

細胞動態のシステマティックレビューと実験 データ解析による低線量・低線量率における 放射線がんリスクの描写

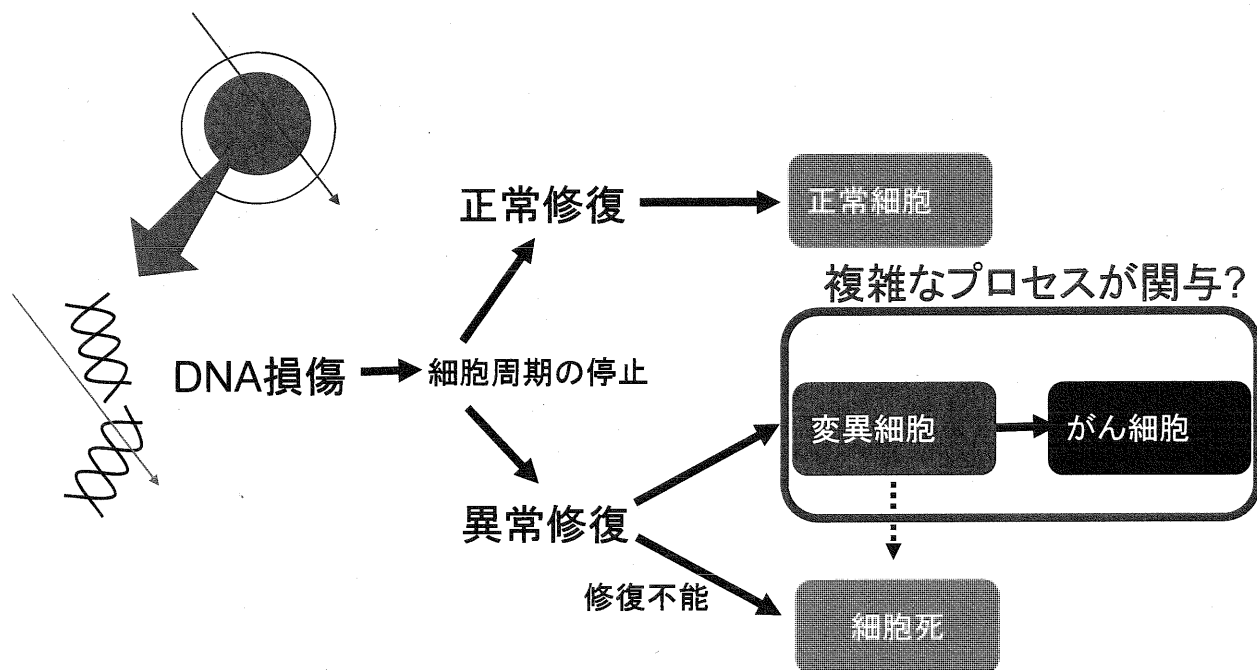
成果報告と来年度計画

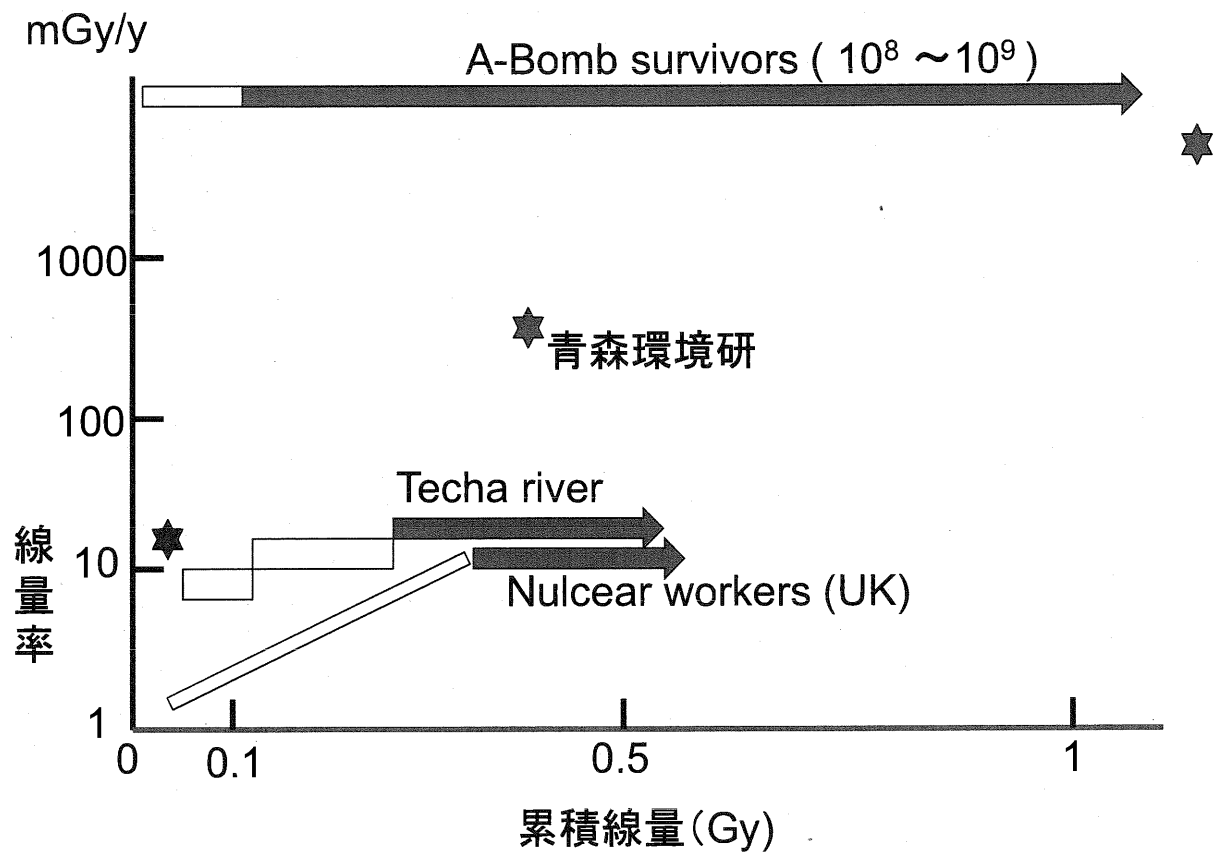
甲斐 倫明

大分県立看護科学大学

環境保健学研究室

DNA損傷を基礎にした放射線発がん





研究仮説

