

番号	影響 007
大項目	発がん
中項目	メカニズム
小項目	染色体異常
タイトル	放射線による白血病の発症と染色体異常 Cytogenetical study on radiation-induced leukemia in mice
キーワード	白血病 染色体異常 クローン
概要	
<p>1960年代に、海外の研究者により、ヒトの慢性骨髄性白血病の誘発に特有の染色体異常（9番染色体と22番染色体の転座）が関係していることが確認され、放射線による発がんにおいても、染色体異常クローン*が重要な役割を果たしている可能性がある（注：クローンとは1細胞から無性的に増殖した細胞群のこと）。そこで、放医研では、ビキニ被災者やイリジウム被ばく者の染色体について解析したところ、かなり長期にわたって染色体異常クローンが保存されていることが確認された。</p> <p>また照射ラットを用いた実験からは、照射後多数発生したクローンは、時間経過とともに少数に収斂し、場合によっては骨髄集団の多くが単一クローンに置き換わることが確認された。また照射マウスを用いた実験からは、骨髄性白血病発症マウスは特徴的染色体異常（第2染色体の部分的欠失）を有していることが観察された。</p> <p>こうした研究から、放射線ががん関連遺伝子の異常を誘発し、異常を持つ細胞がクローン化することにより、白血病が発症する可能性があることを明らかにした。一方、異常染色体を持つ細胞が白血病化するには、クローン化以降さらなる変化が必要であること、現在までに見つかっている骨髄性白血病特有の染色体異常は、放射線誘発に特有のものではないこともわかった。</p>	
詳細	
<p>本研究では、被ばく患者に見られた染色体異常クローンと白血病発症との関係を明らかにするため、照射マウスやラットを用いて、照射後の染色体異常クローンの出現や収斂、あるいは白血病発症に関連する染色体異常の同定を行った。</p> <p>(1) 被ばく者に見られた染色体異常クローン</p> <p>ビキニ被災者やトロトラスト沈着患者の末梢血リンパ球と骨髄細胞の染色体解析を経時的に実施し、染色体異常クローンの推移を解析した。その結果、放射線誘発染色体異常が極めて長期間血液細胞中に線量に相関して保存されていた。ビキニ被災者では、安定型染色体異常を持つリンパ球の頻度は、被災後13年目から20年目の間ほとんど変化がなかった。またイリジウム被ばく事故(1971年)の被ばく者からも、骨髄細胞と末梢血リンパ球に共通した異常クローンが認められた。また染色体の部分欠失がクローン拡大に重要な関連を持つことが示唆された。</p> <p>(2) X線照射ラットの骨髄における染色体異常クローンの生成と進展</p>	

放射線照射されたラットの骨髄に生じる染色体異常について解析した結果、クローンの大きさと染色体構成との間には密接な関係が認められ、不均衡型染色体異常\*、特に異数性を示すクローンが、均衡型\*を示すクローンよりも高い増殖性を示すことが明らかになった。(注：均衡型は染色体が量的には正常と変わらないもの、不均衡型は染色体の一部が増減している異常を指す)。

また骨髄穿刺法によって、ほぼ月1回の割合で、骨髄に認められる染色体異常の動向を観察したところ、多数の異常細胞の中から時間的経過とともに少数のタイプに収斂し、増殖拡大によって、ある場合には骨髄集団の多くが単一クローンによって置き換わる過程が追跡された。しかし、この実験系では、それらの染色体異常をもったクローン細胞から白血病が発症する証拠は得られなかった。

### (3) マウス骨髄性白血病に認められる特異的染色体異常

マウスにX線やガンマ線を全身照射し、その後に発症した52例の骨髄性白血病症例について、骨髄や脾臓細胞の染色体解析を行った。その結果、52例中49例の症例で第2番染色体の部分欠失を伴った構造異常が観察された。しかし、これらの部分欠失の大きさ、欠失の向きなどは一定したものでなく、7つのタイプに分類された。詳細な分染法による解析の結果、7タイプとも図に示すように共通してCとDの領域にわたる部分が欠失していることが明確になった。

また移植実験により、第2染色体のCD部分が欠失した細胞が白血病化するにはさらに変化する必要があることも明らかにした。

第2番染色体の部分欠失はマウス骨髄性白血病を特徴づけるものであるが、自然発生の白血病にも見られ、放射性誘発白血病に特有のものではない。なお、第2染色体の欠失部分に存在する白血病の原因遺伝子がPU.1(がん抑制遺伝子)であることは、放医研による第2染色体の欠失の発見から25年後に、イギリスの研究者により明らかにされた。

