

|         |                          |
|---------|--------------------------|
| 氏 名     | 大泉 昂之                    |
| 学位の種類   | 博士（理学）                   |
| 学位記番号   | 博理工第691号                 |
| 学位授与年月日 | 令和4年3月23日                |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第1項該当             |
| 学位論文題目  | 宇宙環境で想定される放射線影響の解析       |
| 審査会     | 委員長 田内 広、中村 麻子、立花 章、小林純也 |

## 論文内容の要旨

現代社会において、宇宙での活動が盛んになってきている。宇宙飛行士の国際宇宙ステーションでの活動に加え、2021年には民間人の宇宙旅行も行われ、さらには月軌道プラットフォームの建設計画も始動している。今後、宇宙での人類の活動がより活発になることは疑いの余地がない。しかしながら、宇宙環境でヒトが体験するストレスは、人体に大きな影響をもたらす、特に宇宙放射線による生物学的影響は無視できないものと想定される。宇宙空間における放射線は、地上の自然放射線よりも線量率が高く、国際宇宙ステーションにおける一日の被ばく線量は0.5~1.0 mSvになり、地上における自然放射線の約半年分の被ばく線量に相当する。さらに、宇宙放射線の構成成分であるHeイオン線やCイオン線などの粒子線は、地上の自然放射線と比較してより複雑なDNA損傷を与える事がこれまでの研究により報告されている。宇宙放射線による生物学的な影響を正確に捉える為には、宇宙放射線によるDNA損傷に対する詳細な修復メカニズムの解明が非常に重要である。そこで本研究では、地上での模擬宇宙放射線として、プロトン線、Heイオン線、そして、Cイオン線を細胞に照射し、DNA損傷の中でも最も重篤な損傷であるDNA二本鎖切断（Double Strand Break: DSB）の修復について注目した。

本研究では、正常ヒト胎児肺由来線維芽細胞TIG-3に各粒子線を照射し、DSB修復カイネティクスを調べるために、DSBのマーカーとして知られる $\gamma$ -H2AXの免疫蛍光染色を経時的に行った。我々のデータは、プロトン線やHeイオン線と比較して、LETの高いCイオン線照射で誘導されたDNA DSBの修復カイネティクスが顕著に遅いことを明確に示した。興味深いことに、平均 $\gamma$ -H2AX focusサイズはLETに依存して大きくなることが示された。サイズの大きい $\gamma$ -H2AXには複数のDSBが含まれていることが報告されていることから、LETに依存して増加する大きいサイズの $\gamma$ -H2AX focusには複数のDSBが含まれている可能性がある。また、本研究ではLETに依存してDSB末端のリセクションを示すRPA32 focusが増加することが示された。G1期におけるDSB末端リセクションを介したDSB修復は、誤りがちな修復を表している可能性がある。

宇宙放射線は複数の線種の粒子線が含まれており、より正確な宇宙放射線による影響を調べるためには、異なる粒子線を受けた時の複合影響についても解明する必要がある。そこで、宇宙放射線を構成するHeイオン線とCイオン線について、カクテルビーム加速による短時間切り替え照射を利用して、混合照射によるDNA損傷の修復について解析した。興味深いことに、本研究のデータはHeイオン線とCイオン線の混合照射サンプルのDSB修復カイネティクスはHeイオン線とCイオン線の間速度であることを示した。

まとめると、本研究は、粒子線のLETに依存して修復が難しいDSBの発生頻度が上昇し、DSB末端リセクションを介した誤りがちな修復が行われることを示唆した。また、異なる粒子線の被ばくはDSB修復カイネティクスに影響を与えないことを示した。本研究の結果は、宇宙放射線で生じるDSBの修復機構についての洞察を提供し、宇宙放射線による生物学的影響を理解するうえで有用な知見を提供する。

## 論文審査の結果の要旨

民間人が宇宙旅行する現代社会において、人類の宇宙活動がより活発になることが予想される。しかしながら、生物が宇宙で活動する上で問題となるのが宇宙放射線被ばくである。宇宙放射線は、80～90%のプロトン線と10～20%のヘリウム（He）イオン線、約1%の重粒子線が含まれる。X線やγ線などの低線エネルギー付与（Linear Energy Transfer: LET）の放射線と比較して、宇宙放射線に含まれる高LETを持つ粒子線は、複雑な損傷であるクラスター損傷をより多く与えることが知られている。電離放射線によって生じるDNA二本鎖切断（Double Strand Break: DSB）に対して、細胞は複数の修復経路を持っており、いずれかの修復経路を利用してDSBの修復を行う。これまでの研究によって、低LET放射線で生じたDSBの修復で利用される修復経路の選択に関する知見は蓄積されているが、宇宙放射線によって生じたDSBに対して、どのような修復機構が働くかは不明な点が多い。そこで本研究では、模擬宇宙放射線として、プロトン線、Heイオン線、そして、カーボン（C）イオン線を細胞に照射し、各粒子線で生じたDSBの修復機構について解析を行った。その結果、粒子線のLETに依存して、修復が難しいDSBの発生頻度が上昇し、DSB末端リセクションを介した誤りがちな修復が起こる可能性を示した。次に本研究では、宇宙放射線が複数のイオン種で構成されていることを考慮し、同じ細胞に対して30分以内にHeイオン線とCイオン線の混合照射を行いDSB修復について解析した。その結果、本研究では混合照射サンプルのDSB修復カイネティクスはHeイオン線とCイオン線を単発照射したサンプルのおよそ中間の値をとることが初めて示された。この結果は、少なくともDSB修復カイネティクスにおいては混合照射による影響がないことを示すものである。令和4年1月27日に公聴会（研究科外審査委員はオンラインで出席）、2月8日に審査会を行った。令和4年2月10日に最終試験を実施した結果、本論文は、申請者の独創的かつ新規性ある研究計画、先進手法を用いた精密な実験技術に基づいて実施され、文献調査に基づく十分な考察もなされていると判断された。また、本研究の成果は、現代社会で急激に進む人類の宇宙進出に伴う健康リスク管理や生物影響の理解に大いに貢献する新たな知見を含むものであり、博士学位論文の評価基準を満たしていることから、本学大学院理工学研究科の博士（理学）の学位論文として合格と判定した。

---