DNA損傷から突然変異、がん化に至るとする現行のモデル

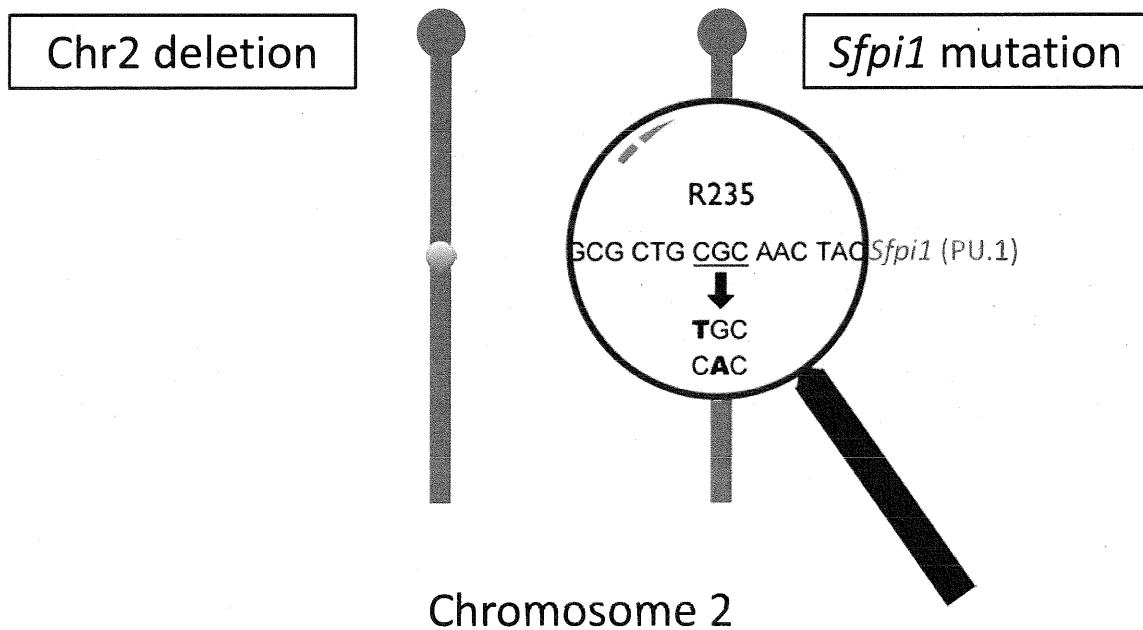


1個の損傷細胞からがん細胞に進展するには、
組織レベル損傷とその修復応答や組織の老化が
関係している

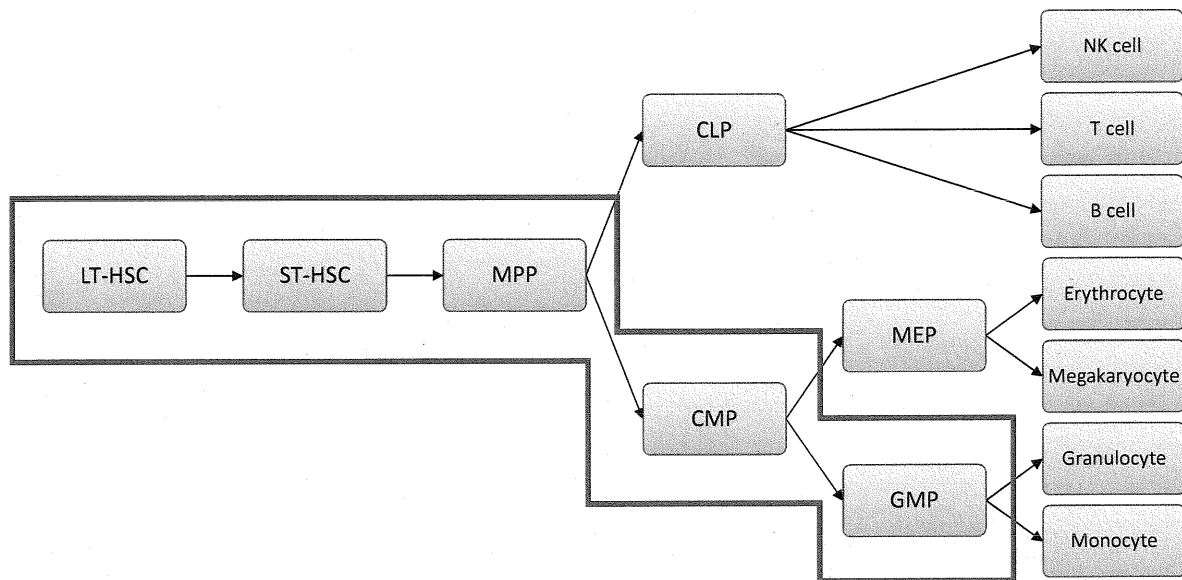
- 1) 造血系細胞、幹細胞での細胞動態のレビュー
- 2) 線量率、線量における影響に関する実験

