

重イオンビームとガンマ線により誘発されるバイスタンダー効果の解析

横田 裕一郎

日本原子力研究開発機構 量子ビーム応用研究部門
マイクロビーム細胞照射研究グループ

バイスタンダー効果とは、照射細胞から放出される細胞間情報伝達物質を介して放射線の効果が周辺の非照射細胞にも伝わる現象である。バイスタンダー効果は現在しきい値無し直線仮説で説明されている低線量放射線のリスクを修飾する可能性があることから、誘導機構の解明が求められている。そこで本研究では、放射線誘発バイスタンダー効果の時間および線量依存性と、バイスタンダー効果の誘導における一酸化窒素(NO)ラジカルの役割を明らかにすることを目的とした。

初めに、バイスタンダー効果の時間依存性を調べた。イオンマイクロビーム照射実験では、照射容器上に培養した細胞集団(ヒト正常繊維芽細胞 WI-38 株)の 25 ヶ所に炭素イオン(LETは 103 keV/μm)又はネオンイオン(380 keV/μm)を 10 イオンずつ照射し、照射細胞と非照射細胞が照射容器の中で混在した状態で培養した。細胞集団全体に占める照射細胞の割合は 0.02%だった。その後、非照射バイスタンダー細胞の生存率をコロニー形成法により調べた。バイスタンダー細胞の生存率は混在培養 6 時間後には変化しなかったが、24 時間後には減少した。一方、イオンブロードビームあるいはガンマ線照射実験では、照射容器の底面の多孔性メンブレン上に培養した細胞集団の全体に炭素イオン(108 keV/μm)又は ⁶⁰Co ガンマ線(0.2 keV/μm)を照射した。照射後、あらかじめ非照射細胞を培養しておいた培養容器の上に照射容器をはめ込むようにセットすることで、培養液を共有しながら、照射細胞と非照射細胞を非接触の状態でも培養した。細胞集団全体に占める照射細胞の割合は 33%であった。バイスタンダー細胞の生存率は共培養 6 時間後と 24 時間後の両方で減少した。以上の結果から、バイスタンダー細胞に対して照射細胞が少ない場合には、バイスタンダー効果が遅延すると考えられた。

次に、バイスタンダー効果の線量依存性を調べた。0.125 Gy から 2 Gy の炭素イオンブロードビームあるいはガンマ線を照射した細胞と 24 時間共培養したバイスタンダー細胞の生存率は、0.125 Gy から 0.5 Gy まで線量の増加とともに減少したが、生存率の減少は 0.5 Gy から 2 Gy までは同程度であった。また、バイスタンダー細胞の生存率減少の線量応答は炭素イオンとガンマ線で類似していた。以上の結果から、バイスタンダー効果は線量依存的であるが、LET には依存しないことが示唆された。

最後に、バイスタンダー効果の誘導における NO ラジカルの関与を調べた。NO ラジカルを特異的に捕捉する薬剤 c-PTIO をあらかじめ培養液に加えておくと、炭素イオンマイクロビーム照射細胞と混在培養したバイスタンダー細胞の生存率は減少しなかった。さらに、炭素イオンブロードビームあるいはガンマ線照射細胞が培養液中に放出する NO ラジカルの量を推定するため、NO ラジカルが培養液中で酸化されて生じる亜硝酸イオンの濃度を測定した。培養液中の亜硝酸イオンの濃度は、0.125 Gy から 0.25 Gy まで線量につれて増加したが、0.25 Gy から 2 Gy までは同程度であった。以上の結果から、NO ラジカルはバイスタンダー効果の誘導に関与するが、バイスタンダー効果の NO ラジカル濃度依存性には上限があることが示唆された。