

厚生労働科学研究研究費補助金  
第3次対がん総合戦略研究事業

放射線障害に基づく発がんの分子機構の解明とその予防・  
治療への応用

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 安井 弥  
平成17年4月

厚生労働科学研究研究費補助金  
第3次対がん総合戦略研究事業

放射線障害に基づく発がんの分子機構の解明とその予防・  
治療への応用

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 安井 弥  
平成17年4月

## 目 次

I. 総括研究報告	
放射線障害に基づく発がんの分子機構の解明とその予防・治療への応用	
安井 弥 -----	1
II. 分担研究報告	
1. 遺伝子発現解析による放射線関連固形がんの特異的な遺伝子の同定	
安井 弥 -----	10
2. 放射線被曝による固形がんの疫学的解析	
田原榮一 -----	15
3. ハプロタイプ解析に基づく固形がんリスクの評価：発がんに対する免疫学的 防御の遺伝的要因	
中地 敬 -----	19
4. 発癌及び放射線感受性に関与する遺伝子多型の同定と発癌高危険群の分子 疫学的研究	
江口英孝 -----	25
5. 固形癌発生の遺伝的リスクの評価と放射線被曝の相互作用の分子疫学的研究	
楠 洋一郎 -----	29
6. 損傷乗り越え DNA 合成蛋白 REV1 の機能解析と放射線発がんでの役割	
神谷研二 -----	33
7. 放射線被ばくによる染色体不安定性誘導の分子機構の解明	
宮川 清 -----	39
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	43
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	47

## 放射線傷害による発がんの分子機構の解明とその予防・治療への応用

主任研究者 安井 弥 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨 遺伝子発現解析による放射線関連固形がんの特異的な遺伝子の同定については、世界最大の胃がんSAGEライブラリーを完成、それに基づいてオリゴDNAカスタムアレイを作成した。20例の胃がん組織の遺伝子発現を解析し、種々の病態を判別する有意な遺伝子群を抽出した。現在、放射線によるDNA傷害の修復に関連する遺伝子を加えたカスタムアレイ（Ex-STOMACHIP ver. 2）の開発を行っている。放射線被曝に伴う発がんリスクは、全固形がんの1Sv被曝当たりの過剰相対リスクが男で0.37、女で0.63である。放射線被曝による固形がん発生と遺伝的発がん感受性との関連では、がんとの関係が示されたNK活性の遺伝的要因として、HLAクラスIの遺伝子型及びNKG2D遺伝子のハプロタイプが重要であることを見出した。また、炎症と発がんの関係にはハプトグロビン（HP）の遺伝的背景が関与し、A2G(HP)の発現が環境により変動することから、A2Gは*Hp1-1*および*Hp1-2*遺伝子型のがん予防代理指標となる可能性を指摘した。放射線誘発遺伝子障害の感受性と発がんに関して、赤血球glycophorin A突然変異体頻度GPAMfとがん発生についての前向き調査を行ない、GPAMfの線量効果の傾きはがん発生群が非発生群よりも有意に高いことを見出した。放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明については、損傷乗り越えDNA合成蛋白Rev1が複合体を形成する蛋白を同定し、さらに、Rev1トランスジェニックマウスでは放射線誘発のTCR突然変異頻度が高い傾向にあることを明らかにした。また、修復中間体解消酵素Mus81を欠損させることにより、放射線照射の直接的作用であるDNA二本鎖切断修復に対する修復機構を常時低下させたヒト細胞を作製したところ、自発的なDNA損傷に応答したChk2を介するG2チェックポイントの活性化と染色体倍加が観察された。

### 分担研究者

田原 榮一

（財）放射線影響研究所

研究担当理事

中地 敬

（財）放射線影響研究所

部長

江口 英孝

（財）放射線影響研究所

研究員

楠 洋一郎

（財）放射線影響研究所

室長

神谷 研二

広島大学原爆放射線医科学研究所

教授・所長

宮川 清

広島大学原爆放射線医科学研究所

教授

### A. 研究目的

放射線による発がん機構の解明とそれに基づく治療法の開発やリスク評価は、被曝者医療の向上のみならず、職業被曝における健康管理や医療被曝での患者の防護の観点からも極めて重要である。本研究は、分

子病理学的、分子疫学的、分子生物学的アプローチによる以下の3つの柱から構成されている。1) 遺伝子発現解析による放射線関連固形がんの特異的な遺伝子の同定、2) 放射線被曝による固形がん発生と遺伝的発がん感受性との関連、3) 放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明。これらを通じて、放射線障害に基づく発がんの分子機構を解明し、それを予防・治療に応用することを目的としている。

## B. 研究方法

1) 遺伝子発現解析による放射線関連固形がんの特異的な遺伝子の同定 (安井)

胃がんについて SAGE (serial analysis of gene expression) 法で網羅的遺伝子発現解析を行い、SAGE ライブラリーを作成した。それに基づき、オリゴ DNA カスタムアレイを作成し、臨床検体について遺伝子発現プロファイルを解析した。

2) 放射線被曝による固形がん発生と遺伝的発がん感受性との関連

1. 放射線被曝による固形がんの疫学的解析 (田原)

放射線影響研究所 (放影研) の寿命調査集団のうち爆心地から 10km 以内で被曝し、放射線被曝の個人線量が推定されている 86,572 人を対象とし、1950 年から 97 年のがん死亡率と放射線被曝との関連性について解析した。過剰相対リスクは、被曝時年齢が 30 歳の人における 1Sv 被曝当たりの値として求めた。

2. ハプロタイプ解析に基づく固形がんリスクの評価: 発がんに対する免疫学的防御の遺伝的要因 (中地)

免疫関連遺伝子のゲノム解析に基づいて発がんのリスクを評価し、さらに免疫学的発がん高危険群に及ぼす放射線被曝の影響を明らかにするために、埼玉コーホート研究でがんとの関係が示された NK 活性の遺伝的要因を検討した。NK 高活性と低活性の 2 つの群に分類し、さまざまな遺伝子多

型について、ゲノムスクリーニング系 (phenotype-genotype association analysis) を行った。

3. 発がん及び放射線感受性に関する遺伝子多型の同定と発がん高危険群の分子疫学的研究 (江口)

原爆被爆者における持続的な炎症が固形がんの発生に関与している可能性が考えられており、本年度は、喫煙による持続的な炎症が全がんのリスクに与える影響およびその遺伝的背景について検討した。埼玉コーホート内の症例について、血清  $\alpha 2$ -グロブリン (A2G) 値を 3 分類し、症例対照研究を行った。また、ハプトグロビンの遺伝子多型は、エクソン 3 と 4 の遺伝子重複なし (*Hp-1*)、重複あり (*HP-2*) に分類した。

