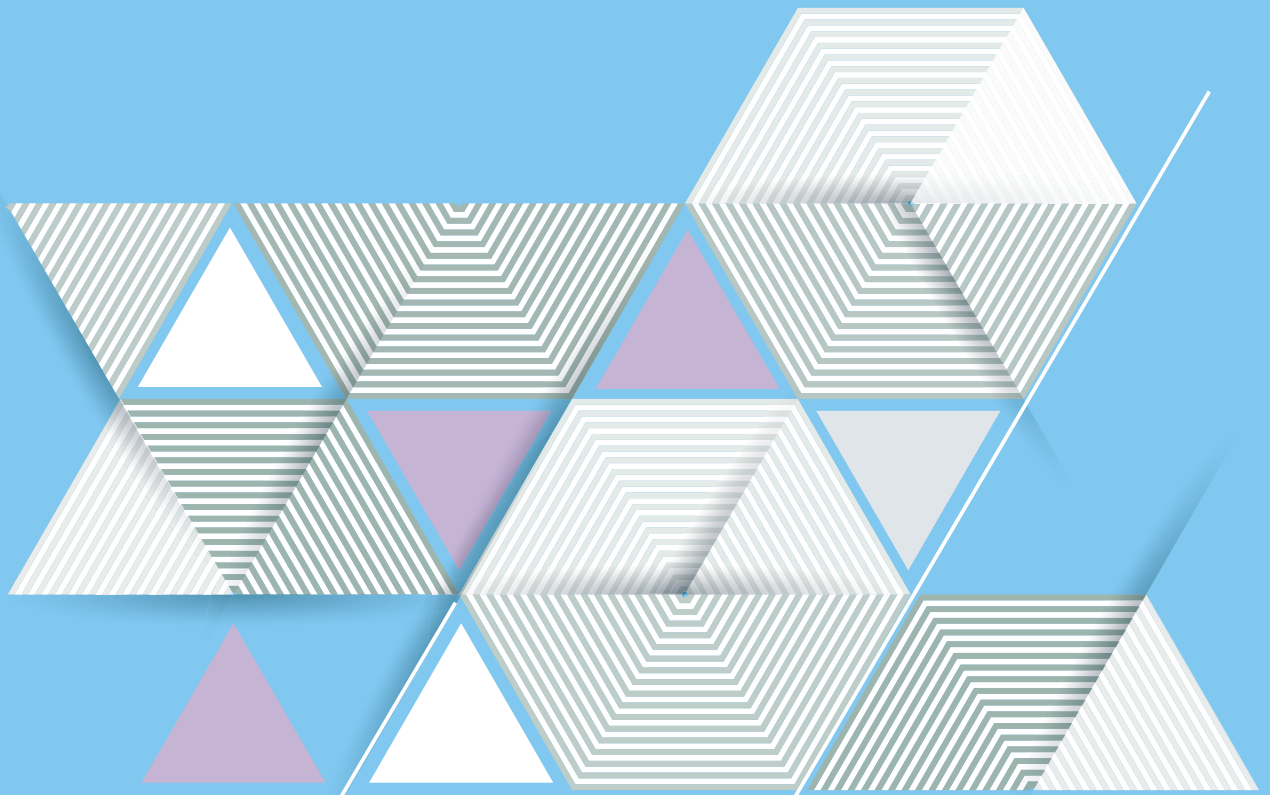


ICRP

Publication 131

放射線防護のための 発がんの幹細胞生物学



原子力規制委員会
Nuclear Regulation Authority

放射線防護のための 発がんの幹細胞生物学

2015年2月 主委員会により承認

ICRP

Publication 131

**Stem Cell Biology with Respect to
Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection**

Editor-in-Chief

C. H. CLEMENT

Associate Editor

N. HAMADA

Authors on behalf of ICRP

O. Niwa, M. H. Barcellos-Hoff, R. K. Globus, J. D. Harrison,
J. H. Hendry, P. Jacob, M. T. Martin, T. M. Seed, J. W. Shay,
M. D. Story, K. Suzuki, S. Yamashita

Copyright © 2020 Nuclear Regulation Authority, Japan. All rights reserved.
Authorized translation from the English language edition published for
The International Commission on Radiological Protection by SAGE Publications Ltd.
Copyright © 2015 The International Commission on Radiological Protection
Published by SAGE Publications Ltd. All rights reserved.

*No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in
any form or by any means electronic, electrostatic, magnetic tape, mechanical photocopying,
recording or otherwise or republished in any form, without permission in writing from the
copyright owner.*



Japanese Translation Series of ICRP Publications
Publication 131
Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis
Aspects of Radiological Protection

This translation was undertaken by the following colleagues.

Supervised by

Ohtsura NIWA

Translated by

Keiji SUZUKI

Editorial Board

The Japanese Translation Committee of ICRP Publications
Translation Project of ICRP Publications,
Nuclear Regulation Authority, Japan

working in close collaboration with Japanese ICRP & ICRU members.

◆ Committee members ◆

Ohtsura NIWA ^{*, 1)} (Chair; until 2018.03)	Gen SUZUKI (Chair; from 2018.06)	
Keiko IMAMURA ¹⁾ (Vice-chair; until 2018.03)	Michiya SASAKI (Vice-chair; from 2018.06)	
Kazuko OHNO ³⁾	Keiji ODA ²⁾	Isao KAWAGUCHI
Nobuyuki KINOUCHI ²⁾	Yasuhito SASAKI*	Hiroshi YASUDA ²⁾
Michio YOSHIZAWA ¹⁾		

◆ Supervisors ◆

Michiaki KAI (ICRP, MC)	Ohtsura NIWA ^{*, 2)} (ICRP, MC)
Kotaro OZASA (ICRP, C1)	Kazuo SAKAI (ICRP, C1)
Tatsuhiko SATO (ICRP, C2)	Makoto HOSONO (ICRP, C3)
Yoshiharu YONEKURA* (ICRP, C3)	Toshimitsu HOMMA (ICRP, C4)
Norio SAITO (ICRU)	

* Former ICRP member. ¹⁾ Until March 2018, ²⁾ From June 2018, ³⁾ From October 2018.

邦訳版への序

本書は、ICRPの主委員会で2015年2月に承認され2015年12月に刊行された、放射線防護の視点からみた発がんの幹細胞生物学の考え方についての報告書

Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection
(Publication 131. *Annals of the ICRP*, Vol.44, No.3/4 (2015))

をICRPの承諾のもとに翻訳したものである。ICRPの同意を得て、付属書を除いての翻訳となっている。

本書の翻訳は、長崎大学原爆後障害医療研究所の鈴木啓司氏によって行われた。この訳稿をもとに、ICRP刊行物翻訳委員会において推敲を重ねるとともに、ICRP主委員会(原著作成時)の丹羽太貫氏の監修をいただいて、最終稿を決定した。原文の記述への疑問は原著関係者に直接確認して訂正し、また原文の意味を正しく伝えるために必要と思われた場合は、多少の加筆や修正、訳注を付した。

放射線影響は、線量が高ければすべてのヒトが発症する急性放射線症候群などの確定的影響(組織反応)と発がんなどの確率的影響に分類される。確率的影響は、放射線による組織幹細胞のDNA損傷とその修復過程におけるDNA変異が共に確率的事象として生ずるため発生すると理解されている。このことが、放射線防護の立場から、発がん影響に関して直線しきい値なし(LNT)仮説を採用する根拠になっている。しかし、組織や年齢により放射線感受性は異なり、確率的影響の出方も違っている。この違いを理解するためには、近年急速に進歩してきた幹細胞生物学の知見を放射線生物学に取り込むことが重要である。一方、放射線生物学の手技が幹細胞生物学研究に応用されており、放射線影響を研究している我々にとって幹細胞研究は研究領域をまたいだ豊穡な研究領域となっている。本書の原著者にICRP刊行物翻訳委員会の前委員長の丹羽太貫先生や長崎大学の鈴木啓司先生、山下俊一先生が名を連ねていることから推察されるように、我が国からの貢献の多い学問領域でもある。幹細胞研究に疎遠であった読者にとって、また低線量・低線量率被ばくの放射線影響研究に携わっている読者にとって、本書が興

味深い一冊となることを祈念している。

当翻訳事業の成果は、すべて ICRP のウェブサイトにて PDF 版にて公開される。この翻訳が、我が国の放射線防護に資することを、完成までの過程に携わったすべての方々とともに心より願うものである。

2020（令和2）年2月

ICRP 刊行物翻訳委員会

委員長 鈴木 元

原子力規制庁
国内規制に係る国際放射線防護委員会刊行物の調査事業
ICRP 刊行物翻訳委員会

委員長 丹羽 太貫¹⁾ (前 ICRP 主委員会, (公財)放射線影響研究所)*
鈴木 元 (国際医療福祉大学クリニック)**
副委員長 今村 恵子¹⁾ (元 聖マリアンナ医科大学)*
佐々木道也 ((一財)電力中央研究所)**
委員 大野 和子³⁾ (京都医療科学大学)
小田 啓二²⁾ (神戸大学)
川口 勇生 ((国)量子科学技術研究開発機構)
木内 伸幸²⁾ ((国)日本原子力研究開発機構)
佐々木康人 (湘南鎌倉総合病院附属臨床研究センター)
保田 浩志²⁾ (広島大学原爆放射線医科学研究所)
吉澤 道夫¹⁾ ((国)日本原子力研究開発機構)

監 修 者

甲斐 倫明 (ICRP 主委員会, 大分県立看護科学大学)
丹羽 太貫²⁾ (前 ICRP 主委員会, (公財)放射線影響研究所)
小笹晃太郎 (ICRP 第 1 専門委員会, (公財)放射線影響研究所)
酒井 一夫 (ICRP 第 1 専門委員会, 東京医療保健大学)
佐藤 達彦 (ICRP 第 2 専門委員会, (国)日本原子力研究開発機構)
細野 眞 (ICRP 第 3 専門委員会, 近畿大学)
米倉 義晴 (前 ICRP 第 3 専門委員会, (公社)日本アイソトープ協会)
本間 俊充 (ICRP 第 4 専門委員会, 原子力規制庁)
齋藤 則生 (ICRU 委員, (国)産業技術総合研究所)

¹⁾2018 年 3 月まで, ²⁾2018 年 6 月から, ³⁾2018 年 10 月から

*2017 年 6 月～2018 年 3 月, **2018 年 6 月から

抄 録

本報告書は、国際放射線防護委員会の放射線防護体系の主要部分をなす、電離放射線の確率的影響についての問題に関して、幹細胞／前駆細胞およびそれらの電離放射線に対する応答をまとめて提供するものである。幹細胞の特性、維持と再生、年齢に伴う変化、幹細胞「ニッチ」における位置、そして急性被ばくと遷延被ばくに対する放射線感受性に関する最新情報は、付属書として付した一連のレビューの中で述べている。付属書には、造血組織、乳腺、甲状腺、消化管、肺、皮膚および骨について各論が述べられている。一方、報告書の本文では、幹細胞についての基礎知識は、直線しきい値なし（LNT）モデル、組織間の発がんリスク、線量率効果や、被ばく時年齢および到達時年齢による放射線発がんリスクの変動などについての生物学的な理解を得るために用いられている。

本書で取り上げた組織は、すべて幹細胞集団を有している。ただ、幹細胞と前駆細胞の生物学やそれに関連する放射線生物学は、造血組織、腸粘膜や表皮など、再生が相当に速い組織においてより進んでいる。幹細胞の維持、再生および応答における重要な特性は、ニッチにある幹細胞に働きかける微小環境シグナルである。いくつかの組織ではニッチ内での空間的位置が明確に特定されている。発がんの標的細胞の正体は、大半が静止期にある、より未分化な幹細胞集団とされており、これらではがんの発生を引き起こす長期にわたる連続的な突然変異の蓄積が可能である。さらに、造血組織や皮膚などの特別なケースでは、娘細胞である前駆細胞もがん化に関わる可能性がある。幹細胞を突然変異の蓄積から守るための生物学的プロセスはいくつかある。すなわち、(a) 正確な DNA 修復、(b) 損傷幹細胞における細胞死の迅速な誘導、(c) 一部の組織で見られる分裂時の DNA 親鋳型鎖の保持機構——突然変異を親細胞に残さず分化する娘細胞にのみ渡すこと、そして (d) ニッチへの定着をめぐる競合で損傷した幹細胞が駆逐される現象である。DNA 修復は照射から数日以内に起こるが、幹細胞競合は組織のタイプによって数週間から何か月もの期間で起こる。

上述のプロセスは、組織間の放射線発がんリスク値の違いに寄与するであろうし、なぜ、小腸などの複製が速い組織ががんになりにくいのかを説明するのに役立つ。これらのプロセスは、LNT モデルや、相対リスクおよび絶対リスクモデルに関連する機構も説明しうる。放射線生物学的知識はまた、放射線防護ガイドラインの中で現在用いられている線量・線量率効果係数の検討に関する機構も提供しうる。さらにこれらは、胎内被ばくの影響を含む、放射線発がんの年齢依存的な感受性も説明するものである。

キーワード：幹細胞、正常組織、放射線感受性、慢性放射線、発がん、放射線リスク

目 次

	頁	(項)
抄 録	v	
論 説	ix	
序 文	xi	
総 括	xiii	
用語解説	xvii	
略 語 集	xxxix	
1. 緒 言	1	(1)
1.1 報告書の目的	1	(1)
1.2 放射線発がんモデルと幹細胞生物学	2	(5)
2. 組織幹細胞の一般的特性	5	(10)
2.1 成体組織における細胞分裂と分化	5	(10)
2.2 組織幹細胞の機能による同定と単離	7	(18)
2.2.1 胚性幹細胞と成体組織幹細胞の単離	8	(20)
2.3 組織幹細胞の放射線感受性と DNA 損傷応答	10	(27)
2.3.1 ゲノムの完全性を維持するための組織幹細胞の基本的戦略	10	(27)
2.3.2 組織幹細胞の放射線感受性	11	(28)
2.3.3 幹細胞の静止／休眠と DNA 損傷応答	14	(32)
2.3.4 幹細胞の DNA 修復	15	(37)
2.3.5 ケアズ仮説：組織幹細胞中の DNA 複製による突然変異を抑制する方法	17	(42)
2.4 老化と組織幹細胞の枯渇	18	(44)
2.4.1 組織幹細胞の寿命	18	(44)
2.4.2 幹細胞のテロメア長	19	(45)
2.4.3 テロメア短縮と発がん	19	(46)
2.5 組織幹細胞ニッチ	20	(48)
2.5.1 幹細胞ニッチ	20	(48)
2.5.2 シェルターとしての幹細胞ニッチ	21	(50)

2.5.3 ニッチをめぐる幹細胞競合	22	(53)
2.5.4 成体幹細胞ニッチ確立時の幹細胞の競合	23	(55)
2.5.5 幹細胞競合に対する放射線の影響	24	(58)
3. 放射線発がんにおける組織幹細胞の役割	27	(59)
3.1 放射線発がんにおける組織幹細胞の役割	27	(59)
3.1.1 多段階発がん	27	(60)
3.1.2 発がんの標的細胞	28	(64)
3.1.3 発がんにおける放射線の役割	31	(70)
3.1.4 放射線発がんのモデルとリスク	33	(75)
3.2 放射線発がんにおける幹細胞と幹細胞ニッチ	39	(86)
3.2.1 幹細胞放射線生物学と放射線発がん	39	(86)
3.2.2 組織の放射線生物学と放射線発がん	40	(89)
3.3 放射線発がんに対する線量率効果	41	(91)
3.3.1 細胞レベルでの考察	41	(91)
3.3.2 組織レベルでの考察	42	(95)
3.4 動物実験によるヒトデータの補完	43	(98)
3.5 組織内での標的細胞の位置	48	(111)
3.6 細胞と組織を基盤とした考察	49	(113)
3.7 放射線発がんの年齢依存性	51	(116)
3.7.1 自然発がんの年齢依存的発生	51	(116)
3.7.2 出生前放射線被ばくによるリスク	51	(118)
3.7.3 放射線によるがん誘発に対する小児の高い感受性	55	(126)
3.7.4 成人期被ばくによる発がんリスク	57	(129)
3.8 今後の研究への提言	58	
* 付属書 A 造血組織：放射線誘発白血病における幹細胞と特定の系列への分化が定まった前駆細胞が果たす役割		
* 付属書 B 乳腺幹細胞		
* 付属書 C 甲状腺幹細胞		
* 付属書 D 消化管幹細胞		
* 付属書 E 肺幹細胞		
* 付属書 F 皮膚幹細胞と放射線発がん		
* 付属書 G 骨幹細胞		
		(* 付属書は本書未収載。原著を参照のこと)
参考文献	61	

論 説

放射線幹細胞生物学—放射線防護のための基礎科学—

国際放射線防護委員会（ICRP）の放射線防護体系は、科学的根拠、倫理的価値、そして経験という3つの柱で成り立っている。本書は、科学的根拠の基礎的側面を検討するための最新の刊行物である。最近の例として他に *Publication 115* と *118*（ICRP, 2010, 2012）がある。

ICRP にとって、より深い理解に基づいた視点から、体系の変更の必要性を判断するために、放射線防護体系の基盤となる最新の科学の進展を検討し続けることが必要不可欠である。ICRP の5つの常設専門委員会*のうち、放射線影響に関する第1専門委員会がこの任務を主に担当している。この検討は、特に放射線被ばく線量に関わる第2専門委員会や、環境防護に関わる第5専門委員会*など他の専門委員会にとっても重要である。

本刊行物は、これまでのICRP刊行物よりも、基本となる科学的根拠の検討やその整理・統合に多くのページが割かれているが、幹細胞生物学により次々に明らかにされる科学的事実の放射線防護における意味合いを考慮している。そしてこれは、電離放射線の確率的な健康影響に関連する放射線防護体系の基盤となるいくつかの側面にも関わっている。例えば、異なる組織での放射線発がんの標的細胞集団の特定、発がんにおける直線しきい値なしモデルと相対リスクモデルの適用、放射線発がんリスクにおける高線量と低線量の関係、線量率効果、および発がんリスクの年齢依存性などにとっても関係がある。

成体幹細胞（生涯を通して身体組織の維持に関わる長寿命細胞）に係わる知見や概念のいくつかは、放射線生物学にその起源がある（例えば、Till and McCulloch, 1961；Bedford and Dewey, 2002）。幹細胞とその直接の子孫である前駆細胞は、長年、がんのイニシエーションの標的であろうと考えられてきた。というのも、これらの細胞は体内において長い寿命をもち、娘前駆細胞の運命を正しく制御するという特性により過度で有害な増殖をすることなく持続的な長期の組織維持を可能にしているからである。幹細胞に関する基礎研究はここ数十年で劇的に進展しているが、これは主に、様々な疾患の治療に幹細胞が利用できる可能性や、病態の進行に幹細胞が重要な役割を担っていることへの理解に基づいている。

*訳注 ICRP の第5専門委員会は「環境防護」を専門として2005年7月に新設された。2017年7月からは他の専門委員会に合流して活動しており、2020年3月現在、ICRP の専門委員会は第1～第4となっている。

「ステムネス」を決定づけるごく限られた数の遺伝子の同定は、幹細胞研究の進展において不可欠であった。このことは、John Gurdon 卿、および山中伸弥博士が、多能性の制御に係わる業績により 2012 年のノーベル生理学・医学賞を受賞したことで広く認められることとなった。ステムネスの制御に関するより深い知識に加えて、ヒトおよび実験モデルにおいて、特定の幹細胞を特徴づけ、分離する技術も大いに進歩している。この知識の拡大と、幹細胞および初期前駆細胞が放射線発がんにおける重要な標的細胞とされることから、組織幹細胞の放射線発がんに関連する包括的なレビューは時宜を得ている。

我々は、幹細胞の特性や放射線防護で問題になる線量域での幹細胞の応答をまだ完全に理解しているわけではない。それでも、本刊行物では、興味深く、また今後重要になるであろういくつかの新たな問題と概念を提起する。例えば、幹細胞が局在する組織微小環境である「幹細胞ニッチ」の放射線による変化や、ニッチへの定着をめぐる幹細胞の競合が発がんリスクにどのような影響を及ぼすか、などである。加えて、脱分化して幹細胞特性を獲得するという新たな視点は、「リスク発症」の標的細胞集団を完全に理解する上で重要である。知識基盤は拡大し発展し続けることを考えれば、放射線防護のために放射線幹細胞生物学の理解進展が、より発展し洗練されることを期待せざるをえない。

全体を通じて本刊行物は、放射線防護のためのリスク外挿やリスク推定に関する判断を知らせるためには、特に幹細胞における、基本的な生物学的プロセスに関する詳細な洞察を持つ必要性があることを強調する。近い将来において放射線防護が、放射線起因疾患のリスク評価のための基礎的基盤である疫学的な根拠から脱却するとは想像できない。しかし、放射線起因疾患の病態の生物学的基礎に関する知識の増進は、疫学的根拠が入手不可能な線量や線量率におけるリスク推定へのアプローチに対する信頼性の強化に資するであろう。この点で、本刊行物は、生物学的知識を、さらに一層放射線防護勧告に組み込んでいくための重要な一歩として歓迎されるべきである。

ICRP 第 1 専門委員会副委員長
SIMON BOUFFLER

ICRP 科学事務局長
編集主幹

CHRISTOPHER H. CLEMENT

序 文

本報告書は、以下に示す付託事項に基づき、国際放射線防護委員会（ICRP）第1専門委員会のタスクグループによって作成された。(a) 放射線発がんのメカニズムに関して幹細胞生物学と放射線生物学をレビューすること、(b) 異なる組織における幹細胞および関連細胞の応答を、それぞれ組織の発がんリスクと比較し、幹細胞、前駆細胞、および幹細胞ニッチの役割を考察すること、(c) 幹細胞／前駆細胞生物学、放射線応答、および急性被ばくによる発がんリスクに関する知識を飛程の短い放射線や慢性被ばくの条件における確率的リスクの推計の検討に利用すること。

ICRPは、その勧告と種々の報告書の中で、様々な組織における発がんの原因となる標的細胞の位置と放射線応答について、多面的な判断や仮定を行ってきた。ほとんどの場合、標的細胞は組織幹細胞と考えられるが、幹細胞の娘細胞である前駆細胞の場合もある。幹細胞や前駆細胞の再生と放射線応答は、年齢とともに変化し、またそれらの「ニッチ」からのシグナルに左右される。幹細胞が標的細胞である証拠は近年ますます増加している。この証拠は発がんに関する生物学的基礎の理解に貢献するとともに、ヒトの応答のモデル化に役立つ。ここで述べられる発がん標的細胞／幹細胞というテーマは、異なる組織における放射線発がんリスクに係わる標的細胞のあらゆる科学的事実を、共通の枠組みと視点の中に初めて入れるという意味で、時機を得ており、有益である。

直線しきい値なしモデル、線量率効果、発がん標的細胞の位置、組織リスク係数や放射線に対する年齢依存性など、ICRPにとってこれからも重要な問題について幹細胞の関与を考えるには、異なる臓器系について検討することが必要であった。このため、特性が異なる7つの臓器系を選び、それぞれについて共通した概念で評価して、一連の付属書にまとめることにした。これらの付属書（筆者）は以下のとおりである。（* 付属書は本書未収載。原著を参照）

付属書 A. 造血組織：放射線誘発白血病における幹細胞と特定の系列への分化が定まった前駆細胞が果たす役割（T. M. Seed）

付属書 B. 乳腺幹細胞（M. H. Barcellos-Hoff）

付属書 C. 甲状腺幹細胞（K. Suzuki および S. Yamashita）

付属書 D. 消化管幹細胞（J. H. Hendry）

付属書 E. 肺幹細胞（J. W. Shay, M. D. Story および P. Jacob）

付属書 F. 皮膚幹細胞と放射線発がん（M. T. Martin）

付属書 G. 骨幹細胞（J. D. Harrison および R. K. Globus）

ヒトと実験動物系両方の情報が検討され、幹細胞の挙動の発がんリスクにおける役割を予測した。

タスクグループのメンバーは、以下のとおりであった。

O. Niwa (主査)	J. H. Hendry	T. M. Seed
M. H. Barcellos-Hoff	M. T. Martin	K. Suzuki

通信メンバーは、以下のとおりであった。

R. K. Globus	P. Jacob	M. D. Story
J. D. Harrison	J. W. Shay	S. Yamashita

主委員会の批評的査読者は、以下のとおりであった。

J. D. Boice, Jr.

R. Cox および C. S. Potten (2012年8月3日死去)；第1専門委員会メンバーの S. Bouffler, D. Laurier, A. J. Sigurdson, M. Tirmarche, R. Wakeford および W. Doerr；主委員会メンバーの D. Cool, C. Cousins, C-M. Larsson および J. Lee；そして C. Land, N. Nakamura, A. Noda, D. Preston, J. Preston, R. Shore および C. Streffer からは、多くの有用なコメントが寄せられた。

本報告書の作成期間における第1専門委員会のメンバーは、以下のとおりであった。

(2009 ~ 2013)

J. Preston (委員長)	S. C. Darby	F. A. Stewart
W. F. Morgan (副委員長)	J. H. Hendry	D. O. Stram
W. Rühm (書記)	N. Nakamura	M. Tirmarche
T. V. Azizova	S. Salomaa	R. Wakeford
R. Chakraborty	A. J. Sigurdson	P-K. Zhou

(2013 ~ 2017)

W. F. Morgan (委員長, 2015年11月14日死去)	R. Chakraborty	D. O. Stram
A. J. Sigurdson (副委員長, 2015年まで)	W. Doerr	Q. Sun
S. Bouffler (副委員長, 2015年から)	S. Salomaa	M. Tirmarche
W. Rühm (書記)	M. Hauptmann	R. Wakeford
T. V. Azizova	D. Laurier	A. Wojcik (2015年から)
N. Ban	P. Rajaraman	

総 括

(a) 国際放射線防護委員会 (ICRP) は、*Publication 103* (ICRP, 2007) で放射線防護体系に関する新たな勧告を出した。ここではがんと遺伝的影響という放射線の確率的影響についても検討された。これまでに委員会では放射線による発がんの様々な側面を検討してきた。例えば、*Publication 59* (ICRP, 1992) では皮膚がんリスクを、*Publication 79* (ICRP, 1998) では発がんに対する遺伝的感受性を、*Publication 90* (ICRP, 2003) では出生前 (胚および胎児) 被ばくの生物学的影響を、また *Publication 99* (ICRP, 2005) では放射線関連がんリスクの低線量への外挿を検討してきた。より最近では、*Publication 115* (ICRP, 2010) においてラドンによる肺がんリスクを、また *Publication 118* (ICRP, 2012) では組織反応 (確定的影響) に対応するしきい線量を検討した。

(b) がんは単一の標的細胞での突然変異により生じ、重要なことは、がんの発生に係わる標的細胞の本質と特性である。これまでは、ほとんどの場合において詳しく調べないままに、標的細胞は当該組織における「幹細胞」であると仮定されてきた。近年は、幹細胞、その前駆細胞、および分化した機能性細胞の系列に関する情報が著しく増加した。また、異なる組織における制御シグナルや、組織障害に対する反応についての知識も蓄積されている。それゆえに、現時点で放射線発がんモデルに関連する、幹細胞分野および幹細胞の制御プロセスの諸側面を検討するのが適切であると考えられた。しかし、異なる組織における標的細胞としての幹細胞に関して、年齢依存性も含めた、電離放射線による被ばく後の発がんメカニズムの最近の包括的なレビューは見当たらない。

(c) 本報告書の本文は1～3章からなる。本文の後には、A～Gの付属書が続き、それらは、造血系、乳腺、甲状腺、消化管、肺、皮膚および骨における、幹細胞に関する詳細なレビューである。組織の選択は、放射線防護の目的上の重要性、ならびに放射線生物学的情報がより多く得られること、および関心の程度に基づいてなされた。ICRPの放射線防護の枠組みに対して、本刊行物が示す主な要点は、以下のとおりである。

● 発がんの標的細胞とそれらの位置

組織幹細胞は、主要な発がんの標的細胞と考えられている。造血組織、結腸粘膜および表皮においては、前駆細胞も標的細胞であることを示す証拠がいくつか存在する。微小環境「ニッチ」は、幹細胞維持の重要な制御役であると同時に、幹細胞応答の修飾役でもある。実験動物による研究から、細胞回転の多い組織での幹細胞ニッチの位置は既に知られている。

●直線しきい値なし（LNT）モデルおよび相対リスク（RR）モデル

単一幹細胞が放射線誘発がんの原因であること、発がんの突然変異説、そして発がんには複数の突然変異が必要であることは、いくつかの組織や臓器における LNT モデルを基盤としたアプローチと矛盾がない。発がんは主として、次の3つの機構的要因に依存する：(a) 幹細胞の数および放射線誘発突然変異に関する感受性、(b) 組織内での変異幹細胞の維持、(c) 十分な数の発がん素因変異を有する幹細胞集団のサイズ。本報告書で、過剰相対リスク（ERR）は主として、放射線誘発突然変異に対する細胞の感受性、および発がん素因を有する幹細胞が組織内でどの程度維持されているかを反映していると仮定する。これら2つの要因に加えて、過剰絶対リスク（EAR）は、発がん素因を有する幹細胞の集団サイズを反映するためより複雑である。一方で、これは放射線発がんの標的である幹細胞とその集団の大きさをより包括的に示すものともいえる。現在のところ、生涯の幹細胞分裂回数×総幹細胞数が、多種多様な組織における自然発生（自発性）がんの罹患に相関する重要な因子であるとの主張がある。しかし、これのみでは、がんの自然発生についても、また放射線誘発がんについても、そのいくつかの特徴を説明することができない。また、主として ERR に基づいてリスクの転換を行う組織に限っていえば、RR モデルと組み合わせた LNT モデルは、いくつかのがんのタイプにおいて、その背景にあるバックグラウンドリスクを低減するリスク低減対策が、放射線関連がんのリスク低減においても有効である可能性を示唆している。例えば、喫煙を抑えることにより、ラドン関連肺がんの絶対リスクが低減する。ただし、この場合は、リスク転換のために相対リスクモデルと絶対リスクモデルの組み合わせが用いられる。

●線量・線量率効果係数（DDREF）の値

DDREF の値については最近大いに論じられており、低い値を提言する疫学的研究がある一方、それより高い値が見出される研究もある。また、いくつかの動物実験系による結果には説明が必要である。本報告書において検討された事実から、構成要素たる線量効果係数（DEF）と線量率効果係数（DREF）は、生物学的に異なる概念と見なしてよいことが明らかである。前者は急性の低線量被ばくの場合があてはまり、後者は組織における標的細胞／幹細胞の長期動態が線量反応を変化させるとされる低線量遷延被ばくの場合がこれにあてはまる。

●低線量率における応答修飾メカニズム

細胞レベル、あるいは動物実験系において、0.5Gy を下回る急性放射線によるゲノム不安定性やバースタンダー効果の誘導を示す証拠は多いが、ほとんどの場合、これらの効果は線量に対して非線形の依存性を示し、低線量への外挿には問題が多い。100 mGy 以下の線量による動物実験や原爆被爆者のリンパ球では、ゲノム不安定性が見られないか、あっても小さいものであった。また、適応現象に関する動物実験も、線量と組織のタイプによって異なる

結果となり、ここでもまた、放射線防護への組み込みを困難にしている。これらとは別のメカニズムにDNA不死化鎖仮説があるが、そこでは、DNAの親鎖が幹細胞に残り、突然変異は娘細胞に渡されることで、突然変異負荷が低減されるとする。その一方で組織のタイプや手法の違いによって結果は異なっている。さらに幹細胞ニッチにおける細胞同士の競合により、照射を受けなかった幹細胞が、照射を受け損傷した幹細胞を排除する場合があります、これは変異幹細胞の低減につながる。この機構は、実験系においていくつかの証明がありはするものの、ヒトでの関与は現在のところ不確かである。

●放射線発がん感受性の年齢依存性

放射線発がんに対する年齢依存的感受性は以下のようにまとめられる：胚および胎児期では低から中程度、小児では高く、成人では低い。年齢の増加に伴い感受性が高くなる場合もある。幹細胞の視点からは、胎児期で被ばくした幹細胞は、新生児の成長期に残存しているとは考えにくい。なぜなら放射線によって損傷した幹細胞は、この時期に完成する限られた数の幹細胞ニッチへの生着をめぐる厳しい競合にさらされるからである。これに対し、小児期における高い感受性は、幹細胞競合がそれほど厳しいものではないとすれば理解ができる。小児期では、組織容積の増大に対応して幹細胞／ニッチ単位もその数が増加し、競合はより少ないと考えられるからである。しかし、現在のところ、放射線発がんの年齢依存的パターンを説明しうる真の機構的洞察はまだない。

用語解説

見出し語は五十音順で配列。⇔は参照先を示す。
原著の配列順による見出し語訳は本項末尾を参照。

α / β 値または比 [α / β value or ratio]

細胞生存率曲線の曲率の尺度。 α / β 値は、細胞致死の直線成分と二次成分が等しい線量でもある。組織の場合、 α / β 値は線量分割の変化に対する感度の尺度である。生体内では、 α 成分は低線量における線量-応答勾配を表し、これは線量率とは無関係とみなされることがよくあるが、慢性放射線シナリオにおいては細胞再生および細胞競争プロセスによって修飾される可能性がありそうである。 β 成分はより高い線量における損傷蓄積による勾配増大を意味するが、これは分割被ばく、あるいは低線量率被ばくのために修復可能である。

γ H2AX フォーカス [γ H2AX foci]

電離放射線によって引き起こされる DNA 切断端の検出に用いられる。H2AX は、ヒストン H2A をコードする複数の遺伝子の 1 つである。H2AX タンパク質は、DNA 二重鎖切断 (DSB) に対する反応としてセリン 139 がリン酸化され、リン酸化ヒストン H2AX は「 γ H2AX」(ガンマ H2AX) と呼ばれる。 γ H2AX は、細胞における DSB を調べるための高感度標的である。

AML/eto [AML/eto]

染色体相互転座 t(8,21)(q22, q22) によって生じる急性骨髄性白血病 (AML) 関連キメラ遺伝子/遺伝子産物。

D_0 [D_0]

細胞生存率を表す多標的式におけるパラメータ。平均して細胞あたり 1 つの致死事象を生み出し、生存率曲線の指数領域において生存率を e^{-1} (すなわち 0.37) 低減する放射線量。

DNA 鎖方向特異的染色体分染法 (CO-FISH) [Chromosome orientation-fluorescence in-situ hybridisation technique (CO-FISH)]

姉妹染色分体の分離がランダムであるか否かを確認するために用いることができる。

GATA 配列結合タンパク 2 (GATA-2) [GATA binding protein 2 (GATA-2)]

初期造血前駆細胞で機能する、ジンクフィンガー DNA 結合ドメイン転写因子/調節遺伝子/遺伝子産物をコードするマスター調節遺伝子。

Ras [Ras]

ラット肉腫がん原遺伝子／低分子量グアノシン三リン酸加水分解酵素（GTPアーゼ）タンパク質／細胞の増殖，分化および細胞生存に関与する基本的な細胞シグナル伝達因子。

Rb [Rb]

がん抑制機能を有する網膜芽細胞腫がん原遺伝子。過剰な細胞増殖を制限する。

SKY 染色体分染法，または 24 色染色体分染法 [Spectral karyotyping (SKY) analysis]

特有標識の染色体固有プローブからなる SKY プローブ混合物を用いて前処理されハイブリダイズされた中期細胞を用いる，細胞の染色体構成の特殊分染法。

亜致死損傷修復 (SLDR) [Sublethal damage repair (SLDR)]

低線量率被ばく中もしくは線量分割間に起こる DNA 損傷修復で，結果として，総線量が急性照射された場合と比較して細胞致死性の低下や，より軽度の組織反応をもたらす。

アデノーマ，腺腫 [Adenoma]

腺組織にできる良性腫瘍。アデノーマは，結腸，副腎，下垂体，甲状腺や前立腺などを含む多数の臓器から生じうる。これらの腫瘍は良性であるとはいえ，時間とともに進行して悪性となることがあり，悪性なものは「腺がん」と呼ばれる。

アポトーシス [Apoptosis]

細胞死の様式の 1 つで，細胞核が特徴的な濃染性の小体を呈し，少なくともデオキシリボ核酸 (DNA) の一部がヌクレオソーム単位に分解される。「プログラムされた細胞死」と考えられることが多く，潜在的に制御可能な細胞死プロセス。

栄養外胚葉 [Trophectoderm]

外胚葉，中胚葉および内胚葉の分化後の哺乳類の胚盤胞の外層であり，この外層は胚の外胚葉とつながっている。

壊死 [Necrosis]

細胞膜の完全性の喪失を伴う細胞死。例えば腫瘍の無酸素領域において生じ，照射後の細胞死の様式でもある。

エピジェネティック効果 [Epigenetic effects]

エピジェネティック変化とは，細胞性質の変化のことであるが，その形質の遺伝に遺伝子配列情報の変化を伴わないのが特徴（例えば，メチル化による遺伝子発現制御など）。これらは，遺伝子型の変化を伴わずに表現型に影響を及ぼす。

エリスロポエチン，赤血球造成因子 [Erythropoietin]

赤血球数を調節するとともに，後期赤血球前駆細胞を刺激して赤血球の小コロニーを形成するサイトカイン。

遅い修復 [Slow repair]

数週間～数年の時間尺度で起こる放射線耐性の長期的な回復であり、長期的な細胞内修復を伴うことがよくある。

階層型組織 [Hierarchical tissues]

幹細胞、前駆（増幅）細胞および分裂終了（分化または成熟）細胞などの分裂・分化系列で構成されている組織。

回復 [Recovery]

細胞レベルでは、線量分割間または低線量率照射中の時間あたりの細胞生存率の増加。組織レベルでは、分割の時間間隔の拡大および分割あたりの線量の低減、あるいは低線量率照射による、組織の等効果総線量の増加。

過去に喫煙経験のない非喫煙者 [Never-smokers]

一度も喫煙したことがない人。

過剰絶対リスク (EAR) [Excess absolute risk (EAR)]

基礎となる（ベースライン）疾患リスク（または率）を超える、放射線被ばくによる過剰のリスク（または率）。しばしば、Gyあたり、あるいはSvあたりのEARとして表される。

過剰相対リスク (ERR) [Excess relative risk (ERR)]

被ばく集団における放射線による疾患の誘発率を、同じバックグラウンドリスク因子（年齢、性別、人種など）を有する非被ばく集団における疾患の発症率で除した時の、過剰な割合（あるいは%）。しばしば、GyあたりまたはSvあたりのERRとして表される。

