

放射線感受性遺伝子研究プロジェクト(RadGenomics)

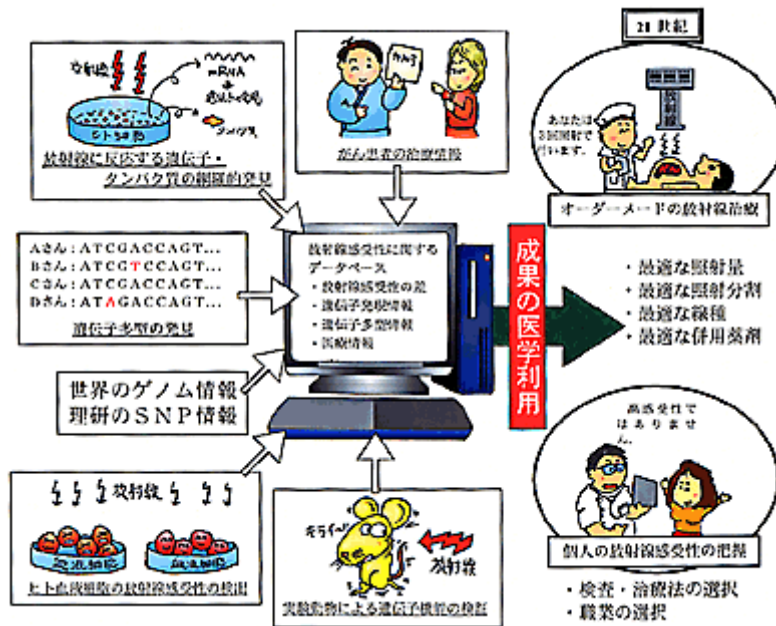
－ 放射線感受性の個人差解明をめざして －

放射線被ばくに伴うリスク評価において、ヒトは年齢、性の違いを別にすれば、全く同じ体質をもった人々の集団として取り扱われている。しかしながら、同じ年齢、性であって普段は全く健康な生活をしていても、例えば季節によって花粉に過敏な人と全く反応しない人がいたり、あるいはお酒が一滴でも入ると赤くなって動悸が激しくなる人といくら飲んでも全然平気な人がいるように、体外(環境)からの刺激に対して人の反応は様々である。これらは個人の体質の違いとして認識されているが、体質は個人の遺伝子配列の違いによって理解することができる。顔だちが例え親子であれ全く同じではないようにその配列は個人間でところどころ異なっている。放射線に対する反応も個人間で異なることが推測できる。したがって、この違いを遺伝子解析によって個人の体質の違いとして予測することができるだろう。そしてそれはがんの放射線治療の効率化、副作用の回避あるいは事故による被ばく者の治療や将来の職業選択、放射線防護の基準などにおいても新たに有益な情報を提供できると考えられる。この考えに基づき我々はヒトの放射線応答遺伝子を体系的、網羅的な解析によって、全てリストアップし、それら応答遺伝子配列のバリエーションと個人の放射線感受性をリンクさせることを目的とした放射線感受性遺伝子研究プロジェクト(RadGenomics)を提案した。その概要は次の通りである。

- 1) まず、放射線感受性(DNA損傷の受け方、修復能など)に係る個人差を定量的に表示できるバイオアッセイ系を確立し、ヒト集団を放射線感受性に応じてグループ化する。
- 2) 現段階ではゲノムワイドなタイピングは非常に困難であるので、放射線感受性に係る遺伝子群を、システムティックなトランスクリプトーム解析(mRNAの発現)、(放医研ニュースNo. 3, p3)、プロテオーム解析(タンパク質の発現、修飾)によって同定し、これらの遺伝子にある多型配列と放射線感受性の個人差がどれだけリンクするか統計学的に解析する。
- 3) また放射線治療を受ける腫瘍において発現遺伝子解析を行い、腫瘍特異的に発現している遺伝子群と治療効果の関係を解析する。
- 4) これらの解析によって放射線感受性あるいは抵抗性に関わる遺伝子群の発現様式、多型情報が明らかになれば、それら遺伝子の発現量、遺伝子多型情報を微量のサンプルで迅速に検出できるデバイスの開発を行う。
- 5) また遺伝子多型によって生じる遺伝子産物の機能を解析することによって、遺伝子配列の違いが放射線感受性にどのような影響を与えるか明らかにする(図1)。

これらの研究によって、個人の放射線感受性を予測するために必要な遺伝子(群)の配列が明らかになれば、例えば、放射線治療前に、患者個人個人の放射線感受性に関する体質、個々の腫瘍の特性を解析できるようになり、その診断結果に基づいて

