

テーマ（２） 事故に係る身体面・心理面の健康影響及びそのメカニズムに関する研究
身体面・心理面の健康に関する研究

- 2-1 福島県内外での疾病動向の把握に関する調査研究
主任研究者：祖父江 友孝（大阪大学） 1
分担研究者：今野 弘規（近畿大学）
分担研究者：松田 智大（国立がん研究センター）
分担研究者：大野 ゆう子（大阪大学）

若手研究項目「福島県内外での疾病動向の把握に関する調査研究の総括」
若手研究者：査 凌（大阪大学） 6
- 2-2 低線量長期被ばくマウスおよび細胞の超高感度変異検出に基づく放射線影響と変異誘発機構の解析
主任研究者：権藤 洋一（東海大学） 10
分担研究者：松本 義久（東京工業大学）
分担研究者：角山 雄一（京都大学）
- 2-3 ゲノム変異シグネチャー解析で紐解く低線量放射線の発がん寄与割合とメカニズム
主任研究者：鈴木 啓司（長崎大学） 15

若手研究項目「メチル化シグネチャー解析による放射線の発がん寄与割合評価」
若手研究者：河村 香寿美（長崎大学） 19
- 2-4 被ばくの分子指標を用いた低線量・低線量率放射線によるがんリスクの直接評価
主任研究者：臺野 和広（量子科学技術研究開発機構） 23

若手研究項目「被ばくの分子指標としての有用性の評価」
若手研究者：鈴木 健之（量子科学技術研究開発機構） 27

2-5	放射線による“ゲノム不安定性・がん”のリスク上昇メカニズムと、リスク診断法・制御法の研究	
	主任研究者：吉岡 研一（国立がん研究センター）	31
	分担研究者：益谷 美都子（長崎大学）	
2-6	低線量率放射線発がんリスクの予測モデル構築及び遺伝的素因に関する基礎的研究	
	主任研究者：今岡 達彦（量子科学技術研究開発機構）	35
	若手研究項目「Brca1 遺伝子欠損個体の低線量率放射線影響の機序解明」	
	若手研究者：永田 健斗（量子科学技術研究開発機構）	38
2-7	低線量被ばくによる発がん高感受性臓器のがんに至る細胞動態解明	
	主任研究者：飯塚 大輔（量子科学技術研究開発機構）	41
2-8	セシウム 137 による慢性的低線量内部被ばくマウスの体細胞・生殖細胞における DNA 塩基配列への影響ー全ゲノム解析による継世代影響の統計解析ー	
	主任研究者：中島 裕夫（大阪大学）	45
2-9	放射線によるゲノム変異（放射線の爪あと）とそれに起因する発がんを高感度に検出できるマウスを用いた、低線量・低線量率放射線発がんリスク評価研究とそのメカニズム解明	
	主任研究者：笹谷 めぐみ（広島大学）	50
	分担研究者：金井 昭教（東京大学）	
2-10	福島県内における東日本大震災前後の停留精巣患者数の実態調査	
	主任研究者：小島 祥敬（福島県立医科大学）	53
2-11	放射線による健康影響不安を考慮した AYA 世代がん患者に対する包括的なピアサポート体制の構築	
	主任研究者：佐治 重衡（福島県立医科大学）	56
	分担研究者：桜井 なおみ（キャンサー・ソリューションズ株式会社）	

- 2-1 2 原子力発電所事故後の避難住民・帰還住民における健康寿命に関わる震災関連
及び身体心理社会的要因についての統合データベースの作成と要因検討
主任研究者：大平 哲也（福島県立医科大学） 59
- 2-1 3 福島原発事故後の二次的健康影響に関するまとめとその意識調査に基づいた
情報発信に関する研究
主任研究者：坪倉 正治（福島県立医科大学） 63
- 2-1 4 不溶性セシウム粒子の生物影響に関する理解深化を目指す分野横断共同研究
主任研究者：鈴木 正敏（東北大学） 67
分担研究者：二宮 和彦（大阪大学）
分担研究者：遠藤 暁（広島大学）
分担研究者：山田 裕（量子科学技術研究開発機構）

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	福島県内外での疾病動向の把握に関する調査研究
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	祖父江 友孝	大阪大学大学院医学系研究科・教授
分担研究者	今野 弘規	近畿大学医学部・主任教授
分担研究者	松田 智大	国立がん研究センターがん対策研究所国際政策研究部・部長
分担研究者	大野 ゆう子	大阪大学大学院基礎工学研究科・特任教授
若手研究者	査 凌	大阪大学大学院医学系研究科・特任助教

キーワード	福島県の疾病動向、循環器疾患、がん、高齢者、死亡率、罹患率
-------	-------------------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>福島県において東京電力福島第一原子力発電所事故に関連する健康影響の指標として、各種疾患の動向は一般国民の大きな関心事である。また、被災地域での疾病の予防・管理対策を進めるためにも、散在する既存情報を集約して、種々の疾病動向を把握し、専門的見地から適切な分析を行った後、迅速に結果を公表する仕組みが必要である。</p> <p>2015～2017年度、2018～2020年度に本研究調査事業による「福島県内外での疾病動向の把握に関する調査研究」班を担当し、福島県の原因事故に関連する健康影響として、循環器疾患死亡・受療、がん死亡・罹患、周産期死亡、高齢者死亡、外因死等について、福島県内外の動向分析を行った。結果として、一貫した傾向や長期的な影響は認められず、震災の影響は限定的であった。これらの結果を公開し、最新データを更新し続ける予定である。</p> <p>本研究の継続により、原因事故の疾病動向を正確に把握し、予防・管理対策に役立てることができる。既存情報を集約し、迅速に公表することで、住民や自治体と情報共有が可能となり、更なる研究の基礎資料として利用できる。</p> <p>II 目的</p> <p>福島県の原因事故に関連する健康影響を調査するため、循環器疾患、がんなどの疾患について、福島県内外の罹患・死亡動向を既存統計を用いて分析する。主要死因別死亡率、がん罹患率、循環器疾患受療率などを統計指標とし、福島県内外で比較する。リスク要因についても NDB の特定健診データを基に分析する。福島県内外の比較は、全国、隣接県、県内区域別に行い、原因事故前後の期間別</p>

推移とともに、事故発生前、事故発生年、事故発生後の3期間に分けて検討する。これらの統計指標の動向を比較検討し、福島県内外の疾病動向を把握することを目的とした。

III 研究方法

本研究では、福島県内外の疾病動向を比較し、一般に理解しやすい形で報告するために、人口動態統計（死亡票）、NDB 特定健診、全国がん登録、地域がん登録、介護 DB などの既存統計を用いる。地域の区分は、福島県、近隣9県（岩手県、宮城県、山形県、茨城県、新潟県、栃木県、群馬県、埼玉県、千葉県）、その他37都道府県とし、福島県内は避難地域、浜通り、中通り、会津を基本とした。統計解析には、解析ソフト Joinpoint regression program により変曲点、年変化率（APC: Annual Percent Change）や平均年変化率（AAPC: Average Annual Percent Change）及びそれらの95%信頼区間を算出した。

1. 循環器疾患について

循環器疾患危険因子の動向把握を目的として、NDB の特定健診特別抽出データを使用した。福島県における2008～2018年度の特定健診受診者のべ1,350,656人（男性686,178人、女性664,478人）を分析対象として、福島県内避難地域と非避難地域における循環器疾患危険因子の動向把握を行った。喫煙、飲酒、多量飲酒者、運動習慣なし、睡眠不足の割合を基に、避難地域及び非避難地域での男女別に、震災前の2010年度を基準とした年齢調整リスク比と95%信頼区間を算出した。線形混合効果モデルを用いて、地域（避難地域、非避難地域）と震災前後の交互作用を考慮した分析を行った。

また、2006～2020年の人口動態統計死亡票情報を用いて、循環器疾患の死亡動向を把握した。全循環器疾患及び心疾患、脳血管疾患、脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血を対象に、男女別の年齢調整死亡率の推移を Joinpoint 解析により分析した。年齢調整には2015年モデル人口を基準人口として使用した。

2. がんについて

2008～2020年の福島県、岩手県、宮城県、近隣7県及びその他37都道府県におけるがん死亡の動向を把握するため、人口動態統計死亡票情報を使用した。全部位及び胃、大腸、肺、肝臓、乳房（女性のみ）、子宮頸部、前立腺、甲状腺及び白血病を対象に、男女別の年齢調整死亡率の推移を Joinpoint 解析により、年間変化率の推定と変曲点の検出を行った。

がん罹患の動向把握について、2020年まで更新する予定であったが、全国がん登録データを年度内に入手することが困難であることが判明したため、更新作業は来年度に継続することとなった。

3. 高齢者について

2006～2020年の福島県、近隣9県及びその他37都道府県における75歳以上の後期高齢者の死亡動向を把握するため、人口動態統計死亡票情報を使用した。全死因及び肺炎、誤嚥性肺炎、老衰を対象に、男女別の年齢調整死亡率の推移を Joinpoint 解析によって分析した。

また、介護 DB を用いて、2010～2019年の介護認定者数（要支援1～要介護5）を分子とし、都道府県別の人口を分母として福島県の要介護認定者率を年齢階級別に算出した。このデータを基に、震災前後の要介護認定者率の推移を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究においては人体から採取された資料は用いない。本研究で収集する各種データは、既存の統計資料から集計値または「すでに連結不可能匿名化されたデータ」のみを用いるため、原則として「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の運用とはならない。個人情報が入り込まない集計情報については、個人情報保護に関して問題は生じない。ほか、必要に応じて大阪大学医学部附属病院、近畿大学医学部の倫理審査委員会で倫理審査を受け、その承認のもとに調査解析を実施した。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

1. 循環器疾患について

循環器疾患危険因子の動向について、震災後、避難地域及び非避難地域で生活習慣の変化が観察された。喫煙率は男女ともに上昇し、特に女性では60歳未満の避難地域と60歳以上の非避難地域で顕著であった。飲酒率は男性では低下し、女性では増加した。睡眠不足の割合は、男女ともに有意に上昇し、特に避難地域で顕著であった。

循環器疾患死亡の動向について、基本的に全期間にわたって年齢調整死亡率は有意な減少傾向を示した。2011年に変曲点が検出された場合においても、変曲点を境にして横ばいから減少傾向へ、または減少傾向から横ばいへと変化しているが、全体的な減少傾向に影響はなかった。

2. がんについて

がん死亡の動向について、男女とも福島において、2011年以前から一貫して減少傾向にあり、2011年以降も減少傾向が継続していた。近隣7県とその他37都道府県の方が死亡率トレンドにおけるばらつきが少なく、はっきりとした傾向が観察され、変曲点が検出される傾向にあった。一方、単県で分析した震災3県の方が変曲点は少なかった。これは人口規模の差による統計的検出の違いに起因すると考えられる。全体的に、震災3県の死亡動向は近隣7県やその他37都道府県と類似している。

3. 高齢者について

後期高齢者の死亡動向について、全死因、肺炎に関しては減少傾向が見られた。一方で、誤嚥性肺炎は増加傾向にあったが、特に震災3県において近年横ばいまたは減少に転じている。また、老衰に関しては増加傾向が観察されたが、震災3県において特異的な変化は見られなかった。

介護度別認定者率の推移について、福島県では、男女ともに75歳以上の高齢者において2013年まで増加傾向を示した。震災が身体機能や認知機能の低下を招き、震災後の介護保険認定者の長期的な増加につながった可能性がある。

V 結論

死亡動向について疾患を問わず、福島県における死亡率は2006年から2020年までにわたって一貫して減少しており、他の県と違いは観察されなかった。一方、福島県の後期高齢者における要介護認定者率は2013年まで増加傾向が見られ、今後継続的にモニタリングする必要がある。また、福島県内地域別に検討した場合、循環器の危険因子である喫煙や睡眠不足の割合は、避難地域において増加傾向が見られたので、今後この動向が疾病動向に及ぼす影響を注視する必要がある。

【謝辞】

この報告書の作成にあたり、以下の研究参加者の先生方に多大なるご協力とご支援をいただいた。
謹んで謝意を表す。

田中 麻理（近畿大学医学部・助教）

雑賀 公美子（佐久医療センター総合医療情報センター医療情報分析室・室長）

シャルヴァ アドリアン（順天堂大学国際教養学部・講師）

井上 勇太（徳島大学大学院医歯薬学研究部・助教）

藤牧 貴子（奈良先端科学技術大学院大学・研究員）

筒井 杏奈（東邦大学医学部・助教）

引用文献

なし

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	福島県内外での疾病動向の把握に関する調査研究 若手研究項目名：福島県内外での疾病動向の把握に関する調査研究の総括
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	祖父江 友孝	大阪大学大学院医学系研究科・教授
分担研究者		
若手研究者	査 凌	大阪大学大学院医学系研究科・特任助教

キーワード	福島県、がん罹患率、死亡率、避難地域、線形混合モデル
-------	----------------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>本研究班では、既存の統計データを用いて、福島県及び周辺地域の疾病動向を経時的に分析し、福島第一原子力発電所事故の疾病動向への影響を検討する。データソースとして人口動態統計、レセプト情報（NDB、介護DB）、地域／全国がん登録、全国健康保険協会、福島県民健康調査、患者調査などを用いて福島県内外の主要死因別死亡率、がん罹患率、疾患別受療率などの推移を比較分析する。</p> <p>令和3～5年度において、若手研究者は事務局におけるコーディネーターとしての役割に加えて、独自の研究課題を担当し、研究計画の立案から解析まで主体的に研究を行う。令和5年度には、【課題A】福島県地域別罹患率動向を観察する際の複数患者住所の扱い方に関する研究（以下、住所問題）、及び【課題B】福島県内外における震災前後の主要死因の動向に関する研究を実施した。</p>
<p>II 目的</p> <p>【課題A】福島県避難地域において2012年以降の罹患率の減少が観察された。一方、他の3地域は増加傾向にあった。この減少は、避難地域住民が住民票住所と避難先住所の2つの住所を有するため、分母を住民票人口とした場合、分子として避難先で登録された人が計上されないために、過小評価されたことが原因の一つと考えられる。そこで、福島4地域におけるがん登録症例のうち、住民票住所で登録される割合を求め、これを基に補正係数を導出し、罹患率を補正することを目的とした。</p> <p>【課題B】当初、今年度はNDBを利用してがん受療率の検討を計画していたが、NDBの入手時期が2024年4月以降となる見込みであるため、解析を次年度に延期することとした。そのため、本年度は代替案として、人口動態統計死亡票情報を用い、福島県内外における震災前後の主要死因の動向を検討した。これまで研究班は、循環器、がんの死亡動向を、長期的な影響を評価するのに適したJoinpoint回帰分析を用いて検討してきたが、震災による短期的な影響はまだ十分に評価されていない。そこで、福島県内外での震災前後の主要死因の動向を明らかにし、震災による短期的な影響を評</p>

価することを目的とした。

III 研究方法

【課題 A】福島県立医科大学の研究協力を得て、がん登録住所と住民票住所の両方が判明している福島県民健康調査の甲状腺検査データ（震災時福島県に在住していた 18 歳以下の住民を対象にした約 30 万人）を用いて研究課題を進めた。甲状腺検査データとがん登録データ（2011～2015 年は福島県地域がん登録、2016～2018 年は全国がん登録）を突合し、全部位がん患者を抽出した。抽出したがん患者を対象に、県民健康調査で把握されている震災時住民票住所に基づく区分（避難地域、浜通り、中通り、会津、及び福島県外）と、がん登録で把握されている診断時住所に基づく区分でのクロス集計を行った。このクロス集計を通じて、福島県内 4 地域におけるがん登録症例のうち、住民票住所で登録される割合を求め、これを基に補正係数を導出した。この補正係数を用いて、福島県内の地域別罹患率（補正前）と地域別罹患率（補正後）を計算して、罹患率の年次推移を検討する。

【課題 B】2008～2019 年の人口動態統計死亡票を利用し、全死因、全循環器疾患、心疾患、脳卒中、全がん、呼吸器疾患、消化器疾患、尿路性器系の疾患に関する死亡動向を検討した。福島県、岩手県、宮城県、近隣 7 県（山形県、茨城県、栃木県、群馬県、埼玉県、千葉県、新潟県）及びその他 37 都道府県における死亡率（人口 10 万人対）を死亡年（2008～2019 年）・性・5 歳年齢階級・地域別に算出した。統計解析では、線形混合モデルを採用し、死因別死亡率の対数値を応答変数とした。説明変数には、死亡年、性別、年齢階級、地域、及び地域と特定の単一死亡年（2010 年、2011 年、2012 年、2013 年それぞれ）との交互作用項を含め、震災が死亡動向に与えた短期的な影響を評価した。また、変量効果として 47 都道府県ごとの切片をモデルに含め、各都道府県における基礎的な死亡率の差異を考慮に入れた。

（倫理面への配慮）

本研究においては人体から採取された資料は用いない。本研究で収集する各種データは、既存の統計資料から集計値または「すでに連結不可能匿名化されたデータ」のみを用いるため、原則として「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の運用とはならない。個人情報が入った集計情報については、個人情報保護に関して問題は生じない。ほか、必要に応じて大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で倫理審査を受け、その承認のもとに調査解析を実施した。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

【課題 A】2011～2018 年の避難地域における補正係数が全て 100%を超えていることが確認された。これは現在観察された罹患率が過小評価されていることを示唆している。今後、地域別の罹患数に補正係数を乗じた補正後罹患率を用いて動向分析を行う予定である。

【課題 B】2011 年の東日本大震災発生時に、福島県、岩手県、宮城県において全死因による死亡リスクが増加したことが明らかになった。特に宮城県においては、全循環器疾患と脳卒中による死亡リスクの増加が観察されたことから、震災による急性ストレスがこれらの疾患の増加に寄与した可能性が高いと考えられる。しかし、2012 年以降のデータからは震災 3 県における死亡リスクの増加は確認されておらず、震災による死亡率への影響は一時的なものであった可能性が示唆される。