活性（赤色）骨髄 [Active (red) bone marrow]

骨髄には、多能性造血幹細胞（HSC）から始まり成熟した血球に至る血球形成のための細胞系が含まれている。

活性酸素種 (ROS) [Reactive oxygen species (ROS)]

スーパーオキシド、過酸化水素やヒドロキシルラジカルなどの分子種。これらの種は、細胞シグナル伝達過程にも作用することがある。高いレベルでは、細胞の高分子物質（DNAやRNAなど）を損傷し、細胞死に関与する可能性を持つ。

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) [Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)]

前駆細胞から顆粒球への増殖と分化を刺激するサイトカイン。

顆粒球マクロファージ・コロニー刺激因子 (GM-CSF) [Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)]

前駆細胞から顆粒球、マクロファージおよび好酸球への増殖と分化を刺激するサイトカイン。

がん遺伝子, 腫瘍遺伝子 [Oncogene]

突然変異または過剰発現により、正常細胞のがん細胞への転換に寄与する遺伝子。

間期死 [Interphase death]

照射された細胞が、分裂期に至る前に起こす細胞死。「アポトーシス」の同義語として用いられることもある。

幹細胞 [Stem cells]

無限増殖能や自己複製能を有し、分化によりその系列のすべての種類の細胞を生み出すことのできる細胞。幹細胞は全能性（あらゆる系列を生み出す）と評されるが、その娘の前駆細胞は多能性（多数の系列を生み出す）、複能性（複数の系列を生み出す）もしくは単能性（1つの系列）を有する。

がん抑制遺伝子 [Tumour suppressor gene]

がん抑制遺伝子，すなわち抗がん遺伝子は，細胞が，発がんプロセスを一段階進むのを防御する遺伝子。この遺伝子の変異してその機能が消失あるいは低下すると，通常は他の遺伝子変異を伴って細胞はがんへと進むと考えられる。

奇形腫 [Teratocarcinoma]

胎児性がんまたは絨毛がん，もしくはその両方の要素を伴う奇形腫の特徴を有する悪性新生物であり，しばしば精巣に生じる。

吸収線量, D [Absorbed dose]

物質の特定の点において電離放射線によって単位質量あたり与えられるエネルギー。吸収線量のSI単位はキログラムあたりのジュール (J kg^{-1}) であり，その固有名称はグレイ (Gy) である。

グレイ (Gy) [Gray (Gy)]

吸収線量のSI単位を表す固有名称： $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J kg}^{-1}$ 。

クローン原性細胞 [Clonogenic cells]

子孫細胞の大きな集団（通常，少なくとも50個）を生み出す能力を有する細胞。「コロニー形成細胞」または「クロノゲン」とも呼ばれる。

クロノゲン生存率 コロニー（クローン）形成生存率 [Clonogenic surviving fraction]

細胞死を引き起こす作用因子への曝露もしくはそれを用いた処理を生き残るクローン原性細胞の割合。コロニーを形成することができる細胞（クローン原性細胞）のみが処理を生き残ったとみなされる（ \Rightarrow 細胞死）。

クロモソリプシス（染色体破砕） [Chromothripsis]

1つまたは少数の染色体上の限局された領域で，関連領域を複雑に交互する部分転座が見られる多重のゲノム再編成。

ケアテイカー遺伝子 [Caretaker genes]

ケアテイカー遺伝子は，ゲノムを安定させる遺伝子産物をコードする。

形質転換増殖因子 β (TGF β) [Transforming growth factor β (TGF β)]

胚発生および組織恒常性に不可欠な多くの生物学的プロセスを調節し、このため一部の組織の治癒において役割を果たすサイトカイン。TGF β の効果は関係する組織によって異なることがあり、例えば、TGF β は上皮細胞の増殖を阻害するが、線維芽細胞においては増殖、分化およびコラーゲン合成を刺激する。

形成不全 [Hypoplasia]

組織における細胞数の減少（例えば、初期応答性組織における放射線誘発増殖障害によって起こる）。

ゲートキーパー遺伝子 [Gatekeeper genes]

ゲートキーパー遺伝子は、潜在的ながん細胞の増殖を防止するとともに、細胞増殖の増加を直接導く突然変異の蓄積を防止するために作用する遺伝子産物をコードする。

血小板由来増殖因子 (PDGF) [Platelet-derived growth factor (PDGF)]

線維芽細胞の増殖を誘導し、創傷の治癒に関与するサイトカイン。また、一部の上皮細胞、内皮細胞、および間葉系細胞にも作用する。

ゲノムの完全性 [Genomic integrity]

細胞のゲノムの構造的および機能的內容が保たれていること。

原腸陥入 [Gastrulation]

ほとんどの動物の胚発生における初期段階で、単層の胞胚が外胚葉、中胚葉および内胚葉からなる3層の原腸胚へと再構成される段階。

高線エネルギー付与 (LET) 放射線 [High linear energy transfer (LET) radiation]

LETが高い放射線。例えば、 α 粒子、重イオンや高速中性子の反応生成物。飛跡に沿った電離密度が高い。

コロニー [Colony]

1個のコロニー形成能を持つ細胞が細胞分裂して形成する細胞集団。

サイトカイン [Cytokines]

生物活性を有する有機分子。本来はリンパ球から放出され免疫系の維持に関与するポリペプチドと定義された。これらの因子は、造血細胞だけでなく他の多くのタイプの細胞にも多面的な効果を持つ。同義語として「増殖因子」と呼ばれることがよくある。

サイドポピュレーション (SP) [Side population (SP)]

フローサイトメトリーにおいて、用いるマーカーにより主集団と区別される一群の亜集団細胞で、DNA結合色素 Hoechst 33342 をより効率的に排除する細胞であることが多い。定義上、SP細胞は特異的な生物学的特性を有するが（例えば、これらは幹細胞様特性を有することがある）、その程度が、どれほどの違いを示すかは、SPの同定において用いら

れるマーカーに依存する。

細胞死 [Cell death]

放射線生物学の中では、細胞死は、コロニー形成能の恒久的喪失の状態と一般的に同じであり、しばしば「増殖能の喪失」と呼ばれる。細胞死は、アポトーシス、壊死やオートファジー、また時には早期老化や早期分化などの様々なプロセスによる身体的な死としても引用される。

細胞の増殖能 [Reproductive integrity of cells]

何度も（通常は5回超）分裂する、したがって「クローン形成能」を有する細胞の能力。

シーベルト (Sv) [Sievert (Sv)]

放射線防護において用いられる等価線量、実効線量および実用線量のSI単位を表す固有名称。単位はキログラムあたりのジュール (J kg^{-1}) である。

敷石状形成細胞検査／敷石形成細胞検査 (CAFC/CACA) [Cobblestone area forming cell/cobblestone area cell assay (CAFC/CACA)]

骨髄における未分化自己複製造血前駆細胞の試験管内解析法を表す略語。

指数関数型生存率曲線 [Exponential survival curve]

片対数グラフでは直線である、しきい値または肩領域を持たない生存率曲線。

生涯リスク [Lifetime risk]

所定の年齢までの、何らかの特定の原因による罹患または死亡の累積リスク。

上皮 [Epithelium]

身体およびその臓器の最外側および最内側表面を覆う1層あるいは多層の細胞からなる膜様の組織。

初期勾配 [Initial slope]

細胞生存率曲線の低線量部分の勾配であり、線形二次モデルでは通常、 α 値によって示される。

信頼限界または信頼区間 [Confidence limits or intervals]

データと統計学的に矛盾しないパラメータの最低推定値と最高推定値を与える区間。95%信頼区間の場合、この区間にそのパラメータが含まれる可能性が95%である。

ステムネス (幹細胞能) [Stemness]

自己複製ならびに分化した子孫を生み出す能力の基盤となる幹細胞特性。階層型系列組織によっては、より未分化な幹細胞とそれほどではない幹細胞の間でステムネスの度合いに差がある。

スフェロイド (細胞凝集塊) [Spheroids]

単一細胞の多分裂によって培養で作られ出される細胞の凝集塊。スフェロイドは正常細胞と

悪性細胞のいずれからも作り出すことが可能であり、後者はよく腫瘍転移のモデルとして用いられる。

生物学的効果比 (RBE) [Relative biological effectiveness (RBE)]

低 LET 基準放射線 (通常は ^{60}Co γ 線, あるいはキロボルト X 線線質) の線量に対し, 等しい生物学的効果を与える対象放射線の線量の比。RBE の値は, 対象とされる線量, 線量率および生物学的指標によって変わる。

絶対リスク (AR) [Absolute risk (AR)]

有害な健康影響のリスク。すなわち, ある特定期間にわたる特定の健康事象 (例えば, 疾患罹患) の発生確率または発生率。

切断点クラスター領域/エイブルソン (Bcr/abl) [Breakpoint cluster region/abelson (Bcr/abl)]

特有の慢性骨髄性白血病 (CML) 関連ゲノム再構成。

線エネルギー付与 (LET) [Linear energy transfer (LET)]

荷電粒子の飛跡に沿ったエネルギー損失率であり, 通常は $\text{keV}\cdot\mu\text{m}^{-1}$ の単位で表される。

前駆細胞 [Transit cells]

階層型組織において細胞産生を増幅する分化途中の増殖性細胞。

線形二次 (LQ) 線量応答モデル [Linear-quadratic (LQ) dose-response model]

ある影響 E (例えば, 疾患, 死亡や異常) のリスクを, 線量に比例する 1 つの成分 (線形項) と線量の二乗に比例するもう 1 つの成分 (二次項) という 2 つの成分の和として表現する統計モデル。 $E = \alpha D + \beta D^2$ であり, ここで D は線量である。細胞生存率の場合, $S = \exp - (\alpha D + \beta D^2)$ である。

潜在的致死損傷修復 (PLDR) [Potentially lethal damage repair (PLDR)]

細胞分裂が起こる前に, 照射後の遅延期間において起こる DNA 修復。

線量・線量率効果係数 (DDREF) [Dose and dose-rate effectiveness factor (DDREF)]

低線量および低線量率における放射線被ばくの生物学的効果 (単位線量あたり) が, 高線量および高線量率における被ばくと比較して通常は低いことを一般化した評価係数。線量効果係数と線量率効果係数が含まれる。

線量率 [Dose rate]

単位時間あたりの吸収線量。例えば Gy h^{-1} の単位で測定される。

線量率効果 [Dose-rate effect]

放射線量率の低下に伴って放射線応答が低下すること。

増殖因子 [Growth factor]

細胞表面の受容体と結合すると細胞増殖を刺激する有機分子。同義語として「サイトカイ

ン」と呼ばれることがよくある。

増殖分画 [Growth fraction]

細胞集団で活発に細胞増殖している生存細胞の割合。

相対リスク (RR) [Relative risk (RR)]

基礎となる基準リスクに対する全体リスク（すなわち、放射線誘発リスクを含む）の相対的な表現。総リスクが基礎となる基準リスクの2倍であるならば、RRは2である。

相同組換え (HR) [Homologous recombination (HR)]

HRは、S期とG₂期の細胞において起こり、姉妹DNA鎖の完全な写しを複製することによってDNA損傷領域を修復する。HRは潜在的にエラーフリーである。

組織加重係数, w_T [Tissue weighting factor]

身体の均一照射に起因する健康損害全体に対する組織または臓器の相対寄与を表現するために、組織または臓器Tにおける等価線量に加重される係数。

素線量 [Elemental dose]

単一の放射線飛跡によって細胞核に与えられる最低線量。

多段階発がんモデル [Multistage carcinogenesis model]

がん遺伝子とがん抑制遺伝子の段階的突然変異獲得により、外因性の増殖性要因への依存性の段階的喪失を伴う発がんモデル。

チェックポイント [Checkpoint]

障害を持った細胞がそこで細胞周期を停止し、また、障害回復後に次の細胞周期に進行するために停止が解除される細胞周期上のポイント。

腸管腫瘍多発症 (Min) マウス [Multiple intestinal neoplasia (Min) mouse]

Min マウスは、大腸腺腫症 (Apc) 遺伝子の欠失型変異をヘテロ接合でもつマウスで（すなわち、Apc^{Min/+}）、生後数週間で腸管に多発性腸腫瘍および散発性結腸腫瘍を発症する。

Min マウスは、照射マウスにおける腫瘍形成研究のための高感受性モデルである。

直線しきい値なし (LNT) 線量応答モデル [Linear-no-threshold (LNT) dose-response model]

低線量領域では、ゼロより大きいいかなる放射線量も、過剰がんか遺伝性疾患またはその双方のリスクを単純比例で増加させることになるという仮説に基づく線量応答モデル。

低線エネルギー付与 (LET) 放射線 [Low linear energy transfer (LET) radiation]

LETが低い放射線。例えば、電子線、X線や γ 線。

適応応答 [Adaptive response]

事前の小線量照射による細胞または組織の放射線抵抗性の亢進。あるいは、慢性被ばく的环境下、生体が生存能力を保持するとともに、生殖能力の保持や、あらゆる組織、臓器お

よび体の正常な機能的安定性維持を可能にする、放射線被ばくへの順応。放射線適応の主たる判断基準は、生体およびその重要な臓器の細胞の放射線抵抗性（耐性）の亢進である。

テロメア [Telomeres]

染色体の末端。細胞老化の決定因子の1つは、DNA複製によるテロメアの消失である。迅速に複製する細胞は通常、テロメアの短縮を避けるためにテロメラーゼ活性を有する。テロメアの短縮は、ゲノム不安定性や発がんとも関連する。

転座 [Translocations]

染色体が切断し、断片が別の染色体と再結合して起こる染色体異常。転座には、構造的に異なる多くの種類がある。

ニッチ（または幹細胞ニッチ） [Niche (or stem cell niche)]

幹細胞が局在し、また、増殖や分化を制御する様々なシグナルによって幹細胞が維持される、組織内の特別な微小環境。

ノックアウトマウス [Knockout mice]

1つ（あるいはそれ以上）の遺伝子が不活化されているマウス。

胚性幹（ES）細胞 [Embryonic stem (ES) cells]

胚盤胞の内部細胞塊を構成する細胞。胚全体の適切な発育を担う。

胚盤胞 [Blastocyst]

脊椎動物の妊娠初期に形成される構造。桑実胚がこれに先行する。胚盤胞は、その後に胚を形成する内部細胞塊（胚結節）および、内部細胞塊と「胞胚腔」として知られる液体で満たされた空洞を取り囲む外部細胞層（栄養膜）を有する。ヒトの胚盤胞は、70～100の細胞からなる。

非喫煙者 [Non-smokers]

喫煙しない人。

非同源末端結合（NHEJ） [Non-homologous end joining (NHEJ)]

NHEJ修復は、静止期の細胞あるいは増殖期にある細胞のすべての細胞周期で働き、修復タンパク質であるKu70、Ku80およびDNA依存性プロテインキナーゼ触媒サブユニット（DNA-PKcs）に依存する。

非対称分裂 [Asymmetric division]

2個の異なる種類の娘細胞を生み出す細胞分裂（例えば、幹細胞と前駆細胞の両方を生み出す組織幹細胞）（ \Leftrightarrow 不死化鎖仮説）。

非標的効果 [Non-targeted effects]

バイスタンダー効果やゲノム不安定性の誘発などが含まれ、隣接する細胞が照射を受けた場合や、親細胞が照射された場合のように、放射線を直接受けていない細胞に間接的に誘

発される放射線の影響。

ヒポキサンチン-グアニンフォスホリボシルトランスフェラーゼ (Hprt) 解析 [Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (Hprt) assay]

Hprt 解析は、哺乳類細胞の試験管内遺伝子突然変異解析法の1つである。X染色体上に位置する「Hprt」と呼ばれるレポーター遺伝子における突然変異頻度の推定は、研究対象の細胞種における、線量吸収の生物学的影響に関する情報を提供しうる、有用な生物学的線量評価手段である。

標的効果 [Targeted effects]

照射された細胞において生じる効果。

複合組織 (順応性組織または条件的再生組織とも呼ばれる) [Complex tissues (also called “flexible tissues” or “conditional renewing tissues”)]

同じ細胞において機能と増殖が選択的に起こりうる細胞集団。

腹壁破裂 [Gastroschisis]

腹部内容物が体外にはみ出る、前腹壁における欠陥が特徴の先天的欠陥。

不死化鎖仮説 [Immortal strand hypothesis]

幹細胞における複製エラーを最小化するためのDNA鎖の非対称分離。幹細胞は1回のDNA複製後にDNA鋳型鎖を保持し、前駆細胞は娘鎖を受け継ぐ。

フローサイトメトリー法 (FACS) [Fluorescence-activated cell sorting (FACS)]

特定の細胞表面マーカーを用いて幹細胞を同定するために用いることができる。

プログラム細胞死 [Programmed cell death]

細胞内の分子によって実行される能動的プロセスの結果として起こる細胞死。例にはアポトーシス、オートファジー、最終分化、老化、そして壊死までも含まれる。

分割および線量照射パターン [Fractionation and dose delivery patterns]

分割あたりの放射線線量は、総線量を特定の分割回数に分けたものである。極めて多数の極小線量分割は、低線量率被ばくに等しくなる。長期にわたる極めて低い線量率での遷延被ばくは、「慢性被ばく」と呼ばれる。

分割感度 [Fractionation sensitivity]

分割あたりの線量に対する等効果吸収放射線量の依存性。通常は α / β 値によって量化される——分割感度が高いと α / β 値は低いという特徴がある ($\Leftrightarrow \alpha / \beta$ 値)。

ベースライン罹患率 [Baseline disease rates]

研究対象の作用因子への曝露がない集団において観察される年間の疾患罹患率。

ポアソン分布 [Poisson distribution]

事象発生の確率は低いを観察の件数は多い場合に適用できる分布。確率分布は、ゼロから

無限大に及び、そして重要な特性は、平均が分散に等しいことである。

防護量 [Protection quantities]

放射線防護のために委員会が策定している、全身および局所両方の、外部照射あるいは放射性核種の摂取による、人体の電離放射線被ばくの程度の定量化を可能にする線量。

放射線感受性（細胞の） [Radiosensitivity, cellular]

電離放射線被ばくを生き残ることに対する細胞の感受性。通常は、2 Gy における生存率（すなわち SF₂）によって、または LQ 式もしくは多標的式のパラメータによって示される。

放射線増感剤 [Radiosensitiser]

放射線に対する細胞と組織の感受性を増大させるあらゆる薬品。一般的には、フリーラジカルによる損傷を固定する酸素によく似た親電子試薬にも用いられるが、より正確には「低酸素細胞増感剤」と呼ばれるべきである。

放射線の確率的影響 [Stochastic effects of radiation]

悪性疾患または遺伝性の影響。影響の重篤度ではなく、影響の発生確率がしきい値なしで線量に依存する。

マクロファージ・コロニー刺激因子 (M-CSF) [Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)]

多能性造血細胞からのマクロファージの形成を刺激するサイトカイン。

マンモスフィア [Mammosphere]

単一乳腺細胞に由来する細胞のスフェロイド（細胞凝集塊）。マンモスフィアから単離した単一細胞は、乳房脂肪体への移植により乳腺全体を再生することができる。

毛母腫 [Pilomatricoma]

毛母基および毛幹の未分化細胞から生じる、ゆっくり成長する良性皮膚腫瘍。

ラベル保持細胞 (LRCs) [Label-retaining cells (LRCs)]

複数回の細胞分裂を経ても初期の DNA 標識を保持する細胞。

罹患（罹患率） [Incidence (incidence rate)]

特定期間内の集団における疾患発生率であり、100,000 人あたり年あたり、すなわち 100,000 人・年あたりの疾患発生件数で表されることが多い。

リンパ系 [Lymphatic system]

全身から組織液を集めて血液に戻す、内径が様々なリンパ管のネットワーク。「リンパ節」と呼ばれるリンパ球の集まりは、リンパ管の経路に沿って位置する。

累積線量 [Cumulative dose]

一定期間に反復的に受ける電離放射線被ばくに起因する総吸収線量。

老化 [Senescence]

分化，加齢または細胞損傷に伴う永続的細胞増殖停止。

ワーキングレベルマンス (WLM) [Working-level month]

1作業月（ワーキングマンス）170時間に，1ワーキングレベル（WL）の濃度の大気を吸入し続けた場合の累積被ばく量。ラドンの場合，1WLは， 1.3×10^5 MeVのポテンシャルアルファエネルギーの放出をもたらす1リットル空気中のあらゆるラドンの短寿命子孫核種の組み合わせ。1WL = 2.08×10^5 J m⁻³。

用語解説の見出し語

〈原著配列順〉

α / β value or ratio	α / β 値または比	Dose rate	線量率
Absolute risk (AR)	絶対リスク (AR)	Dose-rate effect	線量率効果
Absorbed dose,	吸収線量, D	Elemental dose	素線量
Active (red) bone marrow	活性 (赤色) 骨髄	Embryonic stem (ES) cells	胚性幹 (ES) 細胞
Adaptive response	適応応答	Epigenetic effects	エピジェネティック効果
Adenoma	アデノーマ, 腺腫	Epithelium	上皮
AML/eto	AML/eto	Erythropoietin	エリスロポエチン, 赤血球 造成因子
Apoptosis	アポトーシス	Excess absolute risk (EAR)	過剰絶対リスク (EAR)
Asymmetric division	非対称分裂	Excess relative risk (ERR)	過剰相対リスク (ERR)
Baseline disease rates	ベースライン罹患率	Exponential survival curve	指数関数型生存 率曲線
Breakpoint cluster region/abelson (Bcr/abl)	切断点クラスター領域/エイブルソン (Bcr/abl)	Fluorescence-activated cell sorting (FACS)	フローサイトメトリー法 (FACS)
Blastocyst	胚盤胞	Fractionation and dose delivery patterns	分割および線量照射パターン
Cobblestone area forming cell/cobblestone area cell assay (CAFC/CACA)	敷石状形成細胞 検査/敷石形成細胞検査 (CAFC/CACA)	Fractionation sensitivity	分割感度
Caretaker genes	ケアレーター遺伝子	γ H2AX foci	γ H2AX フォーカス
Cell death	細胞死	Gastroschisis	腹壁破裂
Checkpoint	チェックポイント	Gastrulation	原腸陥入
Chromothripsis	クロモスリプシス (染色体 破砕)	GATA binding protein 2 (GATA-2)	GATA 配 列結合タンパク 2 (GATA-2)
Clonogenic cells	クローン原性細胞	Gatekeeper genes	ゲートキーパー遺伝子
Clonogenic surviving fraction	クロノゲン生 存率 コロニー (クローン) 形成生存率	Genomic integrity	ゲノムの完全性
Chromosome orientation-fluorescence in-situ hybridisation technique (CO-FISH)	DNA 鎖方向特異的染色体分染法 (CO-FISH)	Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)	顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)
Colony	コロニー	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)	顆粒球マクロファージ・ コロニー刺激因子 (GM-CSF)
Complex tissues (also called 'flexible tissues' or 'conditional renewing tissues')	複合組 織 (「順応性組織」または「条件の再生組織」 とも呼ばれる)	Gray (Gy)	グレイ (Gy)
Confidence limits or intervals	信頼限界また は信頼区間	Growth factor	増殖因子
Cytokines	サイトカイン	Growth fraction	増殖分画
Cumulative dose	累積線量	Hierarchical tissues	階層型組織
D_0 D_0		High linear energy transfer (LET) radiation	高線エネルギー付与 (LET) 放射線
Dose and dose-rate effectiveness factor (DDREF)	線量・線量率効果係数 (DDREF)	Homologous recombination (HR)	相同組換 え (HR)
		Hypoplasia	形成不全

Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (Hprt) assay	ヒポキサンチン-グアニンフォスホリボシルトランスフェラーゼ (Hprt) 解析	Potentially lethal damage repair (PLDR)	潜在的致死損傷修復 (PLDR)
Immortal strand hypothesis	不死化鎖仮説	Programmed cell death	プログラム細胞死
Incidence (incidence rate)	罹患 (罹患率)	Protection quantities	防護量
Initial slope	初期勾配	Radiosensitiser	放射線増感剤
Interphase death	間期死	Radiosensitivity, cellular	放射線感受性 (細胞の)
Knockout mice	ノックアウトマウス	Ras	Ras
Label-retaining cells (LRCs)	ラベル保持細胞 (LRCs)	Rb	Rb
Lifetime risk	生涯リスク	Reactive oxygen species (ROS)	活性酸素種 (ROS)
Linear energy transfer (LET)	線エネルギー付与 (LET)	Recovery	回復
Linear-no-threshold (LNT) dose-response model	直線しきい値なし (LNT) 線量応答モデル	Relative biological effectiveness (RBE)	生物学的効果比 (RBE)
Linear-quadratic (LQ) dose-response model	線形二次 (LQ) 線量応答モデル	Relative risk (RR)	相対リスク (RR)
Low linear energy transfer (LET) radiation	低線エネルギー付与 (LET) 放射線	Reproductive integrity of cells	細胞の増殖能
Lymphatic system	リンパ系	Senescence	老化
Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)	マクロファージ・コロニー刺激因子 (M-CSF)	Side population (SP)	サイドポピュレーション (SP)
Mammosphere	マンモスフィア	Sievert (Sv)	シーベルト (Sv)
Multiple intestinal neoplasia (Min) mouse	腸管腫瘍多発症 (Min) マウス	Spectral karyotyping (SKY) analysis	SKY 染色体分染法, または 24 色染色体分染法
Multistage carcinogenesis model	多段階発がんモデル	Slow repair	遅い修復
Necrosis	壊死	Spheroids	スフェロイド (細胞凝集塊)
Never-smokers	過去に喫煙経験のない非喫煙者	Stem cells	幹細胞
Niche (or stem cell niche)	ニッチ (または幹細胞ニッチ)	Stemness	ステムネス (幹細胞能)
Non-homologous end joining (NHEJ)	非同末端結合 (NHEJ)	Stochastic effects of radiation	放射線の確率的影響
Non-smokers	非喫煙者	Sublethal damage repair (SLDR)	亜致死損傷修復 (SLDR)
Non-targeted effects	非標的効果	Targeted effects	標的効果
Oncogene	がん遺伝子, 腫瘍遺伝子	Telomeres	テロメア
Pilomatricoma	毛母腫	Teratocarcinoma	奇形腫
Platelet-derived growth factor (PDGF)	血小板由来増殖因子 (PDGF)	Tissue weighting factor, w_T	組織加重係数, w_T
Poisson distribution	ポアソン分布	Transforming growth factor β (TGF β)	形質転換増殖因子 β (TGF β)
		Transit cells	前駆細胞
		Translocations	転座
		Trophectoderm	栄養外胚葉
		Tumour suppressor gene	がん抑制遺伝子
		Working-level month (WLM)	ワーキングレベル月 (WLM)

略語集

- 2D 二次元
 3D 三次元
 8-OHdG 8-オキソ-2'-デオキシグアノシン
 53BP1 p53 結合タンパク質 1
 A bomb 原子爆弾
 ABC ATP 結合カセット
 ABCG2 ATP 結合カセットサブファミリー G メンバー 2
 ADC 腺がん
 AGM 発生中の胚の大動脈/生殖隆起/中腎領域
 AKAP9 A キナーゼアンカータンパク質 9 遺伝子
 AKT v-akt マウス胸腺腫ウイルスがん遺伝子ホモログ
 ALL 急性リンパ芽球性白血病
 ALP アルカリフォスファターゼ
 AML 急性骨髄性白血病
 Ang-1 Tie 2 / アンジオポエチン 1
 APC 大腸腺腫症
 AR 絶対リスク
 AT 毛細血管拡張性運動失調症
 ATM 毛細血管拡張性運動失調症変異
 ATP アデノシン三リン酸
 BADJ 細気管支肺胞接合部
 BAR バックグラウンド絶対罹患率
 Bax Bcl-2 結合タンパク質 X
 BASC 細気管支肺胞幹細胞
 BBD 良性乳腺疾患
 BCC 基底細胞がん
 BCL-2 同名の特異的遺伝子によってコードされた B 細胞リンパ腫 2 遺伝子産物
 BCNS 基底細胞母斑症候群
 BCRP1 切断点クラスター領域偽遺伝子 1
 BEIR 電離放射線の生物学的影響に関する米国委員会
 bFGF 塩基性線維芽細胞増殖因子
 BFUe バースト形成単位, 赤芽球系列の初期骨髄前駆細胞
 B-lymphocyte ファブリキウス嚢と関連する体液性媒介リンパ球
 Bmi1 B 細胞特異的モロニーマウス白血病ウイルス挿入部位 1
 BMP-4 骨形成タンパク質 4
 BRAF v-raf マウス肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ B1
 BRCA 乳がん感受性
 BrdU プロモデオキシウリジン, チミジンの合成ヌクレオシド
 C57BL/6 一般的な毛が黒色の近交系マウス系統 (CC Little 系統 57) (亜系統 6)
 CAFC/CACA 敷石状形成細胞検査/敷石形成細胞検査
 CALLA 急性リンパ芽球性白血病共通抗原
 CaM kinase カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ
 Car-S 発がん要因感受性
 CBA 一般的な近交系マウス系統 (Strong 系統), 骨髄性白血病感受性系統 (他の系統には RFM および C3H がある)
 CBCC クリプト基底部分柱細胞
 C cell カルシトニン分泌細胞
 CCSP クララ細胞分泌タンパク質
 CD34⁺ 分化表面分子クラスター発現細胞 (番号 34)
 CD34⁺ Lin⁻ 造血幹細胞のサブタイプで, CD34⁺ 表面抗原を発現するが特定の系列特異的表面マーカーを欠く細胞

- CD49f** 分化表面分子クラスター発現細胞 (番号 49)
- CFU-C** *in vitro* で定量される培養コロニー形成単位 (前駆細胞)
- CFUe** 赤血球分化能に限定されたコロニー形成単位
- CFU-F** 線維芽細胞様コロニー形成単位
- CFU-gm** 顆粒球および単球分化能に限定されるコロニー形成単位
- CFU-m** 単球分化能に限定されるコロニー形成単位
- CFU-meg** コロニー形成単位-巨核球 (巨核球コミット前駆細胞)
- CFU-Ob** コロニー形成単位-骨芽細胞
- CFU-S_{day7}** インビボで定量される脾臓コロニー形成単位 (前駆細胞) (下付き文字はサンプリング期)
- CHEK2** チェックポイントキナーゼ 2
- CI** 信頼区間
- cKit⁺** ネコ肉腫ウイルスがん遺伝子 *v-kit* の細胞ホモログ, チロシン-プロテインキナーゼ Kit, 幹細胞増殖因子受容体に対する結合親和性を有する
- CLL** 慢性リンパ性白血病
- CLP** リンパ球系共通前駆細胞
- CML** 慢性骨髄性白血病
- CMP** 骨髄球系共通前駆細胞
- CNS** 中枢神経系
- COL1** I型コラーゲン $\alpha 1$
- CO-FISH** DNA 方向特異的染色体分染法
- COX** シクロオキシゲナーゼ
- CS** カーネギー発生段階
- CXC** C-X-C モチーフケモカイン——特にサイトカインに結合および応答する内在性膜受容体
- CXCL12** 造血幹細胞 (HSC) ホーミング C-X-C モチーフケモカインリガンド 12
- DC** 先天性角化不全症
- DCAMKL-1** ダブルコルチンおよびカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ様 1
- DCC** 大腸がん欠失
- DDREF** 線量・線量率効果係数
- DEF** 線量効果係数
- DMBA** 7,12-ジメチルベンズ (a) アントラセン
- DNA** デオキシリボ核酸
- DNA-PK** DNA 依存性プロテインキナーゼ
- DNA-PKcs** DNA 依存性プロテインキナーゼ触媒サブユニット
- DREF** 線量率効果係数
- DSB** DNA 二重鎖切断
- Dsh** (Dishevelled)
- DUOX1/2** デュアルオキシダーゼ 1/2
- Dusp 2** 二重特異性プロテインフォスファターゼ
- E** 胎生期
- EAR** 過剰絶対リスク
- EB** 表皮水疱症
- EGF** 上皮増殖因子
- EGFP** 高感度緑色蛍光タンパク質
- EGFR** 上皮増殖因子受容体
- EMA** 上皮膜抗原
- EMT** 上皮間葉転換または移行
- EpiSC** 表皮幹細胞
- EPU** 表皮増殖単位
- ER (O)** エストロゲン受容体
- ERR** 過剰相対リスク
- ES** 胚性幹
- ESA** 上皮細胞表面抗原
- eto** (eleven twenty-one)
- FACS** フローサイトメトリー法
- FAP** 家族性大腸腺腫症
- FasL** Fas リガンド
- FISH** 蛍光 *in-situ* ハイブリダイゼーション
- Flk1** 胎児肝キナーゼ 1
- FLM** 標識分裂細胞分画
- Flt3** ネコ肉腫ウイルス (fms) 関連チロシンキナーゼ 3 の McDonough 株
- FOXA2** フォークヘッドボックス A2
- Fzd** (Frizzled)

- GATA-2/5 GATA 配列結合タンパク 2/5
 GBP10 増殖因子受容体結合タンパク質 10
 G-CFU 骨髄内の顆粒球コロニー形成単位
 (前駆細胞)
 G-CSF 顆粒球コロニー刺激因子
 GEMM-CFU 顆粒球, 赤血球, 単球, 巨核
 球コロニー形成単位
 GFP 緑色蛍光タンパク質
 γ H2AX リン酸化ヒストン H2AX
 GLI グリオーマ関連がん遺伝子ホモログ
 GM-CFU 顆粒球/単球コロニー形成単位
 (前駆細胞)
 GM-CSF 顆粒球マクロファージ・コロニー
 刺激因子
 GMP 顆粒球/マクロファージ前駆細胞
 GNAS グアニンスクレオチド結合タンパ
 ク質, α 刺激活性ポリペプチド 1
 GPA グリコホリン A
 Gpr49 G タンパク質共役型受容体 49
 GTP グアノシン三リン酸
 GTPase グアノシン三リン酸加水分解酵素
 Gy グレイ, 電離放射線吸収線量の単位
 H3 ヒストンクロマチン 3
 HD ホジキン病
 HER2 ヒト上皮増殖因子受容体 2
 HH ヘッジホッグ
 HLX1 H2.0 様ホメオボックス 1
 hMSC ヒト間葉系 (間質) / 幹細胞
 Hopx ホメオボックス単独タンパク質ホメ
 オボックス
 Hoxb4 ホメオボックス b4
 HPC 造血前駆細胞
 HPP-CFU 高増殖能コロニー形成単位
 Hprt ヒポキサンチン-グアニンフォスフォ
 リボシルトランスフェラーゼ
 HPV ヒトパピローマウイルス
 HR 相同組換え
 HSC 造血幹細胞
 HSPC 造血幹細胞および前駆細胞
 hTERT ヒトテロメラーゼ逆転写酵素
 HZE 高電荷, 高エネルギー
 IGF1 インスリン様成長因子 1
 IL インターロイキン, リンパ系組織サイト
 カイン
 IL2Rgc インターロイキン 2 受容体 γ 鎖
 Ink4a/Arf キナーゼ 4 a の阻害タンパク /
 代替読み枠
 ISC 腸幹細胞
 iPS 人工多能性幹細胞
 JUN 調節遺伝子 / 遺伝子産物, cFos と結
 合して初期応答転写因子 AP-1 を形成する
 K サイトケラチン
 KDR キナーゼ挿入ドメイン受容体,
 VEGFR2 表面受容体
 KGF ケラチノサイト増殖因子
 Klf4 クルッペル様転写因子 4
 K-ras カーステンラット肉腫ウイルスがん
 遺伝子ホモログ
 KSC ケラチノサイト幹細胞
 LacZ β -D-ガラクトシダーゼ
 LCNEC 大細胞神経内分泌がん
 LEAR 生涯過剰絶対リスク
 LET 線エネルギー付与
 Lgr5 ロイシンリッチリピートを持つ G タ
 ンパク質共役型受容体 5
 LI ラベリングインデックス (標識指数)
 LIF 白血病抑制因子
 Lin⁺/Lin⁻ 細胞系列特異的の表面抗原を発現
 する (Lin⁺) または発現しない (Lin⁻)
 造血細胞
 LKB1 肝キナーゼ B1
 LNT 直線しきい値なし
 LOH ヘテロ接合性消失
 LQ 線形二次
 LRC ラベル保持細胞
 Lrig1 ロイシンリッチリピートおよび免疫
 グロブリンドメイン 1
 LRP 5/6 低密度リボタンパク質受容体関連
 タンパク質 5/6
 LSK Lin⁻/Sca-1⁺/c-Kit⁺

- LSS 寿命調査
- Lt-HSC 長期再生造血幹細胞
- LTR-Ic 長期増殖始原細胞；in vitro, 未分化, 自己複製前駆細胞
- LYrs/TLRS5 劣性母系伝達リンパ腫抵抗性2/胸腺リンパ腫サプレッサー領域5
- MAPK 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
- MaSC 乳腺幹細胞
- MCL-1 骨髄細胞白血病配列1；BCL-2関連アポトーシス調節細胞表面マーカー
- M-CSF マクロファージ・コロニー刺激因子
- M-CFU マクロファージ・コロニー形成単位
- Mdm2 マウス二重微小染色体2
- MDS 骨髄異形成症候群
- MF 突然変異頻度
- MFH 悪性線維性組織球腫
- MGMT O^6 -メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ
- MI マイトーティックインデックス (分裂指数)
- Min 腸管多腫瘍発症
- miRNA マイクロRNA (マイクロリボ核酸)
- Mir-34 マイクロRNA 34
- MLL-AF9 9番染色体タンパク質由来の混合型白血病-急性リンパ芽球性白血病1融合遺伝子
- MMTV マウス乳がんウイルス
- MNU メチルニトロソ尿素
- MPP 複能性前駆細胞
- MR 骨髄再構築；自己複製増殖造血細胞種を同定する
- MRA 骨髄再構築活性；未分化再生造血幹細胞の特質
- Mre11 減数分裂組換え11
- MSC 間葉系 (間質) 幹細胞
- Msi-1 ムサシ1
- mTert マウステロメラーゼ逆転写酵素
- MUC1 ムチン1
- Myb 骨髄芽球腫がん原遺伝子/転写因子コード遺伝子；造血調節遺伝子
- Myc 「マスター」転写因子をコードするがん原遺伝子/調節遺伝子
- NBCC 母斑基底細胞がん
- NBN ニブリン
- NCRP 米国放射線防護測定審議会
- NHEJ 非相同末端結合
- NIS ナトリウム・ヨウ素共輸送体
- NK-lymphocyte ナチュラルキラー細胞型リンパ球
- NOD-scid 非肥満糖尿病重症複合免疫不全マウス
- Notch キイロショウジョウバエ表現型の哺乳類遺伝子ホモログ；保存されたシグナル伝達経路
- NSC 神経幹細胞
- NSCLC 非小細胞肺がん
- NTRK1 神経栄養チロシンキナーゼ受容体型1
- NeuroD1 ニューロン分化1
- Oct3/4 オクタマー結合転写因子3/4
- OPG オステオプロテゲリン
- OSCC オックスフォード小児がん調査
- Osx オステリックス
- P4 クリプト基底部分から4番目の位置
- p16 サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 (番号2A)
- p21 サイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害因子 (番号21)；細胞周期調節遺伝子
- p210 BCR/ABL融合遺伝子産物
- p53 がんタンパク質/がん抑制タンパク質 (番号53)；細胞周期調節タンパク質/遺伝子
- PARP-1 ポリ (ADPリボース) ポリメラーゼ1
- Pax5/8 ペアードボックス5/8
- PAX8/PPARG ペアードボックス8/ベルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ 融

