

テーマ（２） 身体面・心理面の健康に関する研究

- 2-1 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）…………… 1

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）…………… 6
- 2-2 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）…………… 11
- 2-3 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—
主任研究者：中島 裕夫（大阪大学）…………… 16
- 2-4 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）…………… 23
分担研究者：金井 昭教（東京大学）
- 2-5 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）…………… 28

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和4年度～令和6年度実施総括報告書

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
研究期間	令和4年度～令和6年度（3年間）

	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・部長
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・主任研究員

1. 研究の概要

低線量率放射線の健康影響については科学的に未解明な部分がある。放射線健康影響の一般的な情報は集団の解析で得られた「平均的な人」のもので、平均的とは限らない場合の情報も求められる。

主任研究者らは令和1～3年度において、放射線がんリスクが最も高い組織の一つである乳腺を対象に、細胞から個体までのレベルで高線量率・低線量率放射線影響を解明し、それを利用してラットの乳がんリスクを予測する数理モデルを構築した。本研究は、数理モデルのヒトへの拡張及び遺伝的感受性を持つ場合への拡張を、以下のように実施した。

（研究項目1）数理モデルのヒトへの拡張：文献等からヒト乳腺に関する細胞動態やがんリスクの情報を取得し（初年度）、これを元に、ラットのデータで最適化してある数理モデルのパラメータをヒト用に拡張した（2年度）。また、東京電力福島第一原子力発電所事故に関連した被ばくシナリオ及び遺伝的感受性を有する場合のリスクのシミュレーションを行った（3年度）。

（研究項目2）*Brcal* 遺伝子欠損の影響評価：ヒト集団で数百人に1人の割合で存在する *Brcal*（DNA二重鎖切断修復遺伝子）の遺伝的素因を有するモデル動物を用いて、低線量率及び高線量率放射線照射を行い（初年度）、その後のがん発生の情報を取得した（初～3年度）。動物実験は所属機関の倫理審査で承認を得た計画に基づき、定められた指針を遵守して行った。

（若手研究）*Brcal* 遺伝子欠損個体の低線量率放射線影響の機序解明：*Brcal* の遺伝的素因が及ぼす影響のメカニズムの知見を得るため、同素因のモデル動物（*Brcal*^{L63X/+}ラット）のDNA二重鎖切断修復動態（初年度、2年度）及び遺伝子発現（2～3年度）の解析を実施した。

本研究によって得られる成果は、細胞・組織レベルの知見を取り入れたリスク予測、遺伝的感受性を考慮したリスク予測を提供し、住民の不安軽減と適切な健康管理の参考に資する。

2. 研究期間内に実施した内容

年目／実施年度	実施した内容
1年目	研究項目1では、文献データベースの網羅的検索を行い、ヒト乳腺の数理モデル化に必要な数値を得た。具体的には、①放射線照射したヒト乳腺細胞における
令和4年度	

	<p>DNA 二重鎖切断修復速度定数の推定値を得た。②放射線照射したヒト乳腺細胞（乳がんの元となる内腔前駆細胞）の生存率データから放射線感受性を表す数値を試算した。③ヒト乳腺組織を分析したデータから乳腺細胞の増殖、分化、死に関する数値を試算した。④原爆被爆者の早発閉経に関する論文中的数据及び数式を元に、線量、年齢と閉経出現率の関係式を作成した。⑤ヒト乳がんゲノムデータを分析し、がん発生に必要な変異数を平均3個（すなわち発がん過程は3段階）と推定した。⑥閉経による変化を考慮した3段階クローン拡大モデルを設計し、このモデルが原爆被爆者集団のデータを説明するようにパラメータ（クローン拡大速度、閉経前後の変異率変化、放射線による変異率変化等）を推定し、推定値の妥当性を確認した。</p> <p>研究項目2では、ラット (<i>Brca1^{+/+}</i>及び <i>Brca1^{L63X/+}</i>、合計約400匹) を自然交配によって作出し、¹³⁷Cs γ 線の高線量率照射 (0.4 Gy/分、1 または 2 Gy、3 週齢)、低線量率照射 (0.05 または 0.1 mGy/分、2 または 4 Gy、2~4 週齢)、あるいは偽照射を行った。定期的触診を行い、腫瘍径が基準を超えた時点でその一部を採取して病理診断を行った。年度終了時の各群の乳がん罹患割合は0~3%の範囲にあった。</p> <p>若手研究では、<i>Brca1^{+/+}</i>及び <i>Brca1^{L63X/+}</i>ラット乳腺組織の細胞におけるDNA二重鎖切断修復を解析するため、放射線の照射及び乳腺組織の収集を行い、細胞種の識別とDNA二重鎖切断の定量のための多重蛍光免疫染色の実験条件を決定し、予備的な定量解析を行った。</p>
2年目	<p>研究項目1では、既存のラット乳腺の数理モデルに、令和4年度に得たヒト乳腺の知見を適用し、さらに疫学研究の知見を利用した調整を実施した。具体的には、3つの要素(①DNA二重鎖切断とその修復による細胞の生死の決定過程、②閉経・変異蓄積・クローン拡大を表現した発がん過程、③変異数の異なる細胞が死んだ細胞を競合的に補填する過程)から成る数理モデルに令和4年度に得た数値等を適用し、原爆被爆者(急性放射線被ばく)と結核患者(低線量X線反復被ばく、10 mGy 約100回)の疫学研究の知見に合うように調整し、その結果のパラメータ推定値の妥当性を確認した。</p>
令和5年度	<p>研究項目2では、令和4年度に高線量率照射 (0.4 Gy/分、1 または 2 Gy)・低線量率照射 (0.05 または 0.1 mGy/分、2 または 4 Gy) を行ったラットに週1回の触診、触知された乳腺腫瘍からの生体組織採取及びその病理検査(生検)、倫理的観点から設定したエンドポイントに到達した個体の解剖を行って、76週齢までの結果をまとめた。年度終了時の各群の乳がん罹患割合は10~30%の範囲にあった。</p> <p>若手研究では、<i>Brca1^{L63X/+}</i>ラットでは <i>Brca1^{+/+}</i>ラットと比較して、非照射時の内腔細胞のDNA二重鎖切断数が2~3倍であること、高線量率照射 (0.4 Gy/分、1 Gy) 6時間後以降のDNA二重鎖切断数修復が遅延する傾向があることを示し、また両ラットともに低線量率照射 (0.1 mGy/分、1 Gy) ではDNA二重鎖切断がほとんど増加しないことを明らかにした。さらに、非照射時と高線量率照射24時間後の <i>Brca1^{+/+}</i>ラット及び <i>Brca1^{L63X/+}</i>ラットの乳腺の遺伝子発現解析を実施し</p>

	た。
3年目	研究項目1では、「原子放射線の影響に関する国連科学委員会」2020年報告書に示された線量評価モデルに基づいて、福島原発事故に関連する福島市内及び東京都の外部被ばく線量のシミュレーションを行った。また、令和5年度に最適化を行った数理モデルを用いて、その被ばくシナリオにおける乳がんリスクのシミュレーションを行った。さらに、数理モデルの変異率パラメータを約3倍に調整することで Brca1^{+/-} 女性の乳がんリスクに関する文献上の情報及び Brca1^{L63X/+} ラットのデータを説明可能になった。この条件で、福島原発事故に関連するシナリオで Brca1^{+/-} 女性が低線量率放射線に被ばくする想定シミュレーションを行った。
令和6年度	<p>研究項目2では、令和5年度に引き続き、非照射群、低線量率照射群（線量率0.05 mGy/分にて累積2 Gy及び0.1 mGy/分にて4 Gy）及び高線量率照射群（約0.4 Gy/分にて1もしくは2 Gy）の Brca1^{L63X/+}及び Brca1^{+/+}ラットの触知腫瘍の生検診断、計画された人道的エンドポイントに到達した個体の剖検を継続し、得られたデータと過去データを統合したCox比例ハザードモデルによる統計解析を行った。</p> <p>若手研究では、Brca1^{+/+}ラット及び Brca1^{L63X/+}ラットの低線量率及び高線量率被ばく後10日の遺伝子発現解析実験を行い、高線量率照射から10日後の Brca1^{L63X/+}ラットの乳腺では、Brca1^{+/+}ラットには見られない炎症に関連する変化が見られることや、これは低線量率では観察されないことを示した。</p>

