放射線災害・医科学研究拠点

平成30年度 共同利用・共同研究課題
平成30年度 トライアングルプロジェクト
研究成果報告集

広島大学原爆放射線医科学研究所
長崎大学原爆後障害医療研究所
福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター

目　　次

Ⅰ．平成30年度共同利用・共同研究課題…… 3

Ⅱ．平成30年度トライアングルプロジェクト…… 185

Ⅰ．平成30年度共同利用・共同研究課題

目　　次

平成 30 年度共同利用・共同研究採択課題一覧 9

平成 30 年度共同利用・共同研究課題研究成果報告

福島原発事故対応プロジェクト課題 23

①低線量・低線量率放射線の影響に関する研究 23

②内部被ばくの診断・治療法の開発 50

③放射線防護剤の開発研究 51

④放射線災害におけるリスクコミュニケーションのあり方等に関する研究 54

重点プロジェクト課題 68

①ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究 68

②放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究 97

③放射線災害医療開発の基礎的研究 118

④被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究 122

⑤放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究 130

⑥ RI の医療への応用 147

自由研究 155

≪付録≫

平成 30 年度共同利用・共同研究課題募集要項 181

採択状況 184

平成30年度共同利用・共同研究採択課題一覧

平成30年度共同利用・共同研究採択課題一覧

【福島原発事故対応プロジェクト課題】
①低線量・低線量率放射線の影響に関する研究（37 件）

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
福1-1	Screening for 137Cs Body Burden due to the Chernobyl Accident in Korosten City, Zhitomir, Ukraine	Alexander Gutevich	Zhitomir Inter-Area Medical Diagnostic Center	Naomi Hayashida	長崎大学
福1-2	チェルノブイリ周辺地域と本邦の自然発症性甲状腺癌の病理組織学的検討	伊東　正博	国立病院機構長崎医療センター	中島　正洋	長崎大学
福1-3	高感度突然変異検出系を用いた放射線影響解析	田内　　広	茨城大学	鈴木　啓司	長崎大学
福1-4	福島森林下流水域水田の汚染メカニズム解明	桧垣　正吾	東京大学	松田　尚樹	長崎大学
福1-5	放射線災害時における低線量電子スピン共鳴(ESR)被ばく測定法を用いた長崎原爆被爆者及び福島川内村住民の被ばく線量推定	島崎　達也	熊本大学	松田　尚樹	長崎大学
福1-6	低線量（率）放射線で誘発される変異の高感度解析法の開発	河合　秀彦	広島大学	笹谷めぐみ	広島大学
福1-7	ラット乳腺における LRC と DNA 損傷保持	今岡　達彦	量子科学技術研究開発機構	鈴木　啓司	長崎大学
福1-8	低線量・低線量率被ばく誘発マウス小腸腫瘍におけるメチル化解析	飯塚　大輔	量子科学技術研究開発機構	笹谷めぐみ	広島大学
福1-9	野生型マウスを用いた循環器への放射線影響の解析	浜田　信行	電力中央研究所	東　　幸仁	広島大学
福1-10	低線量・低線量率の動物実験データと疫学研究のリスク推定値の差を解釈するためのシミュレーション研究	土居　主尚	量子科学技術研究開発機構	笹谷めぐみ	広島大学
福1-11	The impact of radiation accident factors on the pregnancy and the subsequent development of children after exposure in utero.	Alexander Stojarov	Belorussuan State Medical University	Naomi Hayashida	長崎大学
福1-12	長期被ばくにおける線量率効果の数理モデルからの検討	和田　隆宏	関西大学	佐藤　健一	広島大学
福1-13	放射線適応応答による寿命延長効果における p53 の役割	岡崎　龍史	産業医科大学	鈴木　啓司	長崎大学
福1-14	マウスの最新データから見る DNA の損傷・回復の数理的モデルからの検討	真鍋勇一郎	大阪大学	鈴木　啓司	長崎大学
福1-15	低線量・低線量率の放射線照射によるミトコンドリア応答の解析	加藤　真介	横浜薬科大学	松田　尚樹	長崎大学
福1-16	高感度 DNA 損傷分析による低線量・低線量率放射線生物影響の分子機構解明	寺東　宏明	岡山大学	保田　浩志	広島大学
福1-17	p53KO マウス神経幹細胞より分化した神経細胞における放射線応答性	白石　一乗	大阪府立大学	笹谷めぐみ	広島大学
福1-18	若年者甲状腺がん発症関連遺伝子群の同定と発症機序の解明	鈴木　眞一	福島県立医科大学	光武　範吏	長崎大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
福1-19	放射線によるクラスター DNA 損傷の生成機構とその生物学的影響	渡邊　立子	量子科学技術研究開発機構	鈴木　啓司	長崎大学
福1-20	放射線災害が福島県小児の肥満に及ぼす影響についての要因分析	菖蒲川由郷	新潟大学	大平　哲也	福島県立医科大学
福1-21	低線量率放射線誘発細胞応答における酸化ストレスの関与	小林　純也	京都大学	松浦　伸也	広島大学
福1-22	低線量・低線量率放射線が細胞に与える影響を定量評価するための新たな指標づくり	森島　信裕	理化学研究所	神谷　研二	広島大学
福1-23	低線量被ばくによるゲノム障害に対する修復機構の造血システムにおける使い分けの解析	大坪　素秋	別府大学	大野　芳典	広島大学
福1-24	低線量率被ばくに対する造血システムの単一細胞レベルでの分子応答の解析	安永晋一郎	福岡大学	大野　芳典	広島大学
福1-25	低線量率放射線被ばくによる造血幹細胞早発老化の分子基盤の解明	安永晋一郎	福岡大学	大野　芳典	広島大学
福1-26	低線量率被ばくによる免疫担当細胞の発生・分化異常の解析	菅野　雅元	広島大学	大野　芳典	広島大学
福1-27	放射線発がんにおけるがん微小環境の役割	志村　勉	国立保健医療科学院	神谷　研二	広島大学
福1-28	低線量に伴うゲノム不安定性に与える影響の解析	吉岡　研一	国立がん研究センター	田代　聡	広島大学
福1-29	ApcMin/+ マウスを用いた放射線誘発腫瘍の分子機構解明	李　建祥	蘇州大学	神谷　研二	広島大学
福1-30	低線量率放射線に対する細胞応答と放射線抵抗応答との関連の検討	立花　章	茨城大学	保田　浩志	広島大学
福1-31	発がん高感受性モデルマウスを用いたトリチウム水暴露による発がんのリスク評価	馬田　敏幸	産業医科大学	神谷　研二	広島大学
福1-32	放射線誘導性口腔がん幹細胞の樹立および特性解析	岡本　哲治	広島大学	松浦　伸也	広島大学
福1-33	放射線の口腔がん細胞おける PD-L1 の発現と免疫細胞の PD-1 の発現に及ぼす影響	岡本　哲治	広島大学	松浦　伸也	広島大学
福1-34	甲状腺がんモデルマウスにおける低線量・低線量率放射線被ばく初期応答の解析	山田　裕	量子科学技術研究開発機構	永山　雄二	長崎大学
福1-35	低線量率放射線長期連続照射マウスの胎仔・成体組織幹細胞でのゲノム不安定性誘導に関する研究	山内　一己	環境科学技術研究所	鈴木　啓司	長崎大学
福1-36	モデルがん幹細胞の樹立とゲノム安定化機構の解明に関する研究	嶋本　顕	山口東京理科大学	笹谷めぐみ	広島大学
福1-37	消化管幹細胞の細胞周期と DNA 損傷の放射線影響評価	星　裕子	電力中央研究所	鈴木　啓司	長崎大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関

【福島原発事故対応プロジェクト課題】
②内部被ばくの診断･治療法の開発（１件）

福2-1	放射線被曝のバイオドジオメトリを志向した尿プロテオーム解析	泉　　俊輔	広島大学	笹谷めぐみ	広島大学

【福島原発事故対応プロジェクト課題】
③放射線防護剤の開発研究（４件）

福3-1	放射線防護剤 5CHQ による照射後の遺伝子発現変化の網羅的解析	森田　明典	徳島大学	稲葉　俊哉	広島大学
福3-2	シスチン・テアニンのラットにおける放射線防護効果	土屋　　誉	仙台医療センター 仙台オープン病院	中島　正洋	長崎大学
福3-3	造血システムの低線量率被ばくに対する防護法の開発	白須　直人	福岡大学	大野　芳典	広島大学
福3-4	伝統生薬・未解明植物由来の放射線防御物質探索研究	松浪　勝義	広島大学	田代　　聡	広島大学

【福島原発事故対応プロジェクト課題】
④放射線災害におけるリスクコミュニケーションのあり方等に関する研究(16件)

福4-1	放射線災害時のコミュニケーションデータの利活用システムの開発	和泉志津恵	滋賀大学	佐藤　健一	広島大学
福4-2	福島第一原子力発電所事故後の避難・帰還の有無によるリスク認知の比較研究	西川　佳孝	京都大学	安村　誠司	福島県立医科大学
福4-3	福島原子力発電所事故後の一般住民におけるメディアの利用と放射線不安	深澤　舞子	東京大学	安村　誠司	福島県立医科大学
福4-4	放射線誘発の DNA 損傷を指標とした放射線防護剤・増感剤の探索	余語　克紀	名古屋大学	保田　浩志	広島大学
福4-5	放射線災害前後の原子力に関する情報発信と入手傾向に関する分析研究	飯本　武志	東京大学	保田　浩志	広島大学
福4-6	放射線災害後の放射線を含む包括的な健康リスク要因変化の評価研究	田淵　貴大	大阪国際がんセンター	大平　哲也	福島県立医科大学
福4-7	放射線理解向上のための効果的な放射線教材の開発研究	千田　浩一	東北大学	大津留　晶	福島県立医科大学
福4-8	放射能汚染された物品等の安全上の扱いに関する考察	三輪　一爾	東京大学	松田　尚樹	長崎大学
福4-9	こども園の職員を対象とした放射線教育及び保護者を対象としたリスクコミュニケーション	工藤ひろみ	弘前大学	保田　浩志	広島大学
福4-10	食品に含まれる放射性物質への態度と行動に関する研究	竹田　宜人	横浜国立大学	村上　道夫	福島県立医科大学
福4-11	災害対応者の業務姿勢に影響を与える因子の検討 - 多様な職種におけるコミュニケーターの育成を目指して	長谷川有史	福島県立医科大学	大津留　晶	福島県立医科大学
福4-12	福島原発事故被災住民の Well-being を高めるがん診療・がん検診体制の検討	尾崎　章彦	帝京大学	村上　道夫	福島県立医科大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
福4-13	After Fukushima: Working with children and young people to build community resilience	アリソン・ロイド・ウイリアムズ	ランカスター大学	後藤　あや	福島県立医科大学
福4-14	環境放射線管理のための e-ラーニング教育プログラムの研究開発	小野　俊朗	岡山大学	保田　浩志	広島大学
福4-15	放射線災害におけるリスクコミュニケーションと合意形成に関する研究	石竹　達也	久留米大学	廣橋　伸之	長崎大学
福4-16	ABCC/RERF 関連資料を利用した放射線災害による健康影響研究史の基礎的研究	飯田香穂里	総合研究大学院大学	久保田明子	広島大学

【重点プロジェクト課題】
①ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究(35件)

重1-1	NBS1 タンパク質による DNA 損傷応答制御機構に関する研究	田内　　広	茨城大学	松浦　伸也	広島大学
重1-2	悪性グリオーマ細胞の放射線感受性の検討	濱　　聖司	広島大学	松浦　伸也	広島大学
重1-3	ゲノム損傷修復の心血管疾患発症における分子機構に関する研究	石田　万里	広島大学	田代　　聡	広島大学
重1-4	細胞ストレスに対する小胞体機能変化の解析	今泉　和則	広島大学	長町安希子	広島大学
重1-5	DNA 損傷修復・応答因子の時系列解析	矢野　憲一	熊本大学	鈴木　啓司	長崎大学
重1-6	放射線誘発突然変異の成立過程における、修復が困難な DNA 損傷の役割	野田　朝男	放射線影響研究所	鈴木　啓司	長崎大学
重1-7	ヒストン H2AZ ユビキチン化のゲノム安定性維持における機能の解明	廣田　耕志	首都大学東京	田代　　聡	広島大学
重1-8	転写依存的 DNA 鎖切断修復の解析	倉岡　　功	福岡大学	田代　　聡	広島大学
重1-9	細胞内環境に特有のゲノム損傷修復関連反応の分子機構解析	松永　　司	金沢大学	笹谷めぐみ	広島大学
重1-10	家族性乳癌における DNA 修復能測定法の開発	田中　　彩	長崎大学	光武　範吏	長崎大学
重1-11	RNA 編集酵素 ADA1 の関与する DNA 修復機構の解明	有吉健太郎	弘前大学	山内　基弘	長崎大学
重1-12	動物モデルを使った放射線により誘発する循環器疾患の研究	髙橋　規郎	放射線影響研究所	稲葉　俊哉	広島大学
重1-13	低酸素環境下におけるエピゲノム変化とゲノム損傷応答の解析	末岡榮三朗	佐賀大学	谷本　圭司	広島大学
重1-14	Development of methods for complex and mobile screening studies of microcirculation vessels and sensory sensitivity of visual system of the population living in the radiation polluted areas	A.I.Kubarko	Belarusian State Medical University	Naomi Hayashida	長崎大学
重1-15	機械学習を用いたゲノム損傷修復に関する画像解析	斉藤　典子	がん研究会	田代　　聡	広島大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重1-16	紫外線誘発 DNA 損傷の修復に関わるクロマチン構造制御	菅澤　薫	神戸大学	田代　聡	広島大学
重1-17	公共データベースを活用した低酸素環境下における放射線応答トランスクリプトーム解析	坊農　秀雅	情報・システム研究機構	谷本　圭司	広島大学
重1-18	放射線照射後の突然変異に関わる DNA 二本鎖切断修復選択性の研究	柴田　淳史	群馬大学	山内　基弘	長崎大学
重1-19	放射線照射によって生じるクラスター DNA 二本鎖切断修復の解析	萩原　慶彦	群馬大学	山内　基弘	長崎大学
重1-20	放射線照射により生じる核小体異常形成とリボソーム RNA 合成維持機構の研究	Sangeeta Kakoti	群馬大学	山内　基弘	長崎大学
重1-21	放射線ゲノムストレスへの応答と細胞分化制御を繋ぐ新規中心体パスウェイの解明	猪子　誠人	愛知県がんセンター研究所	宮本　達雄	広島大学
重1-22	DNA 損傷修復における核内アクチンファミリーの機能	原田　昌彦	東北大学	田代　聡	広島大学
重1-23	DNA 損傷修復に対するクロマチン結合因子 BAF の役割	原口　徳子	情報通信研究機構	田代　聡	広島大学
重1-24	性ホルモンシグナルと放射線応答のクロストーク機構	岡田麻衣子	東京工科大学	山内　基弘	長崎大学
重1-25	ゲノム損傷修復における核膜の役割	平野　泰弘	大阪大学	田代　聡	広島大学
重1-26	PCNA のポリユビキチン化の細胞生物学的解析	増田　雄司	名古屋大学	笹谷めぐみ	広島大学
重1-27	DNA 損傷応答シグナルの活性化における TIP60 ヒストンアセチル化酵素複合体の役割	井倉　毅	京都大学	田代　聡	広島大学
重1-28	ヒストン H3K36 メチル化を介したゲノム損傷修復機構	浦　聖恵	千葉大学	田代　聡	広島大学
重1-29	低酸素環境下におけるゲノム損傷応答とがん治療法開発	江口　英孝	順天堂大学	谷本　圭司	広島大学
重1-30	The molecular mechanism on STMN1 phosphorylation regulating breast cancer metastasis and the association of phospho-STMN1 and DNA damage response in breast cancer metastasis	Xiaying Kuang	The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University	Tao-Sheng Li	長崎大学
重1-31	DNA 損傷修復における DNA ライセンス化制御機構の解明	工藤　保誠	徳島大学	笹谷めぐみ	広島大学
重1-32	アスコルビン酸の新たな機能探索による効果的がん抑制と放射線防護	土生　敏行	武庫川女子大学	笹谷めぐみ	広島大学
重1-33	EBV 関連リンパ腫における小分子 RNA の網羅的解析	幸谷　愛	東海大学	金井　昭教	広島大学
重1-34	Dose-dependency and reversibility of radiation-induced injury in renal explant-derived mesenchymal-like stem cells	Jie Xiao	the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University	Tao-Sheng Li	長崎大学
重1-35	コリン欠乏食による遺伝子発現、およびゲノムメチル化に与える影響	矢中　規之	広島大学	金井　昭教	広島大学

【重点プロジェクト課題】
②放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究(31件)

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重2-1	がん細胞特異的因子と遅発性活性酸素の関連性	菓子野元郎	奈良県立医科大学	山内　基弘	長崎大学
重2-2	造血器悪性腫瘍の発症・進展に関与するゲノム・エピゲノム異常の解析	松井　啓隆	熊本大学	長町安希子	広島大学
重2-3	ウイルス感染と放射線照射によるゲノム損傷に関する研究	吉山　裕規	島根大学	松浦　伸也	広島大学
重2-4	メトホルミンによる ATM 活性化分子メカニズムの解明	濵本　知之	昭和薬科大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-5	放射線被ばくによるエピジェネティクス撹乱機構解明	横谷　明徳	量子科学技術研究開発機構	鈴木　啓司	長崎大学
重2-6	Comparative study of the relationship between BRAFV600E mutation and proliferative activity of tumor cells with postoperative prognosis in radiogenic and sporadic Ukrainian papillary thyroid carcinomas in different age groups	Liudmyla Zurnadzhy	Institute of Endocrinology and Metabolism	Vladimir Saenko	長崎大学
重2-7	原爆被爆者に発症する骨髄増殖性疾患の実態の解明	今西　大介	長崎県五島中央病院	宮﨑　泰司	長崎大学
重2-8	放射線誘発肝がん原因遺伝子の探索	尚　　奕	量子科学技術研究開発機構	鈴木　啓司	長崎大学
重2-9	重粒子線に対する DNA 損傷応答反応の解析	中村　麻子	茨城大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-10	照射マウスにおける各種臓器細胞の初期応答及び放射線感受性の解析	吉田　光明	弘前大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-11	放射線被ばくマウスの組織・臓器における染色体異常解析	有吉健太郎	弘前大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-12	Are single-nucleotide polymorphisms of the DIRC3 gene etiology-specific and confer the risk for sporadic thyroid cancer only?	Tatsiana Leonava	Minsk City Clinical Oncology Dispensary	Vladimir Saenko	長崎大学
重2-13	High Content Imaging System を用いた再発小細胞肺癌の治療標的の探索	坂本　修一	微生物化学研究会	笹谷めぐみ	広島大学
重2-14	放射線誘発肝がん発症メカニズムの解明	森岡　孝満	量子科学技術研究開発機構	鈴木　啓司	長崎大学
重2-15	放射線誘発消化管腫瘍の発がん過程における病理組織学的解析	森岡　孝満	量子科学技術研究開発機構	笹谷めぐみ	広島大学
重2-16	がん遺伝子過剰発現と放射線照射による複製異常と全ゲノムレベルでの CNVs 変化の比較解析	香崎　正宙	産業医科大学	山内　基弘	長崎大学
重2-17	低線量・低線量率放射線発がんのエピゲノム解析	臺野　和広	量子科学技術研究開発機構	笹谷めぐみ	広島大学
重2-18	放射線による味覚障害メカニズムの研究	小西　　勝	広島大学	松浦　伸也	広島大学
重2-19	重粒子線治療における放射線応答の解析	下川　卓志	量子科学技術研究開発機構	金井　昭教	広島大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重2-20	正常ヒト細胞における反復放射線照射獲得耐性機構の解明	鈴木　正敏	東北大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-21	Molecular mechanisms of progression of radioactive iodine-refractory thyroid cancer: implication of mutational profile into treatment outcome and prognosis	Pavel Rumiantsev	Endocrine Research Center	Vladimir Saenko	長崎大学
重2-22	^{90}Y 標識内用放射線治療薬剤の開発　–放射線障害メカニズム解析と被ばく低減のための分子設計–	淵上　剛志	長崎大学	西　弘大	長崎大学
重2-23	放射線がマウスの骨髄内および脾臓内造血幹細胞に与える影響～放射線誘発マウス急性骨髄生白血病のメカニズムを考える～	小嶋　光明	大分県立看護科学大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-24	脳腫瘍幹細胞の集団特性における放射線照射の影響と耐性	杉森　道也	富山大学	光武　範吏	長崎大学
重2-25	HSP90 阻害剤によるがん放射線治療増強効果	藤井　義大	茨城県立医療大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-26	ヒトがんにおける発がん機序と悪性度規定因子の解明	檜山　英三	広島大学	谷本　圭司	広島大学
重2-27	低酸素・低栄養による DNA ２重鎖切断修復酵素活性化機構の解明	細井　義夫	東北大学	松浦　伸也	広島大学
重2-28	核酸により形成される金ナノ粒子の放射線増感作用の検討	久能　樹	筑波大学	笹谷めぐみ	広島大学
重2-29	原爆被爆者の放射線関連甲状腺乳頭癌に関するゲノム解析の試行調査	林　奉権	放射線影響研究所	松浦　伸也	広島大学
重2-30	ヒト胆管癌由来細胞株から抽出した exosome の機能解析	城間　紀之	広島大学	田代　聡	広島大学
重2-31	NBS1 遺伝子多型の放射線感受性、発がんリスクに対する影響評価	冨岡　啓太	広島大学	松浦　伸也	広島大学

【重点プロジェクト課題】
③放射線災害医療開発の基礎的研究（５件）

重3-1	生体物質を用いた ESR 線量評価手法の開発	豊田　新	岡山理科大学	廣田 誠子	広島大学
重3-2	２フィルター法を用いた空気中放射性物質濃度測定器の開発	五十嵐　悠	東京大学	石川　徹夫	福島県立医科大学
重3-3	歯を用いた ESR 被曝線量測定装置の開発	三宅　実	香川大学	保田　浩志	広島大学
重3-4	放射線誘発性肝臓組織障害における KATP チャネル分子の役割	周　明	秋田大学	李　桃生	長崎大学
重3-5	The impact of radiation on cardiac mesenchyaml stem cell derived exsomes	Yaoliang Tang	Medical College of Georgia	Tao-Sheng Li	長崎大学

【重点プロジェクト課題】
④被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究（12件）

重4-1	血管内皮細胞機能解析に関する研究	田口　明	松本歯科大学	東　幸仁	広島大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重4-2	電離放射線が間葉系幹細胞の組織修復能・免疫造血制御能に与える影響の検討	三浦　康生	京都大学	一戸　辰夫	広島大学
重4-3	Needs in psychological assistance to patients with breast cancer in Japan and Belarus	Tamara Sharshakova	Gomel State Medical University	Naomi Hayashida	長崎大学
重4-4	生体のレドックスバランスを指標としたバイオドシメトリ法の開発	孫　　略	筑波大学	保田　浩志	広島大学
重4-5	放射線被ばく時の正常細胞における PD-1/PD-L1 を介した免疫応答メカニズムの解明	佐藤　浩央	群馬大学	山内　基弘	長崎大学
重4-6	循環器疾患における再生医療に関する研究	梶川　正人	広島大学	東　　幸仁	広島大学
重4-7	循環疾患における再生医療に関する研究	木原　康樹	広島大学	東　　幸仁	広島大学
重4-8	microRNA を含むエクソソームを用いた組織再生治療の試み	安達　伸生	広島大学	東　　幸仁	広島大学
重4-9	心筋細胞機能解析に関する研究	高橋　将文	自治医科大学	東　　幸仁	広島大学
重4-10	神経細胞機能解析に関する研究	後藤　　力	広島国際大学	東　　幸仁	広島大学
重4-11	ストレス環境下における幹細胞の DNA 損傷応答機構の解明	弓削　　類	広島大学	谷本　圭司	広島大学
重4-12	Stem Cell Therapy for Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis	Ke Cheng	North Carolina State University	Tao-Sheng Li	長崎大学

【重点プロジェクト課題】
⑤放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究(18件)

重5-1	広島原爆被爆者における 2 次的被曝影響の地域差分析	冨田　哲治	県立広島大学	佐藤　健一	広島大学
重5-2	摂食・うつ不安に関連する神経センサーに関する研究	斎藤祐見子	広島大学	宮本　達雄	広島大学
重5-3	震災前後における生活・経済状況の変化と循環器疾患との関連：福島県県民健康調査	池田　里美	順天堂大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-4	放射線影響に対する環境エンリッチメントの効果	砂押　正章	量子科学技術研究開発機構	鈴木　啓司	長崎大学
重5-5	福島県の疾病動向の把握に関する研究	祖父江友孝	大阪大学	安村　誠司	福島県立医科大学
重5-6	自己血液由来の血清および血漿を用いたヒト培養リンパ球における細胞分裂の解析	藤嶋　洋平	弘前大学	鈴木　啓司	長崎大学
重5-7	震災遺族における放射線災害の心身の健康状態への影響に関する研究	田中英三郎	兵庫県こころのケアセンター	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-8	放射線被爆と背景因子が血液凝固に与える影響についての検討	今田　恒夫	山形大学	安村　誠司	福島県立医科大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重5-9	福島県外避難住民の循環器疾患登録方法の確立に関する研究	梅澤　光政	獨協医科大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-10	小学児童における睡眠状態とメンタルヘルスとの関連	鈴木　洋平	順天堂大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-11	体格と PTSD 症状およびうつ症状との関連：県民健康調査	永井　雅人	東北大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-12	東日本大震災後の肥満に及ぼす生活習慣の変化の影響	上村　真由	名古屋大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-13	再生医療用細胞の航空機輸送中の宇宙放射線被曝対策に関する研究	青山　朋樹	京都大学	保田　浩志	広島大学
重5-14	放射線災害後の笑い等のポジティブな因子と生活習慣病発症との関連	江口　依里	岡山大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-15	放射線災害後の生活習慣や心理社会的因子とその後の循環器疾患発症との関連	佐能　俊紀	岡山大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-16	放射線災害における歯科領域への健康影響および将来の生活習慣病との関連	坪井　綾香	岡山大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-17	震災後の生活習慣が健診所見とその後の変化に及ぼす影響：小児～青年期における検討	山岸　良匡	筑波大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-18	脳虚血に伴うストレス応答物質の解析	酒井　規雄	広島大学	田代　　聡	広島大学

【重点プロジェクト課題】
⑥RIの医療への応用（11件）

重6-1	アルファ線内照射治療における放射線線量測定技術開発	松尾　信郎	金沢大学	工藤　　崇	長崎大学
重6-2	アスタチンの基礎科学・放射化学特性研究	西中　一朗	量子科学技術研究開発機構	鷲山　幸信	福島県立医科大学
重6-3	放射性同位体を用いた肺アスペルギルス症の新たな治療戦略の開発	田代　将人	長崎大学	西　　弘大	長崎大学
重6-4	アイソトープ内用療法に有用なアスタチン－211 化学分離法の研究	横山　明彦	金沢大学	鷲山　幸信	福島県立医科大学
重6-5	がん低酸素を標的とした核医学診断・治療法の開発	志水　陽一	京都大学	趙　　松吉	福島県立医科大学
重6-6	アポトーシス関連タンパク質 BCL-2 阻害剤の放射免疫療法に与える影響	山口　藍子	群馬大学	織内　　昇	福島県立医科大学
重6-7	環状オリゴ糖を用いた新規放射性ヨウ素回収・保持システム開発	伊藤　茂樹	熊本大学	松田　尚樹	長崎大学
重6-8	歯周組織の代謝サイクルの追跡的バイオイメージングとリチウムの影響	佛坂　斉祉	長崎大学	西　　弘大	長崎大学
重6-9	緊急時モニタリングにおける天然放射性核種の影響除去に関する研究	外間　智規	東京大学	大森　康孝	福島県立医科大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重6-10	アミノ酸代謝を菌活性化の指標とする感染症画像診断薬の開発	小林　正和	金沢大学	西　　弘大	長崎大学
重6-11	PET-MR 複合装置による PET 画像の画質改善に関する研究	高橋　康幸	弘前大学	織内　　昇	福島県立医科大学

【自由研究課題】
（34件）

F-1	レギュラトリーサイエンスを導入した放射線教育教材開発	杉田　克生	千葉大学	永山　雄二	長崎大学
F-2	センダイウイルス C タンパク質と IFN 受容体間の結合解析	小田　康祐	広島大学	川上　秀史	広島大学
F-3	原発事故発生時における支援者支援の検討－彼らをどう支えるのか	久田　　満	上智大学	安村　誠司	福島県立医科大学
F-4	甲状腺癌予後規定因子の同定	矢野　　洋	長崎大学	光武　範吏	長崎大学
F-5	新規遺伝子変異の関与が疑われる免疫異常症患者における網羅的遺伝子解析と変異遺伝子の機能解析	金澤　伸雄	和歌山県立医科大学	吉浦孝一郎	長崎大学
F-6	ペリオスチンの機能解明と肝線維化治療への展開	菅野　啓司	広島大学	野間　玄督	広島大学
F-7	低線量放射線による血管機能に及ぼす影響に関する研究	平野　陽豊	静岡大学	東　　幸仁	広島大学
F-8	自然免疫における optineurin の機能解析	福士　雅也	広島大学	川上　秀史	広島大学
F-9	Epigenetics of Radiation-Induced Heart Disease（RIHD）	Yiqiang Zhang	UNIVERSITY OF WASHINGTON	Tao-Sheng Li	長崎大学
F-10	インテグリン$\alpha 9\beta 1$のリガンドスクリーニング	横崎　恭之	広島大学	松浦　伸也	広島大学
F-11	広島県、長崎県とその他都道府県のがん罹患および死亡率のトレンド解析	松田　智大	国立がん研究センター	安村　誠司	福島県立医科大学
F-12	ストレスに適応する行動の神経回路基盤	相澤　秀紀	広島大学	川上　秀史	広島大学
F-13	インプリント座位におけるマルチメチル化異常の原因遺伝子探索	副島　英伸	佐賀大学	吉浦孝一郎	長崎大学
F-14	DNA 損傷応答分子 53BP1 発現による CIN2 予後予測診断マーカーの開発	川下さやか	長崎大学	中島　正洋	長崎大学
F-15	Analysis of Epstein-Barr virus（EBV）infection in malignant lymphoma in Semey, Kazakhstan: single hospital experience	Bolsynbekova Saltanat	Regional Oncologic Dispansary of Semey city	Masahiro Nakashima	長崎大学
F-16	放射線被ばく医療に関するシミュレーショントレーニングシステム開発	大内　　元	琉球大学	高村　　昇	長崎大学
F-17	Electron microscopic study of endometrium derived from women with adenomyosis	Khaleque Khan	京都府立医科大学	中島　正洋	長崎大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
F-18	耳鼻咽喉科領域組織再生研究へのゲノム編集技術の応用	大西　弘恵	京都大学	宮本　達雄	広島大学
F-19	核内受容体タンパク質のリガンド依存的な結合様式の解明	楯　　真一	広島大学	田代　　聡	広島大学
F-20	癌及び生活習慣病の新規因子の同定	浅野知一郎	広島大学	稲葉　俊哉	広島大学
F-21	消化器癌に対する circulation tumor DNA の解析	茶山　一彰	広島大学	金井　昭教	広島大学
F-22	ヒト副腎培養細胞株を用いた副腎腫瘍発現遺伝子の機能解析	沖　　健司	広島大学	宮本　達雄	広島大学
F-23	遺伝子発現誘導系の確立	藤井　輝久	広島大学	田代　　聡	広島大学
F-24	BIPF における ALDH 陽性肺組織幹細胞の動向と役割の解析	服部　　登	広島大学	宮田　義浩	広島大学
F-25	アトピー性皮膚炎由来黄色ブドウ球菌と自然免疫の解析	岩本　和真	広島大学	宮本　達雄	広島大学
F-26	MLL 白血病の分子メカニズム	横山　明彦	国立がん研究センター	金井　昭教	広島大学
F-27	A キナーゼアンカータンパク変異体における心筋内カルシウム動態の解明	中野由紀子	広島大学	田代　　聡	広島大学
F-28	褐色脂肪細胞分化におけるエピジェネティック調節機構の解明	大野　晴也	広島大学	金井　昭教	広島大学
F-29	化学物質による内在性因子の生体内、細胞内動態変化に伴う生体影響	古武弥一郎	広島大学	藤本　成明	広島大学
F-30	侵襲性歯周炎モデルマウスの病態解析	水野　智仁	広島大学	川上　秀史	広島大学
F-31	運動による炎症性腸疾患抑制メカニズムの解明	椎葉　大輔	倉敷芸術科学大学	谷本　圭司	広島大学
F-32	造血器腫瘍における骨髄由来抑制系細胞誘導に際する分子制御の網羅的解析	黒田　純也	京都府立医科大学	稲葉　俊哉	広島大学
F-33	心臓血管系の形成・維持機構の解明	吉栖　正生	広島大学	保田　浩志	広島大学
F-34	炎症性腸疾患の遺伝子発現における代謝機能の解析	天野　恭志	近畿大学	金井　昭教	広島大学

平成30年度共同利用・共同研究課題
研究成果報告

福1-1
Screening for 137Cs Body Burden due to the Chernobyl Accident in Korosten City, Zhitomir, Ukraine

Research Organization

Representative Joint Researcher: Alexander Gutevich (Vice-Director, Zhitomir Inter-Area Medical Diagnostic Center in Korosten, Ukraine)

Joint Researchers: Sergiy Chorniy (Director, Zhitomir Inter-Area Medical Diagnostic Center in Korosten, Ukraine), Jumpei Takahashi (Assistant Professor, Center for International Collaborative Research, Nagasaki University)

Representative Resident Researcher: Naomi Hayashida (Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results and Prospects of Study

In this study, we screened for internal whole-body 137Cs concentrations using a whole-body counter (WBC) in the Zhitomir state of Ukraine in order to determine the current health risk of internal radiation exposure in inhabitants residing in this area. This area is located to the southwest of Chernobyl and was strongly affected by the accident at CNPP.

The inhabitants are referred to Korosten Inter-Area Medical Diagnostic Center in Korosten city, Zhitomir state, Ukraine for regular health screening, including blood examination and thyroid ultrasound. A γ-spectrometer, model 101 equipped with a collimator (Aloka Co., Ltd.), is used to measure 137Cs body burden. 137Cs body burden is calculated and obtained values are corrected for body weight.

Measurements of 137Cs body burden is conducted using a WBC from 2009 to 2018 at Korosten Inter-Area Medical Diagnostic Center.

Up to now, we were able to input only one half of raw data into excel file. Now, we receive another half of raw data which represented in only paper, and enter the raw data into the excel file. After this, we will assess the body burden of 137Cs in each year, the seasonal effect, or the association with sex, age, or consumption of food.

Presented papers

None.

福1-2
チェルノブイリ周辺地域と本邦の自然発症性甲状腺癌の病理組織学的検討

研究組織

共同研究代表者：伊東　正博
（国立病院機構長崎医療センター病理診断科：医師）
共同研究者：タチアナ・ボグダノワ
（キエフ内分泌代謝研究所病理部：部長）
鈴木　眞一
（福島県立医科大学甲状腺内医分泌講座：教授）
廣川　満良
（隈病院：病理診断科科長）
受入研究代表者：中島　正洋
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
受入研究者：ウラディミール・サエンコ
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）
近藤　久義
（長崎大学原爆後障害医療研究所：客員研究員）

研究内容・研究成果・今後の展望等

現在、福島では原発事故後の県民健康調査で多くの甲状腺癌が発見され、社会的関心事になっている。福島症例の対照としてチェルノブイリ事故後の症例が取り上げられているが、両地域ではヨード環境や被曝線量に大きな差がある。本研究ではチェルノブイリ周辺地域と本邦の自然発症と被曝関連の若年発症甲状腺癌、4群の形態学的比較検討を行い、若年被曝放射線誘発甲状腺癌の形態学的な基礎データとすることを目的としている。

年齢･性別を一致させた福島症例、チェルノブイリ症例、被曝の影響のない日本とウクライナの若年者の乳頭癌症例を用いて、臨床病理組織学的検討を行ってきた。

これまでにチェルノブイリ周辺地域と本邦の成人の自然発症性甲状腺癌の病理組織学的検討を行い報告した（Endocr J 2014）。平成28年度は小児・若年者甲状腺癌の病理組織学的検討を行った。本邦の160症例、ウクライナの188例、合計348の小児・若年者甲状腺癌を用い、臨床病理組織学的検討を行った。主な検討項目は甲状腺乳頭癌の亜型分類、pT、pEx、腫瘍構成成分比率、好酸性化やリンパ球浸潤の程度、リンパ節転移、遠隔転移の有無などである。この成果はEndocrine Jに掲載された（Endocr J 2017）。引き続き福島の県民検診事業で発見され手術された症例（約160症例）を同様の方法で評価し、福島症例の病理組織学的な特徴の論文化を行った（Cancer Sci. 2019

Feb;110(2):817-827.)。

今後は、これまでの結果を統合し、チェルノブイリ周辺地域の放射線被曝関連若年者甲状腺癌、自然発症性甲状腺癌、本邦の自然発症性甲状腺癌、福島症例の比較を行い放射線被曝の影響の有無を検討する計画である。

発表論文

1）Suzuki S, Bogdanova TI, Saenko VA, Hashimoto Y, Ito M, Iwadate M, Rogounovitch TI, Tronko MD, Yamashita S. Histopathological analysis of papillary thyroid carcinoma detected during ultrasound screening examinations in Fukushima. Cancer Sci. 2019 Feb;110(2):817-827. doi: 10.1111/cas.13912. Epub 2019 Jan 20.

福1-3
高感度突然変異検出系を用いた放射線影響解析

研究組織

共同研究代表者：田内　広
（茨城大学理学部：教授）
共同研究者：坂本　裕貴
（茨城大学理学部：研究員）
長島　明輝
（茨城大学大学院理工学研究科：院生Ｄ１）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくにより誘導されたDNA損傷が、放射線影響の原因になる遺伝子突然変異を生成することは広く知られた事実であるが、直接的な放射線被ばくによる突然変異とは別に、放射線に直接暴露されてはいないが、同じ照射野の中に存在していた細胞に起こる非標的影響としての突然変異の生成もある。特に、低線量放射線被ばくにおける不均一な線量分布を考慮すると、非標的影響としての突然変異生成の有無を明らかにすることは、低線量放射線の影響を理解する上で、極めて重要な課題となる。そこで本研究では、既に樹立している高感度突然変異検出系を応用し、非標的影響としての突然変異生成の可能性について検証することを目的とした。

本研究では、自然発生突然変異体において大規模欠失が検出される実験系を用いている。これまでの研究で、この実験系を使用すれば、低線量X線照射によって得られた突然変異体におけるゲノム欠失解析から、放射線誘発型変異と自然発生型変異が区別できる可能性が見出された。そこで、本年度はこれまでより高い１～２Gyの照射を行い、得られた突然変異体からゲノムDNAを抽出して、標的染色体の欠失領域を解析した。その結果、放射線誘発型（DSB誘発型）変異が線量依存的に増加することが示された。今後は実験系のさらなる改良を進めるとともに、より細かい欠失解析を行い、低線量被ばくにおける変異の質についての考察を深める予定である。

発表論文

なし

福1-4
福島森林下流水域水田の汚染メカニズム解明

研究組織

共同研究代表者：桧垣　正吾
（東京大学アイソトープ総合センター：助教）
共同研究者：中島　覚
（広島大学自然科学研究支援開発センター：教授）
矢永　誠人
（静岡大学理学部放射科学教育研究推進センター：准教授）
西澤　邦秀
（名古屋大学：名誉教授）
受入研究代表者：松田　尚樹
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

今年度も、福島県内の２地点の水田を対象に研究を行った。

・地点１：上流の水田の休耕により、下流の水田中で粒径の小さな土壌の移行が変化し、土壌から稲穂への放射性セシウム移行が影響を受けることが示唆された。成果は論文として発表した。

・地点２：平成 30 年５月 27 日、６月 24 日、７月 29 日、８月 26 日の４回にわたり、水田土壌及びため池等の用水のサンプリングを行った。今年度は稲の生育が早いため、８月 26 日に稲試料も採取した。稲の成長段階に合わせた放射能測定および元素分析により、水田土壌中の放射性セシウムが自然減衰よりも早い減少傾向にある一方で、土壌および用水中の放射性セシウム濃度には濃度増加も含んだ季節的な変動があることを観測した。これは、溜め池周辺の森林環境から用水への放射性セシウムの流入、あるいは溜め池堆積物からの溶出があることを示唆している。栽培されたコメの放射性セシウム濃度は、籾のままでも全袋検査のスクリーニングレベル（25Bq/kg）を超えず、物理学的減衰を考慮しても昨年よりも低い値になっていた。

いずれの地点においても、サンプリングの都度、協力農家の方に研究の進捗状況を説明するとともに様々な情報交換を行っている。また、得られた科学的知見である測定結果を根拠に協力農家の方に対してリスクコミュニケーションを行っている。今年度も３月に情報交換会を計画していたが、協力農家の方が緊急に入院されたため、やむを得ず次年度に延期した。

発表論文

Depth distribution of radioactive caesium in soil after cultivating and the difference by the year of the uptake of radioactive caesium in rice in Fukushima Prefecture after the nuclear accident, N. T. Hai, M. Tsujimoto, S. Miyashita, and S. Nakashima, *Radioisotopes*, **68**, 13-18 (2019).

福1-5
放射線災害時における低線量電子スピン共鳴（ESR）被ばく測定法を用いた長崎原爆被爆者及び福島川内村住民の被ばく線量推定

研究組織

共同研究代表者：島崎　達也
（熊本大学生命資源研究・支援センター：助教）
共同研究者：白石　善興
（熊本大学生命資源研究・支援センター：技術専門職員）
川原　修
（熊本大学生命資源研究・支援センター：技術専門職員）
岡田　誠治
（熊本大学生命資源研究・支援センター：教授）
受入研究代表者：松田　尚樹
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
受入研究者：横田　賢一
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

福島第一原発事故をはじめとする予想できない放射線災害が発生した場合、個人または集団の放射線被ばく線量評価は、健康影響のリスク評価や被ばく者への治療計画、さらには風評被害対応への最も重要な情報となる。その被ばく線量が例え環境放射線レベルであっても線量評価は必要である。ヒトの歯エナメルを用いるESR線量測定法は、個人の集積被ばく線量を求める最も適した測定方法の１つである。我々は、長崎、福島の被検者より提供された歯エナメルを用いたESR線量測定法を用いる目的で、0.2Gy以下の低線量領域の被ばく線量推定の可能性について検討を行っている。すでに医療被ばくについては、長崎原爆被爆者より提供された歯エナメルにより診療（歯科）放射線と考えられる被ばくを確認し、その影響を取り除く方法を報告している。

今年度は、ESR線量測定法で用いるESR信号のデータ処理に関する技術的問題の検討を行った。ESR信号の取り扱いは、長崎などで提供された抜歯試料のように比較的高線量被ばくの場合、被ばくに線量応答のあるCO_2^-ラジカル成分のピーク値により被ばく線量を正確に求めることが可能である。長崎原爆の場合、爆心地から地上距離２kmで0.1Gy程度と推定され、通常のESR測定では検出限界となる。0.2Gy以下の低線量領域になると歯エナメル有機物に起因する有機ラジカル成分ESR信号がノイズ（バックグラウンド）としてCO_2^-ラジカル成分ESR信号と重なり正確に求めることができなくなる。そこで我々は、日本電子社製ESR装置で利用できる「ESR Data Process」、「Isotropic simulation」ソフトを用いた有機成分ESR信号の差し引き及びESR信号のシミュレーション解析を行い、低線量領域の被ばく線量評価において、被ばく線量評価が可能な解析結果を得ることができた。現在、地上距離２km以内の長崎の方々より提供を受けた抜歯試料についての線量評価を行い、その遮蔽状況に応じたパラメータの解析を行っている。今後は、地上距離２km以遠の抜歯試料、放射性降下物が影響していると考えられる西山、木場地区の抜歯試料、福島の方々の抜歯試料についてESR測定を行い被ばく線量を求める。

発表論文

該当なし

福1-6
低線量（率）放射線で誘発される変異の高感度解析法の開発

研究組織
共同研究代表者：河合　秀彦
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：准教授）
共同研究者：鈴木　哲矢
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被曝の健康影響を明らかにする上で、放射線被曝で生じる多様な生物学的影響に関して、個別に線量・線量率－効果関係を明らかにしていくことが重要である。放射線被曝でゲノム上に生じるDNA損傷は変異を誘発し、その変異は長期的な健康影響の発現へとつながる。本研究課題では、放射線被曝によって生じる変異について、培養細胞とプラスミドを用いて、線量・線量率－効果関係を低線量域から高感度に定量解析できる実験系の開発を目的として実験を行った。

ヒト培養細胞内で複製される放射線誘発変異解析用のプラスミドを作製し、作製したプラスミドを異なる種類のヒト培養細胞に導入した。原爆放射線医科学研究所の低線量（率）ガンマ線照射施設を利用し、プラスミドを導入した細胞に、線量あるいは線量率が異なる条件で放射線照射を行った。放射線照射された細胞内で複製されたプラスミドを抽出、精製し、大腸菌の形質転換と薬剤耐性獲得を指標にプラスミドDNAに誘発された変異頻度の定量解析を試みた。その結果、放射線による変異頻度の上昇が検出でき、また、細胞の種類による変異頻度の変化の違いを検出することもできた。このことは、この検出系を用いることによって、細胞の種類や組織、遺伝的背景の違いなどによる変異誘導機構を明らかにできる可能性を示唆している。今後、放射線被曝による変異頻度の定量測定と共に変異スペクトラムの比較を行うことにより、放射線によって誘発される変異について線量・線量率－効果関係とその関係性に影響を与える因子を明らかにしたい。

発表論文

無し

福1-7
ラット乳腺におけるLRCとDNA損傷保持

研究組織
共同研究代表者：今岡　達彦
（量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所放射線影響研究部：グループリーダー）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

低線量率放射線の人体へのリスクはいわゆるLNTモデルを用いて評価されているが、このモデルは、放射線が発がんのイニシエーションのみを起こすことを暗黙裡に仮定している（ICRP出版物99、BEIR VII報告書等）。一方、発がんの標的細胞は組織幹細胞もしくは前駆細胞であると考えられており、幹細胞生物学の発展に伴って放射線が組織幹細胞等のイニシエーション以外の動態に与える影響を検証することが可能になってきた。そこで本研究では、発がんリスクの最も高い、すなわち、組織加重係数の最も高い組織の一つである乳腺に着目して、組織幹細胞におけるDNA損傷を追跡し、LNTモデルの成立基盤を検証することを目的としている。

本年度（H30年度）は、長崎大学において、乳腺の様々な分化マーカー（サイトケラチン8, 14, 18等）の抗体によるラット乳腺組織ホルマリン固定標本の染色条件を検討した。そして、EdUで標識された乳腺組織中の標識保持細胞（Label retaining cell; LRC）において、放射線照射によるDNA二重鎖切断の生成と修復を検討するために、EdU投与後のラットに放射線を照射し、継時的に乳腺組織を採取し、ホルマリン中で固定した後、パラフィン包埋薄切切片を長崎大学に送付し、長崎大原研の画像解析装置にて解析した。その結果、乳腺における細胞回転が放射線によって修飾される可能性が見えてきた。

今後は、線量率の異なる条件で、細胞回転・細胞排除について詳細な解析を行う予定である。

発表論文

福1-8
低線量・低線量率被ばく誘発マウス小腸腫瘍におけるメチル化解析

研究組織
共同研究代表者：飯塚　大輔
（量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所：主任研究員）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

原爆被爆者の疫学調査から結腸がんは発がんリスクの高い臓器である。これまでに受入研究者は小腸・大腸腫瘍の独自のモデル実験系により、低線量・低線量率被ばくによる発がんリスクを示してきた。発生した腫瘍は幾つかの遺伝子変異型に大別されるが、その一部はメチル化やその他の関与が示唆されている。申請者はこれまでにラット放射線誘発乳がんにおけるバイサルファイト処理による遺伝子プロモーター領域のメチル化解析を行ってきた（Iizuka et al., *Radiat Res*, 2010）。本研究では小腸腫瘍発生へのメチル化の関与を解析することを目的としている。

小腸腫瘍発生に関与する Adenomatous polyposis coli（Apc）遺伝子プロモーター領域のメチル化をプロモーター領域にある CpG アイランドを中心にバイサルファイトシーケンスにて評価した。CpG アイランドとはシトシンの次にグアニンが現れる配列が他のゲノム領域に比べ多く存在する部位を指す。バイサルファイトシーケンスとは DNA をバイサルファイト（亜硫酸水素塩）で処理することによりメチル化されているシトシンと非メチル化のシトシンをシーケンスで決定することができる実験手法である。その結果、メチル化の関与は示唆されなかった。一方で、Apc 遺伝子発現量は正常小腸組織に比べると減少していたことから、微小なゲノム欠失や点突然変異の存在が示唆された。

本研究がさらに進むことにより、メチル化の変化を中心とした低線量・低線量率放射線による小腸腫瘍発生メカニズムの全貌が明らかになり、小腸腫瘍の発生メカニズムに基づく被ばくリスクの解明が進むものと期待される。

発表論文

なし

福1-9
野生型マウスを用いた循環器への放射線影響の解析

研究組織
共同研究代表者：浜田　信行
（電力中央研究所原子力技術研究所：主任研究員）
共同研究者：野村　崇治
（電力中央研究所原子力技術研究所：主任研究員）
川野　樹一朗
（広島大学病院未来医療センター：職員）
Farina Mohamad Yusoff
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
丸橋　達也
（広島大学病院循環器内科：医科診療医）
受入研究代表者：東　幸仁
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

国際放射線防護委員会は、2011 年に、循環器疾患のしきい線量を線量率に依らず 0.5 Gy と初めて勧告した。疫学研究から放射線被ばくの循環器疾患リスクが示されているが、その生物機構は不明である。ApoE 欠損マウスなどの病態モデルは、循環器疾患を発症するが、低線量・低線量率放射線影響の研究に使用してもホルミシス効果の解析となる。そのため、本研究では、前病変となる循環器の機能や構造の変化を野生型マウスで解析する。

2017 年度に実施した予備実験の結果を踏まえて、2018 年度は、本実験として、照射マウスと非照射マウスの心エコー検査、大血管の走査電子顕微鏡解析、心臓や腎臓などの試料採取を開始し、その結果を解析中である。2019 年度は、本実験を引き続き実施する。

発表論文

なし

福1-10
低線量・低線量率の動物実験データと疫学研究のリスク推定値の差を解釈するためのシミュレーション研究

研究組織

共同研究代表者：土居　主尚
（量子科学技術研究開発機構：主任研究員）

受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、放射線疫学研究で行われている解析と、動物実験データでの解析の違いに着目し、様々なシミュレーションを実施した。原爆被爆者の寿命調査における解析では、ポアソン回帰モデルが用いられており、また放射線被ばくによる単位線量あたりのリスク増加は過剰相対リスク（excess relative risk; ERR）として提示されている。対象者も多いために複雑なモデルも適用可能であり、放射線のERR、ベースラインリスク共に到達年齢と被ばく時年齢によって変化することを許容したモデルを適用している。一方で、動物実験データの解析においては被ばく時年齢や到達年齢を考慮した解析が行われることは稀である。そこでマウスを生涯飼育する状況を想定し、ベースラインリスクにおいて到達年齢を考慮しなかった場合の影響に関するシミュレーションを行った。受入研究代表者が動物実験に用いている $APC^{min/+}$ マウスの非照射時の寿命データを元にして、マウスのベースラインリスクを設定した。設定する状況によって結果は変動したが、ERR を大幅に過小評価してしまう可能性が示唆された。一方で、ベースラインリスクに関して仮定が比較的穏やかな Cox 回帰モデルを用いた場合、ほとんどバイアスのない結果が得られた。一般にマウスの非照射時のリスクに関して詳細な知見は不足しており、そのような場合は Cox 回帰を適用することが望まれる。

本研究課題では、今後も引き続き疫学データと動物実験データの解析モデルの違いに着目したシミュレーションを行う予定であり、これまでの到達年齢の検討に加え、特に被ばく時年齢にも着目した研究を行う予定である。

発表論文

福1-11
The impact of radiation accident factors on the pregnancy and the subsequent development of children after exposure in utero.

Research Organization

Representative Joint Researcher: Alexander Stojarov (Professor, Department of Radiation Medicine and Ecology, Belorussuan State Medical University, Belarus).

Joint Researchers: Darya A.Odinzova-Stozharova (Phisician, 6th sity Hospital,Minsk,Belarus) , Jumpei Takahashi (Assistant Professor, Center for International Collaborative Research, Nagasaki University)

Representative Resident Researcher: Naomi Hayashida (Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results and Prospects of Study

The research was conducted among the group of 35 women, who were not pregnant in April-May of 1986. Therefore, these women were not exposed by radioactive iodine (I-131), which was thrown out at the result of the Chernobyl accident. All these women, as well as women who were examined earlier, lived in the Stolin district of Brest region. Consequently, this group of women can be a control group. Posttraumatic stress disorder in women was diagnosed using Posttraumatic Stress Disorder Checklist-Stressor Specific Version (PCL-S). Psychological distress was detected using Kessler Six-item Screening Scale for Psychological Distress (K-6). The average age of surveyed women was 26,7 ± 0,46 years (median was 27 years). The degree of psychological distress was 4,0 ± 0,53, and it was two times less in comparison with pregnant women. Among manifestations of post-traumatic stress disorder were signs of poor sleep and anxious alertness. As earlier, the most suitable psychometric analysis model was 5-factors model with anxious excitation. Memory avoidance was the most influential indicator for factor 2 (Avoidance) among all 17 PCL-S test indicators. Memory stress had high correlation with latent factor “Re-experiencing”. Obtained data indicate that psychological stress is less expressed in the control group of women.

Presented papers

1．Stozharov A.N.,Odincova-Stozharova D.A., Vajnstejn L.A., Hayashida N., Takahashi J. Psycho-emotional status of the Republic of Belarus resident, exposed following the Chernobyl Nuclear Plant accident. Collection of scientific papiers, 28, Minsk, 57-63 (2018)
2．Veinstein L.A., Stojarov A.N., Hayashida N., Takahashi J. Psychological approached to the analysis of human stress conditions under the action of radiation factor. DIG DATA AND ADVANCED ANALYTICS, Minsk, BSUIR, 82-89 (2019)
3．Stojarov A.,Hayashida N, Odinzova-Stozharova D, Takahashi J. The psycho-emotional status of women exposed to radiation during pregnancy due to the ingestion of radioactive iodine (in press)

福1-12
長期被ばくにおける線量率効果の数理モデルからの検討

研究組織

共同研究代表者：和田　隆宏
（関西大学システム理工学部：教授）
共同研究者：真鍋　勇一郎
（大阪大学大学院工学研究科：助教）
坂東　昌子
（大阪大学核物理研究センター：協同研究員）
田中　公夫
（環境科学技術研究所生物影響研究部：相談役）
受入研究代表者：佐藤　健一
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

共同研究代表者らは、放射線の生物への影響を理解するための数理モデルとして Whack-A-Mole（WAM）モデル（もぐらたたきモデル）を提唱している。このモデルは、これまで放射線による突然変異の発生の実験データに適用され、線量率依存性を明らかにしてきている。一方で、リスク防護の観点ではしきい値無しの直線モデル（LNT 仮説）が用いられており、線量率依存性は十分考慮されていない。

本研究では、田中らによる長期連続照射マウスの染色体解析結果およびに同モデルを適用し、統計の専門家である佐藤と協力して長期被ばくにおける損傷の発生と回復に関する分野横断研究を実施した。本年度は、環境科学技術研究所で行われた長期連続照射マウスの寿命短縮実験について死因等について分析を進め、数理モデルのパラメータを再検討した。また、福島県で行われている甲状腺がんに関する県民健康調査に関する統計解析を、佐藤と協力して改良した。

今後は、動物実験データの解析をさらに進めて、がんの発生、成長に対して放射線の影響（線量率効果を含めて）を取り入れた数理モデルを構築し、がんのメカニズム解明を目指すと共に、原爆被爆者の疫学データへの適用を目指す。また、がんの放射線治療に対する数理モデルの構築を行う。

発表論文

学会発表：Mathematical analysis of the life-span shortening in mice induced by radiation, Takahiro Wada

et al, 64th Annual International Meeting of Radiation Research Society, September 23-26, 2018, Chicago, USA.

福1-13
放射線適応応答による寿命延長効果におけるp53の役割

研究組織

共同研究代表者：岡崎　龍史
（産業医科大学産業生態科学研究所放射線健康医学：教授）
共同研究者：香崎　正宙
（産業医科大学産業生態科学研究所放射線健康医学：学内講師）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線適応応答は、低線量被ばくの後高線量被ばくを受けるとこう線量被ばく単独よりも影響が軽減される現象である。適応応答は、放射線に限らず変異原物質であれば低濃度暴露から高濃度暴露の際にもみられる現象である。したがって福島原発作業員は低線量被ばくしている中で、飲酒や喫煙による影響がある中で、影響を解析することは有効な手段である。

p53遺伝子正常マウスでは、20 mGyの前照射ののち3Gy照射すると、3Gy単独よりも寿命が延長したことを報告した。今回研究ではp53遺伝子正常マウス8週齢マウスを用いて、0Gy、0.02Gy、3G及び0.02＋3Gy（時間間隔96時間）全身照射したのち、照射後4時間、24時間と40週において、脾臓、小腸、大腸及び肺組織の53BP1とKi-67の免疫染色を行った。照射後4時間においてのみ、0.02＋3Gy照射群で3G照射群よりも発現が減少していた。照射後24時間と40週では、ほとんどどの群も変化が見られなかった。

今後は、40週齢のp53遺伝子正常マウスに0Gy、0.02Gy、3G及び0.02＋3Gy（時間間隔96時間）全身照射を行う。長期的な影響として生存率をカプランマイヤー法で観察する。若年マウスと老齢のマウスで比較を行い、53BP1とKi-67及びp53遺伝子の発現等を観察する。

発表論文

Mori K, Tateishi S, Kubo T, Kobayashi Y, Hiraoka K, Kawashita F, Hayashi T, Kiyomoto Y, Kobashi M, Fukai K, Tahara H, Okazaki R, Ogami A, Igari K, Suzuki K, Kikuchi H, Sakai K. Continuous Improvement of Fitness for Duty Management Programs for Workers Engaging in Stabilizing and Decommissioning Work at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant, J Occup Health,

60(2):196-201. 2018

舟山知夫，岡崎龍史，田内広，中村麻子，立花章，松本英樹，小林泰彦，細谷紀子 （報告）日本放射線影響学会第 60 回大会ワークショップ「放射線教育の現状と課題」開催報告，放射線生物研究，53: 73-85, 2018

福1-14
マウスの最新データから見る DNA の損傷・回復の数理的モデルからの検討

研究組織

共同研究代表者：真鍋　勇一郎
（大阪大学：助教）
共同研究者：坂東　昌子
（大阪大学：協同研究員）
和田　隆宏
（関西大学：教授）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線の生体影響はリスク防護の観点では閾値無しで総線量に比例するモデル（LNT モデル）によって評価されるが、科学的観点では生体の修復機能の存在が近年明確になり、線量率効果の重要性が指摘されている。物理学者である真鍋、坂東、和田らは、生体影響の線量率依存性を定量的に評価できる数理モデル（モグラたたきモデル）を構築し、過去に行われた動物や植物の突然変異に関する多くの実験データを再現に成功した。

今年度は、引き続き、鈴木らがマウスに放射線を照射しフォーカス形成をマーカーとして DNA 障害を測定した実験結果をモグラたたきモデルで解析し、損傷の回復効果へのモデルの適用性を研究する分野横断研究を実施した。特に放射線を照射した際の DNA の個数について単純な数理モデルを作成し、過去の知見と一致することを確認した。今後は放射線で誘発される DNA 損傷だけではなく、その後の回復効果を含めた最終的な DNA の損傷数を再現する数理モデルを検討したい。

発表論文

福1-15
低線量・低線量率の放射線照射によるミトコンドリア応答の解析

研究組織

共同研究代表者：加藤　真介
（横浜薬科大学･放射線科学研究室：教授）
共同研究者：梅田　知伸
（横浜薬科大学･放射線科学研究室：講師）
小林　芳子
（横浜薬科大学･放射線科学研究室：助教）
受入研究代表者：松田　尚樹
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、１）線量率 0.02 mGy/h の ^{137}Csγ 線を 24 時間（総線量：0.5 mGy）持続的に照射した場合、または２）線量率 2 Gy/min の X 線を 30 秒（総線量：1 Gy）単発照射した場合における照射終了後のミトコンドリア（Mt）内の O_2^- 産生量の経時的変化を調査した。実験系には PC12 細胞を用い、照射は、１）10 kBq の ^{137}Cs 密封線源を培養プレートの裏に貼り付けることで、２）X 線照射装置で 150kV、4.2 mA の出力にて発生させた X 線に曝露することで行った。Mt 内の O_2^- 産生量は、蛍光色素である MitoSOX™ をあらかじめ 20 分間処理し、規定の時間に蛍光顕微鏡にて細胞を撮影、約 100 個の細胞の画像を ImageJ にて画像解析することで定量化した。

その結果、１）の場合は Mt 内の O_2^- 産生量の顕著な変化は認められなかった。これに対して、２）の場合は、照射後 5 分～ 20 分において非照射群の産生量よりも増加傾向を示した。しかしながら、60 分後にこの傾向は変化し、非照射群よりもわずかに低い産生量となった。細胞内で産生された O_2^- の運命として SOD により H_2O_2 に代謝される経路と細胞内の NO と反応してペルオキシ亜硝酸（$ONOO^-$）に変化する経路が知られている。そこで、60 分後の照射群における O_2^- 減少の原因を調べるために、このときの SOD の発現量と NO の産生量を観察した。その結果、SOD の発現量の変動は観られなかったが、NO 産生量の明らかな増加が認められた。

以上、極低線量率の持続的な ^{137}Csγ 線照射は O_2^- 産生量に影響は及ぼさないことが分かった。一方、一過性の 1 Gy の X 線照射は早期にその産生量を増加させるものの、照射 60 分後には逆にそれを低下させる傾向を示すことが明らかとなった。これは、照射によって速やかに O_2^- が産生されると同時に、照射により活性化される一酸化窒素合成酵素（NOS）の誘導により、徐々に NO の合成量が高まった結果を反映しているのかもしれない。すなわち、NO と反応する O_2^- が増加し、見かけ上 O_2^- 産生量の減少が観察された可能性がある。この点については NOS の活性化状況と $ONOO^-$ 産生量を調査する等、さらなる検討が必要である。

発表論文

なし

福1-16
高感度 DNA 損傷分析による低線量・低線量率放射線生物影響の分子機構解明

研究組織

共同研究代表者：寺東　宏明
（岡山大学自然生命科学研究支援センター：教授）

共 同 研 究 者：徳山　由佳
（佐賀大学総合分析実験センター：教務員）

受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、平成 23 年に発生した福島第一原子力発電所事故により想定される低線量（率）放射線による生物影響を分子レベルで解明することを目的とするものであり、低線量（率）放射線による DNA 損傷と生物効果の関係について、DNA 損傷の高感度微量解析法を技術開発し、低線量（率）放射線による生物影響の分子機構を解明し、前述の目的を達成するものである。

共同研究３年目である今年度は、昨年度と同様に低線量率放射線照射による放射線特異的損傷であるクラスター DNA 損傷（酸化塩基損傷や鎖切断が複数局在した損傷様態）の細胞内動態とともに、細胞の生存への影響を観察し、実験データの n 数を増やし、平均値と標準偏差を得ることを目的とした。照射対象はマウス胚線維芽細胞（mouse embryonic fibroblast: MEF）で、酸化塩基損傷を除去修復する DNA グリコシラーゼ２種、NTH1 および OGG1 の二重欠損株ならびにその野生株を用いた。低線量率照射実験は広島大学原爆放射線医科学研究所設置の低線量率ガンマ線照射装置を用いて、線量率 1 Gy ／ day の照射を最大２日間行い、照射中適宜サンプリングし、アガロースゲル電気泳動法によるクラスター DNA 損傷分析とコロニー形成法による生存率分析を行った。以上の実験の結果は、昨年度の結果とほぼ同様のものが得られ、これまでの結果が妥当なものであることが証明された。具体的には、DNA 損傷については酸化塩基損傷クラスターの生成収率が高く、野生株と欠損株での損傷収率の差はなかった。生存率については、照射中に両株とも増殖を示すが、欠損株の増殖率は野生株に比べ大きく低下した。

来年度は、より低い線量率の低線量（率）照射実験を行い、DNA 損傷生成のしきい値と修復の関与を明らかにし、低線量（率）放射線生物影響の全貌解明に迫る。

発表論文

なし

福1-17
p53KO マウス神経幹細胞より分化した神経細胞における放射線応答性

研究組織
共同研究代表者：白石　一乗
（大阪府立大学理学系研究科：助教）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

低線量／率被ばくにおける中枢神経細胞への影響は不明な点が多い。ベルゴニー・トリボンドーの法則（Bergonie-Tribondeau's law）で知られる放射線感受性の一般則では、神経細胞はその系譜細胞である神経幹細胞より高い放射線抵抗性を示すと考えられる。しかしながら、申請者らはマウス神経幹細胞より分化させた神経細胞において、高い放射線感受性を報告している。この神経細胞の高い感受性がp53 遺伝子に依存している可能性がある。H30 年度に広島大学原爆放射線医科学研究所に来所し、受入研究者の笹谷准教授協力のもと、p53 遺伝子欠マウスより神経幹細胞を含む脳室下帯を回収した。その組織よりニューロスフェア法により神経幹細胞を分離した。この p53 遺伝子欠損神経幹細胞は分化刺激に伴い Caspase-3 誘導性のアポトーシスを引き起こした。一方、野生型神経幹細胞による神経分化でも Caspase-3 誘導性アポトーシスが観察されたが、p53 タンパク質の活性化（リン酸化）は分化刺激直後から生じており、Caspase-3 活性を直接誘導してないことが示唆された（発表論文１）。以上の結果より、神経幹細胞の神経分化段階で生じるアポトーシスは p53 非依存的であることが示された。H30 年度は p53 遺伝子欠損神経幹細胞細胞の分化時における細胞死機構を確認するにとどまった。次年度以降、幹細胞および分化神経細胞の放射線応答性について、詳細に検討していきたい。

発表論文

Kashiwagi, H., Shiraishi, K., Sakaguchi, K., Nakahama, T., and Kodama, S. Repair kinetics of DNA double-strand breaks and incidence of apoptosis in mouse neural stem/progenitor cells and their differentiated neurons exposed to ionizing radiation. J. Radiat. Res., 59, 261-271, 2018.

福1-18
若年者甲状腺がん発症関連遺伝子群の同定と発症機序の解明

研究組織
共同研究代表者：鈴木　眞一
（福島県立医科大学甲状腺内分泌：教授）
共同研究者：鈴木　聡
（福島県立医科大学甲状腺内分泌：講師）
岩舘　学
（福島県立医科大学甲状腺内分泌：講師）
受入研究代表者：光武　範吏
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本年度も継続して手術検体を長崎大学へ送付し、遺伝子変異解析を施行した。これまでと同様、主に既知の遺伝子変異解析を施行した。また、最も頻度が高い遺伝子変異である $BRAF^{V600E}$ に関しては、変異特異的抗体を用いた免疫染色を施行し、現在まで DNA のデータと結果は完全に一致している。今後、臨床病理学的なデータ等を併せて結果を報告する予定である。

発表論文

なし

福1-19
放射線によるクラスター DNA 損傷の生成機構とその生物学的影響

研究組織

共同研究代表者：渡邊　立子
（量子科学技術研究開発機構：上席研究員）
共同研究者：横谷　明徳
（量子科学技術研究開発機構：上席研究員）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

低線量率・低線量放射線被ばくの健康影響を評価する上で重要なことの１つに、普段の生理的条件で起きている内在性 DNA 損傷の存在の考慮がある。細胞内のミトコンドリアにおける ATP 産生の過程で活性酸素が発生し、これが核内 DNA に作用して放射線被ばく時と同様の DNA 損傷を誘導していることが理解されるようになってきたが、放射線被ばくによる DNA 損傷と内在性の DNA 損傷とでは質的な違いがあるのではないかとの懸念が存在する。事実、高 LET 放射線の被ばくは、難修復性のクラスター DNA 損傷と呼ばれる DNA 多重損傷を誘発するとされている。そこで本研究では、クラスター DNA 損傷の生成機構とその生物学的意義について解明する共同研究を計画した。

クラスター DNA 損傷は、DNA 二重鎖切断に塩基損傷などの複数の DNA 損傷が重複して誘導されることにより成立する。技術的な限界から、現時点でクラスター DNA 損傷を直接的に可視化することは不可能であるが、クラスター DNA 損傷内に DNA 二重鎖切断が存在する場合、DNA 二重鎖切断の修復が遅延し、放射線被ばく後も長期間残存すると考えられ、したがって、残存 DNA 二重鎖切断を検出することによって、間接的にクラスター DNA 損傷を検出することが可能になる。

本年度は、前年度に引き続き、二倍体細胞において、低線量放射線を照射した後の DNA 二重鎖切断を、DNA 損傷応答因子のフォーカスを用いて検出することにより、クラスター損傷の誘導や時間経過について検討を行った。一方、低線量放射線に対する損傷生成と応答のシミュレーションのために、クラスター損傷を含めた DNA 損傷の質と生成量を考慮した DNA 損傷修復過程のモデルの改良を進めた。今後は、様々なレベルでの実験データの比較を通して、クラスター損傷の生成と応答機構について検討を進める。

発表論文

1．渡辺立子，服部佑哉，横谷明徳，放射線照射による線量分布と生物影響の初期過程で生じる DNA 損傷応答のシミュレーション研究，放射線，44(4),131-134 (2019)

福1-20
放射線災害が福島県小児の肥満に及ぼす影響についての要因分析

研究組織
共同研究代表者：菖蒲川　由郷
（新潟大学医歯学系：准教授）
共同研究者：後藤　淳
（新潟大学研究推進機構アイソトープ総合センター：助教）
藤原　武男
（東京医科歯科大学：教授）
内藤　眞
（新潟医療センター病理部：部長）
Yoh Kawano
（カリフォルニア大学ロサンゼルス校：講師）
橋本　重厚
（福島県立医科大学放射線県民健康管理センター：教授）
受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
受入研究者：前田　正治
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

福島県県民健康調査における「こころの健康度・生活習慣の調査（2011 年）」と「健康診査（2011 ～ 2015 年）」を結合したデータを用いて縦断的に小児の心の健康の肥満への影響について分析した。

2015 年の肥満度（IOTF［International Obesity Task Force］の 3 分類：正常、過体重、肥満、から判断）を目的変数とし、2011 年の SDQ（Strengths and Difficulties Questionnaire：子どもの強さと困難さアンケート・保護者用）による Total Difficulties Score（TDS）で分けた Low need, Some need, High need をカテゴリー化して説明変数とし、順序ロジスティック重回帰分析を行った。性別、年齢、2011 年の肥満度で調整した。SDQ による TDS の評価により need の高い小児は原発事故の経験があった場合に肥満になりやすかった。災害時に精神的に困難を抱えている小児は何らかの理由で肥満になりやすく、予防のための支援が必要である。今後、本研究について論文化していく。

発表論文

なし

福1-21
低線量率放射線誘発細胞応答における酸化ストレスの関与

研究組織
共同研究代表者：小林　純也
（京都大学大学院生命科学研究科：准教授）
共同研究者：林　幾江
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
河村　香寿美
（京都大学大学院人間・環境学研究科：大学院生）
Qi Fei
（京都大学大学院人間・環境学研究科：大学院生）
Meng Qingmei
（京都大学大学院人間・環境学研究科：大学院生）
受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

電離放射線はゲノム DNA に二本鎖切断（DSBs）損傷を誘発するとともに、細胞内で活性酸素種（ROS）の蓄積をもたらすが、ROS 蓄積の放射線生物影響への寄与、発生機構は不明な点が多い。特に低線量（率）放射線暴露では、DSB 損傷数の低下に伴い、ROS 蓄積が放射線影響の大部分を占める可能性が考えられる。これまでの研究からヒト正常繊維芽細胞で低線量率放射線照射時に ROS 蓄積が照射終了後も持続することを明らかにしていたことから、ROS 蓄積のメカニズムおよび細胞影響を明らかにしようと研究を行った。

これまでの解析から p38MAPK, AMPK のリン酸化増加から酸化ストレス応答の活性化が示唆されていたが、その発生源を検討するためにラジカルスカベンジャー N-Acetyl-L-cysteine を添加して低線量率照射した場合もミトコンドリア性 ROS であるスーパーオキシドの蓄積と G 1 期停止が未添加と同様にみられ、水分子に由来するラジカルが原因でないと考えられた。一方ミトコンドリア形態をミトコンドリア染色薬で検討するとミトコンドリア量の増大とともに、細胞内ミトコンドリア分布が著しく変化する細胞が低線量率照射でみられた。また、このような細胞ではミトコンドリアの分裂・融合サイクルに関わるタンパク質にも影響が見られたことから、低線量率放射線曝露ではミトコンドリアの分裂・融合サイクルに影響することにより、スーパーオキシドの漏えいをもたらし、酸化ストレス応答を誘起していると考えられる。

発表論文

Kawamura K, Qi F, Meng Q, Hayashi I, Kobayashi J. Nucleolar protein nucleolin functions in replication stress-induced DNA damage responses. J Radiat Res, in press. 2019

Masunaga S, Kobayashi J, Tano K, Sanada Y, Suzuki M, Ono K. The Effect of p53 Status on Radio-Sensitivity of Quiescent Tumor Cell Population Irradiated With γ-Rays at Various Dose Rates. J Clin Med Res. 10: 815-821, 2018.

Shimura T, Sasatani M, Kawai H, Kamiya K, Kobayashi J, Komatsu K, Kunugita N. Radiation-Induced Myofibroblasts Promote Tumor Growth via Mitochondrial ROS-Activated TGFβ Signaling. Mol Cancer Res. 16:1676-1686, 2018.

福1-22
低線量・低線量率放射線が細胞に与える影響を定量評価するための新たな指標づくり

研究組織

共同研究代表者：森島　信裕
（理化学研究所開拓研究本部：特別嘱託研究員）

共同研究者：緒方　裕光
（女子栄養大学大学院栄養学研究科：教授）

受入研究代表者：神谷　研二
（広島大学原爆放射線医科学研究所：特任教授）

受入研究者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

福島第一原発事故による低線量（率）放射線被ばく問題の解明、解決にとって、ごく微量の放射線被ばくが起こす細胞内変化の検出法を確立することは大きな前進となる。本研究の目的はタンパク質量の変動から細胞内変化を反映する定量的指標を作り、低線量（率）放射線の危険性、安全性と関連づける道を開くことにある。今年度は、細胞抽出液アレイを作製する装置の精密度を向上させ、また、アレイを用いて得られる大量のデータ処理を行うソフトウエアの汎用性を高めることに成功した。

タンパク質の精密な定量値を得るためには、アレイ上の各スポットの形状とスポットされる試料液の量ができるだけ揃っていることが望ましい。アレイの全スポットを顕微鏡下で観察することによりスポットの評価試験を行なった。その結果、スポットの直径に最大20％程度のばらつきがある他、スポットの外周部に試料液が多く塗布される現象（コーヒーステイン現象）が一部のスポットで起こっていることが判明した。これを解決するため、アレイ作製膜とスポッティングに用いる剣山様の192ピンヘッドとの間の距離を、ピンヘッド全体に渡りマイクロメーターオーダーで均一にする調整を行った。

今後は広島大学原爆放射線医科学研究所の照射装置を用いて作製する被ばく試料も含めて様々な低線量（率）試料の解析を行う。使用してきたデータ処理用ソフトウエアはアレイ作製装置開発初期に行っていた被ばく実験のデザインに合わせて作ったものであるため、多様な種類の試料セットから作るアレイには必ずしも対応できない。そこで、今年度はソフトウエア細部の調整やチューンナップを行い、ソフトウエアの汎用性を大幅に高めた。

発表論文

福1-23
低線量被ばくによるゲノム障害に対する修復機構の造血システムにおける使い分けの解析

研究組織
共同研究代表者：大坪　素秋
（別府大学食物栄養学部：教授）
受入研究代表者：大野　芳典
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

従来から造血システムに対する放射線被ばくの影響について多くの解析がなされて来たが、その多くが高線量率被ばくの影響について解析されたものであった。申請者は受け入れ研究者とのこれまでの共同研究により、造血システムの低線量放射線被ばくによって造血幹細胞が特異的に減少することを見出してきたが、造血システムの細胞周期に対する影響や各分化段階におけるゲノム損傷応答の分子レベルでの相違については未だに明らかにできていない。そこで、低線量被ばくの細胞周期に対する影響とゲノム障害に対する修復機構の造血システム各段階の細胞における相違がどの様に制御されているかを明らかにする本研究を計画した。これまでの研究で、低線量率放射線照射したマウスの未分化造血細胞（c-Kit＋、Sca-1＋、Lineage-: KSL 細胞）と造血前駆細胞を用いた解析により、KSL 細胞においては非相同末端結合修復機構のみで修復が行なわれていることが解った。このことは低線量率放射線被ばくが造血幹細胞に対してより特異的にゲノム異常を引き起こしていることが推測された。そこで本年度は、低線量率放射線被ばくによって引き起こされるゲノム損傷に対する修復機構において造血幹細胞と造血前駆細胞にどのような差異があるのかをさらに検証するため、シングルセル real time　PCR を行い、それぞれの修復に関連する遺伝子の発現を解析した。今後は、低線量率放射線被ばくによる造血システムのゲノム修復機構の使い分けの分子機構について解析を進めていく。

発表論文

福1-24
低線量率被ばくに対する造血システムの単一細胞レベルでの分子応答の解析

研究組織

共同研究代表者：安永　晋一郎
（福岡大学医学部生化学講座：教授）

共同研究者：白須　直人
（福岡大学医学部生化学講座：講師）
瀬川　波子
（福岡大学医学部生化学講座：准教授）
芝口　浩智
（福岡大学医学部生化学講座：講師）
山田　博美
（福岡大学医学部生化学講座：技術職員）

受入研究代表者：大野　芳典
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくにおいて造血組織は最も影響を受け易い組織の一つとして知られている。造血組織に対する放射線被ばくの影響についての多くの研究が行われているが、そのほとんどは高線量・高線量率放射線被ばくについてであり、低線量・低線量率放射線被ばくの造血システムに対する影響については充分には解明されていない。東電福島第一原子力発電所事故による放射性物質汚染の問題から低線量放射線被ばくによる健康被害について世界的に注目が集まっており、低線量放射線被ばくの研究は急務を要する。そこで申請者は低線量被ばくの造血システムに対する影響を単一細胞レベルでの分子応答を解析することで明らかにする研究を計画した。これまでの研究で、低線量率放射線照射下で飼育したC57BL/6NJcl マウスから造血幹細胞を分取し、単一細胞遺伝子発現解析装置を用いて、１細胞の各々におけるアポトーシスや細胞生存関連遺伝子群、さらに造血幹細胞の機能制御遺伝子群などの発現を詳細に解析した。その結果、ミエロイド系への分化に関与する遺伝子の発現に影響を及ぼすことを明らかにした。さらに解析を進め、低線量・低線量率被ばくの造血幹細胞への影響を評価するために、シングルセルコロニー形成能解析法を樹立し、低線量率放射線被ばくが造血幹細胞の多分化能に影響を与えることを明らかにした。今後は、この影響の分子機序について詳細な解析を進め、低線量・低線量率被ばくに対する造血システムの分子応答について理解を深める計画である。

発表論文

福1-25
低線量率放射線被ばくによる造血幹細胞早発老化の分子基盤の解明

研究組織

共同研究代表者：安永　晋一郎
（福岡大学医学部生化学講座：教授）
共同研究者：白須　直人
（福岡大学医学部生化学講座：講師）
瀬川　波子
（福岡大学医学部生化学講座：准教授）
芝口　浩智
（福岡大学医学部生化学講座：講師）
山田　博美
（福岡大学医学部生化学講座：技術職員）
受入研究代表者：大野　芳典
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくにおいて造血組織は最も影響を受け易い組織の一つとして知られている。造血組織に対する放射線被ばくの影響についての多くの研究が行われているが、そのほとんどは高線量･高線量率放射線被ばくについてであり、低線量・低線量率放射線被ばくの造血システムに対する影響については充分には解明されていない。東電福島第一原子力発電所事故による放射性物質汚染の問題から低線量放射線被ばくによる健康被害について世界的に注目が集まっており、低線量放射線被ばくの研究は急務を要する。造血幹細胞の老化は、自己複製能や分化能の低下をもたらすのみならず骨髄異形性症候群などの加齢に関係した血液悪性疾患の発症を導く。造血幹細胞の老化の要因は、DNA 損傷（γH2AX をマーカーとする）の蓄積であるといわれており、慢性の低線量率放射線被ばくによる DNA の損傷も老化を推進することが考えられる。そこで申請者は低線量被ばくの造血幹細胞に対する老化に与える影響を明らかにする研究を計画した。本年度は、低線量率ガンマ線照射装置を用いて、低線量率放射線照射下で C57BL/6NJcl マウスを１か月から２か月飼育し、低線量率放射線照射下で飼育したマウスと老化マウス（78 週齢）から造血幹細胞を分取し、次世代シークエンサーを用いて低線量率放射線被ばく造血幹細胞と老化造血幹細胞における遺伝子発現とエピゲノムの状態変化を比較した。さらに、１細胞レベルでの遺伝子の発現をシングルセル RT-PCR 法を用いて詳細に解析し、低線量率放射線が造血幹細胞の老化に与える影響を解析した。その結果、低線量率放射線被ばくで老化関連の遺伝子発現に影響が出ていることを明らかにした。そこで今後は、この影響の分子機序について詳細な解析を進め、臓器幹細胞の代表である造血幹細胞の老化への低線量率放射線被ばくの影響の分子機構について理解を深める計画である。

発表論文

福1-26
低線量率被ばくによる免疫担当細胞の発生・分化異常の解析

研究組織
共同研究代表者：菅野　雅元
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：教授）
共同研究者：郭　芸
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
Kong Weng Sheng
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
受入研究代表者：大野　芳典
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくにおいて造血組織は最も影響を受け易い組織の一つとしてされ、被ばく後の急速な免疫機能の低下が知られているが、低線量率放射線の影響については未だにほとんど知見が得られていない。そこで申請者は、低線量率被ばくによる免疫担当細胞への影響を詳細に解析する本研究を計画した。これまでの研究で、低線量率放射線被ばくしたマウスから胸腺と脾臓を採取し、免疫担当細胞について低線量率放射線被ばくの影響を解析した。その結果、免疫担当細胞について大きな差は見られなかった。次に、低線量率放射線被ばくしたマウスから未分化造血細胞である c-Kit^{+}Sca1^{+}lineage marker^{-}（KSL）細胞を分取して移植を行い、低線量率放射線被ばくした造血幹細胞から分化した免疫担当細胞について解析を行った。その結果、低線量率放射線被ばくしたマウス由来の造血幹細胞から分化した免疫担当細胞は、リンパ球系への分化傾向に影響が出ることを明らかにした。そこで本年度は、低線量率放射線被ばくした造血幹細胞を用いたシングルセル real time PCR 解析を行い、リンパ球系とミエロイド系の分化に関連する遺伝子の発現について解析を進めた。今後は、これまでの解析結果を詳細に検討し、この分化異常が生ずるに至る分子機序について詳細な解析を進める計画である。

発表論文

福1-27
放射線発がんにおけるがん微小環境の役割

研究組織
共同研究代表者：志村　勉
（保健医療科学院　生活環境研究部：上席主任研究官）
受入研究代表者：神谷　研二
（広島大学原爆放射線医科学研究所：特任教授）
受入研究者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

福島原発事故で懸念されている低線量・低線量率放射線被ばくによる健康への不安対策として、科学的根拠に基づく放射線発がんのリスク評価が求められている。私は、放射線の発がん影響について、がん細胞と間質細胞との相互作用（がんの微小環境）に着目して解析を進めている。がん組織に含まれる線維芽細胞はがん関連線維芽細胞（Cancer Associated Fibroblasts: CAF）と呼ばれ、液性因子を放出して近傍のがん細胞の増殖や浸潤を促進することが知られている。CAF の指標である平滑筋用アクチン（alpha-SMA）の発現を解析し、急性照射、分割照射、慢性照射の照射条件を変え、放射線が CAF を誘導するかどうかを解析した。活性酸素は急性照射に比べ、分割照射ではより低い線量で発生し、過剰な活性酸素が CAF の誘導に関与することを明らかにした。今後は、放射線誘発 CAF の再現性の確認し CAF が誘導される放射線のしきい線量についての検討を進める。本研究のがんの微小環境の解析により、従来の方法では解析困難であった放射線によるがんの発症メカニズムの解明が期待される。

発表論文

（1）Shimura T, Sasatani M, Kawai H, Kamiya K, Kobayashi J, Komatsu K, Kunugita N. Radiation-Induced Myofibroblasts Promote Tumor Growth via Mitochondrial ROS-Activated TGFbeta Signaling. Molecular cancer research 2018; 16(11), 1676-1686
（2）Shimura, T, Koyama, M, Aono, D, et al. Epicatechin as a promising agent to countermeasure radiation exposure by mitigating mitochondrial damage in human fibroblasts and mouse hematopoietic cells. FASEB journal (in press). 2019: fj201802246RR.

福1-28
低線量に伴うゲノム不安定性に与える影響の解析

研究組織

共同研究代表者：吉岡　研一
（国立がん研究センター研究所：主任研究員）
共同研究者：松野　悠介
（国立がん研究センター研究所：大学院生・研修生）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、『低線量に伴うゲノム不安定性に与える影響の解析』を行い、特に、『低線量率の放射線照射を受けた場合のDNA損傷、ゲノム不安定性（プロイディー異常）』に関する研究成果が得られた。

実際には、『放射線に起因したがんの場合でも、他の多くのがんの場合と同様、ゲノム不安定性と変異に伴って誘導され、特に、これらが低線量率で誘導されていると考えられる』ことから、ここでは、マウス胚性線維芽細胞（ゲノム不安定性とARF/p53変異に伴って不死化するモデル）をモデルとし、その放射線影響、特に、異なる線量率の影響を検討した。総線量を1 Gyとし、6分（線量率：166 mGy/min）、1時間（線量率：10 mGy/min）、12時間（線量率：1.38 mGy/min）、の3つの照射条件で解析したところ、全ての条件で、ほぼ同程度の“不死化促進効果”が認められた。このことは、少なくともこの線量率の違いの範囲内では、ゲノム不安定性誘導、変異（ARF/p53変異）に与える影響に差異が現れないことを示唆している。実際、解析した全てのケースでARF/p53変異を伴っていることが認められた。次に、DNA損傷状態を、γH2AXフォーカスを指標に解析したところ、「直接に生じるDSB（DNA二重鎖切断）は線量率に依存的に現れる」のに対し、「次のS期に、恐らくは複製ストレスに伴って現れていると考えられるDSBには差異が認められない」ことを示す研究成果が得られた。

今後は、ゲノム不安定性状態の“染色体のカリオタイピング”による解析、線量率で差異の現れないDSBに対する“複製ストレス”の関与を明確にするための解析、を実施する。

発表論文

なし

福1-29
ApcMin/＋マウスを用いた放射線誘発腫瘍の分子機構解明

Research Organization

Representative Joint Researcher: Jianxiang Li (Professor, Department of Toxicology, School of Public Health, Medical College of Soochow University, China)

Representative Resident Researcher: Kenji Kamiya (Professor (Special Appointment), Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University)

Resident Researcher: Megumi Sasatani (Associate Professor, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University)

Contents, Results, and Prospects of Study

To explore effects of mitotic recombination-mediated LOH, spontaneous and radiation induced tumor multiplicity. In previous study, we used F1 hybrids $Apc^{Min/+}$ mice with B6-chr18^{MSM} and got the differentially expressed genes (DEGs) by using NGS.

In this study, we have downloaded an expression profiling data from the GEO database, which was generated as part of a colon cancer study. Samples and data were obtained from patients, including primary colon cancer, polyps, metastases, and matched normal mucosa. The up-regulated or down-regulated genes in colon polyps and colon cancer were screened by differential expression analysis. we compared these data with the three groups (C: B6/B6-Ch18MSM-F1, 0 Gy, S-type; D: B6/B6-Ch18MSM-F1, 2.0 Gy, S-type; E: B6/B6-Ch18MSM-F1, 2.0 Gy, R-type). We screened out the genes consistent with our high throughput sequencing analysis. Then download the TCGA Colon Cancer (COAD) dataset to verify the expression of the intersection genes and further screen out the genes significantly related to the prognosis of COAD patients by the univariate COX analysis. CXCL3, MMP10 and ZG16 were significantly associated with poor overall survival (OS), and PCOLCE2 and CYBRD1 exhibited a opposite pattern between intersection genes (D VS C) and prognosis. CWH43 were significantly associated with poor overall survival (OS) in COAD patients between intersection genes (D VS E) and prognosis. ADAMSEC1 was significantly

associated with poor overall survival (OS) and CHRDL1 was significantly associated with better overall survival (OS) in COAD patients between intersection genes (C VS E) and prognosis. GSEA enrichment analysis suggested that these prognosis-related genes were involved in several cell proliferation biological function, including chromatid segregation, DNA replication, and cell cycle. In conclusion, our current studies have screened out the genes associated with prognosis in colon cancer patients and these genes may be involved in cell proliferation related biological function.

If the project of network-type Joint Usage/Research continues, we will further analyze the functions and related mechanisms of these genes.

Presented papers

福1-30
低線量率放射線に対する細胞応答と放射線抵抗応答との関連の検討

研究組織

共同研究代表者：立花　章
（茨城大学大学院理工学研究科：教授）

受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

申請者は、これまでに 1 mGy/min の線量率でγ線照射すると放射線適応応答が誘導されることを明らかにしてきた。さらに、低線量率γ線を照射した細胞では、protein kinase C（PKC）α および p38 MAPK（p38）α のリン酸化レベルが上昇することから、これらの細胞内シグナル伝達経路の活性化が放射線適応応答に関与するものと考えられる。本共同研究では、上記以外のタンパク質について、放射線適応応答に関与するシグナル伝達経路を明らかにすることを目的としている。本年度は、まず上記 PKC の活性化に関与する分子としてホスホリパーゼ C（PLC）について検討した。これまでに我々は p38 が PLCδ1 と結合していることから、PLCδ1 が PKC を活性化していることを示唆してきた（Shimizu *et al.,* 1999）。このことを確認するために PLCδ1 をノックダウンした細胞を用いて放射線適応応答を解析したところ適応応答が誘導されたため、PLCδ1 は適応応答に関与していないことが明らかになった。しかし、PLCδ3 をノックダウンした細胞では放射線適応応答が抑制されたことから、放射線適応応答誘導には PLCδ3 が関与していることが強く示唆された。さらに細胞内のシグナル伝達経路に関与する分子として上皮増殖因子受容体（EGFR）に着目し、低濃度過酸化水素処理による EGFR のリン酸化動態を解析した結果、PI3K/Akt 経路の関与が示唆された。今後は、本年度に明らかになったこれらのタンパク質の関与をさらに詳細に解析する予定である。

発表論文

Nagashima, H., Shiraishi, K., Ohkawa, S., Sakamoto, Y., Komatsu, K., Matsuura, S., Tachibana, A. & Tauchi, H. (2018) Induction of somatic mutations by low-dose X-rays: the challenge in recognizing radiation-induced events. *Journal of Radiation Research*, **59** (suppl_2) ii11–ii17 (https://doi.org/10.1093/jrr/rrx053)

福1-31
発がん高感受性モデルマウスを用いたトリチウム水暴露による発がんのリスク評価

研究組織

共同研究代表者：馬田　敏幸
（産業医科大学教育研究支援施設アイソトープ研究センター：教育教授）

受入研究代表者：神谷　研二
（広島大学原爆放射線医科学研究所：特任教授）

受 入 研 究 者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究の目的は、発がん高感受性モデルマウス（$Apc^{Min/+}$マウス）を用いてトリチウムβ線による低線量率被曝の発がんリスクを評価し、その発がんメカニズムを明らかにすることである。平成30年度は3Gy被曝相当のトリチウム水をマウスに投与し、腫瘍の発生数等を調べた。

$Apc^{Min/+}$マウスは2週齢からの低線量率放射線（γ線）被曝で小腸の発がんが報告されている。そこでトリチウム水暴露実験では、2週齢（体重が6から8グラム）で90MBq（1週間で3Gyの被曝に相当）のトリチウム水を腹腔内に接種し、25週齢まで飼育して小腸腫瘍の発生を調べた。その結果、トリチウム水投与群と非投与群でマウスの体重に有意差はなかったが、トリチウム水投与群のマウスの脾臓重量が有意に増加した。屠殺直後のマウスの心臓から採血を行い、血球計数装置にてリンパ球数、血小板数およびヘモグロビン値を計測した。その結果、リンパ球数と血小板数にはトリチウム水投与群と非投与群に有意差はなかったが、ヘモグロビン値がトリチウム水投与群で有意に低下した。以上より、ヘモグロビン値の低下は、脾腫により脾臓の機能が亢進した状態になり、赤血球の破壊が進んだためと考えられる。

一方、小腸腫瘍数はトリチウム投与群が非投与群に比べて増加傾向を示したが、有意差はなかった。さらに腫瘍の一部からDNAを抽出し、Mitマーカーを使ってLOH解析をおこない、遺伝子変異を調べた。しかし、遺伝子変異を判断しうる良好なデータが得られなかった。PCRの条件設定がベストな状況でないことが考えられるため、現在、LOH解析の条件設定を検討中である。

今後はさらにマウスの匹数を増やして小腸腫瘍数を調べる予定である。

発表論文

なし

福1-32
放射線誘導性口腔がん幹細胞の樹立および特性解析

研究組織

共同研究代表者：岡本　哲治
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：教授）
共同研究者：濱田　充子
（広島大学病院：歯科診療医）
中峠　洋隆
（広島大学病院：歯科診療医）
山崎　佐知子
（広島大学病院：助教）
内迫　香織
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では低線量放射線照射の口腔がん幹細胞に及ぼす影響を細胞・分子レベルで明らかにすることを目的とし、低線量率ガンマ線照射（LDR）（1.52mGy/min）および高線量率ガンマ線照射（HDR）（880mGy/min）の２種類の照射方法を用いて合計線量 60Gy まで照射し、それぞれに放射線誘導性口腔がん幹細胞（Radiation induced cancer stem cells:RICSCs）を樹立（LDR-RICSC, HDR-RICSC）、その特性解析を行った。SCC 株として外陰部由来 SCC 細胞株 A431 細胞を用いた。すべての実験において当研究室で開発した無血清培地は RD6F 培地あるいは DF6F 培地を用いた。

RICSCs の放射線耐性は colony survival assay（CSA）で以下の方法で検討した。野生型（WT）細胞、LDR- および HDR-RICSC に 0Gy、2Gy、4Gy、6Gy および 8Gy の線量を照射し、培養 14 日後コロニーをギムザ染色し、コロニー数を計測し、生存率を 37％まで減ずるのに必要な線量 D37 値を算出した。WT 細胞、LDR- および HDR-RICSC の D37 はそれぞれ、2.3Gy、5Gy および 3.7Gy であり、LDR-RICSC は HDR-RICSC よりも高い放射線耐性能を示した。また、LDR-RICSC は HDR-RICSC よりも Nanog を高発現し、高い細胞運動能および造腫瘍性を示した。RICSCs は WT 細胞と比較して、CD133 癌幹細胞マーカーを高発現し、さらに高い sphere 形成能、細胞運動能およびヌードマウスでの造腫瘍性を示した。さらに、WT 細胞、LDR- および HDR-RICSC が培養上清中に分泌する exosome を沈降法で精製し、WT 細胞に反応させ増殖試験および CSA を行った結果、LDR- および HDR-RICSC 由来 exosome は、WT 細胞の細胞増殖能を有意に低下さ、さらに WT 細胞の放射線耐性能を誘導した。

本結果は、口腔がんの放射線耐性機構の解明、さらには、より効果的な放射線治療法の開発に貢献するものと期待される。

発表論文

未発表

福1-33
放射線の口腔がん細胞おける PD-L1 の発現と免疫細胞の PD-1 の発現に及ぼす影響

研究組織

共同研究代表者：岡本　哲治
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：教授）
共同研究者：濱田　充子
（広島大学病院：歯科診療医）
中峠　洋隆
（広島大学病院：歯科診療医）
山崎　佐知子
（広島大学病院：助教）
三島　健史
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

当研究室では、過去約 12 年間広島大学病院顎・口腔外科において主として外科的治療を行なった口腔扁平上皮癌 210 例のうち、試験切除標本に対して免疫組織学的解析が可能であった 72 例を対象に免疫チェックポイント関連分子 PD-L1（programmed cell-death ligand 1）、PD-1（programmed cell-death 1）の発現を免疫組織学的に検討し、PD-L1 陽性群は陰性群と比較して 5 年生存率が優位に低いことを明らかとしてきた。本研究では、放射線の口腔がん細胞における免疫チェックポイントに及ぼす影響を明らかにする目的で、無血清培養条件下にがん細胞株（SCC 株）に低線量率ガンマ線照射（LDR）（1.52mGy/min）を用いて合計線量 60Gy まで照射することで放射線耐性 SCC 株を樹立し、その特性解析を行うとともに、免疫細胞の SCC 株に対する障害活性を［^{51}Cr］遊離試験法にて検討した。SCC 株として外陰部由来 SCC 細胞株 A431 細胞を用いた。全ての実験において、当研究室で開発した無血清培地 DF6F 培地を用いた。

その結果、放射線耐性 A431 株は、野生 A431 株と比較して PD-L1 を高発現していることが、遺伝子・蛋白レベルで明らかとなった。さらに、健常人由来末梢血より IL-2 を添加し無血清培地で誘導した lymphokine-activated killer（LAK）細胞を用いて、細胞障害能を［^{51}Cr］遊離試験法で検討した結果、放射線耐性 A431 株は、野生 A431 株と比較して LAK 細胞に耐性であることが示された。以上の結果から、放射線耐性誘導に伴い、PD-L1 の発現が上昇することが明らかとなり、口腔がんの放射線耐性機構の解明、さらには、より効果的な放射線治療法の開発に貢献するものと期待される。

発表論文

未発表

福1-34
甲状腺がんモデルマウスにおける低線量・低線量率放射線被ばく初期応答の解析

研究組織
共同研究代表者：山田　裕
（量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所福島再生支援本部：本部長）
受入研究代表者：永山　雄二
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

福島県健康調査における 18 歳未満の甲状腺検査において、日本の地域がん登録における甲状腺がんの罹患統計などから推定される有病数よりも多い数値が示されている。このような状況においては、未だその原因が放射線によるものなのか、他の要因によるのか明らかではない。そこで放射線による甲状腺がんに関する理解を深めるため、ヒトの甲状腺がんで見られる遺伝子変異を持つマウスに低線量・低線量率放射線を照射して初期に生じる細胞反応について調べ、甲状腺がんの発がん過程における修飾要因としての被ばくと初期応答の関連性について情報を得ることを目的として研究を行うこととした。

今年度は、BRAF コンデショナルマウス（タモキシフェン誘導 BRafCA；TPO-Cre-ER^{T2}）を長崎大学より提供を受けて放医研の動物実験施設に導入した。遺伝子型のタイピング方法を確立し、放医研 SPF 施設の基準に合致させるため､体外受精と移植による微生物クリーン化を行った。本年度３月末までに、Cre 陽性（ホモかヘテロかは区別できない）でかつ BRaf ホモの個体について、雌６匹、雄３匹が作出された。

今後、上記マウスの交配により雌雄マウスを増やして、卵子及び精子を採取し、受精卵移植により出産時期をそろえたマウスを実験に供する予定である。小児期（１週齢）にタモキシフェンを投与し、その後低線量率放射線、あるいは対照として高線量率放射線を照射して、１～４週後に解剖する。病理組織切片を作製し、免疫組織化学的に甲状腺組織の増殖能や、アポトーシスを調べ、その線量依存性と線量率依存性を求める。また別群のマウスの病理診断により甲状腺腫瘍について調べ、初期応答の変化と甲状腺腫瘍誘発における関連を調べる計画である。

発表論文

なし

福1-35
低線量率放射線長期連続照射マウスの胎仔・成体組織幹細胞でのゲノム不安定性誘導に関する研究

研究組織
共同研究代表者：山内　一己
（環境科学技術研究所：研究員）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

低線量率・低線量放射線被ばくによる健康影響が懸念されているが、発がんリスク推定の基盤になっている LNT モデルでは、発がん標的細胞である組織幹細胞における線量の蓄積を想定している。しかしながら、組織幹細胞における DNA 損傷修復や組織代謝などが DNA 障害を排除する可能性があるため、本共同利用では、とりわけ放射線感受性が高い胎児や小児期の被ばくによる影響を、組織幹細胞における DNA 障害の蓄積と排除という視点から検討することを目的とする。

本年度は、環境科学技術研究所で得られたマウス初期胚を調製して、長崎大学の蛍光画像取得･解析装置で解析し、DNA 障害の定量的解析を行う予備的検討を行った。

C57BL/6N メスマウスに過排卵処理を行い、C3H オスマウスの精子と培地内で混合することで受精を行った。この受精卵の２、４、８細胞期に細胞期胚に 3Gy もしくは 0.5Gy のγ線を照射した。次に照射 24～48 時間後に透明帯を酢酸タイロードで除去し、PBS で洗浄したのち、胚をホルマリンで固定した。その後 Triton-X100 を含む 0.1% BSA で洗浄し、ブロッキングの後、抗 53BP1 抗体と抗γH2AX 抗体を用いて DNA 二本鎖切断を解析した。その結果、0.5Gy で発生時期により DNA 損傷の発生が異なることがわかった。今後は TUNEL 法によるアポトーシスなどを同時に検出することで、初期胚の DNA 損傷とアポトーシスの挙動や、胚盤胞期以降の胚の発生における影響を解析する。

発表論文

なし

福1-36
モデルがん幹細胞の樹立とゲノム安定化機構の解明に関する研究

研究組織

共同研究代表者：嶋本　顕
（山口東京理科大学薬学部：教授）
共同研究者：河合　秀彦
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：准教授）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

（研究内容）がん幹細胞の休眠はがん再発の原因であり、がん幹細胞の休眠維持及びゲノム維持機構の解明は、新しいがん治療戦略の観点から非常に重要である。本共同研究は、新しい治療標的として注目されているがん幹細胞のゲノム安定性の維持機構に焦点を当て、放射線の照射ががん幹細胞の生存、ゲノムのインテグリティー維持にどのような影響を及ぼすのかを明らかにすることを目的とする。

（研究成果）がん幹細胞の *in vitro* 休眠・再発モデルを確立するため、ヒト正常線維芽細胞にドキシサイクリン（Dox）依存的に発現する山中 4 因子及び SV40LT を導入し、iPS 細胞樹立法により Dox 存在下で細胞株（iCSC）を樹立した。これら iCSC 株は Dox 存在下で多能性遺伝子を発現し増殖するが、Dox 非存在下では多能性遺伝子の発現減少とともに増殖を停止し G0 期に静止する。

今年度は iCSC の G0 期維持の機構に焦点を当て、マイクロアレイ解析を行った。まず幹細胞のミトコンドリア機能の維持に重要な役割を果たす FoxO ファミリー遺伝子に着目し、老化した線維芽細胞と比較した。休眠状状態の iCSC における FoxO3 の発現は老化線維芽細胞と同等であったが、FoxO1 の発現は老化線維芽細胞と比較して 10～20 倍程度、FoxO1 の発現は 2 倍程度高発現していた。また、DNA 複製と染色体維持に関与する MCM ファミリー遺伝子（MCM2-6）の発現は、老化線維芽細胞と比較して何れも数倍～10 倍以上の発現レベルを維持していた。さらに DNA 修復に関与する MUTY, APEX2, POLL, MSH2, FEN1, そして PCNA の発現も、老化線維芽細胞と比較して何れも数倍高い発現レベルを維持していた。

以上の結果から、休眠状態の iCSC は老化細胞と異なりミトコンドリア維持や染色体維持に関与する遺伝子群の発現をある程度保っており、G0 期から G1 期への移行能力の維持に機能しているものと考えられる。

（今後の展望等）今後は増殖期と休眠期における放射線を含む種々の DNA 損傷に対する影響を検討し、休眠期のゲノム維持機構を検討する。

発表論文

該当なし

福1-37
消化管幹細胞の細胞周期と DNA 損傷の放射線影響評価

研究組織
共同研究代表者：星　裕子
（電力中央研究所 放射線安全研究センター：主任研究員）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、組織幹細胞に着目して、消化管細胞における放射線照射後の細胞周期を EdU 標識などにより解析し、DNA 損傷の消長を、53BP1 などの DNA 二本鎖切断修復タンパクを指標に検出することで、これらの関係を時空間的に追跡することを目的とした。

EdU 標識については、概日リズムの影響が大きく、1 日の中でも投与する時間に応じて結果が異なるため、更なる検討が必要である。

消化管幹細胞における DNA 損傷誘発と修復の解析では、マウスの小腸から凍結切片を作成してリン酸化ヒストン H2AX 抗体を用いた抗体染色等などを行い、幹細胞のあるクリプト底部に DNA 損傷が生じることは確認した。しかし、Lgr5 との同時観察には至っていない。

電中研では細胞周期分布と 53BP1 フォーカスをライブセルイメージングにより解析可能なインディケーター Focicle を開発した（Otsuka & Tomita, Sci. Rep. 2018）。今後この Focicle を用いた検討なども行っていく予定である。

発表論文

なし

福2-1
放射線被曝のバイオドジオメトリを志向した尿プロテオーム解析

研究組織
共同研究代表者：泉　俊輔
（広島大学理学研究科：教授）
共同研究者：七種　和美
（広島大学理学研究科：助教）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線による生体影響は不明な点が多く残されています。我々はマウスを用いた放射線被曝による生体影響の観察から、被曝後に肝臓中で体内の鉄代謝に関わる Hepcidin と構造の酷似した Hepcidin-2 が増加し、尿中に排出されることを 29 年度には報告しました。また、この Hepcidin 類は体内の鉄のバランスを保つホルモンであることから、30 年度には鉄イオン濃度の変化の追試と共に、それに伴う蛋白質またはその代謝物の挙動の変化を解析しました。その分析の結果、被曝前の尿中鉄量の平均が 51.1ppb であったのに対し、被曝 24 時間後の尿中鉄量の平均は 100.1ppb であり、被曝によって尿中鉄量が約 2 倍に増加していることが分かりました。尿中の鉄量が大幅に増加していることから、体内鉄の挙動が明らかに変化していると判断し、生体内における鉄の挙動について調べました。すると鉄と過酸化水素によって生体に極めて有害な活性酸素種が生じること、これに対する防御機構が備わっていることが分かりました。その中で代表的なものとしてカタラーゼが挙げられます。カタラーゼは代謝の結果生じる過酸化水素を速やかに分解することでヒドロキシラジカルが生じることを防いでいます。被曝して時間が経つに連れて catalase の量が減っていることが明らかになりました。

発表論文

Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometric Evaluation of Iron Excretion in Mouse Urine Caused by Whole-Body Gamma Irradiation, Yoshiyama, Makoto; Okamoto, Yasuaki; Izumi, Shunsuke; Iizuka, Daisuke, Biological Trace Element Research PagesAhead of Print Journal (2018)

福3-1
放射線防護剤 5CHQ による照射後の遺伝子発現変化の網羅的解析

研究組織

共同研究代表者：森田　明典
（徳島大学大学院・医歯薬学研究部：教授）

共同研究者：越智　進太郎
（徳島大学大学院・保健科学教育部：大学院生）

坂井　卓磨
（徳島大学・医学部・保健学科・放射線技術科学専攻：学部学生）

國井　大誓
（徳島大学・医学部・保健学科・放射線技術科学専攻：学部学生）

竜田　祥吾
（徳島大学・医学部・保健学科・放射線技術科学専攻：学部学生）

受入研究代表者：稲葉　俊哉
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

受入研究者：金井　昭教
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

近年、放射線治療分野において、物理的な照射技術の向上により腫瘍への線量集中性が改善された。しかしながら、依然として正常組織の耐容線量が投与線量の限界を決定しており、現在の照射技術による投与線量では、一部の症例では根治に至らず腫瘍が残存してしまう。p53 制御剤は、p53 が正常に機能する正常組織を選択的に防護し、p53 機能を喪失しているがん細胞は防護しないため、放射線治療の線量制限を克服する副作用軽減剤としての応用が期待されている。研究代表者らは、p53 の転写活性を制御する放射線防護剤として、5-クロロ-8-キノリノール（5CHQ）を見出した。5CHQ は、細胞死に拮抗する p21 をコードする CDKN1A の発現を正に制御し、細胞死を促進する PUMA をコードする *BBC3* の発現を負に制御する特異な p53 標的遺伝子発現調節作用を有しており、腹部照射によるマウス腸死に顕著な防護効果（DRF 1.3）を示す（*Mol. Cancer Ther.* 17, 432-442, 2018）。ノックダウン細胞を用いたこれまでの実験結果より、細胞死促進性の PUMA および細胞死抑制性の p21 以外にも 5CHQ の防護活性を担う責任遺伝子が存在することが示唆された。本研究では、次世代シーケンサーを用いた mRNA-Seq により、照射マウス腸上皮の 5CHQ による遺伝子発現変化の網羅的解析を行い、5CHQ の防護活性を担う新たな責任遺伝子の同定を目指す。

本年度は、腸上皮から高品質な RNA 試料を得るための抽出方法の検討に注力した。最終的に、冷却したアルミブロックおよびアルミ板で漿膜面を凍結固定後、筋層から上皮層を剥離し、凍結融解させることなく直ちに RNA 抽出試薬に溶解させることで良好な RNA integrity number（RIN）値を示す試料を得た。mRNA-Seq の結果、溶媒投与後に 24 Gy の X 線を腹部照射した対照マウスに比べ、5CHQ 投与腹部照射マウスでは、腸上皮幹細胞の分裂を促進する遺伝子や、腸上皮幹細胞の活性を上方制御する複数の遺伝子の発現が上昇していることが明らかとなった。

発表論文

投稿準備中

福3-2
シスチン・テアニンのラットにおける放射線防護効果

研究組織

共同研究代表者：土屋　誉
（仙台医療センター仙台オープン病院：院長）
受入研究代表者：中島　正洋
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
受 入 研 究 者：松山　睦美
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）
七條　和子
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

アミノ酸混合物のシスチン・テアニン（CT）は、生体内でグルタチオンの生合成に利用されることが分かっており、抗酸化作用を介し放射線障害を軽減する可能性が期待される。CT 投与によるラットの放射線急性期障害における防護効果を調べるため、CT280mg/kg を経口投与した CT 群とコントロール群に X 線全身照射を行い、小腸、大腸、骨髄の組織変化と生存率について調べた。これまでに CT 前投与により、2 GyX 線全身照射後の空腸、大腸の陰窩細胞の放射線誘発アポトーシス（TUNEL 陽性細数、Cleaved caspase-3 陽性細胞数）の抑制、分裂像数（マイトーシス数）と増殖細胞数（Ki67 陽性細胞数）の増加が起きること、5 Gy 照射後の生存率の低下と体重減少が抑制されることが明らかになった。CT 前投与の生存率の改善効果がどのような機序によるものか明らかにするため、CT 投与後 5 Gy 照射後 3 日、 7 日の骨髄と腸管の組織学的変化と血液成分の変化について調べたところ、5 Gy においても空腸、大腸の陰窩細胞の放射線誘発アポトーシスの抑制、分裂像数と増殖細胞数の増加が見られた。また、CT 投与群では照射後 7 日の骨髄の造血細胞数がコントロール群に対し有意に高値で、照射後数時間の骨髄細胞の TUNEL 陽性細胞数、Cleaved caspase-3 陽性細胞数の減少が見られることが分かった。これらの研究成果を論文にまとめ、現在投稿準備中である。

一方、10Gy 以上の照射後起きる腸管死に対し CT 前投与による抑制効果が見られるかどうかを検討するために、5Gy 照射後の生存率の低下と体重減少が抑制された実験条件と同様に CT280mg/kg を 5 日間経口投与した CT 群とコントロール群に X 線 10Gy 全身照射を行い大腸の組織変化と生存率について調べた。結果、CT 投与群における生存率の増加は認められなかった。しかしながら、照射後 4 日目から認められた血便は CT 投与群では全く認められなかった。この時、大腸陰窩細胞の生存率の増加および TUNEL 陽性細胞数と DNA 損傷を示す γH2AX 数の減少も認められた。今後、急性期放射線誘発腸炎における CT の抑制効果の機序として陰窩細胞における DNA 損傷について精細に検討し研究成果を論文にまとめる予定である。

発表論文

1．松山睦美，七條和子，土屋　誉，米田純也，近藤久義，松田勝也，三浦史郎，関根一郎，中島正洋：アミノ酸混合物シスチン・テアニンの放射線防護効果：前投与による急性小腸・骨髄障害と長期生存率への影響．長崎医学会雑誌 93 号特集号 : 367-369, 2018

福3-3
造血システムの低線量率被ばくに対する防護法の開発

研究組織

共同研究代表者：白須　直人
（福岡大学医学部生化学講座：講師）
共同研究者：安永　晋一郎
（福岡大学医学部生化学講座：教授）
瀬川　波子
（福岡大学医学部生化学講座：准教授）
芝口　浩智
（福岡大学医学部生化学講座：講師）
山田　博美
（福岡大学医学部生化学講座：技術職員）
受入研究代表者：大野　芳典
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

造血組織は放射線被ばくの影響を最も受け易い組織の一つであり、造血システムの放射線被ばくに対する防護剤の研究は世界中で多数の研究が行われているが、そのほとんどが高線量率放射線被ばくに対するものであった。しかし、東電福島第一原子力発電所事故による放射性物質汚染の問題から低線量率放射線被ばくによる健康被害について世界的に注目が集まっており、低線量率・低線量放射線被ばくに対する防護剤や障害緩和剤の開発は急務を要する。そこで本研究で申請者は低線量率・低線量被ばくによる造血システムの障害に対する防護法を開発することを目指した。これまでの研究で、低線量率放射線照射下で飼育したマウスの未分化造血細胞（c-Kit^{+}、Sca-1^{+}、Lineage-）が相同末端結合修復機構を介してゲノム修復を行なっており、低線量率放射線被ばくによってゲノムに傷害が蓄積されていることが考えられた。本年度はさらに解析を進め、低線量率放射線によるゲノムの損傷がミトコンドリア由来の活性酸素種（ROS）に起因するものであり、ROS を除去することで KSL 細胞の特異的な減少を抑制できることを明らかにした。

今後は、低線量率法放射線被ばくによる ROS の発生機序について解析を進め、低線量率放射線に対する未分化造血細胞の新たな防護法の開発を目指す。

発表論文

福3-4
伝統生薬・未解明植物由来の放射線防御物質探索研究

研究組織

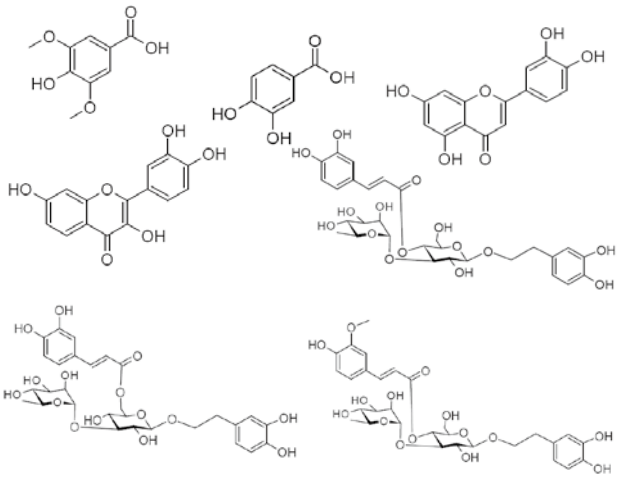
共同研究代表者：松浪　勝義
（広島大学大学院 医歯薬保健学研究科：教授）
共同研究者：山野　幸子
（広島大学大学院 医歯薬保健学研究科：准教授）
山野　喜
（広島大学大学院 医歯薬保健学研究科：助教）
山口　卓朗
（広島大学大学院 医歯薬保健学研究科：大学院生）
柳田　容瑠
（広島大学大学院 医歯薬保健学研究科：大学院生）
権藤　一哉
（広島大学大学院 医歯薬保健学研究科：大学院生）
柴田　悠斗
（広島大学 薬学部：学部生）
新田　彩香
（広島大学 薬学部：学部生）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくの感受性の高い組織として造血器官や消化器官が知られ、特に腸の上皮細胞再生不全による下血、下痢、脱水症や電解質不均衡による腸死は重篤である。本研究ではラットの腸管上皮細胞 IEC-6 を用い、^{137}Cs ガンマ線照射による細胞死を抑制する化合物の探索を目的としている。これまでに単回 5Gy 照射により 40％程度の増殖阻害がみられることを見出し、すでに人への投与経験のある中国生薬を対象にスクリーニングを行い、いくつかの植物抽出物に放射線障害を改善する可能性を見出し、継続してその含有成分について化学的検討を行っている。放射線は電離放射線であり生体内を通過するとラジカルを生じ、すぐさま周囲の有機分子（例えば DNA、タンパク質、細胞膜脂質）と反応し細胞死や突然変異などにより重篤な影響をもたらす。現在、クマツヅラ科植物 1 種に比較的良い抗ラジカル除去活性を見出したのでその化学成分を解析した。

まず、溶媒分配法によりヘキサン可溶画分に活性が強くみられたことから、さらにシリカゲル、ODS カラムクロマトグラフィーで分画を繰り返し活性本体を分画した。

HPLC により精製を行い、7 種の化合物の単離に成功した。その化学構造は核磁気共鳴スペクトル（NMR）や質量分析（MS）、赤外線吸収スペクトル（IR）などのスペクトルデータを解析することでその化学構造を以下に示すものであると決定した。今後は、他の未解析分画の精製を並行して進めながら、抗ラジカル除去活性、ガンマ線照射に対する放射線防御活性について検討を行う予定である。



発表論文

なし

福4-1
放射線災害時のコミュニケーションデータの利活用システムの開発

研究組織

共同研究代表者：和泉　志津恵
（滋賀大学データサイエンス学部：教授）
受入研究代表者：佐藤　健一
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

日本は、戦時下における原爆放射線災害や、東日本大震災時での福島原発事故による放射線災害を経験したユニークな国である。そのような災害直後や、その後の復興時、そして平常時において、行政や市民が放射線によるリスクに対処するためにどのように向き合ってきたかを調べることにより、放射線のリスクのより適切なマネージメントの方策を検討することが､現在の重要な課題である。そこで、本研究は、放射線災害時のリスクコミュニケーションに焦点をあて、原爆投下後の行政である広島市や長崎市の公開文書から、どのようにリスクに対処していたかを読み解くためのビッグデータ利活用システムの開発を目的とする。

平成 29 年度の共同研究利用のプロジェクトでは、行政が市民とおこなうリスクコミュニケーションの特徴の変化を調べるために、１：広島市と長崎市の平和宣言についての統計的なデータ解析、２：解析結果の市別の比較、３：統計的なデータ解析方法を新たな検討、を逐次行った。研究代表者は、原医研受入研究者や共同研究者と定期的に対面的な研究交流を行い、加えて電子メールやネットワーク会議システムを利用して、連絡を取った。そして、本研究の成果の一部を雑誌に発表し、研究をさらに発展させるためのフィードバックを得た。

今後は、本研究によって開発されたビッグデータ利活用システムにより、公的文書から放射線災害のリスクマネージメントに必要な政策を読み解くことができる。その結果、福島の復興にも有用な政策が見つかるものと期待される。

発表論文

冨田哲治，佐藤健一，和泉志津恵．（2018）．広島・長崎平和宣言における平和観の経時変化の違いについて　－単語出現頻度に基づく考察．広島医学　71(4): 302-305.

