

使命および具体的な目標

分子生物科学部（以下、分生部）は、原爆被爆者や被爆者の子を対象とした臨床研究や疫学研究で明らかになった放射線の影響を解明し説明するための、分子レベルの機序研究を実施することで放影研の使命を支える。分生部の学際的研究は、他の放影研研究部および外部研究機関と共同で実施されている。分生部は、分子遺伝学研究室、細胞ゲノム学研究室、分子病理学研究室、免疫学研究室の4つの研究室から構成されている。また一部の分生部研究員は、バイオサンプル研究センター（BRC）と兼務である。分生部の主要な目標は、放射線の遺伝的影響、放射線発がん、放射線被ばくに関連する非がん疾患の分子機序を解明することである。これらの目標に基づき、現在の研究プログラムは以下の4つのカテゴリーに分けられる。

1. 体細胞および生殖細胞の被ばくに関し、ゲノムレベル、すなわちマクロレベル（染色体異常）またはミクロレベル（DNAシーケンス）の放射線影響の解析
2. 放射線被ばくを生き延びた細胞の動態、特に原爆被ばく後の健康回復過程におけるクローン細胞増殖と疾患発生をもたらす慢性炎症との関係に関する解析
3. 被爆者の病理組織や血液試料を用いた「オミクス」解析に焦点を当てた放射線発がんの分子機序の解明、および放射線被ばくのバイオマーカーの特定
4. 分子機序の仮説を検証するための細胞や動物を用いた試験管内および生体内モデル実験

分生部の資源

分生部が収集した被爆者とその子の血液試料は、最近バイオサンプル研究センター（BRC）に移管され、現在は同センターで一元管理されている。分生部は、成人健康調査（AHS）において長期にわたり定期的に実施されている染色体解析やリンパ球サブセットの組成解析から得られた膨大なデータおよびサイトカインなどの血液因子の解析データを保有している。

設備および技術的資源として、安全性の確保された（IBMのクラウドコンピューテ

ィングによる) ヒトゲノム解析室、動物実験施設、放射性同位元素 (RI) 実験施設、P2 (物理的封じ込めレベル2) 実験施設、X線照射装置、染色体解析室、セルソーターなどが挙げられる。DNAシーケンス室および病理標本調製室も整備中である。放影研内および外部研究機関との共同研究に役立てるため、これらの資源の整備を今後も進める。放影研が広島大学霞キャンパスに移転する予定であるため、動物実験施設およびRI施設を廃止し、広島大学の共同利用施設における研究プログラムに統合する。

所内および所外の共同研究

分生部は、長年にわたり染色体異常の解析に携わり、生物学的線量測定・緊急被ばくネットワーク (WHO REMPANおよびIAEA-HICARE細胞遺伝学プログラム) や国際放射線防護委員会 (ICRP) の遺伝影響委員会などを通じて、歯エナメル質の電子スピン共鳴 (ESR) 解析の利用や国際的な生物学的線量測定法の開発に貢献してきた。最近開発された全ゲノム解析 (WGS) 技術に分生部独自の技術を組み合わせて用いることにより、実験動物を用いた継世代的影響や被ばく体細胞の全ゲノム解析などの研究分野において、放影研内だけでなく、環境科学技術研究所 (青森)、大阪大学、長崎大学などの外部機関との共同研究も推進してきた。トリオ研究のデザイン・解析チームは、放影研各部の研究員に加え、理化学研究所 (理研)、東京大学、米国国立がん研究所 (NCI) の研究員で構成されている。トリオゲノム研究で得られた偶発的・二次的所見に関する遺伝カウンセリングに関しては、広島大学と長崎大学からも支援を受けている。

成人健康調査におけるゲノムワイド関連解析 (AHS-GWAS) の予備研究を、国立国際医療研究センター、広島大学および長崎大学と共同で実施中である。一方、クローン造血と治癒過程との関係、およびその過程におけるクローン造血と炎症性疾患との関係を解明するためのクローン造血プログラムが、長崎大学、京都大学、東京大学と共同で進められている。民間企業の島津製作所と京都大学と共同で、保存病理組織を用いて放射線被ばくバイオマーカーを調べる予備研究に着手した。