マウスのAML 急性骨髄性白血病

Genetic changes in mouse AML

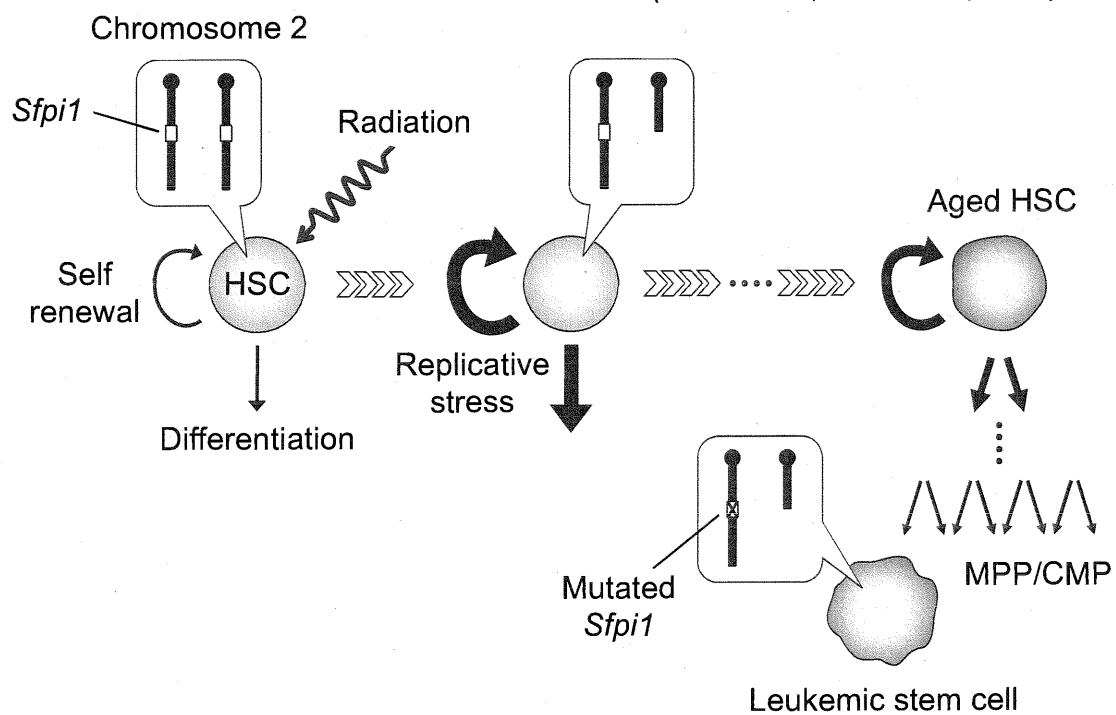


Hierarchy of hematopoietic cells

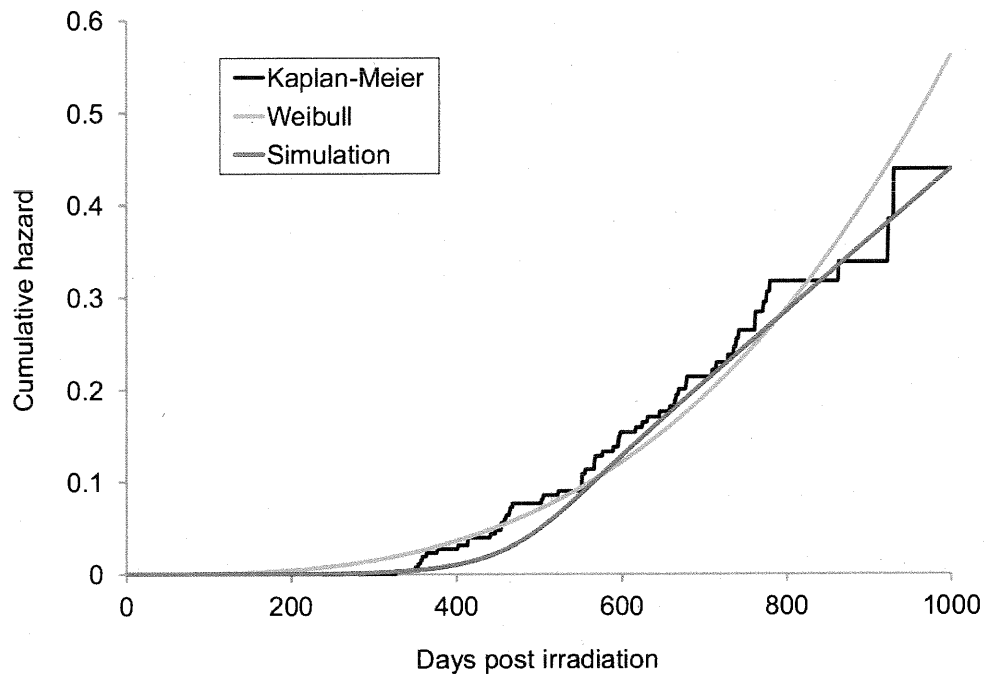


Proposed model for AML induction

(Ban and Kai, *Br J Cancer*, 2009)

