

放影協 ニュース



2022. 4, No.110

令和4年度 事業計画・収支予算 (骨子)

令和4年度事業計画・収支予算は、令和4年3月11日に開催された理事会及び同年3月25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4年度はこれに基づき成果の益々の充実を期し、一層の努力をしています。

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443件となりました。令和4年度は、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21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31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4年度も引き続き両

◆◆◆目次◆◆◆

● 令和4年度事業計画・収支予算(骨子).....	1
● 令和3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	5
● 令和3年度放射線影響研究功績賞・放射線影響研究奨励賞贈呈式の開催.....	6
● 令和3年度放射線影響研究功績賞受賞業績の概要.....	7
● 令和3年度放射線影響研究奨励賞受賞研究の概要(1).....	13
● 令和3年度放射線影響研究奨励賞受賞研究の概要(2).....	17

● 令和3年度放影協開催講座「ICRPセミナー」の開催	21
● ICRP調査・研究連絡委員会 令和3年度「ICRP活動状況の概要報告会」	23
● 令和2年度 研究奨励助成金交付研究の紹介	25
● 日本疫学会第32回学術総会(Web開催)への参加報告	27
● 自由さんぽ いずれも中途半端な私の趣味	28
● (公財)放射線影響協会からのお知らせ.....	30
● 主要日誌.....	32

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4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。

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VI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4年度は令和3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4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4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3年度に引き続き計画的に住民票の写し等を取得し、生死確認を行います。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4年度も令和元年度、令和2年度、令和3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4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

各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4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4年度より水晶体等価線量の定期線量登録が追加されることから、定期線量登録やブラウザ上での経歴照会等の運用が混乱なく実施され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。

- (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5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、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継続して検討を行います。

- (4) 原子力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図るため、参加事業者による協議会を開催します。令和4年度は令和3年度の事業報告・決算報告及び令和5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・協議します。

- (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

る意見交換

登録管理制度及び手帳制度の適切な運用に資するため、手帳の運用や個人情報等の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4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書面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4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書面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等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」、「放影協ニュース」で公表します。

3 その他

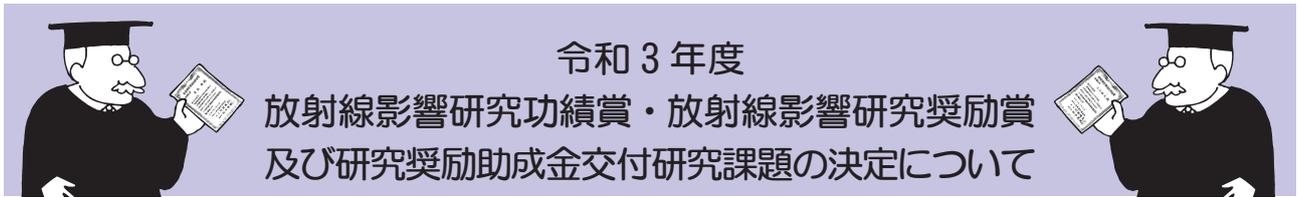
登録管理制度に関する調査研究委託業務

登録管理制度に関する調査研究委託業務を必要に応じて実施します。

令和4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	112,374
受取負担金	454,343
受取寄付金	2,635
雑収益	50
経常収益計	574,133
(2) 経常費用	
事業費	
役員報酬	15,358
給料手当	170,726
退職給付費用	8,153
法定福利費	28,960
通信伝送費	2,076
データ管理費	109,330
事務所借料	35,586
記録保管費用	3,000
諸掛費	83,778
減価償却費	13,611
事業費計	470,578
管理費	
役員報酬	21,462
給料手当	25,068
退職給付費用	5,255
法定福利費	6,503
事務所借料	12,956
諸掛費	34,518
管理費計	105,762
経常費用計	576,340
当期経常増減額	△ 2,207
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	△ 2,207
一般正味財産期首残高	503,520
一般正味財産期末残高	501,313
II. 指定正味財産増減の部	
受取寄付金	7,270
一般正味財産への振替額	△ 7,365
当期指定正味財産増減額	△ 95
指定正味財産期首残高	15,364
指定正味財産期末残高	15,269
III. 正味財産期末残高	516,582



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3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3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(申請時の所属)	受賞業績／研究課題
【放射線影響研究功績賞】 中村 典 公益財団法人放射線影響研究所 顧問	放射線影響研究への貢献：遺伝影響と発がん
【放射線影響研究奨励賞】 飯塚 大輔 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門放射線医学研究所 放射線影響研究部発がん動態研究グループ 研究統括	新規放射線生体応答因子の探索及び放射線発がんメカニズムの解明
【放射線影響研究奨励賞】 南 璣旻(NAM, Jin-Min) 京都大学大学院生命科学研究科 附属放射線生物研究センター 准教授	放射線影響による細胞外微小環境のリモデリングを担う小胞輸送メカニズムの解明

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3年度は次表のとりの4件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	清水 直登 広島大学大学院 助教	放射線が誘発するDNA二本鎖切断の修復中間体解消機構の解明
2	鈴木 芳代 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 主幹研究員	重イオンマイクロビーム組織形状照射による線虫の放射線応答組織の探索
3	月本 光俊 東京理科大学 教授	放射線治療効果最大化を目指した「プリン受容体活性制御による細胞障害強度コントロール法」の分子基盤の確立
4	福永 久典 北海道大学 特任准教授	加速器型ホウ素中性子捕捉療法における ¹⁰ B - BPA細胞内濃度・分布と細胞周期依存性に関する研究

令和3年度
放射線影響研究功績賞・放射線影響研究奨励賞
贈呈式の開催

当協会では、放射線影響研究功績賞受賞者の中村典先生、放射線影響研究奨励賞受賞者の飯塚大輔先生及び南璣旼先生をお招きして、令和4年2月25日(金)、Webミーティング形式によるオンライン贈呈式とお祝いの会を開催いたしました。

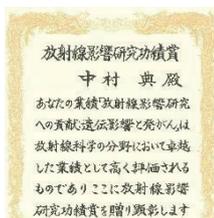
はじめに、佐々木理事長から授賞に際しての挨拶として本賞の歴史と受賞者に対する期待等についてお話をした後、受賞者及び当日出席の選考委員の方々を紹介しました。続いて、選考委員及び事務局職員がモニター越しで見守る中、受賞者お一人ずつに佐々木理事長から賞状等の贈呈を行い、出席者の温かい拍手を受けました。

スクリーンショットで関係者一同の記念撮影をした後、受賞者お一人ずつ、受賞に際しての所感を述べるとともに受賞業績概要についてオンライン発表が行われました。

その後、選考委員の先生方から講評をいただき、また発表に関連する質問や意見交換等が行われました。COVID-19の影響で昨年に引き続きオンライン贈呈式となりましたが、終始温かい雰囲気です式が執り行われました。また、受賞者3名からは、贈呈式は大変光栄に感じた、今後も研究に一層励みたい等の感想が寄せられました。



盾、賞状、目録などを授与する
佐々木理事長



功績賞：中村典先生



奨励賞：飯塚大輔先生



奨励賞：南璣旼先生

放射線による突然変異と発がん

公益財団法人 放射線影響研究所
顧問 中村 典

放射線は突然変異を起こす

これはRussellらによるマウスの特定遺伝子における照射実験から明らかだ(図1)。その方法は、放射線を照射した正常マウスを、既存の毛色などの劣性突然変異を7種類組み込みホモ状態にした白マウス(テスターと呼ぶ)と交配するもの。次世代は全ての遺伝子に関してヘテロ状態になるので、外見적으로는正常になる。しかしもしも、照射したマウスの精子(あるいは卵子)において、7個の正常遺伝子のどれかに突然変異を生じたら、次世代(F1)ではその遺伝子だけが変異した個体が生まれる(そのような個体は毛色などの外見で容易に判別できる)。

そのようにして、数100万匹ものマウスを使い、10年以上の歳月を費やして実験が行われた。さしずめ、NASAの月面探査にも似た大実験であった。そして分かったのは、精原細胞の場合、遺伝子当たりの突然変異率は1Gy当たり 2×10^{-5} 程度(10万匹につき2個)のレベルということだった(図2)。しかし遺伝子によって変異頻度には相当な違いがあった。その後、他の遺伝子についても実験が積み重ねられ、30個以上の遺伝子について突然変異誘発実験が行われ、その平均値は7遺伝子の平均の半分の 1×10^{-5} /Gyに下がった(1)。では、ゲノムに2万個以上あるとされている遺伝子の平均はどうなるのだろうか？

この問題に取り組むため、放影研では、浅川順一博士が中心となってDNAの2次元電気泳動という手法を用いて、1匹のマウスについて1000個もの遺伝子(正確にはゲノム断片)を調べる計画を立てた。Russellらの7遺伝子のデータに基づいて計算した所では、半年くらいで結果が出て、論文にできると期待した。ところが、いざ実験を始めてみると、なかなか突然変異は見つからず、結果的には

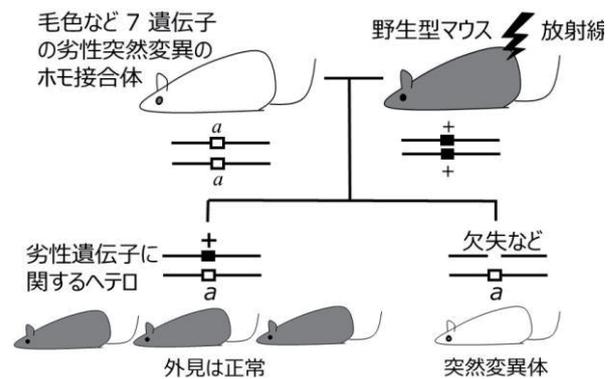


図1 マウスの特定遺伝子座法による突然変異の検出。多くの次世代(F1)マウスの中から、まれな突然変異個体を見分けるため、識別の容易な毛色などの遺伝子が使われた。

数年を費やすミニ大実験となってしまった。振り返って思うに、想定に未熟な点が多くもあった。後になって知ったことだが、1980年の米国BEIR-III報告書では、「Russellらが用いた特定遺伝子座法は、変異することが分かっている遺伝子を検査対象としているわけだから、そのことだけですでにゲノムに多数存在している遺伝子の代表とは見なされない(2)」というコメントがあった。結局のところ、論文が出版された時には、計画を立ててから10年が経過していた。ひとつの研究に、技術員を含めて数名が10年もかかり切りになったのは、放影研ならではであったと思う。

この研究からは、ゲノムDNAを特定の制限酵素で切断して生じた1000個のDNA断片に起こる欠失型突然変異率は、 1×10^{-6} /Gyくらいと考えられた(3)。Russellらの7遺伝子における平均突然変異率の約1/10ということになる。ゲノム遺伝子の突然変異率の平均が予想したよりも相当低いという事実は、実験者を泣かせるものであった。が、他方で、これ

は人類にとってはいいニュースに違いなかった。

放射線による突然変異が生じない細胞もある

では、メスの方はどうなっているかという
と、Russellらによる7遺伝子に関する膨大な
データがあって、精原細胞と同等もしくはそれ
以上の頻度で突然変異を生じている(図2)。

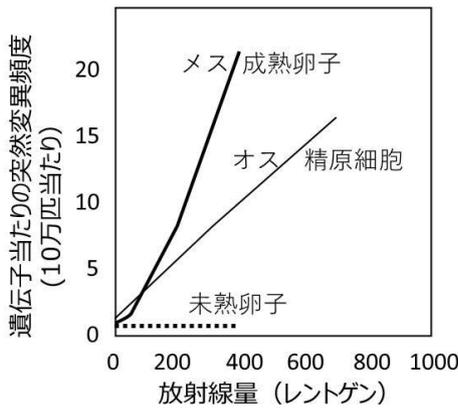


図2 マウス特定遺伝子座における急性の放射線照射による突然変異誘発の線量効果関係。

ただし、これは成熟卵子(照射後6~7週
間以内の受胎。成熟途上の卵子も含まれる)
の話であって、不思議なことに、7週以降の
受胎(未熟卵子)では全く突然変異が誘発され
ない(図2の点線)(4)。この変異が誘発され
ないという事実は、いくつかの論文として公
表されてはいるのだが、普段余り取り上げら
れない。放射線の影響が見られないのだから、
その理由を研究する人も出てこなかったため
だろうと思う。私自身、総説を何度か書いた
が、恥ずかしながら初期の総説ではこの事実
を書き忘れていた(5,6,7)。

