

## 部の概要

分子生物科学部(以下、分生部)は他の研究部と共同で、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)がある。現在、当部は放影研の戦略計画の実施に向けて大きな転換期にある。今年、京都大学の病理学教授であった鶴山博士が細胞生物学研究室長として当部に加入した。鶴山研究員は、原爆被爆者のFFPE生物試料を用いて病理学に基づく分子イメージング法に取り組む予定である。この研究分野は分子イメージング法およびマルチプレックス解析法に基づくもので、放影研の戦略計画の主要な研究課題である。

(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、被爆者の子どもに何ら実質的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。その結果、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、学際的なF1アンブレラプログラムプロジェクトとして、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。鶴山研究員の新しい研究班はこれらの最先端の研究に取り組んでいる。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に携わる研究室は、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。

## 2021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トリオに焦点を当てた全ゲノム配列解析（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。2021年度は、F1における放射線誘発変異の検出力推定に関する統計計算を完了した。新しいRPを作成するため、外部の共同研究者と打ち合わせを行い、遺伝リサーチクラスターに提出した。現在、RPは審査中である。また、外部クラウドサーバーとオンプレミスサーバーから成るヒトゲノムデータ解析システムを構築した。ヒトWGS研究の最も重要な課題の一つは、社会的合意を獲得し、倫理的問題に対処することである。この点について昨年（2020年12月）、「原爆被爆者とその子どもにおける放影研の今後のゲノム研究に向けたELSIワークショップ」と題した国際ワークショップを開催した。今年、その検討内容の要約と助言を発表し公開した（野田ら、2021年）。また、外部諮問委員会会議を開始し、研究の目的や関連する倫理的な問題について検討した。今後、研究の倫理面の検討と科学的研究計画の詳細な検討を並行して進めることで、早期に適切な研究を実施する計画である。内村、佐藤、野田（分生部）、Sposto（統計部）、CR162の一部、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データ解析パイプラインを構築した。2021年度には、（1）ゲノムデータを個々の参加者に還元して臨床に役立てるため、（2）構造変異（SV）を検出し、エピジェネティックな状態を評価するためのナノポアWGSデータを用いたデータ解析のため、追加の全ゲノム解析パイプラインの実行可能性を検証した。方法：本研究では、日本人男性由来のリンパ芽球様細胞株（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。結果：（1）そのための演習として、GM18943細胞クローンのWGSデータで同定された遺伝子多型に臨床的なアノテーションデータを付加した。その結果、ClinVarデータベースにより、11のバリエーションが「病原性」または「病原性の可能性が高い」ことが判明した。今後は、広島大学、長崎大学のゲノム医学の専門家と連携して、ゲノムデータの還元に関する方針について計画する。還元される変異の基準は、共同研究者と協議の上決定する予定である。（2）2021年度は、NanoporeのWGSデータを用いて、3種類の解析を行った。まず、データをde novo SVの検出に使用した。その結果、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）において、逆位3個と転座2個を含むいくつかのde novo SVを検出した。逆位と転座は放射線照射クローンのみで観察された。次に、Nanoporeデータを全ゲノムアセンブリに利用し、参照配列外を含む構造変異を検索した。全ゲノムをFlyeソフトウェアでアセンブルしたところ、アセンブルされたコンティグのN50長は15Mb、最大コンティグは97Mbであった。第三に、同じNanoporeデータを用いて、CpG部位のメチル化状態を評価した。Illuminaのメチル化チップの結果とNanoporeを用いた全メチロームWGSの結果を比較した。非常に高い相関性（ $r^2 = 0.95$ ）が

判明した。結論：ゲノムデータを参加者に還元するためのパイプラインを整備した。また、Nanopore WGSデータの解析のためのパイプラインをいくつか整備した。特に、Nanopore配列解析を用いることで、DNA配列の変化とCpGメチル化状態を同時に高精度に解析できることが判明した。（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

目的：2020年に、放射線照射した親マウス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）について報告した（佐藤ら、2020年）。2021年度は、de novo SVの検討を行った。第一段階として、マウス生殖細胞における自然発生de novo SVの罹患率や特徴の解明に取り組んだ。方法：ロングリードNGS（Pacbio、Nanopore）、ショートリードNGS（illumina）のWGS、およびオプティカルマッピング（Bionano）を実施した。変異蓄積（MA）マウスの4系統（15年間近親交配を継続し50世代以上経過）を解析した。結果：SVを検出する独自のパイプラインを開発し、レトロトランスポソンの挿入（LINE、LTR、SINEなど）36個、その他の挿入5個、欠失26個、複合変異（200kbのセグメント重複とその部分逆位の組み合わせ）1個の合計68個の有効なSVを同定した。この結果、マウスでは1世代あたり1.22個のSV（LINE転位0.48個を含む）が発生することが判明した。またレトロトランスポソン挿入を特徴づけるために、配列の類似性に着目して転位のドナー部位を同定する新しい方法を開発し、ドナー部位を同定した。結論：ロングリード配列解析法を用いて、世界で初めて世代別のde novo SVの発生率を推定することに成功した。我々の推定率（C57BL系統でSV1.22個とLINE転位0.48個）は、これまでの推定率（ヒトのSV0.16個、マウスのLINE転位0.13個）を大きく上回った。哺乳類のde novo生殖細胞変異に関する我々の新しい知見は、今後放影研で行われるヒトのトリオ研究に役立つに違いない。（内村、佐藤）、PI；佐藤。佐藤、2020a、2020b、2021。要約報告を作成中。

