

放射線のがん化のリスクに対するシチジンデアミナーゼの関与

[1]組織

代表者: 齋藤 陽平(東北医科薬科大学)
対応者: 鈴木 正敏(東北大学加齢医学研究所)
分担者: 山本 文彦(東北医科薬科大学)
山本 由美(東北医科薬科大学)
桑原 義和(東北医科薬科大学)

研究費:物件費 20万円

[2]研究経過

(本研究の目的)

福島第一原発事故による放射性物質の環境中への放出は、周辺地域住民の被ばくだけではなく、食品汚染への不安をももたらした。現在、推定年間積算放射線量が50mSvを超える地域は帰宅困難区域として、立ち入りが規制されている。一方で、放射線障害リスクからの防護を別とすれば、100mGy以下の放射線被ばくが与える生物学的・細胞生物学的影響には不明な点が多い。低線量放射線による生物学的影響を調査する研究は広く行われているが、発がん低線量放射線との因果関係にはその発生率の低さもあり不明なことが多く、未だ統一的な見解は出ていない。現在、放射線によるDNAへのダメージが、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の突然変異を引き起こすことで発がんのリスクになると考えられている。近年、自然発生がんのグループの一部にC>T/G>A変異が多いことが次々と報告され、さらに、この変異にはシチジンデアミナーゼの一種であるAPOBEC3の関与が示唆されている。がんはその発生過程において、放射線で誘発されたかそれ以外の原因で誘発された突然変異かを区別することはできない。本研究において、放射線による突然変異にもAPOBEC3の関与があるかを検証し、放射線による発がんリスクの新しい作用機序の解明と放射線防護剤開発を目標に研究を行う。

(本研究の概要)

放射線照射による突然変異に対するAPOBEC3の寄与を調査するために、放射線照射によるAPOBEC familyの発現変化の測定、CRISPR-Cas9のゲノム編集技術を用いたAPOBEC3B、APOBEC3C knock out細胞の作成と放射線照射による突然変異率の変化の測定を行なった。

(研究打ち合わせ等の開催状況)

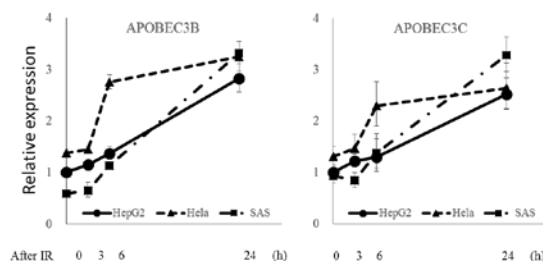
データ検討会を開くと同時に、メールで意見交換を随時行い次の実験計画を検討した。

[3]成果

(3-1)研究成果

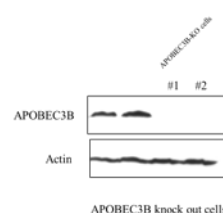
1. 放射線照射によるAPOBEC familyの発現変化

放射線によるAPOBEC familyの発現誘導の有無を調べるため、複数のがん細胞(HepG2, SAS, Hela)においてmRNA及びタンパク質レベルでの発現変動を経時的に測定した。そのうち、APOBEC3B, APOBEC3Cは、どの細胞においても放射線照射により線量依存的なmRNAとタンパク質の発現増加が確認できたが、APOBEC3DE, APOBEC3Fは、細胞間で発現変動が異なり、APOBEC3Gは、Helaでは放射線照射後に著しい増加が認められるが、SASでは発現が低いままであることが明らかになった。



2. APOBEC3 knock out細胞の作成

放射線照射によるAPOBEC3の発現増加により突然変異率が変化するかを調査するため、HepG2にCRISPR-Cas9のゲノム編集技術を用いて、照射実験においてどの細胞でも照射後の発現増加が認められたAPOBEC3B, APOBEC3Cのノックアウトを試み、それぞれのノックアウト細胞を樹立した。



3. APOBEC3 ノックアウト細胞における放射線感受性と突然変異率

樹立した APOBEC3 のノックアウト細胞を用いて、放射線感受性と放射線照射後の突然変異率を解析した。ノックアウト細胞は放射線照射後の生存率が低下するだけでなく、自然突然変異率、放射線照射後の突然変異率もコントロール細胞と比較すると低下することが明らかになった。

現在は、さらに詳細な解析を行なっている。

(3-2)波及効果と発展性など

放射線による突然変異への APOBEC3 の寄与を精査することで放射線によるがん化の新しい作用機序の解明が期待され、特に低線量率における放射線の生物学的影響や発がんリスクに関する結果が得られることが期待される。また、新規放射線防護剤の開発や放射線治療後の放射線耐性細胞の出現抑制にもつながる知見を得られることで、広く社会貢献できる結果が期待できる。

[4]成果資料

Transglutaminase 2 contributes to radioresistance on CRR cell. (2016) 第 39 回分子生物学会年会 横浜