

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	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
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3年度 ～ 令和5年度（3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放射線医学研究所・ 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放射線医学研究所・ 研究員

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

本年度研究成果
I 研究背景 東京電力福島第一原子力発電所事故後、周辺住民が抱える放射線による健康不安はがんの発生であり、福島県が実施している県民健康調査では、次世代影響やがんなどの晩発影響を心配する人ほど精神健康度が悪いことも報告されている。しかしながら、低線量放射線被ばくによる発がんリスクは、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。低線量・低線量率被ばくのがんリスクを評価するには、生物学と疫学の統合が不可欠であり、そのためには、がん関連遺伝子の突然変異といった発がんのメカニズムに関与する分子指標を用いたがんリスクの検出が必要であるとされている¹⁾。 II 目的 主任研究者らがこれまでに実施してきた放射線発がん実験によって収集された動物腫瘍²⁾のうち、放射線発がん感受性の高い臓器のがん（肺がん、乳がん、消化管がん）について次世代シーケンシングによるゲノム解析を行い、被ばくに起因するがんを識別出来るような分子指標を探索する。また、ヒト腫瘍で認められる遺伝子異常との比較を行い、発がんメカニズムの類似性を明らかにする。さらに、若手研究者の協力により、同定した分子指標の有用性を評価し、これを利用して、低線量・低線量率被ばくによるリスクの直接評価を目指す。 III 研究方法 肺腫瘍については、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（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) に由来する肺病変の病理診断を行った。その後、肺がんの発生率を算出すると共に、生存解析及び、ハザード解析によりリスク解析を行った。また、免疫組織化学染色法を用いて、肺病変の周辺組織における老化細胞や炎症状態の検出を行った。

腫瘍のゲノム解析については、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) に発生したマウス肺がん、低線量率 (毎時 6 mGy)、高線量率 (毎時 30 Gy) のガンマ線照射群 (総線量 2 Gy) に発生したマウス消化管腫瘍、低線量率 (毎時 3 mGy～60 mGy)、高線量率 (毎時 30 Gy) 放射線照射群 (総線量 4 Gy のガンマ線照射群) に発生したラット乳がんから取得した全ゲノム配列データを用いて、塩基置換、挿入、欠失変異パターン、原因遺伝子変異、ゲノム構造異常の検出を行うとともに、DNA 切断部位周辺の配列の解析を行った。

なお、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、21-1007)。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

病理診断により肺がんのリスク解析を行った結果、線量率効果が見られることを確認した。また、免疫組織化学染色法により肺病変の周辺組織における老化細胞や炎症状態を確認するための各種抗体の染色条件を確立した。ゲノム解析では、肺がん及び、乳がんにおける DNA の変異パターンの解析を行った結果、照射群のがんでは、非相同末端結合 (Non-homologous end joining、NHEJ) と呼ばれる修復機構による DNA 二重鎖切断修復の痕跡を示す変異パターンが認められることが分かった。また、照射群の乳がんでは、マイクロホモロジーと呼ばれる短い相同配列を利用した末端結合 (Microhomology-mediated end joining、MMEJ) 修復の関与や、挿入を伴う結合も観察されることが分かった。染色体構造異常の解析から、照射群のがんでは、非照射群に比べ、染色体構造異常の数が増加すること、特に、逆位と呼ばれる染色体構造異常が特徴的に見られることが分かった。照射群の乳がんでは、線量率依存的な染色体欠失サイズの増大やクロモソリプシスと呼ばれる染色体異常が観察された。また、動物データのヒトへの外挿に関して、ヒトがんと共通する主要な遺伝子変異を同定するとともに、発がんに関連するシグナル経路の異常を明らかにした。

今後は、本研究で観察されたゲノム異常の特異性について十分な検証を行い、放射線被ばくの分子指標として発がんメカニズム研究に利用することで、被ばくによる発がん経路の全容解明を目指す。同時に、被ばくの分子指標や発がんに至るイベントがヒトの細胞や検体においても観察されるかを検証する。その後、動物とヒトにおける知見の統合を行い、生物学的データに基づいた線量反応の数理モデルの開発によって低線量・低線量率の被ばくによるがんリスク推定を可能にすることでヒトのリスク評価に役立てる。また、論文発表やプレスリリース等で得られた成果の情報発信を行うことにより、放射線への不安解消や国際的枠組みでの報告や勧告に貢献する。

V 結論

本研究により、放射線被ばくによる肺がんの発生には線量率効果が見られることが確認された。また、肺がん及び、乳がんにおいて、被ばくに起因するゲノム異常が見られることが示唆された。さらに、ヒトがんで知られる原因遺伝子に体細胞変異が認められ、発がんメカニズムに類似性があることが分かった。本研究により得られた成果は、これまでただ「わからない」とされることが多かった低

線量・低線量率の被ばくによるがんリスクの直接的評価や、動物実験データのヒトリスク評価への外挿における信頼性の向上に繋がり、原発事故後、周辺住民が抱える放射線による健康不安の解消に役立つ情報となる。

引用文献

1. NCRP; Health Effects of Low Doses of Radiation: Perspectives on Integrating Radiation Biology and Epidemiology, NCRP Commentary No. 24 (2015), National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda.
2. 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).