また、【コーディネーター】として、以下の研究サポート活動を行った。

- ① 研究班では、統計資料を迅速かつ適切に入手するため、人口動態統計、全国がん登録データ、NDB、介護DBの利用申請を一括して担当し、分担研究者の統計解析を支援した。また、研究内容や体制の変更に応じて、倫理審査の変更手続きも適時行った。
- ② 各分担研究チームとは1~2ヶ月ごとに定例会議を実施し、進捗管理を行うとともに、助言や情報提供を行った。研究班内での作業分担と統括を通じて、班会議や定例会議以外でも班員間の議論と情報共有を促進し、研究目的を達成するための体制を整えた。
- ③ 環境省令和5年度「がん不安対策・サポート広報事業」の一環として、全循環器疾患死亡及び全がん罹患・死亡動向に関する成果をショート動画の形式での広報コンテンツ制作に協力した。

V 結論

【課題A】福島県内地域別におけるがん罹患率の評価を目的とした本研究では、住民票住所と避難先住所の混在問題に対処するため、補正係数を計測し、罹患率を補正することが必要である。補正後の罹患率を用いた福島県内地域別がん罹患率の動向分析を行うことにより、原発事故ががん罹患率に与える影響を評価するための重要な基礎資料を提供できる。

【課題B】本研究は、福島県内外における東日本大震災前後の死亡率の変動を線形混合モデルで検討することにより、震災に伴う短期的な健康影響を定量的に評価したものである。2011年のデータでは福島県、岩手県、宮城県での全死因の死亡リスク増加が認められたが、2012年以降は認められなかった。これは、震災による直接的な健康影響は一過性であることが示唆する。しかし、震災による避難生活など長期的または間接的な影響の解明に向けて、長期的な追跡が必要である。

【謝辞】

住所問題に関する研究の進捗にあたり、以下の研究協力者の先生方に多大なるご協力とご支援をいただいた。謹んで謝意を表す。

安村誠司（福島県立医科大学・教授）

長尾匡則（福島県立医科大学・助教）

引用文献

なし

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	低線量長期被ばくマウスおよび細胞の超高感度変異検出に基づく放射線影響と変異誘発機構の解析
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	権藤 洋一	東海大学医学部・客員教授
分担研究者	松本 義久	東京工業大学科学技術創成研究院・教授
分担研究者	角山 雄一	京都大学環境安全保健機構・准教授
若手研究者		

キーワード	低線量率被ばく、遺伝的影響、次世代リスク評価、ゲノム解析、モデル構築
-------	------------------------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>高線量放射線被ばくによって変異が誘発され様々な健康被害が生じる。一方、100mSv 程度の低線量被ばくでは発がんは認められず、さらに、世代を越えて低線量率長期被ばくした場合のリスクについては、いまだに評価法もデータもない。そこで LNT モデルに基づき高線量データを低線量域にまで外挿して間接的に推測され、リスクが明らかになるまではなるべく被ばくしないという 1950 年に提唱された国際防護基準が、21 世紀の今日でも ALARA の原則として最新の ICRP 主勧告¹⁾でも提唱されている。すなわち、低線量率長期被ばくの次世代影響を、直接、高精度に検出できるリスク評価法の確立と、科学的エビデンスに基づく防護基準の見直しが喫緊の課題となっている^{2,3)}。</p> <p>II 目的</p> <p>福島地域における残留放射線と同程度の低線量率において長期生涯被ばくしたマウスモデルに誘発される変異を非被ばくコントロール群の変異(=自然変異)と比較解析し、低線量率放射線の長期被ばくによる高精度リスク評価系確立を目的とする(権藤班)。また、マウス実験結果のヒトへの橋渡しのため、ヒト培養細胞およびマウス培養細胞にも同様の低線量率長期被ばくを実施し、誘発変異を比較解析する(松本班)。得られる実験データを用いて、ヒト vs マウス、個体 vs 培養細胞、生殖系列細胞 vs 体細胞など包括的に応用できる数理モデルを開発する(角山班)。3 班からなる異分野間連携により、低線量率長期被ばくのリスクの超高感度実験検証とモデル化が世界ではじめて可能となり、次世代への影響について科学的エビデンスを得る。本研究から得られるデータから解析結果まで全て公開し、放射線被ばくの安全基準や汚染廃棄物の安全性評価など、国際的な科学的議論に貢献する。</p>

III 研究方法

権藤班：独自に提唱した多世代にわたる変異蓄積と最新ゲノム解読法を駆使する拡張トリオ解析法⁴⁾を用いる。すでに、環境科学技術研究所 (IES) 被ばくマウス飼育施設において、福島の主たる残留放射線源でもある ¹³⁷Cs ガンマ線照射により、0.05mGy/日、1mGy/日、20mGy/日および非照射群の4家系マウス群の全ゲノム解読を2022年度に完了したので2023年度にはパイオインフォーマティクス解析を駆使して誘発変異検出を行った。東海大(TOKAI)では、²²Na ガンマ線 0.15mGy/日の線量率で被ばくしたマウスの全ゲノム解読から誘発変異を非照射コントロール群との比較により2022年度にすでに検出しているため、IES および TOKAI 実験結果を2023年度には総合的に比較解析し、低線量率長期被ばくの影響を明らかにする。なお、動物実験を実施した東海大学および環境科学技術研究所では、それぞれ、実施にあたってそれぞれの研究機関において、動物実験従事者登録及び動物実験課題承認を得て行なった。

松本班：実験できないヒトへの影響を明らかにするため、2023年度はヒト培養細胞と二段階クローン集団作製法を用いて、低線量率被ばくしたヒト培養細胞を、WGS法を用いて解析し、ヒトへの橋わたしとなる解析法確立を進めるとともに変異を検出する。低線量率(0~20mGy/日)連続照射条件下での解析に加え、高い線量・線量率での照射(X線1Gy/min、1分照射、原子炉でのγ線0.2Gy/h、中性子0.2Gy/hで2.5時間照射)も行い、結果を比較検討する。

角山班：線量率と被ばく時間を変数として含めたリスク評価する数理モデルWAM⁵⁾をすでに開発し、中線量率から高線量率では様々な生物種で有効に被ばくリスクが推定できることを示した。2023年度には権藤班および松本班から得られるマウス個体および培養細胞における低線量率長期被ばくデータを数理モデルWAMに応用し、モデルの一般性・有効性の検証を低線量域で進める。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

権藤班: TOKAI および IES 実験あわせ 4000 を超える一塩基置換変異(SNV)を検出した。4世代自然変異を蓄積した TOKAI と IES の非照射群ではそれぞれ 24.58(±1.20SE)SNV/マウス/世代および 24.77(±0.53SE)SNV/マウス/世代と再現性の高い結果が得られ、既報告のマウスの自然変異率⁶⁾とも合致した。また TOKAI の 0.15mGy/日および IES の 0.05mGy/日、1mGy/日被ばく群では非照射群と全く有意差がなかった。一方、20mGy/日ではメスが不妊となりオスのみ長期生涯被ばくさせたにも関わらず3世代の変異蓄積によって、コントロール群 24.61(±0.78SE)SNV/マウス/世代に対し、32.89(±1.91SE)SNV/マウス/世代と顕著な有意差(p=0.005)が検出された。SNV が有意に誘発された実験データとしては、これまででもっとも低い線量率である。

松本班: ヒト NB1RGB 細胞株の分裂回数および平均倍加時間を得て、一次クローン形成時の分裂回数を計画の 10~13 回から 8 回程度に減らし、二次クローンを 10⁶ 細胞程度に増殖しただけでも変異抽出が可能であることを示し、当初計画より高速な二段階サブクローニング解析手順を確立した。さらに、WGS 解読データから変異を抽出し、既報告の培養細胞変異率⁷⁾と同等の結果を得た。また、ヒト TK6 培養細胞を用いた X 線および γ 線・中性子照射による結果も含め統計的有意差は検出されず、マウス実験と比べ被ばく期間が短いことが要因の一つと考えられた。

角山班: 放射線防護目的で採用されている LNT モデルでは生じた変異は時間及び被ばく量に比例して増加するモデルである。一方、角山班が提唱する WAM モデルは、生体の変異細胞除去能など考慮し、変異が時間軸と増加した変異に依存して減少する項を含む点で大きく異なる。権藤班において本研究で得た低線量域の変異データと、Russell らによって得られていた高線量域の SLT データ⁸⁾の、両

方のデータを統一的に説明し、WAM モデルの有効性ととも、閾値なしを仮定する LNT と異なり、閾値存在の可能性を示した。3 班の成果はすでに国際誌^{9,10)}および国際会議^{2,3,11~20)}で発表した。今後、低線量率長期放射線被ばくのリスク評価データと解析法として原著論文として公開するとともに ALARA の原則に代わる放射線防護基準を検討するための、実データに基づく科学的議論を国際的に開始することを提唱する。

V 結論

大規模かつ高精度な次世代リスク評価を 3 年という短期間で実施できた。放射線の低線量・低線量率曝露による遺伝子変異に閾値が無い LNT モデルが定説となっているが、これを見直すことを示唆する実験的・理論的基盤を確立した。実験試料から、解析方法、オリジナルデータまで全て公開することから、エビデンスに基づく科学的議論が期待できる。

引用文献

1. ICRP. The 2007 recommendation of the International Commission on Radiation Protection. *Annals of the ICRP*, ICRP Publication 103, 2007; Vol. 37.
2. Gondo Y, Uchimura A, Yoneya M, et al. A multidisciplinary challenge to assess the next-generation risks of low-dose-rate long-term gamma-ray exposure by whole-genome sequencing in the mouse model, ICRP2023: 7th International Symposium on the System of Radiological Protection, 8 Nov 2023; Tokyo, Japan
3. Gondo Y, Uchimura A, Yoneya M, et al. Toward a new risk assessment system for low-dose/low-dose-rate long exposure to radiation, BEAR2024: Biological Effects & Application of Radiation, 15 March 2024; Tokyo, Japan.
4. Gondo, Y. Detection of transgenerational genetic effects based on whole-genome sequencing in the mouse model. *Radat. Prot. Dosimetry* 2022; 198, 1137-1142
5. Tsunoyama Y, Suzuki K, Masugi-Tokita M, et al. Verification of a dose rate-response dynamic equilibrium model on radiation-induced mutation frequencies in mice, *Int. J. Radiat. Biol.*, 2019; 95, 1414-1420
6. Uchimura A, Higuchi M, Minakuchi Y, et al. Germline mutation rates and the long-term phenotypic effects of mutation accumulation in wild-type laboratory mice and mutator mice. *Genome Res.* 2015; 25, 1125-1134
7. Millholland B, Dong X, Zhang L, et al. Differences between germline and somatic mutation rates in humans and mice, *Nat. Commun.*, 2017; 9, 15183
8. Russell WL, Kelly EM. Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1982; 79, 542-544
9. Bando M, Onoue Y, Tsunoyama Y, et al. Example of the misleading results caused by LQ model in calculating the fractionation effect in radiation therapy, *Ann. ICRP*, 2023; 52(1-2), Annex, 17-21.
10. Bando M, Tsunoyama Y, Suzuki K, et al. Proposal of See-Saw model - overcoming LQM difficulty, *Ann. ICRP*, 2023; 52(1-2) Annex, 276-282.
11. Bando M, Tsunoyama Y, Yonekura Y, et al. MRG data that revolutionizes the fundamentals of radiation protection over 100 years and the theoretical reproduction and interpretation by the WAM model, ICRP2023: 7th International Symposium on the System of Radiological Protection, 6 – 9 Nov 2023; Tokyo, Japan
12. Toki H, Gondo Y, Uchimura A, et al. Statistical analysis of low dose mouse experiments with WGS technology and quantitative reproduction of mutation frequency using Whack-a-Mole model, ICRP2023: 7th International Symposium on the System of Radiological Protection, 6 – 9 Nov 2023; Tokyo, Japan
13. Milai E, Tsumbukhuu D, Sugihara T, et al. Whole genome sequencing-based analysis of low dose rate radiation-induced mutations in normal human fibroblast NB1RGB in culture, ICRP2023: 7th International Symposium on the System of Radiological Protection, 6 – 9 Nov 2023; Tokyo, Japan
14. Matsumoto Y, Enkhbaatar M, Tsumbukhuu D, et al. Mutation analysis of human cells in culture through whole genome sequencing, BEAR2024: Biological Effects & Application of Radiation, 15 March 2024; Tokyo, Japan.
15. Tsunoyama Y, Bando M, Gondo Y, et al. Exploring the range of “background radiation dose-rates” based on the WAM model estimation and the results of the base substitution analysis in long-term irradiation experiments on mice, BEAR2024: Biological Effects & Application of Radiation, 15 March 2024; Tokyo, Japan.
16. Gondo Y and Kimura M. Simple and effective gamma-ray exposure system for low-dose-rate long exposure to mice, BEAR2024: Biological Effects & Application of Radiation, 15 - 17 March 2024; Tokyo, Japan.

17. Milai E, Tsumbuukhuu D, Matsuda T, et al. Whole genome sequencing analysis of X-ray and nuclear reactor irradiation-induced mutations in human lymphocyte TK6 in culture, BEAR2024: Biological Effects & Application of Radiation, 15 - 17 March 2024; Tokyo, Japan.
18. Milai E, Tsumbuukhuu D, Sugihara T, et al. Whole genome sequencing analysis of spontaneous and low dose rate radiation-induced mutations in human fibroblast NB1RGB in culture, BEAR2024: Biological Effects & Application of Radiation, 15 - 17 March 2024; Tokyo, Japan
19. Tsunoyama Y, Bando M, Gondo Y, et al. Fit values by the WAM model to SNV analysis results in low-dose - rate irradiated mice, BEAR2024: Biological Effects & Application of Radiation, 15 - 17 March 2024; Tokyo, Japan
20. Bando M, Tsunoyama Y, Gondo Y, et al. Suggestions of the latest data on genomic mutations induced by low-dose radiation – the steady state, BEAR2024: Biological Effects & Application of Radiation, 15 - 17 March 2024; Tokyo, Japan

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	ゲノム変異シグネチャー解析で紐解く低線量放射線の発がん寄与割合とメカニズム
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	鈴木 啓司	長崎大学原爆後障害医療研究所・准教授
分担研究者		
若手研究者	河村 香寿美	長崎大学原爆後障害医療研究所・特任研究員

キーワード	放射線、発がん、ゲノム、変異シグネチャー、メチル化
-------	---------------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>放射線の健康影響は、多様な生活要因の関与を考慮した上で議論しなければならない。これまでも、放射線被ばくの寄与割合についての議論はあるが、あくまでも、発がんリスクに基づく算術上の議論であって、生物学的知見を根拠にしたものではなかった。このため、とりわけ低線量放射線被ばくによる発がんでは、発症したがんの放射線起因の可能性を払拭する事は不可能であり、『明らかな発がんリスク増加は認められない』、あるいは、『発がんリスク増加の検出は困難』、等の説明をせざるを得なかった。さらに、低線量放射線被ばく集団に発症したがんは、どんな低線量放射線であっても、それが放射線に起因したがんであると懸念されがちである。しかしながら、低線量であればあるほど、放射線の寄与リスクは低下し、必然的に、自然に起こった散発性がんである可能性がより高くなるが、これを証明する術を我々は持たない。これらの諸問題を解決するためには、発がんにおける放射線の寄与割合を、生物学的根拠に基づいて記述する事が極めて重要であると確信し、本研究計画を提案するに至った。</p>
<p>II 目的</p> <p>小児期の低線量放射線被ばくによる発がんに係る生物学的研究として、『ゲノム変異シグネチャーにより紐解く放射線の寄与割合』という新たな切り口を確立し、放射線被ばくによる健康影響の理解と放射線発がんメカニズムの解明に繋げるのが本研究課題の目的である。</p>
<p>III 研究方法</p> <p>研究項目1：本研究で採取された肝腫瘍凍結標本から QIAmp Fast DNA Tissue Kit によりゲノム DNA を抽出し、NEB Next Ultra DNA Library Prep Kit によりゲノムライブラリーを調製した後、Illumina 社製 NovaSeq 6000 によりシーケンスを実施した（若手担当部分）。シーケンス情報取得の基準として、</p>

平均リード数を 600M reads、平均データ量を 90 Gb とした。レファレンスゲノムに GRCm38 を用い、一塩基置換 (SNV) および挿入/欠失 (InDel) 情報は、発がん関連遺伝子に関連するものを抽出した。また、COSMIC が公開している変異シグネチャーデータベースを参照にしてシグネチャータイプを抽出し、各肝腫瘍について個別にカタログ化し、同定された変異シグネチャー (SBS シグネチャー+ID シグネチャー) に対し、放射線被ばくに特有のゲノム変異シグネチャー (ID8) が検出される割合を算出し、これを放射線被ばく寄与割合とした。

研究項目 2 : 組織シグネチャー解析では、標本採取の際に固定組織標本を同時に作成し、多重蛍光免疫染色法により、がん細胞とそれ以外の細胞とを区別してがん細胞の占有率を算出した。研究項目 3 : 放射線発がん実験では、B6C3F1 雄マウスの小児期 (1 週齢) に放射線照射 (^{137}Cs 線、0.1 Gy、1 Gy および 4 Gy、線量率は 0.5Gy/min) を行い終生飼育を継続した。確認された肝腫瘍を含む肝臓組織は、凍結標本および固定標本作成に供した (本研究は長崎大学動物実験委員会等の承認を得て実施した)。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

