

# $\gamma$ 線誘発マウス胸腺リンパ腫発症に寄与する Myc 活性化は 遺伝的素因により影響される

佐 藤 俊 大

新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞医学専攻細胞機能講座  
消化器内科学分野（主任：青柳 豊教授）

## **Myc Contribution to $\gamma$ -ray Induced Thymic Lymphomas in Mice of Different Genetic Predispositions**

Toshihiro SATO

*Department of Cellular Function of Gastroenterology and Hepatology,  
Niigata University School of Medicine  
(Prof. Yutaka AOYAGI)*

### 要 旨

Myc トリソミーまたは Myc 遺伝子領域の増幅は、 $\gamma$ 線誘発マウス胸腺リンパ腫の発症過程の早期によくみられ、放射線の作用標的のひとつが Myc であることが示唆される。Myc 活性化は p53 機能を活性化し、その結果アポトーシスを引き起こす。したがって、Myc 活性化により誘発されたリンパ腫の多くに p53 の突然変異が認められている。著者は p53+/-マウスに放射線照射でリンパ腫を誘発すると、Myc トリソミー頻度が増大するはずと仮定した。Myc トリソミーを PCR 法により多型解析すると、放射線誘発 p53+/-マウスリンパ腫の 62 % (23/37) に Myc トリソミーがみられ、放射線誘発 p53+/+ マウスのリンパ腫での 66 % (23/35) と類似していた。この結果は、仮定した Myc のトリソミー頻度の増大を示さず、放射線が Myc 活性化を標的にしていることは否定的であった。一方 Bcl11b ヘテロの遺伝背景をもつマウスを用いた検討でも否定的な結果が得られた。すなわち、Myc トリソミーの頻度は放射線誘発 Bcl11b+/+p53+/-では 15 % (4/27) と放射線誘発 Bcl11b+/-マウスの 35 % (9/25) よりもむしろ低頻度であった。この結果は、Bcl11b の機能障害によって Myc トリソミーの寄与は減少することが示唆された。その理由として、Myc 活性化と Bcl11b の不活化がリンパ腫発症で同様の機能を持つか、または平行なシグナル経路で働く可能性が示唆された。p53 と Bcl11b の遺伝子型による影響の違いから、Myc のリンパ腫発症への寄与は遺伝的背景に影響を受けることが示唆された。

**Key words:** Myc, Bcl11b/Rit1, thymic lymphoma, irradiation

Reprint requests to: Toshihiro SATO  
Department of Cellular Function of  
Gastroenterology and Hepatology  
Niigata University School of Medicine  
1 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 番町  
新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞医学専攻  
細胞機能講座消化器内科学分野 佐 藤 俊 大

## はじめに

$\gamma$ 線は環境中に存在する発がん因子であり、胸腺リンパ腫は放射線誘発がんの古典的なモデルのひとつである。放射線誘発胸腺リンパ腫の発症機構は実験用マウスを用いて研究されてきた<sup>25)</sup>。その発症率はマウスの系統や遺伝的背景によって左右される<sup>1)</sup>。例えばBALB/c系統は胸腺リンパ腫を発症しやすく、MSM系統は抵抗性である<sup>2)</sup>。また、p53欠損マウスは様々な腫瘍を発症しやすくなることなどが知られている<sup>3)4)</sup>。胸腺リンパ腫発症原因のひとつにMycの活性化があげられるが、この活性化には15番染色体のトリソミーまたはMyc遺伝子領域の増幅の関与が報告されている<sup>5)–7)</sup>。このトリソミーはリンパ腫発症の初期の段階から認められていることから、リンパ腫発症の初期段階で生じるものと考えられている<sup>8)</sup>。著者は以前、Mycトリソミーが放射線照射後の萎縮胸腺においても検出され、その頻度はIkaros, PtenのLOH, Notch1の増幅よりも高く、Bcl11b/Rit1のアリル欠損の頻度と同様であることを報告した<sup>9)</sup>。このBcl11b/Rit1は著者が単離同定したものであり、Zinc-finger転写因子をコードするハプロ不全型の腫瘍抑制遺伝子である<sup>29)28)21)23)</sup>。リンパ腫発症におけるMyc活性化と他の遺伝子の突然変異の関係は未解決なところがあるが、発症初期の段階から認められていることから、放射線が誘発する2本鎖DNA切断による遺伝的不安定性が、Mycの活性化をもたらす可能性が考えられる。

Mycは、細胞の増殖、成長、アポトーシスのようなさまざまな生物学的過程において重要な役割を担う転写因子であり、ヒトの癌の約20%に異常が報告されている<sup>10)</sup>。Mycの過剰発現は腫瘍化を開始し維持することができるが、興味深いことに腫瘍細胞でMycの不活化を誘導すると、その腫瘍は退縮する<sup>12)–15)</sup>。Myc機能とp53の関係もよく知られており、Mycの活性化はp19<sup>ARF</sup>を誘導し、p19<sup>ARF</sup>がMdm2に直接結合することで、その機能を抑え、その結果p53依存性のアポトーシスが誘導される<sup>26)</sup>。また、Mycトランスジ

