

総説

画像診断における放射線被曝 —発がん影響をどのように理解するか？— [そのI]

佐々木 武仁

東京医科歯科大学名誉教授

Carcinogenic Effect of Radiation Exposure in Diagnostic Imaging. Part I.

Takehito Sasaki

Professor Emeritus, Tokyo Medical and Dental University

要旨

画像診断に放射線を利用することは、患者にとって起こるかも知れない僅かなリスクより、はるかに大きな便益をもたらすことから、社会的に受け入れられている医療行為である。

しかし、最近の放射線発がんの生物学的基礎に関する研究の急速な進歩によって、低線量放射線被曝でもまったく発がんリスクが無いわけではなく、集団に生じる癌の内、僅かであるものの、その原因として自然及び人工放射線による可能性が指摘されるようになってきている。集団の放射線被曝線量には、診断に用いる放射線被曝がもっとも大きい割合を占めるので、放射線科医及び画像検査を指示する一般医師は放射線発癌に関する線量とリスクの関係についての信頼性の高いデータや、その生物学的機構について注意を払う必要がある。

この総説では、画像診断で用いられるレベルの低線量領域での、放射線発がんの最近の疫学的データと、その基礎をなす生物学的機構について考察した。放射線によって生じるDNA二重鎖切断の認識と修復、細胞周期チェックポイント、及び信号伝達機構の遺伝子突然変異とアポトーシス細胞死の発現との関係についても考察した。

キーワード：放射線発がん、突然変異、DNA二重鎖切断、組替え修復、細胞周期チェックポイント、 γ -H2AX

Summary

The use of radiation in diagnostic imaging is an accepted part of medical practice since it provides clear benefit to the patient which should far outweigh the small radiation risk. However, recent progress in understanding biological basis for radiation carcinogenesis indicates that even small radiation doses are not entirely without risk and a small fraction of the malignant diseases occurring in the population can be attributed to natural background and man-made radiation. Since diagnostic medical exposure is the major source of radiation exposure of the population, radiologists and referring medical practitioners should be aware of reliable data on the dose-response relation in radiation carcinogenesis and its mechanisms.

In this review, recent epidemiological data on radiation carcinogenesis in a low dose domain comparable to doses used in diagnostic imaging and underlying biological mechanisms are discussed. Recognition and repair of DNA double-strand break, cell cycle checkpoint and signal transduction mechanisms are also discussed in relation to expression of gene mutation and apoptotic cell death.

Key words : Radiation carcinogenesis, Mutation, DNA double-strand-break, Recombination repair, Cell cycle checkpoint, γ -H2AX

目次：

[その I]

I はじめに

II X線検査における患者被曝線量レベル

III 発がんリスクの疫学的データ

IV 低線量放射線による発がん機構

参考文献

次号 第34巻 第2号 掲載

[その II]

V 画像診断の放射線被曝で疫学的・生物学的に検出されるのは？

VI 今後の期待

VII まとめ

参考文献

I はじめに

X線検査などの放射線医療の正当性の判断や患者の要求に対する説明責任を果たすために必要な基本的な情報は、その検査の必要性や有効性である。そのことを個々の事例で判断するには多くの関連する情報が必要であるが、放射線被曝に伴う負の側面である、リスクに関する情報も有効性の判断にとって必要で、リスクの大きさによっては放射線を用いない他の画像検査法を選択する必要性が生じる。その判断には、ヒト集団における低線量放射線のリスクに関する信頼性の高い疫学的データ、及び放射線被曝によって生じる突然変異や発がんの生物学的な機構に関する最新の情報が重要と思われる。また低線量放射線被曝の人体及びヒト集団に対する影響について理解し、それを患者にわかり易く、しかも責任を持って説明することも求められる。本稿では、これらの事項の最近の話題について紹介し、考察を試みた。

II X線検査における患者被曝線量レベル

画像診断における患者の被曝線量レベルを概観すると、大部分のX線撮影の被曝線量は、X線装置や検出系の技術的進歩によって著しく減少している。国連科学委員会2000年報告書(UNSCEAR 2000)¹⁾では、健康管理レベルIの国(医師一人当たりの人口が1000人以下の国)における検査当たりの患者の平均実効線量は、代表的なX線検査である胸部X線検査で1970年代の0.25mSvから1990年代の0.14mSvに、最近ではさらに約0.02mSvにまで減少している。また上部消化管検査とマンモグラフィーでは、70年代から90年代にかけて、それぞれ8.9から3.6、1.8から0.51mSvに減少している。このように一般X線撮影による被曝線量は大巾に減少しているのに対して、CT検査ではX線装置の性能向上にもかかわらず、ヘリカルCTの普及によって、同じ約20年間で1.3から8.8mSvへと著しい増加傾向を示している。また、健康管理レベルIの国では、CT検査は件数では全体の6%を占めるに過ぎな

いが、集団線量では41%と最も多くを占め、2位の上部消化管検査の12%を大きく引き離している。¹⁾

ICRPは最近の世界的なCTの急速な普及と検査件数の増加、CTによる集団線量への寄与の大きさから、Publ.87「CTにおける患者線量の管理」において、放射線科医と検査指示医がその放射線防護に関する責任を果たすためにしなければならない正当化行為及び最適化の技術について列挙している。²⁾患者の放射線防護上問題とすべきは、実効線量ではなく発癌などに直接関係する放射線感受性の高い臓器の被曝線量で、成人患者に対する平均的なヘリカルCTによる線量は、検査部位が頸椎の場合には、実効線量は1.8mGyであるが、甲状腺の臓器線量は44mGy、胸椎及び胸部の検査では実効線量が、それぞれ2.6、4.9mGyであるが、検査の対象ではない乳房の臓器線量はそれぞれ28、21mGyと大きいことに注意が必要である。²⁾さらに、小児のCT検査では、成人患者に比べて被曝線量が約1.4倍大きく、推定された将来の致死発癌頻度がそれに応じて大きいことが報告され、医学的にもまた社会的にも大きなインパクトを与えたことは記憶に新しい。³⁾AJRでは早速、小児のCT検査パラメータの設定方法と被曝低減に向けたキャンペーンが報告され、⁴⁾これに対してEditor in ChiefはEditorialで、"There should be little objection to either their campaign or our necessity of adjusting CT exposure parameters for children."と結論づけたことは重みがある。⁵⁾

最近のLancet誌に掲載されたがんのリスクの国際比較に関する論文⁶⁾では、我が国の生涯にわたるすべての発がんリスクに対するX線診断被曝によるリスクの寄与率が3.2%と諸外国に比べて飛びぬけて高いことが報告され、これがメディアでも報道されて一般の患者さんを含めた多くの人々の関心を引き起こした。この3.2%の推定値は我が国のCT検査による集団線量への寄与が、健康管理レベルIの国の平均41%と同じと仮定して算出したもので、

調査対象時(1991-1996)の我が国のCT装置数が健康管理レベルIの国の平均の3.7倍であることを考慮すると発がんリスクに対する寄与率は4.4%になると推定されている。この場合、集団線量ではCT検査の全X線診断検査への寄与は約57%と推定される。⁷⁾

