

被ばくによる消化管腫瘍に対する予防研究 —カロリー制限による予防—



森岡 孝満
Morioka Takamitsu

1 はじめに

放射線は、医療分野の検査・治療で利用され、健康長寿社会の実現に向け大きく貢献している。一方で、放射線は発がん要因の1つとしても知られている。放射線被ばくの健康影響は、大量の放射線に被ばくした後に短期間で発症する骨髄死や腸管死等の急性影響と被ばく後、長期間を経て発症するがん等の晩発影響の2つに大きく分類されている。本邦では、世界に比べて医療被ばくによる被ばく線量が高く、放射線被ばく後の発がんが懸念されている。また、福島原発事故後、長期の低線量放射線被ばくによる健康影響について不安を抱く国民も多く存在する。筆者らの研究部では、マウスやラットの実験動物を用いて放射線治療に用いられるX線、γ線、重粒子線等の様々な線種の発がんのリスクとその機構解明を行うと共に、その予防研究についても進めている。また、これらの動物実験で得られた貴重なサンプルのアーカイブ化も行っている¹⁾。

放射線被ばく後の発がんリスク研究には、原爆被爆者の疫学調査がある。その中で、緑黄色野菜や果物の摂取により発がんリスクが低減されることが報告されている^{2,3)}。また、筆者らが行ったB6C3F1マウスを用いたカロリー制限（炭水化物の摂取量を30%制限した特殊飼料）のがん予防実験では、カロリー制限が1週齢（小児期）被ばくにより発症する肝癌と肺癌を抑え、寿命を延長させる効果があるこ

とも明らかになっている⁴⁾。しかし、放射線感受性臓器の1つである消化管についての報告が少ないことより、ヒト家族性大腸腺腫瘍のモデルマウスを用いて放射線特異的に消化管腫瘍を発症する条件の構築とカロリー制限の放射線誘発消化管腫瘍に対する予防効果の検証を試みたので紹介する。

2 放射線被ばく特異的に消化管腫瘍を発症するモデルマウスの作出

既存のヒト家族性大腸腺腫瘍のモデルマウスは、C57BL/6J系統のMin（multiple intestinal neoplasia）マウス（C57BL/6J *Apc*^{Min/+} マウス）が知られており、生まれつき「がん」の抑制遺伝子である*Apc*（adenomatous polyposis coli）と呼ばれる遺伝子の一对の遺伝子のうち一方に変異が生じており、更に残り（正常側）の遺伝子が有糸分裂組換えや染色体不分離等により変異が生じることで機能を消失し消化管腫瘍を自然発症する（図1）。この特徴を利用し、

Minマウス

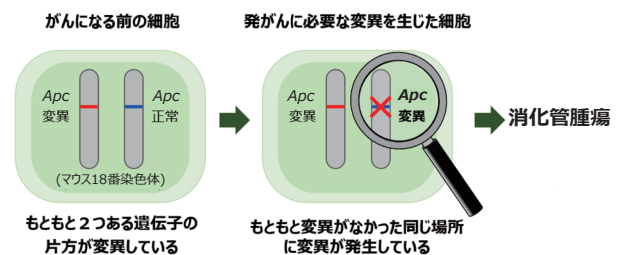
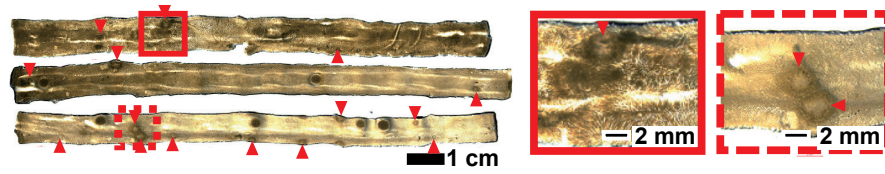