- モザイク変異を用いた個体発生の系統樹の再構築方法の開発

目的：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「クローン造血プロジェクト（PI、吉田）」で使用する予定である。方法：体組織にモザイク状に存在するde novo変異を、深い（厚い）カバレッジの全ゲノム配列解析で検出する。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。結果：これにより、系統樹の新しい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。2021年に「初期胚期変異は、マウス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を投稿し、現在修正中である（2022年度に出版された）。論文の要旨は以下の通り。接合体からの細胞分裂に伴い、de novo変異が蓄積される。しかしこれらの変異がどのように発生し、体細胞や生殖細胞に遺伝するのかについては、十分に解明さ

れていない。当該論文では、細胞系列を再構築する新しい方法を紹介する。我々は、ディープな全ゲノム配列解析によりマウス組織中のモザイク変異を同定し、変異のバリエーション対立遺伝子頻度に基づき胚発生細胞系列を再構築した。再構成した系統樹を、核移植実験と各系統樹の50人程度の子どもの遺伝子型判定により確認した。最も枝分かれました系統樹は32の終端ノードを有し、受精卵から生殖細胞および体細胞に特異的な細胞系列への細胞分裂を示し、始原生殖細胞の創始細胞として選ばれるだろう少なくとも5つの独立した細胞系列を示唆するものであった。生殖細胞や子どもに対する各系列の寄与は大きく異なっていた。生殖細胞に特異的な系統の出現時には、10-15個の胚期変異が蓄積しており、原腸形成期前の変異率は有糸分裂当たりの変異が1.0個であることが示唆された。その後の（細胞分裂当たりの）変異率は、生殖細胞で0.7、尾部の線維芽細胞で13.2と推定された。この結果は胚性系統を評価する新しい枠組みを示すものである。さらに接合後変異による異質性を子孫に残すための進化戦略が示唆される。（内村、新規RP）。

- 培養下のマウス精原細胞における放射線誘発変異の研究

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。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。ゲノム配列解析全体については、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変異誘発に NHEJ が関与することが示された。これらの結果を論文にまとめて発表する。放射線照射 GS 細胞クローンでは大規模な構造変化がほとんど検出されなかったため、遺伝子編集技術を用いてこのような構造変化の導入に着手した。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

- ヒトに対する原爆放射線の線量依存的影響について評価するために、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。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。両市間の差は有意なままであったが、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。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。(2022年に論文は受理された)(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 HCC に罹患しやすい。2021 年には、*in vitro*放射線照射実験により細胞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放射線照射が直接及ぼす影響について評価するため、週齢 1 週間のマウスから肝臓の星状細胞を分離する新たな方法を確立した。その結果、分離した星状細胞のリアルタイム PCR と ELISA 解析により、放射線照射後に炎症マーカー CCL5 のレベルが線量に依存し上昇したことが示された。今後は新たに RP を作成し、マウスモデル系を用いて、肝脂肪症や肝線維化における炎症性肝星状細胞やマクロファージの形態変化について検討する。(多賀、論文作成中)。
- 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  
このプロジェクトにより、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って変化す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仔の造血幹細胞 (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 日後に胎仔の肝臓を採取した。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。mFISH の結果、43 個の胎仔のクローンのうち 9 個 (21%) に転座が認められた。これまでの研究で、胎内照射後の成体では造血系細胞の転座はほとんど観察されないことが判明していたが、今回の結果により、放射線照射直後には胎仔の造血幹細胞において転座が観察されることが示された。しかし、その頻度は母親の頻度 (37%) よりも低い傾向にあった。また、転座を持つ異常細胞は直ちに排除が始まり、成体では異常なクローン増殖症例を除き、転座を有する細胞がほとんど観察されない状態になると思われる。現在のデータに基づく要約報告書を発表するために作成中である (2022年に論文は受理された) (濱崎)。PI ; 濱崎、論文作成中。
- 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バイオサンプルが保存されている。



