

P-019

トランスジェニックマウス *gpt delta* を用いた
重粒子線等により誘発される突然変異の解析

○ 国谷健介^{1,2}、増村健一²、黒部利博^{3,4}、
福岡正道¹、谷田貝文夫³、日下部守明³、
能美健彦² (¹昭和薬大、²国立衛研・変異遺伝、
³理研、⁴早大)

Heavy-ion beam induced mutations in transgenic
mouse *gpt delta*

Kensuke KUNIYA^{1,2}, Ken-ichi MASUMURA^{1,2},
Toshihiro KUROBE^{3,4}, Masamichi FUKUOKA¹,
Fumio YATAGAI³, Moriaki KUSAKABE,
Takehiko NOHMI²
(¹Showa Pharm. Univ., ²Div. Genet. & Mutagen.,
NIHS, ³Inst. Phys. Chem. Res., ⁴Waseda Univ.)

【目的】放射線等によって生じる染色体異常や欠失
変異の分子機構は、未だ十分に明らかにされてい
ない。本研究では、欠失変異を効率的に検出できるト
ランスジェニックマウス *gpt delta* を用いて、重粒
子線照射によってマウス個体に誘発される欠失型
突然変異を分子レベルで解析する事を目的とする。

【方法】突然変異検出用トランスジェニックマウス
gpt delta に重粒子線(炭素線, 135MeV/u)を 5 Gy,
10 Gy 照射し、2 日後に各臓器(肝臓、脾臓、腎臓、
精巣)を回収した。臓器から DNA を抽出し、Spi-
assay を行い突然変異体頻度(MF)を算出した。
また、γ線(⁶⁰Co)、X線(250 kVp)を 5 Gy, 10 Gy 照
射したものについて同様に解析を行った。さらに、
p53 ノックアウトマウスとの交配により得られた
p53(+/+), (+/-), (-/-)個体についても炭素線を照射し
解析を行った。

【結果】肝臓、脾臓、腎臓における Spi- MF は、
非照射群に比べ炭素線照射群(10 Gy)で約 3 倍の上
昇がみられた。肝臓の DNA について行った *gpt*
assay では MF の上昇はみられず、重粒子線が特異
的に欠失変異を誘発している事が示唆された。精巣
では Spi- MF に有意な上昇は認められなかった。
p53 の遺伝子数の違いは Spi- MF に大きな影響を
与えなかった。さらに、肝臓由来の Spi- mutant
についてシーケンス解析を行い、γ線、X線を含
めた各群の突然変異の特徴について考察する。

P-020

DMN 投与後の発現時間および加齢による突然
変異の誘発

○増村健一¹、国谷健介^{1,2}、星野真紀子^{1,2}、
古川文夫³、西川秋佳³、能美健彦¹ (¹国立衛研・
変異遺伝、²昭和薬大、³国立衛研・病理)

Accumulation of mutation with expression
time and aging in transgenic mouse *gpt delta*
Ken-ichi MASUMURA¹, Kensuke KUNIYA^{1,2},
Makiko HOSHINO^{1,2}, Fumio FURUKAWA³,
Akiyoshi NISHIKAWA³, Takehiko NOHMI¹
(¹Div. Genet. & Mutagen., NIHS, ²Showa
Pharm. Univ., ³Div. Pathol., NIHS)

【目的】生体内に生じた DNA 損傷の一部は複
製及び修復の過程で突然変異として固定される。
蓄積した突然変異はがんをはじめとする疾病や
老化現象の原因と考えられている。本研究では、
gpt assay により点突然変異を、Spi- assay によ
り欠失変異を検出する特徴を持つ *gpt delta* マ
ウスを用いて、変異原処理後の発現時間
(expression time)及び加齢の影響を DNA シー
クエンスレベルで解析することを目的とした。

【方法】*gpt delta* マウス(雄 7 週齢、各群 5 匹)
に dimethylnitrosamine (DMN)を 1 mg/kg の用
量で腹腔内投与(1 日 1 回 5 日間)した後、7
日および 78 週後に臓器を回収した。肝臓から
DNA を抽出し *gpt* 突然変異体頻度(MF)および
Spi- MF を測定した。さらにシーケンス解析
により *gpt* 遺伝子上の突然変異を同定した。

【結果と考察】DMN 投与群において、投与 7 日
後の肝臓の *gpt* MF は 7.4×10^{-6} であり、対照群
(4.9×10^{-6})と比較して有意な上昇が認められ
なかった。一方、78 週後の *gpt* MF は 31.6×10^{-6}
であり、78 週無処理群(10.1×10^{-6})の約 3 倍
に上昇した。78 週無処理群の *gpt* MF は 7 日無
処理群と比較して約 2 倍に上昇した。各群の *gpt*
変異スペクトルを解析するとともに、発現時間
および加齢が Spi- MF に与える影響についても
検討する。