

2020 年度部の概要

分子生物科学部(以下、分生部)は、原爆被爆者や被爆者の子どもを対象とした臨床研究や疫学研究で明らかになった放射線の影響に関する機序研究を実施することで、放影研の使命を支えている。研究内容は(1)遺伝的影響調査、(2)放射線発がん調査、および(3)放射線被ばく関連のがん以外の疾患の調査である。当部は、2015 年に遺伝学部と放射線生物学/分子疫学部を統合して発足した。当部には 4 つの研究室(分子遺伝学、細胞遺伝学、細胞生物学、免疫学)があり、現在分生部は大きな転換期にある。

(世界中のいくつかの研究室で行われた動物モデル系を用いた研究結果に基づき)原爆放射線被ばくによる遺伝的影響が懸念されていたため、放射線被ばくと遺伝的影響との関係は大きな関心事であり、放影研の前身である ABCC が開始した初期の一連の調査に含まれていた。調査は様々な方法で行われた。これらの調査では、被爆者の子どもに測定可能な遺伝的影響がないことが示唆された。しかし、これらの調査で用いられたエンドポイントや統計的検出力には限界があり、このような影響に関する研究は現在も続けられている。

分生部では、母親、父親、子どものトリオを対象とした WGS 研究に力を入れている。これらのトリオでは、両親のどちらか一方(場合によっては両方)が原爆放射線に被ばくしている。これらの研究を補完し、機序を調べるためにモデル系を用いた研究も行っている。これらの研究は全て、放影研の全研究部が関与する疫学および臨床的コホートにおける被爆者の子どもの研究と関連付けられ、統合されている。

放射線発がんや免疫学的影響に関わるプロセスの研究も、ABCC の設立後比較的早期に開始されており、戦略計画を進めつつこのような研究を継続している。これらの研究は当初、旧放射線生物学/分子疫学部で行われていたが、現在は主に細胞生物学研究室および免疫学研究室が行っている。

分生部では現在、被爆者やその子どもから得られた FFPE 試料などの組織に基づくバイオサンプルを用いて、最新のイメージング、ゲノミクス、プロテオミクス、免疫学的アプローチにより、分子、細胞、組織レベルで放射線の影響を調べることを目的とし、放射線発がんに関わるプロセスについて検討する新しいプログラムを策定している。さらに、これらの影響をより深く理解し、バイオサンプル研究から生まれた仮説を批判的に検証するために、モデル系も使用する。これらの研究を、放影研全体の分子疫学的アプローチの一環として、放影研のコホート研究から得られたデータと統合する。

分子疫学分野のその他の研究では、遺伝的感受性や遺伝子と環境の相互作用を調べる研究所全体の共同研究や、潜在的なバイオマーカーの研究がある。当部の免疫学および免疫遺伝学的アプローチは、これらの組織を用いた研究を実施するとともに、心血管疾患に重点を置いたがん以外の疾患の機序を調べる現在の取り組みを継続する。

これらの重点分野では、ゲノミクス、トランスクリプトミクス、メタボロミクス、プロテオミクス、免疫学的アプローチを用いた統合的解析を行うため、放影研内外の専門家と共同研究を行う。これらのデータを疫学および臨床的データと結び付けることにより、他機関では現在不可能な放射線関連疾患のプロセスに関する新たな洞察が得られるだろう。

2020 年度業績

放射線と遺伝的影響

分生部遺伝学プログラムおよび放影研全体の研究で最も重要な取り組みは、原爆被爆者とその子どもから成るヒトリオに焦点を当てた全ゲノムシーケンシング(WGS)研究である。この研究は全所的な F1 アンブレラプログラムの主要な部分を占めている。2020 年度は、統計部と共同で、F1 における放射線誘発の SNV、小規模挿入欠失(スモールインデル)、多部位突然変異(マルチサイト変異)の検出力推定に関する統計計算を行った。これは、我々が過去に行った動物実験の結果と、他機関が発表したデータを基にした。この統計的結果から、今回のプロジェクトに必要なトリオ数が判明した。さらに、放影研でのヒトゲノム解析研究のために、セキュリティ管理されたコンピューターームを 2 室整備した。ヒト WGS 研究の最も重要な問題の 1 つは、ELSI に関するものである。この点について、昨年 SAC から提案があったように、12 月 10 日-11 日に「放射線影響研究所の原爆被爆者と二世のゲノム研究における ELSI ワークショップ」と題した国際ワークショップを Zoon 会議形式で開催した。日米のゲノム倫理学者 9 名が集まり、放影研におけるゲノム研究の倫理面について検討した。討論および助言の要約は、2021 年に適当な学術誌に掲載予定である。内村、佐藤、野田(分生部)、スポスト(統計部)、PI; 内村。

