



Title	ショウジョウバエにおける染色体突然変異の生成とDNA修復の関連
Author(s)	劉, 美愛
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35050
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	劉	み	愛
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	7045	号
学位授与の日付	昭和	60年	12月2日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
学位論文題目	ショウジョウバエにおける染色体突然変異の生成とDNA修復の関連		
論文審査委員	(主査) 教 授 近藤 宗平	(副査) 教 授 松原 謙一 教 授 坂本 幸哉	

論文内容の要旨

(目的)

最近開発されたショウジョウバエの多翅毛ヘテロ接合系を用いると、体細胞の染色体組換えによる突然変異を敏感に検出できる。事実、加熱食品中の発癌要因物質7種をこの系で検定したところ、全て陽性になった。そこで、この系に3種のDNA修復欠損変異を導入して、染色体突然変異の感度が上昇するかどうかを調べた。解析を簡単にするため、変異原としては主にX線を用いた。

(方法)

染色体突然変異検定系の特長：キイロショウジョウバエの第3染色体の左腕の末端に位置する劣性マークー遺伝子mwh (multiple wing hair多翅毛) をヘテロに持つ幼虫 (mwh/+) を用いる。この幼虫の翅原基細胞に、染色体末端欠失型突然変異が起ると、**小さい多翅毛クローン** (多翅毛細胞が1個か2個のクローン) になり、染色体組換え型突然変異が起ると**大きい多翅毛クローン** (多翅毛細胞が3個以上のクローン) が翅に出現する。上述の系のX染色体の代りに、X染色体上にDNA修復欠損変異 **mei-9** , **mei-41** または2重変異 **mei-9 mei-41** を導入し修復欠損株 (mei- ; mwh/+) を作った。染色体突然変異の頻度は、翅1枚当たりのクローン頻度 (%単位) または平均の数で表わした。生死は、成虫になれるか否かで判定した。変異株の処理は、断らない限り3令幼虫初期に限定した。これは、第3染色体末端欠失によって生じる小さい多翅毛クローンの上昇をさけるためである。

(成績)

1. 発癌性物質による染色体突然変異

正常なDNA修復を持つ株 (以下正常株と略称) を用いた場合、7種の発癌物質 (トリプトファン, グ

ルタミン、大豆グロブリンなどの加熱産物Trp-P-2を含む6種、焼魚の変異原成分IQ)は全て染色体変異を有意に上昇させた。ただし、この予備実験では、幼虫全期に変異原を与えたので小さい多翅毛クローンが多発した。組換え型染色体変異の頻度を10%上昇させるのに必要な濃度は、7検体において0.1～4.5mg/gの狭い範囲になった。これは、マウスに50%癌を起す濃度が0.19～0.56mg/gの狭い範囲にあるという既報とよくあう。

次に、修復2重欠損株(me⁻9 me⁻41; mwh/+)を用いて、変異原性の検出感度が上昇するかどうかをIQとTrp-P-2で調べた。修復2重欠損株は、正常株に比べ、致死ではTrp-P-2で3.7倍、IQで150倍の高感受性を示した。しかし、組換え型染色体突然変異では、Trp-P-2で145倍上昇したのに、IQでは極低濃度で自然発生率の2倍の値を示したがそれ以上ではかえって頻度が低下した。

2. 修復欠損株と正常株におけるX線による致死と染色体突然変異の感受性の比較

me⁻9(除去修復欠損)、me⁻41(複製後修復欠損)、2重変異me⁻9 me⁻41を導入した3種の修復欠損株(me⁻; mwh/+)と正常株(me⁺; mwh/+)の合計4株を比較した。いずれの株の組換え型染色体変異の頻度もX線線量にはほぼ直線比例して上昇した。正常株に比べ、me⁻9株は1.7倍、me⁻41株は5.9倍、me⁻9、me⁻41株は12.5倍の感受性を示した。染色体欠失型小さい多翅毛クローンはどの株でも被ばくによってほとんど変化しなかった。致死感受性は、LD₅₀(50%致死率を与えるX線線量)の逆数で比べると、正常株に比べて、me⁻9株は1.6倍、me⁻41株は2.6倍、me⁻9 me⁻41株は4.6倍の感受性を示した。

上述の比感受性に関して、染色体突然変異と致死何れの場合も、次の関係が成立つ。

$$(mei^{-}9 mei^{-}41 \text{の比感受性}) \approx (mei^{-}9 \text{の比感受性}) \times (mei^{-}41 \text{の比感受性})$$

(総括)

1. DNA修復正常型の多翅毛ヘテロ接合系は、加熱食品中の発癌物質7種ぜんぶに対して染色体突然変異原性を示した。その中から2種を選んで、DNA修復2重欠損株を用いたとき、染色体突然変異の感度が上昇するかを調べた。1種には正常株の145倍の高感受性を示したが、もう一種には高頻度の誘発を示さなかった。
2. X線による組換え型染色体突然変異では、正常株に比べ、DNA修復欠損変異me⁻9株は1.7倍、別の欠損変異me⁻41株は5.9倍、2重欠損変異株は12.5倍の高感受性を示した。致死感受性でもme⁻9株は1.6倍、me⁻41株は2.6倍、me⁻9 me⁻41株は4.6倍の高感受性を示した。
3. me⁻9 me⁻41の比感受性は、染色体突然変異と致死のいずれにおいても、me⁻9の比感受性とme⁻41の比感受性の積にはほとんど等しい。この事は、X線の損傷は、me⁻9⁺遺伝子依存性経路とme⁻41⁺遺伝子依存性経路と2つの独立した機構によって修復される事を意味する。さらに、X線による染色体突然変異誘発損傷と致死損傷が互に似ている事を示唆する。

論文の審査結果の要旨

最近、優性遺伝子由来の網膜芽腫癌の病因は、体細胞の染色体組換えではないかといわれました。本研究は、体細胞の染色体組換えがおこると、ショウジョウバエの翅に劣性遺伝子の形質がスポット状に出現する3ヘテロ接合系を用いて研究したものである。染色体組換えは、X線照射によっておこったものを調べた。組換えは、X線によるDNA傷をなせない遺伝子を導入すると、致死損傷の修復能力低下にはほぼ比例して上昇し、最高13倍にもなった。実験結果の分析から、X線損傷のDNA修復には、少くとも2つの独立経路がある事がわかった。

本研究は、X線による体細胞の染色体組換えがDNA修復に大きく依存することをはじめてみつけたもので、学位論文として価値あるものと考える。