



DEN-CHU-KEN

# TOPICS

2018 10 October

VOL.26

Central Research Institute of Electric Power Industry

## 低線量率放射線影響の解明に向けた挑戦

1. 放射線の健康影響に関する課題と電力中央研究所の取り組み
2. 高自然放射線地域住民疫学調査の進展
3. 組織幹細胞の放射線による動態変化と線量率効果の機構仮説
4. 幹細胞競合に着目した線量率効果機構解明への挑戦
5. 放射線防護への研究成果反映に向けた国内外の取り組み

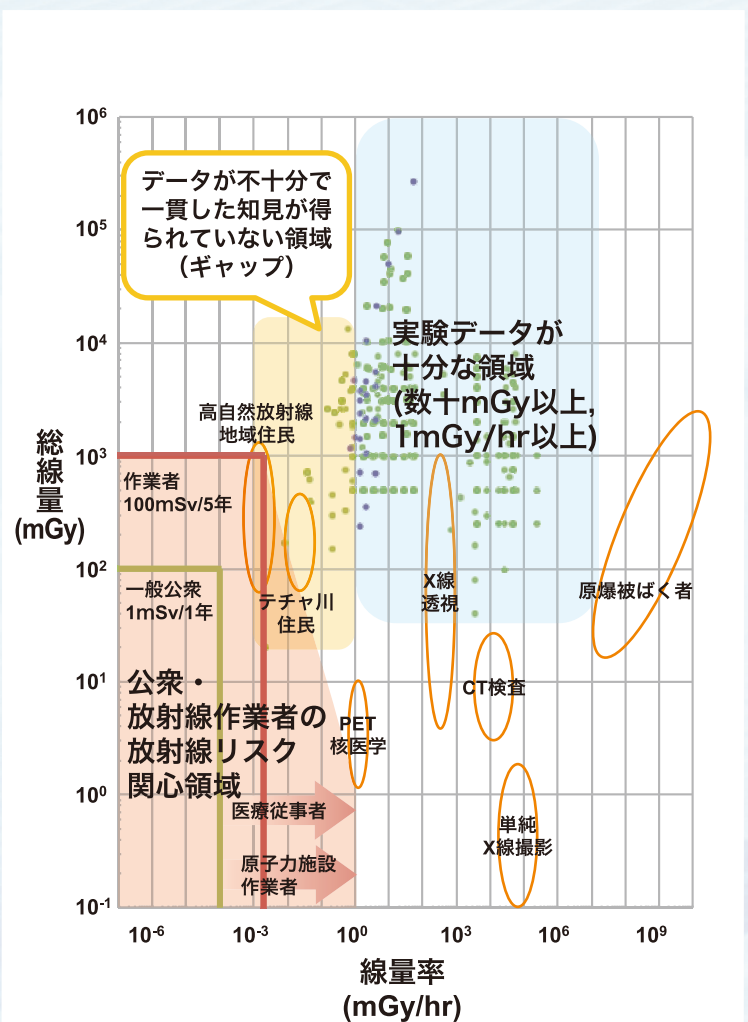
## 低線量率放射線影響の解明に向けた挑戦

## 1.放射線の健康影響に関する課題と電力中

短時間に多量の放射線を浴びると健康に影響を及ぼすことは100年以上前から知られており、現在では放射線の量に応じてどのくらいの健康リスクが生じるのかが、かなり明らかになっています。一方、我々は自然界に存在する放射線の中で暮らしており、長期間にわたり微量の放射線を受け続けています。放射線の影響は被ばくした総線量の他に、単位時間当たりの線量、すなわち線量率にも依存すること(線量率効果)が知られていますが、自然放射線に近い低線量率での影響は非常に小さく、疫学的・実験的に検出することが困難です。そのため、生活習慣等による元々のリスクに対して低線量率放射線により追加されるリスクを定量的に評価・推定する方法について、活発な国際的議論が続いています。

電力中央研究所では、医療での被ばくを除けば、一般的な公衆や放射線作業員の被ばくは低線量率であることから、低線量率放射線の生物影響研究に取り組んできました。本TOPICSでは、低線量率放射線の健康影響の解明に向けた研究の動向と当所の取り組みについて紹介します。

原子力技術研究所  
放射線安全研究センター  
センター長  
岩崎 利泰



総線量と線量率の観点から整理した、動物実験(緑点)、細胞実験(紫点)の低線量率長期実験研究及びいくつかの疫学研究(オレンジ枠線)のデータの充足性と、社会における放射線リスクの関心領域とのギャップ。放医研報告書より作図。

# 中央研究所の取り組み

放射線の被ばくなどから生物・環境を守り、放射線障害の発生を防止するための活動を「放射線防護」といいます。現在の放射線防護の考え方では、放射線の健康影響のリスクは、原爆被ばく者の方々を対象とした疫学調査結果を中心とした高線量・高線量率(多量の放射線を短時間に浴びる)のデータが基となり、データが十分でない低線量・低線量率(微量の放射線を長時間で浴びる)の領域にも総線量に比例した影響があるとして推定しています。これは、放射線防護の目的においては十分に実用的で慎重なモデルとされています。しかし、実際に被ばくを受ける状況の多くは低線量・低線量率であり、現在のリスク評価が低線量・低線量率においてどの程度の不確実性を含んでいるかについては、活発な国際的議論が続いています。

不確実性を低減すべき重要な生物学的課題としては、発がん影響の線量率効果、個人間の感受性の違い、がん以外の疾患への影響が挙げられています<sup>1,2)</sup>。しかしながら、これまでの疫学研究の成果だけでは、統計的な限界から100ミリグレイ(mGy)<sup>1</sup>以下の低線量での小さなリスクを定量的に検出して評価することは困難でした。また、これを補完する生物学的研究については、細胞実験などの基礎科学的な研究成果を人間の健康影響評価に直接結び付けることが難しく、低線量・低線量率被ばく(総線量が約100 mGy以下もしくは線量率が6 mGy/hr以下の被ばく)によるリスク評価に直接的に結び付くような成果が十分に得られているとは言えない状況にあります。

当所では、発がん影響の線量率効果を解明することが、放射線防護の目的でのリスク評価の改善に必要な最も優先すべき研究課題と考えています<sup>3)</sup>。その課題解決のためには、まず低線量率被ばくを受けた人間集団での健康影響の直接評価、すなわち

「疫学研究」が必要です。当所では長期にわたり高自然放射線地域の疫学調査研究を支援しており、その進捗については、第2章で紹介します。

また、疫学調査結果を裏付けるための生物学的研究として、発がんの起源となる組織幹細胞の動態に着目した「線量率効果の機構解明」も重要と考えています。これまでに明らかにしてきた組織幹細胞の動態における線量率効果について、第3章で紹介します。

さらに、近年、生体が発がん化を回避するメカニズムのひとつとして「細胞競合」という現象に注目が集まっています。当所では、これを低線量率で放射線影響が蓄積しない機構であるとの仮説を立て検証に取り組み、この仮説の妥当性を明らかにしてきました。これまでに得られた知見と、今後のさらなる検証にむけたアプローチについては第4章で紹介します。