図1 Minマウスに消化管腫瘍が発生する仕組み

非照射群



照射群

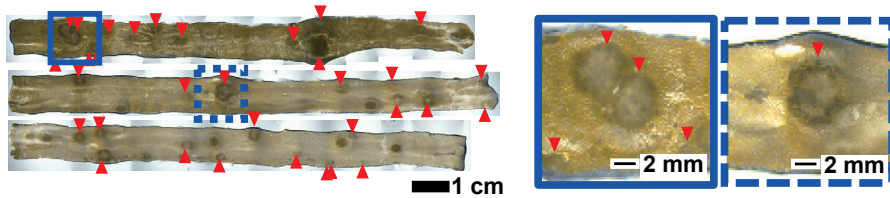


図2 非照射群と照射群に発生した腫瘍の肉眼像

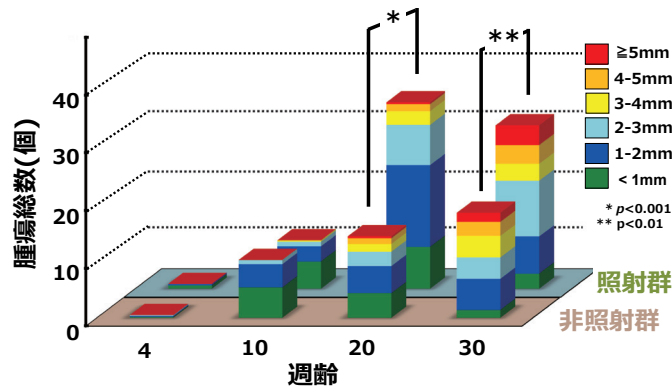


図3 非照射群と照射群における腫瘍の数とサイズの経時的変化

生後2週齢（小児期）時のC3B6F1 $Apc^{Min/+}$ マウスに、X線2 Gyを全身照射することで、20及び30週齢において腫瘍数が非照射群に比べて有意に増加した。また、腫瘍のサイズも増大することが分かった

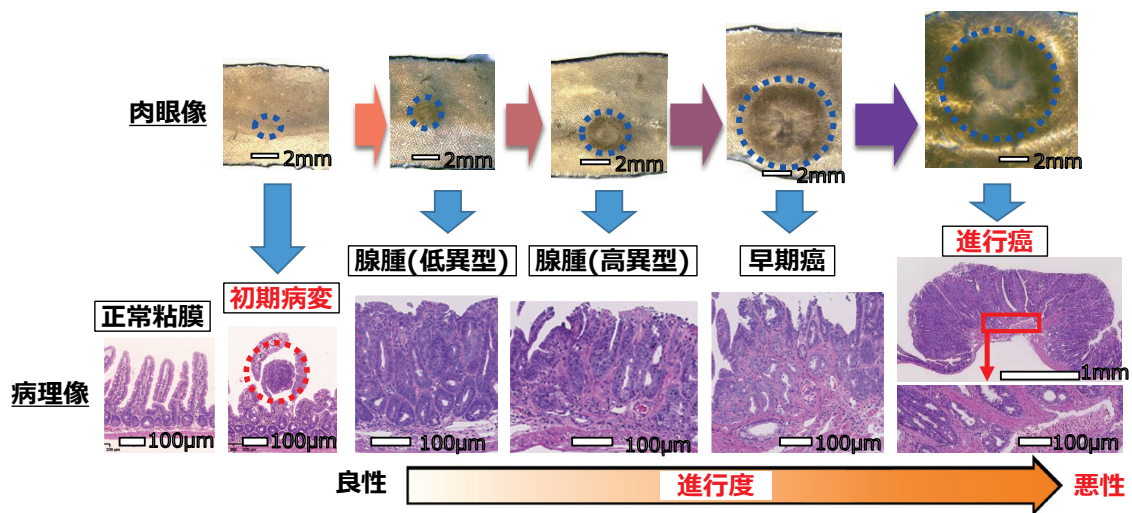


図4 腫瘍のサイズ別の病理組織学像

C3B6F1 $Apc^{Min/+}$ マウスに発生した腫瘍のサイズ別の病理組織学的解析により、腫瘍サイズが増大するにしたがって、微小病変（初期病変）から粘膜内病変（腺腫）、粘膜筋板への浸潤を示す早期がん、固有筋層への浸潤を示す進行がんへと進展する過程の確認が可能であった

これまでに多くの大腸癌の多段階発がん機構解明や予防研究で使用されている。しかしながら、C57BL/6J *Apc*^{Min/+} マウスは自然発症の消化管腫瘍数が多く、腫瘍部からの出血による重度の貧血が原因で短寿命となり、腫瘍が悪化する前に死亡することより悪性度の評価が困難であった。筆者らは、従来の C57BL/6J 雄 *Apc*^{Min/+} マウスと異なる系統の C3H/HeJ 雌マウスとのハイブリッドマウスである C3B6F1 *Apc*^{Min/+} マウスを作出することで、自然発症の腫瘍数が少なく長寿命となるため、2 週齢（小児期）被ばくで腫瘍の数とサイズが増大することを見出した（図 2, 3）⁵⁾。加えて、腫瘍のサイズ別の病理組織学的解析により初期病変（微小腺腫）から固有筋層への浸潤を伴う進行がんまでの発がん過程の観察が可能であったことより、正確な腫瘍の悪性度評価にも有用なモデルマウスであることも分かった（図 4）。

