

論文内容要旨

A novel ATM/TP53/p21-mediated checkpoint only
activated by chronic γ -irradiation

(持続性 γ 線被曝で特異的に活性化される

ATM/TP53/P21 を介したチェックポイント機構)

PLOS ONE, in press

主指導教員：神谷 研二教授

(協力講座 (原爆放射線医科学研究所) 分子発がん制御)

副指導教員：河合 秀彦助教

(協力講座 (原爆放射線医科学研究所) 放射線細胞応答)

副指導教員：田原 栄俊教授

(基礎生命科学部門 細胞分子生物学)

曹 麗麗

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

Abstract

Different levels or types of DNA damage activate distinct signaling pathways that elicit various cellular responses, including cell-cycle arrest, DNA repair, senescence, and apoptosis. Whereas a range of DNA-damage responses have been characterized, mechanisms underlying subsequent cell-fate decision remain elusive. Here we exposed cultured cells and mice to different doses and dose rates of γ -irradiation, which revealed cell-type-specific sensitivities to chronic, but not acute, γ -irradiation. Among tested cell types, human fibroblasts were associated with the highest levels of growth inhibition in response to chronic γ -irradiation. In this context, fibroblasts exhibited a reversible G1 cell-cycle arrest or an irreversible senescence-like growth arrest, depending on the irradiation dose rate or the rate of DNA damage. Remarkably, when the same dose of γ -irradiation was delivered chronically or acutely, chronic delivery induced considerably more cellular senescence. A similar effect was observed with primary cells isolated from irradiated mice. We demonstrate a critical role for the ataxia telangiectasia mutated (ATM)/tumor protein p53 (TP53)/p21 pathway in regulating DNA-damage-associated cell fate. Indeed, blocking the ATM/TP53/p21 pathway deregulated DNA damage responses, leading to micronucleus formation in chronically irradiated cells. Together these results provide insights into the mechanisms governing cell-fate determination in response to different rates of DNA damage.

持続性 γ 線被曝で特異的に活性化される ATM/TP53/P21 を介したチェックポイント機構

細胞は DNA 損傷の程度に依存して、細胞周期進行停止、DNA 損傷修復、細胞老化、アポトーシスなどの細胞応答を誘導する。DNA 損傷に対する応答性と比較して、細胞が選択する細胞運命の決定経路については未だ分かっていないことが多い。本研究では、異なる線量率の γ 線照射環境の下で様々な種類の細胞を培養することによって、急照射でなく緩照射のみに反応する細胞応答性を見出した。まず、照射環境下での細胞の分裂増殖能について、細胞種と線量率の違いによって比較検討した結果、線維芽細胞特異的に増殖抑制が誘導され、照射線量率の増加に依存して老化様細胞増殖停止が誘導されることが明らかとなった。また、興味深いことに、この細胞老化は急照射よりも緩照射でより効率的に誘導されることが明らかとなった。更に、同じ条件で γ 線照射したマウス個

体から分離した細胞においても同様の結果が観察されたことから、細胞は被曝線量率に依存して、細胞周期の進行と停止の決定、及び、細胞老化機構の発現の決定を制御していることが明らかとなった。こうした現象は、TP53 発現抑制細胞や TP53 欠損マウスにおいては観察されず、また、P21 発現抑制と ATM 阻害剤処理によっても、細胞応答性の阻害が観察されたことから、連続放射線照射環境下での細胞運命決定は ATM/TP53/P21 経路に依存する部分が多いことが示唆された。また、ATM/TP53/P21 経路が阻害された細胞では、照射環境下で著しいゲノム不安定性が誘導されたことから、連続放射線照射に対する細胞応答性が低線量率の放射線照射においてゲノム安定性の維持に重要な役割が明らかにされた