最後に、これらの研究により得られた成果を放射線防護へ反映させるための取り組みについて、第5章で紹介します。

1 疫学調査・生物実験では、放射線の単位として、質量当たりのエネルギー吸収量を示すグレイ(Gy)を用いる。エックス線やガンマ線ではヒトの発がん影響への寄与を加味した単位であるシーベルト(Sv)と同じ値と考えて良い

## <参考文献>

- 1) 放射線リスク・防護研究基盤準備委員会報告書、量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所、2017年3月
- 2) 岩崎他:「放射線リスク評価における論点の整理」、電力中央研究所調査報告L10007、2011年6月
- 3) 電中研 TOPICS Vol.8、2011年10月

## 低線量率放射線影響の解明に向けた挑戦

## 2. 高自然放射線地域住民疫学調査の

放射線による健康への影響は、被ばくした人を長年観察する疫学調査研究(右図)によって評価されており、放射線防護では、主に発がん影響を対象とする高線量・高線量率の疫学調査研究の知見に基づいてリスク評価が行われています。

しかし、原子力発電所の現場作業による放射線被ばくや、福島第一原子力発電所事故以降人々の関心が高まっている放射線被ばくは、低線量率での反復あるいは継続的な被ばくであり、このような被ばく状況における健康影響は、高線量・高線量率の場合とは異なることが考えられます。そのため、低線量率放射線の健康影響を直接観察できる高自然放射線地域住民の疫学調査研究は、極めて重要になります。また近年は、白内障や循環器疾患について従来の知見より低い放射線量での影響発現の可能性が指摘されており、これら非がん疾患の研究を推進する重要性が高まっています。

本章では、高自然放射線地域疫学調査の様々な取り組みと、最近の成果について紹介します。

原子力技術研究所  
放射線安全研究センター  
上席研究員  
佐々木 道也



	国・地域	(主な)調査対象
①	日本	広島長崎原爆生存者 放射線業務従事者
②	中国	高自然放射線地域住民
③	インド	高自然放射線地域住民
④	ロシア	チェルノブイリ作業員 マヤーク施設作業員 テチャ川流域住民
⑤	欧州	原子力施設作業員
⑥	米国	原子力施設、軍従事者

世界の代表的な疫学調査研究の例

(医療被ばくを除く。①広島長崎原爆生存者の疫学調査研究結果は、国連科学委員会報告書や国際的な放射線防護勧告等の放射線リスク評価において、主要なデータとして採用されている。)

# 進展

## 2.1 疫学調査研究と放射線防護

疫学調査とは、人間集団に対して疾病等の発生と、考えられる要因との関連性を調査することです。放射線防護の分野で重要視されている広島・長崎の原爆被ばく者に対する疫学調査は、規模(人数、追跡期間)及びデータの質が世界的にも類を見ないほど高いものです。2017年には、がん罹患に関する最新の結果が論文<sup>1)</sup>で紹介されており、新しい知見と貴重なデータを提供しています。

疫学調査のデータは、放射線防護におけるリスク評価にも活用されています。例えば国際放射線防護委員会(ICRP)は、最新の2007年勧告において放射線被ばくによるリスク(主ながん死亡)を評価する際に、高線量・高線量率被ばくである広島・長崎の疫学調査結果と、線量・線量率効果係数(DDREF)を用いて、1 Sv当たりのリスクを評価しています。DDREFとは線量や線量率が低い場合に、高線量・高線量率の時よりも同じ線量を被ばくしたときの影響が小さいことを考慮するための係数です。ICRPは、線量率が低い場合は線量率が高い場合と比べて半分程度の影響であると評価し、DDREFを「2」として放射線被ばくによるリスク推定を行っています。しかし、科学的知見が蓄積する中で、この値が適正かについては、国際的にも意見が分かれています。

私たちが暮らしの中で受ける放射線は、放射線によるがん治療を除くと、通常は低線量・低線量率の被ばくです。このような低いレベルの放射線被ばくに起因する影響が定量的に観察できれば、より確実な放射線リスク評価に結びつきます。

## 2.2 高自然放射線地域の疫学調査研究

### (1) 高自然放射線地域とは

地球上に住んでいる私たちは、宇宙から飛来する放射線、大地、食品、環境等に存在する放射性核種や体内にあるカリウム40など、至る所から放出された放射線によって、絶えず被ばくし続けています。

原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR)の2008年報告書によれば、大地と宇宙線由来の自然放射線量は図2-1に示したように、多くの国において年間1 mSv程度以下と推定されています。

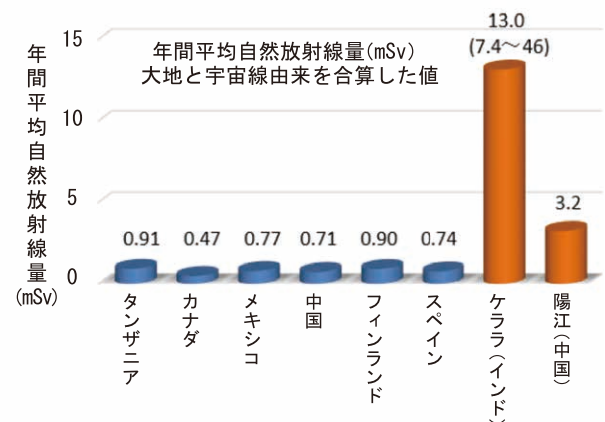


図2-1 世界(青)及び代表的な高自然放射線地域(橙)の年間平均自然放射線量(mSv)  
(UNSCEAR2008年報告書より引用)

一方、世界には一年間に数mSvから10 mSvを超える放射線被ばくを受ける地域が存在します。有名な地域として、インド・ケララ州(図2-2)、及び中国・陽江が知られており、これらは高自然放射線地域(HBRA)と呼ばれています。



図2-2 インド・ケララ州の海岸風景

海岸の黒い砂に含まれるモナザイトに由来する放射線によって大地由来の自然放射線レベルが高くなる。

## (2)これまでの経緯と近年の成果

HBRAの住民疫学調査は中国で1972年から中国政府により開始され、1992年からは故 菅原努京都大学名誉教授を中心とした日本と中国の研究グループの国際共同研究という形で進められてきました。1998年からはインドを加えた国際共同研究に発展し、2003年から当所も参画し、現在に至っています。

インド・ケララ州における調査では対象者全員の放射線被ばく線量を推定するとともに、疾患、特にがん罹患調査については、住人が住んでいる地域のがんセンターによる登録制度も活用して進めました。また、低いレベルの放射線による影響を正確に評価するためには、放射線以外の喫煙、飲酒をはじめとする生活習慣等を考慮した解析を行うことや、調査対象人数と追跡期間を増やすことが不可欠です。ケララ州では調査対象者に質問表を用いて情報収集を行い、解析に活用しています。これまで17万人の集団に対し、白血病以外の全てのがんについて罹患リスクの統計的に有意な上昇は認められないことが明らかにされています(図2-3)<sup>1,2)</sup>。

現在は、さらに検出精度を向上させるべく、対象人数の倍増(17万人→36万人)と調査期間を延長(2005年→2013年)した追跡研究がされており、アップデートした最新の調査結果の取りまとめが進んでいます。

