

放射線災害・医科学研究拠点  
2019年度 共同利用・共同研究課題  
2019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. 2019年度共同利用・共同研究課題.....	3
II. 2019年度トライアングルプロジェクト.....	189



## **I . 2019年度共同利用・共同研究課題**



# 目 次

2019 年度共同利用・共同研究採択課題一覧	9
2019 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	—
③放射線防護剤の開発研究	54
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	60
重点プロジェクト課題	72
①ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究	72
②放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究	95
③放射線災害医療開発の基礎的研究	121
④被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究	128
⑤放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究	136
⑥ RI の医療への応用	154
自由研究課題	163
＜付録＞	
2019 年度共同利用・共同研究課題募集要項	185
採択状況	188



## 2019年度共同利用・共同研究採択課題一覧



## 2019年度 共同利用・共同研究採択課題一覧

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】**

①低線量・低線量率放射線の影響に関する研究 (39件)

福1-1	低線量率放射線照射による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1-2	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1-3	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	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1-5	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1-6	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1-7	神経分化過程の細胞内シグナルに及ぼす低線量率 137Cs $\gamma$ 線照射の影響	加藤 真介	横浜薬科大学	松田 尚樹	長崎大学
福1-8	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	松浦 伸也	広島大学
福1-9	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	松浦 伸也	広島大学
福1-10	低線量率被ばくによる造血幹細胞のミトコンドリアに与える影響	白須 直人	福岡大学	松浦 伸也	広島大学
福1-11	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1-12	Effects of low-dose irradiation on the alteration of microbial compositions in intestine tract	Ning-Ang Liu	School of Radiation Medicine and Protection (SRMP), Soochow University, China	Jiying Sun	広島大学
福1-13	発がん高感受性モデルマウスを用いたトリチウム水曝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1-14	高齢マウスの放射線適応応答による寿命延長効果と p53 遺伝子の役割	岡崎 龍史	産業医科大学	鈴木 啓司	長崎大学
福1-15	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1-16	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1-17	コメ中 Cs の分配係数と移行係数の相関解析	孫 思依	東京大学	保田 浩志	広島大学
福1-18	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	郭 芸	広島大学	大野 芳典	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
福1-19	帰還した浪江町住民の吸入および作物摂取による内部被ばく線量の推定	塚田 祥文	福島大学	高村 昇	長崎大学
福1-20	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	山陽小野田市立山口東京理科大学	笹谷めぐみ	広島大学
福1-21	低線量・低線量率被ばくによる乳腺幹細胞の影響解析	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1-22	Aerosol activity particle size distribution associated with radon decay products in indoor and outdoor environments of Fukushima area	HASAN MD MAHAMUDUL	The University of Tokyo	Atsuyuki Sorimachi	福島県立医科大学
福1-23	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1-24	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1-25	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
福1-26	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1-27	Screening for 137Cs Body Burden due to the Chernobyl Accident in Korosten City, Zhitomir, Ukraine	Oleksandr Gutevych	Zhitomir Inter-Area Medical Diagnostic Center in Korosten	Naomi Hayashida	長崎大学
福1-28	放射線耐性細胞株由来エクソソームの非照射細胞に及ぼす影響に関する研究	岡本 哲治	広島大学	松浦 伸也	広島大学
福1-29	基底細胞母斑症候群特異的人工多能性幹細胞の樹立と病態モデルの作成	岡本 哲治	広島大学	松浦 伸也	広島大学
福1-30	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1-31	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1-32	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	松浦 伸也	広島大学
福1-33	チェルノブイリ周辺地域と本邦の若年者甲状腺癌の病理組織学的検討	伊東 正博	長崎医療センター	中島 正洋	長崎大学
福1-34	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
福1-35	低線量率放射線に対する細胞応答と放射線適応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1-36	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1-37	Effects of stem cell exosome therapy on radiation-induced fibrosis	Ke Cheng	Norht Carolina State University	Tao-Sheng Li	長崎大学
福1-38	低線量・低線量率放射線被ばくがマウス個体内でTh1/Th2バランスに及ぼす影響	高山 英次	朝日大学	一戸 辰夫	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
福1-39	福島県内に生息する野生動物から採取した生体試料の線量応答評価	石庭 寛子	福島大学	稲葉 俊哉	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 (6件)

福3-1	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	仙台市医療センター 仙台オープン病院	中島 正洋	長崎大学
福3-2	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	松浦 伸也	広島大学
福3-3	放射線防護剤候補化合物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3-4	腸組織の放射線耐性を高める新規放射線防護化合物の活性評価	西山 祐一	徳島大学	笹谷めぐみ	広島大学
福3-5	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3-6	DNA 損傷応答モチーフを標的とした放射線防護剤開発	海野 昌喜	茨城大学	鈴木 啓司	長崎大学

【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 (15件)

福4-1	健康行動に影響する身体・心理・社会的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4-2	After Fukushima: Working with Health and Educational Professionals	Alison Lloyd Williams	Lancaster University	Aya Goto	福島県立医科大学
福4-3	小学生の「食選択力」の育成：福島県原発事故後の福島県内における次世代の食育	岡部 聡子	郡山女子大学	後藤 あや	福島県立医科大学
福4-4	放射線／原子力災害時の避難退域時検査を支援する自治体職員の認識および教育ニーズ調査	辻口 貴清	弘前大学	保田 浩志	広島大学
福4-5	環境放射線管理と環境修復のためのe-ラーニング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4-6	河川環境汚染モニタリングを通したリスクコミュニケーションの試み	仲井 邦彦	東北大学	大津留 晶	福島県立医科大学
福4-7	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4-8	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4-9	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4-10	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4-11	出産経験と震災後のストレス耐性との関連	安川 純代	岡山大学	大平 哲也	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4-12	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4-13	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4-14	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4-15	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	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 (29件)

重1-1	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1-2	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	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1-4	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1-5	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1-6	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1-7	放射線により生じる修復が困難な DNA 損傷の影響評価	野田 朝男	放射線影響研究所	鈴木 啓司	長崎大学
重1-8	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1-9	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1-10	転写共役型末端結合による DSB 修復における DNA 欠損からの保護機構の解明	加藤玲於奈	東京大学	山内 基弘	長崎大学
重1-11	The molecular mechanisms of genomic damage and repair and metabolic disorders in people affected after Chernobyl Catastrophe	Eugenii Voropaev	Gomel State Medical University	Naomi Hayashida	長崎大学
重1-12	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1-13	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1-14	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	Aleksei Kubarko	Belarusian State Medical University	Naomi Hayashida	長崎大学
重1-15	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	愛知医科大学	宮本 達雄	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	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1-17	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1-18	The phospho-specific association of STMN1 with GRP78 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1-19	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1-20	低酸素環境下におけるゲノム損傷応答とがん治療開発	江口 英孝	順天堂大学	谷本 圭司	広島大学
重1-21	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1-22	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1-23	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1-24	DNA 損傷修復に関与する細胞核内アクチン繊維の解析	原田 昌彦	東北大学	田代 聡	広島大学
重1-25	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1-26	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1-27	ヒストン H3K36 メチル化酵素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1-28	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1-29	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 (38件)

重2-1	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2-2	がん幹細胞に対する金ナノ粒子の放射線増感作用	久能 樹	筑波大学	笹谷めぐみ	広島大学
重2-3	メトホルミンによる ATM 活性化分子メカニズムの解明	濱本 知之	昭和薬科大学	鈴木 啓司	長崎大学
重2-4	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2-5	放射線治療に伴う免疫応答分子の発現変化の解析	森 康晶	群馬大学	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
重2-6	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2-7	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2-8	放射線照射後に生じる免疫関連分子の応答解析	Gu Wenchao	群馬大学	鈴木 啓司	長崎大学
重2-9	放射線被ばくによるエピジェネティクス攪乱機構解明	横谷 明德	量子科学技術 研究開発機構	鈴木 啓司	長崎大学
重2-10	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2-11	低酸素・低栄養による DNA2 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2-12	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	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2-14	Comparative study of the relationship between BRAF mutational status, NIS, Pendrin expression and nodal disease recurrences in Ukrainian radiogenic and sporadic papillary thyroid carcinomas in different age groups	Liudmyla Zurnadzhy	State Institution "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine" (IEM)	Vladimir Saenko	長崎大学
重2-15	マウスの放射線肝発がんに関連する肝星細胞およびマクロファージの解析	多賀 正尊	放射線影響研究所	鈴木 啓司	長崎大学
重2-16	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2-17	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2-18	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
重2-19	高精度放射線治療における QC/QA のための三次元ゲル線量計の開発	林 慎一郎	広島国際大学	保田 浩志	広島大学
重2-20	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2-21	90Y 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2-22	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2-23	放射線照射後のがん細胞で活性化される誤りがち修復経路を標的とした抗がん剤スクリーニング法の開発	香崎 正宙	産業医科大学	山内 基弘	長崎大学
重2-24	小細胞肺がんの新規治療標的候補因子の機能解析	坂本 修一	微生物化学研究会	笹谷めぐみ	広島大学
重2-25	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

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2-26	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2-27	放射線したマウスの骨髄・脾臓内造血幹細胞の細胞動態の解析 ～放射線誘発マウス急性骨髄性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2-28	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2-29	The impact of PLK1 on the response to chemo-drug and radiation in rectal cancer	Yufeng Chen	The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat- sen University	Tao-Sheng Li	長崎大学
重2-30	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2-31	低酸素環境下乳がん細胞における植物エストロゲンと放射線応答の解析	坂本 隆子	自治医科大学	谷本 圭司	広島大学
重2-32	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2-33	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2-34	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2-35	高精度がん放射線治療における品質保証のための三次元線量測定システムの開発	小野 薫	広島平和クリニック	保田 浩志	広島大学
重2-36	原爆被爆者に発症する骨髄異形成症候群／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	宮崎 泰司	長崎大学
重2-37	原爆被爆者の放射線関連甲状腺乳頭癌および保存血液試料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2-38	宿主免疫監視機構を応用した革新的がん治療法開発	保田朋波流	広島大学	稲葉 俊哉	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（7件）

重3-1	クローン造血と心血管疾患のマウスモデル研究	楠 洋一郎	放射線影響研究所	笹谷めぐみ	広島大学
重3-2	人の歯を用いた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3-3	マウスの放射線肝傷害に関連する新規バイオマーカーの網羅的探索	多賀 正尊	放射線影響研究所	笹谷めぐみ	広島大学
重3-4	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3-5	生体物質の ESR 測定による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3-6	障害者歯科放射線診療における医療従事者の線量評価	山口 一郎	国立保健医療科学院	保田 浩志	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3-7	先端電子顕微鏡を用いた新たな放射線障害解析手法の開発	岩根 敦子	理化学研究所	田代 聡	広島大学

【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（9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
重4-2	ゲノム編集技術を用いた耳鼻咽喉科組織再生治療法開発	大西 弘恵	京都大学	宮本 達雄	広島大学
重4-3	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4-4	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4-5	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4-6	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4-7	放射線被ばく後の免疫系再生を促進する養子 T 細胞療法の開発	赤塚 美樹	名古屋大学	一戸 辰夫	広島大学
重4-8	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4-9	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（24件）

重5-1	東日本大震災後 4 年間の肥満の推移と生活習慣との関連	上村 真由	名古屋大学	大平 哲也	福島県立医科大学
重5-2	Radiation-induced injury of neural progenitors and mesenchymal stem cells in brain	Weidong Ji	Shanghai Changning Mental Health Center	Tao-Sheng Li	長崎大学
重5-3	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5-4	時短化学誘導早期染色体凝縮法の開発	柳館 快利	弘前大学	田代 聡	広島大学
重5-5	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5-6	自己血液由来の血清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	東北大学	鈴木 啓司	長崎大学
重5-7	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5-8	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

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	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5-10	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5-11	NEEDS FOR PSYCHOLOGICAL SUPPORT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER	Tamara Sharshakova	Gomel State Medical University	Maika Nakao	長崎大学
重5-12	福島県内の避難区域住民におけるトラウマ反応及び精神的不調と循環器疾患との関連	手塚 一秀	大阪がん循環器病予防センター	大平 哲也	福島県立医科大学
重5-13	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5-14	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5-15	Cross-cultural study of information needs and organizational approaches on diabetes issues of population in Gomel and Fukushima	Anastasiya Sachkouskaya	Gomel State Medical University	Atsushi Kumagai	福島県立医科大学
重5-16	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	福島県立医科大学	大平 哲也	福島県立医科大学
重5-17	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5-18	小学児童における睡眠状態とメンタルヘルスとの関連	谷川 武	順天堂大学	大平 哲也	福島県立医科大学
重5-19	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	野田 愛	順天堂大学	大平 哲也	福島県立医科大学
重5-20	福島県内の妊娠の動向資料を利用した東日本大震災が妊娠・出産に及ぼした影響に関する検討	祖父江友孝	大阪大学	安村 誠司	福島県立医科大学
重5-21	放射線災害被災者における健康影響のメタアナリシス	土居 主尚	量子科学技術研究開発機構	吉永 信治	広島大学
重5-22	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5-23	放射線被曝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
重5-24	放射線ストレスの長期応答シグナル研究	達家 雅明	県立広島大学	松田 尚樹	長崎大学

【重点プロジェクト課題】

⑥ RI の医療への応用 (11 件)

重6-1	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6-2	放射線誘発性肝臓組織障害における KATP チャンネル分子の役割	周 明	秋田大学	李 桃生	長崎大学
重6-3	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

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6-4	アスタチンの基礎科学・放射化学特性研究	西中 一郎	量子科学技術 研究開発機構	鷺山 幸信	福島県立 医科大学
重6-5	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6-6	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	鷺山 幸信	福島県立 医科大学
重6-7	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
重6-8	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6-9	葉酸受容体を標的にしたアスタチン-211 標識核医学治療薬剤の開発	吉本 光喜	国立がん 研究センター	鷺山 幸信	福島県立医 科大学
重6-10	脳内 $\alpha$ -シヌクレイン凝集体を標的とした 分子プローブ及び凝集阻害剤の開発	吉田さくら	長崎大学	西 弘大	長崎大学
重6-11	Evaluation of RAS, BRAFV600E, TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index in papillary thyroid carcinomas in the Kazakh population.	Espenbetova Maira	Semey State Medical University	Masahiro Nakashima	長崎大学

【自由研究課題】 (29 件)

F-1	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-2	Electron microscopic study of eutopic endometria derived from women with adenomyosis	カーン カレク (Khaleque Khan)	京都府立医科大学	中島 正洋	長崎大学
F-3	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-4	MLL 白血病のメカニズム	横山 明彦	国立がん 研究センター	金井 昭教	広島大学
F-5	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-6	大腸癌に対する間質反応抑制剤と免疫 チェックポイント阻害剤との併用療法の 効果の検討	弓削 亮	広島大学	谷本 圭司	広島大学
F-7	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-8	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-9	運動による免疫応答制御メカニズムの解明	椎葉 大輔	倉敷芸術科学大学	谷本 圭司	広島大学
F-10	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-11	新規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

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-12	核内受容体タンパク質のリガンド依存的転写共役因子リクルート機構解明	楯 真一	広島大学	田代 聡	広島大学
F-13	バセドウ病における無機ヨウ素の抗甲状腺作用の分子メカニズムとエスケープ現象の解明	内田 豊義	順天堂大学	永山 雄二	長崎大学
F-14	家族性 Beckwith-Wiedemann 症候群におけるメチル化促進現象の研究	副島 英伸	佐賀大学	吉浦孝一郎	長崎大学
F-15	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-16	コモンマーマセットの性周期解析	外丸 祐介	広島大学	谷本 圭司	広島大学
F-17	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-18	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-19	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-20	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-21	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-22	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(2)	古武弥一郎	広島大学	藤本 成明	広島大学
F-23	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-24	生活習慣病の新規発症機序の解明	浅野知一郎	広島大学	稲葉 俊哉	広島大学
F-25	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-26	異種糖鎖抗原 NeuGc 発現肝癌の腫瘍学的特性における解析	田原 裕之	広島大学	宮田 義浩	広島大学
F-27	アルツハイマー病モデル細胞の確立	高橋 哲也	広島大学	森野 豊之	広島大学
F-28	食品による放射線防御作用	吉栖 正生	広島大学	稲垣 舞子	広島大学
F-29	骨芽細胞由来マトリクスベジクルを用いた核酸 DDS の開発	吉子 裕二	広島大学	谷本 圭司	広島大学



**2019年度共同利用・共同研究課題  
研究成果報告**



## 福 1-1

## 低線量率放射線照射による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：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、放射線で誘導される“ゲノム不安定性リスク”の低線量閾値を明確にし、発がんへのリスク域を明確にすることを目指している。2018年度までに低線量率(1Gy/hr や 1Gy/12hr)でも、DNA 損傷の蓄積を認めた。そこで2019年度は、これに伴うゲノム不安定性・がんドライバー変異誘導への影響を解析した。その結果、低線量率においても、ゲノム不安定性が誘導され、これに伴ってがんドライバー変異が誘導されていることが示された。

今後は、放射線によるゲノムへの影響を直接に調べるために、次世代シーケンサーを用い、全ゲノム解析を実施し、より詳細なゲノムへの影響を解析する。

## 発表論文

なし

## 福 1-2

## 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：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 (R 1 年度) は、放医研の有する連続切片作製技術を用いることにより、放射線誘発 DNA 二重鎖切断と細胞分化マーカーの関係を詳細に解析するための実験方法を、放医研と長崎大学の共同で開発した。長崎大学において確立した蛍光免疫染色条件を元に、放医研において実験条件の検討を実施した結果、3種類の細胞を染め分ける2種類のサイトケラチンと DNA 二重鎖切断マーカーである 53BP1 及び DAPI 核染色の 4 重染色の条件を決定することができた。

また、長崎大学においては、放医研で作製した組織標本を用いることにより、放射線照射後の Ki-67 陽性細胞の動態を追跡した。その結果、細胞の種類によって細胞周期アレストのかかり方が異なることが示唆された。また、53BP1 残存フォーカスを持った細胞の運命についても、細胞の種類によって異なる可能性が見えてきた。今後は、この可能性を追跡するため、更なる検討を続ける予定である。

## 発表論文

投稿中 (Kudo et al. Radiation Research 誌)

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 D2)

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。本年度は 0.05 ~ 0.2Gy を中心とした低線量および 0.5Gy ~ 2Gy の X 線照射によって得られた突然変異体のゲノム DNA を用いて、標的染色体の欠失領域をより詳細に解析した。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より明確に示され、低線量被ばくでは自然発生型になることが明らかとなった。今後は低線量率照射における解析を進めるとともに、実験系のさらなる改良にも取り組む予定である。

発表論文

なし

福 1-4

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)

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科：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 (DSB) 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して研究を行った。

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、放射線誘発 DNA 損傷応答の重要因子である ATM キナーゼの役割が明らかになっていなかったことから、ATM キナーゼ阻害剤添加時の低線量率放射線曝露の影響を検討した。ヒト繊維芽細胞は阻害剤未添加時には低線量率、高線量率どちらでも照射後に微小核形成の増加はほとんど見られなかったが、阻害剤添加により、低線量率照射でのみ、微小核形成の顕著な増加が観察された。この時、酸化ストレス応答の活性化 (p38MAPK、AMPK のリン酸化) も上昇していた。しかし、ATM と同様に放射線誘発 DNA 損傷応答に機能するキナーゼ DNA-PK の阻害剤添加は DNA 修復阻害による DSB 損傷の蓄積を引き起こすが、このような状況下では低線量率照射でも微小核形成の増加は見られなかった。ATM は近年、酸化ストレス時にも活性化して機能することが知られることから、低線量率放射線慢性被ばく時に細胞内で増加した酸化ストレスに対して ATM

が対抗することによって、微小核形成を抑制していることが考えられる。

#### 発表論文

ありません。

#### 福 1-5

#### 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)

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：助教)

川野 樹一郎

(広島大学病院未来医療センター：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)

受入研究者：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

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。

照射マウスと非照射マウスの心エコー検査、大動脈、心臓、腎臓などの試料採取、大動脈の走査電子顕微鏡解析と免疫染色を実施し、その結果を解析中である。2020年度は、試料採取や解析を引き続き実施するとともに、 $^{137}\text{Cs}\gamma$ 線1回急性照射後6ヶ月以内に生じる変化関する学術論文を投稿する。

#### 発表論文

学術論文なし

#### 学会発表等

浜田信行、川野樹一郎、Farina Mohamad Yusoff、丸橋達也、野村崇治、前田誠、保田浩志、中島歩、東幸仁：野生型マウスを用いた循環器への放射線影響の解析、広島大学・長崎大学・福島県立医科大学 放射線災害・医科学研

究拠点 第1回ワークショップ、2020年2月13日、広島。

**福 1-6**

**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：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 4 年目である今年度は、これまで行ってきた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）の細胞内動態ならびに細胞の生存への影響を観察する実験内容は同様に、これまで 2 Gy/day で固定してきた線量率を変化させ、線量率効果を観察することを主たる目的として実験を行った。照射対象は、これまでと同様、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、線量率を 0.5・1・2 Gy/day と変化させた照射を最大 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。実験の結果、低線量率実験における線量率効果を明らかにするような結果があまり明瞭になかった。これは低線量率になればなるほど、DNA 損傷の収率や細胞生存率など効果の表出がコントロール（未照射）と比較して不明瞭になることによるものと考えられる。

来年度は、0.5・1 Gy/day というより低線量率における照射実験を繰り返し行い、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（学会発表は1件:Terato H, Tokuyama Y, Mori K, Yasuda H, Yields of DNA damage in the cells irradiated with low dose rate gamma-rays. 16th International Congress of Radiation Research, 25th – 29th August 2019, Manchester, UK.)

## 福 1-7

神経分化過程の細胞内シグナルに及ぼす低線量率  $^{137}\text{Cs}$  線照射の影響

## 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、福島県における避難指示解除準備区域の基準である年間積算線量 20 mSv を想定した線量率となる培養環境を作成し、神経軸索伸長の過程に及ぼす影響について調査した。

$^{137}\text{Cs}$  密封線源（10 kBq）の上に培養皿をセットし、細胞接着面における線量率を測定したところ、16.6 mSv/年に相当する放射線量が得られた。この培養環境下で PC12 細胞を神経成長因子（NGF）で刺激し、神経細胞様への分化を誘導した。7日後に解析ソフトにて神経軸索伸長の程度を測定した。また、NGF 刺激の1日後と7日後に、各種スーパーオキシドディスムターゼ（SODs）および各種一酸化窒素合成酵素（NOSs）の mRNA 発現量を PCR にて、スーパーオキシドアニオン（ $\text{O}_2^-$ ）および一酸化窒素（NO）の産生量と、細胞内情報伝達系である PI3K-Akt および Erk-MAPK の活性化状況を MUSE Cell Analyzer にて観察した。

NGF 刺激の7日後、 $^{137}\text{Cs}$ - $\gamma$  線照射群における神経軸索の伸長が対照群と比較してわずかに亢進していた。このときの SODs の発現を mRNA レベルで確認したところ、照射群におけるそれが、対照群よりもわずかに低下していた。この傾向は NGF 刺激1日後においても同様であった。しかしながら、SOD の基質である  $\text{O}_2^-$  の実際の産生量は、照射による影響は受けていなかった。

次に NOSs の発現を mRNA レベルで確認したところ、NGF 刺激1日後に nNOS の発現が、また7日後に iNOS の発現が、照射群において各々亢進していた。さらに NO の実際の産生量を調べたところ、照射群の NGF 刺激1日後において増加していた。

これらの細胞内における情報伝達系の活性化状況を調

べたところ、Erk-MAPK 経路の活性化に対する照射の影響は観られなかったものの、NGF 刺激 7 日後における PI3K-Akt 経路の活性化は照射によって低下していた。

以上のことは、低線量率の  $^{137}\text{Cs-}\gamma$  線照射により NO 産生が誘導され、それが細胞死抑制シグナルの低下を招き、結果的に細胞生存維持につながる神経分化シグナルを亢進させたことを示しているのかもしれない。しかしながら、その詳細は不明であり、今後は JNK キナーゼ経路などのストレス応答シグナルや DNA 損傷修復シグナルとの関連について検討していきたい。

#### 発表論文

なし

#### 福 1-8

### 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)

大野 芳典

(福岡大学医学部生化学講座：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

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。また、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シングルセルコロニー形成能解析法を樹立し解析を進めた。その結果、低線量率放射線被ばくが上位造血細胞、特に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。そこで現在、低線量率放射線被ばくをした造血幹細胞の RNA シークエンスを行い、低線量率放射線被ばくの影響の分子機序について詳細な解析を進めている。

そして、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 1-9

#### 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)

大野 芳典

(福岡大学医学部生化学講座：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

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。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 の損傷も老化を促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。これまでの研究では、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/6N<sub>Jcl</sub> マウスを 4 周から 8 週間飼育し、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、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。また、この DNA の損傷の原因が低線量率放射線被ばくによってミトコンドリアから酸性される活性酸素種である事を明らかに

した。そこで現在、低線量率放射線被ばくをした造血幹細胞の RNA シークエンスを行い、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 1-10

低線量率被ばくによる造血幹細胞のミトコンドリアに与える影響

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)

大野 芳典

(福岡大学医学部生化学講座：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

造血組織は放射線被ばくの影響を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放射線被ばくについてであった。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に対する防護剤や緩和剤の研究は急務を要する。低い線量の放射線は DNA の修復酵素を持たないミトコンドリアゲノムに影響がでやすいと考えられる。そこで申請者は、低線量被ばくによる造血幹細胞のミトコンドリアに与える影響を解析する本研究を計画した。これまでの研究で、低線量率放射線照射下で C57BL/6Njcl マウスを 1 か月間飼育し、骨髄を採取し造血幹細胞中のミトコンドリアの状態（膜電位や活性酸素種など）を解析した結果、低線量率放射線被ばくで造血幹細胞のミトコンドリア量と活性が上昇していることがわかった。さらに本年度は、このミトコンドリアから産生された ROS によってゲノムの酸化損傷が増加することを明らかにした。そして、この活性化したミトコンドリアを脱共役剤で除去し、ゲノムの修復を TPO シグナルで誘導することによって低線量率放射線被ばくの影響を防護できることを明らかにした。

今後は、低線量率放射線被ばくによるミトコンドリア

アからの ROS の発生機序について解析を進め、低線量率法放射線被曝したミトコンドリアの影響を明らかにする計画である。

発表論文

### 福 1-11

#### 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ば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方法として最も適した測定方法の1つである。我々は、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。

今年度は、ESR 線量測定法で用いる ESR 信号の取り扱いの技術的問題の検討を継続して行った。0.1 Gy 以下の低線量領域の抜歯試料の歯エナメルに含まれる有機物に起因する有機ラジカル ESR 信号が大きなバックグラウンドとして線量応答のある  $\text{CO}_2^-$ ラジカル ESR 信号に重なったスペクトルとなり、そのピーク高より正確な被ばく線量を評価することが難しい。そこで、ESR 信号スペクトルの解析に利用できる日本電子社製ソフト「ESR Data Process」、「Isotropic simulation」を利用して、歯エナメルの ESR 測定スペクトルより有機ラジカルの ESR 信号を差し引き、 $\text{CO}_2^-$ ラジカルの ESR 信号を求めた。いわゆるサブトラクション法を用いることで被ばく線量に比例した  $\text{CO}_2^-$ ラジカル成分を分離する ESR 信号のシミュレー

シオン解析を行い、低線量領域の被ばく線量評価において十分な結果を得ることができた。乳歯に放射性ヨウ素  $^{131}\text{I}$  の  $\gamma$  線を 0.05 ~ 0.50 Gy 照射した時の  $\text{CO}_2^-$  ラジカル ESR 信号の応答より線量を評価した場合、サブトラクション法で 0.05 ~ 0.10 Gy 程度まで十分に線量評価ができること確認した。更に長崎原爆被爆者から提供を受けた抜歯試料(長崎大学提供)は、地上距離 1.5km 以内の歯エナメルについては、最大 2.4 Gy の被ばく線量を確認した。また、地上距離が大きくなるとともに被ばく線量が減少する傾向を確認した。ただし、2 km 以遠のほとんど原爆放射線の影響がないと考えられる抜歯試料の被ばく線量が 0.70 Gy 程度の被ばく線量と評価した。放射性降下物が集中的に降下した地区の抜歯試料で 0.23 Gy の被ばく線量を確認することができた。

今後は、地上距離 2 km 以内の被ばく者の方より提供を受けた抜歯試料の測定数を追加し、その遮蔽状況に応じたパラメータの解析を行う予定である。また、地上距離 2 km 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についても測定を行う。

#### 発表論文

該当なし

#### 福 1-12

### *Effects of low-dose irradiation on the alteration of microbial compositions in intestine tract*

#### Research Organization

Representative Joint Researcher: Ning-Ang Liu (Associate professor, School of Radiation Medicine and Protection, Medical College of Soochow University, China)

Joint Researcher: Xing Tong (Experimentalist, Experimental Center, Medical College of Soochow University, China)

Representative Resident Researcher: Jiying Sun (Associate professor, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University)

#### Contents, Results and Prospects of Study

High abundances of commensal bacteria in human gut would enhance metabolic capabilities of the gut and protect the gut against pathogens. For more than 10 years, intestinal microflora dysbiosis have been reported as one of common consequences in therapeutic radiation treated abdominal malignancies patients, which may be associated with gastrointestinal (GI) radiation injury. However, the dose threshold of radiation to trigger bacteria disorder is largely unclear.

As we hypothesized that low-dose radiation treatment may indirectly facilitate dysbiosis in the gut bacterial ecosystem by disrupting the integrity of gut mucosa colonized by commensal microbiota. We collected intestine samples from 0Gy (negative control), 1Gy, 2Gy and 4Gy (positive control) whole body irradiated C57BL6 male mice. Paraffin imbedded pathological section were stained with Hematoxylin & Eosin to diagnose integrity of intestinal structure. TUNEL assay and immunohistochemistry with ki67 antibody were additionally performed to investigate the cell survival and death rates in bacterial colony. Our preliminary morphological and histological data indicates that cell death rate was statistically elevated in villi and crypt region of 2Gy exposed intestine, while both 1Gy and 2Gy irradiation cannot induced obvious morphological injury in epithelium. These preliminary results suggest that

as low as 2Gy may be insufficient to disrupt intestinal mucosa structure and therefore trigger bacteria disorder. However, further detailed bacterial spectrum analysis via 16S rRNA screening need to be tested to directly confirm this finding. Meanwhile, since C57BL6 strain has been reported as a radiation resistant genetic background, FVB and/or Balb/c et al. radiosensitive strains may need to be enrolled into the experimental design.

## Presented Papers

### 福 1-13

#### 発がん高感受性モデルマウスを用いたトリチウム水曝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

本研究では、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  $\beta$  線による低線量率被ばく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を目指している。令和元年度は昨年度に続きトリチウム水による 3Gy の被ばく実験を行い、マウスの匹数を増やしさらなるデータ収集を行った。

$Apc^{Min/+}$  マウスは 2 週齢からの低線量率放射線 ( $\gamma$  線) 被ばくで小腸の発がんが報告されている。そこでトリチウム水曝露実験では、2 週齢 (体重が 6 から 8 グラム) で 90MBq (1 週間で 3Gy の被ばくに相当) のトリチウム水を腹腔内に 1 回接種し、27 週齢まで飼育して小腸腫瘍の発生を調べた。その結果、小腸腫瘍数はトリチウム水投与群が非投与群に比べて有意に増加した。

また、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。その結果、自然発生小腸腫瘍は  $Apc$  遺伝子を含むテロメア側まで LOH であったのに対し、トリチウム誘発小腸腫瘍は  $Apc$  遺伝子の周辺部分だけが LOH であった。この結果はまだデータが不安定であるため、さらに検体数を増やして解析を行う。

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とともに、低線量被ばくでの解析を行う予定である。

##### 発表論文

なし

福 1-14

高齢マウスの放射線適応応答による寿命延長効果と p53 遺伝子の役割

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

本研究は、40 週齢の p53 正常マウスに、0Gy、0.02Gy、3Gy 及び 0.02 + 3Gy (時間間隔 96 時間) の全身照射を行い、長期的な影響として生存率を Kaplan-Meier 法で評価し、寿命における放射線適応応答の現象がみられるかどうかを観察した。40 週齢の p53 正常マウスにおいては、0Gy 照射群と 0.02Gy 照射群では生存率の有意な差がなかった。また 3Gy 群と 0.02 + 3Gy 群においても有意な寿命延長がなかった。0Gy 及び 0.02Gy 照射群と 3Gy 及び 0.02 + 3Gy 群との比較では、後者 2 群の方が有意に生存率は短縮していた。これまで 8 週齢の p53 正常マウスにおいて 0.02 + 3Gy 照射群の方が 3Gy 単独照射よりも寿命が延長しているが、8 週齢の p53 ヘテロマウスでは 3Gy 群と 0.02 + 3Gy 群では有意な差はみられなかったことを報告している。このことから、放射線適応応答においては、p53 遺伝子が重要な役割を果たしていると考えられる。

今後は、8 週齢と 40 週齢の p53 正常マウスを用いて、最終照射から 2 - 4 時間後に p53 遺伝子及び活性型 p53 (p53-ser15) 等の発現に関して解析を行う。また p53 遺伝子の機能 (アポトーシスや細胞停止など) についても解析していく計画である。

発表論文

Kohzaki M, Ootsuyama A, Lue Sun, Moritake T, Okazaki R

Human RECQL4 represses the RAD52-mediated single-strand annealing pathway after ionizing radiation or cisplatin treatment, *nt. J. Cancer*, <https://doi.org/10.1002/ijc.32670>, First published: 08 September 2019, (146, 3098-3113 : 2020)

福 1-15

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：松田 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)

三好 弘一

(徳島大学放射線総合センター：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

福島県内で原発事故以降も稲作が継続的に行われている水田を対象に継続的な研究を行っている。2019 年 5 月 26 日、6 月 23 日、7 月 21 日、8 月 25 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。8 月 25 日には稲試料も採取した。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は自然減衰よりも早い減少傾向にあることをこれまでの研究で明らかにしているが、2019 年は土壌および用水中の放射性セシウム濃度にはやや濃度増加の傾向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。また、栽培されたコメの放射性セシウム濃度は、籾のままで全袋検査のスクリーニングレベル (25Bq/kg) に近い値であった。高濃度放射性セシウム含有不溶性微粒子の影響について検討を行ったが、明確な関係は得られなかった。ゆえに、土壌や用水の濃度上昇を反映している可能性がある。

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。昨年度延期となった情報交換会は 5 月に開催した。今年度分の情報交換会を 3 月に計画していたが、新型コロナウイルスの感染拡大防止の観点から、やむを得ず延期した。

## 発表論文

- 1) Study on Paddy Soil in Fukushima Using Mössbauer Spectroscopy, H. T. Nguyen, M. Tsujimoto, and S. Nakashima, *Hyperfine Interactions*, **240**, 122 (2019).
- 2) Monthly Change in Radioactivity Concentration of  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{134}\text{Cs}$ , and  $^{40}\text{K}$  of Paddy Soil and Rice Plants in Fukushima Prefecture, M. Tsujimoto, S. Miyashita, H. T. Nguyen, and S. Nakashima, *Radiation Safety Management*, **19**, 10-22 (2020). (in press)

## 福 1-16

### 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

東電福島原発事故以降、放射線影響への社会的関心は高く、低線量・低線量率放射線を長期被ばくした際の健康影響の解明が求められている。本研究では、動物実験を疫学研究と同じ解析手法にて解析を行い、動物実験と疫学研究の結果の違いに関する示唆を得ることである。昨年度は動物実験データではあまり考慮されてこなかった被ばく時年齢に着目した統計解析モデルの必要性を示した。低線量率の放射線疫学研究に適用可能な被ばく時年齢を考慮した統計解析モデルは近年提案されているが、ヒトと比べて急激に感受性が変化する実験動物に対しての性能評価はまだ行われていない。

これまでの解析モデルでは、放射線感受性が年齢の変化に対して線形での変化を許容するモデルであったが、より複雑な放射線感受性を許容する関数への拡張について、シミュレーション研究にて性能評価を行った。その結果、年齢に対して線形に感受性が変化している状況では、より柔軟な感受性関数のモデルでも既存の方法とほぼ同等な性能を示し、さらに年齢に対して二次関数で感受性が変化している状況では、既存の方法よりもバイアスが小さく、優れた性能を示した。今後はシミュレーションにおけるデータ発生の設定を増やし、さらなる性能評価を行う予定である。

## 発表論文

なし

## 福 1-17

## コメ中 Cs の分配係数と移行係数の相関解析

## 研究組織

共同研究代表者：孫 思依

(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

(東京大学新領域創成科学研究科：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

現在の技術や知見では、原子力発電所事故や廃棄物に含まれる放射性核種の漏洩を完全に阻止することは保証できないため、核種の漏洩が人間生活環境へ与える影響のシナリオを考案し、核種移行及び被ばく評価を正確に行うことが重要である。その中でも、人間への長期的な線量評価では、植物への移行係数（以下、Tf）が重要なパラメータとなる。特に稲作が盛んなアジア地域では、主食であるコメの Tf データが重要であると考えられる。

国際原子力機関が発行した『IAEA TRS-472』では、Cs に関する Tf 値のデータが報告されているものの、その値の幅は広く、不確実性が大きい。また、アジア地域ではグローバルフォールアウト量が低く、チェルノブイリ原子力発電所事故の影響もほとんどないため、植物中の濃度が低く  $^{137}\text{Cs}$  の Tf 値の報告例も少ない。特に植物中の  $^{137}\text{Cs}$  の濃度は検出器の検出限界を下回ることが多く、測定により得られた値のみの使用では正確な Tf 値が得られない可能性がある。

現在アジア地域では原子力発電所の建設が相次いでおり、今後放射性廃棄物の処分に関する問題に各国が直面することが想定される。そこで本研究では、長期的な評価に使用可能な放射性 Cs の移行係数と環境の相関について、土壌・コメそれぞれの放射性 Cs の濃度から検討することを目的として、本研究は福島事故前、日本全国代表的なコメ栽培水田でサンプリングを行った。 $^{137}\text{Cs}$  の移行係数は安定的なセシウムとの相関 ( $r = 0.76$ ) が高く、先行研究と一致する (Tsukada.2002 ; Ogasawara2009)。K 不足の実験条件では、セシウムの移行が土壌中のカリウム濃度とは高い相関を持つことがよく知られているが、本実験で通常の栽培環境（適宜に肥料を使用した場合）では有意な相関がみられなかった。一方、陽イオン交換容量 (CEC) が高くなるほど、安定的なセシウムが  $\text{Cs}^{137}$  より移行係数

が大きくなる傾向があるという研究成果が得られた。

今後は、 $\text{Cs}^{137}$  と安定的なセシウムの土壌への固定しやすさの違いについて考察を引き続き行う予定である。

## 発表論文

なし

## 福 1-18

## 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：保田 朋波流  
 (広島大学大学院医系科学研究科：教授)  
 郭 芸  
 (広島大学大学院医系科学研究科：助教)  
 Kong Weng Sheng  
 (広島大学大学院医系科学研究科：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、免疫担当細胞のについて大きな差は見られなかった。さらに、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を及ぼすことを明らかにした。そこでは、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。その結果、ミエロイド系の分化に関連する遺伝子の発現が造血幹細胞で高くなっている事を明らかにした。そこで現在、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ている。

## 発表論文

## 福 1-19

## 帰還した浪江町住民の吸入および作物摂取による内部被ばく線量の推定

## 研究組織

共同研究代表者：塚田 祥文  
 (福島大学環境放射能研究所：教授)

共同研究者：高橋 知之  
 (京都大学複合原子力科学研究所：准教授)

研究協力者：西 康一  
 (福島大学うつくしまふくしま未来支援センター相  
 双地域支援サテライト南相馬分室：特任専門員)

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

本研究では、2017年3月31日から居住制限区域および避難指示解除準備区域が解除され、住民の帰還が始まった浪江町において、吸入および家庭菜園などで栽培された作物摂取による帰還町民の内部被ばく線量を明らかにすることを目的として実施した。

浪江町で2017年7月から継続して実施している大気浮遊塵モニタリング結果を用いて、吸入による平成30年度および令和元年度の内部被ばく線量(預託線量)を評価した結果、0.0001 mSv以下と、平常時における一般公衆の線量限度である年間1 mSvに比べて十分に低い値であった。

自生作物を含む芋類、葉菜類、根菜類、豆類、果菜類の39試料の作物を採取し、土壌を洗浄除去した後、非可食部を取り除き、可食部のみを乾燥(熱乾燥は70℃または凍結乾燥)した。乾燥試料をステンレススチール製カッターブレンダーで粉碎・混合した後、U-8容器に詰めGe半導体検出器で2,500～109,000秒間測定し、<sup>137</sup>Cs濃度を求めた。2011年の事故から8年を経過し、一部試料で<sup>134</sup>Csを検出できなかったため、被ばく線量を算出する際には、事故時に放出された<sup>134</sup>Cs/<sup>137</sup>Cs濃度比を1として<sup>137</sup>Cs濃度から減衰補正して<sup>134</sup>Cs濃度を求めた。また、主食となるコメの採取が困難であったため、2015年と2016年に浪江町の試験水田圃場で得られた結果を用いて線量評価を行った。

自生作物を含む芋類、葉菜類、根菜類、豆類、果菜類の<sup>137</sup>Cs濃度の平均値は、それぞれ3.5、17.3、4.2、7.1および11.3 Bq kg<sup>-1</sup>生であった。自生作物として採取したミョウガ、ワラビ、フキ、セリ、ウメ、ギンナンおよびカキの<sup>137</sup>Cs濃度の平均値は、45 Bq kg<sup>-1</sup>生(5.5～98 Bq kg<sup>-1</sup>生)

と栽培作物より高い値を示し、これら自生作物を除く葉菜類と果菜類中  $^{137}\text{Cs}$  濃度の平均値は、それぞれ 7.7 および 2.5  $\text{Bq kg}^{-1}$  生であった。

本研究で得られた作物および浪江町の試験作付で得られたコメ中  $^{137}\text{Cs}$  濃度を用いて、放射性 Cs ( $^{134}\text{Cs}+^{137}\text{Cs}$ ) による 19 歳以上男子の内部被ばく線量を評価すると、自生作物を含めない場合は 0.024 mSv となり、2013 年～2016 年まで福島県産作物の摂取から求めた評価結果と同程度であった。一方、自生野菜を含めると 0.041 mSv となり、1 mSv に比べると低いものの、圃場以外で採取された自生作物の摂取により内部被ばくが増加することが示された。

今後は、本調査研究を継続し浪江町帰還住民の内部被ばく線量の経時変化を明らかにする。

## 発表論文

### 福 1-20

#### 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

(広島大学大学院医系科学研究科：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、ゲノムの安定性に及ぼす影響を明らかにし、がん幹細胞を標的とした分子標的薬の開発に貢献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 (induced Cancer Stem Cell : 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 (休眠) する。

今年度は iCSC の休眠維持機構の解析を行った。昨年度の本共同研究成果であるマイクロアレイ解析の結果、休眠 iCSC において TGF- $\beta$ /BMP 経路の亢進が示唆されたため、増殖 iCSC と休眠 iCSC における TGF- $\beta$ /BMP 経路の主要なリガンド、受容体、シグナル分子の発現を qPCR 解析で評価した。その結果、休眠 iCSC において TGF- $\beta$  経路の TGF- $\beta$ R1、SMAD3、BMP 経路の BMP4、BMPRI1A の発現量の亢進が認められた。そこで iCSC の休眠維持における TGF- $\beta$ /BMP 経路の意義を、それぞれの受容体の拮抗薬を用いて検証した結果、両薬剤の処理によって、休眠 iCSC の形態が扁平肥大した形態から増殖 iCSC 様の小さな形態へと変化し、細胞増殖マーカー Ki-67 の発現亢進、EdU 取り込みの亢進が認められ、休眠状態が解除されたことが示唆された。以上の結果より、iCSC の休眠維持に TGF- $\beta$ /BMP 経路が重要な役割を果たしていることが明ら

かとなった。

(今後の展望等) 今後は休眠 iCSC に各種薬剤を処理した際の放射線、既存抗がん剤に対する影響を検討し、休眠がん幹細胞を標的とした分子標的薬の探索を行う予定である。

#### 発表論文

該当なし

#### 福 1-21

### 低線量・低線量率被ばくによる乳腺幹細胞の影響解析

#### 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：主幹研究員)

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

発がんにおける起源細胞としての組織幹細胞の重要性が近年、提唱されるようになった。国際放射線防護委員会(ICRP) 出版物 131 (2015 年)「放射線防護の発がん諸側面に関連する幹細胞生物学」において、幹細胞生物学の研究を推進することによって低線量・低線量率放射線発がんリスクの外挿に有用な知見が得られる可能性について言及していることから、低線量・低線量率発がんにおける発がん起源細胞としての組織幹細胞の重要性がわかる。しかしながら、低線量・低線量率被ばくによる組織幹細胞への影響はほとんど明らかになっていない。これまでに申請者は幼若期低線量被ばくによる乳腺幹細胞の増加を見出している。そこで、小腸腫瘍の独自のモデル実験系を有する受け入れ研究者との共同研究により、乳腺幹細胞の低線量・低線量率被ばくによる動態を明らかにすることで、放射線被ばくによる乳がん発生における組織幹細胞の重要性を明らかにすることを目的としている。

前述の通り、これまでに幼若期被ばくによりマウス乳腺幹細胞が増加する現象を見出している。本年度はこの現象について、動物実験で再現を確認するとともに、そこで得られたサンプルについて免疫組織学的解析を行った。また、組織透明化による乳腺組織の三次元免疫組織学的解析や、細胞系譜トレーシング解析系についての進捗状況について受け入れ研究代表者と議論し、今後の研究の方向性について確認することができた。今後は幼若期被ばくによる乳腺幹細胞の増加現象について論文としてまとめていくとともに、細胞系譜トレーシング解析系を用い放射線誘発乳がん発生メカニズムに迫る。

#### 発表論文

なし

福 1-22

***Aerosol activity particle size distribution associated with radon decay products in indoor and outdoor environments of Fukushima area***

#### Research Organization

Representative Joint Researcher: Hasan Md Mahamudul (Doctoral student-D1, Department of Environment Systems, The University of Tokyo, Japan)

Joint Researchers: Yu Igarashi (Doctoral student, Dept. of Environment Systems, The University of Tokyo), Takeshi Imoto (Professor, Dept. of Environment Systems, The University of Tokyo)

Representative Resident Researcher: Atsuyuki Sorimachi (Associate Professor, Integrated Center for Science and Humanities, Fukushima Medical University, Japan)

#### Contents, Results and Prospects of Study

This research focused on the attachment of radioactive aerosols for determining the natural radiation exposures of radon in Fukushima. Nine years have been passed since the Fukushima nuclear accident; therefore, it is an important to carry out radon research for estimating the current natural radiation level of the area. As a baseline study, this work aimed to investigate the absorption of radon decay products into aerosols to determine the destination and amount of inhaled activity deposited in the human respiratory tract; thus, a presumable internal low-dose exposure assessment for Fukushima area. As the methodology, activity particle size distribution for aerosols and radon decay products concentrations are focused for Fukushima aerosols. Being a (continuous) research, necessary preliminary experiments/activities are done for this project-(a) functional operations of ELPI+ aerosol impactor (aerosols sampling into 14 separator stages, determining particle number concentrations and separating with the size fraction in range of 6 nm to 10  $\mu\text{m}$ ), instrumental settings (internal cleaning, connecting with pump/tube, inserting Al foil papers for proficient running) and setting measurement condition for actual experiment; were performed using facilities of National Institutes for Quantum and

Radiological Science and Technology (QST); (b) preparing ZnS(Ag) scintillation detectors, calibrations and setting an experimental condition were done using QST standard radon chamber; and (c) accumulating knowledge by gathering literature paper and exchange opinions with experts (JHPS conf.2019). The eight of the scintillation detectors are calibrated with the average efficiencies (%) of  $43.47 \pm 0.79$ . However, the next year the in-situ experiment will be executed in Fukushima (continuously) with the detectors for a presumable natural low-dose exposure in radiation affected area.

#### Presented Papers

None

## 福 1-23

## 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

(広島大学大学院医系科学研究科(薬):准教授)

共同研究者：鈴木 哲矢

(広島大学大学院医系科学研究科(薬):助教)

財間 悠大

(広島大学大学院医系科学研究科(薬):大学院生)

益田 裕司

(広島大学薬学部：学部生)

小早川 星明

(広島大学薬学部：学部生)

海老 駿吾

(広島大学薬学部：学部生)

杉原 竜誠

(広島大学薬学部：学部生)

矢間 顕太郎

(広島大学薬学部：学部生)

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、細胞や組織内で安定に維持されるエピソーマルのプラスミド DNA 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に研究を行っている。

これまでに申請者らは、変異検出用シャトルプラスミド DNA をヒト培養細胞に導入して変異解析を行うことで、ガンマ線の持続照射によって生じる培養細胞内で生じる変異を高感度で検出、解析することに成功している。しかし、この方法で検出される変異は、プラスミド DNA の複製が細胞周期の進行とは非依存的に行われていることから、ゲノム DNA とは異なるメカニズムで生じている可能性も指摘されていた。そこで本研究では、変異検出用のプラスミド DNA に EBNA1 とその複製起点を挿入することで、培養細胞の細胞周期に同調して複製される変異検出用プラスミドとして構築し、変異解析に用いることとした。まず、新たに EBNA1 シャトルプラスミド DNA を構築した。次に、構築したプラスミド DNA を直接大腸菌に導入して変異解析を行ったところ、これまで用いたプラスミド DNA と同様に変異検出が可能であることが明らかとなった。し

かし、このプラスミド DNA をヒト培養細胞に導入した後に、同様の手法を用いて変異解析を行ったところ、大腸菌のコロニー形成が認められず、変異解析を行うことができなかった。このことから、構築したプラスミド DNA が細胞内での複製効率が低い、あるいは、プラスミド DNA の回収に問題がある可能性が示唆された。今後、プラスミド DNA の細胞への導入条件の検討や回収方法の改善を行い、変異検出が可能となることで、放射線によるゲノム DNA 変異誘発機構の解析が進むことが期待される。

## 発表論文

該当無し

福 1-24

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。また、環境科学技術研究所の放射線照射による寿命短縮実験等のマクロなデータとのつながりを議論したい。

発表論文

福 1-25

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。

従来は、低線量・低線量率放射線照射による影響を評価することを中心に進めてきたが、本年度は、EdU 投与した細胞の動態がどのくらいの線量によって顕著に変化するかを明らかにするため、高線量放射線の照射実験を進めた。*Lgr5-EGFP-IRES-Cre<sup>ERT2</sup>* マウスに、高線量 X 線 (8 Gy および 10 Gy) もしくは低線量 X 線 (0.1 Gy) を照射し、照射直後に EdU (50mg/kg) を単一腹腔内投与した。照射終了から、3 時間、6 時間、24 時間後に解剖し、小腸 (十二指腸) および大腸を摘出後、ホルマリン固定・パラフィン包埋切片を作成した。これらの切片を用いて、組織幹細胞等の免疫染色と EdU 保持細胞の染色を比較することにより、高線量放射線照射後、初期に生じる幹細胞およびその微小環境に生じる影響を、EdU を取り込んだ細胞の照射後の動態から理解する研究を推進する。

また、高線量照射時の細胞周期状態と DNA 損傷の関係を明らかにするために、当所で開発した細胞周期分布と 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ゲノム編集プローブ (Focicle) を用いた検討なども引き続き行っていく予定である。

発表論文

なし

## 福 1-26

## 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

(女子栄養大学栄養学部：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、1) 放射線被ばく細胞中の特定タンパク質をタンパク質アレイ解析法によって精密定量し、被ばくによる変動を検出して2) 細胞内変化を反映する定量的指標を、タンパク質変動を基にして作り、3) 被ばくが細胞に与える影響と危険性、安全性とを関連づけて解析する道を開くことにある。

今年度は以下に述べるアイデアに従い、細胞内ストレス応答系の解析を行った。放射線被ばくが細胞に与える傷害は細胞内ストレス応答系と呼ばれる反応を起こし、これに関わるタンパク質の活性を高めることが知られている。タンパク質の活性の高まりは活性型タンパク質が量的に増えることによる。ストレス応答系に関わるタンパク質を精密に定量することができれば細胞内の微小な変化をも検出することができ、被ばくによる影響を解析する道が開ける可能性がある。

$\gamma$ 線被ばく・ヒト正常線維芽細胞試料を用いてタンパク質アレイを作製した。使用した $\gamma$ 線の線量率はX線CT画像下治療に用いられる線量率の20分の1程度（線量率1mGy/min）、照射時間は50時間である（線量3Gy）。精密なタンパク質量の測定のため、4枚の細胞培養シャーレに対して同時に照射を行い、重複試料を得た。生物試料における生体分子の量的ばらつきを考慮し、同一条件の照射実験は独立に三回行った。また、各試料はアレイ基板上に8個ずつスポットして繰り返し測定に供した。

放射線は細胞内で活性酸素種を生成させる。活性酸素種に対するストレス応答（防御）システムを担うタンパク質

として p53, iNOS, p70S6K のアレイ解析（蛍光抗体法）を行い、低線量率被ばくによって各タンパク質が 20-30% 程度増加する結果を得た。これらの変動は低線量率放射線被ばくにより活性酸素種が発生し、生体分子（DNA、タンパク質、脂質）を傷害している可能性を示唆する。他の手法により検出することが容易ではない比較的小さな変動がアレイ法によって検出できたと考えている。今後は他の照射条件下に置いた細胞試料も使い、ストレス応答系に関わる他のタンパク質を含めた解析を進めていきたい。

## 発表論文

## 福 1-27

***Screening for  $^{137}\text{Cs}$  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: Jumpei Takahashi (Assistant Professor, Center for International Collaborative Research, Nagasaki University, Japan), Yesbol Sartayev (Postgraduate student, Disaster and Radiation Medical Sciences, Nagasaki University Graduate school of Biomedical Sciences, Japan)

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

Resident Researcher: Maika Nakao (Assistant Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

**Contents, Results and Prospects of Study**

**Content.** External exposure to  $^{137}\text{Cs}$  was predominant during several years after the Chernobyl Nuclear Power Plant accident, as it largely contributed to the total annual dose. Our 10-year study assessed the latest status of body burden among residents of the contaminated parts of the Zhytomyr region of Ukraine by measuring the internal concentration of  $^{137}\text{Cs}$  using the Whole-Body Counter installed in the medical center of Korosten city. Almost 110 000 examinees from 8 different districts, which experienced a significant fallout of radioisotope from the CNPP, were screened between 2009 and 2018. **Results.** The average  $^{137}\text{Cs}$  concentration in residents fell from 21.6 Bq/kg at the beginning of the study to 3.0 Bq/kg in the last year. During all 10-year screening, only 53 people (0.02%) were detected with the annual internal effective dose exceeding regulatory limit 1 mSv. This number was significantly low compared to the previous study conducted in the same area. The frequency of people with detectable levels of  $^{137}\text{Cs}$  concentration decreased sustainably from 44.6% in the first year to 11.2% in the last year. We couldn't find significant

seasonal effect, though there was significant number of people with detectable level in autumn for most year. Age group analysis revealed that mean Bq/kg and percentage of adolescent group were significantly higher compared to other groups, which was in disagreement with other previous studies. **Prospects of study.** The level of body burden was declining over time. Residents' behavior and attitude in terms of forest food intake may play important role in containing internal exposure, so it requires to be taken into account. We have to keep observing trends of body burden and studying factors of these changes. These studies will probably provide more comprehensive and versatile information to develop protective and preventive measures, consequently, allow to estimate unnecessary exposure in the future.

**Presented Papers**

Manuscript under preparation.

## 福 1-28

## 放射線耐性細胞株由来エクソソームの非照射細胞に及ぼす影響に関する研究

## 研究組織

共同研究代表者：岡本 哲治

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：谷 亮治

(広島大学病院：助教)

濱田 充子

(広島大学病院：歯科診療医)

内迫 香織

(広島大学病院：歯科診療医)

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、開発した無血清培養系を用いて野生型 (WT) 扁平上皮癌細胞 (WT-SCC) より、高線量率 (HDR; 880mGy/min) および低線量率ガンマ線 (LDR; 1.52mGy/min) の2種類の照射方法を用いて 合計線量 60Gy 照射し放射線耐性株を単離し、それらが幹細胞マーカーの発現上昇を示すことから、CSC が濃縮された可能性を見出してきた。一方、細胞が分泌する小胞体であるエクソソームが癌の転移にも関与することが明らかにされつつあり、本研究では、無血清条件で、放射線耐性株の放出する exosome が WT-SCC に及ぼす影響について検討し、SCC の放射線耐性機構を明らかにすることを目的とした。

放射線耐性株が放出する exosome (HDR-, LDR-exosome) 及び野生型野生型 (WT) 細胞株が放出する exosome (WT-exosome) をそれぞれ沈降法で精製し、ウェスタンブロッティングにて exosome のマーカーの一つである CD9 を発現していることを示し、粒子計にて精製 exosome の粒子径が 100nm から 150nm であることを示した。精製した HDR-, LDR-, WT-exosome を WT-SCC に投与した後、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。その結果、D37 はそれぞれ、 $5.7 \pm 0.16\text{Gy}$ 、 $7.6 \pm 0.3\text{Gy}$ 、 $4.0 \pm 0.16\text{Gy}$  であり、HDR-, LDR-exosome で処理すると、WT-exosome で処理したものと比較して高い放射線耐性能を示した。また、LDR-exosome 処理後の WT-SCC は IGF2 及び PD-L1 の遺伝子発現が上昇することが示されたことから、放射線耐性株由来 exosome による放射線耐性能の上昇には免疫

逃避機構関与した可能性が示された。

## 発表論文

M. Higaki, T. Shintani, A. Hamada, S.N.Z. Rosli and T. Okamoto: Exosomal-miR-6887-5p induced by Eldecalcitol (ED-71) inhibits squamous cell carcinoma cell growth by suppressing heparin-binding protein 17 (HBp17): In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2020 Feb

濱田充子, Nguyen Quang Tam, 内迫香織, 中瀬洋司, 中峠洋隆, 虎谷茂昭, 岡本哲治: 無血清培養系を用いた扁平上皮癌細胞株からの放射線耐性細胞の樹立とその機能解析. 口腔組織培養学会誌, 第 28 巻 1 号: 33-34 頁, 2019.

福 1-29

基底細胞母斑症候群特異的人工多能性幹細胞の樹立と病態モデルの作成

研究組織

共同研究代表者：岡本 哲治

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：谷 亮治

(広島大学病院：助教)

濱田 充子

(広島大学病院：歯科診療医)

中瀬 洋司

(広島大学病院：歯科診療医)

三島 健史

(広島大学病院：歯科診療医)

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

基底細胞母斑症候群 (NBCCS) は基底細胞癌の発症率の高い、PTCH を責任遺伝子とする遺伝性疾患である。NBCCS においては、放射線照射により癌化が惹起される特異的な反応も知られているが、その癌化メカニズムは未だ不明である。我々は、宿主染色体毒性のないセンダイウイルスベクターと我々が開発した hESF9 無血清培地を用いて、完全無血清・フィーダー細胞フリー・インテグレーションフリー培養系家族性 NBCCS 患者由来末梢血由来単球より、家族性 NBCCS-iPSC 及び家系内健常人 iPSC (WT-iPSC) の樹立に成功しており、本研究では、同 iPSC を無血清条件でケラチノサイトへ分化させ、放射線照射を行い細胞の反応を観察し、病態モデル作成を目標とした。

ケラチノサイト分化誘導は、カルシウム濃度を調整した基礎培地を用い、当科開発の 6 因子及び液性因子 Dkk-1、BMP4、all-trans-Retinoic Acid を添加し、計 21 日間分化誘導を行い、遺伝子・蛋白発現の検討を行ったところ、誘導したケラチノサイト様細胞は上皮幹細胞マーカーである TP63、KRT5、KRT14 を発現することが示された。また、TP63 が発現し始めるケラチノサイト誘導 5 日目において、家族性 NBCCS-iPSC 由来細胞の増殖能は WT-iPSC 由来細胞と比較して高いことが明らかとなった。

発表論文

A. Hamada, E. Akagi, S. Yamasaki, H. Nakatao, F. Obayashi, M. Ohtaka, K. Nishimura, M. Nakanishi, S.

Toratani, T. Okamoto.: Induction of integration-free human-induced pluripotent stem cells under serum- and feeder-free conditions.: In Vitro Cell Dev Biol Anim. doi: 10.1007/s11626-019-00412-w. Epub 2019 Nov 25

M. Higaki, T. Shintani, A. Hamada, S.N.Z. Rosli and T. Okamoto: Exosomal-miR-6887-5p induced by Eldecalcitol (ED-71) inhibits squamous cell carcinoma cell growth by suppressing heparin-binding protein 17 (HBp17): In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2020 Feb

中瀬洋司, 濱田充子, 中峠洋隆, 大林史誠, 山崎佐知子, 畑毅, 北村直也, 山本哲也, 虎谷茂昭, 岡本哲治: 疾患特異的 induced pluripotent stem cell (DS-iPSC) の樹立と疾患研究. 口腔組織培養学会誌, 第 28 巻 1 号: 23-24 頁, 2019.

## 福 1-30

## 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

福島原発事故災害では、高線量の被ばくが予想される地域からの避難と食品の汚染検査を行い流通規制が実施され放射線被ばく量の低減対策が行われたことから、被ばくは限定的で被ばく線量は小さく、放射線被ばくが原因の疾患は確認されないと考えられている。しかし、子供が将来がんになる不安や子孫への遺伝的影響への懸念など被ばくの不安による精神的ストレスが問題となっている。このような放射線不安対策として、科学的根拠に基づく放射線リスク評価が重要である。近年、エネルギー代謝を制御する細胞小器官ミトコンドリアの放射線応答とミトコンドリア酸化ストレスによる発がん影響が注目されている。我々は、酸化ストレスは、ミトコンドリアから発生する活性酸素が原因であること、さらに、それが、がんの微小環境の形成を介して放射線発がんに関与することを明らかにした (M C R 2018; 16(11), 1676-1686)。本研究では、がんの微小環境を構成するがん関連線維芽細胞 (Cancer Associated Fibroblasts: CAF) について、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。ミトコンドリア酸化ストレスががん微小環境の形成を介して、放射線発がんに関与することを明らかにした。今後は、放射線誘導 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。事故の現状や放射線による健康影響について、継続して適切な情報を発信することが重要である。本研究の成果は、福島事故後に問題となっている低線量放射線発がんの機序解明の一端となり得るものである。

## 発表論文

- (1) Shimura T, Koyama M, Aono D, Kunugita N. Epicatechin as a promising agent to countermeasure radiation exposure by mitigating mitochondrial damage in human fibroblasts and mouse hematopoietic cells. The FASEB J 2019; 33 (6), 6867-6876
- (2) Shimura T, Yamaguchi I, Kunugita N. Encyclopedia of Environmental Health, 2nd Edition. Fukushima nuclear disaster: Emergency response to the disaster, Toshihiro Kawamoto ed, ELSEVIER:2019

## 福1-31

## 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 量子医学・医療部門高度被ばく医療センター 福島再生支援研究部：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

福島での健康調査において、小児甲状腺がんの発生が問題になっているが、何らかの要因に基づく過剰発生か、あるいは将来的に臨床診断されるようながんを多数診断している（過剰診断）のか詳細は不明である。よって現時点において放射線被ばくとの因果関係を明確に肯定あるいは否定することは困難な状況にある。そこで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、誘発される甲状腺がんとの関連性を解析することにより、放射線被ばくにより誘発される甲状腺がんのリスク評価、および診断のために有益な基礎情報を得ることを目的として本研究を行う。

本年度は、長崎大学より提供を受けた BRAF コンデショナルマウス（タモキシフェン誘導 BRafCA;TPO-Cre-ER<sup>T2</sup>）について、交配により雌雄マウスを増やして PCR による遺伝子型タイピングを行い、Cre 及び BRaf ホモの個体を作成し、その卵子及び精子を採取して体外受精卵移植をおこなうことより、一度に出産時期をそろえた多匹数のマウスを実験に供する方法を確立した。そのマウスに生後5日齢でタモキシフェン（0.05mg/g 体重）を胃内投与し、9-13 週後に甲状腺に 2-3mm 程度の結節が形成され、組織標本の病理解析の結果、ろ胞上皮性の腫瘍であり、病理組織型が正常マウスにおいて生じる腫瘍とほぼ同じであることを確認した。さらに、タモキシフェン投与後一週齢で低線量率放射線（0.05mGy/min, 1Gy）、あるいは対照として高線量率放射線（0.5Gy/min, 0.2-1Gy）を照射した群を設定し、飼育を継続している。

今後、照射群マウスの組織標本を作製し、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てその線量依存性と線量率依存性を求め、甲状腺腫瘍誘発との関連を調べる計画である。

## 福 1-32

## 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：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

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<sup>+</sup>, Sca-1<sup>+</sup>, Lineage<sup>-</sup>: 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。さらに、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が活性異常を起こしたミトコンドリアから産生される活性酸素種（ROS）が原因であることを明らかにした。そして、この損傷が TPO シグナルによって修復されることを明らかにした。そこで現在、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と TPO シグナル関わりについて詳細な解析を進めていく計画である。

## 発表論文

## 福 1-33

## チェルノブイリ周辺地域と本邦の若年者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 真一

(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)

近藤 久義

(長崎大学原研資料収集保存・解析部：客員研究員)

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)

## 研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究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特徴の解明を目的としている。

これまでにチェルノブイリ周辺地域と本邦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)。前回の課題では小児・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重症分類、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 (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、論文化を行った (Cancer Sci. 2019 Feb;110(2):817-827.)。

これまでのチェルノブイリ事故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、福島スクリーニング症例、合計748症例(ウクライナ410、日本338)の病理学的特徴を年齢階層毎の解析を継続している。チェルノブイリ小児症例では充実性成分が多く、侵襲性が高度であった。本邦症例群間では、形態学的には大きな差は認めなかったが、福島症例では男女比が1:1に近く、平均腫瘍径が小さかった。現在、これらの結果の論文化を

進めている。

## 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. 110(2):817-827. 2019
- 2) Akazawa Y, Ito M, Naito S, Kishikawa M, Sekine I, Nakashima M: Gray matter heterotopia: histological evidence of intrauterine radiation exposure in a Nagasaki atomic bomb survivor. Radiation Research doi:10.1667/RR15390.1, 2019
- 3) Otsubo R, Matsuda K, Mussazhanova Z, Sato A, Matsumoto M, Yano H, Oikawa M, Kondo H, Ito M, Miyauchi A, Hirokawa M, Nagayasu T, Nakashima M: A novel diagnostic method for thyroid follicular tumors based on immunofluorescence analysis of p53-binding protein 1 expression: detection of genomic instability. Thyroid 29(5):657-665, 2019

福 1-34

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 真一

(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)

岩館 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：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、長崎大学で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 BRAFV600E に関しては、変異特異的抗体を用いた免疫染色を施行した。BRAF 遺伝子変異の有無について臨床病理学的解析をおこなった。

138 例の遺伝子解析をおこない、甲状腺乳頭がん（古典型）125 例は BRAF<sup>V600E</sup> 変異が最も多く 96 例に認められた。また RET/PTC 遺伝子再構成は 10 例、NTRK 遺伝子再構成は 9 例で認められた。濾胞型乳頭がんは 3 例であり、RET/PTC 遺伝子再構成は 2 例に認められた。チェルノブイリ事故後に多く見られた充実型乳頭がんは 3 例しか認めなかった。

今後も遺伝子変異解析と免疫染色をおこなうことにより、若年者甲状腺がんの遺伝子学的分類をおこない、解析する予定である。

発表論文

なし

福 1-35

低線量率放射線に対する細胞応答と放射線適応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  $\gamma$  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  $\gamma$  線を照射した細胞では、protein kinase C (PKC)  $\alpha$  および p38 MAPK $\alpha$  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、これらのタンパク質による細胞内シグナル伝達機構の活性化機構を明らかにするとともに、上記以外のタンパク質が放射線適応応答に関与するのであれば、その分子種と反応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 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。以前我々は PLC $\delta$ 1 が PKC $\alpha$  を活性化するという仮説を提唱したが (Shimizu *et al.*, 1999)、昨年度の本共同研究によって、PLC $\delta$ 1 は適応応答に関与していないことを明らかにし、さらに PLC $\delta$ 3 が放射線適応応答誘導に関与していることを示唆する結果を得た。そこで本年度は PLC $\delta$ 3 をノックダウンした細胞を低濃度過酸化水素処理し、PKC $\alpha$  のリン酸化をウェスタンブロット法により検討した。その結果、PLC $\delta$ 3 ノックダウン細胞では低濃度過酸化水素処理後に PKC $\alpha$  のリン酸化が抑制されていることが明らかになった。このことから、低濃度過酸化水素処理による PKC $\alpha$  の活性化には PLC $\delta$ 3 が関与していることが強く示唆された。

今後は、低線量放射線あるいは低線量率放射線照射による PKC $\alpha$  のリン酸化にも PLC $\delta$ 3 が同様に関与するかを明らかにするとともに、より詳細な活性化経路を解析する予定である。

発表論文

Kakomi, S., Nakayama, T., Shang, Y., Tsuruoka, C., Sunaoshi, M., Morioka, M., Shimada, Y., Kakinuma, S.,

Tachibana, A. The effects of short-term calorie restriction on mutations in the spleen cells of infant-irradiated mice. *Journal of Radiation Research*, 61 (2), 187–196 (2020).

### 福 1-36

## 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

(新潟大学医歯学総合研究科：特任教授)

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

(University of California Los Angeles:Lecturer)

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)

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)

### 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年の肥満度と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)の関連について分析し論文化している。論文化の途中で、肥満度の定義の変更(IOTFではなくWHO分類)があり、分析をやり直している。また、小児心理の観点より分析を見直している。今後、早急に検討のうえ、論文化する計画である。

### 発表論文

なし

福 1-37

*Effects of stem cell exosome therapy on radiation-induced fibrosis*

Research Organization

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

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

Contents, Results and Prospects of Study

Mounting lines of evidences support the notion that adult stem cells exert their therapeutic benefits through paracrine effects. Exosomes are 30-150 nm extracellular vesicles that play important roles in cell-cell communications. In the past decade, we have been developing exosome therapeutics for various disease conditions including cardiac and lung fibrosis. It has been demonstrated that inhalation of lung stem cell-derived exosomes can mitigate bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rodent models. Here we propose to test the effects of exosome treatment on radiation-induced lung injury (RILI). Radiation-induced lung injury, including radiation pneumonitis and radiation fibrosis, is common among patients who have received radiation therapy, and it is the most common treatment-limiting toxicity among patients who receive thoracic radiation. The clinical presentation is typically cough, low-grade fever, with or without dyspnea, and radiographic changes that demonstrate a pattern of pneumonitis with ground glass opacities. It typically presents one to six months after therapy, while radiation-associated fibrosis tends to present six to twenty-four months following radiation therapy. Currently, there is no effective treatment for RILI. In the current project, we plan to derive exosomes from lung spheroid cells and then administer them into models of RILI. We will perform animal studies first but with the plan to start a small scale human studies based on the results of the preclinical studies.

Presented Papers

N/A

福 1-38

*低線量・低線量率放射線被ばくがマウス個体内で Th1/Th2 バランスに及ぼす影響*

研究組織

共同研究代表者：高山 英次

(朝日大学歯学部：准教授)

共同研究者：佐藤 あやの

(岡山大学大学院ヘルスシステム統合科学研究科：准教授)

中田 隆博

(常葉大学健康プロデュース学部：教授)

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)

受入研究者：本庶 仁子

(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

ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (MSC) を用いた放射線障害治療モデルの、Th1/Th2 バランスを検討した。

7～8 週齢 BALB/c 雌マウスに、1 Gy の  $\gamma$  線を全身照射した。24 時間後に  $2 \times 10^3$  または  $2 \times 10^4$  の MSC を投与した。そして、1 週後に FCM 解析により脾単核球の構成を、そして T 細胞刺激培養と ELISA 解析によりサイトカインの産生能を調べた。

被ばく後に MSC を投与されたマウスでは、脾細胞数はいくぶん回復、さらに CD11b 陽性細胞分画の割合増加と脾細胞数の回復とにより、CD11b 陽性ミエロイド系細胞数はほとんど回復していた。また、被ばくしたマウスでも被ばく後に MSC を投与されたマウスでも、CD8 陽性細胞分画の割合減少と脾細胞数の減少とにより、CD8 陽性細胞障害性 T 細胞数は減少していた。そして、被ばくしたマウスでは、CD4 陽性 CD25 陽性分画の割合は増加していた。

被ばくしたマウスでは、Th1 サイトカイン IFN- $\gamma$  の産生能は増強していたが、被ばく後に MSC を投与されたマウスでさらに増強していた。一方、被ばくしたマウスでは、Th2 サイトカイン IL-4 の産生能は増強していなかったが、被ばく後に MSC を投与されたマウスでは増強していた。また、被ばく後に MSC を投与されたマウスでは、調節性サイトカイン IL-10 の産生能は増強していた。

これらの結果より、被ばく後 MSC を投与されたマウスでは、Th1/Th2 バランス回復が促進されていたことが示された。

本研究では、被ばく後にヒト MSC を投与されたマウス

の Th1/Th2 バランスを検討することで、放射線障害治療法の開拓に有益な研究成果を得た。今後は、1 Gy のみならず様々な線量による被ばくへの治療効果、1 週間のみならずそれ以降での治療効果、そして Th1/Th2 バランスに影響を及ぼす細胞間情報伝達機構を調べ、MSC を用いた放射線障害治療法の開拓にさらなる有益な知見を探る。

発表論文  
準備中

### 福 1-39

#### 福島県内に生息する野生動物から採取した生体試料の線量応答評価

##### 研究組織

共同研究代表者：石庭 寛子

(福島大学環境放射能研究所：特任助教)

共同研究者：吉田 光明

(弘前大学被ばく医療総合研究所：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：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：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、福島県の帰還困難区域に生息する野生イノシシの被ばく線量を二動原体染色体解析より推定することを目的とし、その前段階として検量線の作成を行なった。愛媛県猟友会より譲渡されたイノシシ 6 個体から血液を採取し、広島大学原爆放射線医科学研究所放射線先端医学実験施設においてセシウム線源のガンマ線を線量率 85 mGy/h および 0.2 Gy/min で 0, 25, 50, 75, 100, 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 mGy を照射した。照射された血液は 37℃ で 2 時間修復処理後、リンパ球を分離・培養し、二動原体染色体の発生頻度を計測した。解析は途中であるが、これまでの観察では線量依存的に二動原体染色体頻度の増加が認められている。

今後は検量線を完成させ、帰還困難区域内のイノシシへの適応を目指す。

##### 発表論文

なし

## 福 3-1

## 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

- 1) アミノ酸混合物のシスチン・テアニン (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 2 Gy 及び 5 Gy の 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、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 陽性細胞数、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、5Gy 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。また照射後小腸絨毛の長さの低下が CT 投与により抑制された。さらに、CT 投与群では照射後骨髄の造血細胞数の減少が抑制され、骨髄細胞の TUNEL、Cleaved caspase-3 陽性細胞数の発現が低下することが分かった。CT 前投与は急性期の放射線障害に対し防護作用を持つことが明らかになった。これらの結果を論文にまとめ現在投稿中である。
- 2) 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。9.5Gy (頭部と胸部にシールドをして行った部分照射) 照射で実験を行ったが、生存率の違いは認められなかった。 $\gamma$ H2AX と共局在が報告されているラットの腸管上皮組織の AIM2 陽性細胞数 (/ crypt)

は CT 投与群で減少していた。① 10Gy 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と、② 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  $\gamma$ H2AX 数の減少が認められたこと、更に、③ 大腸組織障害についてシスチン・テアニンは高線量放射線照射後の AIM2 の活性化を介するパイロトーシス (炎症性の制御された細胞死) を抑制するという放射線防護剤としての新しい作用が明らかになったのでこれらを含めて論文投稿予定である。

## 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 3-2

## 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)

大野 芳典

(福岡大学医学部生化学講座：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

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<sup>+</sup>、Sca-1<sup>+</sup>、Lineage<sup>-</sup>)が相同末端結合修復機構を介してゲノム修復を行っており、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。さらに、ROSが活性異常を起こしたミトコンドリア由来であることを明らかにし、この活性異常のミトコンドリアを除去し、TPOによるゲノム修復の誘導を行う事で低線量率放射線被ばくの造血システムに対する影響を防護できることを明らかにした。

そこで現在、*in vitro*での低線量率放射線被ばく影響の解析することのできる実験系を樹立し、低線量率放射線被ばくによるROSの発生機序について詳細な解析を進めている。そして、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を開発を目指して実験を進めている。

## 発表論文

## 福 3-3

## 放射線防護剤候補化合物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：西山 祐一

(徳島大学大学院医歯薬学研究部：助教)

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

(徳島大学大学院保健科学教育部：大学院生)

阪上 昌弘

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

植田 健太

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

平田 海

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

福永 帆乃香

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

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

放射線防護剤の開発は、人体への放射線リスクを低減する数少ない方法の一つとして重要である。また、線量分布の良好な高精度放射線療法においても、正常組織障害が処方線量の限界を決める。放射線応答に関する生命科学的知見を応用した放射線防護剤の開発が望まれる。研究代表者らは、p53 活性を制御することで正常組織の耐容線量を高めるいくつかの放射線防護剤を発見すると共に、新たに放射線損傷 DNA の修復を促進する防護剤や急性障害に伴う炎症反応を抑制する防護剤の開発にも取り組み、放射線障害を防ぐ防護剤の開発を多角的に推進している。本研究では、有望化合物による照射後の遺伝子発現変化の網羅的解析を実施する。

今年度は、次世代シーケンサーを用いた mRNA-Seq 解析により、放射線急性障害による腸死に有効な 5-クロロ-8-キノリノール (5CHQ) による照射マウス腸上皮の遺伝子発現変化の網羅的解析を行った。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)。腸上皮幹細胞のマーカー分子の発現解析の結果、5CHQ は +4 細胞よりも crypt base columnar (CBC) 細胞の生存を高めることが示唆された。5CHQ の投与により CBC 細胞が保護されることで腸組織の再生能力が保たれ、マウス生存率の向上につながると考えられた。また、腸上皮幹細胞の生存を促す種々の液性因子の発現上昇が認められ、5CHQ 防護効果の作用機序解明に有用な成果が得られた。

## 発表論文

なし

## 福 3-4

## 腸組織の放射線耐性を高める新規放射線防護化合物の活性評価

## 研究組織

共同研究代表者：西山 祐一

(徳島大学大学院医歯薬学研究部：助教)

共同研究者：森田 明典

(徳島大学大学院医歯薬学研究部：教授)

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

(徳島大学大学院保健科学教育部：大学院生)

植田 健太

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

阪上 昌弘

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

貞富 凌

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

福永 帆乃香

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

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)

受入研究者：神谷 研二

(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

放射線被ばく後の初期応答因子である p53 は、腸上皮において放射線細胞死に対する抵抗性因子として機能するとされる。我々は、p53 を作用標的とし、正常組織の放射線耐性を特異的に高める放射線防護剤の開発を進めてきた。近年見出された 5-クロロ-8-キノリノール(5CHQ)は、細胞死に拮抗する p21 の発現を増加させ、細胞死を促進させる PUMA の発現を減少させるなど、p53 標的遺伝子発現調節作用を有し、マウス腹部照射後の腸死を効果的に防ぐ化合物である。本共同研究では、5CHQ 様の p53 標的遺伝子発現調節作用を有し、腸組織に対してより高い放射線耐性を付与する新規化合物候補として見出された 5-キノキサリノール(5QX)に関し、放射線防護活性評価等を行った。

今年度は、5QX で処理した培養細胞へ X 線照射を行い、細胞生存率、p53 標的遺伝子の発現変動などを調べた。その結果、5QX は 5CHQ と同様の p53 転写調節作用を有し、p53 依存的な防護効果を示すことが明らかとなっ

た。5QX の毒性評価として行ったマウスへの急性単回投与による最大耐用量試験の結果、5QX と 5CHQ の毒性は同等であることも示唆された。さらに現在、5QX 反復投与後の *Apc<sup>Min/+</sup>* マウスにおける腸管腫瘍発生率を調べ、毒性の詳細な調査を進めている。今後は、亜全身照射を行った 5QX 投与マウスの生存率解析を行い、個体レベルでの防護効果について調べる予定である。

## 発表論文

なし

福 3-5

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

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：澤井 泰宏

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

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)

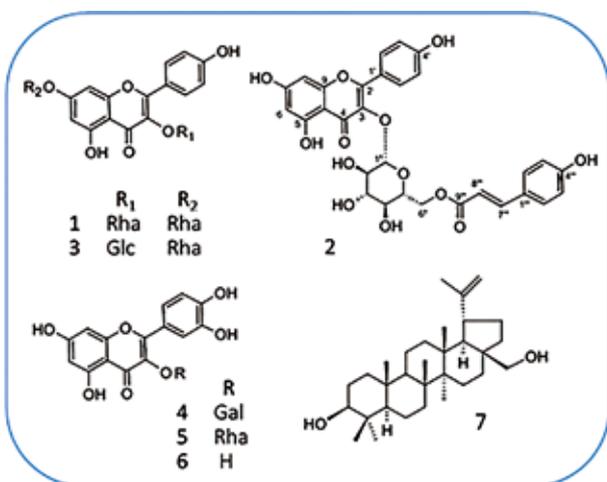
研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線障害を軽減する、あるいは増加することのできる化合物は、それぞれ放射線防護剤、放射線治療の効果を高める放射線増感剤として利用可能であるため、世界各国で精力的に研究されている。本研究では *in vitro* の腸上皮培養細胞 (IEC-6) を用いた活性評価系により、植物由来の有用成分の探索研究を行った。まず、研究対象のマダガスカル産のバオバブ (*Adansonia grandidieri*) およびアフリカバオバブ (*Adansonia digitata*) を MeOH で抽出し、ODS カラムクロマトグラフィー、HPLC を用いて分離精製することで3種のケンフェロール配糖体 (1-3)、3種のケルセチン類 (4-6)、1種のトリテルペン (7) を単離・同定することに成功した。そのうちケルセチン類の3種 (4-6) は DPPH ラジカル除去活性試験でポジティブコントロールとして用いたラジカット(エダラボン)と同程度の活性を示した ( $IC_{50} = 12.9 \sim 14.9 \mu\text{g/ml}$ , エダラボン  $10.7 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ )。放射線は電離放射線として活性酸素を生じることからこれらの化合物は抗酸化活性により

放射線障害を抑制する可能性が考えられた。次に IEC-6 細胞を用いて放射線照射による影響を化合物投与-非投与と比較したところ、非投与群が52%の生存率を示す条件で、これらの化合物の投与により62~90%へと生存率が改善した。以上の結果から化合物4-6が放射線防護剤として有用である可能性が示唆された。

発表論文

なし



## 福 3-6

## DNA 損傷応答モチーフを標的とした放射線防護剤開発

## 研究組織

共同研究代表者：海野 昌喜

(茨城大学大学院理工学研究科：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

細胞のゲノム DNA は、さまざまな内的・外的要因によって耐えず損傷を受けている。中でも、DNA 二重鎖切断 (DSB) は、電離放射線 (IR) への曝露後にゲノム DNA 中にしばしば生じる。DSB は、DNA 損傷の中でも最も重篤であり、細胞のがん化につながる可能性が高い。修復されていない DSB の蓄積は、ゲノムの不安定性およびその後の腫瘍形成の誘発や、アポトーシスの促進などの重大な結果をもたらすことから、生物にとって最も重篤な DNA 損傷だと考えられている。DSB は、主に非同源末端結合 (NHEJ) および相同組換え (HR) の二つの経路によって修復される。NHEJ は、二つの DSB の端を直接再結合するが、特に放射線によって誘発された DSB 端では、端部の切除が必要となることがある。したがって、NHEJ はエラーを起こしやすい DSB 修復機構であることが知られており、ヌクレオチド欠損を引き起こす可能性がある。対照に、HR は 3' 一本鎖 DNA 基質および同種姉妹染色分体を鋳型として、独立してライゲーションすることで、正確な修復を行う。また、相同組換えは、DNA の二つの鎖が両方とも切断してしまった 2 重鎖切断を修復するほか、DNA ダメージなどで中断した DNA 複製の再開、1 本鎖 DNA 領域の修復、原核生物では接合による遺伝子交換、真核生物の場合は減数分裂期組換えなど、「DNA 修復」や「DNA 配列の多様性獲得」に関連する生命現象に幅広く関わっている。

DSB 修復に中心的な役割を果たすタンパク質を利用し、我々はこの損傷応答に必須なタンパク部位を同定し、その構造から放射線防護剤を設計しようと考えた。当該領域を PCR によって増幅し、pET-22b ベクターに挿入した。大腸菌を形質転換し、そのタンパク部位を上清画分に得られる条件を検討した。次いで、精製法の検討を行った。その後、結晶化スクリーニングによって結晶化条件の探索を行った。また、精製したタンパク質が機能を保持しているか確認するため、その部位がリン酸化 H2AX に結合する

ことを利用し、免疫沈降法で評価を行った。精製タンパク部位が熱に対して不安定であることが示唆されたため、Differential Scanning Fluorimetry (DSF) により  $T_m$  値の測定を行い、最適な buffer 条件の検討を行った。

全アフィニティークロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過クロマトグラフィーの三段階の精製により、高純度で標的タンパク質を得ることに成功し、リン酸化したヒストン H2AX タンパク質との結合が確認できた。

## 発表論文

無し

## 福 4-1

## 健康行動に影響する身体・心理・社会的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)

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

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。

福島県民健康調査データを用いて、放射線曝露に関するリスク認知が飲酒や喫煙といった健康リスク要因の変化とどのように関連しているのか分析した。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。

2018年度に上記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について分析し、論文初稿を作成した。

今後は、共同研究者からのフィードバックを経て論文投稿へと進める。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 4-2

***After Fukushima: Working with Health and Educational Professionals*****Research Organization**

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

Joint Researcher: Kenneth Nollet (Professor, Office of International Cooperation, Radiation Medical Science Center, Fukushima Medical University)

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

**Contents, Results and Prospects of Study**

In November 2019 the researchers ran a teacher training program in participatory theater for 16 teachers from Date City and 4 from Fukushima City. This program, now formally accredited by the Date City Board of Education, comprises a workshop and seminar. The response was very positive. One teacher wrote to us afterwards about the 'great potential of the approach' in helping students to 'learn about consensus building [and] creative information dissemination.' Following interviews with FMU staff and teachers involved in the 2018 pilot and 2019 program, the team is re-focusing the course around the new Integrated Learning curriculum and we have been invited to run this training in 2020 for more teachers in Date and Fukushima. The researchers also brought participatory methods into small-group clinical training at FMU, by placing medical students in an emergency scenario based on the university's actual 3.11 disaster response. In a focus group discussion, students described the value of this immersion experience in which their own critical thinking, flexibility and actions gave them more confidence for handling real medical emergencies in future.

The researchers gave a joint presentation at FMU during the UKRI project, HeaRD: Health, Risk, Disaster UK-Japan Network, and we have presented and published several papers to disseminate learning about the use of our methods in public health, disaster recovery and communication. We are also using theater in two

new JSPS-funded health projects: 'Improving children's health literacy in three disaster-prone countries in Asia' and 'Visualizing the mechanism of transferring health literacy skills to the next generation'.

**Presented Papers**

1. A. Lloyd Williams & A. Goto: CUIDAR in Japan. *In*: M. Mort et al., eds. *Youth Cultures of Resilience: Disasters, Children and Participation*. Policy Press (in press).
2. A. Goto, A. Lloyd Williams, Y. Kuroda & K. Satoh: Thinking and acting with school children in Fukushima: implementation of a participatory theater approach and analysis of teachers' experience. *JMA Journal*, 3, 67-72 (2020).
3. M. Mort & A. Lloyd Williams: The role of children in creating culturally sensitive disaster management. *Research Counts, Children and Disasters Special Collection* (2019).
4. A. Lloyd Williams: Voice! From Alumni member. *JSPS London Newsletter*, 61, 16-17 (2019).