3 カロリー制限による放射線誘発消化管腫瘍に対する予防効果の検証

筆者らは、前述の小児期に被ばくすると腫瘍の数とサイズが増加する C3B6F1 *Apc*^{Min/+} マウスを用いて、非照射群と生後 2 週齢時に放射線（X 線、2 Gy）を全身照射し、カロリー制限しない群、4 週齢、10 週齢及び 20 週齢からカロリー制限を開始した群に発生した腫瘍の総数、サイズ及び悪性度の解析を行った。実験では、被ばくの影響を見やすくするために、高線量（2 Gy）の放射線を使用した。また、カロリー制限は量子科学技術研究開発機構放射線医

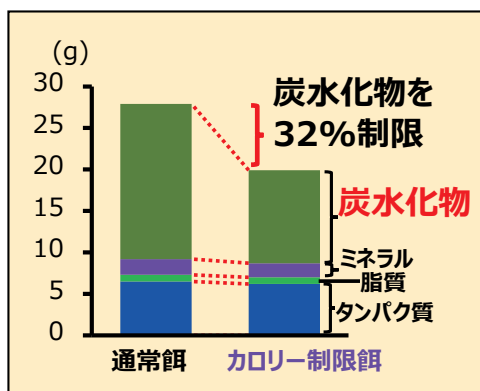


図 5 通常餌とカロリー制限餌の成分
 カロリー制限餌は、通常餌より炭水化物を 32% 制限した。
 ミネラル、脂質及びタンパク質の摂取量は同等に設定した

学研究所が以前に行った先行研究⁶⁾と同様に、発達期の成長阻害等の影響が無い炭水化物を 32% 制限した餌を使用した（図 5）。

実態顕微鏡を用いて腫瘍の数とサイズを計測した結果、X 線を照射することで非照射群に比較して 5 mm 以上の大きな腫瘍数が有意に増加した（図 6）。一方、4 週齢（小児期）、10 週齢（若年成人期）及び 20 週齢（成人期）からカロリー制限を行った群では 5 mm 以上の大きな腫瘍の数を有意に抑制することが分かった（図 6）。この効果は、成人期から開始したカロリー制限でも効果的であることも明らかとなった。

次に、腫瘍の病理組織学的解析により、血管、リンパ管等の周りの組織への浸潤を指標として、悪性度の評価を行った。その結果、X 線を照射することで悪性腫瘍の割合が有意に増加することが分かった（図 7）。一方、カロリー制限することで悪性腫瘍の割合を抑える傾向が認められた（図 7）。特に、小児期からのカロリー制限開始は、有意に抑制を示した。また、成人期からのカロリー制限開始でも有効であることが分かった。以上の結果から、カロリー制限は、高線量の被ばくによる影響にも予防効果があることが明らかとなった。

4 今後の放射線被ばく後の発がんリスク低減研究の展望

本研究により、カロリー制限の放射線誘発消化管腫瘍に対する予防効果がマウスを用いた実験で明らかとなった。東京電力福島第一原子力発電所事故では、被ばくの線量が少なかったため発がんリスクの問題はないと言われているが、健康影響に対する不安をお持ちの方が存在するのも事実である。本成果は、放射線災害による被ばくや、放射線を利用した検査・診断・治療による医療被ばく後に懸念されている発がんに対する不安に応え、予防法の開発に繋がるものと期待される。

筆者らの研究部では、カロリー制限と同様の効果を有する模倣剤として知られているトランス型レスベラトロール、ナンセンス変異による未熟終始コドンの読み過ごし作用（リードスルー効果）を有するマクロライド系抗生剤や包接作用による脂質吸収抑制効果を有する食物繊維等による放射線発がんの