ェニックマウスに発症した胸腺リンパ腫ではp53かp19<sup>ARF</sup>の不活化が高頻度でみられる。また、多数のヒトのがんにおいてもMycの活性化とp53の不活化の合併が報告されている。したがって、これらのMycトランスジェニックマウスはMycの活性化や不活化がリンパ腫や他のがんにおいてどのように影響するかを調べるのに有用である<sup>16)</sup>。しかしながら、それらはMycの活性化そのものの研究については無力である。たとえば、 $\gamma$ 線によるMycの活性化や他の遺伝子の突然変異時にMycの活性化頻度などの検討には利用できない。実際、著者はBcl11b/Rit1アリル欠損をもつマウスに誘発された胸腺リンパ腫では、野生型マウスで誘発された胸腺リンパ腫に比べ、Myc活性化の頻度は低下することを報告している。

そこでMyc活性化への放射線および突然変異の影響を検討するために、我々はp53やBcl11b/Rit1アリル欠損マウスに胸腺リンパ腫を誘発し、これらのリンパ腫おけるMycトリソミーの頻度について検討した。本論文では遺伝子型の違いによって、 $\gamma$ 線誘発胸腺リンパ腫へのMycトリソミーの寄与が異なること、およびMyc活性シグナル伝達経路とBcl11b/Rit1の経路がリンパ腫発症において平行的な役割を担うことを示す。

## 方 法

### マウスおよびリンパ腫発症

本検討に用いたBALB/c Bcl11b/Rit1+/-マウスとMSM p53-/-は新潟大学の動物管理施設にて飼育された。Bcl11b/Rit1+/-マウスとp53-/-マウスを交配させ、Rit1+/-p53+/-ダブルヘテロとp53+/-ヘテロの(BALB/c × MSM) F1マウスを作製した。64頭のマウスを4週齢で $\gamma$ 線3Gyを一回照射にて暴露した。Bcl11bおよびp53の遺伝子型のタイピングは以前報告したとおりである<sup>20)21)</sup>。胸腺リンパ腫発症は努力性呼吸の有無そして胸腺腫瘍の硬結の触知にて診断した。腫瘍存在は最終的にはマウスの剖検にて確認した。本検討で用いたp53+/-マウスリンパ腫は、4週齢時より $\gamma$ 線2.5Gyで週一回照射を4週間繰り返したものより

発症したものをを用いた<sup>19)</sup>。全ての動物実験は新潟大学動物管理施設の設けるガイドラインに沿って行なった。

## DNA 抽出

DNA は Dneasy Tissue Kit (Qiagen) を用いて脳およびリンパ腫から抽出した。

## PCR 分析

PCR は以前報告した方法で行なった<sup>9)</sup>。プライマーは、Bcl11b: 5'-GGCTGAATTTACAGGATGAGG, および 5'-CTTGAACCCCAACTTCTG TG,, Myc: 5'-GCAGACACTTCTCACTGGAA, および 5'-GTTTCCAACGCCCAAAGGAA である。PCR 産物は適切な制限酵素にて処理後にゲル電気泳動法にて一ヌクレオチドの多型を分析した。Myc は Taq I によって、BALB/c では 178bp, MSM では 140bp+38bp のバンドとして認識される。PCR バンドはエチジウム・ブロミドにて染色し、Molecular Imager FX (Bio-Rad Laboratories) を用いて定量化した。BALB/c と MSM アリルの比または、リンパ腫の MSM と BALB/c アリルの比は正常の脳から抽出した DNA を用いて規準化した。アリル比は、BALB/c と MSM アリルの比が 1 以上の際に正とし、1 以下の際に負とした。

## 結 果

この実験で使用したリンパ腫の遺伝子型、放射線照射法およびサンプル数を表 1 に示す。使用したサンプルのほとんどは過去に作製されたもので、新たに作製したのは p53<sup>-/-</sup>と Bcl11b/Rit1<sup>+/-</sup>を交配して作製した系統に発症した胸腺リンパ腫のものである。Myc トリソミーの解析には、PCR を用いて Myc の存在する 15 番染色体上における BALB/c と MSM アリル間による多型について検討した。図 1A (上) は、(BALB/c × MSM) F1 マウスの p53<sup>+/-</sup>に発生した、 $\gamma$ 線誘発胸腺リンパ腫の Myc 領域に設定した 1 組のプライマーを用いた PCR 法の実験結果を示す。BALB/c アリルと MSM アリルに由来する多型バンドがみられ

