

Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis § 掲載論文

## 「原爆被爆者の循環性造血幹および前駆細胞における自然発生 $\gamma$ H2AX フォーカス形成と前駆細胞機能との関連性」

梶村順子、京泉誠之、久保美子、三角宗近、吉田健吾、林 奉権、今井一枝、大石和佳、中地 敬、Nan-ping Weng、Lauren F. Young、Jae-Hung Shieh、Malcolm A. Moore、Marcel R.M. van den Brink、楠 洋一郎

“Relationship between spontaneous  $\gamma$ H2AX foci formation and progenitor functions in circulating hematopoietic stem and progenitor cells among atomic-bomb survivors”

*Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2016 (May); 802:59-65

(DOI: 10.1016/j.mrgentox.2016.03.007)

### 今回の研究で明らかになったこと

赤血球や白血球などの血液細胞を造る造血幹細胞および前駆細胞（以下、幹・前駆細胞）に DNA 損傷が多く認められる原爆被爆者では、被曝線量が高いほど、造血幹細胞の自己複製能力が低下している可能性が示唆された。

### 解 説

#### 1. 研究の目的

造血幹細胞の DNA 損傷の蓄積は、老化による造血機能の低下の要因のひとつと考えられている。しかしながら、放射線被曝と DNA 損傷蓄積による造血機能低下との間に関連性があるか否かは知られていない。本研究では、被爆者の血液を循環している幹・前駆細胞に生じている DNA 損傷の頻度を調べ、その放射線被曝および造血機能との関連性を検討した。

#### 2. 研究の方法

2011–2013 年に成人健康調査（AHS）に参加した広島原爆被爆者 229 名から同意のもとに供与された末梢血を用い、CD34 陽性で分化マーカー陰性の CD34+Lin-を示す幹・前駆細胞について、 $\gamma$ H2AX フォーカス形成<sup>\*</sup>を指標とした DNA 損傷頻度ならびにコブルストーン形成細胞<sup>\*</sup>で検出される幹・前駆細胞自己複製能などの造血機能を評価した。また、造血系の老化を評価するための指標として顆粒球テロメア長<sup>\*</sup>を測定した。

**$\gamma$ H2AX フォーカス形成：**細胞の DNA の二本鎖が切断されるような損傷を受けると、その損傷部位に  $\gamma$ H2AX などの DNA 修復たんぱく質がフォーカスと呼ばれる集塊を形成する。形成されたフォーカスを検出し、その数を測定することにより、DNA 損傷の頻度を調べることができる。

**コブルストーン形成細胞：**骨髄で造血幹細胞が自己複製する際の環境に類似した細胞培養系を試験管内で調製（造血因子非存在下、ストローマ細胞存在下で幹・前駆細胞を培養）すると、造血幹細胞が未分化な敷石（コブルストーン）様のコロニーを形成する。自己複製能を有する造血幹細胞がどの程度存在するか評価できると考えられている。

顆粒球テロメア長：テロメアは染色体の末端部分に位置し塩基配列の反復構造で、細胞分裂毎に短くなっていくことから、細胞のテロメア長は老化の指標として用いられる。顆粒球は生体内での寿命が数日以内と短く、造血前駆細胞から常に造られ続けているので、顆粒球テロメア長は造血系全体の老化を評価するための指標と考えられている。

### 3. 研究の結果

#### (1) 幹・前駆細胞の DNA 損傷頻度と被曝線量との関連

DNA 損傷 ( $\gamma$ H2AX フォーカス形成) 頻度は被曝線量の上昇に伴い 1.5 Gy までは緩やかな減少を示した。それ以上ではフォーカスの増加が観察された。 $\gamma$ H2AX フォーカスで検出される DNA 損傷は数日で修復されると考えられるので、検出された DNA 損傷は原爆放射線によるものでなく、採血までの数日間に酸化ストレスなどにより生体内で誘導されたものと考えられる。今回認められた被曝線量との関連性からは、被曝線量 1.5Gy 以下の原爆被曝者では、そのような DNA 損傷ストレスが少なくなっている、あるいは DNA 修復が効率よく働いている可能性が視われるが、詳細は不明である。

#### (2) 幹・前駆細胞の DNA 損傷頻度と顆粒球テロメア長との関連

$\gamma$ H2AX フォーカス形成頻度が高いと顆粒球テロメア長が短い傾向が認められ、幹・前駆細胞の DNA 損傷が造血系の老化と関係することが示唆された。同様な関連性は他の研究から知られており、今回、原爆被曝者においても老化との関連性が確認された。

#### (3) 被曝線量と DNA 損傷頻度との相互作用効果

被曝線量と  $\gamma$ H2AX フォーカス形成頻度はコブルストーン形成に対して負の相互作用を及ぼすことが示唆された。すなわち、造血幹細胞の自己複製能は、被曝線量がより高く、かつ DNA 損傷がより多い被曝者で低下しているのかもしれない。

### 今回の研究の意義

放射線被曝後、長い年月を経過して原爆被曝者の高齢化が進む中、被曝者の造血機能は全体として正常の老化のレベルであるが、幹・前駆細胞に DNA 損傷が多く蓄積されている上記の被曝線量域の被曝者では、老化による造血幹細胞の自己複製能低下に原爆放射線被曝が関係する可能性が示唆された。

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 70 年近く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。被曝者および被曝二世の調査協力に深甚なる謝意を表明する。

§ *Mutation Research—Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* は、Mutation Research 誌 (遺伝子損傷に関する表現型・遺伝子型の基本的メカニズムに焦点を当てた、突然変異に関する研

究論文を掲載する査読学術誌)の一部門誌である。試験管内・生体内などでの特定の物質の遺伝的毒性検査や、ヒト集団における遺伝毒物への曝露による健康影響の評価など、遺伝毒物学の分野における論文を掲載している。(2015年のインパクト・ファクター: 1.83)