福4-2
福島第一原子力発電所事故後の避難・帰還の有無によるリスク認知の比較研究

研究組織

共同研究代表者：西川　佳孝
（京都大学大学院　健康情報学：博士課程大学院生）

共 同 研 究 者：中山　健夫
（京都大学大学院　健康情報学：教授）

受入研究代表者：安村　誠司
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、避難区域住民において、帰還の有無と、健康情報の得方や社会背景因子に関連はあるか、という疑問にアプローチするものである。2018 年度は、帰還の有無とどのような変数が関連し得るか、現地での診療や訪問を通じて、以下の疑問について、分析に含める項目を検討した。

1．避難区域住民において、帰還の有無と、健康情報の得方や社会背景因子に関連はあるか？

帰還と、健康情報の収集方法との関係を調べるために、帰還の有無で群わけを行い、色々な情報源から集められるかどうか、たくさんある情報の中から選定できるかどうか、情報の信頼性を判断できるかどうか、放射線についての情報源、社会的責任の有無、家族構成などの社会背景因子について差があるかを検討する。帰還の有無を目的変数、単変量解析で差があった要因を説明変数とした、ロジスティック回帰分析を行う。これらについて、今後、地域ごとに行い、地域差があるかどうかを検討する。

2．避難区域住民において、帰還の有無と、社会背景因子に関連はあるか？

故郷での生活を望む声がある一方で、一旦避難した場合に、家族が離れ離れになって、家族の一部のみが帰還するような方も存在する。また、独居高齢者を中心に、社会的孤立が問題視されている。そこで、独居かどうかで群わけをおこない、帰還の有無、社会的責任の有無、家族構成などに差があるか検討する。独居かどうかを目的変数、単変量解析で差があった要因を説明変数として、ロジスティック回帰分析を行い、独居と関連のあった社会背景因子を抽出する。

本研究は、科研費基盤研究（C）「原発事故後の福島におけるマスメディア報道による健康不安への影響の検証とその対策」の調査結果の二次利用として、分析を進める。本研究から得られる結果から、今後の避難地域における帰還政策に役立つ知見が得られると考えられる。

発表論文

本年度は該当なし

福4-3
福島原子力発電所事故後の一般住民におけるメディアの利用と放射線不安

研究組織

共同研究代表者：深澤　舞子
（東京大学大学院医学系研究科：特任研究員）

共同研究者：川上　憲人
（東京大学大学院医学系研究科：教授）

受入研究代表者：安村　誠司
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、受入研究代表者の安村誠司教授らが2016年に実施した、一般住民を対象とした質問紙調査のデータを二次解析し、１．放射線に関する情報を得る際に主に利用しているメディアを年齢別に明らかにすること、２．事故後の一般住民におけるメディアの利用と放射線不安との関係について明らかにすること、を目的とした。

本調査の対象は､20-79歳の福島県住民2000名であった。本研究では、回答者916名のうち、利用する変数に欠損のない790名（39.5%）を解析対象とした。

放射線不安の指標として、放射線不安尺度７項目版（梅田ら、2014）への回答を用いた。本尺度は、放射線による健康影響への不安を測定する４項目と放射線曝露に関連した対人関係における葛藤を測定する３項目の２つの下位尺度からなる。利用するメディアについては、放射線に関する情報を主にどこから得ているかについて、12のメディア（地元紙、全国紙、NHKテレビ、地元民放、全国民放、インターネットのニュース、SNS、自治体公報、クチコミなど）が提示され、主に利用している３つが選択されており、この回答を用いた。健康への不安と対人関係における葛藤の２つの下位尺度をそれぞれ従属変数とし、利用するメディアを説明変数とし、重回帰分析を用いて基礎属性など（年齢、性別、教育歴、18歳未満の子どもの有無、原子力発電所事故直後の放射線の影響による健康への不安）を調整したうえで、利用するメディアと放射線不安との関連を検討した。

解析の結果、主に利用するメディアとして、高齢者（65歳以上）では、地元紙、NHK、公報が、若年層（40歳未満）では、インターネットのニュース、地元民放が、中年層では、地元紙、地元民放、NHKが、多く選択されていた。健康への不安はクチコミを利用する人で高いこと、対人関係における葛藤はSNSを利用する人で高く、NHKを利用する人で低いことが明らかとなった。

本研究成果は、第77回日本公衆衛生学会総会にて発表した。現在、論文作成中である。今後、新たな研究課題について議論し、研究を継続する予定である。

発表論文

なし

福4-4
放射線誘発の DNA 損傷を指標とした放射線防護剤・増感剤の探索

研究組織

共同研究代表者：余語　克紀
（名古屋大学医学系研究科：助教）
受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、放射線誘発の DNA 損傷を一つの指標として、副作用が少なく有望な放射線防護剤や放射線増感剤の候補を探索することを目的とした。先行研究から、D-メチオニンが、X 線および重粒子線誘発のマウスの口腔粘膜・唾液腺障害に対して放射線防護効果を示すことが分かっている。副作用の少ない放射線防護剤として、メチオニンをはじめたとしたアミノ酸が有用ではないかと考えられる。

昨年度は、メチオニン以外の代表的なアミノ酸について、重粒子線誘発 DNA 損傷に対する保護効果を調べ、メチオニンと比較した。アミノ酸は、側鎖に硫黄を持つシステイン（Cys)、環状構造を持つトリプトファン（Trp）やフェニルアラニン（Phe)、バリン（Val)、アラニン（Ala）をテストした（すべて L 体)。放射線保護効果を、重粒子線によるプラスミド DNA の切断能力の違いとして定量化し、比較した。

重粒子線を照射したプラスミド DNA の電気泳動パターンは、アミノ酸の添加あり/なしで変化した（とくに Cys, Trp, Phe)。線量増加とともに超らせん状 DNA の割合が減り、DNA 一本鎖損傷が増加したが、アミノ酸の添加で抑えられた。また、線量増加とともに直線状 DNA の割合が増え、DNA 二本鎖損傷（DSB）が増加したが、アミノ酸の添加で同様に抑えられた。中でも、トリプトファンが、重粒子線照射による DSB を効果的に抑えていることを示唆するプレリミナリーなデータが得られ、放射線防護剤として有望ではないかと考えられる。今後は、データを固めて、そのメカニズムへのヒントを探る予定である。

発表論文

なし

福4-5
放射線災害前後の原子力に関する情報発信と入手傾向に関する分析研究

研究組織

共同研究代表者：飯本　武志
（東京大学 環境安全本部：教授）
共 同 研 究 者：鈴木　崇彦
（帝京大学 医療技術学部：教授）
中山　穣
（東京大学 環境安全本部：助教）
高嶋　隆太
（東京理科大学 理工学部：准教授）
主原　愛
（東京大学大学院新領域創成科学研究科：助教）
飯塚　裕幸
（東京大学大学院新領域創成科学研究科：特任専門員）
受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

災害発生直後のクライシスコミュニケーションと、災害発生を念頭においた事前の、または復旧復興時のリスクコミュニケーションは根本的に異なる。本共同研究では東電・福島第一原子力発電所事故発生を挟んでの前後 5 年間程度（計 10 年間超）を対象として、全国規模で実施された原子力に関する世論調査の傾向とその変化を分析して、災害前後における世論の形成傾向、それに基づく適切なリスクコミュニケーションのありかたについて定量的、統計的に考察する。特に原子力に関する情報の発信と入手に関する質と手法に着目する。具体的には「原子力に関する世論調査 https://www.jaero.or.jp/data/01jigyou/tyousakenkyu_top.html（日本原子力文化財団）」の 10 年間に及ぶ全国定点調査（2006 年～2018 年：全国 15～79 歳男女 1,200 人対象、200 地点を地域・市郡規模別の各層に比例配分、個別訪問留置調査）に基づくアンケートデータを利用して、その変動と要素間の相関に関する統計的意味を解析する。この世論調査は福島第一原発事故発生の前から実施されてきたものである。その元来の目的は、全国規模の調査を経年的、定点的に実施することで、原子力に関する世論の動向や情報の受け手の意識を正確に把握し、安全の確保を大前提としての原子力の平和利用への理解、放射線利用を安定的に継続するための基盤形成に資することにあった。事故の発生後も形を変えることなく実施されてきた貴重なデー

タセットであることから、この共同研究事業を通じてより多くの方に認知、利用いただくことも重要であると考え、本研究によりリスコミの核となる情報の発信に関し、受け手が求める情報を確実かつ適切に伝える手法に関する知見を提供することを目指している。

2011 年 3 月発生の福島第一原子力発電所事故の前後で、原子力のイメージに関する回答傾向に大きな差が見られた。特に大きな差（10 ポイント以上）は「信頼できない（+14.1）」「必要（−11.9）」「不安（+10.9）」で確認された。「信頼できない」は、事故後、最もポイントが高まった項目となった。その後も高まった水準が 2017 年まで維持されている（もしくは、徐々に上昇しているように見える）ことから、事故によって損なわれた原子力に対する信頼は、2017 年度まで回復傾向を示していないといえる。「必要」は、事故後、肯定的なイメージの中では、最もポイントが変動した項目となった。事故によって原子力の必要性に疑問が抱かれ、その後も減少傾向が続き、2013 年 12 月調査のポイント（14.8%）は「不必要（12.3%）」と同程度の水準まで落ち込む結果となった。その後は減少傾向が底を打ち、その低い水準を維持している。「不安」は、事故後、ポイントが増加したが、直近の数値は、2008 年以前と同程度の水準となっている。2010 年 9 月の結果は全体的に否定的なイメージが低い傾向があったため、増減の傾向を判断するためには、さらに次年度以降の変化を確認する必要がある。その他、福島第一原子力発電所の事故後、「原子力施設のリスク」や「原子力発電の安全性」への関心が高まってきていることがわかっている。

本研究は、一般財団法人 日本原子力文化財団による同世論調査にかかる一連の活動を基盤にしており、かつ多くの支援も受けた。ここに記してすべての関係者に謝意を表する。

発表論文

福4-6
放射線災害後の放射線を含む包括的な健康リスク要因変化の評価研究

研究組織

共同研究代表者：田淵　貴大
（大阪国際がんセンターがん対策センター：副部長）
共同研究者：藤原　翔
（東京大学社会科学研究所：准教授）
高橋　秀人
（福島県立医科大学放射線医学県民健康管理センター：教授）
受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

東日本大震災のように津波や原発事故を引き起こした大規模災害時には放射線曝露状況や放射線の害の認知の変化と連動して、生活習慣やストレス状況・メンタルヘルスが悪化したり、居住環境や仕事・就労状況が変化するなど、社会的要因を含む様々な要因が影響を受ける可能性がある。そこで、本研究では、災害発生後の福島県内における放射線曝露状況と健康リスク分布の変化や推移が互いにどのように関連しているのかについて明らかにすることを目的とする。

福島県民健康調査が縦断調査であることを活用して、変化を変化で説明することができる統計解析モデル Fixed effect model を使用して、様々な健康の決定要因の変化が他の要因の変化とどのように関連しているのかに関して分析を実施する。作業工程として次の①〜④を実施する：①先行研究レビューによる分析枠組みおよび詳細な分析モデルの決定（共同研究者間での情報共有や検討会議を含む）、②統計解析ソフトによる縦断調査データ（主に基本調査・こころの調査）の読み込み＋コード化、③各要因別の変化の関連の計算、④成果を論文にまとめる。

本年度、上記①および②の前段階としてデータ取得の申請を行い、データを取得した。放射線曝露に関するリスク認知等の変化が、喫煙行動や飲酒行動の変化にどのように関連しているのか、また実際の推定被曝量がその関連に影響しているのか、について分析する計画を立てた。

今後は、調査データの分析を実行する。期待される成果として、放射線災害時の放射線曝露による健康への影響だけではなく、災害関連ではない健康のリスク要因の分布について明らかにできる。そのため、放射線曝露による健康影響と向き合いつつ、より好ましい状況への変化をもたら

す方策を検討するための基礎資料とできるものと考えられる。

発表論文

なし

福4-7
放射線理解向上のための効果的な放射線教材の開発研究

研究組織

共同研究代表者：千田　浩一
（東北大学災害科学国際研究所：教授）
共同研究者：太田　洋一
（東北大学災害科学国際研究所：大学院生）
稲葉　洋平
（東北大学災害科学国際研究所：助教）
八島　幸子
（東北大学災害科学国際研究所：大学院生）
石井　浩生
（東北大学医学系研究科：大学院生）
佐藤　行彦
（東北大学医学系研究科：非常勤講師）
薩來　康
（東北大学医学系研究科：大学院生）
受入研究代表者：大津留　晶
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
受入研究者：緑川　早苗
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は放射線理解向上のための効果的な放射線教材の開発を検討するものである。その基盤研究として、初等教育向けの放射線学習教材（双方向コミュニケーションの中で学習できるインタラクティブ教材）の開発を目指すため、放射線副読本と各校の教育事例の調査比較しインタラクティブ教材に採用するコンテンツの検討を行った。その結果、教材に求めるニーズが二極化していること、放射線に関する基礎的内容の重要性は変わらないことが明らかになる等の研究成果が得られた。

今後は、これらを満たす内容で児童が興味・関心を持って学習できるインタラクティブ教材コンテンツを有する放射線教材開発へ向けさらに検討を継続する。

発表論文

太田洋一，太田裕子，緑川早苗，大津留晶，千田浩一．初等教育における放射線教育のインタラクティブ教材開発に関する基礎検討．日本放射線安全管理学会第 17 回学術大会（2018 年 12 月，名古屋），日本放射線安全管理学会第 17 回学術大会予稿集 97 ページ

福4-8
放射能汚染された物品等の安全上の扱いに関する考察

研究組織
共同研究代表者：三輪　一爾
（東京大学大学院　新領域創成科学研究科：大学院生）
共同研究者：飯本　武志
（東京大学大学院　新領域創成科学研究科：教授）
受入研究代表者：松田　尚樹
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

福島第一原子力発電所事故によって各地に放射性物質で汚染された物品が大量に発生した。このような大規模な放射能汚染は日本において前例がなく、その扱いについては新たな枠組みが必要となろう。環境負荷を低減させる観点から、大量に存在する対象物の中からまずは放射性物質として扱うべきものを選別し、その物量を適切に見積もることが重要である。そのプロセスでとり得るひとつの選択肢として、環境放射線の変動レベルと比較してそん色なく、かつ資材としての利用のニーズのあるものについて再生利用する方針も十分に想定できる。また上記のような事故に起因した放射性物質が長く広く存在する環境は、ICRP の 2007 年勧告で示された現存被ばく状況として扱える可能性がある。しかし、国際的な放射線防護の枠組みや我が国の法規には、現存被ばく状況における放射能汚染された物品等の扱いについての具体的な記述や規定はない。本研究では、放射能汚染された物品等の再生利用の可能性に検討の対象をしぼり、現存被ばく状況を含む様々な環境における放射線防護学的な新たな解釈を目指した。

本年度は、検討の第一歩として、現存被ばく状況として扱うことのできる環境をより具体的に表現するための考え方について検討した。現存被ばく状況には、緊急事態の後に生じる環境のほかに、自然放射線のレベルが元来より高いケースも含まれる。ICRP の 2007 年勧告では、現存被ばく状況の定義として「管理についての決定をしなければならない時に既に存在する、緊急事態の後の長期被ばく状況を含む被ばく状況」と示されている。しかしこの定義では、その解釈に大きな個人差が生じることが経験的にわかっている。現存被ばく状況において一般的に用いられる線量の規準値として参考レベルの 1 ～20mSv/y がある。しかし、この幅のある値は放射線防護の方法を検討し、対応する際の参考レベルであり、現存被ばく状況としての考え方を適用できる環境を選別するための規準値ではないともいえる。また、参考レベルの下限値である 1mSv/y 以下に関しては、それ以上の防護は免除されるという明確なコンセンサスは（過去に勧告された「介入免除レベル」の考え方以外には）得られてはいない。この背景の中、本研究では、現存被ばく状況を適用できる環境の定義をより具体的にするためのひとつの見方として、「計画被ばく状況として扱われる環境ではなく、かつ、代表的個人の線量が放射線防護上の視点で有意に上昇していると判断された環境」を原案として考えた。この場合、適用すべき被ばく状況の選択にはステークホルダーの役割が重要となる。ひとつの事例として放射能汚染された物品に関する再生利用の可能性を検討するにあたり、この解釈が有効であるかについて、今後、さまざまなケーススタディを進め、より具体的で精緻な議論を展開する。

発表論文

本年度は本研究に関する論文の発表は行わなかった

福4-9
こども園の職員を対象とした放射線教育及び保護者を対象としたリスクコミュニケーション

研究組織

共同研究代表者：工藤　ひろみ
（弘前大学大学院保健学研究科：助教）

共同研究者：床次　眞司
（弘前大学被ばく医療研究所：教授）
細田　正洋
（弘前大学保健学研究科：講師）
岩岡　和輝
（弘前大学被ばく医療研究所：助教）
城間　吉貴
（弘前大学保健学研究科：特任助教）

受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

福島県浪江町では2017年からこども園が新設され一時保育を開始しており、2018年4月から定時保育が開始されている。開園以前より、現場で務める職員から、保護者からの放射線に対する相談に対応できるか不安であるという声が上がっていた。そこで、こども園での生活を送る上で、職員がこどもたち及び保護者に安心して園での生活を送れるように支援することを目的とし、園での1日の生活を送る上で、欠かすことのできない給食に含まれる放射能を測定することに着目し、食品摂取から受ける内部被ばくの線量を評価した。

2018年11月27日から12月3日までの5日分の給食をこども園の栄養士から提供してもらった。給食サンプルは1食分のメニューごとにミキサーで十分に撹拌後、U8容器に封入した。サンプルが入ったU8容器は、高純度ゲルマニウム半導体検出器を用いて28800秒間の計測を行い、^{134}Cs、^{137}Cs及び^{40}Kの放射能濃度（Bq/kg）を評価した。得られたそれぞれの放射能濃度に1食分の重量をかけることで放射能を求めた。さらに、ICRP Publ. 72で報告されている実効線量係数（5歳児）を用いて給食の摂取に伴う内部被ばく線量評価を行った。

5日間の給食サンプル中の^{134}Cs及び^{137}Csの放射能濃度は全て検出下限値以下であった。ここで、仮に検出下限値の放射能が含まれている給食を経口摂取したとして線量評価をしたところ、$^{134+137}$Cs線量は0.000039 mSvであり、^{40}Kは0.0015 mSvであった。ここで、同じ給食を1年間摂取し続けたと仮定した場合、$^{134+137}$Csでは0.0029 mSv、^{40}Kでは0.11 mSvと評価された。

今後は、この測定結果を元に、こども園の栄養士をはじめとする職員とともに、保護者に向けて理解しやすいようなリスクコミュニケーションツールとなる資料を作成していきたいと考えている。

発表論文

なし

福4-10
食品に含まれる放射性物質への態度と行動に関する研究

研究組織

共同研究代表者：竹田　宜人
（国立大学法人横浜国立大学環境情報研究院：客員准教授）

受入研究代表者：村上　道夫
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）

受 入 研 究 者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、アンケート調査のうち「食品に対する態度」に着目して、以下の項目について検討を加えてきた。平成31年度は、アンケート全体を再評価し、食品に対する態度と生活習慣やストレスなどにも着目し、「食品対する態度」に影響を与える項目を再検討し、論文化を行う。

【平成28年度】

13－8原発事故由来の放射性物質を多く含むと考えられる食品に対する態度別にリスコミへの参加傾向を調べた。リスコミに参加している人ほど「原発事故由来の放射性物質を多く含むと考えられる食品について、自分自身が積極的に食べないようにしている」を多く選択していることから、放射性物質を含む食物への関心が高い人が情報収集や自らの行為の確認にリスコミに訪れることを示唆した。

【平成29年度】

クロス集計を用いリスコミへの参加経験との相関により、「食べない」行為に影響を与えている項目について検討を行った。例えば、リスコミに参加（受けた）し、得られた情報を参考にした人々の「食べない」「気にしない」といった行動への要因の解析である。放射線被ばくへの不安感を感じている人ほど、「気にしない」人々より「食べない」割合が高かった。

【平成30年度】

平成30年度は、「食べない」とした人々の属性（年齢、性別、住居）や生活への満足感や健康状態、生活習慣、ストレス等に着目して検討を行った。その結果、リスコミに参加する人々は健康状態等への意識が高い等の仮説が想定されることから、「食品に対する態度」を検討するには総合的な解釈が必要であることが明らかとなった。平成31年度は、統計的検定を用い、全体的な取りまとめを行う。

発表論文

学術雑誌への投稿を準備中である.

福4-11
災害対応者の業務姿勢に影響を与える因子の検討－ 多様な職種におけるコミュニケーターの育成を目指して

研究組織
共同研究代表者：長谷川　有史
（福島県立医科大学放射線災害医療学講座：教授）
共同研究者：大葉　隆
（福島県立医科大学放射線健康管理学講座：助教）
田代　典正
（福島県立医科大学放射線健康管理学講座：大学院生）
真船　浩一
（福島県立医科大学放射線健康管理学講座：大学院生）
髙橋　司
（福島県立医科大学放射線災害医療学講座：大学院生）
髙橋　宏之
（福島県立医科大学放射線災害医療学講座：大学院生）
孔　秀和
（福島県立医科大学放射線災害医療学講座：大学院生）
髙野　吉教
（福島県立医科大学放射線災害医療学講座：大学院生）
受入研究代表者：大津留　晶
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
受入研究者：村上　道夫
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）
竹林　由武
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線災害における危機対応職種としてドクターヘリ運航員、診療放射線技師、救急救命士養成学校生、行政職員を対象とした調査研究解析が進行している。このうち、ドクターヘリ運航員は恐ろしさと家族が、診療放射線技師は講習受講経験が、原子力災害対応への意思や意識に関連した。ドクターヘリ運航員では放射線知識の有無は原子力災害対応への意思や意識には関連しなかった。

来年度は、消防職員、救急救命士養成学校生、原子力災害医療機関を対象とした調査票・聞き取り調査と結果解析を予定している。

発表論文

なし

福4-12
福島原発事故被災住民の Well-being を高めるがん診療・がん検診体制の検討

研究組織
共同研究代表者：尾崎　章彦
（帝京大学公衆衛生大学院：博士院生）
共同研究者：野村　周平
（東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学教室：助教）
坪倉　正治
（南相馬市立総合病院内科：内科医師）
及川　友好
（南相馬市立総合病院脳外科：院長）
小野　恭子
（産業技術総合研究所安全科学研究部門：主任研究員）
レポード　クレア
（エジンバラ大学社会政策学大学院：博士院生）
中田　善規
（帝京大学公衆衛生大学院：教授）
山岡　和枝
（帝京大学公衆衛生大学院：教授）
受入研究代表者：村上　道夫
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）
受入研究者：竹林　由武
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

2011 年の東日本大震災と福島原発事故から 7 年が経過した現在、福島県沿岸部地域においては、人口減少や高齢化による地域コミュニティーや家族機能の弱体化が進んでいる。これまでに、著者らは、原発事故後に乳がん受診の遅延を生じていることを明らかにし、その原因として、地域コミュニティーの弱体化が関与している可能性を指摘してきた。これらの結果を踏まえて、私たちは、福島原発事故被災住民の Well-being を高めるがん診療・がん検診体制について明らかにすることを目指している。共同研究代表者が所属する南相馬市立総合病院の外科外来を受診した患者を対象に、健康と病気に関する情報収集とその傾向について、自記式質問紙調査を行い、データ解析が終了した。現在、それに基づいて、査読付き国際誌への投稿準備を進めている。

発表論文

投稿に向けて準備中

福4-13
After Fukushima: Working with children and young people to build community resilience

Research Organization

Representative Joint Researcher: Alison Lloyd Williams (Senior Research Associate, Department of Sociology, Lancaster University, UK)

Representative Resident Researcher: Aya Goto (Professor, Fukushima Global Medical Science Center, Fukushima Medical University)

Contents, Results and Prospects of Study

The research team ran a short pilot training programme for elementary school teachers and public health nurses in Date City, Fukushima, in November 2018. The aim was to share the participatory, creative methods used during the team's 2016-17 study, which researched how to involve children in community development and resilience building in Fukushima. 10 trainees attended a 'model' workshop and lecture, ran a workshop in their own centre, attended a final evaluation session and submitted a series of reports about their application of the methods. Teachers and a nurse reported that the work helped promote children's creativity, voice and agency in relation to community development and 'life skills'. They also wanted to explore further how to adapt the methods to the context of the group/school//different subjects. The Date City Board of Education Director attended the training and extended an invitation to run district-wide teacher training in 2019 and integrate the methods into the curriculum of a new school opening in the district in 2020.

The researchers presented a poster about the project at the international CUIDAR conference in Lisbon, Portugal, in May 2018 and delivered seminars about the methods at FMU, Koriyama Women's College and the Society for Risk Analysis 31st Annual Meeting in Fukushima in November 2018. In addition, the resident researcher introduced this innovative project at the Japanese Society for International Nursing's annual meeting in September 2018, Gunma Maternal Health annual meeting in December 2018, and the International Symposium of Radiation Medical Science Center of Fukushima Medical University in January 2019.

Presented papers

1. A. Lloyd Williams: Participatory approaches to disaster risk research and education. *Japanese Journal of Risk Analysis*. (In press.)
2. A. Goto: Parenting support responding to social needs: introducing model programs. *Gunma Journal of Maternal Health*. (In Japanese.) (In press.)
3. A. Goto: Roles of professionals: working with community from a global perspective. *Journal of Japanese Society for International Nursing*. (In Japanese.) (In press.)

福4-14
環境放射線管理のための e-ラーニング教育プログラムの研究開発

研究組織

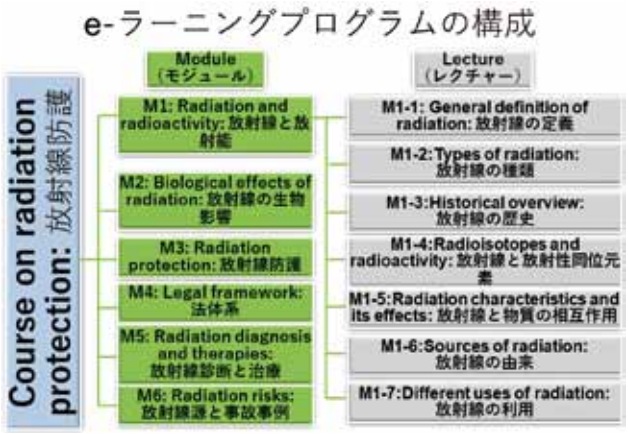
共同研究代表者：小野　俊朗
（岡山大学中性子医療研究センター：教授）
共同研究者：花房　直志
（岡山大学中性子医療研究センター：准教授）
受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究の目的は一般市民及び学生の他、福島での現場対応に当たる技術者あるいは自治体職員に対しての放射性廃棄物管理に関する e-ラーニング教育プログラムを開発提案して実践することである。岡山大学と連携協定を締結している国際原子力機関（IAEA）が加盟国に向けて提供している放射線防護、廃棄物処理、環境修復等に関する教材（モデュール）とその作成方法を取り入れて e-ラーニング教育プログラムを開発してきた。

平成 30 年度は具体的なコース設計のもとにモデュールを設定し、その下に数種類のレクチャーを作成した。最初に放射線防護コースを作成した。方法としてはシナリオに当たるストーリーボードを作成した。ストーリーボードはテキスト（画面）の内容、ナレーション、使用する写真、イラスト、ビデオとその他作成に当たっての注意事項等、より構成されている。そのストーリーボードより、順次レクチャーを作成した。今後は廃棄物処理や環境修復のコースを作成して、オープンソースの e-ラーニングプラットフォームでプログラムを作成していく予定である。

この他に IAEA との協力と監修のもとに、IAEA が世界に提供している廃棄物管理と環境修復に関する e-ラーニングプログラムの日本語版（日本語への翻訳）の作成を進めている。これまでに環境修復モデュールの５つのレクチャーについて翻訳が終了し、IAEA で公開された。



発表論文

Wakai, N., Yamashita, J., Enomoto, T., Hanafusa, T., Ono, T. and Maeda, M. Factors affecting ^{137}Cs concentration in wild plants and soils of different land use in Iitate village after the Fukushima nuclear power plant accident. Radiation Safety Management,18, 1-8, 2019.

福4-15
放射線災害におけるリスクコミュニケーションと合意形成に関する研究

研究組織

共同研究代表者：石竹　達也
（久留米大学医学部環境医学座：教授）

受入研究代表者：廣橋　伸之
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では合意形成のツールの一つとされるHIA（Health Impact Assessment）を利用して、福島原発事故後の住民とのリスク・コミュニケーションの場に応用することを目的としたが、平成30年度は対象フィールドの設定が実現できず、実際のフィールド研究は実施できなかった。先行研究による、リスク・コミュニケーションの前提として、リスク認知の重要性が多く指摘されているが、リスク認知自体はあくまで主観的なものである。そこで、研究代表者が所属する機関の医学生を対象に、10の代表的な社会環境リスク要因（①原子力発電所、②SARS、③大気中の発がん性化学物質、④喫煙、⑤エイズ、⑥ダイオキシン、⑦無差別テロ、⑧大地震、⑨新型インフルエンザ、⑩火力発電所）の認知程度の評価を行い、それぞれのリスク要因の認知程度が、個人の特性とどのように関連しているかの検討を行った。個人の特性としては、性別、居住地（大都市／市町村）、災害経験の有無、再生エネルギーへの関心度を独立変数として、それぞれのリスク要因への認知の有無を目的変数として多重ロジスティク回帰分析を行った。もっともリスク有りの割合が高かった社会環境要因は大地震で9割を超えていた。もっとも低かったのは火力発電の2割であった。全般的に女性、都市部に居住、災害経験あり、再生エネルギーに関心が高いでリスク認知が高い傾向にあった。しかし、多重ロジスティク回帰分析では、リスク認知に独立して有意な個人特性は認められなかった。

福島原発事故から8年が経過し、現地は復興回復期にあるが、福島県内のある市においての調査結果では、健康不安に対するニーズは潜在化しながらも依然として残っており、不安が軽減された住民と未だ強い不安を抱える住民の両極化が存在するとの指摘がある。どのような特性を有する住民において健康不安が長期化、潜在化するのか？今年度の予備研究の結果を踏まえ、個人のリスク認知の特徴に焦点をあてて、健康不安を軽減するためのアプローチの具体的方法を検討することが重要である。

発表論文

なし

福4-16
ABCC/RERF 関連資料を利用した放射線災害による健康影響研究史の基礎的研究

研究組織

共同研究代表者：飯田　香穂里
（総合研究大学院大学先導科学研究科：准教授）
受入研究代表者：久保田　明子
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本課題では、昨年に引き続き、原医研に保存されている資料や寄贈資料を整理する一方、原医研、広島市内の図書館・文書館、米国科学アカデミー等で保存されている資料を使用し、歴史的観点から ABCC/RERF の情報整理を行っている。特に、ABCC/RERF が地域（主に医学研究者コミュニティー）とどのような関係を築き、互いにどのような影響を及ぼしたのか等について調べている。本年度は、ABCC 初期段階の諸活動について情報を整理し、特に、広島 ABCC が広島大学と交流してきたことを示す事例をいくつか整理し明らかにした。

今後も、資料整備と調査を継続し、ABCC/RERF および原医研を含む広島大学の医学研究者の健康影響研究や調査の現在までの足跡に関する研究を発展させることとする。

発表論文

1）佐藤健一，久保田明子，根本真実，長谷川 有史「経時変化をともなう被ばく・被災関連資料のテキスト解析」『広島医学』71(4)，291-294 頁，2018 年 4 月，査読有
2）久保田明子，杉原清香，田代 聡「蜂谷道彦『ヒロシマ日記』から見る原爆医学研究の様相：放射線影響研究所所蔵資料と広島大学所蔵資料を中心に」『広島医学』71(4)，295-298 頁，2018 年 4 月
3）杉原清香，久保田明子，安井弥，田代聡「玉川忠太関連資料について：被爆初期の剖検症例記録」『広島医学』71(4)，299-301 頁，2018 年 4 月
4）［報告］久保田明子・杉原清香・田代 聡「科学研究のアウトリーチについての一考察：原爆被害から放射線災害に向けて」第 3 回　放射線災害・医科学研究拠点カンファランス，2018 年 6 月 2 日（土）13：00 ～ 18：00　長崎大学熱帯医学研究所グローバルヘルス研究棟 1 階大セミナー室　分類 3　放射線災害の社会影響と放射線防護（演題 16）
5）［報告］久保田明子・杉原清香・田代 聡「原爆記録映画「広島・長崎における原子爆弾の影響」について：医学調査映像を中心に」第 59 回　原子爆弾後障害研究会（長崎原子爆弾後障害研究会　主催）2018 年 6 月 3 日（日）演題 1 ～ 5（09：05～09：55）［演題 4］，長崎原爆資料館
6）［報告］久保田明子「被爆資料をめぐる民衆思想」第 87 回　2018 年夏　民衆思想研究会（広島），2018 年 8 月 25 日（土），合人社ウェンディひと・まちプラザ
7）［ポスター］Iida, K. and A. Kubota.“Medical research into effects of A-bomb exposure in Hiroshima in the 1940s - 1970s at Atomic Bomb Casualty Commission, Hiroshima University, and Research Institute for Radiation Biology and Medicine,” *The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science: Cooperative Wisdom Among Communities for Disaster Preparedness and Response*, Fukushima Medical Univ., Fukushima, Jan. 13-14, 2019. (poster)
8）［報告］久保田明子「広島の原爆被害に関する初期の医学研究への取り組み：広島大学医学部および原爆放射線医科学研究所を中心に」第 4 回広島医史学研究会・岡山医学史研究会合同学術集会, 2019 年 1 月 26 日（土）広島大学　医学部第一講義室

重1-1
NBS1 タンパク質による DNA 損傷応答制御機構に関する研究

研究組織

共同研究代表者：田内　広
（茨城大学理学部：教授）
共同研究者：坂本　裕貴
（茨城大学理学部：研究員）
受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、ナイミーヘン症候群（NBS）の原因タンパク NBS1 が制御する DNA 損傷応答経路と、NBS1 タンパクの機能ドメインに着目し、NBS1 と DNA 損傷修復との関係を詳細に解析することを目的としている。NBS1 は、RAD50 および MRE11 と複合体（MRN 複合体）を形成し、放射線照射による DNA 二重鎖切断（DSB）形成に伴う複合体の局在および修復活性の制御を行うのみならず、DNA 損傷を受けた細胞のアポトーシスや細胞周期チェックポイントなど多様な応答経路を制御しており、これらの制御は損傷の程度によって変化する可能性があることが示唆されている。損傷量と NBS1 機能との関係を明らかにできれば、細胞が持つ放射線損傷応答の仕組みが明らかになるだけでなく、がん放射線治療効果の改善へも展開が期待できると考えている。今年度は、NBS1 機能が体細胞突然変異の誘発にどう関わるのかを解析する条件設定に取り組んだ。具体的には、これまでに樹立した部位特異的 DSB 導入系を用い、NBS1 が持つ機能ドメインが DSB 誘発突然変異の質にどう影響するのかを解明するための実験デザインを検討した。その結果、transient な NBS1 発現を利用した系を使って安定したデータが取得できるようになったので、次年度以降は設定した実験条件による研究を進める予定である。

発表論文

なし

重1-2
悪性グリオーマ細胞の放射線感受性の検討

研究組織

共同研究代表者：濱　聖司
（広島大学医歯薬保健学研究科 脳神経外科学：研究員）
共同研究者：栗栖　薫
（広島大学医歯薬保健学研究科 脳神経外科学：教授）
高安　武志
（広島大学医歯薬保健学研究科 脳神経外科学：医員）
碓井　智
（広島大学医歯薬保健学研究科 脳神経外科学：医員）
露口　冴
（広島大学医歯薬保健学研究科 脳神経外科学：大学院生）
受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、悪性グリオーマ細胞に対し、放射線照射と細胞周期、細胞死との関連性を明らかにすること、ならびに、悪性脳腫瘍に対する中性子捕捉療法の開発研究の過程で問題となる、γ線による細胞障害性を明らかにすることを目的として、悪性グリオーマ培養細胞に対して放射線照射を行った。その後、細胞周期調節因子である p16 遺伝子発現アデノウイルスベクターを感染させ、コロニー法などを行って、予備実験を行った。同時に中性子捕捉療法の基礎的研究として、大阪大学核物理学研究所において中性子照射実験も行い、混入γ線と培養細胞との関連性について検討を行った。

悪性グリオーマ培養細胞に対して p16 遺伝子発現アデノウイルスベクターを感染させて細胞周期を G1-S 期で停止させた後の放射線感受性の変化について、γ線照射、ならびに中性子照射を行って解析し、学会発表も行った（第 15 回中性子捕捉療法学会学術大会．濱，露口　2018 年 9 月 1 日，北海道）。

平成 31 年度も照射実験を繰り返し、研究を進めていく予定である。

発表論文

特にありません

重1-3
ゲノム損傷修復の心血管疾患発症における分子機構に関する研究

研究組織

共同研究代表者：石田　万里
（広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 心臓血管生理医学：准教授）

共同研究者：石田　隆史
（福島県立医科大学循環器内科学：教授）

坂井　千恵美
（広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 心臓血管生理医学：助教）

受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、被爆者の追跡調査と早老症の病態をヒントに、ゲノム損傷・修復異常と動脈硬化等の心血管疾患との関連を明らかにすべく実施している。ゲノム損傷に対する修復機能に異常をもつ遺伝子改変マウス（Ku80 ノックアウトマウス）と動脈硬化発症マウスを交配させた遺伝子二重改変マウスを用いた実験より、DNA 損傷の蓄積が動脈硬化を増悪させること、その機序としてゲノム損傷の蓄積により血管の構成細胞が老化し炎症が惹起されることが示唆された。今後はより詳細な炎症惹起メカニズムを探索する。

また、この現象を基盤に動脈硬化のバイオマーカーを確立する目的でヒト単核球を用いたゲノム損傷評価法を確立し、本評価法が喫煙のリスクや CT 被ばくの影響を敏感に関知できることを明らかにした。さらに動脈硬化の診断、動脈硬化リスクの総合評価における有用性を検討中である。

発表論文

1．Sakai C, Ishida M, Ohba H, Yamashita H, Uchida H, Yoshizumi M, Ishida T. Fish oil omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuate oxidative stress-induced DNA damage in vascular endothelial cells. PLoS One. 12(11):e0187934, 2017

2．Fukumoto W, Ishida M, Sakai C, Tashiro S, Ishida T, Nakano Y, Tatsugami F, Awai K. DNA damage in lymphocytes induced by cardiac CT and comparison with physical exposure parameters. Eur Radiol. 27(4):1660-1666, 2017

3．Andi Ariyandy, Chiemi Sakai, Mari Ishida, Ryusei Mizuta, Kiyoshi Miyagawa, Satoshi Tashiro, Aiko Kinomura, Koji Hiraaki, Keitaro Ueda, Masao Yoshizumi, Takafumi Ishida. XRCC3 polymorphism is associated with hypertension-induced left ventricular hypertrophy. Hypertens Res. 41:426-434, 2018

4．Shi L, Fujioka K, Sakurai-Ozato N, Fukumoto W, Satoh K, Sun J, Awazu A, Tanaka K, Ishida M, Ishida T, Nakano Y, Kihara Y, Hayes CN, Aikata H, Chayama K, Ito T, Awai K, Tashiro S. Chromosomal Abnormalities in Human Lymphocytes after Computed Tomography Scan Procedure. *Radiat Res.* 190:424-432, 2018

重1-4
細胞ストレスに対する小胞体機能変化の解析

研究組織

共同研究代表者：今泉　和則
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：教授）
共同研究者：金子　雅幸
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：准教授）
浅田　梨絵
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
岡元　拓海
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：研究員）
前岡　侑二郎
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
呉　艷
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
尾﨑　陽介
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
蔡　龍傑
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
郭　暁鵬
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
車　王
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：研究生）
谷田　有衣
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：技術補佐員）
齋藤　敦
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：准教授）
松久　幸司
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
受入研究代表者：長町　安希子
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究課題は、細胞に対する様々な環境ストレスが小胞体機能へ与える影響を検討し、またその際のストレス応答経路の分子機構を明らかにする目的で行った。今年度は次の２点の研究を行った。(1)X 線照射による DNA 損傷応答機構における小胞体機能について解析した。初代培養アストロサイトに対して X 線照射処理を行うと細胞老化が生じるが、OASIS 遺伝子を欠失したアストロサイトでは同様の処理を行うと老化した細胞が野生型と比較して減少しており OASIS がアストロサイトの細胞老化に重要であることが示された。現在その詳細な分子機構を検討している。(2) Ⅱ型ムコ多糖症の原因となる iduronate 2-sulfatase（IDS）変異体タンパク質は折畳み不全タンパク質と認識され小胞体関連分解を受けることで機能を喪失する。変異 IDS の細胞内代謝の詳細を解析するとともに小胞体関連分解から回避させる方法を確立した。

発表論文

Osaki Y, Saito A, Kanemoto S, Kaneko M, Matsuhisa K, Asada R, Masaki T, Orii K, Fukao T, Tomatsu S, Imaizumi K.: Shutdown of ER-associated degradation pathway rescues functions of mutant iduronate 2-sulfatase linked to mucopolysaccharidosis type II. ***Cell Death & Disease***, 9(8): 808, 2018.

重1-5
DNA 損傷修復・応答因子の時系列解析

研究組織
共同研究代表者：矢野　憲一
（熊本大学パルスパワー科学研究所：教授）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくにより誘導された DNA 二重鎖切断は、細胞の持つ DNA 損傷修復能により除去される。しかしながら、細胞の持つ DNA 損傷修復能を超えて DNA 損傷が誘発された場合には、生成した DNA 損傷を全て修復することができず、未修復のまま残されるものが出てくる。このような、残存損傷部位では、DNA 損傷応答も持続し、DNA 損傷応答因子の集積をともなう DNA 損傷情報の増幅の場となっていることが明らかになっている。このような残存損傷は、何らかのチャンスに誤修復の原因ともなり得ることから、細胞にとってはそのまま放置すべきではない DNA 損傷のはずである。そこで本共同研究では、残存損傷が DNA 損傷修復の場として機能しているのかどうかを明らかにすることを目的とする。これまでに DNA 損傷応答解析のためのライブイメージングシステムを熊本大学に導入し、349 nm UV パルスレーザーによる DNA 損傷の誘導と、EGFP タグのついたタンパク質の損傷部位への集積のリアルタイム解析や、FRAP 法による生細胞中の核内タンパク質の分子動態解析を行うためのセットアップを行ってきた。本年度は、細胞核内の様々な過程に関与することが知られている DNA Topoisomerase IIB（Top2B）に着目して研究を実施し、Top2B が損傷部位に速やかに集積すること、Top2 阻害剤 ICRF-187 や ICRF-193 で細胞を処理すると Top2B の核内での流動性が著しく低下することなどを明らかにしてきた。今後は Top2B が DNA 損傷部位へと集積する分子機構と、損傷修復への関与について検討を行う予定である。

発表論文

Keiko Morotomi-Yano, Shinta Saito, Noritaka Adachi, Ken-ichi Yano.
Dynamic behavior of DNA Topoisomerase II beta in response to DNA double-strand breaks. *Scientific Reports* Vol 8, Article number 10344 pp 1-14.（2018 年 7 月）

重1-6
放射線誘発突然変異の成立過程における、修復が困難な DNA 損傷の役割

研究組織
共同研究代表者：野田　朝男
（放射線影響研究所分子生物科学部：部長）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくにより誘導された DNA 損傷が生体影響の基盤となっていることは明らかである。しかしながら、被ばくから時間を経て起こる突然変異や細胞の変化、組織の病変成立メカニズムはほとんど理解されていない。本研究では、被ばく後長期にわたり細胞内に残存する DNA 損傷（修復不能な DNA 損傷）が細胞生理に及ぼす影響を解析した。G0 期ヒト正常線維芽細胞はきわめてアポトーシス耐性であり、10-20Gy の X 線照射 1 ヶ月後にはすべての細胞が修復不能な DNA 損傷を持つに至る。これらの細胞において特異的に発現する遺伝子群を探索した結果、数種類の遺伝子が同定された。これらの中から、ヒストン制御タンパク質、転写因子関連タンパク質を選別し、それらの放射線応答について解析した。その結果、ATM 依存性のリン酸化を受ける可能性を有する新規タンパク質が複数種得られた。これらのタンパク質のリン酸化部位に特異的に反応する抗体を作成し、放射線被ばく後の細胞内でのリン酸化反応動態とその局在を解析した。クロモドメインを有するタンパク質は、胎児発生初期に発現し、放射線に応答する構造を持つ転写因子と考えられた。核膜孔タンパク質に類似構造を持つものも得られた。今後はこれらの因子の放射線障害における機能について解析を進める。

発表論文

論文準備中

重1-7
ヒストンH2AZユビキチン化のゲノム安定性維持における機能の解明

研究組織

共同研究代表者：廣田　耕志
（首都大学東京理工学研究科：教授）

受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

申請者はRNF4というスモ化されたタンパク質をさらにユビキチン化する修飾酵素の研究を行い、ゲノム安定維持に必須の役割を果たしていることを報告している。この酵素の標的分子を質量分析により解析し、ヒストンH2AZを同定した。RNF4によるヒストンH2AZのユビキチン化が、放射線によるDNA損傷に応答し誘導され、このタンパク質の量的制御に関わる可能性を示唆した。今後その制御メカニズムや他のヒストンへの影響、どのようにヒストンの量的変化が修復やチェックポイントに関与するのか、など調査する。

発表論文

1．Senmatsu S, Asada R, Abe T, Ohta K, Hoffman CS and Hirota K., lncRNA transcriptional initiation induces chromatin remodeling within a limited range in the fission yeast *fbp1* promoter ***Scientific Rep. in press*** (2019)

2．Umeda M, Tsunekawa C, Senmatsu S, Asada R, Abe T, Ohta K, Hoffman CS, Hirota K Histone-chaperone Asf1 is required for the establishment of repressive chromatin in Schizosaccharomyces pombe fbp1 gene repression. ***Mol Cell Biol*** 38, 18 (2018)

3．Ooka M, Abe T, Cho K, Koike K, Takeda S, Hirota K Chromatin remodeler ALC1 prevents replication-fork collapse by slowing fork progression. ***PLoS One*** 13: e0192421 (2018)

4．Nakazato A, Kajita K, Ooka M, Akagawa R, Abe T, Takeda S, Branzei D, Hirota K SPARTAN promotes genetic diversification of the immunoglobulin-variable gene locus in avian DT40 cells. ***DNA Repair (Amst)*** 68: 50-57 (2018)

5．Adachi A, Senmatsu S, Asada R, Abe T, Hoffman CS, Ohta K, Hirota K Interplay between chromatin modulators and histone acetylation regulates the formation of accessible chromatin in the upstream regulatory region of fission yeast fbp1. ***Genes Genet Syst*** 92: 267-276 (2018)

6．Abe T, Ooka M, Kawasumi R, Miyata K, Takata M, Hirota K, Branzei D Warsaw breakage syndrome DDX11 helicase acts jointly with RAD17 in the repair of bulky lesions and replication through abasic sites. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 115: 8412-8417 (2018)

7．Abe T, Kawasumi R, Giannattasio M, Dusi S, Yoshimoto Y, Miyata K, Umemura K, Hirota K, Branzei D AND-1 fork protection function prevents fork resection and is essential for proliferation. ***Nat Commun*** 9: 3091 (2018)

重1-8
転写依存的 DNA 鎖切断修復の解析

研究組織
共同研究代表者：倉岡　功
（福岡大学理学部化学科：教授）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線は生物に損傷 DNA を与える。この損傷は DNA ポリメラーゼによる複製に影響を与え、最終的に細胞に突然変異の誘発および細胞死を導く。しかしながら、放射線により生じる損傷、例えば DNA 鎖切断などは、DNA ポリメラーゼのみならず、RNA ポリメラーゼをも阻害する。この研究は、電離放射線により生じる DNA 鎖切断が転写伸長機構にその停止および転写産物の異常を与えるかを解析することを目的としている。

そこでまず電離放射線により生じる DNA 鎖切断の原因損傷として、クラスター DNA 損傷がどのように二本鎖 DNA 切断を生じるのかを解析することにした。現在、クラスター DNA 損傷の一部である 8-オキソグアニンおよび AP 部位からの DNA 切断を観察する実験系を作製している。

今後は、作製した新規 DNA 基質にどのようなタンパク質が機能し、DNA 切断を導くのかを明らかにし、そこに機能する転写の影響を試験管内実験で明らかにしていく予定である。

発表論文

1：Sonohara Y, Yamamoto J, Tohashi K, Takatsuka R, Matsuda T, Iwai S, Kuraoka I. Acetaldehyde forms covalent GG intrastrand crosslinks in DNA. Sci Rep. 2019 Jan 24;9(1):660. doi: 10.1038/s41598-018-37239-6.

2：Yukutake M, Hayashida M, Shioi Aoki N, Kuraoka I. Oligo swapping method for in vitro DNA repair substrate containing a single DNA lesion at a specific site. Genes Environ. 2018 Nov 12;40:23. doi: 10.1186/s41021-018-0112-5.

3：Ito S, Shiraishi M, Tsuchihashi K, Takatsuka R, Yamamoto J, Kuraoka I, Iwai S. Fluorescence detection of DNA mismatch repair in human cells. Sci Rep. 2018 Aug 15;8(1):12181. doi: 10.1038/s41598-018-30733-x.

重1-9
細胞内環境に特有のゲノム損傷修復関連反応の分子機構解析

研究組織
共同研究代表者：松永　司
（金沢大学医薬保健研究域薬学系：教授）
共同研究者：若杉　光生
（金沢大学医薬保健研究域薬学系：准教授）
上田　将信
（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科：大学院生）
川原　弘明
（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科：大学院生）
河合　秀彦
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：准教授）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

我々は、細胞内環境での高次なゲノム損傷修復反応を理解するために、1）ゲノム損傷修復因子の不安定化を誘導する低分子化合物の機序解明、2）超高感度 DNA 損傷検出系で発見した新規ゲノム損傷修復反応の解析、3）G0/G1 期に特徴的な DNA 損傷応答反応の解析、に取り組んでおり、本共同研究では siRNA ライブラリースクリーニングを用いて各反応で働くキー因子の同定を試み、各々のメカニズム解析を行ってきた。

その結果、1）において、ヌクレオチド除去修復必須因子（XPB、ERCC1）を分解誘導する 2 種類の低分子化合物の作用機序の解明に大きな進展があった。昨年度までで両反応に関わる E3 リガーゼの同定に成功していたが、さらに XPB の分解反応において CDK7 のキナーゼ活性、および XPB の Ser90 が重要な役割を担うことを明らかにした（Ueda et al., 2019）。今後は、各化合物の直接的ターゲットの同定など未解決の課題に取り組み全容解明を目指すとともに、検討中のがん治療への応用についてもさらなる展開を図りたい。

発表論文

・Ueda, M., Matsuura, K., Kawai, H., Wakasugi, M. and Matsunaga, T. (2019). Spironolactone-induced XPB degradation depends on CDK7 kinase and SCF^{FBXL18} E3 ligase., Genes Cells, in press.

・Tsuda, M., Ogawa, S., Ooka, M., Kobayashi, K., Hirota, K.,

Wakasugi, M., Matsunaga, T., Sakuma, T., Yamamoto, T., Chikuma, S., Sasanuma, H., Debatisse, M., Doherty, A. J., Fuchs, R. P. and Takeda, S. (2019). PDIP38/PolDIP2 controls the DNA damage tolerance pathways by increasing the relative usage of translesion DNA synthesis over template switching., PLoS One, 14 (3), e0213383.

重1-10
家族性乳癌における DNA 修復能測定法の開発

研究組織

共同研究代表者：田中　彩
（長崎大学腫瘍外科：医員）

共 同 研 究 者：矢野　洋
（長崎大学腫瘍外科：講師）

受入研究代表者：光武　範吏
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

家族性乳癌の原因遺伝子としては BRCA1/2 がよく知られており、これらの遺伝子機能の欠損で、DNA 相同組み換え修復に障害が生じることが分かっている。そこで本研究では、乳癌細胞における DNA 修復能、特に相同組み換え能を直接測定できる実験系の開発を行うことを目的としている。今年度は、DNA 修復能の評価に G2 期における 53BP1 フォーカスを対象とした免疫蛍光染色法を用いる評価系を確立し、これにオラパリブなどの PARP 阻害剤と BRCA に対する siRNA を使用して解析手法の精度を確認した。今後、これまでに試した解析手法を比較し、最適化していく予定である。

現在、細胞株でのおおよその相同組み換え能を直接測定できている。また同時に、引き続き若年性乳癌、家族歴を認める乳癌症例の手術検体から細胞培養を行い、症例を蓄積している。

発表論文

なし

重1-11
RNA 編集酵素 ADA1 の関与する DNA 修復機構の解明

研究組織

共同研究代表者：有吉　健太郎
（弘前大学被ばく医療総合研究所：助教）
受入研究代表者：山内　基弘
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

ADAR1 タンパク質が DNA 二重鎖切断部位の修復に関与しているかを検証するため、正常ヒト細胞 HDFn に siControl（siCont）処理した対照細胞、及び siADAR1 によって ADAR1 をノックダウンした siADAR1 処理細胞に 2Gy の X 線を照射したのち、DNA 二重鎖切断損傷の継時的な定量化を行なった。蛍光免疫染色により DNA 二重鎖切断損傷マーカーである γH2AX 及び 53BP1 フォーカスを検出し、各フォーカスの数的変化を比較したところ、siCont 処理した対照細胞と比較して、siADAR1 処理細胞においては、時間とともにフォーカス数が減少せず、対照細胞よりも有意に高い頻度でみられた。また、siCont 処理細胞、及び siADAR1 処理細胞の両細胞に 1Gy～4Gy の X 線を照射し、コロニー形成法により放射線感受性試験を行ったところ、siADAR1 処理細胞では対照細胞と比べて高い放射線感受性を示した。次に、ADAR1 タンパク質の DNA 二重鎖切断部位への集積性を調べるため、タモキシフェン誘導体 4-OHT を処理することによって DNA 二重鎖切断を誘導することが可能な HT1080-Ippo1 を使用し、γH2AX 及び 53BP1 フォーカスと ADAR1 の局在を調べた。4-OHT を処理した際、γH2AX 及び 53BP1 フォーカスが出現し、かつそれぞれのフォーカスに ADAR1 も共局在することが判明した。さらに、クロマチン免疫沈降法を用いて、ADAR1 の DNA 切断部位への集積性を検討した。4-OHT 処理した HT1080-Ippo1 と未処理の細胞を ADAR1 抗体を用いて免疫沈降し、IPPo1 カッティングサイトのプライマーを用いて PCR を行なったところ、4-OHT 処理細胞ではクリアなバンドがみられた。これらの結果から、ADAR1 タンパク質は DNA 二重鎖切断部位に集積していると考えられる。今後、DNA 二重鎖切断部位由来の RNA の存在を確認することと、その RNA が ADAR1 によって編集されている可能性を調べる予定である。

発表論文

なし

重1-12
動物モデルを使った放射線により誘発する循環器疾患の研究

研究組織

共同研究代表者：高橋　規郎
（放射線影響研究所：顧問）
共同研究者：村上　秀子
（放射線影響研究所・分子生物科学部：来所研究員）
受入研究代表者：稲葉　俊哉
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
受入研究者：長町　安希子
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

≪研究内容≫　放射線被曝が循環器疾患と関係することは、原爆被爆者集団などの疫学データから示唆されている。しかし、核関連施設の作業者などから得た低線量・点線量率放射線被曝における結果には矛盾も含まれる。更に、原爆被爆や核関連施設で作業に従事すること等によりもたらされる精神的ストレスでも循環器疾患のリスクは上がるなど、交絡因子および修飾因子の存在が問題を複雑にしている。我々はモデル動物実験を行い、被曝が循環器疾患のリスクにおよぼす影響を検証している。先行研究で実施した、易脳卒中発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）に放射線（0.25Gy）を一括照射した実験では、照射群で非照射群に比べて脳卒中発症時期は有意に早期化していた。平成 28 年度に、このプロジェクトで行った、0.1Gy を照射した SHRSP では、発症時期の早期化の有意性は境界領域であった。（$p = 0.056$）これに対して、平成 29 年度において 0.05Gy を一括照射した場合を検証したところ、早期化は全く認められなかった。そこで、平成 30 年度では 0.075Gy を照射した SHRSP を用いて、早期化の有無を検証した。本プロジェクトでは、線量率の変化に伴う循環器疾患の発症リスクの変化を観る研究も並行して実施している。平成 29 年度において、原医研の低線量率照射装置を用いて、0.05Gy/ 日および 0.1Gy/ 日の線量率で集積線量が 0.5Gy および 1Gy になるまで SHRSP に照射した。一括照射の実験と同様に脳卒中の発症時期を指標として放射線の影響を調べたところ、一括照射では認められた脳卒中発症時期の早期化は全く認められなかった。そこで、前年度と同一の条件で実験を行い、結果の再現性を平成 30 年度では検証した。

≪研究結果≫　0.075Gy の放射線を一括照射した SHRSP では、0.05Gy 照射した群と同様に脳卒中発症時期の早期化は、全く認められなかった。この結果は、0.1Gy 近辺にしきい値が存在する可能性を示唆した。低線量率放射線を照射した SHRSP を用いた実験では、いずれの群においても非照射群と比較して、発症時期の早期化は認められなかった。この結果は、線量率が循環器疾患の発症リスクに顕著に影響をするという、平成 29 年度に得られた結果に再現性があることを示した。

≪今後の展望≫　上記のように、一括照射の場合には、脳卒中発症時期を早める放射線量には、しきい値が存在する可能性が想定された。しきい値の前後で、どのような変化が生じているかを、種々のバイオマーカーを用いることにより明らかにすることにより、どのような機序で放射線が脳卒中発症と相関するかについての重要な手がかりを提示できるかもしれない。一方、線量率の変化は、放射線と脳卒中発症時期の関係に顕著な影響をおよぼすことが確認された。今後、なぜ線量率が低い放射線を照射した SHRSP では、比較的高線量率放射線を照射した場合には観察された脳卒中症状の発症時期の早期化が認められないのかの原因を究明することが求められている。

これらの結果は、福島原発の事故により被曝した作業員や住民への福祉行政の一助となると期待している。

発表論文

なし

重1-13
低酸素環境下におけるエピゲノム変化とゲノム損傷応答の解析

研究組織

共同研究代表者：末岡　榮三朗
（佐賀大学医学部臨床検査医学講座：教授）
共同研究者：佐藤　明美
（佐賀大学医学部臨床検査医学講座：助教）
中村　秀明
（佐賀大学医学部臨床検査医学講座：助教）
受入研究代表者：谷本　圭司
（広島大学原爆放射線医科学研究所：所内講師）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、低酸素環境下がん細胞のエピゲノム制御がゲノム損傷応答に与える影響を明らかにして、放射線増感法や分子標的治療法を開発することを目的として開始されました。

低酸素環境下における遺伝子発現制御において、最も重要な転写因子の一つ *EPAS1*（*HIF2A*）遺伝子、さらに、iPS 細胞誘導因子として同定された低酸素応答性転写因子 *GLIS1* 遺伝子発現調節に関わる分子機構の解明に取り組みました。さらに、5azaC による DNA メチル化阻害による *EPAS1* 遺伝子、*GLIS1* 遺伝子発現の増加を確認し、同遺伝子発現制御にエピゲノム制御が重要な役割を果たしている可能性を見出しました。

現在、これら DNA メチル化状態の変化によって制御される、EPAS1 および GLIS1 発現・機能変化が、放射線や抗がん剤治療の感受性とも関係する可能性など、詳細な検討が進行中です。

発表論文

論文準備中

重1-14

Development of methods for complex and mobile screening studies of microcirculation vessels and sensory sensitivity of visual system of the population living in the radiation polluted areas

Research Organization

Representative Joint Researcher: A.KUBARKO (Professor of Human Physiology Department, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus)

Joint Researchers: V. FIRAGO (Associate professor of the Department of Quantum radiophysics and Optoelectronics, Belarusian State University, Minsk, Belarus); S. LISENKO (Associate professor of the Department of Quantum radiophysics and Optoelectronics, Belarusian State University, Minsk, Belarus); I. STETSKO (Head of Data-Measuring Systems Laboratory, Department of Informatics and Computer Systems, Belarusian State University, Minsk, Belarus); A.ANISIMOV (Postgraduate student of Human Physiology Department, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus); E.BUR (Postgraduate student of Human Physiology Department, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus); J.TAKAHASHI (Assistant Professor: Center for International Collaborative Research, Nagasaki University)

Representative Resident Researcher: N. HAYASHIDA (Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results and Prospects of Study

The relative vessel volume (RVV) of the hand (thenar tissues) was estimated by the analysis of the results of spectroscopic measurements (mini-spectrometer Hammamatsu, Japan). The measurement was performed in the modeled conditions of the restriction of arterial inflow and blockade of venous outflow. The studied group consisted of 35 healthy individuals from 18 to 29 y.o. The cuff for measuring the arterial pressure was placed on the shoulder of the examined person. With the increase of external pressure on the brachial vessels the venous outflow was stepwise decreased and totally blocked. In response to such changes of hemodynamics the RVV gradually increased, reaching 2,2 % (1,72-2,60), compared to the initial RVV – 0,67% (0,532-0,900). In 3 minutes after restoration of hemodynamics the RVV returned to the initial values 0,65% (0,523-0,793). These changes reflect the reaction of microcirculatory vessels in the changed conditions of hemodynamics, caused by the compression of proximal vessels.

Presented papers

1. A.I. Kubarko, V.A. Firago. Physiological Evaluation of Spectrometry Results of Oxyhemoglobin Content and Response of Microvessels to Hemodynamic Changes. Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks. 2018, vol. 2, № 2, pp. 358–363.
2. «Reaction of tissue vessels and oxy-hemoglobin content in the models of hemodynamics disturbances» Bur E.A., Kubarko A.I., N.Hayashida, J.Takahashi, Firago, V.A. - Materials For XII International Conference On Hemorheology And Microcirculation 1–3 July 2019 Yaroslavl, Russia

重1-15
機械学習を用いたゲノム損傷修復に関する画像解析

研究組織

共同研究代表者：斉藤　典子
（がん研究会がん研究所：部長）

共同研究者：立和名　博昭
（がん研究会がん研究所：研究員）

酒田　祐佳
（がん研究会がん研究所：研究助手）

受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

細胞核構造は、細胞の種類で変化し、臨床病理においては、がんなど疾患の確定診断のよい指標とされてきた。特にリボソーム合成の場である核小体は、細胞の恒常性維持、DNA 損傷を含むストレス応答などにも関わり、がんにおいて特徴的な形態変化を示す。

本研究では、機械学習により画像を解析するアルゴリズムであるウィンチャーム（wndchrm）を用いて、核小体形態の定量解析を行った。HeLa 細胞に、核小体の構成因子に対する様々な siRNA で処理した。その後、核小体のマーカー蛋白質ヌクレオフォスミンに対する抗体を用いて免疫染色を行い、核小体を可視化した。その結果、特異的な一群の核小体タンパク質 RPL をノックアウトすると、核小体の形態が変化することがわかった。変化の度合いと方法性はウインチャームにより定量し、画像プロファイリングを行った。

今後、RPL タンパク質が核小体の形態と機能にどのように関わるかを明らかにする。特に、核小体が液相分離という現象で形成されていることとの関連を調べる。

発表論文

Yamamoto, T. #, Sakamoto1,C. #, Tachiwana, H., Kumabe, M., Matsui, T., Yamashita, T., Shinagawa, M., Ochiai, K., Saitoh, N.*, Nakao, M.* Endocrine therapy-resistant breast cancer model cells are inhibited by soybean glyceollin I through Eleanor non-coding RNA. Sci. Rep 8:15202, 2018

Takagi, M., Ono, Y., Natsume, T., Sakamoto, C., Nakao, M., Saitoh, N., Kanemaki, M.T., Hirano, T. and Imamoto, N. Ki-67 and condensins support the integrity of mitotic chromosomes through distinct mechanisms. J. Cell Sci, 131(6), 2018.

重1-16
紫外線誘発 DNA 損傷の修復に関わるクロマチン構造制御

研究組織

共同研究代表者：菅澤　薫
（神戸大学バイオシグナル総合研究センター：教授）

共同研究者：横井　雅幸
（神戸大学バイオシグナル総合研究センター：准教授）

酒井　恒
（神戸大学バイオシグナル総合研究センター：助教）

日下部　将之
（神戸大学バイオシグナル総合研究センター：学術研究員）

受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

哺乳類のヌクレオチド除去修復（NER）の開始段階で働く XPC などの DNA 損傷認識因子とクロマチン構造関連因子の相互作用の解析を通して、効率的な DNA 修復を保障するクロマチン構造制御の分子基盤を理解することを目的として研究を進めた。昨年度までの研究で、XPC を含むタンパク質複合体の構成成分の同定及び局所紫外線照射部位への XPC の集積に影響を与える siRNA のスクリーニングにより、NER の損傷認識におけるヒストンメチル化酵素の関与が示唆されていたが、当該酵素の発現抑制が紫外線誘発 DNA 損傷の修復速度を低下させることが明らかになった。さらに、当該酵素は XPC や DDB2 に依存せずに局所紫外線照射部位にリクルートされ、実際にヒストンのメチル化を誘導することが蛍光免疫染色により示された。以前の結果と合わせると、DNA 損傷部位の近傍におけるヒストンの脱アセチル化やメチル化を含むクロマチン構造変化の誘導が XPC を積極的に呼び込み、これにより DNA 損傷認識とそれに続く修復が促進されている可能性が考えられる。

今後は、細胞の局所紫外線照射部位におけるヒストン修飾と XPC の局在を超解像顕微鏡等を用いて詳細に比較するとともに、損傷 DNA と精製ヒストンにより再構成したクロマチン基質を用いた無細胞 NER 反応系においてヒストン修飾の機能の解析を試みる予定である。

発表論文

Kusakabe, M., Onishi, Y., Tada, H., Kurihara, F., Kusao, K., Furukawa, M., Iwai, S., Yokoi, M., Sakai, W., and Sugasawa, K. (2019) Mechanism and regulation of DNA damage recognition in nucleotide excision repair. Genes Environ. 41: 2.

重1-17
公共データベースを活用した低酸素環境下における放射線応答トランスクリプトーム解析

研究組織
共同研究代表者：坊農　秀雅
（情報・システム研究機構ライフサイエンス統合データベースセンター：特任准教授）
共同研究者：小野　浩雅
（情報・システム研究機構ライフサイエンス統合データベースセンター：特任助教）
受入研究代表者：谷本　圭司
（広島大学原爆放射線医科学研究所：所内講師）

研究内容・研究成果・今後の展望等

低酸素環境下におけるゲノム損傷応答の分子機構を解明するために、公共データベースにある網羅的遺伝子解析（マイクロアレイや次世代シークエンサー）データから、集合知を利用した手法により関連遺伝子・因子を選別・解析し、ゲノム損傷応答機構の全体像の描出を試みた。

まずは、公共遺伝子発現データベースから、低酸素環境下における遺伝子発現マイクロアレイ解析データを抽出し、それぞれの解析に用いられた材料、実験条件などの情報を検討し、実験条件の揃ったデータを選別した。それらの登録データから低酸素刺激に応答し発現が変動する遺伝子群を抽出し、比較検討した。その結果、低酸素環境下がん細胞においてiPS細胞誘導に関わる転写因子 *GLIS1* 遺伝子発現が増加している様子が明らかとなった。さらに、乳がん患者予後と臨床検体マイクロアレイデータベース（Kaplan-Meier Plotter）による *GLIS1* 発現と乳がん患者予後解析を行った。その結果、乳がん患者を *GLIS1* 発現の高い群と低い群に分けた場合、乳がん患者全体およびER陽性乳がん患者の予後には差異が認められなかったが、ER陰性乳がん患者において、GLIS1高発現群の予後（全生存期間）が明らかに不良（短い）であることが明らかとなった。

現在、分子機能解析結果、NGS解析を含めた公共データベースのさらなる集合知解析に加えて、論文作成中である。

発表論文

論文準備中

重1-18
放射線照射後の突然変異に関わるDNA二本鎖切断修復選択性の研究

研究組織
共同研究代表者：柴田　淳史
（群馬大学　大学院医学系研究科：研究講師）
受入研究代表者：山内　基弘
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線照射は様々な細胞傷害を誘発するが、その中でもDNA二本鎖の切断（DNA double strand break: DSB）は細胞の運命を決定しうる最も重篤な損傷である。近年、遺伝子をコードする転写活性部位におけるDSB修復に大きな注目が集まり、転写構造がその修復過程に果たす役割の重要性が明らかになりつつある。今年度では、Ku80、XLF、XRCC4にGFPを融合したタンパク質を発現するU2OS細胞を樹立した。また、超高解像度蛍光顕微鏡により、DNA損傷誘導レーザー照射部位に集積するGFP-Ku80を確認している。今後は、今回樹立した実験系を用いて、近年のトピックスである転写依存的DSB修復とNHEJ因子集積の関連性を明らかにする。

発表論文

1．Tiara Bunga Mayang Permata, Yoshihiko Hagiwara, Hiro Sato, Takaaki Yasuhara, Takahiro Oike, Soehartati Gondhowiardjo, Kathryn D. Held, Takashi Nakano and **Atsushi Shibata***, Base excision repair regulates PD-L1 expression in cancer cells, Oncogene, in press *Corresponding author

2．**Atsushi Shibata** and Penny Jeggo, A historical reflection on our understanding of radiation-induced DNA double strand break repair in somatic mammalian cells; interfacing the past with the present. International Journal of Radiation Biology , 10.1080/09553002, 2019.

3．Yoshihiko Hagiwara#, Takahiro Oike#, Atsuko Niimi#, Motohiro Yamauchi, Hiro Sato, Siripan Limsirichaikul, Kathryn D. Held, Takashi Nakano and **Atsushi Shibata*.** Clustered DNA double-strand break formation and the repair pathway following heavy-ion irradiation. Journal of Radiation Research, 10:1093, 2018 *Corresponding author

4．Takaaki Yasuhara*#, Reona Kato#, Yoshihiko Hagiwara, Bunsyo Shiotani, Motohiro Yamauchi, Shinichiro Nakada, **Atsushi Shibata*** and Kiyoshi Miyagawa*, Human Rad52 Promotes XPG-Mediated R-loop Processing to Initiate Transcription-Associated Homologous Recombination Repair. Cell, 175 (2):558-570, 2018. *Co-corresponding author

5．**Atsushi Shibata**, Penny Jeggo and Markus Lobrich, The pendulum of the Ku-Ku clock, DNA repair, 71:164-171, 2018.

6．Yoshihiko Hagiwara, Hiro Sato, Tiara Bunga Mayang Permata, Atsuko Niimi, Motohiro Yamauchi, Takahiro Oike, Takashi Nakano and **Atsushi Shibata***, Analysis of programmed death-ligand 1 expression in primary normal human dermal fibroblasts after DNA damage. Human Immunology, 79(8):627-631, 2018. *Corresponding author

重1-19
放射線照射によって生じるクラスターDNA二本鎖切断修復の解析

研究組織

共同研究代表者：萩原　慶彦
（群馬大学大学院医学系研究科：博士課程大学院生）

受入研究代表者：山内　基弘
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線照射は様々な細胞傷害を誘発するが、その中でもDNA二本鎖の切断（DNA double strand break: DSB）は細胞の運命を決定しうる最も重篤な損傷である。しかし一方で、どのようなDSB修復因子が、どの程度放射線照射後の細胞生存率に寄与するかについては未だ多くが明らかになっていない。申請者らは最新の知見をもとに、DSB修復に関わるタンパク質をターゲットとしたsiRNAライブラリーを独自に構築した。本年度は、U2OS細胞株に対して約50遺伝子のノックダウンを行い、2または6 Gy照射後、24、48、72時間後に細胞を固定し、DAPI染色を行った。DAPI染色画像により、微小核形成頻度を測定した結果、NHEJ遺伝子群は微小核頻度が低下、HR遺伝子群と細胞周期チェックポイント遺伝子群は微小核頻度が増加することを見出した。今後は、これらのDSB修復タンパク質をsiRNAにより減弱させた際の細胞生存率を明らかにする。さらにDSB構造との関連性について超高解像度傾向顕微鏡を用いて解明することで、放射線被爆および放射線治療時の細胞の遺伝子状態と細胞生存の関連性を明らかにする。

発表論文

1．Tiara Bunga Mayang Permata, **Yoshihiko Hagiwara**, Hiro Sato, Takaaki Yasuhara, Takahiro Oike, Soehartati Gondhowiardjo, Kathryn D. Held, Takashi Nakano and Atsushi Shibata*, Base excision repair regulates PD-L1 expression in cancer cells, Oncogene, in press *Corresponding author

2．**Yoshihiko Hagiwara#**, Takahiro Oike#, Atsuko Niimi#, Motohiro Yamauchi, Hiro Sato, Siripan Limsirichaikul, Kathryn D. Held, Takashi Nakano and Atsushi Shibata*. Clustered DNA double-strand break formation and the repair pathway following heavy-ion irradiation. Journal of Radiation Research,

10:1093, 2018 *Corresponding author

3．Takaaki Yasuhara*#, Reona Kato#, **Yoshihiko Hagiwara**, Bunsyo Shiotani, Motohiro Yamauchi, Shinichiro Nakada, Atsushi Shibata* and Kiyoshi Miyagawa*. Human Rad52 Promotes XPG-Mediated R-loop Processing to Initiate Transcription-Associated Homologous Recombination Repair. Cell, 175 (2):558-570, 2018. *Co-corresponding author

4．**Yoshihiko Hagiwara**, Hiro Sato, Tiara Bunga Mayang Permata, Atsuko Niimi, Motohiro Yamauchi, Takahiro Oike, Takashi Nakano and Atsushi Shibata*. Analysis of programmed death-ligand 1 expression in primary normal human dermal fibroblasts after DNA damage. Human Immunology, 79(8):627-631, 2018. *Corresponding author

重1-20
放射線照射により生じる核小体異常形成とリボソーム RNA 合成維持機構の研究

研究組織

共同研究代表者：Sangeeta Kakoti
（群馬大学大学院医学系研究科：博士課程大学院生）

受入研究代表者：山内　基弘
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線照射は様々な細胞傷害を誘発するが、その中でもDNA 二本鎖の切断（DNA double strand break: DSB）は最も重篤な損傷の一つである。ゲノム全体における DSB 修復研究が進む中で、次世代の研究テーマとして核内の特異的部位の DSB 修復と、その部位が機能欠失した場合の生物応答が必要となりつつある。そこで本研究では、核小体に局在するリボソーマル DNA に着目し、放射線照射後のリボソーマル DNA と、その生成産物リボソーマル RNA の合成量を検出し評価した。放射線照射後の核小体の形態異常を、核小体マーカーであるヌクレオリンの蛍光免疫染色により蛍光顕微鏡化で検出・測定した。リボソーマル RNA 合成量は、RNA を回収後、電気泳動およびサイバーグリーンの染色を行い、定量的に測定した。X 線照射を受けた HCT116 細胞では、ヌクレオリンの断片化が認められた。X 線照射によって誘発されたヌクレオリンの断片化は、p53 欠損によりさらなる増大が認められた。また、p53 欠損細胞では X 線照射後 72 時間の時点で、リボソーマル RNA 合成量の顕著な低下が認められた。以上のことから、p53 はリボソーマル DNA/RNA 代謝において保護的な役割を果たしていると考えられた。

発表論文

特になし（上記研究内容を Oncology Reports に投稿中）

重1-21
放射線ゲノムストレスへの応答と細胞分化制御を繋ぐ新規中心体パスウェイの解明

研究組織

共同研究代表者：猪子　誠人
（愛知医科大学 医学部 病理学講座：講師）

受入研究代表者：宮本　達雄
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究の目的は放射線に代表される DNA 損傷応答と細胞分化制御を繋ぐ新規パスウェイの探索に努めることである。特に分化増殖に伴って染色体サイクルと密に連動する中心体は、DNA 損傷応答の新規ハブとなる可能性があるが、微細構造ゆえに解析が遅れている。そのため、申請者保有の中心体分子群（猪子ら 2012JCB 等）の利活用によって、重点解析の対象とする。

昨年までに申請者は、階層分化を示す正常上皮初代培養法を昨年度確立した。さらに分化異常モデルとして複数のがん患者検体から細胞を単離培養した。これらの異常細胞からは、チェックポイント蛋白質の異常と中心体微小管の構築異常を同時に示すことが新たに確認できた。このことから染色体監視・中心体微小管・細胞分化の間に密接なパスウェイ相関が存在することが強く示唆された。しかし、中核分子の同定にはさらに綿密な見定めが必要と思われた。

そこで本年度は、解析対象パスウェイの追加・絞り込みを、正常細胞で行った。まず、保有する中心体分子群の中から、中心体足場蛋白質を機能同定した。申請者が上皮分化制御因子として 2008 年に報告した Albatross/FBF1 蛋白質は、中心体の主要動態である「線毛形成、中心小体複製、紡錘体形成」の全てに関わることが今回明らかになった（2018 Genes Cells）。

さらに本年度は発現解析も追加し、解析に資する中核分子を更に強化した。申請者は、まず初代正常培養上皮が幹細胞状態から分化する系を 4 種類の低分子化合物の操作によって確立した。この分化の前後でマイクロアレイによる発現比較を行ったところ、2 桁以上変動する mRNA および non-coding RNA を数 10 個得た。それらを大別すると、機能未知な non-coding RNA、膜タンパク（イオンチャネルを含む）、代謝酵素、シグナル伝達分子（転写制御に関わる）であった。

今後、これらの新規分化プローブ・中心体プローブを用い、分化制御に係る新規ストレス応答経路の導出、更にゲノム編集・放射線照射による生物学的効果の実証確認に努める。

発表論文

1：Inoko A*, Yano T, Miyamoto T, Matsuura S, Kiyono T, Goshima N, Inagaki M, Hayashi Y. Albatross/FBF1 contributes to both centriole duplication and centrosome separation. Genes Cells. 2018 Dec;23(12):1023-1042. (* Corresponding author)

重1-22
DNA 損傷修復における核内アクチンファミリーの機能

研究組織

共同研究代表者：原田　昌彦
（東北大学大学院農学研究科：准教授）
共 同 研 究 者：尾間　由佳子
（東北大学大学院農学研究科：ポスドク）
高橋　大輔
（東北大学大学院農学研究科：博士課程学生）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

DNA 損傷修復のプロセス進行には、クロマチン構造と細胞核の構造が密接に関与している。例えば、クロマチン構造変換複合体の DNA 損傷修復の関与が知られ、また出芽酵母核内で、修復困難な DNA 二重鎖切断部位は核膜近傍に移行することが観察されている。本研究では、クロマチンの主成分であるヒストン及び細胞核の機能構造形成に関与するアクチンファミリーに注目して解析を行った。その結果、核内のアクチンフィラメントの形成を変化させた場合に、DNA 損傷試薬に対する細胞の感受性が変化すること、アクチンファミリーのリン酸化がゲノム安定性維持に関与すること、ヒストンバリアント H2A.Z がゲノム安定性維持に関与することなどが示された。今後、核内アクチンの詳細な局在や、DNA ダメージに伴う変化などの解析を行う。クロマチン核内空間配置を決定する上で、細胞核構造－クロマチン相互作用は重要であり、その分子機構を明らかにすることにより、染色体転座などのメカニズムの一端が明らかにできることが期待される。

発表論文

Arimura Y, Ikura M, Fujita R, Noda M, Kobayashi W, Horikoshi N, Sun J, Shi L, Kusakabe M, Harata M, Ohkawa Y, Tashiro S, Kimura H, Ikura T, Kurumizaka H. Cancer-associated mutations of histones H2B, H3.1 and H2A.Z.1 affect the structure and stability of the nucleosome. Nucleic Acids Res. 46: 10007-10018 (2018)

Sun J, Shi L, Kinomura A, Fukuto A, Horikoshi Y, Oma Y, Harata M, Ikura M, Ikura T, Kanaar R, Tashiro S. Distinct roles of ATM and ATR in the regulation of ARP8 phosphorylation to prevent chromosome translocations. Elife. 7. e32222 (2018)

Fukuto A, Ikura M, Ikura T, Sun J, Horikoshi Y, Shima H, Igarashi K, Kusakabe M, Harata M, Horikoshi N, Kurumizaka H, Kiuchi Y, Tashiro S. SUMO modification system facilitates the exchange of histone variant H2A.Z-2 at DNA damage sites. Nucleus. 9: 87-94 (2018)

重1-23
DNA 損傷修復に対するクロマチン結合因子 BAF の役割

研究組織

共同研究代表者：原口　徳子
（情報通信研究機構 未来 ICT 研究所：主任研究員）

受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、DNA 損傷修復に対するクロマチン結合タンパク質 barrier-to- autointegration factor（BAF）の役割を知ることを目的とするものである。GFP-BAF を発現させた細胞に対して、細胞核の一部に放射線照射を行い、GFP-BAF の局在が、照射部位に集まるかどうかを検討したところ、放射線照射部位に集積しないという結果が得られている。さらに、ゲノム修飾タンパク質 RAD51 の核内ドメイン形成制御に SUMO 修飾システムが関与することが分かっていることから、BAF が、SUMO 修飾を介して、RAD51 の機能に影響を与える可能性を検討した。BAF が SUMO と結合するかどうかを、酵母の２ハイブリッドシステムを用いて検討した。その結果、BAF は、ヒト SUMO1 に結合するが、SUMO2 と SUMO3 には結合しないことが分かった。BAF への結合の有無を、様々な SUMO1 変異体を作成して検討したところ、SUMO1 全体におよぶ広い範囲に結合することが分かった。この結果は、BAF が、SUMO1 と結合することで、SUMO 修飾を制御する可能性を示唆している。今後は、BAF の SUMO1 結合が、RAD51 あるいは、その他の DNA 修復タンパク質の SUMO 化に関与するかを検討する。

発表論文

1．Matsuda A, Schermelleh L, Hirano Y, Haraguchi T, Hiraoka Y. (2018) Accurate and fiducial-marker- free correction for three-dimensional chromatic shift in biological fluorescence microscopy. *Scientific Reports*, 2018 May 15; 8(1):7583. doi: 10.1038/s41598-018-25922-7.

2．Iwamoto M, Mori C, Osakada H, Koujin T, Hiraoka Y, Haraguchi T. (2018) Nuclear localization signal targeting to macronucleus and micronucleus in binucleated ciliate *Tetrahymena thermophila*. *Genes to Cells*, 23(7) 568-579. 08 June 2018; doi: 10.1111/gtc.12602

3．Iwamoto M, Fukuda Y, Osakada H, Mori C, Hiraoka Y, Haraguchi T. (2019) Identification of the evolutionarily conserved nuclear envelope proteins Lem2 and MicLem2 in *Tetrahymena thermophila*. *Gene: X*, 100006, 22 Jan 2019; doi:10.1016/j.gene.2019.100006

重1-24
性ホルモンシグナルと放射線応答のクロストーク機構

研究組織
共同研究代表者：岡田　麻衣子
（東京工科大学応用生物学部：助教）
共同研究者：矢野　和義
（東京工科大学応用生物学部：教授）
受入研究代表者：山内　基弘
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

エストロゲンやアンドロゲンは主要な性ホルモンであり、生殖器・性腺の発達をはじめとする多様な生理作用を発揮する。一方で、性ホルモンは乳がん・前立腺がんのリスク要因であるため、その作用機序の解明は重要な課題である。興味深いことに、原発被爆や医療被曝で有意に発がんする組織に、乳腺や卵管などの性ホルモン標的組織が多いことが報告されている。また、これらの標的組織においては、性ホルモンの遺伝子発現制御過程に多数の DNA 修復因子が必要であることが報告されている。そこで本研究では DNA 損傷修復機構と性ホルモンの遺伝子発現制御の関連性に着目した。

これまでにエストロゲン受容体 ER の新規相互因子として、ユビキチンリガーゼである HECT domain E3 ubiquitin protein ligase 1（HECTD1）を同定している。HECTD1 ノックダウン細胞では、タンパク質分解シグナルである K48 ユビキチン鎖が減少しており、放射線照射後の γH2A が低下することが示された。さらに、エストロゲン受容体（Estrogen receptor：ER）陽性乳がん細胞株において、HECTD1 はエストロゲン依存的に ER と相互作用して、転写機能を増強することが示された。以上より、HECTD1 は ER に対するエストロゲン依存性転写活性化因子であり、DNA 損傷シグナルとエストロゲンシグナルを仲介する因子である可能性が示唆された。

今後は、ER の標的遺伝子領域における DNA 損傷に着目し、HECTD1 に関して転写制御機構おける DNA 損傷応答の詳細を検討する予定である。

発表論文

特になし

重1-25
ゲノム損傷修復における核膜の役割

研究組織
共同研究代表者：平野　泰弘
（大阪大学大学院生命機能研究科：助教）
共同研究者：平岡　泰
（大阪大学大学院生命機能研究科：教授）
衣笠　泰葉
（大阪大学大学院生命機能研究科：大学院生）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

核膜タンパク質は、ゲノムとの相互作用を通してゲノムの核内への効率的な収納に寄与する一方で、様々なダメージによって損傷を受けたゲノムを一時的に不活化、保護し、安全に修復を行う基盤として働くことも示唆されている。申請者らは、核膜タンパク質が少なくかつ遺伝子操作の容易な分裂酵母を用いて、進化的に高度に保存された核膜タンパク質 Lem2 によるゲノム損傷修復機構の解析を行っており、これまでに Lem2 破壊株では放射線や紫外線への感受性が上昇すること、Lem2 遺伝子と Rad3 遺伝子（ヒト ATM ホモログ）を同時に破壊すると著しい生育阻害を示すことを見出していた。今年度は Lem2 と Rad3 の遺伝学的解析を進め、Lem2 の膜内腔領域と C 末端領域が関係することがわかった。Lem2 の C 末端領域は核膜に開いた穴を補修する ESCRT-III 複合体の集積に必須な領域であることから、核膜の損傷によって引き起こされる DNA ダメージが Rad3 で認識されず、修復が起こらなかったためにダメージが蓄積され続け、結果として成育阻害を引き起こしたと考えられた。今後は Lem2 と ESCRT-III 複合体による核膜修復と DNA 修復の関係を明らかにする予定である。

発表論文

なし

重1-26
PCNA のポリユビキチン化の細胞生物学的解析

研究組織

共同研究代表者：増田　雄司
（名古屋大学環境医学研究所：准教授）

共 同 研 究 者：河合　秀彦
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：准教授）

受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

DNA は放射線をはじめとする外因性、内因性の物理化学的要因により恒常的に障害を受けており、DNA 複製時に DNA ポリメラーゼ（Pol ε または Pol δ）が損傷塩基に遭遇することは避けられない。この際、Pol ε または Pol δ は損傷部位で停止する。DNA 損傷トレランスは、この複製阻害の原因である鋳型 DNA の損傷を除去することなく DNA 複製を完了する分子機構である。DNA 損傷トレランスは PCNA のモノ / ポリユビキチン化により制御されると考えられており、モノユビキチン化は損傷乗り越え DNA ポリメラーゼ（Pol η, Pol ι, Pol κ, REV1）を介した損傷乗り越え DNA 合成を促進し、ポリユビキチン化は Template switch を促進すると考えられている。損傷乗り越え DNA 合成に関しては、PCNA のモノユビキチン化が複製の足場として機能している PCNA で最も効率よく起こり、損傷部位での Pol δ と損傷乗り越え DNA ポリメラーゼの交換反応を促進する。一方で PCNA のポリユビキチン化に関する細胞生物学的知見は限定的である。本共同研究は、HLTF によるポリユビキチン化の分子機構の生物学的意義を明らかにすることを目的として研究を行なった。

PCNA のユビキチン化は、ユビキチン連結酵素 RAD6 と UBC13、ユビキチンリガーゼ RAD18 と HLTF による複合反応である。ポリユビキチン化の生物学的意義機を明らかにするために、ゲノム編集技術によって *RAD18* および *HLTF* 遺伝子を破壊した細胞株を樹立し、PCNA のユビキチン化レベル解析した。ユビキチン化した PCNA は、抗 PCNA 抗体と抗ユビキチン化 PCNA 抗体によるウエスタンブロット法により検出した。今後は、様々な DNA 損傷に暴露させた条件で PCNA のユビキチン化レベルの解析を行う予定である。

発表論文

なし

重1-27
DNA 損傷応答シグナルの活性化における TIP60 ヒストンアセチル化酵素複合体の役割

研究組織

共同研究代表者：井倉　毅
（京都大学放射線生物研究センター：准教授）

共 同 研 究 者：井倉　正枝
（京都大学放射線生物研究センター：博士研究員）

受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、TIP60 ヒストンアセチル化酵素に着目し、放射線による DNA 損傷部位のクロマチン構造変換の分子機構とその意義を探ることが目的である。これまでに　我々は、TIP60 ヒストンアセチル化酵素複合体とポリ ADP- リボシル化酵素 PARP-1 との連携が、損傷領域におけるクロマチンのダイナミクスに極めて重要な役割を担っていることを見出した。今回、TIP60 のアセチル化が、如何なる機構で PARP-1 と連携して損傷領域のクロマチンのアセチル化を亢進させるのかについて数理解析を行い、TIP60 と PARP-1 との feedback 制御が、ヒストン H4 のアセチル化亢進に重要であることを見出した。今後は、この feedback 制御がと放射線発がんとの関わりについて検討を加えて行きたい。

発表論文

1）Furuya, K., Ikura, M., Ikura, T (2019). Epigenetic interplays between DNA demethylation and histone methylation for protecting oncogenesis. ***J Biochem.*** Review, doi: 10.1093/jb/mvy124. [Epub ahead of print] PMID: 30605533

2）Arimura, Y., Ikura, M., Fujita, R., Noda, M., Kobayashi, W., Horikoshi, N., Sun, J., Shi, L., Kusakabe, M., Harata, M., Ohkawa, Y., Tashiro, S., Kimura, H., Ikura, T., Kurumizaka, H (2018). Cancer-associated mutations of histones H2B, H3.1 and H2A.Z.1 affect the structure and stability of the nucleosome. ***Nucleic Acids Res.*** doi: 10.1093/nar/gky661. [Epub ahead of print]

3）Sun, J., Shi, L., Kinomura, A., Fukuto, A., Horikoshi, Y., Oma, Y., Harata, M., Ikura, M., Ikura, T., Kanaar, R., Tashiro, S (2018). Distinct roles of ATM and ATR in the regulation of ARP8 phosphorylation to prevent chromosome translocations ***Elife***. 7. pii: e32222. doi: 10.7554/eLife.32222.

重1-28
ヒストンH3K36メチル化を介したゲノム損傷修復機構

研究組織
共同研究代表者：浦　聖恵
（千葉大学：理学部：教授）
共同研究者：東條　あかり
（千葉大学：理学研究院：修士１年生）
原田　佳歩
（千葉大学：理学研究院：修士１年生）
川鍋　太一
（千葉大学：理学部：学部４年生）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

ヒストンH3、36番目のリジン残基のメチル化（H3K36me2/3）は進行中の転写をマークする分布を示すが転写との繋がりが判然としない。私達はH3K36me酵素の一つで4p-症候群の原因であるNSD2が、DNA損傷応答因子と複合体を形成する事を見出した。さらに欠損マウスの表現型からゲノム維持への関与が示唆された。そこでNSD2を欠損したヒトB細胞株Nalm6細胞と*Nsd2*欠損マウスからNsd2を欠損したマウス線維芽（MEF）細胞を樹立して、DNA損傷応答にNSD2が果たす役割を明らかにするために、共焦点顕微鏡を用いてDNA二本鎖切断（DSB）損傷時の修復因子の損傷応答をNSD2の挙動をとともに画像解析することに取り組んだ。

これまでに既報告に反してNSD2を欠損したNalm6細胞ではDSB応答因子RAD51のDSB部位への集積が野生型に比べて促進される結果を得た。さらにγH2AXと53BP1のDSB応答を野生型MEFと比較して解析を行ったが、既報告に反してγH2AXと53BP1のDSB部位への集積異常は認められなかった。以上の結果はNSD2がランダムに形成されるDSB修復に機能するとの既報告とは異なった機能を有していることを示唆している。今後、*Nsd2*欠損MEFおよび*NSD2*欠損Nalm6細胞におけるDSB因子の挙動を野生型とより詳細に定量的に比較して、新規のDNA損傷応答機構を提示することを目指す。

発表論文

準備中

重1-29
低酸素環境下におけるゲノム損傷応答とがん治療法開発

研究組織
共同研究代表者：江口　英孝
（順天堂大学大学院医学研究科難治性疾患診断・治療学/難病の診断と治療研究センター:准教授）
共同研究者：深澤　賢宏
（広島大学自然科学研究支援開発センター　生命科学実験部門　生命科学機器分析部：研究員）
受入研究代表者：谷本　圭司
（広島大学原爆放射線医科学研究所：所内講師）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、低酸素環境下がん細胞のゲノム情報を基にした放射線増感法や分子標的治療法を開発することを目的として開始されました。

我々の網羅的な解析から、機能未知の新規低酸素応答遺伝子が多くみいだされているが、その中から低酸素下で発現が増加するEFEMP2を新たに解析した。EFEMP2は悪性形質転換やがんの増殖を促進、様々ながんの予後不良に関係すると報告がある。本研究では、低酸素環境下で発現誘導されるEFEMP2が、同様に低酸素環境下で活性化するp53およびNOTCHシグナルに与える影響を明らかにすることを目的に様々な検討を行った。低酸素刺激等で誘導されたEFEMP2は、がん細胞の増殖を促進し、遊走能、がん幹細胞形質を抑制することが示された。遊走能やがん幹細胞形質の抑制にはNOTCH機能の抑制が関与している可能性が考えられた。また、EFEMP2の機能ドメイン構造として、EGFリピートやFibulinモジュールが各々の機能を担っている可能性も考えられた。

現在、同分子機構、同分子発現の増減による放射線や抗がん剤治療の感受性変化など、さらなる詳細な検討が進行中であります。

発表論文

論文準備中

重1-30

The molecular mechanism on STMN1 phosphorylation regulating breast cancer metastasis and the association of phospho-STMN1 and DNA damage response in breast cancer metastasis

Research Organization

Representative Joint Researcher: Xiaying Kuang, Breast Cancer Center, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, China

Joint Researcher: Ying Lin, Breast Cancer Center, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, China

Representative Resident Researcher: Tao-Sheng Li, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University

Contents, Results and Prospects of Study:

Contents

Stathmin1 (STMN1) is a phosphoprotein associated with cancer metastasis. It exhibits a complicated phosphorylation pattern in response to various extracellular signals, but its signaling mechanism is poorly understood. In this study, we report that glucose-regulated protein of molecular mass 78 (GRP78) is a novel phospho-STMN1 binding protein upon STMN1 Ser25/Ser38 phosphorylation. We also propose a prognostic model based on phospho-STMN1 and GRP78 to assess metastatic risk in breast cancer patients.

Results

In the previous study, we investigated that high expression of STMN1 is associated with poor outcome of breast cancer patients and high metastasis of breast cancer cells. However, the panel of phosphorylation sites of STMN1 showed different ability to influence cell metastasis and clinical outcomes of breast cancer patients. Ser25 and Ser38 phosphorylation strongly correlated with shorter disease-free survival (DFS) and increased cell migration. In contrast, Ser16and Ser63 phosphorylation correlated with longer DFS and suppressed cell migration. We then continue to find the mechanism.

GRP78 is a phospho-Ser25/Ser38 STMN1-binding protein

We sought to identify proteins that interact with STMN1 and mediate cell migration. We performed tandem affinity purification followed by mass spectroscopy using HA- and Flag-tagged (HF)-STMN1 (Figure 1A). We found that the 78-kDa glucose-regulated protein (GRP78) binds to wild type and mutant S16A/S63A STMN1 but not S25A/S38A STMN1. Glucose-regulated protein of molecular mass 78 (GRP78) is an endoplasmic reticulum chaperone and heat shock protein [1]. GRP78 has anti-apoptotic functions and promotes tumor proliferation, survival, and metastasis. It confers resistance to a wide variety of antineoplastic therapies [2-5]. furthermore, GRP78 binds to STMN1 when it is specifically phosphorylated at Ser25 and Ser38 (Figure 1B). We performed immunoprecipitation assays using wild type, S25A and S38A single mutants, as well as S25A/S38A and S16A/S63A double mutant proteins, and our results are consistent with the Tandem affinity purification-Mass spectrometry (TAP-MS) results (Figure 1C, 1D). Conversely, mutations at Ser25 and Ser38 significantly reduced GRP78 binding to STMN1. These results suggest that phosphorylation of STMN1 at Ser25 and Ser38 are necessary for STMN1 binding to GRP78.

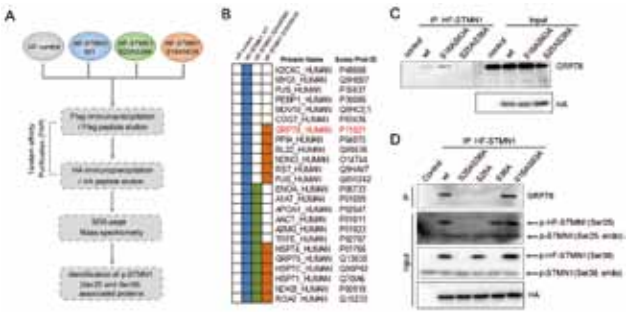


Figure 1. The association between GRP78 and STMN1 is dependent on STMN1 phosphorylation at Ser25 and Ser38

A. Diagram showing tandem affinity purification (TAP) and mass spectrometry analysis of STMN1-associated proteins. **B.** A list of representative proteins that interact with STMN1. **C.** The phosphorylation-dependent interaction between GRP78 and STMN1 detected by mass spectrometry analysis was verified by immunoprecipitation. **D.** GPR78 is specifically associated with STMN1 phosphorylated at both Ser-25 and Ser-38 sites, as evidenced by immunoprecipitation.

Integration of a p-STMN1/GRP78 signature to predict

clinical outcomes in breast cancer patients

We characterized GRP78 and phospho-STMN1 protein levels in breast cancer patients. We performed immunohistochemistry of GRP78 as an additional tumor marker on the 310 patient samples described before (Figure 2A). Pearson's $\chi 2$ test showed that STMN1 phosphorylation at Ser38 correlated with GRP78 expression (Figure 2B). Kaplan-Meier analysis showed that patients with higher Ser38 phosphorylation and higher GRP78 protein levels had a higher incidence of recurrence, whereas patients with low expression of both markers had longer DFS (P<0.001, Figure 2C).

We used a Cox proportional hazards model to build a prognostic classification system that included STMN1 expression, the phosphorylation states of the four phospho-serine sites and GRP78 expression in the patients. We performed Cox regression analysis according to the Wald forward stepwise selection method, and the most significant markers were STMN1 phosphorylation at Ser16, Ser38 and Ser63 and GRP78 expression (Figure 2D). We then derived a formula to calculate a metastatic risk score in terms of DFS for each patient based on the individual state of those four markers as follows:

risk score = -0.680*Ser16+0.722*Ser38-0.636*Ser63+0.899*GRP78

In this model, GRP78 expression levels and low STMN1 phosphorylation levels at the serine sites are equal to 0, whereas high levels are equal to 1. Based on this integrated phospho-STMN1 and GRP78 (p-STMN1/GRP78) model, we assessed the prognostic accuracy of the risk score using a time-dependent ROC analysis and found that it has a higher prognostic accuracy compared to the TNM staging system (area under the ROC curve (AUC) for the p-STMN1/GRP78 model: 0.792; AUC for TNM staging: 0.674; P=0.023; Figure 2E). Using time-dependent ROC analysis, we generated an optimal cutoff score; we included patients with a risk score of 0 or higher in the high-risk group and those with a risk score lower than 0 in the low-risk group. According to the score distribution and DFS state, patients in the low-risk group had longer DFS compared to patients in the high-risk group (HR=3.298, 95% CI: 1.942-5.601, P<0.001; Figure 2F).

