

放射線による発がんリスクの“出発点”に迫る！

—DNA 周囲の水の分解が生命の遺伝情報を狂わせる—

【発表のポイント】

- 低線量域の放射線による発がんリスクは、仮定を用いたモデルで推定されています。モデルには発がんを引き起こす線量にしきい値が有るものと無いものがあり、どちらのモデルが正しいか長年解明が望まれています。
- 本研究では、発がんの出発点である DNA 損傷とDNA周辺の水分子と放射線の関係に注目し、シミュレーションにより DNA 損傷のメカニズムを解析しました。
- 計算の結果、放射線で分解された水分子から発生した電子やOHラジカルが同時に DNA と反応することで、DNA を複雑に損傷し得ることを明らかにしました。この結果は、発がんリスクにしきい値が無いモデルを支持しています(図 1(d))。
- 本研究による DNA 損傷のメカニズム解明は、放射線防護の基礎概念になることが期待できます。

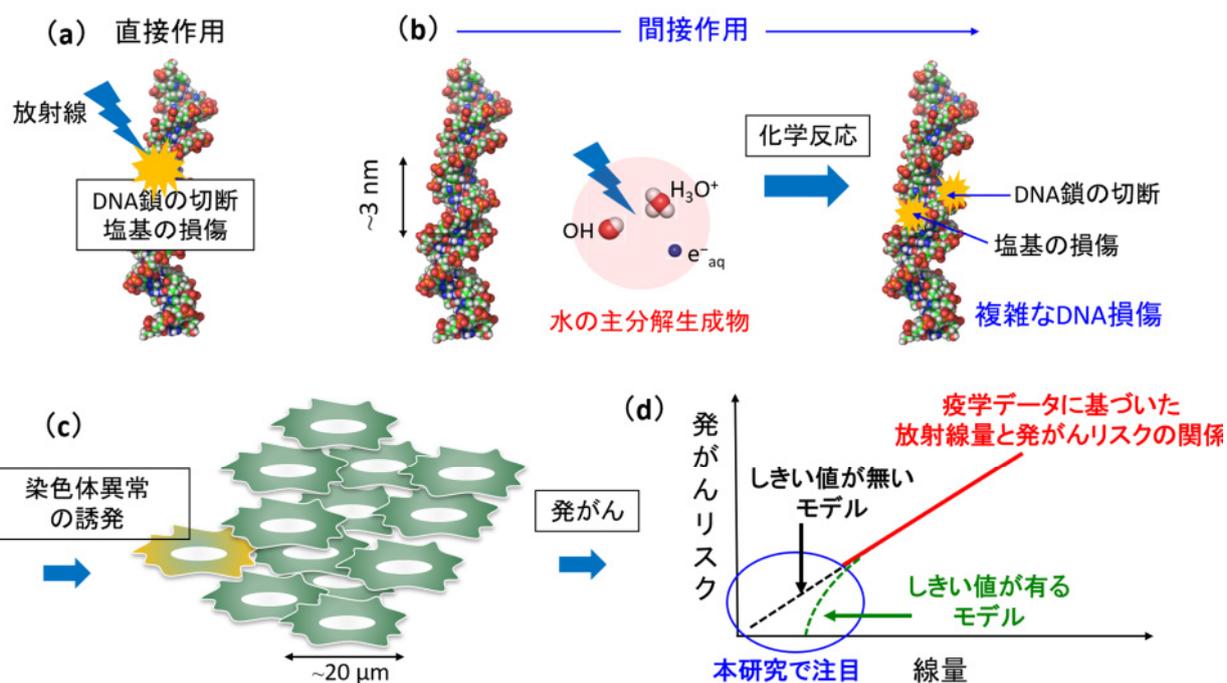


図 1. 本研究で想定した放射線被ばくによる発がんリスクの流れ。(b)が本研究成果。

【概要】

本研究では、DNA 周囲の水分子の放射線分解生成物が生命の遺伝情報を狂わせる可能性を示しました。この結果は、放射線被ばくによる発がんの出発点に新たな基礎概念を与える研究成果です。