る。図 2A はこの結果をもとに計算した、リンパ腫におけるバンド濃度比の違いの分布図を示す。バンド濃度比で MSM/BALB/c の比が 1 より大きいときを正に、BALB/c/MSM が 1 より大きいときを負として表示した。バンド比が 1.2 以上または -1.2 以下の際にトリソミーや Myc 部の部分増幅が生じたと判定したが、それは正常組織でのバンド濃度比が -1.2 から 1.2 に分布していたためである (図 1B, 2B)。この検討における Myc 増幅頻度は 62 % (23/37) であった (表 1)。図 1A の中段および下段は Myc 領域よりもセントロメア側およびテロメア側の領域にセットした別の 2 組のプライマーを用いて行った結果を示す。23 サンプルのうち 18 サンプルで、3 種のプライマーで同じか同様の結果が得られ、残りの 5 サンプルは Myc 部にのみ不均衡を示した。このことからバンド比の違いのほとんどはトリソミーによるもので、一部には転座や遺伝子領域部分のみの増幅といったものもみられることが考えられた (これらのものも含め今後は単にトリソミーと表現する)。この検討結果では、p53<sup>+/-</sup>リンパ腫におけるトリソミー頻度は 62 % であり、p53 野生型の放射線誘発リンパ腫における 66 % (23/35) と類似の結果であった<sup>9)</sup>。p53 野生型アリルの欠損率は 81 % (26/32) であり (データは示さない)、以前著者の報告した結果の 86 % (137/160)<sup>20)</sup>と同様の結果であった。p53 野生型アリルの高い欠損頻度および Myc トリソミー頻度に差がないことから、p53 不活性化は放射線照射後の Myc 活性化に影響を及ぼさないことが示唆された。

著者は以前、Bcl11b<sup>+/-</sup>マウスに発症する  $\gamma$ 線誘発胸腺リンパ腫における Myc トリソミー頻度の減少について報告したが<sup>9)</sup> (表 1 を参照)、このことから Bcl11b ノックアウトアリルの存在が Myc トリソミー頻度を減少させていることが考えられた。そこで、著者は p53<sup>-/-</sup>と Bcl11b/Rit1<sup>+/-</sup>を交配させ 59 頭の個体を作製し、3Gy の全身一回照射を行なった。照射後 300 日まで観察した結果、47 頭のマウスに腫瘍が発症し、そのほとんど (29 頭) が胸腺リンパ腫であった。Bcl11b の遺伝子型は、36 頭が Bcl11b<sup>+/-</sup>であり、23 頭が <sup>+</sup>/<sub>+</sub> で