- 合がん遺伝子再構成
- PCNA** 増殖細胞核抗原
- PCR** ポリメラーゼ連鎖反応
- PD** 集団倍加
- PDGF** 血小板由来増殖因子
- PIG-A** ホスファチジルイノシトール N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼサブユニット A 酵素
- PI3K** ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
- PI3KCA** ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ触媒サブユニット p110 α
- PLDR** 潜在的致死損傷修復
- POU** Pit-Oct-Unc
- PR** プロゲステロン
- Pre-CFU** 骨髄中の早期未熟コロニー形成単位タイプの細胞
- Pre-GM-CFC** 前顆粒球 / マクロファージコロニー形成細胞
- Ptch1** パッチ 1
- PTEN** ホスファターゼおよびテンシンホモログ
- PY-Sv** 人・年シーベルト。放射線被ばくに基づく疾患罹患率
- RAD51** 放射線 51 修復遺伝子 (51)
- RANK** 核因子 κ B 活性化受容体
- RANKL** 核因子 κ B 活性化受容体リガンド
- RARB** レチノイン酸受容体 β
- RASSF1A** Ras 結合ドメインファミリーメンバー 1A
- Rb** 網膜芽細胞腫
- RBE** 生物学的効果比
- RC** 修復能
- RET/PTC** トランスフェクション中再構成 / 甲状腺乳頭がん
- Rho** ローダミン。細胞分取に使用される蛍光物質
- RNA** リボ核酸
- ROS** 活性酸素種
- RR** 相対リスク
- RTK** 膜受容体型チロシンキナーゼ
- Runx2** Runt 関連転写因子 2
- SC** 自然発生がん
- Sca-1** 幹細胞抗原 1
- SCC** 扁平上皮がん
- SCF** 幹細胞因子; c-kit チロシンキナーゼ受容体リガンド; 造血前駆細胞成長因子
- SCGBa1a** セクレトグロビン a1a
- SCID** 重症複合免疫不全症
- SCLC** 小細胞肺がん
- SCN** 細胞充実巣
- SE** 標準誤差
- SEER** 監視疫学遠隔成績プログラム
- SF₂** 2 Gy での生存率
- SHH** ソニックヘッジホッグ; ショウジョウバエ遺伝子 / 表現型の哺乳類ホモログ
- SI** 小腸
- SKY** SKY 染色体分染法
- SLAM** シグナル伝達リンパ球活性化分子; 造血幹細胞表面マーカーのファミリー
- SLC** 小型明細胞
- SLDR** 亜致死損傷修復
- SMO** (smoothened)
- SNP** 一塩基多型
- Sox 2** Y 染色体性決定領域ボックス 2
- SP** サイドポピュレーション
- SSB** DNA 一本鎖切断 (DNA らせん内での)
- STAT** シグナル伝達性転写活性化因子
- St-HSC** 短期造血幹細胞
- SUFU** “fused” のサブプレッサー
- t (8,21)** 第 8 染色体と第 21 染色体の転座
- T4** チロキシン
- TA** 一過的増殖
- TAR** 合計絶対罹患率
- TBI** 全身照射
- TEL/AML1** 転座 ETS 様白血病 / 急性骨髄性白血病 1
- Tg** サイログロブリン
- TGF β** 形質転換増殖因子 β
- TGF β R2** 形質転換増殖因子 β 受容体 2

ThOX1/2 甲状腺オキシダーゼ 1/2
Thy-1 胸腺細胞抗原 1
Tie2/Ang-1 Tie2, アンジオポエチン 1 に
 対する血管内皮細胞特異的チロシンキナ
 ーゼ受容体
TIMP3 組織メタロプロテイナーゼ 3 阻害
 物質
TITF-1 甲状腺転写因子 1 (TTF-1 に同じ)
T リンパ球 胸腺中に存在し細胞性免疫を媒
 介するリンパ球
TPA 12-O-テトラデカノイルホルポール
 -13-アセテート
TPO 甲状腺ペルオキシダーゼ
TRAIL 腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘
 導リガンド
T_s DNA 合成時間
TSC 甲状腺幹細胞
TSH 甲状腺刺激ホルモン
TSHR 甲状腺刺激ホルモン受容体
TTF1 甲状腺転写因子 1 (TITF-1 に同じ)

UBB ^{さいこうたい} 鰓後体
ULLC 未分化の大型明細胞
UV 紫外線
VCAM-1 血管細胞接着分子 1
VEGFR2 血管内皮成長因子受容体 2
WAP ホエー酸性タンパク質
WHO 世界保健機関
WL ワーキングレベル
WLM ワーキングレベルマンス
Wnt Wingless 型マウス乳がんウイルス組
 み込み部位ファミリーメンバー；ショウ
 ジョウバエ Wingless 遺伝子／表現型の哺
 乳類ホモログ
XP 色素性乾皮症
XRCC3 X 線修復交差相補グループ 3
XTT 2,3-ビス-(2-メトキシ-4-ニトロ-5-
 スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム
 -5-カルボキシアニリド
ZO-1 閉鎖帯 1

1. 緒 言

1.1 報告書の目的

(1) 放射線誘発がんのリスクは、何十年もの間、作業員や公衆の放射線被ばく量制限に関わる勧告を行う最大の理由であり続けている。放射線による発がんは、形質転換した標的細胞1個に始まる確率的事象であると考えられている。一般的には、標的細胞は各組織内の幹細胞、あるいは場合によってはその娘細胞である前駆細胞であろうと考えられている。これらの標的細胞は組織特異的な特性を備えており、増殖や分化を制御する微小環境ニッチに存在している(p.6, 図 2.1 参照)。幹細胞とその制御に関する知識は、様々な組織系と器官系に対するリスク推定予測の根拠となるとともに、様々な被ばくのシナリオにおけるリスク予測を理解する上でも役立つであろう。

(2) 各組織内での標的細胞の位置は、短飛程放射性核種や透過性の高いビーム放射線による発がんリスクを考える上で極めて重要である。委員会はこれまでの刊行物の中で、標的細胞の位置について様々な判断を下し仮説を立てている。皮膚では、標的細胞は毛包内や基底層の毛包間表皮内に存在すると考えられている(ICRP, 1991)。呼吸気道では、標的細胞は、粘膜の基底層内および肺の肺胞内にあると考えられている(ICRP, 1995)。腸における標的細胞は腸クリプトの底部付近にあると考えられているが、それより上に位置する細胞の発がん性については不明である(ICRP, 2007)。骨格においては、放射線誘発性骨肉腫のもととなる標的細胞は、骨小腔内の骨芽細胞および骨髄内の間葉系幹細胞(MSC)であると考えられている(ICRP, 1995)。本報告書内の情報は、対象となる組織における標的細胞の位置を明らかにする上でさらに役立つものと思われる。

(3) 本報告書は、放射線発がんのメカニズムに関して、組織微小環境における幹細胞と前駆細胞の生物学および放射線応答についての研究の進展を概説する。組織形成、組織維持のダイナミズム、幹細胞の放射線感受性、再生、線量率効果、および年齢依存性など、幹細胞の生物学と放射線生物学における近年の進歩について述べられている。この情報は、短飛程放射線も含む、急性および慢性の放射線量での発がんリスクのメカニズムに関して幹細胞がどのような役割を果たすのかを推測するために精査された。

(4) 様々な組織や器官での確率的放射線影響に関する科学的知見の基盤を確立するため、放射線誘発リスクが既に知られている例として、一連の器官系が選ばれた。しかしながら、これらについて既存のレビューはなかったため、個々の例について、詳細な付属書を作成した。

すべての器官系を網羅するとあまりに作業量が膨大になるため、放射線防護を目的とした場合の重要性、利用可能な放射線生物学的知見がどれほどあるか、そして関心度を基準に選択した。まず、ICRPの組織加重係数が0.12と高い、骨髄、乳房、消化管、および肺が選ばれた。このうち、幹細胞の側面から最も研究が進んでいるのは造血組織で（付属書A）、幹細胞の位置や組織のターンオーバー（代謝）など、階層性に関する知見が豊富にそろっているのは消化管である（付属書D）。幹細胞の存在は、乳腺（付属書B）では実証されているが、肺ではまだ完全には解明されていない（付属書E）。甲状腺は、放射線に対する発がん感受性の年齢依存性が高いので選ばれた（付属書C）。骨は、内部被ばくによるがん誘発の最良のモデル系であるため取り上げられた（付属書G）。皮膚は、単純な階層構造を持ち、組織細胞のタイプとがんのサブタイプ、そして放射線感受性がよく解析されていること（付属書F）、また皮膚がんの罹患率が、やや不確実ではあるものの高いこと（ICRP, 1991, 1992, 2007; 付属書F）から選択された。比較しやすいよう、付属書は各組織について共通の情報が提示される書式に統一した。

1.2 放射線発がんモデルと幹細胞生物学

(5) 放射線によるがん誘発のメカニズムに関する現在の理解は、ArmitageとDoll（1954）の多段階モデル、あるいはそれが多段階的分子変化へと拡張したVogelsteinら（1988）のモデルに依拠している。しかし、これらのメカニズムは放射線発がんの観点では十分に評価されていないためリスク評価への影響力は限られている。この状況は、直線しきい値なし（LNT）モデルと相対リスク（RR）モデルを多段階モデルの中に組み込むことで改善できる。また、組織内の標的細胞を同定し、標的細胞の放射線応答を解明するとともに、標的細胞の発がんプロセス進行に影響を与える幹細胞ターンオーバー（幹細胞の入れ替わり）動態や細胞間相互作用を理解することで状況が見えるようになる。これらを理解することは、外部被ばく、とりわけ低線量での慢性被ばくの影響を考える上で重要である。そして内部被ばく、特に組織内の短飛程放射線によるリスクを考える上でさらに重要である。新たに登場した幹細胞生物学は、これらの問題の解明および線量と線量率効果をよりよく理解するための基盤を提供し、内部被ばくでの線量率効果、標的細胞への内部放射体による線量効果を理解する絶好の機会を与えるものである*1.*2。

*1 訳注 原著者の判断により “It may also contribute to reasons supporting the way to transport risks across different populations.” の一文を翻訳から外した。

*2 訳注 幹細胞の研究から得られた結論が、異なるヒト集団間でのリスク転換の根拠として成立するには、集団間で幹細胞の組織構成やホメオスタシスが同じであることが前提となる。実際には、組織構成やホメオスタシスは各集団固有の遺伝的素因や生活習慣に影響されるので、放射線に対する組織感受性や発症する腫瘍の種類、感受性の高い成長時期（その時間的長さ）が異なるのは十分考えられる。これらの違いについて厳密な確認と検討を重ねる必要がある。このように原著の記述はまだ確実なものではないため、邦訳ではこれを削除した。【原著者・丹羽】

(6) 標的細胞の数、放射線感受性、位置、および再生特性は、放射線発がんに係わる重要な生物学的パラメータである。発がんの標的細胞は組織幹細胞と一部の娘細胞であると多くの人は考えている。幹細胞の数はしばしば不明確であり、これを推定するために、実験動物系で、組織ごとに異なる様々なアッセイが用いられる。幹細胞の放射線感受性は、組織内でも組織間でも異なる。例えば、精子形成上皮には細胞周期が遅い耐性細胞と細胞周期が早い感受性細胞の両方が存在しており、腸粘膜にはアポトーシス感受性の感受性細胞とよりアポトーシス耐性のクローン原性細胞が存在しており、高感受性の幹細胞は上皮組織よりも造血組織に多く存在する。各組織内の微小環境は、細胞間シグナル伝達やサイトカインによるシグナル伝達を含む様々なパラメータにおいて違いがある。

(7) それぞれの組織内での標的細胞の位置は、短飛程放射性核種からの放射線および高透過性のビーム放射線による発がんリスクに極めて重要である。幹細胞は、しばしば幹細胞「ニッチ」と呼ばれる特定の微小環境内に存在している。白血病の標的細胞は造血幹細胞 (HSC) と一部の娘細胞であろうと考えられており、これらの細胞のニッチは骨小腔および類洞付近に位置している。一部のタイプの幹細胞の密度は、骨表面付近に比べて中央の血管付近で低くなっているが、再生能力に関してはその逆であるという証拠も見つかっている。ただし、一次幹細胞は骨表面付近の低酸素ニッチ内に保護されているというのが一般的な結論である (Parmar et al., 2007)。このように標的細胞のタイプや位置が不確定であることが、均一な外部被ばくのリスクに基づき短飛程放射線のリスクを正確に予測することを困難にしている。さらに、乳腺や甲状腺など多くの組織タイプについては、幹細胞ニッチとその形態的特性についてもさらに解明する必要がある。

(8) 放射線防護プログラムのために、ICRP は LNT モデルに RR モデルを組み合わせることで急性被ばくと慢性被ばくのリスク評価に適用した。慢性被ばくの評価では、線量・線量率効果係数 (DDREF) をさらに適用した。DDREF の数値については議論の余地があるため、様々な提案がなされている (BEIR VII, 2006)。幹細胞と組織のターンオーバーを評価することで、LNT を用いた低線量外挿および DDREF 値を用いた慢性被ばくリスクの調整の妥当性が明らかにされることが期待される。DDREF については、いまま明らかではない標的細胞の修復能および組織内での再生/保持率に依存している。DNA 修復は、DDREF における役割が議論されている。しかし幹細胞のみならずその娘細胞の前駆細胞が標的になっているがんタイプについては、再生が活発である点も考慮し、細胞の再生率の重要性が認識されている。また、最近の研究では、損傷を受けた組織幹細胞が正常な幹細胞との競合で排除されることが示されている。このため、慢性被ばくでは、当初にあった全標的細胞に対する累積線量から単純に予測されるリスクより、徐々に新たな細胞に置き換えられることで標的細胞数が少なくなるため、リスクは低くなると見込まれる。

(9) 以下の章では、様々な疑問やトピックスについて、幹細胞生物学における最近の進展

4 1. 緒 言

の観点から考察する。発がんの標的細胞はどれなのか、どこに位置しているのか？ LNTモデルは幹細胞に基づく放射線発がんの考えに合致するのか、するならどの点で合致するのか？

幹細胞に基づく放射線発がんの考え方で現在の DDREF 値は支持されるのか？ 幹細胞応答は、放射線発がんのメカニズムのどこに関わるのか、放射線発がんの組織間での感受性の差を説明しうるのか？ 幹細胞は、放射線発がんの年齢依存性にどう関連するのか、そしてリスクへの係わりはどのようなのか？

2. 組織幹細胞の一般的特性

2.1 成体組織における細胞分裂と分化

(10) 成体組織は、それぞれに特化した機能性細胞のセットによって体の様々なニーズを満たしている。機能性細胞とは、増殖能が限定された（しばしば欠落した）最終分化細胞であり、必要に応じて置き換えられなくてはならない。成人組織には2つのタイプ、順応性（複合）組織と階層型組織がある。肝臓などの順応性組織では、機能性細胞が分裂能を備えており、特に損傷時など、特殊な状況下では増殖することも可能であるが、通常の状態では幹細胞により供給されると考えられている。これに対し、階層型組織ではターンオーバー率が高く、機能性細胞は体内から急速に失われていく。数多くの多種多様な機能性細胞を供給するため、階層型組織には幹細胞、前駆細胞および分化細胞からなる個別の系譜が存在している。階層型組織は放射線発がんの主要な標的であり、本報告書の焦点となっている。

(11) 幹細胞は、胚発生初期、胎児発達および成体組織確立後などの時期によって異なる性質をもつ。胚発生期の幹細胞は、全能性の胚性幹（ES）細胞で、後の器官形成時にあらゆる組織タイプへと分化する能力を備えている。胎児期の幹細胞は、成体期の特定の組織を構成するためある程度分化の方向付けがなされている。発生初期にあるこの2つの時期では、幹細胞は主に対称分裂して2つの同等な娘幹細胞になり、これに伴い胚と胎児のサイズが大きくなる（2.3.5と図 2.5）。これに対し、成体組織の幹細胞は主に分化能が限定されていて完全に運命付けされており、非対称分裂をする一方で、特に組織の損傷を修復する際には様々な程度で対称分裂もする。

(12) 成体組織幹細胞の研究は1960年代には既に始まっていた。造血前駆細胞（HPC、もともとはこれが幹細胞と考えられていた）は、致死量の放射線を照射されたマウスに静脈注射すると脾細胞コロニーを形成する骨髓の細胞として同定された（Till and McCulloch, 1961）。初期の研究では、組織前駆細胞の再生能に焦点が当てられていたが、後の *in vivo* 研究では、非対称分裂など、組織幹細胞と組織前駆細胞の重要な特性が数多く明らかにされた（Potten and Loeffler, 1990）。

(13) 成体組織幹細胞の非対称分裂では幹細胞と前駆細胞が生まれる。前駆細胞は、特に上皮組織では「一過的増殖（TA）細胞」とも呼ばれる。「前駆細胞」と「TA細胞」の用語の使い方は造血系でやや異なるが、本報告書ではこれら2つの用語は同じ意味で使う。前駆細胞は分裂して数を増やし、機能性細胞へと分化する。機能性細胞は必要とされる機能を果たした

後, 老化によって組織から失われていく。この組織ターンオーバーの一般的な図式においては, 幹細胞はあまり分裂しておらず, 分裂は前駆細胞が担当するが, その増殖能は限定されている。このように組織幹細胞と前駆細胞とで異なる役割を分担することが, 幹細胞を長期間維持するための戦略であり, 複製による突然変異を最小限に抑えつつ, 前駆細胞の活発な分裂によって組織の機能性分画に多数の細胞を供給する。幹細胞から分化細胞への進行は通常は一方であるが, 特定の条件下, 例えば何らかの理由で幹細胞が失われてニッチが空家になると, 隣接する幹細胞や脱分化した前駆細胞が可逆的にここに入りうる。このシナリオは, ショウジョウバエとマウスの生殖細胞について実証されている (Cheng et al., 2008; Barrocal, 2009)。このような細胞の生成と消失のバランスによって身体組織の質量が維持される。

(14) 階層型組織には3つの細胞分画が含まれる。幹細胞分画, 前駆細胞分画, および機能細胞分画である。前2つの分画の細胞は分裂能を有し, 3つめの分画の細胞は通常分裂能を有さない。幹細胞から分化細胞へのステップは組織ごとに異なる。いくぶん単純化されすぎたきらいはあるが, スキームを図 2.1 に示す。重要な点として, 各々の細胞は特定の分画に存在しながらも, 細胞全体としては, 通常, 異なる分画をまたいだ一方向性の勾配をなしている。

(15) 系列内の細胞ステージの数は組織ごとに大きく異なる。表皮などの一部組織では幹細胞が比較的限られた数の系列を供給する一方, 他の組織の幹細胞は, 例えば骨髄内の HSC のように多様な系列を供給する。また, 図 2.2 に示すように, 幹細胞から機能性細胞になるまでの分裂回数も組織ごとに異なる (Potten and Wilson, 2007)。上述したように, 肝臓, 甲状腺, 肺などの順応性組織の分化細胞は組織損傷時に細胞分裂が可能である。

(16) ターンオーバー速度は組織によって著しく異なる。 ^{14}C 継時測定法を利用して様々な組織での細胞ターンオーバー速度を直接推定したところ, 脳内の細胞の大部分は生涯入れ替わることなく, 一方, 血液や腸の細胞は迅速にターンオーバーすることが示された (Spalding et al., 2005)。この方法は組織内の全細胞の ^{14}C 同位体の量を測定するため, 精度が不十分で, 少数の細胞がターンオーバーしている可能性は排除できない。実際, 幹細胞は成体の脳内にも存

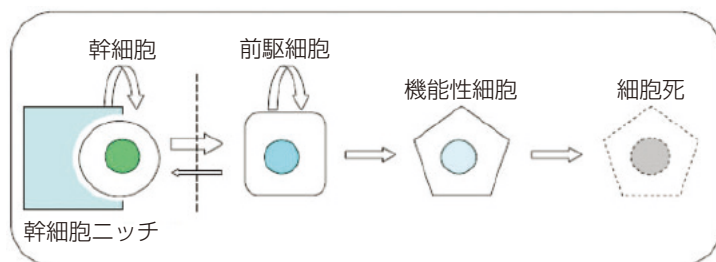


図 2.1 幹細胞分裂と組織維持のダイナミクス

ニッチとは, 幹細胞が分裂して自身を補充したり前駆細胞を生じるための場所である。後者はさらに分裂して成熟機能細胞となる。機能性細胞には寿命があり, いずれは死ぬため, 細胞系列のさらなる分裂によって補充する必要がある。

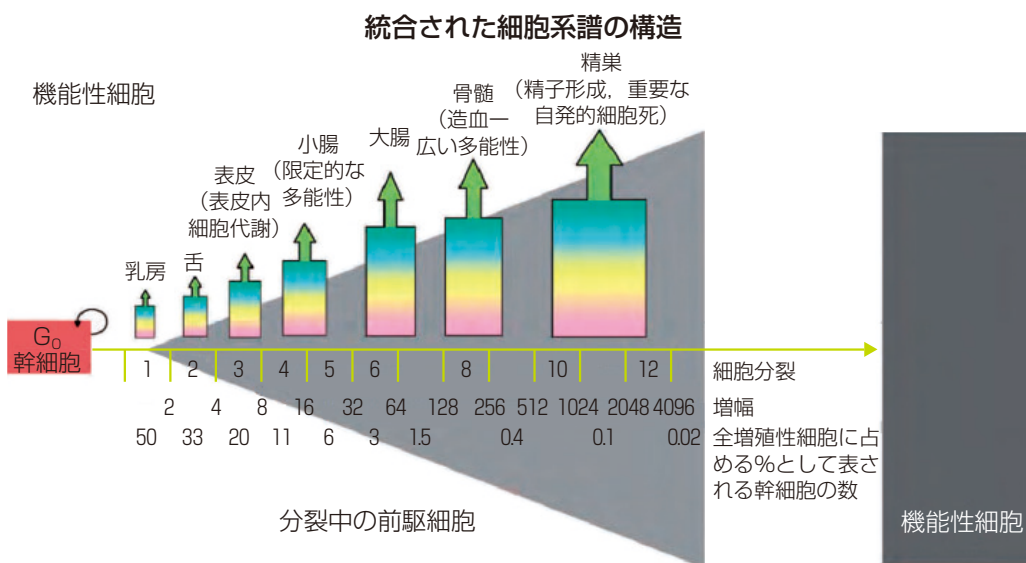


図 2.2 幹細胞由来細胞系列の模式図

系列内の細胞世代数は組織ごとに大幅に異なっており、重層上皮と腺上皮が分裂による前駆細胞の増幅における分裂回数が最も少ない。例えば大腸クリプトでは5～9回の増幅細胞分裂が起こる。7回の分裂で、1個の幹細胞から増殖した64個の細胞（増殖性細胞）から128個の分裂終了成熟細胞が生じる。つまり、この例では増殖性細胞に占める幹細胞の割合は $1/65 \times 100 = 1.5\%$ である。乳房または舌上皮では系列は短く、増幅細胞分裂はおそらく1回か2回のみである。2回の分裂で、1つの幹細胞から生じた2個の増殖性細胞から4個の成熟細胞が生じる。つまり、幹細胞は増殖性細胞の $1/3 \times 100 = 33\%$ を占める。

出典：Potten and Wilson (2007)。Elsevier社の許可を得て転載。

在することが分かっているが (Quinones-Hinojosa et al., 2007), 脳組織の総ターンオーバーへの寄与はあまりに小さいため、この方法では検出不可能である。

(17) 同方法により、ヒトの脂肪細胞の年間ターンオーバー率は10%である (Spalding et al., 2008)。ターンオーバー率は年齢によって異なり、心筋細胞では25歳で年間1%であるのに対して、75歳では0.45%まで減少する (Bergmann et al., 2009)。各組織のターンオーバー率および各細胞タイプの数と位置は、外部被ばくと内部被ばくによる放射線発がんの組織特異的リスクを決定する重要な因子である。成体組織では、通常は再生率の高い階層型組織の方が、再生率の低い順応性／複合組織よりも放射線発がん感受性が高い (ただし小腸は重要な例外である)。また、ターンオーバー率は発生段階や個体の年齢によっても異なる。ターンオーバー率は、放射線発がんの組織間の差や年齢依存性の主要な決定因子の1つである (2.5.4, 3.6節)。

2.2 組織幹細胞の機能による同定と単離

(18) 組織幹細胞は、自己複製能を持ち、特定の系列の前駆細胞を生み出す細胞と定義さ

れている。前駆細胞は、その組織内のあらゆる細胞を生み出す。放射線照射マウスへの骨髄移植を繰り返すことで、コロニー形成に関わる細胞には自己再生能があることが示された。また、組織学的観察により、コロニー内にはいくつかの細胞タイプが存在することが明らかになり、移植されたコロニー形成細胞は様々な造血細胞系列へと分化する能力を備えていることが示された。さらに、コロニー形成を指標にして骨髄幹／前駆細胞の放射線感受性を推定することができる。また全骨髄移植と細胞懸濁液の限界希釈を組み合わせた研究により、幹細胞の割合は、骨髄内の全細胞のうち 1/10,000 ~ 1/100,000 であると推定された (Szilvassy et al., 1990; Harrison et al., 1993)。

(19) *in vivo* コロニー形成による幹／前駆細胞の機能同定は、皮膚表皮や腸管上皮などの他の組織へと応用可能であった (Withers, 1967; Withers and Elkind, 1969)。単一分散細胞や組織断片を移植することでマウスとラットの乳腺内、およびラットの甲状腺内での幹細胞の存在が実証された (Daniel et al., 1971; Clifton et al., 1986)。コロニーアッセイは、ラット乳房および甲状腺のクローン原性細胞における放射線による発がん誘発率の定量にも利用された (Watanabe et al., 1988; Kamiya et al., 1995)。これらの *in vivo* 研究では、機能に基づき幹細胞を同定したが、単離された幹細胞がなかったために細胞の特性についてそれ以上の研究を実施できなかった。

2.2.1 胚性幹細胞と成体組織幹細胞の単離

(20) マウス胚盤胞の試験管内での移植片培養により ES 細胞が確立された (Evans and Kaufman, 1981; Martin, 1981)。胚盤胞の内細胞塊内には 20 ~ 40 個の ES 細胞があり、これらがその後の胚全体の発生を担っている。ES 細胞は、試験管内で小型の細胞が密集した特徴的なコロニー形態により同定可能である。ES 細胞は不死細胞であり、染色体末端を保護するためにテロメラーゼを発現している (Carpenter et al., 2003)。また、ES 細胞は、栄養外胚葉を除くほぼすべての組織を提供できる全能細胞である。この全能性は胚性がん細胞や初期胚にも見られ、ES 細胞が同種異系部位に移植されると奇形腫を形成することもある (Rossant and Papaioannou, 1984)。ES 細胞はヒトを含め様々な哺乳動物種から単離されている (Thomson et al., 1998)。ES 細胞は遺伝子破壊法の標的となり、「ノックアウト (遺伝子破壊)」マウスを作出する上で極めて重要な役割を担うことから、特定の組織および全身における遺伝子機能の研究に貢献している。多種多様な修復遺伝子ノックアウトマウスが作られ、マウスにおける放射線感受性、DNA 修復、突然変異誘発および発がんに関するこれらの遺伝子の機能解析に大きく貢献している (Griffin et al., 2005; Zha et al., 2007)。ただし、ES 細胞は放射線発がんに直接的な関連性がないため、本報告書ではこれ以降、必要な場合にのみ議論する。

(21) 細胞を単離して試験管内で培養することで、組織幹細胞の定性的および定量的分析が可能になる。組織幹細胞の試験管内長期培養に関しては、1976 年にマウス造血細胞で成功

したが、培養で育ったのは顆粒球細胞のみであった (Allen and Dexter, 1976)。以降、多くの試みがなされた結果、造血幹細胞 (HSC) の成長と分化を調節する各種サイトカインが同定された。現在では HSC と前駆細胞は、組成が明らかな培養培地にサイトカインを加えた条件で維持可能である (Miller and Eaves, 1997)。しかし試験管内培養による HSC の増殖はまだまだ限定的で、一方、放射線照射マウスへの連続移植で、HSC は 8000 倍以上の増幅が示されている (Iscove and Nawa, 1997; Sauvageau et al., 2004)。

(22) 組織幹細胞の単離と試験管内培養は、様々な幹細胞特異的マーカータンパク質が同定されたことで容易になった (<http://stemcells.nih.gov/info/scireport/appendix>)。このうち、細胞表面マーカータンパク質は、フローサイトメトリー法 (FACS) を用いて組織幹細胞を単離する際に使われる (Gundry et al., 2008)。HSC のフローサイトメトリーによる分離は、ネコ肉腫ウイルスがん遺伝子 *v-kit* の細胞ホモログ (*c-kit*)、チロシンキナーゼ受容体リガンド [幹細胞因子 (SCF)], 幹細胞抗原 1 (Sca-1) および CD34 などの特異的細胞表面マーカーを用いて行う (Shizuru et al., 2005)。細胞表面マーカー (p.49, 表 3.2) は、組織特異的幹細胞に関する付属書に記述されている。

(23) 細胞表面マーカーに加え、サイドポピュレーション (SP) と呼ばれる特異な形質も多くの組織幹細胞が共有している。そのためこの特性を利用して、フローサイトメトリーで幹細胞が濃縮され単離されている。骨髓細胞を蛍光色素ローダミン 123 およびヘキスト 33342 で染色すると、最も染色が弱い画分 (SP: サイドポピュレーション) に長期 HSC が含まれることが見いだされた。この弱い染色は、静止期 HSC の低い代謝活性および低い分裂活性と関連している (Bertoncello and Williams, 2004)。アデノシン三リン酸 (ATP) 結合カセット (ABC) トランスポーターである切断点クラスター領域の偽遺伝子 1 (BCRP1) の高い発現、およびそれによる効率的な蛍光色素の排出が、静止期 HSC の SP 形質に関与している (Zhou et al., 2001)。

(24) 幹細胞の単離と培養は、もう 1 つの独自の性質を利用することで達成された。神経幹細胞 (NSC) と乳腺幹細胞 (MaSC) は、HSC と同じく SP 形質を発現するだけでなく、試験管内で培養するとスフェロイドを形成するのである (付属書 B)。成体マウス脳の脳室周囲領域の単一細胞懸濁液を上皮成長因子 (EGF) 添加培地で培養すると、ほとんどの細胞が死滅したが、少数の細胞 (およそ 1%) は成長してスフェロイドを形成した (Reynolds and Weiss, 1992)。これらはニューロスフィアと呼ばれ、NSC と前駆細胞に富んでいた。ニューロスフィア形成は、神経細胞への放射線影響を定量的に評価する上で有用なツールであり、このようなアッセイはラット脊髄幹細胞に対して実施されている (Lu and Wong, 2005)。スフェロイド形成は、ヒト MaSC を EGF か塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) またはその双方の存在下で培養した場合にも確認された (Dontu et al., 2003)。ニューロスフィアと同様に、マンモスフィアも連続継代培養することができる。さらに、マンモスフィア由来の単一細胞を乳腺脂肪体に移植すると、乳腺全体が再生可能である (Shackleton et al., 2006)。乳腺は放射線発がんを起

こしやすい組織の1つであることを考えると、試験管内培養とマンモスフィア形成は、MaSCの放射線応答と放射線感受性を分析する上で極めて有用である。

(25) HSCは内胚葉組織から生じ、NSCとMaSCは外胚葉から生じる(付属書A)。さらに、中胚葉に由来するMSC(mesenchymal stem cells)は試験管内で増殖することができる(Chamberlain et al., 2007)。したがって、ほぼすべての組織タイプから幹細胞を単離可能であると期待される。フローサイトメーターを用いて幹細胞を単離し試験管内培養する方法の課題の1つは、増殖した細胞集団が幹細胞に富んではいるがその子孫細胞も含んでしまっている点である。純粋な幹細胞集団の単離ははまだ成功していない。

(26) 幹細胞研究の最近の進展により、特にターンオーバーの速い組織では幹細胞に階層性が存在することが実証されている。例えば、造血系の幹細胞は、長期HSCと短期HSCの少なくとも2つに分類することができ、前者は後者よりもより未分化である(付属書A)。小腸に関しては、マウスの小腸クリプトに存在する多様な細胞集団内に3種類の幹細胞が同定されている(付属書D)。まず、クリプト基底部分から4番目の位置(P4)に存在するのは、高アポトーシス感受性P4幹細胞と、マウステロメラーゼ逆転写酵素(mTert)を発現する高放射線耐性幹細胞の2種類である。3種類目の幹細胞は、クリプト基底部分に存在するロイシンリッチリピート含有Gタンパク質共役受容体5(Lgr5)陽性の活発に増殖している円柱細胞である。肺には、領域ごとに特異的な幹細胞が存在する(付属書E)。気管支肺胞上皮幹細胞(BASC)、クララ細胞*およびクララ変異型細胞であるが、これら細胞の相互の階層性については今後の解明が待たれる。ヒト皮膚では構造がさらに明確であり、表皮幹細胞(EpiSC)、初期前駆細胞、および後期前駆細胞が、それぞれ基底細胞がん(BCC)、扁平上皮がん(SCC)、および乳頭腫を生じる(付属書F)。

2.3 組織幹細胞の放射線感受性とDNA損傷応答

2.3.1 ゲノムの完全性を維持するための組織幹細胞の基本的戦略

(27) DNA損傷応答経路に関する現在の知識は*Publication 99*(ICRP, 2005)にまとめられている。幹細胞は組織内のすべての機能性細胞を生涯にわたって補充しなくてはならないため、DNA損傷応答は幹細胞のゲノムの完全性を維持するために特に重要である。これを達成するには、DNA損傷、細胞分裂およびDNA複製を最小限に抑えつつ、DNA損傷修復を最大限にし、損傷/変異細胞を排除する必要がある。実際に、DNA損傷応答とDNA修復の欠損はヒトの早老症候群の原因として繰り返し挙げられており、その多くは組織幹細胞の早期枯渇による。また、ヒトの高発がん性症候群ももう1つの例である(Friedberg et al., 2006)。一部の組織幹

*訳注 現在、「クララ細胞」は「クラブ細胞」と呼ばれている(2020年)。

細胞においては、幹細胞内に抗酸化物質が豊富に存在することや、幹細胞ニッチにより提供される低酸素環境によって、DNA 損傷が最小限に抑えられている。様々な組織の幹細胞に共通した特性である静止期の状態は、DNA 修復を促進し、複製による突然変異の蓄積を最小限に抑制する。これらとは別に、損傷した幹細胞はアポトーシス、あるいは組織のより分化した細胞分画、例えば前駆細胞や機能細胞への進行により排除される。組織幹細胞ニッチをめぐる幹細胞競合は、損傷幹細胞の排除を促進していると考えられる。

2.3.2 組織幹細胞の放射線感受性

(28) 組織幹細胞の DNA 修復能は放射線感受性に反映されている。幹細胞の放射線感受性は、試験管内のクローン形成法や、移植法または in-situ 法を用いた in vivo でのアッセイにより評価することができる。例として、上皮由来細胞のコロニー形成細胞についてのアッセイ結果を示す (図 2.3)。ただし、上皮組織の幹細胞と前駆細胞は必要となればどちらもクローン原性細胞になりうるため、これらのアッセイでは通常、両細胞のタイプの放射線感受性を区別することができない。

(29) ラット乳腺、甲状腺、肝臓および骨髄のクローン原性細胞には中程度の潜在的致死損傷修復 (PLDR) 能がみとめられた (Mulcahy et al., 1980; Gould et al., 1984; Jirtle and Michaelopoulos,

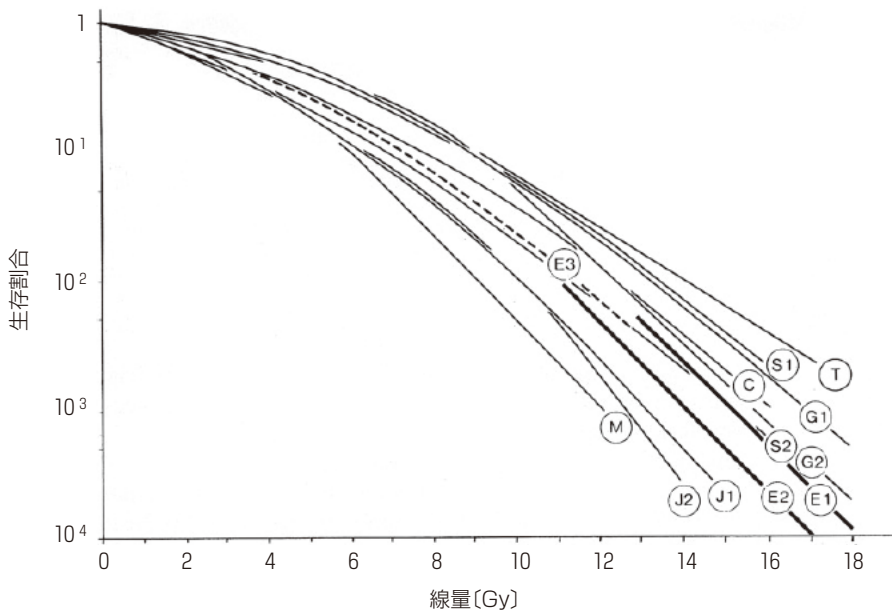


図 2.3 様々な組織の上皮クローン原性細胞の推定生存曲線

J1, J2: 空腸クリプトを再生する細胞。G1, G2: 胃クリプトを再生する細胞。C: 結腸クリプトを再生する細胞。E1, E2, E3: 肉眼で観察できる表皮クローンを再生する細胞。S1: 精子形成管を再生する細胞。M: 乳房組織形成単位。T: 甲状腺濾胞形成単位。細胞は生体内組織レベルでの照射から 24 時間後に移植。
出典: Potten and Hendry (1983)。Elsevier 社の許可を得て転載。

