

疫学データから見た放射線発がんの機構と 幹細胞の役割

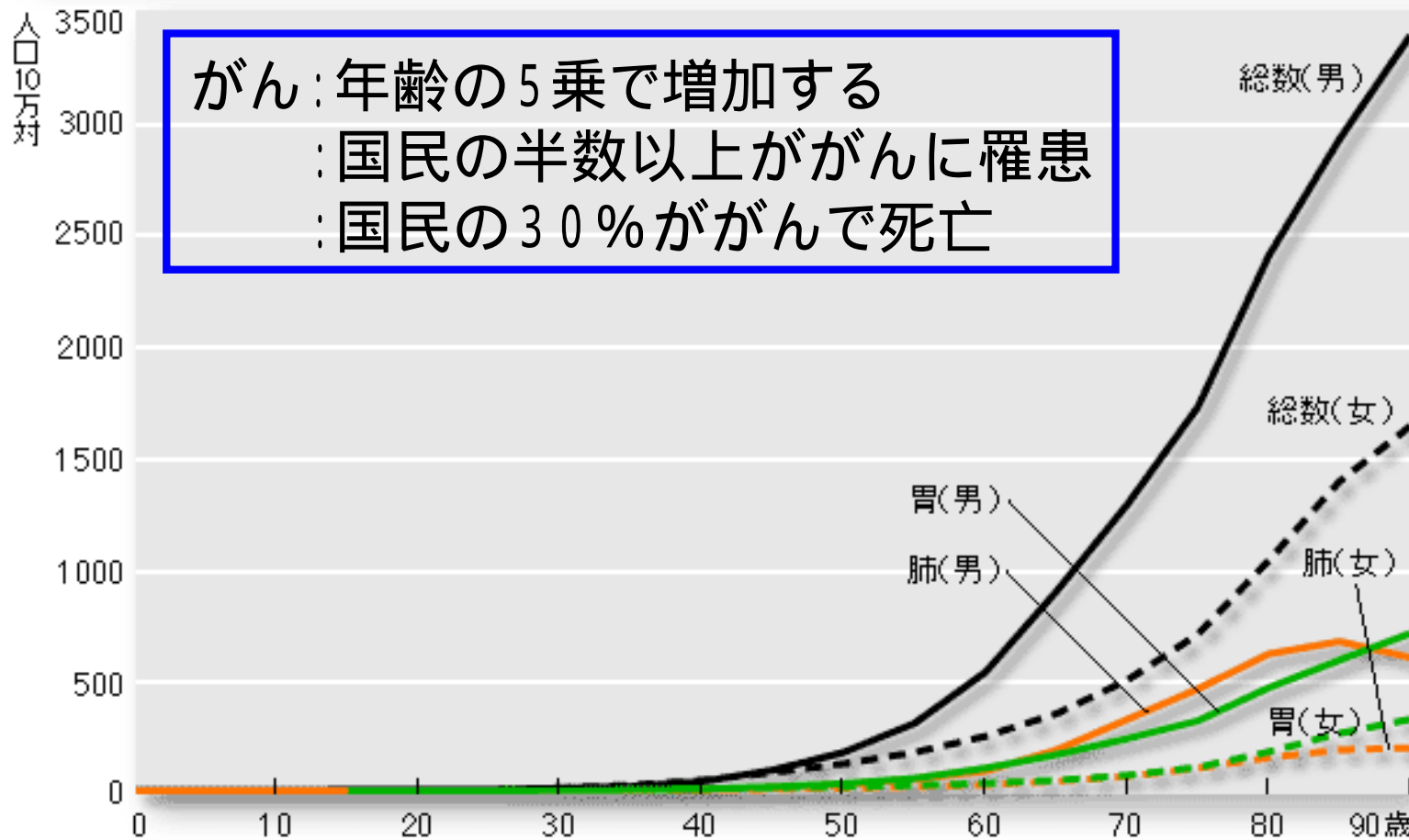
丹羽太貫

1. 自然発がんの疫学から見えるもの
小児がん、成人がん、突然変異の関与とその数
2. 被爆者疫学から見える問題点
発がん機構：LNTモデルとそれから予測されるもの
低線量・低線量率リスクの外挿の問題点
3. 発がんの標的としての幹細胞とその競合
4. 幹細胞から考えられること
放射線発がんの年齢依存性と胎児被ばくのリスク
低線量・低線量率の発がんリスク
5. 最後に

1. 自然発がんの疫学

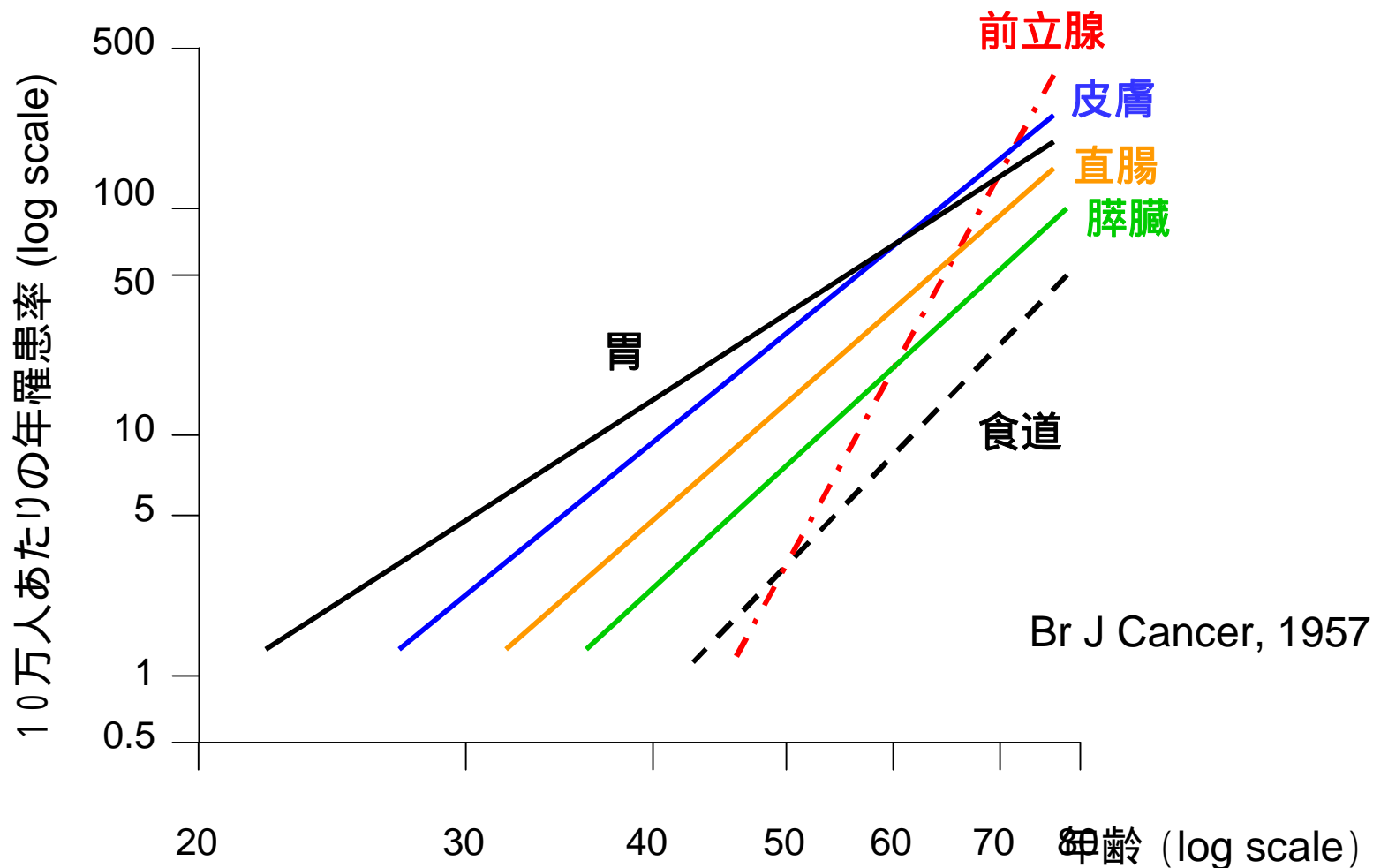
がんの絶対リスクは年齢とともに増加

年齢階級別がん死亡率(平成11年)



$$\text{生涯リスク} = \text{相対リスク} \times \text{絶対リスク}$$

癌を個別にみれば Armitage and Doll による自然発生癌の解析

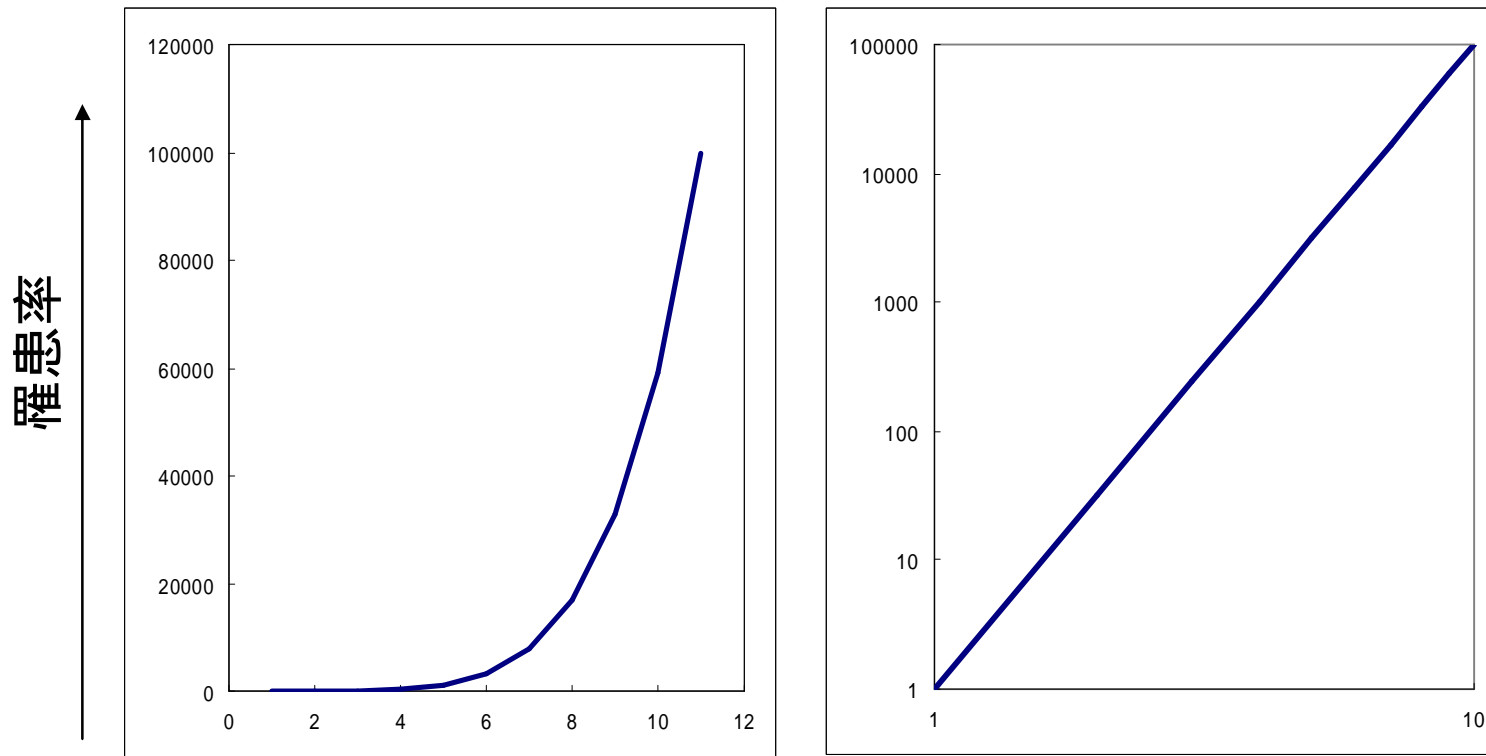


癌によりステップ数が異なる



ステップの中味は？

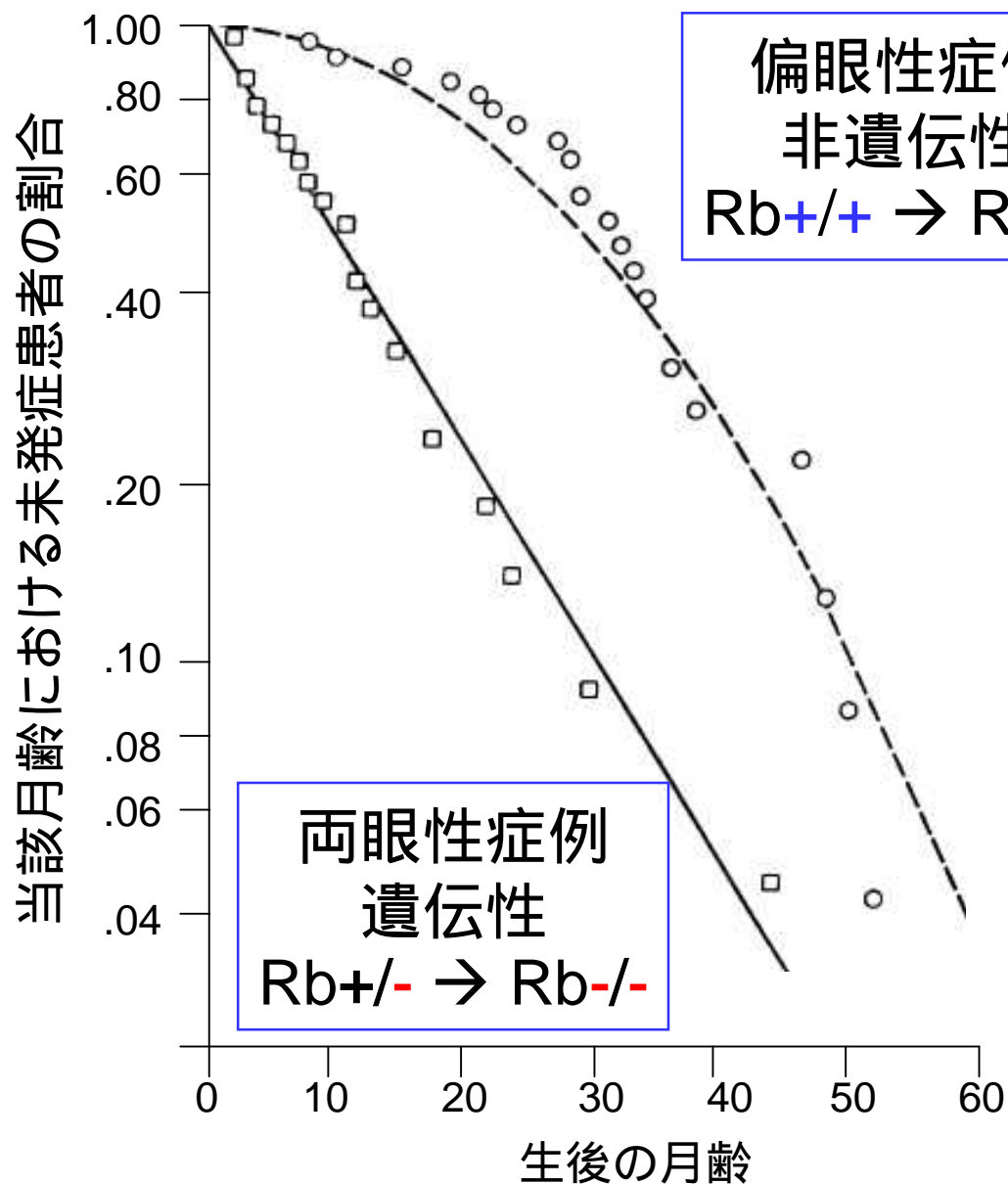
成人癌についての Armitage and Doll の考え (多ヒットモデル)