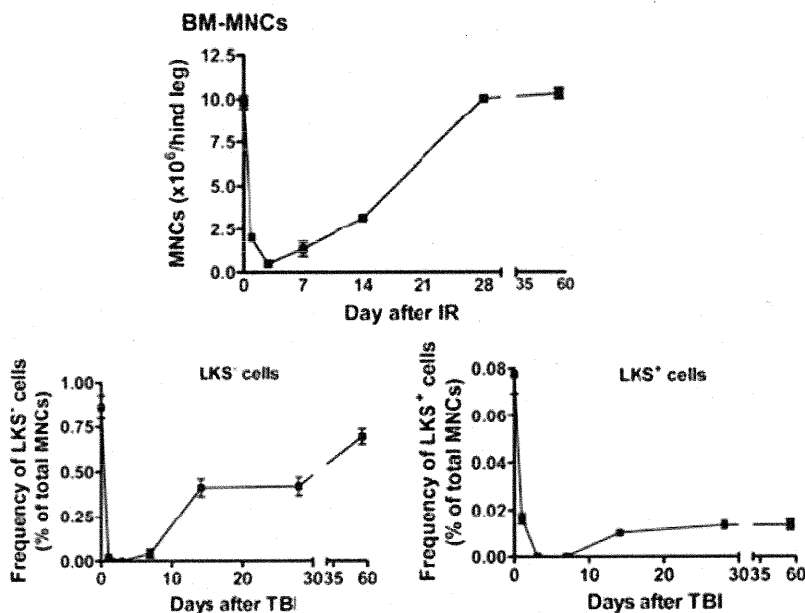


マウスのAML発症率



細胞動態のレビュー

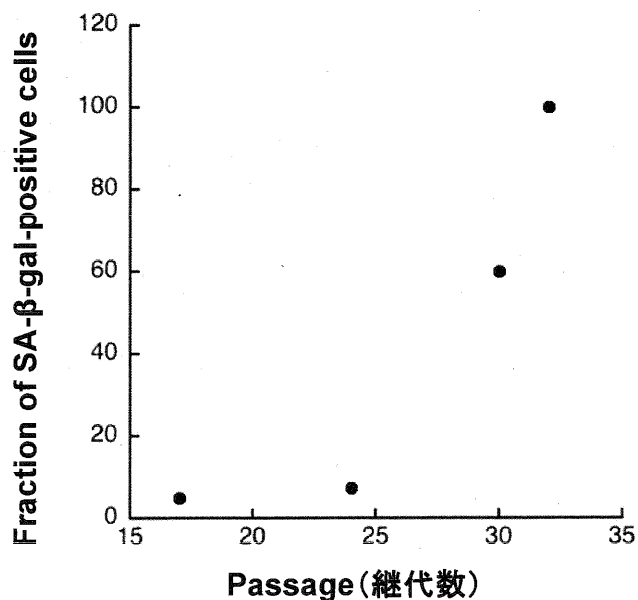
造血幹細胞数の変化



6Gyを全身照射したマウスの造血系細胞の動態
 全身照射後3日目まで減少が続き、その後60日目まで増加し続けている。

Ref.1 Y. Wang, et. al., Blood, 107, 2006.

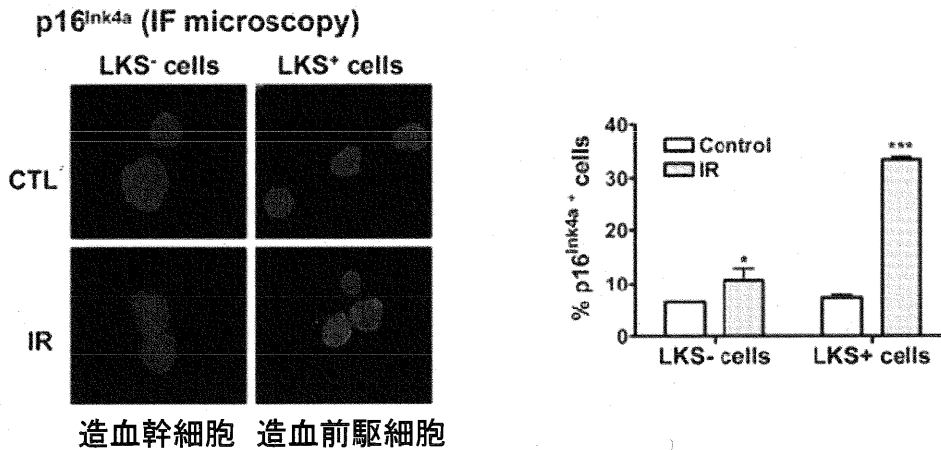
細胞分裂と老化



ヒトの正常細胞における継代数と老化の関係
 継代数に依存してSA-β-gal-positive (老化マーカー)細胞の割合が増加している。

Ref.2 O. Sedelnikova, et. al., Nature Cell Biology, 6, 2004.

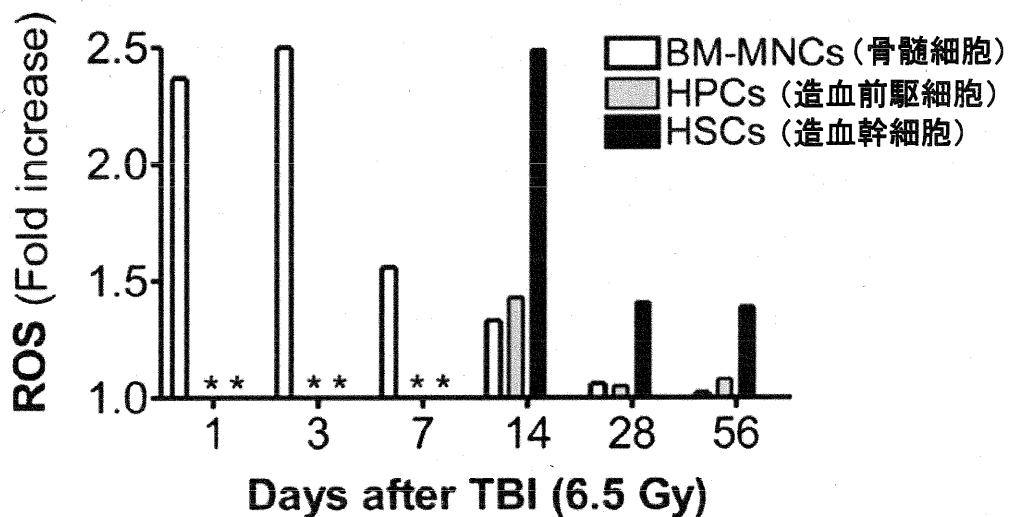
造血幹細胞の老化



6Gyを全身照射したマウスの造血系細胞の動態
照射後14日目にp16-positive (老化マーカー)細胞の割合が有意に増加している。

Ref.1 Y. Wang, et. al., Blood, 107, 2006.

