

[特別講演4]

放射線被ばくと造血

瀧原義宏

日本赤十字社近畿ブロック血液センター

広島と長崎に人類史上初めて原子爆弾が投下されて75年以上の年月が経った。極めて高エネルギーの熱線や爆風によって広範囲かつ壊滅的被害を被っただけでなく、一般市民が初めて放射線被ばくの犠牲になった。では、放射線被ばくの実相とはどのようなものであろうか？原爆被曝後にハリー・トルーマン大統領令によって原爆傷害調査委員会(ABCC)が設立され、原子爆弾のヒトに対する傷害の実態が今日に到るまでの長期に渡り詳細に記録調査されている。放射線被ばくは細胞に対する直接傷害を引き起こすだけでなく、細胞の中にある遺伝情報を司る核酸に対する傷害によって急性あるいは晩発性障害をも引き起こす。造血組織は放射線に対して最も高感受性な組織の一つである。放射線被ばくは急性傷害として造血不全を、そして晩発性傷害として白血病を引き起こすことが解っている。そして、被曝後75年も経て前白血病状態とも呼ばれる骨髄異形成症候群の発症に関わっていることも解ってきた。以上の被ばくは一時期に纏まった線量の被ばくをする高線量・高線量率被ばくである。一方で、平成23年の東電福島第一原子力発電所事故後、低線量・低線量率被ばくの健康への影響が危惧されるようになってきた。今まで放射線傷害の研究は主に高線量・高線量率被ばくについて解析が進められて来ており、低線量・低線量率被ばくの健康影響に対する知見は乏しい。造血組織に対する被ばくの影響についても例外ではない。

ヒト成体では、骨髄において造血の種としての機能を持つ造血幹細胞から、活発な増殖活性をもつ造血前駆細胞を経て10種類以上にも及ぶ成熟血球細胞が産生される。これは多分化能と呼ばれるが、同時に造血幹細胞は自分自身をも產生して

おり、自身が枯渇することなく長期に渡って造血を維持している。この機能は自己複製能と呼ばれる。従来、造血幹細胞や造血前駆細胞は、直接同定することが難しかった。しかし、分化した血球細胞に発現するLineage marker (Lin), c-Kit, Sca-1, CD150, CD48やCD34等の細胞表面抗原に対する抗体と細胞を一つずつ調べることができるセルソーターとを駆使することによって造血幹細胞や造血前駆細胞を分離・同定することが可能となり、造血システムの解析は画期的な進歩を遂げた。そして放射線被ばくの造血細胞に対する影響の解析も進んだが、今までなされて来たのはいずれも高線量・高線量率被ばくの影響について解析されたものであり、低線量・低線量率被ばくの影響については、国内外とともに本格的な解析はほとんどなされていないのが現状である。そこで、東電福島第一原子力発電所事故を契機として広島大学原爆放射線医科学研究所では低線量率被ばくの生体影響について明らかにすべく、文部科学省から支援を受けて低線量率の放射線照射設備を導入し、マウスを用いて本格的な研究を開始した。本特別講演では、その研究成果を中心に低線量率被ばくの造血組織に及ぼす影響についての最新の知見を紹介する。

高線量率放射線被ばく(900mGy/分で累積線量2.8Gy)を受けると造血細胞全体が減少するのに対して、同量の累積線量でも低線量率被ばくでは、照射後28日も経って(100mGy/日で累積線量2.8Gy)未分化造血細胞を多く含むc-Kit⁺ Sca-1⁺ Lin⁻(KSL)細胞が選択的に減少することを明らかにした(図1)。福島第一原子力発電所事故において最大被ばくした原発作業員の累積線量が

