

# 誘発腫瘍の遺伝性

内部被曝勉強会Ⅲ(野村研究-2)

10月31日

# 性細胞へのX線照射によるF1とF2

最初に精子細胞期に、504ラドのX線を1回照射し、正常メスと交配し、F1を作成

F1を殺す前に、無作為に交配し、F2を作っておく。次にF1を解剖し、肺腫瘍をチェック。親が腫瘍を持っていると次世代に高率に腫瘍発生。親F1が腫瘍を持っていないF2の腫瘍発生は低く、非照の場合と有意差がない。

即ち、次世代に腫瘍を誘発性細胞の変化は、優性で遺する。

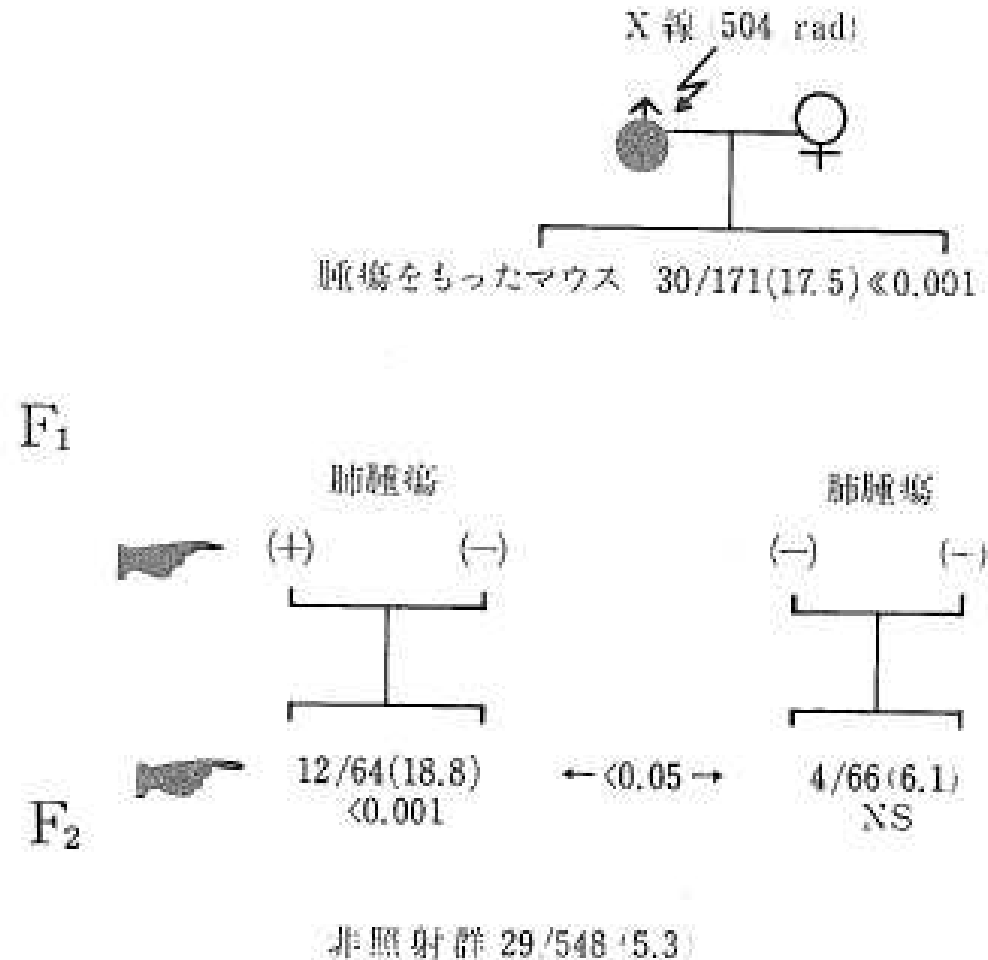


図 5 性細胞へのX線照射により F<sub>1</sub> に誘発された肺腫瘍の遺伝性<sup>17)</sup>

# X線、ウレタン、4NQOのF1に誘発された腫瘍の遺伝性

表3 X線、ウレタン、4NQOの性細胞への作用によりF<sub>1</sub>に誘発された腫瘍の遺伝性の解析<sup>4)</sup>

親(F <sub>1</sub> )の形質	精子細胞への作用		
	X線	4NQO	ウレタン
+ × -	15/76 (19.7)*	7/28 (25.0) <sup>+</sup>	4/19 (21.2)
- × -	4/69 (5.8)	5/103 (4.9)	9/113 (8.2)

