放射線災害・医科学研究拠点

2020年度 共同利用・共同研究課題
2020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．2020年度共同利用・共同研究課題…… 3

Ⅱ．2020年度トライアングルプロジェクト…… 223

Ⅰ．2020年度共同利用・共同研究課題

目　　次

2020 年度共同利用・共同研究採択課題一覧 9

2020 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 25

①低線量・低線量率放射線の影響に関する研究 25

②内部被ばくの診断・治療法の開発 56

③放射線防護剤の開発研究 57

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 64

重点プロジェクト課題 78

①ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究 78

②放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究 105

③放射線災害医療開発の基礎的研究 140

④被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究 150

⑤放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究 161

⑥ RI の医療への応用 184

自由研究課題 194

≪付録≫

2020 年度共同利用・共同研究課題募集要項 219

採択状況 222

2020年度共同利用・共同研究採択課題一覧

2020年度　共同利用・共同研究採択課題一覧

【福島原発事故対応プロジェクト課題】
①低線量・低線量率放射線の影響に関する研究（38 件）

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
福1-1	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1-2	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1-3	放射線影響評価プローブを用いたライブセルイメージング系の構築	大塚　健介	電力中央研究所	鈴木　啓司	長崎大学
福1-4	低線量（率）放射線で誘発される変異の次世代解析法の開発	河合　秀彦	広島大学	笹谷めぐみ	広島大学
福1-5	年齢差による p53 遺伝子発現と放射線適応応答発現の差異	岡崎　龍史	産業医科大学	鈴木　啓司	長崎大学
福1-6	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1-7	浪江町住民の地元収穫作物の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1-8	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1-9	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1-10	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	国立病院機構長崎医療センター	中島　正洋	長崎大学
福1-11	発がん高感受性モデルマウスを用いたトリチウム水暴露による発がんのリスク評価	馬田　敏幸	産業医科大学	神谷　研二	広島大学
福1-12	低線量放射線被ばくの継世代影響のゲノムワイド解析系の開発	内村　有邦	放射線影響研究所	神沼　　修	広島大学
福1-13	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	Fukushima Medical University
福1-14	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1-15	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1-16	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1-17	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1-18	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

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	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	国際医療福祉大学	松浦　伸也	広島大学
福1-20	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1-21	低線量・低線量率の疫学研究のリスク推定値に対する交絡因子の影響を評価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	吉永　信治	広島大学
福1-22	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1-23	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1-24	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1-25	低線量放射線による細胞増殖促進効果の解析	加藤　真介	横浜薬科大学	松田　尚樹	長崎大学
福1-26	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1-27	放射線発がんにおけるがん微小環境の役割	志村　勉	国立保健医療科学院	神谷　研二	広島大学
福1-28	低線量・低線量率放射線被ばくがマウス生体内で 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
福1-29	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1-30	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1-31	Evaluation of the effectiveness of decontamination of a pond in the restricted area of Fukushima using in situ radiometric measurements.	KATENGEZA Estiner Walusungu	The University of Tokyo	YOSHINAGA Shinji	Hiroshima University
福1-32	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1-33	カエルおよびウニの初期発生に及ぼす低線量放射線の影響	津田　雅貴	広島大学	宮本　達雄	広島大学
福1-34	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	Nagasaki University
福1-35	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1-36	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1-37	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1-38	Effects of stem cell exosome therapy in radiation-induced fibrosis	Ke Cheng	NC State University	Tao-sheng Li	Nagasaki University

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

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

福2-1	甲状腺濾胞癌の鑑別診断を可能にするバイオマーカーおよびその治療のための新規薬剤標的分子の探索	石橋　　宰	大阪府立大学	田代　　聡	広島大学

【福島原発事故対応プロジェクト課題】
③放射線防護剤の開発研究（８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	サトウキビ抽出物およびフクキミカン抽出物の放射線防護効果	中村　麻子	茨城大学	笹谷めぐみ	広島大学
福3-3	体内の放射性物質を迅速排泄させる投与用放射線吸着剤の開発	小林　正和	金沢大学	西　　弘大	長崎大学
福3-4	New medicine development against radiation injury	Guifang Dou	Beijing Institute of Radiation Medicine	Tao-Sheng Li	Nagasaki University
福3-5	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3-6	マウス生体蛍光イメージングによる腸管防護剤の作用標的細胞の特定	西山　祐一	徳島大学	笹谷めぐみ	広島大学
福3-7	DNA 損傷応答モティ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3-8	伝統生薬・未解明植物由来の放射線防御物質探索研究	松浪　勝義	広島大学	田代　　聡	広島大学

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

福4-1	甲状腺嚢胞の機能的潜在性の解明	清水　悠路	長崎大学	林田　直美	長崎大学
福4-2	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4-3	福島における放射線と県民健康調査に対する意識調査	岡崎　龍史	産業医科大学	安村　誠司	福島県立医科大学
福4-4	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4-5	リスクガバナンスの観点からみた放射線リスクコミュニケーションのあり方に関する研究	青柳みどり	国立環境研究所	安村　誠司	福島県立医科大学
福4-6	東日本大震災後の避難及び帰還住民の疾患発症・死亡とその分布状況に関する研究	孫　　智超	大阪大学	大平　哲也	福島県立医科大学
福4-7	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4-8	Assessment of population health risks associated with living in areas exposed to radiation	Tamara Sharshakova	Gomel State Medical University	Makiko Orita	Nagasaki University

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4-9	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
福4-10	震災後のこころの健康に影響を及ぼす地域のつながりに関するマルチレベル分析	長澤真衣子	大阪大学	大平　哲也	福島県立医科大学
福4-11	放射線リスクコミュニケーションの実践事例：コミュニケーション手段およびソフトスキルの観点からの分析	黒田佑次郎	福島県環境創造センター	廣田　誠子	広島大学
福4-12	放射線リスク認知における一般公衆と専門家のギャップをどう埋めるか～国際的な知見の整理と集約～	吉田　浩子	東北大学	廣田　誠子	広島大学
福4-13	福島原発事故で専門家の社会に向けた活動はどのように変わったか？－関連学会のアウトリーチの事例分析	迫田　晃弘	日本原子力研究開発機構	廣田　誠子	広島大学
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	福島第一原子力発電所事故後の避難・帰還の意思決定と健康情報との関連	西川　佳孝	京都大学	安村　誠司	福島県立医科大学
福4-16	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

【重点プロジェクト課題】
①ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究（35 件）

重1-1	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1-2	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1-3	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1-4	放射線のゼブラフィッシュの発生・老化への影響の研究	平田　普三	青山学院大学	本庶　仁子	広島大学
重1-5	Hypoxia-inducible factor-3α と放射線感受性	牧野　雄一	旭川医科大学	谷本　圭司	広島大学
重1-6	ナノポアーシークエンサーを用いた低酸素誘導核酸修飾検出法の確立	広田　喜一	関西医科大学	谷本　圭司	広島大学
重1-7	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1-8	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1-9	低酸素環境下におけるゲノム損傷応答とがん治療法開発	江口　英孝	順天堂大学	谷本　圭司	広島大学
重1-10	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1-11	放射線誘発突然変異の成立過程における、修復が困難な DNA 損傷の役割	野田　朝男	放射線影響研究所	鈴木　啓司	長崎大学

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1-12	53BP1 蛍光染色を用いた潰瘍性大腸炎における発癌リスクの検討	橋口　慶一	長崎大学	赤澤　祐子	長崎大学
重1-13	早期咽頭癌における 53BP1 蛍光染色による損傷応答の検討	荻原　久美	長崎大学	赤澤　祐子	長崎大学
重1-14	Mechanisms of gastrointestinal carcinogenesis in people affected by the Chernobyl disaster and Japanese experience in the diagnostics of stomach cancer	Eugenii Voropaev	Gomel State Medical University	Naomi Hayashida	Nagasaki University
重1-15	The Roles of Matrin3 in DNA Repair	Lin Shi	Xuzhou Medical University	Satoshi Tashiro	Hiroshima University
重1-16	The role of immune cells in radiation-induced lung injury	Xin-Wang Duan	The Second Affiliated Hospital of Nanchang University	Tao-Sheng Li	Nagasaki University
重1-17	公共データベースを活用した低酸素環境下における放射線応答トランスクリプトーム解析	坊農　秀雅	広島大学	谷本　圭司	広島大学
重1-18	放射線照射後の突然変異発生を抑制する DSB 修復経路の研究	柴田　淳史	群馬大学	山内　基弘	長崎大学
重1-19	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1-20	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1-21	ゲノム損傷修復機構における Rif1 タンパク質の機能の解明	井口　智弘	東京都医学総合研究所	神沼　　修	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	チェルノブイリ周辺地域におけるゲノム不安定性疾患群の症例収集と新規疾患原因因子の探索	荻　　朋男	名古屋大学	光武　範吏	長崎大学
重1-24	ゲノムの不安定化に着目した乳がん発症・悪性化に関わる新規因子の探索	中沢　由華	名古屋大学	光武　範吏	長崎大学
重1-25	放射線被ばく神経細胞で観察される一時的老化様状態解除	白石　一乗	大阪府立大学	笹谷めぐみ	広島大学
重1-26	DNA 損傷修復に関与する核内アクチン繊維の機能解析	原田　昌彦	東北大学	田代　　聡	広島大学
重1-27	Spectroscopic measurements of the changes in oxyhemoglobin content and vessel reaction in the tissues on the early stages of arterial hypertension in young people.	Aleksei Kubarko	Belarusian State Medical University	Naomi Hayashida	Nagasaki University
重1-28	Germline pathogenic variants in homologous recombination repair genes in breast cancer	Xiaying Kuang	The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University	Tao-Sheng Li	Nagasaki University
重1-29	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1-30	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	東京都立大学	田代　　聡	広島大学
重1-31	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

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1-32	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1-33	放射線感受性におけるプロテアソーム制御機構の解明	岡田麻衣子	東京工科大学	山内　基弘	長崎大学
重1-34	Impact of p53 acetylation on DNA damage induced by chemotherapeutics (Oxaliplatin and Irinotecan) against colon cancer	Abdelmohaimen M. M. Saleh	Assiut University	Tao-Sheng Li	Nagasaki University
重1-35	Development of stem cell therapy for type 2 diabetes mellitus	Ming-Chia Hsieh	China Medical University Hospital	Tao-Sheng Li	Nagasaki University

【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（43 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	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2-3	放射線照射後に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	香﨑　正宙	産業医科大学	山内　基弘	長崎大学
重2-4	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2-5	メトホルミンによる ATM 活性化分子メカニズムの解明	濵本　知之	昭和薬科大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-6	モデル生物を用いた Rad タンパク質の放射線発がん、修復機構における役割	宮本　昌明	神戸大学	松田　尚樹	長崎大学
重2-7	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2-8	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2-9	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2-10	腫瘍増殖に関与する因子の阻害剤の探索	坂本　修一	微生物化学研究会	笹谷めぐみ	広島大学
重2-11	放射線照射したマウスの骨髄・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2-12	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2-13	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2-14	被ばく者癌における遺伝子変異シグネチャー解析	柴田　龍弘	国立がん研究センター	赤澤　祐子	長崎大学
重2-15	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

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2-16	重粒子線照射によって誘導される生物応答の解析	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2-17	医療放射線被曝に関連した皮膚癌での放射線特異的分子異常の解析	室田　浩之	長崎大学	中島　正洋	長崎大学
重2-18	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2-19	Role of miR-214/Per1 in mediating circadian variation of radiation sensitivity between normal and cancer cells	Ning-Ang Liu	School of Radiation Medicine and Protection (SRMP), Soochow University	Jiying Sun	Hiroshima University
重2-20	放射線被ばくによるエピジェネティクス撹乱機構解明	横谷　明徳	量子科学技術研究開発機構	鈴木　啓司	長崎大学
重2-21	放射線照射後に生じる免疫関連分子の応答解析	Wenchao Gu	群馬大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-22	PD-L1 expression in radioiodine-refractory radiogenic and sporadic thyroid cancer from Ukraine	Liudmyla Zurnadzhy	State Institution "VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine" (IEM)	Vladimir Saenko	Nagasaki University
重2-23	放射線治療に伴うカルレティキュリン発現変化が免疫制御に与える影響の解析	岡田　光平	群馬大学	山内　基弘	長崎大学
重2-24	Etiology-specific roles of four genetic loci conferring risk for radiation-related and sporadic thyroid cancer in adult patients from Belarus	Tatsiana Leonava	Minsk City Clinical Oncology Dispensary	Vladimir Saenko	Nagasaki University
重2-25	放射線治療と免疫チェックポイント併用を最適化する分子マーカーの研究	熊澤　琢也	群馬大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-26	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
重2-27	Expression of PD-L1 and PD-1 in poorly differentiated thyroid carcinoma as a means of selecting patients for immunotherapy	Mikhail Frydman	Minsk City Clinical Oncology Dispensary	Vladimir Saenko	Nagasaki University
重2-28	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2-29	Research on mechanisms of radiation carcinogenesis and development of cancer treatment	Juhua Xiao	Jiangxi Provincial Maternal and Child Health Hospital	Tao-Sheng Li	Nagasaki University
重2-30	^{90}Y 標識内用放射線治療薬剤の開発－放射線障害メカニズム解析と被ばく低減のための分子設計－	淵上　剛志	長崎大学	西　　弘大	長崎大学
重2-31	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2-32	低線量放射線発がんにおける早期発症と段階促進に関する数理モデルによる統一的理解	川口　勇生	量子科学技術研究開発機構	吉永　信治	広島大学
重2-33	HSP90 阻害剤によるがん放射線治療増強効果とその機序	藤井　義大	茨城県立医療大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-34	原爆被爆者の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2-35	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2-36	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2-37	The impact of CPA3 on the response to radiation and chemo-drug in rectal cancer	Yufeng Chen	The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University	Tao-sheng Li	Nagasaki University
重2-38	高精度放射線治療における三次元線量評価のためのゲル線量計の開発	小野　薫	広島平和クリニック	保田　浩志	広島大学
重2-39	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2-40	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	宮﨑　泰司	長崎大学
重2-41	The role of ubiquitin-like protein FAT10 in invasion and metastasis of colorectal cancer through regulating Capn4 expression	Wei Shen	The Second Affiliated Hospital of Nanchang University	Tao-Sheng Li	Nagasaki University
重2-42	Mechanism of GRP78 regulating Smad2/3 ubiquitination to activate TGF-β/Smad pathway affecting invasion and metastasis of pancreatic cancer	Kai Wang	The Second Affiliated Hospital of Nanchang University	Tao-Sheng Li	Nagasaki University
重2-43	The role of macrophages in radiation-induced cancer metastasis	Chen Yan	The Second Affiliated Hospital of Nanchang University	Tao-Sheng Li	Nagasaki University

【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（11 件）

重3-1	口腔内環境の脳卒中転帰に及ぼす影響	細見　直永	広島大学	神沼　修	広島大学
重3-2	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3-3	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	放射線性顎骨壊死のリスク因子となる歯周病の病態解明と治療法開発	田中　芳彦	福岡歯科大学	神沼　修	広島大学
重3-5	Implementation of the regional medicine experience of Japan to the territories of Gomel region exposed to radiation	Tamara Sharshakova	Gomel State Medical University	Naomi Hayashida	Nagasaki University
重3-6	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3-7	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	山口　一郎	国立保健医療科学院	保田　浩志	広島大学
重3-8	汚染傷病者に接するレスポンダーの被ばく線量を算出するためのモンテカルロシミュレーションモデルの構築	辻口　貴清	弘前大学	保田　浩志	広島大学
重3-9	T 細胞レパートリーの変動が疾患発症に果たす役割	井上貴美子	理化学研究所	神沼　修	広島大学
重3-10	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3-11	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