採取した肝腫瘍凍結標本 (合計 7 症例) を用いて、腫瘍部位と、同一組織で別葉の非腫瘍部からゲノム DNA を抽出し、SNV および InDel シグネチャーを抽出した。対象とした肝腫瘍は肝細胞がんで、腫瘍組織のがん細胞占有率は 95%以上であることを確認した。採取された腫瘍組織よりゲノム DNA を精製し、次世代シーケンサー (NGS) による解析を実施した。その結果、発がん関連遺伝子において、腫瘍組織特異的な単一塩基変異 (SNV) を多数同定したが、これらは、C>T および T>C 変異が変異全体の 60%以上を占める変異シグネチャーであった。次に、ゲノム全体を対象にした変異シグネチャー解析を実施したが、同様に、C>T および T>C 変異が大半を占める変異シグネチャーが抽出され、COSMIC 変異シグネチャーの SigProfiler により、SBS5 や SBS1 などが優先的に抽出された、これらの SBS シグネチャーは、クロック様シグネチャーとして知られる、老化関連シグネチャーである。さらに、ゲノムの欠失/挿入 (ID) シグネチャーについても抽出を試みたが、放射線誘発 DNA 二重鎖切断に起因する放射線シグネチャーである ID8 は抽出されなかった。メチル化シグネチャー解析でも、メチル化パターンに放射線照射の特徴は認められず (若手担当部分)、放射線により誘発された肝腫瘍において、放射線特異的な変異シグネチャーではなく、老化関連シグネチャーが抽出されたことから、誘発されたがんは、放射線照射により肝臓の組織老化が早期化し、自然発症のがんが早期に顕在化した結果と考えられ、放射線照射群に発生した腫瘍ではあるが、発がん変異において放射線の寄与率は 0%であると推察した。

本研究で対象にしたのは肝腫瘍であるが、放射線被ばくによりリスクの増加が認められるがんは、全て、加齢により発症頻度が上昇することが明らかである。このため、本研究で得られた結論『放射線が組織老化を早期化する』は、全ての組織に適用できる一般的な知見であると思われ、今後、その検証が必要である。また、老化の早期化は、放射線被ばくによる細胞死、つまり組織反応、に起因する現象であることから、必然的に、放射線発がんは確率の影響ではないと分類することが妥当であり、その線量依存性も、しきい値を有する非直線的なものである可能性が考えられる。

今後の研究計画として、既に獲得が決定した研究所経費により、非照射群の解析例数を増やし、これまでの成果と併せて統計学的議論を経て研究成果を公表する。

V 結論

終生飼育を実施している 4 Gy 照射マウス群において、複数の肝腫瘍の発生を確認し、肝細胞がん

と認めた標本のうち、腫瘍占有率が95%以上であることを確認したケースで、腫瘍組織および対になる正常組織よりゲノムDNAを精製し、次世代シーケンサーによる解析の結果、発がん関連遺伝子において、腫瘍組織特異的なSNVを多数同定し、C>TおよびT>C変異を、変異全体の60%以上を占める特徴的な変異シグネチャーとして抽出した。また、COSMIC変異シグネチャー解析では、SBS5が優先的に抽出された一方で、放射線シグネチャーであるID8は抽出されなかった。メチル化シグネチャー解析でも、放射線特異的シグネチャーは認められなかった。SBS5は、クロック様シグネチャーとして知られる老化関連シグネチャーであることから、放射線照射個体に発症したがんではあるが、放射線誘発がんではなく、放射線照射により肝臓の組織老化が早期化し、自然発症のがんが早期に顕在化した結果であると推察した。

引用文献

なし

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	ゲノム変異シグネチャー解析で紐解く低線量放射線の発がん寄与割合とメカニズム 若手研究項目名：メチル化シグネチャー解析による放射線の発がん寄与割合評価」
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	鈴木 啓司	長崎大学原爆後障害医療研究所・准教授
分担研究者		
若手研究者	河村 香寿美	長崎大学原爆後障害医療研究所・特任研究員

キーワード	放射線、発がん、ゲノム、変異シグネチャー、メチル化
-------	---------------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>放射線の健康影響は、多様な生活要因の関与を考慮した上で議論しなければならない。しかしながら、とりわけ低線量放射線被ばくによる発がんでは、発症したがんの放射線起因性の可能性を払拭する事は不可能であり、どんなに低線量放射線であっても、それが放射線に起因したがんであると懸念されがちである。低線量であればあるほど、放射線の寄与リスクは低下し、必然的に、自然に起こった散発性がんである可能性がより高くなるが、これを証明する術を我々は持たない。そこで、発がんにおける放射線の寄与割合を、主任研究者が行うゲノム変異シグネチャー解析と協働しながら、メチル化シグネチャー解析により評価するという独自の切り口を確立した。ゲノム変異シグネチャーでは解析できないエピジェネティックな変異の寄与を評価する手法として、メチル化シグネチャーの解析が必要不可欠と考え、本研究計画を提案した。</p> <p>II 目的</p> <p>小児期の低線量放射線被ばくによる発がんに係る生物学的研究として、主任研究者による発がん関連遺伝子におけるゲノム変異シグネチャー解析と協働しながら『メチル化シグネチャー解析による放射線の発がん寄与割合評価』という切り口を新たに確立し、放射線被ばくによる健康影響の理解と放射線発がんメカニズム解明に繋げるのが本研究課題（若手加速化研究）の目的である。</p> <p>III 研究方法</p> <p>本研究で採取された肝腫瘍凍結標本から採取したゲノム DNA を用いて、Whole genome Bisulfite Sequencing (WGBS) を実施し、発がん関連遺伝子および Gene body に残された DNA methyltransferase (DNMT) に関連するメチル化シグネチャーの解析を行った。組織からのゲノム DNA の抽出は、QIAmp Fast DNA Tissue Kit により行い、解析に適切なゲノム標本に希釈した。メチル化の解析は、ゲ</p>

ノム DNA のバイサルファイト化を Zymo Research EZ DNA methylation Gold Kit により行い、WGBS を実施した。ライブラリーの調製は Swift Biosciences Accel-NGS Methyl-Seq DNA Library Kit により行い、シーケンスは、Illumina 社製の NovaSeq 6000 により、取得リード数をサンプルあたり 600 M リード、また取得データ数をサンプルあたり 90Gb として実施した。本研究は長崎大学動物実験委員会等の承認を得て実施した。同一標本から別に採取した正常肝臓組織も同様にして解析を行い、レファレンスゲノムに GRCm38 をおいて放射線照射に関連するメチル化シグネチャーを抽出した。メチル化シグネチャー解析のターゲット遺伝子としては、マウス肝腫瘍に関わる発がん関連遺伝子の Gene body を中心に、全ゲノム領域をカバーして解析を進めた。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

採取した肝腫瘍凍結標本（合計 7 症例）を用いて、腫瘍部位と、同一組織で別葉の非腫瘍部からゲノム DNA を抽出し、WGBS を実施した後、得られたシーケンス情報を methylkit を用いて解析し、CpG アイランドを対象にして、25%を超えるメチル化率の変動があったシトシン（変動メチル化シトシン）を抽出し、各シトシンに遺伝子領域情報をアノテーションした。その結果、メチル化率の変動は、照射群・非照射群ともに、intergenic 領域で最も多く見られ、次いで intron 領域で多く見られる結果となった。遺伝子発現に直接的に関与する exon 領域および promoter 領域は、照射群・非照射群ともにゲノム全体の 5%前後となり、メチル化率の変化の割合は、照射による有意な変化は見られなかった。さらに、promoter・exon・intron 領域における変動メチル化シトシンについて clusterProfiler によってエンリッチメント解析を行ったところ、多様な遺伝子オントロジーが抽出された。加えて、照射群では非照射群よりも非常に多くのメチル化変動シトシンが見られ、放射線によってメチル化および脱メチル化が著しく促進されていることが示唆された。

次に、変動メチル化シトシンを中心に、周辺の 7 塩基配列を抽出し、シグネチャー分類を実施した。その結果、メチル化が亢進された領域において、照射群ではメチル化シトシン周辺の塩基頻度に差は見られなかった。非照射群では、(A/G/C) (A/G/T) (G/A) CG (T/G/A/C) (A/G/C) 配列が高頻度に出現する塩基配列として抽出された。また、メチル化が低下した領域においては、メチル化シトシン周辺の塩基頻度にほとんど差は見られなかった。これらの配列を、DNA 損傷修復に関連する DNA メチル化酵素である、DNMT のメチル化シグネチャーと比較すると、いずれも、TCCGTA、T*CGCCA、および TACGGC という、DNMT1 および DNMT3A/B に特徴的なメチル化配列とは特異的な相同性を有しないことが明らかになった。

以上の結果から、放射線誘発肝腫瘍において、メチル化が亢進しているゲノム領域が複数同定され、いくつかの遺伝子領域は、がん関連遺伝子を含む領域であることが判明した。変動メチル化シトシンのシグネチャー分類は、これらが放射線特異的なメチル化シグネチャーではない可能性を示し、放射線照射によってメチル化変動は促進されるものの、放射線照射の特異的な痕跡はないことから、エピジェネティクス変動への放射線の寄与率は 0%であると推察できた。本研究のマウスは終生飼育であるため、研究期間内で採取された非照射群の標本のうち解析対象は 1 個体に留まった。現在得られている結果をより盤石なものとするためにも、非照射群の解析数をさらに増やす予定である。

V 結論

本研究結果はマウスを対象にして得られたものであるが、ヒトとマウスのメチル化ゲノムには高い類似性が認められることから、本研究で得られた知見はヒトにも適用することが可能である。シグネチャー分類の結果から、放射線誘発 DNA 二重鎖切断の修復に係わるメチル化酵素である DNMT1 や DNMT3 が標的とする優先配列とは異なる配列が同定され、これらは放射線特異的なメチル化シグネ

チャーではない可能性が高く、このため、放射線照射によってメチル化変動は促進されるものの、放射線照射の特異的な痕跡はないことから、放射線照射個体に発症した肝腫瘍におけるエピジェネティクス変動への放射線の寄与率は0%であると推察される。

引用文献

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	被ばくの分子指標を用いた低線量・低線量率放射線によるがんリスクの直接評価
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	臺野 和広	量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所・ 上席研究員
分担研究者		
若手研究者	鈴木 健之	量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所・ 研究員

キーワード	低線量、低線量率、がん、ゲノム、分子指標
-------	----------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>東京電力福島第一原子力発電所事故後、周辺住民が抱える放射線による健康不安はがんの発生であり、福島県が実施している県民健康調査では、次世代影響やがんなどの晩発影響を心配する人ほど精神健康度が悪いことも報告されている。しかしながら、低線量放射線被ばくによる発がんリスクは、喫煙等の生活習慣要因によるリスクと比べて圧倒的に小さいため、バイアスが問題となりやすい疫学的手法によって正確に評価することは困難である。低線量・低線量率被ばくのがんリスクを評価するには、生物学と疫学の統合が不可欠であり、そのためには、がん関連遺伝子の突然変異といった発がんのメカニズムに関与する分子指標を用いたがんリスクの検出が必要であるとされている¹⁾。</p> <p>II 目的</p> <p>主任研究者らがこれまでに実施してきた放射線発がん実験によって収集された動物腫瘍²⁾のうち、放射線発がん感受性の高い臓器のがん（肺がん、乳がん、消化管がん）について次世代シーケンシングによるゲノム解析を行い、被ばくに起因するがんを識別出来るような分子指標を探索する。また、ヒト腫瘍で認められる遺伝子異常との比較を行い、発がんメカニズムの類似性を明らかにする。さらに、若手研究者の協力により、同定した分子指標の有用性を評価し、これを利用して、低線量・低線量率被ばくによるリスクの直接評価を目指す。</p> <p>III 研究方法</p> <p>肺腫瘍については、放射線発がん実験アーカイブ腫瘍のうち、非照射群及び、低線量率（毎時 1.6 mGy または 6.3 mGy）、高線量率（毎時 30 Gy）放射線照射群（総線量 200 mGy から 4 Gy のガンマ線</p>

照射群、各群 50～100 匹) に発生したマウス (B6C3F1 系統) に由来する肺病変の病理診断を行った。その後、肺がんの発生率を算出すると共に、生存解析及び、ハザード解析によりリスク解析を行った。また、免疫組織化学染色法を用いて、肺病変の周辺組織における老化細胞や炎症状態の検出を行った。

腫瘍のゲノム解析については、非照射群及び、低線量率 (毎時 1.6 mGy または 6.3 mGy)、高線量率 (毎時 30 Gy) 放射線照射群 (総線量 200 mGy から 4 Gy のガンマ線照射群) に発生したマウス肺がん、低線量率 (毎時 6 mGy)、高線量率 (毎時 30 Gy) のガンマ線照射群 (総線量 2 Gy) に発生したマウス消化管腫瘍、低線量率 (毎時 3 mGy～60 mGy)、高線量率 (毎時 30 Gy) 放射線照射群 (総線量 4 Gy のガンマ線照射群) に発生したラット乳がんから取得した全ゲノム配列データを用いて、塩基置換、挿入、欠失変異パターン、原因遺伝子変異、ゲノム構造異常の検出を行うとともに、DNA 切断部位周辺の配列の解析を行った。

なお、本研究は、人を対象とする研究には該当しない。また、実験動物を用いた発がん実験は、量子科学技術研究開発機構の動物実験委員会の承認の下に行った (承認番号: 07-1017 及び 12-1030、21-1007)。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

病理診断により肺がんのリスク解析を行った結果、線量率効果が見られることを確認した。また、免疫組織化学染色法により肺病変の周辺組織における老化細胞や炎症状態を確認するための各種抗体の染色条件を確立した。ゲノム解析では、肺がん及び、乳がんにおける DNA の変異パターンの解析を行った結果、照射群のがんでは、非相同末端結合 (Non-homologous end joining、NHEJ) と呼ばれる修復機構による DNA 二重鎖切断修復の痕跡を示す変異パターンが認められることが分かった。また、照射群の乳がんでは、マイクロホモロジーと呼ばれる短い相同配列を利用した末端結合 (Microhomology-mediated end joining、MMEJ) 修復の関与や、挿入を伴う結合も観察されることが分かった。染色体構造異常の解析から、照射群のがんでは、非照射群に比べ、染色体構造異常の数が増加すること、特に、逆位と呼ばれる染色体構造異常が特徴的に見られることが分かった。照射群の乳がんでは、線量率依存的な染色体欠失サイズの増大やクロモソリプシスと呼ばれる染色体異常が観察された。また、動物データのヒトへの外挿に関して、ヒトがんと共通する主要な遺伝子変異を同定するとともに、発がんに関連するシグナル経路の異常を明らかにした。

今後は、本研究で観察されたゲノム異常の特異性について十分な検証を行い、放射線被ばくの分子指標として発がんメカニズム研究に利用することで、被ばくによる発がん経路の全容解明を目指す。同時に、被ばくの分子指標や発がんに至るイベントがヒトの細胞や検体においても観察されるかを検証する。その後、動物とヒトにおける知見の統合を行い、生物学的データに基づいた線量反応の数理モデルの開発によって低線量・低線量率の被ばくによるがんリスク推定を可能にすることでヒトのリスク評価に役立つ。また、論文発表やプレスリリース等で得られた成果の情報発信を行うことにより、放射線への不安解消や国際的枠組みでの報告や勧告に貢献する。

V 結論

本研究により、放射線被ばくによる肺がんの発生には線量率効果が見られることが確認された。また、肺がん及び、乳がんにおいて、被ばくに起因するゲノム異常が見られることが示唆された。さらに、ヒトがんで知られる原因遺伝子に体細胞変異が認められ、発がんメカニズムに類似性があることが分かった。本研究により得られた成果は、これまでただ「わからない」とされることが多かった低

線量・低線量率の被ばくによるがんリスクの直接的評価や、動物実験データのヒトリスク評価への外挿における信頼性の向上に繋がり、原発事故後、周辺住民が抱える放射線による健康不安の解消に役立つ情報となる。

引用文献

1. NCRP; Health Effects of Low Doses of Radiation: Perspectives on Integrating Radiation Biology and Epidemiology, NCRP Commentary No. 24 (2015), National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda.
2. Morioka T, Blyth JB, Imaoka T., et al. Establishing the Japan-Store house of animal radiobiology experiments (J-SHARE), a large-scale necropsy and histopathology archive providing international access to important radiobiology data. *Int J Radiat Biol.*, 95(10):1372-1377 (2019).

