

# 放影協 ニュース



2021. 4, No.106

## 令和 3 年度 事業計画・収支予算 (骨子)

令和 3 年度事業計画・収支予算は、令和 3 年 3 月 5 日に開催された理事会及び同年 3 月 19 日に開催された評議員会において承認され、行政庁に届け出をいたしました。

当協会では、令和 3 年度はこれに基づき成果の益々の充実を期し、一層の努力をしてまいり所存です。

### 事業計画

#### I 放射線影響に関する知識の普及・啓発及び研究活動への奨励・助成

- 1 放射線影響に係る知識の普及・啓発  
放射線影響に関する国内外の情報の収集・分析評価を行い、放射線影響に関する知識の普及啓発に努めます。このため「放影協ニュース」を年 4 回発行するとともに、ホームページの運用等を行います。
- 2 研究奨励助成金の交付事業  
放射線影響に関する研究及び放射線の医学的利用並びに放射線による障害防止に関する研究のうち、国内で行われる将来性のある、優れた研究に研究奨励助成を行っています。この事業は昭和36年度

より実施しているもので、これまでの累計は434件となりました。令和 3 年度も 3 名程度の研究者に助成します。

#### 3 顕著な成果をあげた研究者等の顕彰事業

放射線影響及び放射線の医学利用の基礎並びに放射線障害の防止など放射線科学研究の分野において、顕著な業績をあげた研究者を顕彰するため放射線影響研究功績賞を平成12年度に設け、これまでに19名の研究者を顕彰しました。

また、現下の放射線影響研究の重要性に鑑み、一層の研究促進に寄与するため、新進気鋭の若手研究者を顕彰する制度として、放射線影響研究奨励賞を平成18年度に設け、これまでに27名の研究者を顕彰しました。

いずれの賞も我が国の科学技術の進展及び国民保健の増進に寄与することを目的としており、令和 3 年度も引き続き両賞の顕彰を行います。

#### 4 国際研究集会参加等のための助成事業 放射線影響の分野における国際研究集会への参加、国外研究機関への研究者の

### 目次

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| ● 令和 3 年度事業計画・収支予算(骨子).....                             | 1  |
| ● 令和 2 年度放射線影響研究功績賞・放射線影響研究奨励賞及び研究奨励助成金交付研究課題の決定について .. | 4  |
| ● 令和 2 年度放射線影響研究功績賞受賞業績の概要.....                         | 6  |
| ● 令和 2 年度放射線影響研究奨励賞受賞研究の概要(1).....                      | 13 |
| ● 令和 2 年度放射線影響研究奨励賞受賞研究の概要(2).....                      | 17 |
| ● 平成30年度 研究奨励助成金交付研究の紹介 .....                           | 21 |

|                              |    |
|------------------------------|----|
| ● 永井隆平和記念・長崎賞を受賞して.....      | 23 |
| ● IRPA 15(Web開催)への参加報告 ..... | 24 |
| ● 第31回日本疫学会学術総会への参加報告.....   | 25 |
| ● 自由さんば バードウォッチングのススメ.....   | 26 |
| ● (公財)放射線影響協会からのお知らせ.....    | 27 |
| ● 主要日誌.....                  | 28 |

派遣及び国外研究機関からの研究者の招へいに対する助成を行っており、平成3年度より実施しているもので、これまでの累計は209名（注）となっています。特に、国際研究集会への参加は、若手研究者に大きな自信を与え、今後の研究成果が期待されます。令和3年度も引き続き3名程度の研究者に助成します。また、必要に応じ外国人研究者招へいの助成を行い、一層の放射線影響研究の発展に寄与します。

（注）昨年度は累計210名として記載していましたが、令和2年度に本事業の記録の点検作業を行ったところ、平成6年度、7年度において同一助成案件を重複記載していたことが判明したので、累計を210名から209名に変更しました。

## Ⅱ 放射線影響に関する調査研究

### 1 低線量放射線による人体への影響に関する疫学的調査

低線量域放射線の健康影響を明らかにするため、国からの委託を受けて、原子力発電施設等放射線業務従事者等を対象とした疫学的調査を実施します。

平成27年度から新たな調査計画に則って調査対象者に対する疫学調査への協力の意思確認調査を令和元年度までに第Ⅶ期調査として終了し、新たな調査に用いるコホートを設定するとともに生活習慣等調査を実施しました。また調査対象者の生死情報を個人情報の保護に留意した上で確認するとともに、全国がん登録データベースに基づくがん罹患情報の取得についても調査計画に基づき実施しています。令和3年度は令和2年度に引き続き第Ⅶ期調査としてこれらの成果を基にデータの更新を行うとともに本疫学的調査に関する情報や低線量域放射線の健康影響に関する情報の発信を図り、本調査の重要性について放射線業務従事者や関連する機関への認知度を高めることに努めます。

このため、令和3年度は次の事業を行います。

#### (1) 調査計画の評価

平成27年度に策定し、平成28年度及び、平成30年度に一部を変更した調査計画（調査への協力の意思確認（インフォームド・コンセント）、放射線以外の生活習慣等の情報の収集、調査対象集団の設定方法やその集団の規模、がん罹患調査、生死追跡調査、健康影

響に関する解析方法等の設定等）について、本調査の進捗状況、今後の見通し等を評価し、必要な点があれば見直しを行います。

#### (2) 調査対象者の情報更新と分析

令和3年度は令和元年度に設定したコホート集団について令和2年度に引き続き計画的に住民票の写し等を取得し、生死確認を行う。死亡が確認された者については厚生労働省の人口動態調査死亡票から死因を特定します。また調査対象者の受けた放射線量の最新データを放射線従事者中央登録センターから取得し、生活習慣の情報と合わせて分析を行い、今後の解析方針の検討を行います。

#### (3) がん罹患調査と生死調査

令和元年度までに実施した調査対象者のがん罹患情報の収集方法、収集項目、情報の保管等に基づき令和3年度も令和元年度、令和2年度に引き続きがん罹患情報の取得を行い、調査対象者の受けた放射線量のデータなどを用いて分析を行います。

#### (4) 委員会での評価・検討

調査研究評価委員会及び放射線疫学調査あり方検討会フォローアップ委員会での議論を踏まえ、疫学・統計解析を行います。

#### (5) 事業の理解促進活動

国内外の主要な学会や会議などに参加し、また、国際社会への論文発表に努めて、これまでの調査結果やこれからの調査について報告するとともに、関連情報の収集及び討議を行います。また、学会関係以外の方法による国内への情報発信を行います。

### 2 東電福島第一原子力発電所緊急作業従事者に対する疫学的研究への協力

本疫学的研究の統括研究機関である（独法）労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所からの依頼を受け、調査対象者について中央登録センターの被ばく線量等の登録情報を提供する等の協力を行います。

### 3 その他

必要に応じて放射線影響に関する調査研究等を実施します。

## Ⅲ 放射線の防護及び利用に関する調査研究

ICRPが取りまとめる勧告や報告は、我が国の放射線防護法令の基本となるものです。このことを踏まえ、協会は、日本における公衆及び放射線を取扱う職業人の防護

が的確に行われるようにするため、ICRP勧告等の動向を的確に把握し、日本のICRP委員、専門家及び学識経験者等が情報及び認識の共有化を図り、国内における考え方が勧告等の検討に貢献できるように、ICRP調査・研究連絡会を中心に以下の活動を行います。

- (1) ICRPの動向調査並びに同勧告、報告等の調査研究を行います。
- (2) ICRP勧告、報告等に関する意見・情報交換を行います。
- (3) 専門家を招へいして放射線影響を中心とした講演会を開催するなどして知識の普及に努めます。
- (4) ICRP委員の活動に対する支援を行います。

本連絡会は、ICRP委員、会員、学識経験者等により構成される連絡委員会を設置し、国内関係各界の意見交換等を積極的に行います。

令和3年度は、上記活動の一環として、これまでに引き続き外部の招へい専門家を交えた専門家間の意見交換や放影協開催講座(ICRPセミナー)等を開催します。

#### IV 放射線業務従事者等の放射線被ばく線量等に関する情報の収集、登録及び管理

##### 1 経常業務

制度参加事業者との協調を図りつつ、原子力放射線業務従事者被ばく線量登録管理制度(以下「原子力登録管理制度」という)、除染等業務従事者等被ばく線量登録管理制度(以下「除染登録管理制度」という)、RI放射線業務従事者被ばく線量登録管理制度(以下「RI登録管理制度」という)及び放射線管理手帳(以下「手帳」という)制度の的確な運用を行います。また、放射線関連法令による放射線管理記録の指定保存機関として適切な記録保管に努めます。制度参加事業者、記録引渡し事業者及び記録の本人からの記録の照会に対して適切に回答を行います。

また、記録の本人の同意の下、国が実施又は関与する放射線影響に関する調査研究に被ばく線量データを提供します。

##### 2 経常業務を安全・適切に実施するための業務

経常業務を安全かつ適切に実施するため、令和3年度は次の業務を行います。

- (1) 水晶体の等価線量限度に係る法令改正への対応

令和3年4月施行の水晶体の等価線

#### 令和3年度収支予算書(損益ベース)

(単位：千円)

| 科目             | 予算額      |
|----------------|----------|
| I. 一般正味財産増減の部  |          |
| 1. 経常増減の部      |          |
| (1) 経常収益       |          |
| 基本財産運用収益       | 1        |
| 受取会費           | 4,730    |
| 受取受託金等         | 147,210  |
| 受取負担金          | 456,136  |
| 受取寄付金          | 2,740    |
| 雑収益            | 50       |
| 経常収益計          | 610,867  |
| (2) 経常費用       |          |
| 事業費            |          |
| 役員報酬           | 15,336   |
| 給料手当           | 174,928  |
| 退職給付費用         | 7,280    |
| 法定福利費          | 29,851   |
| 通信伝送費          | 2,651    |
| データ管理費         | 135,635  |
| 事務所借料          | 40,228   |
| 記録保管費用         | 2,455    |
| 諸掛費            | 101,248  |
| 減価償却費          | 21,883   |
| 事業費計           | 531,495  |
| 管理費            |          |
| 役員報酬           | 21,282   |
| 給料手当           | 25,068   |
| 退職給付費用         | 5,223    |
| 法定福利費          | 6,503    |
| 事務所借料          | 8,315    |
| 諸掛費            | 34,105   |
| 管理費計           | 100,496  |
| 経常費用計          | 631,991  |
| 当期経常増減額        | △ 21,124 |
| 2. 経常外増減の部     |          |
| (1) 経常外収益      | 0        |
| (2) 経常外費用      | 0        |
| 当期経常外増減額       | 0        |
| 当期一般正味財産増減額    | △ 21,124 |
| 一般正味財産期首残高     | 482,042  |
| 一般正味財産期末残高     | 460,918  |
| II. 指定正味財産増減の部 |          |
| 受取寄付金          | 2,740    |
| 一般正味財産への振替額    | △ 2,740  |
| 当期指定正味財産増減額    | 0        |
| 指定正味財産期首残高     | 14,224   |
| 指定正味財産期末残高     | 14,224   |
| III. 正味財産期末残高  | 475,142  |



量限度変更を伴う放射線防護法令の改正に対応するため、令和2年度に放射線管理手帳及び記入要領の改訂等を行いました。令和3年度は新たな手帳運用が混乱なく浸透するよう、事業者及び手帳発効機関へのサポートを行います。

また、ブラウザ上で水晶体等価線量を確認できるよう原子力登録管理システムの改修を行います。

(2) 原子力登録管理システムのリプレースのための検討

令和4年度に原子力登録管理システムのリプレースを計画しているため、令和3年度は新システムの概要について検討を行います。リプレースはハードウェアを中心として進める予定ですが、現システムの問題点を洗い出し、改善できるポイントについての検討も行います。

(3) 放射線管理記録の新たなアーカイブ方式の検討

放射線管理記録（公文）の保存について、現在は、電子画像から作成したマイクロフィルムで行っています。マイクロフィルムは保存性に優れている一方、国内における作成技術の継続性に不透明な部分があるため、他の方式による記録保存について検討を始めます。

(4) 除染登録管理制度及び除染登録管理制度に係る協議会の開催

原子力登録管理制度及び除染登録管理制度は、それぞれの制度の適切な運用を進めるため、参加事業者による協議会を開催します。令和3年度は令和2年度の事業報告・決算報告及び令和4年度の事業計画・収支予算並びに登録管理制度の遂行に係る重要事項について審議します。

(5) 原子力登録管理制度の推進に関する実務担当者会議の開催

協議会での審議結果等に基づき、必要に応じ原子力登録管理制度の推進に

関する実務担当者会議を開催します。

(6) 原子力事業者、除染事業者との登録管理制度及び手帳制度の運用等に関する意見交換

適切な登録管理制度及び手帳制度の運用に資するため、手帳の運用や個人情報取扱い等について実務担当者との意見交換を行います。

なお、令和3年度は原子力事業所5事業所程度を対象として実施するほか、除染事業場も2～3か所程度で実施します。ただし、COVID-19の影響で訪問が難しい場合には文書によるアンケート方式で実施します。