個人に最適な治療を施すことができるようになるであろう。また今後CTなどの診断の機会が増加したり、長期宇宙滞在など人類の活動が広がるにつれて、様々な被ばくの機会が増えることが想定される。個人の放射線感受性を把握し、それにどのような遺伝子の特性が関わっているかを事前に知っておくことは、個人の健康を維持したり治療におけるQOLを確保する上で重要な要素となるであろう。



<図-1>

(第2研究グループ(ゲノム解析) 今井 高志)

背景説明

ヒトのゲノム(遺伝情報の総称、ヒトは24本の染色体上に総ての遺伝情報がある)は30億塩基対のDNAから成り、そこに3万から15万個の遺伝子があると推定されている。

今やヒトの全塩基配列が明らかになるとうとしているが、個人間でDNA配列を比較すると予想以上に高い頻度で配列に違いがあることが分かってきた。このようなDNA配列の違いを多型と呼ぶ。多型にはいくつかの種類があって、1～数千塩基の欠失、または挿入タイプや、繰り返し配列のコピー数が異なるタイプ、あるいは1つの塩基が他の塩基に置き換わっているタイプなどがある。これらの多型はヒトにおいて数百万から数千万種類存在する。したがってこれらの多型情報を利用すると例えば個人をDNA配列から区別することができる(これを利用したのがDNAフィンガープリントで親子鑑定や犯罪捜査にも使われている。)。また逆にこれらの多型情報を基にして集団をグループ化することができる(例えば百人の集団中に親子兄弟が10人いれば、その10人はDNA多型によって同じグループにまとめることができるであろう。)。では、ヒトの集団をある病気の罹り易さに依ってグループ分けし、それぞれの多型情報を解析してみるとどうなるか? ある病気に罹りやすい人達(感受性グループ)に共通の多型マーカーが検出でき、これらの多型情報はこの病気に罹り難い人達のグループ(抵抗性グループ)では見られないとしよう。そうした場合にこの病気の罹り易さの原因となっている遺伝子(群)は、染色体上では感受性グループが持

つ多型マーカーと密接にリンクしていると考えられる。そこである人がこの病気に対して感受性であるかどうかをここで見い出している多型マーカーを使って発症前に調べることが可能となる。

このようなアプローチでは遺伝子の同定と、どれだけ多くの多型マーカーが利用できるかがポイントとなる。現在ヒトのほとんどの遺伝子配列が明らかにされようとしており、またヒトゲノムのシーケンシングが進むに連れて、1つの塩基が他の塩基に置き換わっている多型マーカー(SNP, single nucleotide polymorphism)が500~1000塩基に1個の割合で存在することが解ってきた。すなわちそれまで多型マーカーの数は数万種類と考えられていたのが、その100倍から1000倍あると認識されるようになった。この多型情報、特に遺伝子と密接にリンクした多型情報を利用して、高血圧や糖尿病など生活習慣病に関わる遺伝子群の同定と、それらを利用して個人の体質に応じたオーダーメイド治療法を開発する研究が世界的に計画されている。

イオンビームを用いた眼メラノーマ治療

■はじめに

米国を中心に行われている粒子線による眼メラノーマ治療は線量分布がすぐれており、従来のX線等による治療が困難なケースであっても良好な線量分布による治療が可能である。特に、ぶどう膜悪性黒色腫に対しては視力や眼球を温存して腫瘍を制御する方法として陽子線治療が注目され、欧米では治療の主力となっているが、本邦においてはその発生率が欧米に比べ極めて低いところから陽子線治療が一般化されるに至っていない。放医研では1978年からシャープな線量分布を実現できる陽子線を用いてこの疾患の治療経験を蓄積してきた。この治療システムは重粒子線治療とほとんど同じであるところから、重粒子線治療の適応および治療システムの開発研究の基礎研究としての役割を果たしてきた。また本研究は陽子線治療により超小照射容積の治療システムの開発を継続すると同時に治療経験を積み、来るべき超小照射容積の精密重粒子線治療に備える目的も持っている。

ここでは70MeV陽子線を用いた眼メラノーマ治療の現状について述べる。

■患者治療手順

最初に、眼科医により眼球強膜に最低2個のチタン製リングが縫合される。次に、治療中に患者の不随意的動きが治療精度を低下させる可能性があるため、患者頭部全体を固定する固定具を製作する。頭部固定台の上に患者の頭部を横たえた後に70℃に保たれたホットプレートで加熱された熱可塑性の樹脂板(厚さ約2mm)を患者顔面に押し付け固定する。