## 福 4-3

## 小学生の「食選択力」の育成：福島県原発事故後の福島県内における次世代の食育

## 研究組織

共同研究代表者：岡部 聡子

(郡山女子大学食物栄養学科：准教授)

受入研究代表者：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)

## 研究内容・研究成果・今後の展望等

福島原発事故後の福島県内の児童・生徒の肥満率は全国平均より高く、更に年々増加傾向にある（福島県30年度学校保健統計）。厚生労働省の全国調査より、小学生の不足栄養素では、鉄とカルシウムがある。鉄分が豊富な食事はたんぱく・ビタミン・ミネラルを含み栄養学的にバランスが良いものとなるが、実際の教育現場ではカルシウムに比べ鉄の栄養教育が不足している。本研究は、鉄の摂取状況とそれに伴う貧血症状について調査し、鉄摂取量の向上にむけて有効な栄養教育について検討した。検討後作成したワークを基に、調理体験を行い、知識の習得だけでなく調理に対する自己効力感をあげることで、子どもの食選択力と健康行動の実践能力の向上を目指した。

研究方法は、横断調査と調理教室試行の2点である。横断研究は、福島県M市全域の小学5年生120名、中学2年生144名を対象とした現況調査で、令和元年9月に食物摂取頻度調査（brief-type self-administered diet history questionnaire）と合わせて貧血症状、食生活状況に関するアンケート調査を実施した。調理教室の試行は、同年8月に、K市の小学3年生から5年生の7名を対象に、食品に含まれる鉄量についてのワークを実施後、児童が一人で鉄を強化した主菜やおやつ調理を学ぶ教室を実施した。

横断研究のアンケート結果は、有効回答率は89%で、小学生の鉄摂取量平均は $7.6 \pm 2.8$  mg、中学生は $7.6 \pm 3.4$  mgであった。鉄の推定平均必要量を満たさない者の割合は、小学生は50.8%、中学生は61.8%であった。貧血の症状として訴えが高かったものは、小学生では「水をかじる」、中学生は「疲れやすい」であった。調理教室後の参加児童の感想では、実践した内容について理解を示す記述が認められた。

今回の調査結果では、対象となった小・中学生において、鉄の摂取は推奨レベルを下回り、貧血の典型的な症状も認められた。今後は、児童の理解を促し、鉄摂取量を向上させる教育ツールの作成と調理教室の規模を拡大して展開し

ていくことが望まれる。

## 発表論文

岡部聡子, 小学生の「食選択力」の育成, 第4回ふくしま県民公開大学, 2020年2月9日

## 福 4-4

## 放射線／原子力災害時の避難退域時検査を支援する自治体職員の認識および教育ニーズ調査

## 研究組織

共同研究代表者：辻口 貴清

(弘前大学大学院保健学研究科：助教)

共同研究者：山口 平

(弘前大学大学院保健学研究科：助教)

細田 正洋

(弘前大学大学院保健学研究科：講師)

床次 眞司

(弘前大学被ばく医療総合研究所：教授)

柏倉 幾郎

(弘前大学大学院保健学研究科：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

2015年以降、本邦の関連自治体は原子力災害対策指針に沿い、「避難退域時検査」を実施できるよう準備を進めている。有事の際、避難住民の健康および心情を考慮した迅速な検査実施が求められる一方、自治体の準備状況や実動となる自治体職員が把握している専門知識の程度に関する報告は少ない。そこで本研究では、関連24道府県の原子力防災担当課に対してアンケート調査を行い、結果を基に今後の原子力防災体制整備に求められる事項を整理することを目的とした。

アンケートの回収率は87.5% (21/24)であった。2015年以降、年に一度以上住民避難訓練を実施している自治体は80.1% (17/21)であり、各自治体の原子力防災に対する高い意識が示された。一方で、避難退域時検査の手順を熟知している専門的な自治体職員数が、いずれの自治体でも10名未満と不足している状況であることが判明した。次いで自治体職員の教育に必要と思われる項目を調査したところ、過半数以上の自治体が選択した項目は、「他機関との連携」(71.4%)、「自治体災害対策本部との活動連携」(71.4%)、「避難住民の誘導」(61.9%)、「放射線リスクコミュニケーション」(52.4%)、であった。また、住民避難訓練の頻度が高い自治体は、他の自治体と比較して放射線リスクコミュニケーションに関する教育への関心が高いことが示唆された。加えて、避難退域時検査の実施および計画に際して難しいと思われる項目を調査したところ、過半数以

上の自治体を選択した項目は、「要員数の計画」(66.7%)、「避難者／車両の誘導」(57.1%)、であった。

これらの結果より、避難退域時検査に係る自治体職員の教育ニーズや、実施計画策定に向けた潜在的な課題を整理することができた。今後は、自治体職員教育に資するリスクコミュニケーション教材の開発や、各自治体の特性を踏まえた要員数の検討や避難者／車両の誘導方法の提言など、防災政策に対して具体的な提言ができるよう研究を進展させていく。

## 発表論文

特になし (令和2年4月現在、Asia Pacific Journal of Public Health へ投稿中)

## 福 4-6

河川環境汚染モニタリングを通じたリスク  
コミュニケーションの試み

## 研究組織

共同研究代表者：仲井 邦彦

(東北大学医学系研究科：教授)

共同研究者：稲波 修

(北海道大学獣医学研究院：教授)

上野 大介

(佐賀大学農学部：准教授)

龍田 希

(東北大学医学系研究科：講師)

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：大葉 隆

(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の事故に関連する漠然とした健康や未来への不安に対して、客観的で適切な情報を提供することが大切と考えられる。環境汚染については、内陸部に降下した放射性物質が河川を経て海に移動するが、河川水は農業や水産業と密接であり、河川環境の未来を早期に示すことが重要と考えられる。このため我々は、大熊町～南相馬市の主要河川（熊川、前田川、請戸川、新田川および気仙沼大川）の定点について、水生昆虫及び底泥中の放射性セシウムを指標として環境モニタリングを継続してきた。並行して、その成果を地域自治体、農協や漁協に情報提供し、環境汚染に関する正しい理解を得るための基礎資料としてきた。今回の研究では、2019年の定期調査を実施し、 $^{137}\text{Cs}$ 濃度の測定を実施したが、調査開始時の2012年から2019年までトビケラから検出される $^{137}\text{Cs}$ 濃度について、地域差はあるものの、いずれの河川でも減少傾向が観察され、環境半減期は6.4年（新田川）～4.1年（請戸川）と試算された。

間もなく震災から10年を迎えることとなるが、今後は環境モニタリング調査を一旦終了し、データ解析を進めて論文公表および学会発表を行い、成果の社会還元を進める計画である。

## 発表論文と報告

上野大介，松尾友貴，水川葉月，稲波修，山本久美子，  
菅木洋一，長坂洋光，水谷太，相場俊樹，大葉隆，渡邊

泉，龍田希，仲井邦彦．トビケラウオッチ（第4報）水生昆虫を用いた河川環境の放射性セシウムモニタリング．環境放射能除染学会第8回研究発表会，郡山市，2019年7月10-11日．

## 福 4-7

## 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：博士後期課程3年)

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

本研究では、放射能汚染された物品等の安全上の扱いに関する考察として、放射線災害によって発生した放射性物質で汚染した物品に着目し、放射線防護の視点から検討を行った。福島第一原子力発電所(1F)事故後の我が国において、放射性物質で汚染した物品は、復旧復興に向けてその物量低減に社会的な要請が大きい現状がある。本研究では、物量低減策のひとつの手段として、再生利用の可能性を放射線防護の観点から検討した。

放射線災害によって生じた放射性物質で汚染した物品の再生利用を想定した場合、再生利用を実施する環境は現存被ばく状況に該当する可能性がある。現存被ばく状況における公衆の防護には参考レベルを用いることがICRP Publ.103により示されているが、個別事例への適用方法について具体的な記述はない。

そこで、現存被ばく状況における再生利用物に関する線源関連の管理の解釈の多様性を5通りに整理した。この5つの整理は、「現存被ばく状況における公衆の防護には参考レベルを用いる」という3通りの考え方と、「現存被ばく状況においても計画的に線源を扱う場合は、計画被ばくの考え方を適用し線量限度および線量拘束値を用いる」という2通りの考え方に分類される。前者は、参考レベルで管理する線量の対象として、「再生利用による追加線量のみ」、「再生利用による追加線量と環境中の汚染からの線量の合計値」、「再生利用を実施する環境にて被ばくする全ての線量」の3通りを設定している。後者は、計画被ばくの考え方で線源関連の管理を実施する際の基準値の線量レベルで2通りに分類している。

本研究により、これまで具体的な適用方法が示されていなかった現存被ばく状況における線源関連の管理の解釈の多様性が整理され、その整理に基づいて、放射性物質で汚染した物品の再生利用について放射線防護の観点から議論

ができるようになった。

発表論文

特になし

## 福 4-8

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：中山 穰

(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)

伊藤 真理

(東京理科大学理工学部：助教)

受入研究代表者：保田 浩志

(広島大学原爆放射線医学研究所：教授)

## 研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、全国規模で実施継続中の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。具体的には「原子力に関する世論調査(日本原子力文化財団)」の定点調査(2006～2019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であることから、本研究によりリスク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。

福島第一原子力発電所の事故の前後で、世論は大きく変動しており、特に大きな差(10ポイント以上)が確認された項目は、信頼できない(+14.1)、必要(-11.9)、不安(+10.9)等であった。2018年度実施分の結果に限り、回答傾向を2017年度と比較すると、信頼できない30.2%→21.8%、悪い19.1%→12.3%、必要17.9%→24.3%などと、原子力へのイメージが従前に比べて“ややポジティブ側”に変動したようにも見える。放射線の分野において、「聞いたことがあるもの」と回答した割合が50%を超えた項目は、「自然放射線による被ばく」「放射線利用」、「放射線の単位」の3項目(中学理科教科書記載内容)であった。逆に割合が30%未満の項目は「半減期」「世界の高い自然放射線量の地域」「食品中の放射性物質の摂取量の制限」

の3項目(半減期のみ記載教科書あり)となった。今後は、自由記述のテキスト回答部分にも着目し、社会的受容性の因子分析も進める。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としており、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

RESULTS AND DISCUSSION ON JAPANESE PUBLIC OPINION SURVEYS (2006-17) ABOUT NUCLEAR AND RADIATION APPLICATIONS [10.1093/rpd/ncz127]; Takeshi Iimoto, Ryuta Takashima, Hiroshi Kimura, Kazuhisa Kawakami, Hironori Endo, Hiroshi Yasuda, Natsuki Nagata, Noriaki Sakai, Yumiko Kawasaki, Makoto Funakoshi; Radiation Protection Dosimetry Vol. 184, No. 3-4, pp. 523-526 (2019)

## 福 4-9

## 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が、D 体選択的な効果のメカニズムが不明である。放射線障害は、DNA 損傷が引き金になることが知られているので、まず DNA 損傷に対する効果を調べた。とくに重粒子線を照射したプラスミド DNA の電気泳動パターンを、メチオニンを中心としたアミノ酸の添加あり／なしで比較し、保護効果を調べた。

昨年度は、まずメチオニンについて、重粒子線誘発 DNA 損傷に対する保護効果のデータをまとめ、論文として成果発表した。実験結果から、DNA 損傷の保護効果に対して、L 体および D 体メチオニンに有意な違いは見られず、ラジカル消去の作用によることが分かった。D 体および L 体による効果の違いは、唾液腺の組織レベルの選択的動態により生じている可能性が示唆された。また他のアミノ酸の中で、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ていた。追加の実験データを取得し、現在、解析中である。また受入研究代表者と研究を進めた、高線量率放射線治療用の品質管理ツールの開発について、研究成果を論文発表した。

今後は、トリプトファンが放射線防護剤として有望ではないかと考え、さらに詳細な研究を進める予定である。また放射線増感剤の研究も始めており、プレリミナリーではあるが、増感作用を示唆するデータを得つつある。さらに発展させていく予定である。

## 発表論文

K Yogo, H Yasuda, *et. al.*, Potential mechanisms for Protective Effect of D-Methionine on Plasmid DNA

Damage Induced by Therapeutic Carbon Ions, *Radiation Research*. 2020 Mar 27. doi: 10.1667/RR15502.1. [Epub ahead of print]

K Yogo, H Yasuda, *et. al.*, Imaging Cherenkov emission for quality assurance of high-dose-rate brachytherapy, *Scientific Reports*. 2020 Feb 27;10(1):3572. doi: 10.1038/s41598-020-60519-z.

## 福 4-10

## 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：研究生)

稲葉 洋平

(東北大学災害科学国際研究所：助教)

太田 裕子

(東北大学災害科学国際研究所：大学院生)

大友 一輝

(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)

遠藤 美芽

(東北大学医学系研究科：大学院生)

村林 優樹

(東北大学医学系研究科：研究生)

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

本研究は昨年に引き続き、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。児童が自発的に学べる教材、そして児童の興味を引く教材を開発することを目指した。その基礎研究として、インタラクティブ教材の開発のためのコンテンツ作成研究を行った。さらに作成コンテンツを基にインタラクティブ教材システムの試作を行った。教材は低学年と高学年で分けて作成した。教材内容は、「放射線の基礎」、「放射線の利用」、「被ばく」、「放射線が関わった事故」などについて取り上げた。インタラクティブ教材システムは、直感的操作可能なタッチパネル式タブレットなどを用いた。さらに動画対応で児童自らが霧箱実験等のシミュレーションができるようにするなど、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教材）を試作できた。成果は第2回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同学術大会で発表し、優勝ポスター賞（ポスター発表一般の部）を受賞することができた。

今後は、試作したインタラクティブ教材の改良を重ね、運用面や製作環境も検討し、さらにコンテンツを充実させるなどして、児童が興味・関心を持って学習できる放射線教材開発へ向けさらに検討を継続する予定である。

## 発表論文

太田洋一, 太田裕子, 緑川早苗, 大津留晶, 千田浩一. 小学生児童への放射線教育用インタラクティブ教材の試作. 第2回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同学術大会 (2019年12月, 東北大学青葉山新キャンパス, 仙台). 日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同学術大会第2回大会抄録集.

福 4-11

出産経験と震災後のストレス耐性との関連

研究組織

共同研究代表者：安川 純代

(岡山大学大学院保健学研究科：助教)

共同研究者：江口 依里

(福島県立医科大学 疫学講座：講師)

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

本研究は福島県民健康調査のデータを用い、東日本大震災後の福島第一原子力発電所による災害後、避難区域と指定された広野町、楢葉町、富岡町、川内村、大熊町、双葉町、

浪江町、葛尾村、飯館村、南相馬市、田村市、川俣町の全域及び伊達市の一部に居住し、震災後の平成 24 年度にこのころの健康・生活習慣に関する調査に回答した 30-90 歳の女性 25,068 人を対象として、避難と心理的苦痛：Kessler 6-item Psychological Distress (K6)、トラウマ反応：The Posttraumatic Stress Response (PCL)、及び循環器疾患(脳卒中と心臓病)との関連について出産経験の有無別に検討した。多変量ロジスティック回帰分析を用いて年齢調整及び多変量調整オッズ比(95%信頼区間)を算出した。調整変量は年齢、BMI、避難の有無(震災後に仮設住宅、借家・アパートでの居住者を避難とする)、運動習慣、喫煙、飲酒、睡眠、失業の有無、教育歴、家族形態、K6 得点、既往歴(糖尿病、高血圧、高脂血症)とした。その結果、出産未経験者は 2,616 人(10.4%)、避難生活者は 14,657 人(58.5%)であった。出産経験者のうち避難生活者は、非避難生活者と比べて、心理的苦痛(K6 ≥ 13)、トラウマ反応(PCL ≥ 44)、心臓病罹患率の年齢調整オッズ比が高く、多変量調整後も高かった。一方、出産未経験者のうち避難生活者は、非避難生活者と比べて心理的苦痛(K6 ≥ 13)、トラウマ反応(PCL ≥ 44)、脳卒中、心臓病罹患率との間に有意な関連は認められなかった。出産経験者が避難生活を強いられることは精神的苦痛やストレス障害のみならず、循環器疾患のリスクにもなりうる可能性が示唆されたが、出産未経験者の人数が少ないため、明確なことは不明である。今後、より詳細に検討する。

発表論文

なし

Table. The association between evacuation and psychological distress and cardiovascular disease stratified by parity.

	non-evacuees	evacuees
<b>non-parous women</b>		
<b>Kessler 6-item Psychological Distress (K6) ≥13</b>		
No.	986	1,461
Age-adjusted OR (95%CI)	1.00	1.28(1.00-1.63)
Multivariable OR <sup>a)</sup> (95%CI)	1.00	1.04(0.78-1.39)
<b>The Posttraumatic Stress Response (PCL) ≥44</b>		
No.	969	1,455
Age-adjusted OR (95%CI)	1.00	1.27(1.02-1.59)
Multivariable OR <sup>b)</sup> (95%CI)	1.00	1.04(0.81-1.45)
<b>Stroke</b>		
No.	1,021	1,506
Age-adjusted OR (95%CI)	1.00	0.92(0.58-1.48)
Multivariable OR <sup>c)</sup> (95%CI)	1.00	1.08(0.62-1.90)
<b>Heart disease</b>		
No.	1,016	1,501
Age-adjusted OR (95%CI)	1.00	1.15(0.83-1.60)
Multivariable OR <sup>c)</sup> (95%CI)	1.00	1.15(0.80-1.65)
<b>parous women</b>		
<b>Kessler 6-item Psychological Distress (K6) ≥13</b>		
No.	8,393	12,118
Age-adjusted OR (95%CI)	1.00	1.28(1.00-1.63)
Multivariable OR <sup>a)</sup> (95%CI)	1.00	1.24(1.13-1.37)
<b>The Posttraumatic Stress Response (PCL) ≥44</b>		
No.	8,306	12,058
Age-adjusted OR (95%CI)	1.00	1.51(1.40-1.62)
Multivariable OR <sup>b)</sup> (95%CI)	1.00	1.20(1.09-1.31)
<b>Stroke</b>		
No.	8,894	12,565
Age-adjusted OR (95%CI)	1.00	0.93(0.81-1.07)
Multivariable OR <sup>c)</sup> (95%CI)	1.00	0.90(0.77-1.05)
<b>Heart disease</b>		
No.	8,862	12,583
Age-adjusted OR (95%CI)	1.00	1.31(1.19-1.07)
Multivariable OR <sup>c)</sup> (95%CI)	1.00	1.18(1.06-1.31)

a): age, BMI, history of evacuation, habitual exercise, current smoking, current drinking, sleep status, loss work, education level, and family form

b): a) plus K6 total score.

c): b) plus history of diabetes mellitus, history of hypolipidemia, and history of hypertension.

福 4-12

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  
 (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。

アンケート項目のうち「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」に係わる行動に着目し、放射線被ばくなどの説明会に参加すると買い控えに関する行動が減少するとの仮説のもと、多項ロジスティック解析を行った。結果として、放射線リスク認知を調整しても、説明会に参加していない人の方が、「かつては食べないようにしていたが、現在は自分自身も家族も気にしていない」を選ぶ割合が有意に高かった (0.488 (95%CI: 0.299-0.795))。一方で、市区町村を信頼する人ほど、かつては食べないようにしていたが、現在は自分自身も家族も気にしていない」を有意に選ぶ割合が有意に高いことが明らかとなった (1.558 (95%CI: 1.023-2.374))。

発表論文

本成果は以下の国際シンポジウム及びワークショップで発表した。

- ・ The 4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science- How can we communicate possible health effects in radiological emergency? -  
 Venue: Koujin Conference Hall on Kasumi Campus, Hiroshima University  
 February 12, 2020 (Wednesday)
- ・ 第1回放射線災害・医科学研究拠点 ワークショップ  
 令和2年2月13日(木)

福 4-13

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)  
 坪倉 正治  
 (福島県立医科大学医学部公衆衛生学講座：特任教授)  
 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、という課題にアプローチするものである。研究代表者は、福島県川内村、平田村、相馬市において診療を行っており、その知見に基づいて、検討を行った。

量的な検討として、帰還と、健康情報との関係を調べるために、色々な情報源から集められるかどうか、数多く存在す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などとの関連の可能性を考慮した。これらについて、今後、分析をおこなう。

本課題に関連する質的な検討結果として、誠励会ひらた中央病院リハビリテーション科で行った調査では、帰村においては、我が家での生活の良さ・故郷の良さ・周辺住民との交流再開などが帰村することの喜びとして挙げられた。その一方で、震災による家族との別れのほか、避難先で出来た知人との別れを惜しむ語りもある。また、山間部特有の課題として、都市部と比べて、買い物・医療などの生活基盤が乏しいことも挙げられた。当該成果は、第37回東北理学療法学会にて口頭発表されている。

今後は、課題を発展させて、量的、質的の両面から、帰村の意思決定が、どのような健康情報との関連でなされていくかを検討していく。引き続き、実際の診療における経験を生かして、研究課題に取り組んでいく予定である。

発表論文

本年度は該当なし

## 福 4-14

## 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らが2016年8月に実施した、福島県一般住民を対象とした質問紙調査のデータを解析し、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について、また利用しているメディアと放射線不安との関連について、検討した。その結果、放射線に関する情報を得る際には、地元新聞、NHK テレビ、地元民放テレビを利用している人が多いこと、放射線による健康影響への不安はクチコミを利用する人で高いこと、放射線不安に起因する対人関係における葛藤はSNSを利用する人で高く、NHK テレビを利用する人で低いことなどが、明らかとなった。この結果から、メディアによる情報提供よりも、クチコミやSNSなど、比較的限定されたグループ内での双方向のやりとりによって、放射線不安が維持、増幅される可能性を考察した(下記、発表論文)。

しかしながら本結果については、放射線不安が高い人がクチコミやSNS等を利用する傾向がある、例えば、放射線不安が高い人は、新聞、テレビ等の伝統的なメディアからの情報は政府によって規制されていて信用できないと考え、クチコミやSNS等をより積極的に利用する、との解釈の可能性も考えられる。そこで本年度はこの点について、別のデータを用いて検討した。

ほぼ同時期(2016年2-4月)に、共同研究者の川上らが実施した、福島県一般住民4900名を対象とした質問紙調査のデータを解析し、以下の2つの仮説を検証した：

1. 放射線不安が高い人は、新聞・テレビへの不信感が高い、2. 新聞・テレビへの不信感は、政府への不信感と強く相関し、特に放射線不安が高い人でそれは顕著である。

本調査への回答者2038名のうち、新聞・テレビへの不信感についての質問に回答した1996名のデータを解析した結果、1. 放射線不安と新聞・テレビへの不信感に相関は見られなかった(ピアソンの相関係数=0.0110、ns)。

放射線不安と関連することが知られている、性別、年齢、教育歴、収入、婚姻状況、被災状況を調整しても、有意な相関は見られなかった。2. 新聞・テレビへの不信感と、9つの組織や制度、事がら(宗教団体、警察、国の行政、国連、科学技術など)への不信感との相関を検討した結果、9つすべての組織等への不信感と新聞・テレビへの不信感には、統計的に有意な正の相関が見られたが、最も相関が強かったのは、警察(ピアソンの相関係数=0.3933)、次いで、法律や裁判の制度(0.3509)、社会福祉施設(0.3404)への不信感であり、新聞・テレビへの不信感と国の行政(0.3219)や国会(0.3215)への不信感との相関が特に強いわけではなかった。放射線不安の程度によって層化して検討しても、結果にほとんど違いはなかった。今回検証した2つの仮説はいずれも支持されず、放射線不安が高い人は、新聞・テレビ等への不信感から、クチコミやSNS等を多用するという解釈は、可能性が低いと考えられた。

今後は、利用者の多い新聞・テレビへの不信感と、放射線不安と関連するメンタルヘルスとの関係について、研究を進める予定である。

## 発表論文

Maiko Fukasawa, Norito Kawakami, Chihiro Nakayama, and Seiji Yasumura. Relationship between use of media and radiation anxiety among the residents of Fukushima 5.5 years after the nuclear power plant accident. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 2019 Nov 29:1-8. doi: 10.1017/dmp.2019.132.

## 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。

他の研究課題調査のため、訪問した福島県伊達市の行政担当者より、「福島原発事故後の回復過程での地域保健活動の取組」について情報収集を行った際に、伊達市独自の放射線リスクコミュニケーション事業の実施経過についてヒアリングすることができた。事業終了後の評価で、事業がよい結果になるためのポイントとして、以下の点を指摘されていた。

- ① 住民への説明を十分に行い、利害関係者が参加する複数回のワークショップを根気よく実施して合意形成を得ること。
- ② その際は、市職員は黒子に徹し、住民の主体的取り組みを促すこと。
- ③ さらに、人材育成の視点から、地域診断の意義や健康と社会的決定要因との関連性、健康に視点をおいた街作りなどについての職員研修会が重要であること。

これらのうち、特に①と③は HIA の特徴である利害関係者からなるグループでの合意形成や健康の社会的決定要因を十分配慮すること同じであった。

福島原発事故から9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？今年度の結果を踏まえ、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

## 重 1-1

## 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

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：金子 雅幸

(広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

松久 幸司

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

岡元 拓海

(広島大学大学院医系科学研究科：研究員)

呉 艶

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

蔡 龍傑

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

車 王

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

谷田 有衣

(広島大学大学院医系科学研究科：技術補佐員)

齋藤 敦

(広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

坂上 史佳

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

上川 泰直

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

津下 奈央子

(広島大学大学院医系科学研究科：技術補佐員)

齋藤 愛

(広島大学大学院医系科学研究科：技術補佐員)

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に伴い炎症性サイトカインなどの発現・分泌が亢進する。この発現亢進は OASIS 遺伝子の欠失により抑制された。このことから OASIS は DNA 損傷に伴う細胞老化現象に

重要な役割を果たすと考え、現在その詳細を解析している。  
 (2) 細胞が小胞体ストレスに曝されると小胞体膜貫通型転写因子 BBF2H7 は小胞体内腔側と膜貫通領域に2段階の膜内切断を受けて活性化する。この時、アミノ酸 45 残基からなる高い疎水性を持つ小ペプチドが産生されることを見出した。またこの小ペプチドは凝集性が高く、アミロイドβと同様の線維様構造を形成することを明らかにした。

#### 発表論文

Matsuhisa K, Saito A, Cai L, Kaneko M, Okamoto T, Sakaue F, Asada R, Urano F, Yanagida K, Okochi M, Kudo Y, Matsumoto M, Nakayama K, Imaizumi K.: Production of BBF2H7-derived small peptide fragments via endoplasmic reticulum stress-dependent regulated intramembrane proteolysis. *The FASEB Journal*, 34(1): 865-880, 2020.

### 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

(広島大学病院：研究員)

共同研究者：栗栖 薫

(広島大学大学院医系化学研究科：教授)

碓井 智

(広島大学病院：医科診療医)

露口 冨

(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、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ている。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ている。

中性子照射による効果は十分に得られていない状況が続いている。昨年夏頃より大阪大学核物理学研究所の加速器が点検作業に入り、さらにコロナウイルス感染も加わって研究が継続できていない。広島大学でも実験を中断している状況で新たな結果は得られていない。

今後、コロナウイルス感染の鎮静化による実験再開となれば、再び放射線照射実験を大阪大学での中性子照射実験と並行して行っていく予定である。

##### 発表論文

特にありません。

## 重 1-3

## 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

(東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学：教授)

共同研究者：柿崎 正敏

(東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学：助教)

藪田 末美

(東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学：奨励研究員)

亀田 和明

(自治医科大学医学部血液学：博士学生)

工藤 海

(東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学：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 感染症から同定した新規小分子 RNA の生成過程を探索し、アポトーシス特異的に生成され、生成には Caspase 3 によって切断される RNAase Inhibitor の PTBPI が含まれることを明らかにした。現在 Caspase 3 に切断されない変異体ノックインマウスを作成中であるため今後、形質を観察していきたい。

## 発表論文

1. Katahira Y, Higuchi H, Matsushita H, Yahata T, Yamamoto Y, Koike R, Ando K, Sato K, Imadome K, and Kotani AI  
Increased Granulopoiesis in the Bone Marrow following Epstein-Barr Virus Infection: Scientific Reports. 2019; 9: 13445.
2. Kawashima M, Carreras J, Higuchi H et al Kotani AI.  
trogocytosis from tumor cells in classical Hodgkin lymphoma. Leukemia in press Select item 31597829
3. anabe N, Nodomi K, Koike R, Kato A, Takeichi O, Kotani AI, Kaneko T, Sakagami H, Takei M, Ogata Y, Sato S, Imai K.  
EBV LMP1 in Gingival Epithelium Potentially Contributes to Human Chronic Periodontitis *via* Inducible IL8 Production.. In Vivo. 33(6):1793-1800. 2019
4. Kotani A, Higuchi H, Kakizaki M. [Exosomes in the

hematopoietic system]. Rinsho Ketsueki. 60(9):1070-1074. 2019

5. Katahira Y, Higuchi H, Matsushita H, Yahata T, Yamamoto Y, Koike R, Ando K, Sato K, Imadome K, Kotani AI.  
Increased Granulopoiesis in the Bone Marrow following Epstein-Barr Virus Infection. Sci Rep. 17:9(1):13445. 2019

## 重 1-4

**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。DNSB 修復における 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ために、昨年度は transient な NBS1 発現を利用する DSB と NBS1 発現ベクターの導入条件を決定した。今年度は NBS 患者由来の線維芽細胞株に全長 NBS1 あるいは機能ドメインに変異を持つ NBS1 を発現させて、標的遺伝子に部位特異的 DSB を発生させて生じる体細胞突然変異の頻度および変異スペクトルの解析に取りかかった。実験データはまだ取得途中であり、次年度も同様の実験を継続する計画である。

## 発表論文

なし

## 重 1-5

**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の理解が必要となる。そこで本研究では、核小体に局在するリボソーム DNA に着目し、放射線照射後のリボソーム DNA の形状と、その生成産物リボソーム RNA の合成量の変化を検討した。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。また 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、リボソーム RNA 合成量の顕著な低下が認められた。以上のことから、p53 はリボソーム DNA/RNA 代謝において保護的な役割を果たしていることが示唆された (業績 1)。

## 発表論文

1. Sangeeta Kakoti, Motohiro Yamauchi, Wenchao Gu, Reona Kato, Takaaki Yasuhara, Yoshihiko Hagiwara, Siddhartha Laskar, Takahiro Oike, Hiro Sato, Kathryn D. Held, Takashi Nakano and Atsushi Shibata\*.  
p53 deficiency augments nucleolus instability after ionizing irradiation.  
*Oncology Reports*, 42(6):2293-2302, 2019
2. Narisa Dewi Maulany Darwis, Ankita Nachankar, Yasushi Sasaki, Toshiaki Matsui, Shin-ei Noda, Kazutoshi Murata, Tomoaki Tamaki, Ken Ando, Noriyuki Okonogi, Shintaro Shiba, Daisuke Irie, Takuya Kaminuma, Takuya Kumazawa, Mai Anakura, Souichi Yamashita, Takashi Hirakawa, Sangeeta Kakoti, Yuka Hirota, Takashi Tokino,

Akira Iwase, Tatsuya Ohno, Atsushi Shibata, Takahiro Oike and Takashi Nakano.

FGFR Signaling as a Candidate Therapeutic Target for Cancers Resistant to Carbon Ion Radiotherapy.

*International Journal of Molecular Sciences*, 20 (18), 4563, 2019.

### 重 1-6

## 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重篤な細胞傷害の一つである。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。本研究では、DSB 修復経路の一つである、Non homologous end joining (NHEJ) の修復因子である Ku80、XLF、XRCC4、53BP1 の DSB 部位への集積を可視化するため、これらのタンパク質と GFP を融合した実験系を構築した。DNA 損傷誘導レーザー照射部位にリアルタイムで GFP-Ku80 が集積することを確認した。本実験は、超高解像度蛍光顕微鏡により行った。本アッセイ系の樹立により、超高解像度解析下において、NHEJ タンパクの動的解析を行うことが可能となった。

### 発表論文

1. Maxim Shevtsov, Gabriele Multhoff, Elena Mikhaylova, Atsushi Shibata, Irina Guzhova and Boris Margulis.

Combination of Anti-Cancer Drugs with Molecular Chaperone Inhibitors.

*International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5284, 2019

2. Sangeeta Kakoti, Motohiro Yamauchi, Wenchao Gu, Reona Kato, Takaaki Yasuhara, Yoshihiko Hagiwara, Siddhartha Laskar, Takahiro Oike, Hiro Sato, Kathryn D. Held, Takashi Nakano and Atsushi Shibata\*.

p53 deficiency augments nucleolus instability after ionizing irradiation.

*Oncology Reports*, 42(6):2293-2302, 2019

\*Corresponding author

3. Hiro Sato, Penny A. Jeggo and Atsushi Shibata\*.  
Regulation of PD-L1 expression in response to DNA damage in cancer cells: Implications for precision medicine.  
*Cancer Science*, 110(11):3415-3423,2019  
\*Corresponding author
4. Shuichiro Komatsu, Takahiro Oike, Yuka Komatsu, Yoshiki Kubota, Makoto Sakai, Toshiaki Matsui, Endang Nuryadi, Tiara Bunga Mayang Permata, Hiro Sato, Hidemasa Kawamura, Masahiko Okamoto, Takuya Kaminuma, Kazutoshi Murata, Naoko Okano, Yuka Hirota, Tatsuya Ohno, Jun-ichi Saitoh, Atsushi Shibata and Takashi Nakano.  
Deep learning-assisted literature mining for in vitro radiosensitivity data.  
*Radiotherapy & Oncology*, Volume 139, Pages 87-93, 2019.
5. Mai Anakura, Ankita Nachankar, Daijiro Kobayashi, Napapat Amornwichee, Yuka Hirota, Atsushi Shibata, Takahiro Oike and Takashi Nakano.  
Radiosensitivity Differences between EGFR Mutant and Wild-Type Lung Cancer Cells are Larger at Lower Doses.  
*International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3635, 2019.

## 重 1-7

## 放射線により生じる修復が困難な DNA 損傷の影響評価

## 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生じた DNA 損傷の大部分は速やかに修復されるが、ごく少数の二重鎖切断 (DSBs) は修復されずに核内に留まり続ける。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 (修復困難な DNA 損傷) が細胞生理に及ぼす影響を解析した。Go 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網羅的解析により探索した結果、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。また、核膜孔タンパク質に類似構造を持つものも得られた。これらは修復不能な DSB に集積し、ATM や 53BP1 と共に repair foci 形成に加わっていると考えられた。しかし、器官形成期においては repair foci を構成するタンパク質は組織毎に異なっており、複雑な修復機構が存在する事が示唆された。これまでも器官形成に関与する転写因子と DSB 修復の関係を示唆するデータは PTIP2, BRIT1, COBRA1 等で報告されている。不可逆な過程を経て器官形成を行う初期発生時には細胞分化を担う転写因子自体が組織毎に、標的ゲノム上の損傷を認識して修復する機能を持つのではないかと推察される。

## 発表論文

準備中

## 重 1-8

## 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：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。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た。

これまでに我々は 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、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。この手法を用いて細胞株でのおおよその相同組み換え能を直接測定することができたと考えている。今年度は、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を培養し、得られた細胞を用いて 53BP1 フォーカスを対象とした免疫蛍光染色を行った。これまでに確立した手法を用いて、PARP 阻害剤処理後の 53BP1 フォーカス数を時間毎に数え、DNA 修復能の評価に必要な基準を設定した。

今後はこの手法により DNA 相同組み換え能が低下していると判定した症例について、次世代シーケンシングにて原因遺伝子変異を同定する予定である。

## 発表論文

なし

## 重 1-9

## 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

DNA 鎖の完全な切断である DNA 二重鎖切断は、放射線によって誘発される細胞障害の中で最も重篤なものと考えられている。私達は DNA 二重鎖切断によって引き起こされる DNA 修復関連タンパク質の核内挙動の変化をライブイメージングの手法により解析してきた。これまでに 349 nm UV パルスレーザーを照射することによって細胞核内の任意の部位に DNA 二重鎖切断を誘導し、蛍光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 法による核内タンパク質の分子動態解析を行えるようになった。DNA 二重鎖切断などの DNA 損傷が生じると、損傷部位にポリ ADP リボシル化が生じ、これを足場として多数の DNA 修復関連因子が分子集合することが古くから知られているが、本年度はポリ ADP リボシル化に関与するタンパク質について解析を行った。ポリ ADP リボシル化を触媒する酵素や除去酵素について、cDNA をクローニングし、EGFP との融合タンパク質として発現するためのプラスミドを構築した。これらを一過的にヒト培養細胞中で発現させた後、349 nm UV パルスレーザー照射部位に集積することをライブイメージング法によって観察した。続いてこれらの因子の損傷部位集積のタイムコースを明らかにした。さらに DNA 損傷応答の制御因子群の阻害剤がポリ ADP リボシル化関連因子の損傷部位への集積にどのように影響を与えるかを解析した。今後はポリ ADP リボシル化に関わる因子のノックダウンが、他の DNA 修復関連因子の DNA 損傷応答にどのような影響を与えるかを解析する予定である。

## 発表論文

なし

## 重 1-10

## 転写共役型末端結合による DSB 修復における DNA 欠損からの保護機構の解明

## 研究組織

共同研究代表者：加藤 玲於奈

(東京大学医学系研究科：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

本研究では、G2 期での転写活性化サイトで発生した DSB では転写依存的な DSB 修復が行われていることから、G1 期における DSB の末端結合修復も転写依存的に行われていると考え、蛍光免疫染色を用いた G1 期転写依存的な末端結合修復の機構を解明し、その制御因子の同定を行い、レーザートラッキングシステムを用いた修復関連因子の集積や R-loop の機能解析を行った。その結果、R-loop 構造における一重鎖 DNA 構造が転写共役型 DNA 修復の過程に機能的に利用され、保護されていることが分かった。さらにこの一重鎖 DNA 領域が保護されないことにより正常な DSB 修復が行われなかった場合、DNA の一部が欠損しゲノム不安定性に影響があることが示唆された。

今後は、一重鎖 DNA の保護機構における重要因子に関して詳細に解析を行い、R-loop 構造の不安定性を介したゲノム異常の発生を防ぐメカニズムについて解明を行っていく。

## 発表論文

該当なし

## 重 1-11

*The molecular mechanisms of genomic damage and repair and metabolic disorders in people affected after Chernobyl Catastrophe*

## Research Organization

Representative Joint Researcher: Evgenii Voropaev (Vice-rector of Gomel State Medical University, Republic of Belarus)

Joint Researcher: Viktor Mitsura (Dean of the Medical Diagnostic Faculty, Gomel, Republic of Belarus).

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

## Contents, Results and Prospects of Study

The research goals were to identify RNA-editing events in genes which can be associated with cancer development and metabolic dysfunctions in people living in territories contaminated with radionuclides after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. 25 patients with stomach cancer associated with Helicobacter pylori infection, living in territories contaminated with radionuclides after the Chernobyl accident, were prospectively enrolled into the study while underwent regular gastrointestinal endoscopy with paired biopsies from tumor and normal parts of a stomach. Four EST-loci (APOBEC3A, TP53, PIK3CA, ARID1A) were chosen as the subject of research. Totally four modifications in TP53 and three in ARID1A were identified. RNA-editing events were observed both in normal and in tumor tissues. These modifications were rare in stomach cancer patients. Substitutions were both synonymous and nonsynonymous – led to a change in the polypeptide sequence. In the case of synonymous substitutions, codons of “slow” and “fast” type could be appeared. Common (A-to-I and C-to-U) and rare (U-to-G) types of editing events were found. Obtained data allow to develop and apply molecular genetic method for the RNA-editing events diagnostics. Also we examined 44 patients with liver cirrhosis (32% female and 68% male) living in Gomel region affected after Chernobyl Catastrophe. On anthropometry, we found 3 patients (7%)

with underweight (BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup>) and 5 patients with overweight (BMI>25 kg/m<sup>2</sup>). Five patients suffered from diabetes (11%). Totally, 16 were anti-HCV and HCV RNA positive and 2 were HBsAg and HBV DNA positive. By CAGE and MAST questionnaires we revealed that 11 patients (25%) had signs of alcohol addiction. Biochemical analysis showed increase of total bilirubin in 31 (70%), ALT - in 36 (82%), decreased albumin in 13 patients (30%). On abdominal ultrasound ascites was found in 20 patients (45%).

### Presented Papers

1. The 4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science will be held as follows, The molecular mechanisms of genomic damage and repair, and metabolic disorders in people affected after Chernobyl catastrophe, Evgenii V. Voropaev Gomel State Medical University (Republic of Belarus) - P37.
2. Primary disability due to liver cirrhosis in the Gomel region / A.E.Voropaeva, V.M.Mitsura, Yu.B. Zaporovannyi, E.A.Mosunova//Hepatology and Gastroenterology. - 2019, No 2, p.151-155 (in Russian).

### 重 1-12

## 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所：准教授)

共同研究者：河合 秀彦

(広島大学大学院医系科学研究科：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まれる。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<sup>Cdh1</sup> (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、⑤ Cyclin D/Cdk4/6 および Cyclin E/Cdk2 により CDT1 がリン酸化され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<sup>Cdh1</sup> 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。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。CDT1のN末端あるいはC末端を欠失させた変異体を作成し、結合部位の同定を行っている。さらに、Cyclin/CdkによるCDT1のリン酸化部位の同定をセリンあるいはスレオニンの変異体を用いた解析により行なっている。また、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質量分析により検索している。

#### 発表論文

なし

#### 重 1-13

### 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

(首都大学東京理学研究科化学専攻：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

蛋白質の翻訳後修飾の一つ、ユビキチン化はDNA損傷応答に中心的役割を果たす事が知られている。しかし、ユビキチン化シグナル経路は未解明でありどのようなメカニズムでDNA修復を促進しているのかわかっていない。我々は、系統的に蛋白質ユビキチン化酵素の遺伝子破壊を行い、それぞれの酵素はDNA損傷のタイプ(UVによるキズ、放射線による断裂等)ごとに、各酵素は共同して機能したり、独立に機能したり様々な働き方をしている事を見つけている(Kobayashi et al 2015 *Oncogene*)。昨今の研究で、ユビキチン化シグナル経路によるクロマチン構造制御により、DNA修復が促進されているという仮説が提唱されている。この仮説では、ユビキチン化経路によって、クロマチンを構成するヒストン蛋白質がユビキチン化修飾され、DNA修復因子が働ける環境を形成する事で修復反応を促進していると考えられている。一方、DNA修復に関与する蛋白質が直接にユビキチン化を受け、クロマチンへ動員されるように制御されている例も多数知られている。しかし、ユビキチン化酵素は多数同定され、そのゲノム安定維持における機能が解明される一方、各酵素の基質分子が未解明である故に、ユビキチン化経路は未解明のままであった。これまでに系統的にユビキチン化を担う酵素遺伝子を破壊し、変異体ライブラリーを作成した。我々は近年RNF4ユビキチン化酵素がゲノム維持に中心的役割を果たすことを報告した(Hirota et al. 2014 *Genes Cells*)。これまでに、共同研究の成果としてプロテオミクスアプローチSILACを用いてRNF4のターゲットとしてHistoneH2AZを同定している。ユビキチン化経路はDNA修復の重要な経路であり、その経路が本研究で部分的に理解できた意義は大きい。近年DNA修復酵素阻害型の抗がん治療薬が注目を集めている。本研究で見いだした、ユビキチン化経路の構成因子群にはその阻害ががん細胞の増殖阻害を引き起こすなどの、抗がん効果を発揮する可能性が高く、臨床応用に資する知見である。今後薬品スクリー

ニングのためのプラットフォームを作り、社会還元に向けて研究を継続する。

#### 発表論文

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 AJ, Fuchs RP, Takeda S. PDIP38/PolDIP2 controls the DNA damage tolerance pathways by increasing the relative usage of translesion DNA synthesis over template switching. PLoS One. 2019 Mar 6;14(3): e0213383.

#### 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 Informatics and Computer Systems, Belarusian State University, Minsk, Belarus); ISTETSKO (Head of Data-Measuring Systems Laboratory, Department of Informatics and Computer Systems, Belarusian State University, Minsk); 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, Office of Global Relations, Nagasaki University, Japan)

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

#### Contents, Results and Prospects of Study

27 patients (17 with the diagnosis of arterial hypertension) were included to the study. They underwent Humphrey perimetry test to evaluate light sensitivity thresholds, had eye fundus photos and brain MRI. Hypertensive patients had higher thresholds of light sensitivity, decreased relative vessel square and number, and larger brain ventricle volume than patients from the comparison group. The larger ventricle volume was associated with the diminished relative square of vessels and with the decreased light sensitivity, especially in the subgroup of hypertensive patients. The results show association between deviation of functional

parameter of light sensitivity thresholds and increased ventricle volume in hypertensive patients. Presumably, decrease of light sensitivity and morphological changes of retina vessels in hypertension reflect the initial structural and functional changes in CNS, caused by decrease of the number and square of brain vessels.

### Presented Papers

1. Kubarko, A.I. State of Retina Vessels, Light Sensitivity of the Visual System and their Correlation with Brain Structural Changes. – Kubarko A.I., Bur E.A., Kubarko Y.A. & Avdei L.L. – Emergency cardiology and cardiovascular risks – 2017. – 1(1). – P. 90-98.
2. Bur, E.A. «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. – 2019. – P. 56.

### 重 1-15

## 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）の活用によって、重点解析の対象とする。

これまでに申請者は、独自の実験系として階層分化を示す正常上皮初代培養法を確立し、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。

このため昨年度は重要な中心体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、正常細胞では SAS6 や Plk1 分裂期キナーゼの足場となることで、円滑な中心体サイクル・染色体サイクルの協調に必要な「線毛形成、中心小体複製、紡錘体形成」の進行を統合していたのである（猪子・宮本・松浦他 2018 Genes Cells）。

本年度はさらに分化過程の発現比較解析を追加した。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独自の系を 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、特に重要な点として、上皮分化が一過性の細胞収縮・運動やストレス耐性の後に起こることに気づいた。同時にこの過程には他にはない一意のサイトカインやニッチ基質の発現を認めた。さらに、最終分化に向かうにつれて、一意の細胞周期のブレーキの遺伝子セットの上昇がパスウェイ解析から明らかとなった。このことから、上皮分化はこれまで考えられていたよりずっと多段階であ

り、かつ中間段階に外因・ストレスと分化・増殖休止を繋ぐ特殊な状態の存在することが想定された。

今後はこれらを元に、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

投稿準備中

#### 重 1-16

#### 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

(広島大学大学院医系科学研究科：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

(広島大学大学院医系科学研究科：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、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を示した。炎症惹起メカニズムとして細胞質自己 DNA の蓄積による自然免疫活性化の関与を検討している。

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. Ishida T, Ishida M, Tashiro S, Takeishi Y. DNA Damage and Senescence-Associated Inflammation in Cardiovascular Disease. *Biol Pharm Bull.* 42:531-537, 2019.
2. Ishida M. Genetic Prediction of Atherosclerosis - Significance of Polymorphisms in Bone Morphogenetic Protein Signaling Molecule Genes. *Circ J.* 83:709-710, 2019

## 重 1-17

## 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

(広島大学大学院医系科学研究科：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にとの相関を明らかにし、被曝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。

アスコルビン酸合成酵素 (Gulo) 欠損マウスを作成し、ビタミンCを合成不可なマウスにおける発がんへの影響を調査する。放射線防護の観点より、ビタミンCの摂取と放射線影響を、上記マウスやそれより確立したMEF等により、DSB応答変化やがん発症率を調査したい。昨年度の研究により、眼の角膜、網膜上皮細胞でのマウスアスコルビン酸合成酵素の部位特異的発現を確認できた。これは紫外線防護に関与しているフェリチタンパク質局在と相関性を示した。また皮膚上皮細胞での発現と毛髪との関連性を調べた結果、アスコルビン酸は、毛の再生と毛色の維持に直接関与していることが明らかになった。さらにアスコルビン酸の合成不可能なマウスでは長期的なアスコルビン酸低下に伴う白髪化、さらに毛の発生に必須な因子のTGF- $\beta$ 、Smad2の発現の低下が見出された。これら細胞における放射線照射後の皮膚構造の維持への関与を分子レベルでさらに明らかにしたいと考えている。

## 発表論文

該当なし

## 重 1-18

*The phospho-specific association of STMN1 with GRP78 and DNA damage response in breast cancer metastasis*

## Research Organization

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

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

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

## Contents, Results and Prospects of Study

## Contents

Stathmin1 (STMN1) and glucose-regulated protein of molecular mass 78 (GRP78) are both significantly associated with microtubulin stability and breast cancer metastasis. In our present study, we just reported that phospho-specific binding of p-STMN1 and GRP78 promote breast cancer metastasis, and MEK kinase is associated with phosphorylation at Ser25 and Ser38 of STMN1. In this study, the purpose is to further explore the molecular mechanism of MEK kinase regulating STMN1-GRP78 to promote breast cancer metastasis.

## Results

In the previous study, we investigated that GRP78 is a phospho-Ser25/Ser38 STMN1-binding protein which can bind on phosphorylation at Ser25 and Ser38 of STMN1. Then we sought to identify the upstream kinase that phosphorylates Ser25 and Ser38 by analyzing the phosphorylation pattern of STMN1 in the presence of various kinase inhibitors. We found that the MEK kinase inhibitor PD0325901 significantly reduced STMN1 phosphorylation at both Ser25 and Ser38, suggesting that MEK kinase is specifically associated with STMN1 Ser25/Ser38 phosphorylation (Figure A-C).

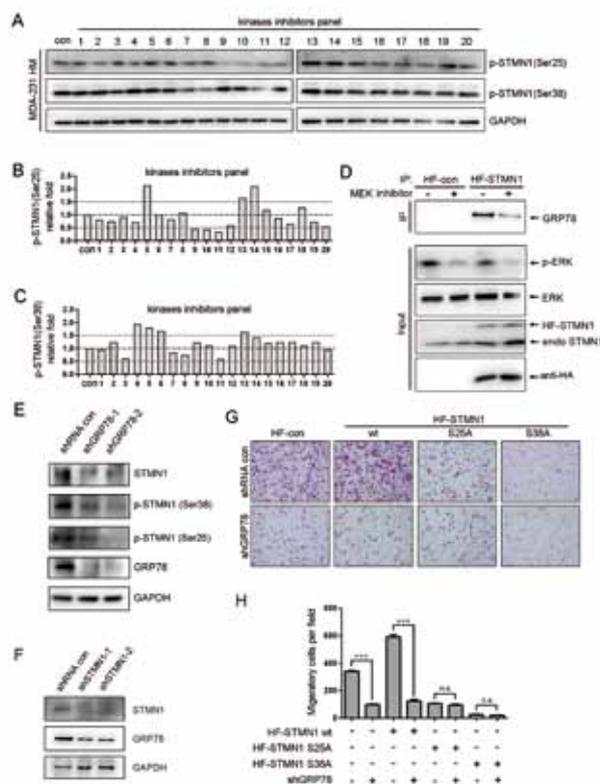
We investigated the role of MEK kinase in the phosphorylation-dependent binding of STMN1 to GRP78. We treated MDA-MB-231 cells stably expressing

wild-type HF-STMN1 protein with PD0325901. Immunoprecipitation assays showed that inhibition of MEK activity markedly reduced STMN1 binding to GRP78 (Figure D). Moreover, shRNA knockdown of GRP78 expression caused a decrease in STMN1 protein expression and phosphorylation at Ser38 and Ser25 (Figure E). These findings suggest that GRP78 is necessary for STMN1 phosphorylation. However, STMN1 knockdown also reduced GRP78 expression (Figure F). These findings suggest that binding of phospho-STMN1 to GRP78 is essential for STMN1-GRP78 complex stability. We also performed migration assays using MDA-MB-231 cells stably expressing wild-type, S25A or S38A mutant STMN1 protein with GRP78 shRNA (Figure G). Suppression of GRP78 expression reduced the migration of MDA-MB-231-STMN1 cells expressing wild type but not mutant STMN1 ( $P < 0.01$ ) (Figure H). These findings suggest that MEK kinase phosphorylation at Ser25 and Ser38 is required for GRP78 binding to STMN1 and that GRP78 binding to phosphorylated STMN1 is necessary for cell migration.

Figure A. Changes in STMN1 phosphorylation at Ser-25 and Ser-38 in response to treatment with a panel

of kinase inhibitors. (1. Nilotinib, C-Abl inhibitor; 2. Ly294002, PI3K inhibitor; 3. AT7519, CDK inhibitor; 4. CHIR-99021, GSK3 inhibitor; 5. S3I-201, STAT3 inhibitor; 6. TAME, APC inhibitor; 7. MK-2206, Akt inhibitor; 8. SCH772984, ERK inhibitor; 9. NSC23766, Rac1 inhibitor; 10. H89, PKA inhibitor; 11. PD0325901, MEK inhibitor; 12. VX-680, Aurora inhibitor; 13. XAV-939, Wnt inhibitor; 14. SP600125, JNK inhibitor; 15. LY317615, PKC inhibitor; 16. Vemurafenib, Raf inhibitor; 17. Ruxolitinib, JAK inhibitor; 18. KX2-391, Src inhibitor; 19. SB203580, P38 inhibitor; 20. Thiazovivin, ROCK inhibitor) B. Fold change in STMN1 Ser-25 phosphorylation. C. Fold change in STMN1 Ser-38 phosphorylation. D. Inhibition of MEK activity (PD0325901) reduces the interaction between STMN1 and GRP78, as evidenced by immunoprecipitation. E. ShRNA-mediated GPR78 knockdown suppressed STMN1 expression and its phosphorylation at Ser-25 and Ser-38. Western blotting was conducted to detect the indicated proteins. F. STMN1 knockdown suppressed GRP78 expression. G. Wild-type STMN1 overexpression enhanced cell migration, whereas GRP78 knockdown reversed this STMN1-mediated increase. Four fields per condition were imaged (representative images shown) using the Transwell assay. H. Quantification of image data of the migration analysis. Bars represent the mean and standard deviation of four fields per condition. \* $p < 0.05$  and \*\*\* $p < 0.01$

Figure 5



### Prospects of Study

In this study, we identified a phosphorylation-dependent interaction between STMN1 and GRP78 and propose that the interaction between phospho-STMN1 and GRP78, which is regulated by mitogen-activated protein kinase kinase (MEK), plays an important role in breast cancer metastasis.

## 重 1-19

## 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

(広島大学大学院医系科学研究科：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 $\epsilon$  または Pol $\delta$ ) が損傷塩基に遭遇することは避けられない。この際、Pol $\epsilon$  または Pol $\delta$  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 $\eta$ , Pol $\iota$ , Pol $\kappa$ , 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。我々はこれまでに、精製したタンパク質因子によって DNA 損傷トレランスの各反応を再構成し、それらの分子機構を明らかにしてきた。損傷乗り越え DNA 合成に関しては、RAD6-RAD18 による 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ること、損傷部位での Pol $\delta$  と Pol $\eta$  のポリメラーゼ交換反応を促進することを証明した (JMB 2010)。Template switch に関しては、PCNA のポリユビキチン化を担うユビキチンリガーゼ HLTF とモノユビキチン化を担う RAD6-RAD18 が協調的に働くことによるポリユビキチン化の分子機構を明らかにしてきた (NAR2012、NAR2018)、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 と RAD6-RAD18 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。本共同研究では特に HLTF 遺伝子に着目し、その遺伝子機能を解析した。変異型 HLTF 遺伝子

を培養細胞で発現させ機能解析をするために、ゲノム編集技術によって HLTF 遺伝子を破壊した細胞株を利用した。まず、様々な機能ドメインに変異を持つ、変異体 HLTF 遺伝子を作成した。次に、これらの遺伝子を HLTF 破壊株に導入し、PCNA のユビキチン化について解析した。ユビキチン化した PCNA は、抗 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 1-20

## 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：助教)

## 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だされているが、その中から低酸素下で発現が増加する ADAM32 を新たに解析した。ADAM32 の低酸素誘導には、HIF-1 $\alpha$  が関与することがノックダウン実験により示された。ADAM32 機能解析の結果、EMT を促進することによる浸潤能の亢進が認められた。さらに、ADAM32 高発現細胞は、アポトーシスシグナルを抑制することにより、DNA 損傷を引き起こす抗癌剤に抵抗性を示すことが明らかとなった。

現在、同分子機構、同分子発現の増減による放射線の感受性変化など、さらなる詳細な検討が進行中です。

## 発表論文

Kazumi Shimamoto, Keiji Tanimoto\*, Takahiro Fukazawa, Hideaki Nakamura, Akinori Kanai, Hidemasa Bono, Hiromasa Ono, Hidetaka Eguchi, Nobuyuki Hirohashi. GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility *via* activation of WNT5A. *Carcinogenesis* 2020, inpress.

Takahiro Fukazawa, Keiji Tanimoto\*, Looniva Shrestha, Takeshi Imura, Shinya Takahashi, Taijiro Sueda, Nobuyuki Hirohashi, Eiso Hiyama, Louis Yuge. Simulated microgravity enhances CDDP-induced apoptosis signal *via* p53-independent mechanisms in cancer cells. *PLOS ONE* 2019, 14(7): e0219363.

## 重 1-21

## 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：助教)

## 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 EPASI (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んだ。さらに、5azaC による DNA メチル化阻害による EPASI 遺伝子、GLIS1 遺伝子発現の増加を確認し、これらの遺伝子発現が DNA メチル化により制御されている可能性を見出した。興味深いことに、EPASI 遺伝子多型で分類すると、DNA メチル化されやすい遺伝子型が存在する可能性も示唆された。

現在、これら DNA メチル化状態の変化によって制御される、EPASI 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ある。

## 発表論文

Kazumi Shimamoto, Keiji Tanimoto\*, Takahiro Fukazawa, Hideaki Nakamura, Akinori Kanai, Hidemasa Bono, Hiromasa Ono, Hidetaka Eguchi, Nobuyuki Hirohashi. GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility *via* activation of WNT5A. *Carcinogenesis* 2020, in press.

## 重 1-22

## 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)

栗原 文佳

(神戸大学大学院理学研究科：大学院生)

草尾 佳那子

(神戸大学大学院理学研究科：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

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、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) が XPC による DNA 損傷認識とそれに続く修復反応を促進することが示されていたが、実際に関与する HDAC 分子種を siRNA による発現抑制や阻害剤を用いた解析によって明らかにした。また、XPC の損傷部位へのリクルートを促進するヒストンメチル化酵素の解析を進め、この酵素が NER 非依存的に局所紫外線損傷部位に集積するために必要なドメインの同定を行った。さらにこの領域を組換えタンパク質として発現・精製し、損傷 DNA と直接相互作用する可能性について検討を行っている。

今後は、細胞内で特定の遺伝子領域に HDAC やヒストンメチル化酵素を強制的に結合させることで XPC のリクルートを誘導できるかどうか調べるとともに、ゲノム上での XPC の分布とヒストン修飾、あるいは DNA 損傷修復効率の関連性についても検討を進める予定である。

## 発表論文

Matsumoto, S., Cavadini, S., Bunker, RD., Grand,

RS., Potenza, A., Rabl, J., Yamamoto, J., Schenk, AD., Schübeler, D., Iwai, S., Sugasawa, K., Kurumizaka, H., and Thomä, NH. (2019) DNA damage detection in nucleosomes involves DNA register shifting. *Nature*. 571: 79-84.

Sugasawa, K. (2019) Mechanism and regulation of DNA damage recognition in mammalian nucleotide excision repair. *Enzymes* 45: 99-138.

## 重 1-23

## 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。従来これらの影響は複製を基に研究されてきた。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、転写反応を担う RNA ポリメラーゼをも阻害することが容易に想像される。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。

現在までに、放射線の間接影響により生じる活性酸素からのクラスター DNA 損傷に関しての修復を考え、改めてクラスター 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 損傷を有する転写基質を作製した。今後はこれを用いて DNA 鎖切断の発生機構およびそこに関与する修復機構、加えて転写反応の挙動を解析する予定である。

## 発表論文

- 1 : Tsuruta H, Sonohara Y, Tohashi K, Aoki Shioi N, Iwai S, Kuraoka I. Effects of acetaldehyde-induced DNA lesions on DNA metabolism. *Genes Environ.* 2020 Jan;6:42:2. doi: 10.1186/s41021-019-0142-7. eCollection 2020. PubMed PMID: 31921374; PubMed Central PMCID: PMC6945695.
- 2 : Araújo SJ, Kuraoka I. Nucleotide excision repair genes shaping embryonic development. *Open Biol.* 2019 Oct 31;9(10):190166. doi: 10.1098/rsob.190166. Epub 2019 Oct 30. PubMed PMID: 31662099; PubMed Central PMCID: PMC6833223.
- 3 : Wu J, Samara NL, Kuraoka I, Yang W. Evolution of Inosine-Specific Endonuclease V from Bacterial DNase to Eukaryotic RNase. *Mol Cell.* 2019 Oct 3;76(1):44-56. e3. doi: 10.1016/j.molcel.2019.06.046. Epub 2019 Aug 20. PubMed PMID: 31444105; PubMed Central PMCID: PMC6778043.

## 重 1-24

## DNA 損傷修復に関与する細胞核内アクチン繊維の解析

## 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：教授)

共同研究者：尾間 由佳子

(東北大学大学院農学研究科：博士研究員)

高橋 大輔

(東北大学大学院農学研究科：博士課程後期学生)

受入研究代表者：田代 聡

(広島大学原爆放射線医学研究所：教授)

## 研究内容・研究成果・今後の展望等

ゲノムを収納している細胞核内の構造が、DNA 損傷修復のプロセス進行に関与していることが示唆されている。これまでの研究から、DNA 損傷に伴って細胞核内にアクチン繊維が形成され、アクチン繊維が DNA 損傷修復の進行に寄与していることが示された。共同研究代表者らは、DNA 損傷に伴う細胞核内アクチン繊維の形成や、このアクチン繊維の DNA 損傷修復における分子機構を解明するため、核内アクチン繊維を観察できる蛍光タンパク質を発現した細胞株を樹立している。本研究では、この細胞株に DNA 損傷を与え、その際に形成される核内アクチン繊維を顕微鏡下で詳細に観察するとともに、核内アクチン繊維形成を促進あるいは阻害した場合の DNA 損傷修復の進行を解析することを目指した。

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、ヒストンバリエント 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。今後は、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

ム的一端が明らかにできることが期待される。

発表論文

### 重 1-25

## 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：助教)

### 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ケンサー) 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。*GLIS1* の発現増加は、乳がん細胞の遊走能、浸潤能を明らかに亢進した。そして、放射線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。

### 発表論文

Kazumi Shimamoto, Keiji Tanimoto<sup>\*</sup>, Takahiro

Fukazawa, Hideaki Nakamura, Akinori Kanai, Hidemasa Bono, Hikomasa Ono, Hidetaka Eguchi, Nobuyuki Hirohashi. GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility *via* activation of WNT5A. *Carcinogenesis* 2020, inpress.

## 重 1-26

## 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生殖器や性腺の発達を担う主要な性ホルモンである。これらの性ホルモンの生理作用は標的組織特異的に発現する、エストロゲン受容体 (Estrogen receptor:ER) およびアンドロゲン受容体 (Androgen receptor:AR) を介して発揮される。ER や AR は核内受容体に属するリガンド依存性の転写因子であり、性ホルモンとの結合依存的に標的遺伝子群の発現を制御する。このように、性ホルモンは遺伝情報を正確に取捨選択する主要なシグナルの一つであるが、一方でこれら標的組織における長期間の性ホルモンの曝露は、乳がんや前立腺がんなどのホルモン依存性がん発症のリスクファクターであるため、その作用機序の解明が急務である。さらに、原発被曝や医療被曝により、乳腺などの性ホルモン標的組織での発がんが有意に亢進することが報告されている。

そこで、本研究では、被曝により生じる DNA 損傷応答と性ホルモン受容体群による転写制御機構との関連性を明らかにすることを目的とした。具体的には、新規 ER 相互作用因子の候補として生化学的に同定した HECT domain E3 ubiquitin ligase 1 (HECTD1) について解析した。HECTD1 は C 末端に HECT ドメインを有するユビキチンリガーゼであるが、ER の転写制御機構や DNA 損傷応答との関連は不明であった。本共同研究により、HECTD1 は ER に対するエストロゲン依存性の転写活性化因子であることが明らかとなった。一方、DNA 損傷応答についての新たな知見として、HECTD1 発現低下細胞では DNA 損傷後の細胞生存率に寄与することが示唆された。また、これまでの共同研究結果より、HECTD1 発現低下細胞は放射線照射後の DNA 修復に異常をきたす知見が得られている。上記 2 点を踏まえると、HECTD1 発現低下細胞では DNA 修復不全に起因して、放射線感受性が亢進する可

能性が示唆された。

以上より、HECTD1はエストロゲンシグナルとDNA損傷応答とを仲介する因子である可能性が示唆された。今後、DNA損傷応答とER転写制御機構の両視点からHECTD1の解析を進めることで、被曝による乳がん発症の分子機構の一端が明らかにされることが期待される。

#### 発表論文

特になし

#### 重 1-27

### ヒストンH3K36メチル化酵素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

(千葉大学理学研究院：教授)

共同研究者：東條 あかり

(千葉大学理学研究院：修士2年生)

原田 佳歩

(千葉大学理学研究院：修士2年生)

川鍋 太一

(千葉大学理学研究院：修士1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(H3K36me<sub>2/3</sub>)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*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MEF細胞ではDSB応答因子53BP1およびγH2AXのDNA損傷部位への集積が野生型に比べて顕著な異常を見出せなかった。さらにNSD2を欠損したヒトB細胞株Nalm6細胞とTK6細胞を樹立して、X線照射に対する感受性を比較した。その結果、いずれの細胞においてもNSD2欠損による感受性の変化は認められなかった。一方、ゲノムの特定領域でのDSB応答で、NSD2の有無によってDNA修復経路が変化する結果を得た。今後、DSB応答の経路への影響を、共焦点顕微鏡を用いて画像で示すことを目指す。

#### 発表論文

準備中

## 重 1-28

***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 radiation exposure to low and moderate doses. Tissue specific stem cells are well known to play critical roles in maintaining the homeostasis of tissues/organs. By *ex-vivo* expanding CD44-positive mesenchymal-like stem cells from renal tissues, we have tried to evaluate the sensitivity and dose-dependency of radiation-induced injury of kidneys in mice.

Adult male mice (10-12 weeks old) were exposed to 0, 10, 50, and 250 mGy X-ray for 7 days. The kidneys were exacted for experiments soon or 3 weeks after the last radiation exposure. Compared with the control group (0 mGy), the number of mesenchymal-like stem cells was significantly decreased soon after exposures to 50 and 250 mGy, but conversely increased at 3 weeks after exposures to a dose of 50 mGy. Although the expressions of CD44, CD105 and c-kit in these mesenchymal-like stem cells did not differed significantly among groups, exposures to 50 and 250 mGy showed more cells with 53BP1 foci than that of control.

Our data suggests the damage of resident mesenchymal stem-like cells in kidney after the radiation exposure to moderate doses.

## 重 1-29

**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

(広島大学大学院統合生命科学研究科：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 供給経路を破壊させることによって解明しようと考え、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。初代ラット肝実質細胞を単離し、GDE5 に対する siRNA を導入したところ、GPC の蓄積と betaine の減少が認められた。CRSPR-Cas9 システムにより作製された GDE5<sup>fllox</sup> マウスと肝実質細胞特異的 *Cre* 発現マウスを交配により作製した肝臓特異的 GDE5 欠損マウスの解析を行った。choline 代謝物量を測定したところ、肝臓組織において GPC の蓄積と betaine の減少が引き起こされ、肝臓でのメチル基代謝における重要性が明らかになった。現在、網羅的な遺伝子発現解析やメタボローム解析を行っている。

## 発表論文

Okazaki Y, Nakamura K, Takeda S, Yoshizawa I, Yoshida F, Ohshima N, Izumi T, Klein JD, Kumrungsee T, Sands JM, Yanaka N. GDE5 inhibition accumulates intracellular glycerophosphocholine and suppresses adipogenesis at a mitotic clonal expansion stage. *Am. J. Physiol.- Cell Physiol.*, 316: C162-C174. 2019.

Kumrungsee T, Nirmagustina DE, Arima T, Onishi K, Sato K, Kato N, Yanaka N. Novel metabolic disturbances

in marginal vitamin B6-deficient rat heart. *J. Nutr. Biochem.*, 65: 26-34. 2019.

Kumrungsee T, Kariya T, Hashimoto K, Koyano T, Yazawa N, Hashimoto T, Sanada Y, Matsuyama M, Sotomaru Y, Sakurai H, van de Loo FAJ, Yanaka N. The serum amyloid A3 promoter-driven luciferase reporter mice is a valuable tool to image early renal fibrosis development and shows the therapeutic effect of glucosyl-hesperidin treatment. *Sci. Rep.* 9:14101. 2019.

## 重 2-1

### 造血器悪性腫瘍の発症・進展に関するゲノム・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：教授)

共同研究者：神力 悟

(熊本大学大学院生命科学研究部：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。昨年度に引き続き今年度も、*DDX41* 遺伝子変異と造血器腫瘍との関連に主眼を置いた詳細な解析を行い、主な共同研究実施内容は次の二点である。(1) *Ddx41* 遺伝子改変マウスの作成：主に広島大学で実施し、作成は終了した。今後、個体および細胞レベルの検討に着手する予定である。(2) リボソームプロファイリングによる翻訳変化の解析：熊本大学でライブラリー作成を実施し、広島大学の次世代シーケンサーでデータ取得を実施した。得られたデータから、*DDX41* 遺伝子発現の低下によりリボソーム生合成を抑制させた場合に、遺伝子長、とくに3'UTRの長さがmRNAからタンパク質への翻訳に影響することなどが判明し、現在論文化を目指している。

次年度以降も共同研究を継続し、本遺伝子変異がもたらすと予想される翻訳調節障害の全容を明らかにすることを目指す。また、翻訳調節だけでなく、ある種のDNA損傷修復と本因子が関係する可能性についても、実験的に検証する。

#### 発表論文

1. [Shinriki S](#), Maeshiro M, Shimamura K, Kawashima J, Araki E, Ibusuki M, Yamamoto Y, Iwase H, Miyamoto Y, Baba H, Yamaguchi M, [Matsui H](#). Evaluation of an amplicon-based custom gene panel for the diagnosis of hereditary tumors. *Neoplasma* 2020 (in press).
2. Hayashi Y, Harada Y, Kagiya Y, Nishikawa S, Ding Y, Imagawa J, Shingai N, Kato N, Kitaura

J, Hokaiwado S, Maemoto Y, Ito A, Matsui H, Kitabayashi I, Iwama A, Komatsu N, Kitamura T, Harada H.

NUP98-HBO1-fusion generates phenotypically and genetically relevant chronic myelomonocytic leukemia pathogenesis. *Blood Adv.* 3(7):1047-1060, 2019

## 重 2-2

### がん幹細胞に対する金ナノ粒子の放射線増感作用

#### 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

金ナノ粒子をがん細胞に取り込ませ、放射線を照射すると、細胞内に活性酸素種を発生させることで、細胞死を誘導することがわかっている。我々は、核酸と金イオンを混ぜるだけで、金ナノ粒子が形成されることを見出した(Kunoh et al. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2018)。さらに、その核酸-金ナノ粒子複合体をがん幹細胞に取り込ませると、放射線依存的にアポトーシスを誘導することを報告している(Kunoh et al. *Nanotechnology* 2019)。

本研究は、高濃度で細胞に取り込ませるため、核酸-金ナノ粒子複合体をマイクロカプセルに包括することを目指した。マイクロ流路デバイスを用い、アルギン酸を主成分とする 20  $\mu\text{m}$  径マイクロカプセルに金ナノ粒子を包括することに成功し、銀増感法により金ナノ粒子のカプセル包括を確認した。次に、作製した金ナノ粒子包括カプセルをがん細胞の培養液に添加し、がん細胞への取り込ませてみた。ところが、ほとんど金ナノ粒子は取り込まれなかった。原因としては、細胞のサイズに対してカプセル径が大き過ぎること、アルギン酸とがん細胞の親和性が低いことなどが考えられる。

今後は、以下の取り組みによって、がん細胞の金ナノ粒子の取り込み効率の改善を図りたい。

1. 蛍光ビーズ包括カプセルの作製：がん細胞の取り込みを勘弁に観察するため、蛍光ビーズをカプセルに包括する。
2. マイクロ流路デバイスの改良：マイクロ流路を狭くしたデバイスを作製し、流体の速度を調整することで、カプセルを小型化する。
3. カプセル成分の変更：包括するカプセルの材質を低融点アガロースに変更する。マイクロ流路デバイス内においてアガロースが固まりやすく、温度制御を最適化する。
4. カプセル作製法の変更：一般的な脂質リポソーム作製法で、金ナノ粒子を包括したリポソームを作製する。

## 重 2-3

## 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：瀧本 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)

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 2-4

## 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 突

(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：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学的特徴、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。今年度は前年度に継続して、主に前がん病変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ケ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、カロリー制限の有無条件下で発生した前がん病変サンプルを調べたところで、早期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 2-5

## 放射線治療に伴う免疫応答分子の発現変化の解析

## 研究組織

共同研究代表者：森 康晶

(群馬大学医学部附属病院放射線科：医員)

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

近年行われている数多くの臨床試験の中でも、放射線治療と免疫治療の併用は大きな治療成果を上げることが示唆されている。我々は、放射線治療後の子宮頸がん生検サンプルを集積し、組織染色により放射線治療後のタンパク質量の変化を検討している。その中でも、特に放射線治療と免疫治療の治療成績の指標となる分子の同定を目指し研究を進めている。本研究では、放射線治療後に発現変化が起こりうる可能性がある数種類の分子を標的として研究を行う。

我々は、放射線照射によってがん細胞内のPD-L1発現が高まること、NHEJに関わる分子であるKu70/80の欠損により、放射線照射後のPD-L1発現がさらに高まることを見出している。がんサンプルのデータベースであるThe Cancer Genome Atlas (TCGA)を用いて、PD-L1とKu70/80の相関についてバイオインフォマティクス解析を行った結果、PD-L1とKu70/80の発現量の間に、高い相関性を発見した。今後は、子宮頸がんの臨床検体を用い、放射線治療後のPD-L1発現量と、Ku70/Ku80を中心としたDSB修復関連因子発現量を、受け入れ代表研究者と協力して検討する。

## 発表論文

特に無し

## 重 2-6

## 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 シンタク

(島根大学医学部：博士課程3年)

アンディ フィジ カルチカ

(島根大学医学部：博士課程2年)

上野 詩織

(島根大学医学部：修士課程2年)

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

ウイルスがヒト細胞に感染すると、細胞のAPOBEC遺伝子編集酵素が誘導されて、ウイルスゲノムに変異を導入し、複製を障害する。一方、APOBEC遺伝子編集酵素が持続的に働くと、宿主細胞が腫瘍化する可能性が指摘されている。ウイルス持続感染によると発がん放射線障害による発がんのゲノム障害の類似・相違点を詳細にする。

EBウイルス感染が、APOBEC3ファミリーを誘導し、なかでも、APOBEC3Cがミトコンドリアゲノムを障害し、ROS産生に働くことを示した。今年度は、上咽頭癌細胞に加えて、口腔扁平上皮癌の発生にEBV感染が関係していることを示した。上咽頭癌細胞とEBV陽性口腔扁平上皮細胞で、HIF-1 $\alpha$ の発現が上昇していた。

今後は、EBウイルス感染で上皮細胞に発現誘導される、APOBEC3の腫瘍化における役割を解明し、ウイルス性発がんの予防と治療に役立てる。

## 発表論文

1. Liu G, Ma X, Wang Z, Wakae K, Yuan Y, He Z, Yoshiyama H, Iizasa H, Zhang H, Matsuda M, Sugiyama R, Yuan Z, Muramatsu M, Li L. Adenosine deaminase acting on RNA-1 (ADAR1) inhibits HBV replication by enhancing micro-RNA 122 processing. *J Biol Chem* 294(38): 14043-54, 2019.

2. Yanagi A, Nishikawa J, Yoshiyama H et al. Clinicopathologic characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer over the past decade in Japan. *Microorganisms* 7(9): pii: E305, 2019.
3. Kim H, Burassakarn A, Kang Y, Iizasa H, Yoshiyama H. A single nucleotide polymorphism in BART promoter region of Epstein-Barr virus isolated from nasopharyngeal cancer cells. *Biochem Biophys Res Com* 520(2): 373-8, 2019.
4. Iizasa H, Kim H, Kartika AV, Kanehiro Y, Yoshiyama H. Role of viral and host microRNAs in immune regulation of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Frontiers in Immunology* 11:367, 2020.
5. Heawchayaphum C, Iizasa H, Ekalaksananan T, Burassakarn A, Kiyono T, Kanehiro Y, Yoshiyama H, Pientong C. Epstein-Barr virus infection of oral squamous cells. *Microorganisms* 8: pii: E419, 2020.

## 重 2-7

### 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

(茨城大学理工学研究科理学野：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、特に最近では、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。そこで本研究では、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。

これまでに蛍光 (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、DNA 二本鎖切断マーカーである  $\gamma$ -H2AX のフォーカスと mCherry-53BP1 シグナルが共局在していることを確認している。その一方で重粒子線照射施設におけるリアルタイムイメージング機器の設置が困難である現状を鑑み、今年度は正常ヒト細胞 (TIG-3) に対して、重粒子線 (炭素線; 190MeV/u) を 1Gy 照射し、1、2、4、8、12 時間後に細胞を固定、53BP1 と  $\gamma$ -H2AX の蛍光観察を試みた。その結果、 $\gamma$ -H2AX と 53BP1 のフォーカスサイズがいずれも X 線照射時のフォーカスサイズと比較して大きいことが明らかとなった。このことは複数の損傷が空間的に集中しているクラスター損傷の発生を示していると考えられる。

今後は、重粒子線照射によって誘発された DNA 損傷の修復動態を  $\gamma$ -H2AX および mCherry-53BP1 の挙動を評価することより長期的に解析するとともに、リアルタイムイメージングによる解析を開始できるようにセットアップを行っていく予定である。

## 重 2-8

## 放射線照射後に生じる免疫関連分子の応答解析

## 研究組織

共同研究代表者：Wenchao Gu

(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：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

放射線照射は様々な細胞応答を引き起こす。その中でも DNA 損傷シグナルは細胞応答の一つであり、近年、その DNA 損傷応答が細胞膜表面上の免疫リガンドである PD-L1 の発現上昇を引き起こすことが発見された (Sato et al., Nat Comm, 2017)。本研究では、PD-L1 を中心とした細胞膜表面上の免疫リガンドに着目し、放射線照射後の発現量の変化を in vivo マウスレベルで解析した。本研究の達成は、放射線治療のみならず放射線被ばく時の人体の免疫応答性変化の解明につながると考えている。

群馬大学にてマウス移植腫瘍モデルの実験を行った。移植後 7 日目の時点で放射線 (X 線または重粒子線) を照射し、2 日後にがん組織を回収した。受入研究代表者である鈴木啓司准教授が腫瘍切片サンプルを抗 PD-L1 抗体にて蛍光染色した結果、X 線照射後のサンプルでは PD-L1 の発現が上昇する傾向が認められた。次年度は、PD-L1 染色サンプルの解析およびその他の細胞膜表面上の免疫応答性分子を蛍光免疫染色することで、放射線照射後の発現量の変化を解析する。さらに低酸素マーカーである CA9 と共染色することにより、PD-L1 発現量の変化と酸素状態の相関性についても検討する。

## 発表論文

Sangeeta Kakoti, Motohiro Yamauchi, Wenchao Gu, Reona Kato, Takaaki Yasuhara, Yoshihiko Hagiwara, Siddhartha Laskar, Takahiro Oike, Hiro Sato, Kathryn D. Held, Takashi Nakano and Atsushi Shibata\*. p53 deficiency augments nucleolus instability after ionizing irradiation. *Oncology Reports*, 42(6):2293-2302, 2019

## 重 2-9

## 放射線被ばくによるエピジェネティクス攪乱機構解明

## 研究組織

共同研究代表者：横谷 明德

(量子科学技術研究開発機構：首席研究員)

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：首席研究員)

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。

① 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 誌に投稿し、査読者から HPRT に欠失のない点突然変異細胞のデータを追加するように指示を受け、新たな突然変異のクローンに対して現在実験データの蓄積を行っている。

② 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 に対する ChIP アッセイのため、クロマチンの断片化まで行ったところである。

新型コロナウイルス感染拡大を受けた非常事態宣言が終了した後に早期に実験を再開し、①については改定論文の再投稿、②については免疫沈降の実験に進みたい。

## 発表論文

上述した通り、Radiation Research 誌に投稿し、査読結果に対する追加実験を行っている。

**重 2-10*****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 Researchers: Aleksei Sidorin (Pathologist, Department of Pathology, Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia); Alexander Abrosimov (Head of the Department of Fundamental Pathomorphology, Endocrine Research Center, Moscow, Russia); Peter Nikiforovich (Oncologist, Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy (Nuclear Medicine), Endocrine Research Center, Moscow, Russia); Tatiana Rogounovitch (Visiting Researcher, Department of Radiation Medical Sciences, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Japan)

Representative Resident Researcher: Vladimir Saenko (Associate Professor, Department of Radiation Molecular Epidemiology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Japan)

Resident Researchers: Masahiro Nakashima (Professor, Department of Tumor and Diagnostic Pathology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Japan);

**Contents, Results and Prospects of Study**

The purpose of this study is to evaluate the impact of BRAFV600E mutation, on response of PTC to radioiodine therapy (RIT) and on disease prognosis to better define high-risk patients requiring tailored cancer treatment. We collected FFPE tissues from 143 PTC patients (31 males and 112 females, 9-81 years old) from Russia. BRAFV600E was detected immunohistochemically in 66/143 (46.2%) cases. On univariate analysis, the BRAFV600E subgroup was characterized by the older mean age, dominant papillary growth pattern and higher recurrence rate. 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 associated with BRAFV600E. Using multivariate proportional hazard model, we found that BRAFV600E and the absence of tumor capsule were independent predictors of tumor recurrence regardless of the volume of surgical intervention. In contrast to observations in Asian populations, BRAFV600E is an important risk factor for tumor recurrence in patients of Caucasian origin that needs to be taken into consideration during post-operational follow-up.

### Presented Papers

V Saenko, T Rogounovitch, A Abrosimov, A Sidorin, P Rumyantsev, N Mitsutake, S Yamashita. BRAF mutation elevates the chance of recurrence of papillary thyroid carcinoma in patients from Russia. The 62<sup>h</sup> Annual Meeting of the Japan Thyroid Association, October 10-12, Maebashi, Japan

### 重 2-11

#### 低酸素・低栄養による DNA2 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：橋本 琢磨

(東北大学大学院医学系研究科：助教)

志賀 壮一郎

(東北大学大学院医学系研究科：大学院博士課程)

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が、酸素濃度が 0.1% 未満の組織で放射線抵抗性が誘導されることが報告されている。そのような組織では低酸素状態であるだけでなく、低栄養状態にもなっている。本研究では、ヒト神経膠芽腫細胞 T98G を用いて、栄養飢餓が DNA-PKcs、Akt、MST1、FoxO3a、NDR1、AMPK の発現と活性に及ぼす影響を検討した。さらに、DNA-PKcs と Akt に対する阻害剤と siRNA を用いて、それらが MST1、FoxO3a、AMPK に及ぼす影響を調べた。その結果 DNA-PKcs の Ser2056、Akt の Ser473、MST の Thr183、FoxO3a の Ser413、NDR1 at Ser281 と Thr282、AMPK の Thr172 のリン酸化が栄養飢餓に亢進していて、活性化が示唆された。栄養飢餓は DNA-PKcs、Akt、MST1、NDR1 の発現に影響を与えず、FoxO3a の発現を低下させ、AMPK の発現を増加させていた。阻害剤または siRNA による DNA-PKcs または Akt の阻害により、栄養飢餓による MST1、FoxO3a、NDR1 の活性化は抑制された。これらのことは、DNA-PKcs と Akt が MST1、FoxO3a、NDR1 を活性化することを示唆する。DNA-PKcs の阻害は栄養飢餓による AMPK の活性化を抑制しなかった。今後は栄養飢餓が DNA-PKcs を活性化する機序を解明していく。

##### 発表論文

Shiga S, Murata Y, Hashimoto T, Urushihara Y, Fujishima Y, Kudo K, Sonohara Y, Kurusu M, Takeda K, Jingu K, Hosoi Y. DNA-PKcs is activated under nutrient

starvation and activates Akt, MST1, FoxO3a, and NDR1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Jan 15;521(3):668-673. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.10.133. Epub 2019 Nov 1.

### 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 Researchers: 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); Tatiana Rogounovitch (Visiting Researcher, Department of Radiation Medical Sciences, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

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

### Contents, Results and Prospects of Study

During this research period we investigated 4 loci (chr. 2 (*DIRC3*), 8 (*NRG1*), 9 (*FOXE1*, *PTCSC2*), 14 (*PTCSC3*) with 6 major SNPs conferring risk for papillary thyroid cancer (PTC). Here, we assessed the relationship between these 6 SNPs and tumor etiology (exposed or not exposed to radiation after the Chernobyl accident) in adult PTC patients from Belarus. We genotyped: 1) 511 radiation-exposed adult patients (age at operation (AO) 26.45.8, range 18-40 y.o., age at exposure (AE) <18 y.o.); 2) 520 sporadic adult patients (AO 47.25.8, range 32-62 y.o.) and 1074 Belarussian healthy individuals as a population control. In the log-additive regression models adjusted for age and sex, we observed a significant association with the risk for thyroid cancer for the chr. 9 (*FOXE1*, *PTCSC2*) locus for both group of patients; additionally, only for radiation-induced PTC, a significant association with 8 (*NRG1*) locus, and an association with chr. 2 (*DIRC3*) and 14 (*PTCSC3*) loci for sporadic PTC only (false discovery rate-adjusted). These findings indicate that radiation-induced thyroid carcinogenesis in adults

from Belarus is dependent on the pathways and signals mediated by *FOXEL*, *PTCSC2* and *NRG1*, but not *DIRC3* and *PTCSC3*.

#### Presented Papers

TI Rogounovitch, N Mitsutake, TA Leonava, VM Drozd, M Takahashi, F Matsuda, S Yamashita, VA Saenko. Assessment of 4 genetic loci conferring risk for thyroid cancer with regard to patient's age and tumor etiology. The 92<sup>nd</sup> Annual Congress of the Japan Endocrine Society, May 9-11, 2019, Sendai, Japan

#### 重 2-13

#### 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ならびに放射線発がんと染色体異常との関連性を解析することを目的として、放射線照射後に起こる染色体異常の経時的変化を解析した。また、放射線感受性マウス (C3H) と耐性マウス (B6) を用いて、2系統間の差についても解析を行った。8週齢 C57BL/6N<sup>Jcl</sup> マウス (B6) 及び C3H/He<sup>JJcl</sup> マウス (C3H) に 4Gy (1Gy/min) の X 線を照射し、1 か月後、2 か月後、3 ヶ月後、6 か月後に造血系組織である骨髄、脾臓、末梢血の各種細胞における染色体異常についてヘキストーキナクリン二重染色法により解析を行った。その結果、両系統とも照射後 6 ヶ月経過した段階でさえ異常頻度は高く、C3H では比較的ランダムに染色体異常が生じる傾向がみられたが、B6 では特定の染色体 (1、8、10、11、12、13、15 番染色体) が高い異常頻度を生じる傾向にあった。また、個体によっては骨髄、末梢血、脾臓に共通したクロン性の異常も確認された。さらに C3H では照射後、時間の経過に伴って染色体異常が増加し、飼育 6 ヶ月後に異常頻度のピークを迎えた。一方、B6 の染色体異常頻度のピークは照射後 2、3 ヶ月にあり、そこから 6 ヶ月にかけて異常頻度が低くなる傾向にあった。これらの結果から、照射時には様々な染色体異常が誘発されるが、時間の経過とともに増殖能の優位な細胞がクローナルに拡大し、悪性化していく可能性が示唆される。本研究では照射後 6 ヶ月までの染色体異常の動態を解析したが、悪性化における染色体異常の役割を考えた場合、照射後、1 年以上の長期間を経た状態における染色体異常および発生する悪性腫瘍における染色体異常も解析する必要がある。

##### 発表論文

なし

**重 2-14*****Comparative study of the relationship between BRAF mutational status, NIS, Pendrin expression and nodal disease recurrences in Ukrainian radiogenic and sporadic papillary thyroid carcinomas in different age groups*****Research Organization**

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

Joint Researchers: Tetiana Bogdanova (Professor and Chairman, Laboratory of Morphology of Endocrine system, Institute of Endocrinology and Metabolism, Kyiv, Ukraine); Tatiana Rogounovitch (Visiting Researcher, Department of Radiation Medical Sciences, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Japan)

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

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

**Contents, Results and Prospects of Study**

The purpose of this study is to determine whether mutant BRAF may affect sodium iodine symporter (NIS) and Pendrin expression in primary tumors and corresponding lymph node metastasis with preserved or lost ability to uptake iodine-131 in Chernobyl-related and sporadic papillary thyroid carcinoma (PTC) to further address the prognostic role of BRAF in thyroid carcinogenesis. We collected primary tumors, primary lymph node metastases and recurrent lymph node metastases from 20 Ukrainian patients with radioiodine-refractory PTC with the BRAF mutational status and Ki-67 proliferation index determined previously.

To activate the transport of iodide for hormone biosynthesis and transport radioisotopes, NIS must be present at the basolateral membrane of thyrocytes. Decreased level of NIS expression and/or diminished targeting of NIS to the membrane represent the principal

mechanisms behind radioiodine resistance. Pendrin mediates transport of iodide into the apical chamber and localize at the apical membrane of thyrocytes.

For immunohistochemistry (IHC) of NIS and Pendrin, we used Anti-Sodium Iodine Symporter antibody (ab83816, Abcam) and Anti-SLC26A4 antibody (ab98091, Abcam), respectively. For NIS we developed IHC protocol and visualized the NIS localization at the basolateral membrane of thyrocytes. In each PTC case we found NIS-negative thyrocytes, NIS localized at only basal membrane, and some cells with NIS at the basolateral membrane. Using NIS IHC method, we could not find an unambiguous answer (yes or not) regarding NIS activity. For future investigation we plan to detect recently reported two key nodes – ADP-ribosylation factor 4 (ARF4) and valosin-containing protein (VCP) that control NIS trafficking.

**Presented Papers**

LYu Zurnadzy, TI Rogounovitch, VA Saenko, SV Masiuk, SV Burko, TL Degtyaryova, SV Chernyshov, GA Thomas, MD Tronko, TI Bogdanova. Comparative immunohistochemical study of BRAFV600E mutation frequency in radiogenic and sporadic Ukrainian papillary thyroid carcinomas. The 9<sup>th</sup> Congress of Endocrinologists of Ukraine, November 20-22, Kharkiv, Ukraine

## 重 2-15

## マウスの放射線肝発がんに関連する肝星細胞およびマクロファージの解析

## 研究組織

共同研究代表者：多賀 正尊

(放射線影響研究所 分子生物科学部:研究員)

共同研究者：楠 洋一郎

(放射線影響研究所 分子生物科学部:副部長)

吉田 健吾

(放射線影響研究所 分子生物科学部:室長)

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肝細胞がん (HCC) の過剰相対リスクが増加していることが原爆被爆者の疫学研究で示されている。また、マウスを用いた多くの研究によっても放射線が HCC を誘発することが証明されてきた。しかしながら、放射線肝発がんの分子メカニズムはまだ知られていない。我々は、放射線被ばくが肝臓の星細胞および炎症性マクロファージによる脂肪肝症および線維症を促進し、HCC の発症につながる、という仮説をたてた。そこで、本研究は、肝臓の星細胞および炎症性マクロファージに着目し、マウスにおける放射線照射後の脂肪肝症および線維症を評価することを目的とした。

本研究では、幼若時の放射線照射により HCC を頻繁に発症することが知られている B6C3F1 マウスを使用する。本年度は、その 1 週齢マウスに、0 または 3.8 Gy の全身 X 線照射を行い、1 週間後、そして、3、6、9 ヶ月後のマウス肝臓から灌流法によって星細胞を単離することを試みた。現在、単離できた肝星細胞における炎症性サイトカインおよびケモカイン等の遺伝子発現を解析中である。今後は、X 線照射・非照射マウス由来の肝臓組織標本において、脂肪肝症、線維症、星細胞の活性化、およびマクロファージの分布なども形態学的に解析していく予定である。

## 発表論文

なし

## 重 2-16

## 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*<sup>Min/+</sup> 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、 $\beta$ -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 (LpMD) を用いて採取し、LOH 解析を行った。

腫瘍部の  $\beta$ 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、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。本研究で構築した手法は、これまで報告されている分類不可能な腫瘍を精度良く識別出来る可能性を秘めている。

今後、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 2-17

## 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及び免疫組織化学的解析を行った。その結果、放射線と高脂肪餌の複合暴露は肝細胞への Perilipin 2 陽性脂質の沈着を促進することが分かった。加えて、局所に F4/80 陽性マクロファージの集簇と軽度の線維化を認めた。また、高脂肪餌投与により Ki67 陽性細胞が増加する傾向が認められた。

今後、特殊染色、免疫組織化学的染色に加え、遺伝子解析等を行い肝がんの機構解明を進める予定である。

## 発表論文

なし

## 重 2-18

## 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

(量研機構放射線医学総合研究所：研究統括)

共同研究者：上野 恵美

(量研機構放射線医学総合研究所：研究員)

黒澤 ふき

(量研機構放射線医学総合研究所：連携大学院生)

村 将大

(量研機構放射線医学総合研究所：実習生)

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

本研究は、網羅的な遺伝子発現解析を用いて、重粒子線などの放射線照射による細胞・組織の応答や免疫応答を介した全身性の変化における全体像を明らかにすることを目的としている。今年度はこれまで解析を進めてきたがん治療のための基礎研究だけでなく、放射線感受性関連因子や重粒子を用いた不整脈治療における放射線応答についても解析対象を広げた。

重粒子線による非侵襲的不整脈治療に関する研究では、炭素イオン線、X線を照射したマウス心筋における遺伝子発現変化について RNA-seq 解析を行った。放射線による不整脈治療は、海外で行われた臨床試験でも良好な治療効果が認められているが、そのメカニズムは未だ不明な点が多い。そこで、照射により正常な心筋にどのような影響が起こるかを網羅的発現解析により検討した。その結果、照射2週間後においても炎症、DNA損傷応答に関連する遺伝子発現が変化していることが明らかになった。本成果は、放射線影響学会にて発表した。

重粒子線がん治療に関する研究では、免疫療法との併用による治療成績向上を目指した基礎研究を進めた。用意した腫瘍由来のサンプルの一部では mRNA の分解が進んでいるなどの問題があり、今年度の解析を断念した。一方で、重粒子線による転移抑制機構解析研究結果の一部として、*in vivo* selection 法にて樹立した高転移株の RNA-seq の解析結果を論文として発表した。この解析では、網羅的遺伝子発現解析を本共同研究を利用して行い、高転移株とその親株の profile を比較する事により、この高転移株の特性を検証した。

今後は、すでに得られた RNA-seq 解析結果を基に、マー

カー探索や分子機構解明などそれぞれの研究を進めていき、論文化を目指す。さらに必要に応じて、ターゲットを絞った追加のRNA-seq解析を行う予定である。

#### 発表論文

1. Ma L., et al. Characterization of a Novel Murine Colon Carcinoma Subline with High-Metastatic Activity Established by *in Vivo* Selection Method. *Int. J. Mol.Sci.* accepted. 2020

#### 重 2-19

#### 高精度放射線癌治療における QC/QA のための三次元ゲル線量計の開発

##### 研究組織

共同研究代表者：林 慎一郎

(広島国際大学保健医療学部：准教授)

共同研究者：Jolan E Taño

(広島大学原爆放射線医科学研究所：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)

受入研究者：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

本研究では、放射線治療における三次元線量分布を直接評価するためのツールとして、放射線感受性色素を用いた三次元ラジオクロミックゲル線量計の開発を行った。ラジオクロミックゲル線量計は放射線照射によって誘起されるゲル中での放射線感受性物質の酸化還元反応による発色（吸光度の変化）を利用した3次元測定が可能な線量計である。照射後、分光光度計や光学CT装置（Optical Computed Tomography, OCT）を用いて特定波長の吸光度（absorbance）を測定することにより吸収線量（分布）を評価することができ、放射線治療における精度管理への応用が期待されている。ラジオクロミックゲル線量計はOCTを利用した撮像により1 mm以下の高い空間分解能をもつことや、撮像時の温度変化の影響が小さいこと、さらに溶存酸素によるラジカル反応阻害を受けないことなど、他のゲル線量計には無い優れた特性を有している。しかし、その線量応答感度や、時間・空間安定性、線量率依存性など、未だ多くの改良の余地を残している。

ラジオクロミックゲル線量計はその光学的読み取りにおいてより高い透明度が求められる。そこで今回、照射によるゲル水溶液中でのポリビニルアルコール-ヨウ素（PVA-I）錯体の形成及びそれに伴う発色を利用したPVA-Iラジオクロミックゲル線量計に、非還元糖であるショ糖（sucrose,  $C_{12}H_{22}O_{11}$ ）を添加することによる透明度の向上（バックグラウンドの低減）を試み、線量応答特性への影響を調べた。その結果、ショ糖濃度の増加により吸収ピーク波長である $\lambda_{max} = 490 \text{ nm}$ を含む全波長領域にわたって吸光度（バックグラウンド）が低下し、結果として透明度が大幅に改善されることがわかった。しかしながら、線量応答に対してはショ糖濃度の増加に伴い、低線量領域

における線量感度の低下が見られた。これはショ糖がラジカルスカベンジャーとしても働いていることを示唆している。しかし、線量率非依存性や、その他の特性にはほとんど影響が見られなかった。

今後は、添加剤のみならず、ゲルを構成するマトリクス自体を改良し、より高い透明度と放射線感度を得られるようにしていく予定である。

#### 発表論文

なし

#### 重 2-20

#### 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：助教)

共同研究者：澤尻 昌彦

(広島大学大学院医系科学研究科：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、放射線照射による味覚障害の発症とその回復過程について観察を行っている。今年度は、舌癌で放射線治療を受けた患者1名の甘味、苦味に関する味覚変化を観察した。味覚の主観的評価項目として、visual analogue scale (VAS) 法と濾紙ディスク法、客観的評価項目として味覚受容体の発現を測定した。濾紙ディスク法、味覚受容体の発現に関しては、舌を病変側（放射線治療側）と健側（非放射線治療側）とに分けて測定を行った。

放射線治療後6日目のVAS値は甘味、苦味ともに10（治療前と変化なし）であったが、放射線治療後28日目のVAS値は、甘味は5.8、苦味は8.6に低下した。49日目には甘味、苦味ともにVAS値は9以上に上昇したが、91日目には再び甘味7、苦味8.1に低下した。その後、VAS値は、甘味7.5-8.5、苦味8-9.5の間で推移し、322日目で甘味、苦味ともVAS値8.5を示し、その後は同じ値で推移した。濾紙ディスク法の値は、甘味、苦味とも放射線治療後、治療側は低値を示す傾向にあったが、非治療側は高い値を示した。治療後322日目で、治療側、非治療側ともほぼ同様の値を示し、378日目も同じ結果であった。主観的味覚に関して、放射線治療側と非治療側とを比較すると、甘味、苦味ともに治療側で低値を示した。今回の研究から、VAS値、濾紙ディスク法の値はともに放射線治療後322日目でほぼ回復したとみなされた。

今年度の研究で、放射線治療後の甘味、苦味に関する調査を行い、各味覚の障害程度と回復過程について知見を得ることができた。ただし、対象患者が放射線治療後の味覚観察の間に再発や頸部リンパ節転移を生じ、観察対象から脱落する症例もあり、症例集積が当初の予定通り進んでいない。今後は、新規の対象患者の症例数を増やすとともに、過去に放射線治療を受けた患者も対象としてデータの集積を行い、新たな知見を得たいと考えている。

## 重 2-21

 **$^{90}\text{Y}$  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：吉田 さくら

(長崎大学医歯薬学総合研究科：助教)

野崎 伊織

(長崎大学医歯薬学総合研究科：博士前期課程2年)

山口 涼太

(長崎大学医歯薬学総合研究科：博士前期課程2年)

千賀 健司

(長崎大学医歯薬学総合研究科：博士前期課程2年)

尾上 遼太郎

(長崎大学薬学部：6年)

副島 歩実

(長崎大学薬学部：4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

現在臨床で用いられている内用放射線治療薬剤は、非標的部位への滞留による体内被曝が大きく、用途は制限される。そこで、正常組織の体内半減期が短いペプチド型あるいは低分子型の放射性薬剤の開発を行い、非標的部位への被ばくを大幅に軽減させた新たな放射性薬剤の開発を目的とした。本年度は、多くのがん細胞に高発現している一方、正常細胞には発現に限られる survivin や葉酸受容体を標的としたペプチド分子や低分子化合物を開発した。そこで、survivin が細胞分裂時に特異的に複合体を形成する INCENP タンパク質を模倣した新規鎖状あるいは環状ペプチド (INC peptides) を開発した。その結果、survivin に高親和性、高選択性を有するペプチド分子を見出した。その中でも、蛍光標識 INC peptide (FITC-INC<sub>16,22</sub>) は、その細胞内局在が survivin の発現部位と一致しており、がん細胞指向性が高いことが示唆された。また、葉酸受容体を標的とした低分子  $^{67}\text{Ga}$  標識薬剤を開発し、チエノピリミジンを複数結合させた多価リガンドの開発を行い、1価リガンドに比べて葉酸受容体への高い親和性と葉酸受容体発現細胞へのより高い集積性を示した。これらの分子は、 $^{90}\text{Y}$  を導入することで、強い抗腫瘍活性と低被曝を兼ね備

えた新たな内用放射線治療薬剤として展開できるものと期待される。

## 発表論文

Fuchigami T, Ishikawa N, Nozaki I, Miyanari Y, Yoshida S, Yamauchi M, Soejima A, Haratake M, Nakayama M. Discovery of inner centromere protein-derived small peptides for cancer imaging and treatment targeting survivin. *Cancer Sci*, 2020, 111, 1357-1366.