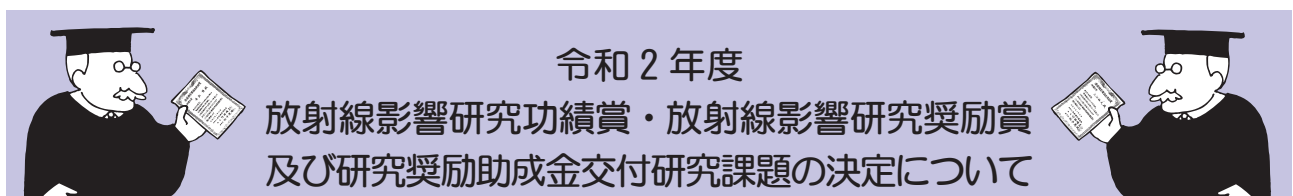
(7) 放射線管理手帳発効機関に対する手帳の運用等に係る指導、助言

手帳の円滑な運用に資するため、「放射線管理手帳 運用要領・記入要領」等に従って手帳が適切に運用されているか、また、個人情報の取扱いが規程等に基づき適切に運用、管理されているか等について、センター職員が各手帳発効事業所を訪問して手帳発行実務者と意見交換を行い、必要な指導、助言を行います。

なお、令和3年度は15手帳発効事業所程度を対象として実施します。ただし、COVID-19の影響で訪問が難しい場合には文書によるアンケート方式で実施します。

(8) 統計データの解析・評価及び公表

原子力登録管理制度に係るデータにより各種統計データを作成し、統計データ評価委員会において解析・評価を行います。また、除染登録管理制度に係るデータについても、各種統計データを作成します。原子力事業所及び除染事業場における従事者の放射線管理状況を示す統計資料を協会の「ホームページ」及び「放影協ニュース」で公表します。



## 1. 放射線影響研究功績賞

本賞は、放射線の生物及び環境への影響、放射線の医学的利用の基礎並びに放射線障害の防止など、放射線科学研究の分野において顕著な業績をあげた者に対して授与し、もって我が国の科学技術の進展及び国民保健の増進に寄与することを目的としています。

この目的に従って、公募により受賞候補者の推薦を求め、学識経験者からなる選考委員会での審議・選考を経て、令和2年度は次表のとりの受賞者1名を理事会にて決定しました。

## 2. 放射線影響研究奨励賞

本賞は、放射線の生物及び環境への影響、放射線の医学的利用の基礎並びに放射線障害の防止など、放射線科学研究の分野において活発な研究活動を行い将来性のある若手研究者に対して授与し、もって我が国の科学技術の進展及び国民保健の増進に寄与することを目的としています。

この目的に従って、公募により受賞候補者の推薦を求め、学識経験者からなる選考委員会での審議・選考を経て、令和2年度は次表のとりの受賞者2名を理事会にて決定しました。

| 受賞者                                                                                                                      | 受賞業績／研究課題                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 【放射線影響研究功績賞】<br>近藤 隆<br>富山大学 特別研究教授                                                                                      | 放射線科学、特に放射線影響研究分野における科学技術の進展への貢献、学术界での多様な活動による社会貢献、及び被ばく医療関連事業推進を含めた国民保健の増進への貢献 |
| 【放射線影響研究奨励賞】<br>臺野 和広<br>量子科学技術研究開発機構量子医学・医療部門放射線医学総合研究所放射線影響研究部発達期被ばく影響研究グループ<br>研究統括                                   | 放射線誘発がんのゲノム・エピゲノム異常に関する研究                                                       |
| 【放射線影響研究奨励賞】<br>中村 恭介<br>Novo Nordisk Foundation Centre for Protein Research, University of Copenhagen Academic employee | 放射線誘発DNA二重鎖切断修復におけるヒストン修飾の重要性の解明                                                |

## 3. 研究奨励助成金交付研究課題

本事業は、放射線の生物及び環境への影響、放射線の医学的利用の基礎並びに放射線障害の防止など放射線科学研究の分野における調査・研究に対して研究奨励助成金を交付し、もって我が国の科学技術の進展及び国民保健の増進に寄与することを目的として実施しています。

この目的に従って、公募を行い、学識経験者からなる選考委員会の審議・選考を経て、令和2年度は次表のとりの5の研究課題に対して研究奨励助成金の交付を理事会にて決定しました。

|   | 申請者(申請時の所属)               | 交付研究課題                                      |
|---|---------------------------|---------------------------------------------|
| 1 | 今道 祥二<br>国立がん研究センター 特任研究員 | 物理線量測定と細胞影響評価を同時に可能とする新規ポリマーゲル線量計開発及びその基礎研究 |
| 2 | 小松崎 将一<br>茨城大学 教授         | 福島第一原発事故後の農業環境における放射性セシウム動態モデルの開発と評価        |
| 3 | 齋藤 敦<br>広島大学大学院 准教授       | 放射線障害によるDNA損傷を起点とする新規細胞老化誘導機構と癌化制御          |
| 4 | 松本 孔貴<br>筑波大学 助教          | 陽子線を用いた超高線量率照射FLASHにおける生物効果とメカニズム解明         |
| 5 | 余語 克紀<br>名古屋大学大学院 助教      | 高線量率の放射線治療とDNA標的型金ナノ粒子併用によるがん細胞増感制御法の開発     |

## 放射線による細胞死とその増感・防護に関する研究 —温熱、超音波および大気圧プラズマとの比較—

富山大学・特別研究教授  
近藤 隆

令和2年度放射線影響研究功績賞受賞業績のうち特に研究業績に係る『放射線による細胞死とその増感・防護に関する研究』について記述した。

### 1. はじめに

近年、多くの物理的因子が医学の診断・治療に応用されている。高エネルギー電磁波放射線であるX線や $\gamma$ 線は診断・治療に必須であり、粒子放射線である陽子、重粒子、中性子等もがん治療に利用され、難治性がんでは画期的な治療成績をあげている。

温熱は診断に不可欠の指標であると同時に、理学療法、温熱治療（ハイパーサーミア治療）、組織凝固療法（アブレーション）などの治療に用いられている。

超音波は広く診断に利用されており、微小気泡を用いた造影超音波、組織の硬さを表すエラストグラフィへと発展している。一方、集束超音波治療（HIFU）や低強度パルス超音波（LIPUS）は治療に利用されている。

大気圧プラズマもこれを診断に利用する研究がある一方、組織凝固壊死を誘導するアルゴンプラズマはすでに治療に使われている。近年、低温大気圧プラズマ技術の発展が目覚ましく医療応用を目指した開発が進められている。目的も殺菌・滅菌、細胞増殖制御、遺伝子導入、吸入療法、止血、がん治療、創傷治療等多岐にわたる。

放射線（一定線量以上の）にあたれば細胞は“死ぬ”のは、当たり前の話とされるが、“どうして、細胞は死ぬのか”については、実のところ未だに不明な点が多い。放射線細胞死

は“間期死”と“増殖死”に分類されてきた。増殖死は細胞増殖能の喪失であり、“細胞死”そのものを評価するものではないが、コロニー形成能による生存率の評価は、特に放射線治療生物学上有用であり、今まで非常に多くの研究指標として利用されてきた。

生物学の基本現象である細胞死を説明する用語としてアポトーシスが用いられたのは、1972年に発表されたKerr JFらの総説(1)である。形態学的特徴を有し、かつ遺伝子制御された能動的細胞死であるアポトーシスの研究は、分子生物学的研究手法の導入により急速に進んできた。放射線誘発オートファジー様細胞死の関与も報告されアポトーシスとバランスを取り細胞死を制御していることも判明してきた。2018年のNomenclature Committee on Cell Deathによる総説(2)では最終の細胞死の様式は12種類に分類されている。

放射線の影響を考える際に礎となる「放射線生物学」には初期過程、活性酸素種の生成、線量-効果関係、DNA損傷と修復等に関する多くの情報がある。これらを比較対象の基礎として、温熱、超音波、および大気圧プラズマの細胞死（アポトーシスを主として）とその修飾を中心に研究を行ってきたので、概説する。

### 2. 放射線誘発細胞死とその修飾

低LET放射線の場合、間接作用は溶液中に生じた活性酸素種により、“増殖死”で評価した放射線の生物作用の約7割を占める。一方、アポトーシスを指標にした場合、防護効果は放射線によるOHラジカルとフリーラジカル



除去剤との反応速度では説明できないことが判明した(3)。この知見は細胞死の指標が変わると、“増殖死”を指標とした生存率に基づく放射線生物学の考えも変わることを示す。

放射線によるがん細胞死の分子機構が明らかになれば、選択的な放射線増感剤の開発に貢献でき、正常細胞の側に立てば放射線防護剤の開発に繋がると考え、主に放射線誘発アポトーシスとその化学的修飾について研究してきた。

細胞内活性酸素種について言えば、細胞内に $O_2^{\cdot-}$ を生成する薬剤はアポトーシスの増強効果を示さないが、過酸化物を生成する薬剤が増強効果を示すことから、過酸化水素や脂質過酸化物が放射線アポトーシス増強に寄与するものと推察される(4、5)。その他、アポトーシス増強に係る因子としてはTRAIL (Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis -Inducing Ligand) (6)、酪酸ナトリウム(7)、siTAK1 (TGF-beta-activated kinase 1) (8)、HDAC阻害剤Spiruchostatin類(9)等がある。

金属をナノ水準まで微小化すると一般の特性とは異なる性質を示す。ナノ粒子の特性を生かし、診断や治療に応用する試みは“ナノメディシン”の一つとして注目を集めている。

東京大学宮本研究室で開発された白金ナノ粒子(Nano-Pt)は、カタラーゼおよびSOD (Superoxide dismutase) 活性を示す。このNano-Ptを用いて、放射線によるアポトーシス誘導に対する効果を調べた。その結果、放射線により誘導される細胞内酸化ストレス

を抑制し、さらにアポトーシス頻度も低下させることが判明した(10)(図1)。その他、アポトーシス防護に係る因子としてはシメチジン(11)、和漢薬パネルから抗酸化能を指標に見つけたアルブチン(12)、イソフラキシジン(13)がある。最近では抗精神病薬にも放射線アポトーシス防護効果があることが判明した(14)。

一方で、固形がん由来の細胞ではアポトーシスを起こしにくく、早期アポトーシスは希であり、アポトーシスを起こす場合でも多くの線量と長い時間を必要とする。照射後の細胞死発現経過も多様で、分裂期崩壊(Mitotic catastrophe)や老化様増殖停止(Senescence like growth arrest、老化様細胞死とも称する)を経て、アポトーシスに至るものと思われる。子宮頸部扁平上皮がん由来HeLa細胞は放射線照射後、アポトーシスを極めて起こしにくい細胞の一つである。しかし、放射線照射後に網羅的遺伝子解析を行うとアポトーシス関連遺伝子発現は上向き調節され、抗アポトーシス関連遺伝子発現は下向き調節されていることが判明した(15)。がん細胞の中にも早期にアポトーシスを例とする細胞死形態を呈する場合もあるが、多くは分裂期崩壊や老化様増殖停止を経てアポトーシスに至ると考えられる(図2)。

以上、放射線細胞死とその修飾についてはアポトーシスを中心に叢書(16)および総説(17、18)にまとめた。まだ、研究されていない細胞死もあり、今後、放射線誘発細胞死の全貌の解明が重要となろう。

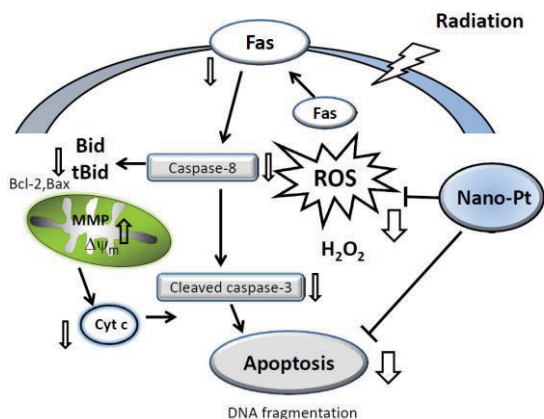


図1 白金ナノ粒子による放射線アポトーシスの抑制

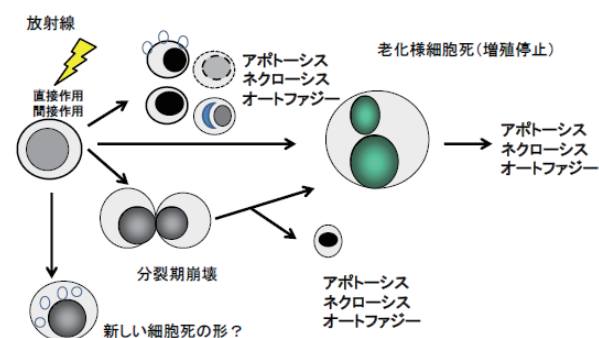


図2 放射線による細胞死

### 3. 温熱誘発細胞死とその修飾

発熱患者の腫瘍が消失した等の歴史的知見からがん組織は正常組織に比べ熱に弱いとされる。細胞は40℃を超えると死にはじめ、大きな腫瘍組織の特徴である低いpHや酸素分圧は熱感受性を上げる。特に42.5℃以上の温度では、タンパク質が直接変性され細胞死が顕著となる(図3)。温熱でアポトーシスが起りやすいヒトリンパ腫由来U937細胞を用いて温熱誘発アポトーシスの動態を調べたところ、44.0℃で30分を超えるとアポトーシスから他の細胞死に変換すること、42.5℃を境界としてアポトーシス生成速度は変わることを見出した(19)。