放射線による発がんリスクは、低線量域¹⁾では疫学データが少ないため、モデルに基づいて推定します。モデルの中には、低線量でも発がんリスクがあると考え“しきい値が無いモデル”(図 1(d);黒破線)や、その逆の“しきい値が有るモデル”(図 1(d);緑破線)が存在します。現在では、どんなに低線量でも発がんリスクが存在すると見なす“しきい値が無いモデル”を採用し、安全性に余裕を持った放射線管理が行われています。放射線による発がんリスクを理解・評価するには様々な過程の科学的知見の蓄積が必要ですが、発がんの出発点である DNA 損傷²⁾の実験的検出は未だ非常に困難です。

本研究では、計算機シミュレーションを利用して、複雑な DNA 損傷の形成メカニズムの解明を目指しました。DNA 損傷は放射線との直接・間接作用^{3),4)}により形成されますが、ここでは主要因である間接作用に注目しました(図 1)。このとき水分子の放射線分解で生成される OH ラジカル⁵⁾や水和電子(e^-_{aq})⁶⁾は DNA と反応し、DNA 鎖の切断や塩基の損傷などを引き起こす特徴があります。そこで、水分子の分解生成物のランダムな運動を模擬し、DNA と反応して DNA の損傷が発生する確率を計算しました。

その結果、DNA 近傍の水分子が分解された場合、修復可能な孤立損傷に比べ約 50 分の 1 の確率で鎖切断と塩基損傷が密に生じた複雑な DNA 損傷(クラスター損傷)が形成されることを解明しました。このような複雑な損傷が形成されると、DNA 修復酵素による損傷の修復⁷⁾が困難になり、細胞の染色体異常が誘発され、最終的に発がんにつながる可能性が生じます。本研究成果は、発がんリスクの“しきい値が無いモデル”を支持する結果となりました。この知見は今後、放射線防護の新たな基礎概念になることが期待できます。また本研究では、DNA 損傷の観点から低線量被ばくの理解を深めました。今後は、放射線治療で重要となる高線量放射線場における DNA 損傷の収量評価等にも展開する予定です。

本研究は国立研究開発法人日本原子力研究開発機構(理事長 小口正範)原子力基礎工学研究センターの甲斐健師研究主幹ら、茨城大学(学長 太田寛行)大学院理工学研究科 量子線科学専攻の横谷明德教授並びに伊東祐真氏、北海道大学(総長 寶金清博)大学院保健科学研究所の松谷悠佑講師及び京都大学(総長 湊長博)大学院工学研究科 附属量子理工学教育研究センターの土田秀次准教授との共同研究によるものです。

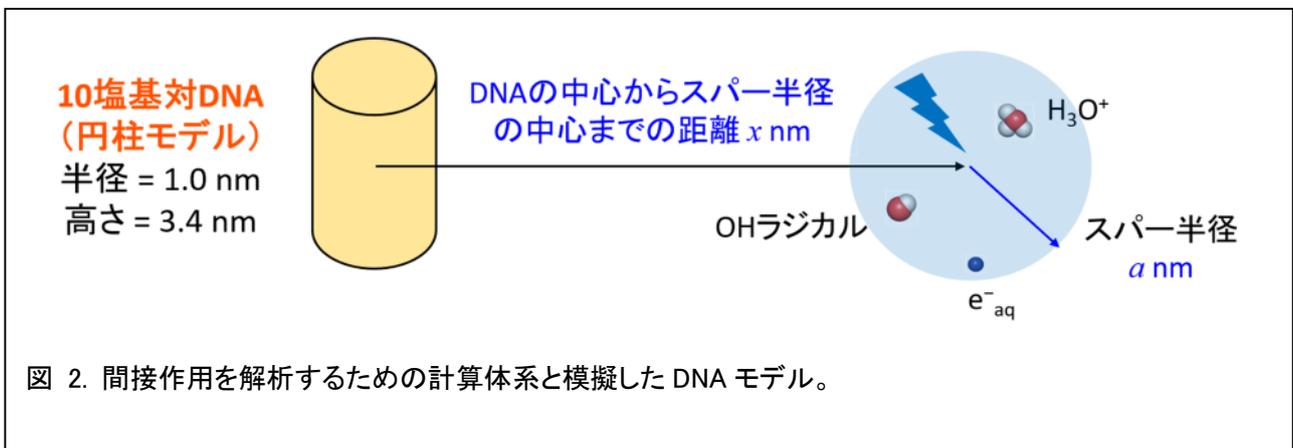
本研究成果は、2025 年 3 月 6 日(ロンドン時間 10:00)に Nature Portfolio の『Communications Chemistry』に掲載されました。

