

課題名	小児期被ばくの放射線感受性と DNA 修復に関する研究			
参画機関	京都大学、広島大学、(独)放射線医学総合研究所			
事業規模	期間	平成 22～24 年度	総額	87 百万円

**【研究代表者】**

小松 賢志 京都大学 教授  
(放射線生物学研究センター)



**【研究概要】**

電離放射線は細胞内 DNA に損傷を誘発して様々な放射線障害を引き起こします。しかし、DNA 損傷のほとんどが細胞内の修復機構で元通りに直されることから、どれほどの放射線量に暴露されたかと同じ程度に、どれほどの修復能力を持っているかが放射線障害の大きさを決めます。福島原発事故周辺住民では、同じ放射線量に暴露しても小児は大人よりも障害が大きいとされています。そこでモデルマウスを用いて DNA 修復能と放射線感受性の年齢依存性の測定を試みました。

現在までに DNA 修復能を動物レベルで直接測定する系はありません。そこで、DNA 修復レポーター遺伝子をマウス ES 細胞に組み込んだ遺伝子改変マウスを開発して、生後 1 週齢（仔マウス）と 8 週齢（成体）の修復能を測定します。DNA 修復としては相同組換え修復を、そしてマウス骨髄幹細胞で発現するレポーター遺伝子を用います。

研究の結果は予想に反して、生後 1 週齢のマウス骨髄の DNA 修復能が成体マウスよりも高くなっています。同時に測定した 1 週齢マウス骨髄細胞の放射線致死感受性、および骨髄細胞死が原因と見なされている 1 週齢マウス個体の放射線半致死線量も、この DNA 修復結果と矛盾していません。このようにマウス骨髄で比較する限り、年齢が若いと放射線高感受性になる事実はなく、それは分子レベルの結果とも一致しています。

**【その後の取り組み】**

チェルノブイル原発事故周辺住民に発生した甲状腺腫瘍では、小児が明らかに成人よりも放射線高感受性です。ヒトの放射線感受性は組織・臓器により大きく変わりますが、本研究で開発した遺伝子改変マウスは残念ながら骨髄の DNA 修復専用です。現在、どの組織でも測定可能な第二世代の DNA 修復レポーター遺伝子改変マウスを開発に着手して、ほぼ完成に近づいています。今後、なぜ小児期の特定臓器が放射線感受性になるかを明らかにして、放射線リスク推定と放射線汚染地域住民の放射線防護に役立てます。



図 1. 相同組換え修復レポーター遺伝子 DR-GFP 導入キメラマウス。

遺伝子を導入したキメラマウス（毛色がアゲチ色 8 匹）から安定的に遺伝子を仔マウスに伝えるマウスを選択して実験に用います。

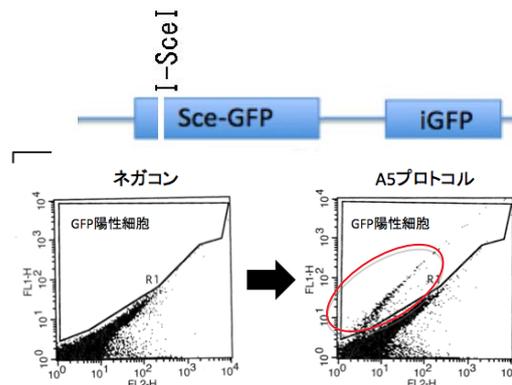


図 2. 相同組換え修復レポーター遺伝子 DR-GFP のアッセイ系。

二つの緑色蛍光遺伝子 GFP を持つ DR-GFP では前方の GFP に DNA 二重鎖切断が発生して、それが相同組換えで修復されると GFP 遺伝子を発現します（上図）。緑色蛍光（赤サークル）の領域の細胞数を数えることにより修復能を定量します（下図）。

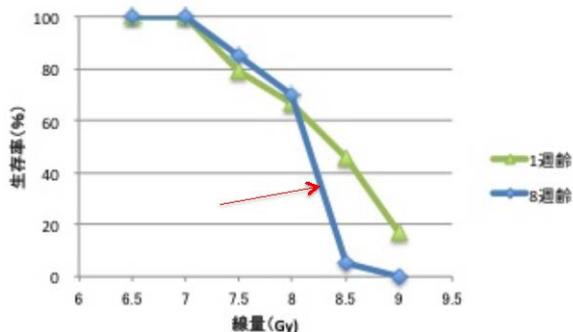


図 3. 1 週齢マウスと 8 週齢マウスの半致死線量：放射線を全身に被ばくした時に半分のマウスが死亡する線量を半致死線量と言います。その時の死因は、マウス骨髄の放射線による細胞死が原因です。この図では 1 週齢および 2 週齢マウスの半致死線量は 8.1~8.3Gy で両者に顕著な違いはありません。なお、8.3Gy 以上では逆に 1 週齢よりも 8 週齢マウスが高感受性になっていますが（赤線で示す）、これは骨髄以外の放射線損傷が原因です。

代表的な  
特許、論文  
受賞など

【発表論文等】

1. Nakamura K, et al., "Regulation of homologous recombination by RNF20-dependent H2B ubiquitination," Mol. Cell, 41, p. 515-528 (2011)
2. 小松賢志, "若年期マウスの DNA 修復能力と放射線感受性" 環境科学技術研究所セミナー, 六ヶ所村, (8月30日, 2013), (招待講演)
3. Oliveira D.V., et al., "Histone chaperone FACT regulates homologous recombination by chromatin remodeling through interaction with RNF20," J. Cell Sci., advance on line(2013)