● ヒト細胞を用いたトリオ WGS の実行可能性調査

本調査の目的は、ヒトトリオ WGS 研究に必要なパイプラインを構築することである。これまでに、塩基置換や小規模挿入欠失(約 30bp 未満)を検出するための WGS 解析パイプラインを構築した。2020 年度には、(1) ショートリード NGS データ用の最新ソフトウェアとロングリード NGS (Nanopore)を用いたより複雑な変異の検出、(2) メチル化チップとロングリード NGS データを用いたエピジェネティックな影響の評価、および(3) 遺伝子チップを用いた全ゲノムのスキニングに関しても全ゲノム解析パイプラインの実行可能性を検証した。当該研究では、日本人由来のヒトリンパ芽球細胞株(2Gy の X 線を照射したクローンと照射していない対照クローンを 2 組、計 4 個のクローン)を使用した。(1) SvABA や Delly などソフトウェアパッケージを所内のクラウドサーバーに導入し、候補となるバリエーションをコールした。これらの候補バリエーションを、ロングリード NGS(Nanopore)で得られた WGS データを用いて検証した。これまでのところ、SvABA による候補の検証は全て完了しており、1 細胞クローンあたり 4-8 個の de novo 構造変異(10 Mb の欠失を含む)が見つかった。Nanopore のロングリード NGS 解析用として、リンパ球細胞由来の DNA 試料を調製し、1 試料あたり 70-90GB の配列データ(23-30 倍のカバレッジに相当)を得た。単一リードの N50 長は約 22Kb であった。いくつかの構造変異を同定したが、その一部はショートリード NGS データでは検出されなかったものであり、Nanopore のリードデータに基づく Sniffles ソフトウェアを用いた成果である。(2) Illumina 800K メチル化アレイを用いて、4 個の細胞クローン(放射線照射クローン 2 個、対照クローン 2 個)のメチル化状態を解析した。その結果、放射線照射したクローンに特有の明らかな特徴は見られなかったが、細胞系列に沿った関係が判明した。現在、Nanopore の WGS データを用いてメチル化状態を評

価するためのパイプラインを構築中である。この後、結果を比較してデータの検証を行う予定である。(3) Illumina 600K SNP アレイの実行可能性を検証した。666K SNP 部位のうち、この試料では約 96K の部位がヘテロ接合を示した。さらに、2 つの放射線照射細胞クローンにおいて、それぞれ 2 つの構造変異(3 番染色体の 5 Mb の欠失と 16 番染色体の長腕の重複)を同定した。ヒトリオの WGS 研究に必要な追加の解析パイプラインをいくつか作成することができた。予算の関係などで、トリオ研究で使用する手法はまだ決まっていないが、今回作成したパイプラインを使用することで、外部の共同研究者と協力して解析を進めることが容易になる。(内村、佐藤)、PI; 佐藤。

