5 日) は *Alk* 陰性群のそれ (864.3 日) より 78.8 日早かったが、統計学的には有意ではなかった ($p = 0.079$)。

・*Alk* 陽性群にみられる遺伝子発現のうち、*Mapk*, *Pkc* 遺伝子 (シグナル伝達関連)、*Cdh* 遺伝子 (細胞接着関連) 等の高発現、*Cdc25*, *Ccn*, *Stmn1* 遺伝子 (細胞周期関連)、H2 抗原遺伝子 (免疫応答関連)、*Cdkn1a*, *Akt1*, *Pik3ca*, *Bad*, *Bcl2l1*, *Myc*, *Nfkb1*, *Casp* 遺伝子 (アポトーシス関連)、*Trp53*, *Atm*, *Pcna*, *Rad51* 遺伝子 (DNA 複製・修復関連) 等が特徴的で、これはヒト未分化大細胞性リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma) にみられる遺伝子発現の特徴に類似していた (Morris *et al.* 1994, Bullrich *et al.* 1994)。

・次年度は照射群に有意に高い頻度で存在した *Alk* 陽性群に特徴的な遺伝子発現プロファイルに着目し、中線量率 (400 mGy/ 22h/day) γ 線連続照射でマウスに生じた悪性リンパ腫と比較することで、低線量率放射線長期連続照射群にみられる悪性リンパ腫との違いや特徴を明らかにする予定である。

引用文献

Bullrich, F. *et al.* (1994) *Cancer Res.* **54**:2873-2877.

Morris, S. W. *et al.* (1994) *Science* **263**: 1281-1284.

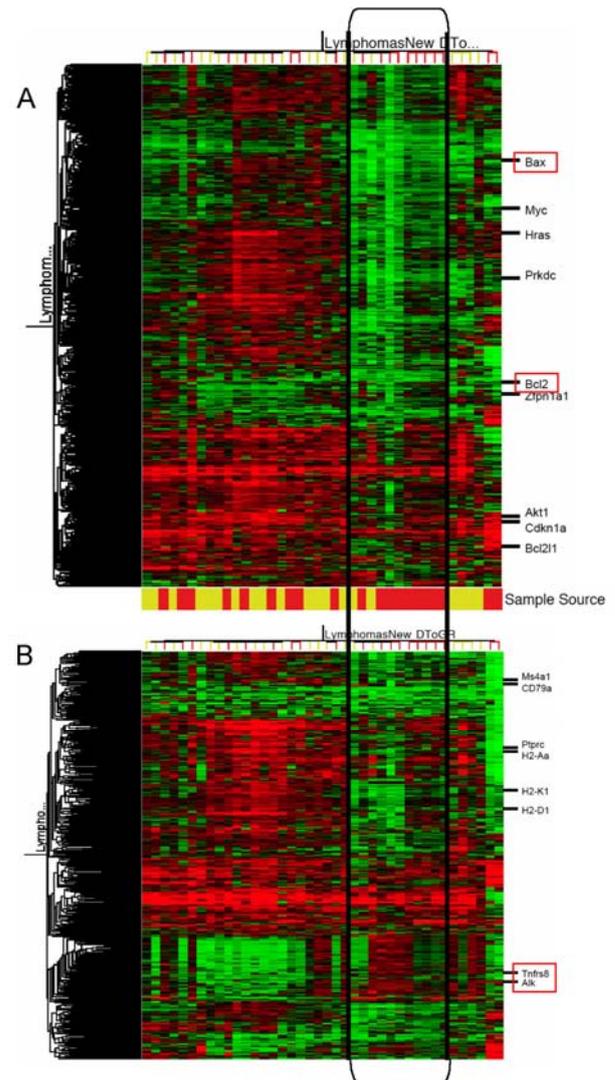


Fig. 1 Hierarchical clustering of genes relating to (A) cell growth and cell death (1694 genes), and (B) immune response (457 genes), Color bars on the bottom of panel A indicate sample sources: yellow shows MLs from non-irradiated mice; red shows MLs from mice long-term irradiated by gamma-rays at a LDR (20 mGy/22h/day) for 8000 mGy.