この放射線によって突然変異が誘発できな
いという現象は、マウスの未熟卵子に限られ
た話なのか、それともヒトを含む哺乳動物全
体に普遍的に当てはめられる現象なのかをめぐ
って、1970年代に議論があった。というの
は、マウスの未熟卵子にはもうひとつ際立っ
た特徴があって、それは低線量放射線により
大変アポトーシスしやすいという性質だ(高
感受性の時期だと、わずか15 cGyで90%が死
ぬ)。その意味するところは、DNAが傷つい
たら細胞ごと廃棄しているのではないか、も
しそうだとしたら、ヒトの未熟卵子はアポ
トーシス高感受性ではないので、突然変異に

関してはマウスとは逆に高感受性かも知れな
い。即ち、マウスの未熟卵子の突然変異誘発
に関する抵抗性を、ヒトに当てはめるわけに
はいかなくなる。

この可能性は、いくつかの具体的な観察結
果に基づいて、やんわりと否定される(2)の
だが、「だからヒトでも変異は誘発されない
だろう」という根拠に欠けるところがあった
ため、2001年のUNSCEAR報告書(1)では、「精
原細胞と同等もしくはその半分のリスクが
あると考えておこう」というスタンスにとど
まった。

最近になって、思いもしなかった分野の研
究から、この原因が分かってきた。それは低
酸素である。近年の試験管内における細胞分
化の研究から、マウスiPS細胞とマウス卵巣
の体細胞とを混合して培養すると、iPS細胞
が受精可能な卵子に分化することは分かって
いた。しかし休止期状態は実現できていな
かった。そこに、九州大学のグループが低酸
素条件を加えたところ、休止期が実現でき
たのだ(8)。よく知られているように、低酸
素環境にある細胞は、放射線の効果を生じに
くい。例えば、がん組織における低酸素細胞は、
放射線治療後の再発にかかわりがあると信じ
られている。このことを念頭において卵巣に
関する論文を調べてみると、未熟卵子は卵巣
の中央部ではなく周辺部に偏在しており、そ
の周辺部は組織が固く血管もなく低酸素であ
ろうと言われていた。しかし実際に卵巣に電
極を刺して酸素濃度を測定することは、技術
的に難しく、実現されていない。未熟卵子は、
幹細胞のような分裂能力はもっていないが、
長期生存を義務づけられているという点では
幹細胞と似ている。幹細胞同様、低酸素環
境を好むのは理にかなっている。この問題は、
近年、HIF(Hypoxia Inducible Factor)と呼ば
れるタンパク質が見つかって、がん治療の分
野でも難治性のがんに対する武器になるかも
知れないので関心が高まっている。このよう
な次第なので、未熟卵子が低酸素環境にある
と証明されるのは時間の問題だろうと思う。
もしそうなれば、ヒトの場合も、未熟卵子は
卵巣の周辺部に偏在しているので、マウスと
同じメカニズムが適用できるだろうと思う。

放射線と生殖細胞突然変異のまとめ

放射線の遺伝的影響に関して、ヒトにおけ

る事情も含めてまとめると、次のようになるのか。

- ① ヒトにおける劣性突然変異は、マウスのようなマーカーとなる遺伝子がないので、ゲノム検査でしか調べられない。
- ② ヒトの場合は未熟卵子の被ばくが多い（被ばく後1年以上経ってからの受胎）ので、放射線の遺伝的影響が発生しにくい素地がある。
- ③ ヒトにおける優性突然変異は、奇形、死産、周産期死亡、染色体異常が調査対象だが、これまでの調査で親の被ばくの影響が示唆されたことはない（原爆被爆者とがんサバイバーについては総説5-7、9、チェルノブイリ事故の被ばく者については文献10）。また、ヒトの奇形は流産しやすい特徴があるが、マウスは多胎なので、異常胎児を選んで流産はできない。
- ④ ヒトのゲノムは自然突然変異が蓄積していて品質管理ができない。自然状態で奇形が新生児の1～3%に見られるのに対して、マウス精原細胞の1 Gy照射により次世代に生じる奇形などの合計頻度は、0.34%と推定されている(1)。
- ⑤ 将来、原爆被爆者の親子を対象に、ゲノム調査が行われるだろうが、見つかる可能性があるのは劣性のものだから、新規に患者が増えるわけではない。
- ⑥ ゲノム調査には倫理面での配慮が重要。かつて、被爆者とその家族に対して結婚や就職の差別があった。それを再び繰り返してはならない。

2番目の課題：放射線はがんを誘発するか？

放射線被ばくによる発がんリスクの表示といえば、相対リスク（RR）だが、疫学者以外でその具体的な内容まで知る人は余り多くはないと思う。相対リスクとは、放射線被ばく群と対照群におけるがん死亡率の比で表されるものだ。

気になっていたこと

ABCC・放影研で行われてきた原爆被爆者の疫学調査によると、RRは被ばく後の年数の増加につれて低下することが知られている。しかし、なぜRRが低下するのか？については、何も語られてこなかった。これは偶然なのか、それとも必然なのか？

門外漢である私がこの問題を考えるようになったのは、2010年から毎年夏に開催してきた「生物学研究者のための疫学研修会」によるところが大きい。会社なら当然受けるはずのオリエンテーションも受けないうまで、放影研で定年退職に近い年齢になったのだったが、疫学の初歩すら聞いたことがなかった。自分自身がそのようなていたらしくだったので、ましてや放影研以外の生物研究者はいかばかりかと思い、企画を提案したら、すぐに採択された。米国では、数日かけて疫学の研修会が毎年開催されていると聞かされていたが、私の提案は疫学の研究者を養成することではなく、生物研究者に気楽に疫学の調査結果を理解してもらえよう下地を整え、両分野の間のギャップを減らしたいという気持ちであった。

疫学研究者による講義だけでは議論が産まれないので、私自身が疫学の思考方法を身につけて、参加者に何かメッセージを残せないかと考えて、いろいろと講義も試みた。が、初期のころのスライドを見直してみると、冷や汗が出てくる。ようやく自分でも形になったと思うような内容になるまでに10年近くもかかってしまった。時々学会で、古い友人に出会い、「疫学研修会に来てよ」と言うと、「最初のころに参加したよ」と言われる。恥ずかしながら、「最初の頃の私の講義内容はひどいものだったので、もう一度来てよ」と答えるしかない。

RRが下がるわけ

もつれた糸を解きほぐす最初の手がかりとなったのは、死亡率曲線を前倒ししたら、RRは必然的に低下するという事実であった。ということは、RRの低下は偶然ではなく必然だと直感して、論文を書いて投稿した。が、結果はリジェクトだった。リジェクトには誰だって腹が立つが、今回は細かい揚げ足取り的なコメントが数ページにわたって綿々と綴られていて、中には容易に反論できるものも多かったが、リジェクトではそれもできなかった（editorに直訴する手も考えたが、そのために費やす時間が惜しかった）。残念なことだが、放射線研究の世界は、区割りが出来上がっていて、よそ者は歓迎されない世界に思えた（とはいえ、振り返ってみると、未完成のところがあったのも事実だが）。

そのような雑多なコメントの中に、唯一考えさせられるコメントがあった。それは、「早期化するの、一部の個体なのか、集団全体なのか明瞭でない」というものだった。それからしばらくの間、このコメントの回答を探し求めた。そしてある時気づいたら、回答は目の前にあった。

見つけたのは、普段から見慣れたマウスの生存率曲線のグラフだった(図3)。放射線被ばくにより平均寿命が短縮することは1960年代からよく知られており、その原因は、全般的な加齢ではなく、大半が悪性腫瘍によるものだ。重要な点は、放射線被ばく群の生存曲線は、コントロール群の曲線が平行移動している所だが、残念ながらその意味について深く考えられてこなかった！この平行移動は、相対リスクでいうところの「一部の個体に影響を生じた」という考えでは説明ができなくて、「全ての個体に影響を生じた」と考えるべきであることは自明であったのに。全ての個体に影響が出るとしたら、突然変異説で説明できないことは明らかだ。そこで放射線発がんの炎症説がもっともフィットする(11)。

放射線炎症説の誕生

そういう目で文献を探すと、すでに多くの研究が行われていた。放射線生物学という学問は偏狭な世界であったと反省。それ自体では自己完結できない狭い世界だったのだ。最初に手応えを感じたのは、マウスの腫瘍を移植する際、あらかじめ放射線を少々(5 Gyを超えない程度。当てすぎると逆効果になる)照射しておく、移植した腫瘍の増殖がよくなるという論文を目にした時だった。その後多くの論文を紹介してきた(12)が、最近では、環境科学技術研究所で行われた研究が興味深い。

B6C3Fマウスは、半数近くが悪性リンパ腫により死亡することが知られている。低線量率で400日かけて、合計8000 mGyの放射線を照射されたマウスは、平均寿命が100日短縮するが、悪性リンパ腫による死亡も100日早期化した(図4A)(14)。しかしだ、これらの情報は、死亡したマウス(または、もうすぐ死ぬと分かったマウス)の解剖により明らかになったことで、いつがんの芽が生じたかを語るものではない。そこで、定期的に生きているマウスを解剖するという、余り行われた

ことのない実験が行われた。そして分かったことは、悪性リンパ腫細胞の出現は、放射線照射があろうがなかろうが、同じ時期に生じていたのだ(図4B)(15)。つまり放射線は、腫瘍細胞の早期出現を促すのではなくて、自然に生じた悪性細胞の増殖を助けて、死亡時期を早めることが、とてもきれいに示された(図3Cも参照)。

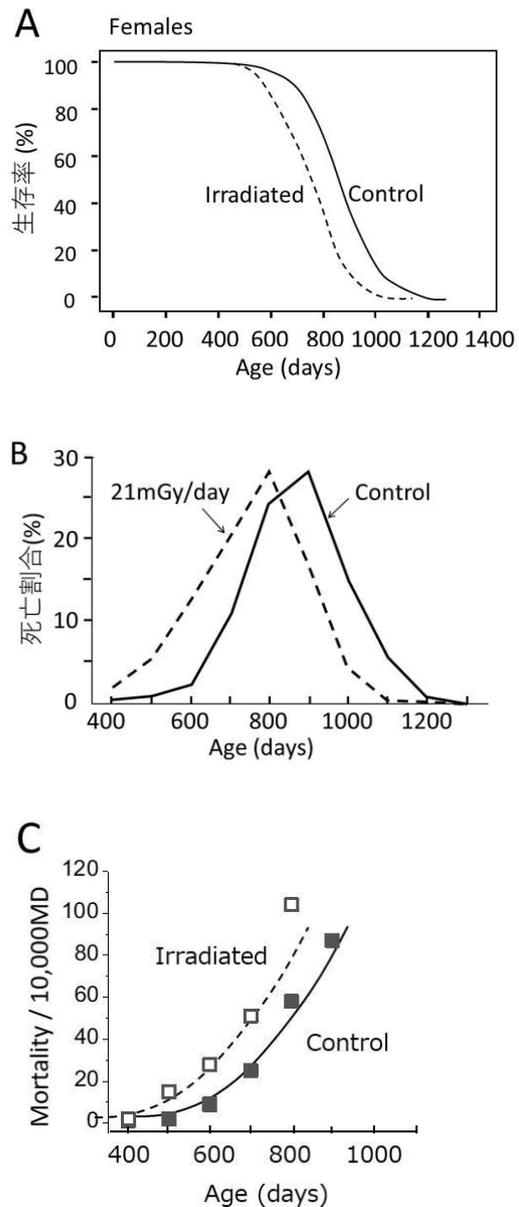


図3 マウスを平均 20 mGy/day で 400 日照射した場合の (A) 生存率曲線 (13)、(B) 100 日ごとの全腫瘍死の割合 (14)、(C) 全死亡率 (11)、□は観察値、破線は control 群の線を 100 日若年方向に平行移動したもので、観察値とよく合っている。

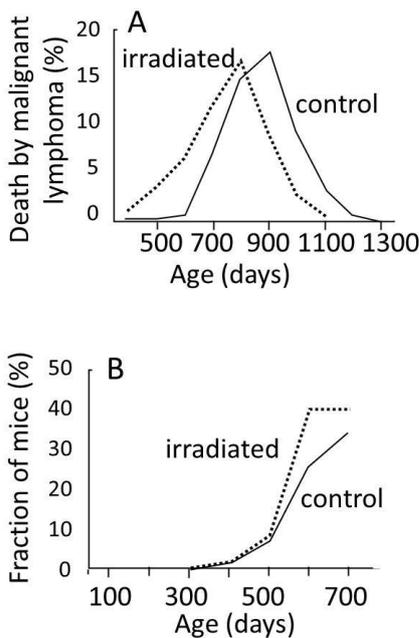


図4 A) 死亡後の解剖による悪性リンパ腫の死亡割合 (14)、B) 定期的な解剖による悪性リンパ腫を生じた個体の出現 (15)。低線量率下の照射で、合計線量は 8 Gy。