癌化に必要なステップの数 = $\alpha \times$ 年齢

: 年齢に依存して生じるステップが5段階あり
これが完結すると癌が発症

網膜芽細胞腫についての Knudson の2ヒットモデル



偏眼性症例
非遺伝性
 $Rb^{+}/^{+} \rightarrow Rb^{-}/^{-}$

両眼性症例
遺伝性
 $Rb^{+}/^{-} \rightarrow Rb^{-}/^{-}$

偏眼性は2ヒットカーブ
両眼性は1ヒットカーブ

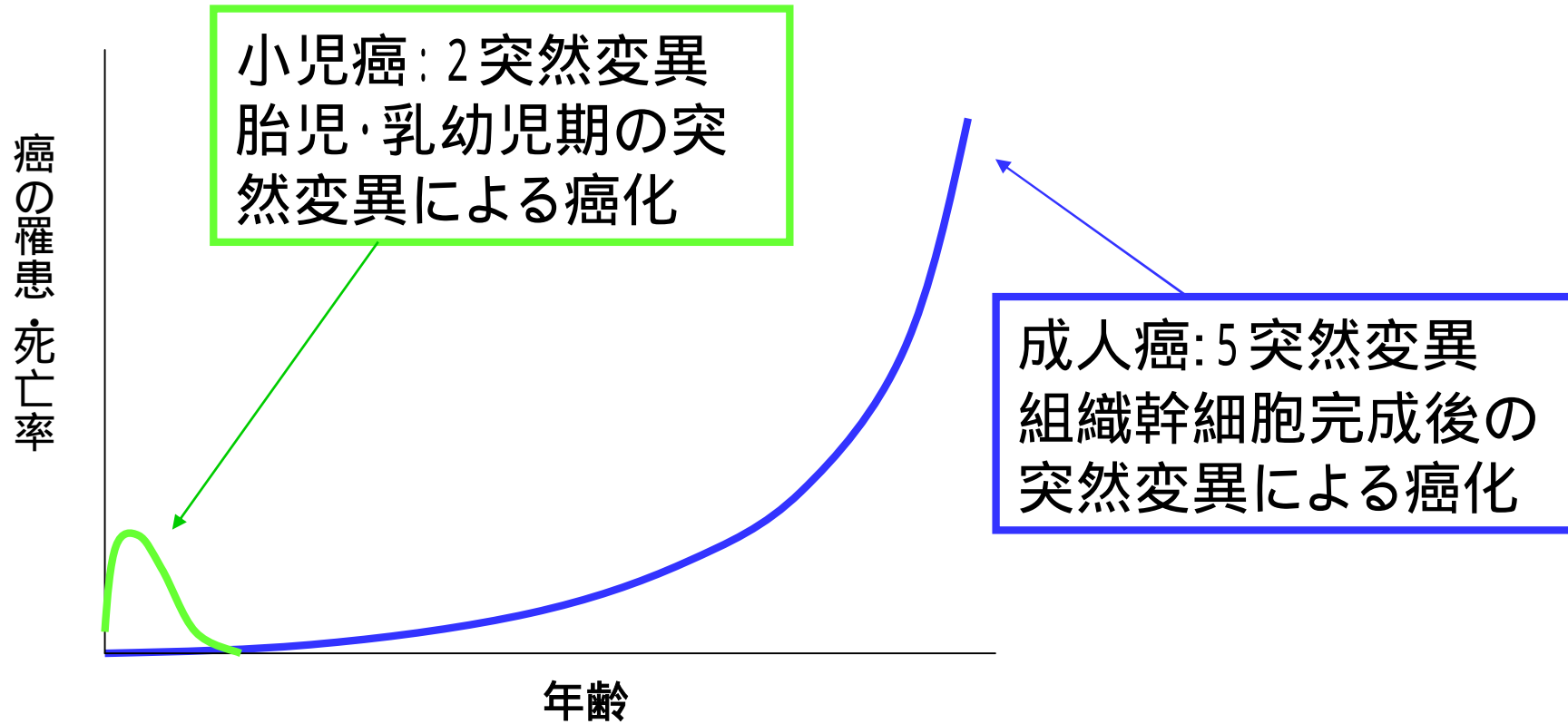


1ヒットは遺伝するので
突然変異
ヒットの中味は突然変異



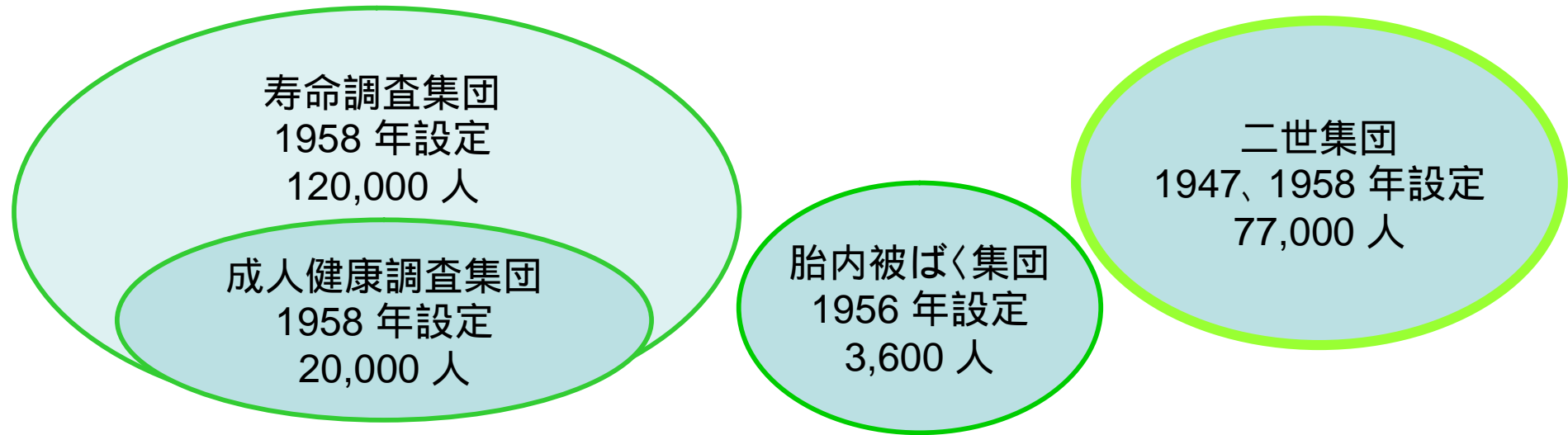
ステップ=ヒット=突然変異

自然発がんの種類と突然変異の数

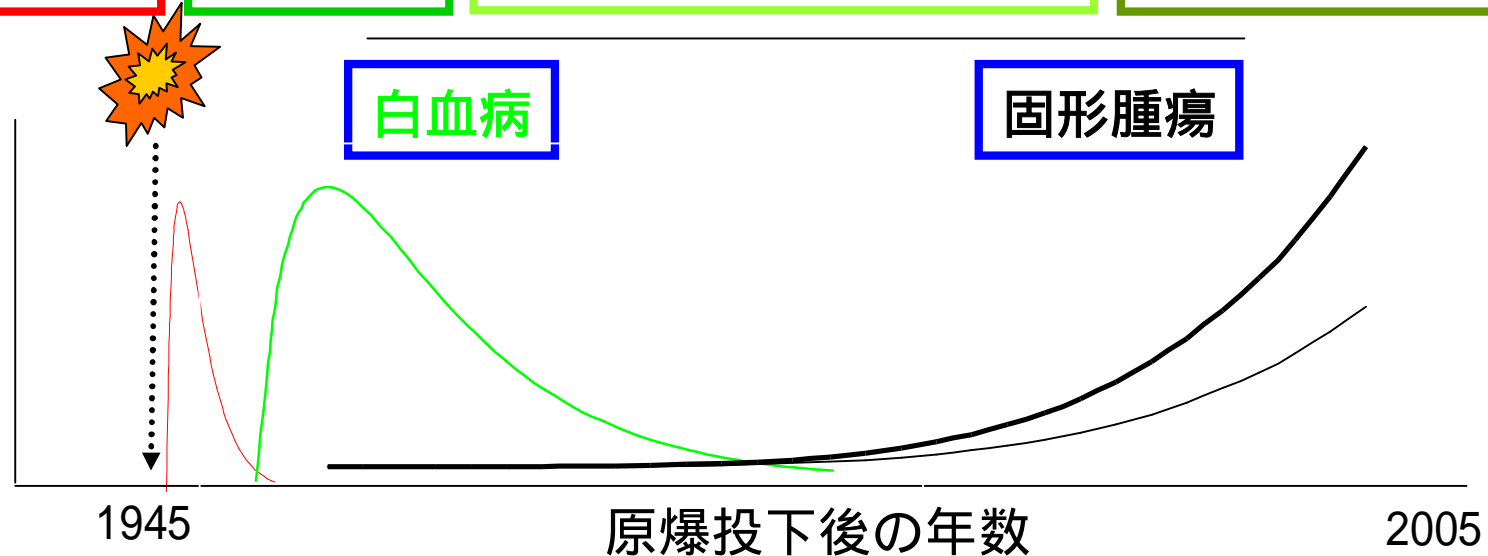


小児癌: 2 変異
成人癌: 2 変異 + 3 変異 = 5 変異

2. 被爆者疫学データから見えるもの



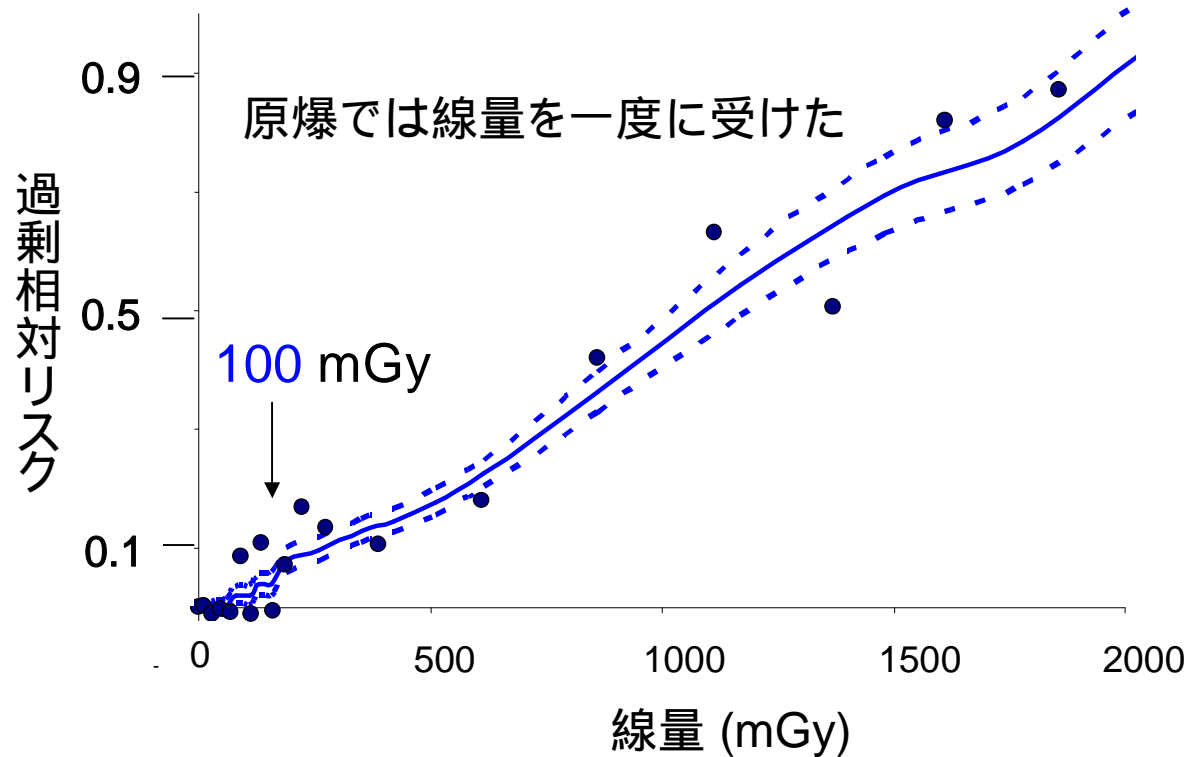
急性障害 胎児影響 遺伝的影響は検出されず 晩発性非がん影響



寿命調査集団のがんデーター 1958 - 1998年

線量 (Gy) ・ 距離	人数	がん症例数	過剰例数
> 3000m	23,512	3,815	0
5 mGy	12,033	1,788	3
5 - 100 mGy	27,789	4,406	83
100 - 200 mGy	5,527	968	78
200 - 500 mGy	5,935	1,144	185
500 - 1000 mGy	3,173	688	213
1000 - 2000 mGy	1,647	460	203
2000 mGy	564	185	116
全	80,180	13,454	880

原爆被ばく者における全致死がん頻度と線量



一見不思議なのは、線量に対してリスクは直線的上昇
線量とリスクの直線関係は、がん罹患率でも同様に見られる
線量の5乗でリスクが増加するべきでは？？？
放射線は5つの突然変異の内の1つを与えるのみ
相対値で評価したリスクは、線量に対して直線で良い

機構：多段階発がんモデルにおける放射線の役割

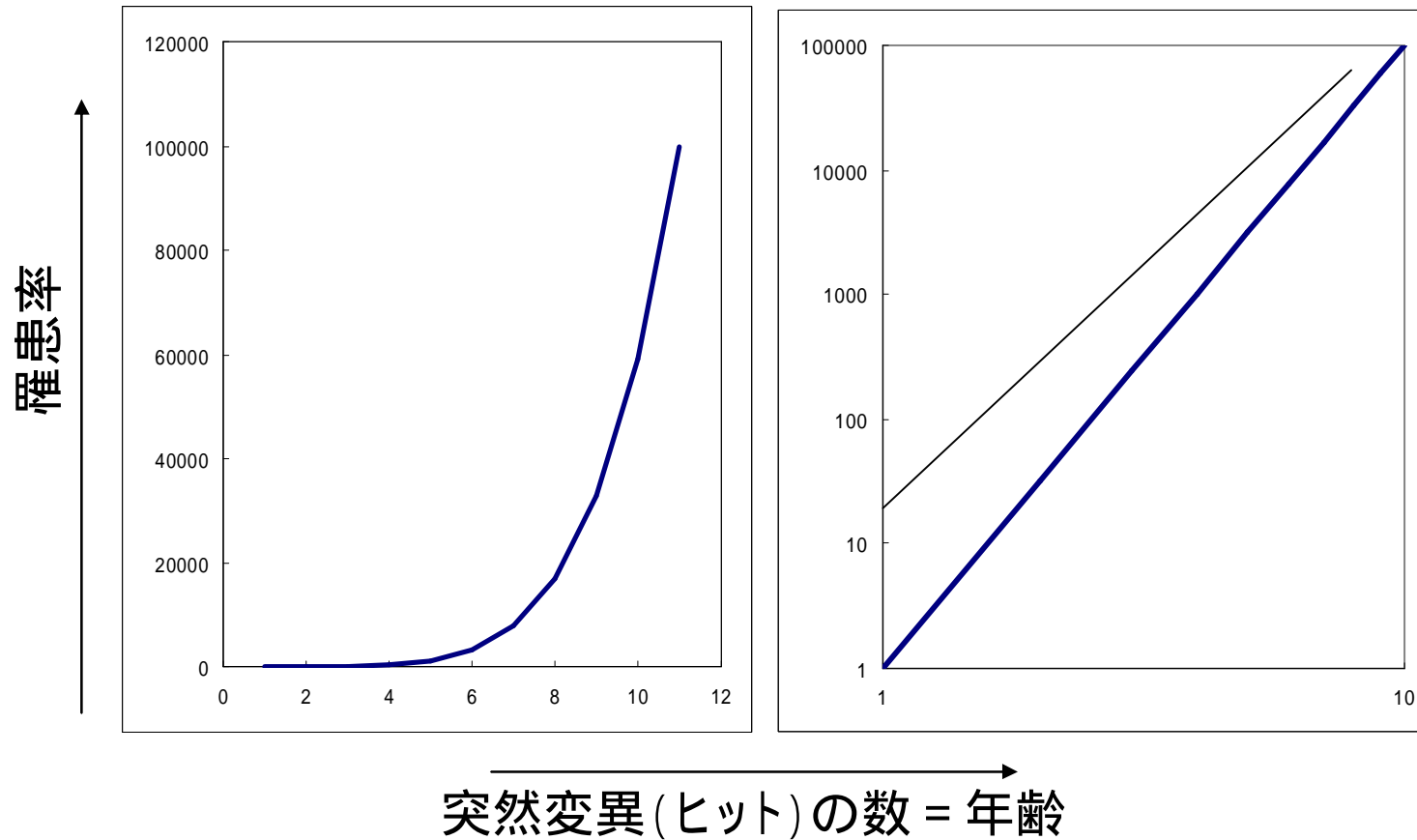
変異源 1	DNA 損傷	修復	突然変異	前癌 1
変異源 2	DNA 損傷	修復	突然変異	前癌 2
変異源 3	DNA 損傷	修復	突然変異	前癌 3
変異源 4	DNA 損傷	修復	突然変異	前癌 5
+				
放射線	DNA 損傷	修復	突然変異	前癌 5