\*  $p < 0.05$       +  $p < 0.01$

この表からも、放射線と化学物質は、同じように突然変異性のガンを誘発することがわかる。

# マウスの他の突然変異との比較

ガンの突然変異が、他の突然変異とどのような関係にあるかをみたのが右表である。他の突然変異と大差ない。

しかし、腫瘍発生率を比較すると優性骨格突然変異は、1radあたり、 $2-4 \times 10^{-5}$ であり、腫瘍突然変異は $3-5 \times 10^{-4}$ で、約10倍の高率。

特定座位突然変異では、100倍も高い。

別に行った奇形での観察では、1rad当り、優性骨格突然変異と全く同じであった。

表 5 他のマウス突然変異との比較<sup>23)</sup>

突然変異	倍加線量 (R)
腫瘍	50
半不妊	31
特定座位	32
優性骨格	26
劣性常染色体致死	51

倍加線量とは、自然突然変異率の2倍となる放射線量をいう。

# ガン突然変異の性質

X線504ラドを精子細胞期に1回照射し、F<sub>1</sub>での腫瘍とF<sub>1</sub>性細胞での転座を調べたところ、図6のように、転座のあるなしに関わらず、腫瘍が発生していた。⇒腫瘍の発生は、染色体レベルの大きな変化ではない様子。