4. 固形がん発生の遺伝的リスクの評価と放射線被曝の相互作用の分子疫学的研究 (楠)

個体の放射線誘発遺伝子障害の感受性と放射線によるヒト固形癌発がんリスクの関係を調べる目的で、赤血球グリコフォリン A (GPA) 遺伝子座突然変異体頻度 (Mf) とがん発生の関係を放影研成人健康調査対象者について前向き調査によって調べた。GPA Mf は、M 型と N 型のそれぞれのアレルの突然変異細胞頻度を平均してアレル当り値として算出した。固形がん発生例と非発生例について、GPA Mf に対する線量効果関係を統計学的に比較した。

3) 放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明

1. 損傷乗り越え DNA 合成蛋白 REV1 の機能解析と放射線発がんでの役割 (神谷)

REV1 遺伝子の機能と放射線発がんの関連を調べるために、REV1 の生化学的解析を行った。Rev1 と相互作用をする蛋白について、Two-hybrid 法を用いて検討した。さらに、遺伝子発現の制御が可能なメタロチオネインプロモーターの下流に *mRev1* 遺伝子を組み込んだ MT-1 プ

ラスミドをベクターとしたトランスジェニックマウスを作成した。Rev1トランスジェニックマウスにX線を照射し、脾臓およびリンパ節から分離したT細胞について放射線誘発のTCR突然変異頻度を測定した。

## 2. 放射線被ばくによる染色体不安定性誘導の分子機構の解明（宮川）

放射線によるDNA損傷に対するDNA修復機能に異常をきたしたヒト細胞株を作製することによって、DNA損傷蓄積効果および染色体不安定性を検討した。DNA中間体の解消酵素であるMus81の欠損細胞をジーン・ターゲティングによりヒト大腸がん細胞株HCT116より作製した。これについて、細胞周期の変化、チェックポイントの活性化を解析し、また、FISH法により染色体の数的異常を検討した。

### （倫理面への配慮）

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「組換えDNA実験指針」に該当する研究はそれに従い、各研究機関の倫理委員会の承認の下に実施した。上記に加えて、放射線影響研究所における被爆者に関する研究では、同研究所の「人権擁護委員会」他、当該委員会の承認の下に実施した。

## C. 研究結果

### 1) 遺伝子発現解析による放射線関連固形がんの特異的な遺伝子の同定（安井）

世界最大の胃がんSAGEライブラリー（GEO accession no. GSE545）を完成した。SAGEで抽出した特異的発現態度を示す遺伝子とともに、既知のがん関連遺伝子、悪性度および薬剤感受性のマーカー遺伝子を含む合計で395遺伝子を搭載したオリゴDNAカスタムアレイ（Ex-STOMACHIP）を作成し20例の胃がん組織の遺伝子発現を解析し、T grade、N grade、Histologyなどを判別する有意な遺伝子群を抽出した。これらについて、定量的RT-PCRにより遺伝子

発現レベルと臨床病理学的事項との関連を検証するとともに、がんとの関連が指摘されていないものについては、全長cDNAの発現ベクターを調整し、機能解析を行っている。さらに、修復関連遺伝子を搭載するカスタムアレイ（Ex-STOMACHIP, ver. 2）の開発を行っている。尚、被爆者に新規に発生する固形がんの新鮮組織収集に関しては、194例を「ヒトゲノム遺伝子解析研究の倫理指針」に従ってすでに収集し、4例は放影研のLSS (>0 dose)であることが確認された。

### 2) 放射線被曝による固形がん発生と遺伝的発がん感受性との関連

#### 1. 放射線被曝による固形がんの疫学的解析（田原）

440例(5%)の固形がんによる死亡が、放射線被曝に関連していると考えられた。放射線被曝にともなう発がんリスクは、全固形がんの1Sv被曝当たりの過剰相対リスクが男で0.37、女で0.63であった。男女とも食道がん、結腸がん、肺がん、膀胱がんで比較的高い過剰相対リスクが得られた。一方口腔がん、膵臓がんでは、男女とも過剰相対リスクが低かった。新しい被曝線量体系であるDS02を用いて、放射線被曝と関連した発がんリスクの部位による違い、線量応答曲線の形、被曝時年齢の影響等について解析を行っている。

#### 2. ハプロタイプ解析に基づく固形がんリスクの評価:発がんに対する免疫学的防御の遺伝的要因（中地）

NK高活性と低活性の2つの群をさまざまな遺伝子多型について比較したところ、HLAクラスIの遺伝子型うちB\*1301、B\*4403、B\*5401、Cw\*0401、Cw\*0702にNK活性と関連が見られた(P<0.05)。また、NK細胞に発現する活性型受容体NKG2Dの遺伝子領域にあるマーカーSNPのうち7つがNK活性と強い関連を示した(P<0.001)。連鎖不平衡解析により、2つのハプロタイプブロックが同定され、それぞれにNK高活性及び低活性を表現型とする主要なハプロタ

イプアリアルが見いだされた ( $P < 0.0001$ )。

### 3. 発がん及び放射線感受性に関する遺伝子多型の同定と発がん高危険群の分子疫学的研究 (江口)

埼玉コーホート内でがんを発生した42人の喫煙者と252人の健常喫煙者による症例対照研究の結果、*Hp1-1*あるいは*Hp1-2*遺伝子型を持つ喫煙者では、A2G高値群の発がんリスクがさらに増加した(オッズ比5.5)。*Hp2-2*では有意の違いは認められなかった。炎症と発がんの関係にはHPの遺伝的背景が関与し、A2G(HP)の発現が環境により変動することから、A2Gは*Hp1-1*および*Hp1-2*遺伝子型のがん予防代理指標となる可能性が示された。

### 4. 固形がん発生の遺伝的リスクの評価と放射線被曝の相互作用の分子疫学的研究 (楠)

多変量回帰分析によりがんグループと非がんグループのGPA Mfの線量効果を比較したところ、広島の対象者においてGPA Mfの線量効果の傾きはがんグループの方が非がんグループよりも有意に高かった。非被曝対照群では、がん発生と非発生で有意差はなかったが、広島の高線量被曝群(1.5Sv以上)でがん発生を認めた被曝者のGPA Mfはがん発生を認めなかった被曝者に比べて有意に高かった。体細胞遺伝子の変異性には個人差が存在し、より高い変異性を有する者には放射線に関連したがんの発生するリスクが高い可能性を示唆するものである。

### 3) 放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明

#### 1. 損傷乗り越えDNA合成蛋白REV1の機能解析と放射線発がんでの役割 (神谷)

Rev1が相互作用する蛋白質を解析した結果、Rev7とPolkがRev1のC末端100アミノ酸残基に競合的に結合する事を見出した。さらに、Poln、Poltも同じ