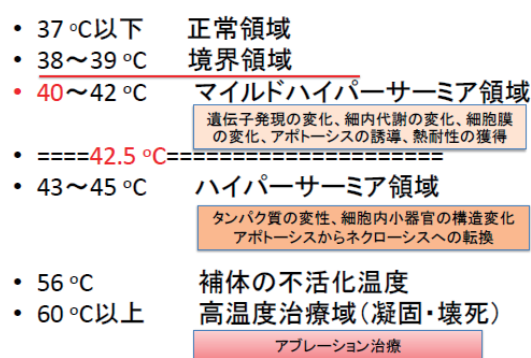


図3 温度による生物作用

温熱増感剤の探索と機序の解明を目指して、多くの薬剤を調べた。局所麻酔薬(20)、カルシウム拮抗薬(19)、抗酸化剤(21)、効炎症剤(22)等である。温度を上げると細胞内では早期に $O_2^{\cdot -}$ が生成し(23)、薬剤との反応により、37.0℃で認められた薬理作用とは異なる効果を示す。さらに、細胞内酸化ストレスが増強されるとカスパーゼ類が不活化され、結果としてオートファジー様細胞死に変わることが判明した(24、25)。

以上、温熱誘発細胞死とその修飾については総説(26、27)にまとめた。今までの薬理学は常温での知見で定められており、高温下での薬理学は改めて検討する価値がある。ドラッグリポジショニングの点からも「温熱薬理学」が必要と思われる。

### 4. 超音波誘発細胞死とその修飾

超音波は細胞溶解(Cell lysis)やネクローシス等の細胞膜損傷に起因して細胞死を起こす。一方、細胞膜が保たれたアポトーシス誘発についても多くの知見が得られている。著者らは、温熱療法や物理療法で用いられているより低い強度(数 $W/cm^2$ 以下)の連続波超音波でのアポトーシス誘発とその機序について検討した。U937細胞において、超音波(1MHz、連続波)を強度 $I_{SPTA}$ (空間ピーク時間平均強度: 4.9  $W/cm^2$ )で照射した。照射6時間後に光学顕微鏡下に細胞を観察すると、クロマチンの凝縮、核の断片化やアポトーシス小体の形成といった典型的なアポトーシスの形態学的変化が観察された(28)。

超音波造影剤は超音波を反射する気体を含むマイクログラブル製剤で超音波による臨床診断の精度向上に用いられるが、キャビテーションの核としても作用し超音波の作用を増強することが知られている。Levovist<sup>®</sup>は、ガラクトースを主体とし微小気泡の安定化のために0.1%のアルミナを含む造影剤であり、超音波と併用するとアポトーシスの増加が認められた。一定濃度以上の超音波造影剤はキャビテーション作用を促進し細胞膜損傷を増強すると思われる。

アポトーシスにおいてミトコンドリアは非常に重要な役割を担っており、超音波照射によってもこの膜電位の低下やカスパーゼ-3の活性化が観察されたことから、超音波誘発細胞死にはミトコンドリア-カスパーゼ経路が関係する。 $Ca^{2+}$ もアポトーシスに関与することが知られU937細胞では超音波照射直後より細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の有意な増加が認められた。細胞内外の $Ca^{2+}$ 濃度を制御した実験では部分的ながら、アポトーシスの抑制が認められ、一過性の細胞外からの $Ca^{2+}$ の流入がアポトーシスに直接関与することが示された(29)。また、抗酸化剤であるN-アセチルL-システインの超音波照射後の添加でも、アポトーシスが抑制されたことより、ミトコンドリア損傷に伴う二次的な活性酸素種が原因と思われる(図4)(28)。

アポトーシスは遺伝子制御された能動的細胞死



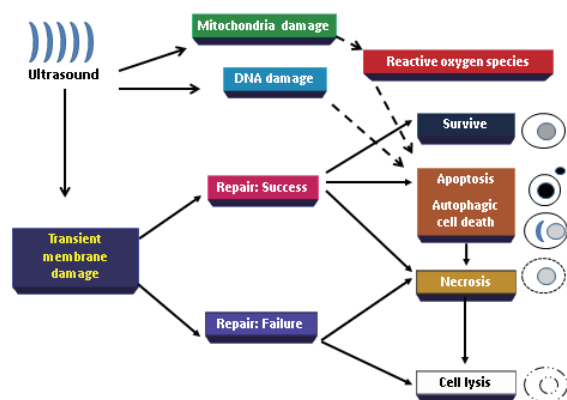


図4 超音波による細胞膜損傷と細胞死

胞死の様式の一つであり、超音波も遺伝子および遺伝子発現にも影響を与えることが示唆される。また、DNAに与える影響も放射線とは異なることが判明してきた。これらについては他に記載した(30、31)。

## 5. 大気圧プラズマ誘発細胞死とその修飾

プラズマは固体・液体・気体に続く物質の第4の状態である。狭義のプラズマは、気体を構成する分子が電離し、陽イオンと電子に分かれて運動している状態であり、電離気体に相当する。真空中で発生するプラズマは半導体加工技術に広く用いられ、熱プラズマは臨床に使われている。一方、低温大気圧プラズマ技術は近年になって目覚ましく発展し、治療への利用が注目されている。

大気圧プラズマは多量の活性酸素種を生成することが知られている。そこで、大気圧アルゴン(Ar)プラズマとX線の生物効果についてU937細胞を用いてアポトーシスを指標に両者を比較した。その結果Arプラズマ1分間の照射では225 Gy相当の $\cdot\text{OH}$ が生成するとともに、15%アポトーシスが誘発された。また、X線では同様の効果を得るのに吸収線量で7.5 Gyが必要であった。液中で生成する $\cdot\text{OH}$ 量を同一生物学的効果(アポトーシスが15%生成する条件)で比較するとX線より約30 (225/7.5) 倍多いことになる。即ち、大気圧プラズマは極めて効率の高い活性酸素種生成源と言える(32)。逆に、放射線の側から見ると $\cdot\text{OH}$ は細胞内に生成した場合に細胞死の誘発に有効であるが、細胞外に生成した $\cdot\text{OH}$ は効率が低い

とも言える。これら大量に細胞外に生成した活性酸素種を如何に細胞内へ導入するか、また、細胞側の抗酸化性を如何に低減するかが、大気圧プラズマ誘発細胞死の増強に重要である。

この活性酸素種をさらに細胞内に効率よく導入できる方法を探索する試みで、細胞膜透過性を亢進するハイパーサーミアを併用した。また、放射線は細胞膜の透過性亢進と細胞内に効率よく活性酸素種を生成するので、両者の併用効果を期待して、アポトーシスの生成を指標に調べた。その結果、ハイパーサーミアとの併用では細胞死に関して相乗的效果が得られたが、放射線との併用では効果は相加的であった。ハイパーサーミア併用による活性酸素種の細胞内への導入効果が顕著で、「プラズマサーミア」の有用性が提唱される(33)。

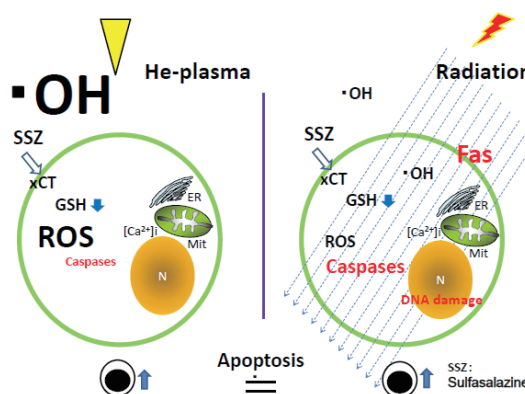


図5 大気圧プラズマおよび放射線による細胞死のスルファサラジンによる増強

さらに、化学的にプラズマによるアポトーシス誘導を増強する方法として、細胞内グルタチオン(GSH)量を低下させるためシステイントランスポーター(xCT)の阻害剤であるスルファサラジン(SSZ)を用いた。SSZ処理により、GSHの基質であるシステインの細胞内への取り込みが阻害され、細胞の抗酸化性が低下すると考えられる。その効果を放射線のそれと比較した。SSZ添加によりプラズマおよび放射線照射ともに同様のアポトーシス増強効果を示したが、放射線と細胞外に多量の活性酸素種を生成するプラズマではFas発現の

有無、カスパーゼ発現の差等、活性酸素種の量的・空間分布の違いを反映してその増強機構は異なることが判明した(図5)(34)。

## 6. まとめ

放射線、温熱、超音波、および大気圧プラズマの4種の物理的因子の液相および細胞内の活性酸素種生成とその生物作用について、図6にまとめた(35-39)。放射線は液相および細胞内で、励起と電離により活性酸素種を生成する。また、線量-効果関係が明確な故、他の物理的因子における基準となる。

熱は直接、活性酸素種を溶液中に生成することはないが、細胞内代謝を介して、二次的に細胞内に生成する。

超音波は液相中に活性酸素種を生成するが、これは、キャビテーションの発生に依存するので、一定以上の超音波強度(音圧)を必要とする。即ち、キャビテーション発生のしきい値以下では、溶液中の活性酸素種の生成はない。また、このしきい強度(音圧)以上で液相中に活性酸素種が生成する場合でも、細胞内組成は液相と異なり、キャビテーションの発生は起こりにくいので、細胞内に直接、活性酸素種が生成する可能性は低い。

大気圧プラズマの場合には、相対的に多量の活性酸素種が液相に生成する。どの程度、細胞内に直接生成するか今後の検討が必要であるが、多量に細胞外に生成した活性酸素種が拡散により、細胞内で認められても不思議

ではない。

今後、これらの物理的因子を治療に利用する場合、より精緻な細胞内の活性酸素種生成機構の解明とその制御が重要となろう。尚、超音波は機械的作用が主であり他とは様式が異なるが、放射線の作用機序を比較対象としてさらなる活性酸素種生成やDNA損傷誘発等の生物影響の機序の解明が必要となる。

## 7. 参考文献

1. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR : Apoptosis : a basic biological phenomenon with wide ranging implication in tissue kinetics. Br J Cancer 26, 239-257, 1972.
2. Galluzzi L, Vitale I, Aarosan SA, *et al.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death Differ 25, 486-541, 2018.
3. Cui ZG, Kondo T, Feril LB Jr, *et al.*: Effects of anti-oxidants on X-ray- or hyperthermia induced apoptosis in human lymphoma U937 cells. Apoptosis 9, 747-753, 2004.
4. Cui ZG, Kondo T, Ogawa R, *et al.*: Enhancement of radiation-induced apoptosis by 6-formylpterin. Free Radic Res 38, 363-373, 2004.
5. Yu DY, Zhao QL, Wei ZL, *et al.*: Enhancement of radiation-induced apoptosis of human lymphoma U937 cells by sanazole. Apoptosis 14, 655-664, 2009.
6. Hori T, Kondo T, Kanamori M, *et al.*: Ionizing radiation enhances Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL)-induced apoptosis through up-regulations of death receptor 4 (DR4) and death receptor 5 (DR5) in human osteosarcoma cells. J Orthop Res 28, 739-745, 2010.
7. Wei ZL, Zhao QL, Yu DY, *et al.*: Enhancement of sodium butyrate-induced cell death and apoptosis by X-irradiation in human colorectal cancer HCT 116 cells. Oncol Rep 20, 397-403, 2008.