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（16 件）					
重4-1	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4-2	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4-3	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4-4	多能性幹細胞である Muse 細胞による正常組織の放射線障害の治療	細井　義夫	東北大学	松浦　伸也	広島大学
重4-5	放射線被ばく時の正常細胞における PD-1/PD-L1 を介した免疫応答メカニズムの解明	佐藤　浩央	群馬大学	山内　基弘	長崎大学
重4-6	Radiation-induced injury of neural progenitors and mesenchymal stem cells in brain	Weidong Ji	Shanghai Changning Mental Health Center	Tao-Sheng Li	Nagasaki University
重4-7	Radiosensitivity of breast cancer cells and cancer stem cells	Xiuping Liu	School of Basic Medical Sciences, Fudan University	Tao-Sheng Li	Nagasaki University
重4-8	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	Nagasaki University
重4-9	肝線維化機構解明と再生修復治療の開発	古　　維立 (Gu Weili)	中国広州市 第一人民病院	李　　桃生	長崎大学
重4-10	Basic research on regenerative medicine approaches to improve radiation treatment	Shouhua Zhang	Jiangxi Provincial Children's Hospital	Tao-Sheng Li	Nagasaki University
重4-11	放射線皮膚潰瘍・血管障害に対する間葉系幹細胞の治療効果	中島　　歩	広島大学	東　　幸仁	広島大学
重4-12	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4-13	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4-14	心筋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4-15	Effects of low dose therapeutic radiations on cardiac stromal cells for the elucidation of early mechanisms of cardiotoxicity	Isotta Chimenti	"La Sapienza" University of Rome	Tao-Sheng Li	Nagasaki University
重4-16	microRNA を含むエクソソームを用いた運動器再生治療に関する研究	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（28 件）					
重5-1	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5-2	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

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5-3	放射線災害後の健康被害測定指標の提言に関する研究	越智　小枝	東京慈恵会医科大学	安村　誠司	福島県立医科大学
重5-4	放射線被爆と背景因子が血液凝固に与える影響についての検討	今田　恒夫	山形大学	安村　誠司	福島県立医科大学
重5-5	脳虚血に伴うストレス応答物質の解析	酒井　規雄	広島大学	田代　聡	広島大学
重5-6	放射線災害後の食事パターンと心理的ストレスとの関連について	吉田　純子	福山大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-7	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5-8	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5-9	福島第一原発事故後の相双地域における健康弱者の緊急避難時およびその後の健康影響と課題調査	及川　友好	南相馬市立総合病院	村上　道夫	福島県立医科大学
重5-10	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5-11	医療現場での放射線災害に備えた薄型線量計の開発	原田　和正	駒澤大学	廣田　誠子	広島大学
重5-12	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5-13	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5-14	福島第一原発事故後の相馬地方における長期的ながん検診受診率とその関連因子の検討	尾崎　章彦	南相馬市立総合病院	村上　道夫	福島県立医科大学
重5-15	放射線災害後の生活習慣や心理社会的因子とその後の循環器疾患との関連	佐能　俊紀	岡山大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-16	Cross-cultural study of information needs and organizational approaches on diabetes issues of population in Gomel and Fukushima	Anastasiya Sachkouskaya	Gomel State Medical University	Aya Goto	Fukushima Medical University
重5-17	ゲル線量計データ三次元再構成におけるノイズ除去法の開発	林　慎一郎	広島国際大学	廣田　誠子	広島大学
重5-18	ESR 線量計測における信号ノイズの低減と計測精度向上	豊田　新	岡山理科大学	廣田　誠子	広島大学
重5-19	自己血液由来の血清および血漿を用いたヒト培養リンパ球における細胞分裂の解析	藤嶋　洋平	東北大学	鈴木　啓司	長崎大学
重5-20	The role of cardiac stem cells-derived exosomes in radiation-induced heart diseases	羅　蘭 Lan Luo	Xuzhou Medical University	李　桃生	長崎大学
重5-21	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	千葉大学	大平　哲也	福島県立医科大学
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

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5-23	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5-24	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5-25	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5-26	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5-27	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5-28	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

【重点プロジェクト課題】
⑥ RI の医療への応用（14 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	新規 σ-1R イメージング剤によるストレス性疾患の早期診断の可能性	柴　　和弘	金沢大学	松田　尚樹	長崎大学
重6-3	アスタチンの基礎科学・放射化学特性研究	西中　一朗	量子科学技術研究開発機構	鷲山　幸信	福島県立医科大学
重6-4	放射線誘発性肝臓組織障害における K_{ATP} チャネル分子の役割	周　　明	秋田大学	李　　桃生	長崎大学
重6-5	チミジンホスホリラーゼを標的とした新規アイソトープ治療用薬剤の開発	久下　裕司	北海道大学	西嶋　剣一	福島県立医科大学
重6-6	がん低酸素を標的とした核医学診断・治療法の開発	志水　陽一	京都大学	趙　　松吉	福島県立医科大学
重6-7	アイソトープ内用療法に有用なアスタチン－ 211 化学分離法の研究	横山　明彦	金沢大学	鷲山　幸信	福島県立医科大学
重6-8	アルファ線核種を使ったペプチド受容体放射性核種療法（PRRT）における治療効果と組織障害評価	吉本　光喜	国立がん研究センター	鷲山　幸信	福島県立医科大学
重6-9	Evaluation of RAS, $BRAF^{V600E}$, TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index in papillary thyroid carcinomas in the Kazakh population.	Bolsynbekova Saltanat	National Research Oncology Center	Masahiro Nakashima	Nagasaki University
重6-10	医療施設を対象とした放射線安全文化に関する意識分析	小池　弘美	東京大学	松田　尚樹	長崎大学
重6-11	医薬品個別化適正使用のための薬物代謝酵素活性定量法の確立	水谷明日香	金沢大学	西　　弘大	長崎大学
重6-12	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6-13	脳内 α- 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

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6-14	PET-MR 複合装置による PET 画像の画質改善に関する研究	高橋　康幸	弘前大学	織内　　昇	福島県立医科大学

【自由研究課題】（31 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	Khaleque Khan	Kyoto Prefectural University of Medicine	Masahiro Nakashima	Nagasaki University
F-3	間葉系幹細胞を用いた難治性呼吸器疾患に対する細胞治療	服部　　登	広島大学	宮田　義浩	広島大学
F-4	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-5	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-6	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-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	広島県、長崎県とその他都道府県のがん罹患、死亡および生存率のトレンド解析	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-10	Silver-Russell 症候群における ICR1 メチル化異常の研究	副島　英伸	佐賀大学	吉浦孝一郎	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	兵庫医科大学	吉浦孝一郎	長崎大学
F-12	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-13	アルツハイマー病モデル細胞の確立	高橋　哲也	広島大学	大澤　亮介	広島大学
F-14	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-15	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	沼田　智史	広島大学	宮本　達雄	広島大学
F-16	膵がんの微小転移を制御するエピゲノム変化の in vivo 評価系の確立	岡田　　斉	近畿大学	金井　昭教	広島大学
F-17	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（３）	古武弥一郎	広島大学	藤本　成明	広島大学
F-18	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

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-19	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-20	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
F-21	リンパ浮腫における免疫異常関連遺伝子の研究	今井　洋文	広島大学	川瀬　孝和	広島大学
F-22	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-23	遺伝子発現誘導系の確立	藤井　輝久	広島大学	田代　聡	広島大学
F-24	コモンマーモ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-25	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-26	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-27	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-28	マウス心筋を用いた心筋保護の研究	森尾　篤	広島大学	谷本　圭司	広島大学
F-29	卵巣癌における LAT1 の発現と mTOR の活性化の機序解析	関根　仁樹	広島大学	川上　秀史	広島大学
F-30	糖鎖固定化アレイによる藻類レクチンの糖鎖結合特異性解析	平山　真	広島大学	谷本　圭司	広島大学
F-31	エピゲノムによる転写終結制御機構の解明	菊池　裕	広島大学	金井　昭教	広島大学

2020年度共同利用・共同研究課題
研究成果報告

福 1-1
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：上席研究員）
共同研究者：野村　崇治
（電力中央研究所原子力技術研究所：主任研究員）
川野　樹一朗
（広島大学病院未来医療センター：職員）
Farina Mohamad Yusoff
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
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：丸橋　達也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）
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。

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。2021 年度は、試料採取や解析を引き続き実施するとともに、急性、分割、慢性照射開始後 6 ヶ月に生じる変化に関する学術論文を投稿する。

発表論文

学術論文

Hamada N, Kawano KI, Yusoff FM, Furukawa K, Nakashima A, Maeda M, Yasuda H, Maruhashi T, Higashi Y. Ionizing irradiation induces vascular damage in the aorta of wild-type mice. Cancers, 12: 3030, 2020.（掲載 2020 年 10 月）

学会発表等

Hamada N, Kawano KI, Yusoff FM, Maeda M, Furukawa K, Yasuda H, Nomura T, Maruhashi T, Nakashima A, Higashi Y. Vascular effects of ionizing radiation exposure in wild-type mice, The 66th Annual Meeting of the Radiation Research Society, October 18-November 20, 2020.

福 1-2
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はいないが、同じ照射野の中に存在していた細胞に起こる非標的影響としての突然変異の生成もある。特に、低線量放射線被ばくにおける不均一な線量分布を考慮すると、非標的影響としての突然変異生成の有無を明らかにすることは、低線量放射線の影響を理解する上で、極めて重要な課題となる。そこで本研究では､既に樹立している高感度突然変異検出系を応用し､非標的影響としての突然変異生成の可能性について検証することを目的とした。

本研究では、自然発生突然変異体において大規模欠失が検出される実験系を用いている。これまでの研究で、この実験系を使用すれば、低線量X線照射によって得られた突然変異体におけるゲノム欠失解析から、放射線誘発型変異と自然発生型変異が区別できる可能性が見出された。本年度は1 Gy～4 Gyの比較的高い線量での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詳細に解析し､放射線誘発型（DSB誘発型）変異の線量依存性をより明確に示すことができないか検討した。また、低線量のトリチウム被ばくによる突然変異についての成果とりまとめ、論文を投稿中である。今後も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 1-3
放射線影響評価プローブを用いたライブセルイメージング系の構築

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

研究内容・研究成果・今後の展望等

低線量・低線量率放射線の健康リスクを、高線量・高線量率放射線被ばくと比較する際に重要なことは、様々な生物現象を連続的な時間スケールで観察することである。組織内では、高線量被ばくによる急性障害で生じる応答として、DNA二本鎖切断修復や細胞死などにより確定的な組織反応が起こるが、低線量率被ばくでは、確定的な応答を示さない現象が長期間にわたって続くと考えられ、高線量被ばくとは状況が異なると推察される。そのような応答を見逃さずに検出するには、ライブセルイメージングによる観察が有効である。本研究は、共同研究代表者が構築した放射線影響評価のための合成遺伝子を活用し、様々な細胞株でライブセルイメージング可能な実験系を構築することを目的とした。

共同研究代表者はこれまでに、マウスおよびヒトの培養細胞に対して、細胞周期インジケーターと53bp1のフォーカス形成領域をそれぞれ異なる蛍光タンパクと融合させ、それらをシストロニックに発現させることでDSB修復と細胞周期状態を同時に蛍光観察するための人工合成遺伝子（Focicle）によるライブイメージング技術（Otsuka & Tomita. 2018）を確立してきた。これは、様々なゲノムストレスの評価に有用であると考えられ、本研究では、細胞老化におけるDSB修復や細胞周期への影響を評価するため、不死化したヒト正常線維芽細胞（BJ1-hTERT）にFocicleを導入した。

ヒトの53bp1フォーカス形成領域と、Fucci（Sakaue-Sawano et al. 2008）で同定された細胞周期インジケータータンパク（hGmnn/hCdt1）を、それぞれ異なる蛍光タンパク（YFP, BFP, RFP）を同時に発現するpiggybacプラスミドベクターを、BJ1-hTERT細胞にエレクトロポレーション（4D Nucleofector, LONZA）によりpiggybac transposaseをコードするベクターとともにコトランスフェクションした。ベクターが持つpuromycin耐性遺伝子で薬剤選択をかけ、Focicleの安定発現株を得た。

今後は、放射線や薬剤などのゲノムストレスを受けた細胞のライブセルイメージングを行い、細胞個々の定量的なパラメータ取得を進める。

発表論文

なし

福 1-4
低線量（率）放射線で誘発される変異の次世代解析法の開発

研究組織

共同研究代表者：河合　秀彦
（広島大学医系科学研究科（薬）：准教授）
共同研究者：鈴木　哲矢
（広島大学医系科学研究科（薬）：助教）
財間　悠大
（広島大学医系科学研究科（薬）：大学院生）
佐藤　健斗
（広島大学医系科学研究科（薬）：大学院生）
矢間　顕太郎
（広島大学医系科学研究科（薬）：大学院生）
福島　瑠理子
（広島大学医系科学研究科（薬）：大学院生）
益田　裕司
（広島大学薬学部：学部生）
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

本研究課題では、ヒト培養細胞と指示大腸菌で複製される変異検出用シャトルプラスミド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指している。

これまでに申請者らは、ヒト由来がん細胞株にプラスミドDNAを導入し、プラスミドDNA上に生じる変異解析を行い、少なくとも、1 Gy/minの急照射、1 Gy/dayの持続照射において、1 Gyで1塩基あたり1×10^{-5}オーダーで生じる変異の検出に成功している。しかし、変異誘発頻度が10^{-5}オーダーと非常に低いため、自然に生じる変異と変異スペクトルを区別して放射線によって生じた変異を同定することが困難であった。しかし、開発中のNGSによるハイスループット変異解析法で解析を行った結果、現時点で数千種の変異スペクトルを取得することが可能であることが明らかとなった。また、iPS細胞を用いて、各放射線条件で実験を行ったところ、ほぼ同数の種類の変異を取得できることも明らかとなった。自然発生する変異のスペクトルと比較を行うことによって、放射線被曝の線量―線量率の違いによって生じる変異を同定することが可能になるものと考える。

今後、更に、異なる細胞株や遺伝的背景の細胞を用いて

変異スペクトル解析を行うことで、低線量の放射線被曝によって誘発される変異について、その誘発分子機構の解明や防護法の開発などに貢献できるものと考えている。

発表論文

該当なし

福 1-5
年齢差による p53 遺伝子発現と放射線適応応答発現の差異

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：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：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、年齢による p53 遺伝子の発現の差が、放射線適応応答の現象に影響するかどうかを解析することである。8 週齢と 40 週齢の p53 正常マウス（C57BL マウス）に、3Gy と 0.02 + 3Gy（時間間隔 96 時間）の全身照射を行うと、8 週齢マウスでみられた寿命延長効果は、40 週齢マウスではみられなかった。以前 8 週齢の p53 ヘテロマウスでも寿命延長効果がみられなかった。つまり、放射線適応応答の現象は p53 遺伝子の関与が関連すると考えられる。そこで今回は、最終照射から 2 − 4 時間後に p53 遺伝子の機能の一つであるアポトーシス解析を行った。

アポトーシスの評価は Annexin Ⅴを解析することにより行った。8 週齢マウスでは、0.02 + 3Gy 照射群では 3Gy 照射群に比べてアポトーシスの減少傾向がみられたが、40 週齢マウスでは差がみられなかった。

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。

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, 2020；146(11)：3098-3113.

