

## 放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和6年度年度報告書

|           |                                                                           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|
| 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6年度研究期間 | 令和6年4月1日～令和7年2月28日                                                        |
| 研究期間      | 令和4年度～令和6年度（3年目）                                                          |

|       | 氏名    | 所属機関・職名            |
|-------|-------|--------------------|
| 主任研究者 | 中島 裕夫 | 大阪大学核物理研究センター・特任教授 |
| 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、突然変異、発がん、福島原発事故 |
|-------|---------------------------------------|

| 本年度研究成果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>I 研究背景</b></p> <p>これまでの原爆<sup>1,2)</sup>や医療被ばく<sup>3,4)</sup>レベルでの疫学的調査においては、次世代への影響が認められていない。さらに、原爆被爆者<sup>5)</sup>やチェルノブイリ原発事故除染作業員<sup>6)</sup>の子供の全 DNA 塩基配列変異の調査においても次世代への DNA レベルの影響は認められていない。しかし、それにもかかわらず、被爆2世への遺伝性影響の存否に関しては地方裁判所で係争した経緯があり、福島原発事故においても、遺伝性影響が憂慮されることとなっている。このようなことから福島原発事故での遺伝性影響の懸念が社会通念的に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><b>II 目的</b></p> <p>これまでの、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）研究で報告した結果は、当時、解析費用が高額であったため、多世代中の異なる6つの任意世代のそれぞれ1匹の全ゲノム解析データを各世代で比較して、セシウム投与群と対照群間で差がないことを示したものであるが、各世代における統計学的な脆弱性は否めない。しかし、昨今は、この解析費用が低額になったことで、1世代3匹以上のマウスサンプルを使い、各世代で、さらに詳細な、また統計学的に充分耐えられる解析を行うことが可能となった。そこで、本研究の目的は、セシウム 137 水を飲ませながら世代交代を40世代以上行ったこれまでの受託研究で集積し、冷凍保存したマウスサンプルをもとに、全ゲノム解析を行い、セシウム 137 の内部被ばくによる1世代あたりの無作用量の範囲を統計学的に耐えうる数値として示すことである。</p> <p><b>III 研究方法</b></p> <p>1) 兄妹交配を20世代行ったA/Jマウスの1ペアをオリジン (F0) とし、その同腹仔をセシウム 137</p> |

水 (100,000 Bq/ℓ) 投与群と対照群に分けて、兄妹交配を行った。そして、得られた第 25 世代目 (F25) を令和 4 年度の研究として、その後の令和 6 年度までに得られた第 32 世代目 (F32) を令和 6 年度の研究として、それぞれ 3 匹ずつの雄マウスの肝臓から DNA を抽出した。抽出した DNA を理研ジェネシスに委託し、イルミナ社の NovaSeq6000 にて、Read length: 150、Paired-end、Multiplex 法でマウスの全ゲノム解析を行った。

- 2) 放射線や発がん物質にも高感受性であるミスマッチ修復欠損マウス (*Msh2* -/-)、および野生型マウス (*Msh2* +/+) のそれぞれにセシウム 137 水 (2500q/ml) を 4 週間飲料水として自由摂取させ (体細胞突然変異が有意に増加する線量)、セシウム 137 水を飲ませていない雌マウスとの交配によって得られた子供マウスのそれぞれ 3 匹ずつと親マウスの DNA を肝臓より抽出し、A/J と同様に全ゲノム解析を 1 世代の親子トリオ解析として行った。
- 3) A/J と同様の実験で野生型マウス系統 C57BL/6J の第 10 世代目 (1 ペアをオリジン (F0) としての F10) と、その後、兄妹交配を 3 世代進めた第 13 世代目 (F13) のセシウム 137 投与群、対照群のそれぞれ 2 匹ずつ計 10 匹の全ゲノム解析を行った。
- 4) 令和 6 年度の本研究では、共同研究するいずれの研究機関においてもヒトの個人情報、サンプル等を研究対象としていない。また、本実験の動物実験に関しては、大阪大学動物実験規程のもと、動物実験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)。なお、放射性同位元素利用施設内での動物飼育については、大阪大学医学系研究科飼養保管施設等設置の承認を受け (承認番号 飼医 19-01-0 号)、放射性同位元素利用施設内での実験操作に関しては、大阪大学ラジオアイソトープ総合センター放射線障害予防規定を遵守して行った。

