

中性子線の発がん影響をマウスで正確に評価

鶴岡 千鶴

Tsuruoka Chizuru

柿沼志津子

Kakinuma Shizuko

1. はじめに

がんは、様々な要因により発症し、その要因のひとつに被ばくがある。そのため、これまでの被ばくによる発がんのリスク評価では、放射線による影響（「被ばくに起因するがん」）を正確に評価できているかは不確実であった。筆者らはこれまでに「被ばくに起因するがん」と「自然に発生したがん」を区別することのできる特殊なモデルマウスを用いて、低線量率、低線量域における発がんリスクを正確に評価してきた。そして2021年に健康影響が大きいとされている中性子線の被ばくによる影響を評価した。本稿では、その研究の概要を紹介したい。

2. 背景

我々は、生活の中で放射線に被ばくをしている。例えば、CT検査等の診断やがんの放射線治療による被ばく、宇宙からの放射線が大気中の原子に作用したときに発生する放射線からの被ばく、まれな原子力事故による被ばく等である。この被ばくによる影響で心配されるのが何年もたってから現れる「発がん」である。

放射線と言っても電離放射線の一種であるX線やγ線、荷電粒子線の一種であるα線や陽子線、重粒子線、そして非荷電粒子線の中性子線等様々な種類があり、放射線の種類により物理学的性質は異なる。これらの放射線に被ばくをした際に生じる細胞致死や突然変異、染色体異常といった生物学的効果も異なる。もちろん、発がん影響も例外ではなく、

放射線の種類が異なるとその効果も異なる。その中でも、中性子線は他の放射線に比べ生物学的効果が大きいことが知られている。強度変調放射線治療（IMRT）や陽子線、重粒子線治療の時に二次的に発生する放射線（二次放射線）に中性子線が含まれている。この二次放射線ががん周辺部の正常組織に当たり、被ばくをする。そのため、治療後数年が経ってからがん治療臓器以外の臓器からがんが発症する二次がんが問題となる。そのため、放射線の種類ごとに発がんリスク評価を正確に行うことが重要となる。

「がん」の発症要因は様々であり、被ばくはその一部である。そのため、発症要因を区別せずに被ばく後に発生したがんを調べるこれまでの方法では、被ばくによる発がん影響を正確に評価できているかは不確実であった（図1）。筆者らは、被ばくに起因するがんを区別できるモデルマウスを用いて、放射線誘発がんのリスクを直接的に評価できないかと考えた。

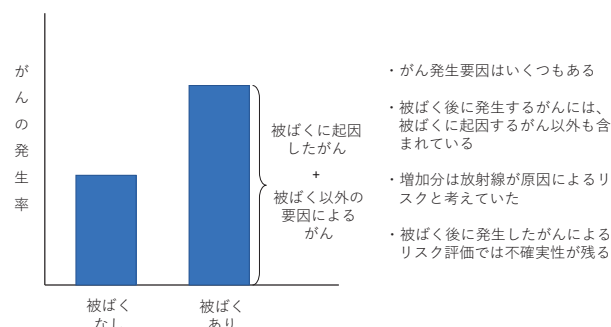


図1 がんの発生要因イメージ

3. *Ptch1* 遺伝子ヘテロ欠損マウス

Ptch1 遺伝子ヘテロ欠損マウスは、がん抑制遺伝子である *Ptch1* 遺伝子の片側アレルに変異が生じている遺伝子改変マウスである。この遺伝子は、細胞の増殖・分化、形態形成等を制御するために重要なヘッジホックシグナル伝達経路の遺伝子であり、このマウスは、骨格異常（多肢、肋骨欠損等）、横紋筋肉腫、基底細胞癌、小脳のがんである髄芽腫等を発症することが報告されている¹⁾。

Pazzaglia らは、生後すぐ（生後1日齢）のこのマウスにX線を高線量（3 Gy）照射すると髄芽腫が高頻度に発生し、髄芽腫の遺伝子解析の結果から *Ptch1* 遺伝子の正常アレルが消失していることを示した²⁾。また、自然発生髄芽腫と放射線誘発髄芽腫について *Ptch1* 遺伝子座を含む13番染色体のヘテロ接合性の消失（LOH）解析で詳細に調べた結果、LOHパターンが自然発生髄芽腫と放射線誘発髄芽腫で異なることを示した（図2）。自然発生髄芽腫は *Ptch1* 遺伝子周辺部からテロメア側までLOHになっていたのに対し、照射後に誘発した髄芽腫では、*Ptch1* 遺伝子の周辺部分だけがLOHになっていた。