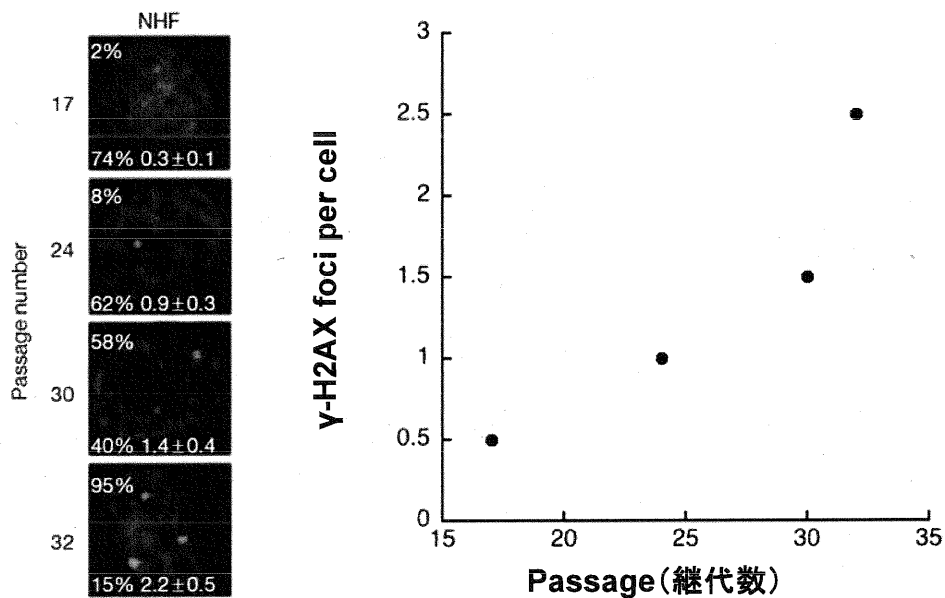
老化によるROSの発現



6Gyを全身照射したマウスの造血系細胞におけるROSの発現
照射後14日目以降の造血幹細胞にROSの発現が見られている。

Ref.3 Y. Wang, et. al., Free Radic Biol Med, 48, 2011

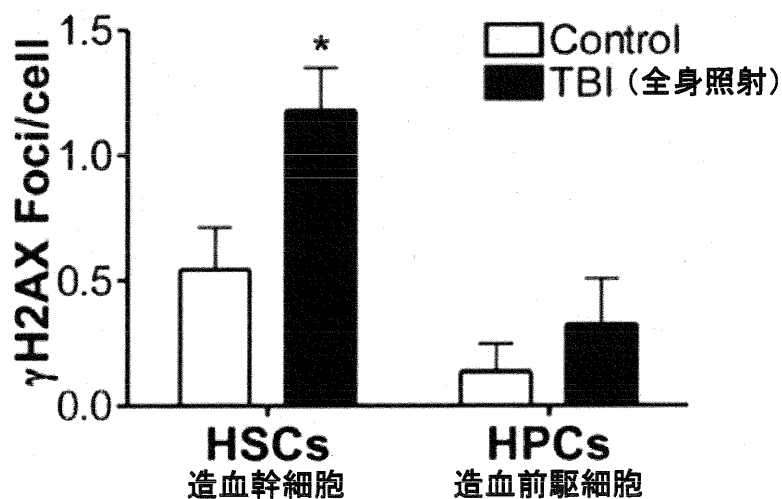
老化とDNA損傷



ヒト正常細胞における継代数とDNA損傷の関係
継代数に依存してγ-H2AX (DNA損傷のマーカ-)の数が増加している。

Ref.2 O. Sedelnikova, et. al., Nature Cell Biology, 6, 2004.

老化とDNA損傷



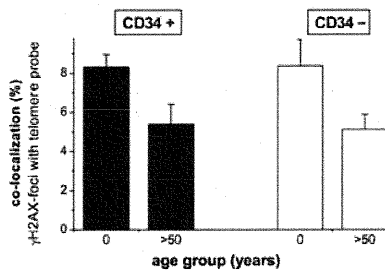
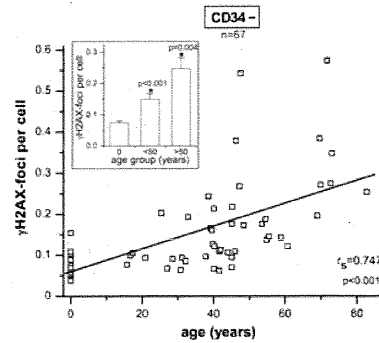
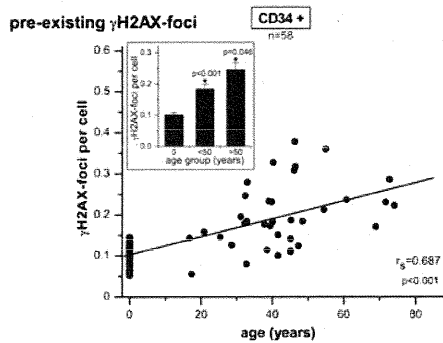
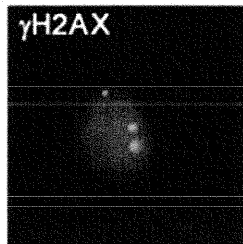
6Gyを全身照射したマウスの造血系細胞におけるDNA損傷の発現
照射後14日目の造血系細胞にDNA損傷の有為な増加が見られている。

Ref.3 Y. Wang, et. al., Free Radic Biol Med, 48, 2011

老化とDNA損傷

造血幹細胞

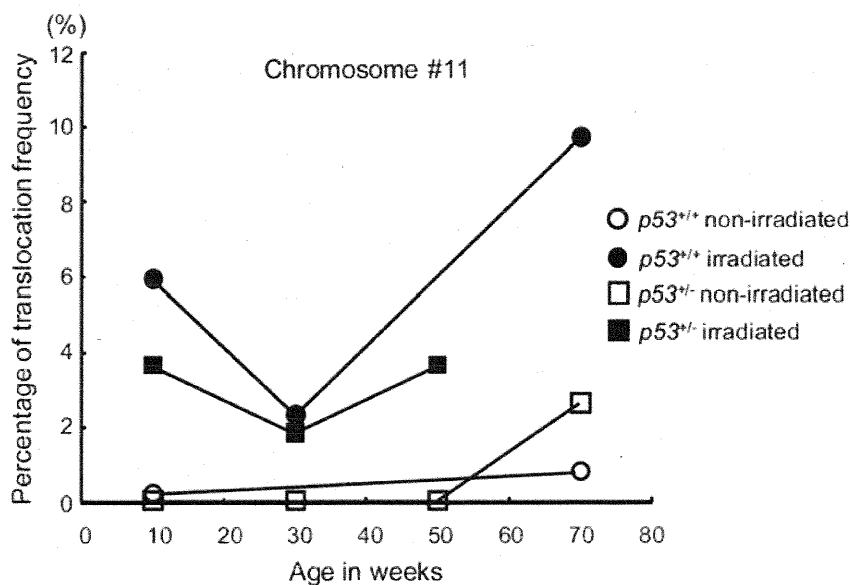
造血前駆細胞



ヒトの造血系細胞におけるDNA損傷と年齢の関係
年齢に依存して造血系細胞にDNA損傷数が増加している。
また、このDNA損傷はテロメアの短縮によるものではない。

Ref.4 C. E. Rube., et. al., Plos One, 6, 2011.