3. 研究終了時に得られた結果・結論

① 研究結果・結論（総括）・成果など

<p>研究項目1の数理モデルによるシミュレーションでは、福島市において事故時に10歳とする被ばくシナリオで70歳に到達した場合の乳がんリスクは、被ばくしない場合の約1.01倍と予測された。事故時に1～30歳、所在地を福島市・東京としたシナリオでは1.005～1.03倍の範囲の予測値が得られた。Brca1の遺伝的素因を仮定したシミュレーションでは、福島市において事故時10歳とするシナリオで70歳に到達した時点の乳がんリスクは、被ばくしない場合の約1.04倍と予測された。パラメータ不確実性を考慮すると、乳がん罹患率推定値の95%信頼区間は点推定値の約0.5～2倍の範囲であった。同様の遺伝的素因を持つ女性の乳がんリスクが20歳以前の診断X線被ばくにより約1.62倍になるという過去の研究結果は支持されなかった。</p> <p>研究項目2では、非照射群、低線量率及び高線量率照射群のラット（約400匹）の生検診断に基づくデータを解析した結果、放射線1 Gyによる乳がん罹患リスクは Brca1^{L63X/+}ラットの高線量率照射（0.4 Gy/分）で約1.40倍、低線量率照射（0.05～0.1 mGy/分）で約0.96倍、Brca1^{+/+}ラットの高線量率照射で約1.19倍、低線量率照射では約1.02倍であり、低線量率ではほとんど影響がなかった。</p> <p>若手研究では、Brca1^{L63X/+}ラットでは Brca1^{+/+}ラットと比較して、非照射時の乳腺内腔細胞のDNA二重鎖切断数が2～3倍であることがわかった。相同組換え修復が関連すると考えられる高線量率1 Gy照射後6時間以降においてDNA二重鎖切断修復速度が遅いという非有意な傾向が見られ、低線量率照射後のDNA二重鎖切断数は非照射時と同等であった。Brca1^{L63X/+}ラットの乳腺では高線量率</p>

照射 1 日後に細胞周期、10 日後に炎症に関連する遺伝子発現変化が誘導され、低線量率照射ではそのような変化は見られなかった。

以上を総括すると、Brca1 の遺伝的素因は DNA 二重鎖切断修復機能の低下に加え炎症により乳がんリスクを高めることが想定された。発がん機序を考慮した数理モデルシミュレーション及び動物実験の結果は、低線量率被ばくによって Brca1 の遺伝的素因を持つヒトの乳がんリスクがほとんど高まらないことを支持した。

② 計画・目標通り実施できなかった事項とその理由

特になし。

③ 当初の計画で予定した成果以外（以上）に得られた事項

当初計画では数理モデルをヒト用に拡張することまでを成果の一つとして予定していたが、評価委員会におけるコメントを受けて、ヒト用に拡張した数理モデルを使用したシミュレーションを行って福島原発事故に関連した被ばくシナリオのリスク推定を行うように計画を変更した。これにより、事故に関連する被ばくシナリオの乳がんリスクが非常に低く、Brca1 の遺伝的素因を持つ場合も同様に低いことを示す成果が得られた。

4. 研究成果の活用方策の提案

本研究をさらに発展させる新たな研究や事業化の提案

- ・研究成果が国際機関等の委員会や報告書で活用されるのを促進するため、ICRP シンポジウムや放射線関連の国際会議等の機会をとらえ、積極的に発信していく。
- ・がんリスクばかりでなく、風評や差別につながりやすい遺伝や生殖の問題に取り組む。特に、放射線による遺伝性影響や生殖機能への影響を遺伝的素因が修飾する効果を解明する研究を提案する。
- ・「放射線による健康影響等に関する統一的な基礎資料」では、がんリスクについて 3.7 節で扱っているが、個人差については被ばく時年齢に関する情報しかない。現在 ICRP では様々な放射線リスクの個人差について科学的知見を集約する作業が進んでいる。本研究の結果及びこれらの集約された知見に基づいて資料を充実することを提案する。
- ・放射線影響に関するリスクコミュニケーション事業において、「放射線の健康影響に係る研究調査事業」から取り上げたテーマで研究者が成果をわかりやすく説明する試行を提案する。放射線影響に関する科学研究が目の前で進んで成果が出ているという情報をうまく対象に届けることができれば、すでに確立した科学的知識そのものを伝えること以上にリスクへの不安を低減できる可能性があり、その効果を確認することができれば、本研究調査事業の成果をさらにシームレスに環境保健行政につなげることになる。

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4年度～令和6年度実施総括報告書

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：Brca1 遺伝子欠損個体の低線量率放射線影響の機序解明）
研究期間	令和4年度～令和6年度（3年間）

	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・部長
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・主任研究員

1. 研究の概要

放射線の健康影響の科学的評価の不確かさは関係者の不安の一因となっている。また、一般に提供されている情報は大きな集団の解析で得られた平均的な人の情報であり、平均的とは限らない個人の不安対策や健康管理に役立てるための情報が求められる。本研究ではその平均的でない例の一つとして遺伝性がんの原因遺伝子である Brca1 に着目し、Brca1 遺伝子欠損個体における低線量率放射線影響が現れる過程の DNA 二重鎖切断修復、遺伝子発現等の動態を評価する。若手研究で得られる成果は、本体研究（項目 2）で得られる結果を補強するとともに、本体研究（項目 1）の数理モデルを Brca1 遺伝子欠損個体に拡張するための基礎的知見となりうる。

動物実験は所属機関の倫理審査で承認を得た計画に基づき、定められた指針を遵守して以下のように実施した。研究 1 年目においては、3~4 週齢のラットに高線量率（0.4 Gy/min）もしくは低線量率（0.05 mGy/min）の放射線を照射し、DNA 二重鎖切断修復動態および遺伝子発現解析のため乳腺サンプルの収集を行った。研究 2 年目においては、乳腺組織の蛍光免疫染色を行い非照射時および照射後の DNA 二重鎖切断修復動態を解析した。その結果、Brca1 ヘテロ欠損個体では野生型と比較し非照射時の DNA 損傷数は多く、さらに BRCA1 が関与する相同組換え修復が生じる 6~24 時間後の DNA 二重鎖切断数は野生型よりも Brca1 ヘテロ欠損個体で多い傾向が観察され、相同組換えによる DNA 二重鎖切断の修復が減弱している可能性を示唆した。研究 2,3 年目においては、放射線被ばく後初期の遺伝子発現変化を検討するため、乳腺組織由来の RNA のシーケンス解析を実施した。その結果、BRCA1 が転写調節因子として機能し、かつ乳腺分化に関与する一遺伝子の発現量は、野生型に比べ Brca1 ヘテロ欠損個体において低い傾向にあることを確認した。Brca1 ヘテロ欠損個体においては低線量率被ばくに比べ高線量率被ばくで炎症に関わる遺伝子の発現が有意に増加することを確認した。

以上の知見は、主任研究者の研究の結論をメカニズムの観点から補強し、支持するものである。

2. 研究期間内に実施した内容

年目／実施年度	実施した内容
1 年目	令和4年度は Brca1 遺伝子欠損個体における低線量率放射線影響が現れる過程

令和4年度	<p>の DNA 二重鎖切断修復、遺伝子発現等の動態を評価するために必要な実験動物の準備、放射線照射実験およびラット乳腺組織のサンプル収集を実施した。</p> <p>DNA 二重鎖切断修復動態解析においては、Brcal ヘテロ欠損個体の高線量率照射後の DNA 二重鎖切断修復動態の速度は、野生型ラットのそれよりも低いのか、また低線量率連続照射後の DNA 二重鎖切断の残存量は、上記の修復動態から予測される計算上の残存量と一致するか検討する。そのため、高線量率 (1 Gy, 0.4 Gy/min) 照射後の 3~4 週齢ラットの乳腺、ならびに低線量率 (1 Gy, 0.05 mGy/min) 照射後の 4 週齢ラットの乳腺を収集し、ホルマリン固定、パラフィンブロックの作製を終えた。前回事業において、異なる種類の乳腺上皮細胞 (基底細胞、内腔前駆細胞、内腔成熟細胞) を多重蛍光免疫染色法により区別する手法を確立させている (Nagata et al., 2024 Journal of Radiation Research) *1。この手法に従い上記サンプルの一部を用いて、乳腺上皮細胞および DNA 二重鎖切断修復動態を多重蛍光免疫染色によって識別するための実験条件の設定を終えた。</p> <p>遺伝子発現解析においては、Brcal ヘテロ欠損個体で生じる放射線影響を評価するための準備を行った。BRCA1 が転写調節因子として機能する標的遺伝子の推定のため高線量率照射後の乳腺組織を準備したほか、放射線被ばく後数日の遺伝子発現の評価のために、高線量率照射および低線量率照射後の乳腺組織を準備した。</p>
2年目	令和5年度は、放射線を照射し一定時間後に回収した乳腺組織 (令和4年度に
令和5年度	<p>収集) の蛍光免疫染色を行い、非照射時の DNA 二重鎖切断 (53BP1 フォーカス) 数及び照射後の 53BP1 フォーカスの減少動態を解析した。その結果、Brcal ヘテロ欠損個体では非照射時の乳腺上皮細胞における DNA 二重鎖切断数は野生型と比較し有意に多かった。さらに BRCA1 が関与する相同組換え修復が生じる 6~24 時間後の DNA 二重鎖切断数は野生型よりも Brcal ヘテロ欠損個体で多い傾向が観察された。この結果から Brcal 遺伝子に変異があることで DNA 二重鎖切断の相同組換え修復が减弱している可能性を示唆した。また、低線量率照射による DNA 二重鎖切断数は野生型および Brcal ヘテロ欠損個体においてほとんど増加しなかった。</p> <p>さらに、Brcal 遺伝子の転写調節機能に関連する遺伝子発現への影響を解析するため、乳腺組織から抽出した RNA のシーケンス解析を行い、高線量率被ばく後 24 時間後の発現変動遺伝子の抽出およびその機能のバイオインフォマティクス解析を実施した。Brcal の下流で機能し細胞周期制御に関わる一部の遺伝子の発現が野生型では被ばく後に有意に上昇していたが、Brcal ヘテロ欠損個体では変化が確認されないなど、Brcal 遺伝子欠損による効果が認められた。</p>
3年目	令和6年度は、放射線を照射し一定時間後に回収したラット乳腺組織 (令和4
令和6年度	<p>年度に収集) から抽出した RNA のシーケンス解析を行い、放射線被ばく後の発現変動遺伝子の抽出およびその機能のバイオインフォマティクス解析を実施した。放射線被ばく後 10 日における Brcal ヘテロ欠損個体の乳腺組織では炎症に関する遺伝子の発現が有意に増加した。さらに Brcal ヘテロ欠損個体の乳腺組織においては低線量率被ばくでは高線量率被ばくに比べ炎症に関わる遺伝子の発現が有意に低く、炎症が乳腺内腔細胞の近傍で生じていることを蛍光免疫染色法で確認し</p>