福 1-6
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こすことを暗黙裡に仮定している（ICRP 出版物 99、BEIR VII 報告書等）。一方、発がんの標的細胞は組織幹細胞もしくは前駆細胞であると考えられており、幹細胞生物学の発展に伴って放射線が組織幹細胞等のイニシエーション以外の動態に与える影響を検証することが可能になってきた。そこで本研究では、発がんリスクの最も高い、すなわち、組織加重係数の最も高い組織の一つである乳腺に着目して、組織幹細胞における DNA 損傷を追跡し、LNT モデルの成立基盤を検証することを目的としている。

令和２年度は、乳腺幹細胞における DNA 損傷の誘発と修復の検討、損傷細胞排除の検討を継続した。令和元年度に長崎大学の協力のもとに確立した実験条件を用いて、53BP1 フォーカスの生成と消失を、乳腺組織内の３種類の異なる細胞種（２種類のサイトケラチンの染色性によって識別可能）において調べた。その結果、これら細胞間でフォーカスの生成量は異なっていたが、消失速度は大きく異ならないことがわかった。今後は、EdU で標識された乳腺組織中の標識保持細胞（label retaining cell, LRC）g において、放射線照射による細胞増殖・分化・死の動態を検討する。

発表論文

Kudo KI, Takabatake M, Nagata K, Nishimura Y, Daino K, Iizuka D, Nishimura M, Suzuki K, Kakinuma S, Imaoka T. Flow Cytometry Definition of Rat Mammary Epithelial Cell Populations and Their Distinct Radiation Responses. Radiat Res. 2020 Jul 8;194(1):22-37.

福 1-7
浪江町住民の地元収穫作物の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）
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

浪江町では、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。浪江町内の圃場や居住者の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本課題を実施した。

浪江町による大気モニタリングにおいて、吸入による平成 30 年度～令和２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、きわめて低い線量であることが報告されている。

栽培された玄米、芋類、葉菜類、根菜類、果菜類、豆類の 35 試料、並びに自生の果実類および葉菜類の 11 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砕・混合した後、U-8 容器に詰め Ge 半導体検出器で 5,850 ～ 368,400 秒間測定し、^{134}Cs と ^{137}Cs 濃度を求めた。2011 年の事故から９年を経過し、一部試料で ^{134}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 ^{134}Cs/^{137}Cs 濃度比を１として ^{137}Cs 濃度から減衰補正して ^{134}Cs 濃度を求めた。

栽培された玄米、芋類、葉菜類、根菜類、果菜類、豆類の ^{137}Cs 濃度の平均値は、それぞれ 0.95、7.7、5.6、2.3、2.9 および 8.6 Bq kg^{-1} 生であった。自生を含む果実類および葉菜類の ^{137}Cs 濃度は、13.6 および 18.6 Bq kg^{-1} 生であり、自生の葉菜類ではタケノコ、タラノメおよびワラビでそれぞれ 175、91 および 42 Bq kg^{-1} 生、果実類ではユズで 48 Bq kg^{-1} 生と、栽培作物に比べ総じて高い値であった。

本研究で得られた作物および乳製品、牛肉、豚肉、鶏肉、鶏卵、牛乳とその他（市場流通のキノコ類、菓子類など）の ^{137}Cs 濃度を、0.6、0.6、0.6、0.6、0.4、0.6 および 1.9

Bq kg^{-1} 生とし、放射性 Cs（^{134}Cs+^{137}Cs）による 19 歳以上成人男子と成人女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 0.022 および 0.019 mSv となり、昨年度の調査結果（0.024 および 0.020 mSv）と概ね同様の値であった。一方、自生野菜を含めた場合の成人男子と成人女子の内部被ばく線量はそれぞれ、0.032 および 0.027 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。

発表論文

福 1-8
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）
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

原発事故をはじめとする想定外の放射線災害が発生した場合、個人または集団の被ばく線量推定は、被ばく者への治療計画や被ばく集団のリスク評価、さらには被ばくと関連のない風評被害対応などへの重要な情報となる。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有力な被ばく線量評価方法の 1 つである。

本研究は、被検者より提供された歯エナメルを用いた ESR 線量測定法による 0.2Gy 以下の低線量被ばく線量推定方法の確立と、これまでに被ばく線量評価が困難であった対象集団への本法の適用を目的としている。今年度は、ESR 線量測定法で用いる ESR 信号処理技術の改善を継続して行った。実測 ESR スペクトルは、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 信号がバックグラウンドとして、線量応答のある CO_2^- ラジカル ESR 信号に重なったスペクトルとなり、その妨害 ESR 信号により正確な被ばく線量を推定することが難しい。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「Isotropic simulation」と「Excel」ソフトを利用して、実測 ESR 波形から見積もった ESR パラメータを求めることにより、CO_2^- ラジカルと有機ラジカルの実測 ESR 波形のシミュレーションを行った。ESR 信号波形は、ローレンツ型関数とガウス型関数の合成で表現でき、このそれぞれの線型の最適な重みパラメータを求めることが重要であった。それぞれの ESR 信号を用いてサブトラクションする

ことで被ばく線量に比例した CO_2^- ラジカル成分を分離する ESR 信号解析を行った。その結果、サブトラクション法で 0.05 ～ 0.10 Gy 程度まで被ばく線量評価ができることを確認した。更に長崎原爆被爆者の抜歯試料に適用し、地上距離 1.5km 以遠や遮蔽状態で被ばくされた方々についての被ばく線量評価を行った。また、放射性降下物が集中的に降下した西山・木場地区の方々の被ばく線量評価を行い、有意な被ばく線量を確認している。

今後は、収集済みの抜歯試料に本法を適用し、工場などで遮蔽ありの状態で被ばくした方々、地上距離 2 km 以遠の遠距離で被ばくされた方々及び放射性降下物が影響していると考えられる爆心地より東側で被ばくされた方々の被ばく線量評価を継続して実施する。

発表論文

該当なし

福 1-9
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起因する低線量（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が大きな前進となる。本研究では、放射線をはじめとする細胞外からの物理的、化学的刺激に対して応答し , ストレス対処や障害の修復に関わることが知られているタンパク質に注目して細胞内変化を解析する。研究目的は、１）低線量（率）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、タンパク質量の変動が確実に検出できることを示す、２）タンパク質変動を基にした、細胞内変化を反映する定量的指標を作ることにより被ばくの影響を危険性、安全性と関連づけて解析する道を開くことにある。

前年度に続き、γ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、タンパク質の定量を行った。使用したγ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）。一回の照射実験に４枚の培養プレートを使用して、独立した細胞試料を四つ得た後、各試料を基板上に 8 回繰り返しスポットすることで 32 個のデータが得られるようにした（技術的反復実験）。また、こうした実験を独立に 3 回繰り返し、全ての細胞試料（96 個）を同じ基板上にスポットしてアレイを作製した。

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応答（防御）システムを担うタンパク質として p53, iNOS, HIF1α のアレイ解析を行い、低線量率被ばくによって各タンパク質が 20-30% 程度、非照射条件に比べて増加する結果を得た。この結果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。また、照射実験を独立に繰り返して得た細胞試料を解析すると基準となる非照射試料中の解析対象タンパク質量が実験ごとに変動していた。このような変動があることは、３回の繰り返し実験がいわゆる生物学的反復実験に相当し、アレイ法における解析結果の信頼性を上げるのに役立つことを示している。今後は同様の照射実験スケジュールとアレイデザインを用いたタンパク質定量をさらに進め、活性酸素種生成を中心とした低線量（率）放射線被ばくの影響を詳細に解析していきたい。

発表論文

福 1-10
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　眞一
（福島県立医科大学甲状腺内医分泌講座：教授）
廣川　満良
（隈病院病理診断科：科長）
近藤　久義
（長崎大学原爆後障害医療研究所：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 160 症例、ウクライナ 188 例の小児・若年者甲状腺癌を用い、臨床病理組織学的検討を行った（*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た（*Cancer Sci.* 2019 ）。

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 症例の病理学的特徴を年齢階層毎の解析を行い論文化した（*Thyroid* 2020 Nov.）。

今後はこれらの結果をもとに、免疫組織化学的な解析を進める計画である。

発表論文

１）Bogdanova TI, Saenko VA, Hirokawa M, Ito M, Yamashita S, Suzuki S, *et al*: Papillary thyroid carcinoma in Ukraine after Chernobyl and in

Japan after Fukushima: different histopathological scenarios. ***Thyroid*** 2020 Nov 4. doi: 10.1089/thy.2020.0308.

2）Iwadate M, Suzuki S, Hirokawa M, Ito M, Shimura H, Suzuki S, *et al*：The Clinicopathological Results of Thyroid Cancer With BRAFV600E Mutation in the Young Population of Fukushima. ***J Clin Endocrinol Metab.***. 2020 Dec 1;105(12): dgaa573. doi: 10.1210/clinem/dgaa573.

3）Mussazhanova Z, Ito M, Nakashima M, Nagayama Y, *et al*: Causative role for defective expression of mitochondria-eating protein in accumulation of mitochondria in thyroid oncocytic cell tumors. ***Cancer Sci.*** 2020 May 27. doi: 10.1111/cas.14501.

福 1-11
発がん高感受性モデルマウスを用いたトリチウム水暴露による発がんのリスク評価

研究組織

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

受入研究代表者：神谷　研二
（広島大学原爆放射線医科学研究所：特任教授）

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

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、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 β 線による低線量率被曝の発がんリスクの評価を目指している。

令和２年度はトリチウム水の小腸に対する吸収線量を、臓器の燃焼水のトリチウム濃度より正確に求めた。$Apc^{Min/+}$ マウスは幼児期の放射線（X 線）被曝で小腸の発がんが報告されている。そこで生後２週齢のマウスへ 89MBq のトリチウム水を腹腔内接種して、２時間後、１日後、２日後、４日後、７日後、12 日後にマウスを解剖し、小腸と脾臓を採取し重量を計測後すぐに冷凍した。後日、トリチウム濃度の低い経過日数の大きい臓器から順に燃焼装置で燃焼し、燃焼水を回数してトリチウム量を定量した。その結果、幼児期の小腸と脾臓でのトリチウム水の生物学的半減期は、それぞれ 1.95 日と 1.83 日であった。これらの結果をもとに各臓器の吸収線量を求めたところ、７日間で小腸の吸収線量は 1.7Gy、脾臓の吸収線量は 1.6Gy と推定された。

今後はこの吸収線量をもとに、より低線量の領域で小腸腫瘍の発現と遺伝子突然変異の調査を行っていく。

発表論文

なし

福 1-12
低線量放射線被ばくの継世代影響のゲノムワイド解析系の開発

研究組織

共同研究代表者：内村　有邦
（放射線影響研究所分子生物科学部：室長）
共同研究者：佐藤　康成
（放射線影響研究所分子生物科学部：研究員）
受入研究代表者：神沼　修
（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、最先端のシーケンシング技術を利用して、ゲノムワイドに生じる突然変異を検出し、低線量の放射線被ばくが引き起こす遺伝影響の実体を明らかにすることを目標としている。

私たちは、これまでの研究で、放射線被ばくを受けたマウスの子供を全ゲノムシーケンシングすることで、放射線被ばくを受けたマウスの子供では、挿入欠失変異（20 塩基以内）とマルチサイト変異の発生数が増加することを明らかにしてきた（Satoh et al, 2020）。放射線の影響を捉える上では、より大きな DNA 変異を捉えることも重要である。しかしながら、現在の次世代シーケンサーではサイズの大きい変異を正確に捉えることは難しい。また、そのような変異は、塩基置換等の変異に比べて大幅に発生頻度が低いと考えられており、直接的に解析することは困難である。そこで、私たちは、自らが樹立した突然変異蓄積マウス系統を利用することで、未だ明らかにされていない「生殖系列で自然発生する大きなサイズの変異（構造変異）の発生頻度とその特徴」を明らかにしようと考えた。今回の解析では、通常のショートリード型の次世代シーケンサー（イルミナ社）に加えて、ロングリード型の次世代シーケンサー、Sequel[PacBio], PrometION[ONT], Saphyr[Bionano] を利用して、全ゲノムシーケンシングを行った。その結果、ショートリード型次世代シーケンサーのデータだけでは解析が難しい、「レトロトランスポゾン転移」や「ゲノム重複と逆位が組み合わさる複合変異」などを検出することに成功した。現在も解析中の状況ではあるが、マウスの生殖系列において、構造変異は、従来までの推定値よりも高い頻度で発生することが明らかになった。これらのデータがまとまり次第、論文発表する予定である。自然発生する構造変異の頻度と特徴が明らかになり、それらを検出する方法論が構築されれば、放射線影響の解析も容易になる。今後は、ここで得られた知見をもとに、放射線被ばくモデルの解析に取り組むことで、現在では解析が困難な「低線量の放射線被ばくの遺伝影響」のゲノムワイドな特徴を明らかにしていく予定である。

発表論文

佐藤康成，内村有邦　全ゲノムシーケンスを用いた放射線の継世代影響の解析　Isotope News, 2021; 773:44-46

福 1-13

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-D3, Dept. of Environment Systems, The University of Tokyo), Takeshi Iimoto (Professor, Dept. of Environment Systems, The University of Tokyo)

Representative Resident Researcher: Atsuyuki Sorimachi (Associate Professor, Fukushima Global Medical Science Center, Fukushima Medical University)

Contents, Results and Prospects of Study

Investigation on viewpoint of internal low-dose radiation exposure for current Fukushima has been undertaken in this project under estimation of exposure activity of radon decay products (RnDP) into human lung carried by aerosols. To ascertain their activity and location for lung dose, models need their direct activity concentrations and size distributions. Experiments on the size distribution and aerosol number concentration were done by a 14 staged electrical low pressure impactor (ELPI+) capable of separating size fraction of 6-10 μm; associated RnDP activity with ZnS (Ag) scintillation detectors setting in a 7th floored indoor Fukushima laboratory. Since activity concentrations from aerosol particles collected in each ELPI+ stage were low, three ELPI + stages were measured together for calculating both RnDP and aerosol number concentrations. As primary result of size distribution of short-lived decay products achieved in the three ELPI+ runs, the indoor activity median aerodynamic diameter (AMAD) was obtained in range of 93-380 nm; which is nearly identical with literatures, in nm of 250-450 (*Porstendorfer et al.,2000*), 133-245 (*Moriizumi et al.,2014*), and 230-490 (*Amer Mohamed,2014*). Activities of aerosol-attached RnDP were found to be increased with surface area concentration possibly due to attaching further unattached RnDP on larger surface area. As of the literatures, freshly formed unattached RnDP ranging 0.5-5 nm size, later interact aerosols ranging 5 nm-100μm size (*Nazaroff and Nero, 1988*). Factors (indoor ventilation, aerosol number) affect attachment rate of unattached RnDP and AMAD of aerosols. Attachment rates were obtained as of 30-100h^{-1} for outdoor air, 20-50h^{-1} for rooms with low ventilation (*Porstendorfer,1996*). Additionally, studies *(Moriizumi et al.,2014; Porstendorfer,2000)* obtained diverse AMAD for outdoor than indoor. In future study, repeated experiments and outdoor of Fukushima will be focused.

