

## 放射線生命科学プロジェクトの活動成果

鈴木啓司, 渡邊正己, 児玉靖司, 菓子野元郎, 山内基弘, 三浦(堀川)美和,  
鈴木正敏, 有吉健太郎, 濱田信行

放射線生命科学国際コンソーシアムの拠点として「低線量放射線の人体影響」の国際共同研究を推進し、非標的影響分子機構の解明、放射線痕跡の発見、DNA損傷情報増幅機構の同定、低線量放射線による細胞死分子機構の特定を行なった。さらに、放射線被ばくの疫学・医療研究と基礎放射線生物学研究とを融合させた新学際領域「放射線生命科学」創出の基礎を確立した。教育面では、若手研究者を海外の拠点に派遣することにより国際的視野を持った世界水準の研究者を育成し、国内外の教育研究機関に輩出すると同時に、海外拠点からの若手研究者の訪問も受け、低線量放射線研究の国際研究教育拠点としての役割を果たした。

### 成 果

欧米各国の世界最高水準の放射線研究拠点（英国：グレイ癌研究所、ロンドン大学、オランダ：ライデン大学、米国：コロンビア大学、メリーランド大学、コロラド州立大学、ミシガン州立大学、ケースウェスタンリザーブ大学）を結び放射線生命科学国際コンソーシアムの拠点として、「低線量放射線の人体影響」の国際共同研究を推進し、放射線による非標的影響（バイスタンダー効果およびゲノム不安定性）の分子機構を解明した（図1）。また、低線量放射線の痕跡をゲノム内に発見し、低線量放射線による遺伝子損傷初期過程においてDNA損傷情報の増幅機構を同定し、低線量放射線による細胞死の分子機構を特定した。さらに、放射線被ばくの疫学・

医療研究と基礎放射線生物学研究とを融合させ、放射線被ばくの過去・現在・未来を学問する新学際領域「放射線生命科学」創出の基礎を確立した。教育面では、海外のコンソーシアム拠点との連携プログラムにより、若手研究者を海外の拠点に派遣し、国際的視野を持った世界水準の研究者を育成し、国内外の教育研究機関に輩出した。また、海外拠点からの若手研究者の訪問も受け、低線量放射線研究の国際研究教育拠点としての役割を果たした（図1）。

#### 1. 低線量放射線の人体影響に関わる国際共同研究プロジェクト

英国グレイ癌研究所との共同研究により、放射線によるバイスタンダー効果の発現が、DNA二重鎖切断修復



### 低線量放射線の生体影響に関わる放射線生命科学教育の展開

#### 1. 国際教育研究プロジェクト

低線量放射線非標的影響の分子メカニズム解明  
 ・バイスタンダー効果発現におけるDNA損傷の役割  
 ・ゲノム不安定性とクロマチン構造変化の役割  
 軟X線マイクロビーム照射装置の開発  
 ・世界最小マイクロビームの作出  
 ・マイクロ損傷特定染色体部位の追跡技術の確立  
 若手研究者および大学院生の相互派遣

#### 2. 放射線生命科学創出プロジェクト

低線量放射線による低レベルDNA損傷の可視化  
 ・DNA損傷チェックポイント因子による分子マーキングの発見  
 ・ゲノム上に残る放射線の痕跡の同定  
 低線量放射線による情報伝達・細胞死  
 ・遺伝子損傷修復初期過程におけるDNA損傷情報の増幅  
 ・非アポトーシス性細胞死経路の解明  
 新学際領域『放射線生命科学』の創出  
 ・新規バイオドジメトリー技術の確立  
 ・放射線被ばく者を対象とした幹細胞放射線生物学の確立  
 ・基礎科学と疫学・医療科学との融合

図1. 放射線生命科学欧米教育研究コンソーシアム。欧米の世界トップレベル教育研究拠点との国際コンソーシアム形成により、国際教育研究プロジェクトおよび放射線生命科学創出プロジェクトを展開した。

経路のうち主にG1期で機能している非相同末端結合修復 (Non homologous end-joining: NHEJ) 欠損細胞で亢進していることを見いだした。さらに、DNA二重鎖切断部位でリン酸化されるATMや損傷部位に集積する53BP1のフォーカスを指標にして、バスタンダー効果の発現にバスタンダー細胞におけるDNA二重鎖切断の誘導が関与していることを発見した。また、グレイ癌研究所と共同で軟X線マイクロビーム照射装置を新たに開発し、我が国で初めてこれを設置し、照射野幅1 $\mu\text{m}$ という世界最高水準のマイクロビーム照射を可能にした。これにより、DNA損傷を有する特定染色体部位の挙動を時系列的に解析する技術を可能にした。さらに、コロビア大学およびメリーランド大学との共同研究により、染色体内に放射線照射に起因した大規模な欠失を有する染色体が、遅延的に染色体不安定性を引き起こすことを見だし、放射線により誘導されるゲノム不安定性に、ゲノム内に生じた誤修復に起因した異常なクロマチン構造が関与することを世界に先駆けて発表した。