た。また、すでにデータベースで公開されている BRCA1 が転写調節因子としての標的になり得る遺伝子は 1757 個あるが、そのうち 11 遺伝子が高線量率の放射線被ばくによって遺伝子発現の変動を示した。そのうち Brcal ヘテロ欠損個体で発現が減少していた乳腺分化に関する一遺伝子について組織中の局在を検討したところ、野生型と Brcal ヘテロ欠損個体ともに内腔細胞に局在することを確認した。

3. 研究終了時に得られた結果・結論

① 研究結果・結論（総括）・成果など

本研究ではラット乳腺組織中の異なる種類の乳腺上皮細胞（基底細胞、内腔前駆細胞、内腔成熟細胞）を多重蛍光免疫染色法により区別する手法を用いて、DNA 二重鎖切断を示す 53BP1 フォーカスの解析により Brcal ヘテロ欠損個体では放射線非照射時の乳腺上皮細胞における DNA 二重鎖切断数は野生型と比較し有意に多いことを明らかにした。また、低線量率被ばく（0.05 Gy/min）による DNA 二重鎖切断数は野生型および Brcal ヘテロ欠損個体においてほとんど増加しなかった。BRCA1 は DNA 二重鎖切断の相同組換え修復に関与するタンパク質である。本研究においては BRCA1 が関与する相同組換え修復が生じる 6～24 時間後の DNA 二重鎖切断数は野生型よりも Brcal ヘテロ欠損個体で多い傾向が観察され、これは Brcal 遺伝子の変異により正常な DNA 二重鎖切断の修復が行われていない可能性を示唆している。

さらに遺伝子発現解析により、Brcal ヘテロ欠損個体では低線量率放射線よりも高線量率放射線で炎症が促進されることを示唆した。放射線は細胞の DNA に二重鎖切断を誘導し、それが細胞の増殖を停止させ細胞老化を引き起こす他、老化細胞からは炎症性サイトカイン等の因子が放出し炎症を加速させることが知られている。炎症性因子は周囲の組織の慢性炎症を引き起こしそれが発がんの一要因であることが示唆されている。本研究では Brcal ヘテロ欠損個体では非照射時から DNA 二重鎖切断数は野生型と比較し有意に多かったことから、そのような DNA 二重鎖切断数の違いにも炎症が関与する可能性がある。

主任研究者の本体研究では Brcal ヘテロ欠損個体においては高線量率被ばくよりも低線量率被ばくで発がん率が低いことを大規模な動物実験において明らかにした。本若手研究によって高線量率放射線被ばく後に炎症が生じることが明らかとなったが、これが Brcal ヘテロ欠損個体における発がんメカニズムの一つの候補である。

② 計画・目標通り実施できなかった事項とその理由

特になし

③ 当初の計画で予定した成果以外（以上）に得られた事項

特になし

4. 研究成果の活用方策の提案

本研究をさらに発展させる新たな研究や事業化の提案

若手研究におけるメカニズム研究では、低線量率被ばくに比べ高線量率被ばくで炎症に関わる遺伝

子の発現が有意に増加することを **Brcal** ヘテロ欠損乳腺組織において確認した。本体研究で明らかとなった「低線量率被ばく後の発がん率が高線量率被ばくよりも低い」ことのメカニズムとして、若手研究で見出した炎症が関与する可能性がある。そこで、炎症が関与する **Brcal** ヘテロ欠損ラットの放射線による発がんの機序をさらに詳しく明らかにすることを新たな研究課題として提案したい。

まず、若手研究で実施した遺伝子発現解析は、組織全体から抽出した RNA を用いたため遺伝子が上皮細胞、間質細胞、脂肪細胞のいずれかで発現しているか特定には至っていない。そこでシングルセル解析により、個別の遺伝子発現プロファイルを細胞ごとに取得する。

また、我々が作製した **Brcal** ヘテロ欠損ラットは高線量率の放射線で発がんが誘導される。動物実験を通じて放射線により発がんを誘導した後、動物に抗炎症剤を投与することで炎症が改善し発がんが抑制されるか否か、検討を行いたい。以上の研究提案は、**Brcal** に変異を持つ乳がん患者に対するがん予防的治療法の確立につながる可能性のある基礎的研究である。

引用文献

- 1) K Nagata, M Nishimura, K Daino et al., Luminal progenitor and mature cells are more susceptible than basal cells to radiation-induced DNA double-strand breaks in rat mammary tissue, *Journal of Radiation Research*, Volume 65, Issue 5, September 2024, Pages 640–650.

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和4年度～令和6年度実施総括報告書

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
研究期間	令和4年度～令和6年度（3年間）

	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放射線医学研究所 放射線影響予防研究部老化・炎症研究グループ・グループリーダー
分担研究者		
若手研究者		

1. 研究の概要

東京電力福島第一原子力発電所事故以来、特に子どもの被ばくによる将来的な健康影響（殊にがんリスクの上昇）が特に近隣住民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書かれており、このことはこれまでの研究成果では不十分で、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いえる。低線量被ばく影響の全貌はいまだ明らかとなっていないが、疫学だけでは低線量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考えられている。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）を探すアプローチで行われている。しかしながら、チェルノブイ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⁾。また、これらのことは、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。

主任研究者はこれまでに、放射線発がんリスクの高い乳腺において、放射線被ばくからがんに至る細胞動態（細胞増殖、細胞分化、細胞競合など）を捉えることが可能な細胞系譜追跡実験を用いることで、時間と共に拡大するクローンが100 mGyの被ばくで縮小すること、細胞が分化異常を起こすことを見出した。

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た。

2. 研究期間内に実施した内容

年目／実施年度	実施した内容
1年目	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：H29-03-6）および動物実験委員会（番号：20-1014-2）の承認を得て実施した。
令和4年度	

	<p>実施項目 1. 乳腺の低線量被ばくによる細胞動態解析</p> <p>細胞系譜追跡実験では乳管を形成する 2 種類の内腔および基底細胞の細胞動態を、ケラチン 8 もしくはケラチン 14 の遺伝子プロモーターを用いて追跡した。</p> <p>「(1) 発がん感受性系統における放射線誘発クローン拡大変化の解析」について、先行研究では乳がんになりにくい C57BL/6 等のマウス系統を用いた。そのため、乳がんになりやすい BALB/c 系統への戻し交配を 10 回行った。BALB/c 系統へ 5 回の戻し交配を行ったマウスを用いた被ばく後 12 週までの検討を行い、クローン拡大が被ばくにより抑制される既存の結果との比較検討を行うことで、BALB/c 系統で特徴的な細胞動態の有無を明らかにした。</p> <p>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</p> <p>「(1)細胞標識の条件検討」では、すべての細胞で発現する Rosa26 遺伝子に着目し、この遺伝子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、BALB/c 系統に 5 回の戻し交配をおこなった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。</p>
2 年目	<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>
令和 5 年度	<p>実施項目 1. 乳腺の低線量被ばくによる細胞動態解析</p> <p>「(2) クローン増殖変化と前癌病変の関連の証明」について、令和 4 年度の研究により BALB/c 系統での被ばく後 12 週までのクローン増殖の変化を見出した。しかしながら、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開始した。「(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明らかにするために遺伝子やタンパク質の発現解析を行った。「(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。</p> <p>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</p> <p>「(1)細胞標識の条件検討」では、昨年度に引き続き、肺における標識効率の至適な条件を見出すために、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、(1)で確定させた実験条件を用い、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。</p>
3 年目	<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</p>