Presented Papers

none

福 1-14
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易い組織の一つとして知られている。造血組織に対する放射線被ばくの影響についての多くの研究が行われているが、そのほとんどは高線量･高線量率放射線被ばくについてであり、低線量・低線量率放射線被ばくの造血システムに対する影響については充分には解明されていない。東電福島第一原子力発電所事故による放射性物質汚染の問題から低線量放射線被ばくによる健康被害について世界的に注目が集まっており、低線量放射線被ばくの研究は急務を要する。そこで申請者は低線量被ばくの造血システムに対する影響を単一細胞レベルでの分子応答を解析することで明らかにする研究を計画した。本年度までの研究で、低線量率放射線照射下で飼育した C57BL/6NJcl マウスから造血幹細胞を分取し、単一細胞遺伝子発現解析装置を用いて、１細胞の各々におけるアポトーシスや細胞生存関連遺伝子群、さらに造血幹細胞の機能制御遺伝子群などの発現を詳細に解析した。その結果、ミエロイド分化に関わる Pu.1 の発現が増加することを明らかにした。Pu.1 欠損マウスは放射線誘発白血病を発症することから、Pu.1 発現増加することで低線量放射線被ばくにおける白血病発症を防いでいることが考えられた。また、Pu.1 の発現が上がることで造血幹細胞が分化誘導され未分化造血細胞減少の要因になっていることが考えられた。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、造血幹細胞の分化誘導と白血病発症防護の作用について解析を進めている。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さらに理解を深める計画である。

発表論文

福 1-15
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、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。本年度は、この異常ミトコンドリアを脱共役剤Ppc1をマウスに投与することで除去腕できることを明らかにした。さらに、TPO受容体アゴニストのロミプロスチムをマウスに投与することでROSによって傷ついたゲノムを修復することができ、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。そして、この反応時に起きている遺伝子発現をRNAシークエンスを行い解析を進めた。

今後は、RNAシークエンスの解析を進めるとともに、低線量率法放射線被ばくによるミトコンドリアゲノム損傷と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ばく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 1-16
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、低線量放射線照射下では、マウスの未分化造血細胞（c-Kit^{+}、Sca-1^{+}、Lineage^{-}）がゲノムに傷害が蓄積されていることを明らかにした。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。そして、異常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法放射線被曝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。低線量率法放射線被曝ばくによる未分化造血細胞に対する影響を 1 細胞レベルでの解析を行った。そして、Pu.1 など造血細胞の分化に関わる遺伝子の発言が変化することを明らかにし、現在論文を作成している。

福 1-17
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、低線量率放射線照射下で C57BL/6NJcl マウスを飼育し、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た。そして、この解析結果と老化マウスでの解析結果を比較し、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。そして、異常ミトコンドリア除去とゲノム修復誘導を行うことで、老化した細胞が若返ることを明らかに

した。また、RNA シークエンスを行い、この若返りの分子機序について詳細な解析を進めた。現在これらの結果をまとめ論文を作成している。

発表論文

福 1-18
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：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、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すると共に簡易に説明できるシミュレータ WAMSIM（https://wamsim.vdslab.jp/）を開発した。

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物理的な DNA の個数について単純な数理モデルを作成し、過去の知見と概ね一致することを確認した。一方で放射線で誘発される物理的な DNA 損傷は比較的短い時間で回復することが知られており、それらの効果の文献調査を行った。今後数理モデルに落とし込み、実際のデータの再現を目指したい。

発表論文

福 1-19
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
（国際医療福祉大学成田保健医療学部：教授）

共同研究者：林　幾江
（広島大学大学院医系科学研究科：助教）

Meng Qingmei
（京都大学大学院人間・環境学研究科：大学院生）

受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

電離放射線はゲノム DNA に二本鎖切断（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した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それに伴う細胞影響を明らかにしようと本研究を行った。

これまでの解析から ROS 蓄積とともに酸化ストレス応答タンパク質 $p38^{MAPK}$ の活性化、ミトコンドリアの動態異常がみられ、損傷ミトコンドリアからの ROS の漏えい、酸化ストレス応答の活性化が示唆されていた。今年度の研究で、低線量率照射時でのみでミトファジー因子及びミトコンドリア分裂・制御蛋白質が低下することをウェスタンブロット解析で明らかとし、これら因子の発現異常がミトファジーの抑制、損傷ミトコンドリアの蓄積につながると示唆された。昨年度研究では低線量率照射でヒト血管内皮細胞において、γH2AX 陽性微小核（DSB 損傷を含むと考えられる）が顕著に増加することを明らかにしていたが、その機構を明らかにするために DIA プロテオーム解析を行った。その結果、低線量率照射によって微小核形成に関連する複数の蛋白質の低下が明らかになるとともに、高線量率照射では発現変動なく、低線量率照射によってのみ、非照射と比べて 2 倍以上増加する蛋白質を 32 個同定した。今後、これら低線量率照射特異的発現因子の役割を明らかにすることにより、低線量率放射線影響の詳細を明らかにするとともに、放射線細胞応答を評価するマーカーとしても利用できる可能性があると考えられる。

発表論文

ありません。

福 1-20
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+、Sca-1+、Lineage−: KSL 細胞）はほぼ静止期の細胞のため、相同組替え修復を行えず、非相同末端結合修復機構のみで修復が行なわれていることが解った。非相同末端結合修復はゲノム異常を引き起こしやすい修復機構のため、未分化造血細胞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。また、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も明らかにした。

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未分化造血細胞減少について論文を作成している。

発表論文

福 1-21
低線量・低線量率の疫学研究のリスク推定値に対する交絡因子の影響を評価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：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

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。低線量率長期被ばくの疫学研究では交絡因子などの限界も多く、明確な結論は得られていない。一方でその交絡因子によって、放射線リスク推定値がどのくらい影響を受けるかについて、実データを用いた検討は一部行われているが、その全貌は明らかになっていない。そこで包括的なシナリオでのシミュレーション研究を行うことで定量的な評価を行うことを目的とし、シミュレーション研究を実施した。

放射線疫学研究の状況を想定し、コホート研究として一定数の対象者を追跡し、ベースラインリスクは一つの共変量に依存させ、また到達年齢と共に上昇させ、またそのベースラインリスクが対数正規分布に従う線量に応じて過剰相対リスクの形で上昇するモデルでデータを発生させた。また発生させたデータをベースライン共変量、線量は測定されていると仮定して Cox 回帰で解析を行った。その結果、原爆被爆者の寿命調査を始めとする、放射線疫学研究の結果提示で広く用いられている過剰相対リスクを用いた際、推定値の分布が正の方向に裾を引いており、シミュレーションの反復における推定値の平均が、真値よりも大きくなる過大評価方向のバイアスが観測された。対象者数が 500 の場合、推定値の平均値は真値よりも約 25% 過大評価の方向のバイアスが見られ、そのバイアスは対象者数が 1000 に増えると約 5 % にまで減少した。この推定値が裾を引く現象は Cox 回帰だけでなく他のモデルでも見られ、過剰相対リスクを用いる際にはこのことを留意する必要性が示唆された。今後は、今回得られた知見を元に、引き続きシミュレーションを継続する予定である。

発表論文

なし

福 1-22
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

疫学研究では被ばく時年齢を考慮した解析モデルが用いられており、短期間で放射線感受性が大きく変化するマウスでは、その年齢感受性の考慮は必須である。これまで開発していた低線量率放射線で被曝時年齢による放射線感受性の変化を考慮する統計解析モデルを開発していたが、昨年度は放射線感受性が大きく変化する動物実験データへの適用を考慮して拡張を行った。その拡張した手法を用いて、動物実験データを用いて年齢感受性を考慮した上で線量率効果係数（dose-rate effectiveness factor; DREF）の推定を行った成果を原著論文として公表した。DREF の推定には、急性照射データと慢性照射データのリスクを比較する必要があるが、慢性照射では長期間の照射を行う必要がある。その長期間の照射の間に特にマウスでは放射線感受性が大きく変動するが、これを考慮しなかった場合、推定された DREF は、線量率によるリスクの差だけでなく年齢感受性の違いから生じるリスクの差をバイアスとして含んだ推定値となってしまう。昨年度拡張した手法を用いることで、年齢感受性を考慮した上で動物実験データを用いて DREF を推定することが可能となった。

今年度は、その公表した論文で適用した統計解析モデルのより詳細は性能評価の準備を行った。推定に時間がかかっていたため、プログラムの見直しと改良を行うことにより、数倍の高速化が達成された。動物実験データでは疫学研究よりも研究実施者によって制御可能な要因が多く、シミュレーション研究では様々なパターンが想定される。従ってシミュレーションも大規模になることが予想されるが、引き続きシミュレーション実施を進めていく予定である。

発表論文

Doi K, Kai M, Suzuki K, Imaoka T, Sasatani M, Tanaka S, Yamada Y, Kakinuma S. Estimation of Dose-Rate Effectiveness Factor for Malignant Tumor Mortality: Joint Analysis of Mouse Data Exposed to Chronic and Acute Radiation. Radiat Res. 2020 Nov 10;194(5):500-510.

福 1-23
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 Angels：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を試みた。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。論文化の途中に、肥満度の定義の変更（IOTF ではなく WHO 分類）があり、データの再分析に時間を要した。また、震災の影響と原発事故の影響を分けて考慮することが困難であり、分析に試行錯誤している。このため論文化に時間を要しているが、今後、継続的に分析と論文化に取り組む計画である。

発表論文

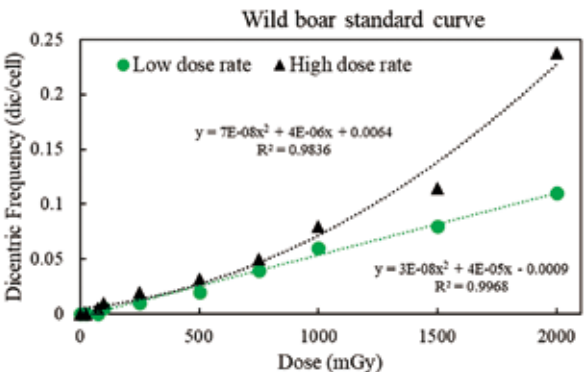
なし

福 1-24
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
（弘前大学被ばく医療総合研究所：准教授）
受入研究代表者：稲葉　俊哉
（広島大学原爆放射線医学研究所：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、その前段階として線量推定に必須となる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７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（低線量率）および 0.2 Gy/min（高線量率）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、１個体について各線量率照射で 100 細胞ずつ計測した結果を下図に示す。低・高線量率でともに線量依存的に二動原体染色体頻度の増加が認められた。さらに、低線量率と高線量率では照射線量に対する二動原体染色体の発生頻度が異なり、高線量率では発生頻度が高くなる傾向が観察された。



今後は、サンプル数を増加して統計的頑強性を担保した検量線を完成させ、帰還困難区域内に生息するイノシシの線量推定を行う。

発表論文

なし

福 1-25
低線量放射線による細胞増殖促進効果の解析

研究組織

共同研究代表者：加藤　真介
（横浜薬科大学放射線科学研究室：教授）
共同研究者：梅田　知伸
（横浜薬科大学放射線科学研究室：准教授）
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

近年、低線量放射線によるミトコンドリア量の増加や活性酸素種除去機構の活性化など細胞機能を高める効果が報告されている。しかしながら、そのメカニズムの詳細は解明されていない。我々は一過性の低線量放射線照射が細胞増殖において活性化される MAP キナーゼの活性を高まることを見出している。この結果は、低線量放射線が細胞増殖に対して促進的に作用する可能性があることを示唆している。本研究では、この点を確認するため、細胞増殖因子による細胞増殖誘導作用を低線量の放射線が増強するか否かを調査した。

血清含有培地中で PC12 細胞をシャーレに生着させ、翌日、上皮性成長因子（EGF）含有無血清培地に交換して細胞増殖を誘導した。このとき ^{137}Cs 密封線源を細胞培養プレートの裏に貼り付け、培養面の細胞に対して 0.5 mGy/日の線量率で持続的なγ線照射したものを調製し、極低線量率γ線照射の影響を検討した。照射した細胞と未照射の細胞を各々培養開始１～３日後に回収し、細胞周期の進行状況を Muse（TM）Cell Cycle Kit を用いて観察した。また比較対象として、細胞増殖が抑制される状況にある細胞に対する照射影響を観察するために、神経成長因子（NGF）を添加した PC12 細胞を用いて同様の解析を行った。

EGF の添加は、G0/G1 期および G2/M 期の細胞割合を各々わずかに減少および増加させた。これに対して極低線量率γ線の照射は、これらの EGF による効果を抑制した。一方、NGF の添加は、G0/G1 期および G2/M 期の細胞割合を各々わずかに増加および減少させた。このとき照射は、これらの NGF による効果にほとんど影響を与えなかった。

本研究の結果より、低線量率 ^{137}Csγ線の持続的照射は、増殖過程にある細胞の増殖シグナルを抑制し、分化過程に

ある細胞内シグナルにはほとんど影響しないことが示唆された。このことは、低線量率の放射線においても、分裂が盛んな細胞ほど放射線感受性が高いとされるベルゴニー・トリボンドーの法則が当てはまることを示唆している。今後は、細胞内シグナルへの影響について詳細な解析を行う予定である。

発表論文

なし

福 1-26
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：研究統括）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

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提唱されている。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も、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た。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、低線量・低線量率被ばくによる乳腺幹細胞の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。これを詳細にとらえるために組織透明化による乳腺組織の三次元免疫組織学的解析を行うとともに、細胞系譜追跡実験系を導入し、低線量被ばく後の幹細胞の挙動を捉える研究を進めた。乳管を構成する二種類の上皮細胞のうち、基底細胞の細胞動態についてケラチン14を指標に追跡したところ、被ばくによりクローン拡大に影響がみられる可能性が示唆された。引き続き、被ばく後の幹細胞の動態について、受け入れ研究者と議論し、放射線誘発乳がんのメカニズム解明をすすめる予定である。

発表論文

なし

福 1-27
放射線発がんにおけるがん微小環境の役割

研究組織

共同研究代表者：志村　勉
（保健医療科学院生活環境研究部：上席主任研究官）

受入研究代表者：神谷　研二
（広島大学原爆放射線医科学研究所：特任教授）

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

研究内容・研究成果・今後の展望等

原発事故では、食の安全性、将来の発がんリスク、継世代影響の不安が問題となった。このような放射線健康不安に対して、科学的根拠にもとづく放射線発がんのリスク評価が求められている。私は、放射線の発がん影響を理解するため、がん細胞だけでなく、がん細胞と間質細胞との相互作用（がんの微小環境）に着目して解析を進めている（Molecular Cancer Research 2018; 16(11), 1676-1686）。本研究はヒト正常線維芽細胞を用いて　放射線が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）を誘発するかどうかについて、CAFの指標である平滑筋用アクチン（alpha-SMA）の発現を指標に解析を行った。さらに、放射線の酸化ストレス影響について、酸化ストレス応答に重要なNrf2の活性化を、核内のNrf2量を定量して解析した。急性照射、分割照射、慢性照射の放射線の照射条件を変え、２つの指標の放射線応答を明らかにした。

がんの微小環境の解析により、放射線発がんの機序解明に取り組んだ。得られた結果は、低線量・低線量率放射線発がんリスク評価に利用する。発がんの科学的解明は学術的に重要であるのみならず、放射線健康不安対策に活用できるもので、重要性は極めて大きいと考えられる。

