

Molecular analysis of radiation-induced renal tumors in Eker (Tsc2+/-) rats

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2014-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井上, 達也 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001595

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1532 号

Molecular analysis of radiation-induced renal tumors in Eker (Tsc2+/-) rats

(Eker ラットにおける放射線誘発腎腫瘍の分子解析)

井上 達也 (いのうえ たつや)

博士 (医学)

論文内容の要旨

小児悪性腫瘍の治療に放射線治療は重要な役割を有するが、将来の発がんリスクが懸念される。しかし、小児期被ばくによる腎の発がんリスクは十分に解明されていない。我々は、がん抑制遺伝子である Tsc2 遺伝子の片側アリルに変異を持つ Eker ラットにおいて、胎生期および新生仔期の放射線被ばくが腎腫瘍の発生リスクを有意に増加させることを明らかにしてきた。本研究は、放射線誘発腎腫瘍における野生型アリルの Tsc2 遺伝子の不活化様式を解明することを目的とした。

実験は、胎生 19 日齢 (GD19)、または生後 5 日齢 (PND5) の F1 ラット (F344 x Eker : Tsc2+/-) に γ 線 2Gy を照射し、生後 52 週齢時に発生した腎腫瘍 (GD19 群 : 24 サンプル、PND5 群 : 10 サンプル)、および対照群から自然発生した腎腫瘍 (Control 群 : 8 サンプル) について、野生型アリルの Tsc2 遺伝子の不活化を病理学的、分子生物学的手法で解析した。照射群におけるラット個体あたりの腫瘍発生数 (GD19 群 : ♂7.6±1.6 ♀3.3±1.7、PND5 群 : ♂6.2±2.8 ♀2.2±1.3; mean±SD) は、非照射群 (♂2.9±1.5 ♀0.4±0.5) に比べて、雌雄とも有意に増加した (P<0.01)。Tsc2 遺伝子のヘテロ接合性の消失 (LOH) は、非照射群で 38%、GD19 群で 29%、PND5 群で 60%であった。Tsc2 遺伝子がマップするラット 10 番染色体上の LOH パターンを調べたところ、Tsc2 遺伝子を含む領域に染色体不分離もしくは組換え型 LOH が非照射群で 38%、GD19 群で 16%、PND5 群で 40%観察された。また、Tsc2 遺伝子を含む中間欠失型の LOH が GD19 群で 13%、PND5 群で 20%観察されたが、非照射群では 0%であった。Tsc2 遺伝子の LOH が見られなかったサンプルに対して、塩基配列の解析を行ったところ、非照射群と GD19 群に欠失変異 (13%、4%) とフレームシフト変異 (13%、17%) が野生型アリルに検出された。また、GD19 群ではミスセンス変異 (4%) が検出された。LOH および塩基配列解析で変異が検出されなかった腫瘍について、Tsc2 遺伝子タンパク (チュベリン) の発現をウェスタンブロット法で確認したところ、チュベリンの欠損が非照射群で 2/2、GD19 群で 3/4、PND5 群で 0/2 観察された。

本研究では、自然発生腎腫瘍の約 90%に、また放射線誘発腎腫瘍の約 60-70%に Tsc2 遺伝子の不活化が明らかになった。照射群では中間欠失型の LOH の増加が特徴的であり、放射線特異的な変異であることが示唆される。