678mSv(ここでmGyと同線量)であり、被ばく時間との兼ね合いはあるにしても、この度の実験では造血幹細胞が半数ほど低下する累積線量に匹敵する。さらに、造血幹細胞(CD150⁺ CD48⁻ CD34⁻ KSL細胞)では、照射後7日(100mGy/日で累積線量 0.7Gy)で半数まで減少し、56日目(100mGy/日で累積線量 5.6Gy)では大多数が枯渇することを明らかにした(図1)。また、c-Kit⁺ Sca-1⁻ Lin⁻ の造血前駆細胞は照射後28日で半数程度まで減少するが、未分化造血細胞で見られるほど顕著な減少は見られなかった(図1)。これらの結果から、低線量率放射線被ばくは造血幹細胞を含んだ未分化造血細胞に対してより選択的に影響を及ぼし、これらを減少させることができた。さらに、移植実験を行うことによって自己複製能を含めた造血幹細胞の活性に対しても顕著な影響を及ぼしていることを明らかにした(図2,3,4)。また、造血幹細胞からT細胞とB細胞と共にリンパ球系細胞を作り出す産生能がとくに低下していた(図2)。したがって、免疫担当細胞

の產生が選択的に減少し免疫不全状態が引き起こされる可能性が危惧される。一方で、放射線量を20mGy/日に引き下げて5ヵ月間照射(累積線量 2.8Gy)して調べると、造血幹細胞の生物学的機能である長期骨髄再構築能が顕著に低下していることが解った。したがって、20mGy程度の極弱い低線量率放射線被ばくによって正常な活性を持った造血幹細胞は損なわれて行く。本研究結果から、低線量率放射線被ばくが造血幹細胞を含む未分化造血細胞に対して選択的に影響を及ぼし減少させることができた。また、ここでは詳しい解析結果までは言及しないが、細胞一つ一つについて細胞生物学的、さらに遺伝子発現を分子生物学的に詳細に解析してみると、低線量被ばくによって造血幹細胞にアポトーシス、ゲノム損傷修復、さらには老化や分化が誘導され、造血幹細胞の幹細胞機能が低下していることが解った。これらのことから未分化造血細胞の選択的な減少や、造血幹細胞の活性低下が引き起こされる要因となっているものと思われる。造血幹細胞の傷害が引き起こされる

