

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和6年度年度報告書

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6年度研究期間	令和6年4月1日～令和7年2月28日
研究期間	令和4年度～令和6年度（3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・部長
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・主任研究員

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 Brcal 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し、さらに、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。本研究では、低線量率放射線によるヒト乳がんリスクを予測するモデルを構築するとともに（研究項目1）、DNA 二重鎖切断修復遺伝子 Brcal に関連した遺伝的素因（乳がん高リスク因子）を持つ場合へ拡張し（研究項目2）、遺伝的素因の効果の機序について基礎的な解明を行う（若手研究）。本年度は、令和5年度に構築したヒトの乳がんリスクを予測する数理モデルを用いて住民のリスクシミュレーションを行い、令和4年度に放射線を照射した Brcal 遺伝子変異ラット及び野生型ラットの飼育、触診及び生検診断を令和5年度に引き続き継続して、乳がん発生率について統計解析の結果を得る。これらを総合して、低線量率放射線の影響に対する Brcal に関連した遺伝的素因の効果に関する結論を得る。 III 研究方法

研究項目 1 においては、「原子放射線の影響に関する国連科学委員会」2020 年報告書に示されたモデルに基づいて、福島原発事故に関連する被ばく線量のシミュレーションを行った。また、令和 5 年度に最適化を行った数理モデルを用いて、その被ばくシナリオにおける乳がんリスクのシミュレーションを行った。また、数理モデルのパラメータ調整を行い、 $Brcal^{+/-}$ 女性の乳がんリスクに関する文献上の情報及び $Brcal^{L63X/+}$ ラットのデータを説明可能にした。そして、福島原発事故に関連するシナリオで $Brcal^{+/-}$ 女性が低線量率放射線に被ばくする想定シミュレーションを行った。研究項目 2 においては、令和 5 年度に引き続き、非照射群、低線量率照射群（線量率 0.1 mGy/分にて累積 2 Gy 及び 0.2 mGy/分にて 4 Gy）及び高線量率照射群（約 0.4 Gy/分にて 1 もしくは 2 Gy）の $Brcal^{L63X/+}$ ラット及び $Brcal^{+/+}$ ラットの触知腫瘍の生検診断、計画された人道的エンドポイントに到達した個体の剖検を継続し、得られたデータの統計解析を行った。若手研究においては、 $Brcal^{L63X/+}$ ラット及び $Brcal^{+/+}$ ラットの低線量率及び高線量率被ばく後 10 日の遺伝子発現解析を行った。所属機関における遺伝子組換え安全委員会（R6-13）及び動物実験委員会（21-1013、22-1006）の承認を受けて実施した。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

（研究項目 1）数理モデルのヒト乳腺への拡張

遺伝的素因を仮定しない条件でのシミュレーションでは、福島原発事故時に 10 歳とする被ばくシナリオで 70 歳に到達した場合、乳がんリスクは被ばくしない場合の約 1.01 倍であると予測された。また、 $Brcal$ 遺伝子に関連する遺伝的素因を仮定した数理モデルによるシミュレーションでは、70 歳に到達した時点での乳がんリスクは、被ばくしない場合の約 1.04 倍であると予測された。モデルに使用したパラメータの不確実性に起因するリスク推定値の 95%信頼区間をモンテカルロ法によって評価すると点推定値の約 0.5～2 倍の範囲であった。1.01～1.04 倍といった変動は不確実性に比べてはるかに小さいものであると言える。

（研究項目 2） $Brcal$ 遺伝子欠損個体の影響評価

令和 5 年度に引き続き、非照射群、低線量率及び高線量率照射群の $Brcal^{L63X/+}$ 個体及び $Brcal^{+/+}$ ラットの触知腫瘍の生検診断、計画された人道的エンドポイントに到達した個体の剖検を継続し、全個体について完了した。得られたデータの統計解析を行ったところ、 $Brcal^{L63X/+}$ ラットの乳がんリスク（1 Gy 換算）は高線量率照射で約 1.4 倍、低線量率照射では約 1.0 倍であった。すなわち、低線量率では乳がんリスクがほとんど増加しなかった。

（若手研究） $Brcal$ 遺伝子欠損個体の低線量率放射線影響の機序解明

高線量率照射から 10 日後の $Brcal^{L63X/+}$ ラットの乳腺では、 $Brcal^{+/+}$ ラットには見られない炎症に関連する変化が見られ、これは低線量率では観察されなかった。これは、低線量率では $Brcal^{L63X/+}$ ラットの乳がんリスクがほとんど変化しない理由を説明している。

V 結論

以上のように、福島原発事故の放射線被ばくに関連する $Brcal^{+/-}$ 女性の乳がんリスクは非常に小さいことが、数理モデルによるシミュレーション及び動物実験の両方によって予測された。この知見は、不安対策や健康管理といった環境保健行政のために有用なものである。

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.