令和6年度	<p>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> <p>実施項目 1. 乳腺の低線量被ばくによる細胞動態解析</p> <p>「(2) クローン増殖変化と前癌病変の関連の証明」では、被ばく後、中長期（12週間以上）の観察を行い、単一の蛍光たんぱく質で標識された細胞集団からなる、クローン性増殖や形態学的に正常な乳管構造とは異なる過形成等を探索した。さらに、放射線誘発乳がんリスクが高いBALB/c-<i>Trp53</i>^{+/+}系統においても細胞系譜追跡を行った。「(3)クローン増殖分子メカニズム解明」では過去に、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明らかにするために主に遺伝子発現解析を行った。「(4)系統差を利用した発がん関連メカニズムの絞り込み」では乳がんになりにくいオリジナルの系統とBALB/c系統との比較により、発がんメカニズムを明らかにできると考えられ、クローン増殖の変化や遺伝子発現の変化を解析した。「(5)住民の不安等軽減に資する取り組み」では、得られたデータのヒトへの外挿を目指し、当事業内の横のつながりを活かしてシミュレーションに取り込む方向性を検討した。</p> <p>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</p> <p>「(2)クローン拡大の解析」では、前年度までに確定させた実験条件を用い、放射線被ばく後、経時的に肺を採取し、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。</p>
-------	--

3. 研究終了時に得られた結果・結論

① 研究結果・結論（総括）・成果など

<p>実施項目 1(1)では、マウス5系統のBALB/c系統への10回の戻し交配を完了させた。BALB/c系統への5回の戻し交配を行ったマウスを用いると、基底細胞、内腔細胞どちらも、12週後の非被ばく群ではオリジナルの系統と同様にクローンが拡大していた。2 Gy被ばくでは、オリジナルの系統と同様に大部分のクローンが抑制されたが、一部は被ばくしても拡大していた。</p> <p>実施項目 1(2)について、基底細胞の細胞動態は、非被ばく群ではオリジナルの系統もBALB/c系統も時間経過とともに、クローンが拡大していた。2 Gy被ばくでは、オリジナルの系統ではクローン拡大が抑制されると、それが被ばく後48週まで抑制された。一方で、BALB/c系統では、大部分のクローン拡大が抑制された後、再拡大していた。内腔細胞の細胞動態は、オリジナルの系統では、前述の基底細胞と同様に、被ばくによりクローン拡大が抑制されたが、BALB/c系統では、それが観察されなかった。これらのクローン拡大と前癌病変との関連は解析できた限りでは見いだせなかったが、網羅的な遺伝子発現解析から、乳腺全体として発がんの方向に進んでいることが示唆された。</p> <p>実施項目 1(3)について、細胞周期進行に関わるp16遺伝子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。網羅的解析により、オリジナルの系統では被ばく後4週で細胞分化を含む、発達過程を調節する遺伝子群の変化が観察された。</p> <p>実施項目 1(4)では、オリジナルの系統に比べBALB/c系統で被ばくにより細胞外マトリックスなど</p>
--

の周囲環境の変化が示唆された。実施項目 1(5)では、本研究で得られたデータをシミュレーションに取り込む方向性を検討した。「クローン拡大の線量依存性」の要素をモデルに取り込んで行くべきと考えられた。

実施項目 2(1)では、肺の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、長期にわたる被ばくによる細胞動態解析を行ったところ、被ばく後 24 週において、4 Gy 被ばくしても拡大を続ける一部のクローンが観察された。

以上より、BALB/c 系統ではごく一部、高線量被ばくにより長期間にわたり拡大するクローンが観察され、これが発がんに関与する可能性が示唆された。

② 計画・目標通り実施できなかった事項とその理由

3 年目の令和 6 年度は、放射線誘発乳がんリスクが高い BALB/c-*Trp53*^{+/-}マウスにおいても細胞系譜追跡を行った。この実験では、乳腺基底細胞の既存の細胞系譜追跡のマウスに、*Trp53* 遺伝子の変異をもった BALB/c-*Trp53*^{+/-}マウスと掛け合わせて実験用のマウスを得る必要があり、十分な結論を得るだけのマウスを作出することができなかった。引き続き、マウスの作出を行い、乳がんまでの細胞動態を捉えるとともに、内腔細胞の細胞系譜追跡でも同様の *Trp53* 遺伝子に変異を持つ状態で行うことで、内腔細胞と基底細胞のどちらが放射線誘発乳がんの起源になるのか明らかにできると考える。

③ 当初の計画で予定した成果以外（以上）に得られた事項

特になし。

4. 研究成果の活用方策の提案

本研究をさらに発展させる新たな研究や事業化の提案

前述の通り、本研究においては、BALB/c 系統ではごく一部、乳腺と肺で高線量被ばくにより長期間にわたり拡大するクローンが観察されたが、被ばくしても拡大を続けるクローンががんの起源なのかどうかは明らかになっていない。乳がんに加え、肺がんの発がん感受性も高い BALB/c-*Trp53*^{+/-}マウスでの細胞系譜追跡により、このマウスに生じたがんでラベルされた細胞の存在を明らかにすることが必要であると考えられる。これが実現されると、未だ不明な点の多い、放射線誘発乳がんおよび肺がんにおける起源細胞が明らかになることが期待される。

また、がんに至る細胞動態が明らかになると、生じたがんに加え、被ばく後の様々な段階におけるクローンのゲノム解析を行うことで、放射線発がんに特徴的なゲノム変異の有無を明らかにできると考えられる。一方で、このゲノム変異が見つからない場合は、がんの起源細胞の周囲環境（慢性炎症）の役割を明らかにすることが必要であると考えられる。それは、がんの起源細胞のゲノム変異ではなく、全身性の炎症が放射線被ばくで引き起こされ、がんが発生しやすい状態を作っているという考え方が提唱³⁾されているからである。

さらに、本研究で見出された、被ばくによるクローン拡大の変化でヒトの発がんリスクを外挿できるのかの検証が必要である。様々な線量での細胞動態を明らかにし、それをヒトの放射線発がんに関する数理モデルのパラメーターとして適用していくことが求められる。

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) Nakamura N. A hypothesis: radiation carcinogenesis may result from tissue injuries and subsequent recovery processes which can act as tumor promoters and lead to an earlier onset of cancer. *Br. J. Radiol.*, 2020; 93: 20190843.

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和4年度～令和6年度実施総括報告書

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－
研究期間	令和4年度～令和6年度（3年間）

	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		

1. 研究の概要

これまでの原爆^{1,2)}や医療被ばく^{3,4)}による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⁵⁾やチェルノブイリ原発事故除染作業員⁶⁾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。

これまでの、放射線健康管理・健康不安対策事業で行った研究の報告は、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ったが、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る数値として示すことにある。

また、本研究の方法が確実に遺伝性変異をとらえることが可能である方法であることと、他系統のマウスでも再現性があるかを確認することにある。

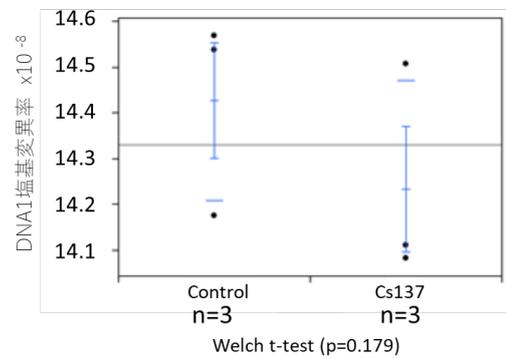
研究協力者：大野みずき（九州大学）、日高京子（北九州市立大学）、鷹野典子（九州大学）、土岐博（大阪大学）、藤原智子（大阪大学）