我が国のCT検査による最近の被曝線量調査(2000年)の報告⁸⁾ではスキャン部位毎の平均実効線量が、頭部2.4mSv、腹部12.9mSvで、この値はUNSCEAR 2000で示された健康管理レベルIの国の平均的な値とほぼ同じである。年間のCT検査数は1989年から2000年にかけて約3倍増加し、国民1人当たりのCT検査による集団実効線量は1989年には0.8mSvで、この値は全ての医療による国民の集団実効線量のほぼ1/3を占めていたが、2000年には2.3mSvと10年間で検査数の増加に応じて約3倍の増加を示し、国民の集団実効線量に占める割合は著しく増加している⁸⁾。このようにCT検査による患者被曝線量レベルは他のX線検査に比べて大きいこと、及び国民の集団実効線量に占める圧倒的大きさを考えると、我が国の医療放射線防護のもっとも大きな課題がCT検査の正当性の確保と最適化であると言える。特に頻度の高い成人の頸部や胸部の検査で、診断の対象ではない場合が多い甲状腺や乳房の臓器線量が30mGyレベル以上に、小児では更に大きくなり得ることに注意すべきである。このようなCT検査による被曝線量の医療被曝全体に対する寄与の増大は、我が国でも早くから指摘され、その対応策が医療放射線防護連絡協議会、医学放射線学会のシンポジウムなどで検討されてきた。⁹⁻¹²⁾

日本医学放射線学会もこのような背景を考慮して、Lancet論文に対する学会としての公式見解を公表し、その中で"放射線が発がんのリスクを増やす可能性があることを正しく認識し"、その上で"X線検査を受ける個人に、より大きな利益がもたらされるよう、適切な診療を行うことが必要である。これは特に小児や若年者の検査において重要である"と注意を喚起している。¹³⁾最新の多列検出器型CT(Multidetector CT; MDCT)による低線量スキャンでは装置の改良によって被曝線量の大幅な低減が技術的に可能になっているが、スキャン範囲が広くなりがちで、またそのような高性能の装置は全体的にそれほど普及していない。

III 発がんリスクの疫学的データ

低線量被曝による発がんに関する疫学的データでは、原爆被曝生存者の長期間にわたる調査が現在最も

信頼性の高いデータを提供している。最近のデータでは、被曝線量とがん発生頻度及びがん死亡との関係について、長期間にわたる調査結果が解析されている。¹⁴⁻¹⁷⁾これらのデータの特徴は、①1950年の人口調査で認定された広島・長崎の両市の原爆被曝生存者の約10万人の内、約1/2が2000年まで生存し、これらの追跡調査によること¹⁵⁾、②個人個人の被曝線量が推定されていること^{16,17)}、③80%は100mSv以下の低線量被曝者であること¹⁵⁾、④がん発生頻度(1950-1987)¹⁴⁾、がん死亡(1950-1997)¹⁵⁾に関する長期間の追跡調査によること、⑤男女両性のすべての年齢層の被曝者から成ること、⑥疾患や職業による選択が無いこと、⑦戸籍調査に基づく死亡統計が完備していること、⑧全身被曝による部位毎の発癌の比較が可能なこと、などである。¹⁴⁻¹⁷⁾被曝線量推定には、従来のDS86に代わってDS02を用いることで、より精度が高くなっている。^{16,17)}

Brennerらは¹⁸⁾、原爆被曝生存者のReport13¹⁵⁾のデータを用いて、500mSvまでの線量被曝者を6群に分けて、それぞれの平均線量に対して過剰相対リスクをプロットすると、平均線量が20、29mSvの群は5mSv以下の群に比べて増加傾向にあるように見えるが有意差は無く、平均線量34mSv以上の4群は有意に発癌率が増加していることを示した。これらの低線量群の点は一般にリスク推定に用いられている5-4,000mSvのすべての点をしきい線量無し、直線仮説に基づいて引いた線よりも上にあり、直線仮説は低線量領域でのリスクを過小評価する傾向を示している。他の医療被曝のデータも考慮すると、①放射線による発癌リスクが統計学的に有意に増加する最小のX線、ガンマ線線量は、急照射で約10-50mSv、緩照射で約50-100mSvであること、②それより少ない線量における発癌リスクの推定に、最も適切な方法は、実験的、定量的、生物物理学的考察から、中等度の線量から低線量レベルへ直線的に外挿するリスク推定方法が最も適切であること、③この直線仮説は、リスクを必ずしも過大に評価するものではなく、癌の種類によっては過少評価になることもあること、と結論づけた。平均線量34mSvの群には5-125mSvの被曝者が含まれているという批判があるものの、この論文の共著者のE.Hallは医療被曝に関するNCRPシンポジウム(2002)で、"50年前に今日のヘリカルCTの被曝に相当する線量を被曝した人々には、確率は小さいが、統計学的に有意なガンの増加がみとめられ、この結論には、理論や、仮定、外挿またはモデルを必要としない"と結論づ

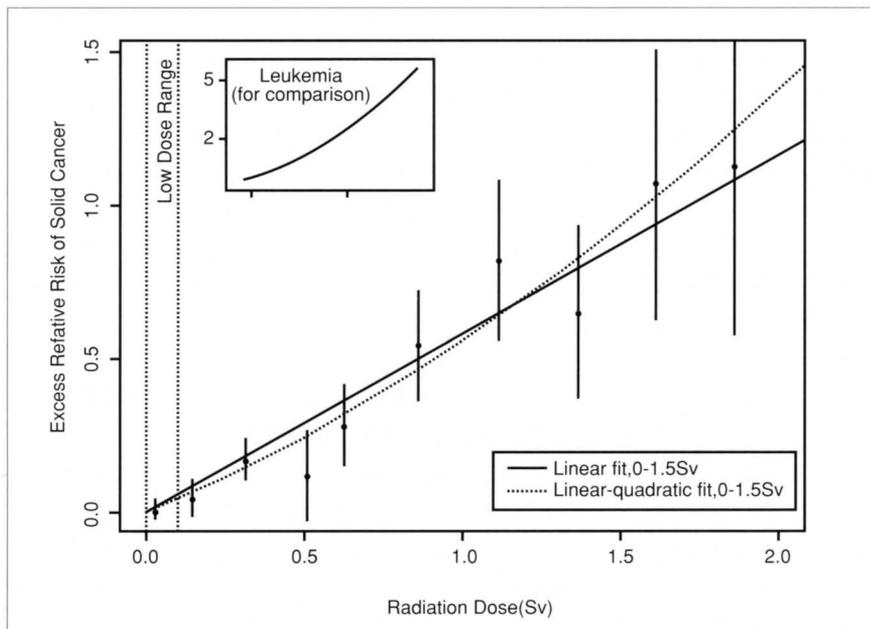


図.1
原爆被曝生存者の
固形癌の過剰相対リスクと
被曝線量との関係。
30歳で被曝し、60歳までに発症す
る固形癌の男女の平均過剰相対リ
スクと95%信頼区間を表す。
実線は線量範囲0-1.5Svの個々のデ
ータをしきい線量無しの直線モデ
ル、点線は直線・二次モデルに適
合した場合を示す。
点線で挟んだ低線量領域は0-100m
Svの線量範囲を表す。挿入図は白
血病の過剰相対リスクと被曝線量
との関係を直線・二次モデルに適
合した場合を比較のために示す。
BEIR 報告 (2005) ²¹⁾

