

長崎腫瘍組織登録委員会資料を用いた被爆者腫瘍の病理疫学研究の成果

Patho-epidemiologic study of cancers from atomic bomb survivors
by using data for Nagasaki Tumor Tissue Registration (NTTR)

中島 正洋*

1. 研究背景

原爆被爆者の晩発性健康影響の主たるものとして固形がんが知られるが、発症メカニズムについては未だに不明な点が多い。我々は、原爆被爆者に発生した固形がんと原爆放射線との関連を分子疫学的に検討し、発症の分子機構を明らかにすることを目標として研究を行っている。その疫学的特徴のひとつは、白血病が被爆後約 10 年で発症のピークに達しその後漸減したのに対し、被爆後 60 年以上を経過した現在においてもその罹患率の増加が継続している点にある。被爆者腫瘍研究において病理診断疫学情報と生体試料は必須である。本発表では、長崎腫瘍組織登録委員会資料を活用させていただくことで得られた、被爆者腫瘍の病理疫学的研究成果を紹介する。

2. 被爆者多重がんの病理疫学研究

近距離被爆者に、1980 年代に至って重複がん罹患率が高くなり現在も増加傾向にあることを見出した。多重がんは発がん因子への全身暴露や個人の腫瘍になり易さを示唆する現象である。多重がん罹患の原爆放射線の影響を評価するために、被爆者第 2 がんの罹患率を被爆距離と被爆時年齢により階層化して算出し、第 1 がんの罹患率と比較した。1968 年から 1999 年の間に 7,572 人の直爆被爆者ががん組織登録され、511 人を病理組織学的根拠

のある多重がん症例と同定した（粗罹患率は 27.6/10 万人年）。第 2 がん罹患率は被爆距離が増す程有意に減少し（RR: 0.89、95%CI: 0.84-0.95）、被爆時年齢が高い程有意に減少した（RR: 0.91、95%CI: 0.90-0.92）。被爆距離増加の罹患率減少への効果は第 1 がんと比較して第 2 がんにより強かった。これらの結果は多重がん罹患への原爆放射線の影響を示唆している。

3. 被爆者乳癌のがん遺伝子増幅の分子疫学

被爆者には乳癌リスクの上昇に加え、HER-2 と C-MYC がん遺伝子の共増幅率が高頻度であることが判明した。乳癌は放射線の関与の知られる固形がんである。様々な腫瘍でがん遺伝子増幅が知られていてゲノムの不安定性が関与している。放射線は線量依存性に DNA 二重鎖切断を引き起こし、切断された DNA は修復機構により再結合するが、修復メカニズムはエラーも起こす。そのため遺伝子の再配列や増幅が生じると考えられる。我々の検討では、1968 年から 1999 年の間に 593 例の直爆被爆者が乳癌組織登録され、被爆距離 1km 減少毎のハザード比は 1.47（95%CI: 1.30-1.66）であった。67 例の乳癌組織検体を解析した結果、HER-2/C-MYC 遺伝子共増幅率は近距離被爆者群 42.1%、遠距離被爆者群 6.3%、非被爆者群 4.8%で、原爆放射

*長崎大学大学院医歯薬学総合研究科原研病理・試料室

〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4

線被曝の関与が推察される。近距離被爆者乳癌でのゲノムの不安定性の関与を示唆している。

4. 被爆者皮膚でのゲノム不安定性解析

近距離被爆者皮膚細胞では DNA が傷つき易い状態にあり、それが放射線被曝により誘導された発がんの背景因子となっている可能性がある。被爆者皮膚基底細胞癌も原爆放射線の関与が知られる固形がんである。皮膚は体表、すなわち最前線で、紫外線や宇宙放射線など様々な環境発がん因子に暴露されている臓器である。正常細胞にはゲノムの恒常性を保つための DNA 損傷修復機構が存在し、発がん性障害から回避している。最近、その関連分子の一つである 53BP1 は、DNA 二重

鎖切断部位に集積して核内フォーカスとして観察されることから、細胞内の DNA 損傷を顕微鏡下に可視化定量する指標となることが明らかになった。我々は、被爆者基底細胞癌周囲の正常皮膚細胞での 53BP1 フォーカス形成発現を指標として、DNA 損傷の程度と被爆距離との関連を解析した。その結果、近距離被爆者では通常環境で発生する DNA 損傷応答が亢進している可能性が示唆された。被爆者での固形がん罹患の亢進が被爆後長期間にわたり持続している機構はいまだ判っていないが、近距離被爆者では原爆放射線により何らかの DNA の傷つき易さが誘導され、一般的発がん因子の蓄積するがん年齢となって腫瘍が顕在化するのではないかと推論される。