2010年筆者らは、これらLOH解析に加えてゲノムアレイCGH（comparative genomic hybridization）

解析を行うことで、テロメア側までLOHとなっている髄芽腫ではLOH領域においてゲノムが2コピー（2アレル）存在し、正常な *Ptch1* 遺伝子は組換えにより消失していること、*Ptch1* 遺伝子周辺部分だけがLOHになっている髄芽腫ではゲノムが1コピー（1アレル）になっており、正常 *Ptch1* 遺伝子は中間欠失により消失していることを新たに示した³⁾（図3）。更には、後者の中間部欠失によるLOH

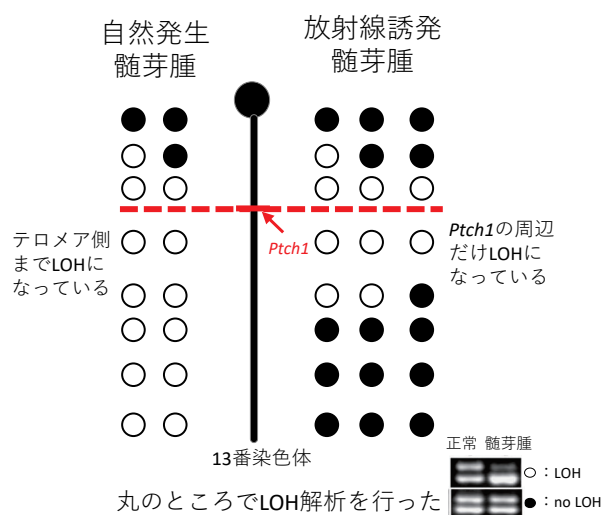


図2 *Ptch1* 遺伝子ヘテロ欠損マウスに発症した髄芽腫で観察されたLOH領域

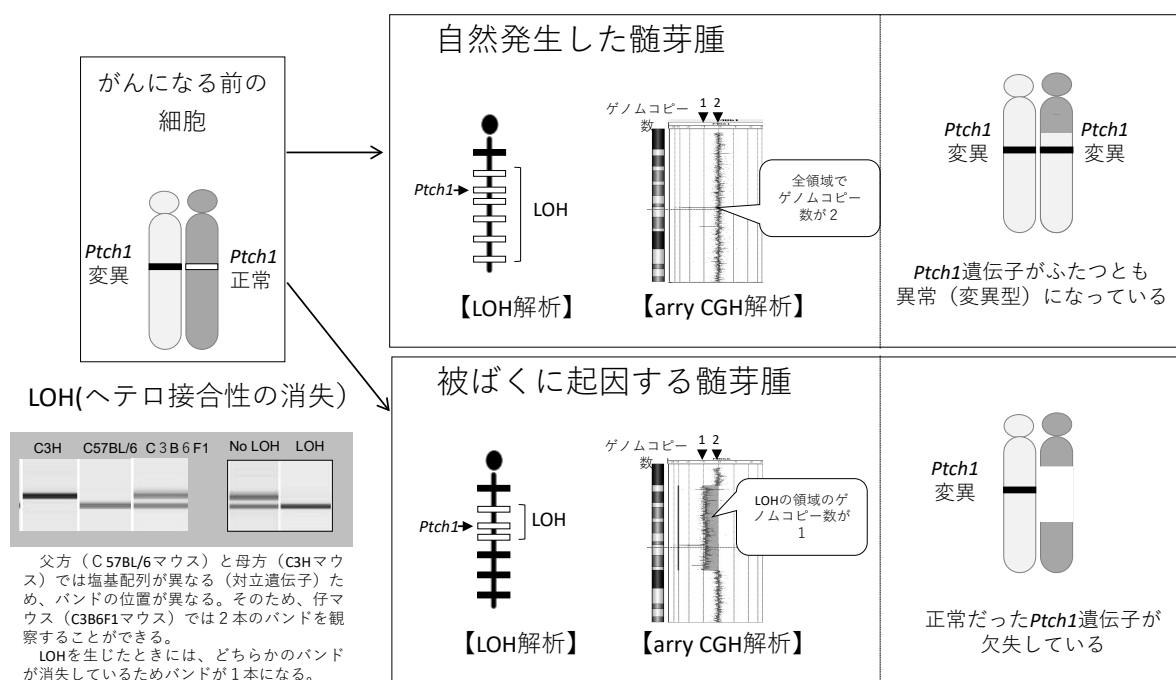


図3 自然に発生した髄芽腫と被ばくに起因する髄芽腫の識別の原理

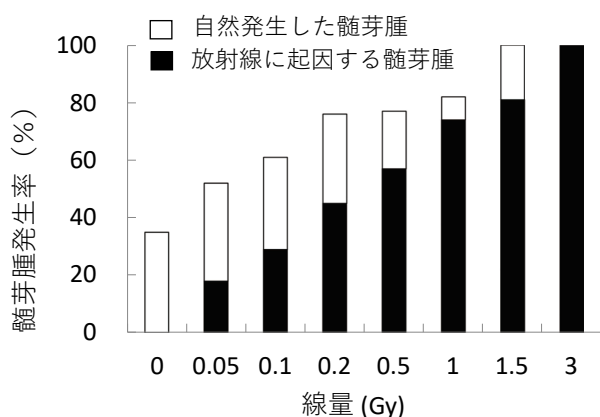


図4 「被ばく起因する髄芽腫」の線量効果関係

の髄芽腫は、線量依存的に増加していたため（図4）、中間欠失により発生した髄芽腫は被ばくに起因した髄芽腫であることが強く示唆され、自然に発生する髄芽腫と放射線誘発髄芽腫の発生メカニズムは異なることが考えられた。また、この放射線誘発髄芽腫の発生率は、被ばく時の年齢が生後1日齢、4日齢、10日齢のたった10日間で81%、51%、3%と劇的に減少することが報告されている⁴⁾。