くRev1のC末端に結合することがわかり、Rev1が他の損傷乗り越えDNAポリメラーゼと複合体を形成することが明らかとなった。また、Rev1トランスジェニックマウスの作製を進め、7系の独立した系統を樹立した。このマウスでは、放射線誘発のTCR突然変異頻度が高い傾向を認めた。

#### 2. 放射線被ばくによる染色体不安定性誘導の分子機構の解明 (宮川)

Mus81欠損細胞では、切断や交換などの不安定型染色体異常の頻度が上昇しており、さらに染色体の倍加も有意に増加していた。また、細胞増殖速度の低下、G2期の遅延が観察され、Chk2を介するG2チェックポイントの活性化が認められた。G2チェックポイント活性化によるCdc2活性の抑制をCdc2の過剰発現によって是正したところ、染色体倍加も抑制された。染色体の数的異常はDNA損傷に応答するチェックポイントの活性化によって生ずることが示唆された。

### D. 考察

遺伝子発現解析による放射線関連固形がんの特異的な遺伝子の同定は、機能解析を合せ行うことにより、それを標的とした診断法・治療法・予防法の開発に繋がるものである。しかしながら、原爆被曝者のデータによると固形がんの過剰リスクは50%であり、また、臓器がんによって異なる。さらに、低線量被曝の場合にはより低いことが予想される。本年度のカスタムアレイによる検討で、がんの病態に関連する遺伝子群を抽出できることが明らかとなったが、低線量放射線の影響がどこまで遺伝子発現プロファイルに反映されるかが問題である。より適切なコントロール症例を設定する必要がある。また、放射線発がんにおけるゲノム障害と修復機構の関連が指摘されていることから、それらを含む新しいカスタムアレイの構築とそれによる遺伝子発現解析は有用なtoolとして期待される。

原爆被曝者においては持続的な炎症が観察されており固形がんの発生に関与してい

る可能性がある。また、放射線への曝露により、被曝者の免疫系、特に細胞性免疫はさまざまな影響を受け、その影響は現在にいたるまで継続している。放射線被曝による固形がん発生と遺伝的発がん感受性との関連についての本年度の成果から、炎症マーカー、NK活性及び遺伝的背景を考慮に入れることにより原爆被曝者における発がんリスクの評価を行うことができるものと考えられた。また、GPA Mfの検討から、放射線被曝に起因する体細胞遺伝子の変異性には個人差が存在し、より高い変異性を有する者には放射線に関連したがんの発生するリスクが高い可能性を示唆された。放射線の曝露などにおける個々の発がんリスクの評価及び予防対策の効果的な取り組みの指標となるものとして注目される。

「損傷乗り越えDNA合成」とがん化との関係が世界中で注目されている。本研究の内、放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明については、translesion DNA複製装置のうち「誤りがちなDNA合成」に関与するRev1の機能と発がんとの関係を明らかにするものである。REV1の機能亢進は、ゲノムに点突然変異を起こし易い遺伝的不安定性を誘導することになり、放射線発がんにおける遺伝的不安定性の新たな分子機構となる可能性がある。また、放射線被ばく者のがんでは種々の安定型染色体異常が観察されるが、それは近距離被ばく者においても高頻度に観察されることより、直接がん化の原因となるよりは、被ばくのメモリーとして安定した形で体内に保存していることも想定される。放射線によるDNA損傷の蓄積効果を解析するために作成したDNA二重鎖切断修復機構に異常をきたしたヒト細胞において、自発的なDNA損傷に応答したChk2を介するG2チェックポイントの活性化と染色体倍加が観察され、DNA損傷に起因する染色体不安定性の分子機構の一部が明かとなった。ゲノム障害の修復に関して本年度に得られた成果は、低線量被ばくの有用なモデルとなるものであり、その発がん機構の解明を通じて、

職業被曝、医療被曝の防護に係る重要な情報を得ることができる。

## E. 結論

放射線障害に基づく発がんの分子機構を解明し、それを予防・治療に応用することを目的として、遺伝子発現解析による放射線関連固形がんの特異的な遺伝子の同定、放射線被曝による固形がん発生と遺伝的発がん感受性との関連、放射線被曝によるゲノム障害の修復からみた発がん機構の解明、に関する研究を行った。これらの研究の推進により、放射線発がん機構の解明が進み、医療放射線や職業的放射線の曝露などにおける個々の発がんリスクの評価及び予防対策という観点からの効果的な取り組みが可能となる。

## F. 健康危険情報

放射線被ばくによる染色体の数的異常は発がんリスクの評価の参考となる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kondo T, Yasui W et al. Expression of POT1 is associated with tumor stage and telomere length in gastric carcinoma. *Cancer Res* 64:523-529, 2004
2. Oue N, Yasui W et al. Gene expression profile of gastric carcinoma: Identification of genes and tags potentially involved in invasion, metastasis and carcinogenesis by serial analysis of gene expression. *Cancer Res* 64:2397-2405 2004
3. Oshimo Y, Yasui W et al. Frequent epigenetic inactivation of RIZ1 by promoter hypermethylation in human gastric carcinoma. *Int J Cancer* 110:212-218, 2004
4. Matsumura S, Yasui W et al. A single nucleotide polymorphism in the MMP-1 promoter is correlated with histological