- 放射線照射した精原細胞または成熟卵母細胞から生まれた F1 マウスにおける放射線誘発性変異の特徴づけ

親の放射線被ばくが子どもに及ぼす影響を理解するためには、より複雑なタイプの変異を解析することが重要である。2019 年度までは、放射線照射した親から生まれた子どもの de novo 生殖細胞変異(主に塩基置換と小規模欠失)を調べていた。その結果を論文として発表した(佐藤ら、2020 年)。新規の研究の目的は、複雑な構造変異を含む de novo 変異のマウス生殖細胞における発生率を明らかにし、その検出の方法論を確立することである。de novo 変異の検出には、ショートリード NGS(Illumina)、ロングリード NGS(Pacbio および Nanopore)、光学マッピング法(Bionano Saphyr)を用いた。これらの手法を用いて、自然発生的な de novo 生殖細胞突然変異を効率的に解析するために、14 年間の飼育(40 世代以上)によって確立された突然変異蓄積(MA)マウス系統を解析した。その結果、すべてのシーケンスプラットフォームで質的にも量的にも十分な WGS データを得ることができ、de novo 生殖細胞突然変異についていくつかの新しい知見を得た。例えば、短いタンデムリピート領域上の変異を正確に検出することが可能になり、挿入欠失の自然発生率はこれまでに我々が報告した推定値の 40 倍であることが判明した(内村ら、2015 年)。さらに、11 個の de novo レトロトランスポゾン変異(主に約 7 Kb LINE 挿入)と、セグメント重複(200 kb 領域)とその部分的な逆位の組み合わせからなる非常に複雑な変異を含む、少なくとも 41 個の大規模な構造変異を確認した。この発生頻度は、従来の方法で推定されていたものよりもはるかに高いものであった。最先端の技術を用いて、さまざまなタイプの変異を検出するためのいくつかのパイプラインを開発することに成功した。同時に、マウスの自然発生突然変異の特徴も明らかになりつつある。今回の成果は、今後のヒトリオの WGS 研究にとって重要なものである。(内村、佐藤)、PI; 佐藤。佐藤、2020a、2020b、および印刷中。

- モザイク変異を用いた系統樹の再構築方法の開発

本研究の目的は、モザイク変異を用いてマウス胚形成時の細胞系列の系統樹を再構築する方法を開発することである。この方法は、放射線生物学をはじめとする生命科学の多くの分野で役立つ。例えば、この方法は「クローン性造血プロジェクト(PI、吉田)」で使用される予定である。体組織にモザイク状に存在する de novo 突然変異を、深い(厚い)カバレッジの全ゲノムシーケンスで検出する。次に、複数の組織試料におけるそのバリエーション対立遺伝子頻度(VAF)を正

確に測定する。最後に、数理モデルと VAF データを用いて、初期胚形成期の系統樹を再構築する。これにより、新しい系統樹の再構築方法を確立することに成功した(2020 年に特許出願済み)。また、フルペーパー(論文)完成に必要な検証実験およびいくつかの追加実験を実施した。「初期胚期における変異は、生体内での体細胞と生殖細胞のダイナミクスを解き明かす」というタイトルの論文は、近日中に投稿予定である。論文の要旨は以下の通り。接合後(受精後)の突然変異は、遺伝的疾患症候群やがんにかかりやすい素因をもたらす、子孫に遺伝病をもたらす。しかし、これらの変異がどのような順序で発生したのかを把握することは困難であり、変異がどのように発生し、どのように体細胞や生殖細胞に遺伝するのかについての知識はまだ限られている。深度の深い(つまり厚いカバレッジの)全ゲノム配列解析により、バルク組織試料中に存在するモザイク変異を検出し、各モザイク変異のバリエーション対立遺伝子頻度の演算関係を用いて、胚の変異蓄積の経緯を再構築した。再構築した系統樹は最大で 32 の枝を持ち、受精卵から生殖細胞特異的な系列または体細胞特異的な系列に至る過程を示している。系統樹の再構築により、接合後の細胞分裂で生じた 2 つの娘細胞が、成体組織や子孫に非対称的に寄与することが示された。さらに、この系統樹から突然変異率の推定値が得られ、接合後の細胞分裂ごとに約 1.0 の突然変異が発生することが判明した。この結果は、我々の新しい方法によって、全身規模で網羅的に胚の系統を簡単に追跡することが可能になることを示すものである。(内村)

