

氏名 さとう としひろ 佐藤 俊大
 学位 博士 (医学)
 学位記番号 新大院博(医)第241号
 学位授与の日付 平成20年3月24日
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
 博士論文名 γ 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

論文審査委員 主査 教授 青柳 豊
 副査 教授 木南 凌
 副査 教授 味岡 洋一

博士論文の要旨

背景と目的： γ 線誘発マウス胸腺リンパ腫の発症過程において、その早期の段階で Bcl11b 不活性化とともに Myc 活性化がよくみられる。Myc 活性化は p53 依存性のアポトーシスを誘発するため、Myc の活性化したリンパ腫では p53 変異がよく観察される。そこで、p53 変異をもつマウスでは、Myc トリソミーの頻度が上昇すると考え、それを検証した。すなわち、Myc が放射線の作用標的の1つであるかどうかを検討した。

方法：p53、Bcl11b それぞれ+/+、+/-の遺伝背景をもつマウスから放射線誘発または自然発症した胸腺リンパ腫サンプルを用いて、Myc 領域およびそのセントロメア側・テロメア側の3種のプライマーを使用して PCR 解析を行い、Myc 増幅頻度を検討した。

材料：本研究で使用したマウス胸腺リンパ腫サンプルのほとんどは、当教室で過去に各系統のマウスに対し4週齢時より γ 線 2.5Gy で週1回照射を4週間繰り返し発症を誘発し作製したものである。今回新たに作製した胸腺リンパ腫サンプルは、p53^{-/-}の MSM と Bcl11b^{+/-}の Balb/c を交配して作製した系統(Balb/c×MSM)F1 の64頭に対し、4週齢時に γ 線 3Gy の週一回照射を行い発症を誘発し作製した。

結果：3種のプライマーを用いた PCR 解析から、マウス胸腺リンパ腫における Myc 増幅のほとんどは Myc トリソミーによるものであり、Myc 遺伝子領域の部分増幅や転座は一部のみと考えられた。Myc トリソミー頻度は放射線誘発 p53^{+/-}マウス胸腺リンパ腫で 62%(23/37)と、放射線誘発 p53^{+/+}マウス胸腺リンパ腫の 66%(23/35)と類似していた。一方、Bcl11b^{+/-}の遺伝背景においては、放射線誘発 Bcl11b^{+/-}p53^{+/-}マウス胸腺リンパ腫では 15%(4/27)、放射線誘発 Bcl11b^{+/-}マウス胸腺リンパ腫で 35%(9/25)と Myc トリソミー頻度は低値を示した。また、自然発症 p53^{-/-}マウス胸腺リンパ腫においても Myc 増幅頻度は 38%(16/48)を示し、そのほとんどが Myc トリソミーであった。

考察： γ 線照射による Myc トリソミー頻度には p53 遺伝子型の違いが影響しないことが示唆された。この結果は、放射線は直接 Myc を作用標的にしているのではなく、間接的な作用を示唆する。すなわち、照射は胸腺の微小環境の変化をもたらし、Bcl11b の不活化や Myc 増幅といった遺伝的変化により誘導されるアポトーシスを回避させ、発症を誘発している可能性が考えられた。放射線誘発 Bcl11b^{+/+}マウス胸腺リンパ腫における Myc トリソミー頻度は 36%と、野生型における 66%よりも低値であり、さらに放射線誘発 Bcl11b^{+/+}p53^{+/+}マウス胸腺リンパ腫のそれは 15%と、放射線誘発 p53^{+/+}における 62%よりも低値であった。この結果から Bcl11b 不活化と Myc 活性化はマウス胸腺リンパ腫発症においては平行的な経路を取っていることが示唆された。Myc 増幅の起源の解析からは、放射線誘発および自然発症のどちらのマウス胸腺リンパ腫においても、ほとんどがトリソミーであることが分かった。また、本研究結果からは、異なった遺伝的素因によって、放射線誘発マウス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が示唆された。

結論：放射線誘発マウス胸腺リンパ腫発症において、放射線は直接 Myc を作用標的にしているのではないという可能性が示唆された。また、遺伝的背景の違いは、胸腺リンパ腫発症過程での生じる変異のスペクトラムを変えることが示された。

(論文審査の要旨)

放射線誘発マウス胸腺リンパ腫の発症には Myc 遺伝子活性化が関与する事が知られている。Myc の活性化は p53 活性化をもたらす、その結果 apoptosis が誘導される。従って、Myc-transgenic マウスに発症した胸腺リンパ腫では p53 の不活化変異が高頻度に観察される。そこで、申請者は p53^{+/+}マウスに誘発されるリンパ腫では Myc 増幅の頻度がさらに増加するはずと仮定しその検証を目的とした。

Bcl11b, Rit 1, p53 に遺伝子多型を有する各種マウスに発症した胸腺リンパ腫 (計 149 サンプル) を対象に、各種多型を検出できる PCR 解析を行い、Myc 増幅頻度を検討した。

Myc トリソミー頻度は p53^{+/+}および p53^{+/+}マウスの胸腺リンパ腫で差は見られず、予想とは異なっていた。同様の結論が、Bcl11b^{+/+}マウスを用いた実験からも得られた。以上の結果は、すでに p53 の活性のない細胞では Myc 活性化のリンパ腫への貢献度が低下していると推論出来、また、Bcl11b 不活化と Myc 活性化はマウス胸腺リンパ腫発症においては平行的な経路を取っていること、そして、Myc 増幅の多くは Myc トリソミーであることを推定させるものであり、これらの知見を得たところに博士論文としての価値を認めた。