## 学会発表

Onoue R, Fuchigami T, Nagaishi T, Ono H, Nishi K, Yoshida S, Haratake M, Nakayama M: Development of Radiogallium-labeled Thieno Pyrimidine Derivatives an vivo Imaging Agents Targeting Folate Receptors. 第29回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (SRM2019), 2019年5月31日～6月1日 (大阪市)

## 重 2-22

## 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

(東北大学災害科学国際研究所：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

本共同研究では、親細胞が生存することができない反復 X 線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。hTERT 不死化ヒト正常二倍体上皮細胞(RPE1-hTERT)由来の獲得耐性細胞であり、親細胞は 1.5 Gy の X 線反復照射を 30 回行うと死滅するが、獲得耐性細胞は同じ照射線量で 100 回以上の反復照射後も増殖し続け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の放射線応答反応について親細胞と獲得耐性細胞と比較し、耐性獲得メカニズムに関連する事象を検討した。

耐性獲得過程における反復照射の影響を除外するために、反復照射をとめてから 2 ヶ月以上培養した獲得耐性細胞を用いた。RPE1-hTERT 細胞における放射線誘発細胞死の活性化に重要な分子である p53 の核内蓄積を蛍光免疫染色法で検討した。親細胞では、1.5 Gy の X 線単回照射 2 時間後に p53 が核内に蓄積する細胞が出現し始め、その後の時間帯で p53 核内蓄積細胞が増加し、照射 24 時間後まで p53 が蓄積している細胞が検出された。親細胞と同じ単回照射を行った獲得耐性細胞では、非照射時と比べて p53 が蓄積する傾向は見られたものの、親細胞と比べて蓄積量は低下していた。照射 24 時間後も、獲得耐性細胞における p53 核内蓄積は低レベルであった。53BP1 と p53 を検出する蛍光免疫二重染色の結果、照射 24 時間後に 53BP1 フォーカスが同数検出された場合でも、獲得耐性細胞の p53 蓄積レベルが親細胞より低下していることを確認した。照射 30 分後の 53BP1 フォーカス数に顕著な差がなかったことより、獲得耐性細胞では DNA 二重鎖切断から p53 を活性化するシグナル伝達経路において抑制的に作用している可能性が示唆された。

## 発表論文

なし

## 重 2-23

## 放射線照射後に関がん細胞で活性化される誤りがち修復経路を標的とした抗がん剤スクリーニング法の開発

## 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 などの DNA 修復機構が欠損する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。

申請者はこれまでに、がんを好発するロスモンド・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細胞を作出し、がんの好発メカニズムの解析を進めたところ、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と、がん治療後の SSA 経路の亢進を確認した。興味深いことに、この SSA の亢進を既存の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 (Kohzaki et al, Int J Cancer, 2019)。

今後は、この SSA の亢進が特徴の RECQL4 欠損がん細胞を使って、抗がん剤として利用可能な SSA 阻害剤を開発するための解析方法を樹立して、精力的に解析を行う予定である。

## 発表論文

Human RECQL4 represses the RAD52-mediated single-strand annealing pathway after ionizing radiation or cisplatin treatment.

Kohzaki M, Ootsuyama A, Sun L, Moritake T, Okazaki R. Int J Cancer, 2019 Sept, doi: 10.1002/ijc.32670.

## 重 2-24

## 小細胞肺がんの新規治療標的候補因子の機能解析

## 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

(広島大学大学院医系科学研究科: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

肺がんの約2割を占める小細胞肺がんは、他の肺がんと比較して再発・転移しやすいため非常に予後が悪く、新しい治療法の開発が望まれている。申請者は、再発患者由来の小細胞肺がん細胞株を用いた自然転移モデルを確立し、それを用いて転移機構解析や標的分子探索を行っている。このモデルより樹立した高転移性亜株と、広島大原医研のゲノムワイド 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探索の結果、新規治療標的候補として、DNA 修復への関与が知られているユビキチン化関連酵素 X を見出した。

本年度は、X に対する shRNA を導入して造腫瘍性が顕著に低下した DMS273 細胞に、X のタグ付き cDNA を発現させたところ、造腫瘍性の部分的な回復を認めた。この結果は、X が DMS273 細胞の造腫瘍性に関与することを示唆している。また、タンパク質 Y の EGFP 融合体を発現させた HEK293 細胞に X を導入すると、Y が分解され蛍光が減弱することが観察できた。この現象を利用することで、X の細胞ベースの酵素活性評価系を構築することが可能と考えられた。

## 発表論文

なし

## 重 2-25

## 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

(富山大学学術研究部医学系:助教)

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

本研究は悪性脳腫瘍の放射線治療及び化学療法抵抗性を克服する上での基盤的知見を得ること、特に放射線照射及び化学療法後の腫瘍再発および耐性獲得の詳細を明らかにする。我々は、悪性脳腫瘍幹細胞クローン集団において、多くのクローンが比較的ゆっくりと増殖して維持されつつも、非常に速く増殖するクローンを有する集団多様性を有することを見出した (Sugimori et al, 2015; 2018; 2019)。また、化学療法の感受性における多様性を有し、その“感受多様性”は世代を超えて再現されることを、発見した。さらに悪性脳腫瘍幹細胞集団における『化学療法耐性モデル』を確立した (Sugimori et al, 2018; 2019)。

これらの“ゆっくりと増殖するクローン”、“増殖と化学感受性における多様性”と“耐性獲得”は、いずれも幹細胞の可塑性的特性により依存している。またいずれもが放射線治療に抵抗する要因となり得る。そこでこれら幹細胞の集団特性を奪う、もしくは抑制することにより放射線感受性を低下させることができるのではないかと仮説を立てた。

幹細胞集団維持・再現における重要なシグナル PI3K に注目し、その阻害薬である LY294002 の効果を検討した。LY294002 は増殖を抑制し、増殖多様性を小さくした (杉森ら、投稿準備中)。また TOPK 阻害薬である OTS964 の耐性発現を抑制した (杉森ら、投稿準備中)。このように幹細胞特性を抑制することを通して、増殖多様性と化学療法耐性発現を抑え得ると考えた。

本研究の成果により、悪性脳腫瘍幹細胞の集団特性を制御することを通して、幹細胞の放射線感受性を高めつつ放射線照射後の耐性表現を抑制し、悪性脳腫瘍の治療成績向上に繋げる。

## 発表論文

## 重 2-26

## 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、マウス腸腫瘍から抽出した DNA をもとに次世代シーケンス解析に用いるサンプルの調整を行うと共に、昨年度に取得した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）の配列データを用いて、DNA メチル化異常の解析を行った。自然発症腫瘍あるいは、放射線誘発腫瘍にのみに検出される DNA メチル化領域を抽出した結果、腫瘍の 3 割以上でメチル化されている領域として、自然発症腫瘍では 80 箇所、放射線誘発腫瘍では 364 箇所の領域が見つかった。メチル化領域の近傍に存在する遺伝子を探索したところ、ヒト腫瘍において DNA メチル化異常の報告がある遺伝子を始め、腸腫瘍発生の原因となる Wnt シグナル伝達経路に関連するいくつかの遺伝子が DNA メチル化異常の標的となっていることが示唆された。

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、放射線で誘発された腸腫瘍に見られる DNA メチル化異常の検出と標的遺伝子の同定を行う。

## 重 2-27

## 放射線したマウスの骨髄・脾臓内造血幹細胞の細胞動態の解析 ～放射線誘発マウス急性骨髄性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 の実験動物マウスである C3H 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。我々は放射線がマウスの骨髄内の造血系細胞およびニッチを崩壊することにより、脾臓内の造血幹細胞が増殖活性化し、これによる増殖ストレスにより、rAML に必須な *Sfpil* 遺伝子の異常が生じると考えた。そこで、本研究では C3H マウスに 3Gy を照射し、大腿骨内と脾臓の造血幹細胞を単離し、細胞数、Ki67 (G<sub>0</sub> 期以外で発現する増殖マーカー)、細胞死、*Sfpil* 遺伝子欠失の頻度を解析し、放射線による rAML のメカニズムを明らかにすることを目的とする。

今年度は大腿骨内と脾臓内の造血幹細胞の細胞動態を解析した。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。また、ki67 を発現している造血幹細胞の割合も同様の変化を示した。

今後、脾臓内の造血幹細胞に rAML に繋がる *Sfpil* 遺伝子の変異が生じている否かを検討していく。

## 発表論文

なし

## 重 2-28

**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強法の確立をめざす。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)。

また、免疫沈降法により HSP90 タンパク質と CD133 タンパク質の相互作用の確認を試みたが、検出できなかった。今後、免疫沈降の条件や使用する抗体などを検討し、再度2つのタンパク質の相互作用の有無を検討していく予定である。

さらに、HSP90 と CD133 との詳細な関わりや浸潤・転移との関わりについ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。

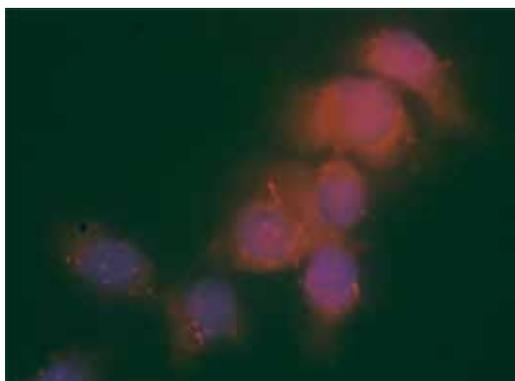


図1：CD133 と HSP90 の共局在

## 発表論文

本年度はなし

## 重 2-29

**The impact of PLK1 on the response to chemo-drug and radiation in rectal cancer**

## Research Organization

Representative Joint Researcher: Yufeng Chen (Registrar, Department of Colorectal Surgery, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, China)

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

## Contents, Results and Prospects of Study

Polo-like kinase 1 (PLK1) has been claimed to have diverse effects in different tumour types including colorectal cancer (CRC). Our study is aimed to investigate its functional mechanism and potential as a pharmaceutical target in treatment against CRC. The functional effect, regulatory mechanism and clinical relevance of PLK1 were investigated in our study.

Knockdown of PLK1 suppressed the proliferation and sphere formation of diverse CRC cell lines, which indicated PLK1 was essential for cancer cell growth and survival. Moreover, depletion of PLK1 induced robust sensitization of chemo-treatment (Oxaliplatin) in these cell lines. RNA sequencing showed that LGR5 might be a key determinant for the maintenance of cancer stem cells and treatment resistance in CRC. Treating CRC cells with the chem-drug Oxaliplatin enhanced PLK1 and LGR5 expression, as well as PLK1 downstream target c-MYC, while PLK1 depletion markedly reduced c-MYC and LGR5 expression, which revealed the PLK1-MYC-LGR5 regulatory manner. Furthermore, addition of PLK1 inhibitors (BI2536 and Volasertib) induced LGR5 degradation through c-MYC pathway and showed marked therapeutic efficacy in CRC cell lines. And the combination treatment of PLK1 inhibitors and oxaliplatin demonstrated a synergized effect in 2D clone and tumour sphere experiment. Finally, the expression of PLK1 and phosphorylated PLK1 protein were associated with CRC recurrence and poor patient outcome.

These data suggest that PLK1 may have oncogenic function through control the development of cancer stem

cells in CRC and suggest that PLK1 could be a potential therapeutic target for anti-tumour treatment against PLK1-MYC-LGR5 oncogenic signaling in CRC.

#### Presented Papers

1. Yu-feng Chen, Zhao-liang Yu, Peng Deng, Xiao-jian Wu. Pharmacological Targeting PLK1 Suppresses MYC driven Cancer Stem Cells and Enhances Chemosensitivity in Colorectal Cancer. *Frontiers in Cancer Science* 2019. Singapore. 2019, November, 5th. (Abstract)

#### 重 2-30

#### 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

今年度は、C6（ラットグリオーマ細胞）の培養上清に含まれる放射線抵抗性因子に関する機構を解明する研究を行った。予備的実験により、3日間培養後の培養上清を処理された細胞で放射線抵抗性がみられたため、この機構を調べた。その結果、2日後から3日後培養の間に VEGF（血管新生増殖因子）が劇的に増加することが分かった。両者の因果関係を調べたところ、VEGF の濃度依存的に放射線抵抗性が誘導された。機構としては、ミトコンドリアの酸素消費量の抑制、酸化ストレスの軽減を介した照射後の DNA 二本鎖切断の生成抑制が観察されたため、VEGF 依存的なシグナルが放射線による活性酸素を介した間接作用を抑制したことによる放射線細胞死の抑制である可能性が示唆された。この結果は、がん細胞の培養上清が、栄養成分の枯渇に伴う複合的な因子の変化に対応するため、防護機構を備えていること、その時、ミトコンドリアの代謝を含む酸化ストレス制御機構が重要な役割を果たしていることを示唆している。今後、がん細胞における栄養成分の枯渇と VEGF などの放射線抵抗性因子が誘導される機構との関連性を明確にして行きたい。

##### 発表論文

## 重 2-31

## 低酸素環境下乳がん細胞における植物エストロゲンと放射線応答の解析

## 研究組織

共同研究代表者：坂本 隆子

(自治医科大学医学部環境予防医学講座：講師)

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

低酸素環境下にある乳がん細胞の植物エストロゲンや放射線に対する応答を明らかにして、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する。

低酸素環境下の様々な乳がん細胞株に、レスベラトロールなどの植物由来エストロゲン、ガンマ線などを作用させ、その影響を細胞応答やゲノム損傷応答として解析を試みる。まずは、1%低酸素環境下の乳がん細胞(MCF-7、ZR-75-1、MDA-MB-231)にレスベラトロール1または10 $\mu$ M処理48時間後にアポトーシス細胞を計測した。その結果、MCF-7では通常培養に比べて、低酸素環境下にてアポトーシス細胞が増加しており、レスベラトロール処理によりさらなるアポトーシス細胞の増加が観察された。ZR-75-1では、低酸素刺激のみでは通常と同等であったが、低酸素環境下にレスベラトロール処理するとアポトーシス細胞が増加した。一方、MDA-MB-231細胞ではこれらの変化は観察されなかった。アポトーシスの機構を明らかにするために、total RNAを抽出し、real-time RT-PCRで発現解析をした結果、レスベラトロール処理により、MCF-7ではBCL2/BAX比が有意に減少、ZR-75-1ではBCL-xL/BAX比が減少傾向を示していた。すなわち、低酸素環境下にレスベラトロール処理を行うと、ミトコンドリア依存的なアポトーシスが增強される可能性が示唆された。

現在、レスベラトロールによるアポトーシス増強の分子機構の解析を進めると共に、さらに放射線を照射するとアポトーシスに変化が見られるか否か検討中である。

## 発表論文

論文準備中

## 重 2-32

## 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：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

本研究では放射線を照射したマウス、非照射のマウスを一定期間飼育し、染色体異常の頻度を解析することで、染色体異常が経時的にどのように変化していくのか、また、各種の腫瘍多発系統として知られる放射線感受性のマウスC3H/HeJclマウス(C3H)と、外因的な腫瘍誘発に対して抵抗性を持つとされる放射線耐性のマウスC57BL/6Njclマウス(B6)を用いて染色体異常の頻度に違いが生じるのか調べることを目的とした。そこで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、造血系組織(骨髄・脾臓)と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。8週齢B6マウス及びC3Hマウスに4Gy(1Gy/min)のX線を照射し、1、2、3、6か月後に造血系組織、および腎臓細胞から染色体標本を作成し、ヘキストーキナクリン二重染色にて染色体異常を解析した。造血系組織において、C3Hは照射後時間経過に伴って染色体異常が増加し、飼育6ヶ月後に以上のピークを迎えた。それに対してB6の染色体異常のピークは2、3ヶ月にあり、そこから6ヶ月にかけて異常頻度が低くなる傾向にあった。このことから、C3Hは放射線被ばくにより時間経過に伴って染色体異常頻度が増加し、腫瘍化していくのに対して、B6は放射線被ばくにより増加した染色体異常が時間経過で抑えられていくことで抵抗性を示す可能性が示唆される。今後は、腎臓の染色体解析を行うとともに照射後6ヶ月以上の時間の経過後の染色体異常の動向が注目される。

## 発表論文

なし

## 重 2-33

## 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：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

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、昨年は DNA 二重鎖切断損傷マーカーである  $\gamma$ H2AX 及び 53BP1 フォーカスと ADAR1 の局在を調べ、DNA 二重鎖切断損傷部位に ADAR1 が集積することが明らかとなった。本年度はさらに、DNA 二重鎖切断損傷マーカーであるリン酸化 ATM フォーカスと ADAR1 の局在を調べたところ、DNA 二重鎖切断損傷部位に ADAR1 が集積することが明らかとなった。また、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 を使用して実験を行ったところ、4-OHT を処理した際、リン酸化 ATM 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。また、DNA 二重鎖切断部位由来の RNA の存在を確認するために、4-OHT を処理した HT1080-Ippo1 において RNA Chromatin Immunoprecipitation (RNA-ChIP) を行ったが、解析可能な量の RNA を採取することができなかった。クロマチン免疫沈降法 (ChIP) を用いて、ADAR1 の DNA 切断部位への集積性を検討した際には十分な DNA が採取できていたが、RNA-ChIP は実験条件の再検討が必要であると考えられる。今後、RNA-ChIP の条件検討を重ねて 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 2-34

## 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)  
 信清 麻子  
 (広島大学自然科学研究支援開発センター：助教)  
 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：助教)  
 森原 なぎさ  
 (広島大学技術センター：技術員)  
 林 陽子  
 (広島大学技術センター：技術員)  
 木村 真吾  
 (広島大学技術センター：技術員)  
 平野 尚子  
 (広島大学自然科学研究支援開発センター：教育研究補助職員)  
 入砂 文子  
 (広島大学自然科学研究支援開発センター：教育研究補助職員)  
 二村 愛  
 (広島大学自然科学研究支援開発センター：教育研究補助職員)  
 竹本 美沙子  
 (広島大学自然科学研究支援開発センター：教育研究補助職員)  
 受入研究代表者：谷本 圭司  
 (広島大学原爆放射線医学研究所：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、胚細胞性腫瘍）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を用いて、これらの発癌とともに悪性度を左右する因子、左右する変異を引き続き検討した。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。一部の腫瘍では、遺伝子異常から CTC であることが確認できた。

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ケンサーを用いて解析し、分子標的的抽出を試みた。特に、本年度は、次世代シーケンサーによるがん特異的遺伝子シーケンスに加えて、全ゲノム解析、全ゲノムメチル化解析を行った。

その結果、成人腫瘍では膀胱がん、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、一細胞をもちいてその細胞内代謝物の解析を行った。

今後は、CTCの採取と解析に重点を置き、遊離DNA解析と組み合わせたCancer Fluid Biopsy確立のための基礎データを集積し、臨床応用に向けて検討を開始する予定である。

#### 発表論文

1. [Hiyama E](#), Ueda Y, Kurihara S, Kawashima K, Ikeda K, Morihara N, Fukazawa T, Kanawa M : Gene expression profiling in hepatoblastoma cases of the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumors-2 (JPLT-2) trial. *European Journal of Molecular Cancer* (2019) DOI: 10.31487/j.EJMC.2018.01.003.
2. Fukazawa T, Tanimoto K, Shrestha L, Imura T, Takahashi S, Sueda T, Hirohashi N, [Hiyama E](#), Yuge L : Simulated microgravity enhances CDDP-induced apoptosis signal via p53-independent mechanisms in cancer cells. *PLoS One*. 2019 Jul 19;14(7): e0219363. doi: 10.1371/journal.pone.0219363. eCollection 2019.
3. Nakano Y, Tsunematsu Y, Yamazaki F, Manabe A, Nakagawara A, [Hiyama E](#), Kumamoto T: Pediatric patients with cancer predisposition in Japan: Results of a questionnaire survey. *Pediatric patients with cancer predisposition in Japan: Results of a questionnaire survey*. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Oct;66(10): e27937. doi: 10.1002/pbc.27937. Epub 2019 Jul 19.
4. Fujiyoshi S, Honda S, Minato M, Ara M, Suzuki H, [Hiyama E](#), Taketomi A: Hypermethylation of CSF3R is a novel cisplatin resistance marker and predictor of response to postoperative chemotherapy in hepatoblastoma. *Hepatol Res*. 2020 Jan 1. doi: 10.1111/hepr.13479
5. Naito Y, Mishima S, Akagi K, Igarashi A, Ikeda M, Okano S, Kato S, Takano T, Tsuchihara K, Terashima K, Nishihara H, Nishiyama H, [Hiyama E](#), Hirasawa A, Hosoi H, Maeda O, Yatabe Y, Okamoto W, Ono S, Kajiyama H, Nagashima F, Hatanaka Y, Miyachi M, Kodera Y, Yoshino T, Taniguchi H: Japan society of clinical oncology/Japanese society of medical oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and pediatric patients with neurotrophic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors, cooperated by the Japanese society of pediatric hematology/oncology. *Int J Clin Oncol*. 2020 Jan 24. doi: 10.1007/s10147-019-01610-y.
6. [Hiyama E](#), Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Ueda Y, Kurihara S, Yano M, Hoshino K, Yokoi A, Takama Y, Nogami Y, Taguchi T, Mori M, Kihira K, [Miyazaki O](#), Fuji H, Honda S, Iehara T, Kazama T, Fujimura J, Tanaka Y, Inoue T, [Tajiri T](#), Kondo S, Oue T, Yoshimura K. Outcome and late complications of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT)-2 protocol *J Clin Oncol*. 2020 May 18: JCO1901067. doi: 10.1200/JCO.19.01067.
7. Häberle B, Rangaswami A, Krailo M, Czauderna P, [Hiyama E](#), Maibach R, Lopez-Terrada D, Aronson DC, Alaggio R, Ansari M, Malogolowkin MH, Perilongo G, O'Neill AF, Trobaugh-Lotrario AD, Watanabe K, Schmid I, von Schweinitz D, Ranganathan S, Yoshimura K, Hishiki T, Tanaka Y, Piao J, Feng Y, Rinaldi E, Saraceno D, Derosa M, Meyers RL. The importance of age as prognostic factor for the outcome of patients with hepatoblastoma: analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC) database *Pediatr Blood Cancer*. 2020 May 8: e28350. doi: 10.1002/pbc.28350.
8. [檜山 英三](#), 児島 正人 小児肝腫瘍のゲノム医療 肝胆膵領域のゲノム医療新時代－遺伝子パネルがやってきた！－ *肝臓. 肝・胆・膵* 2019; 79(6): 1079-1084

## 重 2-35

## 高精度がん放射線治療における品質保証のための三次元線量測定システムの開発

## 研究組織

共同研究代表者：小野 薫

(広島平和クリニック高精度がん放射線治療センター：診療支援部長)

共同研究者：藤野 圭介

(広島平和クリニック高精度がん放射線治療センター)  
(広島大学医系科学研究科：大学院生)

Jolan Tano

(広島大学原爆放射線医科学研究所：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)

受入研究者：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

ゲル線量計は、放射線照射による線量分布を直接的かつ三次元的に評価することができるため、高精度放射線治療における QC/QA などへの応用が期待されている。本研究では、放射線照射により赤く発色し、アニーリング処理により消色する特徴を持つ PVA-I ゲルを線量計として使用し、その基礎特性の調査や治療計画を照射した際の線量分布評価などを行っている。

現在、治療計画データ照射後の PVA-I ゲル線量計の線量分布評価において、フラットベッドスキャナによる読み取りおよび自作プログラムによる照射域の画像取得を試みている。実験の進行に際し、新たに EPSON 社製のフラットベッドスキャナ GT-X980 を導入した。簡易的な手動回転機構を有する測定用容器内にゲル線量計を設置し、一定角度ごとに GT-X980 による読み取りを行った。画像取得は MathWorks 社製の MATLAB 上で行い、フィルタ補正逆投影法を基礎とする画像再構成プログラムを作成した。成果として、照射域の画像を三次元的に取得することができたが、一方で、(1) リングアーチファクトの出現、(2) 照射域辺縁部のぼけやノイズの出現、(3) 線量計の回転・読み取り・画像取得という一連の流れの非効率性などの問題点がみられた。

今後の展開として、まず、前述した問題点の改善が必要であると考え。すなわち、読み取り時の線量計の回転の自動化、逐次近似による画像再構成法の導入および MATLAB による読み取りシステムの一括制御などの改善

策が挙げられる。さらに、照射域描出の正確性を確認するため、ガンマ解析による治療計画データとの比較に加え、PVA-I ゲル線量計の一般的な読み取り手法である Optical CT での結果との比較を行う予定である。

## 発表論文

K Fujino, et al., Influence of the Components of a Radiochromic PVA-Iodide Gel Dosimeter on the Thermal and Spatial Stability., Radiat. Meas. (2020, in press)

## 重 2-36

原爆被爆者に発症する骨髄異形成症候群／  
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：宮崎 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異形成症候群／骨髄増殖性疾患（MDS/MPN）のうち慢性骨髄単球性白血病（CMML）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CMMLの臨床的実態を明らかにし、CMML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～2015年に長崎大学病院で診断した10名の被爆者・非被爆者CMML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。10症例のうち被爆者が2症名、非被爆者が8名であった。被爆者の2名はいずれも男性で診断時年齢の中央値は75.5才、生存期間の中央値は788日であった。非被爆者の診断時年齢の中央値は65.5才で、生存期間の中央値は548.5日であった。遺伝子変異（JAK2、CALR、MPL）は全症例で認めなかった。

本年度の解析では被爆者に発症したCMML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、CMML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 2-37

原爆被爆者の放射線関連甲状腺乳頭癌および  
保存血液試料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)

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、予備的調査として癌の保存組織および保存血液試料から抽出したDNA/RNAおよびそれらから作成された全ゲノムシーケンス（WGS）用ライブラリーと全ゲノム増幅を行った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、得られた血液塗抹標本由来DNA試料とREPLI-gで増幅したDNA試料の品質評価をFragment AnalyzerとTape Stationを用いて行った。各塗抹標本スライド1枚から平均85 ng (20～157 ng) のDNAが抽出された。塗抹標本から得られたDNAの中の10 ngおよび20 ngのDNAは、REPLI-gキットを使用してそれぞれ平均で約350倍および250倍に増幅された。塗抹標本とそれを使用して増幅されたDNAの平均DNAサイズをTape Stationを用いて測定した結果、それぞれ>60 kbpと16.1 kbpであった。これらの結果は、REPLI-gキットがDNA増幅で高い効率を示し、長いDNAサイズとして増幅できることを示していた。

今後は、REPLI-gキットにより増幅されたDNA試料でジャポニカアレイにより64万SNPの遺伝子型を決定できるかどうか調べ、さらに1957年以降に保存されている血液塗抹標本から得られたDNA試料を用いて上記と同様の予備的調査を行う予定である。

## 発表論文

なし

## 重 2-38

## 宿主免疫監視機構を応用した革新的がん治療法開発

## 研究組織

共同研究代表者： 保田 朋波流  
 (広島大学大学院医系科学研究科：教授)  
 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)

## 研究内容・研究成果・今後の展望等

申請者はこれまで悪性ある癌でリンパ腫の原因となるEBウイルス感染をモデルとしてリンパ腫に対する免疫監視機構の研究を行ってきた。その過程でEBウイルスがコードするLMP1遺伝子を前癌細胞で単独に発現させるとT細胞を中心した宿主免疫監視により極めて効率よく排除され発癌が回避されることを見出した。また癌細胞表面に発現するNKG2Dリガンドを標的にしたFcキメラ分子を新たに開発し、腫瘍増殖を劇的に抑制しうることを報告した。これら研究成果を土台に癌特異的な生体の免疫監視機構の詳細を明らかにすることで癌治療への応用を目的とする。これらを達成するための新しいEBウイルスマウスモデルの作成を試み、期待するマウスを得ることに成功した。現在新規マウスモデルを用いた免疫監視機構の解析を進めており、その詳細なメカニズムについて明らかにしようとしている。

## 発表論文

関係する論文は2019年度に発表なし

## 重 3-1

## クローン造血と心血管疾患のマウスモデル研究

## 研究組織

共同研究代表者： 楠 洋一郎  
 (放射線影響研究所：副部長)  
 共同研究者： 吉田 健吾  
 (放射線影響研究所：室長)  
 多賀 正尊  
 (放射線影響研究所：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

高齢者で多く発生する非腫瘍性のクローン造血が心血管疾患リスクと関連するという新しいパラダイムが注目されている。原爆被爆者では、被ばく線量の増加に伴う心血管疾患リスクの上昇と造血系における染色体異常クローンの拡大が認められている。本研究では、放射線がクローン造血を誘導して心血管疾患の発生を促進するという仮説を検討する目的で、マウスアテローム硬化実験モデルを用いて放射線のクローン造血ならびに関連する心血管疾患リスクに及ぼす影響を評価する。

今年度は、放射線で誘導されたクローン造血細胞集団を生細胞として分取し機能解析を行う目的で、HPRT変異によりGFPを発現する(C57BL6 HPRT-dup-GFP x C3H/HeJ) F1マウスを用いたクローン造血検出系の開発を試みた。X線を6週齢で3 Gy全身照射した36匹のマウスの末梢血におけるGFP発現細胞頻度を照射後12～18か月後に測定したところ、いずれも $10^3$ 未満でクローン造血細胞集団をHPRT変異で検出することはできなかった。そこで、これらのマウスの骨髄細胞を採取し、全エクソームシーケンシングによる反復変異解析に基づいたクローン造血の検出を進めている。今後はさらに、超深度全ゲノムシーケンシングで検出した初期胚発生モザイク変異をマーカーとして、さまざまな臓器や生体部位におけるクローンの動態を解析するマウス実験系の開発に着手し、アテローム硬化マウスモデルに応用する。すなわち、あらかじめ処置前の尾DNAを用いて初期胚発生モザイク変異を同定し、その頻度の消長を放射線照射および高脂肪食処理後のLDL受容体ノックアウトマウスの血液、骨髄、およびアテローム硬化巣において解析することによりクローン拡大を評価する。最終的には、アテローム硬化巣でクローン拡大が認

められたマウス骨髄細胞の全エクソームシーケンシングを行い、放射線によるクローン造血とアテローム硬化の発生に関わる体細胞変異を同定する。

#### 発表論文

なし

### 重 3-2

#### 人の歯を用いた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

(香川大学医学部大学院医学研究科：大学院生)

櫻田 尚樹

(産業医科大学産業保健学部：教授)

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)

受入研究者：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

EPR (Electron Paramagnetic Resonance 電子常磁性体共鳴) 分光計を用いた生体内の歯の計測は、診断領域の X 線に対して感度が高く、患者や医療従事者の放射線曝露歴を把握できる可能性がある。しかし、光子エネルギーの違いや線量率、試料形状の影響などに起因する測定の不確かさが大きい。そこで、広島大学原爆放射線医科学研究所附属放射線医学先端実験施設の Cs-137 ガンマ線源を用いて、線量率の違いや試料の幾何学的な条件の違いの影響の評価を試みた。

線量率による EPR 信号応答の違いを 0.8 Gy/min と 0.6 mGy/min で比較した。22 本のヒトの臼歯をランダムに分け照射すると、両群での群間差は 8%、群内の変動係数が約 3 割だった。34% 以上の群間差を意味がある差異としないと群間差は 95% CI で同等と見なせなかった (図 1)。

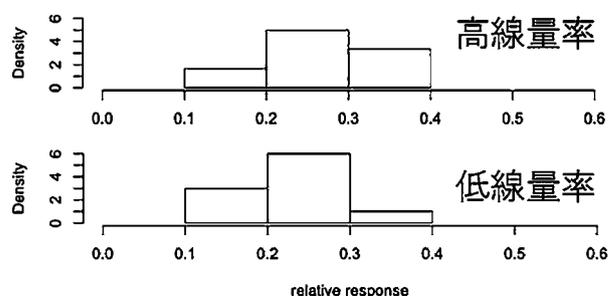


図 1 低線量率と高線量率との比較

歯の幾何学的な違いの影響について、22 本の臼歯を用いて奥行き、高さ、幅、質量と EPR 信号応答との関係を、

Gamma 分布利用した一般化線形モデルを用いて解析した結果、高さのみを説明変数とした場合に最も当てはまりが良かったが、ヒトの歯の多様性を反映し合理的な結果とはならず特徴的な傾向は見いだせなかった。

このように試料による応答の違いが比較的大きい結果となったが、これまでの検討で関心領域のエナメル質容量が計測に影響を与えることが明らかになっており、今後、エナメル質の容量も含めて特徴的な応答特性を呈した試料での特性把握を進める。なお、蛍光ガラス線量計の繰り返し読み取りでの応答低下現象は、今年度も観測された。

#### 発表論文

Inoue K, Yamaguchi I, Natsuhori M. Preliminary study on electron spin resonance dosimetry using affected cattle teeth due to the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. In: Fukumoto M. (Ed.), Low-Dose Radiation Effects on Animals and Ecosystems: Long-Term Study on the Fukushima Nuclear Accident. Springer;2019, Print book ISBN: 978-981-13-8217-8 / eBook ISBN: 978-981-13-8218-5

### 重 3-3

#### マウスの放射線肝傷害に関連する新規バイオマーカーの網羅的探索

##### 研究組織

共同研究代表者：多賀 正尊

(放射線影響研究所 分子生物科学部: 研究員)

共同研究者：楠 洋一郎

(放射線影響研究所 分子生物科学部: 副部長)

吉田 健吾

(放射線影響研究所 分子生物科学部: 室長)

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

放射線被ばくにより肝細胞がん (HCC) をはじめとした肝疾患の過剰相対リスクが増加することが知られているが、そのリスク増加に関連するバイオマーカーは十分に知られていない。ヒトにおける新規バイオマーカーを網羅的解析 (オミックスアプローチ) によって探索するためには、貴重な生体試料と多くの費用が必要となる。そこで、本研究は、マウス肝臓の放射線応答に関連する新規バイオマーカーを網羅的に探索し、ヒト研究におけるバイオマーカーの候補を絞り込むことを目的とした。

本年度は、放射線照射により HCC を頻繁に発症することが知られている B6C3F1 マウス 1 週齢時に、0 または 3.8 Gy の X 線を照射後、3、6、9 ヶ月後のマウスから肝細胞、星細胞、マクロファージを別々に単離することを試みた。今後は、血液や尿など、その他のマウス生物試料の単離・解析も検討していく予定である。これらの生物試料を用いて、トランスクリプトームなどのオミックスアプローチの実行可能性を検証する。

##### 発表論文

なし

## 重 3-4

## 2 フィルター法を用いた空气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

(東京大学環境安全本部：教授)

Md. Mahamudul Hasan

(東京大学大学院新領域創成科学研究科:大学院生)

Estiner W. Katengeza

(東京大学大学院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)

## 研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、放射線災害における空气中放射性物質の迅速な濃度測定や核種同定のため、2 フィルター法を用いたラドン族濃度測定器をベースとし、平常時にはラドン族、放射線災害時にはラドン族以外の核種の測定が可能となる測定器開発を目的とした。

本年度は、単一測定器によるラドン濃度測定における当該測定器の運転安定性の検討、ラドン族以外の核種濃度測定に向けた検出器の選定および基礎特性の把握を実施した。前者では、量研機構・放射線医学総合研究所内の建物にて自然環境に近いラドン濃度変動環境下における測定実験を45時間連続で実施した。その結果、基準となる校正済みラドン濃度測定器で記録されたラドン濃度変動(0~450Bqm<sup>-3</sup>)と開発中の測定器で得られたカウント数の変動がおおむね一致しており、ラドン濃度-カウント数の変換係数は平均43Bp<sup>3</sup>cpm<sup>-3</sup>であることが明らかとなった。後者では、単一測定器を用いた $\alpha/\beta$ 核種の測定に向け、複数の $\alpha/\beta$ 線兼用検出器を候補とし、比較のための密封線源を用いた測定実験をおこなった。その結果、全ての検出器で $\alpha/\beta$ 線を検出可能であったが、野外測定でのノイズ低減やスペクトルピークのシャープ度合いといった特性が異なり、実運用を模擬した環境下での実験結果の比較による選定が必要という事が明らかとなった。

今後は、ラドン壊変生成物濃度測定 of 運転安定性の検討に向け、壊変容器内壁への粒子状核種付着による測定ロスの検証、ラドン族測定へのエアロゾル存在環境の影響の検証をおこなう。また、ラドン族以外の核種濃度測定に向け、取得データ解析のための概念設計および適切なフィルター

の選定に向けた測定実験をおこなう。

なお、原子力災害に関する研究における、本研究の位置付けやコンセプトについて、2019年12月に仙台市でおこなわれた“Joint JHPS-SRP-KARP Workshop of Young Generation Network”にて発表した。

## 発表論文

なし

## 重 3-5

## 生体物質の ESR 測定による線量評価手法の開発

## 研究組織

共同研究代表者：豊田 新

(岡山理科大学理学部：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

緊急時被曝などの線量計を利用していない場合や局所的な被曝などを想定し、生体物質から訴求的に被曝線量を推定するための手法の開発を行っている。本研究課題では、整形外科医や歯科医等が治療において被曝する可能性の高い手指の爪について電子スピン共鳴法を用いて線量評価できないかどうかを調べた。

線量評価を行うにあたっては、1. 感度があるかどうか  
2. 未照射時の信号はどの程度なのかが重要である。これら2点に着目し測定を行った

【感度】健康な30代から60代の日本人8名から爪を採取し5つにグループ分けし、積算線量が3Gy, 9Gy, 27Gy, 49Gy, 93GyとなるようX線(管電圧160kV)を分割照射して感度直線を取得した。先行研究と同様、93Gyまでにおいて直線応答が確認された。これらのX線感度に個人差があるかどうか、指の場所ごとに差があるかどうかを確認したところ、有意な差は確認されなかった。同一個人内の感度のばらつきは個人間におけるばらつきと差があるとは言えず、手指の場所に応じて特に感度が違うといったことは見受けられなかった。

【未照射時の信号について】事故時の被ばく線量を知るためには被曝前の信号の大きさを押さえておく必要がある。前述とは別の被曝経験がないと思われる健康な日本人8名より手指の爪を採取し、ESR信号を測定したところ、先に得た平均X線感度から換算して数十Gyから200Gy程度までの大きさの信号を何らかの理由で有していた。ESR信号は被曝以外でも採取時の物理的切断によって起こること、爪の中には環境放射線などの影響により有機ラジカルが常に一定量存在することからそれらによる信号であると考えられる。一方、ここで協力を得られた一人のドナーからさらに5つの爪サンプルを採取し、水に12時間浸し、6日間かけて乾燥させたところ、浸水前には60Gy～80Gy相当のESR信号を持っていたサンプルが、浸水および乾燥後には15Gy～30Gy相当になったことから、この

差分が切断時に得られたESR信号、浸水乾燥後も残っていた信号が常に一定量存在する信号であると考えられる。別途、2つのサンプルを使って切断実験を行ったところ、切断による信号は切断面積に比例し、一回の採取において数十Gy相当のシグナルが発生することが示唆された。

【今後】線量推定を実用化するためには信号の減衰についても大きな課題である。今後、被曝後の信号の変動について調べて行く予定である。

## 発表論文

## 重 3-6

## 障害者歯科放射線診療における医療従事者の線量評価

## 研究組織

共同研究代表者：山口 一郎

(国立保健医療科学院生活環境研究部：上席主任研究官)

共同研究者：三宅 実

(香川大学医学部大学院医学研究科：教授)

中井 康博

(香川大学医学部大学院医学研究科：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)

受入研究者：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

障害者歯科放射線診療施設での放射線防護の課題を明らかにするために、(1) 歯科用 X 線装置の出力測定、(2) 歯科医師の手指の線量測定、(3) 放射線診療室内の線量分布推定を行った。その結果、(1) 歯科用 X 線装置から照射される線量が Hp (0.07) で 1.6 mSv / 曝射であり、光子エネルギーは 30-33 keV (何らかの定義に基づく実効エネルギーとして) と推定されていること、(2) 歯科医師によって測定した Hp (0.07) が一回あたり、1.2 mSv, 14  $\mu$ Sv, 6  $\mu$ Sv と 2 百倍程度の差があること、(3) 照射部位から 1 m 程度離れると 1  $\mu$ Sv 程度となり、0.5 mm の鉛防護板で照射方向であっても距離 2 m で 0.01  $\mu$ Sv となることを確認した。得られた結果から、(1) 公益財団法人日本適合性認定協会の認証が得られている商用サービスを利用して読み取られた光子のエネルギーが理論値よりも高くなっており、手指の線量を過小評価している可能性があること、(2) 手指の線量測定がモニタリング用素子の制約により過小評価されうること、(3) 照射部位に近づかなければ、個人線量のモニタリングの必要性が高いとは言えないことが考察された。これらを踏まえ障害者歯科放射線診療の放射線診療従事者向けの研修用資料を作成した。

また、内視鏡的逆行性胆管膵管造影に従事していた看護師の協力を得て行った生体内の歯を用いた電子スピン共鳴測定でも陽性の信号が検出された。推定された線量は 0.13  $\pm$  0.03 Gy であった (ただし審美歯科治療の影響が要吟味)。この看護師は、確認できた 2004 年 6 月から 2011 年 3 月までの期間だけでも眼の水晶体の等価線量としては 66.8 mSv で最大月は 10 mSv 程度となっていた。第 2 回

眼の水晶体の被ばく限度の見直し等に関する検討会で提示された日本放射線技術学会学術調査研究班による調査では、内視鏡室の看護師の半数で眼の水晶体の等価線量が年間 20 mSv 以上となっており、本方法でも信号が検出される可能性があると考えられた。

同様に、弘前大学整形外科教室員のデータでは、慢性放射線障害の症状として、手指の爪の変色、変形を来している割合は 33.6% (37 名 / 110 名) と高く、皮膚障害に対する加療歴は 5.5% (6 名) に認め、その治療として 3.6% (4 名) ががん切除術の適用となっていることから、今後は、線量測定の質の向上を図ると共に、対象者を拡充し、電子スピン共鳴法を利用した医療従事者の被ばく線量評価に関する研究を実施する。

## 発表論文

なし

## 重 3-7

## 先端電子顕微鏡を用いた新たな放射線障害解析手法の開発

## 研究組織

共同研究代表者：岩根 敦子

(理化学研究所生命機能科学研究センター：ユニットリーダー)

共同研究者：板橋 岳志

(理化学研究所生命機能科学研究センター：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)

受入研究者：堀越 保則

(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

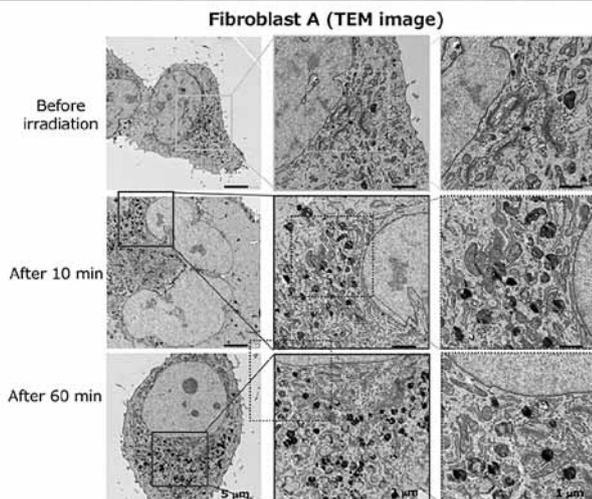
FIB-SEM 電子顕微鏡と三次元再構築法を用いて医療暴露に伴う核や細胞内小器官の 3D 構造レベルでの影響を可視化・解明する新たな放射線障害解析の技術開発を行う。電子顕微鏡観察で多少苦手であった標的分子の同定、ダイナミクスは CLEM 観察にて補う。本年度は DNA 複製や DNA 修復関係の研究でよく使われている繊維芽細胞腫 (GM0637 細胞) を元に (MRC-5) や染色体の数や大きさに特徴のある (Indian muntjac) 等の細胞を用いて 10 Gy X 線照射による抵抗性をミトコンドリアや染色体に注目し、レーザー顕微鏡を用いてタイムラプス観察を行い、細胞間の振る舞いの差を示した。一方、X 線照射後の細胞内超微細構造を観察するため、汎用性電子顕微鏡 (TEM) 観察に相応しい試料作製開発、すなわち、固定、染色、樹脂包埋等の条件検討を先ず、繊維芽 A 細胞を用いて行い、

プレリミナリーではあるが、X 線照射後のミトコンドリア、核膜の形状に注目し、細胞内超微細構造の違いを示した(右図)。現在、リンパ球の二動原体染色体頻度による染色体異常分析法がその評価を担っているようであるが、今後は FIB-SEM による連続 SEM 像、さらに 3D モデル作製へ進め、3D の超微細構造情報からの新たな診断法の開発や検査タイミングへの提案につなげたいと考えている。

## 発表論文

無し。(ただし、いくつかの国内公開シンポジウムで本課題内容の口頭発表を行った。)

## X線照射による細胞内構造への影響 (EM)



## 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：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髓単核球細胞、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。

## 発表論文

なし

## 重 4-2

## ゲノム編集技術を用いた耳鼻咽喉科組織再生治療法開発

## 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：准教授)

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

共同研究者らは耳鼻咽喉科領域組織再生のための治療法開発を目指し、幹細胞を用いた細胞治療法や疾患モデルの確立を進めてきた。本共同研究では、受け入れ研究者のゲノム編集技術を利用し、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、前述の耳鼻咽喉科領域の再生医療研究へ応用することでより大きな発展を目指す。具体的には移植治療法の開発と移植後の細胞機能の解析、分化誘導法の確立のための蛍光ラベル iPS 細胞および蛍光レポーター iPS 細胞などの作製を行う。また、耳鼻咽喉科組織の発生・再生に関連する遺伝子組み換えマウスの作製を行い当該遺伝子の機能解析を行っている。

## 研究成果

昨年度に作製中であった遺伝子 X の KO マウスが得られたため、個体数を増やし、凍結胚の作製を行った。様々な週齢の、ホモ、ヘテロ、野生型の個体を各 6 匹以上確保し、聴力検査と発生過程の内耳形態観察を行っている。また内耳マーカー遺伝子 GFP レポーターヒト iPS 細胞を用い、内耳分化誘導法の安定化、高効率化のための検討を行っている。

## 今後の展望

KO マウスと WT マウスの RNA、タンパク質レベルでの遺伝子発現の比較により、遺伝子 X の機能を探る。内耳組織の explant culture へ阻害剤などを添加し機能の確認を行う。ヒト iPS 細胞由来内耳誘導法の高効率化・安定化ができれば、蝸牛特異的発現遺伝子に蛍光タンパク質レポーターをつないだヒト iPS 細胞株を樹立し、有毛細胞誘

導法の確立を目指す。

発表論文  
特になし

### 重 4-3

#### 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 依存的事であることが明らかになっている (Sato H., Nature Communications, 2017)。ヒト正常線維芽細胞 (1BR 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、増殖性が高い正常細胞である網膜色素上皮細胞 (RPE Retinal Pigment Epithelium) に 10 Gy 照射し 48 時間後の PD-L1 発現を測定したところ、発現上昇が認められた。したがって、DNA 損傷により誘発される PD-L1 発現誘導は、遺伝子状態が正常かどうかではなく、細胞の増殖性に依存している可能性が高いと考えられた。

##### 発表論文

1. [Sangeeta Kakoti](#), Motohiro Yamauchi, [Wenchao Gu](#), Reona Kato, Takaaki Yasuhara, [Yoshihiko Hagiwara](#), Siddhartha Laskar, Takahiro Oike, [Hiro Sato](#), Kathryn D. Held, Takashi Nakano and Atsushi Shibata\*. p53 deficiency augments nucleolus instability after ionizing irradiation. *Oncology Reports*, 42(6):2293-2302, 2019  
\*Corresponding author
2. [Hiro Sato](#), Penny A. Jeggo and Atsushi Shibata\*.

Regulation of PD-L1 expression in response to DNA damage in cancer cells: Implications for precision medicine. *Cancer Science*, 110(11):3415-3423,2019

\*Corresponding author

3. Shuichiro Komatsu, Takahiro Oike, Yuka Komatsu, Yoshiki Kubota, Makoto Sakai, Toshiaki Matsui, Endang Nuryadi, Tiara Bunga Mayang Permata, **Hiro Sato**, Hidemasa Kawamura, Masahiko Okamoto, Takuya Kaminuma, Kazutoshi Murata, Naoko Okano, Yuka Hirota, Tatsuya Ohno, Jun-ichi Saitoh, Atsushi Shibata and Takashi Nakano. Deep learning-assisted literature mining for in vitro radiosensitivity data. *Radiotherapy & Oncology*, Volume 139, Pages 87-93, 2019.

#### 重 4-4

#### 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

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：丸橋 達也

(広島大学病院：助教)

韓 一鳴

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

高永甲 有司

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

山路 貴之

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

原田 崇弘

(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：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. Kajikawa M, Higashi Y, Tomiyama H, Maruhashi T, Kurisu S, Kihara Y, Mutoh A, Ueda SI. Effect of short-term colchicine treatment on endothelial function in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2019 Apr 15;281:35-39.
2. Maruhashi T, Kinoshita Y, Kajikawa M, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Takahashi M, Kihara Y, Higashi Y; Hiroshima NOCTURNE Research Group. Relationship between home blood pressure and vascular function in

- patients receiving antihypertensive drug treatment. *Hypertens Res.* 2019 Aug;42(8):1175-1185.
3. Kajikawa M, Maruhashi T, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yusoff FM, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Nakashima A, 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. Target of Triglycerides as Residual Risk for Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease - Post Hoc Analysis of the FMD-J Study A. *Circ J.* 2019 Apr 25;83(5):1064-1071.
  4. Kishimoto S, Kinoshita Y, Matsumoto T, Maruhashi T, Kajikawa M, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Mohamad Yusoff F, Nakashima A, Noma K, Higashi Y. Effects of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin on Blood Pressure in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Hypertens.* 2019 Jun 11;32(7):695-702.
  5. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Kihara Y, Higashi Y. Relationships Between Calcium Channel Blockers and Vascular Function Tests. *Am J Hypertens.* 2019 Jun 11;32(7):640-648.
  6. Yusoff FM, Kajikawa M, Matsui S, Hashimoto H, Kishimoto S, Maruhashi T, Chowdhury M, Noma K, Nakashima A, Kihara Y, Sueda T, Higashi Y. Review of the Long-term Effects of Autologous Bone-Marrow Mononuclear Cell Implantation on Clinical Outcomes in Patients with Critical Limb Ischemia. *Sci Rep.* 2019 May 22;9(1):7711.
  7. Higashi Y, Miyata T, Shigematsu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, Naritomi H, Nakajima M, Yuki S, Awano H. Evaluation of Risk Factors for Major Amputation in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease Receiving Antiplatelet Therapy - Post Hoc Analysis of a Prospective Observational Multicenter Cohort Study (SEASON). *Circ J.* 2019 Aug 23;83(9):1929-1936.
  8. Kajikawa M, Maruhashi T, Hidaka T, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, Nakano Y, Kurisu S, Kihara Y, Yusoff FM, Kishimoto S, Chayama K, Goto C, Noma K, Nakashima A, Hiro T, Hirayama A, Shiina K, Tomiyama H, Yagi S, Amano R, Yamada H, Sata M, Higashi Y. Effect of Saxagliptin on Endothelial Function in Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective Multicenter Study. *Sci Rep.* 2019 Jul 15;9(1):10206.
  9. Takaeko Y, Matsui S, Kajikawa M, Maruhashi T, Kishimoto S, Hashimoto H, Kihara Y, Hida E, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Yusoff FM, Noma K, Nakashima A, Higashi Y. Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with endothelial dysfunction in men. *J Clin Lipidol.* 2019 Jul - Aug;13(4):664-672.e1.
  10. Mohamad Yusoff F, Kajikawa M, Takaeko Y, Kishimoto S, Hashimoto H, Maruhashi T, Kihara Y, Nakashima A, Higashi Y. Long-Term Clinical Outcomes of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Implantation in Patients With Severe Thromboangiitis Obliterans. *Circ J.* 2020 Mar 25;84(4):650-655.

重 4-5

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 4-6

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：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、放射線による致命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 4-7

## 放射線被ばく後の免疫系再生を促進する養子 T 細胞療法の開発

## 研究組織

共同研究代表者：赤塚 美樹

(名古屋大学大学院医学系研究科：特任教授)

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)

受入研究者：川瀬 孝和

(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〕急性および慢性の放射線被ばくは、造血免疫系の損傷を引き起こし、複合的な免疫不全を惹起することが知られているが、その医学的救済法は確立していない。本研究では、放射線被ばく後の免疫系再生に寄与する養子 T 細胞療法の開発のため、遺伝子改変 T 細胞レセプター (TCR) を幹細胞様メモリー T 細胞 (TSCM) 群に持続的に発現させるための遺伝子導入法を確立することを目的とした。

〔研究成果〕モデル抗原として免疫不全状態で患者の予後を左右する感染症を引き起こすサイトメガロウイルスの pp65 を用いた。日本人の 65% が HLA-A24 を保有していることから、この HLA 分子に提示されることが報告されているペプチド QYDPVAALF に特異的な CD8 陽性 T 細胞クローンから 5'RACE 法等で TCR $\alpha$ ・ $\beta$  鎖をクローン化し、配列決定を行った。次いでより効率良くタンパク質に翻訳されるようにコドンの同義置換を行った。さらに外来 TCR と内在性に発現する TCR とのミスペアリングを抑制するためにマウス TCR 配列の一部を TCR 定常配列部分に組み込んだ。以上のように適正化した  $\alpha$ ・ $\beta$  配列をもつ TCR 遺伝子を人工合成し取得した。人工合成遺伝子は現在もっとも頻繁に使用されているレトロウイルスベクターおよび次世代非ウイルスベクターである PiggyBac トランスポゾンベクターに組み込んだ。まずレトロウイルスベクターを健常人から採取した T 細胞に感染させた。感染効率はオリジナル型およびマウス配列修飾型 TCR で違いを認めなかったが、HLA-A24 に QYDPVAALF を組み込んだ蛍光テトラマー試薬で染色すると後者の方が明らかに TCR の発現強度が高かった。さらに QYDPVAALF を添加した HLA-A24 陽性抗原提示細胞で刺激をするとマウス型の方が有意に良好な増殖能を示した。PiggyBac 法を用いた遺伝子導入については現在検討中である。

〔今後の展望〕過去の報告では PiggyBac 法を用いた方が TSCM に遺伝子導入されやすいことが分かっており、今後 PiggyBac で作成した遺伝子改変 T 細胞も検討する。本研究を通じて同種 TSCM への高効率な遺伝子導入法が確立されれば、急性放射線症候群発生時など off-the-shelf の養子免疫療法が必要とされる際に、短期間で利用可能な細胞治療法の開発につながると考えられる。

## 発表論文

TCR-Like CAR-T Cells Targeting MHC-Bound Minor Histocompatibility Antigens. Akatsuka Y. Front Immunol. 2020 Feb 28; 11: 257.

## 重 4-8

## 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)

川野 樹一郎

(広島大学病院未来医療センター：事務補佐員)

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 4-9

## 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

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：味八木 茂

(広島大学病院：講師)

亀井 直輔

(広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

石川 正和

(広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

中佐 智幸

(広島大学病院：講師)

真田 洋平

(広島大学病院：研究教育補助職員)

宮田 多佳子

(広島大学大学院医系科学研究科：技術職員)

植田 江里

(広島大学大学院医系科学研究科：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・研究成果・今後の展望等

【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。今年度は、上記の結果を確認するとともに、エクソソーム表面糖鎖の機能について検討を行っており、この糖鎖はエクソソームの標的細胞への取り込みに関与していることを示唆するデータを得た。

【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 由来エクソソームによる組織修復促進効果のメカニズムの解明や 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.

#### 発表論文

##### 【今年度学会発表】

Yuta Hayashi; Shigeru Miyaki; Yohei Sanada; Hiroaki Tateno; Naosuke Kamei; Masakazu Ishikawa; Tomoyuki Nakasa; Nobuo Adachi

Mesenchymal stem cells-derived exosomes in achilles tendon repair and its quality evaluation by glycan epitopes

Orthopaedic Research Society 2020 Annual Meeting, February 8-11, 2020. Phenix, Arizona, USA.

林 悠太, 味八木 茂, 眞田 洋平, 舘野 浩章, 石川 正和, 中佐 智幸, 亀井 直輔, 安達 伸生

MSC 由来エクソソームによるアキレス腱修復促進効果と糖鎖を指標とした修復能（質）

第 34 回日本整形外科学会基礎学術集会 2019 年 10 月 17 日（木）・18 日（金） 会場：パシフィコ横浜

## 重 5-1

## 東日本大震災後4年間の肥満の推移と生活習慣との関連

## 研究組織

共同研究代表者：上村 真由

(名古屋大学医学部：招聘教員)

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：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)

## 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市町村の住民の体重増加が報告されている。震災直後(平成23-24年)の過体重及び腹部肥満の新規発症と生活習慣との関連を検討したところ、震災前後継続している飲酒や早食いなどの生活習慣が過体重や腹部肥満の発症と関連していること、震災後に開始した飲酒や夕食後の間食が過体重や腹部肥満の発症と関連することなどが明らかになった。震災から4年経過した平成27年に避難区域の段階的解除が発表され、避難区域住民の生活は大きく変化しつつある。本研究は、特定健診・後期高齢者健診・県民健康調査の受診者を対象とし、震災後4年間の健診結果から、過体重及び腹部肥満の推移や生活習慣の状況を詳細に示すと共に、肥満の有所見率をアウトカム、肥満に関連する生活習慣に関する項目をエクスポージャーとして、性、年齢、避難生活等を含めた多変量解析を行い、震災後4年間の過体重及び腹部肥満の新規発症要因を明らかにすることを目的とした。

分析は、平成23-24年度の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25年度、平成26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18,573名を追跡調査実施者として行った。震災直後から震災4年後の過体重及び腹部肥満の有所見率は、33.1%から32.5%へ、36.7%から35.9%へ減少した。避難生活の有無による層化分析をしたところ、各々の有所見率は、非避難者においては29.7%から28.5%へ、34.2%から32.5%へ減少し、一方、避難者においては38.6%から39.1%へ、40.9%から41.5%への増加が認められた。生活習慣については、食べる速度が速い者や睡眠が十分とれていない者の割合が増加し、喫煙習慣のある者や運動習慣がない者、夕食後に間食する習慣のある者の割合が減少した。この傾向は非避難者、避難者共に認められた。

生活習慣と過体重及び腹部肥満の新規発症との関連につ

いては、避難生活が過体重の発症リスクの増加と関連し、避難生活、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ていた。避難生活の有無で層化分析をしたところ、非避難者、避難者共に、食べる速度が速い習慣は腹部肥満の発症リスクの増加と関連した。避難者においては、運動習慣がないことも腹部肥満の発症リスクの増加と関連した。

以上の結果から、福島県避難区域市町村の住民における震災後4年間の過体重及び腹部肥満の有所見率は減少が認められたものの、避難生活を送る者においては増加が認められた。そして、腹部肥満の新規発症に食べる速さや運動習慣が関連していた。今後は、震災直後から変化した生活習慣と肥満との関連についても検証する。

## 発表論文

なし

## 重 5-2

**Radiation-induced injury of neural progenitors and mesenchymal stem cells in brain**

## Research Organization

Representative Joint Researcher: Weidong Ji (Professor, Department of Child Psychiatry, Shanghai Changning Mental Health Center, China)

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

## Contents, Results and Prospects of Study

Stem/progenitor cells are known to be very sensitive to radiation exposure. We hypothesize that a low dose of radiation may induce significant injury of stem/progenitor cells in brain, which finally contributes to mental disorders years after radiation exposure. Therefore, we have tried to investigate the sensitivity and reversibility of radiation-induced injuries of neural progenitors and mesenchymal stem cells in brain tissue.

Adult (12-week-old) mice were exposed to X ray with 0, 20, 200, and 2000 mGy, respectively. Brain tissue was excised for experiment at 6 and 72 hrs after exposures. Immunohistological staining showed an obvious increase of cells with 53BP1 foci in whole brain tissue at 6 and 72 hrs after exposure to 2000 mGy. Furthermore, an increased number of nestin-positive neural progenitors were detected to showing the 53BP1 foci formation at 6 hrs, but not 72 hrs after exposure to 200 mGy. By culturing the brain tissues as “explant” on dishes, mesenchymal-like stem cells could be grown out from the “explant” from all groups, and further expanded by cell passaging for 2 weeks. We did not observe obviously morphological changes in these mesenchymal-like stem cells among groups. Further experiments will be needed to evaluate the quality of neural progenitors and mesenchymal stem cells.

## Presented Papers

None

## 重 5-3

**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

(広島大学大学院統合生命科学研究科：教授)

共同研究者：小林 勇喜

(広島大学大学院統合生命科学研究科：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

[内容] 福島原発事故後、住民には肥満や情動における二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・うつ不安に関与する創薬標的であり、神経細胞の細胞膜ではなく、細胞から突出する細胞小器官 1 次繊毛膜に局在する特異な分子である。本研究では、繊毛局在型 MCHR1 の特性を理解するため、そのシグナル系と生理的意義について多彩な培養系と動物個体の両面から解析する。その結果、これまでの中枢性ペプチド受容体研究では得られなかった発現機構を提唱でき、摂食・情動障害に対し、新規の発症機構を提供できる可能性が生まれる。[成果]① MCH-MCHR1 系による繊毛縮退現象：MCHR1 が 1 次繊毛に内在性に発現するスライス培養系 3 種類（海馬、線条体、前頭前皮質）を確立した。更に iPSC 由来神経細胞を用いることにより、ヒト神経細胞における 1 次繊毛の特徴づけを初めて行った。そして、これらの 4 つの系すべてにおいて、MCHR1 を介した繊毛長縮退が生じることを明らかにした。② 環境要因と 1 次繊毛動態：神経細胞 1 次繊毛の様子が外部環境により変動することを示す報告は数少ない。MCHR1 は中枢性摂食に深く関与することから、マウスに絶食負荷をかけ、神経細胞における MCHR1 陽性繊毛の形態について観察を行った。その結果、海馬においては領域選択的に 1 次繊毛が縮退することを見出した。qPCR (MCH, MCHR1) 及び①の海馬スライス培養を用いた実験から、絶食による領域選択的な繊毛縮退は MCH-MCHR1 を介すると考えられる。[今後の展望] 動物に対して繰り返し拘束ストレスをかけ、更にその回復過程を追うことで各脳領域における神経細胞 MCHR1 陽性繊毛の動態変動を検出する。本実験とスライス培養を組み合わせることにより、繊毛局在型 MCHR1 を中心とした生

理的意義を評価する。

#### 発表論文

Miki D, Kobayashi Y, Okada T, Miyamoto T, Takei N, Sekino Y, Koganezawa N, Shirao T, Saito Y. (2019) Characterization of functional primary cilia in human induced pluripotent stem cell-derived neurons. *Neurochemical Research*. 44, 1736-1744.

Matsumoto M, Sawada M ... Saito Y (18名中11番目), Sawamoto K. (2019) Dynamic changes in ultrastructure of the primary cilium in migrating neuroblasts in the postnatal brain. *J Neuroscience*. 39, 9967-9988.

齋藤祐見子 濱本明恵 小林勇喜 (2019) 一次繊毛局在型 GPCR - 細胞センサーとしての分子基盤を探る 日本薬理学雑誌 154, 179-185.

#### 重 5-4

#### 時短化学誘導早期染色体凝縮法の開発

##### 研究組織

共同研究代表者：柳館 快利

(弘前大学大学院保健学研究科：大学院生)

共同研究者：Goh Valerie Swee Ting

(弘前大学大学院保健学研究科：大学院生)

中山 亮

(弘前大学大学院保健学研究科：大学院生)

三浦 富智

(弘前大学大学院保健学研究科：准教授)

吉田 光明

(弘前大学被ばく医療総合研究所：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

本研究は、化学誘導早期染色体凝縮（PCC）法に必要な時間を短縮し、推定線量を被ばく後 72 時間以内に報告することを可能にすることを目的とした。インフォームドコンセントの得られた 3 名の健常人から末梢血を採取し、末梢血単核球（PBMN）を単離し、フィットヘマグルチニン刺激下で 24～48 時間培養した。カリクリン A を培養完了 30 分前に添加し、細胞回収後、染色体標本を作製した。ギムザ染色後に核細胞手記に由来する PCC 指数を解析した。なお、一部の実験では、0～30Gy の X 線を照射し、高線量被ばくの影響を検討した。本研究では、細胞培養時間に加え、顕微鏡観察に至るまでの各種ステップでの時間短縮化を行い、従来の化学 PCC アッセイと比較して、所要時間として 11 時間短縮することが可能となり、高線量の放射線被ばく患者発生事象においても、血液の搬送時間を考慮したとしても、推定線量は被ばく後 72 時間以内に推定線量を報告できる方法を開発した。

今後は、分裂指数や G2/M-PCC 細胞頻度の向上させる方法を検討し、さらなる効率化を目指す。

##### 発表論文

なし

## 重 5-5

## 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：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)

村井 詩子

(筑波大学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、その後の健康診査成績に基づく身体因子やその変化との関連を明らかにすることを目的とする。

今年度までに、震災及び原発事故後の避難生活が若年者の健康に与える影響について、対象者を震災発生時の居住地により、一部避難地域市町村と全避難地域市町村に分類して検討を行った。第77回日本公衆衛生学会総会にて、一部避難区域居住者と比較して、全避難区域居住者では、震災発生後のBMIの経時的变化が有意に大きく、BMIが増加しており、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あることを報告している。

今後は、対象者を避難地域と非避難地域に分類した解析

の実施可能性を検討し、震災前後の健康診査成績に基づく身体因子やその変化との関連を縦断的に分析する。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 5-6

## 自己血液由来の血清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

(東北大学大学院医学系研究科放射線生物学分野：助教)

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

被ばく医療における線量評価は、放射線被ばくの程度を予測し、治療や障害予防に役立てる上で極めて重要である。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 で刺激した T-リンパ球の培養後の分裂指数 (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ず線量評価が困難となる場合がある。高精度かつ正確な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を用いた末梢血リンパ球培養における細胞分裂への影響を検証することを目的とした。

インフォームドコンセントが得られた 20 代の健常人ボランティア 7 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 (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。さらに、培養開始 0、24、48 時間後に培養細胞を回収し、セルアナライザーを用いて細胞周期の解析を行った。

Sham 照射においては、FBS、AS、AP 群ともにいずれのドナーにおいても高い MI (中央値：FBS 群 38.3%；AS 群 41.8%；AP 群 36.5%) 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 は sham 照射に比べて低下した (中央値：16.7%)。AS、AP 群においても MI は sham 照射に比べ低下したが (中央値：AS 群 22.9%、AP 群 22.5%)、3 Gy の

X 線を照射した FBS 群よりも高い MI を得られる傾向にあることが明らかとなった (AS 群  $p = 0.07$ ；AP 群  $p = 0.11$ 、FBS 群との比較)。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。また、セルアナライザーを用いて細胞周期の解析を行ったところ、放射線照射の有無に関わらず、特に培養開始 48 時間後の AS 群において、 $G_2/M$  期 (染色体として観察可能な細胞周期) にある細胞の割合が 5.0-14.1% 増加していることが明らかとなった。

自己の血清および血漿を用いた培養により、MI・細胞周期の両側面から、従来の培養法と比べて分裂中期像を得やすくなる可能性が示唆された。今後、染色体解析をすすめ、自己血清・自己血漿で培養を行ったことによって Dic 頻度へ影響を及ぼさないかどうかの検証を行っていきたいと考えている。

## 発表論文

なし

## 重 5-7

## 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)

共同研究者：佐藤 圭司  
 (玉井化成株式会社：代表取締役)

田中 聖真  
 (株式会社ジェイ・エム・エス：研究首席)

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及び搬送容器に設置する線量計の調査を行った。
- ・搬送容器開発  
 調査に基づき、候補となる放射線低減素材を用いた搬送容器の開発を行った。また線量計設置位置についての検討も行い、輸送時の破損等がない事を確認した。
- ・シミュレーション  
 開発した放射線低減搬送容器を用いて被曝線量予測を実施した。
- ・搬送実験  
 開発した放射線低減搬送容器を用いて航空機搬送実験を行い、放射線低減効果を調査した。

## 《今後の展望》

開発した放射線低減搬送容器を用いて、複数航空機路線において搬送実験を行い、宇宙放射線低減効果について検証を行う予定である。

## 重 5-8

## 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  
 (広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：田中 茂  
 (広島大学大学院医系科学研究科：講師)

秀 和泉  
 (広島大学大学院医系科学研究科：講師)

原田 佳奈  
 (広島大学大学院医系科学研究科：助教)

白柳 紘子  
 (広島大学大学院医系科学研究科：大学院)

猪川 文朗  
 (広島大学大学院医系科学研究科：大学院)

益田 俊  
 (広島大学大学院医系科学研究科：大学院)

卜部 智晶  
 (広島大学大学院医系科学研究科：大学院)

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 型の原因タンパクである変異  $\gamma$ PKC にタンパク質の欠損に起因するものがあることを解明し、この変異  $\gamma$ PKC は、内在性の PKC の活性を低下させることにより神経細胞死を惹起している可能性を報告した。シグマ受容体作用薬である SKF-10047 が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。さらに、SKF-10047 の作用発揮に SNARE タンパク質の syntaxin 3 が関与していることも明らかにした。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

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

Shirafuji, T., Shimazaki, H., Miyagi, T., Ueyama, T., Adachi, N., Tanaka, S., Hide, I. Saito, N. and Sakai, N. Spinocerebellar ataxia type 14 caused by a nonsense mutation in the PRKCG gene. *Mol. Cell Neurosci.* 98 (2019) 46-53

Obayashi H., Nagano Y., Takahashi T., Seki T., Tanaka S., Sakai N., Matsumoto M., and Maruyama H. Histone deacetylase 10 knockout activates chaperone-mediated autophagy and accelerates the decomposition of its substrate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 523 (2020) 246-252

### 重 5-9

#### 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、東日本大震災の被災遺族の身体健康の状態を明らかにすることである。具体的には、「死別を体験した被災者は、そうでない被災者に比べて、高血圧、糖尿病、高脂血症などの身体疾患の発症リスクが高まるかいないか」を検討した。

対象者は、2011年（ベースライン）に実施された「こころの健康度・生活習慣に関する調査」に回答した成人（73431人）である。ベースラインの基本属性を死別体験を有する群（14090人）と死別体験のない群（56669人）に分けて比較した（表1参照）。死別体験を有する群は、年齢が高く、精神健康度が低く、女性が多く、運動習慣が多いという結果であった。次に、2012年以降のフォローアップ調査のデータを結合し（35492人）、2012年時点（1年後）の高血圧、糖尿病、高脂血症の発症オッズをロジスティック回帰で推定した（表2）。被災遺族は、そうでないものと比べて前述3疾患の発症オッズが変化することはなかった。今後は、2016年までの5年間のデータを用いて、高血圧、糖尿病、高脂血症などの長期的な発症リスクを検討する予定である。

##### 発表論文

なし

	平均	標準偏差			
	死別あり		死別なし		p
年齢	57.9	18.0	55.4	18.9	<0.001
K6	7.8	6.1	5.9	5.6	<0.001
PCL	38.0	16.1	31.4	14.2	<0.001
	人数	%	欠損数	%	
	死別あり		死別なし		
性別（男性）	5920	42.0	25276	44.6	<0.001
運動					
毎日	2198	16.1	7936	14.3	<0.001
2-4回/週	3062	22.4	10790	19.5	
1回/週	1848	13.5	7766	14.0	
なし	6574	48.1	28870	52.2	
喫煙					
なし	7837	57.7	31367	56.7	0.125
やめた	2962	21.8	12394	22.4	
吸っている	2788	20.5	11529	20.9	
飲酒					
飲まない	7076	51.6	28982	52.0	0.57
やめた	523	3.8	2041	3.7	
飲む	6105	44.6	24713	44.3	
最終学歴					
小中学校	3128	23.2	14486	26.6	<0.001
高校	7308	54.2	26188	48.1	
専門・短大	2126	15.8	9039	16.6	
大学（院）	917	6.8	4719	8.7	

表2. ロジスティック回帰モデルを用いた震災1年後（2012年）の遺族の高血圧、糖尿病、高脂血症の発症オッズ

		オッズ比	95%信頼区間		P
			下限	上限	
高血圧	単変量	0.98	0.89	1.07	0.67
	多変量*	1.02	0.93	1.13	0.66
糖尿病	単変量	0.90	0.82	0.99	0.04
	多変量*	0.93	0.84	1.03	0.19
高脂血症	単変量	0.95	0.87	1.04	0.25
	多変量*	0.98	0.89	1.08	0.74

\*年齢、性別、K6総得点、運動、喫煙、飲酒、最終学歴を調整済である

## 重5-10

### 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 公衆衛生学分野：大学院生）

共同研究者：荻野 景規

（岡山大学大学院医歯薬総合研究科 公衆衛生学分野：名誉教授）

神田 秀幸

（岡山大学大学院医歯薬総合研究科 公衆衛生学分野：教授）

江口 依里

（福島県立医科大学 疫学講座：講師）

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】東日本大震災後の心理的因子や避難と循環器疾患との関連について縦断的に検討した。対象者は、2012年に福島県内の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、30歳から89歳の日本人男性21,433人と日本人女性27,292人とし、2017年まで追跡した。対象者を心理的因子（精神的苦痛とトラウマ反応）と避難の両方無し、心理的因子のみ、避難のみ、両方ありの4群に分け、循環器疾患のハザード比と95%信頼区間はコックスの比例ハザードモデルを用いて算出した。

表1. 男女別、心理的因子と避難の組み合わせとその後の循環器疾患との関連

	両方無し		心理的因子のみ		避難のみ		両方あり	
	両方無し	心理的因子のみ	避難のみ	両方あり	両方無し	心理的因子のみ	避難のみ	両方あり
男性	59,779	12,915	28,471	9,633	68,875	23,133	34,845	16,641
女性								
精神的苦痛								
脳卒中(N)	281	44	154	36	229	47	99	40
年齢調整ハザード比	1.00	1.58(1.15-2.17)	1.17(0.96-1.43)	1.67(1.18-2.36)	1.00	1.17(0.85-1.59)	0.84(0.66-1.06)	1.40(1.00-1.95)
多変量調整ハザード比*	1.00	1.49(1.08-2.05)	1.20(0.97-1.48)	1.63(1.13-2.36)	1.00	1.08(0.79-1.48)	0.82(0.63-1.05)	1.27(0.89-1.82)
心臓病(N)	808	106	502	105	705	179	446	134
年齢調整ハザード比	1.00	1.30(1.08-1.60)	1.32(1.18-1.47)	1.67(1.36-2.04)	1.00	1.43(1.21-1.68)	1.23(1.09-1.38)	1.52(1.27-1.83)
多変量調整ハザード比*	1.00	1.20(0.98-1.48)	1.30(1.15-1.47)	1.55(1.25-1.92)	1.00	1.37(1.16-1.62)	1.21(1.06-1.37)	1.44(1.18-1.75)
トラウマ反応								
脳卒中(N)	247	82	124	72	188	85	94	48
年齢調整ハザード比	1.00	1.80(1.40-2.31)	1.14(0.92-1.42)	1.92(1.47-2.49)	1.00	1.48(1.14-1.90)	1.02(0.80-1.31)	1.15(0.84-1.58)
多変量調整ハザード比*	1.00	1.76(1.36-2.27)	1.17(0.93-1.48)	1.94(1.45-2.58)	1.00	1.34(1.04-1.74)	1.00(0.77-1.30)	1.02(0.73-1.43)
心臓病(N)	748	175	432	199	626	276	376	210
年齢調整ハザード比	1.00	1.30(1.11-1.54)	1.29(1.14-1.45)	1.81(1.55-2.11)	1.00	1.47(1.28-1.70)	1.22(1.08-1.39)	1.56(1.34-1.83)
多変量調整ハザード比*	1.00	1.23(1.04-1.45)	1.28(1.13-1.46)	1.70(1.43-2.01)	1.00	1.40(1.21-1.61)	1.20(1.04-1.37)	1.44(1.22-1.71)

\*年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、睡眠の質、失業にて調整

【結果】男性では精神的苦痛と避難の両方ある群で、両方なし群に比較し脳卒中と心臓病の多変量調整ハザード比がともに約1.6倍上昇し、トラウマ反応と避難の両方ある群では脳卒中が約1.9倍、心臓病が約1.7倍上昇した。同

様に、女性では精神的苦痛と避難、トラウマ反応と避難が両方ある群で心臓病のリスクがそれぞれ約1.4倍上昇した。

【結論】 心理的因子に避難が加わると、男性では脳卒中と心臓病のリスクが上昇し、女性では心臓病のリスクが上昇した。

#### 発表論文

なし

#### 重 5-11

### *Needs for psychological support of patients with breast cancer*

#### Research Organization

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

Joint Researchers: Kristina Kokoshenko (Master student of the Department of public health and public health services, Gomel State Medical University, Belarus), Anastasiya Sachkouskaya (M.D., PhD student of the department of public health and public health services, Gomel State Medical University, Belarus), Jumpei Takahashi (Vice Director, Nagasaki University's Representative Office in Belarus, Nagasaki University, Japan)

Representative Resident Researcher: Maika Nakao (Assistant Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

#### Contents, Results and Prospects of Study

During the reporting period 380 women with breast cancer were questioned in Gomel (region affected by the radiation after the Chernobyl Disaster) health organizations, which provide medical care at inpatient and outpatient settings. During the research needs for psychological help of the patients with breast cancer at the stages of treatment and rehabilitation were studied. According to results, the highest anxiety rates were noted among women who had from 6 months to 1-year period from the surgery to the moment of the survey. The level of anxiety varies depending on the amount of surgical intervention performed: with mastectomy, anxiety exceeds normal values. After rehabilitation, women with breast cancer still having a high level of anxiety. The obtained results demonstrate the importance of psychological rehabilitation after treatment and psychological testing after surgical treatment and may be useful for development a comprehensive program of psychological rehabilitation for women with breast cancer at all stages of treatment.

## Presented Papers

1. T.Sharshakova, K.Kokoshenko, A.Sachkouskaya, N.Hayashida, M.Nakao, J.Takahashi: Needs for psychological support to women with breast cancer. *Abstracts. The 4th International Symposium of the network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science*, P. 62 (2020)

## 重 5-12

## 福島の避難区域住民におけるトラウマ反応及び精神的不調と循環器疾患との関連

## 研究組織

共同研究代表者：手塚 一秀

(大阪がん循環器病予防センター循環器病予防部門：医員)

共同研究者：久保田 康彦

(大阪がん循環器病予防センター循環器病予防部門：医長)

清水 悠路

(大阪がん循環器病予防センター循環器病予防部門：部長)

岡田 武夫

(大阪がん循環器病予防センター循環器病予防部門：部長)

木山 昌彦

(大阪がん循環器病予防センター循環器病予防部門：副所長)

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

本研究では、県民健康管理調査「こころの健康度・生活習慣に関する調査」のデータを用いて、精神的不調と循環器疾患既往との組み合わせがトラウマ反応に関連しているかを検証した。

対象者は平成23年度に避難区域等に指定された市町村に居住し、上記調査に参加した40-74歳の男女38,392名とした。トラウマ反応はPTSD Checklist—Stressor-Specific Version日本語版を、精神的不調はKessler 6 scale日本語版を用いて評価し、循環器疾患既往は脳卒中及び虚血性心疾患の既往歴情報を用いて評価した。ロジスティック回帰分析を用いて、精神的不調と循環器疾患既往との組み合わせとトラウマ反応との関連を横断的に解析した。また同組み合わせによるトラウマ反応に対する相乗効果についても検討した。

その結果、精神的不調と循環器疾患既往はいずれもトラウマ反応と関連し、精神的不調と循環器疾患既往の組み合わせはトラウマ反応との関連を相乗的に高める可能性が示された。またこの関連には喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣等を調整しても明らかな変化はみられなかった。そのため震災後の高トラウマ反応グループの検出には、精神的不調と循環器疾患既往とを組み合わせることで考慮することが重要と考えられた。今後は同関連に関与する因子について、さらに解析を進めていく予定である。

## 発表論文

現在、関連学術誌（国際誌）に投稿するための準備を進めている。

## 重 5-13

## 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。特に子どもはストレスに敏感であることや、友達と遊べないことで運動不足となること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。

本研究では、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群では、週齢に関わらず、EE飼育開始後1週目より、SE群に比べて有意な体重の増加が抑制され、その抑制効果はEE飼育期間が長いほど高かった。白色及び褐色脂肪組織の重量についても、SE群に比べ、EE群において増加が抑制されており、病理組織解析により、EE群では、白色及び褐色脂肪細胞内の油滴サイズが縮小することで、両脂肪組織の重量の増加が抑制されていることが示唆された。また、EEは血中の総コレステロール、中性脂肪、レプチン、インスリン及びアディポネクチンの量を有意に減少させることが分かった。加えて、X線照射後初期の小腸と大腸の病理組織学解析により、SE群に比べて、EE群ではアポトーシス小体が高頻度に観察され、その部位は組織幹細胞が存在する部位と一致していることが分かった。

## 発表論文

なし

## 重 5-14

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

(東北大学大学院歯学研究科国際歯科保健学分野: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、神経症的傾向が高い群においてやせのオッズ比が高いことなどが示されている。一方、神経症傾向や社会的内向性などが 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 コレステロールなどのサイトカインが高いことが示されており、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。そこで、体格と PTSD の回復との関連を検討した。

解析対象者は、平成 23 年度こころの健康度・生活習慣に関する調査にて PTSD 傾向を有する者 (PCL-S<sup>1</sup> ≥ 44) の内、平成 23 年度の健診受診者、男性：1,614 人、女性：2,742 人である。対象者を BMI でやせ、普通体重、過体重、肥満に区分し、平成 24 年度および平成 25 年度における PTSD 傾向の回復の割合をポアソン回帰分析より検討した。

結果、PTSD 傾向の回復は平成 24 年度においてやせで高く、肥満で低かった (Table)。肥満は PTSD 傾向の回復の短～中期的な Predictor として有用な可能性が示唆された。

Table. PRs<sup>1</sup> and 95% CIs<sup>2</sup> of recovery from PTSD<sup>3</sup> symptoms according to BMI<sup>4</sup> in 2012.

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )				P for trend <sup>5</sup>
	<18.5	18.5 - <25.0	25.0 - <30.0	≥30.0	
Year 2013					
No. of participants	174	2,147	1,063	193	
No. of events (PCL-S <sup>1</sup> scores <44)	103	1,083	522	83	
Multivariate-adjusted PRs <sup>1</sup> (95% CIs)	1.08 (0.88-1.33)	reference	1.00 (0.90-1.11)	0.85 (0.68-1.06)	0.367
Year 2014					
No. of participants	153	1,910	910	166	
No. of events (PCL-S <sup>1</sup> scores <44)	93	1,078	495	83	
Multivariate-adjusted PRs (95% CIs)	1.02 (0.82-1.26)	reference	0.99 (0.89-1.10)	0.87 (0.69-1.09)	0.524

<sup>1</sup> PR, prevalence ratio; CI, confidence interval; PTSD, Post-traumatic Stress Disorder; BMI, body mass index; PCL-S, Post-traumatic Stress Disorder Checklist-specific.

<sup>2</sup> Multivariate-adjusted PRs were adjusted for sex, age (<30 years, 30-39 years, 40-49 years, 50-59 years, 60-69 years, or ≥70 years), PCL-S scores in 2012 (continuous), smoking (never smoked, quit, or current smoker), drinking (don't drink or only rarely, quit, or drink at least once a month), exercise habit (almost every day, 2-4 times/week, once/week, or almost never), sleep habit (satisfied, slightly dissatisfied, quite dissatisfied, or very dissatisfied) or haven't slept at all, education level (elementary school/junior high school, high school, vocational college/junior college, or university\*graduate school), activities of daily living (independent or dependent), history of cancer or cardiovascular disease (yes or no), house damage (no damage, partial damage or partial collapse, or partial but extensive collapse or total collapse), lose someone close in disaster (yes or no), experience about tsunami (yes or no).

<sup>5</sup> P for trend was calculated by continuous variable.

## 発表論文

Nagai M, et al. Does Body Mass Index Predict Recovery from Post-traumatic Stress Disorder Symptoms?—Fukushima Health Management Survey. Psychosom Med; 投稿中.

## 重 5-15

Cross-cultural study of information  
needs and organizational approaches  
on diabetes issues of population in  
Gomel and Fukushima

## Research Organization

Representative Joint Researcher: Anastasiya Sachkouskaya (M.D., PhD student of the department of public health and public health services, Gomel State Medical University, Belarus)

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

Representative Resident Researcher: Atsushi Kumagai (Associate Professor, Fukushima Global Medical Science Center, Fukushima Medical University)

## Contents, Results and Prospects of Study

During the reporting period, a questionnaire was developed for assessment public awareness of risk factors and preventive measures for Diabetes Mellitus among the population experienced huge lifestyle changing due to evacuation by nuclear disaster. The questionnaire has been tested the pilot-survey among the residents of Gomel region (region affected by the radiation after the Chernobyl Disaster). The results of pretesting have shown some inaccuracies in the questionnaire. Therefore, obtained results will be used in the future in order to revise and adapt the questions, and to introduce the necessary changes.

## Presented Papers

1. A.Sachkouskaya, T.Sharshakova, A.Kumagai: Study of the Population Awareness of Diabetes and its Prevention. Abstracts. The 4th International Symposium of the network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, P. 64 (2020).

## 重 5-16

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

(福島県立医科大学医学部疫学講座：講師)

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】我々は、昨年度、大規模災害後に笑いが多い群では生活習慣病及び循環器疾患を有する割合が低いことを横断的に明らかにした。今回は、同様の関連を縦断的に検討することを目的とした。【方法】対象は東日本大震災時に福島第一原子力発電所の避難指示区域に居住しており、こころの健康度・生活習慣に関する調査に回答した30～89歳の日本人男女のうち2012年度に笑いの頻度及び、生活習慣病いずれかの既往の情報が得られた55,061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ほ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1～5回程度」以下をあまり笑わない群に分けた。COX 比例ハザードモデルを用いてあまり笑わない群に対する笑う群の高血圧、糖尿病、脂質異常、脳卒中、心臓病の新規発症（脳卒中、心臓病については死亡を含む）との関連について、性・年齢及び多変量ハザード比を算出した。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、睡眠の質とした。【結果】平均追跡期間3.15年の間、高血圧、糖尿病、脂質異常の新規発症はそれぞれ、565、361、1,008人であった。また、脳卒中、及び心臓病の新規発症又は死亡はそれぞれ869、870人であった。あまり笑わない群に対して笑う群では脂質異常の新規発症、心臓病の発症及び死亡の年齢調整、多変量調整ハザード比がいずれも低く、多変量ハザード比はそれぞれ0.88 (0.81 - 0.96)、0.82 (0.66 - 1.00)であった。糖尿病については、男性の年齢調整ハザード比のみ関連が認められ、0.84 (0.71 - 0.99)であった。【結論】東日本大震災後に笑いが多い群では、脂質異常の発症、心臓病の発症及び死亡リスクが低かった。笑いの機会を増やすことで生活習慣病予防につながる可能性が考えられ、今

後追跡期間の延長等詳細に検討する。

笑いと生活習慣病との関連

	全体	男性	女性
人数	55,061	24,352	30,709
脳卒中	869	440	429
年齢調整ハザード比	0.92 (0.79-1.07)	1.00 (0.80-1.24)	0.85 (0.69-1.06)
多変量調整ハザード比	1.05 (0.85-1.30)	1.09 (0.82-1.46)	1.00 (0.73-1.37)
心臓病	870	415	455
年齢調整ハザード比	0.72 (0.61-0.85)	0.81 (0.64-1.03)	0.66 (0.52-0.82)
多変量調整ハザード比	0.82 (0.66-1.00)	0.83 (0.62-1.10)	0.80 (0.59-1.08)
高血圧	565	262	303
年齢調整ハザード比	0.96 (0.88-1.06)	1.02 (0.89-1.17)	0.93 (0.82-1.06)
多変量調整ハザード比	1.00 (0.90-1.12)	1.05 (0.90-1.23)	0.96 (0.82-1.13)
糖尿病	361	166	195
年齢調整ハザード比	0.90 (0.80-1.01)	0.84 (0.71-0.99)	0.97 (0.82-1.14)
多変量調整ハザード比	0.92 (0.80-1.06)	0.86 (0.71-1.04)	1.01 (0.82-1.23)
脂質異常	1,008	426	582
年齢調整ハザード比	0.86 (0.81-0.93)	0.89 (0.80-0.99)	0.86 (0.78-0.94)
多変量調整ハザード比	0.88 (0.81-0.96)	0.90 (0.80-1.02)	0.88 (0.79-0.99)
精神的苦痛	395	143	252
年齢調整ハザード比	0.54 (0.48-0.60)	0.50 (0.42-0.60)	0.56 (0.49-0.65)
多変量調整ハザード比	0.59 (0.52-0.67)	0.54 (0.44-0.66)	0.62 (0.53-0.74)
がん	337	184	153
年齢調整ハザード比	0.96 (0.85-1.08)	0.92 (0.78-1.08)	0.98 (0.82-1.18)
多変量調整ハザード比	1.00 (0.87-1.13)	0.97 (0.81-1.17)	1.02 (0.82-1.27)

多変量調整：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

## 発表論文

なし

## 重 5-17

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

(岡山大学病院歯周科：研修登録医)

共同研究者：神田 秀幸

(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)

江口 依里

(福島県立医科大学医学部：講師)

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、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、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を報告した。本年度は、性別や65歳以上と未満で層別し、同様の関連を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。性・年齢で層別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、糖尿病は65歳未満のみ有意に高く、1.81（1.21-2.72）、脂質異常症は年齢・性別問わず有意に高かった。高血圧症では有意な差が認められなかった。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

臓病は女性と65歳以上で有意に高く、1.66（1.05-2.63）、1.99（1.33-2.99）であった。脳卒中では65歳以上のみ有意に高く、2.90（1.39-5.64）であった。震災後に口腔内環境が悪化したものでは、2年以内に65歳未満では糖尿病、65歳以上と女性では心臓病を発症している割合が有意に高く、脂質異常症は年齢的・性別に関わらず有意に高いことが明らかになった。今後は、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. 性・年齢で層別した口腔内環境の悪化と生活習慣病、循環器疾患との関連

	性別		年齢	
	女	男	65歳未満	65歳以上
高血圧症/人	93	72	65	100
年齢調整オッズ比	1.16(0.89-1.51)	1.31(0.96-1.79)	1.21(0.91-1.62)	1.25(0.95-1.65)
多変量調整オッズ比*	1.10(0.81-1.48)	1.35(0.97-1.87)	1.25(0.92-1.69)	1.17(0.85-1.60)
糖尿病/人	30	31	32	29
年齢調整オッズ比	1.51(1.03-2.21)	1.43(0.96-2.12)	1.83(1.25-2.67)	1.15(0.77-1.71)
多変量調整オッズ比*	1.42(0.90-2.25)	1.33(0.87-2.03)	1.81(1.21-2.72)	0.96(0.60-1.54)
脂質異常症/人	68	43	66	45
年齢調整オッズ比	1.64(1.25-2.15)	1.74(1.24-2.45)	1.77(1.21-2.57)	1.92(1.16-3.17)
多変量調整オッズ比*	1.77(1.32-2.38)	1.73(1.22-2.46)	1.81(1.35-2.41)	1.51(1.04-2.17)
脳卒中/人	7	5	1	11
年齢調整オッズ比	2.60(1.21-5.62)	1.51(0.61-3.72)	0.60(0.08-4.36)	2.79(1.50-5.20)
多変量調整オッズ比*	2.80(1.19-6.56)	1.24(0.45-3.42)	0.56(0.08-4.10)	2.90(1.39-5.64)
心臓病/人	31	22	11	42
年齢調整オッズ比	1.84(1.25-2.71)	1.60(1.00-2.53)	1.29(0.70-2.38)	2.20(1.55-3.12)
多変量調整オッズ比*	1.66(1.05-2.63)	1.39(0.84-2.29)	1.03(0.52-2.03)	1.99(1.33-2.99)

\*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 5-18

## 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：谷川 武

(順天堂大学 医学部公衆衛生学教室：教授)

共同研究者：野田 愛

(順天堂大学 医学部公衆衛生学教室：准教授)

鈴木 洋平

(順天堂大学 医学部公衆衛生学教室：非常勤助教)

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

自然災害の影響による児童の睡眠状態と不安症状/PTSDの関連を検討した研究が内外で複数報告されている点を踏まえ、共同研究代表者らが実施している入手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て行われた質問票による調査結果、及び福島県内の小学生児童、約3万3千人を対象とした質問票による調査結果をもとにして、小児の睡眠時間と不安・多動症状の関連について、地域間比較検討を行ってきた。(その結果に関しては、昨年度の報告書で詳述している。)

本年は、関連研究として、松山市内の約2万4千人の小中学生を対象として、肥満と不安・多動症状の関連について、検討を行った。統計解析には、解析ソフトSASを使用し、多動なし・不安なしの群を基準として、多動あり・不安なしの群、多動なし・不安ありの群、多動あり・不安ありの群の各群を設定し、性別毎にポアソン回帰モデルを用いて肥満の有病率比を算出した。また、過剰相対リスクを算出し、多動と不安の間の相加的な交互作用の有無について検討した。

解析の結果、松山市内の女性児童では、多動と不安の両方を併せ持っている児童の方が、両者とも持たない児童に比べて、肥満の有病率比が有意に増加していた。(有病率比1.74、95%信頼区間1.00 - 3.01) その一方で、男性児童では、多動及び不安の有無に関わらず、有病率比の有意な変化は認められなかった。また、過剰相対リスクは、男性児童では0.00、女性児童では0.18となり、多動と不安は各々

独立した経路により肥満と関連している可能性が示唆された。結論として、女性児童において、多動及び不安は肥満に影響を及ぼす可能性が示された。福島では震災後に肥満児童が増えたことが報告されていることから、今後福島でも同様の解析を行う必要がある。

今後の展望であるが、松山市内の児童と福島県内の児童を対象とした調査結果をもとにした地域間比較研究に関して、論文化を進めていく予定である。

## 発表論文

“The association between obesity and hyperactivity/anxiety among elementary school students in Japan”  
International Journal of Behavioral Medicine (2019年11月1日受理、印刷中)

## 重 5-19

## 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：野田 愛

(順天堂大学公衆衛生学教室：特任准教授)

共同研究者：谷川 武

(順天堂大学公衆衛生学教室：教授)

池田 里美

(順天堂大学公衆衛生学教室：非常勤助教)

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)

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・心臓病の既往を有する者は除外) 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

## 重 5-21

## 放射線災害被災者における健康影響のメタアナリシス

## 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：吉永 信治

(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、放射線災害被災者の放射線リスクを推定することを目的として、甲状腺の固形がん発症リスクのメタアナリシスを実施した。観察研究のメタアナリシスは、個々の研究によるバイアスが大きくなる可能性があるため、ここでは代表的な研究に絞り、低線量率曝露の疫学研究と高線量率の原爆被爆者の研究 (Furukawa et al. 2012) からのリスク推定値を比較することを目的とした。

低線量率の疫学研究として、チェルノブイリ事故関連研究 (Zablotska et al. 2011、Brenner et al. 2011、Ivanov et al. 2012、Zupunski et al. 2019、Hatch et al. 2019、Kesminiene et al. 2012、Prysyazhnyuk et al. 2018) を選定し、メタアナリシスにより統合推定値を求めた。この7つの研究のうち、5つは小児・胎児期の対象者の研究である一方で、残り2つの研究 (Kesminiene et al. 2012、Prysyazhnyuk et al. 2018) は成人期の職業被ばくであった。それ故、個々の研究の ERR/Gy を統合して全体の統合推定値を算出したのに加え、これらの種別ごとの統合推定値も算出した。

全体の ERR/Gy の統合推定値は 1.614 (95%CI: 1.403, 1.858) となり、小児期・胎児期の研究の統合推定値は 1.608 (95%CI: 1.373, 1.882)、また成人期の職業被ばく研究の統合推定値は、1.641 (95%CI: 1.206, 2.233) という結果となった。今回のメタアナリシスの結果からは被ばく時年齢による推定値の変化はあまり見られなかった。また個々の研究の到達年齢にはばらつきがあるが、全体としては30歳前後が中心であるため、小児期・胎児期の研究との比較として被ばく年齢が10歳、到達年齢が30歳の原爆被爆者の甲状腺発症の ERR を求めると 3.087 となり、成人期の職業被ばく研究との比較として被ばく年齢が30歳、到達年齢が50歳の ERR を求めると 0.453 となった。統合推定値の算出に使われた研究数が小さかったために不確かな部分も大きいですが、小児期・胎児期の研究では急性被ばくの原爆被爆者と比較して ERR は低い傾向が見られ、一方で成人期

の職業被ばく研究は原爆被爆者と比較して ERR は高い傾向が見られた。

今後は代表的な研究のみならず、さらなる文献検索を追加し、統合可能な研究を増やすことを計画している。

## 発表論文

## 重 5-22

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、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、アメリカのテキサス・メディカル・センター・ライブラリ等の資料を使用し、歴史的観点から ABCC/RERF の情報整理を行っている。本年度は、特に 1950 年代の原子力平和利用推進を背景に ABCC を含む日本の医学者・科学者コミュニティが放射線の影響研究と放射線の応用・利用をどのように扱い、またそれらに関してどのような活動を行っていたのかを調査した。その結果は、論文とポスターの形でまとめ発表した。

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

Iida, K. and A. Kubota. "Medical uses of radioisotopes in Hiroshima in the 1950s," The 4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science: How can we communicate possible health effects in radiological emergency?, Hiroshima Univ., Hiroshima, Feb. 12, 2020 (poster).