- 培養下のマウス精原細胞における放射線誘発突然変異の研究

どのようにして放射線被ばくが精原幹細胞の変異を誘発し、その変異が次世代に伝達されるのかに関する機序を理解するため、マウスの精原細胞(以下、GS、生殖幹細胞)の *in vitro* (試験管)培養に基づく方法に着手した。来年の *in vivo* 移植研究に向けて、今年 *in vitro* の GS 細胞の変異誘発実験を行った。培養した GS 細胞に X 線を照射し、生き残った細胞のコロニーを回収した。対照(非照射)群、2-Gy 照射 GS 細胞、4-Gy 照射 GS 細胞からそれぞれ 5 クローンについて、aCGH(MacroGen/Agilent 標準法)によりゲノムの構造変化を解析した。ゲノムシーケンシング全体については、放射線誘発 SNV や小規模挿入欠失およびマルチサイト変異を検出するために、対照群クローンと X 線照射した GS 細胞クローンでショートリード WGS を実施した。aCGH 解析の結果、放射線照射クローンでは NHEJ が媒介したと思われる 1 つの欠失のみが検出された。WGS では、4Gy 照射したクローンにおいてマルチサイト変異と欠失変異が明らかにそれぞれ 2.5 倍と 4 倍に増加していたが、SNV と挿入はわずかな増加にとどまっていた。興味深いことに、非照射の対照群で検出されたこれらの挿入欠失は主に繰り返しの配列に由来するものであったが、放射線関連の変化は主としてユニークな配列に生じており、GS 細胞における放射線が関連する突然変異誘発に NHEJ が関与することが示された。来年には、これらの GS 細胞を雄マウスの精巣に移植して、個々の変異の遺伝性を調べる予定である(野田、濱崎、佐藤、内村)。PI:野田、文部科学省科学研究費補助金(No.20K12179)による一部助成。

放射線生物学的線量推定

原爆放射線のヒトへの影響を調べるために、AHS コホートの原爆被爆者のサブセットについて細胞遺伝学的な生物学的線量測定の研究を行った。1、2、4 番染色体の安定型転座頻度を検出するために、合計 1,868 人の被爆者（広島で 1,179 人、長崎で 689 人）を 2 色 FISH 法により調べた。データ収集完了後、DS02R1 推定骨髄線量と比較した FISH データの解析を最近完了し、現在その結果を発表する論文を作成中である。一部の結果の概要は以下の通りである：FISH データから得られた線量反応では、通常ギムザ染色法を用いた過去の研究で観察されたのと同様に、両市共に個人の転座頻度が広範に散らばっていた。両市間の差は有意であったが、大幅に小さくなっていたので、過去の研究で見られた大きな両市間の差は、主として広島と長崎の研究所間の異常検出率の違いによるものと考えられる。また、長崎の工場労働者を解析から除外すると、両市間の差は有意でなくなった。日本家屋で被爆した人を基準とした場合、長崎の工場を含む他の遮蔽区分の人の線量反応は有意に低かった。この結果から、一部の被爆者の物理的線量推定値に遮蔽関連の偏りがあることが示唆された。今回の FISH 研究では、我々が通常ギムザ染色で約 70%の転座の検出に成功していたことも再確認された。（児玉、濱崎、Cordova、Cullings）。PI;児玉。

放射線とがん

- 疫学調査では、放射線被ばくにより原爆被爆者の肝細胞がん(HCC)の過剰相対リスクが高くなっていることが示されている。また、特定のマウス系統は放射線誘発の肝細胞がん罹患しやすい。2020 年には、X 線照射したマウスから分離した肝臓の星状細胞およびマクロファージにおける炎症性サイトカインおよび老化関連分子の発現について評価する実験研究計画書を策定した。当該研究計画書に基づき得られた予備的結果によると、照射後 3 ヶ月のマウスの肝星状細胞では、非照射対照群に比べて *Ifnb1* 遺伝子と *Ccl5* 遺伝子の発現レベルが高く、*Lmnb1* 遺伝子の発現レベルが低い傾向にあった。この結果は、放射線によって cGAS-STING 経路が活性化された可能性を示唆しており、*Lmnb1* の機能不全による核の完全性の低下が原因であると考えられる。これは、肝星状細胞において、1 型 IFN 反応を介して炎症性サイトカインの産生を促進する可能性がある。
- 胎生期に被ばくしたマウス造血幹細胞の染色体異常頻度に関する予備的研究

