

課題名	子ども被ばくによる発がんリスクの低減化とその機構に関する研究			
参画機関	茨城大学 長崎大学 弘前大学 量子科学技術研究開発機構			
事業規模	期間	平成25～27年度	総額	95百万円

【研究代表者】

立花 章 茨城大学 教授
(理学部理学科)



【研究概要】

子どもの時期の放射線被ばくによる発がんリスクは、大人期での放射線被ばく発がんリスクよりも高いと考えられていますが、子ども期の被ばく影響を科学的に評価するための基礎となるデータは少ないのが実情です。一方、子どもの時期に被ばくしたマウスが大人の時期に達してから、カロリーを制限した餌を与えると、発がん頻度が抑制されることが明らかにされています。そこで、マウスを用いて子ども被ばくに対する生体の応答と発がんとの関連、およびカロリー制限の影響を検討しました。

まず、発がん実験で得られた胸腺リンパ腫のゲノム DNA を解析したところ、カロリー制限の有無によってゲノム変化の種類が異なることが判明したことから、カロリー制限が発がんのメカニズムを変化させている可能性があることが分かりました。また、子ども期にX線を照射すると、大人期に照射した場合に比べて、放射線による DNA 損傷が後々まで残っている傾向が見られたことから、子ども期は大人期とは異なる反応を示すことが分かりました。さらに、子ども期にX線を照射したマウスを通常飼育し、大人期になってから約3分の2のカロリーの餌で飼育すると、DNAの損傷が減少し、遺伝子突然変異も低下する傾向が見られたほか、炎症反応や脂肪肝形成が抑制されることが分かりました。これらのことから、カロリー制限は、DNAの損傷や修復、あるいは生体内環境に影響を及ぼして発がん機構を変化させることによって、放射線による発がんを低下させていると考えられます。

【その後の取り組み】

今後発がん過程をより詳細に検討し、カロリー制限が発がん過程にどのように作用しているのかをより詳細に明らかにする必要があります。特に、子ども期の被ばく後の遺伝子発現や生体内環境に対するカロリー制限の影響を検討することが重要です。このような解析を通じて、カロリー制限による発がん抑制の機構を解明することによって、将来的にはヒトの発がん抑制に効果的な薬の開発などにつなげたいと考えています。

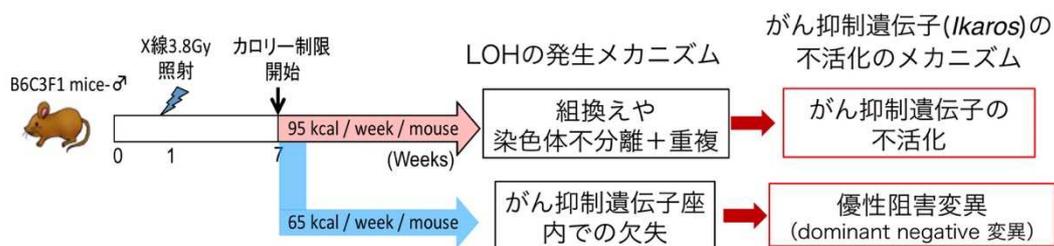


図1 カロリー制限が放射線誘発胸腺リンパ腫生成に与えた影響

大人期からのカロリー制限によって、生成した胸腺リンパ腫でのゲノム変化（ヘテロ接合性の消失；LOH）の発生機構やがん抑制遺伝子の1種である *Ikaros* 遺伝子の不活性化の機構が異なることから、発がん機構が変化したと考えられます。

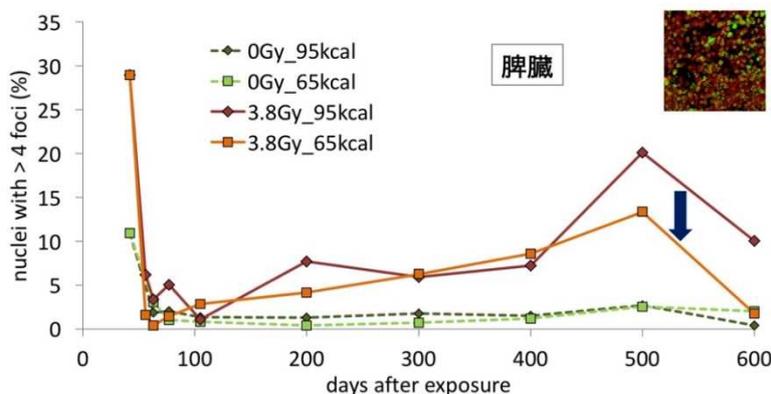


図2 X線照射後のDNA損傷生成とカロリー制限の影響
 放射線によって生成するDNA損傷を可視化しました（写真の緑色の点）。カロリー制限によってDNA損傷量が減少することが検出されました。

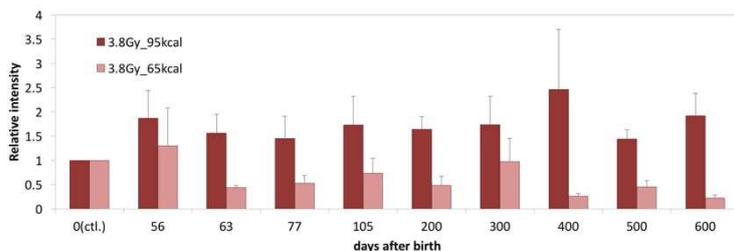


図3 炎症マーカー CCL2 の発現レベル
 炎症の指標である CCL2 タンパク質を分析したところ、カロリー制限によって炎症が抑制されることが分かりました。

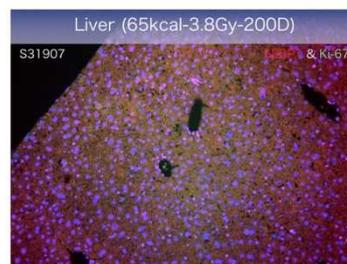


図4 肝臓での脂肪の蓄積

放射線による脂肪肝の誘発（上）が、カロリー制限によって抑制されました（下）。

代表的な
 特許、論文
 受賞など

【発表論文等】

1. Tani, *et al.*, A multi-stage carcinogenesis model to investigate caloric restriction as a potential tool for post-irradiation mitigation of cancer risk. *J. Cancer Prev.*, **21**, 115-120 (2016)
2. Ariyoshi, *et al.*, Rapid isolation of murine primary hepatocytes for chromosomal analysis. *In Vitro Cell. Dev Biol.-Animal*, 印刷中
3. 日本放射線影響学会第59回大会（広島市）にてワークショップ「子ども被ばくによる生体応答と発がんリスクを考える：カロリー制限の効果を中心に」を企画 平成28年10月28日