2023年度業績

放射線と遺伝的影響

- 原爆放射線の継世代的な遺伝的影響を解明することは、放影研設立以来の重要課題であり、この課題に対処するため分生部は長年にわたり、被ばくした親とその子の全ゲノム解析を計画してきた。昨年、我々は調査対象のトリオからの同意（再同意）取得に着手し、NCIおよび理研と共同で、少数の家族を対象に全ゲノムシーケンス（WGS）および解析パイプラインの調整を開始した。解析は、安全性の確保された外部クラウドサーバーを用いて実施する（内村、RP 3-23、実施中）。
- 研究参加者および一般の人々のトリオ研究に対する認識と理解を深めるため、放影研は2023年8月に外部諮問委員会との会議を、2023年11月にマスコミとの会議を開催した（内村、RP 3-23、実施中）。
- 我々はヒトの疾患に関連する可能性のある大規模な染色体再編成を検出するための新技術を開発した。モデル実験として、放射線照射したマウス家系において短鎖シーケンス技術および長鎖シーケンス技術を組み合わせることで、これまでにない精度で構造多型（SV）を検出することが可能となり、継世代マウスにおけるSV頻度および親の被ばくの影響について推定することが可能となった（論文作成中、佐藤、RP 2-13、RP S3-11、実施中）。

放射線とがん

- 原爆被爆者におけるGWAS研究により、発がんやその他の健康に関する結果指標に対する個人の放射線関連リスクについてより深く理解することが可能である。計画中のAHS-GWAS（林、RP P2-22、実施中）に備え、原爆被爆者から得た古い血液塗抹標本と染色体標本を用いて、ゲノムDNA抽出と遺伝子型判定の実行可能性調査を実施した。最近の塗抹標本からはDNAの抽出に成功したが、10年以上前の標本では抽出されたDNAの質が大幅に低下した。しかし、REPL-gマルチコンビネーション法を使用することで結果が改善され、72万個のプローブを用いた一塩基多型（SNP）アレイ検査でも十分な検出力が得られた（林、RP P2-22、実施中）。

- 放射線による体細胞変異誘発の多くは、活性酸素種（ROS）による間接的な媒介による。X線照射したマウスの骨髄幹細胞を分離して試験管内でクローン化してWGSを行ったところ、典型的なROSが媒介する放射線特異的変異、および非相同末端結合（NHEJ）によるユニーク配列間の切断末端再結合が観察された。生体内で発生した放射線誘発体細胞変異を、WGS技術を用いて網羅的に同定した世界初の研究として、これらの結果を論文で発表した（田邊、松田、RP P3-19、実施中）。
- 染色体観察のレベルでは、胎児の原爆放射線被ばくの影響は出生後に消失する。胎児には異常細胞を排除する機序が内在すると考えられる。しかし、放射線照射翌日のマウス胎仔には、転座を有する造血幹細胞が観察された（濱崎、RP P4-17、実施中）。また、形態形成期には形態形成と二本鎖切断（DSB）修復が連動しており、この過程が胎児の奇形を抑制していることを示した。これらの結果について論文を発表した（野田、RP A4-09、実施中）。
- 放射線による病理学的な発がん機序を解明し、新たなバイオマーカーを探索するため、放影研に保管されている古い剖検試料の利用可能性について検討している。ホルマリン固定パラフィン包埋した（FFPE）がん組織のマイクロアレイを用いた予備解析では、液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS）とMSイメージングを用いて、マーカータンパク質を検出した（特定のがん種に特徴的なマーカータンパク質）。結果について論文を発表した（鶴山、RPなし）。さらに、固定条件や保存条件の異なるFFPE試料を用いてMSを実施し、検出された1,413個のタンパク質のうち、特定の条件によって検出量が増減するタンパク質を同定した（鶴山、RPなし、論文投稿済み）。
- 肝実質細胞を取り囲む肝星細胞は、放射線が誘発する肝発がんにおいて重要な役割を果たすと考えられている。放射線照射マウスの肝星細胞において、炎症性サイトカインCCL5の発現の増加が認められた（多賀、RPなし、論文投稿済み）。

