

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和4年度～令和6年度実施総括報告書

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
研究期間	令和4年度～令和6年度（3年間）

	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

1. 研究の概要

低線量率放射線の健康影響については科学的に未解明な部分がある。放射線健康影響の一般的な情報は集団の解析で得られた「平均的な人」のもので、平均的とは限らない場合の情報も求められる。

主任研究者らは令和1～3年度において、放射線がんリスクが最も高い組織の一つである乳腺を対象に、細胞から個体までのレベルで高線量率・低線量率放射線影響を解明し、それを利用してラットの乳がんリスクを予測する数理モデルを構築した。本研究は、数理モデルのヒトへの拡張及び遺伝的感受性を持つ場合への拡張を、以下のように実施した。

（研究項目1）数理モデルのヒトへの拡張：文献等からヒト乳腺に関する細胞動態やがんリスクの情報を取得し（初年度）、これを元に、ラットのデータで最適化してある数理モデルのパラメータをヒト用に拡張した（2年度）。また、東京電力福島第一原子力発電所事故に関連した被ばくシナリオ及び遺伝的感受性を有する場合のリスクのシミュレーションを行った（3年度）。

（研究項目2）*Brcal* 遺伝子欠損の影響評価：ヒト集団で数百人に1人の割合で存在する *Brcal*（DNA二重鎖切断修復遺伝子）の遺伝的素因を有するモデル動物を用いて、低線量率及び高線量率放射線照射を行い（初年度）、その後のがん発生の情報を取得した（初～3年度）。動物実験は所属機関の倫理審査で承認を得た計画に基づき、定められた指針を遵守して行った。

（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：*Brcal* の遺伝的素因が及ぼす影響のメカニズムの知見を得るため、同素因のモデル動物（*Brcal*^{L63X/+}ラット）のDNA二重鎖切断修復動態（初年度、2年度）及び遺伝子発現（2～3年度）の解析を実施した。

本研究によって得られる成果は、細胞・組織レベルの知見を取り入れたリスク予測、遺伝的感受性を考慮したリスク予測を提供し、住民の不安軽減と適切な健康管理の参考に資する。

2. 研究期間内に実施した内容

年目／実施年度	実施した内容
1年目	研究項目1では、文献データベースの網羅的検索を行い、ヒト乳腺の数理モデル化に必要な数値を得た。具体的には、①放射線照射したヒト乳腺細胞における
令和4年度	