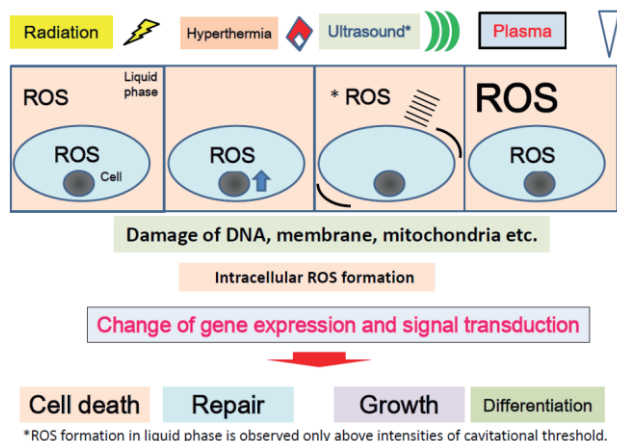


図6 活性酸素種の生成と細胞応答

8. Furusawa Y, Wei ZL, Sakurai H, *et al.*: TGF-beta-activated kinase 1 promotes cell cycle arrest and cell survival of X-ray-irradiated HeLa cells dependent on p21 induction but independent of NF-kB, p38 MAPK and E:76-7 RK phosphorylations. *Radiat Res* 177, 766-774, 2012.
9. Rehman MU, Jawaid P, Zhao QL, *et al.*: Low dose spiruchostatin-B, a potent histone deacetylase inhibitor enhances radiation-induced apoptosis in human lymphoma U937 cells via modulation of redox signaling. *Free Radic Res* 24, 1-15, 2016.
10. Jawaid P, Rehman MU, Yoshihisa Y, *et al.*: Effects of SOD/catalase mimetic platinum nanoparticles on radiation-induced apoptosis in human lymphoma U937 cells. *Apoptosis* 19, 1006-1016, 2014.
11. Kojima M, Kondo T, Zhao QL, *et al.*: Protective effects of cimetidine on radiation-induced micronuclei and apoptosis in human peripheral blood lymphocytes. *Free Radic Res* 36, 255-263, 2002.
12. Wu LH, Li P, Zhao QL, *et al.*: Arbutin, an intracellular hydroxyl radical scavenger, protects radiation-induced apoptosis in human lymphoma U937 cells. *Apoptosis* 19, 1654-1663, 2014.
13. Li P, Zhao QL, Wu LH, *et al.*: Isofraxidin, a potent reactive oxygen species (ROS) scavenger, protects human leukemia cells from radiation-induced apoptosis via ROS/mitochondria pathway in p53 -independent manner. *Apoptosis* 19, 1043-1053, 2014.
14. Zhao QL, Ito H, Kondo T, *et al.*: Antipsychotic drugs scavenge radiation-induced hydroxyl radicals and intracellular ROS formation, and protect apoptosis in human lymphoma U937 cells. *Free Radic Res* 53, 304-312, 2019.
15. Hosoki A, Yonekura SI, Zhao QL, *et al.*: Mitochondria-targeted superoxide dismutase (SOD2) regulates radiation resistance and radiation stress response in HeLa cells. *J Radiat Res* 53, 58-71, 2012.
16. Kondo T: Chapter 1. The mechanism of radiation induced cell death and its application for cancer therapy. In "Cellular Response to Physical Stress and Therapeutic Applications" edited by Shimizu T and Kondo T, pp. 1-14, Nova Science Publishers, Inc, New York, 2013.
17. Kondo T: Radiation-induced apoptosis and its mechanism. *Radiat Emerg Med* 2, 1-4, 2013.
18. Rehman MU, Jawaid P, Kondo T: Dual effects of nanoparticles on radiation therapy: as radiosensitizers and radioprotectors. *Radiat Environm Med* 5, 40-45, 2016.
19. Kameda K, Kondo T, Tanabe K, *et al.*: The role of intracellular  $Ca^{2+}$  in apoptosis induced by hyperthermia and its enhancement by verapamil in U937 cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49, 1369-1379, 2001.
20. Arai Y, Kondo T, Zhao QL, *et al.*: Enhancement of hyperthermia-induced apoptosis by local anesthetics on human hystiocytic lymphoma U937 cells. *J Biol Chem* 277, 18986-18993, 2002.
21. Cui ZG, Kondo T, Matsumoto H: Enhancement of apoptosis by nitric oxide released from  $\alpha$ -phenyl-tert-buthyl nitron under hyperthermic conditions. *J Cell Physiol* 206, 468-476, 2006.
22. Moniruzzaman R, Rehman MU, Zhao QL *et al.*: Combination of 5-aminosalicylic acid and hyperthermia synergistically enhances apoptotic cell death in HSC-3 cells due to intracellular nitric oxide/peroxynitrite generation. *Cancer Lett* 451, 58-67, 2019.
23. Hirano H, Tabuchi Y, Kondo T, *et al.*: Analysis of gene expression in apoptosis of human lymphoma U937 cells induced by heat shock and the effects of  $\alpha$ -phenyl N-tert-butyl nitron (PBN) and its derivatives. *Apoptosis* 10, 331-340, 2005.
24. Zhao QL, Fujiwara Y, Kondo T: Mechanism of cell death induction by nitroxide and



- hyperthermia. *Free Radic Biol Med* 40, 1131-1143, 2006.
25. Zhao QL, Fujiwara Y, Kondo T: Synergistic induction of apoptosis and caspase-independent autophagic cell death by a combination of nitroxide Tempo and heat shock in human leukemia U937 cells. *Apoptosis* 15, 1270-1283, 2010.
  26. Tabuchi Y, Ahmed K, Kondo T: Chapter 2. Induction of oxidative stress by hyperthermia and enhancement of hyperthermia-induced apoptosis by oxidative stress modification. In “Hyperthermic Oncology from Bench to Bedside”, edited by Kokura S, Yoshikawa T, Ohnishi T, pp. 7-18, Springer. 2016.
  27. Ahmed K, Zaidi SF, Rehman MU, *et al.*: Hyperthermia and protein homeostasis: Cytoprotection and cell death. *J Thermal Biol.* 91, 102615, 2020.
  28. Honda H, Zhao QL, Kondo T: Effects of dissolved gases and an echo contrast agent on apoptosis induced by ultrasound and its mechanism via the mitochondria-caspase pathway. *Ultrasound Med Biol* 28, 673-682, 2002.
  29. Honda H, Kondo T, Zhao QL, *et al.*: Role of intracellular calcium ions and reactive oxygen species in apoptosis induced by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 30, 683-692, 2004.
  30. Furusawa Y, Fujiwara Y, Campbell P, *et al.*: DNA double-strand breaks induced by cavitational mechanical effects of ultrasound in cancer cell lines. *PLoS One* 7, e29012, 2012.
  31. Furusawa Y, Hassan MA, Zhao QL, *et al.*: Effects of therapeutic ultrasound on the nucleus and genomic DNA. *Ultrason Sonochem* 21, 2061-2068, 2014.
  32. Uchiyama H, Zhao QL, Hassan MA, *et al.*: EPR-spin trapping and flow cytometric studies of free radicals generated using cold atmospheric argon plasma and X-ray irradiation in aqueous solutions and intracellular milieu. *PLoS One* 10, e0136956, 2015.
  33. Moniruzzaman R, Rehman MU, Zhao QL, *et al.*: Roles of intracellular and extracellular ROS formation in apoptosis induced by cold atmospheric helium plasma and X-irradiation in the presence of sulfasalazine. *Free Radic Biol Med*, 129, 537-547, 2018.
  34. Moniruzzaman R, Rehman MU, Zhao QL, *et al.*: Cold atmospheric helium plasma causes synergistic enhancement in cell death with hyperthermia and an additive enhancement with radiation. *Sci Rep* 7, 11659, 2017.
  35. Feril LB Jr, Kondo T: Biological effects of low intensity ultrasound: the mechanism involved, and its implications on therapy and on biosafety of ultrasound. *J Radiat Res* 45, 479-489, 2004.
  36. Hassan MA, Campbell P, Kondo T: The role of  $\text{Ca}^{2+}$  in ultrasound-elicited bioeffects: progress, perspectives and prospects. *Drug Discover Today* 15, 892-906, 2010.
  37. Kondo T: Chapter 9. Application of ultrasound in medicine and biotechnology” In “Sonochemistry and the Acoustic Bubble”, edited by Grieser F, Choi PK, Enomoto N, Harada H, Okitsu K, Yasui K, pp. 207-230, Elsevier, Inc, New York, 2015.
  38. Rehman MU, Jawaid P, Uchiyama H, *et al.*: Comparison of free radicals formation induced by cold atmospheric plasma, ultrasound, and ionizing radiation. *Arch Biochem Biophys* 605, 19-25, 2016.
  39. Kondo T, Rehman MU, Jawaid P, *et al.*: Intracellular reactive oxygen species generation and gene expression change-Characteristics of physical therapies-. In “Plasma Medical Science”, edited by Toyokuni S, Hori M, Ikehara Y, Kikkawa F, pp.133-141, Academic Press, Cambridge, 2018.

## 放射線誘発がんのゲノム・エピゲノム異常に関する研究

量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門放射線医学総合研究所  
放射線影響研究部 発達期被ばく影響研究グループ  
研究統括 臺野 和広

### 緒言

原爆被爆者や医療放射線に被ばくした集団の疫学調査から放射線被ばくによりがんリスクが上昇することが示されているが、発がんの原因となる遺伝子変異を始め、その分子メカニズムは未だ不明な部分が多く残されている。また、一般的に、放射線被ばくに由来するがんは、通常のがんと異なる特別なゲノム異常はないと考えられているが、我々は、*Ptch1*遺伝子を欠損させたマウスモデルに生じた髄芽腫において、被ばく群に生じた髄芽腫には、「介在欠失変異」というゲノム異常が特徴的に認められることを明らかにしてきた。その後、このゲノム異常を自然発症した髄芽腫と被ばくに起因する髄芽腫を識別できる分子指標として利用し、低線量率被ばくによるがんリスクの直接的な評価に成功してきたが、このゲノム異常が髄芽腫以外のがんでも見られるかについては不明であった。

また近年、DNAマイクロアレイや次世代シーケンサーといった生命科学に関する解析技術の進歩により、従来法では困難であったがんゲノムの網羅的な解析が可能になり、がんに見られる遺伝子異常の全体像が明らかになりつつある。本稿では、それら最新のゲノム解析技術を用いて、様々な放射線発がん動物モデルに生じた腫瘍に見られるゲノム、エピゲノム異常の解析を行った研究成果の一端を紹介する。

### 放射線誘発がんの特徴的なゲノム異常

これまでに我々の研究部では、がん抑制遺伝子である*Ptch1*遺伝子の片方のアレルに変

異が生じている*Ptch1*遺伝子ヘテロ欠損マウスモデルを用いて、放射線照射群に生じた髄芽腫には、*Ptch1*遺伝子を含むゲノム領域に介在欠失変異というゲノム異常が特徴的に認められることを報告してきた<sup>1)</sup>。その後、この介在欠失変異を、自然発症した髄芽腫と被ばくに起因する髄芽腫を識別できる分子指標として利用し、低線量率被ばく(5.4 mGy/時)では、高線量率被ばく(32 Gy/時)に比べ、同じ総線量であっても被ばくに起因するがんのリスクが小さくなること、さらには、線量率が一定以下(1.1 mGy/時)になると、そのリスクが非被ばく群と区別できなくなることを明らかにしてきた<sup>2)</sup>。しかしながら、このゲノム異常が髄芽腫以外のがんでも見られるかは不明であった。そこで我々は、他の動物モデルに生じた腫瘍のゲノム異常を解析することにより、介在欠失変異の一般性について検証を行った。

腎腫瘍のモデル動物として知られるEkerラットは、もともとがん抑制遺伝子である*Tsc2*と呼ばれる遺伝子の片方のアレルに偶発的な変異が生じており、さらに残り(正常側)の遺伝子が機能を失うことによって腎がんを自然発症する<sup>3)</sup>。本研究では、放射線を照射していない群(非照射群)と、放射線発がん感受性の高い出生前後(胎生19日齢、あるいは生後5日齢)の時期に2 Gyのガンマ線を全身照射した群に発生した腎がんについて、LOH(ヘテロ接合性の消失)や、アレイCGH(比較ゲノムハイブリダイゼーション)という手法で*Tsc2*遺伝子近傍の領域におけるゲノム異常を解析し、正常側の*Tsc2*遺伝子がどのようなメカニズムによって機能を失っているかを調

べた。その結果、照射群に発生した腎がんでのみ*Tsc2*遺伝子を含む領域に介在欠失変異が観察され、この腎がん動物モデルにおいても、介在欠失変異が被ばくに起因するがんに見られる特徴的なゲノム異常であることが分かった<sup>4)</sup>(図1)。

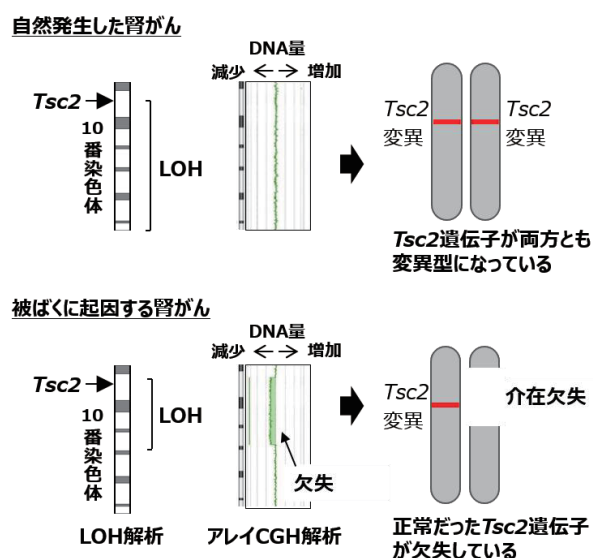


図1 遺伝性腎腫瘍動物モデルに生じた腎がんに見られる*Tsc2*遺伝子の異常

髄芽腫や腎腫瘍の動物モデルは、もともとがんの原因となる遺伝子に変異をもつ特殊な動物モデルであったことから、次に野生型の動物モデルに生じたがんについてゲノム異常の解析を行った。また、がんの原因遺伝子に関する情報のない動物モデルにおける遺伝子異常を特定するために、本研究では、次世代シーケンシングによる網羅的なゲノム解析技術を用いた。

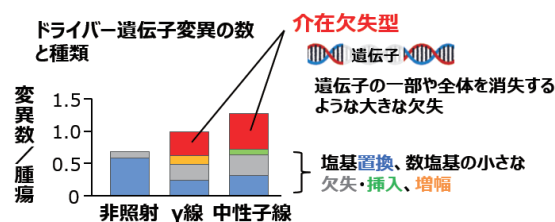
本研究で解析対象とした乳腺腫瘍には、野生型ラット (Sprague-Dawley系統) の動物モデルが存在するため、放射線発がん感受性の高い思春期後に該当する7週齢の同ラットに4 Gyのガンマ線あるいは、1 Gyの中性子線を全身照射した群と非照射群に発生した乳がんについて次世代シーケンス解析を行い、ゲノム異常の網羅的な検出を行った。その結果、放射線被ばく群に生じた乳がんでは、介在欠失型の遺伝子変異が特徴的に見られることを明らかにした<sup>5)</sup>(図2)。また、ラット乳がんにおいて、ヒトがんでも認められる複数の重要な変異遺伝子 (*Cdkn2a*や*Pik3r1*遺

伝子など)を始め、酸化ストレス応答 (Keap1/Nrf2) や細胞増殖 (Pi3k/Akt)、乳腺細胞の分化 (Wnt/ $\beta$ -catenin) を制御するシグナル伝達経路に機能する遺伝子の変異を同定することに成功した。