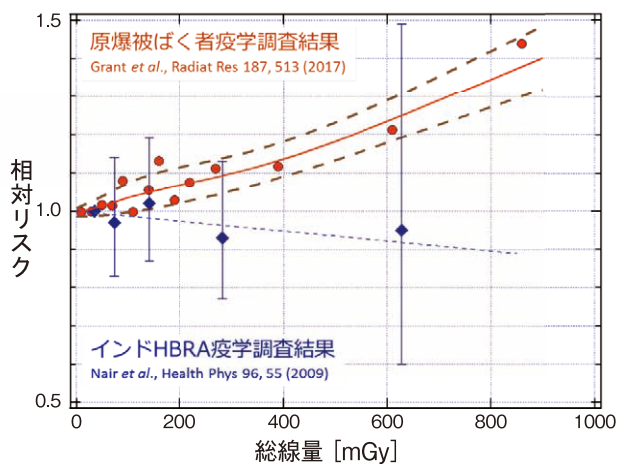


図2-3 放射線被ばく線量に対する原爆被ばく者とインド高自然放射線地域住民の発がんリスクの傾向

白血病以外の全てのがんに関する解析結果。被ばくした総線量を横軸として、被ばくしていない集団に対する被ばくした集団の相対的なリスク(相対リスク)を示す。相対リスクの数値が1.0を超えると、リスクが高まることを意味する。上図では、原爆被ばく者の場合(橙)は、線量の増加とともに発がんの相対リスクが上昇するが、高自然放射線地域住民の場合(青)はそのような傾向が見られない。

## (3)新たな取り組みと今後の展望

ICRPは2011年のソウル声明において白内障や循環器疾患などの非がん疾患に対し、これまで考えられていた線量より低い「しきい線量」の可能性を指摘しました。しきい線量についてICRPは、「特定の放射線影響に対し、集団の1%に発症が認められる線量」と定義しています。また、低線量率被ばくにおける循環器疾患への放射線影響に関しては、影響の蓄積性の有無が特に重要な課題となります。そのため、低線量率での人への影響を直接調べることができるHBRAの疫学調査

においても、がん以外の疾患に対する調査として、放射線との関連が疑われているアテローム性動脈硬化症の健康調査や、白内障検査を進めています。

また、近年はインドネシア・西スラウェシ州にあるマムジュ市周辺もHBRAの疫学調査研究対象として着目されています。これまで中国、インドで示されてきた健康影響の結果を検証できる可能性があることから、現地における疫学調査研究を国内外の研究組織と連携して進めるよう検討しています<sup>3, 4)</sup>。

## 2.3 疫学と生物学の融合の必要性

2011年に発生した東京電力福島第一原子力発電所事故以降、放射線による健康影響への懸念が社会に広がりました。前述のように、広島・長崎の疫学調査結果とインド・ケララ州の調査結果との比較では、高線量率では総線量とともに発がんの相対リスクが上昇するのに対して、低線量率では相対リスクは変化しないことが示唆されています(図2-3)<sup>1, 2)</sup>。しかし、これらの結果は、他の疫学調査研究との整合や統一的な解釈、あるいは生物学的機構による裏づけまでには至っていません<sup>5)</sup>。

この課題の根本的な解決のためには、低いレベルの放射線に対する人への影響を直接的に評価することが必要です。しかし、生物学もしくは疫学研究単独のみでは実現は難しいと考えられています。そのため、生物学と疫学研究、そして数理モデル等を融合させて相互に補完し、課題解決に取り組むことが不可欠です。これらに関する当所の具体的な研究内容は、第3、4章で詳しく紹介します。

### <参考文献>

- 1) Grant et al: Radiation Research, 187, 513, 2017
- 2) Nair et al: Health Physics, 96, 55, 2009
- 3) 赤田他:「インドネシア西スラウェシ州マムジュ市における環境放射線・放射能予備調査」日本保健物理学会第49回研究発表会P35、弘前文化センター、2017年
- 4) 佐々木他:「インドネシア高自然放射線地域の線量変動測定」日本原子力学会秋の大会 1Q11、北海道大学、2017年
- 5) 岩崎、大塚、吉田:「線量率効果に関する疫学結果とその生物学的機構仮説の調査」電力中央研究所調査報告 L14009、2015年8月

## 低線量率放射線影響の解明に向けた挑戦

## 3. 組織幹細胞の放射線による動態変化と

臓器・組織は「機能細胞」と、機能細胞を生  
涯にわたって作り続けるごく少数の「組織幹  
細胞」から構成されています。

近年の研究から、がんの起源は組織幹細胞  
であることが明らかになってきました。機能細  
胞は、一定の期間を経た後に、組織から脱落  
していくため、がんの起源にならないと考え  
られます。一方、組織幹細胞は、機能細胞を作  
り続けることから、放射線による損傷が組織  
幹細胞に蓄積すると、将来がんに進展するリ  
スクがあると考えられます。

組織には機能細胞が作られると同時に、幹  
細胞が枯渇しないように細胞分裂によって一  
定数に保つ仕組みがあり、幹細胞の分裂サイ  
クルの長さを考慮すると、線量率が低くなる  
ほど分裂サイクル当たりの損傷の頻度が減る  
と予想されます。

これは「線量率効果」とよばれる現象のひ  
とつであり、本章では、組織において幹細胞  
集団を維持する仕組みと線量率効果の機構  
に関して、これまでに得られた知見と当所が  
立てた機構仮説、今後の展望を紹介します。

原子力技術研究所  
放射線安全研究センター  
主任研究員  
大塚 健介



遺伝子組換えマウスから採取したクリプト(腸管基底部)

腸管の幹細胞を見分けるため幹細胞のみが緑色蛍光を発するマウスを使用。



# 線量率効果の機構仮説

## 3.1 組織幹細胞の役割と発がん

### (1) 組織の構成

私達の臓器・組織は、それぞれが持つ役割を果たすために特化した「機能細胞」から成り立っています。組織によって頻度は異なりますが、機能細胞は組織の代謝によって一定寿命後に入れ替わっています。こうして失われる細胞を供給するのが「前駆細胞」の役割であり、またこの前駆細胞を供給し、組織を生涯にわたって維持する細胞が「組織幹細胞」(以下、幹細胞)です(図3-1)。細胞の種類の違いは、それぞれの細胞で働いている遺伝子の違いを反映しており、幹細胞には幹細胞の役割を果たす遺伝子が働いています。

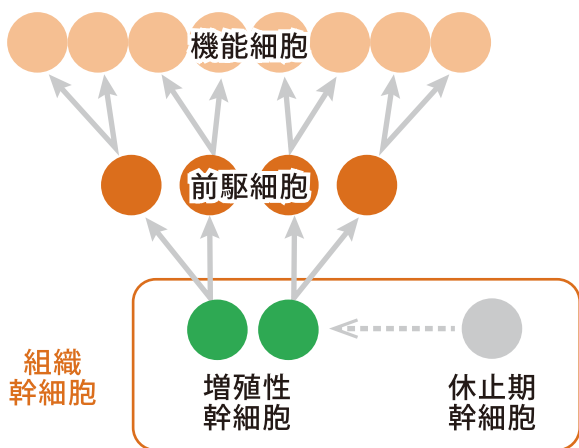


図3-1 幹細胞から機能細胞までの臓器・組織の階層構造

### (2) がんの起源

がんは、細胞内の遺伝子(DNA)に生じた損傷を誤修復した際に生じる突然変異(変異)が蓄積された結果、生じるとされています。しかし、一定の寿命で消失する機能細胞に変異が蓄積することは考えにくく、生涯にわたって維持される幹細胞に変異が蓄積するものと考えられます。実際に、腫瘍

