

令和元年6月18日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K00550

研究課題名(和文) 子ども期の被ばくにおける低線量率放射線誘発腫瘍の特異性に関する研究

研究課題名(英文) Animal study on specificity of low dose rate radiation-induced tumor in the radiation exposure of the child period

研究代表者

山田 裕 (Yamada, Yutaka)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 福島再生支援本部・本部長(定常)

研究者番号：60192796

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト家族性大腸腺腫症(FAP)のモデルであり、消化管腫瘍の自然発生が低く、放射線被ばくにより高頻度に消化管腫瘍が誘発される放射線感受性発がんモデル動物を用い、その照射時年齢依存性、および低線量率放射線の効果を調べた。放射線照射による消化管腫瘍の誘発は、照射時年齢が低いと高感受性を示し、また低線量率での照射による腫瘍誘発は、高線量率照射での腫瘍誘発に比べて低減することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般に子どもは放射線に対する感受性が高く、発がんリスクも高い事が知られているが、子どもにおける低線量率放射線による連続被ばくの影響についてはよくわかっていない。今回、子どもにおいて低線量率放射線被ばくによる発がんが低減することを動物実験により実証した。この成果は、低線量率の放射線に長期間被ばくした場合の精確な発がんリスクやその作用機序を明らかにすることにつながり、適確な放射線防護基準の策定に活かされる。

研究成果の概要(英文)：C3B6F1 Apc Min/+ mouse, a mouse model for familial adenomatous polyposis, is useful for studies of radiation-induced intestinal tumors because the incidence of spontaneous tumor is low. In this study, dose-rate effect and influence of age at time of irradiation on induction of intestinal tumor were investigated using the mouse model. Susceptibility to induction of intestinal tumors was maximal shortly after birth, declining later in life. The tumor induction by the irradiation at the low dose rate decreases in comparison with tumor induction by the high dose rate irradiation.

研究分野：実験動物を用いた放射線誘発がんの病理学的解析とリスク評価

キーワード：低線量率放射線 消化管腫瘍 APC変異 発がん 年齢依存性 放射線感受性

1. 研究開始当初の背景

環境中から受ける発がん要因の一つとして放射線被ばくがある。東京電力福島原子力発電所事故では、放射性物質が環境中に放出されてバックグラウンドレベルが上昇する事態になっており、低線量放射線が存在する地域に一般公衆が長期に渡って住むことになったことから、低線量率放射線に長期間被ばくしたときの放射線影響について注目が集められている。これまで動物実験や高線量バックグラウンド地域住民の疫学調査から、長期間にわたる低線量率放射線による影響については、高線量率放射線の単回被ばくの影響よりも小さくなることが分かっており、線量・線量率効果係数 (DDREF) を 2 とし、現在の放射線防護体系が構築されている (ICRP 1991, 2007)。

しかしながら、最近の疫学研究の結果は、DDREF として 1 を支持する傾向にある。ドイツ放射線防護庁では DDREF として 1 を勧告しており、学際的欧州低線量イニシアチブ (MELODI) のワークショップにおいても、DDREF を 1 とする意見が多数を占めている。これらのことを受けて ICRP は現在、タスクグループを立ち上げ、DDREF の値について再検討を行っているところである。もし DDREF を 2 に代えて 1 とする場合、低線量・低線量率放射線被曝によるリスクはこれまでの 2 倍となり、ICRP 勧告の線量限度等の数値も半分にする必要があることになる。よって、線量率と DDREF 値の関係を調べることは、DDREF 値の再検討において科学的な根拠を与えるものであり、非常に重要である。

2. 研究の目的

子どもの組織は成人に比べ増殖が盛んであり、放射線に対する感受性が高く、発がんリスクも高い事が知られているが (UNSCEAR 2013)、子どもにおける低線量率放射線による影響についてはほとんど調べられていない。子どもにおける低線量率放射線被ばくによる影響の特異性やそのリスク評価 (DDREF の値がどのくらいになるのか) については不明な所が多く、低線量率の放射線に長期間被ばくした場合の正確な発がんリスクやその作用機序を明らかにすることは、適確な放射線防護対策を行っていくために必要かつ重要な課題である。

本研究では、放射線感受性発がんモデル動物を用い、子供における放射線の影響について、その照射時年齢依存性、および低線量率放射線の効果を病理学的解析により明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

