報告書：組織的な若手研究者等海外派遣プログラム

人間総合科学研究科疾患制御医学専攻　　　　　　　　　　　　　　　博士2年次

Gerelchuluun Ariungerel 　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　ID：20113049

　私はアメリカテキサス州ダラスにあるUniversity of Texas, Southwestern Medical Center, Radiation Oncology Departmentにおいて６か月間、放射線によるおけるクラスター損傷と修復のメカニズムを明らかにする基礎的な研究に取り組んできた。

お世話になったRadiation Oncology Department は放射線による細胞の反応を分子的なレベルで明らかにし、放射線の感受性を上げる生物的なマーカ―を発展させることを目的としていくつのテェーマで研究に取り組んでいるいくつのラブから成る大きなラボである。主な研究テェーマは：

* Radiation resistance and radiation sensitization
* DNA double-strand break repair
* Prognostic markers for therapeutic outcomes
* Biology of stereotactic body radiation therapy (SBRT)
* Space radiation biologyであった。

筑波大学は陽子線照射施設を持つ唯一大学であり、患者さんの治療と研究を行っている。陽子線はすでに患者さんの治療に使われているが、生物学的効果にはまだ不明な点が多くある。陽子線さらにその他の患者さんの治療に使われている粒子線の生物学的効果を明らかにし、治療効果を上げることが必須である。それで、私は DNA double-strand break repairを様々な面から調べているラブに入り、高LETによるDNA損傷と修復メカニズムについて研究を始めった

悪性腫瘍の主な治療の一つである放射線治療の中では通常のX線照射以外に粒子線治療法が注目を浴びている。放射線のよってできるDNA損傷は放射線の質によって簡単に修復されるシンプルな傷から、修復が難しいコンプレックスな傷までさまざま損傷を作る。放射線によるDNAの簡単な傷は細胞のDNA修復メカニズムによってすぐに修復されてしまいますが、DNAにコンプレックスな傷ができるほど修復されないで放射線の感受性が上昇することが明らかである。特に高いLinear Energy Value（LET）の放射線はもっと修復が難しいコンプレックスな傷を作ることが明らかになっている。

放射線によるDNA損傷は主に非相同末端結合（NHEJ）と相同組み換え（HR）の２種類な修復メカニズムで修復されている。今まではX線やガンマ線によるDNA損傷は主にNHEJメカニズムで修復されることが明らかになって来た。高LET放射線感受性の程度はＸ線やγ線に比べるとNHEJ欠損細胞では高くないことが報告され、高LET放射線のよる損傷の修復にNHEJ以外なメカニズムが関係ある事が示唆されている。

でも、陽子線、炭層線や鉄などの粒子線によってどんなDNA損傷が出来ているにかとどんなメカニズムで修復されているのがまだ明らかではない。

それで、今回の研究目的は物理的に異なる放射線はどんな傷を作るのかとそのDNAの修復は、主にどんな修復メカニズムで修復されているかを明らかにすることである。さらに、異なる放射線による染色体の異常と修復のNHEJ とHRメカニズムの相対寄与を明らかにすることである。

そのために物理的に質が異なる４種類の放射線を用いて照射後の細胞生存率と染色体の変化を比較検討をした。放射線による損傷の修復にNHEJとHRメカニズムの役割を明らかにするためにChinese Hamster のNHEJやHR修復メカニズムが欠損している細胞を用いた。

陽子、炭層と鉄線の照射はアメリカの10個の国立研究所の一つであるBrookhaven　National Laboratory（BNL）で行い、比較のガンマ線の照射はテキサス大学のSouthwestern Medical Centerで行った。

　BNLで行った陽子、炭層と鉄の放射線の物理的な線量、線量率やエネルギー等を同じ値にし、生物核的な違いを明らかにすることを目指した。放射線の生物学的効果に重要なLET値は用いた放射線にそれぞれ違って、比率は陽子：炭層：鉄は1:10:100であった。

放射線照射後の細胞生存率の結果として、やせ方の細胞は鉄線には、ほかの陽子線、炭層線やガンマ線に比べると有意に高い感受性を示すことがわかった。NHEJ欠損細胞はガンマ線、陽子線、炭層線にほぼ同じ感受性を示すが、鉄線には若干でも放射線感受性があげることがわかった。一方、HR欠損細胞はガンマ線、陽子線、炭層線には同じ放射線か感受性を示すが、鉄線には感受性が有意にあがることが明らかになった。染色体の異常は放射線と修復メカニズムが異なる細胞によって異なることが明らかになった。結論はガンマ線、陽子線、炭層線に違って、鉄線照射後主にHRメカニズムは働くことが示唆された。

これからの研究の計画として、本実験は時間が限られていてBNLでの実験は一回だけ行っているため、今の結果の再現性を見るため同じ実験を繰り返します。さらに細胞の修復メカニズムが細胞周期によって異なることが明らかである。そのため、ことなる放射線によるDNA損傷にどんな修復メカニズムが主に動いているのをもっと詳しくするため細胞をG1, S, G2 phase に同期して照射を行い上と同様な実験を行う予定です。