発表論文

1．Shimura T, Ando T, Narao M, Sasatani M, Kamiya K, Ushiyama A. Mechanism of turnover or persistence of radiation-induced myofibroblast in vitro. Cell Cycle. 2020 (in press)
2．Shimura T, Nakashiro C, Narao M, Ushiyama A. Induction of oxidative stress biomarkers following whole-body irradiation in mice. PLoS One. 2020; 15(10): e0240108. doi: 10.1371/journal.pone.0240108.
3．Shimura T. The role of mitochondrial oxidative stress and the tumor microenvironment in radiation-related cancer. Journal of Radiation Research. 2020 in press
4．Shimura T. Roles of fibroblasts in microenvironment formation associated with radiation-induced cancer. Birbrair, Alexander (Ed.), Advances in Experimental Medicine and Biology. Tumor microenvironment: Novel Concepts 2020 in press

福 1-28
低線量・低線量率放射線被ばくがマウス生体内で 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

放射線障害は免疫能を減弱するが、放射線障害による組織損傷は免疫系を刺激して炎症を引き起こす。一方、免疫系を抑制する間葉系間細胞（MSC）は放射線障害や移植片対宿主病（GVHD）の治療に用いられる。また、放射線はがん治療にも用いられる。そこで本研究においては、低線量・低線量率放射線の全身被ばくについて、（1）全身免疫能への影響、（2）MSC による全身免疫能修復、および（3）抗腫瘍免疫能への影響を、マウスを用いたモデル動物を作出して調べている。

これまでに、（1）0.2, 0.5, 1.0 Gy の全身γ線被ばくを受けた被ばく 24 時間後と 1 週間後マウスの全身免疫能を、脾細胞の免疫単糖細胞亜集団とサイトカイン産生能を、フローサイトメーター（FCM）解析、T 細胞刺激培養、および酵素結合吸着免疫（ELISA）解析で調べ、線量・線量率により被ばくが全身免疫能に及ぼす違いを明らかにした。今後、さらなる検討を進める。（2）β2-ミクログロブリン遺伝子欠損マウスを用いて、MSC の T 細胞抗腫瘍サイトカインインターフェロン－γ（IFN-γ）産生能に及ぼす免疫抑制の仕組みを調べ、GVHD における IFN-γ 産生能に I 型主要組織適合抗原（class I MHC）は関与しないことおよび液性因子が関与すること明らかにした（Exp Ther Med. 2018）。今後、全身低線量γ線被ばく後に MHC の移植を受けたモデル動物で、全身免疫能修復への効果を調べる。（3）腫瘍を移植した原発巣のみを持つモデル動物や肺に転移巣を持つなどのモデル動物を作出して抗腫瘍免疫能への影響を調べ、原発巣と転移巣が全身免疫能に及ぼす影響が異なることを明らかにした（Oncol Rep. 2017）。さらに、多様な転移モデル動物を作出して、転移巣による抗腫瘍免疫能への影響の違いを明らかにした（発表準備中）。そして、これらのがんモデル動物を用いて、全身低線量放射線被ばくが抗腫瘍免疫能と全身免疫能および予後に及ぼす影響を調べ、予後を改善および増悪する線量・線量率を明らかにした。今後、さらなる検討を進める。

今後は、（1）線量・線量率による全身免疫能に及ぼす影響の違い、（2）MSC が被ばく障害を受けた全身免疫能を修復する仕組み、そして（3）腫瘍モデル動物において予後を改善および増悪する線量・線量率が抗腫瘍免疫能に及ぼす影響の仕組みを調べる。

発表論文

2020 年度は無

福 1-29
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５年目である今年度は、新型コロナウイルス感染症の蔓延ならびに原爆放射線医科学研究所建物改修工事により、低線量（率）ガンマ線照射実験を実施できなかったため、昨年度に照射し凍結保存していた細胞サンプルの分析を行った。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である。低線量率照射条件については、線量率が 0.5・1・2 Gy/day の３条件である。照射時間は最大２日間で照射中適宜サンプリングした細胞を照射直後に凍結し、分析時まで保存しておいた。凍結細胞は融解後、低融点アガロースに包埋し、アガロース片の状態でプロテアーゼ処理ならびに DNA 修復酵素処理を行い、DNA 二重鎖切断と塩基損傷クラスターの生成収率を評価した。実験の結果、線量率が下がるほど、損傷生成収率は減少した。このことは前年度に観察した線量率の低下による生存率向上の結果と一致し、低線量率領域においても線量率効果が存在することが示唆された。今後も 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の存在とそれに対する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

Kataoka T, Kanzaki N, Sakoda A, Shutou H, Yano J, Naoe S, Tanaka H, Hanamoto K, Terato H, Mitsunobu F, Yamaoka K (2021) Evaluation of the redox state in mouse organs following radon inhalation. J Radiat Res, 62(2): 206-216; https://doi.org/10.1093/jrr/rraa129: 2021Mar

福 1-30
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その詳細は不明であり、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コンデショナルノックインマウス（タモキシフェン誘導BRafCA;TPO-Cre-ER^{T2}）について、Cre及びBRafホモの個体から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作出して放射線照射実験を行った。3日齢時にタモキシフェン（0.05mg/g体重）を胃内投与し、1週齢で一回照射（0.2, 0.5, 1 Gy , 0.5Gy/ min)、あるいは連続照射（1Gy, 0.05mGy/ 分，14日間）して、8 − 9週齢、あるいは13 − 14週齢で解剖して甲状腺を採取した。非照射コントロール群と照射群において、ほぼ全匹において腫瘍が発生し、それぞれの群間で発生割合に違いはなかった。甲状腺の組織標本を作成して調べたところ、非照射コントロール群において、ろ胞上皮の増殖を示す腫瘍病変が観察され、リンパ球など炎症細胞浸潤、線維芽細胞の増生が見られた。また、一回照射群および連続照射群における病理組織も、ほぼ同様な上皮の増殖と線維化を示す病変像が観察され、照射群間やコントロールに比べて大きな差異はなかった。

今後、免疫組織化学的に甲状腺組織の増殖能やアポトーシス、および炎症関連細胞を調べ、その線量依存性と線量率依存性を求め、放射線照射と甲状腺腫瘍誘発との関連を調べる計画である。

発表論文

なし

福 1-31
Evaluation of the effectiveness of decontamination of a pond in the restricted area of Fukushima using in situ radiometric measurements.

Research Organization

Representative Joint Researcher: Estiner Walusungu Katengeza (Doctoral Student, Department of Environment systems, The University of Tokyo).

Joint Researchers: Yukihisa Sanada (Group leader, Fukushima Environmental Monitoring Division, Japan Atomic Energy Agency), Kotaro Ochi (Researcher, Fukushima Environmental Monitoring Division, Japan Atomic Energy Agency)

Representative Resident Researcher: Shinji Yoshinaga (Professor, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University)

Contents, Results and Prospects of Study

Special reconstruction and revitalization bases were designated in Fukushima's difficult to return zone by the Japanese government as targets of intensive decontamination to drastically lower air dose rates and enable residents to return. A pond amidst residences of one of these bases was targeted for decontamination and this study aimed at evaluating the effect and effectiveness of the decontamination using decontamination factor, air dose rate reduction factor, and the additional annual effective dose to residents. Air dose rates were measured in-situ using the second generation Kyoto University Radiation Mapping system while soil core samples were collected and measured for radioactivity in the laboratory by gamma spectrometry. Lower decontamination factors were observed for more deeply distributed radiocesium soil profiles whereas areas covered with gravel demonstrated the largest reduction in air dose rates. Decontamination effectively lowered the radiocesium inventory and air dose rates by 51–93% and 37–91% respectively. Moreover, the additional annual effective dose to the public changed from 1.7 ± 0.79 mSv to 1.2 ± 0.57 mSv because of decontamination representing a dose aversion of 29%. These findings demonstrate how decontaminating ponds in residential areas can help to further lower the external exposure.

Presented Papers

1. E.W. Katengeza, K. Ochi, Y. Sanada, T. Iimoto, & S. Yoshinaga: The effect and effectiveness of decontaminating a pond in a residential area of Fukushima. Health Physics, accepted (18/12/2020)

福 1-32
福島森林下流水域水田の汚染メカニズム解明

研究組織

共同研究代表者：桧垣　正吾
（東京大学アイソトープ総合センター：助教）
共同研究者：中島　覚
（広島大学自然科学研究支援開発センター：教授）
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きた。2014 年から 2019 年の稲作時期に、現地を訪問し稲の成長段階に合わせ水田土壌及びため池等の用水のサンプリングを行い、稲の成長段階に合わせた放射能測定および元素分析を行った。新型コロナウイルス感染症の影響拡大により、2020 年は現地を訪問して試料採取をすることができなかった。そのため、これまで採取してきた試料の詳細な測定や解析を進め、稲作環境に存在する高濃度放射性セシウム含有微粒子の捜索等の研究を行った。同微粒子は、土壌には多く存在しうると考えてきたが、今回、用水を濾過したフィルターの中から 1 個を発見した。^{137}Cs の放射能は約 0.3Bq であり、^{134}Cs/^{137}Cs 放射能比などから、２号機由来のものと推定された。

新型コロナウイルス感染症の影響によって、次年度以降、高齢の協力農家への訪問の可否の見通しが立たないこと等の事情もあり、原発事故後 10 年となるのを機に、本研究は終了させていただく判断を行った。これまでの研究成果の概要は以下の通りである。

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が、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のため、濃度上昇も観測された。その結果、栽培されたコメの放射性セシウム濃度も、事故から５年以上経過しても籾のままで全袋検査のスクリーニングレベル（25Bq/kg）に近い年もあった。継続的にデータが蓄積できたことは大きな成果であると考える。また、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きた。さらに、年に一度、得られた科学的知見である測定結果を根拠に、協力農家の方に対するリスクコミュニケーションを行ってきた。引き続き稲作を継続する判断を行うための科学的根拠の一つになったことも成果の一つである。

本共同研究課題で得られた成果により、これまでに４報の投稿論文を発表し、成果から立案に繋がった研究課題は科研費などの競争的外部資金獲得をすることができた。

これまで共同研究課題として採択してくださったことに一同感謝申し上げます。

発表論文

福 1-33
カエルおよびウニの初期発生に及ぼす低線量放射線の影響

研究組織
共同研究代表者：津田　雅貴
（広島大学大学院統合生命科学研究科：助教）
共同研究者：井出　博
（広島大学大学院統合生命科学研究科：教授）
東原　実黎
（広島大学理学部生物科学科：学部生）
諸角　涼介
（広島大学理学部生物科学科：学部生）
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）
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

福島第一原子力発電所の事故以来、人為的に放出される放射性物質の水圏生態系に対する影響に関心が持たれている。私達は人為的汚染や環境ストレス因子の発生及び細胞影響の研究に適している、バフンウニ及び、ネッタイツメガエルの胚を用いて放射線および放射性物質の水圏生態系への影響を調べてきた。私達が行ってきた研究結果から、X 線を用いた高線量率の放射線は、発生異常を誘発することを明らかにしてきた。本共同研究の目的は、トリチウム水および低線量率ガンマ線照射装置を用いて環境中で想定される低線量率の放射線による発生過程への影響を調べることである。

本年度は、低線量率放射線が引き起こす DNA 損傷の修復経路を調べるための予備実験として、DNA 二本鎖切断修復経路に関与する DNA-Pkcs の阻害剤を用いて処理濃度の条件検討を行なった。X 線を照射したカエル胚に、様々な濃度の阻害剤を暴露した結果、30 μM の阻害剤は、未処理に比べて有意に発生異常頻度を上昇させることを明らかにした。

今後、ウニおよびカエルの胚に低線量率γ線を照射し、発生への影響を調べる予定である。また、DNA 修復阻害剤の有無における胚発生への影響も評価する。ここで得られる結果と、現在私達が調べているトリチウム水が与える胚発生への影響の結果を比較する。

発表論文

なし

福 1-34
Screening for 137Cs Body Burden due to the Chernobyl Accident in Korosten City, Zhitomir, Ukraine

Research Organization

Representative Joint Researcher: Alexander Gutevich (Advisor of Head, Zhitomir Inter-Area Medical Diagnostic Center in Korosten, Ukraine)

Joint Researchers: Yesbol Sartayev (Postgraduate student, Division of Strategic Collaborative Research, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University), Jumpei Takahashi (Assistant Professor, Center for International Collaborative Research, Nagasaki University)

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

Contents, Results and Prospects of Study

This study investigates the current situation of internal exposure dose in residents of Zhytomyr region, Ukraine. The study area is situated to the southwest of Chernobyl and was one of the affected by the fallout of radionuclides. The study collected the results of measurements of internal exposure in bodies of residents for 10 years (2008-2018). During this period around 110 thousand participants underwent Whole-Body Counter (WBC) screening which was performed in Korosten Inter-Area Diagnostic Center. All collected data was processed and statistically analyzed using software SPSS 25.

Results of the study revealed the presence of detectable doses in a body of a substantial part of residents even in the current years. Although the ^{137}Cs concentration in residents' body has felt gradually to low level, there were always several people with relatively high level in few years. The level of concentration and the frequency of people with detectable dose were comparatively high in 3 years (2009, 2011, 2012). These variations and their factors need to be studied much carefully in the future to make more precise conclusion with accurate assessment. Seasonal analysis showed that internal exposure of residents were relatively higher

in autumn and winter. Age group analysis found that adolescent group had significantly higher level of body burden.

Over the course of our study all indicators of ^{137}Cs concentration in all groups have dropped with small fluctuation in some years. Contaminated forest wild foodstuffs are presumably being consumed widely and regularly in recent years. Further studies are needed to develop more useful and practical recommendations for sufficient life of residents and ease their anxiety.

Presented Papers

1. Y. Sartayev, J. Takahashi, A. Gutevich & N. Hayashida: Screening for the ^{137}Cs body burden owing to the Chernobyl accident in Zhytomyr region, Ukraine: 2009–2018. *PLoS One*, 16, e022245491 (2021)

福 1-35
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：ユニット長）
共同研究者：松野　悠介
（国立がん研究センター研究所：任意研修生）
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、放射線発がんの作用点解明を目指し、ゲノム不安定性に対するリスク影響を解析している。特に、線量率の違いに伴う影響の差異に着目している。昨年度までに、『広い線量域・線量率域で“DNA 複製ストレスに伴う損傷”が蓄積し、これに伴って“ゲノム不安定性リスク”が上昇している』ことを認めた。また、『ゲノム不安定性に伴う変異に起因し、結果的に変異細胞（防御機構の破綻した細胞）のクローン進化に至る』ことが示された。さらに、『引き金となる“DNA 複製ストレスに伴う損傷”は、直接に放射線で生じた DSB が修復された後、次の S 期に誘導される』ことが明確になった。

今年度、放射線照射による“ゲノム構造の異常と変異”への影響を明確にするため、放射線非照射の背景と比較しつつ、全ゲノム解析を実施した。その結果、『ゲノム構造異常（染色体転座などのゲノム再編）には、放射線照射による数的な増加はない』ことが明確になった。このことは、ゲノム構造異常の誘導は、『放射線による“直接的なリスク要因”には含まれない』ことを示唆しており、また、放射線で“直接に生じた DNA 損傷”は“リスク要因とは無関係”なことを示した昨年度までの我々の解析知見とも矛盾がない。さらに、『ゲノム構造異常は、非照射の場合と同じ領域がホットスポットになっている』ことが明確になった。このことは、『放射線照射の背景でも、通常の細胞老化に伴って現れる“ゲノム不安定性リスク”と同様のリスクが誘導されている』ことを示唆している。昨年度までの結果と併せて鑑み、放射線照射による直接の影響は“ゲノム不安定性の高リスク状態”の誘導と考えられる。つまり、『放射線照射の後、通常、“老化様形質の出現に伴って現れるリスク（ゲノム不安定性とこれに伴う変異・クローン進化のリスク）”と同種のリスクが促進して誘導されている』と考えられる。

一方で、放射線照射の背景では“A>C、A>G、A>T 変異”が増加した。重要なことに、これらの変異を含め、殆どの変異は“ゲノム構造異常”に伴って誘導されていた。この“ゲノム構造異常に伴う変異”は、放射線非照射の背景でも認められるが、放射線照射の背景ではこの過程で“A>C、A>G、A>T 変異”が高頻度で導入されていると考えられる。

以上から、放射線照射後に、『DNA 複製ストレスに伴う損傷の蓄積により、“ゲノム不安定性の高リスク状態”が誘導されることが“がんのリスク要因”となっている』と考えられる。一部の変異は、放射線照射の背景で上昇するが、これらを含め、殆どはゲノム不安定性に伴って誘導され、結果的に、防御システムの破綻した“変異細胞のクローン進化”に至っていることが示された。

今後は、放射線照射の背景で誘導される“ゲノム不安定性の高リスク状態”の状態形成への影響、その形成機構を解析する。

発表論文

1．Yoshioka, K. and Matsuno, Y. Genomic Destabilization and its Associated Mutagenesis Increase with Senescence-Associated Phenotype Expression. ***Cancer Science***, **112** (2021) 515–522. DOI: 10.1111/cas.14746.