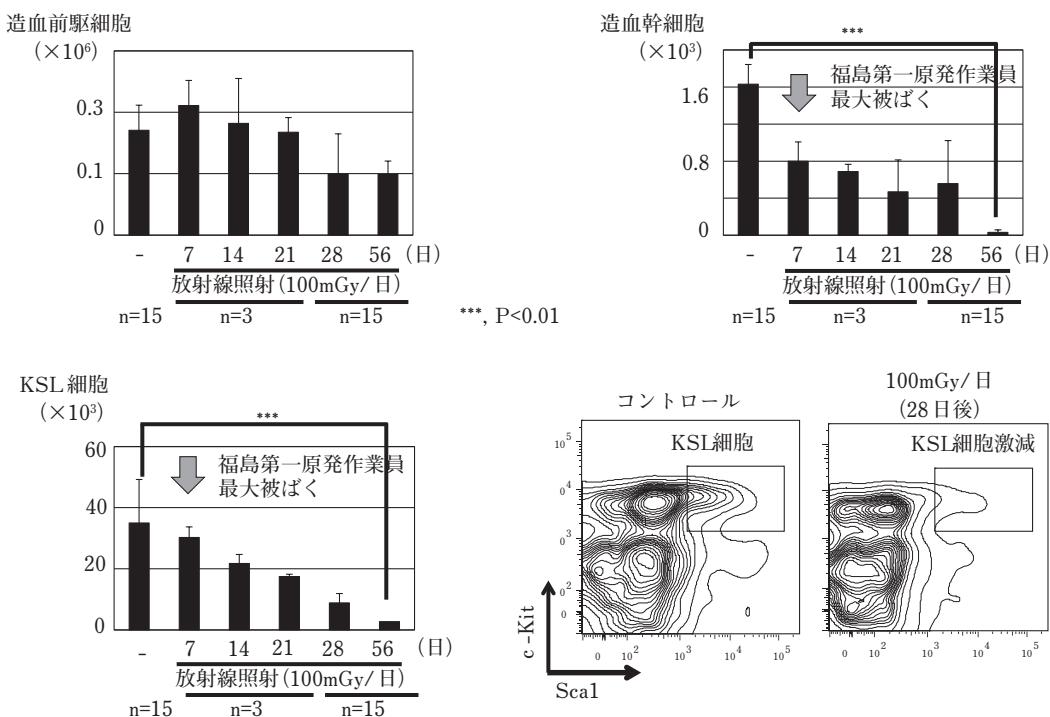


図1 低線量率放射線被ばくの造血細胞に対する影響

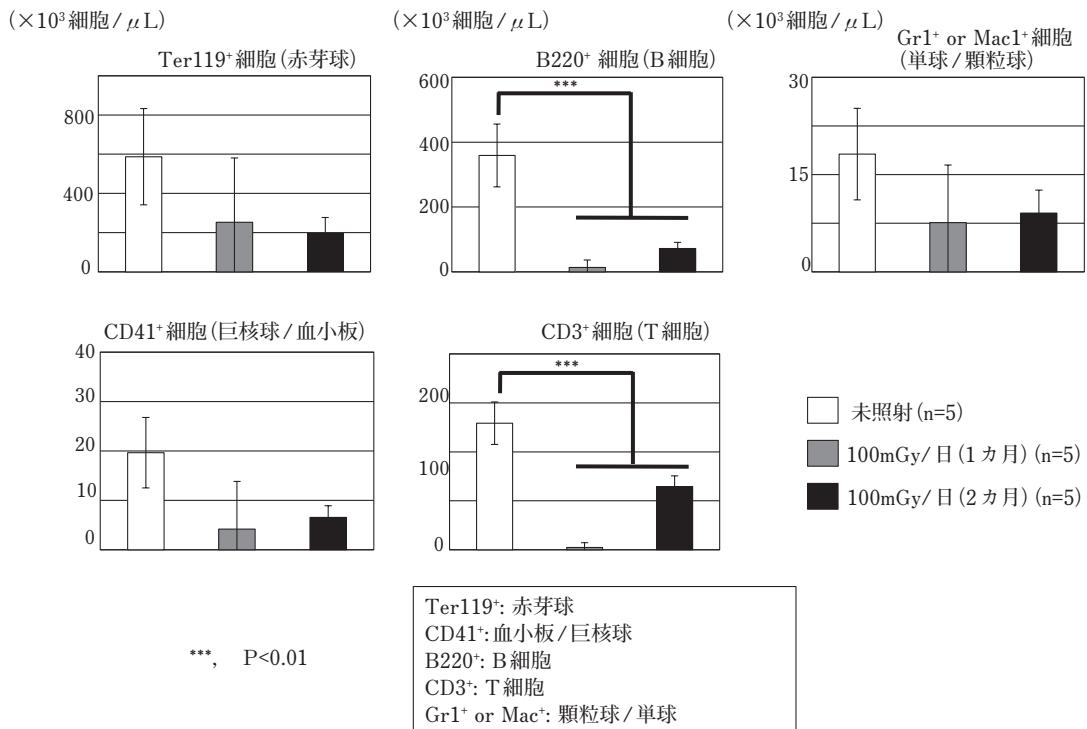


図2 移植された細胞によって再構築された骨髄から産生された成熟血球細胞

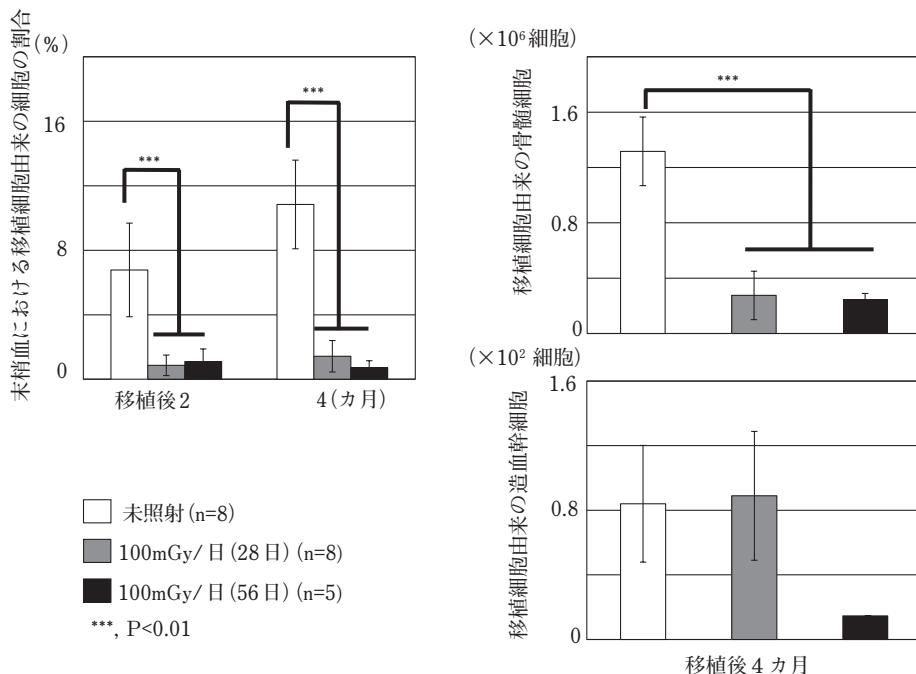


図3 低線量率放射線被ばくの造血幹細胞活性(長期骨髄再構築能)に対する影響

閾値は、期間にも依るが恐らく 20mGy (mSv) / 日以下である (100mGy/日なら 7 日, 20mGy/日なら 4 カ月)。造血因子の一つであるトロンボポエチン (TPO) のシグナルを付与したり、ミトコンドリアの活性酸素種 (ROS) を抑えると低線量率放射線照射による造血幹細胞傷害を抑えることができる事を示す解析結果を得ている。今回の解析では低線量率放射線被ばくによって悪性血液疾患などの発症は認められなかったが、低線量被ばくによって造血細胞の分化が誘導されることが被ばくによって白血病等が起こらないように安全弁として機能している可能性がある。先の原爆被曝で白血病や骨髄異形成症の発症が誘導された知見と一見矛盾するようにも見える。高線量率と低線量率の違いはあるが、原爆被曝においても、恐らく安全弁としての分化誘導が起きたにも拘らず

白血病や骨髄異形成症候群の発症を抑えきれなかったと解釈するのが妥当ではないだろうか。