Summary

Introduction: A long-lasting radiation effect is considered to be a contributing factor in tumorigenesis in the atomic bomb (A-bomb) survivors. The incidence of several types of leukemia peaked during the 5 to 10 year period after A-bomb explosions. Meanwhile, an increased risk of cancer has continued for decades, and the incidence of certain types of cancer is still higher in A-bomb survivors than in controlled populations. Our goal is to understand the molecular mechanisms of carcinogenesis involved in survivors. The epidemiologic and molecular analyses of carcinogenesis in survivors require clinical data of individuals and biological materials with pathologic data of tumors. We present here patho-epidemiologic data about cancers from survivors by using data for NTTR.

Epidemiologic data of multiple primary cancers (MPC) in A-bomb survivors: We have found a higher incidence rate (IR) of MPC in survivors at a closer distance to the hypocenter since 1980s. The occurrence of MPC is considered to be a reflection of systematic exposure to carcinogens or of a predisposition to cancer. To assess effects of A-bomb radiation on incidence of MPC, the IR of a second primary was calculated and stratified by the distance from the hypocenter and age at the time of bomb, and was compared with that of first primary. There were 511 confirmed cases of MPC in the 7,572 cancer-bearing survivors for the years 1968 through 1999 [The crude IR was 27.6 per 100,000 person-years (PY)]. The IR of second primaries significantly decreased with increasing distance from the hypocenter [relative risk (RR): 0.89 per 1.0 km; 95% confidence interval (CI): 0.84-0.94]. A significant decrease was also noted for those of older ages at the time of the bombing based on the attained age of second primary (RR: 0.91 per 1 year; 95% CI: 0.90-0.92). Furthermore, when compared with the first primary, a stronger distance effect was suggested on the occurrence of

a second primary in the survivors. These results provide evidence for the involvement of A-bomb radiation in MPC among the survivors.

Molecular epidemiology of oncogene amplification in breast cancers from A-bomb survivors: We have demonstrated a high incidence of co-amplification of C-MYC and HER2 oncogenes in breast cancer from survivors. It has been postulated that radiation induces breast cancers among survivors. Oncogene amplification is the main characteristic of solid tumors and thought to be associated with genomic instability (GIN). Ionizing radiation effectively induces a number of DNA double strand breaks (DSBs) in a dose dependent manner. Although most DSBs are repaired correctly, the repair process disrupts the genomic structure, which may manifest as induction of gross rearrangement of chromatin and oncogene amplification. We have identified 593 breast cancer cases among survivors which have been histologically confirmed for the years 1968 through 1999. The IR significantly increased as exposure distance decreased from the hypocenter [hazard ratio (HR): 1.47 per 1.km, 95% CI: 1.30-1.66]. Results from FISH analyses for amplification of the HER2 and C-MYC genes with breast cancers from 67 survivors, the incidence of co-amplification was 42.1% in the proximal distance group, 6.3% in the distal distance group, and 4.8% in the control group. A higher frequency of oncogene co-amplifications found in breast cancers from survivors who were exposed at a proximal distance might be associated with GIN induced by A-bomb radiation exposure.

Detection of GIN in the epidermis from A-bomb survivors: We hypothesize that the endogenous activation of DNA damage response (DDR) in the epidermis of the survivors who were exposed to radiation at a closer distance to the hypocenter can be a cause of cancer predisposition in the survivors as a late effect of the radiation. The incidence of BCC was also reported to be elevated in survivors, suggesting a radiation etiology. The skin is the primary barrier for humans against the external environment and exposed to genotoxic agents such as ultraviolet and ionizing radiation. DDR pathways to maintain genomic integrity play a crucial role to suppress carcinogenesis in normal cells. 53BP1 belongs to DDR molecules which rapidly form nuclear foci at the sites of DSBs. Thus, the level of 53BP1-focus formation can be considered as a marker for the induction of endogenous DSBs. We evaluated the level of 53BP1-focus formation in the epidermis of survivors as a late effect of radiation from the A-bomb. Our results demonstrated the sporadic activation of DDR in the epidermis surrounding skin cancer from the survivors who were exposed at proximal site to the hypocenter. Although the crucial mechanisms that can account for the continuously higher incidence of cancers in survivors for decades remain to be elucidated, it is suggested that a high susceptibility to DNA damage which has been induced by A-bomb radiation can predispose the development of cancer in the survivors who have already reached to a cancer-prone age.