2．Matsuno, Y., Atsumi, Y., Alauddin, M., Rana, M.M., Fujimori, H., Hyodo, M., Shimizu, A., Ikuta, T., Tani, H., Torigoe, H., Nakatsu, Y., Tsuzuki, T., Komai, M., Shirakawa, H., and Yoshioka, K. Resveratrol and its Related Polyphenols Contribute to the Maintenance of Genome Stability. ***Scientific Reports***, **10** (2020) 5388. https://doi.org/10.1038/s41598-020-62292-5.

福 1-36
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科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

申請者は、これまでに 1 mGy/min の線量率でγ線照射すると放射線適応応答が誘導されることを明らかにしてきた。さらに、低線量率γ線を照射した細胞では、protein kinase C（PKC）α および p38 MAPKα 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。

昨年度には、PKC の活性化に関与する分子としてホスホリパーゼ C（PLC）について微小核法を用いて検討し、以前我々が提案した PLCδ1 が PKCα を活性化するという仮説（Shimizu *et al.*, 1999）とは異なり、PLCδ3 が適応応答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、PLCδ1 と PLCδ3 をそれぞれノックダウンした細胞を低濃度過酸化水素処理し、PKCα と p38 MAPKα のリン酸化レベルをウェスタンブロット法により検討した。その結果、PLCδ3 ノックダウン細胞では低濃度過酸化水素処理後に PKCα および p38 MAPKα のリン酸化はあまり抑制されておらず、むしろ PLCδ1 ノックダウン細胞においてより強く抑制されていることが明らかになり、微小核法を用いた結果と矛盾した結論となった。

今後は、PLCδ1 と PLCδ3 が放射線適応応答誘導に関与する機構をさらに詳細に解析して明らかにする予定である。

発表論文

福 1-37
若年者甲状腺がん発症関連遺伝子群の同定と発症機序の解明

研究組織

共同研究代表者：鈴木　眞一
（福島県立医科大学甲状腺内分泌学：准教授）
共同研究者：鈴木　聡
（福島県立医科大学甲状腺内分泌学：講師）
岩舘　学
（福島県立医科大学甲状腺内分泌学：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、病理組織像は甲状腺乳頭がんが 136 例（98.6%）、低分化がんが 1 例（0.7%）、その他 1 例（0.7%）であった。甲状腺乳頭がんの内訳は古典型が 125 例と最も多く、チェルノブイリ事故後に多くみられた充実型は 2 例に認めるのみであった。また、遺伝子変異解析では、BRAFV600E 変異が 96 例（69.6％）と最も多く、RET、NTRK、ALK 等の遺伝子の再構成を認めたのは 23 例（16.7%）、BRAFV600E 変異や遺伝子再構成のいずれも認めなかったのは 19 例（13.8%）であった。また、チェルノブイリ事故後に多くみられた RET/PTC3 遺伝子再構成はわずか 1 例であった。

BRAFV600E 変異を有した 96 例と BRAF 野生型 42 例の比較検討においては、先行検査と本格検査（検査 2 回目および 3 回目）の間には BRAFV600E 変異の発見率に有意差を認めなかった（p=0.3344）。また、BRAFV600E 変異を認めた甲状腺がんは野生型のがんよりも有意に腫瘍径が小さく（p<0.0001）、リンパ節転移が多い（p=0.0026）ことが明らかになった。

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

Iwadate M, Mitsutake N, Matsuse M, Fukushima T, Suzuki S, Matsumoto Y, Ookouchi C, Mizunuma H, Nakamura I, Nakano K, Sakamoto A, Hirokawa M, Ito M, Naganuma H, Hashimoto Y, Shimura H, Yamashita S, Suzuki S. The Clinicopathological Results of Thyroid Cancer With BRAFV600E Mutation in the Young Population of Fukushima. J Clin Endocrinol Metab 105(12):573, 2020

福 1-38
Effects of stem cell exosome therapy in radiation-induced fibrosis

Research Organization

Representative Joint Researcher: Ke Cheng (Professor, Department of Molecular Biomedical Science, NC State University, USA)

Representative Resident Researcher: Tao-Sheng 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. 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. Currently, there is no effective treatment for RILI. Here we propose to test the effects of exosome treatment on radiation-induced lung injury (RILI).

C57BL/6N mice (12-week-old) were received thoracic radiation with 6 Gy X-ray daily for 5 days in sequences (cumulative dose of 30 Gy), and exosomes from lung tissue-derived mesenchymal stem cells was injected intravenously in 10 min after each radiation exposure. Mice were sacrificed, and lung tissues were collected at the next day after the last radiation exposure. Immunohistochemical analysis showed that radiation dramatically induced DNA damage of lung tissue cells and increased the number of Sca-1^{+} stem cells. However, all of these changes in irradiated lungs were significantly mitigated by the administration of exosomes. Although exosomes from mesenchymal stem cells may effectively mitigate RILI, further study is required to understand the relevant mechanism.

福 2-1
甲状腺濾胞癌の鑑別診断を可能にするバイオマーカーおよびその治療のための新規薬剤標的分子の探索

研究組織

共同研究代表者：石橋　宰
（大阪府立大学大学院生命環境科学研究科：准教授）
共同研究者：軸薗　智雄
（日本医科大学医学部：講師）
杉谷　巌
（日本医科大学大学院医学研究科：教授）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線の内部および外部被曝は、甲状腺癌発症の危険因子であることが知られている。甲状腺癌は５種類に分類されるが、そのうち乳頭癌が最も大きな割合を占め（80–90%）、濾胞癌がこれに続く（約５%）。乳頭癌の細胞は特徴的な形態を示し、細胞診等による診断が容易であるのに対し、濾胞癌は良性腫瘍である濾胞腺腫との間の細胞形態学的な鑑別が困難であり、臨床上しばしば問題となる。そこで本研究では、濾胞癌と濾胞腺腫の分子診断による鑑別を可能にするようなバイオマーカーの同定を目指した。まず我々は、濾胞癌疑いの診断により初回手術が施され、その後の経過観察期間中に再発・遠隔転移を認めて濾胞癌の確定診断が得られた症例の手術検体について、高性能マイクロアレイ（Affymetrix Clariom D）を用いた網羅的トランスクリプト解析を実施した。その結果、濾胞癌において発現が顕著に亢進する遺伝子 X を見出した。さらに、X の mRNA の中で１種類のスプライスバリアントのみに着目したところ、その発現レベルは正常甲状腺濾胞組織において非常に低く、結果として濾胞癌組織における発現亢進はさらに著明となった。一方、同スプライスバリアントの発現レベルは乳頭癌や濾胞腺腫ではほとんど上昇を認めなかった。したがって、同スプライスバリアントは新規の濾胞癌鑑別バイオマーカーとしてきわめて有望である（特許出願準備中）。また、X はケモカイン様タンパク質をコードするが、本タンパク質も同様に濾胞癌のマーカーとなる可能性があるため、現在組織免疫染色による検証を進めている。さらに、本タンパク質は濾胞癌に対する薬剤開発のための標的となる可能性も秘めている。そこで今後、ヒト濾胞癌細胞株細胞を組換型の本タンパク質の存在下で培養

し、細胞の増殖、アポトーシス、移動などに対する効果について解析する予定である。

発表論文

Jikuzono T, Ishikawa T, Hirokawa M, Sugitani I, Ishibashi O. Microarray analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded follicular thyroid carcinoma samples from patients who developed postoperative distant metastasis.
BMC Res Notes (2020) 13:241.

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）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 を前投与した CT 群とコントロール（Cont）群に 2 Gy 及び 5 Gy の X 線全身照射を行い、生存率及び小腸、骨髄の組織変化について調べてきた。CT 前投与は 5 Gy 照射後の体重減少、生存率を改善した。照射後 3 日の小腸の粘膜とクリプトの長さの割合も CT 群は Cont 群より増加し、CT 前投与は小腸クリプト、間質細胞のアポトーシス像、TUNEL、Cleaved caspase3 陽性細胞数を減少させる一方、マイトーシス、Ki-67 陽性細胞数を増加させた。また骨髄のアポトーシス胞胞数を減少し、骨髄胞胞の減少を抑制することから、CT 前投与は急性期の放射線障害を防護することが明らかになった。以上の結果を国際雑誌に投稿し、受理された。

2）さらに高線量での CT の大腸への防護効果を調べるため、10Gy 以上照射後の大腸陰窩細胞の生存率、TUNEL、γH2AX 陽性数を定量解析し、CT の大腸組織障害の抑制効果を明らかにした。即ち、10 G y 以上の全身照射では、CT 前投与による生存率は有意差が認められ、大腸陰窩細胞の生存率の増加、増殖細胞数の増加、TUNEL、γH2AX 陽性細胞数の抑制が見られた。また、5Gy 照射後では、大腸陰窩の長さが CT 群は Cont 群より増加した。今後、抑制機序について、下痢、血便などのデータを含めて継続して解析検討を行い、成果を英文論文にまとめ国際雑誌に投稿する予定である。

発表論文

Matsuu-Matsuyama M, Shichijo K, Tsuchiya T, Kondo H, Miura S, Matsuda K, Sekine I, Nakashima M: Protective effects of a cystine and theanine mixture against acute radiation injury in rats. Environmental Toxicology and Pharmacology 78:103395, 2020. doi: 10.1016/j.etap.2020.103395

福 3-2
サトウキビ抽出物およびフクキミカン抽出物の放射線防護効果

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：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

現代社会において放射線被ばくは、宇宙放射線や予期せぬ放射線事故など様々な場面で起こる可能性があり、放射線リスク評価およびそのリスク低減化が求められている。そこで本研究は、放射線のリスク低減策として、ポリフェノール成分による DNA 損傷抑制効果に着目した。これまでの先行研究から、サトウキビ抽出ポリフェノール類およびフクキミカンに含まれるポリフェノール類ヘスペレチンに放射線誘発 DNA 損傷抑制効果があることを示唆するデータを得ている。特にヘスペレチンはストレス軽減効果や抗炎症作用が証明されており、原発事故によるストレスに対するリスク軽減効果も期待されている。本研究では、引き続き培養細胞を用いた放射線防護効果を検討するとともに、マウスを用いた in vivo でのこれら成分の放射線防護作用について検討した。

まず正常ヒト線維芽細胞（TIG-3）を用いて、サトウキビ抽出成分あるいはヘスペレチン添加による増殖抑制、細胞毒性を検討した。その結果、いずれの成分も長期処理による増殖抑制作用や細胞毒性は認められなかった。次に放射線照射 1 時間前に薬剤処理をした細胞に放射線を照射し、DNA 損傷レベルについてリン酸化型 H2AX（γ-H2AX）を指標に評価したところ、いずれの成分も濃度依存的に DNA 損傷抑制を示した。これらの結果は、事前投与によって放射線被ばくによる DNA 損傷を抑制する効果があることを示している。さらに、放射線照射 1 時間後に薬剤を添加したところ、照射後の DNA 損傷レベルが顕著に減少することが示された。このことは、単に抗酸化作用による放射線照射による ROS などの抑制だけではなく、すでに発生している DNA 損傷の修復過程においてもサトウキビ抽出成分およびヘスペレチンが影響を与えていることを示唆するものである。

なおマウスを用いた実験については、新型コロナウイルス感染拡大のため広島大学原爆放射線医科学研究所における実験受け入れ制限などの影響のため実施ができなかっ

た。

今後は、低線量慢性被ばくに対する DNA 損傷抑制効果や、放射線発がんにおいて重要な炎症応答に対する影響を検討していく予定である。

発表論文

該当なし

福 3-3
体内の放射性物質を迅速排泄させる投与用放射線吸着剤の開発

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）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、福島第一原発事故で問題となった放射性ヨウ素 -131（^{131}I）、セシウム -134 やセシウム -137 等の内部被ばく低減を目指し、内部被ばく直後に適用可能な経口投与用放射線吸着剤開発の基礎的検討を行った。$^{131}I^-$ と同様な体内動態を示す $^{99m}TcO_4^-$ を用いて、正常マウスに対し、$^{99m}TcO_4^-$ のみを経口摂取させたコントロールと、$^{99m}TcO_4^-$ 経口摂取５分後に、生理食塩水、飲料品等に含まれるカフェイン、食品等に含まれるフチン酸をそれぞれ経口摂取させたマウスを、$^{99m}TcO_4^-$ 摂取後小動物用 SPECT/CT 装置において 10 ～ 50 分間撮像し、SPECT 画像上で体内分布を比較した。その結果、生理食塩水とフチン酸は、コントロールと比較し、膀胱への $^{99m}TcO_4^-$ の集積率を摂取早期に促進したが、胃、心臓、甲状腺、肝臓の集積率も増加させたため、$^{99m}TcO_4^-$ の消化管吸収を促進し、全身の内部被ばくを増加する可能性が考えられた。一方、カフェインは、コントロールと比較し、心臓、甲状腺、肝臓、膀胱の集積率の低下傾向があったが、カフェインが有する有害金属の消化管吸収阻害効果による胃の集積率増加が考えられた。したがって、$^{131}I^-$ と見立てた $^{99m}TcO_4^-$ 経口摂取直後の生理食塩水と金属イオンを排泄促進するキレート剤フチン酸の経口摂取では、$^{99m}TcO_4^-$ の消化管吸収促進により全身集積が増加する可能性があり、有害金属の消化管吸収阻害をもたらすカフェインの経口摂取では $^{99m}TcO_4^-$ が胃腸のみに集積した。今後は、内部被ばく直後に、カフェインと排便を促進する食物繊維等を組み合わせることで、内部被ばく直後に適用可能な経口投与用放射線吸着剤が開発できると期待している。

福 3-4
New medicine development against radiation injury

Research Organization

Representative Joint Researcher: Guifang Dou (Professor, Department of pharmaceutical science, Beijing Institute of Radiation Medicine, China)

Joint Researcher: Ruolan GU (Assistant, Department of pharmaceutical science, Beijing Institute of Radiation Medicine, China)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Due to the pandemic of COVID-19, the proposed collaborative project was not able to perform in the last year.