2. 研究期間内に実施した内容

年目／実施年度	実施した内容
1年目	セシウム 137 水（100,000 Bq/ℓ 飲水）を飲料水として飲み続け、慢性的に低線

<p>令和4年度</p>	<p>量・低線量率内部被ばくを続けた A/J 系統マウス子孫への遺伝性影響を調べるために、同じ親由来のセシウム 137 群と対照群（セシウム 137 水を飲まずに世代交代した群）の全ゲノム解析を行ってきた。その結果、両群間の 1, 2, 5, 18 世代間では差が認められていない。しかし、20 億塩基対を超える塩基数を調べているとは言え、各群 1 匹のサンプル解析であるために統計学的脆弱性がある。そこで、令和 4 年度は、解析世代のサンプル数を増やし、より詳細な統計解析を行うことを目的として、凍結保存されていた第 25 代目の各群 3 匹ずつ（セシウム 137 群のマウス番号 1137, 1138, 1139 と対照群のマウス番号 907, 908, 909）の肝組織を用いて、理研ジェネシス株式会社に委託による全 DNA 配列解読を行った（Illumina 社 NovaSeq6000 を使用し、取得データ量：約 90 Gb(original fastq file にて)/検体、リード長：150 bp 以上のペアードエンドの条件）。</p> <p>この解析によって、これまでの 1 匹 A/J マウスサンプルによる全ゲノム解析結果は大きなエラーバー（ポアソン誤差）であったが、3 匹による狭いエラーバーのグラフを完成させることができ、統計学的に精度の高い DNA 1 塩基変異率を示すことができた（図 1）。そして、25 世代目においても対照群とセシウム 137 群との間には、1 塩基変異率に有意な差がないことがわかった。</p> <p>また、発がんの定量のために選ばれた A/J マウス系統とは、異なったマウス系統での影響を調べて比較するために、同時並行にて全ゲノム解析のリファレンス系統である C57BL/6J マウス（B6）での全ゲノム解析を開始した。</p>
<p>2 年目</p>	<p>令和 5 年度は、B6 マウス系統で DNA 修復系の欠損した放射線高感受性の <i>Msh2</i> 遺伝子改変マウスを用いて A/J マウスと同様の実験を試みた。</p>
<p>令和 5 年度</p>	<p>これまでの研究で、セシウム 137 水（2,500,000 Bq/l）を 4 週間飲水させたとき（平均内部被ばく線量 76.7mGy）の体細胞突然変異率は、対照群に比べて有意（$p=0.038$）に高くなることがわかっている。そこで、体細胞突然変異が明らかに発生する同じ条件下での次世代影響を調べるため、同様に 4 週間セシウム 137 水を自由に飲ませた雄の <i>Msh2</i> 遺伝子改変マウス（<i>Msh2-KO</i>）と飲ませていない同系統のマウスそれぞれをセシウム 137 に曝露させていない雌の B6 マウスに交配してそれぞれの仔マウス 3 匹ずつを得た。また、<i>Msh2</i> 遺伝子が正常である雄の B6 マウスでもセシウム 137 水を飲ませたマウスと飲ませていないマウスを同様にセシウム 137 に曝露させていない雌の B6 マウスに交配して、それぞれの仔マウス 3 匹ずつを得た。これら 4 群の両親マウス、仔マウス 3 匹ずつのそれぞれについて、理研ジェネシス株式会社に委託し、全ゲノム解析を行った（Illumina 社 NovaSeq6000 を使用し、リード長：150 bp 以上のペアードエンドの条件）。</p>

図 1 A/Jマウス25世代目の1塩基変異率



	<p>図2 1塩基置換・挿入欠失数の比較</p> <p>このことは、本実験系が、高線量・放射線高感受性マウスであれば、セシウム 137 水の内部被ばくによる DNA 塩基配列変異を十分に検出できる系であることを表しており、実験系として成り立っていることを示したことになる。</p>
<p>3 年目 令和 6 年度</p>	<p>令和 6 年度は、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 A/J 系統マウスの世代をさらに進めた 32 世代目の仔マウス各群 n=3 (セシウム 137 群のマウス番号 1384, 1385, 1430 と対照群のマウス番号 1112, 1113, 1114) による全ゲノム解析を行った。</p> <p>その結果、32 世代目においてもセシウム 137 曝露によって次世代で憂慮される対照群を上回る DNA 塩基配列変異の増加は認められなかった。しかし、セシウム 137 群の 1 塩基変異率が 32 世代目で、対照群に比べて有意に低くなっていることが認められた (図 3)。</p> <p>次に DNA 修復系が正常な全ゲノム解析のリファレンスマウスである B6 系統での、A/J マウスと同じ実験を各群 n=2 で 10 世代目 (セシウム 137 群のマウス番号 205, 208 と対照群のマウス番号 660, 662) と 13 世代目 (セシウム 137 群のマウス番号 267, 270 と対照群のマウス番号 714, 716) と両群共通となる最初の両親 (雌 406, 雄 409) において行った。その結果、n=2 で統計学的には精度を欠くが、B6 マウス系統でも A/J マウス系統と同様な傾向を示すことがわかった。</p> <p>令和 4 年度から令和 6 年度までの本研究では、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</p> <p>図3 A/Jマウス32世代目の1塩基変異率</p>

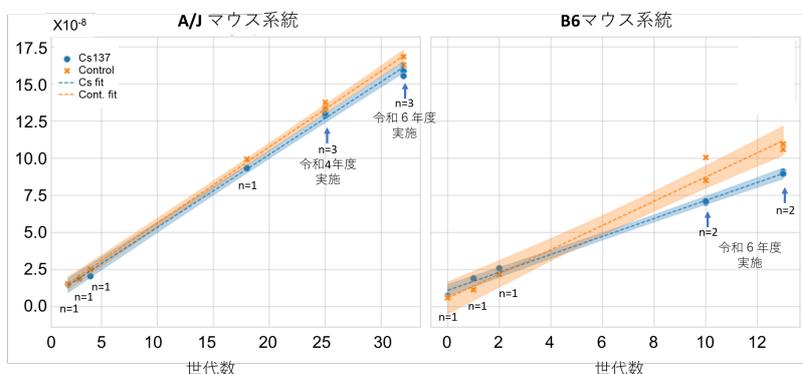
害予防規定を遵守して行った。

3. 研究終了時に得られた結果・結論

① 研究結果・結論（総括）・成果など

【結果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させ続けた A/J 系統マウスの 25、32 世代目における対照群との全ゲノム解析の比較では、対照群を超えるような遺伝性影響は認められなかった。これまでの 1, 2, 5, 18 世代目と共に 25、32 世代目の共通ゲノム範囲 (2,142,886,829 塩基) の

図4 1塩基変異率 (SNV)



1 塩基変異率を図 4 に示す。A/J における回帰直線では、世代ごとに一定の割合で 1 塩基変異が蓄積しているが、セシウム 137 群が対照群を上回ることはなかった。

世代の影響を考慮しながら、セシウム 137 群と対照群の差を検定する最も一般的な方法とされている線形混合効果モデル (LME) を使用して解析を試みた結果、A/J、B6 マウス共に世代が進むにつれてセシウム 137 群の 1 塩基変異率が対照群より有意に低くなっていることがわかった ($p < 0.05$) (図 4: 青帯線)。この結果については、今後を確認すべき課題と考えられた (後述)。

【結果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 倍濃度のセシウム水を 4 週間飲水させた後、セシウム 137 に曝露させていない B6 系統の雌マウスと交配させて得た仔の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* 欠損雄マウス由来の仔では、対照群と比較して 1 塩基変異および挿入欠失変異の頻度が統計学的に有意に増加していることが確認された。一方、DNA 修復系が正常な B6 マウスの雄を用いた同様の実験では、対照群との間に有意差は認められなかった。

このことから、本研究における実験系は、DNA 塩基配列の変異を確実に検出できる系であると同時に、DNA 修復系が正常のマウスでは、本実験のセシウム 137 水濃度では、仔マウスに影響を与えないことがわかった。

【結論】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)⁷⁾ の 100 倍、日本の食品基準⁸⁾ の 1,000 倍、水の基準の 10,000 倍である。放射線による遺伝性影響があると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 水濃度では、多世代に渡って飲水しても遺伝性影響が認められなかった。このことから、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せる。

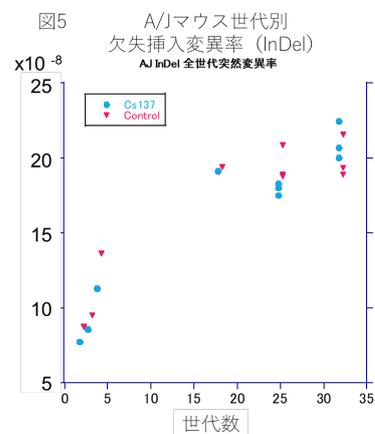
【成果】これまでの結果については、International Journal of Radiation Biology, 2024, Vol. 100, no. 11, 1560-1578 にて論文発表した (<https://doi.org/10.1080/09553002.2024.2400521>)⁹⁾。

