

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	放射線によるゲノム変異（放射線の爪あと）とそれに起因する発がんを高感度に検出できるマウスを用いた、低線量・低線量率放射線発がんリスク評価研究とそのメカニズム解明
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	笹谷 めぐみ	広島大学・准教授
分担研究者	金井 昭教	東京大学・特任准教授
若手研究者		

キーワード	放射線発がん、低線量・低線量率、線量率効果、ゲノムの爪痕、がんの微小環境
-------	--------------------------------------

本年度研究成果
I 研究背景 福島原発事故以降、低線量・低線量率放射線の健康影響に対する科学的な知見不足が社会不安を生じさせた。現在、ヒト疫学調査からは、低線量域のリスクや線量率効果に関する知見は十分といえず、疫学調査のみによるリスク解明には限界がある¹⁻⁵⁾。そのため、動物実験で得られた低線量・低線量率発がんについての詳細な知見とゲノムレベルでのメカニズム解明は、大規模疫学調査結果を補完することを可能にし、リスク評価が格段に進歩すると期待される。我々は長年に亘り、放射線発がんリスク評価とそのメカニズム解明を目指した研究を続けており、①低線量域の発がん放射線の爪痕を高感度に検出できる、②線量率効果の分子機構が解明できる、③放射線発がん感受性の年齢依存性が解明できる、という利点を有するマウスを作成した。 II 目的 本研究の目的は、上述した放射線に高発がん性を示すマウスを用いて、低線量・低線量率被ばくによる発がんリスク及び、幼体期と成体期における線量率効果に関する科学的知見を得ることである。 III 研究方法 <u>III-1:100 mGy 以下の低線量放射線被ばくによる発がん感受性</u> 上記に記載した放射線発がん高感受性マウスを用いて、様々な線量を用いた放射線発がん実験を行った。生後約30週齢の時点でマウスを屠殺し、小腸、大腸を採取し、顕微鏡下で腫瘍数、腫瘍サイズの計測を行った。また、得られた腫瘍を採取しDNA抽出を行い、ヘテロ接合性の消失(Loss of heterozygosity: LOH)解析から変異を同定し、放射線の爪あと解析を行った。また、放射線によるがんのプロモーション作用を解析するために行った発がん実験で得られた腫瘍を用いて、次世代シーケンサーを用いた解析を行った（研究分担：東大金井）。 <u>III-2. 低線量率放射線発がんリスク評価研究と、子どもから大人における放射線発がんの線量率効果</u>

とそのメカニズム解明

III-1. で用いた世代の異なるマウス(幼体期マウスから成体期マウス)を準備し、異なる線量率の放射線発がん実験を行った。マウスを屠殺後、小腸、大腸を採取し、顕微鏡下で腫瘍数、腫瘍サイズの計測を行った。得られた腫瘍を採取し、放射線の爪あと解析を開始した。

本研究は、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」等に従い、広島大学に実験計画を申請し、承認を得研究を実施した。また、「放射性同位元素等の規制に関する法律」に基づき広島大学原爆放射線医科学研究所放射線障害予防規程にしたがって承認を得て行った。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

IV -1. 100 mGy 以下の低線量・低線量率被ばくによる発がんリスク評価

放射線被ばくに高発がん性を示すモデルマウスを準備し、幼体期（生後 2 週齢）で様々な線量の放射線発がん実験を行った。幼体期では、線量依存的に線形で腫瘍数が増加し、しきい値なし直線モデルが最も当てはまる線量効果反応関係が得られた。今回の実験条件、解析数では、100 mGy 以上の照射で有意な腫瘍数の増加が観察され、それ以下の照射では有意な腫瘍数の増加は観察されなかった。一方、成体期（生後 10 週齢）で発がん実験を行った結果、しきい値あり直線モデルが当てはまるような線量効果反応が得られた。ゲノムの爪あと解析から、幼体期・成体期ともに欠失が放射線の爪あととして検出され、単位線量あたりの欠失を有する腫瘍数は、成体期よりも幼体期の方が多結果が得られた。分担研究として、放射線による発がんプロモーションに関与する遺伝子の探索を行うために最適な放射線発がん実験を確立し、非照射群、照射群の各群から、腺腫、腺がんを採取し、抽出した DNA、RNA を用いて、次世代シーケンサーによる解析を行った。その結果、照射群では、サイトカインやケモカイン等炎症に関わる遺伝子群が、照射群の腺がんにおいて高発現する結果が得られた。（研究分担：東大金井）。

IV-2. 低線量率放射線発がんリスク評価研究と、子ども（幼体期）から大人（成体期）における放射線発がんの線量率効果とそのメカニズム解明

幼体期から成体期における放射線発がんの線量率効果を解析するために、幼体期は総線量 2 Gy、成体期は総線量 5 Gy の線量率の異なる放射線発がん実験（幼体期：706 Gy/day、1 Gy/day、0.1 Gy/day、0.01 Gy/day、成体期：706 Gy/day、1 Gy/day、0.1 Gy/day、0.025 Gy/day）を行った。放射線誘発腫瘍数において、幼体期、成体期ともに線量率効果が観察されたが、成体期では、高線量率（706 Gy/day）のみ有意な腫瘍数の増加が観察されたが、それ以外の照射群では有意な腫瘍数の増加は観察されなかった。一方、幼体期では、全ての照射群において有意な腫瘍数の増加が観察され、線量率が高くなるにつれて腫瘍数が増加し、成体期ほど明らかな線量率効果は観察されなかった。単位線量あたりの線量率効果係数を算出した結果、幼体期よりも成体期の方が線量率効果係数が高かった。また、幼体期では、年齢感受性の調整が線量率効果係数に大きく影響を与えることが明らかになった。

上記で得られた科学的知見を国内外の学会等で発表した。また研究会を企画し、放射線の健康影響に対する不安軽減にむけた活動を行った。

V 結論

高線量率放射線被ばくにより誘発される腫瘍数に対する線量効果反応は、幼体期ではしきい値なし直線モデルが、成体期ではしきい値あり直線モデルが最も当てはまることが示された。一方、今回行った実験条件における単位線量あたりの線量率効果係数は幼体期よりも成体期で高く、幼体期では被ばく時年齢による感受性が線量率効果に大きく関与することが明らかとなった。

引用文献

- 1) Preston D L, Ron E, Tokuoka S et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998, Radiat Res, 2007; 168(1): 1-64.
- 2) Brenner A V, Preston D L, Sakata R et al. Comparison of All Solid Cancer Mortality and Incidence Dose-Response in the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors, 1958-2009, Radiat Res, 2022;197(5):491-508
- 3) Pearce MS, Salotti JA, Little MP et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study, Lancet, 2012; 380(9840):499-505.
- 4) Journy N, Rehel J-L, Pointe HDL et al. Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France, Br J Cancer, 2015;112(1):185-93.
- 5) Nair RRR, Rajan B, Akiba S et al. Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study, Health Phys, 2009;96(1):55-66.