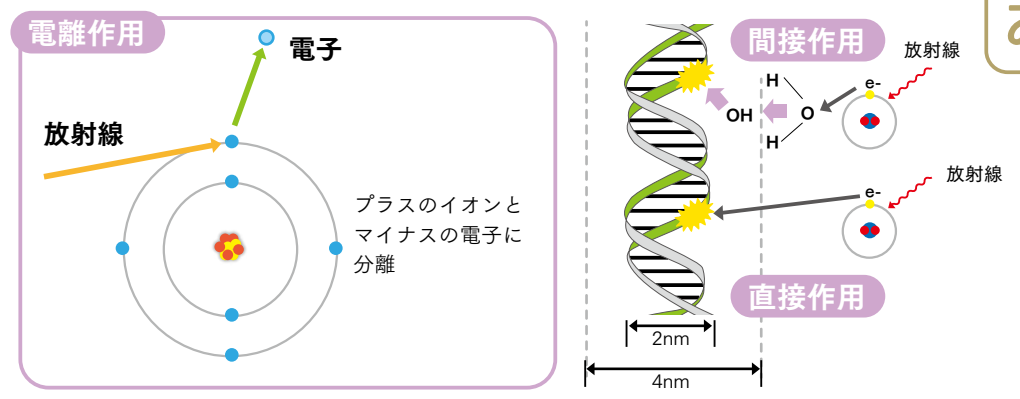


放射線のおはなし

図1

放射線の電離作用と直接作用・間接作用



「放射線による健康影響等に関する統一した基礎資料 令和4年度版」を参考に筆者作成

DNA分子は2本が寄り添ってらせんを巻いた2重らせん構造をとります。放射線によるDNAの損傷は、塩基が変化を起したり、2重らせん状のDNAが切れてしまふことが発端です。

しかし、地球上の生物は絶えず放射線を浴びていますので、DNA修復に関する対処法が備わっています。DNAに傷がつくと、それを検出するメカニズムが働き、損傷を受けたDNAを見つけ出し、損傷に応じて必要なタンパク質が集まり、修復機構が動き出します。

塩基の修復には、損傷を受けた塩基を正常な塩基に置き換える「塩基除去修復」、少し広い範囲の場合には、数個のヌクレオチド単位で異常部を切り出して正常なヌクレオチドに置き換える「ヌクレオチド除去修復」があります。また、2重らせん構造のDNA鎖が切れてしまった場合(1本鎖切断)もヌクレオチド除去修復により修復が行われます。やっかいなのは、2重らせ

放射線によるDNA損傷の修復と遺伝子変異

東北放射線科学センター 理事長 穴戸文男氏

「放射線を浴びるとがんになる」といわれています。原子爆弾被爆者ががんが多いということは周知の事実ですが、どのようにして放射線が正常細胞をがん細胞に変えていくのか。発がんのメカニズムはまだ詳細には解明されていませんが、おおよそ、次のような過程で正常な細胞が、がん細胞に変化していくと考えられています。

細胞の最初の変化

放射線による細胞の最初の変化は、放射線の電離作用によりDNAに傷がつくことです。放射線が生命体を通過すると、細胞の原子から、軌道電子を弾き飛ばして、プ

んとなつているDNAが2本とも切れる損傷(2本鎖切断)です。

タンパク質の動員

わたしたちは、エネルギーを得るために酸素を利用して活発な代謝を行つていますので、細胞内には絶えず活性酸素が発生しています。それに対処するためにDNA損傷の修復に必要な物質(タンパク質)が細胞内に存在しています。ヒトゲノムの32億塩基対では、1つの細胞で1日あたり約1万6千回のDNA損傷が起こつているとの見積もりもなされていきます。