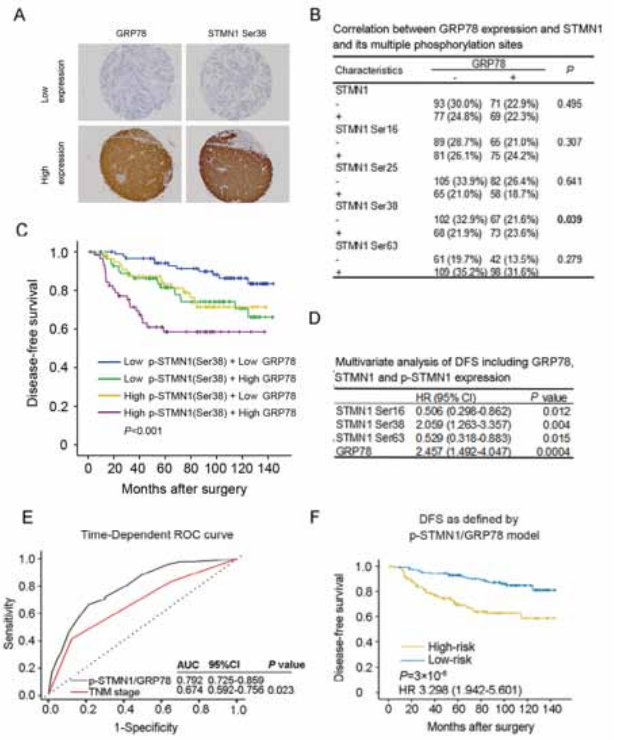


Figure 6. A. Parallel expression of GRP78 and STMN1 Ser-38 in the same samples of breast cancer patients. Representative images are shown. **B.** Pearson's $\chi 2$ was used to detect the association between GRP78 expression and STMN1 phosphorylation at each serine residue. Bold values are significant (P<0.05). **C.** Kaplan-Meier analysis of DFS in breast cancer patients stratified by GRP78 and STMN1 Ser-38 phosphorylation. **D.** Multivariate Cox analysis of DFS including GRP78 and STMN1 expression and its multiple phosphorylation sites. **E.** Time-dependent ROC curves to compare the prognostic accuracy of the p-STMN1/GRP78 model to that of TNM stage. **F.** Kaplan-Meier analysis of DFS in breast cancer patients from high- and low-risk groups classified by the p-STMN1/GRP78 model.

Prospects of Study

We confirmed that GRP78 is a novel phospho-STMN1 binding protein upon STMN1 Ser25/Ser38 phosphorylation. These data indicate that phospho-STMN1 is critical for the interaction between STMN1 and GRP78 and that this interaction plays an important role in the risk of recurrence in breast cancer patients. In addition, our data on STMN1 phosphorylation and GRP78 expression provide an alternative prognostic model for breast cancer. This model has significant prognostic

value at the time of primary diagnosis, thereby enabling oncologists to target patients who are likely to relapse or experience metastasis for more aggressive treatment.

Presented papers

1. A.S. Lee, The glucose-regulated proteins: stress induction and clinical applications, Trends in biochemical sciences, 26 (2001) 504-510.
2. A.S. Lee, GRP78 induction in cancer: therapeutic and prognostic implications, Cancer research, 67 (2007) 3496-3499.
3. P. Pyrko, A.H. Schonthal, F.M. Hofman, T.C. Chen, A.S. Lee, The unfolded protein response regulator GRP78/BiP as a novel target for increasing chemosensitivity in malignant gliomas, Cancer research, 67 (2007) 9809-9816.
4. X.P. Feng, H. Yi, M.Y. Li, X.H. Li, B. Yi, P.F. Zhang, C. Li, F. Peng, C.E. Tang, J.L. Li, Z.C. Chen, Z.Q. Xiao, Identification of biomarkers for predicting nasopharyngeal carcinoma response to radiotherapy by proteomics, Cancer research, 70 (2010) 3450-3462.
5. X. Zhang, L. Zhang, S. Wang, D. Wu, W. Yang, Decreased functional expression of Grp78 and Grp94 inhibits proliferation and attenuates apoptosis in a human gastric cancer cell line, Oncology letters, 9 (2015) 1181-1186

重1-31
DNA 損傷修復における DNA ライセンス化制御機構の解明

研究組織

共同研究代表者：工藤　保誠
（徳島大学大学院医歯薬学研究部：准教授）

共同研究者：河合　秀彦
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：准教授）

受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

細胞は細胞周期を繰り返して増殖し、その間に遺伝情報を正確に複製し、分裂することにより新しく細胞が生み出される。遺伝情報の正確な複製は種の保存や個体形成の基本であるため、染色体は一度だけ、正確に複製される必要がある。その機構を DNA ライセンス化といい、ヒトではそのために極めて精巧なメカニズムを持ち、その破綻が発癌の原因となる。細胞周期の進行において、ゲノム DNA 上の傷害をモニターする細胞周期チェックポイント制御機構を幾重にも有しているが、その際の DNA ライセンス化制御の詳細は未だ明らかにされていない。そこで、本研究では、DNA 損傷応答における DNA ライセンス化制御の分子機構を明らかにする事を目的として共同研究を行った。これまでの共同研究により、①細胞静止期である G0 期では、CDT1 のタンパク量が減少し、G0 から G1 期に移行する際にタンパク量が増加する、② G0 期における CDT1 タンパクの発現低下は、プロテアソーム阻害剤である MG132 の投与により増加したことから、ユビキチン分解により発現が低下する、③ G0 期における CDT1 タンパクの発現低下は、APC/C^{Cdh1}（anaphase promoting complex/cyclosome）ユビキチンリガーゼ複合体によるユビキチン分解により引き起こされる、④ Cyclin-dependent kinase（Cdk）阻害剤である roscovitine の投与により、G1 期における CDT1 タンパクの発現量が増加することを明らかにした。これらの結果から、G0 期では、CDT1 のタンパクは APC/C^{Cdh1} によりユビキチン分解されるが、G1 期では Cyclin/Cdk によるリン酸化により分解が抑制されることが考えられた。種々の Cyclin/Cdk の特異的阻害剤を用いて、G1 期における CDT1 タンパクの発現量を検討したところ、Cyclin D/Cdk4/6 および Cyclin E/Cdk2 により CDT1 がリン酸化されていた。非同調、G0 期および G1 期で同調させた細胞で、CDT1 と Cyclin C、Cyclin

D、Cyclin E との結合を調べたところ、CDT1 は G1 期の細胞で Cyclin C、Cyclin E および Cyclin D と結合していた。現在、これら Cyclin/Cdk による CDT1 のリン酸化部位を含めた詳細な解析および G0/G1 期の移行期に安定化した CDT1 と結合するタンパク質を検索している。

発表論文

なし

重1-32
アスコルビン酸の新たな機能探索による効果的がん抑制と放射線防護

研究組織

共同研究代表者：土生　敏行
（武庫川女子大学食物栄養学科：准教授）
共同研究者：河合　秀彦
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：准教授）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくは画一的な影響評価であり、遺伝的背景を基にした評価により影響の多様性を導き出しているのが一般的である。ヒトの健康を評価する際に遺伝的背景のみならず、食物の摂取により健康は大きく左右されることは周知のことである。ビタミンは恒常性維持に必須の物質であり、多くの欠乏症の存在が知られている。アスコルビン酸は抗酸化作用を持つビタミンで、コラーゲンを介した間質組織等の維持に、また抗がん作用を示すことなど様々な機能を持つと言われている。本申請研究ではアスコルビン酸合成欠損マウスを用い低線量放射線被ばくとの相関を明らかにし、被爆への影響を軽減できる食物摂取のあり方を理解することを目的とした。

アスコルビン酸生合成なマウスにおいて、その生合成経路最終反応に関わる酵素 Gulonolactone oxidase（Gulo）を破壊したマウス表現型解析を行っている。餌からのアスコルビン酸の枯渇により、体重減少とそれに伴う皮膚の異常、特に抜毛と毛包の消失が観察された。また、各種臓器の観察を行なったところ、肝臓のみが体重減少以上に大きくそのサイズを減少させていた。これら現象のアスコルビン酸の関与を明らかにするため、現在免疫染色及び、発現解析により解析中である。これらのことから、放射線照射により、アスコルビン酸欠乏が脱毛及び皮膚構造のより大きな変化を引き起こす可能性が考えられる。またアスコルビン酸がエピジェネティックな作用に影響することを明らかにしており、このことより DNA 損傷応答に直接関与する可能性があると考えられる。

発表論文

重1-33
EBV 関連リンパ腫における小分子 RNA の網羅的解析

研究組織

共同研究代表者：幸谷　愛
（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科：教授）
共同研究者：樋口　廣士
（東海大学総合科学技術研究所：助教）
上滝　隆太郎
（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科：助教）
柿崎　正敏
（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科：奨励研究員）
藪田　末美
（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科：奨励研究員）
川島　雅晴
（東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科：博士学生）
山本　雄一朗
（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科：博士学生）
亀田　和明
（自治医科大学大学院医学研究科地域医療学系：博士学生）
受入研究代表者：金井　昭教
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

EBV 感染細胞由来細胞外小胞内分泌性小分子 RNA が、リンパ腫発症に必須の働きをすることを示し、BLOOD に発表した。更に、同様の機序が HBV 感染細胞由来分泌性小分子 RNA にも認められる可能性を PLOS ONE 発表した。

しかし、上記機序だけでは、EBV 感染細胞由来細胞外小胞の機能を説明するには不十分であり、脂質に着目研究を開始し、特にリン脂質に著明な機能がある可能性が得られている。今後は、この点を更に発展させていきたい。

発表論文

- Kakizaki M, Yamamoto Y, Yabuta S, Kurosaki N, Kagawa T, *Kotani A. The immunological function of extracellular vesicles in Hepatitis B virus-infected hepatocytes. PLOS ONE. 13(12):e0205886. 2018
- Higuchi H, Yamakawa N, Imadome K-I, Yahata T, Fujita K, Lu J, Ogata J, Kotaki R, Yokoyama K, Okuyama K, Sato A, Takamatsu M, Kurosaki N, Mohamad Alba S, Azhim A, Horie R, Watanabe T, Kitamura T, Ando K, Kashiwagi T, Matsui T, Okamoto A, Kuroda M, Nakamura N, Handa H, *Kotani A. Role of exosomes as a proinflammatory mediator in the development of EBV-associated lymphoma. Blood. 131(23):2552-67. 2018 (IF 15.1)

重1-34

Dose-dependency and reversibility of radiation-induced injury in renal explant-derived mesenchymal-like stem cells

Research Organization

Representative Joint Researcher: Jie Xiao (Professor, Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, China)

Joint Researcher: Yonghua Peng (Associate professor, Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, China)

Representative Resident Researcher: Tao-Sheng Li (Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results and Prospects of Study

Although it has been well-known that high dose ionizing radiation can significantly damage the kidney, it keeps unclear about the risk of kidney injury after low and moderate doses of radiation exposures. Tissue specific stem cells are well known to play critical roles in maintaining the homeostasis of tissues/organs. Recently, we have successfully expanded CD44-positive mesenchymal-like stem cells from the "explants" of renal tissues of mice. By using the ex-vivo expanded CD44-positive mesenchymal-like stem cells from renal tissues, we try to evaluate the sensitivity and dose-dependency of radiation-induced injury of kidneys in adult mice.

We daily exposed the adult male mice (10-12 weeks old) to 0, 10, 50, and 250 mGy for 7 days. Soon and 3 weeks after the last radiation exposure, the kidneys were exacted for the ex-vivo expansion of mesenchymal-like stem cells. We have found that the number of renal tissue explant-derived mesenchymal-like stem cells was significantly decraesed soon after a daily exposure to 50 and 250 mGy for 7 days, but conversely increased at 3 weeks after a daily exposure to 50 mGy for 7 days. However, we did not observed an obviously change on their expression of CD44 and c-kit soon and 3 weeks after daily radiation exposure to 0-250 mGy for 7 days.

Presented papers

Peng YH, Xiao J, Yan C, Luo L, Li TS. Potential role of the resident mesenchymal stem-like cells in renal fibrogenesis after ureteral obstruction. *Stem Cell International*. 2019:2543171. doi: 10.1155/2019/2543171.

重1-35
コリン欠乏食による遺伝子発現、およびゲノムメチル化に与える影響

研究組織

共同研究代表者：矢中　規之
（広島大学大学院生物圏科学研究科：准教授）

受入研究代表者：金井　昭教
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

栄養素 choline はリン脂質合成、メチル基供与体、アセチルコリンの前駆体としてなど正常な細胞機能に必須であり、その不足は肝障害をはじめとした種々の組織障害を誘導する。choline 欠乏による組織障害の知見は多く記述されているが、choline 代謝の変化が引き起こす各組織障害の詳細なメカニズムは不明であった。研究代表者らはコリン欠乏食による遺伝子発現を解析する中で、コリン欠乏に直接的に組織応答を示す遺伝子群を探索するために、内在的な choline 供給経路を破綻させることによって解明しようと考え、当研究室で単離した glycerophosphodiesterase5（GDE5）に着目した。本酵素は glycerophosphocholine（GPC）を choline に分解する重要な新規 choline 供給経路であることが以前の研究で示されていたが、in vivo での機能解析はなされていなかった。そこで本研究ではゲノム編集技術を用いて作製された全身片アレル GDE5 ノックアウト（KO）モデルを利用し、生体内における GDE5 の生理的役割、および各組織における choline の欠乏の影響を明らかにすることを研究目的とした。野生型である GDE5（+/+）マウス、および CRISPER-Cas9 システムにより作製された GDE5（+/-）マウス（７～８週齢）の雌雄に AIN93G 食を８週間与えて飼育を行った。Bligh&dyer 法により肝組織、および骨格筋組織の水層を抽出し、LC/MS 法によって choline 代謝物量を測定したところ、雌雄両組織において GPC の蓄積が認められ、GDE5 は in vivo の組織において内在的な choline の供給に関与することが示された。同マウスの肝組織内の betaine 量が減少傾向であったことから、GDE5 が供給する choline は肝臓において betaine 産生を介してメチル基代謝に影響することが示唆された。

発表論文

Yang B, Kumoto T, Arima T, Nakamura M, Sanada Y, Kumrungsee T, Sotomaru Y, Shimada M, and Yanaka N: Transgenic mice specifically expressing amphiregulin in white adipose tissue showed less adipose tissue mass. Genes Cells, 23: 136-145. 2018.

Yang Y, Kameda T, Aoki H, Nirmagustina DE, Iwamoto A, Kato N, Yanaka N, Okazaki Y, and Kumrungsee T: The effects of tempe fermented with Rhizopus microsporus, Rhizopus oryzae, or Rhizopus stolonifer on the colonic luminal environment in rats. Journal of Functional Foods, 49: 162-167. 2018.

Kameda T, Aoki H, Yang Y, Nirmagustina DE, Iwamoto I, Kumrungsee T, Kato N, and Yanaka N: Beneficial Effects of Dietary Tempeh Prepared with Rhizopus stolonifer on Liver Function in Rats Fed with High-Fat Diet. J Nutr Sci Vitaminol. (Tokyo), 64: 379-383. 2018.

Kameda T, Aoki H, Yanaka N, Kumrungsee T, and Kato N: Production of isoflavone aglycone-enriched tempeh by Rhizopus stolonifer. Food. Sci. Technol. Res., 24: 493-499. 2018.

Nirmagustina DE, Yang Y, Yanaka N, Kumrungsee T, and Kato N: Gender difference and dietary supplemental vitamin B6: impact on colon luminal environment. J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo), 64:116-128. 2018.

重2-1
がん細胞特異的因子と遅発性活性酸素の関連性

研究組織

共同研究代表者：菓子野　元郎
（奈良県立医科大学先端医学研究機構：准教授）
受入研究代表者：山内　基弘
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、がん細胞特異的な細胞外因子を探索し、癌治療の標的として利用することを目的としている。今年度は、ラットグリオーマ由来 C6 細胞の培養上清に含まれる因子が細胞内酸化度を制御する機構の解明を目指した。その結果、C6 培養上清を回収し、それを処理した細胞における酸化度を APF 蛍光色素により評価したところ、酸化度の抑制がみられた。C6 培養上清の成分のうち、グルタミンが代謝により少なくなっていることを確認したため、グルタミンと細胞内酸化度の関係を調べた。C6 をグルタミン欠損培地で培養すると、細胞内グルタチオン量は低下すること、細胞内酸化度は高くなることがわかった。ミトコンドリア依存的なエネルギー代謝を細胞外フラックスアナライザーで調べると、グルタミン欠損培養ではミトコンドリア依存度が低下することがわかった。以上の結果より、C6 細胞の細胞外因子のうち、グルタミンはなくなることにより細胞内酸化度が高められるが、一方で他の因子は細胞内酸化度を低下させる作用があることが示唆される。今後、細胞内酸化度を低下させる因子を解明するため、サイトカイン、エクソソームに着目した実験を行う予定である。

発表論文

重2-2
造血器悪性腫瘍の発症・進展に関与するゲノム・エピゲノム異常の解析

研究組織

共同研究代表者：松井　啓隆
（熊本大学大学院生命科学研究部 臨床病態解析学分野：教授）
共同研究者：神力　悟
（熊本大学大学院生命科学研究部 臨床病態解析学分野：准教授）
受入研究代表者：長町　安希子
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）
受入研究者：金井　昭教
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究課題では、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病をはじめとする造血器悪性腫瘍発症の分子メカニズム解析を共同で実施した。白血病細胞を用いたゲノムワイドな翻訳解析「リボソームプロファイリング」では、多くの遺伝子において、転写レベルの変化と翻訳レベルの変化が一致しないことが判明するとともに、リボソーム生合成障害を人為的に誘導した細胞において、造血細胞の腫瘍化に深く関連する遺伝子の翻訳が変動することが確かめられた。

現在、並行して *Ddx41* 遺伝子変異を加えたマウスの作成を進めている。本遺伝子変異はヒト造血器悪性腫瘍の２％程度で認められ、これまでの共同研究により、本遺伝子変異の獲得がリボソーム生合成障害を惹起することが明らかになっている。次年度以降は、本遺伝子改変マウスの表現型を観察するとともに、本マウスの造血細胞を用いた翻訳解析の実施を計画している。

発表論文

１．Inaba T, Honda H, Matsui H. The enigma of monosomy 7. **Blood** 131(26), 2891-2898, 2018.
２．Wang C, Oshima M, Sato D, Matsui H, Kubota S, Aoyama K, Nakajima-Takagi Y, Koide S, Matsubayashi J, Mochizuki-Kashio M, Nakano-Yokomizo T, Bai J, Nagao T, Kanai A, Iwama A, Sashida G. Ezh2 loss propagates hypermethylation at T cell differentiation-regulating genes to promote leukemic transformation. **J. Clin. Invest**. 128(9), 3872-3886, 2018.

重2-3
ウイルス感染と放射線照射によるゲノム損傷に関する研究

研究組織

共同研究代表者：吉山　裕規
（島根大学医学部：教授）
共同研究者：飯笹　久
（島根大学医学部：准教授）
金廣　優一
（島根大学医学部：助教）
フェカドゥ　シンタユ
（島根大学医学部：博士２年）
田中　星奈
（島根大学医学部：修士２年）
上野　詩織
（島根大学医学部：修士２年）
カン　ユティン
（島根大学医学部：修士２年特別研究学生）
ブラサッカルン　アティ
（島根大学医学部：外国人研究生）
受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、ウイルス感染に反応してヒト細胞で誘導される、APOBEC 遺伝子編集酵素の研究を行った。この酵素はレトロウイルスの感染時に逆転写で合成されるウイルス一本鎖ゲノムに変異を導入し、ウイルス複製阻害を行う。しかし、二本鎖 DNA ウイルスである EB ウイルス（EBV）感染におけるこの酵素の働きはまだ研究されていない。

EBV 感染は、APOBEC3 ファミリーを誘導した。しかし、細胞やウイルスのゲノム障害は検出できず、ミトコンドリアのゲノム障害のみ検出できた。ファミリー酵素のうち APOBEC3C が最もミトコンドリアゲノム障害を起こした。そこで、APOBEC3C ノックアウト細胞を作成し、EBV を感染させたところ、感染細胞のミトコンドリアゲノム障害は劇的に減少した。ところが、EBV の潜伏感染への移行が少なくなり、溶解感染側にシフトした。APOBEC3C は EBV の潜伏感染成立に働くと考えられた。

今年度は、成果の論文化を行う。また、APOBEC3C による潜伏感染誘導機構を明らかにする。そのために、抗 APOBEC3C 抗体を用いて ChIP-Seq を行い、標的遺伝子を同定する。さらに、同定した遺伝子の欠損株を樹立し、潜伏感染成立や腫瘍形成との関連を調べる。

発表論文

1．Nanbo A, Ohashi M, Yoshiyama H, Ohba Y. The role of tumor growth factor β in cell-to-cell contact-mediated Epstein-Barr virus transmission. ***Frontiers in Microbiology*** 2018(9): 984 doi: 10.3389/fmicb.2018.00984.
2．Nishikawa J, Iizasa H, Yoshiyama H, Shimokuri K, Kobayashi Y, Sasaki S, Nakamura M, Yanai H, Sakai K, Suehiro Y, Yamasaki T, Sakaida I. Clinical importance of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. ***Cancers*** 2018(10): 167.
3．Sasaki S, Nishikawa J, Sakai K, Iizasa H, Yoshiyama H, Yanagihara M, Shuto T, Shimokuri K, Kanda T, Suehiro Y, Yamasaki T, Sakaida I. EBV-associated gastric cancer evades T cell immunity by PD-1 / PD-L1 interactions. ***Gastric Cancer*** 21: 2018 Sep 28.
4．Ichikawa T, Okuno Y, Sato Y, Goshima F, Yoshiyama H, Kanda T, Kimura H, Murata T. Regulation of EBV lifecycle and cell proliferation by Histone H3K27 methyltransferase, EZH2, in Akata cells. ***mSphere*** 3(6), 2018.

重2-4
メトホルミンによるATM活性化分子メカニズムの解明

研究組織
共同研究代表者：濵本　知之
（昭和薬科大学：教授）
共同研究者：高木　彰紀
（昭和薬科大学：助教）
宇陀　紗奈子
（昭和薬科大学：学部生）
上原　有貴
（昭和薬科大学：学部生）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくに対する細胞応答において、DNA損傷伝達経路の活性化は極めて重要な役割を果たしている。この経路の最上流に位置するのがATM蛋白質であるが、DNA二重鎖切断の生成により、どのようなメカニズムでATMが活性化するかは、未だに不明なままである。本共同研究では、偶然に発見された、ビグアナイド系糖尿病治療薬メトホルミンによるATM活性化の分子メカニズムの解明を介して、ATM蛋白質のDNA損傷に対する応答原理を明らかにすることを目的とした。

本年度は、メトホルミンを処理した細胞において、新たに見いだしたATMの特異的阻害剤を用いることにより、ATMの活性化のパターンが、ATMの活性のみに依存するのかどうかに注力して解析を進めた。また、細胞から抽出した蛋白質において、ウェスタンブロット法により、これら因子の活性化を確認する実験も実施した。

発表論文

重2-5
放射線被ばくによるエピジェネティクス撹乱機構解明

研究組織
共同研究代表者：横谷　明徳
（量子科学技術研究開発機構：上席研究員）
共同研究者：野口　美穂
（量子科学技術研究開発機構：主幹研究員）
藤井　健太郎
（量子科学技術研究開発機構：上席研究員）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくによる発がんが、どのような分子メカニズムにより誘導されているかを解明することは、放射線の生体影響の根源的な課題である。本研究では放射線照射により誘発されるゲノム不安定性の分子メカニズムを明らかにするために、被ばくにより生じたゲノム欠失部位を特定し、さらにそのゲノム欠失領域におけるエピジェネティック変異の検出系の構築を試みている。これまでに、放射線によりX染色体上のHPRT遺伝子部位に大規模な欠失があると推定されるヒト突然変異細胞の3クローン及びこれらの親株細胞を試料として用い、HPRT遺伝子領域にある21個のSTSマーカー及び新たに設定した15のプライマーを用いたRT-PCR解析を実施してきた。その結果、X染色体の130 Mb and 140 Mbに渡る広範囲な欠失部位中で、まだ配列が残っている部分が存在し、数10～数100Kbpの断片の集合であることを明らかにした。これらのパッチワーク状の欠失は、放射線の持つトラック構造と深く関連すると推測される。研究成果は、Radiation Research誌に投稿中である。

さらに、欠失部位を持つゲノム領域周辺のエピジェネティック修飾を同定するために、酵素処理により断片化したクロマチンDNAに対してChIPアッセイを行い、特にヒストンの化学修飾を同定する実験を開始した。

発表論文

上記データをRadiation Research誌に投稿し，査読結果に対してリバイス中である．

重2-6

Comparative study of the relationship between BRAFV600E mutation and proliferative activity of tumor cells with postoperative prognosis in radiogenic and sporadic Ukrainian papillary thyroid carcinomas in different age groups

Research Organization

Representative Joint Researcher: Liudmyla Zurnadzhy (Senior Researcher, Laboratory of Morphology of Endocrine system, Institute of Endocrinology and Metabolism, Kyiv, Ukraine)

Joint Researcher: Tetiana Bogdanova (Head of the Laboratory of Morphology of Endocrine system, Institute of Endocrinology and Metabolism, Kyiv, Ukraine)

Representative Resident Researcher: Vladimir Saenko (Associate Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Resident Researcher: Masahiro Nakashima (Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University), Tatiana Rogounovitch (Assistant Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results, and Prospects of Study

Immunostaining for BRAFV600E was performed on a total of 385 tumor specimens from PTC patients from Ukraine exposed to the Chernobyl ^{131}I fallouts and non-exposed patients with sporadic PTC subdivided into age-matched groups of children (aged ≤14 years), adolescents (15 – ≤18 years), and young adults (≥19 – 28 years at diagnosis) during the previous research period. Corresponding demographic data, detailed pathological description, radioiodine therapy (cumulative dose) and clinical follow-up data (duration and disease recurrence) were retrieved from the database of the Institute of Endocrinology and Metabolism (Kyiv, Ukraine). In the current research, we performed immunostaining for Ki-67 for 372 cases available for the same patients, and analyzed proliferative activity in terms of Ki-67-positive tumor epithelial cell rate (K-i67 labeling index) using CountσCell Ki-67 antigen Semi Auto Counter software (Seiko Tec LTD, Fukuoka, Japan) in approximately 1000 cells per case. Our preliminary analysis demonstrated that Ki-67 labeling index was statistically significantly higher in the BRAFV600E-positive than in BRAFV600E-negative tumors: 5.2 ± 3.3% vs 3.2 ± 2.8% in radiogenic ($p<0.01$) and 6.8 ± 4.1% vs 5.0 ± 3.5% in sporadic series ($p<0.05$). The comparative analysis between Ki-67 labeling index and clinicopathological characteristics in different age groups of patients with radiation-associated and sporadic PTC is currently underway. Future prospects of the study include detailed statistical evaluation aimed at elucidation of clinicopathological and molecular (BRAFV600E and Ki-67) characteristics associating with tumor etiology and determination of possible predictors of cancer recurrence in patients who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident and those not exposed to radiation.

Presented papers

重2-7
原爆被爆者に発症する骨髄増殖性疾患の実態の解明

研究組織
共同研究代表者：今西　大介
（長崎県五島中央病院血液内科：医長）
共同研究者：佐藤　信也
（長崎大学病院血液内科：助教）
受入研究代表者：宮﨑　泰司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は原爆被爆者に発症した骨髄増殖性疾患のうち本態性血小板増加症（ET）の疫学調査（発症に関わる要因、病型、治療内容、治療成績、予後など）を行うことで原爆被爆者の ET の臨床的実態を明らかにし、ET 発症と原爆放射線との関連を明らかにすることを目的とする。

今回は、2005 年～ 2014 年に長崎大学病院で診断した被爆者・非被爆者 ET 症例の臨床情報（症例の発症に関わる要因、病型、治療内容、治療成績、予後など）についての解析を行った。遺伝子検査まで行われ ET と診断された患者は、被爆者が 2 名、非被爆者で 13 名であった。被爆者の 2 名はいずれも女性で発症時年齢は 78 才と 87 才であった。遺伝子変異（JAK2、CALR、MPL）は 1 症例のみ JAK2 遺伝子変異を有していた。

本年度の解析では被爆者に発症した ET 症例が少なく十分解析が行えなかった。今後は症例数を増やすために、2005 年以前の症例や長崎市内の他の病院の症例情報を収集し、ET 発症と原爆放射線との関連を明らかにする予定である。

発表論文

未発表

重2-8
放射線誘発肝がん原因遺伝子の探索

研究組織
共同研究代表者：尚　奕
（国立研究開発法人　量子科学技術研究開発機構　放射線医学総合研究所：研究員）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくによる発がんリスクの増加については、特に子どもへの影響が懸念される。これまで我々は放射線誘発マウス肝がんモデルを用いて、子ども期被ばくによって肝がんリスクが増加すること、成体期からのカロリー制限によって肝がんが抑制されることを報告した。また、これまで受入研究者との共同研究で、被ばく後の肝臓細胞の挙動、特に損傷細胞排除機構の年齢依存性について明らかにしつつある。しかし、前がん病変の増殖活性や、発生した肝がんの分子生物的特徴、特に原因遺伝子変異は不明である。本研究では、これまでの共同研究を発展させ、放射線誘発肝がん発生機構とカロリー制限の肝がん抑制機構の解明にアプローチする。H30 年度は前年度に継続して、主に肝がんの遺伝子変異スペクトラム解析を行った。これまでに放射線誘発肝がんの原因遺伝子は全く解明されていない。本研究は初めて次世代シークエンス解析方法を用いて放射線誘発肝がんの遺伝子変異スペクトラムの解析を試みて、自然発生及び放射線誘発肝がんサンプルを調べたどころで、高頻度に変異する癌関連遺伝子を見つけた。今後は解析サンプル数をさらに増やして、放射線が肝がん発生への寄与をより明確にする。これらの知見は、放射線発がん機構の解明のみならず、カロリー制限による放射線発がん予防の機構への理解、応用に繋がる。

発表論文

なし

重2-9
重粒子線に対する DNA 損傷応答反応の解析

研究組織
共同研究代表者：中村　麻子
（茨城大学理学部：教授）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

がんの放射線療法は、患者に優しい治療法として広く用いられているが、特に最近は、難治性の癌に対する有効な治療法として重粒子放射線による治療が注目を集めている。高 LET 放射線である重粒子放射線は、高密度の電離を引き起こすことによって難治性のクラスター損傷を引き起こし、このことが高いがん細胞殺傷能力の基盤になっていると考えられている。しかしながら、重粒子放射線によって誘発された DNA 損傷の修復キネティクスは十分に明らかにされているわけではない。そこで本申請では、ライブイメージング技術を駆使して、重粒子放射線によって誘発された DNA 損傷の修復動態を解析する研究を計画した。

昨年度までに蛍光（mCherry）タグのついた 53BP1 タンパク質の一部を発現するヒト不死化細胞（BJ1-53BP1-2）に対して、重粒子線（炭素線：290MeV/u, LET:14Kev/um）を照射し、DNA 損傷因子の局在変化を免疫染色法によって解析した結果、用いた細胞の DNA 損傷応答が内在性の DNA 損傷応答と同様であることを確認した。そこで、今年度は重粒子線とともにがん治療に用いられる陽子線に対しても同様の DNA 損傷応答が認められるのを検討した。具体的には20MeV の陽子線を 1Gy 照射し、1、2、4、8、12 時間後に細胞を固定、mCherry の蛍光観察を試みた。しかしながら、今回用いた陽子線はエネルギーが弱いため照射時に培養液を取り除く必要があり、細胞固定の前にサンプルの多くが乾燥してしまうという問題が発生した。今後は、照射時に乾燥を防ぐためのフィルターをかぶせるなどの対応を行い、重粒子によって誘発された DNA 損傷の修復動態がより明確に解析していく予定である。

発表論文

該当なし

重2-10
照射マウスにおける各種臓器細胞の初期応答及び放射線感受性の解析

研究組織
共同研究代表者：吉田　光明
（弘前大学被ばく医療総合研究所：教授）
共 同 研 究 者：浅利　郁江
（弘前大学被ばく医療総合研究所：技術補佐）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では照射したマウスにおける各種臓器細胞の放射線に対する初期応答及び放射線感受性について染色体異常を指標として解析することを目的として以下の研究を行った。まず、初期応答および放射線感受性の解析を行うために、８週令（C3H/HeJJcl）のマウスを各線量（0、2Gy、4Gy、6Gy、8Gy）の X 線で照射し、０時間後、24 時間後、１週間後に解剖を行い、脳、肺、心臓、脾臓、腎臓、膵臓、肝臓、骨髄等の各種臓器を採取し、これらの臓器細胞の最適な培養条件を検討するとともに、得られた条件下で培養し、染色体標本を作成、ヘキスト - キナクリン二重染色法により染色し、染色体異常の解析を行った。臓器細胞の培養に関しては、肝細胞の培養に用いられている灌流法ではなく、コラゲナーゼを用いた簡便な培養法の検討を行い、その方法を用いて放射線照射および非照射個体由来の組織細胞の染色体解析を行った。今回行った培養法により各種臓器（膵臓、腎臓、脳、肝臓、肺）の細胞培養が可能となり、そのうち比較的、分裂中期像が多数得られた膵臓と腎臓を中心に染色体解析を行った。染色体異常としては転座や欠失などの構造異常がランダムに観察され、クローナルな異常は見られなかった。このことより、各種臓器においても放射線初期応答として染色体構造異常が誘発されていると考えられる。この時生じた染色体異常を持つ細胞が発癌へとつながっていく可能性が示唆される。今後は、本結果を受け、放射線により生じた染色体異常がどのような動態をたどるか調べるために、放射線被ばくしたマウスを長期間飼育し染色体を解析していく必要がある。

発表論文

なし

重2-11
放射線被ばくマウスの組織・臓器における染色体異常解析

研究組織

共同研究代表者：有吉　健太郎
（弘前大学被ばく医療総合研究所：助教）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

【研究内容】放射線被ばくのゲノムに対する影響の評価法として、染色体異常の解析が広く用いられている。しかしながら、染色体解析の対象は末梢血リンパ球や脾臓細胞などの限られた組織・臓器に限られており、放射線発がんの標的になるような大半の臓器・組織で解析ができるわけではない。本共同研究において、放射線被ばく組織に生成する染色体異常を解析する技術の確立し、腎臓を用いて放射線照射したマウスを用いて実験を行なった。また腎臓と比較するため、造血組織の染色体異常を解析した。具体的には、8 週齢 C3H/He マウスに 4 Gy（1 Gy/min）の X 線を照射し、1、2、3、6 か月後に造血系組織（骨髄、血液、脾臓）、および腎臓細胞から染色体標本を作成し、ヘキスト－キナクリン二重染色にて染色体異常を解析した。

【研究結果】照射後 1、2、3、6 か月後でそれぞれ 2 頭ずつのマウスの染色体異常を解析した結果、異常頻度の経時的変化は組織によって異なっており、放射線により誘発された染色体異常は、造血系組織と腎組織の両者において 6 か月経過後も多数認められた。また、造血系組織では 6 か月目において 1、7、9、11 番染色体における異常頻度が高く、一方、腎臓では 6 か月目においても染色体異常はランダムに発生していた。これらの結果から、造血系組織では比較的早期から異常を有した細胞がクローナルな増殖を行なっている可能性が考えられる。また、と腎臓では、さらなる時間経過とともに多段階的に遺伝学的変化が加わることによって発がんに至ると推測する。

【今後の展望】今回、比較的放射線発がんを誘発しやすい系統の C3H/He マウスを使用したが、今後放射線発がんを誘導しにくい C57BL/6 マウスを用いて同様の実験を行うことで、系統による染色体異常頻度の差に着目した研究を行なっていきたい。

発表論文

なし

重2-12
Are single-nucleotide polymorphisms of the DIRC3 gene etiology-specific and confer the risk for sporadic thyroid cancer only?

Research Organization

Representative Joint Researcher: Tatsiana Leonava (Head of the Consultative and Diagnostic Department of Thyroid Diseases, Minsk City Clinical Oncology Dispensary, Minsk, Belarus)

Joint Researcher: Artur Pisarenka (Head of the Department of Head and Neck Surgery, Minsk City Clinical Oncology Dispensary, Minsk, Belarus), Uladzimir Karanik (Head of the Minsk City Clinical Oncology Dispensary, Minsk, Belarus)

Representative Resident Researcher: Vladimir Saenko (Associate Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Resident Researcher: Tatiana Rogounovitch (Assistant Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results, and Prospects of Study

We performed a genetic association analysis of a newly discovered single-nucleotide polymorphism (SNP), rs11693806 (chromosome 2q35), located in the transcribed non-coding region of the *DIRC3* gene, whose product is a long non-coding RNA (lncRNA) specie, in 4 groups of PTC patients from Belarus: 1) 494 pediatric radiation-exposed patients (mean age at operation (AO) 12.5 ± 3, range 3-17 y.o.); 2) 511 radiation-exposed adult patients (AO 26.4 ± 5.8, range 18-40 y.o., age at exposure (AE) <18 y.o.); 3) 410 radiation-exposed adult patients (AO 47.2 ± 5.8, range 32-62 y.o., AE >19 y.o.); 4) 265 non-exposed pediatric patients (AO 14.5 ± 2.2, range 8-17 y.o., born after January 1987), and 1074 Belarussian healthy individuals as population control. In the log-additive regression models adjusted for age and sex, we observed significant association of rs11693806 only in both adult PTC groups. Since patients from group 3 were exposed at the age older than 18 years old, and radiation risk have been not found for such patients, it is likely that most of patients in this group have sporadic PTC. Thus, we observed that rs11693806 confers risk only in adult patients, without apparent relation to cancer etiology, while no association was found for childhood patients either exposed or non-irradiated. This finding implies that pathways regulated by the DIRC3 lncRNA are not essential for thyroid carcinogenesis in childhood patient regardless of a history of radiation.

Presented papers

TI Rogounovitch, VA Saenko, TA Leonava, VM, Drozd, M Takahashi, T Kawaguchi, N, Mitsutake, F Matsuda, S Yamashita. The *DIRC3* SNP does not associate with the risk for radiation-related cancer in children in contrast to other age or exposure-status groups from Belarus. The 61st Annual Meeting of the Japan Radiation Research Society, November 7 - 9, 2018, Nagasaki city, Japan

重2-13
High Content Imaging System を用いた再発小細胞肺癌の治療標的の探索

研究組織
共同研究代表者：坂本　修一
（（公財）微生物化学研究会：主任研究員）
共同研究者：河合　秀彦
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：准教授）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

部位別で最も患者数が多い肺癌の約２割を占める小細胞肺癌は、再発および遠隔転移の頻度が高く、予後が非常に悪いため、新たな治療法の開発が望まれている。共同研究代表者らは、再発患者由来のヒト小細胞肺癌細胞株 DMS273 を用いた独自の自然転移モデルを開発した（Sakamoto et al. Cancer Science 2015）。このモデルから樹立した高転移性亜株とゲノムワイド siRNA ライブラリー及びハイコンテントイメージングシステムを利用したスクリーニングの結果、小細胞肺癌の新たな治療標的候補としてユビキチン化関連因子 X を見出した。本年度は、この X の小細胞肺癌における機能の解析を行った。

DMS273 細胞にレンチウイルスベクターにより shRNA を導入してユビキチン化関連因子 X をノックダウンしたところ、in vitro 培養において G1 期への蓄積が起こるとともに、ヌードマウス皮下移植での腫瘍増殖能が顕著に低下することがわかった。現在この形質が X の shRNA 耐性 cDNA の導入によりレスキューされるかを検討している。

ユビキチン化関連因子 X は酵素活性を有するため、今後低分子阻害剤スクリーニングに展開していくことが可能と考えられる。

発表論文

なし

重2-14
放射線誘発肝がん発症メカニズムの解明

研究組織
共同研究代表者：森岡　孝満
（量研機構放射線医学総合研究所：研究統括）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくによる発がんリスクの増加については、特に子どもへの影響が懸念される。これまで我々は放射線誘発マウス肝がんモデルを用いて、子ども期被ばくによって肝がんリスクが増加すること、成体期からのカロリー制限によって肝がんが抑制されることを報告した。しかし、放射線被ばくと高脂肪餌投与が肝臓に与える影響については不明である。本研究では、放射線被ばくと高脂肪餌投与による肝がんの発生機構の解明を目的とした。

放射線照射と高脂肪餌投与後のマウスより採取された肝組織サンプルを用いて、脂肪性変化と初期病変の病理組織学的解析を行った。その結果、放射線と高脂肪餌の複合暴露は肝臓への脂質沈着を促進し、脂肪炎を惹起させることが認められた。加えて、炎症部位には、線維化も認められた。

今後、免疫組織化学的染色等を行い肝発がんの機構解明を進める予定である。

発表論文

なし

重2-15
放射線誘発消化管腫瘍の発がん過程における病理組織学的解析

研究組織
共同研究代表者：森岡　孝満
（量研機構放射線医学総合研究所：研究統括）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

原爆被爆者の疫学調査より、大腸は発がんリスクの高い臓器の１つとして周知されている。申請者は、先行研究で家族性大腸腺腫症のモデルマウスを用いて、幼若期の放射線被ばくにより特異的に消化管腫瘍の発生を認めることを確認している。本モデルマウスは、低線量被ばく影響のリスク評価とその発がん機構解明に有用なモデルと言える。本研究は、自然発生と放射線誘発の消化管腫瘍の発生過程を病理組織学的および分子病理学的に解析し、放射線誘発消化管腫瘍の発がん機構解明を目的とした。

放射線特異的消化管腫瘍の発生が認められる系統のC3B6F1 $Apc^{Min/+}$ マウスを用いて作製した放射線誘発消化管腫瘍と自然発症消化管腫瘍に関して、β-カテニンの免疫組織化学染色後にレーザーマイクロダイセクションシステム（LMD）を用いて採取し、LOH解析を行った。

腫瘍部のβ-カテニン免疫組織化学染色結果より腫瘍細胞の不均一性が認められた。その為、LMDを用いて採取した陽性がん細胞のDNAを使用してLOH解析用のマイクロサテライトマーカーを数種類選定し、放射線誘発腫瘍と自然発症腫瘍の鑑別に向けた手法を構築した。その結果、今後、放射線誘発腫瘍と自然発症腫瘍の鑑別が可能であることを見出した。上記手法を用いて低線量被ばく影響のリスク評価を進める予定である。

発表論文

なし

重2-16
がん遺伝子過剰発現と放射線照射による複製異常と全ゲノムレベルでのCNVs変化の比較解析

研究組織
共同研究代表者：香崎　正宙
（産業医科大学：助教）
受入研究代表者：山内　基弘
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線やがん遺伝子の過剰発現によって、遺伝的不安定性や発がんが促進されることが知られている。この特徴は、ATMやBRCA1/2などのDNA修復機構の欠損が伴う遺伝病に特に見受けられる。また、酵母で研究が進んでいる、代替末端結合（Alt-EJ）、一本鎖アニーリング（SSA）といった様々な誤りがち修復経路が、ヒトでも機能していることが近年明らかになってきているが、がん治療後のがん細胞における誤りがち修復経路の選択についてはよく分かっていない。

そこで本共同研究では、がんを好発するロスムンド・トムソン症候群（RTS）の関連遺伝子RECQL4をノックイン破壊してヘリカーゼ欠損機能を詳細に機能解析して、がんの好発メカニズムを理解することを目的とした。本年度は、複数の正常細胞株とがん細胞株を背景としてRECQL4ノックイン細胞を樹立して表現型を比較解析したところ、RECQL4欠損がん細胞特異的に放射線やシスプラチン高感受性を確認した。放射線とシスプラチンはがん治療で頻繁に使用されており、これらの処理に高感受性のRECQL4欠損がん細胞を詳細に調べることで、がん細胞の新しい弱点を明らかにできると考えて、蛍光免疫染色法や、hprtSAGFPベクターを用いたアッセイ法でDNA修復活性の定量解析を進めたところ、RECQL4欠損がん細胞特異的にSSA経路の亢進が確認された。そこで、RTS患者のがん治療法の確立を目指して、このSSAの亢進を阻害剤で標的阻害すると、*in vitro* と *in vivo* の両方で、有意にRECQL4欠損がん細胞の増殖を抑制することが明らかとなった。これらの結果から、治療法が確立していないRTS患者のがん治療法としての応用の可能性が示された。

発表論文

なし

重2-17
低線量・低線量率放射線発がんのエピゲノム解析

研究組織

共同研究代表者：臺野　和広
（量子科学技術研究開発機構：研究統括）
共同研究者：山田　裕
（量子科学技術研究開発機構：部長）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

福島原発事故や医療、職業被ばくでは、低線量・低線量率被ばくによる発がんリスク評価が最重要課題である。しかし現時点では、100 mSv 以下の低線量被ばくや低線量率長期被ばくの発がんリスクは解明されておらず、メカニズム研究からのアプローチが必要である。ヒト家族性大腸腺腫症のモデルである Apc Min/+ マウスは、放射線発がん高感受性を示し、放射線誘発腫瘍にはゲノム欠失が同定できることから、低線量・低線量率放射線による発がん機構を解析できる。本研究では、未だ知見の乏しいエピゲノム異常に注目し、笹谷博士らと申請者らが収集している腫瘍の DNA メチル化異常をゲノム網羅的に解析することにより、低線量・低線量率被ばくによる発がんのリスク評価に資する知見を得ることを目的とする。

今年度は、自然発症したマウス腸腫瘍（８検体）及び、放射線照射により誘発されたマウス腸腫瘍（９検体）より回収したメチル化 DNA を材料に調整したサンプル（ライブラリー）について次世代シーケンスを行った。次世代シーケンスにより取得した配列データを解析した結果、自然発症腫瘍、放射線誘発腫瘍共に、ゲノム DNA 上の約３千～３万箇所においてメチル化領域が検出された。自然発症腫瘍と放射線誘発腫瘍のゲノム全体における DNA メチル化領域の分布について比較したところ、染色体レベルでは、DNA メチル化領域の割合は大きく変わらないことが分かった。また、自然発症した腫瘍に比べ、放射線で誘発された腫瘍では、共通してメチル化されている領域が多く存在することから、分子生物学的特徴が似た腫瘍が多く発生していると考えられた。今後は、得られたデータの解析を継続すると共に、腫瘍サンプルを追加し、放射線誘発腸腫瘍に見られる DNA メチル化異常の検出と標的遺伝子の抽出を行う。

発表論文

なし

重2-18
放射線による味覚障害メカニズムの研究

研究組織

共同研究代表者：小西　勝
（広島大学病院歯科放射線科：助教）

共同研究者：澤尻　昌彦
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：非常勤講師）

受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、舌癌放射線治療後に見られる味覚障害の要因を分子レベルで明らかにして、将来的には味覚障害の対応策につながることを期待して行った。研究は舌癌で放射線治療を受けた患者を対象とした。

味覚の検査として、VAS（visual analogue scale）値、テーストディスク法、味覚受容体発現量を調査した。VAS 値では、甘味、塩味、酸味、苦味について検査を行った。テーストディスク法では、対象患者の舌表面を患側（以下、照射側とする）と健側（以下、非照射側とする）に分けて、甘味、塩味、酸味、苦味を調査した。味覚受容体の発現量については、対象患者の舌表面を照射側と非照射側に分けて、プラスチック製の器具でそれぞれ舌表面を擦過して味細胞を採取し、得られた試料から total RNA を抽出してリアルタイム PCR によって発現する味覚受容体の量を測定した。味覚受容体として、うま味受容体（T1R1）、甘味受容体（T1R2）、うま味と甘味共通受容体（T1R3）、苦味受容体（T2R5）の値を測定した。尚、広島大学疫学研究倫理審査委員会より研究の許可を得ている（第 E-580 号）。

味覚の VAS 値は、放射線治療後 28 日から 554 日経過したのべ 25 名の患者のデータを得ることができた。VAS 値が、治療前の 8 割程度まで回復する期間は、甘味で 5 ヵ月、塩味で 2.5 ヵ月、酸味で 3 ヵ月、苦味で 4 ヵ月程度を要した。塩味、酸味、苦味、甘味の順に味覚の回復がみられた。テーストディスク法では、採取できたデータはのべ 18 名分で、治療後の経過日数は中央値 241.5 日であった。塩味、酸味、苦味に関しては、照射側と非照射側に統計学的に有意な差はみられなかったが、甘味に関しては、照射側の方が有意に高い値を示した。味覚受容体の発現量に関しては、継続してデータを収集できたのは 2 名の患者のみであった。放射線治療後に照射側の発現量は非照射側よりも低下していたが、50 日から 100 日程度で発現量の回復がみられた。

今後は、放射線治療患者の対象者を増やし、検討項目も追加して研究を継続し、出来るだけ早期にまとまったデータを発表する予定にしている。

発表論文

なし

重2-19
重粒子線治療における放射線応答の解析

研究組織

共同研究代表者：下川　卓志
（量研機構放医研重粒子線治療研究部：主幹研究員）
共同研究者：黒澤　ふき
（量研機構放医研重粒子線治療研究部：実習生）
古澤　佳也
（量研機構放医研放射線障害治療研究部：専門業務員）
受入研究代表者：金井　昭教
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線治療を含むがん治療において転移や個体レベルでの応答の変動は治療成績に影響する重要な問題である。我々は重粒子線治療の基礎研究として、マウスモデルを利用してがん転移抑制の効率化や治療効果に関する個体変動に関する解析を進めてきた。本共同研究では、放射線の直接的な生物影響や免疫を介した間接的な生物応答による個体内での変化の全体像を網羅的な遺伝子発現解析を用いて明らかにすることを目的としている。

これまで、本共同利用・共同研究の枠組みを利用して、樹立した高転移株や放射線抵抗性株における遺伝子発現プロファイル解析を進め、高転移性の原因となる遺伝子候補ならびに放射線抵抗性獲得のキーとなるシグナル伝達系候補の選出に成功し、学会にてすでに発表をしている。H30年度は、胸部照射による正常組織での放射線応答について、照射後の経時的及び線量依存的な遺伝子発現変化を RNA-seq により解析した。その結果、線量依存的に炎症関連遺伝子や DNA 損傷応答遺伝子の発現変動が認められた。照射２週間後までの経時解析では、炎症関連遺伝子が照射直後と１週間後に大きく変動していることが明らかになった。さらに、多くの遺伝子発現変化が一過性であったにもかかわらず、少数の遺伝子は照射直後から２週間後まで顕著な遺伝子発現亢進が継続していることが明らかになった。

今後は、報告書提出時にはまだ解析を実施中の RNA-seq の結果を待ち、その結果に基づき現行の研究をさらに進展させる予定である。これまで組織全体から抽出した RNA を用いた解析を進めてきたが、これまでの RNA-seq 解析結果に基づく研究により、細胞群毎の関与が明らかになってきた。これからの解析では特定の細胞分離後に解析を行い、各細胞の役割と細胞間の関連にも着目して行く予定である。

発表論文

投稿中（revise 対応中）

重2-20
正常ヒト細胞における反復放射線照射獲得耐性機構の解明

研究組織
共同研究代表者：鈴木　正敏
（東北大学災害復興新生研究機構：助教）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

これまでの共同研究において、親細胞では生存できない反復照射条件に対して耐性を獲得した細胞（獲得耐性細胞）を作成してきた。本課題で用いた hTERT 不死化ヒト正常二倍体上皮細胞（RPE1-hTERT）は、1.5 Gy の X 線反復照射を 30 回行うと死滅するが、獲得耐性細胞は 100 回以上の反復照射を行った後も分裂・増殖できることを確認している。本課題では、放射線誘発細胞死の活性化に関与する分子について親細胞と獲得耐性細胞で比較し、耐性獲得メカニズムに関連する事象について検討した。

本研究では耐性獲得過程における反復照射の影響を解析結果から除外するために、反復照射をやめて非照射状態で２ヶ月以上培養した獲得耐性細胞を用いた。RPE1-hTERT における放射線誘発細胞死経路が老化様増殖停止であったことから、セリン 15 部位のリン酸化を p53 活性化の指標として蛍光免疫染色法で検出した。1.5 Gy の X 線照射１日後では、獲得耐性細胞の p53 リン酸化レベルが親細胞のリン酸化レベルと比較して全体的に低下していた。リン酸化 H2AX フォーカスを同時に検出することで、p53 リン酸化レベルの低下と関連する２つの事象を見出した。１つめは獲得耐性細胞で照射後に残存するフォーカスが親細胞よりも少なかったこと、２つめは同程度のリン酸化 H2AX フォーカスを持つ細胞で比較した場合でも、獲得耐性細胞で p53 リン酸化レベルが低下していたことである。後者に関連して、親細胞と同等の p53 リン酸化を示す獲得耐性細胞には、親細胞で検出されたフォーカス数よりも３倍程度多く残存していた。このことは、獲得耐性細胞で p53 リン酸化経路は機能するが、一定数の DNA 二重鎖切断に応答する p53 リン酸化反応が抑制されている可能性が考えられた。以上の結果より、本研究で解析した細胞の耐性獲得では、DNA 修復の促進などで致死的な損傷の残存数を低下させるメカニズムと、細胞死誘導に関わる p53 活性化を抑制するメカニズムの異なる経路が関与している可能性が考えられた。両機構に関与する分子が存在することから、この分子の関連性を検討することで獲得耐性に関わる分子メカニズムの解明につながることが期待される。

発表論文

なし

重2-21

Molecular mechanisms of progression of radioactive iodine-refractory thyroid cancer: implication of mutational profile into treatment outcome and prognosis

Research Organization

Representative Joint Researcher: Pavel Rumiantsev (Head of the Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy (Nuclear Medicine), Endocrine Research Center, Moscow, Russia)

Joint Researcher: Aleksei Sidorin (Pathologist, Department of Pathology, Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia), Alexander Abrosimov (Head of the Department of Fundamental Pathomorpholgy, Endocrine Research Center, Moscow, Russia), Kseniya Nijegorodova (Researcher, Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy (Nuclear Medicine), Endocrine Research Center, Moscow, Russia), Konstantin Slaschuk (Researcher, Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy (Nuclear Medicine), Endocrine Research Center, Moscow, Russia)

Representative Resident Researcher: Vladimir Saenko (Associate Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Resident Researcher: Masahiro Nakashima (Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University), Tatiana Rogounovitch (Assistant Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results, and Prospects of Study

The *BRAF*V600E mutation was detected by immunostaining in the extended set of 143 tumors, resulting in the identification of in 66/143 (46.2%) BRAF+ cases. On multivariate logistic regression analysis, older age (p=5.01E-05), smaller tumor size (p=0.080), dominant papillary growth pattern (p=0.002) and lower rate of vascular invasion (p=0.027) were independently associated with *BRAF*V600E. Further developments of the project include the assessment of *TERT* promoter mutation and analysis of joint effect of double mutation (*BRAF*V600E and *TERT*) on clinical phenotype and chance of cancer relapse.

Presented papers

1. A.V.Sidorin, A.Yu.Abrosimov, T.I.Rogounovitch, P.O.Rumyantsev, K.S.Nizhegorodova, P.A.Isaev, A.P. Shinkarkina, S.Yamashita, V.A.Saenko. Clinical, morphological, and prognostic features of papillary thyroid carcinoma with different BRAF mutational status assessed by immunohistochemistry. Archive of Pathology 3, 2018
2. V.Saenko, T.Rogounovitch, A.Abrosimov, A.Sidorin, P.Rumyantsev, S.Yamashita. Association of BRAF mutational status with the chance of recurrence of papillary thyroid carcinoma in patients from Russia. Oral presentation on the 61st Japan Thyroid Association, November 22-24, 2018, Kawagoe city, Japan

重2-22
^{90}Y 標識内用放射線治療薬剤の開発 －放射線障害メカニズム解析と被ばく低減のための分子設計－

研究組織

共同研究代表者：淵上　剛志
（長崎大学医歯薬学総合研究科：准教授）

共同研究者：中山　守雄
（長崎大学医歯薬学総合研究科：教授）
吉田　さくら
（長崎大学医歯薬学総合研究科：助教）
石川　夏海
（長崎大学医歯薬学総合研究科：博士後期課程３年）
中山　智恵
（長崎大学医歯薬学総合研究科：博士前期課程２年）
野崎　伊織
（長崎大学医歯薬学総合研究科：博士前期課程１年）
尾上　遼太郎
（長崎大学薬学部：５年）

受入研究代表者：西　弘大
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

新たながんの内用放射線治療薬剤としての展開を期待して、がん組織に高発現している種々の標的（survivin, 葉酸受容体等）へ特異的に集積する放射性薬剤の開発を試みた。Survivin に関して、前年度開発した標的蛋白へ高親和性を示すペプチド分子の代謝安定性や膜透過性を向上させ、親和性の維持されたペプチド分子の開発に成功した。また、葉酸受容体を標的とした放射性ガリウム標識分子プローブの開発を行い、担癌マウスにおける体内放射能分布実験を行った。その結果、チエノピリミジン骨格を有する新たな分子プローブは、葉酸受容体高発現細胞である KB 細胞への高集積を示し、その集積は過剰の葉酸によって有意に阻害された。一方、葉酸受容体低発現細胞の HT-1080 細胞への集積は約 1/7 倍の有意に低い値を示した。従って、本分子プローブは葉酸受容体を特異的に認識していることが確認された。今後はさらなる $^{67/68}$Ga 標識分子プローブの開発と小動物 PET/SPECT イメージング、さらには ^{90}Y 標識内用放射線治療薬剤へと展開していく予定である。

発表論文

1）Ishikawa N, Fuchigami T, Mizoguchi T, Yoshida S, Haratake M, Nakayama M. Synthesis and characterization of radioiodinated 3-phenethyl-2-indolinone derivatives for SPECT imaging of survivin in tumors. *Bioorg Med Chem*, **2018**, 26, 3111.

2）Fuchigami T, Nagaishi R, Ono H, Onoue R, Nishi K, Yoshida S, Haratake M, Nakayama M. Development of radiogallium labeled folate and thieno pyrimidine derivatives for PET imaging of folate receptor. *CANCER SCIENCE*, **2018**,109, 543.

重2-23
放射線がマウスの骨髄内および脾臓内造血幹細胞に与える影響～放射線誘発マウス急性骨髄生白血病のメカニズムを考える～

研究組織
共同研究代表者：小嶋　光明
（大分県立看護科学大学環境保健学研究室：准教授）
共同研究者：恵谷　玲央
（大分県立看護科学大学環境保健学研究室：助教）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線発がんの代表的な例として急性骨髄性白血病（rAML）がある。これまでの研究で、rAML のモデルマウスである C3H 雌マウスから脾臓を摘出すると rAML の発症が抑制されることが報告されている。しかし、その詳細は明らかではない。本研究では放射線が脾臓内の造血幹細胞の増殖を活性化し、これによる増殖ストレスにより rAML に必須な sfpi1 遺伝子の変異が生じると考えた。つまり、脾臓内の造血幹細胞が rAML の起因になると考えた。そこで、本研究では C3H マウスに 3000 mGy（rAML の至適線量）の X 線を全身照射し、大腿骨内と脾臓内の造血幹細胞数の経時的変化を解析した。その結果、脾臓内の造血幹細胞数が照射後 30 日以降に増加していく傾向が観察された。大腿骨内では同様の傾向は観察されなかった。今後、脾臓内の造血幹細胞に rAML に繋がる Sfpi1 遺伝子の変異が生じている否かを検討していく必要性が考えられた。

発表論文

特になし

重2-24
脳腫瘍幹細胞の集団特性における放射線照射の影響と耐性

研究組織
共同研究代表者：杉森　道也
（富山大学大学院医学薬学研究部：助教）
共同研究者：黒田　敏
（富山大学大学院医学薬学研究部：教授）
受入研究代表者：光武　範吏
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、定量生物学的アプローチを用いて、グリオーマ幹細胞の集団としての維持・拡大過程を詳細に明らかにすることを通して、“グリオーマ幹細胞集団のサイズコントロール療法の確立”に繋げることを目的としている。

本研究において我々は、多くの癌幹細胞に高発現する T-Lak Cell Originated Protein Kinase（TOPK）に対する新規薬剤 OTS964（OncoTherapy Science 社より提供）と抗グリオーマ薬テモゾロマイドを組み合わせて用いることで、グリオーマ幹細胞集団のサイズコントロールを試みた。OTS964 とテモゾロマイドの組み合わせ投与は、グリオーマ幹細胞クローンの生存確率を速やかに効率的に減らした。またクローン毎の増殖を長期にわたり抑制することを通して、グリオーマ幹細胞の集団サイズを長期にわたり縮小させる効果があることを見出した。本組み合わせ投与は、悪性脳腫瘍治療における放射線照射量を減らし、長期にわたり腫瘍サイズを抑制する可能性を示唆した。

今後は、グリオーマ幹細胞クローン集団の集団維持に対する放射線の影響を探索する。また今回見出した組み合わせ投与と放射線を併用する“グリオーマ幹細胞集団のサイズコントロールパラダイム”を確立し、グリオーマの再発・再燃コントロールに繋げたいと考えている。

発表論文

Sugimori M, Hayakawa Y, Tamura R, Kuroda S. The combined efficacy of OTS964 and temozolomide for reducing the size of power-law coded heterogeneous glioma stem cell populations. *Oncotarget* 2019; 10:2397-2415. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.26800

重2-25
HSP90 阻害剤によるがん放射線治療増強効果

研究組織
共同研究代表者：藤井　義大
（茨城県立医療大学：助教）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線は、非侵襲性の癌治療法として、最近特に注目を集めている。IMRT や重粒子治療等、装置面での飛躍的な進歩に基づく局所制御の高度化が目覚ましい中で、今後の問題として転移の制御が浮き彫りになっている。そこで、本共同研究では、放射線による癌治療効果を増強するために、HSP90 阻害剤を併用する新しいがん放射線治療増感法の確立をめざす。特に、HSP90 は分子シャペロンの１つで、多くのがん関連蛋白質の安定性に関わっている。このため、HSP90 阻害剤は複数の分子標的を同時に制御することが期待されるため、阻害剤により増強されるがん細胞死の経路の解明に焦点を当てて研究を進めた。

本年度は、がん幹細胞様細胞マーカーである CD133 との関連性を免疫蛍光染色法によって調べ、共局在の可能性があることを確認した（図１）。

今後、HSP90 と CD133 との詳細な関わりや浸潤・転移との関わりに関しても研究を進めていき、その分子機序を明かにしていきたい。

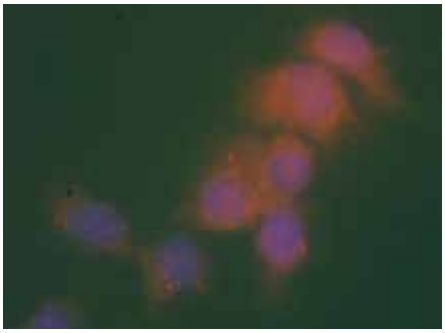


図１：CD133 と HSP90 の共局在

発表論文

本年度はなし

重2-26
ヒトがんにおける発がん機序と悪性度規定因子の解明

研究組織
共同研究代表者：檜山　英三
（広島大学自然科学研究支援開発センター：教授）
共同研究者：外丸　祐介
（広島大学自然科学研究支援開発センター：教授）
深澤　賢宏
（広島大学自然科学研究支援開発センター：研究員）
山岡　絵美
（広島大学自然科学研究支援開発センター：研究員）
上田　祐華
（広島大学病院：病院助教）
栗原　将
（広島大学病院：医科研修医）
受入研究代表者：谷本　圭司
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、ヒトにおける小児がん（神経芽腫、肝芽腫）成人がん（肺がん、膵癌、大腸がん）の臨床検体、それら由来の細胞株、さらに前がん病変を用いて、これらの発癌とさらに悪性度を左右する因子、左右する変異を検討した。とくに、術前担癌状態での血清中の遊離 DNA や循環腫瘍細胞（CTC）を用いた遺伝子異常解析、循環腫瘍細胞を用いた遺伝子異常、遺伝子発現、蛋白発現解析などを行い、また、発癌および悪性度規定因子の検討から、診断および治療の分子標的を探索し、あらたな治療戦略を構築に反映させることを試みた。

主に、共同研究では、網羅的遺伝子解析、遺伝子変異解析について次世代シークエンサーを用いて解析し、分子標的の抽出を試みた。特に、本年度は、次世代シークエンサーによるがん特異的遺伝子シークエンスに加えて、全ゲノム解析を行った。

その結果、成人腫瘍では膵がん、肺癌で、小児固形腫瘍の中で肝芽腫、神経芽腫などの遊離 DNA を用いて、腫瘍遺伝子変異、遺伝子発現解析法を確立して、データを集積した。また、CTC を用いて、遺伝子変異や遺伝子発現に加えて、細胞内代謝物の解析を行った。

発表論文

１．Hiyama E, Ueda Y, Kurihara S, Kawashima K, Ikeda

K, Morihara N, Fukazawa T, Knawa M, Hiyama K. Gene expression profiling in hepatoblastoma cases of the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumors-2 (JPLT-2) trial. Science Repository. in press

2．Abouleila Y, Onidani K, Ali A, Shoji H, Kawai T, Lim CT, Kumar V, Okaya S, Kato K, Hiyama E, Yanagida T, Masujima T, Shimizu Y, Honda K. Live single cell mass spectrometry reveals cancer-specific metabolic profiles of circulating tumor cells. Cancer Science. 2018 Dec 14. doi: 10.1111/cas.13915. [Epub ahead of print]

3．Faisal HKP, Horimasu Y, Hirano S, Yamaoka E, Fukazawa T, Kanawa M, Tanimoto K, Hattori N, Kohno N, Ueda Y, Sueda T, Hiyama E. Cell-Free DNA Analysis for EGFR mutations in Lung Adenocarcinoma Patients by Droplet Digital PCR. Hiroshima Journal of Medical Sciences, 68(1), 2019, in press.

4．Ali A, Abouleila Y, Shimizu Y, Hiyama E, Watanabe TM, Yanagida T, Germond A.Single-Cell Screening of Tamoxifen Abundance and Effect Using Mass Spectrometry and Raman-Spectroscopy. Anal Chem. 2019 Feb 19;91(4):2710-2718. doi: 10.1021/acs.analchem.8b04393. Epub 2019 Feb 5.

5．Nakamura H, Bono H, Hiyama K, Kawamoto T, Kato Y, Nakanishi T, Nishiyama M, Hiyama E, Hirohashi N, Sueoka E, Poellinger L, Tanimoto K. Differentiated embryo chondrocyte plays a crucial role in DNA damage response via transcriptional regulation under hypoxic conditions. PLoS One. 2018 Feb 21;13(2):e0192136.

重2-27
低酸素・低栄養による DNA ２重鎖切断修復酵素活性化機構の解明

研究組織

共同研究代表者：細井　義夫
（東北大学大学院医学系研究科：教授）
共 同 研 究 者：村田　泰彦
（東北大学大学院医学系研究科：助教）
橋本　琢磨
（東北大学大学院医学系研究科：助教）
受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

固形癌では、腫瘍血管の構築が癌の増殖速度に追いつかず、酸素の供給が不十分な領域が生じ、結果として低酸素領域が生じる。低酸素状態の組織とは、一般に酸素濃度が２％未満の組織と定義される。酸素濃度が 0.1％未満の高度の低酸素組織では、放射線抵抗性を示すことが知られている。

高度の低酸素状態にある細胞は、酸素濃度が 0.5～2.0％の中等度の低酸素状態の細胞と比べ、遺伝子発現等が異なる事が報告されている。我々は高度の低酸素状態が放射線による DNA2 重鎖切断修復に関与する ATM と DNA-PKcs の発現と活性に及ぼす影響を調べた。ヒト線維芽細胞 LM217、LM205、NHDF を用いて実験を行なった。細胞を 0.05％以下の高度の低酸素状態で 12 時間又は 24 時間培養し、ATM、DNA-PKcs、Src、Caveolin-1、EGFR、HIF-1a、PDK1、Akt、AMPKα の発現と活性を調べた。高度な低酸素状態では、ATM、DNA-PKcs、Src、Caveolin-1、EGFR、PDK1、Akt、AMPKα の発現と活性は亢進し、mTOR の発現と活性は低下した。Src 特異的阻害剤 PP2 は高度な低酸素状態での ATM、DNA-PKcs、Caveolin-1、EGFR、Akt の活性化を抑制した。AMPKα を siRNA でノックダウンすると ATM と DNA-PKcs の活性化は抑制された。今後は AMPKα や Src がどのように ATM や DNA-Pkcs の転写制御を行なっているかを明らかにする必要がある。

発表論文

Hashimoto T, Murata Y, Urushihara Y, Shiga S, Takeda K, Hosoi Y: Severe hypoxia increases expression of ATM and DNA-PKcs and it increases their activities

through Src and AMPK signaling pathways. Biochemical and Biophysical Research Communications 505:13-19, 2018. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.068. Epub 2018 Sep 15.

重2-28
核酸により形成される金ナノ粒子の放射線増感作用の検討

研究組織

共同研究代表者：久能　樹
（筑波大学生命環境系：准教授）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

金ナノ粒子は、材料学分野だけでなく生物学や医学の分野で広く応用が検討されている。申請者らは、生体に有害な化合物を使用しない作製方法の一つとして、核酸による金ナノ粒子形成を報告している（ACS Sustainable Chem. Eng., 2018, 6, 364-373）。核酸（DNA）とテトラクロリド金（III）酸（HAuCl4）溶液を反応させるとDNAのグアニンの酸化および金イオンの還元によって、粒径が揃った金ナノ粒子（約5 nm）が形成される。本年度、リン酸緩衝液生理食塩水（PBS）で中性にした当該粒子を用い、がん細胞の放射線増感剤としての利用を検討した。当該粒子をがん細胞やがん幹細胞と培養しても、増殖に影響を与えず、有意に細胞内に取り込まれることが判った。これら粒子を取り込んだ細胞に放射線を照射した結果、がん幹細胞の有する放射線耐性が失われ、対照区のがん細胞と同程度の感受性を示した。即ち、がん幹細胞の特性が解除されることが判明した（Nanotechnology 2019, 30, 055101）。今後は、担がんマウスモデルにおける金ナノ粒子の放射線増感作用を検討したい。現在、腫瘍へ効率的に金ナノ粒子を輸送するカプセルの製作に取り組んでおり、マイクロ流路デバイスを用いたアルギン酸カプセルに金ナノ粒子を包括する手法を試している。

発表論文

Kunoh T, Shimura T, Kasai1 T, Matsumoto S, Mahmud H, Khayrani AC, Seno M, Kunoh H, Takada J. Use of DNA-generated gold nanoparticles to radiosensitize and eradicate radioresistant glioma stem cells. *Nanotechnology* 30(5):055101. https://doi.org/10.1088/1361-6528/aaedd5.

重2-29
原爆被爆者の放射線関連甲状腺乳頭癌に関するゲノム解析の試行調査

研究組織

共同研究代表者：林　奉権
（放射線影響研究所分子生物科学部：副部長）

共同研究者：森下　ゆかり
（放射線影響研究所分子生物科学部：副技師長）

長村　浩子
（放射線影響研究所分子生物科学部：副技師長）

牧　真由美
（放射線影響研究所分子生物科学部：副技師長）

受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、予備的調査として原爆被爆者以外の甲状腺乳頭癌の保存組織および健常者の血液試料から抽出したDNA/RNA、それらから調製された全ゲノムシーケンス（WGS）用ライブラリー、および全ゲノム増幅用試薬で増幅したDNA試料の品質評価を行うことを目的として、マイクロチップ自動電気泳動システムTape Stationを利用した。今回は、血液塗抹標本から抽出されたDNAをQIAGEN社の全ゲノム増幅用試薬REPLI-gで増幅したDNA試料の品質評価をTape Stationを用いて行った。血液塗抹標本からは約10 ngのDNAしか回収できないが、REPLI-gで増幅することにより200-400倍のDNAが回収され、その平均DNAサイズは約16 kbpであった。今後、この増幅されたDNAが64万SNPの同定可能なSNP arrayに適用可能かどうかを調べる予定である。

発表論文

なし

重2-30
ヒト胆管癌由来細胞株から抽出したexosomeの機能解析

研究組織

共同研究代表者：城間　紀之
（広島大学　病理診断科：助教）

受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、胆管癌細胞株（HuCCT1）と正常胆管細胞株（MMNK-1）由来の上清から超遠心法によりエクソソームを抽出し、qRT-PCR法により発現量の比較を行った。

いずれの検体からもRNU6Bの発現は検出されず、細胞成分の混入はなかった。胆管癌細胞株（HuCCT1）由来上清は正常胆管細胞株（MMNK-1）由来上清と比較してmiR-182が優位に減少しているという研究成果が得られた。

今後は、miR-182抑制胆管癌細胞株由来上清と比較し、胆管癌の放出するエクソソームの役割を同定し、miR-182をターゲットにする治療が有用であるかの検討を行う。

発表論文

なし

重2-31
NBS1 遺伝子多型の放射線感受性、発がんリスクに対する影響評価

研究組織
共同研究代表者：冨岡　啓太
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、ゲノム編集技術を用いて NBS1 I171V 変異導入ヒト HCT116 細胞株を樹立し、放射線照射後の微小核形成を測定し、コントロール細胞に比べて優位に亢進しているという研究成果が得られた。

今後は個体レベルでの NBS1 遺伝子多型の放射線感受性・発がんリスクを検討するために、NBS1 I171V 変異導入マウスを用いた解析を行っていく予定である。

発表論文

重3-1
生体物質を用いた ESR 線量評価手法の開発

研究組織
共同研究代表者：豊田　新
（岡山理科大学：教授）
受入研究代表者：廣田　誠子
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究において、電子スピン共鳴法を用いた遡及的被曝評価法を、従来より用いられてきた歯の試料のみならず、爪や髪などのより採取の容易な試料に適用するための手法開発に取り組んだ。

爪を試料とする場合においては、γ線や X 線被曝に対する信号強度の線量応答性が確認され、試料を 20％程度以下の湿度環境に保存することによって、数ヶ月程度の期間にわたって信号減衰を防ぐことが可能であることがわかった。

現時点において、被ばく線量推定の下限は数 Gy 程度であり、実用化に向けて感度の向上が今後の課題の一つである。

髪を試料とする場合には髪の中に含まれるメラニン色素による信号が大きく、この信号は髪色との濃さに比例することがわかった。しかし､白髪においても黒髪においても､被曝による検出可能なシグナルは見当たらなかった。髪の主成分は爪と同等であるため、試料作成の手順などを見直し、なぜ爪において検出される一方で髪においては検出されないのかについて調べることが今後の課題である。

また、人の歯について、更なる検出精度向上や、研究室間での試料準備による誤差などを無くし測定の質を国内において保証するための態勢の整備も本研究の継続課題として予定している。さらに、人の歯で確立されている方法を人以外の歯に適用し、環境中の放射線量推定を行うことも今後の展望として考えている。

発表論文

なし

重3-2
２フィルター法を用いた空気中放射性物質濃度測定器の開発

研究組織

共同研究代表者：五十嵐　悠
（東京大学新領域創成科学研究科：大学院生）

共同研究者：飯本　武志
（東京大学環境安全本部：教授）

HASAN MD MAHAMUDUL
（東京大学新領域創成科学研究科：大学院生）

受入研究代表者：石川　徹夫
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

受入研究者：反町　篤行
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では放射線災害医療に関連する迅速な内部被ばく線量評価のため、２フィルター法を応用し、平常時には連続的ラドン族濃度測定、放射線災害時にはラドン族以外の核種も測定・弁別できる測定器開発を目指した。その中でも特に、基礎となるラドン族濃度測定器のプロトタイプの開発およびその簡易校正実験・特性実験を目的とした。

これらの実験は、量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所の標準ラドン場にてラドン濃度を 4000Bqm^{-3} と設定して実施した。簡易校正試験では、測定に適切な検出器位置の選定、フィルターの選定をし、検出カウント数からラドン濃度への変換係数を決定した。特性試験では、測定器周辺環境の変化による測定結果による測定結果への影響を調査した。

これらの実験により、プロトタイプの測定器では、検出器位置は下流側フィルターより5mmの位置に設定し、フィルターは上流側を No.4A+HT-40T、下流側を GF/F とすることでラドン濃度を測定できることが判明した。また、この時の検出器で得られたカウント数からラドン濃度への変換係数は 83.4Bqm^{-3}/cpm という結果が得られた。

さらに、上流側フィルターを外すことで、ラドン壊変生成物濃度測定も可能であることが判明した。これにより、同一装置で構造を一部変更するのみでラドン族の濃度が測定可能となった。一方で、周辺環境のうち湿度を変化させるとカウント数からラドン濃度への変換係数に変化が生じる可能性も示唆される実験結果が得られており、引き続き詳細な検討が必要である。

今後は、同一装置を用いてラドン族以外の核種測定へ向けた検討を始める。測定対象核種としては放射性ヨウ素を候補としている。これは、原発事故等の放射線災害において住民の内部被ばくの原因となりうる可能性が高く、一方で避難後の体内摂取量の測定が難しいことから、空気中濃度の測定･核種弁別が重要となるからである。２フィルター法の特徴を生かし、ラドン族と放射性ヨウ素の同時測定、放射性ヨウ素の性状別濃度測定等の実現を目指し研究を継続する。

発表論文

1．Yu Igarashi, Takahiro Nozaki, Hiroyuki Mizuno, Tomohiro Kuroki, Yuki Uchida, Miroslaw Janik and Takeshi Iimoto,"PRELIMINARY TECHNICAL DISCUSSION ON A NEW RADON AND ITS PROGENY CONTINUOUS MONITOR USING TWO FILTER METHOD", Radiation Protection Dosimetory (Accept)

重3-3
歯を用いたESR被曝線量測定装置の開発

研究組織

共同研究代表者：三宅　実
（香川大学医学部大学院医学研究科：教授）
共同研究者：中井　康博
（香川大学医学部歯科口腔外科学研究科：大学院生）
欅田　尚樹
（保健医療科学院生活環境研究部：部長）
山口　一郎
（保健医療科学院生活環境研究部：上席主任研究官）
受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

電離性放射線曝露により、歯エナメル質のハイドロキシアパタイト結晶格子内部に、経時的に極めて安定なフリーラジカル（CO33-）が形成される。形成されるラジカル量は被曝線量に比例することよりそのラジカルをEPR分光計（Electron Paramagnetic Resonance 電子常磁性体共鳴）で計測することで、被曝線量を推計することができる。しかし、種々の要因によって測定の誤差が生じる。その一つとして線質の違いが挙げられる。そこで、線源別のキャリブレーションデータを採取することで測定誤差の減少を図ることができると考え、共同研究施設の設備（ガンマセル照射装置、低線量率ガンマ線照射装置）を使用し、標準試料を作製することを目的とした。

その結果、照射場の均一性に関しては、±２％の範囲内に入ることを確認した。また、照射の幾何学的な条件を変化させアクリル板による後方散乱や荷電粒子平衡状態の違いの影響に関してシミュレーション計算を行い定量的に評価した上で、L band EPR測定を試みたところ、歯による応答の変動が大きく、これらの影響は顕在化しないと考えられた。L band EPRでの変動は、歯のサイズやエナメル質の厚みなどが関係し、歯の幾何学的な情報だけでなく年齢やフッ化物の摂取状況などで補正することで質をさらに改善できる可能性があると考えられた。場の評価結果を踏まえ、今後、X bandに関する国際的な比較試験への参加を目指す。なお、場の評価において蛍光ガラス線量計を用いたところ、読み取りを繰り返すことで応答がわずかに（0.1％程度）低下し、その低下の度合いが50mGyから5Gyの間では線量に依存しないこと、３回の繰り返し読み取りではその応答の低下度が一定であることを確認した。本現象は蛍光ガラス線量計による放射線計測の基本的な原理を反映している可能性がある。

発表論文

重3-4
放射線誘発性肝臓組織障害における KATP チャネル分子の役割

研究組織

共同研究代表者：周　明
（秋田大学医学研究科：助教）
受入研究代表者：李　桃生
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、Cs137 放射能により低、中、高の三段階の放射線量を用いて、正常マウス C57BL/6 に対して、照射した後に、経時的にサンプリングし、組織学と免疫組織化学的に解析した。

結果：

1）形態学的病理変化（HE 染色）

ア．低線量（0.2Gy）照射後 3 時間、肝細胞類洞細胞は軽微の空胞変性が見られたが、24 時間後は肝細胞の形態を回復した様子をみられた。

イ．中と高線量（1Gy、5Gy）照射後 3 時間、肝細胞の空胞変性が明瞭になり、24 時間後は変性がひどくなった。特に 5Gy 照射のマウスの肝臓は、24 時間後一部の肝細胞索は変性により委縮し、類洞が広がっていることが観察された。

2）免疫組織化学的変化（ABC 法と蛍光抗体法）

ATP 感受性 K^+（K_{ATP}）チャネルのポア分子の Kir6.1 に対する免疫染色結果：低線量照（0.2Gy）射後 3 時間で、肝細胞や類洞細胞などの Kir6.1 に対する免疫反応が若干高く観察され、24 時間後は対照組との差がほとんどなくなった。

中と高線量（1Gy、5Gy）照射後 3 時間は Kir6.1 に対する免疫反応は強く観察され、24 時間後、反応が弱くなる傾向が観察された。

これまでの実験結果を見ると、放射性照射を受けるマウスの肝臓は病理学的変化と K_{ATP} チャネルのサブユニット Kir6.1 の免疫組織化学の変化との関連性を観察された。つまり、肝細胞と類洞細胞軽微の病理変化と同時に Kir6.1 の免疫反応を増強する。これらの細胞はひどい変性の場合、Kir6.1 の反応が弱くなる。K_{ATP} チャネルは肝細胞と類洞細胞に対して、何らかの形でこれらの肝細胞の保護機能をすることと推測された。

これまでの結果を生かして、今後は高線量放射線を照射後、サンプリングの時間をさらに延長し、肝細胞と類洞細胞の損害状況と K_{ATP} チャネル分子の関係はさらに明瞭する。または K_{ATP} チャネルの開口薬を使用し、これらの K_{ATP} チャネルの機能を解明することに期待している。

発表論文

データの収集中です

重3-5
The impact of radiation on cardiac mesenchyaml stem cell derived exsomes

Research Organization

Representative Joint Researcher: Yaoliang Tang (Associate Professor, Vascular Biology Center, Medical College of Georgia, USA)

Representative Resident Researcher: Tao-Sheng Li (Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results and Prospects of Study

We investigated the effects of cardiac-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes (C-MSC-Exo) on ischemic myocardial angiogenesis. After the induction of acute myocardial infarction (AMI) in mice, we performed intramyocardial injection of C-MSC-Exo or PBS into the border area of the infarction. We observed that hearts treated with C-MSC-Exo showed an improved cardiac function compared to control hearts treated with PBS 1 month after MI by echocardiography. The capillary density and Ki67 positive cells were significantly higher after treatment with C-MSC-Exo compared to PBS.

Presented papers

重4-1
血管内皮細胞機能解析に関する研究

研究組織

共同研究代表者：田口　明
（松本歯科大学大学院歯学独立研究科 硬組織疾患制御再建学講座 臨床病態評価学：教授）
受入研究代表者：東　幸仁
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線は、造血器に留まらず全身のすべての臓器に広汎な障害をもたらす。放射線による障害のひとつとして血管障害が知られているが、その治療法は未だ確立されていない。そこで、本研究では、放射線による高度の血管障害に対する骨髄単核球細胞、間葉系幹細胞、脂肪組織由来幹細胞などを用いた新しい細胞療法の確立を目指す上で、血管の構成上非常に重要な血管内皮細胞の機能解析を行う。このために、現在血管内皮細胞の放射線感受性の解析を進めている。本年度は、放射線照射による間葉系幹細胞での、血管再生関連因子の解析を行っている。本研究を、緊急被ばく医療における血管領域での細胞治療の開発につなげたい。

発表論文

なし

重4-2
電離放射線が間葉系幹細胞の組織修復能・免疫造血制御能に与える影響の検討

研究組織

共同研究代表者：三浦　康生
（京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部：助教）
共同研究者：藤城　綾
（京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部：特別研究学生）
藤井　紀恵
（京都大学大学院医学研究科血液腫瘍内科：研修員）
受入研究代表者：一戸　辰夫
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

２グレイ以上の高線量のガンマ線照射によって間葉系幹細胞（間葉系間質細胞）［bone marrow mesenchymal stromal/stem cell, 以下 BM-MSC］の分化能や免疫細胞への関与が影響を受ける結果が得られ、造血幹細胞移植の前処置として用いる全身放射線照射（total body irradiation, TBI）が BM-MSC に対して長期的な影響を及ぼすことで、移植後がんサバイバーの晩期合併症が生じる可能性が示唆された。

また、0.1 グレイの急性低線量のガンマ線照射は BM-MSC の増幅能や造血前駆細胞への関与が一時的に影響を受ける結果が得られた。

電離放射線照射は、高線量および低線量で BM-MSC の機能に与える影響が異なることを示唆する研究成果が得られた。

発表論文

重4-3
Needs in psychological assistance to patients with breast cancer in Japan and Belarus

Research Organization

Representative Joint Researcher: Tamara Sharshakova, (Professor, PhD, M.D., chief of Gomel State Medical University, Department of public health and public health services, Belarus)

Joint Researchers: Anastasiya Sachkouskaya (M.D., assistant of the department of public health and public health services, International Project Coordinator), Kristina Kokoshenko (Master student of the department of public health and public health services), Jumpei Takahashi (Assistant Professor, Center for International Collaborative Research, Nagasaki University)

Representative Resident Researcher: Naomi Hayashida (Professor, P.h.D, M.D., Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results and Prospects of Study

During the reporting period, a questionnaire was developed for assessment the need of psychological support for patients with breast cancer. The questionnaire has been tested. The results of pretesting have shown some inaccuracies in the questionnaire. Therefore, the questions were revised and the necessary changes were introduced.

Presented papers

重4-4
生体のレドックスバランスを指標としたバイオドシメトリ法の開発

研究組織
共同研究代表者：孫　略
（筑波大学医学医療系：助教）
共同研究者：盛武　敬
（産業医科大学産業生態科学研究所：准教授）
受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

世界で唯一血液（全血）の抗酸化能が測定可能なi-STrap法を用いることにより、被ばく後にマウスの抗酸化能が一過性かつ線量依存的に低下することを世界で初めて明らかにした（発表論文１）。本成果はi-STrap法が新規バイオドシメトリ法として有用である可能性を示唆するものである。また、産業医大設置のESRと広島大学設置のESRで同条件のi-STrap測定を行い、得られた結果の相互比較を行ったところ、両ESRにより得られた結果はほぼ一致し、i-STrap測定の装置間誤差が小さいことが明らかとなった。本研究成果は、例えば、多くの被ばく者が発生する大規模放射線事故発生時に全国の大学・研究機関が協力し、i-STrap法を実施することで、多くの被ばく者のバイオドシメトリを迅速に行うことができる可能性を示唆するものである。今後様々なレベルでデータを蓄積することで、i-STrap法によるバイオドシメトリの実現可能性を探る予定である。また、血液抗酸化能低下の生物学的意義に関して、引き続き基礎研究を継続し、解明を進める予定である。

発表論文

1．Lue Sun, et al. “Dose-dependent decrease in anti-oxidant capacity of whole blood after irradiation: A novel potential marker for biodosimetry.” *Scientific reports* 8.1 (2018): 7425.
2．孫略：ESRによる放射線影響の測定、電子スピンサイエンス Vol.16, Autumn Issue（2018）通号31号、p98-103
3．孫略：被ばくによる血中抗酸化能低下メカニズムの解明と応用、放影協ニュース No.99、2019

重4-5
放射線被ばく時の正常細胞におけるPD-1/PD-L1を介した免疫応答メカニズムの解明

研究組織
共同研究代表者：佐藤　浩央
（群馬大学重粒子線医学研究センター：助教）
受入研究代表者：山内　基弘
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線治療はがん治療の三本柱の一つとしてがん治療で重要な位置を占めている。近年、抗PD-1/PD-L1抗体を用いたがん免疫治療法は、高い治療成績が示され大きな注目を集めている。申請者は、放射線及び免疫治療併用の最適化に向け、放射線照射後のPD-1/PD-L1免疫応答の研究を行っている。これまでの申請者の研究により、放射線照射後の24-72時間の時間帯において、がん細胞側のリガンドであるPD-L1の発現が上昇することが明らかになっている。本研究では放射線被ばくという側面からのPD-1/PD-L1免疫反応機構の解明を目指し、ヒト正常細胞を用いて、低線量を含む放射線照射後の免疫反応を解析した。これまでの申請者の研究により、放射線照射によって誘発されるがん細胞内のPD-L1の発現は、ATM依存的であることが明らかになっている（Sato H., Nature Communications, 2017）。しかし一方で、ヒト正常線維芽細胞では放射線照射によってPD-L1が誘発されなかった。がん細胞株であるU2OSでは放射線照射後にPD-L1発現量の上昇が認められていることから、今年度は、なぜ正常細胞では放射線誘導性のPD-L1発現が起こらないかを検討した。ヒト正常細胞におけるPD-L1発現抑制が遺伝子レベルで起こっているかどうかを検討するため、ヒト皮膚由来の初代培養線維芽細胞にHDAC阻害剤を添加し、10 Gy X線照射後のPD-L1発現量を調べた。HDAC阻害剤の添加により、PD-L1は発現上昇したが、HDAC阻害剤存在下において放射線照射した場合に、相乗効果は認められなかった。今後はその他の正常組織におけるDNA損傷依存的PD-L1発現調節機構の解明を目指す。

発表論文

1．Tiara Bunga Mayang Permata, Yoshihiko Hagiwara, Hiro Sato, Takaaki Yasuhara, Takahiro Oike, Soehartati Gondhowiardjo, Kathryn D. Held, Takashi Nakano and Atsushi Shibata*, Base excision

repair regulates PD-L1 expression in cancer cells, Oncogene, in press *Corresponding author

2．Yoshihiko Hagiwara#, Takahiro Oike#, Atsuko Niimi#, Motohiro Yamauchi, **Hiro Sato**, Siripan Limsirichaikul, Kathryn D. Held, Takashi Nakano and Atsushi Shibata*. Clustered DNA double-strand break formation and the repair pathway following heavy-ion irradiation. Journal of Radiation Research, 10:1093, 2018 *Corresponding author

3．Yoshihiko Hagiwara, **Hiro Sato**, Tiara Bunga Mayang Permata, Atsuko Niimi, Motohiro Yamauchi, Takahiro Oike, Takashi Nakano and Atsushi Shibata*. Analysis of programmed death-ligand 1 expression in primary normal human dermal fibroblasts after DNA damage. Human Immunology, 79(8):627-631, 2018. *Corresponding author

重4-6
循環器疾患における再生医療に関する研究

研究組織

共同研究代表者：梶川　正人
（広島大学病院未来医療センター：助教）
共同研究者：脇坂　恵美
（広島大学病院未来医療センター：契約技能員）
受入研究代表者：東　幸仁
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

緊急被ばく医療における循環器再生医療に関連する再生医療の研究はない。また、循環器疾患においては、通常のカテーテル治療においても治療を反復することにより不可逆性の皮膚潰瘍を生じる症例が散見される。放射線障害による難治性潰瘍に関しては治療法が確立されておらず、通常の治療法では改善が見込めないことが多い。当該研究では、細胞を用いた放射線障害による難治性潰瘍に治療法の確立、さらには、緊急被ばく医療における循環器再生医療の構築を目指したものである。循環器再生医療にもちいる被ばく動物モデルの作製を行った。今後は、同モデルを用いて再生実験を実施する予定である。

発表論文

なし

重4-7
循環疾患における再生医療に関する研究

研究組織

共同研究代表者：木原　康樹
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：教授）
受入研究代表者：東　幸仁
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、放射線による高度のリンパ管障害に対する間葉系幹細胞などを用いた新しい細胞療法の確立を目指す上で、リンパ管の構成上非常に重要なリンパ管内皮細胞の機能解析を行う。本研究により細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた循環器領域の緊急被ばく医療を確立することは国民全体の利益につながり国際協力にも寄与する。緊急被ばく医療として未だ確立されていないリンパ管障害の治療開発に取り組むことにより、世界に先駆けての緊急被ばく医療における循環器領域での細胞治療の開発につなげる。本年度は、血管再生のベースとなる血管機能関連研究を実施した。

発表論文

1．Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Iwamoto A, Kajikawa M, Matsumoto T, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Hohro T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Ikeda H, Yamashina A, Higashi Y. Endothelial function is impaired in subjects receiving antihypertensive drug treatment irrespective of blood pressure: FMD-J Study. ***Hypertension***. 2017; 70: 790-797.

2．Oda N, Maruhashi T, Kishimoto S, Kajikawa M, Iwamoto Y, Iwamoto A, Matsui S, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Noma K, Higashi Y. Relation of the earlobe crease to endothelail dysfunction. ***Am J Cardiol***. 2017; 119: 1983-1988.

3．Kajikawa M, Hida E, Kihara Y, Yamagishi S, Higashi Y. Response to "Circulating level of pigment epithelium-derived factor is associated with vascular function and structure: methodological issues". ***Int J Cardiol***. 2017; 229: 121.

4．Oda N, Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Matsumoto T, Iwamoto A, Kishimoto S, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Noma K, Tomoyama H, Takase B, Yamashina A, Higashi Y. Endothelial function is impaired in relation to alcohol intake even in light alcohol consumption: Flow-mediated Dilation Japan (FMD-J) Study. ***Int J Cardiol***. 2017; 230:523-528.

5．Kishimoto S, Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Matsumoto T, Iwamoto A, Oda N, Matsui S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Noma K, Higashi Y. Endothelial dysfunction and abnormal vascular structure are stimultanesouly presence in patients with heart failure with preserved ejection farction. ***Int J Cardiol***. 2017; 231: 181-187.

6．Matsui S, Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Oda N, Kishimto S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Noma K, Taguchi A, Higashi Y. Decreased frequency and duration of tooth brushing is a risk factor for endothelial dysfunction. ***Int J Cardiol***. 2017; 240: 30-34.

7．Kajikawa M, Oda N, Kishimoto S, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Matusi S, Aibara Y, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Nakashima A, Noma K, Taguchi A, Higashi Y. Increasing risk of osteoporotic fracture is associated with vascular dysfunction and abnormal vascular structure in both men and women. ***Circ J***. 2017; 81: 862-869.

8．Noma K, Kihara K, Higashi Y. Outstanding effect of physical exercise on endothelial function even in children and adolescents. ***Circ J***. 2017; 81: 637-639.

9．Matsui S, Kajikawa M, Matsumoto T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Oda N, Kishimoto S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Yusoff FBM, Noma K, Higashi Y. Optimal target level of low-density lipoprotein cholesterol for vascular function in statin naïve individuals. ***Sci Rep***. 2017; 7: 8422.

10. Noma K, Kihara Y, Higashi Y. Is serum uric acid a biomarker, but not a mediator in patients with lifestyle and cardiovascular diseases? ***Int Heart J***. 2017; 58: 467-469.

重4-8
microRNA を含むエクソソームを用いた組織再生治療の試み

研究組織

共同研究代表者：安達　伸生
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：教授）

共同研究者：味八木　茂
（広島大学病院　未来医療センター：講師）
亀井　直輔
（広島大学病院　未来医療センター：講師）
石川　正和
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
中佐　智幸
（広島大学病院　整形外科：助教）
真田　洋平
（広島大学病院　未来医療センター：研究教育補助職員）
宮田　多佳子
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科 整形外科：技術職員）
植田　江里
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科 整形外科：技術職員）

受入研究代表者：東　幸仁
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容

運動器損傷などによる間葉系幹細胞（MSC）を用いた幹細胞移植治療は、目的細胞への分化というよりも幹細胞から放出されるサイトカインなどの液性因子による効果が大きいと考えられている。そこで細胞より分泌する細胞外小胞（30～200nm）であるエクソソームが、microRNA（miRNA）などの核酸やタンパク質などを含むことから新たな細胞間コミュニケーション因子として注目されている。MSC より分泌する miRNA を含むエクソソームは、抗炎症、血管形成や細胞分化の促進を介して運動器の組織再生・修復を促進するという仮説のもと MSC エクソソームの運動器組織再生・修復促進効果を明らかにすることを本研究の目的とする。

研究成果

マウスアキレス腱切離モデルへのヒト間葉系幹細胞（MSC）由来エクソソーム投与によりアキレス腱の修復が促進された。継代数の少ない MSC 由来エクソソーム（P5）と継代を重ねた MSC 由来エクソソーム（P12）を比較したところ、アキレス腱の修復促進効果は、P5 に比べて P12 で低下した。MSC（P12）では、多分化能の低下や細胞老化マーカーの発現が増加していたことから老化した細胞由来のエクソソームもその修復能（質）が低下していると考えられる。組織染色の結果は、P5 エクソソームが腱修復をより促進していることが示唆され、電子顕微鏡による解析においても修復組織内に太いコラーゲン線維が確認された。また遺伝子発現の解析結果からも P5 エクソソームが早期に腱修復を促進していることが示唆された。さらにこの P5 エクソソームはより効率的に腱細胞に取り込まれており、腱細胞の増殖能や遊走能を促進した。そして、継代数に伴う修復能（質）の違いにより発現が顕著に変化しているエクソソーム表面糖鎖を同定した。本研究より MSC エクソソームはアキレス腱の早期修復を促進させた。MSC 継代数の違いによりエクソソームの腱修復能や腱細胞への影響が異なることが明らかとなった。修復効果はエクソソームの表面糖鎖解析の結果と関連しており、表面糖鎖を指標としたエクソソームの品質評価が可能であることが示唆された。さらに、特定の miRNA を MSC に導入することで MSC より分泌されたエクソソーム中にその miRNA が豊富に含まれることを明らかにした。この特定の miRNA を含むエクソソームを培養細胞へ添加もしくはマウス関節内などへの投与により、目的 miRNA を含むエクソソームが組織中の細胞内へと取り込まれ機能することを明らかにした。

今後の展望等

これまでに骨折モデルや筋損傷モデルについて MSC 由来エクソソームの組織修復効果があることを報告してきた（FEBS lett 2015, Stem Cells Transl Med 2016）。今後さらに MSC 由来エクソソームの質（組織修復能）を評価するためのマーカーとして MSC およびエクソソーム表面の糖鎖に注目し、治療効果の高いエクソソームの評価およびその糖鎖を用いたエクソソームの単離精製システムの開発を目指す。また、エクソソーム内の分子を解析することで、より効果的な修復能を持たせた MSC エクソソームによる組織再生・修復法を開発していく。

参考資料

Furuta T, Miyaki S, Ishitobi H, Ogura T, Kato Y, Kamei N, Miyado K, Higashi Y, Ochi M. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote fracture healing in a mouse model. Stem Cells Transl Med. 5(12):1620-1630, 2016.

Nakamura Y, Miyaki S, Ishitobi H, Matsuyama S, Nakasa T, Kamei N, Akimoto T, Higashi Y, Ochi M.

Mesenchymal-stem-cell-derived exosomes accelerate skeletal muscle regeneration. FEBS Lett, 589(11):1257-65, 2015.

今年度学会発表

林　悠太，味八木　茂，眞田　洋平，亀井　直輔，石川正和，中佐　智幸，安達　伸生：継代数の違う MSC 由来エクソソームによるアキレス腱修復促進効果の違いと，エクソソーム表面糖鎖の検証，第 33 回日本整形外科学会基礎学術集会．2018 年 10 月 11 日（木）・12 日（金）．会場：奈良春日野国際フォーラム 甍～ I・RA・KA ～ / 東大寺総合文化センター

重4-9
心筋細胞機能解析に関する研究

研究組織

共同研究代表者：高橋　将文
（自治医科大学分子病態治療研究センター バイオイメージング研究部：教授）
受入研究代表者：東　幸仁
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

心筋の放射線による障害は、放射線による乳がん治療後の症例の解析から明らかになっている。しかし、放射線による致死的な障害となる心筋障害に対する治療法は未だ確立されてない。そこで本研究では、放射線による高度の心筋障害に対する新しい細胞療法の確立を目指す上で、心臓の構成上非常に重要な心筋細胞の機能解析を行っている。また、心筋再生のために iPS 細胞や間葉系幹細胞を用いた研究を進めている。本研究を進めることは、緊急被ばく医療における心臓領域での細胞治療の開発につながる。

発表論文

なし

重4-10
神経細胞機能解析に関する研究

研究組織
共同研究代表者：後藤　力
（広島国際大学総合リハビリテーション学部：准教授）
受入研究代表者：東　幸仁
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

神経の放射線による障害は、放射線による癌治療後の症例の解析から明らかになっている。しかし、放射線による神経障害に対する治療法は未だ確立されてない。そこで本研究では、放射線による高度の神経障害に対する新しい細胞療法の確立を目指す上で、神経の構成上非常に重要な神経細胞の機能解析を行っている。また、神経再生のためにiPS 細胞や間葉系幹細胞を用いた研究を進めている。本研究を進めることは、緊急被ばく医療における神経領域での細胞治療の開発につながる。

発表論文

なし

重4-11
ストレス環境下における幹細胞の DNA 損傷応答機構の解明

研究組織
共同研究代表者：弓削　類
（広島大学医歯薬保健学研究科：教授）
共同研究者：猪村　剛史
（広島大学医歯薬保健学研究科：助教）
中川　慧
（広島大学医歯薬保健学研究科：助教）
黒瀬　智之
（広島大学医歯薬保健学研究科：助教）
河原　裕美
（広島大学医歯薬保健学研究科：研究員）
大塚　貴志
（広島大学医歯薬保健学研究科：大学院生）
受入研究代表者：谷本　圭司
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、物理的なストレス環境に対する細胞応答に着目して、微小重力環境や過重力環境等で細胞培養を行い、再生医療への応用に関する研究を行った。その結果、微小重力環境での培養では、脳損傷モデルに対する移植に際し治療効果を高める遺伝子発現変化を示す研究成果が得られた。また、微小重力および過重力環境での培養において、細胞分化に関わる遺伝子発現に変化があることが明らかとなった。

発表論文

1．Furukawa T., Tanimoto K., Fukazawa T., Imura T., Kawahara Y., Yuge L.: Simulated microgravity attenuates myogenic differentiation via epigenetic regulations. NPJ Microgravity 4, 11, 2018

重4-12
Stem Cell Therapy for Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis

Research Organization

Representative Joint Researcher: Ke Cheng (Professor, North Carolina State University, USA)

Representative Joint Researcher: Taosheng Li (Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results and Prospects of Study

We have been investigating targeted stem cell delivery and found that platelet vesicles can be used to direct injected stem cells to the heart injury. This paper was published in the prestigious journal of Nature Biomedical Engineering. In addition, we summarized the current challenges and opportunities in cardiac cell therapy. The review paper was published in Stem Cells Translational Medicine.

Presented papers

Tang J, Su T, Huang K, Dinh PU, Wang Z, Vandergriff AC, Hensley MT, Cores J, Allen T, **Li TS**, Sproul E, Mihalko E, Lobo LJ, Ruterbories L, Lynch A, Brown AC, Caranasos TG, Shen D, Stouffer GA, Gu Z, Zhang J, **Cheng K**. Targeted repair of heart injury by stem cells fused with platelet nanovesicles. ***Nature Biomedical Engineering.*** 2, 17-26, 2018.

Junnan Tang, Jhon Cores, Ke Huang, Xiaolin Cui, Luo Lan, Jinying Zhang, **Taosheng Li**, Li Qian, **Ke Cheng**. Concise Review: Is Cardiac Cell Therapy Dead? Embarrassing trial outcomes and new directions for the future. ***Stem Cells Translational Medicine.*** 7:354-359, 2018

重5-1
広島原爆被爆者における２次的被曝影響の地域差分析

研究組織

共同研究代表者：冨田　哲治
（県立広島大学経営情報学部：准教授）
受入研究代表者：佐藤　健一
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

広島・長崎における初期放射線による固形がん超過相対死亡危険度は、放射線影響研究所による LSS1950-2003, Report 14（Ozasa et al., Radiation Research, 177, 229-243, 2012）では、1Sv 当たり 42％と報告されている。一方、佐藤・冨田ら（長崎医学雑誌 , 91, 197-201, 2016）は、広島大学原爆被爆者コホートデータ ABS1970-2010 を用いて 28％と報告している。これらの健康影響の評価に利用される初期被ばく線量は、原爆線量評価体系 DS02）に基づいて算出されている。どちらのコホートデータにおいても、初期被ばく線量はガンマ線に 10 倍の中性子線を加えた線量として算出されており、この定数 10 は中性子親のガンマ線に対する生物学的効果比（RBE）と呼ばれている。

今年度は、この RBE を固定値とするのではなく、統計モデルにおける未知パラメータとして扱った。そして、ABS コホートデータを用いて、統計モデルに基づく RBE の最適化を試みた。RBE を変化させると、初期被ばく線量も変化するため、結果的に、健康影響の評価にも影響を与える。その影響についても定量的な検討を行った（佐藤・冨田ら , 2018）。また、原爆被爆地である広島と長崎の２都市間の比較を、「（１）原爆被爆による健康被害リスク」および「（２）平和宣言にみる平和の経年変化」の２つの視点で試みた。（１）については冨田ら（2018）で、（２）については冨田・佐藤・和泉（2018）においてそれぞれ報告している。

発表論文

1．佐藤健一，冨田哲治，保田浩志，川上秀史，田代聡：広島原爆被爆者コホートデータにおける固形がん死亡危険度に対する中性子線の生物学的効果比について，広島医学，71(4), 327-330, 2018.
2．冨田哲治，大谷敬子，星正治，大瀧慈：LSS コホートにおける広島と長崎の固形がん超過相対危険度の比較について，広島医学，71(4), 306-309, 2018.

3．冨田哲治，佐藤健一，和泉志津恵：広島・長崎平和宣言における平和観の経時変化の違いについて－単語出現頻度に基づく考察，広島医学，71(4), 302-305, 2018.

重5-2
摂食・うつ不安に関連する神経センサーに関する研究

研究組織

共同研究代表者：斎藤　祐見子
（広島大学総合科学研究科：教授）

共同研究者：小林　勇喜
（広島大学総合科学研究科：助教）

受入研究代表者：宮本　達雄
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

受入研究者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

原発事故後の長期避難生活などにより、住民の肥満やうつ不安など健康・精神面での２次的な影響が深刻化している。メラニン凝集ホルモン受容体 MCHR1 は摂食・うつに関与する創薬標的であり、中枢神経においては非シナプス性のバイオセンサー１次繊毛に局在する。本研究では、繊毛局在型 MCHR1 の特性を深く理解するため、その選択的シグナルと生理的意義について vitro, vivo の両面から解析した。［**成果**］① 繊毛局在型 MCHR1 を介する繊毛長制御機構：MCHR1 高発現モデル細胞（RPE1、NIH3T3、MEF）、初代海馬神経分散細胞・海馬スライス培養というすべての系において、nM オーダー MCH は繊毛縮退を引き起こすことを見出した。さらに RNAseq － qPCR －機能アッセイ（si によるノックダウン、ゲノム編集によるノックアウト）－ WB、免疫組織染色を活用することで MCHR1 を介した繊毛長制御に関する新規な責任分子を確定した。② 環境要因と１次繊毛動態：マウス絶食により、海馬 CA1 では繊毛長短縮が観察されるが、CA3 では MCHR1 陽性繊毛が存在するにも関わらず、その長さは変化しない。スライス培養と MCH mRNA 量測定の結果から、CA1 による繊毛縮退は MCH の過剰分泌に起因する可能性が高いと考えている。［**今後の展望**］本研究により、海馬神経細胞１次繊毛長を自在に操作できる系を確立した。そこで、繊毛長の変動が神経細胞の構成成分（軸索と樹状突起）に及ぼす影響を明らかにする。環境要因と繊毛動態については、動物に急性拘束ストレスをかけ（tube 法）、各脳領域における神経細胞 MCHR1 陽性繊毛の動態を解析する。神経疾患における繊毛変動についても報告されているため。アルツハイマーモデルマウスにおける繊毛動態の解析についても計画している。

発表論文

Kobayashi Y, Takemoto R, Yasmato S, Okda Y, Iijima M, Uematsu H, Chaki S, Saito Y. Depression-resistant phenotype in mice overexpressing regulator of G protein signaling-8 (RGS8). Neuroscience 383, 160-169, 2018

Takahashi M, Kobayashi Y, Ando K, Saito Y, Hisanaga S-I. Cdk5-p35 promotes proteasomal degradation of 5-HT1A receptor by phosphorylation. Biophys Biochem Res Commun 510, 370-375, 2019

Miki D, Kobayashi Y, Okada T, Miyamoto T, Takei N, Sekino Y, Koganezawa N, Shirao T, Saito Y. Characterization of functional primary cilia in human induced pluripotent stem cell-derived neurons. Neurochemical Research. in revision

重5-3
震災前後における生活・経済状況の変化と循環器疾患との関連：福島県県民健康調査

研究組織

共同研究代表者：池田　里美
（順天堂大学公衆衛生学教室：大学院生）
共同研究者：谷川　武
（順天堂大学公衆衛生学教室：教授）
野田　愛
（順天堂大学公衆衛生学教室：准教授）
受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
受入研究者：坂井　晃
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
前田　正治
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

【目的】東日本大震災により、福島県では被災者の多くが強制的に避難生活を余儀なくされた。このような生活環境の急激な変化は、ストレスやうつなどの否定的感情をもたらし、交感神経系の緊張や糖代謝異常を介して、動脈硬化を促進させると考えられている。長期化する避難生活によって、このような健康問題は継続し、震災から数年経過しても、心身に影響している可能性がある。そこで本研究は、震災後に生活環境が急激に変化した者の2012年から2015年の血圧値の推移を縦断的に検討した。

【方法】対象は、福島県避難域住民40～79歳の計39,187名である。（ベースライン時に脳卒中・心臓病の既往をある者は除外） 震災直後の住居として「避難所・仮設住宅・借り上げ住宅」と回答した者と、「親戚宅・持家・その他」と回答した者で比較検討を行った。血圧値は収縮期・拡張期ともに水銀血圧計で1回測定した。住居変化とその後3年間の血圧値の経時的変化との関連について、一般化線形混合効果モデルを用いて検討し、年齢、喫煙・飲酒習慣、体格指数（BMI）、高血圧治療の有無について調整を行った。

【結果】避難所、仮設住宅、借り上げ住宅に住環境が変化した男性と女性は、他の住環境に比べ、震災直後に拡張期血圧が有意に上昇していた（男性：76.6mmHg vs. 77.5mmHg；$p<0.0001$ 女性：73.3mmHg vs. 74.8mmHg；$p=0.02$）が、経時的変化に有意差はなかった。降圧薬を使用した場合と使用しなかった場合で分けて解析を行っ

ても、拡張期血圧は男女共に同様の傾向であった。一方、生活環境が急激に変化し、降圧薬を使用していない男性は、震災直後に収縮期血圧が有意に上昇し、(125.5mmHg vs. 127.6mmHg；p=0.02)、その後、経時的に有意に低下していたが、降圧薬を使用していた男性の収縮期血圧は震災直後、経時的変化ともに有意差を認めなかった。

【結論】震災による住環境の急激な変化は、震災直後に拡張期血圧を有意に上昇させ、上昇した拡張期血圧は、長期化する避難生活によってその後も低下せずに経過する可能性がある。また、降圧薬の継続使用および新規内服は、環境変化によるストレスで起こる収縮期血圧の急激な上昇を防ぐのに役立つ可能性がある。

発表論文

上記結果について現在論文執筆中.