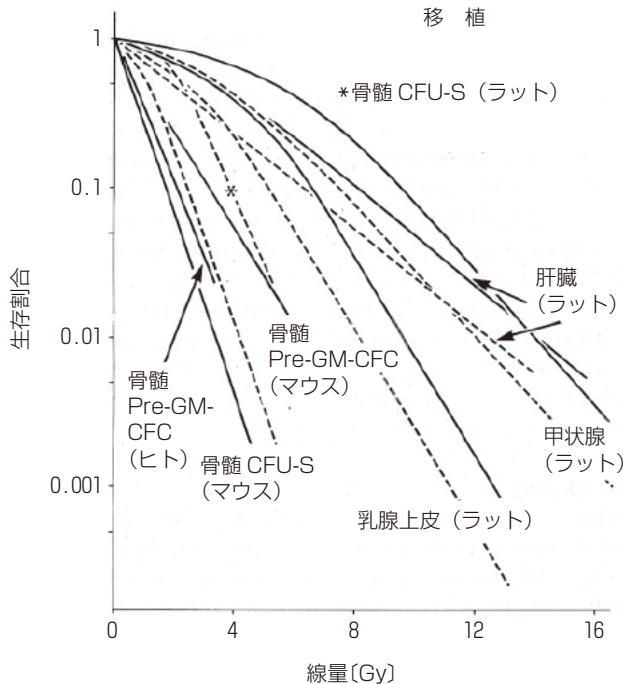


図 2.4 移植により生体内で評価した生存曲線

点線は照射直後に移植した細胞を示し、実線は照射の 24 時間後〔骨髓前顆粒球／マクロファージ・コロニー形成細胞 (Pre-GM-CFC) の場合は 3～4 時間後〕に移植した細胞を示す。各組織タイプの点線と実線の分離は、潜在的致死損傷の修復 (PLDR) が起こった可能性を示す。乳房と甲状腺上皮細胞および肝臓 (肝細胞) では正の効果、生体内でアッセイされた骨髓脾コロニー形成単位 (CFU-S) では負の効果が見られたことは、放射線によって誘発された分化効果によるものと考えられる。

出典：Hendry (1985)。Informa 社の許可を得て転載。

1985; Kamiya et al., 1991)。上皮系全般の特性として、コロニー形成能を測定するために細胞をそのまま組織内で 24 時間放置してから生体内移植した際、生存率の増加が見られた。これにより、生存曲線が高線量側へとシフトした (図 2.4)。これらの PLDR 実験で用いた線量は通常 6 Gy よりも高い線量であったため、これより低線量で α 成分の変化があったとしても直接測定することはできなかった。ただし、24 時間の回復期間後に作成した生存曲線では曲率が増していた (つまり α / β 比が小さく、 α の減少量が β の減少量よりも大きいことが示された)。アッセイまでの放置時間をさらに延ばした場合の影響については、静止期の肝臓を用いた in vivo 実験を実施し、肝細胞を脂肪体に移植してコロニーを成長させた (Fisher et al., 1987)。これらの細胞に限って言えば、24 時間で見られた変化は生存曲線の傾きの減少であり、この減少は実験で用いた最長放置期間である 11 か月後まで続いた。線量依存的な損傷細胞の置換という観点から、放射線感受性の長期的低下を細胞増殖だけで説明することはできない。放射線照射後、微小核細胞の割合は減少したが、その減少の程度は比較的小さかったため、微

表 2.1 階層性状態と放射線感受性の関係 (Potten and Hendry, 1983 から更新)。

組織階層	放射線感受性	D_0 [Gy]	付属書
骨髓			
幹／前駆細胞 (クローン原性細胞)	高	0.8-1.2	A
移行顆粒球	中	1.2-1.8	
移行赤血球	非常に高	0.5-0.7	
成熟細胞	低	—	
線維芽様 CFU-F	中	2.2	
乳房			
幹細胞	中	~ 2	B
甲状腺			
幹細胞	中	2.0-3.5	C
小腸上皮			
P4 幹細胞の一部 (SI)	非常に高	0.1-0.2	D
CBCC	中	—	
m-Tert	耐性	—	
クローン原性細胞 (SI および結腸)	中	1.0	
移行細胞	低	—	
機能細胞	非常に低	—	
表皮			
幹 (クローン形成能) 細胞	中	1.4	F
移行細胞	低	—	
機能細胞	非常に低	—	
精巣			
精原細胞幹 (クローン形成能) 細胞	中	1.7-2.4	—
タイプ A	高	0.3-0.8	
中間	非常に高	0.3	
タイプ B	非常に高	0.2	
機能 (精母細胞)	低	—	
セルトリ細胞	非常に低	—	

CFU-F：線維芽細胞様コロニー形成単位，SI：小腸，CBCC：クリプト底部円柱細胞。

小核形成により評価される染色体損傷の長期的修復は、クローン形成能の長期的な増加の一部しか説明することができない。さらに、線量分割実験により、生体内で肝細胞に放射線照射した後、早い段階もしくは遅い段階での生存率を測定した (Fisher and Hendry, 1987)。測定を 10 か月間遅らせた場合、 α の値はわずかに減少する傾向を示すのみであった。 β 成分は時間とともに減少も大きくなり、 α / β 比 (24 時間後、1~1.6 Gy) は低いままであったが 10 か月後には 1.9~2.1 Gy へとわずかに増加した。なお、これらの組織系 (甲状腺、乳腺、肝臓) は、それぞれ異なる細胞動態、細胞系列、および構造的特性を示すことを強調しておかなければな

らない。したがって、照射後の経時的変化は組織特異的である可能性がある。これらのクローン形成法により、骨髄由来前駆細胞が上皮クローン原性細胞よりも放射線感受性が高いことが判明した(図 2.4)(Hendry, 1985)。PLDR の正確な分子メカニズムはまだ解明されていないが、放射線損傷応答のマスター遺伝子である毛細血管拡張性運動失調症変異(ATM)が同プロセスに関与していることが示唆されている。しかし、まだ解決すべき不明な点が多い(Lobrich and Jeggo, 2005)。

(30) 近年の技術的進歩により、比較的純粋な組織幹細胞集団を試験管内で増殖することが可能になり、組織幹細胞を直接分析できるようになった。ヒト骨髄由来のクローン増殖された MSC を直接分析して放射線感受性を調べたところ、これらの細胞はヒト肺がん細胞株およびヒト乳がん細胞株よりも高い放射線耐性を示すことが明らかになり、それが抗酸化能の高さに起因することが判明した(Chen et al., 2006)。付属書 F で述べているように、*in vitro* 試験では、皮膚幹細胞は前駆細胞よりも放射線耐性が高かった(Harfouche et al., 2010)。

(31) 様々な階層性系列における細胞ステージ別の放射線感受性を表 2.1 にまとめる。特筆すべきは、アポトーシスにより細胞死を起こすことが多い細胞[一部の腸幹細胞(ISC)、および A 型、中間、B 型精原細胞]は放射線感受性が高いという点である。

2.3.3 幹細胞の静止/休眠と DNA 損傷応答

(32) コンパクション期*以前のマウス胚は、p21 の活性化を伴わない特有の p53 依存性 S チェックポイントを有することが分かっている(Shimura et al., 2002; Adiga et al., 2007)。胚盤胞期由来の ES 細胞は、X 線照射後の p53 依存性 p21 活性化を欠損していることが示された(Aladjem et al., 1998; Malashicheva et al., 2000)。これらの時期の細胞は急激に分裂しているため、その DNA 損傷応答は試験管内の細胞のものと大幅に異なる。

(33) 成体組織幹細胞の DNA 損傷応答も、特に組織微小環境中で分析した場合に違いが見られる。例えば、マウス小腸の P4 幹細胞は放射線誘発性アポトーシスに対する感受性が高いことが知られている(Potten, 1977, 2004; Potten et al., 2002)(付属書 D)。このタイプの細胞死は、損傷細胞を排除することによって、ゲノムの完全性を維持するメカニズムであると考えられている。興味深いことに、放射線照射後、最初に DNA 複製を行い p53/p21 修復経路を通過するのは一部の P4 細胞であった(Potten et al., 2009)。P4 幹細胞のアポトーシスは 2 段階で起こる：照射 4.5 時間後での早期 p53 依存性アポトーシスは 1 Gy 未満の線量で誘発され、照射後 24 時間での晚期 p53 非依存性アポトーシスは 8 Gy などの高い線量で誘発された(Dove et al., 1998)。p53 欠損マウスにおけるクリプト幹細胞の早期 p53 依存性アポトーシスの不在は、DNA 依存性プロテインキナーゼ触媒サブユニット(DNA-PKcs)遺伝子のホモ接合欠損と組

*訳注 コンパクションとは 16 細胞期になった時に細胞間の接着が強まる現象。

み合わせると回復した (Gurley et al., 2009)。

(34) P4 幹細胞に加えて, Lgr5⁺ クリプト基底部円柱細胞 (CBCC) も一次幹細胞であると言われていた。これらの細胞は 24 時間という短いサイクル時間で分裂し, アポトーシス感受性が低い (Barker et al., 2007)。しかし, 過去および最近の文献を詳細に調べたところ, 小腸の幹細胞は P4 細胞の可能性が高く, CBCC はパネート細胞を含む様々な細胞タイプへと分化可能な中間前駆細胞であると結論づけられた (Potten et al., 2009)。さらに, マウス小腸クリプトの P4 幹細胞の中から, mTert を発現する極めて小さな細胞亜集団が同定された。これらの mTert⁺ 細胞は静止期の細胞で, 10 Gy 照射後もアポトーシス細胞死を起こさなかった (Montgomery et al., 2011)。この細胞からは, Lgr5⁺ 細胞も含め小腸内のあらゆる細胞タイプが派生した。さらなる実験が必要ではあるものの, mTert⁺ P4 細胞は小腸粘膜においておそらく最も未分化な幹細胞である。これらの細胞は数が少なく静止期にあり, 放射線誘発性アポトーシスに感受性を示さない。これらの特性から, 利他的細胞死への感受性は, すべての組織幹細胞に共通する放射線応答ではない可能性が示唆される。

(35) 休眠期や静止期は, 多くの組織幹細胞の一般的な特性である。幹細胞の静止で HSC の場合は損傷センサー ATM が重要な役割を果たしている (Ito et al., 2004)。そして ATM^{-/-} マウスでは骨髄中の HSC が早期に枯渇した。ATM^{-/-} マウスでは活性酸素種 (ROS) のレベルが高く, この高い ROS レベルによって p38 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) が活性化され, 静止期にある HSC を細胞周期へと突入させ, これが HSC の枯渇をもたらす (Ito et al., 2006; Liu and Finkel, 2006)。したがって, 細胞老化は過剰に複製された幹細胞を排除し, 静止期は幹細胞のポテンシャルを維持するためのメカニズムであるといえる。さらなる研究により, p53 と p21 も HSC の静止状態に関与していることが明らかになった (Cheng et al., 2000; Liu et al., 2010)。

(36) 幹細胞の DNA 損傷応答にはステムネス (自己複製能および分化子孫細胞産生能, 幹細胞らしさの特性) の消失が含まれており, これにより分化が起こる。最近の研究では, メラノサイト幹細胞は放射線照射を受けるとニッチ内で最終分化を起こすことが示されている。ATM 機能の欠損によりマウス皮膚が放射線誘発白髪化に対して敏感になることから, ATM がメラノサイト幹細胞の最終分化に関与していることが明らかにされた (Inomata et al., 2009)。静止期の場合と同様に, p53 も ATM キナーゼとともに細胞老化の調節に関与している (Vigneron and Vousden, 2010)。

2.3.4 幹細胞の DNA 修復

(37) 組織幹細胞の DNA 修復は他のタイプの細胞とはかなり異なっており, さらに組織細胞も分化ステージによって DNA 修復経路が異なることが知られている。例えば, 最終分化した細胞ではヌクレオチド除去修復経路が減弱する (Rasko et al., 1993; Nouspikel and Hanawalt, 2002; Hsu et al., 2007)。除去修復経路に欠陥を持つマウスモデルでは, 突然変異誘発と発がん

において組織特異的な差が見られたことから、起源の異なる幹細胞間では修復システムが異なる可能性が示唆された (Wijnhoven et al., 2007)。DNA 修復経路は特定の細胞タイプの要求に応じているのではないかと推測したくなる。損傷応答と修復系に特定の欠陥を持つマウスが作製されており、組織幹細胞の役割を研究する上で優れたモデルとなっている。マウスの老化に関していえば、修復系の欠陥は通常、造血組織などターンオーバーの早い組織に重篤な影響を与える (Park and Gerson, 2005)。老齢マウスの HSC では、一連のストレス応答遺伝子の発現が増加していることが示され、老化、DNA 損傷とストレス応答の間の強い相関が示唆された (Chambers et al., 2007)。これらの研究から、DNA 修復と損傷応答は、組織幹細胞が静止状態を維持しゲノムの安定性を保つ上で重要であることが分かる。

(38) 電離放射線により誘発される DNA 二重鎖切断 (DSB) は、相同組換え (HR) または非同源末端結合 (NHEJ) により修復される。HR は S 期および G₂ 期の細胞で起こり、もう片方の正常な娘鎖を複製することで DNA の損傷領域を修復することから、エラーが起こる可能性が少ない。垂致死損傷修復 (SLDR) は放射線第 54 修復遺伝子 (Rad54) に依存することが分かっているため、HR の修復活性の指標となる (Rao et al., 2007)。NHEJ は、細胞周期に入っていない細胞、そして細胞周期のあらゆる時期の細胞で様々な程度で起こり、修復タンパク質 Ku70、Ku80 および DNA-PKcs に依存している。PLDR は細胞周期に入っていない細胞の修復であり、したがって NHEJ の修復活性の典型例である。NHEJ は、より精度の高い NHEJ 経路と、「代替 NHEJ」と呼ばれるエラーを起こしやすい NHEJ 経路の少なくとも 2 つの修復系から構成される (Symington and Gautier, 2011; Deriano and Roth, 2013)。代替 NHEJ 経路は、その一部が発がんにつながるような様々のゲノム再編成を促進する。細胞周期に入っていない哺乳類細胞においては、より正確な NHEJ が通常の経路であるかもしれない。

(39) Rad54^{-/-} や Ku70^{-/-} の ES 細胞は、電離放射線に対し等しく感受性を示すことから、両方の修復経路の重要性が示唆された (Gu et al., 1997)。これに対し、成体 Ku80^{-/-} マウスと DNA-PKcs^{-/-} マウスは放射線に感受性を示したが、成体 Rad54^{-/-} マウスは DNA 依存性プロテインキナーゼ (DNA-PK) 欠損と組み合わせられた場合のみ過感受性を示した (Essers et al., 2000)。DSB 修復に様々な欠陥を持つマウスが作製され、それぞれの特性が調べられた (Brugmans et al., 2007)。これらのマウスのうち、DNA リガーゼ IV 欠損マウスでは HSC の早期老化が見られた (Nijnik, 2007) ことから、NHEJ が成体組織幹細胞の放射線損傷修復の主要経路である可能性が示唆される。組織幹細胞の休眠期/静止期は、特に細胞を多数産生する組織、例えば造血組織や胃腸 (GI) 組織にとって重要である。細胞周期に入っていない静止期の組織幹細胞においては、NHEJ 経路が唯一の DNA 損傷修復経路である。したがって、NHEJ 経路、おそらくより精度の高い NHEJ が PLDR に関与しており、これを定常時の細胞周期に入っていない細胞で起こる修復と定義する。したがって、生体内および組織内クローン形成法で示されたように、組織幹細胞が極めて高い PLDR 能を持つのは妥当なことである (p.12, 図 2.4) (Hendry, 1985)。

(40) 静止期にある幹細胞は、組織幹細胞がゲノムの完全性を維持する上で2つの問題がある。1つは、静止期の幹細胞は NHEJ に依存しているが、この修復経路はより精度の高い経路とエラーを起こしやすい経路の両方から構成されると考えられている。さらに、老齢マウスの HSC で自然 γ H2AX フォーカスが出現することが示すように、DNA 損傷は静止期の幹細胞で蓄積される (Rossi et al., 2007)。造血幹細胞と前駆細胞 (HSPC : Sca-1⁺, CD34⁻)、骨髄球系共通前駆細胞 (CMP : Sca-1⁻, CD34⁺) および顆粒球/マクロファージ前駆細胞 (GMP : Sca-1⁻, CD34⁺) の放射線感受性が検討された。試験管内でのクローン形成法による解析では、予想通り、静止期にある HSPC は、CMP や GMP よりも放射線抵抗性が強かった (Mohrin et al., 2010)。しかし、2 Gy 照射後の染色体異常の頻度を SKY 分析により測定した結果、静止期 CD34⁻ HSPC では2つの CD34⁺ 細胞タイプよりも2倍以上その頻度が高くなっていた。幹細胞に富む造血細胞集団が、末梢リンパ球と同等の染色体感受性を示すことが報告されているが、その研究に用いられた細胞集団は CD34⁺ であったため、この研究からは CD34⁻ HSPC* の染色体感受性について断定的に判断することはできなかった (Becker et al., 2009)。

(41) これらの結果から、NHEJ 経路により行われる PLDR では、静止期にある組織幹細胞の生存率は高いものの、染色体突然変異の頻度も高いことが示唆される。この考察と一致するように、V79 細胞を用いた古い PLDR 研究においても、定常状態で保持された照射細胞は高い生存率を示したが、ヒポキサンチン-グアニンフォスフォリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) 変異頻度は保持時間にかかわらず同じであった (Thacker and Stretch, 1983)。ただし最近の研究では、ヒト二倍体線維芽細胞に放射線を照射すると、細胞周期外の G₀ 期にある時の方が細胞周期の G₁ 期にある時よりも染色体異常の頻度が少なくなることが示された (Liu et al., 2010)。静止組織幹細胞のコロニー生存率および突然変異誘発に対する DNA 修復経路の役割についての解明には、さらなる解析が必要である。

2.3.5 ケアンズ仮説：組織幹細胞中の DNA 複製による突然変異を抑制する方法

(42) 高線量の放射線は自然条件下では一般的ではないため、放射線損傷への対処は組織幹細胞の普段のメンテナンスと機能にとっては重要ではない。むしろ、自然に発生する突然変異につながるイベントの回避の方が重要である。このようなイベントのうち、DNA 複製は避けることのできない突然変異生成源である。実際、ヒトのがん登録データの最近の解析によれば、自然発生(自発性)がんの生涯リスクの変動は、幹細胞の総分裂回数、すなわち幹細胞 DNA の総複製回数によって説明できるという (Tomasetti and Vogelstein, 2015)。いわゆる「不死化鎖仮説」という興味深い仮説が Cairns (1975) により提唱されたが、これは DNA 鎖の非対称分離により組織幹細胞での複製エラーが最小限に抑えられるというものである。すなわち、

*訳注 原著は「CD34⁺ HSPC」。ICRP 事務局に確認して修正。

幹細胞は DNA 合成の際の鋳型 DNA 鎖を保持し続け、前駆細胞が鋳型にもとづいて複製された娘鎖を受け継ぐ。組織幹細胞では鋳型鎖が一度も入れ替わらないため、複製エラーは最小限に抑えられる一方、複製エラーを持つ可能性のある娘鎖は前駆細胞へと受け渡され、機能性細胞へと分化してついに失われる。この説を裏付ける証拠として、幼少期に³H-チミジンを注射したマウスにおいて、急速に増殖する腸クリプトの幹細胞領域内に長期ラベル保持細胞 (LRCs) が維持されていることが見いだされた (Potten et al., 2002)。鋳型鎖が姉妹染色分体の一方にとどまり続けるためには、組織幹細胞は組換えを起こさない必要があり、したがって幹細胞は「組換えマイナス」となるため、NHEJ が唯一の修復系となる。また、鋳型鎖説では、有糸分裂時に鋳型鎖を持つ姉妹染色分体はすべて紡錘体極の幹細胞側に分配される必要があり、これには古い中心体と古い動原体が 1 対 1 で対合することが条件となる。しかしそのような必須要件は、いまだ分子レベルで明らかにされていない。

(43) 不死化鎖仮説は、LRCs の存在を示す組織学的データに主に基づき提案されたものであり、マウス腸クリプト内の P4 幹細胞は³H-チミジンまたはプロモデオキシウリジン (BrdU) を長時間保持することが明らかになっている (Potten et al., 2009)。現時点では染色体の非対称分離はすべての組織幹細胞に一般化されていないため、不死化鎖仮説についてはまだ批判的な議論が多くある (Lansdorp, 2007; Rando, 2007)。DNA 鎖の非対称分離は、少なくとも HSC と毛包幹細胞では起こらないことが示されている (Kiel et al., 2007; Waghmare et al., 2008)。ただし、マウス神経細胞の第 7 染色体では鎖特異的分離が報告されている (Armakolas and Klar, 2006)。さらに、DNA 方向特異的染色体分染 (CO-FISH) 法を利用して解析した結果、マウス線維芽細胞と ES 細胞では姉妹染色分体の分離はランダムに起こっていたが、マウス結腸細胞での分離はランダムではなかった (Falconer et al., 2010)。不死姉妹染色分体の非対称分離には HR 経路の抑制が必要であるが、これは組織幹細胞が HR 経路よりも NHEJ 修復経路に依存している知見と一致している。最近、遺伝子配列解析手法を利用してヒト結腸、血液および頭頸部の健康な幹細胞内での突然変異蓄積率が推定された (Tomasetti and Bozic, 2015)。その結果、これらの組織での突然変異蓄積率は、不死化鎖メカニズムによる保護が存在しない場合に期待される値と極めて近似していたが、これは複製時における DNA のランダムな分離を示す証拠で、DNA は娘細胞にランダムに分配されることを示唆する。したがって、さらなる証拠が発見されない限り、不死化鎖仮説についてはまだ議論の余地がある。

2.4 老化と組織幹細胞の枯渇

2.4.1 組織幹細胞の寿命

(44) 組織幹細胞は、個体の一生涯にわたって分裂し組織を補充し続ける。これまで組織幹細胞は不死で、細胞老化の影響を受けないと考えられていた。細胞老化の決定因子の 1 つは、

DNA複製に伴うテロメアの損失である。したがって、急速に複製する細胞には、通常、テロメラーゼ活性がありテロメアの短縮を回避している (Blasco, 2007)。実際、組織幹細胞もテロメラーゼ活性を有することが報告されており、様々な組織幹細胞で確認されている (Harrington, 2004)。しかし、マウスおよびヒト HSC は、試験管内での細胞継代や、動物の個体老化に伴いテロメア DNA が失われてゆく (Vaziri et al., 1994; Allsopp et al., 2001)。したがって、成体組織幹細胞は (例えば骨髄や腸で示されているように) 極めて高い分裂能を備えているが、不死である可能性は低い。テロメラーゼ欠損マウスは、骨髄、腸、精巣のように急速に増殖する組織で委縮を伴う顕著な老化を示すことが報告されている (Lee et al., 1998; Rudolph et al., 1999)。今日では、老化個体内の幹細胞で、テロメア短縮が起こっていることを示す十分な証拠が存在している (Flores et al., 2006)。

2.4.2 幹細胞のテロメア長

(45) 上述したように、組織幹細胞のテロメラーゼ活性には限りがあるため、DNA複製のたびにテロメア末端が減っていくことは不可避である。したがって、組織幹細胞にはテロメア消失を防ぐためのメカニズムがいくつか存在する。1つはDNA損傷を十分修復することであり、これが行われないと細胞が失われ、組織内の幹細胞を補充するために複製する必要に迫られる。このため、損傷チェックポイントとDNA修復は組織幹細胞にとって重要である。また、高度に保護された微小環境である組織幹細胞ニッチ内での静止状態は、組織幹細胞のゲノムの完全性の維持に促進的に働く。ニッチ内の組織幹細胞は最も長いテロメアを有していることが、マウス毛包、小腸、精巣、角膜および脳の定量的テロメア FISH から判明した (Flores et al., 2008)。興味深いことに、この研究では、Lgr5⁺ CBCC のテロメアの蛍光シグナル^{*1}はP4細胞のそれと比べて弱く、P4細胞の方がISCの階層で上位に位置することが示された^{*2}。組織幹細胞はテロメラーゼ活性を有し最も長いテロメアを持ってはいるものの、老化マウスではテロメアの短縮が起こる。テロメアの短縮は、連続骨髄移植によりHSCの複製が強いられた場合にも加速される (Allsopp et al., 2001)。

2.4.3 テロメア短縮と発がん

(46) テロメアが限界まで短縮されると、染色体末端が保護されなくなり、露出した染色体末端はDNA二重鎖切断 (DSB) として認識される。DSBはしばしば誤って再接合されて二動原体染色体を生じ、これによって細胞分裂が阻害されるか、あるいは有糸分裂時に切断されて新たな二重鎖切断末端を生じる。この切断-融合-架橋サイクルによって細胞内でゲノムが

*1 訳注 蛍光シグナルが強い方がテロメアが長い。階層上位の細胞ほどテロメアは長い。

*2 訳注 この論文では、パネート細胞を含むクリプト底部を測定しており、Lgr5⁺ CBCC のテロメア長および階層上の順位は確認が必要。

不安定化されるが、実際、複製によりテロメアが短縮したヒト胚腎細胞の染色体は不安定であることが示されている (Counter et al., 1992)。テロメアの短縮と染色体の不安定化は、DNA 損傷応答の活性化を介してリン酸化ヒストン H2AX (γ H2AX), p53 結合タンパク質 1 (53BP1), 減数分裂組換え 11 (Mre11) 複合体, およびリン酸化 ATM のフォーカス形成などの他の現象をもたらす (Takai et al., 2003)。その結果生じる DNA 損傷応答は、アポトーシス細胞死か細胞老化またはその双方を含む一連の p53 依存的応答を活性化する (Karlsson et al., 1999; d'Adda di Fagagna et al., 2003)。テロメラーゼ欠損マウスは化学物質による皮膚がんの誘発に耐性を示すことから、老化は発がんの強力な防護壁として機能する (Gonzalez-Suarez et al., 2000)。細胞老化とアポトーシスにより幹細胞が失われると、組織の恒常性を維持するためにさらなる複製を強いられる。これにより、組織内の幹細胞がさらに失われるという悪循環が生み出される。したがって、自然の、あるいは過度の複製によるテロメアの短縮は、老化組織の特徴でもある幹細胞の枯渇をもたらす。

(47) テロメア短縮によりもたらされる細胞老化には、発がんを抑制する役割がある。しかし、マウスとヒトにおいて、短いテロメアとその結果生じるゲノムの不安定化は、がん誘発に関連している (Murnane, 2012)。テロメラーゼ欠損マウスは早老の表現型を呈するが、p53 ヌル* の遺伝的背景を持つテロメラーゼ欠損マウスでは、上皮がんの発症頻度が高くなっていた (Artandi and DePinho, 2010)。興味深いことに、これらのマウスで p53 ヌル対立遺伝子はホモ接合である必要はなく、ヘテロ接合でも十分高い発がん率を示した。また、p53^{+/-} 遺伝的背景により、テロメラーゼ欠損マウスの早老および幹細胞枯渇表現型が元に戻った (Flores and Blasco, 2009)。したがって、組織幹細胞のテロメア減少によってもたらされる 2 つの相反する結末、すなわち老化組織での細胞の減少、および発がんにおける無秩序な細胞増殖は、p53 の状態が主要な決定因子となっている。ヒトにおける放射線発がんに関していえば、テロメアが短縮して染色体の不安定性が増大していた悪性ホジキンリンパ腫患者では、興味深いことに、放射線療法後に二次性がんを発症していた (M'Kacher et al., 2007)。

2.5 組織幹細胞ニッチ

2.5.1 幹細胞ニッチ

(48) 恒常的条件下では、成体の組織幹細胞は非対称分裂して幹細胞と前駆細胞を生じると考えられている。この非対称な細胞分裂が起こるためには、幹細胞微小環境の空間的非対称性が必要であり、幹細胞ニッチ (Schofield, 1978) がそのような非対称性の指示を出している (Watt and Hogan, 2000)。幹細胞ニッチ内で幹細胞は特定の支持細胞 (ストローマ) のすぐ傍

*訳注 両染色体上の遺伝子を欠損。

に接着しており、一方で娘細胞はこれらストローマから離れたところに位置する。細胞の片側のみでの非対称性の接着分子の発現により、細胞の片側だけの特異的相互作用が起り、近距離で作用する因子、主に組織特異的サイトカインによるシグナル伝達を介して、幹細胞のステムネスが維持される。さらに、ショウジョウバエの精巣の精子幹細胞での研究から、幹細胞がストローマに対し垂直に分裂するためには、中心体の整列が重要な役割を果たしていることが分かっている (Yamashita et al., 2007)。ショウジョウバエの精巣では、幹細胞は精子ニッチ内のストローマ細胞の近傍に位置しており、GFP でタグ付けした中心体は近傍から遠位方向に垂直に整列する。幹細胞とその中心体のこの構造的特性は、哺乳類組織でも同じである (Fuchs et al., 2004)。

(49) したがって、幹細胞ニッチの位置情報は、一連の遺伝子の発現を活性化して、組織内の細胞の階層性を構築する上で極めて重要である。このことは、位置情報を変化させる、あるいは運命決定遺伝子の発現を直接変更することで、幹細胞、前駆細胞および最終分化細胞の遺伝子発現パターンと運命の可逆的変更が可能であることを意味する。ショウジョウバエの精巣では、空いている幹細胞ニッチを占領した前駆細胞が幹細胞になることが示されている (Cheng et al., 2008)。この脱分化には、特殊な遺伝子発現パターンが伴う。ペアードボックス 5 (Pax5) 欠損成熟 B 細胞が脱分化した後に T 細胞へと分化転換したことから、遺伝子の直接操作によって細胞の脱分化と分化転換がもたらされることが明らかになった (Cobaleda et al., 2007)。脱分化と分化転換の究極の例として、オクタマー結合転写因子 3/4 (Oct3/4)、Y 染色体性決定領域ボックス 2 (Sox2)、c-Myc、およびクルッペル様転写因子 4 (Klf4) の 4 つの幹細胞特異的遺伝子の異所性発現により、マウス線維芽細胞が人工多能性幹 (iPS) 細胞へと転換するケースが挙げられる (Takahashi and Yamanaka, 2006)。最近の研究はいずれも、細胞の運命は再プログラム可能であることを示している。

2.5.2 シェルターとしての幹細胞ニッチ

(50) 幹細胞ニッチは、放射線被ばくなどの遺伝毒性が作用した後、急速な幹細胞プールの確立を補助することが示された。実際に、MSC (Mesenchymal Stem Cells, 間葉系幹細胞) の移植は、これが HSC ニッチ調節活性を持つことから、致死線量の照射を受けたマウスを救うことができる (Lange et al., 2011)。定常状態で幹細胞ニッチは、様々な遺伝毒性ストレスからのシェルターとして機能することが示された。組織幹細胞は、個体の一生涯にわたって自らを維持し続けなくてはならないため、遺伝毒性ストレスを回避するための戦略を数多く備えている。ROS から逃れるための戦略の 1 つが、MSC のケースのように、細胞内抗酸化物質の力を借りることである (Chen et al., 2006)。別の戦略は、低酸素環境下で静止状態を保つことであり、HSC の幹細胞ニッチがその例である (Suda, 2007)。

(51) 骨髄には HSC のニッチが 3 種類存在する：骨芽細胞性ニッチ、血管性ニッチ、髄質

性ニッチ（付属書 A）（Shiozawa and Taichman, 2012）。骨芽細胞性ニッチ内では HSC は骨芽細胞と緊密に相互作用している。つまり、放射線発がんの最も重要な標的のうち 2 つが組織内で同じ微小環境内に存在していることになる（Calvi et al., 2003; Zhang et al., 2003）。HSC は静止状態にあるが、これは細胞がニッチ内に存在することに依存している。骨芽細胞性ニッチ内の HSC の静止状態は、2 つの細胞タイプ間の Tie2 / アンジオポエチン 1 (Ang-1) シグナル伝達により制御されている（Arai et al., 2004）。静止状態は EpiSC * も含め他の組織の幹細胞にも共通の特性である（Nishikawa and Ozawa, 2007）。また、神経組織、乳腺組織、間葉系組織および脂肪組織など多くのタイプの組織幹細胞に加え、ES 細胞も、低酸素条件下の方が試験管内や生体内で安定して維持される（Ivanovic et al., 2000; Danet et al., 2003; Ezashi et al., 2005; Zhu et al., 2005; Lin et al., 2006; Grayson et al., 2007）。HSC の骨芽細胞性ニッチには血管が少なく、一部の HSC は低酸素マーカーであるピモニダゾールで強く染色されることから、ニッチの酸素濃度は 2% 未満であることが示唆される（Parmar et al., 2007）。骨芽細胞性ニッチ内に存在する HSC は、未分化で分化の運命づけがさほどされていないタイプで、細胞を内因性 ROS から保護するため、低酸素状態が望ましい。より最近の見解として、重要な「造血ニッチ」は、海綿骨表面付近に位置する間葉系間質細胞、および内皮細胞が形成する洞様毛細血管周囲に構成されるものと考えられている（Morrison and Scadden, 2014）。幹細胞ニッチによる保護的な役割は、組織幹細胞への放射線の影響を評価する上で考慮しなければならない。

(52) ニッチ微小環境内での低酸素状態は重要ではあるが、興味深いことに、ES 細胞の培養時にはゲノム安定性維持のために適切なレベルの ROS もまた必要である（Li and Marban, 2010）。ES 細胞における染色体異常の頻度は、酸素レベルの低下に伴い低下するが、抗酸化剤処理により ROS をさらに減少させると染色体異常は増加した。この増加は、ROS が完全に存在しない状態では、修復関連遺伝子の発現が喪失することと関連していた。

2.5.3 ニッチをめぐる幹細胞競合

(53) 幹細胞は非対称細胞分裂をするという古典的概念に反し、幹細胞はしばしば対称分裂して 2 つの幹細胞を生じるか、あるいは分化を運命づけられた 2 つの幹細胞 / 前駆細胞を生じることが多数の研究結果から判明している（図 2.5）。前者の場合、過剰な幹細胞がニッチをめぐる競合することで質の劣る幹細胞が排除される。後者の場合、分化を方向づけられた 2 つの細胞がニッチを去ることで、空の幹細胞ニッチが生じる。以前は生涯にわたって組織内に存在し続けると考えられていた幹細胞であるが、これらのプロセスによって幹細胞のターンオーバーが起こる。

(54) このような競合とターンオーバーは、小腸クリプトの変異幹細胞の解析により初め

*訳注 エピプラスト幹細胞。通常の ES 細胞は、内部細胞塊から樹立するが、EpiSC は、卵筒胚の胚体組織であるエピプラストから樹立される。

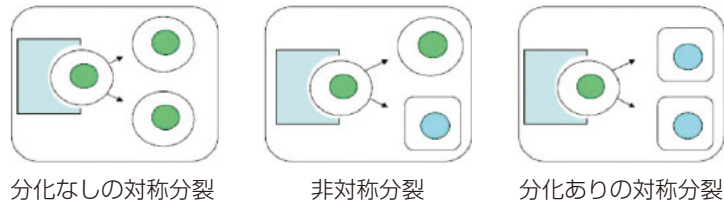


図 2.5 組織幹細胞の 3 つの分裂パターン

て証明された (Potten et al., 2009)。例えば、突然変異源処理されたマウスでは、結腸では 5～7 週間以内に、小腸では 12 週間以内に変異幹細胞がクリプト全体を占拠する (Loeffler et al., 1993)。単一の幹細胞からの細胞集団の増殖とこれに伴うクリプトの単一クローン性も、小腸クリプト内の $Lgr5^+$ 幹細胞を標識しその系譜を追跡することで示された。クローンサイズの分布パターンから、ISC が隣接細胞を置換し、あるいは置換され、それは方向性のない中立的浮動 (ニュートラルドリフト) 過程であることが結論づけられた。したがって、ISC は失われるときもあればクリプト全体を占めることもある (Lopez-Garcia et al., 2010)。細胞を標識してその系譜を解析する方法を利用して様々な組織を分析したところ、精巣の精子幹細胞 (Klein et al., 2010; Lopez-Garcia et al., 2010) および皮膚幹細胞 (Clayton et al., 2007) でも同様な幹細胞の競合とそれに伴うターンオーバーが観察された。

2.5.4 成体幹細胞ニッチ確立時の幹細胞の競合

(55) 組織タイプによって異なるが、通常、成体幹細胞ニッチは周産期から出生後期あたりに確立される。例えば、マウス腸管は高い増殖活性を備えた上皮細胞の単純な管として形成される。これらの上皮細胞、または胎生幹細胞の最初の分化は、出生後の栄養吸収に必要な絨毛の形成で、これは胚生 15 日目に起こる。組織増殖を維持するための成体幹細胞ニッチとなるクリプトの形成は生後 7 日目から始まる (Crosnier et al., 2006)。ここで重要なのは、形成されたばかりの成体タイプの小腸にはニッチがわずかしかないが、胎児小腸内にはかなりの数の胎生幹細胞が存在する点である。つまり、ニッチをめぐる強力な競合があることが示唆される。もう 1 つ特筆すべき点は、新生児のクリプトを占める幹細胞集団は多クローン性であり、単一クローン性は生後およそ 2 週間後に確立される (Schmidt et al., 1988)。この単一クローン性への転換は、胎生幹細胞間でニッチをめぐる競合が起こっていることを示すものである。

(56) 造血発生は、胚の卵黄囊領域で最初に観察され、その後、大動脈・生殖隆起・中腎領域へと移行する。胎児期の造血は主に肝臓で行われるが、成体では赤色骨髄で行われる。胎児の肝臓内の HSC は骨髄ニッチへと移動し定着する (Orkin and Zon, 2008)。肝臓から骨髄への HSC の移動は哺乳動物全般で起こるが、マウスとヒトの間では発達中の胎児における造血の経時的パターンや、主な造血の場は明確に異なるようである。例えば、発達中のヒト胎児で