Presented Papers

福 3-5
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）
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
（徳島大学大学院保健科学教育部：大学院生）
豊田　美裕
（徳島大学医学部保健学科：学部生）
金丸　実沙紀
（徳島大学医学部保健学科：学部生）
谷本　大河
（徳島大学医学部保健学科：学部生）
東　優一
（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

研究代表者らは、p53 活性を負に制御することで全身被ばくによる骨髄死を抑制する p53 阻害剤、ならびに p53 活性を正に制御することで腹部被ばくによる腸死を抑制する p53 調節剤を発見すると共に、新たに急性障害に伴う腸管の炎症反応を抑制する防護剤開発に取り組んだ。今年度は、炎症反応を抑制する効果の高い新規化合物（特許申請予定）による腹部照射マウス腸上皮の mRNA 発現変化の網羅的解析を実施し、当該化合物の防護活性を担う候補遺伝子群の発現変動として一連の自然免疫受容体が下方制御されることを見出した。

mRNA-Seq 解析の結果、Toll 様受容体群を含む多くの自然免疫受容体の発現が候補化合物投与腹部照射マウスでは抑制されることを見出した。腸管における放射線急性応答では、放射線細胞死に伴って漏出する核酸によって様々な炎症関連分子が活性化することが知られており、DNA をリガンドとする AIM2 インフラマソームによるパイロトーシス、RNA をリガンドとする TLR3 シグナル伝達に

よって誘発されるクリプト細胞死などの機構が報告されている。本研究で見出された候補化合物は、非照射時の投与毒性は低く、mRNA 発現にも大きな変動を示さないが、放射線障害時に自然免疫関連分子を制御するという優れた特徴を有しており、今後、さらなる作用メカニズムの解明を進める予定である。

発表論文

なし

福 3-6
マウス生体蛍光イメージングによる腸管防護剤の作用標的細胞の特定

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）
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
（徳島大学大学院保健科学教育部：大学院生）
豊田　美裕
（徳島大学医学部保健学科：学部生）
金丸　実沙紀
（徳島大学医学部保健学科：学部生）
谷本　大河
（徳島大学医学部保健学科：学部生）
東　優一
（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：特任教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

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、細胞死を促す PUMA の発現を減少させるなど、p53 標的遺伝子発現調節作用によってマウス腹部照射後の腸死を効果的に防ぐ化合物として見出された。現在までに、5CHQ を投与した腹部照射マウスでは、空腸陰窩に存在する幹細胞である CBC 細胞のマーカー遺伝子 *Lgr5* が増加することから、CBC 細胞が 5CHQ の作用標的であることを示唆する成果を得ている。一方、他の研究グループは + 4 細胞の脱分化に起因した CBC 細胞の再生によって腸上皮の再構築が達成されると指摘している。そこで本共同研究では、Lgr5 陽性細胞にて GFP 緑色蛍光タンパクを発現する遺伝子改変マウスを使用し、5CHQ の作用標的となっている腸上皮幹細胞を特定するマウス実験系を構築することを目的とした。

今年度は、腎臓などの腸管以外の臓器への被曝を回避しつつ、腸管へ限局した放射線照射が可能な腹部照射方法の確立に注力した。本照射系において、急性腸管障害による

腸死を再現良く誘導できることが確認された。今後は、マウスへの腹部照射前に 5CHQ を投与し、蛍光局在の経時的解析により 5CHQ の作用標的細胞の特定を試みる予定である。

発表論文

なし

福 3-7
DNA 損傷応答モティ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 二重鎖切断は、電離放射線への曝露後にゲノム DNA 中にしばしば生じる。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し得ることから、生物にとって最も重篤な DNA 損傷だと考えられている。また、放射線による二重鎖切断以外の損傷も数多く報告されており、DNA 塩基が酸化される酸化損傷などもがんの引き金になること。ゆえに、これらの修復機構の解明は治療法や治療薬の開発にとって重要な研究テーマとなる。本研究では、DNA の損傷を修復する機構の研究を行っている。特に、共同研究代表者は、DNA 損傷修復に関わる複数のタンパク質の立体構造を解析し、その機能との相関解明や、立体構造を基にした薬剤設計を目的としている。

今年度は、DNA 修復に関わるタンパク質２種の遺伝子発現・精製・結晶化・X 線回折実験・構造解析を行った。タンパク A に関しては、機能が減弱する変異体を作製し、その X 線結晶構造解析に成功し、野生型の構造との比較を行うことができた。全体構造は、変異により大きく変化しなかったが、側鎖レベルでのコンホメーション変化が観測できた。また、表面電荷を計算したところ、正負の大きな変化が見られ、変異体が不活性（機能の減弱）になる原因を原子レベル構造で確認できた。また、得られた構造を利用して、結合する化合物の探索を行い、ドッキングシミュレーションにより結合部位を予測することに成功した。
また、タンパク B に関しては、放射線損傷ではない酸化損傷を修復するタンパクであり、本年度は結晶性の向上を目指した結晶化条件の探索と阻害剤結合型の構造解析や DNA との複合体の構造解析を目指した。その結果、昨年度よりも良質の結晶が得られる条件を絞り込むことに成功した。

今後は、タンパク A, タンパク B ともに、構造と機能の

相関を詳細に解析していき、化合物結合部位や化合物結合様式を参考に、そのタンパクに結合する新規薬剤の設計を目指したい。

発表論文

福 3-8
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）
早川　碧
（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：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。昨年度は、*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結果、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*）から、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。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－非投与で比較し、化合物 Cpds **1**, **2**, **4**–**6** に放射線防護活性を見出した。当研究室では、ゼブラフィッシュを用いた種々の生物活性評価を行っている。そこで、放射線照射における化合物の影響を検討した。放射線照射は広島大学原爆放射線医科学研究所付属放射線先端医学実験施設に依頼し（ガンマセル、137Cs）、受精卵へ、3hpf 時点、5 Gy でガンマ線照射を行った。その結果、化合物 **1** に生存率の改善作用を見出した。

発表論文

なし

福 4-1
甲状腺嚢胞の機能的潜在性の解明

研究組織

共同研究代表者：清水　悠路
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：客員准教授）
共同研究者：川尻　真也
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：講師）
受入研究代表者：林田　直美
（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、長崎県佐々町の特定健診に付加した形で、毎年、長崎大学が行っている頸部超音波検査および血液検査データを用いるものであり、既に多くの研究成果を得るに至った。

まず、甲状腺機能が正常の者において、甲状腺の自己免疫抗体である甲状腺ペルオキシダーゼ抗体の抗体価と甲状腺嚢胞の間には有意な負の関係を有することを認め、甲状腺の潜在的障害が甲状腺嚢胞を消失させるメカニズムを提唱するに至った（1）。また、正常甲状腺機能者において、正常範囲内の甲状腺ペルオキシダーゼ抗体と頸動脈・動脈硬化の間に正の関連を有することも認めた。これにより、自己免疫性甲状腺炎の原因である自己抗体が動脈硬化形成を促進させている可能性が示唆された（2）。さらには、潜在性甲状腺機能低下症において、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、高血圧および甲状腺嚢胞が複雑に関連しあいネットワークを形成している事も示唆された（3）（4）。これらの研究結果は、本研究目的である「甲状腺嚢胞の機能的潜在性の解明」の一部を担うものである。

しかしながら甲状腺嚢胞と動脈硬化との関連は不明であり、甲状腺嚢胞の動脈硬化進展への影響なども不明である。今後は追跡研究へ発展させ、これらの検討を行っていく予定である。

発表論文

1）Shimizu Y, Nabeshima-Kimura Y, ..., Hayashida N. Anti-thyroid peroxidase antibody and thyroid cysts among the general Japanese population: a cross-sectional study. Environ Health Prev Med.（2020 年 2 月 21 日）
2）Shimizu Y, Kawashiri SY, ..., Hayashida N. Normal range of anti-thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) and atherosclerosis among eu-thyroid population: A cross-sectional study. Medicine (Baltimore).（2020 年 9 月 18 日）
3）Shimizu Y, Nabeshima-Kimura Y, Kawashiri SY, ..., Hayashida N. Associations between thyroid-stimulating hormone and hypertension according to thyroid cysts status in the general population: a cross-sectional study. Environ Health Prev Med.（2020 年 11 月 5 日）
4）Shimizu Y, Kawashiri SY, ..., Hayashida N. Anti-thyroid peroxidase antibody and subclinical hypothyroidism in relation to hypertension and thyroid cysts. PLoS One.（2020 年 10 月 2 日）

福 4-2
放射線災害前後の原子力に関する情報発信と入手傾向に関する分析研究

研究組織

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

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、「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 ～ 2020 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、本研究によりリスコミの核となる情報の発信に関し、受け手が求める情報を確実かつ適切に伝える手法に関する知見を提供することを目指している。

2020 年度も原子力災害後の原子力のイメージに関する因子分析研究を継続した。質問「原子力に対するイメージ」の結果について、経年変化を見るために因子の共通性を探索した結果、「明るい」「安全」をポジティブイメージ、「悪い」「暗い」「信頼できない」「不必要」をネガティブイメージ、「役に立つ」「必要」をベネフィット認知、「危険」「不安」「気にならない」をリスク認知、「わかりにくい」「親しみにくい」を理解のしにくさ、「複雑」「気になる」を複雑さという共通因子でまとめ、各々の共通因子を組み合わせることで各年度の因子を説明できることがわかった。2017 年度「ネガティブイメージ」が「ベネフィット認知」を初めて上回り、2018 年度に「ベネフィット認知」が上昇し「ネガティブイメージ」が減少、2019 年度には「ネガティブイメージ」が 13 ポイントほど上昇したが、引き続き、「ベネフィット認知」が「ネガティブイメージ」を大きく上回り、福島第一原子力発電所事故（2011 年）以降において、最も大きな差となる結果となっている。人々の興味はリスクから遠のく傾向である一方で、「理解のしにくさ」が 2019 年度、上昇し、2018 年度のものと統計的な有意差がある結果となった。原子力への「興味度」が年々上昇していることから、原子力に関する情報を能動的に得る傾向にあり、それに伴い、ハード・ソフト両面における「わかりにくさ」や「親しみにくさ」が増加したものと考えられる。

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にしており、かつ多くの支援も受けた。ここに記してすべての関係者に謝意を表する。

発表論文

福 4-3
福島における放射線と県民健康調査に対する意識調査

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：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：学内講師）
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、福島原発事故の後、放射線に対する不安はいまだに残る福島県民に対して、不安調査並びに福島県民健康調査に対する意識調査を行うことである。今回、福島県小児科医会を通じて、医療従事者と一般市民との意識を調査した。

今回､コロナ禍の影響で回収が 47 名と非常に少なくなっている。医療従事者（医師、看護師、医療事務）の不安傾向は、看護師と医療事務は一般市民とほぼ同じ傾向を示した。そこで今回は医師とそれ位以外で、放射線教育回数、知識、不安度を比較した。医師の方が、有意に放射線教育回数は多く、放射線の知識を持っており、不安は少なかった。福島県民健康調査に関する満足度は、ほぼ両群で変わらないが、医師以外が「わからない」としていることが多かった。今後も甲状腺検査を希望するのは医師以外で多かった。医師は空間線量評価を希望する傾向にあった。

今後は、その後回収されたアンケートの解析を行うことや、事故から 10 年経た状況で再度アンケート調査を行うことも検討していく。

発表論文

Mori K, Tateishi S, Kubo T, Kobayashi Y, Hiraoka K, Kawashita F, Hayashi T, Kiyomoto Y, Kobashi M, Fukai K, Tahara H, Okazaki R, Ogami A, Igari K, Suzuki K, Kikuchi H, Sakai K, Yoshikawa T, Fujino Y. Assessing the effect of mandatory progress reporting on treatment requirements identified during health examinations at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant: A time series analysis, J Occup Health. 62(1) : e12111, 2020, https://doi.org/10.1002/1348-9585.12111

林卓哉，真船浩介，松田尚樹，長谷川有史，加藤尊秋，神田玲子，島田義也，佐藤健一，森晃爾，立石清一郎，香崎正宙，岡崎龍史　福島第一原発作業者に対する放射線知識と不安に関する質問調査，J UOEH,（産業医科大学雑誌），42(4), 339-346, 2020

福 4-4
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）
鵜飼　友彦
（大阪健康安全基盤研究所：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：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。

共同研究者からのフィードバックを経て投稿用論文を完成させた。投稿先雑誌の投稿規定に応じて形式を変更し、順次投稿していく。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と考えられる。

発表論文

なし

福 4-5
リスクガバナンスの観点からみた放射線リスクコミュニケーションのあり方に関する研究

研究組織
共同研究代表者：青柳　みどり
（国立環境研究所社会環境システム研究センター：主席研究員）
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

昨今インターネットによる一般市民の情報獲得が増加しているとはいえ、インターネットで読まれている記事はもともと新聞記事として書かれたものも多く、一般市民が獲得する二次情報として重要な位置を占める。福島ではいまだに避難中の方々が４万人強もおられるが、福島県外に避難した人々は、避難先の地域紙か全国紙から情報を得ていると考えられる。その情報環境の違いは甲状腺がんに対する態度形成に大きな差をもたらす可能性がある。

放射線リスクのエンドポイントの一つである甲状腺がんについて、この３月に国連放射線影響科学委員会（UNSCEAR）の報告書が公表され、福島での子供の甲状腺がんは被爆とは無関係とされた。本課題においては、新聞報道における甲状腺がんの記述について、全国紙（朝日新聞）と現地紙（福島民報）を取り上げ、記事件数、記事の記述内容等について分析を行う。現時点では、まだ分析は完了していないので、以下は暫定的な結果である。３月の報告書に関する記事まで取り入れた分析にしたいと考えている。

福島民報の記事は、特に最近は福島県、県の主催する専門家会合、福島県立医大の３つが主な情報源に限定されている傾向が強い。その中で、特に県が中心となって実施する子供を対象とした検査について、県立大の実施担当教員からの情報を賛否両論ともに記事にする傾向が見られる。一方、全国紙である朝日新聞は、当初は国・大学の研究所などや放射線専門家等が情報源であることが多かったが、細菌は放射線に関する様々な運動（反原発運動など）の記事の一環で触れることが増えている。その結果、医学専門家ではない人々を情報源とするケースもあり、科学的な正確さに欠けると思われる記事も散見されることがわかった。今後、さらなる内容分析を進めていく予定である。

発表論文

Midori Aoyagi (2021,accepted) Comment: The Impact of Fukushima accident on Nuclear power policy in Japan ten years after Fukushima, Nature Energy

福 4-6
東日本大震災後の避難及び帰還住民の疾患発症・死亡とその分布状況に関する研究

研究組織
共同研究代表者：孫　智超
（大阪大学大学院医学系研究科：大学院生）
共同研究者：崔　仁哲
（大阪大学大学院医学系研究科：助教）
磯　博康
（大阪大学大学院医学系研究科：教授）
受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
受入研究者：坂井　晃
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
前田　正治
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、2011 年～ 2012 年度の福島県における健康診査を受診した 18 歳以上の男女のうち、ベースライン時の糖尿病、高血圧症及び高脂血症の既往歴がある者を除外した 81,648 人対象者とし、2017 年末まで追跡した。帰還者群、避難継続群（避難解除区域）、避難継続群（帰還困難区域）、非避難群の 4 群に分け、避難状態と高血糖症、高血圧症及び高脂血症の発症との関連について Logistic モデルを用いて多変量調整オッズ比を算出した。また、2017 年のデータにて、空間的自己相関分析を用いて疾患の空間的依存性を検定し、Hotspot 分析により空間集積性を検定及び視覚化した。

