

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	被ばくの分子指標を用いた低線量・低線量率放射線によるがんリスクの直接評価 若手研究項目「被ばくの分子指標としての有用性の評価」
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3年度 ～ 令和5年度（2年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	臺野 和広	量子科学技術研究開発機構・上席研究員
分担研究者		
若手研究者	鈴木 健之	量子科学技術研究開発機構・研究員

キーワード	低線量、低線量率、肺がん、ゲノム、分子指標
-------	-----------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>東京電力福島第一原子力発電所事故後、特に低線量放射線被ばくによるがんリスクが懸念されているが、そのリスクは喫煙等の生活習慣要因によるリスクと比べて圧倒的に小さいため、バイアスが問題となりやすい疫学的手法によって正確に評価することは困難である。自然発症と放射線被ばくによるがんを区別することが出来れば、正確ながんリスクの評価が可能となる。</p>
<p>II 目的</p> <p>本研究では、主任研究者の所属研究部で収集してきた放射線発がんアーカイブ腫瘍のゲノム解析を行い、自然発症と放射線被ばくによるがんを区別できる分子指標（変異遺伝子など）を明らかにする。また、病変の周辺組織における炎症や老化細胞の解析を行い、放射線被ばくによる炎症や細胞老化への影響の評価を行う。</p>
<p>III 研究方法</p> <p>1. 放射線発がん実験アーカイブ腫瘍の病理組織学的解析</p> <p>前年度に引き続き、アーカイブ腫瘍¹⁾のうち非照射群及び、低線量率（毎時 1.6 mGy または 6.3 mGy）、高線量率（毎時 30 Gy）放射線照射群（総線量 200 mGy から 4 Gy のガンマ線照射群、各群 50～100 匹）に発生したマウス（B6C3F1 系統）由来肺病変について、病理専門家の助言を得ながら確定診断を行う。また、分子指標としての有用性の評価に用いる病変を選出するため、異型成や腺腫といった前がん段階にある病変の抽出を行う。また、肺病変における老化細胞の存在や炎症状態を確認するため、免疫組織化学染色法に用いる各種抗体（抗 p16 タンパク質抗体、F4/80 タンパク質抗体等）の染色条件の確立を行う。</p>

2. 放射線誘発腫瘍のゲノムデータ解析及び、ヒトがんデータとの比較

肺腫瘍からゲノム DNA を抽出、DNA の品質確認及び サンプル調製を行い、次世代シーケンシングにより全ゲノム配列データを取得する。本研究で実施する放射線発がん実験アーカイブ腫瘍（肺がん、乳がん、消化管がん）の次世代シーケンシングによる全ゲノム解析に参画し、主に、肺がんのデータ解析を行う。非照射群に発生した自然発症腫瘍のデータと比較し、被ばくに起因する腫瘍に特徴的なゲノム異常（染色体欠失等のゲノム構造異常、原因遺伝子変異、突然変異パターンなど）を明らかにする。また、ヒトがんのゲノムアトラス等の公共データベースに登録されたゲノム異常の情報をもとに、マウス肺がんに見られる変異遺伝子等との類似性を評価する。

本研究は、人を対象とする研究には該当しない。また、実験動物を用いた発がん実験は、量子科学技術研究開発機構の動物実験委員会の承認の下に行った（承認番号: 07-1017 及び 12-1030）。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

結果 1. 肺腫瘍の病理組織学的解析放射線発がん実験アーカイブ腫瘍のうち、非照射群及び、低線量率（毎時 1.6 mGy または 6.3 mGy）、高線量率（30 Gy/時）放射線照射群に発生したマウス肺病変の病理診断を行い、病理学者による確定診断を得て、肺 癌がんの発生率の算出、リスク解析を行った結果、低線量率の放射線被ばくでは、高線量率の被ばくに比べ、がんリスクが小さくなる線量率効果の存在が明らかとなった。また、肺病変の周辺組織における老化細胞の存在や炎症状態を確認するため、免疫組織化学染色法に用いる各種抗体（抗 p16 タンパク質抗体、F4/80 タンパク質抗体等）の濃度や反応温度、時間などの染色条件を確立した。

結果 2. 放射線誘発腫瘍のゲノムデータ解析及び、ヒトがんデータとの比較

肺腺 癌がんより抽出したゲノム DNA を材料に、次世代シーケンシングによる全ゲノム配列データを取得し、一塩基置換、挿入、欠失、コピー数異常、染色体構造異常等を抽出し、被ばく群に由来する腫瘍に特徴的なゲノム異常の探索を開始した。また、体細胞変異が検出された遺伝子には、ヒト肺がんの原因遺伝子が含まれていることが分かった。

考察及び今後の研究方針

マウスに発生した肺 癌がんのリスク解析により線量率効果の存在が明らかとなり、肺がんによる死亡リスクは低線量率照射と比べて高線量率照射で高くなることが示唆された。また、ゲノム解析では、ヒト肺がんで知られる原因遺伝子に体細胞変異が観察され、その類似性が示された。

今後は、被ばく群に由来する腫瘍に特徴的なゲノム異常の探索を継続し、分子指標の候補を抽出する。次いで、被ばくの分子指標としての有用性を評価するため、アーカイブ腫瘍のうち、非照射群と被ばく線量の異なる実験群から発生した肺病変を解析し、分子指標の線量依存性を明らかにする。将来的には、本研究で得られたデータを活用して、発がんの数理モデル構築に有用な遺伝子変異等のパラメーターの抽出や、ヒトとマウスの双方に共通する発がんメカニズム、対応するがんの亜型などの解明を通して、動物実験により得られたデータのヒトへの外挿を目指す。

V 結論

肺がんにおいて、低線量率の放射線被ばくでは、高線量率の被ばくに比べ、がんリスクが小さくな

る線量率効果が見られることが示唆された。また、体細胞変異が検出された遺伝子には、ヒト肺がんの原因遺伝子が含まれていたことから、本研究で用いたマウスモデルとヒトがんにおける発がん機構の類似性が示唆された。

引用文献

1. Morioka T, Blyth JB, Imaoka T., *et al.* Establishing the Japan-Store house of animal radiobiology experiments (J-SHARE), a large-scale necropsy and histopathology archive providing international access to important radiobiology data. *Int J Radiat Biol.*, 95(10):1372-1377, 2019.