	<p>DNA 二重鎖切断修復速度定数の推定値を得た。②放射線照射したヒト乳腺細胞（乳がんの元となる内腔前駆細胞）の生存率データから放射線感受性を表す数値を試算した。③ヒト乳腺組織を分析したデータから乳腺細胞の増殖、分化、死に関する数値を試算した。④原爆被爆者の早発閉経に関する論文中的数据及び数式を元に、線量、年齢と閉経出現率の関係式を作成した。⑤ヒト乳がんゲノムデータを分析し、がん発生に必要な変異数を平均3個（すなわち発がん過程は3段階）と推定した。⑥閉経による変化を考慮した3段階クローン拡大モデルを設計し、このモデルが原爆被爆者集団のデータを説明するようにパラメータ（クローン拡大速度、閉経前後の変異率変化、放射線による変異率変化等）を推定し、推定値の妥当性を確認した。</p> <p>研究項目2では、ラット (<i>Brca1^{+/+}</i>及び <i>Brca1^{L63X/+}</i>、合計約400匹) を自然交配によって作出し、¹³⁷Cs γ 線の高線量率照射 (0.4 Gy/分、1 または 2 Gy、3 週齢)、低線量率照射 (0.05 または 0.1 mGy/分、2 または 4 Gy、2~4 週齢)、あるいは偽照射を行った。定期的触診を行い、腫瘍径が基準を超えた時点でその一部を採取して病理診断を行った。年度終了時の各群の乳がん罹患割合は0~3%の範囲にあった。</p> <p>若手研究では、<i>Brca1^{+/+}</i>及び <i>Brca1^{L63X/+}</i>ラット乳腺組織の細胞におけるDNA二重鎖切断修復を解析するため、放射線の照射及び乳腺組織の収集を行い、細胞種の識別とDNA二重鎖切断の定量のための多重蛍光免疫染色の実験条件を決定し、予備的な定量解析を行った。</p>
2年目	<p>研究項目1では、既存のラット乳腺の数理モデルに、令和4年度に得たヒト乳腺の知見を適用し、さらに疫学研究の知見を利用した調整を実施した。具体的には、3つの要素(①DNA二重鎖切断とその修復による細胞の生死の決定過程、②閉経・変異蓄積・クローン拡大を表現した発がん過程、③変異数の異なる細胞が死んだ細胞を競合的に補填する過程)から成る数理モデルに令和4年度に得た数値等を適用し、原爆被爆者(急性放射線被ばく)と結核患者(低線量X線反復被ばく、10 mGy 約100回)の疫学研究の知見に合うように調整し、その結果のパラメータ推定値の妥当性を確認した。</p>
令和5年度	<p>研究項目2では、令和4年度に高線量率照射 (0.4 Gy/分、1 または 2 Gy)・低線量率照射 (0.05 または 0.1 mGy/分、2 または 4 Gy) を行ったラットに週1回の触診、触知された乳腺腫瘍からの生体組織採取及びその病理検査(生検)、倫理的観点から設定したエンドポイントに到達した個体の解剖を行って、76週齢までの結果をまとめた。年度終了時の各群の乳がん罹患割合は10~30%の範囲にあった。</p> <p>若手研究では、<i>Brca1^{L63X/+}</i>ラットでは <i>Brca1^{+/+}</i>ラットと比較して、非照射時の内腔細胞のDNA二重鎖切断数が2~3倍であること、高線量率照射 (0.4 Gy/分、1 Gy) 6時間後以降のDNA二重鎖切断数修復が遅延する傾向があることを示し、また両ラットともに低線量率照射 (0.1 mGy/分、1 Gy) ではDNA二重鎖切断がほとんど増加しないことを明らかにした。さらに、非照射時と高線量率照射24時間後の <i>Brca1^{+/+}</i>ラット及び <i>Brca1^{L63X/+}</i>ラットの乳腺の遺伝子発現解析を実施し</p>

	た。
3年目	研究項目1では、「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線量評価モデルに基づいて、福島原発事故に関連する福島市内及び東京都の外部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。さらに、数理モデルの変異率パラメータを約3倍に調整することで Brca1^{+/+} 女性の乳がんリスクに関する文献上の情報及び Brca1^{L63X/+} ラットのデータを説明可能になった。この条件で、福島原発事故に関連するシナリオで Brca1^{+/+} 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。
令和6年度	<p>研究項目2では、令和5年度に引き続き、非照射群、低線量率照射群（線量率0.05 mGy/分にて累積2 Gy及び0.1 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 Brca1^{L63X/+}及び Brca1^{+/+}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、得られたデータと過去データを統合したCox比例ハザードモデルによる統計解析を行った。</p> <p>若手研究では、Brca1^{+/+}ラット及び Brca1^{L63X/+}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実験を行い、高線量率照射から10日後の Brca1^{L63X/+}ラットの乳腺では、Brca1^{+/+}ラットには見られない炎症に関連する変化が見られることや、これは低線量率では観察されないことを示した。</p>