その後、患者はマスクと共に治療計画CT室に移動し、治療計画のためのCT撮影を行う。

治療計画はPC上に構築された治療計画ソフトウェア(Eyeplan)により行われる。この治療計画では、最初に眼球、レンズならびに神経乳頭の輪郭を治療計画CT画像上から抽出し、これらに対する三次元モデルを構築する。このモデルに対して凝視方向を決定し、患者コリメータ、補償フィルター形状を設計し、線量分布の計算を行う。さらに、アイソセンターに対する患者位置決め時のリングの位置と患者コリメータ輪郭が出力される。

患者コリメータ・補償フィルターを挿入した状態でビームレンジの確認と治療線量校正を行う。この線量校正の深さはSOBPの中心である。

陽子線治療には垂直ビームポートを使用するので、患者を仰臥位に設定し、固定具を装着後レーザーポインターで患者体位を位置決めする。その後、あらかじめ治療

計画により決定した視点方向に凝視装置を取り付ける。患者セットアップ確認後X線による患者凝視方向の確認と位置決めの確認を行う。

■ 臨床治療結果

1日1回照射法で補償フィルターを用いた治療を開始して約3年が経過する。治療患者数は約30名と少なく、最終的な判断を下すにはまだ時間が必要ではあるが、局所制御率は96%、0.1以上の視力保存率は47%、眼球保存率は92%である。補償フィルターによる線量分布の改善により眼球温存率が向上しているものと考えられる。



眼の治療風景

(重粒子治療センター 治療システム開発室 宮原 信幸)

画像診断棟における脳研究

脳科学の研究は、放医研で行う画像診断研究の大きなテーマと位置づけられている。研究の主体はポジトロン断層撮影(PET)を用いた研究で、その特長は、画像診断装置の整備と放医研がこれまでに蓄積してきたPET用の放射薬剤のすぐれた合成技術が前提となっているが、ここでは、須原主任研究官が研究代表者となっている戦略的基礎研究「脳を守る」の領域の「神経伝達の異常に関する研究」を中心に、現在まで得られた成果と将来展望を紹介する。

本研究は大脳皮質におけるドーパミン神経伝達および関連分子の異常をポジトロンCTを用いて測定し、臨床症状、薬物反応性など複数の指標との関連を明らかにすることと、さらに生体における大脳皮質ドーパミン機能およびその調節機構を研究することにより、精神分裂病の新しい治療原理の構築を目指している。

研究内容は、PETを用いた精神分裂病の病態と治療に関する臨床研究と、新しいリガンドを開発する基礎研究から構成されている。臨床研究では、これまでに大脳皮質領域のドーパミンD2受容体を〔¹¹C〕FLB 457を用いて定量評価し(図1)、精神分裂病において前部帯状回のD2受容体結合が正常対照群に比較して低く、精神分裂病の陽性症状と負の相関があることを明らかにした。また、リガンド開発研究においては、NMDA受容体の標識リガンドとしてacetyl〔¹¹C〕L-703,717を開発し、in vivoにおける評価を行い、in vitroにおける結合特性との間に著明な解離があることを見い出した。

■精神分裂病の病態と治療に関する研究

1)精神分裂病研究

1. PETによる精神分裂病患者の大脳皮質ドーパミンD2受容体計測

これまでに18名の精神分裂病患者の線条体外ドーパミンD2受容体を〔¹¹C〕FLB 457を測定した。その結果前部帯状回に有意な低下が認められ、また精神分裂病の臨床症状評価とドーパミンD2受容体結合能を検討した結果、陽性症状と負の相関が見い出された。対象者を抗精神病薬および抗うつ薬の服用歴のある患者を除いた11名の未治療例に絞って最終的な解析を行った結果、同様に前部帯状回において正常対照群と比較して有意な結合の低下が認められた。このことから、結合の低下はドーパミンD2受容体の密度の低下を反映しているものといえる。

2. PETによる精神分裂病患者の大脳皮質セロトニン2受容体計測

セロトニン神経はドーパミン神経伝達の修飾作用があり、またドーパミンD2受容体と5HT₂受容体を同時に遮断する抗精神病薬が優れた臨床効果をもつこ

とから、〔¹¹C〕 N-methylspiperoneを用いて線条体においてドーパミンD2受容体を測定した10名の未服薬精神分裂病患者と7名の服薬中断例を対象に、大脳皮質領域での5HT₂受容体結合を評価した。その結果未服薬患者では正常対照群との間に有意な差は認められなかったが、服薬中断例では前頭前野で結合の低下傾向が認められた。