放射線発がんは抑制できる

従来の放射線発がん = 突然変異誘発説では、突然変異を元に戻すことは不可能なので、被ばくしたらその後はただ頻繁に健康診断を行って、がんの早期発見に努めるしか手がないと思われていた。ところが、もし放射線は、自然発生した腫瘍細胞に炎症という援助を与えて増殖を促す結果、見かけ上、がんリスクが増大しているとしたら、話はまったく違ってくる。炎症を抑制できるような努力をすれば、発がんリスクも減らせる道があることになる。実際、過去にそうした研究はあるのだが、私を含めて諸家の注目するところにはならなかった。やはり、研究者を引き付けるためには、各人の持っているパラダイムが揺さぶられるような説得性をもった論理が必要ということかと思う。

放射線の発がん作用は、広く恐れられているところではあるけれども、強力な化学発がん剤と比べたら、その作用は相当弱いものと言える。例えば、図5に示したのは、ジメチルベンズアントラセン (DMBA) 投与によりラットに生じた乳がんの発生を示したもので、投与後わずか30日で頻度増加が始まり、100日で100%に達する。これに対して放射線では、最も発がんに関する感受性が高い生後

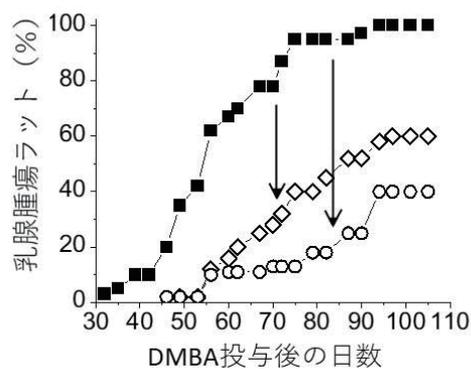


図5 ラットに DMBA を投与した後の乳がん頻度 (■)。投与後わずか 100 日で 100% の個体に腫瘍が発生している。◇は DMBA 投与後に ibuprofen を、○は celecoxib を餌に加えた場合 (16)。

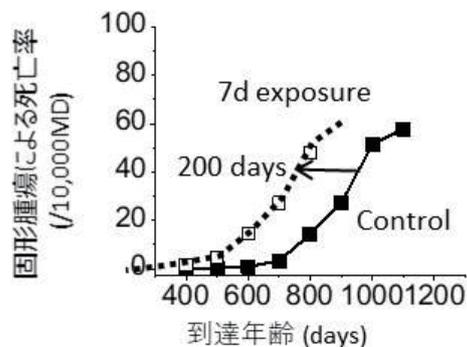


図6 生後7日目のメスマウスに 1.9 Gy を照射した場合の固形腫瘍による死亡率。■は control 群、□は照射群、点線は control 群のカーブを 200 日平行移動したもの (17)。

7日目のマウスですら、何と照射後400日も経たないと影響が見えてこない(図6)。

更に、図5で興味深いのは、DMBA投与後にイブプロフェン (IPF: ◇印) やセレコキシブ (CCB: ○印) を投与した場合の結果である。IPFやCCBは、どちらも炎症の原因となるプロスタグランジンE2 (PGE2) 産生に関わるシクロオキシゲナーゼCOXの阻害剤である。COXには1型と2型があり、1型は常在型、2型は誘導型で、PGE2産生に関わるのは2型の方である。アスピリンは、1型と2型の両方に作用するので胃腸に副作用が出やすいけれども、低用量アスピリンは結腸がんの予防に効果があると言われている。そこで2型にだけ作用する薬の開発が行われ、中には臨床試験にまで進んだものもあった。しかし試験の途中で重篤な副作用が判明し、試験は中

止された。そういう訳で、長期にわたって安心して使用できるCOX-2の特異的阻害剤はまだないが、DMBAの発がん作用を減らせるのだから、放射線の作用も減らせるに違いないだろうと思う。21世紀における放射線研究として大事なテーマだと思う。

炎症説の例外

以上述べてきた放射線の炎症誘発による発がんの早期化作用の考えは、年齢の5乗位の割合で増加する多くの悪性腫瘍についての話で、白血病のような被ばく後早期に発生するものは当てはまらない。

謝辞

広島および長崎の放射線影響研究所（放影研）は、日本の厚生労働省（厚労省）ならびに米国のエネルギー省（DOE）により資金提供を受けている公益財団法人である。この論文は放影研の研究計画書〔RP1-75, 7-85〕に基づいている。表明された見解は著者の見解であり、必ずしも両国政府の見解を反映するものではない。

参考文献

- 1) UNSCEAR Report. Hereditary Effects of Radiation. United Nations, New York, 2001.
- 2) BEIR III. The effects on populations of exposure to low levels of ionising radiation. 1980, New York.
- 3) Asakawa J. et al. A genome scanning approach to assess the genetic effects of radiation in mice and humans. *Radiat Res* 161; 380-90, 2004.
- 4) Russell WL. Mutation frequencies in female mice and the estimation of genetic hazard of radiation in women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 74:3523-7, 1977.
- 5) Nakamura N, et al. Radiation effects on human heredity. *Annu Rev Genet*. 47:33-50, 2013.
- 6) Nakamura N. Why Genetic Effects of Radiation are Observed in Mice but not in Humans. *Radiat Res*. 189:117-27, 2018.
- 7) Nakamura N. History of radiation genetics: light and darkness. *Int J Radiat Biol*. 95:999-1014, 2019.
- 8) Shimamoto S, et al. Hypoxia induces the dormant state in oocytes through expression of Foxo3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 116:12321-6, 2019.
- 9) 放射線被曝者医療国際協力推進協議会：「原爆放射線の人体影響第2版」文光堂 2012年。
- 10) Yeager M, et al. Lack of transgenerational effects of ionizing radiation exposure from the Chernobyl accident. *Science*. 372:725-9, 2021.
- 11) 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*. 93: 20190843, 2020.
- 12) Nakamura N. Reexamining the role of tissue inflammation in radiation carcinogenesis: a hypothesis to explain an earlier onset of cancer. *Int J Radiat Biol*. 1341-1351, 2021.
- 13) Tanaka S et al. No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates. *Radiat Res*. 160:376-9, 2003.
- 14) Tanaka IB 3rd, Tanaka S, Ichinohe K, et al. Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of gamma rays. *Radiat Res*. 167:417-37, 2007.
- 15) Tanaka IB III et al. Pathology of serially sacrificed female B6C3F1 mice continuously exposed to very low-dose-rate gamma rays. *Radiat Res*. 187:346-60, 2017.
- 16) Harris RE, et al. Chemoprevention of breast cancer in rats by Celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor. *Cancer Res*. 60:2101-3, 2000.
- 17) Sasaki S, Fukuda N. Temporal variation of excess mortality rate from solid tumors in mice irradiated at various ages with gamma rays. *J Radiat Res*. 46,1-19, 2005.

新規放射線生体応答因子の探索及び放射線発がんメカニズムの解明

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
放射線影響研究部 飯塚 大輔

1. はじめに

著者は学生時代を過ごした北海道大学を含め、広島大学ならびに量子科学技術研究開発機構において一貫して放射線生物・影響学に関する研究を行ってきた。放射線生物・影響学に関する学問領域では、放射線細胞致死効果のメカニズム解明、生物学的線量評価法の新規開発を目指した新規放射線生体応答因子の探索や放射線発がんメカニズム解明など取り組むべき重要な課題が残されており、それらについてこれまで精力的に取り組んできた。その一部について概要を紹介したい。

2. 生物学的線量評価法の新規開発を目指した新規放射線生体応答因子の探索

2011年3月に発生した東日本大震災に伴う東京電力福島第一原子力発電所事故では急性放射線障害の治療を必要とする被災者は幸いにも現れなかったが、大規模な原子力災害での迅速かつ簡便な被ばく線量評価法の確立は喫緊の課題である。それは被ばく線量により現れる障害が異なるため、被ばく線量に応じた治療方針の立案が必要になるためである。そこで著者らはマウスをモデルとし、非侵襲的に採取できる尿中に被ばく線量を推定できる分子を見出すべく、泉俊輔教授ら(広島大)との共同研究にて、高感度質量分析計を用いた解析を行った(図1)。その結果、hepcidin-2、adipsinならびに1-methylhistamineなどの分子の変化をそのメカニズムとともに明らかにし報告した(図2)。

hepcidin-2は被ばく群、非被ばく群マウスから得られた尿をそれぞれ高速液体クロマトグラフィーでフラクションごとに分離し、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛

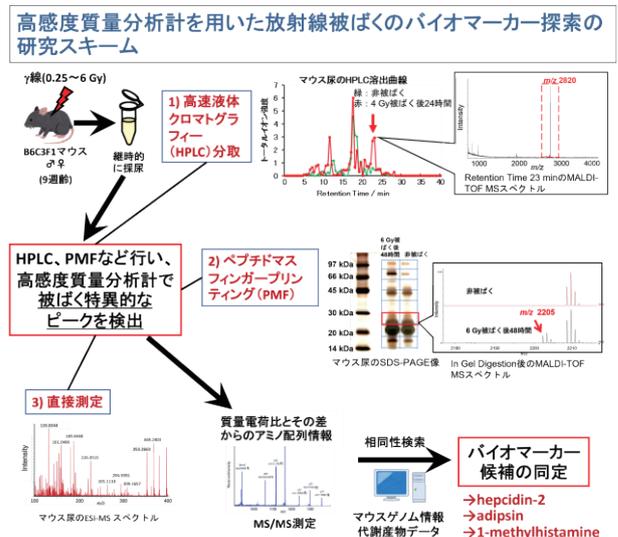


図1 放射線被ばくのバイオマーカー探索の研究スキーム

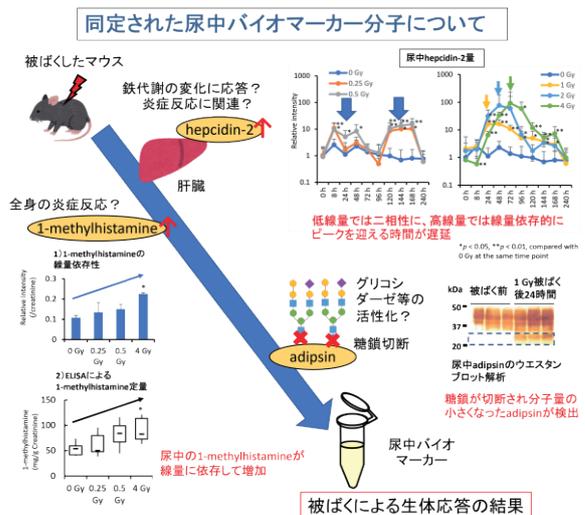


図2 同定された尿中バイオマーカー分子とその変化について

行時間型質量分析計 (MALDI-TOF MS) で各フラクションに含まれる総イオン強度を比較し、被ばく特異的なフラクションから同定した (1)。hepcidinにはhepcidin-1とhepcidin-2が存在することが知られている。マウスにはhepcidin-1とhepcidin-2が存在するが、ヒトやラットにはhepcidin-1しか存在しない。hepcidin-1はよく研究されており、体内の鉄の量を調節する重要な分子であるが、一方でhepcidin-2についてはほとんど機能が明らかとなっていない。著者らは尿中hepcidin-2が250 mGy以上で有意に増加するのに加え、被ばく線量により異なる増加パターンを示すこと、さらに肝臓におけるhepcidin-2遺伝子発現量の増加パターンとが類似することを見出した。

次に、adipsinは被ばく群、非被ばく群マウスから得られた尿をそれぞれドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) により分離し、分子量ごとにゲルを切り出し、Trypsinによるゲル内消化を行い、MALDI-TOF MSにて被ばく特異的なマススペクトルから同定した (2, 3)。adipsinは補体因子Dとしても知られ、補体活性化の第二経路における律速酵素である。adipsinは血清糖タンパク質であり、著者らは放射線被ばくにより修飾された糖鎖が切断されることを見出した。この糖鎖切断は250 mGy以上で引き起こされることを見出した。

