

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

放射線が DNA に生じる主な損傷として、DNA の 2 本鎖切断がある。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、高自然放射線地域におけるヒトの疫学調査からも明らかになりつつあるが、その機構を解明するためには、低線量率放射線と高線量率放射線によって生成される DNA 損傷やその修復機構の違いを明らかにする“分子疫学”と呼ばれる細胞および動物実験との融合が強く望まれている。

目的

いろいろな DNA 2 本鎖切断の修復遺伝子を選んで欠損させることができる細胞(ニワトリ B リンパ細胞株 DT40 と称す)を用いて、高線量率放射線照射、および低線量率長期照射が細胞の増殖率に及ぼす影響を解析・評価し、DNA 損傷、およびその修復機構の違いを明らかにする。

主な成果

DNA は二重らせん構造の高分子であり、放射線により DNA 二本鎖切断がおこる場合がある。この DNA 二本鎖切断を修復できる主な経路には、末端同士をそのまま再結合させる「非相同末端結合」と、無傷のコピーを使って修復する「相同組換え」の存在が知られている(図1)。

1. 低線量率 1.1 mGy/hr の γ 線長期照射、および高線量率 0.9 Gy/min の X 線短期照射(総量で 2Gy)の放射線を照射した結果、①非相同末端結合において切断末端に結合する酵素(*Ku70*)を欠損した細胞、および②切断を再結合するタンパク質に情報を伝える酵素(*DNA-PKcs*)を欠損した細胞において、顕著な増殖の抑制効果が認められた。
2. 低線量率照射の場合には、①相同組換え修復において切断末端を修復しやすい構造に修飾する酵素(*NBS1*)を欠損した細胞、および②その後の組換え反応の進行に関与する酵素(*Rad54*)を欠損した細胞では、顕著な増殖の抑制効果は見られなかった。一方、高線量率照射の条件では、*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増殖抑制効果が認められた。
3. 低線量率照射の場合には、*Rad54* および *Ku70* の両方を欠損した細胞の増殖抑制効果は *Rad54* を欠損した細胞とほぼ同レベルであるのに対し、高線量率照射の場合には最も高い増殖抑制効果を示すことがわかった。

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

ヒトリンパ球細胞等を用い、非相同末端結合による修復効率と精度を詳細に解析し、低線量率放射線のヒトへの影響を予測・評価する。高自然放射線地域における影響評価に、分子疫学研究として成果を反映させる。

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 「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」 電力中央研究所報告:L05009 (2006年3月)

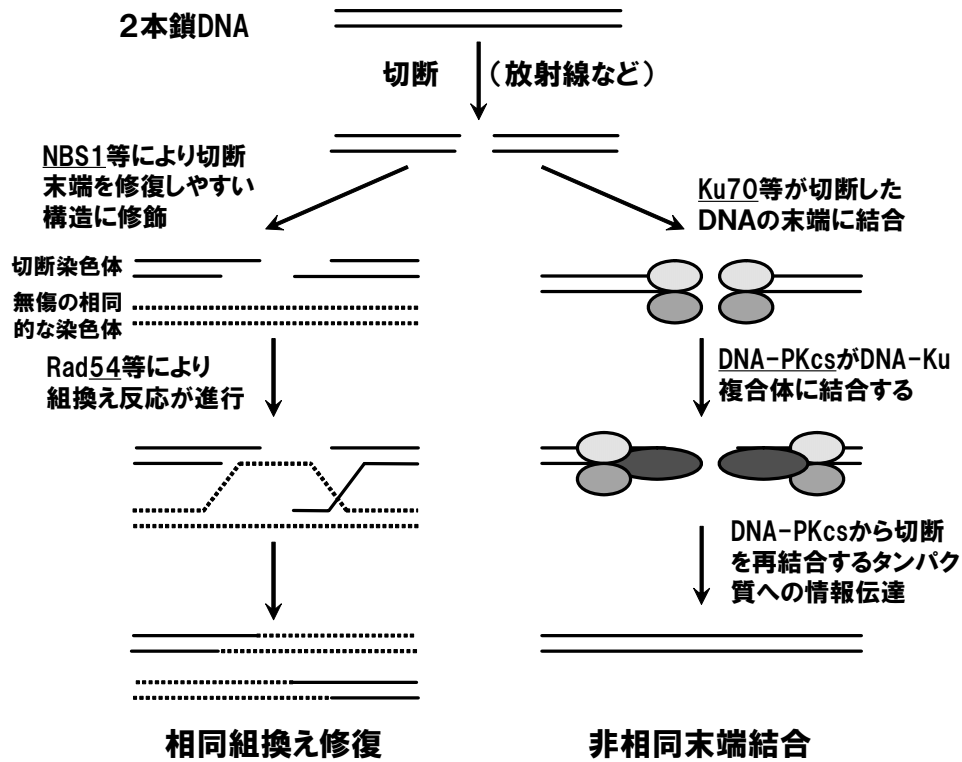


図1 DNA2本鎖切断の修復経路

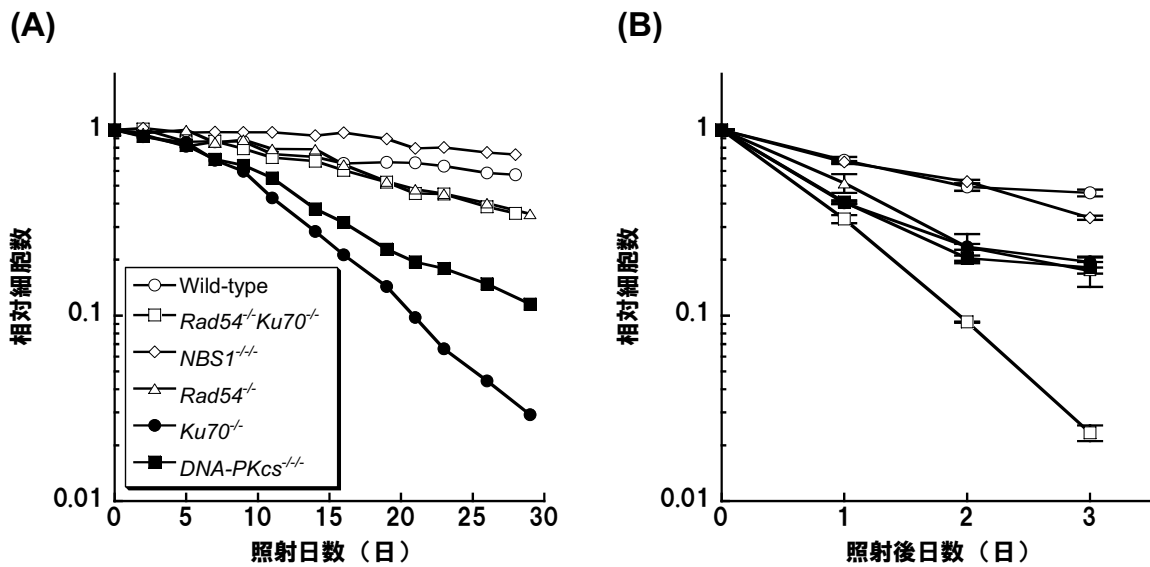


図2 低線量率・高線量率照射による増殖抑制効果の違い

(A) 低線量率 1.1 mGy/hr γ 線照射、(B) 高線量率 0.9 Gy/min X線 2 Gy 照射 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。