けている。¹⁹⁾ ICRP Committee 1では、低線量における発癌リスクに関する報告書を2004年にはドラフトとして公表していたが、2005年には正式に報告書として採択し、直線仮説の妥当性を結論づけている。²⁰⁾

最近の米国科学アカデミーのBEIR VII 報告書 (2005) ²¹⁾ では、原爆被曝生存者のがん発生頻度 (1958-1998) とDS02の線量推定体系に基づき、生涯のがんの過剰相対リスクと線量との関係を推定している。(図.1) 図の実線で示すように、30歳で被曝して60歳までに発症する男女平均の固形癌の相対リスクを2.0 Gyまでの10区分の線量に対してプロットすると、低線量領域までしきい線量無しの直線モデルに良く一致する。図では点線で直線・二次モデルに適合させた場合も示しているが、低線量領域で両者に違いは見られない。図の上方に示してある白血病の場合には、明らかに直線・二次モデルの方が直線モデルより統計学的に有意に適合が良い。30歳で被曝した原爆被曝生存者の、70歳までの固形がんによる死亡データから推定した男女平均の相対過剰リスクと線量との関係から、線量0-0.125 Svのみのデータに対する直線モデルの適合は統計学的に有意で、線量当たりの過剰相対リスクは0.74/Sv (SE=0.38)、線量0-2 Svのデータから推定した場合には過剰相対リスクは0.54/Sv (SE=0.07) である。¹⁵⁾ 小児期での被曝の固形がんのリスクは、一般のすべての年齢層を含む集団よりも2-3倍高いことに注意が必要である。^{15,20,21)} BEIR VII 報告書では、低線量

におけるリスク推定には統計学的限界があり、2-3倍の違いが生じる可能性があることを指摘した上で、公衆一般の人々に対する要約において、低LET放射線の0.1Svの被曝では米国人100人当たり1名、0.01Svでは1000人に1名の固形がんまたは白血病がこの被曝によって生じるとしている。この推定値はラドンや高LET放射線被曝を除く70年間の生涯の自然放射線被曝によって米国人100人のうち1名がこの被曝によってがん罹患することに相当する。但し、100人の内42人は放射線以外の原因によってがん罹患しているとされている。²¹⁾ BEIR 報告では、高線量率の急性被曝による原爆被曝生存者のデータから、低線量で、低線量率被曝の場合のリスクを推定するための線量・線量率効果因子 (dose and dose rate effectiveness factor ; DDREF) として1.5を用いている。

最近、低線量率の長期間被曝集団を直接対象にした調査結果が報告されている。国際がん研究機関 (IARC) の報告 (2005) ²²⁾ がそれで、15カ国の原子力発電所などの作業従事者における外部被曝線量とがん死亡登録統計との関係を調査したものである。対象となったのは約40万人で、対象者個々の被ばく線量から臓器線量を推定し、90%の人の生涯累積線量は50 mSv以下の低線量・低線量率被曝で、平均生涯累積線量は19.4mSvである。死亡数100以上のコホートにおける白血病を除く全ての癌のSv当たりの相対過剰死亡リスクはカナダがもっとも高く、全体平均では

0.97/Sv、固形癌の相対過剰リスクで0.87/Svで、原爆生存者のデータからの一般的値の0.32/Svより高いが、統計学的に同レベルとされた。線量・反応関係は解析されていない。この論文の特徴は、生涯累積線量が平均約20mSvに過ぎない低線量の長期間被曝者の発がんリスクが統計学的に有意に増加していることである。日本のデータも使用されているが、日本の被曝者には被ばく線量とタバコ喫煙本数に相関関係が認められるため、交絡因子としての喫煙因子を完全に除外できていない可能性などの統計学的な偏り、また線量とリスクの相関が示されていない批判がある。

被曝者の個々の被曝線量は推定されていない欠点があるが、生態学的研究レベルの報告として、放射能汚染地域住民 (Mayakプルトニウム工場事故で汚染した南部ウラルのTecha River周辺約3万人) の50年間の追跡調査がある。大部分は生涯累積線量50mSv以下の主にSr90, Cs137による低線量・低線量率被曝者に関する調査で、Sv当たりのがん死亡の過剰相対リスクは上記 (IARC) の報告²²⁾ とほぼ同じで、リスクはグループ被曝線量と相関している。²³⁾

チェルノブイリ原発事故による周辺住民子供のヨード131の被曝による甲状腺がんの過剰リスクが最近報告され、被曝時の年齢が15歳以下の甲状腺癌患者276人と対照集団1300人について評価すると、被曝線量1 Gy当たりの甲状腺癌のodds比は5.5-8.4で、1.5-2 Gyレベルまで線量とリスクに直線関係が認められる。²⁴⁾ 屋内のラドンの被曝による肺癌のリスクに関して、最近ヨーロッパの13の症例・対象研究をプールしたデータ解析では、5 mSvに相当する被曝で肺癌リスクがあると報告されている。²⁵⁾ これらのデータは貴重であるものの、個々の被曝線量が不明、どの程度の線量を被曝した人々が何%を占めているか不明、であるため統計学的な信頼性を示すことが出来ない欠点があるので疫学的データと言えず、生態学的と見做されている。²¹⁾

統計学的に1 mGyオーダーの線量被曝に発がん性があるという直接的な疫学的証拠は見当たらないが、10 mGyオーダーの被曝によりがんのリスクが増加するという疫学的証拠は従来から医療被曝者集団の調査によって明らかにされている。それらは、骨盤計測で子宮内X線被曝をうけた子供における白血病及び固形がんに関するいくつかの症例-対照研究、結核または側彎症の治療期間中の頻回にわたる透視検査 (検査1回当たりの乳腺線量は10 mGyオーダー) を受けた女性の乳癌に関するコホート研究である。²⁰⁾

以上のような最近の疫学的データから、発癌リスクが統計学的に有意に増加する最小のX線線量はCT検査で被検者が被曝する臓器線量レベルに相当すること、一般集団における10mGy以下のレベルでの発癌リスクの増加は確認されていないが、低線量における発癌リスクの推定には、中等度の線量から低線量レベルへ直線的に外挿するリスク推定方法が、不確実性はあるものの、現段階では適切にみえる、^{20,21)} と結論づけられている。

IV 低線量放射線による発がん機構

1. 放射線による遺伝子突然変異

放射線発がんの過程では、多くの段階的遺伝子変異ステップと細胞死の発現などの修飾をうけながら、ある確率で最終的な悪性腫瘍発現に至ることが知られ、最近それぞれのステップの詳細な機構が明らかにされている。