最後に、1-methylhistamineは被ばく群、非被ばく群マウスから得られた尿をそれぞれ直接エレクトロスプレーイオン化フォーリエ変換型質量分析計にて測定し、マススペクトルの比較を行うことで同定した (4)。1-methylhistamineはhistamineの代謝物であるが、histamineは炎症時にマクロファージや好中球から産生され、即時型アレルギー反応に関与していることが知られている。histamineと1-methylhistamineが線量依存的に尿中で増加することを前述の質量分析計で明らかにするとともに、ELISAを用い1-methylhistamineを定量することで、有意に尿中で増加することを見出した。

以上の結果から、被ばくしたマウスでは主に被ばくにより引き起こされる炎症反応を介してこれらの分子の変化が引き起こされると推測される。これらの知見は、必ずしも直接ヒトの被ばく線量推定に資する成果では

ないが、放射線被ばくの生体応答機構の理解が進むことで、将来的に新たな生物学的線量評価法の確立が期待される。

3. 放射線誘発乳がんメカニズム解明

原爆被爆者の疫学調査から、乳腺は放射線発がんリスクの高い臓器として知られている。しかしながら、その分子メカニズムについてはほとんど明らかになっていない。そこで著者らは乳がん感受性の高いSprague-Dawley (SD) ラットに対し、胎児期を含む様々な週齢で放射線を照射し、そのラットに出来た乳がんの病理組織学的解析に加え、マイクロアレイを用いた網羅的なゲノムコピー数異常の解析、遺伝子発現ならびにマイクロRNA発現解析を行った。

アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション (アレイCGH) を用い、ゲノムDNAの増幅や欠失を指すゲノムコピー数の網羅的解析を行ったところ、4番染色体トリソミー、5q32領域 (p15Ink4b, p16Ink4a遺伝子含む) ならびに3q35q36領域の欠損が解析した14腫瘍のうちそれぞれ2 ~ 3個の腫瘍に観察された (図3)。これらの異常は、非被ばく群に発生した腫瘍では観察されなかったことから、放射線被ばくに特徴的であることが示唆された。また、全ゲノムにわたる欠失の増加が放射線誘発乳がん有意に観察された。p15Ink4b,

アレイCGHを用いた、Sprague-Dawley (SD) ラットに生じた放射線誘発乳がんのDNAコピー数異常の解析結果とそこから見いだされたp16Ink4a/Rb経路の破綻

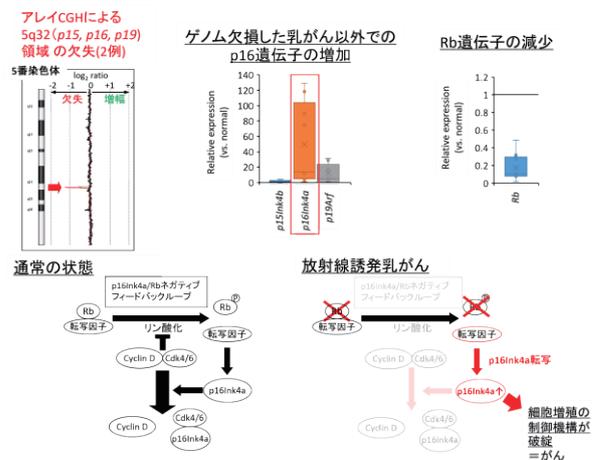


図3 アレイ CGH を用いた放射線誘発乳がんの網羅的なゲノムコピー数異常の解析と、そこから見いだされた p16Ink4a/Rb 経路の破綻

p16Ink4a遺伝子はcyclin-dependent kinase (cdk) 阻害剤であり、Cdk4またはCdk6と結合すると、これらのキナーゼのCyclin D1への結合が阻害され、Cdk4/6が介するRbのリン酸化が阻害される。Rbは転写因子E2Fとの結合により細胞周期のG1期進行に関与していることから、p15Ink4b, p16Ink4a遺伝子はG1期停止を引き起こす。意外なことに5q32領域の欠損が見られた乳がん以外では、正常組織に比べp16Ink4a遺伝子mRNAならびにたんぱく質の発現が増加していた。プロモーター領域のメチル化や遺伝子変異ではその発現異常を説明できなかったが、Rb遺伝子のmRNAならびにたんぱく質の発現が減少していた。前述の通り、Rbたんぱく質は、p16Ink4aたんぱく質の下流で細胞周期を制御するがん抑制遺伝子であり、ネガティブフィードバックによってp16Ink4a発現を抑制することから、放射線誘発ラット乳がんにおいてp16Ink4a/Rb経路が不活性化されていることが示唆された(5)。

21～23塩基長の一本鎖RNAであり、主に標的とする遺伝子の発現抑制を行うマイクロRNA (miRNA) の発現異常は、乳がんを含むさまざまながんに関連している。著者らは、γ線照射 (2 Gy) によって誘発された8つの乳がん、8つの自然発生乳がん、7つの正常乳腺組織の凍結サンプルを対象に、マイクロアレイ解析を行った。その結果、放射線誘発乳がんでは、少数のmiRNAが特徴的に過剰発現していることがわかった(図4)。定量RT-PCR解析により、放射線誘発乳がんでは、miR-135b, miR-192, miR-194およびmiR-211が、自然発生乳がんや正常乳腺組織と比較して、有意に発現が上昇していることが確認された。また、miR-192とmiR-194の発現は、ヒト乳腺上皮細胞株と比較して、ヒト乳がん細胞株で増加していた。阻害剤を用いてmiR-194の発現レベルを低下させると、MCF-7およびT47D乳がん細胞において、わずかではあるが有意な細胞増殖の抑制と、腫瘍抑制因子として作用すると考えられているいくつかの遺伝子の発現の上昇が認められた。これらのデータは、放射線誘発ラット乳がんには、細胞増殖を促進するmiRNAの異常な発現が関与していることを示唆している(6)。

放射線被ばくした細胞のうち、がんにつながるのはほんの一握りの細胞である。「被ばくした細胞のうち、どうして“その”細胞が

miRNAマイクロアレイとqPCRにより、放射線誘発乳がんのみ増加するmiR-135b、miR-192、miR-194ならびにmiR-211が同定され、miR-194が細胞増殖能に関与していた

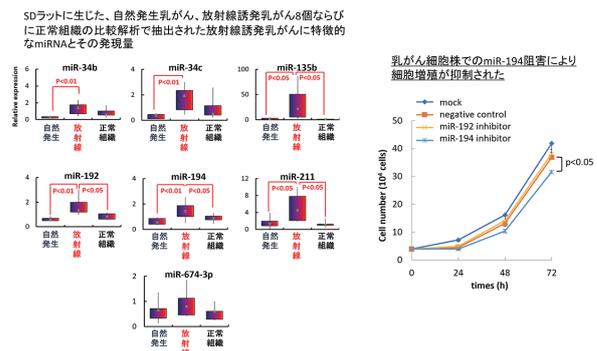
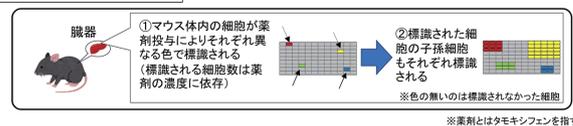


図4 miRNA マイクロアレイを用いた放射線誘発乳がんにおける網羅的解析とその機能解析

細胞系譜追跡実験の原理と発がんとの関連

細胞系譜追跡実験の原理



細胞系譜追跡と発がんとの関連

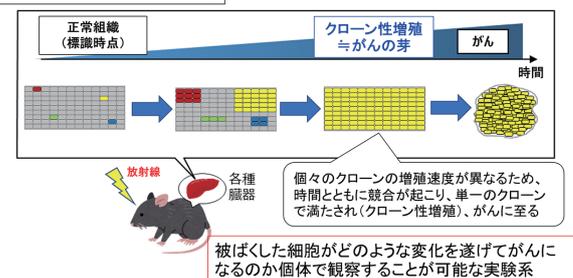


図5 細胞系譜追跡実験の原理と発がんとの関連

んの起源になるのか」はわかっていない。これを明らかにするには細胞死、細胞増殖、分化異常や細胞競合などの発がん過程で起こる組織内の「細胞動態」を捉えることが必要である。実験動物の体内で薬剤投与により特定の増殖性の細胞に標識を付けることで、その子孫細胞も同様に標識されるという細胞系譜追跡実験で、放射線誘発乳がんに至る動態を明らかにする研究を行っている(図5)。乳管は2種類の上皮細胞である基底細胞と内腔細胞で構成され、ケラチン14とケラチン8がそれぞれのLineage マーカーとして知られている。ケラチン14またはケラチン8の発現細胞でTamoxifen投与によりCreリコンビナーゼが機能するとレポータータンパク質(例えば

tdTomato赤色蛍光タンパク質)が恒常的に発現するマウスを用いた。これらのマウスにおいて、時間経過とともに、それぞれの細胞由来のクローンが拡大する傾向にあったが、放射線照射はそのクローンサイズを有意に抑制した。現在、そのメカニズムについて解析を行っている。これらの研究が進むことで、被ばくによる発がんメカニズムが明らかとなり、メカニズムに基づく発がんリスクの解明が進むものと期待される(米国放射線防護審議会(2020))。

4. まとめ

生物学的線量評価法の新規開発を目指した新規放射線生体応答因子の探索については、高感度質量分析計を用いることで、被ばくしたマウスから得られた尿中で変化する分子を複数同定することができた。それらは主に炎症反応に起因することが示唆された。また、放射線誘発乳がんメカニズム解明については、マイクロアレイを用いた網羅的解析技術を用いることにより、放射線誘発ラット乳がんにおいて全ゲノムに渡る欠失の増加、p16Ink4a/Rb経路の異常と、複数のマイクロRNAの増加とmiR-194による細胞増殖に与える影響を明らかにした。現在は、がんに至る細胞動態を捉えることのできる細胞系譜追跡実験を行っており、時間とともに拡大するクローンが、被ばくにより抑制される現象を観察している。これらが発がんにどのように関与しているのか、今後明らかにする予定である。

今後も放射線生物・影響学に関する研究を推進していくとともに、国内外の学会への貢献を通じた本学問領域の発展に尽力したい。

5. 謝辞

最後に、これまで私を指導してくださいました、北海道大学大学院獣医学研究科・桑原幹典先生、稲波修先生、量子科学技術研究開発機構・島田義也先生(現：環境科学技術研究所)、柿沼志津子先生、今岡達彦先生、西村まゆみ先生、広島大学原爆放射線医科学研

究所・鈴木文男先生、神谷研二先生、河合秀彦先生(現：広島大学医系科学研究科(薬))、笹谷めぐみ先生、広島大学理学研究科・泉俊輔先生、米国ニューヨーク大学・Dr. Mary Helen Barcellos-Hoff(現：UCSF)をはじめ数々の先生方、スタッフの方に感謝申し上げます。

6. 参考文献

1. Iizuka D, Yoshioka S, Kawai H, Okazaki E, Kiriya K, Izumi S, Nishimura M, Shimada Y, Kamiya K, Suzuki F. Hepcidin-2 in mouse urine as a candidate radiation-responsive molecule. *Journal of Radiation Research*. 57:142-9, 2016.
2. 飯塚大輔, 河合秀彦, 泉俊輔, 神谷研二, 鈴木文男 迅速・簡易的線量評価法開発を目指した放射線被ばくのバイオマーカー探索. *放射線生物研究*. 49: 382-395, 2014.
3. Iizuka D, Izumi S, Suzuki F, Kamiya K. Analysis of a lectin microarray identifies altered sialylation of mouse serum glycoproteins induced by whole-body radiation exposure. *Journal of Radiation Research*. 60:189-196, 2019.
4. Iizuka D, Yoshioka S, Kawai H, Izumi S, Suzuki F, Kamiya K. Metabolomic screening using ESI-FT MS identifies potential radiation-responsive molecules in mouse urine. *Journal of Radiation Research*. 58:273-280, 2017.
5. Iizuka D, Imaoka T, Takabatake T, Nishimura M, Kakinuma S, Nishimura Y, Shimada Y. DNA copy number aberrations and disruption of the p16Ink4a/Rb pathway in radiation-induced and spontaneous rat mammary carcinomas. *Radiation Research*. 174:206-15, 2010.
6. Iizuka D, Imaoka T, Nishimura M, Kawai H, Suzuki F, Shimada Y. Aberrant microRNA expression in radiation-induced rat mammary cancer: the potential role of miR-194 overexpression in cancer cell proliferation. *Radiation Research*. 179:151-9, 2013.

