

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和6年度年度報告書

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6年度研究期間	令和6年4月1日～令和7年2月28日
研究期間	令和4年度～令和6年度（3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放射線医学研究所 放射線影響予防研究部老化・炎症研究グループ・グループリーダー
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。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。そのため、生物学の成果との統合が必要であり、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二種類の内腔および基底細胞の動態を、ケラチン8もしくはケラチン14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、被ばく後、中長期（12 週間以上）の観察を行い、単一の蛍光たんぱく質で標識された細胞集団からなる、クローン性増殖や形態学的に正常な乳管構造とは異なる過形成等を探索した。さらに、放射線誘発乳がんリスクが高い BALB/c-*Trp53*^{+/−}マウスにおいても細胞系譜追跡を行った。

「(3)クローン増殖分子メカニズム解明」では過去に、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明らかにするために主に遺伝子発現解析を行った。「(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、発がんメカニズムを明らかにできると考えられ、クローン増殖の変化や遺伝子発現の変化を解析した。「(5)住民の不安等軽減に資する取り組み」では、得られたデータのヒトへの外挿を目指し、シミュレーションに取り込む方向性を検討した。

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

「(2)クローン拡大の解析」では、すべての細胞で発現する Rosa26 遺伝子プロモーターを用いて追跡した。放射線被ばく後、経時的に肺を採取し、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 では、乳腺における中長期にわたるクローン増殖変化と前癌病変の関連について解析した。オリジナルの系統に比べ、BALB/c 系統での乳腺基底細胞追跡では、2 Gy 被ばくで拡大を続けるクローンが一部観察された。しかしながら、解析できた限りではそのようなクローン拡大と前癌病変との関連は見いだせなかったが、網羅的な遺伝子発現解析から、乳腺全体として発がんの方向に進んでいることが示唆された。系統差を利用した発がん関連メカニズムの解析では、網羅的な遺伝子発現解析により、オリジナルの系統に比べ BALB/c 系統で被ばくにより細胞外マトリックスなどの周囲環境の変化が示唆された。本研究で得られたデータをシミュレーションに取り込む方向性を検討した。「クローン拡大の線量依存性」の要素をモデルに取り込んで行くべきと考えられた。

実施項目 2 では、肺の短期から長期の被ばくによる細胞動態解析を行ったところ、クローンサイズの変化について、4 Gy 被ばくしても拡大を続ける一部のクローンが観察された。

以上より、BALB/c 系統ではごく一部、高線量被ばくにより長期間にわたり拡大するクローンが観察され、これが発がんに関与する可能性が示唆された。将来的にはクローン拡大とがんの関係を明らかにするための動物実験を行うとともに、この被ばくによるクローン拡大の変化でヒトの発がんリスクを外挿できるのかの検証を行う必要がある。

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.