3. 抗精神病薬の作用部位と作用時間に関する研究

〔¹¹C〕 FLB 457を用いて非定型抗精神病薬リスペリドンによる辺縁系皮質の占有率を測定した。その結果投与量1~6mg/日の患者群において、各領域の平均受容体占有率は38%から80%の間にあり、これまでの線条体における報告とほぼ同程度であった(図2)。

非定型抗精神病薬のクロザピンはこれまでのPETによる報告から、高用量でも占有率が低いことが知られていたが、その理由を解明するため、高用量のクロザピンがどの程度受容体を占有するかをサルを用いてPETで検討した。その結果5mg/kgの高用量では80%以上の占有率を示すことが明らかになった。一方クロザピンの占有率はピークに達したあと直ちに低下してくることが明らかになった。これは占有率がほぼ24時間持続するハロペリドールとは大きく異なる点である。

4. 精神分裂病の脳の形態

PET測定に際して撮影しているMRIのデータを用いて、20例の未服薬精神分裂病患者と正常対照者を対象に、小脳各部の容積を測定した。その結果、小脳各部の容積のみが分裂病群で有意に小さく、小脳各部の容積と症状の重さに負の相関を認めた。

5. 神経回路網評価のための基礎実験

GABA_AおよびGABA_B作動薬の効果をマイクロダイアリシスを用いて検討した。前頭皮質におけるドーパミン放出はGABA_AおよびGABA_B作動薬で抑制されるのに対し、線条体ではGABA_A作動薬で逆に促進されるというように部位によるドーパミン修飾機序の差を明らかにした。

2) 健常ボランティアを対象にした研究

1. 成人大脳皮質ドーパミンD2受容体密度の定量化

健常成人8名を対象にin vivoスキヤッチャード解析を行い、線条体外各領域のドーパミンD2受容体密度を計算し2.3~0.7±0.3pmol/mlの値を得た。この値は線条体密度の2~8%でしかない。また大脳皮質内でも領域間の受容体密度には有意な差があることが明らかになった。

2. 加齢変化

皮質においてドーパミンD2受容体は加齢とともに減少しており、減少の割合は各十年間において、前頭葉で14%、側頭葉で11%、頭頂葉で13%、後頭葉で12%、海馬で12%、視床では7%であった。

3. 性格特性との関連

ドーパミンD2受容体結合能とドーパミン神経伝達との遺伝的相関が報告されている新奇性追及傾向の相関を機能画像上で統計処理したところ、右の insular cortex で新奇性追及傾向と強い相関が認められた。

■新規リガンド開発評価研究

1)新規リガンドの開発

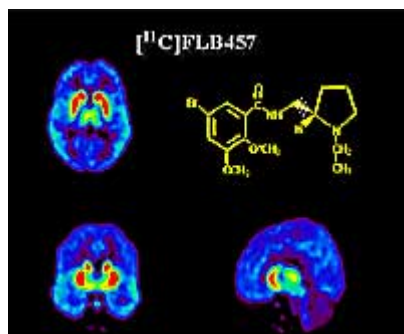
1. ドーパミンD4受容体 D4受容体に対して非常に優れた結合特性を持つ薬物の超高比放射能標識体を合成し in vivo 結合特性を調べたが、サル脳内でのD4受容体の画像化には成功しなかった。この結果は霊長類ではD4受容体発現量がきわめて少ないことを示唆しているものと考えられる。
2. NMDA受容体 NMDA受容体上のPCP結合部位、グリシン結合部位、ポリアミン結合部位に選択的な拮抗剤をリード化合物として、これまでに合計7種類のポジトロン標識誘導体を合成した。それらのPETトレーサとしての評価を行ってきたが、多くのものが in vitro で見られた高い受容体選択性が in vivo で消失するという現象が見られた。ただ、グリシンサイトのPETトレーサとして開発した〔¹¹C〕L-703, 717が in vivo では小脳にのみ特異結合すること、この結合がNR2Cサブユニットへ結合であることを発見した。
3. セロトニン7受容体 抗精神病薬の作用部位の可能性もある受容体であるが、〔¹¹C〕DR4446ではサルのPET計測で特異結合を評価できなかった。
4. ドーパミントランスポーター 線条体外ドーパミントランスポーターの評価が可能であるかどうかを、¹¹Cによる超高比放射能標識を行った高親和性リガンド〔¹¹C〕PE2Iを用いて検討中である。
5. ドーパミン代謝 酵素法を用いた〔¹¹C〕DOPAの自動合成装置がほぼ完成した。