#### IV 研究結果、考察及び今後の研究方針

- 1) セシウム 137 水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 A/J 系統マウスの 32 世代目における対照群との全ゲノム比較解析結果では、これまでの結果と同様に対照群を超える DNA レベルの遺伝性影響は認められなかった。
- 2) DNA 修復系が欠損した放射線高感受性の *Msh2* 遺伝子欠損マウスの雄に、A/J マウス実験の 25 倍の高濃度セシウム水 (2,500,000 Bq / ℓ) を 4 週間飲水させた (平均積算線量 76.7mGy)。その後、セシウム 137 に曝露させていない C57BL/6 系統の雌マウスとの交配により仔を得て、セシウム 137 投与群と対照群のそれぞれ親仔マウス全ゲノム解析を行った。その結果、セシウム 137 水を飲水した *Msh2* 遺伝子欠損雄マウス由来の仔では、一塩基置換型変異および挿入欠失型変異の発生頻度が対照群より有意に増加していた。
- 3) 一方、DNA 修復系が正常な C57BL/6 マウスの雄を用いて同様の実験を行った場合では、いずれの変異頻度についても対照群との間に有意な差は認められなかった。

#### V 結論

今年度の結果から、本研究で使用した検出系は、高濃度セシウム 137 水飲水で確実に DNA 塩基配列の変異を検出できる検出系であることが示された。それと同時に、DNA 修復系が正常の C57BL/6J マウス系統では、A/J マウス実験の 25 倍の高濃度セシウム 137 水ですら、仔マウスに対照群を超えるような DNA 塩基配列変異を起こす影響がなかったことがわかった。

本研究において A/J マウスに摂取させたセシウム 137 の濃度は、国際食品基準 (CODEX)<sup>7)</sup> の 100 倍、日本の食品基準<sup>8)</sup> の 1,000 倍、水の基準の 10,000 倍である。過去の研究で、放射線による遺伝性影響が確認されている自然突然変異率がヒトとほぼ同じマウスですら、本実験におけるセシウム 137

濃度（10,000 Bq/l）では、多世代に渡って遺伝性影響が認められなかった。

以上のことから、日本におけるセシウム 137 の現行規制値以下の食品や水の摂取において、遺伝性影響に対する安心度は十二分に担保されていると言え、リスクコミュニケーションでの安心説明の一助に資する期待ができる。なお、令和 5 年までの結果については *International Journal of Radiation Biology* (2024) に論文発表した<sup>9)</sup>。

## 引用文献

- 1) Neel JV, Schull WJ, Awa AA, *et al.* The children of parents exposed to atomic bombs: estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans. *Am J Hum Genet.*, 1990; 46(6):1053–1072.
- 2) Izumi S, Suyama A, Koyama K. Radiation-related mortality among offspring of atomic bomb survivors: a half-century of follow-up. *Int J Cancer.* 2003; 107(2):292–297. doi:10.1002/ijc.11400
- 3) Green DM, Kawashima T, Stovall M, *et al.* 2009. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 27(16):2677–2685. doi:10.1200/JCO.2008.20.1541
- 4) Winther JF, Olsen JH, Wu H, *et al.* Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol.*, 2012;30(1):27–33. doi:10.1200/JCO.2011.35.0504
- 5) 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(3):357–363. doi:10.1038/s10038-017-0392-9
- 6) Yeager M, Machiela MJ, Kothiyal P, *et al.* Lack of transgenerational effects of ionizing radiation exposure from the Chernobyl accident. *Science.* 2021;372(6543):725–729. doi:10.1126/science.abg2365
- 7) GENERAL STANDARD FOR CONTAMINANTS AND TOXINS IN FOOD AND FEED CXS 193-1995 Adopted in 1995 Revised in 1997, 2006, 2008, 2009 Amended in 2010, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2021, 2022, 2023. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/fr/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXS%2B193-1995%252FCXS\_193e.pdf
- 8) 食品中の放射性物質の対策と現状について、厚生労働省健康・生活衛生局 chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.mhlw.go.jp/content/001336143.pdf（厚生労働省薬事・食品衛生審議会、食品安全委員会、放射線審議会で平成 24 年 4 月に設定、令和 6 年 4 月 1 日以降；食品衛生基準行政は消費者庁に移管）。
- 9) Nakajima H, Ohno M, Uno K, *et al.* Effects of generational low dose-rate <sup>137</sup>Cs internal exposure in descendant mice. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2024; 100(11): 1560–1578. <https://doi.org/10.1080/09553002.2024.2400521>