【これまでの背景・経緯】

私たちは宇宙線や食物に含まれる放射性同位体により日常的に放射線被ばくを経験しています。さらに、X線撮影やCT検査を利用した医療診断においても放射線被ばくは避けられないため、適切な放射線管理が望まれています。しかし、放射線による発がんリスクは、低線量域では疫学データが少なく正確な評価ができないため、様々なモデルが提案されています。このモデルの中には、低線量域において発がんリスクにしきい値が有るモデルや無いモデル(図 1(d))が存在します。しきい値が有る場合、そのしきい値以下の線量では発がんリスクがないこととなります。しきい値が無いモデルに従うと、低線量でも発がんのリスクがわずかながら存在することとなります。現行の放射線管理で採用されているしきい値が無いモデルでは、安全性に余裕を持った放射線管理が行われています。しかしながら放射線被ばくの十分な理解のためには、低線量域での発がんリスクを推定するモデルに科学的根拠を与える知見の蓄積が依然として望まれています。

発がんリスクの初期要因の一つとして遺伝情報を担うDNAの損傷が挙げられます。生体内に放射線が入ると、鎖切断、塩基損傷、脱塩基損傷のようなDNA損傷が形成されます。これらのDNA損傷が孤立していると速やかに修復されます。しかし、極まれにDNAの10塩基対以内に複数の損傷が形成されることがあります。その場合、修復タンパクによる損傷部位の除去修復効率が低下することが、人工合成DNAを利用した実験により報告されています。これにより染色体異常が誘発される可能性が生じ、発がんのリスクが生じます。このような複雑なDNA損傷はクラスター損傷と呼ばれ、直接作用や間接作用により形成されると考えられています。

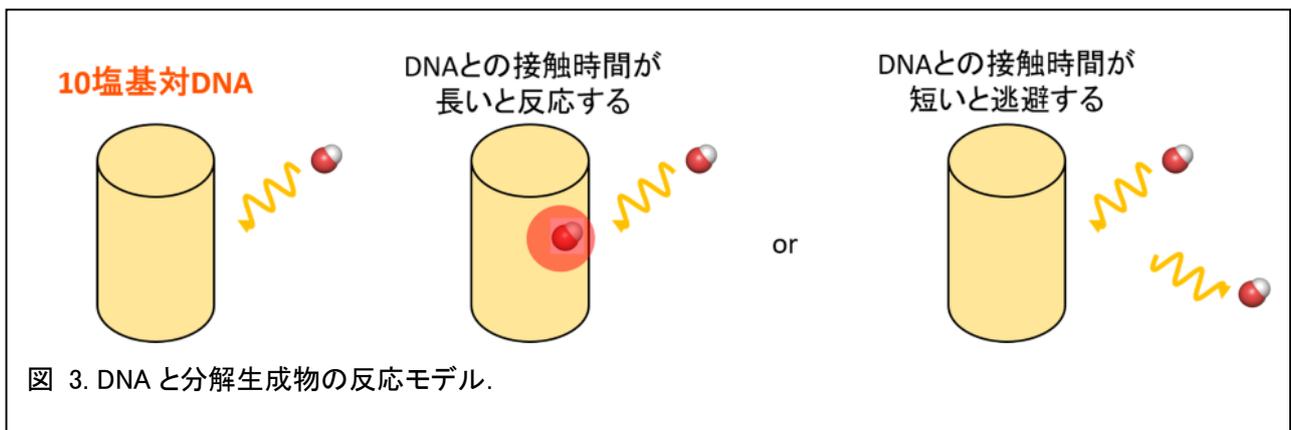
DNA損傷に対する直接作用と間接作用の比は1:3程度であると考えられています。そこで本研究では主要因である間接作用に注目しました。放射線が水にエネルギーを付与すると水分子はイオン化され、陽イオンと自由電子($\text{H}_2\text{O}^+ + \text{e}^-$)に分解されます。 H_2O^+ は周囲の水と反応し、 H_3O^+ とOHラジカルになります。自由電子は周囲の複数の水分子をまとめて水和電子になります。これまで、DNAと水分子の放射線分解生成物の初期位置依存性をシミュレーションにより詳しく調べた例はほとんどありませんでした。本研究では、それを評価可能な化学コードを開発し、複雑なDNA損傷の発生の可能性を評価することで、クラスター損傷の形成メカニズムの解明を目指