今まで認識されて来なかつたが、造血細胞は低線量・低線量率放射線被ばくに対しても予想以上に傷付き易く、活性を失い易い。その中でも造血幹細胞はとくに感受性が高い。原発作業や宇宙開発などの環境下では、低線量率放射線による長期被ばくの可能性があり、それらによる造血幹細胞の選択的減少や活性低下による造血不全、さらには免疫不全が引き起こされる危険性があり注意を要する。これらの解析結果は加齢によるゲノム損傷の蓄積による造血幹細胞の機能低下とも関連していることが推察され、この点からも献血や骨髄細胞の提供に伴う年齢制限の引き上げには慎重を期すべきかもしれない。低線量率放射線被ばくによる造血幹細胞傷害についてさらに研究を進み、回避できるようになることを期待したい。

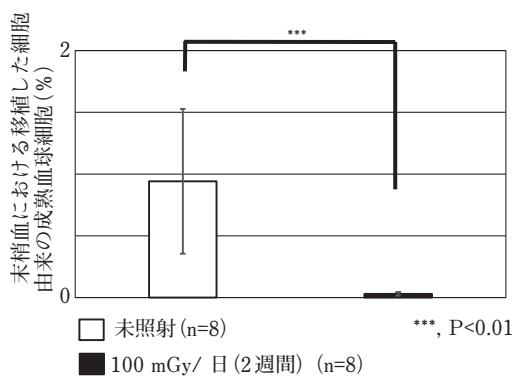


図 4 低線量率放射線被ばくの造血細胞の2次移植に対する影響

謝辞：今回紹介した「放射線被ばくと造血」の研究は、演者が日本赤十字社血液センターに異動する前に広島大学原爆放射線医科学研究所・幹細胞機能学研究分野に所属していた時から科学研究費補助金・基盤研究(B)の支援を受けて行ったものである。大野芳典助教(現福岡大学医学部生化学講座・講師)を中心として、竹立恭子博士(広島大学原爆放射線医科学研究所・博士後研究員、現同・研究支援員)、安永晋一郎准教授(現福岡大学医学部生化学講座・主任教授)、大坪素秋助教(現別府大学食物栄養科学研究所・教授)の皆様のご尽力に感謝致します。