- differentiation of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 130:259-265, 2004
5. Oshimo Y, Yasui W et al. Epigenetic inactivation of SOCS-1 by CpG island hypermethylation in human gastric carcinoma. *Int J Cancer* 112:1003-1009, 2004
  6. Yasui W et al. Search for new biomarkers of gastric cancer through serial analysis of gene expression and its clinical implication (Review article). *Cancer Sci* 95:385-392, 2004
  7. Ishikawa N, Yasui W et al. ADAM8 as a novel serological and histochemical marker for lung cancer. *Clin Cancer Res* 10:8363-8370, 2004
  8. Kondo T, Yasui W et al. Loss of heterozygosity and histone hypoacetylation of the PINX1 gene are associated with reduced expression in gastric carcinoma. *Oncogene* 24:157-164, 2005
  9. Matsumura S, Yasui W et al. A single nucleotide polymorphism of the MMP9 promoter affects tumor progression and invasive phenotype of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 131:19-25, 2005
  10. Mitani Y, Yasui W et al. Histone H3 acetylation is associated with reduced p21<sup>WAF1/CIP1</sup> expression in gastric carcinoma. *J Pathol* 205:65-73, 2005
  11. Tahara Jr, Tahara E et al. G1P3, an interferon inducible gene 6-16, is expressed in gastric cancers and inhibits mitochondrial mediated apoptosis in gastric cancer cell line TMK-1 cell. *Cancer Immunol Immunother*, in press.
  12. Yuasa Y, Nakachi K et al. Relationship between CDX2 gene methylation and dietary factors in gastric cancer patients. *Carcinogenesis* 26:193-200, 2005
  13. Nakachi K et al. Perspectives on cancer immuno-epidemiology. *Cancer Sci* 95:921-929, 2004
  14. Cologne JB, Nakachi K et al. Improving the efficiency of nested case-control studies of interaction by selecting controls using counter matching on exposure. *Int J Epidemiol* 33:485-492, 2004
  15. Buerger H, Nakachi K et al. Allelic length of a CA dinucleotide repeat in the egfr gene correlates with the frequency of amplifications of this sequence – First results of an interethnic breast cancer study. *J Pathol* 203:545-550, 2004
  16. Hayashi T, Nakachi K et al. Radiation-induced apoptosis of stem/progenitor cells in human umbilical cord blood is associated with alterations in reactive oxygen and intracellular pH. *Mutat Res* 556: 83-91, 2004
  17. Shimada H, Nakachi K et al. First case of aplastic anemia in a Japanese child with a homozygous missense mutation in the NBS1 gene (I171V) associated with genomic instability. *Hum Genet* 115:372-376, 2004
  18. Izumi S, Nakachi K et al. Excess concordance of cancer incidence and lifestyles in married couples (Japan): survival analysis of paired rate data. *Cancer Cause Control* 15:551-558, 2004
  19. Yoshida N, Eguchi H et al. Prediction of prognosis of estrogen receptor-positive breast cancer with combination of selected estrogen-regulated genes. *Cancer Sci* 95:496-502, 2004
  20. Kyoizumi S, Kusunoki Y et al. Flow cytometric measurement of mutant T cells with altered expression of TCR: Detecting somatic mutations in humans and mice. *Methods Mol Biol* 291:197-204, 2004
  21. Kyoizumi S, Kusunoki Y et al. Expression characteristics and stimulatory functions of CD43 in human CD4+ memory T Cells: Analysis using a monoclonal

- antibody to CD43 that has a novel lineage specificity. *J Immunol* 172:7246-7253, 2004
22. Suzuki G, Kusunoki Y et al. An Association between Oxidative Stress and Radiation-Induced Lymphomagenesis. *Radiat Res* 161:642-647, 2004
  23. Yamaoka M, Kusunoki Y et al. Decreases in percentages of naïve CD4 and CD8 T cells and increases in percentages of memory CD8 T cell subsets in the peripheral blood lymphocyte populations of A-bomb survivors. *Radiat Res* 161:290-298, 2004
  24. Nakano M, Kusunoki Y et al. Estimating the number of hematopoietic or lymphoid stem cells giving rise to clonal chromosome aberrations in blood T lymphocytes. *Radiat Res* 161:273-281, 2004
  25. Mochizuki H, Kamiya K et al. Interaction of ligand-receptor system between stromal-cell-derived factor-1 and CXC chemokine receptor 4 in human prostate cancer: a possible predictor of metastasis. *Biochem. Biophys. Res Commun* 320:656-663, 2004
  26. Kinebuchi T, Miyagawa K et al. Structural basis for octameric ring formation and DNA interaction of the human homologous-pairing protein Dmcl. *Mol Cell* 14:363-374, 2004
  27. Yoshihara T, Miyagawa K et al. XRCC3 deficiency results in a defect in recombination and increased endoreduplication in human cells. *EMBO J* 23:670-680, 2004
2. 学会発表
1. Oue N, Yasui W et al. Gene expression profile of gastric carcinoma: Identification of genes and tags potentially involved in invasion, metastasis, and carcinogenesis using serial analysis of gene expression. The 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Orlando, Florida (USA), March 27-31, 2004
  2. Yasui W et al. Identification of genes involved in invasion and metastasis of gastric cancer by serial analysis of gene expression. The 3rd International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis, Symposium 3 “Invasion and Metastasis”, Sapporo (Japan), August 19-20, 2004
  3. Aung PP, Yasui W et al. Identification of genes potentially involved in gastric carcinogenesis through serial analysis of gene expression The 25<sup>th</sup> International Congress of the International Academy of Pathology, October 10-15, Brisbane (Australia), 2004
  4. Yasui W et al. Identification of novel genes of gastric cancer through serial analysis of gene expression. The 10<sup>th</sup> US Japan Clinical Trial Summit Meeting “NEW Era of Gastric and Colorectal Cancer Treatment”, Invited speaker, Maui, Hawaii (USA), February 10-13, 2005
  5. Nakachi K. Individual variations in innate immune response. RERF International Workshop: Regulation of Immunological Homeostasis in Inflammatory Response and Disease Development, Hiroshima, January 16-17, 2004
  6. Hayashi T, Nakachi K. Immunological evidence and immunogenetic approach to the late effects of atomic radiation. The US-Japan Cooperative Cancer Reserch Seminar: Large Cohort Studies for Molecular Epidemiology, San Diego, California (USA), February 4-9, 2004
  7. Nakachi K et al. A cohort-based phenotype-genotype association analysis of genetic background of natural