放射線影響による細胞外微小環境のリモデリングを担う 小胞輸送のメカニズムの解明

京都大学 大学院生命科学研究科
附属放射線生物研究センター
南 璣岐(NAM, Jin-Min)

はじめに

近年、放射線技術はがん治療に広く用いられており、切らずに治療できる放射線療法は患者への負担や全身への副作用も少ない。これまでの物理工学的技術の進歩によって、腫瘍部位に放射線を集中させることが可能となり、放射線治療の精度は向上してきた。医理工の連携は放射線治療の発展に寄与してきたものの、放射線の生物学的影響はわかっていない部分も多い。特に、放射線照射後に起こる細胞外微小環境のリモデリングや細胞間コミュニケーションへの影響など、様々なイベントの分子・細胞レベルでの理解と組織・個体レベルでの放射線影響の全容解明は、放射線生物学と放射線治療の発展において重要な課題である。

細胞内小胞輸送のシステム

真核細胞には正常機能を維持しながら生きていくために必要な種々の細胞内小器官が存在する。それらの小器官の機能や形成・維持に必要な分子は、「小胞輸送」のシステムにより目的地に向かって運搬される(1,2)。小胞輸送の過程は、細胞外の物質を細胞内に取り込むエンドサイトーシスと、細胞内の物質が細胞膜側へ移動し細胞外へと分泌するエキソサイトーシスの経路に分けられ、細胞と細胞外環境のコミュニケーションにおいても重要な役割を担う(3)。我々の研究では、放射線による細胞への刺激が引き金となり、細胞内小胞や細胞内小器官のリソソームなどのエキソサイトーシスが促進されること

を見出した。エキソサイトーシスによる細胞内輸送の働きにより、様々な役割を持つ因子が細胞外に分泌され、細胞外微小環境のリモデリングや細胞間コミュニケーションを促進することで、放射線が照射されたがん細胞の動態に影響を与えることが示唆された。放射線照射後に活性化される小胞輸送のメカニズムと放射線治療抵抗性に関して、我々の最近の研究から得られた成果の概要を紹介する。

放射線から生き延びたがん細胞におけるリソソームの輸送と浸潤能亢進

癌細胞の浸潤は、転移の引き金となるため、癌患者の予後を決定する要因の一つと考えられる。放射線などの治療の後、細胞死を回避して生き延びた癌細胞が、何らかの仕組みで浸潤能を強化する場合があります、そのメカニズムの解明は予後の改善に必要不可欠である。我々は、放射線照射後に生き延びた癌細胞が浸潤能を亢進する分子メカニズムを理解するため、リソソームの輸送機構に着目した(4)。放射線照射後の浸潤能亢進におけるリソソームのエキソサイトーシスの関与とその分子メカニズムを検証するため、乳癌細胞株(MDA-MB-231、Hs578T等)を用いて、タンパク質レベルの発現解析、蛍光色素によるリソソームのラベル及び局在分布の顕微鏡観察、蛍光物質を用いたリソソームのエキソサイトーシスの定量、細胞の免疫染色と共焦点レーザー顕微鏡による細胞内分子の局在解析、タンパク質の結合実験、腫瘍移植及び*in*

*in vivo*イメージング等の実験を行った。これらの実験の結果、放射線照射後に生き残った癌細胞において、リソソームの輸送調節に関与するタンパク質であるADP-ribosylation factor-like protein 8b (Arl8b) の活性化が進むことにより、リソソームのエキソサイトーシスが促進され、細胞外マトリックス分解と浸潤能が亢進することを発見した(4)。また、リソソームにおけるArl8bの蓄積とそのエフェクター分子であるSifA and kinesin-interacting protein (SKIP) との結合が増加することを確認した。Arl8bの発現を抑制したところ、放射線刺激により誘導されるリソソームのエキソサイトーシスと浸潤能、細胞外マトリックス分解能が阻害された(図1)。リソソーム内に含まれるプロテアーゼ等の内容物が細胞外に分泌されることで、細胞外マトリックスの分解やリモデリングが促進され、癌細胞の間質への浸潤が進行する(5)。我々の実験では、Arl8bが局在するリソソームにおいて、カテプシンB、カテプシンD、マトリックスメタロプロテアーゼ(matrix metalloproteinase-3; MMP-3)などのプロテアーゼが含まれていることが観察され、これらのリソソーム酵素が浸潤能亢進に関与する可能性が示唆された。これらの結果は、癌細胞への放射線刺激により、細胞中心部から細胞膜側へのArl8b-SKIPを介したリソソームの輸送が活性化され、プロテアーゼなどの因子が細胞外へ分泌されることで、マトリックスの分解に繋がり、浸潤能が亢進されることを示唆している。

Arl8bの分子メカニズムをさらに理解するため、BLOC (biogenesis of lysosome-related organelles complex) -one-related complex (BORC) 複合体の構成因子を調べたところ、

BLOC-1 subunit 2 (BLOS2) とMyrlysinが放射線照射された細胞のArl8bを活性化することがわかった。BLOS2またはMyrlysinの発現抑制によって、Arl8bとSKIPの結合が減少し、それに伴い、放射線照射後に亢進されるリソソームのエキソサイトーシスと浸潤能が抑制された。併せて、放射線照射後のBLOS2とMyrlysin遺伝子の発現調節は、DNA損傷に応答する分子であるataxia telangiectasia mutated (ATM) により活性化される転写因子 specificity protein 1 (Sp1) によって行われることも確認できた(4)。

放射線照射後に生き残った癌細胞を移植したマウスxenograftモデルでは、Arl8bの発現抑制によって、腫瘍増殖と遠隔転移の両方が抑制された。これらの結果は、放射線による癌治療後、残存した癌細胞から浸潤・転移を伴う再発が起こった場合、リソソームのエキソサイトーシスを制御するArl8bが重要な役割を果たしていることを示唆している。

さらに、乳癌患者の遺伝子発現プロファイルを解析した結果、Arl8bを活性化するBORC複合体の構成因子とArl8bの遺伝子発現が同時に亢進した場合、患者の生存期間が短縮することがわかった(4)。

以上の研究結果から、Arl8bと関連分子を介したリソソームの輸送は、放射線治療後に生き残った癌細胞の浸潤能を促進することが明らかとなった(図2; 参考文献6)。

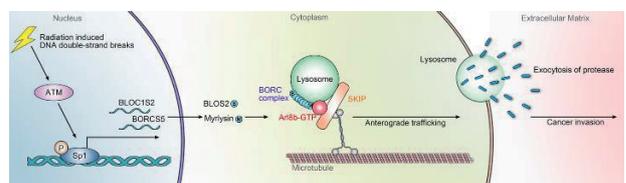


図2 放射線照射後の BORC-Arl8b 経路によるリソソーム輸送の分子メカニズム (参考文献6)

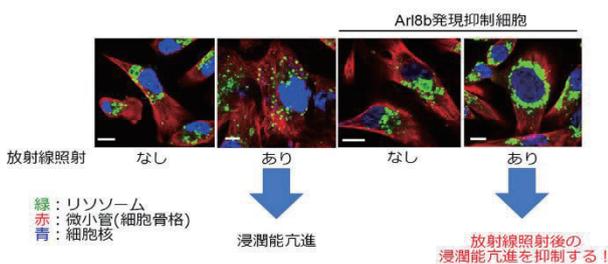


図1 癌細胞におけるリソソームの分布

小胞輸送を制御する分子Rab27bを介したEGFRの分泌と放射線治療抵抗性

細胞内の輸送は、様々な物質を細胞内外に移動させることができ、刺激に応答した細胞の動態変化において重要な役割を担うと考え

れる。我々の研究では、放射線治療の効果が低く悪性度が非常に高い神経膠芽腫細胞を用いて、細胞内小胞輸送を制御する分子と小胞輸送により分泌される分泌因子の変化に着目し、がん細胞における放射線抵抗性に関わるメカニズムの解明を目的として解析を進めた(7)。

細胞内小胞輸送のプロセスは非常に複雑でダイナミックな膜の分裂や融合が様々な関連分子によって制御されている。特に、Rasスーパーファミリーに属するRabファミリー低分子量Gタンパク質は、GTP結合型の活性化状態とGDP結合型の不活性化状態とをサイクルしながら小胞輸送を制御する重要分子である(8,9)。ヒトでは約60種類のRabタンパク質が報告されており、各Rabファミリーメンバーが活性化状態を変換させながらそれぞれに特異的な小胞に可逆的に結合することで固有の小胞輸送を制御すると考えられている。

神経膠芽腫の細胞株U87MGを用いて、放射線照射によるRabファミリー低分子量Gタンパク質の遺伝子発現変動をマイクロアレイによって解析したところ、分泌経路であるエキソサイトーシスの制御に関与するRab27bの遺伝子が顕著に発現亢進していた(7)。また、タンパク質レベルにおいても、非照射細胞に比べて、放射線を照射された細胞において、Rab27bの発現亢進が確認された。Rab27bの発現を抑制することによって、放射線照射後の細胞死が増加し、細胞増殖が抑制されたことから、放射線による治療の効果を高めることがわかった。

マウス脳へ膠芽腫細胞を移植した*in vivo*イメージング実験を行った結果、shRNAによるRab27bの発現抑制と放射線治療を組み合わせることにより、脳腫瘍の成長が抑制され(図3A)、マウスの生存期間が延長した(図3B)。

性質が異なる複数の脳腫瘍細胞株を用いた解析では、悪性度が比較的低い脳腫瘍細胞株に比べて、悪性度の高い膠芽腫細胞株においてRab27bのタンパク質発現が高いことがわかった。悪性度の高い膠芽腫細胞では成長因子であるエピレギュリン(epiregulin; EREG)の発現も共に亢進しており、これらのタンパ

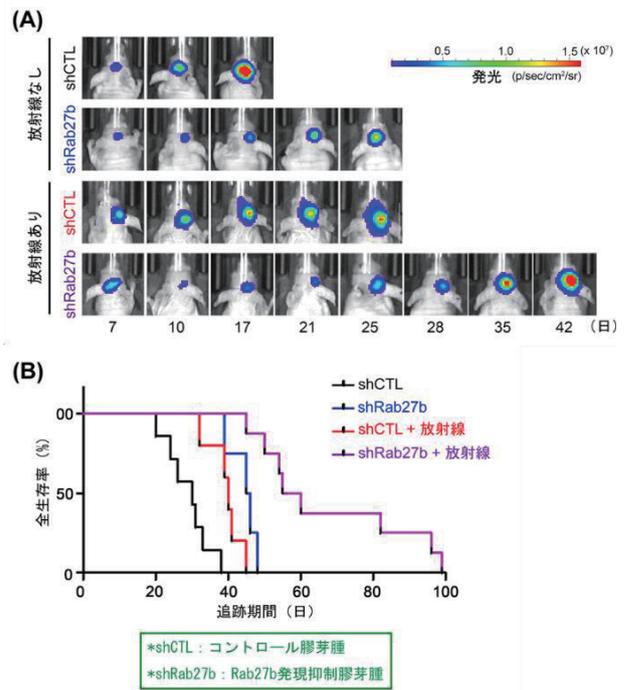


図3 マウス脳への神経膠芽腫細胞の移植実験

ク質の発現量が放射線抵抗性と相関することが示唆された。さらに、膠芽腫患者の遺伝子発現プロファイルを解析した結果、Rab27-エピレギュリンの遺伝子発現の亢進は、膠芽腫患者の予後不良との相関が認められた(7)。

エキソサイトーシスにより細胞外へ分泌される様々な因子は、細胞周辺環境のリモデリングだけでなく、周囲の細胞とのコミュニケーションを行うことができる。放射線照射後に膠芽腫から分泌されるエピレギュリンが周辺細胞の増殖に与える影響を調べるために、2種類の異なる脳腫瘍細胞株U87MGとH4を用いた共培養実験系によって解析を行った。その結果、U87MG膠芽腫細胞がRab27bを介して分泌するエピレギュリンは、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)の活性化を促して、悪性度が低いH4脳腫瘍細胞株の増殖を促進することがわかった(7)。特に、U87MG膠芽腫細胞への放射線照射により、Rab27bがエピレギュリンの発現及び分泌を促進させることで、周辺細胞へのパラクライン効果をもたらし、放射線に対する抵抗性を強化することが明らかとなった。興味深いことに、放射線刺激によって誘導されるエピレギュリンとRab27bの発現は、