#### 次世代シーケンサーによる乳がんのゲノム解析



・ヒト乳がんでも認められる重要な遺伝子変異 (*Cdkn2a*, *Pik3r1*などのドライバー遺伝子変異) 23個を同定

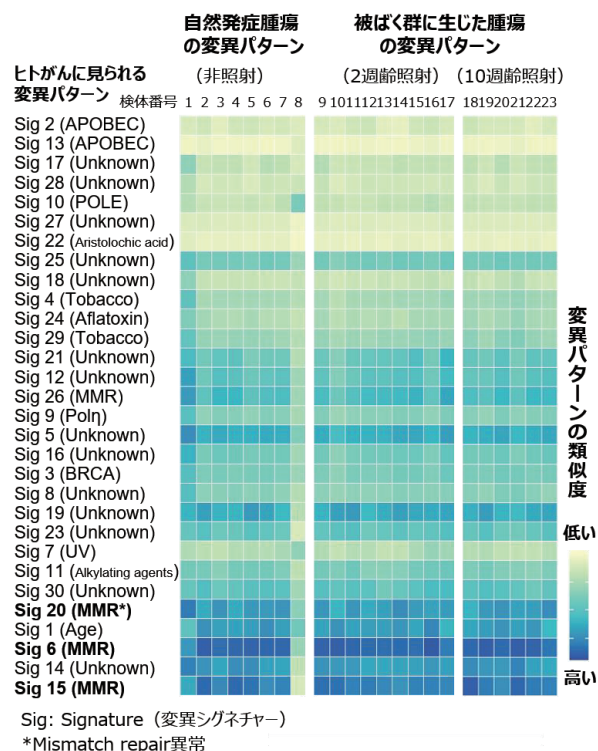


・被ばく群に生じた乳がんでは、介在欠失型の遺伝子変異が特徴的

図2 野生型動物モデルに生じた乳がんに見られるゲノム異常

次に、我々は、放射線により生じたDNA損傷の修復が上手く行われない場合、より多くの突然変異や放射線被ばくに特有の変異を蓄積したがんが発生するのではないかと考え、DNAミスマッチ修復酵素の一つである*Mlh1*遺伝子の機能を欠損させた遺伝性DNA修復欠損症のマウスモデルを用いて、非照射群と、幼若期(2週齢)あるいは、若齢成体期(10週齢)のマウスに2 Gyのエックス線を全身照射した群に生じたT細胞リンパ腫について、次世代シーケンシングによるゲノム異常の網羅的解析を行った。このマウスモデルでは、照射によりT細胞リンパ腫の発生率が1.4倍程度増加したことから<sup>6)</sup>、照射群に発生したT細胞リンパ腫では、非照射群に発生したリンパ腫に比べ、より多くの突然変異や放射線被ばくに特徴的な変異の蓄積が推測されたが、予想外にも、突然変異の数や変異のパターンは、被ばくしない場合と同じであることが分かった<sup>6)</sup>(図3)。そして、この結果から、放射線には突然変異の誘発以外の別の作用(被ばくによる細胞死と回復過程における細胞の増殖促進や、がん細胞の周囲環境の変化によるがん化の促進など)があることが示唆された。また、ヒトリンパ腫で既知の原因遺伝子を含む、複数の重要な変異遺伝





- DNA修復異常と関連したヒトがんで見られる変異パターンと類似度が高い
- 被ばくによる突然変異パターンの変化は見られない

図3 DNA修復欠損マウスモデルに生じたリンパ腫に見られる変異パターンとヒトがんデータとの比較

子(リンパ球の分化に関連する*Ikzf1*、*Notch1*、*Bcl11b*、*Ep300*遺伝子や、細胞増殖に関連する*Pten*、*Trp53*遺伝子など)を同定し、原因遺伝子変異の全容を明らかにした。

### 放射線誘発がんのエピゲノム異常

細胞のがん化には、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異といったゲノムDNAの配列異常以外に、細胞のがん化に関連する遺伝子群の発現するタイミングや場、また量の破綻を引き起こすエピジェネティックな異常が関与していることが分かってきた。しかしながら、放射線誘発がんを観察されるエピゲノム異常については、十分に研究されていなかった。

そこで我々は、乳腺腫瘍のモデルラット(Sprague-Dawley系統やSprague-DawleyとCopenhagen系統の雑種第一代)を用いて、思春期後に該当する7週齢時に4 Gyのガンマ線を全身照射し、その後に生じた乳がんについて、CpGアイランドマイクロアレイによりゲノムDNAのメチル化状態を網羅的に解析した。さらに、DNAメチル化によって発現調

節を受ける遺伝子を同定するため、乳がんにおいて発現が変動している遺伝子を遺伝子発現マイクロアレイにより網羅的に解析した。その結果、照射群に誘発されたラット乳がんにおいてDNAのメチル化レベルが変化している遺伝子の大部分は、発生・分化を調節する転写因子をコードする遺伝子であり、ヒト乳がんでもDNAメチル化異常が報告されている遺伝子を含むことが分かった<sup>7,8)</sup>。さらに、遺伝子発現プロファイルの解析から、乳がんではポリコム複合体と呼ばれる発生・分化関連因子の標的遺伝子群の発現量が変化していることが示され、乳がんでは、ポリコム複合体の主要因子であるEzh2が過剰発現していることを明らかにした<sup>8)</sup>(図4)。また、本研究では、乳がんにおいて高頻度にDNAメチル化異常が認められる遺伝子が複数存在することが分かった。そのうちのいくつかは、実に70～80%の乳がんにおいてDNAメチル化異常を示すことから、それらの遺伝子におけるDNAメチル化異常は、放射線による乳腺の発がん過程において共通する重要なイベントである可能性が考えられた。

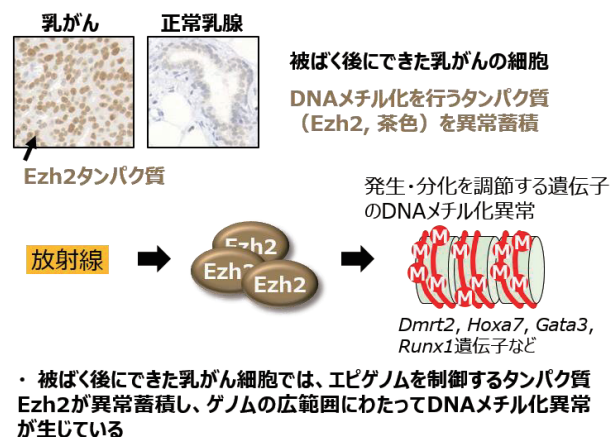


図4 被ばく群に生じた乳がんに見られるエピゲノム異常

### 結語

本研究では、様々な動物モデルを用いて、放射線被ばくに起因する腫瘍では、介在欠失変異が特徴的に観察されることを明らかにしてきた。また、被ばくに特徴的なゲノム異常が見られない条件の一例としてDNA修復欠損の場合があることも明らかにした。今後、介在欠失変異が観察されることが明らかに

なった動物モデルでは、これを自然発症した腫瘍と被ばく起因する腫瘍を識別できる分子指標として利用することで、低線量・低線量率被ばくによるがんリスクの直接的な評価が可能になると期待される。

また本研究では、最新のゲノム解析技術を用いて、動物モデルに生じた腫瘍におけるゲノムやエピゲノムの異常を網羅的に検出し、ヒトのがんの解析データと比較することにより、ヒトの発がんメカニズムとの類似性を示すことができた。これらの知見は、動物を用いた発がんデータのヒトへの外挿の信頼性向上に役立つと考えられる。

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放射線発がんのメカニズムに関与する分子指標が必要であるとされている(米国放射線防護審議会NCRP解説書24)。今後、発がん要因の明確な動物腫瘍の研究により、放射線発がんの分子メカニズムやその特徴を明らかにし、その知見をヒト腫瘍等で検証することで、低線量・低線量率被ばくによるがんリスクの推定に役立てていく必要がある。

## 謝辞

本研究を進めるに当たり多大なご支援をいただいた量子科学技術研究開発機構、量子医学・医療部門放射線医学総合研究所、放射線影響研究部の皆様に感謝します。

## 文献

1. Ishida Y, Takabatake T, Kakinuma S, Doi K, Yamauchi K, Kaminishi M, Kito S, Ohta Y, Amasaki Y, Moritake H, Kokubo T, Nishimura M, Nishikawa T, Hino O, Shimada Y. Genomic and gene expression signatures of radiation in medulloblastomas after low-dose irradiation in *Ptch1* heterozygous mice. *Carcinogenesis*. 31(9):1694-701 (2010).
2. Tsuruoka C, Blyth BJ, Morioka T, Kaminishi M, Shinagawa M, Shimada Y, Kakinuma S. Sensitive Detection of Radiation-Induced Medulloblastomas after Acute or

Protracted Gamma-Ray Exposures in *Ptch1* Heterozygous Mice Using a Radiation-Specific Molecular Signature. *Radiat Res*. 4(4):407-414 (2016).

3. Kobayashi T, Hirayama Y, Kobayashi E, Kubo Y, Hino O. A germline insertion in the tuberous sclerosis (*Tsc2*) gene gives rise to the Eker rat model of dominantly inherited cancer. *Nat Genet*. 9:70-74 (1995).
4. Inoue T, Kokubo T, Daino K, Yanagihara H, Watanabe F, Tsuruoka C, Amasaki Y, Morioka T, Homma-Takeda S, Kobayashi T, Hino O, Shimada Y, Kakinuma S. Interstitial chromosomal deletion of the tuberous sclerosis complex 2 locus is a signature for radiation-associated renal tumors in Eker rats. *Cancer Sci*. 111(3):840-848 (2020).
5. Moriyama H, Daino K, Ishikawa A, Imaoka T, Nishimura M, Nishimura Y, Takabatake M, Morioka T, Inoue K, Fukushima M, Shimada Y, Kakinuma S. Exome of Radiation-Induced Rat Mammary Carcinoma Shows Copy-Number Losses and Mutations in Human-Relevant Cancer Genes. *Anticancer Res*. 41(1):55-70 (2021).
6. Daino K, Ishikawa A, Suga T, Amasaki Y, Kodama Y, Shang Y, Hirano-Sakairi S, Nishimura M, Nakata A, Yoshida M, Imai T, Shimada Y, Kakinuma S. Mutational landscape of T-cell lymphoma in mice lacking the DNA mismatch repair gene *Mlh1*: no synergism with ionizing radiation. *Carcinogenesis*. 40(2):216-224 (2019).
7. Takabatake M, Blyth BJ, Daino K, Imaoka T, Nishimura M, Fukushima M, Shimada Y. DNA Methylation Patterns in Rat Mammary Carcinomas Induced by Pre- and Post-Pubertal Irradiation. *PLoS One*. 11(10):e0164194 (2016).
8. Daino K, Nishimura M, Imaoka T, Takabatake M, Morioka T, Nishimura Y, Shimada Y, Kakinuma S. Epigenetic dysregulation of key developmental genes in radiation-induced rat mammary carcinomas. *Int J Cancer*. 143(2):343-354 (2018).

## 放射線誘発DNA二重鎖切断修復におけるヒストン修飾の重要性の解明

コペンハーゲン大学

Novo Nordisk Foundation Centre for Protein Research

中村 恭介

### 研究の要約

放射線などにより引き起こされる重篤なDNA損傷であるDNA二重鎖切断(Double Strand Break:DSB)は、正確な修復系である相同組換え修復(Homologous Recombination Repair: HRR)とDNAの変異を誘発する可能性のある非同末端結合(non-homologous end joining:NHEJ)により修復される。HRRはがん化を抑制するが、この経路は修復されるDNA配列の鋳型となる姉妹染色分体が存在するS期-G2期のみに限定される。遺伝性乳がん卵巣がん症候群の原因遺伝子BRCA1は、NHEJ活性化因子である53BP1と競合することでHRRを促進している。しかしながら、BRCA1の機能がどのようにS期-G2期に制限されているのかは未解明であった。我々は世界で初めてヒストンH2Bのユビキチン化修飾がBRCA1を介したHRRを促進することを発見し<sup>1</sup>、さらにBRCA1の結合因子であるBARD1のankyrin repeat domain (ARD)がDNA複製後に新生鎖に存在するメチル化されていないヒストンH4の20番目のリジン(H4K20me0)を認識してクロマチン上に集積することでHRRを促進していることを証明した<sup>2</sup>。

### RNF20によるヒストンH2Bユビキチン化と相同組換え機構の制御

DNAがむきだしで存在する原核生物とは異なり、DNAがヒストンに巻きついたクロマチン構造をとる真核生物ではHRRに際しクロマチンリモデリングが起こらなければならない。転写が起こる際のクロマチンリモデリングに重要な機能をもつユビキチンリガー

ゼRNF20が、転写における機能とは独立してDSB修復に機能していることを示した。長年にわたり未解明であったH2AX以外のDNA修復経路を初めて明らかにしたことにより、生物のDNA修復メカニズムの解明に新たな道を示す重要な発見となった。