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	被ばくの分子指標を用いた低線量・低線量率放射線によるがんリスクの直接評価 若手研究項目名：被ばくの分子指標としての有用性の評価
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	臺野 和広	量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所・ 上席研究員
分担研究者		
若手研究者	鈴木 健之	量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所・ 研究員

キーワード	低線量、低線量率、肺がん、ゲノム、分子指標
-------	-----------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>東京電力福島第一原子力発電所事故後、特に低線量放射線被ばくによるがんリスクが懸念されているが、そのリスクは喫煙等の生活習慣要因によるリスクと比べて圧倒的に小さいため、バイアスが問題となりやすい疫学的手法によって正確に評価することは困難である。自然発症と放射線被ばくによるがんを区別することが出来れば、正確ながんリスクの評価が可能となる。</p> <p>II 目的</p> <p>本研究では、主任研究者の所属研究部で収集してきた放射線発がんアーカイブ腫瘍¹⁾のうち、肺病変の病理診断を行い、肺がんのリスク解析を行う。また、肺がんのゲノム解析を行い、自然発症と放射線被ばくによるがんを区別できる分子指標を明らかにする。ヒト腫瘍で認められる遺伝子異常との比較を行い、発がんメカニズムの類似性を明らかにする。</p> <p>III 研究方法</p> <p>前年度に引き続き、アーカイブ腫瘍のうち非照射群及び、低線量率（毎時 1.6 mGy または 6.3 mGy）、高線量率（毎時 30 Gy）放射線照射群（総線量 200 mGy から 4 Gy のガンマ線照射群、各群 50～100 匹）に発生したマウス（B6C3F1 系統）由来肺病変について、病理学専門家の協力を得ながら確定診断を行った。その後、肺がんの発生率を算出するとともに、生存解析及び、ハザード解析によりリスク解析を行った。また、抗 p16 タンパク質抗体、抗 F4/80 タンパク質抗体に加え、抗 p21 タンパク質抗体、抗 Iba1 タンパク質抗体、抗 IL-6 タンパク質抗体の染色条件の確立を行うとともに、それら抗</p>

体を用いて、免疫組織化学染色法により肺病変周辺組織における老化細胞や炎症状態の検出を行った。

肺がんからゲノム DNA を抽出し、DNA の品質確認及び、サンプル調製を行い、次世代シーケンシングにより全ゲノム配列データを取得した。本体研究で実施する放射線発がん実験アーカイブ腫瘍（肺がん、乳がん、消化管がん）の全ゲノム解析に参画し、肺がんを中心にデータの解析を行った。体細胞変異のパターンを非照射群に発生した自然発症腫瘍のデータと比較し、被ばくに起因する腫瘍に特徴的なゲノム異常（染色体欠失等のゲノム構造異常、原因遺伝子変異、突然変異パターンなど）の検出を行った。また、ヒトがんのゲノムアトラス等の公共データベースに登録されたゲノム異常の情報をもとに、マウス肺がんに見られる変異遺伝子等との類似性を評価した。

なお、本研究は、人を対象とする研究には該当しない。また、実験動物を用いた発がん実験は、量子科学技術研究開発機構の動物実験委員会の承認の下に行った（承認番号: 07-1017 及び 12-1030、21-1007）。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

病理診断の結果をもとに、肺がんの発生率の算出、リスク解析を行った結果、低線量率の放射線被ばくでは、高線量率の被ばくに比べ、がんリスクが小さくなる線量率効果が見られることが分かった。また、免疫組織化学染色法を用いて、肺病変の周辺組織における老化細胞や炎症状態を検出することができた。

ゲノム解析により放射線被ばく群に由来する腫瘍に特徴的なゲノム異常の探索を行った結果、非照射群と照射群の肺がんにおいて、塩基置換や挿入、欠失といった変異の数に違いは観察されなかった一方で、変異パターンの解析から、照射群の肺がんでは、非相同末端結合（Non-homologous end joining、NHEJ）による DNA 二重鎖切断修復の痕跡を示す変異パターン（ID8）が認められることが分かった。また、逆位と呼ばれる染色体構造異常の線量依存的な増加傾向が観察された。さらに、体細胞変異が検出された遺伝子には、ヒト肺がんの原因遺伝子が含まれていることが分かった。

今後は、本研究で得られた成果の論文発表やプレス発表等により情報発信を行うとともに、放射線照射群に由来する腫瘍に特徴的なゲノム異常の被ばくの分子指標としての有用性を評価する必要がある。そのため、被ばく線量・線量率の異なる実験群から発生した腫瘍や非照射群、化学発がん剤等の放射線以外の要因により誘発された腫瘍において分子指標の観察を行い、被ばくの分子指標の線量・線量率依存性や特異性を明らかにする必要がある。また、がんの原因となる遺伝子変異は発がんにおける重要なイベントの一つであることから、本研究で観察されたがん抑制遺伝子におけるヘテロ接合性の消失（Loss of heterozygosity、LOH）や、がん遺伝子の増幅といったゲノム異常等のヒト検体における確認も必要である。その後、得られたデータを活用して、発がんの数理モデル構築に有用な遺伝子変異等のパラメーターの抽出や、ヒトとマウスの双方に共通する発がんメカニズム、対応するがんの亜型などの解明を行い、動物実験により得られたデータのヒトへの外挿を目指す。また、肺病変の周辺組織における老化細胞や炎症状態の定量的なデータを収集することで、ゲノム異常を持った細胞の動態との関係性を明らかにする。

V 結論

肺がんにおいて、低線量率の放射線被ばくでは、高線量率の被ばくに比べ、がんリスクが小さくなる線量率効果が見られることが示唆された。ゲノム解析から、逆位に分類される染色体構造異常の数

は、被ばく時の線量を反映する傾向があることがわかった。体細胞変異が検出された遺伝子には、ヒト肺がんの原因遺伝子が含まれていたことから、本研究で用いたマウスモデルとヒトがんにおける発がん機構の類似性が示唆された。

引用文献

1. Morioka T, Blyth JB, Imaoka T., et al. Establishing the Japan-Store house of animal radiobiology experiments (J-SHARE), a large-scale necropsy and histopathology archive providing international access to important radiobiology data. *Int J Radiat Biol.*, 95(10):1372-1377 (2019).

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	放射線による“ゲノム不安定性・がん”のリスク上昇メカニズムと、リスク診断法・制御法の研究
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	吉岡 研一	国立がん研究センター研究所 ゲノム安定性制御研究ユニット・ユニット長
分担研究者	益谷 美都子	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 分子標的医学分野（分子標的医学研究センター）・教授（センター長）
若手研究者		

キーワード	がん、ゲノム不安定性、DNA 損傷
-------	-------------------

本年度研究成果

I 研究背景

放射線ばく露は、がんのリスク要因である。従来、放射線ばく露で生じる様々な DNA 損傷の中で、『どの損傷が、どの様に影響を及ぼすのか¹⁾』は不明で、これが人々の不安要因であった。最近我々は、『複製ストレスに伴って蓄積した DSB がゲノム不安定性のリスク要因²⁾となる』こと、『そのリスクは放射線で促進³⁾し、一部の低分子によって抑制⁴⁾される』ことを示した。しかし、『どの様に DSB が修復され難い状態に陥り、どの様にそのリスクは抑制されるのか』は明確でない。

II 目的

本研究では、ゲノム不安定性の高リスク状態、その制御機構を明確にし、放射線リスクの診断法・抑制法の創出への貢献を目指す。主に、共焦点顕微鏡と NGS 解析を用いて高リスクのクロマチン状態を特定し、その誘導メカニズムを明確にする。さらに、放射線リスクの解消に資する“ゲノムスタビライザー”を用い、その作用機序の解明とその効果の検証を目的とする。最終的に、作用機序の明確な放射線発がんに対する“がん予防薬”の創出を目指す。環境保健行政に対しては、放射線発がんの一般概念(リスク抑制法を含む)の構築による貢献を目的とする。

III 研究方法

細胞培養と放射線照射によるゲノム不安定性の高リスク状態の誘導 解析モデルには、ゲノム不安定性の高リスク状態が明確に示されたマウス胎仔線維芽細胞 (MEF) を用いた^{2,3)}。放射線ばく露 (1 Gy) には ¹³⁷Cs を線源とする Gammacell 40 Exactor (Best Theratronics) を用いた。線量率解析は、広島大学田

代聡教授の協力で、広島大学の施設で解析することとした。ゲノムスタビライザーは培養液中に投与し、その影響を解析した。

共焦点顕微鏡解析と次世代シーケンサー (NGS) 解析 細胞は、0.1% TritonX100/PBS を含む 4 % パラホルムアミドで固定し、抗体 (γ H2AX や 53BP1 などに対する抗体) を反応させ、共焦点レーザー顕微鏡 (Olympus FV3000 と Leica SP8) で観察した。ゲノムスタビライザー成分の可視化は TAMRA 標識 (Cosmobio) で行った。NGS 解析 (ChIP-seq、ATAC-seq、DRIP、全ゲノムの各解析) はプロトコールに従ってサンプルを準備し、オックスフォードナノポアあるいはイルミナの機器を用い、国立がん研究センター研究所間野博行研究所長の協力で実施した。

動物実験と倫理面への配慮 動物実験は、「動物の愛護及び管理に関する法律」「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」等を遵守し、「所属研究機関の動物実験に関する指針」に従い、動物実験倫理委員会に計画書を提出し、機関承認 (長崎大学) を得た後に実施した。実験は、適切な人道的エンドポイントを見極め、動物の苦痛の軽減に細心の注意を払い、使用動物数を最小限に留めるなど、動物愛護に十分配慮して行った。マウス病理標本解析は研究協力者の国立医薬品食品衛生研究所小川久美子先生、高須伸二先生の協力で行われた。遺伝子組換え実験は、拡散防止措置等の法令に則り、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」等のルールを遵守し、機関承認 (国立がん研究センター) を得た後に実施した。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

まず、ゲノム不安定性の高リスク状態 (DSB 修復され難い状態) の誘導と、そのメカニズムを解析し、不活性化クロマチン形成に関わるヒストン修飾の亢進とそれを介在する因子も明確になった。特に、DSB 修復の中間体に応答し、この修飾が誘導されることが示された。また、この DSB は、ゲノムスタビライザー添加で誘導される“クロマチン動態変化”に伴って修復され、低リスクのクロマチン状態に戻っていく様子が示された。(以上、主任研究者吉岡が実施)

NGS 解析により、高リスク状態では、不活性化クロマチンの亢進と同時に、活性化クロマチンのヒストン修飾も亢進することが示された。メカニズム解析からは、クロマチンの活性化 (そのヒストン修飾) を介在する因子も特定され、その阻害物質 x も明確になった。これらの結果は、クロマチンの活性化状態と不活性化状態が混在した背景で高リスク状態に陥ることを示唆している。リスク抑制効果の解析では、ゲノムスタビライザーと阻害物質 x との併用では相乗効果が示された。また、全ゲノム解析で、SV (染色体構造異常) と SNV (一塩基置換変異) の相関^{2,3)}、SBS17 シグネチャー (ROS との関係が指摘されている) の亢進⁶⁾などが見出され、同様の結果はヒトがん細胞ゲノムでも示された^{5,6)}。これらは、MEF をモデルとして認めたリスク影響が、ヒト発がん過程でも現れることを示している。(以上、主任研究者吉岡が実施)

放射線リスクのマウスモデル解析では、体重、血液成分、運動能力、寿命延伸、肝臓腫瘍 (病理学的解析) に対するリスク影響と、そのリスクに対するゲノムスタビライザーの効果を検証した。その結果、放射線ばく露によるリスク促進と、ゲノムスタビライザーによるリスク抑制の傾向は殆どの指標で示された (そのうちの幾つかは有意な効果)。さらに、これらの効果は、マウスモデルの肝臓細胞の ChIP-seq 解析でも確認された。(以上、分担研究者益谷が実施)

現段階で、ゲノムスタビライザーのリスク抑制効果は限定的である。しかし、本研究で、“活性クロマチン誘導の阻害物質 x”もリスク抑制効果を示すことが明確になった。今後、阻害物質 x との併用による“がん・ゲノム不安定性のリスク抑制”への相乗効果を検証し、放射線発がんのリスク影響とその

リスクの抑制法を明確にし、それらの成果の論文発表を目指す。最終的に、一般概念を構築することにより、環境保健行政への貢献を目指す。

V 結論

本研究で、放射線による発がんのリスクの促進には、ゲノム不安定性のリスク上昇を伴うクロマチン状態変化が関わることが示された。重要なことに、このリスクは抑制可能である。

引用文献

1. Yoshioka, K. and Matsuno, Y. Genomic Destabilization and its Associated Mutagenesis Increase with Senescence-Associated Phenotype Expression. *Cancer Science*, 2021; 112: 515–522.
2. Matsuno, Y., Atsumi, Y., Shimizu, A., Replication stress triggers microsatellite destabilization and hypermutation leading to clonal expansion in vitro. *Nature Com.*, 2019; 10: 3925.
3. Matsuno, Y., Hyodo, M., Suzuki, M., Replication Stress-Associated DSBs Arisen by Ionizing Radiation Risk Genomic Destabilization and the Associated Clonal Evolution. *iScience*, 2021; 24: 102313.
4. Matsuno, Y., Atsumi, Y., Alauddin, M., Resveratrol and its Related Polyphenols Contribute to the Maintenance of Genome Stability. *Scientific Rep.*, 2020; 10: 5388.
5. Manaka, Y., Kusumoto-Matsuo, R., Matsuno, Y., Single Base Substitution Signatures 17a, 17b, and 40 Are Induced by γ -Ray Irradiation in Association with Increased ROS Levels. *Heliyon*, 2024; 9: e28044.
6. Matsuno, Y., Kusumoto-Matsuo, R., Asai, H., Echoed Induction of Nucleotide Variants and Chromosomal Structural Variants in Cancer Cells. *Scientific Rep.*, 2022; 12: 20964.

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	低線量率放射線発がんリスクの予測モデル構築及び遺伝的素因に関する基礎的研究
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4年度 ～ 令和6年度（2年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	今岡 達彦	量子科学技術研究開発機構・グループリーダー
分担研究者		
若手研究者	永田 健斗	量子科学技術研究開発機構・研究員

キーワード	低線量率放射線、がんリスク、モデル、乳がん、遺伝的素因
-------	-----------------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>放射線の健康への影響の科学的解明とその国民による理解は、福島原発事故の影響を受けた住民の健康管理及び放射線への不安がもたらす社会問題への対処等における重要な基盤である。DNA 二重鎖切断は放射線が人間の体に直接起こす深刻な作用であり、がんの原因となる。1%以上の人が DNA 二重鎖切断修復関連遺伝子の変異を持つことが近年わかっており¹⁾、とりわけ <i>BRCA1</i> 遺伝子変異は乳がんを初めとする様々ながんのリスクを大きく高める²⁾。一方、放射線の健康影響に関する一般的情報は「多くの人の平均値」であって、高感受性個人の健康管理やそれに関連する不安への対処には十分でない。この課題に対しては、遺伝的素因による放射線影響の修飾の科学的知見が必要である。</p>
<p>II 目的</p> <p>本事業では、令和1～3年度に構築したラット放射線関連乳がんリスク予測モデルをヒトに適用可能なものに拡張すること、及び、低線量率放射線の影響に対する遺伝的素因の効果を評価するための基礎的知見を得ることを目的とする。本年度は、①令和4年度に得た情報を用いて数理モデルのパラメータにヒトの値を適用して動作検証を行うこと、②令和4年度に放射線を照射した <i>Brcal</i> 遺伝子変異ラット及び野生型ラットの観察を継続して、乳がん発生の途中経過をまとめる。</p>
<p>III 研究方法</p> <p>令和4年度に得たヒト乳腺の実験・観察データを用いてモデルを最適化すること等によって、数理モデルのパラメータの値を決定し、出力される指標（細胞・組織レベルの放射線応答、放射線がない場合のがんリスク、急性・慢性の放射線被ばく後のがんリスク等）が文献と一致することを確認した。た。原爆被爆者^{3,4)}及び医療における低線量長期反復被ばく^{5,6)}の疫学研究を参考にして、急性及び慢性被ばくのシナリオを決定した。出力される結果が文献上の乳がんリスクが推定と整合するかどうか</p>

を確認し、結果を元に必要な調整を行った。また、令和4年度に高線量率・低線量率照射を行ったラット（Jcl:SD 系統 *Brcal*^{+/+} 及び *Brcal*^{L63X/+}）に週1回の触診を行い、腫瘍径が約2 cmを超えた時点で採取した生体組織の病理検査（生検）を行ったほか、人道的エンドポイントに到達した個体の解剖を行った。動物実験は所属機関の安全・倫理に関する審査で承認を得た計画書に従って行った。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

① 数理モデルのヒト乳腺への拡張

DNA 二重鎖切断とその修復によって細胞死を記述する数理モデルにおいては、文献^{7,8)}から得た数値を再現するパラメータを決定した。閉経を考慮しつつ細胞の変異蓄積、クローン拡大、細胞死を表現した発がん過程モデルにおいては、ヒト乳がんゲノム研究の知見^{9,10)}に整合し、原爆被爆者の非被ばく群及び被ばく群の乳がんリスク³⁾を再現することから、令和4年度に試算したパラメータ値を採用した。また、これらの数理モデルを組み合わせた統合モデルを作成した。一方、慢性の放射線被ばくによる乳がんリスクを報告している精度の高い疫学研究として、結核の診療のために低線量X線（平均10 mGy）を反復（平均約100回）して被ばくした集団の研究^{5,6)}を選定し、この集団の平均的な被ばくシナリオを用いて、統合モデルによるシミュレーションを行った。その結果、非被ばく群と、原爆被爆者の急性被ばくシナリオの乳がんリスク推定値は、文献^{3,4)}で報告されているものと整合性を示した。また、放射線被ばく後の初期の細胞死による細胞数減少を補う細胞に関して、変異が少ない細胞が優先的に補う場合と、変異が多い細胞が優先的に補う場合を比較した。その結果、後者の場合に、結核診療の慢性被ばくシナリオの乳がんリスク推定値が、文献⁵⁾で報告されているものと整合性を示した。今後は、福島原発事故を想定したシナリオのシミュレーションと、DNA修復欠損の遺伝的素因を想定した数理モデル拡張を行う。

② *Brcal* 遺伝子欠損個体の影響評価

令和4年度に作出・照射を行った *Brcal*^{+/-} 及び正常ラット（各約200匹）の定期的な体重測定、腫瘍の触診及び触知された腫瘍の生検、人道的エンドポイントに到達した個体の解剖を継続し、76週齢までの生検の結果をまとめた（表1）。計画が順調に進捗しているため、次年度も計画通りに終生飼育観察を実施する方針である。

表1. 生検による乳がん罹患割合の途中経過（76週齢）

線量率	線量	乳がん罹患個体数/総個体数（割合）			
		<i>Brcal</i> ^{L63X/+}		<i>Brcal</i> ^{+/+}	
			(%)		(%)
非照射	0 Gy	13/72	(18)	9/68	(13)
低線量率 (0.1~0.2 mGy/分)	2 Gy	6/36	(17)	5/34	(15)
	4 Gy	4/25	(16)	3/28	(11)
高線量率 (0.4 Gy/分)	1 Gy	6/39	(15)	6/28	(21)
	2 Gy	6/30	(20)	10/36	(28)

V 結論

令和1~3年度に構築した乳腺発がん数理モデルのパラメータを、ラットからヒトのものに置き換え、原爆被爆者及び結核診療の疫学研究と整合する乳がんリスク予測を行うことに成功した。*Brcal* 遺伝子欠損個体の影響評価のための3年にわたる長期実験を継続し、76週齢までの生検の結果に基づいた乳がん罹患状況をまとめ、研究期間内に終生飼育が完了する見通しを得た。

引用文献

1. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2021; 384: 440–451.
2. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y et al. Expansion of cancer risk profile for BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants, *JAMA Oncol.*, 2022; 8: 871–878.
3. Preston DL, Ron E, Tokuoka S et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998, *Radiat. Res.*, 2007; 168: 1–64.
4. Brenner AV, Preston DL, Sakata R et al. Incidence of breast cancer in the Life Span Study of atomic bomb survivors: 1958–2009, *Radiat. Res.*, 2018; 190: 433–444.
5. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E et al. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts, *Radiat. Res.*, 2002; 158, 220–235.
6. Iulian Apostoaei A, Thomas BA, Hoffman FO et al. Fluoroscopy X-ray organ-specific dosimetry system (FLUXOR) for estimation of organ doses and their uncertainties in the Canadian Fluoroscopy Cohort Study. *Radiat. Res.*, 2021; 195: 385–396.
7. Anglada T, Repullés J, Espinal A et al. Delayed γ H2AX foci disappearance in mammary epithelial cells from aged women reveals an age-associated DNA repair defect, *Aging*, 2019; 11: 1510–1523.
8. Kannan N, Nguyen LV, Makarem M et al. Glutathione-dependent and -independent oxidative stress-control mechanisms distinguish normal human mammary epithelial cell subsets, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2014; 111: 7789–7794.
9. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE et al. Cancer genome landscapes, *Science*, 2013; 339: 1546–1558.
10. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences, *Nature*, 2016; 534: 47–54.

