

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和5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5年度研究期間	令和5年4月3日～令和6年2月29日
研究期間	令和4年度 ～ 令和6年度（2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
I 研究背景 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。 II 目的 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令和4年度に得た情報を用いて数理モデルのパラメータにヒトの値を適用して動作検証を行うこと、②令和4年度に放射線を照射した <i>Brcal</i> 遺伝子変異ラット及び野生型ラットの観察を継続して、乳がん発生の途中経過をまとめる。 III 研究方法 令和4年度に得たヒト乳腺の実験・観察データを用いてモデルを最適化すること等によって、数理モデルのパラメータの値を決定し、出力される指標（細胞・組織レベルの放射線応答、放射線がない場合のがんリスク、急性・慢性の放射線被ばく後のがんリスク等）が文献と一致することを確認した。た。原爆被爆者^{3,4)}及び医療における低線量長期反復被ばく^{5,6)}の疫学研究を参考にして、急性及び慢性被ばくのシナリオを決定した。出力される結果が文献上の乳がんリスクが推定と整合するかどうか

を確認し、結果を元に必要な調整を行った。また、令和4年度に高線量率・低線量率照射を行ったラット（Jcl:SD 系統 *Brcal*^{+/+} 及び *Brcal*^{L63X/+}）に週1回の触診を行い、腫瘍径が約2 cmを超えた時点で採取した生体組織の病理検査（生検）を行ったほか、人道的エンドポイントに到達した個体の解剖を行った。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い行った。

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 二重鎖切断とその修復によって細胞死を記述する数理モデルにおいては、文献^{7,8)}から得た数値を再現するパラメータを決定した。閉経を考慮しつつ細胞の変異蓄積、クローン拡大、細胞死を表現した発がん過程モデルにおいては、ヒト乳がんゲノム研究の知見^{9,10)}に整合し、原爆被爆者の非被ばく群及び被ばく群の乳がんリスク³⁾を再現することから、令和4年度に試算したパラメータ値を採用した。また、これらの数理モデルを組み合わせた統合モデルを作成した。一方、慢性の放射線被ばくによる乳がんリスクを報告している精度の高い疫学研究として、結核の診療のために低線量X線（平均10 mGy）を反復（平均約100回）して被ばくした集団の研究^{5,6)}を選定し、この集団の平均的な被ばくシナリオを用いて、統合モデルによるシミュレーションを行った。その結果、非被ばく群と、原爆被爆者の急性被ばくシナリオの乳がんリスク推定値は、文献^{3,4)}で報告されているものと整合性を示した。また、放射線被ばく後の初期の細胞死による細胞数減少を補う細胞に関して、変異が少ない細胞が優先的に補う場合と、変異が多い細胞が優先的に補う場合を比較した。その結果、後者の場合に、結核診療の慢性被ばくシナリオの乳がんリスク推定値が、文献⁵⁾で報告されているものと整合性を示した。今後は、福島原発事故を想定したシナリオのシミュレーションと、DNA修復欠損の遺伝的素因を想定した数理モデル拡張を行う。

② *Brcal* 遺伝子欠損個体の影響評価

令和4年度に作出・照射を行った *Brcal*^{+/+} 及び正常ラット（各約200匹）の定期的な体重測定、腫瘍の触診及び触知された腫瘍の生検、人道的エンドポイントに到達した個体の解剖を継続し、76週齢までの生検の結果をまとめた（表1）。計画が順調に進捗しているため、次年度も計画通りに終生飼育観察を実施する方針である。

表1. 生検による乳がん罹患割合の途中経過（76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	13/72	(18)	9/68	(13)
低線量率 (0.1~0.2 mGy/分)	2 Gy	6/36	(17)	5/34	(15)
	4 Gy	4/25	(16)	3/28	(11)
高線量率 (0.4 Gy/分)	1 Gy	6/39	(15)	6/28	(21)
	2 Gy	6/30	(20)	10/36	(28)

V 結論

令和1~3年度に構築した乳腺発がん数理モデルのパラメータを、ラットからヒトのものに置き換え、原爆被爆者及び結核診療の疫学研究と整合する乳がんリスク予測を行うことに成功した。*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継続し、76週齢までの生検の結果に基づいた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. Preston DL, Ron E, Tokuoka S et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998, *Radiat. Res.*, 2007; 168: 1–64.
4. Brenner AV, Preston DL, Sakata R et al. Incidence of breast cancer in the Life Span Study of atomic bomb survivors: 1958–2009, *Radiat. Res.*, 2018; 190: 433–444.
5. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E et al. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts, *Radiat. Res.*, 2002; 158, 220–235.
6. Iulian Apostoaei A, Thomas BA, Hoffman FO et al. Fluoroscopy X-ray organ-specific dosimetry system (FLUXOR) for estimation of organ doses and their uncertainties in the Canadian Fluoroscopy Cohort Study. *Radiat. Res.*, 2021; 195: 385–396.
7. 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.
8. 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.
9. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE et al. Cancer genome landscapes, *Science*, 2013; 339: 1546–1558.
10. 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.