

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	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
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 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	

1. 研究の概要

本研究は、福島原発事故以降に高まった低線量・低線量率放射線の健康影響に対する社会的関心と不安に対応するため、発がんリスクの科学的理解を深めることを目的として実施された。ヒト疫学研究には限界があり、特に低線量・低線量率領域でのリスクや線量率効果に関する知見は不十分である¹⁻⁵⁾。本研究では、放射線に高発がん性を示す遺伝子改変マウスを用いて、放射線の線量・線量率および被ばく年齢が発がんリスクに及ぼす影響を詳細に解析した。

まず、100 mGy 以下の低線量被ばくによる発がん実験を幼体期および成体期に行い、腫瘍数と腫瘍サイズの評価、およびゲノム変異解析（LOH 解析）を実施した。その結果、幼体期では線量に依存して腫瘍数が増加し、しきい値なし直線モデルが適合した一方、成体期ではしきい値あり直線モデルが最も適合した。さらに、放射線の「爪あと」としてゲノム欠失を検出し、単位線量あたりのゲノム欠失を有する腫瘍は、成体期より幼体期で多く観察された。また、発がんプロモーションに関連する遺伝子解析では、照射群の腺がんで炎症関連遺伝子の発現が上昇していた。

次に、異なる線量率条件下で幼体期および成体期に発がん実験を行い、線量率効果を比較した。成体期では高線量率（706 Gy/day）のみに有意な腫瘍数の増加が認められたが、幼体期では全ての線量率条件で腫瘍数が有意に増加し、線量率が高いほど腫瘍数も増加した。単位線量あたりの線量率効果係数は成体期の方が高く、幼体期では年齢に伴う感受性の影響が大きいことが示唆された。

本研究により、被ばく年齢および線量率が放射線発がんリスクに与える影響が詳細に明らかとなり、低線量・低線量率被ばくにおける科学的リスク評価の精度向上に貢献することが示された。

なお本研究は、「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。

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	放射線発がん実験を行い、腫瘍数の計測、ゲノムの爪あと解析を開始した。幼体

令和4年度	期と成体期における線量率効果係数を解析するための放射線発がん実験を開始した。がんの微小環境の解析では、粘膜下組織の肥厚や、 α -SMA 染色、Collagen-I 染色等を用いた、がん関連繊維芽細胞を検出するための実験系を確立した。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の放射線発がん実験を開始した。本委託事業で得られた研究成果の一部と、前回の本委託事業で行った研究成果をまとめて、国際雑誌に投稿し、採択された。
2年目	放射線被ばくにより誘発される腫瘍数における線量効果反応を解析するための放射線発がん実験を継続した。また、放射線発がん実験の途中段階ではあるが、幼体期と成体期では、放射線誘発腫瘍数における線量率効果係数についても異なる知見が得られたため、成体期における放射線発がん実験群を追加し、実験を開始した。放射線発がん実験で得られた腫瘍を用いたゲノム変異解析を継続した。また、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条件を決定した。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発がんプロモーションに関与する遺伝子の探索を開始した。幼体期と成体期における線量率効果係数を解析するための放射線発がん実験を継続した。
令和5年度	
3年目	継続していた線量効果反応解析に関する放射線発がん実験が全て終了したため、腫瘍数、腫瘍サイズを計測し、得られた値を用いて統計学的解析を行った。その結果、幼体期では、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。一方、成体期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・成体期ともにゲノム欠失を放射線の爪痕として検出し、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。放射線による発がんプロモーション作用に関与する遺伝子の探索を行うために次世代シーケンサーを用いた解析を行い、得られた遺伝子発現パターンを元に遺伝子オントロジー解析を行った。幼体期と成体期における線量率効果係数を解析するための放射線発がん実験が終了した。各実験群における腫瘍数を計測し、幼体期および成体期の放射線誘発腫瘍数における線量率効果係数を求める解析を行った。本委託事業で得られた研究成果の一部と、前回の本委託事業で行った研究成果をまとめて、国際雑誌に投稿し、採択された。
令和6年度	

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

プロジェクト1の「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」では、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、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。一方、成体期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、幼体期よりも成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

放射線発がん実験を確立した。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の発現が上昇しており、照射群の腺腫よりも腺がんにおいてより高発現している結果が得られた。また、がん微小環境の解析から、照射群から得られた腫瘍では、非照射群から得られた腫瘍と比較して、繊維芽細胞の割合が有意に高かった。

プロジェクト 2 の「低線量率放射線発がんリスク評価研究と、幼体期から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」では、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た。これらの結果から、本研究で用いたモデルマウスの幼体期と成体期における放射線誘発腸管腫瘍では、線量率効果係数が異なること、年齢感受性が線量率効果係数に及ぼす影響が異なる結果を得た。