放射線発がん

放射線は1つの突然変異を与えることで発がん
線量に対して直線で良いことが予測される
相対リスクは経年的に低下することが予測される

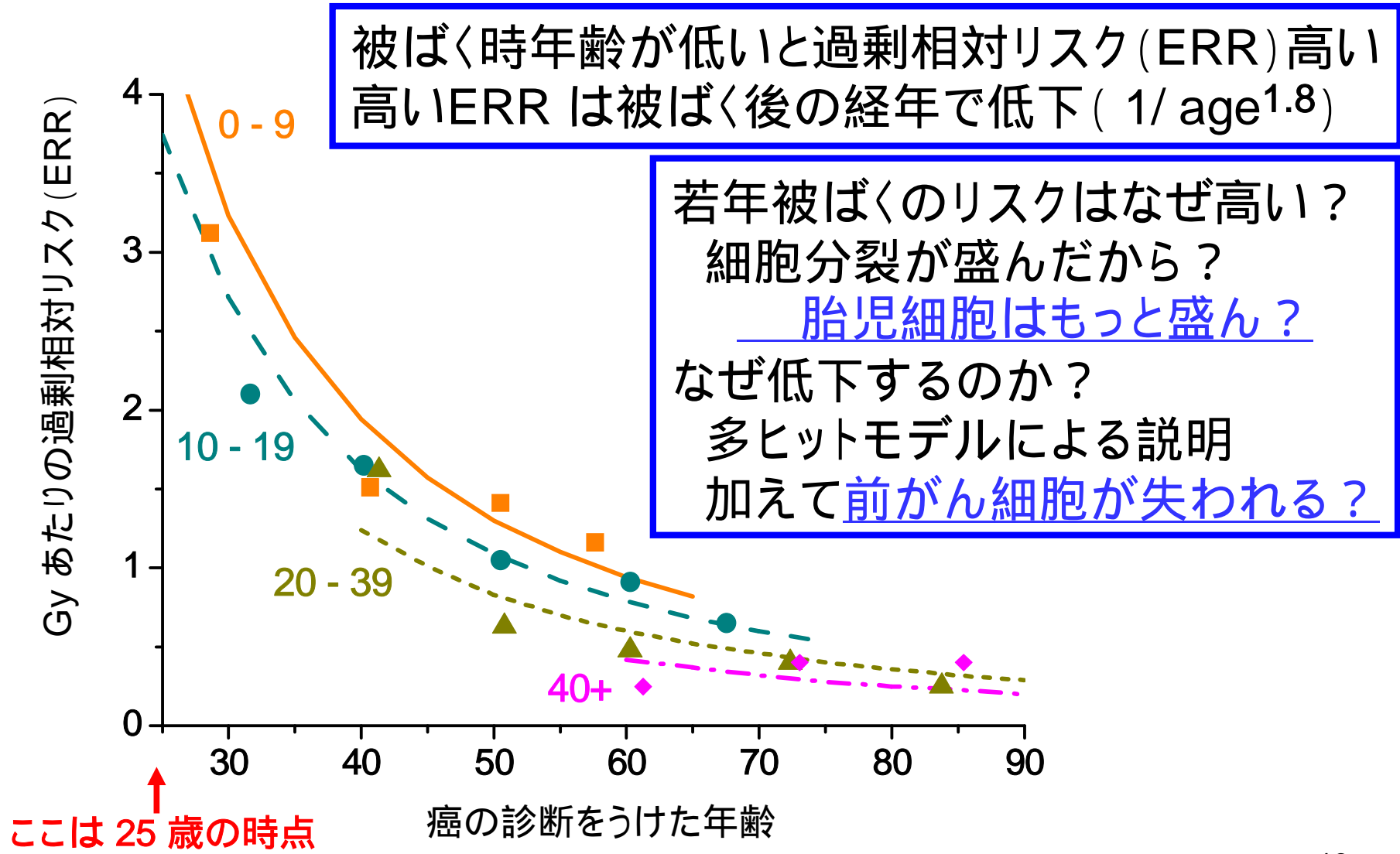
放射線が1つの突然変異を与えるとした場合の予測



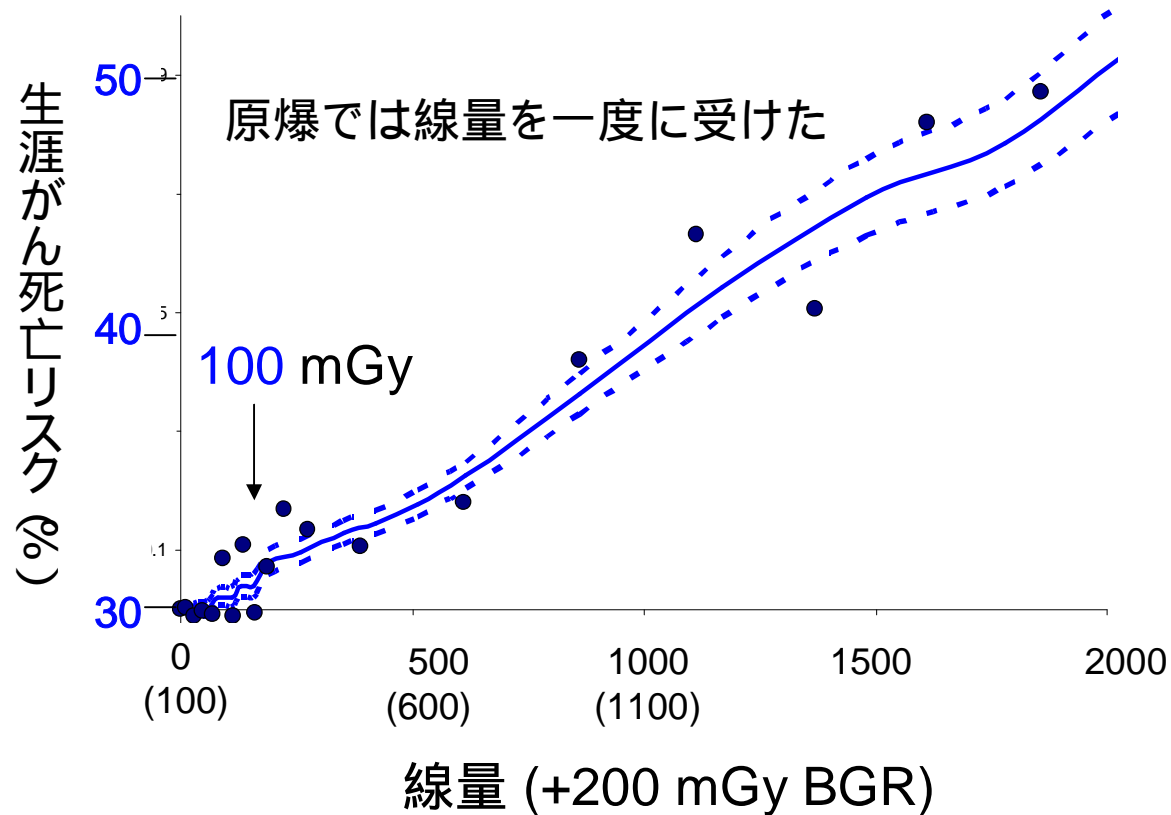
: 自然突然変異による5 ヒット集団
 : 放射線で追加1 ヒットうけた集団
 相対リスクは = $\frac{100000}{10000} = (age)^{-1}$

相対リスクの低下が期待でき
 その低下速度は、 age^{-1} であるはず
 低下速度 $> age^{-1}$ なら、細胞の排除

被ばく時年齢と経年が相対リスクにおよぼす影響

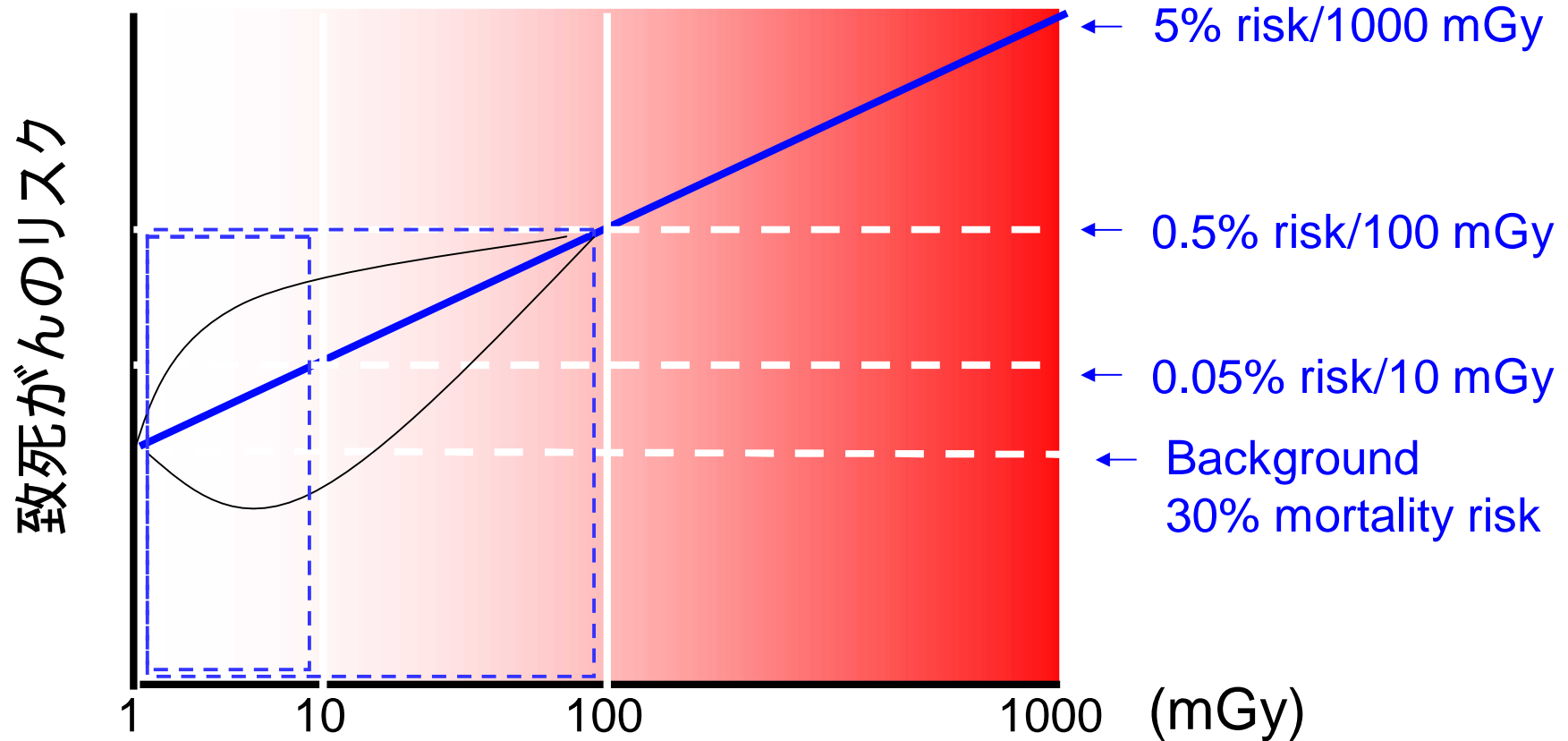


被ばく者データから低線量・低線量率へのリスクの外挿



低線量域まで直線の傾向があり、リスクは 0 – 200 mGy で有意線量効果は、リスク(縦軸)・線量(横軸)で議論できる幅が狭い
低線量・低線量率へのリスクの外挿：
修復の効果を入れ、DDREF = 2 を用いる

線量効果関係は、一定の幅のなかで何でもあり



100 mGy 以下では統計的有意差がでない
致死的自然発がん頻度は、10% くらいの変動幅をもつ
自然放射線年線量の変動幅: 1 – 10 mGy (ラドンを含む)
点線の枠内を越えないかぎり、線量効果関係は何でもあり

LQ モデルの直線項の線量率依存性について

放射線発がんの記述式 (LQ モデル) : $E = \alpha D + \beta D^2$

低線量・低線量率では: $E = \alpha D$ LNT モデル

低線量率での修復による効果の低減について

線量・線量率効果係数 (DDREF)

$$= \alpha D + \beta D^2 / \alpha D = 1 + \beta / \alpha \times D$$

LQ 式のL項の係数は線量率依存的に減少

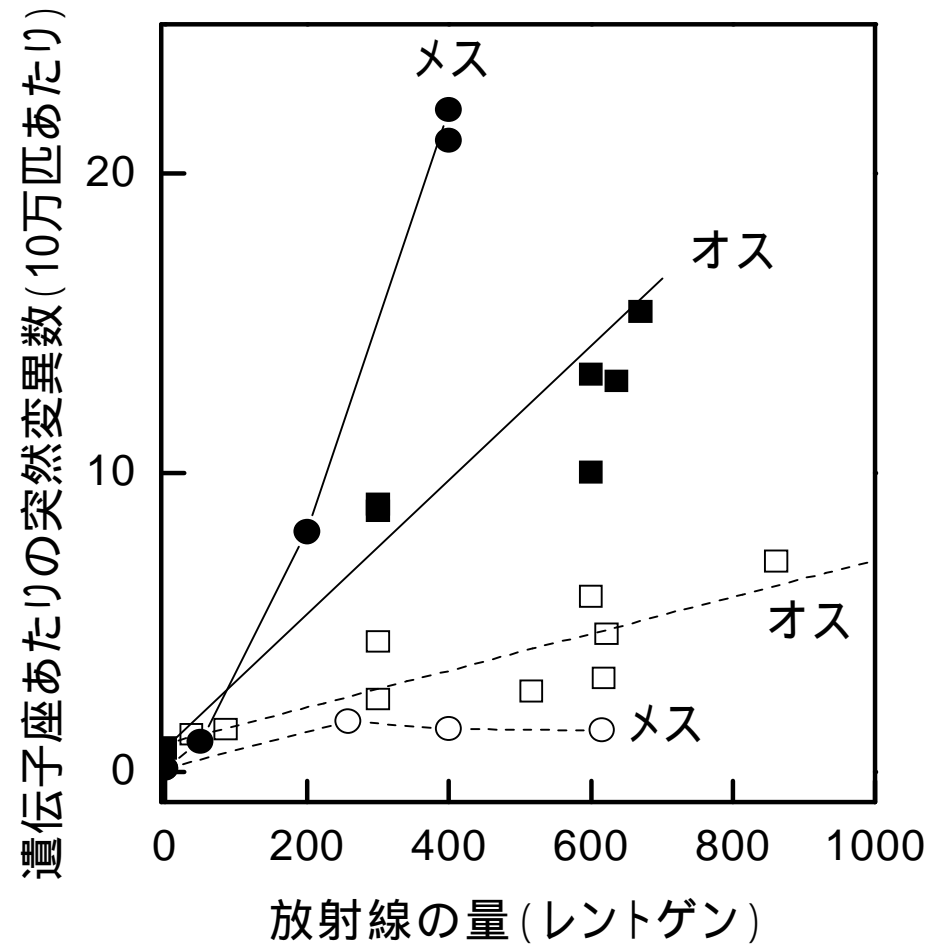
マウス生殖細胞での放射線誘発突然変異:

L項は線量率に依存して低下 (DDREF = 3)

動物実験における放射線発がん:

L項は線量率に依存して低下 (DDREF = 2 - 10)

黒印は急照射、白印は低線量率照射



Russell and Kelly, PNAS 1981

3. 発がんの標的としての幹細胞とその競合 細胞と組織における品質管理

発がんの標的細胞：組織幹細胞

ゲノムレベルの品質管理：DNA 修復・細胞周期

幹細胞のゲノムレベル品質管理研究はまれ

細胞レベルの品質管理：アポトーシス、分化、老化

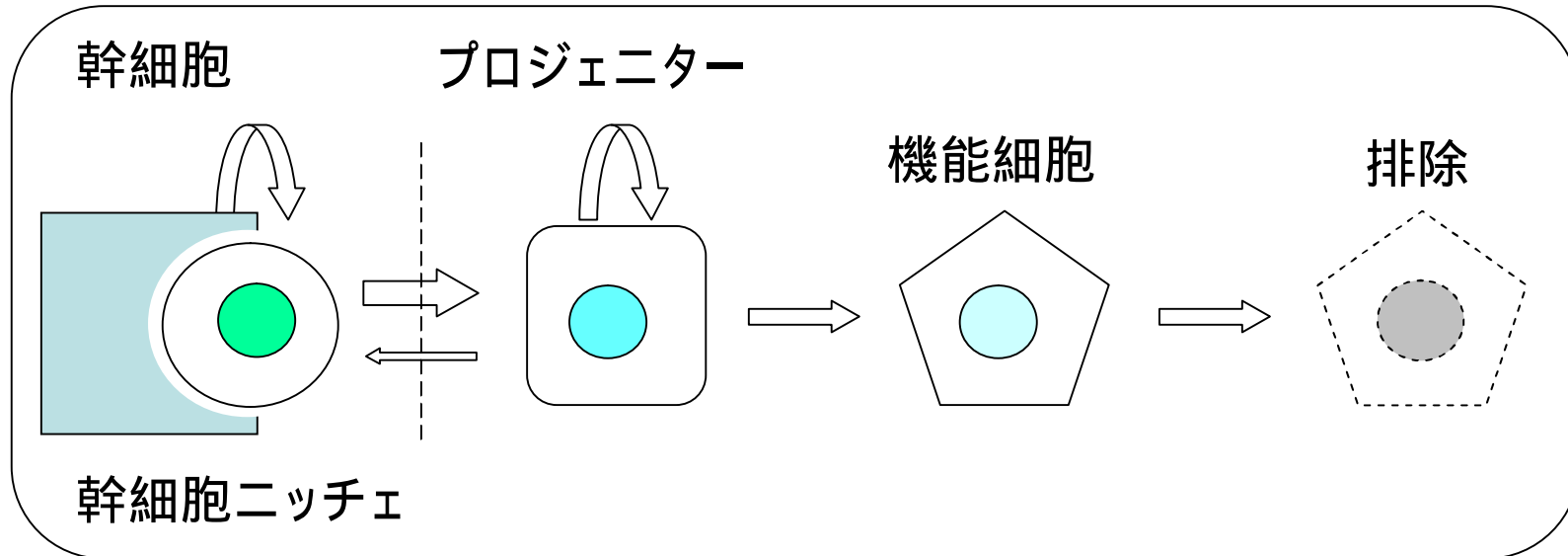
幹細胞の細胞品質管理研究の展開は遅い

組織レベルの品質管理：幹細胞の競合による淘汰

幹細胞の競合についての研究はたいへん盛ん

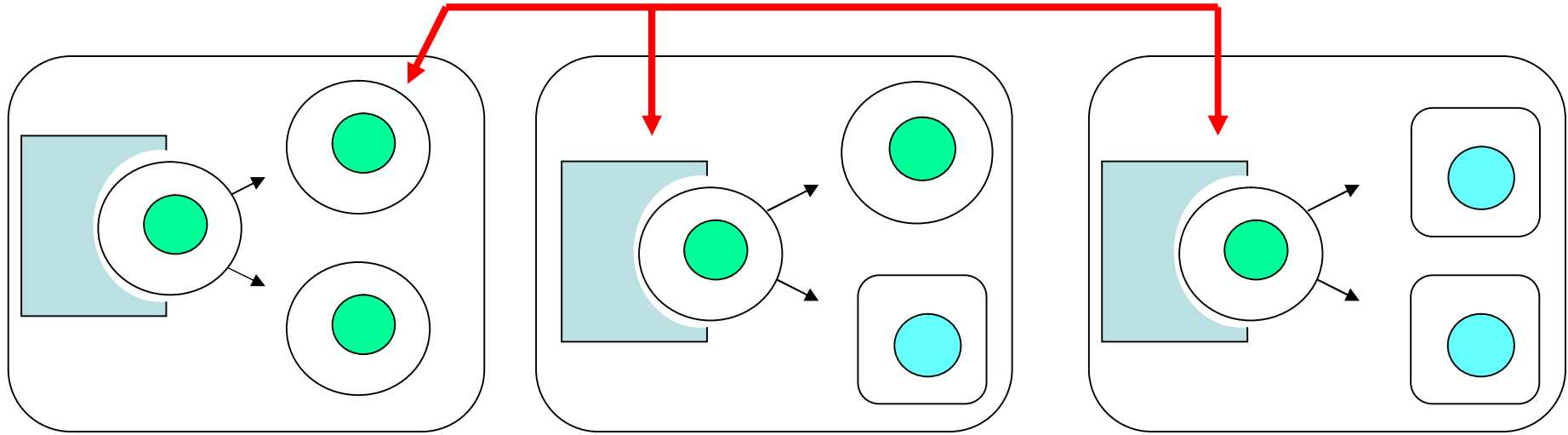
ただ放射線生物学ではほとんど行われていない

3. 発がんの標的としての幹細胞とその競合 組織幹細胞の動態から放射線発がんを考える



幹細胞とプロジェニターはがん化の標的
幹細胞とプロジェニターの増殖はニッチェ依存

幹細胞の分裂とニッチェに対する競合



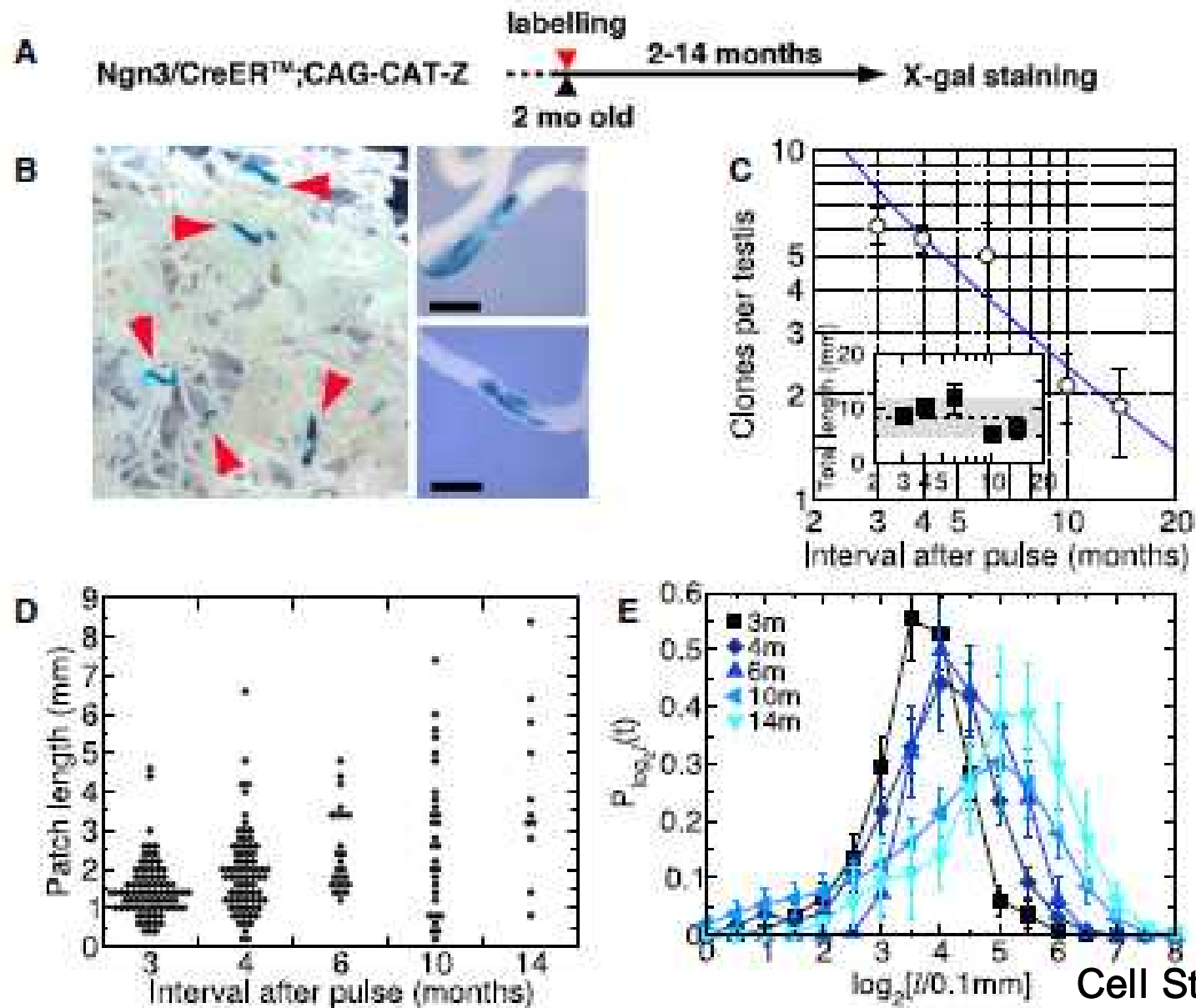
均等分裂で2つの
幹細胞が作られる

不均等分裂で幹細胞と
プロジェニターができる

均等分裂により2つの
プロジェニターができる

過剰に作られた幹細胞はニッチェをめぐって競合
競合により、幹細胞らしからぬ細胞は排除される

幹細胞の競合の例：精原幹細胞のリニエッジ標識実験

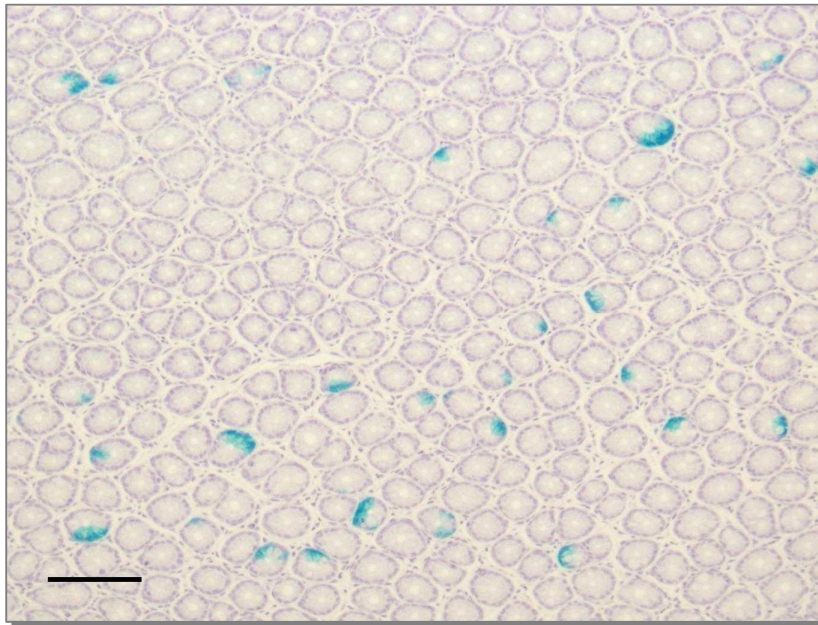


幹細胞の競合の例

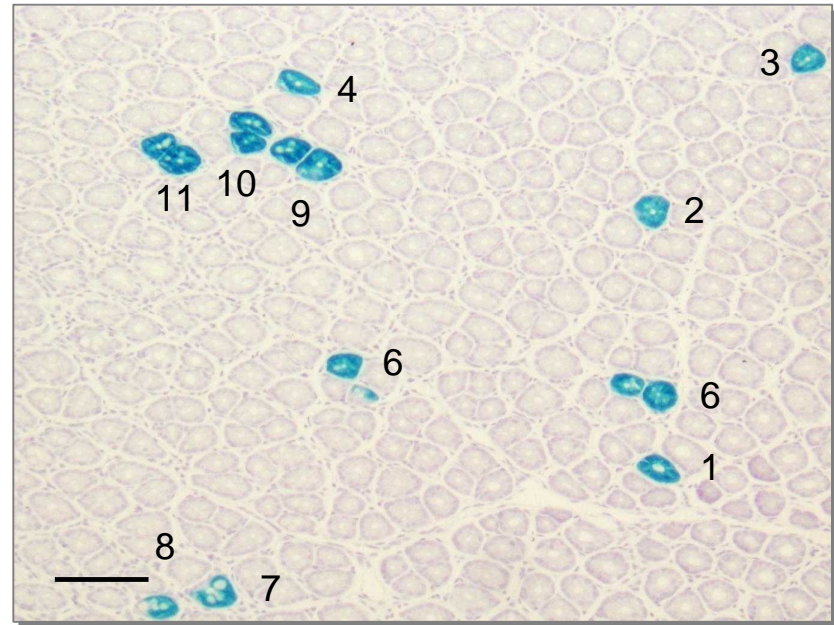
腸管 Lgr5+ 幹細胞のリニエッジ標識実験の例

colon

Day 12



Day 29



x 26



x 11

100 μm

Otsuka K et al. (unpublished data)