- immunological cancer-defense in the Saitama cohort study. The US-Japan Cooperative Cancer Research Seminar: Large Cohort Studies for Molecular Epidemiology, San Diego, California (USA), February 4-9, 2004
8. Nakachi K et al. Molecular epidemiology of immunological host defence against cancer. The 2nd Asian Pacific Organization of Cancer Prevention General Assembly Conference, Seoul (Korea), November 1-3, 2004
  9. Masuda Y, Kamiya K et al. Biochemical properties of the human REV1 protein. The First US-Japan Meeting on Error-Prone DNA Synthesis, Hawaii (USA), December 20-21, 2004
  10. Miyagawa K et al. The Mus81-Eme1 endonuclease complex is required for homologous recombination. ISREC Conference Abstract P64, Lausanne (Switzerland), January 19-22, 2005
  11. Yoshihara T, Miyagawa K. A coupling of the DNA rereplication cycle with the homologous recombination machinery through XRCC3. ISREC Conference Abstract P101, Lausanne (Switzerland), January 19-22, 2005
  12. 大上直秀, 安井 弥, 他. 分子生物学からみた胃癌診療: SAGE 法により同定された胃癌高発現遺伝子 RegIV の解析. 第 76 回日本胃癌学会総会, シンポジウム-S1, 3月4-6日, 米子, 2004
  13. 安井 弥, 他. 胃癌関連遺伝子の分子病理学的探索研究と臨床応用. 第 1 回日本病理学会カンファレンス, レクチャー, 7月30-31日, 広島, 2004
  14. 大上直秀, 安井 弥, 他. ゲノム情報の臨床応用: SAGE 法を用いた胃癌の網羅的遺伝子発現解析. 第 15 回日本消化器癌発生学会, シンポジウム 1, 8月19-20日, 札幌, 2004
  15. 安井 弥, 他. 胃癌の分子生物学的解析とその臨床的意義: 胃癌特異的遺伝子の探索とその病理診断への応用. 第 63 回日本癌学会総会, シンポジウム S44, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
  16. 林奉権, 田原榮一, 中地 敬, 他. 原爆被爆者における免疫学的胃癌発症高危険群の同定. 第 63 回日本癌学会総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
  17. 田原榮一, 他. 原爆被爆者長期追跡集団における生活習慣と食道がん死亡との関連性に関する疫学研究. 第 63 回日本癌学会総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
  18. 中地 敬. What cohort studies can contribute to genome study -- Taking an example of cohort study on immunological defense against cancer. 第 5 回日本がん分子疫学研究会学術集会, 5月20-21日, 札幌, 2004
  19. 中地 敬, 他. NK 活性の遺伝的要因と発がんとの関係. 第 63 回日本癌学会総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
  20. 今井一枝, 中地 敬, 他. NK 活性の個人変動に関わる環境要因と遺伝的要因. 第 63 回日本癌学会総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
  21. 江口英孝, 他. 埼玉コーホート研究で見出した喫煙者の発がんリスクに関連する生体マーカーの遺伝的背景と予防的意義. 第 5 回日本がん分子疫学研究会学術集会, 5月20-21日, 札幌, 2004
  22. 江口英孝, 他. 喫煙者の発がんリスクに関連する  $\alpha 2$ -グロブリンの遺伝的背景と予防的意義-埼玉コーホート内症例対照研究. 第 63 回日本癌学会総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
  23. 楠 洋一郎. Flow FISH 法による原爆被爆者末梢血ナイーブおよびメモリー CD4 T 細胞集団のテロメア長測定. 第 14 回日本サイトメトリー学会学術集会, 6月25-26日, 高崎, 2004
  24. 鈴木 元, 楠 洋一郎, 他. 放射線誘発リンホーマ発生過程における酸化ストレスの役割. 第 63 回日本癌学会総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004

25. 楠 洋一郎, 他. 原爆放射線のヒトナイーブおよびメモリーT細胞集団に及ぼす長期的影響. 第47回日本放射線影響学会, 11月25-27日, 長崎, 2004
26. 楠 洋一郎, 他. 放射線被ばくによるヒト末梢血メモリーCD4 T細胞集団のテロメア長の短縮. 27回日本造血細胞移植学会総会, 12月16-17日, 岡山, 2004
27. 増田雄司, 神谷研二. 損傷乗り越えDNA合成に関与するヒトREV1を阻害するDNA構造. 第63回日本癌学会学術総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
28. 神谷研二, 他. Rev1による突然変異の誘発機構と放射線発がん. 第63回日本癌学会学術総会, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
29. 増田雄司, 神谷研二. ヒトREV1タンパク質とDNAとの相互作用. 第27回日本分子生物学会年会, 12月8-11日, 神戸, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 遺伝子発現解析による放射線関連固形がんの特異的な遺伝子の同定

主任研究者 安井 弥 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

**研究要旨** SAGE法による遺伝子発現解析から、世界最大の胃がんSAGEライブラリーを完成した。SAGEで抽出した特異的発現遺伝子164とともに、既知のがん関連遺伝子を含む395遺伝子を搭載したオリゴDNAカスタムアレイを作成した。20例の胃がん組織の遺伝子発現を解析し、種々の病態を判別する有意な遺伝子群を抽出した。現在、放射線によるDNA傷害の修復に関連する遺伝子を加えたカスタムアレイ（Ex-STOMACHIP ver. 2）の開発を行っている。また、胃がんの発生におけるレチノイン酸関連遺伝子の重要性を明らかにし、12遺伝子のメチル化解析によって高メチル化群（5個以上）は悪性度の高いことを見い出した。尚、被爆者に新規に発生する固形がんの新鮮組織は、食道がん、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、を合わせて194例をすでに収集し、4例は放影研のLSS(>0 dose)であることが確認されている。

### A. 研究目的

固形がんの分子発生機構には、様々なジエネティック・エピジエネティックな異常が関与するが、放射線関連固形がんの分子生物学的解析は、あまり進展していないのが現状である。現在、(財)日本公衆衛生協会(厚生労働省)の「原爆症に関する調査研究」班により、被爆者に新規に発生する固形がんの新鮮組織収集が行われている。本研究では、これについて、遺伝子発現プロファイル解析を行い、放射線発がんに関連する特異的遺伝子を同定し、それを標的とした診断法・治療法・予防法の開発を目的とするものである。

### B. 研究方法

#### 1) 新規がん特異的発現遺伝子の同定

固形がんについてSAGE(serial analysis of gene expression)法で網羅的遺伝子発現解析を行い、SAGEライブラリーを作成す

る。得られたがんライブラリー相互間、対応する正常ライブラリーおよびNCBIのSAGEmapデータベース中の正常臓器・組織のライブラリーと比較し、特異的発現態度を示す遺伝子を抽出する。

#### 2) オリゴDNAカスタムアレイの作成

SAGE法は、定量性、再現性に優れるが、多数症例の解析には不向きである。そこで、1)で抽出した特異的発現遺伝子の候補を中心として、オリゴDNAを用いたカスタムアレイを準備する。

#### 3) カスタムアレイによる遺伝子発現解析

新鮮凍結がん試料について、T7-based RNA amplificationを併用し、2)で作成したオリゴDNAカスタムアレイを用いて、遺伝子発現プロファイルを解析し、放射線関連がんの特異的な遺伝子群を抽出する。遺伝子発現は、定量的RT-PCR法によっても確認する。

#### 4) 特異的発現遺伝子の機能解析

放射線との関連性は、がん細胞株を用いた系で放射線による誘導の有無を検討する。また、がんあるいは放射線/DNA修復との関連の明らかでない遺伝子については機能解析を行う。

#### 5) がん関連遺伝子のメチル化解析

エピジェネティックな変化の中で、DNAのメチル化は様々な遺伝子の発現抑制と通じてがん化に関与することが知られており、また、放射線傷害とDNAメチル化との関連が報告されている。そこで、種々のがん関連遺伝子のメチル化をメチル化特異的PCR法を用いて胃がんについて検討し、臨床病理学的事項および放射線被曝との関連を解析する。さらに、遺伝子発現レベルを定量的RT-PCR法で測定し、メチル化と発現抑制との相関を明らかにする。

#### (倫理面への配慮)

ヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)に準じ、広島大学医学部ヒトゲノム研究倫理審査委員会の承認の下に実施している。