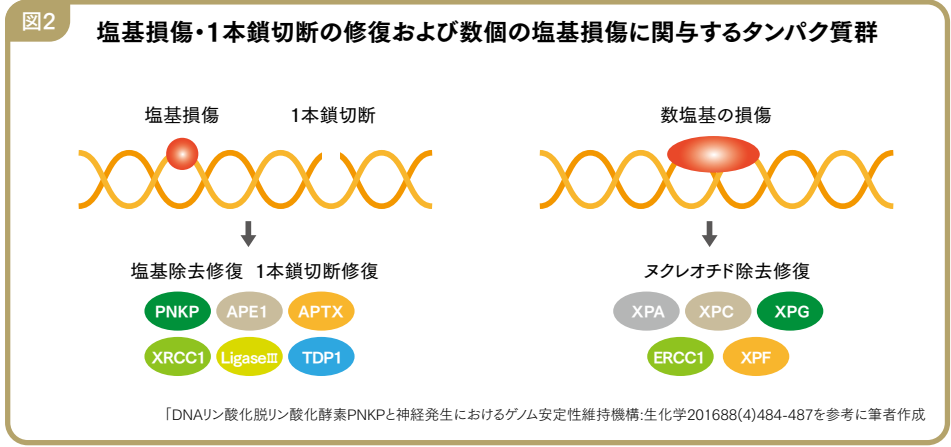
放射線によるDNA損傷に関しても、修復に必要なタンパク質を使って、速やかに修復されます【図2】。塩基除去修復、ヌクレオチド除去修復は比較的スムーズに修復されますが、2本鎖切断の場合は少し複雑な過程を経なければなりません。2本鎖切断は、頻度は低

ラスのイオンと電子に分離します。この時、放出された電子はDNAの原子に作用して損傷を与えます(直接作用)が、DNAに直接当たらなくとも、周囲の細胞内の水に作用して反応性に富む活性酸素をつくり、DNAに傷をつけます(間接作用)【図1】。

DNA損傷と修復

DNA(デオキシリボ核酸)は、五炭糖(ペントース)、リン酸、塩基の3つの構成要素からなり、この3つが結合した状態をヌクレオチドと呼びます。DNAはこのヌクレオチドが数十万から数千万個つながっています。この紐状の

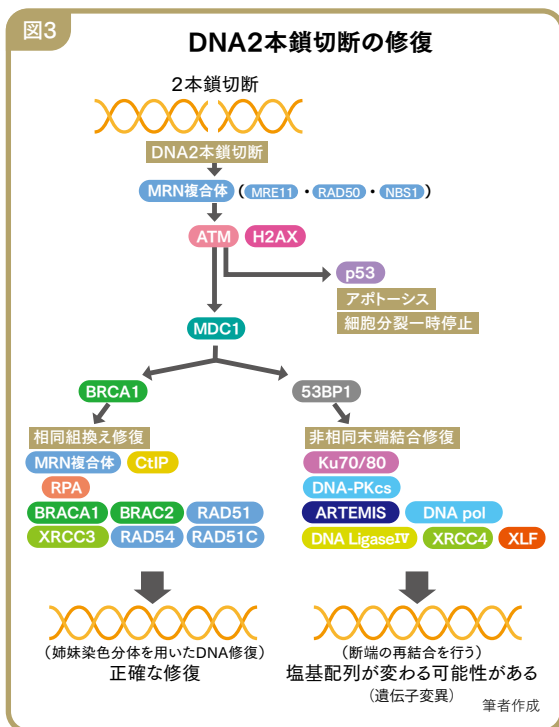
いものの修復が複雑で難しく、修復に失敗した場合は多くの遺伝子変異するなど、障害に至るリスクの高い損傷です。



「DNAリ核酸化脱リン酸化酵素PNKPと神経発生におけるゲム安定性維持機構:生化学201688(4)484-487を参考に筆者作成

2本鎖切断の修復

2本鎖切断が起こると、切断部位にキーとなる3つのタンパク質が複合体(MRN複合体)をつくって結合し、DNAを修復する働きを持つATMやH2AXが活性化し修復が開始されます。そこにはやはりDNA修復に重要な役割を果たすMDC1も結合します。この後は、被ばくした細胞の状態によって「相



同組換え修復」と「非同末端結合修復」2つの経路に分かれます【図3】。

ATMは、同様にP53タンパク質をも活性化します。活性化したP53タンパク質は、ゲノムDNA上の特定の配列(標的DNA配列)と結合し、細胞分裂を停止して、修復するための時間を確保します。

