

## P-013

**Analysis of mutations at the gpt gene in mice after infant exposure to ionizing radiation**

Saori Kakomi<sup>1</sup>, Kaho Sagawa<sup>1</sup>, Takahumi Nakayama<sup>1,2</sup>, Yi Shang<sup>2</sup>, Chizuru Tsuruoka<sup>2</sup>, Shuusuke Tani<sup>2</sup>, Masaaki Sunaoshi<sup>2</sup>, Takamitsu Morioka<sup>2</sup>, Benjamin J Blyth<sup>2</sup>, Yoshiya Shimada<sup>2</sup>, Shizuko Kakinuma<sup>2</sup>, Akira Tachibana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ibaraki University, <sup>2</sup>National Institute of Radiological Sciences

Children are sensitive to ionizing radiation. Thus, it is important to develop strategies to prevent radiation-induced cancers after childhood radiation exposure. We have shown that, with mice experimental system, adult-onset (7-week-old) calorie restriction (CR) is effective in suppressing late-occurring tumors after infant (1-week-old) exposure. However, it is still to be elucidated how adult-onset CR affects the carcinogenic process resulting in the reduction of the cancer incidence. Infant male mice (1-week-old) were exposed to 3.8 Gy X-rays, and fed a normal or CR diet from adult stage. After one week, liver and spleen were excised for gpt assay. Mutant frequency obtained from the spleen samples of the CR group was lower than that of the non-CR group. Sequencing analysis revealed that the frequency of the G:C → T:A transversion was reduced by CR. These results suggest the possibility that CR might affect a certain process of mutagenesis induced by IR.

**電離放射線への子ども被ばく後のマウスにおける gpt 遺伝子での変異の解析**

神代紗央理<sup>1</sup>、佐川佳穂<sup>1</sup>、中山貴文<sup>1,2</sup>、奕尚<sup>2</sup>、鶴岡千鶴<sup>2</sup>、谷修祐<sup>2</sup>、砂押正章<sup>2</sup>、森岡孝満<sup>2</sup>、Blyth Benjamin J<sup>2</sup>、島田義也<sup>2</sup>、柿沼志津子<sup>2</sup>、立花章<sup>1</sup>

<sup>1</sup>茨城大学大学院 理工学研究科、<sup>2</sup>放射線医学総合研究所

子どもは放射線被ばく後の発がんリスクが高いことが知られている。そこで、子ども期の放射線被ばく後の発がんを抑制する方法の開発が重要である。我々は、マウス実験モデルを用いて子ども期（1週齢）被ばく後に生じる晩期発症腫瘍の抑制に大人期（7週齢）で開始したカロリー制限（CR）が有効であることを明らかにした。しかし、CRが子ども被ばくによるがんリスクを低減するメカニズムはまだ明らかではない。そこで我々は、生後1週齢の gpt delta マウスにX線を照射し、生後7週齢からカロリー制限餌または非制限餌で飼育を行い、肝臓と脾臓を継時的に摘出して gpt assay を行った。CR開始後1週時点での脾臓における変異体出現頻度は、非制限群に比べてCR群の方が減少した。特に、酸化ストレスで誘発されると考えられる G:C → T:A の変異が減少した。肝臓のデータと、より長期間 CR を行った結果をも併せて報告する。

## P-014

**Cigarette sidestream smoke delays repair of UV-induced DNA damage and its relationship with aldehydes**

Guang Yang, Yuko Ibuki

Graduate School of Integrated Pharmaceutical and Nutritional and Sciences, University of Shizuoka

There are many kinds of highly-reactive aldehydes in cigarette sidestream smoke (CSS). Aldehydes can react with some cellular proteins, resulted in change of protein function. To clarify the influence of CSS on DNA damage repair, we examined formation of UV-induced DNA damage and repair after exposure to CSS.

Human skin keratinocytes (HaCaT) were exposed with CSS followed by irradiation with UV. Exposure to UVC was performed through 3 μm pores of filter to examine the formation and repair of CPD and 6-4PP, and the accumulation of nucleotide excision repair (NER)-related proteins.

The formation ability of CPD and 6-4PP after exposure to UV was similar in absence or presence of CSS. On the other hand, the repair of UV-induced DNA damage was dramatically delayed in cells pretreated with CSS. After exposure to CSS, the levels of NER-related proteins like XPA were reduced and the recruitment of them to DNA damage sites was remarkably inhibited. Moreover, treatment with formaldehyde (FA) also showed the delay of NER. These results suggested that the suppression of UV-induced DNA damage by CSS is caused by delay of recruitment of NER-related proteins to DNA damage sites and that reaction of aldehydes in CSS with NER-related proteins is a cause of the reason of this phenomenon.

**タバコ副流煙暴露による紫外線 DNA 損傷修復の遅延とアルデヒド類の関連性**

楊光、伊吹裕子

静岡県立大学 薬食生命科学総合学府 環境生命科学専攻

タバコ副流煙（CSS）には、反応性が高いアルデヒド類が大量に含まれていることが知られている。CSSに暴露されることによって、アルデヒド類が細胞内分子と結合し、その機能を変化させることが考えられる。本研究ではCSS暴露がDNA損傷修復に与える影響、中でもCSS中に含まれるアルデヒド類との関連性を明らかにする目的で、CSS及びホルムアルデヒド（FA）の存在下、紫外線（UV）照射後のDNA損傷の生成、修復について検討を行った。

ヒト皮膚細胞 HaCaT に CSS を作用後、UV を照射した。CPD、6-4PP の生成量は CSS 作用の有無にかかわらずほぼ同じであったが、それらの修復は明らかに遅延した。ヌクレオチド除去修復（NER）関連因子（XPA、TFIIH など）について調べた結果、作用後、NER 関連蛋白質総量の減少及び損傷部位への集積効率の低下が認められた。この現象は CSS 中に含まれる FA などアルデヒド類が NER 関連因子と結合し、動きを遅延させたか、それら因子が分解されることで修復機能を失ったと考え、FA 作用後の DNA 損傷修復について検討した結果、CSS と同様に修復の遅延が確認された。以上の結果より、CSS 作用による紫外線 DNA 損傷修復の遅延の原因は NER 関連因子が CSS 中の FA などアルデヒド類と結合し、修復を遅延させたためと考えられた。