発生の起源が幹細胞であることが近年の研究<sup>1)</sup>でも示されています。したがって、放射線の幹細胞への影響を評価することが、発がんリスクを理解する上で最も重要であると当所は考えています。

### (3) 腸管組織と幹細胞

数ある組織の中で、当所では腸管組織の幹細胞に着目しています。それは、腸管幹細胞が前述した腫瘍の起源として初めて実証された細胞であること、また、放射線発がんにおいても、大腸が重要な組織であることが知られているためです。腸管は小腸と大腸とで構造に若干の違いがあります。小腸は栄養分を吸収するための絨毛が発達しており、絨毛を構成するのが機能細胞です。大腸には絨毛はありませんが、粘膜を形成する機能細胞が発達しています。これら機能細胞は1週間ほどの短い期間、その役割を果たした後に組織内に脱落して消失します。組織を維持するため、機能細胞はクリプトと呼ばれる腸管基底部分において、前駆細胞が成熟しながら増殖することで新しく作られます。図3-2はクリプトの断面を模式的に示したものです。全ての前駆細胞はクリプトの最下部のごく限られた場所に集団として存在する腸管幹細胞によって作られます。

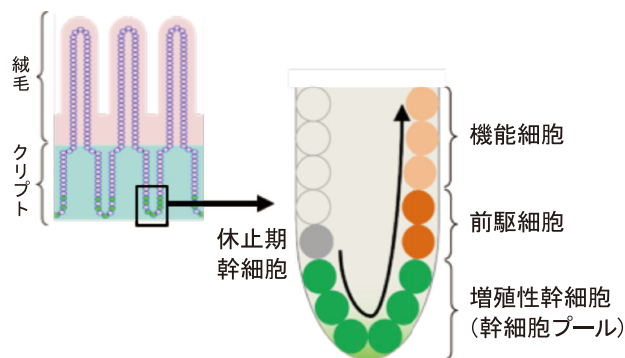


図3-2 腸管の構造と幹細胞

この腸管幹細胞には、細胞分裂時間の長さという観点でさらに2つの種類があることが知られています。恒常的に分裂している幹細胞は、増殖性幹細胞(幹細胞プール)と呼ばれ、その幹細胞特有の遺伝子が働いています。中でも、Lgr5と名付けられた遺伝子が働く増殖性幹細胞(以下、Lgr5幹細胞)が、前述の腫瘍の起源細胞として初めて報告された細胞です。

一方、通常はほとんど細胞分裂をしない幹細胞もごく低頻度ながら存在しており、これらは休止期幹細胞と呼ばれます。休止期幹細胞は、増殖性幹細胞が何らかの障害により失われた際に増殖性幹細胞を作り出す、いわば非常用の幹細胞であると考えられています。

当所では、低線量・低線量率放射線が組織の恒常性にどれくらい影響を及ぼすかを明らかにするため、Lgr5幹細胞に着目して研究を進めてきました。

### 3.2 幹細胞の放射線感受性と線量率効果

まず、当所では小腸に比べて大腸のLgr5幹細胞が放射線に対して感受性が高いこと、高線量率放射線被ばくしたLgr5幹細胞の一部が細胞死を起こすことを明らかにしました<sup>2)</sup>。次に、放射線照射によって大腸のLgr5幹細胞プールに影響が生じるかどうかを、Lineage tracing法<sup>1)</sup>によりさらに詳しく調べました。すると、高線量率放射線被ばくによって幹細胞プールの細胞が入れ替わったことから、照射時に休止期にあった幹細胞が新たにLgr5幹細胞プールを補充したものと考えられました。失われた増殖性幹細胞を補充するために、損傷した休止期幹細胞を増殖させることは、かえって損傷

を突然変異として固定させる恐れがあり、これが将来の発がんリスクに関係すると考えられます。

一方、この大腸幹細胞プールの補充が線量率によってどれほど異なるかを検証したところ、総線量が同じ(1 Gy)にもかかわらず、高線量率(30 Gy/hr)と異なり、低線量率(0.003 Gy/hr)では非照射との有意な差が認められないことが明らかになりました(図3-3)。このように、同じ線量でも線量率が低くなるほど、生物への影響が小さくなる現象は「線量率効果」と呼ばれます。当所では、幹細胞プールの補充を指標とした線量率効果を初めて報告し<sup>3)</sup>、これが高線量率被ばくと比較して低線量率被ばくでは、たとえ同じ線量を被ばくしてもがんになりにくい可能性を示していると考えています。

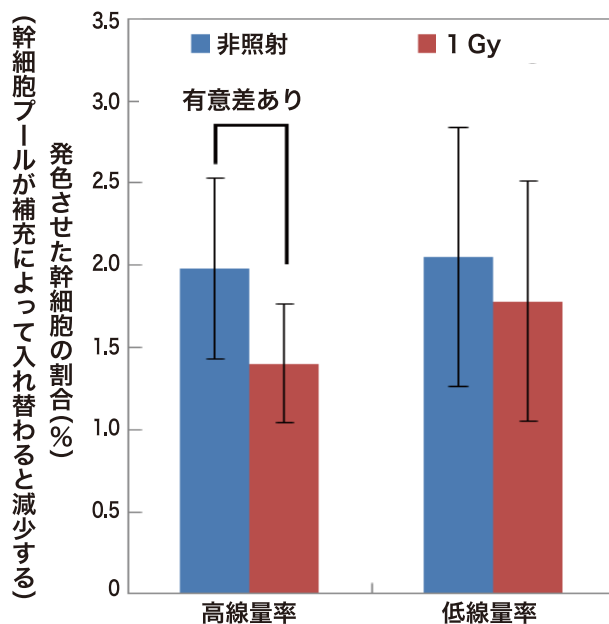


図3-3 放射線照射による幹細胞の入れ替わりに対する線量率効果

<sup>1</sup> 特定の遺伝子が働く細胞に限って人為的に発色させる方法。一度発色した細胞は細胞分裂を経ても色が維持される。本編では、Lgr5幹細胞でのみ発色する遺伝子組換えマウスを用いた。腸管幹細胞プールは、休止期の幹細胞によって補充されない限り発色状態が保たれるため、色の消失割合から幹細胞プールへの影響度を測ることが可能である。

### 3.3 生体組織の健全性維持と幹細胞競合

増殖性幹細胞に対する線量率効果が、どのような機構により生じるのかを明らかにするため、高線量率と低線量率を被ばくした幹細胞でどのような遺伝子が働いているかを比較しました。

その結果、高線量率被ばくしたマウス大腸幹細胞では、高線量放射線被ばくによって引き起こされるDNA損傷応答、細胞死、細胞増殖、炎症などに係る遺伝子群が働いていたのに対し、低線量率被ばくした大腸幹細胞では、細胞膜を介した細胞間の応答や、分泌因子の放出に係る遺伝子群が働いていたことが分かりました。

