

3. 低線量放射線影響

低線量率放射線照射下での細胞増殖における DNA 損傷修復遺伝子の役割

背 景

高自然放射線地域におけるヒトの疫学調査から、低線量率放射線が生物に与える影響は、高線量率の場合とは大きく異なることが明らかになりつつあるが、その機構を解明するためには、放射線による DNA 損傷やその修復の機構の違いを明らかにする“分子疫学”と呼ばれる研究が強く望まれている。放射線が DNA に生じる主な損傷として、DNA の 2 本鎖切断が知られており、この切断に対する修復の経路を、適切な細胞特性と組み合わせて分子疫学的に調べた。

目 的

DNA2本鎖切断を修復するさまざまな遺伝子を選択的に欠損させることができるという特性が知られている細胞(ニワトリ B リンパ細胞株 DT40 と称す)に注目し、高線量率および低線量率長期照射がDNA修復に及ぼす影響を解析・評価する。

主な成果

遺伝子である DNA は2重らせん構造の高分子であり、放射線により DNA2 本鎖切断がおこる場合がある。この DNA2 本鎖切断を修復する主な経路には、切断末端同士を速やかに再結合させるタンパク質 *Ku70*、切断末端を認識する酵素 (*DNA-PKcs*、*ATM*) が関与した「非相同末端結合」、および無傷のコピーを使って修復するタンパク質 (*Rad51*、*Rad54*) が関与した「相同組換え」の存在が知られている(図1)。

1. 低線量率・長期照射 (1.0 mGy/hr の γ 線) の結果、非相同末端結合において、低い修復率が認められたケースは、切断末端に結合するタンパク質 (*Ku70*) を欠損した細胞、および切断を再結合するタンパク質に情報を伝える酵素 (*DNA-PKcs*) を欠損した細胞 (図2(A))、*Ku70* および *ATM* の両方を欠損した細胞の2ケースであった。一方、修復率が高かったケースは、*Ku70* と同様に切断末端の認識を行う酵素 (*ATM*) を欠損した細胞であった。この結果から、*Ku70*、*DNA-PKcs* を介した非相同末端結合が、低線量率放射線によって生じた DNA2 本鎖切断を、主に認識・修復していることが明らかになった。
2. 低線量率照射の場合には、相同組換え修復において組換え反応の進行に関与するタンパク質 (*Rad51* および *Rad54*) を欠損した細胞では、修復効果は高かった (図2(A))。さらに、*Ku70* および *Rad54* の両方を欠損した細胞の修復効果も高く、*Rad54* のみを欠損した細胞よりわずかに低い程度であった (図2(A))。
3. 高線量率 0.9 Gy/min の X 線 2 Gy を照射の場合には、*Rad51* および *Rad54* を欠損した細胞でも、*Ku70* および *DNA-PKcs* を欠損した細胞と同レベルの修復率の低下が認められた (図2(B))。
4. 高線量率照射の場合には、低線量率照射の場合とは異なり、*Rad54* および *Ku70* の両方を欠損した細胞が、最も低い修復率を示すことがわかった (図2(B))。

以上の結果から、高線量率放射線の場合には、短時間に多数の DNA 損傷が生じるため、その修復には非相同末端結合と相同組換え修復が両方とも必要となる。一方、低線量率放射線を照射した場合には、ごく散発的に DNA 損傷が生じるため、全細胞周期で働く非相同末端結合だけで、効率的に修復されることが明らかになった。

今後の展開

ヒト細胞等を用い、非相同末端結合による修復効率と精度を詳細に解析し、低線量・低線量率放射線のヒトへの影響を予測・評価できるバイオチップシステムを構築し、放射線発がんの予防効果の検証に役立てる。

主 担 当 者 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 特別契約研究員 富田 雅典

関連報告書 投稿論文(2007年5月予定)