本研究結果を第 77 回日本公衆衛生学会学術総会において口演発表し，優秀口演賞を受賞.

重5-4
放射線影響に対する環境エンリッチメントの効果

研究組織

共同研究代表者：砂押　正章
（量子科学技術研究開発機構：研究員）
共 同 研 究 者：横溝　真哉
（量子科学技術研究開発機構:QST リサーチアシスタント）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

原子力発電所の事故や津波、火山の噴火などで避難生活を強いられると、精神的、身体的ストレスの増加により健康の悪化が指摘されている。特に子どもは敏感にストレスに反応し、友達と遊べないことで運動不足が問題となっている。近年、動物実験において、遊びや運動のできる飼育環境（エンリッチメント環境：EE）は免疫系、神経系、内分泌系を活性化し、疾病予防効果が報告されている。

本研究は、３週齢あるいは 11 週齢の B6C3F1 雄マウスを、通常ケージで飼育する群（SE 群）と、８倍程度の広さのケージに遊具などを設置し飼育する群（EE 群）に分けて８週間飼育を行った。飼育後 X 線 0 ～ 2 Gy を照射し、経時的に解剖を行い、血清、臓器を採取した。さらに採取した組織の病理学的解析を行った。

EE は、SE に比べて体重の増加を有意に抑制し、白色脂肪組織、褐色脂肪組織の重量を有意に減少させた。さらに血中の脂質成分である総コレステロール、中性脂肪、脂質代謝関連ホルモンであるレプチンも有意に減少させた。加えて、照射後初期の小腸と大腸の病理組織学解析により、EE では SE に比べてアポトーシス小体が高頻度に観察された。

今後は、Cell position や幹細胞に着目し、EE の作用機序を検討する予定である。

発表論文

重5-5
福島県の疾病動向の把握に関する研究

研究組織

共同研究代表者：祖父江　友孝
（大阪大学医学系研究科環境医学教室：教授）
共同研究者：大野　ゆう子
（大阪大学医学系研究科数理保健学教室：教授）
安藤　絵美子
（大阪大学医学系研究科環境医学教室：特任助教）
井上　勇太
（大阪大学医学系研究科数理保健学教室：大学院生）
受入研究代表者：安村　誠司
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、社会経済状況を反映する指標と言われている人工妊娠中絶について検討行った。特に、東日本大震災は原発事故による風評被害があり、胎児への被曝を懸念する妊婦が多く存在したことが報告されている。そこで、震災前後における人工妊娠中絶の変動を検討することにより東日本大震災による被災影響の把握を試みた。具体的な検討内容は、長期的な人工妊娠中絶の実態を把握するために、２つの既存の統計資料である「人口動態統計死産票」と「衛生行政報告例」を用いて人工妊娠中絶率の長期的な推移を含めた検討を行った。人口動態統計死産票の特性により妊娠早期の状況把握が難しいことが明らかとなった。さらに衛生行政報告例の特性として、人工妊娠中絶が行われた医療施設住所で報告されているため、妊婦の人工妊娠中絶目的の県間移動情報を考慮する必要があり、妊婦の居住地住所を基にした都道府県単位の人工妊娠中絶の把握が難しいことが明らかとなった。これらのことから、既存の統計資料では人工妊娠中絶の全体像の把握が難しいという研究成果が得られた。

今後は、妊婦の居住地住所をベースとした人口動態統計による推定を行い、妊婦の県間移動を加味した県単位での比較検討を行う。研究の詳細は、福島県立医科大学産婦人科医師藤森先生とのミーティングで情報共有した福島県におけるマタニティ施設の悉皆調査結果を利用する。調査項目である自然流産、12 週未満の人工妊娠中絶数を利用し、死産種別、妊娠週数別の比を算出し推定を行う。また、本調査は月別に収集されており、東京電力福島第一原子力発電所事故発生年月を基準にしたより詳細な検討を行うことが可能である。その後これらの値の年平均変化率を計算し、事故発生後の変化が発生前に比べて統計学的に有意かどうか検討する。引き続きこれらの結果判明した所見を、福島県や関連地域の研究者・医療関係者と共有して討議する。

発表論文

なし

重5-6
自己血液由来の血清および血漿を用いたヒト培養リンパ球における細胞分裂の解析

研究組織

共同研究代表者：藤嶋　洋平
（弘前大学大学院保健学研究科：大学院生）
共同研究者：吉田　光明
（弘前大学被ばく医療総合研究所放射線生物学部門：教授）
三浦　富智
（弘前大学大学院保健学研究科：准教授）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

生物学的線量評価法のゴールドスタンダードである二動原体染色体（Dic）法では、一般的に 1000 細胞以上の解析可能な分裂中期像（実質的には 3000 細胞以上の分裂中期像が必要）を解析することが必要となる。しかし、PHA 刺激培養後の分裂指数（MI）には個人差があり、MI が低い場合、解析に十分な分裂中期像を得られないことから、被ばく線量評価が困難となる場合がある。高精度かつ正確な被ばく線量評価を行うため、本研究では自己血液由来の血清および血漿の末梢血リンパ球培養における細胞分裂への影響の検証を目的とした。

インフォームドコンセントの得られた 20 代の健常人ボランティア 4 名より末梢血を採取後、sham 照射または 3 Gy の X 線を照射した。DNA 修復後に末梢血単核球画分を分離し、ウシ胎児血清（以下 FBS）、自己血液由来の血清含有（以下 AS）および血漿（以下 AP）をそれぞれ含有した RPMI1640 培地にて 48 時間培養したのち染色体標本を作成した。対物レンズ 10 倍にて顕微鏡画像を撮影し、MI および幼若化指数（BTI）の解析を行った。

Sham 照射の MI においては、FBS、AS、AP 群ともにいずれのドナーにおいても 29.7–56.0％ と高い値を得ることができ、3 群の間に有意な差は認められなかった。3 Gy の X 線照射により、FBS 群の MI（5.7–19.3％）は sham 照射に比べて有意に低下（$p < 0.05$）した。AS、AP 群においても MI は sham 照射に比べ有意な低下を認めたが（AS 群：14.2–34.4％、AS 群 9.9–41.8％）、3 Gy の X 線を照射した FBS 群よりも有意に高い MI を得られることが明らかとなった（$p < 0.05$）。

一方、BTI に関しては全ての培養条件の間に有意な差は認められなかった。特に X 線照射に対して BTI が影響しなかったことは、PHA の添加により、ある程度均一にリンパ球の幼若化が起こるものの、培養液に添加する血清の違いにより細胞周期の進行度合いに差があることが示唆される。

自己由来の血清を添加した細胞培養により、従来の培養法よりも高 MI を得ることができたことから、今後、染色体解析をすすめ、Dic 頻度への影響を確認する。さらにセルアナライザーにより培養細胞の細胞周期解析を行い、BTI や MI との比較を行いたいと考えている。

発表論文

なし

重5-7
震災遺族における放射線災害の心身の健康状態への影響に関する研究

研究組織
共同研究代表者：田中　英三郎
（兵庫県こころのケアセンター：主任研究員）
受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
受 入 研 究 者：前田　正治
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究の目的は、東日本大震災による死別体験が遺族の身体健康にどのような影響を与えるか明らかにすることである。具体的な臨床疑問は、「東日本大震災で死別を体験した被災者は、死別を体験していない被災者に比べて、高血圧及び糖尿病の発症率が上昇するかどうか」である。共同研究代表者である田中は受け入れ研究代表者である大平と、平成 30 年 6、8、10 月と 3 回の研究会議を実施し、データ解析計画について話し合った。

また、先行研究の結果をまとめるため系統的な文献レビューを実施した。検索エンジンには Pubmed を用いて、検索式は“diabetes mellitus and bereavement”, “diabetes mellitus and grief”, “hypertension and bereavement”, “hypertension and grief” とした。結果、のべ 114 本の論文がリストアップされた。タイトルと抄録の目視から重複している論文、臨床疑問と無関係な論文、症例報告、質的研究、意見論文を除外し、14 本の論文の内容を精読した。また、引用検索から 2 本の論文を追加し内容を精読した。

全 16 論文中、 4 本は臨床疑問と直接の関連性を持たなかった。最終的な分析対象となった 12 本の論文の内容を概観すると、 7 本（58%）はデンマーク（及びスウェーデン）で実施されたコホート研究であった。残りの 5 本は、イタリアとボスニアで実施された対照群を持たない横断調査、カナダのケースコントロール研究、韓国のコホート研究であった。一般人口での死別体験は、高血圧と糖尿病の発生率に影響を与えないという報告と高血圧や糖尿病による入院のリスクを高めるという報告があった。また、妊婦の死別体験の暴露は、妊娠糖尿病や妊娠高血圧、胎児の将来の糖尿病と関連するという報告もあった。

現在、福島県民健康調査の関連データを取得の手続が完了しており、今後は福島県民を対象にしたデータでの震災による死別体験と高血圧、糖尿病、及びその他の身体疾患発症の関連を解析予定である。

発表論文

なし

重5-8
放射線被爆と背景因子が血液凝固に与える影響についての検討

研究組織
共同研究代表者：今田　恒夫
（山形大学公衆衛生学衛生学講座：教授）
共同研究者：惣宇利　正善
（山形大学公衆衛生学衛生学講座：准教授）
邵　力
（山形大学公衆衛生学衛生学講座：助教）
尾崎　司
（山形大学公衆衛生学衛生学講座：助教）
受入研究代表者：安村　誠司
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、福島県における健康調査データから、推定被爆量と出血・血栓形成・血液凝固異常に関連する症状や疾患の発症との関連を明らかにすることを目的としている。

本年度は、福島県立医科大学と研究計画について打ち合わせを行った。また、本課題に関連する研究が発表される学術集会等に参加し、研究の遂行に必要な情報収集を行った。

今後は、さらに本課題の研究遂行のために必要な関連機関との打ち合わせや情報収集を行う予定である。

発表論文

なし

重5-9
福島県外避難住民の循環器疾患登録方法の確立に関する研究

研究組織
共同研究代表者：梅澤　光政
（獨協医科大学医学部公衆衛生学講座：准教授）
共同研究者：小橋　元
（獨協医科大学医学部公衆衛生学講座：教授）
受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、これまでの研究により循環器疾患ハイリスク者であることが明らかとなっている福島県の避難区域住民のうち、現在の体制では循環器疾患の発症を把握し、発症登録を行うことが難しい、福島県外に避難している避難区域住民の循環器疾患発症登録についてその手法の確立を行うことを目的としている。本年度は、昨年度実施した調査に基づいて、東日本大震災後に県外で死亡した者について、循環器疾患が影響した可能性があった者（直接死因）の死亡診断書・死体検案書を発行していた医療機関の数と分布を検討し、実際に発症調査を行うとしたら、どの程度の人的・時間的資源が必要かを検討した。

まず、平成 23 年 1 月 1 日～平成 26 年 12 月 31 日の間に福島県内の市町村に死亡の届け出のあった者のうち、循環器疾患が影響したと考えられた数は 5,807 人であった。さらにその死亡診断書・死体検案書を発行していた機関数は県内 133 機関、県外 99 機関であった。県外の機関から書類が発行されていた者は 155 人であった。

書類を発行していた県外機関数を都道府県別にみると、東京都 14、宮城県 13、茨城県 13、栃木県 11、埼玉県 10、神奈川県 8、千葉県 8、新潟県 6、群馬県 5、山形県 2、愛知県、愛媛県、三重県、山梨県、滋賀県、秋田県、静岡県、長野県、兵庫県が各 1 であった。1 施設あたりの件数が最も多いところでは 6 件であったが、概ねほとんどの施設では 1～2 件であり、1 名の調査者が 1 日ないし半日で調査を行うことができる件数であった。この情報から、実際の病院調査には 99 人・日が必要と考えられた。実際の発症調査を行うには、この日数に加えて往復の移動を考える必要があるが、医療機関の分布は比較的限られており、連続して調査を行う予定を組むことができれば、効率化できると考えられた。

発表論文

なし

重5-10
小学児童における睡眠状態とメンタルヘルスとの関連

研究組織

共同研究代表者：鈴木　洋平
（順天堂大学　医学部公衆衛生学教室：大学院生）

共同研究者：谷川　武
（順天堂大学　医学部公衆衛生学教室：教授）

野田　愛
（順天堂大学　医学部公衆衛生学教室：准教授）

矢部　博興
（福島県立医科大学　医学部神経精神医学講座：教授）

受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

受入研究者：前田　正治
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

近年、児童の睡眠障害と多動症状の関連について論じた文献が内外において散見されるようになってきている状況が認められる。また、自然災害の影響による児童の睡眠状態とうつ・不安等の精神症状の関連を検討した研究も内外で複数報告されている。しかしながら、自然災害の影響による児童の睡眠状態と多動症状の関連について論じた研究は、現時点では、まだ報告がなされていない。その点を踏まえ、共同研究代表者らが実施している松山市内の全46小学校、約2万4千人を対象とした調査、及び東日本大震災時の福島県内の避難区域13市町村の小学生、約1万6千人を対象とした調査をもとに、小児の睡眠時間と多動症状の関連について、地域間比較検討を行った。統計解析には、解析ソフトSASを使用し、ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比を算出し、上記の関連を調べた。解析の結果、松山市内の小学生では、睡眠時間が少なくなるほど、多動のリスク比が女子では1.5倍と有意な上昇が認められたが、男子ではリスク比の有意な上昇は認めなかった。一方で、福島県内の小学生では、男女ともに睡眠時間の違いによる多動のリスク比の有意な上昇は認めなかった。さらに、松山市内の小学生のうち、睡眠時間が最も長かった群を対照群として、解析を行ったところ、福島県内の睡眠時間が長かった群では、多動のリスク比が男子では2.0倍、女子では2.6倍と有意な上昇が認められた。また、福島県内の睡眠時間が短かった群においても、多動のリスク比が男子では1.9倍、女子では2.1倍と有意な上

昇が認められた。これらの結果から、震災の影響により睡眠時間と多動の関連が増強される可能性が示唆された。今後、国内外の学会で、当研究の結果を報告する予定である。

発表論文

現在、海外雑誌に投稿するべく論文を作成中である。

重5-11
体格とPTSD症状およびうつ症状との関連：県民健康調査

研究組織

共同研究代表者：永井　雅人
（東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門：助教）
受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

先行研究よりパーソナリティと体格との関連が報告されており、オッズ比は外向性傾向が高い群においてやせ / 肥満で減少 / 上昇、神経症的傾向が高い群においてやせ / 肥満で上昇 / 減少、非協調性が高い群において肥満で上昇することが示されている。一方、神経症傾向や社会的内向性などのパーソナリティがPost-traumatic stress disorder（PTSD）の危険因子であることが示されている。また、PTSDの者はLDLコレステロールやTNF-αなどのサイトカインが高いこと、コルチゾールが低いことが示されている。肥満、特に内臓脂肪の蓄積はこれらを含む様々な代謝異常を引き起こす。しかしながら、体格とPTSDの関連についての検討はこれまでされていない。そこで本研究では、体格とPTSDの関連を横断研究および縦断研究より検討していく。

解析対象者は平成23年度の健診（特定健診及び後期高齢者健診・県民健康調査による健診）を受診した15歳以上の者のうち、平成23年度こころの健康度・生活習慣に関する調査を回答した者である。対象者の体格をBMIで区分し、体格別にPCL ≧ 44の割合をバイノミアル回帰分析（またはポアソン回帰分析）より横断研究にて検討し、その後縦断データを用いた解析も実施する。

本年度はデータを受け取り、データ構造と曝露とアウトカムの分布を確認した。平成23年度の健診受診者は54,985人であり、このうち同年度こころの健康度・生活習慣に関するPCLに関する項目に回答した者は34,345人であった。体格の分布はやせ（< 18.5 kg/m^2）が6.1 %、普通体重（18.5-24.9 kg/m^2）が62.2 %、過体重（25.0-29.9 kg/m^2）が26.3 %、肥満（≧ 30.0 kg/m^2）が5.4 %であった。このうち、PCL ≧ 44の者の割合はやせで19.5 %、普通体重で19.8 %、過体重で22.5 %、肥満で23.7 %であった。やせ、普通体重に比し、過体重、肥満でトラウマ反応を示す者の割合が高い傾向があった。

来年度は上記の解析計画に基づいて体格とPTSD症状

およびうつ症状との関連を検討していく。

発表論文

なし

重5-12
東日本大震災後の肥満に及ぼす生活習慣の変化の影響

研究組織

共同研究代表者：上村　真由
（名古屋大学大学院医学系研究科：助教）

受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

東日本大震災に伴い、福島県避難区域13市町村の住民は体重が増加傾向にあり、その一要因として避難生活が報告されているが、体重の増加と生活習慣との関連については報告されていない。本研究は、震災前後の生活習慣の変化と震災後の過体重および腹部肥満の発症との関連を検証することを目的とした。

本分析は、平成20～22年度の特定健診を一度以上受診した者の健診データをベースラインデータとし、平成23～24年度の健診を受診し、かつ生活習慣に関する全ての質問の回答が得られた14,213名を対象とした。震災前後で過体重および腹部肥満の有所見率は29.1％から32.2％へ、33.7％から35.0％へ増加した。生活習慣については、運動習慣がない者や睡眠が十分とれていない者の割合は増加し、喫煙習慣や飲酒習慣、就寝前に食事をとる習慣、夕食後に間食する習慣、朝食を欠食する習慣のある者の割合は減少した。震災前後の生活習慣の変化と震災後の過体重および腹部肥満の発症との関連については、震災前後継続している飲酒習慣、就寝前に食事をとる習慣、食べる速度が速い習慣が過体重の発症リスクの増加と関連し、同様に、震災後の新たな飲酒習慣も関連していた。また、震災前後継続している飲酒習慣や食べる速度が速い習慣が腹部肥満の発症リスクの増加と関連し、同様に、震災後の新たな夕食後に間食する習慣も関連していた。一方、震災後に禁煙したことが過体重の発症リスクの増加と関連し、震災後に禁煙したこと、運動を開始したこと、夕食後の間食をやめたことが腹部肥満の発症リスクの増加と関連していた。また、震災後に悪化した睡眠状況は腹部肥満の発症リスクの低下と関連していた。

以上の結果から、福島県避難区域13市町村の住民における震災後の過体重および腹部肥満の増加に震災前後継続している生活習慣や震災前後の生活習慣の変化が関連していた。今後は、震災直後から今日における生活習慣の変化と過体重および腹部肥満との関連について検証する。

発表論文

重5-13
再生医療用細胞の航空機輸送中の宇宙放射線被曝対策に関する研究

研究組織
共同研究代表者：青山　朋樹
（京都大学大学院医学研究科：教授）
受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

《研究内容》

iPS 細胞をはじめとした再生医療は、難治性であった疾患に対する治療法として期待されており、世界的にも広がりを見せている。それに伴い国際的な細胞の授受が必要になり、その手段としては航空機搬送が行われている。これまでに航空機を用いた細胞搬送には温度管理、衝撃防止、防漏の対策がされているが、宇宙放射線に対する対策は取られていない。そこで本研究においては再生医療に用いる細胞の被曝量を低減するための搬送容方法の開発を目的として実施した。

《研究成果》

・調査

宇宙放射線の低減素材、方法、モニタリングについて調査を実施した。

・搬送容器開発

調査に基づいて搬送容器の開発を行った。

・シミュレーション

航空機搬送時の放射線被曝理論値及び細胞へのヒット数予測行った。

開発した搬送容器を用いて被曝線量予測を実施した。

《今後の展望》

平成 30 年度に開発、シミュレーションを行った搬送容器を用いて、実際に航空機搬送を行い、宇宙放射線低減効果について検証を行う予定である。

発表論文

該当無し

重5-14
放射線災害後の笑い等のポジティブな因子と生活習慣病発症との関連

研究組織

共同研究代表者：江口　依里
（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科：助教）
共同研究者：荻野　景規
（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科：教授）
高柴　正悟
（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科：教授）
受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
受入研究者：坂井　晃
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
前田　正治
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

【背景】本年度は、震災後の笑いの頻度と生活習慣病発症との関連を検討することを目的とした。

【方法】対象は震災時に福島第一原子力発電所の避難地域に居住しており、こころの健康・生活習慣に関する調査に回答した日本人男女のうち 2012 − 2013 年に笑いの頻度、及び 2013 年度に生活習慣病の有無に関する必要な情報を得られた 46,025 人とした。笑いの頻度は「普段の生活で声を出して笑う機会はどのくらいありますか」の問いについて「ほぼ毎日」と回答した群を笑う群、週に 5 回未満をあまり笑わない群に分けた。ロジスティック回帰分析を用いてあまり笑わない群に対する笑う群の 2013 年度の高血圧、糖尿病、脂質異常、精神疾患、がん、脳卒中、心臓病のそれぞれ 1 年以内の診断の有無についてその年齢調整オッズ比及び多変量オッズ比を男女別に算出した。共変量は、年齢、性別、body mass index、喫煙の有無、飲酒の有無、運動の有無、睡眠の質、うつ症状（精神疾患についてはうつ症状以外）とした。

【結果】高血圧、糖尿病、脂質異常、精神疾患についてあまり笑わない群に対して笑う群では年齢調整、多変量調整オッズ比のいずれも低く、その関連は男女ともに認められた。がんについて関連は認められなかったものの、脳卒中は、全体、および女性の年齢調整オッズ比について、心臓病は女性の多変量調整オッズ比以外の関連について認められた。それぞれのオッズ比については下記の表に示すとおりである。

【結論】震災後の笑いが多い群では、生活習慣病を有している割合が低かった。今後、縦断的に因果関係を検討する必要がある。

表．笑いと生活習慣病との関連

		全体	男性	女性
人数		46025	20272	25753
高血圧	年齢調整オッズ比	0.87 (0.82-0.91)	0.87 (0.81-0.94)	0.87 (0.81-0.93)
	多変量調整オッズ比	0.86 (0.80-0.91)	0.88 (0.81-0.96)	0.84 (0.77-0.92)
糖尿病	年齢調整オッズ比	0.83 (0.77-0.90)	0.81 (0.73-0.90)	0.86 (0.77-0.97)
	多変量調整オッズ比	0.81 (0.74-0.89)	0.81 (0.72-0.92)	0.82 (0.71-0.96)
脂質異常	年齢調整オッズ比	0.72 (0.67-0.77)	0.78 (0.70-0.86)	0.69 (0.63-0.75)
	多変量調整オッズ比	0.76 (0.70-0.82)	0.87 (0.78-0.97)	0.69 (0.62-0.76)
精神疾患	年齢調整オッズ比	0.45 (0.40-0.50)	0.42 (0.34-0.51)	0.46 (0.40-0.53)
	多変量調整オッズ比	0.54 (0.47-0.61)	0.48 (0.38-0.61)	0.56 (0.48-0.66)
がん	年齢調整オッズ比	1.03 (0.91-1.17)	1.05 (0.88-1.24)	0.98 (0.81-1.19)
	多変量調整オッズ比	1.16 (1.00-1.34)	1.13 (0.94-1.37)	1.15 (0.91-1.45)
脳卒中	年齢調整オッズ比	0.75 (0.61-0.92)	0.83 (0.65-1.07)	0.65 (0.46-0.91)
	多変量調整オッズ比	0.87 (0.67-1.12)	0.97 (0.71-1.31)	0.71 (0.45-1.14)
心臓病	年齢調整オッズ比	0.74 (0.68-0.82)	0.74 (0.65-0.84)	0.75 (0.66-0.86)
	多変量調整オッズ比	0.81 (0.72-0.90)	0.77 (0.67-0.90)	0.86 (0.73-1.02)

多+A3:E18変量調整：年齢、性別、Body mass index、喫煙の有無、飲酒の有無、運動の有無、睡眠の質、うつ症状 （精神疾患についてはうつ症状以外）

発表論文

重5-15
放射線災害後の生活習慣や心理社会的因子とその後の循環器疾患発症との関連

研究組織

共同研究代表者：佐能　俊紀
（岡山大学大学院医歯薬総合研究科　公衆衛生学：大学院生）

共同研究者：江口　依里
（岡山大学大学院医歯薬総合研究科　公衆衛生学：助教）

荻野　景規
（岡山大学大学院医歯薬総合研究科　公衆衛生学：教授）

受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

受入研究者：坂井　晃
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

前田　正治
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

【背景、方法】本研究では、東日本大震災後の生活習慣や心理社会的因子と生活習慣病発症との関連について避難の有無に注目し、横断的に検討した。対象は、2011 年に避難区域 13 市町村で実施された「こころの健康度・生活習慣に関する調査」に回答した、40 歳から 90 歳の日本人男女 55,105 人とした。喫煙、飲酒、運動、うつ症状、PTSD、死別、失業、放射線被害の認識と高血圧、糖尿病、脂質異常、がん、脳卒中、心臓病との関連について、避難の有無にて層別し、ロジスティック回帰分析を用いて検討した。共変量は、喫煙、飲酒、運動、うつ症状を用いた。

表1. 心理社会的因子、生活習慣と、生活習慣病発症人数との関連

	高血圧	糖尿病	脂質異常	がん	脳卒中	心臓病	高血圧	糖尿病	脂質異常	がん	脳卒中	心臓病
避難、発症人数	10,379	4,684	8,335	1,131	1,322	2,627						
性年齢調整オッズ比	1.15(1.10-1.19)	1.05(1.00-1.09)	1.12(1.08-1.16)	1.01(0.94-1.09)	1.10(1.02-1.18)	1.26(1.19-1.33)						
多変量調整オッズ比*	1.19(1.11-1.21)	1.04(1.00-1.09)	1.12(1.08-1.17)	1.09(0.92-1.09)	1.11(1.02-1.20)	1.23(1.16-1.31)						
	避難あり						避難なし					
喫煙、発症人数	1,430	692	1,246	112	139	276	2,373	1,204	2,011	265	239	407
性年齢調整オッズ比	0.89(0.82-0.96)	0.97(0.93-1.00)	0.91(0.84-0.99)	0.64(0.52-0.79)	0.74(0.61-0.89)	0.78(0.68-0.90)	0.86(0.83-0.89)	0.98(0.94-1.02)	0.86(0.83-0.89)	0.63(0.59-0.68)	0.75(0.69-0.81)	0.72(0.64-0.81)
多変量調整オッズ比*	0.88(0.80-0.96)	0.99(0.89-1.10)	0.92(0.84-1.00)	0.63(0.52-0.81)	0.72(0.59-0.89)	0.74(0.63-0.86)	0.83(0.80-0.86)	0.99(0.94-1.03)	0.85(0.82-0.88)	0.62(0.57-0.67)	0.72(0.65-0.79)	0.71(0.63-0.80)
飲酒、発症人数	4,363	1,934	3,438	416	471	982	7,937	3,581		843	829	1,578
性年齢調整オッズ比	1.22(1.13-1.31)	0.88(0.86-0.91)	0.98(0.91-1.04)	0.81(0.70-0.93)	0.71(0.62-0.82)	0.92(0.83-1.01)	1.22(1.18-1.25)	0.85(0.82-0.88)	0.89(0.86-0.91)	0.79(0.73-0.83)	0.68(0.65-0.72)	0.84(0.77-0.91)
多変量調整オッズ比*	1.23(1.14-1.33)	0.95(0.87-1.03)	0.98(0.91-1.05)	0.84(0.72-0.98)	0.72(0.62-0.83)	0.93(0.83-1.04)	1.25(1.23-1.29)	0.85(0.82-0.88)	0.89(0.87-0.92)	0.82(0.77-0.88)	0.71(0.67-0.76)	0.87(0.79-0.95)
運動、発症人数	4,724	2,256	3,824	475	628	1,168	7,765	3,857	5,892	869	992	1,738
性年齢調整オッズ比	1.10(1.02-1.17)	0.87(0.85-0.89)	1.10(1.04-1.18)	0.83(0.73-0.94)	1.03(0.91-1.16)	0.88(0.80-0.96)	1.01(0.99-1.04)	1.19(1.16-1.23)	1.07(1.04-1.09)	0.91(0.87-0.95)	0.93(0.88-0.98)	0.90(0.84-0.97)
多変量調整オッズ比*	1.08(1.00-1.16)	1.28(1.18-1.38)	1.11(1.04-1.18)	0.83(0.72-0.95)	1.03(0.90-1.18)	0.88(0.80-0.97)	0.99(0.96-1.02)	1.20(1.17-1.24)	1.05(1.03-1.08)	0.93(0.89-0.98)	0.94(0.89-1.00)	0.91(0.84-0.98)
うつ症状、発症人数	1,660	862	1,360	206	280	580	2,509	1,204	2,066	299	408	755
性年齢調整オッズ比	1.30(1.19-1.41)	1.67(1.63-1.75)	1.32(1.22-1.43)	1.12(0.96-1.32)	1.67(1.44-1.93)	1.68(1.51-1.88)	1.40(1.35-1.45)	1.47(1.41-1.53)	1.40(1.36-1.45)	1.22(1.14-1.30)	1.93(1.81-2.01)	2.03(1.85-2.23)
多変量調整オッズ比*	1.30(1.19-1.41)	1.33(1.21-1.46)	1.30(1.20-1.41)	1.07(0.91-1.27)	1.67(1.43-1.95)	1.69(1.50-1.88)	1.40(1.34-1.46)	1.46(1.40-1.53)	1.37(1.32-1.43)	1.19(1.10-1.27)	1.88(1.73-2.00)	1.98(1.80-2.19)
PTSD、発症人数	2,984	1,490	2,452	319	419	890	5,987	2,663	5,288	440	617	1,139
性年齢調整オッズ比	1.44(1.39-1.48)	1.46(1.37-1.60)	1.36(1.27-1.45)	1.05(0.92-1.21)	1.50(1.32-1.71)	1.61(1.46-1.77)	1.47(1.43-1.52)	1.60(1.55-1.65)	1.47(1.43-1.51)	1.17(1.10-1.23)	1.78(1.69-1.88)	1.94(1.79-2.10)
多変量調整オッズ比*	1.26(1.15-1.38)	1.44(1.30-1.59)	1.28(1.17-1.39)	0.97(0.82-1.16)	1.31(1.11-1.55)	1.40(1.24-1.58)	1.37(1.31-1.43)	1.47(1.41-1.54)	1.33(1.28-1.38)	1.10(1.03-1.19)	1.48(1.37-1.60)	1.57(1.41-1.74)
死別、発症人数	2,703	1,227	2,208	282	398	745	5,463	1,657	2,810	397	445	904
年齢調整オッズ比	1.08(1.01-1.17)	1.10(1.02-1.20)	1.15(1.07-1.23)	0.98(0.85-1.12)	1.29(1.14-1.47)	1.23(1.11-1.35)	1.14(1.09-1.20)	1.18(1.12-1.24)	1.21(1.16-1.27)	1.05(0.96-1.14)	1.28(1.16-1.37)	1.46(1.34-1.58)
多変量調整オッズ比*	1.06(0.98-1.15)	1.02(0.93-1.14)	1.12(1.05-1.21)	0.97(0.83-1.13)	1.26(1.09-1.46)	1.15(1.03-1.28)	1.12(1.07-1.18)	1.13(1.07-1.19)	1.18(1.13-1.24)	1.03(0.94-1.14)	1.23(1.12-1.35)	1.36(1.24-1.50)
失業、発症人数	2,703	1,291	2,368	285	336	603	5,463	1,196	2,154	213	241	464
性年齢調整オッズ比	1.06(0.99-1.14)	1.15(1.06-1.24)	1.11(1.04-1.18)	0.95(0.82-1.11)	1.07(0.93-1.23)	1.04(0.94-1.15)	1.14(1.10-1.17)	1.15(1.11-1.19)	1.19(1.15-1.22)	1.00(0.94-1.06)	0.97(0.91-1.04)	1.15(1.03-1.27)
多変量調整オッズ比*	1.05(0.98-1.13)	1.15(1.05-1.25)	1.12(1.04-1.20)	1.03(0.88-1.20)	1.06(0.91-1.24)	1.03(0.92-1.15)	1.13(1.09-1.16)	1.14(1.09-1.18)	1.17(1.13-1.21)	1.01(0.94-1.08)	0.95(0.88-1.02)	1.11(0.99-1.25)
放射線被害、発症人数	6,493	3,019	5,377	741	820	1,706	10,450	4,930	8,588	1,239	1,302	2,439
性年齢調整オッズ比	1.13(1.05-1.21)	1.33(1.23-1.43)	1.25(1.17-1.33)	1.20(1.05-1.37)	1.21(1.06-1.39)	1.30(1.18-1.44)	1.22(1.19-1.25)	1.28(1.21-1.35)	1.25(1.22-1.28)	1.16(1.11-1.22)	1.29(1.23-1.36)	1.34(1.24-1.44)
多変量調整オッズ比*	1.10(1.02-1.18)	1.29(1.18-1.40)	1.21(1.13-1.29)	1.24(1.07-1.43)	1.15(0.99-1.33)	1.23(1.10-1.37)	1.16(1.13-1.20)	1.26(1.23-1.30)	1.19(1.15-1.21)	1.12(1.07-1.18)	1.20(1.13-1.27)	1.29(1.19-1.39)

*年齢、性別、喫煙、飲酒、運動、うつ症状にて調整

【結果】避難ありの者では、なしの者に比べてがん以外のオッズ比が高く、特に心臓病では多変量調整オッズ比が 1.23 倍（95% CI:1.16-1.31）であった。避難の有無別では、非避難者において関連がより強く認められ、例えば、うつ症状と心臓病との関連では、非避難者では多変量調整オッズ比が 1.98 倍（1.80-2.19）であった一方で、避難者では、1.68（1.50-1.89）であった。

【結論】避難の有無と生活習慣病との関連が認められ、避難なしの者でより生活習慣や心理社会的要因と生活習慣病との関連が強かった。今後は、同様の関連について縦断的に解析する必要がある。

発表論文

なし

重5-16
放射線災害における歯科領域への健康影響および将来の生活習慣病との関連

研究組織

共同研究代表者：坪井　綾香
（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野：大学院生）

共同研究者：江口　依里
（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野：助教）

荻野　景規
（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野：教授）

高柴　正悟
（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野：教授）

受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

受入研究者：坂井　晃
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

前田　正治
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

我々は昨年度、震災時に福島第一原子力発電所の避難地域に居住しており、震災後に県民健康調査を受診した者のうち、平成23年度こころの健康・生活習慣に関する調査に回答した73,433人を対象に、心理社会的要因、生活習慣と震災後の歯の症状との関連を検討し、避難、精神的不調、トラウマ反応あり、喫煙者、失業者において歯の痛みが災害後悪化した割合が有意に高く、特にトラウマ反応との関連が強いことを報告した。本年度は、平成25年度に生活習慣病または循環器疾患の診断に関する質問にも回答した34,810人を対象とし、口腔内環境の悪化の有無と、生活習慣病：高血圧症、糖尿病、脂質異常症、と循環器疾患：脳卒中、心臓病、との関連について検討することを目的とした。「ここ数日、病気やけがなどで体の具合の悪いところ（自覚症状）がありますか。」の質問に対し、“歯の痛みが災害後悪化した”、“歯ぐきの痛みが災害後悪化した”と回答したものを口腔内環境悪化あり、「ここ1年以内に医師により高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳卒中、心臓病と診断された」の質問に対し、“はい”と回答したものを該当ありとした。解析は、ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比を算出した。口腔内環境の悪化と生活習慣病との関連は飲酒習慣・喫煙習慣あり、運動習慣なしにて調整した多変量オッズ比（95％信頼区域）が糖尿病1.36（1.00-1.62）、脂質異常症1.75（1.40-2.19）であった。高血圧症では有意な差が認められなかった。口腔内環境の悪化と循環器疾患との関連は飲酒習慣・喫煙習慣あり、運動習慣なし、高血圧症、糖尿病、脂質異常症にて調整した多変量オッズ比が心臓病1.52（1.08-2.13）であった。脳卒中では有意な差が認められなかった。震災後に口腔内環境が悪化したものでは、２年以内に糖尿病、脂質異常症、心臓病を発症している割合が有意に高かった。今後は、性別や生活環境の変化によって層別し、その関連を前向きに検討していく必要がある。

表，口腔内環境の悪化と生活習慣病，循環器疾患との関連

	口腔内環境の悪化		
	人数		
高血圧症	165	年齢性別調整オッズ比	1.22(1.00–1.49)
		多変量調整オッズ比*	1.19(0.96–1.49)
糖尿病	61	年齢性別調整オッズ比	1.46(1.11–1.92)
		多変量調整オッズ比*	1.36(1.00–1.62)
脂質異常症	111	年齢性別調整オッズ比	1.68(1.36–2.08)
		多変量調整オッズ比*	1.75(1.40–2.19)
脳卒中	12	年齢性別調整オッズ比	1.99(1.11–3.57)
		多変量調整オッズ比**	1.86(0.97–3.56)
心臓病	53	年齢性別調整オッズ比	1.73(1.28–2.32)
		多変量調整オッズ比**	1.52(1.08–2.13)

*飲酒習慣・喫煙習慣あり，運動習慣なしにて調整

*飲酒習慣・喫煙習慣あり，運動習慣なし，高血圧症，糖尿病，脂質異常症にて調整

発表論文

なし

重5-17
震災後の生活習慣が健診所見とその後の変化に及ぼす影響：小児～青年期における検討

研究組織

共同研究代表者：山岸　良匡
（筑波大学医学医療系：准教授）
共同研究者：磯　博康
（大阪大学大学院医学系研究科：教授）
山海　知子
（筑波大学医学医療系：教授）
西連　地利己
（獨協医科大学医学部：准教授）
佐田　みずき
（筑波大学医学医療系：客員研究員）
臼杵　里恵
（大阪大学大学院医学系研究科：大学院生）
村井　詩子
（筑波大学大学院人間総合科学研究科：大学院生）
木原　朋未
（大阪大学大学院医学系研究科：大学院生）
松村　拓実
（大阪大学大学院医学系研究科：大学院生）
受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
受入研究者：坂井　晃
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
前田　正治
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、福島県民健康調査に参加する小児期から成人初期の男女を対象に、生活習慣・健診所見と、その後の健診所見の変化との関連を明らかにすることを目的とする。

今年度は、震災および原子力発電所事故後の避難生活が若年成人の BMI の変化に与える影響について検討を行った。原発事故後に避難区域に指定された 13 市町村で震災発生時に 20 歳から 34 歳であった男女を対象とした。震災発生時の居住地域により、一部避難区域市町村居住者と全避難区域市町村居住者に分類し、2011 年度から 2014 年度の body mass index（BMI）の経時的変化を、混合モデルを用いて検討した。その結果、一部避難区域居住者と比較し、全避難区域居住者では、一部避難区域市町村居住者と比べ、震災発生後の BMI の増分が有意に大きかった。このことから、若年成人において震災後の避難生活がその後の BMI の増加に影響を与える可能性が示された。

今後は、全避難区域と一部避難区域以外の居住者における震災後の健診所見等の身体因子の経時的変化や、睡眠、食行動、食品の摂取頻度等との関連を検討する。また、同時期に他県で実施した 20 歳代の一般住民を対象とした調査項目との分析の実施可能性を検討する。

発表論文

該当なし

重5-18
脳虚血に伴うストレス応答物質の解析

研究組織

共同研究代表者：酒井　規雄
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：教授）
共同研究者：田中　茂
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：講師）
秀　和泉
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
原田　佳奈
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
浅野　昌也
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
白榊　紘子
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
猪川　文朗
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
益田　俊
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

脳梗塞では血管閉塞後に、様々なストレス応答現象が観察される。この共同研究では低酸素や酸化ストレスに対する神経細胞や各種免疫細胞応答を、遺伝子・蛋白発現解析により解明することを本共同研究の目的としている。今年度の研究では、遺伝性脊髄小脳失調症 14 型に原因タンパクである変異 γPKC による細胞毒性が HSP70 により制御されること、シグマ受容体作用薬である SKF-10047 がシグマ受容体を介さず小胞体ストレス緩和する可能性があることを明らかにした。今後も原医研が所有する機器を共同研究として活用して、脳虚血に伴うストレス下での分子や、神経機能の発揮に関与する分子の動態について、明らかにしていきたい。

発表論文

Nakazono, A., Adachi, N., Takahashi, H., Seki, T., Hamada, D., Ueyama, T., Sakai, N. and Saito, N., Pharmacological induction of heat shock proteins ameliorates toxicity of mutant PKCγ in spinocerebellar ataxia type 14 J. Biol. Chem., 293 (2018) 14758-14774

Miyahara, T., Adachi, N., Seki, T., Hide I., , Tanaka, S., Saito, N., Irifune, M. and Sakai, N. Propofol induced diverse and subtype-specific translocation of PKC families, J. Pharmacol. Sci. 137 (2018) 20-29.

Asano M, Motoike S, Yokota C, Usuki N, Yamamoto H, Urabe T, Katarao K, Hide I, Tanaka S, Kawamoto M, Irifune M, Sakai N SKF-10047, a prototype Sigma-1 receptor agonist, augmented the membrane trafficking and uptake activity of the serotonin transporter and its C-terminus-deleted mutant via a Sigma-1 receptor-independent mechanism. J. Pharmacol. Sci. 139 (2019) 29-36

重6-1
アルファ線内照射治療における放射線線量測定技術開発

研究組織

共同研究代表者：松尾　信郎
（金沢大学附属病院：臨床准教授）
共同研究者：若林　大志
（金沢大学附属病院核医学診療科：助教）
絹谷　清剛
（金沢大学附属病院核医学診療科：教授）
虎谷　文音
（金沢大学附属病院核医学診療科：医員）
中嶋　憲一
（金沢大学附属病院核医学診療科：准教授）
溝上　敦
（金沢大学泌尿器科：教授）
米山　寛人
（金沢大学附属病院放射線部：放射線技師）
受入研究代表者：工藤　崇
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

ラジウム -223（Ra-223）の壊変はアルファ線又はベータ線に付随してガンマ線も放出する。ガンマ線は SPECT にて撮像可能である。本製剤が保健適応となるがわが国での臨床データは十分には検討されていない。骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者の治療として、Ra-223 がわが国で今後の利用が期待されている。しかし治療効果予測や薬剤集積の画像診断技術は十分に確立していない。そこで Ra-223 注射液を用いたがんの骨転移や原発性の骨腫瘍等に対する診療の実施にあたり、Ra-223 注射液を用いた内用療法の治療効果予測に関する検査技術を確立することを目的としてこの研究を開始した。まず、ラジウムの撮影方法を確立するため、ラジウムからでるガンマ線を撮影した。撮影は GE 社製 SPECT/CT 装置 Discovery NM/CT670 pro を使用し、コリメータは LEHR, ELRGP, MEGP, HEGP のそれぞれで撮影しシステム感度を得た。その結果、撮影方法そしては MEGP コリメータを使用することが最適であることを見出した。

臨床症例において去勢抵抗性前立腺癌患者にラジウム投与を行い、投与の安全性と治療効果の臨床効果を評価した。一部症例において注射の 1 時間、3 時間後、24 時間後、48 時間後、56 時間後等の撮影を行った。そして長崎大学原爆後障害医療研究所工藤崇教授の指導のもと OLINDA 解析ソフトを用いて、α線吸収線量を検討した。ラジウムの骨集積の画像化を行い、骨痛を生じた症例で、骨痛部位にラジウムが集積していることを証明した。その結果を英文誌に発表し、国際学会において報告した。

発表論文

1）**Shinro Matsuo**, Atsushi Mizokami, Hiroshi Wakabayashi, Kazuhito Nakajima, **Takeshi Kudo**, Seigo Kinuya. The imaging and dosimetry for Targeted Ra-223 Treatment for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Austin Journal of Nuclear Medicine and Radiotherapy 2018; 5(1):1024.

2）**Shinro Matsuo**, Masahisa Onoguchi, Atsushi. Mizokami, Kazufumi Nakajima, Hiroshi Mori, Hiroshi Wakabayashi, Takayuki Shibutani, Hiroto Yoneyama, Seigo Kinuya, **Takeshi Kudo**. Imaging and Dosimetry of Radium-223 in the Treatment for Bone Metastasis in patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. East Asia Nuclear Medicine Association Congress 2018, Nov. 17-19, Taipei, Taiwan.

重6-2
アスタチンの基礎科学・放射化学特性研究

研究組織
共同研究代表者：西中　一朗
（量子科学研究開発機構高崎量子応用研究所：主幹研究員）
受入研究代表者：鷲山　幸信
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

標的アイソトープ治療で利用される At-211 は、加速器でのみ合成できるα放射性核種である。取り扱うことのできる化学量は極微量であり、その化学的性質は、いまだによく理解されていない。At-211 は医療応用研究分野での利用が進み、その製造、分離精製法は確立されつつある。具体的には、核反応 28MeV He-4 + Bi-209 → At-211によって製造され、昇華法により分離精製されている。ところが、昇華温度の精密測定はほとんど行われていない。そこで、このアスタチンの昇華温度を精密測定することを目的とした基礎実験研究を計画した。

本年度は、計画した実験系により昇華温度測定が可能であるかを検討するための実験を実施した。福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センターの加速器で合成した約 10 kBq の At-211 を長さ 75 cm のガラス管の末端に入れ密閉し、ターゲット側ガラス管末端を 650℃の電気炉で加熱し、At-211 を昇華させ、ガラス管に沿って温度と放射能を同時測定した。アスタチンの昇華温度が理論的な予測に比べて、かなり低温であることを示唆する予備結果が得られた。

今後は、予備結果として得られたアスタチン昇華温度に適した測定ができるように実験系を改良し、昇華温度の精密測定を行う予定である。

発表論文

該当なし

重6-3
放射性同位体を用いた肺アスペルギルス症の新たな治療戦略の開発

研究組織
共同研究代表者：田代　将人
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：助教）
共同研究者：泉川　公一
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：教授）
中野　裕一郎
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：技術補佐員）
菊池　実里
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：学部学生）
浦野　凌
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：学部学生）
受入研究代表者：西　弘大
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

【目的】侵襲性肺アスペルギルス症および肺ムーコル症は代表的な致死的日和見感染症であり、その診断は今なお困難である。我々は今までに侵襲性肺アスペルギルス症モデルマウスを使用し、肺血流 SPECT/CT を用いて解析することで、侵襲性肺アスペルギルス症に特異的な肺血流の変化を見出すことに成功している。そこで、今回は肺ムーコル症モデルマウスにおける肺血流 SPECT/CT の特徴を解析することで、侵襲性肺アスペルギルス症との鑑別能について検討した。

【方法】マウスを、糖尿病およびステロイドによる免疫抑制状態とし、Rhizopus oryzae の分生子を気管内投与することで肺ムーコル症モデルマウスを作成した。感染後 day1, 2, 3 に、99mTc- macroaggregated albumin (99mTc-MAA）50 MBq を尾静脈投与し、小動物用 SPECT/CT 装置 FX340 で SPECT 撮像および CT 撮像を行った。また別のグループに対し、感染後 day1 および day2 に 99mTc-MAA を尾静脈投与し、取り出したマウス肺を留置した病理標本用カセットの SPECT 撮像を行い、病理画像に相当するスライスを再構成し、病理画像との対比を行った。

【結果】本実験で用いた肺ムーコル症モデルマウスにおける肺の病理画像では、day1 および day2 までは菌糸の伸長が乏しく、day3 以降から肺組織内において菌糸の伸長を認めた。興味深いことに、菌糸の伸長を認めていない day1, 2 の段階で、肺胞壁の破壊、融合、拡張が出現

しており、CT 画像でも low attenuation area の多発が認められ、多発するブラの形成が示唆された。また、肺ムーコル症モデルマウスの肺全体において不均一な肺血流の低下が認められた。

【考察】侵襲性肺アスペルギルス症モデルマウスに関する我々の先行研究では、肺血流の低下は菌糸が伸張して形成された感染巣に限局しており、菌糸伸長前や非感染部位において集積低下は目立たなかった。一方で、本研究で用いた肺ムーコル症モデルマウスにおいては、菌糸の伸長前から不均一な肺血流の低下が出現しており、ブラの形成も伴うことから、侵襲性肺アスペルギルス症とは異なる肺血流の低下を示すことが明らかとなった。

【結語】肺血流 SPECT は肺ムーコル症と侵襲性肺アスペルギルス症の鑑別をする上で有用かつ低侵襲性な検査法となりうる可能性がある。今後は、さらに本モデルにおける肺血流 SPECT 画像の特徴の解析を進め、臨床研究へ発展させていく予定である。

発表論文

1．日本分子イメージング学会第 14 回　学会総会・学術集会　発表予定
2．真菌症フォーラム 2019　発表予定

重6-4
アイソトープ内用療法に有用なアスタチン－211 化学分離法の研究

研究組織

共同研究代表者：横山　明彦
（金沢大学理工研究域：教授）
受入研究代表者：鷲山　幸信
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

α 放射体のアスタチン－211（^{211}At）はアイソトープ治療に有望な RI である。^{211}At は通常、加速器で照射製造し化学分離されて得られる。この元素は安定な同位体がないため、製造場所以外では研究を実施する環境や機会が限られる。その結果、多数の酸化数や化学状態の存在が報告されていても、本質的解明までには到らず、分離過程での化学的制御を行うことは未だ難しい。しかし臨床応用で GBq の放射能を製造することは必然であり、アスタチンの化学的性質の解明や安全取扱い法の確立が急務である。本課題では高放射能 ^{211}At を得るために、化学状態に着目した分離テストを行い、安全に製造分離できるシステムの構築を目指す。今年度は特に、At の化学状態に関する研究とラドンからの壊変生成物として At を利用する場合に妨害となる Po の汚染除去について検討した。

福島県立医科大学のサイクロトロンを用いて ^{209}Bi（α, 2n）反応で ^{211}At を製造し、金沢大学へ郵送して利用した。照射済みターゲットを 6M 硝酸で溶解し 1M に希釈後ドデカンに ^{211}At を抽出した。溶液調製後 ^{211}At をドデカンからエタノール水溶液中に様々な条件で逆抽出した。^{211}At 放射能は液体シンチレーションカウンターで測定し、^{211}At 逆抽出後のエタノール水溶液をシリカゲル薄層上にスポットし、50％エタノール水溶液を用いて約 90 分間展開し乾燥後 IP 暴露して At の化学形を調べた。^{211}At の TLC の結果によると At は少なくとも 3 つの化学形に分離された。これら 3 つの化学形は非放射性ヨウ素（NaI, $NaIO_3$, $NaIO_4$）の TLC の結果と比較して移動距離の大きい順に At^-, AtO_3^-, AtO_4^-と同定され、この結果は抽出回収率と比較して考察された。また、At と Po の分離については、Po を添加した実験などで、陽イオン交換樹脂の場合で還元剤を添加した時に、At/Po の分離係数が 14.0、^{211}At のバッチ実験での回収率が 96％であり、陽イオン交換樹脂を使い、0.01M HCl 溶液に還元剤添加する手法は ^{211}At と Po の分離法として期待できる結果を得た。

今後は、At 回収については、より良い抽出条件を探して他の抽出系についても検討したい。Po との分離については見込みのある分離方法が見いだせたので、分離の結果を最適化できる条件をさらに詰めていく予定である。

発表論文

該当なし

重6-5
がん低酸素を標的とした核医学診断・治療法の開発

研究組織

共同研究代表者：志水　陽一
（京都大学医学部附属病院：助教）
受入研究代表者：趙　松吉
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

固形がん組織内に形成する低酸素領域はがんの悪性化、治療抵抗性を誘導する。そのため、がん組織内の低酸素領域を正確に診断し、その領域内に存在するがん細胞を排除できれば、より効果的ながん治療が期待できる。そこで本研究では、核医学的手法を用いてがんの低酸素領域を非侵襲的に同定し、治療するセラノスティクス法の開発を目指す。

平成 30 年度は共同研究代表者（志水）と受入研究代表者（趙）がこれまで共同研究で進めてきた、新規低酸素イメージング剤に関する研究のとりまとめを進め、*Mol Imaging Biol* 誌に掲載されることが決まるとともに、福島県立医科大学において低酸素を標的とするラジオセラノスティスク研究を行うための基盤整備を行ってきた。

今後は、本研究を推進するため、今年度整備した基盤を基に共同研究代表者と受入研究代表者等が共同で大型予算の獲得を目指すとともに、引き続き共同研究体制のさらなる強化を目指していく。

発表論文

Shimizu Y, Zhao S, *et al.* A Novel PET Probe "[^{18}F] DiFA" Accumulates in Hypoxic Region via Glutathione Conjugation Following Reductive Metabolism. *Mol Imaging Biol.* 21(1): 122-129 (2019).

重6-6
アポトーシス関連タンパク質 BCL-2 阻害剤の放射免疫療法に与える影響

研究組織

共同研究代表者：山口　藍子
（群大院医バイオイメージング情報解析学：特任助教）
共同研究者：花岡　宏史
（群大院医バイオイメージング情報解析学：特任准教授）
受入研究代表者：織内　昇
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

近年、アポトーシス関連タンパク質 BCL-2 阻害剤の併用により抗がん剤や外照射治療に対するがん細胞の治療抵抗性を改善できることが報告されている。そこで、BCL-2 阻害剤と放射免疫療法との併用効果を検討する目的で、福島県立医科大学で製造されるα線放出核種「アスタチン -211」を使用して、BCL-2 阻害剤の放射免疫療法に与える影響および放射線の線質との関連について検証する共同研究を計画した。

アスタチン -211 は供給の問題で本年度は使用することができなかったため、昨年度に引き続き治療用のベータ放出線核種であるヨウ素 -131 を用いて実験を行った。様々ながんで高発現することが知られている BCL-2 関連タンパク『MCL-1』に対して阻害能を有するペプチドを用いて、in vitro 治療実験を実施した。MCL-1 阻害剤感受性および上皮成長因子受容体（EGFR）発現量の異なる三種のがん細胞（A549, HT29, SW620）に対して、^{131}I 標識抗 EGFR 抗体による治療実験を行い、MCL-1 阻害ペプチドの添加が細胞生存率に与える影響を検討した。MCL-1 阻害剤高感受性で EGFR 高発現である A549 細胞においては、MCL-1 阻害ペプチドの添加により ^{131}I 標識抗 EGFR 抗体を単独で用いた場合に比べて細胞生存率が顕著に低下し、一方で、MCL-1 阻害剤高感受性ではあるが EGFR 発現量の低い SW620 細胞および、EGFR 高発現ではあるが MCL-1 阻害剤に抵抗性である HT29 細胞においては MCL-1 阻害ペプチドの添加による治療効果増強は観察されなかった。

今後は、α線放出核種「アスタチン -211」を用いて同様の検討を行う予定である。

発表論文

なし

重6-7
環状オリゴ糖を用いた新規放射性ヨウ素回収・保持システム開発

研究組織

共同研究代表者：伊藤　茂樹
（熊本大学大学院生命科学研究部：教授）
共同研究者：桧垣　正吾
（東京大学アイソトープ総合センター：助教）
廣田　昌大
（信州大学基盤研究支援センター：助教）
受入研究代表者：松田　尚樹
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、空気中に飛散した放射性ヨウ素を、水溶性シクロデキストリン（HPCD）溶液を噴霧することによって回収した後、溶液から活性炭を用いてヨウ素を除去する研究を行った。

HPCD 濃度が 0 ～ 1 %、放射能濃度 25 kBq/ml の ^{131}I 水溶液 10 ml に活性炭を 0.1g 投入し、溶液の放射能濃度の変化を観察することによって、活性炭のヨウ素吸着効率を評価した。HPCD 濃度に応じて活性炭のヨウ素吸着効率が変化した。^{131}I 水溶液における HPCD 濃度が 0 %のとき 76.3%であったヨウ素吸着効率は、HPCD 濃度が 0.05%のとき 82.6%まで上昇した。さらに HPCD 濃度が濃くなると活性炭のヨウ素吸着効率は低下し、HPCD 濃度が 0.5%を超えると、ヨウ素吸着効率は HPCD の濃度が 0 %のときよりも低くなった。このため、HPCD の存在によって、活性炭のヨウ素吸着能が向上する可能性があることに着目し、引き続き実験を行った。

Na^{125}I 標準溶液（放射性）と NaI 試薬（非放射性）を用いてヨウ素濃度が 10^{-15}～10^{-3}mol/ml（^{125}I 放射能濃度 25 kBq/ml) のヨウ素水溶液を調整し、これに濃度が 0 ～0.3%となる様に HPCD を添加した。ヨウ素水溶液 10 ml に活性炭を 0.1～0.3g 投入し、5 日後の水溶液の ^{125}I 放射能濃度から活性炭のヨウ素吸着能（1 g あたりの活性炭が吸着可能なヨウ素の最大物質量：mol/g）を算出した。吸着能は、水溶液中のヨウ素の濃度と比例して上昇するが、活性炭のキャパシティを超えると減少する。HPCD を含まないヨウ素溶液に対する活性炭の吸着能は、ヨウ素濃度が 5 ×10^{-4}mol/ml 近辺で最大（飽和状態）となった。一方、ヨウ素溶液に HPCD を添加すると、活性炭の吸着能は、より濃いヨウ素濃度でも飽和状態とならなかった。以上から、

HPCD を添加することによって、活性炭のヨウ素吸着能が向上することが確認できた。

今後は、活性炭のヨウ素吸着能とヨウ素溶液中における HPCD 濃度の関係を求めることによって、最適な HPCD 添加量を明らかにする。

発表論文

現在,「Change of iodine adsorption capacity of activated carbon in liquid by adding cyclodextrin」のタイトルにて「Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 誌」に投稿準備中である.

重6-8
歯周組織の代謝サイクルの追跡的バイオイメージングとリチウムの影響

研究組織

共同研究代表者：佛坂　斉祉
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：准教授）
共同研究者：有薗　ケイラ
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：大学院生）
井野　愛理
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：大学院生）
森田　幸子
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：助教）
受入研究代表者：西　弘大
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、リチウムが矯正力による歯の移動を抑制する機序の解明することを目的とした。メチレンジスルホン酸テクネチウム（MDP・$^{99m}Tc_2$）をラットに投与し SPECT で検出した。その結果、コントロールと比較して、矯正力を受けた歯の周囲において MDP・$^{99m}Tc_2$ の集積が高まることを発見した。また、リチウム投与により歯槽骨周辺で MDP・$^{99m}Tc_2$ が顕著に集積することを見つけたが、この集積は矯正力をかけることによって増強した。これらのことは、矯正力とリチウムは共に骨代謝を亢進させることを示唆している。μCT 画像から骨塩定量をおこなったところ、リチウム投与群で骨塩量の増加を認めたが、一方で矯正力を与えた歯の周囲では骨塩量の減少を認めた。これらのことから、リチウムは骨形成を亢進させる一方で、矯正力は骨吸収性に骨代謝を亢進させるものと推測される。

発表論文

なし

重6-9
緊急時モニタリングにおける天然放射性核種の影響除去に関する研究

研究組織

共同研究代表者：外間　智規
（東京大学大学院新領域創成科学研究科：大学院生）
共同研究者：飯本　武志
（東京大学大学院新領域創成科学研究科：教授）
受入研究代表者：大森　康孝
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

福島第一原子力発電所事故のような放射線災害発生時においては、住民の放射線防護措置を判断すべく、空気中の人工α線放出核種（以下、人工核種）の濃度を測定することが重要である。しかしながら、天然放射性核種（以下、天然核種）の妨害が大きく、測定が困難であることが課題であった。本研究では天然核種の妨害を除去し、緊急時モニタリングで運用可能な人工核種濃度の測定手法の開発を行った。手法の開発にあたっては、人工核種測定の妨害となる天然核種 ^{214}Po が、親核種である ^{214}Bi のβ壊変とほぼ同時にα壊変する相関事象であることに注目し、相関事象率（相関事象数／全α計数）を考案した。測定試料中に人工核種が含まれていない場合、相関事象率は一定となり、人工核種が含まれている場合には、その放射能の大きさに応じて相関事象率が低下すると理論的に推察し、この相関事象率の低下の程度から人工核種濃度を測定できると考えた。この理論を実証すべく、フィルタ上に天然核種を捕集し、人工核種である ^{241}Am を付着させ、測定器にα/βサーベイメータを用いて相関事象率を算出した。天然核種のみの相関事象率は 35 試料の平均で 0.291 ± 0.013 と一定であったのに対し、^{241}Am を付着させた試料は、放射能が高くなるにつれて相関事象率の低下が見られた（図 1）。天然核種の相関事象率のばらつきから、人工核種の検出下限値を算出すると 0.16 Bq/ 試料となり、人工核種濃度（捕集流量率：100 L/min、捕集時間：60 min）に換算すると 3.0 × 10^{-8} Bq/m^3 となった。

今後は、利便性等を考慮し、実際の緊急時モニタリングでの適用を目指す。

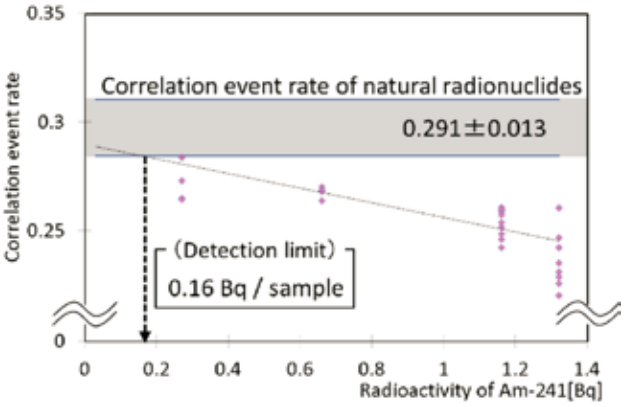


図 1　相関事象率と ^{241}Am 放射能

発表論文

該当なし

重6-10
アミノ酸代謝を菌活性化の指標とする感染症画像診断薬の開発

研究組織

共同研究代表者：小林　正和
（金沢大学医薬保健研究域附属健康増進科学センター：助教）

共同研究者：川井　恵一
（金沢大学医薬保健研究域保健学系：教授）

受入研究代表者：西　弘大
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

受入研究者：工藤　崇
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、日和見感染症における病原菌増殖・活性化の指標と成り得るアミノ酸代謝を利用した画像診断薬を開発した。日和見感染症とは、ヒトの免疫力低下時に、常在菌が活性化して発症する健康障害である。中でも、劇症型感染症は、急激に病態が進行する危険性の高い疾患であるため、その病原菌の活性化を早期に検出し、発症・重症化を防ぐ必要がある。申請者は、これまで病原菌の増殖・活性化に伴い、天然アミノ酸 L-tyrosine、L-alanine や L-methionine の代謝が亢進して病原菌内に集積することを発見してきた。平成 30 年度は、tyrosine、alanine と methionine を母体化合物とする画像診断薬を合成し、その有用性を評価した。画像診断薬として、tyrosine、alanine と methionine を母体化合物とした放射性ヨウ素標識 L-tyrosine、α-N-methyl-^{3}H-methylaminoisobutyric acid、L-[methyl-^{3}H]-methionine（^{3}H-methionine）をそれぞれ選択した。バイオセーフティレベル P1 の大腸菌 K-12 株を用いて in vitro 評価を行った結果、^{3}H-methionine が最も集積が高くなった。現在、実験動物を用いた in vivo 評価を行うために、K-12 株を移植したマウス作成を行っている。今後、我々は小動物実験用イメージング装置を利用して、K-12 株の増殖・活性化を反映する画像診断薬を見出す予定である。また、長崎大学では、P2 以上の病原菌を用いた感染症分子イメージング研究を推進できる環境を有しているため、P2 以上の病原菌においても、K-12 株同様に本画像診断薬の有用性を評価する。

発表論文

Kobayashi M, Tsujiuchi T, Mizutani A, Nishi K, Nakanishi T, Nishii R, Fukuchi K, Tamai I, Kawai K. Different efflux transporter affinity and metabolism of ^{99m}Tc-2-methoxyisobutylisonitrile and ^{99m}Tc-tetrofosmin for multidrug resistance monitoring in cancer. Pharm Res, 2018 Nov;36(1):18. doi: 10.1007/s11095-018-2548-5.

重6-11
PET-MR 複合装置による PET 画像の画質改善に関する研究

研究組織
共同研究代表者：高橋　康幸
（弘前大学保健学研究科：教授）
共同研究者：細川　翔太
（弘前大学保健学研究科：助教）
受入研究代表者：織内　昇
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
受入研究者：根本　彩香
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：技師）

研究内容・研究成果・今後の展望等

１．科目１　PET 画像の画質改善について、陰性信号の検出性を解析するため自作ファントムを作成し、心筋血流 PET を想定した基礎実験を行った。

解析を手伝った弘前大学の学生が、第 46 回日本放射線技術学会秋季学術大会にて、「PET/MR 装置による ^{13}N-NH_3 心筋血流 PET 画像の画質改善について」と題し発表したところ、優秀賞を受賞した。

今後、臨床例などに応用したい。

２．科目２　個人被ばく線量計Ｄシャトルにより、PET 検査に従事する医療関係者（医師、薬剤師、看護師、診療放射線技師、サイクロトロンオペレータ）の被ばく線量を業務内容ごとに測定し解析した。

発表論文

科目２について，Radiological Physics and Technology へ投稿中である．

F-1
レギュラトリーサイエンスを導入した放射線教育教材開発

研究組織
共同研究代表者：杉田　克生
（千葉大学教育学部：教授）
共同研究者：加藤　徹也
（千葉大学教育学部：教授）
飯塚　正明
（千葉大学教育学部：教授）
野村　純
（千葉大学教育学部：教授）
喜多　和子
（千葉大学大学院医学研究院：講師）
受入研究代表者：永山　雄二
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線教育にレギュラトリーサイエンスを導入し、科学技術にともなうリスクを想定、予測、推定し自ら評価する能力を向上させる放射線教育プログラムを開発した。具体的には、①科学教育、リスクコミュニケーション、放射線生物・物理学、生物統計学の専門家と協働し、実験を通して放射線リスクを学習する教育教材プログラム開発、②レギュラトリーサイエンス教育プログラムの中学、高等学校での普及ならびに教員能力向上、③レギュラトリーサイエンスを放射線教育に導入し、種々発展する科学技術が有するリスクに対し自ら考え意思決定できる人材を育成し、科学立国を推進させるための学校での科学教育の充実につなげるなどである。昨年度実施した放射線による DNA 損傷を可視化したコメットアッセイ実験は、実際にことが不可能であった。今年度は学校現場の設備で実施しうる教材開発として、理科教育においてより広く学習される染色体を対象に、放射線の生体影響について視覚的に学ぶ実験教材を開発した。作製した実験教材はパイロット的にひらめきときめきサイエンス実験講座で実施し、事項生徒の学習効果について検討すると共に、問題点を現職理科教員と協議した。

平成 30 年 11 月 8 日開催の第 61 回日本放射線影響学会では、ワークショップ７「次世代放射線健康リスク教育開発の試み」の中で「中学校、高等学校での次世代放射線健康リスク教育実践」と題して、本研究の進捗状況について発表した。特に中高での学習指導要領の変更に準じ、１．

クルックス管からの科学史的 X 線発生再現実験、２．染色体を理解させる実験教材開発の重要性を示した。今後は、昨年度作成した「学校での放射線リスク教育ガイドブック」を改訂し、学校現場に即した教材として普及を図る。その結果、放射線教育を充実させるとともに、種々発展する科学技術が有するリスクに対し自ら考え意思決定できる人材を育成し、科学立国を推進させるための学校での科学教育の充実につなげる。

発表論文

岩本里美，杉田克生，金育美，加藤徹也，杉田記代子，吉本一紀　中学・高校の放射線教育における現状調査－大学生を対象とした放射線リスク認知調査より－　千葉大学教育学部研究紀要　vol.67,（平成 31 年３月１日発行）.

F-2
センダイウイルス C タンパク質と IFN 受容体間の結合解析

研究組織

共同研究代表者：小田　康祐
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
受入研究代表者：川上　秀史
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

ウイルスは、最初期における重要な生体防御機構である自然免疫を回避することで宿主に感染し病原性を発揮する。センダイウイルス（SeV）は、一本鎖（-）鎖 RNA をゲノムにもち、マウスに感染し呼吸器疾患を引き起こす。SeV では C タンパク質が自然免疫の回避に重要であり、IFN-α/β のシグナル伝達を阻害する。これまで C タンパク質と IFN 関連転写調節因子 STAT1 との結合が重要であると考えられてきた。ごく最近当研究室は C タンパク質が STAT1 非依存的に IFN-α のシグナル伝達を阻害する未知の機構をもつことを明らかにした。本研究では、C タンパク質が STAT1 非依存的にシグナル伝達を阻害する機構を明らかにすることを目指す。IFN-α が IFN-α 受容体（IFNAR）の細胞外ドメインに結合すると、IFNAR のふたつのサブユニット（IFNAR1 および IFNAR2）は両者間で結合し、その細胞質領域に結合しているチロシンキナーゼ TYK2 および JAK1 がリン酸化され、次いで STAT1 や STAT2 がリン酸化される。培養細胞を用いて C タンパク質を一過性に発現させ IFN-α を添加したところ、C タンパク質は TYK2 および JAK1 のリン酸化を阻害することが示された。また免疫共沈降解析より C タンパク質は IFNAR の細胞質内領域と相互作用することが明らかになった。酵母を用いた two hybrid 解析より、C タンパク質は IFNAR と間接的に相互作用していると推測された。今後は C タンパク質が IFN 受容体との相互作用に関わる標的因子を探索するとともに、C タンパク質が STAT1 に依らず如何にして IFN-α のシグナル伝達を阻害するか分子基盤の解明を目指す。

発表論文

未定

F-3
原発事故発生時における支援者支援の検討 ー彼らをどう支えるのか

研究組織

共同研究代表者：久田　満
（上智大学総合人間科学部：教授）

共同研究者：今野　静
（福島県看護協会：会長）

林　淳子
（福島県看護協会：職員）

後藤　紗織
（福島県立医科大学：特命准教授）

受入研究代表者：安村　誠司
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

先の原発事故の直後、被災地の病院等に勤務していた看護職は、遠方へ避難するか職場に留まり患者のケアを続けるかという選択を迫られた。本研究では、避難した理由及びしなかった理由を調査し、それぞれの場合での７年後の感情や災害に対する意識について検討することを目的とした。

原発事故発生時に福島県沿岸部の病院等で勤務していた看護職を対象として質問紙調査を実施し、435 人分の回答（有効回答率 75％）を分析対象とした。調査内容は、１）避難したか否か、２）その理由、３）回答時での罪悪感を含む感情や災害に対する認識、４）回答者の属性などである。

避難した理由として最も多かったのは「子どもや親など、守るべき家族がいたから」で全体の 72％を占めた。一方、避難しなかった理由としては、多い順に「患者さんへの対応をする必要があったから（43％）」、「看護師としての使命感があったから（33％）」、「職場の人手が足りなかったから（25％）」であった。約７年近く経過した時点での感情や災害に対する認識を避難した群としなかった群で比較した結果、避難した群は罪悪感をより強く感じており（$P<.001$）、今でも後悔していた（$P<.001$）。また、命の尊さをより強く意識していた（$P<.05$）。

事前の予想どおり、避難した看護職は、より強い罪悪感や後悔の念を感じていることが明らかとなった。この種の罪悪感は心的外傷後ストレス障害（PTSD）となる可能性があり、何らかの対応が望まれる。したがって、今後さらに分析を続け、どのような要因が罪悪感の増減に関係するのかを検討していく必要がある。

発表論文

なし

F-4
甲状腺癌予後規定因子の同定

研究組織
共同研究代表者：矢野　洋
（長崎大学腫瘍外科：講師）
共同研究者：田中　彩
（長崎大学腫瘍外科：医員）
受入研究代表者：光武　範吏
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

TERT は正常な体細胞では発現が認められないが、*TERT* プロモーター変異により転写因子の新たな結合領域ができることで転写が活性化すると考えられている。この変異の有無と mRNA の発現量との関連を検討したところ、全ての変異陽性甲状腺癌症例で mRNA の発現を認めた。しかし変異陰性症例の中にも mRNA が発現している症例があることがわかった。臨床病理学的指標との関連を解析した結果、これらの症例は mRNA 発現陰性症例と比較して無病生存が有意に短いことがわかり、*TERT* mRNA 発現も甲状腺癌の新たな分子マーカーとして有用である可能性が示唆された（論文投稿中）。今後は穿刺吸引細胞診検体を用いた臨床応用を念頭に置き、検出法のさらなる高精度化を目指す。

発表論文

なし

F-5
新規遺伝子変異の関与が疑われる免疫異常症患者における網羅的遺伝子解析と変異遺伝子の機能解析

研究組織
共同研究代表者：金澤　伸雄
（和歌山県立医科大学皮膚科：准教授）
共同研究者：水島　恒裕
（兵庫県立大学構造細胞生理学：教授）
改正　恒康
（和歌山県立医科大学生体調節機構研究部：教授）
邊見　弘明
（和歌山県立医科大学生体調節機構研究部：准教授）
加藤　喬
（和歌山県立医科大学生体調節機構研究部：研修医）
金城　紀子
（琉球大学小児科：助教）
稲葉　豊
（和歌山県立医科大学皮膚科：助教）
中谷　友美
（和歌山県立医科大学皮膚科：研究補助員）
受入研究代表者：吉浦　孝一郎
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
受入研究者：木下　晃
（長崎大学原爆後障害医療研究所：講師）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究においては、*PSMB9* ヘテロ変異を持つ中條－西村症候群（NNS）様プロテアソーム関連自己炎症症候群の病態解明、類似症例における疾患関連新規遺伝子変異の同定と解析を目指す。

1）*Psmb9* ヘテロ変異導入マウス細胞において、患者細胞と同様にプロテアソーム β1i の成熟不全を認めたが、ユビキチンの蓄積は認めず、血球での IFN signature は見られなかった。一方、NNS 患者に共通に見られる変異を導入した *Psmb8* 変異ホモマウスも生後 1 年の間にほぼ半数が死亡し、早生であることが判明したが、萎縮や炎症症状は見られず、脾臓や骨髄の細胞数、樹状細胞の分化などにも明らかな異常を認めていない。

2）複合免疫不全と IFN 異常を呈する新たな幼児例に、同一の *PSMB9* ヘテロ変異を見出した。

3）川崎市立病院小児科の同様の症例に見出された IFN

シグナル制御遺伝子 X の複合ヘテロ変異の意義を明らかにするため、患者と両親の PBMC と不死化 B 細胞を IFNγ で刺激し細胞内 STAT1 リン酸化を FACS で経時的に解析したところ、父と子の細胞で過剰反応を認めた。

4）北海道大学皮膚科と北里大学小児科にて見出された、中條－西村症候群様の凍瘡様皮疹を呈するも *PSMB8* 変異を認めない症例について、プロテアソーム関連遺伝子パネル解析をおこない、いずれも TREX1 遺伝子に既知のヘテロ変異を見出し、家族性凍瘡様ループスと診断した。

発表論文

1．金澤伸雄：中條－西村症候群．リウマチ科 59: 463-469, 2018

2．原知之，金澤伸雄：凍瘡様皮疹を呈する自己炎症性疾患．西日本皮膚科，80: 323-326, 2018

3．金澤伸雄：プロテアソーム関連自己炎症性症候群（中條－西村症候群を中心に）．日本臨牀，76: 1777-1784, 2018

4．金澤伸雄：プロテアソーム関連自己炎症性症候群―中條－西村症候群と関連疾患．医学のあゆみ，267: 689-695, 2018

5．Honda-Ozaki F, Terashima M, Niwa A, Saiki N, Kawasaki Y, Ito H, Hotta A, Nagahashi A, Igura K, Asaka I, Li HL, Yanagimachi M, Furukawa F, Kanazawa N, Nakahata T, Saito MK: Pluripotent stem cell model of Nakajo-Nishimura syndrome untangles proinflammatory pathways mediated by oxidative stress. Stem Cell Reports 10: 1835-1850, 2018

F-6
ペリオスチンの機能解明と肝線維化治療への展開

研究組織

共同研究代表者：菅野　啓司
（広島大学病院　総合内科・総合診療科：准教授）

共同研究者：小林　知貴
（広島大学病院　総合内科・総合診療科：大学院生）

杉山　晶子
（広島大学病院　総合内科・総合診療科：研究員）

受入研究代表者：野間　玄督
（広島大学原爆放射線医科学研究所：診療講師）

研究内容・研究成果・今後の展望等

現在、世界的に非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）患者の増加が問題となっている。NASH は進行性の病態で、肝線維化や肝癌の発生の原因となっている。我々はペリオスチンノックアウトマウスを使ったこれまでの研究でペリオスチンが肝線維化において中心的な役割を果たしていることを示した[1)]。本研究は、肝臓の線維化に重要な役割を果たしているペリオスチンをターゲットとしたあらたな治療戦略の発見を目的として、ペリオスチンのアンチセンス核酸製剤を用いた肝線維化の抑制効果の検討を行った。

コリン欠乏食を投与した NASH モデルマウスに、ペリオスチンを選択的に抑制するアンチセンス核酸製剤（PN ASO）を週 1 回腹腔内投与を行い、4 週間後に肝臓を回収、脂肪化や線維化の評価を行った。その結果、肝臓でのペリオスチンの発現は、NASH モデルマウスと比較して PN ASO 投与群で遺伝子、蛋白レベルともに有意に抑制されていた。また、組織学的にも肝臓へのトリグリセリドの蓄積も有意な減少を認めた。更に肝線維化について検討したところ、線維化に関与する各種炎症性サイトカインの低下と、肝線維化において中心的な役割を果たす肝星細胞発現の有意な低下、Ⅰ型コラーゲンの産生低下を認めた。また、組織学的に、NASH モデルマウスと比較して線維化の進展抑制を認めた。以上の結果から、ペリオスチンは NASH モデルマウスにおいて、肝臓の脂肪化と線維化の両方を抑制することが示された。また、アンチセンス核酸製剤は現在有効な治療法が存在しない NASH において新たな治療戦略になる可能性が示唆された。

今後は、ペリオスチンの脂肪化抑制効果のさらなる機序の解明と、アンチセンス核酸製剤のヒトへの臨床応用を目指した、投与経路などの課題の克服が必要と考えられる。

発表論文

1）Akiko Sugiyama, et al. Periostin promotes hepatic fibrosis in mice by modulating hepatic stellate cell activation via α_v integrin interaction. J Gastrotenterol. 2016:51:1161-1174.

F-7
低線量放射線による血管機能に及ぼす影響に関する研究

研究組織

共同研究代表者：平野　陽豊
（静岡大学（学術院工学領域）：助教）

共同研究者：植松　大智
（静岡大学（大学院総合科学技術研究科）：大学院生）

早志　英朗
（九州大学（システム情報科学研究院）：助教）

受入研究代表者：東　幸仁
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

近年、血管内皮機能が障害されることで動脈硬化が発現することが明らかになっている。動脈硬化は不可逆性であるが、血管内皮機能障害のステージまでは可逆的であり早期治療により完治するため、非侵襲血管内皮機能計測技術は重要である。これまでに超音波を用いた血管内皮機能を非侵襲計測法が提案されているが、計測者の技術熟練が必須である。そのため、本研究では心血管疾患に関連のあると言われている Earlobe crease（ELC）から血管内皮機能を推定する方法を提案する。この推定法を用いて、低線量放射線によるヒト血管機能への影響を明らかにする。

今年度は、ELC の特徴から統計モデルなどを用いて多次元的に血管内皮機能を評価するモデルについて検討を行った。今後は同モデルを用いた血管内皮機能の評価精度を改善する予定である。本システムを用いて、低線量放射線による血管機能に及ぼす影響を評価することに役立つことが期待される。

発表論文

Harutoyo Hirano, Daichi Uematsu, Masato Futagawa, Toshio Tsuji, Haruki Hashimoto, Shinji Kishimoto, Nozomu Oda, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Yukihito Higashi, “Depth Extraction System for Earlobe Crease to Support Diagnosis of Arteriosclerosis”, 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Paper WePoS-29.10, No. W-0257, Hawaii Convention Center, Honolulu, HI, USA, July 17-21, 2018.

F-8
自然免疫における optineurin の機能解析

研究組織

共同研究代表者：福士　雅也
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
受入研究代表者：川上　秀史
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、自然免疫における optineurin の役割について明らかにするため、培養細胞などを用いて optineurin の機能解析を行っている。現在までに、自然免疫で中心的な役割を担う分子の発現に optineurin が関与していることを示唆するデータが得られている。今後、詳細な検討を行っていく予定である。

発表論文

特にありません

F-9
Epigenetics of Radiation-Induced Heart Disease (RIHD)

Research Organization

Representative Joint Researcher: Dr. Yiqiang Zhang (Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, U.S.A.)

Representative Resident Researcher: Tao-Sheng Li (Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results and Prospects of Study

In this joint research proposal, we aimed to dissect the epigenetic regulations on radiation-induced heart disease (RIHD) in a mouse model induced by local radiation. We reviewed the current states of the RIHD and considered epigenetics is an under-studied field although much work has been directed towards the gene expression (transcriptional) and cell functional changes. We will analyze the histopathological changes in the hearts collected from radiated mice. Cardioymocytes and non-myocytes (including fibroblasts, endothelial cells, smooth muscle cells, macrophages) were isolated and genomic DNA, total RNA, and proteins were prepared, and compared to those from control hearts. We will compare the DNA methylation states (hyper- or hypo-methylated) of cardiac, vascular, and immune-inflammatory genes and their transcript and protein expressions, in contrast to the sham treated hearts. These parameters will be related to the cardiac functions assessed by echocardiography. We are still continuing on this collaborative program. And we hope to extend the study covering the utility of guided antiboxidant and other molecules in preventing RIHD.

Presented papers

Not a presented paper in this period.

We are preparing a systematic review on RIHD, and will cite the support from this resource.

F-10
インテグリンα9β1のリガンドスクリーニング

研究組織
共同研究代表者：横崎　恭之
（広島大学　保健管理センター：准教授）
共同研究者：伊藤　益美
（広島大学　保健管理センター：研究員）
西道　教尚
（広島大学　保健管理センター：研究員）
受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究課題は、インテグリン α9β1 と新規リガンド分子である α-synuclein との分子間の相互作用を Biacore-X を用いて確認すること、および、他の新規リガンドをスクリーニングして同定することを目的としている。具体的には、可溶型インテグリン α9β1（インテグリン α、β 両サブユニットが細胞質ドメインを欠損したリコンビナント蛋白）をセンサーチップにコートし、α-synuclein および他の新規リガンド候補分子との相互作用を確認する。

残念ながら、今年度中に Biacore-X が修理不能で廃棄処分となったため、本共同研究は遂行することができなくなった。

発表論文

なし

F-11
広島県、長崎県とその他都道府県のがん罹患および死亡率のトレンド解析

研究組織
共同研究代表者：松田　智大
（国立がん研究センターがん対策情報センター：全国がん登録室長）
共同研究者：雜賀　公美子
（国立がん研究センターがん対策情報センター：研究員）
受入研究代表者：安村　誠司
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は広島県、長崎県の年別、年齢階級別、出生年別のがんの部位別罹患・死亡率と、その他の都道府県の罹患・死亡率を比較検討することを目的として実施した。がん罹患データは厚生労働科学研究費補助金「都道府県がん登録の全国集計データと診療情報等の併用・突合によるがん統計整備及び活用促進の研究」班において集計した 1993-2014 年のがん登録情報を用い、死亡情報は 1972-2015 年のデータを用いた。出生年については、社会経済状況を中心とした生活環境や、価値観、文化的背景が大きく変化した時点を区切りとするため、1914 年以前生まれ：明治世代、1913-1926 年生まれ：大正世代、1925-1935 年生まれ：昭和一桁世代、1934-1941 年生まれ：焼け跡世代、1940-1947 年生まれ：戦中出生世代、1946-1950 年生まれ：団塊世代、1949-1959 年生まれ：断層世代、1958-1965 年生まれ：新人類世代、1964-1971 年生まれ：バブル世代、1970-1980 年生まれ：団塊ジュニア世代、1979-1986 年生まれ：ミニマムライフ世代、1985-2004 年生まれ：ゆとり世代、2003-2015 年生まれ：さとり世代で分類した。広島県および長崎県がその他の地域と大きく異なる傾向は確認できなかった。出生年の影響が大きかった部位は、肺がんと肝臓がんであり、その他の部位については出生年の影響というよりは、時代（診断年）や年齢の影響が大きいと考えられる。罹患と死亡の違いは、多くのがんで罹患が増加する一方死亡は増加がみられない、減少に転じているなど、診断技術の発達による診断の増加と治療技術の発達による死亡の減少が影響していると考えられる。部位別では、胃がん、肝臓がんは罹患も死亡も減少傾向にあるため、これまでのがん対策の継続とモニタリングを続けることが重要である。一方、大腸がん、子宮頸がんは罹患も死亡も増加しており、今後の対策が必須と考える。

発表論文

なし

F-12
ストレスに適応する行動の神経回路基盤

研究組織

共同研究代表者：相澤　秀紀
（広島大学医歯薬保健学研究科：教授）
共 同 研 究 者：伊藤　日加瑠
（広島大学医歯薬保健学研究科：助教）
野崎　香菜子
（広島大学医歯薬保健学研究科：研究員）
受入研究代表者：川上　秀史
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本共同研究の目的は、環境変化に伴うストレスに適応する動物の行動制御機構を明らかにすることである。具体的には、慢性的社会ストレスが動物脳に与える影響を神経炎症の観点から調べ、神経炎症の起点となるミクログリアを標的とした分子標的薬が抗ストレス作用を発揮するか検証した。

慢性社会的敗北ストレスを負荷されたマウスは社会的回避行動や不安関連行動の増悪を示すようになった。これらの動物ではミクログリアにおける TSPO 分子の発現および炎症性サイトカインの大脳辺縁系における産生が亢進しており、神経炎症が惹起されていた。TSPO 分子を標的とした新たな抗ストレス薬の候補物質をマウスへ経口投与したところ、社会回避行動や高架式十字迷路試験における不安関連行動の改善効果及び大脳辺縁系におけるサイトカイン産生の抑制効果が観察された。

恐怖や不安を引き起こす環境の変化にさらされた動物の行動には個体差があり、これらのレスへの適応不全は QOL を大きく損ねる。本研究の成果は、このようなストレスへの対処行動に重要な役割を果たすシグナル経路として TSPO を同定するとともに、新たな抗ストレス薬の候補物質への展望を開くものと期待される。これらの研究成果をまとめて現在論文投稿中である。

発表論文

なし

F-13
インプリント座位におけるマルチメチル化異常の原因遺伝子探索

研究組織
共同研究代表者：副島　英伸
（佐賀大学医学部分子生命科学講座：教授）
共同研究者：東元　健
（佐賀大学医学部分子生命科学講座：助教）
受入研究代表者：吉浦　孝一郎
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

インプリンティング疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群（BWS）は 11p15.5 のメチル化異常（KvDMR1 低メチル化あるいは H19DMR 高メチル化）が主たる原因である。しかし、これらのメチル化異常が生じる原因は不明であるため、Whole Exome Sequencing（WES）で解析することにより原因を明らかにすることを目的とした。

メチル化異常症例 18 例（KvDMR1 低メチル化 13 例、H19DMR 高メチル化 5 例）とその両親について WES 解析を行った。その結果、10 遺伝子で候補となる variant を同定した。これら 10 個の候補遺伝子についてキャプチャープローブを用いてメチル化異常を示す症例 84 例のターゲットリシークエンスを行った。その結果、9 個の遺伝子において nonsynonymous SNV 10、stopgain 2、frameshift 1 を見いだした。

今後は、同定されたバリアントのさらなる絞り込みと機能解析を行う。

発表論文

なし

F-14
DNA 損傷応答分子 53BP1 発現による CIN2 予後予測診断マーカーの開発

研究組織
共同研究代表者：川下　さやか
（長崎大学医歯薬学総合研究科展開医療科学講座産科婦人科学：大学院生）
共同研究者：増﨑　英明
（長崎大学医歯薬学総合研究科展開医療科学講座産科婦人科学：教授）
三浦　清徳
（長崎大学医歯薬学総合研究科展開医療科学講座産科婦人科学：准教授）
受入研究代表者：中島　正洋
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
受入研究者：松田　勝也
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

【内容】子宮頸癌の前癌病変である子宮頸部異形成（CIN）の管理において、癌化リスクの評価は重要な意味を持つ。現在推奨されている HPV ジェノタイピングは有用な検査であるが、それに加えて、腫瘍の進展を予測する新しいマーカーの開発が望まれている。今回の研究は、転帰の知られた CIN1 および 2 においてゲノム不安定性の指標である 53BP1 の発現パターンを分析し、53BP1 核内フォーカスが CIN の予後予測因子として有用であるかどうか検討することを目的とした。検討項目は、(1) 53BP1-Ki67 蛍光二重染色による核内フォーカスの発現頻度およびパターン、(2)(1)が病変の進行を予測する因子になるか否かの統計学的な解析、(3) CIN の診断に有用なマーカーである p16 との比較、の 3 点とした。

【結果】(1)病変の進行に伴い、53BP1 の核内フォーカスは有意に増加した。また、53BP1-Ki67 共陽性細胞の割合も、病変の進行に伴い有意に増加した。HPV ゲノムの宿主細胞への取り込みを反映する HPV *in situ* hybridization の所見は、53BP1 の核内フォーカスの増加と有意に関連していた。(2) CIN1 あるいは 2 の病変を転帰に応じて進行群および非進行群に分類し、各々の群における 53BP1-Ki67 蛍光二重染色の所見を比較した。両群間には有意な差は認めなかった。(3) 53BP1-p16 蛍光二重染色を行い、p16 の過剰発現が 53BP1 核内フォーカスの分布と一致することを示した。p16 陰性 CIN におい

ても 53BP1 核内フォーカスの増加を認めることから、53BP1 核内フォーカスの増加は p16 の過剰発現より以前から生じていることが示唆され、53BP1 が HPV 感染の鋭敏なマーカーであり、p16 より優れた診断のマーカーになる可能性が示された。以上のことから、子宮頸部において 53BP1 の発現パターンは予後予測因子にはならないが、診断に有用な指標となることが明らかになった。

発表論文

現在投稿中

F-15

Analysis of Epstein-Barr virus (EBV) infection in malignant lymphoma in Semey, Kazakhstan: single hospital experience

Research Organization

Representative Joint Researcher: Bolsynbekova Saltanat (MD, Head of department of Diagnostic Pathology, Regional Oncologic Dispansary of Semey city, Kazakhstan)

Representative Resident Researcher: Masahiro Nakashima (MD, Ph.D, Professor, Department of Tumor and Diagnostic pathology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Resident Researcher: Zhanna Mussazhanova (MD, Ph.D, assistant professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results and Prospects of Study

The Semey city in northeastern Kazakhstan has been considered as an ecologically unfavorable region, because of cotamination by radioactive fallout from Semipalatinsk Nuclear Test Site (SNTS). The Regional Oncology Dispansary of Semey city revealed that the incidence of malignant lymphoma (ML) was increased by 10 times in the last decade as compared with before. Although the involvement of EBV infection in ML is well known, it has not yet been uncertain in Semey. EBV is reportedly associated with approximately one-third of ML cases in developed countries, but much higher in developing countries. The purpose of this joint research is to clarify the association of EBV infection with ML in Semey oncolog center, in particularly, with analyses of genomic instablity and history of residence in the SNTS.

This is the first study to clarify the association of EBV infection in a series of ML cases from Semey, which includes both Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. We collected 50 cases of ML, performed the re-embedding of tissue and cut sections. We expected a higher incidence of EBV involvement in our cases as compared with Western countries, and more CNAs in EBV-positive cases. The results obtained from this study will help us to understand the significance of EBV infection

in etiology of ML in settlements near the SNTS. The evaluation for the CNAs in EBV-positive and EBV-negative ML cases will improve our knowledge in understanding of the underlined genetic background of different cohorts.

Presented papers

F-16
放射線被ばく医療に関するシミュレーショントレーニングシステム開発

研究組織

共同研究代表者：大内　元
（琉球大学医学部付属病院：特命講師）
共同研究者：福島　芳子
（長崎大学大学院医歯薬総合研究科：助教）
折田　真紀子
（長崎大学保健学科：助教）
高島　良生
（放射線医学総合研究所：研究員）
受入研究代表者：高村　昇
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は次の３段階で構成する。

Ⅰ．模擬測定機器の開発

Ⅱ．放射線被ばく医療シミュレーショントレーニングプログラムの開発
（一般医療機関、初期被ばく医療機関、患者搬送機関向け）

Ⅲ．放射線被ばく医療シミュレーショントレーニングの普及

これまでに、放射線検出の模擬測定器のプロトタイプ開発すすめているが、スマートフォンを用いたBluetooth機能による検出が可能であることを確認している。また、シミュレーショントレーニングプログラムのコアとなるトレーニングシナリオの作成および研修内容のデザインをほぼ終えている。

今後、福島県内での対象施設において、シナリオを含めたプログラム内容の実証および有効性の検証を実施する。

発表論文

平成30年度　なし

F-17
Electron microscopic study of endometrium derived from women with adenomyosis

研究組織

共同研究代表者：カーン　カレク
（京都府立医科大學 産婦人科：准教授）

共 同 研 究 者：北脇　城
（京都府立医科大學 産婦人科：教授）

受入研究代表者：中島　正洋
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

受 入 研 究 者：松田　勝也
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

The information on the association between adenomyosis and infertility is limited. Here we propose some biological evidences by electron microscopic study that might be related to adverse reproductive outcome in women with adenomyosis.

We collected endometrial samples from the hysterectomy specimens of four control women (CIN3) and 10 women with focal adenomyosis. Our preliminary EMS indicates that number of microvilli on the surface epithelia appears to decrease in the ipsilateral side and fundus comparing to the contralateral side of endometria derived from women with focal adenomyosis. Visual shrinkage of mitochondria and Golgi complexes was observed on the ipsilateral side instead of contralateral side of focal adenomyosis. Our preliminary results indicated that abnormal architectural change of endometrial epithelial cells might be associated with adverse reproductive outcome in women with adenomyosis.

Our future plan is to carry out further study on adenomyosis using increasing number of tissue samples derived from control women, women with both focal and diffuse adenomyosis. Our study plan is as follows: (a) We will investigate and confirm tissue inflammatory reaction in the biopsy samples collected from women with focal and diffuse adenomyosis and also from control women (CIN3) without adenomyosis after hysterectomy. (b) We will investigate possible occurrence of chronic endometritis by tissue infiltration of plasma cells (CD138) using the same biopsy samples. (3) We will investigate pattern of changes in the microvilli of the luminal epithelial cells and any structural change of cellular organelles (mitochondria/Golgi complex) of endometrial epithelial cells derived from women with focal and diffuse adenomyosis.

発表論文

1．Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Sekine I, Masuzaki H. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. Hum Reprod. 25(3):642-53, 2010.

2．Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. Involvement of hepatocyte growth factor-induced epithelial-mesenchymal transition in human adenomyosis. Biol Reprod 92(2):35,1-11,2015.

3．Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Kuroboshi H, Mori T, Nakashima M, Kitawaki J. Pathogenesis of adenomyosis and its association with infertility. Selected Symposium presentation at the 40th Japan Endometriosis Congress in Tokyo on January 19-20, 2019 (abstract, page 74).

F-18
耳鼻咽喉科領域組織再生研究へのゲノム編集技術の応用

研究組織
共同研究代表者：大西　弘恵
（京都大学医学部付属病院：研究員）
共同研究者：山本　典生
（京都大学大学院医学研究科：講師）
中川　隆之
（京都大学大学院医学研究科：講師）
大森　孝一
（京都大学大学院医学研究科：教授）
受入研究代表者：宮本　達雄
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）
受入研究者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

研究内容：

耳鼻咽喉科領域の再生医療において、幹細胞を用いた細胞治療法や疾患モデルの確立は非常に重要な課題である。そこで本共同研究ではこれらの課題を解決するため、ES/iPS 細胞におけるゲノム編集技術の改良または標準化をしながら、耳鼻咽喉科領域の再生医療研究をおこなう。具体的ないようとして

1．移植治療法の開発やヒト化モデル動物作成、内耳細胞分化誘導法の確立のための蛍光ラベルヒト iPS 細胞および蛍光レポーターヒト iPS 細胞などの作製。
2．内耳発生・再生に重要な役割を果たす可能性がある遺伝子のコンディショナル KO マウスの作製による当該遺伝子の機能解析。

をおこなった。

研究成果：

1．蛍光ラベルヒト iPS 細胞由来気道上皮細胞を用いた移植治療法開発やヒト化モデル動物作成のためのターゲティングベクター作製を行った。CRIS-ObLiGaLe 法（Royba E, 2017）により AAVS1 site に GFP または RFP を発現させるためのターゲティングベクターのコンストラクションを行ない、ヒト iPS 細胞への導入条件を検討している。また、前年度本共同研究にて作成した内耳細胞マーカー遺伝子レポーターヒト iPS 細胞を用い、オリジナルの内耳誘導法でも GFP 発現細胞がみられることを確認した。
2．内耳発生・再生に重要な役割を果たす可能性がある遺伝子の floxed マウスの作製を行った。Cas9 タンパク質とガイド RNA 及びターゲティング配列をマウス受精卵にエレクトロポレーションし、マウス子宮へ移植し、産仔を得た。

今後の展望：

1．蛍光ラベル iPS 細胞が得られれば、目的細胞への分化誘導を行い、移植に用いる。また、レポーターヒト iPS 細胞から内耳細胞の分化誘導過程において、小分子化合物や siRNA 等の添加因子の種類、量および添加時期などについて検討を重ね、内耳細胞分化誘導法の高効率化を行う。
2．得られた産仔の genotyping を行い、目的の floxed マウスが生まれていれば増やし適切な Cre 発現 mouse と交配してコンディショナルノックアウトマウスを作製し機能解析をおこなう。

発表論文

特になし

F-19
核内受容体タンパク質のリガンド依存的な結合様式の解明

研究組織

共同研究代表者：楯　真一
（広島大学理学研究科：教授）
共同研究者：吉村　優一
（広島大学理学研究科：助教）
川嵜　亮祐
（広島大学理学研究科：D2）
中嶋　直大
（広島大学理学研究科：M2）
坂本　風太
（広島大学理学研究科：M1）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

核内受容体 PPARg は、化合物の種類に応じてリクルートする転写共役因子を変えることで、脂肪細胞分化を制御することがしられている。化合物依存的な転写共役因子のリクルート機構には PPARg の構造ダイナミクスに加え、転写共役因子の構造動態も関わると考えられる。今期の研究では、転写共役因子 SRC1 の C 末端領域にある PPARg 結合領域（SRC1b）との複合体構造を解析した。この結果、SRC1b はアゴニストであるロシグリタゾン結合状態にある PPARg に対して LxxLL モチーフを使って結合した。しかし、SRC1b の LxxLL モチーフの C 末端部にある領域は、PPARg 結合状態では α-helix 構造が誘導されるが、依然として構造柔軟性は保持しており PPARg 上の様々な部位と過渡的な相互作用を繰り返す 'Fuzzy Complex' を形成することを明らかにした。

PPARg と SRC1-LxxLL モチーフ領域の複合体結晶構造解析では、結合モチーフ以外の領域の構造情報を得ることができないが、今回の私達の NMR 構造解析の結果から、LxxLL 領域が PPARg に結合することによりアロステリックに C 末端部に α-helix 構造が誘導され、この領域が PPARg 上の広範囲な領域と過渡的接触を繰り返すことにより、PPARg と転写共役因子の複合体構造を安定化するのに寄与していると考えられる。

PPARg 自体も化合物結合によりアロステリックに構造ダイナミックスが変化する。今回の観測結果から、化合物結合により誘導される PPARg 上の構造・ダイナミクス変化と、転写共役因子の過渡的相互作用が協調することで基質に依存した PPARg による転写共役因子の選択的リクルートが実現されると考えることができる。

発表論文

1．Ohta,T., Yamada,R., Fujita,S., Takahata,T., Shiba,K., Machida,S., and Tate,S. "DOPG small unilamellar vesicles function as nano-carriers targeting the clustered lectin-like oxidized LDL receptor (LOX-1) on the cell surface", J. Drug Delivery Sci. and Tech., 51, 327-336 (2019).
2．Ito,H., Sugawara,T., Shinkai,S., Mizukawa,S., Kondo,A., Senda,H., Sawai,K., Suzuki,S.,Takaine,M., Yoshida,S., Imamura,H., Kitamura,K., Namba,T., Tate,S., and Ueano,M. "Spindle pole body movement is affected by glucose and ammonium chloride in fission yeast", BBRC, 511, 820825 (2019).
3．Born,A., Nichols,P.J., Henen,M.A., Chi,C.N., Strotz,D., Bayer,P., Tate,S., Peng,J.W., Vogeli,B. "Backbone and side-chain chemical shift assignments of full-length, apo, human Pin1, a phosphorprotein regulator with interdomain allostery" *Biomol. NMR Assign.*, 13, 85-89 (2019).
4．Ikura,T., Tochio,N., Kawasaki,R., Matsuzaki,M., Narita,A., Kikumoto,M., Utsunomiya-Tate,N., Tate,S., and Ito,N. "The trans isomer of Tau peptide is prone to aggregate, and the WW domain of Pin1 drastically decreases its aggregation" *FEBS Lett.*, 592, 3082-3091 (2018).
5．Ohmae,E., Hamajima,Y., Nagae,T., Watanabe,N., and Kato,C. "Similar structural stabilities of 3-isopropylmalate dihydrogenases from the obligatory piezophlic bacterium Shewanella benthica strain DB21MT-2 and its atmospheric congener S. oneidensis strain MR-1" *Biochim. Biophys. Acta*, 1866, 680-691 (2018).
6．Saito,M., Hiratoko,S., Fukuba,I., Tate,S., and Matsuoka,H., "Use of a right triable chip and its engraved shape as a transferrable x-y coordiante system from light microscopy to electron microscopy" *Electrochemistry*, 86, 6-9 (2018).
7．Umehara,K., Hoshikawa,M., Tochio,N., and Tate,S., "Substrate binding switches the conformation at the lychpin site in the substrate-binding domain

of human Hsp70 to enable allosteric interdomain communication" *Molecules*, 23, 528 (2018).
8. Tate,S., "Protein structure and dynamics determination by residual anisotropic spin interactions" *Experimental Approaches of NMR Spectroscopy* (The Nuclear Magnetic Resonance Society of Japan Ed.), Springer (2018).
9. 大前英司「生命科学研究に用いられる高圧力実験装置の現状と今後の課題」高圧力の科学と技術 28 巻 1 号, 31-37 (2018).

F-21
消化器癌に対する circulation tumor DNA の解析

研究組織

共同研究代表者：茶山　一彰
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：教授）
共同研究者：卜部　祐司
（広島大学病院：助教）
茶山　弘美
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：准教授）
益田　和彦
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
松本　啓太
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
中村　耕樹
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
大野　敦司
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
受入研究代表者：金井　昭教
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

①進行大腸癌患者の化学療法の効果に対するバイオマーカーとして circulation tumor DNA の Mutant allele frequency（MAF）が有用であること、化学療法中に MAF が十分に低下した症例と低下しなかった症例を検討したところ、十分に低下した症例では有為に低下しなかった症例と比べて生存率が長いことを報告した。
②早期鋸歯状腺癌のゲノム変異を解析し、同じ鋸歯状腺癌であってもゲノム異常や蛋白の発現に多様性があることを証明した。

今後は他の癌腫に対しても同様の検討を行なっていく予定である。

発表論文

Yamauchi M, Urabe Y, Ono A, et al. Serial profiling of circulating tumor DNA for optimization of anti-VEGF chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients.Int J Cancer. 2018 ;142:1418-1426.

Hirano D, Urabe Y, Tanaka S, et al. Early-stage serrated adenocarcinomas are divided into several molecularly distinct subtypes. PLoS One. 2019; 14: e0211477

F-22
ヒト副腎培養細胞株を用いた副腎腫瘍発現遺伝子の機能解析

研究組織

共同研究代表者：沖　健司
（広島大学病院　内分泌・糖尿病内科：講師）
共同研究者：小武家　和博
（広島大学大学院 医歯薬保健学研究科：助教）
一町　澄宜
（広島大学病院　内分泌・糖尿病内科：助教）
馬場　隆太
（広島大学大学院 医歯薬保健学研究科：大学院生）
受入研究代表者：宮本　達雄
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、二次性高血圧の原因であるアルドステロン産生腺腫における、アルドステロン合成や細胞増殖にかかわる分子メカニズムを in vitro で解明することを目的とするものである。自施設で同定した候補因子について、その発現調節や薬物による阻害・刺激を行い、アルドステロン合成や細胞増殖に与える変化について検討を行った。本共同研究において、候補因子による、細胞増殖能や細胞内カルシウムシグナルに与える影響について明らかになった。引き続き、新たな候補因子での細胞内カルシウムシグナル、細胞増殖能変化についても検討を重ねていく予定である。

発表論文

現在投稿準備中

F-23
遺伝子発現誘導系の確立

研究組織

共同研究代表者：藤井　輝久
（広島大学病院輸血部：准教授）
共同研究者：石田　誠子
（広島大学病院輸血部：医科診療医）
井上　暢子
（広島大学病院輸血部：医科診療医）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、がんの発生に寄与する遺伝子の同定と細胞内での働きを明らかにするための実験系をつくることを目的とする。遺伝子発現誘導系を新規に構築し、その有効性を現在解析中であり、成果はまだ得られていない。

発表論文

なし

F-24
BIPF における ALDH 陽性肺組織幹細胞の動向と役割の解析

研究組織
共同研究代表者：服部　登
（広島大学大学院分子内科学：教授）
共 同 研 究 者：高橋　広
（広島大学大学院分子内科学：大学院生）
受入研究代表者：宮田　義浩
（広島大学原爆放射線医科学研究所：診療教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究ではブレオマイシン（以下 BLM）誘導肺障害モデルマウスにおいて ALDH 高発現細胞が、コントロールマウスと比較して有意に減少していることが示された。ALDH 高発現細胞の中でも間葉系マーカーである PDGFRα 陽性集団が特に減少していた。そのため障害肺に対して ALDH 高発現細胞を補充することで、その障害が改善することを期待して、BLM 誘導肺障害モデルマウスに ALDH 高発現細胞を尾静脈投与することで、ALDH 低発現細胞や PBS を尾静脈投与した群と比較して、線維化の指標であるハイドロキシプロリンが有意に低下していることが明らかになり、それは組織標本による評価でも認められた。今後は RT-PCR などを用いて、その作用機序を解明していく予定である。

発表論文

なし

F-25
アトピー性皮膚炎由来黄色ブドウ球菌と自然免疫の解析

研究組織
共同研究代表者：岩本　和真
（広島大学皮膚科：助教）
共 同 研 究 者：三宅　瑠
（広島大学医学部医学科：学生）
受入研究代表者：宮本　達雄
（広島大学原爆放射線医科学研究所：講師）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、*S. aureus*（標準株 NCTC8325）と アトピー性皮膚炎患者から分離した臨床株 *S. aureus*（AD 株 TF3378）を用いて、*S. aureus* が皮膚表面で接着する皮膚ケラチノサイトに及ぼす自然免疫応答にフォーカスし検討を行った。これまでに AD 株が標準株と異なり、ケラチノサイトに対して異なる形態学的な性質（細胞内への内在化）を持つことが明らかにし、今後は OperaPhenix を用いて定量的な評価系の確立ならびに、アトピー性皮膚炎の病態との関わりを検討する予定である。

発表論文

1．Iwamoto K, Moriwaki M, Miyake R, Hide M. Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity. ***Allergol Int*** Published Online First: 1 January 2019. doi:10.1016/j.alit.2019.02.006
2．Moriwaki M, Iwamoto K, Niitsu Y, Matsushima A, Yanase Y, Hisatsune J et al. Staphylococcus aureus from atopic dermatitis skin accumulates in the lysosomes of keratinocytes with induction of IL-1α secretion via TLR9. ***Allergy*** 2019; 74:560–571.