この細胞膜を介する反応の中には、がん化した細胞が周りの正常な細胞に囲まれた際に、がん化細胞のみが排除される現象<sup>4)</sup>が含まれていることも分かりました。この現象は「細胞競合」と呼ばれており、がん化を回避する生体メカニズムとして近年大きな注目を集めています。

これらの知見を基に、当所では「低線量率被ばく時には幹細胞プール内で生じる幹細胞競合によって、がん化する細胞が排除される」という機構仮説を立てました。

幹細胞競合は、ICRPの報告書(Publication 131)<sup>5)</sup>でも取り上げられた組織の健全性維持<sup>2)</sup>に関する概念のひとつです。低線量率被ばくでは、放射線が細胞に散発的にヒットするため、幹細胞の分裂サイクルが短いほど、線量率の低下とともに集団内に被ばくを受けない幹細胞が存在することになります。腸管の場合、被ばくを経験した幹細胞と被ばくを経験しない幹細胞が競合することで、非被ばく幹細胞が優勢的に幹細胞プールを占める可能性があると考えられます(図3-4)。

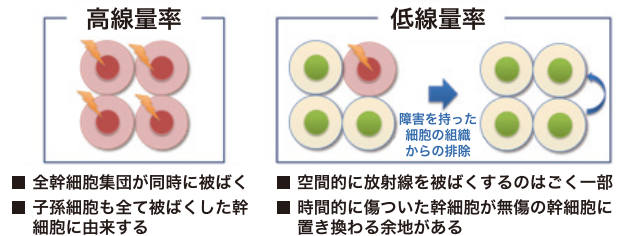


図3-4 幹細胞競合の概念

当所では幹細胞競合がどのような機構によって誘導されるかを2つのアプローチによって解明を進めています。ひとつは、先に示した低線量率被ばくによって働く遺伝子群の役割を解明することです。現在、この遺伝子に幹細胞競合を促進する働きがあるかを明らかにする研究を進めています。もうひとつは、実際に幹細胞競合を可視化する手法です。その詳細なアプローチについては、次章で詳しく述べます。

2 ICRP報告書本文中では、「quality control(品質管理)」と記載されている。

#### <参考文献>

- 1) Visvader JE. Cells of origin in cancer. Nature 469(7330), pp. 314-322, 2011
- 2) Otsuka K, et al. Ionizing radiation leads to the replacement and de novo production of colonic Lgr5+ stem cells. Radiat Res 179(6), pp. 637-646, 2013
- 3) Otsuka K & Iwasaki T. Effects of Dose Rates on Radiation-induced Replenishment of Intestinal Stem Cells Determined by Lgr5 Lineage Tracing. J Radiat Res 56(4), pp.615-622, 2015
- 4) Kajita M & Fujita Y. EDAC: Epithelial defence against cancer-cell competition between normal and transformed epithelial cells in mammals. J Biochem 158, pp.15-23, 2015
- 5) ICRP. Stem cell biology with respect to carcinogenesis aspects of radiological protection. Publication 131, 2015

## 低線量率放射線影響の解明に向けた挑戦

## 4. 幹細胞競合に着目した線量率効果機構

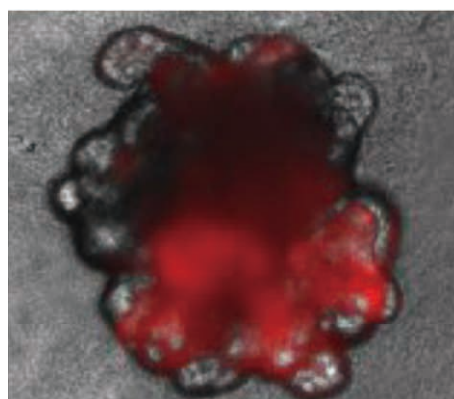
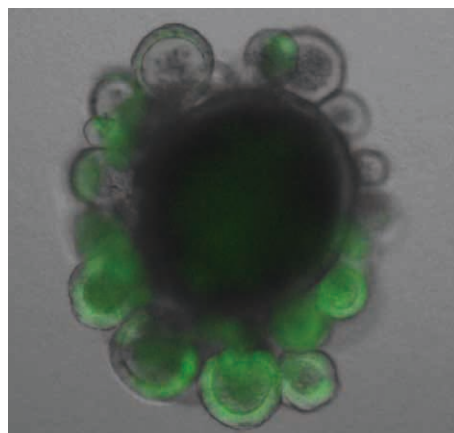
近年、突然変異が生じた細胞が正常な細胞に囲まれると、突然変異細胞が細胞集団から排除されるという「細胞競合」に注目が集まっています。当所では、放射線被ばくを経験した幹細胞は突然変異が生じていなくても、被ばくを経験していない細胞よりも幹細胞集団から排除されやすいという仮説を立て、その検証に取り組んでいます。高線量率被ばくでは、組織の全ての幹細胞が放射線に被ばくしますが、低線量率被ばくでは、放射線に被ばくした細胞と、被ばくしていない細胞が同時に存在します。この時、被ばくを経験した細胞が積極的に排除されることで、突然変異やがん化のリスクが下がると予想されます。このことが、総線量が同じであっても、高線量率被ばくと比較して、低線量率被ばくでは、がんのリスクが低いという「線量率効果」の生物学的メカニズムの1つの候補であると考え、「幹細胞競合」に着目した研究を進めてきました。

本章では、放射線によって誘発される幹細胞の競合が起こっている可能性について、これまで得られた知見と今後の展望について紹介します。

原子力技術研究所  
放射線安全研究センター  
主任研究員  
藤通 有希



原子力技術研究所  
放射線安全研究センター  
上席研究員  
富田 雅典



腸管オルガノイドの顕微鏡画像

上図: 緑色蛍光の細胞が幹細胞  
下図: 赤色蛍光の細胞が一部の機能細胞

# 解明への挑戦

## 4.1 腸管オルガノイドとは？

放射線を低線量率で被ばくしている体内では、臓器・組織内の全ての細胞が一様に照射されないため、被ばくを経験した幹細胞と、被ばくしていない幹細胞が同時に存在します。被ばくを経験したマウスの体内にある幹細胞の振る舞いの変化を追跡調査することは、現在の技術をもってしてもまだ難しいため、試験管内で観察できる細胞培養系で評価する実験が行われています。しかし、古くから行われてきた一般的な細胞培養法では、幹細胞が増殖しても、それが分化して臓器と同じ構造を作ることではできなかったため、試験管内で見られた現象が体内でも起こるのかどうかについて、長年議論が続いてきました。

近年になって、幹細胞を培養して臓器と同じ構造をもつ、いわばミニ臓器である「オルガノイド」を実験室で作製できるようになりました。これにより、体内では観察の難しい幹細胞の動態などの時間変化を、実験室でより簡単に解析することが可能となりました。当所でもこの最新の手法を取り入れて改良し、腸管（小腸、大腸）の幹細胞から、オルガノイドを高効率で形成させることに成功しました(図4-1)。