応募者らはこれまで、実験動物を用いた特定病原体除去 (SPF) 飼育条件下での放射線照射と発がん影響研究を行ってきた。また、大腸は放射線感受性の高い臓器の一つであることから、ヒト家族性大腸腺腫症 (FAP) のモデルマウスである ApcMin/+マウスを用いて、放射線発がん実験を継続してきている。一般的に用いられている C57BL/6J ApcMin/+マウスは、平均 100 個の消化管腫瘍を自然誘発するが、C3H マウスとの交配による C3B6F1 ApcMin/+マウスではその自然発生腫瘍数が約十分の一に減少し、放射線照射によりその数が有意に増加することを応募者の研究室において確認しており、低線量・低線量率放射線の影響を検出できることが期待される。

ApcMin/+マウスは、APC 遺伝子の変異に関してヘテロなため放射線による one hit の効果を見ることができ、さらに F1 であるため、LOH による欠失だけでなく、組換えによる癌抑制遺伝子の不活化も検出することができる。また、ApcMin/+マウスは、脂質代謝異常 (高脂血症) も発症することから、APC 遺伝子が脂質代謝にも関与していると考えられている。上記のように APC 遺伝子の変異に起因する疾患としては、大腸腫瘍あるいは脂質代謝異常が知られており、これらの疾患をエンドポイントとして低線量・低線量率放射線の効果を調べることができる。よって本実験では、この C3B6F1 ApcMin/+マウスを用いて、低線量率放射線の発がん影響とその照射時年齢特異性について、調べることにした。

本研究では、一群 10 匹 (雌雄各 5 匹) として、高線量率 (約 1Gy/min) のガンマ線 (2.0Gy) を生後 2 週齢、あるいは 7 週齢で照射した。また、低線量率のガンマ線を生後 2 週齢、あるいは 7 週齢から 2 週間かけて総線量が 2.0Gy になるように照射した (線量率はそれぞれ 0.025mGy/min および 0.1mGy/min)。30 週齢に達した時点で照射群および対照群における消化管腫瘍を病理学的に解析し、その発生率を調べた。また APC 遺伝子の変異に起因する脂質の代謝異常として、血中総脂質濃度の測定することにより、放射線影響の線量依存性、線量率依存性、および照射時年齢依存性について評価した。

なお、当初計画では消化管腫瘍組織から DNA を抽出し、分子生物学的解析を行うこととしていたが、通常の腫瘍切片から回収する方法だと変異の無い組織も混入し、今回の研究では変異を高感度には検出できなかった。組織をベータカテニン抗体で染色し、陽性部分のみをマイクロダイセクションにより回収すると高感度に変異を検出できる方法を開発したので、今後はこの方法で試料を解析することとした。

4. 研究成果

2 週齢時における 2Gy 一回照射群において消化管 (小腸) の、対照群に比べて、直径 2mm 未満、および 2-3mm の大きさのポリープが増加し、総ポリープ数はおよそ 1.5 倍になった。また

2~4 週齢時における 2Gy 低線量率連続照射群においては、その発生率は対照群に比べて増加したが、一回照射群に比べて 2mm 未満のポリープで低くなった (図 1)。

一方、7 週齢時における 2Gy 一回照射群では腫瘍の増加は認められず、低線量率連続照射においても対照群と同じであった (図 2)。

また、小腸の部位毎に調べると、2 週齢照射では一回照射では上、中、下部いずれでも対照群より腫瘍が増加したが、低線量率連続照射では下部でのみ増加した。

一方 7 週齢照射では、一回照射で、小腸上部でのみ対象と比べて腫瘍の発生が増加した (図 3)。

以上の結果より、1) C3B6F1 ApcMin/+マウスにおいて放射線照射により小腸腫瘍が増加する。照射時年齢依存性があり、2 週齢照射の方が 7 週齢照射より感受性が高い。2) 腫瘍誘発には線量率依存性があり、2 週齢からの低線量率照射では、2 週齢の一回照射に比べて減少する。3) 小腸の部位により放射線感受性が異なる、ということが明らかとなった。