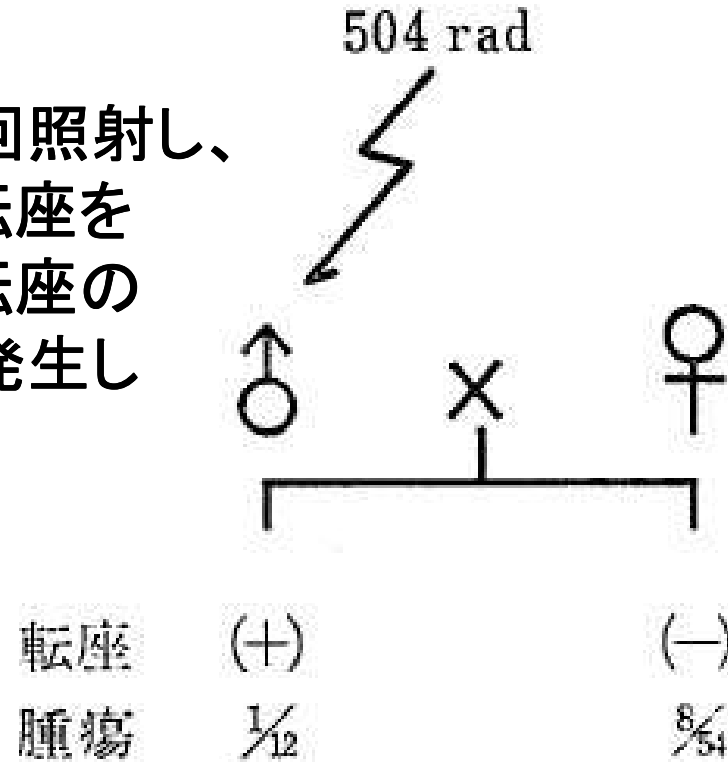


図 6 F<sub>1</sub> での腫瘍と転座の相関<sup>15,18)</sup>

# X線とウレタンの遺伝毒性の比較

表5 X線とウレタンの遺伝毒性の比較<sup>2)~4)</sup>

	X 線	ウレタン
優 性 致 死	卍	—
転 座	卍	—
奇 形	+	+
腫 瘍	+	+
突 然 変 異	+	+

X線だけでなく、ウレタンも性細胞に作用させると、F1に腫瘍や奇形が同じように誘発される。しかし、ウレタンでは、優性致死や転座は、全く誘発されない。

# 劣性致死突然変異と転座の関係 (ウレタンと $\gamma$ 線)

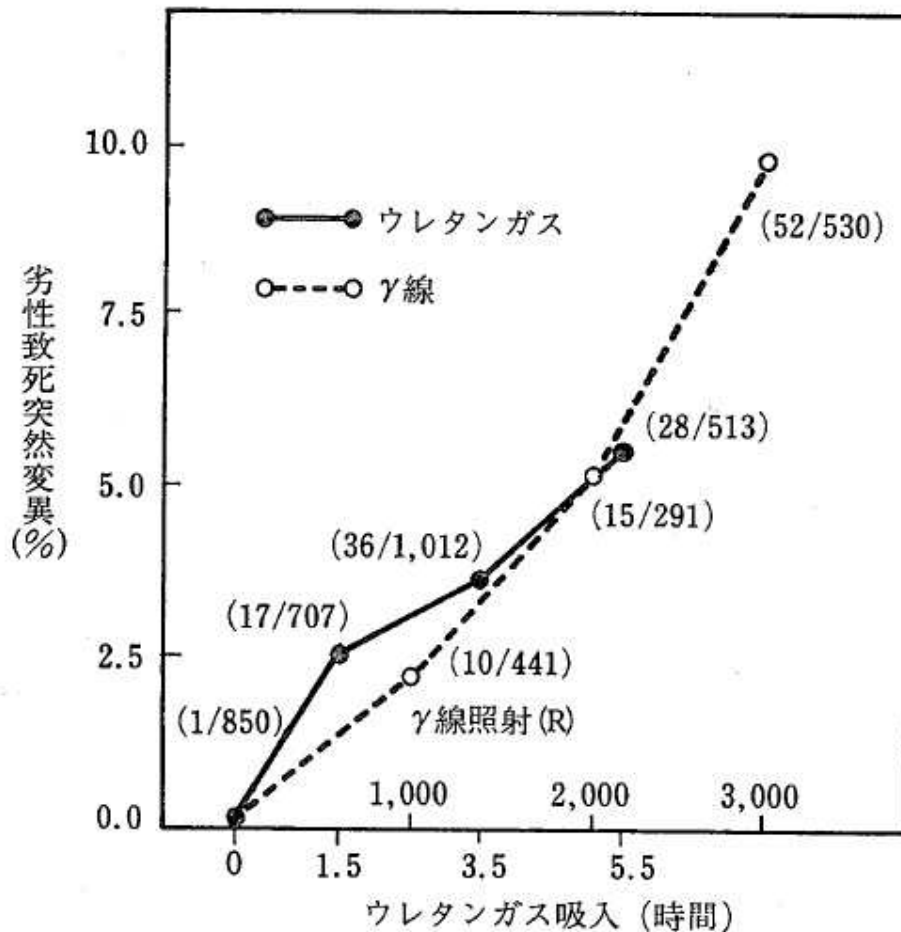


図 7 ウレタンガス及び $\gamma$ 線をショウジョウバエ精子に作用させた時の劣性致死突然変異<sup>23)</sup>

表 6 ウレタンガス及び $\gamma$ 線をショウジョウバエ精子に作用させた時の転座の誘発<sup>23)</sup>

オスへの作用原	転座の数				頻度 ( $\times 10^2$ )	P
	調査数	T (2;3)	T (Y;2)	T (Y;3)		
ウレタンガス						
3.5 hr	590	1	0	0	1 (0.17)	NS
5.5 hr	494	1	0	0	1 (0.20)	NS
5.5 hr (stored)	464	0	0	0	0 (0.0)	NS
$\gamma$ 線 ( $^{137}\text{Cs}$ )						
1,000 R	442	2	1	2	5 (1.13)	NS
2,000 R	452	19	4	5	28 (6.19)	$\ll 0.001$
対照	367	0	0	0	0 (0.0)	