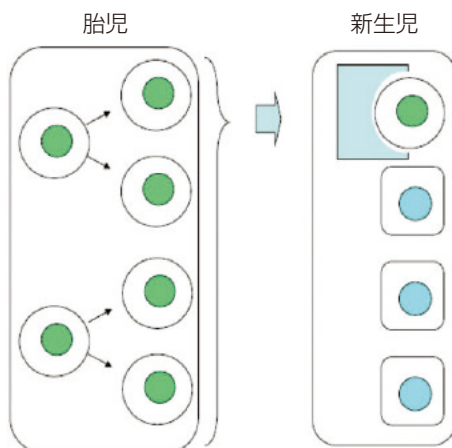


図 2.6 新生児における幹細胞競合

新生児期に成体組織幹細胞ニッチが確立されている間は特に競合が激しい。

は、造血活性は妊娠後期の骨髄内で着実に増大する。一方マウスでは、妊娠中期から出生までの主な造血部位は肝臓であり、HSC が肝臓から骨格部位へと活発に移動するのは、妊娠のかなり末期から出生後早期になってからである。マウスとヒトでは、「成体ニッチ発生」のプロセスは出生後のそれぞれ異なる時期に行われているものと思われる。

(57) 胎児肝臓内の HSC は、成体骨髄内の HSC とは特性が異なっており、前者は細胞周期が早く、後者は静止状態にある。HSC の特性が徐々に変化するのは、マウスでは生後 3 週目である。骨髄への再分布は、少なくともマウスではランダムではなく選択的に起こり、S / G₂ / M 期移行中の HSC は生着せず、G₁ 期の HSC だけが骨髄ニッチ内に定着する (Bowie et al., 2006)。したがって、マウス HSC の場合、発生における新生児期での成体幹細胞ニッチへの定着が選抜プロセスの役割を果たしており、幹細胞同士がニッチへの定着をめぐって競合することで、好ましい細胞が維持され好ましくない細胞が排除される (図 2.6)。

2.5.5 幹細胞競合に対する放射線の影響

(58) 放射線照射は骨髄ニッチへの定着をめぐる HSC の競合に影響を及ぼす。2 種類の骨髄細胞集団を標識して混合し、致死線量を照射されたマウスに移植すると、再構成された HSC に占める両集団の割合は均等になる。しかし、2 つの集団のうち片方に 1 Gy を照射し、これをもう一方の未照射集団と混合して移植すると、再構成された骨髄 HSC は主に未照射集団によって占められる (Bondar and Medzhitov, 2010)。放射線照射した p53^{+/-} または p53^{-/-} 遺伝子型の HSC は、未照射の野生型集団との競合に負けないことから、この競合では p53 が放射線照射のストレスを感知する上で重要な役割を果たしていることが分かる。競争力は p53 のレベルのみに依存しており、p53 タンパク質レベルが増加した Mdm2^{+/-} マウスの骨髄細胞は、放射線照射さ

れていなくても野生型マウスの骨髄細胞との競合に負ける。これと若干似た事象として、機能阻害された二量体化ドメインを有する p53 をレトロウイルスにより導入された骨髄細胞は、2.5 Gy の X 線照射を受けても野生型細胞に対して優勢である (Marusyk et al., 2010)。全体として、組織幹細胞ニッチをめぐる幹細胞競合は、p53 により感知される放射線ストレスにより左右される。

3. 放射線発がんにおける組織幹細胞の役割

3.1 放射線発がんにおける組織幹細胞の役割

(59) 本章では、放射線健康リスク評価の基本プロセスを考える上で重要な問題であり、そしてICRPの放射線防護体系に必須のガイドラインを策定する上で重要な問題について述べる。3.1節と3.2節では発がんのメカニズムを取り上げ、特にLNTモデルとRRモデルにおける組織幹細胞や他の標的細胞の役割に重点を置く。続いて、幹細胞の放射線生物学、および組織幹細胞ニッチをめぐる幹細胞競合のダイナミズムについて考察する。従来は細胞レベルでの修復だけが考慮されてきたが、組織レベルでのダイナミズムは、線量率効果を考慮する際に重要な役割を果たすと考えられる。幹細胞競合は新しい概念であるが、これを考えることで放射線リスクのいくつかの特徴、とりわけ放射線発がんの年齢依存性を説明することができる。全体として、本章は幹細胞生物学の知見と放射線リスク評価の重要な問題との間をつなぐ橋を渡すものである。

3.1.1 多段階発がん

(60) 成人期のがんは、主に出生後に起こる発がん性突然変異の蓄積により発生するとみなされ、小児がんは胎児発育中に生じた変異または親から継承された変異が特徴である。成人のがん、特に固形がんの発生率は、年齢とともに増加を示す。ArmitageとDoll(1954)は、がんの発生率は年齢の5乗に比例すると指摘し、多段階発がんモデルを提唱した。同モデルはその後、ヒト結腸がんの分子解析により裏付けられ、正常な上皮細胞の腺腫への転換とがん腫への進行は、発がん遺伝子と腫瘍抑制遺伝子の突然変異の段階的獲得を伴うことが示されている(Vogelstein et al., 1988)。複数の突然変異を自然のプロセスで獲得するには長い時間がかかるため、成人期のがんは晩年に発生する。

(61) 小児がんは、出生から15歳までの思春期前に出現する特有の腫瘍グループである。成人期がんとは異なり、網膜芽細胞腫などの小児がんは、発生にわずか2段階しか要さないことが分かっている(Knudson, 1971)。小児がんがなぜ比較的潜伏期間が短く思春期前の若年期に発生するのかは、この2段階発がんプロセスによって説明できる。ただ成人期がんと小児がんの間で発生に要する段階(または突然変異)の数が異なる理由については、まだ完全には解明されていない。ただし、おそらくは両者の標的細胞のタイプが異なるためで、小児がん^{a)}の一部は胎児期の未分化細胞を標的とし(その結果、発生するがんには「芽細胞腫」という接

尾語がつくものが多い), 成人期のがん^{b)}は成体組織幹細胞と前駆細胞を標的とする*¹。

(62) 動物実験により, 段階的発がんプロセスは4つの段階に分類できることが分かっている: 正常な細胞が前がん性状態へと不可逆的に変化するイニシエーションステップ, イニシエートされた細胞が増殖しクローン性に拡大していくプロモーションステップ, 細胞が腫瘍としての特性を獲得する悪性転換ステップ, そして細胞内にさらなる変化を蓄積して正常組織の領域へと浸潤していくプログレッションステップである。それぞれの段階では, 細胞の増殖, 増殖静止状態, 分化, 老化, およびアポトーシスを制御する遺伝子の機能変化が起こる (Perez-Losada and Balmain, 2003)。これら遺伝子の機能変化は, 突然変異誘発による遺伝的メカニズムと転写因子, クロマチン修飾, DNAメチル化, および調節性マイクロRNA (miRNA) によるエピジェネティックなメカニズムによって生じるものが多い (Sharma et al., 2007)。ただし, 本報告では論点を絞り, 突然変異が決定因子となっている多段階発がんモデルに焦点を当てる。これは, 放射線発がんの数値的側面についての議論を簡略化するのが狙いである。同じ理由で, エピジェネティクスおよびプロモーション/プログレッションに関する機構モデルについても考慮しないこととした。

3.1.2 発がんの標的細胞

(64)*² 発がんの標的細胞は, 組織幹細胞とその直接の娘前駆細胞であると考えられている (Reya et al., 2001)。組織幹細胞とがん細胞の特性の類似性から, この前提は妥当であると考えられるが, ヒト白血病でがん幹細胞が発見されてからは, この類似性はさらに一層強いものになった (Lapidot et al., 1994)。がん幹細胞は, 乳房 (Dick, 2003), 脳 (Hemmati et al., 2003; Singh et al., 2003), 前立腺 (Lawson and Witte, 2007), 肝臓 (Roskams, 2006), その他多くの組織で発生する様々な固形がんでも発見されている。がん幹細胞は, 多くの点で正常な組織幹細胞と類似している。がん幹細胞は自己再生能を有しており, 適切な宿主に移植されると腫瘍形成を開始する能力を持つ。がん幹細胞はSP形質を示すため, 正常な組織幹細胞と同様に化学療法剤に耐性を示す。また, 急速に増殖する非がん幹細胞とは対照的に, がん幹細胞は生体内でしばしば静止期にあり, これは損傷チェックポイントが常に亢進しているからである (Bao et al., 2006)。

(65) これらの類似性から, がん幹細胞は, 正常な組織幹細胞か, あるいはステムネスの回復が可能な組織幹細胞の直接の娘前駆細胞から生じることが示唆される。がんの幹細胞起源は, 一部のケースで, 組織幹細胞のプールサイズが発がんリスクと相関していること, 幹細胞

*¹ 訳注 この文章は原著では “the former” “the latter” で表現されており, 内容からみて a) と b) が逆となっている。ICRP事務局に確認して修正。読者の理解のため, 具体的表現にて訳出した。

*² 訳注 原著で (63) 項は欠番。

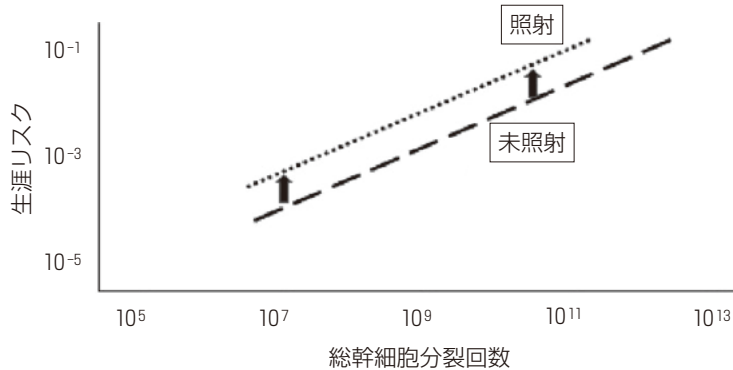


図 3.1 特定のヒト組織における推定生涯幹細胞分裂回数と、当該組織における生涯リスクとの関係 (米国立がん研究所のサーベイランス・疫学・最終結果プログラム (SEER) から)

破線は、Tomasetti と Vogelstein (2015) により報告された正常なヒト (米国人) 集団における様々な組織の生涯幹細胞分裂回数と生涯リスクとの間に極めて有意な相関があることを視覚的に示している。これは、31 種類の組織/がんタイプおよび身体部位についてのデータを解析した結果に基づいており、骨肉腫、骨芽腫、卵巣胚細胞、甲状腺髄様、睪丸、十二指腸、小腸、膠芽腫、胆嚢、食道、精巣、肺 (喫煙者および非喫煙者) のがん、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝細胞、甲状腺濾胞、頭頸部、膵管のがん、メラノーマ、家族性腺腫性ポリポーシス十二指腸、結腸直腸、ヒトパピローマウイルス頭頸部、C 型肝炎ウイルス肝細胞、基底細胞、リンチ結腸直腸、および家族性腺腫性ポリポーシス結腸直腸がんを含む。今回は放射線防護の観点から放射線被ばくのがん影響について RR モデルを使用しているため、任意の線量の放射線は、様々な組織における平均生涯リスクを両対数プロット上で定数倍に増加 (矢印および点線) させると推測される。また、集団間でのリスク転換は、過剰相対リスクモデルと過剰絶対リスクモデルを併用して実施される (3.1.4 を参照)。

は、複数の突然変異を蓄積し悪性表現型を獲得する上で十分な体内存在時間を持つ唯一の細胞であること (分化が運命付けられた前駆細胞は十分な体内存在時間を持ちえない) から示唆される (ICRP, 2005)。また、自然 (非照射) 条件下でのがんリスクに関していえば、(米国人) 集団の組織特異的な生涯がんリスクと、多様な組織の生涯推定総幹細胞分裂回数 (すなわち、推定幹細胞数と幹細胞あたりの生涯推定細胞分裂回数との積) との間に強い相関が報告されている (図 3.1) (Tomasetti and Vogelstein, 2015)。同研究に関しては、データの選択、集団間のリスクの差、および解析法について様々な議論がなされている (Sills, 2015)。とはいえ、特定の遺伝子突然変異と特定のがんの罹患率の増加との関連性に関する知見が増加していること以外は、正常なヒト集団でもがんリスクと相関性があるとされている生物学的パラメータは、生涯幹細胞分裂回数のみである。したがってこの研究は、伝統的に受け入れられてきた環境や遺伝的要因だけでなく、複製に係わる体細胞突然変異も自然発生がん (SC) の原因として重要である可能性を強調するものである。この相関については、放射線リスクについての相関が、Gy あたりの過剰絶対リスク (EAR) または過剰相対リスク (ERR) を用いて検討された。しかし、放射線リスク値が入手可能である 10 の体内部位については、生涯推定総幹細胞分裂回数との有意な相関は見られなかった (Little et al., 2015)。したがって、リスクに関する現時点

での知見からすれば、幹細胞の複製自体は様々な組織における放射線リスクの支配的メカニズムではないことが示唆される。今のところ、様々な組織において他の幹細胞パラメータ（DNA 鋳型鎖維持、ゲノム不安定性、および幹細胞競合）が上述の相関に影響を及ぼすという十分な証拠は得られていない。

(66) ランクの低い幹細胞と前駆細胞もまた発がんの標的となりうることを示唆する例がある。P4 幹細胞よりもランクの低い Lgr5⁺ CBCC において Cre リコンビナーゼを介する大腸腺腫症 (APC) 遺伝子の喪失は、完全な腺腫の形成を引き起こすことが見いだされた (Barker et al., 2009)。さらに、ヒト脳では、前がん病変はまず分化した組織分画内で生じ、その後 5～10 年の潜伏期を経て分化型星状 (星) 細胞腫から低分化膠芽腫になることが知られている (Klihues and Cavenee, 2000)。分子レベルでは、キナーゼ 4a 阻害タンパク/代替読み枠 (Ink4a/Arf) の不活性化は、星状細胞腫の脱分化を引き起こし、さらに恒常的に活性な EGF 受容体 (EGFR) を導入することで、細胞に悪性神経膠腫形質が付与されることが示された (Bachoo et al., 2002)。

(67) 造血器腫瘍では、前駆細胞が高い増殖能を保持している。マウスでは、長寿命の前駆細胞が成体期の定常状態の造血に一部貢献していることが示されている (Sun et al., 2014)。白血病とリンパ腫の多くは特定系列への分化形質を有していることから、長寿命の前駆細胞は発がんの共通の標的である可能性が極めて高いと考えられる。加えて、9 番染色体タンパク質由来の混合系統白血病-急性リンパ芽球性白血病 1 融合遺伝子 (MLL-AF9) の直接導入により、前駆細胞が白血病幹細胞になることが示されている (Krivtsov et al., 2006)。古典的マウスモデルである放射線誘発胸腺リンパ腫は、胸腺環境内で CD4⁺/CD8⁻ 前駆細胞から生じることが示された (Kominami and Niwa, 2006)。興味深い点として、造血器悪性腫瘍の増殖はニッチに依存していることが挙げられる。白血病細胞の増殖には骨髓の微小環境が必要であり、リンパ腫細胞の増殖にはリンパ節環境が必要である。これら 2 つの造血器悪性腫瘍は、それぞれ幹細胞の形質および系列分化が運命づけられた前駆細胞の形質を保持している。

(68) 皮膚もまた、幹細胞に加えて前駆細胞ががんを形成しうる組織である。付属書 F で議論されているとおり、皮膚では基底細胞がん (BCC)、扁平上皮がん (SCC) および乳頭腫の 3 つのがんタイプが知られている (F.5 節, 図 F.5)。EpiSC はヨーロッパ系人種で多くみられる BCC を生じ、初期前駆細胞はより悪性度の高い SCC を生じ、後期前駆細胞は良性パピローマを形成すると提唱された。これは興味深く有益なモデルではあるが、初期前駆細胞がどのようにして破棄されずに極性分化の細胞の流れに耐えうるのかは分かっていない。

(69) その他の考慮すべき点として、乳腺幹細胞 (MaSC) の数は子宮内のホルモンレベルによって決定されることから、出生後の乳がんリスクへの影響が示唆される (Trichopoulos, 1990)。同様に、新生児の体の大きさは白血病リスクと相関することも知られている (Caughey and Michels, 2009)。最近になって、この相関にインスリン様成長因子 1 (IGF1) の関与が示

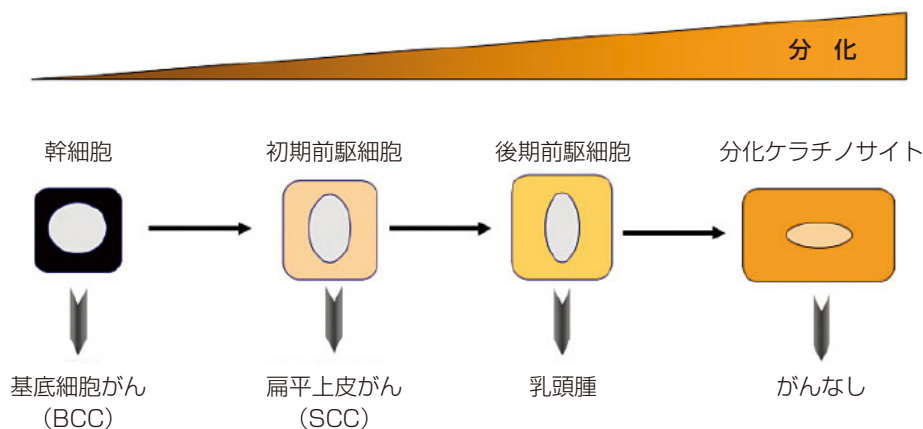


図 F.5 ヒト皮膚がんの起源モデル [Sell (2004) から改変]
(訳注：付属書は翻訳対象外であるため、付属書 F より抽出して掲載)

され、標的細胞の数の多さ、あるいは HSC の増殖率の高さが白血病誘発に関与することが示唆される (Chokkalingam et al., 2012)。最後に、増殖能の高い小腸は、ヒトでは発がんに耐性を示すが、隣接する大腸は放射線発がんの標的になりやすいことから、必ずしも変異した幹細胞がすべてががんを引き起こすわけではないことが分かる。大腸に比べて小腸でがん罹患率が著しく低いのは、小腸 P4 幹細胞のアポトーシスへの感受性の高さがその理由であると提唱されている (Li et al., 1992; Potten et al., 1992)。したがって、標的細胞の数だけでなくその挙動も発がんにおいて重要な役割を果たしているといえる。

3.1.3 発がんにおける放射線の役割

(70) 放射線発がんの現行モデルで、放射線は突然変異源として作用すると仮定され、標的細胞に1つか2つの発がん性変異を誘発するであろうと考えられている (ICRP, 2007)。放射線は DNA 二重鎖切断 (DSB)、特にクラスター DNA 損傷を伴う DSB を誘発することが知られているが、これらは染色体欠失や染色体転座などの大規模な変異を起こしやすい。染色体転座の誘発は線形二次 (LQ) 線量反応であり、一方で、小さな欠失の誘発は、おそらく線形の線量反応である可能性が高い。欠失変異はがん抑制遺伝子を不活性化し、一方、染色体転座は、強力な転写プロモーターの下流にがん原遺伝子を配置したり、発がん機能を有する融合遺伝子を生み出すことでがん原遺伝子を活性化する。これらの放射線の標的効果は LNT モデルの理論的根拠となっており、低線量・低線量率放射線被ばくによる健康リスク予測にも利用されている。

(71) がん遺伝子変異誘発における放射線の直接的な関与については、放射線を照射した細胞を培養し、白血病や甲状腺がんを引き起こす再配列遺伝子の転写産物を検出することにより実験的に検証されている。しかし、このような再配列を誘発するのに必要な線量は 50 ～

100 Gy と極めて高く、その一方で実際には数 Gy でこれらのがんの頻度が増加する (Ito et al., 1993a,b)。さらに、トランスフェクションの実験で発見された RET/PTC 遺伝子の小児甲状腺がんにおける特徴的な再配列の発生率は、強い年齢依存性を示した。そのためこのような転座が放射線被ばくに起因するものであるかどうかについてはさらなる研究が必要である (付属書 C)。したがって、放射線誘発がんにおける放射線の痕跡はまだ同定されていないといえる。

(72) 最近、複数の発がん性変異の誘発に放射線が直接関与することを示唆する興味深いメカニズムが発見された。突然変異の段階的生成に対し、ヒトがんのゲノム解析により、すべてのがんの 2～3%、あるいは骨肉腫の約 25% が、単一の事象で複数の変異を獲得していたのである (Stephens et al., 2011)。この現象はクロモソリプシス (染色体破砕) と呼ばれ、1 本～数本の染色体の極めて限局した領域が、関与する領域間を行ったり来たりして複数のゲノム再配列を引き起こす。クロモソリプシスの発生には小核の関与が最近証明された (Crasta et al., 2012)。小核は放射線によるシングルヒットプロセスを通じて容易に誘発され、細胞死での役割については示唆されているものの、発がんでの役割については不明である。したがって、放射線発がんにおけるクロモソリプシスの役割についてはさらなる研究が必要である。

(73) これらの標的作用に加えて、放射線にはバースタンダー効果やゲノム不安定性の誘導など、非標的作用もあることが知られている (ICRP, 2003, 2007; UNSCEAR, 2006)。以前より放射線には遺伝子発現に一過性的な変化を誘発する作用があることが知られているが、これらの変化の中には照射後に惹起され、その後長期間変化が持続するものもある。実際に、DNA のメチル化によるエピジェネティックメカニズムが、放射線の非標的效果に関与していることが示されている (Goetz et al., 2011)。これらの非標的效果は、標的細胞に非致命的異常を引き起こせばリスクを増加させるが、もしそれが致命的 (遅延性細胞死) であればリスクを低下させると言われている。およそ 0.5 Gy を超える急性線量を照射後に非標的效果が存在するという証拠が多数得られている (UNSCEAR, 2006)。しかし、多くの場合、これらの効果は、線量に対して直線的な関係にないため外挿が困難である上、放射線防護に関わるような線量レベルでの研究はほとんどない。適切な例としては、C57BL/6 および CBA/Ca マウスの利用がある。これらのマウスは、放射線誘発骨髄性白血病、および骨髄細胞の染色体不安定化の両方に、前者は耐性、後者は感受性を示し、高線量の放射線照射後のバースタンダーシグナル発生にも違いがある (Zyuzikov et al., 2011)。急性照射で、1.7 mGy から 3 Gy という広範な線量範囲で検討したところ、骨髄におけるバースタンダー効果 (照射 3 時間後の p53 シグナル伝達経路により評価) は 100 mGy を超える線量でのみ観察され、30 日目の染色体不安定化は 1 Gy を超える線量でのみ観察された。これらの結果は幹細胞に限らず全骨髄細胞に基づくものであったが、これらの効果が低線量範囲で存在することを示唆するような証拠は得られなかった。さらに、1 Gy を超える線量の被ばくを受けた原爆 (A-bomb) 生存者 50 名から単離した特徴的な転座を有するクローン増殖 T 細胞集団を FISH 解析したところ、過剰レベルの染色体不安定化は認

められなかった (Kodama et al., 2005)。これらの結果は、UNSCEAR (2010, 2012) による以下の結論と一致するものである。

今日、低線量放射線被ばくの生物学的影響およびバイスタンダー現象や遺伝的ゲノム不安定性などの非標的効果に関しては非常に多くのデータが得られている。非標的効果に関する機構的な理解は進んでいるものの、いまだ多くの研究は主に観察に基づいている。高い線量 (率) と低い線量 (率) での遺伝子およびタンパク質発現応答の違いに関する報告もなされている。これらの報告は互いに結果が矛盾しており、自信をもってリスク評価に利用できるような、堅固なデータに必要な一貫性に欠ける。同様に、非標的現象と放射線関連疾患との因果関係を示す証拠もまだなく、非標的現象の中には低線量では生体内で発生しないものもあり得る。システムレベルでの枠組みがあれば、将来的に機構的データをリスク推定方法に統合する際に有用なガイドとなるであろう。

ゲノム不安定化を含む非標的効果の放射線発がんにおける役割については、ヒトではまだまだ深くは理解されていない。しかし、興味深いことに、ヒトで放射線に対する高感受性をもたらす DNA 修復の欠陥が、ヒトにおいてゲノム不安定性の増加と悪性疾患発生率の増加をもたらす (Streffer, 2010)。

(74) 放射線は組織微小環境内での細胞間および細胞組織間の相互作用を変化させることでも知られている。乳腺の場合、乳がん発症において重要な役割を果たす形質転換増殖因子 β (TGF β) は、放射線により間質から誘導されることが示されている (Nguyen et al., 2011)。放射線照射は、Notch1 および p53 経路の幹細胞に骨髄ニッチ占有における選択優位性を付与し、幹細胞-ニッチ間相互作用を変化させることで、白血病のさらなる進行を促進する (Marusyk, 2009; Marusyk et al., 2010)。これらの研究から、放射線は、発がんにおいて多様な役割を果たしていることが示唆される。いずれにせよ、放射線の標的メカニズムに基づく LNT モデルは、低線量および低線量率被ばくのリスク評価の際にいまでも広く用いられている。ICRP は、LNT モデルが最も実用的なアプローチであり、放射線リスクを管理する上での予防原則にふさわしい慎重な基盤であると考えている (ICRP, 2005, 2007)。したがって、適切な放射線防護プログラムを確立するために LNT が用いられている。このモデルは放射線被ばくしたヒト集団、特にヒトでの知見のゴールドスタンダードである原爆生存者のがんについての疫学的データと概ね一致しているが、組織特異的な例外もいくつかあり、そのうちいくつかでは、他のモデルも同等に適用可能である。

3.1.4 放射線発がんのモデルとリスク

(75) 放射線線量と固形がんの罹患率との関係は原爆生存者においては概ね線形であるものの、死亡率を解析すると < 2 Gy の線量範囲では浅い曲線性が観察された (Preston et al., 2007;

Ozasa et al., 2012)。原爆生存者に見られた固形がんの大部分はいわゆる「がん年齢」で発症しており、年齢と罹患率の傾向は非被ばく集団と同様であったが、原爆生存者の罹患率がより高く、線量に依存した。これらの効果は、完全な悪性化に必要な複数の変異のうちの1つに放射線は寄与するという仮定を支持する (ICRP, 2007)。必要な変異の数は3～7個であることが提唱されている (Tomasetti et al., 2015)。発がんには5個の変異が必要であると仮定すると、既に4個の変異を有する細胞の1つが、追加の自然突然変異を1個獲得した時点でがんが起こる。自然変異は、内因性／外因性変異原によって増加するDNA複製エラーや染色体分離異常がある。このような自然突然変異は、幹細胞の細胞分裂に伴うDNA複製でも誘発されると想定されている。特定の組織タイプの自然発生 (自発性) がんの生涯リスクを両対数グラフにプロットすると、幹細胞の総分裂数と強く線形相関していることが最近明らかになった (p.27, 図3.1; Tomasetti and Vogelstein, 2015)。放射線誘発がんもまた、4個の自然突然変異を有する細胞に、放射線によりもう1個の変異が誘発されることにより起こると予想される。すべてのがんタイプで単位線量あたりのRR値の桁数が同じであると仮定すると、放射線被ばく集団の生涯がんリスクは、リスクに関する線形相関が両対数プロットのベースラインの線形相関に平行に上方へとシフトすると予想できる (図3.1)。

(76) 被ばく者集団におけるがんの全発生率 (Overall Incidence : OI) は、放射線誘発がん (RC) とSCの発生率を合わせたものである。したがって、放射線被ばくヒト集団におけるRRは、 $RR = OI/SC = RC/SC + 1$ の式で表すことができる。全体として、「相乗モデル」とも呼ばれる相対リスク (RR) モデルは、放射線が突然変異を5個有する細胞の割合を増加させると予想するため、成人期に発症するがんのリスク評価に妥当である。したがってこれら全体がもたらす結果として、放射線は線量の増加に伴い直線的にがんリスクを増加させ、その増加はバックグラウンドの罹患率に比例した増加となる。しかし、これらの考察は、放射線の役割が他の変異原要因に比べて相対的に小さいことを示している。そうになると、放射線は発がんの主因ではないため、果たして「放射線誘発がん」という表現が妥当であろうかということになる。そのためこれを「放射線付随がん」または「放射線関連がん」と呼ぶのがよいのかもしれない。しかし歴史的な理由と議論を簡潔にするという観点から、本報告書では「放射線誘発がん」という用語を用いる。一方、RRモデルとは異なり、絶対リスク (AR) モデル (「相加モデル」と呼ばれることもある) では、放射線リスクはバックグラウンドリスクから独立しており、線量に線形的に依存すると仮定される。今日では、RRモデルとARモデルはどちらも原爆生存者集団における固形がんリスクに良好に適合すると考えられ、被ばく時年齢と到達時年齢の修飾効果に関して一貫性のある結果が得られている (Ozasa et al., 2012)。

(77) 記述的モデルとしての役割以外に、放射線に被ばくした人の発がんリスクの包括的管理で、RRモデルの観点から、興味深い実用的な応用が可能である。これまで放射線は絶対的な変異原であると考えられてきたので、被ばく後のリスク管理は不可能と考えられている。

しかし、RRモデルでは、放射線照射によるリスクの高さはバックグラウンド罹患率に比例すると考えられているので、バックグラウンド罹患率を低下させる措置はいずれも放射線被ばくによる過剰絶対リスク（EAR）の増加をも低下させる。1つの例として、喫煙者と非喫煙者における居住環境由来ラドンによる肺がんのケースが挙げられる。ラドンの過剰相対リスク（ERR）は喫煙者と非喫煙者で 100 Bq m^{-3} あたりおよそ 0.16 とほぼ同じであるが、75歳でのバックグラウンド罹患率は喫煙者と非喫煙者の間で約 25 倍の差がある（Darby et al., 2006）。マウスでは、カロリー制限により骨髄性白血病の自然発生が減少することが実証されている。カロリー制限は、放射線被ばく後であっても照射マウスでのがん発生率を低下することが示された（Yoshida et al., 1997）。カロリー制限とその他の措置の適用について、実験動物におけるこれらの措置の放射線誘発がんおよび様々な効果の視点から最近概説されている（Oliai and Yang, 2014）。以上からすれば、ヒトの健康を促進する措置、例えば禁煙や食生活の改善などは、バックグラウンド罹患率のみならず、放射線による一部のがんタイプの罹患率増加も減少しうることを示唆している。このような措置は、理論上、RRモデルが適用可能ながんタイプにおいて有効であろうと考えられる。これらの措置が、将来の発がんの減少に有効であるか否か検証するために、疫学的研究を計画することも可能である。

(78) 固形がんとは対照的に、原爆生存者における白血病、特に急性骨髄性白血病（AML）の線量反応は、強力な二次成分と線形成分を有する（Hsu et al., 2013）。さらに、AMLは放射線被ばく後の潜伏期間が比較的短い。これらのことから、この腫瘍発症に関与する突然変異の数は少ないことが示唆される。突然変異の数が少なければ、放射線は絶対的な発がん物質として作用するわけで、発がんに必要な突然変異のすべてをもたらすことになる。同様に、3.1.1で考察するように、小児がんは成人期がん比べて少ない数の突然変異によって誘発され、潜伏期間が短いことが知られている。ARモデルは、これらのがんタイプ、すなわち白血病と小児がんには適合すると考えられる。なぜならば、特定の標的集団におけるバックグラウンド罹患率にかかわらず、放射線だけで十分にがんを誘発可能であるためである。

(79) 現在までに得られている結果を俯瞰した結果、放射線の役割、線量反応曲線の形、潜伏期間、および放射線発がんモデルに関する、以下のパラダイムを導くことができる。放射線は線量が増加するにつれて線形的、あるいは線形二次的に突然変異を誘発する。放射線の役割は、発がんプロセスに必要な突然変異のうち数個（1個か2個）のみをもたらすことである。成人期の固形がんは比較的多くの突然変異を必要とするため、放射線によって生じる1個の突然変異は他のプロセスによる追加の変異によりようやく完全な悪性化に至る。そのためには、放射線被ばく後に長い潜伏期間を要する。このようながんは、線形の線量反応を示し、LNTモデルがよく適合し、そのリスクはRRモデルにより予測可能である。これに対し、白血病と小児がんは、必要とする突然変異の数ははるかに少なく（例えば2個）、放射線単独で誘発可能である。このようながんは線形二次（LQ）線量反応を示し、潜伏期間が比較的短く、その

リスク予測にはARモデルが最適である。上記にまとめた線量反応、潜伏期間および放射線発がんモデルの特徴は、単純化されすぎてはいるものの、将来の研究とメカニズムをよく理解する基盤を提供する。

(80) 一部のがんタイプには例外が見られる。例えば放射線誘発小児甲状腺がんなどがそうである。このがんは、チェルノブイリ原子力発電所事故後に、スクリーニングプログラムを実施した結果、事故から最短4年という短い潜伏期間で現れた。しかし、小児甲状腺がんについては線形的な線量反応が報告された (Ron et al., 2012)。上述の法則を念頭に置くと、小児甲状腺がんは2個の突然変異を必要とし、RET/PTC再配列を既に保有している小児において、細胞が完全に悪性化する上で必要な2つめのヒットを放射線が誘発したことにより、短い潜伏期間で線形線量反応が起こったと推測したくなる。実際に、RET/PTC再配列は甲状腺の良性結節で頻繁に見られることから、このようなメカニズムの可能性が示唆される (Marotta et al., 2011)。

(81) バックグラウンドリスクの異なる2つの集団間でリスクを転換する際、放射線防護のためのリスクモデルが経験的に選択されてきた (ICRP, 2007)。この重要なテーマについては包括的なレビューが存在する (Wakeford, 2012)。現在、ICRPは多数のリスク転換モデルを利用しており、すべてのがんのタイプについてはRRモデル50%とARモデル50%の混合モデル、ただし甲状腺がんと皮膚がんでは100%RRモデル、乳がんと白血病では100%ARモデル、そして肺がんではRRモデル30%とARモデル70%の混合モデルを利用している。これらのがんタイプの中で、ARモデルでの乳がんは、上記の単純化された記述から明らかに逸脱している。40歳未満で被ばくした女性における線量反応は、期待されるLQではなく、わずかに上方にカーブした線形であり、潜伏期間はわずか数年ではなく比較的長く、日本人とヨーロッパ人または米国人とのバックグラウンド罹患率の違いがあまりに大きいため、年齢依存的な比較を行う目的にはARモデルの方がより賢明で、良好な適合性を示すと考えられる (Preston et al., 2007)。したがって、ここで提案する作業仮説は、放射線被ばく後のがん罹患率の傾向を予測するには単純すぎる。ただ、今回の考察は、放射線発がんのメカニズムについての洞察や、リスク転換のためのリスクモデルの選択に関する示唆を得る上では有用である。

(82) 放射線発がんのリスクと感受性は、EARとERRで評価されることが多い。EARは放射線によるがん罹患率の増加を定量し、ERRは放射線被ばくによるバックグラウンド(コントロール)罹患率に対する相対的増加を表す。ERRもEARも被ばく時の年齢によって異なるだけでなく、被ばく後に経時的に変化する。ERRは通常被ばく年齢が若い方が高くなるが、被ばく後の年数が経過するにつれて、あるいは到達年齢が上がるにつれて推定値は減少していく。これに対し、EARは通常被ばく年齢が若い方が小さく、被ばく後の年数が経過するにつれて増加するが、これは高齢になるとバックグラウンド罹患率が急激に増加するためである。到達年齢が同じ場合は、原爆生存者のうち被ばく年齢が若い方が一部の固形がんではEARがよ

り高くなるが、別のがんタイプではそうならない。

(83) がんが一定の数の体細胞突然変異の蓄積によって生じると仮定すれば、1つのがん関連変異の誘発によって生じる過剰ながんの発生は、次の3つの因子の関数として表すことができる：(a) 幹細胞（および前駆細胞または特定のがんタイプでは分化細胞）の感受性、(b) 発がんに関与する遺伝子に突然変異が生じた幹細胞の保持、および(c) 被ばく時の幹細胞集団のサイズ。これらは、今後、例えば4個の突然変異を蓄積することで、放射線による1つの変異が、がんの罹患率増加につながりうる集団である。十分な数の前がん変異を有する幹細胞の数は、十分な数（例えば5個）の突然変異を有する幹細胞の数に比例すると予測され、これがバックグラウンドがん罹患率となる。EARは、被ばく集団におけるバックグラウンド絶対罹患率（BAR）を総絶対罹患率（TAR）から引くことで得られる（ $EAR = TAR - BAR$ ）。これに対し、放射線による過剰のがん罹患率の相対的な増加はERRによって定量され、次の式のようにEARをBARで割ることで得られる： $ERR = EAR / BAR$ 。EARはBARに依存しており、異なる集団間でリスク転換する場合に、RRモデルの方がよく適合するがんタイプでは特にその依存が強い。EARがBARにより強く影響されている例は、喫煙者および非喫煙者の集団におけるラドン誘発肺がんである（Darby et al., 2005, 2006）。EARは喫煙者集団ではるかに大きかったが、ERRは喫煙属性の影響を受けなかった。喫煙者のEARが大きかったのは、喫煙者では素因を有する標的幹細胞の数が増加していたためにBARが大きかったことを反映していたと考えられる。ERRは両集団で同じであった。喫煙誘発疾患は、標的幹細胞の、ラドンによる発がん変異の誘発性にはそれほど影響していないと推測したくなる。概して、EARとERRは、それぞれ放射線発がんにおける幹細胞挙動のメカニズム的特性の違いを表している（3.6節）。

(84) 本報告書で考察している一部の組織のEARとERRの代表的な値はICRP（2007）から抜粋されたもので、表3.1に引用されている。これらの数値は、30歳で1 Gyを被ばくした人の70歳の時点におけるリスクに標準化されている。引用されている数値の不確実性は、乳房が最も大きく、甲状腺が最も小さく、胃、結腸、肺が中間である。30歳で被ばくした人に対し、被ばく時年齢が10年増加した時のEARの低下率は、乳房で最も大きく、甲状腺、胃および結腸では小さいかあるいは同等であり、肺では変化が見られなかった。ERRの値の桁数は引用したすべての組織で同じであり、30歳で被ばくした人に対し、被ばく時年齢が10年増加した時のERRの低下率は甲状腺が最も高く、胃および結腸ではこれより小さく、乳房ではゼロであり、肺では増加も見られた。骨髄、皮膚および骨表面の値は、同じ方法で直接比較することができないため、表3.1には引用していない。骨髄については、より好適な線量反応モデルはLQである（Hsu et al., 2013）ため、骨髄の係数と線形モデルにのみ基づいている表3.1の数値とは直接比較できない。1 Gyでの（30歳で被ばくして70歳での）白血病のEAR線量係数は、女性では 10^4 人・年あたり0.70（線形項）および0.71（二次項）であり、男性で

表 3.1 本報告書で取り上げる様々な組織のがん罹患率に基づく過剰絶対リスク (EAR) と過剰相対リスク (ERR) モデルの係数, および組織加重係数 (w_T)

組織	EAR		ERR		w_T
	被ばく時年齢 30 歳, 到達年齢 70 歳での 10^4 人あたり 1 年あたり 1 Gy あたりの過剰症例数	被ばく時年齢から 10 年上がるごとの EAR の変化 [%]	被ばく時年齢 30 歳, 到達年齢 70 歳での 1 Gy あたりの ERR	被ばく時年齢: 10 年上がるごとの ERR の変化 [%]	
乳房	F 10.9	-39%	F 0.87	0	0.12
甲状腺	M 0.69	-24%	M 0.53	-56%	0.04
胃	F 2.33		F 1.05		
	M 6.63	-24%	M 0.23	-17%	0.12
結腸	F 9.18		F 0.38		
	M 5.76	-24%	M 0.68	-17%	0.12
肺	F 2.40		F 0.33		
	M 6.47	+1%	M 0.29	+17%	0.12
	F 8.97		F 1.36		

M: 男性, F: 女性

出典: *Publication 103* (ICRP, 2007) の表 A.4.7, A.4.6, および A.4.3.