持続的な染色体転座の誘導に対する放射線の影響は、胎生期の発生の段階、すなわち幹細胞がすでにニッチ（本来の生育地）に定着しているか否かによるのではないかという仮説を検証する。その第一段階として、放射線照射後すぐに胎子の造血幹細胞(HSC)で相互転座が誘発されるかどうかを検証した。妊娠マウス(E13-15d)に 2Gy の X 線を照射し、1 日後に胎子の肝臓を採取した。単一細胞由来のコロニーを得るために、単離した HSC を 96 ウェルのマルチウェルプレート(1 細胞/ウェル)に分注した。増殖したコロニーを回収し、転座頻度を特定する目的で mFISH 法を用いた核型解析のために細胞を調製した。胎子と母親から採取した LT-HSC と思われる単一細胞の転座頻度は、それぞれ 21%(43 クローン中 9 クローン)、51%(41 クローン中 21 クローン)であるという mFISH データをすでに得ていた。しかし、分類された細胞

が真の LT-HSC であるかどうかという問題があった。今年、この結果の信頼性の確認に取り組んだ。HSC を *in vitro* で原始胚の状態ですべて 1 ヶ月間維持するという画期的な方法 (Wilkinson AC, 2019, Nature 571:117) を導入することで、LT-HSC の培養方法を部分的に改善する事ができた。具体的には、LT-HSC と思われる細胞を FACS ソーティングで分離した後、この新たな方法ですべてに培養した。合計ですべてに 24 個のクローンが得られた。このうち、放射線照射した胎仔由来の 7 クローンのうち 2 クローン、放射線照射した母親由来の 17 クローンのうち 5 クローンに転座が認められた。調べたクローンの数は少ないが、改良された培養方法を用いることで、2Gy の X 線照射直後の胎仔と成体マウスの HSC の両方で転座を持つクローンが観察された。したがって、当初のデータは LT-HSC クローンの結果を反映していると思われる。(濱崎)。PI; 濱崎。

- ライト染色した血液塗抹標本の GWAS への適用性を検討するための予備的調査

ライト染色した血液塗抹標本から得られたごく少量の DNA から全ゲノムを増幅することの可否を調べる予備調査により、東芝ジャポニカ SNP アレイを用いた GWAS 研究の実施が可能になるだろう。ゲノム解析は、放射線誘発のがんの遺伝的感受性を解明・評価するという観点から重要であると考えられる。放影研には、1958 年から保存されている血液塗抹標本など、AHS コホートから収集した数種類の生体試料が保存されている。1958 年以降に保存された古い試料を用いて、約 2 万人の原爆被爆者から成る AHS 参加者全員に関する大規模なゲノム調査を実施すれば、放射線被ばくに対する感受性に関連する遺伝的相互作用および遺伝子-環境相互作用を調べることができるかもしれない。ゲノム解析を行うためには、塗抹標本から抽出した DNA 試料を用いた SNP 解析が実行可能かどうかを判断する必要がある。放影研職員のボランティアを対象とした初期の調査では、6 人の参加者を無作為に選んだ。全血試料から DNA (W-DNA) を抽出した。全血試料からライト染色した塗抹標本を作成した。ライト染色した塗抹標本から抽出された DNA を、QIAGEN REPLI-g DNA 増幅キットを用いて増幅した (増幅 DNA)。W-DNA および増幅 DNA は、SNP アレイ (東芝ジャポニカアレイ) を用いて遺伝子型を決定した。その結果、塗抹標本から得られた増幅 DNA は SNP 解析に適しており、増幅 DNA のコール率は 97.0% と高く、W-DNA と増幅 DNA の一致率は 93.70% と高かった。これらの結果は、染色した塗抹標本から調製した全ゲノム増幅 DNA はゲノム DNA テンプレートと同様のコピーを示し、ハイスループット SNP 遺伝子型決定アッセイに使用した場合は同等のコール率が得られることを示唆しており、染色した塗抹標本を GWAS に使用することを可能にしている。(林、吉田健、大石、吉田稚、加藤、スポスト、徳永、植木、小笹)。PI: 林。