② 計画・目標通り実施できなかった事項とその理由

当初の計画では、全ゲノム解析を3匹以上のマウスで行う予定であった。これまで17年間に渡ってセシウム137水を飲ませながら世代交代させてきたA/J（12サンプル）を中心に、放射線高感受性のMsh2遺伝子欠損マウスを用いて行った実験系の検証実験（4群のそれぞれの両親、各群の3匹の仔マウス計20サンプル）の全ゲノム解析については、計画通りn=3の目標を達成できた。しかし、マウス全ゲノム解析のリファレンス系統であるC57BL/6のA/Jと同様の実験では、系統維持の途中で10ペアでも子供を産まなくなる系統の断絶があり、新たに開始した世代交代にも時間がかかったために、0~13世代までしか世代交代を進められなかった。また、C57BL/6マウスの全ゲノム解析においては、できる限り多くの世代（0, 10, 13世代目）で解析を試みたために、各世代で2匹ずつ（合計10サンプル）の解析となった。

各世代の解析サンプル数を増やす必要があるかどうかの問題が残るが、解析したDNAの塩基数は、一匹のマウスでも約22億塩基対である。3匹では約66億塩基対ほどになり、この数が変異率の分母になっているので、かなり信頼性が高いと考えており、費用対効果を考えると3匹でも十分と考えられる。

全ゲノム解析において、1塩基変異率（SNV）の結果とともに挿入欠失変異率（InDel）についても統計処理を考えていたが、図5に見られるように各世代のプロットにかなりのばらつきが認められ、精度に欠けた。これは、解析におけるフィルター設定の問題か、以前から言われている短いペアエンドによる方法による検出能の低さからかの検証が必要である。高精度のInDelの検出には、長いペアエンドを用いた解析（短いペアエンドの解析より高額）を行う必要があり、今後の新たな実験計画に期待したい。



③ 当初の計画で予定した成果以外（以上）に得られた事項

セシウム137群と対照群の差を検定する最も一般的な方法とされている線形混合効果モデル（Linear Mixed-Effects Model, LME）を使用して得られた世代別1塩基変異率の推移の解析では、A/J、B6マウスともに世代が進むにつれてセシウム137群の1塩基変異率が対照群より有意に下がることが認められた（ $p < 0.05$ ）。このことは予想外であった。

低線量放射線影響として1塩基置換は、酸化ストレスによる寄与が大きい¹⁰⁾と考えられているので、慢性的低線量被ばくにより抗酸化ストレス、DNA修復酵素などの代謝系の亢進などによる適応応答の可能性が考えられる。これまでの我々の研究で、低線量放射線により、腫瘍増殖抑制効果があること、抗腫瘍性免疫能が賦活されることがわかっていることから、発がん、突然変異などのような生体にとって害となる影響だけではなく、益となる未知の放射線防護機構（酵素活性、異常細胞排除、放射線による何らかの防御機構のスイッチオン）が存在している可能性も期待できる。毒性の強い酸素を呼吸という代謝方法で解毒とともに、より効率的なエネルギー獲得を可能にした生物であることから考えると、太古から低線量放射線に曝露され続けている生物にとって、放射線に対する益的な生体反応が存在することは不自然ではなく、この仮説の検証の必要性が顕在化した。

4. 研究成果の活用方策の提案

本研究をさらに発展させる新たな研究や事業化の提案

本研究に用いた、放射線高感受性系統の結果から隠れた放射線高感受性のヒトへの影響が憂慮されるかもしれない。しかし、この実験のセシウム 137 水は 2,500,000Bq/l と到底ヒトが口にすることのない線量であることを付記したい。また、放射線感受性を示す多くの AT、XP、ナイミーヘン患者は、他の症状も併発していることから放射線高感受性者であることの判別は可能である。しかし、他の症状を呈しない隠れた放射線高感受性のヒトがどれくらい存在するかの調査は、今後の課題として必要と考えられる。

遺伝子への影響のない線量では、次世代影響として残る課題はエピジェネティックな影響の存否である。これまでの我々の報告では、低線量被ばくにより抗腫瘍免疫の活性化、遺伝子発現の消長に影響を与えていることから次世代へのエピジェネティックな影響の可能性が考えられ、今後の研究が望まれる。

微量放射線は体に影響がないとすることに対して懐疑的になるのが現在の一般市民の状況である。しかし、害である発ガンも、益であるがん治療も DNA が切断されなければ始まらない。どちらもミクロ的には、同じ反応経路の上にある。微量放射線の益害を考える上で重要なのは、生体内での効果を受ける部位と線量と影響の度合いの関係を知ることである。

人々の放射線に対する懸念は、生後に与えられた情報によるものである。従って、放射線の健康影響にかかる新たな調査研究としては、低線量放射線のヒトへの影響が極めて低い点においても懐疑的となる根拠や、懐疑心の強さを決めている原因は何かを調べる大々的な事業が考えられる。

また、非日常的な放射線をいかに日常的なものにするかにおいては、一例として、放射線診断を行うときには、診断結果と共に被ばく線量も知らせることが挙げられる。このような制度設計は、今後の行政の課題と考えられ、その時、低線量の憂慮を取り除くための一助として本研究結果が利用されることを期待したい。

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、放射線審議会が平成 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 ¹³⁷Cs internal exposure in descendant mice. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2024; 100(11): 1560–1578. <https://doi.org/10.1080/09553002.2024.2400521>
- 10) Meng, Q. M., Zaharieva, E. K., Sasatani, M. & Kobayashi, J. Possible relationship between mitochondrial changes and oxidative stress under low dose-rate irradiation. *Redox Rep* 26, 160–169 (2021). <https://doi.org/10.1080/13510002.2021.1971363>

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和4年度～令和6年度実施総括報告書

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
研究期間	令和4年度～令和6年度（3年間）

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	

1. 研究の概要

本研究は、福島原発事故以降に高まった低線量・低線量率放射線の健康影響に対する社会的関心と不安に対応するため、発がんリスクの科学的理解を深めることを目的として実施された。ヒト疫学研究には限界があり、特に低線量・低線量率領域でのリスクや線量率効果に関する知見は不十分である¹⁻⁵⁾。本研究では、放射線に高発がん性を示す遺伝子改変マウスを用いて、放射線の線量・線量率および被ばく年齢が発がんリスクに及ぼす影響を詳細に解析した。

まず、100 mGy以下の低線量被ばくによる発がん実験を幼体期および成体期に行い、腫瘍数と腫瘍サイズの評価、およびゲノム変異解析（LOH解析）を実施した。その結果、幼体期では線量に依存して腫瘍数が増加し、しきい値なし直線モデルが適合した一方、成体期ではしきい値あり直線モデルが最も適合した。さらに、放射線の「爪あと」としてゲノム欠失を検出し、単位線量あたりのゲノム欠失を有する腫瘍は、成体期より幼体期で多く観察された。また、発がんプロモーションに関連する遺伝子解析では、照射群の腺がんで炎症関連遺伝子の発現が上昇していた。

次に、異なる線量率条件下で幼体期および成体期に発がん実験を行い、線量率効果を比較した。成体期では高線量率（706 Gy/day）のみに有意な腫瘍数の増加が認められたが、幼体期では全ての線量率条件で腫瘍数が有意に増加し、線量率が高いほど腫瘍数も増加した。単位線量あたりの線量率効果係数は成体期の方が高く、幼体期では年齢に伴う感受性の影響が大きいことが示唆された。

本研究により、被ばく年齢および線量率が放射線発がんリスクに与える影響が詳細に明らかとなり、低線量・低線量率被ばくにおける科学的リスク評価の精度向上に貢献することが示された。

なお本研究は、「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。

2. 研究期間内に実施した内容

年目／実施年度	実施した内容
1年目	放射線発がん実験を行い、腫瘍数の計測、ゲノムの爪あと解析を開始した。幼体

令和4年度	期と成体期における線量率効果係数を解析するための放射線発がん実験を開始した。がんの微小環境の解析では、粘膜下組織の肥厚や、 α -SMA 染色、Collagen-I 染色等を用いた、がん関連繊維芽細胞を検出するための実験系を確立した。放射線による発がんプロモーションに関与する遺伝子の探索を行うための放射線発がん実験を開始した。本委託事業で得られた研究成果の一部と、前回の本委託事業で行った研究成果をまとめて、国際雑誌に投稿し、採択された。
2年目	放射線被ばくにより誘発される腫瘍数における線量効果反応を解析するための放射線発がん実験を継続した。また、放射線発がん実験の途中段階ではあるが、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係数についても異なる知見が得られたため、成体期における放射線発がん実験群を追加し、実験を開始した。放射線発がん実験で得られた腫瘍を用いたゲノム変異解析を継続した。また、放射線による発がんプロモーションに関与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与する遺伝子の探索を開始した。幼体期と成体期における線量率効果係数を解析するための放射線発がん実験を継続した。
令和5年度	
3年目	継続していた線量効果反応解析に関する放射線発がん実験が全て終了したため、腫瘍数、腫瘍サイズを計測し、得られた値を用いて統計学的解析を行った。その結果、幼体期では、しきい値なし直線モデルが最も当てはまる線量効果反応関係が得られた。一方、成体期で発がん実験を行った結果、しきい値あり直線モデルが当てはまるような線量効果反応が得られた。ゲノムの爪あと解析から、幼体期・成体期ともにゲノム欠失を放射線の爪痕として検出し、単位線量あたりの欠失を有する腫瘍数は、成体期よりも幼体期の方が多結果が得られた。放射線による発がんプロモーション作用に関与する遺伝子の探索を行うために次世代シーケンサーを用いた解析を行い、得られた遺伝子発現パターンを元に遺伝子オントロジー解析を行った。幼体期と成体期における線量率効果係数を解析するための放射線発がん実験が終了した。各実験群における腫瘍数を計測し、幼体期および成体期の放射線誘発腫瘍数における線量率効果係数を求める解析を行った。本委託事業で得られた研究成果の一部と、前回の本委託事業で行った研究成果をまとめて、国際雑誌に投稿し、採択された。
令和6年度	