は 10^4 人・年あたり 1.06 および 1.09 であった。対応する男性および女性の ERR 値は 0.79 (線形項) および 0.95 (二次項) であった。特筆すべきは, 被ばく年齢が 10 歳上がるごとに肺の ERR が 17% 増加することであり, 表 3.1 の他の組織では減少しているのと対照的であった。皮膚は特殊なケースで, F.2.1 節で詳しく説明する。リスク係数は表 3.1 とは異なる方法で計算され, その値はきわめて不確実である。原爆生存者の寿命調査 (LSS) において, 直線的な線量反応を仮定した場合の骨がんの罹患率については, 30 歳で被ばくした人の 70 歳での EAR は 10^4 人年 Gy^{-1} あたり 0.39 [95% 信頼区間 (CI) 0.08 ~ 1.04], ERR は 0.48 (95% CI 0.07 ~ 1.4) と算出された (Preston et al., 2007)。二次モデルが提案され (UNSCEAR, 2006), さらに最近の解析では, 0.85 Gy をしきい値とする線形 ERR モデルが, 統計学的および生物学的観点からもっとも妥当なモデルであると示唆されている (Samartzis et al., 2013)。そして, ^{224}Ra データに基づき骨がん誘発に関する EAR および LNT モデルが開発されたが (EPA, 2011), LNT モデルは ^{226}Ra データには合致せず, S 字形 (シグモイド) 反応が最もよく適合していた (Rowland et al., 1978)。このような差異と直接比較の困難さを考慮すると, 特に皮膚や骨と表 3.1 の他の組織に関しては, 幹細胞に基づくメカニズムに関連づけて EAR と ERR 値について詳しく議論することは極めて推論思弁的である (3.6 節)。

(85) 完全性を期するために組織加重係数 w_T の値も表 3.1 に引用してあるが, これらの値は, 本報告書のための最初の組織選択の際の根拠の一部である (1 章)。 w_T は ICRP リスクモデル

の基本要素の1つであり、総合的健康リスク、主にがんによる健康リスクへの各組織・臓器の相対的寄与率を表しており、これらの器官の等価線量を重みづけする際に用いられる (ICRP, 1991)。こうして導出された加重線量が実効線量であり、この値から特定の線量に対する名目リスクが算出される。 w_T の値は2007年に改訂され (ICRP, 2007)、30歳で単位線量の急性被ばくをした人の70歳でのがんのERRは、組織間で異なることが再確認された。ICRPが推奨する w_T 値は、骨髄、結腸、肺、胃、および乳房が0.12、膀胱、食道、肝臓および甲状腺が0.04、および骨表面、脳、唾液腺および皮膚が0.01である。加重係数は、総合的なヒト健康リスク (すなわち死亡率、特定のがんタイプの罹患率とこれが致死性である確率を組み合わせたもので、QOL (Quality of life) および寿命損失年数について調整したものを参照している (Box A.1, ICRP, 2007))。がんの損害 (デトリメント) 調整名目リスク係数は、致死率/生活損害で重みづけしたがん罹患率データを相対的寿命損失で調整したものに基づく。

3.2 放射線発がんにおける幹細胞と幹細胞ニッチ

3.2.1 幹細胞放射線生物学と放射線発がん

(86) 発がん、特に成人でのがん発症には重要な要素が2つある。1つが標的細胞によるがん変異の獲得であり、もう1つがそのような発がん素因を有する細胞を、さらなる変異が蓄積して完全な悪性に至るまで体内に保持しておくことである。前者は細胞の放射線感受性と突然変異誘発により、後者は組織微小環境内での幹細胞のダイナミクスによって決まる。

(87) 幹細胞集団についての放射線生物学的な分析はまだ限られている。いずれにせよ、過去の研究結果や最近の知見から、組織幹細胞の放射線感受性は組織間と組織内でかなり異なることが示唆されている。このような差異が発がんの放射線感受性にどのように関係しているかについては今のところ分かっていない。小腸の場合、P4幹細胞は最小線量100 mGyでもアポトーシスが誘発され高い放射線感受性を示したのに対し、小腸内で最も未分化な幹細胞と推定されるテロメラーゼ陽性P4幹細胞は10 Gyの放射線を受けても生存しうる (37項)。細胞のDNA修復能が極めて高かったとしても、これほどの線量を受けてまったくエラーを起こさないでいられるとは考えにくく、この放射線抵抗性の高さも理解しにくい。これよりテロメラーゼ陽性P4細胞は、より低ランクの幹細胞の普段の供給源というより、非常時のための予備群としての役割を果たしている可能性がある。HSCは最も放射線感受性の高い組織の1つであるが、長期HSCは短期HSCよりも放射線抵抗性である (A75項)。皮膚では、幹細胞は前駆細胞よりも放射性抵抗性である (F.4.1節)。一般的に、未分化な組織幹細胞は分化が運命づけられた細胞に比べて放射線抵抗性であるが、これと放射線発がんに対する感受性との関連はまだ分かっていない。

(88) 静止期が幹細胞の放射線抵抗性に重要な役割を果たしていることは前述 (2.3節) のと

おりである。さらに、組織幹細胞にとって静止期を保持することは、複製による突然変異を回避し組織幹細胞の枯渇を防ぐための最良の方法である。同時に、静止期は自然発生 DNA 損傷の蓄積をもたらすことがマウス HSC で実証されている (Rossi et al., 2007)。さらに、静止期では DNA 損傷に対処するために NHEJ 修復に頼る必要があるが、この修復系には、精度の高い経路とエラーが起りやすい経路がある。したがって、静止期にあることの恩恵は、複製による突然変異を回避することと、損傷蓄積により生じる突然変異のリスクを冒すことのバランスの上に成立している。複製による突然変異を回避するためのもう 1 つの方法は、既に述べた DNA 不死化鎖の保持と幹細胞特異的染色体分離という独特のメカニズムであり、腸と乳腺の幹細胞ではこれが機能している可能性がある。幹細胞は、複製による突然変異を回避するために複数の戦略を身につけてきたものと考えられる。放射線発がんの細胞プロセスを理解するためには、生体内で静止期にある組織幹細胞の放射線生物学的特性についてさらに分析する必要がある。

3.2.2 組織の放射線生物学と放射線発がん

(89) 組織の定常状態の維持には 3 つの分画が関与している：幹細胞分画、前駆細胞分画、および機能細胞分画である。一部の前駆細胞は例外的に組織内に長期間とどまるが、細胞は幹細胞分画から出るといずれ体外に排出される。したがって、幹細胞が、変異を蓄積するに十分な期間にわたって体内にとどまり、その結果、悪性形質を獲得する主要な標的となる。しかし、3.1.2 でも述べたように、幹細胞同士もニッチをめぐる常態に競合しているため、幹細胞ですら他の幹細胞による置換は免れない。組織幹細胞は時折対称分裂して過剰な幹細胞を生じるため、ニッチをめぐる競合が起こる。

(90) ショウジョウバエ生殖細胞の解析により、ニッチをめぐる生殖幹細胞の競争力に関与する主要遺伝子として E カドヘリンが特定された (Zhao and Xi, 2010)。このショウジョウバエの系では、幹細胞の急速なターンオーバーが、生殖腺内で異常を起こした幹細胞を効率的に排除するメカニズムとして働いている。幹細胞が様々なニッチ細胞と接触している哺乳類の幹細胞系でも同様なことが起こっている可能性が高い。HSC は N カドヘリンとインテグリンを介して骨芽細胞と相互作用し、Tie2/Ang-1 シグナル伝達を受け取って静止期の状態を制御している (Suda, 2007)。小腸の Lgr5⁺ 幹細胞では、パネート細胞への接着が、幹細胞維持に係わる重要なシグナルを受けることにより、ステムネスを維持する上で必須であった (Sato et al., 2011)。放射線を含むストレスによるこれらの遺伝子の発現変化、あるいは関連遺伝子の突然変異による発現変化は、幹細胞の競合性やニッチの占有性に影響すると考えられる。幹細胞とニッチとの相互作用に、低線量放射線がどのような影響を及ぼすかについては研究がない。2 Gy よりも高い線量の照射が E カドヘリン発現量に与える影響を調べたところ、哺乳類上皮細胞では発現低下、ラット肝臓では発現増加と、異なる結果が得られた (Andarawewa et al.,

2007; Moriconi et al., 2009)。このようなカドヘリンの変化は、幹細胞のニッチをめぐる競争に影響すると推測される。実際、骨髄に 0.5 Gy よりも大きな放射線を照射すると、HSC の競争力が低下すると報告されている (Marusyk et al., 2010)。この組織微小環境に基づく選択プロセスは、DNA 修復やアポトーシスといった、分子レベルや細胞レベルでの品質管理とは別の、組織による品質管理として機能していると考えられる。

3.3 放射線発がんに対する線量率効果

3.3.1 細胞レベルでの考察

(91) 放射線防護のためには、放射線、特に低線量および低線量率被ばくのリスクを推定する必要があり、この場合に考慮すべきリスクは確率的影響のリスクである (ICRP, 2007)。ICRP はこのリスクを推定する際、LNT モデルと DDREF を採用し、低線量および低線量率被ばく条件に適合させている。ICRP が選択した DDREF の数値は 2.0 であり、現在もこれを採用している (ICRP, 1991, 2007)。一般に、急性被ばくに対するがんの線量反応は上向きにカーブする曲線を描くが、これは数多くのモデルにより十分説明可能である。細胞ベースの 2 つの生物物理学的モデルが広く受け入れられている：Kellerer と Rossi (1972) の重損傷モデル、および Goodhead (1985) による修復飽和モデルである。特に重損傷モデルは、以下の LQ 式とともに広く採用されている (UNSCEAR, 2006)：

$$E(D) = \alpha D + \beta D^2 \quad (3.1)$$

(92) 式 (3.1) の線形項は細胞内での単一放射線飛跡 (1トラック) 事象を表しており、線量率に左右されないものと仮定される。二次項は細胞修復の対象となる 2 放射線飛跡 (2トラック) 事象を表しており、したがって低線量および低線量率では無視できる項である。低線量の定義については、UNSCEAR (1993) が 200 mSv 未満と提唱しているが、これはこの線量範囲内では線形項が線量反応のレベルを左右するためである。さらに、式 (3.1) の前提の下では、低線量と低線量率とで放射線発がんのリスクが同じになる。低線量と低線量率をまとめて DDREF という 1 つの因子で扱うことができるのはこのためである。DDREF は以下の式で表される：

$$\text{DDREF} = (\alpha D + \beta D^2) / \alpha D = 1 + (\beta / \alpha) D \quad (3.2)$$

(93) 電離放射線の生物学的影響に関する米国委員会 (BEIR) の報告書 VII (BEIR VII, 2006) では、ベイズ理論を採用して、式 (3.2) を原爆生存者の疫学的データと動物データに適用し、1.5 という DDREF 値を導出した。さらに、低線量率で被ばくする放射線作業者を対象とした調査で報告された固形がんリスク係数も、LSS において急性被ばくで観察されたものと同等であり、1.0 という DDREF 値が示唆された (Jacob et al., 2009)。UNSCEAR は DDREF の使用を断念し、LQ モデルを LSS データに適用して低線量／低線量率係数を直接求めた

(UNSCEAR, 2006)。得られたリスク係数は、LSS データに基づき DDREF 値 2.0 で調整された ICRP のリスク数値と一致していた。

(94) BEIR VII (2006) および UNSCEAR (2006) が計算式に基づき導出した DDREF は、LQ 式の妥当性、特に線形項が線量率に影響されないことに依存している。細胞レベルでは、放射線による突然変異誘発率の線形項は線量率に左右されないという十分な証拠がある。しかし組織レベルでは、突然変異とがんの直線的な線量反応の傾きは、線量率の低下とともに減少する。この傾きの減少は、幹細胞競合による組織レベルでの異常細胞の排除が働いている場合に予期されるものである。

3.3.2 組織レベルでの考察

(95) 2章で述べたように、1 Gy 以上の放射線を照射したマウスの HSC は未照射の HSC との競合に負けることが、致死線量を照射したマウスへの同時移植により実証されている (Bondar and Medzhitov, 2010)。この結果から、放射線照射により完全なステムネスから逸脱するとその幹細胞は組織から排除されることが示唆される。幹細胞競合は、幹細胞形質に不適合な細胞を排除するための組織レベルの品質管理であると見なされている。したがって、体内には3つのレベルの品質管理システムが備わっている：分子レベルの品質管理である DNA 修復、細胞レベルの品質管理であるアポトーシス、そして組織レベルの品質管理である幹細胞競合である。

(96) 幹細胞の排除は、LQ 式 (3.1) の線形項に影響を及ぼすと推測される。そのような例が、マウスでの放射線による生殖細胞系突然変異誘発で見られる。雄マウスの場合、誘発は放射線量の一次関数であり、線量率を減少させると誘発率も低下する (Russell and Kelly, 1982)。雌マウスの場合、線量率効果は極端で、線量率を減少させると線形であった線量反応が完全に平坦になる (Searle, 1974)。このようなデータは、分子および細胞レベルでの品質管理では説明できない。(92) 項で述べたように、低線量率での DNA 修復による突然変異回避は、LQ 式の二次項にのみ影響し、線形項は線量率の影響を受けないことになっているからである。さらに、細胞レベルの品質管理であるアポトーシスは、線量率が低くなると誘発されなくなる。これらから、照射細胞の消失は線量効果係数 (DEF) ではなく線量率効果係数 (DREF) に寄与している可能性が高い。

(97) このトピックスにおいてキーになる問題は、低線量被ばくがステムネスに影響を及ぼすか否かであり、もし影響するのであれば、ステムネスに影響する最低線量はどれくらいかということである。もし最低線量が放射線の素線量、つまり単一放射線飛跡により細胞核に供給される最低線量であるならば、興味深い可能性が浮上してくる。直径 $8\mu\text{m}$ の哺乳類細胞核への ^{60}Co γ 線の素線量はおよそ 1 mGy である (Feinendegen, 1985)。1年あたり数 mGy の線量率での慢性被ばくは、体内の全細胞が数か月に1回の頻度で1つの放射線飛跡によりヒット

されていることになる。これにより、ヒットされた幹細胞は任意の時点で周囲のヒットされていない幹細胞とニッチ内で競合することになる。素線量がステムネスに影響を及ぼすのであれば、ヒットされた細胞は競合により組織幹細胞ニッチから優先的に排除されることになる。この排除仮説では線形項が低下することから、組織レベルでの幹細胞競合を考えれば、現在ICRPが採用しているように、DDREFは1より大きい可能性が十二分にある。

3.4 動物実験によるヒトデータの補完

(98) 動物系での放射線誘発腫瘍に関する研究は多くなされており、線量と発生率の関係、および線量率／分割効果についての知見が得られている。これらの研究は主にAMLや、ハーダー腺、下垂体、卵巣、肺、乳房、皮膚、および骨の固形がんに焦点を当てたものであった(NCRP, 2005; ICRP, 2006)。委員会の全体的な見解として、動物腫瘍データは低線量および低線量率での発生率と線量との直線関係説を支持しており、しきい線量はないと見なしている(ICRP, 2005)。しかし、この結論には様々な注意点があり、特に、実験動物で研究される腫瘍のタイプには、必ずしもヒトにおいて重要ではないものもある。また、感受性については多くの系統間、あるいは動物種の間での差が見られる。さらに、広い線量範囲において、すべての腫瘍の発生率が、実験に用いた系統や動物種において増加しているわけではなく、腫瘍によっては放射線により頻度が低下しているものもある。「観察された線量-発生率関係の多様さから、単独で発生率と線量との関係を普遍的に表すことのできる数学的モデルは存在しない」と言われている(Upton, 1985)。とはいえ、1つ以上の特定の動物系統における放射線誘発腫瘍の研究は、分子、細胞および組織レベルでのメカニズム解明にとって有用であり、ヒトを含むあらゆる動物種での研究の基盤となっている。

(99) 造血系において放射線で誘発される確率的事象では、AMLがマウスで最も詳しく研究されている(付属書A)。AMLは小児白血病の5%未満であり、放射線により誘発される3つの白血病サブタイプ、すなわちAML、慢性骨髄性白血病(CML)、および急性リンパ芽球性白血病(ALL)の1つである。AMLの標的細胞に関しては、最近のマウスでの知見から、放射線誘発AML幹細胞は、HSCだけではなく多能性前駆細胞やCMPからも生じることが示唆されている(Hirouchi et al., 2011; A.5節)。また、第2染色体のプロテインフォスファターゼ(Dusp2)のヘミ接合性欠失が、放射線誘発AML幹細胞の自己再生能に寄与している可能性がある。HSCにおける「不死化鎖仮説」の詳細な研究の結果、BrdUはHSCマーカーとしての特異性と感受性が低いことが判明した(Kiel et al., 2007)。すべてのHSCで染色体はランダムに分離し、培養中の個々のHSCの分裂を調べた結果、標識が非対称分離した形跡はみとめられなかった。したがって、HSCは分裂時に古いDNA鎖を保持しなかったことになる。発がんの多段階説とプロモーションにおける微小環境の重要性からも、系列内で再生が遅い細胞

の方が標的細胞になりやすいことが示唆され、通常、このような細胞は、集団内でより未分化な幹細胞である。実際、放射性核種による慢性被ばくの線量/位置と AML 発生率との相関は、未分化細胞の主要な存在部位である骨髓類洞中心の標的細胞で最も強かった (Lord et al., 2001)。マーカー研究において、これらの標的細胞は $CD34^+CD48^-CD150^{hi}$ であり、かつ、系列陰性 (Lin^-) / $Sca-1^+ / c-Kit^+$ (通常 LSK と呼ばれる) であると同定された。

(100) A.1.1 節で述べたように、極めて低いレベル (バックグラウンドレベル~およそ 1 Gy) の放射線被ばく後の AML の罹患率は、線量の増加に対しほぼ線形である。1 Gy から 2 ~ 3 Gy の線量では、線量-罹患率曲線は上向きのカーブを描き、3 Gy を超える線量では曲線が下向きにカーブする傾向がある。また、このようなデータから推定される DDREF 値は極めて変動が大きいものの、3 Gy までの線量範囲では通常 2 ~ 5 の間に収まる (UNSCEAR, 1993)。1 Gy を下回る線量での数値はこれより低くなると予想されるが、これは線量反応曲線のシングルヒット (α 成分) が反映されるためである。マウスに 28 日間にわたって 0.04 ~ 0.11 mGy/分を合計 1.5 Gy 連続照射する有名な実験では、5% という AML 発生率 (Mole et al., 1983) はおよそ 0.5 Gy の急性照射でも得られ (Mole and Major, 1983), 1.5 Gy 以上での DREF 値は 3 以下となる。さらに、これより高い線量 3.0 Gy および 4.5 Gy を同じ線量率で照射した場合も、不思議なことに AML の発生率が 5% となった。このことから、幹細胞/クローン原性細胞に関連するいくつかの「生物学的要因」が、遷延被ばく線量に対する反応に影響していると推測されるが (Mole and Major, 1983), これについては A.2.2 節でさらに考察する。

(101) 乳腺腫瘍誘発に対する線量と線量率の影響に関する研究は、げっ歯類で多数報告されている (付属書 B; UNSCEAR, 1993)。SD ラットを用いた研究では、線量増加に対し発生率はほぼ線形を示した。DDREF 値は、150 倍の差がある線量率かつおよそ 2 ~ 3 Gy の線量 (高線量率) に対し、2 より低い値から約 4 までの範囲であった (Shellabarger et al., 1966; Gragtmans et al., 1984)。BALB/c マウスでは、高線量率での線量-発生率曲線は約 0.25 Gy までは LQ で、線形項は低線量 (0.07 mGy/分) 被ばく後とほぼ同じであった (Ullrich, 1983)。線量分割実験では、0.1 Gy/回以上の線量で二次成分の有意な寄与が認められ、どちらのケースでも、毎日 0.01 Gy の急性分割線量で被ばくした場合の腫瘍発生率は、合計線量 0.25 Gy での低線量率被ばくとほぼ同じであった (Ullrich et al., 1987)。11.7 ~ 0.25 Gy の範囲では線量低下に伴い DDREF も低下し、0.1 ~ 0.01 Gy の線量ではほぼ 1 になると予想される。マウスでの研究から、25 日間までの線量分割/遷延被ばく (すなわち 0.25 Gy を 0.01 Gy/日の分割線量で照射) によって得られる乳がん発生率は、急性被ばく反応の LQ 分析から予想される発生率と同じであった。

(102) 被ばく時年齢の影響については、げっ歯類とヒトの両方で思春期またはその前後の比較的限られた時期に発がん感受性が確認されているが、この時期は標的細胞数が最大になるか、あるいは幹細胞制御にとって重要な時期であると仮定される。乳腺上皮とそれを制御する

多数の因子には明確な階層性系列が存在する。例えば、マウス乳腺上皮内の $CD24^+CD29^{high}$ 集団には、MaSC を定義する 2 つの特性である多能性と自己再生能を有する細胞が多く含まれる。また、マウス乳腺内の上皮 LRC は非対称分裂し鋳型 DNA 鎖を維持するという証拠もある (Smith, 2005)。ただし、放射線誘発乳がんの標的細胞の起源が、幹細胞であるか前駆細胞であるかについてはまだ解明されていない。

(103) 甲状腺 (付属書 C) に関しては、放射線により乳頭がんと濾胞がんの両方が誘発されるが、ヒトでは前者が、一般ラットモデルでは後者が多くを占める。3000 匹の雌の Long-Evans ラットにおいてがん腫 (大部分が濾胞がん) の線量-発生率の関係を調べたところ、0.8 Gy 以上では X 線量が増加するにつれて発生率も増加するが、線量依存的な増加は高線量側 (10.6 Gy まで検討) は平坦になった (Lee et al., 1982)。しかし大半のケースは良性腫瘍 (アデノーマ) で、これらでの線量-発生率曲線は、連続的に増加する。したがって、2 つの腫瘍タイプの曲線の形は大きく異なる。さらに、 ^{131}I および詳細な線量測定を用いた同時研究での甲状腺がんの反応は高線量率の X 線に似ていたが (Lee et al., 1979)、高線量の ^{131}I は X 線に比べてアデノーマの発生率が低下する傾向が見られた。アデノーマの発生数を LQ モデルで解釈すると、およそ最初の線量ポイントである 0.8 Gy までは単独の線形成分 (線量率によって変化しない) であり、約 2 Gy では約 2 の DDREF が適用されると考えられる。ただし、両方の腫瘍タイプの合計発生数罹患率は、不確実性は大きいものの、線形成分は高くなり、DDREF は低くなるようである。ラットに低線量の急性 X 線を照射した場合と低線量率の ^{131}I を照射した場合の腫瘍罹患率が類似していたことは、ヒトでのデータと一致している (すなわち、外部放射線被ばくの ERR はチェルノブイリ事故後の内部放射線被ばくの ERR と一致していた) (C.2 節)。甲状腺上皮に幹細胞タイプの系列が存在する報告はあるものの (C.3 節)、異なる腫瘍タイプが系列内の同一の標的細胞から生じるのか、あるいは異なる標的細胞から生じるのかについては知見が得られていない。

(104) 胃と結腸のがん (付属書 D) は、げっ歯類では高線量 (例 8 Gy 以上) の放射線では誘導されず (Boice and Fry, 1995)、小腸ではまれである。後者について考えられる原因は、小腸では変異幹細胞に放射線アポトーシスが起る一方で、大腸では bcl-2 遺伝子の発現によりこれが阻害されるためである (Merritt et al., 1995)。いずれにせよ、胃と結腸はがん誘発に対してかなり耐性がある。腸管腫瘍多発症 (Min) マウスは、マウスにおいて放射線照射による腫瘍発生を研究するための高感度なモデルとなる。Min マウスは、生殖細胞由来の Apc 遺伝子の欠失型変異をヘテロでもち ($Apc^{Min/+}$)、出生から 20 週以内で腸管内に多発性の腸腫瘍と散発性結腸腫瘍を発生する。CHB6 $Apc^{Min/+}$ マウスに 2 Gy の X 線を照射した場合の腫瘍発生率は次のとおりであった: 子宮内で受胎後 7 日目の照射でマウス 1 匹あたりの腫瘍数 30 (未照射コントロール群に比べて有意に高くはなかった)、受胎後 14 日目照射で 44、2 日齢新生児照射で 85、10 日齢新生児照射で 130、および 35 日齢の若い成体に照射すると 70 であった

(Ellender et al., 2006)。新生児は若い成体に比べて腫瘍誘導に対する感受性が高かった。X線線量-アデノーマ発生率曲線は、0～5 Gyの範囲ではLQであり、小腸は盲腸と結腸直腸に比べて腫瘍数が明らかに多かった (Ellender et al., 2011)。腫瘍発生率は、盲腸では2 Gy以上の照射群で増加し、結腸直腸では1 Gy以上の照射群で増加した。全体として、小腸のアデノーマは無茎型であり、大腸ではアデノーマの数が少なく有茎型であった。小腸ではマイクロアデノーマ発症も見られ、用いた線量範囲内では高線量ほど発生率が高かったが、大腸では観察されなかった。

(105) 結腸がんの標的細胞はいまもクリプト幹細胞と考えられており、前駆細胞も標的細胞に含まれるか否かはまだ解決していない。興味深い新事実として、小腸でも大腸でも、細胞周期が遅く寿命が長く放射線抵抗性を示す極く稀な(クリプト150個あたり1個)mTert⁺幹細胞が発見されており、これがあらゆる腸細胞タイプに分化している。これらの細胞はおそらく、多段階発がんモデルの観点から結腸の標的細胞の最有力候補である。APC遺伝子の生殖細胞突然変異は、ヒトとマウスの両方において腸での発がんの原因となっている。ヒトでは、変異型APCの遺伝は、大腸がんを発生しやすい家族性大腸腺腫症(FAP)と関連し、散発性結腸がんでは、APCの突然変異は初期に起こる体細胞突然変異である。APC遺伝子に生殖細胞突然変異を保有する個体は、数百から数千の結腸腺腫ポリープを発生し、治療せずに放置するとその一部ががん腫へと進行する。

(106) 原爆生存者とウラン鉱山作業者を対象とする研究では、放射線誘発肺がん(付属書E)は小細胞肺がん(SCLC)である可能性が高く、肺腺がん(ADC)である可能性は低いとみられる(Land et al., 1993)。マウスではSCLCが起こらず、ADCが最も一般的な肺がんタイプである。急性照射された雌のBALB/cマウスにおけるADC誘発は、LQモデルに合致することが示され、0.4 Gy/分および0.06 mGy/分照射に対する反応を比較したところ、線形項は線量率に非依存的であった(Ullrich, 1983)。また、DDREFは3 Gyで約4.2、2 Gyで約3.2であり、さらに線量分割研究から、DDREFは0.1 Gyで約1.1であると予想された(Ullrich et al., 1987)。同じマウス系統で誘導された乳腺腫瘍については、急性遷延分割照射または低線量率被ばくによる肺腫瘍の誘導頻度をLQ解析した結果、互いに一致していた。

(107) 呼吸気道では、放射線関連発がんの標的細胞は気管と中心型肺の主気管支の基底細胞、および末梢肺の異型クララ細胞*とII型肺胞細胞の中に存在すると考えられている(付属書E)。上皮幹細胞ニッチは、気道が終結し肺胞を形成するゾーン内に同定された。細気管支肺胞接合部にあるマウスの推定幹細胞(BASC)は、セクレトグロビン a1a (SCGBa1a) とII型細胞マーカーサーファクタントタンパク質C、Sca-1を共発現し、CD45とCD31については陰性である。分子解析の結果、ヒトADCとSCCでは異なる組織病理学的表現型を示す一方、

*訳注 現在、「クララ細胞」は「クラブ細胞」と呼ばれている(2020年)。

ゲノムプロファイルは1つの明確な SCC 特異的アンプリコンを除いてほぼ完全に重なっている (Tonon et al., 2005)。したがって、肺がんタイプごとに共通もしくは異なっている起源細胞について、より理解が進むであろう。さらに、照射された微小環境からの影響もありうる。例えば、放射線照射によりストレスがかかった領域への MSC の移動は、発がんにおける別のメカニズムあるいは誘因メカニズムとして誘導されている可能性がある。

(108) ヒトでの放射線誘発皮膚がん (付属書 F) は大部分が BCC である。従来の考えでは、放射線誘発皮膚がんのしきい線量は 8 ~ 10 Gy の範囲内に存在していたが、原爆生存者のデータから、BCC は中程度の線量、最低約 1 Gy での急性被ばくによって誘導可能であることが示された。マウスでは放射線は容易に SCC を引き起こすが BCC は起こさない一方、ラットでは誘導された皮膚腫瘍の約 20% が BCC であった。ラットでは付属器 (毛包と皮脂腺) 腫瘍は低線量の方が多く上に発生が遅く、類表皮腫瘍は高線量の方が多く上に発生が早いという傾向はあるものの、全腫瘍を合計した場合の線量-反応曲線は LQ モデルと一致した (および高 LET 放射線では線形性を示した)。生涯にわたって毎週 0.75 Gy または 1.5 Gy の放射線を反復照射したところ、1 回の被ばくの線量反応から予想される以上の腫瘍が発生したことから、単位線量あたりの事象数が増加した (増感の誘導) か、あるいはクローン形成増殖により初期の形質転換細胞の数が増加したことが示唆された (Burns and Albert, 1986a,b)。放射線は少なくとも約 180 μm を透過しないと腫瘍を誘発できず、毛包の成長フェーズやサイズにかかわらず 300 μm がほぼ最適であったことから、主な標的細胞は毛包の幹細胞ゾーン内にあることが示された。また、年齢は放射線誘発がんの発生率に明らかに影響を及ぼした。ラットでは、照射後 70 週目までに 1 匹あたり 2 つの腫瘍を誘発する線量 (中程度誘発線量) が、10 Gy (1 日齢) から 15 Gy (28 日), 17.5 Gy (58 日), および 30 Gy (99 日) へと増加した。この抵抗性の増加を、照射された皮膚の単位面積あたりの等効果として表すと、ラット 1 匹あたりの等効果線量の差は、1 日齢と 99 日齢との間で 3 倍であるが、照射された新生児の皮膚面積が成体ラットに比べてはるかに小さいことを考慮すれば、その差は約 2 桁大きくなる ($\times \sim 300$)。

(109) ヒト皮膚がんのモデルから、BCC の標的細胞は幹細胞、SCC の標的細胞は初期前駆細胞、乳頭腫の標的細胞は後期前駆細胞であると推定された (Sell, 2004)。これらの異なる細胞集団の分子生物学的特性については引き続き分析中であり、最も有力な静止期幹細胞は、高レベルの接着分子インテグリン $\alpha 6$ と低レベルのトランスフェリン受容体 CD71 ($\alpha 6^{\text{bri}}\text{CD71}^{\text{dim}}$) で識別できる。BrdU で標識したマウス毛包バルジ細胞の分裂に関する定量的データが存在しており、長期低頻度 SC 分裂モデルを支持している (Waghmare et al., 2008)。しかし、毛包幹細胞は古い DNA 鎖を保持せず、選択的な染色体の分配もしないことが示されている。今のところ、様々な皮膚がんタイプの標的細胞を識別する独自のマーカーは存在していない。

(110) 放射線誘発骨肉腫は、治療または職業による高線量電離放射線被ばくと関連があるとされている (付属書 G)。ただし、低線量被ばく後の骨肉腫の発生については推測の域を出

ない。LSS コホートの 80,000 名を分析して骨の肉腫（骨肉腫が最も一般的）の発生を評価したところ、しきい線量を約 0.85 Gy (95% CI 0.12 ~ 1.85 Gy) とした場合に良好な適合が見られ、このしきい値を超える範囲では線形の線量反応関係が見られた (Samartzis et al., 2011)。Chadwick ら (1995) は、ラジウム時計文字盤塗装工のデータをクローン増殖による 2 変異発がんモデルに適合させた。解析の結果、LQ 線量効果関係が適用可能であり、骨肉腫の自然（自発）罹患率は極めて低いため、低線量および低線量率での極めて低い AR と一致することが判明した。放射線誘発性骨がんに関する実験の多くはイヌで実施されている。低 LET β 放射体である ^{90}Sr の線量反応は非線形的であり、累積平均骨線量が 18 Gy より低い場合、腫瘍は発生しなかった（付属書 G）。このようにしきい線量があるかに高くなった原因として、線量測定における差、放射性核種による遷延照射、およびヒトに比べてイヌの寿命があるかに短いことが考えられる。骨芽細胞系列の骨形成 MSC は骨髄内に存在する。CD34⁺ 幹細胞と間葉系前駆細胞は放射線誘発骨がんの標的細胞候補である。マウスでは、これらの骨結合性 α 放射体の標的細胞は、骨内膜表面からわずか数十 μm 以内に位置しており、 α 粒子の飛程内である。

3.5 組織内での標的細胞の位置

(111) 様々な組織内での標的細胞の位置は、 α 粒子や低エネルギー電子など、体内組織中に留まる放射性核種からの短飛程粒子放出により受ける線量を計算する上で重要である。したがって、委員会は皮膚、呼吸気道や消化管、および骨格内での標的細胞の位置に関していくつかの判断と仮定をしている (ICRP, 1991, 1995, 2007)。本報告書と最近の出版物に含まれるデータに基づき、標的細胞の位置と特性を表 3.2 にまとめた。

(112) 幹細胞の位置が判明し明確に特定されている組織では、幹細胞が、発がん初期過程と進行過程において変異を蓄積する第一の標的であることから、幹細胞がその位置で受ける線量を推定することが妥当であると考えられる。しかし、特定のがんのタイプでは、幹細胞の直接の子孫細胞も発がんの標的になることがあり、その程度は組織によって異なり、多くの場合はよく分かっていない。一部の組織については、幹細胞とその直接の子孫が同じ微小環境を占めるため、線量評価の目的から標的を定義する上では、幹細胞がどこに位置するかはさほど大きなことではない。例えば表皮では、幹細胞とその直接の娘細胞が基底層に存在する。皮膚の起伏の深さには大きな差異があるが、防護線量の計算のために、ヒト表皮内での標的細胞の名目深度は 70 μm と見なされている。結腸の例では、粘膜表面からの距離は、深さ 280 ~ 300 μm のクリプト基底層と見なされ、主に腸管腔内の放射性核種からの照射を考慮する場合、この領域を拡大して前駆細胞まで含めても線量計算の結果はほとんど変わらない。ただし呼吸気道の場合は、気道内の標的細胞のタイプと位置に関する仮定が、 α 粒子を放出する ^{222}Rn の孫核種など、一部の放射性核種の推定線量の主要決定因子となりうる。骨肉腫については、つい最近

表 3.2. 様々な組織における放射線誘発がんの標的細胞の位置と特性

付属書 がん	ヒト標的細胞	マーカー	位 置
A 白血病	HSC (および一部の前駆細胞)	CD34 ⁺ , CD59 ⁺ , Thy1 ⁺ , CD38 ^{low/-} , c-Kit ^{-/low} , Lin ⁻	骨膜内と血管性ニッチ
B 乳房	乳房幹細胞	おそらく CD24 ⁺ CD29 ^{high} , K6	乳腺幹細胞ニッチ (明確ではない)
C 甲状腺	濾胞幹細胞	おそらく Oct4 ⁺ Pax8 ⁺ Tg ⁻	充実細胞巣
D 胃	粘膜幹細胞	おそらく 標識維持細胞 (デフェンシン 5 ⁻ , Muc2 ⁻ , クロモグラニン A ⁻)	胃小窩, 深さ 60 ~ 100 μm
D 結腸	粘膜幹細胞 (おそらく一部の娘細胞も)	Lgr5 ⁺ ; mTert ⁺ ; おそらく DCAMKL-1 陽性	クリプト底部, 深さ 280 ~ 300 μm
E 肺	おそらくクララ細胞, クララ変異型細胞, または細気管支肺胞幹細胞	SCGBa1a, サーファクタントタンパク質 C, Sca-1, CD45 ⁻ , CD31 ⁻ ; おそらく (c-KIT ⁺ , Nanog, Oct 3/4, KLF4, Sox2) 細胞も	細気管支肺胞管結合ゾーン, おそらく遠位肺ニッチも
F 皮膚	表皮幹細胞 - 基底細胞がん (初期前駆細胞 - 扁平上皮がん; 後期前駆細胞 - パピローマ)	α6 ^{bri} CD71 ^{dim} ; β6 ^{bri} /CD71 ^{dim} も	毛包間基底層, 一般的に深さ 70 μm
G 骨	間葉系幹細胞 一部の HSC	CD90, CD73, CD105, おそらく Stro-1, CD106, VCAM-1 CD34 ⁻	MSC ニッチと毛細毛管周囲 骨髄

HSC: 造血幹細胞

まで骨表面に隣接する 10 μm 層が標的と考えられていたが、現在は 40 ~ 50 μm 層とするのが適切であるとされている。白血病については、幹細胞は骨内膜と血管性ニッチ内に位置することが知られているが、赤色骨髄の平均線量計算をより精緻にすることは難しい。ただし、骨指向性 α 粒子放出体 (例えば ²³⁹Pu と ²²⁶Ra) による白血病リスクは、このような計算ではかなり過大評価されると認識されている。乳腺や甲状腺などの他の組織については、幹細胞候補がどの領域に分布するかは考慮されず、放射線の線量は組織平均として算出される。

3.6 細胞と組織を基盤とした考察

(113) がん罹患率のパラメータ (p.38, 表 3.1) とここで検討している 3 つの機構的因子, すなわち, (a) 幹細胞の数および放射線誘発突然変異に関する感受性, (b) 組織内での変異幹細胞の維持, (c) 十分な数の発がん素因変異を有する幹細胞集団のサイズ, との関係について,