発がんにおける幹細胞の競合の役割

放射線損傷を受けた幹細胞は競合に弱い？

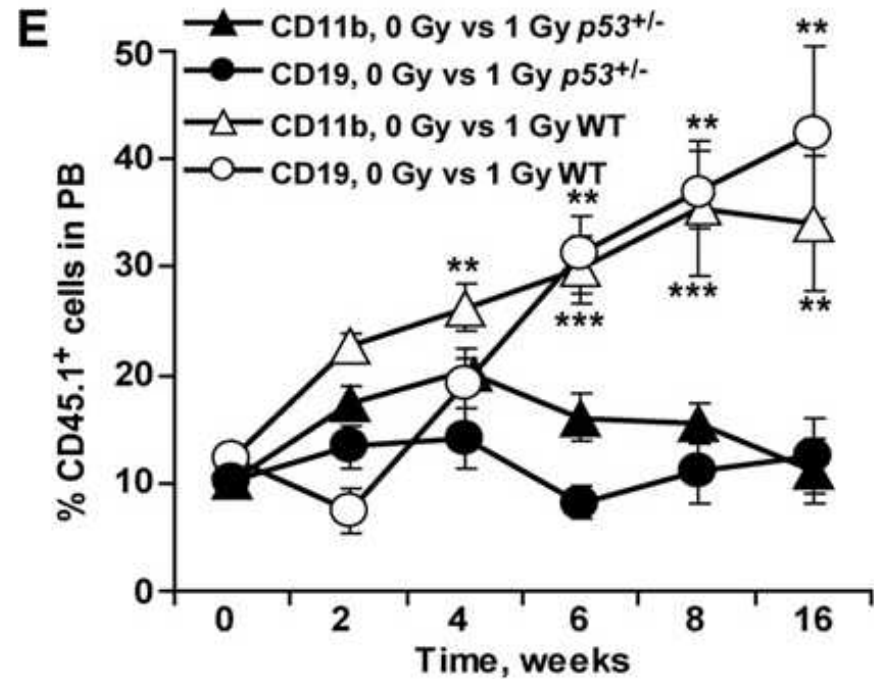
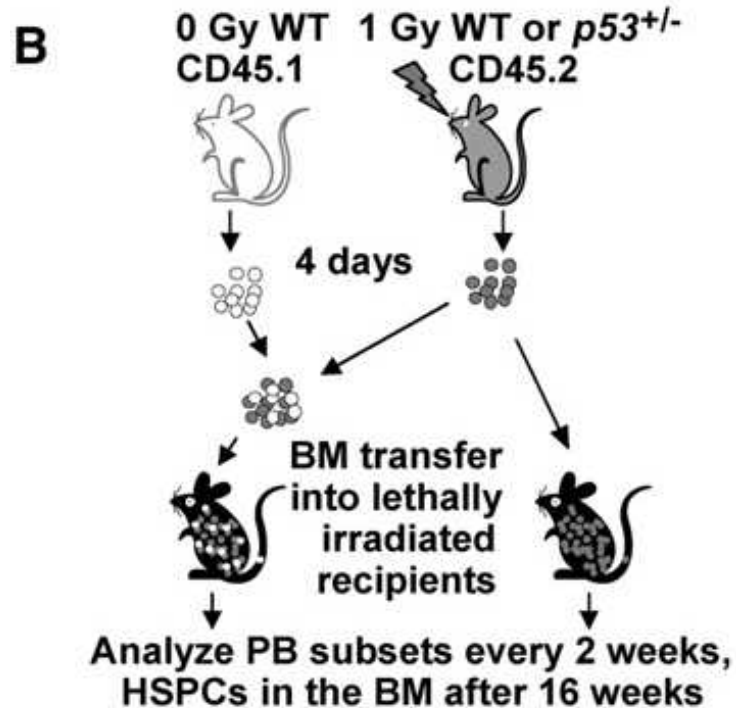
発がん性突然変異をもつ細胞は競合に弱い？

競合が強い条件では、発がんリスクは低下する

競合が弱い条件では、発がんリスクは上昇する

練習問題として自然発がんと放射線発がんを考える
また年齢依存性について考える

照射された幹細胞は競合力が低い マウス実験



Bonder et al. Cell Stem Cell, 6, 309-322, 2010

骨髓幹細胞は、照射により競合力が弱くなり、排除される

4 . 幹細胞の競合から考えられること - 1

幹細胞競合で説明しうる例 自然発症小児がんの経年的頻度低下

小児がんは生れるまで獲得した変異細胞のがん化
親からうけついで生殖細胞突然変異による
胎児・乳幼児期に生じた体細胞突然変異による

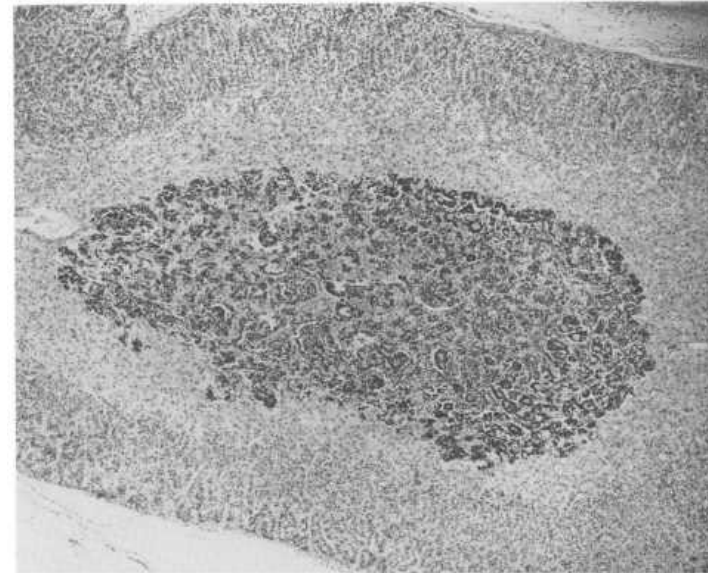
突然変異細胞は生後におこる強い競合により排除
ニッチェから排除された幹細胞は、分化経路に移行

癌にはいたらない

胎生期に生じた前がん細胞の発現とその排除



死産の子どもでみられる神経芽細胞腫

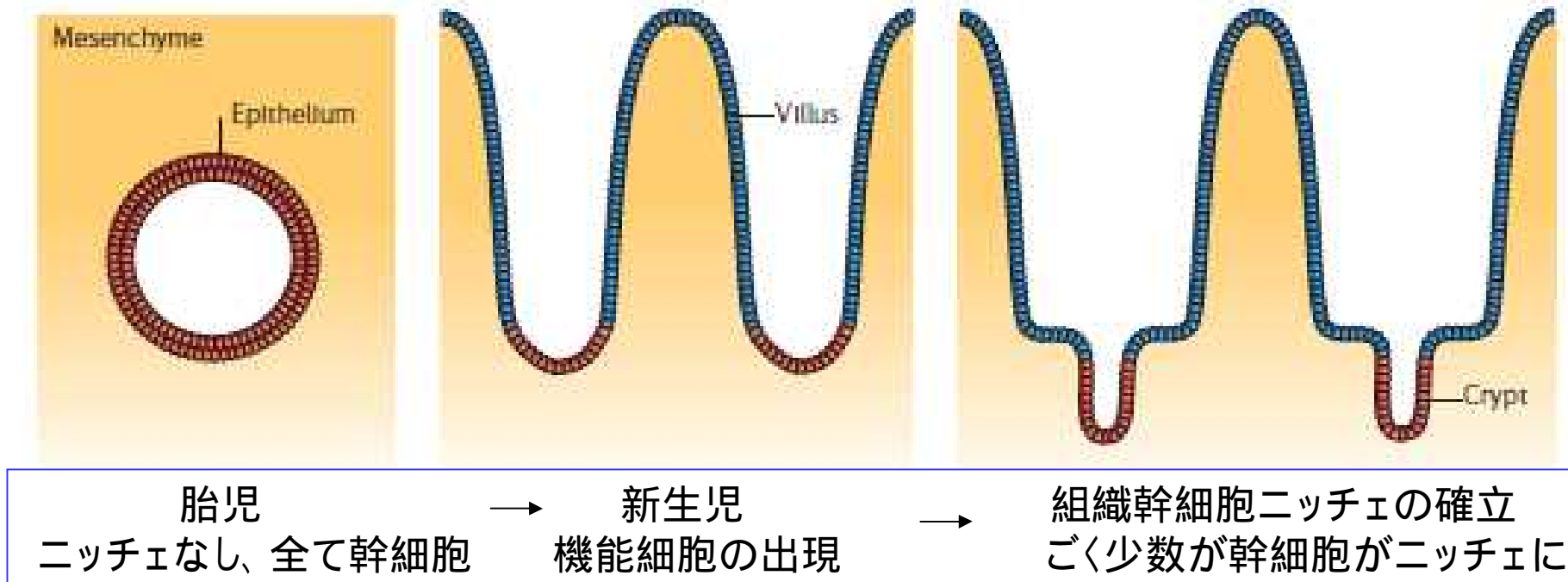


Beckwith & Perrin, 1963

急性リンパ性白血病転座保因者 → 新生児: 1/100 → 発症者: 1/10,000
神経芽細胞腫頻度 → 新生児: 1/100 → 発症者: 1/10,000
前がん細胞は、小児の成長過程で排除される??

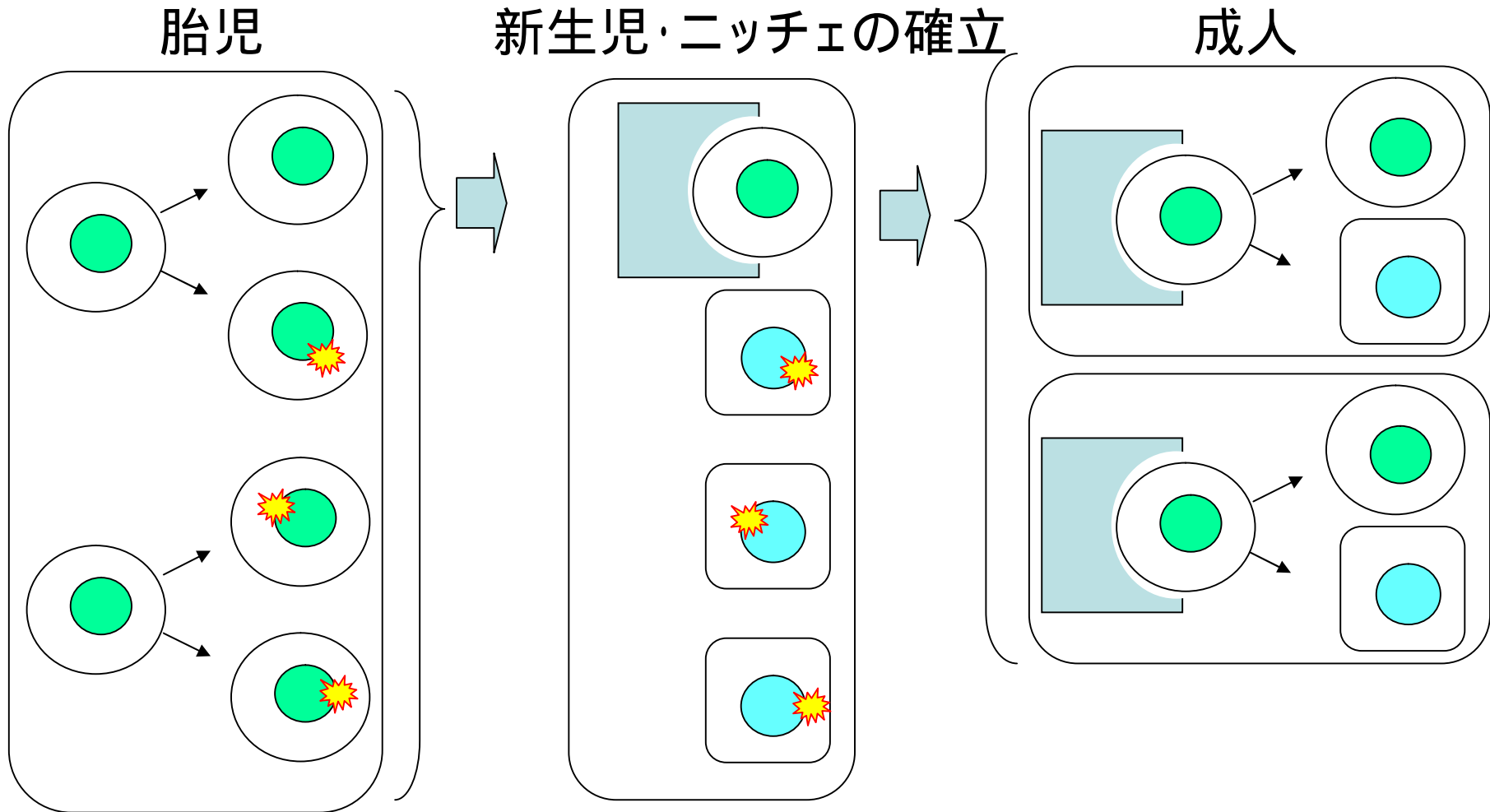
4. 幹細胞の競合から考えられること - 2 胎児期、小児期、成人の発がんリスク

Crosnier et al. Nature 2006



胎児期はたいへん多くの幹細胞がつくられる
成体組織幹細胞ニッチェは生後に成立
幹細胞は、限局された数のニッチェをめぐって競合

胎児から新生児、新生児から成人まで



幹細胞は均等裂

幹細胞はニッチェに入り込むのに厳しい競争を生き延びる必要がある。

放射線発がん和小児がん オックスフォード研究 (OSCC)

- 大規模のケースコントロール研究
1950年代に Alice Stewart 博士により開始
- 小児がんの頻度が妊婦の X 線による骨盤計測の回数に依存して増加
- X 線線量 10 mGy で相対リスクは 1.5 倍に
1 Gy での相対リスクは 50
- 成人がんについては増加の有無は不明

Doll & Wakeford, Br. J. Radiol, 70, 130, 1997

胎児被爆者での癌発症リスク

コホート研究 (1958 – 1999)