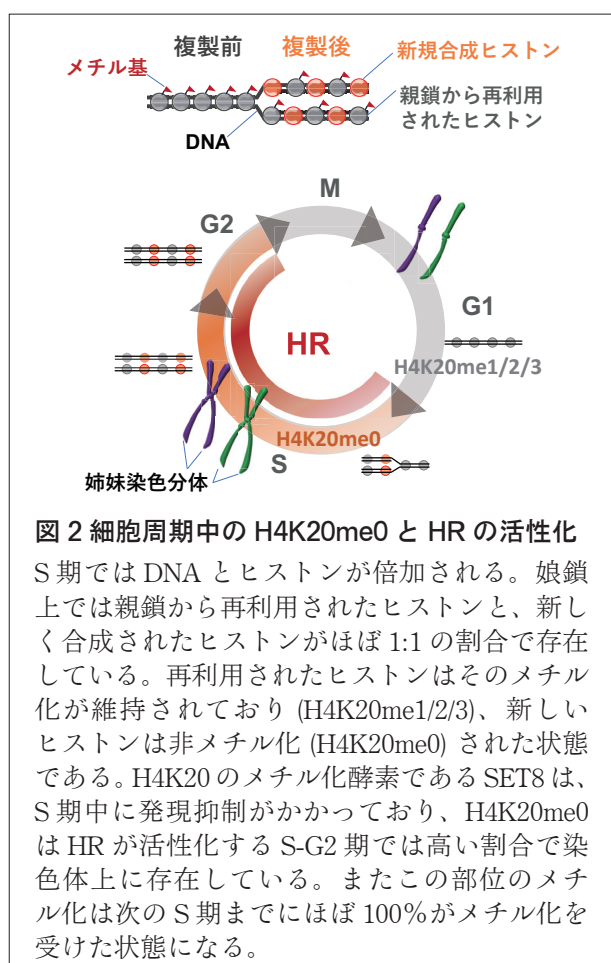
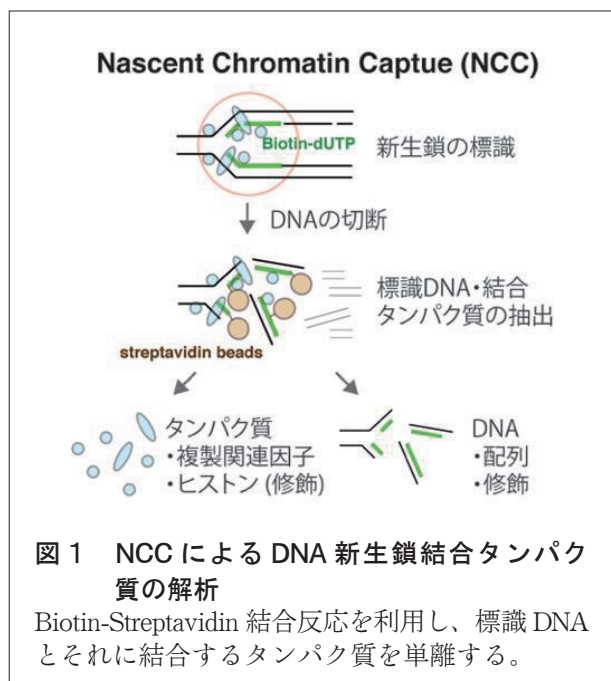
### DNA複製前後でのヒストン修飾の相違によるDSB修復経路決定機構-研究の背景

1970年代に初めて提唱されたDNA組換えによるHRRのモデルは現在に到るまで多くの研究者たちの努力により、1: 遺伝性乳がん卵巣がんの原因遺伝子BRCA1がDSB修復経路を決定する、2: HRRの活性化が姉妹染色分体の存在する細胞周期(S-G2期)に限定される、という大きく2つの観点からDSB修復経路の決定機構の解明が進んできた。しかしながら、この2つのモデルがどのようにして同時に制御されているのかということは長年の謎であった。この問題の解明が難解であった理由は、従来の分子生物学で証明されてきた細胞内制御機構である細胞周期依存的な制御因子(CDKsなど)の活性化、および機能するタンパク質の発現量の増減ではG1期とG2期といった細胞周期の大まかな違いを説明できても、S期中(DNA複製前後)でのDSB修復経路の選択を説明できなかったためである。本研究では独自に開発したDNA複製直後の新生クロマチンのみを細胞から抽出する研究手法NCC(Nascent Chromatin Capture)<sup>3</sup>の結果より、DNA複製前後でのヒストンH4K20のメチル化状態の変化に着目し、2つのモデルをつなぐメカニズムの解明に挑んだ。



## NCCの開発

DNA複製直後の新生鎖のクロマチンとその結合タンパク質を精製する研究手法NCC<sup>3</sup>を開発した。真核生物のDNAはヒストンに巻きつき、ヌクレオソーム構造を構成する



が、その構造はDNA複製の前後で変化がなく、新生鎖やそれに結合するヒストン修飾の変化を観察することは不可能であった。我々はNCCと網羅的かつ定量的なタンパク質解析法であるSILAC<sup>4</sup> (Stable isotope labeling by amino acids in cell culture) を組み合わせることで、DNA複製直後のDNAやヒストン修飾の継時的な変化の観察を可能とした。NCC-SILACの確立により、DNA複製により新生鎖に取り込まれたヒストンH4の20番目のリジン(H4K20)はメチル化を受けておらず、反対に複製前のH4K20は、ほぼ全てがメチル化されていることが確認された(図1, 2)<sup>5,6</sup>。

興味深いことに、H4K20me0はHRが活性化される時期にのみ染色体上に存在し、HR関連因子であるTONSLが直接H4K20me0を認識することも我々の研究室で証明した(図2)<sup>2</sup>。またさらに、BRCA1と競合しHRRを阻害する53BP1は、メチル化されたH4K20に結合することが知られていた<sup>7,8</sup>。これらの事象に着目し、H4K20のメチル化の変化がDSB修復経路選択を決定しているという仮説をたて、その検証を行った。

## BRCA1-BARD1複合体とH4K20me0の結合によるDSB修復経路決定機構

まず、H4K20me0特異的に結合する因子をマスマスペクトロメトリー(MS)を用いて解析した。人工的に合成したH4K20me0もしくはH4K20me2(ジメチル化)を持つヌクレオソームと結合する因子をSILAC-MSにより検出した。その結果、BRCA1-BARD1複合体はH4K20me0に特異的に結合することが示唆された。タンパク質の三次元構造解析の結果、BARD1がankyrin repeat domain(ARD)を介してH4K20me0と結合することが予想されたため、BARD1のARD変異体と野生型を免疫沈降法により直接検討した。その結果、SILAC-MSの結果と合致するように野生型BARD1はH4K20me0との結合が認められたのに対し、BARD1-ARD変異体はその結合が顕著に低下していた。これらの研究結果より、BRCA1-BARD1複合体はBARD1のARDを介しH4K20me0に結合することが明らかとなった。

この結果は、細胞一つずつの蛍光を定量化し、多くの細胞(数千~数万)を自動的に解析する免疫染色法(High-content顕微鏡)を用いた実験でも裏付けされた。さらに、siRNAやDegron<sup>9</sup>システムを利用した再構成手法を組み合わせた機能解析を行い、この結合がBRCA1によるHRR制御における中心機構であることを明らかにした(図3)。

### 当該分野における研究のインパクト

一連の研究結果より、「BRCA1のHRR制御」と「細胞周期中での姉妹染色分体の存在の認識」という2つのDSB修復経路決定機構をつなぐ鍵がDNA複製により新生鎖に取り込まれたヒストンH4K20のメチル化の有無であることが解明された(図3)。

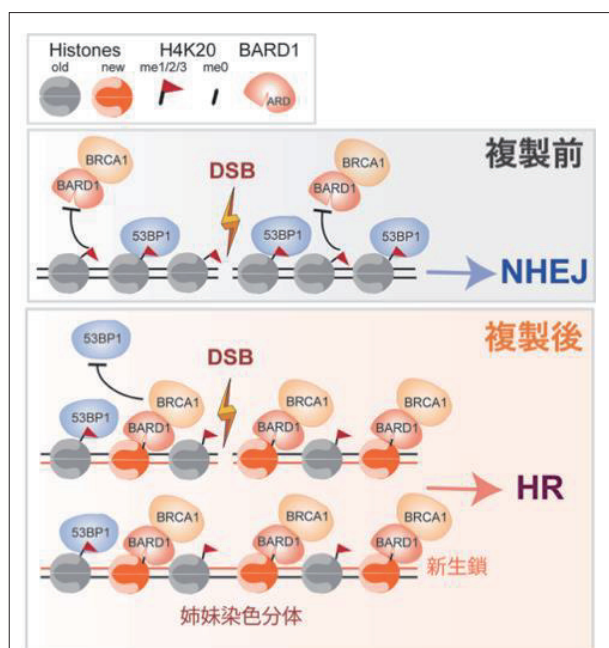


図3 BRCA1-BARD1の非メチル化ヒストンH4K20結合による相同組換え修復制御

DNA複製前のG1期ではH4K20me0が存在しないため、BRCA1-BARD1複合体のクロマチンへの集積が抑制される。53BP1はメチル化されたH4K20に結合し、ここでDSBが誘発されると53BP1が有利に働きHRRが阻害され、結果としてNHEJによりDSBが修復される。一方、DNA複製後のクロマチンでは、BRCA1-BARD1複合体がBARD1のARDを介しH4K20me0に結合する。この状態でDSBが誘発された場合には、BRCA1-BARD1複合体が53BP1の損傷部位への集積を制限しHRRが促進される。

これは長年多くの研究者が解明に挑んできた生物の謎が一つ解き明かされたことを意味し、がん化抑制を含め、ゲノム安定性維持機構の理解が飛躍的に発展することは間違い無い。近年DNA修復経路の合成致死性(Synthetic lethality)<sup>10</sup>を利用した新たながん治療薬の開発が行われており、臨床応用も始まっているが、BRCA1-BARD1複合体とH4K20me0の結合阻害はこの標的となりうる。当該研究成果に起因する抗癌剤開発のための会社が設立され、(<http://ankrin.com>)がん治療への発展が期待される。

### DNA複製フォーク依存的なDNA二重鎖切断修復の網羅的解析

DNA複製阻害剤は細胞増殖が亢進してい

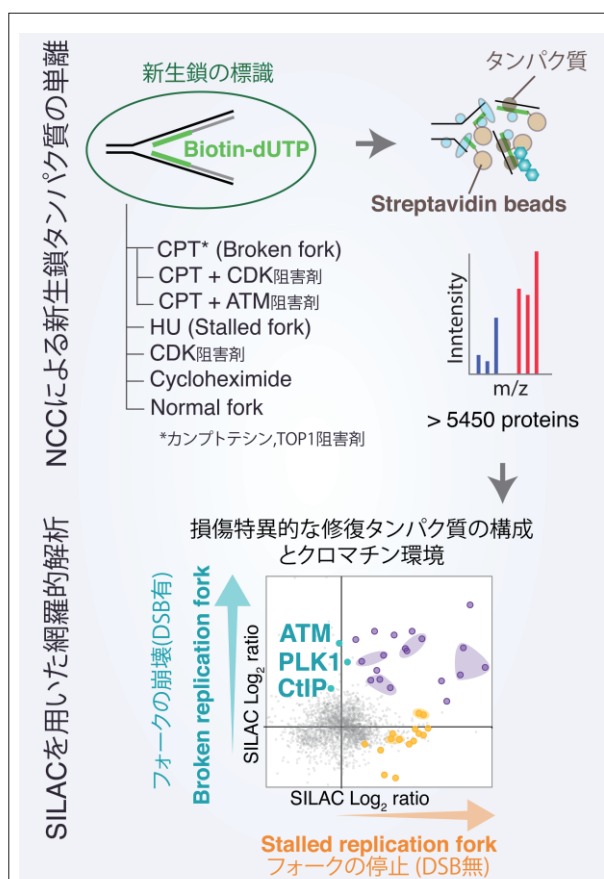


図4 損傷DNA複製フォークの構成因子解析

新生鎖の標識中に複製フォークに損傷を与える薬剤を処理することにより、損傷特異的修復因子の構成を比較できる。カンプトテシン(CPT)誘発のDSBを伴う損傷(フォークの崩壊)とヒドロキシウレア(HU)によりフォークを一時停止させた場合のタンパク質の挙動を網羅的に解析した。

るがん細胞にDNA複製依存的な損傷をより多く引き起こすことから、抗癌剤として広く利用され、また新たな標的因子の探索が行われている<sup>11</sup>。我々は最新の研究成果でNCCを応用したDNA複製損傷下で複製フォークに集積するタンパク質の網羅的な解析を行った。この結果、DNA複製フォークでのDSBに対する5,000を超えるタンパク質の挙動を把握することに成功した(図4)<sup>12</sup>。さらに、毛細血管拡張性運動失調症の原因遺伝子ATMが複製フォークでのDSBに起因するヒストンのユビキチン化経路を制御することによりHRを活性化していることを解明した。先行研究で証明したDNA複製前後<sup>2</sup>と、まさにDNA複製が行われている複製フォーク上<sup>12</sup>という全ての細胞周期中のクロマチン状態でのDSBに対するヒストン修復の重要性を示した。

## 謝辞

本賞の受賞にあたりご推薦いただいた日本放射線影響学会に深謝申し上げます。

また本研究の遂行にあたりご指導を賜りました小松賢志教授(京都大学放射線生物研究センター)、田内広教授(茨城大学)、Anja Groth教授(コペンハーゲン大学)と共同研究者の方々に心より感謝申し上げます。

## 参考文献

1. Nakamura, K. *et al.* Regulation of homologous recombination by RNF20-dependent H2B ubiquitination. *Mol. Cell* **41**, 515-528 (2011).
2. Nakamura, K. *et al.* H4K20me0 recognition by BRCA1-BARD1 directs homologous recombination to sister chromatids. *Nat. Cell Biol.* **21**, 311-318 (2019).
3. Alabert, C. *et al.* Nascent chromatin capture proteomics determines chromatin dynamics during DNA replication and identifies

unknown fork components. *Nat. Cell Biol.* **16**, 281-293 (2014).