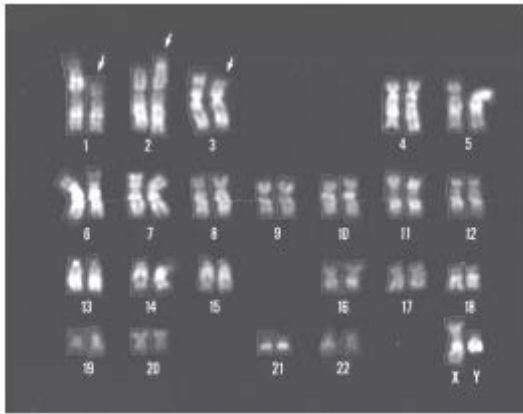


図1 トロトラスト沈着患者の末梢血リンパ球に見られた染色体異常クローン

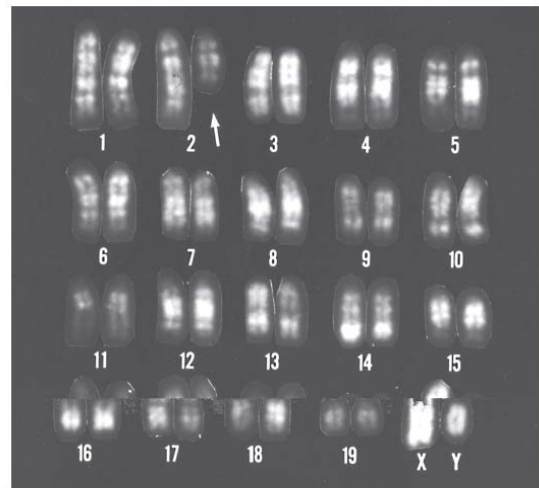


図2 放射線によるマウス骨髄性白血病の染色体異常（2番染色体の欠失、矢印）

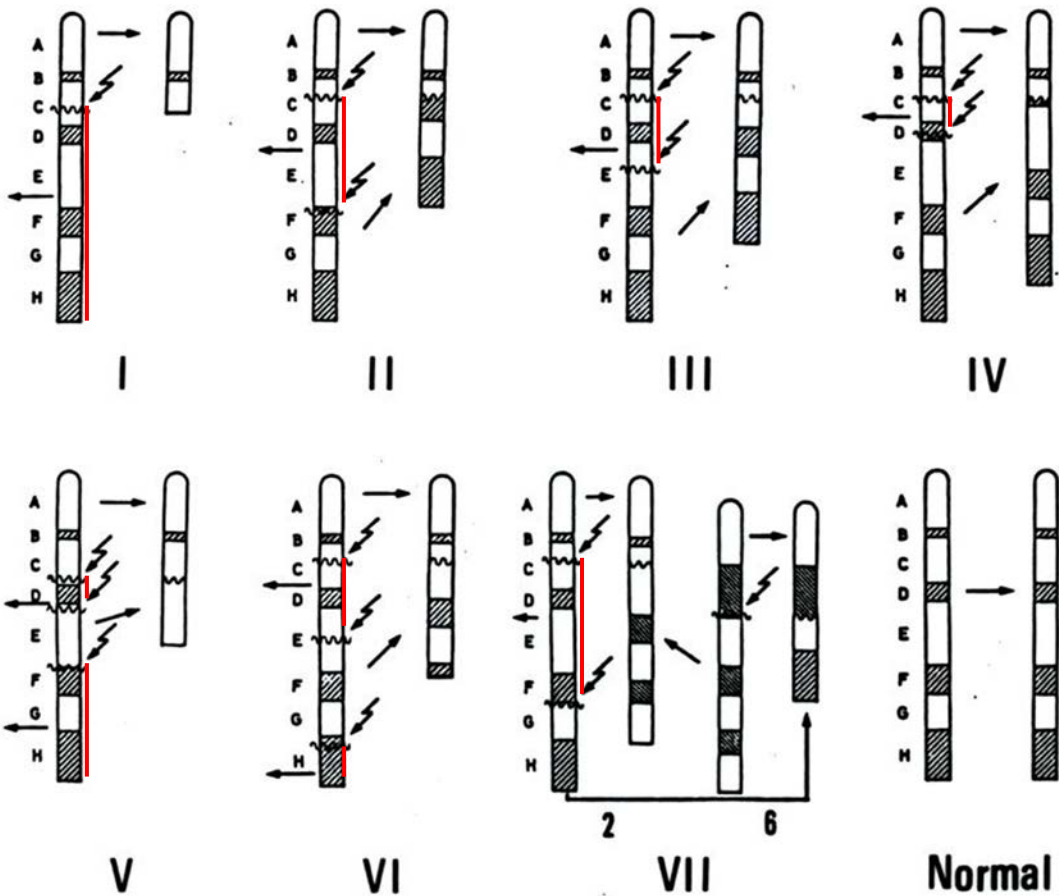


図3 放射線誘発マウス骨髄性白血病の第2番染色体の種々の長腕部分欠失（赤の領域は欠損部分）

（放医研50年史より）

## 文献

1. Kohno, S. and Ishihara, T, Highly proliferative monosomic clones in the bone marrow of irradiated rats., Proc. Japan Acad.,58(ser.B),(1973),69-73.
2. Kohno, S. and Ishihara, T, Radiation-induced aneusomic clones in bone marrow of rats., Mutation Research,35,(1976),121-128.
3. Hayata, I., Ishihara, T., Hirashima, K., Sado, T. and Yamagiwa, J, Partial deletion of chromosome #2 in myelocytic leukemia of irradiated C3H/He and RFM mice., J.Natl.Cancer Inst.,63,(1979),843-848.
4. Kohno, S. and Ishihara, T, Clonal proliferation and karyotypic features of cells in bone marrow after irradiation., In, Radiation Research, Proc.6th Int. Congr.Radiat. Res., May 13-19, Tokyo, Okada, S., M. Imamura, T.Terasima, H.Yamaguchi(eds.), (1979),526-533,Toppan Printing Co., Tokyo.
5. Hayata, I, Cytogenetical study on radiation-induced leukemia., Acta Haematologica Japan,45,(1982),135-141.
6. Hayata, I., Seki, M., Yoshida, K., Hirashima, K., Sado, T., Yamagiwa, J. and Ishihara, T, Chromosomal aberrations observed in 52 mouse myeloid leukemias., Cancer Res.,43,(1983),367-373.
7. 石原隆昭・早田勇・南久松真子・加藤やよい・河野晴一, 放射線による白血病発現機構の細胞遺伝学的研究, 特別研究「低レベル放射線の人体に対する危険度の推定に関する調査研究」(昭和48~57年度)最終報告書、NIRS-M-47,(1983),70-78,放射線医学総合研究所.
8. 早田勇, 染色体異常と白血病発症, 第14回放医研シンポジウム「発がん—放射線を中心として—」報文集,(1983),125-137.