

# 放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和5年度研究報告書

研究課題名	複数の生物学的指標を組み合わせた長期放射線影響の予測と社会実装に向けた取り組み
令和5年度研究期間	令和5年4月3日～令和6年2月29日
研究期間	令和3年度 ～ 令和5年度（3年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	盛武 敬	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・部長
分担研究者	中村 麻子	国立大学法人茨城大学・教授
若手研究者		

キーワード	放射線、レドックス、ミトコンドリア、DNA、晩期障害、バイオドシメトリ
-------	-------------------------------------

本年度研究成果
<p><b>I 研究背景<sup>1)</sup></b></p> <p>原子力災害等に起因する予期せぬ放射線被ばくでは、多数の放射線業務従事者や周辺市民が被ばくし、生命や健康が脅かされる恐れがある。放射線災害発生後の初期対応において、対象者の被ばく線量を推定することは緊急被ばく医療の優先度の決定および選別のために非常に重要であると同時に、災害発生数年～数十年後に発生しうるがん、白内障、心疾患などの晩期障害発症リスクを見積もる上でも重要である。一方で、被ばく線量から推定できるのは晩期障害発症リスクであって、将来的にその疾患の発症に繋がるバイオインディケーターや初期症状はほとんど同定されていない。</p> <p>酸化ストレスは様々な病気との関連が指摘されており、放射線においても照射された細胞でミトコンドリアからの活性酸素が増加し、細胞死や細胞老化の一因となっていることが報告されている<sup>2,4)</sup>。また、慢性的に放射線被ばくを受ける医療従事者、福島第一原発事故で被災した牛、チョルノービリ原発付近の高線量地域に生息する松の木に関する調査でも、酸化ストレス関連指標が増加しているとの報告がある<sup>5-7)</sup>。興味深いことに、多くの放射線晩期障害（例えば、がん、白内障、高血圧、慢性炎症、動脈硬化など）は、酸化ストレスの亢進によっても引き起こされる<sup>8)</sup>。これらのことから、放射線晩期障害の発症は被ばくによる酸化ストレスの増加によって仲介されている可能性があると考えられており、我々は、放射線被ばくという物理現象と生物影響とをつなぐ鍵として、酸化ストレス（関連指標）に着目している。</p> <p><b>II 目的</b>（①を盛武、中村、志村（研究協力者）、④を盛武、②③を中村、⑤を盛武と鈴木（研究協力者）、⑥を盛武が担当）</p> <p>① 一昨年度までに、ミトコンドリア損傷(Parkin)、抗酸化指標(Nrf2)、全血抗酸化能(i-STrap)がバイオドシメトリ指標として有用であり、さらにこの3指標とDNA損傷(γH2AX)を組み合わせることで（4指標の組み合わせで）、被ばく線量をレトロスペクティブに推定できる（急性被ばく、被ばく</p>

後1～7日間)ことを明らかにした。昨年度および本年度は、慢性被ばくでの推定精度の確認を行う。

- ② テロメア長変化が新規のバイオドシメトリ指標となりうるか解析する。
- ③ 迅速に DNA 損傷( $\gamma$ H2AX)を評価する PDMS チップ搭載装置を開発する。また、健常人における DNA 損傷データベースを構築する。
- ④ 抗酸化能関連指標が晩期障害(白内障)のバイオインディケーターとなりうるか解析する。
- ⑤ 福島野生ニホンザルの抗酸化能を解析する。
- ⑥ 放射線被ばく後の抗酸化能変化がヒトで確認できるかを解析する。

### III 研究方法

- ① 量子技術研究開発機構(量研)でガンマ線の連続照射(0.105mGy/min $\times$ 476時間=20日間で3Gy、または0.21mGy/min $\times$ 238時間照射=10日間で3Gy)照射し、照射終了後24、48、72、168時間後に採血した。全血100 $\mu$ Lをi-STrapに供して、残りの血液からリンパ球を抽出し、茨城大と保健医療科学院へ送付し、茨城大が $\gamma$ H2AX、保健医療科学院がParkinとNrf2の評価を行った。急性照射に関しても、0.1、0.5、1、3Gyでの解析を行った。
- ② 上記①のサンプルを用いて、テロメア長変化(RT-PCR法による測定)が新規のバイオドシメトリ指標となりうるか解析した。
- ③ 装置ハイスループット化等に取り組む。健常人に関してはインフォームドコンセントを取得したボランティアから採血し、DNA損傷の量を評価した。同時に、アンケート調査により生活習慣を把握した。
- ④ 量研のガンマセルを用いて、放射線白内障へのなりやすさが異なる複数系統のマウスに5Gyを急性照射(0.5Gy/min)後、経時的(50日後100日後・・・)に採血し、抗酸化能を測定している。照射後300日と600日にはマウスを安楽死させて、水晶体の状況を観察する予定である。また、上記①で使用したマウスの水晶体を回収し、抗酸化能を解析している。
- ⑤ 福島の提携自治体で処分されたニホンザルから血液を採取し、抗酸化能の解析を行っている。
- ⑥ QST病院で重粒子線治療を受ける患者を対象とし、治療前後の血液を用いてi-STrap解析を行うことで、放射線被ばく後のヒトでの抗酸化能変化を評価する。

### IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

- ① 線量または線量率を変化させた場合に各指標がどのように変化するかというデータセットを構築した。同時に複数種類の指標の掛け合わせによりどれほど診断能が変化するか解析を行った。
- ② 被ばく168時間以降にテロメア長短縮がみられる傾向にあり、引き続き検討を要する。
- ③ 装置の開発が進んでいる。健常人データベースは、特許査定となった(特許第7394460)。
- ④ 照射群では白内障と思われる白濁を観察した。抗酸化能は解析中である。マウスの系統によって抗酸化能の変化パターンが異なる傾向が示されている。
- ⑤ 3年間合計で92頭のサンプルを得た。一方で、福島地区、対象地区で分けて解析したところ、有意な抗酸化能の変化は見られなかった。福島地区の被ばくの線量率は概算で数 $\mu$ Gy/dayとなっており、ほとんど生体影響が無いと考えられる。
- ⑥ QST病院で重粒子線治療を受ける患者の治療前後の血液を用いたi-STrap解析を実施するため、量研の臨床研究審査委員会に研究計画書を提出しその実施が承認された(研究計画書番号:N23-

016)。今後は協力患者を募り研究を実施する方針である。

## V 結論

我々が注目してきた抗酸化能関連指標について、バイオドシメトリ手法としてどれくらい有用か（検出限界）を評価してきた。研究室レベルでは、1Gyの急性照射が有効性を担保できる限度ではないかと考えられた。ハイスループット化、高再現性の測定装置が開発できれば、実用化もあり得ると考えている。DNA損傷の測定装置に関しては他の指標に先んじて社会実装に近づいている。国内でも医療被ばくにより白内障が増加することを推察するようなデータが出ている中で、放射線白内障のマウスモデルを構築できた。放射線白内障のメカニズムに迫ることができれば、放射線防護学にとって有益な情報となると考えている。福島地区に関しては、確かにサーベイメーターで測定すれば、線量率は高く出るが、生物影響は無視できる（さほどない）だろうという考えを我々の結果も支持している。現時点で、本研究成果を福島住民の線量評価や被ばくにかかる健康管理に直接的に利用することは困難であるが、今後の臨床研究を通して、各指標と被ばく線量、疾患、体質、生活習慣などの関連が明らかになれば、健康管理指標として利用できるようになることが期待される。

## 引用文献

1. 盛武敬、中村麻子、複数の生物学的指標を組み合わせた長期放射線影響の予測と社会実装に向けた取り組み、令和3年放射線健康管理・健康不安対策事業（放射線の健康影響に係る研究調査事業）報告書、2022, 187-222. <https://www.env.go.jp/content/000120095.pdf>
2. Kobashigawa S, Kashino G, Suzuki K et al., Ionizing radiation-induced cell death is partly caused by increase of mitochondrial reactive oxygen species in normal human fibroblast cells. *Radiat Res*, 2015; 183: 455-464.
3. Ogura A, Oowada S, Kon Y et al. Redox regulation in radiation-induced cytochrome c release from mitochondria of human lung carcinoma A549 cells. *Cancer Lett*, 2009; 277: 64-71.
4. Tominaga H, Kodama S, Matsuda N et al., Involvement of reactive oxygen species (ROS) in the induction of genetic instability by radiation. *J Radiat Res*, 2004; 45: 181-188.
5. Volkova P Y, Geras'kin SA and Kazakova EA, Radiation exposure in the remote period after the Chernobyl accident caused oxidative stress and genetic effects in Scots pine populations. *Sci Rep*, 2017; 7: 43009.
6. Urushihara Y, Kawasumi K, Endo S et al., Analysis of plasma protein concentrations and enzyme activities in cattle within the ex-evacuation zone of the Fukushima Daiichi nuclear plant accident. *PloS one*, 2016; 11: e0155069.
7. Malekirad AA, Ranjbar A, Rahzani K et al., Oxidative stress in radiology staff. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2005; 20: 215-218.
8. Sun L, Ynaba Y, Sogo Y et al., Total body irradiation causes a chronic decrease in antioxidant levels. *Sci Rep*. 2021; 11, 6716.