

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和5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5年度研究期間	令和5年4月3日～令和6年2月29日
研究期間	令和4年度 ～ 令和6年度（2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
I 研究背景 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（がんリスクの上昇）が近隣住民を中心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される。このことは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言える。疫学だけでは低線量被ばく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されている。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¹⁾。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）を探すアプローチで行われている。しかしながら、チオルノービ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²⁾。このことは、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の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。 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：H29-03-7）および動物実験委員会（番号：20-1014-3）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した。「(2) クローン増殖変化と前癌病変の関連の証明」では、昨年度の研究成果から、乳がんになりやすい BALB/c 系統での被ばくによるクローン増殖の変化を見出しているが、発がんメカニズム解明という目的を達成するためには、このクローン増殖の変化が異形成や過形成等の前癌病変に進展するかどうかの証明が必要であった。これを証明するため、被ばく後、中長期 (12 週間以上) のクローン増殖の変化と病理組織学的変化の解析を行った。「(3) クローン増殖分子メカニズム解明」では、先行研究において、被ばくによりクローン拡大の抑制と細胞の分化異常があることを見出した。この分子メカニズムを遺伝子発現やタンパク質発現の解析により明らかにした。「(4) 系統差を利用した発がん関連メカニズムの絞り込み」では先行研究でおこなった乳がんになりにくいオリジナルの系統と BALB/c 系統との比較により、発がんのどの段階に遺伝因子が関与しているかを明らかにすることができると考えられた。クローン増殖の変化や遺伝子発現の変化を解析した。

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」では、すべての細胞で発現する Rosa26 遺伝子のプロモーターの下流で CreERT2 が発現するマウスを用いた。肺における標識効率の至適な条件を見出すために、昨年度に引き続き、前述の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った。「(2) クローン拡大の解析」では、前述の実験系を用い、放射線被ばく後、経時的に各種臓器を採取し、単一の蛍光たんぱく質で標識された細胞集団からなる、クローン性増殖の変化を探索した。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

実施項目 1 (2) について、中長期 (12 週以降) にわたるクローン増殖変化と前癌病変の関連についての解析を開始した。また、実施項目 1 (3) について、細胞周期進行に関わる p16 の発現はオリジナルの系統では被ばく後 8 週で増加したが、BALB/c 系統では、同様の傾向はあるものの、一部の乳腺で増加は観察されなかった。被ばく後の乳腺組織のマイクロアレイの解析により、被ばく後 4 週のオリジナルの系統では、細胞分化を含む、発達過程を調節する遺伝子群の変化などが引き起こされていることが示唆された。実施項目 1 (4) では、前述のオリジナルの系統でのマイクロアレイ解析により、被ばくにより細胞外やストレス応答などに関する遺伝子群が変化していることが示唆された。

実施項目 2 (1) では、クローンの観察のためのタモキシフェンの投与濃度や回数を確定させた。実施項目 2 (2) では、照射後比較的短期での観察を進めている。今のところ、照射によりラベルされた細胞数は減少しているが、クローンサイズについて非照射群との大きな違いは観察されていない。

令和 6 年度は、乳腺と肺に関し、クローン増殖変化を取りまとめるとともに、さらに乳腺ではクローン増殖変化の分子メカニズム、さらには発がん関連メカニズムの解析結果を取りまとめ、論文執筆を開始する。また、本研究成果のヒトへの外挿への応用について検討を開始する。

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³⁾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、本研究で得られた基礎的データは、論文発表するとともに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.