互いに発現量を制御しあうポジティブフィードバック機構によりシグナルを増強することが確認された(7)。これについての詳細な分子メカニズムの解明は、今後の課題である。

神経膠芽腫は悪性度が非常に高く、標準治療として放射線療法が用いられているが、未だに患者の予後が悪い。放射線と抗がん剤の標準治療後、数年以内に再発する 경우가多いが、膠芽腫の放射線に対する抵抗性が高いことも、治療の経過がよくない原因の一つとして考えられている。我々の研究結果は、放射線照射後にはがん細胞から分泌される因子が放射線抵抗性において重要な役割を果たしており、放射線治療を補強する分子標的の候補になり得ることを示唆している。

まとめ

以上のように、放射線刺激が引き金となり促進される細胞内輸送システムと、それらにより細胞外に放出される分泌因子によって、がん細胞が放射線治療抵抗性を強化する新たな分子メカニズムを提示した。しかしながら、放射線による細胞内輸送の詳細なメカニズム、分泌因子の細胞内外での動態やその制御機構については、未だ不明な点が多い。放射線照射後に起こる、リソソームなどの細胞内小器官の細胞内動態の変化や、がん細胞からの分泌因子を介した細胞外微小環境のリモデリングと細胞間コミュニケーションなどをより詳細に解析することで、放射線生物学での新たな領域を切り開き、がんの放射線治療効果の向上に繋がる知見を得られることが期待される。

謝辞

これまで研究を進めるにあたり、多大なサポートとご協力をいただきました国内外の共同研究者および関係者のみなさまに心より感謝申し上げます。この研究は、白土博樹先生

(北海道大学)のご指導のもと、文部科学省科学研究費補助金(16K10380 and 19K08140 to J.N., 18H02759 to Y.O., 19H03591 to H.S.)と北海道大学大学院医学研究院医理工学グローバルセンターによりご支援いただき進めることができました。ここに感謝を表します。

参考文献

1. Rothman JE. Mechanisms of intracellular protein transport. *Nature*. 1994; 372:55-63.
2. Vassilieva EV, Nusrat A. Vesicular trafficking: molecular tools and targets. *Methods Mol Biol*. 2008; 440:3-14.
3. Tokarev AA, Alfonso A, Segev N. Overview of intracellular compartments and trafficking pathways. *Mol Biol Intell Unit*. 2009; 3-14.
4. Wu PH, Onodera Y, Giaccia AJ, Le QT, Shimizu S, Shirato H, Nam JM. Lysosomal trafficking mediated by Arl8b and BORC promotes invasion of cancer cells that survive radiation. *Commun Biol*. 2020; 3.
5. Stamenkovic I. Matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2000; 10:415-33.
6. 南礎岐, 小野寺康仁, 吳秉修, 西岡蒼一郎, 白土博樹. 放射線生物研究, 2021; 56: 396-407.
7. Nishioka S, Wu PH, Yakabe T, Giaccia AJ, Le QT, Aoyama H, Shimizu S, Shirato H, Onodera Y, Nam JM. Rab27b contributes to radioresistance and exerts a paracrine effect via ephreclin in glioblastoma. *Neuro-Oncol Adv*. 2020; 2:vdaa091.
8. Zerial M, McBride H. Rab proteins as membrane organizers. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001; 2:107-17.
9. Stenmark H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009; 10:513-25.

令和3年度 放影協開催講座 「ICRPセミナー」(Webセミナー形式)

公益財団法人 放射線影響協会 企画部

放射線影響協会では、放射線影響に関する調査研究も事業の柱としており、国際放射線防護委員会(ICRP)の勧告や報告等について調査研究するICRP調査・研究連絡会を組織し活動を行っています。

放射線の防護に関しては、放射線の人体への影響に関する科学的な知見を踏まえて、国際放射線防護委員会(ICRP)が放射線防護の基本的な考え方と具体的な基準について勧告等を出しており、この内容は我が国の規制にも多く取り入れられています。しかしながら、ICRPは専門家の立場から放射線防護に関する勧告を行っており、理解が難しい部分もあることから、当協会ではICRPに関心を寄せる方々を対象に、ICRPが公表する勧告・報告等を分かりやすく解説する場を設けることとし、平成26年度から放影協開催講座(ICRPセミナー)を定期的実施してきています。本講座は放射線防護に関係する方々のみならず、一般の方々も対象に開催してきているものです。

今回のセミナーは、放影協ホームページ等により事前に参加者を募り、令和4年1月13日(木)にWebセミナー形式で開催し、約90名のご参加をいただきました。

ご講演は、前ICRP第1専門委員会委員および元ICRP第5専門委員会委員であられる酒井一夫先生よりICRP Publication 108、124について解説いただきました。

ご講演は、

- 1) ICRPにおける環境の防護の概要とPublication 108 およびPublication 124の位置づけ
- 2) Publication 108:Environmental Protection - the Concept and Use of Reference Animals and Plants(環境防護—標準動物および標準植物の概念と使用)の解説
- 3) Publication 124:Protection of the Environment under Different Exposure Situations(様々な被ばく状況における環境の防護)の解説
- 4) 次期主勧告へ向けての課題について

の4部構成で行われました。

ご講演後に質疑応答の時間を設け、視聴者から15件近い質問をいただき、時間の許す限り酒井先生に回答していただきました。

本「ICRPセミナー」は、今後も定期開催して参ります。

本セミナーの抄録を以下に記します。

ICRP調査・研究連絡会行事 令和3年度 放射線影響協会開催講座 ICRPセミナー 要旨

ICRP Publication 108、124の解説

前ICRP第1専門委員会委員、元ICRP第5専門委員会委員
酒井 一夫(東京医療保健大学)

①ICRPにおける環境の防護の経緯

人類の活動が環境に及ぼす影響についての関心が高まる中で放射線防護の分野

においても環境への影響が検討課題となった。ICRP1990年勧告には「ヒトが適切に防護されていれば環境生物も十分に防

護されていると信じる」と記載されていたが、「信じる」だけではなく、護られていることを明確に示す仕組みが求められるにいたった。このためのタスクグループが設置され、検討結果がPublication91として刊行された（電離放射線がヒト以外の生物に及ぼす影響の評価の枠組み）。

このPublicationにより、環境の防護の重要性が改めて認識されて、環境の防護を担当する専門委員会として2005年に第5委員会が設置されることとなった。第5専門委員会設置後の最初の主勧告である2007年勧告の中では、主勧告としては初めて、環境の防護が独立した1章として取り上げられた。分量としては3ページ足らずではあったが、放射線防護の対象をヒト以外の生物種へと広げたという点で画期的なことであった。

2007年勧告の中では生物多様性の維持、種の保存、生態系の健全性の維持が目標として掲げられ、これを担保するためのツールとして標準動物および標準植物という概念を導入することが明記されていたが、具体的な生物種には言及されていなかった。標準動物および標準植物が登場したのはPublication108であった。

②Publication 108：環境防護－標準動物および標準植物の概念と使用

人間の防護においては体内に取り込まれた放射性物質から受ける線量を評価する目的で標準人Reference Personという概念が導入され有用なツールとして用いられてきた。これと同様に、周囲の放射性物質濃度と被ばく線量率を関連づけるために、また、被ばく線量率と影響を関連づけるために、導入されたのが標準動物および標準植物であった。

(1)標準動物・標準植物の選定

環境生物を代表しているか、分類学的に広い範囲をカバーしているか、生息地域に偏りがなく、広く分布しているか、放射線影響に関する情報が入手できるか、などの観点から検討が進められ、分類学の「科」に相当する生物種として次の12種類が選定された。

シカ（陸生大型哺乳類）、ラット（陸生小型哺乳類）、カモ（水生鳥類）、カエル（両

生類）、カニ（甲殻類）、ミミズ（陸生環形動物）、ハチ（陸生昆虫）、マス（漂泳性魚類）、扁平魚（底生扁平魚）、マツ（陸生大型植物）、イネ科草本（陸生小型植物）、褐藻（海藻）。

(2)線量の評価

環境中の放射性核種から受ける線量率の算定のために、それぞれの生物種につき75核種について「濃度 - 線量率換算係数[(mGy/day) / (Bq/kg)]」が算定されている。

(3)影響の評価と誘導考慮参考レベル

(DCRL: Derived Consideration Reference Level)

個体死、繁殖率の低下、個体死や繁殖率低下につながる罹患を指標として情報が収集された。多彩な環境生物について、線量率と影響の関係につき情報が豊富にあるわけではないが、「これを超えると何らかの影響を考慮する必要がある線量率」として、「誘導考慮参考レベル」が設定された。

具体的には、ミミズ、ハチ、カニについては10-100 mGy/day、カエル、マス、カレイについては1-10mGy/day、シカ、ラット、カモ、マツについては0.1-1mGy/dayである。10倍の広がりのあるバンドとして与えられている。

③Publication 124：様々な被ばく状況における環境の防護

Publication108の段階では、基本的には、線量率が大きく変動することのない場合（定常状態）の影響と防護について検討が加えられた。非定常状態に関する記述はあるものの、踏み込んだ分析には至っていなかった。

そもそも環境防護の考え方が、人類の活動に伴う、放射性物質の環境中への放出、これによる環境中の放射線レベルの上昇、上昇した放射線レベルの中で動植物が永続的に棲息することを想定していたという背景があるのかもしれない。

Publication124では、被ばく状況とDCRLの関係について、次のように記載されている。

(1)計画被ばく状況では、防護の対象となる生物種の線量率をDCRLのバンドの下限よりも低く抑える。

- (2) 現存被ばく状況においては、まず防護の対象となる生物種の被ばく線量率をDCRLの上限より低くすることを目指し、これが達成できた場合には、社会的・経済的な要素も勘案しつつ、一層の線量率の低減を検討する。
- (3) 事故時等、一過性に高い線量率が生じた場合には「深刻な影響をもたらされる線量率」を考慮に入れた上で対応を検討する。「深刻な影響をもたらされる線量率」は、おおむねDCRLよりも2桁高い線量率が目安となる。

④次期主勧告へ向けての課題について

「放射線防護体系の中に環境の防護を位置づける」という当初の役割は達成したとの判断のもと、2016年6月をもって第5専門委員会は解散し、残余の検討課題は第1専門委員会(影響)、第2専門委員会(線量)あるいは第4専門委員会(勧告の適用)に委ねられた。しかしながら、防護の対象を集団にするか、個体(個人)にするか等、基本的な考え方につき残されている検討課題は少なくない。放射線防護の中における環境防護の位置づけ、などを含め俯瞰的な議論も必要かもしれない。

ICRP調査・研究連絡会行事

ICRP調査・研究連絡委員会 令和3年度「ICRP活動状況の概要報告会」(Webセミナー形式)

公益財団法人 放射線影響協会 企画部

放射線影響協会が事務局として運営しているICRP調査・研究連絡会では、令和3年度の同会連絡委員会活動の一つとして、令和4年1月25日に、「ICRP活動状況の概要報告会」を開催し、ICRP科学秘書官クリストファー・H・クレメント氏及び同秘書官補佐藤田博喜氏より、ICRPの最近の活動状況についてご講演いただきました。本報告会は、ZOOMウェビナーでICRP科学事務局所在地のカナダ・オタワと日本を結び、当日は、日本国内の放射線防護の研究機関、企業、研究者等で構成する連絡委員会構成員から30名を超える参加をいただきました。本報告会の概要について、以下に記します。

<開催日時>

令和4年1月25日 10:00～11:20
(オタワ1月24日 20:00～21:20)

<プログラム>

10:00～10:05 開会の挨拶
10:05～10:15 基調講演：英語
「放射線防護体系の見直しと改訂」

クリストファー・H・クレメントICRP科学秘書官

10:15～11:15 講演：日本語
「主委員会及び第1～4委員会の最近の動向、主たる論点等」
藤田博喜ICRP科学秘書官補佐
11:15～11:20 閉会の挨拶

<報告会概要>

基調講演「放射線防護体系の見直しと改訂」
(注 以下はご講演の概要を協会事務局が纏めたものです。)

現在の放射線防護体系は堅牢であって十分に機能しているものの、一方で、科学と社会の変化に対応して目的に適うものであり続けなければならない。この考えのもとで、現在、基本勧告の改訂に向けた活発な議論が開始されている。そして、今回の改訂を進める上での基本方針を、ICRPの倫理規定に基づくことに加えて、「確かな科学と倫理観」、「包括性とアクセシビリティの確保」及び「プロセスの透明性」を更に強調していくこととしていることが示された。