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	低線量率放射線発がんリスクの予測モデル構築及び遺伝的素因に関する基礎的研究 若手研究項目名：Brca1 遺伝子欠損個体の低線量率放射線影響の機序解明
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4年度 ～ 令和6年度（2年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	今岡 達彦	量子科学技術研究開発機構・グループリーダー
若手研究者	永田 健斗	量子科学技術研究開発機構・研究員

キーワード	低線量率放射線、DNA 損傷、Brca1 遺伝子、線量率効果、乳腺
-------	-----------------------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>東京電力福島第一原子力発電所事故以降、福島第一原発周辺地域では放射性物質による居住地の汚染により一部の住民は避難を余儀なくされており、住民への健康不安対策の充実や、放射線被ばく影響に関する正しい情報を提供することは重要な課題である。日本における原爆被爆者の疫学的研究により高線量率放射線による健康影響のリスクが明らかとされてきた。一方で、低線量率の連続的な被ばくによるヒトの健康影響やそのメカニズムに関する知見は少なく、細胞レベルでのメカニズム研究においては報告例がある。</p> <p>放射線などにより生じた DNA 損傷は、細胞に存在する修復関連タンパクによって修復される。DNA 損傷が修復されずに残存すると、不正確な機構で修復されて変異が生じ、発がんの機会を作ると考えられる。DNA 損傷修復関連タンパクの一つである BRCA1 をコードする遺伝子 <i>BRCA1</i> と DNA 損傷部位に集積する 53BP1 は拮抗的に作用し、非相同末端結合による損傷修復、相同組換え修復の機構を選択して修復を行う¹⁾。BRCA1 遺伝子は日本人を含む人類で数百人に1人がその変異を持ち、この変異を1コピー持つと乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん等のリスクが高まる。大規模な動物実験において、高線量率の放射線に被ばくした Brca1 遺伝子ヘテロ接合性変異を持つ個体では、野生型に比べて乳がん発生率が高くなる²⁾。しかし、放射線被ばく直後の DNA 損傷応答やその線量率依存性、さらには BRCA1 の変異の有無による影響の差異についてはよくわかっていない。</p> <p>II 目的</p> <p>Brca1 遺伝子欠損個体において、低線量率放射線被ばく後の過程の DNA 損傷修復動態や、Brca1 下流遺伝子の遺伝子発現を解明する。</p> <p>III 研究方法</p>

1. 組織標本作製

昨年度に準備が完了したパラフィン包埋を行った乳腺組織を 3 μm 厚に連続的に薄切した。パラフィン除去後に 0.01 M クエン酸緩衝液 (pH 6.0) 中 121°C 15 分で抗原賦活化処理を行い、10%ブロッキング液 (Dako 社) を含む 0.05% Tween-20 含有トリス緩衝生理食塩水 (TBS-T) に希釈した一次抗体 (抗 53BP1 抗体、抗サイトケラチン 14 抗体、抗サイトケラチン 8/18 抗体を使用) と 4°C で一晩反応させ、TBS-T で洗浄後、同様に希釈した蛍光標識二次抗体を室温で 1 時間反応させ、TBS-T で洗浄した。その後、4',6-ジアミジノ-2-フェニリンドール (DAPI) を含む封入剤 (Vector 社) で封入した。

2. 画像データ取得及び解析

蛍光染色した標本の画像取得にはディスク走査型共焦点顕微鏡システム (DSU-IX81、オリンパス株式会社) を、画像解析ソフトウェアとして ImageJ (米国国立衛生研究所) をそれぞれ使用した。

3. 遺伝子発現解析

凍結保存した乳腺組織から RNA 抽出キット (キアゲン社、RNeasy Micro Kit) を用いて totalRNA を抽出した。遺伝子発現解析に必要なデータの取得はアゼンタ株式会社に委託し、取得したデータを用いてサンプル間の遺伝子発現変動比較、主成分解析を行った。また、個々の遺伝子の機能については、データベースを通じて検索した。

(倫理面への配慮) 動物実験及び遺伝子組換え実験については、量子科学技術研究開発機構の動物実験委員会 (承認番号 22-1016) 及び遺伝子組換え実験委員会 (承認番号 H26-2) の承認の下に行った。人を対象とする研究には該当しない。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

1. DNA 損傷修復動態データの取得

1 Gy の高線量率放射線 (30 Gy/h) 被ばく後 1 時間において、*Brcal* の遺伝子型に関わらず DNA 損傷数はピークとなり、以降減少することがわかった。また、高線量率被ばくした野生型と変異型とでは、解析した一部の時間において DNA 損傷動態 (53BP1) に差の傾向があることが判明した。1Gy の低線量率放射線 (3 mGy/h) 照射 1 時間後の DNA 損傷数は、高線量率と比べて有意に小さいが、実験に使用した線量では、低線量率群と非照射群の間に有意な差はみられなかった。

2. *Brcal* 変異の有無によるその下流遺伝子の発現変化の相違点

高線量率被ばくによる急性応答の検証のため、放射線被ばく後 24 時間の乳腺の遺伝子発現を解析したところ、*Brcal* 遺伝子の下流で機能する細胞周期関連遺伝子の発現が *Brcal*^{+/+}では放射線によって強く誘導されるものの、*Brcal*^{L63X/+}では非照射と比較して有意な発現上昇は認められなかった。

3. 今後の研究方針

次年度は、放射線被ばく後数日の乳腺サンプルを解析し、照射から十分な時間経過後の遺伝子発現の機能的特徴を解明し、遺伝子発現解析を完了させる。

V 結論

本年度計画していた DNA 損傷修復動態データの取得、および高線量率被ばくによる急性応答の検証のための RNA シーケンス解析を実施し、*Brcal* 変異の有無による放射線応答の一部を明らかにした。

引用文献

1. Shibata A and P A Jeggo. Roles for the DNA-PK complex and 53BP1 in protecting ends from resection during DNA double-strand break repair, *J Radiat Res* 2020; 61(5), 718–726.
2. Nakamura Y, Kubota J, Nishimura Y et al. *Brca1*^{L63X/+} rat is a novel model of human BRCA1 deficiency displaying susceptibility to radiation-induced mammary cancer, *Cancer Sci* 2022; 113: 3362–3375.

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	低線量被ばくによる発がん高感受性臓器のがんに至る細胞動態解明
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4年度 ～ 令和6年度（2年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	飯塚 大輔	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 放射線医学研究所 放射線影響研究部 発がん動態研究グループ・研究統括
分担研究者		
若手研究者		

キーワード	組織幹細胞、細胞系譜追跡、細胞動態、放射線発がんメカニズム、低線量被ばく、発がん高感受性臓器
-------	--

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>福島原発事故以来、特に子どもの被ばくによる将来的な健康影響（がんリスクの上昇）が近隣住民を中心に大きな不安材料として残されている。環境省「放射線による健康影響等に関する統一的な基礎資料」でも100 mSv (mGy) 未満では発がんリスクを検出することが難しいとされる。このことは100 mGy 以下の被ばくによる発がんリスクについてのさらなる研究が求められていると言える。疫学だけでは低線量被ばくリスクを完全に明らかにするには困難であることから、生物学の成果との統合が必要であるとされている。発がんメカニズムに基づく低線量被ばくリスクの解明が求められている¹⁾。放射線発がんのメカニズム解明は、主に放射線発がんの「痕跡」(放射線被ばく特異的ゲノム変異)を探るアプローチで行われている。しかしながら、チヨルノービリ原発事故後に見られたヒト小児甲状腺がんでも明確な痕跡にたどり着いてはいない²⁾。このことは、ゲノム変異以外のアプローチ、すなわち細胞の増殖速度や自己複製能などのがんを構成する個々の細胞の特徴や細胞同士の相互作用（細胞競合）の解析が放射線発がんメカニズムの解明に重要であることを示唆している。</p> <p>II 目的</p> <p>本研究では、放射線発がん感受性の高い乳腺と肺に注目し、細胞系譜追跡により100 mGy やそれ以下の低線量被ばく後のがんに至る細胞動態を明らかにすることを目的としている。</p> <p>III 研究方法</p> <p>本研究は国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構千葉地区遺伝子組換え実験安全委員会（番号：H29-03-7）および動物実験委員会（番号：20-1014-3）の承認を得て実施した。</p>

実施項目 1. 乳腺の低線量被ばくによる細胞動態解析

細胞系譜追跡実験では乳管を形成する2種類の内腔ならびに基底細胞の幹細胞の動態を、ケラチン8 (K8) もしくはケラチン14 (K14) の遺伝子プロモーターを用いて追跡した。「(2) クローン増殖変化と前癌病変の関連の証明」では、昨年度の研究成果から、乳がんになりやすいBALB/c系統での被ばくによるクローン増殖の変化を見出しているが、発がんメカニズム解明という目的を達成するためには、このクローン増殖の変化が異形成や過形成等の前癌病変に進展するかどうかの証明が必要であった。これを証明するため、被ばく後、中長期(12週間以上)のクローン増殖の変化と病理組織学的変化の解析を行った。「(3)クローン増殖分子メカニズム解明」では、先行研究において、被ばくによりクローン拡大の抑制と細胞の分化異常があることを見出した。この分子メカニズムを遺伝子発現やタンパク質発現の解析により明らかにした。「(4)系統差を利用した発がん関連メカニズムの絞り込み」では先行研究でおこなった乳がんになりやすいオリジナルの系統とBALB/c系統との比較により、発がんのどの段階に遺伝因子が関与しているかを明らかにすることができると考えられた。クローン増殖の変化や遺伝子発現の変化を解析した。

実施項目 2. 放射線発がん感受性の高い臓器肺の低線量被ばくによる細胞動態解析

「(1)細胞標識の条件検討」では、すべての細胞で発現するRosa26遺伝子のプロモーターの下流でCreERT2が発現するマウスを用いた。肺における標識効率の至適な条件を見出すために、昨年度に引き続き、前述のマウスのタモキシフェン濃度、投与時期、投与回数等の条件検討を行った。「(2)クローン拡大の解析」では、前述の実験系を用い、放射線被ばく後、経時的に各種臓器を採取し、単一の蛍光たんぱく質で標識された細胞集団からなる、クローン性増殖の変化を探索した。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

実施項目1(2)について、中長期(12週以降)にわたるクローン増殖変化と前癌病変の関連についての解析を開始した。また、実施項目1(3)について、細胞周期進行に関わるp16の発現はオリジナルの系統では被ばく後8週で増加したが、BALB/c系統では、同様の傾向はあるものの、一部の乳腺で増加は観察されなかった。被ばく後の乳腺組織のマイクロアレイの解析により、被ばく後4週のオリジナルの系統では、細胞分化を含む、発達過程を調節する遺伝子群の変化などが引き起こされていることが示唆された。実施項目1(4)では、前述のオリジナルの系統でのマイクロアレイ解析により、被ばくにより細胞外やストレス応答などに関する遺伝子群が変化していることが示唆された。

実施項目2(1)では、クローンの観察のためのタモキシフェンの投与濃度や回数を確定させた。実施項目2(2)では、照射後比較的短期での観察を進めている。今のところ、照射によりラベルされた細胞数は減少しているが、クローンサイズについて非照射群との大きな違いは観察されていない。

令和6年度は、乳腺と肺に関し、クローン増殖変化を取りまとめるとともに、さらに乳腺ではクローン増殖変化の分子メカニズム、さらには発がん関連メカニズムの解析結果を取りまとめ、論文執筆を開始する。また、本研究成果のヒトへの外挿への応用について検討を開始する。

V 結論

放射線発がん感受性の高い乳腺と肺に注目し、細胞系譜追跡により低線量被ばく後のがんに至る細胞動態を解析した。これらの成果は最終的に、環境省統一資料のさらなる充実や、低線量被ばくのがんリスクを理解するために近年注目されている「有害性発現経路」のアプローチ³⁾におけるバイオマーカーになることを通した放射線防護のさらなる精緻化、福島原発事故の近隣住民などの不安解消と

健康増進に役立つことが期待される。また、本研究で得られた基礎的データは、論文発表するとともにホームページや所属機関の一般公開などで随時、発信していきたい。

引用文献

1. NCRP 2015. Health Effects of Low Doses of Radiation: Perspectives on Integrating Radiation Biology and Epidemiology. *NCRP Commentary No. 24*, 2015.
2. Morton LM, Karyadi DM, Stewart C, et al. Radiation-related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *Science*, 2021; 372: eabg2538.
3. Stainforth R, Schuemann J, McNamara AL, et al., Challenges in the quantification approach to a radiation relevant adverse outcome pathway for lung cancer. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2021; 97: 85-101.

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	セシウム 137 による慢性的低線量内部被ばくマウスの体細胞・生殖細胞における DNA 塩基配列への影響—全ゲノム解析による継世代影響の統計解析—
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4年度 ～ 令和6年度（2年目）

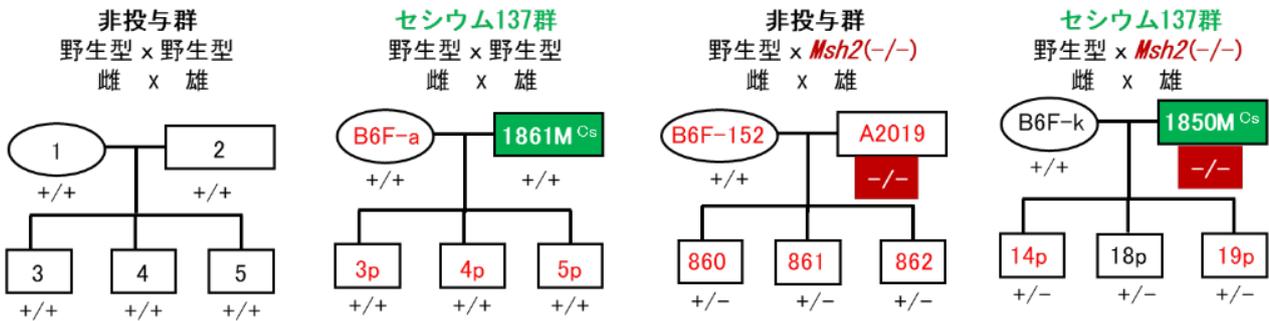
	氏名	所属機関・職名
主任研究者	中島 裕夫	国立大学法人大阪大学放射線科学基盤機構・准教授
分担研究者		
若手研究者		

キーワード	低線量放射線、セシウム-137、内部被ばく、遺伝性影響、福島第一原発事故
-------	--------------------------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>東日本大震災に伴って発生した福島第一原発事故直後よりクローズアップされ社会問題となった低線量放射線内部被ばくの懸念は究極的には被ばく世代における発がんや次世代への遺伝性影響の存否に集約される。その中で遺伝性影響については、これまでの膨大な調査研究で原爆被爆2世(LSS、AHS)、チェルノブイリ原発事故除染作業員の子供への影響は、表現型の影響はもとよりDNAレベルの影響においても認められていない^{1,2)}。しかし、それにもかかわらず、被爆2世や福島原発事故による住民への遺伝性影響が憂慮され続けており、社会通念的に遺伝性影響の懸念が認められてしまうことは、遺伝差別への大きな流れにもなりかねず憂慮される事態である。このような憂慮をできる限り小さくすることが喫緊の課題と考えられる。</p>
<p>II 目的</p> <p>セシウム 137 水 (100,000 Bq/l) を飲料水として飲ませ続け、慢性的に低線量・低線量率内部被ばく (1 世代平均 37mGy) させ続けた DNA 修復系が正常である A/J 系統マウスの解析では、最低限の統計学的解析を行える各群 3 匹 (n=3) の全ゲノム解析の結果、38 世代目の子孫でも DNA レベルの遺伝性影響は認められていない^{3,4)}。そこで、本年度は DNA 修復系を欠損した放射線高感受性の <i>Msh2</i> 遺伝子改変マウス系統を用いて同様の実験を行い、子孫の全 DNA 塩基配列への影響の検出を試みた。</p>
<p>III 研究方法</p> <p>酸化ストレス誘発による消化管がんを高感度に発症し、放射線や発がん物質にも高感受性で野生型より 20 倍高い突然変異率を示すミスマッチ修復欠損マウス <i>Msh2</i> (-/-) と野生型マウス <i>Msh2</i> (+/+) のそれぞれに、セシウム 137 水 (2500Bq/ml) を 4 週間飲料水として自由摂取させた (総被ばく線量は、体細胞突然変異が対照群に対して有意に増加する 76.7mGy⁵⁾である)。その後、セシウム 137 水を</p>