よってこのマウスは、放射線感受性の異なる時期ごと（被ばく時年齢依存的）に発がんリスクを正し

く評価するために用いることのできるモデルマウスであると考え、筆者らはこれまでにγ線の高線量率/低線量域や低線量率/低線量域被ばくでの発がんリスクを評価してきた^{5,6)}。そこで、このモデルマウスを用いて、中性子線の発がんリスクを放射線感受性の異なる被ばく時年齢ごとに被ばくに起因する髄芽腫のみで正確に評価することを目的として次の実験を行った⁷⁾。

4. 中性子線による発がんリスク

Ptch1 遺伝子ヘテロ欠損マウス（[C3H/He × C57BL/6] *Ptch1*^{+/-}）に0.025～0.5 Gyの中性子線（2 MeV、線量率：24 mGy/分もしくは12 mGy/分）とγ線（¹³⁷Cs、線量率：0.54 Gy/分）を照射した。照射は、放射線の影響を受けやすい時期（髄芽腫が発症しやすい時期）である胎生14日（出産約5日前）、胎生17日（出産約2日前）、生後1日齢、生後4日齢に行った。照射後、生後500日齢までに発生した髄芽腫の発生率を算出した。その結果（図5）、0.5 Gyまでのγ線においては線量増加に伴う発がん率の増加は認められず、γ線の影響を正確に示すことができなかった。中性子線の影響はγ線に比べて大きく、線量増加に伴う発がん率の増加が認められた。そこ