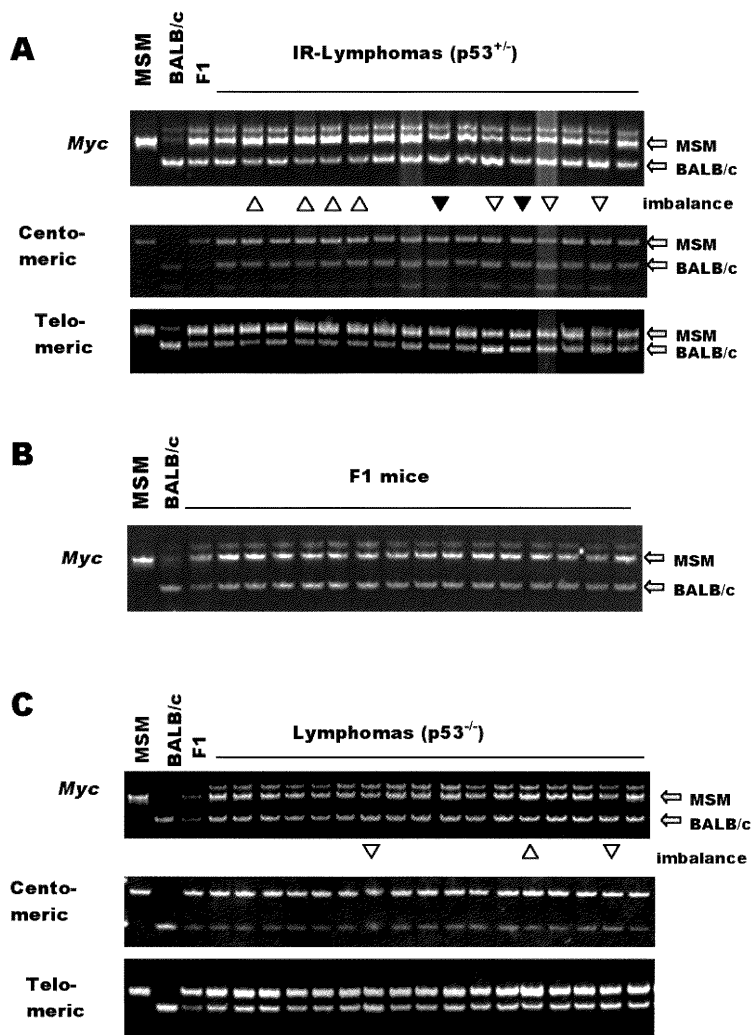


図1 PCR-RFLP

(A) 照射後  $p53^{+/-}$  マウス胸腺リンパ腫: Myc 領域 (上段), セントロメア側領域 (中段), テロメア側領域 (下段). セントロメア領域はセントロメアより 3.3Mb 部に位置し, Myc 領域は 62.2Mb, テロメア側領域は 90.0Mb に位置している. (B) 正常マウスの脳より抽出した DNA を用いて PCR 解析を行なった. (C) 自然発症の  $p53^{-/-}$  マウス胸腺リンパ腫を用いた. PCR は, Myc, セントロメア側, テロメア側のプライマーを用いて行い, それぞれ Taq I, Hae III, Apa I を用いて切断し, アガロースゲル電気泳動にて分離した.  $\Delta$ ,  $\nabla$  は Myc トリソミーを示唆するような, BALB/c と MSM バンド比の不均衡を認めたものであり,  $\Delta$  は MSM 由来の, そして  $\nabla$  は BALB/c 由来のクロモソームの倍体によるトリソミーと考えた.  $\blacktriangledown$  は Myc 領域へのプライマーのみで, バンド比に不均衡を認めたもので, Myc の部分増殖を示唆する.

表1 リンパ腫における Myc トリソミーの発生頻度

Genotype	IR <sup>a)</sup>	Number of Myc trisomy	Number of examined	% of <sup>b)</sup> trisomy
Wild type	4 times	23	35	66 %
Bcl11b +/-	4 times	9	25	36 %
p53 +/-	4 times	23	37	62 %
Bcl11b +/- p53 +/-	1 time	4	27	15 %
p53 -/-	No	16	42	38 %
Bcl11b +/- p53+/-	No	4	13	31 %

a) γ線照射は 2.5Gy の 4 回照射か, 3Gy の 1 回照射を用いた. b) Myc トリソミーは PCR 法を用いて解析を行なった.

あった. 表 2 は, 腫瘍別の発症個数を示す. Bcl11b+/- p53+/- の 36 頭のうち 27 頭が胸腺リンパ腫を発症し, 9 頭は他の腫瘍を発症した. 腫瘍を発症しなかったのはわずか 3 頭のみであった. 一方で, p53 単独ヘテロの 23 頭のうちわずか 5 頭が胸腺リンパ腫を発症し, 9 頭が他の腫瘍を発症した. 腫瘍を発症しなかったのは 9 頭であった. これらの結果は, 全身一回照射は (BALB/c × MSM) F1 の遺伝背景のマウスにおいて, Bcl11b+/- p53+/- では胸腺リンパ腫発症の傾向を示し, p53 単独ヘテロにおいては他の腫瘍を発症する傾向にあると考えられた. 図 3A は Bcl11b+/- p53+/- および Bcl11b+/+ p53+/- のマウスにおける腫瘍の累積発症率を示す. p53+/- 単独ヘテロに比し, ダブルヘテロにおいては発症期間の短縮および発症率の増加が認められた (P=0.0037).

Bcl11b+/- p53+/- のマウスに発症した 27 頭の胸腺リンパ腫を対象に, Myc プライマーを用いてトリソミーを検討した. その結果をもとにバンド比を計算し, バンド比不均衡の分布図を図 2C に示す. Myc トリソミー頻度は 15 % (4/27) と低く (表 1), p53+/- の遺伝背景においても, Bcl11b

表 2 Bcl11b+/- p53+/- および p53+/- マウスに発症した腫瘍

Genotype	Bcl11b +/- p53 +/-	p53 +/-
No. of mice	38	23
Thymic lymphoma	27	5
Systemic leukemia	1	0
Skin tumor	4 <sup>a)</sup>	7
Lung tumor	2	0
Liver tumor	1	2
Free from tumors	5	9

a) Bcl11b+/- p53+/- マウスの皮膚腫瘍を発症した 4 頭のうち 2 頭は胸腺リンパ腫も発症した.