1958年以降に保存された古い試料を用いて、約 21,000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 を抽出した (W-DNA)。また、全血試料からライト染色した塗抹標本を作成した。その後、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。Thermo Fisher Scientific社の標準プロトコル (Best Practices Workflow) では、SNP QCにより分類される6つの変換タイプのうち、Poly High Resolution、Mono High Resolution、No Minor Homozygousに該当するSNPの使用を推奨している。推奨されるSNPの数は671,119個中622,822個 (92.8%) で、コール率および一致率を解析した。推奨された手法を用いた解析の結果、W-DNA試料と増幅DNA試料の平均コール率はそれぞれ 99.84%と 98.01%と非常に高く、W-DNA試料と増幅DNA試料の遺伝子型一致率の平均は 95.51%であった。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、Sposto、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 (RP-P)

本研究は、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、放射線による変異に対する防御において果たし得る役割を明らかにすることを目的とする。放射線による変異を防御する因子を同定することは、放射線発がんや、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 損傷による体細胞変異と思われる。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 ヌル変異マウスおよび 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に影響を及ぼすかどうかを明らかにする。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配列解析 (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。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。全身X線照射したマウスまたは非照射のマウスから造血幹細胞を単離し、単一造血

幹細胞を培養しin vitroクローン増殖させ、造血幹細胞由来のクローンから高品質のDNAを抽出し、抽出したDNAを用いてWGSを行う実験手法を確立した。また、造血幹細胞由来のクローンおよび生殖細胞バリエーションのバルク参照試料としてマッチさせた同一マウス尾部について得られたWGSデータに基づき、一塩基多型、挿入、欠失、構造変異などの体細胞変異を同定、特徴付け、定量するための計算方法を確立した。これまでに、X線全身照射した野生型マウスまたは非照射の野生型マウスから得られたWGSデータを用いて、様々な体細胞変異の頻度や特徴に関する予備的結果を得ることができた。原爆被爆者から提供された保存バイオサンプルを用いたWGS解析により、ヒトにおける放射線誘発体細胞変異を特徴づけることを目的とする今後の研究に対し、本研究はモデル系を提供するものである。(田邊、松田、梶村、吉田稚、Sposto、加藤)。PI: 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

本研究は、原爆被爆者における血液細胞またはT細胞サブセット中の細胞内ROS (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> およびO<sub>2</sub>•-) レベルとC反応性タンパク質 (CRP) 血清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。広島健康な原爆被爆者2,495人を対象に細胞内ROSレベルおよびCRPレベルを測定した。その結果、性別、受診時年齢、喫煙・飲酒習慣、肥満度、採血時間の影響を補正すると、単球、顆粒球、T細胞の細胞内O<sub>2</sub>•-レベルは、高線量被爆者で高い傾向が見られた。また、血液細胞の細胞内O<sub>2</sub>•-レベルも高線量被爆者で高く、これは血中CRPレベルにより3群に分けたCRPレベルの最も高い群で最も顕著に観察された。この結果は、細胞内活性ROSレベルの上昇が、特に放射線被ばく後などのCRPレベルの上昇を含む炎症状態に関連している可能性を示唆するものである。今回の研究では、高齢の高線量被爆者の血液細胞において、免疫機能の低下や炎症の亢進を特徴とする酸化ストレスが高い傾向にあることが観察された。論文; 林ら、Free Radical Biol Med, 171:126-34, 2021。(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。放射線関連の非がん疾患、特にCHプログラムプロジェクトの一部である動脈硬化に関連するCHの評価戦略を策定するため、放射線照射マウスのCHが炎症性表現型に関与し、アテローム性動脈硬化形成を促進するという仮説を検証できる複数のマウスモデルを確立するため、予備実験を実施した。ディープな全エクソーム配列解析 (WES) と標的アンプリコン配列解析を用いたマウスの予備実験により、3Gyの放射線を全身照射したマウスにおけるCHの極めて高い保有率、すなわち照射後16ヶ月でバリエーション頻度が2%を超える再発性の体細胞変異 (これがヒトにおけるCHの定義) が12匹の放射線照射マウスのうち11匹で観察されたが、6匹の対照マウスには全く観察されなかった。この変異は、

造血組織（骨髄、脾臓）および単一造血幹・前駆細胞由来のコロニーにほぼ特異的に認められたが、非造血器官（尾部、脳、精巣など）細胞には認められなかった。さらに、各放射線照射マウスのCHには骨髄核細胞集団全体の60-80%を占めるほど増殖した複数のクローンが含まれていた。この結果は高線量放射線がごく少数の幹細胞や前駆細胞から大量の造血細胞を生成・増殖させることを示唆するものであり、以前、高線量被爆者の血液細胞のクローン性染色体異常に関する我々の観察所見とある程度一致する。放射線照射したマウスの血液では、炎症性骨髄系細胞と赤血球分布幅（RDW）の両方が増加しており、これはCHを有するヒト集団でしばしば観察される。以上の結果から、WESによるCH検出とCH関連の血液細胞プロファイリングを含む我々の実験系が、マウスとヒトにおける放射線誘発CHと関連炎症性表現型の評価に有効であることが立証された。（吉田、楠ら、CR155）。PI；吉田、論文作成中(2022年度に論文が出版された)。