

Genomic and gene expression signatures of radiation detected in medulloblastomas after low-dose irradiation in Ptch1-heterozygous mice

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2010-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石田, 有香 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2000942

順天堂大学 博士 (医学)

氏名 石田 有香

論文題目 Genomic and gene expression signatures of radiation in medulloblastomas after low-dose irradiation in *Ptch1* heterozygous mice
(*Ptch1*ヘテロ欠損マウスの低線量放射線照射後の髄芽腫における、ゲノムと遺伝子発現の放射線の刻印)

論文内容の要旨

医療被ばくが急増している近年、低線量の放射線被ばくによる発がんリスクを評価することは重要である。自然発生腫瘍と放射線誘発腫瘍を区別できる適切な指標があれば、低線量放射線の正確なリスク評価や放射線発がんメカニズムの解明にとって極めて有効である。

我々は *Ptch1* 遺伝子ヘテロ欠損の C3B6F1 マウスに生後 1 日で X 線 (0~3Gy) を照射し、髄芽腫の発生について線量効果関係を調べた。その結果、髄芽腫発生率の上昇と平均寿命の短縮に線量依存性が見られ、複数回の CT 検査被ばく量に匹敵する 50mGy という低線量でも放射線の影響を受けていることが判明した。また、髄芽腫組織において *Ptch1* 遺伝子のある 13 番染色体のヘテロ接合性消失 (LOH) を調べた結果、自然発生腫瘍では *Ptch1* 付近からテロメア側が全欠損する広範囲の LOH (S 型) を示し、3Gy 照射群では *Ptch1* 周辺領域のみに LOH が限定された (R 型)。50mGy~1.5Gy では両方の型が混在しており、線量依存的に R 型が増加した。これらのことから、R 型の LOH は放射線に特徴的な染色体異常であると示された。S 型と R 型の違いを調べるため、アレイ CGH とマイクロアレイ発現解析を行った。その結果、S 型では *Ptch1* 遺伝子周辺のゲノムコピー数は正常であるのに対し、R 型ではコピー数が半減していた。その領域の遺伝子発現はゲノムコピー数を忠実に反映しており、他の染色体領域における数百の遺伝子も S 型と R 型で異なった発現パターンを示した。

本研究により低線量被ばくによる発がんリスクや発がんメカニズム理解に役立つ特徴的ゲノム異常の存在がはじめて明らかになり、さらにその異常が広範な遺伝子発現パターンへ影響を及ぼしていることを明らかにした。