子宮内被ばく者 2,452 人の過剰相対リスク: 1.0 /Sv

小児期被爆者 15,388 人の過剰相対リスク: 1.7 /Sv

子宮内被爆者

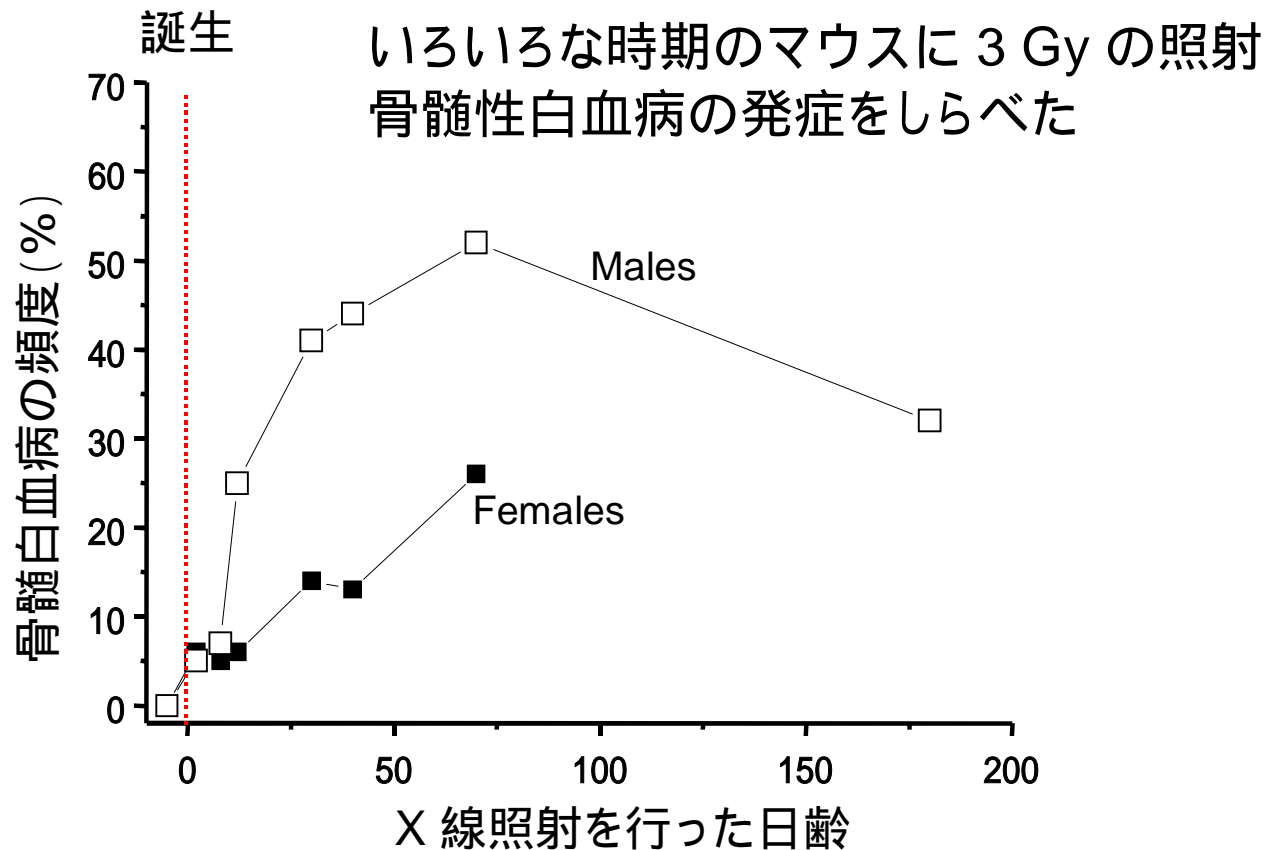
小児白血病: 無し

小児癌: 肝細胞芽腫 1 例

ウイルムス腫瘍 1 例

過剰相対リスク: 1 / Gy

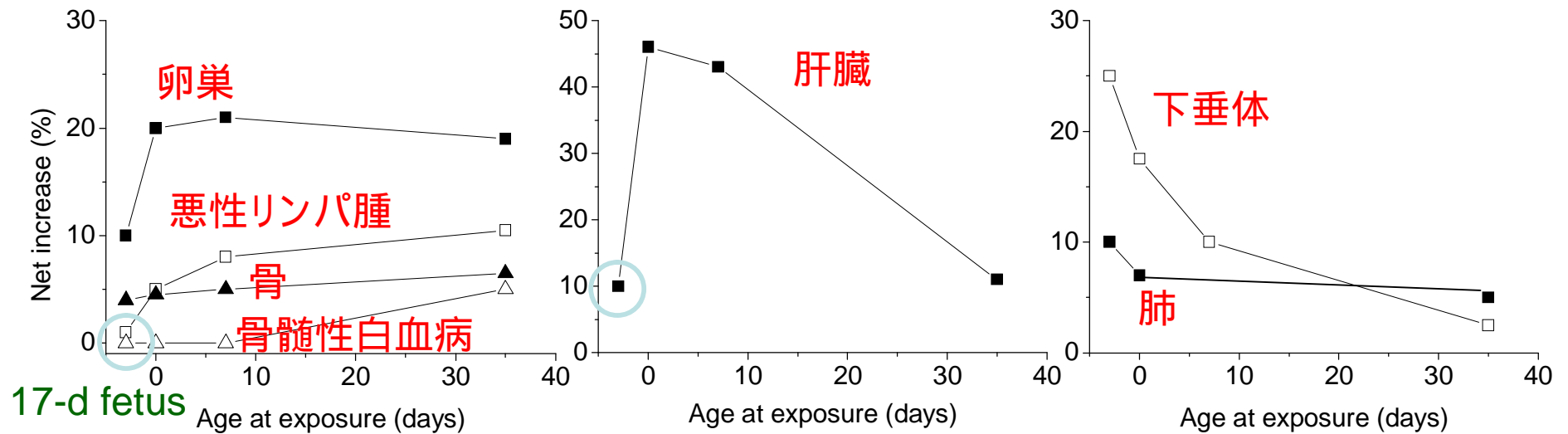
マウスのデータは胎児期低感受性を支持



Upton et al, Proc Soc Exp Biol Med 104, 769 (1960)

他の臓器でも胎児照射はがんが出にくい

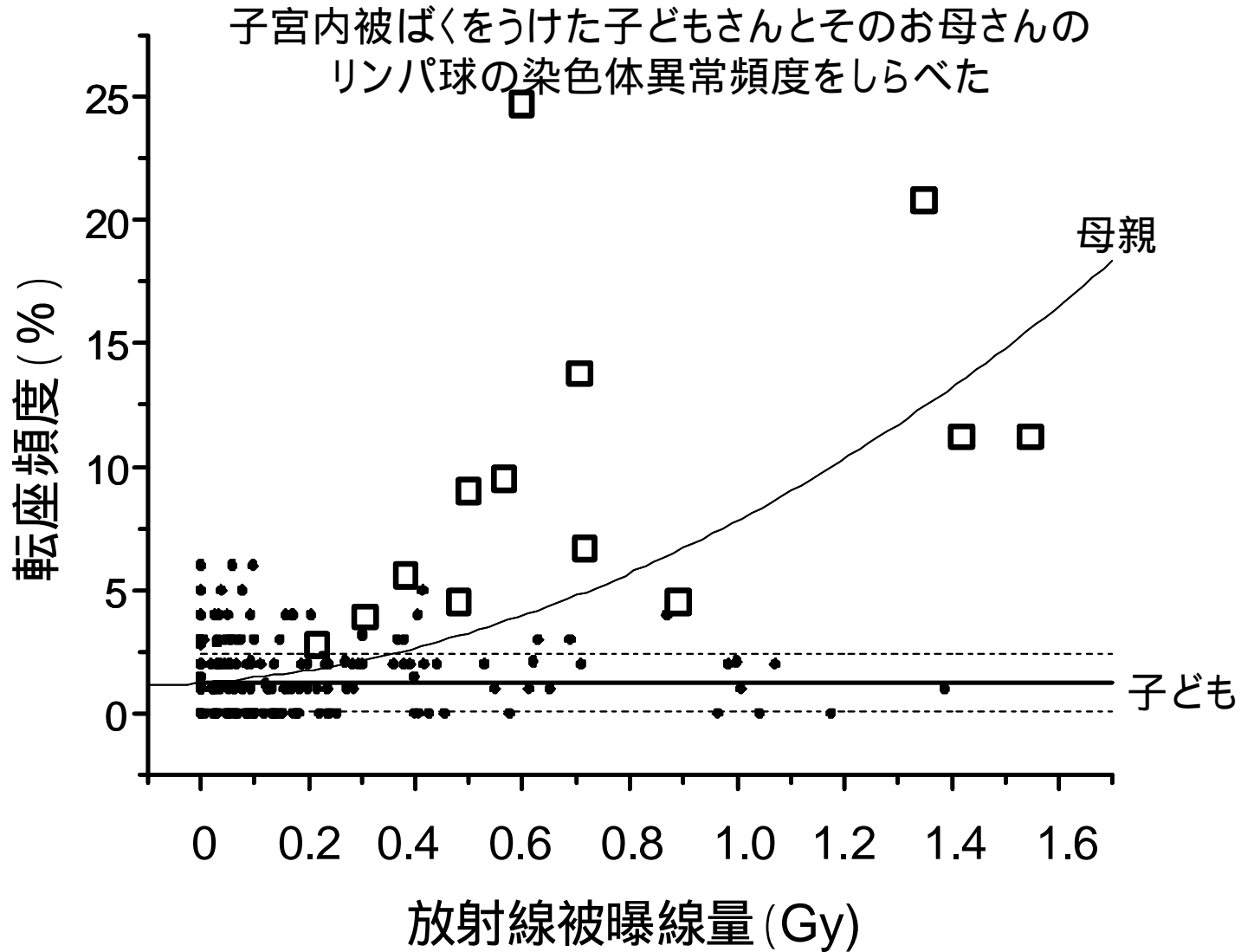
3.8 Gy



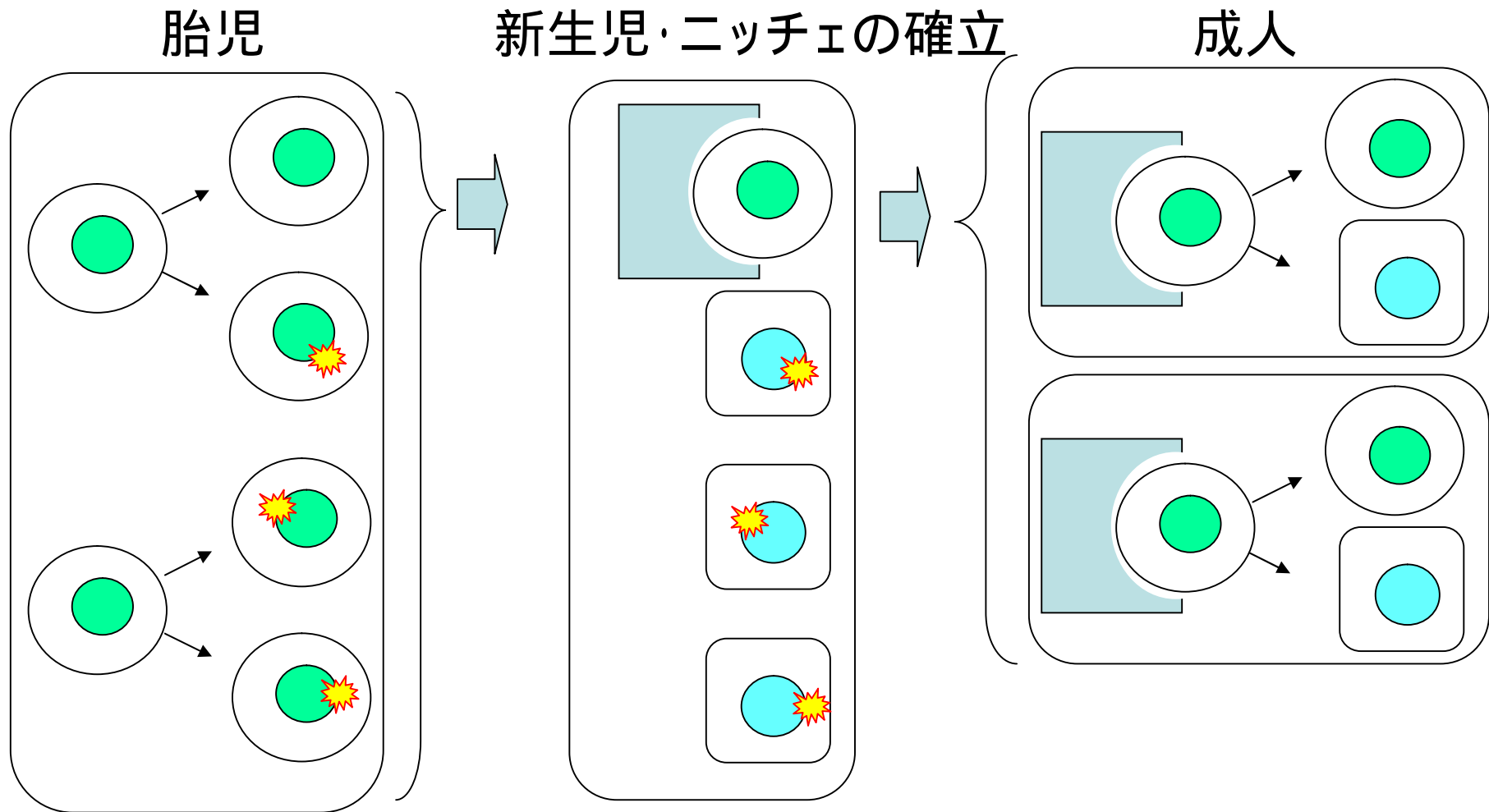
Sasaki J Radiat Res Suppl. 2, 73-85 (1991)