Iida, K. (2020) Peaceful atoms in Japan: Radioisotopes as shared technical and sociopolitical resources for the Atomic Bomb Casualty Commission and the Japanese scientific community in the 1950s. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological & Biomedical Sciences* 80, article 101240.

## 重 5-23

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い、福島県の健康調査データの比較対象として山形県の住民健診データを使用することを検討した。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 5-24

## 放射線ストレスの長期応答シグナル研究

## 研究組織

共同研究代表者：達家 雅明

(県立広島大学生命環境学部：教授)

共同研究者：土井 捺実

(県立広島大学生命システム科学研究科：大学院生)

國松 優喜

(県立広島大学生命システム科学研究科：大学院生)

藤裏 航平

(県立広島大学生命システム科学研究科：大学院生)

戸賀里 飛郎

(県立広島大学生命システム科学研究科：大学院生)

三奈木 健司

(県立広島大学生命システム科学研究科：大学院生)

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

本研究は、細胞内シグナル経路上に存在する分子スイッチである Rho ファミリー G タンパク質 (RhoGTPase) の調節因子 RhoGDI $\beta$  とその N 末側欠失変異型 ( $\Delta$ N-RhoGDI $\beta$ ) の発現を、電離放射線 ( $\gamma$  線) に全身照射された哺乳類動物の末梢血により調べる目的で、照射後のマウス (C57BL/6NCrj、オス、9 週齢) の尾静脈より採血した 10  $\mu$ l を用いて、RhoGDI $\beta$  関連タンパク質微量測定システムによりタンパク質発現を調べたところ、照射後 24 時間目のマウス (> 1Gy) において  $\Delta$ N-RhoGDI $\beta$  の発現を検出するという研究成果が得られた。

今後は、被曝マウスにおける  $\Delta$ N-RhoGDI $\beta$  の末梢血での検出が、 $\gamma$  線照射後どの程度の期間可能であるのか、また、どの程度の低線量被曝検出で検出可能であるのかを調べたい。

## 発表論文

## 重 6-1

## 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性の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。現在、肺ムーコル症動物モデルにおける肺血流 SPECT/CT の特徴の解析を進めており、本年度は肺血流 SPECT/CT の解析に最適化した動物モデルの開発を行った。

【方法】 動物種はマウス (ICR, 6-8 週齢, 雌) を用いた。Cyclophosphamide (200 mg/kg, i.p.) および Cortisone acetate (500mg/kg, s.c.) を Day-3, Day3, Day7 に投与することで免疫抑制状態とし、*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。接種菌量を  $1.8 \times 10^4$  cells/mouse の高濃度群と  $4.0 \times 10^2$  cells/mouse の 2 群に分け、感染後 day1, 2, 3 に、 $^{99m}$ Tc-macroaggregated albumin ( $^{99m}$ Tc-MAA) 50 MBq を尾静脈投与し、小動物用 SPECT/CT 装置 FX3400 (TriFoil 社) で SPECT 撮像 (20 sec/projection, 64 projection) および CT 撮像を行った。

【結果】 低濃度群は機器の故障により投与後 11 日目の撮像となった。高濃度の群では投与後 3 日目までに 5 匹中 2 匹が死亡し、一方で低濃度の群では投与後 11 日時点でも全て生存していた。肺の Tissue to Background Ratio (TBR) はコントロール群に比べ感染マウスはいずれも減

少しており、感染の成立が示唆された。

【今後の展望】今までの検討では動物の早期死亡により画像取得が困難である点や、肺全体に病変が形成されてしまうことで正常肺との比較が解析できないなどの問題点があった。今回の検討により低菌量で感染を成立させることができる可能性が得られ、画像取得の目処をたてることができ、また同一個体内で感染巣と正常部位の比較が可能になることが期待された。感染の成立を証明するためには病理学的な検討が必要であり、今後実施予定である。本モデルが確立した後は、侵襲性肺アスペルギルス症との鑑別に関する検討を進めていく。

#### 発表論文

Yoshida M, Tashiro M, Nishi K et al. Detection of invasive pulmonary aspergillosis in mice using lung perfusion single-photon emission computed tomography with [99mTc]MAA. *Med Mycol* 2020 Jan 14. pii: myz131. doi: 10.1093/mmy/myz131. [Epub ahead of print]

#### 重 6-2

### 放射線誘発性肝臓組織障害における K<sub>ATP</sub> 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

High doses of radiation are known to cause liver damage. ATP-sensitive K<sup>+</sup>(K<sub>ATP</sub>) channels link intracellular energy metabolism and excitability of cell membranes, and have been reported to have protective effects on cells in hypoxic, ischemic environments. We tried to evaluate the does-dependency and reversibility of radiation-induced liver injury in mouse by histological and immunohistochemical analyses on the changes of liver tissue structure and K<sub>ATP</sub> channel subunits. This study was designed to determine whether alterations in K<sub>ATP</sub> channel subunits are dependent on radiation-induced liver injury. In this study, normal mice C57BL / 6 were irradiated with Cs137 radioactivity using three levels of low, medium and high doses, and then samples were taken by the time designed for analysis. Histological and immunohistochemical changes were observed in each group of the experimental animals.

Compared with the control group, exposure to 0.2 Gy induced the atrophy of hepatocytes and the enlargement of sinusoid at 3 hr, but was recovered at 24 hr after irradiation. The exposure to 1.0 and 5.0 Gy indicated the degeneration of hepatocytes, the narrowed hepatocyte cord and the enlarged sinusoids at 3 hr, and worse at 24 hr after  $\gamma$ -rays irradiation.

Interestingly, immunohistochemical staining showed the enhanced expression of Kir6.1 in hepatocytes at 3 hr, but almost recovered at 24 hr after exposure to 0.2 Gy. The exposure to 1.0 and 5.0 Gy decreased the expression of Kir6.1 at 24 hr after irradiation. In contrast, the expresso of SUR2B clearly increased at 24 hr after 5.0 Gy irradiation. However, we did not find remarkable changes on the expression of Kir6.2, SUR1 and SUR2A in hepatocytes at 3 and 24 hr after irradiation exposure

to any of these dosages. Remarkable changes of SE-1 expression in sinusoidal epithelial cells was not observed after irradiation.

Based on the results obtained so far, we will further extend the sampling time after irradiation with high-dose radiation, and further clarify the relationship between the damage status of hepatocytes and sinusoidal cells and expressions of  $K_{ATP}$  channel molecules. We also hope to use  $K_{ATP}$  channel openers to elucidate the functions of these  $K_{ATP}$  channels.

#### 発表論文

1. Zhou M., Yoshikawa K., Akashi H., Miura M., Suzuki R., Li T.S., Abe H., Bando Y.: Localization of ATP-sensitive  $K^+$  channel subunits in rat liver. *World J Exp Med.* 9(2):14-31, 2019

### 重 6-3

#### 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。

令和元年度は前年度に引き続き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クス研究を行うための基盤整備を行うとともに、既存の低酸素イメージング剤をラジオセラノスティクスに応用する際に問題となる、低酸素環境下細胞への集積量を増加させるための新規低酸素イメージング剤の開発を試みた。

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

Zhao S, Yu W, Ukon N, Tan C, Nishijima KI, Shimizu Y, et al. "Elimination of tumor hypoxia by eribulin demonstrated by  $^{18}F$ -FMISO hypoxia imaging in human tumor xenograft models." *EJNMMI Res.* 9(1):51 (2019).

## 重 6-4

## 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

(量子科学技術研究開発機構高崎量子応用研究所: 上席研究員)

受入研究代表者：鷺山 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

加速器でのみ合成できる  $\alpha$  放射性核種の At-211 は、標的アイソトープ治療での利用のための研究、すなわち薬剤合成、治療などの研究が盛んに進められている。一方、取り扱える At-211 の化学量は極微量であり、実験研究の困難さのため、アスタチンの基礎的な化学的性質は、いまだによく理解されていない。アスタチンの基礎科学的な理解は、標的アイソトープ治療のための製造、分離精製、薬剤研究を支える重要な知見を与える。At-211 の製造、分離精製法は確立されつつあり、核反応  $28\text{MeV He-4} + \text{Bi-209} \rightarrow \text{At-211}$  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、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研究を行った。

本研究では、昨年度実施した予備実験での成果に基づいて昇華温度測定装置の改良を行い、より精密な測定実験を実施した。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 MBq 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、温度勾配を持った電気炉外のガラス管内に吸着させた。ガラス管に沿って温度と At-211 の放射能を同時測定し、昇華温度を決定した。

今後は、実験系を改良し、より精密な昇華温度の測定を目指す。

## 発表論文

該当なし

## 重 6-5

## 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保健学系: 准教授)

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)

水谷 明日香

(金沢大学医薬保健研究域保健学系: 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)

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、感染症における病原性細菌の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の開発を目指した。多種多様に存在する感染症の中でも、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、非病原性大腸菌 K-12 株の増殖活性化に伴い、天然アミノ酸 L-methionine の代謝が亢進して大腸菌内に集積することを *in vitro* 法で見出ししてきた。今年度は、非病原性大腸菌 K-12 株と病原性大腸菌 EC-14 株を移植した感染症モデルマウスを作成し、がんの放射性画像診断に既に利用されている L-[methyl- $^{11}\text{C}$ ]-methionine を感染症画像診断に適応し、その有用性の検討を行った。感染症モデルマウスの作成に関して、K-12 株は非病原性のため、K-12 株の感染症モデルマウスを安定して作成するのが難しく、想定よりも作成に時間を要した。マウスの大腿部に K-12 株を単純に移植するだけでは、細菌増殖がほとんど見られなかったため、エアパウチ法を利用することにした。大腿部のマウス皮下組織内にエアパウチを形成させた上で、その中に K-12 株を感染させたところ、K-12 株を単純に移植する方法よりも K-12 株が 5-10 倍程度増殖した。また、病原性大腸菌 EC-14 株の感染症モデルマウスに関しては、EC-14 株を単純に移植しても K-12 株と比較して細菌の増殖が確認できたが、エアパウチ法を利用することで、さらに 3-5 倍程度細菌増殖が見られた。現在、これらのモデルマウスにおいて、L-[methyl- $^{11}\text{C}$ ]-methionine と同じ特性を有する  $^3\text{H}$  標識体の L-[methyl- $^3\text{H}$ ]-methionine を用いた体内

分布を取得している。今後は、バイオセーフティレベル3までの感染症イメージング研究を推進できる長崎大学での研究環境を利用して、本研究で作成したEC-14株感染モデルマウスを用いた各細菌増殖期におけるL-[methyl-<sup>11</sup>C]-methionineの画像化を行い、感染症の病原性大腸菌の増殖活性時におけるL-methionineの有用性を確認する必要がある。

#### 発表論文

Kobayashi M, Nishi K, Mizutani A, Hokama T, Matsue M, Tsujikawa T, Nakanishi T, Nishii R, Tamai I, Kawai K. Imaging of hepatic drug transporters with [<sup>131</sup>I]6-β-iodomethyl-19-norcholesterol. Sci Rep. 2019 Dec 6;9(1):13413. doi: 10.1038/s41598-019-50049-8.

### 重6-6

#### 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 (<sup>211</sup>At) はアイソトープ治療に有用なRIである。<sup>211</sup>Atは通常、加速器で製造し、化学分離の後、化学実験や標識に利用される。しかしこの元素は安定同位体を持たないため、製造場所以外では研究を実施する環境や機会に限られる。その結果、Atには多数の酸化数や化学状態の存在が報告されているにも関わらず、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法の確立が急務である。本課題では高放射能<sup>211</sup>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、分離システムに有用と考えられるイオン液体を用いたアスタチンの抽出分離系について検討した。

福島県立医科大学のサイクロトロンを用いて<sup>209</sup>Bi (α, 2n) 反応で<sup>211</sup>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酸で溶解し、それを原液として様々な硝酸または塩酸濃度の溶液を調製した。イオン液体として1-ブチル-3-メチルイミダゾリウム ビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミドを使用し、抽出剤としてクラウンエーテル(15-crown-5、18-crown-6、21-crown-7、24-crown-8)をイオン溶液に溶解させて抽出実験をバッチ法で行った。酸溶液から抽出後に水酸化ナトリウム溶液を用いてイオン液体から逆抽出を行い、イオン液体に残った放射能を液体シンチレーション検出器でα線を測定し、Atの回収率を求めた。その結果、抽出剤として加えたクラウンエーテルの種類の違いによる<sup>211</sup>At抽出率の違いはほとんど見られなかった。一方、18-crown-6を添加した場合、硝酸、塩酸から90%程度の高い抽出率が得られた。しかし、抽出剤を添加していないイオン溶液単独の場合においても、80%ほどのAtが酸溶液から抽出されていることから、クラウンエーテルによる抽出効果は少なく、アスタチンは陽イオンの化学形では存在していないことが示唆

された。イオン液体からの逆抽出では  $^{211}\text{At}$  は 0.1M ~ 1M の NaOH 濃度範囲で 90% 以上の逆抽出率を得た。以上の結果からイオン液体抽出法は抽出効率が高いので At ジェネレーターシステムの一部としての利用が期待できる結果を得た。

今後は、ジェネレーターシステム全体のスキームを構築し、今回の At 回収法と組み合わせて、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

なし

#### 重 6-7

### 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

(弘前大学大学院保健学研究科：教授)

共同研究者：細川 翔太

(弘前大学大学院保健学研究科：助教)

根本 綾香

(福島県立医科大学先端臨床研究センター：技師)

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

- ① PET-MR 複合装置により  $^{13}\text{N-NH}_3$  検査による PET 画像の画質を評価するため、PET-MR 複合装置用のファントムを作成し、PET-CT 複合装置による画像と比較した。検討結果については論文化中である。
- ② 半導体式個人線量計により PET 検査を担当する放射線作業従事者（医師、サイクロトロンオペレータ、薬剤師、看護師、診療放射線技師）の時間単位の被ばく線量を継続測定し、業務内容による被ばく線量について解析した。この成果については、下記（発表論文）の雑誌に掲載された。

#### 発表論文

Yasuyuki Takahashi, Shota Hosokawa, Takakiyo Tsujiguchi, Satoru Monzen, Takao Kanzaki, Koji Shirakawa, Ayaka Nemoto, Hayato Ishimura, Noboru Oriuchi. Time-related study on external exposure dose of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose PET for workers' safety. Radiol Phys Technol. 2020; 13: 98-103. doi: 10.1007/s12194-019-00548-0.

## 重 6-8

## 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：松垣 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

昨年度に引き続いてシクロデキストリン (CD) を添加することによって放射性ヨウ素を効率的に除去する方法を検討した。昨年度は、活性炭を用いて放射性ヨウ素を吸着除去する際、溶液中に濃度が 0.05% になる様に CD を添加することによって、ヨウ素吸着量を 10% 程度上昇させることが出来ることを報告した。本年度は、洗浄用スポンジとしても使用される天然海綿に対する放射性ヨウ素の吸着量に対する CD 添加量の影響を評価した。

質量が 0.47 ~ 0.85g の海綿に  $\alpha$ -CD 濃度が 0 ~ 10% の水溶液を浸透させた後、放射能濃度が 1000Bq/ml の  $^{125}\text{I}$  溶液を 5 ml 滴下した。このとき、各海綿の質量は、31.9 ~ 60.8g であった。海綿をそれぞれ密閉容器内で 1 時間保管した後、 $\alpha$ -CD 水溶液及び  $^{125}\text{I}$  溶液を十分に絞り取ったところ、質量は 1.66 ~ 3.44g となった。その後、U8 容器に封入し、NaI シンチレーション検出器を用いて  $^{125}\text{I}$  放射能濃度 (Bq/g) を測定することによって海綿中に残存する  $^{125}\text{I}$  を評価した。

$\alpha$ -CD 濃度が 0% のとき、海綿における  $^{125}\text{I}$  放射能濃度は 183Bq/g であった。 $\alpha$ -CD 濃度が 1% では  $^{125}\text{I}$  放射能濃度が 335Bq/g と 1.8 倍に上昇したが、5% では 125Bq/g と、0% の 0.7 倍以下まで減少した。CD 濃度レベルは異なるが、活性炭と同様に海綿中の  $^{125}\text{I}$  残存量は CD 濃度が上昇するにつれて一旦上昇し、再び低下する傾向が見られた。海綿は、洗浄用スポンジとして使われることから、例えば、放射性ヨウ素による汚染を除去する際に、海綿に 1% 濃度の  $\alpha$ -CD 水溶液を浸透させることによって、海綿に付着したヨウ素が離脱することを防止し、より効果的に除染できることが期待できる。一方、海綿は、皮膚などの生体物質と同様にたんぱく質 (アミノ酸) が主成分である。予め皮膚

に  $\alpha$ -CD を含んだ水溶液を塗布しておくことによって、放射性ヨウ素の皮膚などへの沈着防止に効果があると考えられる。現在、CD 濃度に伴って海綿に吸着する放射性ヨウ素の吸着量が変化する理由の解明のほか、 $\alpha$ -CD をより多く添加した場合のヨウ素吸着量の評価、及び本研究成果の放射線防護への具体的な応用方法の検討に取り組んでいる。

## 発表論文

Radioactive iodine volatilization inhibition effect of cyclodextrin. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, (320):621-625 2019. Masahiro HIROTA, Shogo HIGAKI, Shigeki ITO, Yoshiyuki ISHIDA, Keiji TERAO.

## 重 6-9

葉酸受容体を標的としたアスタチン-211  
標識核医学治療薬剤の開発

## 研究組織

共同研究代表者：吉本 光喜

(国立がん研究センター先端医療開発センター：主任研究員)

共同研究者：桜井 皓平

(国立がん研究センター先端医療開発センター：主任研究員)

吉井 幸恵

(量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所：主幹研究員)

受入研究代表者：鷺山 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

近年、アルファ線核種を用いた核医学治療が注目されている。中でも、アスタチン-211 ( $^{211}\text{At}$ ) は医療用サイクロトロンを用いて製造することが可能であり、汎用性の点で優れている。 $^{211}\text{At}$  は、放射性ヨウ素と同様のハロゲンに属しているため、放射性ヨウ素と同様の方法により標識することが可能であり、低分子化合物への応用が比較的容易である。我々は、卵巣がんなどに高発現している葉酸受容体に着目し、核医学治療を目的とした  $^{211}\text{At}$  標識葉酸誘導体の開発を試みた。まず、葉酸を基本骨格としたヨウ素誘導体を合成し、さらに、放射性ヨウ素 ( $^{125}\text{I}$ ) や  $^{211}\text{At}$  で標識するためのスズ前駆体の合成を行った。 $^{125}\text{I}$  は市販のものを標識に利用し、 $^{211}\text{At}$  は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を用いて製造した。 $^{125}\text{I}$  や  $^{211}\text{At}$  標識化合物の合成は、一般的な放射性ハロゲン/スズ交換反応により行った。精製は高速液体クロマトグラフィーにより行い、高収率で  $^{125}\text{I}/^{211}\text{At}$  標識化合物を得ることができた。次に、 $^{125}\text{I}$  標識化合物を用いて、担癌マウスにおける体内動態を検討した。その結果、本化合物の腫瘍への集積は低く、大部分が早期に腸管へ排出されることが示された。従って、本化合物は脂溶性が高く、肝臓にトラップされ糞中に排泄されると考えられた。今後、この結果に基づき、本化合物の構造を見直し、腫瘍集積の高い化合物に構造変更していく予定である。

本研究では、将来  $\alpha$  核種標識の葉酸誘導体を設計・合成するための手法を確立することに成功した。また、本手法は  $\alpha$  核種標識体を用いた抗悪性腫瘍薬開発の基盤的手法になると考えられる。

## 発表論文

該当なし

## 重 6-10

脳内  $\alpha$ -シヌクレイン凝集体を標的とした分子プローブ及び凝集阻害剤の開発

## 研究組織

共同研究代表者：吉田 さくら

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：助教)

共同研究者：淵上 剛志

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：准教授)

中家 真理

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：博士後期課程1年)

森 亮輔

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：博士前期課程2年)

山本 明典

(長崎大学薬学部：6年生)

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

$\alpha$ -シヌクレイン ( $\alpha$ -Syn) は、異常蓄積することによりパーキンソン病やレビー小体型認知症などの様々な神経変性疾患の一因になると考えられる。したがって、 $\alpha$ -Syn 凝集体の早期検出法や  $\alpha$ -Syn 凝集体を標的とした新たな治療薬開発は、これらの神経変性疾患の治療成績向上に繋がるものと期待される。上記背景の下、本研究では当研究室保有の化合物ライブラリーを母体化合物として、脳内  $\alpha$ -Syn 凝集体を標的とした分子プローブの開発を行った。

当研究室では、アクリジン (AC) 誘導体、ベンゾフラン (BF) 誘導体およびフェニルベンゾフラン (PhBF) 誘導体がアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) 凝集体および異常型プリオンタンパク質 ( $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ ) 凝集体に対して結合親和性を有することを報告している。本研究では、AC 誘導体のうち、メトキシ体 (I-AC-9-OMe)、PhBF 誘導体のうち、ジメチルアミノ体 (5-I-PhBF-NMe<sub>2</sub>) をそれぞれ  $^{125}\text{I}$  標識し、リコンビナントヒト  $\alpha$ -Syn から作製した凝集体に対する結合飽和実験を行った。 $\alpha$ -Syn 凝集体に対して、I-AC-9-OMe は  $K_d = 114$  nM、5-I-PhBF-NMe<sub>2</sub> は  $K_d = 111$  nM となり、これらの化合物は  $\alpha$ -Syn 凝集体に対して結合親和性を有することが示唆された。また、BF 誘導体のうちアミノ体 (5-I-BF-NHMe) は、 $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  凝集体に対して高い結合性を示し、 $^{125}\text{I}$  標識することでマウス順化 BSE 感染マウス脳切片上のアミロイドのオートラジオグラフィーによる画像化に用いることができ、さらに  $\alpha$ -Syn 凝集体への応用が期待される。

今後は、ヒト神経芽細胞腫由来の SH-SY5Y 細胞内で  $\alpha$ -Syn を凝集させたモデルを用い、 $\alpha$ -Syn 凝集体への親和性を有する化合物の評価および、凝集阻害効果を有する化合物の探索などを行う予定である。

#### 発表論文

1. Fuchigami T., Kawasaki M., Koyama R., Nakaie M., Nakagaki T., Sano S., Atarashi R., Yoshida S., Haratake M., Ono M., Nishida N., Nakayama M., Development of Radioiodinated Benzofuran Derivatives for in Vivo Imaging of Prion Deposits in the Brain. ACS Infectious Diseases, 5(12), 2003-2013 (2019)

#### 重 6-11

*Evaluation of RAS, BRAFV600E, TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index in papillary thyroid carcinomas in the Kazakh population.*

#### Research Organization

Representative Joint Researcher: Espenbetova Maira (Professor, Department of Endocrinology, Medical University of Semey, Kazakhstan)

Joint Researcher: Krykpayeva Ainur (Assistant professor, Department of Endocrinology, Medical University of Semey, Kazakhstan)

Representative Resident Researcher: Masahiro Nakashima (Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Resident Researcher: Zhanna Mussazhanova (Assistant Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

#### Contents, Results and Prospects of Study

Surgically resected PTC from 250 patients [200 female and 50 male, mean age 46.5 (range 15 to 79)] were analyzed for BRAF<sup>V600E</sup> expression by IHC with antibody VE1 and furtherly confirmed by droplet digital PCR (ddPCR) in the cases showing negative by IHC. **Results:** This study demonstrated BRAF<sup>V600E</sup> in 138 (65%) from 223 cases, indicating a higher prevalence in PTC among Kazakh population as compared with the US. Also, TERT promoter mutation was found in 4.6%. Associations between BRAF<sup>V600E</sup> mutation and other molecular factors, such as TERT promoter mutation and Ki-67 LI, and clinicopathologic factors will be presented to furtherly discuss about the significance of these mutations in PTC.

#### Presented Papers

## F-1

**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

(広島大学大学院医系科学研究科：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

特になし

## F-2

***Electron microscopic study of eutopic endometria derived from women with adenomyosis***

## Research Organization

Representative Joint Researcher: Khaleque Khan  
(Associate Professor, Kyoto Prefectural University of Medicine)

Joint Researcher : Jo Kitawaki (Professor, Kyoto Prefectural University of Medicine)

Representative Researcher: Masahiro Nakashima  
(Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Resident Researcher: Katsuya Matsuda (Associate Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

## Contents, Results and Prospects of Study

The information on the association between adenomyosis and infertility is limited. Here we propose some biological evidences by immunohistochemical and electron microscopic study (EMS) that might be related to adverse reproductive outcome in women with adenomyosis.

We collected biopsy samples from the hysterectomy specimens of 10 each of control women (CIN3), women with focal and diffuse adenomyosis. Tissue infiltration of CD68-positive macrophages was significantly higher in the endometria derived from the ipsilateral side comparing to contralateral side of focal adenomyosis and from both anterior and posterior wall of diffuse 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. Our results indicated that microvilli damage on the surface of endometrial epithelial cells in response to tissue inflammation 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) Investigation of the possible occurrence of chronic endometritis by tissue infiltration of plasma cells (CD138) using the same biopsy samples. (b) 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. (c) As a functional activity parameter, pattern of change in the microtubule number within microvilli of surface endometrial epithelial cells derived from control women and women with focal adenomyosis.

### Presented Papers

1. Khan KN, Fujishita A, Koshiha A, Mori T, Kuroboshi H, Ogi H, Itoh K, Nakashima M, Kitawaki J. Biological differences between focal and diffuse adenomyosis and response to hormonal treatment. *Reprod Biomed Online* 38(4):634-646,2019.
2. Khan KN, Fujishita A, Koshiha A, Kuroboshi H, Mori T, Ogi H, Itoh K, Nakashima M, Kitawaki J. Biological differences between intrinsic and extrinsic adenomyosis with coexisting deep infiltrating endometriosis. *Reprod Biomed Online* 39(2):343-353,2019.
3. 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.

### F-3

#### 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を支配する分子メカニズム、ならびに抗腫瘍免疫機構の破綻を誘導するエフェクター分子について網羅的な遺伝子発現解析を通じて明らかにし、その薬理的制御戦略を開発することでリンパ系造血器悪性腫瘍に対する既存の免疫学的治療の強化、さらにはより簡便で効果的な治療戦略を確立することを目的とする。我々は、*in vitro*においてリンパ系造血器腫瘍細胞株と健常人末梢血単核細胞の共培養によってMDSC、ならびに制御性T細胞を誘導する細胞培養系を確立している。この系を用い、多発性骨髄腫では腫瘍細胞が産生・分泌するCCL2とMIFが協調的に正常骨髄系細胞からMDSCを誘導すること、免疫調節薬であるLenalidomideやPomalidomideが、骨髄腫細胞からのCCL2、MIFの産生を抑制し、一方、骨髄系細胞におけるIRF8発現を誘導することでMDSC誘導を抑制することを見出した(論文投稿中)。さらに、より網羅的な検討を行うため、誘導されたMDSCからtotal RNAを抽出し、この核酸検体を試料とし、次世代シーケンサーによるRNAシーケンス(RNA-seq)を実施した。この結果、MDSCを含む健常人末梢血由来のCD33陽性骨髄球系細胞分画では、無刺激のCD33陽性骨髄球系細胞分画と比べ、88遺伝子において2倍以上の発現上昇、81遺伝子において0.5倍以下への発現低下を認めた。現在、これらに含まれた複数の免疫抑制系分子を治療標的候補分子として抽出し、それらの発現についてvalidationを行うとともに、発

現制御メカニズム、機能解析へと研究を進めているところである。

#### 発表論文

投稿中 (2020年2月現在)

#### F-4

#### MLL 白血病のメカニズム

#### 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

本研究では我々は、MLL 白血病の分子メカニズムを調べる目的で、MLL キメラタンパク質及びその結合因子のゲノム上での局在を ChIP-seq 法にて解析した。その結果、MLL-ENL は多くの MLL 標的遺伝子上で、MOZ 複合体や、AEP 複合体構成因子や、DOT1L 複合体構成因子と共局在していることがわかった。さらに、同様のことが HEK293T 細胞の様な MLL キメラを持たない細胞でも観察された。我々はこれまでも広島大学との共同研究によって多くの ChIP-seq データを蓄積してきているため、新たなタンパク質の作用機序を調べる上で、これまで解析してきた様々なヒストン修飾、DNA 修飾、転写関連因子の局在と新たに得られたデータを比較することで、相互の関連性を推論することができる。このため、新しく転写関連因子の機能を研究する上で大変有用なプラットフォームになっている。本研究においても、MOZ と MLL の密接な関係性が ChIP-seq データにより示唆され、MLL 白血病と MOZ 白血病が共通のメカニズムを介して遺伝子発現を活性化し、白血病を引き起こしている事を見出した。これらの知見は白血病発症メカニズムの根幹となる分子メカニズムを明らかにし、新たな治療方の開発に繋がると期待される。

#### 発表論文

投稿中

## F-5

## 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：内田 皓介

(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されている 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、提案システムの実用化を目指しタブレット上で動作可能なアプリケーションの開発について検討を行った。今後はシステムのブラッシュアップを行い、臨床応用研究に繋げる予定である。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

平野陽豊, 植松大智, 二川雅登, 大多哲史, 橋本東樹, 岸本真治, 小田望, 梶川正人, 丸橋達也, 東幸仁, “耳朶皺襞の深さを基にした血管内皮機能推定法の提案”, 第58回日本生体医工学会大会, PO-B-117, 沖縄コンベンションセンター, 宜野湾, 2019年6月.

## F-6

## 大腸癌に対する間質反応抑制剤と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の効果の検討

## 研究組織

共同研究代表者：弓削 亮

(広島大学病院: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:助教)

## 研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は大腸癌切除標本の組織学的検討で、間質反応が強い腫瘍においてリンパ球浸潤が少ない点に着目し、Immune-checkpoint inhibitor (以下ICI) との併用に間質反応抑制剤を活用することにより、癌微小環境へのT細胞浸潤を容易にし、ICIの抗腫瘍効果を増強できると考えた。本研究では、大腸癌に対するICIと間質反応抑制剤との併用療法の有効性を提唱するため、以下の3点を明らかにすることを目的とした。

- [1] 免疫細胞の浸潤に着目したヒト大腸癌組織の phenotype 分類
- [2] ICI (抗PD-1抗体)と間質反応抑制剤(PDGFR阻害剤)が大腸癌細胞株に与える影響
- [3] 大腸癌同所移植モデルにおける抗PD-1抗体とPDGFR阻害剤の併用効果

現在[1]を行い、200例のヒト大腸癌切除標本に対して、免疫染色を行い免疫学的腫瘍微小環境の phenotype 分類を行った。それらの分類と臨床病理学的な関連、予後との関連についても解析を行った。年齢はInflamed typeで他群より有意に高齢で性別、局在、Stage、脈管侵襲、組織型に有意差は認めなかった。5年全生存率はInflamed typeで良好な傾向を認めた。

引き続き[2][3]について検討を進めていく予定である。

## 発表論文

未

## F-7

## 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

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：小久保 博樹

(広島大学大学院医系科学研究科：講師)

Batmunkh Bumdelger

(広島大学大学院医系科学研究科：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 文字

(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 (AAA) 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 バックグラウンドに *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。肥厚した外膜には、平滑筋マーカーである Smooth muscle actin (SMA) と線維芽性細胞のマーカーである vimentin を共発現した細胞が増加し、CollagenI の集積を認めたことから、筋線維芽性細胞が増殖し CollagenI を発現することで外膜が肥厚すると共に内径の拡張を抑制する可能性が強く示唆された。血管平滑筋が筋線維芽性細胞へと分化転換する可能性を考え、その分子機序について培養系を用いて検討を重ねている。今後は、OPG 遺伝子を欠損した筋線維芽性細胞の移植などによっ

て AAA 発症もしくは解離を減少させる効果があるかについて検討を進めて行く予定である。

## 発表論文

## F-8

## 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

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：Deepa Kamath Kasaragod

(広島大学大学院医系科学研究科：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がストレス適応行動に与える影響を検証した。

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。これらの動物の手綱では末梢からの単球の遊走が亢進しており、単球により活性化されたミクログリア由来と思われる炎症性サイトカイン IL-1b や TNF $\alpha$  の産生が増加していた。興味深いことに、手綱では、細胞の遊走性を大きく左右する細胞外基質の再編成が Matrix metalloproteinase の増加により亢進していることも明らかとなった。

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細胞外基質の再編成と細胞の遊走能亢進による神経炎症の関与を示しており、ストレス反応における病態生理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。

今後は、これらの経路に作用する薬剤を探索することで抗ストレス薬の開発へと研究を展開させたい。

## 発表論文

なし

## F-9

## 運動による免疫応答制御メカニズムの解明

## 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、運動の免疫応答への影響とその制御メカニズムについて、デキストラン硫酸ナトリウム誘導性大腸炎 (DSS 大腸炎) およびオボアルブミン (OVA) 誘導性食物アレルギーモデルを用いて検討を行った。その結果、DSS 大腸炎モデルにおいて、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では、非実施マウスに比べ大腸における組織傷害スコアが低値を示す傾向が観察された。一方、OVA 誘導性食物アレルギーモデルにおいて同じくランニングホイールによる自発的運動を実施させたところ、OVA 感作経路によってその影響が異なる可能性を示唆する結果が得られた。

今後はこれまでに観察された両疾患モデルに対する自発運動の影響について、薬理的障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、運動による免疫制御メカニズムの理解と、疾患に対する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-10

## 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

昨年度より研究を継続していた *TERT* mRNA 発現量と甲状腺癌における悪性度との関連は、*TERT* プロモーター変異陽性による *TERT* mRNA 発現亢進は比較的高齢者しか認められないのに対し、*TERT* プロモーター変異陰性・*TERT* mRNA 発現亢進症例は若年者にも認められ、いずれも無病生存期間が有意に短いことから、*TERT* mRNA は若年者甲状腺癌でも有用な予後予測マーカーであることが示唆された。この成果をまとめた論文を以下の通り発表することが出来た。今後は、*TERT* プロモーター変異陰性における *TERT* 発現メカニズムを解明すべく、プロモーター領域のメチル化に着目して研究を展開する。

また本年度は、穿刺吸引細胞診の針洗浄液検体も収集し、解析を行った。まず、*TERT* プロモーター変異のアレル頻度について、癌細胞にクローナルに存在すると考えられる *BRAFV600E* 変異を基準として解析を行ったところ、*TERT* プロモーター変異を持った細胞は約 50-140% と症例によってバラツキがあることがわかった。この *TERT* プロモーター変異の細胞診洗浄液における検出率は、デジタル PCR を用いた場合で感度が約 90%、特異度は 95% 以上であり、細胞診検体でも十分検出可能であることが示唆された。今後、*TERT* プロモーター変異の腫瘍内分布などを明らかにしていく予定である。

## 発表論文

Tanaka A, Matsuse M, Saenko VA, Nakao T, Yamanouchi K, Sakimura C, Yano H, Nishihara E, Hirokawa M, Suzuki K, Miyauchi A, Eguchi S, Yoshiura KI, Yamashita S, Nagayasu T, Mitsutake N: *TERT* mRNA expression as a novel prognostic marker in papillary thyroid carcinomas. *Thyroid* 29:1105-1114, 2019 (IF: 7.786)

## F-11

## 新規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学生体調節機構研究部：准教授)

金城 紀子

(琉球大学小児科：助教)

大西 秀典

(岐阜大学小児科：准教授)

国本 佳代

(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、*PSMB8* ホモ変異による中條-西村症候群と *PSMB9* ヘテロ変異による新規プロテアソーム関連自己炎症・免疫不全症候群の病態解明と、類似症例における新たな疾患関連遺伝子変異の同定と機能解析を目指す。

- 1) *Psm9* ヘテロ変異マウス細胞では各種リンパ球の分化成熟不全を伴う脾臓や胸腺の形成不全を認めるのに対し、*Psm8* 変異ホモマウスでは明らかな異常を認めない。一方、*Psm8* 変異ホモマウスは生後1年の間にほぼ半数が死亡するだけでなく、生後20週を過ぎた頃からオスの体重増加が鈍り、メスの体重が減ってくる事が判明した。現在その背景を精査中である。
- 2) 川崎市立病院小児科の父子例に見出された *IFN* シグナル制御遺伝子 X のヘテロ変異の意義を明らかにするため、発現ベクターに野生型と変異型 X 遺伝子を組み込み、各種細胞に導入して *IFN $\gamma$*  に対する応答を確認したが、これまでのところ明らかな表現型を捉え

られていない。

- 3) 佐世保市総合医療センター小児科にて加療中の乳児期発症の周期熱と脂肪織炎を呈する症例について、大脳基底核石灰化があるも *PSMB8* 変異がないことを確認し、プロテアソーム関連遺伝子パネル解析とエキソーム解析を開始した。

#### 発表論文

1. 金澤伸雄. プロテアソーム機能異常 (プロテアソーム関連自己炎症性症候群) による炎症病態. 炎症と免疫, 27, 386-391. 2019
2. 国本佳代, 金澤伸雄. NNS, PRAAS, ORAS/ 自己炎症性脂肪萎縮症. MB Derma, 293, 33-41. 2020
3. 金澤伸雄. AGS, SAVI, FCL/ 自己炎症性凍瘡様ループス. MB Derma, 293, 43-52. 2020
4. Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Saito MK, Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome. Inflamm Regen, 39: 11, 2019
5. Kanazawa N, Designation of autoinflammatory skin manifestations with specific genetic backgrounds. Front Immunol, 11: 475, 2020
6. Nohara T, Yanagi T, Yabe I, Ota N, Kanazawa N, Ujiie H, Kosumi H, Mai Y, Shimizu H. Familial chilblain lupus with *TREX1* mutation and cerebrovascular disease. Lancet Rheumatol in press

#### F-12

### 核内受容体タンパク質のリガンド依存的転写共役因子リクルート機構解明

#### 研究組織

共同研究代表者：楯 真一

(広島大学大学院統合生命科学研究科：教授)

共同研究者：安田 恭大

(広島大学大学院統合生命科学研究科：助教)

川崎 亮祐

(広島大学大学院理学研究科：大学院生)

坂元 風太

(広島大学大学院理学研究科：大学院生)

黒田 健太

(広島大学大学院理学研究科：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

核内受容体 PPAR $\gamma$  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知られている。化合物依存的な転写共役因子のリクルート機構には PPAR $\gamma$  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 中にある 2 つのが PPAR $\gamma$  に結合サイトの相互作用様式の違いを明らかにした。

SRC1 は、N 末端部と C 末端部にそれぞれ LxxLL モチーフをもち、いずれも PPAR $\gamma$  に結合する。C 末端部は、Rosiglitazone 結合状態の PPAR $\gamma$  に高い親和性を持つが、N 末端部は Prostaglandine-J2 結合状態の PPAR $\gamma$  に選択的に結合する。すなわち基質に依存して、SRC1 のモチーフは使い分けされる。

本研究では、それぞれの SRC1 モチーフ部を持つフラグメントを組み換え体として安定同位体標識サンプルを作り NMR により複合体構造解析を行った。PPAR $\gamma$  結合状態での化学シフトからそれぞれのフラグメントの PPAR $\gamma$  結合状態における  $\alpha$ -helix 含量変化に明らかな違いがあった。N 末端部は、フリーの状態でも  $\alpha$ -helix 含量が高いが、含量は PPAR $\gamma$  結合により大きくは変化しない。一方で、C 末端部はフリーの状態では  $\alpha$ -helix 含量は低くほとんど変性構造であるが、PPAR $\gamma$  に結合することでモチーフ C 末端部の  $\alpha$ -helix 含量が明らかに増加する。

PPAR $\gamma$  上に結合したそれぞれのフラグメントの挙動を常磁性緩和誘導法で解析した。その結果、N 末端モチーフ、

C末端モチーフのいずれも PPAR $\gamma$  上ではダイナミックに広範囲に相互作用していることが分かった。特にC末端モチーフ部は、PPAR $\gamma$  上の SRC1 以外のコアクティベーター相互作用部位にも過渡的に結合して、SRC1 以外のコアクティベーターに対する PPAR $\gamma$  の相互作用を阻害するように機能する可能性が示唆された。

#### 発表論文

- 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).
- Kawasaki, R. and Tate, S. "Impact of the Hereditary P301L Mutation on the Correlated Conformational Dynamics of Human Tau Protein Revealed by the Paramagnetic Relaxation Enhancement NMR Experiments", *International Journal of Molecular Science*. 21, 3920 (2020).
- Moissoglu K\*, Yasuda K\*, Wang T\*, Chrisafis G and Mili S: Translational regulation of protrusion-localized RNAs involves silencing and clustering after transport. *eLife*, 8: e44752, 2019. \*equally contributed
- David BG, Fujita H, Yasuda K, Okamoto K, Panina Y, Ichinose J, Sato O, Horie M, Ichimura T, Okada Y and Watanabe TM: Linking substrate and nucleus via actin cytoskeleton in pluripotency maintenance of mouse embryonic stem cells. *Stem Cell Research*, 41: 101614, 2019.
- Aoki, D., Awazu, A., Fujii, M., Uewaki, J., Hashimoto, M., Tochio, N., Umehara, T., and Tate, S. "Ultrasensitive Change in Nucleosome Binding by Multiple Phosphorylations to the Intrinsically Disordered Region of the Histone Chaperone FACT", *J. Mol. Biol.* (2020) in press.

#### F-13

### バセドウ病における無機ヨウ素の抗甲状腺作用の分子メカニズムとエスケープ現象の解明

#### 研究組織

共同研究代表者：内田 豊義

(順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学：准教授)

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

バセドウ病における無機ヨウ素治療は古くより臨床的な有用性や生理的な条件における作用機序が検証されてきた。しかし、無機ヨウ素治療経過中に2次的に効果が無効となる「エスケープ現象」が発生することが課題となっており、そのメカニズムが不明のまま治療がなされている問題がある。

本研究では、共同研究者（永山雄二教授）らが開発したバセドウ病モデルマウスを用い、無機ヨウ素投与（治療）による甲状腺ホルモン合成・分泌に関わる各分子の発現量と活性の変化を検討し、抗甲状腺作用機序の鍵となる分子経路を明らかにすることを目的とした。バセドウ病モデルマウスにヨウ素を投与し、血中甲状腺ホルモン値、TSH受容体刺激抗体価の時系列変化を対象群と比較した。この誘導型マウスにヨウ化ナトリウム水による12週間のヨウ素負荷を行い、ヨウ素非投与群と比較検討を行った。誘導型マウスのヨウ素負荷群は非負荷群に比較し、血漿T4濃度がコントロール群と同等までに有意に低下し、12週間持続した。この結果は、誘導型バセドウ病モデルマウスにおいて、バセドウ病患者同様に無機ヨウ素の抗甲状腺作用が認められたことを示している。実験が終了したマウスの甲状腺は全て摘出している。

今後は、摘出した甲状腺からRNAを抽出し、甲状腺ホルモン合成と分泌、分解に関わる分子群を含めた網羅的な遺伝子発現解析を行う予定である。

#### 発表論文

現時点で未作成

## F-14

## 家族性 Beckwith-Wiedemann 症候群におけるメチル化促進現象の研究

## 研究組織

共同研究代表者：副島 英伸

(佐賀大学医学部：教授)

共同研究者：東元 健

(佐賀大学医学部：助教)

孫 菲菲

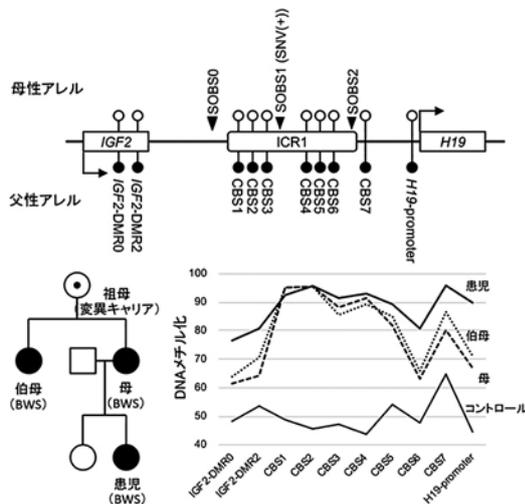
(佐賀大学医学部：外国人研究者)

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

Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) は、多様な症状を呈する過成長症候群で胎児性腫瘍が高頻度に発生するインプリンティング疾患である。IGF2 遺伝子の発現を制御する ICR1 の高メチル化が原因の 1 つであり、この高メチル化は ICR1 内の OCT3/4 結合部位 (OBS) の single nucleotide variant (SNV) によって生じる場合がある。我々は祖母に起因する OBS の SNV が娘を経て孫に伝わった家系を解析した。その結果、図に示すように、母から子に伝達された際に子の母性アレルでメチル化促進現象が生じることを見いだした。メチル化促進現象は、SNV から離れた領域で顕著であった。メチル化促進現象の原因として、SNV により始原生殖細胞でのメチル化のリセットあるいは卵成熟過程での de novo メチル化からのプロテクトが不十分であることが考えられた。今後は、マウス ICR に変異を導入して、母性伝達によるメチル化促進現象の分子機構を明らかにしたい。



## 発表論文

Sun F, Higashimoto K, Awaji A, Ohishi K, Nishizaki N, Tanoue Y, Aoki S, Watanabe H, Yatsuki H, Soejima H. The extent of DNA methylation anticipation due to a genetic defect in ICR1 in Beckwith-Wiedemann syndrome. J Hum Genet, 64(9):937-943, 2019

## F-15

**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：雑賀 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1993-2015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-16

## コモンマーモセットの性周期解析

## 研究組織

共同研究代表者：外丸 祐介

(広島大学自然科学研究支援開発センター：教授)

共同研究者：神田 暁史

(広島大学自然科学研究支援開発センター：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：助教)

## 研究内容・研究成果・今後の展望等

我々の研究グループでは、霊長類実験動物であるコモンマーモセットを用いて生殖工学研究を行っている。生殖工学研究を遂行する上で、コモンマーモセットから卵子を採取する必要があるが、性周期を解析することで排卵のタイミングを探索している。我々は性ホルモンに着目し、血液などにおけるこの濃度を測定することで性周期を解析し、排卵のタイミングを明らかにすることを目的とする。

週に1～2度メスから採血してELISA法で性ホルモンのプロゲステロン濃度をプレートリーダーで測定した結果、ある程度の性周期のグラフを描く研究成果が得られた。今後は排卵のタイミングで濃度が増加するエストロゲンをELISA法で正確に測定することができるか検討し、人工授精のタイミングを把握できるようにしたいと考えている。

## 発表論文

特になし

## F-17

## 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

(広島大学大学院医系科学研究科：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。われわれは、アルドステロン産生腺腫 (APA)・非機能性副腎皮質腺腫 (NFA) よりRNAを抽出しマイクロアレイ解析を行いアルドステロン合成に最も関わる小胞体因子 calmegin (CLGN) を選抜した。CLGNは免疫染色において、APAやAldosterone-producing cell clusters (APCC) のアルドステロン合成酵素 (CYP11B2) 陽性部位と一致した局在を認め、アルドステロンの自律過剰産生に関与する因子であることが推定された。in vitroにおける機能解析では、ヒト副腎皮質癌細胞株 (HAC15) にCLGNを過剰発現させたところ、HAC15のアルドステロン合成量は有意に増加した。CLGN過剰発現はCYP11B2のタンパク発現を有意に増加させたが、mRNA発現には変化を認めなかった。以上よりCLGNはpost-transcriptionalな機序によってCYP11B2発現を亢進しアルドステロン合成に関与していると考えられた。CLGN過剰発現群とコントロール群よりRNAを抽出しRNA-seq解析を行い、pathway解析およびGO解析を行うと、CLGN過剰発現群ではtRNA metabolic process、特にtRNA aminoacylationに関する生物学的プロセスが有意な因子として抽出された。CLGN過剰発現群ではコントロール群と比べて多くのアミノアシル tRNA 合成酵素が発現上昇しており、CLGNはtRNA aminoacylationを介したCYP11B2の翻訳調整によってアルドステロン合成に関与している可能性が示された。以上の研究成果を下記

論文にて報告した。今後も引き続き、アルドステロン産生腫瘍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の解明を目的とする。

#### 発表論文

K Itcho et al. Hypertension 75 (2), 492-499. Feb 2020.

#### F-18

### 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

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：卜部 祐司

(広島大学病院：助教)

茶山 弘美

(広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

松本 啓太

(広島大学大学院 消化器・代謝内科：大学院生)

中村 耕樹

(広島大学大学院 消化器・代謝内科：大学院生)

大野 敦司

(広島大学大学院医系科学研究科：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 食道表在癌のゲノム変異を解析し、進行癌と比べて食道表在癌のゲノム変異の特徴について明らかにした。
- ② ヘリコバクター胃癌の除菌後の低異型度上皮 (ELA) は癌か正常上皮由来かは明らかになっていない。このため同一症例の癌部、正常部、ELA 部をマイクロダイセクションし、組織を抽出しゲノム変異を解析したところ ELA のゲノム変異は癌の変異とほぼ同一であることから ELA は癌由来で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

Urabe Y, Kagemoto K, Hayes CN, Nakamura K, Masuda K, Ono A, Tanaka S, Arihiro K, Chayama K. Genomic characterization of early-stage esophageal squamous cell carcinoma in a Japanese population. *Oncotarget*. 2019; 10: 4139-4148

Masuda K, Urabe Y, Ito M, Ono A, Clair Nelson H, Nakamura K, Kotachi T, Boda T, Tanaka S, Chayama K. Genomic landscape of epithelium with low-grade atypia on gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Gastroenterol*. 2019; 54: 907-915.

F-19

## 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

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

共同研究者：長野 学

(広島大学病院：助教)

森田 好美

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：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：大学院生)

佐川 純司

(広島大学大学院医系科学研究科：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。ベージュ脂肪細胞も豊富な熱産生能を持つが、分化誘導刺激がなくなると白色脂肪細胞へ脱分化してしまう。そこで我々は、ベージュ脂肪細胞の identity 維持を可能とする転写調整機構について探索することとした。まず、*in vitro* でベージュ脂肪細胞を強力的に誘導する PPAR $\gamma$  アゴニストの Rosiglitazone (以下 Rosi) を用いてベージュ脂肪細胞を誘導した後、Rosi を中止することで Ucp1 をはじめとする熱産生遺伝子群は短期間に低下することを確認した。Rosi を継続した群と中止した群での遺伝子発現の変化を網羅的に検討するため RNA-seq を行い、発現が低下した遺伝子群について転写因子に絞って解析すると、Ppara が最も低下していることが明らかとなった。PPAR $\alpha$  は主に脂質代謝に関して重要な役割を持つ転写因子であり、既報から褐色脂肪細胞の機能発現に必要であることが報告されているが、ベージュ脂肪細胞における役割については不明な点が多い。*in vitro* では、Ppara はベージュ脂肪細胞の分化に伴い有意に増加し、Ppara 過剰発現モデル並びにノックダウンモデルでの検討から、PPAR $\alpha$  はベージュ脂肪細胞の分化過程と比較し、より機能発現に重要な役割を持つ転写因子である可能性を考えた。今後は選択的な PPAR $\alpha$  アゴニストを用いてより PPAR $\alpha$  による

ベージュ脂肪細胞の機能維持機構につき解析する。

発表論文

なし

F-20

**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

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：高橋 広

(広島大学大学院医系科学研究科：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：准教授)

**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（以下BIPF）モデルマウスにおいてALDH高発現細胞の動態を検討した。コントロールマウスと比較してBIPFマウスではALDH高発現細胞が有意に減少しており、その中でも間葉系マーカーであるPDGFR $\alpha$ 陽性集団が特に減少していた。この集団は脂肪細胞への分化能を有しており、間葉系幹細胞に似た性質を持つ集団であることが分かった。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したところ、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ヒ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。また高用量のBLM障害肺モデルマウスではALDH高発現細胞を移入した群において生存率が有意に延長した。その機序としてBLM投与後14日目のBALFにおいて、PBS静注群やALDH低発現細胞静注群と比較してIL-6が有意に低下しており、抗炎症効果が主たる作用であると考えられた。今後はより早期（BLM投与後7日目）での炎症性サイトカインの測定を実施し、様々な炎症性サイトカインの変化を調べ、論文化する予定である。

**発表論文**

なし

F-21

**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構築することを目的とする。以前開発を手がけた系は遺伝子発現誘導が不十分であったため、今回新たなプラスミドを作成し、その有効性を2種類の遺伝子で現在検討中である。

**発表論文**

なし

## F-22

## 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

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：佐能 正剛

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

宮良 政嗣

(広島大学大学院医系科学研究科：研究員)

高岡 尚輝

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

武田 和己

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

今子 千鶴

(広島大学薬学部：学部生)

岡田 奈都海

(広島大学薬学部：学部生)

掛田 雄基

(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

本研究では、化学物質の特徴的な動態・組織分布を精査し、それに伴う内在性因子（内在性低分子、金属イオン、タンパク質）の生体内もしくは細胞内局在に変化に着目し、生体内毒性影響を調べることを目的とする。

神経毒性が知られる化学物質を評価化合物とし、その毒性メカニズムを調べる一環として、細胞内カルシウム濃度に与える影響を細胞内イメージングにより評価した。また、*in vivo* 研究では、マウスに投与後の脳組織に与える影響を組織染色により評価した。一方、化学物質曝露による肝臓への毒性影響も組織染色により評価した。今後、化学物質の局在や内在性因子の変化など調べ毒性メカニズムをさらに解明していきたい。

本研究のように、*in vitro* から *in vivo* 研究を通して、期待される結果を見出すことができれば、これまで分かっていたいなかった医薬品の副作用や環境化学物質の毒性発現メカニズムの解明にもつながる。

## 発表論文

なし

## F-23

## 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：沼田 智史

(広島大学皮膚科：大学院生)

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：准教授)

## 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てきた。また、ハイスループットスクリーニングシステム（OperaPhenix™）を用いて、AD 株のケラチノサイト内への内在化を定量的に検討する評価系を確立した。

現在、アトピー性皮膚炎の免疫環境下で AD 株の内在化がどのように変化するのか、また、抗菌薬とは異なる新たな治療薬の探索を行っている。

## 発表論文

なし

## F-25

## 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  
 (広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

共同研究者：小野原 優子  
 (広島大学大学院医系科学研究科：研究補佐員)

徳山 丈仁  
 (広島大学病院循環器内科：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  $\alpha$ subunit (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 (Ca<sup>2+</sup>) 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 Ca<sup>2+</sup> 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 Ca<sup>2+</sup> チャネルと共に HEK に共発現させて、 $\beta$  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 Ca<sup>2+</sup> 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-26

## 異種糖鎖抗原 NeuGc 発現肝癌の腫瘍学的特性における解析

## 研究組織

共同研究代表者：田原 裕之

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

共同研究者：秋本 修志

(広島大学大学院医系科学研究科：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：准教授)

## 研究内容・研究成果・今後の展望等

現在、肺癌、乳癌、大腸癌、悪性黒色腫などにおいて異種糖鎖抗原である NeuGc が発現しているという論文が報告されている。そこで、本研究は異種糖鎖抗原 NeuGc 発現肝癌の腫瘍学的特性における解析について行うこととした。当科でサンプリングした肝癌患者の血清中の抗 NeuGc 抗体価測定を FCM 法と ELISA 法で行った。肝癌患者において術後 2 年以内の再発を認めた患者は抗 NeuGc 抗体価が有意に高かった。また、肝癌組織中の抗 NeuGc 抗原を免疫染色によって確認し、臨床背景との関連性を調べる事によって鑑別診断や予後検討の一助になり得ないか考え、これらの研究を通して臨床応用に繋げられることを目的とする。

当科でサンプリングしてある肝癌患者 (n=50) の組織を用いて癌部、非癌部の凍結切片を作製して頂き、肝癌組織における NeuGc 抗原発現について免疫染色を行った。結果、NeuGc 抗原が発現している症例は発現していない症例と比較して有意に抗 NeuGc 抗体価が高かった。一方、術後 2 年以内の再発症例は、再発がない症例と比較して肝癌組織の NeuGc 抗原が有意に発現していた。また、NeuGc 発現肝癌症例は発現がない症例と比較して overall survival が短くなる傾向にあった。以上のような研究成果が得られた。

今後は ELISA にて抗 NeuGc 抗体のサブクラス解析や癌組織の NeuGc 発現メカニズム解明を進めると同時に臨床データとの解析を深めていく。

## 発表論文

現在、執筆中

## F-27

## アルツハイマー病モデル細胞の確立

## 研究組織

共同研究代表者：高橋 哲也

(広島大学病院：講師)

共同研究者：原 直之

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

六車 一樹

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

Nazira Keyum

(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：森野 豊之

(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

微小管制御因子の一つであるタウ蛋白の神経細胞内における過剰な蓄積・凝集はタウオパチーと総称される各種神経変性疾患の主要な病態であり、アルツハイマー病においては「神経原線維変化」と呼ばれるタウ蛋白の凝集体を反映した病理学的変化が観察される。同疾患では神経原線維変化の他に細胞外にアミロイド  $\beta$  ペプチドを主な成分とする老人斑が観察され、老人斑がタウ蛋白の凝集に何らかの影響を及ぼしていると考えられているもののその詳細な機序は不明のままである。我々はアルツハイマー病患者脳の変性した神経細胞内に疾患特異的にエンドソーム由来と考えられる小胞が、凝集したタウ蛋白の近傍に集簇していることを見出した。本研究ではオリゴマー化したアミロイド  $\beta$  ペプチド (oA $\beta$ ) が内在化することによりアルツハイマー病患者の脳に観察されるものと同様の小胞が誘導されるのか培養細胞を用いて検討する。蛍光標識した oA $\beta$  は COS7 細胞にエンドサイトーシスされ、LAMP1 陽性の大型化 (径 3~5 $\mu$ m) したリソソーム内に観察された。LC3 との共局在はみられず autophagosome の増加も見られなかった。対照としてクロロキン処理した COS7 細胞においても類似の大型リソソームが多数観察されたことから、oA $\beta$  はクロロキン様の作用を示すことが示唆された。oA $\beta$  が内在化する際に随伴する可能性のあるコレステロールが前記作用に関連していることを検討するために、メチル  $\beta$  シクロデキストリンをキャリアとして、コレステロールを細胞内に導入しリソソームの形態を観察したが有意な変化は観察されなかった。すなわちリソソームの変化は oA $\beta$  の直接的な作用であると考えられた。これらの観察は OperaPhenix を用いて 2 回にわたり行った。今後 oA $\beta$

の内在化の機序について解析を行う予定である。

#### 発表論文

該当なし

#### F-28

#### 食品による放射線防御作用

##### 研究組織

共同研究代表者：吉栖 正生

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：渡邊 敦光

(広島大学客員教授)

唐崎 航平

(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：稲垣 舞子

(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

今まで味噌は放射線防御作用があることを報告してきた。本研究は、種々の凍結乾燥した味噌ラーメンという形でも放射線防御作用があるかを明らかにする目的で実験した。

凍結乾燥を行った種々のラーメン粉末を MF 餌に 10% になるようにし、1 週間投与しながら $\gamma$ 線を B6C3F1 雄マウスに照射し、3.5 日後に動物を剖検し、固定後小腸の腺窩再生を調べた。尚 2 年味噌をポジティブコントロールとして系が動いているかを確認し、更に MF 普通餌をネガティブコントロールとして用いた。

ネガティブコントロールでは腺窩の再生の増加は見られなかった。2 年味噌では以前の報告と同様の腺窩の再生を行ったため、実験系として再現性があることを確かめた。

ラーメンでは味噌の産地により小腸腺窩再生は異なる値を示すがいずれも小腸腺窩再生が生じた。醤油ラーメンは大豆の発酵で作られるため味噌と同様に腺窩の再生が生じた。しかし塩ラーメンにはそのような効果は認められなかった。

更に以前の研究で放射線防御作用を起こすと考えているトラゾリンと考えている。それが本当に効果を示すかを明らかにするために B6C3F1 雄前記と同様に実験を行った。トラゾリンを購入し餌に入れて投与すると、2 年味噌と同程度の腺窩の再生をすることが判明した。そこで味噌の中にはトラゾリン様の物質が産生され放射線作用を行っているのではないかという我々の仮説の一部を証明することが出来た。

味噌の中には約 1000 種以上の成分が含まれており、発酵が進むと一部の成分が増加する。現在約 25 種類の物質について検討する予定である。今後はこれら物質が味噌の中にどれくらい含まれどのような作用を行っているかを明

らかにし、我々が日常的に用いている味噌の有用性を更に明らかにしたい。

発表論文

準備中

F-29

### 骨芽細胞由来マトリクスベジクルを用いた核酸 DDS の開発

研究組織

共同研究代表者：吉子 裕二

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：南崎 朋子

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

河野 尚平

(広島大学大学院医系科学研究科：特任助教)

小笠原 伯宏

(広島大学大学院医系科学研究科：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

本共同研究では骨芽細胞株及び、マウス初代培養骨芽細胞から産生されるマトリクスベジクルを調製し、核酸 DDS 応用に向けての検討を目的とした。マウス骨芽細胞様細胞株 MC3T3E1 及びマウス頭頂骨由来骨芽細胞からマトリクスベジクルを回収した。今後は、回収したマトリクスベジクルの膜を蛍光標識しマウスに血中投与し、in vivo 蛍光イメージング装置を用いてマトリクスベジクルの体内動態を明らかにする。

発表論文

Minamizaki T, Nakao Y, Irie Y, Ahmed F, Itoh S, Sarmin N, Yoshioka H, Nobukiyo A, Fujimoto C, Niida S, Sotomaru Y, Tanimoto K, Kozai K, Sugiyama T, Bonnelye E, Takei Y, Yoshiko Y. The matrix vesicle cargo miR-125b accumulates in the bone matrix, inhibiting bone resorption in mice. *Commun Biol.* 2020 Jan 16;3(1):30. doi: 10.1038/s42003-020-0754-2. PMID: 31949279

# 《付 録》



## 【2019 年度公募要項】

### 1 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、先端の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2016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。

### 2 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。

なお、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で応募された申請は、申請者が選択した研究課題種目及び細目を変更することが望ましいと放射線災害・医科学研究拠点共同研究課題審査部会（以下「共同研究課題審査部会」という。）が審査の過程で判断した場合には、変更することがあります。

#### (1) 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

#### (2) 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

#### (3) 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

### 3 申請資格

2019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。

### 4 研究期間

2019年4月1日から2020年3月31日までの間

### 5 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）と打合せの上で、次の書類を作成してください。

- (1) 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）
- (2) 誓約書（様式2）
- (3) 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

## 6 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。

## 7 申請締切

2018年12月17日(月)

申請は締切日以降も受付します。

## 8 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。

## 9 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、予算の範囲内で（2018年度実績：20万円を上限）、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。

## 10 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](mailto:housai@hiroshima-u.ac.jp)

## 11 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](mailto:housai@hiroshima-u.ac.jp)

## 12 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](mailto:housai@hiroshima-u.ac.jp)

### 13 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、2020 年度に公開する予定です。

### 14 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.」

### 15 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。

### 16 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。

- (1) 所属研究機関等が定める研究倫理教育の受講
- (2) 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

### 17 宿泊施設

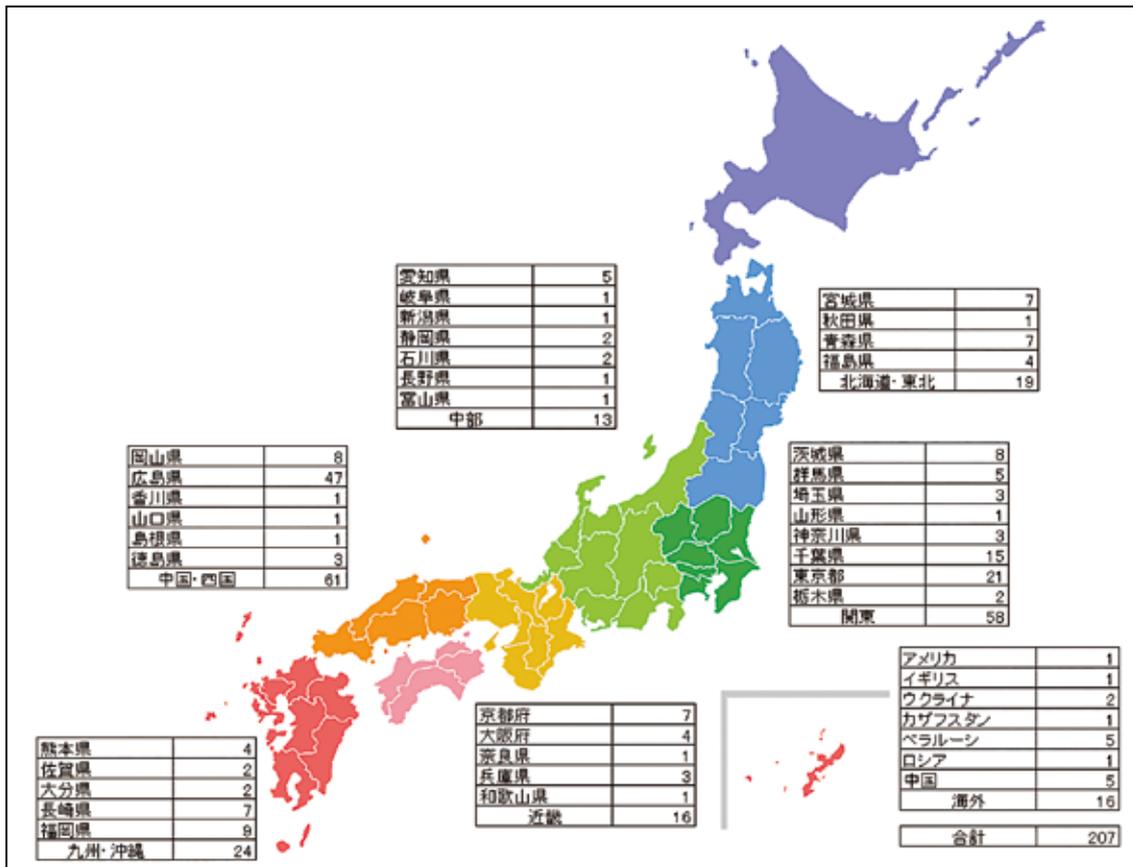
共同研究を実施する上で広島大学又は長崎大学の宿泊施設の利用を希望する場合は、照会願います。

### 18 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。

### 19 問合せ窓口

- (1) 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総務グループ（拠点本部事務局）  
TEL 082-257-5186
- (2) 長崎大学  
〒852-8523 長崎市坂本1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  
TEL 095-819-7198
- (3) 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  
TEL 024-547-1794

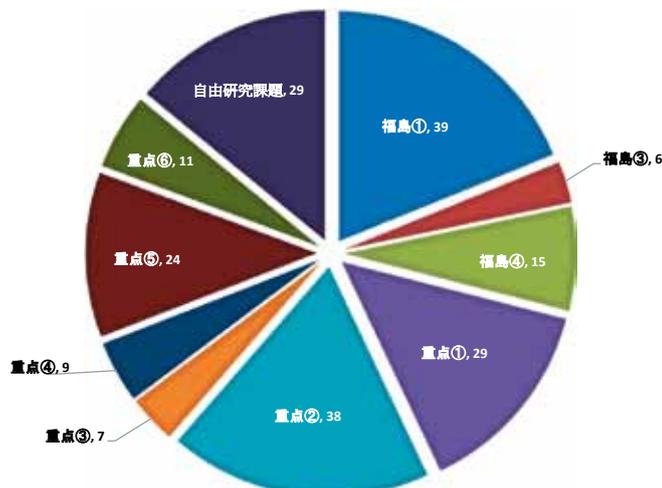


**福島原発事故対応プロジェクト課題**

- 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. 2019年度トライアングルプロジェクト



# 目次

2019年度トライアングルプロジェクト採択一覧	195
2019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	201
放射線障害医療	250
放射線災害の社会影響と放射線防護	310
＜付録＞	
トライアングルプロジェクトについて	327



## 2019年度トライアングルプロジェクト採択課題一覧



## 2019年度 トライアングルプロジェクト採択一覧

採択番号	申請研究名称	研究者	研究者所属	協力者
------	--------	-----	-------	-----

### 低線量被ばく影響とリスク研究

T19-01-001	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	
T19-01-002	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	
T19-01-003	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	河合 秀彦
		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	
T19-01-004	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	
T19-01-005	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	鈴木 眞一 佐藤 真紀 鈴木 聡
		宮本 達雄	広島大学	
		坂井 晃	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	
		細矢 光亮	福島県立医科大学	

採択番号	申請研究名称	研究者	研究者所属	協力者
T19-01-006	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	
T19-01-007	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	なし
		中島 正洋	長崎大学	
		七條 和子	長崎大学	
T19-01-008	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	
T19-01-009	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	
T19-01-010	正常 B リンパ球由来 iPS 細胞を用いた多発性骨髄腫の発生機序の解明	神谷 研二	広島大学	なし
		笹谷めぐみ	広島大学	
		坂井 晃	福島県立医科大学	
T19-01-011	染色体異常誘発過程への低線量放射線影響の解析	林田 直美	長崎大学	なし
		津山 尚宏	福島県立医科大学	

放射線障害医療

T19-02-012	核医学治療用放射性核種による細胞障害ならびに細胞増殖抑制に関する研究	西 弘大	長崎大学	なし
		織内 昇	福島県立医科大学	
T19-02-013	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	河野 浩二 斎藤 清行 鈴木 弘一 長井 一浩
		大戸 斉	福島県立医科大学	
		鈴木 義行	福島県立医科大学	

採択番号	申請研究名称	研究者	研究者所属	協力者
T19-02-014	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	
T19-02-015	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	
T19-02-016	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	
T19-02-017	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	
		神沼 修	広島大学	
		中田雄一郎	広島大学	
		宮崎 泰司	長崎大学	
T19-02-018	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	
T19-02-019	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	大竹 徹
		佐治 重衡	福島県立医科大学	
T19-02-020	$\alpha$ 線放出核種アスタチン(211At)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	
T19-02-021	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
		鷺山 幸信	福島県立医科大学	
		右近 直之	福島県立医科大学	

採択番号	申請研究名称	研究者	研究者所属	協力者
T19-02-022	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	
T19-02-023	TMは放射線障害による造血不全をレスキュー可能か？	川瀬 孝和	広島大学	なし
		池添 隆之	福島県立医科大学	

#### 放射線災害の社会影響と放射線防護

T19-03-024	研究機関における原爆被ばく学術資料の基礎研究	吉永 信治	広島大学	なし
		久保田明子	広島大学	
		高村 昇	長崎大学	
T19-03-025	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	
T19-03-026	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	大葉 隆
		高村 昇	長崎大学	
		長谷川有史	福島県立医科大学	

2019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ッ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。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。

## 研究実施内容

### 1) 胸部CTによる放射線被ばくの影響評価：

結果：低線量胸部CTを用いた肺がんのスクリーニングは、欧米では肺がん死亡率を20%程度低下させることが報告され、大きな注目を浴びている。しかし、胸部CT検査は単純X線検査の10 - 30倍程度の放射線被ばくを伴うため、肺がんのスクリーニングに用いる上で、その放射線被ばくの人体影響が議論となっている。

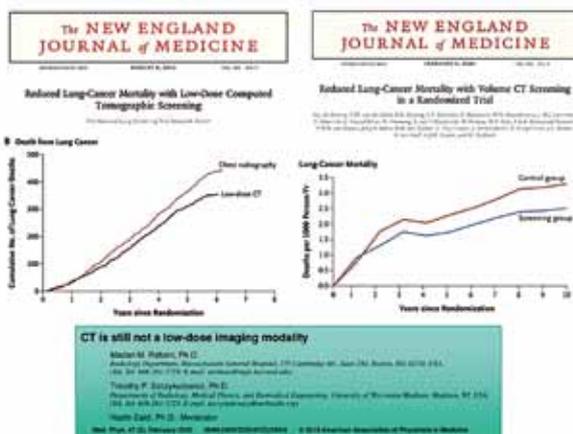
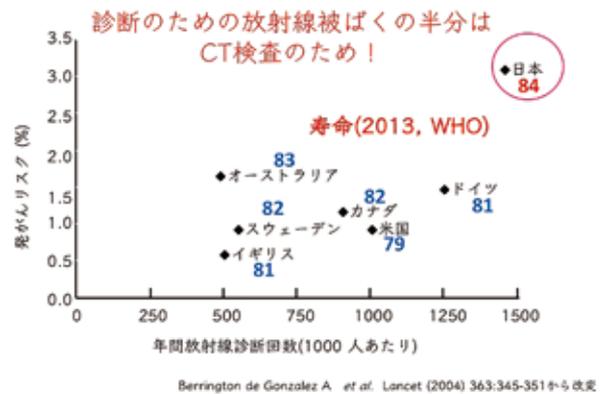


図1 低線量胸部CTスクリーニングによる肺がん死亡の減少

## 診断用医療被ばくに起因する発がんのリスク



Berrington de Gonzalez A. et al. Lancet (2004) 363:345-351 p.5 改変

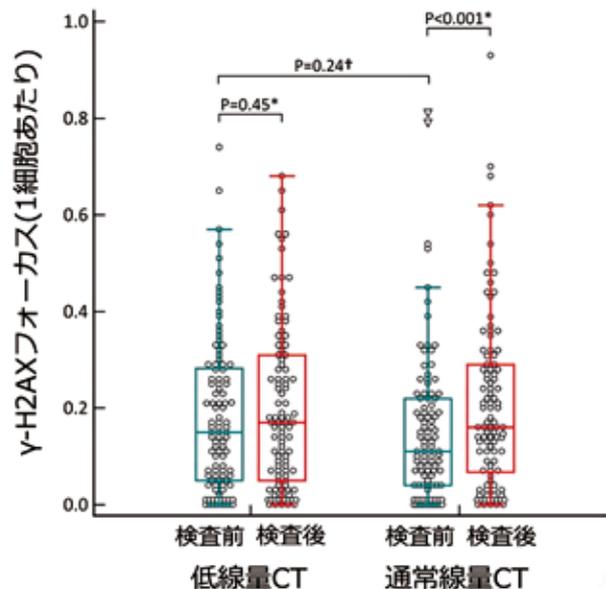


図2 標準線量胸部CT検査（SDCT）および低線量胸部CT検査（LDCT）による末梢血リンパ球でのgH2AXフォカス形成解析によるDNA損傷評価

る。

今回の研究では、通常のCT検査(約5mSvの被ばく)を受けた102人、および肺がん検診において使用されている低線量CT検査(約1.5mSv)を受けた107人の計209人の参加者を対象としてCT検査前後で採血を行い、末梢血リンパ球のDNA二本鎖切断と染色体異常数の解析を行った。解析には、DNA二本鎖切断のマーカである $\gamma$ -H2AXフォーカスの免疫蛍光染色法と、効率的に染色体異常を検出することが可能なPNA-FISH法を用いた。その結果、通常CT検査後にはDNA二本鎖切断や染色体異常が増加することが確認されたのに対し、低線量CT検査の前後では変化が見られないことが明らかになった(図2、3)。

この研究結果は、2020年3月にRadiology誌に掲載され、Radiology誌のEditorialでも取り上げられた。

2) 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。

3) 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。

4) 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。

5) 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。

6) 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：小児がんサバイ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。

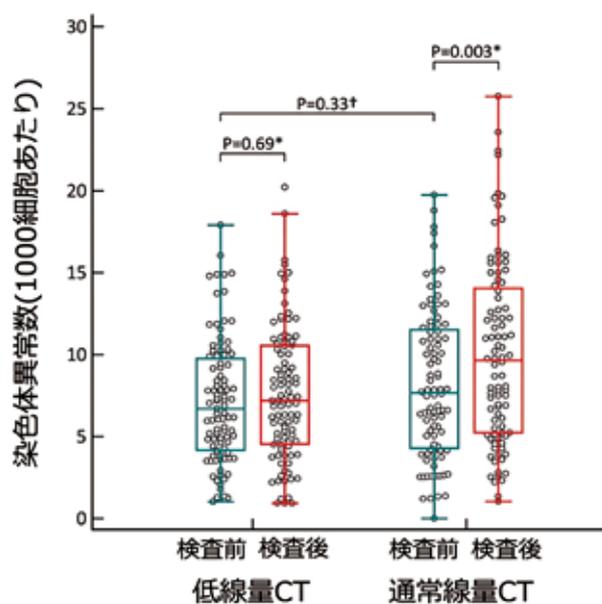


図3 標準線量胸部CT検査(SDCT)および低線量胸部CT検査(LDCT)による末梢血リンパ球の染色体異常増加

### 今後の展望

本年度の研究の結果により、今回の研究では、現在臨床使用されている通常のCT検査に伴う放射線被ばくをさらに低減する必要があること、そして低線量CT検査の人体への影響は現在検査可能なレベルでは検出できないほどに小さいことが示された。これらの成果は、今後のより安全な医療放射線被ばくの管理体制の確立とともに、低線量CT検査の発展に伴う肺がん死亡率減少に繋がることを期待される。さらに、放射線検査の被ばく線量低減のための技術開発にも有用であると考えられる。

### 発表論文

【田代】

Sakane H, Ishida M, Shi L, Fukumoto W, Sakai C, Miyata Y, Ishida T, Akita T, Okada M, Awai K, Tashiro S. Biological Effects of Low-Dose Chest CT on Chromosomal DNA

Radiology, 2020 Mar 10:190389.

Seirin-Lee S, Osakada F, Takeda J, Tashiro S, Kobayashi R, Yamamoto T, Ochiai H.  
Role of dynamic nuclear deformation on genomic architecture reorganization.  
PLoS Comput Biol. 2019 Sep 11;15(9):e1007289.

Shi L, Sun J, Kinomura A, Fukuto A, Horikoshi Y, Tashiro S.  
Matrin3 promotes homologous recombinational repair by regulation of RAD51.  
J Biochem. 2019 May 23. pii: mvz041.

Ishida T, Ishida M, Tashiro S, Takeishi Y.  
DNA Damage and Senescence-Associated Inflammation in Cardiovascular Disease.  
Biol Pharm Bull. 2019;42(4):531-537.

田代 聡

放射線被ばくによる染色体異常

日本整形外科学会誌 93 巻 10 号, 2019 年 (令和元年) 10 月 25 日発行 769-773

坂根 寛晃、田代 聡

放射線被ばくによる DNA 損傷と染色体異常

臨床整形外科 第 54 巻 第 4 号 2019 年 4 月 25 日発行 392-395

【岡田】

Koi Y, Tsutani Y, Nishiyama Y, Ueda D, Ibuki Y, Sasada S, Akita T, Masumoto N, Kadoya T, Yamamoto Y, Takahashi RU, Tanaka J, Okada M, Tahara H.

Predicting the presence of breast cancer using circulating small RNAs, including those in the extracellular vesicles.  
Cancer Sci. 2020 Mar 25.

Ito M, Miyata Y, Tsutani Y, Ito H, Nakayama H, Imai K, Ikeda N, Okada M.

Positive EGFR mutation status is a risk of recurrence in pN0-1 lung adenocarcinoma when combined with pathological stage and histological subtype: A retrospective multi-center analysis.

Lung Cancer. 2020 Mar;141:107-113.

Kagimoto A, Tsutani Y, Izaki Y, Handa Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M.

Initial experience of robotic anatomical segmentectomy for non-small cell lung cancer.

Jpn J Clin Oncol. 2020 Mar 2. pii: hyz199.

Kishi N, Ito M, Miyata Y, Kanai A, Handa Y, Tsutani Y, Kushitani K, Takeshima Y, Okada M.

Intense Expression of EGFR L858R Characterizes the Micropapillary Component and L858R Is Associated with the Risk of Recurrence in pN0M0 Lung Adenocarcinoma with the Micropapillary Component.

Ann Surg Oncol. 2020 Mar;27(3):945-955.

Ohsawa M, Hamai Y, Emi M, Takaoki F, Ibuki Y, Tomoaki K, Yoshikawa T, Okada M.

Tumor Response in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Treated With Neoadjuvant Chemotherapy Followed by

Surgery.

Anticancer Res. 2020 Feb;40(2):1153-1160.

Ibuki Y, Nishiyama Y, Tsutani Y, Emi M, Hamai Y, Okada M, Tahara H.

Circulating microRNA/isomiRs as novel biomarkers of esophageal squamous cell carcinoma.

PLoS One. 2020 6;15(4):e0231116.

Koi Y, Tsutani Y, Nishiyama Y, Kanda M, Shiroma Y, Yamamoto Y, Sasada S, Akita T, Masumoto N, Kadoya T, Takahashi RU, Tanaka J, Okada M, Tahara H.

Diagnostic performance of peripheral leukocyte telomere G-tail length for detecting breast cancer.

Cancer Sci. 2020

Shimizu H, Okada M, Tangoku A, Doki Y, Endo S, Fukuda H, Hirata Y, Iwata H, Kobayashi J, Kumamaru H, Miyata H, Motomura N, Natsugoe S, Ozawa S, Saiki Y, Saito A, Saji H, Sato Y, Taketani T, Tanemoto K, Tatsuishi W, Toh Y, Tsukihara H, Watanabe M, Yamamoto H, Yokoi K, Okita Y.

Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2017: Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery.

Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2020 ;68(4):414-449.

Handa Y, Tsutani Y, Shiroma N, Kai Y, Mimae T, Miyata Y, Takeshima Y, Arihiro K, Okada M.

Prognostic Impact of Programmed Death-ligand 1 and Surrounding Immune Status on Stage I Lung Cancer.

Clin Lung Cancer. 2020 Jan 27. pii: S1525-7304(20)30013-9.

Ohsawa M, Hamai Y, Emi M, Tanabe K, Okada M.

Thoracoscopic double-flap reconstruction for esophagogastric junction cancer: A case report.

Int J Surg Case Rep. 2020 Jan 27;67:102-105.

Mimae T, Tsutani Y, Miyata Y, Imai K, Ito H, Nakayama H, Ikeda N, Okada M.

Solid tumor size of 2 cm divides outcomes of patients with mixed ground glass opacity lung tumors.

Ann Thorac Surg. 2020 Jan 22. pii: S0003-4975(20)30050-3.

Nakanishi Y, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Mimae T, Nakashima T, Miyamoto S, Tsutani Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Miyata Y, Hamada H, Okada M, Hattori N.

Albumin-globulin ratio is a predictive biomarker of antitumor effect of anti-PD-1 antibody in patients with non-small cell lung cancer.

Int J Clin Oncol. 2020 Jan;25(1):74-81.

Handa Y, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M.

Complex segmentectomy in the treatment of stage IA non-small-cell lung cancer.

Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Jan 1;57(1):114-121.

Kamigaichi A, Hamai Y, Emi M, Ibuki Y, Takahashi S, Katayama K, Furukawa T, Okada M.

Three-step surgical treatment of aorto-esophageal fistula after thoracic endovascular aortic repair: A case report.

Int J Surg Case Rep. 2019;65:221-224.

Tsutani Y, Kagimoto A, Handa Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M.

Wedge resection versus segmentectomy in patients with stage I non-small-cell lung cancer unfit for lobectomy.  
Jpn J Clin Oncol. 2019 Dec 27;49(12):1134-1142.

Makidono K, Miyata Y, Ikeda T, Tsutani Y, Kushitani K, Takeshima Y, Okada M.

Investigation of surgical technique for bronchial stump closure after lobectomy in animal model.  
Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Dec 19.

Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, Kadowaki S, Ahn MJ, Hamamoto Y, Doki Y, Yen CC, Kubota Y, Kim SB, Hsu CH, Holtved E, Xynos I, Kodani M, Kitagawa Y.

Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.  
Lancet Oncol. 2019 Nov;20(11):1506-1517.

Mimae T, Okada M.

Are segmentectomy and lobectomy comparable in terms of curative intent for early stage non-small cell lung cancer?  
Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Nov 6.

Tsutani Y, Suzuki K, Koike T, Wakabayashi M, Mizutani T, Aokage K, Saji H, Nakagawa K, Zenke Y, Takamochi K, Ito H, Aoki T, Okami J, Yoshioka H, Okada M, Watanabe SI; Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Surgical Study Group (JCOG-LCSSG).

High-Risk Factors for Recurrence of Stage I Lung Adenocarcinoma: Follow-up Data from JCOG0201.  
Ann Thorac Surg. 2019 Nov;108(5):1484-1490.

Ito M, Codony-Servat C, Codony-Servat J, Lligé D, Chaib I, Sun X, Miao J, Sun R, Cai X, Verlicchi A, Okada M, Molina-Vila MA, Karachaliou N, Cao P, Rosell R.

Targeting PKC $\alpha$ -PAK1 signaling pathways in EGFR and KRAS mutant adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma.  
Cell Commun Signal. 2019 Oct 28;17(1):137.

Yamakita I, Mimae T, Tsutani Y, Miyata Y, Ito A, Okada M.

Guanylate binding protein 1 (GBP-1) promotes cell motility and invasiveness of lung adenocarcinoma.  
Biochem Biophys Res Commun. 2019 Oct 15;518(2):266-272.

Sasada S, Shiroma N, Goda N, Kajitani K, Emi A, Masumoto N, Kadoya T, Arihiro K, Okada M.

The relationship between ring-type dedicated breast PET and immune microenvironment in early breast cancer.  
Breast Cancer Res Treat. 2019 Oct;177(3):651-657.

Ito M, Miyata Y, Hirano S, Kimura S, Irisuna F, Ikeda K, Kushitani K, Kishi N, Tsutani Y, Takeshima Y, Okada M.

Synchronicity of genetic variants between primary sites and metastatic lymph nodes, and prognostic impact in nodal metastatic lung adenocarcinoma.  
J Cancer Res Clin Oncol. 2019 Sep;145(9):2325-2333.

Kamigaichi A, Tsutani Y, Fujiwara M, Mimae T, Miyata Y, Okada M.

Postoperative Recurrence and Survival After Segmentectomy for Clinical Stage 0 or IA Lung Cancer.

Clin Lung Cancer. 2019 Sep;20(5):397-403.e1.

Nakanishi Y, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Tsutani Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Miyata Y, Hamada H, Okada M, Hattori N.

Pre-existing interstitial lung abnormalities are risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease in non-small cell lung cancer.

Respir Investig. 2019 Sep;57(5):451-459.

Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, Nakagawa K, Takeda Y, Hida T, Kanai K, Imamura F, Oizumi S, Takahashi T, Takenoyama M, Tanaka H, Hirano J, Namba Y, Ohe Y.

Clinical efficacy and safety of nivolumab: results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase 2 study in malignant pleural mesothelioma (MERIT).

Clin Cancer Res. 2019 Sep 15;25(18):5485-5492.

Suzuki K, Saji H, Aokage K, Watanabe SI, Okada M, Mizusawa J, Nakajima R, Tsuboi M, Nakamura S, Nakamura K, Mitsudomi T, Asamura H; West Japan Oncology Group; Japan Clinical Oncology Group.

Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Sep;158(3):895-907.

Fukui K, Masumoto N, Shiroma N, Kanou A, Sasada S, Emi A, Kadoya T, Yokozaki M, Arihiro K, Okada M.

Novel tumor-infiltrating lymphocytes ultrasonography score based on ultrasonic tissue findings predicts tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer.

Breast Cancer. 2019 Sep;26(5):573-580.

Hiraoka E, Mimae T, Ito M, Kadoya T, Miyata Y, Ito A, Okada M.

Breast cancer cell motility is promoted by 14-3-3 $\gamma$ .

Breast Cancer. 2019 Sep;26(5):581-593.

Ito M, Miyata Y, Hirano S, Kimura S, Irisuna F, Ikeda K, Kushitani K, Kishi N, Tsutani Y, Takeshima Y, Okada M.

Synchronicity of genetic variants between primary sites and metastatic lymph nodes, and prognostic impact in nodal metastatic lung adenocarcinoma.

J Cancer Res Clin Oncol. 2019 Sep;145(9):2325-2333.

Ohsawa M, Hamai Y, Ibuki Y, Emi M, Miyata Y, Okada M.

Long-term Esophageal Cancer Survivor Treated by Bypass for Esophagobronchial Fistula After Chemoradiotherapy: A Case Report.

Anticancer Res. 2019 Aug;39(8):4399-4403.

Song H, Sasada S, Masumoto N, Kadoya T, Shiroma N, Orita M, Arihiro K, Okada M, Kikkawa T.