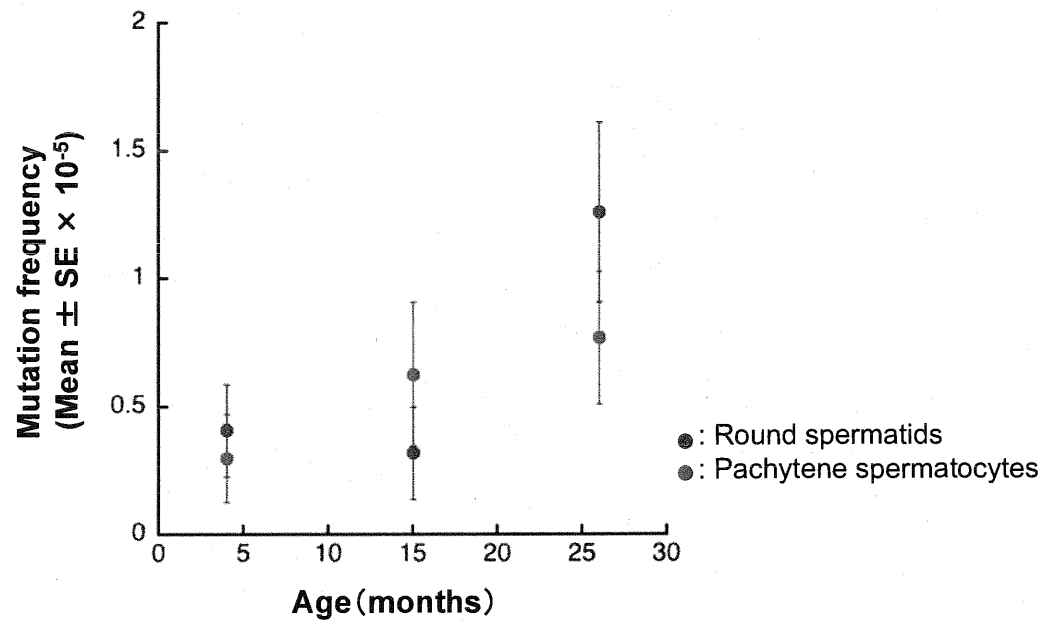
染色体異常の発現パターン



3Gyを全身照射したマウスの脾臓細胞における11番染色体の転座の発現
放射線照射後30週目以降に転座の割合が増加している。

Ref.6 R. Okazaki., et. al., Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 79, 2011.

