

生物の放射線影響に関する研究

研究総括責任者 大阪大学大学院工学研究科
教授 藤井 俊行

生物の放射線影響に関する研究では、平成 31（令和元）年度は下記の 3 件の研究が採択、実施された。

- (1) 中性子線による DNA 損傷とその修復の分子機構
 - (2) 核分裂放射能によるマウスおよびヒトの臓器・組織障害の発生機構
 - (3) 原子炉中性子線によって生じる DNA 損傷種の解明
- 以下、総括する。

(1) 本課題は、DNA 修復遺伝子欠損細胞、DNA 修復酵素阻害剤等を用いて、中性子線の DNA 損傷の特徴とその DNA 修復機構を明らかにするための研究である。平成 31 年度は、近畿大学原子力研究所の原子炉を用いた細胞照射を行った。併せて、中性子と X 線の影響を比較するため、X 線照射装置（近畿大学原子力研究所生物照射用 X 線発生装置）を用いた照射を試みた。照射試験に成功したため、XRCC4 タンパク質のリン酸化及び放射線照射後の細胞生存率や影響評価の解析を開始した。本研究が進展することで、細胞の損傷度と線量の関係が明らかになることが期待される。

(2) 本課題は、ヒト臓器・組織置換 SCID マウスを用い、核分裂を経て放出される中性子線について、ヒト臓器・組織障害の発生機構を研究するものである。平成 31 年度は、ヒト甲状腺を移植した C3H/HeJ/NOs-scid;LPS-マウスについて、中性子線並びにガンマ線の照射を行った。これまでの照射試験においても照射後のマウスについて、継代移植に成功しており、それらの病理組織の分析を行っている。また、遺伝子発現や遺伝子変異を観察する。継続して、長期飼育観察を行い、発がん性を含む慢性毒性の追求を行う。本研究が進展することで、放射線被ばくによる組織障害の発生機構の解明が期待される。

(3) 原子炉中性子によって生じる DNA 損傷の分析を行い、中性子線による生物効果の分子機構の解明を目的とする研究である。平成 31 年度は、ハムスター卵母細胞（CHO）AA8 株を培養した試料について、近畿大学原子炉にて中性子線照射を行った。中性子線に対する細胞の感受性は、線量依存的に上昇し、その感受性の上昇は線量に対し線形であることが明らかになった。このことは、中性子線が他の高 LET 放射線と同様、高い生物影響を示すことと一致する。また、これまでに得られた中性子線での高い DNA 損傷収率とも整合性があることが明らかになった。中性子線に対する高感受性に関わる DNA 損傷種の解明が期待される。

以上のように、実施された 3 件の研究課題は、いずれも生体試料への中性子照射実験

を通して、その影響について調べたものであるが、研究手法は異なり、それぞれユニークな研究である。3件の研究課題は、生物の中性子影響を解明するために重要であり、今後のさらなる発展を期待する。

(1) 中性子線による DNA 損傷とその修復の分子機構

代表者: 松本 義久 (東京工業大学科学技術創成研究院)

[要約]

本研究では、NHEJ に関わる分子群の欠損細胞、部分欠失体や変異体発現細胞、阻害剤などを用い、原子炉照射後の細胞生存率、突然変異率、分子の存在量および存在状態を解析することより、原子炉中性子線による DNA 損傷とその修復の分子機構の特徴を明らかにすること、また、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)に用いる中性子線線質の評価を近畿大学原子炉及び他の中性子線源による、細胞の損傷度と線量の関係から明らかにすることを目的とする。本研究ではそのための基礎データとしての細胞生存率と DNA 損傷の特徴について解析を試みた。本年度は、ヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞、ヒト B リンパ球由来 TK6 細胞、放射線照射実験に用いられている HSG 細胞及びヒト乳がん由来 MCF-7 細胞を用い、中性子束密度が最大となる点(下端から 33cm)にチューブを置き、1、2、3 時間照射した。これらの細胞の放射線照射後の細胞生存率や DNA 修復関連タンパク質のリン酸化状態などを検討中である。また、中性子線照射における熱中性子線の測定を行った。

(2) 核分裂放射能によるマウスおよびヒトの臓器・組織障害の発生病機構

代表者: 野村 大成 (医薬基盤・健康・栄養研究所)

[要約]

ヒト臓器・組織置換 SCID マウスを用い、核分裂放射能、特に、東海村事故で問題になった中性子線、放射性ヨード・セシウムなど、社会的に重要、かつ緊急性のあるものを選び、重度複合免疫不全マウス (super-SCID マウス) に移植したヒト臓器・組織 (甲状腺、肺、等) への慢性毒性、形態、機能、遺伝子変異、遺伝子発現への影響について研究を行っている。

長らく UTR-KINKI の利用が不可能であり、29 年度に利用可能となったが、翌 30 年度には再び使用不可となり、令和元年度より通常稼働されている。従って、29 年度の経過を含め、令和元年度の成果について報告する。

ヒト甲状腺は、Graves 病甲状腺切除残余組織を IRB の承認のもと C3H/HeJ-md+;scid/scid LPS⁻ マウスの左右背部皮下に移植した。

平成 29 年 11 月照射群 (中性子 0.6Gy+ γ 線 0.6Gy) の 1 匹に移植甲状腺組織が腫大し、継代維持・増殖にも成功した。病理学的には高分化型乳頭がんであったが、マイクロサテライト解析上、ヒト DNA は含まれていない。移植ヒト甲状腺そのものと発生した甲状腺がんであり、マウス皮下には類似する組織は存在せず、マウス類似がん発生の報告もないことより、ヒト甲状腺がん誘発を否定できず、更なる解析が必要であ

る。

令和元年 11 月照射群では、原子炉照射群 1 匹、X 線照射群 3 匹に大きなマウスリンパ腫が発生した。いずれもヒト甲状腺腫瘍ではなかった。

(3) 原子炉中性子によって生じる DNA 損傷種の解明

代表者: 寺東 宏明(岡山大学自然生命科学研究支援センター)

[要約]

電離放射線(以下、放射線)の生物効果は、遺伝物質 DNA に傷害を与えることにより表出するが、放射線 DNA 損傷に関する研究の多くは、 γ 線や X 線などによるものに集中し、それ以外の線質による損傷の様態は不明な点が多く残されている。本研究では中性子線によって生じる DNA 損傷の特徴とその生物影響の全貌を明らかにすることを目的に実験を行った。初年度に照射プラスミド DNA に生じる DNA 損傷分析を行い、今年度は、照射細胞中に生じる DNA 損傷の分析を行うため、照射細胞の感受性分析を行った。チャイニーズハムスター卵母細胞 AA8 株を原子炉中性子で照射し、照射後、再播種して生存率をコロニー形成法で算出した。その結果、 $D_{37}=0.35\text{Gy}$ という高い放射線感受性を示す生存曲線が得られた。このことは、中性子線の高い生物影響を示すものである。一方で、前年度に行ったプラスミド DNA 損傷分析において DNA 二本鎖切断の収量が低かったことから、中性子線生物影響に関わる主要な DNA 損傷種については不明のままである。今後は細胞内 DNA 損傷分析により、その DNA 損傷種を解明し、中性子線生物影響の全貌を明らかにする。