

平成25年度(基盤研究(S))研究概要(採択時)

【基盤研究(S)】

総合系(環境学)



研究課題名 In vivo, in situ 突然変異検出系を用いた環境および放射線リスク評価

(公財)放射線影響研究所・遺伝学部・副部長

のだ あさお
野田 朝男

研究分野: 環境学、環境解析学、放射線・化学物質影響科学

キーワード: 生物影響、体細胞突然変異

【研究の背景・目的】

放射線や環境物質は体を構成する全ての組織細胞に影響を及ぼすと考えられるが、これまで、個々の細胞にまで及ぶ影響評価の方法は確立していない。

本研究では、体細胞や生殖細胞の突然変異リスクを、組織細胞の「場」を保持しつつ、つまり組織の高次構築を壊すことなく生きたままの状態測定するマウスおよびメダカシステムを作製する。具体的には、突然変異が生じると細胞が生きたまま光る

(GFP陽性となる)システムを個体レベルで達成する。これを用いて、既存の系とは全く異なり、より直接的に体細胞突然変異リスクを評価する。本研究は、組織の再構築の場である組織幹細胞と、それから派生する分化して機能する細胞に対する環境・放射線リスク評価を *in vivo* システムとして可能とし、内在する分子メカニズムや遺伝的背景の影響研究へと踏み込む。

【研究の方法】

(1) Ames test の *in vivo* 高等動物版の様なシステムをイメージしている。特定遺伝子座における復帰突然変異(reversion)が生じると細胞が生きたまま光るシステム、さらには特定遺伝子の前進性突然変異(forward mutation)により細胞が生きたまま体の中で光るモデルマウスとメダカを作製する。復帰突然変異検出系においては、HPRT 遺伝子の部分重複からの復帰変異にて HPRT-GFP 融合蛋白質が発現する動物が確立した。前進性突然変異検出系としてはがん抑制遺伝子、あるいはがん遺伝子の変異により GFP が発現する、あるいは LOH を *in vivo* 発がんモニターする動物を作製する。

(2) 発達期の放射線感受性が組織ごとにどのように異なるか、あるいは胎児期の被ばくが生まれてからの体細胞突然変異リスクにどのように影響するか、被ばくのタイミングと線量を変えつつ測定する。動物個体の遺伝的背景の影響(例えば ATM や p53)も検討する。卵母細胞や精原細胞の放射線誘発突然

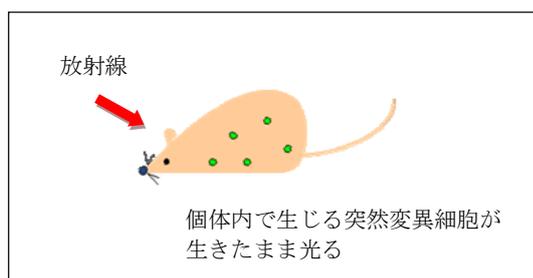


図1 モデル動物

変異率を測定し、放射線の遺伝的影響(次世代影響)を被ばく個体の生殖細胞変異にてモニターする系を確立する。

(3) 体内で生じた突然変異細胞集団の全ゲノムレベルの解析を行う。未分化細胞、組織幹細胞、分化にコミットした組織細胞の突然変異特性の相違について解析し、それぞれが個体レベルでの放射線影響にどのように寄与するか考察する。

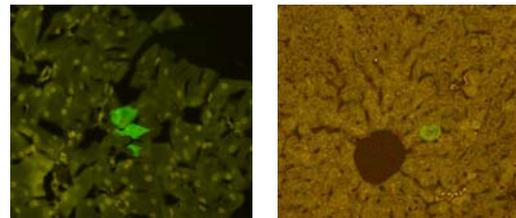


図2 脾臓と肝臓組織内に生じた突然変異細胞

【期待される成果と意義】

放射線感受性や発がんリスクの標的となる組織細胞の突然変異リスクを生体の「場」として、つまり *in vivo* で *in situ* で測定できるようになることの意義は大きい。乳がんのリスクを語るときは個体内での乳腺上皮細胞集団の誘発突然変異率を見るべきであるが、本研究ではそれが可能となる。遺伝的影響を生殖細胞変異で容易に推定できる様になることも重要である。この *in vivo* モデル動物システムは、生涯にわたる低線量被ばく影響を体の隅々まで検証するとか、発達期の個体の内部被ばくリスクをモニターするなど多くの応用研究に発展すると期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Noda, A. et al., *Mutat. Res.* 721:101-107, 2011.
- Noda, A. et al., *J. Cell Sci.* 125:5280-5287, 2012.
- Nakamura, N. et al., *Ann. Rev. Genet.* in press.

【研究期間と研究経費】

平成25年度-29年度
140,500千円

【ホームページ等】

<http://www.rerf.jp/>