### C. 研究結果

#### 1) 網羅的遺伝子発現解析

進行度や組織型の異なる5種類の胃がん組織について、SAGE解析を行い、世界最大の胃がんSAGEライブラリー(GEO accession no. GSE545)を完成した。相互のSAGEライブラリーの比較および定量的RT-PCR法によって多くの胃がんを高頻度に過剰発現する遺伝子を同定し、FUSやCDH17をはじめいくつかはがんの進展・悪性度と相関することを見い出している。食道がんについてのSAGE解析は現在進行中である。

SAGEで抽出した特異的発現態度を示す164遺伝子とともに、既にかんとの関連が明らかとなっている遺伝子(CDH1、VEGF、MMP1等)、悪性度および薬剤感受性のマーカー遺伝子(TGFB3、CTGF、KRT6B、ABP1、YAMP2等)を含む合計で395遺伝子を搭載したオリゴDNAカスタムアレイ(Ex-STOMACHIP)を作成した。

20例の胃がん組織の遺伝子発現を解析し、GeneSpringの1-way ANOVAによりT grade、N grade、Histologyなどを判別する有意な遺伝子群を抽出した。これらについて、定量的RT-PCRにより遺伝子発現レベルと臨床病理学的事項との関連を検証している。その過程で、発現との相関が確認され、がんとの関連が指摘されていないものについては、全長cDNAの発現ベクターを調整し、機能解析を行っている。

一方、放射線による発がんには、ゲノム障害と修復機構の関与が指摘されている。そこで、放射線関連がんの解析のために、Ex-STOMACHIPを改良し、修復関連遺伝子を搭載するカスタムアレイ(Ex-STOMACHIP, ver.2)の開発を行っている。遺伝子の選定には、神谷班員、宮川班員の協力を得た。アレイの感度および再現性を高めるために、中空繊維配列体スライス法による3次元チップを用いる。

#### 2) DNAメチル化の解析

メチル化特異的PCRにより、レチノイン酸に関連したRARβ、CRBP1、TIG1のメチル化を検討したところ、胃がんでは10-30%にメチル化が存在し、若年健常者には全く認められなかった。メチル化と遺伝子発現抑制との間には有意な相関が認められた。少なくとも1つの遺伝子にメチル化のあった症例は57%であった。

75症例の胃がんについて、12の遺伝子(hMLH1, MGMT, p16, CDH1, RARβ,

HLTF, RIZ1, TM, FLNc, LOX, HRASLS, HAND1) のメチル化を検討し、遺伝子発現、臨床病理学的所見との関連を解析した。殆ど (74/75) の胃癌において少なくとも1遺伝子にメチル化が認められた。いずれの遺伝子もメチル化と発現抑制との間に有意な関連が確認された。12遺伝子中5遺伝子以上にメチル化のあった症例 (高メチル化群) は52%、CIMP陽性は38%であった。CIMPと臨床病理学的事項との間に有意な相関は認められなかったが、高メチル化群の出現は、深達度、リンパ節転移およびステージの進行と有意に相関していた。以上より、DNAメチル化の蓄積は胃癌の発生のみならず進行・進展に関連するものと考えられた。これらの結果と被曝者胃癌における解析結果を比較し、放射線発がんにおけるメチル化の重要性を検討する予定である。

### 3) 被曝者固形がん新鮮組織の収集

被曝者に新規に発生する固形がんの新鮮組織収集に関しては、食道がん、胃癌、大腸がん、肺がん、乳がん、を合わせて194例を「ヒトゲノム遺伝子解析研究の倫理指針」に従ってすでに収集し、4例は放影研のLSS (>0 dose)であることが確認されている。

### D. 考察

遺伝子発現プロファイル解析から放射線発がんに関連する特異的遺伝子を同定し、候補遺伝子については機能解析をすることは、それを標的とした診断法・治療法・予防法の開発に繋がるものである。しかしながら、原爆被曝者のデータによると固形がんの過剰リスクは50%であり、また、臓器がんによって異なる。食道がん、乳がんでは高いが、胃癌では50%以下である。また、低線量被曝の場合にはさらに低いこと

が予想される。その影響がどこまで遺伝子発現プロファイルに反映されるかが問題となるが、より適切なコントロール症例を設定し比較することにより、放射線発がん関連遺伝子を同定したい。また、放射線発がんにおけるゲノム障害と修復機構の関連が指摘されていることから、それらを含むEx-STOMACHIP ver. 2による遺伝子発現解析は有用なtoolとして期待される。

### E. 結論

SAGE法に基づいて作成したカスタムアレイは、様々ながんの特性に対応する遺伝子群の抽出に有用であることが明かとなった。被曝者に新規に発生する固形がんの新鮮組織の収集は順調に進んでいる。今後、Ex-STOMACHIP ver. 2を用いた被曝者胃癌と対照胃癌との発現プロファイルの比較を通じて、放射線関連胃癌に特異的な遺伝子を抽出し、解析を進める予定である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. 論文発表
1. Kondo T, Yasui W et al. Expression of POT1 is associated with tumor stage and telomere length in gastric carcinoma. *Cancer Res* 64:523-529, 2004
2. Nakayama H, Yasui W et al. Lack of vascular adventitial fibroblastic cells in tumor stroma of intestinal-type and solid-type gastric carcinomas. *J Clin Pathol* 57:183-185, 2004
3. Oue N, Yasui W et al. Gene expression profile of gastric carcinoma: Identification of genes and tags potentially involved in invasion, metastasis and carcinogenesis by serial analysis of gene expression. *Cancer Res* 64:2397-2405 2004
4. Oshimo Y, Yasui W et al. Frequent epigenetic inactivation of RIZ1 by