# 突然変異だけではガンにならない

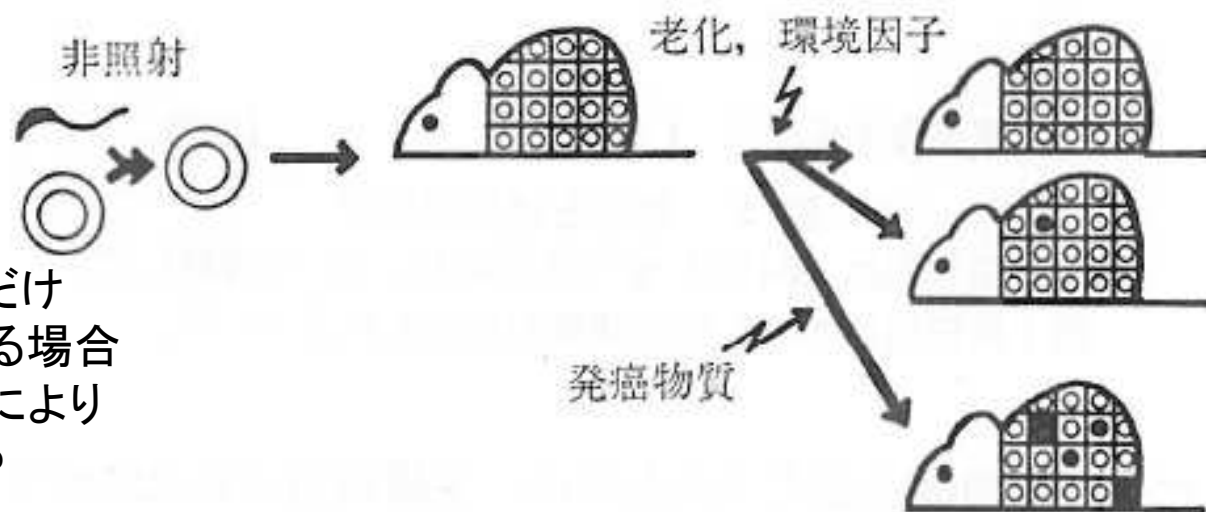
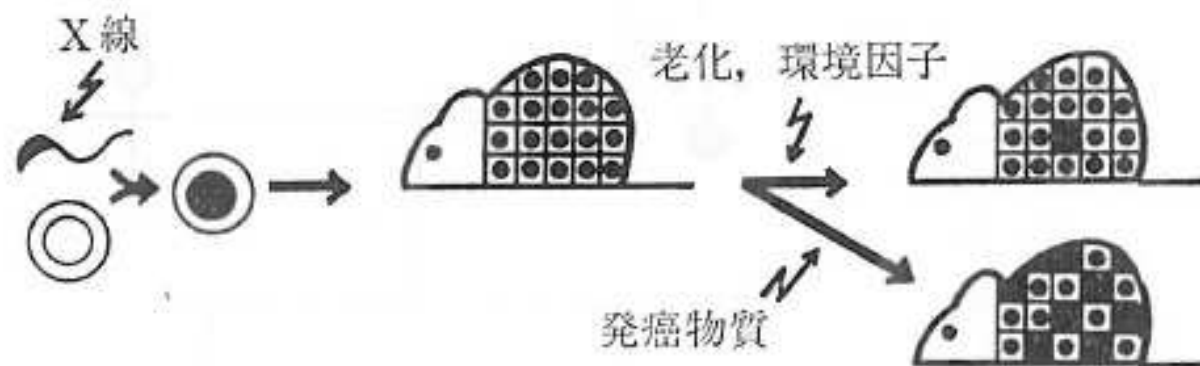
- 突然変異だけでガンになるのなら、性細胞に起こった変化だから、マウスの全ての細胞に同じ変化が起こっているはずで、全身ガンだらけになるはず。
- しかし、肺で見ると、 $10^7$ 個も幹細胞があるが、1～2個の腫瘍しかできない。
- 突然変異だけでは、ガンにならず、生後の種々の環境因子や老化などが加わり初めて腫瘍化すると思われる。

性細胞へのX線照射	ウレタン(0.45mg)生後27日	腫瘍発生数
－	＋	3
＋	＋	18～50



# ガン発生の模式図

突然変異は、ガン化の  
必要条件だが、十分  
条件ではない。



発ガン性変異は、放射線だけ  
でなく、遺伝的に持っている場合  
もある、マウスでは、系統により  
肺ガンになりやすいものや  
胸腺リンパ腫になりやすい  
ものなど種々ある。