Detectability of Breast Tumors in Excised Breast Tissues of Total Mastectomy by IR-UWB-Radar-Based Breast Cancer Imaging.

IEEE Trans Biomed Eng. 2019 Aug;66(8):2296-2305.

Sasada S, Masumoto N, Kimura Y, Kajitani K, Emi A, Kadoya T, Okada M.

Identification of Axillary Lymph Node Metastasis in Patients With Breast Cancer Using Dual-Phase FDG PET/CT.  
AJR Am J Roentgenol. 2019 Jul 24;1-7.

Hamai Y, Yoshiya T, Hihara J, Emi M, Furukawa T, Yamakita I, Ibuki Y, Okada M.

Traditional Japanese herbal medicine rikkunshito increases food intake and plasma acylated ghrelin levels in patients with esophageal cancer treated by cisplatin-based chemotherapy.  
J Thorac Dis. 2019 Jun;11(6):2470-2478.

Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Shimizu H, Endo S, Natsugoe S, Doki Y, Hirata Y, Kobayashi J, Motomura N, Nakano K, Nishida H, Okada M, Saiki Y, Saito A, Sato Y, Tanemoto K, Toh Y, Tsukihara H, Wakui S, Yokomise H, Masuda M, Yokoi K, Okita Y.

Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2016 : Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery.  
Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Jun;67(6):573-575.

Hamai Y, Hihara J, Emi M, Ibuki Y, Murakami Y, Nishibuchi I, Nagata Y, Aoki Y, Furukawa T, Okada M.

Clinical Significance of <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography-Positive Lymph Nodes to Outcomes of Trimodal Therapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma.  
Ann Surg Oncol. 2019 Jun;26(6):1869-1878.

Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, Tsunozuka Y, Yamaguchi O, Okada M, Yoshimori K, Nakachi I, Gemma A, Azuma K, Kurimoto F, Tsubata Y, Fujita Y, Nagashima H, Asai G, Watanabe S, Miyazaki M, Hagiwara K, Nukiwa T, Morita S, Kobayashi K, Maemondo M.

Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial.  
Lancet Oncol. 2019 May;20(5):625-635.

Masuda T, Nakashima T, Namba M, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Miyamoto S, Iwamoto H, Fujitaka K, Miyata Y, Hamada H, Okada M, Hattori N.

Inhibition of PAI-1 limits chemotherapy resistance in lung cancer through suppressing myofibroblast characteristics of cancer-associated fibroblasts.  
J Cell Mol Med. 2019 Apr;23(4):2984-2994.

Sasada S, Masumoto N, Suzuki E, Sueoka S, Goda N, Kajitani K, Emi A, Kadoya T, Okada M.

Prediction of biological characteristics of breast cancer using dual-phase FDG PET/CT.  
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Apr;46(4):831-837.

Handa Y, Tsutani Y, Mimae T, Tasaki T, Miyata Y, Okada M.

Surgical Outcomes of Complex versus Simple Segmentectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer.  
Ann Thorac Surg. 2019 Apr;107(4):1032-1039.

#### 【工藤】

Matsukawa K, Arimura T, Orita M, Kondo H, Chuman I, Ogino T, Taira Y, Kudo T, Takamura N.

Health-related quality of life in Japanese patients with prostate cancer following proton beam therapy: an institutional cohort study

Japanese Journal of Clinical Oncology. 2020 Mar 4. pii: hyaa027.

Ihara M, Shichijo K, Takeshita S, Kudo T.

Wortmannin, a specific inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase, induces accumulation of DNA double-strand breaks

Journal of Radiation Research. 2020 Mar 23;61(2):171-176.

Yoshida M, Tashiro M, Nishi K, Mishima M, Kawano K, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Kudo T, Yanagihara K, Mukae H, Izumikawa K.

Detection of invasive pulmonary aspergillosis in mice using lung perfusion single-photon emission computed tomography with [99mTc]MAA

Medical Mycology. 2020 Jan 14. pii: myz131.

#### 【石田】

Kawase K, Yamashita H, Iwase H, Akashi-Tanaka S, Iijima K, Ishida T, Takeishi Y, Tanaka F, Doihara H, Nakano S, Yamauchi H, Masuda S.

Current conditions and issues of physicians and working conditions at institutions accredited by the Japanese Breast Cancer Society.

Breast Cancer. 2020 Mar;27(2):159-165.

Yamada S, Yoshihisa A, Hijioka N, Kamioka M, Kaneshiro T, Yokokawa T, Misaka T, Ishida T, Takeishi Y.

Autonomic dysfunction in cardiac amyloidosis assessed by heart rate variability and heart rate turbulence.

Ann Noninvasive Electrocardiol. 2020 Feb 21:e12749.

Yokokawa T, Sugimoto K, Kimishima Y, Misaka T, Yoshihisa A, Morisaki H, Yamada O, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y.

Pulmonary Hypertension and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related to an ACVRL1 Mutation.

Intern Med. 2020 Jan 15;59(2):221-227.

Yokokawa T, Ichimura S, Hijioka N, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Suzuki O, Ohno S, Aiba T, Ohtani H, Takeishi Y.

Case reports of a c.475G>T, p.E159\* lamin A/C mutation with a family history of conduction disorder, dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death.

BMC Cardiovasc Disord. 2019 Dec 17;19(1):298.

Yamada S, Yoshihisa A, Sato T, Kamioka M, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Ishida T, Takeishi Y.

Prognostic significance of premature ventricular complex burden on hospitalized patients with heart failure.

J Arrhythm. 2019 Nov 11;36(1):134-142.

Yokokawa T, Yoshihisa A, Kanno Y, Abe S, Misaka T, Yamada S, Kaneshiro T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y.

Circulating acetoacetate is associated with poor prognosis in heart failure patients.

Int J Cardiol Heart Vasc. 2019 Nov 7;25:100432.

Sugimoto K, Yokokawa T, Misaka T, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y.

Senescence Marker Protein 30 Deficiency Exacerbates Pulmonary Hypertension in Hypoxia-Exposed Mice.

Int Heart J. 2019 Nov 30;60(6):1430-1434.

Nehashi T, Oikawa M, Amami K, Kanno Y, Yokokawa T, Misaka T, Yamada S, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y.

Sporadic Cardiac Amyloidosis by Amyloidogenic Transthyretin V122I Variant.

Int Heart J. 2019 Nov 30;60(6):1441-1443.

Yokokawa T, Sugimoto K, Yoshihisa A, Goto T, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y.

The Fibrosis-4 Index Is Useful for Predicting Mortality in Patients with Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease.

Int Heart J. 2019 Sep 27;60(5):1147-1153.

Yokokawa T, Sugimoto K, Nakazato K, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Ishida T, Takeishi Y.

Electrocardiographic Criteria of Right Ventricular Hypertrophy in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Balloon Pulmonary Angioplasty.

Intern Med. 2019 Aug 1;58(15):2139-2144.

Yoshihisa A, Ichijo Y, Watanabe K, Sato Y, Kanno Y, Takiguchi M, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Ishida T, Takeishi Y.

Prior History and Incidence of Cancer Impacts on Cardiac Prognosis in Hospitalized Patients With Heart Failure.

Circ J. 2019 Jul 25;83(8):1709-1717.

Kokubun T, Saitoh SI, Miura S, Ishida T, Takeishi Y.

Telomerase Plays a Pivotal Role in Collateral Growth Under Ischemia by Suppressing Age-Induced Oxidative Stress, Expression of p53, and Pro-Apoptotic Proteins.

Int Heart J. 2019 May 30;60(3):736-745.

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. 2019 Apr;30(4):479-486.

Yokokawa T, Kunii H, Kaneshiro T, Ichimura S, Yoshihisa A, Yashiro Furuya M,

Asano T, Nakazato K, Ishida T, Migita K, Takeishi Y.

Regressed coronary ostial stenosis in a young female with Takayasu arteritis: a case report.

BMC Cardiovasc Disord. 2019 Apr 2;19(1):79.

Ishida T, Ishida M, Tashiro S, Takeishi Y.

DNA Damage and Senescence-Associated Inflammation in Cardiovascular Disease.

Biol Pharm Bull. 2019;42(4):531-537.

学会発表

【田代】

Satoshi Tashiro

Recent advances and clinical application of biological dosimetry

IAEA STS テクニカルミーティング (Technical Meeting on Communication on Low-Dose Radiation - the Role of Science, Technology and Society)

2019年5月29日

田代 聡

物質・デバイス領域と放射線災害・医科学領域の緩やかな連携による新しい研究展開

第9回物質・デバイス領域共同研究拠点活動報告会、H30年度ダイナミック・アライアンス成果報告会

2019年7月2日

Satoshi Tashiro

Chromosomal Abnormalities in Human Lymphocytes after Computed Tomography Scan Examination

ICRR in Manchester

2019年8月27日

田代 聡

ゲノム修復の染色体動態

第78回日本癌学会

2019年9月27日

Satoshi Tashiro

Chromosomal Abnormalities in Human Lymphocytes after Computed Tomography Scan Examination

Radiation Research Society 65th Annual Meeting

2019年11月6日

Satoshi Tashiro

Recent advances and clinical applications of biological dosimetry

the 3th isRTB@Suzhou 国際シンポジウム

2109年11月30日

Satoshi Tashiro

Clinical Applications of Biological Dosimetry

The Bilateral Workshop on the Radiation Medicine and Nuclear Emergency Preparedness between Hiroshima University and Soochow University 2019

2019年12月2日

田代 聡

CT検査により誘導される染色体異常の個人差

染色体ワークショップ

2019年12月24日

Satoshi Tashiro

Clinical Applications of Biological Dosimetry

HICARE/IAEA Workshop : Workshop on Biological and Internal Dosimetry; Recent advance and clinical application

2020年2月20日

【工藤】

工藤 崇

PET 核医学エキスパートセミナー 臨床2循環器

第19回日本核医学会春季大会

2019年4月

Takashi Kudo

Radioisotope therapy: present condition in Japan and hurdle to be solved

The 3rd Joint symposium between Nagasaki University and Wurzburg University - Advances in Comprehensive Cancer Therapy-

2019年4月

Takashi Kudo

Comparison of whether a beginner can be close to an expert with an artificial neural network in myocardial perfusion imaging

International conference of Nuclear Cardiology and Cardiac CT

2019年5月

工藤 崇

核医学治療の進歩と日本の現状

令和元年度量子医療研究会

2020年1月

Takashi Kudo

Clinical Value of 18F-FDG PET/CT imaging for atherosclerosis lesion evaluation on aorta among the IgG4-RD and neoplastic disease of young patients

The 4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science

2020年2月

Takashi Kudo

Nuclear Medicine

HICARE/IAEA workshop on biological and internal dosimetry: Recent advance and clinical application

2020年2月

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）



**原医研など解明**  
**染色体の異常 低線量で抑制**  
**肺がんCTに普及期待**

肺の検査時にコンピュ  
ター断層撮影（CT）の放  
射線量を約1・5割まで  
落とすと、人体の染色体異  
常を極めて少なく抑えられ  
ることを、広島大原爆放射  
線医学研究所（原医研、広  
島市南区）などの研究チ  
ームが初めて突き止めた。5  
〜10割の通常の胸部CT  
では異常が増えることも確  
認し、チームは「CT検査  
による被曝線量をさらに低  
くする必要がある」とする。

2016年3月〜18年6  
月、同大病院で胸部CT検  
査を受けた患者に協力を要  
請。承諾した209人のうち  
107人に通常線量のCTを使  
い、検査前後に採取した血  
液を調べた。

短時間で染色体異常を判  
別できる独自の手法で解析  
した結果、低線量CTを使  
ったグループでは検査前後  
で染色体の変化は認められ  
ず、人体への影響が非常に  
小さいことを確認。一方、  
通常CTでは染色体異常や

DNA損傷の増加が見られ  
た。

肺がんは日本人の部位別  
のがん死亡数で最も多い。  
CT検査による早期発見が  
有効とされる一方、検査時  
の放射線被曝による発がん  
リスクも懸念されてきた。

原医研の田代聡所長（放射  
線生物学）は「低線量CT  
による肺がん検診の妥当性  
を証明できた。普及すれば  
肺がん死亡率減少にもつな  
がる」と話す。

低線量CTは通常に比べ  
て画像が不鮮明なため専用  
のソフトウェアが必要だが、  
導入している施設は限ら  
れる。チームの中心メン  
バーで同大学院医系科学  
研究所の粟井和夫教授（放  
射線診断学）は「新たな機  
器の開発に向け、約1・5  
割という放射線量の目標  
値を示せた意義も大きい」と  
強調する。研究成果は米  
学術誌に掲載された。（田中美千子）

2020年3月11日中国新聞

**低線量CT「人体影響小さい」 広大研究チーム**

X線検査に比べて早期のがんを発見しやすく、通常のCT検査よりも被曝量が少ないことから検診現場で使われることが増えている「低線量CT」。放射線被曝のリスクについて調べてきた広島大などの研究チームが、低線量CTによる染色体DNAへの影響が極めて小さいとする初の研究成果を発表した。

肺がんは日本で最も死者数が多いがん。進行したがんの生存率は極めて低いといわれ、早期発見の重要性が指摘されている。こうした中、低線量CTの使用の普及により肺がんの死亡率減少につなげることができると研究チームは期待する。

**肺がん早期発見に有用**

広島大学院医系科学研究所放射線診断学の坂根寛晃医師らの研究チームが、同大病院を受診する209人を対象に2016年3月から2年あまりかけて調査。通常のCTを使った102人と、低線量CTを使った107人で、検査前後の血液で染色体異常やDNA損傷を調べた。その結果、通常のCTでは見られたDNAや染色体の変化が、線量が3分の1以下の低線量CTではほとんど見られなかったという。

広島原爆放射線医学研究所の田代聡所長は「肺がん検診での低線量CT使用を正当化する初の生物学的な研究成果だ」と話す。（宮崎園子）



研究結果を説明する広島大原爆放射線医学研究所の田代聡所長（右）ら＝広島市南区

2020年3月13日 朝日新聞

# 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）  
 協力者：粟生木 美穂（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助手）

## 研究目的

RI 内用療法の特徴として、 $\beta$ 線または $\alpha$ 線を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 $\beta$ 線は低い線エネルギー付与（低 LET）、 $\alpha$ 線は高い線エネルギー付与（高 LET）という特徴を有するため、 $\beta$ 線と $\alpha$ 線の組織への影響は異なる。組織中での $\beta$ 線または $\alpha$ 線の飛程は短いため、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 $\beta$ 線または $\alpha$ 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、 $\beta$ 線放出（例えば Lu-177、I-131）または $\alpha$ 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証することを目的とする。

## 研究実施内容

### 1. 研究方法

昨年度は、 $\alpha$ 線による抗腫瘍効果や安全性の基礎となる $\alpha$ 線放出核種そのものと $\alpha$ 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、 $\alpha$ 線放出核種であるアスタチン-211 ( $^{211}\text{At}$ ) と $^{211}\text{At}$  標識化合物である *meta*- $^{211}\text{At}$  astatobenzylguanidine ( $^{211}\text{At}$ -MABG) の正常マウスにおける体内動態の比較を行った。

昨年度のフリーの $^{211}\text{At}$  の正常マウスにおける体内動態の結果に基づいて、本年度は低線量のフリーの $^{211}\text{At}$ （標識化合物から外れたフリーの $^{211}\text{At}$  を想定）の基本的な毒性プロファイルを調査するため、一般状態、体重、剖検所見、血液学的所見、病理組織学的所見を経時的に長期間観察し、総合的に検討した。フリー $^{211}\text{At}$  の投与量については、 $^{211}\text{At}$  標識化合物 ( $^{211}\text{At}$ -MABG) の治療実験で無作用量に近いと推定される 0.111MBq（文献 1）を選択し、これを投与した群を $^{211}\text{At}$ -投与群とした。また、 $^{211}\text{At}$  溶液の溶媒のみ ( $^{211}\text{At}$  を含まない) を投与した群を溶媒群に、生理食塩水のみを投与した群を対照群とした。9 週齢オス BALB/c マウスを以下の通り群分けした。各群は n= 5 とした。

群構成： $^{211}\text{At}$ -投与群：投与後 5 日間観察群 ( $^{211}\text{At}$  投与 5 日群)  
 投与後 14 日間観察群 ( $^{211}\text{At}$  投与 14 日群)  
 投与後 28 日間観察群 ( $^{211}\text{At}$  投与 28 日群)  
 溶媒群：投与後 5 日間観察群（溶媒 5 日群）  
 投与後 14 日間観察群（溶媒 14 日群）  
 投与後 28 日間観察群（溶媒 28 日群）  
 対照群：投与後 5 日間観察群（対照 5 日群）  
 投与後 14 日間観察群（対照 14 日群）  
 与後 28 日間観察群（対照 28 日群）

イソフルラン麻酔下で $^{211}\text{At}$ -投与群にはフリーの $^{211}\text{At}$  溶液 0.111MBq/0.1mL を、溶媒投与群には溶媒 0.1mL を、対照群には生理食塩水 0.1mL を、マウスの尾静脈より投与した。投与後 9 日目までは毎日、9 日目以降は週 3 回、マウスの一般状態を観察、体重測定を行った。投与後 5 日目、14 日目及び 28 日目にイソフルラン麻酔下で各群のマウスを 5 匹ずつ心臓より全採血をすることで安楽死させた。その後、血液については血球測定器で白血球（WBC）、赤血球（RBC）及び血小板数（PLT）を測定した。また各臓器については、肉眼的所見を取った。その後、主要臓器（心臓、肺、脾臓、膵臓、精巣、腎臓、副腎、肝臓、顎下腺、甲状腺、大脳、大腿骨）を摘出して重量を測定し、ホルマリン固定を行い、HE 染色を行っ

た。本報告書には一般観察、体重変化率（%）、血球測定結果のみを掲載した。投与前の体重を0日とし、その後の体重については、投与後1日、2日—28日と定義した。体重変化率（%）は下記の計算式に基づき算出した。

$$\text{体重変化率（\%）} = [(\text{投与後体重（g）} - \text{投与前体重（g）}) / \text{投与前体重（g）}] \times 100$$

## 2. 研究結果

### ① マウスの一般状態観察

<sup>211</sup>At 投与群、溶媒群及び対照群において、投与後5日間、14日間及び28日間の皮膚、毛作り、下痢等の一般状態には特に異常が見られなかった。

### ② マウスの体重変化率（%）

<sup>211</sup>At 投与群、溶媒群及び対照群において、投与後5日間、14日間及び28日間において、3群間の体重変化率には有意変化が見られなかった（図1）。

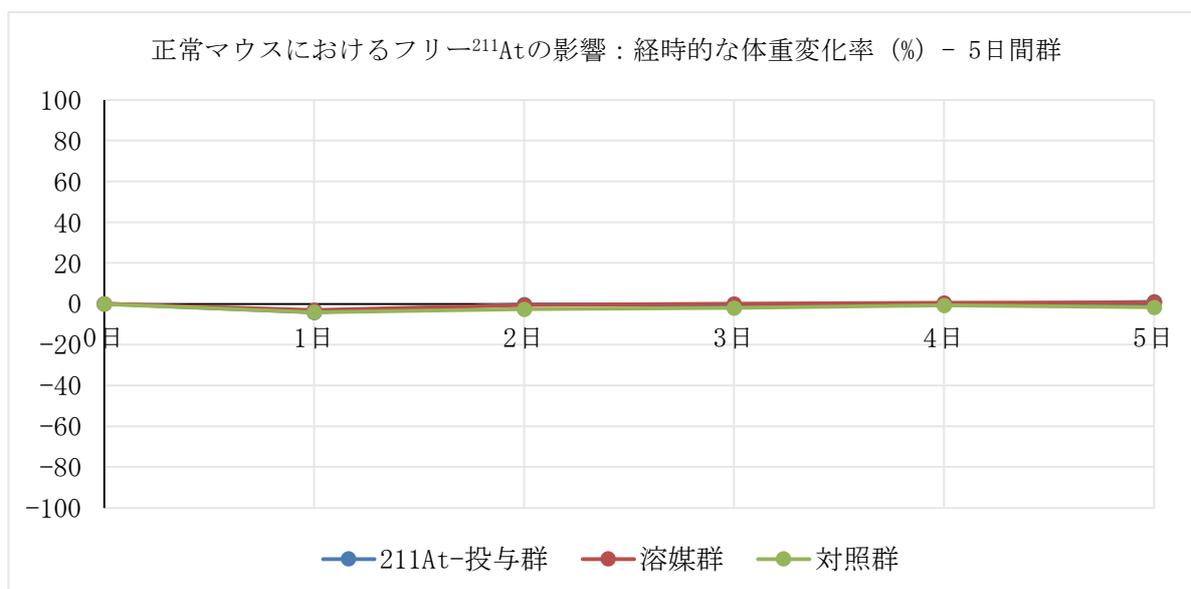


図1-1 投与後5日間のマウスの体重変化率（%）

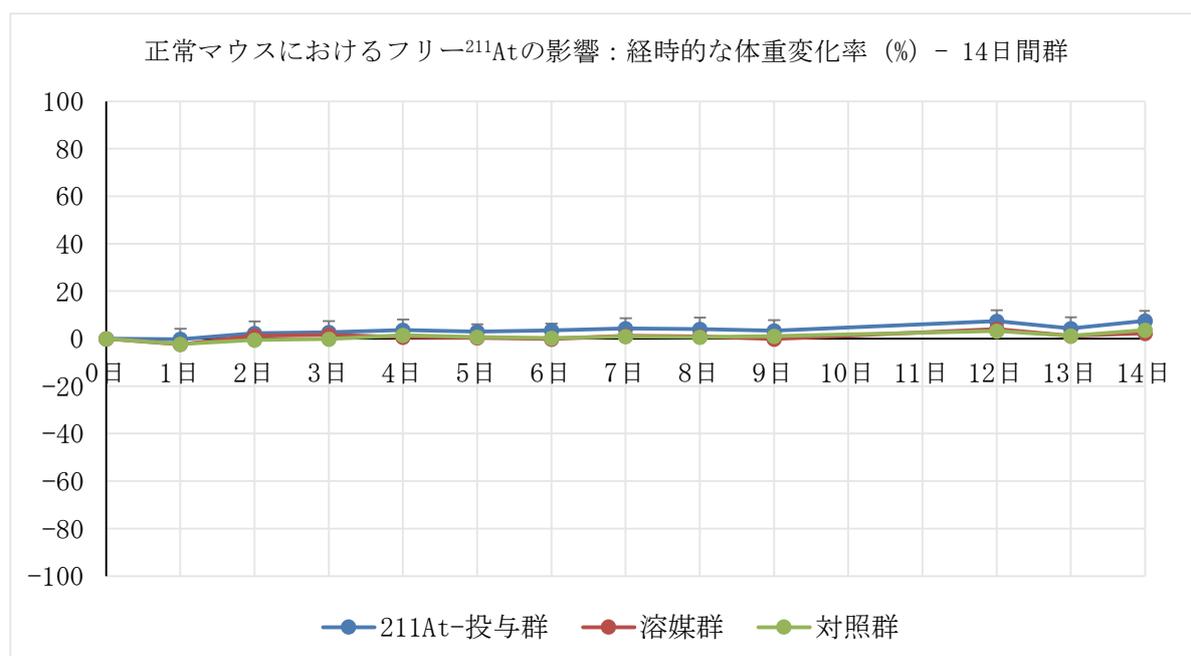


図1-2 投与後14日間のマウスの体重変化率（%）

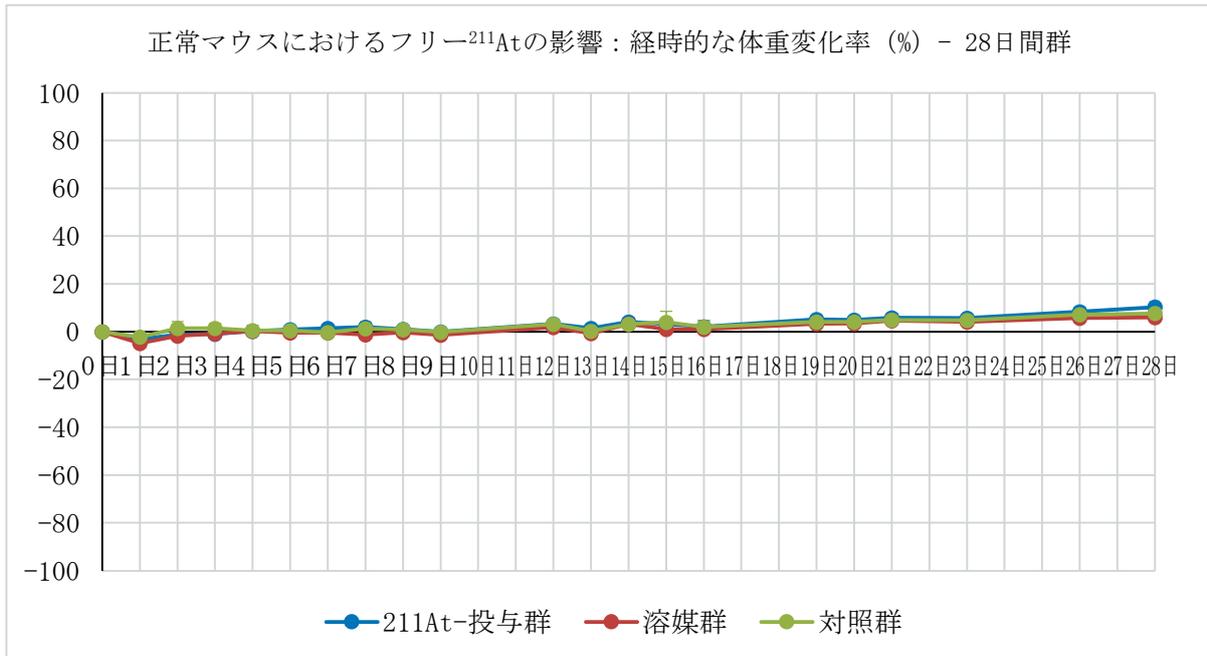


図1-3 投与後28日間のマウスの体重変化率（%）

③ 血球測定

1) 白血球

溶媒群と対照群に比べて、<sup>211</sup>At (0.111MBq) 投与後5日目に白血球数は減少傾向を示したものの、3群間には有意差が認められなかった。また投与後14日目と28日目にも3群間には有意差が認められなかった。(図2-1)

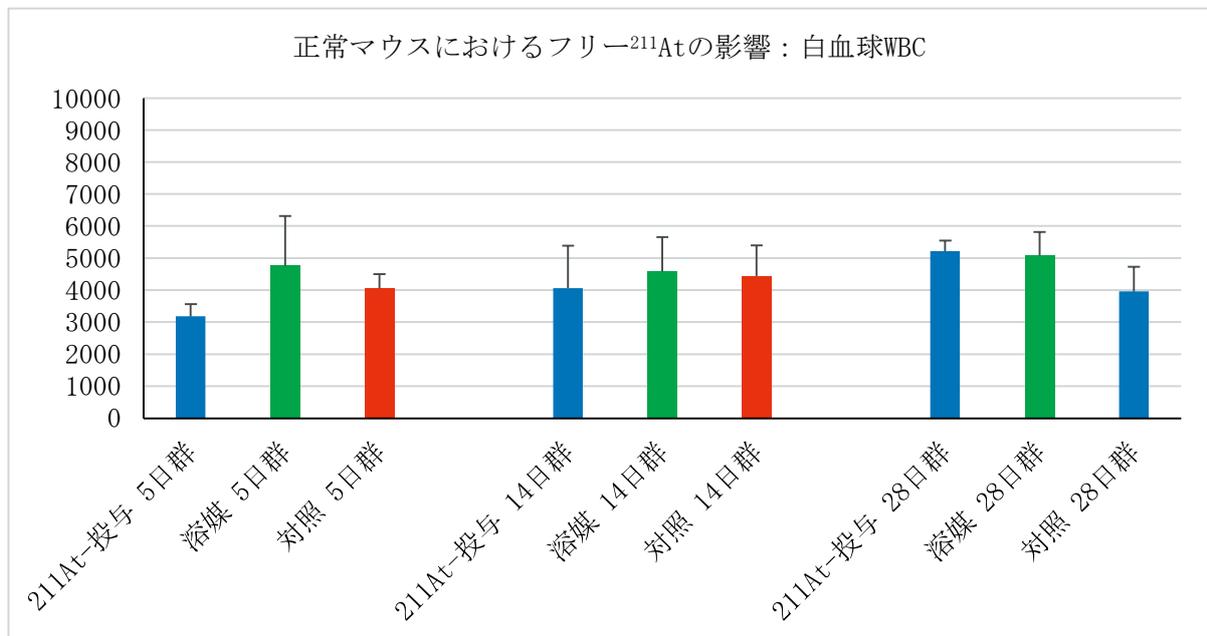


図2-1 正常マウスにおける白血球数

2) 赤血球

投与後5日目、14日目及び28日目に3群間の赤血球数はほぼ同等であった（図2-2）。

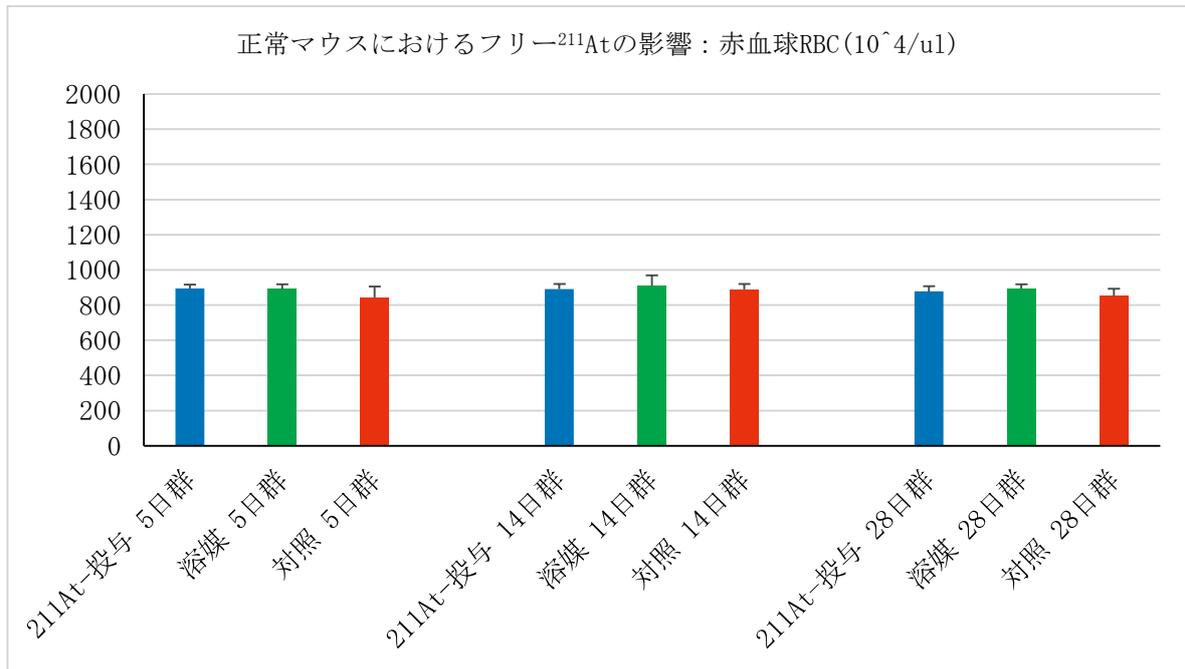


図2-2 正常マウスにおける白血球数

3) 血小板数

投与後5日目、14日目及び28日目に3群間の赤血球数はほぼ同等であった（図2-3）。

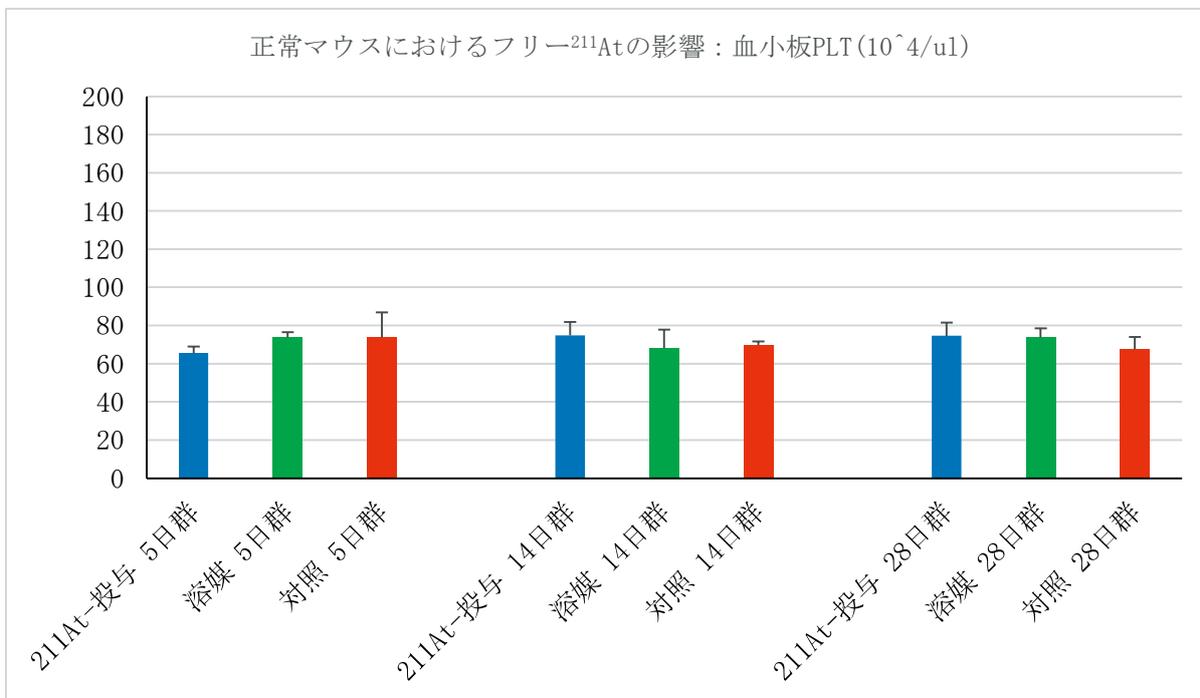


図2-3 正常マウスにおける血小板数

<sup>211</sup>At 標識化合物を用いた内用療法を行う際には、標識化合物と標識方法によって、脱アスタチンの割合を考慮して、正常の臓器に及ぼす影響を推定する必要がある。今回の研究においては、まず<sup>211</sup>At 標識化合物 (<sup>211</sup>At-MABG) の治療実

験で無作用量に近いと推定された量である 0.111MBq (文献 1) を  $^{211}\text{At}$  の投与量とした。その結果、マウス一般状態と体重には異常は見られなかった。一方、 $^{211}\text{At}$  (0.111MBq) を投与後 5 日目に白血球数の減少傾向が見られたので、投与量をもっと下げたさらなる検討が必要であると考えられる。

文献 1 : Ohshima et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45:999-1010 Antitumor Effects of Radionuclide Treatment Using  $\alpha$ -Emitting Meta- $^{211}\text{At}$ -astato-benzylguanidine in a PC12 Pheochromocytoma Model

#### 今後の展望

##### 1) 正常マウスにおけるフリーのアスタチン (0.111MBq) による正常組織の病理組織学的検討

正常マウスにおけるフリーの  $^{211}\text{At}$  投与による正常臓器の重量の変化や病理組織学的所見について更なる検討を行う。

##### 2) 正常マウスにおける低投与量のフリーのアスタチンによる正常組織への影響について

正常マウスにおけるフリーの  $^{211}\text{At}$  投与による正常臓器に及ぼす影響について、フリーの  $^{211}\text{At}$  投与量をもっと下げた更なる検討を行う。

##### 3) 正常マウスにおけるアスタチン標識化合物による正常組織への影響について

正常マウスにおける  $^{211}\text{At}$ -MABG 投与による正常臓器に及ぼす影響についても、フリーの  $^{211}\text{At}$  投与の際と同様に行い、比較する。

#### 発表論文

1. Aoki M, Zhao S, Takahashi K, Ukon N, Tan C, Shimoyama S, Nishijima K, Ogawa K. Preliminary evaluation of astatine-211-labeled bombesin derivatives for targeted alpha therapy. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. in press.
2. Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Oriuchi N, Aoki M, Tan C, Shimoyama S, Nishijima Ken-ichi, Kubo H, Takahashi K, Ito H. Biodistribution and Dosimetry of Free  $^{211}\text{At}$  and Meta- $^{211}\text{At}$ astatobenzylguanidine (MABG) in Normal Mice. J Med Imaging Radiat Sci 50; 1 (Suppl): S18-S19.
3. Zhao S, Yu W, Ukon N, Tan C, Nishijima K, Shimizu Y, Kei Higashikawa, Shiga T, Yamashita H, Tamaki N, Kuge Y. Elimination of tumor hypoxia by eribulin demonstrated by 18F-FMISO hypoxia imaging in human tumor xenograft models. EJNMMI Research. 9(1):51, 2019
4. Nakata N, Kiri 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.
5. 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.

#### 代表的な学会発表

1. Yoshinaga K, Zhao S, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Tan C, Washiyama K, Takahashi K, Ito H, Higashi T. Possibility of  $^{123}\text{I}$ -meta-iodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) as companion diagnostic drug for therapeutic alpha-emitting *meta*- $^{211}\text{At}$ -astato-benzylguanidine ( $^{211}\text{At}$ -MABG). A paper (Oral) presentation at the 66<sup>th</sup> Society of Nuclear Medicine Annual Meeting in Anaheim, California, June 22-25, 2019; J Nucl Med. 2017; 60 (Supplement 1), No.
2. Aoki M, Minegishi K, Nishijima K, Suzuki H, Sasaki S, Washiyama K, Zhao S, Nagatsu K, Zhang M, Takahashi K. Synthesis of [ $^{211}\text{At}$ ] MABG Using Remote-controlled Synthesizer and Quality Evaluation. The ISRS 2019. 26-31 May, 2019. Beijing China.
3. Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Oriuchi N, Aoki M, Tan C, Nishijima K, Kubo H, Takahashi K, Ito H.

- Biodistribution and dosimetry of Free and *meta*-[<sup>211</sup>At] astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. The 11<sup>th</sup> International Symposium on Targeted Alpha-Therapy (TAT11), 1-4 April, 2019, Ottawa, Canada.
4. Washiyama K, Aoki M, Joho T, Ukon N, Nishijima K, Takahashi K, Zhao S, Oriuchi N. An effort to diagnostic and therapeutic nuclear medicine at Fukushima Medical University using two medical cyclotrons. International Symposium on Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR 2019), 28 October to 1 November, Vienna, Austria.
  5. Takagi H, Zhao S, Muto S, Mine H, Watanabe M, Ozaki Y, Okabe N, Hasegawa T, Shio Y, Aoki M, Tan C, Shimoyama S, Nakamura K, Inano A, Suzuki H. Delta-like 1 homolog (DLK1) expression in non-small-cell lung cancer and the development of radioimmunotherapy targeting DLK1. 2019 World Conference on Lung Cancer, September 7-10, 2019, Barcelona, Spain
  6. Ukon N, Zhao S, Yoshinaga K, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Tan C, Washiyama K, Oriuchi N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Similarities and differences of dosimetry between *meta*-[<sup>211</sup>At] astatobenzylguanidine (<sup>211</sup>At-MABG) and *meta*-[<sup>123</sup>I] iodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) as companion diagnostic drug. The 32<sup>nd</sup> Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), Barcelona, Spain, October 12-16, 2019
  7. Oriuchi N, Zhao S, Aoki M, Tan C, Sugawara S, Nishijima K, Shimoyama S, Washiyama K, Takahashi K, Ikezoe T, Ito H. Radiolabeling and biodistribution in the tumor xenograft of <sup>211</sup>At-labeled anti-CXCR4 antibody for cancer stem cell targeted alpha-particle therapy. The 32<sup>nd</sup> Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), Barcelona, Spain, October 12-16, 2019
  8. Takagi H, Zhao S, Muto S, Mine H, Watanabe M, Ozaki Y, Okabe N, Hasegawa T, Shio Y, Aoki M, Tan C, Shimoyama S, Nakamura K, Inano A, Suzuki H. Delta-like 1 homolog (DLK1) expression in non-small-cell lung cancer and the development of radioimmunotherapy targeting DLK1. World Conference on Lung Cancer (WCLC 2019), 7-10, September, 2019, Barcelona, Spain.
  9. Tan C, Zhao S, Ukon N, Shimoyama S, Aoki M, Horita S, Imai R, Maejima Y, Takenoshita S, Shimomura K. Evaluation of the potential of organ glucose metabolism by <sup>18</sup>F-FDG accumulation with insulin loading in older mice compared with younger normal mice. A paper (Poster) presentation at the 66<sup>th</sup> Society of Nuclear Medicine Annual Meeting in Anaheim, California, June 22-25, 2019; J Nucl Med. 2017; 60 (Supplement 1), No.
  10. 高木 玄教, 趙 松吉, 武藤 哲史, 峯 勇人, 渡部 晶之, 岡部 直行, 長谷川生, 塩豊, 粟生木美穂, 稲野 彰洋, 鈴木 弘行. Delta-like 1 homolog (DLK-1) を標的した治療開発および臨床的意義の検討. 第60回日本肺癌学会学術集会. 2019年12月6-8日, 大阪.
  11. 趙松吉, 吉永恵一郎, 粟生木美穂, 右近直之, 下山彩希, 西嶋剣一, 鷺山幸信, 鷺野弘明, 高橋和弘, 東達也, 伊藤浩. Evaluation of similarities between <sup>123</sup>I-MIBG and <sup>211</sup>At-MABG distribution in normal mice. 正常マウスにおける<sup>123</sup>I-MIBGと<sup>211</sup>At-MABGの体内動態の評価. 第59回日本核医学会学術総会. 2019年11月1-3日. 松山
  12. Yoshinaga K, Zhao S, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Washiyama K, Washino K, Takahashi K, Higashi T, Ito H. <sup>211</sup>At-MABG dosimetry using <sup>123</sup>I-MIBG as companion diagnostic drug in normal mice<sup>211</sup>At-MABG 吸収線量評価におけるコンパニオン診断薬 <sup>123</sup>I-MIBG の活用. 第59回日本核医学会学術総会. 2019年11月1-3日. 松山
  13. Washino K, Zhao S, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Washiyama K, Yoshinaga K, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Preliminary evaluation on pharmacokinetics and metabolites of <sup>211</sup>At-MABG in normal mice 正常マウスにおける <sup>211</sup>At-MABG の薬物動態と代謝産物の予備的評価. 第59回日本核医学会学術総会. 2019年11月1-3日. 松山
  14. Oriuchi N, Zhao S, Aoki M, Tan C, Sugawara S, Nishijima K, Shimoyama S, Washiyama K, Takahashi K, Ikezoe K, Ito H. Biodistribution of <sup>211</sup>At-labeled anti-CXCR4 antibody in tumor xenograft. 第59回日本核医学会学術総会. 2019年11月1-3日. 松山
  15. 粟生木 美穂, 西嶋 剣一, 鷺山 幸信, 城寶 大輝, 下山 彩希, 右近 直之, 趙 松吉, 鷺野 弘明, 高橋 和弘, 伊藤 浩, 東 達也. [<sup>211</sup>At] MABG の薄層クロマトグラフィー手順の探索. Search for TLC procedure of *meta*-[<sup>211</sup>At]

- astatobenzylguanidine ( $[^{211}\text{At}]$  MABG) . 第 59 回日本核医学会学術総会, 2019 年 11 月 1 – 3 日, 松山
16. 粟生木 美穂, 峯岸 克之, 西嶋 剣一, 鈴木 寿, 佐々木 茂範, 鷺山 幸信, 趙 松吉, 永津 弘太郎, 張 明栄, 高橋 和弘 遠隔操作可能な合成装置を用いた  $[^{211}\text{At}]$ MABG の合成とその品質評価. Manufacture of  $[^{211}\text{At}]$ MABG Using Remote-controllable Synthesizer and Quality Evaluation. 日本薬学会 第 139 年会, 2019 年 3 月 20 – 23 日, 千葉
  17. 趙松吉, 吉永恵一郎, 右近直之, 粟生木美穂, 下山彩希, 譚成博, 西嶋剣一, 鷺山幸信, 高橋和弘, 鷺野弘明, 東達也, 伊藤浩. 「正常マウスにおけるフリーアスタチン-211( $\text{At-211}$ )と $[\text{At-211}]$ MABG の体内動態: $[\text{I-123}]$ MIBG との比較」. 第 15 回小動物インビボイメージング研究会, 2019 年 7 月 27 日, 金沢.

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ふくしま国際医療科学センター助手 粟生木美穂氏をはじめとする研究者らの、核種製造、標識合成、動物実験等における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。

# 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）  
協力者：河合 秀彦（広島大学大学院医系科学研究科：准教授）

## 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ことを目的としている。

## 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して計画し、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 MCM 7 陽性細胞も検出できる。DNA 損傷では、53BP1 や  $\gamma$ H2AX、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 を経て肝臓に至る過程とされていることから、放射線による肝臓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を明らかにする目的で、放射線照射後初期の組織反応を解析した結果、肝細胞間の細胞接着に係わる E-カドヘリンのメッシュワークの高次構造に変化が生じている事を突き止め、組織微小環境の変化が、晩発性の脂肪性障害に関連する事が示唆された。

### 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<sup>Min/+</sup>* 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<sup>Min/+</sup>* 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<sup>Min/+</sup>* 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よう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、実験手法やアイデアを共有することにより、放射線災害・医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. **Suzuki K**, Saenko V, Yamashita S, Mitsutake N. Radiation-Induced Thyroid Cancers: Overview of Molecular Signatures. *Cancers (Basel)*, 11, E1290, 2019.
2. **Suzuki K**, Akita S, Yoshimoto H, Ohtsuru A, Hirano A, Yamashita S. Biological Features Implies Potential Use of Autologous Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells in Wound Repair and Regenerations for the Patients with Lipodystrophy. *Int J Mol Sci*, 20, E5505, 2019.
3. Tanaka A, Matsuse M, Saenko V, Nakao T, Yamanouchi K, Sakimura C, Yano H, Nishihara E, Hirokawa M, **Suzuki K**, Miyauchi A, Eguchi S, Yoshiura KI, Yamashita S, Nagayasu T, Mitsutake N. *TERT* mRNA Expression as a Novel Prognostic Marker in Papillary Thyroid Carcinomas. *Thyroid*, 29, 1105-1114, 2019.
4. Shiraiwa K, Matsuse M, Nakazawa Y, Ogi T, **Suzuki K**, Saenko V, Xu S, Umezawa K, Yamashita S, Tsukamoto K, Mitsutake N. JAK/STAT3 and NF- $\kappa$ B Signaling Pathways Regulate Cancer Stem-Cell Properties in Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Thyroid*, 29, 674-682, 2019.
5. 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*, 186, 139-142, 2019.
6. 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*, 183, 98-101, 2019.
7. Saijo H, **Suzuki K**, Yoshimoto H, Imamura Y, Yamashita S, Tanaka K. Paracrine Effects of Adipose-Derived Stem Cells Promote Lymphangiogenesis in Irradiated Lymphatic Endothelial Cells. *Plast Reconstr Surg*, 143, 1189e-1200e, 2019.
8. **Honjo Y**, Ichinohe T. Cellular responses to ionizing radiation change quickly over time during early development in zebrafish. *Cell Biol Int*, 43, 516-527, 2019.
9. **Ohtsuru A**, Takahashi H, Kamiya K. Incidence of Thyroid Cancer Among Children and Young Adults in Fukushima, Japan-Reply. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, doi: 10.1001/jamaoto.2019.1102, 2019.
10. Murakami M, Midorikawa S, **Ohtsuru A**. Harms of Pediatric Thyroid Cancer Overdiagnosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, doi: 10.1001/jamaoto.2019.3051, 2019.
11. Midorikawa S, Murakami M, **Ohtsuru A**. Harm of overdiagnosis or extremely early diagnosis behind trends in pediatric thyroid cancer. *Cancer*, 125, 4108-4109, 2019.
12. Ohira T, **Ohtsuru A**, Midorikawa S, Takahashi H, Yasumura S, Suzuki S, Matsuzuka T, Shimura H, Ishikawa T, Sakai A, Suzuki S, Yamashita S, Yokoya S, Tanigawa K, Ohto H, Kamiya K. Fukushima Health Management Survey group. External Radiation Dose, Obesity, and Risk of Childhood Thyroid Cancer After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey. *Epidemiology*, 30, 853-860, 2019.
13. Takahashi K, Takahashi H, Nakaya T, Yasumura S, Ohira T, Ohto H, **Ohtsuru A**, Midorikawa S, Suzuki S, Shimura H, Yamashita S, Tanigawa K, Kamiya K. Factors influencing the proportion of non-examinees in the Fukushima Health Management Survey for childhood and adolescent thyroid cancer: Results from the baseline survey. *J Epidemiol*, doi: 10.2188/jea.JE20180247, 2019.
14. Zhang W, Ohira T, Maeda M, Nakano H, Iwasa H, Yasumura S, **Ohtsuru A**, Harigane M, Suzuki Y, Horikoshi N, Takase K, Takahashi A, Yabe H, Kamiya K. The association between self-reported sleep dissatisfaction after the Great East Japan Earthquake, and a deteriorated socioeconomic status in the evacuation area: the Fukushima

Health Management Survey. *Sleep Med*, 68, 63-70, 2019.

15. Ishikawa T, Yasumura S, Akahane K, Yonai S, Ohtsuru A, Sakai A, Ohira T, Kamiya K. Age dependence of individual external doses in an early stage after the Fukushima nuclear accident. *Radiat Prot Dosimetry*, ncz281, doi: 10.1093/rpd/ncz281, 2019.
16. Ishikawa T, Yasumura S, Akahane K, Yonai S, Ohtsuru A, Sakai A, Sakata R, Ohira T, Kamiya K. The latest update on individual external doses in an early stage after the Fukushima nuclear accident.
17. *Radiat Prot Dosimetry*, pii: ncz274, doi: 10.1093/rpd/ncz274, 2019.

#### 学会発表

1. K. Suzuki, Y. Yamada, M. Sasaki, T. Iwasaki, K. Yoshida, Y. Shimada, K. Ozasa, M. Kai, J. Kobayashi, K. Sakai, M. Sasatani, T. Sugihara, H. Tauchi, S. Tanaka, K. Doi, M. Tomita, H. Yasuda, T. Imaoka and S. Kakinuma. The latest activity of network for low dose radiation research in Japan: PLANET. ICRP2019, Nov 17-20, Adelaide, 2019.
2. K. Suzuki, A. Amrenova, N. Mitsutake. Effects of radiation on cell competition between normal thyroid follicular cells and thyroid cancer cells, ICRR2019, Aug. 25-29, Manchester, 2019.
3. 鈴木啓司, DNA 損傷応答制御のための HTS システムの構築, 日本放射線影響学会第 62 回大会, 令和元年 11 月 14 日～16 日, 京都
4. 田内広, 海野昌喜, 松浦伸也, 宮本達雄, 鈴木啓司, DNA 二重鎖切断修復を標的とした放射線治療創薬の取り組み, 日本放射線影響学会第 62 回大会, 令和元年 11 月 14 日～16 日, 京都
5. 鈴木啓司, DNA 損傷応答制御のための HTS システムの構築, 日本放射線影響学会第 62 回大会, 令和元年 11 月 14 日～16 日, 京都
6. 鈴木啓司, がん・正常細胞間の競合と放射線治療効果, 日本放射線腫瘍学会第 32 回大会, 令和元年 11 月 21 日～23 日, 名古屋
7. 山内基弘, 柴田淳史, 安原崇哲, 加藤玲於奈, 平河美弥子, Moe Moe Han, 宮川清, 鈴木啓司, 松田尚樹, DNA 二重鎖切断の相同組換え修復におけるスプライシング因子 SART 1 と BRCA 1 の協調的働き, 日本分子生物学会年会第 42 回大会, 令和元年 12 月 3 日～6 日, 福岡
8. 河村香寿美, 松浦伸也, 小松賢志, 小林純也, 鈴木啓司, 新規 ATLD 変異細胞を用いた MRN 複合体形成タンパク質の発現制御メカニズムの解析, 日本分子生物学会年会第 42 回大会, 令和元年 12 月 3 日～6 日, 福岡
9. 本庶仁子, 一戸辰夫 (2019) ゼブラフィッシュ初期胚の発生段階による放射線細胞応答の相違 日本放射線影響学会第 62 回大会, 京都府京都市, 2019 年 11 月 14 日～16 日
10. Honjo Y, Miyama T, Kawase T, Sakuma T, Yamamoto T, and Ichinohe T. (2019) T-cell receptor gene editing by transcription activator-like effector nuclease (TALEN) as a novel tool for adoptive T-cell immunotherapy. 24<sup>th</sup> Congress of European Hematology Association, Amsterdam, Holland
11. Honjo Y and Ichinohe T. (2019) Haplotype characterization of novel major histocompatibility complex U genes in zebrafish. London Calling Nanopore Meeting, London, UK
12. Honjo Y and Ichinohe T. (2019) Effects of ionizing radiation on zebrafish early embryogenesis. 3<sup>rd</sup> International symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Fukushima, Japan
13. 笹谷めぐみ, 土居主尚, 飯塚大輔, 神谷研二, APC<sup>Min/+</sup> マウスを用いた低線量・低線量率放射線発がんリスクの解析, 日本放射線影響学会第 62 回大会, 令和元年 11 月 14 日～16 日, 京都

その他 (特許申請, 新聞等広報, 受賞, 特記事項等)

## 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リメントを組み合わせて長期維持・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 に二重鎖の直接切断及び DNA 複製を障害する薬剤も DNA 二重鎖切断を誘発する。その修復エラーは染色体変異、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である ATM や ATR 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、ATR、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に着目して解明に取り組んでいる。本研究室は、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及び DNA 複製障害を検出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も構築している。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進めていきたい。

#### 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. [Suzuki K](#), Saenko V, Yamashita S, Mitsutake N. Radiation-Induced Thyroid Cancers: Overview of Molecular Signatures. *Cancers (Basel)*, 11, E1290, 2019.
2. [Suzuki K](#), Akita S, Yoshimoto H, Ohtsuru A, Hirano A, Yamashita S. Biological Features Implies Potential Use of Autologous Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells in Wound Repair and Regenerations for the Patients with Lipodystrophy. *Int J Mol Sci*, 20, E5505, 2019.
3. Tanaka A, Matsuse M, Saenko V, Nakao T, Yamanouchi K, Sakimura C, Yano H, Nishihara E, Hirokawa M, [Suzuki K](#), Miyauchi A, Eguchi S, Yoshiura KI, Yamashita S, Nagayasu T, Mitsutake N. *TERT* mRNA Expression as a Novel Prognostic Marker in Papillary Thyroid Carcinomas. *Thyroid*, 29, 1105-1114, 2019.
4. Shiraiwa K, Matsuse M, Nakazawa Y, Ogi T, [Suzuki K](#), Saenko V, Xu S, Umezawa K, Yamashita S, Tsukamoto K, Mitsutake N. JAK/STAT 3 and NF- $\kappa$ B Signaling Pathways Regulate Cancer Stem-Cell Properties in Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Thyroid*, 29, 674-682, 2019.
5. 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*, 186, 139-142, 2019.
6. 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*, 183, 98-101, 2019.
7. Saijo H, [Suzuki K](#), Yoshimoto H, Imamura Y, Yamashita S, Tanaka K. Paracrine Effects of Adipose-Derived Stem Cells Promote Lymphangiogenesis in Irradiated Lymphatic Endothelial Cells. *Plast Reconstr Surg*, 143, 1189e-1200e, 2019.
8. Shi L, [Sun J](#), Kinomura A, Fukuto A, Horikoshi Y, Tashiro S. Matr3 promotes homologous recombinational repair

by regulation of RAD51. *J Biochem*, pii: mvz041. doi: 10.1093/jb/mvz041, 2019.

9. Murakami M, Midorikawa S, Ohtsuru A. Harms of Pediatric Thyroid Cancer Overdiagnosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, doi: 10.1001/jamaoto.2019.3051, 2019.
10. Midorikawa S, Murakami M, Ohtsuru A. Harm of overdiagnosis or extremely early diagnosis behind trends in pediatric thyroid cancer. *Cancer*, 125, 4108-4109, 2019.
11. Ohira T, Ohtsuru A, Midorikawa S, Takahashi H, Yasumura S, Suzuki S, Matsuzuka T, Shimura H, Ishikawa T, Sakai A, Suzuki S, Yamashita S, Yokoya S, Tanigawa K, Ohto H, Kamiya K. Fukushima Health Management Survey group. External Radiation Dose, Obesity, and Risk of Childhood Thyroid Cancer After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey. *Epidemiology*, 30, 853-860, 2019.
12. Takahashi K, Takahashi H, Nakaya T, Yasumura S, Ohira T, Ohto H, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, Shimura H, Yamashita S, Tanigawa K, Kamiya K. Factors influencing the proportion of non-examinees in the Fukushima Health Management Survey for childhood and adolescent thyroid cancer: Results from the baseline survey. *J Epidemiol*, doi: 10.2188/jea.JE20180247, 2019.

#### 学会発表

1. K. Suzuki, Y. Yamada, M. Sasaki, T. Iwasaki, K. Yoshida, Y. Shimada, K. Ozasa, M. Kai, J. Kobayashi, K. Sakai, M. Sasatani, T. Sugihara, H. Tauchi, S. Tanaka, K. Doi, M. Tomita, H. Yasuda, T. Imaoka and S. Kakinuma. The latest activity of network for low dose radiation research in Japan: PLANET. ICRP2019, Nov 17-20, Adelaide, 2019.
2. K. Suzuki, A. Amrenova, N. Mitsutake. Effects of radiation on cell competition between normal thyroid follicular cells and thyroid cancer cells, ICRR2019, Aug. 25-29, Manchester, 2019.
3. 鈴木啓司, DNA 損傷応答制御のための HTS システムの構築, 日本放射線影響学会第 62 回大会, 令和元年 11 月 14 日～16 日, 京都
4. 田内広, 海野昌喜, 松浦伸也, 宮本達雄, 鈴木啓司, DNA 二重鎖切断修復を標的とした放射線治療創薬の取り組み, 日本放射線影響学会第 62 回大会, 令和元年 11 月 14 日～16 日, 京都
5. 鈴木啓司, DNA 損傷応答制御のための HTS システムの構築, 日本放射線影響学会第 62 回大会, 令和元年 11 月 14 日～16 日, 京都
6. 鈴木啓司, がん・正常細胞間の競合と放射線治療効果, 日本放射線腫瘍学会第 32 回大会, 令和元年 11 月 21 日～23 日, 名古屋
7. 山内基弘, 柴田淳史, 安原崇哲, 加藤玲於奈, 平河美弥子, Moe Moe Han, 宮川清, 鈴木啓司, 松田尚樹, DNA 二重鎖切断の相同組換え修復におけるスプライシング因子 SART 1 と BRCA 1 の協調的働き, 日本分子生物学会年会第 42 回大会, 令和元年 12 月 3 日～6 日, 福岡
8. 河村香寿美, 松浦伸也, 小松賢志, 小林純也, 鈴木啓司, 新規 ATLD 変異細胞を用いた MRN 複合体形成タンパク質の発現制御メカニズムの解析, 日本分子生物学会年会第 42 回大会, 令和元年 12 月 3 日～6 日, 福岡
9. 孫継英, 時林, 木野村愛子, 福戸敦彦, 堀越保則, 田代聡 Prevention of 11q23 chromosomal translocations through ARP8 phosphorylation by ATM. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science 2019,1,13-14 福島
10. 孫継英 ATM と ATR による ARP8 のリン酸化が 11q23 染色体転座の形成を抑制する 第 4 回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス 2019,6,1 広島
11. 孫継英 11q23 染色体転座形成の抑制における INO80 クロマチンリモデリング複合体のリン酸化の関与 第 44 回中国地区放射線影響研究会 2019,8,2 広島
12. 孫継英, 田代聡 Prevention of 11q23 chromosomal translocations by ATM and ATR through the phosphorylation of ARP 8. 第 78 回日本癌学会学術総会 2019,9,26-28 京都
13. 孫継英 Phosphorylated ARP8, a subunit of INO80 chromatin remodeling complex prevents etoposide-induced

chromosomal translocations 第42回日本分子生物学会年会 2019,12, 3-6 福岡

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）  
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）  
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）  
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）  
協力者：鈴木 真一（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

東日本大震災による原発事故後、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、放射線被ばくによる影響が不安視されている。原発事故後の小児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証するため、① 小児甲状腺検査で甲状腺がんと診断された患者 ② 甲状腺がん以外の甲状腺疾患患者 ③ 比較対象健常者として20-24歳の福島県出身者及び福島県外出身者 において末梢血リンパ球を用いて転座型染色体解析を行いその形成数から過去の被ばく線量を推計する。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。

上記研究に加えて、発がん感受性の個人差を明らかにするために、卵巣がん患者の末梢血を用いて、微小核法または染色体二動原体法で放射線感受性を検討する。

## 研究実施内容

我々は1回のCT検査前後での染色体解析から、100mSv以下の低線量被ばくにおいて転座型染色体(Tr)の解析が可能である。また0～1000mSvの被ばくにおけるTrの形成数に基づいた線量推計を行うための検量線を作成したので、これを用いて以下の4グループで末梢血リンパ球を用いたTrの形成数から被ばく線量推計を行い比較検討する。

- A) 小児甲状腺エコー検査で甲状腺がんが見つかり、本学で外科手術を受けた患者及び外科手術予定の患者(30人)
- B) 甲状腺がん以外で甲状腺内分泌外科に通院中の患者(30人)
- C) 福島県出身の健常者(30人)
- D) 福島県外出身の健常者(30人)

具体的には、

1. 甲状腺がん及び甲状腺がん以外の甲状腺疾患の患者に対して(未成年の場合はその保護者も)研究代表者から本研究についての説明を行う。
2. 同意が得られれば、末梢血液を、ヘパリン採血管を用いて採血しリンパ球を分離する。
3. 48時間培養後のリンパ球を細胞分裂期で細胞周期を停止させカルノア液で固定し、染色体解析用に標本作製し保存する。
4. 染色体1番、2番、4番に対するプローブを用いたペインティングFISH法により転座型染色体の形成数を解析する。染色体転座が全染色体に均等に起こると仮定し、補正式(EPR-Biodosimetry, IAEA 2001)を用いて2,000分裂細胞相当(実測値は約5,000分裂細胞)の染色体転座を計測する。

5. 過去の医療被ばく歴や治療歴について十分に問診し交絡因子の有無について調査する。
6. 比較対象としての健常者は本人の同意が得られれば、上記2～6と同様の方法で染色体解析を行う。また健常者のTr解析において形成数のばらつきが大きい時は、さらに対象者数を増やして解析する。

#### 【2020年3月末までの研究状況】

##### I. 【甲状腺がん患者および非甲状腺がん患者の解析】

- ① 全57人分採血済：甲状腺がん患者が36人（男性16人、女性20人、平均年齢18.5歳）  
非甲状腺がん患者が21人（男性5人、女性16人、平均年齢20.6歳）  
除外対象者：1人（後に放射線治療歴が判明したため）
- ② 染色体標本の作製、染色、顕微鏡写真撮影は随時進行中であり、現時点で29人分の標本において、解析細胞数1300程度（全ゲノム補正で500細胞程度）の解析が進行している。
- ③ 目標細胞数となる5000細胞以上の解析は（全ゲノム補正で2000細胞以上）は2人。画像撮影が終了しているのが14人。

##### II. 【比較対象の健常者の解析】

- ① 2019年9月から12月にかけて76人分の採血を実施。内11人が試薬反応性不良等から解析対象外となり、解析対象者は福島県内出身者32人（男性20人、女性12人、平均年齢21.6歳）、福島県外出身者33人（男性20人、女性13人、平均年齢22.1歳）の計65人。
- ② 現在、15人分の染色体標本の作製、染色、撮影が進行中であり、内6人分の目標画像数の撮影が終了し、染色体異常頻度の解析を進めている。
- ③ 目標細胞数となる5000細胞以上の解析は（全ゲノム補正で2000細胞以上）は0人。

#### 今後の展望

- ① 非甲状腺がん患者数が目標の30人にまだ達していないため、甲状腺内分泌学講座で診療中の患者への研究への参加をお願いする。
- ② 染色体標本が作製済みのサンプルについては、顕微鏡写真を撮影し随時解析を進めていく。
- ③ 2021年の日本放射線影響学会で解析結果を発表し論文化する。

#### 発表論文

該当なし

#### 代表的な学会発表

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

## Generation and analysis of radiosensitive model cells using genome editing technology

### 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。トライアングルプロジェクト研究では、新たに候補遺伝子変異・多型を同定し、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

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受けるため、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た。

昨年度のトライアングルプロジェクト研究で、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い、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。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。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。本年度ではさらに、1 本鎖 DNA と Cas9 RNP 複合体を用いて、NBS1 I171V を導入したノックインマウスを作成した。現在、NBS1 I171V ホモ接合体マウスを得るための交配を進めており、マウスから樹立した MEF を用いて放射線感受性を測定することを予定している。

### 今後の展望

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。

### 発表論文

- 1) Yoshida K, Yamaoka S, Yoshida M, Nakabayashi K, Shirai R, Osumi T, Kiyotani C, Akutsu SN, Miyamoto T, Hata K, Kiyokawa N, Yoza Y, Matsumoto K, Matsuura S, Kato M. Familial rhabdomyosarcoma due to germline bi-allelic variants of BUB1B. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66: e28049. doi: 10.1002/pbc.28049

- 2) Akutsu SN, Fujita K, Tomioka K, Miyamoto T, Matsuura S. Applications of genome editing technology in research on chromosome aneuploidy disorders. *Cells* 2020 Jan 17;9(1). pii: E239. doi: 10.3390/cells9010239. Review.
- 3) Miyamoto M, Hosoba K, Itabashi T, Iwane AH, Akutsu SN, Ochiai H, Saito Y, Yamamoto T, Matsuura S. Insufficiency of ciliary cholesterol in hereditary Zellweger syndrome. *EMBO Journal* 2020 May 5: e103499. doi: 10.15252/embj.2019103499. [Epub ahead of print]
- 4) 宮本達雄, 藤田和将, 阿久津シルビア夏子, 松浦伸也. 「培養細胞でのゲノム編集」 実験医学別冊「ゲノム編集 実験スタンダード」2019, p173 - 183

#### 代表的な学会発表

- 1) 宮本達雄, 富岡啓太, 阿久津シルビア夏子, 小林正夫, 工藤美樹, 松浦伸也 放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の探索とリスク定量 第4回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス(広島)2019年6月1日
- 2) 富岡啓太, 阿久津シルビア夏子, 柳原敬見, 田内 広, 山本 卓, 小林正夫, 工藤美樹, 宮本達雄, 松浦伸也 放射線感受性の遺伝的個人差を規定する候補素因としてのNBS 1 遺伝子 I171V 多型の定量的評価 原子爆弾後障害研究会(広島)2019年6月2日
- 3) 富岡啓太, 阿久津シルビア夏子, 柳原啓見, 田内 広, 山本 卓, 小林正夫, 工藤美樹, 宮本達雄, 松浦伸也 NBS 1 遺伝子 I171V 多型の放射線感受性に対する定量的評価 第62回日本放射線影響学会(京都)2019年11月14~16日
- 4) 富岡啓太, 阿久津シルビア夏子, 柳原啓見, 田内 広, 山本 卓, 小林正夫, 工藤美樹, 宮本達雄, 松浦伸也 放射線感受性の遺伝的個人差を規定する候補素因としてのNBS 1 遺伝子 I171V 多型の逆遺伝学的解析 第42回日本分子生物学会年会(福岡)2019年12月3~6日
- 5) Tomika K, Fujita K, Akutsu SN, Tauchi H, Yamamoto T, Kobayashi M, Kudo Y, Miyamoto T, Matsuura S. Quantitative evaluation of the NBS1 I171V variant on radiosensitivity. The 4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Hiroshima) 12 February, 2020

その他(特許申請, 新聞等広報, 受賞, 特記事項等)

# 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：七條 和子（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

中島 正洋（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）

協力者：星 正治（広島大学平和研究センター：名誉教授）

## 研究目的

放射線影響評価においては、外部被曝影響に加え内部被曝影響の評価が重要と考えられるが、十分解明されていない。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（ $^{56}\text{Mn}$ ）微粒子による低線量被曝影響を解明するため、原子炉で生成した  $^{56}\text{Mn}$  微粒子をラットに曝露する内部被曝実験を行ってきた。放射性微粒子影響の解明は、今後起こりうる原発事故等で環境中に放出される放射性微粒子への防護対策を準備する上でも重要である。本研究では、ラットを用いた  $^{56}\text{Mn}$  曝露実験によりその影響解析を行うことを目的とする。

- (1)（七條）セメイ医科大学との共同研究で内部被ばく動物実験を行う。Mn-56 微粒子に曝露後6時間3、14、60、180、240日後のラットの肺臓組織の分子学的病理像を検討し、Score化する。外部被ばくと比較する。
- (2)（藤本）これまで不十分であった定量的な解析を行うことを目的として新たなラットの曝露実験を実施し、血液化学的パラメータ等の全身性影響について解明する。

## 研究実施内容

### (1)（七條）

動物実験で外部被ばくと比較する。

#### (1-1) Mn-56 微粒子のラットへの曝露

$\text{MnO}_2$  を放射化して得た Mn-56 微粒子を、10週齢の雄 Wistar ラットへ曝露し、初期放射線量  $5.48 \times 10^8$  Bq (Mn56x2) 群と  $1.10 \times 10^9$  Bq (Mn56x4) 群を作製した。内部被曝による吸収線量は、Mn56x 4群の全身で 0.14 Gy、小腸で 1.48 Gy、肺で 0.11 Gy。尚、対照群として無処置の群と非放射性  $\text{MnO}_2$  曝露群、また比較のため、 $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$  外部照射群 (2 Gy) を用いた。

#### (1-2) 病理学的解析

Mn56 微粒子に曝露後6時間3、14、60、180、240日後の肺臓組織の病理像を検討した。Mn56 群でのみ気腫、出血、炎症が6時間から引き続き認められた。内部被ばくでは①ラットの肺臓組織の病理像により重篤な病理変化が起きること、②中性子活性化  $^{56}\text{Mn}$  particle 周辺細胞には高線量 (8 Gy) の影響が出ることを証明し論文作成中である。

### (2)（藤本）

カザフ国立核研究センターの原子炉を用い、中性子線照射によって得た放射性  $^{56}\text{MnO}_2$  微粒子を、10週齢の雄 Wistar ラットに曝露した。以下の実験群を設定した：Mn56x1、Mn56 × 2、Mn56 × 3、Co-60、Cold Mn、control (各群 n = 14)。Mn56 群は、それぞれ  $2.7 \times 10^8$ 、 $5.5 \times 10^8$ 、 $8 \times 10^8$  Bq / 100 mg の放射活性の  $^{56}\text{MnO}_2$  微粒子に曝露し、Cold Mn は同一の曝露装置を用いて非放射性  $\text{MnO}_2$  微粒子 100mg へ曝露した。Co-60 群は  $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$  線 2 Gy の全身照射とした。動物は曝露後3日、61日で剖検した。

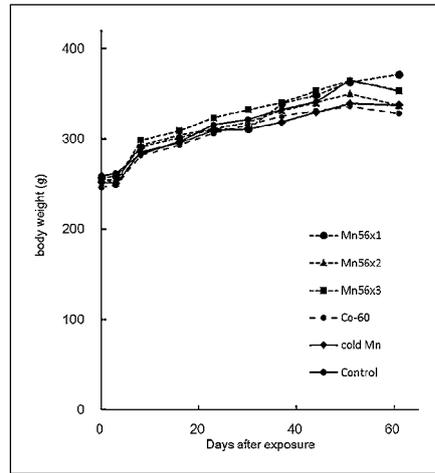
#### (2-1) $^{56}\text{MnO}_2$ 曝露による吸収線量

各臓器別の吸収線量を Table 1 に示す。消化管での線量が最も高く次に皮膚と肺であった。臓器ごとの吸収線量とその分布は、以前報告した結果と同程度であり、良い再現性を示した。

**Table 1. Accumulated doses of internal irradiation in individual organs of rats exposed to various doses of <sup>56</sup>MnO<sub>2</sub>**

Organ	Mn56x1 (2.7×10 <sup>6</sup> Bq)	Mn56x2 (5.5×10 <sup>6</sup> Bq)	Mn56x3 (8×10 <sup>6</sup> Bq)
Trachea	5.8±2.4	12±0.2	19±3.7
Lung	25±3.7	48±9.0	65±13
Heart	1.1±0.2	3.9±0.9	8.3±1.2
Esophagus	6.9±1.2	16±3.5	25±5.6
Stomach	90±12	210±23	300±50
Ileum	170±24	420±7.1	610±140
Colon	290±61	520±110	760±170
Liver	1.5±0.3	4.5±0.9	7.1±1.6
Spleen	0.3±0.1	0.5±0.1	0.8±0.2
Kidney	0.3±0.1	0.6±0.1	1.0±0.2
Skin	71±23	110±2.3	140±2.8
Eyes	19±7.8	41±7.8	62±12
Whole Body	41±8.0	91±30	100±10

Each value shows mean±SEM (n=3, each group).



**Figure 1.** Changes in body weight after exposure. Ten-week-old male Wistar rats were exposed to 3 different activities of <sup>56</sup>MnO<sub>2</sub> powder: Mn56x1 (circle/dotted line), Mn56x2 (triangle/dotted line), and Mn56x3 (square/dotted line); 1 Gy of whole-body <sup>60</sup>Co γ-ray irradiation: Co-60 (circle/broken line); cold MnO<sub>2</sub> powder: cold Mn (rhombus/straight line); or control (circle/straight line).

**(2-2) 体重変化と臓器重量**

曝露後の体重変化を Figure 1 に示す。曝露直後に体重の増加が止まったが、すべての群で共通の変化であり、曝露施設内への動物の搬入等によるストレスのためと考えられた。曝露一週間後以降は全群で成長が回復し、群間に有意な差はなかった。曝露 3 日、61 日での肺、肝、心、腎、精巣、精囊の臓器重量において群間で差はなかった。一方で、放射線感受性であることが知られる脾臓重量は Co-60 群で有意に低下したが、Mn56 の各群では影響はみられなかった。

**(2-3) 血液学的パラメータへの影響**

剖検時の血液サンプルの RBC および WBC 数を Table 2 にまとめた。RBC 数への影響は観察されなかったが、WBC 数は、Co-60 の 3 日目で対照群の 43% のレベルまで低下した。0.4Gy 以上の外部照射後に WBC 数の低下すること (24-72 時間で最低値となりその後回復すること) はよく知られている通りである。一方、<sup>56</sup>Mn 群では WBC 数の有意な変化はみられなかった。

また、血中の Ca、P、K、Na 濃度および ALT、AST、アミラーゼ、カルシトニン、尿素、全タンパク質、アルブミン、トリグリセリド、HDL、全コレステロールおよびグルコースレベルを測定し、その一部を Table 3

にまとめた。電離放射線曝露による血液化学指標は、放射線の生理学的影響評価に用いられてきた。特に全身照射による肝毒性指標である ALT および AST への影響についてはよく知られるが、曝露後すぐに上昇するという報告と、曝露後は一時的に低下してその後上昇するとする報告がある。我々の結果は、後者と同じ経過であり、Mn56 群では ALT が曝露 3 日後に低下し、曝露 61 日で有意に上昇しており、肝臓への毒性影響を示唆する結果である。一方で、Co-60 群では、初期の ALT の有意な低下は観察されたが、61 日後には正常化した。ALT 以外は、測定した何れの血液化学指標にも、<sup>56</sup>MnO<sub>2</sub> 曝露に関連した変化は見いだされなかった。

**Table 2. RBC and WBC counts in rats exposed to <sup>56</sup>MnO<sub>2</sub>, Co-60 γ-rays, and cold MnO<sub>2</sub>**

	Group	RBC (×10 <sup>6</sup> /μL)	WBC (×10 <sup>3</sup> /μL)
Day 3	Mn56x1	880±25	56±6
	Mn56x2	833±43	44±8.7
	Mn56x3	783±71	58±4.5
	Co-60	827±23	20±4.6*
	Cold Mn	828±79	60±4.5
	Control	841±58	46±9.8
Day 61	Mn56x1	776±58	42±9.1
	Mn56x2	743±46	67±6.3
	Mn56x3	771±96	61±10.8
	Co-60	639±95	51±11.2
	Cold Mn	759±40	49±9.8
	Control	750±37	60±6.8

Each value shows mean±SEM (n=7, each group).  
\* indicates significantly different from each control by p<.05.  
RBC: red blood cell; WBC: white blood cell

**Table 3. Blood chemical parameters in rats exposed to  $^{56}\text{MnO}_2$ , Co-60  $\gamma$ -rays and cold  $\text{MnO}_2$**

	Group	ALT (U/L)	AST (U/L)	Amylase (U/L)	Creatinine (umol/L)	Urea (mmol/L)
Day 3	Mn56x1	35±2.2	105±11.3	1797±88	30±2.0	5±0.40
	Mn56x2	33±1.5	90±3.9	1357±84	25±1.7	5.7±0.39
	Mn56x3	31±2.0*	103±8.2	1432±138	28±1.4	6.4±0.30
	Co-60	30±1.6*	89±9.4	1468±70	25±1.0	5.9±0.48
	Cold Mn	46±2.3	118±13.2	1942±133	27±1.5	5.6±0.57
	Control	40±2.8	107±10.7	1459±130	28±2.2	6.7±0.50
Day 61	Mn56x1	47±3.5*	97±11.7	2025±89*	27±1.3	5.7±0.36
	Mn56x2	43±3.3	77±6.1	1418±81	31±1.3	5.4±0.32
	Mn56x3	46±2.5*	85±5.1	1554±80	33±1.0	6.4±0.47
	Co-60	37±2.6	108±18.2	1319±203	30±2.8	5.5±0.39
	Cold Mn	42±3.0	113±19.3	2002±95*	27±0.5	5.4±0.51
	Control	36±1.9	84±7.2	1272±90	31±1.7	6±0.36

Each value shows mean±SEM (n=7, each group).  
\* indicates significantly different from each control by p<.05.  
ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate amino-transferase

## (2-4) 結論

放射性  $^{56}\text{MnO}_2$  による内部被曝影響について解析をすすめるため、ラットを用いた新しい曝露実験を行った。観察時期を曝露3日と61日のみとして剖検個体数を増やし、血液化学的解析を含む定量的な解析をすることを目的とした。 $^{56}\text{MnO}_2$  曝露による被曝線量は、臓器依存的であり消化管では最大760mGyに達したが、全身線量は41～100mGyと推定された。 $^{56}\text{MnO}_2$  曝露は、体重増加臓器および重量へ影響を与えなかった。一方で、 $^{56}\text{MnO}_2$  曝露により血液化学指標のALTが61日では有意に上昇した。 $^{56}\text{MnO}_2$  微粒子の内部被曝は、全身線量として100mGy以下であったにも関わらず、血液化学指標へ影響を与えることが示された。これは、2 Gyの $\gamma$ 線外部被曝では観られなかった変化であり、微粒子内部被曝の特異的影響かもしれない。

## 今後の展望

### (1) (七條)

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する重要な知見であった。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、放射線性の肺障害の障害進展機序を解明する。特にDNA損傷マーカー、損傷修復タンパクなどの発現解析と関連して詳細な分子病理学的検討を行う。

### (2) (藤本)

これまでの研究で、肺での遺伝子発現が内部被曝影響の指標として有効であることを示してきた。本実験で得られた材料を用いて、AQP遺伝子発現等の肺への影響解析をさらに進める。また、血液化学的データから肝臓毒性指標への影響が明らかであったので、肝での遺伝子発現指標による影響評価を行う。さらに、疫学的に影響が指摘されてきた雄性生殖腺への影響を本ラットモデルで検討する予定である。即ち、精巣および前立腺における機能指標遺伝子、放射線応答指標遺伝子の発現解析をおこなう。

## 発表論文

- 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):171-7, 2019.
- Ihara M, Shichijo K, Kudo T, Ohtsuka K: Reactivation of heat-inactivated Ku proteins by heat shock cognate

- protein HSC73. *Int J Hyperthermia* 36(1):438-443, 2019.
3. Uchida T, Okamoto M, Fujikawa K, Yoshikawa D, Mizokami A, Mihara T, Kondo A, Ohba K, Kurohama H, Nakashima M, Sekine I, Nakamura S, Miyazaki Y, Kawakami A. Gastric mucormycosis complicated by a gastropleural fistula: A case report and review of the literature. *Medicine* 98(48): e18142, 2019.
  4. Ueki N, Akazawa Y, Miura S, Matsuda K, Kurohama H, Imaizumi T, Kondo H, Nakashima M. Significant association between 53BP1 expression and grade of intraepithelial neoplasia of esophagus: alteration during esophageal carcinogenesis. *Pathology Research and Practice* 215(11): 152601. doi:10.1016/j.prp.2019.152601, 2019.
  5. Matsuda K, Akazawa Y, Yamaguchi Y, Mussazhanova Z, Kurohama H, Ueki N, Kohno M, Fukushima A, Kajimura I, Hiraki H, Matsuwaki T, Kawashita S, Kinoshita A, Nakashima M. Immunofluorescence analysis of DNA damage response protein p53-binding protein 1 in a case of uterine dedifferentiated leiomyosarcoma arising from leiomyoma. *Pathology Research and Practice* 215(11): 152640, 2019.
  6. Khan KN, Fujishita A, Koshiha A, Kuroboshi H, Mori T, Ogi H, Itoh K, Nakashima M, Kitawaki J. Biological differences between intrinsic and extrinsic adenomyosis with coexisting deep infiltrating endometriosis. *Reproductive Biomedicine Online* 39(2): 343-353, 201, 2019.
  7. Akazawa Y, Ito M, Naito S, Kishikawa M, Sekine I, Nakashima M. Gray matter heterotopia: histological evidence of intrauterine radiation exposure in a Nagasaki atomic bomb survivor. *Radiation Research* 192(6): 666-667, 2019.
  8. Hirokawa M, Matsuda K, Kudo T, Higuchi M, Suzuki A, Takada N, Nakashima M, Miyauchi A. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma shows high Ki-67 labeling indices, despite its excellent prognosis. *Pathobiology* 11: 1-6, 2019.
  9. Kurashige T, Nakajima Y, Shimamura M, Matsuyama M, Yamada M, Nakashima M, Nagayama Y. Basal autophagy deficiency causes thyroid follicular epithelial cell death in mice. *Endocrinology* 160(9): 2085-2092, 2019.
  10. Khan KN, Yamamoto K, Fujishita A, Muto H, Koshiha A, Kuroboshi H, Saito S, Teramukai S, Nakashima M, Kitawaki J. Differential levels of regulatory T-cells and T-helper-17 cells in women with early and advanced endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 104(10): 4715-4729, 2019.
  11. Sakaguchi R, Fujikawa K, Okamoto M, Matsuo E, Matsumoto K, Uchida T, Shin-Ya K, Nakashima M, Mizokami A, Kawakami A. A Case of rheumatoid arthritis complicated with nasal septum perforation due to methotrexate-associated lymphoproliferative disorder. *Internal Medicine* 58(21): 3167-3171, 2019.
  12. Akazawa Y, Nakashima R, Matsuda K, Okamaoto K, Hirano R, Kawasaki H, Miuma S, Miyaaki H, Malhi H, Abiru S, Itoh M, Kondo H, Fukuoka J, Nakao K, Nakashima M. Detection of DNA damage response in nonalcoholic fatty liver disease via p53-binding protein 1 nuclear expression. *Modern Pathology* 32(7): 997-1007, 2019.
  13. Khan KN, Yamamoto K, Fujishita A, Koshiha A, Kuroboshi H, Sakabayashi S, Teramukai S, Nakashima M, Kitawaki J. Association between FOXP3<sup>+</sup> regulatory T-cells and occurrence of peritoneal lesions in women with ovarian endometrioma and dermoid cysts. *Reproductive Biomedicine Online* 38(6): 857-869, 2019.
  14. Hashimoto S, Arai J, Nishimuta M, Matsumoto H, Fukuoka H, Muraoka M, Nakashima M, Yamaguchi H: Resection of liposarcoma of the greater omentum: A case report and literature review. *International Journal of Surgery Case Reports* 61: 20-25, 2019.
  15. Otsubo R, Matsuda K, Mussazhanova Z, Sato A, Matsumoto M, Yano H, Oikawa M, Kondo H, Ito M, Miyauchi A, Hirokawa M, Nagayasu T, Nakashima M. A novel diagnostic method for thyroid follicular tumors based on immunofluorescence analysis of p53-binding protein 1 expression: detection of genomic instability. *Thyroid* 29(5): 657-665, 2019.
  16. Morimoto Y, Yoshida S, Kinoshita A, Satoh C, Mishima H, Yamaguchi N, Matsuda K, Sakaguchi M, Tanaka T, Komohara Y, Imamura A, Ozawa H, Nakashima M, Kurotaki N, Kishino T, Yoshiura KI, Ono S. Nonsense mutation in CFAP43 causes normal-pressure hydrocephalus with ciliary abnormalities. *Neurology* 92(20): e2364-e2374, 2019.
  17. Stepanenko V, Zhumadilov K, Hoshi M, Zhunussov YT, Endo S, Ohtaki M, Otani M, Fujimoto N, Shichijo K,

- Kawano N, Sakaguchi A, Chaizhunosova N, Shabdarbaeva D, Gnyrya V, A zimkhanov A, Kaprin A, Ivanov S, Yaskova E, Belukha I, Kolyzhenkov T, Petukhov A, Bogacheva V. Preliminary assessment of dose distribution on the spatial micro level for internal exposure of alveolar epithelium of rats by <sup>56</sup>Mn. Proceedings of Voronezh State University, Series Physics 95(3): 59-63, 2019.
18. Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Mori T, Kuroboshi H, Ogi H, Itoh K, Nakashima M, Kitawaki J. Biological differences between focal and diffuse adenomyosis and response to hormonal treatment. Reproductive Biomedicine Online 38(4): 634-646, 2019.
  19. Kawashita S, Matsuda K, Kondo H, Kitajima Y, Hasegawa Y, Shimada T, Kitajima M, Miura K, Nakashima M, Masuzaki H. Significance of p53-Binding Protein 1 Nuclear Foci in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions: Association With High-Risk Human Papillomavirus Infection and P16INK4a Expression. Cancer Control 27(1):1073274819901170, 2020.
  20. Luong TMH, Akazawa Y, Mussazhanova Z, Matsuda K, Ueki N, Miura S, Hara T, Yokoyama H, Nakashima M. Cutaneous pilomatrixal carcinosarcoma: a case report with molecular analysis and literature review. Diagn Pathol 15(1):7, 2020.
  21. Ihara M, Shichijo K, Takeshita S, Kudo T, Wortmannin, a specific inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase, induces accumulation of DNA double-strand breaks. J Radiat Res. 61(2):171-176, 2020.
  22. Fujimoto N, Matsuu-Matsuyama M, Nakashima M. Morphological and functional changes in neonatally X-irradiated thyroid gland in rats. Endocrine J. 67(2), 231-240, 2020.
  23. Fujimoto N, Baurzhan A, Chaizhunosova N, Amantayeva G, Kairkhanova Y, Shabdarbaeva D, Zhunussov Y, Zhumadilov K, Stepanenko V, Gnyrya V, Azhimkhanov A, Kolbayenkov A, Hoshi M. Effects of Internal Exposure to <sup>56</sup>MnO<sub>2</sub> Powder on Blood Parameters in Rats, Eur. J Med. 52(1): 52-56, 2020.

#### 代表的な学会発表

1. Sato A, Matsuda K, Motoyama T, Mussazhanova Z, Otsubo R, Yano H, Hirokawa M, Nagayasu T, Nakashima M Semi-quantitative analysis of TP53 binding-protein (53BP1) expression in thyroid cytology: a novel method for preoperative diagnosis of follicular tumours, 20th International Congress of Cytology 2019.5.5-9 (シドニー, オーストラリア)
2. 藤本成明, 松山睦美, 中島正洋 ラット新生仔期甲状腺への放射線被曝で誘発される甲状腺機能不全, 第92回日本内分泌学会学術総会 2019.5.09-11 (仙台)
3. 黒濱大和, 山下弘幸, 中島正洋 Basedow 病を背景とした乳頭癌様の核所見を有する結節性病変の特徴解析, 第108回日本病理学会総会 2019.5.9-11 (東京)
4. 松田勝也, 吉野相輝, 黒濱大和, 中島正洋 ラット放射線甲状腺がんモデルでの放射線被曝バイオマーカー探索, 第4回放射線染災・医科学研究拠点カンファランス 2019.6.1 (広島)
5. 松山睦美, 七條和子, 松田勝也, 三浦史郎, 近藤久義, 中島正洋: ラット甲状腺の急性期放射線感受性におけるオートファージの影響. 第60回原子爆弾後障害研究会. 2019年6月2日 長崎
6. 松田勝也, 佐藤綾子, 本山高啓, ムサジャノワジャンナ, 大坪竜太, 矢野 洋, 樋口観世子, 廣川満良, 安永 武, 中島正洋 DNA 損傷応答分子 53BP 1 発現型解析は甲状腺濾胞性腫瘍細胞診に有用である, 第60回日本臨床細胞学会総会 2019.6.7-9 (東京)
7. Shichijo K, Takatsuji T, Uzbekov D, Chaizhunosova N, Shabdarbaeva D, Niino D, Kurisu M, Takahashi Y, Fujimoto N, Hoshi M. Comparison of pathological effects of internal and external exposure: micro-dosimetry reveals early event high dose impact initiates protracted pathological damage. 16th International Congress of Radiation Research (ICRR2019), 20190825-29.
8. Matsuu-Matsuyama M, Shichijo K, Matsuda K, Miura S, Kondo H, Nakashima M Age-dependent effects on radiation-induced thyroid cancer and autophagy-related gene expression with rat model, 16th International

Congress of Radiation Research 2019 2019.8.25-29 (マンチェスター, イギリス)

9. 大坪智恵子, Musazhanova Zhanna, 黒濱大和, Luong Thi My Hanh, 松田勝也, 佐藤伸也, 山下弘幸, 中島正洋 頸部リンパ節の異所性甲状腺組織と濾胞型乳頭癌転移との鑑別に DNA 損傷応答分子 53BP1 の発現解析は有用である, 第 23 回日本臨床内分泌病理学会学術総会 2019.10.4-5 (東京)
10. 中島正洋 甲状腺濾胞性腫瘍における 53BP1 発現型の定量的解析の意義: 術前診断への応用を目指して, 第 62 回日本甲状腺学会学術集会 2019.10.10-12 (群馬)
11. Luong Thi My Hanh, 新野大介, 近藤久義, 三浦史郎, 中島正洋, 岩永正子 Incidence of malignant lymphoma in Nagasaki cancer registries, 1985-2012, 第 81 回日本血液学会学術集会 2019.10.11-13 (東京)
12. 松山陸美, 七條和子, 松田勝也, 三浦史郎, 近藤久義, 中島正洋: ラット甲状腺の急性期放射線感受性におけるオートファージ阻害剤ヒドロキシクロロキンの影響, 日本放射線影響学会第 62 回大会, 2019 年 11 月 14 日-16 日 京都
13. Kawasaki H, Akazawa Y, Hirano R, Matsuda K, Kido Y, Nakashima M, Nakao K Role of p53-binding protein in non-alcoholic fatty liver disease, 70th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2019.11.8-12 (ボストン, アメリカ)
14. 中島正洋 甲状腺疾患の病理診断に役立つ分子病理学, 第 87 回日本病理学会近畿支部学術集会 2019.12.7 (兵庫)
15. Otsubo R, Yano H, Matsumoto M, Fukushima A, Han-seung Yoon, Hirakawa H, Oikawa M, Matsuda K, Nakashima M, Nagayasu T Evaluation of novel diagnostic kits for detecting metastatic lymph node in breast cancer patients using the semi-dry dot-blot method combined with an automatic reader, San Antonio Breast Cancer Symposium 2019.12.13 (サンアントニオ, アメリカ)
16. Nakashima M Detection of radiation-induced late effects in precancerous tissues from human skins and rat thyroid glands, The 4 th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for radiation Disaster Medical Science 2020.2.12 (広島)

その他 (特許申請, 新聞等広報, 受賞, 特記事項等)

なし

## 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は 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

#### (山内担当分)

2018 年度までに以下のことを明らかにした。

- 1) スプライシング因子 SART1 が、 $\gamma$  線照射あるいはカンプトテシン処理によって生成する DSB の Resection を促進していること。
- 2) SART1 が BRCA1 と DNA 損傷非依存的に複合体を形成していること。
- 3) SART1 が BRCA1 と Resection に関してエピスタティックである（同経路で働いている）こと。

そこで 2019 年度は SART1 と BRCA1 の関係についてさらに深く調べた。BRCA1 は  $\gamma$  線照射後 DSB 部位に集積し、核内フォーカスを形成するが、この BRCA1 フォーカスの形成は SART1 を siRNA によりノックダウンすると有意に減少した。また Hoechst33342 存在下で細胞に 730 nm 近赤外線レーザーを照射し、局所的に多数の DSB を生成したところ、SART1 のレーザー照射部位への集積が見られた (図 1)。さらにこの SART1 のレーザー照射部位への集積は、BRCA1 をノックダウンすると有意に減少した。これらの結果から、SART1 と BRCA1 の DSB へのリクルートは相互依存的であると考えられる。

また先行研究から、BRCA1 は Resection の阻害因子である RIF1 を DSB 部位から除去することで Resection を促進することが分かっている (Isono et al. Cell Rep. 2017)。昨年度までに SART1 が BRCA1 と Resection に関してエピスタティックであることが分かっていたため、SART1 も BRCA1 と同様に RIF1 を DSB 部位から除去しているのではないかと考えた。そこで 1 Gy の  $\gamma$  線を照射し、4 時間後の RIF1 の DSB 部位への局在を RIF1 フォーカスを指標として見たところ、BRCA1 ノックダウンと同様に SART1 ノックダウンでもコントロールと比べて有意に RIF1 フォーカスの残存数が多い

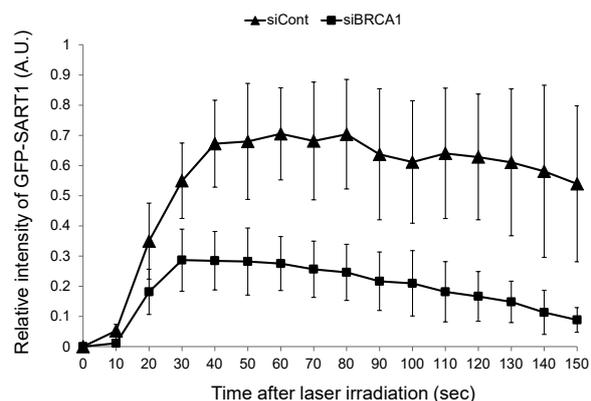


図 1 レーザー照射部位への SART1 の集積とその BRCA1 依存性

ことが分かった (図2)。さらに SART1 と BRCA1 のダブルノックダウン細胞では、それぞれの因子のシングルノックダウン細胞と比べて RIF1 フォーカスの増加が見られなかったことから、SART1 と BRCA1 は RIF1 の DSB 部位からの除去に関してもエピスタティックであると考えられる。

#### (堀越担当分)

RAD51 は DSB の近傍にフォーカスを形成する。本研究では、このフォーカスの形状に着目し、超解像顕微鏡を用いた画像解析を試みた。今年度は、既知の RAD51 タンパク質の変異体が発現させるためのベクターを構築した。

RAD51 においては、内在的な発現量と比較して、CMV プロモータ制御下の既存の発現ベクターによる発現量が著しく過剰になりがちだという問題があった。こうした実験系では、変異タンパク質の動態及び影響を正確に把握できない可能性があり、CMV プロモータと比較して発現量を低く抑えられる、既知のプロモータ制御下の発現ベクターの構築から着手した。CMV プロモータを一部欠失させることで発現量を抑制できる CMV d3 プロモータ、共に一分子イメージング解析にも利用されているヒト Cdc2 遺伝子のプロモータ及びヒト Cyclin B1 遺伝子のプロモータの3種を候補とし、それぞれのプロモータ制御下で EGFP を融合した野生型の RAD51 タンパク質を発現させるベクターを構築した。いずれも期待した通りの結果が確認されたが、今回の実験系では Cdc2 遺伝子のプロモータによる発現ベクターがより低い発現量を実現していた。これを受け、Cdc2 遺伝子のプロモータ制御下での、EGFP を融合した RAD51 タンパク質の各種変異体発現ベクターの構築を進め、先日、試料が揃った段階である。

#### 今後の展望

##### (山内担当分)

SART1 の DNA 損傷部位へのリクルートに必要なドメインの同定、および SART1 と BRCA1 の interaction の際のお互いの binding site の同定を目指している。さらに SART1 のスプライシング機能と DNA 修復機能のどちらかを持つ、separation-of-function mutant を作製する。

##### (堀越担当分)

上記の通り、今年度は発現ベクターの構築にとどまってしまった。今後は構築した発現ベクターを使用し、既知の RAD51 タンパク質の変異体が発現させるためのベクターを構築した。今年度は、既知の RAD51 タンパク質の変異体が発現させるためのベクターを構築した。

#### 発表論文

1. Kakoti S, Yamauchi M, Gu W, Kato R, Yasuhara T, Hagiwara Y, Laskar S, Oike T, Sato H, Held KD, Nakano T, Shibata A. p53 deficiency augments nucleolar instability after ionizing irradiation. *orts* 42: 2293-2302, 2019. doi: 10.3892/or.2019.7341. (IF=3.041)
2. Shi L, Sun J, Kinomura A, Fukuto A, Horikoshi Y, Tashiro S., Matrin3 promotes homologous recombinational repair by regulation of RAD51. *J Biochem.*, 166(4): 343-351, 2019.