F-26
MLL 白血病の分子メカニズム

研究組織
共同研究代表者：横山　明彦
（国立がん研究センター・鶴岡連携研究拠点：チームリーダー）
受入研究代表者：金井　昭教
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、ヒト白血病細胞株及びマウス白血病細胞株における転写制御因子・ヒストン修飾の局在を ChIP-seq 解析によって明らかにし、白血病発症の分子メカニズムを明らかにすることを目指す。染色体転座の結果生み出される MLL 融合タンパク質が HOXA9 や MEIS1 といった白血病関連遺伝子プロモーターに作用し、恒常的に転写を活性化する事で白血病を発症する。この時に、MLL 融合タンパク質と協調的に働き、白血病発症を促進する転写関連因子を本研究において多数同定し、その機能を解析した。

白血病発症の分子メカニズムの解明によって新しい創薬標的が見つかり、新たな分子標的薬が開発されつつある。例えば MLL と MENIN の結合を阻害する化合物や DOT1L のヒストンメチル化酵素の活性を阻害する化合物が臨床応用される事が期待されている。本研究によって新たな治療標的が見つかり、今後、創薬研究に繋げることで新たな治療法が生まれる可能性がある。

発表論文

*Yokoyama, A. RNA polymerase II-dependent transcription initiated by selectivity factor 1: a central mechanism used by MLL fusion proteins in leukemic transformation Frontiers in Genetics (RNA) 9:722 (2019, January)

F-27
A キナーゼアンカータンパク変異体における心筋内カルシウム動態の解明

研究組織
共同研究代表者：中野　由紀子
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：准教授）
共同研究者：小野原　優子
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科循環器内科：研究補佐員）
徳山　丈仁
（広島大学病院：クリニカルスタッフ）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

致死的不整脈である心室細動を起こすブルガダ症候群は、心筋ナトリウム（Na）チャネルからの Na 電流の低下により起こり、Na チャネル遺伝子 αsubunit（SCN5A）に変異症例が多く報告されている。しかし、SCN5A に変異をもつブルガダ症候群が全症例の 20% 以下であることも明らかになった。またブルガダ症候群症例は、副交感神経が優位である時に心室細動発作を発症し、自律神経の変化が発作の発症に関与していることも明らかになっている。我々は、ブルガダ症候群症例において、L 型カルシウム（Ca2+）チャネルの補助蛋白である A キナーゼアンカータンパク（AKAP）15 に変異のある症例を新規に発見した。この変異は AKAP15 が心筋 L 型 Ca2+ チャネルに結合する部位である Leucin Zipper Motif に存在した。今回の目的は、かかる AKAP15 変異体における交感・副交感神経刺激時の心筋内 Ca 動態を解明することである。

① ブルガダ症候群、QT 延長症候群、特発性心室細動症例において AKAP15 の変異の有無を検索した。
② AKAP15 の mutant と wild type を L 型 Ca2+ チャネルと共に HEK に共発現させて、β 受容体刺激時、アセチルコリン受容体刺激時における細胞内 Ca2+ 動態を三次元タイムラプス画像構築取込システムを用いて観察する。

結果

① ブルガダ症候群、QT 延長症候群、特発性心室細動症例において AKAP15 の変異を持つ人は今のところ他に見つからず、一人のみだった。新たに追加になった症例で検討予定。
② AKAP15 の当遺伝子変異による、チャネルの分布に差は認めなかった。

③　今後、Ca 動態の検討予定。

発表論文

F-28
褐色脂肪細胞分化におけるエピジェネティック調節機構の解明

研究組織

共同研究代表者：大野　晴也
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）

共同研究者：長野　学
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科分子内科学：大学院生）

森田　好美
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科分子内科学：大学院生）

江草　玄太郎
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科分子内科学：大学院生）

受入研究代表者：金井　昭教
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

褐色脂肪細胞はエネルギーを散逸する機能を持ち、肥満症や糖尿病などへの治療応用が期待されている。また、白色脂肪細胞中に誘導される褐色脂肪様細胞はいわゆる古典的な褐色脂肪細胞とは異なる性質を持ち、ベージュ脂肪細胞と呼ばれている。褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞の分化および機能維持には転写因子である PRDM16 が重要な役割を果たしているが、その詳細なメカニズムが不詳である。

ベージュ脂肪細胞内代謝制御をコントロールすることでベージュ細胞の熱産生能を増加させ得ることを見出した。解糖系の酵素である PKM をノックダウンすることでベージュ脂肪細胞における熱産生関連遺伝子 *ucp1* などの低下を認め、また PKM2 活性化剤である TEPP46 の投与により *ucp1* などの熱産生関連遺伝子群は増加していた。RNA seq による網羅的な解析によりベージュ脂肪細胞内での様々な糖代謝関連遺伝子群が協調して細胞内糖代謝の制御、さらには熱産生能を制御している可能性を見出した。

今後はさらにベージュ脂肪細胞の代謝制御にどのような制御機構が存在しているのかをマウスモデルでの脂肪組織の特性解析などを通じて明らかにしていく。

発表論文

なし

F-29
化学物質による内在性因子の生体内、細胞内動態変化に伴う生体影響

研究組織

共同研究代表者：古武　弥一郎
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：教授）
共同研究者：佐能　正剛
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
宮良　政嗣
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：研究員）
高岡　尚輝
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
武田　和己
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
渡辺　南海子
（広島大学薬学部：学部生）
今子　千鶴
（広島大学薬学部：学部生）
受入研究代表者：藤本　成明
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

マウスに医薬品成分であるリファンピシンを反復投与後、肝臓切片を作成し組織変化を観察したところ、脂肪肝を惹起していることが示唆された。また、マウスに高脂肪食を摂餌した際の肝臓に与える影響と比較しながら、リファンピシンによる肝臓への脂肪蓄積の原因を調べている。そのメカニズムが明らかとなれば、薬剤性脂肪肝の原因解明の一助になることが期待される。今後、他の組織への影響も含めて精査していきたいと考えている。

発表論文

なし

F-30
侵襲性歯周炎モデルマウスの病態解析

研究組織

共同研究代表者：水野　智仁
（広島大学病院：講師）
受入研究代表者：川上　秀史
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は侵襲性歯周炎の原因遺伝子変異を有する遺伝子改変マウスを作成し、患者の病態と同様に、好中球数が減少し、好中球機能異常を有することを確認した。今後は本遺伝子改変マウスを用いて、好中球数が減少するメカニズム解明に関する研究を行いたいと考えている。

発表論文

F-31
運動による炎症性腸疾患抑制メカニズムの解明

研究組織

共同研究代表者：椎葉　大輔
（倉敷芸術科学大学生命科学部健康科学科：准教授）
受入研究代表者：谷本　圭司
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、炎症性腸疾患（IBD）に対する運動の抑制的効果とそのメカニズムについて明らかにすることを目的として、IBD モデルとして知られるデキストラン硫酸ナトリウム誘導性大腸炎（DSS 大腸炎）マウスを用いて検討を行った。その結果、飼育ケージ内に設置したランニングホイールによる自発的運動を実施したマウスにおいて、非実施マウスに比べ体重減少および血便など大腸炎症状が軽減される傾向が観察された。またその影響は、運動実施期間に依存して発現する傾向が観察された。大腸炎の組織学的検討については現在実施中であるが、上記現象から組織学的にも抑制傾向が観察されるものと推察された。

今後は、本年度観察された DSS 大腸炎に対する自発運動の抑制効果について、阻害モデルなどを用いて、そのメカニズムの検討を進める予定である。この課題の解明は、運動による IBD への予防医学的アプローチの確立に有用な知見を提示できるものと期待できる。

発表論文

特記事項なし

F-32
造血器腫瘍における骨髄由来抑制系細胞誘導に際する分子制御の網羅的解析

研究組織

共同研究代表者：黒田　純也
（京都府立医科大学血液内科学教室：教授）
共同研究者：志村　勇司
（京都府立医科大学血液内科学教室：学内講師）
塚本　拓
（京都府立医科大学血液内科学教室：助教）
受入研究代表者：稲葉　俊哉
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
受入研究者：金井　昭教
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では多発性骨髄腫や悪性リンパ腫などの造血器悪性腫瘍における、骨髄由来免疫抑制細胞（Myeloid-derived suppressor cell; MDSC）の疾患特異的な誘導、ならびにその薬理学的制御を支配する分子メカニズムについて網羅的な遺伝子発現解析などを通じて明らかにすることを目的とする。本研究は平成 30 年 11 月 19 日に申請後、開始間もない状況であり、健常人末梢血単核細胞、造血器腫瘍細胞と健常人末梢血単核細胞の共培養によって in vitro で誘導された MDSC、ならびに共培養下において MDSC 誘導を薬理学的に抑制した状態での健常人由来末梢血単核細胞からの total RNA の抽出が終了したばかりである。この過程は共同研究代表者、共同研究者らが京都府立医科大学血液内科学教室で実施した。現在、この核酸検体を試料とし、次世代シークエンサーによる RNA シークエンス（RNA-seq）を受入研究者らが広島大学原爆放射線医科学研究所がん分子病態研究分野で実施する準備段階である。今後、核酸の品質を確認のうえ、RNA-seq を侍史するとともに、得られたデータの解析は、共同研究代表者、共同研究者らが実施する予定である。

発表論文

未発表

F-33
心臓血管系の形成・維持機構の解明

研究組織

共同研究代表者：吉栖　正生
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：教授）
共同研究者：小久保　博樹
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：講師）
Batmunkh Bumdelger
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：助教）
唐崎　航平
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
胡　文宇
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、動脈硬化と骨形成過程との関連性に着目し、骨形成に関わる因子 Osteoprotegerin（Opg）をコードする遺伝子欠損（KO）マウスに対して各大動脈瘤マウスモデル作出法を適用し、その表現型を解析することによって、動脈瘤発症における骨形成因子の機能解析を行い、動脈瘤形成の発症メカニズムを明らかにするものである。本年度は、*ApoE*-KO マウスにおいて AngII を継続投与する系を、*Opg*-KO マウスに（7～8 週齢）を適用した場合についても、その発症メカニズムについて検討した。

ApoE-KO バックグランドに *Opg* 遺伝子の欠損（KO）させた 7～8 週齢 *ApoE/Opg* 重複欠損（DKO）マウスに AngII を 4 週間継続投与し、コントロールとして *ApoE*-KO マウスと比較した。*ApoE*-KO マウスでは、8 割程に解離を含めた大動脈瘤の発症を認めたが、*ApoE/Opg*-DKO マウスでは 5 割程度に減少することが明らかとなった。組織学的解析において、*ApoE*-KO マウスでは動脈内径の拡大に対し、*ApoE/Opg*-DKO マウスでは外膜の肥厚が顕著であった。現在、外膜の肥厚の分子機序については、OPF の結合による抑制性が示唆されている TRAIL による効果である可能性について、血管繊維芽筋細胞の培養系を用いて検討を重ねている。また、OPG 遺伝子欠損における解離がなぜ減少するかについても検討を進めている。

発表論文

F-34
炎症性腸疾患の遺伝子発現における代謝機能の解析

研究組織

共同研究代表者：天野　恭志
（近畿大学医学部生化学教室：助教）
共同研究者：岡田　斉
（近畿大学医学部生化学教室：教授）
上田　健
（近畿大学医学部生化学教室：講師）
太田　一成
（近畿大学医学部生化学教室：助教）
古室　暁義
（近畿大学医学部生化学教室：助教）
受入研究代表者：金井　昭教
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝子発現解析を行い、マウス胎仔線維芽細胞における細胞内代謝と遺伝子発現制御の分子基盤における研究成果が得られた。今後は、変動が見られた遺伝子群の発現や機能について、培養細胞やマウスにおける挙動を解析する。

発表論文

現在作成中

≪付　　録≫

【平成30年度　公募要項】

はじめに

「放射線災害・医科学研究拠点」は、福島第一原発事故が要請する学術に対応するために、広島大学原爆放射線医科学研究所、長崎大学原爆後障害医療研究所及び福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センターの３拠点機関がネットワーク型拠点を形成し、先端的かつ融合的な放射線災害・医科学研究の学術基盤の確立と、その成果の国民への還元と国際社会への発信を目的として平成 28 年度に設置されました。

放射線研究及び関連諸科学の共同研究を推進するため、３拠点機関が共同して研究課題を公募します。

申込方法

＊研究課題種目

公募する研究課題種目及び細目は、次のとおりです。

【福島原発事故対応プロジェクト課題】

① 低線量・低線量率放射線の影響に関する研究
② 内部被ばくの診断・治療法の開発
③ 放射線防護剤の開発研究
④ 放射線災害におけるリスクコミュニケーションのあり方等に関する研究

【重点プロジェクト課題】

① ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究
② 放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究
③ 放射線災害医療開発の基礎的研究
④ 被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究
⑤ 放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究
⑥ RI の医療への応用

【自由研究課題】

放射線災害・医科学研究の総合的発展を目指し、本拠点の施設・設備や資・試料を利用して、応募者の自由な発意に基づき行われる共同研究

＊申請資格

平成 30 年 4 月 1 日の時点で、大学･研究機関の研究者、大学院生又はこれらに相当する方（見込みを含む）を対象とします。

ただし、本ネットワーク型拠点を構成する３拠点機関に所属する研究者は、申請資格がありません。

＊研究期間

平成 30 年 4 月 1 日から平成 31 年 3 月 31 日までの間

＊提出書類

円滑な研究活動が可能となるようあらかじめ本ネットワーク型拠点の受入研究者（教授、准教授、講師及び助教）と打ち合せた上で、次の書類を作成してください。

放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究申請書（様式１）

誓約書（様式２）
承諾書（様式３）
※申請者（複数の場合は代表者が）広島大学、長崎大学及び福島県立医科大学に所属する場合は提出不要

＊提出方法

申請書を作成し、公募申込フォームより申請してください。

＊申請締切

平成 29 年 12 月 11 日（月）
申請は締切日以降も受付します。

＊採否

共同研究課題審査部会の議を経て放射線災害･医科学研究拠点運営委員会（以下「運営委員会」という）で採否を決定し、研究開始前までに拠点本部長より申請者に通知します。採択された課題は、本ホームページ（以下「HP」という）の「採択課題一覧」で所属・氏名・課題名等を公表します。また、研究費を配分する研究課題には配分額を併せて通知します。
※採択後に共同利用を希望する設備・機器等の利用に当たっては当該設備・機器等を管理する拠点機関にお問い合わせください。
※設備等の利用に際し、各種申請、講習会の受講等の諸手続が必要な場合があります。

＊共同研究費（旅費を含む）

福島原発事故対応プロジェクト課題及び重点プロジェクト課題として採択された共同　研究のうち、共同研究課題審査部会の議を経て運営委員会で決定した申請に対し、20 万円を上限として共同研究費（旅費を含む）を配分します。自由研究課題や締切日を過ぎて申請された福島原発事故対応プロジェクト課題及び重点プロジェクト課題は、配分の審査対象になりませんので、ご留意願います。

＊共同研究代表者の所属等の変更及び共同研究者の追加

共同研究開始後に、共同研究代表者の所属・連絡先が変更になった場合や、共同研究者を追加する場合は、次の書類を作成し、拠点本部事務局までメールで提出してください。
放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究変更届（様式４）
拠点本部事務局アカウント　　housai@hiroshima-u.ac.jp

＊受入研究者の変更

共同研究開始後に、やむを得ない事情により受入研究者を変更する場合は、次の書類を作成し、拠点本部事務局までメールで提出してください。
放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究受入研究者変更届（様式５）
拠点本部事務局アカウント　　housai@hiroshima-u.ac.jp

＊採択決定後の辞退

採択決定後に、やむを得ない事情により辞退する場合は、受入研究者の了承を得た上で、次の書類を作成し、拠点本部事務局までメールで提出してください。
なお、共同研究費が配分されている場合は、残額を返納いただきます。
また、研究開始後の辞退の場合は、原則として成果報告書を提出していただきます。
放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究辞退届（様式６）
拠点本部事務局アカウント　　housai@hiroshima-u.ac.jp

＊成果報告書

研究期間終了時に研究状況等を記載した「成果報告書」を研究代表者又は受入研究者から提出していただきます。

報告書の記載要領などについては、後日連絡いたします。

成果報告は、平成 31 年度に公開する予定です。

＊本拠点の共同研究による成果の発表

本拠点の共同研究により成果を発表される場合は、下記のとおり「放射線災害・医科学研究拠点における共同研究」の成果である旨の表示をお願いいたします。

「This work was supported by the Program of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science.」

＊知的財産権

本拠点の共同研究により生じた知的財産権の帰属は、関連する所属機関の間で協議し、決定してください。

＊研究倫理の遵守

共同研究を実施するに当たり、関係する国の法令等を遵守し、事業を適正かつ効率的に実施するよう努めなければなりません。

特に、不正行為、不正使用及び不正受給を防止する措置を講じることが求められています。

そのため、共同研究者には、以下のとおり研究倫理教育の受講を義務付けています。

⑴　所属研究機関等が定める研究倫理教育の受講

⑵　所属研究機関等が研究倫理教育について定めていない場合は、受入研究代表者が所属する拠点機関が定める研究倫理教育の受講

＊宿泊施設

共同研究を実施する上で広島大学又は長崎大学の宿泊施設の利用を希望する場合は、照会願います。

＊その他

利用希望設備機器等の利用に当たっては、ネットワーク型拠点の各拠点機関の関連規則を遵守してください。

問い合わせ窓口

広島大学

〒 734-8553　広島市南区霞一丁目 2 番 3 号

広島大学霞地区運営支援部研究支援グループ（拠点本部事務局）

082-257-5186

長崎大学

〒 852-8523　長崎市坂本一丁目 12 番 4 号

長崎大学医歯薬学総合研究科総務課研究支援担当

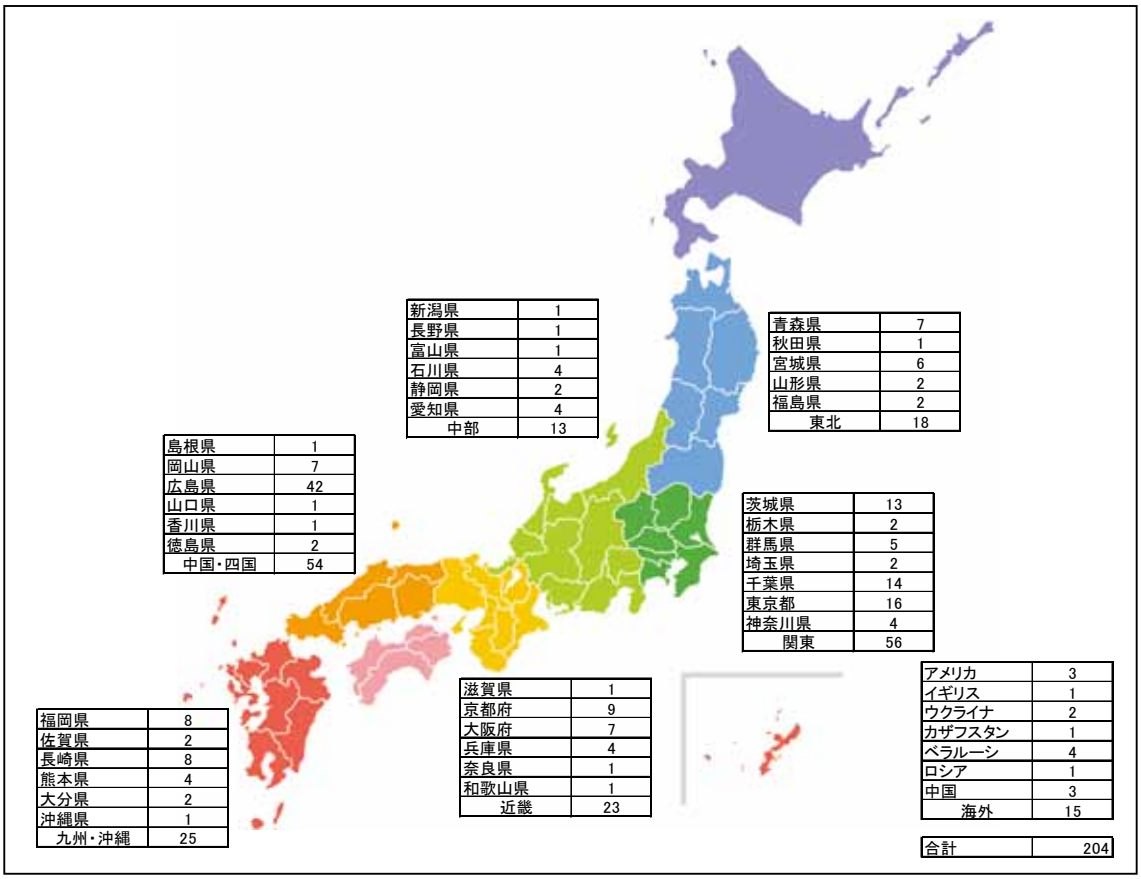
095-819-7198

福島県立医科大学

〒 960-1295　福島市光が丘 1 番地

福島県立医科大学医療研究推進課

024-547-1794



新潟県	1
長野県	1
富山県	1
石川県	4
静岡県	2
愛知県	4
中部	13

青森県	7
秋田県	1
宮城県	6
山形県	2
福島県	2
東北	18

島根県	1
岡山県	7
広島県	42
山口県	1
香川県	1
徳島県	2
中国・四国	54

茨城県	13
栃木県	2
群馬県	5
埼玉県	2
千葉県	14
東京都	16
神奈川県	4
関東	56

滋賀県	1
京都府	9
大阪府	7
兵庫県	4
奈良県	1
和歌山県	1
近畿	23

福岡県	8
佐賀県	2
長崎県	8
熊本県	4
大分県	2
沖縄県	1
九州・沖縄	25

アメリカ	3
イギリス	1
ウクライナ	2
カザフスタン	1
ベラルーシ	4
ロシア	1
中国	3
海外	15

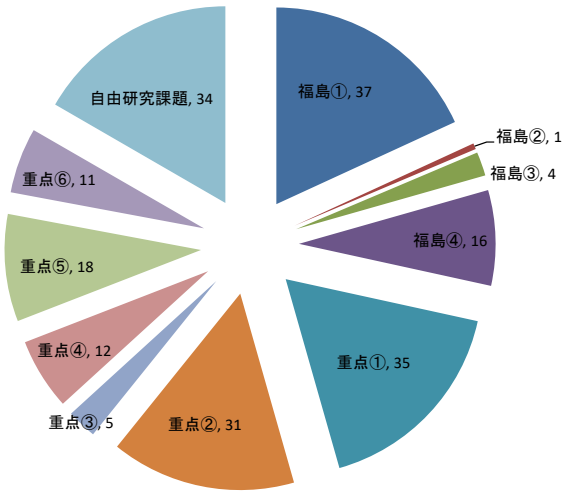
合計	204

福島原発事故対応プロジェクト課題

①低線量・低線量率放射線の影響に関する研究
②内部被ばくの診断・治療法の開発
③放射線防護剤の開発研究
④放射線災害におけるリスクコミュニケーション
のあり方等に関する研究

重点プロジェクト研究課題

①ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究
②放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究
③放射線災害医療開発の基礎的研究
④被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究
⑤放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究
⑥RIの医療への応用



Ⅱ．平成30年度トライアングルプロジェクト

目　　次

平成 30 年度トライアングルプロジェクト採択一覧 189

平成 30 年度トライアングルプロジェクト研究成果報告

低線量被ばく影響とリスク研究 197

放射線障害医療 235

放射線災害の社会影響と放射線防護 293

≪付録≫

トライアングルプロジェクトについて 313

平成30年度トライアングルプロジェクト採択一覧

平成30年度　トライアングルプロジェクト採択一覧

申請研究名称	研究者	研究者所属	協力者
（テーマ１）低線量被ばく影響とリスク研究			
医療放射線被ばくの人体影響評価	岡田　守人	広島大学	なし
	田代　　聡	広島大学	
	工藤　　崇	長崎大学	
	石田　隆史	福島県立医科大学	
	竹石　恭知	福島県立医科大学	
低 LET と高 LET の RI 内用治療が正常組織機能に及ぼす影響に関する基礎研究	工藤　　崇	長崎大学	なし
	趙　　松吉	福島県立医科大学	
低線量 α 線照射と細胞性免疫が細胞の生存能に及ぼす影響に関する研究	西　　弘大	長崎大学	なし
	織内　　昇	福島県立医科大学	
CT 検査による放射線被ばくの染色体への影響解析と生物学的線量評価	稲葉　俊哉	広島大学	野地秀義
	長町安希子	広島大学	
	坂井　　晃	福島県立医科大学	
組織幹細胞動態を基軸としたモデル動物における線量率効果の研究	笹谷めぐみ	広島大学	なし
	本庶　仁子	広島大学	
	大野　芳典	広島大学	
	鈴木　啓司	長崎大学	
	大津留　晶	福島県立医科大学	
低線量率・低線量放射線被ばくによるゲノム変異の分子機序解明	孫　　継英	広島大学	なし
	鈴木　啓司	長崎大学	
	緑川　早苗	福島県立医科大学	

申請研究名称	研究者	研究者所属	協力者
福島県における小児甲状腺がん発症者の末梢血リンパ球を用いた転座型染色体解析による生物学的線量評価	松浦　伸也	広島大学	佐藤真紀　鈴木　聡 鈴木眞一
	宮本　達雄	広島大学	
	坂井　　晃	福島県立医科大学	
	細矢　光亮	福島県立医科大学	
	石川　徹夫	福島県立医科大学	
	大平　哲也	福島県立医科大学	
ゲノム編集法を用いた放射線感受性細胞の作製と解析	川上　秀史	広島大学	なし
	松浦　伸也	広島大学	
	宮本　達雄	広島大学	
	吉浦孝一郎	長崎大学	
Mn-56 低線量内部被曝の病理組織学的解析と障害メカニズムの解析	藤本　成明	広島大学	星　正治　高辻俊之
	中島　正洋	長崎大学	
	七條　和子	長崎大学	
放射線照射後のヒト細胞における DNA 二本鎖切断の正確な修復経路を選択するメカニズムの解明	堀越　保則	広島大学	なし
	山内　基弘	長崎大学	
正常 B リンパ球由来 iPS 細胞を用いた多発性骨髄腫の腫瘍起源異常 B リンパ球の解明	神谷　研二	広島大学	なし
	笹谷めぐみ	広島大学	
	津山　尚宏	福島県立医科大学	
染色体異常頻度に影響を与える分子の解析	山内　基弘	長崎大学	なし
	阿部　　悠	福島県立医科大学	

申請研究名称	研究者	研究者所属	協力者
（テーマ２）放射線障害医療			
α線放出核種アスタチン（^{211}At）による細胞死誘導効果ならびに細胞増殖抑制効果の基礎的研究	西　弘大	長崎大学	なし
	織内　昇	福島県立医科大学	
固形がんに対する包括的癌免疫療法の開発	一戸　辰夫	広島大学	長井一浩　河野浩二 鈴木弘行　斎藤　清
	大戸　斉	福島県立医科大学	
	鈴木　義行	福島県立医科大学	
低酸素応答シグナルと放射線障害医療	谷本　圭司	広島大学	なし
	李　桃生	長崎大学	
	鈴木　義行	福島県立医科大学	
動物モデルを用いた甲状腺癌の研究	藤本　成明	広島大学	なし
	永山　雄二	長崎大学	
	松山　睦美	長崎大学	
放射線障害に起因する移植後合併症の予防法の開発	川瀬　孝和	広島大学	なし
	池添　隆之	福島県立医科大学	
緊急被ばくに対する再生医療体制の確立	東　幸仁	広島大学	なし
	李　桃生	長崎大学	
	石田　隆史	福島県立医科大学	
	竹石　恭知	福島県立医科大学	
放射線誘発 MDS の発症機序の解明	一戸　辰夫	広島大学	なし
	稲葉　俊哉	広島大学	
	中田雄一郎	広島大学	
	宮崎　泰司	長崎大学	

申請研究名称	研究者	研究者所属	協力者
医療従事者向け原子力災害医療スマホアプリ開発	廣橋　伸之	広島大学	貞森拓磨
	前田　正浩	福島県立医科大学	
低酸素下乳がんにおける ERBB 制御と放射線応答	谷本　圭司	広島大学	なし
	後藤　信治	長崎大学	
	佐治　重衡	福島県立医科大学	
α線放出核種アスタチン（^{211}At）標識抗 CD33 抗体による急性骨髄性白血病の治療効果および正常組織への影響に関する基礎的研究	井手口怜子	長崎大学	なし
	趙　　松吉	福島県立医科大学	
アルファカメラと SPECT 診断を用いたドジメトリーの融合とモンテカルロシミュレーションによる理論予測との比較による放射線障害の予測	井手口怜子	長崎大学	なし
	右近　直之	福島県立医科大学	
急性放射線症候群に伴う敗血症性免疫麻痺の病態解明	廣橋　伸之	広島大学	太田浩平
	宮崎　泰司	長崎大学	

（テーマ３）放射線災害の社会影響と放射線防護

研究機関における原爆被ばく学術資料の基礎研究	久保田明子	広島大学	なし
	高村　　昇	長崎大学	
原爆および放射線災害における被災住民の心理と行動ならびに健康影響に関する総合的分析	佐藤　健一	広島大学	なし
	横田　賢一	長崎大学	
	後藤　あや	福島県立医科大学	
放射線災害に関するメディア情報による福島県民の健康影響不安の実態と放射線情報リテラシーの向上	保田　浩志	広島大学	堀内輝子
	廣田　誠子	広島大学	
	安村　誠司	福島県立医科大学	
原発事故後における健康と Well-being のモニタリングへの市民参加の効果に関する研究	保田　浩志	広島大学	なし
	高村　　昇	長崎大学	
	谷川　攻一	福島県立医科大学	

平成30年度トライアングルプロジェクト
研究成果報告

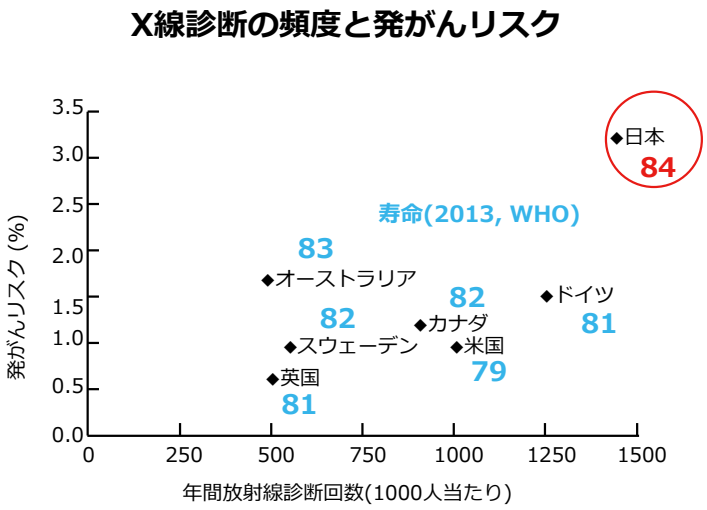
医療放射線被ばくの人体影響評価

研究組織

拠点機関研究者：田代　聡　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
岡田　守人（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
工藤　崇　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
竹石　恭知（福島県立医科大学ふくしま国際医療センター：教授）
石田　隆史（福島県立医科大学ふくしま国際医療センター：教授）

研究目的

日本人の平均被ばく量のおよそ３分の２が放射線診断と放射線治療などの医療行為による被ばくであることは広く知られている。医療放射線被ばくは医学上のベネフィトがある被ばくであるが、リスクもあることは否定できない（図１）。このため、医療放射線被ばくのリスクを定量的に評価する必要がある。しかし、医療放射線被ばくのリスクは、いまだ不明な点が多い。そこで、本研究では、放射線診断（CT、FDG PET/CT、心臓カテーテル検査）や放射線治療などの医療放射線被ばくに伴うゲノム障害の定量的解析を行う。医療放射線被ばくの人体影響の定量的評価法の確立から、放射線感受性の個人差の解明や放射線治療の副作用予測など臨床応用を目指す。



Berrington de Gonzalez A　*et al.*　Lancet (2004) 363:345-351

図１　国別の X 線診断頻度と発がんリスクの関係

研究実施内容

１）非がん症例における CT の影響評価

結果：不整脈、肝炎のために胸部及び腹部 CT 検査を受けた 60 症例について、検査前後での末梢血リンパ球の二動原体染色体、環状染色体の解析を PNA-FISH 法により行なった。その結果、これらの染色体異常が CT 検査により有意に増加することが明らかになった（図２）。さらに、染色体異常の増加には、個人差があることが示された（図３）。低線量放射線被ばくによる染色体異常の増加に個人差があることは、15 人の健常人ボランティアから提供された末梢血リンパ球の染色体解析により確認された（図４、５、６）。

これらの結果を、Radiation Research 誌に報告した（文献２）。

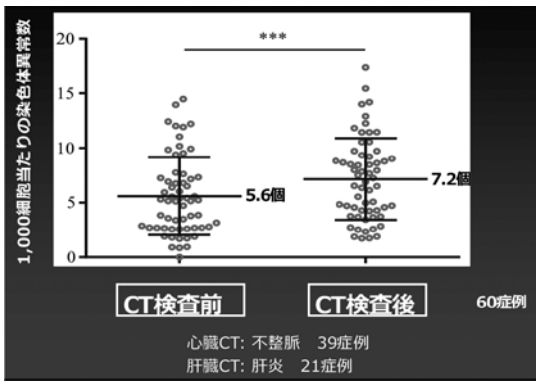


図２　非がん症例 CT 検査による染色体異常の増加

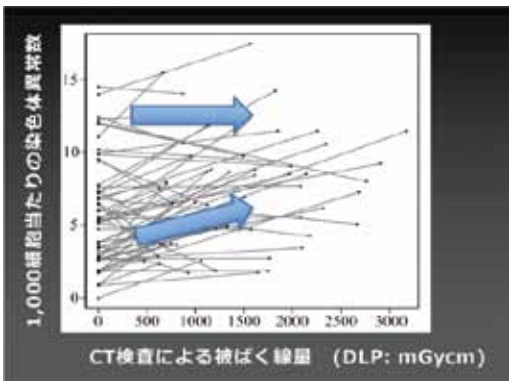


図３　CT 検査での被ばく線量と染色体異常の関係

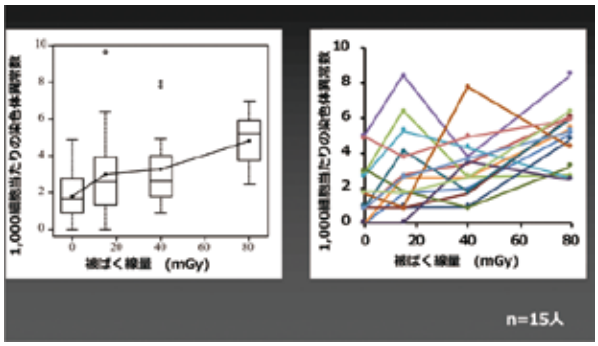


図４　健常人リンパ球の被ばく線量と染色体異常の関係（１）

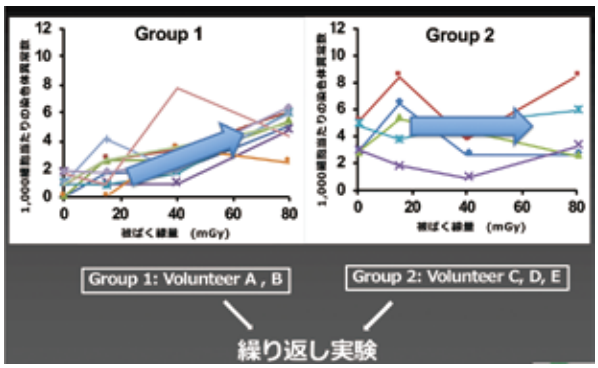


図５　健常人リンパ球の被ばく線量と染色体異常の関係（２）

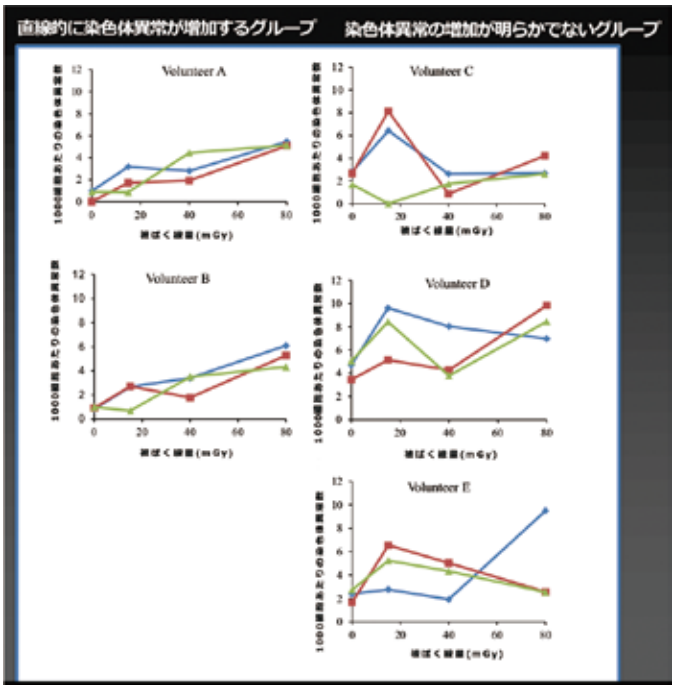


図６　健常人リンパ球の被ばく線量と染色体異常の関係（３）

2）胸部 CT よる放射線被ばくの影響評価：肺がんフォローアップ症例について、胸部 CT 検査の前後で採取した末梢血単核球の PNA プローブを用いた FISH 法による染色体解析、リン酸化ヒストン H2AX フォーカスの検出による DNA 損傷解析を行い、胸部 CT による放射線被ばくの影響評価を進めている。

3）FDG PET/CT による放射線被ばくの影響評価：長崎大学での放射線治療前の FDG PET/CT 受診者を対象として、医療放射線による染色体解析、DNA 損傷解析を行い、放射線被ばくの影響評価を進めている。

4）甲状腺がん転移治療の放射線被ばくの影響評価：ヨウ素 -131 大量投与による甲状腺がん転移治療患者（投与量 3 ～ 5GBq）について、染色体解析、DNA 損傷解析を行い、放射線被ばくの影響評価を行う。

5）心臓カテーテル検査における放射線被ばくの影響
結果：冠動脈造影／経皮的冠動脈形成術を受けた患者および術者において、末梢血単核球内の DNA 損傷量をリン酸化ヒストン H2AX フォーカスの検出により検討する。

6）DNA 損傷定量による心血管疾患のリスクマーカー確立の試み：心血管疾患症例について、末梢血単核球内の DNA 損傷量をリン酸化ヒストン H2AX フォーカスなどのゲノム損傷因子の定量的解析により検討し、リスクマーカーとしての有用性の検討を進めている。

7）小児がんサバイバーにおける DNA 損傷定量―心血管合併症との関連の検討：小児がんサーバーバーの末梢血単核球内の DNA 損傷量をリン酸化ヒストン H2AX フォーカスなどのゲノム損傷因子の定量的解析により検討し、心血管合併症との関連について検討を進めている。

今後の展望

本年度の研究の結果により、CT 検査程度の低線量放射線被ばくによる染色体異常の増加には、個人差があることが示された。今後は、今回示された健常人での染色体の放射線感受性についての個人差がどのようなメカニズムで生じているのかを検討する。さらに、PNA-FISH 法を用いた解析の自動化、高精度化をより進めることで、さらに多くの症例について放射線の人体影響の個人差についてのより精密な定量的評価を行う予定である。

発表論文

1）Ihara M, Ashizawa K, Shichijo K, Kudo T: Expression of the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit is associated with the radiosensitivity of human thyroid cancer cell lines. J Radiat Res. 60(2):171-177 2019

2）Shi L, Fujioka K, Sakurai-Ozato N, Fukumoto W, Satoh K, Sun J, Awazu A, Tanaka K, Ishida M, Ishida T, Nakano Y, Kihara Y, Hayes CN, Aikata H, Chayama K, Ito T, Awai K, Tashiro S: Chromosomal Abnormalities in Human Lymphocytes after Computed Tomography Scan Procedure. Radiat Res. 190(4):424-432. 2018

3）Ideguchi R, Yoshida K, Ohtsuru A, Takamura N, Tsuchida T, Kimura H, Uetani M, Kudo T: The present state of radiation exposure from pediatric CT examinations in Japan-what do we have to do? J Radiat Res. 59 (suppl_2): ii130-ii136, 2018

4）Shi L, Tashiro S: Estimation of the effects of medical diagnostic radiation exposure based on DNA damage. J Radiat Res. 59 (suppl_2): ii121-ii129, 2018

学会発表

1）Clinical Application of Cytogenetical Analysis in Patients and A-bomb Survivors Receiving CT Scan Exam and Radiotherapy
Satoshi Tashiro
2nd Research Coordinators Meeting (RCM) programme
Coordinated Research Project (CRP) on Applications of Biological Dosimetry Methods in Radiation Oncology, Nuclear Medicine, Diagnostic and Interventional Radiology (E35010)
2019 年 2 月

2）DNA damage and inflammatory cytokine expression induced by radiation exposure from cardiac catheterization-an analysis in patients and operators.
Yuichiro Jin（神雄一朗）, Takafumi Ishida, Shunsuke Watanabe, Lin Shi, Chiemi Sakai, Masayoshi Oikawa, Atsushi Kobayashi, Takayoshi Yamaki, Hiroyuki Kunii, Kazuhiko Nakazato, Mari Ishida, Satoshi Tashiro, Yasuchika Takeishi
AHA (American Heart Association) Scientific Sessions 2018
2018 年 11 月

3）放射線被ばくによる染色体異常
田代　聡
第 91 回日本整形外科学会学術総会シンポジウム 10 整形外科医の医療被曝の現状と対策
2018 年 5 月

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

低 LET と高 LET の RI 内用治療が正常組織機能に及ぼす影響に関する基礎研究

研究組織

拠点機関研究者：工藤　崇　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
趙　松吉　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究目的

RI 内用療法の特徴として、β線放出またはα線放出する核種で標識した化合物が病変組織または腫瘍細胞に特異的発現する分子・受容体に特異的結合することで、病変細胞または腫瘍細胞に障害をもたらして、治療効果を発揮する。またβ線は低線エネルギー付与（低 LET）、α線は高線エネルギー付与（高 LET）特徴を有すため、β線とα線が組織への影響は異なる。組織中でのβ線またはα線の飛程が短いため、病変周囲組織への影響が少なく、副作用が小さいと考えられている。しかし、標的以外の正常組織に及ぼすβ線またはα線の影響に関する動物実験は少なく、特に各臓器機能に対する長期的な影響に関する詳細なデータは乏しい。本研究では、β線放出（例えば Lu-177、I-131）またはα線放出（例えば At-211）核種で標識した化合物が正常マウスの各組織機能に及ぼす影響を検討することを目的とする。

研究実施内容

本年度ではがん治療を目的とするα線による抗腫瘍効果や安全性の基礎となるフリーのα線とα線放出核種標識化合物の正常組織に及ぼす影響を評価するため、α線放出核種であるアスタチン 211（^{211}At）と ^{211}At 標識化合物である meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine（^{211}At-MABG）の正常マウスにおける体内動態の比較を行った。

イソフルラン麻酔下で雄性 9 週齢の正常マウス（C57BL/6N）に ^{211}At（n=25）を 0.13MBq または ^{211}At-MABG（n=25）を 0.2MBq 投与し（図 1 ）、投与後 5 分、1 時間、3 時間、6 時間、24 時間（各群 n = 5 ）後に屠殺し、臓器･組織（血液、血漿、筋肉、心臓、肺、脾臓、膵臓、白色脂肪、精巣、胃、小腸、大腸、腎臓、副腎、肝臓、褐色脂肪、顎下腺、骨、脳、甲状腺）を摘出して重量と放射能を測定した。臓器・組織への ^{211}At または ^{211}At-MABG の集積量は、投与放射線量に対する臓器･組織単位グラム当たりの放射線量（%）である､%ID/g で表した。マウスの甲状腺の重さは正確に測れないため、甲状腺への集積量は %ID で表した。

その結果、血液、血漿、筋肉、心臓、脾臓、膵臓、小腸、大腸、腎臓、副腎、肝臓、骨、そして褐色細胞へフリーの ^{211}At の集積は時間とともに減少した。胃、精巣への ^{211}At の集積は 1 時間と 3 時間で最も高く、その後時間とともに減少した。顎下腺は投与後 6 時間の群で最も高い集積を示した。甲状腺への ^{211}At の集積は時間とともに増加した。筋肉、白色脂肪、脳への ^{211}At 集積は低かった。一方、^{211}At-MABG の血中からのクリアランスが早く、甲状腺への集積は低かった。また心臓と副腎への ^{211}At-MABG 集積が高かった（図 2 、 3 ）。

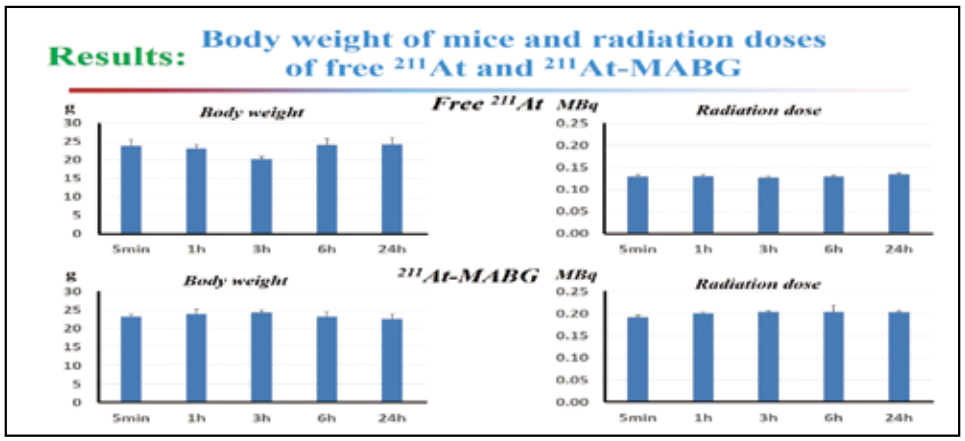


図 1　マウス体重、^{211}At と ^{211}At-MABG 投与量

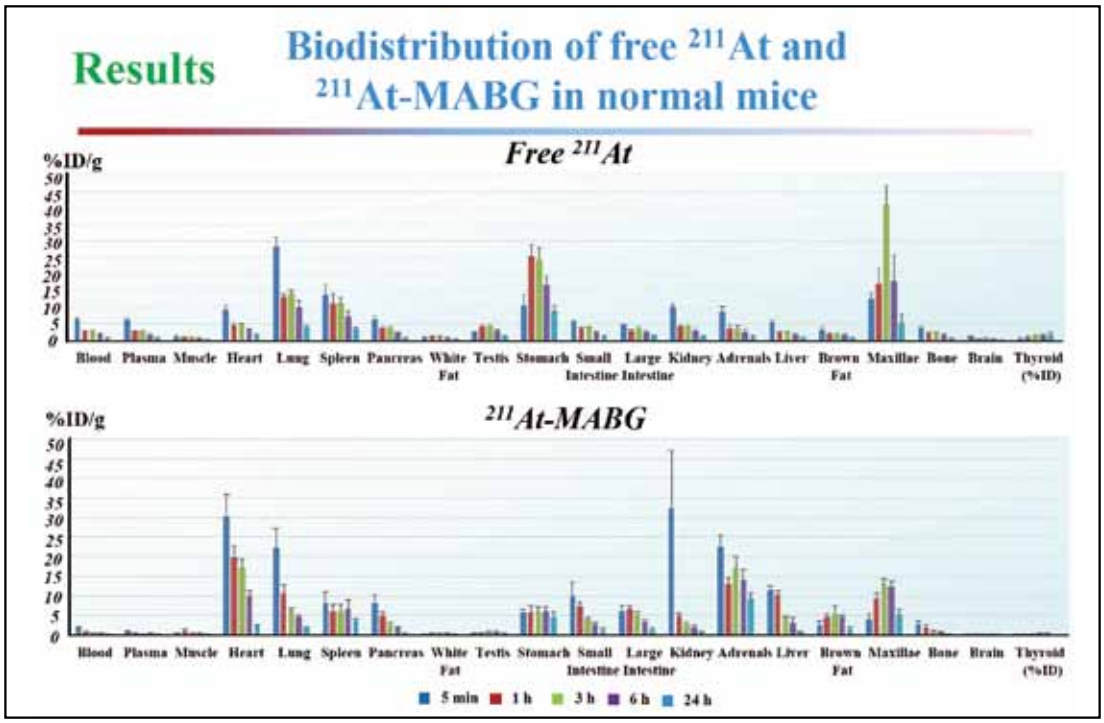


図２　正常マウスにおけるフリー ^{211}At と ^{211}At-MABG の体内分布

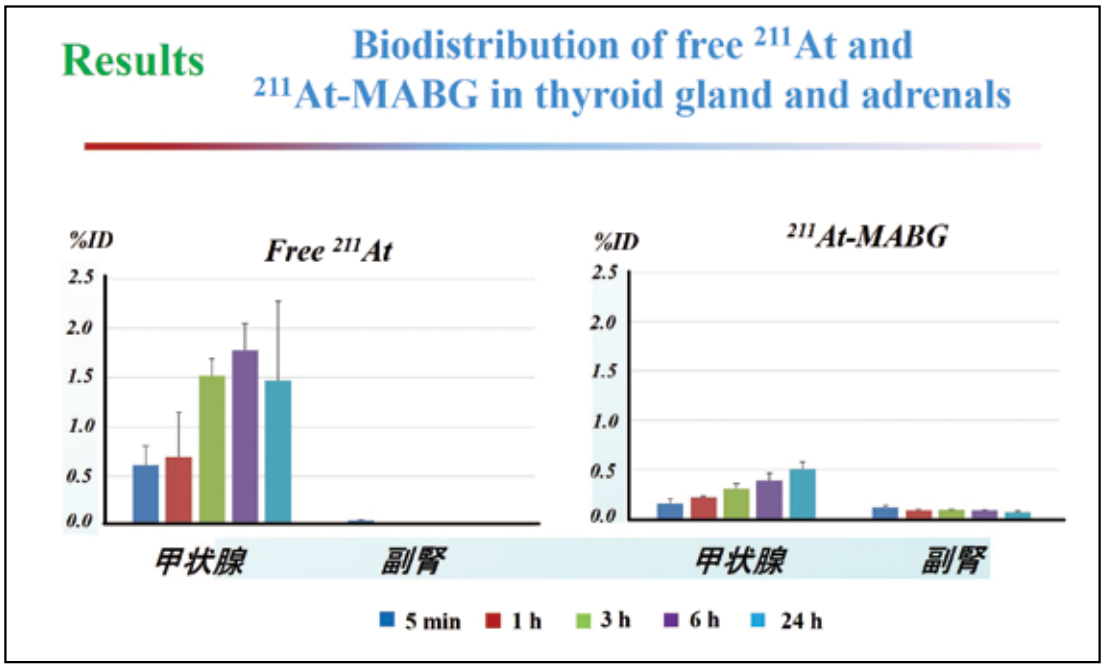


図３　正常マウスにおける甲状腺と副腎へのフリー ^{211}At と ^{211}At-MABG の集積

今後の展望

正常マウスにおける ^{211}At または ^{211}At-MABG の正常組織への吸収線量を算出し、正常組織への影響を長期間観察する予定である。特に ^{211}At 標識化合物の治療による抗腫瘍効果が表れた際の正常組織への影響を明らかにする予定である。

発表論文

1．Nakata N, Kiriu M, Okumura Y, Zhao S, Nishijima K, Shiga T, Tamaki N, Kuge Y, Matsumoto H. Comparative evaluation of 18F-DiFA and its analogues as novel hypoxia positron emission tomography and 18F-FMISO as the

standard. Nucl Med Biol. 70(2): 39-45, 2019.
2．Shimizu Y, Zhao S, Yasui H, Nishijima K, Matsumoto H, Siga T, Tamaki N, Ogawa M, Kuge Y. A novel PET probe [18F]DiFA accumulates in hypoxic region via glutathione conjugation following reductive metabolism. Mol Imaging Biol. 21(1):122-129, 2019.
3．Tan C, Zhao S, Higashikawa K, Wang Z, Kawabori M, Abumiya T, Nakayama N, Kazumata K, Ukon N, Yasui H, Tamaki N, Kuge Y, Shichinohe H, Houkin K. [^{18}F]DPA-714 PET imaging shows immunomodulatory effect of intravenous administration of bone marrow stromal cells after transient focal ischemia. EJNMMI Res. May 2;8(1):35, 2018
4．Yamasaki K, Yamashita A, Zhao Y, Shimizu Y, Nishii R, Kawai K, Tamaki N, Zhao S, Asada Y, Kuge Y. In vitro uptake and metabolism of [^{14}C]Acetate in rabbit atherosclerotic arteries: Biological basis for atherosclerosis imaging with [^{11}C]Acetate. Nucl Med Biol 56(8):21-25, 2018

学会発表

1．Zhao S, Aoki M, Washiyama K, Ukon N, Tan C, Shimoyama S, Kubo H, Oriuchi N, Takahashi K, Ito H, Takenoshita S. Biodistribution of free ^{211}At and meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. 正常マウスにおけるフリー ^{211}At および meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine（MABG）の体内動態．第 58 回日本核医学会学術総会．2018 年 11 月 15－17 日．沖縄
2．右近 直之，鷲山 幸信，趙 松吉，織内 昇，栗生木 美穂，譚 成博，下山 彩希，久保 均，高橋 和弘，伊藤 浩. Dosimetry of free ^{211}At and meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. 正常マウスにおけるフリー ^{211}At および meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine（MABG）の組織吸収線量評価．第 58 回日本核医学会学術総会．2018 年 11 月 15－17 日．沖縄
3．栗生木美穂，峯岸　克行，鈴木　寿，小田　敬，佐々木茂範，鷲山幸信，西嶋剣一，趙　松吉，永津弘太郎，張　明栄，高橋和弘．Manufacture and Quality Evaluation Using Synthesizer of [^{211}At]MABG. [^{211}At]MABG の自動合成装置を用いた製造と品質評価．第 58 回日本核医学会学術総会．2018 年 11 月 15－17 日．沖縄
4．久保 均，下山 彩希，右近 直之，趙 松吉，伊藤 浩，高橋和弘，栗生木美穂，鷲山 幸信，西嶋剣一，佐々木茂範，矢吹省司. Is it possible to detect the contamination of At-211 using survey meter？ At-211 の汚染はサーベイメーターを用いた直接法によって検出できるか？第 58 回日本核医学会学術総会．2018 年 11 月 15－17 日．沖縄
5．久保 均，右近 直之，下山 彩希，趙 松吉，伊藤 浩，高橋和弘，栗生木美穂，鷲山 幸信，西嶋剣一，佐々木茂範，矢吹省司．Evaluation of the distribution of At-211 solution dispersion in the small an imal cage　小動物用飼育ケージ内での At-211 水溶液の飛散の空間分布の評価．第 58 回日本核医学会学術総会．2018 年 11 月 15－17 日．沖縄
6．栗生木 美穂，趙 松吉，小川 数馬．α線内用療法を目指した Bombesin 誘導体の基礎的検討
第 16 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム（PPF2018）2018 年 9 月 3 ～ 4 日，三浦市
7．下山 彩希，久保 均，右近 直之，趙 松吉，高橋和弘，栗生木美穂，鷲山 幸信，西嶋剣一，佐々木茂範，伊藤 浩.「At-211 による汚染はサーベイメーターを用いた直接法によってどこまで検出できるか？第 33 回福島県核医学研究会．2018 年 7 月 7 日，郡山市
8．趙　松吉，譚　成博，右近　直之，西嶋　剣一，東川　桂，安井　博信，七戸　秀夫，玉木　長良，久下　裕司．核医学イメージングを用いた脳梗塞に対する骨髄間質細胞治療による脳局所の代謝・機能変化の評価．第 14 回小動物インビボイメージング学会．2018 年 7 月 28 日．長崎市
9．右近　直之，趙　松吉，下山　彩希，久保　均，伊藤　浩．核種ごとの Cross Calibration Factor（CCF）測定は必要か？～小動物用 PET/CT 装置における検討～．第 14 回小動物インビボイメージング学会．2018 年 7 月 28 日．長崎市
10. Naoyuki Ukon, Kohshin Washiyama, Zhao Songji, Noboru Oriuchi, Miho Aoki, Chengbo Tan, Saki Shimoyama, Hitoshi Kubo, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito. Human internal radiation dose estimation using pharmacokinetics of free ^{211}At and meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. Fukushima, Japan. Jan.

2019, Canada

11. Yasui H, Higashikawa K, Shimizu Y, Shibata Y, Zhao S, Matsumoto H, Shiga T, Tamaki N, Kuge Y. Investigation of the influence of intratumoral glutathione status on the distribution of a hypoxic probe [^{18}F]FMISO. WFNMB 2018. 2018.4.20-24, Australia.
12. Oriuchi N, Washiyama K, Nishijima K, Aoki M, Zhao S, Ukon N, Takahashi K. Targeted Alpha Therapy in Japan - Where we are in 2018 –. EANM'19. 2018.10.16. Düsseldorf, Germany

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

特記事項：本研究は福島県立医科大学先端臨床研究センター助手　粟生木美穂らの多大な貢献による成果であることを特記し深甚なる謝意を表する.

低線量α線照射と細胞性免疫が細胞の生存能に及ぼす影響に関する研究

研究組織

拠点機関研究者：西　弘大　（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）
織内　昇　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究目的

α線は組織内の飛程が短いため正常細胞の障害が少なく生物学的効果の優れた特性を有するため、効果的にDNA二重鎖切断を誘導して細胞に修復困難なダメージを与えることから、がん治療に有効である。サイクロトロンで製造可能な^{211}At（α線飛程：55-70μm）は、ハロゲン元素のため安定な共有結合で分子に導入できる。ヨウ素と比較して標識効率や標識後の安定性が低いとされているが、優れた物理学的特性から治療薬の開発が注目されており、標識抗体による治療もその候補である。

本研究ではがん幹細胞に発現するタンパクを認識する抗体をRI標識し、^{211}At標識抗体による難治性腫瘍の治療開発のためのRI標識抗体の評価を行う。^{125}I標識抗体および^{211}At標識抗体を作成し、抗原を発現するがん細胞株を移植して作成した腫瘍モデルにおける体内動態と腫瘍に対する親和性を比較して^{211}At標識抗体の有用性に関する基礎検討を行う。

研究実施内容

抗体をクロラミンT法でヨウ素標識し標識効率と安定性を確認した。ヒト癌細胞におけるヨウ素標識抗体の取り込みをin vitro実験で評価し、高い取り込みを示した細胞株に対する^{125}I標識抗体の特異的結合を確認した（図1）。

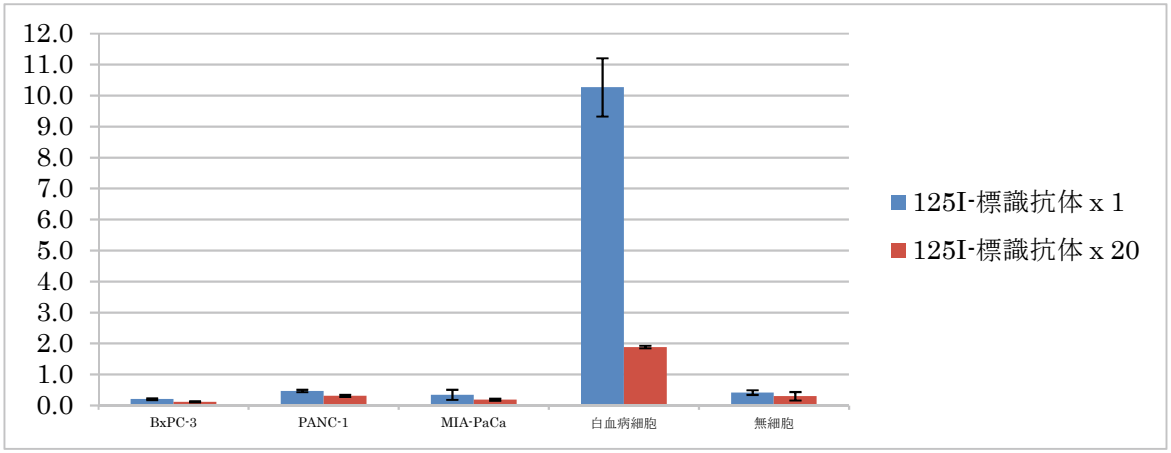


図1

この細胞を移植した担癌モデルマウスにおける^{125}I標識抗体および^{211}At標識抗体の体内動態を検討した。^{211}At標識抗体のPBSおよびマウス血漿中での安定性を検討し安定であることを確認した。担癌モデルマウスは、前記の抗体による免疫染色で抗原の高発現を確認した腫瘍細胞株を移植して作成した。

担癌モデルマウスに^{125}I標識抗体および^{211}At標識抗体を投与し、投与24時間後までの各群のマウスをイソフルラン麻酔下で安楽死させ、血液、血漿、心臓、脾臓、膵臓、小腸、大腸、腎臓、副腎、肝臓、骨、褐色脂肪、唾液腺、甲状腺などの主要臓器と腫瘍を摘出して重量と放射能を測定し、集積を%ID/gで定量した。

その結果、^{211}At標識抗体の体内分布（図2）は^{125}I標識抗体の体内分布（図3）と類似しており、腫瘍への集積も相同であった。本抗体はIgGであるため血中クリアランスが遅く、^{211}Atの物理学的半減期7時間に近い6時間後の時点で、血漿中に^{125}I標識抗体は47.7% ID/g、^{211}At標識抗体は38.9% ID/gと高い値であった。

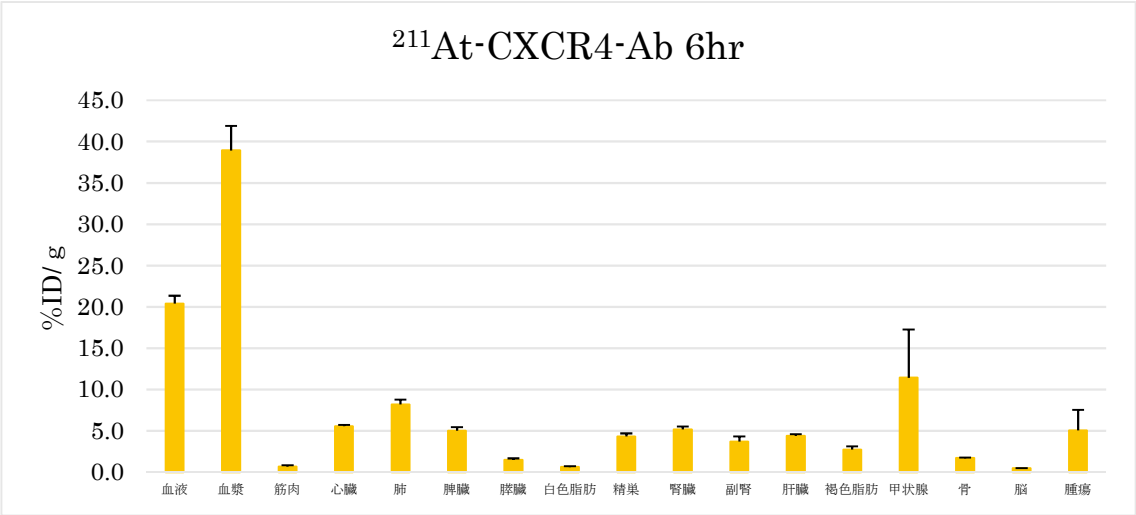


図 2

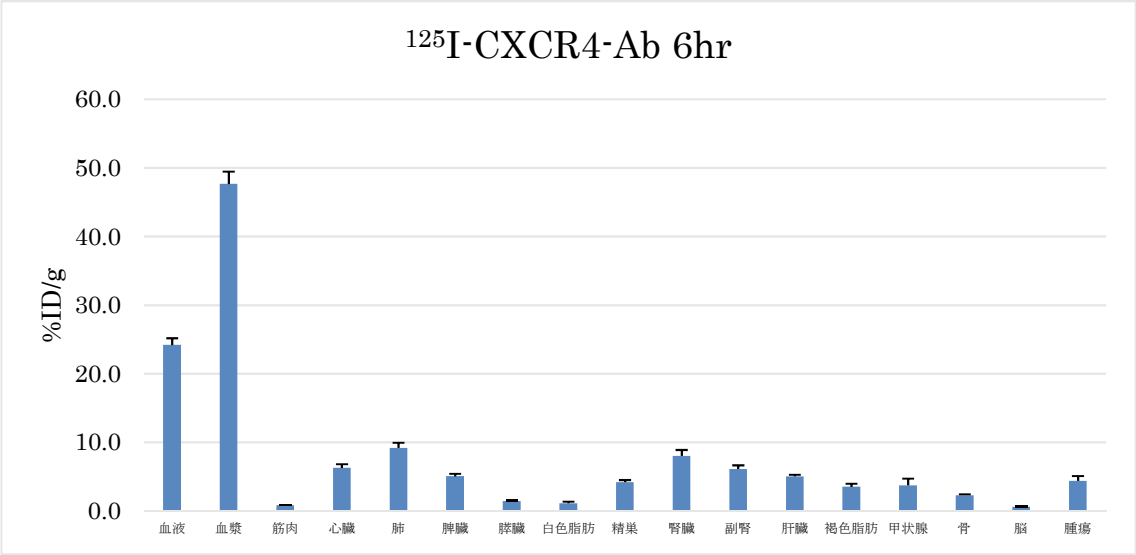


図 3

今後の展望

本研究では ^{211}At 標識抗体を作成し、腫瘍モデルにおける体内動態を ^{125}I 標識抗体と比較したところ、両者が相同であることが明らかにされ、^{211}At 標識抗体の feasibility を確認することができた。

使用した抗体は whole IgG であるためマウスにおいても血中動態が遅く、半減期が比較的短い ^{211}At の輸送体として最適ではない。また使用した抗原 - 抗体系は、標識抗体の腫瘍集積性が十分に高くなかった。

がん幹細胞に対する治療は、再発や転移を抑制する治療として有効と考えられるため、今後は ^{211}At 標識抗体による in vitro での細胞障害および in vivo での抗腫瘍効果の検討を試みる価値があるものと思われる。

これらの研究により、がん幹細胞を標的とする ^{211}At 標識抗体の有効性に関する基礎的な知見を集積し、難治性腫瘍に対する α 線による治療開発のための proof of concept を明らかにしたい。

発表論文

1. Nishikawa K, Tsuburaya A, Yoshikawa T, Kobayashi M, Kawada J, Fukushima R, Matsui T, Tanabe K, Yamaguchi K, Yoshino S, Takahashi M, Hirabayashi N, Sato S, Nemoto H, Rino Y, Nakajima J, Aoyama T, Miyagi Y, Oriuchi N, Yamaguchi K, Miyashita Y, Morita S, Sakamoto J. A randomised phase II trial of capecitabine plus cisplatin versus S-1 plus cisplatin as a first-line treatment for advanced gastric cancer: Capecitabine plus cisplatin ascertainment

versus S-1 plus cisplatin randomised PII trial (XParTS II). Eur J Cancer 2018. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.06.026.
2．Kiko T, Masuda A, Nemoto A, Tominaga H, Oriuchi N, Yoshihisa A, Takeishi Y. Cardiac sarcoidosis after glucocorticoid therapy evaluated by ^{18}F-fluorodeoxyglucose PET/MRI. J Nucl Cardiol. 2018 Apr;25(2):685-687. doi: 10.1007/s12350-017-1066-x.
3．Masuda A, Nemoto A, Yamaki T, Oriuchi N, Takenoshita S, Takeishi Y. Assessment of myocardial viability of a patient with old myocardial infarction by ^{18}F-fluorodeoxyglucose PET/MRI. J Nucl Cardiol. 2018 Aug;25(4):1423-1426. doi: 10.1007/s12350-017-0941-9.
4．織内　昇，菅原茂耕，赤谷憲一．α線核種による癌治療の進歩と放射線治療のなかの位置づけ　特集　核医学治療の放射線治療への新規応用．臨床放射線 63: 989-994, 2018
5．織内　昇，菅原茂耕，廣正　智．診断　2）画像診断．褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018. 内分泌・糖尿病・代謝内科　47:452-457, 2018

学会発表

1．Oriuchi N, Washiyama K, Nishijima K, Aoki M, Zhao S, Ukon N, Takahashi K. Targeted Alpha Therapy in Japan - Where we are in 2018 –. EANM'19. 2018/10/16. Düsseldorf, Germany
2．Oriuchi N. Theranostics in Japan and current status of Fukushima Medical University. Theranostics World Congress 2019. March 2, 2019/3/2. Jeju, Korea
3．Hitoshi Kubo, Ayaka Nemoto, Naoyuki Ukon, Takashi Kanezawa, Hironobu Ishikawa, Katsuyuki Kikori, Hideaki Takasumi, Hiroshi Ito, Noboru Oriuchi, and Shoji Yabuki.　Impact of Model-based Attenuation Correction Method for ^{18}F-FDG Whole-body PET/MRI. ISMRM2018. 2018 年 6/16-21. Paris, France
4．Songji Zhao, Miho Aoki, Kohshin Washiyama, Naoyuki Ukon, Chengbao Tan, Saki Shimoyama, Hitoshi Kubo, Noboru Oriuchi, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito, Seiichi Takenoshita. Biodistribution of free 211At and meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice.　第 58 回日本核医学会総会．2018/11/16.　宜野湾
5．織内　昇．α線放出核種によるがん治療の進歩と国内における研究開発．日本放射線腫瘍学会総会．2018/10/11.　京都
6．右近直之，織内　昇，他．正常マウスにおけるフリー ^{211}At および meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine（MABG）の組織吸収線量　第 58 回日本核医学会総会　2018/11/16.　宜野湾
根本彩香，久保均，右近直之，金澤崇史，石川寛延，高済英彰，樵勝幸，菅原茂耕，織内昇，伊藤浩．^{18}F-FDG Whole-body PET/MRI における減弱補正マップ補間法の違いが SUV 値に与える影響の評価．日本放射線技術学会総会学術大会　2018/4/16-21．横浜

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

特許申請，新聞等広報，受賞：なし

特記事項：本研究は福島県立医科大学先端臨床研究センター教授　趙　松吉博士らの多大な貢献による成果であることを特記し深甚なる謝意を表する．

CT 検査による放射線被ばくの染色体への影響解析と生物学的線量評価

研究組織

拠点機関研究者：坂井　晃　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
稲葉　俊哉　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
長町　安希子（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）
協　力　者：野地　秀義　（福島県立医科大学腫瘍内科学講座：准教授）

研究目的

CT 検査を受けた小児において白血病や脳腫瘍が増加したと報告があり（Lancet, 2012）、低線量被ばくの典型であり医療被ばくの中でも被ばく線量の高い CT 検査による人体への影響を解明する必要がある。本研究では、CT 検査による放射線被ばくの生物学的線量評価のため以下の研究項目を行い、低線量被ばくによる染色体への影響と、さらにその解析に影響する加齢や喫煙などの交絡因子の関わりを明らかにする。

研究実施内容

（1）方法

１回の CT 検査前後での二動原体染色体（DIC）と転座型染色体の形成数を解析し、さらに CT 検査３回（年１回）の累積による実効被ばく線量を計測し染色体異常の形成数との関係を解析した。

① 対象：８人（男性５人、女性３人）、年齢中央値　64 歳（27 ～ 77 歳）
② 二動原体染色体解析（Dics）：Centromere-fluorescence in situ hybridization (Centromere-FISH) with the Poseidon probe (KRATECH, Amsterdam, The Netherlands)
③ 転座型染色体解析（Trs）：Chromosome painting with the Customized XCP-Mix probe for chromosomes 1, 2, and 4 (Mix-#1R-#2G-#4RG; MetaSystems, Altlussheim, Germany)

実行被ばく線量推計：Computational dosimetry system (WAZA-ARI:http://waza-ari.nirs.go.jp/waza_ari/)

（2）結果

論文投稿中のため省略。

今後の展望

CT 検査時の放射線被ばくの影響を染色体異常（二動原体染色体または転座型染色体）の形成数の増加で解析するだけでなく、次世代シークエンシングを用いて CT 検査前後での mutation 解析を行うと面白いかもしれない。

発表論文

Yu Abe, Hideyoshi Noji, Tomisato Miura, Misaki Sugai, Yumiko Kurosu, Risa Ujiie, Naohiro Tsuyama, Aki Yanagi, Yukari Yanai, Takashi Ohba, Tetsuo Ishikawa, Kenji Kamiya, Mitsuaki A. Yoshida, Akira Sakai. Investigation of the cumulative number of chromosome aberrations induced by three consecutive CT examinations.（投稿中）

学会発表

1．Yu Abe, Hideyoshi Noji, Misaki Sugai, Yumiko Kurosu, Takashi Ohba, Naohiro Tsuyama, Aki Yanagi, Yukari Yanai, Tetsuo Ishikawa, Tomisato Miura, Kenji Kamiya, Mitsuaki A Yoshida, Akira Sakai. Investigation of the cumulative number of chromosome aberrations induced by three consecutive CT scans. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018. Chicago. USA. 2018.4.15.

2．Abe Y, Noji H, Sugai M, Kurosu Y, Tsuyama N, Yanagi A, Yanai Y, Ohba T, Ishikawa T, Miura T, Kamiya K, Yoshida MA, Sakai A. Analysis of the number of chromosome aberrations induced by three consecutive CT examinations. 第 61 回日本放射線影響学会．長崎県長崎市．2018.11.7.

3．Yu Abe, Hideyoshi Noji, Misaki Sugai, Yumiko Kurosu, Naohiro Tsuyama, Aki Yanagi, Yukari Yanai, Takashi Ohba, Tetsuo Ishikawa, Tomisato Miura, Kenji Kamiya, Mitsuaki A. Yoshida, Akira Sakai. Analysis of the number of chromosome aberrations induced by three consecutive CT examinations. 放射線災害・医科学研究拠点 第 3 回国際シンポジウム．福島県福島市．2019.1.13.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

1．第 61 回日本放射線影響学会　若手優秀演題賞

2．放射線災害・医科学研究拠点 第 3 回国際シンポジウム 最優秀ポスター賞

組織幹細胞動態を基軸としたモデル動物における線量率効果の研究

研究組織

拠点機関研究者：鈴木　啓司　（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）
笹谷　めぐみ（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）
本庶　仁子　（広島大学原爆放射線医科学研究所：講師）
大野　芳典　（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）
大津留　晶　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究目的

放射線被ばく影響の線量率効果の研究は、低線量被ばく影響を理解するにあたっては極めて重要であり、その基盤メカニズムの解明には、組織幹細胞への影響に根ざした組織反応の解明が不可欠である。そこで本申請研究では、ゼブラフィッシュやマウスなどの放射線高感受性実験動物に対する放射線被ばくの生物学的影響を、照射線量率による違いといった観点から組織細胞生物学的に解析し、放射線影響の線量率依存性の分子機構を明らかにする。

研究実施内容

長崎大：鈴木

放射線被ばく影響の線量率効果の研究は、長期慢性被ばく影響を理解するうえで極めて重要であり、その基盤メカニズムの解明には、組織幹細胞への影響に根ざした組織反応の解明が不可欠である。本研究では、マウスの放射線発がんシステムを対象にして、放射線被ばくの生物学的影響を、組織細胞生物学的に解析する実験系の確立をめざしてきた。その結果、放射線による急性の組織反応のみならず、晩発影響にも組織反応が深く関与している事が次第に明らかになってきた。さらに、非がん影響との接点も見据えながら、組織反応を基軸とした放射線影響研究の展開について議論している。

B6C3F1 マウスを用いた放射線発がん系では、放射線被ばく後、約 200 日程度で胸腺リンパ腫などの造血系腫瘍が発生し、400 日を超える頃から肝臓がんや肺がんが発生する。また、ラットを用いた放射線発がん系では、乳がんの誘導が対象となる。しかしながら、これらのがん発症に至るメカニズムは、胸腺リンパ腫においてがん遺伝子の解析が進んでいることを除けば、ほとんどが明らかにされていない。そこで、放射線照射後からの組織反応を時空間的に追跡することにより、発がんに至る過程を明らかにしようと計画し、様々な組織反応を解析する実験系の改良を行っている。これまでに、増殖性の組織反応は、通常の Ki-67 を用いるが、極めて感度の高いラット由来のクローンを見いだした。また、分裂期の細胞を可視化する抗体や、PCNA や MCM7 陽性細胞も検出できる。DNA 損傷では、53BP1 や γH2AX、炎症や免疫細胞の検出には、CD3/B220、CD4/8、F4-80/CD11b などのマーカーが検出可能になっている。また、細胞骨格や細胞接着因子の検出、脂肪滴の検出、毛細血管の描画など、幅広い検討を可能にしている。

このような手法により、例えば肝臓においては、放射線照射により、特徴的な脂肪性の障害が発生することを見いだした。これらは、ヒトにおける NAFLD と同等の症状を示し、脂肪滴の過剰な蓄積をともなう。NAFLD は、NASH を経て肝がんに至る過程とされていることから、放射線による肝がんにおける脂肪性肝変性の理解が必要になっている。脂肪滴蓄積は、特に門脈周辺の肝細胞に顕著であったが、これら脂肪蓄積細胞は多倍数性の核を示し、このような細胞叢に、Ki-67 陽性の増殖細胞が出現する事も突き止めた。放射線照射により生じた、どのような組織反応が、このような変化をもたらしているのか、その解明がまたれる。

広大：本庶

初期発生期は、組織形成を行い、細胞運命を決定づける時期であることからその放射線影響を調べることは重要であると考えられる。また、比較的放射線に対する感受性が高いことが知られており、この時期での放射線に対する影響を組織反応の観点から解析することは、意義深い。本研究では、ゼブラフィッシュを用いて主に初期発生における放射線被曝影響に注目して解析を行ってきた。特に、低線量放射線影響を調べることを目指し、感受性の高い時期での解析を行い、そ

の結果から、同様の被曝においても組織による影響に差があることが示唆されている。初期発生のみならず、長期的な影響も考慮に入れた組織反応に関わる放射線影響研究について考えていきたい。

広大：笹谷

低線量（率）放射線発がんリスク評価は重要な課題であるが、原爆被爆者を用いた疫学研究からは十分な知見が得られていないのが現状である。

我々は、ヒト大腸がんモデルマウスである $Apc^{Min/+}$ マウスを用いた放射線発がん実験を行っている。その中で、$Apc^{Min/+}$ マウスが低線量・低線量率放射線被ばく影響を有意に検出できることを見出した。また、$Apc^{Min/+}$ マウスにおける放射線発がんリスクは被ばく時年齢に依存することを明らかにしており、現在、その分子機構解明を目指している。

広大：大野

放射線被ばくにおいて造血組織は最も影響を受け易い組織の一つとして知られている。造血組織に対する放射線被ばくの影響に対して多くの研究が行われているが、そのほとんどは高線量・高線量率放射線被ばくについてであり、低線量・低線量率放射線被ばくの造血システムに対する影響に関しては充分には解明されていない。当研究グループでは低線量率放射線被ばくが造血組織に対してどの様な影響を及ぼすのかについて研究を進め、低線量率放射線照射は KSL 細胞や造血幹細胞の上位造血細胞に対して特異的に影響を及ぼすことを明らかにした。そこで現在、造血組織の低線量放射線に対する分子応答について特にその修復機構に注目し詳細な解析を進めている。

福島医大：大津留

放射線被ばく影響の線量率効果の研究は、低線量被ばく影響を理解するにあたっては極めて重要であり、その基盤メカニズムの解明には、組織幹細胞への影響に根ざした組織反応の解明が不可欠である。共同研究者の、ゼブラフィッシュやマウスなどの放射線高感受性実験動物に対する放射線被ばくの生物学的影響と照射線量率による違いから検討された組織幹細胞の年齢依存性の数的・質的分析の結果を、放射線発がん動物モデルに当てはめ、人の発がんと比較し、まずは文献レベルで検討する。

今後の展望

1．放射線被ばくに起因する様々な組織反応（DNA 損傷動態、細胞増殖、細胞死、炎症反応、脂肪性反応、免疫応答など）を複次的に検出する実験系を確立してきている。これら技術は、これまで解析されてきた、マウスなどの発がん動物モデルにおける放射線発がんのメカニズムに切り込む極めて有効なツールとなるが、本 TR プロジェクトでは、放射線による小腸腫瘍の発生や、造血組織における組織応答の解析が進められており、これらの研究との協働により、プロジェクト内の個別の研究が一層推進されることが期待される。今後、この TR プロジェクトを推進するにあたり、実験手法やアイディアを共有することにより、放射線災害・医科学研究の新機軸をメンバーとともに更に切り拓いていきたい。

2．損傷応答をイメージングする系及び損傷修復に対する記憶の検出系の確立を目指しており、それらの系で得られる情報や実験手法などを共有することにより、マウスなどの他動物や細胞でのこれまでの結果や他のメンバーの研究との相補的・発展的な研究を展開していきたいと考えている。

3．放射線被ばくで生じたがん幹細胞ががん化に至るまでの挙動を検出することができる実験系の樹立を目指している。また我々は、放射線損傷に関連する遺伝子改変マウスを持っており、これらのマウスを利用することにより、放射線被ばくにおける幹細胞の挙動を明らかにできるのではないかと考えている。

4．造血組織における低線量率放射線影響を解析するため単一細胞遺伝子発現解析などの単一細胞での放射線に対する分子応答を解析する実験系を現在確立している。この単一細胞での解析系だけでなくこれまで培ってきた造血組織を解析する実験系も共有し、放射線影響の線量率依存性の分子機構の解明に貢献したいと考えている。

5．小児甲状腺がんの発症機構については解明されていない部分も多く、本プロジェクトメンバーの研究成果や文献レベルでの検討結果を蓄積する。

発表論文

1. Otsuka K, **Suzuki K**, Fujimichi Y, Tomita M, Iwasaki T. Cellular responses and gene expression profiles of colonic Lgr5+ stem cells after low-dose/low-dose-rate radiation exposure. ***J Radiat Res***, 59, 18-22, 2018.
2. Hamada R, Kaminaga K, **Suzuki K**, Yokoya A. Mitochondrial membrane potential, morphology and ATP production in mammalian cells exposed to X-rays. ***Radiat Prot Dosimetry***, doi: 10.1093/rpd/ncy254, 2018.
3. Jang S, Suto Y, Liu J, Liu Q, Zuo Y, Duy PN, Miura T, Abe Y, Hamasaki K, **Suzuki K**, Kodama S. Capabilities of the ARADOS-WG03 regional network for large-scale radiological and nuclear emergency situations in Asia. ***Radiat Prot Dosimetry***, doi: 10.1093/rpd/ncy279, 2018.
4. Matsuda K, Kawasaki T, Akazawa Y, Hasegawa Y, Kondo H, **Suzuki K**, Iseki M, Nakashima M. Expression pattern of p53-binding protein 1 as a new molecular indicator of genomic instability in bladder uroepithelial carcinoma. ***Sci Rep***, 8(1), 15477, 2018.
5. Okuyama K, **Suzuki K**, Yanamoto S, Naruse T, Tsuchihashi H, Yamashita S, Umeda M. Anaplastic transition within the cancer microenvironment in early-stage oral tongue squamous cell carcinoma is associated with local recurrence. ***Int J Oncol***, 53, 1713-1720, 2018.
6. Masuda J, Takayama E, Ichinohe T, Strober W, Mizuno-Kamiya M, Ikawa T, Kitani A, Kawaki H, Fuss I. J., Kawamoto H, Seno A, Vaidyanath A, Umemura N, Mizutani A, Kasai T, **Honjo Y**, Satoh A, Murakami H, Katsura Y, Kondoh N, Seno M. Immunosuppression Effect by Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells Isolated from *β*2-microglobulin Deficient mice. ***Experimental and Therapeutic Medicine***. 16, 4277-4282, 2018.
7. Ichinohe T*, Miyama T*, Kawase T, **Honjo Y**, Kitaura K, Sato H, Shin-I T, Suzuki R. (*co-first author) Next-generation immune repertoire sequencing as a clue to elucidate the landscape of immune modulation by host-gut microbiome interactions. ***Front Immunol***. 9, 668. doi: 10.3389/fimmu.2018.00668, 2018.
8. **Ohtsuru A**, Midorikawa S, Ohira T, Suzuki S, Takahashi H, Murakami M, Shimura H, Matsuzaki T, Yasumura S, Suzuki SI, Yokoya S, Hashimoto Y, Sakai A, Ohto H, Yamashita S, Tanigawa K, Kamiya K. Incidence of thyroid cancer among children and young adults in Fukushima, Japan, screened with 2 rounds of ultrasoundgraphy within 5 years of the 2011 Fukushima Daiichi nuclear power station accident. ***JAMA Otolaryngol Head Neck Surg***, 2018. doi: 10.1001/jamaoto. 2018.3121.
9. Takahashi A, Ohira T, Okazaki K, Yasumura S, Sakai A, Maeda M, Yabe H, Hosoya M, **Ohtsuru A**, Kawasaki Y, Suzuki H, Shimabukuro M, Sugiura Y, Shishido H, Hayashi Y, Nakano H, Kobashi G, Kamiya K, Ohira H. Effects of lifestyle on hepatobiliary enzyme abnormalities following the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident: The Fukushima health management survey. ***Medicine***, 97(42), e12890, 2018.
10. Murakami M, Kumagai A, **Ohtsuru A**. Building risk communication capabilities among professionals seven essential characteristics of risk communication. ***Radiat Prot Dosimetry***, 182(1), 120-127, 2018.
11. Nakano H, Ohira T, Maeda M, Yabe H, **Ohtsuru A**, Suzuki Y, Harigane M, Horikoshi N, Nagai M, Zhang W, Takahashi H, Yasumura S, Iso H, Kamiya K. Fukushima Health Management Survey group. Association of disaster-related and psychosocial factors with changes in smoking status after a disaster: a cross-sectional survey after the Great East Japan earthquake. ***BMJ Open***, 8(6), e018943, 2018.
12. Suzuki Y, Takebayashi Y, Yasumura S, MurakamiM, Harigane M, Yabe H, Ohira T, **Ohtsuru A**, Nakajima S, Maeda M. Changes in risk perception of the health effects of radiation and mental health status. The Fukushima Health Management Survey. ***Int J Environ Public Health***, 15(6), pii: E1219, 2018.
13. Ideguchi R, Yoshida K, **Ohtsuru A**, Takamura N, Tsuchida T, Kimura H, Uetani M, Kudo T. The present state of radiation exposure from pediatric CT examinations in Japan-what do we have to do? ***J Radiat Res***., 59(Supple 2), ii130-ii136, 2018.
14. Nakaya T, Takahashi K, Takahashi H, Yasumura S, Ohira T, Ohto H, **Ohtsuru A**, Midorikawa S, Suzuki S, Shimura H, Yamashita S. Spatial analysis of the geographical distribution of thyroid cancer cases from the first-round thyroid

ultrasound examination in Fukushima Prefecture. ***Sci Rep***, 8(1), 17661, 2018.

15. Nukui H, Midorikawa S, Murakami M, Maeda M, **Ohtsuru A**. Mental health of nurses after the Fukushima complex disaster: a narrative review. ***J Radiat Res***, 59(Suppl 2), ii108-ii114, 2018.
16. Ohira T, Takahashi H, Yasumura S, **Ohtsuru A**, Midorikawa S, Suzuki S, Matsuzaki T, Shimura H, Ishikawa T, Sakai A, Yamashita S. Associations between childhood thyroid cancer and external radiation dose after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident. ***Epidermiology***, 29(4), e33-e34, 2018.

学会発表

1．**鈴木啓司**，尚　奕，森岡孝満，柿沼志津子，組織反応における放射線と生活習慣等の相互作用，日本放射線影響学会第 61 回大会，平成 30 年 11 月 7 日～9 日，長崎
2．柿沼志津子，尚　奕，森岡孝満，鶴岡千鶴，甘崎佳子，島田義也，**鈴木啓司**，放射線発がんプロセスの生活習慣による修飾，日本放射線影響学会第 61 回大会，平成 30 年 11 月 7 日～9 日，長崎
3．**鈴木啓司**，正常ヒト細胞のゲノム恒常性に係わる DNA 損傷応答のダイナミズム，第 41 回日本分子生物学会年会，平成 30 年 11 月 28 日～30 日，横浜
4．**Honjo Y and Ichinohe T**. Cellular responses to ionizing radiation differ quickly during zebrafish early embryogenesis. 2nd International symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Feb 3 ～ 4, 2018. Nagasaki, Japan.
5．**本庶仁子**，一戸辰夫，ゼブラフィッシュ初期発生における放射線応答の解析，第 3 回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス，平成 30 年 6 月 2 日，長崎
6．**本庶仁子**，一戸辰夫，ゼブラフィッシュの初期発生過程における放射線応答機構，第 59 回原子爆弾後障害研究会，平成 30 年 6 月 3 日，長崎
7．**Honjo Y**., Ichinohe T. ゼブラフィッシュ初期胚の放射線に対する影響の解析，日本放射線影響学会第 61 回大会，平成 30 年 11 月 7 日～9 日，長崎
8．**笹谷めぐみ**，飯塚大輔，土居主尚，神谷研二，放射線発がんに高感受性である $Apc^{Min/+}$ マウスを用いた低線量放射線発がんリスク評価，原子爆弾後障害研究会，広島，2018.6.3
9．**Megumi Sasatani**, Daisuke Iizuka, Kenji Kamiya: Evaluation of radiation-induced cancer risk using $Apc^{Min/+}$ mice, 第 77 回日本癌学会学術総会，大阪，2018.9.26
10. **笹谷めぐみ**，飯塚大輔，河合秀彦，Zaharieva Elena，神谷研二，$Apc^{Min/+}$ マウスを用いた放射線誘発腫瘍における遺伝子変異解析，日本環境変異原学会第 47 回大会，京都，2018.11.1
11. **笹谷めぐみ**，土居主尚，飯塚大輔，神谷研二，$Apc^{Min/+}$ マウスを用いた低線量放射線発がんリスク評価，日本放射線影響学会第 61 回大会，長崎，2018.11.7
12. **Megumi Sasatani**, Daisuke Iizuka, Hidehiko Kawai, Elena Zaharieva, Kenji Kamiya, *Estimation of radiation-induced cancer risk at low doses and low dose rates using* $Apc^{Min/+}$ *mice,* 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Fukushima, 2019.01.14
13. **大野 芳典**，竹立 恭子，山藤 幹茂子，郭 芸，菅野 雅元，白須 直人，安永 晋一郎，大坪 素秋，瀧原 義宏，低線量率放射線が造血幹細胞活性に与える影響，中国地区放射線影響研究会，平成 30 年 7 月 31 日，広島
14. **Yoshinori Ohno**, Kyoko Suzuki-Takedachi, Mimoko Santo, Yun Guo, Masamoto Kanno, Naoto Shirasu, Shin'ichiro Yasunaga, Motoaki Ohtsubo, Yoshihiro Takihara, Effect of low dose-rate irradiation on the hematopoietic stem cells.　第 80 回日本血液学会総会，平成 30 年 10 月 12-14 日，大阪
15. **大野 芳典**，竹立 恭子，山藤 幹茂子，郭 芸，菅野 雅元，白須 直人，安永 晋一郎，大坪 素秋，瀧原 義宏，低線量率放射線による造血幹細胞の機能低下とその分子機序，日本放射線影響学会第 61 回大会，平成 30 年 11 月 7 日～9 日，長崎
16. **大野 芳典**，竹立 恭子，山藤 幹茂子，郭 芸，菅野 雅元，白須 直人，安永 晋一郎，大坪 素秋，瀧原 義宏，造血における低線量率放射線に対する分子応答，第 41 回日本分子生物学会年会，平成 30 年 11 月 28 日～30 日，横浜

低線量率・低線量放射線被ばくによるゲノム変異の分子機序解明

研究組織

拠点機関研究者：鈴木　啓司（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）
孫　継英　（広島大学原爆放射線医科学研究所：講師）
緑川　早苗（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）

研究目的

放射線被ばくに起因するDNA二重鎖切断は、誤修復することにより染色体転座・欠失・逆位等の染色体異常を生成し、これが、例えば白血病や甲状腺がん等では、放射線発がんのDriver変異として関与していると考えられている。これらの染色体異常の誘導には、最低でも2個以上のDNA二本鎖切断の形成損傷が必要とされるため、低線量放射線被ばくではその頻度は極めて低いと考えられているが、その詳細は不明である。一方で、低LET放射線飛跡末端で想定されている複雑なDNA損傷や、1トラックで生成した複数個のDNA損傷が染色体転座に係わる可能性も示唆されている。そこで、総線量が同じ放射線被ばくを、異なる線量率で受けた場合の染色体異常形成の分子機構について、特に、Driver変異や染色体転座切断点集中領域でのクロマチン構造変化に着目して解明に取り組む。

研究実施内容

長崎大：鈴木

放射線発がんに係わるDriver変異として、ゲノム再編型の遺伝子融合が知られている。甲状腺がんにおけるRET/PTC変異はその代表であるが、高線量の放射線被ばくによりRET/PTC変異が誘発されることが既に報告されている一方で、低線量あるいは低線量率放射線の影響については評価されていない。そこで本研究では、人為的に異なる線量の放射線を照射し、その結果起こるゲノム再編型変異について、線量依存性やゲノム融合ジャンクションのシーケンス解析などを実施している。このため、正常ヒト甲状腺濾胞由来の細胞を、in vitroで長期間増殖維持できる新しい培養法を確立した。これまでにも、甲状腺濾胞細胞の樹立が報告され、Nthyori等の培養細胞系が確立されているが、これらは、SV40ウイルスによって無限増殖化された細胞であるために、p53機能ならびに細胞周期停止に係わるRB機能が消失しており、正常細胞として扱うことができない。そこで、正常細胞での検討を可能にするために、正常ヒト甲状腺濾胞から単離した細胞を、様々なタイプの培養液およびサプルメントを組み合わせることによって長期維持・培養できる条件を検討した。本細胞は、p53機能やRB機能は正常であり、放射線照射後の細胞周期停止も正常に誘導される。今後、甲状腺がんのDriver変異である、RET/PTC遺伝子融合変異を探索していく計画である。

広大：孫

放射線被ばくや化学物質によるDNA二重鎖切断とその修復エラーは染色体転座・欠失・逆位等の染色体異常を生成する。染色体異常による遺伝情報の改変は、がん、白血病や先天異常の原因となりえる。ゲノム損傷応答の制御にかかわるリン酸化酵素のひとつであるATMの機能欠損は染色体不安定性をもたらすことが知られているが、その詳細については未だ不明である。我々は、抗がん剤エトポシドによる治療関連性白血病に認められている11q23転座をモデルとして、ATM、RAD51などDNA修復関連因子及びクロマチン構造変換複合体による正確な修復を維持する分子機構と染色体転座切断点集中領域でのクロマチン構造変化に着目して解明に取り組む。

福島医大：緑川

甲状腺癌ほとんどは予後良好であるが、比較的高齢の成人の一部には進行性の転帰を辿るものもある。甲状腺癌スクリーニングを行うと、その臨床的特性から過剰診断例が多数発見されるが、その中に一部含まれる進行性の癌を臨床的に見分けることはできない。放射線被ばくによる甲状腺癌発生のメカニズムにおけるDriver遺伝子変異の解明は、進行癌と潜在癌を区別したり、Senescenceとなる癌を特定することに寄与する可能性があり、放射線災害下で甲状腺癌スクリーニ

ングを行うことの弊害を最小限にするために重要な知見となること予想される。本研究では、将来的にCTBなどを利用して臨床経過と癌組織におけるDriver遺伝子変異の特徴との関連を検討するため、放射線被ばくによる発がんとスクリーニングによって発見されたがんの鑑別が可能かどうか、マーカー候補遺伝子に関する基盤研究を進めている。

今後の展望

1．正常ヒト甲状腺濾胞細胞を長期間増殖維持できる新しい培養法が確立されたことを受け、広島大原医研の低線量率・低線量放射線照射施設において、慢性的に放射線照射した甲状腺濾胞細胞において、甲状腺がんのDriver変異である、RET/PTC遺伝子融合変異を探索する共同研究が計画された。原医研では、既に、低線量率放射線照射の生物影響を、最先端の解析手法により幅広く解析しており、その結果との融合により、放射線被ばくによる甲状腺発がんの分子機序に係わる放射線災害・医科学研究の新境地の開拓が期待される。

2．抗がん剤エトポシドによる11q23転座形成をモデルとした染色体異常形成する分子機構に関する実験系が確立している。また、低線量率・低線量放射線被ばくによる染色体転座を自動検出するシステムが構築している。そういうノウハウを放射線災害・医科学の共同研究の推進に貢献したい。

3．ここ数年、甲状腺癌のDriver変異の解析が飛躍的に進み、また、hTERTプロモーター変異のようにDriver変異と関連してがんの悪性化に関わる変異が記載されるようになってきた。今後、甲状腺癌スクリーニングで見いだされる診断例のDriver遺伝子変異を、FNAサンプルレベルで明らかにすることにより、進行癌と潜在癌を区別することが可能になれば、放射線災害下で行う甲状腺癌スクリーニングの弊害も最小限に留める事が実現できる。本TRプロジェクトのメンバーが保有する技術と知識が共有されることにより、この問題を解決する糸口が見つかることが期待される。

発表論文

1．Otsuka K, **Suzuki K**, Fujimichi Y, Tomita M, Iwasaki T. Cellular responses and gene expression profiles of colonic Lgr5+ stem cells after low-dose/low-dose-rate radiation exposure. ***J Radiat Res***, 59, 18-22, 2018.

2．Hamada R, Kaminaga K, **Suzuki K**, Yokoya A. Mitochondrial membrane potential, morphology and ATP production in mammalian cells exposed to X-rays. ***Radiat Prot Dosimetry***, doi: 10.1093/rpd/ncy254, 2018.

3．Jang S, Suto Y, Liu J, Liu Q, Zuo Y, Duy PN, Miura T, Abe Y, Hamasaki K, **Suzuki K**, Kodama S. Capabilities of the ARADOS-WG03 regional network for large-scale radiological and nuclear emergency situations in Asia. ***Radiat Prot Dosimetry***, doi: 10.1093/rpd/ncy279, 2018.

4．Matsuda K, Kawasaki T, Akazawa Y, Hasegawa Y, Kondo H, **Suzuki K**, Iseki M, Nakashima M. Expression pattern of p53-binding protein 1 as a new molecular indicator of genomic instability in bladder uroepithelial carcinoma. ***Sci Rep***, 8(1), 15477, 2018.

5．Okuyama K, **Suzuki K**, Yanamoto S, Naruse T, Tsuchihashi H, Yamashita S, Umeda M. Anaplastic transition within the cancer microenvironment in early-stage oral tongue squamous cell carcinoma is associated with local recurrence. ***Int J Oncol***, 53, 1713-1720, 2018.

6．Arimura Y, Ikura M, Fujita R, Noda M, Kobayashi W, Horikoshi N, **Sun J**, Shi L, Kusakabe M, Harata M, Ohkawa Y, Tashiro S, Kimura H, Ikura T, Kurumizaka H.Cancer-associated mutations of histones H2B, H3.1 and H2A.Z.1 affect the structure and stability of the nucleosome. ***Nucleic Acids Res***. 46(19):10007-10018. 2018.

7．Shi L, Fujioka K, Sakurai-Ozato N, Fukumoto W, Satoh K, **Sun J**, Awazu A, Tanaka K, Ishida M, Ishida T, Nakano Y, Kihara Y, Hayes CN, Aikata H, Chayama K, Ito T, Awai K, Tashiro S. Chromosomal Abnormalities in Human Lymphocytes after Computed Tomography Scan Procedure. ***Radiat Res***. 190(4):424-432. 2018.

8．**Sun J**, Shi L, Kinomura A, Fukuto A, Horikoshi Y, Oma Y, Harata M, Ikura M, Ikura T, Kanaar R[5], Tashiro S. Distinct roles of ATM and ATR in the regulation of ARP8 phosphorylation to prevent chromosome translocations. ***eLife*** 7:e32222. 2018.

9．Fukuto A, Ikura M, Ikura T, **Sun J**, Horikoshi Y, Shima H, Igarashi K, Kusakabe M, Harata M, Horikoshi N,

Kurumizaka H, Kiuchi Y, Tashiro S. SUMO modification system facilitates the exchange of histone variant H2A. Z-2 at DNA damage sites. ***Nucleus***. 9(1):87-94.2018.

10. Nakaya T, Takahashi K, Takahashi H, Yasumura S, Ohira T, Ohto H, Ohtsuru A, **Midorikawa S**, Suzuki S, Shimura H, Yamashita S. Spatial analysis of the geographical distribution of thyroid cancer cases from the first-round thyroid ultrasound examination in Fukushima Prefecture. ***Sci Rep***, 8(1), 17661, 2018.
11. Ohtsuru A, **Midorikawa S**, Ohira T, Suzuki S, Takahashi H, Murakami M, Shimura H, Matsuzaki T, Yasumura S, Suzuki SI, Yokoya S, Hashimoto Y, Sakai A, Ohto H, Yamashita S, Tanigawa K, Kamiya K. Incidence of thyroid cancer among children and young adults in Fukushima, Japan, screened with 2 rounds of ultrasoundgraphy within 5 years of the 2011 Fukushima Daiichi nuclear power station accident. ***JAMA Otolaryngol Head Neck Surg***, 2018. doi: 10.1001/jamaoto. 2018.3121.
12. Nukui H, **Midorikawa S**, Murakami M, Maeda M, Ohtsuru A. Mental health of nurses after the Fukushima complex disaster: a narrative review. ***J Radiat Res***, 59(Suppl 2), ii108-ii114, 2018.
13. Ohira T, Takahashi H, Yasumura S, Ohtsuru A, **Midorikawa S**, Suzuki S, Matsuzaki T, Shimura H, Ishikawa T, Sakai A, Yamashita S. Associations between childhood thyroid cancer and external radiation dose after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident. ***Epidermiology***, 29(4), e33-e34, 2018.

学会発表

1．**鈴木啓司**，尚　奕，森岡孝満，柿沼志津子，組織反応における放射線と生活習慣等の相互作用，日本放射線影響学会第 61 回大会，平成 30 年 11 月 7 日～ 9 日，長崎

2．柿沼志津子，尚　奕，森岡孝満，鶴岡千鶴，甘崎佳子，島田義也，**鈴木啓司**，放射線発がんプロセスの生活習慣による修飾，日本放射線影響学会第 61 回大会，平成 30 年 11 月 7 日～ 9 日，長崎

3．**鈴木啓司**，正常ヒト細胞のゲノム恒常性に係わる DNA 損傷応答のダイナミズム，第 41 回日本分子生物学会年会，平成 30 年 11 月 28 日～ 30 日，横浜

4．**孫継英**，時林，木野村愛子，福戸敦彦，堀越保則，田代聡，クロマチン構造変換因子による染色体転座形成の抑制機構，第 59 回原子爆弾後障害研究会，平成 30 年 6 月 3 日，長崎

5．**孫継英**，田代聡，ATM regulates INO80 chromatin remodeling complex phosphorylation to prevent chromosomal translocations，第 77 回日本癌学会学術総会，平成 30 年 9 月 27 日～ 29 日，大阪

6．**孫継英**，時林，木野村愛子，福戸敦彦，堀越保則，田代聡，ATM regulates ARP8 phosphorylation to prevent etoposide-induced chromosomal translocations，第 41 回日本分子生物学会年会，平成 30 年 11 月 28 日～ 30 日，横浜

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

福島県における小児甲状腺がん発症者の末梢血リンパ球を用いた転座型染色体解析による生物学的線量評価

研究組織

拠点機関研究者：坂井　晃　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
松浦　伸也（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
宮本　達雄（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）
細矢　光亮（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
石川　徹夫（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
大平　哲也（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
協　力　者：鈴木　眞一（福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座：教授）
鈴木　聡　（福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座：講師）
佐藤　真紀（福島県立医科大学小児科学講座：講師）

研究目的

原発事故後平成 23 年 10 月から福島県で実施されている小児甲状腺検査において 190 人以上の甲状腺がんが発見されているが、これら甲状腺がんの発症が放射線被ばくの影響によるものか検討するため、過去の全身の被ばく線量（内部被ばく＋外部被ばく）が推計可能な転座型染色体の形成数を、甲状腺がんを発症した小児と甲状腺がんを発症していない小児で比較する。さらにその形成数と原発事故後 4 ヶ月間の行動記録に基づく外部被ばく線量や福島県における地域性と関係があるか以下の方法で解析する。

研究実施内容

(1) 小児甲状腺がん患者および甲状腺関連疾患患者の診療　（福島県立医大　甲状腺内分泌講座 / 小児科学講座）

(2) 上記（1）で本研究に同意を得られた小児の末梢血リンパ球を用いた転座型染色体解析と震災後 4 ヶ月間の行動記録（基本調査）に基づく外部被ばく線量の結果を収集　（福島県立医大　放射線生命科学講座 / 放射線物理科学講座 / 疫学講座）

目標解析数は甲状腺がん 30 人、非甲状腺がん疾患 30 人。

解析方法・判定基準の策定について

小児甲状腺がん患者の染色体解析の目的は福島第一原子力発電所事故に基づく放射線被ばくの影響の有無について調べることである。現在、末梢血リンパ球における染色体異常頻度を指標とした線量評価法が被ばく事故においては最も信頼できる生物学的線量評価法で、Gold Standard とも称されている（IAEA, 2011）。研究開始時に既に事故から 5 年が経過していることから遡及的線量評価が可能な染色体転座法の内、近年の分子生物学的手法を用いた新たな解析技術である染色体ペインティング法（国際標準化機構：ISO にて来年度？制定予定）を行うことにした。着色する染色体は DNA 保有率等から 1 番、2 番、4 番染色体を対象とし、MetaSystem 社の XCP-Mix probe（Mix-#1R-#2G-#4RG; Altlussheim, Germany）を使用した。この手法ではゲノムの一部のみを着色して観察するため、ゲノム全体の異常頻度を計算式にて補正する必要がある。1 番、2 番、4 番染色体の全ゲノムに占める割合は約 23 % であり、Lucas らの計算式を変形すると以下の通りになる（IAEA, 2011）。

$$F_G = F_{P(1+2+4)} / 2.05\ [f_1(1-f_1)+f_2(1-f_2)+f_4(1-f_4) - (f_1f_2+f_1f_4+f_2f_4)]$$

F_G: the full genome aberration frequency,

Fp: the translocation frequency detected by FISH,

fp: the fraction of genome hybridized, taking into account the gender of the subjects (female: fp = 0.2234, male: fp = 0.2271).