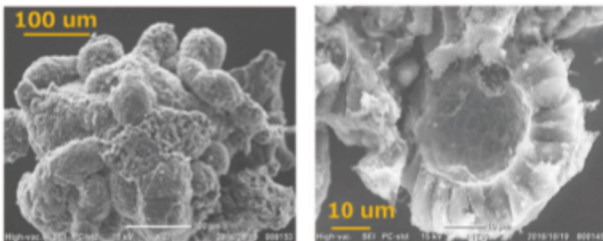


図4-1 オルガノイドの走査型電子顕微鏡画像

## 4.2 オルガノイドを用いた幹細胞競合の評価

低線量率被ばく時に、被ばくした幹細胞と被ばくしていない幹細胞では、どちらが生き残りやすいのかを検証する実験手法を考案しました(図4-2)。具体的には、細胞の由来を識別できるように、異なる蛍光色で細胞を標識できる仕組みを持つマウスを用いました。それらのマウスから取り出した、複数の色の異なる幹細胞を混ぜて1つのオルガノイド(混合オルガノイド)を形成させ、この混合オルガノイドに含まれる細胞について、種類別に数を解析することにより、オルガノイド中にどちらの幹細胞由来の細胞が多いのかを定量的に調べました。

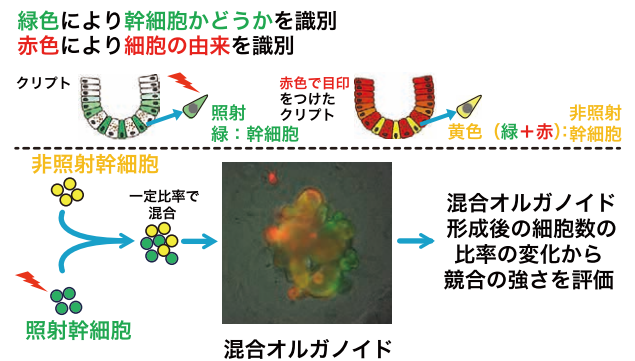


図4-2 オルガノイド幹細胞競合実験の概要

まず、高線量率被ばくを想定し、全ての幹細胞に放射線を照射してから培養すると、オルガノイド内の幹細胞の数は非照射幹細胞のみを培養した場合と変わらず、放射線により増殖能が低下しないことがわかりました。次に、低線量率被ばくを模擬して、照射幹細胞と非照射幹細胞を混合培養して1個のオルガノイドを形成させると、照射した幹細胞由来の細胞は増殖しにくいことを見出しました。

これまで、突然変異を生じた細胞が正常細胞に囲まれると排除されることは報告されてきましたが、本実験では突然変異が生じていない放射線被ばくを経験しただけの幹細胞であっても増殖しにくいという可能性がはじめて示されました。

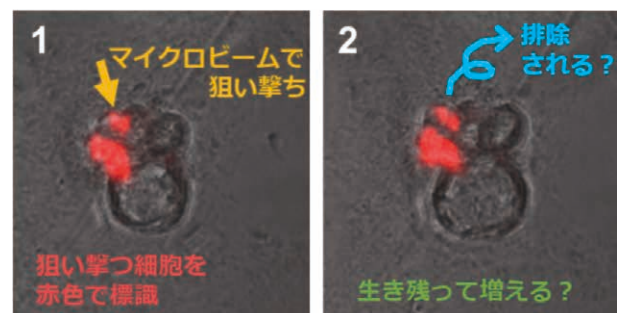
以上から、低線量率被ばくの場合は、放射線被ばくを経験していない幹細胞が優先的に増殖することにより、幹細胞集団を被ばくしていない状況に近づけるということが示唆されました。これが第3章でも触れた、低線量率被ばくに対する組織の健全性維持メカニズムの1つであると考えています。

### 4.3 X線マイクロビームを用いた幹細胞競合検証への取り組み

低線量率被ばくによって生じる、全ての細胞が一樣に照射されない状況を模擬的に作り出し、幹細胞競合の機構をより詳細に調べるために、当所ではX線マイクロビームを用いた研究を行っています。当所が開発した「マイクロビームX線照射システム」<sup>1)</sup>では、細胞核の直径よりも小さいX線で細胞1個を狙い撃ちして遺伝子を傷付けることができるだけでなく、その後も追跡して観察することが可能です。さらに世界中に普及している粒子線のマイクロビームとは異なり、X線を収束させる方法を用いているため、照射エリア外の細胞に散乱線が当たる可能性もありません。そこで、オルガノイド中の細胞を赤色で標識して目印をつけ、その細胞にだけX線マイクロビームを照射することができれば、その細胞がオルガノイドから排除されるのかどうか、より直接的に解析できます(図4-3)。

しかしながら、開発時に本システムで採用した

アルミニウム特性X線は、平面培養した細胞内の小器官を狙い撃ちするためには優れている反面、エネルギーが低いため十分な透過力がありません。そこで、寒天状のゲルの中に存在している厚みのあるオルガノイドを照射するために、現在約24倍の透過力を有するチタン特性X線も利用できるシステムへの改良を行っています(図4-4)。この改良により、世界初となるオルガノイド内の幹細胞へのマイクロビーム標的照射と幹細胞競合の可視化の実現を目指しています。



照射した幹細胞の運命を追跡(1→2)

図4-3 マイクロビーム照射実験のイメージ図

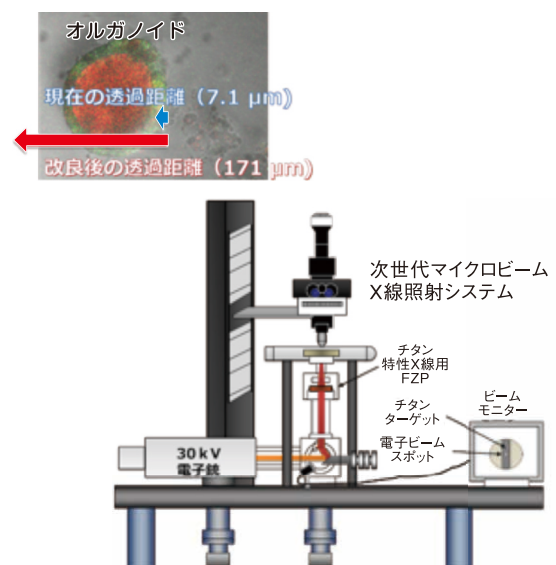


図4-4 改良後のマイクロビームX線照射システムの概要図

#### 4.4 線量率効果の防護体系への反映に向けて

第3章で示した幹細胞の動態を指標とした「線量率効果」や、本章で示した「幹細胞競合」を放射線防護体系に反映させるためには、これらがもたらす結果が、実際に低線量率被ばくによる増殖性幹細胞の損傷蓄積性に関係しているのか解明しなくてはなりません。そこで、当所では増殖性幹細胞のDNAに生じる損傷の数を直接評価する計画を進めています。本研究で用いるのが、DNAの塩基配列を高精度・高効率に調べることが可能な次世代シーケンサ(配列解読装置)です。これを用いて、増殖性幹細胞の遺伝子上に生じたわずかな突然変異を高い精度で測定し、それが線量率の違いによって定量的にどの程度差があるのかを明らかにすることを目指しています(図4-5)。