4. Ong, S.-E. *et al.* Stable isotope labeling by amino acids in cell culture, SILAC, as a simple and accurate approach to expression proteomics. *Mol. Cell. Proteomics* **1**, 376-386 (2002).
5. Alabert, C. *et al.* Two distinct modes for propagation of histone PTMs across the cell cycle. *Genes & Dev.* **29**, 585-590 (2015).
6. Saredi, G. *et al.* H4K20me0 marks post-replicative chromatin and recruits the TONSL-MMS22L DNA repair complex. *Nature* **534**, 714-718 (2016).
7. Botuyan, M. V. *et al.* Structural basis for the methylation state-specific recognition of histone H4-K20 by 53BP1 and Crb2 in DNA repair. *Cell* **127**, 1361-1373 (2006).
8. Sanders, S. L. *et al.* Methylation of histone H4 lysine 20 controls recruitment of Crb2 to sites of DNA damage. *Cell* **119**, 603-614 (2004).
9. Natsume, T., Kiyomitsu, T., Saga, Y. & Kanemaki, M. T. Rapid Protein Depletion in Human Cells by Auxin-Inducible Degron Tagging with Short Homology Donors. *Cell Rep.* **15**, 210-218 (2016).
10. Jackson, S. P. & Bartek, J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* **461**, 1071-1078 (2009).
11. Zeman, M. K. & Cimprich, K. A. Causes and consequences of replication stress. *Nat. Cell Biol.* **16**, 2-9 (2013).
12. Nakamura, K. *et al.* Proteome dynamics at broken replication forks reveal a distinct ATM-directed repair response suppressing DNA double-strand break ubiquitination. *Mol. Cell* **81**, 1084-1099 (2021).



## 屋内におけるトリオン壊変生成物の被ばくメカニズムの調査

福島県立医科大学  
反町 篤行

### 1. はじめに

自然放射線源から一般公衆が受ける被ばく線量の全世界平均は2.4 mSv/yであると見積もられているが、そのうち1.26 mSv/yがラドン(Rn-222)およびその壊変生成物によるものとされている<sup>1)</sup>。トリオン(Rn-220)はラドンの放射性同位元素であり、ラドンと同様に土壌や建材などから発生し、自然界に存在する無色・無臭の気体である。その半減期が55.6秒と短いため(ラドン:3.82日)、室内において不均一な濃度分布を示すことから、ラドンに比べて測定が非常に難しい。また、簡易的な測定方法が確立していなく、校正が難しいことがトリオンに関する研究が進展していない原因の一つであると考えられる。そのため、トリオンやその壊変生成物の動態や被ばくへの寄与は未だ未解明である。例えば、エアロゾルの粒径は呼吸により取り込まれた後の沈着部位と沈着量に影響する可能性があるが、日本においてトリオン壊変生成物濃度の粒径分布の測定結果はほとんどない。そこで本研究では、屋内のトリオン壊変生成物濃度やその粒径分布を測定することを目的とする。

### 2. 実験

本研究は2020年11月下旬から12月上旬において福島医大建物屋内(8階建て7階)で実施された。測定項目は、トリオン濃度(Tn)、トリオン壊変生成物濃度(TnDP)およびその粒径分布であった。Tnは静電捕集型シリコン半導体検出器付き測定器を用いて1時間ごとに測定された。TnDP測定では、非付着成分と付着成分をそれぞれメタルワイヤスクリーンとガラス繊維フィルタにより捕集し、それぞれからのアルファ線をZnS(Tl)シンチレーション検出器により計測し濃度を算出した(非付着成分濃度:un-TnDP、付着成分濃度:a-TnDP)。TnDPの粒径分布測定では、電子式低圧インパクタ(ELPI+)<sup>2)</sup>を用いた。ELPI+は、エアロゾル粒子を0.006~10 μm間でアルミ製捕集板により14つのステージに分級捕集すると同時にエアロゾル個数濃度を計測することができる。また、非付着成分のトリオン壊変生成物の捕集板へのプレートアウトを防ぐためインパクタ入口にワイヤスクリーンを設置した。ここで、ELPI+の各ステージで捕集されるTnDPは低いことが考えられるため、連続した3つのステージの捕集板をZnS(Tl)

表. 昼間と夜間における屋内のトリオン濃度(Tn)とトリオン壊変生成物濃度(TnDP)<sup>a</sup>.

|     | Tn<br>(Bq m <sup>-3</sup> ) | un-TnDP <sup>b</sup><br>(Bq m <sup>-3</sup> ) | a-TnDP <sup>c</sup><br>(Bq m <sup>-3</sup> ) | T-TnDP <sup>d</sup><br>(Bq m <sup>-3</sup> ) | F <sup>e</sup><br>(Bq m <sup>-3</sup> ) | fp <sup>f</sup><br>(Bq m <sup>-3</sup> ) |
|-----|-----------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| 昼 間 | 8.9<br>(4.6)                | 0.060<br>(0.036)                              | 0.11<br>(0.07)                               | 0.17<br>(0.09)                               | 0.025<br>(0.017)                        | 0.37<br>(0.17)                           |
| 夜 間 | 7.3<br>(2.2)                | 0.059<br>(0.027)                              | 0.26<br>(0.10)                               | 0.32<br>(0.11)                               | 0.046<br>(0.019)                        | 0.19<br>(0.08)                           |

<sup>a</sup>平均値(標準偏差). 昼間:n=8、夜間:n=7. <sup>b</sup>非付着成分のトリオン壊変生成物濃度.

<sup>c</sup>付着成分のトリオン壊変生成物濃度. <sup>d</sup>非付着成分濃度と付着成分濃度の合計(=[un-TnDP]+[a-TnDP]).

<sup>e</sup>平衡ファクタ(=[T-TnDP]/[Tn]). <sup>f</sup>非付着成分比(=[a-TnDP]/[T-TnDP]).

シンチレーション検出器の試料台と一緒にセットしてアルファ線を検出した<sup>3)</sup>。TnDPとその粒径分布は昼間と夜間に分けて測定された。ここで、TnDPは平衡等価濃度として表す。

### 3. 結果

昼間と夜間におけるTnの違いはほとんど観測されなかった(表)。T-TnDPは昼間より夜間の方が高い傾向を示した。昼間と夜間での平衡ファクタ(F)の違いは、Tn-TnDPが寄与していることが考えられる。観測されたF値(昼間：0.025、夜間：0.046)は文献値の範囲内(0.003-0.14)<sup>4)</sup>であった。

昼間と夜間でのun-TnDPはほぼ同じであったが、夜間におけるa-TnDPは昼間より2倍以上高い値であった。この結果から、非付着成分比(fp)に関して昼間では0.37、夜間では0.19であった。これは既存のエアロゾル粒子の個数濃度および粒径分布が関係している可能性がある。

TnDPの粒径分布では、昼間と夜間における粒径1  $\mu\text{m}$ 以下のTnDPの違いはほとんど観測されなかった(図)。また、昼間と夜間とも0.38-1.6  $\mu\text{m}$ の粒径範囲(蓄積モード)にピーク

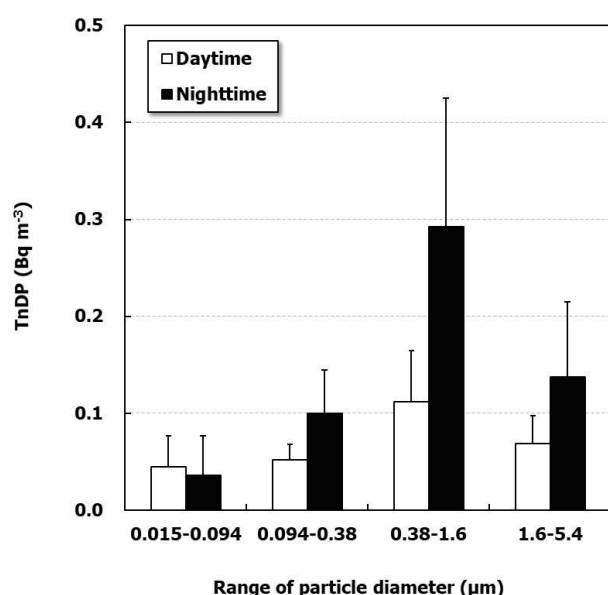


図. 昼間と夜間におけるトロン壊変生成物濃度の粒径分布(昼間と夜間ともに $n=6$ )。エラーバーは標準偏差。

が観測された。これは0.094-0.38  $\mu\text{m}$ の粒径範囲にピークがあるラドン壊変生成物濃度<sup>3)</sup>と異なる結果であった。この原因はラドン壊変生成物(短寿命核種)の半減期よりトロン壊変生成物の方が長いため(Pb-212：10.64時間)、滞留時間が長い粒径(0.1-1  $\mu\text{m}$ )の既存エアロゾル粒子の寄与が推察される。

### 4. 終わりに

屋内におけるトロン濃度、トロン子孫核種濃度、平衡ファクタ、非付着成分比を測定し、昼間と夜間における傾向を観測した。また、トロン壊変生成物濃度の粒径分布ではピークは蓄積モードに分布していた。

今後、トロン子孫核種濃度とエアロゾル粒子個数濃度(面積濃度)との関係などを評価する予定である。

### 謝辞

本研究奨励助成に採択いただいた公益財団法人放射線影響協会に深く感謝を申し上げます。また、本研究の一部は日本保健物理学会第52回研究発表会(宮城県仙台市, 2019)において発表した。

### 参考文献

- 1) UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation), 2000. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report. New York, United Nations.
- 2) Järvinen, A., Aitomaa, M., Rostedt, A., Keskinen, J. Yli-Ojanperä, J., 2014. Calibration of the new electrical low pressure impactor (ELPI+). J. Aerosol Sci. 69, 150-159.
- 3) 反町篤行, 2019. エアロゾル粒子とラドン壊変生成物の粒径分布の関係. 日本保健物理学会第52回研究発表会(宮城県仙台市).
- 4) Chen, J., Harley, N.H., 2018. A review of indoor and outdoor radon equilibrium factors - Part II: 220Rn. Health Phys. 115, 500-506.

## 永井隆平和記念・長崎賞を受賞して

公益財団法人放射線影響協会 理事長  
湘南鎌倉総合病院 放射線治療研究センター長  
佐々木 康人

「第13回永井隆平和記念・長崎賞」を受賞しました。日本放射線影響学会から候補者として推薦されました。思いがけない受賞でしたが、身に余る名誉と感謝しております。

この賞は、原子爆弾により重傷を負いながらも自ら被爆者の救護活動に献身的に従事し、白血病に臥してからは、原爆の悲惨さ、平和の尊さを病床から訴えて亡くなった、故永井隆博士(長崎医科大学(現・長崎大学医学部)物理療法科教授)の崇高な平和希求の精神を受け継ぎ、国際社会におけるヒバクシャ医療への貢献者を顕彰する目的で1995年に創設されました。ヒバクシャ医療の向上・発展、ヒバクシャの福祉の向上を通じ世界平和に貢献し、将来にわたる活躍が期待される国内外の個人または団体に隔年毎に贈られます。この賞は、長崎・ヒバクシャ医療国際協力会(NASHIM)(会長：森崎正幸長崎県医師会長)の事業の一環として、学識経験者で構成する選考委員会(委員長：前村浩二長崎大学医学部長)における選考の上、関係各界の有識者で構成する「永井隆平和記念・長崎賞委員会」において決定します。

日本人としては私が6人目の受賞者です。通常は長崎市内で授賞式と記念祝賀会がもたれますが、COVID-19パンデミックの最中、11都府県に緊急事態宣言がだされていた状況で、今年は長崎県東京事務所と長崎市医師会館を結ぶオンライン会議の形で授賞式が2月5日に行われました。私は東京事務所に赴き本田和人長崎県東京事務所長から、賞状盾と賞碑である佐藤啓助作少女ブロンズ像「命のとしび」、花束等を頂きました。受賞の挨拶、受賞記念講演に続いて記者会見に臨みました。受賞記念講演は「放射線の健康リスクと医学利用～放射線と共に歩んで～」と題して、ウラン加工工場JCO臨界事故の経験、核医学診療と研究に従事した若い頃の経験、東京電力福島第一原子力発電所事故(福一事故)の経験の一端を紹介しました。1999年のJCO



臨界事故では高度の被ばくをした3人の作業員への医療に、当時私が所長をつとめていた放射線医学総合研究所の医療スタッフと研究者が、「緊急被ばく医療ネットワーク会議」と協力して全力で当たりました。国および民間の多数の機関と多職種の方々の医療および人道的支援がえられ、質の高い被ばく医療が行われましたが、お二人が犠牲となりました。2008年に受けた「防災功労者内閣総理大臣表彰」も今回の受賞も、これら多数の方々を代表して私が頂いたものと認識しています。

さらに、若い頃に私が従事した核医学診療、研究活動を紹介しました。近年目覚ましい進歩発展を遂げた現在の核医学とは随分異なる古い時代の様子を見て頂けたと思います。

東日本大震災、巨大津波に続発した福一事故後に、私はICRP前主委員会委員として、また日本学術会議連携会員、原子力災害専門家グループの一員として、人々の不安軽減に努力した活動の一端を報告しました。

新たな冷戦、人種、経済、宗教間での分断が懸念される世相に危機感を禁じえない昨今です。永井隆先生の思いを繋いで、平和への願いを子や孫の世代に伝える役割を少しでも果たしたいという思いを新たにしています。

異例のオンライン形式で心温まる授賞式を開催して下さった主催者、事務局のご厚意、ご尽力に感謝の意を表します。



## IRPA 15(Web開催)への参加報告

公益財団法人放射線影響協会  
古田 裕繁

第15回国際放射線防護学会国際会議(IRPA 15)は当初2020年5月に韓国ソウルで開催予定でしたが、コロナ禍のため2021年1月に延期されました。秋には現地開催とWeb参加を併用するハイブリッド方式を検討していましたが、最終的には全面オンライン開催(1月18-19日)となりました。多くは事前録画方式で、パネルディスカッション等はリアルタイムで行われましたが、いずれもその後オンデマンドで2月5日まで視聴ができるよう工夫されていました。閉会式の報告では、62カ国から約800人が参加しました。

