

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（複合新領域）

研究課題名 個体内における電離放射線誘発突然変異成立過程の解明



東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授 みたに ひろし
三谷 啓志

研究分野：放射線影響科学

キーワード：①放射線 ②突然変異 ③メダカ ④マウス ⑤細胞死

【研究の背景・目的】

放射線に対して、DNA修復機構と細胞周期チェックポイント制御機構、アポトーシス機構がネットワーク制御により協調して働いており、その主要な遺伝子の多くが同定されている。しかし生体内での多様な細胞の突然変異生成率やそれらの修飾因子の解明は今後の課題である。本研究では、メダカとマウスをモデルとするバイオイメーシングアッセイ系を確立し、生体内での細胞突然変異機構に関する以下の点を目的とする。

- 1)放射線誘発突然変異生成の組織特異性とそれに大きく関わる遺伝子の同定
- 2)栄養条件や環境条件の放射線誘発突然変異率への影響
- 3)放射線生物影響（突然変異・細胞の増殖・細胞死）を修飾する薬剤のスクリーニング

【研究の方法】

1) 突然変異可視化システムの作製

GFP 標識遺伝子とその発現を抑制するリプレッサー遺伝子を導入したマウスとメダカ培養細胞を作製する。また2種類の蛍光の異なるタンパク質を発現する遺伝子も導入する。フローサイトメーターや顕微鏡測光法を用いて標的遺伝子のみを欠失した細胞を検出することで、自然突然変異率と放射線誘発性の突然変異率を測定する手法を開発する。

2) 個体モデルの作製

上記培養細胞モデルに使用したコンストラクトをマウスとメダカ胚に対してノックインメダカを作製する。各種臓器細胞の突然変異率を測定する。

3) ストレス応答を可視化するメダカシステムの作製

メダカ胚にストレス誘導のかかるプロモータで制御される GFP 遺伝子を導入したシステムを樹立する。また、GFP 融合核タンパク質遺伝子を導入して放射線により生じる細胞死を生細胞で観察できるようにする。

4) DNA 修復遺伝子突然変異体メダカシステムの作製

DNA 修復遺伝子のノックアウトメダカを新たに作製する。これらにおける組織突然変異率を1)の方法で測定する。また薬剤による放射線の防護作用を比較検証する。

【期待される成果と意義】

突然変異率は極めて低いため、生体細胞での測定は困難であった。本研究により突然変異を可視化し、多数のメダカ用いて定量化となりうる。さらにその結果をマウスでも検証することは、放射線影響の人為的制御への大きな糸口となることが期待される。またメダカ生体での各種ストレス応答をバイオイメーシングによりリアルタイムでモニターして評価することも可能となったので、放射線影響に及ぼす環境ストレスの修飾作用を解明でき、医学的な成果も期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・ Aizawa,K.et al. (2007) Responses of embryonic germ cells of the radiation-sensitive Medaka mutant to γ -irradiation. J. Radat. Res. 48, 121-128.

・ Mitani,H et al.(2006) The Medaka Genome: Why we need the multiple fish models in vertebrate functional genomics. Genome Dynamics vol2."Structure and Evolution of Vertebrate Genomes" Edited by Volff JN. Karger Publishers Basel p.165-182.

【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度

76,300千円

ホームページ等

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/K-medaka/index.html>