

突然変異と細胞がん化の原因となる
放射線誘発長寿命ラジカルの性質
Radiation-induced long-lived radicals causing mutation and carcinogenesis

渡邊正己 (WATANABE MASAMI)
京都大学・原子炉実験所・教授



研究の概要

放射線照射は、細胞内に平温で半減期が数時間から 20 時間に及ぶ活性の低い長寿命ラジカル(LLR*)が生じる。そのラジカルは、細胞死や染色体構造異常を誘導しないが突然変異および細胞がん化の原因となる。LLR*は、ミトコンドリアにおけるエネルギー産生に伴って漏れでる電子の関与で誘導されるがビタミン C で効率よく捕捉される。

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：環境学・放射線・化学物質影響学

キーワード：長寿命ラジカル、放射線発がん、突然変異、染色体異数化

1. 研究開始当初の背景

放射線ががんを誘発することは、X線が発見された直後から良く知られたことであるが、放射線発がんの機構は十分に解明されているとはいえない。現時点では、発がん機構として「DNA損傷→染色体異常→突然変異→細胞がん化」と進む経路(発がんの突然変異説)が受け入れられている。しかし、細胞レベルの研究では、細胞のがん化は、体細胞における突然変異に比べ桁はずれに高い頻度で生じ、かつ、遅延的に生ずるといった特徴を示す。加えて、最近、放射線の非標的効果が細胞がん化に大きく影響を及ぼすと予想されるようになり、DNA損傷を起源とする経路以外に細胞がん化の経路があり、それが細胞がん化の主経路である可能性が指摘されるようになっており、その予想の真偽を明らかにする必要性が指摘されていた。

2. 研究の目的

この研究は、(1)放射線が平温で数時間～20時間以上の寿命を持つ長寿命ラジカル(LLR*)を誘導するが、細胞死や染色体構造異常の原因とならないが突然変異や細胞がん化の原因となる、(2)ビタミンCが、LLR*の特異的スクャベンジャーである、という二つの我々の独自の研究成果を基盤に、放射線発がんの機構を知り、その過程におけるLLR*の役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(主な購入設備等を含む)

この研究では、培養されたマウス、ハムスターおよびヒトの初代培養細胞を材料にして、放射線を照射された細胞におけるがん化形質発現を詳細に追跡し、細胞をがん化させる経路を明らかにするとともに、その過程におけるLLR*の関与を明らかにした。細胞内のLLR*は、ESRを使って細胞内で直接測定した。がん化形質としては、染色体異常、突然変異、基質非依存性増殖能、移植性などを指標として使用した。染色体異常は、マルチカラー-FISH法を使って染色体の構造と数の異常を同時に観察した。

4. 研究の主な成果

(図・写真等含めても良い)

(1) LLR*の発生源はミトコンドリア

放射線を照射された細胞には、複数種類のLLR*が誘導されることがわかった。その代表的なものが、システイン残基を持つタンパク質に生じたスルフィニルラジカル($R-CH_2-SO\cdot$)およびセミキセノンラジカルである。そのなかで、後者は、放射線被ばく後、1時間～10時間にミトコンドリアで遅延的に誘導されることが判った。そして、その誘導をビタミンCで消去すると突然変異誘導が抑制される。後者のラジカルの生成には、ミトコンドリアの電子伝達系から漏れ出た電子によって生成した活性酸素ラジカルが生体内で消去される過程で生じた H_2O_2 が関与していることがわかった。

[4. 研究の主な成果 (続き)]

(2) LLR*はどのような機構を介して突然変異や発がんを誘導するのか？

LLR*は、細胞内の高分子タンパクをゆっくりラジカル化することによって、細胞の様々な高度機能障害を生じさせる。本研究では、LLR*ラジカルを介してラジカル化させたDNAポリメラーゼは、DNA複製能を低下させることが判った。細胞がん化経路では、中心体が損傷することによって染色体不均等分離を生じさせ染色体異数化を生じることが鍵となる現象であることがわかった。

