

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和7年度 年度報告書

研究課題名	線量率応答性数理モデルによる予測に基づく長期連続照射実験及び最新技術を用いての WGS データ解析によるゲノムへの低線量率放射線照射影響の解析
令和7年度研究期間	令和7年4月1日～令和8年2月28日
研究期間	令和6年度～令和8年度（2年目）

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	角山 雄一	京都大学・准教授
分担研究者	松本 義久	東京科学大学・教授
分担研究者	小村 潤一郎	（公財）環境科学技術研究所・主任研究員・グループリーダー

キーワード	線量率応答、数理モデル、長期照射、全ゲノム解析、変異、低線量率
-------	---------------------------------

本年度研究成果
I 研究背景 過去の動物照射実験から、低線量においては線量率の影響を無視できないことが明らかとなっており^{1,2)}、影響の推定や評価を行う際には線量率効果を考慮する必要がある。線量率応答性数理モデル「WAM モデル^{3,4)}」は、既存の動物実験の結果を高精度で再現する。前事業（R3～5年度「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」研究代表者：権藤洋一、分担研究者：松本義久、角山雄一）においても、本モデルの妥当性を示した。 II 目的 「変異の増加がみられない線量率域」の上限を理論と実験の両面から追求する。得られる成果を、環境保健行政への貢献に資する科学的エビデンスとして公開する。 III 研究方法 ① WGS 解析の結果から、一塩基置換（SNVs）及び小さな挿入欠失（small indels）の発生頻度を決定。大規模な変異（構造変異）については、人工知能（AI）を駆使した構造変異解析パイプラインを開発。 ② WAM モデルの適用範囲を動物からヒトへと拡張するため、疫学調査の知見を収集し精査。 ③ 2段階細胞クローン集団作製法と WGS により、ゲノム変異への線量率による影響の有無を培養細胞（ヒトリンパ球 TK6 細胞）において精査。 なお、マウスへのγ線照射実験については、京都大学と環境科学技術研究所において、動物実験計画書を作成の上、各機関に設置の動物実験委員会の審査・承認を受けている。

IV 研究結果、考察及び今後の研究の方針

- ① WAM モデルによる事前の推定では変異発生頻度は 1mGy/d 未満で変動しないことが予測され、F4 での SNVs の解析結果はこの予測と一致していた。しかし F5 では、0.05 及び 1mGy/d において、一世代あたりの SNVs 発生頻度が僅かながら予測値よりも下回った。この傾向がデータのばらつきの範囲内にあるのか、生物学的な理由に因るのかについてはより慎重な検討を要する。F5 以降のデータを取得するなどし、データ数をさらに増やすこととする。
- ② マウスへの継世代照射実験を、非照射、0.05mGy/d については F11 まで実施した。これらの条件については、継世代照射実験を完了とする。1.0mGy/d については F6 まで照射を実施したが、家系が途絶したため、新たな家系を用意し再実験を開始した（現時点で F5 に達している）。
- ③ 照射環境による違いの有無の確認等のため、京都大学にマウス照射飼育施設を新たに開設し、非照射、0.1 ~ 0.2, 1 ~ 20mGy/d で継世代照射実験（Cs-137 由来の γ 線を照射）を開始した。
- ④ 小村班による非照射、0.05 mGy/d の F11、再実験の 1.0 mGy/d の F0, F1、京都大学の F0, F2 について臓器抽出及び DNA 採取を行い、全ゲノム解読を実施した。これらの変異解析については次年度に実施する。
- ⑤ AI を駆使した構造変異解析パイプラインについては、全く新規の手法で高精度の検出プログラムの開発に成功した。この成果を受け、放影研のサーバ上で稼働する「AI 変異検出システム」を構築（現在 β 運用中）し、実用化・汎用化へ向けたテストを開始した。
- ⑥ ヒトに関する文献調査について、チョルノービリ原発事故における全ゲノム解読トリオ解析の結果⁹⁾を追加した。本文献は本研究で参照すべきヒトの遺伝性影響に関する重要な知見となる。
- ⑦ 培養細胞での変異検出系の確からしさを検証するため、線量率及び線質の異なる放射線の照射や、変異原となる薬品への曝露など、以下のさまざまな条件で、ヒト培養細胞への照射・曝露実験を実施し、WGS の結果を用いてのゲノム変異解析を開始した。
 - ・ 1 mGy/d, 20 mGy/d の γ 線照射 ・ 1G 以上 の γ 線急照射 (0.5 ~ 1.5 Gy/min の範囲)
 - ・ 1Gy の X 線照射 (~ 1Gy/min)
 - ・ 原子炉での 1Gy の放射線照射 (γ 線 + 0.2Gy/h の中性子線)
 - ・ ENU への曝露 (30 ~ 100 μ M N-ethyl-N-nitrosourea)なお、マウス培養細胞についても、3T3 などの株化された細胞を用いての実験を行っている。

