

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（若手研究：Brca1 遺伝子欠損個体の低線量率放射線影響の機序解明）
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、DNA 損傷、Brca1 遺伝子、線量率効果、乳腺
-------	-----------------------------------

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以降、福島第一原発周辺地域では放射性物質による居住地の汚染により一部の住民は避難を余儀なくされており、住民への健康不安対策の充実や、放射線被ばく影響に関する正しい情報を提供することは重要な課題である。日本における原爆被爆者の疫学的等研究により高線量率放射線による健康影響のリスクが明らかとされてきた。一方で、低線量率の連続的な被ばくによるヒトの健康影響のリスク評価には不確実性がある。</p> <p>放射線などにより生じた DNA 二重鎖切断は、細胞に存在する修復関連タンパクによって修復される。DNA 二重鎖切断が修復されずに残存すると、不正確な機構で修復されて変異が生じ、発がんの機会を作ると考えられる。DNA 損傷修復関連タンパクの一つである BRCA1 をコードする遺伝子 <i>BRCA1</i> と DNA 損傷部位に集積する 53BP1 は拮抗的に作用し、非相同末端結合による損傷修復、相同組換え修復の機構を選択して修復を行う¹⁾。BRCA1 遺伝子は日本人を含む人類で数百人に 1 人がその変異を持ち、この変異を両親の一方から受け継ぐと乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん等のリスクが高まる。Brca1 に変異をもつ女性では医療用 X 線の被ばくにより乳がんのリスクが高まるという報告例もあるが不確実性が高い。一方で大規模な動物実験において、高線量率の放射線に被ばくした Brca1 遺伝子ヘテロ接合性変異を持つ個体では、野生型に比べて乳がん発生率が高くなる²⁾。しかし放射線被ばく後に乳がんの発生に至るまでの詳細なメカニズムについてはよくわかっていない。</p> <p>II 目的</p> <p>Brca1 遺伝子欠損個体において、低線量率放射線被ばく後の過程の DNA 二重鎖切断修復動態や、Brca1 下流遺伝子の遺伝子発現を解明する。</p> <p>III 研究方法</p>

凍結保存した乳腺組織から RNA 抽出キット（キアゲン社、RNeasy Micro Kit）を用いて totalRNA を抽出した。遺伝子発現解析に必要なデータの取得はアゼンタ株式会社に委託し、取得したデータを用いてサンプル間の発現変動遺伝子の抽出およびその機能のバイオインフォマティクス解析を実施した。

（倫理面への配慮）動物実験及び遺伝子組換え実験については、量子科学技術研究開発機構の動物実験委員会（承認番号 22-1006）及び遺伝子組換え実験委員会（承認番号 R6-13）の承認の下に行った。人を対象とする研究には該当しない。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

令和 6 年度は、放射線を照射し一定時間後に回収したラット乳腺組織（令和 4 年度に収集）から抽出した RNA のシーケンス解析を行い、放射線被ばく後の発現変動遺伝子の抽出およびその機能のバイオインフォマティクス解析を実施した。

放射線被ばく後 10 日における *Brcal* ヘテロ欠損個体の乳腺組織では炎症に関する遺伝子の発現が有意に増加した。さらに *Brcal* 変異乳腺組織においては低線量率被ばくに比べ高線量率被ばくで炎症に関わる遺伝子の発現が有意に増加し、炎症が乳腺内腔細胞の近傍で生じていることを蛍光免疫染色法で確認した。た、すでにデータベースで公開されている *BRCA1* が転写調節因子としての標的になり得る遺伝子は 1757 個あるが、そのうち 11 遺伝子が高線量率の放射線被ばくによって遺伝子発現の変動を示した。そのうち乳腺分化に関する一遺伝子について組織中のタンパク質の局在を検討したところ、野生型と *Brcal* 変異体ともに内腔細胞に局在することを確認した。以上の知見は、“低線量率照射よりも高線量率照射で発がんが促進される”という主任研究者の研究の結論をメカニズムの観点から補強し、支持するものである。

V 結論

Brcal 変異体において低線量率照射よりも高線量率照射で発がんが促進されることのメカニズムの一つとして、乳腺組織における炎症の関与が示唆される。

引用文献

- 1) Shibata A and P A Jeggo. Roles for the DNA-PK complex and 53BP1 in protecting ends from resection during DNA double-strand break repair, *J Radiat Res* 2020; 61(5), 718–726.
- 2) Nakamura Y, Kubota J, Nishimura Y et al. *Brcal*^{L63X/+} rat is a novel model of human BRCA1 deficiency displaying susceptibility to radiation-induced mammary cancer, *Cancer Sci* 2022; 113: 3362–3375.