様々な放射線を用いたヒトリンパ芽球細胞のhypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPR) 遺伝子の突然変異 (6-thioguanine resistance; 6-TGR) を調べた研究では、DNAに取り込まれた³H-thymidine と¹²⁵I-UdRの突然変異誘発を比較すると、後者がはるかに高い誘発効果を示す。²⁶⁾ 高LET放射線はX線よりも細胞致死のみならず、突然変異誘発に関しても高い誘発率を示すが、DNAに取り込まれた¹²⁵I-UdRからの放射線は、高LET放射線のSiイオンよりも高い突然変異誘発率を示す。²⁶⁾ ¹²⁵Iは崩壊時に軌道電子捕獲によりAuger電子を放出し、結果的に1崩壊当たり21個の低エネルギー電子を放出する。放出された低エネルギー電子は、数個のDNA塩基以内の近距離にすべてのエネルギーを付与するため、近接した部位で多くのDNA二重鎖切断、クラスター損傷、を引き起こす。このため標的遺伝子内での1個の崩壊でも突然変異を誘発するのに対して、平均細胞致死線量は28個崩壊で、低線量での突然変異誘発効果が高い。細胞死で正規化した突然変異誘発効果のRBEは、Siイオンで約8、¹²⁵I-UdRでは約80である。DNA二重鎖切断の修復に伴う誤り修復が原因で細胞致死を免れ、高い突然変異誘発率を示すと考えられている。²⁶⁾

放射線による遺伝子突然変異には遺伝子部位特異性は見られず、また欠失の原因となるDNA切断部位特異性も認められない。むしろ多様な安定型の染色体異常の、様々な欠失や逆位転座などを生じるので、これらが放射線発がんに重要な役割を果たすと考えら

れる。細胞世代系統解析においてHPRT 遺伝子の6-TGR突然変異の分子構造スペクトルを調べると、自然突然変異では塩基1個の点突然変異が圧倒的に多く、遺伝子全体の部分欠失や完全欠失はわずかであるのに、X線照射によって直接生じた突然変異では、欠失、特に部分欠失が圧倒的に多い。それに対してX線及びアルファ線照射後25世代後に生じる遅発性の突然変異では自然突然変異と同じ点突然変異が多いことが認められている。²⁷⁾ これらの研究は、放射線は標的遺伝子の突然変異を大きな損傷の欠失などによって生じるが、標的以外の遺伝子にも変異を生じ、それが原因となって細胞世代を経て2次的に子孫細胞の標的遺伝子の自然点突然変異を生じることを示唆している。^{26,27)} この生物学的機構は重要であるが、詳細はまだ解明されていない。(後述)

アルファ粒子1個が細胞質を通過すると、自然突然変異が2倍に増加することも明らかにされた。2-4個の通過では自然突然変異は2-3倍に増加するが、それ以上は増加しない。細胞生存率はこの照射によってあまり低下せず、80-90%である。一方細胞核を通過させると、細胞質の通過時よりも約2-3倍突然変異は増加するが、突然変異の分子構造スペクトルは細胞質通過では点突然変異であるのに対して、核の通過では欠失が多い。²⁸⁾ アルファ粒子の細胞質通過による突然変異は、X線による遺伝子不安定性による遅発性の突然変異と似ていて、両者とも活性酸素による点突然変異であるとする仮説と矛盾しない。²⁶⁾

アルファ粒子のマイクロビームを用いた実験で、0.1-1%の細胞にのみアルファ粒子を通過させると、30-50%の多くの細胞に姉妹染色分体交換 (sister chromatid exchange) が生じ、放射線の影響は放射線が直接あつた細胞のみならず、それをすぐそばで見物していた細胞にも現れる"バイスタンダー効果"があることも示されている。²⁹⁾ このような効果はサイトカイン分泌やバイスタンダー細胞での活性酸素産生の増加によることが示されている。アルファ粒子通過後のヒト定常状態の細胞では、*p53*, *p21*, *Cyclin B*, *Rad51*, *Cdc2* 遺伝子発現増加が認められ、少なくとも一部は細胞間信号伝達が介在することが確認されている。³⁰⁾ このようなバイスタンダー効果は *p53* を介するシグナルがバイスタンダー細胞に伝達され、これら細胞の遺伝子発現が活性化され、その結果DNA複製の忠実性の低下、遺伝子不安定性が生じると考えられているが詳細は不明である。^{20,21,26,30)} バイスタンダー効果は、3次元構造をもつヒト皮膚再構築モデルで

も認められ、アルファ粒子が実際に通過した細胞層から1mm離れた細胞にまでアポトーシスと微小核形成が生じることが確かめられている。³¹⁾

2. 遺伝子損傷の修復

放射線は様々なタイプのDNA損傷を引き起こすが、なかでも重要なのはDNA二重鎖切断 (DNA dsb) で、修復されない、または誤って修復されるDNA dsbが細胞死や突然変異の誘発に主要な役割を果たす。そのためDNA dsb修復機構の解明は、細胞死や発癌機構の解明やその防止にとって重要で、最近この分野の研究が急速に進歩した。^{20,21,32,33)} DNA dsbは放射線などの外的損傷因子のみならず、生理的状況でも生じる。例えば、DNA複製中に生じる活性酸素によるDNA dsb生成やリンパ球の分化過程のV(D)J遺伝子組み換え、及び減数分裂時の遺伝子組み換えに時における生成が知られている。このような様々な状況下で生じるDNA dsbは巧みな機構で修復されることが明らかにされている。哺乳動物細胞ではDNA dsb修復機構は大きく2つ、相同組み換え (Homologous recombination; HR) 修復と非同末端結合 (Non-homologous end joining; NHEJ) 修復に分けることができる。

1) 相同組み換え (HR) 修復

HR修復では、切断部位に相同なDNAを姉妹染色分体の相同部分から切り取り、組み換え、切り取られた部分は相補的な無傷のDNAをテンプレートとして合成する。そのため忠実性の高い誤りの無い修復である。相同な姉妹染色分体があることが必須なので、細胞周期のS後期、G2期にのみ特異的に起こる。修復蛋白としてRad50, Rad51, Rad52, Rad54, Mre11/Rad50/Nbs1 (M/R/N) 複合体、RPA (replication protein A)、さらにBrcal, Brca2, Bard1などが機能する極めて複雑、かつ精密な機構が明らかにされている。^{20,32)}

修復過程の概要は、まず切断末端にM/R/N複合体を形成し、そのMre11エクソヌクレアーゼ活性により、切断端が3'端だけが突出するようにプロセッシング分解処理を行い、一本鎖部分を形成する。この一本鎖部分にRPAが結合し、さらにRad51が結合して組み換え修復を開始する。切断した一本鎖部分DNAそれぞれと相同な姉妹染色分体のDNA配列部分が対合し、それを鋳型にしてDNAポリメラーゼにより修復DNA合成が行われ、最後にギャップを埋めることに

よって誤りの無い修復が完了する。

2) 非同末端結合 (NHEJ)