- 放射線による変異と発がんに対する酸化ストレス応答による防御作用に関する予備的研究

マウスモデルを用いて、転写因子 NRF2 が制御する酸化ストレス応答経路が、放射線による変異と発がんに対する防御において果たし得る役割を明らかにする。放射線発がんを防御する因子を同定することは、発がんや、放射線リスクの個人差に関する分子機序の解明につながり、リスク低減のための防御方法の開発にもつながる可能性がある。ガンマ線や X 線照射の場合、

放射線発がんの主要な機序は、イオン化された水分子に由来する活性酸素種(ROS)が誘発する DNA 損傷による体細胞突然変異と思われる。抗酸化遺伝子のマスター転写活性化因子である NRF2 を活性化すると、急性放射線障害が顕著に抑制されることが報告されている。本研究では、野生型の対照マウスと、NRF2 変異マウスおよび NRF2 の阻害因子である Keap1 タンパク質の発現が低下し、NRF2 が恒常的に活性化しているマウスの 2 つの変異マウス系統を用いて、X 線照射による変異誘発作用および発がん作用について調べ、マウスの NRF2 活性の変化が X 線照射による変異誘発作用および発がん作用に影響を及ぼすかどうかを明らかにする。変異誘発作用の解析では、2 つの変異マウス系統と野生型のマウスに全身 X 線照射を行い、単離した造血幹細胞(HSC)を *in vitro* で増殖させたクローン細胞集団から抽出した DNA 試料を用いて全ゲノムシーケンス解析(WGS)を実施する。これらの解析から、X 線照射による変異誘発作用を明らかにし、NRF2 の欠損または活性化による影響について評価する。その後、発がん作用について解析するため、放射線照射後に胸腺リンパ腫が多発する C57BL/6J 系統のバックグラウンドを有する、同じ変異マウスと野生型マウスに X 線を照射し、リンパ腫の発生を観察する。これらの解析から、NRF2 が制御する酸化ストレス応答経路が、放射線による変異および発がんに対する防御に関与するか否かについて検証できるはずである。まず、野生型マウスを用いて、全身 X 線照射後の骨髄からの造血幹細胞の単離、*in vitro* でのコロニー形成、コロニーからの DNA 抽出のための実験研究計画書を作成した。造血幹細胞由来の各コロニーからは、WGS 解析を行うのに十分な量の DNA を抽出することができた。全身 X 線照射の有無にかかわらず、野生型マウスから収集した造血幹細胞由来のコロニーについて、予備的なシーケンス解析結果を得た。本研究は、原爆被爆者のバイオサンプルに由来するクローン細胞や単一細胞を用いて WGS 解析を行い、ヒトにおける放射線誘発性体細胞突然変異の特徴を明らかにするための今後の研究に対し、モデルシステムを提供するものである。(田邊、松田)。文部科学省科学研究費補助金第 19K12338 号により一部支援。

放射線と免疫学的影響

- 原爆被爆者における血液細胞内活性酸素種(ROS)と炎症性バイオマーカーとの関係
原爆被爆者において、T 細胞サブセットを含む免疫細胞における細胞内 ROS (H_2O_2 および O_2^-) レベルと血清鉄、フェリチンおよび C 反応性タンパク質(CRP)レベルとの関係を調べ、年齢および放射線被ばくがこれらの変数にどのような影響を及ぼすかを明らかにする。広島県健康な原爆被爆者 2,495 人の免疫細胞および T 細胞サブセットにおける細胞内 ROS (O_2^-) レベルを、蛍光標識抗体と蛍光試薬ヒドロエチジンを組み合わせて測定した。その結果、免疫細胞、およびエフェクターメモリー CD8^+ T 細胞や最終分化したエフェクターメモリー CD8^+ T 細胞を含む特定の CD8^+ T 細胞の細胞内 O_2^- レベルは、放射線量とともに増加することが判明した。これまでの研究で観察されたように、血清 CRP レベルは年齢と放射線量の増加に伴い有意に増加した。血清 CRP レベルに応じて 3 群に分けた場合、免疫細胞および特定の CD8^+ T 細胞サブセットの細胞内 O_2^- レベルの線量依存的な増加は、CRP 値が高い群で最も顕著に観察された。これらの結果から、特に放射線被ばく後の細胞内 O_2^- レベルの増加は、血清 CRP レベルの増加や血清鉄レベルの低下などの炎症状態の亢進に関連している可能性が示唆された。本研究は、