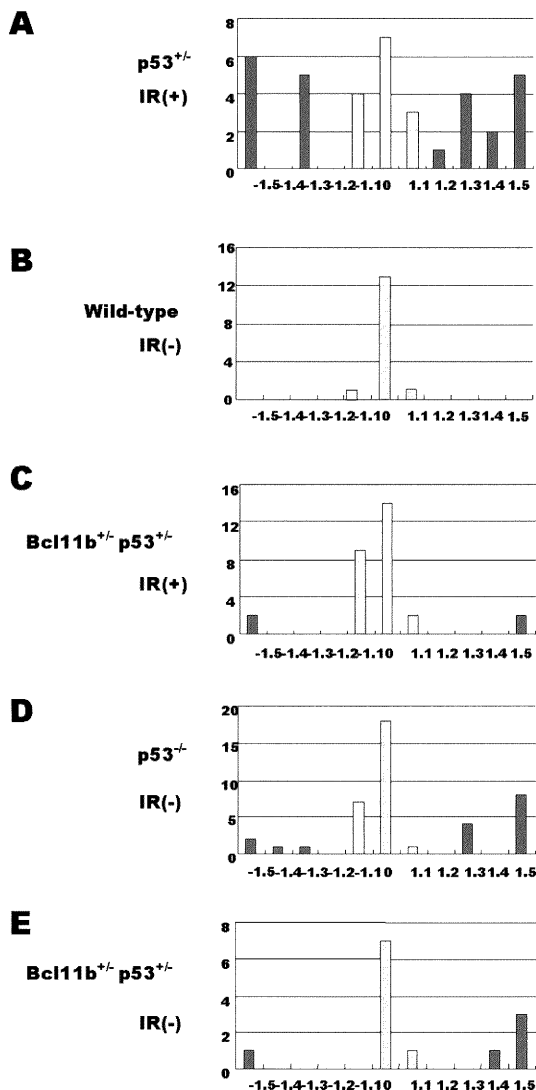


図2 胸腺リンパ腫における BALB/c・MSM の Myc アリル比の分布図

(A) 照射後 p53<sup>+/+</sup>, (B) 野生型脳 DNA, (C) 照射後 Bcl11b<sup>+/+</sup>-p53<sup>+/+</sup>, (D) 未照射 p53<sup>-/-</sup>, (E) 未照射 Bcl11b<sup>+/+</sup>-p53<sup>+/+</sup>. アリル比は, MSM/BALB が 1 以上の際に正, BALB/MSM が 1 以上の際に負とした.

ノックアウトアレルは Myc トリソミーの頻度を減少させていることが考えられた. これらの結果より, Bcl11b の機能障害は, Myc トリソミーの頻度を減少させるか, またはリンパ腫発症過程における Myc の活性化した胸腺細胞に対し選択的に影響を与えることで, Myc トリソミーの胸腺リンパ腫発症への関与を減少させていることが考えられた.

著者は以前, p53<sup>-/-</sup>および Bcl11b<sup>+/+</sup>p53<sup>+/+</sup>の (BALB/c × MSM) F1 マウスには胸腺リンパ腫が自然発症することを報告した<sup>23)24)</sup>. p53<sup>-/-</sup>から生じる胸腺リンパ腫における発症までの期間は Bcl11b<sup>+/+</sup>p53<sup>+/+</sup>のものよりも短く, また放射線誘発胸腺リンパ腫の場合も同じ傾向がみられた (図 3B). 比較のために放射線照射なしに発症した胸腺リンパ腫を対象にした, Myc トリソミーの結果を示す. 図 1C では p53<sup>-/-</sup>マウスの胸腺リンパ腫を 3 種のプライマーを用いて PCR 解析したものを示し, 図 2D ではリンパ腫における Myc バンド比不均衡の分布図を示す. Myc トリソミーは Myc プライマーを用いて 42 頭中 16 頭 (38%) であり (表 1), この 16 頭のトリソミーのうち 14 頭は, セントロメア側およびテロメア側のプライマーを用いても同じまたは同様の結果であった. これらから, バンド比不均衡はトリソミーによるものであり, 照射誘発および自然発症どちらの胸腺リンパ腫においても Myc 増幅起源には違いがないことが示唆された. 図 2E は自然発症した Bcl11b<sup>+/+</sup>-p53<sup>+/+</sup>リンパ腫のバンド比の分布図を示す. Myc トリソミーの頻度は 31% (4/13) であった (表 1). これらの結果から, 胸腺リンパ腫における Myc トリソミーの発現頻度は  $\gamma$  線照射と関係ないことが示唆された.

## 考 察

$\gamma$  線が 2 本鎖 DNA 切断によりゲノム不安定性を誘発すること, および放射線照射後萎縮胸腺で Myc トリソミーが観察されることから, 放射線誘発ゲノム不安定性により胸腺細胞や前駆細胞に Myc トリソミーが生じる可能性がある. 著者は,

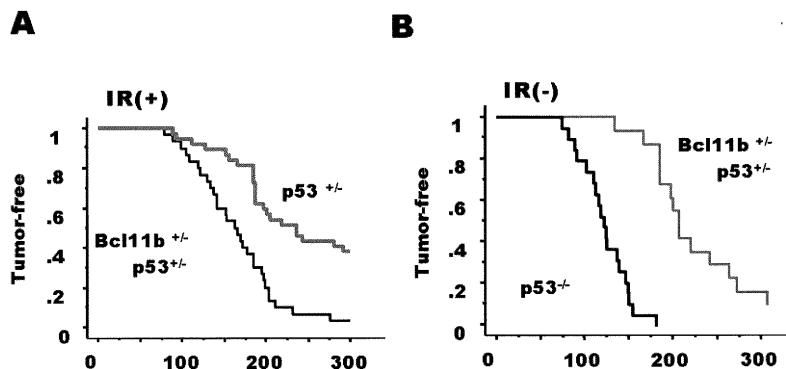


図3 異なった遺伝的素因では、腫瘍発症への感受性も異なる

(A)  $\gamma$ 線照射 Bcl11b $^{+/-}$ -p53 $^{+/-}$  (黒線) および p53 $^{+/-}$  (灰線) マウスに発症した腫瘍について Kaplan-Meier 法を用いて解析した。Bcl11b $^{+/-}$ -p53 $^{+/-}$ のマウスは、p53 $^{+/-}$ よりも高い頻度で、かつ発症までの期間は短く、腫瘍が発症した。

