

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和4年度研究報告書

研究課題名	低線量率放射線発がんリスクの予測モデル構築及び遺伝的素因に関する基礎的研究
令和4年度研究期間	令和4年4月1日～令和5年2月28日
研究期間	令和4年度 ～ 令和6年度（1年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	今岡 達彦	量子科学技術研究開発機構・グループリーダー
分担研究者		
若手研究者	永田 健斗	量子科学技術研究開発機構・研究員

キーワード	低線量率放射線、がんリスク、モデル、乳がん、遺伝的素因
-------	-----------------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>放射線の健康への影響の科学的解明とその国民による理解は、福島原発事故の影響を受けた住民の健康管理及び放射線への不安がもたらす社会問題への対処等における重要な基盤である。DNA 二重鎖切断は放射線が人間の体に直接起こす深刻な作用であり、がんの原因となる。1%以上の人々が DNA 二重鎖切断修復関連遺伝子の変異を持つことが近年わかっており¹⁾、とりわけ <i>BRCA1</i> 遺伝子変異は乳がんを初めとする様々ながんのリスクを大きく高める²⁾。一方、放射線の健康影響に関する一般的情報は「多くの人の平均値」であって、高感受性個人の健康管理やそれに関連する不安への対処には十分でない。この課題に対しては、遺伝的素因による放射線影響の修飾の科学的知見が必要である。</p> <p>II 目的</p> <p>本事業では、令和1～3年度に構築したラット放射線関連乳がんリスク予測モデルをヒトに適用可能なものに拡張すること、及び、低線量率放射線の影響に対する遺伝的素因の効果を評価するための基礎的知見を得ることを目的とする。本年度は、①ヒト乳腺の放射線照射後の応答や発がんのデータを文献から収集して数理モデルのパラメータ値決定の方針を決め、②<i>Brcal</i> 遺伝子変異を有するラット及び野生型ラットへ放射線を照射して、乳がん発生の途中経過をまとめる。</p> <p>III 研究方法</p> <p>文献検索は PubMed データベースを用いて実施した。細胞の DNA 二重鎖切断修復動態、放射線照射後のコロニー生存率、平常時の乳腺組織の細胞動態、閉経及び発がん過程のモデル化を行い、文献等から入手したデータを利用してパラメータを試算した。また、ラット (Jcl:SD 系統 <i>Brcal</i>^{+/+}及び <i>Brcal</i>^{L63X/+}) を自然交配によって作出し、γ セル照射装置による高線量率照射 (3週齢)、あるいは母体と共に連続 γ 線照射装置による低線量率照射 (2週齢から開始し、2週間) を行った。週に1回の</p>

触診を行い、腫瘍径が約 2 cm を超えた時点で組織の一部を採取して標本上で病理診断を行った。動物実験は所属機関の安全・倫理に関する審査で承認を得た計画書に従って行った。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

① 数理モデルのヒト乳腺への拡張

DNA 二重鎖切断修復速度については、ヒト正常乳腺初代細胞を使用した実験³⁾による推定値を得た。コロニー生存率についても、ヒト正常乳腺初代細胞を用いた実験データ⁴⁾を入手し、標的論に基づく数理モデルへのフィッティングによって、内腔前駆細胞の放射線感受性を表すパラメータを試算できた。乳腺組織中の細胞動態については、内腔前駆細胞及び内腔成熟細胞の増殖、分化、死を表現した数理モデルを作製し、ヒト正常乳腺組織を分析した 6 つの論文⁵⁻¹⁰⁾から得たデータを用いてパラメータを試算できた。発がん過程のモデル化については、乳がんの罹患率が一般に閉経前後で変動を示すことから閉経を考慮することとした。閉経年齢は卵巣の放射線被ばくの影響を受けるため¹¹⁾、まず閉経年齢とそれに対する放射線の影響のモデル化を行った。具体的には、論文¹¹⁾中の原爆被爆者データへのフィッティングによって、被ばく線量と閉経年齢分布の関係を表す数式を推定した。また、乳がんの発生に必要なドライバー変異数を、ヒト乳がんゲノムデータ^{12,13)}の解析によって 3 個と推定した。次に原爆被爆者集団の非被ばく群の乳がん罹患率¹⁴⁾を解析して、段階数 3 の多段階発がんモデルを元に、閉経前の変異細胞のクローン拡大と閉経によるいくつかの変化を加えた数理モデルを設計した。これを、被ばく群を含めた原爆被爆者集団のデータへフィッティングすることで、クローン拡大速度、閉経前後の変異率の違い、放射線による変異率の変化等を表す 6 つのパラメータを推定できた。次年度はこれらの試算値を使用する、もしくは今回入手したデータに新たなフィッティングを行うことで、パラメータ値を決定するのがよいと考えられた。