これらの因子が各組織の放射線リスクの数値に寄与していることを示す決定的証拠はない。一例として、数については不確実性が大きいことに注意が必要ではあるが、現在の推定では、組織間での幹細胞数の差は重要な因子ではないと考えられている。ヒト1人あたりの推定総幹細胞数は、骨髄では約 10^8 (付属書A)、結腸では約 4×10^7 (付属書D)、および皮膚では約 2×10^7 (付属書F；表皮細胞35,000個あたり機能性幹細胞1個、およびヒト1人あたりの総表皮細胞数 8×10^{10})である。これらの数値は3桁以上の差があり、その順位はEARまたはERRで表されるがん罹患率に関する感受性の順位とは明らかに異なる(表3.1)。また、TomasettiとVogelstein(2015)が31の組織/位置での総幹細胞数を考察したところ、幹細胞数と自然発生(自発性)がんのリスクとの間の関連性を示唆する傾向が見られたものの、その傾向は幹細胞数に幹細胞あたりの生涯分裂数を掛けた場合ほどは強くなかった。いずれにしても、放射線リスクと総幹細胞分裂数との間の直接の相関性だけでは、小腸内での放射線誘発性がんが比較的少ないことを説明できそうにない。その生物学的理由として、小腸の幹細胞ゾーン内でのp53依存性アポトーシス、結腸でのBcl-2発現によるp53依存性アポトーシスの阻害、および親DNA鋳型鎖が保持される証拠などが挙げられる(Potten, 2004)。また、真の標的細胞集団を、特別な「潜在的」幹細胞も含む大きな集団とするか、部位間で異なる少数の放射線抵抗性mTert⁺幹細胞のみから構成される小さい集団とするかによって、選択する集団の間に違いが出てくる可能性もある。

(114) 放射線発がんに対する感受性が組織間で異なる背景のメカニズムは複数あると思われる。幹細胞数やターンオーバーといった組織特異的メカニズム、あるいは、DNA複製、DNA修復、細胞周期制御やアポトーシスといった細胞特異的メカニズムが含まれる。これらの分野の、特に組織幹細胞に関する知見はまだ十分ではない。一般的傾向として、放射線発がんリスクは、皮膚、結腸および胃など組織代謝速度が速い組織では高く、食道、肝臓、甲状腺および骨表面など組織代謝速度が遅い組織では低い。幹細胞の増殖速度が早ければ変異の蓄積速度も速くなるかもしれないが、前駆細胞のターンオーバー率が高いため、細胞が十分に変異を蓄積して完全な悪性を獲得するための時間は与えられていないと考えられてきた。増殖していない成体組織は、放射線発がんに対してほぼ耐性である。脳はその一例であるが、成体霊長類の脳でも少数のNSCはゆっくりと増殖している(Gould et al., 1999)。これに対し、乳房など感受性の高い組織の中にはあまり活発に増殖しないものもある(付属書B)。同様に、膀胱も放射線発がん感受性をもつことが知られているが、この組織はむしろ静止期の状態にある。したがって、組織の増殖活性から放射線発がんに対する組織の感受性を単純に予測することはできないようである。

(115) 一部の組織幹細胞は、DNA複製時の鋳型鎖の非対称分離、NHEJのような特殊なDNA修復システムの採用、利他的アポトーシス細胞死、および細胞分化などの特別なメカニズムを特徴としている。これらの細胞特性は、幹細胞ニッチの組織微小環境によって厳密に調

節されており、これが幹細胞の「ステムネス」の維持に重要である。したがって、これらの特性に混乱が生じると突然変異の蓄積につながりやすい。乳腺の場合、ニッチが放射線発がんの標的であることが示されている（B.4.2節）。いくつかの組織では、幹細胞が常にニッチをめぐる競合にさらされており、一部の幹細胞の排除につながっている。この排除が、放射線に対する組織特異的感受性の寄与因子である可能性がある。結論として、何らかのかたちで組織のがん感受性に寄与していると知られている、あるいは本報告書の中で推測されているメカニズムが多数あるが、それらの適用性や重要性については今のところまだ不明である。

3.7 放射線発がんの年齢依存性

3.7.1 自然発がんの年齢依存的発生

(116) 小児がんは、出生後から思春期までに発生するがんと定義され、親から受け継がれた発がん素因変異を保有する子供に発生すると考えられている。突然変異の獲得は、胎児発達または小児期成長中にも起こりうる。小児がんおよび電離放射線を含む病因に関する疫学的研究については、*Publication 90* (ICRP, 2003) に詳細に述べられている。小児がんの罹患率は、生児出生あたり約 1×10^{-4} である。小児がんのタイプは限られており、がんタイプごとに発症する年齢期がある (Ries et al., 1999)。例えば、遺伝性の網膜芽細胞腫は生後1年以内に発症する。加えて、この保因者は青年期頃に骨肉腫を発症する (Knudson, 1971; Abramson et al., 1984; Friend et al., 1986)。このような2相性パターンの発症は、非遺伝性の網膜芽細胞腫と骨肉腫でも見られる (Ries et al., 1999)。

(117) 成人がんは、体細胞が突然変異を獲得した結果発症すると考えられており、罹患率は年齢とともに確実に増加する (Armitage and Doll, 1954)。このように年齢依存的増加を示すことから、がんは平均寿命の長い先進国において死因の第1位となっている。がんの罹患率には性差がある。青年期までは男性の方がわずかに高く、70歳以上になると男性は女性のほぼ2倍になる (Bleyer et al., 2006)。成人がんの罹患率は、40歳代では女性が男性の2倍になるが、これはこの年齢層での女性特有のがんによるものである。

3.7.2 出生前放射線被ばくによるリスク

(118) Russell と Russell (1954) はマウスを用い、放射線影響の発生段階依存性について初めて綿密に調査した。妊娠雌マウスに放射線を照射したところ、着床前は胚死に対する高い感受性が見られた。ただし奇形は見られず、これが現在でも一般原則となっている。しかし、Pampfer と Streffer (1988) の報告では、腹壁破裂（乳児の腸が体外に出る出生異常）に関する特定の遺伝的素因を有するマウス系統を着床前にX線と中性子に被ばくさせたところ、腹壁破裂の誘発が観察された。他のマウス系統でも、電離放射線と遺伝毒性物質への曝露後に同様

な影響が報告されている。ただし、このような例は特定の遺伝的素因についてのみ観察された (ICRP, 2003; Jacquet, 2012)。奇形は、主に器官形成が起こる胚発生後期に被ばくした場合に誘発された。興味深いことに、Howlettら (1988) の古典的研究では、高い発がん性を示すラウス肉腫ウイルスをニワトリ胚に接種しても腫瘍形成が見られず、胚では形質転換表現型が強力に抑制されることが示唆された。また、孵化後にウイルスを接種されたニワトリはウイルス血症となり、外傷部位に腫瘍が発生した。これらの観察結果に基づくと、乳腺 (付属書 B)、甲状腺 (付属書 C) および結腸 (付属書 D) における放射線誘発による前がん性組織微小異形成によって示されるように、がんは組織幹細胞とそのニッチで構成される成人タイプの組織微小環境の中で発症する疾患であると推測したくなる。

(119) 胎児期被ばくの影響に関するヒトでの最大規模の研究の1つにオックスフォード小児がん調査 (OSCC) がある。英国内での小児がんによる死亡の症例対照研究として実施された OSCC では、子宮内 X 腺検査との関連性が見いだされ、胎児期は放射線に対する感受性が高く、小児白血病および他の小児がんでも 1 Gy あたりの ERR は 50 であった (Wakeford and Little, 2003)。子宮内被ばくした原爆生存者のがん罹患率の疫学的研究では、白血病以外の小児がんで高い ERR (1 Gy あたり 22) (わずか 2 症例に基づくもので統計学的には無意味である) が示唆されたが、小児白血病リスクの増加は見られなかった (Wakeford and Little, 2003)。Ohtaki ら (2004) の研究では、子宮内被ばくした原爆生存者から採取した末梢血リンパ球中の染色体転座を調べたところ、約 100 mGy を超える線量では線量反応はみとめられず、母親や他の成人では線量反応が見られたことと対照的であった。染色体異常が見られなかった原因として Ohtaki らは、胎児期の造血細胞が中線量 (通常、がんリスクを左右する細胞死滅を誘発する線量よりはるかに低い線量) での放射線照射による細胞死に高い感受性を示すことを挙げている。新たに確立された骨髄ニッチから幹細胞が競合により排除されることも、子宮内被ばくした原爆生存者のリンパ球に染色体異常が見られなかった原因の1つであると考えられる。成人発症型固形がんについては、1 Gy あたり 1.0 という中程度の ERR が得られ、全体的リスクは小児期被ばく時よりも低く、ERR は 1.7 であった (Preston et al., 2008)。注目すべき点として、子宮内被ばく者と小児被ばく者を合わせて解析した結果、線量反応は上向きの曲線を描いたことから、これらのコホートでのがん誘発に二次成分の存在が示唆された。委員会は大規模なレビューを実施したが、その当時は胎児期被ばくのリスクに関して明確な結論に達することはできなかった (ICRP, 2003)。子宮内被ばく者の固形がん発生に関する入手可能なデータおよび不確実性に基づき、ICRP (2007) は、子宮内被ばく後の生涯がんリスクは幼児期での被ばく後の生涯がんリスクと同等であると判断した。さらに最近のフォローアップ研究に基づくと、この仮定では子宮内被ばくの生涯リスクが過大評価されていると思われる (Preston et al., 2008)。

(120) 理想的には、疫学的研究で解決できない部分は実験的研究で補うべきである。しか

し、そのような実験的アプローチの問題点の1つが、ヒト小児がんの適切な動物モデルが存在しないことである。例えば、ヒト小児がんは比較的まれで、出生から15歳までの累積罹患率は約 10^{-4} である。実験的研究で使用する動物の数は通常100個体未満であるため、 10^{-4} の頻度で発生するがんを検出するには少なすぎる。したがって実験的研究は、ヒトの成人がんを模したがんの生涯発生率に対する子宮内被ばくの影響を分析するために実施される。実験用マウスとラットを用いたこれらの研究から、子宮内被ばくは新生児被ばくに比べて白血病や各種固形がんを誘発する効果が低いことが判明した (Upton et al., 1960; Sasaki, 1991; Inano et al., 1996; Di Majo et al., 2003)。Apc^{Min/+}マウスの放射線に対する年齢依存的感受性に関する詳細な研究から、感受性は10日齢新生児で最も高く、2日齢新生児、35日齢の若い成体、14日齢胎児、7日齢胚の順に低下していった (Ellender et al., 2006)。したがってマウスでの研究から、胎児期は全体的に新生児期よりも感受性が低く、初期胚期は白血病や固形がんの放射線誘発に対する感受性ははるかに低いことが示された。ただし、マウスではヒトに比べて胎児期が短く、これが2つの種間で異なる結果が得られた原因の1つであるかもしれない。出生前期における放射線発がん感受性に影響する様々なパラメータについては、*Publication 90* (ICRP, 2003) に詳述されている。OSCCは、妊娠第1期が小児がん誘発に対する感受性が最も高いと報告しており (Bithell and Stiller, 1988)、初期胚発生期は全体的に放射線発がんに対して非感受性であるというマウスでのデータとは異なる。考えられる理由の1つとして、妊娠第1期で受けた線量が第2期や第3期よりも高かった可能性があり (Mole, 1990)、感受性が明らかに高かったのは単に実験中に受けた線量に比例していただけかもしれない (Doll and Wakeford, 1997)。ただ、出生前被ばくと小児がんリスクの症例対照研究は、いずれも対象とした症例と対照について個人線量の再構築を実施していない点に注意すべきである。線量推定は全国調査に基づいており、診断装置のパラメータ、診断の反復回数や、記述されていない手順など、不確定の部分がある。

(121) 細胞特性について考えると、胎児期の幹細胞と出生後の幹細胞の違いを識別するのは困難である。したがって、放射線発がん感受性の違いは組織レベルで探す必要がある。胎児期組織の特徴の1つが明確なニッチ様構造の欠如である。これに対し成体では、組織幹細胞は幹細胞ニッチという明確な微小環境内に存在すると考えられる。成体タイプのニッチは、多くの組織では出生後に確立される。2.5.4で議論したように、例えば胎児発達中のHSCの主な増殖部位は肝臓である。HSCはその後骨髄ニッチに移動し定着する。新たに確立された骨髄ニッチの幹細胞収容数には限りがあり、そこへ膨大な数のHSCが移動するが、ニッチに定着できるのはG₀期のHSCのみであることが実証されている (Bowie et al., 2006)。この選択的定着が、異常なHSCを排除するための効率的なメカニズムとして働く。

(122) Ohtakiら (2004) は、子宮内被ばくした原爆生存者において、線量が50 mGyよりも低い場合に異常率がわずかに上昇はするが、通常リンパ球での染色体異常 (遺伝的不安定性)

は見られない。子宮内被ばくした原爆生存者に白血病が見られない原因はこのことに関わっているのかもしれない。またマウスにおいても子宮内被ばくで染色体異常は観察されなかった (Abramsson-Zetterberg et al., 2000; Nakano et al., 2007)。別な研究では、胎児造血系短期増殖幹細胞において放射線で (0.5 ~ 1.5 Gy) 誘発された不安定な染色体異常はその後の細胞分裂で排除されたが、長期増殖幹細胞では維持されていた (Devi and Satyamitra, 2005)。より最近の研究では、子宮内被ばくした HSC の排除には若干「漏れ」があることが示され、生き残った HSC のクローン増殖が検出されている (Nakano et al., 2012)。これらの研究結果は、2つの仮定によって説明できる。1つ目は、胎児 HSC は放射線による細胞死滅への感受性が高い必要はないということ、2つ目は、染色体突然変異を有する胎児 HSC は、胎児期から新生児期にかけて、おそらく骨髄ニッチをめぐる競合により優先的に排除されるということである。さらなる研究は当然必要であるが、組織レベルでの競合は造血組織内の異常幹細胞を排除するためのフィルターとして有効に働いていると考えられる。しかし、造血組織で得られた知見に矛盾して、子宮内被ばくしたラットでは、乳腺上皮細胞で染色体転座が維持されることが見いだされた (Nakano et al., 2014)。しかし、このような放射線照射胎児ラットではその後の乳がんリスクの増加は見られなかった (Imaoka et al., 2013)。したがって、胎児被ばくした動物における異常幹細胞の運命は組織ごとに異なると考えられる。前出 (120) 項で述べたように、胎児期に照射した $Apc^{Min/+}$ モデルマウスで放射線による腸腫瘍誘発への感受性が低かったのも (Ellender et al., 2006)、これとある程度似た理由からであろう。胎児発達中、腸は幹細胞層を有する単純な管として形成される (Crosnier et al., 2006)。マウスの場合、最初の分化である絨毛形成は 15 日齢の胎児で起こる。しかし、クリプト形成は生後 7 日目にならないと開始されない。よって、胎児期 ISC の数の多さに対し、クリプト幹細胞ニッチに定着する幹細胞の数が少ないことが示唆される。この数の違いが胎児幹細胞間での激しい競合をもたらし、この競合によって異常細胞が排除され、成体腸組織の維持に寄与していると考えられる。

(123) 新生児期における競合による異常細胞の排除は、放射線により損傷した幹細胞のみならず、自然発生した異常細胞に対しても起こると考えられる (Nakamura, 2005)。急性リンパ芽球性白血病 (ALL) は主要な小児がんで、特徴的な転座を有する。臍帯血サンプルで PCR 解析を実施したところ、新生児の約 1% が、小児 ALL に特異的な主な転座の 1 つである TEL/AML1 融合遺伝子を保有していた。この転座は、正常な胎児発達でも発生することが示されている (Mori et al., 2002)。実際、転座保有者の数は、このタイプの小児白血病罹患率より 2 桁も多く、発がん素因変異を有する細胞は、小児期の成長中に排除されている可能性が示唆される。出生後に発がん素因変異を有する細胞が排除される可能性については、ALL のバックグラウンド罹患率は 3 歳前後で最も高くなり、その後 20 歳までは年齢とともに急激に低下し、高齢者で再び増加するという事実から示唆される (Smith, 2005)。出生後の発達段階で HSC が骨髄ニッチに安定に定着することが、発がん素因変異を有する好ましくない細胞を選別するた

めのバリアとして働いているのではないかと推測したくなる。

(124) このようながん素因変異を有する細胞の排除は、他の多くの散発性小児がんでも起こっていると思われる (Ries et al., 1999)。神経堤を起源とする腫瘍である神経芽細胞腫は、小児期に最も多く見られる悪性腫瘍の1つで、15歳までの罹患率は10,000人に約8人である。しかし、生後3か月以内に死亡した乳児の剖検サンプルでは、前がん病変はむしろ普通に見られ、約200人に1人の割合で検出された (Beckwith and Perrin, 1963)。したがって、新生児での病変の発生率と神経芽細胞腫の罹患率にはかなりの差があり、大部分の前がん病変はなんらかのメカニズムにより排除されることが示唆される。これに合致するように、神経芽細胞腫の罹患率は生後最初の数か月が最も高く、その後急激に低下し、15歳までにゼロになる (Goodman et al., 1999)。このような罹患率が生後急激に低下するパターンは、他の小児がん、例えば網膜芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、および肝芽腫でも報告されている。これらの腫瘍については、ALLの場合と同様な、異常／前がん幹細胞の排除に加えて、前がん細胞の終末分化も、罹患率低下のメカニズムとして関与していると考えられる。

(125) マウスでの胎児被ばくに関するデータは、妊娠初期ではリスクが最小であることを示す傾向にある。しかし、妊娠17日目での被ばくは、肺および下垂体のがんを誘発することが示された (Sasaki, 1991)。興味深いことに、マウスではこれら2つの器官は妊娠17日目までに既に十分に発達している (Sheng and Westphal, 1999; Yu et al., 2004)。したがって、特定の組織が十分に発達している周産期の胎児被ばくによってもがんは誘発される可能性がある。マウスに比べてヒトは胎児発達の期間がはるかに長いため、特定の組織は周産期にも出生後と同等の感受性を示す可能性がある。Wakeford (2008) は、OSCC の骨盤計測診断の90%が妊娠最終月に実施されたと報告している。したがって、胎児発達の晩期は、出生後の新生児期と同等の放射線発がん感受性を示すと考えられる。その一方で、OSCC 調査に用いられたあらゆる小児がんタイプのRRが極めて近似していたことから、出生前X線検査との因果関係が疑われる (Boice and Miller, 1999; ICRP, 2003)。小児期被ばくの生涯RRはがんタイプによってかなり変動があることは注目するに値する (UNSCEAR, 2013)。

3.7.3 放射線によるがん誘発に対する小児の高い感受性

(126) 小児で白血病と一部の固形がんの放射線誘発に対する感受性が高いことは周知の事実である (ICRP, 2003)。放射線誘発性がんに対する小児の感受性については、最近のUNSCEARによる報告書において広く概説されており、感受性の高さはがんのタイプによって大きく異なる (UNSCEAR, 2013)。分析した23のがんタイプのうち、約25%について小児は成人より感受性が高かった。これらのタイプには白血病、甲状腺がん、皮膚がん、および脳腫瘍が含まれる。膀胱がんなど約15%のがんタイプについては小児の感受性は成人と同じであり、肺がんなど約10%のがんについては成人より感受性が低い。20%のがんタイプについて

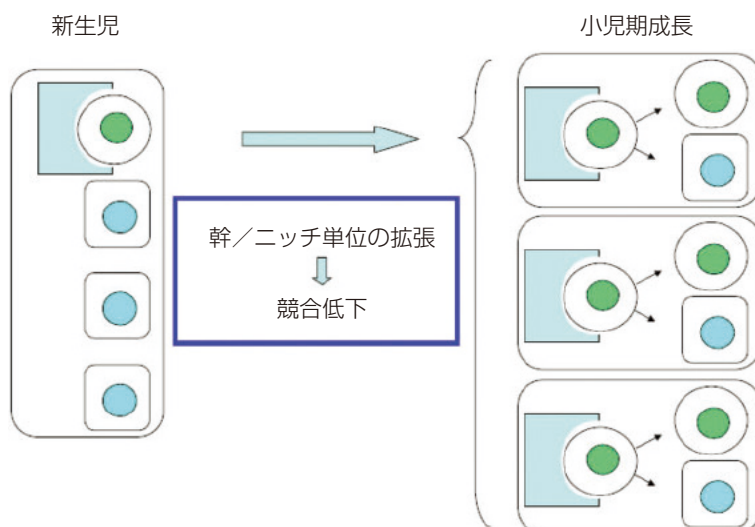


図 3.2 小児期成長中の組織幹細胞ニッチ量の拡張

は感受性の違いを結論付けるにはデータが不十分であり、30%のがんタイプについては放射線被ばく後にリスク増加が見られない。放射線誘発がんの ERR，特に若年性がんについては、被ばく時の年齢に反比例するがんタイプが多かった（若年でリスクが高く、到達年齢が上がるにつれ低下する）（Preston et al., 2007）。ALL の Gy あたりの ERR は 10 歳未満の小児では 15 超であり、年齢が上がるにつれてリスクが急激に低下する（Hsu et al., 2013）。注目すべきことに、若年性 ALL の ERR は高いが EAR はやや低く、これは小児でのがんのバックグラウンド罹患率が成人に比べてかなり低いことに起因する。小児期被ばくによる成人固形がんの Gy あたりの ERR は最大 3～5 であり、被ばく時の年齢が上がるにつれ急激に低下する。さらに、一部のがんでは、小児期被ばく後のがん発生までの期間が比較的短い。例えば、甲状腺がんの最短潜伏期間については、チェルノブイリ事故後の小児では 4 年以内に発症した（C.1 節）。結果として、小児期被ばく後の固形がんの単位線量あたりの生涯 ERR は約 1.0 となる（Pierce et al., 1996）。

(127) 白血病と一部の成人固形がんの放射線誘発に対する感受性が小児で高いのは、小児で幹細胞と前駆細胞の増殖速度が速いことに起因すると考えられる。しかし、これらの細胞は胚や胎児でも増殖が速いが、すでに詳述したように、発生段階での放射線発がん感受性は小児期ほど高くない。したがって、小児期で被ばく後の放射線誘発がんへの感受性が高い理由は、増殖などの細胞特性だけでは説明できない。ただし組織レベルでは、小児と成人とで大きく異なる特性が 1 つあり、これが放射線発がんに対する小児の感受性の高さに寄与しているかもしれない。上述したように、成体幹細胞ニッチは周産期前後に確立されるが、確立される時期は組織や動物種ごとに異なるようである。小児期の成長中は、幹細胞ニッチはその幹細胞とともに

に1つの単位を形成し、成長する体の需要に合わせてその数を増加させる（図3.2）。

(128) 腸の場合、この幹細胞／ニッチの増殖プロセスはクリプトの分裂によって達成される（Fujimitsu et al., 1996）。この分裂はクリプトのサイズ拡大から始まり、その後、底から分割して2つのクリプトが形成される。クリプトのサイズが拡大するとクリプトニッチの収容量も増えるため、ニッチ内での幹細胞間の競合が緩和される。加えて、ニッチ間の競合も緩和される。その結果、異常幹細胞が残りやすくなるため、腸内に変異が蓄積されやすい。したがって、幹細胞／ニッチ単位の増殖プロセスは、放射線被ばく後の小児のがん発生に対する感受性の高さに寄与している可能性がある。

3.7.4 成人期被ばくによる発がんリスク

(129) 一般に、放射線発がんリスクは被ばく時の年齢が上がるにつれて低下する。また、放射線被ばく後の到達年齢が上がるとリスクは低下する。成人期被ばくによるリスクは小児期被ばくに比べて低いが、これは幹細胞の細胞特性が変化することによって説明できる部分もある。例えば、小児幹細胞は頻繁に対称分裂を起こすことで成長する体の要求に応えるが、成体幹細胞はそれほど頻繁には対称分裂を起こさない。このため、前者は後者に比べて変異を起こしやすいことになる。また、小児期成長中の幹細胞は、上述したように体の成長に合わせて幹細胞ニッチの数が増加するため、競合にさらされる機会が少ない。実際、3.3.2で述べたように、成体幹細胞は小児幹細胞に比べて激しい競合にさらされており、これによってリスクが低く抑制されていると考えられる。

(130) 異常幹細胞の排除は動物モデルにおいて示されている。マウス乳がんの場合、放射線被ばくによって誘発されるイニシエーションされた細胞の数は、完全に悪性ながんに進行する細胞の数よりはるかに多い（Adams et al., 1987; Kamiya et al., 1995）。実際、ラットの乳がん発がんモデルでは、照射された乳腺クローン原性細胞13個に1個という高い頻度でイニシエーションされた細胞が発生しており、これは放射線照射により誘発された特定の変異で説明できるものではない（B55項）。高頻度で見られるイニシエーションされた細胞においても、新生物の発生頻度ははるかに低かったことから、このような異常細胞の十分な排除、あるいはその異常形質の抑制が起こったことが示唆される。

(131) 成人期での放射線被ばくについては、被ばく後の任意の時期でのERRは、小児被ばく後に比べて小さいのが一般的である。リスクは白血病では数年以内に、固形がんでは10年以上経過後に上昇が見られ、増加したERRはやがて被ばく者の到達年齢が上がるにつれて低下を始める。このようながんリスクが増加して低下するパターンは繰り返し観察されているが、最も信頼できるデータは疫学的研究から得られたデータ（Boice et al., 1985）、特に原爆生存者の研究から得られたデータである（Preston et al., 2007; Richardson et al., 2009; Hsu et al., 2013）。ArmitageとDoll（1954）の多段階発がんモデルに基づき、急性照射で1ヒット受けた

集団のRRは、到達年齢が上がるにつれて年齢の逆数で(1/年齢)減少すると予測される(Pierce and Mendelsohn, 1999)。最近、原爆生存者のデータが集積され、RRの低下率が推定された。推定値はがんタイプにより異なっていたが、全体として低下率はおおよそ年齢の2乗の逆数(1/年齢²)の範囲内にあった(Preston et al., 2007)。さらに、ラドンに被ばくしたウラン鉱山作業者の研究では、肺がんのRRは鉱山での作業をやめてから10年ごとに約50%ずつ低下するが、この低下率は約1/年齢³に比例する(Tomasek et al., 2008)。これらのRR低下率は1/年齢より高く、上述したように、組織内のイニシエーションされた細胞/前がん細胞が時間を追うにつれて失われることを示唆しているかもしれない。

(132) 全体として、上述した放射線発がんに対する年齢依存的感受性は以下のようにまとめられる：胚および胎児期では低から中程度、小児では高く、成人では低い。ただし、この放射線感受性のパターンについてのメカニズムに関する理解はまだ得られていない。過去に小児の放射線発がんに対する感受性が高い理由は、単純にこの時期はヒトの生涯の中で体細胞の増殖速度が速い時期であるからと推測されていた。しかし、この単純な推測では、胎児期では増殖速度がさらに速いにもかかわらず極めて高い放射線発がん感受性を伴わないという事実を説明するのが難しい。もちろん、後者については未だに意見の分かれるところがあるが。

3.8 今後の研究への提言

- 幹細胞/ニッチシステムとそれらの発がんに関わる放射線感受性については、骨髄、大腸そして皮膚などが、乳腺、甲状腺、肺、および骨などの組織よりも多くの知見が得られている。したがって、後者の(再生の遅い)組織における幹細胞系、その制御因子、そして急性および遷延照射に対する突然変異/機構的反応に関しては、さらなる研究が必要である。幹細胞とその低線量放射線反応に関する研究プログラム、例えば欧州原子力共同体による多施設 RISK-IR (リスク、幹細胞および組織動態-電離放射線) プロジェクト (<https://cordis.europa.eu/project/id/323267> *2020年3月現在) は、この極めて重要な分野での研究を支援している。
- ゲノム不安定性、非標的効果、および適応については広く研究がなされ、文献で詳しく考察されている。しかし、低線量での慢性照射による発がん効果へのこれらの寄与、そして放射線防護の原則の枠組み内でいかにして合意に到達するかについては不確実な部分が残っており、今後の課題である。
- 親DNA鋳型が幹細胞の非対称分裂中に保持されることで幹細胞集団内での突然変異負荷が低く抑えられるとするDNA不死化鎖仮説は、放射線発がんを防止する役割を果たしていると考えられる。本報告書で考察されている組織の一部では、このメカニズムを支持する証拠が得られている(例えば小腸クリプト、乳腺上皮および表皮)が、このメカニズムはHSC

には適合しないことが分かっている。したがって、さらに多くの組織タイプについて研究を実施し、この現象を呈する組織において、急性および遷延照射後の幹細胞で重要とされる発がん性変異の測定を試みることは有益であろう。

- 正常な幹細胞と放射線により損傷した幹細胞が幹細胞ニッチをめぐる競争することは、照射後の発がん事象が予想よりも少なくなる原因の1つと考えられているが、この考え方は、線量 1 Gy 以上の急性被ばく後の造血組織の研究結果が支持する。より低い線量、特に慢性被ばくの影響について研究すること、そして可能な限り他の組織でも調査することが有益であろう。
- DDREF の値については議論が分かれており、一部のヒト集団では他のヒト集団や実験動物系に比べて低くなるようである。この原因については現在のところよく分かっていない。また、被ばく時年齢の影響については、ヒト集団と実験動物系との間で、胎児期と新生児期での発がんに関する結果に矛盾が見られる。これらの差異を生体レベルで調整することで、放射線防護システムの一貫性と堅牢性が強化されるはずである。

参考文献

本書の1章から3章に関連する文献のみであり、付属書の文献は原著を参照のこと。

- Abramson, D.H., Ellsworth, R.M., Kitchin, F.D., Tung, G., 1984. Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors. Are they radiation-induced? *Ophthalmology* **91**, 1351–1355.
- Abramsson-Zetterberg, L., Zetterberg, G., Sundell-Bergman, S., Grawé, J., 2000. Absence of genomic instability in mice following prenatal low dose-rate gamma-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **76**, 971–977.
- Adams, L.M., Ethier, S.P., Ullrich, R.L., 1987. Enhanced in vitro proliferation and in vivo tumorigenic potential of mammary epithelium from BALB/c mice exposed in vivo to gamma-radiation and/or 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Cancer Res.* **47**, 4425–4431.
- Adiga, S.K., Toyoshima, M., Shiraiishi, K., et al., 2007. p21 provides stage specific DNA damage control to preimplantation embryos. *Oncogene* **26**, 6141–6149.
- Aladjem, M.I., Spike, B.T., Rodewald, L.W., et al., 1998. ES cells do not activate p53 dependent stress responses and undergo p53 independent apoptosis in response to DNA damage. *Curr. Biol.* **8**, 145–155.
- Allen, T.D., Dexter, T.M., 1976. Cellular interrelationships during in vitro granulopoiesis. *Differentiation* **6**, 191–194.
- Allsopp, R.C., Cheshier, S., Weissman, I.L., 2001. Telomere shortening accompanies increased cell cycle activity during serial transplantation of hematopoietic stem cells. *J. Exp. Med.* **193**, 917–924.
- Andarawewa, K.L., Erickson, A.C., Chou, W.S., et al., 2007. Ionizing radiation predisposes nonmalignant human mammary epithelial cells to undergo transforming growth factor beta induced epithelial to mesenchymal transition. *Cancer Res.* **67**, 8662–8670.
- Arai, F., Hirao, A., Ohmura, M., et al., 2004. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell* **118**, 149–161.
- Armakolas, A., Klar, A.J., 2006. Cell type regulates selective segregation of mouse chromosome 7 DNA strands in mitosis. *Science* **311**, 1146–1149.
- Armitage, P., Doll, R., 1954. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br. J. Cancer* **8**, 1–12.
- Artandi, S.E., DePinho, R.A., 2010. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis* **31**, 9–18.
- Bachoo, R.M., Maher, E.A., Ligon, K.L., et al., 2002. Epidermal growth factor receptor and Ink4a/Arf: convergent mechanisms governing terminal differentiation and transformation along the neural stem cell to astrocyte axis. *Cancer Cell* **1**, 269–277.
- Bao, S., Wu, Q., McLendon, R.E., et al., 2006. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* **444**, 756–760.
- Barker, N., van Es, J.H., Kuipers, J., et al., 2007. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* **449**, 1003–1007.
- Barker, N., Ridgway, R.A., van Es, J.H., et al., 2009. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature* **457**, 608–611.
- Barrocal, V., 2009. Mouse differentiating spermatogonia can generate germinal stem cells in vivo. *Nat. Cell Biol.* **11**, 190–196.
- Becker, D., Elsasser, T., Tonn, T., et al., 2009. Response of human hematopoietic stem and progenitor cells to energetic carbon ions. *Int. J. Radiat. Biol.* **85**, 1051–1059.
- Beckwith, J.B., Perrin, E.V., 1963. In situ neuroblastomas: a contribution to the natural history of

- neural crest tumors. *Am. J. Pathol.* **43**, 1089–1104.
- Bedford, J.S., Dewey, W.C., 2002. Radiation Research Society. 1952–2002. Historical and current highlights in radiation biology: has anything important been learned by irradiating cells? *Radiat. Res.* **158**, 251–291.
- BEIR VII, 2006. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR VII, Phase 2. National Academies Press, Washington, DC.
- Bergmann, O., Bhardwaj, R.D., Bernard, S., et al., 2009. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* **324**, 98–102.
- Bertoncello, I., Williams, B., 2004. Hematopoietic stem cell characterization by Hoechst 33342 and rhodamine 123 staining. *Meth. Mol. Biol.* **263**, 181–200.
- Bithell, J.F., Stiller, C.A., 1988. A new calculation of the carcinogenic risk of obstetric X-raying. *Stat. Med.* **7**, 857–864.
- Blasco, M.A., 2007. Telomere length, stem cells and aging. *Nat. Chem. Biol.* **3**, 640–649.
- Bleyer, A., O’Learn, M.R.B., et al., 2006. Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age. In: Ries, L.A.G., Smith, M.A., Gurney, L.G., et al. (Eds.), *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
- Boice, J.D. Jr, Day, N.E., Andersen, A., et al., 1985. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J. Natl. Cancer Inst.* **74**, 955–975.
- Boice, J.D. Jr, Fry, R.J., 1995. Radiation carcinogenesis in the gut. In: Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), *Radiation and Gut*. Elsevier, pp. 291–306.
- Boice, J.D. Jr, Miller, R.W., 1999. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* **59**, 227–233.
- Bondar, T., Medzhitov, R., 2010. p53-mediated hematopoietic stem and progenitor cell competition. *Cell Stem Cell* **6**, 309–322.
- Bowie, M.B., McKnight, K.D., Kent, D.G., et al., 2006. Hematopoietic stem cells proliferate until after birth and show a reversible phase-specific engraftment defect. *J. Clin. Invest.* **116**, 2808–2816.
- Brugmans, L., Kanaar, R., Essers, J., 2007. Analysis of DNA double-strand break repair pathways in mice. *Mutat. Res.* **614**, 95–108.
- Burns, F.J., Albert, R.E., 1986a. Dose–response for radiation-induced cancer in rat skin. In: Burns, F.J., Upton, A.C., Silini, G. (Eds.), *Radiation Carcinogenesis and DNA Alterations*. Plenum Press, New York, pp. 51–70.
- Burns, F.J., Albert, R.E., 1986b. Radiation carcinogenesis in rat skin. In: Upton, A.C., Albert, R.E., Burns, F.J., et al. (Eds.), *Radiation Carcinogenesis*, Elsevier, New York, pp. 199–214.
- Cairns, J., 1975. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* **255**, 197–200.
- Calvi, L.M., Adams, G.B., Weibrecht, K.W., et al., 2003. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* **425**, 841–846.
- Carpenter, M.K., Rosler, E., Rao, M.S., 2003. Characterization and differentiation of human embryonic stem cells. *Clon. Stem Cells* **5**, 79–88.
- Caughey, R.W., Michels, K.B., 2009. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *Int. J. Cancer* **124**, 2658–2670.
- Chadwick, K.H., Leenhouts, H.P., Laheij, G.M.H., et al., 1995. The implications of a two-mutation carcinogenesis model for internal emitters. In: van Kaick, G., Karaoglou, A., Kellerer, A.M. (Eds.), *Health Effects of Internally Deposited Radionuclides: Emphasis on Radium and Thorium*. World Scientific, Singapore, pp. 353–360.
- Chamberlain, G., Fox, J., Ashton, B., et al., 2007. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* **25**, 2739–2749.
- Chambers, S.M., Shaw, C.A., Gatz, C., et al., 2007. Aging hematopoietic stem cells decline in