(B) p53 $^{-/-}$  (黒線) および Bcl11b $^{+/-}$ -p53 $^{+/-}$  (灰線) マウスに自然発症した腫瘍について解析した。同データは以前我々が報告したもので比較として提示した。

トリソミーによる Myc 過剰発現の寄与が、p53 $^{+/-}$ -マウスの胸腺リンパ腫では増大すると仮定した。というのは、Myc の活性化によるアポトーシスを p53 の不活化が回避させるからである。しかしながら、今回の著者の検討では Myc トリソミー頻度の増大は認められず、その頻度は 62 % と、p53 野生型マウスにおける放射線誘発胸腺リンパ腫における 66 % と差はなかった。同様の結果が Bcl11b $^{+/-}$ の遺伝背景においてもみられた。すなわち、Myc トリソミーの頻度は Bcl11b $^{+/-}$ +p53 $^{+/-}$ における放射線誘発リンパ腫では 15 % と、Bcl11b $^{+/-}$ 放射線誘発リンパ腫の 36 % よりもむしろ低値であった。Myc 活性化と p53 不活化のリンパ腫発症への働きについては、現在まで発症の最初のステップで Myc が活性化し、p53 の不活化が Myc 活性化の働きを助けると推測されている。しかし今回の検討では、p53 ノックアウトマウスをはじめに導入し p53 不活化を誘導したときも、リンパ腫発症における Myc の活性化に影響を与えないことが示された。

(BALB/c  $\times$  MSM) F1 の遺伝背景をもつ p53 $^{+/-}$ -マウスに発症した放射線誘発腫瘍のほとんどは、皮膚腫瘍である。わずか 14 個のうち 5 個 (36 %) のみが胸腺リンパ腫であった。対照的に、放射線照射 Bcl11b $^{+/-}$ -p53 $^{+/-}$ -マウスに発症するもっとも頻度の高い腫瘍は胸腺リンパ腫であり、その頻度は 33 個中の 27 個 (82 %) であった。興味深いことに、16 頭の Bcl11b $^{+/-}$ -p53 $^{+/-}$ において、自然発症した 14 個の腫瘍はすべて胸腺リンパ腫であった<sup>23)</sup>。これらから、 $\gamma$ 線照射における p53 の不活化は、胸腺リンパ腫とは異なった他の腫瘍を誘導する傾向があり、一方で、Bcl11b 不活化は胸腺リンパ腫を好んで発症する傾向があると考えられた。

Bcl11b はマウス胸腺リンパ腫のポジショナルクローニングより同定されたハプロ不全型の腫瘍抑制遺伝子である<sup>29)28)21)23)</sup>。Bcl11b $^{-/-}$ -マウス胸腺細胞、および Bcl11b を不活化した Jurkat 細胞はアポトーシスを生じるが<sup>22)30)31)</sup>、Myc 活性化細胞もまたアポトーシスを引き起こす。この表現

形の類似点は、面白いことに両者とも腫瘍形成には一見逆向きに働くということである。しかしながら、過形成性または異常性増殖を示す細胞は高い分裂指数と同時に、アポトーシスの表現型をとることが知られている<sup>32)33)</sup>。したがって、アポトーシスはこれらの細胞の過剰増殖を除く調節機構と考えられる。Bcl11bのアリル欠損は、Myc活性化と同様に放射線照射後の萎縮胸腺にも高い頻度で認められる<sup>9)</sup>。このことから、リンパ腫発症の早期の段階ではBcl11bはMycと同様の役割を担っていることが考えられる。放射線誘発Bcl11b+/-マウスリンパ腫におけるMycトリソミーの頻度は36%であり、野生型における66%よりも低値であった。また、放射線誘発Bcl11b+/-p53+/-マウスリンパ腫におけるMycトリソミー頻度は15%と、放射線誘発p53+/-マウスの62%よりも低値であった。この低下はBcl11bがMycの上流にある制御因子であるか、またはBcl11bの不活化とMyc活性化が胸腺リンパ腫発症過程で平行的な経路をとっていることを示唆する。これらの結果は一方で、異なった遺伝的素因によって、 $\gamma$ 線誘発胸腺リンパ腫に対するMyc活性化の寄与が影響を受けることを意味する。