飲ませていない雌マウスと交配させて得られた仔マウスを凍結保存した（図1）。この仔マウスのそれぞれの群で3匹ずつと両親マウスのDNAを肝臓より抽出して全ゲノム解析を行い、1世代あたりのDNA塩基の変異した数を一塩基変異（SNV）と欠失挿入変異（InDel）を指標にして調べた。また、

図1 全DNA塩基配列解析を行った各群の家系図



同時に塩基配列の変異スペクトルを調べ、被ばく群特有のパターンが認められるかについても調べた。なお、本研究は、大阪大学に設置されている倫理審査委員会の承認を得て行った（承認番号：第動医 02-005-000号、有効期限：2025/03/31）。

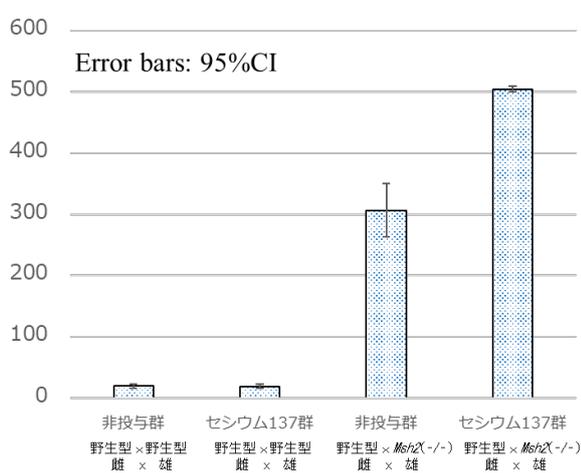


図2 一塩基変異数(SNV) / 世代

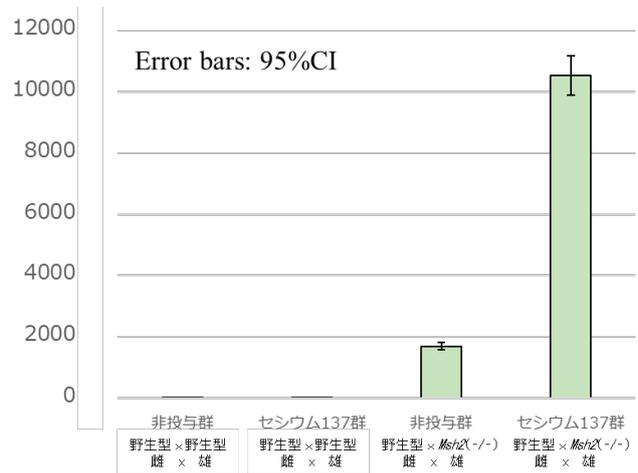
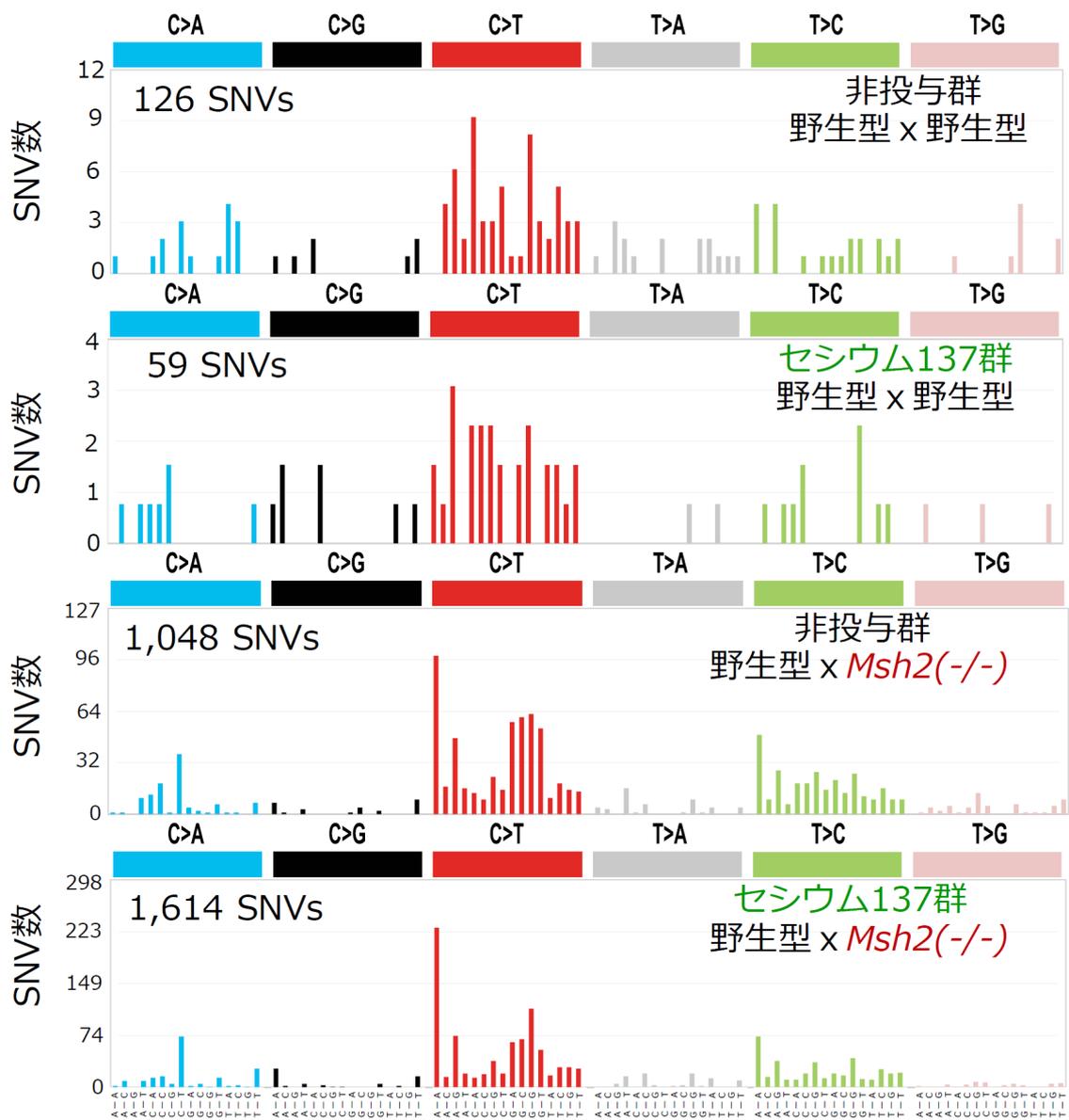


図3 塩基挿入欠失数(InDel) / 世代

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

図1に示す家系図の親子組み合わせのそれぞれの全ゲノム解析をした結果、*Msh2(-/-)* 群の仔マウスにおいて、野生型同士の交配群に比べて親に無いSNV数（図2右2つのカラム）とInDel数（図3右2つのカラム）が有意に増加していた。そして、セシウム137群と非投与群との比較では、セシウム137群のSNVとInDelの数が有意に増加していた。

このことから、DNA修復欠損による特別な遺伝子改変マウス系統 *Msh2(-/-)* では、野生型では検出できなかったセシウム137の低線量内部被ばくによるDNA塩基配列への影響を高感度に検出できることがわかった。また、図4のSNVのスペクトル、図5のInDelのスペクトルを野生型群と *Msh2(-/-)* 群、さらにセシウム137群と非投与群で比較したが、それぞれの群におけるスペクトルは、ほぼ同じパターンを示しており、系統差やセシウム137の低線量内部被ばくによるDNA塩基配列変異の特異的なパターンは認められなかった。



(例C>A : CからAへ変異、GからTも含む)

図4 一塩基変異 (SNV) のスペクトル

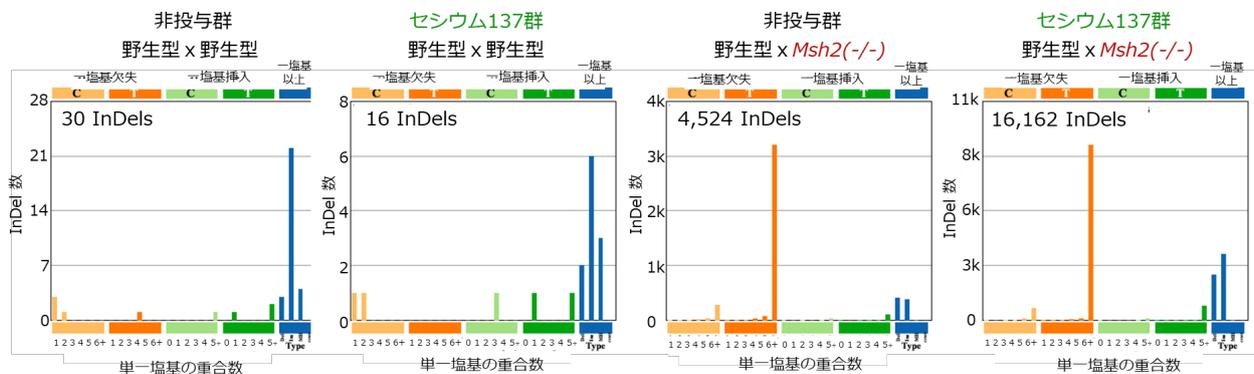


図5 各塩基の挿入欠失 (InDel) スペクトル

V 結論

本実験において、DNA 修復欠損のある特殊なマウス系統 (*Msh2* ^{-/-}) を使った検出系では、親のセシウム 137 の低線量内部被ばくによる次世代影響として DNA 塩基配列変異を有意に検出することができた。このことから、本実験系は、低線量内部被ばくによる次世代影響の良い検出系であることが示された。しかし、DNA 修復系が正常である野生型マウスのセシウム 137 群の次世代では、対照群と比較して DNA 塩基配列変異の有意な差は認められなかった。従って、通常のマウスでは、DNA 塩基配列への影響を検出できない線量レベルが有ることを本実験で示せたことになる。

次世代自然突然変異率がヒトとほぼ同じマウス⁶⁾でも仔への影響を統計学的に検出できない線量があることから、それ以下の線量においては DNA 修復系が健常であるヒトでは憂慮に値しない線量範囲であると言える可能性が高い。現在、さらに変異率等の詳細な解析を進めている。

引用文献

1. Horai M, Mishima H, Hayashida C, *et al.* Detection of de novo single nucleotide variants in offspring of atomic-bomb survivors close to the hypocenter by whole-genome sequencing. *J Hum Genet*, 2018; 63: 357-363. <https://doi.org/10.1038/s10038-017-0392-9>
2. Yeager M, Machiela MJ, Kothiyal P, *et al.* Lack of transgenerational effects of ionizing radiation exposure from the Chernobyl accident. *Science*. 2021; 372: 725-729. <https://doi.org/10.1126/science.abg2365>
3. 中島裕夫、セシウム137による慢性的低線量内部被ばくマウスの体細胞・生殖細胞におけるDNA塩基配列への影響—全ゲノム解析による継世代影響の統計解析—、環境省 放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和4年度研究報告書、2023
4. Nakajima H, Ohno M, Uno K, *et al.* Effects in descendant mice after generational low dose-rate ¹³⁷Cs internal exposure. In progress, 2024. Preprint: <https://www.researchsquare.com/article/rs-3692094/v1>, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3692094/v1>
5. 中島裕夫、大野みずき、石原弘、動物実験を用いた慢性的低線量内部被ばくによる突然変異と発がんの非相関性のメカニズム解明 (Mutation and carcinogenesis do not correlate under chronic low-dose internal radiation exposure: an experimental demonstration)、環境省、令和3年度放射線健康管理・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 (テーマ (2) 事故に係る身体面・心理面の健康影響及びそのメカニズムに関する研究)、2023
6. Drost JB & Lee WR. Biological basis of germline mutation: comparisons of spontaneous germline mutation rates among drosophila, mouse, and human. *Environ Mol Mutagen* 25 Suppl. 1995; 26: 48-64. <https://doi.org/10.1002/em.2850250609>

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	放射線によるゲノム変異（放射線の爪あと）とそれに起因する発がんを高感度に検出できるマウスを用いた、低線量・低線量率放射線発がんリスク評価研究とそのメカニズム解明
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4年度 ～ 令和6年度（2年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	笹谷 めぐみ	広島大学・准教授
分担研究者	金井 昭教	東京大学・特任准教授
若手研究者		

キーワード	放射線発がん、低線量・低線量率、線量率効果、ゲノムの爪痕、がんの微小環境
-------	--------------------------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>福島原発事故以降、低線量・低線量率放射線の健康影響に対する科学的な知見不足が社会不安を生じさせた。現在、ヒト疫学調査からは、低線量域のリスクや線量率効果に関する知見は十分といえず、疫学調査のみによるリスク解明には限界がある¹⁻⁵⁾。そのため、動物実験で得られた低線量・低線量率発がんについての詳細な知見とゲノムレベルでのメカニズム解明は、大規模疫学調査結果を補完することを可能にし、リスク評価が格段に進歩すると期待される。我々は長年に亘り、放射線発がんリスク評価とそのメカニズム解明を目指した研究を続けており、①低線量域の発がん放射線の爪痕を高感度に検出できる、②線量率効果の分子機構が解明できる、③放射線発がん感受性の年齢依存性が解明できる、という利点を有するマウスを作成した。</p> <p>II 目的</p> <p>本研究の目的は、上述した放射線に高発がん性を示すマウスを用いて、低線量・低線量率被ばくによる発がんリスク及び、幼体期と成体期における線量率効果に関する科学的知見を得ることである。</p> <p>III 研究方法</p> <p>III-1:100 mGy 以下の低線量放射線被ばくによる発がん感受性</p> <p>上記に記載した放射線発がん高感受性マウスを用いて、様々な線量を用いた放射線発がん実験を行った。生後約30週齢の時点でマウスを屠殺し、小腸、大腸を採取し、顕微鏡下で腫瘍数、腫瘍サイズの計測を行った。また、得られた腫瘍を採取しDNA抽出を行い、ヘテロ接合性の消失(Loss of heterozygosity: LOH)解析から変異を同定し、放射線の爪あと解析を行った。また、放射線によるがんのプロモーション作用を解析するため、照射時期、線量率、屠殺時期等の条件を変更した発がん実験を行った（研究分担：東大金井）。</p> <p>III-2. 低線量率放射線発がんリスク評価研究と、子どもから大人における放射線発がんの線量率効果</p>

とそのメカニズム解明

III-1.で用いた世代の異なるマウス(幼体期マウスから成体期マウス)を準備し、異なる線量率の放射線発がん実験を行った。マウスを屠殺後、小腸、大腸を採取し、顕微鏡下で腫瘍数、腫瘍サイズの計測を行った。得られた腫瘍を採取し、放射線の爪あと解析を開始した。

本研究は、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」等に従い、広島大学に実験計画を申請し、承認を得研究を実施した。また、「放射性同位元素等の規制に関する法律」に基づき広島大学原爆放射線医科学研究所放射線障害予防規程にしたがって承認を得て行った。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

IV-1. 100 mGy 以下の低線量・低線量率被ばくによる発がんリスク評価

放射線被ばくに高発がん性を示すモデルマウスを準備し、幼体期(生後2週齢)で様々な線量の放射線発がん実験を行った。腫瘍数を計測中であるが、幼体期では、線量依存的に線形で腫瘍数が増加し、100 mGyでも有意な腫瘍数の増加が観察された。一方、成体期(生後10週齢)で0、2,000、5,000 mGyの照射を行った結果、2,000 mGyではなく、5,000 mGyでのみ有意な腫瘍数の増加が観察され、直線2次曲線が当てはまるような線量効果反応が得られた。全ての実験群の解析終了後には、しきい値の有無など、詳細な統計解析を行う予定である。また来年度には、現在継続中のゲノムの爪あと解析を終了し、統計解析を行う予定である。分担研究として、放射線による発がんプロモーションに関する遺伝子の探索を行うために最適な放射線発がん実験条件を決定した。非照射群、照射群の各群から、腺腫、腺がんを採取し、抽出したDNA、RNAを用いて、次世代シーケンサーによる発がんプロモーションに関する遺伝子の探索を開始した(研究分担:東大金井)。

IV-2. 低線量率放射線発がんリスク評価研究と、子ども(幼体期)から大人(成体期)における放射線発がんの線量率効果とそのメカニズム解明

幼体期から成体期における放射線発がんの線量率効果を解析するために、幼体期は総線量2 Gy、成体期は総線量5 Gyの線量率の異なる放射線発がん実験(幼体期:706 Gy/day、1 Gy/day、0.1 Gy/day、0.01 Gy/day、成体期:706 Gy/day、1 Gy/day、0.1 Gy/day、0.025 Gy/day)を行った。放射線誘発腫瘍数において、幼体期、成体期ともに線量率効果が観察されたが、成体期では、高線量率(706 Gy/day)のみ有意な腫瘍数の増加が観察されたが、それ以外の照射群では有意な腫瘍数の増加は観察されなかった。一方、幼体期では、全ての照射群において有意な腫瘍数の増加が観察され、線量率が高くなるにつれて腫瘍数が増加し、成体期ほど明らかな線量率効果は観察されなかった。来年度は、全ての実験群の解析終了後、幼体期、成体期の線量率効果係数(DREF)を算出する予定である。さらに、年齢感受性を調整したDREFを求め、これまでの国際放射線防護委員会(ICRP)等では出されている数値との比較検討を行う。

上記で得られた科学的知見を国内外の学会等で発表した。また広島大学職員にむけ、環境省のラジエーションカレッジセミナーを開催し、放射線の健康影響に対する不安軽減にむけた活動を行った。

V 結論

マウスの実験において、幼体期と成体期では、放射線発がんの線量効果反応が異なる結果が得られた。また、幼体期と成体期では、放射線誘発腫瘍数における線量率効果についても異なる知見が得られた。来年度は、これまでに報告されている放射線発がんに関するヒト疫学研究を調査し、我々の知見と比較することにより、幼体期と成体期における放射線発がんリスクの差異、それに起因するメカニズムを考察していく予定である。

引用文献

1. Preston D L, Ron E, Tokuoka S et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998, *Radiat Res*, 2007; 168(1): 1-64.
2. Brenner A V, Preston D L, Sakata R et al. Comparison of All Solid Cancer Mortality and Incidence Dose-Response in the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors, 1958-2009, *Radiat Res*, 2022;197(5):491-508
3. Pearce MS, Salotti JA, Little MP et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study, *Lancet*, 2012; 380(9840):499-505.
4. Journy N, Rehel J-L, Pointe HDL et al. Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France, *Br J Cancer*, 2015;112(1):185-93.
5. Nair RRR, Rajan B, Akiba S et al. Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study, *Health Phys*, 2009;96(1):55-66.