また、2023年11月には、第7回ICRP国際シンポジウムを東京で開催することが決定されたこと、そして、シンポジウムでは、目的に適合した放射線防護体系を維持していくための方法や日本の放射線防護上の経験の紹介と国際貢献などについての活発な議論を期待するとされた。

講演「主委員会及び第1～4委員会の最近の動向、主たる論点等」

(注 以下はご講演の概要を協会事務局が纏めたものです。)

ご講演の前半では、2021年における主委員会及び第1～第4専門委員会の最近までの活動状況について解説がなされた。主委員会は、4・5月と11月に会合が開催され、最初の会合では、委員選挙のもと今期(2021年7月～2025年6月)の主委員会及び専門委員会の新体制が決定されたこと、2回の会合の間において、4つのタスクグループ(以下、「TG」という。)報告書の出版承認と4つの新規TGの設置承認などが行われたことが紹介された。なお、11月会合で承認されたTGに対しては、より透明性を持つ観点から、TGへの参加者を公募するという新たな方式が採られたとのことであった。

続いて、第1～第4専門委員会における活動状況について、2021年内においては、それぞれ1～2回の会合(オンライン)が開催され、各専門委員会のもとに設置されている多数のTGの進捗状況の確認やレビュー、また、新たな作業チーム(Working Party)の設置の議論などが行われたことが紹介された。これら各TGでの検討課題も、10年後を目途とするICRP基本勧告の改訂を念頭にしたものであるが、この他にも各専門委員会会合では、デジタルワークショップ(2021.10.14～11.3開催)で提示された課題の整理や各専門委員会の優先課題に係る議論なども実施されたことが報告された。

ICRP出版物としては、昨年度の当協会の「ICRP活動状況の概要報告会」(2020.12.17)以降において、4つのICRP Publication(147～150)が公表され、また、至近では「ICRP原子力事故後の復興に関する国際会議」(2020年12月開催/日本の関係機関も多数参加)のプロシーディング集がICRPのホームページで公表されたとのことである。TGに関しては、

各専門委員会の活動状況報告で示されたとおり、現在、多数のTGが活動中(計26グループ)であり、その殆どに日本の専門家がメンバーや委員長として参画されていることが紹介された。今後、昨年のデジタルワークショップで提示された課題に関するTGを優先して設置していく計画であり、関心のある専門家を募集するので是非応募いただきたいとのことであった。

ご講演の後半では、基本勧告の改訂に対する取り組み方針に係わる事項について解説がなされた。放射線防護体系について、明確性の改善と可能な限り単純化することを念頭に、新たな知見を組込み、そして多くの意見を聴きながら約10年をかけて作業を進めていくこととしている。基本勧告の改訂に必要な「構成要素」(Building Blocks)として、「影響及びリスク」、「線量」、「倫理」、「コンセプト/スコープ/構造/適用」の各分野において、先に示されたとおり既に多数のTGが設置され議論が進められていること、また、今後のレビューに向けた重要要点として、「放射線影響の分類」、「デトリメントの再検討」、「デトリメントと実効線量との関係」、「放射線被ばくに対する個人の感受性」、「放射線防護体系への倫理的基盤の明確な取込み」など、現在までに10数個の課題が確認されていることなどが紹介された。

改訂に係る基本方針で強調点のひとつとしている「プロセスの透明性」に従い、検討状況を広く公開し議論しながら進めることとしており、これまでも、改訂の方向性に係る論文の公開(オープンアクセス)やデジタルワークショップの開催などが行われてきている。ICRP国際シンポジウム(隔年)での議論はもちろんであるが、このほか、今後のデジタル会議を活用したICRP出版物の内容解説のためのウェビナーや特定のトピックを議論するためのTGによるデジタルワークショップ、そしてICRP国際シンポジウムの開催されない年のデジタルワークショップ開催などを計画していくとのことであった。

協会は、ICRP調査・研究連絡委員会の事務局として、今後とも、会員の皆様の業務推進にお役に立つことができるよう、より良い運営に努めて参ります。

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

国立がん研究センター研究所RI実験施設
今道 祥二

1. 研究の背景

深部腫瘍の放射線治療において、周囲の正常組織への損傷を低減するために強度変調放射線治療 (IMRT) や多門照射など多くの方法が開発されている。また、陽子や重粒子を用いる粒子線照射も正常組織の線量低減を可能とする治療法である。これら粒子線治療で用いる粒子は、停止する際にエネルギーを放出する特徴があるため、深部のがんに対して高い線量付与を可能とする。さらに、中性子線とホウ素の核反応を利用するホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) では、ホウ素を取り込むがん細胞に対して高い線量付与を行うことで、正常組織には線量付与されず、結果として正常組織の損傷を抑えている。もちろん、いずれの放射線治療方法においても、がん組織周囲の正常組織の損傷を避けることは不可能である。しかし、正常組織の損傷が生じない線量は治療線量の決定に関わる。この正常組織の線量評価が重要になると考える。また、上記のIMRTや粒子線治療は正常組織への線量低減を可能とするが、深部位置により線量が異なるために3次的に線量評価する手法が重要である。

これまでの3次的な線量評価手法として、鉄イオンの酸化を利用するフリッケージェル線量計¹⁾や、モノマーのラジカル重合反応を利用するポリマーゲル線量計²⁾がある。ポリマーゲル線量計は様々な組成で開発が行われており³⁾、市販されているポリマーゲル線量計としてBANG3ポリマーゲル線量計 (MGS Research, Inc.) がある。BANG3は特性について多くの研究が行われており、放射線治療の線量評価にも用いられている^{4,5)}。フリッケージェル線量計とポリマーゲル線量計

のいずれにおいても、放射線照射により生じる呈色反応を光学的検出またはMRIにより測定する^{6,7)}。ポリマーゲルの組成はメタクリル酸を含む構成やアクリルアミドを含む組成が多く開発されている^{2,8)}。

実際の治療組織は腫瘍と正常細胞など放射線抵抗性が異なる細胞が入り乱れており、その組織は連続的に存在している。ポリマーゲル線量計での3次元立体的な物理線量評価に加えて細胞による生物学的影響評価を組み合わせることで、より高精度な評価になると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、既存のポリマーゲル線量計を基に、物理学的線量測定と細胞培養に (一時的であれ) 適するポリマーゲル線量計の作製に取り組む。そして、その線量計中での細胞培養環境についての評価、そして立体的分布する細胞の深部線量評価についても検証を行う。

Dose [Gy] 0



図1 X線照射後のPBSポリマーゲル線量計

3. 研究内容と結果、今後の課題

開発が進められているポリマーゲル線量計に細胞を組み込み、実際の組織に即した立体的かつ連続的分布した評価方法として利用することを検討した。これまでに細胞を含まないポリマーゲル線量計を試作し、その条件検討を行った。

1つは既存のポリマーゲルの組成を基に、細胞培養を可能とする構成を探索することである。リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、細胞培養培地、アガロースを用いたゲル線量計を開発に取り組んでいる。PBSを利用したポリマーゲルを作製し、X線照射を行ったところ、照射線量に比例して呈色反応を示すことが確認された(図1)。

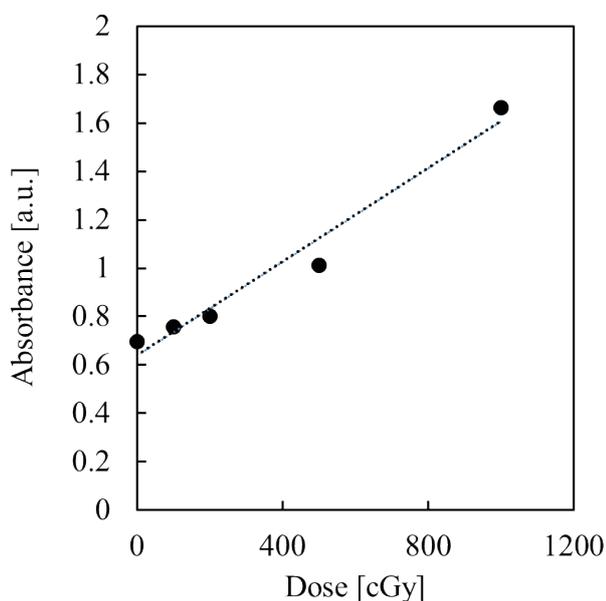


図2 X線照射後のPBSポリマーゲル線量計の吸光度

X線照射線量に対する呈色反応を吸光度測定で求めたところ、線量依存性が示唆される結果を得た(図2)。また、照射後のゲル線量計を観察し、退色が生じることも確認したが、既存のポリマーゲル線量計より早い時間での退色の傾向がみられ、今後、温度等の条件による退色時間の関係についても解析を進める。

もう1つはポリマーゲル中に小型バイアルやチューブに細胞を封入し均等に分布させることで細胞影響評価を行えるポリマーゲル線量計を開発することである。ポリマーゲル中に小型バイアル等に細胞を封入し分布させる手法について、細胞を微小なカプセルに封入することを検討している。

今後、3次元立体的に物理線量評価と生物影響評価細胞を可能とする、ポリマーゲル線量計の開発を目指す。

4. 参考文献

- 1) Maeyama et al., Radiological properties of nanocomposite Fricke gel dosimeters for heavy ion beams. *J. Radiat. Res.* 2016.
- 2) Hayashi. *Polymer Gel Dosimeter*. *Jpn. J. Med. Phys.* Vol. 37 No.2:89-94 (2017).
- 3) Hayashi et al., Dosimetric verification for intensity-modulated arc therapy plans by use of 2D diode array, radiochromic film and radiosensitive polymer gel. *J. Radiat. Res.* 2014.
- 4) Xu et al., Sensitivity calibration procedures in optical-CT scanning of BANG®3 polymer gel dosimeters. *Med Phys.* 2010.
- 5) Maryanski et al., Effects of cross-linking and temperature on the dose response of a BANG polymer gel dosimeter. *Phys. Med. Biol.* 1997.
- 6) Mesbahi and Zakariaee. Optical characterization of NIPAM and PAGAT polymer gels for radiation dosimetry. *Med Phys.* 2014.
- 7) Vedelago et al., Dose-response of Fricke- and PAGAT-dosimetry gels in kilovoltage and megavoltage photon beams: Impact of LET on sensitivity. *Phys. Med.* 2021.
- 8) Abtahi and Abandansari. Polymer gel dosimeters with PVA-GA matrix. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2017.

日本疫学会第32回学術総会 (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

日本疫学会第32回学術総会 (本年1月26～28日、Web開催) に参加しましたので報告します。本総会は、新型コロナウイルスの第5波が収まっていた昨年秋の時期に演題登録、参加登録が行われました。会場は当初千葉県舞浜にある東京ディズニーランド横のホテルで、現地参加とweb参加を併用したHybrid開催を予定していました。現地参加希望が多いことを予想して、現地参加人数を制限し、超えた場合は抽選を行うとしていたほどでした。ところが12月後半オミクロン株の日本への侵入が話題になると、雲行きが怪しくなってきました。1月6日学会HPで、現地参加で申し込んだ人は全員現地参加できますとお知らせが流れたものの、翌7日には現地開催中止、全面Web開催と変更になりました。総会事務局の混乱が伺えるとともに、東京都や千葉県に21日からのまん延防止措置が決定される2週間前に決断をされたのは、その後の感染者数の爆発的拡大を鑑みると、さすがに感染症を専門分野に含む学会の慧眼だと感服しました。

当協会の古田は、事前録画をし、オンデマンド配信の形で、「原子力施設作業員コホートと診断年2016-17年全国がん登録情報とのリンケージ結果」のタイトルで発表しました。Q/AはWeb掲示板を通して行われ、この発表には「コホート調査でがん罹患の分析を行う場合、生涯で初めてがんと診断された『第一原発がん』を評価指標に使うのが通例ですが、全国がん登録制度は2016年発足なので、どう対処するのか」という趣旨の質問がありました。これに対しては、全国がん登録制度発足以前の地域がん登録時代のデータは地域別のデータの有無、質の問題からJ-EPISODEの解析には使えず、全国がん登録制度発足の2016年以降に初めてがんと診断されたものを第一

原発がんと定義すると回答しました。

また、当協会の工藤がプレセミナー「いま改めて『欠測データ』の解析について考える」と「(論文)査読のいろは」に参加し、解析業務を行う上での有益な知識・情報を修得することができました。

