

## 放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和4年度研究報告書

研究課題名	低線量被ばくによる発がん高感受性臓器のがんに至る細胞動態解明
令和4年度研究期間	令和4年4月1日～令和5年2月28日
研究期間	令和4年度 ～ 令和6年度（1年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	飯塚 大輔	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 放射線医学研究所 放射線影響研究部 発がん動態研究グループ・ 研究統括
分担研究者		
若手研究者		

キーワード	組織幹細胞、細胞系譜追跡、細胞動態、放射線発がんメカニズム、低線量被ばく、発がん高感受性臓器
-------	--

本年度研究成果
<p><b>I 研究背景</b></p> <p>福島原発事故以来、特に子どもの被ばくによる将来的な健康影響（殊にがんリスクの上昇）が特に近隣住民に大きな不安材料として残されている。環境省「放射線による健康影響等に関する統一的な基礎資料」でも100 mSv (mGy) 未満では発がんリスクを検出することが難しいと書かれており、このことはこれまでの研究成果では不十分で、100 mGy 以下の被ばくによる発がんリスクについてのさらなる研究が求められているといえる。低線量被ばく影響の全貌ははまだ明らかとなっていないが、疫学だけでは低線量リスクを完全に明らかにするには困難であることから、生物学の成果との統合が必要であると考えられている。発がんメカニズムに基づく低線量被ばくリスクの解明が求められている<sup>1)</sup>。放射線発がんのメカニズム解明は、主に放射線発がんの「痕跡」（放射線被ばく特異的ゲノム変異）を探るアプローチで行われている。しかしながら、チョルノービリ（チェルノブイリ）原発事故後に見られたヒト小児甲状腺がんでも明確な痕跡にたどり着いてはいない<sup>2)</sup>。また、これらのことは、ゲノム変異以外のアプローチ、すなわち細胞の増殖速度や自己複製能などがんを構成する個々の細胞の特徴や細胞同士の相互作用（細胞競合）の解析が放射線発がんメカニズムの解明に重要であることを示唆している。</p> <p>主任研究者はこれまでに、放射線発がんリスクの高い乳腺において、放射線被ばくからがんに至る細胞動態（細胞増殖、細胞分化、細胞競合など）を捉えることが可能な細胞系譜追跡実験を用いることで、時間と共に拡大するクローンが100 mGyの被ばくで縮小すること、細胞が分化異常を起こすことを見出した。</p>

## II 目的

本研究では、放射線発がん感受性の高い乳腺と肺に注目し、細胞系譜追跡により 100 mGy やそれ以下の低線量被ばく後のがんに至る細胞動態を明らかにすることを目的としている。

## III 研究方法

本研究は国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構千葉地区遺伝子組換え実験安全委員会（番号：H29-03-6）および動物実験委員会（番号：20-1014-2）の承認を得て実施した。

### 実施項目 1. 乳腺の低線量被ばくによる細胞動態解析

細胞系譜追跡実験では乳管を形成する 2 種類の内腔ならびに基底細胞の幹細胞の動態を、ケラチン 8 (K8) もしくはケラチン 14 (K14) の遺伝子プロモーターを用いて追跡する。

#### (1) 発がん感受性系統における放射線誘発クローン拡大変化の解析

先行研究では乳がんになりにくい C57BL/6 等のマウス系統を用いた。そのため、乳がんになりやすい BALB/c 系統への戻し交配を 10 回行う。BALB/c 系統へ 5 回の戻し交配を行ったマウスを用いた照射後 12 週までの検討を行い、クローン拡大が被ばくにより縮小する既存の結果との比較検討を行うことで、BALB/c 系統で特徴的な細胞動態の有無を明らかにする。

### 実施項目 2. 放射線発がん感受性の高い臓器肺の低線量被ばくによる細胞動態解析

#### (1)細胞標識の条件検討

Rosa26 遺伝子座はすべての細胞で発現する遺伝子座として知られるため、この遺伝子プロモーターの下流で CreERT2 が発現するマウスを用いる。肺における標識効率の至適な条件を見出すために、BALB/c 系統に 5 回の戻し交配をおこなったマウスのタモキシフェン濃度、投与時期、投与回数等の条件検討を行う。

## IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

実施項目 1 では、本研究で用いるマウス系統 5 系統について BALB/c 系統への 10 回の戻し交配を完了させた。BALB/c 系統への 5 回の戻し交配を行ったマウスを用い、被ばく後 12 週までのクローン増殖を観察したところ、12 週後の非被ばく群では元のマウス系統と同様にクローンが拡大していた。2 Gy 照射は、元のマウス系統を用いた結果と同様にクローンが抑制される傾向が見られたが、一部のクローンは被ばくしても拡大する傾向にあった。

実施項目 2 では、実験条件の検討を行った。その結果、BALB/c 系統への 5 回の戻し交配を行ったマウスに対し、タモキシフェンを複数の濃度、回数で投与したところ、いくつかの条件で乳腺同様に時間とともに拡大するクローンが観察された。

次年度は、クローン増殖変化と前がん病変の関連の証明のための実験、クローン拡大の抑制メカニズム解析、系統差を利用した発がん関連メカニズムの絞り込みの解析を行うとともに、肺組織での被ばくによる細胞動態解析を行う予定である。

## V 結論

放射線発がん感受性の高い乳腺と肺に注目し、細胞系譜追跡により低線量被ばく後のがんに至る細胞動態を解析した。これらの成果は最終的に、環境省統一資料のさらなる充実や、低線量被ばくのがんリスクを理解するために近年注目されている「有害性発現経路」のアプローチ<sup>3)</sup>におけるバイオマーカーになることを通した放射線防護のさらなる精緻化、福島原発事故の近隣住民などの不安解消と

健康増進に役立つことが期待される。また、本研究えられた基礎的データは、ホームページや所属機関の一般公開などで随時、発信していきたい。

## 引用文献

1. NCRP 2015. Health Effects of Low Doses of Radiation: Perspectives on Integrating Radiation Biology and Epidemiology. *NCRP Commentary No. 24*, 2015.
2. Morton LM, Karyadi DM, Stewart C, et al. Radiation-related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *Science*, 2021; 372: eabg2538.
3. Stainforth R, Schuemann J, McNamara AL, et al., Challenges in the quantification approach to a radiation relevant adverse outcome pathway for lung cancer. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2021; 97: 85-101.