【今回の成果】

【研究手法】

本研究では、DNA を含む水溶液中における H_3O^+ 、 OH ラジカル、水和電子(e^-_{aq})のランダムな拡散運動を計算しました。放射線のエネルギーを付与された水分子の分解の結果生じた水和電子は、エネルギーが付与された点を中心に、確率的に数 nm から 10 nm 程度広がります。これをスパー半径と呼びます(図 2)。本研究では、スパー半径の大きさを「 a nm」として計算に用いました。DNA については、10 塩基対の DNA を半径 1 nm、高さ 3.4 nm の円柱で模擬しました。このモデルを仮定した理由は、DNA の 10 塩基対内にクラスター損傷が形成されると、修復効率が低下することが過去の実験により報告されているためです。スパー半径から模擬 DNA の中心までの距離を「 x nm」として計算に用いました(図 2)。

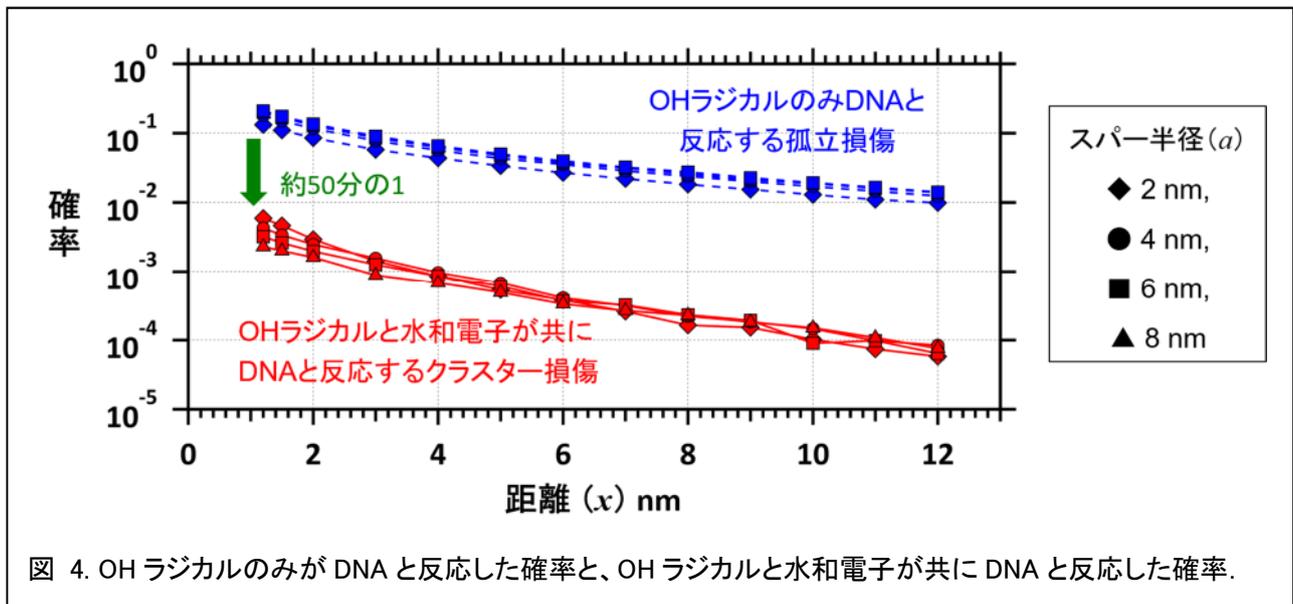


DNA と水分子の分解生成物の反応モデルについて、 OH ラジカルとの反応を例に説明します(図 3)。DNA 近傍に生成された OH ラジカルは、DNA と接触すると 100%の確率で反応するわけではありません。 OH ラジカルは DNA と接触している時間が長いと反応しますが、短いと逃避していきます。この反応速度を化学コードに導入しました。その結果、 OH ラジカルが DNA と数ナノ秒以上接触していると、反応することが分かりました。