V 結論

当初の計画通り、概ね順調かつ着実に進捗している。マウス個体におけるデータについては、データ数が着実に増えており、理論との比較検証がさらに充実するものと思われる。大規模変異（構造変異）解析パイプラインの開発については、予想以上の精度のシステム構築に成功しており、普及公開へ向けて開発を加速したい。培養細胞照射実験についても、さまざまな条件のデータが確実に蓄積しつつあり、マウス個体照射実験のデータとの比較を行うための素地が固まりつつある。

VI 引用文献

- 1) Russell WL, Kelly EM. Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men, Proc Natl Acad USA, 1982; 79, 542-544.
- 2) Tanaka IB, Nakahira R, Komura J, et al. Life Span, Cause of death and neoplasia in B6C3F1 mice exposed in utero to low- and medium-dose-rate gamma rays, Radiat Res 2022; 198: 553-572.
- 3) Wada T, ~, Tsunoyama Y, ~, Bando M, Dose and doserate dependence of mutation frequency under long-term exposure – a new look at ddref from wam model, J Nuc Sci Technol, 2016; 53(11):1824–1830.
- 4) Bando M, ~, Tsunoyama Y, ~, Toki H. Study of mutation from DNA to biological evolution, Int J Radiat Biol 2019; 95, 1390-1403.
- 5) Yeager M, et al. Lack of transgenerational effects of ionizing radiation exposure from the Chernobyl accident, Science, 2021; 372(6543) : 725-729.

VII 令和7年度研究成果公表（本研究内容に限る） ※下線は主任研究者・分担研究者

- ・論文 松本義久, 今道祥二, 近大炉を用いた生物学・医学分野の研究 -中性子影響の分子・細胞生物学的解析, 日本原子力学会誌ATOMO Σ, 2025;67(8):467-470.
- ・学会発表（国際学会・招待・口頭）Tsunoyama Y, et al. Comparative Study of Genomic Analysis and Mathematical Model Estimates in Mice Exposed to Low-Dose, Low-Dose-Rate Radiation Across Multiple Generations, The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society/The 6th Asian Congress of Radiation Research (JRRS/ACRR2025), Oct. 2025, Hiroshima, Japan.
- ・学会発表（国際学会・口頭）Matsumoto Y, A mathematical formulation to describe clonogenic cell survival under low dose rate irradiation, 8th International Symposium on the System of Radiological Protection (ICRP2025), Oct. 2025, Abu Dhabi Grand Canal, UAE.
- ・学会発表（国内学会）
角山雄二, 内村有邦, 土岐博, 坂東昌子, 長期継世代照射マウスのWGS解析結果から推定されるバックグラウンド線量率, 第24回日本放射線安全管理学会学術大会, 2025年12月、京都
松本義久, 低線量率放射線照射下でのコロニー形成能を指標とする細胞生存率についての数理的考察とシミュレーション, 第26回 菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム, 2026年1~2月, 神戸