図 5. 癌突然変異モデル

●は腫瘍突然変異を起こした細胞，■は腫瘍細胞，  
○は正常細胞を示す<sup>12)</sup>。

# 経胎盤発ガンと通常の発ガン実験比較

通常の発がん実験  
(直接体細胞への  
投与)と今回の  
F1実験を比較した。

X線は、体細胞に  
直接作用させた場合と  
F1とは2倍程度の違い。

一方、ウレタンは、100倍  
も体細胞の方が、  
腫瘍の発生が多い。  
従来の発癌実験は、  
遺伝子突然変異だけ  
でなく、数百倍の別の  
作用を起こしている。

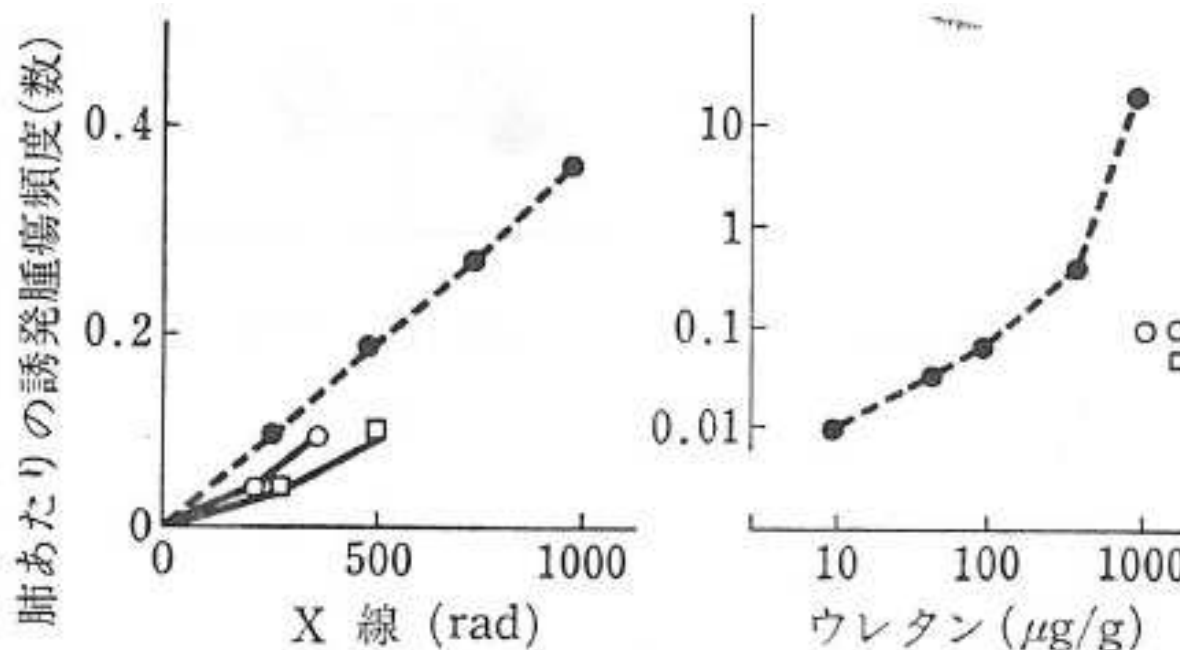


図 6. X線およびウレタンによるマウス肺腫瘍の誘発：  
生殖細胞作用と体細胞作用の比較<sup>9)</sup>

- (●) 幼若 ICR マウスへ直接ウレタンを注射あるいは X線照射した個体での腫瘍発生率。X線に関しては Yuhas の資料を引用<sup>9)</sup>。
- (○, □) 雄 (□) または雌 (○) ICR マウスに X線またはウレタンを作用させたあと、正常 ICR マウスと交配したときの F<sub>1</sub> での腫瘍発生率。