胎児期は概して感受性が低い

胎児被爆者では異常細胞の排除がある



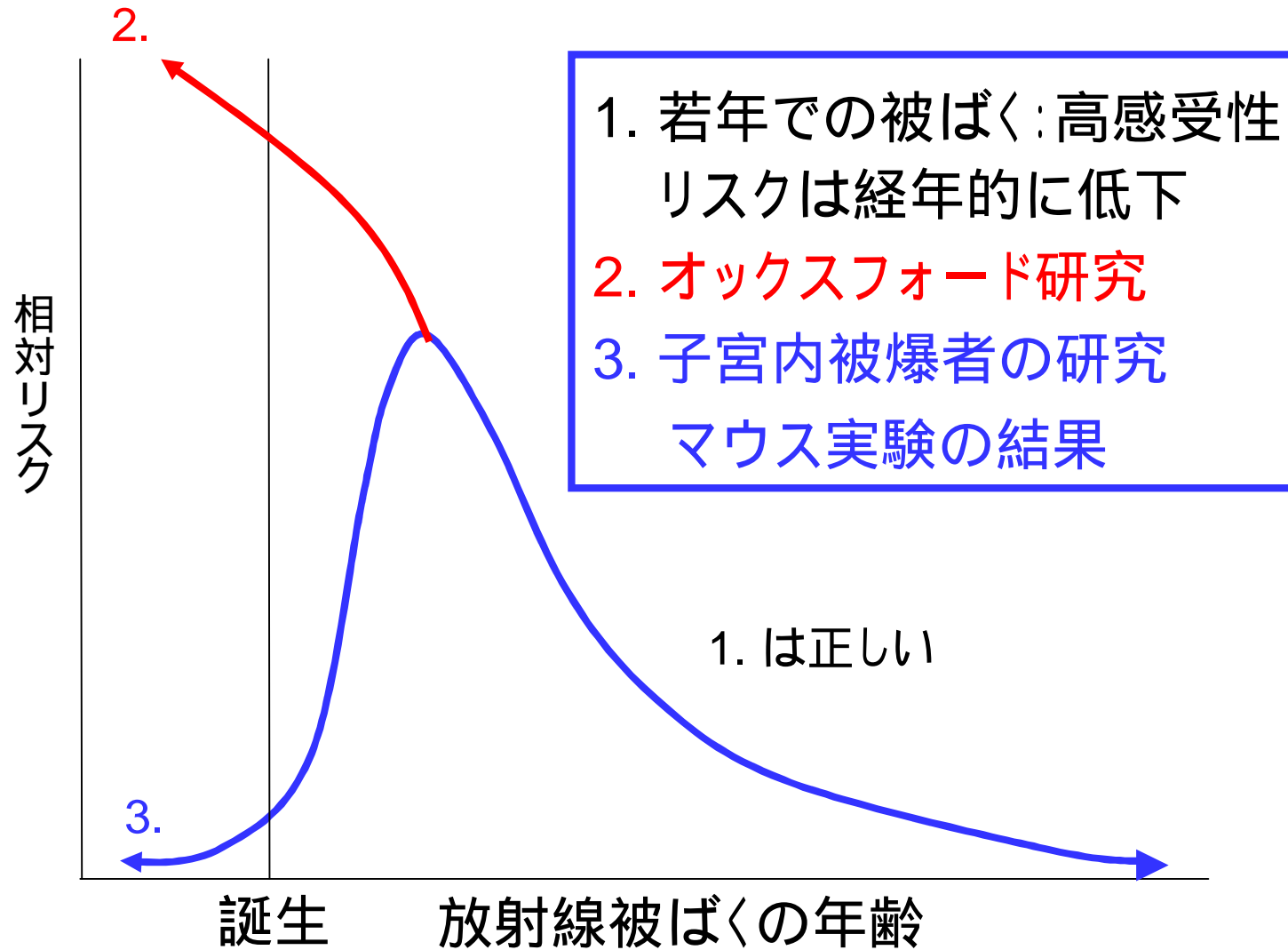
胎児被ばくによる突然変異細胞の選択的排除？



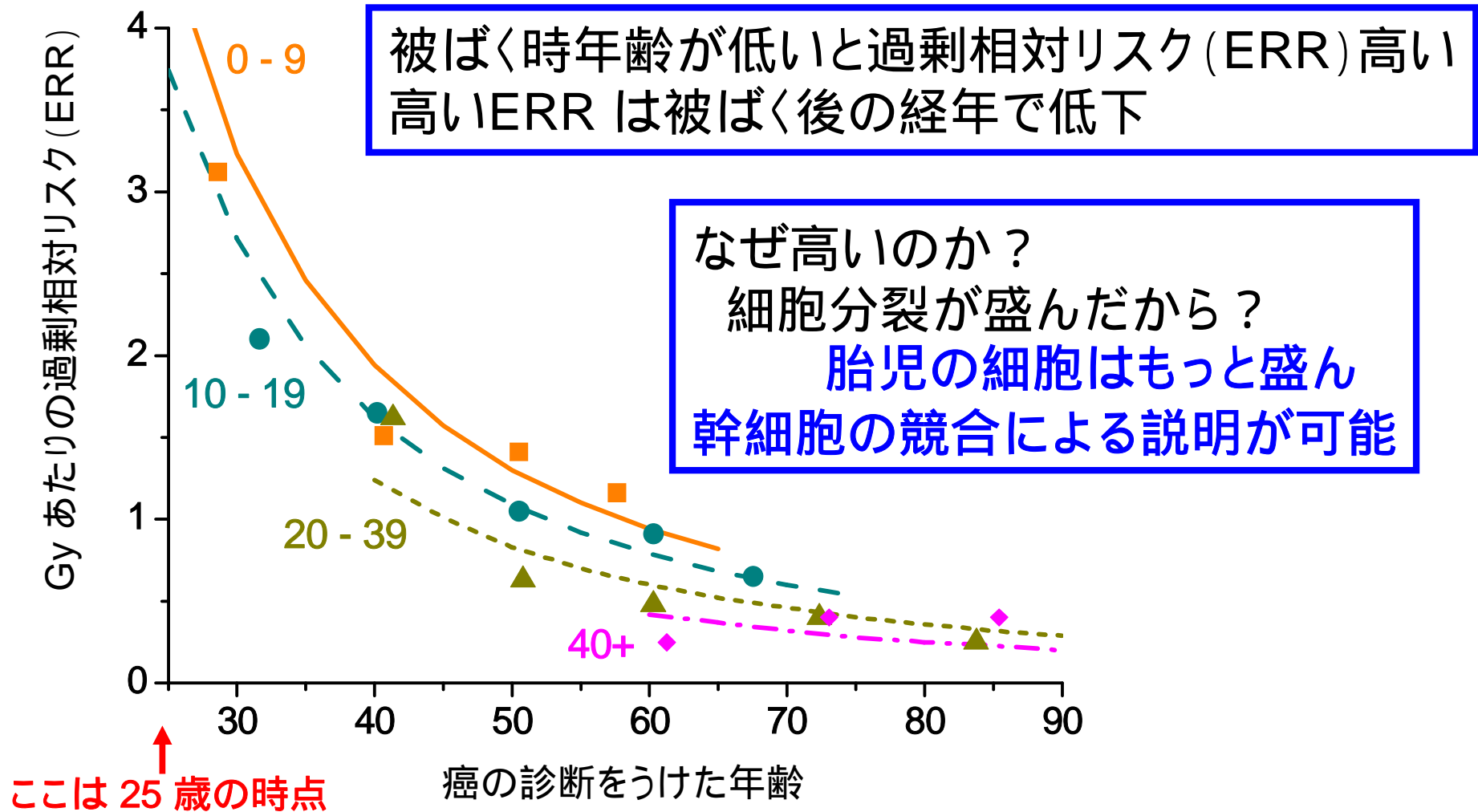
幹細胞は均等裂

幹細胞はニッチェに入り込むのに厳しい競争を生き延びる必要がある。

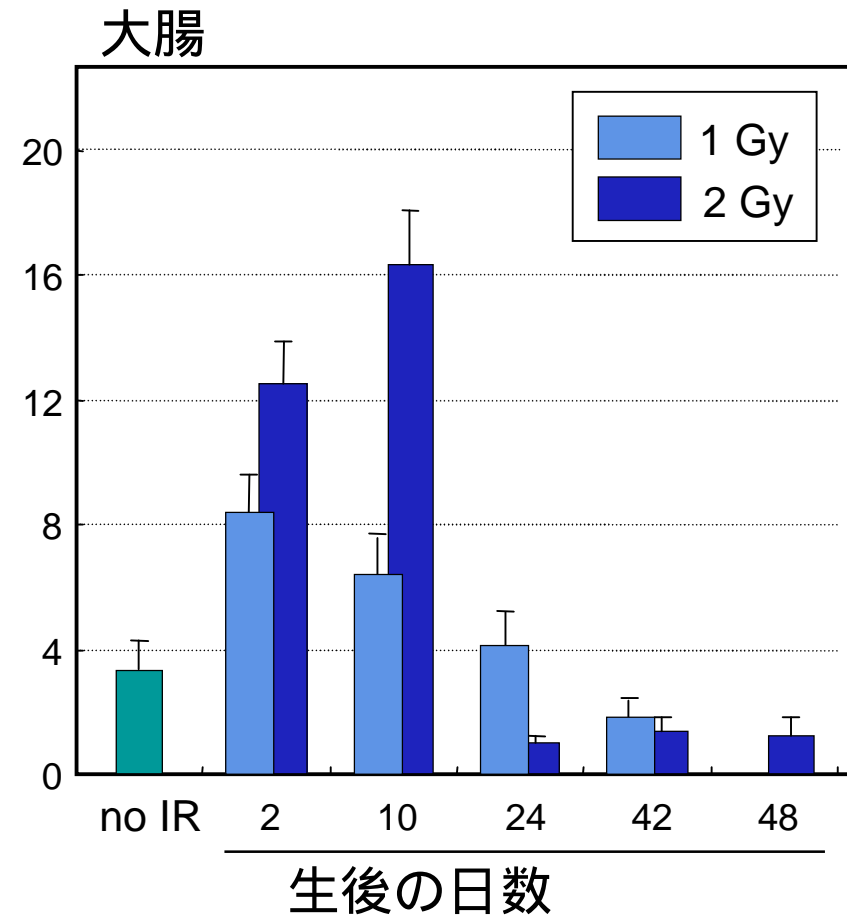
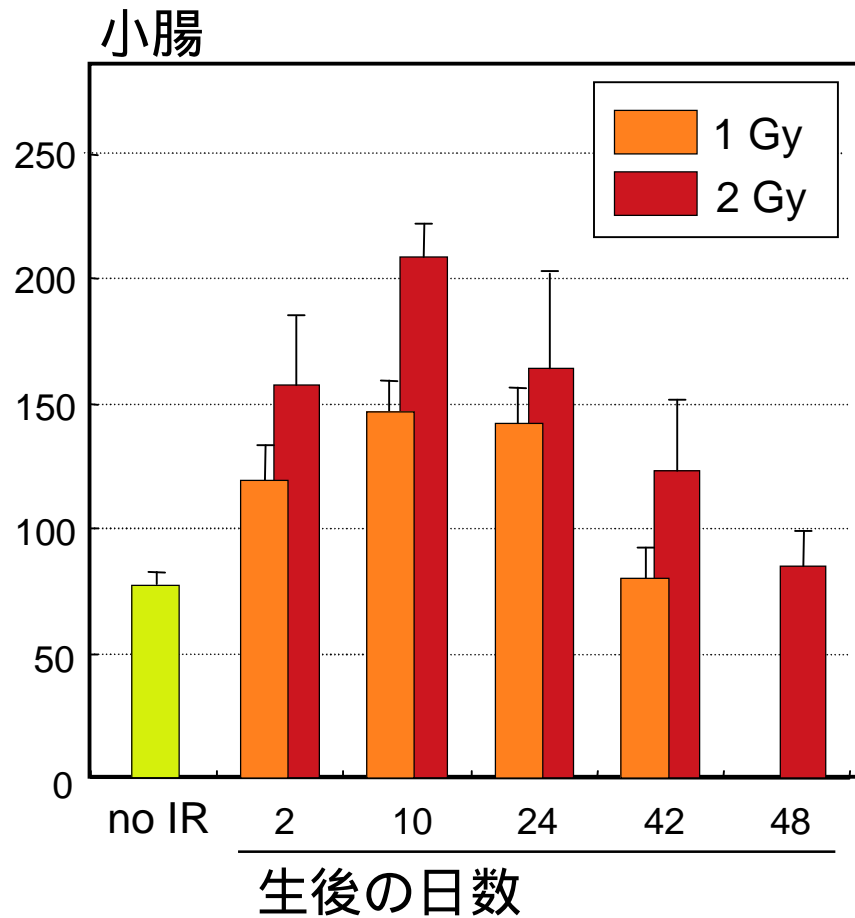
胎児期のリスクをまとめると



4. 幹細胞の競合から考えられること - 3 子どもの発がんリスクが高いこと

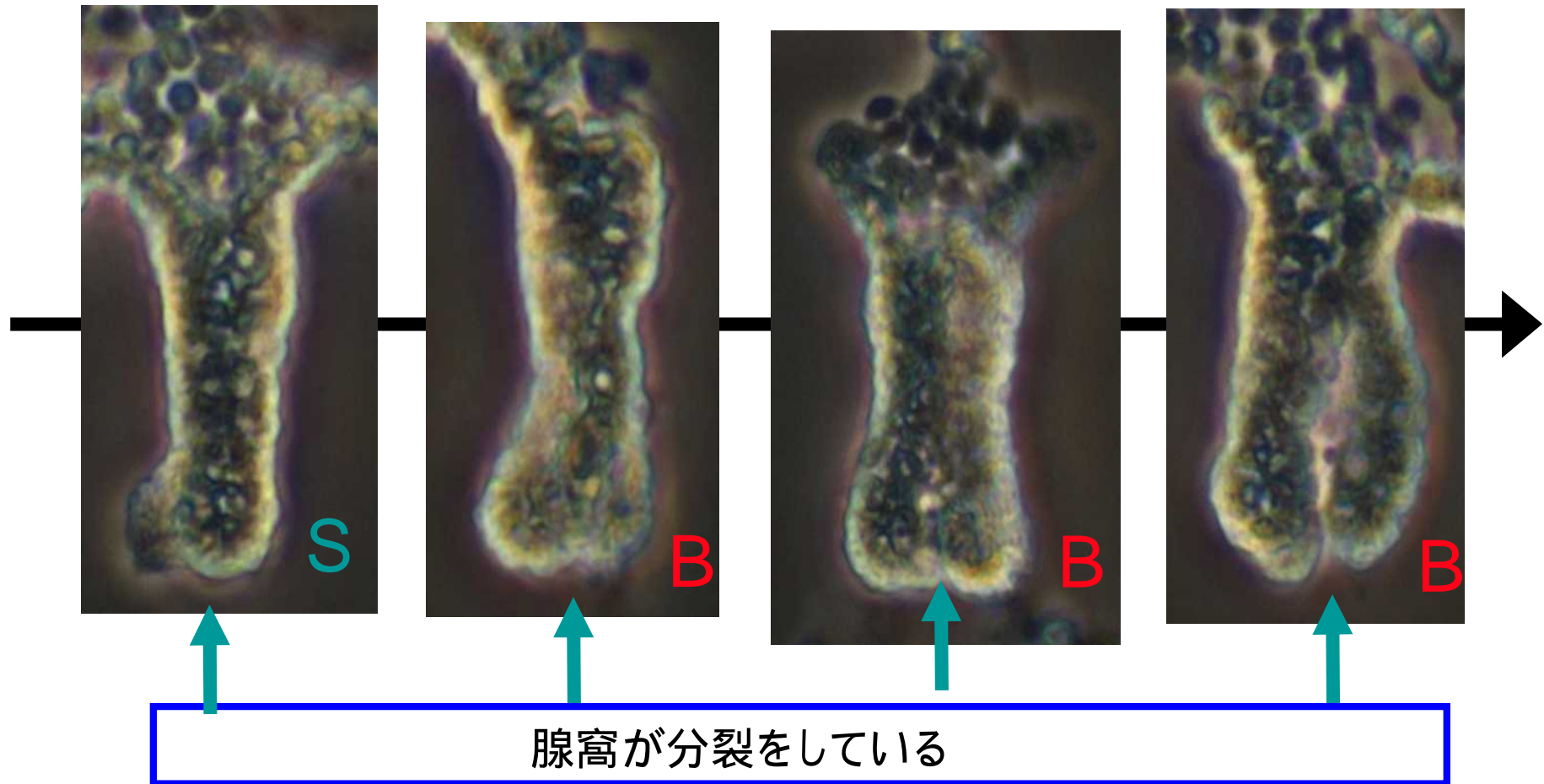


APC 変異マウスでの発がん実験



10 – 20 日齢をピークに、その前後で感受性は低い

高感受性の12日齢マウスでは腺窩の数が増えている

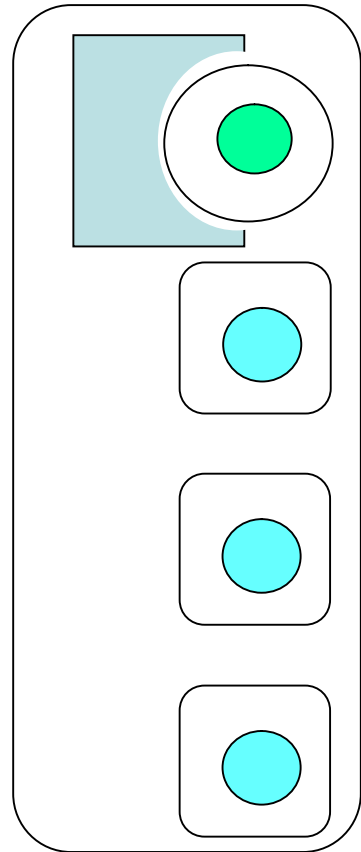


ニッチを有する腺窩が数を増やすなら、
幹細胞の競合は弱くなる

M. Tatematsu and Tsukamoto,
unpublished

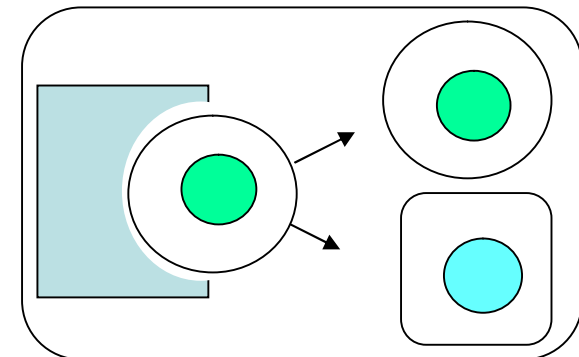
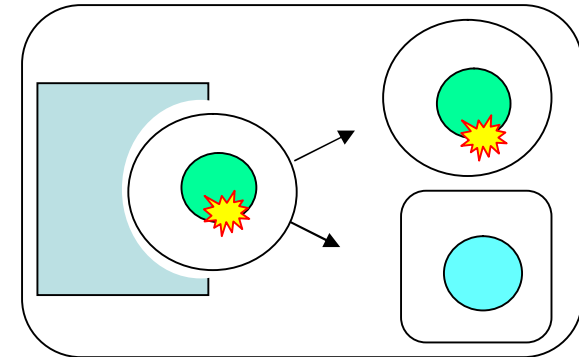
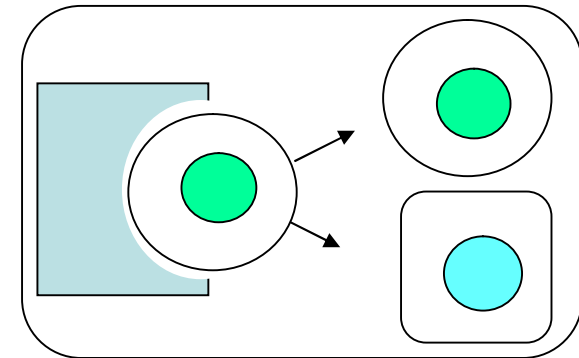
新生児から小児期の成長期は競合が弱くなる