この式を整理すると次のようになる。

$$F_G = F_P \times 2.567 \text{ (Female)}$$

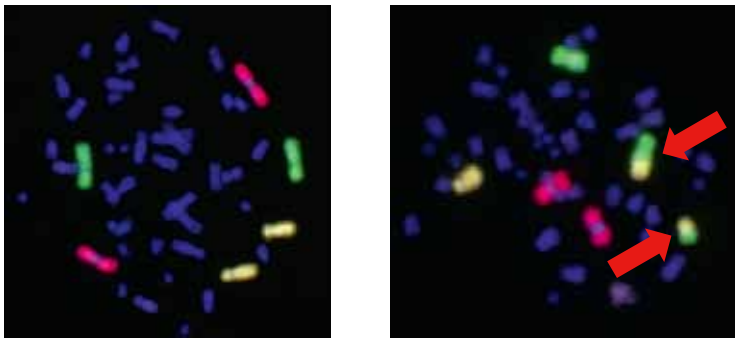
$$F_G = F_P \times 2.533 \text{ (Male)}$$

我々はより簡潔に染色体異常（転座）頻度を算出するために、分析細胞数をこの係数（2.567, 2.533）で割った分析細胞相当数（cell equivalent）と観察値（F_P）から異常頻度（F_G）を計算することとした。

しかしながら染色体異常、特に転座は放射線以外の要因によっても形成されることが知られており、単純な観察頻度だけでは判断できない。急性外部被ばく線量評価の指標となる二動原体染色体（Dic）は不安定型染色体異常であり、生物学的半減期が 13.5 ～ 18 ヶ月とされている。一方で染色体転座は安定型染色体異常であり、生物学的半減期は 50 年以上あるいはヒトの寿命よりも長いとされている（J Radiat Res, 2015）。染色体転座解析では、年齢や生活習慣（喫煙や飲酒など）、過去の医療被ばくなどによって異常頻度が左右される可能性が高く、転座形成に影響を及ぼす可能性がある様々な因子についても考慮しなければならない（Mutat Res, 2008. Nature, 2018）。

また、現在用いられている染色体線量評価法は人種差、男女差、年齢差、感受性の違いが無いという前提のもとに行われているが、現実的には放射線治療の効果および正常組織への障害に個人差が存在することから、放射線感受性に個人差が存在することは明らかである（Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001）。また、罹患している基礎疾患（糖尿病など）によって放射線被ばく後、形成される染色体異常頻度が異なるというマウスの実験例も示されている（Mutat Res, 2011 / 2013）。

これらの事実は被ばく事故における線量評価において大きな齟齬を生じる可能性を示唆しており、本研究で甲状腺がん患者の染色体異常頻度について解析することは放射線被ばくの有無だけでなく、基礎疾患や生活習慣といった各交絡因子の影響について探る上でも非常に重要な研究である。今後は解析患者数を増やし、交絡因子の影響の程度について検討を進めていく予定である。



図：染色体ペインティングによる転座解析像
正常メタフェーズ（左図、１番：赤、２番：緑、４番：黄）と転座像（右図赤矢印、２番染色体と４番染色体の相互転座）

今後の展望

解析患者数を目標に向けて増やす。

また、福島県立医科大学の学生（20–24 歳）を福島県出身と県外出身に分け同様の方法を用いて転座型染色体の形成数の解析による生物学的線量評価を行う。これにより福島県の甲状腺がん患者と非甲状腺がん患者、および福島県内と県外出身の健康な同年代の人の転座型染色体の形成数を比較することで甲状腺がんの発症が放射線被ばくの影響か検証できる。

発表論文

該当なし

学会発表

該当なし

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

該当なし

ゲノム編集法を用いた放射線感受性細胞の作製と解析

研究組織

拠点機関研究者：松浦　伸也　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
川上　秀史　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
宮本　達雄　（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）
吉浦　孝一郎（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究目的

放射線感受性には遺伝的な個人差があることが知られている。これまでに拠点機関研究者らは、ゲノム編集法を用いてヒト培養細胞に標的遺伝子変異・多型を導入して、放射線照射したゲノム編集細胞の放射線感受性についてサイトスキャニング顕微鏡を用いた微小核法により放射線感受性を評価してきた。今回はさらに、ゲノム編集法を用いてモデルマウスを作成し、標的遺伝子変異・多型の放射線発がん感受性における役割を直接証明する計画を立てた。

研究実施内容

1）ゲノム編集法を用いた NBS1 遺伝子 I171V 多型のモデル細胞の作成

ヒト集団には放射線感受性の遺伝的個人差が存在しており、DNA 修復遺伝子上の多型がその素因であることが示唆される。これを実証するには、候補配列をもつヒトに由来する細胞の放射線感受性を測定することが有用である。しかし、放射線感受性は生活習慣などの交絡因子に加えてヒト集団の多様な遺伝的背景の影響をうけるため、放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の同定は困難である。これまでに、研究代表者らは、遺伝的背景が均一なヒト培養細胞株におけるゲノム編集技術を駆使して、放射線高感受性遺伝病の毛細血管拡張性運動失調症（A-T）の原因遺伝子 ATM のヘテロ遺伝子変異が、放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の一つであることを報告してきた。

今回、放射線感受性個人を規定する新たな遺伝素因を探索する目的で、放射線感受性が高いヒトが集積する傾向にある卵巣がん患者 52 名の放射線照射後の微小核形成頻度の検討と全エクソーム解析を行った。その結果、ナイミーヘン症候群の原因遺伝子である NBS1 の I171V 多型を同定した。放射線高感受性遺伝病ナイミーヘン症候群（NBS）の原因遺伝子である *NBS1* 遺伝子の c.511A> G: p.I171V 多型のホモ接合体は、NBS に特徴的な小頭症や免疫不全を認めないが、再生不良性貧血を発症する（*Hum Genet* 2004）。また、I171V ヘテロ接合体は、乳がんなどの悪性腫瘍のリスクを増加させることが知られており、放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の一つであることが示唆される。しかしながら、放射線感受性に対する影響については十分に調べられていない。そこで、CRISPR/Cas9 システムと 1 本鎖 DNA を用いて NBS1 I171V 多型ノックイン HCT116 細胞株を樹立した。NBS1 I171V 多型ノックイン細胞は、放射線照射後の微小核形成がコントロール（親株）細胞に比べて有意に亢進していることが明らかとなった。この結果から本多型が放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の一つであることが示唆された。

2）ゲノム編集法を用いた NBS1 遺伝子 I171V ノックインマウスの作製

本研究ではさらに、1 本鎖 DNA（ssODN）と Cas9 RNP 複合体を用いて、NBS1 I171V ノックインマウスの作製を試みた。ssODN には Cas9 による DSB 部位より 15 塩基上流に位置する I171V 変異に加えて、DSB 部位より 15 塩基下流に遺伝子型判定を簡便にする目的のサイレント変異を搭載した。エレクトロポレーション法を用いて ssODN と Cas9 RNP 複合体を導入した受精卵から発生した 49 匹の F0 世代マウスのうち、4 匹（8.2%）で NBS1 I171V とサイレント変異の両方がノックインされた。興味深いことに、NBS1 I171V またはサイレント変異の一方のみがノックインされた個体は、それぞれ 16 匹（32.7%）と 2 匹（4.1%）であり、NBS1 I171V が優先的にノックインされる傾向が確認された。本結果は、ssODN を介したノックインが Synthesis-Dependent-Strand Annealing に依存することが示唆された。現在、NBS1 I171V ホモ接合体マウスを得るための交配を進めている。

今後の展望

今回、ゲノム編集法を用いてNBS1 I171V多型ノックインヒト培養細胞株を樹立するとともに、同多型を導入したモデルマウスの作製を進めている。ヒト培養モデル細胞とモデルマウスの結果を同時に比較することで、放射線発がん感受性がより詳細に解析可能と期待される。ゲノム編集法を用いた放射線感受性の個人差研究を発展させて、個人の発がんリスク推定の検査法の開発・実用化に結びつけていきたい。

発表論文

1）Inoko A, Yano T, Miyamoto T, Matsuura S, Kiyono T, Goshima N, Inagaki M, Hayashi Y. Albatross/FBF1 contributes to both centriole duplication and centrosome separation. Genes Cells. 2018 Dec;23(12):1023-1042. doi: 10.1111/gtc.12648. Epub 2018 Nov 13.

2）Miyamoto T, Akutsu SN, Tauchi H, Kudo Y, Tashiro S, Yamamoto T, Matsuura S. Exploration of genetic basis underlying individual differences in radiosensitivity within human populations using genome editing technology. J Radiat Res. 2018 Apr 1;59(suppl_2): ii75-ii82. doi: 10.1093/jrr/rry007. Review.

代表的な学会発表

国内学会発表

1）宮本達雄，冨岡啓太，阿久津シルビア夏子，山本卓，田内広，松浦伸也　ゲノム編集技術を用いたナイミーヘン症候群原因遺伝子NBS1 I171V多型ノックインマウスの作製　第41回日本分子生物学会年会（横浜）2018年11月28～30日

2）宮本達雄，阿久津シルビア夏子，田内広，松浦伸也　ゲノム編集技術を用いたNBS1 I171V多型ノックインマウスの作製　第61回日本放射線影響学会（長崎）2018年11月7～9日

3）Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura. Experimental strategies for the chromosome therapy in Down syndrome cell.　第61回日本放射線影響学会（長崎）2018年11月7～9日

4）宮本達雄，阿久津シルビア夏子，松浦伸也　ヒト培養細胞におけるゲノム編集を用いた遺伝性小頭症の病因・病態解明　第63回日本人類遺伝学会（横浜）2019年10月10～13日

5）Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura. Experimental trials for the chromosome aneuploidy correction in Down syndrome cell lines.　第59回原子爆弾後障害研究会（長崎）2018年6月3日

6）松浦伸也，Silvia Natsuko Akutsu，大橋博文，宮本達雄　ヒト培養細胞の染色体数維持機構に関する研究　第3回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス（長崎）2019年6月2日

7）宮本達雄，Silvia Natsuko Akutsu，田中貴雄，山本卓，松浦伸也　Synthesis Dependent Strand Annealingに依存したssODNノックインの可能性について：ssODN導入マウス作製からの知見　第3回日本ゲノム編集学会（広島）2018年6月18～20日

8）Silvia Natsuko Akutsu，宮本達雄，大橋博文，松浦伸也　Development of chromosomal Therapies to rescue trisomy 21 to normal karyotype　第43回中国地区放射線影響研究会（広島）2018年7月31日

9）宮本達雄，冨岡啓太，阿久津シルビア夏子，松浦伸也　放射線に対する強さ・弱さの個人差を決める遺伝子変化の探索　第3回ふくしま県民公開大学（福島）2019年2月23日

国際学会発表

1）Tatsuo Miyamoto, Keita Tomioka, Silvia Natsuko Akutsu, Hiroshi Tauchi, Shinya Matsuura. Generation of NBS1 I171V knock-in mice using genome editing technology. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Fukushima) 13-14 January, 2019

2）Haruki Nagashima, Kazuki Hosoe, Kumiko Shiraishi, Saori Ohkawa, Yuki Hayashi, Yuki Sakamoto, Kenshi Komatsu, Shinya Matsuura, Hiroshi Tauchi. Analysis of somatic mutations induced by low-dose X-ray by using a

hypersensitive system. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Fukushima) 13-14 January, 2019

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

1）宮本達雄准教授が，広島大学の「平成 30 年度 DR（Distinguished Researcher）」（特に優れた研究を行う若手教員）に認定された.

Mn-56 低線量内部被曝の病理組織学的解析と障害メカニズムの解析

研究組織

拠点機関研究者：藤本　成明（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）
中島　正洋（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
七條　和子（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）
協　　力　　者：星　正治　（広島大学平和科学研究センター：名誉教授）
高辻　俊之（長崎大学環境科学部：教授）

研究目的

原爆放射線影響の解析には、原爆からの直接放射線の作用のみならず原爆後の残留放射性物質による影響を把握する必要があるが、十分な研究が行われていない。一般には、残留放射性物質からの外部被ばく線量が考慮され、その生物影響は非常に小さいとされてきた。しかし、放射線影響の爆心地からの距離依存性に明確でない部分がある点や、原爆投下後の風の影響があった点などは、放射線微粒子等の残留放射線影響を示唆するものである。これは、広島・長崎の被爆者およびソビエト連邦時代のセミパラチンスク（現カザフスタン・セメイ市）などの核実験による被爆者への影響評価にとって重要であるばかりか、核種の違いはあるにせよ、福島第一などの原発事故後に見いだされた放射性微粒子による生物影響の理解にとっても重要な課題である。我々は、広島・長崎原爆の中性子線により土埃中で多量に生成したと考えられる放射性マンガン微粒子による被爆影響に着目し、中性子線照射により生成した $^{56}MnO_2$(Mn-56)微粒子をラットに曝露する内部被曝実験を行い、低線量被曝にもかかわらず、肺において病理組織学的な障害が生じることを見いだした。本年度は、この Mn-56 微粒子による低線量内部被曝の生物影響とその障害メカニズムの解明ため、昨年度に引き続き病理学的検索と、より詳細な遺伝子発現解析を進めた。

研究実施内容

ラットへの Mn-56 微粒子曝露

Mn-56 放射性微粒子の生成と動物への曝露は、カザフスタン国立核センターの Baikal-1 原子炉およびその放射線管理区域内施設において行った。Wistar ラットを用いた実験は、セメイ医科大動物実験倫理委員会の承認を得て倫理規則に則り実施した。

熱中性子フルエンス 8×10^{14}（Mn56-L）および 1.6×10^{15} n/cm^2（Mn56-H）により 100mg の MnO_2 を放射化して得た Mn-56 微粒子を、10 週齢の雄 Wistar ラットへ 1 時間曝露した。内部被曝による被曝吸収線量推定値を図 1 に示す、Mn56-H では全身で 0.14 Gy、消化管で 1Gy 以上、肺で 0.11 Gy、他の臓器ではそれ以下であった。対照群として無処置群と非放射性 MnO_2 曝露群を設定した。また比較のため、^{60}Co-γ 外部照射群（2 Gy）をおいた。

Organs	Mn56L D (mGy)	Mn56H D (mGy)
Liver	5 ± 1.3	11 ± 2.7
Heart	6 ± 1.4	14 ± 3.6
Kidney	8 ± 1.8	12 ± 2.8
Trachea	10 ± 2.1	16 ± 3.8
Lung	51 ± 11	110 ± 23
Tongue	18 ± 4.5	43 ± 12
Esophagus	12 ± 3.3	30 ± 6.9
Stomach	220 ± 58	330 ± 76
Small intestine	580 ± 140	1480 ± 370
Eyes	31 ± 7.7	40 ± 10
Skin	86 ± 20	95 ± 20
Whole body	91 ± 26	140 ± 30

図 1．Mn-56 曝露による各臓器の内部被ばく線量

病理学的解析

Mn-56 微粒子に曝露後 6 時間 3、14、60、180 日後のラットの肺臓組織の病理像を H&E 染色標本を用いて検討した。Mn-56 群では気腫、出血、炎症が 6 時間から 180 日後まで引き続き認められた。それは、特に Mn-56H 群で顕著に認められ、文献的に報告されている放射線性の肺線維化は認められなかった。これらの所見は、60Co-γ 外部照射群と対照群では認められなかった。

Score 化すると High レベルの出血、気腫、炎症細胞浸潤が Mn-56 群 3 日目でみられ、60 日後にはやや low レベルであったが、180 日後には再燃し High レベルを示した。高度の炎症細胞浸潤と肺炎、無気肺、肉芽腫、高度の出血など重篤な所見が認められた。一方、60Co-γ2 Gy 外部照射群ではこれらの所見は全く認められなかった。

以上の結果は、内部被ばく 0.11Gy 照射 Mn-56 群の肺障害が外部被ばくに比べてはるかに重篤で、更に外部照射とは異なった障害機序が存在することを示唆した。これらの内部被ばくの急性期障害性、晩期障害性の結果は、低線量被曝影響に関しての重要な知見であった。

遺伝子発現解析

肺が高線量の放射線被ばくを受けると繊維化に至ることはヒトでも齧歯類でもよく知られる。この繊維化障害は肺への被ばくが関与する放射線治療の線量限界を決める因子になっており注目されてきた。cDNA マイクロアレイ解析等により、放射線肺障害に関わる遺伝子発現の変化が同定されおり、特に TGFβ-Smad 系の関与が指摘されてきた。これまでの我々の検討でも、Mn-56 曝露群で Smad7 の発現上昇が示唆された。今回、繊維化に直接つながるエンドポイントである type I collagen（Col-I）、Prosurfactant Protein C（pro-SP-c）の変化を、照射後 180 日目まで観察したが、有意な変化は観察されなかった（図 2）。このことは、Mn-56 による障害性は、高線量外部被ばくでみられる放射線肺炎―繊維化といった変化とは異なっていることを示唆した。

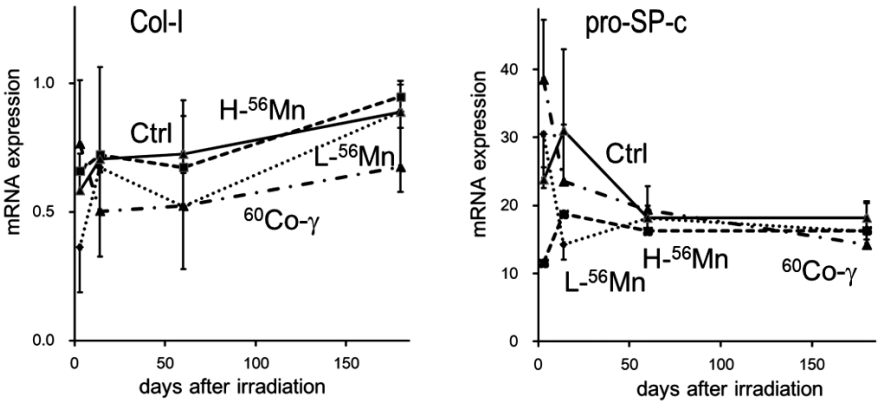


図 2．Mn-56 被ばく後のラット肺での type I collagen（Col-I）、Prosurfactant protein C（pro-SP-c）の mRNA 発現変化

放射線影響を受ける肺の遺伝子発現指標として、アクアポリン遺伝子（AQP）が報告されてきた。アクアポリンは、水選択性のチャンネルタンパク質であり、全身性に発現しているが、肺では、AQP1 が毛管内皮に、AQP5 は肺胞上皮に局在しており、肺の構造維持に重要であると考えられている。ラット肺での高線量被ばく実験で、AQP1 遺伝子発現の低下、AQP5 遺伝子の発現上昇する、また、アデノウイルス感染後のマウス肺では、両遺伝子発現が低下するなど、病理的変化との関連性が報告されている。Mn-56 曝露後の肺では、AQP1 の一時的な上昇が観察された。一方で AQP5 は有意な上昇が曝露後 3 日目で明らかで 60 日目までも継続していた（図 3）。病理学的変化との関連性は必ずしも明確でないが、主として肺胞上皮で発現する AQP5 の発現が長期に変化したことは、Mn-56 内部被ばく影響が比較的長期に続くことを示唆した。

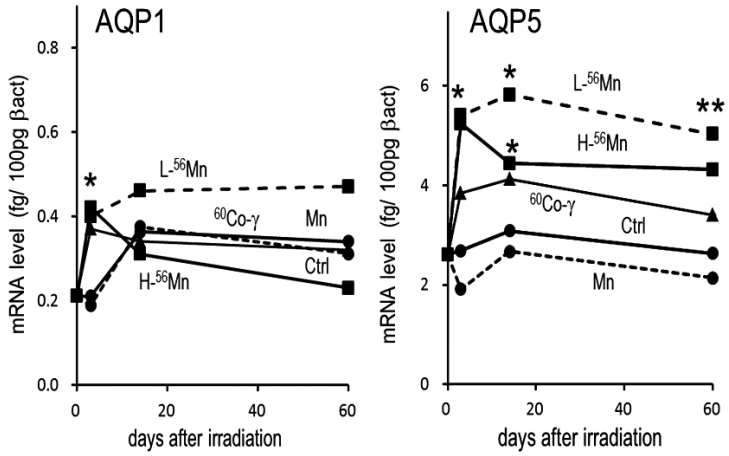


図３．Mn-56 被ばく後のラット肺での aquaporin（AQP）1 および 5 の mRNA 発現変化

今後の展望

病理学的解析

被曝吸収線量推定値を考慮すると、内部被ばくによる肺障害が外部被ばくに比べてはるかに重篤であったので、文献的に報告されている放射線性の肺障害とは異なった障害進展機序を解明する。特に DNA 損傷マーカー（アポトーシス細胞）の発現、DNA 損傷修復タンパクなどの発現解析と関連して詳細な病理組織学的検討を行う。

遺伝子発現解析

放射線応答性の遺伝子発現変化については、肝臓や精巣等に対しても、放射線被ばく指標としての遺伝子発現変化、さらに、その障害性に関わる指標として遺伝子発現変化がこれまで報告されている。Mn-56 内部被ばくを受けた材料についても、これら他臓器での遺伝子発現に与える影響を検討し、臓器ごとに異なる内部被ばく線量との関係を明らかにしたい。

発表論文

1）Fujimoto N, Kitamura S, Uramaru N, Miyagawa S, Iguchi T: Identification of hepatic thyroid hormone-responsive genes in neonatal rats: Potential targets for thyroid hormone-disrupting chemicals. Toxicol Lett 286:48-53, 2018.

2）Watanabe Y, Emori C, Uramaru U, Fujimoto N, Kitamura S: Study of metabolic activation of the UV-filter octyl methoxycinnamate for endocrine-disrupting activity Fundam Toxicol Sci 5, 185-193, 2018.

3）Shichijo K, Takatsuji T, Fukumoto M, Nakashima M, Matsuyama M, Sekine I： Autoradiographic analysis of internal plutonium radiation exposure in Nagasaki atomic bomb victims. Heliyon 4 e00666. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00666

4）Ihara M. Ashizawa K, Shichijo K. Kudo T: Expression of the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit is associated with the radiosensitivity of human thyroid cancer cell lines. J Rad Res 1-7 DOI: 10.1093/jrr/rry097, 2018

5）Uzbekov D, Shichijo K, Shabdarbaeva D, Sayakenov N, Chaizhunusova N, Zhakipova A, Uzbekova S, Saporov R, Ruslanova B, Apbasova M. Comparison of p53 protein in the pulmonary tissue of rats exposed to internal and external radiation. Sci Healthcare 20, 70-80, 2018.

6）Matsuda K, Kawasaki T, Akazawa Y, Hasegawa Y, Kondo H, Suzuki K, Iseki M, Nakashima M: Expression pattern of p53-binding protein 1 as a new molecular indicator of genomic instability in bladder urothelial carcinoma. Sci Rep 8: 15477. DOI: 10.1038/s41598-018-33761-9, 2018.

7）Otsubo R, Mussazhanova Z, Akazawa Y, Sato A, Matsuda K, Matsumoto M, Yano H, Matsuse M, Mitsutake N, Ando T, Niino D, Nagayasu T, Nakashima M: Sporadic pediatric papillary thyroid carcinoma harboring the ETV6/NTRK3 fusion oncogene in a 7-year-old Japanese girl: a case report and review of literature. J Ped Endo Met 31:

461-467, 2018.
8）Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, Kitawaki J: Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. Rep Med Biol 17: 125-133, 2018.
9）Takada N, Mussazhanova Z, Hirokawa M, Nakashima M, Miyauchi A: Immunohistochemical and molecular analyses focusing on mesenchymal cells in papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis. Pathobiology DOI: 10.1159/000492117, 2018.
10）Shimamura M, Shibusawa N, Kurashige T, Mussazhanova Z, Matsuzaki H, Nakashima M, Yamada M, Nagayama Y: Mouse models of sporadic thyroid cancer derived from BRAFV600E alone or in combination with PTEN haploinsufficiency under physiologic TSH levels. PLoS One 13: e0201365, 2018.

代表的な学会発表

1）大坪竜太，稲益英子，松本　恵，矢野　洋，中島正洋，永安　武，VAN DE VELED C.j.h: Image- guided surgery の実現に向けた HER2 陽性乳癌における Trastuzumab, Pertuzumab を用いた免疫染色の発現解析．第 118 回日本外科学会定期学術集会．東京，2018.04
2）黒濵大和：甲状腺腫瘍．第 363 回九州沖縄スライドコンファレンス 福岡，2018.05
3）Inamasu E, Tsuchiya T, Matsuda K, Sakaguchi K, Kajiwara F, Tomoshige T, Sato A, Fukuda A, Matsumoto K, Miyazaki T, Hatachi G, Doi T, Nakashima M, Nagayasu T: Sulfoquinovosyl- acylpropandiol is a novel radiosensitizer in a malignant mesothelioma mouse model. 第 41 回日本基礎老化学会大会．東京，2018.05
4）蔵重智美，松山睦美，中島正洋，嶋村美加，永山雄二：マウス甲状腺におけるオートファジーの役割．第 3 回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス．長崎，2018.06.
5）Mussazhanova Z, Rogounovitvh T, Saenko V, Krykpayeva A, Espenbetova M, Matsuda K, Yamashita S, Nakashima M: SNP association with risk for sporadic papillary thyroid carcinoma in Kazakh population: association with clinicopathological pattern and SNP-SNP interactions. 第 3 回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス．長崎，2018.06
6）松山睦美，七條和子，土屋　誉，米田純也，近藤久義，松田勝也，三浦史郎，関根一郎，中島正洋：アミノ酸混合物シスチン・テアニンの放射線防護効果：前投与のよる急性小腸・骨髄障害と長期生存率への影響．第 59 回原子爆弾後障害研究会，長崎，2018.06
7）藤本成明，松山睦美，中島正洋：新生仔ラット甲状腺の電離放射線への感受性．第 59 回後障害研究会，長崎，2018.06
8）松田勝也，川崎辰彦，赤澤祐子，近藤久義，井関充及，中島正洋：尿路上皮腫瘍での DNA 損傷応答分子 53BP1 発現プロファイリング：異型度に関連したゲノム不安定性と DNA 損傷応答．第 107 回日本病理学会総会．北海道，2018.06.
9）黒部由佳，新井英之，梅根隆介，村谷良昭，西浦義博，岩田隆寿，青木大勇，西村直樹，島峯良輔，中島正洋，久野　敏，西野友哉：慢性腎不全増悪を契機にミトコンドリア病と診断し，血液透析を導入した一例．第 63 回日本透析医学会学術集会・総会．兵庫，2018.06.
10）黒濵大和，佐藤綾子，佐藤伸也，山下弘幸，覚道健一，中島正洋：嚢胞変性の目立つ被包型充実性濾胞上皮性腫瘍の 1 例．第 6 回日本甲状腺病理学会総会．東京，2018.07
11）佐藤綾子，黒濵大和，新藤久和，佐藤伸也，山下弘幸，覚道健一，永安　武，中島正洋：Basedow 病を背景に発生した乳頭癌洋の核所見を有する多発結節性病変．第 6 回日本甲状腺病理学会総会．東京，2018.07.
12）門松立樹，藤川敬太，松尾江美，松本浩平，内田智久，岡本百々子，川尻信也，中島正洋，越野繭子，大島孝一，溝上明成，川上　純：鼻中隔穿孔を契機にメトトレキサート関連リンパ増殖疾患が判明した関節リウマチの 1 例．第 56 回九州リウマチ学会．佐賀，2018.09
13）Mussazhanova Z, Kurohama H, Kurashige T, Ito M, Nagayama Y, Nakashima M: A consistent loss of Mieap expression in oncocytic follicular tumors of the thyroid: associated with epigenetic regulation. 第 22 回日本臨床内

分泌病理学会学術総会，徳島，2018.09.

14）Shichijo K, Matsuyama M, Kondo H, Tuchiya T, Yoneda J, Matsuda K, Miura S, Sekine I, Nakashima M: Protective effects of amino acids cystine cystine and theanine against radiation injury colon. 日本放射線影響学会第61回大会，長崎，2018.11

15）藤本成明，松山睦美，中島正洋：新生仔期での甲状腺被曝で特異的に誘発される甲状腺病変，第35回日本毒性病理学会学術集，東京，2019.01

16）Kazuko Shichijo, Mutsumi Matsuyama, Takashi Tsuchiya, Junya Yoneda, Hisayoshi Kondo, Katsuya Matsuda, Shiro Miura, Ichiro Sekine and Masahiro Nakashima. Protective effects of amino acid mixture cystine and theanine: Effects on acute radiation injury of colon. The 3rd International Symposium of the network-type joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Fukushima, 2019.01

17）Fujimoto N: Pathology and gene expression changes in the lung of rats exposed to 56MnO2 powder. 22nd Hiroshima International Symposium: International Research Meeting for Studies of Biological Effects of Radioactive Macroparticles in Kazakh, Russia and Japan, Hiroshima, 2019.02

18）Sato A, Matsuda K, Otsubo R, Yano H, Hirokawa M, Nakashima M, Nagayasu T: Immunofluorescence analysis for 53BP1 nuclear foci in thyroid cytology: possibility for preoperative diagnosis of follicular tumors. The 64th Annual congress of International College of surgeons Japan section, Nagasaki, 2019.02

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

中島正洋：「甲状腺濾胞がん」内分泌腫瘍　甲状腺腫瘍・副腎（癌診療指針のための病理診断プラクティス）長沼　廣，笹野公伸，青笹克之編集（中山書店）127-135，2018.07.

放射線照射後のヒト細胞における DNA 二本鎖切断の正確な修復経路を選択するメカニズムの解明

研究組織

拠点機関研究者：山内　基弘（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）
堀越　保則（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究目的

放射線によってできる最も重大な DNA 損傷は DNA 二本鎖切断（DSB）であり、DSB の修復エラーは確定的影響や確率的影響の発生につながる。DSB の修復経路は複数存在するが、そのうち最も正確な経路は無傷の姉妹染色分体の DNA 配列を利用する相同組換え修復（Homologous recombination、略して HR）である。HR ではまず、DSB 末端を 5’－3’ 方向に削る Resection が行われる。この Resection は Microhomology-mediated end-joining（MMEJ）や Single-strand annealing（SSA）などの不正確な修復経路でも行われるが、これら Resection-dependent な修復経路の中でどのようなメカニズムで HR が選択されているのかは明らかではない。MMEJ や SSA と比べ、HR ではより長い single-strand DNA（ssDNA）が必要であるため、高い Resection 活性が HR 選択に重要であると考えられる。また Resection によってできた ssDNA には RPA 蛋白質が結合するが、それが RAD51 蛋白質に置き換わるかどうかも HR 選択に極めて重要である。そこで本研究では Resection および RAD51 蛋白質の ssDNA への集積を促進する因子を同定することを目的とした。

研究実施内容

（山内）

Resection を促進する因子の探索は山内が担当した。2012 年に Steve Elledge が行った新規 HR 因子のスクリーニングにより、多数のスプライシング因子が HR に関与することが示された。そこでスプライシング因子の Resection への影響を調べた。スプライシング因子としてはスプライソソームの形成に重要な SART1 に着目した。2 Gy ガンマ線照射後の G2 期における Resection を RPA フォーカスの数を指標として調べたところ、SART1 を siRNA でノックダウンした場合、ノックダウンしていない場合と比べて RPA フォーカスの数が有意に減少した。これは SART1 が Resection を促進していることを示唆する。Resection を促進することが知られている因子に BRCA1 があるが、SART1 と BRCA1 の interaction を免疫沈降により調べたところ、SART1 と BRCA1 はガンマ線を照射したサンプルでも照射していないサンプルでも同様に結合していることが分かった（図 1）。これは SART1 と BRCA1 が DNA 損傷が起こる前から constitutive に結合していることを意味する。SART1 のシングルノックダウン細胞と BRCA1 のシングルノックダウン細胞ではガンマ線照射後の RPA フォーカス数がコントロールと比べて同程度減少し、SART1 と BRCA1 を両方ノックダウンしてもそれぞれの因子のシングルノックダウンと比べて RPA フォーカスの減少の程度に差が見られなかったことから、SART1 と BRCA1 は Resection を協調的に促進していることが示唆された。

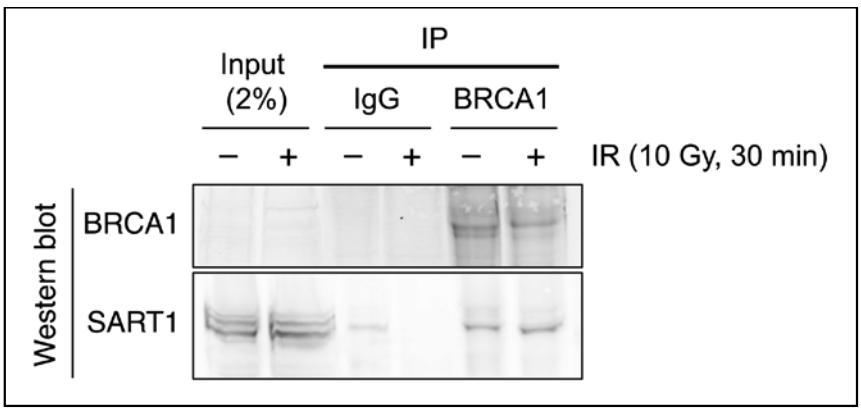


図 1　SART1 と BRCA1 の interaction

（堀越）

RAD51 蛋白質の ssDNA への集積を促進する因子の探索は堀越が担当した。DNA 二本鎖切断の修復経路選択と核内高次構造の関連を検証した。本研究では第一段階として、相同組換え修復機構において DNA 二本鎖切断部位近傍に形成される RAD51 核内フォーカスに着目した。核内を DAPI の輝度によって分類する超解像度顕微鏡画像解析法（Schmid et al., 2017）を用いて検証したところ、RAD51 核内フォーカスは、比較的クロマチンが凝縮した領域に形成される傾向があることを見出した。

今後の展望

（山内）

SART1 と BRCA1 が Resection を協調的に促進していることが分かったので、両蛋白質がどのようなメカニズムで Resection を促進しているのかを解明したい。具体的には以下のことを計画している。

（1）SART1 と BRCA1 の interaction の際のお互いの binding site の同定

（2）SART1 が DSB 部位に集積するかどうか、また集積するなら集積の BRCA1 への依存性

（3）SART1、BRCA1 と Resection 阻害因子 53BP1/RIF1 の関係

（堀越）

今後は 53BP1 を筆頭とした非相同末端結合修復機構の因子や、NBS1・MRE11 などの他の相同組換え修復因子の核内フォーカスにおいても同様の解析を進めていき、DNA 二本鎖切断の修復経路選択と核構造の関連の理解を深化させたい。

発表論文

1．Hagiwara Y, Oike T, Niimi A, Yamauchi M, Sato H, Limsirichaikul S, Held KD, Nakano T, Shibata A. Clustered DNA double-strand break formation and the repair pathway following heavy-ion irradiation. J Radiat Res. 60: 69-79, 2019

2．Yasuhara T, Kato R, Hagiwara Y, Shiotani B, Yamauchi M, Nakada S, Shibata A, Miyagawa K. Human Rad52 Promotes XPG-Mediated R-loop Processing to Initiate Transcription-Associated Homologous Recombination Repair. Cell 175: 558-570, 2018

3．Hagiwara Y, Sato H, Permata TBM, Niimi A, Yamauchi M, Oike T, Nakano T, Shibata A. Analysis of programmed death-ligand 1 expression in primary normal human dermal fibroblasts after DNA damage. Hum Immunol. 79: 627-631, 2018

4．Sun J, Shi L, Kinomura A, Fukuto A, Horikoshi Y, Oma Y, Harata M, Ikura M, Ikura T, Kanaar R, Tashiro S, Distinct roles of ATM and ATR in the regulation of ARP8 phosphorylation to prevent chromosome translocations. Elife, 2018 May.

学会発表

1．Motohiro Yamauchi, Yuki Soejima, Miyako Hirakawa, Keiko Tsujita, Moe Moe Han, Shota Kakita, Atsushi Shibata, Takaaki Yasuhara, Keiji Suzuki, Naoki Matsuda. Roles of pre-mRNA splicing factor SART1 in homologous recombination repair of DNA double-strand breaks. The 2nd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science 2018 年 2 月 3 日，4 日　長崎

2．山内基弘，柴田淳史，安原崇哲，萩原慶彦，平川美弥子，ハンムームー，鈴木啓司，松田尚樹，DNA 二本鎖切断の相同組換え修復における BRCA1 とスプライシング因子 SART1 の関係，日本放射線影響学会第 61 回大会，2018 年 11 月 8 日，長崎

3．山内基弘，西弘大，三浦美和，福田直子，工藤崇，松田尚樹，放射線健康リスク科学教育における生命科学研究サンプルの利用，日本放射線安全管理学会，第 17 回学術大会，2018 年 12 月 7 日，名古屋

4．Motohiro Yamauchi, Atsushi Shibata, Takaaki Yasuhara, Yoshihiko Hagiwara, Miyako Hirakawa, Aizhan

Shakayeva, Moe Moe Han, Keiji Suzuki, Naoki Matsuda. Pre-mRNA splicing factor SART1 facilitates homologous recombination repair by recruiting BRCA1 to DNA double-strand breaks. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. 2019年1月13日，14日，福島

5．Aizhan Shakayeva, Motohiro Yamauchi, Miyako Hirakawa, Naoki Matsuda.
The role of splicing factor SART1 in DNA double-strand break repair by homologous recombination. The 14th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring 2018年12月8，9日，大洗

6．堀越 保則，福戸 敦彦，孫 継英，時 林，田代 聡，ゲノム損傷依存的RAD51核内フォーカス形成の制御機構，第59回原子爆弾後障害研究会，2018年6月

7．堀越 保則，島 弘季，孫 継英，小林 航，松田 俊，木野村 愛子，落合 博，時 林，福戸 敦彦，松田 知成，胡桃坂 仁志，井倉 毅，楯 真一，五十嵐 和彦，田代 聡，相同組換え修復時の相同的対合は特徴的な核内区画で起こる，第41回日本分子生物学会年会，2018年11月

8．堀越 保則，放射線生物学とバイオイメージング，第十回「光塾」，2018年12月

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

1．Aizhan Shakayeva, Motohiro Yamauchi, Miyako Hirakawa, Naoki Matsuda.
The role of splicing factor SART1 in DNA double-strand break repair by homologous recombination. The 14th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring 2018年12月8，9日，大洗
最優秀ポスター発表賞

2．堀越 保則，平成30年度国内ジャーナリスト研修「ヒロシマ講座」原爆放射線医科学研究所 施設見学，講師

正常 B リンパ球由来 iPS 細胞を用いた多発性骨髄腫の腫瘍起源異常 B リンパ球の解明

研究組織

拠点機関研究者：津山　尚宏　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）
神谷　研二　（広島大学原爆放射線医科学研究所：特任教授）
笹谷　めぐみ（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究目的

多発性骨髄腫（MM）は、成熟 B リンパ球において免疫グロブリン H 鎖（IgH）遺伝子の座位する 14 番染色体を中心とした染色体相互転座が腫瘍化の原因とされる。この染色体転座が誘導されるためには放射線障害等による染色体切断が起こることが必要であるが、原爆被爆者の疫学調査では MM や悪性リンパ腫発症の増加は認められていない。したがって成熟 B リンパ球の腫瘍化の原因となる染色体異常を来す機序を解明したい。我々は正常なリンパ節の B リンパ球から iPS 細胞（BiPSC）を樹立したが、この細胞は tet-off システムで活性化誘導シチジンデアミナーゼ（AID）の発現誘導が可能であり（BiPSC-AID）、またこれらの iPS 細胞は成熟 B リンパ球と同様の IgH 遺伝子再構成を持ち、ストローマ細胞との共培養で CD34+/CD38- の造血前駆細胞（HPC）に分化する（Scientific Rep, 2017）。またこの HPC は免疫不全（NRG）マウス骨髄へ移植 4 ヶ月後も $CD34^{+}$ 細胞として存続していた。さらに我々は染色体転座 t（11;14）を誘導するために CRISPR/Cas9 によるゲノム編集システムを開発した。また、p53 遺伝子の座位する染色体 17p の欠失は MM の病勢の進行に関係するため、p53 欠失を持つ BiPSC を作製した。これらの細胞とシステムを用いて、MM の腫瘍化の起源となる異常 B リンパ球は、成熟 B リンパ球が再プログラミングによって形質変化し、IgH 遺伝子の座位する 14 番染色体と他の染色体が相互転座した細胞であることを証明することを目的とする。

研究実施内容

（1）実験仮説：MM は成熟 B リンパ球が再プログラミングによって形質変化し、IgH 遺伝子の座位する 14 番染色体と他の染色体が相互転座した細胞である（Fig. 1）。

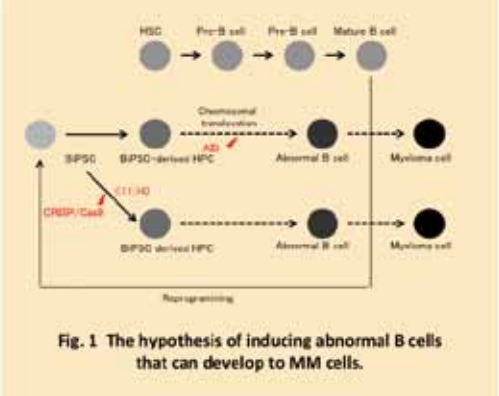


Fig. 1 The hypothesis of inducing abnormal B cells that can develop to MM cells.

（2）正常 B リンパ球から iPS 細胞（BiPSC）を樹立（BiPSC13 & BiPSC-AID, MIB2-6 & MIB2-6-AID）：この細胞は tet-off システムで活性化誘導シチジンデアミナーゼ（AID）の発現誘導が可能であり（BiPSC-AID）、またこれらの iPS 細胞は成熟 B リンパ球と同様の IgH 遺伝子再構成を持つ（Fig. 2）。

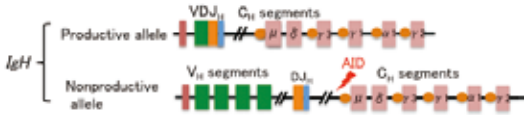


Fig. 2 The rearrangement of IgH gene in MM.

Because of the presence of M protein in MM, nonproductive allele is cleaved and reciprocal chromosomal translocation occurs generally.
In BiPSC13 and MIB2-6, the VDJ region of one allele is rearranged, but somatic hypermutation and class switch were not detected.

（3）Tet-off システムを用いた AID の発現調節
結果（Fig. 3）は論文作成中のため省略。

（4）ストローマ細胞（AGM-S3）との共培養による BiPSC13 の造血前駆細胞への分化（Fig. 4）。

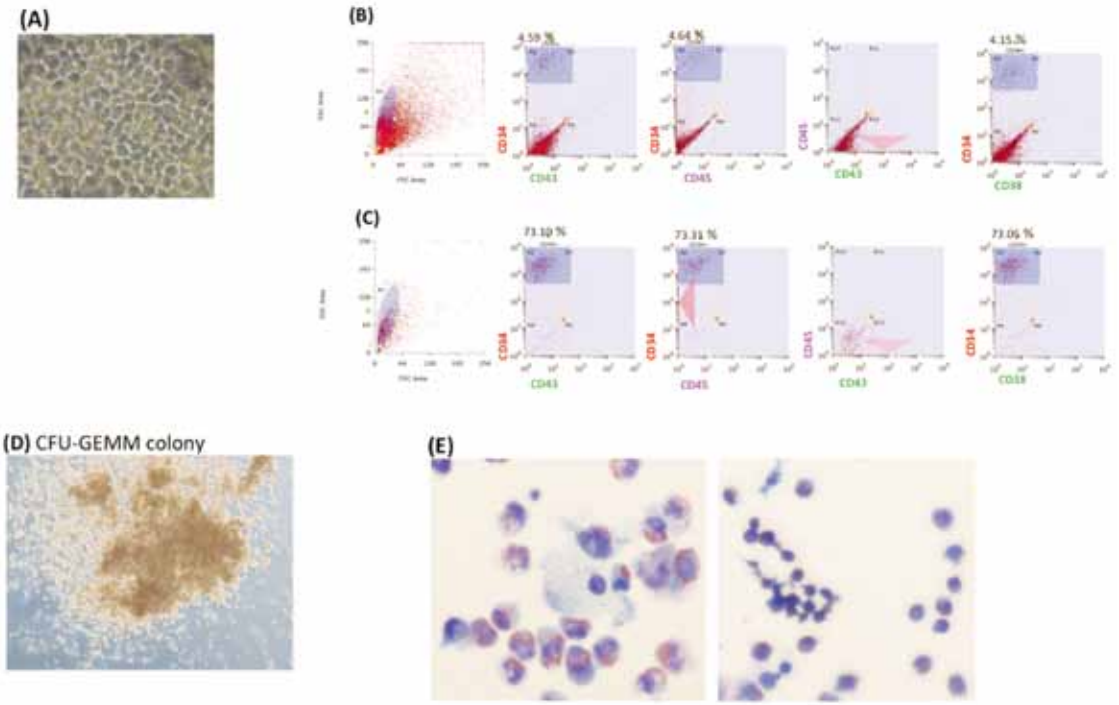


Fig. 4 Differentiation of BiSPC13 by co-culture with AGM-S3

(A) Cobblestone-like cells appeared about 2 weeks after the co-culture of BiPSC13 with AGM-S3.
(B) Flow cytometry analysis before the purification using CD34-microbeads.
(C) Flow cytometry analysis after the purification using CD34-microbeads.
(D) Colony-assay of purified $CD34^+$ cells from BiPSC13.
(E) Differentiation of macrophage, granulocytes, and erythroblasts were confirmed by the cytospined specimen.

(5) 免疫不全マウス（NRG）へ BiPSC13-AID 由来造血前駆細胞移植（Fig. 5）。

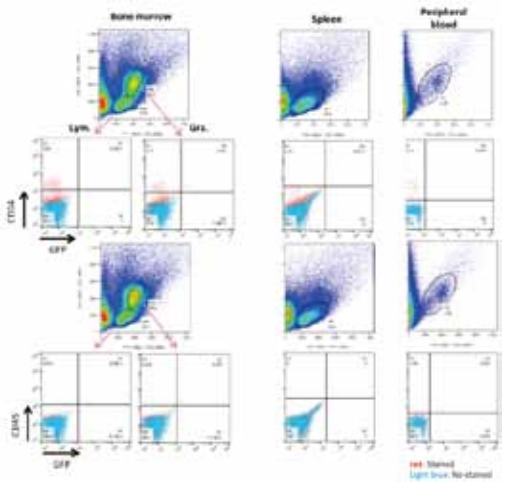


Fig. 5 Transplantation of hematopoietic progenitor cells induced from BiPSC13-AID into NRG mouse.

BiPSC13-AID differentiated into $CD34^+/CD38^-/CD43^-/CD45^-$ hematopoietic progenitor cells (HPCs) by co-culture with stroma cells, 10T1/2 (reported in 2017 Japanese society of hematorogy). We purified $CD34^+$ HPCs and transplanted them into NRG mouse. Four months later, we analyzed bone marrow, spleen, and peripheral blood by flow cytometry.

(6) CRISPR/Cas9 システムを用いた BiPSC13 への染色体転座 t（11;14）誘導
結果（Fig. 6）は論文作成中のため省略。

今後の展望

CRISPR/Cas9 システムを用いた 2 種類の正常 B リンパ球由来 iPS 細胞への染色体転座 t（11;14）の誘導と免疫不全マウスへの移植実験

発表論文

Tsuyama N, Abe Y, Yanagi A, Yanai Y, Sugai M, Katafuchi A, Kawamura F, Kamiya K, Sakai A. Induction of t(11;14) *IgH* enhancer/promoter–*Cyclin D1* gene translocation using CRISPR/Cas9. Oncology Letters. (in press)

学会発表

1．柳亜希，津山尚宏，柳井祐佳里，阿部悠，菅井美咲，太田明伸，シバスンダランカルナン，笹谷めぐみ，神谷研二，花村一朗，池添隆之，小野寺雅史，坂井　晃．Attempt to make abnormal B lymphocytes as myeloma-initiating cells from iPSs. 第 80 回日本血液学会学術集会．大阪府大阪市．2018.10.13.

2．Yanagi A, Tsuyama N, Yanai Y, Abe Y, Sugai M, Ota A, Sivasundaram K, Shigemura T, Sasatani M, Kamiya K, Hanamura I, Ikezoe T, Onodera M, Sakai A. Attempt to prove the existence of abnormal B lymphocyte as myeloma-initiating cells from B cell-derived induced pluripotent stem cells. 60th ASH Annual Meeting. San Diego. USA. 2018.12.1.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

該当なし

染色体異常頻度に影響を与える分子の解析

研究組織

拠点機関研究者：阿部　悠　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助教）
山内　基弘（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究目的

染色体異常の二動原体染色体（Dic）と染色体転座はともに DNA 二本鎖切断（DSB）に由来する染色体異常であり、理論上は１：１の同頻度で形成されるはずである。しかし我々は CT 検査による被ばく影響解析や in vitro 照射実験系で、放射線によって新たに誘発される染色体異常および被ばく以前に形成・蓄積された異常として染色体転座が優位であることを発見し、転座優先的な染色体異常生成機構の存在が示唆されることを見出した。放射線等によって実際に形成される染色体異常頻度に差が認められることは、放射線によって誘発されるがんなどの発症リスクに寄与する可能性がある。そこで Dic と転座の異常頻度差の実態を明らかにするべく染色体転座の形成機構および影響因子について解析を行い、放射線被ばくによる細胞応答や修復、さらにはクロマチンダイナミクス等についての理解を深め、放射線発がんとの関係性について明らかにすることを目的とする。

研究実施内容

A）蛍光タンパクを指標とした染色体異常の迅速検出系の開発

我々は以前、CRISPR/Cas9 により IgH および CCND1 遺伝子を切断し、HEK293 細胞および iPS 細胞株に t（11;14）の人工的転座誘導に成功している（図１）。この系を任意のタイミングで誘導可能な Tet-Off 誘導系に改変し 293 細胞や hTERT 不死化繊維芽細胞などの AAVS1 座位に組み込んで DSB を誘導し、転座 /Dic の生成頻度について PCR および蛍光タンパクによる迅速解析系を作製する（図２）。蛍光タンパク検出系は 11、14 番染色体にそれぞれプロモーターと２色のレポーター（GFP/RFP）を組み込み、Tet-Off による各染色体 DNA 鎖の切断と修復により生じた転座 /Dic の検出系とし、転座 /Dic が生じると GFP（緑）あるいは RFP（赤）が発現する細胞の頻度をフローサイトメトリーにより検出を行う。現在、Tet-Off システムおよび蛍光レポーターの遺伝子カセットをデザインし、導入実験を計画中である。

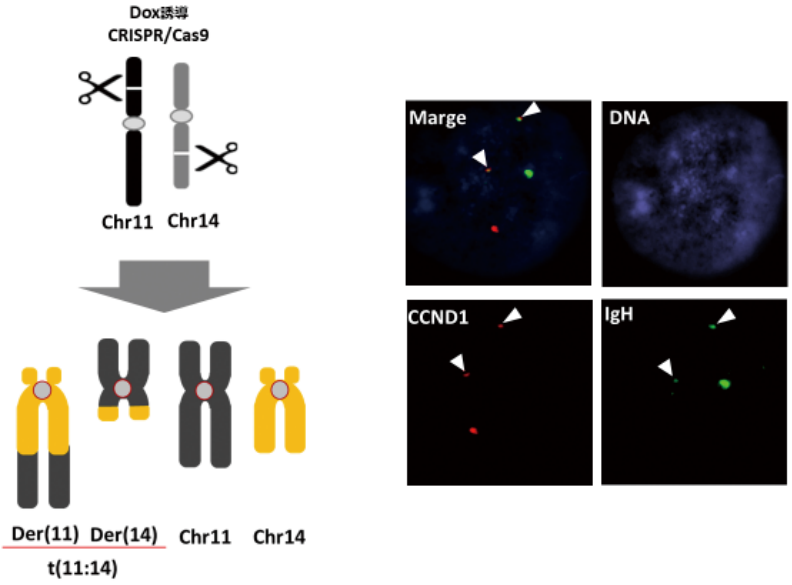


図１：CRISPR/Cas9 による転座模式図（左）と FISH 法による染色体 11 番と 14 番の転座（右）

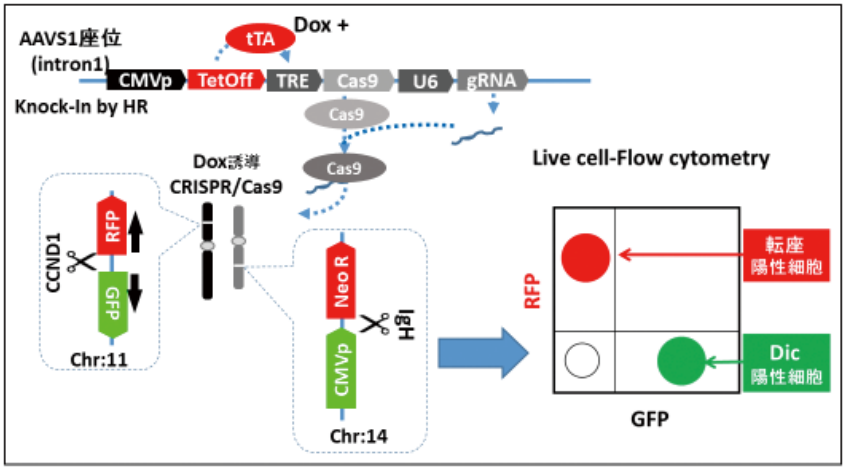


図２：Dox 誘導 CRISPR/Cas9 システムおよび蛍光タンパクを用いたプロモータートラップによる迅速検出系の作製

B）shRNA/ 阻害剤による染色体異常頻度に影響を及ぼす内的分子のスクリーニング

上記作製細胞株に染色体異常の形成との関連が疑われる各分子について shRNA によるノックダウンや阻害剤処理を行い、転座 /Dic 頻度の検討を行う。これまでの研究報告を参考に対象とする分子はクロマチンモーション関連分子（アクチン、Mps3、Rad52、Nesprin、SUN-1/2、Lamin A/C 等）、DSB 修復関連分子（ATM、ATR、DNAPK、Ku 等）および細胞周期チェックポイント分子等（Chk1、BRCA1、セキュリン、Aurora B、p53 等）を想定している。

C）miRNA ライブラリーによる未知の内部標的分子の探索

上記スクリーニング対象分子以外の未知の標的分子探索のため miRNA ライブラリー［新学術領域研究（分子プロファイリング支援活動）で配布している約 60 種のライブラリー］を個々に導入し、転座頻度、Dic 頻度、転座 /Dic 比の変化について PCR やフローサイトメトリーにて解析を行う予定である。

今後の展望

現在作成中である解析ベースとなる染色体異常の検出系の早期構築を目指す。これまで染色体異常の検出には熟練の技術者による画像解析が不可欠であったが、本検出系はフローサイトメトリーを用いた迅速かつ多検体の解析を効率的に行うことが可能となる。また、この系は染色体形成の必要がないため、M 期以外の細胞においても染色体異常頻度の解析が可能であり、染色体異常形成過程についても明らかにすることが出来ると考えられる。

また、染色体異常頻度に影響を及ぼす外的因子のスクリーニングとして、炎症関連分子や酸化ストレス関連分子などの細胞外因子による染色体異常頻度への影響についても検討する予定である。

発表論文

Abe Y, Yoshida MA, Fujioka K, Kurosu Y, Ujiie R, Yanagi A, Tsuyama N, Miura T, Inaba T, Kamiya K, Sakai A. Dose-response curves for analyzing of dicentric chromosomes and chromosome translocation following doses of 1,000 mGy or less based on irradiated peripheral blood samples from 5 healthy individuals. J Radiation Research.59: 35-42, 2018.

学会発表

1．Abe Y, Noji H, Sugai M, Kurosu Y, Tsuyama N, Yanagi A, Yanai Y, Ohba T, Ishikawa T, Miura T, Kamiya K, Yoshida MA, Sakai A. Analysis of the number of chromosome aberrations induced by three consecutive CT examinations. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science -Cooperative wisdom among communities for disaster preparedness and response-.

Fukushima. Japan. 13-14, January. 2019.

Young Scientist Poster Award.

2．Abe Y, Noji H, Sugai M, Kurosu Y, Tsuyama N, Yanagi A, Yanai Y, Ohba T, Ishikawa T, Miura T, Kamiya K, Yoshida MA, Sakai A. Analysis of the number of chromosome aberrations induced by three consecutive CT examinations. 日本放射線影響学会第 61 回大会．長崎．2018 年 11 月 7 － 9 日.

61th The Japanese Radiation Research Society Excellent Research Presentation Award.

3．Abe Y, Yoshida MA, Fujioka K, Kurosu Y, Ujiie R, Yanagi A, Tsuyama N, Miura T, Inaba T, Kamiya K, Sakai A. Construction of dose response curves for cytogenetic biodosimetry in the low dose range based on five persons. EPR-BioDose-2018, Munich, Germany. 11-15, June. 2018.

IABERD poster Awards.

4．Abe Y, Noji H, Sugai M, Kurosu Y, Tsuyama N, Yanagi A, Yanai Y, Ohba T, Ishikawa T, Miura T, Kamiya K, Yoshida MA, Sakai A. Investigation of cumulative number of chromosome aberrations due to three consecutive CT scans. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2018 in Chicago, Illinois. 14-18, April. 2018.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

該当なし

α線放出核種アスタチン（^{211}At）による細胞死誘導効果ならびに細胞増殖抑制効果の基礎的研究

研究組織

拠点機関研究者：西　弘大　（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

織内　昇　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究目的

α線は高 LET 放射線のため、放射線の直接作用を主として効果的に DNA 二重鎖切断を誘導することで標的細胞に修復困難なダメージを与え、細胞死を誘導する。α線放出核種は、強力に細胞増殖を抑制するため、RI 内用療法に用いる核種として有望視されている。

本研究では、がん幹細胞に発現するタンパクを認識する抗体を RI 標識し、RI 標識抗体による難治性の腫瘍に対する治療開発のための評価を行う。抗体を ^{125}I 標識し、^{125}I 標識抗体の安定性とがん細胞株に対する親和性を評価する。

研究実施内容

がん治療を目的とするα線による抗腫瘍効果や安全性の基礎となるα線核種標識化合物の体内分布の評価に関する基本的なデータとして、^{125}I 標識抗体を作成して基礎的な解析を行った。

抗体のヨウ素標識をクロラミン T 法およびヨードジェン法で行い、標識効率と安定性を評価した。サイズ排除液体クロマトグラフィー（SE-HPLC）で未標識抗体を分析したところ、抗体の保持時間は 8.4 分であることが確認された（図１）。

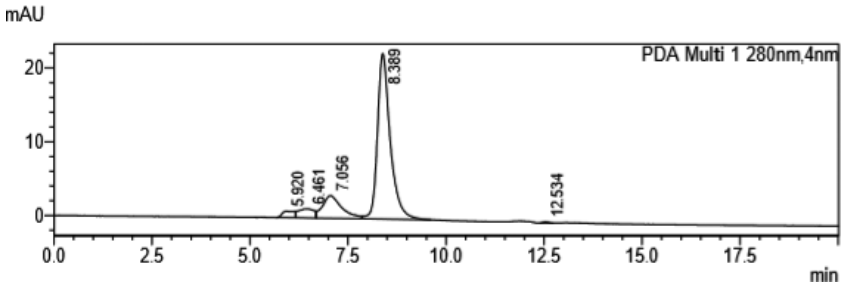


図１

クロラミン T 法（Hunter and Greenwood, 1962）を用いて標識したところ、放射化学的収率は 60.0%（保持時間 8.6 分、（図２））であった。

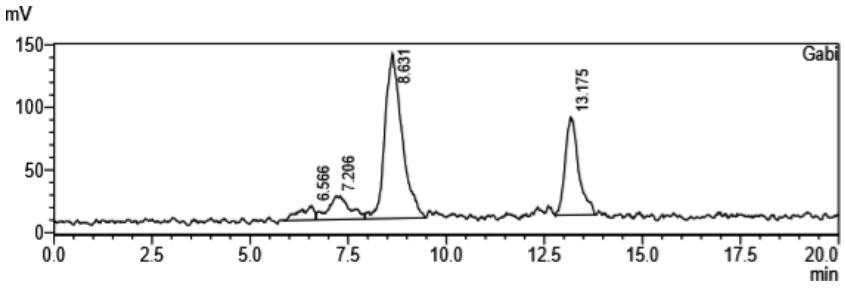


図２

Iodination Beads（Thermo Fisher Scientific）を用いて標識したところ、放射化学的収率は 25.5%（保持時間 8.5 分、（図３））であったため、細胞及び動物実験にはクロラミン T 法で標識した抗体を使用することとした。

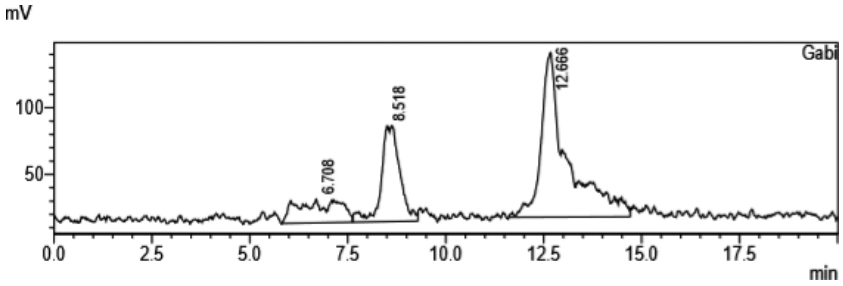


図３

Disposable PD-10 Columns（GE Healthcare）を用いて精製を行った。SE-HPLC で分析し放射化学的純度を算出したところ、94.6％であった（図４）。未反応のヨウ素に由来する低分子のピークは除去されており精製操作は良好であった。

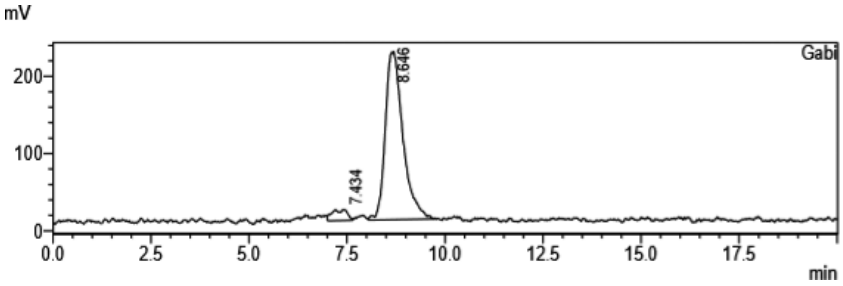
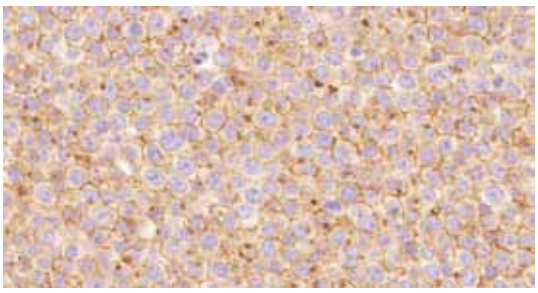
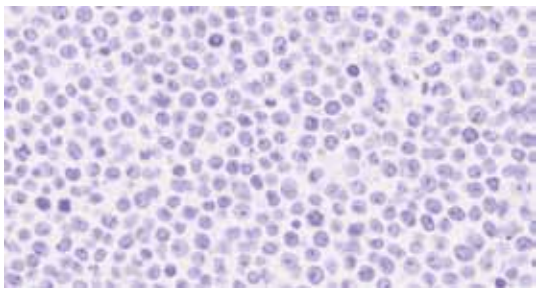


図４

次に、種々のがん細胞株の中でヨウ素標識抗体の取り込みが高い細胞を選別し、その細胞を移植した担癌モデルマウスにおける腫瘍の免疫染色を行った。抗体の免疫染色によりがん細胞における抗原発現レベルを調べ、細胞膜に高い抗原発現を示す細胞株を同定した（図５）。



がん細胞における抗原発現（400x）



コントロール（400x）

図５

同細胞に ^{125}I 標識抗体を反応させ結合性を確認した後、特異的結合性を検討するため、^{125}I 標識抗体に対して過剰の非標識抗体を加えて阻害実験を行った。その結果、腫瘍細胞への ^{125}I 標識抗体の取り込みは時間経過とともに増加し、非標識抗体を加えることにより、腫瘍細胞への ^{125}I 標識抗体の取り込みは 80％以上抑制された。

今後の展望

本研究で得られた抗体の ^{211}At 標識を行い、今回と同様に ^{211}At 標識抗体の標識効率および安定性を検討する。さらに今後は ^{211}At による in vitro での細胞障害および in vivo での腫瘍集積性ならびに抗腫瘍効果の実験を行う。

これらの研究により、がん幹細胞を標的とする ^{211}At 標識抗体の有効性に関する基礎的データを取得し、難治性腫瘍に対するα線による治療開発のための評価を行う。

発表論文

1．Nishikawa K, Tsuburaya A, Yoshikawa T, Kobayashi M, Kawada J, Fukushima R, Matsui T, Tanabe K, Yamaguchi K, Yoshino S, Takahashi M, Hirabayashi N, Sato S, Nemoto H, Rino Y, Nakajima J, Aoyama T, Miyagi Y, Oriuchi N, Yamaguchi K, Miyashita Y, Morita S, Sakamoto J. A randomised phase II trial of capecitabine plus cisplatin versus S-1 plus cisplatin as a first-line treatment for advanced gastric cancer: Capecitabine plus cisplatin ascertainment versus S-1 plus cisplatin randomised PII trial (XParTS II). Eur J Cancer 2018. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.06.026.

2．Kiko T, Masuda A, Nemoto A, Tominaga H, Oriuchi N, Yoshihisa A, Takeishi Y. Cardiac sarcoidosis after glucocorticoid therapy evaluated by ^{18}F-fluorodeoxyglucose PET/MRI. J Nucl Cardiol. 2018 Apr;25(2):685-687. doi: 10.1007/s12350-017-1066-x.

3．Masuda A, Nemoto A, Yamaki T, Oriuchi N, Takenoshita S, Takeishi Y. Assessment of myocardial viability of a patient with old myocardial infarction by ^{18}F-fluorodeoxyglucose PET/MRI. J Nucl Cardiol. 2018 Aug;25(4):1423-1426. doi: 10.1007/s12350-017-0941-9.

4．織内　昇，菅原茂耕，赤谷憲一．α線核種による癌治療の進歩と放射線治療のなかの位置づけ　特集　核医学治療の放射線治療への新規応用．臨床放射線 63: 989-994, 2018

5．織内　昇，菅原茂耕，廣正　智．診断　2）画像診断．褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018. 内分泌・糖尿病・代謝内科　47:452-457, 2018

学会発表

1．Oriuchi N, Washiyama K, Nishijima K, Aoki M, Zhao S, Ukon N, Takahashi K. Targeted Alpha Therapy in Japan - Where we are in 2018 -. EANM'19. 2018/10/16. Düsseldorf, Germany

2．Oriuchi N. Theranostics in Japan and current status of Fukushima Medical University. Theranostics World Congress 2019. March 2, 2019/3/2.Jeju, Korea

3．Hitoshi Kubo, Ayaka Nemoto, Naoyuki Ukon, Takashi Kanezawa, Hironobu Ishikawa, Katsuyuki Kikori, Hideaki Takasumi, Hiroshi Ito, Noboru Oriuchi, and Shoji Yabuki.　Impact of Model-based Attenuation Correction Method for ^{18}F-FDG Whole-body PET/MRI. ISMRM2018. 2018 年 6/16-21. Paris, France

4．Songji Zhao, Miho Aoki, Kohshin Washiyama, Naoyuki Ukon, Chengbao Tan, Saki Shimoyama, Hitoshi Kubo, Noboru Oriuchi, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito, Seiichi Takenoshita. Biodistribution of free 211At and meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. 第 58 回日本核医学会総会．2018/11/16．宜野湾

5．織内　昇．α線放出核種によるがん治療の進歩と国内における研究開発．日本放射線腫瘍学会総会．2018/10/11．京都

6．右近直之，織内　昇，他．正常マウスにおけるフリー ^{211}At および meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (MABG) の組織吸収線量　第 58 回日本核医学会総会　2018/11/16．宜野湾

7．根本彩香，久保均，右近直之，金澤崇史，石川寛延，高済英彰，樵勝幸，菅原茂耕，織内昇，伊藤浩．^{18}F-FDG Whole-body PET/MRI における減弱補正マップ補間法の違いが SUV 値に与える影響の評価．日本放射線技術学会総会学術大会　2018/4/16-21．横浜

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

特許申請，新聞等広報，受賞：なし

特記事項：本研究は福島県立医科大学先端臨床研究センター教授　趙　松吉博士らの多大な貢献による成果であることを特記し深甚なる謝意を表する。

固形がんに対する包括的癌免疫療法の開発

研究組織

拠点機関研究者：大戸　斉　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
鈴木　義行（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
一戸　辰夫（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

協　力　者：河野　浩二（福島県立医科大学消化管外科学：教授）
鈴木　弘行（福島県立医科大学附属病院：病院長）
齋藤　清　（福島県立医科大学脳神経外科学：教授）
長井　一浩（長崎大学病院細胞療法部：講師）

研究目的

癌治療の向上は、放射線障害に伴う発癌対策として重要なテーマである。近年の免疫チェックポイント阻害抗体の成功により、癌免疫療法は多大な進歩を遂げ、更に今後、再生医療を応用した免疫細胞療法との併用など、癌免疫療法は大きく発展しつつある。福島医大では、学内に各課横断的な癌免疫療法チーム（消化管外科、呼吸器外科、脳神経外科、放射線腫瘍科、輸血・移植免疫部）を組織し、細胞プロセッシング室の整備、再生医療新法に対する法的対応を行い、先進医療Aの枠組みで、WT-1 樹状細胞ワクチン療法を展開してきた。今後新たに、①胃がんを対象とした標準的抗がん剤＋WT-1 樹状細胞ワクチン第２相試験、②胸腺癌を対象とした WT-1 樹状細胞ワクチン第２相試験、③脳腫瘍（神経膠芽腫）を対象とした標準治療（可及的摘出術＋放射線＋抗がん剤）＋ WT-1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチン第２相試験、の各臨床試験を立案し、医師主導型臨床試験（先進医療Ｂ）として AMED との申請協議中である。②に関しては、長崎大学との共同臨床試験としており、既に人的交流、制度的交流を行っている。本申請研究テーマは、再生医療を応用した癌に対する細胞免疫療法の臨床試験に向け、さらに広島大学を含む３つの拠点機関が連携して、わが国における包括的癌免疫療法の基盤となる新規技術の開発を目的とする。

研究実施内容

樹状細胞ワクチン療法を含む再生医療・細胞治療の臨床的な有効性の検討や、再生・細胞治療の安定供給に向けた技術開発、臨床用細胞培養を安定して培養できる培養技術者の育成を行った。また、再生医療・細胞治療技術をパッケージモデルとして開発してきた。

膵臓癌を対象として、WT1 ペプチドをパルスした自家末梢血単球由来樹状細胞（DC）免疫療法の研究を実施した。第一に、切除可能症例に対する術後アジュバント治療としての臨床的意義を検討し、その安全性を確認すると共に WT1 特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導を一部の症例で確認した。また、長期予後観察において術後アジュバント DC 免疫療法の併用が患者予後を改善する可能性が示唆された。第二に、膵臓癌の腫瘍細胞特異的免疫反応を網羅的に探索することを目的として、多数例の血清試料を用いてイムノコンプレキソーム解析を実施、膵臓癌症例に特異的なエピトープを複数発見した。

今後の展望

脳腫瘍（神経膠芽腫）を対象とした標準治療（可及的摘出術＋放射線＋抗がん剤）＋ WT-1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチン第２相試験に関しては、台北栄民総医院と国際共同医師主導臨床試験開始に向けて協議中である。膵臓癌術後アジュバント DC 免疫療法の有用性を明らかにするために、前方視のランダム化比較試験を、先進医療Ｂの枠組みで多施設共同研究として推進すべく準備を進めている。また、イムノコンプレキソーム解析で得られた結果の、膵臓癌の腫瘍免疫における生物学的意義さらには臨床的な有用性を明らかにするための研究を展開していく。

発表論文

1）Ikeda K, Ohto H, Okuyama Y, Yamada-Fujiwara M, Kanamori H, Fujiwara SI, Muroi K, Mori T, Kasama K, Iseki T, Nagamura-Inoue T, Fujii N, Ashida T, Kameda K, Kanda J, Hirose A, Takahashi T, Nagai K, Minakawa K, Tanosaki R. Adverse events associated with infusion of hematopoietic stem cell products: A prospective and multicenter surveillance study. Transfus Med Rev. 32:186-194, 2018.

2）Sano H, Mochizuki K, Kobayashi S, Ohara Y, Ito M, Waragai T, Takahashi N, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. T-cell-replete haploidentical stem cell transplantation using low-dose antithymocyte globulin in children with relapsed or refractory acute leukemia. Int J Hematol. 108:76-84, 2018.

3）Motoyasu Sagawa, Hiroyuki Oizumi, Hiroyuki Suzuki, Hidetaka Uramoto, Katsuo Usuda, Akira Sakurada, Masayuki Chida, Satoshi Shiono, Jiro Abe, Tohru Hasumi, Masami Sato, Nobuyuki Sato, Jotaro Shibuya, Hiroyuki Deguchi, Yoshinori Okada. A prospective 5-year follow-up study after limited resection for lung cancer with ground-glass opacity. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 53(4):849-856, 2018 Apr 1. doi: 10.1093/ejcts/ezx418.

4）Mitsunori Higuchi, Hironori Takagi, Yuki Ozaki, Takuya Inoue, Yuzuru Watanabe, Takumi Yamaura, Mitsuro Fukuhara, Satoshi Muto, Naoyuki Okabe, Yuki Matsumura, Takeo Hasegawa, Jun Osugi, Mika Hoshino, Yutaka Shio, Hiroyuki Suzuki. Comparison of surgical outcomes after pneumonectomy and pulmonary function-preserving surgery for non-small cell lung cancer. Fukushima Journal of Medical Science. 64(1):30-37, 2018 Apr 17. doi: 10.5387/fms.2017-10.

5）Korehito Kashiwagi, Mai Yanagida, Daiki Matsui, Mizuko Tanaka, Kotaro Sugimoto, Honglei Chen, Naoki Ichikawa-Tomikawa, Shigeru Marubashi, Hiroyuki Suzuki, Hideki Chiba. Expression of liver X receptors in normal and refractory carcinoma tissues of the human lung and pancreas. Histology and Histopathology. 33(5):497-505, 2018 May. doi: 10.14670/HH-11-949.

6）Kazuki Hayasaka, Satoshi Shiono, Yuki Matsumura, Naoki Yanagawa, Hiroyuki Suzuki, Jiro Abe, Motoyasu Sagawa, Akira Sakurada, Masato Katahira, Satomi Takahashi, Makoto Endoh, Yoshinori Okada. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation as a Risk Factor for Recurrence in Lung Adenocarcinoma. Annals of Thoracic Surgery. 105(6):1648-1654, 2018 Jun. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.052.

7）Kazuyoshi Takeda, Kazutaka Kitaura, Ryuji Suzuki, Yuki Owada, Satoshi Muto, Naoyuki Okabe, Takeo Hasegawa, Jun Osugi, Mika Hoshino, Takuya Tsunoda, Ko Okumura, Hiroyuki Suzuki. Quantitative T-cell repertoire analysis of peripheral blood mononuclear cells from lung cancer patients following long-term cancer peptide vaccination. Cancer Immunology, Immunotherapy. 67(6):949-964, 2018 Jun. doi: 10.1007/s00262-018-2152-x.

8）Takuya Inoue, Ryuzo Kanno, Arata Moriya, Koichiro Nakamura, Yuzuru Watanabe, Yuki Matsumura, Hiroyuki Suzuki. A Case of Paraneoplastic Limbic Encephalitis in a Patient with Invasive Thymoma with Anti-Glutamate Receptor Antibody-Positive Cerebrospinal Fluid: A Case Report. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 24(4): 200-204, 2018.

9）Yuki Owada-Ozaki, Yuki Matsumura, Hiroyuki Suzuki. VV-ECMO during subsequent segmentectomy after right pneumonectomy. Journal of Surgical Case Reports. 2018(2): rjy213, 2018.

10）Yuki Owada-Ozaki, Satoshi Muto, Hironori Takagi, Takuya Inoue, Yuzuru Watanabe, Mitsuro Fukuhara, Takumi Yamaura, Naoyuki Okabe, Yuki Matsumura, Takeo Hasegawa, Jun Ohsugi, Mika Hoshino, Yutaka Shio, Hideaki Nanamiya, Jun-ichi Imai, Takao Isogai, Shinya Watanabe, Hiroyuki Suzuki. Prognostic Impact of Tumor Mutation Burden in Patients With Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer: Brief Report. Journal of Thoracic Oncology. 13(8):1217-1221, 2018.

11）Takumi Yamaura, Hiroyuki Suzuki. Pseudoprogression and Rapid Response to Pembrolizumab in a Patient with Advanced Lung Adenocarcinoma with Loss of Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation after Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. Journal of Thoracic Oncology. 13(10):e209-e210, 2018.

12）Mitsunori Higuchi, Masayuki Watanabe, Takuya Inoue, Takumi Yamaura, Tomoko Suzuki, Miwako Saito, Katsunao Niitsuma, Kotaro Endo, Ikuro Oshibe, Nobutoshi Soeta, Takuro Saito, Hiroshi Hojo, Mitsuru Munakata, Hiroyuki Suzuki. Brief report on similar mutational changes in neurofibromatosis type 2 gene in minute pulmonary meningothelial-like nodule and meningioma of the central nervous system. Oncotarget. 9(89): 36012-36016, 2018.

13）Yuki Matsumura, Yuki Owada-Ozaki, Hiroyuki Suzuki. Significance of testing for TP53 gene mutations in lung adenocarcinoma using targeted gene sequencing. Journal of Thoracic Disease. 10(Suppl 33): S4147-S4150, 2018.

14）Mitsunori Higuchi, Masayuki Watanabe, Kataro Endo, Ikuro Oshibe, Nobutoshi Soeta, Takuro Saito, Hiroshi Hojo, Hiroyuki Suzuki. Wine cup stoma anastomosis after extended sleeve lobectomy for central-type squamous cell lung cancer a case report. Journal of Cardiothoracic Surgery 14(1): 36, 2019.

15）鈴木弘行．肺癌治療の現状と展望．安達医師会報．57: 41, 2018.

16）尾崎有紀，西山恭子，小林敬広，錫谷達夫，鈴木弘行．特集　免疫腫瘍学（Immuno- Oncology）の夜明け Immuno-Oncology におけるバイオマーカー検索―腸内環境と免疫チェックポイント阻害薬の関係―．癌と化学療法．45(9): 1234-1237，2018.

17）Okonogi N, Suzuki Y, Sato H, Oike T, Yoshimoto Y, Mimura K, Noda SE, OkamotoM, Tamaki T, Morokoshi Y, Hasegawa S, Ohgaki H, Yokoo H, Nakano T. Combination therapy of intravenously injected microglia and radiotherapy prolongs survival in a rat model of spontaneous malignant glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 102:601-608, 2018.

18）Ando K, Suzuki Y, Kaminuma T, Yoshimoto Y, Oike T, Okonogi N, Sato H, Tamaki T, Noda SE, Mimura K, Nakano T. T cell-mediated antitumor immunity is implicated in the antitumor effect of local hyperthermia. Int J Hyperthermia. 17, 1-6, 2018.

19）Onishi M, Okonogi N, Oike T, Yoshimoto Y, Sato H, Suzuki Y, Kamada T, Nakano T. High linear energy transfer carbon-ion irradiation increases the release of the immune mediator high mobility group box 1 from human cancer cells. J Radiat Res. 59: 541-546, 2018.

20）小此木範之，佐藤浩央，吉本由哉，田巻倫明，竹原由佳，鈴木義行．免疫放射線治療の理論的背景と現状・今後の可能性．インナービジョン，34(1)，84-85，2019.

21）小此木範之，佐藤浩央，吉本由哉，田巻倫明，鈴木義行．免疫放射線治療の理論的背景と現状・今後の可能性．放射線治療情報 BOOK2018，16(12)，2018.

22）小此木範之，村田裕人，田巻倫明，鈴木義行. 放射線による抗腫瘍免疫の活性化と免疫放射線療法（Immuno-Radiotherapy）の可能性，Skin Cancer，33(2)，116-121，2018.

23）吉本由哉，鈴木義行．放射線照射によるアブスコパル効果．Thrombosis Medicine，8(2)，2018.

24）Kikuchi J, Kuroda Y, Koyama D, Osada N, Izumi T, Yasui H, Kawase T, Ichinohe T, Furukawa Y. Myeloma cells are activated in bone marrow microenvironment by the CD180/MD-1 complex, which senses lipopolysaccharide. Cancer Res. 78(7): 1766-1778, 2018.

25）Ichinohe T, Miyama T, Kawase T, Honjo Y, Kitaura K, Sato H, Shin-I T, Suzuki R. Next-generation immune repertoire sequencing as a clue to elucidate the landscape of immune modulation by host-gut microbiome interactions. Front Immunol. 9: 668, 2018.

26）Yoshimitsu M, Tanosaki R, Kato K, Ishida T, Choi I, Takatsuka Y, Fukuda T, Eto T, Hidaka M, Uchida N, Miyamoto T, Nakashima Y, Moriuchi Y, Nagafuji K, Miyazaki Y, Ichinohe T, Takanashi M, Atsuta Y, Utsunomiya A. ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Risk assessment in adult T cell leukemia/lymphoma treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 24(4):832-839, 2018.

27）Yamamoto C, Ogawa H, Fukuda T, Igarashi A, Okumura H, Uchida N, Hidaka M, Nakamae H, Matsuoka KI, Eto T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y. Impact of a low CD34+ cell dose on allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 24(4):708-716, 2018.

28) Iida S, Ichinohe T, Shinagawa A, Suzuki K, Takezako N, Aoki M. Safety and efficacy of daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Int J Hematol. 107(4):460-467, 2018.

29) Arima N, Kanda J, Tanaka J, Yabe T, Morishima Y, Kim SW, Najima Y, Ozawa Y, Eto T, Kanamori H, Mori T, Kobayashi N, Kondo T, Nakamae H, Uchida N, Inoue M, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y. Homozygous HLA-C1 is associated with reduced risk of relapse after HLA-matched transplantation in patients with myeloid leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 24(4):717-725, 2018.

30) Kawajiri-Manako C, Sakaida E, Ohwada C, Miyamoto T, Azuma T, Taguchi J, Mori T, Hasegawa Y, Kondo T, Yujiri T, Yoshimitsu M, Imada K, Kurahashi S, Kahata K, Ichinohe T, Hirokawa M, Atsuta Y, Nakaseko C. Efficacy and Long-Term Outcomes of Autologous Stem Cell Transplantation in POEMS Syndrome: A Nationwide Survey in Japan. Biol Blood Marrow Transplant. 24(6): 1180-1186, 2018.

31) Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 2(15): 1901-1913, 2018.

32) Kako S, Fujiwara S, Sato M, Kimura SI, Nakasone H, Ohashi K, Kawakita T, Maeda T, Morishita T, Suzuki R, Fukuda T, Ichinohe T, Kurata M, Atsuta Y, Kanda Y. Safety and efficacy of once-daily intravenous busulfan in Allogeneic Transplantation: A Matched-Pair Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 24(10):2139-2144, 2018.

33) Yamasaki S, Chihara D, Kim SW, Izutsu K, Iwato K, Fukuda T, Uchida N, Amano I, Nakazawa H, Kuroda J, Hashimoto H, Ichinohe T, Kanda Y, Atsuta Y, Suzumiya J, Suzuki R. Correction to: Impact of hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Ann Hematol. 97(10): 2013-2014, 2018.

34) Masuda J, Takayama E, Ichinohe T, Strober W, Mizuno-Kamiya M, Ikawa T, Kitani A, Kawaki H, Fuss I, Kawamoto H, Seno A, Vaidyanath A, Umemura N, Mizutani A, Kasai T, Honjo Y, Satoh A, Murakami H, Katsura Y, Kondoh N, Seno M. Suppression effect on IFN-γ of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells isolated from β2-microglobulin-deficient mice. Exp Ther Med. 16(5): 4277-4282, 2018.

35) Fukushima N, Tomiyasu S, Uji Y, Yokoo M, Shindo T, Kubota Y, Ando T, Kojima K, Sueoka E, Ichinohe T, Kimura S. Monitoring of citrulline and diamine oxidase levels as biomarkers for intestinal mucositis during early phase of hematopoietic cell transplantation. Blood Cell Therapy. 2018 1(1):1-8.

36) Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 3(3):397-405, 2019.

37) Kato K, Uike N, Wake A, Yoshimitsu M, Tobai T, Sawayama Y, Takatsuka Y, Fukuda T, Uchida N, Eto T, Nakashima Y, Kondo T, Taguchi J, Miyamoto T, Nakamae H, Ichinohe T, Kato K, Suzuki R, Utsunomiya A. ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The outcome and characteristics of patients with relapsed adult T cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Hematol Oncol. 37(1):54-61, 2019.

38) Aoto K, Mimura K, Okayama H, Saito M, Chida S, Noda M, Nakajima T, Saito K, Abe N, Ohki S, Ohtake T, Takenoshita S, Kono K. Immunogenic tumor cell death induced by chemotherapy in patients with breast cancer and esophageal squamous cell carcinoma. Oncol Rep. 39(1): 151-159, 2018.

39) Kono K, Mimura K, Yamada R, Ujiie D, Hayase S, Tada T, Okayama H, Thar Min AK, Shibata M, Momma T, Saze Z, Ohki S. Current status of cancer immunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Esophagus. 15(Issue1):

1-9, 2018.

40) Lau WM, Teng E, Huang KK, Tan JW, Das K, Zang Z, Chia T, Teh M, Kono K, Yong WP, Shabbir A, Tay A, Phua NS, Tan P, Chan SL, So JBY. Acquired Resistance to FGFR Inhibitor in Diffuse-Type Gastric Cancer through an AKT-Independent PKC-Mediated Phosphorylation of GSK3β. Mol Cancer Ther. 17(1): 232-242, 2018.

41) Lim KS, Mimura K, Kua LF, Shiraishi K, Kono K. Implication of Highly Cytotoxic Natural Killer Cells for Esophageal Squamous Cell Carcinoma Treatment. J Immunother. 41(6): 261-273, 2018.

42) Mimura K, Teh JL, Okayama H, Shiraishi K, Kua LF, Koh V, Smoot DT, Ashktorab H, Oike T, Suzuki Y, Fazreen Z, Asuncion BR, Shabbir A, Yong WP, So J, Soong R, Kono K. PD-L1 expression is mainly regulated by interferon gamma associated with JAK-STAT pathway in gastric cancer. Cancer Sci. 109(1): 43-53, 2018.

43) Mimura K, Yamada L, Ujiie D, Hayase S, Tada S, Hanayama H, Thar Min AK, Shibata S, Momma T, Saze Z, Ohki S, Kono K. Immunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma : a review. Fukushima J. Med. Sci., 64(2), 2018.

44) Nakajima T, Okayama H, Ashizawa M, Noda M, Aoto K, Saito M, Monma T, Ohki S, Shibata M, Takenoshita S, Kono K. Augmentation of antibody-dependent cellular cytotoxicity with defucosylated monoclonal antibodies in patients with GI-tract cancer. Oncol Lett. 15(2): 2604-2610, 2018.

45) Noda M, Okayama H, Kofunato Y, Chida S, Saito K, Tada T, Ashizawa M, Nakajima T, Aoto K, Kikuchi T, Sakamoto W, Endo H, Fujita S, Saito M, Momma T, Ohki S, Kono K. Prognostic role of FUT8 expression in relation to p53 status in stage II and III colorectal cancer. PLoS One. 13(7): e0200315, 2018.

46) Noda M, Okayama H, Tachibana K, Sakamoto W, Saito K, Thar Min AK, Ashizawa M, Nakajima T, Aoto K, Momma T, Katakura K, Ohki S, Kono K. Glycosyltransferase Gene Expression Identifies a Poor Prognostic Colorectal Cancer Subtype Associated with Mismatch Repair Deficiency and Incomplete Glycan Synthesis. Clin Cancer Res. 24(18): 4468-4481, 2018.

47) Okayama H, Noda M, Kono K. Aberrant glycosylation in colorectal cancer with genomic and epigenomic alterations. Oncotarget. 9(86): 35609-35610, 2018.

48) Osanai-Sasakawa A, Hosomi K, Sumitomo Y, Takizawa T, Tomura-Suruki S, Imaizumi M, Kasai N, Poh TW, Yamano K, Yong WP, Kono K, Nakamura S, Ishii T, Nakai R. An anti-ASCT2 monoclonal antibody suppresses gastric cancer growth by inducing oxidative stress and antibody dependent cellular toxicity in preclinical models. Am J Cancer Res. 8(8): 1499-1513, 2018.

49) Saito M, Saito K, Nakano H, Kikuchu T, Okayama H, Fujita S, Endo H, Sakamoto W, Momma T, Ohki S, Kono K. Annexin A1 is upregulated in p53-positive gastric cancer. Ann. Cancer Res. Ther. 26(1): 26-30, 2018.

50) Saito M, Kono K, Kono T. Identification of a novel therapeutic target in driver-negative non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 7(Suppl 3): S218-S220, 2018.

51) Saito M, Momma T, Kono K. Targeted therapy according to next generation sequencing-based panel sequencing. Fukushima J Med Sci. 64(1): 9-14, 2018.

52) Saito M, Saito K, Shiraishi K, Maeda D, Suzuki H, Minamiya Y, Kono K, Kohno T, Goto A. Identification of candidate responders for anti-PD-L1/PD-1 immunotherapy, Rova-T therapy, or EZH2 inhibitory therapy in small-cell lung cancer. Mol Clin Oncol. 8(2): 310-314, 2018.

53) Saito M, Shiraishi K, Goto A, Suzuki H, Kohno T, Kono K. Development of targeted therapy and immunotherapy for treatment of small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol. 48(7): 603-608, 2018.

54) Saito M, Suzuki H, Kono K, Takenoshita S, Kohno T. Treatment of lung adenocarcinoma by molecular-targeted therapy and immunotherapy. Surg Today. 48(1): 1-8, 2018.

55) Shimura T, Shibata M, Gonda K, Hayase S, Sakamoto W, Okayama H, Fujita S, Saito M, Momma T, Ohki S, Kono K. Prognostic impact of preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer with special reference to myeloid-derived suppressor cells. Fukushima J Med Sci. 64(2): 64-72, 2018.

56) Shimura T, Shibata M, Gonda K, Okayama H, Saito M, Momma T, Ohki S, Kono K. Serum transthyretin level is

associated with prognosis of patients with gastric cancer. J Surg Res. 227: 145-150, 2018.
57）Sundar R, Rha SY, Yamaue H, Katsuda M, Kono K, Kim HS, Kim C, Mimura K, Kua LF, Yong WP. A phase I/Ib study of OTSGC-A24 combined peptide vaccine in advanced gastric cancer. BMC Cancer. 18(1): 332, 2018.
58）Tan YJ, Lee YT, Petersen SH, Kono K, Tan SC, Oon CE. Anticancer activities of a benzimidazole compound through sirtuin inhibition in colorectal cancer. Future Med Chem. 10(17): 2039-2057, 2018.
59）Thar Min AK, Okayama H, Saito M, Ashizawa M, Aoto K, Nakajima T, Saito K, Hayase S, Sakamoto W, Tada T, Hanayama H, Saze Z, Momma T, Ohki S, Sato Y, Motoyama S, Mimura K, Kono K. Epithelial-mesenchymal transition-converted tumor cells can induce T-cell apoptosis through upregulation of programmed death ligand 1 expression in esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Med. 7: 3321-3330, 2018.
60）Yanagisawa R, Koizumi T, Koya T, Sano K, Koido S, Nagai K, Kobayashi M, Okamoto M, Sugiyama H, Shimodaira S. WT1-pulsed Dendritic Cell Vaccine Combined with Chemotherapy for Resected Pancreatic Cancer in a Phase I Study. Anticancer Res. 38(4):2217-2225, 2018.
61）Kobayashi Y, Ando K, Hata T, Imaizumi Y, Nagai K, Kamijyo R, Katoh T, Taguchi J, Itonaga H, Sato S, Sawayama Y, Miyazaki Y. Complete remission of pure white cell aplasia associated with thymoma after thymectomy and cyclosporine administration. Int J Hematol. 109(3):346-350, 2018.
62）Kawane T, Qin X, Jiang Q, Miyazaki T, Komori H, Yoshida CA, Matsuura-Kawata VKDS, Sakane C, Matsuo Y, Nagai K, Maeno T, Date Y, Nishimura R, Komori T. Runx2 is required for the proliferation of osteoblast progenitors and induces proliferation by regulating Fgfr2 and Fgfr3. Sci Rep. 8(1):13551, 2018.

代表的な学会発表（O= 口頭）

1）Suzuki Y. Radiation induced anti-tumor immunity and the possibility of Immuno-Radiotherapy, The 3rd Meeting of the Federation of Asian Organizations for Radiation Oncology, Bali, INDONESIA, 2018. (O, Plenary Lecture)
2）鈴木義行．免疫放射線治療（Immuno-Radiotherapy）の理論的背景と現状・未来，第 9 回日本放射線腫瘍学会放射線生物学セミナー，京都，2019.（O, ランチョン・セミナー）
3）鈴木義行．放射線治療による抗腫瘍免疫増強の理論と臨床（免疫放射線療法），第 21 回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム in 奈良，奈良，2019.（O, 特別講演）
4）鈴木義行．免疫放射線治療の理論的背景と現状･未来，第 31 回日本バイオセラピィ学会学術集会総会，東京，2018.（O, ランチョン・セミナー）
5）鈴木義行．肺癌における免疫チェックポイント阻害剤と併用療法：免疫放射線療法の基礎と臨床，第 56 回日本癌治療学会学術集会，横浜，2018.（O, シンポジウム）
6）鈴木義行．免疫放射線治療の理論的背景と現状･未来，第 56 回日本癌治療学会学術集会，横浜，2018.（O, ランチョン・セミナー）
7）鈴木義行．放射線生物学の新展開：免疫療法の基礎と臨床，第 31 回日本放射線腫瘍学会学術大会，京都，2018.（O, シンポジウム）
8）鈴木義行．免疫放射線治療の理論的背景と現状・未来，第 20 回日本放射線腫瘍学夏季セミナー，川越，2018.（O, 教育講演）
9）鈴木義行．免疫放射線治療の理論的背景と現状・未来，第 46 回放射線による制癌シンポジウム，東京，2018.（O, シンポジウム：基調講演）
10）鈴木義行．放射線による抗腫瘍免疫の活性化と“免疫放射線療法（Immuno-Radiotherapy）”の可能性，第 34 回日本皮膚悪性腫瘍学会，浜松，2018.（O, シンポジウム）
11）Alyssa B. Klein, Hiroyuki Suzuki, Noriyuki Ebi, Sang-We Kim, Zhang Li, Alix Berton, Norah Shire, Tapashi Dalvi, Abdelouahid Tajar, Coralie Lecomte. MEDI-APEX: A Retrospective Non-interventional Study of PD-L1 Prevalence and Clinical Outcomes for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Asia-Pacific. ISPOR 2018. 2018.5.19-23 Baltimore, USA.

12）Diana Saravia, Naoyuki Okabe, Wungki Park, Deukwoo Kwon, Laura Mezquita, Young Kwang Chae, Raja Mudad, Mohammad Jahanzeb, Benjamin Besse, Hiroyuki Suzuki, Gilberto Lopes. Neutrophil-lymphocyte-ratio to complement the prediction ability of PD-L1 expression for outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. 2018 ASCO Annual Meeting. 2018.6.1-5 Chicago, USA.

13）Wungki Park, Laura Mezquita, Naoyuki Okabe, Deukwoo Kwon, Diana Saravia, Young Kwang Chae, Amrita Desai, David Planchard, Caroline Caramella, Raja Mudad, Mohammad Jahanzeb, Hiroyuki Suzuki, Benjamin Besse, Gilberto Lopes. Predicting outcomes of advanced non-small cell lung cancer patients treated with PD-1/PDL-1 inhibitors: Independent international validation of the iSEND model. ASCO Annual Meeting. 2018.6.1-5 Chicago, USA.

14）Diana Saravia, Sarita Agte, Naoyuki Okabe, Wungki Park, Deukwoo Kwon, Raja Mudad, Hiroyuki Suzuki, Young Kwang Chae, Michael S Oh, Ashkon Rahbari, Gilberto Lopes. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Complements the Prognostic Ability of PD-L1 in Non-Small Cell Lung Cancer Treated with PD-1/PD-L1 Inhibitors. IASLC 19th World Conference on Lung Cancer. 2018.9.23-26 Toronto, Canada.

15）Hisao Imai, Hiroyuki Minemura, Hiroshi Moriya, Tomohide Sugiyama, Yutaka Yamada, Mitsunori Higuchi, Kyoichi Kaira, Yuki Ozaki, Kenya Kanazawa, Hiroshi Yokouchi, Takashi Kasai, Takayuki Kaburagi, Hiroyuki Suzuki, Koichi Minato, Yoko Shibata. Predictive Value of Computed Tomography Characteristics for Nivolumab Response in Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer. IASLC 19th World Conference on Lung Cancer. 2018.9.23-26 Toronto, Canada.

16）Kazuki Hayasaka, Satoshi Shiono, Yuki Matsumura, Hiroyuki Suzuki, Naoki Yanagawa, Jiro Abe, Motoyasu Sagawa, Akira Sakurada, Masato Katahira, Satomi Takahashi, Makoto Endoh, Yoshinori Okada. Uncommon EGFR Mutations as a Worse Prognostic Factor for Surgically Resected Lung Adenocarcinoma. IASLC 19th World Conference on Lung Cancer. 2018.9.23-26 Toronto, Canada.

17）井上卓哉，髙木玄教，尾崎有紀，渡邊譲，福原光朗，山浦匠，武藤哲史，岡部直行，松村勇輝，長谷川剛生，大杉純，星野実加，樋口光徳，塩豊，鈴木弘行．非小細胞肺癌における PD-L1，PD-L2 の遺伝子発現の検討．第 118 回日本外科学会定期学術集会，2018.4.5-7　東京.

18）武藤哲史，尾崎有紀，井上卓哉，山浦匠，福原光朗，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．非小細胞肺癌における β-catenin の発現は，腫瘍局所の CD8 陽性細胞浸潤と負の相関があり，予後不良に関連する．第 118 回日本外科学会定期学術集会，2018.4.5-7　東京.

19）尾崎有紀，井上卓哉，福原光朗，山浦匠，武藤哲史，長谷川剛生，塩豊，田中大輔，菅野亮，伊藤恵美，七宮英晃，今井順一，磯貝隆夫，渡辺慎哉，鈴木弘行．非小細胞肺癌における腫瘍浸潤リンパ球の臨床的意義．第 118 回日本外科学会定期学術集会，2018.4.5-7　東京.

20）岡部直行，髙木玄教，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．外科的切除された非小細胞肺癌に対する 22C3 による PD-L1 染色の検討．第 118 回日本外科学会定期学術集会，2018.4.5-7　東京.

21）福原光朗，尾崎有紀，井上卓哉，山浦匠，武藤哲史，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．胸腺上皮性腫瘍切除例の免疫チェックポイントタンパクの発現と臨床像の検討．第 35 回日本呼吸器外科学会総会・学術集会，2018.5.17-18　千葉.

22）武藤哲史，尾崎有紀，井上卓哉，山浦匠，福原光朗，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．非小細胞肺癌における β-catenin 発現の検討．第 35 回日本呼吸器外科学会総会・学術集会，2018.5.17-18　千葉.

23）岡部直行，髙木玄教，深井智司，峯勇人，井上卓哉，鈴木弘行．非小細胞肺癌に対する 22C3 を用いた PD-L1 発現の臨床的意義．第 35 回日本呼吸器外科学会総会・学術集会，2018.5.17-18　千葉.

24）尾崎有紀，井上卓哉，福原光朗，山浦匠，武藤哲史，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，七宮英晃，磯貝隆夫，渡辺慎哉，鈴木弘行．Tumor Mutation burden は肺癌切除術後の予後と関連するか．第 35 回日本呼吸器外科学会総会・学術集会，2018.5.17-18　千葉.

25）山浦匠，尾崎有紀，福原光朗，武藤哲史，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．肺腺癌切除検体における PD-L1

発現の検討．第 35 回日本呼吸器外科学会総会・学術集会，2018.5.17-18　千葉.

26）武藤哲史，高木玄教，渡部晶之，尾崎有紀，山浦匠，福原光朗，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．非小細胞肺癌における β-catenin の発現は癌局所の微小環境と関連する．第 40 回日本癌局所療法研究会，2018.6.15　東京.

27）鈴木弘行．非小細胞肺癌における免疫療法の進歩．招請講演．第 61 回関西胸部外科学会学術集会, 2018.6.21　名古屋.

28）武藤哲史，高木玄教，渡部晶之，尾崎有紀，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．非小細胞肺癌における β-catenin の発現と腫瘍浸潤リンパ球を介した腫瘍免疫の関わり．第 28 回日本樹状細胞研究会, 2018.6.28-30　名古屋.

29）清水淳市，守田亮，酒井洋，沖塩協一，畑地治，青江啓介，金井修，今村文生，水野圭子，益田武，齋藤春洋，上月稔幸，葉久貴司，大泉聡史，田中洋史，鈴木弘行，福田泰，木畑佳代子，富井啓介，四方田真紀子，星山弘敏，高井信治，大江裕一郎．非小細胞肺癌に対する実臨床下でのニボルマブの有効性・安全性の検討：多施設共同・後方視的臨床研究の中間報告．第 16 回日本臨床腫瘍学会学術集会，2018.7.19-21　神戸.

30）鈴木弘行．がん免疫療法の進歩．招請講演，第 23 回福島県薬剤師学術大会，2018.10.28　郡山．（O）

31）鈴木弘行．これだけは知っておきたい腫瘍免疫のエッセンス～最新の免疫療法の知見も含めて～．招請講演，第 178 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会，2018.11.3　東京．（O）

32）武藤哲史，深井智司，峯勇人，高木玄教，尾崎有紀，渡部晶之，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．非小細胞肺癌における β-catenin と癌免疫微小環境の検討．第 59 回日本肺癌学会学術集会，2018.11.29-12.1　東京.

33）岡部直行，Park Wubgki，高木玄教，渡部晶之，尾崎有紀，武藤哲史，長谷川剛生，塩豊，Oh Micheal，Besse Benjamin，Lopes Gilberto，鈴木弘行．非小細胞肺癌に対する PD-1/PD-L1 阻害薬効果予測因子としての iSEND モデルの有用性 国際多施設共同研究．第 59 回日本肺癌学会学術集会，2018.11.29-12.1　東京.

34）尾崎有紀，峯勇人，佐久間芽衣，東孝泰，高木玄教，渡部晶之，武藤哲史，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．Tumor Mutation burden は非小細胞肺癌の予後因子となり得るか．第 59 回日本肺癌学会学術集会，2018.11.29-12.1　東京.

35）高木玄教，深井智司，峯勇人，渡部晶之，尾崎有紀，山浦匠，武藤哲史，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．TKI 投与後 EGFR 変異が陰性化した肺腺癌に pembrolizumab 投与で pseudo-progression と著明な腫瘍縮小を得た一例．第 59 回日本肺癌学会学術集会，2018.11.29-12.1　東京.

36）山浦匠，高木玄教，尾崎有紀，武藤哲史，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．肺腺癌における PD-L1 発現の検討．第 59 回日本肺癌学会学術集会，2018.11.29-12.1　東京.

37）井上卓哉，峯勇人，高木玄教，穴沢予識，鈴木弘行．当院のニボルマブ投与症例における好中球･リンパ球比の検討．第 59 回日本肺癌学会学術集会，2018.11.29-12.1　東京.

38）武藤哲史，高木玄教，渡部晶之，尾崎有紀，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．非小細胞肺癌における β-catenin の発現と樹状細胞・腫瘍浸潤リンパ球との関係．第 31 回日本バイオセラピィ学会学術集会総会，2018.12.13-14　東京.

39）武藤哲史，高木玄教，渡部晶之，尾崎有紀，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の治療経験と今後の展望．第 31 回日本バイオセラピィ学会学術集会総会，2018.12.13-14　東京.

40）岡部直行，渡部晶之，尾崎有紀，武藤哲史，長谷川剛生，鈴木弘行．PD-1/PD-L1 阻害薬で治療された非小細胞肺癌症例における効果予測因子としての iSEND モデルの有用性（国際多施設共同研究）．第 31 回日本バイオセラピィ学会学術集会総会，2018.12.13-14　東京.

41）尾崎有紀，高木玄教，渡部晶之，井上卓哉，武藤哲史，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，七宮英晃，磯貝隆夫，渡辺慎哉，鈴木弘行．Tumor Mutation burden は肺癌の予後因子となり得るか．第 31 回日本バイオセラピィ学会学術集会総会，2018.12.13-14　東京.

42）山浦匠，尾崎有紀，井上卓哉，福原光朗，武藤哲史，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．EGFR-TKI により EGFR 遺伝子変異が消失し PD-1 阻害療法で Pseudo-progression を伴う急激な奏功を認めた一例．第 31 回日本バイオセラピィ学会学術集会総会，2018.12.13-14　東京.

43）渡部晶之，高木玄教，尾崎有紀，井上卓哉，武藤哲史，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，鈴木弘行．非小細胞肺癌における末梢血リンパ球と腫瘍浸潤リンパ球での抑制系共分子発現の比較．第 31 回日本バイオセラピィ学会学術集会総

会，2018.12.13-14　東京.

44）一戸辰夫．がん特異的 T 細胞療法の新たな課題．第 22 回日本がん免疫学会総会モーニングセミナー，岡山県岡山市，2018 年 8 月 3 日．（O）

45）一戸辰夫，本庶仁子，福島伯泰．網羅的免疫シーケンシングによる同種造血細胞移植後の T 細胞多様性再構築の解析．第 52 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会，神奈川県川崎市，2019 年 1 月 25 日．（O）

46）一戸辰夫，Robert D. Bremel，北浦一孝，中村征史，川瀬孝和，美山貴彦，本庶仁子，新井　理，鈴木隆二，E. Jane Homan．Mapping of immunoglobulin T-cell exposed motifs during B cell reconstitution after allogeneic HCT. 第 41 回日本造血細胞移植学会総会．大阪府大阪市，2019 年 3 月 8 日．（O）

47）一戸辰夫．細胞移植医療の発展を支える新規シーケンス技術．第 41 回日本造血細胞移植学会総会．大阪府大阪市，2019 年 3 月 9 日．（O）

48）長井一浩，足立智彦，原田　浩，柳澤　龍，下平滋隆，江口　晋．治癒切除後膵臓癌に対する WT1 および MUC1 ペプチドパルス樹状細胞免疫療法による術後アジュバント療法．第 7 回日本免疫・細胞治療学会，東京都，2018 年 12 月 15 日．（O）

49）Nagai K, Nakamura H, Koga Y, Harada H, Yakushiji C, Kino E, Tokunaga M, Yamaoka H and Miyazaki Y. The Usefulness of Improved, Newly Developed Polyolefin Container of Platelet, PO-100, with Higher Oxygen Permeability and Content. 60th Annual Meeting and Exposition of American Association of Hematology, San Diego, CA, USA; Dec 1-4, 2018. (P)

50）Ikeda K, Ohto H, Okuyama Y, Yamada-Fujiwara M, Kanamori H, Fujiwara S, Muroi K, Mori T, Kasama K, Iseki T, Nagamura-Inoue T, Fujii N, Ashida T, Kameda K, Kanda J, Hirose A, Takahashi T, Nagai K, Minakawa K, Tanosaki R. A Prospective, Multicenter Surveillance Study for Adverse Events Associated with Hematopoietic Stem Cell Infusion: Analysis of Pediatric and Low Body-Weight Recipients. 60th Annual Meeting and Exposition of American Association of Hematology, San Diego, CA, USA; Dec 1-4, 2018. (P)

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

低酸素応答シグナルと放射線障害医療

研究組織

拠点機関研究者：谷本　圭司（広島大学原爆放射線医科学研究所：所内講師）
李　桃生　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
鈴木　義行（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究目的

低酸素環境下幹細胞における低酸素応答が、放射線障害および組織再生能に与える影響を分子レベルで解明し、さらに、正常幹細胞とがん幹細胞におけるその応答性の相違を明らかにすると共に、低酸素シグナル制御による放射線障害医療への応用展開をめざします。

研究実施内容

酸素は生命機能の維持に必須であり、細胞には酸素欠乏（低酸素）に対応するための厳密な分子機構が備わっています。酸素欠乏（低酸素）は、高山病に代表される環境中の酸素低下のみならず、多くの疾患、例えば、貧血、心臓や血管（循環器）の疾患、肺の疾患、糖尿病、がんなどで酸素供給不足による組織中の低酸素化が疾患発症や増悪と関係することも分かってきました。すなわち、低酸素応答シグナルは、組織細胞の恒常性維持に極めて重要であり、その制御が疾患治療においても非常に重要であると明らかになってきました。我々も、これまでに、正常組織幹細胞の機能、幹細胞ゲノム安定性維持、及び放射線による DNA 損傷応答における低酸素シグナルの役割解明に関する研究に取り組んできました。

今回、低酸素シグナル制御による放射線障害医療への応用展開をめざし、複数回の研究打ち合わせを行いました。その結果、マウス個体におけるがん組織、特にがん幹細胞における低酸素応答機構の解明および制御法の開発、免疫放射線療法の開発に向けて、ヒトがん組織における低酸素応答シグナルと免疫システムおよび放射線応答の解明、そして、それらの分子機構の解明に取り組むこととなりました。すなわち、低酸素環境下培養細胞における放射線感受性変化の分子動態解析モデル（谷本）、マウス個体における低酸素環境下がん組織の観察モデル（李）、ヒト組織検体を用いた解析による放射線治療効果と低酸素応答分子の発現動態解析モデル（鈴木）の解析に取り組みました。

まず、低酸素環境下において発現誘導されることを独自に見出した、iPS 誘導に関わる転写因子 GLIS1 のがん細胞における機能解析を行った。GLIS1 の強制発現は、乳がん細胞の増殖をわずかに抑制する一方、細胞の遊走能、浸潤能を明らかに亢進した。そして、GLIS1 強制発現乳がん細胞は、放射線などの処理に対して明らかに抵抗性を獲得した。さらに、遺伝子発現および臨床情報のデータベース（Kaplan-Meier Plotter）のメタ解析により、乳がん患者全体もしくはエストロゲン受容体（ER）陽性乳がん患者において、*GLIS1* 遺伝子発現量と患者予後に関連性は認められないが、ER 陰性乳がん患者において、発現量が高い患者群では、明らかな全生存期間の短縮が観察された。すなわち、進行性乳がんにおいて、*GLIS1* 遺伝子発現の亢進は、がん細胞の浸潤･転移能の亢進、放射線治療への抵抗性獲得を介して、不良予後の原因になっている可能性が強く示唆された。

次に、高濃度酸素吸入が幹細胞の動員と臓器虚血再灌流に与える影響を調べた。健常 C57BL/6 マウスを 100% 酸素下に５分または 20 分間曝露し、１、３、６、24 時間後に末梢血における、サイトカインおよび骨髄幹細胞の動態変化を測定した。また、100% 酸素下に５分間曝露したマウスを３時間後に、心臓虚血再灌流傷害モデルを作製し、心臓傷害への影響を調べた。その結果、５分間の酸素曝露により、骨髄由来幹細胞は虚血再灌流領域へ動員される傾向にあったが、虚血再灌流傷害には有意な影響を与えることが認めなかった。

また、ヒトがん組織検体の解析に向けて、サンプルの採取、臨床情報の収集、免疫染色の条件検討などを行いました。

今後の展望

低酸素応答シグナル（HIF、DEC および GLIS1 シグナル）を制御する分子、薬剤を用いた細胞の放射線応答制御を試みる。また、細胞間、培養細胞とマウス個体間における、放射線応答性の相違を引き起こしている分子（シグナル）の同定を試

みます。さらに、より長時間の高濃度酸素曝露が幹細胞の動員と臓器虚血再灌流に与える影響を調べる。

In vivo マウス実験の結果を踏まえ、低酸素により誘導されるがん細胞の放射線抵抗性に関する機序の解明を目指し、低酸素応答性転写因子 HIF や DEC のシグナル解析、腫瘍免疫機構および、網羅的解析などから、放射線感受性（抵抗性）に関わる重要な分子（シグナル）を同定します。

上記放射線応答に関わる重要分子（シグナル）のヒトがん組織における発現動態を観察、評価し、実際のヒト放射線治療応答との関連性を検討します。

これらの結果をまとめ、低酸素シグナル制御による放射線障害医療、すなわち放射線治療における、感受性診断、増感療法、新たな抗がん薬の開発へ応用展開します。

発表論文

Yano R, Inadomi C, Luo L, Goto S, Hara T, Li TS. The effect of transient oxygenation on stem cellmobilization and ischemia/reperfusion heart injury. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192733.