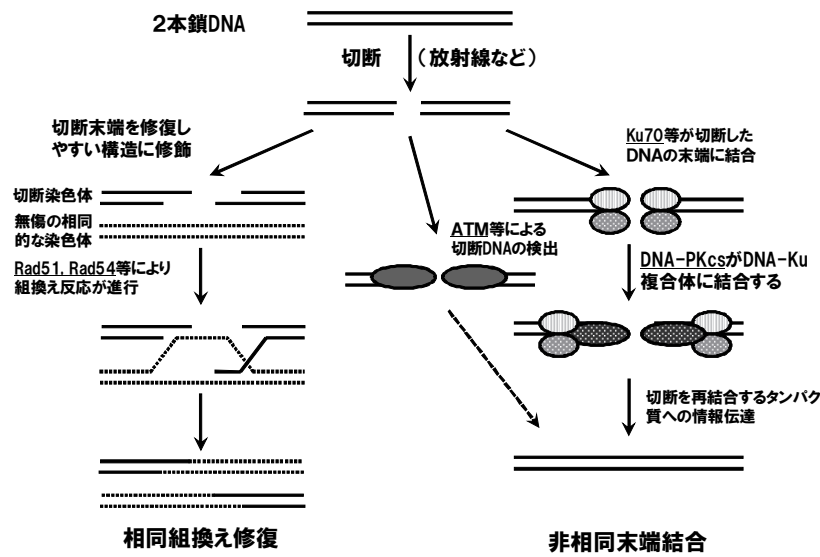


図1 DNA2本鎖切断の修復経路

切断末端同士を速やかに再結合させる「非同相末端結合(右)」と、無傷のDNAのコピーを使って修復する「相同組換え(左)」の存在が知られている。

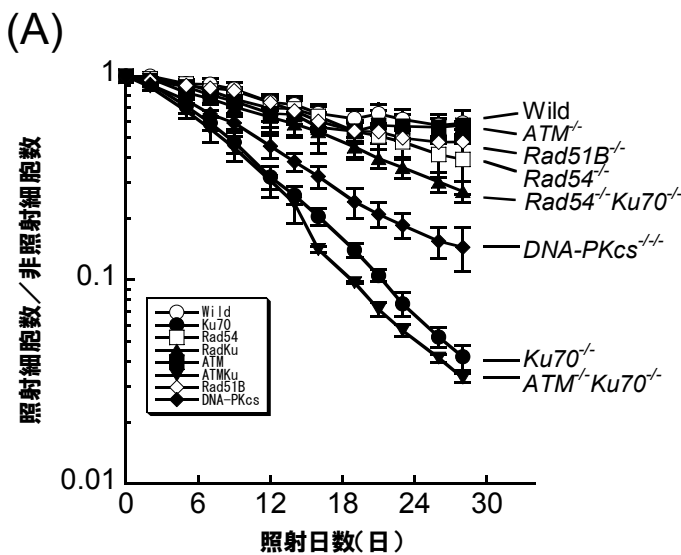
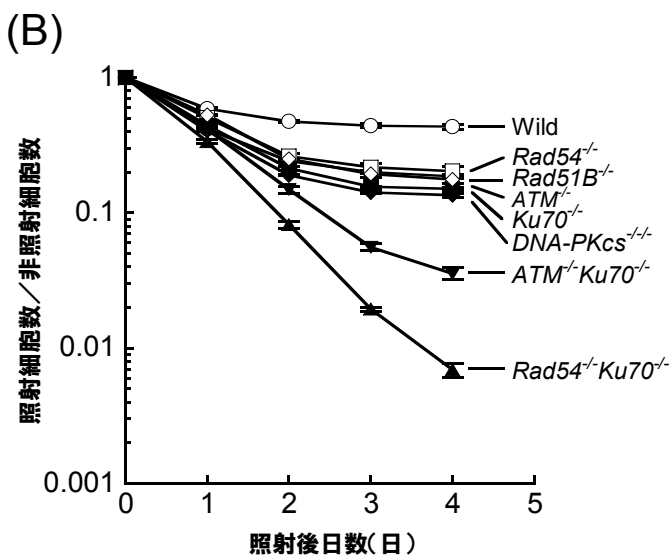


図2 低線量率・高線量率照射による修復率の違い

各時点における非照射細胞集団の細胞数に対する照射細胞集団の細胞数の比で表した。この値が高いほどDNA2本鎖切断の修復効果大きい。



Wild-type (○), Rad51B^{-/-} (◇), Rad54^{-/-} (□), Ku70^{-/-} (●), DNA-PKcs^{-/-} (◆), ATM^{-/-} (■), ATM^{-/-}Ku70^{-/-} (▼), Rad54^{-/-}Ku70^{-/-} (▲)