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 若手研究項目名：被ばくの分子指標としての有用性の評価
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、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¹⁾のうち、肺病変の病理診断を行い、肺がんのリスク解析を行う。また、肺がん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を明らかにする。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。</p> <p>III 研究方法</p> <p>前年度に引き続き、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）由来肺病変について、病理学専門家の協力を得ながら確定診断を行った。その後、肺がんの発生率を算出するとともに、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、抗 p16 タンパク質抗体、抗 F4/80 タンパク質抗体に加え、抗 p21 タンパク質抗体、抗 Iba1 タンパク質抗体、抗 IL-6 タンパク質抗体の染色条件の確立を行うとともに、それら抗</p>

体を用いて、免疫組織化学染色法により肺病変周辺組織における老化細胞や炎症状態の検出を行った。

肺がんからゲノム DNA を抽出し、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した。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）の全ゲノム解析に参画し、肺がんを中心にデータの解析を行った。体細胞変異のパターンを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）の検出を行った。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した。

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

病理診断の結果をもとに、肺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が見られることが分かった。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を検出することができた。

ゲノム解析により放射線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行った結果、非照射群と照射群の肺がんにおいて、塩基置換や挿入、欠失といった変異の数に違いは観察されなかった一方で、変異パターンの解析から、照射群の肺がんでは、非相同末端結合（Non-homologous end joining、NHEJ）による DNA 二重鎖切断修復の痕跡を示す変異パターン（ID8）が認められることが分かった。また、逆位と呼ばれる染色体構造異常の線量依存的な増加傾向が観察された。さらに、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。

今後は、本研究で得られた成果の論文発表やプレス発表等により情報発信を行うとともに、放射線照射群に由来する腫瘍に特徴的なゲノム異常の被ばくの分子指標としての有用性を評価する必要がある。そのため、被ばく線量・線量率の異なる実験群から発生した腫瘍や非照射群、化学発がん剤等の放射線以外の要因により誘発された腫瘍において分子指標の観察を行い、被ばくの分子指標の線量・線量率依存性や特異性を明らかにする必要がある。また、がんの原因となる遺伝子変異は発がんにおける重要なイベントの一つであることから、本研究で観察されたがん抑制遺伝子におけるヘテロ接合性の消失（Loss of heterozygosity、LOH）や、がん遺伝子の増幅といったゲノム異常等のヒト検体における確認も必要である。その後、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行い、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。また、肺病変の周辺組織における老化細胞や炎症状態の定量的なデータを収集することで、ゲノム異常を持った細胞の動態との関係性を明らかにする。

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。ゲノム解析から、逆位に分類される染色体構造異常の数

は、被ばく時の線量を反映する傾向があることがわかった。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).