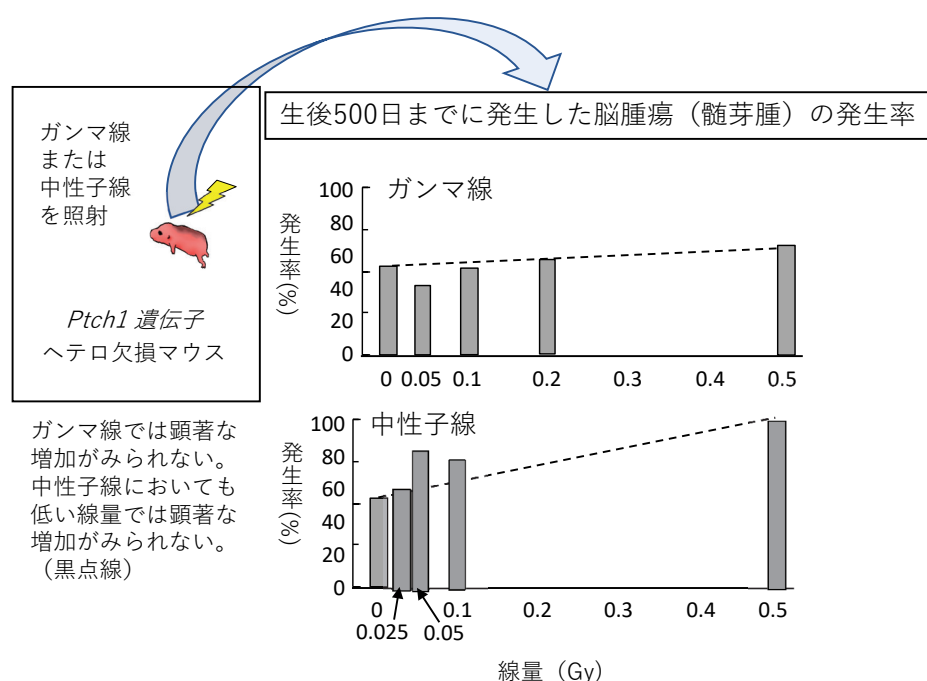


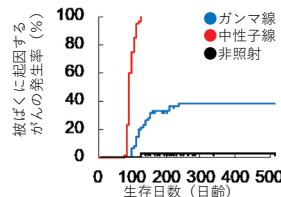
図5 実験概要と髄芽腫発生率と線量の関係

「被ばくに起因する髄芽腫」を指標に
ハザード比*を計算



*ハザード比の計算方法

例：生後1日齢0.5 Gy照射



・左図の発がんによる寿命（生存日数）と発がん率のグラフ結果を用いて、非照射を1とした場合、照射をした時にどのくらいリスクが高くなるかを数値化。

・生後1日齢0.5 Gy被ばくの時、ハザード比はガンマ線では「24」、中性子線では「550」となった。

線量効果関係および「RBE」

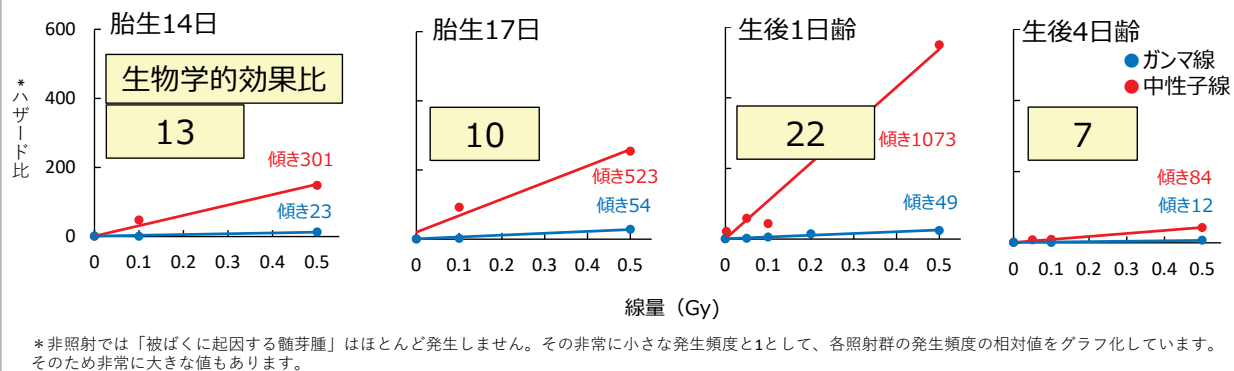


図6 各被ばく時における線量と「被ばくに起因する髄芽腫」リスクの関係

で図3に示す遺伝子解析を行い、発生した髄芽腫を「被ばくに起因する髄芽腫」と「自然に発生した髄芽腫」に区別し、被ばくに起因する髄芽腫が発生した時期と頻度からハザード比（Hazard ratio）を求めた（図6）。その結果、被ばくに起因する髄芽腫におけるハザード比はγ線及び中性子線共に線量依存的に増加した。被ばくに起因する髄芽腫のみで評価をすると0.5 Gy以下という低い線量域で高い比例関係があることを明らかにした。更に図6のそれぞれの傾きから、中性子線のRBEを算出した結果、生後1日齢被ばくの時では「22」と高く、他の被ばくの時期では「10」前後であった。このモデルマウスでは、生後1日齢時は他の被ばく時年齢時に比べて放射線感受性の最も高い時期にあたることになった。

5. まとめと今後の展望

今回の結果である中性子線のRBE「22」は高い数値に見られるかもしれないが、ICRP2017年勧告による中性子線の放射線加重係数は最も高いところで20とされており、これと矛盾していないと考えられる。すなわち、国際的な基準の妥当性を示唆す

る値であった。また、被ばくの時期（年齢）によって発がんリスクの大きさが異なるという結果から、リスクを評価する際には、これまでの放射線の種類だけではなく、被ばくをする時期も同時に考慮することが大切であることを示唆した結果でもある。これは、現在の放射線防護の基準を考える際には用いられていない新しい考え方であり、これを裏付ける研究が重要で、更なる基礎データの蓄積を継続的に行うことが必須である。

参考文献

- 1) H. Hahn, *et al.*, *Nature*, **4**(5), 619-622 (1998)
- 2) S. Pazzaglia, *et al.*, *Oncogene*, **25**, 5775-5580 (2006)
- 3) Y. Ishida, *et al.*, *Carcinogenesis*, **31**(9), 1694-1701 (2010)
- 4) S. Pazzaglia, *et al.*, *Oncogene*, **25**, 1165-1173 (2006)
- 5) C. Tsuruoka, *et al.*, *Radiation Research*, **186**(4), 407-414 (2016)
- 6) 柿沼志津子ら, *Isotope News*, **755** (2018)
- 7) C. Tsuruoka, *et al.*, *Radiation Research*, **196**(2), 225-234 (2021)

((国研)量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 放射線医学研究所 放射線影響研究部)