

広く利用されている放射線(179)放射線によって誘発される幹細胞競合を捉えることに成功

今回は、前回のコラム(177)でお約束しました通り「電力中央研究所(以下「電中研」という)が、幹細胞からミニ小腸(オルガノイド)を作製する技術を用いて放射線を照射した幹細胞の増殖が抑制される『放射線誘発幹細胞競合』を捉えることに成功した実例」を紹介します。

ゆりちゃん:ところでタクさん、電中研はどのように“オルガノイド”の研究を始めたのですか?

タクさん:興味深い質問ですね。単刀直入に言えば、「『どうして中国やインドの高自然放射線地域(以下「HBRA」という)に住む人々に“がん”で死亡するリスクが増えないのか』という疑問に対して、生物学的機構から解明したい」と思われたのではないのでしょうか。まず、日本のHBRA疫学調査への取り組みは、故・菅原努京都大学名誉教授を中心として1992年から日中共同研究として開始、1998年からはインドやイランも含めた国際共同研究へと展開しました<sup>1</sup>。放射線による発がんリスクは、一般に、線量に応じて高くなるとされていますが、その疫学調査の重要な結果の一つとして、2009年、低線量率被ばくでは積算線量が増加しても発がんリスクが高くない、という注目すべき現象が米国の学術誌Health Physicsに発表されました。これは発がんリスクに線量率効果があることを示唆するとともに重要な発表でしたが、この時点では、「低線量率被ばく集団を対象とした疫学調査が限られていて、得られた結果は信頼区間が広く、そのばらつきの低減も困難」と評価され、関係者の間では、「生物研究によるメカニズムの解明が今後の重要な課題の一つ」と認識されたようです。そのため、電中研では、人工的に制作したミニ臓器(オルガノイド)を使って実際に放射線を照射する生物実験を行い、「線量率効果」が生じるメカニズムを解明する研究を進めてきたと思います。

ゆりちゃん:オルガノイドを使って「線量率効果」が生じるメカニズムの解明に成功したの?

タクさん:前回解説をした細胞競合(コラム178)を、オルガノイドを用いて検証することで、線量率効果が起こりうることを発見しています。図1の上段に記載の「細胞競合なし」と「細胞競合あり」の模式図を見て下さい。オルガノイドの作成には幹細胞が必要です。電中研では、2種類のマウスを使って、「緑色の蛍光を発する幹細胞」と「赤色の蛍光を発する幹細胞」を別々につくり、これらをいろいろな比率で混ぜ合わせて、「混合オルガノイド」を作製しました。ここで注意しておきますが、赤色の蛍光を発する幹細胞は放射線を照射されていませんが、緑色の蛍光を発する幹細胞では①放射線を照射しない、②1グレイの放射線照射を行う、二通りのケースがあります。このような操作を行なうことによって、放射線を受けた細胞と受けていない細胞が共存したとき、どのような動態が生じるかを調べました。

ゆりちゃん:それで結果はどうだったの?

タクさん:図1の上段の模式図(競合あり)に見られるように、非照射の赤色の幹細胞の割合が増えたことから、放射線照射した幹細胞は非照射の幹細胞と比べて増えにくいことが分かりました。すなわち、放射線を受けた幹細胞は生存競争に負ける可能性が高いと考えられました。図1の下段のグラフは、この現象を定量的に解析・評価した結果です。私たちは、放射線を受けた細胞は、ある確率で“がん”になる可能性のあることを知っています。私は思うのですが、生体も、このことを無意識に知っており、細胞競合という道具を使って、発がんのリスクをできるだけ下げようとしているのではないのでしょうか。

ゆりちゃん:この細胞競合と線量率効果の関係をもう一回、簡単に説明してくれませんか?

<sup>1</sup> 本コラム「広く利用されている放射線(161)世界の高い自然放射線量の地域(その4)」参照

タクさん：図2を見てください。電中研は、2017年の年報で、幹細胞競合による線量率効果のメカニズム仮説を提言しています<sup>ii</sup>。まず、幹細胞は、組織を維持するために狭い空間（以下「プール」という）に一定数、保持されていると仮定しました。高線量率・高線量放射線を被ばくした場合、プール内の全細胞が同時に傷つき、一部の細胞が消失し、この消失した細胞を傷ついた幹細胞が補充することで最後には傷ついた細胞が蓄積し、正常な細胞がなくなるという考え方です。一方、低線量率放射線被ばくの場合、プール内の全細胞が同時に傷つくことはなく、分裂時に一定数を超えると競合が起きる。この時、傷ついた細胞が優先的に排除されれば、正常な集団が保たれるという仮説です。今回のオルガノイドを用いた生物実験の結果は、この仮説を裏付けたと言えるでしょう。