NHEJ修復ではDNA依存性プロテインキナーゼ (DNA-PK) 複合体を形成するKu70, Ku80及びDNA依存性プロテインキナーゼ触媒ユニット (DNA-PKcs) の3つの蛋白と, XRCC4, DNAリガーゼIV, Artemisヌクレアーゼが修復に関与する。^{20,32,33} まずDNA 2重鎖切断端にKu70, Ku80蛋白が結合し, DNA-PKcsを動員してそのPI-3キナーゼ関連蛋白キナーゼとしてのDNA-PK酵素活性を発現させる。DNA-PKcsは細胞にdsbの存在をシグナル伝達機構を介して知らせる役割を果たす。XRCC4, とDNAリガーゼIVは相互作用によってお互いの安定性を保ち, DNAリガーゼIVは切断端部位を結合させる。DNA切断末端の形状によっては再結合の前に処理が必要で, これに関わるのがArtemisヌクレアーゼである。NHEJは細胞周期のすべての位相で起こり, どの修復蛋白の突然変異も高放射線感受性をもたらす。NHEJでは切断部位に欠失があるdsbでもそのまま再結合させるため誤りを起こし易く, 修復の忠実性が低いことが明らかにされている。最近, 小頭症を伴う小児の免疫不全症例で欠損がある遺伝子産物のXLF (XRCC-4 like factor) (別名Cernunnos) が発見され, 患者の細胞にこの遺伝子を導入するとdsb修復能が回復すること, この蛋白がXRCC4, DNAリガーゼIVに結合することがDNA切断端の結合に必要で, NHEJ修復に必須の蛋白であることが明らかにされ, その複雑で巧みな仕組みが明らかにされつつある。^{34~36}

3) γ -H2AX

DNAdsbsの修復には, これらの修復に直接関与するタンパクのみならず, ヌクレオソームを構成する塩基性蛋白のヒストンも重要な役割を果たすことが明らかにされている。ヒストンは, H2A, H2B, H3, H4それぞれ2分子ずつの8量体で構成され, このうちH2AXはH2AのC末に特徴的な配列を付加した構造をもつマイナーバリエーションの1つである。最近, H2AX分子のセリンがリン酸化されたリン酸化H2AX (γ -H2AXと呼ぶ) に対する抗体で γ -H2AXフォーカスを可視化する免疫抗体染色技術が開発された。放射線照射によりDNAdsbsが生じると, H2AXはC末の特異配列中のS139のセリンがリン酸化され, この免疫抗体染色により γ -H2AXのフォーカスの数を数えることが出来る。 γ -H2AXはDNAdsbs部位近傍

の多数のH2AX分子で見られ, ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated), ATR (AT and Rad-3 related), DNA-PKcsの3種類のキナーゼが, そのリン酸化酵素として関与する。^{20,37,38} DNAdsbsに反応して形成される一連の蛋白分子フォーカス形成過程の最初のステップが γ -H2AX生成によるクロマチン構造の変化と考えられ, DNA修復関連蛋白のNbs1, Brca1, Mdc1, 53BP1と共にフォーカスを形成する。^{20,38}

γ -H2AXの蛍光フォーカスの数の消長を調べたRothkammらの報告では, 増殖休止状態の正常ヒト線維芽細胞のX線照射による線量と照射3分後の γ -H2AXの蛍光フォーカスの数に直線比例関係が認められ, パルスフィールドゲル電気泳動でdsbの数を直接調べた大線量領域のデータも同じ直線上にあることを示した。この直線関係は, 線量範囲が1mGyから80Gyまでと5桁にわたり, その勾配から細胞核一個当たり1Gyあたりのdsbは35個と推定された。³⁹ 増殖休止状態のヒト線維芽細胞に約1mGy照射すると, 約10%の細胞にdsbを生じ, 2週間後でもそのまま修復せず残存した。しかし, それより大きな線量を照射しても大部分の細胞のdsbは修復され, 結果的に約1mGy照射したときと同じ数のdsbが残存するだけで, また照射後に細胞増殖を誘導すると, dsbを持った細胞はアポトーシス発現によって集団から排除された。^{39,40} さらにこの方法により, 修復されないDNA dsbの蓄積は, 3種類の培養正常ヒト細胞の老化と密接に相関するのみならず, 老化マウス個体の5つの臓器 (肝臓, 精巣, 腎臓, 肺, 脳) の細胞老化とも相関することが示された。⁴¹ また別の方法でヒト正常線維芽細胞のNHEJ修復能力を調べると, 老化細胞では若い細胞に比べて修復能力が低く, 再結合部位に欠失を伴い易いことも報告され, 突然変異と老化との関連性が示唆された。⁴²

4) 修復の忠実性と遺伝子安定性の保持

DNAdsbs修復に際して, 細胞が正常状態を維持するためには, 遺伝子の安定性を保つことが必要である。そのためには細胞にとって, 誤りの生じやすいNHEJ修復は行わず, 忠実な修復であるHR修復を行うことが望ましい。両者の修復機構が選択可能な場合には, 細胞はどのようにしていずれかの修復機構を選択するのであろうか?

家族性の乳癌及び卵巣癌の多くに, 癌抑制遺伝子BRCA1, BRCA2のいずれかの生殖細胞系列突然変異

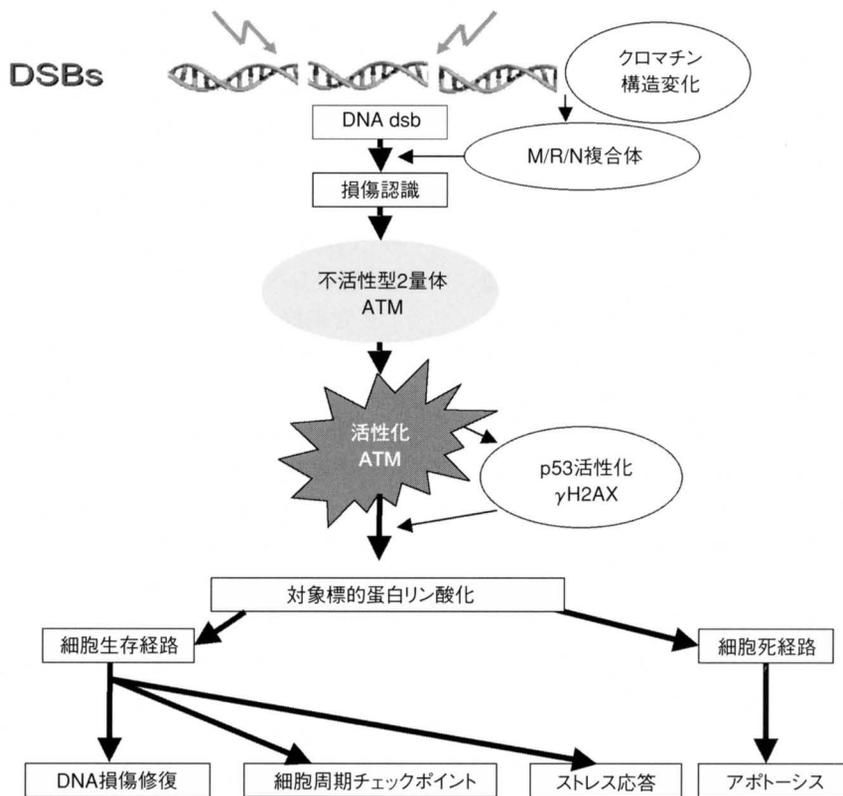


図.2 ATMが介在するDNA損傷応答経路

Takehito SASAKI 2006

が認められ、我が国の調査でも家族性乳癌の50-60%にこれらの生殖細胞系列突然変異が認められている。⁴³⁾ Brca1とBrca2はいずれも遺伝子安定性の維持に関与すると考えられてきたが、最近その機構が明らかにされてきた。^{44,45)} Brca1はBrca2、Rad51との共同作業により、HR修復を促進する因子として知られているが、そのみならず、NHEJ修復にも関与することが明らかにされた。重要なのはNHEJには誤りを起こし易い修復機構とは別に、誤りの無いサブタイプ修復機構が存在し、Brca1がこの誤りの無いNHEJ修復機構に重要な役割を果たすことである。^{44,45)} NHEJ修復ではM/R/N複合体がDNA切断端を保持する構造的機能と、その複合体のMre11ヌクレアーゼ活性の両者が関与していて、Brca1はその双方とも阻害することにより誤りを起こし易いNHEJ修復進行を阻止すると考えられている。またRad50はそのフック状の構造によって2つの独立したM/R/N複合体のMre11分子を引っ掛けて、そこに結合している2つのDNA切断端を一緒に纏めている状態で、Brca1がそのRad50との物理的相互作用によって2つの姉妹染色分体DNAを保持して誤りの無いHR修復を促進し、また誤りの無