## 2. 低線量放射線の人体影響に関わる「放射線生命科学」創出プロジェクト

放射線により誘発されたDNA二重鎖切断はATM蛋白質によって認識され、活性化したATMが下流の様々な蛋白質をリン酸化することによってDNA損傷情報が伝達されるが、最上流に位置するATM自身も自己リン酸化され、DNA二重鎖切断部位で、細胞周期依存的にDNA損傷数に一致する数のフォーカスを形成することを見いだした。これにより、低線量放射線影響研究で、これまで不可能であった、細胞あたり数個のDNA損傷を可視化することに成功した。また、DNA損傷を持つ染色体上の特定部位がDNA損傷チェックポイント因子により分子マーキングされることを見だし、これを放射線の痕跡として同定することにも成功した。さらに、低線量放射線による遺伝子損傷修復の初期過程に、DNA二重鎖切断周辺のクロマチン構造を再編成するメカニズムがあることを見だし、これが、DNA損傷情報を増幅して細胞応答を引き起こすための、低レベルDNA損傷に特異的な分子応答メカニズムであることを特定した。興味深いことに、DNA損傷情報の増幅はG1期にあるNHEJ欠損細胞では完全に消失していることから、DNA損傷修復過程に共役したさらなるクロマチン構造の再編成が損傷情報の増幅に関与していると結論付けた。

DNA損傷の可視化技術は、細胞死の過程で誘導されるアポトーシスの同定にも応用し、その結果、放射線照射後の細胞死の経路は、アポトーシスによらない、非アポトーシス性の不可逆的の老化様増殖停止 (SLGA) 機構であることを発見した。また、SLGAの誘導には、癌抑制蛋白質であるp53機能に依存した初期ステップと、サイクリン依存性キナーゼ阻害蛋白質であるp16の誘導を

介した後期ステップが存在することも証明した。

さらに、これら基礎放射線生物学研究によって開発された技術を、被ばく者疫学・医療研究に導入することによって、放射線被ばくの過去・現在・未来を学問する新学際領域「放射線生命科学」創出の基礎を確立した。具体的には、DNA損傷チェックポイント因子による分子マーキングが、放射線被ばく線量推定のバイオドジメトリのマーカーとしても極めて重要であることを見だし、原爆被爆者あるいは世界の放射線被ばく者体内に存在する体性幹細胞において、過去の放射線被ばくの痕跡を分子レベルで特定し、現在どのようなゲノム不安定性が進行中かを追跡評価することによって、将来のリスク推定を可能にする研究が可能になった。さらに、緊急被ばく時における迅速な被ばく線量推定を可能にするバイオドジメトリ技術として、放射線被ばく者から採取した皮膚組織においてDNA損傷チェックポイント因子による分子マーキングを解析する方法を人工三次元構築皮膚組織を用いて開発した。

## 3. 放射線生命科学国際コンソーシアムによる国際連携教育プロジェクト

国際的視野を持った世界水準の研究者を輩出するため、世界最高水準の国際コンソーシアム教育研究拠点に若手研究者および大学院生を派遣した。特にグレイ癌研究所には、長崎大学に導入した次世代の軟X線マイクロビーム照射装置の開発にも携わるため、最長1年にわたる長期の若手研究者および大学院生の派遣を行なった。これ以外にも、欧米の国際コンソーシアム拠点に数週間にわたる若手研究者および大学院生の派遣を行ない、英語での講義と研究を経験する機会を作出した。さらに、これら海外の拠点からの若手研究者および大学院生の受入を積極的に行ない、国内の若手研究者および大学院生との交流の機会を提供し、国際的感覚を持った放射線生命科学分野の若手研究者の育成に尽力した。これらの国際連携教育プロジェクトを遂行した結果、7名にものぼる若手研究者が国内外の公的教育研究機関で放射線生命科学領域の教育研究に従事している。

## ま と め

以上、放射線生命科学の欧米国際コンソーシアムとの連携により、低線量放射線の人体影響に関わるいくつかの重要な発見を基礎放射線生物学の分野で行なった。また、海外拠点との若手研究者および大学院生の交流事業をつうじて放射線生命科学の国際研究教育拠点としての機能もはたし、さらに、新学際領域である「放射線生命科学」創出の基礎を確立し、将来のグローバルCOEへと継承される放射線医療科学国際コンソーシアムの形成に貢献した。