Takuma Furukawa, Keiji Tanimoto, Takahiro Fukazawa, Takeshi Imura, Yumi Kawahara, Louis Yuge. Simulated microgravity attenuates myogenic differentiation *via* epigenetic regulations. *Npj Microgravity* 2018, 4:11.

学会発表

Suzuki Y

Radiation induced anti-tumor immunity and the possibility of Immuno-Radiotherapy (Plenary Lecture). The 3rd Meeting of the Federation of Asian Organizations for Radiation Oncology (Bali, INDONESIA), Sep. 2018.

鈴木義行

肺癌における免疫チェックポイント阻害剤と併用療法：免疫放射線療法の基礎と臨床（シンポジウム）．第 56 回日本癌治療学会学術集会（横浜），2018 年 10 月

鈴木義行

放射線生物学の新展開：免疫療法の基礎と臨床（シンポジウム）．第 31 回日本放射線腫瘍学会学術大会（京都），2018 年 10 月

Keiji Tanimoto, Kazumi Shimamoto, Nobuyuki Hirohashi.

Significant roles of the novel hypoxia-inducible transcription factor, GLIS1, in breast cancer. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radio Disaster Medical Science, Fukushima, 2019.1.13.

島本和美，谷本圭司，小田千代，廣橋伸之

新規低酸素誘導性転写因子 GLIS1 の乳がん細胞における意義．第 41 回日本分子生物学会年会，横浜，2018.11.29.

青木大智，谷本圭司，廣橋伸之

がん細胞における低酸素応答性 EFEMP2 の意義．第 16 回がんとハイポキシア研究会，千葉，2018.11.10.

谷本圭司，島本和美，島袋紀一，小田千代，廣橋伸之

新規低酸素誘導性転写因子 GLIS1 のがん細胞における意義．第 61 回日本放射線影響学会，長崎，2018.11.8.

秦泉寺摩耶，谷本圭司，廣橋伸之
低酸素環境下軟骨・骨由来細胞における RANK/RANKL/OPG 発現変動．第 77 回日本矯正歯科学会学術大会，横浜，2018.10.31.

坂本隆子，谷本圭司，市原佐保子
EGCG によるトリプルネガティブ乳がん細胞の分化誘導．第 77 回日本癌学会学術総会，大阪，2018.9.27.

谷本圭司，島本和美，小田千代，廣橋伸之
低酸素シグナルと放射線応答．第 59 回原子爆弾後障害研究会，長崎，2018.6.3.

Keiji Tanimoto, Hideaki Nakamura, Nobuyuki Hirohashi, Lorenz Poellinger, Eisaburo Sueoka.
DEC plays a crucial role in DNA damage response *via* transcriptional regulation under hypoxic conditions. The 14th Japan-Korea Joint Symposium on Cancer and Ageing Research, Saga, 2018.5.31.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

特記事項なし

動物モデルを用いた甲状腺癌の研究

研究組織

拠点機関研究者：永山　雄二（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
藤本　成明（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）
松山　睦美（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究目的

（1）放射線誘発ラット甲状腺発がんモデル：これまでの研究から、若週齢ラットの放射線照射後急性期の甲状腺組織のオートファジー関連分子の上昇、慢性期では甲状腺発がんにおける発症率の増加とオートファジー関連分子の低下が見られた。オートファジーが甲状腺の放射線感受性に与える影響を明らかにするため、薬剤によるオートファジーの阻害が、甲状腺細胞の急性期の放射線感受性と慢性期の発癌にどのように影響するかを調べる。

（2）放射線の若年ラット甲状腺機能・形態に及ぼす影響の検討：若年期放射線被曝が甲状腺癌のリスク要因であることはよく知られるが、疫学的データから、被曝の甲状腺機能に対する影響についても示唆されてきた。甲状腺機能は個体の成長発達に必須であり、また甲状腺発癌のプロモーションに関与する可能性もある。従って、若年期放射線被曝による甲状腺機能影響の詳細を明らかにすることは、放射線被曝による健康影響および甲状腺発癌メカニズムを理解するために極めて重要である。本研究では、新生仔ラットを用いた甲状腺局所 X 線照射実験により、新生仔期甲状腺被曝による甲状腺機能への影響を明らかにし、その影響メカニズムを解明することを目的とする。昨年度、１週齢時の頸部 X 線照射により、成体期の甲状腺濾胞に特徴的な小型化が誘発されることを見出した。本年度はその詳細を明らかにすることを目的とした。

（3）遺伝子改変マウスを用いた研究：$BRAF^{V600E}$ の出生後単独発現で甲状腺癌が発症し、PTEN 欠失併存で肺転移が増えることを見出し、$BRAF^{V600E}$ 発現遺伝子改変マウスモデルとして報告した。加えて、TGFbR2 欠損合併で癌発症が促進されるデータも得ている。さらにオートファジー欠損マウス、ATM 欠損マウスも入手した。これらのマウスを用いて放射線発癌・転移の詳細な機序を解明していく。

研究実施内容

（1）前年度に引き続き、オートファジー阻害薬であるヒドロキシクロロキン（HCQ）200mg/kg を 6 週齢雄性ウィスターラットに照射前３日間経口投与し、非照射、4Gy 照射３、６、24 時間後の甲状腺と肝臓組織を採取し、TUNEL 染色によるアポトーシスの定量、Ki67 染色による増殖細胞数の定量、ウェスタンブロットによる LC3II/LC3I、p62、phospho-p53（Ser15）の発現を調べた。TUNEL 陽性細胞数を定量した結果、肝臓では照射後 HCQ 投与群が非投与群に比べ有意に高い値を示したが、甲状腺では両群間の差は見られなかった。一方 Ki67 陽性細胞数は肝臓では HCQ 投与により有意に低下し、甲状腺で HCQ 投与群の放射線照射後の低下が見られた。肝臓では p62、LC3-II/LC3-I の照射後の増加が見られたが、甲状腺では見られなかった。肝臓、甲状腺とも照射後 phospho-p53（Ser15）の発現増加が見られ、両群で差は見られなかった。さらにオートファジー阻害による慢性期の甲状腺腫瘍発症率を調べるため、６週齢雄性ウィスターラットを HCQ 投与群（n=27）と、コントロール群（n=29）に分け、HCQ 群 n=18、コントロール群 n=19 に X 線 4Gy 前頸部局所照射後を行った。甲状腺腫瘍が発生するまで現在飼育観察中である。

（2）材料と方法：１週齢と８週齢の雄 Wistar ラットを用い、頸部に X 線 0、6 Gy、12 Gy（1.0 Gy/min）を照射した。１週齢で X 線照射した動物は、２週齢、８週齢、18 週齢時に、８週齢照射動物は 18 週齢時に安楽死して剖検した。甲状腺組織は、HE 染色した画像をコンピュータに取り込み濾胞径の計測を行った。また、甲状腺、下垂体、肝臓組織から total RNA を抽出し、定量 RT-PCR 法による遺伝子発現測定を行った。血中の総 T_3（TT_3）、総 T_4（TT_4）、及び TSH の測定を、それぞれ ELISA 法及び RIA 法により実施した。

結果：１）甲状腺組織：１週齢 X 線照射群（NeoX6Gy、NeoX12Gy）で、８週齢時に甲状腺濾胞の特徴的な小型化を伴う組織変化が明らかであった。この変化は２週齢時にはみられなかったが、18 週齢時まで継続して観察された。

一方で成体期８週齢で X 線照射した群では、18 週齢時に甲状腺組織への影響は観察されなかった。

２）甲状腺濾胞径：18 週齢時での甲状腺濾胞の平均直径を図１に示す。新生仔期 6Gy 被曝群（NeoX6Gy）で、10% の小型化、12Gy 被曝群（NeoX12Gy）で 34% の小型化が観られた。一方で、成体時被曝群 8woX6Gy、8woX12Gy では甲状腺濾胞径の変化が観察されなかった。

３）甲状腺ホルモン関連遺伝子発現：各群 18 週齢時での、甲状腺のサイログロブリン Tg mRNA レベル、肝の Orl59 mRNA、下垂体の TSH（α サブユニット）mRNA の発現レベルを図２に示す。甲状腺では、NeoX12Gy 群で Tg 遺伝子発現が有意に減少した。また下垂体組織では、NeoX6Gy 群で、TSH 遺伝子発現が有意に上昇した。

４）血中ホルモン：新生仔期被曝群（NeoX6Gy、NeoX12Gy）で 18 週齢時に、TT_3、TT_4 の減少傾向、血中 TSH 値は上昇傾向が観察されたが有意な変化はなかった。成体時被曝群（8woX6Gy、8woX12Gy）においても、ホルモン値に影響はみられなかった。

考察：X 線頸部照射により、新生仔期被曝特異的に、甲状腺濾胞の小型化が誘導されることが明らかになった。新生仔被曝群では、甲状腺の Tg 遺伝子発現が有意に低下しており、濾胞の小型化への関与が考えられた。また、下垂体組織での TSH 遺伝子発現が上昇しており、甲状腺系の「新生時期かく乱」指標である肝 Orl59 も上昇傾向であることから、下垂体 - 甲状腺軸（甲状腺ホルモン調節系）全体への影響が関与していることが示唆された。しかし、血中の TSH、TT_3、TT_4 への影響は限定的であったことから、新生仔期被曝による甲状腺の病理的変化への、下垂体 - 甲状腺軸を介したメカニズムについては今後の課題である。

(3) (i) $Braf^{CA}$; $TGFbR2^{flox/flox}$ マウスへの Ag-TgP-Cre 注入により、６か月で癌の発症が見られた。$Braf^{CA}$ マウスでは１年で発症が認められたことから、TGFb シグナル欠損で甲状腺癌化発症が促進されることが示された。現在さらに３か月での癌発症の有無を検討中である。(ii) 甲状腺特異的オートファジー欠損マウスを作出するために、$Atg5^{flox/flox}$ マウスと甲状腺特異的に Cre を発現するトランスジェニックマウス TPC-Cre を掛け合わせて $Atg5^{flox/flox}$;TPC-Cre（$Atg5^{thyr\text{-}KO/KO}$）を作出した。ノックアウトは ATG5 発現消失、p62 蓄積、LC3II puncta 減少、ユビキチン増加にて確認された。また 12 週齢マウスでは 8-OHdG の上昇から酸化ストレス上昇が示唆された。興味あることに野生型マウス、$Atg5^{thyr\text{-}KO/KO}$ マウスのいずれにおいても♂で 8-OHdG が高値であった。現在１年間経過を見ているが、甲状腺機能はほぼ正常に保たれているものの、甲状腺濾胞上皮細胞の減少が見られ、TUNEL 陽性細胞が増加していることから、蛋白分解障害による蛋白蓄積から細胞がアポトーシスに陥っていることが示された。現在次の実験として、$Atg5^{flox/flox}$ マウスの甲状腺に Ad-TgP-Cre を注入して、放射線を照射し、発癌の有無を検討中である。１年半まで経過を観察予定である。

(iii) 甲状腺特異的 ATM 欠損マウスを作出するために、$Atm^{flox/flox}$ マ

Fig.1. Diameters of thyroid follicles in 18 week-old rats cervically X-irradiated at one week old (NeoX) and 8 weeks old (8woX) ; *P<0.05.

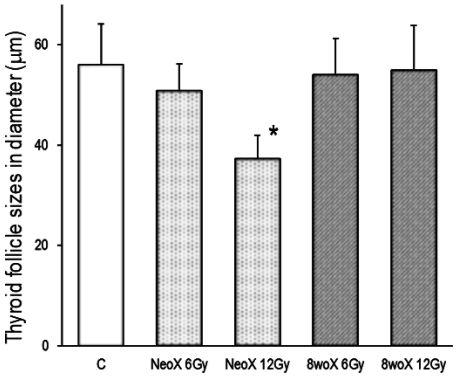
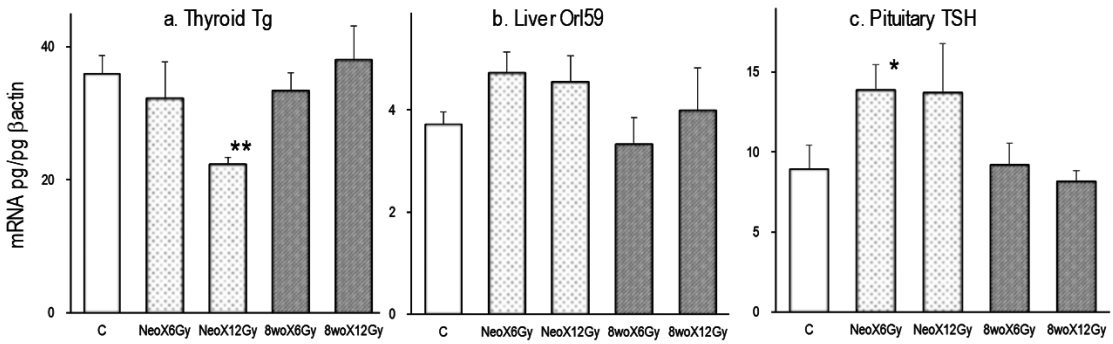


Fig.2. Tg mRNA expression in the thyroid, Orl59 mRNA in the liver and TSH mRNA in the pituitary of 18 week-old rats cervically X-irradiated at one week old (NeoX) and 8 weeks old (8woX) ; *<0.05, **P<0.01.



ウスと TPC-Cre を掛け合わせて $Atm^{flox/flox}$;TPC-Cre（$Atm^{thyr\text{-}KO/KO}$）を作出した。現在甲状腺の機能・形態に及ぼす影響を検討中である。また、放射線照射による発がんの有無も並行して観察している。さらに $Braf^{CA}$;$Atm^{floxflox}$ マウスも作出して、Ad-TgP-Cre 注入と放射線照射を組み合わせた実験も開始している。

今後の展望

(1) オートファジーを抑制するヒドロキシクロロキン投与により肝臓では放射線誘発アポトーシスを促進するが甲状腺ではアポトーシスに影響を及ぼさず、増殖細胞の低下に関与することが示唆された。今後、急性期の甲状腺のヒドロキシクロロキン投与による照射後の 53BP1 の核内フォーカス数の変化など DNA 損傷応答への影響と、オートファジー関連遺伝子の発現を PCR Array により調べる予定である。現在ヒドロキシクロロキン投与後放射線を局所照射し、甲状腺癌ができるまで経過観察中のラット甲状腺組織を解析し、甲状腺発癌におけるヒドロキシキロロキンの効果を調べる予定である。

(2) 新生仔期被曝で生じた甲状腺濾胞の病理変化の１）メカニズムは何か、またこの変化が、２）甲状腺発癌等に関わってくるのかどうかを明らかにするため、より詳細な経時的解析および、低ヨード食投与によるプロモーション実験を予定している。

(3) (i) $Braf^{CA}$; $TGFbR2^{flox/flox}$ マウス + Ad-TgP-Cre における３か月、６か月での甲状腺がん発症頻度を観察し、がん分化度測定のためサイログロブリン染色を、細胞増殖を見るため Ki67 と TUNEL 染色を、epithelial-mesenchymal transition（EMT）の有無をみるため vimentin と E-cadherin 染色を行っていく予定である。

(ii) $Atg5^{thyr\text{-}KO/KO}$ マウスにおける甲状腺形態と機能の変化についての研究を完成させる。甲状腺における酸化ストレス反応の性差の原因を探るため、まず幼少マウスでの検討、成熟マウス（野生型、遺伝子改変マウス）甲状腺での遺伝子発現の網羅的解析を行う。$Atg5^{flox/flox}$ マウス + Ad-TgP-Cre± 放射線照射での発がん実験も進めていく。

(iii) $Atm^{thyr\text{-}KO/KO}$ マウス ± 放射線照射における甲状腺の形態と機能の変化を１年間、発癌の有無を１年半フォローする。

発表論文

1．Nagayama Y. Radiation Related Thyroid Autoimmunity and Dysfunction. **J Radiat Res**. 59 (S2): ii98-ii107, 2018.（査読有）

2．Nagayama Y. Review article: Thyroid autoimmunity and thyroid cancer - the pathological connection: a 2018 update. **Horm Metab Res**, 50 (12):922-931, 2018.（査読有）

3．Shimamura M, Shibusawa N, Kurashige T, Hiroki Matsuzaki, Nakashima M, Yamada M, Nagayama Y. Mouse models of sporadic thyroid cancer derived from $BRAF^{V600E}$ alone or in combination with PTEN haploinsufficiency under physiologic TSH levels. **PLoS One**. 13 (8):e0201365, 2018.（査読有）

4．Shimamura M, Yamamoto K, Kurashige T, Nagayama Y. Intracellular redox status controls spherogenicity, an in vitro cancer stem cell marker, in thyroid cancer cell lines. **Exp Cell Res**. 370 (2):699-707, 2018.（査読有）

5．Shichijo K, Takatsuji T, Fukumoto M, Nakashima M, Matsuyama M, Sekine I. Autoradiographic analysis of internal plutonium radiation exposure in Nagasaki atomic bomb victims. **Heliyon** 4(6): e00666. 2018.（査読有）

6．Fujimoto N, Kitamura S, Uramaru N, Miyagawa S, Iguchi T. Identification of hepatic thyroid hormone-responsive genes in neonatal rats: Potential targets for thyroid hormone-disrupting chemicals. **Toxicol Lett** 286:48-53, 2018.（査読有）.

7．Watanabe Y, Emori C, Uramaru U, Fujimoto N, Kitamura S, Study of metabolic activation of the UV-filter octyl methoxycinnamate for endocrine-disrupting activity **Fundam Toxicol Sci** 5, 185-193, 2018.（査読有）

学会発表

1．Nagayama Y, Kurashige T, Shimamura M, Matsuyama M, Nakashima M. Basal Autophagy Deficiency Causes Thyroid Follicular Epithelial Cell Death in Mice. The International Symposium of Radiation Medical Science

Center of Fukushima Medical University. Jan. 13-14, 2019 (Fukushima)

2．松山睦美，七條和子，土屋　誉，米田純也，近藤久義，松田勝也，三浦史郎，関根一郎，中島正洋．アミノ酸混合物シスチン・テアニンの放射線防護効果：前投与のよる急性小腸・骨髄障害と長期生存率への影響．第 59 回原子爆弾後障害研究会．2018 年 6 月 3 日　長崎

3．藤本成明，松山睦美，中島正洋：新生仔ラット甲状腺の電離放射線への感受性，第 59 回後障害研究会（2018.06）

4．藤本成明，松山睦美，中島正洋（広島大学・原医研，長崎大学・原研）：新生仔期での甲状腺被曝で特異的に誘発される甲状腺病変，第 35 回日本毒性病理学会学術集会（2019.01）

5．Fujimoto N. Pathology and gene expression changes in the lung of rats exposed to 56MnO2 powder. 22nd Hiroshima International Symposium: International Research Meeting for Studies of Biological Effects of Radioactive Macroparticles in Kazakh, Russia and Japan, Hiroshima University, Hiroshima (2019.02)

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

放射線障害に起因する移植後合併症の予防法の開発

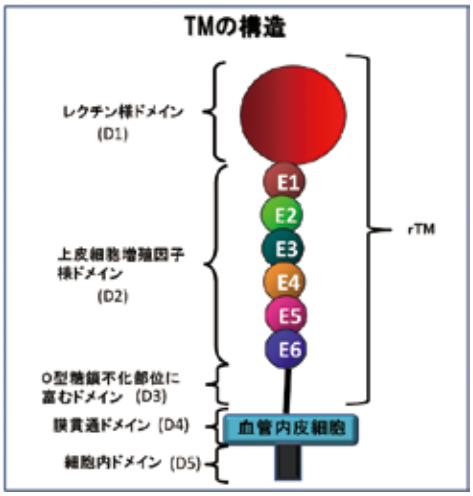
研究組織

拠点機関研究者：池添　隆之（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

川瀬　孝和（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

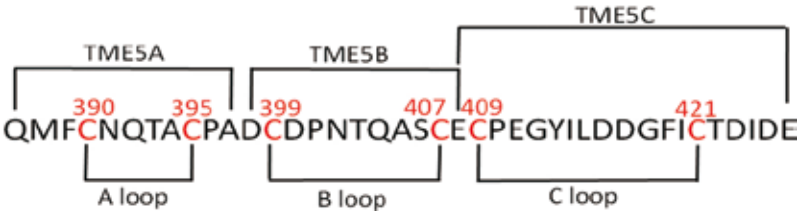
研究目的

造血細胞移植に先立ち、全身放射線照射と抗がん剤からなる移植前処置が患者に施されるが、これにより血管内皮細胞が障害を受けることが、肝類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome: SOS）や血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy: TMA）などの致死率の高い血栓性疾患の重要な発症要因の一つとして考えられている。



トロンボモジュリン（thrombomodulin: TM）は複数のドメインから構成される膜タンパクで、主に血管内皮細胞上に発現する（右図）。その上皮細胞増殖因子様ドメイン（D2）でトロンビンと結合後、プロテインCを活性化プロテインC（activated protein C: APC）に変換し、これが血液凝固第Ⅴ因子と第Ⅷ因子を阻害することで血液凝固を負に制御する。TMの細胞外領域を、遺伝子工学技術を駆使して作成したrecombinant TM（rTM）が播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation: DIC）の治療薬として2008年から日本で臨床使用されている。我々はTMが、カルシニューリン阻害剤や炎症性サイトカインによる細胞障害から血管内皮細胞を保護する作用を持つこと、そしてその作用は40アミノ酸からなる5番目の上皮細胞増殖因子様領域（TME5）に局在することを突き止めて特許申請（特願2013-199627）を行った（Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012, Bone Marrow Transplant 2016）。さらに研究を進め、TME5を構成する3つのループのうち、19アミノ酸からなるCループ（TME5C）に内皮保護活性が局在することを見出した（下図）（Haematologica 2018）。

本試験で、放射線による血管内皮細胞障害の機序の解明と、それに対するTMの保護作用を試験管内の実験とマウス血管内皮細胞障害モデルを用いて検証し、将来の安全な移植医療の確立を目指す。



研究実施内容

方法

A．放射線照射による血管内皮細胞障害に対するTMの保護作用の検討（in vitro）

①ヒト正常血管内皮細胞由来のEA.hy926細胞を使用。

②TMの細胞外領域を遺伝子組み換え技術を用いて作製したrTM（旭化成ファーマ）を使用。

③放射線照射後、DNA傷害マーカーであるγH2AXの発現量を免疫細胞染色とウエスタンブロット法で解析する。

④放射線照射後、血管内皮細胞からRNAを抽出し、cDNAを合成後、定量化PCR法にて各種炎症性サイトカインや接着分子の発現量を定量化する。

B. 放射線照射による血管内皮細胞障害に対する TM の保護作用を in vivo で検討。

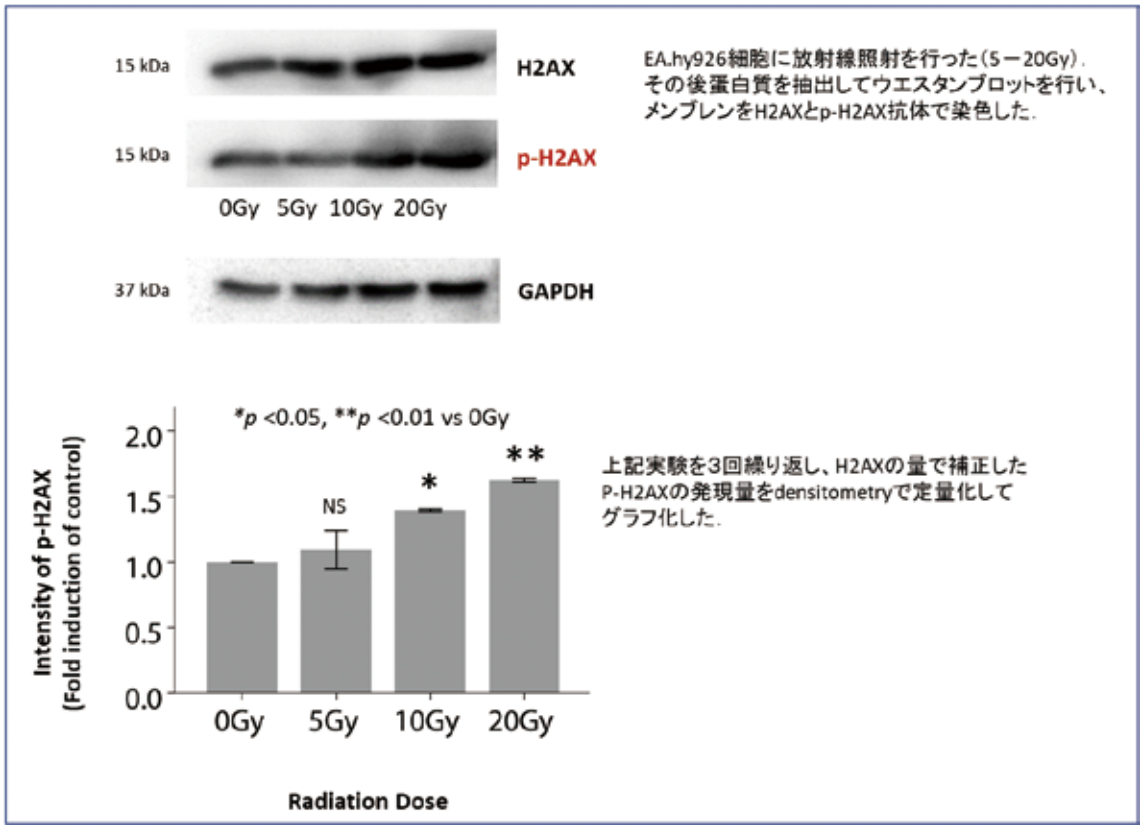
C57BL/6 マウスに放射線を照射し、48 時間後に安楽死させ大腿骨を採取する。ホルマリン固定後、薄切片を作成し HE（ヘマトキシリン・エオジン）染色を行い造血細胞の状態や血管内皮の状態を観察する。また CD31 抗体を用いて免疫組織染色を行い、血管内皮細胞を染色して 1 視野あたりの血管内皮細胞数をカウントする。

結果

A.

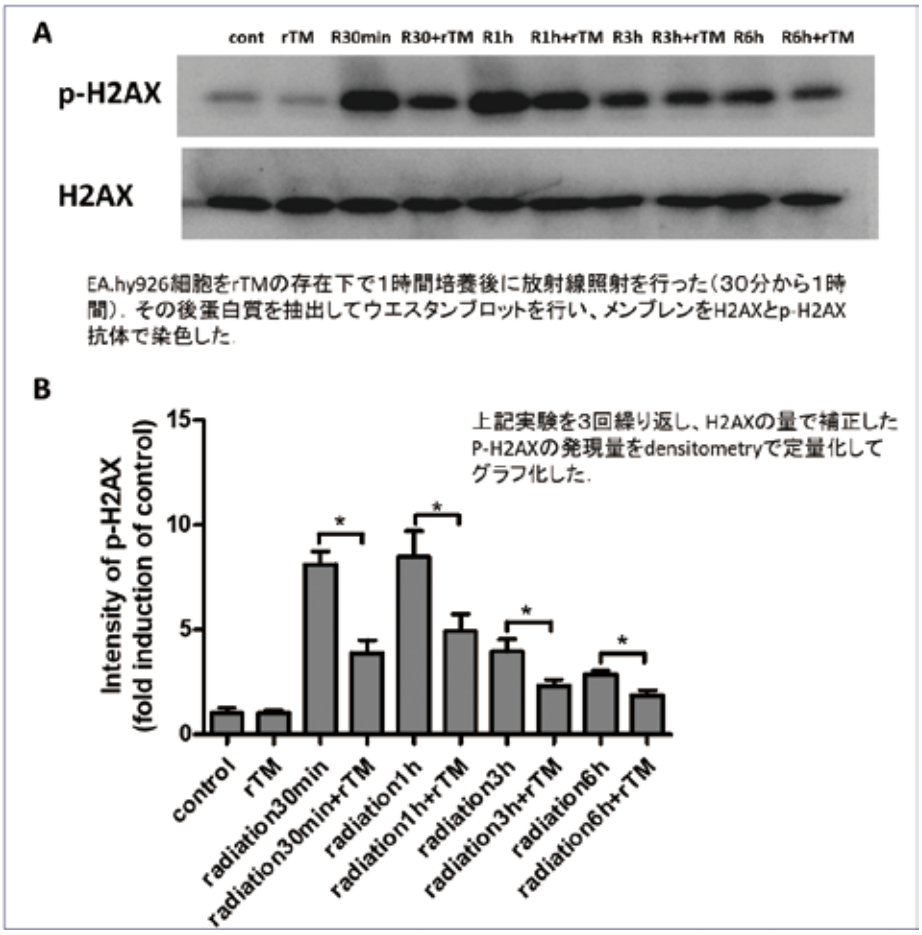
1．放射線は線量依存的に血管内皮細胞に DNA 傷害を誘導する。

血管内皮細胞 EA.hy926 細胞に 5 − 20Gy の放射線を照射後、タンパク質を抽出して電気泳動を行い、ウエスタンブロット法で、DNA 傷害マーカーとして認識されているリン酸化γヒストン H2AX（p-γH2AX）の量を定量化した。下図に示すように線量依存的に p-γH2AX の量が増加し、DNA 傷害の誘導が確認できた。



2．rTM は放射線照射による DNA 傷害から血管内皮細胞を保護する。

次に、EA.hy926 細胞を rTM の存在下で 1 時間培養後に放射線照射を行い、ウエスタンブロット法にて p-H2AX の発現量を定量化した。下図に示すように、rTM は放射線照射によって血管内皮細胞に誘導される p-H2AX の発現量を減弱していることが明らかとなった。即ち、rTM は放射線による DNA 傷害から血管内皮細胞を保護していることが示唆された。



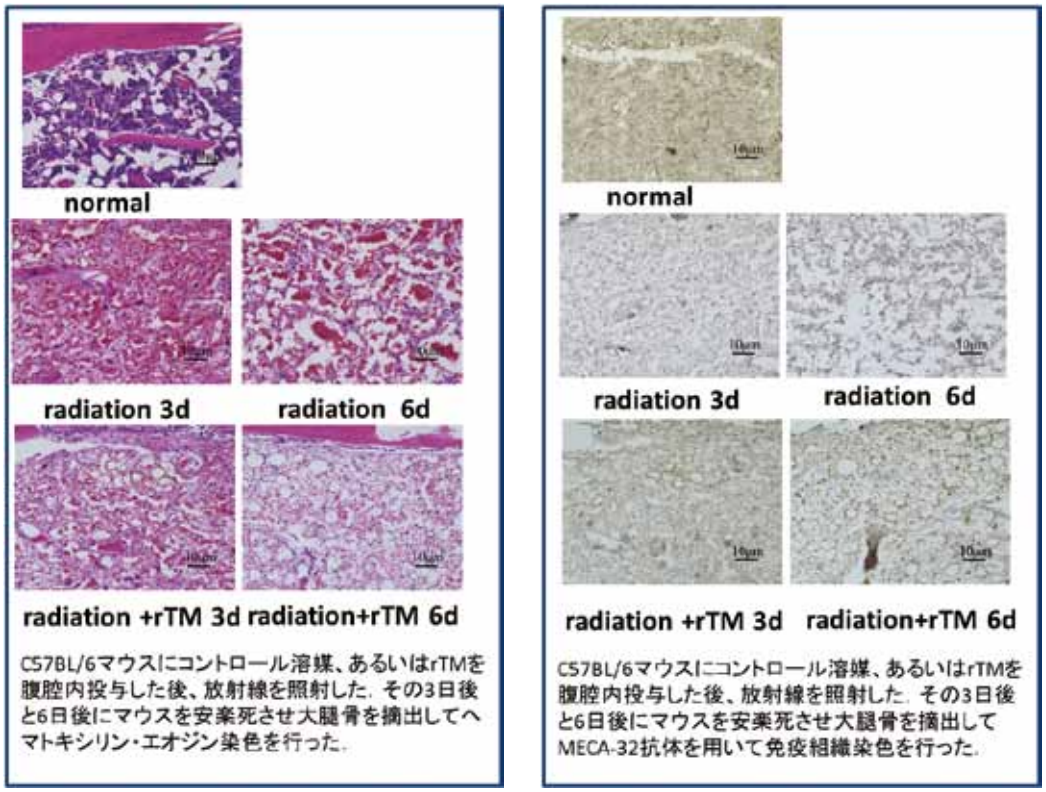
B.

1．rTM は放射線照射によるマウス大腿骨中の造血細胞の減少を抑制する。

C57BL/6 マウスに放射線照射を行うと、その 3 日と 6 日後には有意に大腿骨中の造血細胞成分の減少が確認された。興味深いことに、マウスに rTM を投与後に放射線照射を行うと、コントロール溶媒を投与したマウスと比較して、骨髄中の造血細胞の減少が抑制された（下図左）。

2．rTM は放射線照射によるマウス大腿骨中の血管内皮細胞の減少を抑制する。

C57BL/6 マウスに放射線照射を行うと、その 3 日と 6 日後には有意に大腿骨中の MECA-32 に要請に染色される血管内皮細胞の減少が確認された。興味深いことに、マウスに rTM を投与後に放射線照射を行うと、コントロール溶媒を投与したマウスと比較して、骨髄中の血管内皮細胞の減少が抑制された（下図右）。



今後の展望

今回の研究で rTM が、放射線照射に伴う DNA 傷害から血管内皮細胞を保護することが培養細胞を用いた実験結果から明らかとなった。大変興味深いことに、放射線照射したマウスでは既に 3 日後に骨髄中の造血細胞の減少が認められたが、rTM を事前に投与したマウスでは細胞減少が緩和されていた。さらに注目すべきことに、rTM を投与することで、放射線照射による骨髄中の血管内皮細胞減少も緩和されていた。

われわれは以前、マウスに移植片対宿主病（graft-versus host disease: GVHD）を作成し、rTM を投与することで GVHD が緩和可能であることを報告した。その中で、rTM を投与したマウスではコントロール溶媒を投与したマウスと比較して、造血細胞の生着が早まるという現象を見出していた（Ikezoe T, Bone Marrow Transplant. 2015;50:113-20）。当時、rTM が直接骨髄中の造血幹細胞に作用し、その増殖や成熟した血液細胞への分化を増強したと考察した。骨髄中には造血を支持する微小環境（ニッチ）が存在する。血管内皮細胞はそのニッチの構成成分の一つと考えられている（Morin-Poulard I, et al. Nat Commun. 2016;7:11634）。今回の研究結果からは、rTM は骨髄中の血管内皮細胞を増加させ、ニッチの作用を増強することで造血細胞を増加させたのかもしれないと推測される。

rTM が、カルシニューリン阻害剤やサイトカインによる細胞傷害から血管内皮細胞を保護する作用は 19 アミノ酸から

なる TME5C に局在しているが、DNA 傷害から細胞を保護する作用もこのアミノ酸構造により発揮されるのかを今後検証していきたい。

発表論文

投稿準備中

学会発表

ISTH SSC Jul 18-21, 2018, Dublin

Recombinant human soluble thrombomodulin protects vascular endothelial cells from radiation-induced DNA damage.

XiangminWang,1 Xintao Wang,1 Takakazu Kawase,2 Goichi Honda,3 Hiroshi Ohkawara,1 Takayuki Ikezoe1

1 Department of Hematology, Fukushima Medical University, Fukushima City, Fukushima 960-1295,

2 Department of Hematology and Oncology, Research, Institute for Radiation Biology and Medicine (RIRBM), Hiroshima, University, Hiroshima City, Hiroshima 734-0037,

3 Medial Affairs Department, Asahi Kasei Pharma., Kanda Jinbocho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8101, Japan.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

緊急被ばくに対する再生医療体制の確立

研究組織

拠点機関研究者：東　幸仁　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
竹石　恭知（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
石田　隆史（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
李　桃生　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究目的

我が国での原発事故、過去の緊急被ばくの実態、世界での原発建設ラッシュや核テロの脅威の下、放射線による不可逆的細胞障害に対して細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた新規治療の確立が喫緊の課題である。「高度被ばく医療支援センター」、「原子力災害医療・総合支援センター」ならびに「国際原子力機関の緊急時対応援助ネットワークにおける医療支援機関」としての「iPS 細胞より作製した各種細胞移植」を主要措置とする実践的な「緊急被ばくに即時対応できる再生医療体制」の早急な構築を目的とする。

研究実施内容

1）緊急被ばく医療に応用可能な各細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた治療の改良及び新たな療法の開発

難治性疾患に対する各細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた治療を応用、統合させて、緊急被ばく医療に応用可能な細胞療法を確立する。細胞療法を確立している肝細胞、血管（研究代表者により申請、先進医療承認済）、骨、軟骨再生に加え、血球細胞の細胞移植のみならず、皮膚、消化管、神経、歯周、乳房、毛髪再生等の細胞療法を準備、実施する。

2）緊急被ばく医療に応用可能な iPS 細胞バンクを目指した、各種幹細胞よりの iPS 細胞の樹立、樹立された iPS 細胞より再生医療に必要な細胞、iPS 細胞の分化、増殖、安全性の確認、iPS 細胞のバンク化を目指して、ヒト iPS 細胞作製のための各種幹細胞を採取する。ヒトの各種細胞より iPS 細胞の樹立、維持、分化、増殖に用いる無血清培地の開発、組織再生足場材料の開発、iPS 細胞の品質管理、分化因子等のスクリーニングに基づく分化誘導法の確立、インテグレーションフリー iPS 細胞樹立と効率化を行う。現在、研究代表者らは、ヒト末梢血由来、骨髄由来、脂肪組織由来の間葉系幹細胞を用いて、iPS 細胞樹立に成功している。

3）細胞療法室の運営

手術室に併設する細胞療法室のハード、ソフト面での運用方針を決定し、それぞれの細胞療法を行う医師が運営方針に則って設備を使用し、重症末梢血管疾患、肝臓癌、肝炎、骨壊死、軟骨障害、口腔癌など癌・難治性疾患に至る様々な疾患細胞治療を遂行できる体制を整備する。さらに、iPS 細胞を用いた「被ばく対応幹細胞バンク」の実用を目指す。

4）緊急被ばく医療を担う人材育成

細胞・再生医療に関わる高度専門人材の育成のために、細胞療法士認定システムに合致した講義、実習を取り入れた人材育成教育プログラムの作成を行い、実践することで、細胞工学士、リサーチコーディネーターを育成する。さらに、先端的再生医療、細胞療法に対する新世紀の被ばく医療を担う医師、看護師の育成教育を行う。

5）緊急被ばく医療ネットワークの構築

放射線影響研究所、放射線医学総合研究所などの国内緊急被ばく医療機関・研究機関とのさらなる密接なネットワーク構築を推進する。WHO-REMPAN と IAEA-RANET と国際連携を行い、北京放射線研究所、ハーバード大学、セミパラチンスク医科大学などと緊急被ばく情報の共有化や共同研究を推進する。

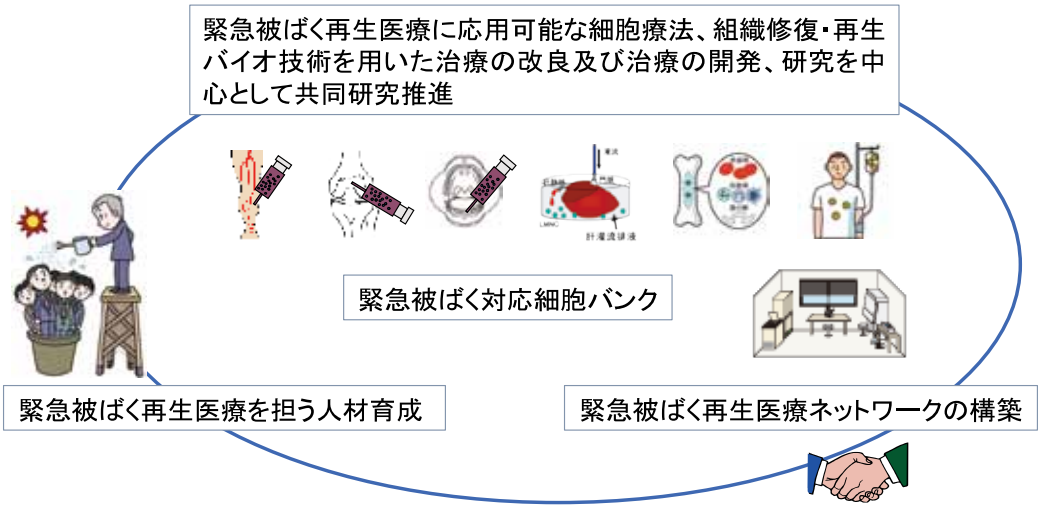
国内ならびに国外緊急被ばく再生医療・教育研究連携体制

広島大学は、我が国の緊急被ばく医療の拠点として「三次被ばく医療機関」に選定され、緊急被ばく医療体制の確立に取り組んできた。平成 22 年度には「国際原子力機関の緊急時対応援助ネットワークにおける医療支援施設」、平成 27 年

度には、「高度被ばく医療支援センター」および「原子力災害医療・総合支援センター」に指定された。原発立地県ならびに原発隣接県の大学、医療機関と協力して、国内緊急被ばく再生医療ネットワークを形成する。さらに、世界各地の大学や研究所と連携し、放射線災害医療の拠点形成を実施してきた。今回は、これまで放射線災害医療として検討されてこなかった緊急被ばく再生医療の実施に向けて、これらの大学や研究所と連携して緊急被ばく再生医療のための国際戦略拠点を再構築する。

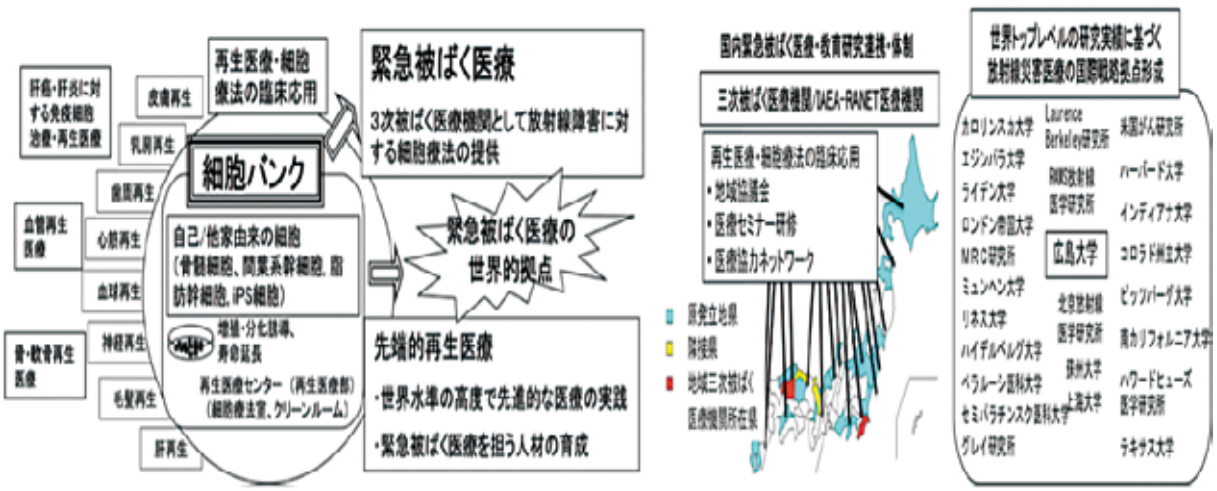
緊急被ばくに即時対応できる再生医療対応システム

研究代表者、研究分担者らは、これまで、重症末梢血管疾患、肝臓癌、肝炎、骨壊死、軟骨障害、口腔癌など癌・難治性疾患に至る様々な疾患に対して細胞治療、再生医療の実績を有している。また、細胞治療が行われていない全身臓器の再生医療への準備を行ってきた。再生医療に必須である細胞療法室の運営も進めてきた。さらに細胞療法室を、緊急被ばくに対応できる体制にするために、iPS 細胞を中心とした細胞バンクの実用化が必要である。国内外の緊急被ばく再生医療・教育研究連携体制のもと、緊急被ばく医療を担う人材育成、緊急被ばく医療に応用可能な細胞療法、組織修復・再生バイオ技術の改良、開発を行うことによって緊急被ばくに即時対応できる再生医療システムを構築する。



緊急被ばく医療ネットワークの構築

放射線影響研究所、放射線医学総合研究所などの国内緊急被ばく医療機関・研究機関とのさらなる密接なネットワーク構築を推進する。WHO-REMPAN と IAEA-RANET と国際連携を行い、北京放射線研究所、ハーバード大学、セミパラチンスク医科大学などと緊急被ばく情報の共有化や共同研究を推進する。



今後の展望

我が国での原発事故の現実、アジア諸国、アメリカ合衆国での原発建設ラッシュと地球温暖防止策としての原発依存、核テロに対する脅威等に対する早急な緊急被ばく再生医療システム構築が必要である。平成 23 年 3 月 11 日の東日本大震災と津波災害で、東京電力第 1 原子力発電所の原子炉群が多大な被害を被り、その復旧作業に従事する作業員の被ばく安全対策が議論の対象となった。一部の国内医師グループから、原子炉事故緊急対応作業員からの自家造血幹細胞の事前採取および保存の提唱が Lancet 誌に掲載された。放射線による不可逆的細胞障害に対して細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた新規治療の確立が必要である。広島大学は、我が国の緊急被ばく医療の拠点として「三次被ばく医療機関」として選定され、緊急被ばく医療体制の確立に取り組んできた。平成 22 年度には「国際原子力機関の緊急時対応援助ネットワークにおける医療支援施設」に選定された。さらに、平成 27 年度には、「高度被ばく医療支援センター」および「原子力災害医療・総合支援センター」に指定された。現在、「緊急被ばく対応 iPS 細胞バンク」の立ち上げのために機器・設備の導入等ハード的な整備を進めてはいるが、まだ実際の幹細胞バンキングの受け入れ体制や不測の被ばく緊急事態に即時対応できる体制は整っていないのが現状である。「高度被ばく医療支援センター」および「原子力災害医療・総合支援センター」として、事態の重要性を強く認識し、早急に「緊急被ばく対応 iPS 細胞バンク」を立ち上げ、それを核とした「緊急被ばく再生医療対応システム」を構築することが、我が国において喫緊の課題である。細胞療法を、細胞療法室を含む治療ユニットに集中させることにより、医療に貢献できる優れた基礎研究から臨床研究へのトランスレーショナルリサーチを臨床の場へ速やかに提供でき、緊急被ばくにおける有事利用が可能となる。細胞療法，細胞修復・再生バイオ技術を用いた緊急被ばく医療の確立は、被ばく医療による放射線障害に対して迅速に対応できることが期待される。これまで、私設細胞バンクにて有料での事業化例があるものの、私設バンクの経営状況や安全性確保の観点等民間運営の問題点が多く指摘されている。同一の施設で、細胞の管理，安全性の確認，細胞療法を実施することが理想である。公的機関である事業実施主体にて充実した管理運用体制のもと、細胞バンクを管理運用することにより、安全な細胞が提供可能となる。本研究を通じて、細胞療法や細胞修復・再生及びバイオ技術を提供する細胞工学士や、リサーチコーディネーターを育成し、緊急被ばく医療の研究や臨床医療の発展に繋げる。緊急被ばく医療ネットワークの構築については、緊急被ばく医療に積極的に取り組んでいる WHO-REMPAN などとの国際連携により、緊急被ばく医療の世界的拠点として研究ならびに臨床応用を発展させることにより緊密な緊急被ばく国際医療ネットワークの構築につながることが期待される。

発表論文

1．Maruhashi T, Iwamoto Y, Kajikawa M, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Higashi Y. Interrelationships between flow-mediated vasodilation, nitroglycerine-induced vasodilation, brachial artery diameter, hyperemic shear stress, and risk factors. ***J Am Heart Assoc***. 2018; 7: e006769.

2．Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Iwamoto A, Kajikawa M, Matsumoto T, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Kohro T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Ikeda H, Yamashina A, Higashi Y. Endothelial dysfunction, increased arterial stiffness, and cardiovascular risk prediction in patients with coronary artery disease: FMD-J (Flow-Mediated Dilation Japan) Study A. ***J Am Heart Assoc***. 2018; 7: e008588.

3．Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Iwamoto A, Kajikawa M, Matsumoto T, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Kohro T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Ikeda H, Yamashina A, Higashi Y. Brachial artery diameter as a marker for cardiovascular risk assessment: FMD-J Study. ***Atherosclerosis***. 2018; 268: 92-98.

4．Tomiyama H, Ishizu T, Kohoro T, Matsumoto C, Higashi Y, Takase B, Suzuki T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Takemoto Y, Nano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa

T, Ito H, Yamashina A. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. ***Int J Cardiol***. 2018; 253: 161-166.

5. Iwamoto Y, Maruhashi T, Kajikawa M, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Aibara Y, Yusoff FM, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Higashi Y. Chronic kidney disease is associated with vascular smooth muscle dysfunction but not with endothelial dysfunction. ***Int J Cardiol***. 2018; 254: 284-290.
6. Kishimoto S, Matsumoto T, Maruhashi T, Iwamoto Y, Kajikawa M, Oda N, Matsui S, Hashimoto H, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Yusoff FM, Nakashima A, Noma K, Higashi Y. Reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry is useful for assessment of not only endothelial function but also stenosis of the digital artery. ***Int J Cardiol***. 2018; 260: 178-183.
7. Matsui S, Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Oda N, Kishimto S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Hida E, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Yusoff FM, Noma K, Matsubara A, Higashi Y. Endothelial dysfunction, cardiovascular disease and lower urinary tract symptoms in men and women. ***Int J Cardiol***. 2018; 261: 196-203.
8. Matsui S, Kajikawa M, Maruhashi T, Hashimoto H, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Yusoff FM, Kishimto S, Nakashima A, Noma K, Kawaguchi T, Matsumoto T, Higashi Y. New assessment of endothelial function measured by short time flow-mediated vasodilation: comparison with conventional flow-mediated vasodilation. ***Int J Cardiol***. 2018; 265: 24-29.
9. Tanaka A, Yoshida H, Nanasato M, Oyama J, Ishizu T, Ajioka M, Ishiki R, Saito M, Shibata Y, Kaku K, Maemura K, Higashi Y, Inoue T, Murohara T, Node K. Sitagliptin on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes patients receiving primary or secondary prevention of cardiovascular disease: a subgroup analysis of the PROLOGUE study. ***Int J Cardiol***. 2018; 271: 331-335.
10. Tanaka A, Kawaguchi A, Tomiyama H, Ishizu T, Kohro T, Matsumoto C, Higashi Y, Takase B, Suzuki T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Takemoto Y, Nano T, Sata M, Ishibashi Y, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Yamashina A, Node K. Cross-sectional and longitudinal association between serum uric acid and endothelial function in subjects with hypertension. ***Int J Cardiol***. 2018; 272: 308-313.
11. Ishino T, Ragaee MA, Maruhashi T, Kajikawa M, Higashi Y, Sonoyama T, Takeno S, Hirakawa K. Effects of cerebral blood floe and vessel conditions on speech recongnition in patients with postlingual asult cochlear implant: predictable factors for the effecicacy of cohlear implant. ***Ear & Hearing***. 2018; 39: 540-547.
12. Hirano H, Takama R, Matsumoto R, Tanaka H, Hirano H, Soh Z, Ukawa T, Takayanagi T, Morimoto H, Nakamura R, Saeki N, Hashimoto H, Matsui S, Oda N, Kajikawa M, Kawamoto M, Yoshizumi M, Tsuji T, Higashi Y. Assessment of lower-limb vascular endothelial function based on enclosed zone flow-mediated dilation. ***Sci Rep***. 2018; 8: 9263.
13. Noma K, Kihara Y, Higashi Y. Limited extent of pleiotropic effects mediated by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with diabetes mellitus. ***Circ J***. 2018; 82: 1996-1998.
14. Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Vascular digit injury in a college baseball player. ***Circ J***. 2018; 82: 2377.
15. Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Assessment of endothelium-independent vasodilation: from methodology to clinical perspectives (review). ***J Hypertens***. 2018; 36: 1460-1467.
16. Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: from molecular background to clinical perspectives. ***Atherosclerosis***. 2018; 278: 226-231.
17. Nakashima A, Kawamoto T, Noshiro M, Ueno T, Honda K, Ozaki N, Maruhashi T, Noma K, Taniguchi Y, Nonma S, Masaki T, Kato Y, Higashi Y. The molecular clock drives circadian blood pressure rhythm via Na^+/K^+-ATPase b1 subunit. ***Hypertension***. 2018; 72:746-754.
18. Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, Matsuzawa Y, Miyoshi T, Kabutoya T, Kario K, Sugiyama S, Munakata M, Uto H, Higashi Y, Inoue T, Node K. Physiological diagnosis criteria for vascular failure. ***Hypertension***. 2018; 72: 1060-1071.
19. Noma K, Higashi Y. Cilostazol for the treatment of cerebral infarction (review). ***Expert Opin Pharmacother***. 2018;

19: 1719-1726.

20. Kishimoto S, Matsumoto T, Oki K, Maruhashi T, Kajikawa M, Matsui S, Hashimoto H, Kihara Y, Yusoff FM, Higashi Y. Microvascular endothelial function is impaired in patients with idiopathic hyperaldosteronism. ***Hypertens Res***. 2018; 41: 932-938.
21. Kanawa M, Igarashi A, Fujimoto K, Higashi Y, Kurihara H, Sugiyama M, Saskianti T, Kato Y, Kawamoto T. Prediction marker genes for chondrogenic differentiation potential of bone-marrow derived mesenchymal stromal cells. ***Stem Cells Int***. 2018; 2018: 9530932.
22. Yoshida K, Nakashima A, Doi S, Ueno T, Okubo T, Kawano K, Kanawa M, Kato Y, Higashi Y, MMasaki T. Serum-free medium enhances the immunosuppressive and anti-fibrotic abilities of mesenchymal stem cells utilized in experimental renal fibrosis. ***Stem Cells Tranl Med***. 2018; 7: 893-905.
23. Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, Matsuzawa Y, Miyoshi T, Kabutoya T, Kario K, Sugiyama S, Munakata M, Uto H, Higashi Y, Inoue T, Node K. Official announcement of physiological diagnostic criteria for vascular failure from the Japanese Society for Vascular Failure. ***Vasc Fail***. 2018; 2: 59-60.
24. Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S, Magnoli M, Anand IS, Cohn JN, Tavazzi L, Tognoni G, Gravning J, Ueland T, Nymo SH, Brunner-La Rocca HP, Bayes-Genis A, Lupón J, de Boer RA, Yoshihisa A, Takeishi Y, Egstrup M, Gustafsson I, Gaggin HK, Eggers KM, Huber K, Tentzeris I, Tang WHW, Grodin J, Passino C, Emdin M. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. ***Circulation***. 2018 Jan 16;137(3):286-297. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031560.
25. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Watanabe S, Kanno Y, Abe S, Miyata M, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients. ***Can J Cardiol***. 2018 Jan;34(1):80-87. doi: 10.1016/j.cjca.2017.10.021. Epub 2017 Nov 8.
26. Oikawa M, Kobayashi A, Wada K, Sato T, Suzuki S, Yoshihisa A, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh SI, Ishida T, Takeishi Y. Novel Parameter to Predict Left Ventricular Filling Pressure: Product of Log B-Type Natriuretic Peptide and Ratio of Mitral Inflow Early and Late Diastolic Filling Velocities. ***J Card Fail***. 2018 Jan;24(1):29-32. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.10.008. Epub 2017 Oct 12.
27. Yoshihisa A, Sato Y, Yokokawa T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Saitoh SI, Takeishi Y. Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. ***ESC Heart Fail***. 2018 Apr;5(2):262-270. doi: 10.1002/ehf2.12222. Epub 2017 Oct 2.
28. Yamaki T, de Haas HJ, Tahara N, Petrov A, Mohar D, Haider N, Zhou J, Tahara A, Takeishi Y, Boersma HH, Scarabelli T, Kini A, Strauss HW, Narula J. Cardioprotection by minocycline in a rabbit model of ischemia/reperfusion injury: Detection of cell death by in vivo 111In-GSAO SPECT. ***J Nucl Cardiol***. 2018 Feb;25(1):94-100. doi: 10.1007/s12350-017-1031-8. Epub 2017 Aug 24.
29. Yoshihisa A, Suzuki S, Sato Y, Kanno Y, Abe S, Miyata M, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Relation of Testosterone Levels to Mortality in Men With Heart Failure. ***Am J Cardiol***. 2018 Mar 1. pii: S0002-9149(18)30247-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.052. [Epub ahead of print]
30. Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y, Takeishi Y, Yamamoto K, Ogawa H, Anzai T; JASPER Investigators. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Japanese Patients Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - A Report From the Japanese Heart Failure Syndrome With Preserved Ejection Fraction (JASPER) Registry. ***Circ J***. 2018 Mar 23. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0073. [Epub ahead of print]
31. Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Sato Y, Watanabe S, Kanno Y, Abe S, Miyata M, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Usefulness of Urinary N-Terminal Fragment of Titin to Predict Mortality in Dilated Cardiomyopathy. ***Am J Cardiol***. 2018 Feb 12. pii: S0002-9149(18)30192-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.046. [Epub ahead of print]

32. Matsuo S, Nakajima K, Takeishi Y, Nishimura T. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging and ventricular function in Japanese patients with chronic kidney disease: a study based on the J-ACCESS-3 database. ***Eur J Nucl Med Mol Imaging***. 2018 Mar 3. doi: 10.1007/s00259-018-3956-9. [Epub ahead of print]
33. Yoshihisa A, Abe S, Kiko T, Kimishima Y, Sato Y, Watanabe S, Kanno Y, Miyata-Tatsumi M, Misaka T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Association of Serum Zinc Level With Prognosis in Patients With Heart Failure. ***J Card Fail***. 2018 Mar 2. pii: S1071-9164(18)30094-0. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.02.011. [Epub ahead of print]
34. Masuda A, Nemoto A, Takeishi Y. Technical aspects of cardiac PET/MRI. ***J Nucl Cardiol***. 2018 Feb 21. doi: 10.1007/s12350-018-1237-4. [Epub ahead of print]
35. Suzuki S, Yoshihisa A, Sato Y, Watanabe S, Yokokawa T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh SI, Ishida T, Takeishi Y. Association between sleep-disordered breathing and arterial stiffness in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. ***ESC Heart Fail***. 2018 Feb 20. doi: 10.1002/ehf2.12273. [Epub ahead of print]
36. Yoshihisa A, Suzuki S, Takeishi Y. VEGF165b elevation in pulmonary arterial hypertension patients, causative or adaptive? -Reply. ***Int J Cardiol***. 2018 Apr 1;256:32. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.042.
37. Kamioka M, Hijioka N, Matsumoto Y, Nodera M, Kaneshiro T, Suzuki H, Takeishi Y. Uncontrolled blood pressure affects atrial remodeling and adverse clinical outcome in paroxysmal atrial fibrillation. ***Pacing Clin Electrophysiol***. 2018 Feb 15. doi: 10.1111/pace.13311. [Epub ahead of print]
38. Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Sato Y, Watanabe S, Kanno Y, Abe S, Miyata-Tatsumi M, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Ishida T, Takeishi Y. Liver fibrosis marker, 7S domain of collagen type IV, in patients with pre-capillary pulmonary hypertension. ***Int J Cardiol***. 2018 May 1;258:269-274. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.138. Epub 2018 Feb 8.
39. Yoshihisa A, Sato Y, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Takeishi Y. Better clinical outcome with direct oral anticoagulants in hospitalized heart failure patients with atrial fibrillation. ***BMC Cardiovasc Disord***. 2018 Jan 25;18(1):11. doi: 10.1186/s12872-018-0746-z.
40. Yoshihisa A, Kanno Y, Watanabe S, Yokokawa T, Abe S, Miyata M, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Ishida T, Takeishi Y. Impact of nutritional indices on mortality in patients with heart failure. ***Open Heart***. 2018 Jan 9;5(1):e000730. doi: 10.1136/openhrt-2017-000730. eCollection 2018.
41. Kokubun T, Oikawa M, Ichijo Y, Matsumoto Y, Yokokawa T, Nakazato K, Sato Y, Takase S, Shinjo H, Yokoyama H, Suzuki H, Saitoh SI, Takeishi Y. Tricuspid and Mitral Valve Regurgitation with Bi-fascicular Block Following a Horse Kick. ***Intern Med***. 2018 Jan 11. doi: 10.2169/internalmedicine.9762-17. [Epub ahead of print]
42. Hijioka N, Kamioka M, Matsumoto Y, Nodera M, Yamada S, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Ishida T, Takeishi Y. Clinical impact of insulin resistance on pulmonary vein isolation outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation. ***J Cardiovasc Electrophysiol***. 2018 Dec 21. doi: 10.1111/jce.13827. [Epub ahead of print]
43. Kobayashi A, Kunii H, Yokokawa T, Sakuma Y, Oikawa M, Yoshihisa A, Yamaki T, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Safety and effectiveness of transcatheter closure of atrial septal defects: Initial results in Fukushima Prefecture. ***Fukushima J Med Sci***. 2018 Dec 8;64(3):151-156. doi: 10.5387/fms.2018-13. Epub 2018 Nov 6.
44. Suzuki S, Yoshihisa A, Sato Y, Kanno Y, Watanabe S, Abe S, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Clinical Significance of Get With the Guidelines-Heart Failure Risk Score in Patients With Chronic Heart Failure After Hospitalization. ***J Am Heart Assoc***. 2018 Sep 4;7(17):e008316. doi:10.1161/JAHA.117.008316.
45. Takahashi T, Yoshihisa A, Sugimoto K, Yokokawa T, Misaka T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Associations between diabetes mellitus and pulmonary hypertension in chronic respiratory disease patients. ***PLoS One***. 2018 Oct 9;13(10):e0205008. doi: 10.1371/journal.pone.0205008. eCollection 2018.

46. Nodera M, Oikawa M, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Sympathetic nervous remodeling is induced in the intermediolateral nucleus after myocardial infarction - Role of BDNF-TrkB axis. ***Neurosci Lett***. 2018 Oct 15;685:114-123. doi: 10.1016/j.neulet.2018.08.004. Epub 2018 Aug 16.
47. Kiko T, Yoshihisa A, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Miyata-Tatsumi M, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Ishida T, Takeishi Y. A Multiple Biomarker Approach in Patients with Cardiac Sarcoidosis. ***Int Heart J***. 2018 Sep 26;59(5):996-1001. doi: 10.1536/ihj.17-695. Epub 2018 Aug
48. Yokokawa T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Yoshihisa A, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Feasibility of skin acetone analysis in patients with cardiovascular diseases. ***Fukushima J Med Sci***. 2018 Aug 29;64(2):60-63. doi: 10.5387/fms.2018-03. Epub 2018 Jul 14.
49. Yokokawa T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Yoshihisa A, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh SI, Ishida T, Shimouchi A, Takeishi Y. Change of Exhaled Acetone Concentration Levels in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. ***Int Heart J***. 2018 Jul 31;59(4):808-812. doi: 10.1536/ihj.17-482. Epub 2018 May 23.
50. Yamada S, Yoshihisa A, Sato Y, Sato T, Kamioka M, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Suzuki H, Ishida T, Takeishi Y. Utility of heart rate turbulence and T-wave alternans to assess risk for readmission and cardiac death in hospitalized heart failure patients. ***J Cardiovasc Electrophysiol***. 2018 Sep;29(9):1257-1264. doi: 10.1111/jce.13639. Epub 2018 Jun 6.
51. Shi L, Fujioka K, Sakurai-Ozato N, Fukumoto W, Satoh K, Sun J, Awazu A, Tanaka K, Ishida M, Ishida T, Nakano Y, Kihara Y, Hayes CN, Aikata H, Chayama K, Ito T, Awai K, Tashiro S. Chromosomal Abnormalities in Human Lymphocytes after Computed Tomography Scan Procedure. ***Radiat Res***. 2018 Oct;190(4):424-432. doi: 10.1667/RR14976.1. Epub 2018 Jul 24.
52. Ariyandy A, Sakai C, Ishida M, Mizuta R, Miyagawa K, Tashiro S, Kinomura A, Hiraaki K, Ueda K, Yoshizumi M, Ishida T. XRCC3 polymorphism is associated with hypertension-induced left ventricular hypertrophy. ***Hypertens Res***. 2018 Jun;41(6):426-434. doi: 10.1038/s41440-018-0038-0. Epub 2018 Apr 6.
53. Tang JN, Cores J, Huang K, Cui XL, Luo L, Zhang JY, Li TS, Qian L, Cheng K. Concise Review: Is Cardiac Cell Therapy Dead? Embarrassing Trial Outcomes and New Directions for the Future. ***Stem Cells Transl Med***. 2018 Apr;7(4):354-359. doi: 10.1002/sctm.17-0196. Epub 2018 Feb 22.
54. Yano R, Inadomi C, Luo L, Goto S, Hara T, Li TS. The effect of transient oxygenation on stem cell mobilization and ischemia/reperfusion heart injury. ***PLoS One***. 2018 Feb 13;13(2):e0192733. doi: 10.1371/journal.pone.0192733. eCollection 2018.
55. Yan C, Li TS. Dual Role of Mitophagy in Cancer Drug Resistance. ***Anticancer Res***. 2018 Feb;38(2):617-621.
56. Yan C, Luo L, Urata Y, Goto S, Li TS. Nicaraven reduces cancer metastasis to irradiated lungs by decreasing CCL8 and macrophage recruitment. ***Cancer Lett***. 2018 Apr 1;418:204-210. doi: 10.1016/j.canlet.2018.01.037. Epub 2018 Jan 13.

代表的な学会発表

国際学会

シンポジウム

Yukihito Higashi.
Concept and new evidence of vascular biomarker: FMD.
The 15th Pulse of Asia. May 19, 2018, Kyoto, Japan.

Yukihito Higashi.
Endothelial function and inflammation.

WCP2018. July 5, 2018, Kyoto, Japan.

Yukihito Higashi.
Assessment of endothelial function.
Artery2018. October 18, 2018, Guimaraes, Portugal.

一般演題

Shogo Matsui, Masato Kajikawa, Yuji Takaeko, Haruki Hashimoto, Shinji Kishimoto, Tatsuya Maruhashi, Takayuki Hidaka, Ayumu Nakashima, Farina Mohamad Yusoff, Kensuke Noma, Yasuki Kihara, Yukihito Higashi.
Lower Urinary Tract Symptoms in men as an early phenotype of endothelial dysfunction.
Pulse of Asia 2018, May 19, 2018. Kyoto.

Shogo Matsui, Masato Kajikawa, Yuji Takaeko, Haruki Hashimoto, Shinji Kishimoto, Tatsuya Maruhashi, Takayuki Hidaka, Ayumu Nakashima, Farina Mohamad Yusoff, Kensuke Noma, Yasuki Kihara, Yukihito Higashi.
Novel measurement of Endothelial Function assessed by Short Time Flow-mediated Vasodilation: Comparison with Conventional Flow-mediated Vasodilation
Pulse of Asia 2018, May 19, 2018. Kyoto.

Tatsuya Maruhashi, Masato Kajikawa, Shinji Kishimoto, Shogo Matsui, Haruki Hashimoto, Kensuke Noma, Hirofumi Tomiyama, Akira Yamashina, Yasuki Kihara, Yukihito Higashi
A Comparison of Brachial Artery Diameter with Flow-mediated vasodilation as vascular marker for cardiovascular risk assessment: FMD-J Study
The Pulse of Asia 2018　Kyoto　May 20, 2018.

Ayumu Nakashima, Ken Yoshida, Shigehiro Doi, Toshinori Ueno, Yukio Kato, Koichiro Tsuji, Yukihito Higashi, Takao Masaki.
Mesenchymal stem cells cultured in serum-free medium ameliorate experimental renal fibrosis
International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2018 Annual Meeting, June 21, 2018. Melboirne.

Harutoyo Hirano, Daichi Uematsu, Masato Futagawa, Toshio Tsuji, Haruki Hashimoto, Shinji Kishimoto, Nozomu Oda, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Yukihito Higashi,
Depth extraction system for earlobe crease to support diagnosis of arteriosclerosis
40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Paper WePoS-29.10, No. W-0257. July 17-21, 2018. Honolulu.

Tatsuya Maruhashi, Yukihito Higashi, Masato Kajikawa, Shinji Kishimoto, Shogo Matsui, Haruki Hashimoto, Yuji Takaeko, Farina Mohamad Yusoff, Takayuki Hidaka, Kensuke Noma, Hirofumi Tomiyama, Akira Yamashina, Bonpei Takase, Toru Suzuki, Yasuki Kihara, FMD-J Investigators
Usefulness of vascular function tests for cardiovascular risk prediction in patients with coronary artery disease: FMD-J (Flow-Mediated Dilation Japan) Study A
91th Scientific Sessions, American Heart Association, November 10, 2018. Chicago.

Shogo Matsui, Masato Kajikawa, Yuji Takaeko, Haruki Hashimoto, Shinji Kishimoto, Tatsuya Maruhashi, Takayuki Hidaka, Ayumu Nakashima, Farina Mohamad Yusoff, Kensuke Noma, Yasuki Kihara, Yukihito Higashi.

Lower urinary tract symptoms in men is an early phenotype of endothelial dysfunction.
91th Scientific Sessions, American Heart Association, November 10, 2018. Chicago.

Sumimoto Y, Hidaka T, Nitta K, Ishibashi K, Fukuda Y, Kurisu S, Higashi Y, Kihara Y. A validation study of enclosed-zone central venous pressure (ezCVP) measurement using non-invasive oscillometric method.
91th Scientific Sessions, American Heart Association, November 10, 2018. Chicago.

Yuji Takeko, Shinsuke Mikami, Koichi Tanaka, Yukihito Higashi, Yasuki Kihara. Does higher uric acid increase new onset of hypertension in a Japanese population?
91th Scientific Sessions, American Heart Association, November 10, 2018. Chicago.

Shogo Matsui, Masato Kajikawa, Yuji Takaeko, Haruki Hashimoto, Shinji Kishimoto, Tatsuya Maruhashi, Takayuki Hidaka, Ayumu Nakashima, Farina Mohamad Yusoff, Kensuke Noma, Yasuki Kihara, Yukihito Higashi.
Association of poor tooth brushing behavior with cardiovascular outcome: two-year follow-up prospective observational study.
91th Scientific Sessions, American Heart Association, November 10, 2018. Chicago.

国内学会

シンポジウム／教育講演

東　幸仁
Endothelial function and therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia
第 82 回日本循環器学会総会　大阪　2018 年 3 月 17 日

東　幸仁
多施設共同研究 FMD-J から見えてきたもの
第 3 回日本血管不全学会　京都　2018 年 4 月 14 日

丸橋　達也，木原　康樹，冨山　博史，東　幸仁
血管不全診断指針作成に向けて　FMD 指針
第 3 回日本血管不全学会学術集会・総会　京都　2018 年 4 月 14 日

東　幸仁
血管機能より動脈硬化を考える
KyushuPRevent 2018　福岡　2018 年 5 月 13 日

東　幸仁
血管内皮機能の心血管病における役割
第 71 回日酸化ストレス学会 / 第 18 回日本 NO 学会合同学術集会　京都　2018 年 5 月 17 日

丸橋　達也，木原　康樹，東　幸仁
高血圧診療で知っておくべき血管疾患　高血圧と血管機能不全
第 41 回日本高血圧学会総会　旭川　2018 年 9 月 14 日

東　幸仁
BPH/LUTS と血管内皮機能
第 68 回日本泌尿器学会中部総会　名古屋　2018 年 10 月 5 日

丸橋　達也，木原　康樹，冨山　博史，東　幸仁
血管内皮機能検査 Flow-mediated vasodilation（FMD）
第 55 回日本臨床生理学会総会　博多　2018 年 11 月 4 日

東　幸仁
補充療法（サプリメント）と血管内皮機能：酸化ストレス役割
第 3 回日本抗加齢協会学術フォーラム　大阪　2018 年 12 月 15 日

Late breaking
Tatsuya Maruhashi, Hirofumi Tomiyama, Akira Yamashina, Bonpei Takase, Toru Suzuki, Yasuki Kihara, Yukihito Higashi
Vascular Function Tests and Cardiovascular Risk Prediction in Patients with Coronary Artery Disease: FMD-J (Flow-Mediated Vasodilation Japna) Study A
第 82 回日本循環器学会総会　大阪　2018 年 3 月 25 日

ランチョンセミナー／モーニングセミナー／ファイアサイドセミナー
東　幸仁
LUTS と血管内皮機能
第 46 回日本総合健診医学会　名古屋　2018 年 1 月 27 日

東　幸仁
血管内皮機能から迫る脂質異常症治療の新たな展開～ EPA/DHA の意義とは～
第 3 回日本心臓リハビリテーション学会中国地方会　広島　2018 年 2 月 17 日

東　幸仁
未完成の動脈硬化をどう評価するのか？～ FMD を ABI/PWV，IMT とどう組み合わせるのか～
第 50 回日本動脈硬化学会　大阪　2018 年 7 月 12 日

東　幸仁
循環器内科医が考える糖尿病治療：血管内皮機能
第 79 回九州山口薬学大会　別府　2018 年 11 月 4 日

一般演題
Tatsuya Maruhashi, Yukihito Higashi, Nozomu Oda, Akimichi Iwamoto, Masato Kajikawa, Takeshi Matsumoto, Yumiko Iwamoto, Ayumu Nakashima, Takayuki Hidaka, Kensuke Noma, Yasuki Kihara.
Nitroglycerine-induced Vasodilation in the Brachial Artery and Cardiovascular Risk Factors.
第 78 回日本循環器学会総会　東京　2018 年 3 月 21 日

Tatsuya Maruhashi, Yukihito Higashi, Yumiko Iwamoto, Masato Kajikawa, Shinji Kishimoto, Shogo Matsui, Haruki Hashimoto, Takayuki Hidaka, Kensuke Noma, Hirofumi Tomiyama, Bonpei Takase, Akira Yamashina, Yasuki Kihara.

Impairment of Endothelial Function in Patients Receiving Antihypertensive Drug Treatment Regardless of Blood Pressure Levels: FMD-J Study.
第 82 回日本循環器学会総会　大阪　2018 年 3 月 23 日

Masato Kajikawa, Haruka Morimoto, Shogo Matsui, Nozomu Oda, Tatsuya Maruhashi, Shinji Kishimoto, Haruki Hashimoto, Takayuki Hidaka, Farina Mohamad Yusoff, Yasuki Kihara, Kensuke Noma, Ayumu Nakashima, Harutoyo Hirano, Teiji Ukawa, Toshio Tsuji, Yukihito Higashi.
Enclosed zone flow-mediated vasodilation measured by the mean pressure method is useful for assessment of endothelial function.
第 82 回日本循環器学会学術集会　大阪　2018 年 3 月 24 日

Shinji Kishimoto, Yukihito Higashi, Haruki Hashimoto, Shogo Matsui, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Farina Mohamad Yusoff, Takayuki Hidaka, Kensuke Noma, Yasuki Kihara.
Patients with Diastolic Ventricular Dysfunction and Ventricular Hypertrophy may occur Heart Failure with Preserved Ejection Fraction through Endothelial Dysfunction.
第 82 回日本循環器学会総会　東京　2018 年 3 月 24 日

梶川正人，松井翔吾，丸橋達也，岸本真治，橋本　東樹，岩本由美子，野間玄督，中島歩，木原康樹，東幸仁
強皮症に伴う手指壊疽に対して低周波超音波を用いた 1 例
第 17 回日本再生医療学会総会　神奈川　2018 年 3 月 23 日

中島歩，吉田健，土井盛博，東幸仁，前田悟，伊藤彩乃，邵金昌，鈴木輔，加藤幸夫，辻紘一郎，正木崇生
無血清培地で培養した間葉系幹細胞における抗炎症作用および抗線維化作用の増強
第 17 回再生医療学会　横浜　2018 年 3 月 23 日

丸橋 達也，東 幸仁，岩本 由美子，松本 武史，梶川 正人，岩本 明倫，小田 望，中島 歩，木原 康樹，野間 玄督，冨山 博史，高瀬 凡平，山科 章
FMD の confounding factor を考える：FMD-J Pre-registry 研究から
血管不全研究会第 12 回学術集会　東京　2018 年 4 月 13 日

梶川　正人，森本　陽香，松井　翔吾，小田　望，岸本　真治，橋本　東樹，丸橋　達也，平野　陽豊，日高　貴之，中島　歩，野間　玄督，木原　康樹，鵜川　貞二，辻　敏夫，東　幸仁
動脈硬化性疾患発症予防を目的とした新しい血管内皮機能測定器改良型 ezFMD の有用性
第 3 回日本血管不全学会学術集会　東京　2018 年 4 月 14 日

丸橋　達也，梶川　正人，岸本　真治，松井　翔吾，橋本　東樹，高永甲　有司，日高　貴之，野間　玄督，冨山　博史，高瀬　凡平，山科　章，木原　康樹，東　幸仁
降圧薬内服中高血圧患者の血管内皮機能は，血圧値に関わらず障害されている：FMD-J 研究
第 41 回日本高血圧学会総会　旭川　2018 年 9 月 15 日

丸橋　達也，梶川　正人，岸本　真治，松井　翔吾，橋本　東樹，高永甲　有司，日高　貴之，野間　玄督，木原　康樹，東　幸仁
未治療高血圧患者の血管機能についての検討
第 59 回日本脈管学会総会　広島　2018 年 10 月 26 日

丸橋　達也，梶川　正人，岸本　真治，松井　翔吾，橋本　東樹，高永甲　有司，日高　貴之，野間　玄督，木原　康樹，東　幸仁
ジルベール症候群患者におけるビリルビンおよび酸化ストレス，血管内皮機能の関係についての検討
脳心血管抗加齢研究会 2018　大阪　2018 年 12 月 14 日

梶川　正人，丸橋　達也，野間　玄督，木原　康樹，渡辺　卓也，刀禰　寛，日比　壮信，大崎　紀子，桂木　能久，東　幸仁
食後血管内皮機能障害に対する酸化成分低減クロロゲン酸含有コーヒーの影響
脳心血管抗加齢研究会 2018　大阪　2018 年 12 月 14 日

岸本　真治，沖　健司，Farina Mohamad Yusoff，高永甲　有司，橋本　東樹，松井　翔吾，梶川　正人，丸橋　達也，野間　玄督，木原　康樹，東　幸仁
エプレレノンによる特発性アルドステロン症の血管内皮機能と Rho-associated kinase 活性への影響
第 15 回脳心血管抗加齢研究会　大阪　2018 年 12 月 14 日

浜崎健太，平野陽豊，田中敬士，曽智，神谷諭史，中村隆治，佐伯昇，河本昌志，東幸仁，吉栖正生，辻敏夫
オシロメトリック式自動血圧計と血管粘弾性モデルに基づく下肢血管内皮機能の評価
第 19 回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会（SI2018） 1615-1619，大阪　2018 年 12 月 14 日

その他

報道

東　幸仁
市民公開講座 おしっこのトラブルと生活習慣病「おしっこと血管の意外なつながり」
朝日新聞社 2018 年 3 月 20 日

東　幸仁
「林修の今でしょ！講座」
テレビ朝日 2018 年 7 月 3 日 放送

放射線誘発 MDS の発症機序の解明

研究組織

拠点機関研究者：一戸　辰夫　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
稲葉　俊哉　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
本田　浩章　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）（～ 2018 年 6 月）
中田　雄一郎（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）（2018 年 7 月～）
宮崎　泰司　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究目的

骨髄異形成症候群（MDS）は高齢者に多い前がん病態であるが、長崎大の研究により長崎の原爆被爆者で線量依存的な増加が認められるほか、放射線誘発・化学療法関連 MDS の発症頻度が高いことで知られている。MDS の原因として、広島大学原医研は、AML1 転写因子の点突然変異や、7 番染色体長腕欠失（7q-）原因遺伝子 *Samd9* ／ *Samd9L* の同定など、先端的な成果を多数上げてきた。また、近年次世代シーケンサによる世界レベルの MDS 原因遺伝子検索の結果、MDS に共通して見られる遺伝子異常が同定されてきている。そこで本研究提案では、広島・長崎被爆者 MDS の染色体異常および遺伝子異常の検索を行うほか、Samd9/Samd9L や UTX 遺伝子産物の機能解析などを通じて、放射線誘発 MDS の病態解明を行う。

研究実施内容

1）原爆被爆後生存者に発生した MDS について染色体異常を非被爆者 MDS と比較し詳細に検討した結果、被爆者の MDS では転座、逆位などの構造異常が多く見られた。特に、染色体 3、 8、11 番の異常が有意に多かった。

2）Samd9/L 遺伝子の機能解析を目的として、ヒトで同定された遺伝子変異を有するマウスを作成し、当該マウスがヒト疾患と酷似した症状を呈することを確認した。このマウスを材料として、分子細胞・マウス個体レベルで検討中である。

3）MDS で高頻度に変異を認める UTX の機能欠失マウスを作製し、血液形態異常、造血幹細胞活性低下、髄外造血という MDS に特徴的な所見を認めた。現在その分子機構について解析を進めている。さらに UTX と complex を作る PTIP に着目し、白血病における発現を検索したところ、骨髄球系白血病で発現が低下していることを見出した。興味あることに、PTIP は第 7 番染色体に存在するところから、7q- 症候群発症に寄与している可能性も考えられる。現在 PTIP 欠失マウスを作製し、表現型の解析を行っている。

4）MDS を含む放射線誘発・化学療法関連骨髄系腫瘍に対する重要な治療手段である同種造血細胞移植の成績に特定の染色体異常が与える影響を既存資料を用いて解析した。

5）放射線誘発 MDS における造血ニッチの役割を検討するため、特に低線量の放射線照射が骨髄間葉系幹細胞の造血支持能に与える影響を検討した。

今後の展望

平成 29 年度における長崎大学と広島大学との本共同研究を通じ、放射線誘発 MDS に特徴的な染色体異常・遺伝子異常と MDS の分子発症機構との関連について、国際的にも貴重な新規知見が多く蓄積された。研究の次年度には、我々が作製した Samd9/Samd9L 変異マウス、UTX 欠失マウスおよび PTIP 欠失マウスの造血系解析を行い、また単離した造血幹細胞や造血支持細胞に放射線照射を行うことにより、放射線関連 MDS の発症機構がさらに明らかになるものと期待される。

発表論文

1）Nakata Y, Ueda U, Nagamachi A, Yamasaki N, Ikeda K, Sera Y, Takubo K, Kanai A, Oda H, Sanada M, Ogawa

S, Tsuji K, Ebihara Y, Wolff L, Honda Z, Suda T, Inaba T, Honda H. Acquired expression of CblQ367P in mice induces dysplastic myelopoiesis mimicking chronic myelomonocytic leukemia. **Blood. 2017 Apr; 129(15): 2148-2160**.

2）Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Suzuki H, Nagata Y, Sato Y, Kakiuchi N, Matsuo K, Onizuka M, Kataoka K, Chiba K, Tanaka H, Ueno H, Nakagawa MM, Przychodzen B, Haferlach C, Kern W, Aoki K, Itonaga H, Kanda Y, Sekeres MA, Maciejewski JP, Haferlach T, Miyazaki Y, Horibe K, Sanada M, Miyano S, Makishima H, Ogawa S. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. **Blood. 2017 Apr; 129(17):2347-2358**.

3）Sasatani M, Xi Y, Kajimura J, Kawamura T, Piao J, Masuda Y, Honda H, Kubo K, Mikamoto T, Watanabe H, Xu Y, Kawai H, Shimura T, Noda A, Hamasaki K, Kusunoki Y, Zaharieva EK, Kamiya K. Overexpression of Rev1 promotes the development of carcinogen-induced intestinal adenomas via accumulation of point mutation and suppression of apoptosis proportionally to the Rev1 expression level. **Carcinogenesis. 2017 May; 38(5):570-578**.

4）Yanada M, Mori J, Aoki, J, Harada K, Mizuno S, Uchida N, Kurosawa S, Toya T, Kanamori H, Ozawa Y, Ogawa H, Henzan H, Iwato K, Sakura T, Ota S, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Effect of cytogenetic risk status on outcomes for patients with acute myeloid leukemia undergoing various types allogeneic hematopoietic cell transplantation: an analysis of 7812 patients. **Leuk Lymphoma. 2017 Jul: 28:1-9**.

5）Mori J, Yanada M, Uchida N, Fukuda T, Sakura T, Hidaka M, Watanabe-Inamoto K, Kanamori H, Ogawa H, Ichinohe T, Tanaka J, Atsuta Y, Yano S. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia patients with abnormalities of the short arm of chromosome 17. **Biol Blood Marrow Transplant 2017 Aug;23(8):1389-1404**.

6）Kojo S, Tanaka H, Endo T, Muroi S, Liu Y, Seo1 W, Tenno M, Kakugawa K, Naoe Y, Nair K, Moro K, Katsuragi Y, Kanai A, Inaba T, Egawa T, Venkatesh B, Minoda A, Kominami R, Taniuchi I. Priming of lineage-specifying genes by Bcl11b is required for lineage choice in post-selection thymocytes. **Nat Commun. 2017 Sep; 8(1): 702**.

7）Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Zaike Y, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nogawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Mitani K, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Takaori-Kondo A; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry. **Int J Hematol 2017 Sep;106(3):375-384**.

8）Fujishiro A, Miura Y, Iwasa M, Fujii S, Sugino N, Andoh A, Hirai H, Maekawa T, Ichinohe T. Effects of acute exposure to low-dose radiation on the characteristics of human bone marrow mesenchymal stromal/stem cells. **Inflamm Regen. 2017 Sep;37:19**.

9）Sugino N, Kawahara M, Tatsumi G, Kanai A, Matsui H, Yamamoto R, Nagai Y, Fujii S, Shimazu S, Hishizawa M, Inaba T, Andoh A, SuzukiT, Takaori-Kondo A. A novel LSD1 inhibitor NCD38 ameliorates MDS-related leukemia with complex karyotype by attenuating leukemia programs via activating super-enhancers. **Leukemia. 2017 Nov; 31:2303-2314**.

10）Ueda Y, Ogura M, Miyakoshi S, Suzuki T, Heike Y, Tagashira S, Tsuchiya S, Ohyashiki K, Miyazaki Y. Phase 1/2 study of the WT1 peptide cancer vaccine WT4869 in patients with myelodysplastic syndrome. **Cancer Sci. 2017 Dec;108(12):2445-2453**.

11）Meng X, FZhang F, Yan B, Si C, Honda H, Nagamachi A, Sun LZ, and Xiang Y. A Paralogous Pair of Mammalian Host Restriction Factors Form a Critical Host Barrier against Poxvirus Infection. **PLoS Pathog. 2018 Feb; 14(2):e1006884**.

12）Horai M, Satoh S, Matsuo M, Iwanaga M, Horio K, Jo T, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Tsushima H, Yoshida S, Taguchi M, Itonaga H, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Moriuchi Y, Haase D, Yoshiura KI, Miyazaki Y. Chromosomal analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki. **Br J Haematol. 2018 Feb;180(3):381-390**.

13）Harada K, Doki N, Aoki J, Mori J, Machida S, Masuko M, Uchida N, Najima Y, Fukuda T, Kanamori H, Ogawa H, Ota S, Ogawa K, Takahashi S, Kasai M, Maeda A, Nagafuji K, Kawakita T, Ichinohe T, Atsuta Y. Outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia harboring t(7;11)(p15;p15). **Haematologica. 2018 Feb; 103(2):e69-e72.**

14）Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka KI, Nakamura Y, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y. Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan. **Biol Blood Marrow Transplant. EPub 2017 Nov 28. pii: S1083-8791(17)30862-5.**

15）Inoue D, Fujino T, Sheridan P, Zhang YZ, Nagase R, Horikawa S, Li Z, Matsui H, Kanai A, Saika M, Yamaguchi R, Kozuka-Hata H, Kawabata KC, Yokoyama A, Goyama S, Inaba T, Imoto S, Miyano S, Xu M, Yang FC, Oyama M, Kitamura T. A novel ASXL1-OGT axis plays roles in H3K4 methylation and tumor suppression in myeloid malignancies. **Leukemia. EPub 2018 Mar 3.**

16）Inaba T, Honda H, Matsui H. The enigma of monosomy 7. **Blood. (in press)**

代表的な学会発表

1）Itonaga H, Ishiyama K, Aoki J, Aoki K, Ishikawa T, Uchida N, Ohashi K, Ueda Y, Fukuda T, Ichinohe T, Takahashi M, Atsuta Y, Miyazaki Y. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged 60 Years or Older with Myelodysplastic Syndromes in Japan (Plenary Session). The 14th Interational Symposium on Myelodysplastic Syndromes. 平成 29 年 5 月.

2）金森貴之，南谷泰仁，吉田健一，片岡圭亮，田中洋子，千葉健一，白石友一，麻生範雄，千葉　滋，直江知樹，宮崎泰司，宮野　悟，小川誠司：全ゲノムシークエンスを用いた MDS の病態解明．第 76 回日本癌学会学術総会．平成 29 年 9 月.

3）Nagamachi A, Matsui H, Kanai A, Honda H, Inaba H. The role of Samd9 and Samd9L in the early endocytotic pathway. 第 76 回日本癌学会学術総会．平成 29 年 9 月.

4）南谷泰仁，竹田淳恵，佐藤信也，白石友一，吉田健一，塩澤裕介，牧島秀樹，中尾眞二，大屋敷一馬，宮崎泰司，直江知樹，宮野　悟，小川誠司：Efficacy of azacitidine for TP53-mutated myelodysplastic syndromes (MDS) ／ TP53 遺伝子変異陽性骨髄異形成症候群に対するアサシチジン治療の有効性．第 76 回日本癌学会学術総会．平成 29 年 9 月.

5）吉里哲一，南谷泰仁，熱田由子，塩澤裕介，吉田健一，片岡圭介，白石友一，真田　昌，神田善伸，宮崎泰司，宮野　悟，牧島秀樹，小川誠司：U2AF2 mutations in myelodysplastic syndromes ／骨髄異形成症候群における U2AF2 変異．第 76 回日本癌学会学術総会 平成 29 年 9 月.

6）長町安希子，松井啓隆，金井昭教，本田浩章，稲葉俊哉：MDS 責任遺伝子 Samd9/Samd9L のエンドサイトーシス経路における機能解析．第 79 回日本血液学会学術集会．平成 29 年 10 月.

7）南谷泰仁，吉田健一，竹田淳恵，吉里哲一，片岡圭亮，中川正宏，牧島秀樹，白石友一，千葉健一，田中洋子，直江知樹，清井　仁，千葉　滋，麻生範雄，宮崎泰司，宮野　悟，小川誠司：Integrated molecular analysis of myelodysplastic syndromes using whole genome sequencing / 骨髄異形成症候群の全ゲノム解析による分子病態の解明．第 79 回日本血液学会学術集会．平成 29 年 10 月.

8）南谷泰仁，竹田淳恵，佐藤信也，塩澤裕介，白石友一，片岡圭亮，千葉健一，田中洋子，真田　昌，千葉　滋，麻生範雄，清井　仁，中尾眞二，大屋敷一馬，宮崎泰司，直江知樹，牧島秀樹，吉田健一，宮野　悟，小川誠司：Specific effect of azaciticine for TP53(+) MDS / TP53 陽性 MDS に対するアザシチジンの有効性（Plenary Session）．第 79 回日本血液学会学術集会．平成 29 年 10 月.

9）吉里哲一，南谷泰仁，熱田由子，塩澤裕介，吉田健一，鬼塚真仁，片岡圭亮，千葉健一，田中洋子，白石友一，真田　昌，糸永英弘，神田善伸，宮崎泰司，宮野　悟，牧島秀樹，小川誠司：U2AF2 mutations in myelodysplastic syndromes. / 骨髄異形成症候群における U2AF2 変異．第 79 回日本血液学会学術集会．平成 29 年 10 月.

10）藤岡真知子，糸永英弘，塚田幸絵，坂本　光，千綿雅彦，鳥山愛生，小林裕児，佐藤信也，澤山　靖，田口　潤，

今泉芳孝，波多智子，新野大介，宮﨑泰司：Successful treatment of azacitidine followed by HSCT for MDS with myelofibrosis. / 移植前のアザシチジン治療により骨髄線維化が改善した骨髄異形成症候群．第 79 回日本血液学会学術集会．平成 29 年 10 月．

11）世良康如，上田健，中田雄一郎，池田健一郎，山崎憲政，小田秀明，長町安希子，金井昭教，須田年男，田久保圭誉，稲葉俊哉，本田浩章：H3K27 脱メチル化酵素 UTX は老化関連遺伝子の制御を介し造血幹細胞維持に重要な役割をもつ．第 79 回日本血液学会学術集会．平成 29 年 10 月．

12）Itonaga H, Miyazaki Y, Imai K, Hasegawa Y, Ikeda T, Taji H, Amano I, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Tanizawa A, Kondo T. Allo-HSCT for chronic neutrophilic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia. 第 79 回日本血液学会学術集会．平成 29 年 10 月．

13）Nannya Y, Takeda J, Sato S, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Kataoka K, Chiba K, Tanaka H, Chiba S, Asou N, Kiyoi H, Imai K, Hirase C, Dobashi N, Kiguchi T, Nakao S, Ohyashiki K, Miyazaki Y, Naoe T, Makishima H, Miyano S, Yoshida K and Ogawa S：Molecular Signatures That Predict Response to Azacitidine Treatment for Myelodysplastic Syndromes. American Society of Hematology 59th Annual Meeting and Exposition. 平成 29 年 12 月．

14）Miyazaki Y, Horai M, Iwanaga M, Sato S, Matsuo M, Horio K, Jo T, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Tsushima H, Yoshida S, Taguchi M, Itonaga H, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Moriuchi Y, Haase D and Yoshiura K：Chromosomal Analysis of Myelodysplastic Syndromes Among Atomic Bomb Survivors in Nagasaki. American Society of Hematology 59th Annual Meeting and Exposition. 平成 29 年 12 月．

15）青木淳，石山謙，内田直之，福田隆浩，大橋一輝，日高道弘，小林直樹，佐倉徹，青墳信之，奥村廣和，一戸辰夫，田中淳司，熱田由子，矢倉真吾．Inv(3) (q21;q26.2)/t(3;3) (q21;q26.2) を伴う急性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植．第 40 回日本造血細胞移植学会総会．平成 30 年 2 月．

その他（本課題に少しでも関連する特許申請，新聞等広報，受賞等）

特記事項なし

医療従事者向け原子力災害医療スマホアプリ開発

研究組織
拠点機関研究者：廣橋　伸之（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
　　前田　正治（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
協　　力　　者：貞森　拓磨（広島大学　救急集中治療医学：客員准教授）

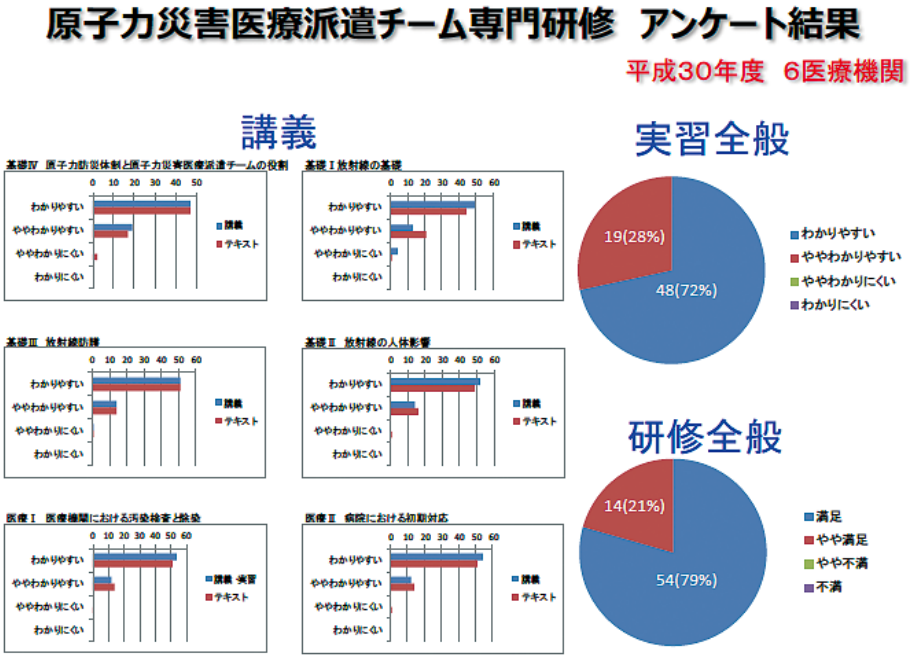
研究目的

現在広島大学は原子力災害医療・総合支援センターおよび、高度被ばく医療支援センターとしてそれぞれ原子力災害医療派遣チーム研修指導、原子力災害時医療中核人材研修指導を担当している。研修後のアンケートでは「研修直後は知識があり、緊急被ばく医療処置をできる自信があるが、来年はもう忘れているだろう」などの意見が少なくなく、人材育成における継続教育および発災時の速やかな活動の困難性が予想される。米国 Department of Health & Human Services は REMM（Radiation Emergency Medical Management）のスマートフォンアプリケーションを無料で公開しており、相当なデータを簡易に閲覧できる。一方、本邦では発災時に具体的なプロトコールについて映像を含む図示でわかりやすく解説するアプリケーションはない。特に被ばくあるいは汚染患者が搬入される際に、どう準備するか、どう処置するかについて、現在継続して研修指導している中での医療従事者の苦手なポイントあるいはピットフォールを踏まえて開発する必要性がある。本研究では原子力災害医療・緊急被ばく医療に関わる医療従事者に対し、わかりやすく、かつ素早く情報を得ることのできる スマートフォンアプリケーションを開発する。

研究実施内容

- 原子力災害医療研修における問題点の抽出

広島大学が指定されている原子力災害医療・総合支援センターおよび、高度被ばく医療支援センターとして、現在それぞれ原子力災害医療派遣チーム研修指導、原子力災害時医療中核人材研修指導を行っている。研修終了時に行ったアンケートにおいて、参加者からは講義内容、実習内容について概ね良好な評価を得ている。しかし、自由記載の意見の中には、「以前別の研修を受講したが、すっかり忘れていた。」「患者受け入れ準備について理解できたが、いざ自分たちで行うとなると難しそう。」「事前、事後研修の教材が欲しい。」「研修直後は緊急被ばく医療処置をできる自信があるが、来年はもう忘れているだろう。」等の率直な意見が多く得られた。



● 継続教育および発災時の速やかな活動に有用な教材の検索

これらの意見を元に、まず教材についての検討を行った。現在市販あるいは比較的手に入れやすいものとして海外では The Medical Aspects of Radiation Incidents REAC/TS Quick Series Publishing や TMT Handbook；Triage, Monitoring and Treatment of people exposed to ionizing radiation following a malevolent act. Carlos Rojas-Palma et al (Eds.), あるいは Medical Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency -Training Materials, EPR-MEDICAL/T 2014 IAEA などが挙げられ、本邦では緊急被ばく医療テキスト（青木芳朗　前川和彦　監修　医療科学社）や緊急被ばく医療ポケットブック（財団法人　原子力安全研究協会 平成 17 年 3 月）が頻用されている。特に REAC/TS のポケットブックは手軽で緊急被ばく医療の全体を簡潔に網羅しており、特に除染の項目では、写真を多く取り入れて理解しやすいように編集している。ただし、患者搬入前の施設、資機材の養生、準備については図示されていない。一方、原子力災害医療・緊急被ばく医療に必要な知識、技術を得るためのウエブサイトを検索してみると、米国の REMM（Radiation Emergency Medical Management）のウエブサイトあるいはスマートフォンアプリケーションは秀逸である。本邦においては国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所のウエブサイトが e-learning も含め gold standard とされているが、原子力規制庁による新しい原子力災害医療体制や実際の養生、除染手技等の記載が少ない。スマートフォンアプリケーションについては島根県や愛媛県などに原子力防災アプリケーションが散見されるが、一般住民対象のものであり、原子力災害医療・緊急被ばく医療に関わる医療スタッフに対するものは見当たらなかった。

● 教材に必要な画像、映像の作成

前述の教材を参考に、まず原子力災害医療・緊急被ばく医療のうち、特に汚染患者初期対応について、これまで我々が行ってきた研修で撮影した画像、映像を解析し、病院事務員を含めた医療関係者が素早く理解できる図を作成するための撮影方向や静止画と動画の選択などを行った。線量評価や除染は改めて撮影した。

今後の展望

教材に必要な画像、映像の作成をさらに推し進めると共に、スマートフォンアプリケーションの骨格設計を行う。一方、現在放射線安全規制研究推進事業（包括的被ばく医療の体制構築に関する調査研究）において、原子力災害医療人材育成の教育体制の再構築が進められており、それに伴い、教材も再開発・検証が開始されており、我々が開発するアプリケーションの内容もそれらと整合性が取れるよう留意する。

発表論文

なし

学会発表

1．廣橋伸之：新しい原子力災害医療体制は複合災害に対応できるか
日本集団災害医学会　横浜　2018.2.1

2．廣橋伸之：中国四国地域の原子力災害医療体制における救急医療従事者の役割
日本救急医学会中国四国大会　広島　2018.5.11

3．廣橋伸之：大規模災害の中で原子力災害医療体制を維持するために何が必要か
日本臨床救急医学会総会　名古屋　2018.6.2

4．廣橋伸之，神谷 研二：原子力災害医療体制整備の現状と問題点
中国地区放射線影響研究会　広島　2018.7.31

5．Hirohashi N：New Radiation Emergency Medical System in Japan. - Lessons learned from Fukushima and Hiroshima - REAC/TS Advanced Radiation Medicine Course
ORISE Oak Ridge, Tennessee,USA 2018.8.15

6．廣橋伸之：救急医療と災害医療 原子力災害医療の中心は救急医である
日本救急医学会総会　横浜　2018.11.20

7．廣橋伸之，神谷 研二：原子力災害医療の現状と問題点
日本放射線影響学会大会　長崎　2018.11.8

8．廣橋伸之：原子力災害医療人材育成の現状と課題
日本災害医学会　米子　2019.3.18

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

低酸素下乳がんにおける ERBB 制御と放射線応答

研究組織

拠点機関研究者：佐治　重衡（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
後藤　信治（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）
谷本　圭司（広島大学原爆放射線医科学研究所：所内講師）

研究目的

低酸素下がん細胞の制御は、予後改善に極めて重要である。ERBB ファミリーは、乳がん治療を考える上で重要な分子であるが、低酸素下乳がんにおけるその制御機構や放射線治療との関連性には不明な点が多い。今回、共同研究という形で、低酸素下乳がん細胞における ERBB ファミリー遺伝子制御機構および、それらの放射線応答に与える影響を分子レベルで解明し、分子標的治療および放射線医療への応用展開を目的に、本研究を開始した。

研究実施内容

これまでに、乳癌ホルモン療法の効果・耐性化に関連する血中微量ステロイドホルモンの探索的研究のなかで、エストロゲンの増減によって変化する因子の探索から、その対象として HER3（ERBB3）が同定された。さらなる解析により、HER3 と ER が同じユビキチンリガーゼを利用していること、ER と HER3 が直接会合することによる HER3 の分解速度の亢進が、そのメカニズムである可能性が判明した。さらに、HER3 発現量の変化は、新規 HER3 標的薬やホルモン療法、抗 HER2 療法といった、関連治療薬による治療効果と関連するのではないかと検証を進めている。

一方、HER3（ERBB3）標的薬の効果に関連すると予想される発現量の増減に関わる分子機構として、多くの乳がん細胞が曝されている低酸素環境下の ERBB3 発現変動についての検討を開始した。HeLa 細胞を用いた RNA-seq 解析の結果、ERBB1（EGFR）は低酸素環境下で発現増加するが、ERBB2 および ERBB3 は発現低下する可能性が示された。さらに、siRNA を用いた抑制実験により、ERBB1 の発現増加には HIF-2α が、ERBB2 や ERBB3 の発現低下には HIF-1α、HIF-2α、DEC2 が関係している可能性が示された。現在、これら事象の普遍性、これら発現変動による分子標的薬や放射線治療効果への影響などの検討を行っている。

さらに、がん幹細胞マーカー CD133 発現細胞の機能特性の解析も行っている。まずは、大腸がん由来のがん細胞株 HCT8 から、がん幹細胞マーカーとされる CD44 並びに CD133 を発現している細胞をソーティングし、CD44-、CD44+、CD44+/CD133-、CD44+/CD133+ の各細胞を得た。親株を含めたこれら 5 種の細胞の抗がん剤（ドキソルビシン、シスプラチン）耐性を調べたところ、CD44+/CD133+ が他の 4 種の細胞と比較して高い耐性を示した。CD44+/CD133+ 細胞では、ABC トランスポーター ABCB1 の発現が有意に高く、これによってドキソルビシンが細胞外へ排出され細胞内濃度が低下することが耐性に関与すると考えられ、ベラパミルにて部分的に感受性が回復した。この際、ROS の産生が低下していることが明らかとなり、Nrf2 を介した抗酸化能が関与している可能性が示唆された。

今後の展望

引き続き、HER3 タンパク制御機構、ERBB3（HER3）遺伝子発現機構の解明に取り組み、明らかとなった分子機構を薬剤等で制御する事による、分子標的薬や放射線応答の変化との関連性を明らかにしていく。

発表論文

Saji S. The long and winding road for overcoming resistance to hormone therapy in breast cancer. (Editorial). Breast Cancer. 25(4):377-378, 2018. doi: 10.1007/s12282-018-0876-2

Suga J, Izumiyama K, Tanaka N, Saji S. Estradiol promotes rapid degradation of HER3 in ER-positive breast cancer cell line MCF-7. Biochem Biophys Rep, 16: 103-109, 2018.

Ueno T, Saji S, Chiba T, Kamma H, Isaka H, Itoh H, Imi K, Miyamoto K, Tada M, Sasano H, Toi M, Imoto S. Progesterone receptor expression in proliferating cancer cells of hormone-receptor-positive breast cancer. Tumour Biol. 40(10):1010428318811025. 2018. doi: 10.1177/1010428318811025.

Gonda K, Tachiya Y, Hatakeyama Y, Momma T, Tamaoki T, Maejima Y, Rokkaku Y, Saji S, Shimomura K, Kono K. Poland syndrome accompanied by internal iliac arterysupply disruption sequence: a case report. J Med Case Rep. 26;12(1):312., 2018. doi: 10.1186/s13256-018-1823-8

Yamamoto Y, Iwata H, Ueno T, Taira N, Kashiwaba M, Takahashi M, Tada H, Tsugawa K, Toyama T, Niikura N, Hara F, Fujisawa T, Yoshinami T, Saji S, Takano T, Masuda N, Morita S, Toi M, Ohno S. A randomized, open-label, Phase III trial of pertuzumab retreatment in HER2-positive locally advanced/metastatic breast cancer patients previously treated with pertuzumab, trastuzumab and chemotherapy: the Japan Breast Cancer Research Group-M05 PRECIOUS study. Jpn J Clin Oncol. 2018. doi: 10.1093/jjco/hyy097.

Kiso M, Tanaka S, Saji S, Toi M, Sato F. Long isoform of VEGF stimulates cell migration of breast cancer by filopodia formation *via* NRP1/ARHGAP17/Cdc42 regulatory network. Int J Cancer. 2018. doi: 10.1002/ijc.31645.

Sato N, Masuda N, Morimoto T, Ueno T, Kanbayashi C, Kaneko K, Yasojima H, Saji S, Sasano H, Morita S, Ohno S, Toi M. Neoadjuvant endocrine therapy with exemestane followed by response-guided combination therapy with low-dose cyclophosphamide in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer: A multicenter, open-label, phase II study. Cancer Med. 2018. doi: 10.1002/cam4.1600

Ueno T, Saji S, Masuda N, Kuroi K, Sato N, Takei H, Yamamoto Y, Ohno S, Yamashita H, Hisamatsu K, Aogi K, Iwata H, Yamanaka T, Sasano H, Toi M. Impact of clinical response to neoadjuvant endocrine therapy on patient outcomes: a follow-up study of JFMC34-0601 multicentre prospective neoadjuvant endocrine trial. ESMO Open Feb 2018, 3 (2) e000314; DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000314.

Miyake KK, Nakamoto Y, Saji S, Sugie T, Kurihara K, Kanao S, Ikeda DM, Toi M, Togashi K. Impact of physiological hormonal fluctuations on 18F-fluorodeoxyglucose uptake in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2018 Feb 8. doi: 10.1007/s10549-018-4711-4.

Kimura-Tsuchiya R, Sasaki E, Nakamura I, Suzuki S, Kawana S, Okouchi C, Fukushima T, Hashimoto Y, Suzuki S, Saji S. A case of squamous cell carcinoma of unknown primary that responded to multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib. Case Rep Oncol 2018;11:75-80

Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells: Cell origin and cell quality variations. Marwa El-Sayed, Mohamed Ali El-Feky, Mostafa I. El-Amir, Al Shaimaa Hasan, Mohammed Tag-Adeen, Yoshishige Urata, Shinji Goto, Lan Luo, Chen Yan, Tao-Sheng Li. Molecular Biology Reports. February 2019, Volume 46, Issue 1, pp 1157-1165.