また、修復が不十分な細胞はアポトーシスと呼ばれる積極的な細胞死(プログラム細胞死)に誘導し、DNAをバラバラにして、修復が不十分だった細胞を

十分だった細胞を処理してしまします。この処理がうまくいかないと、変異したDNAを持った細胞が残ることになります。がん細胞では、p53タンパク質の遺伝子(p53遺伝子)は高頻度に変異を持っていることが確認されています。

こつた2本鎖切断をとりあえず結合させて、細胞周期を回し、分裂期(Mitosis期)で、染色体の異常な分配が起こらないようにして、細胞死を起こさないことが優先されると考えられています。

放射線による遺伝子変異の発生とがん化へのプロセス

以上のように、放射線によるDNA損傷は修復されますが、ごく少ない可能性でDNAの変異を起こすことが想定されます。さらに少ない可能性ですが、がん抑制遺伝子やがん遺伝子にもDNA変異が起こることが想定されます。

正常細胞に放射線による遺伝子変異が起こり、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異した1個のがん細胞が、臨床的にがんと診断される組織に変化するには、多くの過程が存在すると考えられています。原子爆弾被爆者の疫学調査では、放射線被ばくからがんになるまで一定の時間

(潜伏期)があり、白血病は2年後、身体のがん(固形がん)は10年後から増加することが確認されています。

また、大腸がんなどの研究から、少なくとも5〜6カ所の重要なタンパク質をつくり出す遺伝子(がん抑制遺伝子やがん遺伝子)が変異を起こすと大腸がんが臨床的に確認できることが明らかになっています【図4】、この間の詳細なプロセスは不明といわざるを得ません。ヒトゲノムの解析が進み、遺伝子に関する研究が進んできましたが、遺伝子変異が起こった後に、がんとして人体を蝕むまでの過程はまだ不明な点が多いのが現状です。

しかし、放射線・遺伝子変異・がん細胞の間の関係に興味深い研究も報告されつつあります。また、研究の中から、遺伝子変異の仕組みをがんの治療薬につなげようとする試みも行われるようになってきました。

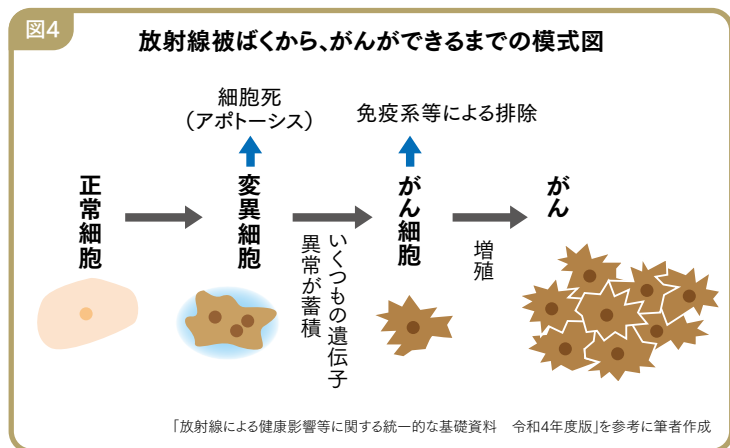
次回はこれらについて触れてみたいと思います。

相組換え修復と非同末端結合修復

相組換え修復は、損傷部位を修復するために、DNA複製を行うとできてくる姉妹染色分体を必要とします。姉妹染色分体のDNA配列を使って正確な修復が行われます。

一方、非同末端結合修復は、細胞周期に関係なく修復が行われますが、塩基配列が正確とはいえない修復を行います。切断された断端に様々なタンパク質が作用して、結合しやすい形に成形して結合します。その時に一部の構造が変化することもあるため、塩基配列に変化を起こす可能性を持っています。

このように、非同末端結合修復はDNA配列に変化(遺伝子変異)が起こる可能性のある修復ですが、ヒトの場合で必要度の高い遺伝子配列は、全DNA配列の1〜2%程度で、切断による遺伝子変異が重大な突然変異につながる可能性は極めて少ないので、突然起





東北放射線科学センター 理事長
宋戸 文男氏

東北大学医学部卒業・同大学院修了。仙台厚生病院放射線科、秋田県立脳血管研究センター放射線科、放射線医学総合研究所(フランス/カン・サイクロトロンPET研究センター)、福島県立医科大学放射線医学講座教授を歴任。2015年福島県立医科大学名誉教授、2017年より現職。