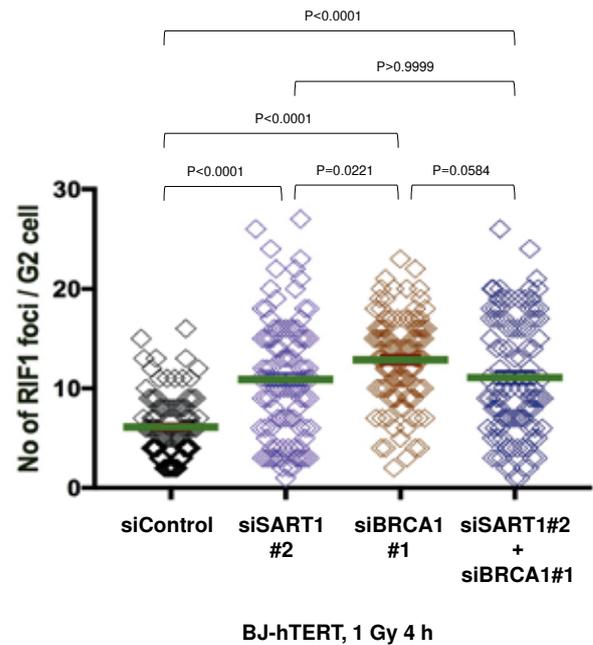


図2 SART1 と BRCA1 による RIF1 の DSB 部位からの除去

学会発表

1. 山内基弘, 柴田淳史, 鈴木啓司, 宮川清. 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の協調的働き. 第78回日本癌学会学術大会 2019年9月28日京都
2. 山内基弘, 柴田淳史, 加藤玲於奈, 安原崇哲, 平川美弥子, ハンムームー, 宮川清, 鈴木啓司, 松田尚樹. スプライシング因子SART1がDNA二本鎖切断の相同組換え修復を促進するメカニズム. 日本放射線影響学会第62回大会 2019年11月14日 京都
3. 山内基弘, 柴田淳史, 安原崇哲, 加藤玲於奈, 平川美弥子, Moe Moe Han, 宮川清, 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スプライシング因子SART1とBRCA1の協調的働き. 第42回日本分子生物学会年会 2019年12月5日 福岡
4. Yasunori Horikoshi, Hiroki Shima, Wataru Kobayashi, Hiroshi Ochiai, Jiying Sun, Hitoshi Kurumizaka, Tsuyoshi Ikura, Shin-ichi Tate, Kazuhiko Igarashi, Thomas Cremer, Satoshi Tashiro, Homologous pairing during recombinational DNA repair take place within distinctive nuclear compartment, EMBO Workshop Chromatin and Epigenetics, 2019年05月02日
5. 堀越 保則, 孫 継英, 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, 第十一回「光塾」, 2019年11月12日

その他(特許申請, 新聞等広報, 受賞, 特記事項等)

特になし

## 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

我々は以前樹立した CRISPR/Cas9 による IgH および CCND1 遺伝子の切断による t (11;14) の人工的転座誘導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した（図 1）。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、GFP（緑）および RFP（赤）の導入実験が終了し、Cas9 による切断および蛍光の発現の有無と強度について確認を進めている。

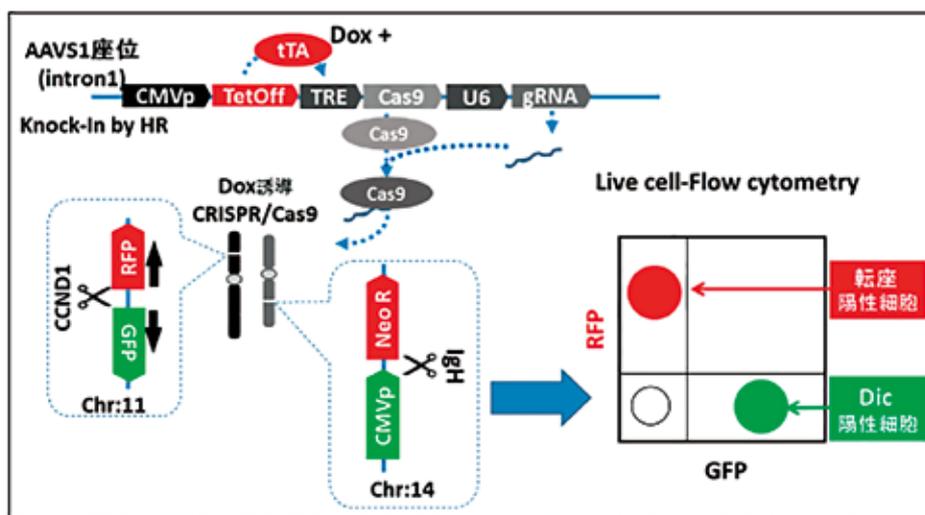


図 1：Dox 誘導 CRISPR/Cas9 システムおよび蛍光タンパクを用いたプロモータートラップによる迅速検出系

#### 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 形成頻度の検討を行う（図 2）。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) については shRNA ベクターの作製および抑制効果は概ね確認済みである。今後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) の shRNA ベクターの作製を進めるとともに、培養細胞へ導入し、染色体異常形成頻度の変化について観察する。

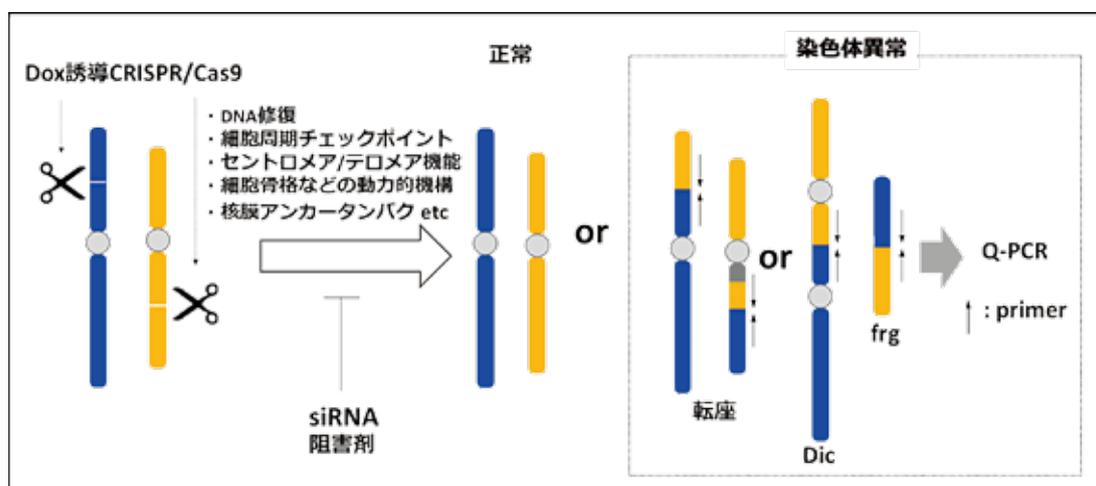


図2：染色体異常頻度影響分子の探索の実験系

### 今後の展望

本研究で作成したフローサイトメトリーによる検出系は、これまで熟練の技術者による画像解析が不可欠であった染色体解析と異なり、より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。

そのため、DSB修復関連分子や細胞周期チェックポイント分子といった染色体異常形成への関与が考えられる shRNA/阻害剤の作製も順次進めており、染色体異常形成過程について明らかにしていく所存である。

### 発表論文

1. Abe Y, Noji H, Miura T, Sugai M, Kurosu Y, Ujiie R, Tsuyama N, Yanagi A, Yanai Y, Ohba T, Ishikawa T, Kamiya K, Yoshida MA, Sakai A. Investigation of the cumulative number of chromosome aberrations induced by three consecutive CT examinations in eight patients. *J Radiat Res* 2019. 60(6):729-739. doi: 10.1093/jrr/rrz068.
2. Valerie Swee Ting Goh, Fujishima Y, Abe Y, Sakai A, Yoshida MA, Ariyoshi K, Wilkins RC, Blakely WF, Miura T. Construction of fluorescence in situ hybridization (FISH) translocation dose response calibration curve with multiple donor data sets using R, based on ISO 20046:2019 recommendations. *Int J Radiat Biol*. 2019. Doi.org/10.1080/09553002.2019.1664788
3. 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. *Oncol Lett*. 18(1): 275-282, 2019. DOI: 10.3892/ol.2019.10303

### 代表的な学会発表

1. Yanagi A, Tsuyama N, Sugai M, Abe Y, Yanai Y, Ota A, Sivasundaram K, Alkebsi L, Muramatsu M, Shigemura T, Sasatani M, Hashimoto Y, Kamiya K, Hanamura I, Ikezoe T, Onodera M, Sakai A. Introduction of Chromosomal Translocation t(11; 14) and a p53 Deletion into Normal B Cell-derived iPSCs to Elucidate the Cellular Origin of Myeloma Cells. 61th ASH Annual Meeting. Orland. USA. 2019.12.8.
2. Abe Y, Miura T, Yoshida MA, Liu M, Zheng B, Ishiwata K, Sugai M, Tsuyama N, Yanagi A, Kamiya K, Sakai A.

Automation of chromosome analysis process and improvement of analysis efficiency with chromosome aberration analysis software (染色体分析工程のオートメーション化と染色体異常解析ソフトによる解析効率の向上) 第62回日本放射線影響学会. 京都府京都市. 2019.11.15.

3. Abe Y, Noji H, Miura T, Fujioka K, Sugai M, Kurosu Y, Ujiie R, Tsuyama N, Yanagi A, Yanai Y, Ohba T, Ishikawa T, Inaba T, Kamiya K, Yoshida MA, Sakai A. Difficulty in dose evaluation following low-dose ionizing radiation exposure by analyzing chromosome aberrations. The International Symposium on Chromosomal Aberrations (ISCA) 12 in ICRR 2019. Manchester, UK. 27 Aug 2019. Oral.
4. Yu Abe, Hideyoshi Noji, Tomisato Miura, Kurumi Fujioka, Masaki Sugai, Yumiko Kurosu, Risa Ujiie, Naohiro Tsuyama, Aki Yanagi, Yukari Yanai, Takashi Ohba, Tetsuo Ishikawa, Toshiya Inaba, Kenji Kamiya, Mitsuaki A. Yoshida, Akia Sakai. Present issues of dose evaluation following low-dose ionizing radiation exposure by analyzing chromosome aberrations, IAEA Technical Meeting for NA9\_39 Project, Meeting title: Technical Meeting on Communication on Low-Dose Radiation – the Role of Science, Technology and Society, Fukushima, 28th - 30th May 2019.

その他(特許申請, 新聞等広報, 受賞, 特記事項等)

該当なし

# 正常Bリンパ球由来 iPS 細胞を用いた多発性骨髄腫の発生機序の解明

## 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センター：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異常細胞の発生機序を解明するため、我々は正常な成熟 B リンパ球から induced pluripotent stem cells (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る (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<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> の造血前駆細胞 (HPC) に分化する。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

昨年度は正常リンパ節の B リンパ球由来の iPS 細胞 (BiPSC13) に染色体転座 t(11;14) を誘導 (BiPSC13 with t(11;14)) したが、今年度は末梢血正常 B リンパ球由来の iPS 細胞への染色体転座 t(11;14) を誘導した。さらに BiPSC13 with t(11;14) に CRISPR/Cas9 システムを用いて *p53* 遺伝子の欠失を誘導した。

Fig. 1 (A)

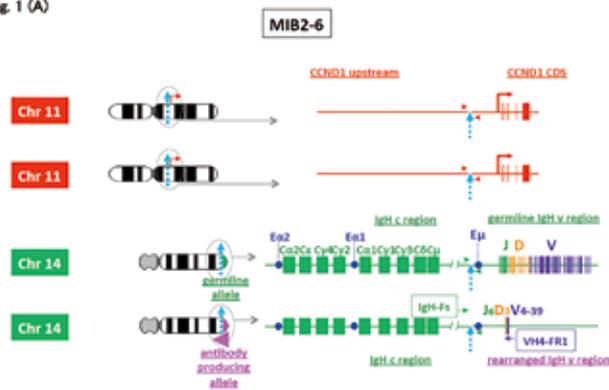


Fig. 1 (B)

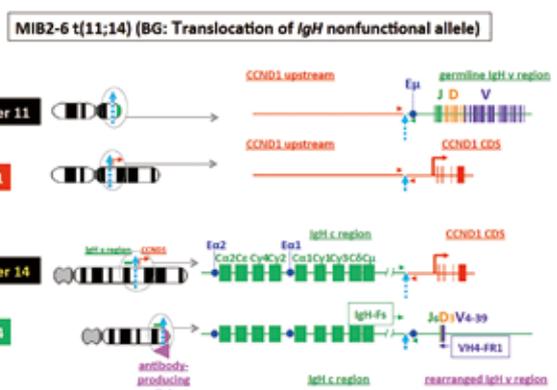


Fig. 1 (C)

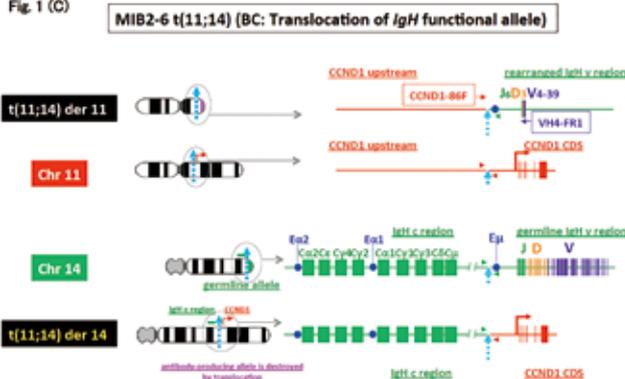
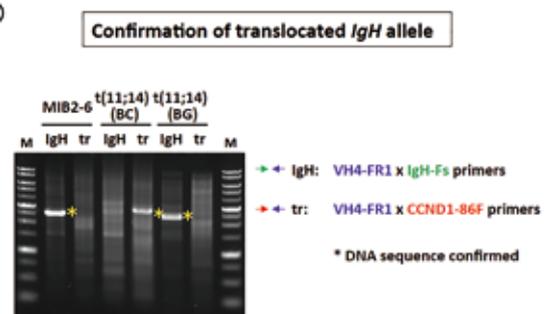
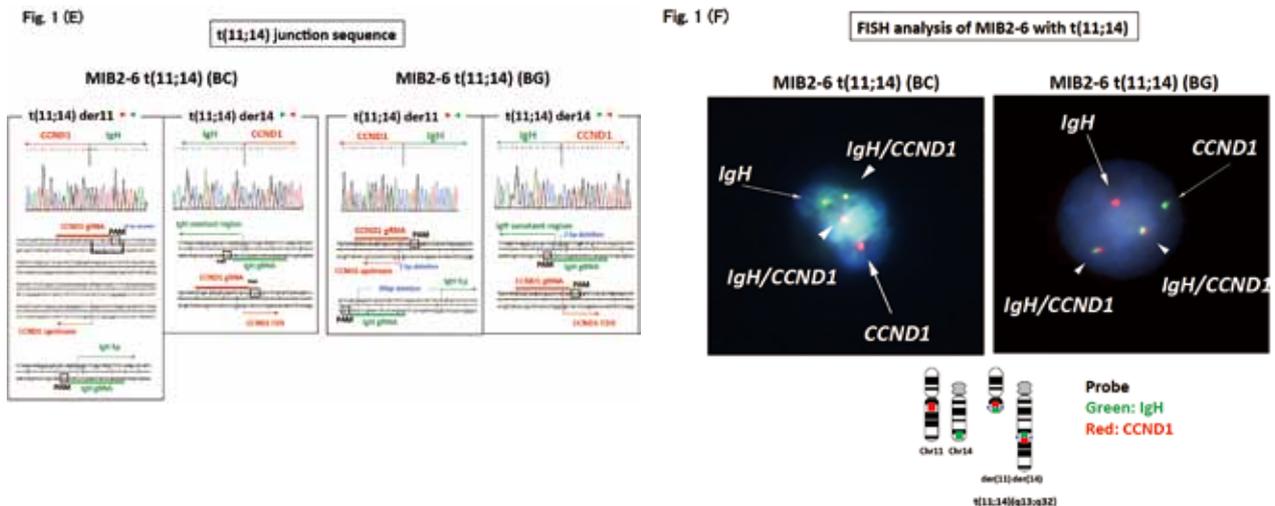
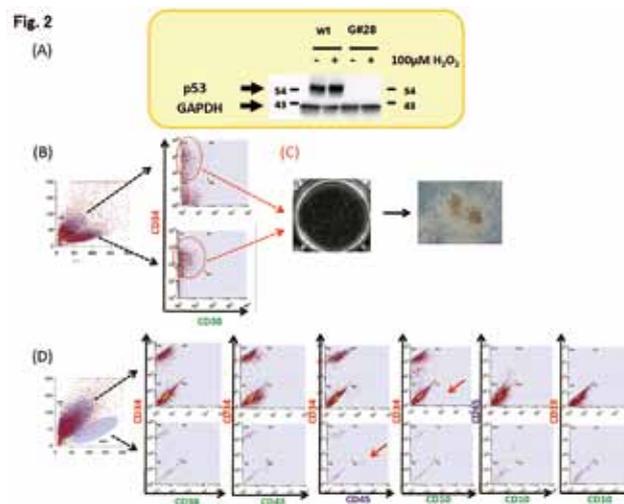


Fig. 1 (D)





**Fig. 1 MIB2-6 with chromosomal translocation t(11;14)** (A) Cleavage sites of chromosomes 11 and 14. The functional allele of chromosome 14 uses VH4-39-D3-J6 for VDJ rearrangement. (B) Translocation of *IgH* nonfunctional allele in MIB2-6 with t(11;14) (BG). (C) Translocation of *IgH* functional allele in MIB2-6 with (11;14) (BC). (D) Confirmation of translocated *IgH* allele by PCR using two primer sets as shown in (A). (E) t(11;14) junction sequences of PCR products of BC and BG in (D), respectively. (F) Confirmation of t(11;14) by FISH analysis.



**Fig. 2 Analysis of BiPSC13 with t(11;14) p53KD (G#28).** (A) p53 protein expression was determined by western blot analysis. Cells were incubated for 1 h in the presence or absence of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (100 μM) and then lysed with lysis buffer. (B) The co-culture with stromal cell, AGM-S3, and (C) their ability to subsequently differentiate into granulocytes, macrophages, and erythroblasts was confirmed by colony-formation assay. (D) The co-culture with AGM-S3 followed by co-culture with stromal cell, MS-5, showed the appearance of CD34<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> and CD34<sup>+</sup>/CD10<sup>+</sup> cell population.

#### 今後の展望

BiPSC13 with t(11;14)、MIB2-6 with t(11;14) 及び BiPSC13 with t(11;14) p53KD を造血前駆細胞へ分化させ、マウスストローマ細胞 (MS-5) との共培養による B リンパ球への分化実験と免疫不全マウスへの移植実験を行う。

#### 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*.18: 275-282, 2019.

#### 代表的な学会発表

1. 坂井 晃, 柳 亜希, 津山尚宏, 菅井美咲, 阿部 悠, 柳井祐佳理, 太田明伸, Karnan Sivasundaram, 重村倫成, 笹谷 恵, 神谷研二, 花村一朗, 池添隆之, 小野寺雅史. 正常Bリンパ球由来iPS細胞を用いた多発性骨髄腫の発生機序の解明に向けて. (Attempt to elucidate the mechanism of development of multiple myeloma using iPS cells derived from normal B cells). 第44回日本骨髄腫学会学術集会. 愛知県名古屋市. 2019. 5. 11-12.
2. Aki Yanagi, Naohiro Tsuyama, Misaki Sugai, Yu Abe, Yukari Yanai, Akinobu Ota, Karnan Sivasundaram, Lobna Alkebsi, Moe Muramatsu, Tomonari Shigemura, Megumi Sasatani, Yuko Hashimoto, Kenji Kamiya, Ichiro Hanamura, Takayuki Ikezoe, Masafumi Onodera, Akira Sakai. Chromosomal translocation t(11;14) and p53 deletion in B cell-derived iPS cells by CRISPR/Cas9. (CRISPR/Cas9による正常Bリンパ球由来iPS細胞への染色体転座 t(11;14) と p53 欠失の誘導) 第81回日本血液学会学術集会. 東京. 2019.10.13.
3. Naohiro Tsuyama, Yu Abe, Aki Yanagi, Misaki Sugai, Kenji Kamiya, Akira Sakai. CRISPR/Cas9を用いた配列特異的DNA二本鎖切断と染色体異常の解析 Analyses of sequence-specific DNA double-strand breaks and chromosomal aberrations using CRISPR/Cas9. 第61回日本放射線影響学会. 京都市. 2019.11.14-16.
4. Yanagi A, Tsuyama N, Sugai M, Abe Y, Azami Y, Yanai Y, Ota A, Sivasundaram K, Muramatsu M, Shigemura T, Sasatani M, Hashimoto Y, Kamiya K, Hanamura I, Ikezoe T, Onodera M, Sakai A. Introduction of Chromosomal Translocation t(11; 14) and a p53 Deletion into Normal B Cell-derived iPSCs to Elucidate the Cellular Origin of Myeloma Cells. 61th ASH Annual Meeting, Orland, USA. 2019.12.8.

#### その他(特許申請, 新聞等広報, 受賞, 特記事項等)

該当なし

## 染色体異常誘発過程への低線量放射線影響の解析

### 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）  
林田 直美（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

### 研究目的

放射線に特徴的な DNA 損傷である DNA 二本鎖切断（DSB）は染色体異常の原因となり、特定の染色体異常は腫瘍の原因となる。染色体異常の生成機構を知ることは放射線発がんの解明に重要である。CRISPR/Cas9 を用いて 2 つの染色体に DSB を誘導し染色体異常を誘発する実験系を確立する。また、ATM 等の DSB 応答に関与する遺伝子や放射線応答細胞調節遺伝子などの shRNA によるノックダウン培養細胞を作製する。この系を用いて、DSB から染色体転座などの染色体異常形成の過程に、放射線が誘導するシグナル伝達や修復・代謝調節など細胞状態の変化が関与する可能性を検証する。

### 研究実施内容

- ・ CRISPR/Cas9 を用いて t (11 ; 14) 相互転座を HEK293 細胞に誘導する

多発性骨髄腫（MM）に特徴的な染色体転座である t(11 ; 14) (q13 ; q32) を誘発する実験系を CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集を用いて作成（図 1）した。lentiCRISPR v2 (Addgene #52961) に、11 番染色体 CCND1 遺伝子上流約 10kb の gRNA 標的配列、あるいは 14 番染色体 IgH 遺伝子 I $\mu$  領域の RNA 標的配列をそれぞれ CRISPR Scan を用いてデザインし、2 つの gRNA 発現ユニットを一つのレンチウイルスベクターに組み込んだ。

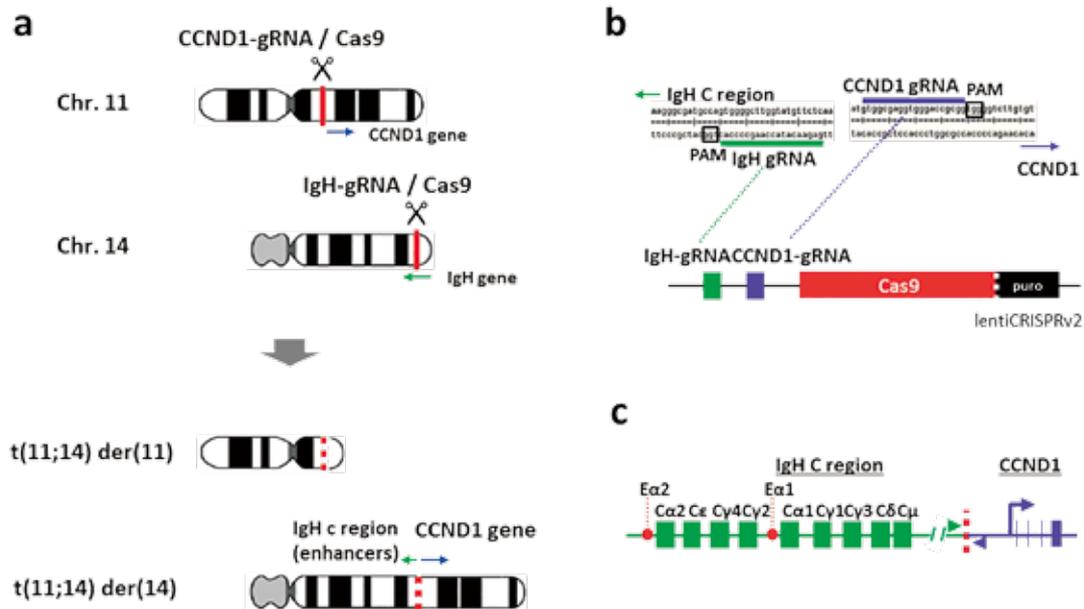


図 1 IgH-CCND1 CRISPR/Cas9 による t (11 ; 14) 誘導のデザイン

- a. t(11;14) 相互転座誘導    b. IgH および CCND1 標的配列と IgH-CCND1/Cas9 vector  
c. 誘導された IgH C 領域-CCND1 遺伝子再構成

このベクターの各々の標的配列切断活性を標的配列で分断された EGFP の相同組換え修復により確認し（図 2 a）、HEK293 細胞にウイルスとして発現させて転座特異的ゲノム DNA-PCR を用いて転座が生じていることを確認した（図 2 b）。単一の転座細胞クローンを拾い、t (11 ; 14) 特異的プローブによる FISH で転座を確認した（図 2 c）。クローン集団のすべての細胞に、t (11 ; 14) der11, t (11 ; 14) der14 の相互転座が認められた。

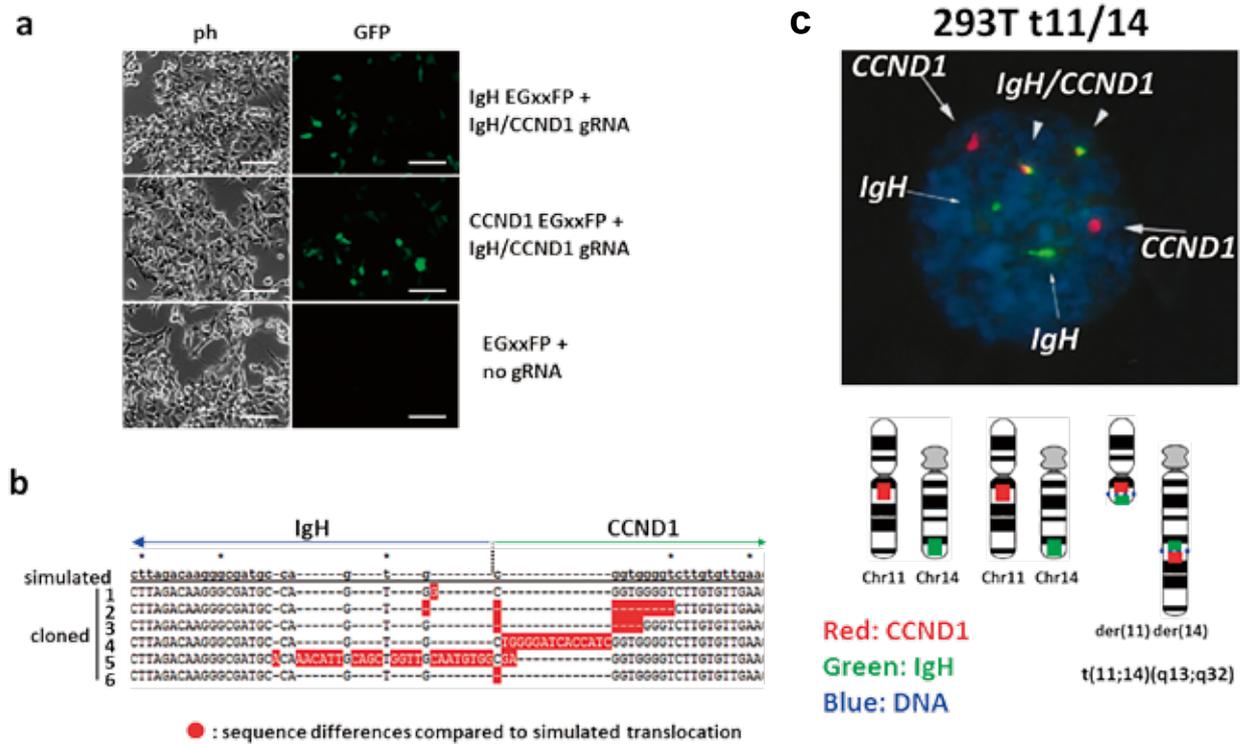


図2 IgH-CCND1 CRISPR/Cas9によるゲノム編集の確認と転座点の配列

- a. EGxxFPの蛍光回復によるIgH-CCND1 CRISPR/Cas9活性の確認
- b. IgH-CCND1 CRISPR/Cas9導入293T細胞からクローニングした転座点の配列
- c. 転座誘導293T細胞およびBiPS細胞におけるFISHを用いたt(11;14)の確認

・shRNAによるノックダウン培養細胞の作製

U6 promoterの下流に特定遺伝子を標的とする既報のshort hairpin RNA発現ユニットを組み替えたレトロウイルスベクターを作成し、ウイルスをHEK293細胞に感染させRT-PCRにより標的遺伝子発現を確認した。いずれのノックダウン細胞も、5～9割程度の標的遺伝子の発現抑制が観察されたので、この細胞を用いて転座誘導実験を行った。

・遺伝子ノックダウンの転座頻度に与える影響

転座誘導IgH-CCND1 CRISPR/Cas9ウイルスを、各々のノックダウン細胞に導入しDNAを回収し、転座特異的Q-PCRによりt(11;14) der11およびder14をそれぞれ検出した。細胞間で頻度を比較した所、AMPK, MTOR, NBS1, TP53をノックダウンした細胞で転座頻度の増加が認められた。

今後の展望

ノックダウン細胞や特定の阻害剤処理した細胞を用い、IgH-CCND1 CRISPR/Cas9や他の座位の転座標的ベクターにより誘発される染色体異常の生成を、Q-PCRにより定量的に確認し、細胞応答機構と転座頻度の相関を確認することを予定している。また、低線量X線照射が染色体異常誘導に与える影響を調べるため、転座誘導前後に低線量のX線を照射し、各々の染色体異常頻度の変動を解析することで、低線量放射線が染色体異常頻度を修飾するか解析を行う。

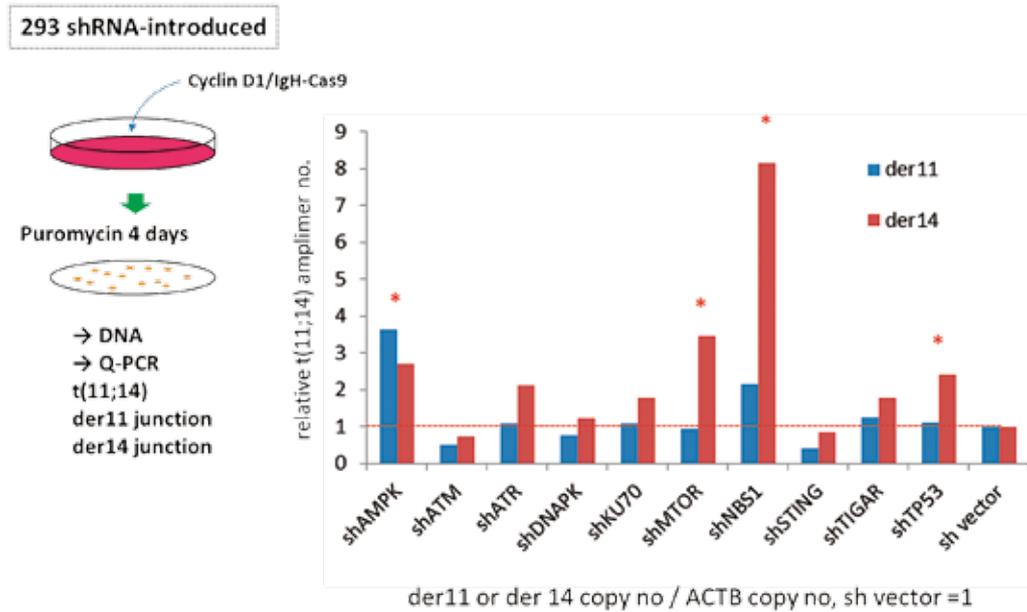


図3 遺伝子ノックダウン細胞を用いた t(11;14) 誘導頻度の比較

#### 発表論文

Induction of t(11;14) IgH enhancer/promoter-Cyclin D1 gene translocation using CRISPR/Cas9. Tsuyama N, Abe Y, Yanagi A, Yanai Y, Sugai M, Katafuchi A, Kawamura F, Kamiya K, Sakai A. *Oncology Letters*. 18 : 275-282, 2019.

#### 代表的な学会発表

Analyses of sequence-specific DNA double-strand breaks and chromosomal aberrations using CRISPR/Cas9. Tsuyama N, Abe Y, Yanagi A, Sugai M, Kamiya K, Sakai A. 第61回日本放射線影響学会. 京都市. 2019.11.14-16.



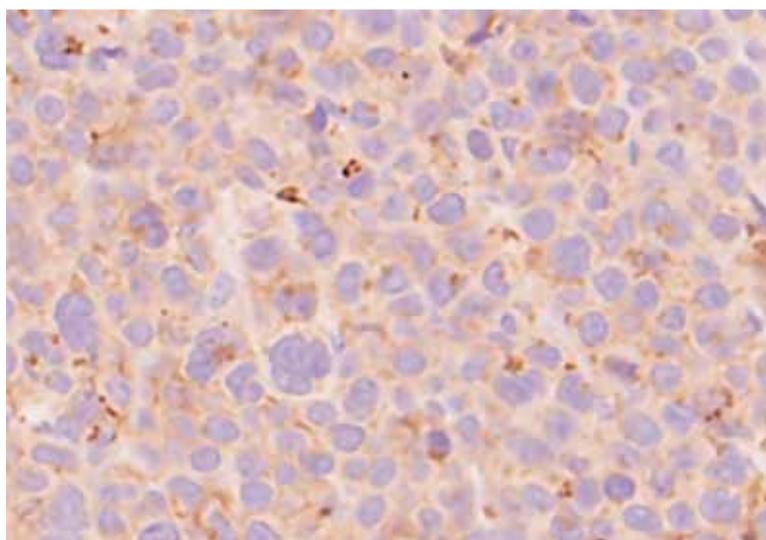


図1 U937 腫瘍の CXCR4 免疫組織染色

ヒト急性白血病の cell line である U937 を移植したヌードマウスにおける  $^{211}\text{At}$ -CXCR4 mAb および  $^{125}\text{I}$ -CXCR4 mAb 投与後の体内分布を図 2 に示す。投与後 6 時間に、 $^{211}\text{At}$ -CXCR4 mAb および  $^{125}\text{I}$ -CXCR4 mAb は、ヌードマウスに皮下移植して作成した腫瘍に集積している。臓器によっては  $^{211}\text{At}$ -CXCR4 mAb と  $^{125}\text{I}$ -CXCR4 mAb の集積に差が見られたが、多くの主要臓器において両者は同様の集積を示した。甲状腺の集積は  $^{211}\text{At}$ -CXCR4 mAb が  $^{125}\text{I}$ -CXCR4 mAb と比較して著明に高く、 $^{211}\text{At}$ -CXCR4 mAb の体内での不安定性と脱アスタチン化が示唆された。

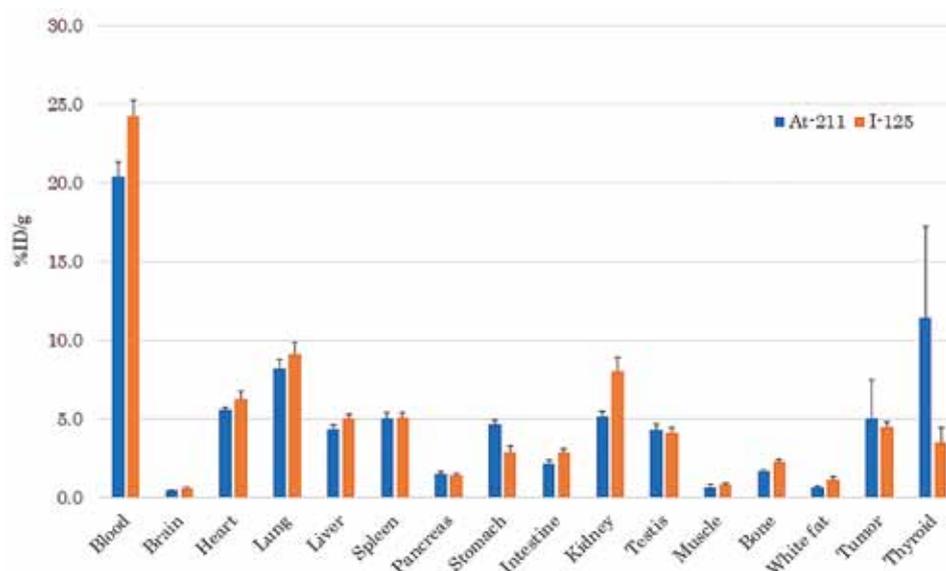


図2 U937 移植マウスにおける  $^{211}\text{At}$ -CXCR4 mAb および  $^{125}\text{I}$ -CXCR4 mAb 投与後 6 時間の体内分布

腫瘍対筋肉比は、1 時間から 6 時間後で最も高く、24 時間後には低下している。一般に IgG は血中動態が遅いため、 $^{211}\text{At}$  のように物理学的半減期が 7 時間と短い核種を標識した治療薬には向かないと考えられている。抗体の血中動態や腫瘍集積は、腫瘍や抗体によって変わり得るものであり、この結果は、 $^{211}\text{At}$  の物理学的半減期を考慮すると適当な集積動態であり、使用した抗体は  $^{211}\text{At}$  による治療応用に適しているものと考えられた。

以上より、 $^{211}\text{At}$ -CXCR4 mAb は体内で一定程度不安定であるが、U937 腫瘍に発現する CXCR4 に集積し、その集積は治療効果を与え得る程度に持続しているものと推察された。

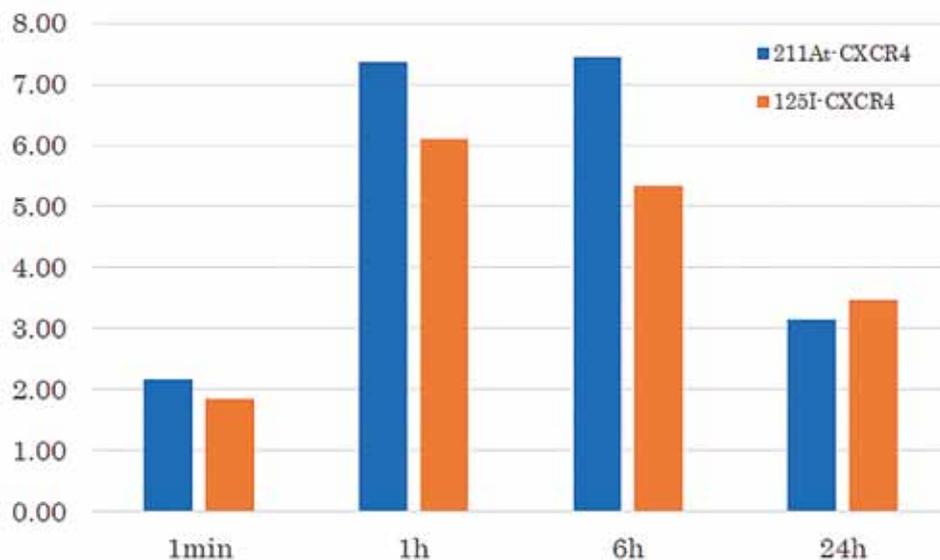


図3 U937 移植マウスにおける <sup>211</sup>At-CXCR4 mAb および <sup>125</sup>I-CXCR4 mAb 投与後の経時的な腫瘍対筋肉比

#### 今後の展望

本研究で用いた <sup>211</sup>At-CXCR4 mAb の腫瘍集積は、他の放射免疫療法に用いる標識抗体と比較して高くなかった。これは、CXCR4 が腫瘍特異的な抗原ではなく、使用した細胞の CXCR4 発現が低い可能性や使用した抗体の CXCR4 抗原への親和性や抗原認識部位の可能性などが考えられる。本研究では、用いた細胞の CXCR4 発現を定量化していないが、in vitro において標識抗体の細胞結合は、非標識抗体によって阻害されることを確認しており、標識抗体は抗体活性を有し CXCR4 抗原に結合していることは明らかである。<sup>211</sup>At-CXCR4 mAb は、腫瘍が発現する CXCR4 に特異的に結合し、腫瘍モデルにおいて高い腫瘍／筋肉比が得られたことから、ヒト急性骨髄性白血病 U937 に対する <sup>211</sup>At-CXCR4 mAb による治療は、さらに研究を継続する意義があるものと考えられた。

<sup>211</sup>At による核医学治療は、 $\alpha$  線の飛程が短い特徴から血液腫瘍に対する治療が有効と思われる。今後は治療応用を考えて、骨髄および副作用が問題となり得る臓器の吸収線量の評価とともに、血中や骨髄に存在する白血病細胞の線量評価を研究課題としたい。そのためには、今回用いたものよりも CXCR4 に対する親和性の高い抗体を用いて高比放射能の標識を行う必要があるものと考えられる。また、 $\alpha$  線の線量評価は確立していない中で、血中に浮遊し骨髄中でも少数の細胞がコロニーを形成していることが推測される血液腫瘍や CSC の治療効果を予測する線量評価には、モデル化と PHITS をはじめとするモンテカルロ計算コードによる解析が可能かつ有用かを考える必要がある。

また、急性白血病の他、同様に CXCR4 を発現し放射線感受性の高い悪性リンパ腫や固形癌に対する本治療法の有効性について、動物モデルでの治療実験による原理実証や、 $\alpha$  線による正常細胞の障害など、効果と安全性の観点からの検討を行い、標的  $\alpha$  線治療の実用化に向けた研究を続けていきたい。

#### 発表論文

1. 織内 昇. 我が国の Theranostics の現状 現行の核医学治療における画像の役割と新規治療開発への展開 臨床放射線 64:1505-1511,2019
2. Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Oriuchi N, Aoki M, Tan C, Shimoyama S, Nishijima Ken-ichi, Kubo H, Takahashi K, Ito H. Biodistribution and Dosimetry of Free <sup>211</sup>At and Meta-[<sup>211</sup>At]astatobenzylguanidine (MABG) in Normal Mice. J Med Imaging Radiat Sci 50; 1 (Suppl): S18-S19.
3. Takahashi Y, Hosokawa S, Tsujiguchi T, Monzen S, Kanzaki T, Shirakawa K, Nemoto A, Ishimura H, Oriuchi N. Time-related study on external exposure dose of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-d-glucose PET for workers' safety. Radiol Phys Technol, DOI 10.1007/s12194-019-00548-0

## 代表的な学会発表

1. 織内 昇.  $\alpha$ 線核種による治療開発とPETの役割. 第90回日本核医学会関東甲信越地方会. 2019年1月26日
2. 織内 昇. Clinical Application and Development of Theranostics using Novel Targeted Radionuclide Therapy in Japan. 第78回 日本医学放射線学会. 2019年4月12日
3. 織内 昇. I-131による内用療法の現状と新規治療の発展. 第75回 日本放射線技術学会総会学術大会. 2019年4月13日
4. N. Oriuchi. Theranostics in Japan and current status of Fukushima Medical University. Theranostics World Congress 2019. 2019年3月2日
5. N. Oriuchi, S. Zhao, M. Aoki, C. Tan, S. Sugawara, K.-I. Nishijima, S. Shimoyama, K. Washiyama, K. Takahashi, T. Ikezoe, H. Ito. Radiolabeling and biodistribution in the tumor xenograft of  $^{211}\text{At}$ -labeled anti-CXCR4 antibody for cancer stem cell targeted alpha-particle therapy. 32<sup>nd</sup> Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine-EANM' 19. 2019年10月12-16日
6. N. Oriuchi, S. Zhao, M. Aoki, C. Tan, S. Sugawara, K. Nishijima, S. Shimoyama, K. Washiyama, K. Takahashi, T. Ikezoe, H. Ito. Biodistribution of  $^{211}\text{At}$ -labeled anti-CXCR4 antibody in tumor xenograft. 第59回 日本核医学会学術総会. 2019年11月2日

## 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ふくしま国際医療科学センター教授 趙 松吉博士をはじめとする研究者らの、核種製造、標識合成、動物実験等における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。

## 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 齊（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、学内に各科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

前年度までの研究では、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。

前年度より進行中であった切除可能症例に対する術後アジュバント治療としての WT1 ペプチド＋MUC1 パルス自家末梢血単球由来樹状細胞（DC）免疫療法の第I/IIa相臨床試験を完遂した。その安全性並びに実施可能性を確認すると共に、WT 1 特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導確認と共に切除臓器癌組織に浸潤する各種免疫細胞解析による腫瘍微小環境と本治療戦略の効果との関連性の検討を進めている。また、この術後アジュバント 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ている。胸腺癌に対する樹状細胞ワクチン療法についてはこれまで、パイロット研究として2症例に実施した。治療に関連すると考えられる有害事象は認められず、効果についても一例で比較的長期にわたる病勢制御を確認した。

一方、これも前年度より進めている膵臓癌の腫瘍細胞特異的免疫反応の網羅的探索を目的としたイムノコンプレキソーム解析では、膵臓癌特異的なエピトープを発見、複数の分子についてバリデーション並びに機能解析を進めている。加えて、神経膠腫の脳脊髄液中に高発現する膜結合型糖タンパクを同定した。ヒトの悪性腫瘍の中で最も予後の悪い膠芽腫には他の癌腫で利用されているような体液診断マーカーがみつかなかったが、同定した膜結合型糖タンパクが診断マーカーになると考えられる。また、この膜結合型糖タンパクを標的とする治療に結びつく可能性が示唆された。

### 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

クチンに関する臨床試験については、複数の疾患を含めた第1相臨床試験の一部として行う方針に変更し準備中である。また、台北栄民総医院と国際共同医師主導臨床試験開始については、引き続き協議中である。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、免疫コンプレキソーム解析で得られた結果に関しては、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有用性に関する研究を引き続き行うと共に腫瘍微小環境と腫瘍免疫並びに免疫療法の有効性との関連性について研究を展開してゆく。

胸腺癌に対する樹状細胞ワクチン療法については先述した先行研究を踏まえ、医師主導治験として実施すべく、PMDAと協議を続けてきたところであるが、ようやくPMDAの承認が得られ、さらに院内の実施体制が整備されたため、院内の治験審査委員会での審査を受けているところまで進捗が得られている。今後、PMDAに治験届を行い治験を進めて行く予定である。

## 発表論文

- 1) Iwami K, Fujii M, Kishida Y, Jinguji S, Yamada M, Bakhit M, Nishio N, Fujimoto Y, Owaga T, Takanari K, Kamei Y, Saito K. Role of transcranial sphenoidotomy in skull base surgery: classification of surgical techniques based on the surgical anatomy of the sphenoid sinus. *J Neurosurg*. 2019;131(5):1658-1667.
- 2) Fujii M, Ichikawa M, Iwatate K, Bakhit M, Yamada M, Kuromi Y, Sato T, Sakuma J, Saito K. Bevacizumab therapy of neurofibromatosis type 2 associated vestibular schwannoma in Japanese patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2020;60(2):75-82.
- 3) Ashizawa M, Okayama H, Ishigame T, Thar Min AK, Saito K, Ujiie D, Murakami Y, Kikuchi T, Nakayama Y, Noda M, Tada T, Endo H, Fujita S, Sakamoto W, Saito M, Saze Z, Momma T, Ohki S, Mimura K, Kono K. miRNA-148a-3p Regulates Immunosuppression in DNA Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancer by Targeting PD-L1. *Mol Cancer Res*. 2019; 17(6): 1403-1413.
- 4) Ashizawa M, Saito M, Thar Min AK, Ujiie D, Saito K, Sato T, Kikuchi T, Okayama H, Fujita S, Endo H, Sakamoto W, Momma T, Ohki S, Goto A, Kono K. Prognostic role of ARID1A negative expression in gastric cancer. *Sci Rep*. 2019;1(9): 6769.
- 5) Hayase S, Yamada L, Ujiie D, Nirei A, Tada T, Hanayama H, Momma T, Saze Z, Ohki S, Kono K. Clinical usefulness of ramucirumab plus paclitaxel for unresectable and recurrent gastric cancer. *Fukushima J Med Sci*. 2019; 65(1): 6-12.
- 6) Ito T, Kono K, Eguchi H, Okazaki Y, Yamamoto G, Tachikawa T, Akagi K, Okada Y, Kawakami S, Morozumi M, Tamaru J, Ishida H. Prevalence of Lynch syndrome among patients with upper urinary tract carcinoma in a Japanese hospital-based population. *Jpn J Clin Oncol*. 2020;50(1):80-88.
- 7) Kikuchi T, Mimura K, Ashizawa M, Okayama H, Endo E, Saito K, Sakamoto W, Fujita S, Endo H, Saito M, Momma T, Saze Z, Ohki S, Shimada K, Yoshimura K, Tsunoda T, Kono K. Characterization of tumor-infiltrating immune cells in relation to microbiota in colorectal cancers. *Cancer Immunol Immunother*. 2020; 69(1): 23-32.
- 8) Kikuchi T, Mimura K, Okayama H, Nakayama Y, Saito K, Yamada L, Endo E, Sakamoto W, Fujita S, Endo H, Saito M, Momma T, Saze Z, Ohki S, Kono K. A subset of patients with MSS/MSI-low-colorectal cancer showed increased CD8(+) TILs together with up-regulated IFN- $\gamma$ . *Oncol Lett*. 2019;8(6): 5977-5985.
- 9) Nakajima S, Ishimaru K, Kobayashi A, Yu G, Nakamura Y, Oh-oka Y, Suzuki-Inoue K, Kono K, Nakao A. Resveratrol inhibits IL-33-mediated mast cell activation by targeting the MK2/3-PI3K/Akt axis. *Sci Rep*. 2019;9(1):18423.
- 10) Nakayama Y, Mimura K, Takamaki T, Shiraiishi K, Kua LF, Koh V, Ohmori M, Kimura A, Inoue S, Okayama H, Suzuki Y, Kanazawa T, Ujiie D, Kono K. Phospho-STAT1 expression as a potential biomarker for anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy for breast cancer. *Int J Oncol*. 2019;54(6): 2030-2038.
- 11) Ujiie D, Okayama H, Saito K, Ashizawa M, Thar Min AK, Endo E, Kase K, Yamada L, Kikuchi T, Hanayama H,

- Fujita S, Sakamoto W, Endo, H, Saito M, Mimura K, Saze Z, Momma T, Ohki S, Kono K. KRT17 as a prognostic biomarker for stage II colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2019 Nov22;bgz192.
- 12) Nobuhiko Takahashi, Hirotaka Hoshi, Arisa Higa, Gen Hiyama, Hirosumi Tamura, Mayu Ogawa, Kosuke Takagi, Kazuhito Goda, Naoyuki Okabe, Satoshi Muto, Hiroyuki Suzuki, Kenju Shimomura, Shinya Watanabe, Motoki Takagi. An In Vitro System for Evaluating Molecular Targeted Drugs Using Lung Patient-Derived Tumor Organoids. *Cells*. 2019; 8(5): E481.
  - 13) Tatsuo Shimura, Masahiko Shibata, Takuya Inoue, Yuki Owada-Ozaki, Takumi Yamaura, Satoshi Muto, Takeo Hasegawa, Yutaka Shio, Hiroyuki Suzuki. Prognostic impact of serum transthyretin in patients with non-small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2019;10(6): 597-604.
  - 14) Koichi Fujiu, Yasuo Fukaya, Masahiro Kamimoto, Hideaki Miyamoto, Yue Cong, Hiroyuki Suzuki. Combined Application of Nivolumab and Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Led to Acute-Onset Type 1 Diabetes. *Case Rep Oncol*. 2019; 12(2): 430-433.
  - 15) Takeo Hasegawa, Yuki Ozaki, Takuya Inoue, Yuzuru Watanabe, Mitsuro Fukuhara, Takumi Yamaura, Satoshi Muto, Naoyuki Okabe, Mitsunori Higuchi, Yutaka Shio, Hiroyuki Suzuki. Nivolumab-related severe thrombocytopenia in a patient with relapsed lung adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2019;13(1): 316.
  - 16) Megumi Furuta, Jun Sakakibara-Konishi, Hajime Kikuchi, Hiroshi Yokouchi, Hiroshi Nishihara, Hiroyuki Minemura, Masao Harada, Shigeo Yamazaki, Kenji Akie, Yuka Fujita, Kei Takamura, Tetsuya Kojima, Toshiyuki Harada, Yoshinori Minami, Naomi Watanabe, Satoshi Oizumi, Hiroyuki Suzuki, Masaharu Nishimura, Hirotoshi Dosaka-Akita, Hiroshi Isobe. Analysis of DLL3 and ASCL1 in Surgically Resected Small Cell Lung Cancer (HOT1702). *Oncologist*. 2019;24(11): e1172-e1179.
  - 17) Yuki Ozaki, Satoshi Muto, Hironori Takagi, Masayuki Watanabe, Takuya Inoue, Mitsuro Fukuhara, Takumi Yamaura, Naoyuki Okabe, Yuki Matsumura, Takeo Hasegawa, Jun Ohsugi, Mika Hoshino, Yutaka Shio, Daisuke Tanaka, Hideaki Nanamiya, Jun-ichi Imai, Takao Isogai, Shinya Watanabe, Hiroyuki Suzuki. Tumor mutation burden and immunological, genomic, and clinicopathological factors as biomarkers for checkpoint inhibitor treatment of patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2020; 69(1): 127-134.
  - 18) Ryo Morita, Kyoichi Okishio, Junichi Shimizu, Haruhiro Saito, Hiroshi Sakai, Young Hak Kim, Osamu Hataji, Makiko Yomota, Makoto Nishio, Keisuke Aoe, Osamu Kanai, Toru Kumagai, Kayoko Kibata, Hiroaki Tsukamoto, Satoshi Oizumi, Daichi Fujimoto, Hiroshi Tanaka, Keiko Mizuno, Takeshi Masuda, Toshiyuki Kozuki, Takashi Haku, Hiroyuki Suzuki, Isamu Okamoto, Hirotoshi Hoshiyama, Junya Ueda, Yuichiro Ohe. Real-World Effectiveness and Safety of Nivolumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Retrospective Observational Study in Japan. *Lung Cancer*. 2020;140: 8-18.
  - 19) Wungki Park, Laura Mezquita, Naoyuki Okabe, Young Kwang Chae, Deukwoo Kwon, Diana Saravia, Edouard Auclin, David Planchard, Caroline Caramella, Roberto Ferrara, Sarita Agte, Michael Oh, Raja Mudad, Mohammad Jahanzeb, Hiroyuki Suzuki, Benjamin Besse, Gilberto Lopes. Association of the Prognostic Model iSEND with PD-1/L1 Monotherapy Outcome in Non-Small Cell Lung Cancer. *Br J Cancer*. 2020; 122(3):340-347.
  - 20) Yanada M, Masuko M, Mori J, Aoki J, Mizuno S, Fukuda T, Kakihana K, Ozawa Y, Ota S, Kanamori H, Mori T, Nakamae H, Eto T, Shiratori S, Maeda T, Iwato K, Ichinohe T, Kanda Y, Tanaka J, Atsuta Y, Yano S. Patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: trends in survival during the past two decades. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Apr; 54(4): 578-586.
  - 21) Fujita N, Kobayashi R, Atsuta Y, Iwasaki F, Suzumiya J, Sasahara Y, Inoue M, Koh K, Hori T, Goto H, Ichinohe T, Hashii Y, Kato K, Suzuki R, Mitsui T. Hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*. 2019 Apr; 109(4): 483-490.
  - 22) Maeda Y, Ugai T, Kondo E, Ikegame K, Murata M, Uchida N, Miyamoto T, Takahashi S, Ohashi K, Nakamae H,

- Fukuda T, Onizuka M, Eto T, Ota S, Hirokawa M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y, Kanda J; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. HLA discrepancy between graft and host rather than that graft and first donor impact the second transplant outcome. *Haematologica*. 2019 May; 104(5): 1055-1061.
- 23) Kondo E, Ikeda T, Izutsu K, Chihara D, Shimizu-Koresawa R, Fujii N, Sakai T, Kondo T, Kubo K, Kato Y, Akasaka T, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Suzumiya J, Suzuki R; Adult Lymphoma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Primary Central Nervous System Lymphoma: Data From the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 May; 25(5): 899-905.
- 24) Nakasone H, Kawamura K, Yakushijin K, Shinohara A, Tanaka M, Ohashi K, Ota S, Uchida N, Fukuda T, Nakamae H, Matsuoka KI, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Inamoto Y, Seo S, Kimura F, Ogata M. BM is preferred over PBSCs in transplantation from an HLA-matched related female donor to a male recipient. *Blood Adv*. 2019 Jun 11; 3(11): 1750-1760.
- 25) Harada K, Yanada M, Machida S, Kanamori H, Onizuka M, Ozawa Y, Kobayashi H, Sawa M, Katayama Y, Ohashi K, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Prognostic impact of melphalan dose and total body irradiation use in patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jun; 60(6): 1493-1502.
- 26) Fuji S, Miyamura K, Kanda Y, Fukuda T, Kobayashi T, Ozawa Y, Iwato K, Uchida N, Eto T, Ashida T, Mori T, Sawa M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Short-term clinical outcomes after HLA 1-locus mismatched uPBST are similar to that after HLA-matched uPBST and uBMT. *Int J Hematol*. 2019 Jun; 109(6): 684-693.
- 27) Mori T, Onishi Y, Ozawa Y, Kato C, Kai T, Kanda Y, Kurokawa M, Tanaka M, Ashida T, Sawayama Y, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamazaki H. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis-associated aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2019 Jun; 109(6):711-717.
- 28) Yokoyama H, Kanda J, Kato S, Kondo E, Maeda Y, Saji H, Takahashi S, Onizuka M, Onishi Y, Ozawa Y, Kanamori H, Ishikawa J, Ohno Y, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Effects of HLA mismatch on cytomegalovirus reactivation in cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Jul; 54(7): 1004-1012.
- 29) Fujimoto A, Hiramoto N, Yamasaki S, Inamoto Y, Uchida N, Maeda T, Mori T, Kanda Y, Kondo T, Shiratori S, Miyakoshi S, Ishiyama K, Ikegame K, Matsuhashi Y, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Ogata M, Suzuki R. Risk factors and predictive scoring system for post-transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Jul; 25(7): 1441-1449.
- 30) Yanada M, Mori J, Aoki J, Masuko M, Harada K, Uchida N, Doki N, Fukuda T, Sakura T, Kanamori H, Sawa M, Kondo T, Katayama Y, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with a history of multiple relapses of acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2019 Sep;98(9):2179-2186.
- 31) Kato H, Kato K, Kim SW, Fukuda T, Mori T, Sawa M, Ohno Y, Yoshioka S, Iwato K, Taji H, Onizuka M, Kurahashi S, Ichinohe T, Suzumiya J, Suzuki R. Clinical outcomes of hepatitis B or C virus infections in patients with malignant lymphoma receiving autologous stem cell transplantation; on behalf of the Adult Lymphoma Working Group of the JSHCT. *Br J Haematol*. 2019 Sep; 186(6):e170-e175.
- 32) Yamasaki S, Nitta H, Kondo E, Uchida N, Miyazaki T, Ishiyama K, Kiyota M, Matsuoka H, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Suzumiya J, Suzuki R. Effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with T-prolymphocytic leukemia: a retrospective study from the Adult Lymphoma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Ann Hematol*. 2019 Sep;98(9):2213-2220.
- 33) Kondo E, Shimizu-Koresawa R, Chihara D, Mizuta S, Izutsu K, Ikegame K, Uchida N, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Suzuki R; Adult Lymphoma Working Group of the JSHCT. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for

- primary mediastinal large B-cell lymphoma patines relapsing after high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation: data from the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation registry. **Br J Haematol.** 2019 Sep; 186(6):e219-e223.
- 34) Kato K, Mori T, Kim SW, Sawa M, Sakai T, Hashimoto H, Taguchi J, Oyake T, Kurahashi S, Imada K, Ohno H, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Suzuki R, Suzumiya J. Outcome of patients receiving consolidative autologous peripheral blood stem cell transplantation in the frontline treatment of intravascular large B-cell lymphoma: Adult Lymphoma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 2019 Sep;54(9):1515-1517.
- 35) Mizuno S, Kawamura K, Hanamura I, Sunami K, Mori T, Nakamura F, Iida S, Nakazawa H, Makita M, Kako S, Sawa M, Ueda Y, Takahashi H, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Takamatsu H, Takami A. Efficacy and safety of autologous stem cell transplantation in patients aged  $\geq 65$  years with multiple myeloma in the era of novel agents. **Bone Marrow Transplant.** 2019 Oct;54(10):1595-1604.
- 36) Kimura F, Kanda J, Ishiyama K, Yabe T, Yoshifuji K, Fukuda T, Ozawa Y, Iwato K, Eto T, Mori T, Uchida N, Ota S, Sakura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y; donor/source working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. ABO blood type incompatibility lost the unfavorable impact on outcome in unrelated bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 2019 Oct;54(10):1676-1685.
- 37) Akahoshi Y, Nishiwaki S, Mizuta S, Ohashi K, Uchida N, Tanaka M, Fukuda T, Ozawa Y, Takahashi S, Onizuka M, Shiratori S, Nakamae H, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Kako S. Tyrosine kinase inhibitor prophylaxis after transplant for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. **Cancer Sci.** 2019 Oct;110(10):3255-3266.
- 38) Nishiwaki S, Mizuta S, Ohashi K, Fukuda T, Uchida N, Tachibana T, Onizuka M, Ozawa Y, Onishi Y, Takahashi S, Eto T, Nakamae H, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Kako S. Different impact of BCR-ABL transcripts on allogeneic hematopoietic cell transplantation from different graft sources for Ph+ALL with minimal residual disease. **Am J Hematol.** 2019 Nov;94(11):E301-E305.
- 39) Arai Y, Kondo T, Fuse K, Shibasaki Y, Masuko M, Sugita J, Teshima T, Uchida N, Fukuda T, Kakihana K, Ozawa Y, eto T, Tanaka M, Ikegame K, Mori T, Iwato K, Ichinohe T, Kanda Y, Atsuta Y. Using a machine learning algorithm to predict acute graft-versus-host disease following allogeneic transplantation. **Blood Adv.** 2019 Nov 26;3(22):3623-3634.
- 40) Yano S, Yokoyama H, Yanada M, Mori J, Aoki J, Ohashi K, Kanamori H, ozawa H, Sawa M, Nakamae H, Eto T, Ohta S, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Tamaki A. Role of alternative donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with intermediate- or poor-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. **Bone Marrow Transplant** 2019 Dec;54(12):2004-2012.
- 41) Kawase T, Tanaka K, Kojima H, Uchida N, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Ikegame K, Eto T, Mori T, Miyamoto T, Hidaka M, Shiratori S, Takanashi M, Atsuta Y, Ichinohe T, Kanda Y, Kanda J; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of high-frequency HLA haplotypes on clinical cytomegalovirus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2019 Dec; 25(12):2482-2489.
- 42) Ikeda T, Mori K, Kawamura K, Mori T, Hagiwara S, Ueda Y, Kahata K, Uchida N, Tsukada N, Murakami S, Yamamoto M, Takahashi T, Ichinohe T, Onizuka M, Atsuta Y, Kanda Y, Okamoto S, Sunami K, Takamatsu H. Comparison between autologous and allogeneic stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma relapsing/progressing after autologous stem cell transplantation. **Hematol Oncol.** 2019 Dec;37(5):586-594.
- 43) Yamasaki S, Aoki J, Mori J, Mizuno S, Uchida N, Ohashi K, Fukuda T, Ikegame K, Eto T, Ogawa Y, Tanaka M, Hidaka M, Iwato K, Sawa M, Ichinohe T, Kanda Y, Atsuta Y, Yanada M, Yano S; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Better disease control

- before allogeneic stem cell transplantation is crucial to improve the outcomes of transplantation for acute myeloid leukemia with extramedullary disease. *Bone Marrow Transplant.* 2020 Jan;55(1):249-252.
- 44) Morishima Y, Morishima S, Muurata M, Arima N, Uchida N, Sugio Y, Takahashi S, Matsuhashi Y, Onizuka M, Eto T, Nagafuji K, Onishi Y, Inoue M, Atsuta Y, Fukuda T, Ichinohe T, Kato S, Kanda J. Impact of homozygous conserved extended HLA haplotype on single cord blood transplantation: lessons for induced pluripotent stem cell banking and transplantation in allogeneic settings. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Jan;26(1):132-138.
- 45) Yanada M, Takami A, Mizuno S, Mori J, Chou T, Usuki K, Uchiyama H, Amano I, Fuji S, Miyamoto T, Saito T, Kamimura T, Ichinohe T, Fukuda T, Okamoto S, Atsuta Y, Yano S. Autologous hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in adults: 25 years of experience in Japan. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):93-102.
- 46) Nagoshi H, Toishigawa K, Inoue T, Okikawa Y, Miyama T, Kawase T, Edahiro T, Kazihara K, Nakagawa H, Yamaoka A, Noma M, Fujii T, Fukushima N, Ichinohe T. CD56-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia harboring KMT2A-AFF1 rearrangement developed in a pregnant woman successfully treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Hematopathol.* 2020 Jan 7;13(4):47-49.
- 47) Kako S, Yamazaki H, Ohashi K, Ozawa Y, Ota S, Kanda Y, Maeda T, Kato J, Ishiyama K, Matsuoka KI, Miyamoto T, Iida H, Ikegame K, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Mori T; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Mixed chimerism and secondary graft Failure in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Mar;26(3):445-450.
- 48) Konuma T, Kondo T, Mizuno S, Doki N, Aoki J, Fukuda T, Tanaka M, Sawa M, Katayama Y, Uchida N, Ozawa Y, Morishige S, Matsuoka KI, Ichinohe T, Onizuka M, Kanda J, Atsuta Y, Yanada M; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Conditioning intensity for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia patients with poor-prognosis cytogenetics in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Mar;26(3):463-471.
- 49) Kanda J, Kawase T, Tanaka H, Kojima H, Morishima Y, Uchida N, Nagafuji K, Matsuhashi Y, Ohta T, Onizuka M, Sakura T, Takahashi S, Miyakoshi S, Kobayashi H, Eto T, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Effects of haplotype matching on outcomes after adult single-cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Mar;26(3):509-518.
- 50) Arima N, Kanda J, Yabe T, Morishima Y, Tanaka J, Kako S, Sakaguchi H, Kako M, Ohashi K, Ozawa Y, Fukuda T, Ota S, Tachibana T, Onizuka M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y. Increased relapse risk of acute lymphoid leukemia in homozygous HLA-C1 patients after HLA-matched allogeneic transplantation: a Japanese national registry study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Mar;26(3):431-437.
- 51) Yokoyama H, Morishima Y, Fuji S, Uchida N, takahashi S, Onizuka M, Tanaka M, Yuji O, Eto T, Ozawa Y, Takada S, Takanashi M, Kato K, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of HLA allele match at HLA-A, -B, -C, and -DRB1 in single cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Mar;26(3):519-528.
- 52) Sano H, Mochizuki K, Kobayashi S, Ono S, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. Two occurrences of leukemia relapse due to mismatched HLA loss after haploidentical stem cell transplantation from different family donors with KIR ligand mismatch. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020 Mar;42(2):e104-e106.
- 53) 小此木範之, 鈴木義行, 佐藤浩央, 吉本由哉, 田巻倫明. 免疫放射線療法－放射線療法と免疫療法との併用療法. 臨床放射線. 2019; 64(11):1325-1329.
- 54) 佐藤浩央, 小此木範之, 吉本由哉, 田巻倫明, 鈴木義行. 放射線治療とPD-L1 発現. 癌と化学療法. 2019; 46(5).
- 55) 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. 2019; 34(1):84-85.
- 56) 一戸辰夫. Editorial: 細胞創薬の発展と細胞治療の展望. 日本内科学会雑誌. 2019; 108(7): 1355-1358.

## 代表的な学会発表

(O= 口頭, P= ポスター)

## &lt;国際学会&gt;

- 1) Suzuki Y, Okonogi N, Sato H, Oike T, Yoshimoto Y, Mimura K, Noda SE, Okamoto M, Tamaki T, Morokoshi Y, Hasegawa S, Ohgaki H, Yokoo H, Nakano Y, Combination Therapy of Intravenously Injected Microglia and Radiation Therapy Prolongs Survival in a Rat Model of Spontaneous Malignant Glioma, European Society of Therapeutic Radiology and Oncology's (ESTRO) 38th Annual Meeting, Milano, Italy, 2019.
- 2) Hiroyuki Suzuki, Takuya Inoue, Hironori Takagi, Masayuki Watanabe, Yuki Ozaki, Satoshi Muto, Naoyuki Okabe, Takeo Hasegawa, Yutaka Shio, Hiroyuki Minemura, Kenya Kanazawa, Katsuya Ohbuchi, Takahisa Fukushima. Metabolites as mediator for alleviating adverse effects in chemotherapy: A new finding from a recent study of Japanese traditional Kampo medicine, rikkunshito (RKT). 2019 ASCO Annual Meeting. 2019.5.31-6.4 Chicago, USA (誌上発表)
- 3) Hironori Takagi, Songji Zhao, Satoshi Muto, Hayato Mine, Masayuki Watanabe, Yuki Ozaki, Naoyuki Okabe, Takeo Hasegawa, Yutaka Shio, Miho Aoki, Chengbo Tan, Saki Shimoyama, Koji Nakamura, Akihiro Inano, Hiroyuki Suzuki. Delta-Like 1 Homolog (DLK1) Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer and the Development of Radioimmunotherapy Targeting DLK1. IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer. 2019.9.7-10 Barcelona, Spain (P)
- 4) Masayuki Watanabe, Tomohito Higashi, Hayato Mine, Hironori Takagi, Yuki Ozaki, Satoshi Muto, Naoyuki Okabe, Takeo Hasegawa, Yutaka Shio, Kotaro Sugimoto, Hideki Chiba, Hiroyuki Suzuki. Characterization of Claudin15 as a New Diagnostic Marker for Malignant Pleural Mesotheliomas. IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer. 2019.9.7-10 Barcelona, Spain(P)
- 5) Naoyuki Okabe, Hayato Mine, Hironori Takagi, Masayuki Watanabe, Satoshi Muto, Takeo Hasegawa, Yutaka Shio, Wungki Park, Gilberto Lopes, Hiroyuki Suzuki. iSEND Model as a Predictor of Efficacy in Immune Checkpoint Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer: Fukushima Cohort. IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer. 2019.9.7-10 Barcelona, Spain(P)
- 6) Satoshi Muto, Hayato Mine, Hironori Takagi, Masayuki Watanabe, Yuki Ozaki, Naoyuki Okabe, Yuki Matsumura, Takeo Hasegawa, Yutaka Shio, Hiroyuki Suzuki. Can immunologically hot lung cancer be distinguished from cold tumor by peripheral blood? ASCO-SITC 2020. 2020.2.6-8 Orlando, USA(P)
- 7) Honjo Y, Kawase T, Miyama T, Sato H, Suzuki R, Sakuma T, Yamamoto T, Ichinohe T. Platinum TALEN-mediated non-viral T cell receptor gene knock-in facilitates universal T cell genome editing for manufacturing of therapeutic immune cells. The 24th Congress of the European Hematology Association, Amsterdam, the Netherlands, June 14, 2019. (P)

## &lt;国内学会&gt;

- 1) 鈴木義行. The Basics of Immuno-Radiotherapy (combination therapy of Radiotherapy and Immuno-therapy), 第32回日本放射線腫瘍学会学術大会, 名古屋, 2019. (シンポジウム) (O)
- 2) 鈴木義行. Combination therapy of Radiotherapy and Immunotherapy (Immuno-Radiotherapy): Basic and Clinical aspects, 第78回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2019. (シンポジウム) (O)
- 3) 鈴木義行. The Basics of Immuno-Radiotherapy, 第78回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2019. (教育講演) (O)
- 4) 鈴木弘行. 腫瘍免疫の進歩と今後の課題. 特別講演. 第45回LOGIK九州肺癌セミナー. 2019.4.6 福岡. (O)
- 5) 鈴木弘行. 呼吸器外科医が考える癌免疫療法. 特別講演. 第10回七隈呼吸器外科フォーラム. 2019.4.12 福岡 (O)
- 6) 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, 樹状細胞リンパ球の腫瘍浸潤との関係. ワークショップ. 第119回日本外科学会定期学術集会. 2019.4.18-20 大阪 (O)

- 7) 山浦 匠, 高木玄教, 尾崎有紀, 渡部晶之, 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-L 1 発現. 第 119 回日本外科学会定期学術集会. 2019.4.18-20 大阪 (O)
- 8) 岡部直行, 峯 勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 尾崎有紀, 武藤哲史, 長谷川剛生, 塩 豊, 鈴木弘行. 非小細胞肺癌術後再発症例における PD-1/PD-L1 阻害薬の効果予測因子としての iSEND モデルの有用性. 第 119 回日本外科学会定期学術集会. 2019.4.18-20 大阪 (P)
- 9) 塩 豊, 高木玄教, 井上卓哉, 渡部晶之, 尾崎有紀, 岡部直行, 武藤哲史, 長谷川剛生, 鈴木弘行. 治療支援アプリ導入による有用性の検討～肺癌に対する免疫チェックポイント阻害剤による治療開始時における介入試験の概要報告. 第 119 回日本外科学会定期学術集会. 2019.4.18-20 大阪 (P)
- 10) 鈴木弘行. オプジーボの臨床データから紐解く今後の免疫療法の可能性. 招請講演. 第 36 回日本呼吸器外科学会学術集会. 2019.5.16-17 大阪 (O)
- 11) 鈴木弘行. Ⅲ期非小細胞肺癌治療におけるパラダイムシフト～呼吸器外科から見た PACIFIC レジメンの意義～. 招請講演. 第 36 回日本呼吸器外科学会学術集会. 2019.5.16-17 大阪 (O)
- 12) 長谷川剛生, 峯 勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 尾崎有紀, 武藤哲史, 岡部直行, 塩 豊, 鈴木弘行. 消化器外科手術歴を有する非小細胞肺癌手術症例の解析. パネルディスカッション. 第 36 回日本呼吸器外科学会学術集会. 2019.5.16-17 大阪 (O)
- 13) 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,  $\beta$ -catenin の発現と, 樹状細胞リンパ球の腫瘍浸潤を介した免疫編集. 第 36 回日本呼吸器外科学会学術集会. 2019.5.16-17 大阪 (O)
- 14) 塩 豊, 渡邊 謙, 高木玄教, 渡部晶之, 尾崎有紀, 井上卓哉, 福原光朗, 山浦 匠, 松村勇輝, 岡部直行, 武藤哲史, 長谷川剛生, 鈴木弘行. 治療支援アプリの構築および外来への導入により広域な医療圏の診療を補助する試み. 第 36 回日本呼吸器外科学会学術集会. 2019.5.16-17 大阪 (O)
- 15) 渡部晶之, 東智仁, 高木玄教, 尾崎有紀, 武藤哲史, 岡部直行, 長谷川剛生, 塩 豊, 杉本幸太郎, 千葉英樹, 鈴木弘行. 胸膜悪性中皮腫診断における抗 Cldn15 抗体の有用性. 第 36 回日本呼吸器外科学会学術集会. 2019.5.16-17 大阪 (O)
- 16) 峯 勇人, 長谷川剛生, 高木玄教, 渡部晶之, 尾崎有紀, 武藤哲史, 岡部直行, 塩 豊, 鈴木弘行. 臍胸手術症例の臨床的検討. 第 36 回日本呼吸器外科学会学術集会. 2019.5.16-17 大阪 (O)
- 17) 長谷川剛生, 峯 勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 尾崎有紀, 武藤哲史, 岡部直行, 塩 豊, 鈴木弘行. 左肺尖部肺癌に対する根治的放射線化学療法後のサルベージ手術. 第 36 回日本呼吸器外科学会学術集会. 2019.5.16-17 大阪 (O)
- 18) 岡部直行, 峯 勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 武藤哲史, 長谷川剛生, 塩 豊, 鈴木弘行. 肺癌術後再発に対する免疫チェックポイント阻害薬投与の検討～効果予測因子 iSEND モデルの検討～. 第 36 回日本呼吸器外科学会学術集会. 2019.5.16-17 大阪 (O)
- 19) 高木玄教, 武藤哲史, 峯 勇人, 渡部晶之, 尾崎有紀, 岡部直行, 長谷川剛生, 塩 豊, 鈴木弘行. 原発性肺癌における Delta-like 1 homolog (DLK1) の臨床的意義. 第 36 回日本呼吸器外科学会学術集会. 2019.5.16-17 大阪 (P)
- 20) 峯 勇人, 渡部晶之, 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. 気管支鏡生検検体と手術摘出検体における PD-L 1 発現率の比較. 第 103 回日本胸部外科学会東北地方会. 2019.6.8 仙台 (O)
- 21) 鈴木弘行. 最新の肺癌治療シーケンス. 特別講演. 仙台肺癌講演会. 2019.6.14 仙台 (O)
- 22) 鈴木弘行. 胸部悪性腫瘍に対する免疫療法の現状と課題. 第 26 回 HAB 研究機構学術年会. 招請講演 2019.6.20-22 東京 (O)
- 23) 鈴木弘行. がん免疫療法の新展開～コンビネーション治療を考える～. 特別講演. 第 4 回東北腫瘍免疫シンポジウム. 2019.6.22 仙台 (O)
- 24) 鈴木弘行, 尾崎有紀, 峯勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 岡部直行, 武藤哲史, 長谷川剛生, 塩 豊. 肺癌における Tumor mutation burden (TMB) の腫瘍微小環境, ゲノム異常との関連. ワークショップ. 第 28 回日本癌病態治療研究会. 2019.6.27-28 川越 (O)
- 25) 長谷川剛生, 高木玄教, 渡部晶之, 尾崎有紀, 武藤哲史, 岡部直行, 塩 豊, 鈴木弘行. 消化器外科手術歴を有する肺癌切除症例の臨床的検討. 第 28 回日本癌病態治療研究会. 2019.6.27-28 川越 (P)

- 26) 高木玄教, 武藤哲史, 峯 勇人, 渡部晶之, 岡部直行, 長谷川剛生, 塩 豊, 鈴木弘行. 原発性肺癌における Delta-like 1 homolog (DLK1) の臨床的意義の検討. 第 28 回日本癌病態治療研究会. 2019.6.27-28 川越 (P)
- 27) 鈴木弘行. 非小細胞肺癌における免疫療法の進歩. 特別講演. 第 37 回岩手肺癌懇話会. 2019.6.28 盛岡 (O)
- 28) 渡部晶之, 武藤哲史, 高木玄教, 尾崎有紀, 岡部直行, 長谷川剛生, 塩 豊, 鈴木弘行. 気管支鏡生検検体と手術摘出検体における PD-L1 発現率の比較. 第 42 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 2019.7.4-5 東京 (O)
- 29) 鈴木弘行. 免疫療法における VEGF 阻害剤のインパクト. 招請講演. 第 2 回 AIR in Sapporo -Angiogenesis & Immunology Research-. 2019.7.6 札幌 (O)
- 30) 鈴木弘行. 肺癌に対する免疫療法の新展開. 特別講演. 第 24 回三重肺癌キモセラピー研究会. 2019.7.12 津 (O)
- 31) 高木玄教, 趙松吉, 武藤哲史, 峯 勇人, 渡部晶之, 岡部直行, 長谷川剛生, 塩 豊, 栗生木美穂, 稲野彰洋, 鈴木弘行. 原発性肺癌における治療標的としての Delta-like 1 homolog (DLK1) 検索. 第 11 回福島県肺癌研究会. 2019.7.20 郡山 (O)
- 32) 武藤哲史, 山口 光, 峯 勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 岡部直行, 長谷川剛生, 塩 豊, 鈴木弘行. 二次治療以降における免疫チェックポイント阻害薬の投与経験. 第 11 回福島県肺癌研究会. 2019.7.20 郡山 (O)
- 33) 岡部直行, 峯 勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 武藤哲史, 長谷川剛生, 塩 豊, 鈴木弘行. ペンブロリツマブが著効した, 大細胞肺癌の一例. 第 58 回日本肺癌学会東北支部学術集会. 2019.7.27 盛岡 (O)
- 34) 鈴木弘行. 基礎から考える免疫療法の今後の展望. 特別講演. HANSHIN Thoracic Immuno-Oncology Seminar. 2019.8.2 西宮 (O)
- 35) 鈴木弘行. 免疫チェックポイント阻害薬の臨床開発の現状と課題. シンポジウム. 第 23 回日本がん免疫学会総会. 2019.8.21-23 高知 (O)
- 36) 武藤哲史, 峯 勇人, 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. 非小細胞肺癌患者の PBMC を用いた, 腫瘍浸潤リンパ球数のモニタリング. 第 23 回日本がん免疫学会総会. 2019.8.21-23 高知 (P)
- 37) 川又崇弘, 樋口光徳, 押部郁朗, 町野 翔, 添田暢俊, 齋藤拓朗, 鈴木弘行. Pembrolizumab にて病理学的寛解が得られた進行非小細胞肺癌の 1 例. 第 104 回日本胸部外科学会東北地方会. 2019.9.14 青森 (O)
- 38) 鈴木弘行. 免疫と薬物療法の進歩は肺癌外科治療を変えるか? 特別講演. 第 17 回 FIT 呼吸器外科研究会. 2019.9.28 金沢 (O)
- 39) 鈴木弘行. 免疫チェックポイント阻害剤と外科治療の進歩. 特別講演. 第 34 回関東呼吸器研究会(チェストカンファレンス). 2019.10.2 さいたま (O)
- 40) 渡部晶之, 東 智仁, 峯 勇人, 高木玄教, 武藤哲史, 岡部直行, 長谷川剛生, 塩 豊, 杉本幸太郎, 千葉英樹, 鈴木弘行. 胸膜悪性中皮腫診断における抗 Cldn15 抗体の有用性. 第 57 回日本癌治療学会学術集会. 2019.10.24-26 福岡 (O)
- 41) 岡部直行, 峯 勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 武藤哲史, 長谷川剛生, 塩 豊, 鈴木弘行. 非小細胞肺癌に対する ICI による治療経験: 効果予測因子としての iSEND モデルの検討. 第 57 回日本癌治療学会学術集会. 2019.10.24-26 福岡 (P)
- 42) 鈴木弘行. 肺癌治療の新たな潮流～ロボット支援手術と免疫療法の進歩～. 特別講演. 南部徳洲会病院医療講演会. 2019.10.24 島尻郡八重瀬 (O)
- 43) 武藤哲史, 峯 勇人, 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. 非小細胞肺癌患者における, 末梢血を用いた腫瘍浸潤リンパ球数モニタリング. 第 72 回日本胸部外科学会定期学術集会. 2019.10.30-11.2 京都 (O)
- 44) 岡部直行, 峯 勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 武藤哲史, 長谷川剛生, 塩 豊, 鈴木弘行. 当科における胸腺癌治療の検討. 第 72 回日本胸部外科学会定期学術集会. 2019.10.30-11.2 京都 (P)
- 45) 渡部晶之, 峯 勇人, 高木玄教, 武藤哲史, 岡部直行, 長谷川剛生, 塩 豊, 鈴木弘行. 診断に難渋した肺癌術後気管支断端瘻の一例. 第 81 回日本臨床外科学会総会. 2019.11.14-16 高知 (P)
- 46) 岡部直行, 峯 勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 武藤哲史, 長谷川剛生, 塩 豊, 鈴木弘行. ペンブロリツマブが著効した, 肺大細胞癌の一例. 第 81 回日本臨床外科学会総会. 2019.11.14-16 高知 (P)

- 47) 高木玄教, 趙松吉, 武藤哲史, 峯勇人, 渡部晶之, 松村勇輝, 岡部直行, 長谷川剛生, 塩豊, 栗生木美穂, 稲野彰洋, 鈴木弘行. Delta-like 1 homolog (DLK1) を標的とした治療開発および臨床的意義. ワークショップ. 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 2019.11.28-29 岡山 (O)
- 48) 鈴木弘行, 塩豊, 長谷川剛生, 松村勇輝, 岡部直行, 武藤哲史, 山浦匠, 福原光朗, 井上卓哉, 渡部晶之, 尾崎有紀, 高木玄教, 峯勇人, 山口光. 腫瘍微小環境から読み解くICI併用療法における課題. シンポジウム. 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 2019.11.28-29 岡山 (O)
- 49) 武藤哲史, 山口光, 峯勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 尾崎有紀, 岡部直行, 松村勇輝, 長谷川剛生, 塩豊, 鈴木弘行. 肺癌の腫瘍浸潤リンパ球数をPBMCでモニタリングする試み. シンポジウム. 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 2019.11.28-29 岡山 (O)
- 50) 長谷川剛生, 峯勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 武藤哲史, 岡部直行, 松村勇輝, 塩豊, 鈴木弘行. 局所進行肺癌に対するペンブロリズマブ併用化学療法後サルベージ手術の経験. 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 2019.11.28-29 岡山 (O)
- 51) 渡部晶之, 峯勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 武藤哲史, 岡部直行, 松村勇輝, 塩豊, 鈴木弘行. ICI投与後にirAEを認めたため単回投与にて終了した3症例の検討. 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 2019.11.28-29 岡山 (O)
- 52) 岡部直行, 峯勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 武藤哲史, 長谷川剛生, 塩豊, 鈴木弘行. 非小細胞肺癌1次治療に対する免疫チェックポイント阻害薬併用化学療法の使用経験. 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 2019.11.28-29 岡山 (O)
- 53) 鈴木弘行. ここまで進歩した肺癌に対する免疫療法. 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会市民公開講座. 2019.11.29 岡山 (O)
- 54) 渡部晶之, 東智仁, 峯勇人, 高木玄教, 尾崎有紀, 武藤哲史, 岡部直行, 長谷川剛生, 塩豊, 杉本幸太郎, 千葉英樹, 鈴木弘行. 胸膜悪性中皮腫診断における抗Claudin15抗体の有用性. 第60回日本肺癌学会学術集会. 2019.12.6-8 大阪 (O)
- 55) 高木玄教, 趙松吉, 武藤哲史, 峯勇人, 渡部晶之, 岡部直行, 長谷川剛生, 塩豊, 栗生木美穂, 稲野彰洋, 鈴木弘行. Delta-like 1 homolog (DLK1) を標的とした治療開発および臨床的意義の検討. 第60回日本肺癌学会学術集会. 2019.12.6-8 大阪 (O)
- 56) 峯勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 尾崎有紀, 武藤哲史, 岡部直行, 長谷川剛生, 塩豊, 鈴木弘行. EGFR遺伝子変異陽性肺癌においても, TP53変異陽性例ではTumor Mutation Burdenが高い. 第60回日本肺癌学会学術集会. 2019.12.6-8 大阪 (O)
- 57) 岡部直行, 峯勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 武藤哲史, 長谷川剛生, 塩豊, 鈴木弘行. 非小細胞肺癌1次治療における免疫チェックポイント阻害薬と化学療法併用レジメンの検討. 第60回日本肺癌学会学術集会. 2019.12.6-8 大阪 (P)
- 58) 松石彬, 岡部直行, 山口光, 峯勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 武藤哲史, 長谷川剛生, 塩豊, 鈴木弘行. PembrolizumabとPemetrexed+Platinum製剤併用療法治療中に副腎不全を発症した1例. 第60回日本肺癌学会学術集会. 2019.12.6-8 大阪 (P)
- 59) 武藤哲史, 松石彬, 山口光, 峯勇人, 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.  $\beta$ -cateninを発現する非小細胞肺癌における, 樹状細胞リンパ球の腫瘍内浸潤低下による免疫逃避メカニズム. ワークショップ. 第60回日本肺癌学会学術集会. 2019.12.6-8 大阪 (O)
- 60) 山口光, 峯勇人, 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. ニボルマブと局所放射線治療を併用して長期間の病勢制御を得た症例. 第60回日本肺癌学会学術集会. 2019.12.6-8 大阪 (P)
- 61) 樋口光徳, 押部郁朗, 添田暢俊, 齋藤拓朗, 北條洋, 山田壮亮, 浦本秀隆, 鈴木弘行. 集学的治療で長期CRが得られた, 胸膜播種を伴った未分化多型肉腫の1例. 第60回日本肺癌学会学術集会. 2019.12.6-8 大阪 (P)
- 62) 猪俣頌, 山浦匠, 穴沢予識, 鈴木弘行. 有害事象によりPembrolizumab療法を中止した以降も長期奏功を得られている再発非小細胞肺癌2例の経験. 第60回日本肺癌学会学術集会. 2019.12.6-8 大阪 (P)

- 63) 山浦 匠, 猪俣 頌, 穴沢予識, 鈴木弘行. 当院における局所進行非小細胞肺癌に対する Durvalumab の治療成績. 第 60 回日本肺癌学会学術集会. 2019.12.6-8 大阪 (P)
- 64) 鈴木弘行. 肺がん治療における新たな潮流. 特別講演. Lung Cancer エリア WEB セミナー. 2019.12.12 浜松より配信 (O)
- 65) 長井一造, 足立智彦, 原田 浩, 小嶋 俊介, 柳沢 龍, 下平 滋隆, 江口 晋, 宮崎 泰司. 治癒切除後膵臓癌に対する WT1 ペプチドおよび MUC1 パルス樹状細胞免疫療法の術後アジュバント療法第 67 回日本輸血細胞治療学会誌学術総会. (O)
- 66) 一戸辰夫. 造血幹細胞移植における HLA 関連検査の進歩. 第 67 回日本輸血細胞治療学会学術総会, 熊本県熊本市, 2019 年 5 月 23 日. (O)
- 67) 一戸辰夫. 造血幹細胞移植に関する検査に求めるもの (臨床医の立場から). 第 20 回日本検査血液学会学術集会, 奈良県天理市, 2019 年 7 月 7 日. (O)
- 68) 川瀬孝和, 吉田奈央, 田辺季佐, 小林美咲, 長谷川七穂, 北浦一孝, 鈴木隆二, 一戸辰夫. 高い自己複製能とメモリー機能を持つ新たな T 細胞サブセットの網羅的 T 細胞受容体 (TCR) 解析. 第 28 回日本組織適合性学会大会, 愛知県名古屋市, 2019 年 9 月 23 日. (O)
- 69) 一戸辰夫. 網羅的免疫シーケンスによる造血細胞移植後の免疫再構築の解析. 第 28 回日本組織適合性学会大会, 愛知県名古屋市, 2019 年 9 月 23 日. (O)
- 70) 川瀬孝和, 本庶仁子, 土石川佳世, 美山貴彦, 佐藤寛之, 鈴木隆二, 佐久間哲史, 山本 卓, 一戸辰夫. より安全な T 細胞免疫療法を目指した遺伝子改変 T 細胞の作成. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京都, 2019 年 10 月 12 日. (O)
- 71) 枝廣太郎, 藤野啓太, 土石川佳世, 吉田徹巳, 名越久朗, 川瀬孝和, 三原圭一郎, 福島伯泰, 一戸辰夫. 移植後早期に診断された, レシピエント由来, MLLT10-PICALM 陽性急性単芽急性白血病. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京都, 2019 年 10 月 13 日. (P)
- 72) 一戸辰夫. Comprehensive analysis of T cell and B cell receptor repertoire reconstitution in recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation by high-throughput immunosequencing. 第 53 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会, 東京都, 2020 年 1 月 25 日. (O)
- 73) 一戸辰夫. シンポジウム I 造血細胞移植と感染症 /GVHD 「網羅的免疫シーケンシング法による同種造血細胞移植後の免疫再構築の解析」. 第 53 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会, 東京都, 2020 年 1 月 25 日. (O)
- 74) 枝廣太郎, 川瀬孝和, 藤野啓太, 土石川佳世, 美濃達治, 吉田徹巳, 名越久朗, 三原圭一郎, 福島伯泰, 一戸辰夫. 高リスク患者における FBM レジメンの有用性. 第 42 回日本造血細胞移植学会総会. (O) 75
- 75) Ichinohe T, Kawase T, Fujino K, Edahiro T, Toishigawa K, Mino T, Yoshida T, Nagoshi H, Fukushima N, Nakamura Y, Kitaura K, Shin-I T, Suzuki R, Homan JE, Bremel RD. Longitudinal analysis of B cell repertoire after allogeneic HCT by comprehensive immunosequencing. 第 42 回日本造血細胞移植学会総会. (O)
- 76) 長谷川志穂, 川瀬孝和, 吉田奈央, 小林美咲, 田辺季佐, 本庶仁子, 土石川佳世, 美山貴彦, 佐藤寛之, 鈴木隆二, 佐久間哲史, 山本 卓, 一戸辰夫. TALEN によるゲノム編集技術を用いた内在性 TCR 遺伝子のノックアウト及び目的遺伝子の導入. 第 42 回日本造血細胞移植学会総会. (O)

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：助教）

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

低酸素環境下にある様々な細胞（幹細胞、正常組織細胞、がん細胞など）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る。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た。

本プロジェクトでは、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、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継続的に取り組んでいる。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）の解析に取り組んでいる。

まず、擬似試薬を用いて低酸素シグナルを活性化した正常肺線維芽細胞に、100, 500, 1000 mGy/day の低線量率放射線を照射して、その細胞増殖能を比較検討したところ、有意な変化は認められなかった。次に、これら低線量率放射線を3日間継続して照射した細胞から RNA を調製し、RNA-sequence を行い、遺伝子発現変動を網羅的に比較検討した。その結果、未照射の細胞に比べて、線量率の増加に伴い発現変動（2倍以上増加、または、1/2以下に減少）する遺伝子数が増加した。興味深いことに、低酸素擬似試薬により低酸素シグナルを活性化させた細胞では、この線量率依存的発現変動が観察されなかった。これらの結果は、循環器、呼吸器、内分泌系基礎疾患による低酸素状態または HIF 活性化薬投薬により、放射線被曝正常細胞の放射線応答は抑制されることを示唆しており、放射線災害または医療被曝による影響の個人差を生む可能性が考えられた。

健常マウスを用いて、長時間酸素吸入による幹細胞への影響を調べた。その結果、60分間の酸素吸入の24時間後には、末梢血中の c-kit 陽性細胞の数が有意に増加したが、そのコロニー形成機能が逆に低下していたことが判明した（論文作成中）。

### 今後の展望

低線量率放射線照射により発現変動した遺伝子群のエンリッチメント解析を行い、応答シグナル経路を明らかにする。この経路に関して、バリデーションを行い、遺伝子・分子の機能解析を行う。低酸素または擬似試薬により抑制されたシグナル経路を明らかにする。明らかになった経路、遺伝子群の発現抑制に転写因子 HIF や DEC が関与しているのか、または、その他の因子による制御が明らかになり、人為的にシグナル制御する方法を検討する。

新しい研究課題として、酸素が組織細胞の分化・脱分化、および傷害組織再生に与える影響と機構を調べるために、イ

モリをモデルとして検討する。

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する。

#### 発表論文

Kazumi Shimamoto, Keiji Tanimoto\*, Takahiro Fukazawa, Hideaki Nakamura, Akinori Kanai, Hidemasa Bono, Hiromasa Ono, Hidetaka Eguchi, Nobuyuki Hirohashi. GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility *via* activation of WNT5A. *Carcinogenesis* 2020, inpress.