当協会からは古田が「日本の原子力施設作業員(観察期間1991-2010)に関する臓器吸収線量を用いたがん死亡リスクの再解析」について口頭発表し、工藤が「日本の低線量放射線影響に関する疫学調査(J-EPISODE)のコホートの概要」についてポスター発表を行いました。

古田の演題登録は、「低線量放射線疫学：原子力施設作業員調査に関する現在の知見と将来方向」と題する下記特別セッションの招

待講演とプログラムされ、アジア、欧州、ロシア、米国および国際共同研究の発表と並んで、J-EPISODEを発表する光栄に浴しました。各調査の発表では、ロシアのマヤック調査はプルトニウム被ばくを含み、プルトニウムは肺がん、肝がん、骨がんへの影響が大きく、全がんからこれらを除外したリスクは他調査と整合的であること、また、INWORKSはこれまで光子被ばくと死亡との関連を分析したが、中性子被ばくの不確実さが課題であることなどが述べられました。古田の発表では、記録線量から空気カーマを経て臓器線量への換算方法を説明し、臓器線量を用いた第V期データの再解析においても、喫煙による交絡の可能性を示唆することを紹介しました。セッションの総括では、欧米の歴史的調査と新しい調査別の特徴の中で、J-EPISODEについて「線量測定の不確実性は限定的」であり、「交絡要因を制御できる可能性」があるとの高評価を得ました。

次回開催は2024年7月米国フロリダ州オーランドの予定です。

| SS9. Low Dose Radiation Epidemiology: Current Knowledge and Future Directions of Nuclear Radiation Worker Studies                              |                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| (Introductory presentation) Low Dose Radiation Epidemiology: Current Knowledge and Future Directions of Nuclear Radiation Worker Studies       | YoungWoo Jin(KIRAMS, Korea)                          |
| Overview of Epidemiological Studies of Workers: Opportunities, Expectations and Limitations                                                    | Richard Wakeford (Univ. of Manchester, UK)           |
| Reanalysis of Cancer Mortality Risk in Association with Organ Absorbed Dose in Japanese Nuclear Workers 1991-2010                              | Hiroshige Furuta (REA, Japan)                        |
| Chronic Radiation Exposure in Russian Nuclear Workers: How Epidemiology of Carcinogenic Effects Can Help to Improve Radiation Safety Standards | Mikhail Sokolnikov (SUBI, Russia)                    |
| The Korean Radiation Worker Study (KRWS): Current Status and Future Perspective                                                                | Songwon Seo (KIRAMS, Korea)                          |
| The Million Person Study: Results, Expansion and Visions                                                                                       | John Boice (NCRP, USA) / Lawrence Dauer (MSKCC, USA) |
| International Collaborative Studies of Nuclear Workers: The INWORKS Project                                                                    | David Richardson (UNC, USA)                          |
| (Concluding remarks) Current Knowledge and Future Directions of Nuclear Radiation Worker Studies                                               | Dominique Laurier (IRSN, France)                     |

## 第31回日本疫学会学術総会への参加報告

公益財団法人放射線影響協会  
工藤 伸一

第31回日本疫学会学術総会が1月27日から29日まで開催され、当協会からは古田が発表を行いました。当初は佐賀市において開催される予定でしたが、コロナ禍によりweb開催となりました。通常の学会に近い感覚で開催したいとの事務局の意向により、一般演題については録画済みファイルの閲覧に加え、リアルタイムでの口頭発表も行われました。参加者は質問等があればコメントとして記載し、発表者はそれについて回答するという形式です。

古田の発表内容は「全国がん登録情報2016年分とJ-EPISODE原子力施設作業員コホートのリンケージ」です。全国がん登録は2016年より開始された日本でがんと診断された人のデータを国が一元管理する制度です。今回の発表は、このがん罹患情報と、我々が解析対象としている原子力施設作業員コホートのリンケージにより、コホートのがん罹患情報を把握した結果について報告したものです。数年後に予定している解析では、従来行っていた死亡解析に加え、この情報を生かした

罹患解析も行うこととしており、より精度の高い結果が得られると考えております。

同学会ではEnglish Sessionが設けられ、また、発表言語は日本語ですがスライドの表記に英語を使用した発表も多く、海外の方への情報発信の点で有用と思われますので、今後このような形式が増えていくように思われました。

また、昨今では学会をwebにより開催することも定着しましたが、議論を活発に交わすことはやはり難しいと感じていました。その中で今回のようにライブ感のあるリアルタイムでの口頭発表が実施されたことは、コロナ禍における学会運営の在り方も進歩していることが感じられました。

次回の学会は2022年1月26日から1月28日に千葉で開催される予定です。

引き続きの継続参加が、放射線疫学調査結果の広報の観点から有用と感じました。今後とも調査内容の発信に向けて邁進する所存です。(了)

採用試験等で趣味を問われると、そのうちの一つとしてバードウォッチング(探鳥)と回答しています。実家が、富士山の麓の田舎で鳥の多い環境に生まれ育ったこともあります。今にして思えば、やはり鳥や動物が単に好きだったこと、カメラや双眼鏡等の光学機器を所有したかったからでしょう。日本野鳥の会の探鳥会に参加したことはありますが、会には属さず、ただ彼ら彼女らを観て可愛いと思い、囀りを聴いているのが楽しいだけなのですが、現在も地味に続けています。

私、個人としての探鳥の楽しみは、先ず、市街地で人間と共生している部分があるとはいえ、野生動物(人に飼育されたものが逃げ出して野生化したドバトのような例は除きます)の生態が観られ、時に野生を感じられることでしょう。野生の哺乳類となると、市街地ではタヌキ位しかお目にかかれません。最近、私が住む集合住宅等に、とても鳴き声・姿が美しいイソヒヨドリという、本来なら海辺の岩場等に生息する鳥が、たびたび姿を現しその美しいさえずりを敷地いっぱい響かせています。ネットで検索すると、やはり最近では建造物を崖に見立てて市街地にも進出しているようです。一方、住環境の変化で残念ながらスズメは激減しているようです。

又、住宅地で散歩していても容易に5~6種類位の鳥に出会え、通勤途中でも旅先でも、双眼鏡などなくてもそれなりに楽しめることでしょうか。一部の野鳥には「渡り」があるので、見つけられる鳥や聞こえてくる鳴き声も変わり、季節の移ろいを感じることもできます。

一方、カラスもれっきとした野鳥なのですが、嫌いな人は多いと思われます。私もあの人を観察するような目つきや威圧的な気配、不吉な感じの鳴き声はどうにも好きになれません。カラスの仲間(同じスズメ目、カラス科)で、黒とブルーグレイの姿をひらひらさせて水平に飛ぶ体長35センチほどのオナガという美しい鳥がいますが、そのオナガをカラスが襲っているところを目撃したこともあって、かなり怖い印象を持っていました。ところが、あの観察するような目つき等にも、理由があるようなのです。先日、NHKのEテレでアンコール放送されていたサイエンスZERO「“羽毛のある類人猿”カラス 驚異の知力に迫る」

という番組をたまたま観る機会がありました。カラスが道路にクルミを置いて自動車に轢かせて実を食べるという知的な行動は、都市伝説などではなく、事実として比較的有名な話ですが、20年以上カラスを研究してきた杉田昭栄 宇都宮大学名誉教授らの研究では、鳥類の中でも特にカラスは体と比較して大脳皮質の容積がとても大きく、確か人の3歳児くらいの判断力を持っていると紹介されていました。

番組では、人の顔を実際に見分ける(例えばAさんの顔の写真がついた箱の餌しか食べないが、Bさんの顔の箱には全く触れない)、二つの道具の仕組みを理解しそれらを組み合わせて餌を取る、自制心(目先の誘惑を我慢しないと、結果として餌が手に入らないことを理解し、一つ目のアクションに対しては自制して次を待つ)等の実験が紹介されていました。なるほど、あの目つきや気配も知能の高さによるものなのかと納得の瞬間でした。そうして、我が家の愛犬の行動と比べてみると、犬も2~3歳児程度の知能を持つと言われてはいますが、一部の能力(特に自制心(笑))については、よほどカラスの方が知的なのだなと思うのでした。カラスに対する見方が大きく変わりました。

写真は、記事の内容とは全然関係ないのですが、2018年9月に青森市の海沿いで撮った1枚です。見つけたときは、このフグがパンパンに膨れ白い球状だったため、樹脂製のボールか何かに見え、そんな物を食べさせてはいけないと近寄ったところ、そのボールが水をピューと噴き出してフグと判明、ちよつと贅沢なウミネコの食事風景でした。果たして鳥にはフグの毒は大丈夫なのでしょう。





## (公財) 放射線影響協会からのお知らせ

### 1. 助成・顕彰事業(公募)に係るお知らせ

当協会は、我が国の科学技術の進展及び国民保健の増進に寄与することを目的として、以下の3つの助成・顕彰事業を行っています。皆様のご応募をお待ちしております。

#### (1) 研究奨励助成金交付事業

研究奨励助成では、大学及び研究機関等において、放射線科学研究の分野における調査・研究を実施している研究者の研究課題に対して、研究費(図書、消耗品の薬品、器具、実験材料などの購入費用等)を助成しています。

#### (2) 国際交流助成事業

国際交流助成では、放射線影響に関する国際研究集会等における研究発表等のため海外出張する研究者、調査研究のため海外の研究機関に派遣される研究者及び我が国に招へいされる優れた外国人研究者に対して、旅費を助成しています。

#### (3) 顕彰事業(放射線影響研究功績賞・放射線影響研究奨励賞)

①放射線影響研究功績賞では、放射線科学研究の分野において顕著な業績をあげた研究者を、副賞を添え顕彰しています。

②放射線影響研究奨励賞では、放射線科学研究の分野において活発な研究活動を行い将来性のある若手研究者を、副賞を添え顕彰しています。

なお、詳細は協会ホームページ(<http://www.rea.or.jp/>)の「助成・顕彰」の項でご確認下さい。

### 2. 放射線管理記録の引渡しについて

RI等使用事業者は、法令により従事者の被ばく線量の測定記録および健康診断記録の保存が法令により義務付けられています。ただし、当該記録の対象者が従事者でなくなった場合又は当該記録を5年以上保存した場合には、国の指定した記録保存機関である当協会へ記録を引渡すことにより法令上の記録保存の義務が免除されます。また、RI等使用事業所で、RI等の使用を廃止した場合は、当協会へ記録を引渡すことが義務付けられています。

当協会では、引渡しを受けた記録を、厳正な管理の下に保管するとともに、記録に関わる本人からの開示請求等に対応しています。

なお、廃止措置での記録の引渡しの際に、保存しておくべき記録が紛失のため引渡せないケースが発生しておりますので、5年以上保存の記録については当協会へ順次引渡すことをお勧めいたします。

「RI等記録引渡しの手続き、料金等」のお問合せ先

(公財)放射線影響協会

放射線従事者中央登録センター RI等記録管理課

電話：03 (5295) 1790 e-mail：ri@rea.or.jp

URL：http://www.rea.or.jp/chutou/hikiwatashi.htm

## 主 要 日 誌

### 【人事異動】

#### ○放射線従事者中央登録センター

3月31日 退職(放射線従事者中央登録センター長)伊藤 敦夫  
退職(手帳管理課長)小沢 友康

### 【活動日誌】

#### ○総務部

3月5日 令和2年度第4回理事会(令和3年度事業計画及び収支予算並びに資金調達及び設備投資の見込みを記載した書類について等)(Webミーティング形式)  
3月19日 令和2年度第2回評議員会(令和3年度事業計画及び収支予算について等)(Webミーティング形式)

#### ○企画部

2月12日 令和2年度研究奨励助成金選考委員会(Webミーティング形式)  
2月24日 令和2年度放射線影響研究功績賞及び同奨励賞選考委員会(Webミーティング形式)

#### ○放射線従事者中央登録センター

2月17日 第14回除染等業務従事者等被ばく線量登録管理制度参加者協議会(令和

2年度事業報告及び決算見込み、令和3年度事業計画及び収支予算について等)(書面表決により議決)

#### ○放射線疫学調査センター

1月25日 令和2年度第1回調査研究評価委員会(Webミーティング形式)  
2月5日 令和2年度第2回あり方検討会フォローアップ委員会(Webミーティング形式)  
1月27日 日本疫学会 第31回学術総会「全国が  
ー29日 ん登録情報と原子力施設作業  
者コホートJ-EPISODEとのリン  
ケージ」のタイトルで発表(1/28)

### 【論文掲載】

#### ○放射線疫学調査センター

●2018年にJournal of Radiological Protectionに掲載された論文(Direct adjustment for confounding by smoking reduces radiation-related cancer risk estimates of mortality among male nuclear workers in Japan, 1999-2010)が2019年国連科学委員会報告の付属書A「Evaluation of selected health effects and inference of risk due to radiation exposure (放射線被ばくによる健康影響とリスクの選択的評価)」で引用

## 放影協ニュース 2021. 4, No.106

編集・発行 公益財団法人 放射線影響協会

URL: <http://www.rea.or.jp>

〒101-0044 東京都千代田区鍛冶町1丁目9番16号 丸石第2ビル5階

電話: 03(5295)1481(代) FAX: 03(5295)1486

#### ●放射線従事者中央登録センター

電話: 03(5295)1788(代) FAX: 03(5295)1486

#### ●放射線疫学調査センター

電話: 03(5295)1494(代) FAX: 03(5295)1485