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	福島県内における東日本大震災前後の停留精巣患者数の実態調査
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4年度 ～ 令和6年度（2年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	小島 祥敬	福島県立医科大学医学部泌尿器科学講座・教授
分担研究者		
若手研究者		

キーワード	福島県、東日本大震災、停留精巣、原発事故
-------	----------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>停留精巣（Cryptorchidism）は、先天性男子生殖器疾患の中でもっとも多い疾患である。胎児期に精巣は腹腔内から陰嚢内に下降するが、その過程には男性ホルモン（テストステロン）が重要な役割を担っていることが明らかになっている。しかしながら、停留精巣の発症原因はいまだに明らかになっていない¹⁾。近年、環境因子が停留精巣の発症に関わっているという報告や、それにより停留精巣の発症頻度が増加しているという報告が一部で認められている。一方で、近年停留精巣は増加傾向を認めないという報告もあるが、わが国における停留精巣の年次推移は明らかになっていない。2018年に、「原発事故以降、日本全国で停留精巣の手術（Orchiopexy）件数が増加したことから停留精巣患者の出生数が増加しており、その原因として原発事故による拡散された放射性物質が考えられる」という報告がなされた²⁾。我々は、この論文に対するカウンター論文を発表した³⁾。すなわち、引用文献2の調査対象は、診断群分類（DPC）病院（総数7,000以上）のうち、停留精巣の手術を年間に10例以上行っている全国の94DPC病院を調査したデータであるため、手術件数の推移の実状を反映していない可能性がある。また、引用文献2は、研究デザインや結果、結論に様々な問題点がある。さらに、福島県民の放射線被曝量が、停留精巣を引き起こす原因になるということは、理論的には考えられない。引用文献2によって、福島県に対する風評が助長される可能性がある。一方、実際の停留精巣の手術件数データをまとめた研究については、過去に実施されていないことから、震災前後の福島県内全病院における停留精巣の手術件数の推移を実測値として明らかにする必要があると考えた。</p> <p>II 目的</p> <p>東日本大震災に伴う原発事故前後の福島県内の停留精巣の手術件数の実態調査を行うことにより、より正確な停留精巣の手術の年次推移を明らかにし、停留精巣患者数の年次推移を予測すること。</p> <p>III 研究方法</p>

令和4年度に2008年度～2020年度における各年度の停留精巣の患者数を、福島県内の入院施設を有する87病院（医事課等病院事務）へのレセプト情報をもとにした手術件数のアンケート調査を概況調査（対照群として、県外（山梨県内）における43病院）として行った。その結果から手術実施施設が、福島県17施設、山梨県5施設であることが明らかになった。そこで、これらの施設に対して、得られたレセプト情報をもとに手術記事やカルテをもとに担当医師に詳細なデータをエクセルシートに記載してもらった。調査内容としては、1)手術時の入院・外来の区分 2)手術時の居住地 3)出生時の状態（在胎週数・出生時体重）4)生年月 5)手術時の年齢（歳・か月）6)手術実施年月日 7)診断：左右・精巣の位置 8)手術術式 9)初回手術か再手術とした。①遊走精巣での手術症例 ②急性陰嚢症での対側固定症例、再手術例、鼠径ヘルニア術後症例 ③手術年齢15歳以上の症例は除外した。本研究は本学倫理委員会（整理番号：一般2021-149）にて承認済みである。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

福島県では、停留精巣手術実施施設全17施設からデータ収集し、2008年から2020年までに724件の停留精巣に対する手術が施行されていることが明らかになった。一方、山梨県では停留精巣手術実施施設全5施設からデータ収集し、2008年から2020年までに319件の停留精巣に対する手術が施行されていることが明らかになった。福島県では、特に2011年から2015年までの手術件数が、58件、63件、49件、55件、59件と一時的に2012年に増加する傾向があったが、その後は大きな変動はなかった。山梨県は、23件、22件、18件、29件、25件と、同様に大きな変動を認めなかった。

V 結論

今回の結果として、主要評価項目である、福島県内における停留精巣手術件数（実測値）の年次推移については明らかにすることができた。来年度は副次評価項目の検討を行う予定である。

引用文献

1. Gurney JK, et al. Risk factors for cryptorchidism. *Nat Rev Urol*. 2017 Sep;14(9):534-548.
2. Murase K, et al. Nationwide Increase in Cryptorchidism After the Fukushima Nuclear Accident. *Urology*. 2018 Aug;118:65-70.
3. **Kojima Y**, et al. Cryptorchidism after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident: causation or coincidence? *Fukushima J Med Sci*. 2019;65(3):76-98.

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	放射線による健康影響不安を考慮した AYA 世代がん患者に対する包括的なピアサポート体制の構築
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5年度 ～ 令和7年度（1年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	佐治 重衡	福島県立医科大学 腫瘍内科学講座・主任教授
分担研究者	桜井 なおみ	キャンサー・ソリューションズ株式会社 代表取締役社長
若手研究者		

キーワード	AYA 世代、がん患者、ピアサポート、健康影響不安、放射線
-------	-------------------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>AYA 世代（15 歳以上 40 歳未満）のがん患者は、全がん罹患者数の約 2% と患者数が少なく、罹患臓器も多岐に及ぶため、1 つの医療機関や診療科で同世代の患者と出会える機会は成人がんや小児がんのそれと比べると少ない。また、心理・社会的成長期におけるがん罹患は、成人とは異なる多様な相談ニーズがあり、その内容や社会属性、居住地なども成長に応じて移行していくことから、医療機関内と地域が連携をして、長期的に支援をしていくことが重要である。福島県においては、これら若年世代特有の悩みに加え、遺伝や二次がんへの不安や放射線による健康影響への不安、さらに放射線影響に対する社会側の誤解や偏見への対処なども考えられることから、当事者ニーズに対応した、よりきめ細かいフォローアップ体制の構築が必要と考えられる。</p> <p>II 目的</p> <p>本研究では、こうした AYA 世代発症のがん患者の悩みや不安、孤立感を和らげるための一つの方法として、福島県出身者、在住者などを含めた AYA 世代発症の成人がん患者を対象とした包括的、かつ、継続的な心の支援体制（ピアサポート）の構築を目指す。</p> <p>本年度は、①福島県に居住または福島県出身の成人 AYA 世代がん患者が抱える健康不安などの相談ニーズを把握し、その結果を踏まえて、②AYA 世代がん患者のピアサポートの在り方、③AYA 世代がん患者ピアサポートに関する情報発信・啓発の仕組みを検討した。</p> <p>III 研究方法</p> <p>ニーズ調査については、県内の地域がん診療連携拠点病院等で調査依頼のカードを配布（QR コード付き）、ポスターを掲示し幅広く参加者を募集した（自由意志参加）。回答は無記名式の WEB 調査</p>

とし、個人が特定できない仕組みで対応した。ギフトカード 2,000 円を謝礼とした。(倫理委員会承認；福島県立医科大学倫理審査委員会整理番号：REC2023-084) 本調査は主任研究者が調査依頼や参加者募集を行い、分担研究者が調査項目設定と調査システムの運営を行った。解析は共同で行った。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

(1) 福島県に関わる（在住・出身者など）AYA 世代がん患者ニーズ調査

2023 年 9 月 1 日～10 月 31 日に、全般的精神健康度 (K6) を含めた 52 項目の質問調査を実施した。対象者は、福島県在住または福島県出身の AYA 世代がん体験とし、県内 10 カ所の医療機関内でポスター掲示と調査依頼のカード配布を行った。調査実施期間内での回答登録者数は 27 名のうち 19 名が 52 項目の回答を完了した (回答率 70.4%)。回答者はその 79%が女性で、42%が回答時 30 歳未満であり、甲状腺がんを含めて 9 癌腫以上の罹患経験者から構成されていた。

傾向として、「二次がんや健康への不安、罹患ストレス、周囲との関係性の取り方、経済などに関する悩み」が特徴的として把握された。特に K6 スコア 13 点をカットオフ値として採用した結果、AYA 世代患者の 26.3%が相当県民平均 (5.2%) よりも高い数値を示した。階層クラスター分析では、その特徴から 4 つのクラスターに分類された。成果発表会での指摘を受け、県外にも対象者を広げた追加調査として、K6、および、ニーズ把握に項目を絞り込んだ追加調査を全国の AYA 世代を対象に WEB 調査にて次年度に実施する。

(2) 福島県における最適なピアサポート体制の素案検討

調査結果をもとにピアサポートの①実施体制や運営形態、②運営基本方針、③プログラム評価方法を検討し、④運営マニュアル (案) の素案を作成した。

(3) ポータルサイトのコンテンツ検討

調査結果をもとに、コンテンツ作成の基本は、医療機関、ピアサポートなどによる「具体的な気軽な相談、悩みごとの分かち合いのプラットフォームづくり」とした。

V 結論

1. 福島県に関わる（在住・出身者など）AYA 世代がん患者ニーズ調査

「二次がんや健康への不安、罹患ストレス、周囲との関係性の取り方、経済などに関する悩み」が特徴的として把握された。本結果が福島特有の課題なのか、AYA 世代全体の課題なのかを明らかにするため、対象を広げ、調査項目を厳選した再調査を次年度に行う。階層クラスター分析からは 4 クラスターが分類され、後遺症・晩期合併症が多く相談の機会を多く持てるクラスターがある一方で、後遺症が少ないために相談機会を持たないクラスターがあることが示唆された。これに対応したピアサポートのプログラムを用意することが重要と考えられた。

2. 福島県における最適なピアサポート体制の素案検討

調査結果をもとにピアサポートの①実施体制や運営形態、②運営基本方針、③プログラム評価方法を検討し、④運営マニュアル (案) の素案を作成した。

3. ポータルサイトのコンテンツ検討

他の AYA 世代のがんなどの情報サイトや患者会活動との連携のほかに、二次がんなど健康不安を和らげる情報提供 (次世代影響含む)、健康管理や栄養、アピアランスケア、周囲とのコミュニケーションに関わる心理講座の開催を検討する。

引用文献

なし

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	原子力発電所事故後の避難住民・帰還住民における健康寿命に関わる震災関連及び身体心理社会的要因についての統合データベースの作成と要因検討
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5年度 ～ 令和7年度（1年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	大平 哲也	福島県立医科大学医学部疫学講座・主任教授
分担研究者		
若手研究者		

キーワード	放射線事故、避難、危険因子、地域住民、脳卒中、疫学研究
-------	-----------------------------

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>東日本大震災後の福島の避難住民においては、避難等による肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常等の生活習慣病の増加が明らかになっている¹⁻⁶⁾。したがって、避難区域住民では避難による循環器疾患危険因子の増加、身体活動量の低下など生活習慣の変化、及び放射線への不安など心理的ストレスの増加を介して脳卒中等の循環器疾患の発症リスクが高い状態であること、加えて今後、脳卒中、認知症、身体機能低下に関連した要介護者が増加し、健康寿命がさらに短くなる可能性が考えられる。</p> <p>II 目的</p> <p>本研究では、福島県内の市町村における要介護の主たる原因である脳卒中を、震災2年後(2013年)、7年後(2018年)、12年後(2023年)に悉皆的に調査し、避難区域における脳卒中の発症動向を明らかにする。さらに、その情報と「県民健康調査」による個人ごとの被ばく線量、健診成績、放射線に対する不安・うつ症状等のこころの健康度、及び生活習慣に関する調査結果とを紐づけする。また、脳卒中に加えて要介護の原因である心筋梗塞、認知症についてもその動向と身体心理社会的要因を2008年以降のナショナルデータベース(NDB)を用いて明らかにし、福島県内における避難区域住民の健康寿命を阻害する身体・心理・社会・環境に関する因子を包括的に明らかにすることを目的とした。</p> <p>III 研究方法</p> <p>1) 避難区域住民における脳卒中発症率の推移と地域差に関する研究</p> <p>調査対象は、震災時に、福島県内に住んでいた者及び福島県内に住民票がある者である。2013年(平成25年)1月～12月末の期間に脳卒中発症による入院した症例について、福島県内の医療機関に出向して2013年以降、2018年、2023年に調査を実施した。また既に登録された2013年と2018年の脳卒中発症状況について比較した。</p>

2) 避難区域住民における脳卒中発症の震災関連要因についての検討

避難区域住民の脳卒中発症の震災関連要因を検討するために、県民健康調査の対象者個人ごとの被ばく線量、避難状況、健診受診状況、こころの健康度・生活習慣に関する調査のデータと、脳卒中発症登録のデータとを紐づけた。解析には、2011年6月～2012年12月までに県民健康調査を受けた避難区域住民68,788人から得たデータ、及び2013年1月～12月の追跡調査データを用いた。脳卒中発症(185人)と、個人の震災後4か月間の外部被ばく線量はじめ、上述の紐付けした要因との関係について、男女別に二項ロジスティック分析を用いて検討した。

3) 避難区域住民における要介護認定とその要因に及ぼす因子についての前向き研究

令和5年度には、NDBの特定健診データを用いて、震災前後の生活習慣の中でも肥満や循環器疾患危険因子と関連する睡眠と食行動に関する生活習慣の推移を解析した。福島県内で2008年～2017年の10年間に特定健診を受けた40～74歳男女延べ3,866,754人を対象として、避難区域とそれ以外の区域に分けて、1年毎の各生活習慣の推移についてポアソン解析を用いて検討した。以上の1)～3)について福島県立医科大学倫理審査委員会の承認を得て実施した。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

1) 避難区域住民における脳卒中発症率の推移と地域差に関する研究

脳卒中発症の地域差に関しては、2013年には地域差はみられなかったが、2018年には地域差がみられ、2018年における会津地方に比べた浜通りの全脳卒中、脳出血、くも膜下出血の発症率のリスク比(95%信頼区間)は、それぞれ1.12(1.03-1.21)、1.27(1.06-1.52)、1.64(1.16-2.32)であった。また、2023年の脳卒中発症については1708件の調査を行った。その内、病院採録が終了した4医療機関の合計採録数は1129件であった。採録された脳卒中発症例807件のうち、脳梗塞が580件(71.9%)、脳出血が180件(22.3%)、くも膜下出血が46件(5.7%)、その他が1件であった。令和6年度以降、採録スタッフを増加して、福島県内の医療機関での採録、医師による判定作業を進めていく予定である。

2) 避難区域住民における脳卒中発症の震災関連要因についての検討

脳卒中の発症要因を前向き研究により検討した結果、被ばく線量は脳卒中発症とは関連しなかったが、男女ともに糖尿病が脳卒中の発症リスクを高めた。男性では高血圧及び「精神的苦痛」があることが脳卒中発症のリスクの上昇に関連し、「精神的苦痛」がある男性の「精神的苦痛」がない男性と比べた年齢調整オッズ比(95%信頼区間)は1.71(1.03-2.83)であった。被ばく線量を含む多変量を調整した後も同様の関連がみられた(表1)。したがって、従来から報告されている高血圧、糖尿病等の危険因子に加えて、心理的な要因が特に男性において脳卒中の発症と関連することが明らかになった。一方、放射線被ばく線量と脳卒中との直接的な関連はみられなかった。高血圧、脂質異常、糖尿病等の循環器疾患危険因子は震災2年後には有意に避難区域で増加したが¹⁻⁶⁾、脳卒中発症への影響については未だ明らかではない。一方、長期的な追跡調査では放射線被ばくと脳卒中との関連が報告されている。今回の脳卒中発症についての解析については追跡期間が短いため、放射線被ばく線量との関連を明らかにするためには、追跡期間を長くした2018年及び2023年の調査結果をもとに検討する必要がある。

3) 避難区域住民における要介護認定とその要因に及ぼす因子についての前向き研究

食行動で「人と比較して食べる速度が速い人(早食い)」の2010年～2013年の割合は、非避難区域ではそれぞれ30.9%、31.0%、31.1%、31.7%であったのに対し、避難区域ではそれぞれ28.1%、29.2%、29.2%、31.0%であり有意な増加傾向がみられた。その他の食行動については有意な増加はみられな

かった。また、早食いは肥満と関連していた。一方、「睡眠で十分に休養が取れていない人」の割合についても、避難区域のみで震災後の有意な増加がみられ、2010年、2013年、2017年のそれぞれの割合は、29.4%、35.7%、37.2%であった。今後、生活習慣の変化と循環器危険因子、及び循環器疾患発症との関連を検討する必要がある。