本委託事業で得られた研究成果の一部は国際誌に掲載され、放射線による発がんリスクやそのメカニズムに関する知見を国際的に発信することができた⁶⁻¹¹⁾。

本研究では、幼体期マウスにおいてしきい値なし直線モデルが最も適合する線量効果関係が得られた。しかし、この結果は発がん感受性の高いモデル動物を用いた解析に基づくものであり、そのままヒトのリスクを直接意味するものではなく、今後も継続したさらなる解析が必要であるといえる。ヒトにおける発がんリスク評価は、広島・長崎の原爆被ばく者研究やチェルノブイリ・福島原発事故後の疫学調査に基づいて行われているが、100 mGy 以下の低線量・低線量率被ばくによる発がんリスクについては、依然として明確な結論は得られていない。特に福島事故において小児が受けた実測線量の多くは 100 mGy を大きく下回っており、現時点で被ばく線量に応じた明確な発がんリスクの増加は確認されていない。

本研究で得られたマウス実験の知見は、低線量・低線量率放射線の生物学的影響や発がんメカニズムを理解するための基盤的知見として位置づけられる。本成果は、低線量放射線被ばくリスクの科学的評価を精緻化し、今後の国際的な放射線防護指針の議論に資するものである。

② 計画・目標通り実施できなかった事項とその理由

該当なし

③ 当初の計画で予定した成果以外（以上）に得られた事項

当初の計画では、放射線発がん感受性の高い幼体期マウスに限定して、放射線被ばくによる腫瘍数の線量効果反応の解析を行う予定であった。しかしながら、2年目の研究において、幼体期と成体期で

放射線被ばくによって誘発される腫瘍数の線量反応が異なる可能性が示唆されたため、成体期における追加実験を実施した。その結果、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」が最も適合することが明らかとなった。また、マウスの腸管組織における放射線応答機構についても、幼体期と成体期で異なる反応を示すことが確認され、年齢により腸管の放射線感受性および発がんメカニズムが異なることを示唆する重要な知見が得られた。これは、被ばく年齢による発がんリスクの違いを理解するうえで重要な成果であり、当初計画を超える成果と評価できる。

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

本研究により、放射線被ばくの年齢および線量率による発がんリスクの違いが詳細に明らかとなった。特に幼体期では、低線量・低線量率被ばくでも明確な腫瘍増加が見られ、しきい値なし直線モデルが適用可能であること、また成体期では線量率による影響が顕著であることが示された。これらの結果は、放射線リスク評価における年齢感受性や線量率の考慮が極めて重要であることを示唆しており、今後の国際的な被ばく防護指針の改訂に貢献しうる。

本研究をさらに発展させる方向として、①得られた腫瘍組織を用いた空間的トランスクリプトーム解析やメタボローム解析による、がん微小環境の動態把握、②年齢や線量率に依存した炎症性経路の活性化と発がん促進機構の解明、が挙げられる。さらに、③得られたバイオマーカー情報を基に、被ばく線量・年齢・線量率に応じた「放射線発がん感受性評価キット」の開発へと展開できる。

加えて、解析で得られたサイトカイン・ケモカイン等の知見を活用し、放射線被ばく後のがん予防介入を目的とした抗炎症薬や抗酸化物質のスクリーニング・予防効果評価のプラットフォーム事業へと発展可能である。これは医薬品企業との共同研究・製品化へとつながる可能性が高く、基礎研究から社会実装への橋渡しとして意義深い。

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 RRK, Rajan B, Akiba S et al. Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study, *Health Phys*, 2009;96(1):55-66.
- 6) Shimura T, Shiga R, Sasatani M et al. Melatonin and MitoEbselen-2 Are Radioprotective Agents to Mitochondria, *Genes*, 2022, 14(1):45.
- 7) Sasatani M, Shimura T, Doi K, et al. Morphology dynamics in intestinal crypt during postnatal development affect age-dependent susceptibility to radiation-induced intestinal tumorigenesis in *Apc Min/+* mice: possible mechanisms of radiation tumorigenesis, 2023, *Carcinogenesis*, 44(1):105-118
- 8) Shimura T, Sunaga K, Yamazaki M, et al. Nuclear DNA damage triggered ATM-dependent AMPK activation for mitochondrial radiation response, *Int J Radiation Biology*, 2024, 100(4): 584-594
- 9) Zhou G, Shimura T, Yoneima T, et al. Age-Dependent Differences in Radiation-Induced DNA Damage Responses in Intestinal Stem Cells, *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18):10213
- 10) Shimura T, Nara H, Yamazaki M, et al. Suppression of cancer stem-like cell radioresistance by inhibiting AMPK signaling, *Radiat Res*, rraf015.
- 11) Doi K, Yoshinaga S. Impact of confounding by smoking on cancer risk estimates in cohort studies of radiation workers: a simulation study, *J Radiat Res*, 66(2):115-128.