注目すべきは、Mycトリソミーがp53-/-およびBcl11b+/-p53+/-に自然発症したマウスリンパ腫においても高い頻度で認められていることである(38%, 31%)。このことおよび放射線照射のBcl11b+/-p53+/-マウスに発症したリンパ腫におけるトリソミーの低頻度(15%)という結果は、 $\gamma$ 線照射のリンパ腫発症への関与はMyc領域の増幅を含むMycトリソミーを誘導することにある、という仮説を支持するものではない、と考察される。

## 結 論

放射線誘発マウス胸腺リンパ腫発症において、放射線はMycトリソミーを直接誘導するのではなく、他の機構によると考えられた。他の一つの可能性として、正常胸腺の微小環境を変化させることで、MycトリソミーやBcl11bの変化などの

遺伝的变化をもつ細胞をアポトーシスから救出することで、リンパ腫発症を生じさせている可能性が考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました青柳豊教授、木南凌教授(分子細胞医学専攻遺伝子制御講座)に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Balmain A, Gray J and Ponder B: The genetics and genomics of cancer. *Nat Genet* 33: 238 - 244, 2003.
- 2) Saito Y, Ochiai Y, Kodama Y, Tamura Y, Togashi T, Kosugi - Okano H, Miyazawa T, Wakabayashi Y, Hatakeyama K, Wakana S, Niwa O and Kominami R: Genetic loci controlling susceptibility to g-ray-induced thymic lymphoma. *Oncogene* 20: 5243 - 5247, 2001.
- 3) Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, McArthur MJ, Montgomery CA, Butel JS and Bradley A: Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature* 356: 215 - 221, 1992.
- 4) Kemp CJ, Wheldon T and Balmain A: p53-deficient mice are extremely susceptible to radiation-induced tumorigenesis. *Nat Genet* 8: 66 - 69, 1994.
- 5) Klein G: Lymphoma development in mice and humans: diversity of initiation is followed by convergent cytogenetic evolution. *Proc Nat Acad Sci* 76: 2442 - 2446, 1979.
- 6) Graham M, Adams JM and Cory S: Murine T lymphomas with retroviral inserts in the chromosomal 15 locus for plasmacytoma variant translocations. *Nature* 314: 740 - 743, 1985.
- 7) Ellisen LW, Bird J and Sklar J: TAN-1, the human homolog of the *Drosophila* notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms. *Cell* 66: 649 - 661, 1991.
- 8) McMorow LE, Newcomb EW and Pellicer A: Identification of a specific marker chromosome



- early in tumor development in gamma-irradiated C57BL/6J mice. *Leukemia* 2: 115 - 119, 1988.
- 9) Ohi H, Mishima Y, Kamimura K, Maruyama M, Sasai K and Kominami R: Multi-step lymphomagenesis deduced from DNA changes in thymic lymphomas and atrophic thymuses at various times after  $\gamma$ -irradiation. *Oncogene* 26: 5280 - 5289, 2007.
- 10) Dang CV, O'Donnell KA, Zeller KI, Nguyen T, Osthus RC and Li F: The c-Myc target gene network. *Semin. Cancer Biol* 16: 253 - 264, 2006.
- 11) Dang CV, O'donnell KA and Juopperi T: The great MYC escape in tumorigenesis. *Cancer Cell* 8: 177 - 178, 2005.
- 12) Pelengaris S, Littlewood T, Khan M, Elia G and Evan G: Reversible activation of c-Myc in skin: induction of a complex neoplastic phenotype by a single oncogenic lesion. *Mol Cell* 3: 565 - 577, 2006.
- 13) Felsher DW and Bishop JM: Reversible tumorigenesis by MYC in hematopoietic lineages. *Mol. Cell* 4: 199 - 207, 1999.
- 14) Jain M, Arvanitis C, Chu K, Dewey W, Leonhardt E, Trinh M, Sundberg CD, Bishop JM and Felsher DW: Sustained loss of a neoplastic phenotype by brief inactivation of MYC. *Science* 297: 102 - 104, 2002.
- 15) Wu CH, Riggelen JV, Yetil A, Fan AC, Bachiredy P and Felsher DW: Cellular senescence is an important mechanism of tumor regression upon c-Myc inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 13028 - 13033, 2007.
- 16) Arvanitis C and Felsher DW: Conditional transgenic models define how MYC initiates and maintains tumorigenesis. *Semin Cancer Biol* 16: 313 - 317, 2006.
- 17) Blyth K, Terry A, O'Hara M, Baxter EW, Campbell M, Stewart M, Donehower LA, Onions DE, Neil JC and Cameron ER: Synergy between a human c-myc transgene and p53 null genotype in murine thymic lymphomas: contrasting effects of homozygous and heterozygous p53 loss. *Oncogene* 10: 1717 - 1723, 1995.
- 18) Elson A, Deng C, Campos-Torres J, Donehower LA and Leder P: The MMTV/c-myc transgene and p53 null alleles collaborate to induce T-cell lymphomas, but not mammary carcinomas in transgenic mice. *Oncogene* 11: 181 - 190, 1995.
- 19) Ochiai Y, Tamura Y, Saito Y, Matsuki A, Wakabayashi Y, Aizawa Y, Niwa O and Kominami R: Mapping of genetic modifiers of thymic lymphoma development in p53-knockout mice. *Oncogene* 22: 1098 - 1102, 2003.
- 20) Matsumoto Y, Kosugi S, Shinbo T, Chou D, Ohashi M, Wakabayashi Y, Sakai K, Okumoto M, Mori N, Aizawa S, Niwa O and Kominami R: Allelic loss analysis of gamma-ray-induced mouse thymic lymphomas: two candidate tumor suppressor gene loci on chromosomes 12 and 16. *Oncogene* 16: 2747 - 2754, 1998.
- 21) Wakabayashi Y, Inoue J, Takahashi Y, Matsuki A, Kosugi-Okano H, Shinbo T, Mishima Y, Niwa O and Kominami R: Homozygous deletions and point mutations of the Rit1/Bcl11b gene in  $\gamma$ -ray induced mouse thymic lymphomas. *Biochem Biophys Res Comm* 301: 598 - 603, 2003a.
- 22) Wakabayashi Y, Watanabe H, Inoue J, Takeda N, Sakata J, Mishima Y, Hitomi J, Yamamoto T, Utsuyama M, Niwa O, Aizawa S and Kominami R: Bcl11b is required for differentiation and survival of ab T lymphocytes. *Nat Immunol* 4: 533 - 539, 2003b.
- 23) Kamimura K, Mishima Y, Obata M, Endo T, Aoyagi Y and Kominami R: Lack of Bcl11b tumor suppressor results in vulnerability to DNA replication stress and damages. *Oncogene* 26: 5840 - 5850, 2007.
- 24) Kubota T, Yoshikai Y, Tamura Y, Mishima Y, Aoyagi Y, Niwa O and Kominami R: Comparison of properties of spontaneous and radiation-induced mouse thymic lymphomas: role of Trp53 and radiation. *Radiation Research* 163: 159 - 164, 2005.
- 25) Kominami R and Niwa O: Radiation carcinogenesis in mouse thymic lymphomas. *Cancer Sci* 97: 575 - 581, 2006.
- 26) Eischen CM, Weber JD, Roussel MF, Sherr CJ and Cleveland JL: Disruption of the ARF-