V 結論

震災後の避難区域住民においては、震災1年後には肥満、高血圧、脂質異常等の生活習慣病が増加したが、避難の脳卒中等の循環器疾患発症への影響については震災7年後くらいからみられる可能性が示唆された。また、短期的には被ばく線量は脳卒中発症と関連せず、男性において精神的苦痛を有することが脳卒中発症のリスクになっていた。一方、震災後早食い等の食行動や睡眠障害を有する者の割合が増加し、これらの生活習慣の変化が避難区域住民の生活習慣病の増加と関連することが示唆された。

表1. 放射線事故関連因子と脳卒中発症との関連

危険因子	人数	発症者数	男性		女性	
			年齢調整オッズ比 (95%信頼区間)	多変量調整オッズ比 (95%信頼区間)	年齢調整オッズ比 (95%信頼区間)	多変量調整オッズ比 (95%信頼区間)
男性	31,196(45.4)	98	-	-	-	-
高血圧あり	12,681(18.4)	48	3.01 (1.62-5.57)	2.99 (1.61-5.54)	1.46 (0.73-2.91)	1.33 (0.67-2.66)
糖尿病あり	2,890(4.2)	17	2.57 (1.30-5.05)	2.45 (1.24-4.84)	3.08 (1.27-7.48)	2.94 (1.21-7.16)
脂質異常あり	14,923(21.7)	33	1.04 (0.57-1.89)	1.00 (0.55-1.83)	1.80 (0.91-3.58)	1.76 (0.89-3.50)
精神的苦痛あり (K6が13点以上)	10,249(14.9)	32	1.71 (1.03-2.83)	1.66 (1.002-2.75)	0.73 (0.40-1.31)	0.73 (0.41-1.33)
放射線被ばくあり (2mSv以上)	2,767(4.0)	7	0.84 (0.30-2.32)	0.82 (0.30-2.28)	1.70 (0.52-5.60)	1.80 (0.54-5.92)

引用文献

1. Ohira T, Hosoya M, Yasumura S, et al. Evacuation and risk of hypertension after the Great East Japan Earthquake: The Fukushima Health Management Survey. *Hypertension*. 2016;68:558-564.
2. Ohira T, Hosoya M, Yasumura S, et al. Effect of evacuation on body weight after the Great East Japan Earthquake. *Am J Prev Med*. 2016;50:553-560.
3. Ohira T, Nakano H, Okazaki K, et al. Trends in lifestyle-related diseases and their risk factors after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident: Results of the Comprehensive Health Check in the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2022;32(Suppl 12):S36-S46.
4. Eguchi E, Funakubo N, Nakano H, et al. Impact of evacuation on the long-term trend of metabolic syndrome after the Great East Japan Earthquake. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15):9492.
5. Nakajima S, Eguchi E, Funakubo N, et al. Trends and regional differences in the prevalence of dyslipidemia before and after the Great East Japan Earthquake: A population-based 10-year study using the National Database in Japan. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;29;20(1):560.
6. Sato H, Eguchi E, Funakubo N, et al. Association between changes in alcohol consumption before and after the Great East Japan Earthquake and risk of hypertension: A study using the Ministry of Health, Labour and Welfare National Database. *J Epidemiol*, 2023;33(12):607-617.

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	福島原発事故後の二次的健康影響に関するまとめとその意識調査に基づいた情報発信に関する研究
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5年度 ～ 令和7年度（1年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	坪倉 正治	福島県立医科大学医学部放射線健康管理学講座・主任教授
分担研究者		
若手研究者		

キーワード	
-------	--

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>放射線災害の地域住民への影響は放射線被ばくによるものだけに留まらない。放射線の直接的な被ばく以外の健康影響、つまり二次的な健康影響は原発事故後、日から週の単位、月から年の単位と時期ごとに様々な存在する。このような二次的健康影響に関する情報は、実際に被災住民が健康問題を抱えた際に、放射線被ばくによる影響を判断する際に重要であるし、放射線被ばくに関するリスク認知にも大きな影響を及ぼす。しかしながら、そのような二次的健康影響に関する情報は断片的であり、二次的健康影響自体も、年齢層や、居住地、避難生活の状態、時期によって異なるため、被災していない住民はもちろんのこと、被災住民であっても、俯瞰的な知識を持つことは困難である。</p> <p>II 目的</p> <p>本研究では下記の3つの点を目的とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●原発事故に伴う二次的健康影響について、様々な調査から得られている断片的な情報を統合し、これまで調査された二次的健康影響に関するまとめを作成する。 ●被災住民および、健康・医療・福祉に関係するスタッフや教育関係者を対象とした二次的健康影響に関する意識調査を行い、どのような認識を持っているか、どのような二次的健康影響の情報を伝えることが、放射線被ばくのリスクに関する理解を深めるために有用かを検討する。 ●意識調査に基づき、二次的健康影響に関する情報発信のコンテンツを作成する。 <p>III 研究方法</p> <p>本研究では、年度ごとに下記のステップで、研究を行っていく。</p> <p>2023年度については、</p>

●以前の研究班に引き続き、被災地での中長期的な放射線以外の二次的健康影響についての情報をさらにまとめ、その内容について明らかにしていく。

●県民健康調査をはじめとする様々な調査をベースとして、それらのレビューすることで、二次的健康影響に関する情報がどの程度あるかを明らかにし、今後の情報発信のためのコンテンツについて検討する。これらの研究は必要とされるものは倫理委員会の承認を経てから行われた。

2024年度以降は、

●Web アンケート調査と聞き取り調査を併用し、二次的健康影響に関しての意識調査を行う。

●その結果に基づいて、二次的健康影響に関する情報コンテンツを作成する。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

前研究班に続く二次的な健康影響まとめについて

相馬郡における避難指示解除後の救急搬送に関する調査¹⁾

2016年7月の南相馬市小高地区の避難解除が南相馬市全体の救急システムにどのような影響を及ぼしたのかを明らかにするために、2013年1月1日から2018年10月3日までの12,036例の救急データに関する解析を実施した。決定木の解析により、避難解除前に存在していた南相馬市の南北の搬送時間の格差が解除後に縮小していたことが明らかになった。

葛尾村における非帰還住民に関する調査、帰村可能後の葛尾村村民の多拠点生活とそれに伴う健康課題に関する検討²⁻³⁾

村内は医療機関が元々不足している地域である。避難の長期化や住民の高齢化もあり、避難先で新たに通院治療や福祉サービスが必要となった。帰還意向と健康問題は密接に関係していた。現在ある診療所の整備、地域包括システムの充実、医療機関へのアクセス改善は、住民の帰還を促す可能性がある。村外に点在する住民の健康ニーズの follow up やそれに合わせたサポートが不足。復興住宅内の生活支援や住民同士の informal support は有用であることがわかった。

東日本大震災後の旧避難指示区域における診療所の受診解析後ろ向き記述研究⁴⁾

東日本大震災の旧避難指示区域である南相馬市小高区で外来診療を行っている小高病院（現；南相馬市立総合病院附属小高診療所）の2014～2020年度の受診者の解析を行った。小高病院では、避難指示解除の前後で、南相馬市外の居住者から小高区内の帰還者へと主な患者層が変化し、受診者数は一貫して増加、特に高齢者の受診が増加した。高血圧症、脂質異常症といった生活習慣病は全期間を通じて受診理由の上位にあった。避難指示解除前は外傷やハチ刺され、熱中症などの復旧作業に伴う疾患が目立ったが、指示解除後はこれらの疾患は少なくなり、医療需要は時間の経過とともに変化した。放射線災害における避難指示解除エリアでは、変化する医療需要への対応と、限られた医療資源の有効活用、高齢者の健康を維持していくための支えづくりが今後ますます重要となることになった。

二次的健康課題のまとめについて

県民健康調査内で、注目されていない疾患を明らかにするために、2023年8月31日時点で報告されている県民健康調査に関わる研究を国際疾病分類（ICD10）に基づき分類した。257件の論文が対象となった。ICD10：22の健康問題のうち、「放射線被ばくに関連する甲状腺疾患」「避難による生活習慣病の悪化」「災害および避難による精神的健康問題」「妊娠への影響」といった4つ健康問題が特定された。感染症や呼吸器疾患などの疾患報告はなく、精神疾患に関して、メンタルヘルスに関する調査は多数であるが認知症など疾患はなかった。放射線リスク認知や、住民支援方法（電話支援、

心理社会的支援)の検討、甲状腺疾患の診断方法の検討、ストレス評価方法の検討 といった多様な視点での評価報告が存在した。

V 結論

様々な二次的な健康影響が明らかになる中で、今後の生活環境の変化に合わせた情報提供が重要となると考えられる。来年度は、様々な授業・講演会においてパイロット的に情報共有を行っていく。

引用文献

1. Yoshimura H, Yamamoto C, Sawano T, et al. Impact of lifting the mandatory evacuation order after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident on the emergency medical system: a retrospective observational study at Minamisoma City with machine learning analysis. *BMJ Open* 2023; **13**(4): e067536.
2. Ito N, Amir I, Saito H, et al. Multisite Lifestyle for Older People after the Fukushima Nuclear Disaster. *Geriatrics* 2023; **8**(5): 87.
3. Ito N, Moriyama N, Furuyama A, et al. Why Do They Not Come Home? Three Cases of Fukushima Nuclear Accident Evacuees. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2023; **20**(5): 4027.
4. Nonaka S, Odaka M, Takada A, et al. Primary care clinic visits in formerly evacuated areas due to radiation disaster following the Great East Japan Earthquake: A retrospective descriptive study. *Medicine* 2024; **103**(18).

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	不溶性セシウム粒子の生物影響に関する理解深化を目指す分野横断共同研究
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5年度 ～ 令和7年度（1年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	鈴木 正敏	東北大学・特任講師（研究）
分担研究者	二宮 和彦	大阪大学・准教授
分担研究者	遠藤 暁	広島大学・教授
分担研究者	山田 裕	量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所・専門業務員
若手研究者		

キーワード	不溶性セシウム粒子、福島第一原子力発電所事故、局所内部被ばく、線量評価、発がん実験
-------	---

本年度研究成果
<p>I 研究背景</p> <p>放射性微粒子による被ばく影響推定時に「ホットパーティクル問題」を考慮する必要性が提唱されている。ホットパーティクル問題とは、均等被ばくと同じ線量を不均等な線量分布で被ばくすると高い生物影響が生じることで、チェルノブイリ原子力発電所（原発）事故によって放出された核燃料断片由来の放射性微粒子を用いた影響研究で明らかにされた¹⁾。核燃料断片はα線を放出するので粒子沈着部位の局所線量は高く、<i>in vitro</i> トランスフォーメーションアッセイでは均等被ばく時よりも形質転換率が上昇した。福島第一原発事故時に主成分が二酸化珪素である不溶性の放射性微粒子が放出されたが、放射性セシウムがこの粒子に濃集する主要な放射性核種であることから被ばく線量に対するα線の寄与は極めて少ないと考えられている^{2,3)}。本課題では福島第一原発事故によって形成・放出された放射性微粒子を不溶性セシウム粒子と呼称する。事故後の環境中で発見された不溶性セシウム粒子は、2号炉・3号炉から放出されたと推定される10 μm以下の球形に100 Bq以下の放射能をもつタイプA、タイプAよりも大きな不定形で数十から数千 Bqの放射能をもつ1号炉由来と推定されるタイプBの2種類に大別されている⁴⁻⁶⁾。チェルノブイリ原発事故で放出された放射性微粒子の中で放射能が高い粒子は発癌性を有するが、特に肺深部まで到達できるサイズを有するタイプA⁷⁾が有する放射能が低い不溶性セシウム粒子の生物影響に関する科学的知見は少ない。</p> <p>II 目的</p> <p>不溶性セシウム粒子と実験的に作成した放射性模擬粒子を用いた生物影響解析と、不均等被ばく線</p>

量評価で得られる線量・効果関係から不溶性セシウム粒子の生物影響について検討する。

III 研究方法

土壌から不溶性セシウム粒子を採取し、放射化学的解析あるいは細胞影響研究に用いた。また、実験的に作成した模擬粒子を気管内投与した動物実験を行い、粒子の代謝実験と発がん実験を実施した。代謝実験で得られた結果から粒子動態を解析するモデルを作成した。組織内粒子をマイクロ PIXY で検出するためのシミュレーションと予備検討を行った。動物実験は、量子科学技術研究開発機構の動物実験委員会、東北大学動物実験専門委員会において動物実験計画が動物実験等に関する規程に適合するか審議され、承認を受けて実施した。

IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

- ・ 福島第一原発事故で放出された不溶性セシウム粒子を双葉町で採取した土壌から回収し、粒子中の ^{134}Cs 、 ^{137}Cs 、 ^{90}Sr の定量より $^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs}$ が約 0.92、 $^{90}\text{Sr}/^{137}\text{Cs}$ が約 10^{-3} となった。この知見を参考に ^{137}Cs をシリカ粒子に吸着させ、合計約 60 mg、800 kBq のタイプ A を想定する放射性模擬粒子を動物実験投与分として作成した。(二宮・大阪大学)
- ・ 肺組織切片上で不溶性セシウム粒子をマイクロ PIXE 分析で検出するためのシミュレーションに必要な BG スペクトル入力の改良を実施した。動物実験に使用する粒子と同じサイズの非放射性シリカ粒子の上にマウスの肺切片をのせて、3w%のセシウム含有シリカ粒子を同定できることを確認した。マウス、ニホンザルの肺のボクセルファントムを調整して重量の関数として線量を計算する体制を整備した。(遠藤・広島大学)
- ・ 正常ヒト上皮細胞と土壌から採取したタイプ B の不溶性セシウム粒子の共培養による遺伝子発現変化を解析し、非放射性模擬粒子、およびタイプ B 粒子をそれぞれ 24 時間処理後に発現量が 1.5 倍以上変動する遺伝子を明らかにした。粒子未処理あるいは非放射性模擬粒子処理時に対して不溶性セシウム粒子処理時に増減した遺伝子について、非放射性模擬粒子を処理した時の遺伝子発現の変化は 1.5 倍以内であったことから、粒子のサイズが大きく細胞に取り込まれない粒子による遺伝子発現への影響は、放射線被ばくが寄与すると考えられる。この中には複数のインターフェロン誘導遺伝子が含まれ、炎症性反応やストレス耐性に関連する遺伝子群であったことから粒子周辺細胞に影響を及ぼす可能性が示唆された。また、粒子状物質の沈着とクリアランスを計算する MPPD ソフトを用いて、気管内投与後の微粒子の初期沈着を粒子サイズごとに計算し、動物実験による代謝データを用いて粒子動態を解析するモデルを作成した。(鈴木・東北大学)
- ・ 分担研究者の二宮が作成した放射性模擬粒子を 4、10、15 週齢の肺がん高感受性 A/J マウスの気管内へ単回投与し、気管投与後から最大 91 日後まで定期的に採取した肺の放射能の減衰に年齢依存性が見られなかったことから、マウス週齢が内部被ばく線量にほとんど影響しないことを確認した。さらに、10 週齢のマウスに肺推定線量が 20 mGy、60 mGy、180 mGy となる放射性模擬粒子量を気管内投与して発がん実験を行った。非放射性粒子そのものに発がん効果は無く、放射性模擬粒子からの局所内部被ばくによって腫瘍発生数が増加し、同じ線量の外部均等被ばくよりも発がん効果が大きいことを確認した。(山田・量研機構)

V 結論

肺がん高感受性マウスにタイプA相当の放射性模擬粒子を投与する動物実験を行い、肺の推定線量が180 mGy以下の被ばくにおいて局所内部被ばくによる発がんリスクが高まる可能性を示した。本動物実験では発がん化学物質NNK前処理により肺がん標的細胞のDNAが損傷し、発がん過程を1ステップ進めた状態で放射性微粒子を投与している。このため、放射性微粒子を貪食するマクロファージ由来の活性酸素種 (ROS)、炎症性サイトカイン、増殖因子による微小環境変化が肺がん標的細胞に影響を及ぼして発がん過程に関与する仮説を今後検証する。本年度の知見ではマクロファージが無い上皮細胞培養系でタイプBとの共培養によって、炎症性サイトカインの下流遺伝子の発現が増加する知見を得たことから、マクロファージに加えて、上皮細胞からの分泌因子による微小環境変化について検討する。上記の微小環境変化には不溶性微粒子の取り込み、および放射線被ばくのそれぞれが関与する可能性があるため、不溶性セシウム粒子投与時の誘因について、微粒子の取り込み単独の作用、取り込んだ微粒子から発する放射線、および微粒子の取り込みと放射線の両者が介在する可能性を検討し、NNK処理後の発がんプロセスにおける微粒子および放射線の関与を検討する。

引用文献

1. Charles MW, Mill AJ, Darley PJ. Carcinogenic risk of hot-particle exposures. *J. Radiol. Prot.*, 2003; 23: 5-28.
2. Adachi K, Kajino M, Zaizen Y, *et al.* Emission of spherical cesium-bearing particles from an early stage of the Fukushima nuclear accident. *Sci. Rep.*, 2013; 3: 2554.
3. Ninomiya K. Properties of radioactive Cs-bearing particles released by the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident. Fukumoto M, editor. *Low-dose radiation effects on animals and ecosystems*. Singapore: Springer Nature; 2020. p. 195-204.
4. Igarashi Y, Kogure T, Kurihara Y, *et al.* A review of Cs-bearing microparticles in the environment emitted by the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant accident. *J. Environ. Radioact.*, 2019; 205-206: 101-18.
5. Miura H, Kurihara Y, Yamamoto M, *et al.* Characterization of two types of cesium-bearing microparticles emitted from the Fukushima accident via multiple synchrotron radiation analyses. *Sci. Rep.*, 2020; 10: 11421.
6. Satou Y, Sueki K, Sasa K, *et al.* Analysis of two forms of radioactive particles emitted during the early stages of the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Station accident. *Geochemical Journal* 2018; 52: 137-43.
7. International Commission on Radiological Protection (ICRP) (1994) Human respiratory tract model for radiological protection. *Ann ICRP* 24(1-3). ICRP publication 66