

Radiation Research^s掲載論文

「胎生期被曝の影響:マウス甲状腺細胞の染色体異常頻度は被曝時期により大きく異なる」

濱崎幹也、Reid D. Landes、野田朝男、中村 典、児玉喜明

“Irradiation at different fetal stages results in different translocation frequencies in adult mouse thyroid cells”

Radiat Res 2016 (October); 186(4):360-6

(doi: 10.1667/RR14385.1)

今回の調査で明らかになったこと

胎生期に被曝後、成体となったマウスの甲状腺における染色体異常頻度を調べた。その結果、放射線の影響は被曝した時期によって大きく異なることが分かった。すなわち、受胎後 6.5 日（器官形成期前）に被曝した場合には生じる染色体異常の頻度は著しく低いけれども(5.8×10^{-3})、受胎後 15.5 日（胎仔期）に被曝した場合には、母親と同程度の染色体異常頻度を示した(25.3×10^{-3})。これまでの結果と合わせると、胎仔の組織幹細胞は主としてニッチ*へ定着した後に被曝することで初めて被曝の影響を記録できる一方で、定着前の被曝だと被曝により傷を受けた細胞が負の淘汰を受けニッチへ定着できないために影響が残らないと推測することが出来る。

ニッチ*：組織幹細胞が機能するための微小環境。

解 説

1950 年代から開始された疫学調査（症例対照研究）から、胎児は放射線に対する発がん感受性が高いと言われている。しかしその一方で、放影研で行ってきたリンパ球における染色体異常を指標にした調査では、胎児被曝者では被ばくの影響がほとんど残っていないことが分かっている。我々は胎仔被曝マウスの組織に生じる染色体異常を調査することで、これらの一見矛盾している観察結果を理解できるのではないかと考えて研究を行っている。

1. 調査の目的

胎生期被曝により生じる染色体異常の組織による違いを検証するために、これまでにマウス造血細胞、ラット乳腺上皮細胞について研究を行ってきた。今回は新たに、マウス甲状腺上皮細胞における染色体異常頻度を調べた。また照射時期を変えた実験も行っており、胎仔被曝後に生じる染色体異常頻度が、被曝時期により異なるか明らかにしたいと考えた。

2. 調査の方法

妊娠 6.5 日あるいは 15.5 日目のマウスに X 線 2 Gy を照射した。生まれた仔マウスが成体となった後（8 週齢以降）において仔マウス、母マウスから甲状腺を採取し、甲状腺上皮細胞の培養（5-6 日）を行い、通常法により染色体標本を作製した。胎仔被曝により甲状腺細胞に生じた転座等の安定型染色体異常の検出には 1 番染色体（緑）と 3 番染色体（赤）を染める FISH 法*を用いた。染色したスライドを観察し、転座等の安定型染色体異常を集計した。一部のマウスについては脾臓 T リンパ球の培養、染色体分析も行った。

FISH 法*：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法とも呼ばれる染色法のひとつ。構造異常の有無を調べたい染色体（今回の実験ではマウスの 1 番と 3 番染色体）のライブラリー（個々の染色体から得られた DNA を大腸菌の中で増やしたもの）から DNA を得て、それを蛍光物質で標識したものを使う（プローブと言う）。検査する染色体標本上にある DNA の 2 本鎖を 1 本鎖にゆるめる（変性）処理後、プローブと反応させる（ハイブリッド形成させる）ことで特定の DNA 配列に人工的な色を付けることができる。

3. 調査の結果

- (1) 受胎後 15.5 日目（胎仔期）のマウス胎仔に 2 Gy 照射した場合、その個体が成体になった時の甲状腺細胞における染色体異常（転座）の頻度は 25.3×10^{-3} (30/1155) で、明らかに非照射コントロール群の 0.1×10^{-3} (0/1007) よりも高かった。この胎仔照射群における頻度は、成体雌（照射された胎仔の母親を含む）を照射した場合の 33.6×10^{-3} (43/1244) に類似していた。以上の結果は、以前に観察したラット胎仔を照射した場合の乳腺細胞における結果と同様である。
- (2) 他方、もっと早期の受胎後 6.5 日目（甲状腺の器官形成期前）に 2 Gy 照射した場合は、転座頻度は 5.8×10^{-3} (3/502) であり、受胎後 15.5 日目の 25.3×10^{-3} (30/1155) と比較して大幅に低かった。このことから胎仔の放射線感受性は被曝する時期によって異なり、甲状腺の場合、器官形成期前の被曝による放射線の影響はほとんど残らないことが判明した。一方、造血組織ではどちらの時期に照射しても染色体異常はほとんど残らなかった（造血幹細胞は生後になって初めてニッチに定着すると言われている）。

今回の調査の意義

胎仔被曝によりマウス甲状腺に生じる染色体異常の頻度は、被曝時期（器官形成期前、胎仔期）により異なることが分かった。考えられる理由のひとつは、被曝した組織幹細胞がニッチに定着しているか、まだ定着していないかの違いではないかと思われた。すなわち、組織幹細胞がニッチに定着する前に被曝すると、異常を持った細胞は何らかの理由でニッチに定着できないが、ニッチに定着した後に被曝すると幹細胞は DNA に生じた傷害を修復して生き残ろうとする（誤った修復の結果、染色体異常になる）のではないかと考えられる。今回の調査結果は、胎児の放射線被曝による発がんリスクのメカ

ニズムを考える上で役に立つであろう。

放射線影響研究所は、広島・長崎の原爆被爆者および被爆二世を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。（2015年のインパクト・ファクター：2.67）