# 親マウスへのX線照射後、後世代への遺伝

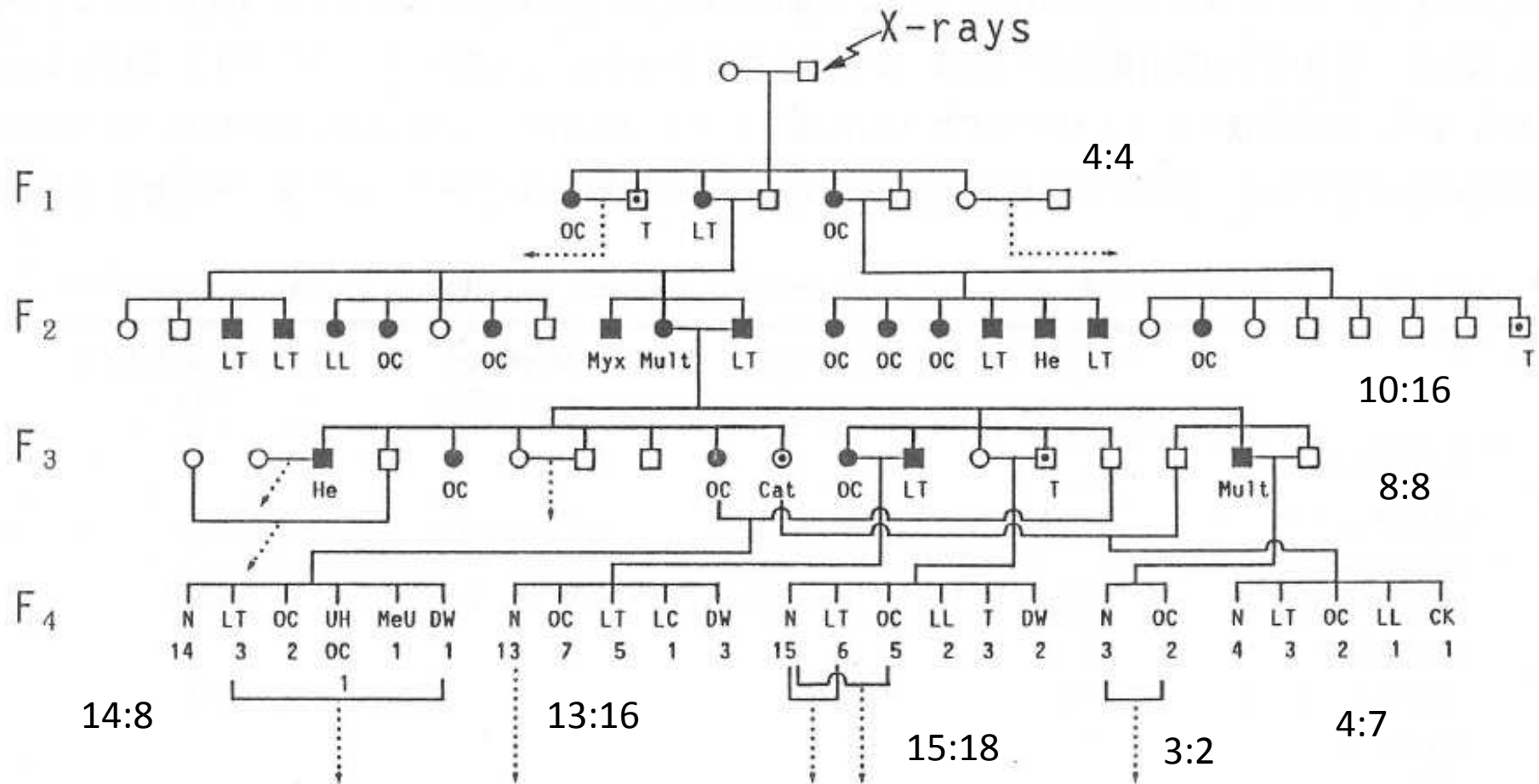


Fig.2 Inheritance of germ-line mutation causing tumors after parental exposure to X-rays-an example. OC, ovarian cystadenoma; LT, 肺ガン ; LL, lymphocytic leukemia; Myx, myxoma; Mult, multiple tumors; He, hepatoma; T, tail anomaly; Cat, 白内障 ; N, 正常 UH, uterine hemangioma; MeU, megaureter; DW, dwarf; LC, liver cyst; CK, cystic kidney.

# 放射線の単位

- 100ラド(rad) = 1グレイ(Gy)
- 1グレイ = 1ジュール/kg 吸収線量
- シーベルト = 吸収線量 × 放射線加重係数  
× 組織荷重計数

放射線加重係数: β線 1

X線・γ線 1

α線 20

大雑把に 100ラド = 1シーベルト