

財団法人環境科学技術研究所における研究評価の実施結果について

平成20年12月

財団法人 環境科学技術研究所

財団法人環境科学技術研究所においては、調査研究活動の効率化及び活性化を図ることを目的として、調査研究課題について、外部の評価者による評価を実施しています。今般、「低線量放射線がん遺伝子影響実験調査」の中間評価を行いました。その概要は以下の通りです。

1. 「低線量放射線がん遺伝子影響実験調査」に関する調査研究の概要

① 調査研究内容

低線量率放射線を連続照射したマウスに発生した悪性リンパ腫のゲノム変異・遺伝子変異・遺伝子発現、および急性骨髄性白血病のゲノム変異・遺伝子変異・遺伝子発現と発生・分化段階を調べるとともに、照射したマウスの脾臓組織の遺伝子発現、および照射した培養細胞における遺伝子とタンパク質の発現について調べ、高線量率あるいは中線量率放射線照射のものと比較することで、低線量放射線による発がんリスク評価に寄与する成果を得る。

② 調査研究期間

平成17年度～平成21年度（5年間）

③ 調査研究結果

- 1) 悪性リンパ腫に関しては、低線量率(20 mGy/22 時間/日)γ線を約400日間（集積線量8000 mGy）連続照射したマウスから得た試料で、ゲノム変異・遺伝子変異のアレイ CGH 解析と mRNA の発現アレイ解析をそれぞれ行った結果、ゲノム変異・遺伝子変異の生じる染色体や遺伝子発現変化が照射群と非照射群から生じた腫瘍間で異なることがわかった。照射群では細胞増殖に関わる遺伝子の、また非照射群では細胞死に関与する遺伝子の発現がそれぞれ高い傾向が観察された。
- 2) 急性骨髄性白血病に関しては、高線量率(900 mGy/min, 集積線量3000 mGy)放射線照射マウスから生じた白血病細胞で2番染色体欠失の他に、新たに6番染色体の増加が観察され、2番染色体欠失領域にある *PU.1* 遺伝子の発現増加は *c-myc* 遺伝子の発現増加と相関していることがわかった。高線量率照射マウスで観察されたこれらの結果は今後、低線量率(20 mGy/22 時間/日、集積線量8000 mGy)と中線量率(400 mGy/22 時間/日、集積線量4000 mGy)の放射線照射で発生した急性骨髄性白血病と比較する上で重要な情報となる。さらに低線量率(20 mGy/22 時間/日、集積線量8000 mGy)γ線連続照射、中線量率(400 mGy/22 時間/日、集積線量4000 mGy)γ線連続照射および高線量率(900 mGy/min、集積線量3000 mGy)γ線1回照射したマウスにそれぞれ発生した白血病細胞の細胞表面抗原を FACS 解析したところ、線量率により発生・分化段階が異なる可能性が示唆された。

- 3) 脾臓組織の遺伝子発現に関しては、低線量率および中線量率 γ 線をそれぞれ連続照射したマウスの脾臓 T リンパ球画分の遺伝子発現を調べた結果、細胞老化等に関わる *p21* 遺伝子や *Cyclin G1* 遺伝子の発現増加が見られた。また、高線量率 γ 線を照射した細胞の核内でみられる γ H2AX タンパク質のフォーカス形成は、ATM 欠損マウス胎仔線維芽細胞では見られなくなるが、低線量率および中線量率 γ 線を照射した ATM 欠損細胞では観察されることから、ATM 以外の細胞応答シグナルが関与している可能性が示唆された。

2. 評価の概要

- ① 評価の種類 中間評価
- ② 評価実施期日 平成 20 年 3 月 28 日
- ③ 評価結果

個体を用いた低線量率放射線照射実験は世界的にもユニークな研究なので、立派な成果を上げることが大切であるが、その際に次の点について対処することを望む。

- 1) 最新技術を駆使することを優先して成果を出すのがおろそかになっている傾向があるように見えるが、大切なのはその技術を用いて達成すべき目標に答えることである。
- 2) それぞれの小課題がリスク評価への貢献という目標のなかでどういう位置づけになるかを明記して欲しい。
- 3) 低線量率放射線連続照射による寿命短縮が腫瘍発生・悪性の早期化によるかを検証するのが最も重要な課題であり、病理標本等腫瘍試料の保存が重要である。

3. 評価に対する対処方針

- 1) 目標や手法は妥当であるという評価をいただいております。低線量率・低線量放射線照射で生じるわずかなゲノム変異・遺伝子変異と遺伝子発現を検出するためには、感度と精度が良く、それらの変化をそれぞれ全染色体にわたって網羅的に調べることのできるアレイ CGH 法と発現アレイ法を用いることが必要である。今後はこの二つの方法により異常があると判定された複数の染色体領域に着目して、低線量率放射線照射マウスと非照射マウスに発生した悪性リンパ腫におけるゲノム変異と遺伝子変異にどのような相違があるかを明らかにすることを最優先課題として詳細な解析を進める。
- 2) 悪性リンパ腫や、急性骨髄性白血病に関わるがん遺伝子変異および細胞死・細胞増殖等に関わる遺伝子の発現変化について、高線量率放射線照射と比較した時の違いや特徴を明らかにすることにより、低線量率・低線量放射線による発がんリスク評価上重要な線量率依存性について貴重なデータを取得していく。
- 3) 経時的にと殺し、病理解剖と組織学的検査を行うことにより腫瘍発生や進展の時期を確認する実験を開始している。これを含め今後の研究でも病理標本はもと

より、可能な限り DNA, RNA 解析用の腫瘍試料の保存を行っていく。

4. 評価委員

主査 鈴木 文男 広島大学原爆放射線能医科学研究所、ゲノム応答研究分野
大津山 彰 産業医科大学 医学部放射線衛生学講座
小野 哲也 東北大学大学院 医学系研究科
酒井 一夫 独立行政法人 放射線医学総合研究所 放射線防護研究センター
福本 学 東北大学加齢医学研究所 病態臓器構築学研究分野
山本 和生 東北大学大学院 生命科学研究科 分子生命科学専攻

5. 研究評価に対する問合せ先

財団法人 環境科学技術研究所 広報・研究情報室

担当 石川敏夫

電話 0175-71-1200 (代表)

FAX 0175-71-1270