いNHEJ修復を起し易くしていると考えられている。事実Brca1を欠損する細胞では正常細胞と比べて再結合したDNAに2kb以上の欠失を持つものが多い。⁴⁴⁾ これらの研究は生殖細胞系列のBRCA1突然変異の症例にみられる遺伝子不安定性と高い乳癌リスクがBRCA1遺伝子突然変異によるDNA dsb修復欠損と直接関係することを示している。

3. DNA損傷への応答

遺伝子安定性の保持のためにDNA損傷の有無を見張り、損傷があるときにはその信号を必要な部署に伝達する司令塔の役割を果たすのがATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) キナーゼである。ATMは常染色体性劣性遺伝病の末梢血管拡張性運動失調症 (Ataxia telangiectasia, AT) の原因遺伝子産物で、そのDNA損傷の認識機構と広範な種類の標的蛋白への信号伝達機構の詳細が次第に明らかにされている。^{20,21,46~48)} 図.2にATMが介在する損傷応答経路の概略を示す。DNA損傷が生じると、それを認識して多くの枝分かれするネットワーク経路を介して、損傷情報が伝達され、結果的に細胞の生死や発がんに結びつ

く。細胞生存経路では、DNA修復、細胞周期チェックポイント、多様なストレス応答反応へと結びつく。DNAdsbgが生じ、クロマチン構造が変化すると、Nbs1蛋白が、Mre11と結合してM/R/N複合体を形成する。^{38,49)} M/R/N複合体は、Mre11, Rad50, Nbs1のコア蛋白からなる複合体で、HR及びNHEJ修復の両者に重要な役割を果たす。Nbs1は常染色体性劣性遺伝病のNijmegen breakage syndrome (NBS)の原因遺伝子産物、Mre11もやはり常染色体性劣性遺伝病のAtaxia telangiectasia like disease (ATLD)の原因遺伝子産物で、これらAT, NBS, ATLDは免疫不全、高発がん性、高放射線感受性、DNA損傷修復能低下などを示す^{20,21,38)}。Rad50はNBSのバリエーション疾患の原因遺伝子産物であることも最近明らかにされた。⁴⁹⁾ ATMは通常不活性な2量体の型で存在するが、DNAdsbgが生じるとM/R/Nを介して活性型の単量体になり、多くの反応応答のキー蛋白のリン酸化能を持つようになる。^{38,49)} ヒストンH2AXはATMを介してリン酸化され、 γ H2AXを生成する。また、M/R/NのNbs1はM/R/Nを γ H2AX部位に動員してNbs1自身を結合させ、さらにNbs1がATMを介してリン酸化され、それによりDNAdsbg部位を正しく認識してMre11結合領域を介してdsb部位に結合させ、Mre11はヌクレアーゼ活性を示すようになる。このようなプロセスでHR修復が可能になる。^{38,49)}

一方、修復を円滑に進めるためには細胞周期進行を一時的に停止する必要がある、そのチェックポイント機構が細胞に備わっている。また、修復不能の細胞はアポトーシスによる細胞死発現によって集団から排除される。このような、細胞周期チェックポイント及びアポトーシス発現経路の信号伝達に中心的な役割を果たすのはp53で、その活性化と安定化が適切な時期に正確に調節されることも明らかにされている。^{20,21,46~48)}

p53はATMにより直接リン酸化され、活性化される。一方、p53を制御するキー蛋白がMdm2(ヒトのHdm2に相当)で、p53に結合することにより、p53のユビキチン化と、引き続いて起こるプロテオソームによる分解へと導く。

Hdm2はp53の転写活性を阻害するが、Hdm2自身がp53によって活性化される。また、Hdm2はATMによってリン酸化されるが、そのリン酸化によってp53のHdm2依存的な分解は阻害される。Mdmx(ヒトのHdmxに相当)はユビキチンリガーゼとしての作用は無いものの、p53に直接作用してその転写活性を阻害

する。HdmxはまたHdm2に作用し、その安定化に働き、p53を阻害するHdm2の作用を助けるが、Hdmx自身はHdm2依存的に分解され、その反応はATMを介するHdmxのリン酸化によって制御される。

このようにATMを介するリン酸化を中心に、Hdm2, Hdmx, p53の間の複雑な相互作用ループによって、p53はDNAdsbgなどのストレス応答に際して自身の活性レベルを適切なレベルに動的に調節する。⁴⁸⁾

正常細胞では、このような機構を介してp53はMdm2の結合とユビキチン-依存性の分解によって低レベルに保たれているが、放射線照射によってDNA損傷が生じると、p53とMdm2の変化によって、その結合能力が低下し、その結果p53半減期の延長をもたらす、細胞内のp53のレベルは数分以内に上昇し、その転写活性化能が増加する。その結果多くの損傷応答機構に参与するキー蛋白の転写が起こる。放射線損傷反応におけるp53の役割の重要性はp53突然変異を持つLi-Fraumeni症候群患者の高発癌性に現れている。^{20,21)}

一方、細胞周期チェックポイントの制御にもATM及びp53は中心的な役割を果たしている。G1/S移行停止に作用するcyclin依存性のキナーゼのp21がp53を介して活性化され、p53またはATM欠損細胞は放射線照射によってG1/S移行停止を示さない。^{20,21)} Chk2キナーゼと恐らくChk1キナーゼはS期停止を制御すると考えられ、AT及びNBS患者からの細胞ではこのS期停止が起こらず、放射線抵抗性のDNA合成が見られる。^{20,21,38,47,48)}

S早期停止はATM依存性で、S後期での停止はATR(AT and Rad-3 related)キナーゼを介することが最近明らかにされた。放射線照射後のG2/M期移行停止はATM依存性であるが、p53に依存しないことも明らかにされている。正常細胞では照射時にG2期の細胞はM期への移行が遅延し、G2/Mチェックポイントが機能するが、AT細胞ではこの遅延が減少し、移行停止は少なくともATM依存性であることを示している。^{20,21,38,47,48)}

正常細胞に放射線照射後に生じるアポトーシスはp53依存性であるが、p53非依存性のルートも知られている。また、細胞によってアポトーシスの起こりやすさに大きな相違があり、p53の誘導からアポトーシスに至るまでの信号伝達過程は複雑多様である。^{20,21)}