Nicaraven reduces cancer metastasis to irradiated lungs by decreasing CCL8 and macrophage recruitment. Chen Yan, Lan Luo, Yoshishige Urata, Shinji Goto, Tao-ShengLi. Cancer Letters. Volume 418, 1 April 2018, Pages 204-210

Takuma Furukawa, Keiji Tanimoto, Takahiro Fukazawa, Takeshi Imura, Yumi Kawahara, Louis Yuge. Simulated microgravity attenuates myogenic differentiation *via* epigenetic regulations. *Npj Microgravity* 2018, 4:11.

学会発表

佐治重衡
乳癌のバイオロジーにおける CDK4/6 阻害薬の位置付け（ランチョンセミナー）
第 19 回ホルモンと癌研究会，仙台，2018 年 6 月 30 日（29-30 日）

川口 英俊，増田 慎三，中山 貴寛，青儀 健二郎，阿南 敬生，伊藤 良則，大谷 彰一郎，佐藤 信昭，佐治 重衡，徳永 えり子，中村 清吾，長谷川 善枝，藤澤 知巳，山口 美樹，山下 年成，山本 豊，森田 智視，戸井 雅和，大野 真司（シンポジウム）
大規模コホート研究からみた閉経後 ER 陽性転移・再発乳癌におけるフルベストラントの位置づけ（Safari 試験）
第 26 回日本乳癌学会学術総会，京都，2018 年 5 月 16 日（16-18 日）

佐藤 史顕，植弘 奈津恵，佐治 重衡，戸井 雅和（シンポジウム）
Circulating DNA に対するエピジェネティック解析の乳癌診断への応用
第 26 回日本乳癌学会学術総会，京都，2018 年 5 月 18 日（16-18 日）

佐治重衡
患者セミナー　改訂された新ガイドラインの紹介
第 26 回日本乳癌学会学術総会，京都，2018 年 5 月 18 日（16-18 日）

Keiji Tanimoto, Kazumi Shimamoto, Nobuyuki Hirohashi.
Significant roles of the novel hypoxia-inducible transcription factor, GLIS1, in breast cancer. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radio Disaster Medical Science, Fukushima, 2019.1.13.

島本和美，谷本圭司，小田千代，廣橋伸之
新規低酸素誘導性転写因子 GLIS1 の乳がん細胞における意義．第 41 回日本分子生物学会年会，横浜，2018.11.29.

青木大智，谷本圭司，廣橋伸之
がん細胞における低酸素応答性 EFEMP2 の意義．第 16 回がんとハイポキシア研究会，千葉，2018.11.10.

谷本圭司，島本和美，島袋紀一，小田千代，廣橋伸之
新規低酸素誘導性転写因子 GLIS1 のがん細胞における意義．第 61 回日本放射線影響学会，長崎，2018.11.8.

秦泉寺摩耶，谷本圭司，廣橋伸之
低酸素環境下軟骨・骨由来細胞における RANK/RANKL/OPG 発現変動．第 77 回日本矯正歯科学会学術大会，横浜，2018.10.31.

坂本隆子，谷本圭司，市原佐保子
EGCG によるトリプルネガティブ乳がん細胞の分化誘導．第 77 回日本癌学会学術総会，大阪，2018.9.27.

谷本圭司，島本和美，小田千代，廣橋伸之
低酸素シグナルと放射線応答．第 59 回原子爆弾後障害研究会，長崎，2018.6.3.

Keiji Tanimoto, Hideaki Nakamura, Nobuyuki Hirohashi, Lorenz Poellinger, Eisaburo Sueoka.
DEC plays a crucial role in DNA damage response *via* transcriptional regulation under hypoxic conditions. The 14th

Japan-Korea Joint Symposium on Cancer and Ageing Research, Saga, 2018.5.31.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

α線放出核種アスタチン（^{211}At）標識抗CD33抗体による急性骨髄性白血病の治療効果および正常組織への影響に関する基礎的研究

研究組織

拠点機関研究者：趙　松吉　　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

井手口　怜子（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究目的

急性白血病の長期生存率は未だ５割に届かない。抗がん剤治療後も骨髄中の微小環境（ニッチ）に留まる白血病幹細胞（leukemia stem cell: LSC）が再発に関与していると考えられている。われわれはLSCが正常造血幹細胞と比較してX*抗原をその細胞表面に豊富に発現し、抗がん剤への耐性化やニッチへの接着に中心的な役割を果たしていることを明らかにした。

85 - 90%の急性骨髄性白血病（AML）はCD33が陽性である。再発・難治性のCD33陽性AMLに対する抗CDヒト化モノクロナール抗体製剤ゲムツズマブオゾガイシン（GO）治療による完全寛解率は30%に達しているものの、再発・耐性はよく見られる。そのため、AML治療にα線・β線放出核種を用いた放射線内用療法が大きく期待されている。その中でα線はβ線より線エネルギー付与（LET）が非常に高く、DNA二重鎖を同時に切断する物理的特徴を有しているため、細胞周期と酸素状態にかかわらず不逆的な強い殺細胞効果を持っている。またα線は組織内の飛程が非常に短いため周囲正常組織への影響が非常に小さい。本研究では、急性骨髄性白血病の癌細胞に高発現のCD33を標的としたα線放出核種^{211}At標識抗CD33抗体治療薬による急性骨髄性白血病の根絶を目指す治療法を開発し、α線内用療法の治療効果並びにα線が正常組織に及ぼす影響をin vitroおよびin vivo実験で検証する。具体的にはCD33高発現及び低発現の骨髄性白血病細胞と造血前駆細胞に対する^{211}At標識抗CD33抗体の投与量による殺細胞効果を比較評価する。

研究実施内容

1）急性骨髄性白血病細胞におけるCC33抗原の発現

抗CD33抗体（マウスモノクローナル抗体）を用いて、急性骨髄性白血病細胞または急性骨髄性白血病細胞を移植した担癌モデルマウスの腫瘍組織の免疫染色を行い、急性骨髄性白血病細胞におけるCD33発現を確認した。

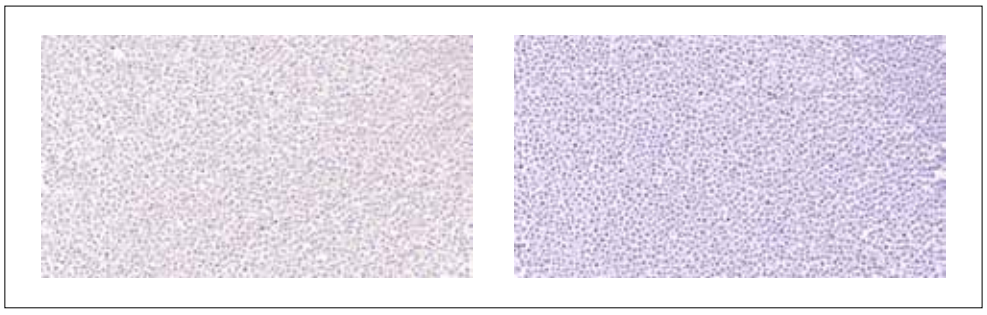


図１　急性白血病細胞におけるCD33発現陽性　　白血病細胞におけるCD33の陰性（二次抗体なし）

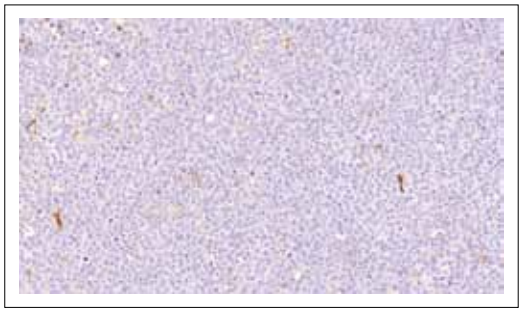


図２　急性白血病細胞移植した担癌モデルの腫瘍組織におけるCD33発現陽性

2）抗 CD33 抗体のヨウ素標識

(1) 未標識抗体分析

サイズ排除液体クロマトグラフィー（SE-HPLC）で未標識抗体（anti-CD33 antibody [6C5/2]ab11032）を下記条件で分析した。未標識抗体の保持時間は 8.3 分であることが確認された。

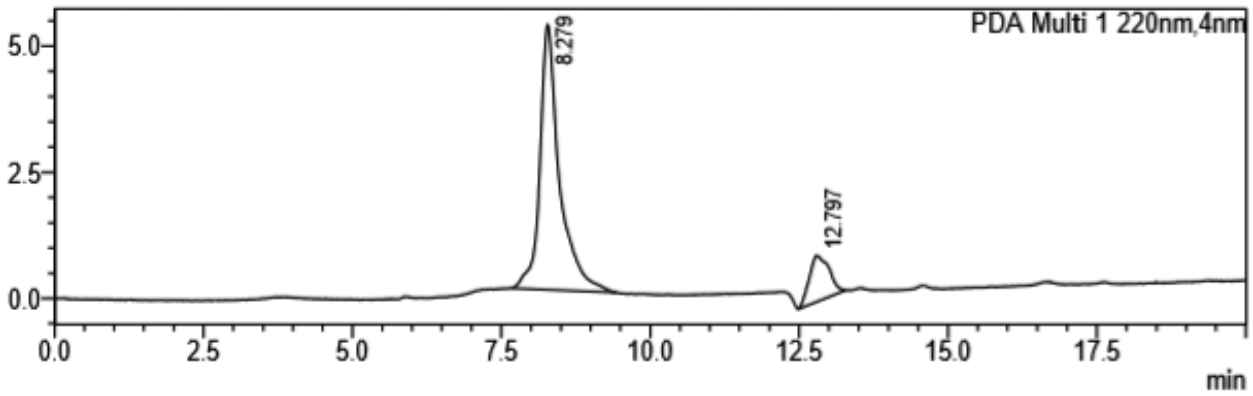
＜分析条件＞

カラム：TSK-gel Super SW mAb HR（7.8×300）

TSK-gel guardcolumn Super SW mAb（6×40）

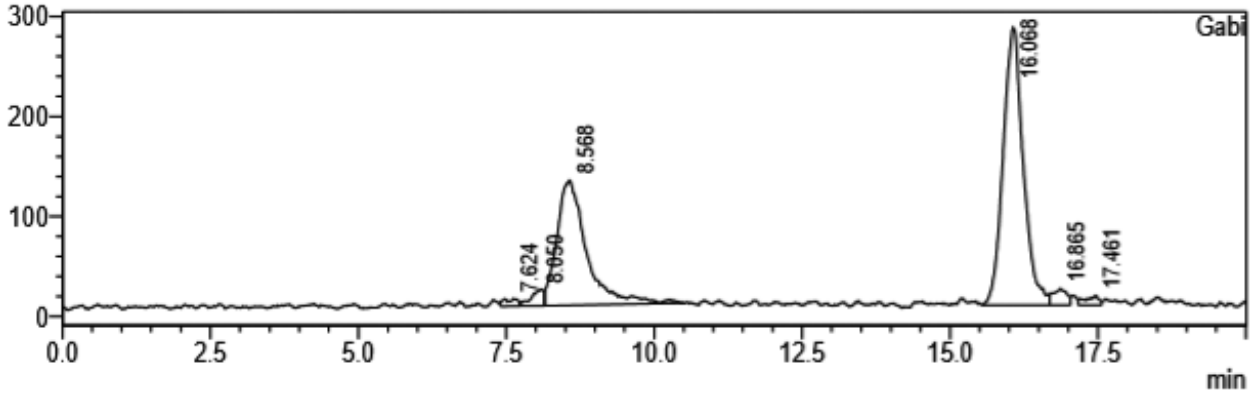
移動相：0.1M リン酸緩衝液（pH 6.8）カラムオーブン：30℃

UV：280nm



(2) ヨウ素標識

クロラミン T 法（Hunter and Greenwood, 1962）を用いて標識した。標識反応液を放射能検出器を取り付けた SE-HPLC で分析したところ抗体画分に放射能が確認された（保持時間 8.6 分）。なお 16.1 分のピークは未反応のヨウ素と考えられる。

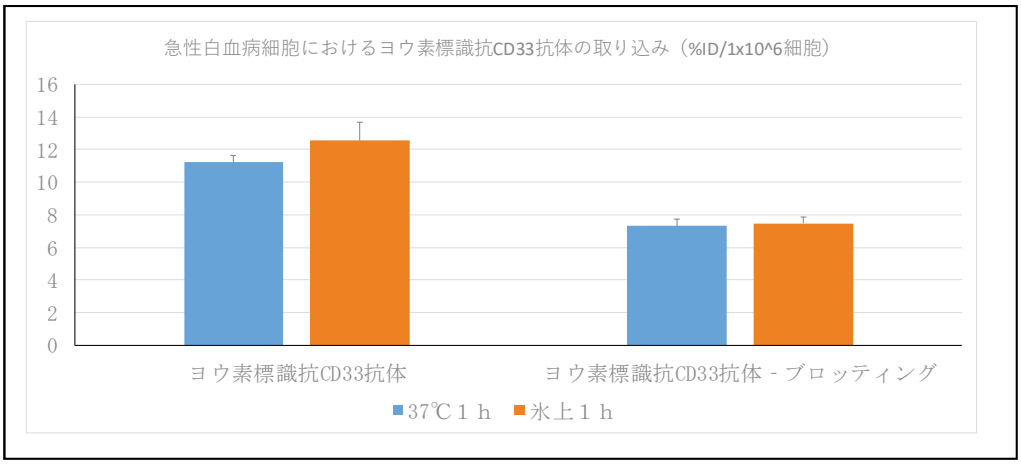


(3) 精製

Disposable PD-10 Columns（GE Healthcare）を用いて精製を行った。溶出液は生理食塩水を使用した。各画分 0.5mL ずつ #0～10 まで分画し放射能を測定した。フラクション #5-7 を抗体画分とし、放射化学的収率を算出したところ 44.1% であった。

（比放射能 : 78.2 MBq/mg）精製した抗体画分の放射化学的純度を TLC を用いて算出したところ、99.1％であった。

3）急性白血病細胞におけるヨウ素標識抗 CD33 抗体の取り込み



96-well プレートに培養した急性白血病細胞（1x10^6）を入れ、それにヨウ素標識抗 CD33 抗体を加え、37℃ 5% CO2 条件下または氷上で 1 時間インキュベートした結果、急性白血病細胞へのヨウ素標識抗 CD33 抗体の集積は加えたヨウ素標識抗 CD33 抗体量の 11.2%ID/1x10^6cell と 12.5%ID/1x10^6cell であった。

また急性白血病細胞に発現している CD33 へのヨウ素標識抗 CD33 抗体の特異的結合を調べるため、ヨウ素標識抗 CD33 抗体に 20 倍量の非標識抗 CD33 抗体を加えた結果、急性白血病細胞へのヨウ素標識抗 CD33 抗体の集積は 35%、40%抑制された。

4）ヨウ素標識抗 X* 抗体（未発表・特許のため抗体名を抗体 X* と表記）

抗 X* 抗体を ^{125}I で標識することに成功した。^{125}I 標識抗 X* 抗体は PD-10 カラムによる精製の結果、放射化学的収率 74%、放射化学的純度 94.4% で得られた。37℃、リン酸緩衝液中における安定性を調べたところ、168 時間（7 日間）後も放射能の 88.3% が抗体画分に観察され、高い安定性を示した。

5）アスタチン標識抗 X* 抗体

^{211}At 間接標識法（SAB 法）で抗 X* 抗体を標識することに成功した。^{211}At 標識抗 X* 抗体は PD-10 カラムによる精製の結果、放射化学的収率 9.8%、放射化学的純度 90% 以上得られた。37℃、リン酸緩衝液中における安定性を調べたところ、7 時間後も放射能の 97.8% が抗体画分に観察され、高い安定性を示した。

今後の展望

1）急性白血病細胞を移植した担癌モデルマウスにおけるヨウ素標識抗 CD33 抗体の体内動態

急性白血病細胞を移植した担癌モデルマウスにおけるヨウ素標識抗 CD33 抗体の体内動態の In vivo 実験を行う。

2）急性白血病細胞を移植した担癌モデルマウスにおけるアスタチン標識抗 X* 抗体の体内動態

急性白血病細胞を移植した担癌モデルマウスにおけるヨウ素標識抗 CD33 抗体または抗 X* 抗体の体内動態の In vivo 実験を行う。

3）白血病モデルマウスにおけるアスタチン標識抗 X* 抗体の抗腫瘍効果の評価

がん幹細胞に対する治療は、再発や転移を抑制する治療として有効と考えられるため、今後は ^{211}At 標識抗 CD33 または抗 X* 抗体による in vitro での細胞障害および in vivo での抗腫瘍効果の検討を試みる価値があるものと思われる。これらの研究により、がん幹細胞を標的とする ^{211}At 標識抗 X* 抗体の有効性に関する基礎的な知見を集積し、難治性腫瘍に対する α 線による治療開発のための proof of concept を明らかにしたい。

発表論文

1．Nakata N, Kiriu M, Okumura Y, Zhao S, Nishijima K, Shiga T, Tamaki N, Kuge Y, Matsumoto H. Comparative evaluation of 18F-DiFA and its analogues as novel hypoxia positron emission tomography and 18F-FMISO as the standard. Nucl Med Biol. 70(2): 39-45, 2019.
2．Shimizu Y, Zhao S, Yasui H, Nishijima K, Matsumoto H, Siga T, Tamaki N, Ogawa M, Kuge Y. A novel PET probe [18F]DiFA accumulates in hypoxic region via glutathione conjugation following reductive metabolism. Mol Imaging Biol. 21(1):122-129, 2019.
3．Tan C, Zhao S, Higashikawa K, Wang Z, Kawabori M, Abumiya T, Nakayama N, Kazumata K, Ukon N, Yasui H, Tamaki N, Kuge Y, Shichinohe H, Houkin K. [^{18}F]DPA-714 PET imaging shows immunomodulatory effect of intravenous administration of bone marrow stromal cells after transient focal ischemia. EJNMMI Res. May 2;8(1):35, 2018
4．Yamasaki K, Yamashita A, Zhao Y, Shimizu Y, Nishii R, Kawai K, Tamaki N, Zhao S, Asada Y, Kuge Y. In vitro uptake and metabolism of [^{14}C]Acetate in rabbit atherosclerotic arteries: Biological basis for atherosclerosis imaging with [^{11}C]Acetate. Nucl Med Biol 56(8):21-25, 2018

学会発表

1．Zhao S, Aoki M, Washiyama K, Ukon N, Tan C, Shimoyama S, Kubo H, Oriuchi N, Takahashi K, Ito H, Takenoshita S. Biodistribution of free ^{211}At and meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. 正常マウスにおけるフリー ^{211}At および meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (MABG) の体内動態．第 58 回日本核医学会学術総会．2018 年 11 月 15－17 日．沖縄
2．右近 直之，鷲山 幸信，趙 松吉，織内 昇，粟生木 美穂，譚 成博，下山 彩希，久保 均，高橋 和弘，伊藤 浩．Dosimetry of free ^{211}At and meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. 正常マウスにおけるフリー ^{211}At および meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (MABG) の組織吸収線量評価．第 58 回日本核医学会学術総会．2018 年 11 月 15－17 日．沖縄
3．粟生木美穂，峯岸 克行，鈴木 寿，小田 敬，佐々木茂範，鷲山幸信，西嶋剣一，趙 松吉，永津弘太郎，張 明栄，高橋和弘．Manufacture and Quality Evaluation Using Synthesizer of [^{211}At]MABG.[^{211}At]MABG の自動合成装置を用いた製造と品質評価．第 58 回日本核医学会学術総会．2018 年 11 月 15－17 日．沖縄
4．久保 均，下山 彩希，右近 直之，趙 松吉，伊藤 浩，高橋和弘，粟生木美穂，鷲山 幸信，西嶋剣一，佐々木茂範，矢吹省司. Is it possible to detect the contamination of At-211 using survey meter？ At-211 の汚染はサーベイメーターを用いた直接法によって検出できるか？第 58 回日本核医学会学術総会．2018 年 11 月 15－17 日．沖縄
5．久保 均，右近 直之 , 下山 彩希，趙 松吉，伊藤 浩，高橋和弘，粟生木美穂，鷲山 幸信，西嶋剣一，佐々木茂範，矢吹省司．Evaluation of the distribution of At-211 solution dispersion in the small an imal cage 小動物用飼育ケージ内での At-211 水溶液の飛散の空間分布の評価．第 58 回日本核医学会学術総会．2018 年 11 月 15－17 日．沖縄
6．粟生木 美穂，趙 松吉，小川 数馬．α線内用療法を目指した Bombesin 誘導体の基礎的検討．第 16 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム（PPF2018）．2018 年 9 月 3 ～ 4 日．三浦市
7．下山 彩希，久保 均，右近 直之，趙 松吉，高橋和弘，粟生木美穂，鷲山 幸信，西嶋剣一，佐々木茂範，伊藤 浩．At-211 による汚染はサーベイメーターを用いた直接法によってどこまで検出できるか？第 33 回福島県核医学研究会．2018 年 7 月 7 日．郡山市
8．趙 松吉，譚 成博，右近 直之，西嶋 剣一，東川 桂，安井 博信，七戸 秀夫，玉木 長良，久下 裕司．核医学イメージングを用いた脳梗塞に対する骨髄間質細胞治療による脳局所の代謝・機能変化の評価．第 14 回小動物インビボイメージング学会．2018 年 7 月 28 日．長崎市
9．右近 直之, 趙 松吉, 下山 彩希, 久保 均, 伊藤 浩．核種ごとの Cross Calibration Factor（CCF）測定は必要か？～小動物用 PET/CT 装置における検討～．第 14 回小動物インビボイメージング学会．2018 年 7 月 28 日．長崎市
10．Naoyuki Ukon, Kohshin Washiyama, Zhao Songji, Noboru Oriuchi, Miho Aoki, Chengbo Tan, Saki Shimoyama,

Hitoshi Kubo, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito. Human internal radiation dose estimation using pharmacokinetics of free ^{211}At and meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. Fukushima, Japan. Jan. 2019, Canada

11. Yasui H, Higashikawa K, Shimizu Y, Shibata Y, Zhao S, Matsumoto H, Shiga T, Tamaki N, Kuge Y. Investigation of the influence of intratumoral glutathione status on the distribution of a hypoxic probe [^{18}F]FMISO. WFNMB 2018. 2018.4.20-24, Australia.
12. Oriuchi N, Washiyama K, Nishijima K, Aoki M, Zhao S, Ukon N, Takahashi K. Targeted Alpha Therapy in Japan - Where we are in 2018 -. EANM'19. 2018.10.16. Düsseldorf, Germany

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

特記事項：本研究は福島県立医科大学先端臨床研究センター助手　粟生木美穂らの多大な貢献による成果であることを特記し深甚なる謝意を表する.

アルファカメラとSPECT診断を用いたドジメトリーの融合とモンテカルロシミュレーションによる理論予測との比較による放射線障害の予測

研究組織

拠点機関研究者：右近　直之　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助教）
井手口　怜子（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究目的

核医学治療（RI内用療法）の特徴として、β線またはα線を放出する核種で標識した化合物が腫瘍細胞に特異的に発現する分子・受容体に結合し障害することで、治療効果を発揮する。また、β線は低LET（線エネルギー付与）、α線は高LETという特徴を有するため、組織へ与える影響は異なることが予想される。β線に比べα線は飛程が短いため、病変組織以外への影響が少なく、副作用が小さいと考えられている。

α放射体による核医学治療はα線の持つ短飛程且つ高LETという特徴から、正常組織への被ばくを最小限に抑えつつ対象組織への照射を可能とするため、^{211}Atなどのα線放出核種を付加した薬剤を用いた標的アイソトープ治療が近年注目されている。しかし、これらの^{211}Atを付加した薬剤を投与した後、実際にどの程度の薬剤ががん組織に届き、細胞にどの程度のα線のエネルギーが吸収されるのかを評価する方法は確立されていない。^{211}Atを画像化することができれば、治療効果や副作用の予測などが可能となり、Theranosticsの実現に大きく貢献することが期待される。

また、α線による核医学治療の原理は、放射線が与えるエネルギーによる細胞内DNAの損傷であり、外部放射線治療とその本質は何ら変わるものではない。そこで核医学でも後述のMIRD法を用いて吸収線量を算出し、全身や各臓器における副作用予測や治療の指針としてきた。しかし、α線は数十μmの短い飛程であるため、SPECT等の体外計測を用いて、組織内のα線の分布を評価することは不可能であり、推定線量と現実の副作用（内部被ばく）の間に解離を生じさせている。

一方で、高解像の核医学イメージング手法として、オートラジオグラフィーが挙げられる。しかし、オートラジオグラフィーは、β線などのエネルギーをイメージングプレートと呼ばれる感光デバイスへ転写しておき、これを紫外線照射などで励起させ、線源分布を画像化するものである。また、α線の生体内分布を可視化するためにオートラジオグラフィーの技術を応用したアルファカメラが開発されている。これらは、間接的な観察を行う手法であることから、アルファカメラを用いた動態観察への適応は困難である。

放射線被ばくにおいて造血組織は最も影響を受けやすい組織の一つであり、被ばく後の急速な免疫機能の低下が知られている。これらの造血組織を含む、生体内の微小環境下での動態観察および線量評価法の開発が必要となる。

本研究では、マウスのex vivo試料を用いてα線の組織内分布を可視化できるアルファカメラ技術と動物用SPECTを用いて、マクロとミクロの線量計算の結果を比較する。さらに、モンテカルロシミュレーション計算コードPHITSを用いて、組織レベルでのα線の不均一分布がもたらす線量を、均一に分布すると仮定するMIRD法の計算結果と比較し、その違いを生み出す要因について考察する。

研究実施内容

本年度ではがん治療を目的とするα線による抗腫瘍効果や安全性の基礎となるα線標識化合物の体内分布の評価に関する基礎的なデータとして、α線核種の一つであるアスタチン211（^{211}At）の正常マウスにおける体内動態の解析および線量評価を行った。

イソフルラン麻酔下で正常マウス（n = 25）に^{211}Atを0.15～0.17 MBq投与し、投与後5分、1時間、3時間、6時間、24時間（各群n = 5）後に屠殺し、臓器（血液、血漿、心臓、肺、脾臓、膵臓、白色脂肪、精巣、胃、小腸、大腸、腎臓、副腎、肝臓、顎下腺、甲状腺、褐色脂肪、脳、骨）を摘出して重量と放射能を測定した。臓器の^{211}Atの分布は、投与量に対する臓器1 g当たりの集積量（%）である、%ID/gで表した。

その結果、血液、血漿、筋肉、心臓、脾臓、膵臓、小腸、大腸、腎臓、副腎、肝臓、骨、そして褐色細胞への^{211}Atの

集積は時間とともに減少した。胃、精巣への ^{211}At の集積は 1 時間と 3 時間で最も高く、その後時間とともに減少した。顎下腺は投与後 6 時間の群で最も高い集積を示した。甲状腺への ^{211}At の集積は時間とともに増加した。筋肉、白色脂肪、脳では ^{211}At は低集積であった。

また、内部被ばくの線量評価として、アメリカ核医学会内に設置された Medical Internal Radiation Dose Committee（MIRD 委員会：1964 年に活動開始）によって刊行された出版物に展開されている内部被ばく線量評価法である MILD 法により線量評価を行った。MILD 法は核医学で利用する放射性核種の壊変に関するデータを線源臓器に集積した放射性核種から放出された放射線のエネルギーが、標的臓器にどれだけの割合で吸収されるかを、ファントムを用いてモンテカルロ計算の結果として算出している。

さらに臓器中の放射能の時間積分（累積放射能）を動物実験や臨床画像から解析することで内部被ばく線量が以下の式により算出できる。

$$D_T = \frac{k \sum_S \tilde{A}_S \sum_i y_i E_i \phi_i (T \leftarrow S)}{m_T}$$

生体内分布の実験から得られた、時間放射能曲線（Time Activity Curve: TAC）から累積放射能を求め、MILD 法を内蔵した解析ソフトウェアである OLINDA EXM ver.2.0 を用いマウスファントムにおける ^{211}At の各臓器の内部被ばく線量を算出した。

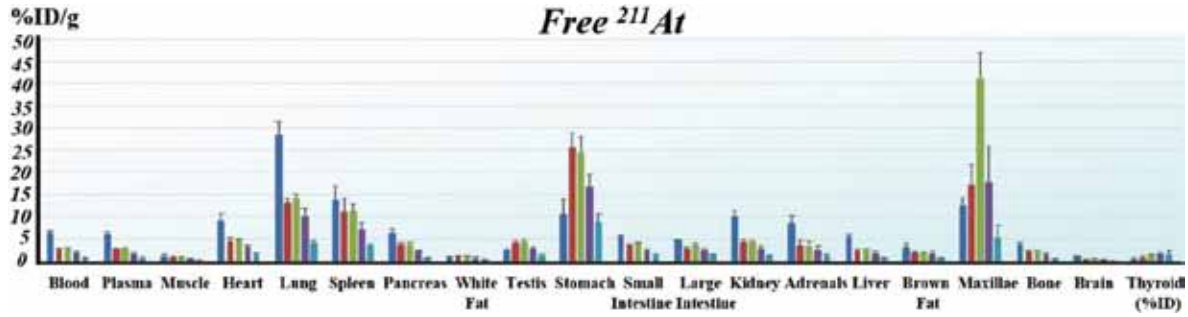


Figure 1. Biodistribution of free ^{211}At for normal mice.

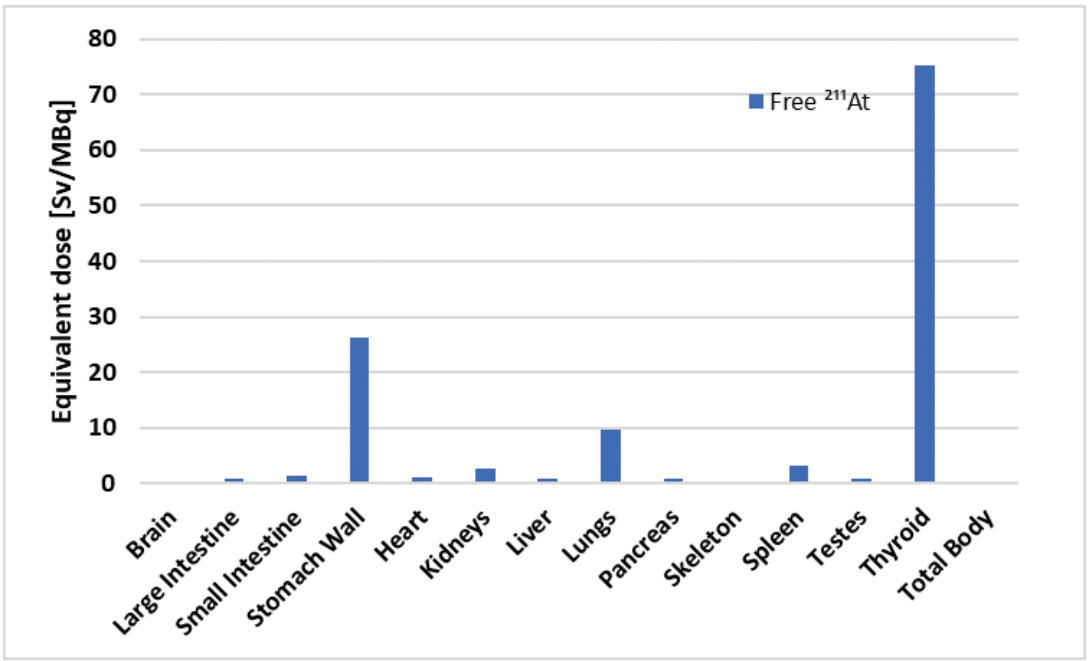


Figure 2. OLINDA estimated radiation-absorbed doses for 25 g mouse phantom.

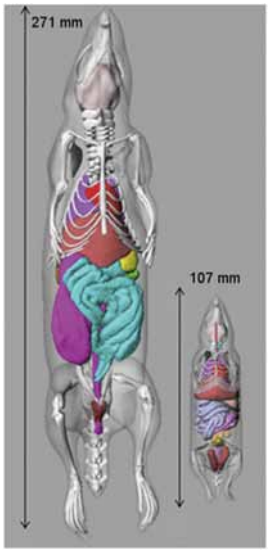


Figure 3. The rat and mouse phantom in OLINDA EXM ver.2.0. (Stabin et al., J. Nucl. Med., 2012)

また、^{211}At は壊変の際に、α線の他に 70 keV の特性 X 線を放出する。この特性 X 線を小動物用 SPECT 装置によって計測し ^{211}At の画像化に関する基礎検討を行った。

Derenzo、NEMA-2007 ファントムにそれぞれ 0.42、0.44 MBq/ml の ^{211}At を封入した。SPECT 装置は Siemens Inveon PET/SPECT/CT を用いた。データ収集時間は 60 分間とし、サンプリング角度を 6 度で step-and-shoot モードで撮像した。ピンホール径 2 mm の Single Pinhole collimator を使用した。マウスの全身撮像を想定しベッドを移動させながら検出器が回転するヘリカルスキャンで撮像した。ベッド移動量は 100 mm とし、検出器回転数を 1.0 とした。画像再構成には 3D-OSEM 法を用い吸収・散乱線補正を行った。Iteration を 8 とし、subset は 4 とした。画像マトリクスサイズは 120 × 120 とし Voxel size は 0.5 mm とした。SPECT 画像の表示及び解析には Siemens Inveon Research Workplace（version 4.2）を使用した。Derenzo ファントムの画像データから空間分解能を、NEMA ファントムの画像データから Recovery coefficient（RC）およびシステム不均一性（%NU）を評価した。

Derenzo ファントムでは 1.7 mm 径、NEMA ファントムでは 2 mm 径のホットロッドが描出可能であった。RC は 5. 4 mm 径のホットロッドでは過剰評価し 3 mm 径でおよそ 107%となり、2 mm 径では 47%と大きく過小評価した。% NU は 69%と非常に大きな値となったため、画像再構成条件の検討が必要と考えられた。

Derenzo、NEMA ファントムを用いて ^{211}At に対する画像化の基礎検討を行った。その結果、ノイズの影響は見られたが、1.7 mm の分解能を有する画像が得られた。小動物用 SPECT 装置を用いた ^{211}At による画像化の可能性が示唆されたものの、さらなる検討が必要であると考えられる。

今後の展望

今後の検討として、原子力機構が中心となって開発している粒子・重イオン輸送計算コード（PHITS）を用いてα線標識化合物が細胞核、細胞質、細胞膜、及び細胞外に局在した場合の細胞核に与えるエネルギーをそれぞれ詳細に計算する。さらにアルファカメラで得られた組織の分布から、α線標識化合物の細胞部位、組織部位の集積性を考慮し、組織全体の平均放射線量ではなく、細胞生存率により直接的な関係にある細胞核内に限定した放射線量の評価を行う。

そこで得られた結果と、本年度の結果からマイクロ、マクロの両方の視点からその違いを生み出す点について考察することで、より事実に即した線量評価法の開発を行う。

発表論文

該当なし

学会発表

Songji Zhao, Miho Aoki, Kohshin Washiyama, Naoyuki Ukon, Chengbao Tan, Saki Shimoyama, Hitoshi Kubo, Noboru Oriuchi, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito, Seiichi Takenoshita. Biodistribution of free ^{211}At and meta-[^{211}At] astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. The 58th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Nuclear Medicine. Yokohama, Japan. Nov. 2018.

Naoyuki Ukon, Kohshin Washiyama, Songji Zhao, Noboru Oriuchi, Miho Aoki, Chengbo Tan, Saki Shimoyama, Hitoshi Kubo, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Itoh. Dosimetry of free ^{211}At and meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. The 58th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Nuclear Medicine. Yokohama, Japan. Nov. 2018.

右近 直之，鷲山 幸信，趙 松吉，織内 昇，粟生木 美穂，譚 成博，下山 彩希，久保 均，高橋 和弘，伊藤 浩．正常マウスにおけるフリー ^{211}At および ^{211}At-MABG の体内分布と組織吸収線量評価．第 8 回核医学画像解析研究会．秋田．2018 年 12 月．

Naoyuki Ukon, Kohshin Washiyama, Zhao Songji, Noboru Oriuchi, Miho Aoki, Chengbo Tan, Saki Shimoyama, Hitoshi Kubo, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito. Human internal radiation dose estimation using pharmacokinetics of free ^{211}At and meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. Fukushima, Japan. Jan. 2019.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

第 8 回核医学画像解析研究会，菅野賞，右近 直之.

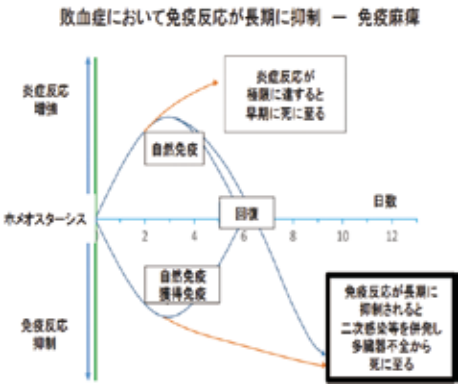
急性放射線症候群に伴う敗血症性免疫麻痺の病態解明

研究組織

拠点機関研究者：廣橋　伸之（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
　　宮崎　泰司（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
協　　力　　者：太田　浩平（広島大学　救急集中治療医学：助教）

研究目的

原子力災害（高線量被ばく）による急性放射線症候群に伴う敗血症は死に至る主要な原因の一つである。近年、敗血症は急性期に対する集学的治療により救命率も上昇しつつある。一方、急性期後免疫麻痺（immunoparalysis）となり、多臓器障害から死に至る症例も少なくない。我々はこの免疫麻痺に注目し、敗血症早期より血清中に ATP-DAMPs 活性を抑制する因子の存在を確認しており、現在その DAMPs 活性抑制の細胞内メカニズムの検討、その因子が現在臨床で使用されている急性血液浄化法により除去可能か否かを検討する。



研究実施内容

敗血症患者血清中の DAMPs 活性抑制因子の検討：広島大学高度救命救急センターに搬入された敗血症患者（49 名）、外傷患者（10 名）の血清を採取した（Table1）。敗血症の原因として、軟部組織感染症、尿路感染症、腹腔内感染症が多かった。外傷患者に比べ、敗血症患者の CRP は高値で、乳酸値も上昇していた。転帰については、外傷患者は全員生存、敗血症患者は 80％生存であった。

Table 1. Baseline characteristics of cohorts.

Parameters	Controls (n = 5)	Trauma (n = 10)	Sepsis (n = 49)
Age, y	67 ± 6	68 ± 10	68 ± 14
Men	4 (80)	6 (60)	25 (51)
Sepsis/severe sepsis and septic shock	NA	NA	13/36
Injury severity score	NA	35 [25-42]	NA
Head and neck injury, region 1	NA	4 (40)	NA
Facial, region 2	NA	1 (10)	NA
Chest, region 3	NA	3 (30)	NA
Extremities, region 5	NA	2 (20)	NA
Site of original infection			
Abdomen	NA	NA	11 (28)
Central nervous system	NA	NA	1 (3)
Respiratory	NA	NA	5 (13)
Soft tissue	NA	NA	13 (33)
Urinary tract	NA	NA	10 (26)
Others	NA	NA	3 (8)
Undetermined	NA	NA	6 (15)
Serum concentrations, mg/L			
C-reactive protein	NA	0.19 ± 0.05	17.8 ± 11.0
Procalcitonin	NA	Not measured	8.7 [2.0-10.0]
Lactate	NA	1.9 ± 0.3	5.3 ± 4.9
Scores			
Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II	NA	4.6 ± 1.2	20.8 ± 8.5
Sequential Organ Failure Assessment Score	NA	5.3 ± 2.5	8.7 ± 4.7
Disseminated Intravascular Coagulation[7]			
Mean score	NA	3.0 ± 1.2	4.2 ± 2.1
Numbers of patients with disseminated intravascular coagulation	NA	3 (30)	27 (55)
Survivors	5 (100)	10 (100)	39 (80)
Days in intensive care unit	NA	6 [4-13]	12 [7-21]

搬入時敗血症と診断した血清のプロフィールは既知の炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカイン両値とも上昇していており敗血症初期を示唆していた（Figure 1）。

敗血症患者の免疫麻痺状態の指標として、マクロファージに分化させた THP-1 細胞に敗血症患者の血清を添加すると同時に DAMPs（damage-associated molecular patterns）の代表的分子である ATP、MSU、HMGB-1 をそれぞれ投与し細胞を刺激し、その後培養上清中に産生された IL-1β の測定を行った。これを DAMPs 活性とした。

健常人の血清および外傷患者の血清に比べ、搬入時の敗血症患者の血清は ATP による DAMPs 活性を著明に抑制した。

興味深いことにこの抑制効果は DAMPs 活性のうち、ATP によるもののみ抑制し、他の DAMPs（MSU や HMGB1）活性は抑制しなかった（Figure 2）。次にこの抑制効果を転帰別（生存、死亡）に比較し、経時的 DAMPs 活性と転帰の関係を検討した。生存群、死亡群共にその血清による ATP 誘導性の DAMPs 活性は 3 病日に最も抑制された。そして死亡群の敗血症患者血清による ATP 誘導性の DAMPs 活性（■）は 7 病日も有意な抑制が継続した。一方、生存群の敗血症患者血清による ATP 誘導性の DAMPs 活性（□）の抑制効果は 7 病日に減弱した。MSU 誘導性の DAMPs 活性には生存群、死亡群間に差は認められなかった（Figure 3）。

死亡群で 7 病日まで ATP 誘導性の DAMPs 活性の抑制効果が認められたことは、長期にわたる免疫抑制状態が継続し

ていることの間接的な証拠と考えられ、敗血症の予後予測に、血清を用いた ATP 誘導性 DAMPs 活性測定が有用である可能性が示唆された。

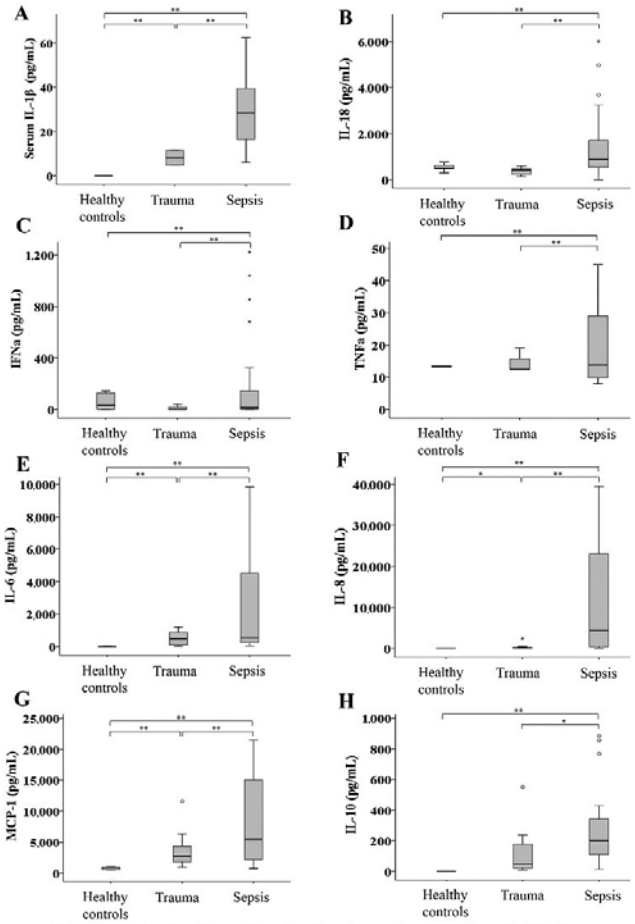


Fig. 1. Concentration of cytokines and chemokines in sera from septic patients and control individuals.

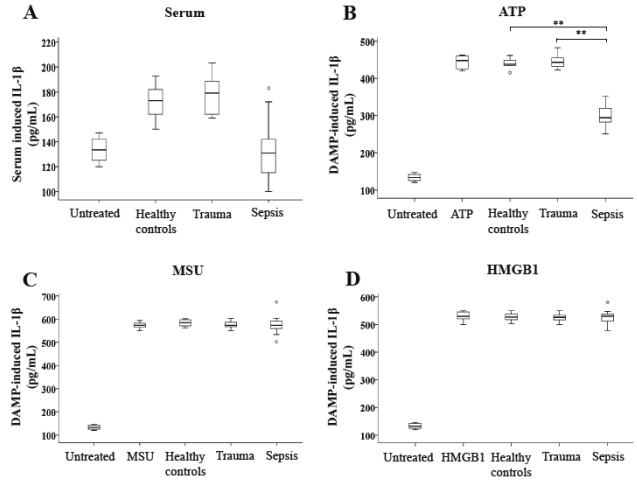


Fig. 2. IL-1β secretion is suppressed in THP-1 macrophages exposed to septic sera.

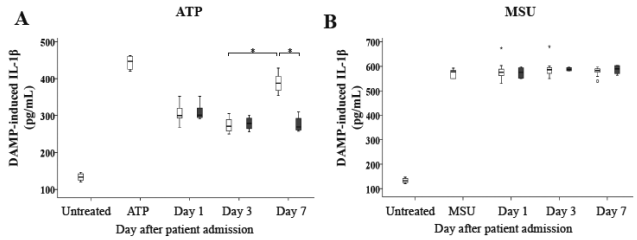


Fig. 3. Septic sera specifically suppress ATP-induced IL-1β production in THP-1 macrophages.

今後の展望

敗血症患者の血清がなぜ数ある DAMPs のうち ATP のみによるマクロファージ活性を抑制するのか、敗血症患者血清因子がいかに ATP による DAMPs 活性を抑制するのかを解明するために、その血清因子の性状、抑制時の細胞内メディエーターの解析、急性血液浄化法による ATP 誘導性 DAMPs 活性の修飾作用を検討する。

発表論文

Ho VM, Hirohashi N, Kong WS, Yun G, Ota K, Itai J, Yamaga S, Suzuki K, Tanigawa K, Kanno M, Shime N：Sera from Septic Patients Contain the Inhibiting Activity of the Extracellular ATP-Dependent Inflammasome Pathway. Tohoku J Exp Med.2018 Jul;245(3):193-204.

学会発表

なし

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

研究機関における原爆被ばく学術資料の基礎研究

研究組織

拠点機関研究者：久保田　明子（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）
高村　昇　　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究目的

広島大学原爆放射線医科学研究所（原医研）は1961年に原爆放射能医学研究所として開設して以降、原爆による放射線障害の治療や学理、応用研究を推進し現在に至るが、原点は原爆の実相解明への探求である。そのため、原医研は原爆被災の様々な資料の収集にも努め、1974年に文部省令により原爆被災学術資料センターを設立した。これが現在の附属被ばく資料調査解析部である。しかしながら、現在その貴重な資料群の環境は物量の多さや複雑さもあって十分に整備されているとは言い難い。また、2011年の福島の事故を経験した日本では、緊急被ばく医療および大災害医療の原点である原爆被災の資料を整備して社会に示し、かつ未だ終わらぬ原爆の実相究明に資すること、またそれによって現在進行形で検討すべき福島の問題に寄与することは広島大学及び原医研の社会に果たすべき責務であり、期待される態度である。本研究ではそのために、まずは資料環境の合理的な改良をアーカイブズ学にのっとって検討し、基礎研究を行う。更に長崎大学の同系統の資料状況との連携も検討し、最終的には福島県立医科大学で今後蓄積されるであろう放射線被ばく関連資料との連携も目指したい。

研究実施内容

広島大学原爆放射線医科学研究所（以下原医研）の所蔵する被爆関係の資料について、その資料の基盤整備とともに、原医研外の広島大学における関連資料についての調査も行った。特に、広島大学医学部の歴史のある研究室（広島大学大学院医歯薬保健学研究科分子病理学研究室、安井弥教授）で保存されていた、病理学者の玉川忠太資料についての展示を企画・運営した［図１および２］。玉川忠太は原医研の所属ではなく原医研設立前の医学部教授であり、被爆直後（1945年８月以降）に急性症状に関する貴重な19例の剖検を行ったことで著名である。このたび、所蔵者の教室の特別なご許可を得て本資料を詳細に分析したところ、これはアメリカの接収を免れた、剖検当時の原本記録であることを確認した（玉川資料）。

玉川資料は、上述の通り原医研所蔵ではないが、原医研所蔵のいくつかの資料とは深い関連がある。例えば、原医研にはAFIP返還資料がある。これは、原爆投下直後からの調査（医学調査や診療）の資料のコレクションで、その多くは日本人研究者によるものであったが、アメリカに接収され、AFIP（米軍病理学研究所）に収められた。それらは1960年代後半より日本に返還されたが、その広島分のコレクションを原医研が所蔵している。そして、そのコレクション内には、上記の玉川資料でみられる剖検記録等の、その標本や剖検記録の英訳の文書などが存在する。つまり、本年度の調査研究で非常に特徴的なこととして確認したことは、研究機関の原爆被ばく学術資料は、その歴史的経緯から単一の組織だけでなく、複数の組織や機関に存在することがあり、それらを関連付けて総合的に把握してから分析をする必要がある、ということである。そうすることで、エビデンス（証左）の確実性も担保することができるとともに、末節的な理解を導かないようにできるとも考えられる。

そういった見解をもって、本年度は他の資料についても基礎的な調査を更に進めていった。

今後の展望

上記で述べた通り、本年度の調査研究において、原爆被ばくの学術資料は、単に所蔵機関のみの資料にフォーカスをあてるだけでは不十分であるという点を痛感した。もちろん、それ自体にも意義はあるが、より広い視点を持って調査研究を進めることは、その資料をより正しく理解し、原爆災害時の科学研究の実相を明らかにするためには必要である。また、展示活動自体は調査研究とは別のものではあるが、歴史的な科学研究の一端を、「科学研究」というアカデミックな意味を強調して学術研究機関が社会に発信することは、過去からの文脈が非常に重要でもある放射線被災の現在の研究に関心

を寄せてもらい、理解をしてもらうためにも重要であると考える。一例を挙げれば、本プロジェクトの「トライアングル」を考えれば、つまり、なぜ、広島、長崎、福島でトライアングルを成しえるのか、ということを、本務の科学研究のその背景としての歴史的経緯を考慮して考えてみれば、明らかであろうと考える。

そこで、今後は、

1）原爆被ばく学術資料についての基礎的な調査を進める際には、他機関や隣接研究との関連も特に留意するようにする。

2）学術研究機関で所蔵する資料について、その所蔵機関での研究・活動の目的や意義を考慮したうえでどう社会発信をするかを検討する。

3）上記1）および2）を踏まえ、研究機関で研究資料をアーカイブし続ける意義を検討する。

といった点をより一層研究していくこととする。

発表論文

1）佐藤健一, 久保田明子, 根本真実, 長谷川有史「経時変化をともなう被ばく・被災関連資料のテキスト解析」『広島医学』71(4)，291-294 頁，2018 年 4 月，査読有

2）久保田明子，杉原清香，田代　聡「蜂谷道彦『ヒロシマ日記』から見る原爆医学研究の様相：放射線影響研究所所蔵資料と広島大学所蔵資料を中心に」『広島医学』71(4)，295-298 頁，2018 年 4 月

3）杉原清香，久保田明子，安井弥，田代聡「玉川忠太関連資料について：被爆初期の剖検症例記録」『広島医学』71(4)，299-301 頁，2018 年 4 月

学会発表

1）［報告］久保田明子・杉原清香・田代 聡「科学研究のアウトリーチについての一考察：原爆被害から放射線災害に向けて」第 3 回　放射線災害・医科学研究拠点カンファランス，2018 年 6 月 2 日（土）13：00〜18：00　長崎大学熱帯医学研究所グローバルヘルス研究棟　1 階大セミナー室　分類 3　放射線災害の社会影響と放射線防護　（演題 16

2）［報告］久保田明子・杉原清香・田代　聡「原爆記録映画「広島・長崎における原子爆弾の影響」について：医学調査映像を中心に」第 59 回　原子爆弾後障害研究会（長崎原子爆弾後障害研究会　主催）2018 年 6 月 3 日（日）演題 1 〜 5 （09：05〜09：55）［演題 4 ］，長崎原爆資料館

3）［報告］久保田明子「被爆資料をめぐる民衆思想」第 87 回　2018 年夏　民衆思想研究会（広島），2018 年 8 月 25 日（土），合人社ウェンディひと・まちプラザ

4）［ポスター］Iida, K. and A. Kubota. “Medical research into effects of A-bomb exposure in Hiroshima in the 1940s - 1970s at Atomic Bomb Casualty Commission, Hiroshima University, and Research Institute for Radiation Biology and Medicine,” The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science: Cooperative Wisdom Among Communities for Disaster Preparedness and Response, Fukushima Medical Univ., Fukushima, Jan. 13-14, 2019. (poster)

5）［報告］久保田明子「広島の原爆被害に関する初期の医学研究への取り組み：広島大学医学部および原爆放射線医科学研究所を中心に」第 4 回広島医史学研究会・岡山医学史研究会合同学術集会，2019 年 1 月 26 日（土）　広島大学医学部第一講義室

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

［社会的活動］

1）［資料展示］展示企画・運営『病理学者，原子野をゆく：広島大学医学部教授・玉川忠太の原爆症への挑戦（PATHOLOGIST IN ATOMIC FIELD: Challenge about Atomic Bomb Diseases from Dr. Tamagawa（Hiroshima University））』（2018 年 8 月 2 日〜2018 年 9 月 20 日，広島大学医学部医学資料館）

2）［パネリスト］放射線災害・医科学研究拠点　第 3 回　ふくしま県民公開大学「〜「受援」から「支援」に視点を変えて復興を考える〜」2019 年 2 月 23 日，エルティウェディング アンド パーティ エンポリアム（福島）

3）［ポスター］久保田明子・杉原清香・田代聡「記録が語り継ぐこと：科学者の記録を追いかけて」放射線災害・医科

学研究拠点　第３回 ふくしま県民公開大学「～「受援」から「支援」に視点を変えて復興を考える～」2019 年２月 23 日，エルティウェディング アンド パーティ エンポリアム（福島）

［新聞報道］

４）「今伝えたい，原爆から 73 年（5）久保田明子」2018 年７月 28 日，高知新聞等数紙掲載（共同通信配信）

５）「被爆直後に病理解剖　玉川氏の企画展」2018 年８月３日，中国新聞掲載

６）「被爆究明　信念のメス　故玉川広大教授の企画展」2018 年９月１日，朝日新聞掲載

［テレビ制作協力］

７）NHK スペシャル「広島 残された問い～被爆二世たちの戦後～」2018 年８月６日放映

以上

図１

図 2

PATHOLOGIST IN ATOMIC FIELD
Challenge about Atomic Bomb Diseases from Dr. Tamagawa (Hiroshima University)
August 3 ~September 20, 2018
Museum of Medical History
School of Medicine, Hiroshima University
Special cooperation
Department of Molecular Pathology, Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University
Co-host
Research Institute for Radiation Biology and Medicine (RIRBM), Hiroshima University
School of Medicine, Hiroshima University
Research Center for Radiation Disaster Medical Science
(Hiroshima University, Nagasaki University, Fukushima Medical University)
Planning and production
Division of Radiation Information Registry, RIRBM, Hiroshima University

原爆および放射線災害における被災住民の心理と行動ならびに健康影響に関する総合的分析

研究組織

拠点機関研究者：佐藤　健一　（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）
横田　賢一　（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）
後藤　あや　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究目的

原爆被爆者の高齢化が進む中、体験者によって語られる被爆の実像解明が喫緊の課題となっており、同時に次世代に伝える方法についても社会的な重要性が増している。また、福島などの被災地では復興に向けてリスクコミュニケーションの在り方が問われており、広島・長崎で得られた知見を参考にした復興への歩みに関する資料（人々の声を記録した質的データなど）の活用が望まれている。一方で、広島大学および長崎大学は原爆被爆者コホートデータを有しており、各種調査および死因の情報を蓄積している。福島県立医科大学においても被災住民の追跡が開始されており、低線量被ばくの影響解明に寄与する知見が求められている。本研究ではそれぞれのテキスト情報、およびコホートデータを用いて、これまでの経験を活かしながら相互に連携し、科学的知見の創出を目標に総合的な分析を行う。

研究実施内容

1．経時測定データに対するテキスト解析

本研究では、毎年広島市長によって読み上げられる広島平和宣言の英文テキスト（参照：表1）を対象とし、1947年から2017年まで経時的な変化をテキスト解析によって要約することを試みた。

まず、テキスト中の頻出単語を抽出し、各年における頻度から表2を作成する。そして、表2における頻度が2以上については、1に置き換えた{0，1}だけの表に対して、単語間の距離を局所的なジャッカード係数によって測定した。なお、局所平滑化のカーネル関数としては、釣鐘状の正規密度関数を利用した。さらに、局所距離行列に対して多次元尺度法を逐次的に適用し、図1で示すような経時的に滑らかに変化するアニメーションを導出した。

表1．広島平和宣言の英文テキスト（一部抜粋）

year	text
1947	Today, on this second anniversary of the atomic bombing of Hiroshima, we, Hiroshima's citizens, renew our commitment to the est
1948	On the morning of this very day, three years ago, the city of our forefathers instantly turned into a city of death and darkness. The p
1949	On this day, four years ago, our city was reduced to ashes in a fraction of a second, and hundreds of thousands of our citizens died.
1951	A Milepost Towards The Achievement Of PeaceOn this day, six years ago, our city was reduced to ashes in one instant, and the pre
1952	It is eight years now since that most tragic day. The citizens of Hiroshima will vividly remember the atomic desert created by the A
1953	No time passes in vain. For seven years now we have been conscious of the terrible scars inflicted on our minds by the atomic disa
1954	Today we reach the ninth anniversary of the tragic explosion of the A-bomb.The bomb dropped on that day not only instantly took t
1955	Today, on the occasion of the tenth anniversary of the atomic bomb dropping, we mourn with solemnity for the souls of the dead vi
1956	Today, on the eleventh anniversary of the atomic bombing on Hiroshima, we bow our heads silently before this Cenotaph which is a
1957	Today, on the twelfth anniversary of the destruction of our city by the atomic bomb, we, the people of Hiroshima, are in a position t

表２．文書抽出語リスト。テキスト中の頻出単語を列名とし、各年における頻度を示す。

calendaryear	world	weapon	peace	people	war	year	hibakusha	today	city	bomb	abolition
1947	4	1	12	1	6	1	0	2	3	3	0
1948	5	0	6	1	5	1	0	0	2	0	0
1949	6	0	6	1	3	1	0	2	1	0	1
1951	0	0	4	0	2	1	0	1	2	1	0
1952	2	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0
1953	2	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0
1954	1	1	2	0	1	0	0	1	0	2	1
1955	5	0	2	0	0	0	0	1	0	2	0
1956	3	0	3	0	0	1	0	1	0	3	0
1957	2	1	2	1	0	2	0	2	1	4	0

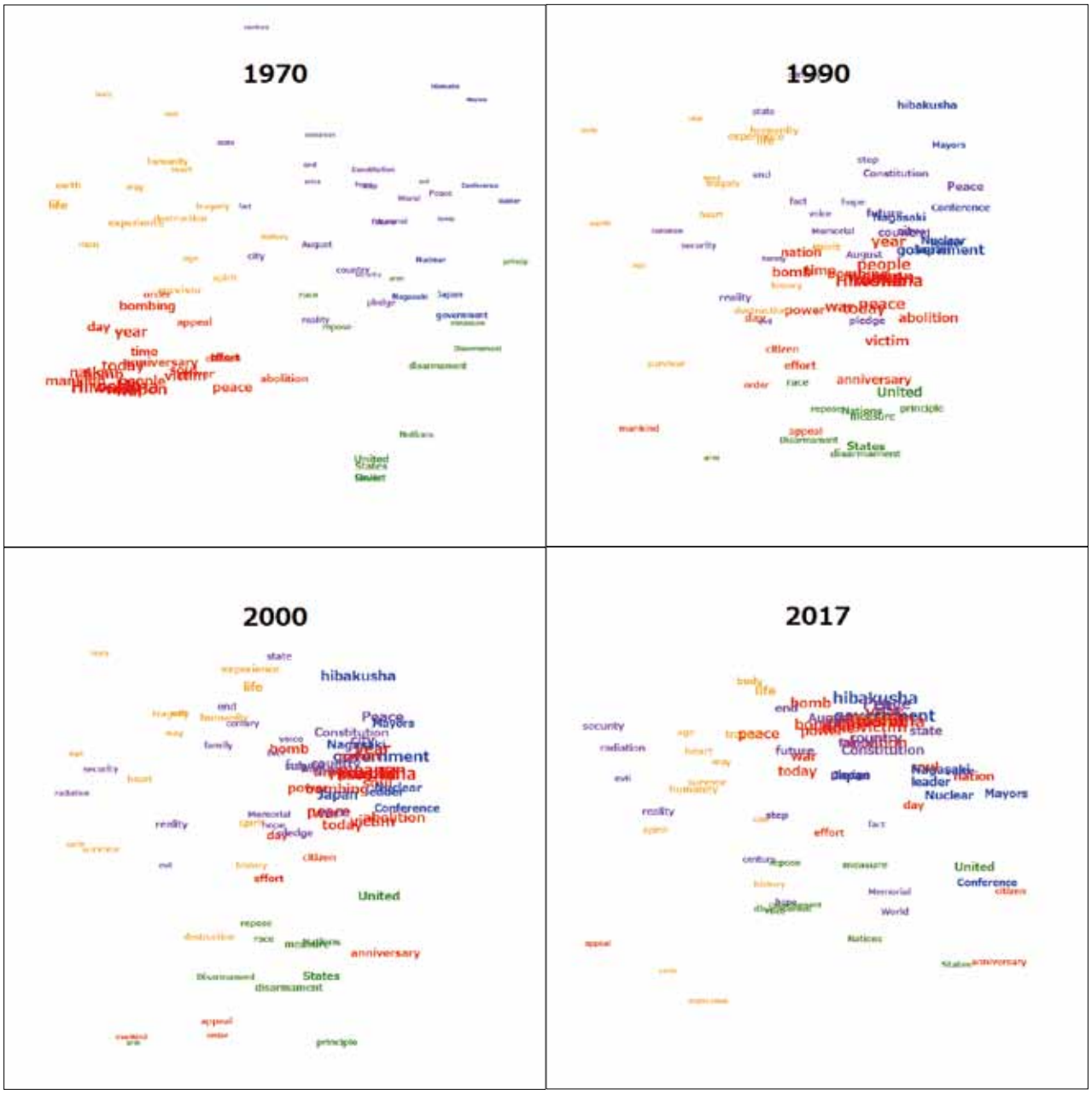


図１．経時的に観測されたテキストデータに対して、局所ジャッカード距離にもとづく多次元尺度法を適用し２次元に配置した。

２．被爆体験の語りに関する類型化の試み

本研究では、被爆から 50 年以上が経過してもなお残る「こころの傷」の全体像を把握するために、面接聞き取り調査で得られた被爆体験の口述記録をテキスト化し、統計的な手法により定量的に要約することを試みた。調査は 1997 年に長崎市により長崎市在住の被爆者を対象に実施され、1,250 人（男 482 人、女 768 人）についての口述記録である。語られた全ての語のうち、表１に示す出現頻度が比較的高い 50 語についてジャッカード距離にもとづくウォード法による階層型クラスター分析を行った結果、いくつかのクラスターが確認できた（図２）。「行く、帰る」などの語を含むクラスターは行動を表しており、同様に「母、父」は家族、「疎開、燃える、学校、病院」は入市や治療、「工場、三菱、仕事」は学徒動員、「怪我、火傷、山、死ぬ、逃げる」は避難や身体の状態といったものが確認できた。さらに被爆時年齢別、被爆区分･被爆距離別の対応分析を行ったところ、被爆時５－９歳は「父、母、兄」など、30－39 歳では「子供、主人」など、被爆距離１km 未満では「死ぬ、水、飲む」など、４km 以上では「防空壕、爆風」などの語との関連がみられ、年齢や被爆時状況をよく表していると考えられた（図３）。

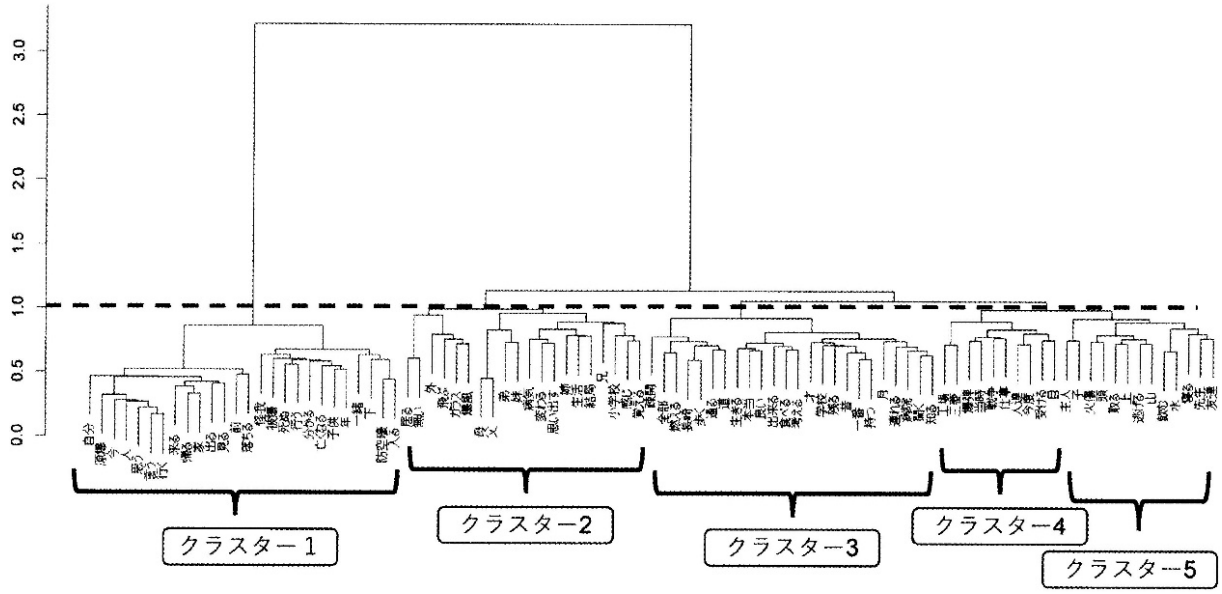


図２．層別クラスターのデンドログラム

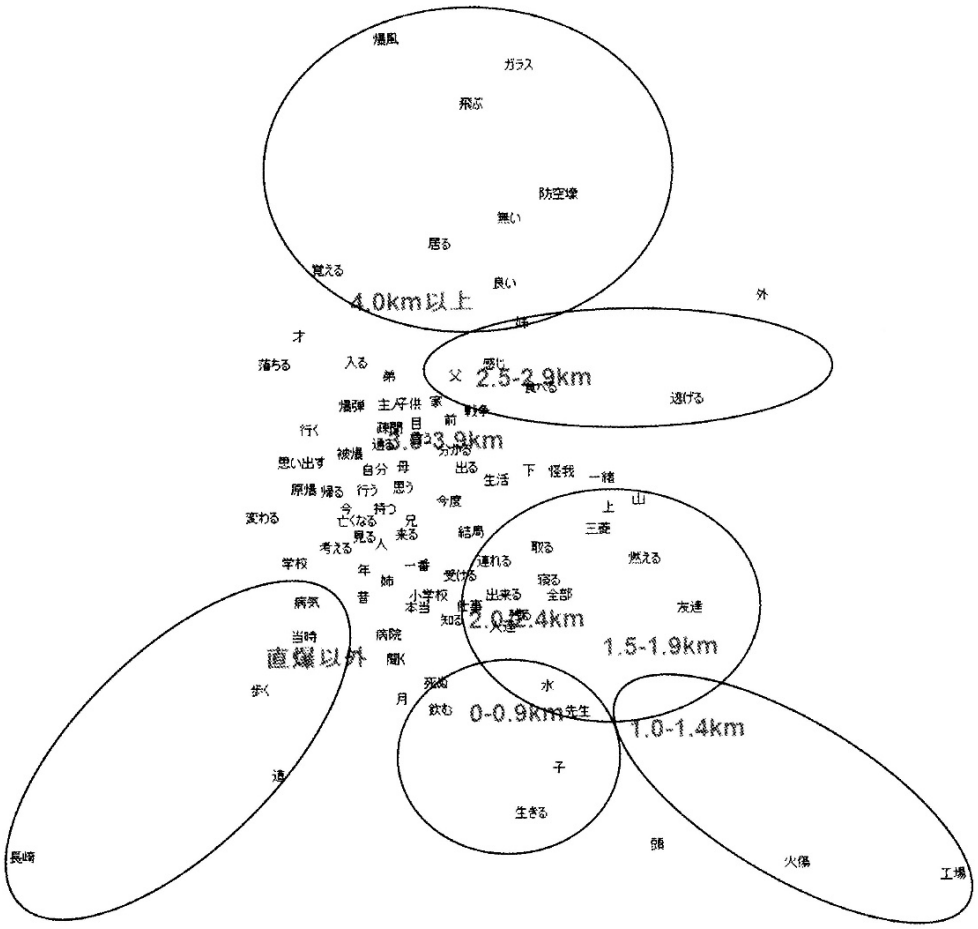


図３．被爆距離別の対応分析結果

３．支援者側データのテキスト解析

全国保健師長会福島県支部が、被災地で活動する保健師の活動の現状と課題を明らかにして、必要とされる支援者支援は何かを検討するために実施した、平成 28 年度調査のデータベースを用いた（福島県立医科大学倫理審査 No.2862）。この調査は、東日本大震災の地震と津波による被害、さらには原子力発電所事故にともなって避難を強いられた地域を有する市町村（岩手県 12 か所、宮城県 15 か所、福島県 15 か所）で活動する常勤保健師を対象とした。調査期間は平成 28 年 11－12 月で、統括保健師を通じて自記入式アンケートを配布回収した。

本研究では、調査で収集した自由記載に注目した。この自由記載欄では、「現在あなたが保健活動の課題について強く感じていること（以下、保健活動の課題）」と「現在あなたが保健活動で推進すべきと強く感じていること（以下、保健活動で推進すべきこと）」の問いに対し、3 点まで各 20 字以内で記載を求めた。量的データ（基本属性）の分析には統計パッケージ SPSS25.0 を用い、テキストデータ（自由記載）の分析にはテキスト解析ソフトである KH Coder を用いて解析した。

対象者は、岩手県 100 人（32.8％）、宮城県 135 人（44.3％）、福島県 70 人（23.0％）であった。保健活動の課題の回答は、253 人分で文章数計 877 であった。本報告では、福島県の結果の概要を述べる。対応分析で所属自治体の県別にみると、福島県で特徴的な単語は、「マンパワー」、「指導」、「生活習慣病」などであった。文中の用例を以下に示す。

“事業が増えてるがマンパワーが不足”

“個別保健指導の時間が足りない”

“生活習慣の乱れ（生活習慣病・要介護増加）”

保健活動で推進すべきことの回答は、238 人分で文章数計 808 であった。福島県で特徴的な単語は、「切れ目」、「習慣」、「心」などであった。文中の用例を以下に示す。

“切れ目のない支援体制づくり”

“生活習慣を見直し行動の変容が図れるように指導”

“心（先の見えない不安・依存等）の問題”

福島県においては、避難による生活習慣の変化による生活習慣病の増加が危惧されていた。そのため、県民に対する個別保健指導が重要となるが、他県と異なり放射線災害に関する保健業務が加わり、マンパワー不足から業務過多となっていることが示唆された。さらに、福島県においては「心」の単語が特徴的であったことから、長期的な放射線災害による生活の不透明さから、心理ストレスへの支援も重要となっていることが考えられた。

4．住民側データのテキスト解析

英国ランカスター大学社会学講座が福島県立医科大学と連携して実施した、子ども達と共に復興について演劇手法を用いて考える事業で得られたデータを用いた（福島県立医科大学倫理審査 No.2842）。平成 28 年度は演劇作成の授業を 5 週間（45 分 x 2 コマを週 2 − 3 回）にわたり実施したが、平成 29 年度は学校教員と協力して 45 分 x 2 コマの短縮版を立案し、この短縮版に参加した児童（4 年生と 5 年生各 1 クラス）の感想を KH Coder を用いて解析した。

演劇手法を取り入れた授業に参加した児童の感想は、33 人の文章数計 808 であった。サブグラフ分析から、頻用語（出現回数 5 回以上）の主なグループは、「理解」「動き」、「表現」、「歌」、「地域の考察」、「地域の紹介」、「交流」であった。学童の基本属性による言葉の使われ方の違いを図示した対応分析から、4 年生に比較して 5 年生の方が、男女差が顕著であった。

今後の展望

今年度はテキスト解析に関する研究が主となったが、今後は以下の課題についても積極的に進めていきたい。

- 原爆線量評価体系 DS02 準拠の外部被曝線量の算出とその妥当性。特に、低線量における超過相対危険度（ERR）にもとづくがん罹患および死亡リスク評価
- 長期健康診断データの活用方法の検討
- 保健師データの分析について、仮説検定などにもとづく、より詳細な検証
- 学童のデータについては、論文投稿の準備
- 支援者側と住民側のデータから得られた結果を、総合的な視点から解釈

発表論文

1．K. Satoh, H. Yasuda, H. Kawakami and S. Tashiro: Relative biological effectiveness of neutrons derived from the excess relative risk model with the atomic bomb survivors data managed by Hiroshima University, Radiation Protection Dosimetry, Vol. 180, 1-4, 346-350, 2018.

2．L. Shi, K. Fujioka, N. Sakurai-Ozato, W. Fukumoto, K. Satoh, et al.: Chromosomal Abnormalities in Human Lymphocytes after Computed Tomography Scan Procedure, Radiation Research, Vol. 190, 4, 424-432, 2018.

3．佐藤健一，クラスター分析，新版医学統計学ハンドブック（編者：丹後俊郎，松井茂之），310-316，朝倉書店，2018.

4．今井多樹子，高瀬美由紀，佐藤健一：質的データにおけるテキストマイニングを併用した混合分析法の有用性；新人看護師が「現在の職場を去りたいと思った理由」に関する自由回答文の解析例から，日本看護研究学会雑誌，Vol. 41, 4, 685-700, 2018.

5．A. Hasegawa, M. Koike, M. Nemoto, T. Ohba, C. Yamada, S. Matsui, M. Fujino and K. Satoh: Lexical analysis suggests differences between subgroups in anxieties over radiation exposure in Fukushima, Journal of Radiation Research, Vol. 59, 2, 83-90, 2018.

6．佐藤健一，久保田明子，根本真美，長谷川有史：経時変化をともなう被ばく・被災関連資料のテキスト解析，広島医学，Vol. 71, 4, 291-294, 2018.

7．佐藤健一，冨田哲治，保田浩志，川上秀史，田代聡：広島原爆被爆者コホートデータにおける固形がん死亡危険度に対する中性子線の生物学的効果比について，広島医学，Vol. 71, 4, 327-330, 2018.

8．H. Ohno, A. Jimura, Y. Nakao, N. Kawano, K. Satoh: Textual Variations and Readings among the Manuscripts and Editions of The Canterbury Tales: With Special Reference to The Knight’s Tale, 英語英文學研究，62, 1-13, 2018.

9．三根真理子，横田賢一，近藤久義，佐藤健一：被爆者の語りを類型化する試み，長崎医学会雑誌 93（特集号）:272-277, 2018
10. 三根真理子，横田賢一，吉峯悦子，近藤久義：長崎市超高齢被爆者の健康状況，広島医学 71(4):271-274, 2018
11. 横田賢一，三根真理子，吉峯悦子，近藤久義：長崎市原爆被爆者の健康と生活状況の変化に関する分析，広島医学 71(4):275-277, 2018
12. 横田賢一，三根真理子，近藤久義，宮崎泰司：被災直後の原子爆弾災害調査のデータベース化と再解析，長崎医学会雑誌 93（特集号）:329-333, 2018
13. 近藤久義，早田みどり，横田賢一，三根真理子，中島正洋，三浦史郎，高村昇：長崎市原爆被爆者の同時性重複癌罹患率に対する被爆距離の影響，広島医学 71(4):324-326, 2018
14. 近藤久義，横田賢一，三根真理子，高村昇：長崎市原爆被爆者における既往症有病率と被爆距離との関連，長崎医学会雑誌 93（特集号）:317-320, 2018
15. 宿輪哲生，相川忠臣，鳥山史，重松和人，鶴崎俊文，横田賢一，三根真理子，重俊博，谷口英樹，平野明喜：長崎原爆被爆者の被爆による日光角化症の発症について，長崎医学会雑誌 93（特集号）355-360，2018
16. 山脇功次，後藤あや，佐藤健一，遠藤智子，古山綾子，斎藤恵子，吉野優子，山田祐子，松本珠実，中島誠子． 東北３県における災害後の保健師活動～現状と課題についてのテキスト解析の試み～，福島県保健衛生雑誌． 2019; 33: 28-33.

学会発表

1．河合秀彦，佐藤健一，紙谷浩之：TP53 制御と細胞運命決定，第 41 回日本分子生物学会年会，2018/11/28.
2．長谷川有史，大葉隆，佐藤健一：原子力災害に対応する消防職員の不安や関心時に関する研究－カスタムメイドな災害時コミュニケーションに向けて－，第 46 回日本救急医学会総会・学術集会，2018/11/21.
3．K. Satoh: Workshop on 1.The ideas of weighted linear regression, 2.The ideas of Varying coefficients model, 3.An implementation of temporal-spatial analysis using linear regression, Politeknik Statistika STIS, INDONESIA, 2018/10/9-10.
4．佐藤 健一：被ばく・被災関連資料に対する統計的テキスト解析について，2018 年度 統計関連学会連合大会，2018/9/12.
5．和泉志津恵，冨田哲治，川野徳幸，佐藤 健一：経時的テキストデータにおける２値の共変量効果可視化，2018 年度統計関連学会連合大会，2018/9/12.
6．山崎初枝，佐藤健一：地産地消活動と消費者意識の動向について，第 65 回日本栄養改善学会学術総会，2018/9/4.
7．佐藤健一：１．はじめてのＲ体験，２．はじめての生存時間解析，統計分析フリーソフトＲを用いた統計解析の基礎，群馬大学未来先端研究機構ビッグデータ統合解析センター，2018/8/7-8.
8．佐藤健一：はじめての生存時間解析，その考え方から生存曲線下面積まで，第１回医療統計セミナー，大阪医科大学，2018/7/19.
9．A. Jimura, H. Ohno, Y. Nakao, N. Kawano, K. Satoh: A new approach to the manuscripts and editions of the Canterbury Tales with special reference to Thynne's Eeition, The 21st Congress of the New Chaucer Society at Toronto, CANADA, 2018/7/12.
10. K. Satoh: Text mining of declaration of Hiroshima 1947-2016 and its visualization, The fifth meeting of the Institute of Mathematical Statistics (IMS) meeting series, the IMS Asia Pacific Rim Meeting (IMS-APRM), SINGAPORE, 2018/6/29.
11. 三根真理子，横田賢一，近藤久義，佐藤健一：被爆体験の語りに関する類型化の試み，第 59 回原子爆弾後障害研究会，2018/6/3.
12. 近藤久義，横田賢一，三根真理子，高村昇：長崎市被爆者における既往症有病率と被爆距離との関連，第 59 回原子爆弾後障害研究会，2018/6/3.
13. 横田賢一，三根真理子，近藤久義，宮崎泰司：被災直後の原子爆弾災害調査のデータベース化と再解析，第 59 回原

子爆弾後障害研究会，2018/6/3.

14. 宿輪哲生，相川忠臣，重松和人，鶴崎俊文，横田賢一，三根真理子，重俊博，谷口英樹，平野明喜：長崎原爆被爆患者の被爆による日光角化症の発症について，第 59 回原子爆弾後障害研究会，2018/6/3.
15. 横田賢一，中村洋子，三根真理子：死亡診断書における原死因自動決定に関する試み，第 22 回日本医療情報学会春季学術大会，2018/6/21
16. 横田賢一，三根真理子：高齢者の肺がん検診の受診頻度と死亡率減少効果，第 77 回日本公衆衛生学会総会，2018/10/24
17. 三根真理子，横田賢一：百寿者の生活状況～ 30 人の事例から～，第 77 回日本公衆衛生学会総会，2018/10/24.
18. MarikoMINE, KenichiYOKOTA: Health status of Atomic Bomb Survivors in Nagasaki, now and Future, 日本放射線影響学会第 61 回大会シンポジウム，2018/11/7.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

１．佐藤健一，広島市議会３年間の議事録分析，中国新聞，１，２，６面，2018/12/24.

２．横田賢一，シリーズ被爆 73 年「原爆資料・継承の問題」，NHK 長崎放送局，イブニング長崎 2018/8/7.

放射線災害に関するメディア情報による福島県民の健康影響不安の実態と放射線情報リテラシーの向上

研究組織
拠点機関研究者：安村　誠司　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
保田　浩志　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
廣田　誠子　（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）
協　力　者：堀内　輝子　（福島県立医科大学看護学部：講師）

研究目的

東日本大震災後の東京電力福島第一原子力発電所事故により住民が受けた被ばく線量とそれから推定される健康リスクは極めて小さいと多くの専門家や専門機関により評価されている。一方、7年半以上経過した現在でも、「数年後の発がん」や「被ばく影響が子孫に遺伝する」等の、将来の健康不安が福島県民に広く存在する。

多くの福島県民は健康情報をテレビ、新聞などのマスメディア、ソーシャルメディア（以下、メディア）等を経由して受け取っている。メディアによる情報には種々の情報が混在しており、福島県民はメディア情報により、安心もしたが、不安が増長した場合も決して少なくなかったと考える（安村誠司．原子力災害の公衆衛生．南山堂．P364, 2014）。福島県民におけるメディア情報による健康不安への影響の検証は、不安の解消につながる方策の検討に必須と考えた。本研究では、①メディア情報の内容分析、及び、メディア情報による住民の健康不安の実態の解明を行い、さらに、②放射線による健康情報リテラシーの向上のための具体的な方策を提案すること、を目的とした。

研究実施内容

上述の研究目的のために、研究協力者との共通認識を形成することが必要であること、また、情報交換を通じて、より有益な研究内容にするために必要と考え、メールでの情報交換を行ったうえで、下記の情報収集、及び、会議を実施した。

1）ヘルスコミュニケーション学記念セミナー（2018年7月29日）における情報収集

本セミナーの主催である「メディアドクター研究会（Media Doctor Japan）」は、「メディアドクター研究会とは、医療に関するメディア報道のあり方を勉強する会です。それまでの新聞報道の医学関係記事を中心に、米国、オーストラリア、カナダ、香港などで用いられている指標を用いて検証します。

メディアドクター研究会では、ホームページでの情報発信に加えて、独自の取り組みとして定例会を実施しています。

定例会は、医学記事を検証する形式を取っていますが、医学・行政関係者、研究者の生の声を聞ける絶好の機会でもあり、医療者にはメディアの生の声を聞ける、報道関係者には記事づくりの参考に、それ以外の方もメディアリテラシーを学べる場となりますので、どうぞふるってご参加ください。初めての方でもご参加いただけるよう、概要やこれまでの取り組みについて、毎回ご紹介しています。

メディアドクターとは、医学記事を書く際に、その品質を向上させようとする活動です。医療の専門家とメディア関係者とがチームを組んで、社会に発信された医療・保健記事を臨床疫学などの視点から“採点”、“評価”し、その結果をインターネット上に公表するというユニークな活動で、オーストラリアに始まり、カナダ、米国、ドイツでも実施されているものです。

日本における活動では、単に記事の内容について論評したり批判したりするということでなく「見出しの裏側“Behind the headline”」にある背景や、報道事例をめぐって現状の到達点と課題、研究成果の意義と限界、報道の影響や改善点、患者・市民からみた医療・健康報道の望ましいあり方、などについて、定期的に開催する定例会においてさまざまな立場からなる参加者により議論を行うことが、海外にはない特色といえます。

評価のねらいは、記事のABC（Accuracy：正確さ、Balance：バランス、Completeness：完全さ）を高めることにあります。具体的に現在、実施しているメディアドクターでは、次の10項目を評価の指標として使用しています。」（ホームページ：http://mediadoctor.jp/menu/about.html　2019年4月19日アクセス）と記載されている。

本セミナーでが「医療とコミュニケーションの関係」（西南学院大学 宮原哲教授）、「shared decision making の重要性」（京都大学大学院 中山健夫教授）、「ヘルスリテラシーと健康との関連」（東京大学大学院 髙山智子准教授）、「ヘルスリテラシーの教育による改善可能性」、「ヘルスコミュニケーションの向上に向けて」（帝京大学大学院 石川ひろの教授）などが語られた。

２）桜美林大学 芳賀博教授との会議（2019 年２月 10 日）における意見交換

会議の前提として、2019 年１月 14、15 日に開催された「福島県立医科大学放射線医学県民健康管理センター主催 国際シンポジウム」（福島市）における発表として、①「原子力事故後の放射線リスクとその認知:医療従事者の視点から」（福島県立医科大学医学部放射線災害医療学講座 長谷川有史教授）、②「福島原発事故後の２次的な健康影響とその対策」（福島県立医科大学医学部公衆衛生学講座 坪倉正治特任教授）、③「全村避難となった飯舘村で生きる～６年間の避難生活から学んだもの～」（飯舘村 菅野クニ在宅保健師）を参考にした。

実態に迫る上で、調査研究の手順として、複数の調査方法を併用することの重要性が確認された。具体的には、例えば、健康に不安のある人への面接インタビューを複数人に実施し、不安の内容の深堀をすること、特に、「不安の実態」、「不安による影響」、「何を希望するのか」などを明らかにする（質的研究）。一方、多くの対象者に質問紙調査により、上記の項目について調査を行い、実態の概要を疫学的に把握する。以上の質的、量的調査結果を活用した混合研究法を用いることが有益であることが認識された。

３）国立健康・栄養研究所国際栄養情報センター長 西信雄センター長、岩手医科大学 坂田清美教授との会議（2019 年２月 23 日）における意見交換

会議の前提として、2019 年１月 14、15 日に開催された「福島県立医科大学放射線医学県民健康管理センター主催 国際シンポジウム」（福島市）における発表として、上述の３プレゼンテーションの他、①「原発事故後のメンタルヘルスと心理社会的問題」（福島県立医科大学医学部災害こころの医学講座 前田正治教授）も参考にした。また、会議当日に開催された国立健康・栄養研究所セミナー「いま考える　大規模災害後の健康と栄養」の内容であった

・基調講演「東日本大震災被災者の健康課題への取り組み」
　坂田清美（岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授）
・講演１「いま！私たちにできること～どんな時でも栄養を～」
　笠岡（坪山）宜代（国際栄養情報センター国際災害栄養研究室 室長）
・講演２「災害と身体活動に関する研究のご紹介」
　丸藤祐子（身体活動研究部運動ガイドライン研究室 室長）

の中では、東日本大震災が発生した後でのさまざまな対応が紹介された。各演者からは、災害発生前からの対応、つまり、平時の準備の重要性が強調された。

４）研究協力者 保田浩志教授（広島大学）、廣田誠子助教（広島大学）、堀内輝子（福島県立医科大学）との会議（2019 年３月 19 日）における意見交換

上記の１）～３）の情報収集結果に基づき、今年度の研究結果の共有と今後の方向性について討論を行った。まず、もっとも重要なキーワードである「不安」について、どのように定義するかの検討を行った。そもそも不安は、一般用語でもあり、心理学、医学（精神医学）では、専門用語として用いられている。一般に用いられる不安は、程度の差こそあれ、誰にでもあるものであり、決して異常な心理的な状態ではないと言える。しかし、不安の程度が大きくなり、安定的な心理的な状態でなくなり、日常生活における活動を通常通り、つまり、正常に行えなくなるような場合は、異常と判断され、何らかの支援が必要となる。必要な程度が大きい場合は、心理的療法の他、薬物療法も必要となることもある。不安を抱え、生活上の不自由さを感じていても、本人から他者に自ら発することは必ずしも多くない。従って、不安の程度を早期に、つまり、軽度の段階に、客観的に把握できることは大変有用である。しかし、残念ながら、現時点で、客観性の高い評価方法は確立していない。不安の客観的な把握方法の確立が対応すべき課題の一つである。

また、今回の東日本大震災、そして、その後の東京電力福島第一原子力発電所事故後の、福島県民の健康不安に関しては、「原因としての放射線」についてさまざまな情報が流布され、多くの清濁合わさった情報の中で、人々は混乱し、誰しもが不安になる状況があった。震災後８年が経過しても、「放射線による健康影響」について、確定的な情報があるとは言えず、不安を解消できる状況にあるとは言えない。以上のように、現状では、福島県民が放射線による健康不安を持

ち続けている状況は不可避であり、適切な情報発信と、情報の海の中から適切な情報を取捨選択できる力を県民が獲得することの必要性が対応すべき課題の二つ目であることが、明らかになった。

今後の展望

以上の検討に基づき、下記の模式図（安村誠司．平成 30 年度（2018 年度）基盤研究（B）（一般）研究計画調書「放射線による健康影響に関する情報がもたらす健康不安の実態とその介入方策の評価」）を参考に、今後の展望を考察する。

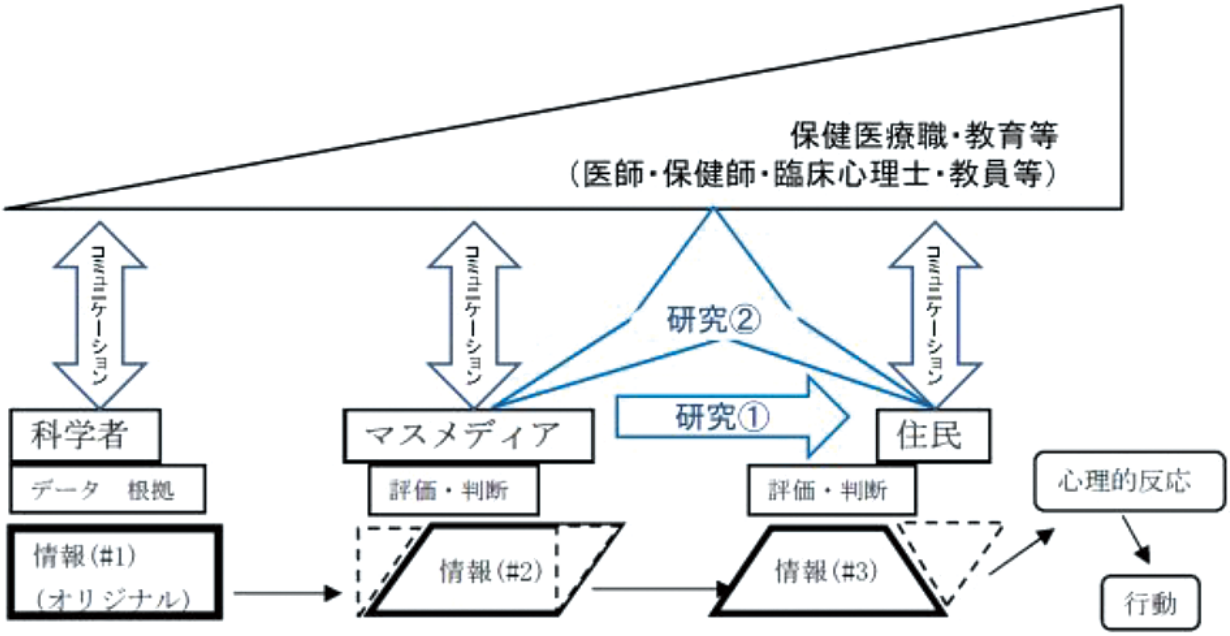


図１　情報の変化、必要なコミュニケーションと研究枠組み

１）不安の定量化

上記の「情報の変化、必要なコミュニケーションと研究枠組み」（図１）における「心理的反応」の中で、特に、問題となる反応のひとつに不安であると考える。心理的な状態を表現している「不安」の本質を明らかにすることは本研究の目的ではなく、対象者本人が「不安」と感じている状況を可能な限り客観的に評価することは、その対象者への適切な支援を行う上で有益であると考える。不安があると、身体的な反応が起きている可能性が想定され、それを測定することで、間接的に不安の程度を評価することが可能であると考える。この点については、研究者の保田、廣田が担当する。

２）メディア情報による住民の健康不安の実態の把握

福島県民の不安の原因の一つには、原発事故後の放射線に関する、メディア情報を挙げることができる。しかし、そのことを明らかにした実証研究は現時点でも乏しい。そこで、このメディア情報からの健康不安への影響の検証は、不安の解消につながる方策の検討に必須と考えられる。メディア情報による住民の健康不安の実態を明らかにすることを、拠点機関研究者の安村、協力者の堀内が担当する。

以上、大きく２つの課題を今後取り組む必要があると考える。

発表論文

なし

代表的な学会発表

なし

原発事故後における健康と Well-being のモニタリングへの市民参加の効果に関する研究

研究組織

拠点機関研究者：谷川　巧一　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
保田　浩志　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
高村　昇　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究目的

避難指示が解除された地域に帰還している住民を対象として、放射線測定デバイスや健康チェックアプリなどの最新のテクノロジーを住民が主体的に活用することにより、地域のメディエーターや保健関係者（ステークホルダー）に情報提供し、彼らとのダイアローグを通じて、住民自らによる調査を支援する手法を開発する。

研究実施内容

【背景と目的】

今までの原子力事故において、住民は放射線被ばくによる直接的な身体影響だけでなく、避難や屋内退避などの長期に渡る放射線防護対策による身体的な影響と心理的な負の影響を受けることが示されている。このような長期に渡る放射線防護対策において、住民の生活の質、食生活、ストレス、日常の健康状態、身体的な症状をどのように把握して、そして、どのように改善していくのか長年の課題となってきた。

一方で、全世界で通信技術の進歩が進み、広く携帯端末が使用されるようになり、携帯端末を使用したアプリケーションが普及している。

本研究は、原子力事故時の長期に渡る放射線防護対策において、携帯端末のアプリケーションを利用して住民の健康と幸福に関する調査を進め、さらに、住民の生活の質を改善するための取り組みへ結びつけることを目的としている。そのため、本年度は、健康と幸福に関する調査の既存アプリケーションと関連ツールのレビューとして、下記のように研究を進めた。

【健康と幸福に関する調査の既存アプリとツールのレビュー】

現在、携帯端末を利用した健康と幸福に関する調査の既存アプリやツールは世界に無限に存在している。しかし、原子力事故時の長期に渡る放射線防護対策において、健康と幸福に関する調査の既存アプリやツールがどのように結びついているか十分な知見が得られていない。また、世界的にスタンダードと考えられる健康や幸福度に関する概念を整理することで、本研究目的に合致した携帯端末のアプリケーションやツールの方向性を模索したいと考える。

１．福島原発事故おける住民支援活動とアプリケーション

1.1　住民支援活動の概要

福島原発事故後の住民支援活動は、行政、大学や研究機関、NPO、NGO といった幅広い団体が実施しており、今回の調査で 33 件確認できた。そのうち、23 件は線量測定によるもので、一部の支援活動は線量評価結果をグーグルマップ上にプロットして誰でも被ばく線量を確認できるシステムをとっていた。次に生活の質を改善するためのプロジェクトや支援が多く、特に、ICRP のダイアログセミナーは、2011 年の福島原発事故の数か月後から、現在まで継続されているプロジェクトであり、住民の生活の知恵や住民の活動について普及に貢献している。次に、食品の放射能濃度などの食の安全性による住民支援は、９件であった。この支援では、食品の放射能濃度を測定する方法を住民へ支援するだけでなく、食品の放射能濃度の測定結果が意味する内容やどの食品で放射能濃度が高いかなど多くの情報を住民と共有することで、住民の内部被ばく低減に役立っている。他に、住民の身体的な健康影響の支援は６件であり、心理的な影響の支援は３件存在した。大規模な住民の健康調査は福島県が実施主体として福島県民健康調査が実施されており、基本調査と４つの詳細

調査からなっている。４つの詳細調査は「健康診査」、「甲状腺検査」、「こころの健康度・生活習慣に関する調査」と「妊産婦に関する調査」からなっており、長期に渡る住民への支援を行っている。

1.2　福島における健康アプリケーションの活用

福島の住民を対象にした「ふくしま県民健康カード」は Physical activity の改善を目的として、携帯端末のアプリケーションを通して歩数計測、エクササイズの実施や体重管理などのツールが利用できる。このそれぞれのツールには目標が設定されており、目標が達成されるとポイントが付加される。このポイントは福島県内の協力施設にて、対象用品の割引などで使用が可能である。この健康アプリケーションのツールは、原発事故による地域の閉塞感からくる身体的や心理的な影響を改善するための良い材料となると考える。

1.3　放射線測定による身体的、心理的な影響の改善

原子力事故後の避難からの帰還は、放射線からの被ばく線量だけでなく、帰還した土地で暮らすにあたり、被ばく線量をコントロールできることが重要となる。この取り組みは、福島原発事故後、川内村の帰村の取り組みの中で、長崎大学が放射線の知識を持った保健師を常駐させることで実施された。保健師は住民への放射線防護の活動の中で、放射線空間線量率を測定する装置の使用方法や個人線量計を用いた被ばく線量の管理方法、食品の放射能濃度の測定方法の指導、生活の中での身体的な健康管理方法などを指導した。これによって、住民は生活の中で放射線と共存する意識を身に着けることとなった。D- シャトルプロジェクトは、高校生を対象に１時間ごとの個人線量を計測する線量計（D- シャトル）にて、普段の生活における個人線量を示す試みであった。ここから、個人の行動状況と被ばく線量がリンクすることで、行動内容によって被ばく線量を予想できるという、利点が生まれる。これによって、放射線被ばくの不安により行動を制限することなく生活ができると言った良い効果がもたらすことができると考える。

1.4　ステークホルダーのための手引き

ステークホルダーは限られた情報の中で、住民と共に原発事故後の生活環境や身体的、心理的な影響の改善に取り組まなければいけない。福島原発事故以降、そのステークホルダーのために、「くらしの手引き」というハンドブックが出版された。こちらの本は、Q & A 形式で住民の暮らしにおける疑問点を解消、もしくは、不便を改善するための内容となっている。さらに、自治体の保健師さん向けにヘルスリテラシーのツールとして「用語の言い換え＆健康情報の評価」と言った住民へわかりやすく用語を伝えるためのハンドブックもあった。ステークホルダーは住民へわかりやすい言葉で明確な内容を伝える必要があるため、このようなハンドブックは大変貴重な存在であると考える。

２．原子力事故時の長期に渡る健康と幸福に関する調査のコンセプト

2.1　アプリケーションの基本コンセプト

アプリケーションの基本コンセプトはアプリケーションを利用する人数、利用者の年齢帯、利用の期間やフィードバックの内容などに応じてツールを細分化して作成することを考えている。特に健康や幸福の調査に関するフィードバックの内容は、その深刻度に合わせてレベルを設定して対応にあたる必要があると考える。また、収集した健康や幸福の情報を管理するためのセキュリティの問題や実際のニーズに当てはまるかと言った検証が必要と考える。

2.2　期待されるアプリケーションのツール

実際に健康や幸福の調査のために必要なアプリケーションのツールは、その代表的な例として、e-Health/m-Health（Mobile App）などの世界的に実施されている研究活動の情報を使用することが重要である。また、Quality of sleep、Intensity of physical activity、Psychological test と言った一般的な携帯端末のアプリケーションの有用性が示唆された。そして、これらの内容はそれぞれの年齢帯に適応する必要があり、子供を対象にした場合に、Child-friendly tools（e.g. CFC survey tools）を用いることを考慮すべきであると考える。

2.3　情報への倫理的対応とセキュリティ対策

アプリケーションで入手した情報は個人が特定されない形で、ステークホルダーや行政が私用ですこととなる。そのためには、倫理的な対応のみならず強固なセキュリティを持ったシステムを構築しなければならない。そのために、倫理的な対応は国際的なスタンダードを順守する計画を準備するとともに、情報セキュリティも個人情報が拡散しないよう計画を準備する予定である。原子力災害時のステークホルダーや行政からの住民支援は、迅速で的確に実施する必要があるため、情報共有の方策について、十分に検討することが考えられた。

【結語】

原子力事故の際に、ステークホルダーは住民が生活の中で放射線と共存する意識を身に着けることができるような支援をするために、携帯端末のアプリケーションとして世界的に実施されている研究活動の情報を活用しつつ、市民の間で汎用されているツールを組み合わせることが重要であると考えた。

今後の展望

放射線測定デバイスや健康チェックアプリを活用し、健康調査や研究に住民が主体的に参加することにより、その結果の解釈や受容を促進することが可能か、検証する。

発表論文

該当なし

学会発表

1．Takashi Ohba, Yuliya Lyamzina, Aya Goto, Michio Murakami, Yujiro Kuroda, Makoto Miyazaki, Atsushi Kumagai, Tetsuya Ohira, Liudmila Liutsko, Adelaida Sarukhan, Koichi Tanigawa, and Elisabeth Cardis. SHAMISEN-SINGS project: Review of mobile phone applications for citizen health and well-being assessment following the Fukushima accident. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science; Fukushima, Japan, 13-14, January 2019.

2．Liudmila Liutsko, Adelaida Sarukhan, Paola Fattibene, Sara Della Monaca, Sylvie Charron, Joan Francesc Barquinero, Vadim Chumak, Takashi Ohba, Koichi Tanigawa, Yuliya Lyamzina, Aya Goto, Yevgenia Tomkiv, Deborah Oughton, Philippe Pirard, Natallia Novikava, Mélanie Maître, Pascal Croüail, Thierry Shneider, An Van Nieuwenhuyse, Elisabeth Cardis, SHAMISEN SINGS Consortium. SHAMISEN-SINGS Project– Stakeholders Involvement in Generating Science (Radiation Protection). 3rd European Radiological Protection Research Week; Rovinj, Croatia, 1-5, October 2018.

3．Paola Fattibene, Sara Della Monaca, Liudmila Liutsko, Francois Trompier, Joan Francesc Barquinero, Leonardo Barrios, Jean Francois Bottollier-Depois, Cecile Challeton-de Vathaire, Vadim Chumak, Cinzia De Angelis, Didier Franck, Cristina Nuccetelli, Takashi Ohba, Koichi Tanigawa, Elisabeth Cardis. A Review on existing Apps for citizen based dose measurements. 3rd European Radiological Protection Research Week; Rovinj, Croatia, 1-5, October 2018.

4．Liudmila Liutsko, Adelaida Sarukhan, Deborah Oughton, Paola Fattibene, Sara Della Monaca, Vadim Chumak, Aya Goto, Yulia Lyamzina, Philippe Pirard, Natallia Novikava, An Van Nieuwenhuyse, Yevgenia Tomkiv, Sylvie Charron, Mélanie Maître, Pascal Croüail, Thierry Schneider, Elisabeth Cardis; SHAMISEN SINGS consortium. The Questionnaire on Exploring People's Needs on Apps (mobile applications) for dose measurements & health/well-being related to radiation exposure. The fourth RICOMET conference; Antwerp, Belgium, 13-15, June 2018.

5．Liutsko L, Sarukhan A, Tanigawa K, Ohba T, Barquinero JF, Fattibene P, Croüail P, Schneider T, Naito W, Nieuwenhuyse VA, Oughton D, Laurier D, and Cardis E. Citizen-science involvement after nuclear accidents: SHAMISEN SINGS project. 4th NERIS Workshop: Dublin Ireland, 25-27, April 2018

6. Fattibene P, Barquinero JF, Barrios L,Bottolier FJ, Vathaire CC, Chumak V, Angelis CD, Monaka SD, Franck D, Liutsko L, Nuccetelli C, Ohba T, Tanigawa K, Trompier F, Cardis E. Enhancing Citizen Participation in preparedness for and recovery from a radiation accident: review of existing APPs for citizen based dose measurements. 4th NERIS Workshop: Dublin Ireland, 25-27, April 2018

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

該当なし

≪付　　録≫

トライアングルプロジェクトについて

放射線災害・医科学研究拠点では、放射線災害医療に関連する学術領域のボトムアップを図る目的で、全国の研究者からの共同研究、機器利用の募集を行ってきた。しかし、本学術領域のさらなる発展のためには、このようなボトムアップ型の研究プロジェクトとともに、３拠点研究機関が構築するネットワーク型研究拠点の強みを生かしたトップダウン型プロジェクトを推進する必要がある。

３拠点研究機関では、広島大原医研が基礎的な放射線生物学，長崎大原研は甲状腺がん研究や国際的なフィールドワークを中心に、原爆、原子力災害についての独自の研究、そして福島医大ふくしま国際医療科学センターは福島第一原発事故被災地域をフィールドとした研究を進めてきている。これらの研究の中には３拠点研究機関の協力により、研究の質と量を向上させることが可能な研究プロジェクトが存在する。そこで、これまで独自に進めてきたこれらの研究プロジェクトを、以下の３つのテーマについて３拠点研究機関で連携して推進するトップダウン型プロジェクト「トライアングルプロジェクト」として開始することとした。

テーマ１）低線量被ばく影響とリスク研究
キーワード；甲状腺がん、分子疫学、放射線リスク評価・管理、動物実験系、細胞実験系、ゲノム変異、応答修復学、ゲノム医学

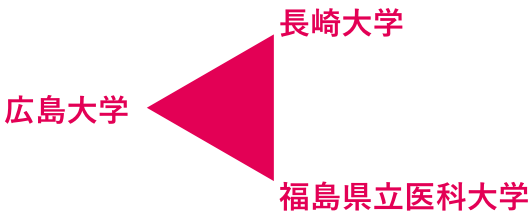
テーマ２）放射線障害医療
キーワード；再生医療、放射線医療副作用・軽減、災害医療被ばく者腫瘍、被ばく者医療

テーマ３）放射線災害の社会影響と放射線防護
キーワード;リスクコミュニケーション、疫学、放射線防護線量評価

各プロジェクトでは、３拠点研究機関のうち２以上の拠点研究機関に所属する研究者（教授、准教授、講師及び助教）が融合した研究チームを創出し、放射線災害・医科学研究に積極的に取り組む活動を支援する。プロジェクトの調整は、それぞれのテーマについての専門家が構成するコーディネーター会議が行い、拠点本部会議で最終的なプロジェクトを決定した。平成 30 年度は、テーマ１として 12 プロジェクト、テーマ２として 12 プロジェクト、テーマ３として４プロジェクトの合計 28 プロジェクトをトライアングルプロジェクトとして推進した。

トライアングルプロジェクト

３拠点研究機関が、
構築するネットワーク型研究拠点の強みを
生かしたトップダウン型プロジェクト

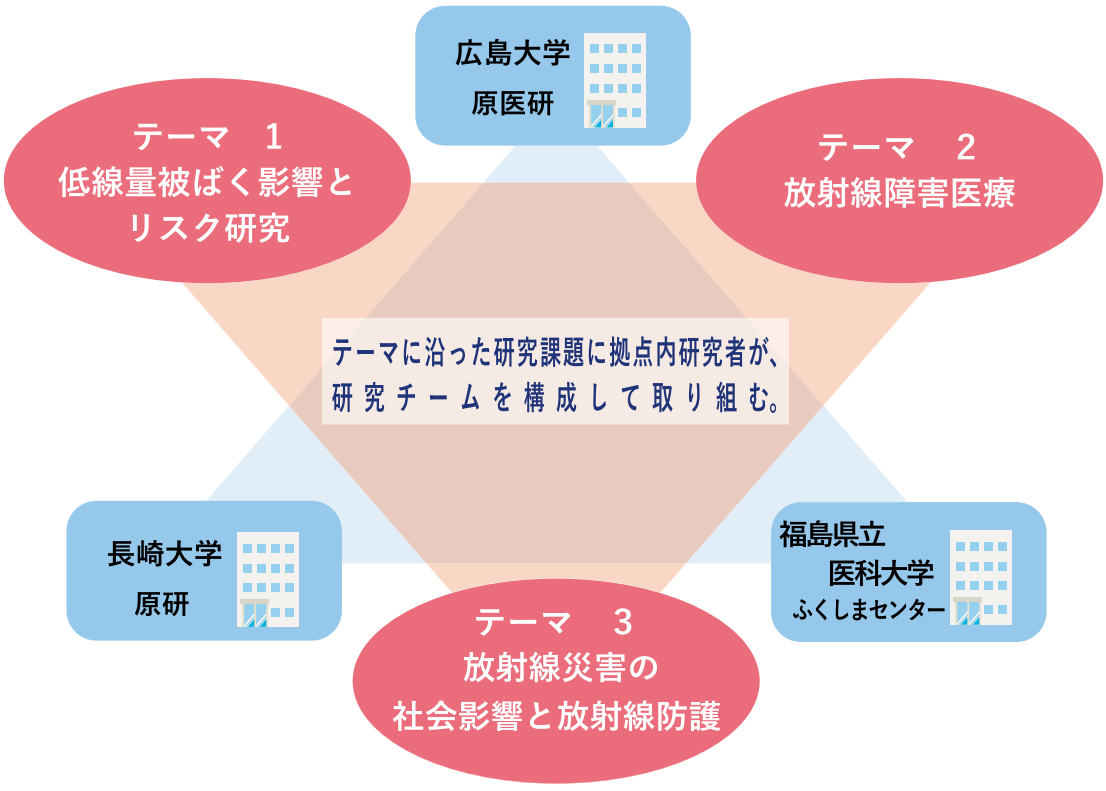


テーマ 1 低線量被ばく影響とリスク研究
甲状腺がん、分子疫学、放射線リスク評価・管理、
動物実験系、細胞実験系、ゲノム変異、応答修復学、ゲノム医学

テーマ 2 放射線障害医療
再生医療、放射線医療副作用・軽減、災害医療、
被ばく者腫瘍、被ばく者医療

テーマ 3 放射線災害の社会影響と放射線防護
リスクコミュニケーション、疫学、
放射線防護、線量評価

トライアングルプロジェクトの実施により、放射線災害・医科学研究の基礎となる拠点研究機関のネットワークが強化でき、
わが国の放射線に関連する学術研究の発展に貢献できる。



平成30年度
共同利用・共同研究課題
トライアングルプロジェクト
研究成果報告集

発　　行　　令和元年９月
編集発行　　放射線災害・医科学研究拠点
印　　刷　　株式会社ニシキプリント