- function and exhibit epigenetic dysregulation. *PLoS Biol.* **5**, e201.
- Chen, M.F., Lin, C.T., Chen, W.C., et al., 2006. The sensitivity of human mesenchymal stem cells to ionizing radiation. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* **66**, 244–253.
- Cheng, J., Turkel, N., Hemati, N., et al., 2008. Centrosome misorientation reduces stem cell division during ageing. *Nature* **456**, 599–604.
- Cheng, T., Rodrigues, N., Shen, H., et al., 2000. Hematopoietic stem cell quiescence maintained by p21cip1/waf1. *Science* **287**, 1804–1808.
- Chokkalingam, A.P., Metayer, C., Scelo, G., et al., 2012. Fetal growth and body size genes and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes Control* **23**, 1577–1585.
- Clayton, E., Doupe, D.P., Klein, A.M., et al., 2007. A single type of progenitor cell maintains normal epidermis. *Nature* **446**, 185–189.
- Clifton, K.H., Tanner, M.A., Gould, M.N., 1986. Assessment of radiogenic cancer initiation frequency per clonogenic rat mammary cell in vivo. *Cancer Res.* **46**, 2390–2395.
- Cobaleda, C., Jochum, W., Busslinger, M., 2007. Conversion of mature B cells into T cells by dedifferentiation to uncommitted progenitors. *Nature* **449**, 473–477.
- Counter, C.M., Avilion, A.A., LeFeuvre, C.E., et al., 1992. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J.* **11**, 1921–1929.
- Crasta, K., Ganem, N.J., Dagher, R., et al., 2012. DNA breaks and chromosome pulverization from errors in mitosis. *Nature* **482**, 53–58.
- Crosnier, C., Stamatakis, D., Lewis, J., 2006. Organizing cell renewal in the intestine: stem cells, signals and combinatorial control. *Nat. Rev. Genet.* **7**, 349–359.
- d'Adda di Fagagna, F., Reaper, P.M., Clay-Farrace, L., et al., 2003. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature* **426**, 194–198.
- Danet, G.H., Pan, Y., Luonog, J.L., et al., 2003. Expansion of human SCID-repopulating cells under hypoxic conditions. *J. Clin. Invest.* **112**, 126–135.
- Daniel, C.W., Young, L.J., Medina, D., et al., 1971. The influence of mammogenic hormones on serially transplanted mouse mammary gland. *Exp. Gerontol.* **6**, 95–101.
- Darby, S.C., Hill, D., Auvinen, A., et al., 2005. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ (Clin. Res. Ed.)* **330**, 223.
- Darby, S., Hill, D., Deo, H., et al., 2006. Residential radon and lung cancer – detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand. J. Work Environ. Health.* **32**(Suppl. 1), 1–83.
- Deriano, L., Roth, D.B., 2013. Modernizing the nonhomologous end-joining repertoire: alternative and classical NHEJ share the stage. *Annu. Rev. Genet.* **47**, 433–455.
- Devi, P.U., Satyamitra, M., 2005. Tracing radiation induced genomic instability in vivo in the haemopoietic cells from fetus to adult mouse. *Br. J. Radiol.* **78**, 928–933.
- Dick, J.E., 2003. Breast cancer stem cells revealed. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100**, 3547–3549.
- Doll, R., Wakeford, R., 1997. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br. J. Radiol.* **70**, 130–139.
- Dontu, G., Abdallah, W.M., Foley, J.M., et al., 2003. In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes Dev.* **17**, 1253–1270.
- Dove, W.F., Cormier, R.T., Gould, K.A., et al., 1998. The intestinal epithelium and its neoplasms: genetic, cellular and tissue interactions. *Phil. Trans. R. Soc.* **353**, 915–923.
- Ellender, M., Harrison, J.D., Kozlowski, R., et al., 2006. In utero and neonatal sensitivity of ApcMin/+ mice to radiation-induced intestinal neoplasia. *Int. J. Radiat. Biol.* **82**, 141–151.
- Ellender, M., Harrison, J.D., Meijne, E., et al., 2011. Intestinal tumours induced in Apc(Min/+) mice by X-rays and neutrons. *Int. J. Radiat. Biol.* **87**, 385–399.
- EPA, 2011. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population. US

- Environmental Protection Agency Publication 402-R-11-001. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- Essers, J., van Steeg, H., de Wit, J., et al., 2000. Homologous and non-homologous recombination differentially affect DNA damage repair in mice. *EMBO J.* **19**, 1703–1710.
- Evans, M.J., Kaufman, M.H., 1981. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* **292**, 154–156.
- Ezashi, T., Das, P., Roberts, R.M., 2005. Low O₂ tensions and the prevention of differentiation of hES cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 4783–4788.
- Falconer, E., Chavez, E.A., Henderson, A., et al., 2010. Identification of sister chromatids by DNA template strand sequences. *Nature* **463**, 93–97.
- Feinendegen, L.E., 1985. Microdosimetric approach to raw analysis of cell responses at low dose and low dose rate. *Radiat. Prot. Dosimetry* **13**, 299–306.
- Fisher, D.R., Hendry, J.H., 1987. Dose fractionation and hepatocyte clonogens: alpha/beta – 1.2 Gy, and beta decreases with increasing delay before assay. *Radiat. Res.* **113**, 51–57.
- Fitzgerald, T.J., Henault, S., Santucci, M.A., et al., 1989. Recombinant murine GM-CSF increase resistance of some factor dependent hematopoietic progenitor cells in low-dose rate gamma irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **17**, 323–335.
- Flores, I., Benetti, R., Blasco, M.A., 2006. Telomerase regulation and stem cell behaviour. *Curr. Opin. Cell Biol.* **18**, 254–260.
- Flores, I., Canela, A., Vera, E., et al., 2008. The longest telomeres: a general signature of adult stem cell compartments. *Genes Dev.* **22**, 654–667.
- Flores, I., Blasco, M.A., 2009. A p53-dependent response limits epidermal stem cell functionality and organismal size in mice with short telomeres. *PLoS One* **4**, e4934.
- Friedberg, E.C., Walker, G.C., Siede, W., 2006. DNA Repair and Mutagenesis. American Society for Microbiology Press, Washington, DC.
- Friend, S.H., Bernards, R., Rogelj, S., et al., 1986. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* **323**, 643–646.
- Fuchs, E., Tumber, T., Guasch, G., 2004. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell* **116**, 769–778.
- Fujimitsu, Y., Nakanishi, H., Inada, K., et al., 1996. Development of aberrant crypt foci involves a fission mechanism as revealed by isolation of aberrant crypts. *J. Cancer Res.* **87**, 1199–1203.
- Goetz, W., Morgan, W.F., Baulch, J., 2011. The effect of radiation quality on genomic DNA methylation profiles in irradiated human cell lines. *Radiat. Res.* **175**, 575–587.
- Gonzalez-Suarez, E., Samper, E., Flores, J.M., et al., 2000. Telomerase-deficient mice with short telomeres are resistant to skin tumorigenesis. *Nat. Genet.* **26**, 114–117.
- Goodhead, D.T., 1985. Saturable repair models of radiation action in mammalian cells. *Radiat. Res.* **8**, S58–S67.
- Goodman, M.T., Gurney, J.G., Smith, M.A., et al., 1999. Cancer incidence and survival among children and adolescents: sympathetic nervous system tumors. In: Ries, L., Smith, M.A., Gurney, L.G., et al. (Eds.), *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
- Gould, E., Reeves, A.J., Graziano, M.S., et al., 1999. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* **286**, 548–552.
- Gould, M.N., Cathers, L.E., Clifton, K.H., et al., 1984. The influence of in situ repair systems on survival of several irradiated parenchymal cell types. *Br. J. Cancer* **6**(Suppl.), 191–195.
- Gragtmans, N.J., Myers, D.K., Johnson, J.R., et al., 1984. Occurrence of mammary tumors in rats after exposure to tritium beta rays and 200-kVp X rays. *Radiat. Res.* **99**, 636–650.
- Grayson, W.L., Zhao, F., Bunnell, B., et al., 2007. Hypoxia enhances proliferation and tissue formation of human mesenchymal stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **358**, 948–953.
- Griffin, C., Waard, H., Deans, B., et al., 2005. The involvement of key DNA repair pathways in the formation of chromosome rearrangements in embryonic stem cells. *DNA Repair* **4**, 1019–1027.

- Gu, Y., Jin, S., Gao, Y., et al., 1997. Ku70-deficient embryonic stem cells have increased ionizing radiosensitivity, defective DNA end-binding activity, and inability to support V(D)J recombination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 8076–8081.
- Gundry, R.L., Boheler, K.R., Van Eyk, J.E., et al., 2008. A novel role for proteomics in the discovery of cell-surface markers on stem cells: scratching the surface. *Proteomics Clin. Appl.* **2**, 892–903.
- Gurley, K.E., Moser, R., Gu, Y., et al., 2009. DNA-PK suppresses a p53-independent apoptotic response to DNA damage. *EMBO Rep.* **10**, 87–93.
- Harfouche, G., Vaigot, P., Rachidi, W., et al., 2010. FGF2 Signaling is critical for DNA repair in human keratinocyte stem cells. *Stem Cells* **28**, 1639–1648.
- Harrington, L., 2004. Does the reservoir for self-renewal stem from the ends? *Oncogene* **23**, 7283–7289.
- Harrison, D.E., Jordan, C.T., Zhong, R.K., et al., 1993. Primitive hemopoietic stem cells: direct assay of most productive populations by competitive repopulation with simple binomial, correlation and covariance calculations. *Exp. Hematol.* **21**, 206–219.
- Hemmati, H.D., Nakano, I., Lazareff, J.A., et al., 2003. Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100**, 15178–15183.
- Hendry, J.H., 1985. Survival curves for normal-tissue clonogens: a comparison of assessments using in vitro, transplantation, or in situ techniques. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* **47**, 3–16.
- Hirouchi, T., Akabane, M., Tanaka, S., et al., 2011. Cell surface marker phenotypes and gene expression profiles of murine radiation-induced acute myeloid leukemia stem cells are similar to those of common myeloid progenitors. *Radiat. Res.* **176**, 311–322.
- Howlett, A.R., Carter, V.C., Martin, G.S., et al., 1988. pp60v-src tyrosine kinase is expressed and active in sarcoma-free avian embryos microinjected with Rous sarcoma virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**, 7587–7591.
- Hsu, P.H., Hanawalt, P.C., Nospikel, T., 2007. Nucleotide excision repair phenotype of human acute myeloid leukemia cell lines at various stages of differentiation. *Mut. Res.* **614**, 3–15.
- Hsu, W.L., Preston, D.L., Soda, M., et al., 2013. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiat. Res.* **179**, 361–382.
- ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Ann. ICRP* **21**(1–3).
- ICRP, 1992. The biological basis for dose limitation in the skin. ICRP Publication 59. *Ann. ICRP* **22**(2).
- ICRP, 1995. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: the skeleton. ICRP Publication 70. *Ann. ICRP* **25**(2).
- ICRP, 1998. Genetic susceptibility to cancer. ICRP Publication 79. *Ann. ICRP* **28**(1/2).
- ICRP, 2003. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP Publication 90. *Ann. ICRP* **33**(1/2).
- ICRP, 2005. Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. ICRP Publication 99. *Ann. ICRP* **35**(4).
- ICRP, 2006. Human alimentary tract model for radiological protection. ICRP Publication 100. *Ann. ICRP* **36**(1/2).
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* **37**(2–4).
- ICRP, 2010. Lung cancer risk from radon and progeny, and statement on radon. ICRP Publication 115. *Ann. ICRP* **40**(1).
- ICRP, 2012. ICRP statement on tissue reactions/early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP Publication 118. *Ann. ICRP* **41**(1/2).
- Imaoka, T., Nishimura, M., Daino, K., et al., 2013. Influence of age on the relative biological effectiveness of carbon ion radiation for induction of rat mammary carcinoma. *Int. J. Radiat.*

- Oncol. Biol. Phys.* **85**, 1134–1140.
- Inano, H., Suzuki, K., Onoda, M., et al., 1996. Susceptibility of fetal, virgin, pregnant and lactating rats for the induction of mammary tumors by gamma rays. *Radiat. Res.* **145**, 708–713.
- Inomata, K., Aoto, T., Binh, N.T., 2009. Genotoxic stress abrogates renewal of melanocyte stem cells by triggering their differentiation. *Cell* **137**, 1088–1099.
- Iscove, N.N., Nawa, K., 1997. Hematopoietic stem cells expand during serial transplantation in vivo without apparent exhaustion. *Curr. Biol.* **7**, 805–808.
- Ito, K., Hirao, A., Arai, F., et al., 2006. Reactive oxygen species act through p38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells. *Nat. Med.* **12**, 446–451.
- Ito, T., Seyama, T., Iwamoto, K.S., et al., 1993a. In vitro irradiation is able to cause RET oncogene rearrangement. *Cancer Res.* **53**, 2940–2943.
- Ito, T., Seyama, T., Mizuno, T., et al., 1993b. Induction of BCR-ABL fusion genes by in vitro X-irradiation. *Jpn. J. Cancer Res.* **84**, 105–109.
- Ivanovic, Z., Bartolozzi, B., Bernabei, P.A., et al., 2000. Incubation of murine bone marrow cells in hypoxia ensures the maintenance of marrow-repopulating ability together with the expansion of committed progenitors. *Br. J. Haematol.* **108**, 424–429.
- Jacob, P., Rühm, W., Walsh, L., et al., 2009. Is cancer risk of radiation workers larger than expected? *Occup. Environ. Med.* **66**, 789–796.
- Jacquet, P., 2012. Developmental defects and genomic instability after x-irradiation of wildtype and genetically modified mouse pre-implantation and early post-implantation embryos. *J. Radiol. Prot.* **32**, R13–R36.
- Jirtle, R.L., Michalopoulos, G., 1985. A clonal assay in vivo for parenchymal hepatocytes. In: Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), *Cell Clones: Manual of Mammalian Cell Techniques*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 139–151.
- Kamiya, K., Kim, N.D., Gould, M.N., et al., 1991. Repair of potentially lethal damage in rat mammary clonogens following irradiation in organoid culture. *Int. J. Radiat. Biol.* **59**, 1207–1216.
- Kamiya, K., Yasukawa-Barnes, J., Mitchen, J.M., et al., 1995. Evidence that carcinogenesis involves an imbalance between epigenetic high-frequency initiation and suppression of promotion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 1332–1336.
- Karlseder, J., Broccoli, D., Dai, Y., et al., 1999. p53- and ATM-dependent apoptosis induced by telomeres lacking TRF2. *Science* **283**, 1321–1325.
- Kellerer, A.M., Rossi, H.M., 1972. The theory of dual radiation action. *Curr. Top. Radiat. Res. Quart.* **8**, 85–158.
- Kiel, M.J., He, S., Ashkenazi, R., et al., 2007. Haematopoietic stem cells do not asymmetrically segregate chromosomes or retain BrdU. *Nature* **449**, 238–242.
- Klein, A.M., Nakagawa, T., Ichikawa, R., et al., 2010. Mouse germ line stem cells undergo rapid and stochastic turnover. *Cell Stem Cell* **7**, 214–224.
- Klihues, P., Cavenee, K., 2000. World Health Organization Classification of Tumors of the Nervous System. IARC Press, Lyon.
- Knudson, A.G. Jr, 1971. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **68**, 820–823.
- Kodama, Y., Ohtaki, K., Nakano, M., et al., 2005. Clonally expanded T-cell populations in atomic bomb survivors do not show excess levels of chromosome instability. *Radiat. Res.* **164**, 618–626.
- Kominami, R., Niwa, O., 2006. Radiation carcinogenesis in mouse thymic lymphomas. *Cancer Sci.* **97**, 575–581.
- Krivtsov, A.V., Twomey, D., Feng, Z., et al., 2006. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature* **442**, 818–822.
- Land, C.E., Shimosato, Y., Saccomanno, G., et al., 1993. Radiation-associated lung cancer: a comparison of the histology of lung cancers in uranium miners and survivors of the atomic

- bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Radiat. Res.* **134**, 234–243.
- Lange, C., Brunswig-Spickenheier, B., Cappallo-Obermann, H., et al., 2011. Radiation rescue: mesenchymal stromal cells protect from lethal irradiation. *PLoS One* **6**, e14486.
- Lansdorp, P.M., 2007. Immortal strands? Give me a break. *Cell* **129**, 1244–1247.
- Lapidot, T., Sirard, C., Vormoor, J., et al., 1994. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* **367**, 645–648.
- Lawson, D.A., Witte, O.N., 2007. Stem cells in prostate cancer initiation and progression. *J. Clin. Invest.* **117**, 2044–2050.
- Lee, H.W., Blasco, M.A., Gottlieb, G.J., et al., 1998. Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. *Nature* **392**, 569–574.
- Lee, W., Shleien, B., Telles, N.C., et al., 1979. An accurate method of ^{131}I dosimetry in the rat thyroid. *Radiat. Res.* **79**, 55–62.
- Lee, W., Chiacchierini, R.P., Shleien, B., et al., 1982. Thyroid tumors following ^{131}I or localized X irradiation to the thyroid and pituitary glands in rats. *Radiat. Res.* **92**, 307–319.
- Li, T.S., Marban, E., 2010. Physiological levels of reactive oxygen species are required to maintain genomic stability in stem cells. *Stem Cells* **28**, 1178–1185.
- Li, Y.Q., Fan, C.Y., O'Connor, P.J., et al., 1992. Target cells for the cytotoxic effects of carcinogens in the murine small bowel. *Carcinogenesis* **13**, 361–368.
- Lin, Q., Lee, Y.J., Yun, Z., 2006. Differentiation arrest by hypoxia. *J. Biol. Chem.* **281**, 30678–30683.
- Little, M.P., Hendry, J.H., Pushkin, J.E., 2016. Lack of correlation between stem-cell proliferation and radiation- or smoking-associated cancer risk. *PLoS One* **11**, e0150335.
- Liu, C., Kawata, T., Shigematsu, N., et al., 2010. A comparison of chromosome repair kinetics in G(0) and G(1) reveals that enhanced repair fidelity under noncycling conditions accounts for increased potentially lethal damage repair. *Radiat. Res.* **174**, 566–573.
- Liu, J., Finkel, T., 2006. Stem cell aging: what bleach can teach. *Nat. Med.* **12**, 383–384.
- Lobrich, M., Jeggo, P.A., 2005. Harmonising the response to DSBs: a new string in the ATM bow. *DNA Repair* **4**, 749–759.
- Loeffler, M., Birke, A., Winton, D., et al., 1993. Somatic mutation, monoclonality and stochastic models of stem cell organization in the intestinal crypt. *J. Theor. Biol.* **160**, 471–491.
- Lopez-Garcia, C., Klein, A.M., Simons, B.D., et al., 2010. Intestinal stem cell replacement follows a pattern of neutral drift. *Science* **330**, 822–825.
- Lord, B.I., Austin, A.L., Ellender, M., et al., 2001. Tumorigenic target cell regions in bone marrow studied by localized dosimetry of ^{239}Pu , ^{241}Am and ^{233}U in the mouse femur. *Int. J. Radiat. Biol.* **77**, 665–678.
- Lu, F., Wong, C.S., 2005. A clonogenic survival assay of neural stem cells in rat spinal cord after exposure to ionizing radiation. *Radiat. Res.* **163**, 63–71.
- M'Kacher, R., Bennaceur-Griscelli, A., Girinski, T.H., et al., 2007. Telomere shortening and associated chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes of patients with Hodgkin lymphoma prior to any treatment are predictive of second cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **68**, 465–471.
- Malashicheva, A.B., Kislyakova, T.V., Aksenov, N.D., et al., 2000. F9 embryonal carcinoma cells fail to stop at G1/S boundary of cell cycle after gamma-irradiation due to p21WAF1/CIP1 degradation. *Oncogene* **19**, 3858–3865.
- Marotta, V., Guerra, A., Sapio, M.R., et al., 2011. RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid diseases: a clinical standpoint. *Eur. J. Endocrinol.* **165**, 499–507.
- Martin, G.R., 1981. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**, 7634–7638.
- Marusyk, A., 2009. Irradiation alters selection for oncogenic mutations in hematopoietic progenitors. *Cancer Res.* **69**, 7262–7269.
- Marusyk, A., Porter, C.C., Zaberezhnyy, V., et al., 2010. Irradiation selects for p53-deficient hematopoietic progenitors. *PLoS Biol.* **8**, e1000324.

- Merritt, A.J., Potten, C.S., Watson, A.J., et al., 1995. Differential expression of bcl-2 in intestinal epithelia. Correlation with attenuation of apoptosis in colonic crypts and the incidence of colonic neoplasia. *J. Cell Sci.* **108**, 2261–2271.
- Miller, C.L., Eaves, C.J., 1997. Expansion in vitro of adult murine hematopoietic stem cells with transplantable lympho-myeloid reconstituting ability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 13648–13653.
- Mohrin, M., Bourke, E., Alexander, D., et al., 2010. Hematopoietic stem cell quiescence promotes error-prone DNA repair and mutagenesis. *Cell Stem Cell* **7**, 174–185.
- Mole, R.H., 1990. Childhood cancer after prenatal exposure to diagnostic X-ray examinations in Britain. *Br. J. Cancer* **62**, 152–168.
- Mole, R.H., Major, I.R., 1983. Myeloid leukaemia frequency after protracted exposure to ionizing radiation: experimental confirmation of the flat dose-response found in ankylosing spondylitis after a single treatment course with X-rays. *Leukemia Res.* **7**, 295–300.
- Mole, R.H., Papworth, D.G., Corp, M.J., 1983. The dose-response for x-ray induction of myeloid leukaemia in male CBA/H mice. *Br. J. Cancer* **47**, 285–291.
- Montgomery, R.K., Carlone, D.L., Richmond, C.A., et al., 2011. Mouse telomerase reverse transcriptase (mTert) expression marks slowly cycling intestinal stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108**, 179–184.
- Mori, H., Colman, S.M., Xiao, Z., et al., 2002. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 8242–8247.
- Moriconi, F., Malik, I., Ahmad, G., et al., 2009. Effect of irradiation on gene expression of rat liver adhesion molecules: in vivo and in vitro studies. *Strahlenther. Onkol.* **185**, 460–468.
- Morrison, S.J., Scadden, D.T., 2014. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature* **505**, 327–334.
- Mulcahy, R.T., Gould, M.N., Clifton, K.H., 1980. The survival of thyroid cells: in vivo irradiation and in situ repair. *Radiat. Res.* **84**, 523–528.
- Murnane, J.P., 2012. Telomere dysfunction and chromosome instability. *Mutat. Res.* **730**, 28–36.
- Nakamura, N., 2005. A hypothesis: radiation-related leukemia is mainly attributable to the small number of people who carry pre-existing clonally expanded preleukemic cells. *Radiat. Res.* **163**, 258–265.
- Nakano, M., Kodama, Y., Ohtaki, K., et al., 2007. Chromosome aberrations do not persist in the lymphocytes or bone marrow cells of mice irradiated in utero or soon after birth. *Radiat. Res.* **167**, 693–702.
- Nakano, M., Kodama, Y., Ohtaki, K., et al., 2012. Translocations in spleen cells from adult mice irradiated as fetuses are infrequent, but often clonal in nature. *Radiat. Res.* **178**, 600–603.
- Nakano, M., Nishimura, M., Hamasaki, K., et al., 2014. Fetal irradiation of rats induces persistent translocations in mammary epithelial cells similar to the level after adult irradiation, but not in hematology cells. *Radiat. Res.* **181**, 172–176.
- NCRP, 2005. Extrapolation of Radiation-induced Cancer Risks from Nonhuman Experimental Systems to Humans. NCRP Report 150. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- Nguyen, D.H., Oketch-Rabah, H.A., Illa-Bochaca, I., et al., 2011. Radiation acts on the microenvironment to affect breast carcinogenesis by distinct mechanisms that decrease cancer latency and affect tumor type. *Cancer Cell* **19**, 640–651.
- Nijnik, 2007. DNA repair is limiting for haematopoietic stem cells during ageing. *Nature* **447**, 686–690.
- Nishikawa, S., Osawa, M., 2007. Generating quiescent stem cells. *Pigment Cell Res.* **20**, 263–270.
- Nospikel, T., Hanawalt, P.C., 2002. DNA repair in terminally differentiated cells. *DNA Repair* **1**, 59–75.
- Ohtaki, K., Kodama, Y., Nakano, M., et al., 2004. Human fetuses do not register chromosome

- damage inflicted by radiation exposure in lymphoid precursor cells except for a small but significant effect at low doses. *Radiat. Res.* **161**, 373–379.
- Oliai, C., Yang, L.X., 2014. Radioprotectants to reduce the risk of radiation-induced carcinogenesis. *Int. J. Radiat. Biol.* **90**, 203–213.
- Orkin, S.H., Zon, L.I., 2008. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell* **132**, 631–644.
- Ozasa, K., Shimizu, Y., Suyama, A., et al., 2012. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat. Res.* **177**, 229–243.
- Pampfer, S., Streffer, C., 1988. Prenatal death and malformations after irradiation of mouse zygotes with neutrons or X-rays. *Teratology* **37**, 599–607.
- Park, Y., Gerson, S.L., 2005. DNA repair defects in stem cell function and aging. *Rev. Med.* **56**, 495–508.
- Parmar, K., Mauch, P., Vergilio, J.A., et al., 2007. Distribution of hematopoietic stem cells in the bone marrow according to regional hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 5431–5436.
- Perez-Losada, J., Balmain, A., 2003. Stem-cell hierarchy in skin cancer. *Nat. Rev. Cancer* **3**, 434–443.
- Pierce, D.A., Shimizu, Y., Preston, D.L., et al., 1996. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950–1990. *Radiat. Res.* **146**, 1–27.
- Pierce, D.A., Mendelsohn, M.L., 1999. A model for radiation-related cancer suggested by atomic bomb survivor data. *Radiat. Res.* **152**, 642–654.
- Potten, C.S., 1977. Extreme sensitivity of some intestinal crypt cells to X and gamma irradiation. *Nature* **269**, 518–521.
- Potten, C.S., 2004. Keratinocyte stem cells, label-retaining cells and possible genome protection mechanisms. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* **9**, 183–195.
- Potten, C.S., Hendry J.H. (Eds.), 1983. Cytotoxic Insult to Tissue: Effects of Cell Lineages. Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 406.
- Potten, C.S., Loeffler, M., 1990. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. *Development* **110**, 1001–1020.
- Potten, C.S., Li, Y.Q., O'Connor, P.J., et al., 1992. A possible explanation for the differential cancer incidence in the intestine, based on distribution of the cytotoxic effects of carcinogens in the murine large bowel. *Carcinogenesis* **13**, 2305–2312.
- Potten, C.S., Owen, G., Booth, D., 2002. Intestinal stem cells protect their genome by selective segregation of template DNA strands. *Cell Sci.* **115**, 2381–2388.
- Potten, C.S., Wilson, J.W., 2007. Adult epithelial stem cells. In: Lanza, R., Langer, R., Vacanti, J. (Eds.), Principles of Tissue Engineering, third ed. Elsevier, Amsterdam.
- Potten, C.S., Gandara, R., Mahida, Y.R., et al., 2009. The stem cells of small intestinal crypts: where are they? *Cell Prolif.* **42**, 731–750.
- Preston, D.L., Ron, E., Tokuoka, S., et al., 2007. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat. Res.* **168**, 1–64.
- Preston, D.L., Cullings, H., Suyama, A., et al., 2008. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J. Natl. Cancer Inst.* **100**, 428–436.
- Quinones-Hinojosa, A., Sanai, N., Gonzalez-Perez, O., et al., 2007. The human brain subventricular zone: stem cells in this niche and its organization. *Neurosurg. Clin.* **18**, 15–20, vii.
- Rando, T.A., 2007. The immortal strand hypothesis: segregation and reconstruction. *Cell* **129**, 1239–1243.
- Rao, B.S., Tano, K., Takeda, S., et al., 2007. Split dose recovery studies using homologous recombination deficient gene knockout chicken B lymphocyte cells. *J. Radiat. Res.* **48**, 77–85.
- Rasko, I., Georgieva, M., Farkas, G., et al., 1993. New patterns of bulk DNA repair in ultraviolet irradiated mouse embryo carcinoma cells following differentiation. *Somat. Cell Molec. Genet.*

- 19, 245–255.
- Reya, T., Morrison, S.J., Clarke, M.F., et al., 2001. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* **414**, 105–111.
- Reynolds, B.A., Weiss, S., 1992. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* **255**, 1707–1710.
- Richardson, D., Sugiyama, H., Nishi, N., et al., 2009. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese atomic bomb survivors, 1950–2000. *Radiat. Res.* **172**, 368–382.
- Ries, L.A.G., Smith, M.A., Gurney, L.G., et al., 1999. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995. NIH Publ. No. 99-4649. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
- Ron, E., Lubin, J.H., Shore, R.E., et al., 2012. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. 1995. *Radiat. Res.* **178**, AV43–AV60.
- Roskams, T., 2006. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangio-carcinoma. *Oncogene* **25**, 3818–3822.
- Rossant, J., Papaioannou, V.E., 1984. The relationship between embryonic, embryonal carcinoma and embryo-derived stem cells. *Cell Differ.* **15**, 155–161.
- Rossi, D.J., Bryder, D., Seita, J., et al., 2007. Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age. *Nature* **447**, 725–729.
- Rowland, R.E., Stehney, A.F., Lucas, H.F., 1978. Dose-response relationships for female radium dial workers. *Radiat. Res.* **76**, 368–383.
- Rudolph, K.L., Chang, S., Lee, H.W., et al., 1999. Longevity, stress response, and cancer in aging telomerase-deficient mice. *Cell* **96**, 701–712.
- Russell, L.B., Russell, W.L., 1954. An analysis of the changing radiation response of the developing mouse embryo. *J. Cell Physiol.* **43**, 103–149.
- Russell, W.L., Kelly, E.M., 1982. Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **79**, 542–544.
- Samartzis, D., Nishi, N., Hayashi, M., et al., 2011. Exposure to ionizing radiation and development of bone sarcoma: new insights based on atomic-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *J. Bone Joint Surg.* **93**, 1008–1015.
- Samartzis, D., Nishi, N., Cologne, J., 2013. Ionizing radiation exposure and the development of soft-tissue sarcomas in atomic-bomb survivors. *J. Bone Joint Surg. Am.* **95**, 222–229.
- Sasaki, S., 1991. Influence of the age of mice at exposure to radiation on life-shortening and carcinogenesis. *J. Radiat. Res.* **32**(Suppl. 2), 73–85.
- Sato, T., van Es, J.H., Snippert, H.J., et al., 2011. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature* **469**, 415–418.
- Sauvageau, G., Iscove, N.N., Humphries, R.K., 2004. In vitro and in vivo expansion of hematopoietic stem cells. *Oncogene* **23**, 7223–7232.
- Schmidt, G.H., Winton, D.J., Ponder, B.A., 1988. Development of the pattern of cell renewal in the crypt-villus unit of chimaeric mouse small intestine. *Development* **103**, 785–790.
- Schofield, R., 1978. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* **4**, 7–25.
- Searle, A.G., 1974. Nature and consequences of induced chromosome damage in mammals. *Genetics* **78**, 173–186.
- Sell, S., 2004. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. *Crit. Rev. Oncol. Haematol.* **51**, 1–28.
- Shackleton, M., Vaillant, F., Simpson, K.J., et al., 2006. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature* **439**, 84–88.
- Sharma, S.V., Bell, D.W., Settleman, J., et al., 2007. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer* **7**, 169–181.
- Shellabarger, C.J., Bond, V.P., Aponte, G.E., et al., 1966. Results of fractionation and protraction of total-body radiation on rat mammary neoplasia. *Cancer Res.* **26**, 509–513.

- Sheng, H.Z., Westphal, H., 1999. Early steps in pituitary organogenesis. *Trends Genet.* **15**, 236–240.
- Shimura, T., Inoue, M., Taga, M., et al., 2002. p53-dependent S-phase damage checkpoint and pronuclear cross talk in mouse zygotes with X-irradiated sperm. *Mol. Cell. Biol.* **22**, 2220–2228.
- Shiozawa, Y., Taichman, R.S., 2012. Getting blood from bone: an emerging understanding of the role that osteoblasts play in regulating hematopoietic stem cells within their niche. *Exp. Hematol.* **40**, 685–694.
- Shizuru, J.A., Negrin, R.S., Weissman, I.L., 2005. Hematopoietic stem and progenitor cells: clinical and preclinical regeneration of the hemolymphoid system. *Ann. Rev. Med.* **56**, 509–538.
- Singh, S.K., Clarke, I.D., Terasaki, M., et al., 2003. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res.* **63**, 5821–5828.
- Smith, G.H., 2005. Label-retaining epithelial cells in mouse mammary gland divide asymmetrically and retain their template DNA strands. *Development* **132**, 681–687.
- Spalding, K.L., Bhardwaj, R.D., Buchholz, B.A., et al., 2005. Retrospective birth dating of cells in humans. *Cell* **122**, 133–143.
- Spalding, K.L., Arner, E., Westermark, P.O., et al., 2008. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* **453**, 783–787.
- Stephens, P.J., Fu, B., Yang, F., et al., 2011. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* **144**, 27–40.
- Streffer, C., 2010. Strong association between cancer and genomic instability. *Radiat. Environ. Biophys.* **49**, 125–131.
- Suda, T., 2007. Hematopoietic stem cells and their niche. *Acad. Sci.* **1106**, 41–53.
- Sun, J., Ramos, A., Chapman, B., et al., 2014. Clonal dynamics of native haematopoiesis. *Nature* **514**, 322–327.
- Symington, L.S., Gautier, J., 2011. Double-strand break end resection and repair pathway choice. *Annu. Rev. Genet.* **45**, 247–271.
- Szilvassy, S.J., Humphries, R.K., Lansdorp, P.M., et al., 1990. Quantitative assay for totipotent reconstituting hematopoietic stem cells by a competitive repopulation strategy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**, 8736–8740.
- Takahashi, K., Yamanaka, S., 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* **126**, 663–676.
- Takai, H., Smogorzewska, A., de Lange, T., 2003. DNA damage foci at dysfunctional telomeres. *Curr. Biol.* **13**, 1549–1556.
- Thacker, J., Stretch, A., 1983. Recovery from lethal and mutagenic damage during postirradiation holding and low-dose-rate irradiations of cultured hamster cells. *Radiat. Res.* **96**, 380–392.
- Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., et al., 1998. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* **282**, 1145–1147.
- Till, J.E., McCulloch, E.A., 1961. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat. Res.* **14**, 213–222.
- Tomasek, L., Rogel, A., Tirmarche, M., et al., 2008. Lung cancer in French and Czech uranium miners: radon-associated risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiat. Res.* **169**, 125–137.
- Tomasetti, C., Bozic, I., 2015. The (not so) immortal strand hypothesis. *Stem Cell Res.* **14**, 238–241.
- Tomasetti, C., Vogelstein, B., 2015. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* **347**, 78–81.
- Tomasetti, C., Marchionni, L., Nowak, M.A., et al., 2015. Only three driver gene mutations are required for the development of lung and colorectal cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112**, 118–123.
- Tonon, G., Brennan, C., Protopopov, A., et al., 2005. Common and contrasting genomic profiles among the major human lung cancer subtypes. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **70**, 11–24.

- Trichopoulos, D., 1990. Hypothesis: does breast cancer originate in utero? *Lancet* **335**, 939–940.
- Ullrich, R.L., 1983. Tumor induction in BALB/c female mice after fission neutron or gamma irradiation. *Radiat. Res.* **93**, 506–515.
- Ullrich, R.L., Jernigan, M.C., Satterfield, L.C., et al., 1987. Radiation carcinogenesis: timedose relationships. *Radiat. Res.* **111**, 179–184.
- UNSCEAR, 1993. Influence of Dose and Dose Rate on Stochastic Effects of Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Annex F. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2006. Effects of Ionizing Radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes C, D, and E. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2010. Summary of low-dose radiation effects on health. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2012. White Paper: Biological Mechanisms of Radiation Actions at Low Doses. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2013. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Annex B, Effects of Radiation Exposure of Children. United Nations, New York.
- Upton, A.C., 1985. Biological basis for assessing carcinogenic risks of low-level radiation. *Carcinog. Compr. Surv.* **10**, 381–401.
- Upton, A.C., Odell, T.T. Jr, Sniffen, E.P., 1960. Influence of age at time of irradiation on induction of leukemia and ovarian tumors in RF mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **104**, 769–772.
- Vaziri, H., Dragowska, W., Allsopp, R.C., et al., 1994. Evidence for a mitotic clock in human hematopoietic stem cells: loss of telomeric DNA with age. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 9857–9860.
- Vigneron, A., Vousden, K.H., 2010. p53, ROS and senescence in the control of aging. *Aging* **2**, 471–474.
- Vogelstein, B., Fearon, E.R., Hamilton, S.R., et al., 1988. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med.* **319**, 525–532.
- Waghmare, S.K., Bansal, R., Lee, J., et al., 2008. Quantitative proliferation dynamics and random chromosome segregation of hair follicle stem cells. *EMBO J.* **27**, 1309–1320.
- Wakeford, R., 2008. Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat. Prot. Dosim.* **132**, 166–174.
- Wakeford, R., 2012. Radiation effects: modulating factors and risk assessment – an overview. *Ann. ICRP* **41**, 98–107.
- Wakeford, R., Little, M.P., 2003. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int. J. Radiat. Biol.* **79**, 293–309.
- Watanabe, H., Tanner, M.A., Domann, F.E., et al., 1988. Inhibition of carcinoma formation and of vascular invasion in grafts of radiation-initiated thyroid clonogens by unirradiated thyroid cells. *Carcinogenesis* **9**, 1329–1335.
- Watt, F.M., Hogan, B.L., 2000. Out of Eden: stem cells and their niches. *Science* **287**, 1427–1430.
- Wijnhoven, S.W., Hoogervorst, E.M., de Waard, H., et al., 2007. Tissue specific mutagenic and carcinogenic responses in NER defective mouse models. *Mutat. Res.* **614**, 77–94.
- Withers, H.R., 1967. Recovery and repopulation in vivo by mouse skin epithelial cells during fractionated irradiation. *Radiat. Res.* **32**, 227–239.
- Withers, H.R., Elkind, M.M., 1969. Radiosensitivity and fractionation response of crypt cells of mouse jejunum. *Radiat. Res.* **38**, 598–613.
- Yamashita, Y.M., Mahowald, A.P., Perlin, J.R., et al., 2007. Asymmetric inheritance of mother versus daughter centrosome in stem cell division. *Science* **315**, 518–521.
- Yoshida, K., Inoue, T., Nojima, K., et al., 1997. Calorie restriction reduces the incidence of myeloid leukemia induced by a single whole-body radiation in H/He mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 2615–2619.
- Yu, H., Wessels, A., Chen, J., et al., 2004. Late gestational lung hypoplasia in a mouse model of the

- Smith-Lemli-Opitz syndrome. *BMC Develop. Biol.* **4**, 1.
- Zha, S., Alt, F.W., Cheng, H.L., et al., 2007. Defective DNA repair and increased genomic instability in Cernunnos-XLF-deficient murine ES cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 4518–4523.
- Zhao, R., Xi, R., 2010. Stem cell competition for niche occupancy: emerging themes and mechanisms. *Stem Cell Rev.* **6**, 345–350.
- Zhou, S., Schuetz, J.D., Bunting, K.D., et al., 2001. The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype. *Nat. Med.* **7**, 1028–1034.
- Zhu, L.L., Wu, L.Y., Yew, D.T., et al., 2005. Effects of hypoxia on the proliferation and differentiation of NSCs. *Mol. Neurobiol.* **31**, 231–242.
- Zyuzikov, N.A., Coates, P.J., Parry, J.M., et al., 2011. Lack of nontargeted effects in murine bone marrow after low-dose in vivo X irradiation. *Radiat. Res.* **175**, 322–327.

ICRP Publication 131

放射線防護のための発がんの幹細胞生物学

2020年3月26日 初版第1刷発行

監修 丹羽太貫

翻訳 鈴木啓司

編集 ICRP刊行物翻訳委員会

発行 原子力規制庁

事務局 公益財団法人原子力安全研究協会
国際研究部

〒105-0004 東京都港区新橋五丁目18番7号

電話 03-5470-1983

F a x 03-5470-1991

Email icrp-translation@nsra.or.jp

URL <http://www.nsra.or.jp>

© Nuclear Regulation Authority, Japan, 2020

Printed in Japan

DTP 株式会社フォレスト

【非売品】