(原産協会：人材育成部)

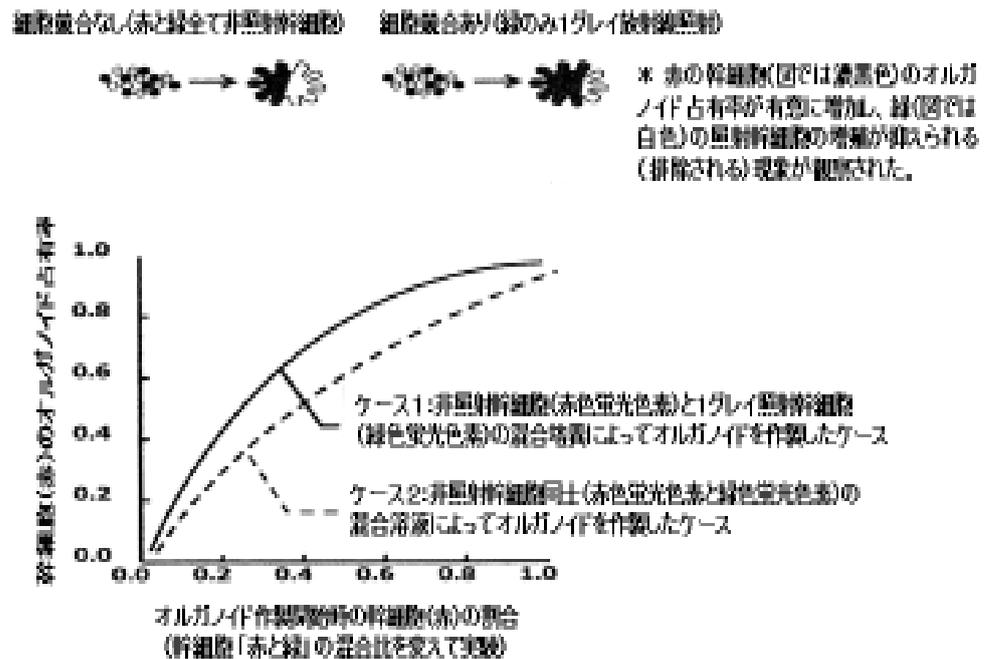


図1. 放射線誘発「幹細胞競合実験」の概要

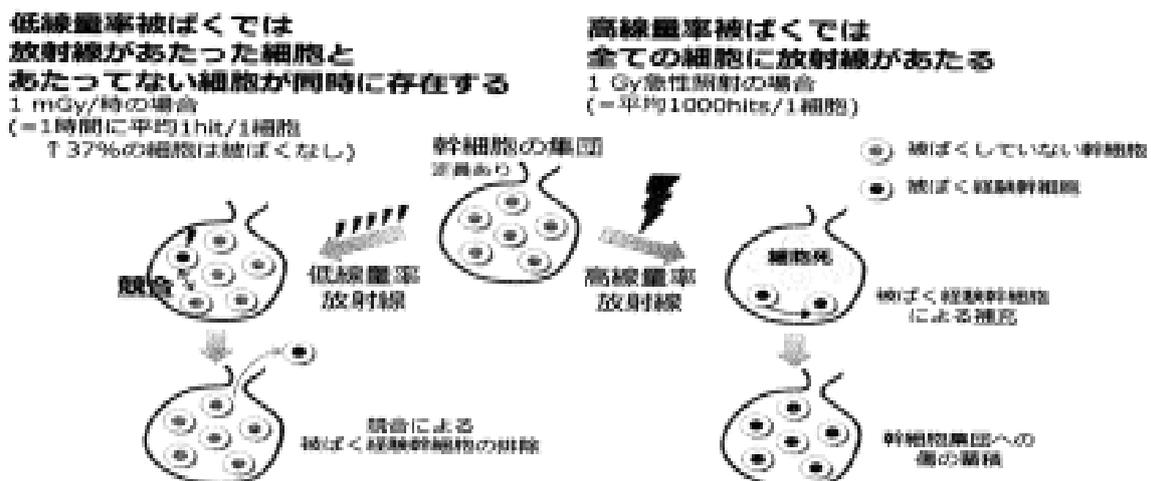


図2. 放射線誘発幹細胞競合の解明により線量率効果のメカニズム解明が進む

(参考: 図1と図2はいずれも日本原子力学会誌Vol.61, No.11「腸管オルガノイドを用いた幹細胞競合研究を参考に作成)

<sup>ii</sup> 電力中央研究所 Annual Report 2017 参照