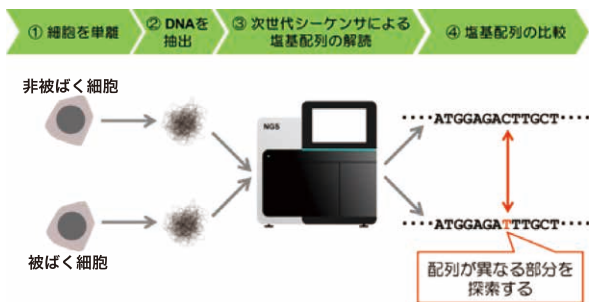


図4-5 次世代解析アプローチ

さらに、これまでの知見は、単一組織(腸管)のデータから得られたものであり、放射線発がんを個体レベルで理解するためには、腸管以外の幹細胞でも同様のことを明らかにする必要があります。しかしながら、他の幹細胞まで網羅的に調べていくには、より多くの時間と労力を必要とするため、当所では組織を一般的に理解するアプローチとして、数理モデルを活用したリスク評価技術の開発を進めています。これは、細胞における幹細胞の

数や、細胞分裂速度、さらには前項で詳述した幹細胞競合などの生物学的に重要な現象をパラメーターとして取り入れ、他の組織で生じる線量率効果を予測する試みです(図4-6)。

このように、生物学の先端手法を用いて幹細胞に生じる損傷を直接評価した結果から、それを裏付けるために仮定した理論を基に数理モデルを構築して検証し、さらにその過程で明らかになった課題を生物実験により解明していきます。上記のサイクルを繰り返して実施し、数理モデルの精度を高めて一般化することで、線量率効果を基盤とした新しい放射線防護の考え方を確立することを目指しています。

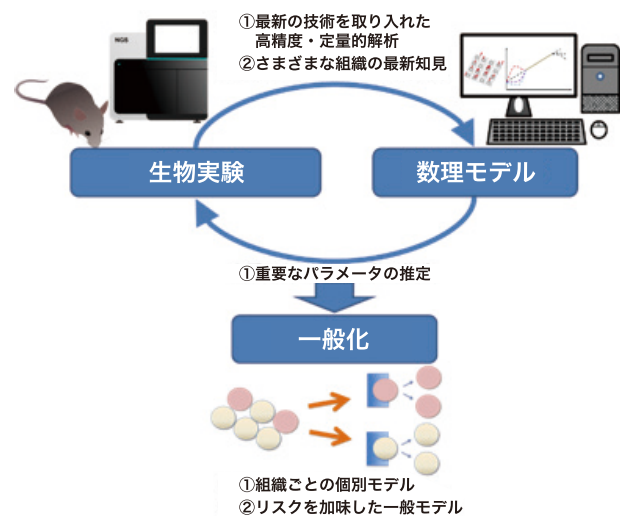


図4-6 数理モデルの活用と一般化

<参考文献>

1) Tomita M, et al. Microbeam studies of soft X-ray induced bystander cell killing using microbeam X-ray cell irradiation system at CRIEPI. J Radiat Res 53(3), pp. 482-488, 2012

## 低線量率放射線影響の解明に向けた挑戦

# 5.放射線防護への研究成果反映に向けた

低線量・低線量率放射線影響に関する生物学及び疫学の個別研究を推進し、さらにそれらを融合させて放射線リスク評価に結びつけることは分野横断的な大きな課題であり、一研究機関が独自に挑戦し達成できるものではありません。

このような多面的な研究の連携を効率的かつ機能的に推進していくために、わが国においても、異分野間・国際間のインターフェースとなるプラットフォームの必要性が認知されつつあり、その設置に向けた動きが進んでいます。

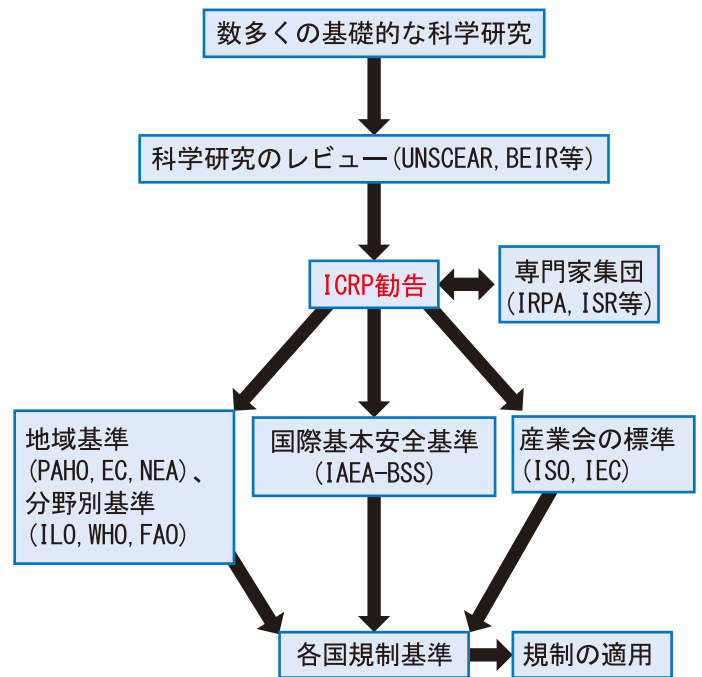
また、日本国内における放射線防護に関する規制は、ICRPの主勧告や国際原子力機関(IAEA)の基本安全基準(BSS)に準拠して定められています。そのため、研究成果などの情報発信についても、これらの国際的な規制に反映されるように適時・適切に行うことが重要になります。

本章では、国内外組織との連携や国際機関への情報発信に関する当所の取り組みについて紹介します。

原子力技術研究所  
放射線安全研究センター  
上席研究員  
富田 雅典



原子力技術研究所  
放射線安全研究センター  
上席研究員  
佐々木 道也



国際放射線防護委員会ICRPの勧告と、研究から規制の適用に至るまでの流れ (ICRP Publication 109を参考に作図)



# 国内外の取り組み

## 5.1 国外での取り組み

放射線生物影響の研究は、様々な種類の放射線（ $\alpha$ 線、 $\gamma$ 線など）、観察対象（遺伝子、細胞、臓器、個体など）、エンドポイント（染色体異常、発がんなど）に対して行われており、これらの放射線量に関する定量的な関連性（線量応答）及びメカニズム解明への取り組みに、数多くの研究者が挑戦しています。しかし、放射線防護で主に対象となる低線量・低線量率放射線の人体への健康影響については、生物学、あるいは疫学個々の研究によって直接的にリスクを評価することが困難であり、「生物学」と「疫学」の融合の必要性が提案されてきました。

こうした分野横断的な研究の連携を推進していくためには、個々の研究者が独自に課題を設定し、研究を進めることは効率的ではありません。したがって、放射線安全規制に反映させる等、成果活用を重視した研究戦略を立案すると同時に、各分野の研究成果や関連する国際的な動向等、取り巻く状況を適宜評価し、これに基づいた計画の見直しを通じて研究戦略のブラッシュアップを長期的に進めていく枠組みを維持していく必要があります。また、このような研究及び枠組みは、一研究機関が独自に実施することは不可能であるため、様々な研究組織、機関等が参画するプラットフォーム型の体制構築が不可欠です。

欧州では、低線量・低線量率の放射線影響研究に関する学際的な連携の枠組みとして、2000年代末から長期的な視野で低線量放射線リスク研究を統合・推進するプラットフォームとして、学際的欧州低線量イニシアチブ（MELODI）が開始されています（図5-1）。また米国でも同様な統合に向けた試みが2016年に立ち上がり、焦点を絞っ

