

成毛有紀 論文内容の要旨

主 論 文

Genomic Instability in the Epidermis Induced by Atomic Bomb (A-bomb) Radiation:
A Long-lasting Health Effect in A-bomb Survivors

原爆放射線によって惹起された表皮組織のゲノム不安定性：
原爆被爆者における晩発障害

Yuki Naruke, Masahiro Nakashima, Keiji Suzuki, Hisayoshi Kondo, Tomayoshi Hayashi,
Midori Soda, Ichiro Sekine

成毛有紀、中島正洋、鈴木啓司、近藤久義、林徳真吉、
早田みどり、関根一郎

掲載雑誌 Cancer 印刷中

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医療科学専攻
(主任指導教員：関根一郎教授)

緒 言

原爆被爆者の晩発性健康影響の主たるものとして固形がんが知られる。その疫学的特徴は被爆後 60 年以上を経過した現在においても罹患率の増加が継続している点にあるが、発症メカニズムについては、未だに不明な点が多い。本研究の目的は、「被爆者には原爆放射線被曝により誘導されたゲノム不安定性 (GIN) が長期存続している、発がん亢進の背景因子となっている」という仮説を検証することにある。

皮膚基底細胞癌 (BCC) は紫外線をリスク因子とする固形がんであるが、原爆被爆者では原爆放射線との関連が知られている。電離放射線などのがん原性因子は、DNA 損傷によるゲノム不安定性を惹起する。多くの腫瘍で GIN を背景とする変異の蓄積が腫瘍の発生・進展に重要な役割を果たすことが示唆されている。正常細胞は様々な環境因子により惹起された遺伝子損傷に対し、DNA 損傷応答 (DDR) によるゲノム構造の維持と安定化を図る。損傷修復異常は細胞内に GIN 亢進状態を誘導し、それに引き続く腫瘍原性変異の原因となる。p53 結合タンパク質として同定された 53BP1 は広く細胞に存在する核内タンパクで、DDR 活性状態では DNA 損傷部位に速やかに集積し核内フォーカスを形成する分子生物学的性質を有す。内因性 DNA 損傷応答の存在は GIN を特徴づける現象である。本研究は、53BP1 核内フォーカスを分子マーカーとして、被爆者組織上で GIN を解析する。

対象と方法

1968 年から 1999 年までの長崎腫瘍組織登録委員会の病理診断データと原研被爆者データベースのリンケージにより同定した被爆者 BCC は 146 例であった。被爆距離別に近距離群 ($\leq 1.5\text{km}$)、中距離群 ($1.6-2.9\text{km}$)、遠距離群 ($\geq 3.0\text{km}$) に層別化し、多変量

Cox 回帰分析を行った。146 例中 23 例が紫外線の影響のない被覆部に発生し、試料が入手可能であった近距離群 7 例(男/女：3/4、平均年齢：67.0 歳)、遠距離群 5 例(男/女：2/3、平均年齢：60.6 歳)を対象に 53BP1 蛍光免疫染色を施行した。非被爆者対照群として被覆部 BCC 7 例(男/女：5/2、平均年齢：68.3 歳)を用いた。53BP1 の発現パターンを、1) 核内にフォーカスがない安定型、2) 核内に 1 個または 2 個のフォーカスがみられる低 DDR 型、3) 核内に 3 個以上のフォーカスがみられる高 DDR 型、4) 核が不均一に強く染色される高発現型に分類した。各症例について、BCC 周囲の表皮細胞を蛍光顕微鏡下に 1000 倍 10 視野を観察して細胞数を計数し、陽性細胞に占める 53BP1 発現パターンの割合を算出した。被爆距離による 53BP1 発現パターンは Cochran-Armitage 傾向検定により解析した。BCC 罹患率と発生部位、性別、被爆距離、被爆時年齢、切除時年齢との関連は多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

結 果

- 1) 被爆者 91,890 例、延べ 1,557,381 人年の観察期間中、146 例の BCC が同定された。粗罹患率は 9.4 / 10 万人年であった。
- 2) 被爆距離による BCC 罹患率のハザード比は 1km あたり 0.77(95%信頼区間 0.68-0.88)で、近距離ほど有意に高値であった。
- 3) 近距離群 7 例のうち 5 例で、表皮細胞に 53BP1 の DDR 型または高発現型が有意に高頻度で観察された。他の 2 例では安定型がそれぞれ 67.5%、77.9%と優位であったが、基底層には高 DDR 型を示す細胞が 5%以下の頻度で認められた。
- 4) 遠距離群 5 例のうち 4 例、および対照群 7 例全てで、表皮細胞の 53BP1 発現は 70%以上が安定型であった。基底層には低 DDR 型を示す細胞が 20%以下の頻度で認められた。
- 5) 近距離群、遠距離群、および対照群それぞれの陽性細胞数を総計し、53BP1 発現パターンの傾向性を検討したところ、DDR 型および高発現型の頻度は近距離群で有意に高かった。一方、遠距離群と対照群の間には有意な差はみられなかった。
- 6) BCC 罹患率を露光部と被覆部に分けて検討したところ、被覆部では遠距離群に比べ近距離群で有意に高かった (オッズ比 5.86、95%信頼区間 2.19-15.6)。

考 察

長崎大学被爆者データベースと長崎腫瘍組織登録委員会の病理診断データから、1986 年から 1999 年の期間に 146 例の被爆者 BCC 症例が同定された。被爆距離と BCC 罹患率の関連を検討したところ、近距離被爆者において BCC 罹患率の有意な上昇が示された。既報告を支持する結果であり、原爆放射線と BCC との関連が示唆される。BCC 罹患率を露光部と被覆部に分けて検討した結果、近距離被爆者群では被覆部のオッズ比が著しく高いことが示された。このことから、被覆部に発生した BCC は原爆放射線の影響をより強く反映すると考えられる。被爆者における固形がん罹患率亢進の背景因子としての GIN の関与を、BCC 周囲の表皮組織を用いて検討した。近距離被爆者の被覆部に発生した BCC 周囲の非腫瘍部表皮組織では 53BP1 の核内フォーカス数の増加が観察された。放射線は線量依存性に DNA 二重鎖切断を引き起こし、切断された DNA は修復機構により再結合するが、修復メカニズムはエラーも起こす。「被爆者ゲノムには微小な構造変化による GIN が長期存続し、発がん亢進の背景因子となっている」という、放射線晩発障害仮説を提唱する。