老化と遺伝子突然変異

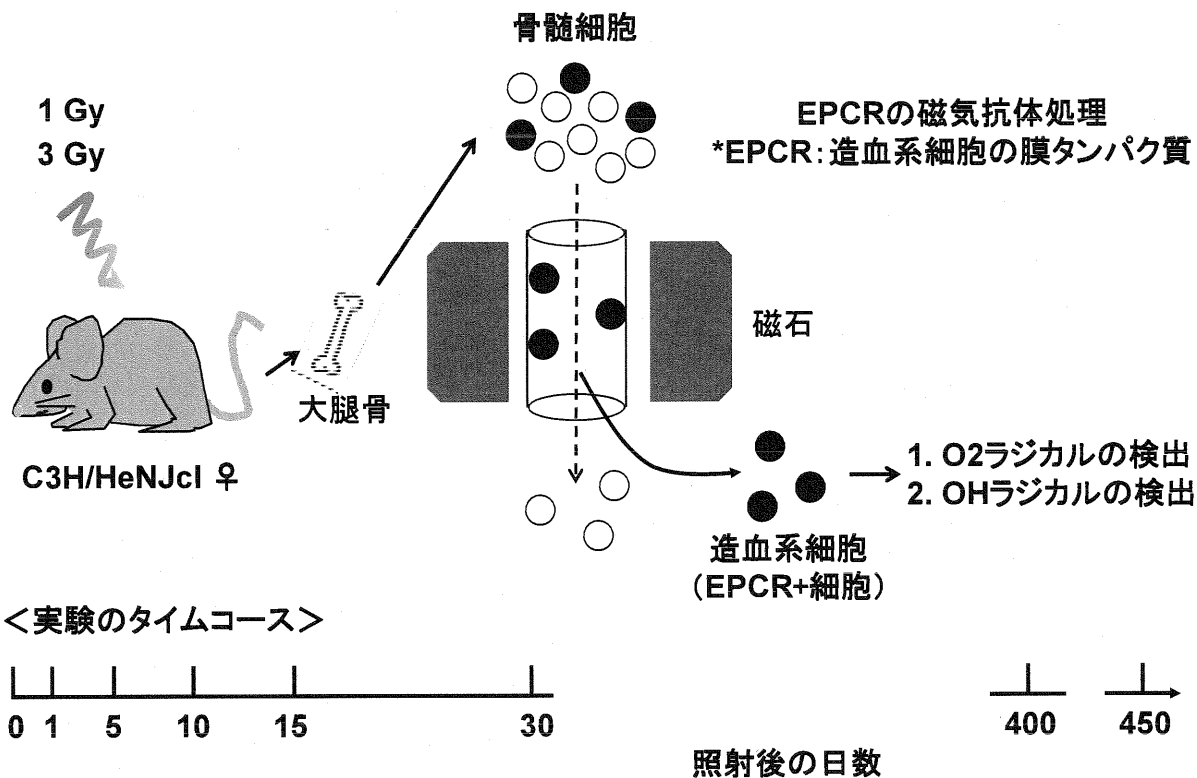


マウスの生殖細胞における突然変異頻度と年齢の関係
年齢に依存して突然変異の頻度が増加している。

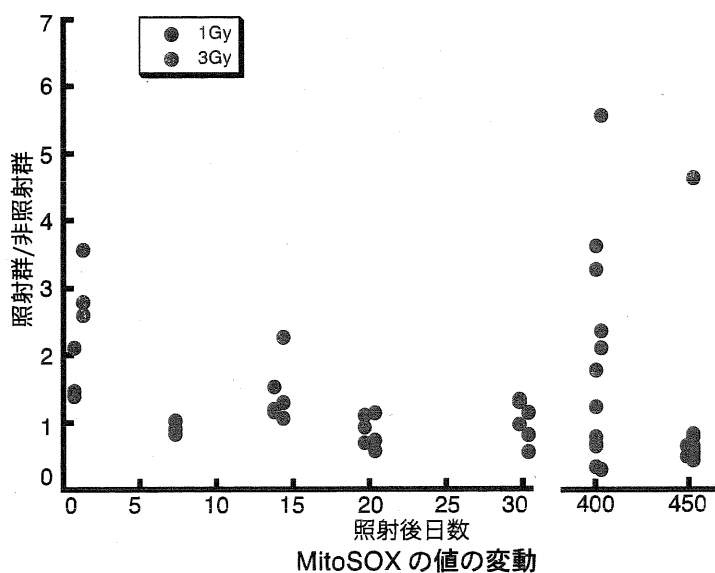
Ref.5 G. Xu., et. al., Mutat. Res., 744, 2012.

細胞動態の実験

放射線照射後のROSの発現

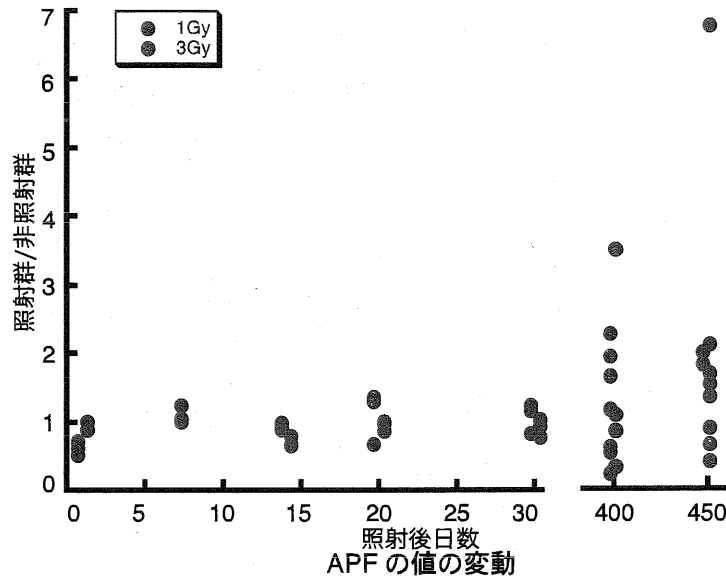


放射線照射後のROS産生量の経時的変化



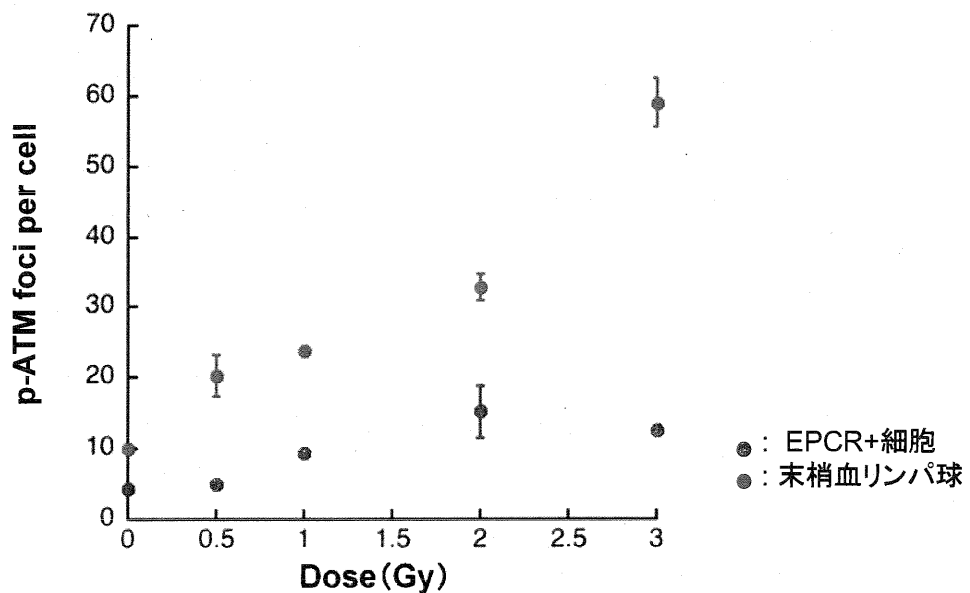
1, 3Gyを全身照射したマウスの造血系細胞におけるO₂ラジカルの経時的変化
照射後400日目以降にO₂ラジカルの再増加が見られた。