放射線と免疫学的影響

- 放射線被ばくは、T細胞においてナイーブT（Tn）細胞亜集団の割合とT細胞受容体（TCR） $V\beta$ レパトアの多様性を減少させるが、これは発がんにおける免疫応

答の低下と関連する可能性がある。AHSでは、Tn細胞の亜集団であるCXCR3高発現Tn細胞の割合が放射線量とともに有意に増加し、血中IL6、IL7、CXCL10、CRPの増加と関連していることが判明し、Tn細胞亜集団が原爆被爆者における炎症およびがんを含む炎症性疾患に関与する可能性が示唆された。この結果について論文を発表した（楠、RP P1-22、実施中）。

- 核膜タンパク質であるラミンB1は加齢や放射線被ばくにより減少するが、逆にLINE-1は増加するという発表済みの報告に基づき、我々は被爆者のバイオサンプルでこれらのマーカーについて調べる予定である。被ばくしていないボランティアを対象とした予備研究では、加齢に伴う核タンパク質ラミンB1の減少とLINE-1発現の亢進が示唆されたが、別の調査対象集団におけるCD4 T細胞または他の細胞ではこれらの観察結果は再現されなかった（吉田健、RP P1-21、実施中）。

放射線とがん以外の他の疾患

- 分生部のクローン造血（CH）研究は、原爆被爆者におけるCHの発生および疾患との関連性を調べることを目的として、AHS参加者から得られた保存血液試料を用いて開始された。既にインフォームドコンセント（IC）を取得済みであり、全エクソームシーケンシング（WES）で検出された体細胞変異のデータを解析中である。原爆投下後の健康回復過程における造血細胞の増殖と拡大の動態を解明するために、長期間にわたり収集した保存血液試料を用いた更なる研究を計画している（吉田健吾、RP 1-23-1、実施中）。複数の大学との共同研究により、放射線被ばく後のクローン造血を特徴づけ、追跡する方法を確立した（楠、RP 1-23-3、実施中）。
- 酸化ストレスは、個体の免疫能の低下や老化を促進すると言われている。原爆被爆者3,752人を対象に活性酸素種（ROS）を測定したところ、高線量被ばく群においてCD4陽性ナイーブT細胞数の減少とCD8陽性メモリーT細胞におけるROSの増加が観察された。この結果について、放射線被ばくによる免疫能の長期的な低下にROSが関与することを示す論文を2023年に発表した（林、RP 2-75、3-07、4-02、実施中）。

生物学的線量測定

- 原爆被爆者の染色体異常（主に安定型転座）の頻度を放射線被ばくの指標として用いる生物学的線量測定は、個人ごとの物理学的線量の計算に役に立ち、改善をもたらす可能性がある。このプロジェクトは1966年から実施されており、1989年には蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）法が導入され、今日までに合計1,868人について分析が行われた。新しいDS02R1線量を使用した最新の解析では、広島と長崎の線量反応の差が、特に1.25 Gy未満の線量域で、これまでの解析よりも大幅に縮小した。しかし、遮蔽カテゴリー別の線量反応には依然として差があり、これは一部の原爆被爆者における放射線量推定値の正確性または精度に依然として問題があることを示している。低線量域で中性子の寄与を差し引いても同様な結果が得られたが、遮蔽カテゴリー別に分類すると、長崎の方がしばしば線形回帰の平均勾配が緩いことが観察された。我々は2023年に最初の報告書を発表し、第2報を現在準備中である（児玉喜、RP 2-66、3-85、10-89、8-93、実施中）。