加齢と放射線被ばくが放射線被ばく者の免疫機能の低下と前臨床的な慢性炎症の亢進に關与する血液細胞の酸化ストレスを増加させることを明らかにした。(林、古川、加藤、吉田、楠、京泉、大石、2018年に終了)。PI: 林。

放射線とがん以外の疾患

- 放射線被ばくおよび炎症性疾患のリスク増加との関連でクローン性造血(CH)について評価した動物モデル研究はまだない。放射線関連のがん以外の疾患、特に動脈硬化症と関連する可能性がある CH について評価するための戦略を策定するため、放射線照射マウスにおける CH が炎症誘発性表現型に關与し、アテローム性動脈硬化症発生を促進するかもしれないという仮説を検証できるマウスモデルを複数確立するための研究を行った。本研究で開発するマウスモデルは、体細胞突然変異誘発および CH 発生に対する種々の環境因子の影響を評価する上で有用であると考えられる。2020 年度に実施した予備実験では、全エクソームのディープシーケンシング(WES)により、マウスの骨髓細胞でバリエーション頻度が 2%(ヒトにおける CH の定義)を超える体細胞変異が十分に検出されたこと、照射 18 カ月後に調べたところ、3 Gy の全身照射を受けたマウスでは対照マウスに比べて CH の有病率が高かったことが示された。放射線照射マウスの血液中では、炎症性単球と赤血球分布幅(RDW)がともに増加しており、これは AHS での最近の知見と一致している。これらの血液細胞の表現型は CH を示すヒトの集団で頻繁に観察されることから、今回の結果は、マウスおよびヒトの放射線誘発 CH を評価するために WES による CH 検出を用いること、および CH に關連する血液細胞の表現型を決定することが可能であることを立証した。また、高脂肪食を摂食させ放射線照射した LDLR-KO マウスで形成されるアテローム性プラーク中に集積する単球のクローン性評価を計画しており、これにより放射線被ばく後の CH がアテローム性動脈硬化病変への炎症誘発性単球のクローン集積を介してアテローム性動脈硬化症発生を促進するという仮説を検証することができるだろう。論文; 吉田ら、British Journal of Haematology (2021年)、印刷中。
- 放射線被ばくが循環器疾患に關与している可能性を調べるために、高血圧自然発症ラット(SHR)、易脳卒中発症性本態性高血圧症自然発症ラット(SHRSP)、ウイスター京都ラット(WKY)に中・低線量・低線量率のガンマ線を照射し、実験を行った。その結果、SHR の収縮期血圧および肝臓に嚢胞性変性を有する SHR の数は線量の増加に伴い増加したが、WKY では増加しなかった。一方、両系統とも線量の増加に伴う体重増加に遅延が認められた。これらの結果は、循環器疾患、慢性肝疾患、発育遅延などの非がん性疾患に対する放射線の影響を研究する上で、SHR と WKY の動物モデルが有用であることを示唆している。SHRSP の脳卒中発症時間をエンドポイントとして、低線量・低線量率被ばくの放射線影響を評価した。急性被ばくでは、0.1Gy 程度の線量に閾値が存在することが示された。低線量率被ばくの場合、持続的に照射した SHRSP では有意な放射線影響は認められなかった。これらの知見は今までにないもので、SHRSP システムを用いて脳卒中リスクと放射線被ばくとの関連性を高感度に特定できることを示している。さらに、これらの研究は、低線量・低線量率の放射線被ばくと循環器疾患、特に脳卒中との関連性に関する重要な情報を提供するものである。(高橋)。PI; 高橋。論文; 高橋ら、Radiat Res 193:552-559、2020; J Radiat Res 61:666-673、2020

