

**Radiation Research** § 掲載論文

「老齢化の進む原爆被爆者における循環性造血幹および前駆細胞」

京泉誠之、久保美子、三角宗近、梶村順子、吉田健吾、林 奉権、今井和枝、大石和佳、中地 敬、Lauren F. Young、Jae-Hung Shieh、Malcolm A. Moore、Marcel R.M. van den Brink、楠 洋一郎

“Circulating hematopoietic stem and progenitor cells in aging atomic bomb survivors”

*Radiat Res* 2016 (January); 185(1):69-76

(doi: 10.1667/RR14209.1)

**今回の調査で明らかになったこと**

原爆被爆者の血液中の造血幹細胞および前駆細胞の数は年齢とともに低下するが、それらと放射線被曝線量との間に有意な関係は見いだされなかった。

**解 説**

1. 調査の目的

造血幹細胞は放射線感受性が高いことが知られている。原爆被爆者では急性被爆症状のひとつとして、造血機能が低下し、末梢血中の赤血球や白血球などの減少が報告されている。一方、造血幹細胞は再生機能を有するので、原爆被爆者においても、被爆後約 10 週で造血機能がかなり回復したことが知られている。しかし、被爆後 70 年を経過した現在でも、被爆者の造血幹細胞には突然変異などの遺伝子異常が残存していることが分かっている。本調査では、現在でも被爆者の造血幹細胞の機能に放射線の影響が残っているか否かを明らかにするために、血液中を循環する造血幹細胞および前駆細胞の血液単位体積当たりの数とそれぞれの全ての造血幹細胞および前駆細胞集団中での割合を調査し、被ばく線量に応じた影響が見られるか否か検討した。

2. 調査の方法

2011–2013 年に成人健康調査に参加した広島原爆被爆者 231 名（年齢 66–91 歳）から末梢血を採取し、造血幹細胞および前駆細胞を含むと考えられる CD34 陽性で分化マーカー陰性（CD34<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>）の細胞をセルソーターで分離した。この細胞集団中のコブルストーン形成細胞<sup>\*</sup>、長期培養起始細胞<sup>\*</sup>、赤芽球バースト形成細胞<sup>\*</sup>、顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞<sup>\*</sup>、T/NK リンパ球前駆細胞<sup>\*</sup>などの様々なコロニー形成細胞の数を細胞培養により測定した。なお、コブルストーン形成細胞および長期培養起始細胞はそれぞれ造血幹細胞の自己複製機能および多分化機能を反映し、他のコロニー形成細胞はそれぞれの血液細胞系列への分化を既に決定された前駆細胞を反映している。

コブルストーン形成細胞：造血因子非存在下、ストローマ細胞存在下で、未分化な敷石（コブルストーン）様のコロニーを形成するため、自己複製能を有する造血幹細胞由来と考えられている。

長期培養起始細胞：長期間に亘り赤芽球バースト形成細胞や顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞などを産生することができるため、多分化機能を有する造血幹細胞由来と考えられる。

赤芽球バースト形成細胞：赤血球を産生することができる前駆細胞。

顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞：顆粒球あるいはマクロファージを産生することができる前駆細胞。

T/NK リンパ球前駆細胞：T リンパ球あるいはNK リンパ球を産生することができる前駆細胞。

### 3. 調査の結果

#### (1) 年齢との関係

CD34<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>細胞には血液中のすべての造血幹細胞および前駆細胞が含まれると考えられる。その CD34<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>細胞の単位血液量当たりの細胞数は年齢とともに有意に低下することが分かった ( $P = 0.0022$ )。また、いずれのコロニー形成細胞の数も年齢とともに有意に低下した ( $P = 0.0001 - 0.0047$ )。一方、それぞれのコロニー形成細胞の CD34<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>細胞集団中での割合は、T 細胞前駆細胞でのみ年齢により低下し ( $P = 0.010$ )、約 70 歳を過ぎても造血幹細胞の T 細胞への分化誘導機能が老化により低下していくことが明らかになった。

#### (2) 放射線被曝線量との関係

CD34<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>細胞およびコロニー形成細胞の単位血液量当たりの絶対数およびコロニー形成細胞の造血幹細胞および前駆細胞に対する割合には、放射線被曝の有意な影響は観察されなかった。

### 今回の調査の意義

以上の結果より、約 70 歳を過ぎても造血幹細胞機能は連続的に老化し続けることが分かった。特に、T 細胞への分化誘導機能（能）が老化により低下していくことが明らかになった。その上で T 細胞では老化による胸腺機能の低下が末梢のナイーブ型成熟 T 細胞\*の減少を誘導すると考えられているが、造血幹細胞自体の老化による T 細胞への分化誘導機能の低下も原因のひとつであることが明らかになった。また、CD34<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>細胞およびコロニー形成細胞の単位血液量当たりの絶対数およびコロニー形成細胞の造血幹細胞および前駆細胞に対する割合には、放射線被曝の有意な影響は観察されなかったことから、放射線被曝後、長い年月を経過し、被曝者の老齢化が進む中、その造血幹細胞および前駆細胞の細胞数と機能は、全体として正常レベル（同年代の非被曝群のレベル）に回復していることが示唆された。

ナイーブ型成熟 T 細胞：これは上述「(1) 年齢との関係」4 行目の T 細胞前駆細胞とは異なり、胸腺環境下で T 細胞前駆細胞から分化した成熟リンパ球で、末梢で抗原刺激によりメモリー型 T 細胞になる。今回の結果は、造血幹細胞の老化により、T 細胞前駆細胞の産生が低下し、結果として胸腺でのナイーブ型成熟 T 細胞産生も低下するという可能性を示唆した。

放射線影響研究所は、広島・長崎の原爆被曝者および被曝二世を 60 年以上にわたり調査してきた。その研究成果は、国連原子放射線影響科学委員会（UNSCEAR）の放射線リスク評価や国際放射線防護委

員会（ICRP）の放射線防護基準に関する勧告の主要な科学的根拠とされている。被爆者および被爆二世の調査協力に深甚なる謝意を表明する。

§*Radiation Research*誌は、放射線影響学会（Radiation Research Society）の公式月刊査読学術誌であり、物理学、化学、生物学、医学の領域における放射線影響および関連する課題の原著と総説を掲載している。（2014年のインパクト・ファクター：2.911）