(3)LLR*の生物効果の抑制手段は？

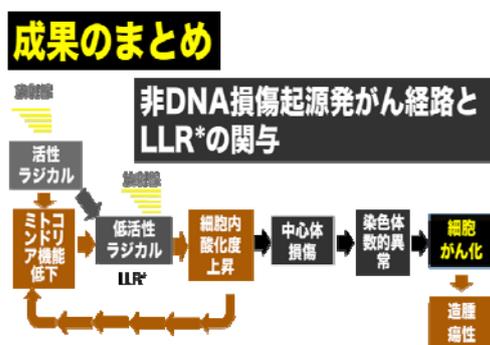
ビタミンCには、LLR*を特異的に捕捉する能力が備わる。特に注目すべき点は、放射線被ばく後であってもその効果が発揮されることである。ビタミンCと同様の効果は、エピガロカテキン、ガリク酸などの植物ポリフェノールやリボースシステイン(RibCys)などに備わっていることが判った。

(4)LLR*は放射線誘導バイスタンダー効果のメディエーター

放射線照射された細胞から分泌された因子が照射されていないバイスタンダー細胞にLLR*の生成を誘導することが判った。このことは、LLR*にバイスタンダー効果の伝達因子としての機能が備わっていることを示唆する。

(5) 結論

5年間に得られた全ての結果をまとめると下図に示すように、自然および放射線誘導細胞がん化経路に「DNA損傷を起源とする経路」の他に、「非DNA損傷を起源とする経路」が存在する。その非DNA損傷の生成には、ミトコンドリアからの漏洩電子起源となって生ずる過酸化水素の処理に伴って生成するLLR*が重要な役割を果たすと考えられる



LLR*は、放射線によって直接的に誘導される

というより、放射線被ばくでバランスが崩れたミトコンドリア機能の副産物として遅延的に生成する。この現象は、平時の細胞でも生じている。恐らく、自然発がんの経路と放射線誘導発がん(少なくとも低線量被ばく時の)は、同じ経路をへて生じており区別できない可能性が高い。

5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

放射線によって細胞内に反応活性の低い長寿命ラジカル(LLR*)(半減期1~20時間以上)が誘導され、それが放射線発がんの原因であるという発見は、極めて独創的である。更にその知見に基づいて、放射線発がん「DNA損傷→染色体異常→突然変異→発がん」という経路の他に「タンパク損傷→染色体異数化→細胞がん化」という別の経路が存在し、それが、細胞がん化の主経路であることを発見したことは、世界レベルで貴重な成果である。加えて、細胞がん化は、ミトコンドリアの機能不調が原因となって生じ、少なくとも低線量放射線(10 cGy以下)による細胞がん化機構が、自然発がんの機構と同じである可能性を指摘した点は、極めて社会的インパクトとが大きいものと思われる。

6. 主な発表論文

(研究代表者は太字、研究分担者は二重下線、連携研究者は一重下線)

1. #Yoshii H, **Watanabe M** : Intervention of oxygen-control ability to radiation sensitivity, cell aging and cell transformation. *J Radiat Res (Tokyo)* **50**: 127-137, 2009.
2. #Harada T, Kashino G, Suzuki K, Matsuda N, Kodama S, **Watanabe M** : Different involvement of radical species in irradiated and bystander cells. *Int J Radiat Biol* **84** : 809-814, 2008.
3. #Takada S, Inoue E, Tano K, Yoshii H, Abe T, Yoshimura A, Akita M, Tada S, **Watanabe M**, Seki M, Enomoto T: Generation and characterization of cells that can be conditionally depleted of mitochondrial SOD2. *Biochem Biophys Res Commun* **379** : 233-238, 2008.
4. #Toyokuni H, Maruo A, Suzuki K, **Watanabe M** : The contribution of radiation-induced large deletion of the genome to chromosomal instability. *Radiat Res* **171**: 198-203, 2009.
5. Kashino G, Suzuki K, Matsuda N, Kodama S, Ono K, **Watanabe M**, Rise KM: Radiation induced bystander signals are independent of DNA damage and DNA repair capacity of the irradiated cells. *Mutat Res* **619 (1-2)** : 134-138, 2007.

ホームページ等

[http:// www.rri.kyoto-u.ac.jp/rb-rri/](http://www.rri.kyoto-u.ac.jp/rb-rri/)