Takahiro Fukazawa, Keiji Tanimoto\*, Looniva Shrestha, Takeshi Imura, Shinya Takahashi, Taijiro Sueda, Nobuyuki Hirohashi, Eiso Hiyama, Louis Yuge. Simulated microgravity enhances CDDP-induced apoptosis signal *via* p53-independent mechanisms in cancer cells. *PLOS ONE* 2019, 14(7): e0219363.

Zhang X, Moriwaki T, Kawabata T, Goto S, Liu KX, Guo CY, Li TS\*. Nicaraven attenuates postoperative systemic inflammatory responses-induced tumor metastasis. *Annals of Surgical Oncology* 2020;27(4)1068-1074.

Sugawara S, Ishii S, Kojima Y, Ito H, Suzuki Y, Oriuchi N. Feasibility of gamma camera-based GFR measurement using renal depth evaluated by lateral scan of 99mTc-DTPA renography. *Ann Nucl Med*. 2020. in press.

Fujii M, Ichikawa M, Iwatate K, Bakhit M, Yamada M, Kuromi Y, Sato T, Sakuma J, Sato H, Kikuta A, Suzuki Y, Saito K. Secondary brain tumors after cranial radiation therapy: A single-institution study. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020 Mar-Apr;25(2):245-249.

Nakano T, Makoto S, Torikai K, Suzuki Y, Noda SE, Yamaguchi M, Takeda S, Nagao Y, Kikuchi M, Odaka H, Kamiya T, Kawachi N, Watanabe S, Arakawa K, Takahashi T. Imaging of 99mTc-DMSA and 18F-FDG in Humans Using a Si/CdTe Compton Camera. *Phys Med Biol*. 2020 Feb 28;65(5):05LT01

Nakayama Y, Mimura K, Tamaki T, Shiraishi K, Kua LF, Koh V, Ohmori M, Kimura A, Inoue S, Okayama H, Suzuki Y, Nakazawa T, Ichikawa D, Kono K. Phospho-STAT1 expression as a potential biomarker for anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy for breast cancer. *Int J Oncol*. 2019 Jun;54(6):2030-2038.

Okonogi N, Suzuki Y, Sato H, Oike T, Yoshimoto Y, Mimura K, Noda SE, Okamoto M, Tamaki T, Morokoshi Y, Hasegawa S, Ohgaki H, Yokoo H, Nakano T. In Reply to Minhas and Tran. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 104, 223-224, 2019.

#### 代表的な学会発表

Kiichi Shimabukuro, Keiji Tanimoto, Naoya Kakimoto, Nobuyuki Hirohashi, The effects of low-dose irradiation on the hypoxic cells. The 4<sup>th</sup> International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Hiroshima, 2020.2.12.

島本和美, 谷本圭司, 深澤賢宏, 島袋紀一, 廣橋伸之. 新規低酸素誘導性転写因子 GLIS1 の機能解析. 第44回中国放射線影響研究会, 広島, 2019.8.2.

光野 萌, 谷本圭司, 島袋紀一, 島本和美, 廣橋伸之. 低酸素がん細胞におけるビスフォスフォネート製剤の抗腫瘍分

子機構. 第 60 回原子爆弾後障害癌研究会, 広島, 2019.6.2.

Suzuki Y, Okonogi N, Sato H, Oike T, Yoshimoto Y, Mimura K, Noda SE, Okamoto M, Tamaki T, Morokoshi Y, Hasegawa S, Ohgaki H, Yokoo H, Nakano Y. Combination Therapy of Intravenously Injected Microglia and Radiation Therapy Prolongs Survival in a Rat Model of Spontaneous Malignant Glioma. European Society of Therapeutic Radiology and Oncology's (ESTRO) 38th Annual Meeting, Milano, Italy, 2019

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 10 回国際放射線神経生物学会大会, 東京, 2020. (ワークショップ)

鈴木義行. The Basics of Immuno-Radiotherapy (combination therapy of Radiotherapy and Immunotherapy). 第 32 回日本放射線腫瘍学会学術大会, 名古屋, 2019. (シンポジウム)

鈴木義行. 免疫放射線治療 (Immuno-Radiotherapy) の基礎と臨床. 第 7 回泌尿器画像診断・治療技術研究会, 京都, 2019. (特別講演)

鈴木義行. Combination therapy of Radiotherapy and Immunotherapy (Immuno-Radiotherapy): Basic and Clinical aspects. 第 78 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2019. (シンポジウム)

鈴木義行. The Basics of Immuno-Radiotherapy. 第 78 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2019. (教育講演)

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 (ランチョン・セミナー)

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. (特別講演)

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、若年ラットの放射線高感受性、癌発症におけるオートファジー機能低下の関与が示唆された。薬剤によるオートファジーの阻害が、甲状腺濾胞上皮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) ラット新生仔放射線高感受性モデル：ラット甲状腺は新生仔期特異的に放射線に高感受性であり、X線頸部被曝により甲状腺の形態学および機能的な変化が引き起こされることが示された。今後、その変化の詳細を解析し、新生時期における放射線高感受性のメカニズムを明らかにする。
- (3) BRAF<sup>V600E</sup> 発現遺伝子改変マウスモデル：BRAF<sup>V600E</sup> 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た。さらに TGF $\beta$ 2 欠損併存で癌発症が促進されるデータも得ている。これらのマウスを用いて発症・転移の詳細な機序を解明していく。

### 研究実施内容

- (1) (1-1) オートファジー阻害薬のヒドロキシクロロキン（HCQ）200 mg/kg を6週齢雄性 Wistar ラットに照射前3日間経口投与し、非照射と4 Gy 全身照射後3, 6, 24時間までの肝臓、甲状腺の急性期の放射線応答の変化を調べた。甲状腺では、HCQ 投与群は非投与群と比べ、TUNEL 陽性細胞数に有意な差は見られず、Ki-67 陽性細胞数は照射後24時間で低値を示し、オートファジー関連タンパクである LC3-II/LC3-I と p62 発現に有意な変化は見られない。しかし、RT2 profiler PCR Array により照射後24時間のオートファジー関連遺伝子の発現を解析した結果、HCQ 投与群では非投与群に比べ、Maplc3, Park2, Snca, Ctss, Ulk1, Mapt など9遺伝子が有意に低下することが分かった。また、照射後3時間の53BP1核内フォーカス数は、非投与群に比べHCQ投与群でわずかに高値だった。HCQ前投与の放射線被曝後の甲状腺急性応答として、増殖細胞の抑制と複数のオートファジー関連遺伝子を転写レベルで抑制することを示唆している。これらの内容を原子爆弾後障害研究会と放射線影響学会で発表した。また、HCQ前投与による慢性期の放射線誘発甲状腺腫瘍への影響を調べるため、6週齢雄性 Wistar ラットに4 Gy 前頸部局所照射を行った非投与群、HCQ投与群、非照射の非投与群、HCQ投与群を長期飼育し、約18カ月後に甲状腺を採取し、腫瘍発生率を調べた。発生した全てのタイプの腫瘍発生率は、4 Gy 照射後非投与群が15例中14例（93.3%）、HCQ投与群は13例中9例（69.2%）で、照射非投与群に比べHCQ投与群はわずかに低い値であった。現在発生した甲状腺腫瘍について解析を行っているところである。
- (2-2) 若週齢（4週齢）、高週齢（4カ月齢、7カ月齢）Wistar ラットの頸部に8 GyのX線局所照射を行い18カ月後の甲状腺腫瘍の発生率を調べた結果、若週齢ほど腫瘍発生率が高いこと、また多発性に甲状腺腫瘍が起きることが分かった。腫瘍個数の平均値は4週齢で1.33、4カ月齢で0.82、7カ月齢で0.33であった。また、腫瘍部の増殖細胞率も若週齢の方が高い。4週齢照射で誘発された高分化癌で、腫瘍部でのオートファジー関連タンパク LC3, p62 の発現が低下していた。いくつかのオートファジー構成に関わる遺伝子の発現低下が若週齢、高週齢ラットの放射線誘発腫瘍で見られた。これらの結果を国際学会 ICRR2019 で発表した。
- (2) 1週齢の雄 Wistar ラット頸部にX線0, 6 Gy, 12 Gyを照射する（Control, NeoX-6 Gy, NeoX-12 Gy）新生仔期甲状腺被曝モデルの解析を進めた。比較対照として8週齢時（成体時）に0, 6 Gy, 12 GyのX線照射群（Control, 8wX-6 Gy, 8wX-12 Gy）を設定した。
- (2-1) 新生仔期頸部X線被曝による体重増加抑制が明らかであった（図1）。NeoX-12 Gy群ではX線被曝後4週齢

で有意な体重増加の抑制がみられたのに対し、8wX-12 Gy 群では被曝の影響はなかった。NeoX-12 Gy 群の甲状腺重量は、18 週齢時で低下したが、体重増加抑制に伴う変化であり、相対重量への影響はなかった。一般に、頭部への 10 Gy 以上の被曝によって体重増加抑制がみられることが報告されているが、本実験での頭部被曝線量（下垂体部位）は最大で 0.96 Gy であった。従って、本モデルで観察された体重増加抑制は、甲状腺被曝を一次要因として下垂体甲状腺系を介した影響と考えられた。

(2-2) 新生仔期頸部 X 線照射による甲状腺濾胞の小型化についてより詳細に検討するため、濾胞のコロイド面積および上皮細胞面積を計測した（図 2）。甲状腺濾胞のサイズの分布は一様ではなく、一般に外辺部ほど大きいことが知られているので、甲状腺の外辺部と中心部でそれぞれ計測した。新生仔期被曝（NeoX）で縮小したのはコロイド面積であり、上皮細胞部の面積は影響を受けなかった。一方 8 週齢照射群（8wX）では濾胞サイズへの影響はなかった。図の対照群で明らかなように、2 週齢～8 週齢の個体成長に伴い甲状腺濾胞サイズは増加する。新生仔期 X 線照射によりこの濾胞の「成長」自体が抑制された結果、対照群に比べ濾胞が「小型化している」ことが明らかになった。

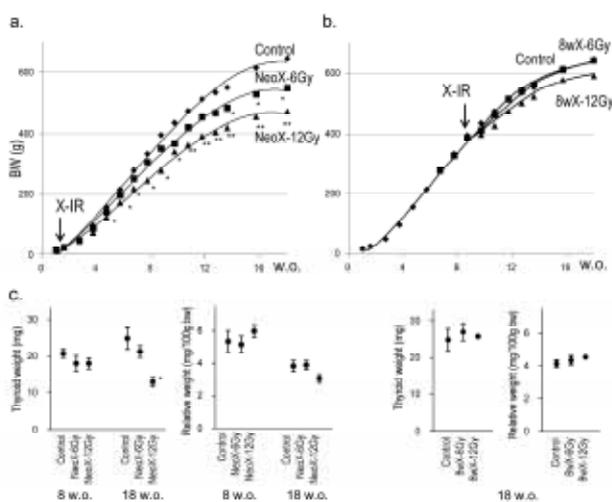


図 1. 新生仔期頸部 X 照射ラットの体重変化および甲状腺重量

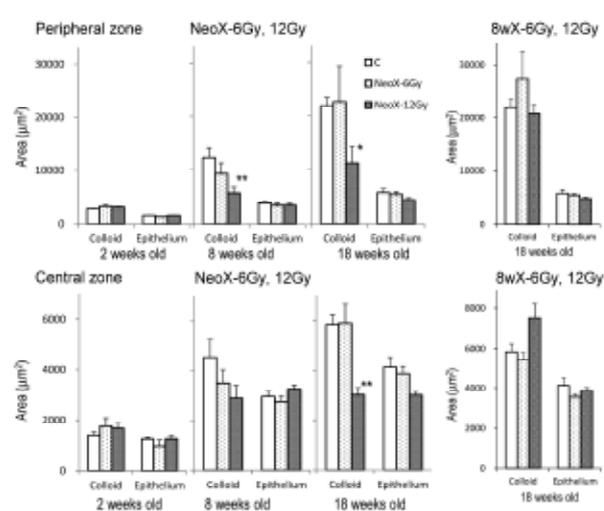


図 2. 新生仔期頸部 X 照射ラット甲状腺のコロイドおよび濾胞上皮面積

(2-3) 甲状腺組織での thyroid peroxidase (Tpo) と thyroglobulin (Tg) の mRNA 発現を定量した（表 1）。甲状腺毒性化学物質に曝露された場合、一般に Tpo と Tg の発現が上昇し機能的な変化が誘導されることが知られている。新生仔頸部 X 線照射では、Tg の発現が低下する一方で Tpo の発現が上昇していた。新生仔被曝で誘導された特異的な形態変化は、機能的な変化を伴っていることが示唆された。

- (3) (3-1) *Braf<sup>Ca/+</sup>;TGFbR2<sup>flax/flax</sup>* マウスの甲状腺に Ad-TgP-Cre（甲状腺特異的に Cre を発現するアデノウイルス）を注入することによって、がん発生に 1 年を要した *Braf<sup>Ca/+</sup>* マウスと比較して、6 ヶ月で甲状腺腫瘍に発生が見られ、TGFβ シグナルの異常で腫瘍発生が促進されることを見出した（図 3）。TGFβ シグナルが腫瘍発生初期には腫瘍抑制的に作用することを確認できた。論文は現在投稿中である（Shimamura M, Kurashige T, Kumatov R, Nagayama Y. Acceleration of BRAF<sup>V600E</sup>-mediated thyroid

表 1. 新生仔期頸部 X 照射ラットの甲状腺での Tpo と Tg mRNA の発現レベル

Groups	Tpo	Tg
<b>2 weeks old</b>		
Control	3.1 ± 0.24	13.5 ± 1.78
NeoX-6Gy	3.2 ± 0.64	12.9 ± 0.11
NeoX-12Gy	2.9 ± 0.19	12.3 ± 0.92
<b>8 weeks old</b>		
Control	3.9 ± 0.69	34.6 ± 1.28
NeoX-6Gy	5.7 ± 0.85	26.0 ± 3.0*
NeoX-12Gy	5.0 ± 0.21	25.4 ± 1.69**
<b>18 weeks old</b>		
Control	3.9 ± 0.27	35.9 ± 2.71
NeoX-6Gy	5.1 ± 1.07	32.2 ± 5.51
NeoX-12Gy	8.1 ± 0.60**	22.3 ± 1.01**
8wX-6Gy	4.4 ± 1.10	33.4 ± 2.64
8wX-12Gy	3.4 ± 0.62	38.0 ± 5.09

a) mRNA levels in fg/fg b-actin, mean±S.E.M. (n=5)

b) \*,\*\* indicate significantly different from each control level.

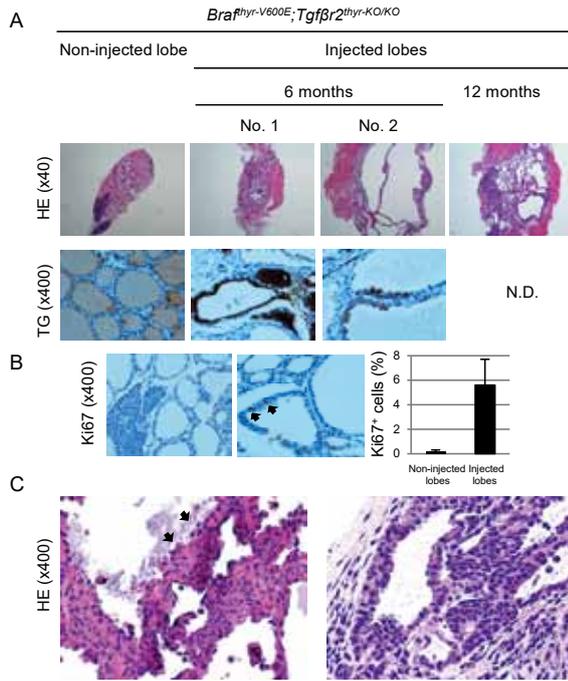


図3. 6か月で発生した腫瘍はサイログロブリンをよく発現するものから、発現しないものまでであった (A)。腫瘍部ではKi-67陽性細胞が増加していた (B)。核内封入体や浸潤を思わせる線維性間質変化から腫瘍は悪性と判断された (C)。

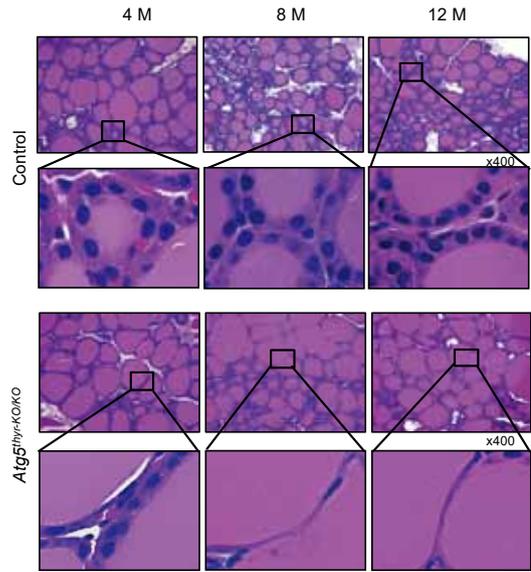


図4. 8～12か月の *Atg5<sup>thy</sup>-KO/KO* マウスでは、甲状腺濾胞細胞の菲薄化が顕著にみられた。

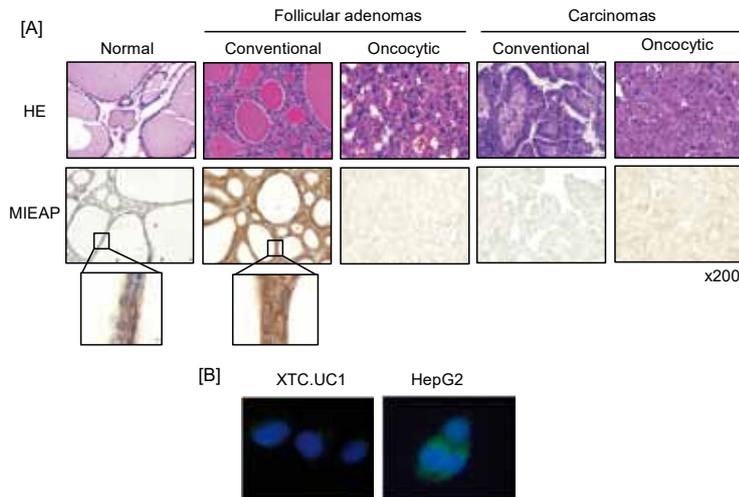


図5. Oncocytic Follicular adenoma と XTC.UC1 での MIEAP 発現欠失を示す。

carcinogenesis by TGF $\beta$  signal deficiency.)。

(3-2) オートファジーの甲状腺細胞での機能を見るため、*Atg5<sup>flox</sup>/flox;TPO-Cre* マウスを作成し (以下 *Atg5<sup>thy</sup>-KO/KO*)、凝集蛋白蓄積、酸化ストレス亢進により、甲状腺濾胞上皮細胞が徐々にアポトーシスに陥り、濾胞当たりの細胞数が減少することを見出し (図4)、論文にまとめ、発表した (Kurashige T, Nakajima Y, Shimamura M, Matsuyama M, Yamada M, Nakashima M, Nagayama Y. Basal autophagy deficiency causes thyroid follicular epithelial cell death in mice. *Endocrinology*. 160 (9) : 2085–2092, 2019.)。

引き続き、甲状腺でのホルモンによるオートファジー活性調節を検討し、TSHで刺激、甲状腺ホルモンで抑制させることを見出した。論文は現在投稿中である (Kurashige T, Nakajima Y, Shimamura M, Yamada M, Nagayama Y. Hormonal regulation of autophagy in the thyroid.)。

(3-4) Thyroid oncocyctic cell tumorにおけるミトコンドリア蓄積の原因を明らかにするため、mitochondria eating protein (MIEAP) の発現を検討し、全ての oncocyctic follicular adenoma で MIEAP の発現が消失していることを見出した (図5)。しかし、プロモーター領域のメチル化とは相関がなかった。Thyroid oncocyctic cancer cell line である XTC.UC1 細胞同様に MIEAP 発現を欠くが、MIEAP 強制発現により、ミトコンドリア蓄積が減少することも示した。論文は現在投稿中である (Mussazhanova Z, Shimamura M, Kurashige T, Ito M, Nakashima M, Nagayama Y. Causative role for defective expression of mitochondria-eating protein in accumulation of mitochondria in thyroid oncocyctic cell tumors.)。

#### 今後の展望

- (1) (1-1) HCQ 前投与の慢性期の甲状腺放射線誘発発癌への影響を調べるため、腫瘍が発生した非投与群 14 例、HCQ 9 例の解析を行う。腫瘍の分類、面積、増殖細胞率、オートファジー関連タンパクの発現、PCR Array によるオートファジー関連遺伝子の解析などを行う予定である。
- (1-2) ラットモデルの放射線誘発甲状腺腫瘍の年齢影響について、これまで発表した内容をまとめ、英文雑誌に投稿する予定である。
- (2) 新生仔甲状腺は放射線に高感受性であり、被曝により特異的な甲状腺の形態学的変化および機能的変化が引き起こされるが、その詳細を定量的に明らかにした。今後はこの変化と発癌との関わりについて以下を解明する。
  - a) 放射線で誘導された甲状腺濾胞の増殖ダイナミクスを、BrdU 染色および TUNEL 染色により解析する。
  - b) 癌幹細胞マーカー遺伝子等の発現定量により発癌へ関連を明らかにする。
  - c) 新生仔期被曝後に、低ヨード食投与または抗甲状腺剤による発癌プロモーションを併用し、形態学的・機能的解析を行う。
- (3) (3-1) オートファジーに関して、KO mice での変化、甲状腺でのオートファジー活性のホルモンによる調節の研究が終了したので、次は甲状腺がんにおけるオートファジーの役割を検討する。このため、*Braf<sup>CA/+</sup>;Atg5<sup>flax/flax</sup>* マウスを作出し、Ad-TgP-Cre を用いてオートファジー欠失の発がん経過に及ぼす影響を検討する。同時にラバマイシン投与 (オートファジー刺激) *Braf<sup>CA/+</sup>* マウスでも同様に検討を行う。また、放射線発癌へのオートファジーの影響を見るため、放射線照射 *Atg5<sup>flax/flax</sup>* マウス + Ad-TgP-Cre での腫瘍発生を観察する。
- (3-2) MIEAP の甲状腺の形態・機能・発癌に及ぼす影響を検討するため、*MIEAP* KO マウスを入手した。同時に類似の機能を持つ *Park2* KO マウスも入手し、Double KO マウスも作出した。経時的に甲状腺の形態・機能・発癌の有無を検討していく予定である。

#### 発表論文

1. Kurashige T, Nakajima Y, Shimamura M, Matsuyama M, Yamada M, Nakashima M, Nagayama Y. Basal autophagy deficiency causes thyroid follicular epithelial cell death in mice. *Endocrinology*. 160 (9): 2085–2092, 2019.
2. Nagayama Y, Mishima H. Heterogenous nature of gene expression patterns in BRAF-like, classical papillary thyroid carcinomas with BRAF<sup>V600E</sup>. *Endocrine*. 66 (3):607-613, 2019.
3. Stepanenko V, Zhumadilov K, Hoshi M, Zhunussov YT, Endo S, Ohtaki M, Otani M, Fujimoto N, Shichijo K, Kawano N, Sakaguchi A, Chaizhunosova N, Shabdarbaeva D, Gnyrya V, A zimkhanov A, Kaprin A, Ivanov S, Yaskova E, Belukha I, Kolyzhenkov T, Petukhov A, Bogacheva V. Preliminary assessment of dose distribution on the spatial micro level for internal exposure of alveolar epithelium of rats by 56Mn. *Proceedings of Voronezh State University, Series Physics* 95(3): 59-63, 2019.
4. Fujimoto N, Matsuu-Matsuyama M, Nakashima M. Morphological and functional changes in neonatally X-irradiated thyroid gland in rats. *Endocrine Journal* 67(2), *in press*, 2020.
5. Fujimoto N, Baurzhan A, Chaizhunosova N, Amantayeva G, Kairkhanova Y, Shabdarbaeva D, Zhunussov Y, Zhumadilov K, Stepanenko V, Gnyrya V, Azhimkhanov A, Kolbayenkov A, Hoshi M. Effects of Internal Exposure to 56MnO<sub>2</sub> Powder on Blood Parameters in Rats, *Eurasian Journal of Medicine* 52(1): *in press*, 2020.

代表的な学会発表

1. Nagayama Y: Autophagy in the thyroid. Asia Oceania Thyroid Association. (招待講演) July 18-21, 2019 (Sydney, Australia)
2. Matsuu-Matsuyama M, Shichijo K, Matsuda K, Miura S, Kondo H, Nakashima M : Age-dependent effects on radiation-induced thyroid cancer and autophagy-related gene expression with rat model. International Congress of Radiation Research (ICRR) 2019. August 25-29, 2019 (Manchester, UK)
3. 松山睦美, 七條和子, 松田勝也, 三浦史郎, 近藤久義, 中島正洋 : ラット甲状腺に急性期放射線感受性におけるオートファジーの影響. 第60回原子爆弾後障害研究会. 2019年6月2日 (広島)
4. 松山睦美, 七條和子, 松田勝也, 三浦史郎, 近藤久義, 中島正洋 : ラット甲状腺の急性期放射線感受性におけるオートファジー阻害剤ヒドロキシクロロキンの影響. 日本放射線影響学会第62回大会. 2019年11月14日 - 16日 (京都)
2. 藤本成明, 松山睦美, 中島正洋 : ラット新生仔期甲状腺への放射線被曝で誘発される甲状腺機能不全. 第92回日本内分泌学会学術総会. 2019年5月9日 - 11日 (仙台)

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。

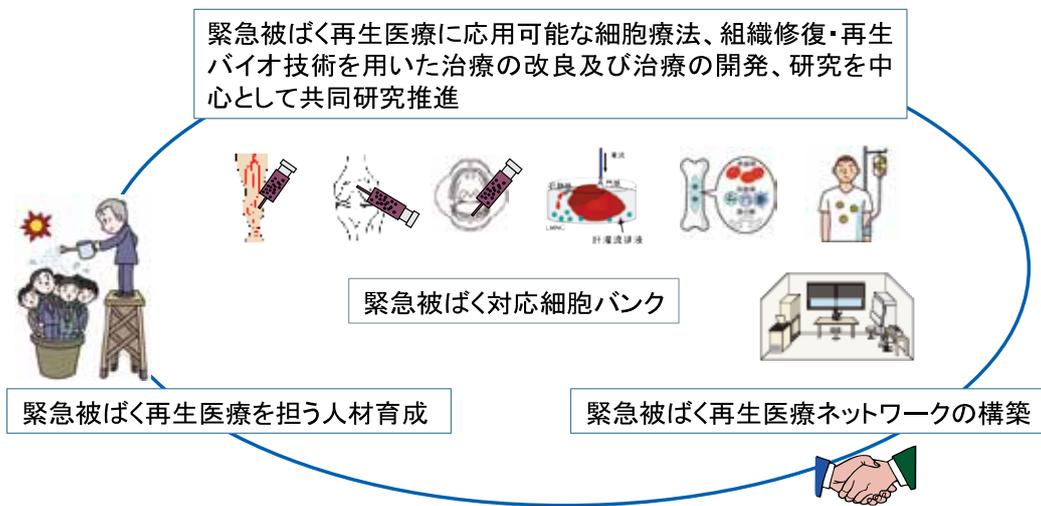
## 国内ならびに国外緊急被ばく再生医療・教育研究連携体制

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。

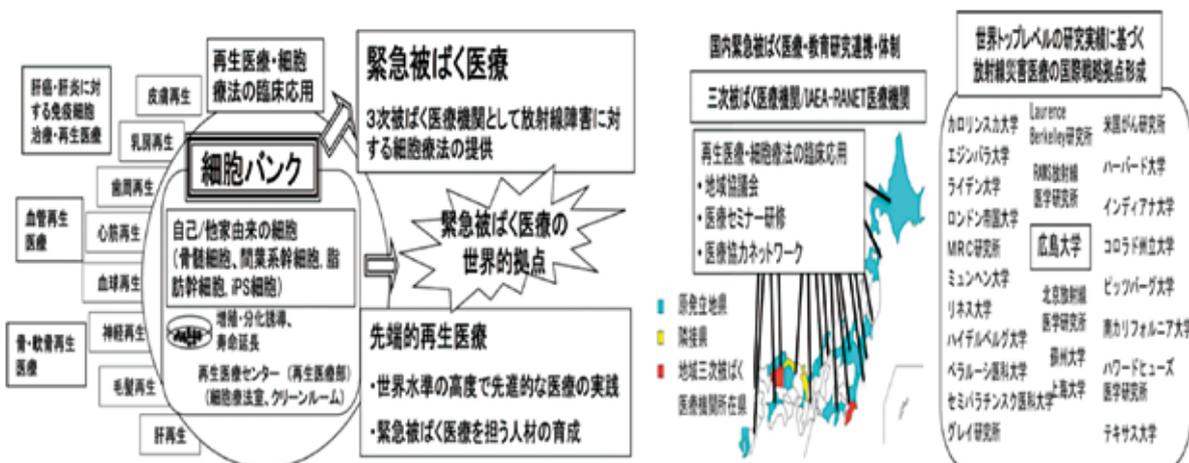
緊急被ばくに即時対応できる再生医療対応システム

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、口腔癌など痛・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化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進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. Kishimoto S, Oki K, Maruhashi T, Kajikawa M, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Yusoff FM, Nakashima A, Noma K, Liao JK, Higashi Y. Eplerenone improves vascular function and Rho-associated kinase in patients with idiopathic hyperaldosteronism. *J Hypertens.* 2019; 35: 1083-1095.
2. Matsui S, Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Giant multiple xanthomas in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2019; 40: 2834.
3. Higashi Y. Does renal function have incremental predictive value of stroke in atrial fibrillation? *Int J Cardiol.* 2019; 274: 192-193.
4. Kajikawa M, Higashi Y, Tomiyama H, Maruhashi T, Matsushita A, Ueda S. Effect of short-term colchicine treatment on endothelial function in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2019; 281: 35-39.
5. Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Yusoff FM, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Nakashima A, 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. Target of triglycerides as residual risk for cardiovascular events: post hoc analysis of the FMD-J (Flow-Mediated Dilation Japan) Study A. *Circ J.* 2019; 83: 1064-1071.
6. Kajikawa M, Maruhashi T, Hidaka T, Nakano Y, Kurisu S, Matsumoto T, Iwamoto Y, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Aibara Y, Yusoff FM, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Nakashima A, Watanabe T, Tone H, Hibi M, Osaki N, Katsuragi Y, Higashi Y. Coffee with a high content of chlorogenic acids and low content of

- hydroxyhydroquinone improves postprandial endothelial dysfunction in patients with borderline and stage 1 hypertension. *Eur J Nutr.* 2019; 58: 989-996.
7. Miyata T, Higashi Y, Shigematu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, Naritomi H, Matsuda H, Nakajima M, Yuki S, Awano H. Evaluation of risk factors for limb ischaemia in patients with peripheral arterial disease: A post hoc analysis of the SEASON Registry. *Angiology.* 2019; 70: 506-514.
  8. Tanaka A, Kawaguchi A, Oyama J, Ishizu T, Ito H, Fukui J, Kondo T, Kuroki S, Nanasato M, Higashi Y, Kaku K, Inoue T, Murohara T, Node K. Differential effect of concomitant antidiabetic agents on carotid atherosclerosis: a subgroup analysis of the PROLOGUE study. *Heart Vessels.* 2019; 34: 375-384.
  9. Hidaka T, Masada K, Harada Y, Susawa H, Kinoshita M, Itakura K, Izumi K, Utsunomiya H, Higashi Y, Kihara Y. Early Mitral inflow velocity to left ventricular global strain ratio predicts limited exercise capacity. *Echocardiography.* 2019; 36: 503-511.
  10. Shoji K, Yanishi K, Yoshimi R, Hamada K, Kondo K, Fujimoto K, Nakajima H, Kuwahara K, Murohara T, Higashi Y, Fukumoto Y, Matoba S; TACT Follow up Study Investigators. Impact of therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow-derived mononuclear cells implantation in critical limb ischemia with scleroderma; Sub-analysis of the long-term clinical outcomes survey. *Circ J.* 2019; 83: 662-671.
  11. Tanaka H, Mito A, Hirano H, Soh Z, Nakamura R, Saeki N, Kawamoto M, Higashi Y, Yoshizumi M, Tsuji T. Estimation of arterial viscosity based on an oscillometric method and its application in evaluating vascular endothelial function. *Sci Rep.* 2019; 9: 2609.
  12. Yusoff FM, Kajikawa M, Matsui S, Hashimoto H, Kishimoto S, Takaeko Y, Maruhashi T, Chowdhury M, Noma K, Nakashima A, Kihara Y, Sueda T, Higashi Y. Review of the long-term effects of autologous bone-marrow mononuclear cell implantation on clinical outcomes in patients with critical limb ischemia. *Sci Rep.* 2019; 9: 7711.
  13. Kajikawa M, Maruhashi T, Hidaka T, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, Nakano Y, Kurisu S, Kihara Y, Yusoff FM, Kishimoto S, Chayama K, Goto C, Noma K, Nakashima A, Hiro T, Hirayama A, Shiina K, Tomiyama H, Yagi S, Amano R, Yamada H, Sata M, Higashi Y. Effect of saxagliptin on endothelial function in patients with type 2 diabetes: a prospective multicenter study. *Sci Rep.* 2019; 9: 10206.
  14. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Kihara Y, Higashi Y. Relationships between calcium channel blockers and vascular function tests. *Am J Hypertens.* 2019; 32: 640-648.
  15. Kishimoto S, Kinoshita Y, Matsumoto T, Maruhashi T, Kajikawa M, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Yusoff FM, Nakashima A, Noma K, Higashi Y. Effects of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin on blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens.* 2019; 32: 695-702.
  16. Maruhashi T, Kinoshita Y, Kajikawa M, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Takahashi M, Kihara Y, Higashi Y, on behalf of the Hiroshima NOCTURNE Resreach Group. Relationship between home blood pressure and vascular function in patients receiving antihypertensive drug treatment. *Hypertens Res.* 2019; 42: 1175-1185.
  17. Takaeko Y, Matsui S, Kajikawa K, Maruhashi T, Kishimoto S, Hashimoto H, Kihara Y, Hida H, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Yusoff FM, Noma K, Nakashima A, Higashi Y. Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with endothelial dysfunction in men. *J Clin Lipidol.* 2019; 13: 664-672.
  18. Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Bilirubin and endothelial function. *J Atheroscler Thromb.* 2019; 26: 688-696.
  19. Kajikawa M, Higashi Y. Triglycerides and vascular function: molecular biology to clinical perspectives. *Curr Opin Lipidol.* 2019; 30: 364-369.
  20. Higashi Y. Coffee and endothelial function: a coffee paradox? *Nutrients.* 2019; 11: E2104.
  21. Higashi Y, Miyata T, Shigematu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, Naritomi H, Matsuda H, Nakajima M, Yuki S,

- Awano H. Evaluation of risk factors for major amputation in patients with diabetes mellitus and peripheral artery disease: Post hoc analysis of an observational multicenter cohort study (SEASON). *Circ J.* 2019; 83: 1929-1936.
22. Tanaka A, Shimabukuro M, Machii N, Teragawa H, Okada Y, Shima KR, Takaura T, Taguchi I, Hisauchi I, Inoue T, Matsuzawa Y, Tomiyama H, Yamaoka-Tojo MM, Yoshida H, Sato Y, Ikehara Y, Ueda S, Higashi Y, Node K; for the EMBLEM study investigators. Effect of empagliflozin on endothelial function in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: results from the placebo-controlled double-blind randomized EMBLEM Trial. *Diabetes Care.* 2019; 42: e159-e161.
  23. Kanawa M, Igarashi A, Fujimoto K, Higashi Y, Kurihara H, Ronald VS, Kato Y, Kawamoto T. Potential marker genes for predicting adipogenic differentiation of mesenchymal stromal cells. *Appl Sci.* 2019; 9: 2942.
  24. Maruhashi T, Amioka, M, Kishimoto S, Ikenaga H, Oki K, Ishida M, Kihara Y, Higashi Y. A case of aldosterone-producing adenoma with elevated renin activity caused by accelerated-malignant hypertension complicated with renal insufficiency. *Int Med.* 2019; 58: 3107-3111.
  25. Tomiyama H, Nakano H, Avolio A, Kohro T, Higashi Y, Maruhashi T, Takase T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Chikamori T, Yamashina A. Significance of functional arterial stiffness in arterial stiffness as a risk factor for cardiovascular disease. *JAHA.* 2019; 8: e013004.
  26. 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.* 2019 Apr;30(4):479-486.
  27. Sato A, Yoshihisa A, Miyata-Tatsumi M, Oikawa M, Kobayashi A, Ishida T, Ohtake T, Takeishi Y. Valvular heart disease as a possible predictor of trastuzumab-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Mol Clin Oncol.* 2019 Jan;10(1):37-42.
  28. Ishida T, Ishida M, Tashiro S, Takeishi Y. DNA Damage and Senescence-Associated Inflammation in Cardiovascular Disease. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(4):531-537.
  29. Yokokawa T, Kunii H, Kaneshiro T, Ichimura S, Yoshihisa A, Yashiro Furuya M, Asano T, Nakazato K, Ishida T, Migita K, Takeishi Y. Regressed coronary ostial stenosis in a young female with Takayasu arteritis: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Apr 2;19(1):79.
  30. Yokokawa T, Sugimoto K, Nakazato K, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Ishida T, Takeishi Y. Electrocardiographic Criteria of Right Ventricular Hypertrophy in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Balloon Pulmonary Angioplasty. *Intern Med.* 2019 Aug 1;58(15):2139-2144.
  31. Kokubun T, Saitoh SI, Miura S, Ishida T, Takeishi Y. Telomerase Plays a Pivotal Role in Collateral Growth Under Ischemia by Suppressing Age-Induced Oxidative Stress, Expression of p53, and Pro-Apoptotic Proteins. *Int Heart J.* 2019 May 30;60(3):736-745.
  32. Yoshihisa A, Ichijo Y, Watanabe K, Sato Y, Kanno Y, Takiguchi M, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Ishida T, Takeishi Y. Prior History and Incidence of Cancer Impacts on Cardiac Prognosis in Hospitalized Patients With Heart Failure. *Circ J.* 2019 Jul 25;83(8):1709-1717.
  33. Kawase K, Yamashita H, Iwase H, Akashi-Tanaka S, Iijima K, Ishida T, Takeishi Y, Tanaka F, Doihara H, Nakano S, Yamauchi H, Masuda S. Current conditions and issues of physicians and working conditions at institutions accredited by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer.* 2020 Mar;27(2):159-165.
  34. Yokokawa T, Sugimoto K, Yoshihisa A, Goto T, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. The Fibrosis-4 Index Is Useful for Predicting Mortality in Patients with Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease. *Int Heart J.* 2019 Sep 27;60(5):1147-1153.
  35. Yokokawa T, Sugimoto K, Kimishima Y, Misaka T, Yoshihisa A, Morisaki H, Yamada O, Nakazato K, Ishida

- T, Takeishi Y. Pulmonary Hypertension and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related to an ACVRL1 Mutation. *Intern Med.* 2020 Jan 15;59(2):221-227.
36. Nehashi T, Oikawa M, Amami K, Kanno Y, Yokokawa T, Misaka T, Yamada S, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Sporadic Cardiac Amyloidosis by Amyloidogenic Transthyretin V122I Variant. *Int Heart J.* 2019 Nov 30;60(6):1441-1443.
37. Sugimoto K, Yokokawa T, Misaka T, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Senescence Marker Protein 30 Deficiency Exacerbates Pulmonary Hypertension in Hypoxia-Exposed Mice. *Int Heart J.* 2019 Nov 30;60(6):1430-1434.
38. Yokokawa T, Ichimura S, Hijioka N, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Suzuki O, Ohno S, Aiba T, Ohtani H, Takeishi Y. Case reports of a c.475G>T, p.E159\* lamin A/C mutation with a family history of conduction disorder, dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Dec 17;19(1):298.
39. Yokokawa T, Yoshihisa A, Kanno Y, Abe S, Misaka T, Yamada S, Kaneshiro T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Circulating acetoacetate is associated with poor prognosis in heart failure patients. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019 Nov 7;25:100432.
40. Yamada S, Yoshihisa A, Sato T, Kamioka M, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Ishida T, Takeishi Y. Prognostic significance of premature ventricular complex burden on hospitalized patients with heart failure. *J Arrhythm.* 2019 Nov 11;36(1):134-142.
41. Yang L, Yan F, Ma J, Zhang J, Liu L, Guan L, Zheng H, Li T, Liang D, Mu Y. Ultrasound-targeted microbubble destruction-mediated co-delivery of *Cxcl12* (*Sdf-1alpha*) and *Bmp2* Genes for myocardial repair. *J Biomed Nanotechnol.* 2019;15(6):1299-1312.
42. 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 Cells Int.* 2019;2019:2543171.
43. El-Sayed M, El-Feky MA, El-Amir MI, Hasan AS, Tag-Adeen M, Urata Y, Goto S, Luo L, Yan C, Li TS. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells: Cell origin and cell quality variations. *Mol Biol Rep.* 2019;46(1):1157-1165.
44. Song Y, Zhao M, Xie Y, Zhu T, Liang W, Sun B, Liu W, Wu L, Lu G, Li TS, Yin T, Xie Y. Bmi-1 high-expressing cells enrich cardiac stem/progenitor cells and respond to heart injury. *J Cell Mol Med.* 2019;23(1):104-11.

## 代表的な学会発表

### 国際学会

#### シンポジウム

Shinji Kishimoto, Yuji Takaeko, Farina Mohamad Yusoff, Haruki Hashimoto, Shogo Matsui, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Ayumu Nakashima, Kensuke Noma, Yasuki Kihara, Yukihito Higashi

Role of Resistin-like Molecule  $\beta$  in Akt/AMPK/Hsp90/eNOS Pathway

第3回放射線災害・医科学研究拠点 国際シンポジウム 福島 2019年1月13日

#### 一般演題

Masato Kajikawa, Haruka Morimoto, Haruki Hashimoto, Shogo Matsui, Tatsuya Maruhashi, Shinji Kishimoto, Yuji Takaeko, Takayuki Yamaji, Takahiro Harada, Takayuki Hidaka, Farina Mohamad Yusoff, Yasuki Kihara, Toshio Tsuji, Yukihito Higashi

Association Between Endothelial Function Measured by Enclosed Zone Flow-mediated Vasodilation and Cardiovascular Risk Factors

92<sup>th</sup> Scientific Sessions, American Heart Association, November 18, 2019. Philadelphia.

Shinji Kishimoto, Yukihiro Higashi, Takayuki Yamaji, Takahiro Harada cYuji Takaeko, Farina Mohamad Yusoff, Haruki Hashimoto, Shogo Matsui, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Kensuke Noma, Yasuki Kihara  
Eplerenone Improves Vascular Function, Arterial Stiffness and Rho-associated Kinase Activity in Patients with Idiopathic Hyperaldosteronism  
92<sup>th</sup> Scientific Sessions, American Heart Association, November 16, 2019. Philadelphia.

Yuji Takaeko, Shogo Matsui, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Shinji Kishimoto, Haruki hashimoto, Yukihiro Higashi.  
Association of Extremely High Levels of High-density Lipoprotein Cholesterol with Endothelial Dysfunction in Men.  
92<sup>th</sup> Scientific Sessions, American Heart Association, November 18, 2019. Philadelphia.

Atsushi Tanaka, Yukihiro Higashi, Koichi Node  
Short-term effect of empagliflozin on endothelial function in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: a placebo-controlled randomised trial (EMBLEM)  
ESAD 2019, September 18, 2019. Barcerona, Spain.

## 国内学会

### シンポジウム／教育講演

東 幸仁

BPH/LUTS 治療の未来を考える - 血管内皮機能の観点から -  
第 259 回日本泌尿器科学東北地方会 山形 2019 年 4 月 27 日

丸橋 達也, 木原 康樹, 富山 博史, 東 幸仁  
血管不全診断指針：これからの展開 FMD, RHI  
第 4 回日本血管不全学会学術集会・総会 名古屋 2019 年 4 月 29 日

東 幸仁

高血圧は何故怖い  
日本高血圧協会 市民公開講座 広島 2019 年 5 月 26 日

東 幸仁

FMD を用いた早期動脈硬化予防策  
第 51 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 京都 2019 年 7 月 11 日

東 幸仁

心臓リハビリテーションとしての運動：血管機能の役割  
第 25 回日本心臓リハビリテーション学会総会・学術集会 大阪 2019 年 7 月 13 日

東 幸仁

血管機能検査を心臓病診療に活用する：FMD  
第 67 回日本心臓病学会学術集会 名古屋 2019 年 9 月 13 日

東 幸仁

血管機能と性機能

第30回日本性機能学会学術集会 徳島 2019年9月21日

東 幸仁

HFpEFとHFmrEFの病態解明はどこまで進んだか：血管機能から

第23回日本心不全学会学術集会 広島 2019年10月6日

東 幸仁

ω3系脂肪酸

第60回日本脈管学会学術集会 東京 2019年10月10日

東 幸仁

アウトカムを見据えた高血圧性臓器障害の評価：血管内皮機能

第42回日本高血圧学会総会 東京 2019年10月25日

河原 崎和歌子, 下澤 達雄, 東 幸仁, 石上 友章, 永田 さやか, 岸 拓弥, 矢田部 淳一, 長谷部 直幸

日本高血圧学会の魅力を発信する ～広報委員会の立場から～

第42回日本高血圧学会総会 東京 2019年10月25日

一般演題

Masato Kajikawa, Haruka Morimoto, Haruki Hashimoto, Shogo Matsui, Tatsuya Maruhashi, Shinji Kishimoto, Takayuki Hidaka, Farina Mohamad Yusoff, Yasuki Kihara, Kensuke Noma, Ayumu Nakashima, Teiji Ukawa, Toshio Tsuji, Yukihiro Higashi

Endothelial Function Measured by Enclosed Zone Flow-mediated Vasodilation and Cardiovascular Risk Factors

第83回日本循環器学会学術集会 横浜 2019年3月29日

Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Takayuki Hidaka, Yukiko Nakano, Satoshi Kurisu, Shinji Kishimoto, Shogo Matsui, Haruki Hashimoto, Yuji Takaeko, Farina Mohamad Yusoff, Yasuki Kihara, Kensuke Noma, Ayumu Nakashima, Takuya Watanabe, Hiroshi Tone, Masanobu Hibi, Noriko Osaki, Yoshihisa Katsuragi, Yukihiro Higashi

Coffee with a High Content of Chlorogenic Acids and Low Content of Hydroxyhydroquinone Ameliorates Postprandial Endothelial Dysfunction

第83回日本循環器学会学術集会 横浜 2019年3月30日

Shinji Kishimoto, Yukihiro Higashi, Yuji Takaeko, Farina Mohamad Yusoff, Haruki Hashimoto, Shogo Matsui, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Kensuke Noma, Yasuki Kihara

Eplerenone Improves Endothelial Function, Arterial Stiffness and Rho-associated Kinase Activity in Patients with Idiopathic Hyperaldosteronism

第83回日本循環器学会総会 横浜 2019年3月29日

Shogo Matsui, Yukihiro Higashi, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Shinji Kishimoto, Haruki Hashimoto, Takayuki Hidaka, Farina Mohamad Yusoff, Ayumu Nakashima, Kensuke Noma, Yasuki Kihara.

Association of Oral Health Based on Tooth Brushing Behavior with Cardiovascular Outcome: Two-year Follow-up Prospective Observational Study

第83回日本循環器学会総会 横浜 2019年3月30日

Shogo Matsui, Yukihito Higashi, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Shinji Kishimoto, Haruki Hashimoto, Takayuki Hidaka, Farina Mohamad Yusoff, Ayumu Nakashima, Kensuke Noma, Yasuki Kihara.

Nocturia is a Predictor of Cardiovascular Events in the Elderly Population: Two-year Follow-up of Multicenter Observational Study

第 83 回日本循環器学会総会 横浜 2019 年 3 月 30 日

廣田 栞, 安楽 大, 松原 千恵, 板良敷 朝将, 鈴木 靖志, 東 幸仁

耐糖能精密検査用のミールテスト及び抗酸化サプリメントの摂取が血糖値と FMD 値の経時変化に及ぼす影響

第 4 回日本血管不全学会 名古屋 2019 年 4 月 29 日

丸橋 達也, 高永甲 有司, 橋本 東樹, 松井 翔吾, 岸本 真治, 梶川 正人, 日高 貴之, 中島 歩, 野間 玄督, 木下 禎彦, 木原 康樹, 東 幸仁

降圧薬治療中高血圧患者における家庭血圧と血管機能の関係についての検討

第 4 回日本血管不全学会学術集会・総会 愛知 2019 年 4 月 29 日

梶川 正人, 森本 陽香, 松井 翔吾, 岸本 真治, 橋本 東樹, 丸橋 達也, 高永甲 有司, 日高 貴之, 中島 歩, 野間 玄督, 木原 康樹, 鶴川 貞二, 辻 敏夫, 東 幸仁

新しい血管内皮機能測定器 (ezFMD) で評価したニトログリセリン誘発性血管拡張反応 (ezNID) の動脈硬化マーカーとしての有用性

第 4 回日本血管不全学会学術集会 名古屋 2019 年 4 月 29 日

田淵 元太, 平野 陽豊, 浜崎 健太, 三戸 景永, 曾 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

補正粘性インデックスに基づく血管内皮機能評価法の提案

第 58 回日本生体医工学会 那覇 2019 年 6 月 6 日

梶川 正人, 丸橋 達也, 日高 貴之, 中野 由紀子, 栗栖 智, 木原 康樹, 廣 高史, 平山 篤志, 椎名 一紀, 富山 博史, 八木 秀介, 天野 里江, 山田 博胤, 佐田 政隆, 東 幸仁

2 型糖尿病患者におけるサキサグリプチンの血管内皮機能に及ぼす効果

第 67 回日本心臓病学会学術集会 名古屋 2019 年 9 月 15 日

Shinji Kishimoto, Yukihito Higashi, Takayuki Yamaji, Takahiro Harada, Yuji Takaeko, Farina Mohamad Yusoff, Haruki Hashimoto, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Takayuki Hidaka, Yasuki Kihara

Patients with Diastolic Ventricular Hypertrophy and Ventricular Dysfunction may occur Heart Failure with Preserved Ejection Fraction through Endothelial Dysfunction

第 23 回 日本心不全学会 広島 2019 年 10 月 4 日

岡本 茉莉江, 山路 貴之, 丸橋 達也, 須澤 仁, 住元 庸二, 宇都宮 裕人, 石橋 堅, 福田 幸弘, 栗栖 智, 木原 康樹

右室流出路狭窄を来した右室内突出性腫瘍の 1 例 その原因とは?

第 114 回日本循環器学会中国四国地方会 香川 2019 年 6 月 8 日

丸橋 達也, 東 幸仁, 山路 貴之, 原田 崇弘, 高永甲 有司, 橋本 東樹, 岸本 真治, 梶川 正人, 日高 貴之, 木下 禎彦, 木原 康樹

降圧薬治療中高血圧患者における血管機能と家庭血圧の関係  
第115回日本循環器学会中国地方会 広島 2019年11月30日

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

報道

東 幸仁

「かんさい情報ネット ten.」読売テレビ 2019年7月5日 放送

東 幸仁

「お好みワイドひろしま」NHK 2019年7月19日 放送

東 幸仁

「みみよりライブ5 up!」広島ホームテレビ 2019年9月6日 放送

2019年度（産業財産権）

特許査定

特願 2018-235405 起案日：2018年12月17日

発明の名称：慢性腎障害を処置する装置

発明者：東 幸仁，中島 歩，相原 良樹

## 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）  
神沼 修（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）

### 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) 前年度までの研究により、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いことが判明した。特に、染色体 3、8、11 番の異常が有意に多く、ゲノム解析では、初発例や治療関連 MDS とは異なる遺伝子変異パターンがみられ、DNA メチル化関連遺伝子変異が有意に少なく、TP53 変異の増加は見られなかった。また、ATM 変異が有意に増加していた。
- 2) 前年度までの研究により、*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ていた。本年度は、このマウスを材料として、分子・細胞・マウス個体レベルの検討を継続することにより、*Samd9/L* 遺伝子産物はサイトカインやトランスフェリン受容体の代謝を制御するマスター因子であるとの結論を得た。引き続き分子レベルでのメカニズムについて詳細な検討を行っている。
- 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。
- 6) MDS で変異が報告されている H3K27 脱メチル化酵素 JMJD3 の役割を検討するため、遺伝子改変マウスを作製して、造血幹細胞やそれらの腫瘍感受性に与える影響を検討した。
- 7) 放射線による DNA 損傷応答と並行して起こる H3K4me3 レベル上昇の意義とメカニズムを検討するため、H3K4me3 レベルを制御するアダプター分子 PTIP の欠損細胞株を作製し、PTIP によって制御される遺伝子群を解析した。

### 今後の展望

前年度までと同様に、長崎大学と広島大学との本共同研究により、放射線誘発 MDS に特徴的な染色体異常・遺伝子異

常に加え、新規分子のMDSの発症に対する役割について、世界でも貴重な新規知見が多く蓄積されている。すでに作出済みの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も順調に進行しており、今後は、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の発症機構をさらに明らかにしていくことを目標とする。

#### 発表論文

- 1) Radivoyevitch T, Jorgensen TN, Lindner DJ, Maciejewski JP, Miyazaki Y, Gale RP. Chronic myeloid leukemia: Two mysteries. *Leuk Res.* **2019**; **79**: 3-5.
- 2) Taguchi M, Mishima H, Shiozawa Y, Hayashida C, Kinoshita A, Nannya Y, Makishima H, Horai M, Matsuo M, Sato S, Itonaga H, Kato T, Taniguchi H, Imanishi D, Imaizumi Y, Hata T, Takenaka M, Moriuchi Y, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Yoshiura KI, Miyazaki Y. Genome analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki. *Haematologica.* **2020**; **105**:358-365.
- 3) Fujioka M, Itonaga H, Kato T, Nannya Y, Hashimoto M, Kasai S, Toriyama E, Kamiyo R, Taguchi M, Taniguchi H, Sato S, Atogami S, Imaizumi Y, Hata T, Moriuchi Y, Ogawa S, Miyazaki Y. Persistent clonal cytogenetic abnormality with del(20q) from an initial diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol.* **2020**; **111**:311-316.
- 4) Watanabe A, Inukai T, Kagami K, Abe M, Takagi M, Fukushima T, Fukushima H, Nanmoku T, Terui K, Ito T, Toki T, Ito E, Fujimura J, Goto H, Endo M, Look T, Kamps M, Minegishi M, Takita J, Inaba T, Takahashi H, Ohara A, Harama D, Shinohara T, Somazu S, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugita K. Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy. *Cancer Med.* **2019**; **8**: 5274-5288.
- 5) Nagamachi A, Kikuchi J, Kanai A, Furukawa Y, Inaba T. Kinetics of cytokine receptor internalization under steady-state conditions affects growth of neighboring blood cells. *Haematologica* **2019** doi:10.3324/haematol.2019.232959
- 6) Tsukamoto T, Nakahata S, Sato R, Kanai A, Nakano M, Chinen Y, Maegawa -Matsui S, Matsumura-Kimoto Y, Takimoto-Shimomura T, Mizuno Y, Kuwahara-Ota S, Kawaji Y, Taniwaki M, Inaba T, Tashiro K, Morishita K, Kuroda J. BRD4-Regulated Molecular Targets in Mantle Cell Lymphoma: Insights into Targeted Therapeutic Approach. *Cancer Genomics Proteomics.* **2020**; **17**: 77-89,.
- 7) Kobatake K, Ikeda KI, Nakata Y, Yamasaki N, Ueda T, Kanai A, Sentani K, Sera Y, Hayashi T, Koizumi M, Miyakawa Y, Inaba T, Sotomaru Y, Kaminuma O, Ichinohe T, Honda ZI, Yasui W, Horie S, Black PC, Matsubara A, Honda H. *Kdm6a* Deficiency Activates Inflammatory Pathways, Promotes M2 Macrophage Polarization, and Causes Bladder Cancer in Cooperation with *p53* Dysfunction. *Clin Cancer Res.* **2020**; **26**: 2065-2079.
- 8) Shrestha R, Sakata-Yanagimoto M, Maie K, Oshima M, Ishihara M, Suehara Y, Fukumoto K, Nakajima-Takagi Y, Matsui H, Kato T, Muto H, Sakamoto T, Kusakabe M, Nannya Y, Makishima H, Ueno H, Saiki R, Ogawa S, Chiba K, Shiraishi Y, Miyano S, Mouly E, Bernard OA, Inaba T, Koseki H, Iwama A, Chiba S. Molecular pathogenesis of progression to myeloid leukemia from TET-insufficient status. *Blood Adv.* **2020**; **4**: 845-854.
- 9) Takahashi N, Misumi M, Niwa Y, Murakami H, Ohishi W, Inaba T, Nagamachi A, Tanaka S, Iii IBT, Suzuki G. Effects of Radiation on Blood Pressure and Body Weight in the Spontaneously Hypertensive Rat Model. Are Radiation Effects on Blood Pressure Affected by Genetic Background? *Radiat Res.* **2020** doi: 10.1667/RR15536.1.
- 10) Watanabe A, Miyake K, Nordlund J, Syvänen A-C, Van Der Weyden L, Ozaki N, Honda H, Nagamachi A, Inaba T, Takano J, Ikawa T, Urayama K-Y, Kiyokawa N, Ohara A, Kimura S, Kubota Y, Takita J, Goto H, Sakaguchi K, Minegishi M, Iwamoto S, Shinohara T, Kagami K, Abe M, Akahane K, Goi K, Sugita K, Inukai T. Association of aberrant ASNS imprinting with asparaginase sensitivity and chromosomal abnormality in childhood BCP-ALL. *Blood.*, in press.
- 11) Akahane K, Yasuda T, Tsuzuki S, Hayakawa F, Kiyokawa N, Watanabe A, Kagami K, Abe M, Harama D, Goi K,

- Kawazu M, Kojima S, Imamura T, Goto H, Iwamoto S, Minegishi Ma, Abe M, Hojo H, Inaba T, Mano H, Sugita K, Inukai T. High prevalence of *MEF2D* fusion in human B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cell lines. **Hematol Oncol.**, in press.
- 12) Kitamura N, Shindo M, Ohtsuka J, Nakamura A, Tanokura M, Hiroi T, Kaminuma O. Identification of novel interacting regions involving calcineurin and nuclear factor of activated T cells. **FASEB J.** 2020; 34:3197-3208.
  - 13) Yanada M, Masuko M, Mori J, Aoki J, Mizuno S, Fukuda T, Kakihana K, Ozawa Y, Ota S, Kanamori H, Mori T, Nakamae H, Eto T, Shiratori S, Maeda T, Iwato K, Ichinohe T, Kanda Y, Tanaka J, Atsuta Y, Yano S. Patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: trends in survival during the past two decades. **Bone Marrow Transplant.** 2019; 54: 578-586.
  - 14) Harada K, Yanada M, Machida S, Kanamori H, Onizuka M, Ozawa Y, Kobayashi H, Sawa M, Katayama Y, Ohashi K, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Prognostic impact of melphalan dose and total body irradiation use in patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. **Leuk Lymphoma.** 2019; 60: 1493-1502.
  - 15) Itonaga H, Ishiyama K, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Uchida N, Ohashi K, Ueda Y, Fukuda T, Sakura T, Ohno Y, Iwato K, Okumura H, Kondo T, Ichinohe T, Takanashi M, Atsuta Y, Miyazaki Y. Increased opportunity for prolonged survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients aged 60-69years with myelodysplastic syndrome. **Ann Hematol.** 2019; 98: 1367-1381.
  - 16) Shimomura Y, Hara M, Tachibana T, Ohashi K, Sakura T, Fukuda T, Nakazawa H, Iwato K, Kanda Y, Ikeda T, Eto T, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Ishikawa T, Ishiyama K. Outcomes of second allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with relapse of myelodysplastic syndrome. **Br J Haematol.** 2019;186:86-90.
  - 17) Itonaga H, Ishiyama K, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Ota S, Uchida N, Eto T, Iwato K, Ohno Y, Takanashi M, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y. Clinical impact of the loss of chromosome 7q on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 2019; 54: 1471-1481.
  - 18) Harada K, Konuma T, Machida S, Mori J, Aoki J, Uchida N, Ohashi K, Fukuda T, Tanaka M, Ikegame K, Ozawa Y, Iwato K, Eto T, Onizuka M, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Risk stratification and prognosticators of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study of the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2019; 25:1730-1743.
  - 19) Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, Takahashi S, Labopin M, Kako S, Tozatto-Maio K, Yano-S, Sanz G, Uchida N, Van Lint MT, Kato S, Mohty M, Forcade E, Kanamori H, Sierra J, Ohno Y, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Rocha V, Ikamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E. Prognostic factors for adult single cord blood transplantation among European and Japanese populations: the Eurocord/ALWP-EBMT and JSHCT/JDHCT collaborative study. **Leukemia.** 2020; 34:128-137.

#### 代表的な学会発表

- 1) 中田雄一郎, 上田健, 金井昭教, 世良康如, 竹田浩之, 神沼修, 本田浩章. ヒストン脱メチル化酵素 JMJD3 が白血病を誘導させるエピゲノム制御および蛋白質相互作用の解明. 第92回日本生化学会大会. 2019年9月.
- 2) 中田雄一郎, 山崎憲政, 神沼修, 本田浩章. DNA 損傷修復反応における H3K4me3 制御の解明. 第43回日本分子生物学会年会. 2019年12月.
- 3) 黒澤修兵, 下村良充, 立花崇孝, 石山謙, 太田秀一, 小林武, 内田直之, 福島健太郎, 諫田淳也, 一戸辰夫, 熱田由子, 村田誠, 青木淳. 分類不能型骨髓異形成/骨髓増殖性腫瘍に対する同種移植の成績. 第42回日本造血細胞移植学会総会. 2020年3月.
- 4) Takamatsu H, Mizuno S, Takahashi T, Fuchida S, Nakamura F, Mori T, Katayama Y, Doki N, Tsukada N, Ichinohe

T, Kanda Y, Atsuta A, Sunami K. Risk factors of SPMs after ASCT for MM before and after the introduction of PIs/IMiDs. 第42回日本造血細胞移植学会総会. 2020年3月.

- 5) 名越久朗, 枝廣太郎, 藤野啓太, 土石川佳世, 美濃達治, 吉田徹巳, 川瀬孝和, 福島伯泰, 山口博樹, 一戸辰夫. 同種造血幹細胞移植前後のギルテルチニブが奏効した再発難治 FLT 3 変異陽性急性骨髄性白血病の一例. 第42回日本造血細胞移植学会総会. 2020年3月.

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

## 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：

#### ● 原子力災害に関する研修のシミュレーション教育に沿った画像、映像作成

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。シミュレーション教育には原子力災害医療に必要な個人、施設の準備、線量測定の方法等を習得するタスクトレーニングと、傷病者発生から病院搬入、処置、検査までを含む一連の流れを習得するアルゴリズム・ベースド・

#### 原子力災害に関する研修のシミュレーション教育

タスクトレーニング	GMサーベイメータの取り扱い 除染 養生 防護具着脱
アルゴリズム・ベースド・トレーニング	外傷を伴う汚染・被ばく患者の初期緊急対応
シチュエーション・ベースド・トレーニング	原発労災事故のケーススタディ



トレーニング、原発労災事故などのケーススタディを机上で学ぶシチュエーション・ベースド・トレーニングに分かれる（一部図提示）。タスクトレーニングについては、患者の処置室の養生（床、ベッド、機器類）やゾーニング、汚染防護服の着脱についてこれまでの研修指導で指摘の多い箇所を検討し、詳細な画像を採集した。汚染防護服の着脱については映像を作成し、その映像を見ながら順序よく着脱ができるようなわかりやすい資料を作成した。除染処置についても、模擬人体を用いて細かい注意点を記述した。アルゴリズム・ベースド・ト



レーニングについては、外傷を伴う放射線物質汚染患者を想定し、情報収集から、院内受け入れ体制における連絡網の整備、チーム編成、患者ベッド移動、脱衣、クイックサーベイ、診察、創傷部汚染検査、鼻腔スミア、除染、患者退室（転院搬送調整を含む）、スタッフの脱衣、処置室の汚染検査、でブリーフィング、までをわかりやすく編集した。これらの画像、映像をモンゴルの国立がんセンターで2019年6月に開催されたシンポジウム「Radiation Accidents and Medical Response - National training」に伴って行った緊急被ばく医療研修において提示し、初めて参加した医療スタッフに意見を求めた。この施設では初めての研修であったため、資機材が十分ではなかったこともあり、資機材不足時の代用方法など、今後の資料作成に有用な情報が得られた。

### 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：

廣橋伸之：緊急被ばく医療の実際について考える：外部汚染傷病者への対応  
救急医学 43:761-767,2019

### 学会発表：

1. 廣橋伸之：パネルディスカッション：原子力災害医療研修におけるシミュレーション教育の現状と課題  
日本臨床救急医学会総会 和歌山 2019.5.31
2. Hirohashi N：New Radiation Emergency Medical System in Japan.  
Radiation Accidents and Medical Response - National training  
National Cancer Center of Mongolia, Ulaanbaatar, Mongolia 2019.6.13
3. Hirohashi N：ER(Emergency room) management of Radiation/Nuclear disaster patients  
Radiation Accidents and Medical Response - National training  
National Cancer Center of Mongolia, Ulaanbaatar, Mongolia 2019.6.14
4. Hirohashi N：The role of Hiroshima University as the new radiation/nuclear emergency medical support center for the next disaster.  
Radiation Injury Treatment Network Workshop meeting, Arlington, USA 2019.8.31
5. 廣橋伸之：ワークショップ：来たれ若き救急医！次世代の原子力災害医療は世界へ  
日本救急医学会総会 東京 2019.10.2
6. Hirohashi N：Emergency Medical System in Japan  
University of Indonesia, Depok, Indonesia 2019.10.10
7. Hirohashi N：シンポジウム The role of Hiroshima University as the new radiation/nuclear emergency medical support center for the next disaster

日本放射線影響学会 京都 2019.11.14

8. 廣橋伸之：ワークショップ：オール JAPAN の放射線災害医療にしませんか

日本災害医学会 神戸 2020.2.20

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：谷本 圭司（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

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）

協力者：大竹 徹（福島県立医科大学医学部乳腺外科学講座：教授）

### 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考え、本学の医療-産業トランスレーショナルリサーチセンターで構築した、乳がん患者組織由来の網羅的遺伝子発現解析データ（約 700 例）を用いて、HER3、Nrdp1、Nedd4-1 をはじめとしたいくつかの因子の発現状況と、患者の予後、薬剤奏功性との相関を検証している。

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-2 $\alpha$  が、ERBB2 や ERBB3 の発現低下には HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 、DEC2 が関係している可能性が示された。さらに、低酸素環境下にて、HIF-2 $\alpha$  が転写因子 AP-1 と協調してその発現を活性化することを明らかにしてきた転写因子 GLIS1 について、機能解析を行った結果、乳がん細胞の遊走能、浸潤能を亢進し、進行乳がんの予後を悪化させることが明らかとなった。さらに興味深いことに、RNA-seq 解析の結果、GLIS1 は膜局在のエストロゲン受容体の発現を亢進することも明らかとなり、これらシグナルを介した ERBB ファミリーの発現制御機構について検討を行っている。

### 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および低酸素環境下における放射線応答に関わりのある分子機能の解明に取り組み、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

Kazumi Shimamoto, [Keiji Tanimoto](#)<sup>\*</sup>, Takahiro Fukazawa, Hideaki Nakamura, Akinori Kanai, Hidemasa Bono, Hiromasa Ono, Hidetaka Eguchi, Nobuyuki Hirohashi. GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility *via* activation of WNT5A. *Carcinogenesis* 2020, inpress.

Takahiro Fukazawa, [Keiji Tanimoto](#)<sup>\*</sup>, Looniva Shrestha, Takeshi Imura, Shinya Takahashi, Taijiro Sueda, Nobuyuki Hirohashi, Eiso Hiyama, Louis Yuge. Simulated microgravity enhances CDDP-induced apoptosis signal *via* p53-

independent mechanisms in cancer cells. *PLOS ONE* 2019, 14(7): e0219363.

Tamura K, Imamura CK, Takano T, Saji S\*, Yamanaka T, Yonemori K, Takahashi M, Tsurutani J, Nishimura R, Sato K, Kitani A, Ueno NT, Mushiroda T, Kubo M, Fujiwara Y, Tanigawara Y. CYP2D6 Genotype-Guided Tamoxifen Dosing in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer (TARGET-1): A Randomized, Open-Label, Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2020, 38(6):558-566.

Ueno T, Saji S\*, Masuda N, Iwata H, Kuroi K, Sato N, Takei H, Yamamoto Y, Ohno S, Yamashita H, Hisamatsu K, Aogi K, Sasano H, Toi M. Changes in recurrence score by neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer and their prognostic implication. *ESMO Open*, 4(1):e000476. 2019.

#### 代表的な学会発表

Kiichi Shimabukuro, Keiji Tanimoto, Naoya Kakimoto, Nobuyuki Hirohashi, The effects of low-dose irradiation on the hypoxic cells. The 4<sup>th</sup> International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Hiroshima, 2020.2.12.

島本和美, 谷本圭司, 深澤賢宏, 島袋紀一, 廣橋伸之 新規低酸素誘導性転写因子 GLIS1 の機能解析. 第44回中国放射線影響研究会, 広島, 2019.8.2.

光野 萌, 谷本圭司, 島袋紀一, 島本和美, 廣橋伸之 低酸素がん細胞におけるビスフォスフォネート製剤の抗腫瘍分子機構. 第60回原子爆弾後障害癌研究会, 広島, 2019.6.2.

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

# $\alpha$ 線放出核種アスタチン ( $^{211}\text{At}$ ) 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）

協力者：栗生木 美穂（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助手）

## 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<sup>\*</sup>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。

また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ヒト化モノクローナ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・耐性がよく見られる。そのため、AML治療に $\alpha$ 線・ $\beta$ 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 $\alpha$ 線は $\beta$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 線放出核種 $^{211}\text{At}$ 標識抗CD33抗体（以下、 $^{211}\text{At}$ -CD33 mAb）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、 $\alpha$ 線内用療法の治療効果並びに $\alpha$ 線が正常組織に及ぼす影響をin vivo実験で検証するため、急性骨髄性白血病の癌細胞を移植した担癌モデルマウスにおける $^{211}\text{At}$ -CD33 mAbの体内動態を行った。

## 研究実施内容

### 1 研究方法

#### ① $^{211}\text{At}$ -CD33 mAbの調製

$^{211}\text{At}$ -CD33 mAbは、*N*-succinimidyl 3- [ $^{211}\text{At}$ ] astatobenzoate ([ $^{211}\text{At}$ ] SAB) と市販の抗CD33抗体（Abcam社製 Anti-CD33 antibody [6C5/2]）の縮合反応により調製した。 [ $^{211}\text{At}$ ] SABは報告されている手順（Zalutsky MR, Int J Rad Appl Instrum A. 1988;39(3):227-32.）に従って、 $^{211}\text{At}$ と*N*-Succinimidyl 3-trimethylstannyl-benzoate (m-MeATE)を反応させた後、逆相HPLCを用いて精製した。 [ $^{211}\text{At}$ ] SABの溶媒を蒸発させた後、0.28 M ホウ酸緩衝液（pH 8.5）中の56 $\mu\text{L}$ の抗CD33抗体（70  $\mu\text{g}$ ）に加えた。SABと抗CD33抗体の混合溶液は室温で35分間のカップリングを行った後、Disposable PD-mini Column (GE Healthcare) 及び Amicon Ultra 0.5 mL filter 50kDa (merckmillipore) 用いて精製を行った。PD-mini Columnの溶出液は生理食塩水を使用した。精製した抗体画分をサイズ排除液体クロマトグラフィー（SE-HPLC）で分析し、放射化学的純度を算出した。なお、SE-HPLCの分析は、TSK-gel Super SW mAb HR (7.8  $\times$  300) にTSK-gel guardcolumn Super SW mAb (6  $\times$  40) を接続したカラムを使用し、移動相0.1Mリン酸緩衝液（pH 6.8）、流速1 mL/min、カラムオープン30 $^{\circ}$ Cの設定で行った。

マウス投与用の $^{211}\text{At}$ -CD33 mAbは1匹の投与溶液量100  $\mu\text{L}$ に含まれる抗CD33抗体が5  $\mu\text{g}$ になるように非標識抗CD33抗体を添加して調製した。

#### ② CD33免疫組織学的検討

腫瘍系としてヒト急性白血病細胞株（U937）を購入し、10%牛胎児血清、グルタミン、非必須アミノ酸、ペニシリンならびにストレプトマイシンを添加したRPMI1640培養液中で5% CO<sub>2</sub>、37 $^{\circ}$ Cの条件で培養した。9週令の雄BALB/c nu/nuマウスの肩背部皮下に、1  $\times$  10<sup>7</sup>の腫瘍細胞を注射し、担癌モデルを作成した。投与後2-3週、腫瘍体積が200-300 mm<sup>3</sup>となった時点で摘出した腫瘍をホルマリン固定した後パラフィンに包埋して染色用切片を作製し、CD33抗

体による免疫組織染色を行い、マウスモデルの腫瘍における CD33 の発現を評価した。

### ③ 担癌モデルマウスにおける $^{211}\text{At}$ -CD33 mAb の体内動態

腫瘍細胞移植 12 日目、腫瘍長径が 7-14 mm 程度となった時点で、マウスを 4 群に分けた (n=5/群)。イソフルラン麻酔下で標識抗体  $^{211}\text{At}$ -CD33 mAb を尾静脈から投与後、1 分、1、6 および 24 時間後に心臓より全採血することで動物を安楽死させ、臓器・組織 (血液、皮膚、筋肉、心臓、肺、脾臓、睪臓、精巣、胃、胃内容物、小腸 (内容物含)、大腸 (内容物含)、腎臓、副腎、肝臓、顎下腺、白色脂肪 (精巣上極) 褐色脂肪 (肩甲骨間)、骨 (大腿骨)、脳、甲状腺 (気管含)) を摘出して重量と放射能を測定した。臓器・組織への  $^{211}\text{At}$ -CD33 mAb 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。

なお、動物実験は機関の動物実験委員会で承認された計画書に基づき、動物実験規程を順守して実施した。

## 2. 研究結果

### ① $^{211}\text{At}$ -CD33 mAb の調製

精製後の抗体画分の放射能より SAB とのカップリング率を算出したところ 29% であった。比放射能は精製終了時点で、101 kBq/ $\mu\text{g}$  であり、精製した抗体画分を SE-HPLC で分析したところ抗体画分に放射能が確認され (保持時間 9.1 分)、放射化学的純度は 92% であった (図 1)。

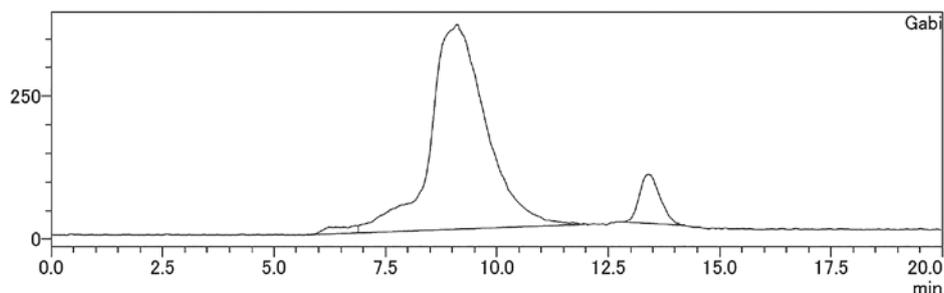
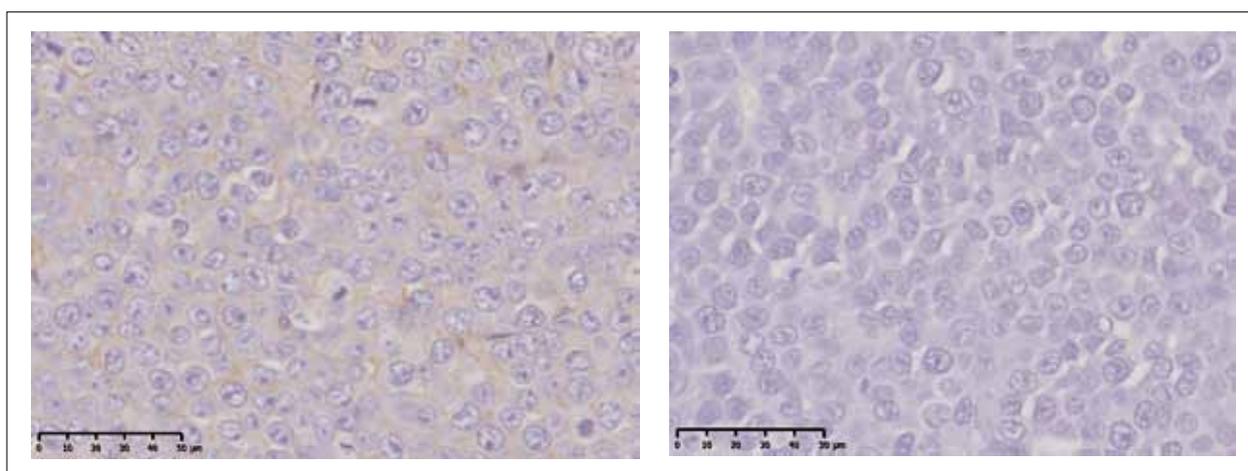


図 1  $^{211}\text{At}$ -CD33 mAb の調製

### ② CD33 免疫組織染色

腫瘍組織の免疫組織染色では、腫瘍細胞の細胞膜と細胞質が染色され、急性白血病細胞を移植した腫瘍組織は CD33 を発現していることが確かめられた。1 次抗体を加えていないのを陰性対照染色とした (図 2)。



腫瘍組織における CD33 発現陽性

腫瘍組織における CD33 の陰性 (1 次抗体なし)

図 2 腫瘍組織の CD33 免疫組織染色

### ③ 担癌モデルマウスにおける $^{211}\text{At}$ -CD33 mAb の体内動態

ヒト急性白血病の腫瘍細胞を移植したヌードマウスにおける  $^{211}\text{At}$ -CD33 mAb 投与後 1 分、1、6 及び 24 時間の体内

分布を図3に示した。腫瘍組織への $^{211}\text{At}$ -CD33 mAbは時間とともに増加し、投与6時間に最も高かった(9.5%ID/g)。血液の $^{211}\text{At}$ -CD33 mAb放射能は時間とともに減少し、24時間では8.3%となった。心臓、肺、腎臓、副腎及び肝臓への $^{211}\text{At}$ -CD33 mAbの集積も時間とともに減少した。これらの臓器は血流が豊富なので、血液と同じ傾向を示していると考えられる。皮膚、精巣、胃、胃内容物、顎下腺、膀胱、尿、残骸及び甲状腺の $^{211}\text{At}$ -CD33 mAb集積は6時間で一番高く、その後24時間では減少した。おそらく $^{211}\text{At}$ -CD33 mAbから外れた遊離の $^{211}\text{At}$ レベルを反映した可能性が高いと考えられる。脾臓への $^{211}\text{At}$ -CD33 mAb集積は1時間で一番高く、その後時間とともに減少した(図3)。

腫瘍対血液比は、時間とともに大きくなっている。24時間では2.2倍となった。腫瘍対筋肉比も時間とともに大きくなり、6時間後で最も高く、40倍にもなった。その後24時間後にも6時間同じく高い数値を保っていた(40倍)。一般にIgGは血中動態が遅いため、 $^{211}\text{At}$ のように物理学的半減期が7時間と短い核種を標識した治療薬を用いた固形癌の治療には向かない可能性が考えられるが、白血病といった血液癌の治療にはがん細胞との接する時間が長くなること、反って有効な治療効果を発揮できる可能性も考えられる。この結果は、 $^{211}\text{At}$ の物理学的半減期を考慮すると適当な集積動態であり、使用した抗体は $^{211}\text{At}$ による治療応用に適しているものと考えられた。

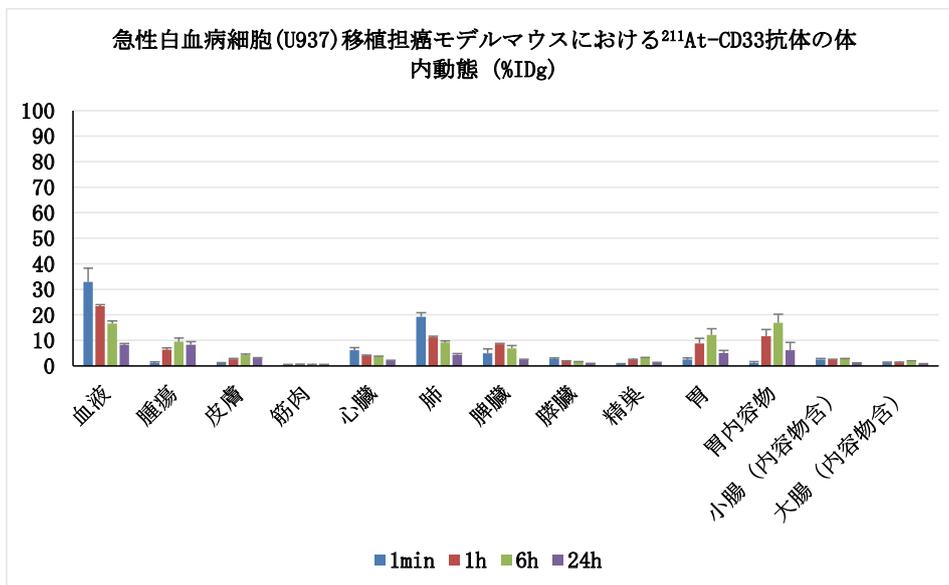


図3-1  $^{211}\text{At}$ -CD33 mAbの体内分布図

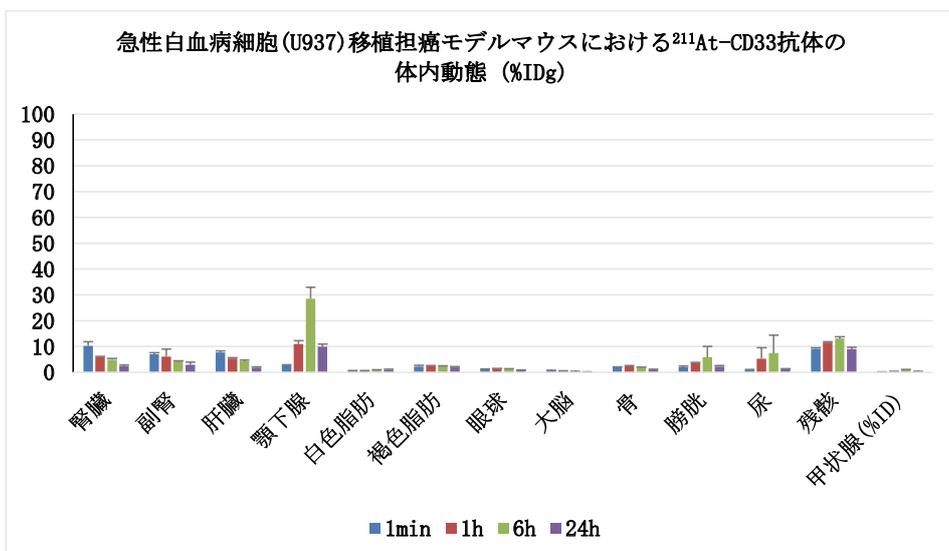


図3-2  $^{211}\text{At}$ -CD33 mAbの体内分布

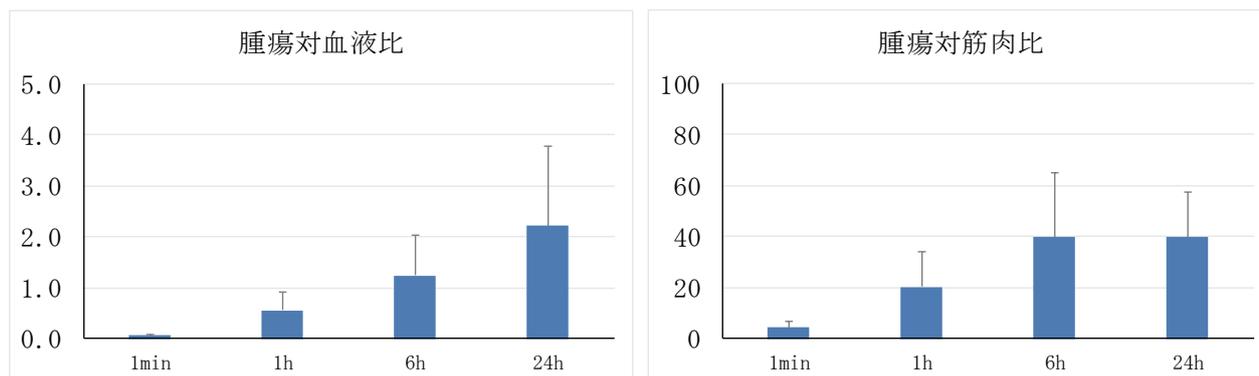


図4  $^{211}\text{At}$ -CD33 mAb の腫瘍対血液比及び腫瘍対筋肉比

### 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 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 CD33 または 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  $^{211}\text{At}$  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  $^{211}\text{At}$  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  $\alpha$  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. Aoki M, Zhao S, Takahashi K, Ukon N, Tan C, Shimoyama S, Nishijima K, Ogawa K. Preliminary evaluation of astatine-211-labeled bombesin derivatives for targeted alpha therapy. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. in press.
2. Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Oriuchi N, Aoki M, Tan C, Shimoyama S, Nishijima Ken-ichi, Kubo H, Takahashi K, Ito H. Biodistribution and Dosimetry of Free  $^{211}\text{At}$  and Meta- $^{211}\text{At}$ astatobenzylguanidine (MABG) in Normal Mice. J Med Imaging Radiat Sci 50; 1 (Suppl): S18-S19.
3. Zhao S, Yu W, Ukon N, Tan C, Nishijima K, Shimizu Y, Kei Higashikawa, Shiga T, Yamashita H, Tamaki N, Kuge Y. Elimination of tumor hypoxia by eribulin demonstrated by 18F-FMISO hypoxia imaging in human tumor xenograft models. EJNMMI Research. 9(1):51, 2019
4. 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.
5. 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.

### 代表的な学会発表

1. Yoshinaga K, Zhao S, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Tan C, Washiyama K, Takahashi K, Ito H, Higashi T. Possibility of  $^{123}\text{I}$ -meta-iodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) as companion diagnostic drug for therapeutic alpha-emitting *meta*- $^{211}\text{At}$ -astato-benzylguanidine ( $^{211}\text{At}$ -MABG). A paper (Oral) presentation at the 66<sup>th</sup> Society of Nuclear Medicine Annual Meeting in Anaheim, California, June 22-25, 2019; J Nucl Med. 2017; 60 (Supplement 1), No.