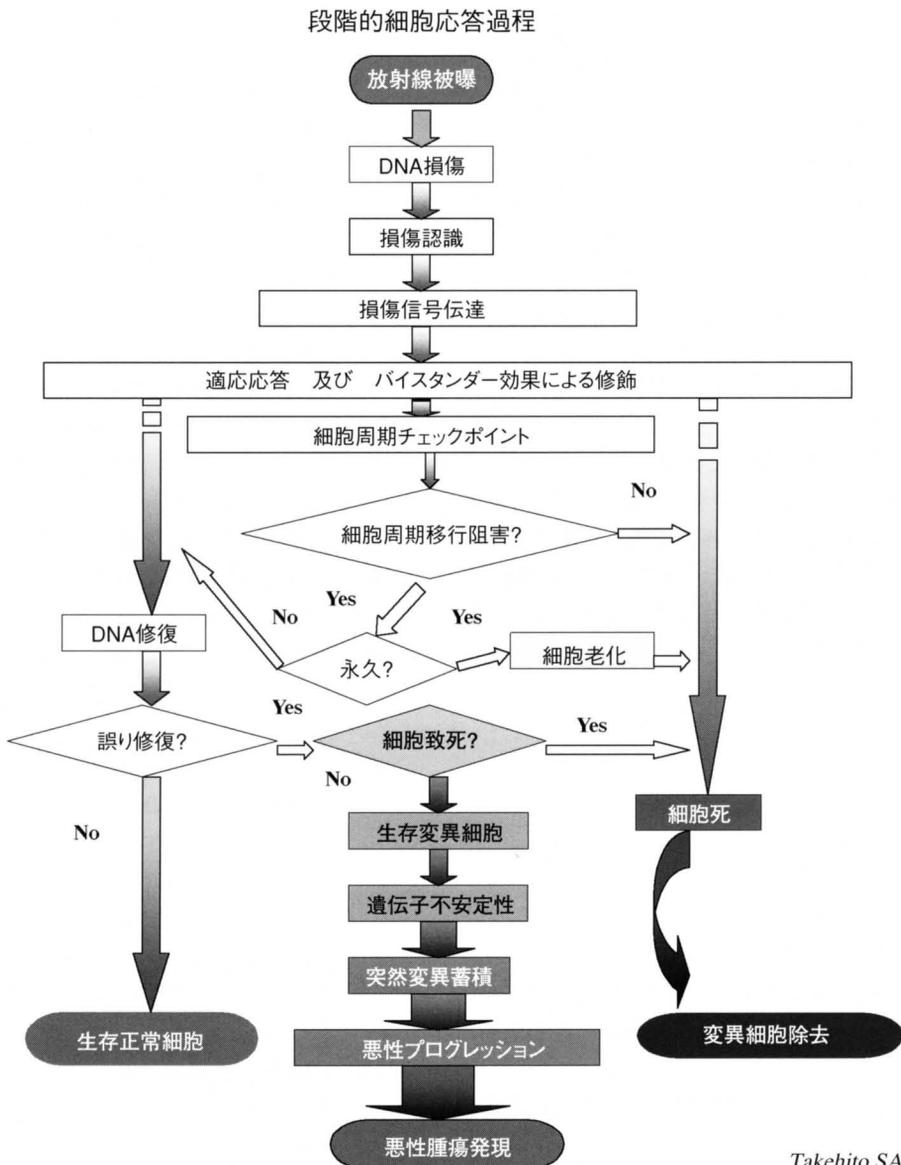
4.放射線発がん機構の概観

このように、DNAdsbgの生成に際しては、M/R/N

を介する損傷の認識と、ATMを介する信号伝達から適応応答、バイスタンダー効果による修飾をうけて、細胞死の発現、DNA損傷修復、細胞周期チェックポイント制御へと結びつく。DNAの修復では、誤りの無い修復が複雑で、しかも精密な制御機構で行われ、またATMを取り巻く信号伝達ネットワークを介してp53は動的に微妙に調節され、細胞周期チェックポイントを介してDNA修復を助け、更に修復不能の場合、及び致死的な誤り修復の場合にはアポトーシスによる細胞死を発現させて損傷細胞を集団から排除する。^{20,21,46,47} 遺伝子安定性の保持には、このような多くの

遺伝子産物が極めて複雑に作用しあって、精密に制御されていることに改めて驚き、同時に多くの遺伝子損傷をもった細胞にとって遺伝子安定性を保つために、これらの作業を忠実に誤り無く遂行することの困難さも理解できる。^{20,21}

図.3に放射線発がんに関する段階的な細胞応答過程の概略を示す。DNAの修復の非相同末端結合(NHEJ)では切断端が少ない場合には忠実な修復を行うことも可能であるが、近接した切断端が多いクラスター損傷の場合には忠実性は低下することが知られている。^{20,44,45} クラスター損傷は荷電粒子トラック



Takehito SASAKI 2006

図. 3 放射線発がんと細胞死の発現に関する段階的細胞応答過程の概略

の直接作用と高反応性ラジカルによる間接作用との組み合わせによっても生成し、低LET放射線では低線量の放射線でも、DNA dsbの30%は近位置で生じる複数のdsbのクラスター損傷で、高LET放射線ではこれが70%に達する。鎖切断と塩基損傷の組み合わせで生じるクラスター損傷を含めると低及び高LET放射線で、それぞれ60及び90%に達する。^{20,21)} 正常の生理的状況で産生する活性酸素によるDNA損傷は、放射線による損傷と同じ点も多いが、塩基損傷と単鎖切断が多く、dsbの頻度は極めて少ない。クラスター損傷は一個の電子トラックの通過でも生成され、細胞のDNA損傷修復能や損傷細胞の排除能は完全ではない。^{20,21)}

NHEJのどの要因の1つでも完全な欠損を持つ細胞は重大な遺伝子不安定性を伴い、腫瘍発生に至る前に細胞周期チェックポイントとアポトーシス反応によって集団から排除されるため、細胞の生死に関する感受性は高いが、腫瘍発生頻度はむしろ低いと考えられている。しかし不完全な機能低下では細胞は生存し、排除機構から逃れる可能性が高い。チェックポイント制御またはアポトーシスの欠損は共に発がん性を増大させる。事実、DNA修復と細胞周期チェックポイントの双方に欠損を持つAT及びNBS患者は、共に発がんリスクが高い。^{20,21)}

放射線被曝から悪性腫瘍の発現までには、非常に多くの段階を経ることから、すべての段階を経て最終的な発がんに到達する確率は極めて低くなることは容易に想像できる。同時に、遺伝子損傷をもった細胞が、長期間にわたってこれらのリスクを完全に回避することの困難さも理解できる。

脚注：

この総説は、第35回断層映像研究会(大会長：宍戸 文男 福島県立医科大学教授)のランチョンセミナー『画像診断における放射線被曝—生物学的影響をどのように理解するか?』(2006年9月1日)の内容を纏めたものである。発表の機会を与えて戴いた宍戸会長に深甚なる謝意を表す。

2006年12月25日受付, 2007年1月10日受理.