- promoter hypermethylation in human gastric carcinoma. *Int J Cancer* 110:212-218, 2004
5. Ito R, Yasui W et al. Expression of Cbl linking with the epidermal growth factor receptor system is associated with tumor progression and poor prognosis of human gastric carcinoma. *Virchow Arch* 444:324-331, 2004
  6. Matsumura S, Yasui W et al. A single nucleotide polymorphism in the MMP-1 promoter is correlated with histological differentiation of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 130:259-265, 2004
  7. Nakayama H, Yasui W et al. High molecular weight caldesmon positive stromal cells in the capsule of hepatocellular carcinomas. *J Clin Pathol* 57:776-777, 2004
  8. Nakayama H, Yasui W et al. Presence of vascular adventitial fibroblastic cells in diffuse-type gastric carcinomas. *J Clin Pathol* 57:970-972 2004
  9. Oshimo Y, Yasui W et al. Epigenetic inactivation of SOCS-1 by CpG island hypermethylation in human gastric carcinoma. *Int J Cancer* 112:1003-1009, 2004
  10. Yasui W et al. Search for new biomarkers of gastric cancer through serial analysis of gene expression and its clinical implication (Review article). *Cancer Sci* 95:385-392, 2004
  11. Kondo T, Yasui W et al. Loss of heterozygosity and histone hypoacetylation of the PINX1 gene are associated with reduced expression in gastric carcinoma. *Oncogene* 24:157-164, 2005
  12. Matsumura S, Yasui W et al. A single nucleotide polymorphism of the MMP9 promoter affects tumor progression and invasive phenotype of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 131:19-25, 2005
  13. Mitani Y, Yasui W et al. Histone H3 acetylation is associated with reduced p21<sup>WAF1/CIP1</sup> expression in gastric carcinoma. *J Pathol* 205:65-73, 2005
  14. Ishikawa N, Yasui W et al. ADAM8 as a novel serological and histochemical marker for lung cancer. *Clin Cancer Res* 10:8363-8370, 2004
  15. Kitadai Y, Yasui W et al. Quantitative analysis of lymphangiogenic markers for predicting metastasis of human gastric carcinoma to lymph nodes. *Int J Cancer* (in press)
2. 学会発表
    1. Hamai Y, Yasui W et al. DNA hypermethylation and histone hypoacetylation of the HMTF gene is associated with reduced expression in gastric carcinoma. The 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Orlando, Florida (USA), March 27-31, 2004
    2. Oue N, Yasui W et al. Gene expression profile of gastric carcinoma: Identification of genes and tags potentially involved in invasion, metastasis, and carcinogenesis using serial analysis of gene expression. The 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Orlando, Florida (USA), March 27-31, 2004
    3. Yasui W et al. Identification of genes involved in invasion and metastasis of gastric cancer by serial analysis of gene expression. The 3rd International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis, Symposium 3 "Invasion and Metastasis", Sapporo (Japan), August 19-20, 2004
    4. Aung PP, Yasui W et al. Identification of genes potentially involved in gastric carcinogenesis through serial analysis of gene expression The 25<sup>th</sup> International Congress of the International Academy of Pathology, October 10-15, Brisbane (Australia), 2004
    5. Oue N, Yasui W et al. Accumulation of DNA methylation is associated with advanced tumor stage in gastric carcinoma. The Joint Meeting of the 14<sup>th</sup> International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar and the 8<sup>th</sup> Meeting of the Tottori Bioscience Promotion Foundation "Cancer and Epigenetics – Basic Research and Clinical Implication –", Poster Session, Hiroshima (Japan), October 30-31, 2004
    6. Yasui W et al. Identification of novel genes of gastric cancer through serial



analysis of gene expression. The 10<sup>th</sup> US Japan Clinical Trial Summit Meeting “NEW Era of Gastric and Colorectal Cancer Treatment”, Invited speaker, Maui, Hawaii (USA), February 10-13, 2005

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

7. 大上直秀, 安井 弥, 他. 分子生物学からみた胃癌診療: SAGE法により同定された胃癌高発現遺伝子RegIVの解析. 第76回日本胃癌学会総会, シンポジウム-S1, 3月4-6日, 米子, 2004
8. 安井 弥, 他. 胃がん関連遺伝子の分子病理学的探索研究と臨床応用. 第1回日本病理学会カンファレンス「がんの発生と病態をめぐるトピックス」, レクチャー, 7月30-31日, 広島, 2004
9. 大上直秀, 安井 弥, 他. ゲノム情報の臨床応用: SAGE法を用いた胃癌の網羅的遺伝子発現解析. 第15回日本消化器癌発生学会, シンポジウム1, 8月19-20日, 札幌, 2004
10. 安井 弥, 他. 胃癌の分子生物学的解析とその臨床的意義: 胃癌特異的遺伝子の探索とその病理診断への応用. 第63回日本癌学会総会, シンポジウムS44, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
11. 三谷佳嗣, 安井 弥, 他. DNAメチル化: 胃癌の進展過程におけるDNAメチル化の意義. 第63回日本癌学会総会, ワークショップW9-1, 9月29日-10月1日, 福岡, 2004
12. 安井 弥, 他. 診断病理学の将来—形態診断と分子診断の統合: 上皮性腫瘍の遺伝子診断—形態診断との関連を中心に—. 第50回日本病理学会秋期特別総会, シンポジウム, 12月2-3日, 名古屋, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

## 放射線被曝による固形がんの疫学的解析

分担研究者 田原 榮一（財）放射線影響研究所 研究担当理事

**研究要旨** 放射線影響研究所では、原爆放射線の健康影響調査を目的とする寿命調査集団を設定して1950年から死亡追跡調査を行っている。今回の分析は、寿命調査集団のうち放射線被曝の個人線量が推定されている86,572人を対象とした。1950年から97年の47年間の追跡期間中、9,335人が固形がんで死亡した。このうち440例(5%)の固形がんによる死亡が、放射線被曝に関連していると考えられた。放射線被曝にともなう発がんリスクは、全固形がんの1Sv被曝当たりの過剰相対リスクが男で0.37、女で0.63であり、これまでの報告と同様のレベルであった。今後は新しい被曝線量体系であるDS02を用いて、原爆放射線被曝と関連した発がんリスクを詳しく解析する必要がある。

### A. 研究目的

放射線影響研究所（以下、放影研）では原爆放射線の健康影響調査を目的として、約12万人の原爆被爆生存者（9万3千人の被爆者と2万7千人の対照群）からなる寿命調査集団を設定して1950年から死亡追跡調査を行っている。本調査集団は、放射線被曝により誘発される発がん研究の貴重なモデルであり、がんの罹患については、広島においては1957年から、長崎においては1958年から実施され、高い精度を誇る腫瘍登録により把握している。

調査結果はこれまで定期的に報告されているが、今回は1950年から97年のがん死亡率と放射線被曝との関連性について解析を行ったので報告する。

### B. 研究方法

今回の分析は、寿命調査集団のうち爆心地から10km以内で被曝し、放射線被曝の個人線量が推定されている86,572人を対象とした。この中の60%の者では、個人推定線

量が5mSv以上であった。追跡期間は1950年10月1日から1997年12月31日までとした。死亡に関する情報は、総務省の認容を得て入手している人口動態調査調査票（死亡小票）の転記書類から把握した。過剰相対リスクは、年齢に対して一定である線形モデルを用いて、被曝時年齢が30歳の人における1Sv被曝当たりの値として求めた。