2. Aoki M, Minegishi K, Nishijima K, Suzuki H, Sasaki S, Washiyama K, Zhao S, Nagatsu K, Zhang M, Takahashi K. Synthesis of [<sup>211</sup>At]MABG Using Remote-controlled Synthesizer and Quality Evaluation. The *ISRS 2019*. 26-31 May, 2019. Beijing China.
3. Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Oriuchi N, Aoki M, Tan C, Nishijima K, Kubo H, Takahashi K, Ito H. Biodistribution and dosimetry of Free and *meta*-[<sup>211</sup>At]astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. The 11<sup>th</sup> International Symposium on Targeted Alpha-Therapy (TAT11). 1-4 April, 2019. Ottawa, Canada.
4. Washiyama K, Aoki M, Joho T, Ukon N, Nishijima K, Takahashi K, Zhao S, Oriuchi N. An effort to diagnostic and therapeutic nuclear medicine at Fukushima Medical University using two medical cyclotrons. International Symposium on Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR 2019). 28 October to 1 November, Vienna, Austria.
5. Takagi H, Zhao S, Muto S, Mine H, Watanabe M, Ozaki Y, Okabe N, Hasegawa T, Shio Y, Aoki M, Tan C, Shimoyama S, Nakamura K, Inano A, Suzuki H. Delta-like 1 homolog (DLK1) expression in non-small-cell lung cancer and the development of radioimmunotherapy targeting DLK1. 2019 World Conference on Lung Cancer, September 7-10, 2019, Barcelona, Spain
6. Ukon N, Zhao S, Yoshinaga K, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Tan C, Washiyama K, Oriuchi N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Similarities and differences of dosimetry between *meta*-[<sup>211</sup>At]astatobenzylguanidine (<sup>211</sup>At-MABG) and *meta*-[<sup>123</sup>I]iodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) as companion diagnostic drug. The 32<sup>nd</sup> Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), Barcelona, Spain, October 12-16, 2019
7. Oriuchi N, Zhao S, Aoki M, Tan C, Sugawara S, Nishijima K, Shimoyama S, Washiyama K, Takahashi K, Ikezoe T, Ito H. Radiolabeling and biodistribution in the tumor xenograft of <sup>211</sup>At-labeled anti-CXCR4 antibody for cancer stem cell targeted alpha-particle therapy. The 32<sup>nd</sup> Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), Barcelona, Spain, October 12-16, 2019
8. Takagi H, Zhao S, Muto S, Mine H, Watanabe M, Ozaki Y, Okabe N, Hasegawa T, Shio Y, Aoki M, Tan C, Shimoyama S, Nakamura K, Inano A, Suzuki H. Delta-like 1 homolog (DLK1) expression in non-small-cell lung cancer and the development of radioimmunotherapy targeting DLK1. World Conference on Lung Cancer (WCLC 2019). 7-10, September, 2019. Barcelona, Spain.
9. Tan C, Zhao S, Ukon N, Shimoyama S, Aoki M, Horita S, Imai R, Maejima Y, Takenoshita S, Shimomura K. Evaluation of the potential of organ glucose metabolism by <sup>18</sup>F-FDG accumulation with insulin loading in older mice compared with younger normal mice. A paper (Poster) presentation at the 66<sup>th</sup> Society of Nuclear Medicine Annual Meeting in Anaheim, California, June 22-25, 2019; *J Nucl Med*. 2017; 60 (Supplement 1), No.
10. 高木 玄教, 趙 松吉, 武藤 哲史, 峯 勇人, 渡部 晶之, 岡部 直行, 長谷川生, 塩 豊, 粟生木 美穂, 稲野 彰洋, 鈴木 弘行. Delta-like 1 homolog (DLK-1) を標的した治療開発および臨床的意義の検討. 第 60 回日本肺癌学会学術集会. 2019 年 12 月 6 - 8 日, 大阪.
11. 趙松吉, 吉永恵一郎, 粟生木美穂, 右近直之, 下山彩希, 西嶋剣一, 鷺山幸信, 鷺野弘明, 高橋和弘, 東達也, 伊藤浩. Evaluation of similarities between <sup>123</sup>I-MIBG and <sup>211</sup>At-MABG distribution in normal mice. 正常マウスにおける <sup>123</sup>I-MIBG と <sup>211</sup>At-MABG の体内動態の評価. 第 59 回日本核医学会学術総会. 2019 年 11 月 1 - 3 日. 松山
12. Yoshinaga K, Zhao S, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Washiyama K, Washino K, Takahashi K, Higashi T, Ito H. <sup>211</sup>At-MABG dosimetry using <sup>123</sup>I-MIBG as companion diagnostic drug in normal mice. <sup>211</sup>At-MABG 吸収線量評価におけるコンパニオン診断薬 <sup>123</sup>I-MIBG の活用. 第 59 回日本核医学会学術総会. 2019 年 11 月 1 - 3 日. 松山
13. Washino K, Zhao S, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Washiyama K, Yoshinaga K, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Preliminary evaluation on pharmacokinetics and metabolites of <sup>211</sup>At-MABG in normal mice. 正常マウスにおける <sup>211</sup>At-MABG の薬物動態と代謝産物の予備的評価. 第 59 回日本核医学会学術総会. 2019 年 11 月 1 - 3 日. 松山
14. Oriuchi N, Zhao S, Aoki M, Tan C, Sugawara S, Nishijima K, Shimoyama S, Washiyama K, Takahashi K, Ikezoe K,

- Ito H. Biodistribution of  $^{211}\text{At}$ -labeled anti-CXCR 4 antibody in tumor xenograft. 第 59 回日本核医学会学術総会, 2019 年 11 月 1 - 3 日, 松山
15. 粟生木 美穂, 西嶋 剣一, 鷺山 幸信, 城寶 大輝, 下山 彩希, 右近 直之, 趙 松吉, 鷺野 弘明, 高橋 和弘, 伊藤 浩, 東 達也. [ $^{211}\text{At}$ ] MABG の薄層クロマトグラフィー手順の探索. Search for TLC procedure of *meta*-[ $^{211}\text{At}$ ] astatobenzylguanidine ([ $^{211}\text{At}$ ]MABG). 第 59 回日本核医学会学術総会, 2019 年 11 月 1 - 3 日, 松山
  16. 粟生木 美穂, 峯岸 克之, 西嶋 剣一, 鈴木 寿, 佐々木 茂範, 鷺山 幸信, 趙 松吉, 永津 弘太郎, 張 明栄, 高橋 和弘 遠隔操作可能な合成装置を用いた [ $^{211}\text{At}$ ] MABG の合成とその品質評価. Manufacture of [ $^{211}\text{At}$ ] MABG Using Remote-controllable Synthesizer and Quality Evaluation. 日本薬学会 第 139 年会, 2019 年 3 月 20 - 23 日, 千葉
  16. 趙松吉, 吉永恵一郎, 右近直之, 粟生木美穂, 下山彩希, 譚成博, 西嶋剣一, 鷺山幸信, 高橋和弘, 鷺野弘明, 東達也, 伊藤浩. 「正常マウスにおけるフリーアスタチン-211 (At-211) と [At-211]MABG の体内動態: [I-123]MIBG との比較」. 第 15 回小動物インビボイメージング研究会, 2019 年 7 月 27 日, 金沢.

#### 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ふくしま国際医療科学センター助手 粟生木美穂氏をはじめとする研究者らの, 核種製造, 標識合成, 動物実験等における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。

# 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）

鷺山 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）

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、 $\beta$  線または  $\alpha$  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、 $\beta$  線は低 LET（線エネルギー付与）、 $\alpha$  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。 $\beta$  線に比べ  $\alpha$  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。

$\alpha$  放射体による核医学治療は  $\alpha$  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、 $^{211}\text{At}$  などの  $\alpha$  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  $^{211}\text{At}$  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  $\alpha$  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。 $^{211}\text{At}$  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、 $\alpha$  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、 $\alpha$  線は数十  $\mu\text{m}$  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  $\alpha$  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、 $\beta$  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、 $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  線による抗腫瘍効果や安全性の基礎となる  $\alpha$  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、 $\alpha$  線核種の一つであるアスタチン 211 ( $^{211}\text{At}$ ) の正常マウスにおける体内動態の解析を行った。

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。

動物実験により得られた正常マウスにおける  $^{211}\text{At}$  の体内動態から臓器中の放射能の時間積分（累積放射能）を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  $^{211}\text{At}$  の各臓器の内部被ばく線量は昨年度に報告した。本年度はさらに組織の重量とマウス、人体ファントムの体重により補正を行うことで、マウスの時間放射能曲線を人体の時間放射能曲線に外挿し、ヒト吸収線量の推定を行った。

$$\left(\frac{\%ID}{organ}\right)_{human} = \left[\left(\frac{\%ID}{organ}\right)_{animal} \times (kg_{TBweight})_{animal}\right] \times \left(\frac{g_{organ}}{kg_{TBweight}}\right)_{human}$$

Table.1 Radiation dosimetry estimates per unit administered activity [Gy/MBq] for free  $^{211}\text{At}$  for 25 g mouse phantom in OLINDA/EXM ver. 2.0, based on mouse biodistribution data.

Target organ	Free $^{211}\text{At}$
Brain	0.037
Large intestine	0.240
Small intestine	0.336
Stomach wall	5.370
Heart	0.218
Kidneys	0.518
Liver	0.153
Lungs	1.910
Pancreas	0.145
Skeleton	0.094
Spleen	0.652
Testes	0.372
Thyroid	15.100
Urinary bladder	0.094
Total body	0.189

Table.2 Radiation dosimetry estimates per unit administered activity [ $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ ] from OLINDA/EXM ver. 2.0 for free  $^{211}\text{At}$  for human adult male phantom, respectively, based on mouse biodistribution data.

Target organ	Free $^{211}\text{At}$
Adrenal glands	122.00
Brain	16.80
Esophagus	30.40
Eyes	29.70
Gallbladder wall	30.00
Left colon	30.40
Small intestine	30.60
Stomach wall	31.40
Right colon	30.10
Rectum	29.90
Heart	205.00
Kidneys	145.00
Liver	83.40
Lungs	466.00
Pancreas	113.00
Prostate	29.80
Salivary glands	790.00
Red marrow	103.00
Skeleton	1140.00
Spleen	357.00
Testes	250.00
Thymus	30.10
Thyroid	4840.00
Urinary bladder	29.80
Total body	50.20

## 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) を用いてアルファカメラのシミュレーションを行い、アルファ線のクロストークや散乱線、自然放射線の影響による画像の定量性を評価する。さらにアルファカメラで得られた組織の分布から、 $\alpha$ 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法の開発を行う。

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、より事実に基づいた線量評価法の開発を行う。

## 発表論文

Biodistribution and Dosimetry of Free  $^{211}\text{At}$  and Meta- $^{211}\text{At}$ astatobenzylguanidine (MABG) in Normal Mice. Naoyuki Ukon, Shongji Zhao, Kohshin Washiyama, Noboru Oriuchi, Miho Aoki, Chengbo Tan, Saki Shimoyama, Ken-ichi Nishijima, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito. Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences, Vol. 50, Issue 4, S87. December 2019

鷺山幸信, 標的アイソトープ治療 (TRT) に有用なアルファ放射体の現状, Drug Delivery System, 35(2) 102-113, (2020)

## 代表的な学会発表

Naoyuki Ukon, Songji Zhao, Kohshin Washiyama, Noboru Oriuchi, Miho Aoki, Chengbo Tan, Saki Shimoyama, Hitoshi Kubo, Ken-ichi Nishijima, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito. Biodistribution and dosimetry of free  $^{211}\text{At}$  and meta- $^{211}\text{At}$ astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. The 11th International Symposium on Targeted-Alpha-Therapy. Ottawa, Canada. Apr. 2019

右近直之, 趙松吉, 鷺山幸信, 織内昇, 粟生木美穂, 西嶋剣一, 譚成博, 下山彩希, 久保均, 高橋和弘, 伊藤浩. 小動物用 SPECT 装置を用いた  $^{211}\text{At}$  による画像化の基礎検討. 第 14 回日本分子イメージング学会総会・学術集会 札幌 2019 年 5 月

Keiichiro Yoshinaga, Songji Zhao, Komei Washino, Miho Aoki, Ken-ichi Nishijima, Saki Shimoyama, Naoyuki Ukon, Chengbo Tan, Kohshin Washiyama, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito, Tatsuya Higashi. Possibility of  $^{123}\text{I}$ -meta-iodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) as companion diagnostic drug for therapeutic alpha-emitting meta- $^{211}\text{At}$ -astatobenzylguanidine ( $^{211}\text{At}$ -MABG). Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2019 Annual Meeting. Anaheim, California, USA. June. 2019.

趙松吉, 吉永恵一郎, 右近直之, 粟生木美穂, 下山彩希, 譚成博, 西嶋剣一, 鷺山幸信, 久保均, 高橋和弘, 鷺野弘明, 東達也, 伊藤浩. 正常マウスにおけるフリーアスタチン-211 ( $^{211}\text{At}$ -211) と [ $^{211}\text{At}$ ] MABG の体内動態: [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG との比較. 第 15 回小動物インビボイメージング研究会 金沢 2019 年 7 月

右近直之, 趙松吉, 鷺山幸信, 織内昇, 粟生木美穂, 西嶋剣一, 譚成博, 下山彩希, 久保均, 高橋和弘, 伊藤浩.  $^{211}\text{At}$  の画像化への挑戦. 第 15 回小動物インビボイメージング研究会 金沢 2019 年 7 月

## その他 (特許申請, 新聞等広報, 受賞, 特記事項等)

該当なし

# 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（広島大学大学院医系科学研究科救急集中治療医学：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、その DAMPs 活性抑制の細胞内メカニズムを検討する。

## 研究実施内容

前年度報告では、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、この効果は生存群、死亡群共に 3 病日が最も強かった。さらに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。

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。

一方、血清による DAMPs 活性の抑制効果のメカニズムについては不明であり、詳細を検討した。

## 敗血症患者血清因子による抗炎症メカニズム仮説：

マクロファージにおいて、細胞外 ATP が、P2X、P2Y そしてアデノシン P1 受容体依存性の purinergic 経路を介して NLRP3 inflammasomes に作用し、その結果 IL-1 $\beta$  生産を誘導することが知られている。たとえば、細胞外 ATP は P2X<sub>7</sub> に結合し、サイトゾル K<sup>+</sup> の流出と細胞外 Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 流入を誘発する。注目すべきは P2X<sub>7</sub> は（ATP 分子相当の）YO-PRO®-1 のような大分子量物質も通すことがわかっている。ATP とアデノシン 2 リン酸もまた P2Y を通して作用する。その結果、イノシトール 1、4、5-三リン酸が産生され、サイトゾル Ca<sup>2+</sup> が上昇する。最後に、アデノシン（ATP 加水分解産物）はアデノシン受容体を通してサイクリック AMP を形成する。その結果、NLRP3 を抑制する。purinergic 受容体による NLRP3 の活性化は caspase-1 を活性化し、その結果、IL-1 $\beta$  前駆体は IL-1 $\beta$  に変換される。以上より、敗血症患者血清による DAMPs 活性抑制のメカニズムとして、血清中 ATPase による ATP 加水分解、P2X<sub>7</sub> の抑制、もしくは NLRP3 の抑制を候補として検討した。

## 敗血症患者血清中の ATP 分解酵素の有無：

敗血症患者血清中に ATP そのものを分解する酵素（ATPase）が多く存在すれば、これまでの in vitro 実験における DAMPs 活性の抑制は説明できる。そこで、マクロファージに ATP と健常人血清、外傷患者、もしくは敗血症患者の血清をそれぞれ添加し、培養したのち、その上澄中の ATP 濃度を測定したところ、3 群間で差は認められなかった（図 1 A）。また健常人血清、外傷患者、敗血症患者の血清について残存 ATP 濃度に有意な差は認められなかった。

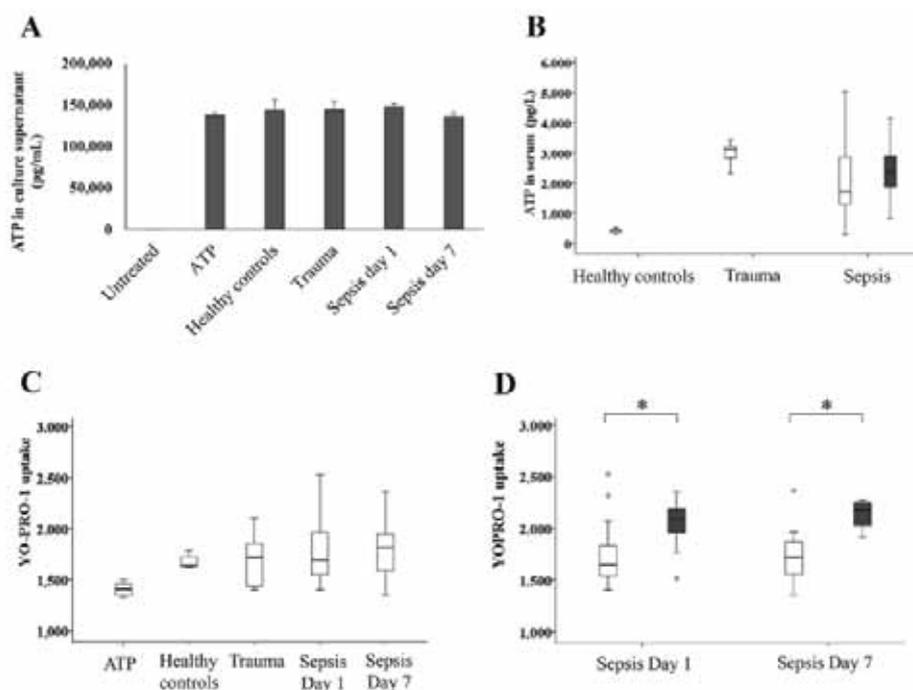


図1 敗血症患者死亡群の血清は P2X<sub>7</sub> からの取り込みを促進する

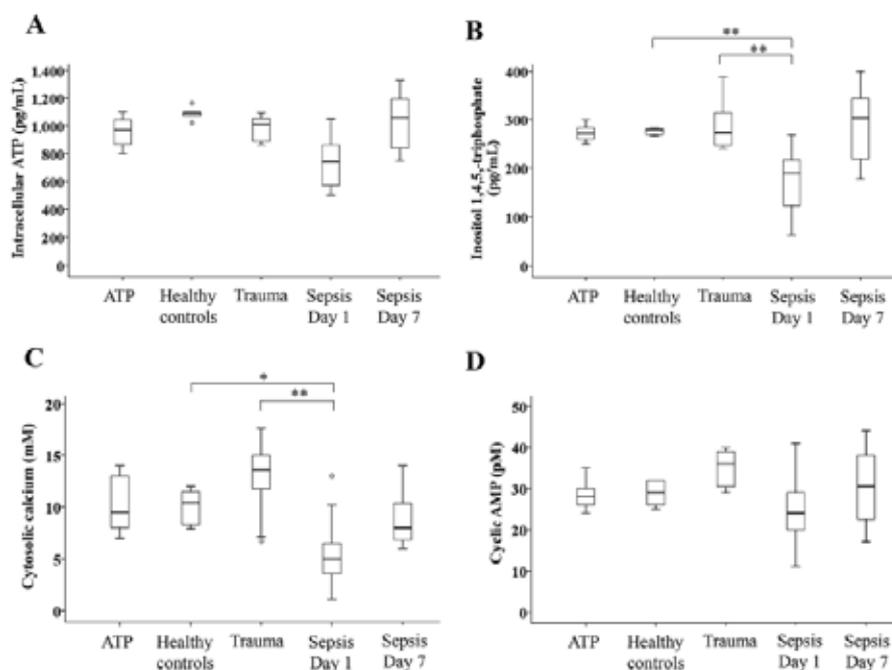


図2 敗血症患者血清による NLRP3 上流の細胞内メディエーターの抑制

死亡群の血清は P2X チャンネルを活性化する：

細胞内への YO-PRO®-1 の取り込みは P2X<sub>7</sub> 活性を示すと想定し、ATP と患者血清と培養した THP-1 マクロファージを YO-PRO®-1 で染色しフルーサイトメトリーで解析を行った。図 1 C に示すように、健康人、外傷患者、敗血症患者（搬入日、第 7 病日）において有意な差は認められなかった。しかし搬入日、第 7 病日それぞれについて、死亡群と生存群を比較すると、明らかに死亡群が YO-PRO®-1 の取り込みが高かった。そこで P2X<sub>7</sub> の特異的阻害薬で阻害実験を行ったところ、明らかに敗血症患者死亡群では P2X<sub>7</sub> 活性が高い（すなわち ATP の取り込みが高い）ことがわかった。

## 敗血症患者血清による向炎症経路の抑制：

次に、敗血症患者血清存在下における ATP 依存性の inflammasome 経路に関連する細胞質内の各種メディエーターの動態について検討した。細胞内 ATP 濃度は、外傷患者血清と ATP で培養したマクロファージよりも敗血症患者搬入時の血清と ATP で培養したマクロファージの方がやや低かった (図 2A)。さらにイノシトール 1、4、5-三リン酸塩と細胞質カルシウムの濃度も、敗血症患者搬入時の血清の方が健常人よりも明らかに低かった (図 2B, C)。しかし敗血症第 7 病日には健常人と同レベルにまで回復していた。一方、cyclic AMP は健常人、外傷患者、敗血症患者間で有意な差は認められなかった (図 2D)。以上より、敗血症患者搬入時血清は NLRP3 の上流の向炎症性経路を抑制していることがわかった。

## 敗血症患者死亡群の血清は caspase-1 活性を抑制する：

Pro-IL-1 $\beta$  は NLRP3 および caspase-1 の活性化により IL-1 $\beta$  となる。敗血症患者の血清で処理した細胞中の Pro-IL-1 $\beta$  濃度は健常人や外傷患者に比べ、やや高値を示した (図 3A)。反対に、敗血症患者搬入時の血清で処理した細胞内の caspase-1 活性は明らかに低下していた (図 3B)。一方、敗血症患者第 7 病日の血清で処理した細胞内の caspase-1 活性の低下は顕著ではなかった。ところが興味深いことに、敗血症患者のうち、死亡群の第 7 病日の血清では搬入時と同様に低下していた (図 3C)。また細胞内 IL-1 $\beta$  濃度においても同様な結果が得られた (図 3D, E)。以上より、細胞外 ATP に反応する NLRP3 および caspase-1 の活性化は、敗血症患者血清に存在する因子によって抑制されるということがわかった。この抑制効果は immunoparalysis と患者の転帰に深く関与することが強く示唆された。

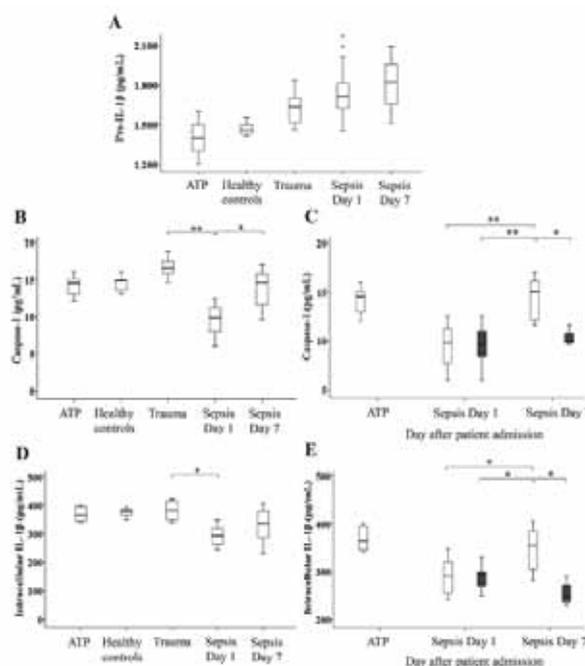
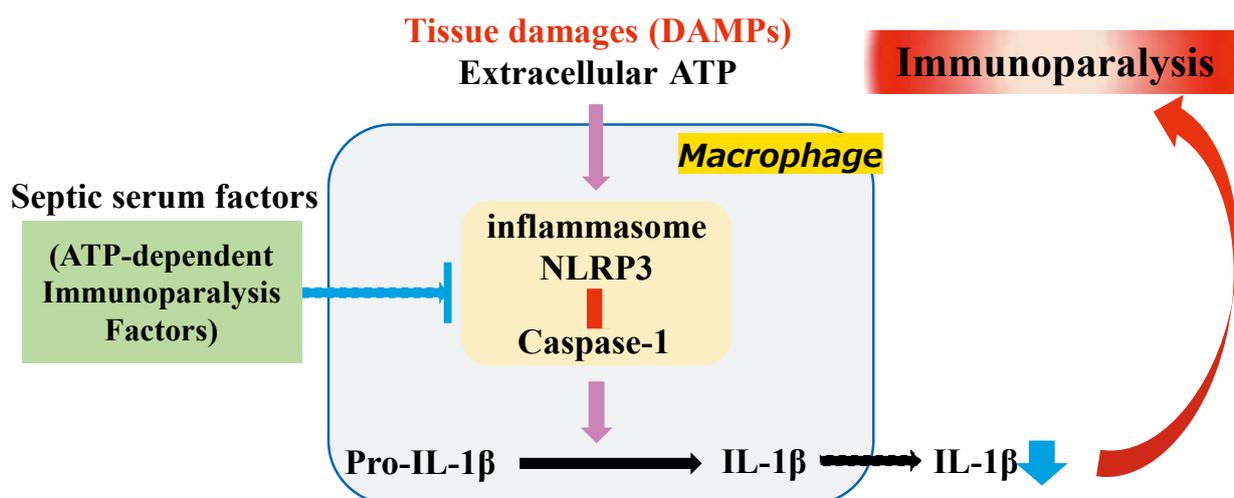


図3 敗血症患者死亡群の血清はマクロファージの caspase-1 活性化を抑制する



## 今後の展望

敗血症患者血清に存在する因子に ATP 依存性の NLRP3 および caspase-1 の活性化抑制効果があることが明らかとなっ

た。この血清因子は何なのか、その性状を解析することにより、敗血症患者における immunoparalysis メカニズムの解明につながると予想される。そしてその因子を除去できる急性血液浄化法の開発が進むことにより、敗血症患者の救命に寄与するものと期待される。

#### 発表論文

なし

#### 代表的な学会発表

廣橋伸之,

敗血症の免疫抑制のメカニズム

－細胞外 ATP 依存性インフラマゾーム抑制経路の解析－

第 47 回日本集中治療学会学術集会 パネルディスカッション「敗血症と免疫抑制」

2020.3 (COVID-19 のためデータ登録発表)

#### その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

## TM は放射線障害による造血不全をレスキュー可能か？

### 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)  
 協力者：大河原 浩 (福島県立医科大学血液内科学講座：准教授)  
 王 新涛 (福島県立医科大学血液内科学講座：助教)  
 深津 真彦 (福島県立医科大学血液内科学講座：助手)  
 ロブナ・アルケブシ (福島県立医科大学血液内科学講座：講座研究員)

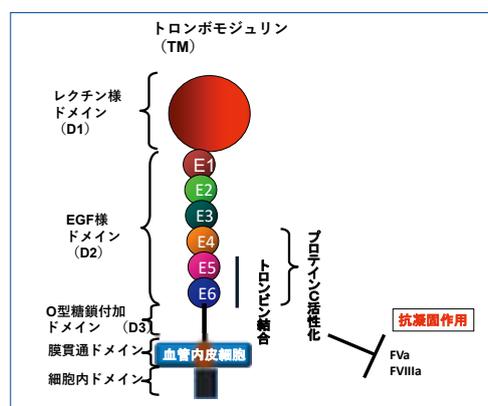
### 研究目的

(背景) トロンボモジュリン (thrombomodulin: TM) は複数の領域から構成される膜蛋白質で、主に血管内皮細胞に発現している。TM はその上皮細胞増殖因子様領域 (epidermal growth factor-like domain) でトロンピンと結合して、その血栓形成能を中和するのみならず、プロテイン C を活性化プロテイン C (activated protein C: APC) に変換し、APC が血液凝固因子 V と VIII を阻害することで血液凝固を負に制御する (左図参照)。TM の細胞外領域を遺伝子工学技術を用いて作製した遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤 (rTM) は播種性血管内凝固症候群 (DIC) の治療薬として 2008 年から日本で臨床使用されている (Saito H, et al. J Thromb Haemost. 2007;5:31-41.)。申請者らは造血細胞移植後に血管内皮細胞障害に起因して発症する致死率の高い血栓性疾患である肝類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome: SOS) や移植関連血栓性微小血管症 (transplant-associated thrombotic microangiopathy: TA-TMA) などを基礎疾患として DIC を発症した患者を rTM で治療してきた。本来、DIC を合併した移植患者の生命予後は悪いことが知られているが、rTM で治療を行うとその予後が改善することを見出した (Ikezoe T, Eur J Haematol. 2013)。驚いたことに、rTM を使用することで DIC のみならず、SOS や TA-TMA も改善することに気付いた (Ikezoe T, Bone Marrow Transplant. 2010 Apr;45(4):783-5. Sakai M, Ikezoe T, Bone Marrow Transplant. 2010 Apr;45(4):803-5.)。さらに、骨髄生着時のサイトカインストームが原因で非心原性の肺水腫を特徴とする生着症候群を基礎疾患として発症した DIC 患者に rTM を使用すると肺水腫が改善した (Ikezoe T, Bone Marrow Transplant. 2011 Apr;46(4):616-8.)。これらの知見から TM 分子には血管内皮保護作用があるのではないかと想起するに至った。ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) を用いた試験管内での研究を行い、TM には内皮保護作用が確かに存在することを明らかにした。そしてその作用機序を明確にするために HUVEC を用いた研究を継続して以下を明らかにした。

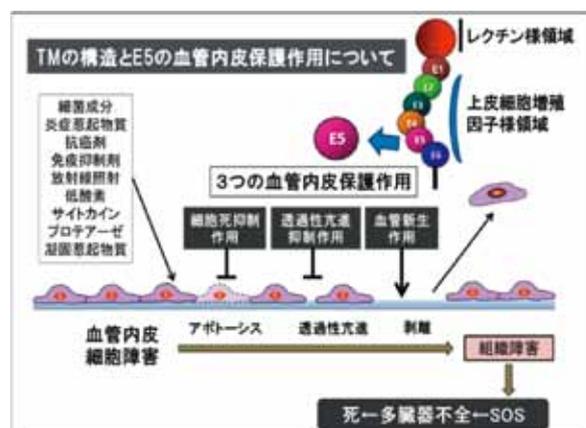
a rTM の血管内皮保護作用のメカニズム：rTM の内皮保護作用は、細胞死抑制、血管透過性亢進の抑制、血管新生作用の 3 つの機序により発揮されることを明らかにした (Ikezoe T, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012) (下図参照)。

b 血管内皮細胞保護作用に重要な TM の構造：rTM の主要なドメインを大腸菌に産生させて作成して内皮保護活性を試験管内の実験で検証した。その結果、上皮細胞増殖因子様ドメインの 5 番目 (E5) に活性があることがわかり特許出願した。(特願 2013-199627)。

c TM 受容体の同定：血管内皮細胞膜抽出物中より E5 に結合するタンパク質として、G タンパク質共役型受容体

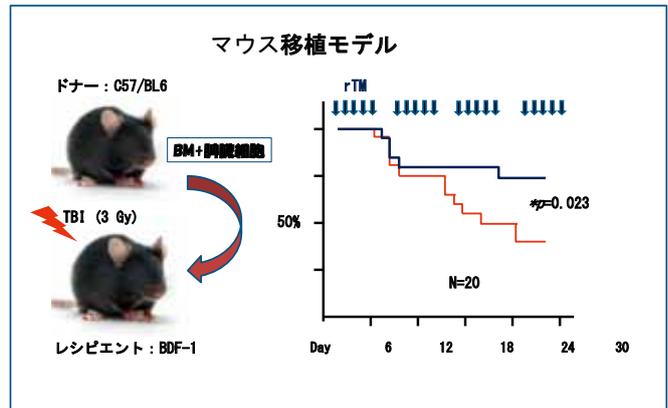


- a rTM の血管内皮保護作用のメカニズム：rTM の内皮保護作用は、細胞死抑制、血管透過性亢進の抑制、血管新生作用の 3 つの機序により発揮されることを明らかにした (Ikezoe T, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012) (下図参照)。
- b 血管内皮細胞保護作用に重要な TM の構造：rTM の主要なドメインを大腸菌に産生させて作成して内皮保護活性を試験管内の実験で検証した。その結果、上皮細胞増殖因子様ドメインの 5 番目 (E5) に活性があることがわかり特許出願した。(特願 2013-199627)。
- c TM 受容体の同定：血管内皮細胞膜抽出物中より E5 に結合するタンパク質として、G タンパク質共役型受容体



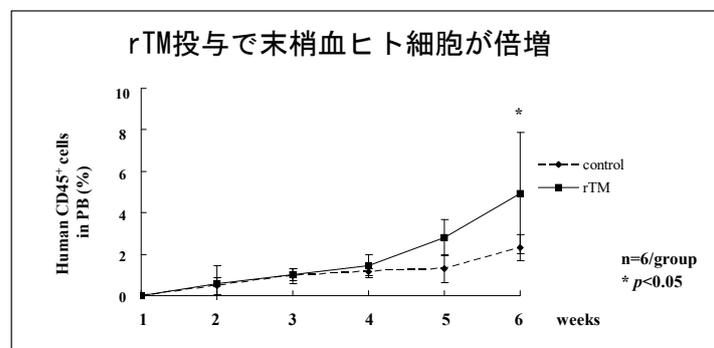
(GPR15) を特定した (Pan B. Sci Rep 2017)。

(目的) TM のレクチン様領域には核内蛋白 HMGB 1 や MAP キナーゼの阻害作用を介した機序で抗炎症作用が存在することが知られている (Abeyama K, J Clin Invest. 2005 May;115 (5):1267-74. Conway EM, J Exp Med. 2002 Sep 2;196 (5):565-77.)。このことにヒントを得て、われわれは rTM が造血細胞移植後の移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) を予防するのではないかと考えた。この仮説を証明するために C57BL/6 マウスの脾臓細胞と骨髄細胞を BDF1 マウスに移植して GVHD マウスモデルを作成した。これに rTM を投与するとコントロール溶媒を投与したマウスと比較して GVHD によるマウスの死亡が統計的に有意差をもって抑制された (事項図参照)。また、移植後早期に rTM を使用すると、骨髄生着が数日早くなることに気付いた。これらのことから、TM 分子には造血幹細胞の増殖あるいは分化を刺激する作用があるのではないかと想起するに至った。本研究で、マウスに sublethal な線量の放射線を照射して骨髄障害を誘発し、その直後からコントロール溶媒あるいは rTM を静脈注射して、自己造血の回復状況を継続的に観察する。また、マウス造血幹細胞を用いてコロニーアッセイを行い、rTM がそのコロニー形成能を刺激するか否か、またその作用は TM のどの領域に局在するのかを検証する。更にはその作用機序を詳細に解明することを本研究の目的とする。



## 研究実施内容

超免疫不全 NOD.Cg-Rag1tm1Mom Il2rgtm1Wjl/SzJ マウスにヒトから採取した CD34 陽性造血幹/前駆細胞 ( $5 \times 10^4$  cells) を尾静脈注射で移植した (下図参照)。マウスを無作為に 2 群にわけ、一方には rTM (1mg/kg) を、他方にはコントロール溶媒を週に 5 日間、6 週間投与した。継続的にマウスから採血を行い、ヒト CD45 抗体と反応させてフローサイトメトリで CD45 陽性ヒト細胞の割合を定量化することでヒト造血細胞の増殖程度を観察した。その結果、rTM を投与したマウスでは移植したヒト造血細胞の増殖が亢進していることが明らかとなった (事項図参照)。



## 今後の展望

TM 分子がヒト造血幹/前駆細胞の増殖及び分化を亢進する作用が直接的な作用なのか、それとも骨髄の微小環境(ニッチ)を介した作用なのかを見極める。具体的にはまず、マウスやヒトの造血幹・前駆細胞を採取してコロニーアッセイを

行い、rTMがコロニー形成を亢進するか否か検討する。

造血幹細胞の増殖、分化にはニッチ構成細胞、なかでも骨髄中の血管内皮細胞ニッチの働きが重要な役割を果たすことが知られている (Blood (2018) 132(2): 123-131)。放射線で障害を受けた骨髄中の血管内皮細胞にTMは働きかけ、ニッチを修復することで造血細胞の回復を促している可能性も考えられる。近頃、日本の研究グループから血管内皮幹細胞が同定された (Wakabayashi T, Cell Stem Cell 2018)。それによると血管内皮幹細胞はCD157をその細胞表面に発現する。血液凝固第VIII因子 (FVIII) は肝臓の血管内皮細胞で産生されるが、FVIII欠損マウスに正常マウスの血管内皮幹細胞を移植すると、レシピエントマウスの肝臓の血管内皮細胞が、ドナー幹細胞から分化した血管内皮細胞で置換されFVIIIの産生も確認された。

以上の知見よりわれわれは、TMは単に成熟した血管内皮細胞を保護するのみならず、血管内皮幹細胞の生存維持、増殖や分化の制御にも関わり、血管内皮細胞ニッチを健常化して造血幹細胞の増殖・分化に寄与しているのではないかと想起するに至った。以下の実験を行いTMが血管内皮幹細胞に与える効果を検討する。

8週齢のC57BL6マウスを麻酔薬の腹腔内注射により安楽死させ、直ちに肝臓を摘出する。採取された肝臓組織をコラジェナーゼで処理を行い、組織を単一細胞に変換する。細胞をCD157、CD31やVE-cadherin抗体と反応させた後、セルソーティングによりこれらの抗原を発現する血管内皮幹細胞を採取し、OP9間質細胞と共培養する。培養液にコントロール溶媒あるいはrTM (recombinant Thrombomodulin) を添加して、形成されるコロニー数を比較検討する。

#### 発表論文

Kimikazu Yakushijin, Takayuki Ikezoe, Chikako Ohwada, Kazuko Kudo, Hiroshi Okamura, Hiroaki Goto, Hiromasa Yabe, Atsushi Yasumoto, Hideyuki Kuwabara, Shiro Fujii, Kumiko Kagawa, Masao Ogata, Yasushi Onishi, Akio Kohno, Koichi Watamoto, Nobuhiko Uoshima, Daisuke Nakamura, Shuichi Ota, Yasunori Ueda, Tatsuo Oyake, Kazutoshi Koike, Ishikazu Mizuno, Hiroatsu Iida, Yoshio Katayama, Hiroatsu Ago, Koji Kato, Atsuo Okamura, Atsushi Kikuta, Takahiro Fukuda. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrinolytic on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 54 (5), 674-680, 2019

Miki Furukawa, Wang Xintao, Hiroshi Ohkawara, Masahiko Fukatsu, Lobna Alkebsi, Hiroshi Takahashi, Kayo Harada-Shirado, Akiko Shichishima-Nakamura, Satoshi Kimura, Kazuei Ogawa, Takayuki Ikezoe. A critical role of the Gas6-Mer axis in endothelial dysfunction contributing to TA-TMA associated with GVHD. blood advances 3 (14), 2128-2143, 2019

#### 代表的な学会発表

The 10th JSH International Symposium 2019 in Ise-Shima (2019.5.17-5.18, Ise-shima)

Hirotsuka Mori, Masumi Sukegawa, Masahiko Fukatsu, Kayo Harada, Masayuki Mita, Kenichi Nakamura, Yoichi Hamasaki, Masatsugu Ohta, Takayuki Ikezoe. The Link between IL-1 $\beta$  and Acute Myocardial Infarction in CML Patients Treated with TKI

The 10th JSH International Symposium 2019 in Ise-Shima (2019.5.17-5.18, Ise-shima) Kayo Harada, Wang Xintao, Hirotsuka Mori, Masahiko Fukatsu, Hiroshi Takahashi, Akiko Shichishima, Satoshi Kimura, Hiroshi Ohkawara, Takayuki Ikezoe. The utility of revised diagnostic criteria for DIC in development of coagulopathy with hematological malignancies

24TH European Hematology Association (2019.6.13-6.16, Amsterdam)

Yasutaka Ueda, Kohei Hosokawa, Ken Ishiyama, Hiroyuki Takamori, Yuji Yonemura, Naoshi Obara, Hideyoshi Noji, Hiroshi Takahashi, Yukari Shirasugi, Takahisa Matsuda, Kiyoshi Ando, Tsutomu Shichishima, Takayuki Ikezoe, Shigeru Chiba, Haruhiko Ninomiya, Tatsuya Kawaguchi, Jun-ichi Nishimura, Yuzuru Kanakura, Shinji Nakao. THE

RELATIONSHIP BETWEEN THE PRETREATMENT PNH CLONE SIZE AND CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH BONE MARROW FAILURE SYNDROMES: INTERIM ANALYSIS OF JAPANESE MULTICENTER PROSPECTIVE STUDY

24TH European Hematology Association (2019.6.13-6.16, Amsterdam)

Kazunori Murai, Shinya Kimura, Jun Imagawa, Masayuki Hino, Toshio Kitawaki, Masaya Okada, Hideo Tanaka, Motohiro Shindo, Takashi Kumagai, Takayuki Ikezoe, Nobuhiko Uoshima, Tsutomu Sato, Reiko Watanabe, Shugo Kowata, Masaya Hayakawa, Takaaki Hosoki, Kazuhiko Ikeda, Tsutomu Kobayashi, Yasutaka Kakinoki, Tetsuo Nishimoto, Naoki takezako, Hirohiko Shibayama, Akifumi Takaori-Kondo, Hirohisa Nakamae, Atsushi Kawaguchi, Hiroshi Ureshino, Jun-ichi Sakamoto, Yoji Ishida. Treatment-Free Remission in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia Following First-Line Dasatinib :results from the 1st DADI

International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)2019 (2019.7.6-7.10, Melbourne)

Kayo Harada-Shirado, Xintao Wang, Masahiko Fukatsu, Hiroshi Takahashi, Akiko Shichishima-Nakamura, Satoshi Kimura, Hiroshi Ohkawara, Shingo Yamada, Takashi Ito, Takayuki Ikezoe. Circulating intranuclear proteins may play a role in development of disseminated intravascular coagulation in individuals with acute leukemia.

International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)2019 (2019.7.6-7.10, Melbourne)

Masahiko Fukatsu, Xintao Wang, Lobna Alkebsi, Hiroshi Ohkawara, Goichi Honda, Takayuki Ikezoe. Stimulation of GPR15 on vascular endothelial cells mediates angiogenesis and cytoprotective function

ASH2019 第 61 回米国血液学会議

61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition (2019.12.7-2.10, Orlando)

Aki Yanagi, Naohiko Tsuyama, Masaki Sugai, Yu Abe, Yusuke Azami, Yukari Yanai, Akinobu Ota, Karnan Sivasundaram, Moe Muramatsu, Tomonari Shigemura, Megumi Sasatani, Yuko Hashimoto, Kenji Kamiya, Ichiro Hanamura, Takayuki Ikezoe, Masafumi Onodera, Akira Sakai. Introduction of Chromosomal Translocation t(11; 14) and a p53 Deletion into Normal B Cell-Derived iPSCs to Elucidate the Cellular Origin of Myeloma Cells

第 81 回 日本血液学会学術集会 (2019.10.11-10.13, 東京)

Lobna Alkebsi, Xintao Wang, Hiroshi Ohkawara, Masahiko Fukatsu, Takayuki Ikezoe. Dasatinib induces endothelial to mesenchymal transition in human endothelial cells

第 81 回 日本血液学会学術集会 (2019.10.11-10.13, 東京)

王 新涛, 大河原浩, Lobna Alkebsi, 深津真彦, 池添隆之. Thrombomodulin ameliorates LTA-induced Inflammation in vitro and in vivo

第 81 回 日本血液学会学術集会 (2019.10.11-10.13, 東京)

古川未希, 王新涛, 大河原浩, 深津真彦, Alkebsi Lobna, 小川一英, 池添隆之. 一般演題 ARDS の新規治療ターゲット: Gas6-Mer シグナル

第 81 回 日本血液学会学術集会 (2019.10.11-10.13, 東京)

皆川敬治, 植田航希, 中島修, 横川哲郎, 君島勇輔, 三阪智史, 池添隆之, 竹石恭知, 池田和彦. Calreticulin 変異マウスの骨髄増殖性表現型

第 81 回 日本血液学会学術集会 (2019.10.11-10.13, 東京)

深津真彦, 木村哲, 原田佳代, 森博隆, 佐野隆浩, 高橋裕志, 七島晶子, 大河原浩, 添田智子, 小川一英, 池添隆之. ステロイド抵抗性、抗 DNA 抗体陽性の筋炎を合併した慢性 GVHD の 1 例

第 81 回 日本血液学会学術集会 (2019.10.11-10.13, 東京)

原田佳代, 王新涛, 森博隆, 深津真彦, 高橋裕志, 七島晶子, 木村哲, 大河原浩, 山田晋吾, 伊藤隆史, 池添隆之. 一般演題 抗がん化学療法に発症する凝固異常症への核内蛋白の関与

第 2 回 日本腫瘍循環器学会学術集会 (2019.9.21-9.22, 旭川)

深津真彦, 大河原浩, 森博隆, 佐野隆浩, 原田佳代, 高橋裕志, 七島晶子, 木村哲, 八巻尚洋, 小川一英, 竹石恭知, 池添隆之. 「抗がん剤関連心毒性・有害事象 (血液疾患)」

心不全合併 AL アミロイドーシスに対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法により著明な心機能の改善を得た 1 例

第 2 回 日本腫瘍循環器学会学術集会 (2019.9.21-9.22, 旭川)

森博隆, 助川真純, 深津真彦, 原田佳代, 大河原浩, 三田正行, 中村研一, 浜崎洋一, 大田雅嗣, 池添隆之. ABL チロキシンナーゼ阻害剤で加療中の慢性骨髄性白血病患者における心血管病変と IL-1 $\beta$  との関連性について

第 41 回日本血栓止血学会学術集会 (2019.6.20-6.22, 三重)

原田佳代, 王新涛, 深津真彦, 高橋裕志, 七島晶子, 木村哲, 大河原浩, 山田晋吾, 伊藤隆史, 池添隆之. 腫瘍崩壊症候群に DIC を合併し、核内タンパクの HMGB-1 や histoneH3 が高値を示した急性白血病症例についての検討

第 41 回日本血栓止血学会学術集会 (2019.6.20-6.22, 三重)

池添隆之. ジョイントシンポジウム 1

新しい DIC 診療ガイドライン作成への問題点

造血管腫瘍に合併した DIC おける基本的な考え方

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（長崎大学原子爆弾後障害医療研究所：教授）  
吉永 信治（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

### 研究目的

本プロジェクトの拠点は広島、長崎、福島の3か所からなるトライアングルで成立するが、原爆と原発の違いはあるにせよ、なぜその3拠点であるのか、その文脈を意識的に検討する必要がある。この場合、その文脈の開始点は原爆であり、この起点について、また起点からの経緯を検討することは、このプロジェクトの歴史的理論的根拠の一部を為す。2011年の福島の経験は緊急被ばく医療、大災害医療の重要性を日本に自覚させたが、その原点となる原爆被爆の影響、特に医学と社会との関係について検討し、原発事故への文脈を持ったアウトリーチは現代社会に求められている。原爆放射線医科学研究所は1961年開設以降、放射線障害の医学研究を中心に現在に至るが、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。しかしながら、現在その貴重な資料群の環境は十分に整備されていない。原爆被災の資料を整備して社会に示し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本拠点の社会に期待される態度である。そのために、まず長崎大学と連携して調査研究を進め、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

本年（2019年）が原子爆弾後障害研究会（以下、後障害研究会）成立60年であったことから、本研究会が成立する1959年までの被爆地における医学調査および放射線による人体影響に関する研究の歴史的経緯を調査するとともに、それらに関する資料調査を中心に行うことを本年の研究計画の主要とした。資料の現存の状況から広島分が多くなってしまったが、後障害研究会が1年ごとに広島と長崎とで交代に実施される点からも両方の被爆地での経緯を考慮した調査研究を行った。そこでは、広島大学医学部および原医研、長崎大学医学部および原研を十分に留意したうえ、地元の医師会やABCC（現、放射線影響研究所、放影研）の活動にも視野に入れ、研究を実施した。

研究の成果は、まず、2019年6月に開催された後障害研究会で報告した（久保田明子・杉原清香・吉永信治・田代聡『広島における放射線被ばくの調査研究と医療について：第1回原子爆弾後障害研究会（1959年）までの文脈』）。広島に関連した資料については、広島大学医学資料館にて、2019年8月～9月の期間、『ヒロシマに挑む』と題して資料展示を行った。この展示では、医学だけでなく、当時の広島大学の学生だった秀敬氏（のち、広島大学教授、地質学）による被爆地の地質学的調査に関する原本資料を特別展示として同時開催した。本件は医学と直接関連はないが、この調査は放射線量の問題に影響を与えたものであり、結果的には放射線医学にも関連しなくもない。その点、「放射線被ばくの資料」とも言える。本プロジェクトは医学を中心としているが、今回の展示の経験から、こういった医学以外の周辺学問研究に関する資料にも留意する重要性が明らかとなった。

上記の報告や展示では、「被爆地における医学者・研究機関は、被爆地、敗戦国、被占領国としての厳しい条件・環境のなか、原爆投下国、戦勝国、占領国であるアメリカ（ABCC）ともコミュニケーションをとりつつ、手厚い長期的保障（サポート）や研究協力を望めなかった日本政府（日本学術会議）とは違い、現地（被爆地）で現在でも続く長期的なスタンスで活動した」という特徴を明らかにした。その点における事実の時系列的整理も行った。この研究はまた、自身が現在行っている日本学術会議の資料についての科研での研究とも関連することとなり、その点では、本研究は単なる「原爆被ばく」の学術資料の問題のみならず、近代以降の日本の学術体制に関する問題にも寄与するものとなった。

なお、上記に関連して、2019年12月に依頼を受けて、令和元年度 広島市立図書館 広島大学図書館 連携講演会にて「企画展示「ヒロシマに挑む」に挑む」と題して講演した。本件は学術研究とは異なるが、研究成果の社会発信として

の意義があった。

広島に被爆医療の研究に関しては、原医研と ABCC の研究がどのようなものであったのか、それぞれの機関が刊行した雑誌に掲載された研究論文について分析し、研究の動向を探る研究を実施した (Akiko KUBOTA, Kaori IIDA, Satoshi TASHIRO, "Atomic Bomb Survivor Studies and their Current Significance: Comparison between the Practices of the ABCC-RERF and the RIRBM.", Hiroshima Journal of Medical Sciences. 69(1), pp.1-8.)。本研究は未熟な点を多く残すので、今後も継続して研究を進めていく。

また、本プロジェクトを遂行するなかで、広島平和記念資料館から「被爆資料」を展示する、ということに関しての協力を依頼された。筆者はこれを受け、広島平和記念資料館運営委員会の委員に就任した。本資料館は、原爆に関する資料全般を対象とし、広く一般社会および国内外に発信する機関であり、本プロジェクトの目的とは全面的な合致はないが、資料そのものの性質は類縁する点、資料館の大変優れた社会発信力は科学の社会へのアウトリーチと言う点からも学ぶことが多いと考える。そういった視点で本研究にもその経験を取り入れていこうと考える。

上記以外には、広島および長崎における原爆被爆に関する医学研究の論文データベース作成に着手した。広島大学医学部および原医研、長崎大学医学部および原研、また ABCC-放影研の研究者による論文を主な対象とし、当初より掲載が多くなされたと考えた『広島医学』および『長崎医学会雑誌』について、その戦後の復刊号からの書誌情報を収集し、原爆被ばくに関連する研究論文のデータ化を開始した。本件に関しては、広島大学医学部図書館および長崎大学医学部図書館での調査を行った。特に重要であると考えられる文献に関しては PDF 化も行った。本件はまだ終了していないので、次年度も継続する予定である。また、公開についても、個人情報、また著作権等に配慮しながら、積極的に検討したい。これは、今後発展するであろう「原爆被ばくの歴史」研究 (特に医学史研究) に大きく寄与できる成果となるであろう。また、本データベース作業の過程で、単に原爆被ばくに関するだけでなく、広島大学および長崎大学それぞれの「医学部」の個性・特徴なども浮かび上がることが分かった。このことは、それぞれの被爆地の大学医学部 (医学研究機関) の、原爆被爆医療研究の特徴にもつながると考える。また、日本全体の大学医学部のなかで検討した場合、戦後の広島大学と長崎大学の医学部に配属された研究者は植民地帝国大学系 (台北帝国大学、京城帝国大学、満州医科大学など) から日本に戻った人物が多く雇用されていることが特徴的であった。この点は、日本の科学研究、学術体制史の側面からも重要な事例である。今後もそういった点に留意し、研究論文数や人事面の数的把握による分析も援用しながら研究を進めていきたい。

また、本研究調査の中で、被爆地以外の研究機関・研究者による原爆被ばく医療研究の重要性にも気が付いた。具体的には、九州大学医学部の動きである。

2019年4月、九州大学医学部医学歴史館に所蔵される被爆者のカルテ 50 枚程度を拝見する機会を得た。本資料は未公開資料であり、研究されたことはないとのことであった。内容は、かなり初期の段階のもので、福岡に帰郷した長崎および広島の被爆者の詳細なカルテであった。つまり、被爆者の医療記録は被爆地以外にも残っており、いまだ整理されていない、ということが端的にわかった。そのため、本資料についての調査研究を願い出たところ、了承を得られたので、今後は本件についても、本研究の副主題として調査を進める。九州大学は、長崎と広島の間にあるという地理的条件、西日本における重要な帝国大学であったこと、医学部のみならず理学部ももっていたこと、医学部は歴史が古く、当時より研究や医療のレベルが高かったことなどの要件から、重要である。資料を見ている分には長崎を対象とすることが多い印象である。本プロジェクトを進めるうえで、九州大学資料の問題まで十分に吟味する余裕はあまりないが、原医研所蔵の「京大資料」と同様に、被爆地ではない研究機関の調査研究資料の問題として捉えていくこととする。

福島との問題にも、留意した。広島・長崎・福島という言葉は、カタカナのヒロシマ・ナガサキ・フクシマとなった場合は、単なる地名ではない含意を持つ。原爆被爆地においてのカタカナ使用は 1950 年代に開始されたと言われているが、現在ほど一般的に広く使われることはなく、むしろ嫌悪感を持たれていたことが、今回の調査でわかった。例えばそれは、被爆 8 年目の 1953 年の大田洋子 (広島の名作家) の著作『夕風の街』でも明らかである。そして原発事故から 8 年を過ぎた現在の福島でもフクシマという言葉には嫌悪感に近い複雑な印象があると聞く。原発と原爆は違うが、こういった類似点については、相互する研究が可能と考える。これに関しては、2020年2月に福島県で行われたふくしま県民公開大学でポスター報告を行った (久保田明子 杉原清香 吉永信治「カタカナの“ヒロシマ”」第4回 ふくしま県民公開大学 (2020年2月9日、郡山市))。この調査では、「ヒロシマ」「ナガサキ」「フクシマ」の語を 1

語ないし1語以上用いたタイトルを持つ書籍数の増加を確認した。また、カタカナのみならず、Hiroshima、Nagasaki、Fukushima というローマ字表記にも同様の概念が包括される場合があることも指摘した。いずれにせよ、フクシマあるいは Fukushima と示す場合、ヒロシマ、Hiroshima あるいはナガサキ、Nagasaki のような、原爆被爆地にかかる概念と似た「負のイメージ」を伴うことが多かったり、原発事故と原爆被災を故意・意図的にイメージを結ばせようという働きが見られるのではないかと提起した。こういった言説に関しては主要研究にはできないが、原爆被ばく資料を理解するうえで重要な概念であると考えられる。

## 今後の展望

2020 年は「被爆 75 年」という周年であることから、社会発信を多く求められることが予想され、一方で話題性が高いことから新規資料の発見の機会も増えると考えられる。そういった社会状況に留意しながら、2019 年の研究活動の実施状況を踏まえ、以下を今後の研究展望の要点としたい。

### (1) 原医研所蔵資料の概要整理

原医研が 2021 年に設立 60 年を迎えることもあるため、本プロジェクトに沿った形で、新規受け入れ資料も含めた所蔵資料全体の概要整理を実施し、研究報告等を行う。

### (2) 広島と長崎での研究の概要研究（研究論文データベース構築の推進）

広島と長崎において、どのような研究がおこなわれていったのか、研究論文の数量的分析、主題分析等を継続して進めていくこととする。具体的には、『広島医学』、『長崎医学会雑誌』掲載論文を中心とし、ABCC の刊行物も含めて検討を進めていく。

また、2019 年に着手できなかった、被爆者調査に関する調査研究に着手し、上記研究の内容を補完していきたい。

### (3) 被爆地以外の研究機関の被爆調査について、原医研所蔵の「京大資料」とともに、研究の許可を得られた九州大学のカルテについて、調査を進めていく。

### (4) 福島に関しては、上記の原爆に関する調査研究から見えてくるリスクコミュニケーションの問題意識を原発事故の問題としてとらえ直して検討していきたい。その際には、カタカナのフクシマの概念の問題にも留意していきたい。

## 発表論文

Akiko KUBOTA, Kaori IIDA, Satoshi TASHIRO, "Atomic Bomb Survivor Studies and their Current Significance: Comparison between the Practices of the ABCC-RERF and the RIRBM.", *Hiroshima Journal of Medical Sciences*. 69(1), pp.1-8.

[https://doi.org/10.24811/hjms.69.1\\_1](https://doi.org/10.24811/hjms.69.1_1)

## 代表的な学会発表

久保田明子『原爆に関する医学調査と研究について：広島での研究組織の動向』日本科学史学会第 66 回年会，2019 年 5 月，岐阜大学

久保田明子・杉原清香・吉永信治・田代 聡『広島における放射線被ばくの調査研究と医療について：第 1 回原子爆弾後障害研究会（1959 年）までの文脈』第 60 回 原子爆弾後障害研究会，2019 年 6 月，広島

Akiko KUBOTA, Kaori IIDA, "Atoms for Peace in Hiroshima: Medical uses of radioisotopes by the ABCC and a local medical community in the 1950s." The 4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science- How can we communicate possible health effects in radiological emergency? -Date: 12 Feb. 2020, Hiroshima

## その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

### [新聞掲載]

「被爆岩石 調査ノート公開」『朝日新聞』2019 年 8 月 3 日

「被爆石採集 記録ノート 広島大で原本発見 爆心地修正寄与」『読売新聞』2019 年 8 月 11 日

「被爆直後の岩石 執念の収集 広島大医学資料館 記録ノートを初公開」『中国新聞』2019年8月12日

「被爆資料の継承 助教が課題指摘」『中国新聞』2019年12月2日

「原爆資料館、21年2月に3日間閉館 一部展示替え」『中国新聞』2020年2月22日

〔社会活動〕

久保田明子「企画展示「ヒロシマに挑む」に挑む」令和元年度 広島市立図書館 広島大学図書館 連携講演会, 2019年12月

久保田明子 杉原清香 吉永信治「カタカナの“ヒロシマ”」第4回 ふくしま県民公開大学 (2020年2月9日, 郡山市)

# 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）  
中山 千尋（福島県立医科大学医学部：助教）

## 研究目的

2011年3月11日の東日本大震災に伴った東京電力福島第一原子力発電所事故（以下、原発事故）で、放射性物質の拡散が生じた。住民が受けた被害は、物心両面で広範囲にわたったが、さらに事故後に発生し、その後も長く続いている重大な問題が、風評被害と呼ばれる社会的な現象であった。風評被害とは、ある社会問題（事件・事故・環境汚染・災害・不況）が報道されることによって、本来「安全」とされるもの（食品・商品・土地・企業）を人々が危険視し、消費、観光、取引等をやめることなどによって引き起こされる経済的被害を指す（関谷 2014）。福島原発事故の風評被害の実例としては、事故が起きた福島県やその周辺地域の、食品・農水産物、商品、土地や人々が忌避されたことがあげられる（文部科学省 2011）。この風評被害は生産者のみならず、住民、流通業者や販売業者、旅行代理業者等を悩ませ、自治体等が払拭に努力しているが、事故から9年以上が経過した現在でも、風評被害は根強く残っている。2019年6月の東京都における調査では、福島県産の食品について、自身が食べる場合には「福島県産かどうか気にする」とする回答者の割合は38%あった（三菱総合研究所 2019）。心理的被害も大きく、福島県民のセルフステイグマの一因にもなっている。

2016年に福島県民2000人（20～79歳まで）に対して行った「健康と情報についての調査」は、福島の住民が抱えている放射線についての不安と、放射線に関して信用する情報源、利用するメディアの関連を探ることを主な目的としていた。福島県を、一般的な地域分類に基づき「会津」、「中通り」、「浜通り」、さらに「避難地域」（2011年4月22日に決定された制限区域、避難準備区域、及び計画的避難区域）の4つの地域（図1）に分割して、各地域から500人を抽出した無記名自記式の郵送調査である（Nakayama et al 2019）。対象者の抽出は、層化二段階無作為抽出法（第1段階の調査地点抽出、第2段階の住民基本台帳からの個人の抽出）に基づいていた。

この調査の質問「原発事故に伴う風評被害は、暮らしに影響しましたか？当てはまるものに○を付けてください」の選択肢は、1. なし 2. 多少ある 3. ある、であった。本研究では、この質問の回答を目的変数、放射線に関して信用する情報源と利用するメディアを説明変数として関連を探り、風評被害を減らしていくための方策に繋げることを目的とした。



図1 福島県における地域分類（会津、中通り、浜通り、避難地域）

## 研究実施内容

有効回答は861で、有効回答率は43.4%であった。本質問への回答がない12人は欠損とし、最終的な分析対象者は849人となった。

### 1. 「健康と情報についての調査」対象者の基本属性

表1に年齢階級別と性別の内訳を示す。対象者の男女の比率は、男性44.4%、女性55.6%で、青壮年（20～44歳）の割合が少なく、平均年齢（年±SD）は男性56.6±14.3歳、女性56.3±15.1歳であった。

表1 年齢階級別・性別の回答者数

	男性		女性		合計	
	n	%	n	%	N	%
青壮年（20～44歳）	85	22.3	117	24.4	202	23.5
中年（45～64歳）	158	41.4	178	37.2	336	39.0
高年（65～79歳）	139	36.4	184	38.4	323	37.5
合計	382	100	479	100	861	100

表2に、回答者の4地域別の構成割合を示す。会津地域での回答割合は、他の3地域と比べて多かった。

表2 4地域の回答者の構成割合

会津		中通り		浜通り		避難地域	
N	%	n	%	n	%	n	%
262	30.4	206	23.9	201	23.3	192	22.3

### 2 質問「風評被害の影響」の地域別分布

表3に質問「風評被害の影響」の回答の地域別分布を示す。質問「風評被害の影響」の回答を元の通り三群で見ると、「ある」と答えた人の割合は避難地域が35.8%で一番高く、以降は原発に距離的に近い地域順に高くなっていった。しかし、「多少ある」は中通りが一番多かった。「多少ある」と「ある」をまとめて「ある」にして二群で比較すると、「風評被害の影響」が「ある」と答えた人の割合は、避難地域では71.7%で一番高かったが、次に高いのは中通り、その次が浜通りで、原発からの距離順にはなっていなかった。また、三群のままでも二群にした場合でも、地域別で分布の割合に有意差がある結果であった。

表3 質問の回答の地域別分布

		会津	中通り	浜通り	避難地域	p	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
風評被害 の影響	なし	130 (50.6)	80 (38.8)	81 (40.7)	53 (28.3)	**	
	ある	127 (49.4)	126 (61.2)	118 (59.3)	134 (71.7)		
	内訳	多少ある	84 (32.7)	83 (40.3)	70 (35.2)	67 (35.8)	**
		ある	43 (16.7)	43 (20.9)	48 (24.1)	67 (35.8)	
合計		257 (100)	206 (100)	199 (100)	187 (100)	849 (100)	

P値：カイ二乗検定 \*\* p<.01,

### 3 「風評被害の影響」と放射線について信用する情報源、利用するメディアの関連

質問「放射線について、その報道の元となる情報が、どこからもたらされたものなら信用できると思いますか？」では、11個の選択肢からおもなものを3つを選択するように求めた。選択肢は、国際機関（国連、WHOなど）、大学・研究所等の専門家、政府省庁、地元紙、全国紙、NHK、地元民放テレビ、全国民放テレビ、地方自治体、市民団体などのボランティア組織、および「上記のどれでもない」、であった。

質問「ふだんあなたは、放射線に関する情報をどこから得ていますか？」では、13個の選択肢からおもなものを3つを選択するように求めた。選択肢は、地元紙、全国紙、NHK テレビ、地元民放テレビ、全国民放テレビ、ラジオ、インターネットニュース、インターネットのニュース以外のサイトとブログ、SNS（Facebook、Twitterなど）、雑誌と書籍、公報、クチコミ、および「上記のどれでもない」、であった。

表4に、単変量解析で「風評被害の影響」と有意差があった、放射線について信用する情報源と、放射線について利用するメディアを示す。政府省庁と地元民放を信用する人は、「風評被害の影響」が「ある」と答えた人の割合が有意に低かった。全国紙を利用する人も、「風評被害の影響」が「ある」と答えた人の割合が有意に低かった。一方、インターネットのサイト・ブログを利用する人は、「風評被害の影響」が「ある」と答えた人の割合が有意に高かった。

表4 「風評被害の影響」と情報源・メディアとの関連

		風評被害の影響		p
		なし (n %)	ある (n %)	
政府省庁	信用しない	240 (38.0)	392 (62.0)	*
	信用する	103 (47.7)	113 (52.3)	
地元民放テレビ	信用しない	276 (38.7)	437 (61.3)	*
	信用する	67 (49.6)	68 (50.4)	
全国紙	利用しない	285 (39.1)	444 (61.0)	*
	利用する	57 (48.7)	60 (51.3)	
ネットサイト <sup>a</sup>	利用しない	331 (41.3)	471 (58.7)	*
	利用する	11 (25.0)	33 (75.0)	

p 値：カイ二乗検定 \*p<.05、<sup>a</sup> ニュース以外のインターネットサイト・ブログ

#### 4 「風評被害の影響」との単変量解析で有意差があったその他の項目

表5に、性別及び単変量解析（カイ二乗検定）で「風評被害の影響」と有意差があった、その他の項目を示す。青壮年（20～44歳）に属する人、震災当時子どもがいなかった人、大学卒以上の人は、「風評被害の影響」が「ある」と答えた人の割合が有意に低かった。避難地域の人、NPO・市民活動等任意団体に参加した人、健康状態がよくない人、食品の基準値の質問に正解した人は、「風評被害の影響」が「ある」と答えた人の割合が有意に高かった。

表5 「風評被害の影響」とその他の項目の関連

		風評被害の影響		p
		なし (n %)	ある (n %)	
青壮年 (20～44歳)	である	97 (48.3)	104 (51.7)	**
	でない	247 (38.1)	401 (61.8)	
性別	男性	151 (39.7)	229 (60.2)	n.s.
	女性	193 (41.2)	276 (58.8)	
避難地域	である	53 (28.3)	134 (71.7)	**
	でない	291 (44.0)	371 (56.0)	
震災時の子ども	いる	164 (35.5)	298 (64.5)	**
	いない	180 (46.5)	207 (53.5)	
大学卒以上	である	52 (49.5)	53 (50.5)	*
	でない	290 (39.5)	445 (60.5)	
NPO・市民活動等任意団体	参加	26 (30.6)	59 (69.4)	*
	不参加	318 (41.6)	446 (58.4)	
健康状態	よい	178 (45.5)	213 (54.5)	**
	よくない	164 (36.1)	290 (63.9)	
食品基準値の質問	正解	120 (35.2)	221 (64.8)	*
	不正解	215 (44.0)	274 (56.0)	

p 値：カイ二乗検定 \*\* p < .01, \* p < .05

## 考察

### 1. 原発事故に伴う風評被害が、暮らしに影響したかどうかについて

質問「原発事故に伴う風評被害は、暮らしに影響しましたか？」について、「ある」という回答は、いくつかの具体的な場合が想定できる。例えば、回答者は福島産品が危険だとして忌避したが、後になって本当は危険がなかったことがわかった、ということが考えられる。あるいは、福島の産物が忌避されたが、回答者はその産物の生産者や販売者、関係者等であって、安全なものであるのに価格が下がってしまっていて影響があった、という場合も考えられる。さらには、「福島は危険だ」という情報や、それを示唆する報道が多数あって、これに対して福島に住む回答者が精神的に被害を被ったが、今ではそういった情報は誇張だったとわかった、という場合も考えられる。

このように「ある」の場合も、また、「ない」の場合も、その具体的な場面は様々想定され、確定できない。従って本研究における「影響がある」は、あくまで本人の主観であることが前提となる。

### 2. 地域別の「風評被害の影響」の分布について

質問「風評被害の影響」の回答を三件法で見ると、「多少ある」と答えた人は中通りの割合が一番高かった。「多少ある」と「ある」をまとめて二分して見た場合も、「ある」と答えた人の割合は浜通りより中通りが高かった。中通りでは2011年3月15日にいわゆる「放射能ブルーム」が上空を通ったために、空間線量が浜通りよりも高い地域が生じた。例えば、福島市では3月15日の18時40分に24.24 $\mu$ Sv/hを記録したが、この地域の事故前の空間線量は0.032 $\mu$ Sv/hであった。この現象が報道されて住民が空間線量の高さを知ったことが、この分布に関連している可能性が考えられる。

### 3. 「風評被害の影響」と、放射線に関する情報源およびメディアの関連について

政府省庁は広範なデータを集めて、農水産物、観光等での風評の払拭に務めたため、信用する人は「風評被害の影響」が「ある」と答えた人が少なかったと考えられる。同じ「健康と情報の調査」のデータを使った先行研究(Nakayama et.al 2019)では、政府省庁を信用した人は、放射線による健康不安が低かった。地元民放テレビは、地元の詳細なデータで事実を伝えたため、これを信用する人は「風評被害の影響」が「ある」と答えた人が少なかったと考えられる。新聞やテレビといった、いわゆる伝統的な「マス・メディア」には、報道機関としての情報の精査や、編集行為が伴っていて、その信用と公共性を形成している。このために全国紙を利用した人も、「風評被害の影響」が「ある」と答えた人が少なかったと考えられる。一方、インターネット上では不特定多数の個人や組織が、情報の精査や編集行為なしに、ほぼ無制限に近い形で情報を発信することができる。先行研究(Nakayama et.al 2019)では、インターネットサイトを利用した人は、放射線による健康不安が高かった。従って、ここには、風評被害につながる「誤情報」や「デマ」等も、多数含まれていたことが考えられる。

### 4. 「風評被害の影響」とその他の項目の関連について

青壮年(20～44歳)は「風評被害の影響」が「ある」と答えた人が少なかったが、これは先行研究(関谷 2016)の、「年齢が低いほど福島県産品を拒否している」という結果とは異なっている。この結果の解釈は難しいが、青壮年が福島県産品は実際に害があると考えて、拒否していた結果が表れた可能性がある。更に検討を重ねる必要がある。

避難地域の人、放射線量や被ばくによる健康被害についての、ネガティブな情報や風評が多いために、「風評被害の影響」が「ある」と答えた人が多かったと考えられる。

震災時に子どもがいた人は、子どもがいなかった人に比べると子どもに関係する風評を耳にする機会が多く、このために「ある」と答えた人が多かったと考えられる。また、先行研究(中村ら 2013)では、低線量放射線が大人より子どもに大きく影響すると考えている人が多く、このために子どものいる人は福島県産の農産物を避けようとする人が多かった、という報告がある。

大学卒業以上の人は「風評被害の影響」が「ある」と答えた人が少なかったが、持っている知識によって、風評に影響されることが少なかった可能性がある。先行研究(三浦ら 2016)では、人体への影響に関する知識の豊富さが、原発事故で放射線災害を受けた地域の食品に対する否定的態度を弱めていた。

NPO・市民運動等任意団体に参加した人は、参加団体の原発反対運動との関連によっては、放射線量や被ばくによる

健康被害についての、ネガティブな情報、風評を多く受け取ったために、「ある」と答えた人が多かった可能性がある。

福島健康状態が良くない人は、先行研究 (Nakayama et.al 2019) では、放射線による健康不安が高かった。このことが関連して、これらの人が風評被害によって影響されたと答えた可能性がある。

「食品基準値」についての知識がある人は、食品の含有放射性物質の情報に敏感で、「ある」と答えた人が多かったと考えられるが、この逆に食品についての「風評被害の影響」があった人が、「食品基準値」について学んで詳しくなった可能性も考えられる。

本研究では、「風評被害の影響」が「ある」と答えた人の特徴を、その属性、情報源・メディアとの関連などから明らかにすることができた。

## 今後の展望

今後は「風評被害の影響」の要因を詳細に検討するために、本研究で明らかになった項目等を投入した多変量解析によって、更に解析を進めて論文化していく計画である。

## (文献)

- ・ 関谷直也. (2014). 東京電力福島第一原子力発電所事故における風評被害の課題. 農村経済研究, 32(1), 36-47.
- ・ 文部科学省 (2011). いわゆる風評被害の事例  
[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/chousa/kaihatu/016/shiryo/\\_icsFiles/afieldfile/2011/07/19/1308665\\_2\\_1.pdf](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/kaihatu/016/shiryo/_icsFiles/afieldfile/2011/07/19/1308665_2_1.pdf)
- ・ 株式会社三菱総合研究所 第2回調査結果の報告 (2019年実施)  
<https://www.mri.co.jp/knowledge/column/20191128.html>
- ・ Nakayama, C., Sato, O., Sugita, M., Nakayama, T., Kuroda, Y., Orui, M., Iwasa, H., Yasumura, S., Rudd, R. E. (2019). Lingering health-related anxiety about radiation among Fukushima residents as correlated with media information following the accident at Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant. PLOS ONE, 14(5): e0217285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217285>
- ・ 関谷直也. (2016). 東京電力福島第一原子力発電所事故後の放射性物質汚染に関する消費者心理の調査研究. 地域安全学会論文集, 29, 143-153.
- ・ 中村陽人, 山口真季, & 安田俊哉. (2013). 福島県産農産物に対する消費者の態度と行動: 居住地域と子どもの成長段階が及ぼす影響. 商学論集, 82(1), 21-43
- ・ 三浦麻子, 楠見孝, & 小倉加奈代. (2016). 福島第一原発事故による放射線災害地域の食品に対する態度を規定する要因: 4波パネル調査による検討. 社会心理学研究, 32(1), 10-21.

## 発表論文

なし

## 代表的な学会発表

なし

## その他 (特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等)

なし

# 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：長谷川 有史（福島県立医科大学ふくしま国際医療センター：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）  
協力者：大葉 隆（福島県立医科大学ふくしま国際医療センター：助教）

## 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、行政職員との相互的なコミュニケーションを通じて、住民を支援する手法を開発する。

## 研究実施内容

### 【背景と目的】

福島第一原子力発電所（福島第一原発）事故によって、周辺自治体の住民は長期避難となる放射線防護措置が講じられたため、住民は避難を通して、生活の質の低下、生活習慣の変化、精神的ストレスの増加に関連した負の影響を受けた [1-3]。このような場合、行政は日常の運動を促進するなどといった、健康行動の改善を支援する積極的なサポートが必要であった。近年になり、携帯電話アプリケーションが普及してきており、このような住民の健康を改善するためのサポートに役立つ可能性がある。実際に、携帯電話アプリケーションをベースとした支援として、eHealthという言葉が登場して、これらが健康増進に役立つと報告されている [4, 5]。

一方、ヨーロッパでは、原子力災害に対する準備、災害時の対応や復興に関して準備や意思決定に住民やステークホルダーを巻き込んで携帯電話アプリケーションを用いた新たな枠組みを作るプロジェクトが実際されている [6]。(SHAMISEN-SINGS プロジェクト：Nuclear Emergency Situations - Improvement of Medical And Health Surveillance - Stakeholder Involvement in Generating Science) このプロジェクトは、図1のように5つのWP（ワークパッケージ）からなるが、福島県立医科大学（福島医大）がWP3を担当している。WP3は「原子力事故時の健康と幸福に基づく生活条件の改善」であり、携帯電話アプリケーションを用いた健康と幸福の支援を模索することを目指している。福島医大がSHAMISEN-SINGS プロジェクトへ加わっているため、本研究へこのプロジェクトの成果をいち早く利用することが可能である。

本年度の本研究における目的は以下の通りである。①福島第一原発事故の教訓より健康と幸福に関する既存のアプリケーションとツールを確認し、健康と幸福のためのアプリケーションの概念を構築する。また、② SHAMISEN-SINGS プロジェクトを参照して、原発事故後の健康と幸福の指標を測定するためのモバイルアプリケーションの推奨事項を準備する。

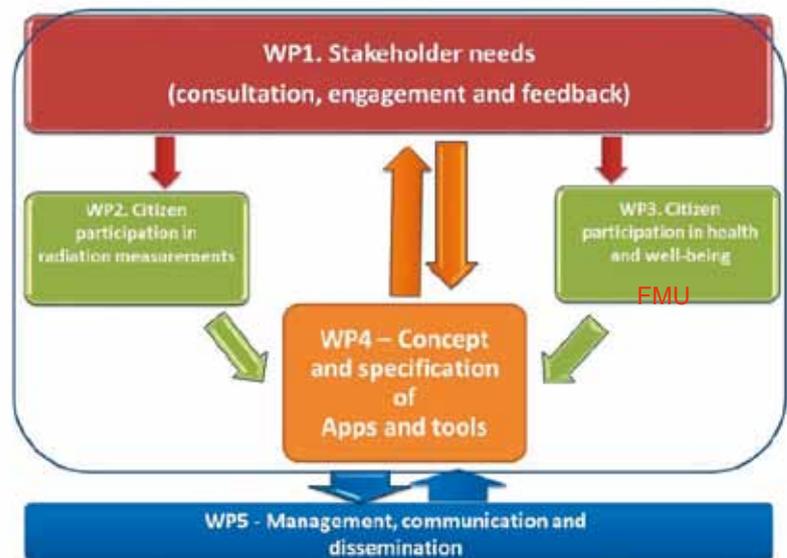


図1 SHAMISEN-SINGS プロジェクトの研究実施に関する構成

## 【研究成果】

## ① 健康と幸福のためのアプリケーションの概念の構築

## 1) 福島第一原発事故後の住民サポート（健康や幸福）に関連するツールの抽出

福島第一原発事故後に、住民の健康や幸福をサポートする多くのツールが発表されている（表1）。そのツールの媒体は、携帯電話のアプリケーションだけでなく、質問紙形式やハンドブックなど住民へ届きやすい形式が用いられていた。その項目は、健康向上や放射線測定記録、食品の放射能濃度記録、生活でのQ&Aなどであった。活動は、行政だけでなく、市民（高校生を含んだボランティア）、大学、NPOなどが実施していた。

表1 福島第一原発事故後の住民サポート（健康や幸福）に関連するツールの一覧

No.	Title	Target group
1	Fukushima Health Management Survey (FHMS)	Residents/evacuees
2	Fukushima keeping health card project	Residents (more than 18 y.o.)
3	The Fukushima Ambassadors Program	Foreign students in Fukushima University
4	The Fukushima Future Center for Regional Revitalization (FURE)	Evacuees (Returned evacuation area) and Fukushima University
5	ICRP Dialogue initiative, Fukushima Dialogue (continuing the dialogue in corporation with ICRP)	Residents/evacuees/ local media
6	Nagasaki University/Kawauchi Village Reconstruction Promotion	Evacuees (Returned evacuation area)
7	D-Shuttle Project	High school students
8	Citizen-led SAFECAST project is a Volunteered Geographical Information	Residents in the world including evacuees in Fukushima
9	Radioactive Contamination and Citizen Science after Fukushima	Citizens
40	Fukushima Booklet Committee Citizens' Initiative	Fukushima Booklet Committee (NPO)
11	Resurrection of Fukushima	Evacuees (Returned evacuation area)
12	Shalom Disaster Relief Center Fukushima radiation measurement information site	Residents
13	Fukushima 30-year project	Education for residents
14	Life Agriculture Fukushima	Food measurement
15	Mothers' Radiation Lab Fukushima	Residents
16	Health Literacy Promotion Toolkit	Health professionals
17	Hints of Life in Hometown	Radiation consultants and other local professionals
18	Volunteered Geographical Information (VGI)	Voluntary citizens
19	Fukushima Prefectural Centre for Environmental Creation in Miharu town	Communication and Educational Activities
20	Fukushima Global Communication Program	Event, discussion etc..

## 2) 健康と幸福に関するアプリケーションの一般的な項目

携帯電話のアプリケーションは健康サービスに直結するアプリや睡眠の質、日常活動の記録、小児を対象にした記録をしやすいフェーススケールの使用など多岐に渡り使用されている。また、携帯電話のアプリケーションを開発するためには、ターゲットを選択する必要があり、その事項を表2に整理した。アプリケーションの利用者数の規模や利用者の年齢帯（子供や学生、成人、妊婦、高齢者など）、いつこのアプリケーションを使用するのか

表2 携帯電話のアプリケーションのターゲット選択に関する事項

Items	Details	Comments
Population level	~1,000, ~10,000, ~100,000	Need to modify App's contents (shorten questionnaires) depending on population size.
Age	Children/students, adults, mothers, elderly	Need to modify App's contents (shorten questionnaires) depending on age groups.
Period (When feasible)	As a disaster preparedness After a nuclear accident	Desirable to enter participant's basic information in advance.
Feedbacks responding to questionnaire data	Health, diet, quality of life, mental health	Difficult to respond to mental health needs.
Data security	Personal information	High data security is needed. Difficult to decide who will be responsible.
Participatory development of the tools	Citizen Advisory Board members in Fukushima	Need for a participatory approach from designing.

(原発事故前、事故直後、復興期など)、ユーザーへのフィードバック項目（健康情報、食事、メンタルヘルスなど）、ユーザーや管理者間でのセキュリティの問題、利用しやすいアプリケーションの開発方針（住民を巻き込んだ開発など）であった。本研究では、福島第一原発事故後の帰還住民を対象としており、行政区域（小さなコミュニティで100名以下のユーザー）をターゲットとするため、原発事故後の復興期で、帰還住民をユーザーとして、放射線の情報と日常生活をメインとした、双方向性の情報共有を考えている。アプリケーションのセキュリティは開発コストを低減させるために、ユーザーの放射線や健康に関する情報のみをサーバーへ保存することで、個人情報や管理者側が保管しないこととする。本アプリケーションの開発は、研究者だけでなく、住民の意見を取り入れて高齢者でも使いこなせるアプリケーションを目指すこととする。

### 3) 目指すアプリケーションツールの全体的な構成

本研究で開発予定のアプリケーションツールに関して、全体的な流れを図2に示す。アプリケーションをユーザーの携帯電話へインストールすることで、アプリケーションの説明や利用事項を介した同意の画面となる。その後、簡単な個人情報を入力（この情報は携帯電話端末のみに保存され、サーバーにアップされない。）して、放射線の情報や健康情報、生活日記のような記録を入力する。その情報は、自動的にサーバーへ送られ、自動的にフィードバックされることとなる。さらに、介入的な指導を必要とする場合には、自治体の保健師へサーバーからアラートが送られ、直接的なサポートがユーザーへ実施されることとなる。フィードバック後、改善の有無について、アプリケーションへ記録され、情報の共有化がサーバーで実施される。これが、ユーザー個人だけでなく、コミュニティ単位でも実施されることを想定している。

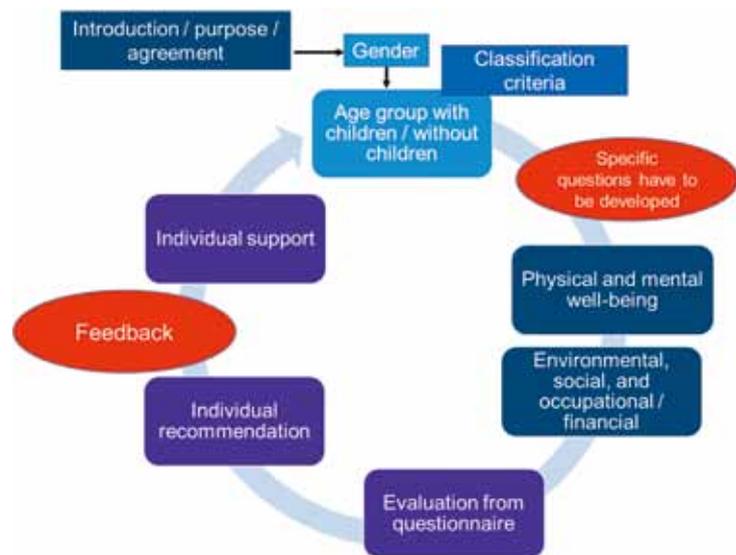


図2 携帯電話のアプリケーションツールの流れ

これが、ユーザー個人だけでなく、コミュニティ単位でも実施されることを想定している。

#### ② 原発事故後の健康と幸福の指標を測定するためのモバイルアプリケーションの推奨事項

本研究のアプリケーションのコンテンツとして、どのような項目を入れるべきか、そして、その注意事項とは何かをSHAMISEN-SINGSプロジェクトの勧告よりヨーロッパで考えられている事項を以下に抽出した〔6〕。

#### アプリケーションにおける健康と Well-being の指標に関する推奨事項（概要）

##### 推奨事項1. ステークホルダーとの健康と Well-being 指標の最適化

アプリケーションによる健康と Well-being の評価を最大限活用するため、居住者／避難者や政府機関を含む全てのステークホルダーと協議し、優先度の高い健康と Well-being の指標のリストを作成することが推奨される。このためには、災害時ではない状況下において、災害への備えとしてステークホルダーとの連携を構築しておくことが必要となる。

##### 推奨事項2. コンテンツ、セキュリティ、開発コストのバランス

センシティブな個人データの漏洩を防ぐため、アプリケーションには高度なデータセキュリティシステムが必要である。高度なセキュリティシステムはアプリケーションの開発コストを上昇させ、開発自体が財政的に破綻する可能性がある。コンテンツだけでなくデータセキュリティーなどを含んだコストを考慮しつつ、アプリケーション開発の実現可能性について慎重に検討すべきである。

**推奨事項 3. ユーザーサポートチームの編成**

健康と Well-being の評価に関する情報は、ユーザーサポートシステムとともにパッケージ化されるべきである。評価後、一般的なスクリーニングの原則に従い、サポートとサービスを提供する。住民が原子力事故後の生活を再建するのをサポートするために、様々な分野の専門家からなるサポートチームを編成するべきである。アプリケーションは、復興における参加型アプローチを促進するツールになり得る。

**推奨事項 4. アプリケーションの使用促進のためのインセンティブの付与（可能な場合）**

健康増進の目標設定と達成感、健康習慣を保つために重要である。これを促進するために、アプリで設定した目標を達成したユーザーにインセンティブを与えるという方法がある。インセンティブは必ずしも金銭的なものではなく、スタンプまたは達成証明書のようなものでもかまわない。

**推奨事項 5. 放射線の健康影響と被ばく低減に関する Q & A シリーズ**

原子力事故の被災者は、復興期に放射線と共存するための情報が必要である。日常生活のサポートと改善のためのヒントを含む Q & A シリーズを準備するべきである。

**推奨事項 6. 弱者（子供、妊婦、高齢者）の参加**

原発事故後に特別な支援を必要とする弱者（子供、妊婦、障害者、高齢者）の健康と Well-being には慎重な評価が必要となる。したがって、アプリケーションにはこれらの人々を支援するための項目が必要である。

**推奨事項 7. 外国人向けの多言語アプリの準備**

上記の弱者には移民や海外からの旅行者なども含まれる。アプリケーションは、その国の公用語だけでなく、英語を含む他の地域で広く使用されている言語でも利用可能でなければならない。

**推奨事項 8. ユーザーから入手したデータのセキュリティと倫理に関する問題**

被災者から入手した個人データは、紛失や盗難に対する十分なセキュリティ対策を備えた上で、個人の携帯電話に保存する。サーバーにアップロードされるデータの機密レベルは、ユーザー個人との同意の内容によって異なる。倫理に関しては、健康と Well-being に関する質問は、ユーザーに恐怖や心理的な悪影響を与える可能性のあるものであってはならない。また、サポートを受けることができる人と受けられない人の格差が広がらないように、アプリケーションの利用は広く促進する必要がある。例えば、携帯電話の技術は高齢者にとって助けとなるものであり、アプリケーションの導入にあたっては高齢者が取り残されないように配慮するべきである。

本研究は推奨事項 6 と 7 をクリアすることが難しいが、それ以外の部分では従来の形式にとらわれずに、柔軟に対応できるように努めていきたいと考えている。特に、高齢者がアプリケーションを利用することは難しいため、本研究のアプリケーション開発を支援してくれるユーザーのために、丁寧にアプリケーションの使用方法を説明する事を考えている。さらに、アプリケーションのインターフェース（画面）も高齢者へフレンドリーな構成とするため、入力は簡便に、画面のスクロールで移動して、画面の切り替わりを少なくするような構成にしたいと考えている。

**【参考文献】**

1. Ueda, Y, Yabe, H, Maeda, M, et al. Drinking Behavior and Mental Illness Among Evacuees in Fukushima Following the Great East Japan Earthquake: The Fukushima Health Management Survey. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016; 40(3): 623-30.
2. Maeda, M, Oe, M. Mental Health Consequences and Social Issues After the Fukushima Disaster. *Asia-Pacific journal of public health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health*. 2017; 29(2\_suppl): 36S-46S.
3. Itagaki, S, Ohira, T, Nagai, M, et al. The Relationship between Sleep Time and Mental Health Problems According to the Strengths and Difficulties Questionnaire in Children after an Earthquake Disaster: The Fukushima Health Management Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(4).
4. Schoeppe, S, Alley, S, Van Lippevelde, W, et al. Efficacy of interventions that use apps to improve diet, physical activity and sedentary behaviour: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016; 13(1): 127.
5. Calero, JJ, Oton, LF, Oton, CA. Apps for Radiation Oncology. A Comprehensive Review. *Transl Oncol*. 2017; 10(1):

108-14.

6. ISGlobal. SHAMISEN-SINGS project. <https://radiation.isglobal.org/shamisen-sings/> (27 April 2020, date last accessed).

#### 今後の展望

本研究はアプリケーションの開発がゴールではなく、単純にスタートである。本研究の開発するアプリケーションは、コミュニティや帰還住民を医療専門家や地方自治体と結びつけるツールであり、アプリケーションにサポートを付加した「モデルパッケージ」を想定している。そのためには、開発するアプリケーションの情報を誰がどのように使ってサポートを展開するか、を明確にして、コミュニティや帰還住民を医療専門家や地方自治体と結びつける双方向的なコミュニケーションを確立したいと考える。

#### 発表論文

該当なし

#### 代表的な学会発表

- 1) Ohba T. Mobile Apps and protocols for measuring health & well-being indicators after unclear accidents (Fukushima example): SHAMISEN-SINGS Stakeholders' feedback, RICOMET 2019, 2019年7月2日
- 2) Ohba T, Lyamzina Y, Goto A, Murakami M, Nakano H, Kuroda Y, Miyazaki M, Kumagai A, Ohira T, Liutsko L, Sarukhan A, Tanigawa K and Cardis E. Development of a mobile phone application for interactive support of residents returning after a nuclear accident, RICOMET 2019, 2019年7月2日
- 3) Ohba T, Goto A, Nollet KE, Murakami M, Nakano H, Kuroda Y, Miyazaki M, Kumagai A, Ohira T, Liutsko L, Sarukhan A, Tanigawa K and Cardis E. Adaptation of an EU-initiated mobile phone application interface for interactive support, The 4th European Radiation Protection Week 2019, 2019年10月15日
- 4) Ohba T. Citizen science to monitor health and well-being after a nuclear accident, The 1st Workshop of the Research Center for Radiation Disaster Medical Science 2020, 2020年2月13日

#### 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

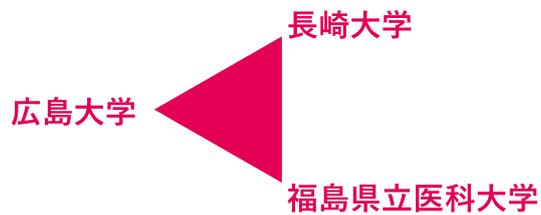
### テーマ3) 放射線災害の社会影響と放射線防護

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。2019年度は、テーマ1として11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3プロジェクトの合計26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

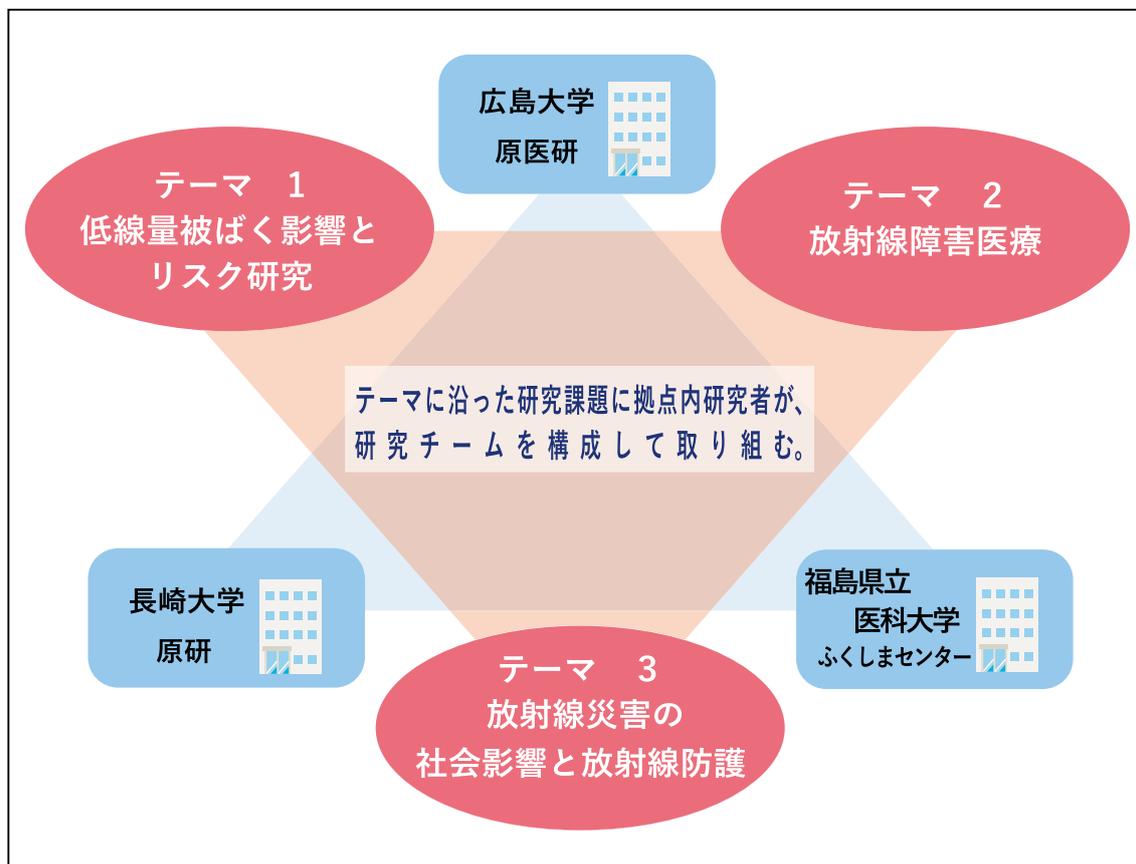


テーマ **1** 低線量被ばく影響とリスク研究 甲状腺がん、分子疫学、放射線リスク評価・管理、動物実験系、細胞実験系、ゲノム変異、応答修復学、ゲノム医学

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。



2019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	2020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

---

