

# Ikaros is a critical target during simultaneous exposure to X-rays and N-ethyl-N-nitrosourea in mouse T-cell lymphomagenesis

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2013-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 平野, しのぶ メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001322">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001322</a>

順天堂大学 博士(医学)

氏名 平野 しのぶ

論文題名 *Ikaros* is a critical target during simultaneous exposure to X-rays and *N*-ethyl-*N*-nitrosourea in mouse T-cell lymphomagenesis

(X線とエチルニトロソウレアの同時複合曝露によって誘発されたマウス胸腺リンパ腫において *Ikaros* は重要な標的遺伝子である)

#### 論文内容の要旨

【目的】ヒトは生活環境中に存在する様々な発がん因子に常に曝露されている。よって、放射線被ばくによる発がんは、放射線と生活環境中の発がん因子との同時複合曝露の結果としてとらえる必要がある。しかし、同時複合曝露による発がんリスクやメカニズムに関する研究はほとんどなされていない。本研究では X線とエチルニトロソウレア (ENU) を同時複合曝露しマウス胸腺リンパ腫 (thymic lymphoma: TL) を誘発させ、TLの原因遺伝子である *Ikaros*, *Notch1*, *p53* と *Kras* の変異解析を行い、同時複合曝露の発がんメカニズムを明らかにすることを目的とした。

【材料・方法】4週齢の B6C3F1 雌マウスに X線 (0.8, 1.0Gy) を1週間間隔で4回全身照射し、同時期に ENU (100, 200ppm) を飲料水として4週間投与して TL を誘発した。さらに TL の発生率とがん関連遺伝子の変異頻度と変異スペクトラムを調べた。

【結果】同時複合曝露では、各単独曝露と比べて TL 発生率の相乗的増加と潜伏期間の有意な短縮が見られた。遺伝子変異解析の結果、同時複合曝露では *Ikaros* の変異頻度が各単独曝露に比べて有意に増加した (複合 50.9%, X線 25.8%, ENU 0%)。 *Ikaros* の変異にはスプライシング異常、欠失・挿入変異と点突然変異が見られ、同時複合曝露では特に点突然変異頻度が各単独曝露に比べて有意に増加した (複合 47.2%, X線 12.9%, ENU 0%,  $P < 0.01$ )。同時複合曝露で見られた *Ikaros* の点突然変異には、ヘテロ接合性の消失 (loss of heterozygosity: LOH) を伴う X線タイプ (10/25: 40%)、LOH を伴わない ENU タイプ (15/25: 60%) の2つのタイプがあり、さらに片側アレルに挿入やスプライシング異常を伴うタイプも見られた。 *Notch1* の変異頻度は全ての曝露条件で高く (~84.6%)、TL の発生に必須であることが示唆された。一方 *p53* と *Kras* の変異頻度は低かった (~23%)。

【結論】同時複合曝露では X線と ENU 両者の変異メカニズムが作用し、 *Ikaros* の不活化を促進していた。よって、 *Ikaros* は同時複合曝における標的遺伝子であり、 *Ikaros* の変異頻度の増加が複合曝露における TL 発生率の相乗的増加に寄与していることが示唆された。