

低線量率放射線が遺伝子発現量の変動に与える影響

- 放射線応答性遺伝子群の解析 -

背景

低線量や低線量率の放射線が生物に与える作用が、高線量や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。当所でも約 1 mGy/時の低線量率照射で発がんの抑制や、生体防御機能の増強が見られることを明らかにしてきた。しかし、このような極めて低い線量率における分子レベルの機構についてはほとんど知見がない。

高線量率の放射線に関しては、その応答の分子レベルの機構として、がん抑制遺伝子 p53 が放射線により活性化され、関連した遺伝子^(注)の発現量を上昇させることにより、放射線応答の中心的な役割を果たすことが知られている。低線量率放射線についても、このような分子レベルでの機構を明らかにしていくことが求められている。

目的

がん抑制遺伝子 p53 の関連遺伝子について、低線量率放射線照射時の発現量の変動を測定し、高線量率照射時の応答との差異を明らかにする。

主な成果

ヒト急性リンパ芽球白血病細胞を材料として用いて、約 1 mGy/時の低線量率 線照射時の遺伝子発現量の変動とその時の細胞の挙動を調べ、低線量率放射線照射に対しても p53 が関与しているが、その応答の内容は高線量率の場合とは異なることを明らかにした。主な実験結果は以下の通りである。

1. 高線量率照射後に発現が上昇することが知られている p21^{waf1} について、低線量率においても 1 日以上照射により発現量の上昇が観察された。発現量は、約 1 週間までは照射期間に応じて増加し、以後約 1.5 倍前後でほぼ一定となり、照射期間中少なくとも 311 日後まで持続していた(図 1. および)。
2. さらに p53 の機能が抑制された細胞株に低線量率照射を行い、p21^{waf1} の発現量の変動を調べた。その結果、p53 が働いていない細胞ではその発現量上昇がほぼ抑制されており(図 1.) 低線量率の放射線による p21^{waf1} の発現量上昇に対する p53 の関与が裏付けられた。
3. 他の p53 関連遺伝子についても発現量を測定したところ、高線量率では発現量の上昇が見られる遺伝子のうち、GADD45 および Bax については 1.1 倍程度の弱い増加が認められたが、MDM2 については変動がみられなかった。
4. 高線量率放射線で観察される、p53 の活性化による細胞周期の停止および細胞増殖の遅延は、低線量率放射線照射の場合には認められなかった(図 2)。

(注) p53 の活性化による発現量の上昇が知られている p53 関連遺伝子として、p21^{waf1}(細胞周期制御に関与)、GADD45(DNA 修復に関与)、Bax(アポトーシスに関与)、MDM2(p53 機能制御に関与)などがある。

今後の展開

今回検討した遺伝子の下流に位置する遺伝子や、それによって引き起こされると考えられる細胞応答について検討を行い、細胞レベルでの生体影響における、低線量率放射線特有の応答を解明する。

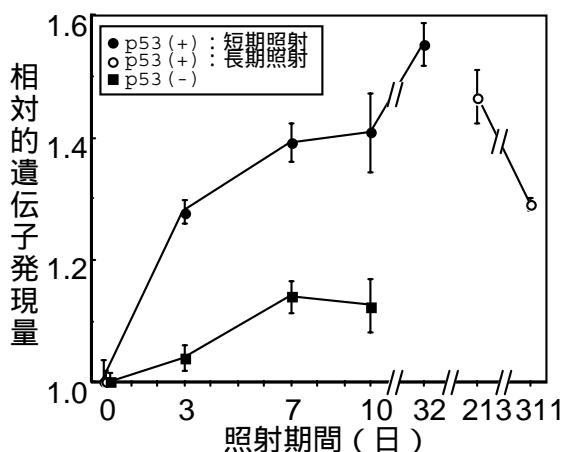


図1 低線量率 線照射時の p21^{waf1} 遺伝子の発現量の変動

● : 正常な細胞、○ : p53 の機能が失われた細胞
非照射を 1 とした時の照射時の発現量について、同一サンプルを 4 回測定した結果の平均と標準偏差

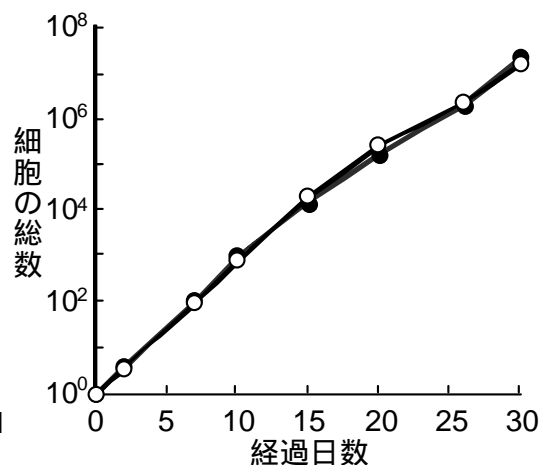


図2 低線量率 線照射が細胞増殖におよぼす影響の解析

○ : 低線量率照射細胞、● : 非照射細胞
細胞の継代毎の増殖度を元にして求めた、培養開始時を基準にした細胞総数

研究報告 G03013	キーワード：放射線、低線量率、遺伝子発現、がん抑制遺伝子 p ⁵³ 、細胞周期制御遺伝子 p21 ^{waf1}
関連研究報告書	
担当者	岩崎 利泰（低線量放射線研究センター）
連絡先	（財）電力中央研究所 低線量放射線研究センター 事務担当 Tel. 03-3480-2111(代) E-mail : ldr-rr-ml@criepi.denken.or.jp