3. 研究終了時に得られた結果・結論

① 研究結果・結論（総括）・成果など

プロジェクト1の「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」では、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。幼体期では、しきい値なし直線モデルが最も当てはまる線量効果反応関係が得られた。一方、成体期で発がん実験を行った結果、しきい値あり直線モデルが当てはまるような線量効果反応が得られた。ゲノムの爪あと解析から、幼体期・成体期ともに欠失が放射線の爪あととして検出され、単位線量あたりの欠失を有する腫瘍数は、幼体期よりも成体期の方が多結果が得られた。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与する遺伝子の探索を行うために最適な放

放射線発がん実験を確立した。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解析を行った。その結果、照射群では、サイトカインやケモカイン等炎症に関わる遺伝子群の発現が上昇しており、照射群の腺腫よりも腺がんにおいてより高発現している結果が得られた。また、がん微小環境の解析から、照射群から得られた腫瘍では、非照射群から得られた腫瘍と比較して、繊維芽細胞の割合が有意に高かった。

プロジェクト 2 の「低線量率放射線発がんリスク評価研究と、幼体期から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」では、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。単位線量あたりの線量率効果係数を算出した結果、幼体期よりも成体期の方が線量率効果係数が高かった。また、幼体期では、年齢感受性の調整が線量率効果係数に大きく影響を与えた。これらの結果から、本研究で用いたモデルマウスの幼体期と成体期における放射線誘発腸管腫瘍では、線量率効果係数が異なること、年齢感受性が線量率効果係数に及ぼす影響が異なる結果を得た。

本委託事業で得られた研究成果の一部は国際誌に掲載され、放射線による発がんリスクやそのメカニズムに関する知見を国際的に発信することができた⁶⁻¹¹⁾。

本研究では、幼体期マウスにおいてしきい値なし直線モデルが最も適合する線量効果関係が得られた。しかし、この結果は発がん感受性の高いモデル動物を用いた解析に基づくものであり、そのままヒトのリスクを直接意味するものではなく、今後も継続したさらなる解析が必要であるといえる。ヒトにおける発がんリスク評価は、広島・長崎の原爆被ばく者研究やチェルノブイリ・福島原発事故後の疫学調査に基づいて行われているが、100 mGy 以下の低線量・低線量率被ばくによる発がんリスクについては、依然として明確な結論は得られていない。特に福島事故において小児が受けた実測線量の多くは 100 mGy を大きく下回っており、現時点で被ばく線量に応じた明確な発がんリスクの増加は確認されていない。

本研究で得られたマウス実験の知見は、低線量・低線量率放射線の生物学的影響や発がんメカニズムを理解するための基盤的知見として位置づけられる。本成果は、低線量放射線被ばくリスクの科学的評価を精緻化し、今後の国際的な放射線防護指針の議論に資するものである。

② 計画・目標通り実施できなかった事項とその理由

該当なし

③ 当初の計画で予定した成果以外（以上）に得られた事項

当初の計画では、放射線発がん感受性の高い幼体期マウスに限定して、放射線被ばくによる腫瘍数の線量効果反応の解析を行う予定であった。しかしながら、2年目の研究において、幼体期と成体期で

放射線被ばくによって誘発される腫瘍数の線量反応が異なる可能性が示唆されたため、成体期における追加実験を実施した。その結果、幼体期では「しきい値なし直線モデル」が、成体期では「しきい値あり直線モデル」が最も適合することが明らかとなった。また、マウスの腸管組織における放射線応答機構についても、幼体期と成体期で異なる反応を示すことが確認され、年齢により腸管の放射線感受性および発がんメカニズムが異なることを示唆する重要な知見が得られた。これは、被ばく年齢による発がんリスクの違いを理解するうえで重要な成果であり、当初計画を超える成果と評価できる。

4. 研究成果の活用方策の提案

本研究をさらに発展させる新たな研究や事業化の提案

本研究により、放射線被ばくの年齢および線量率による発がんリスクの違いが詳細に明らかとなった。特に幼体期では、低線量・低線量率被ばくでも明確な腫瘍増加が見られ、しきい値なし直線モデルが適用可能であること、また成体期では線量率による影響が顕著であることが示された。これらの結果は、放射線リスク評価における年齢感受性や線量率の考慮が極めて重要であることを示唆しており、今後の国際的な被ばく防護指針の改訂に貢献しうる。

本研究をさらに発展させる方向として、①得られた腫瘍組織を用いた空間的トランスクリプトーム解析やメタボローム解析による、がん微小環境の動態把握、②年齢や線量率に依存した炎症性経路の活性化と発がん促進機構の解明、が挙げられる。さらに、③得られたバイオマーカー情報を基に、被ばく線量・年齢・線量率に応じた「放射線発がん感受性評価キット」の開発へと展開できる。

加えて、解析で得られたサイトカイン・ケモカイン等の知見を活用し、放射線被ばく後のがん予防介入を目的とした抗炎症薬や抗酸化物質のスクリーニング・予防効果評価のプラットフォーム事業へと発展可能である。これは医薬品企業との共同研究・製品化へとつながる可能性が高く、基礎研究から社会実装への橋渡しとして意義深い。

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 RRK, Rajan B, Akiba S et al. Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study, *Health Phys*, 2009;96(1):55-66.
- 6) Shimura T, Shiga R, Sasatani M et al. Melatonin and MitoEbselen-2 Are Radioprotective Agents to Mitochondria, *Genes*, 2022, 14(1):45.
- 7) Sasatani M, Shimura T, Doi K, et al. Morphology dynamics in intestinal crypt during postnatal development affect age-dependent susceptibility to radiation-induced intestinal tumorigenesis in *Apc Min/+* mice: possible mechanisms of radiation tumorigenesis, 2023, *Carcinogenesis*, 44(1):105-118
- 8) Shimura T, Sunaga K, Yamazaki M, et al. Nuclear DNA damage triggered ATM-dependent AMPK activation for mitochondrial radiation response, *Int J Radiation Biology*, 2024, 100(4): 584-594
- 9) Zhou G, Shimura T, Yoneima T, et al. Age-Dependent Differences in Radiation-Induced DNA Damage Responses in Intestinal Stem Cells, *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18):10213
- 10) Shimura T, Nara H, Yamazaki M, et al. Suppression of cancer stem-like cell radioresistance by inhibiting AMPK signaling, *Radiat Res*, rraf015.
- 11) Doi K, Yoshinaga S. Impact of confounding by smoking on cancer risk estimates in cohort studies of radiation workers: a simulation study, *J Radiat Res*, 66(2):115-128.

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和4年度～令和6年度実施総括報告書

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
研究期間	令和4年度～令和6年度（3年間）

	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		

1. 研究の概要

I. 研究の背景

2020年に株式会社三菱総合研究所により行われた調査結果によると、東京都民の約40%が、「福島第一原発事故（以下原発事故）に伴う放射線被曝で、次世代以降の人への健康影響が福島県民に起こる可能性が高い」と考えている。また、2018年には、「原発事故以降、日本全国で幼児の停留精巣の手術（Orchiopexy）件数が増加したことから停留精巣（Cryptorchidism）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 Murase らによってなされた¹⁾。この論文を含め、原発事故による健康影響に関する論文は決して少なくなく、これらの論文が、福島県に対する風評を助長していると言っても過言ではない。

原発事故と健康影響との因果関係を示すには、県内における疾患の発症数に関する実態調査が必要になる。2018年に報告された上記先行論文では、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となるということは、理論的には考えられない。しかし、実際の停留精巣の手術件数データを取りまとめた研究が過去に実施されていないことから、東日本大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。

II. 研究の目的

本研究の目的は、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である。本研究によって、原発事故に伴う健康影響（遺伝性影響）がないことを明らかにしたうえで、その正しい情報を国民や福島県民に発信することができる。また、得られた成果によっては、福島県の風評被害への対策の一助となり、本事業の目的である環境保健行政への貢献が期待できる。そして、福島県で働く一人の医療従事者として、福島県民が安心して、かつ安全に故郷に暮らすことができることを実現したい。