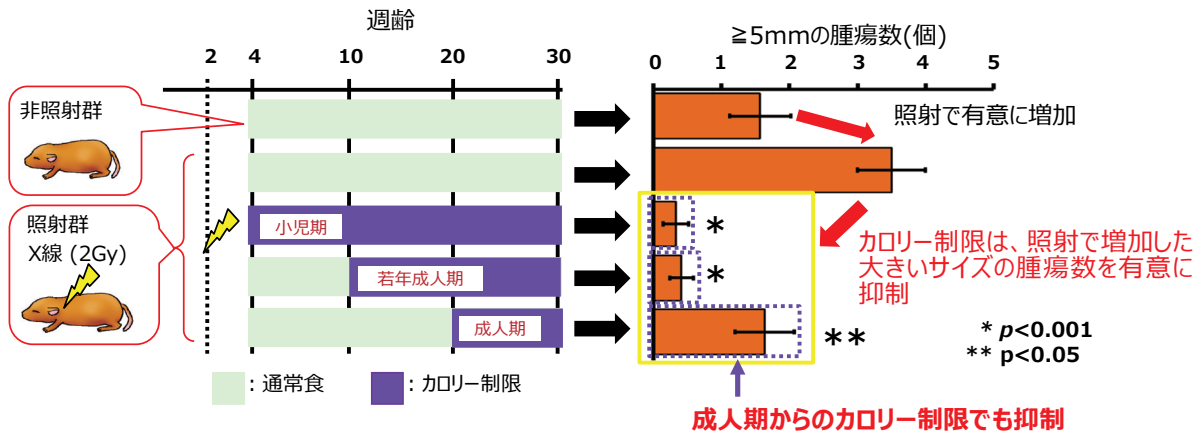


図6 カロリー制限による5 mm以上の腫瘍数の抑制効果

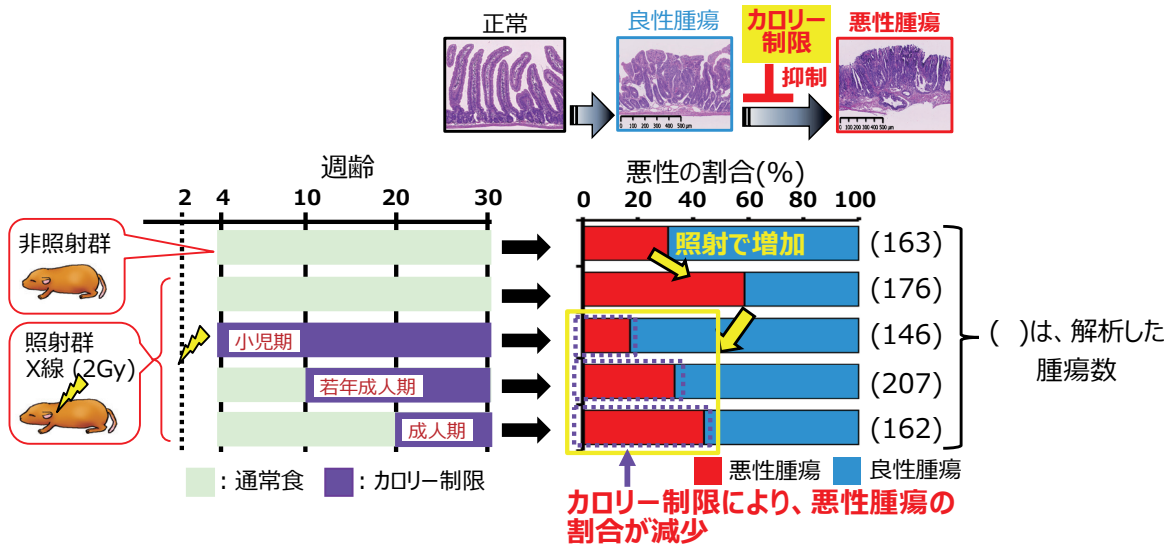


図7 カロリー制限による腫瘍進展抑制効果

ん予防効果の検証実験も行っている。今後は、更に解析を進め、被ばくに関連する発がんを含む健康影響の予防効果の仕組みを明らかにしていきたいと考えている。

将来的には、より簡便ながん予防法を構築し、放射線被ばくのリスク低減化へ繋げて行きたいと考えている。

参考文献

1) T. Morioka, *et al.*, *International Journal of Radiation Biology*, **95**(10), 1372-1377 (2019)

2) J. Nagano, *et al.*, *International Journal of Cancer*, **86**, 132-138 (2000)
 3) C. Sauvaget, *et al.*, *Stroke*, **34**, 2355-2360 (2003)
 4) Y. Shang, *et al.*, *International Journal of Cancer*, **135**, 1038-1047 (2014)
 5) T. Morioka, *et al.*, *Anticancer Research*, **41**, 1365-1375 (2021)
 6) K. Yoshida, *et al.*, *Proceeding of the National Academy Science of the United States of America*, **64**(5), 2615-2619 (1997)

((国研)量子科学技術研究開発機構 放射線医学研究所 放射線影響研究部)