たアウトカム志向的な研究推進により低線量研究全体の活性化が進められています。

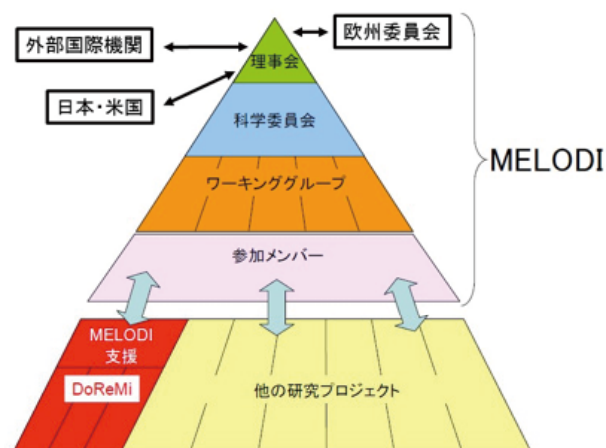


図5-1 欧州の国際的・学際的研究体制<sup>1)</sup>

## 5.2 国内での取り組み

わが国においても放射線影響と防護に関する課題解決を目指したプラットフォームの重要性は、これまで各種委員会や組織等で検討されてきました<sup>2-4)</sup>。最近、量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所が放射線リスク・防護研究基盤を立ち上げて<sup>5)</sup>、分野横断的な課題解決を目指すプラットフォームの体制のあり方等について検討を開始しました。さらに、放射線影響や防護に関連した学会を巻き込んだ、放射線防護研究の推進に向けたネットワーク構築を後押しする活動もあり<sup>6)</sup>、わが国でもプラットフォーム構築に向けた活動が本格化しています。当所は、これらの活動への参加や、学会の専門研究会活動<sup>7)</sup>への参加等を通じ、低線量放射線リスクの適切な推定法の検討に向けた活動への協力を積極的に行っています。

### 5.3 放射線防護体系への反映に向けて

当所は、今後も低線量放射線影響の解明に取り組む研究機関として質の高い研究成果を創出し続けるとともに、国内外組織との連携をより強化・進化させることで、国内の学会活動、各種委員会活動、さらにはオールジャパン体制での課題解決を積極的に支援していきます。また、研究活動の着実な推進と同時に、得られた科学的知見は国内外の学会（国際放射線防護学会等）発表、論文発表等を通じて公表するのみならず将来的な放射線安全規制や放射線防護基準の進展のため、UNSCEARやICRP、IAEA等、放射線影響の取りまとめ、放射線防護体系の勧告、及び安全基準の制定を担っている国際的専門機関に認知させるための活動にも活用し、それらの情報発信についても促進していきます（図5-2）。

例えば、2018年4月にUNSCEAR 2017年報告書<sup>8)</sup>が公刊されましたが、その中には当所が支援してきた高自然放射線地域（HBRA）の疫学調査研究成果がコンテンツの一つとして採用されました。特にインド・ケララ州での疫学調査はかなり強固な知見であり、研究の継続により、低線量でのリスク評価を改善する可能性があるとして評価されました。また、同報告書の作成過程において、欧米の主要な研究者と議論を重ねた結果、本疫学調査研究の国際的な認知度が大幅に向上しました。

このように、当所は国内外の放射線防護規準や国内の放射線安全規制の進展に貢献すべく、様々なチャンネルを用いた活動を続けていきます。

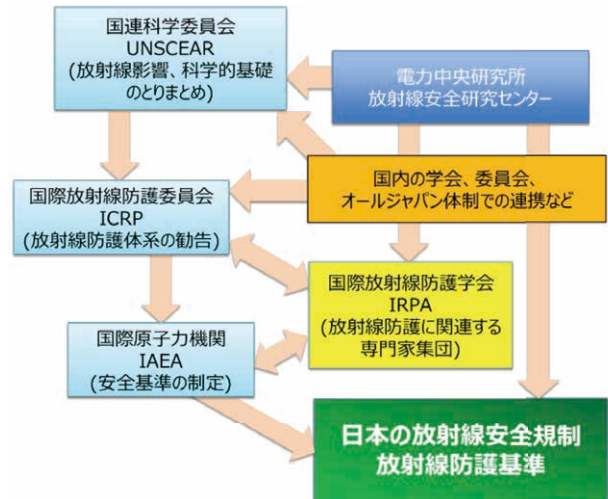


図5-2 放射線防護規準への反映にむけた当研究所の活動と情報発信

#### <参考文献>

- 1) 岩崎、吉田:「欧州における低線量リスク研究動向の分析」、電力中央研究所報告L09007、2010年6月
- 2) 放射線影響分野の安全研究の推進に関する調査、独立行政法人放射線医学総合研究所、2011年3月
- 3) 低線量・低線量率放射線影響研究分野における研究推進方策、低線量放射線影響研究に関する検討会、独立行政法人放射線医学総合研究所、2012年7月
- 4) 文部科学省における放射線医学に係る研究開発の推進方策について（中間とりまとめ）、科学技術・学術審議会 ライフサイエンス委員会 放射線医学戦略検討作業部会、2013年8月
- 5) 放射線リスク・防護研究基盤準備委員会報告書、量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所、2017年3月
- 6) 原子力規制委員会 放射線安全規制研究戦略的推進事業費、（放射線防護研究分野における課題解決型ネットワークとアンブレラ型統合プラットフォームの形成）事業 ネットワーク合同報告会 開催報告書 量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所、2018年3月
- 7) 酒井他:「低線量・低線量率リスク推定法専門研究会活動報告」日本保健物理学会第51回研究発表会、ホテルライフォート札幌、2018年
- 8) 国連科学委員会（UNSCEAR）2017年報告書Annex B「環境線源からの低線量放射線によるがんリスクの疫学的研究」、2018年4月

# 低線量・低線量率放射線影響の 機構解明に必要な技術・実験設備

## オルガノイドの作製技術

マウスの小腸にあるクリプトを取り出した後、酵素を使って1個1個の細胞に分解します。特定の細胞だけを分取することができる装置(セルソーター)を用いて、細胞の蛍光を指標として目

的とする幹細胞のみを単離し、細胞培養容器内に播種します。その後、細胞培養装置を用いて1～2週間程度培養すると、幹細胞が増殖・分化してオルガノイドを形成します。



## 放射線感受性解析設備

本設備は発がん影響の線量率効果の機構解明に用いています。低線量率被ばくを模擬したオルガノイド内の幹細胞への照射は、右図のマイクロビームX線照射システムで実施し、その後、本設備の中核となる次世代DNAシーケンサを用いて、

照射された細胞の迅速かつ詳細な遺伝情報解析を行っています。これにより、発がんの原因となる幹細胞における突然変異の蓄積性の実証を進め、放射線防護基準へ反映していきます。



次世代DNAシーケンサ



マイクロビームX線照射システム

DEN-CHU-KEN  
TOPICS

発行：一般財団法人 電力中央研究所 広報グループ

〒100-8126 東京都千代田区大手町1-6-1 (大手町ビル7階)  
<https://criepi.denken.or.jp/>