（倫理面への配慮）

寿命調査の実施については、放影研の人権擁護委員会（倫理審査委員会）にて審査を受け承認されている。調査によって得られた個人情報には三重ロックシステムにより厳重に管理されている。業務に携わる人員には、人権擁護や個人情報保護に関して定期的な研修を行っている。解析にあたってはグループ化を行い、個人が特定できないよう配慮している。そのため、得られた結果は個人別のものとはなりえない。またがん予防に有用な情報が得られると予想されることより、利益の還元は考えられるにしても、対象者の不利益は無いと考えられる。

データはまた、寿命調査の実施については放影研のホームページ上で公開している。したがって、寿命調査については倫理上の問題は特にないと見える。また死亡に関する情報は、総務省の認容を得て入手している人口動態調査調査票（死亡小票）の転記書類から把握している。

### C. 研究結果

1950年から97年の47年間の追跡期間中9,335人が固形がんで死亡した。表1に被爆時年齢別の生死状況を示す。被爆時年齢が50歳以上の者では生存者の割合は0%であったが、10歳未満の者では91%であり死亡者の割合は10%に満たなかった。

表1 被爆時年齢別の生死状況

被爆時 年齢(歳)	人数	生存 者の 割合	死亡数	
			総数	固形 がん
0-9	17,824	91%	1,581	456
10-19	17,558	80%	3,528	1,166
20-29	10,883	66%	3,725	1,202
30-39	12,266	31%	8,456	2,161
40-49	13,491	4%	12,942	2,531
50-	14,550	0%	14,539	1,819
総数	86,572	48%	44,771	9,335

表2に線量群別の死亡数、推定過剰死亡数、放射線に起因する死亡割合を示す。放射線に起因する死亡割合は、線量群別の死亡数のうち放射線により過剰に発生した死亡数が占める割合のことである。過剰相対リスク(excess relative risk: ERR)を用いて、

$ERR/(ERR+1)$ 、  
あるいは相対リスク(relative risk: RR)を用いて、

$(RR-1)/RR$

で求められる値とほぼ等しい。

線量群別にみると、線量が高いほど放射線に起因する死亡割合は高く、2 Sv以上では59%であった。今回得られた固形がんによる死亡総数9,335例についてみると、440例(5%)の死亡が放射線被曝に関連していると考えられた。

表2 固形がんの線量群別死亡数

線量(Sv)	人数	死亡数	推定 過剰 死亡数	放射線 に起因 する死 亡割合
<0.005	37,458	3,833	0	0%
0.005-0.1	31,650	3,277	44	1%
0.1-0.2	5,732	668	39	6%
0.2-0.5	6,332	763	97	13%
0.5-1.0	3,299	438	109	25%
1.0-2.0	1,613	274	103	38%
2.0-	488	82	48	59%
総数	86,572	9,335	440	5%

放射線被曝に伴う発がんリスクは、これまでの報告と同様のレベルであった。すなわち、全固形がんの1 Sv被曝当たりの過剰相対リスク(90%信頼区間)は、男女平均で0.50(0.40;0.60)であり、男が0.37(0.26;0.49)、女が0.63(0.49;0.79)で、男より女が高かった。

表3に部位別の過剰相対リスクを男女別に示す。なお信頼区間は90%のものを示しているが、これは下限が0を超えている場合、片側検定で有意と考えられるからである(死亡数の少ないがんでは信頼区間が大きく、表中では下限を<0.3と示している)。男女とも食道がん、結腸がん、肺がん、膀胱がんで比較的高い過剰相対リスクが得られた。一方口腔がん、膵臓がんでは、男女とも過剰相対リスクが低かった。

表3 部位別過剰相対リスク<sup>a</sup>(90%信頼区間)

部位	男	女
全固形がん	0.37 (0.26;0.49)	0.63 (0.49;0.79)
口腔	-0.20 (<-0.3;0.45)	-0.20 (<-0.3;0.75)
消化器系		
食道	0.61 (0.15;1.2)	1.7(0.46;3.8)
胃	0.20 (0.04;0.39)	0.65(0.40;0.95)
結腸	0.54 (0.13;1.2)	0.49(0.11;1.1)
直腸	-0.25 (<-0.3;0.15)	0.75(0.16;1.6)
肝臓	0.39 (0.11;0.68)	0.35(0.07;0.72)
胆嚢	0.89 (0.22;1.9)	0.16 (-0.17;0.67)
膵臓	-0.11 (<-0.3;0.44)	-0.01 (-0.28;0.45)
呼吸器系		
肺	0.48 (0.23;0.78)	1.1(0.68;1.6)
女性乳房	-	0.79(0.29;1.5)
子宮	-	0.17(-0.10;0.52)
卵巣	-	0.94(0.07;2.0)
前立腺	0.21 (<-0.3;0.96)	-
泌尿器系		
膀胱	1.1(0.2;2.5)	1.2(0.10;3.1)
腎臓	-0.02 (<-0.3;1.1)	0.97 (<-0.3;3.8)
脳中枢神経系	5.3(1.4;1.6)	0.51 (<-0.3;3.9)

<sup>a</sup>年齢に対して一定である線型過剰相対リスクモデルにおける被曝時年齢30歳の人の1シーベルト当たりの過剰相対リスク

#### D. 考察

放射線被曝にともなう固形がんの発がんリスクは、これまでの報告と同様のレベルであり、広島・長崎の両市間に有意な差は認められなかった。なおがんの部位により放射線被曝との関連性の有意性に差がみられたが、これは臓器や組織により放射線

感受性に差があるのか、統計学的な検出力の問題によるのかについては今後検討が必要である。

なお線量推定方式が従来のDS86から今後DS02に変更される予定である。DS02では、原子爆弾から放出された放射線の特性や、建物および地形による遮蔽の影響を修正した結果、推定ガンマ線量が約10%増加した(推定中性子線量については大きな変化なかった)。この線量推定方式の変更が過剰相対リスクの推定に及ぼす影響について検討したところ、固形がんにおける過剰相対リスクが男女平均で約7%減少することがわかった。今後は、新しい被曝線量体系であるDS02を用いて、原爆放射線被曝と関連した発がんリスクの部位による違い、線量応答曲線の形、被曝時年齢の影響等について詳しく解析する予定である。

#### E. 結論

放影研の寿命調査集団は、放射線被曝により誘発される発がん研究の貴重なモデルである。本集団において1950年から97年の47年間の追跡期間中、9,335人が固形がんによって死亡した。このうち440例(5%)の固形がんによる死亡が、放射線被曝に関連していると考えられた。全固形がんの1Sv被曝当たりの過剰相対リスクは、男で0.37、女で0.63であり、これまでの報告と同様のレベルであった。今後は新しい被曝線量体系であるDS02を用いて、原爆放射線被曝と関連した発がんリスクの部位による違い、線量応答曲線の形、被曝時年齢の影響等について詳しく解析する予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表