② *Brcal* 遺伝子欠損個体の影響評価

約 400 匹を作出し、照射もしくは偽照射処理を実施した。本年度の研究期間最終日現在では 30 週齢までの生体組織採取を完了し、残る研究期間で全個体を終生観察できると考えられた。研究 1 年目のマイルストーンとした 24 週齢時点における乳がん罹患割合は表 1 の通り。

以上のように本年度計画が順調に進捗したため、次年度以降も計画通りに実施する方針である。

表 1. 生体組織検査による乳がん罹患割合の途中経過 (24 週齢)

線量率	線量	乳がん罹患個体数/総個体数 (割合)			
		<i>Brcal</i> ^{L63X/+}	(%)	<i>Brcal</i> ^{+/+}	(%)
非照射	0 Gy	1/72	(1.4)	0/68	(0.0)
低線量率 (0.1~0.2 mGy/分)	2 Gy	1/36	(2.8)	0/34	(0.0)
	4 Gy	0/25	(0.0)	0/28	(0.0)
高線量率 (0.4 Gy/分)	1 Gy	0/39	(0.0)	0/28	(0.0)
	2 Gy	0/30	(0.0)	1/36	(2.8)

V 結論

放射線被ばく後の初期 (DNA 修復と細胞死)、中期 (細胞動態)、後期 (発がん) の事象の数理モデル化の基礎を整え、令和 1~3 年度に構築した数理モデルのヒト乳腺への拡張に向けたパラメータ決定方針を定めた。*Brcal* 遺伝子欠損個体の影響評価のための 3 年にわたる長期実験を開始し、24 週齢までの乳がん罹患状況をまとめ、研究期間内に終生飼育が完了する見通しを得た。

引用文献

1. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2021; 384: 440–451.
2. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y et al. Expansion of cancer risk profile for BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants, *JAMA Oncol.*, 2022; 8: 871–878.
3. Anglada T, Repullés J, Espinal A et al. Delayed γ H2AX foci disappearance in mammary epithelial cells from aged women reveals an age-associated DNA repair defect, *Aging*, 2019; 11: 1510–1523.
4. Kannan N, Nguyen LV, Makarem M et al. Glutathione-dependent and -independent oxidative stress-control mechanisms distinguish normal human mammary epithelial cell subsets, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2014; 111: 7789–7794.
5. Keller PJ, Lin AF, Arendt LM et al. Mapping the cellular and molecular heterogeneity of normal and malignant breast tissues and cultured cell lines, *Breast Cancer Res.*, 2010; 12: R87.
6. Prat A, Karginova O, Parker JS et al. Characterization of cell lines derived from breast cancers and normal mammary tissues for the study of the intrinsic molecular subtypes, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2013; 142: 237–255.
7. Kim J, Villadsen R. Expression of luminal progenitor marker CD117 in the human breast gland, *J. Histochem. Cytochem.*, 2018; 66: 879–888.
8. Knapp DJHF, Kannan N, Pellacani D et al. Mass cytometric analysis reveals viable activated caspase-3⁺ luminal progenitors in the normal adult human mammary gland, *Cell Rep.*, 2017;21: 1116–1126.
9. Russo J, Calaf G, Roi L et al. Influence of age and gland topography on cell kinetics of normal human breast tissue, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1987; 78: 413–418.
10. Christov K, Chew KL, Ljung BM et al. Proliferation of normal breast epithelial cells as shown by in vivo labeling with bromodeoxyuridine, *Am. J. Pathol.*, 1991; 138: 1371–1377.
11. Sakata R, Shimizu Y, Soda M et al. Effect of radiation on age at menopause among atomic bomb survivors, *Radiat. Res.*, 2011; 176: 787–795.
12. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE et al. Cancer genome landscapes, *Science*, 2013; 339: 1546–1558.
13. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences, *Nature*, 2016; 534: 47–54.
14. Preston DL, Ron E, Tokuoka S et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998, *Radiat. Res.*, 2007; 168: 1–64.