放射線照射後のROS産生量の経時的変化



1, 3Gyを全身照射したマウスの造血系細胞におけるOHラジカルの経時的変化
照射後400日目以降にOHラジカルの再増加が見られた。

放射線感受性の違い

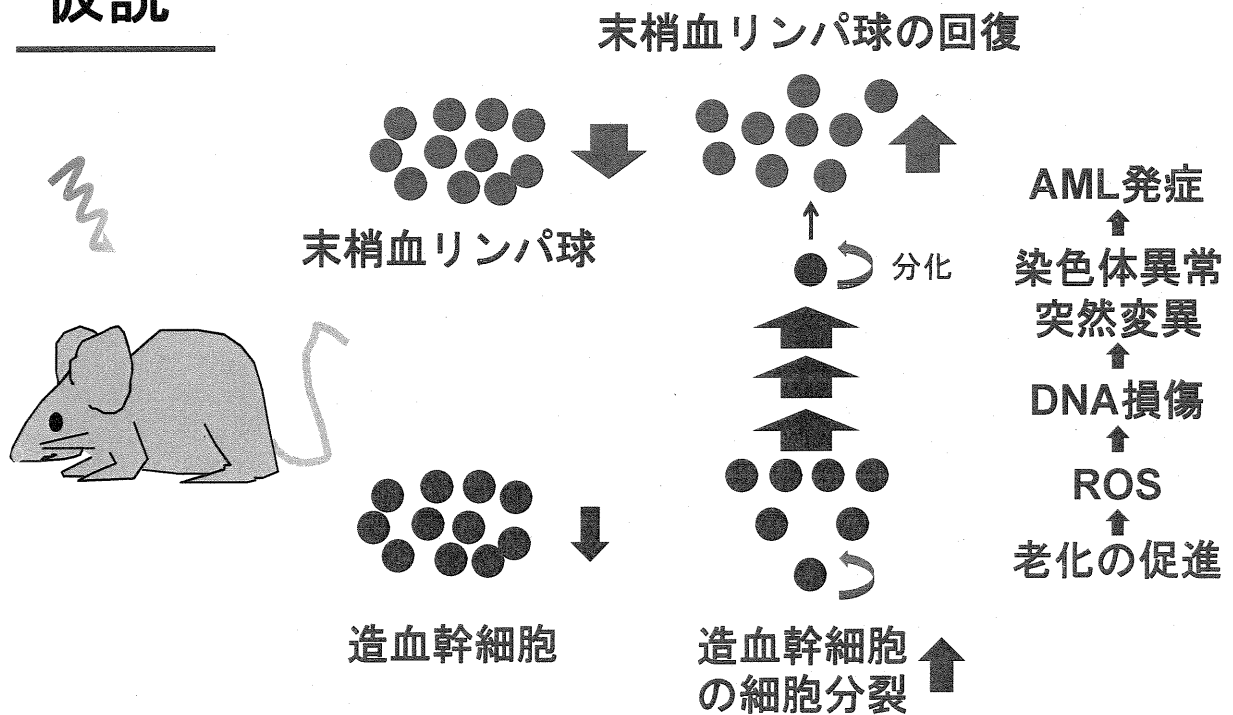


X線を全身照射したマウスの末梢血リンパ球および造血系細胞におけるDNA損傷
末梢血リンパ球に比べてEPCR+細胞は放射線によるDNA損傷数ができ難いことが分かる。

↓
細胞を取り巻く環境の酸素濃度(大腿骨内:0.1%, 血管内:7%)の違いによると考えられる。

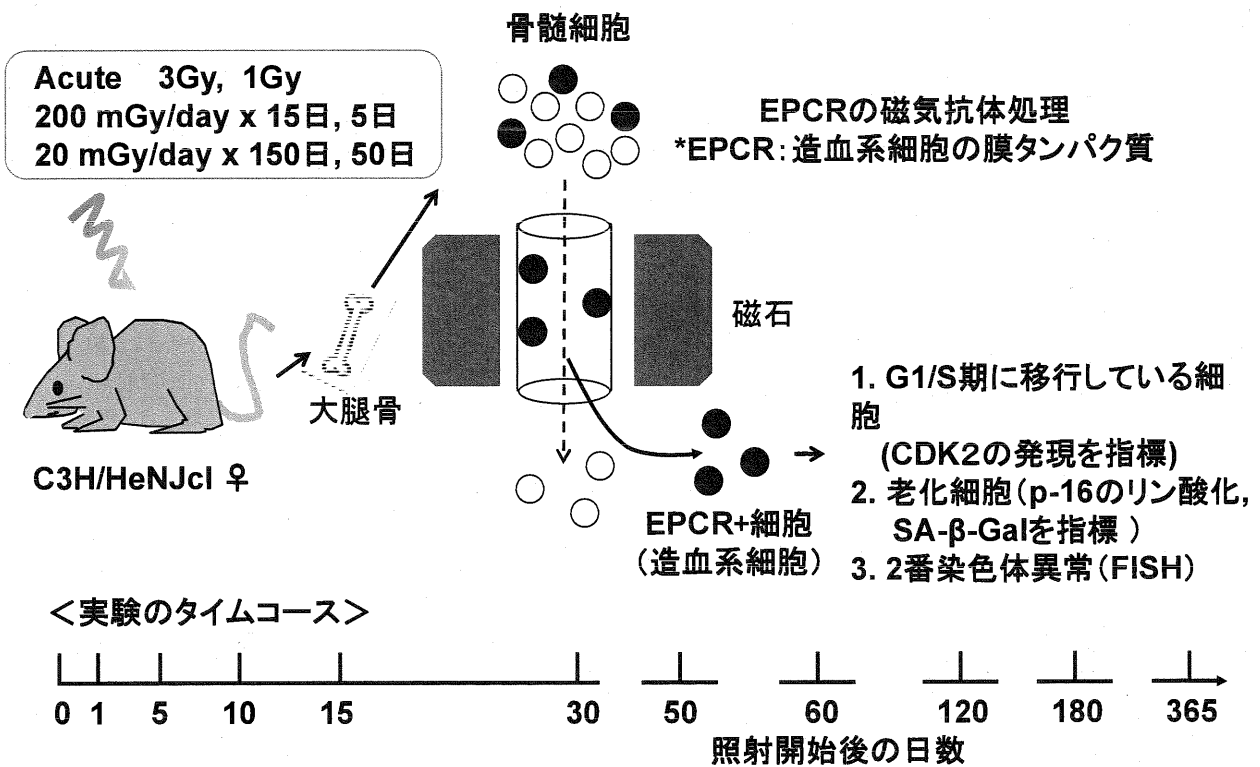
研究計画

仮説



放射線による細胞動態の変化がAMLの発症に関与している

今後の実験計画



研究体制

- 甲斐倫明 : 大分県立看護科学大学
小嶋光明 : 大分県立看護科学大学
- 伴 信彦 : 東京医療保健大学
- 廣内篤久 : 環境科学技術研究所
- 和泉志津恵 : 大分大学