2)リガンド特性の評価

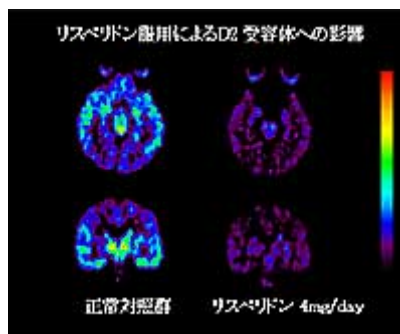
1. 5HT_{1A}受容体: 〔¹¹C〕WAY100635
精神分裂病の死後脳で5HT_{1A}受容体の増加が報告されていることから今後利用に先立ってラットを用いて内在性のセロトニンの効果の評価を行った。
2. GABA_A/ベンゾジアゼピン受容体複合体/ 〔¹¹C〕Ro15-4513
アカゲザルを用いたPET測定で、〔¹¹C〕Ro15-4513のα5サブユニットに対する高い結合を明らかにした。

■研究成果の見通し

本研究では精神分裂病の脳皮質におけるドーパミン神経伝達とその修飾機構について、限られた範囲ではあるが臨床症状や生理機能との関連を明らかにしていくことができるものと考えている。また抗精神病薬による治療法にも新しい視点と改良を導入できることが期待される。新規リガンドに関しては本研究中にNMDA受容体の新規リガンドによる臨床研究を完成させることは容易ではないが、少なくともグリシンサイトのリガンドにおいて小脳特異的なサブユニットへの結合を明らかにし、正常ボランティアによる解析法の確立まではこぎつけたい。



<図-1>



<図-2>

(高度診断機能研究ステーション 主任研究官 須原 哲也)

健康アドバイス

風邪によく似た怖い病気

最近風邪の患者が増えています。風邪の原因はウイルスや細菌です。ウイルスは低温低湿を好むと言われ、冬になると閉め切った部屋に多くの人が集まるのでウイルスなどを吸い込みやすいことと、寒くなると呼吸器粘膜の抵抗力が低下するために風邪にかかりやすくなるようです。風邪かなと思っていたら長引いて、実は違う病気だったということがあります。今回は風邪によく似た怖い病気についてお話しします。

◆のどが痛い

強い痛みと高熱を伴う場合は急性咽頭炎や扁桃腺炎の可能性があります。すぐに病院で受診しましょう。細菌が体内に入り込み、のどだけでなく他の場所に炎症を起こす可能性もあります。

◆咳や痰が出る

息苦しく熱がある場合は肺炎の可能性があります。息を吸って胸に痛みがある場合は気管支炎を起こしているかも知れません。この場合は家にじっとしていても治らないので医師による治療が必要です。また呼吸時にひゅーひゅー、ぜーぜーと音がする場合は喘息の疑いがあります。重症になると治りにくくなるので早めに受診しましょう。

◆インフルエンザ

インフルエンザウイルスの感染が原因です。数日の潜伏期間の後、突然の発熱、頭痛、関節の痛み、倦怠感、脱力感、吐き気を主な症状として発症し、咳やのどの痛み、鼻水、鼻づまりなどが出現します。普通の風邪とは違い感染力が強いのが特徴です。ワクチンで予防できますが、シーズンによってウイルスの型が違うので医療機関で相談してください。インフルエンザが原因で毎年死亡例もあるので、抵抗力の弱っている病後などは注意が必要です。



(健康管理室 海老原 幸子)

お知らせ

第42回放射能調査成果発表会 - 12月6日放医研講堂で開催される -

1. 都道府県の放射能調査
 - 愛知県における放射能調査
 - 佐賀県における放射能調査
 - 山口県における放射能調査

 2. 食品及び人に関する調査研究
 - JCO臨界事故にかかわる農作物の緊急放射能調査
 - 水産食品摂取経路における被ばく低減化に関する調査研究
 - 食品試料の放射能データ集(平成元年度～平成10年度)

 3. 環境に関する調査研究(大気、陸、海洋)
 - 大気浮遊塵中の放射性核種濃度
 - 茨城沖海域における海洋構造と人工放射性核種濃度について

 4. 特別セッション1(我が国における環境放射能の経年推移)
 - 降下物、陸水、海水、土壌及び各種食品試料の放射能調査
-⁹⁰Sr、¹³⁷Csの経年変化(昭和30年代～平成11年度)
 - 日本沿岸海洋環境放射能調査 1984年～1999年
 - 宮城県における過去20年間の環境放射能の経年変動と地域特性

 5. 特別セッション2(我が国における環境放射能の調査研究 について)
 - 気象庁で実施している大気放射能観測について
 - 気象研究所における放射能調査研究について
 - 昭和40年代における神奈川県放射能調査
 - 畜産試験場での放射能調査研究について

 6. 特別講演
 - 環境放射能調査研究成果発表会とその周辺
-