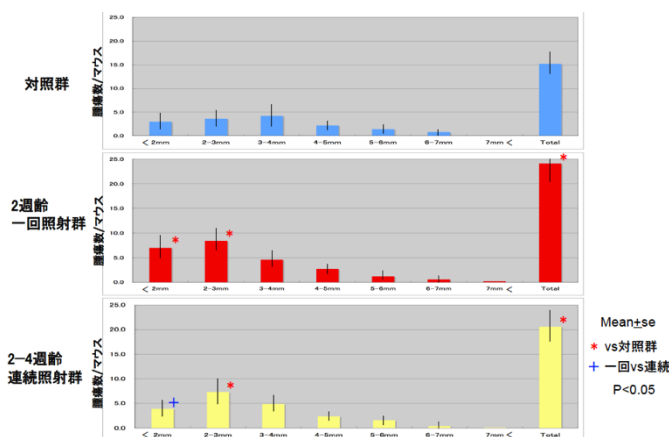


図 1 2 週齢マウスに一回あるいは連続照射したときのポリープ数

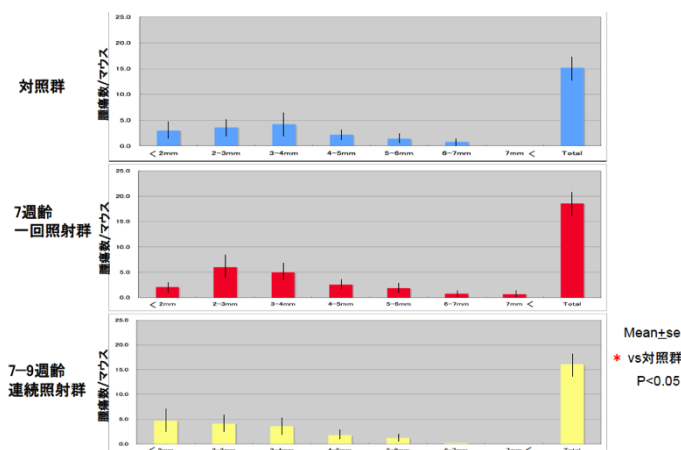


図 2 7 週齢マウスに一回あるいは連続照射したときのポリープ数

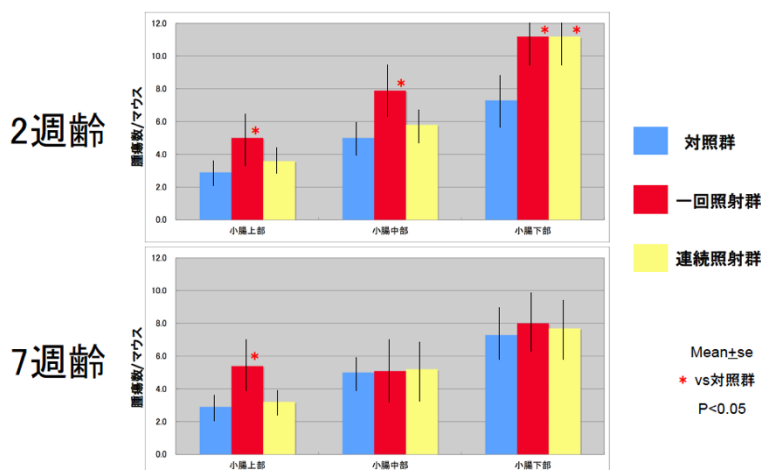


図 3 小腸の部位毎のポリープ数

<引用文献>

- ①国際放射線防護委員会(ICRP)1990年勧告 publication 60 (1991)
- ②国際放射線防護委員会(ICRP)2007年勧告 publication 103 (2007)
- ③原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR) 2013年報告書II巻 (2013)

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計4件)

- ①柳原 啓見、山崎 隼輔、山田 裕、森岡 孝満、鶴岡 千鶴、甘崎 佳子、上西 睦美、遠坂 歌子、島田 義也、柿沼 志津子、Estimation of radiation-related cancer risk based on signature mutation using a murine model of intestinal neoplasia、64th Annual Radiation Research Society Meeting (国際学会)、2018
- ②柳原 啓見、山崎 隼輔、山田 裕、森岡 孝満、鶴岡 千鶴、甘崎 佳子、上西 睦美、遠坂 歌子、島田 義也、柿沼 志津子、放射線被ばくによる消化管腫瘍の発がんリスク評価法の確立、日本放射線影響学会第60回大会、2017
- ③柳原 啓見、山崎 隼輔、山田 裕、森岡 孝満、鶴岡 千鶴、甘崎 佳子、上西 睦美、遠坂 歌子、島田 義也、柿沼 志津子、Exploration of radiation signature in radiation-induced intestinal neoplasia of C3B6 F1 Apc Min/+ mice、63rd Annual Radiation Research Society Meeting (国際学会)、2017
- ④山田 裕、山崎 隼輔、森岡 孝満、鶴岡 千鶴、島田 義也、柿沼 志津子、子ども期の被ばくにおける低線量率放射線誘発消化管腫瘍に関する研究、日本放射線影響学会第59回大会、2016

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：森岡 孝満

ローマ字氏名：Morioka Takamitsu

所属研究機関名：量子科学技術研究開発機構

部局名：放射線医学総合研究所 放射線影響研究部

職名：研究統括

研究者番号(8桁)：70253961

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：柳原 啓見

ローマ字氏名：Yanagihara Hiromi

研究協力者氏名：山崎 隼輔

ローマ字氏名：Yamazaki Shunsuke

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。