3. 研究終了時に得られた結果・結論

① 研究結果・結論（総括）・成果など

<p>研究項目1の数理モデルによるシミュレーションでは、福島市において事故時に10歳とする被ばくシナリオで70歳に到達した場合の乳がんリスクは、被ばくしない場合の約1.01倍と予測された。事故時に1～30歳、所在地を福島市・東京としたシナリオでは1.005～1.03倍の範囲の予測値が得られた。Brca1の遺伝的素因を仮定したシミュレーションでは、福島市において事故時10歳とするシナリオで70歳に到達した時点の乳がんリスクは、被ばくしない場合の約1.04倍と予測された。パラメータ不確実性を考慮すると、乳がん罹患率推定値の95%信頼区間は点推定値の約0.5～2倍の範囲であった。同様の遺伝的素因を持つ女性の乳がんリスクが20歳以前の診断X線被ばくにより約1.62倍になるという過去の研究結果は支持されなかった。</p> <p>研究項目2では、非照射群、低線量率及び高線量率照射群のラット（約400匹）の生検診断に基づくデータを解析した結果、放射線1 Gyによる乳がん罹患リスクは Brca1^{L63X/+}ラットの高線量率照射（0.4 Gy/分）で約1.40倍、低線量率照射（0.05～0.1 mGy/分）で約0.96倍、Brca1^{+/+}ラットの高線量率照射で約1.19倍、低線量率照射では約1.02倍であり、低線量率ではほとんど影響がなかった。</p> <p>若手研究では、Brca1^{L63X/+}ラットでは Brca1^{+/+}ラットと比較して、非照射時の乳腺内腔細胞のDNA二重鎖切断数が2～3倍であることがわかった。相同組換え修復が関連すると考えられる高線量率1 Gy照射後6時間以降においてDNA二重鎖切断修復速度が遅いという非有意な傾向が見られ、低線量率照射後のDNA二重鎖切断数は非照射時と同等であった。Brca1^{L63X/+}ラットの乳腺では高線量率</p>

照射 1 日後に細胞周期、10 日後に炎症に関連する遺伝子発現変化が誘導され、低線量率照射ではそのような変化は見られなかった。

以上を総括すると、Brca1 の遺伝的素因は DNA 二重鎖切断修復機能の低下に加え炎症により乳がんリスクを高めることが想定された。発がん機序を考慮した数理モデルシミュレーション及び動物実験の結果は、低線量率被ばくによって Brca1 の遺伝的素因を持つヒトの乳がんリスクがほとんど高まらないことを支持した。

② 計画・目標通り実施できなかった事項とその理由

特になし。

③ 当初の計画で予定した成果以外（以上）に得られた事項

当初計画では数理モデルをヒト用に拡張することまでを成果の一つとして予定していたが、評価委員会におけるコメントを受けて、ヒト用に拡張した数理モデルを使用したシミュレーションを行って福島原発事故に関連した被ばくシナリオのリスク推定を行うように計画を変更した。これにより、事故に関連する被ばくシナリオの乳がんリスクが非常に低く、Brca1 の遺伝的素因を持つ場合も同様に低いことを示す成果が得られた。

4. 研究成果の活用方策の提案

本研究をさらに発展させる新たな研究や事業化の提案

- ・研究成果が国際機関等の委員会や報告書で活用されるのを促進するため、ICRP シンポジウムや放射線関連の国際会議等の機会をとらえ、積極的に発信していく。
- ・がんリスクばかりでなく、風評や差別につながりやすい遺伝や生殖の問題に取り組む。特に、放射線による遺伝性影響や生殖機能への影響を遺伝的素因が修飾する効果を解明する研究を提案する。
- ・「放射線による健康影響等に関する統一的な基礎資料」では、がんリスクについて 3.7 節で扱っているが、個人差については被ばく時年齢に関する情報しかない。現在 ICRP では様々な放射線リスクの個人差について科学的知見を集約する作業が進んでいる。本研究の結果及びこれらの集約された知見に基づいて資料を充実することを提案する。
- ・放射線影響に関するリスクコミュニケーション事業において、「放射線の健康影響に係る研究調査事業」から取り上げたテーマで研究者が成果をわかりやすく説明する試行を提案する。放射線影響に関する科学研究が目の前で進んで成果が出ているという情報をうまく対象に届けることができれば、すでに確立した科学的知識そのものを伝えること以上にリスクへの不安を低減できる可能性があり、その効果を確認することができれば、本研究調査事業の成果をさらにシームレスに環境保健行政につなげることになる。

引用文献

なし