参考文献

1. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2000 Report. Vol. 1: Sources. United Nations, New York, 2000.
2. ICRP Publ. 87. CTにおける患者線量の管理. 日本アイソトープ協会、丸善、2004.
3. Brenner DJ, Elliston CD, Hall EJ et al: Estimated risk of radiation induced fatal cancer from pediatric CT. AJR Am J Roentgenol 176: 289-296, 2001.
4. Paterson A, Frush DP, Donnelly LF: Helical CT of the body: Are settings adjusted for pediatric patients? AJR Am J Roentgenol 176: 287-301, 2001.
5. Rogers LF: From the editor's notebook. Taking care of children: Check out the parameters used for helical CT. AJR Am J Roentgenol 176: 287, 2001.
6. Amy Berrington de Gonzalez, Sarah Darby: Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. Lancet 363: 345-351, 2004.
7. 佐々木武仁：CT検査による医療被曝の問題点と対策. Rad Fan 2: 33-36, 2004.
8. 西澤かな枝、松本雅紀、岩井一男、丸山隆司：CT検査数及びCT検査による集団実効線量の推定. 日本医放会誌 64：151-158, 2004.
9. 佐々木武仁：医療被曝の正当化と最適化を目指して. 医療放射線防護 NEWSLETTER No.37：10-15, 2003.
10. 佐々木武仁：画像診断技術の多様化と医療放射線防護. FB NEWS No. 320:1-5, 2003.
11. 佐々木武仁：CT検査による医療被曝の問題点. 医療放射線防護 NEWSLETTER No. 40：49-52, 2004.
12. 緊急シンポジウム "診断用のX線がガンを増やす"との論文は真実か? 日本医放会誌 64 (7)：付録, 2004.
13. 日本医学放射線学会. 会告："診断用X線による発がんリスク"の論文に関するコメント. 日本医放会誌 64：1, 2004.

14. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E et al: Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 137: S17-S67, 1994.
15. Preston DR, Shimizu Y, Pierce DA et al: Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 160: 381-407, 2003.
16. Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y et al: Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 162: 377-389, 2004.
17. Cullings HM, Fujita S, Funamoto S et al: Dose estimation for atomic bomb survivor studies: its evolution and present status. *Radiat Res* 166: 219-254, 2006.
18. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ et al: Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Nat Acad Sci USA* 100:13761-13766, 2003.
19. Hall EJ: Mechanisms, concepts, and dose response in radiation carcinogenesis. NCRP Symposium, November 6, 2002.
20. ICRP Publ.99 ; Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. J Valentin ed., *Ann ICRP* 35 (4) , 2005.
21. National Research Council of the National Academies: Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR VII Phase2. <http://darwin.nap.edu/books/030909156X/html/R1.html>, June 30, 2005.
22. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M et al: Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Br Med J* 331: 77-82, 2005.
23. Krestinina LY, Preston DL, Ostroumova EV et al: Protracted radiation exposure and cancer mortality in the extended Techa river cohort. *Radiat Res* 164: 602-611, 2005.
24. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V et al: Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 97: 724-732, 2005.
25. Darby S, Hill D, Auvinen A et al: Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *Br Med J* 330: 223-226, 2005.
26. Little JB: Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis* 21: 397-404, 2000.
27. Little JB, Nagasawa H, Pfenning T et al: Radiation-induced genomic instability: Delayed mutagenic and cytogenetic effects of X-rays and alpha particles. *Radiat Res* 148: 299-307, 1997.
28. Wu LJ, Randers-Pehrson G, Xu A et al: Targeted cytoplasmic irradiation with alpha particles induces mutations in mammalian cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 96: 4959-4964, 1999.
29. Nagasawa H, Little JB: Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha particles. *Cancer Res* 52: 6394-6396, 1992.
30. Grosovsky A: Radiation-induced mutations in unirradiated DNA. *Proc Nat Acad Sci USA* 96: 5346-5347, 1999.
31. Belyakov OV, Mitchell SA, Parikh D et al: Biological effects in unirradiated human tissue induced by radiation damage up to 1 mm away. *Proc Nat Acad Sci USA* 102: 14203-14208, 2005.
32. Jackson SP: Sensing and repairing DNA double-strand breaks. *Carcinogenesis* 23: 687-696, 2002.
33. Lieber MR, Ma Y, Pannicke U et al: Mechanism and regulation of human non-homologous DNA end-joining. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4: 712-720, 2003.

34. Buck D, Malivert L, de Chasseval R et al: Cernunnos, a novel nonhomologous end-joining factor, is mutated in human immunodeficiency with microcephaly. *Cell* 124: 287-299, 2006.
35. Ahnesorg P, Smith P, Jackson SP: XLF interacts with the XRCC4-DNA ligase complex to promote DNA nonhomologous end-joining. *Cell* 124: 301-313, 2006.
36. Hentges P, Ahnesorg P, Pitcher R et al: Evolutionary and functional conservation of the DNA non homologous end-joining protein, XLF/Cernunnos. *J Biol Chem* 281: 37517-37526, 2006.
37. Rogakou EP, Pilch DR, Orr AH et al: DNA double-stranded-breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139. *J Biol Chem* 273: 5858-5868, 1998.
38. Tauchi H, Matsuura S, Kobayashi J et al: Nijmegen breakage syndrome gene, NBS1, and molecular links to factors for genome stability. *Oncogene* 21: 8967-8980, 2002.
39. Rothkamm K, Löbrich K: Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Nat Acad Sci USA* 100: 5057-5062, 2003.
40. Bonner WM: Low dose radiation: Thresholds, bystander effects, and adaptive responses. *Proc Nat Acad Sci USA* 100: 4973-4975, 2003.
41. Sedelnikova OA, Horikawa I, Zimonjic DB et al: Senescing human cells and ageing mice accumulate DNA lesions with unrepairable double-strand breaks. *Nat Cell Biol* 6: 168-170, 2004.
42. Seluanov A, Mittelman D, Pereira-Smith OM et al: DNA end joining becomes less efficient and more error-prone during cellular senescence. *Proc Nat Acad Sci USA* 101: 7624-7629, 2004.
43. Noguchi S, Kasugai T, Miki Y et al: Clinicopathologic analysis BRCA1 or BRCA2-associated hereditary breast carcinoma in Japanese women. *Cancer* 85: 2200-2205, 1999.
44. Zhang J, Powell SN: The role of the BRCA1 tumor suppressor in DNA double-strand break repair. *Mol Cancer Res* 3: 531-539, 2005.
45. Zhuang J, Zhang J, Willers H et al: Checkpoint kinase 2-mediated phosphorylation of BRCA1 regulates the fidelity of nonhomologous end-joining. *Cancer Res* 66: 1401-1408, 2006.
46. Shiloh Y: ATM: A sentry at the gate of genome stability. 2003. <http://videocasting.nih.gov/PastEvents.asp?c=5>, May 23, 2006.
47. Shiloh Y: ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nat Rev Cancer* 3: 155-168, 2003.
48. Pereg Y, Shkedy D, de Graaf P et al: Phosphorylation of Hdmx mediates its Hdm2- and ATM-dependent degradation in response to DNA damage. *Proc Nat Acad Sci USA* 102: 5056-5061, 2005.
49. Uziel T, Lerenthal Y, Moyal L et al: Requirement of the MRN complex for ATM activation by DNA damage. *EMBO J* 22: 5612-5621, 2003.

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター((社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体)と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です)。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会
〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3F FAX:03-3475-5619 E-mail:info@jaacc.jp

複写以外の許諾(著作物の引用、転載、翻訳等)に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619