- Mdm2 - p53 tumor suppressor pathway in Myc - induced lymphomagenesis. *Genes Dev* 13: 2658 - 2669, 1999.
- 27) Hemann MT, Bric A, Teruya - Feldstein J, Herbst A, Nilsson JA, Cordon - Cardo C, Cleveland JL, Tansey WP and Lowe SW: Evasion of the p53 tumour surveillance network by tumour - derived MYC mutants. *Nature* 436: 807 - 811, 2005.
- 28) Avram D, Fields A, Pretty K, Nevriy DJ, Ishmael JE and Leid M: Isolation of a novel family of C2H2 zinc finger proteins implicated in transcriptional repression mediated by chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor (COUP - TF) orphan nuclear receptors. *J Biol Chem* 275: 10315 - 10322, 2000.
- 29) Shinbo T, Matsuki A, Matsumoto Y, Kosugi S, Takahashi Y, Niwa O and Kominami R: Allelic loss mapping and physical delineation of a region harboring a putative thymic lymphoma gene on chromosome 12. *Oncogene* 12: 4131 - 4136, 1999.
- 30) Grabarczyk P, Przybylski GK, Depke M, Volker U, Bahr J, Assmus K, Broker BM, Walther R and Schmidt CA: Inhibition of BCL11B expression leads to apoptosis of malignant but not normal mature T cells. *Oncogene* 26: 3797 - 3810, 2007.
- 31) Kamimura K, Ohi H, Kubota T, Okazuka K, Yoshikai Y, Wakabayashi Y, Aoyagi Y, Mishima Y and Kominami R: Haploinsufficiency of Bcl11b for suppression of lymphomagenesis and thymocyte development. *Biochem Biophys Res Commun* 355: 538 - 542, 2007.
- 32) Bartkova J, Horejsi Z, Koed K, Kramer A, Tort F, Zieger K, Guldberg P, Sehested M, Nesland JM, Lukas C, Orntoft T, Lukas J and Bartek J: DNA damage response as a candidate anti - cancer barrier in early human tumorigenesis. *Nature* 434: 864 - 870, 2005.
- 33) Gorgoulis VG, Vassiliou LV, Karakaidos P, Zacharatos P, Kotsinas A, Liloglou T, Venere M, Ditullio RA, Jr, Kastrinakis NG, Levy B, Kletsas D, Yoneta A, Herlyn M, Kittas C and Halazonetis TD: Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions. *Nature* 434: 907 - 913, 2005.

(平成20年1月11日現在)

---