疫学の中にも様々に細分された専門分野がありますが、本総会では「社会と疫学」のテーマで社会疫学が大きく取り上げられました。J-EPISODEなどのコホート調査は長期の観察を通して、放射線を含む危険有害物質等へのばく露と疾病の関連を解明することを目指していますが、社会疫学は、社会環境(性別、学歴、収入、職業、生活習慣等々)と疾病の関連を調査し、社会格差との関連が見られれば、「介入」(例えば、タバコは身体に有害だとのPR等)を通して、社会格差の解消を目指す立場です。ところが課題として、介入をしたときに、行動変容するのは、社会的に豊かな階層で、そのために社会的な格差はむしろ拡大する傾向があると言われています。

新型コロナウイルス関連では、酒類提供店、カラオケ店等に対して実施された対策の裏にある分析の紹介がありました(京大西浦先生)。また、コロナ対策の調査研究立案には自治体の日々の感染状況に関する個人情報が必要ですが、現行の個人情報保護法制では名簿業者と学術研究が同列に扱われている現状について、怒りを込めて紹介がありました(東大武藤先生)。J-EPISODEでも生死確認のために全国の自治体から住民票写しを取得しており、同じ悩みを抱える者として、非常に共感できる発表でした。

今回は2023年1月に浜松でHybrid形式により開催予定です。今度こそ、現地で、対面で議論ができることを期待しています。

いずれも中途半端な私の趣味

公益財団法人 放射線影響協会
常務理事 菅井 研自

「あなたの趣味は？」と聞かれたら「ゴルフです」と答えます。40代まではドライバーは300ヤードくらい飛んでいましたし、スコアもそこそこでしたが、腰を痛めて以降、年齢とともにスコアも飛距離も下降の一途で決して自慢できるような趣味ではありません。

学生時代はラグビーに没頭し、卒業後も45歳までは年に数試合楽しんでいましたが、これも首と腰を痛めてからドクターストップがかり、プレイすることはできなくなりました。今では専らテレビ観戦ですが、時々競技場まで足を運んでいます。2019年のRUGBY WORLD CUPは決勝戦、3位決定戦など計5試合観戦し、特に日本対スコットランド戦は大変興奮・感動しました。

これからラグビー熱が・・・と期待していたところ、年明けからCOVID-19。

仕事はテレワークが中心になり、会議・出張など直接人に会う機会が失われました。また、余暇も当然のように自粛しましたので、飲食・ゴルフも皆無。大勢はだめでも一人ならと何ヶ所かゴルフ場に問い合わせてみましたが、一人でラウンドをさせてくれるところはありませんでした。何か他に心を癒してくれるものはないかと思案しました。

そこで辿り着いたのがしばらく遠ざかっていたジグソーパズルです。ところが、コロナ禍で考えることはみな同じようで、トイザラスなどに行っても軒並み売り切れで、Amazonでようやく購入することができました。最初はノートルダム聖堂(カナダ)やモンサンミッシェル(いずれも2000ピース)と無難なものにチャレンジし、問題なく完成させることができました。ところが娘が職場の同

僚からいただいてきた「パズル検定2級用」なるものが思った以上に難しく、未だ完成には至っていません。ベニスの風景なのですが、ピースの絵柄や大きさが同じ、400

ピースと1500ピースのパズルが1つの箱に入っています。手に持ったピースが、どちらのパズルのピースなのかを識別するところから始めなければなりません。模様があるサンマルコ寺院と、時間はかかりましたが漆黒の運河の部分は何とか埋めることができました。しかし、夕焼け空はもうお手上げです。1時間に1～2ピースぐらいしか埋まりません。これからも少しずつ頑張っていきたいと思っています。

次に、これも15年以上遠ざかっていたのですが、かつて一世を風靡したガンプラ(ガンダムプラモデル)です。購入したまま未開封だったのものを何体か作りました。ピースは着色



されているので、そのまま組み立てても良いのですが、当時はガンダム専用塗料を別に購入し、一つ一つ塗っていました。塗料はすでに廃棄してしまっていたので、近所のプラモデル専門店で購入を試みましたが、ガンプラ人気はすでになく、「種々の塗料を合成して色を出してください」と店員さんに言われてしまいました。さすがにそこまでの若さ、熱意はなく、渋々塗装なしで組み立てました。そうこうしていたところ、YOKOHAMA GUNDAM FACTORYを取り上げたドキュメンタリー番組を目にしました。以前にもお台場で実物大ガンダムが展示されていたのを見ましたが、今回は横浜・山下ふ頭で開催(来年3月まで開期延長)されているとのことだったので妻と行ってき

ました。番組での紹介のとおり、頭だけでなく、腕、手、足も動き、膝までもが曲がります。お台場のガンダムを凌駕する素晴らしいものでした。壮大なロマンに挑戦した人々の傑作だと感動し、お土産にガンプラを購入して帰りましたが、未だに着手していません。



最後に、季節外れになってしまいましたが、30年以上継続しているクリスマス飾りを紹介したいと思います。私の趣味というよりも我が家の趣味です。

最初は社宅からマイホームに移った年で、2階のベランダの手すりをささやかなイルミネーションで飾るところから始めました。室内の装飾もクリスマスツリー(180cm)にオーナメントとイルミネーションくらいで、小物もありましたがそれほど多くはありませんでした。オーナメントは海外出張のお土産で購入したりしました。小物はクリスマスシーズンにそれを目当てにわざわざ出かけるのではなく、偶然見つけたものを季節に関係なく少

しずつ増やしていきました。

エスカレートしたのは、17年前に二世帯住宅に建て替えた時からでした。予め建築士さんに依頼して、屋外コンセント、イルミネーションを固定する留め金、そして一括して点灯・消灯できるようにイルミネーション専用スイッチを室内に設けました。

イルミネーションを増やし、毎年のように種々の小物を買ひ足し、気が付いたら写真のような状況です。右側の窓の下にあるアメリカンな「Merry Christmas」が昨年の新人です。

2011年の東日本大震災の後の数年間は屋外のイルミネーションは自粛していましたが、6年前から再開し、電球タイプからLEDに買い替え、明るさを増しました。

毎年、11月23日を飾り付けの日と定め、3～4時間ほどかけて全て自前で飾り付けます。脚立を使う必要がある場所は数年前から危険だからという理由で私にはやらせてもらえず、専ら娘の仕事になっています。

ご近所さんも毎年楽しみにしているようで、飾り付けをしている時に「今年も始まるのですね、毎年楽しみにしています！」などと声をかけてもらえると嬉しく、励みになります。子供たちが「きれい！」と感激しながら我が家の前まで走って来るのを見るのは至福の喜びです。

点灯は夕方、義母が行い、最後に帰宅した人が消灯するというのが基本的なルールです。



家の中はほとんど妻が飾り付けます。こちらは屋外よりもっと時間がかかります。玄関、リビング、ダイニング、そしてトイレまで飾ります。妻は今年も偶然の出会いに加えて、日比谷公園のクリスマスマーケットで購入、海外のものをAmazonで直輸入するなど多くの新人を仕入れてきました。これが信じられないのですが、妻はどの小物をいつ頃どこで買ったのか覚えています。もっとも私は忘れていたので何を言われても真実に聞こえるのですが。

仕事をリタイアしたら、チェロを始めようかとか、お料理教室に通おうかなどと考えて

いますが、果たして長続きするだろうか？



(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

放射線業務従事者の被ばく線量記録や健康診断記録は、各人の放射線管理を実施する上で重要な記録であり、適切な管理が必要です。放射線管理を規定している各法令では、被ばく線量や健康診断の結果を個人ごとに記録し、それらを長期間保存することが定められています。また、法令では、これら記録について、事業者による保存義務と併せて、「指定記録保存機関」への引渡しについても規定されています。以下では、この記録引渡しについてご案内します。

2-1 指定記録保存機関

当協会は、「指定記録保存機関」として指定された国内で唯一の機関です。

(公財)放射線影響協会は、法令に基づき原子力規制委員会及び関係大臣から「指定記録保存機関」として指定を受けた国内で唯一の機関です。この指定に基づき、当協会の放射線従事者中央登録センターでは、事業者から被ばく線量記録及び健康診断記録の引渡しを受け、長期間にわたり保存する業務を行っています。受領した記録はマイクロフィルム化するとともに情報を専用システムに登録し容易に検索できるようにしています。

2-2 記録の引渡しについて

(1)放射性同位元素等の使用廃止に伴う記録引渡し

廃止措置を行う場合には、これまで保存してきた全ての被ばく線量記録及び健康診断記録の引渡しが必要です。

放射性同位元素等の使用廃止など法令に基づく廃止措置を行う場合は、事業者はこれまで保存してきた放射線業務従事者全員分の被

ばく線量記録及び健康診断記録を指定記録保存機関(当協会)へ引渡すことが義務づけられています。

(2)従事者でなくなった者の記録又は従事中でも5年以上保存した記録の引渡し

記録引渡しによって事業者には当該記録の保存義務がなくなります。紛失等の防止のためにも5年以上保存した後の早期の記録引渡しをお勧めします。

記録の対象者が従事者でなくなった場合又は従事中でも記録を5年以上保存した場合には、指定記録保存機関(当協会)へ引渡すことが可能です。記録を引渡すことによって、事業者においては当該記録の保存義務がなくなります。また、廃止措置に伴う記録引渡しでは、事業所での長期保存中に紛失し引渡せないケースや記録の破損や劣化してしまうケースも発生しています。これらを防止するためにも早期の記録引渡しをお勧めします。

2-3 引渡し手続きについて

記録引渡しは、所定の申請手続きに従って行います。具体的な手続きについては、当協会のホームページ及びパンフレットに記載されていますのでご参照ください。

○(公財)放射線影響協会ホームページ

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

○パンフレット「法令に基づく被ばく線量の測定の記録及び健康診断の記録の指定記録保存機関への引渡しについて」

<http://www.rea.or.jp/chutou/ri/hikiwatashi-Pamphlet.pdf>

○本件に関する問合せ

(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

主 要 日 誌

【人事異動】

○放射線従事者中央登録センター

4月1日 昇格 センター長代理 兼業務管理課長(部長 兼業務管理課長) 鈴木晃

○放射線疫学調査センター

4月1日 採用 調査役 兼事業推進課長 黒澤寛

【活動日誌】

○総務部

3月11日 令和3年度第4回理事会(令和4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)(対面及びWebミーティング形式)

3月25日 令和3年度第2回評議員会(令和4年度事業計画及び収支予算について等)(対面及びWebミーティング形式)

○企画部

1月13日 ICRP調査・研究連絡会行事「令和3年度 放影協開催講座(ICRPセミナー)」(Webセミナー形式)

1月25日 令和3年度ICRP調査・研究連絡委員会「ICRP活動状況の概要報告会」(Webセミナー形式)

2月25日 令和3年度放射線影響研究功績賞及び同奨励賞贈呈式(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22日 第16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3年度事業報告及び決算見込み、令和4年度事業計画及び収支予算について等)(会議参加及び書面表決により議決)

○放射線疫学調査センター

1月26日 第32回日本疫学会学術総会において
-28日 「原子力施設作業員コホートと診断年2016-17年全国がん登録情報とのリンク結果」のタイトルで発表(Webセミナー形式)

2月10日 令和3年度第1回放射線疫学調査研究評価委員会(Webミーティング形式)

3月2日 第1回緊急作業線量の臓器線量構築に関する検討会(Webミーティング形式)

3月14日 令和3年度第1回放射線疫学調査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)

3月28日 第2回緊急作業線量の臓器線量構築に関する検討会(Webミーティング形式)

【論文掲載】

○放射線従事者中央登録センター

●ICRP国際会議で発表を行った「Radiation Dose of Workers Engaged in Decontamination of Environment (除染等業務に従事する作業員の放射線被ばくについて)」のプロシーディングが掲載されたProceedings of the International Conference on Recovery after Nuclear Accidents: Radiological Protection Lessons from Fukushima and Beyondが2022年1月にICRP Webサイトで公開

○放射線疫学調査センター

●「Reanalysis of cancer mortality using reconstructed organ-absorbed dose: J-EPISODE 1991-2010.」(臓器線量を用いたがん死亡リスクの再解析)が11月22日にJournal of Radiological Protection誌で刊行

●「Risk Comparison between Lifestyle, Socioeconomic Status, and Radiation: A Cohort Study of Cancer Mortality among Japanese Nuclear Workers (J-EPISODE).」(生活習慣、社会経済状態、放射線によるがん死亡リスクの比較)が2月8日にHealth Physics誌で刊行

放影協ニュース 2022. 4, No.110

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