新生児

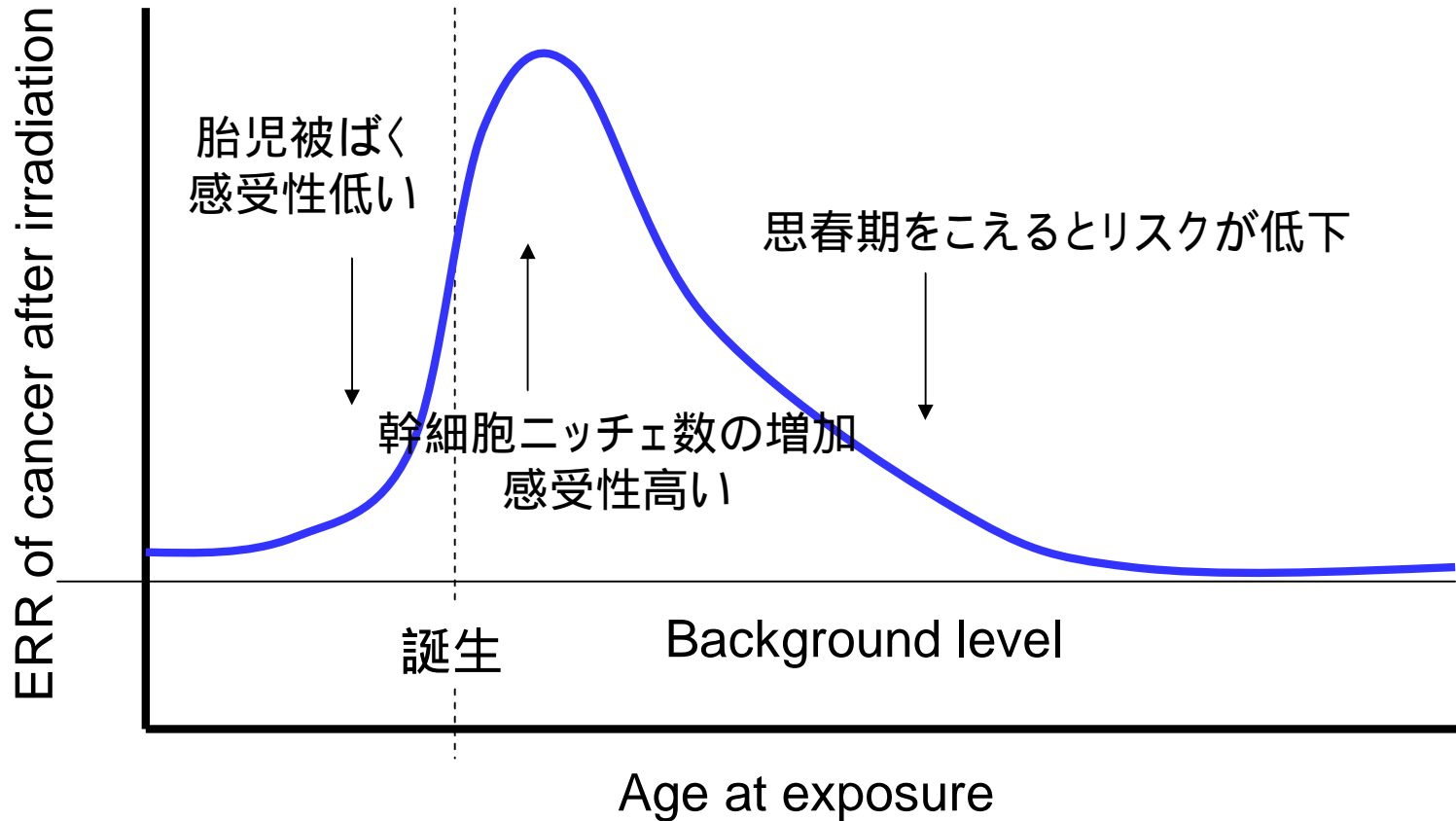


幼児期からはじまる成長

幹細胞 + ニッチェの
ユニット数が増える
↓
幹細胞の競合低下
損傷細胞も排除されず



放射線発がんの年齢依存性の大まかなパターン

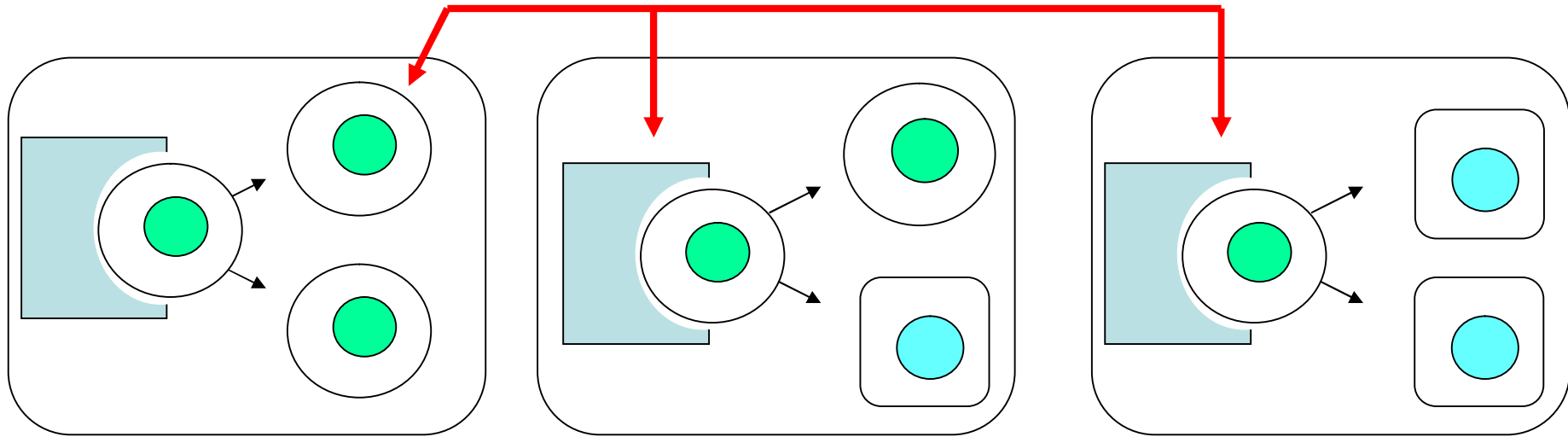


胎児は低い、小児・子どもは高い、成人で低下
このパターンは組織、線量、線量率で変化する

4 . 幹細胞の競合から考えられること - 4 低線量率被ばくではリスクが出ない可能性

- 1 . 成体では、幹細胞とニッチェの数は安定している
- 2 . この状況では幹細胞は一定の競合の中で存在
一定の発がん感受性が保たれる
- 3 . 組織が損傷されると競合は弱くなる
- 4 . 組織によって幹細胞の競合力は異なる
- 5 . ごく低線量率(素線量/年)では、損傷排除速度が
損傷細胞の産生速度より大きくなってしまふ
その場合、リスクは見えなくなる？

ニッチにおける損傷幹細胞の生成と排除のバランス

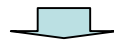


均等分裂で2つの
幹細胞が作られる

不均等分裂で幹細胞と
プロジェニターができる

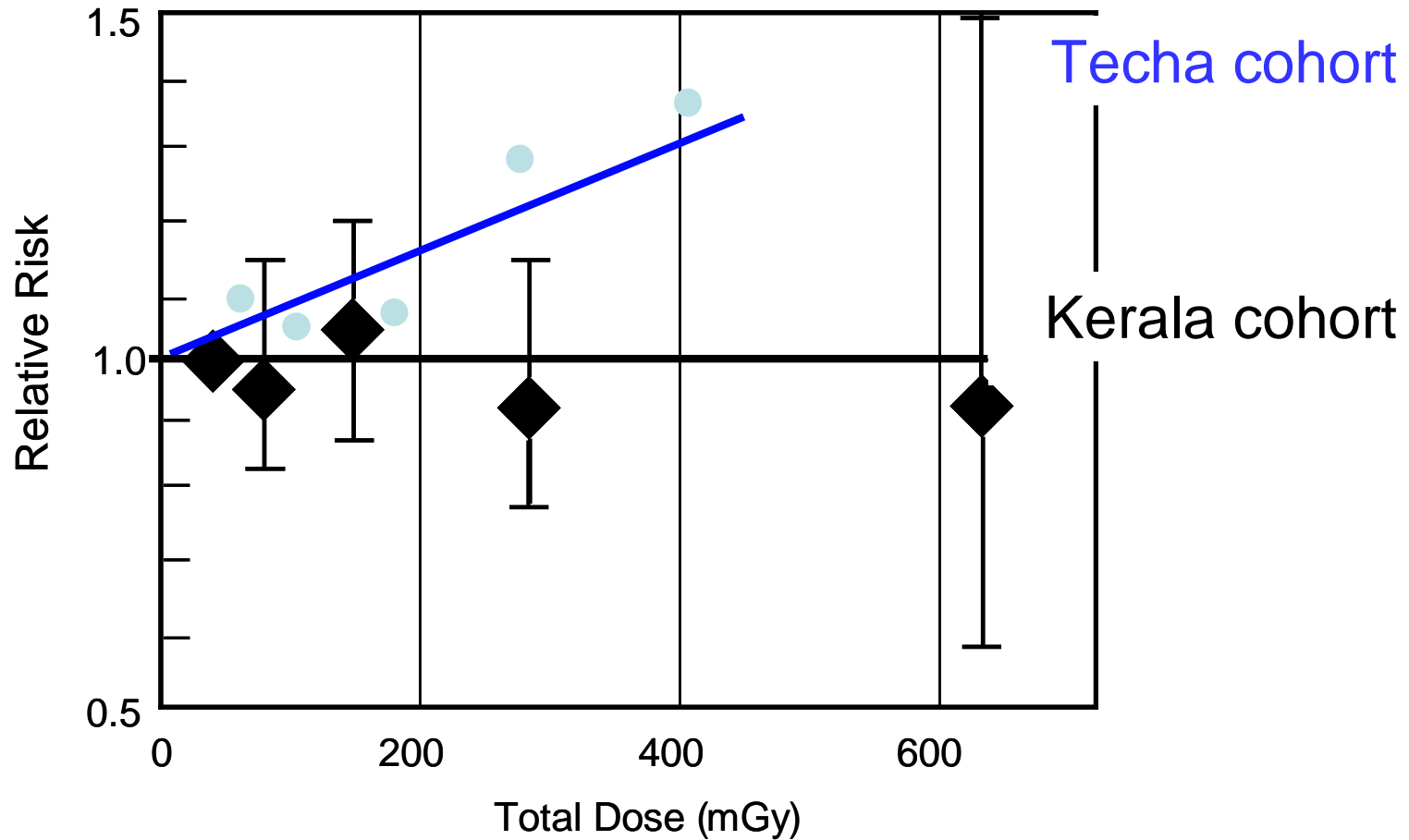
均等分裂により2つの
プロジェニターができる

成体組織で幹細胞の競合が一定の強さで継続しているなら
損傷細胞生成と損傷細胞排除のバランスが重要？



線量率を下げると、リスクが見えなくなる可能性

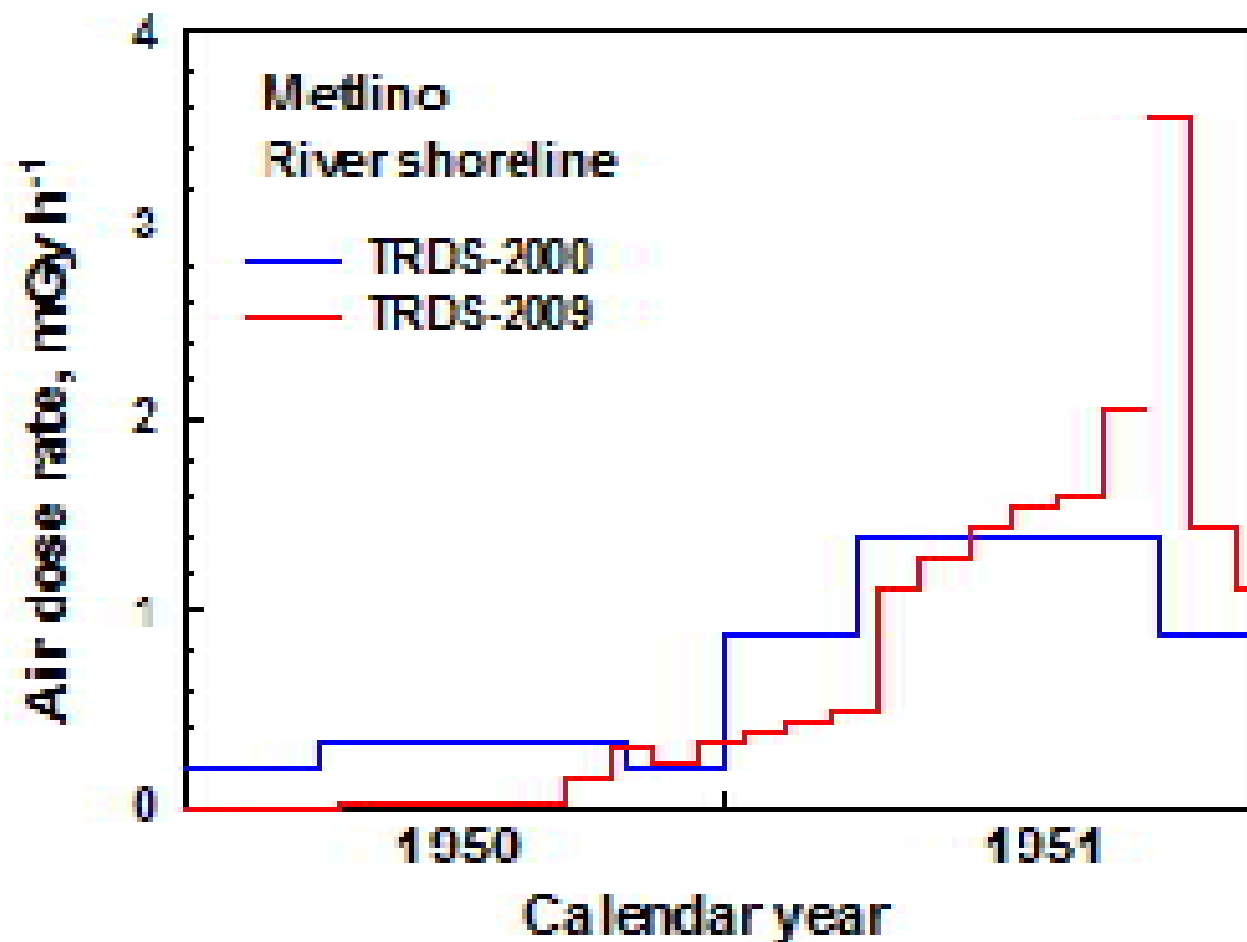
線量率の異なる2つのコホートでの疫学研究



ケララ: 一定の線量率 3 – 5 mGy/年
テチャ川: 変動線量率、時に数 mGy/日

Nair et al. Radiat. Res. 2009
Krestina et al. IJE. 2007

テチャ川住民の被ばくにおける線量率



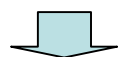
テチャ川メティリノ周辺での 1950-1951 年の線量率:一時間あたり数 mGy

5. 最後に

幹細胞の動態という観点から、

被爆者疫学データの新しい解釈を可能にする
被爆者データのみならず、他の疫学データの
解釈も可能にする

新しい作業仮説に基づいた新しい実験を可能にする
リニエッジラベル法では単一幹細胞の追跡が可能



放射線損傷を受けた単一幹細胞の癌化までの追跡