本研究の初年度は、主に研究を行うにあたっての準備・勉強会・情報収集および概況調査を行い、2年目以降は情報収集や詳細調査および成果発表（学会発表・論文文化）を行った。

2. 研究期間内に実施した内容

年目／実施年度	実施した内容
1 年目	III. 研究方法
令和 4 年度	<p>令和 4 年度は概況調査を行った。福島県内の入院施設を有する 87 病院、対照として山梨県内の 43 病院へのアンケート調査を行い、2008-2020 年度に施行された病名が停留精巣で停留精巣固定術（K836）と腹腔鏡下腹腔内停留精巣固定術(K836-2)の手術件数および手術実施診療科を調査した。さらに、2011 年度以降、対象患者数の増加・現象の傾向および考えられるその理由を検討した。</p> <p>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。</p> <p>IV. 研究結果、考察及び今後の研究の方針</p> <p>その結果から手術実施施設が、福島県 16 施設、山梨県 5 施設であることが明らかになった。レセプト上福島県においては 1,610 件、山梨県においては 468 件の手術が行われていることが明らかになった。今後、詳細調査により、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 歳以上の症例などを除外し、純粋な停留精巣手術のピックアップが必要であると考えられた。</p>
2 年目	III. 研究方法
令和 5 年度	<p>令和 4 年度に行った調査により、手術実施施設が、福島県 16 施設、山梨県 5 施設であることが明らかになったため、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。</p> <p>IV. 研究結果、考察及び今後の研究の方針</p> <p>その結果福島県では、停留精巣手術実施施設全 16 施設からデータ収集し、2008 年から 2020 年までに 687 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 311 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。</p>
3 年目	III. 研究方法
令和 6 年度	<p>概況調査の結果から得られた福島県 16 施設、山梨県 5 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の記載し分割時系列解析を用いて詳細な解析を行った。その結果福島県では、停留精巣手術実施施設全 16 施設からデータ収集し、調査期間中に福島県で行われた狭義の停留精巣に対する精巣固定術 622 件が対象となった。</p>

	<p>IV. 研究結果、考察及び今後の研究の方針</p> <p>福島県における人口 10 万人当たりの精巣固定術手術件数は、レベル ((incidence rate ratio [IRR], 1.21; 95% CI, 0.86-1.70) 傾き (IRR, 1.01; 95% CI, 0.99-1.04).ともに、事故後に有意な増加は認められなかった。福島県における出生 1,000 人当たりの停留精巣の月推定出生数も、レベル (IRR、0.87 ; 95%CI、0.52-1.44) および傾き (IRR、1.01 ; 95%CI、0.99-1.04) のいずれにおいても有意な増加は認められなかった。山梨で行われた合計 281 件の狭義の停留精巣に対する精巣固定術が解析のコントロールとなった。山梨県における人口 10 万人当たりの精巣固定術手術件数は、レベル変化は有意に低かったが (対福島 ; IRR, 0.58; 95%CI,0.34-1.00)、事故後の傾きの変化は統計学的に差がなかった (対福島 ; IRR, 0.99; 95%CI,0.97-1.02)。事故後の推定停留精巣出生数の変化には、レベル (対福島 ; IRR、1.40 ; 95%CI、0.60-3.24)、傾き (対福島 ; IRR、1.02 ; 95%CI、0.98-1.06) とともに有意差は認められなかった。</p> <p>V. 結論</p> <p>福島第一原発事故は、福島県における精巣固定術手術件数および停留精巣出生数を増加させなかった。これらの結果は、福島県の風評被害を減らし、人々の過剰な不安を軽減することに貢献すると考えられた。</p>
--	--

3. 研究終了時に得られた結果・結論

① 研究結果・結論 (総括)・成果など

<p>本研究は福島県立医科大学倫理委員会の承認のもとに行った (承認番号 2021-149)。</p> <p>本研究では、原発事故が福島で停留精巣に対する精巣固定術を増加させたという証拠はなく、福島における停留精巣の推定出生率は事故後に有意に増加しなかった。</p> <p>2018 年、Murase らは「福島原発事故後、日本全国において停留精巣が増加している」という論文を報告した¹⁾。本論文では日本における DPC データベースを用いて、停留精巣術後の退院患者数を調査した。DPC システムは、2003 年に日本で導入された。しかし、2011 年時点で、DPC 制度に参加している病院は日本の 20%未満であった²⁾。Murase らの研究では、DPC 制度に参加している病院のうち、年間 10 例以上の精巣固定術を行った福島を含む日本の 94 病院を対象としている¹⁾。2011 年の日本の病院数は 7,528 であったので、94 病院は日本の全病院の 1.2%に過ぎない²⁾。私達は、停留精巣に対して精巣固定術を行った病院の正確な情報を得るためにレセプトデータを使用し確実なデータを収集した。さらに、Murase らは福島県内の 4 病院のみの DPC データを使用している¹⁾が、私達の調査では 4 病院を含めて福島県の 16 病院で精巣固定術が施行されていた。したがって、彼らは残りの 12 病院で行われた停留精巣固定術の数をカウントしていない。また、4 病院のカルテを詳細に調べたところ、移動性精巣、停留精巣を伴わない精巣捻転、続発性停留精巣、精巣固定術再手術例、左右の手術が異なる時期に行われた症例の 2 回目の手術などの症例が含まれており、狭義の停留精巣の精巣固定術の手術件数をカウントしたわけではなく、数値の正確性に欠ける。我々はこれらの症例を解析から除外した。</p> <p>Murase らの論文のもう一つの問題点は、停留精巣の手術件数と出生数を同一視していることである¹⁾。論文のタイトルは、単に退院率 (おそらく精巣固定術の指していると思われる) が増加しただけであるにもかかわらず、事故後に停留精巣の出生数が増加したかのような誤解を招くものである¹⁾。</p>

本研究では、カルテから収集した患者の生年月日をもとに、月別出生率を評価した。さらに分割時系列解析では、精巣下降のメカニズムに基づき、事故から3ヵ月後に出生率に影響が出始めると仮定し、モデルを当てはめた。その結果、停留精巣の推定出生率のレベルも傾きも、事故後に有意な増加を示さなかった。この結果は、月ごとの詳細なデータを用い、正確な生年月日を詳細に検討することによって、正しいデータを得ることができた。この方法は、年間の手術データの集計のみに頼った Murase の方法とは対照的である。

本研究によって原発事故は、福島県における精巣固定術や停留精巣出生数を増加させなかったことが明らかになった。今回の知見は、福島県民の過剰な不安を減らすことに貢献すると考えられる。

② 計画・目標通り実施できなかった事項とその理由

特記すべきことなし

③ 当初の計画で予定した成果以外（以上）に得られた事項

山梨県と比較解析を行ったところ、福島県と山梨県では、月別停留精巣出生率のレベルと傾きのいずれの変化にも有意な差は見られなかった。一方、山梨では事故後、精巣固定術は福島に比べて減少したが、事故後の傾きの変化は両県で有意差がなかった。この所見は、山梨県における事故直後の一時的な精巣固定術の手術件数の低下を示している。山梨県の電力は東京電力から供給されている。山梨は、事故直後の2011年3月14日から実施された東京電力による計画停電の影響を受けた。このことが、事故後の山梨における停留精巣固定術手術件数の一時的な低下に関係している可能性があるが、さらなる調査が必要である。

また、停留精巣固定術の月別手術件数は、事故後、浜通り地域では一時的に減少したが、中通り・会津地域では増加した。これは、事故による被害や混乱により、浜通り地域の病院で一定期間手術を受けられなかった患者が、被曝の心配が少なく、東北電力からの電力供給が十分にあった中通り・会津地域の病院に転院したことを示している。このことは、福島県の医療バックアップ体制が事故直後から十分に機能していたことを示唆している。

4. 研究成果の活用方策の提案

本研究をさらに発展させる新たな研究や事業化の提案

「ぐるぐるプロジェクト」等におけるリスコミでの活用に向けた研究成果のコンテンツ化を行うことができれば、正しい情報を福島県民や広く国民へ発信することができ、得られた成果によっては、福島県の風評被害への対策の一助となり、環境保健行政への貢献が期待できる。今後、マスメディアへの働きかけ、コンテンツ化の有効な働きかけを検討していきたい。

引用文献

- 1) Murase K, Murase J, Machidori K, et al. Nationwide increase in cryptorchidism after Fukushima nuclear accident. *Urology* 2018;118:65-70.
- 2) Kojima Y, Yokoya S, Kurita N, et al. Cryptorchidism after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident: causation or coincidence? *Fukushima J Med Sci* 2019;65:76-98.