【結果】

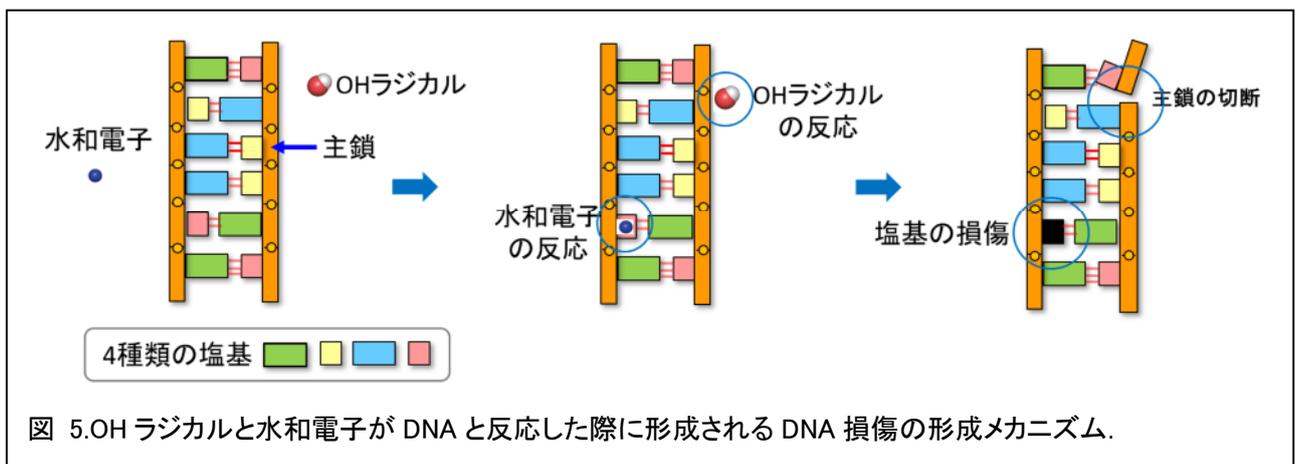
OH ラジカルのみが DNA と反応した場合、修復しやすい孤立損傷が形成されます(図 4 青線)。一方、 OH ラジカルと水和電子が共に DNA と反応した場合、修復しにくいクラスター損傷が形成されます(図 4 赤線)。これらの結果から、孤立損傷およびクラスター損傷共にスパー半径(a)に依存性があまり見られませんが、分解生成物が発生した時の DNA との距離(x)には強く依存することが分かりました。DNA のごく近傍($x < 1.5$ nm)に OH ラジカルが生成されると、数 10%の確率で孤立損傷が形成されました。DNA から 10 nm 程度離れると孤立損傷の形成される確率は 1%程度にまで減少しました。クラスター損傷については、DNA のごく近傍($x < 1.5$ nm)で水分子に放射線のエネルギーが付与され、複数の分解生成物が発生すると、1%以下の確率ですが、クラスター損傷が形成されました。本計算結果から、クラスター損傷が形成される確率は、DNA 上に孤立損傷が形成される確率に比べ、約 50 分の 1 になります。一般的にクラスター損傷が形成され

る割合は孤立損傷の数%と言われており、本研究結果は合理的であると考えられます。



[議論]

これまで直接作用と間接作用の組合せにより、クラスター損傷が形成されると考えられてきました。しかし本研究では、間接作用のみでもクラスター損傷が形成されることを示し、鎖切断や塩基損傷などの DNA 損傷のメカニズムを解明しました(図 5)。また、その定量的評価にも成功しました(図 4)。



[まとめ]

本研究では、独自に開発した化学コードを利用することで、DNA 損傷の間接作用について検討し、分解生成物と DNA の反応速度定数を利用した DNA 損傷評価法を世界で初めて確立しました。反応確率はわずかですが、OH ラジカルと水和電子が共に DNA と反応し、鎖切断や塩基損傷などからなるクラスター損傷が間接作用のみで形成されることを示しました。その結果、細胞の染色体異常が誘発され、最終的に発がんにつながる可能性が生じます。本研究では、線量が低い場

合でもクラスター損傷が形成され、線量の増加に応じて損傷の確率が上昇することを示しました。この結果は、発がんリスクにしきい値が無いモデルを支持する結果となり、低線量であっても放射線被ばくの適切な管理が求められることを示しています。

【今後の展望】

本研究によるDNA損傷のメカニズム解明(図1(b))と放射線被ばくの発がんリスクの起点に関する成果は、後発の生物影響研究を支える知見として、放射線防護の基礎概念になることが期待できます。

【論文情報】

出版社: Communications Chemistry (Nature Portfolio)

タイトル: Multiple DNA damages induced by water radiolysis demonstrated using a dynamic Monte Carlo code

著者: Takeshi Kai, Tomohiro Toigawa, Yusuke Matsuya, Yuho Hirata, Hidetsugu Tsuchida, Yuma Ito, Akinari Yokoya

【各機関の役割】

1. 日本原子力研究開発機構:
執筆(甲斐)、計画(甲斐・樋川)、コード開発(甲斐・樋川)、計算(甲斐)
化学過程の議論(甲斐・樋川・平田)、DNA損傷の議論(甲斐)
2. 北海道大学:
計画(松谷)、コード開発・化学過程・DNA損傷の議論(松谷)
3. 京都大学:
DNA損傷の議論・全体の助言(土田)
4. 茨城大学:
計画(横谷、伊東)、計算条件の議論(伊東)、DNA損傷の議論・全体の助言(横谷)

【助成金の情報】

運営交付金、

科研費 (Grant nos. 20H04338, 22K04993, 22K14631, 22H03744, 22K14630, 22K03549, and 24H00439)

【用語の説明】

- 1). **低線量被ばく**: 総被ばく線量が 200 ミリグレイ(mGy) 未満の被ばくを指します。
- 2). **DNA 損傷**: DNA の主鎖が切断したり(鎖切断)、アデニン、グアニン、シトシン、チミン分子のような塩基の構造が変化した分子(塩基損傷)を総称して DNA 損傷と呼びます。
- 3). **DNA 損傷の直接作用**: 放射線が DNA に直接ヒットすると、DNA 中の束縛電子が弾き飛ばされたり、分子結合が不安定になります。これらの作用により、塩基損傷や分子切断が誘発されます。
- 4). **DNA 損傷の間接作用**: DNA の周囲には水分子が存在します。その水分子と放射線が相互作用すると、水分子の分解片や水和電子が生成されます。これらの中で、OH ラジカルと水和電子は DNA との反応性が高く、化学反応により鎖切断や塩基損傷が形成されます。
- 5). **染色体異常**: 染色体は細くて長い DNA 分子から構成されています。細胞が放射線にさらされると、DNA 損傷が生じ、元とは違う形で修復される場合があります。こうして染色体の形に異常が作り出されたものは“染色体異常”と呼ばれます。このとき、生命の遺伝情報が失われることがあり、これにより発がんにつながると考えられています。
- 6). **OH ラジカル**: 水分子(H_2O)から水素電子(H)が解離した OH 分子を指します。この分子は水素を持つ分子との反応性が高く、OH ラジカルと呼ばれます。
- 7). **水和電子(e^-_{aq})**: 水中で減速した電子は、複数の水分子と結合します。これは、水分子が極性を持つためです。このように、複数の水分子をまとった電子を水和電子と呼びます。水和電子は、生体や水溶液中の電子移動反応や放射線による遺伝子の損傷など、さまざまな化学反応で重要な役割を果たしています。
- 8). **酵素による修復除去**: 放射線照射により DNA は損傷しますが、生体はその DNA 損傷を修復する能力を持ちます。この修復には酵素が関与し、そのような酵素を修復酵素と呼びます。