その結果、非避難群と比べて、避難継続群（帰還困難区域）では糖尿病、高血圧症及び高脂血症のオッズ比が有意に高かった。帰還者群では糖尿病と高脂血症は同様な傾向を示し、高血圧との関連はみられなかった。避難継続群（避難解除区域）では、糖尿病、高血圧症及び高脂血症との関連はみられなかった。また、男女別に検討した結果、上記の関連は、帰還者群において、男性の高血糖症のオッズ比が有意に高く、女性の高脂血症のオッズ比が有意に高かった。避難継続群（避難解除区域）と避難継続群（帰還困難区域）では男女とも同じ傾向であった。

今後は、さらに福島県において上記の生活習慣病の時空間的な関連を詳細に検討する。

福 4-7
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、放射線治療の効果を高める放射線増感剤の候補を探索することを目的とした。放射線障害や放射線治療の効果は、DNA 損傷が引き金になることが知られているため、まず DNA 損傷に対する効果を調べた。とくに放射線を照射したプラスミド DNA の電気泳動パターンを、候補薬剤の添加あり / なしで比較し、保護もしくは増感効果を調べた。

昨年度は、高線量率小線源治療のγ線照射によって生じる DNA 損傷に対して、プラスに帯電した金ナノ粒子の増感効果を明らかにし、論文として成果発表した。実験結果から、DNA 損傷に対して、プラスの金ナノ粒子のみが少量でも有意な増強効果を示した。一方で、マイナスの金ナノ粒子も同程度の活性酸素を発生した。プラスおよびマイナスによる効果の違いは、DNA への結合のしやすさにより生じている可能性が示唆された。電気的な性質を変えることで、より少ない量の金ナノ粒子で効果的にがん放射線治療の効果を増強できる可能性が示された。また放射線防護剤の候補については、一昨年報告したメチオニンに加え、他のアミノ酸による重粒子線誘発の DNA 損傷に対する保護効果を調べた。その結果、トリプトファンとシステインが DNA 損傷を抑えていることを示すデータが得られ、成果としてまとめた（論文投稿中）。また DNA 実験の際に照射した高線量率小線源治療用γ線について、チェレンコフ光を用いた新たな品質保証法を提案し、研究成果を論文発表した。今後は、金ナノ粒子と他の放射線との相互作用を調べ、さらに詳細な研究を進める予定である。またアミノ酸誘導体が放射線防護剤として有望ではないかと考え、さらに研究を発展させていく予定である。

発表論文

K Yogo, H Yasuda, *et. al.*, Effect of gold nanoparticle radiosensitization on plasmid DNA damage induced by

high-dose rate brachytherapy. International Journal of Nanomedicine. 2021 Jan 14, **16**, 359-37.

K Yogo, H Yasuda, *et. al.*, Source position measurement by Cherenkov emission imaging from applicators for high-dose-rate brachytherapy, Medical Physics, 2020 Nov 20, article DOI: 10.1002/MP.14606

福 4-8
Assessment of population health risks associated with living in areas exposed to radiation

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: Konstantin Semutenko (PhD student of the Department of public health and public health services, Gomel State Medical University, Belarus), Anastasiya Sachkouskaya (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: Makiko Orita (Assistant Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University).

Resident Researcher: Noboru Takamura (Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results and Prospects of Study

During the reporting period anonymous survey was conducted among 200 students at Gomel State Medical University, which is located within a 150 km radius of the plant. 72 students (43%) were concerned that thyroid cancer might develop due to radiation exposure from living in the Gomel region. 94 students (56%) were anxious about the genetic effects of radiation exposure on the next generation. Mental HRQOL was low regardless of anxieties about thyroid cancer development (mental component summary score of SF-36; 36.6 vs. 39.4, p=0.105). Logistic regression analysis revealed that anxiety about thyroid cancer development was independently associated with anxiety about the genetic effects of radiation exposure on the next generation, anxieties about consuming locally produced food, and poorer physical HRQOL, which suggests that anxieties about thyroid cancer development in the younger residents of Gomel may affect their physical HRQOL.

The mental HRQOL was low regardless of anxieties about thyroid cancer development, however, which suggest that factors other than radiation concerns may influence their mental health.

Presented Papers

1. M.Orita, M.Hosoda, S.Watanabe, K.Tokutomi, Y.Taira, N.Takamura, T.Sharshakova, E.Scherbakova, A.Sachkouskaya, J.Takahashi Concern about thyroid cancer development by radiation exposure among young people in Gomel 34 years after the Chernobyl NPP accident. *Abstracts. The 5th International Symposium of the network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science*, P.37 (2021).

福 4-9
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

【目的】福島県民健康調査のデータを用いて、避難と心理的苦痛、トラウマ反応及び循環器疾患（脳卒中と心臓病）との関連について、昨年度実施した横断解析結果に基づき縦断的検討を行うこと。

【方法】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、飯舘村、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 年度にこころの健康・生活習慣に関する調査に回答した 40–90 歳の女性 14,989 人を対象として、平成 27 年度まで追跡した。震災後における仮設住宅、借家・アパートでの居住経験者を非難有とし、避難と心理的苦痛：Kessler 6-item Psychological Distress（K6 ≥ 13）、トラウマ反応：The Posttraumatic Stress Response 得点 44 点以上（PCL ≥ 44）、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層別し、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比（95％信頼区間）を算出した。調整変量は年齢、BMI、運動習慣、喫煙、飲酒、睡眠、失業の有無、教育歴、独居の有無、既往歴（糖尿病、高血圧）、レクリエーションへの参加、放射線被害の認識とした。

【結果】出産未経験 1,334 人（8.9%）、避難有 8,809 人（58.8%）であった。出産経験のある避難女性は、非避難女性と比べて、心理的苦痛（K6 ≥ 13）、トラウマ反応（PCL ≥ 44）、心臓病の年齢調整ハザード比が高く、多変量調整後は心理的苦痛（K6 ≥ 13）のみ高かった ;1.10（1.00-1.24）。出産未経験の避難女性において有意な関連は認められなかった。

【考察・今後の展望】昨年度の結果と同様に、今年度の結果では出産未経験女性よりも出産経験女性において心理

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

	non-ev acuees	ev acuees
Person-years (N)	845	1,231
non-parous women		
Kessler 6-item Psychological Distress (K6) ≥13		
No.	67/518	105/734
Age-adjusted HR (95%CI)	1.00	0.96(0.69-1.33)
Multiv ariable HR[a)] (95%CI)	1.00	0.83(0.58-1.18)
PTSD Checklist (PCL) ≥44		
No.	92/518	138/734
Age-adjusted HR (95%CI)	1.00	0.88(0.67-1.17)
Multiv ariable HR[b)] (95%CI)	1.00	0.84(0.61-1.15)
Stroke		
No.	22/518	29/734
Age-adjusted HR (95%CI)	1.00	1.10(0.63-1.94)
Multiv ariable HR[c)] (95%CI)	1.00	0.88(0.48-1.62)
Heart disease		
No.	78/518	88/734
Age-adjusted HR (95%CI)	1.00	0.93(0.68-1.27)
Multiv ariable HR[c)] (95%CI)	1.00	0.82(0.58-1.16)
Person-years	8,446	12,366
parous women		
Kessler 6-item Psychological Distress (K6) ≥13		
No.	642/5,251	1,268/7,558
Age-adjusted HR (95%CI)	1.00	1.27(1.15-1.40)
Multiv ariable HR[a)] (95%CI)	1.00	1.10(1.00-1.24)
PTSD Checklist (PCL) ≥44		
No.	1019/5,251	1,829/7,558
Age-adjusted HR (95%CI)	1.00	1.18(1.09-1.28)
Multiv ariable HR[b)] (95%CI)	1.00	1.04(0.95-1.13)
Stroke		
No.	255/5,251	340/7,558
Age-adjusted HR (95%CI)	1.00	1.10(0.93-1.29)
Multiv ariable HR[c)] (95%CI)	1.00	1.05(0.88-1.26)
Heart disease		
No.	837/5,251	1,227/7,558
Age-adjusted HR (95%CI)	1.00	1.15(1.05-1.26)
Multiv ariable HR[c)] (95%CI)	1.00	1.07(0.98-1.19)

a): age, BMI, history of evacuation, habitual exercise, current smoking, current drinking,
b): a) plus K6 total score.
c): b) plus history of diabetes mellitus, history of hypolipidemia, and history of hypertention.

的苦痛、トラウマ反応、心臓病リスクが高い一方で、多変量調整後においては心理的苦痛のリスクのみが高かった。今後は、追跡期間を延長して更なる検討を行っていく。

発表論文

なし

福 4-10
震災後のこころの健康に影響を及ぼす地域のつながりに関するマルチレベル分析

研究組織

共同研究代表者：長澤　真衣子
（大阪大学大学院医学系研究科：大学院生）
共同研究者：磯　博康
（大阪大学大学院医学系研究科：教授）
白井　こころ
（大阪大学大学院医学系研究科：特任准教授）
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：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、被災した住民の個人・地域レベルの社会関係資本と個人レベルのこころの健康の関連についてマルチレベルモデルを用いた検討をすることを目的とする。

本研究は 2020 年 9 月にデータを授受の申請を完了し、現在、データ解析実施中である。研究対象者は東日本大震災時に福島第一原子力発電所の避難地域に居住し、震災後に健診を受診した男女のうち、こころの健康・生活習慣に関する調査回答に回答した者より 2012 年度の K6 およびソーシャルネットワークに関する回答に欠損のあった 17,931 名を除外した 48,300 名（男性 21,865 名、女性 26,435 名）とする。研究デザインは前向きコホート研究であり、震災後の地域とのつながりやレクリエーションへの参加といった地域レベルの社会関係資本を曝露要因、現在までに本調査にて把握した震災後の長期的なうつ状態をアウトカムとする。うつ状態については、K6<13 点をカットオフ値として用いる。地域レベルの社会関係資本の評価には、個人の質問票への回答を aggregate した指標を使用する。共変量には年齢、性別、健康状態、家屋被害・喪失体験などの震災被害状況、震災後の住まいの状況、睡眠・飲酒などの生活習慣を用いる。現在、2012 年における個人レベルの社会関係資本の認知と 2013 年以降に回答された K6 を用いた震災後のうつの関連については、豊かな社会関係資本があると感じている者で、うつ状態のリスクが低い傾向が確認された。今後は、さらにマルチレベルモデ

ルによる解析を進め、地域レベルの社会関係資本とうつ状態との関連について、得られた結果に基づいて論文執筆を進める予定である。

本研究によって、地域のつながりが震災後の精神的苦痛に与える影響を明らかにすることで、地域レベルの社会関係資本が災害時のメンタルヘルスに保護的に働くことを示し、非常時のセーフティネットとして機能することが明らかとなれば、自治体レベルの防災に活かすことが期待できる。

発表論文

未発表

福 4-11
放射線リスクコミュニケーションの実践事例：コミュニケーション手段およびソフトスキルの観点からの分析

研究組織

共同研究代表者：黒田　佑次郎
（福島県環境創造センター研究部：主任研究員）

共同研究者：吉田　浩子
（東北大学大学院薬学研究科：准教授）

河野　恭彦
（日本原子力研究開発機構福島研究開発部門：主査）

迫田　晃弘
（日本原子力研究開発機構人形峠環境技術センター：研究副主幹）

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

福島事故後に、被災地域で行われたリスクコミュニケーション活動の事例を集約し、コミュニケーション手段やソフトスキルの観点から分析した。事例は、１）研究機関がリードする実践的研究、２）地域住民が主体となった活動、３）行政が課題解決に向けて行う活動を対象とした。分析には放射線防護と社会科学の専門家、そしてNPOのメンバーが参加した。分析結果を図１に示す。

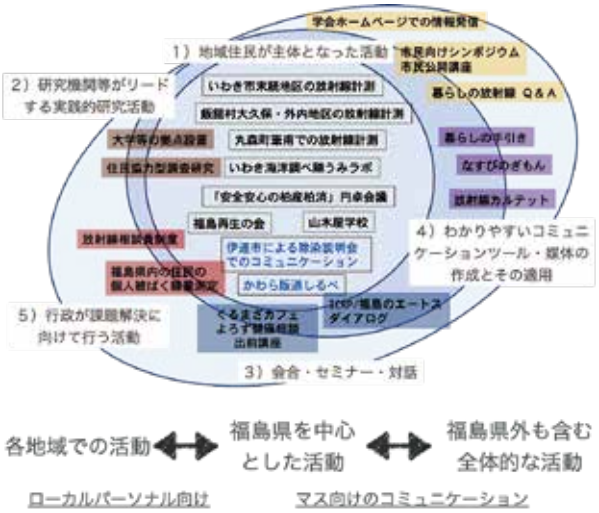


図１．福島事故後のコミュニケーション活動の事例分析

分析のフレームワークとして「ローカル・パーソナル向け」と「マス向け」のコミュニケーションを用いた。前者は地域のキーパーソンと連携した、双方向性の信頼構築に

つながるコミュニケーションが求められる。ここでは「数」や「頻度」を増やすことが重要である。後者はむしろ、一市民からすると、情報が「あまりにも乱立している」「専門家の声がワンボイスではない」ことが震災直後の混乱の原因であった。ここでは情報量が「過剰」だったことに課題であった。有事には対応できないことが多く、平時からの関係機関とのネットワークづくりが必要と考えられた。

発表論文

吉田浩子. 福島第一原子力発電所事故後の Public Understanding の取り組みに関する専門研究会のパネルセッション－活動報告及び関連分野からの専門家を交えた議論. 保健物理, 55(4), 257-263, 2020

福 4-12
放射線リスク認知における一般公衆と専門家のギャップをどう埋めるか～国際的な知見の整理と集約～

研究組織

共同研究代表者：吉田　浩子
（東北大学大学院薬学研究科：准教授）
共同研究者：黒田　佑次郎
（福島県環境創造センター研究部：主任研究員）
河野　恭彦
（日本原子力研究開発機構福島研究開発部門：主査）
迫田　晃弘
（日本原子力研究開発機構人形峠環境技術センター：研究副主幹）
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

福島県では避難指示区域の解除が進み、特定復興再生拠点区域の認定・今後の解除が計画されるなか、帰還・居住する住民はいまだ多くはない。その原因の一つとして一般公衆における放射線のリスクへの過大な不安が根強くある。既存の研究は、リスク評価に際し多くの場合専門家と一般の人々の意見が一致しないこと、その原因として、専門家は一般の人々よりも一般的にリスクに対する認知が低いこと、両者間のリスク認知には大きな差があることを示唆している。同時に、そのギャップを埋めるために国内外で様々な研究・実践が行われて来ている。本研究では国際的議論の状況について調査を行った結果、世界各国・各組織におけるさまざまな取り組みの資料を収集（計 36 点）することができた。資料は平常時、緊急時、大規模原子力事故の後の復興期に関するもので、Glossary（用語集）、Communication soft skills、事例解析及び SNS による情報拡散のベネフィットとデマ情報によるリスクなどの取り組み事例が示されているとともに、専門家と一般公衆間の放射線リスク認知のギャップについて分析した例も多数あった。このような海外での事例と日本の事例の類似点・相違点、また、分析に関する考察が日本の状況に対しても適用可能かどうか、具体的な改善策へとつなげるための方法がさらに検討を要する課題である。今後は、国内のみならず国際的にも議論が広がっている福島第一原発の廃炉に伴う ALPS 処理水（トリチウム水）の取り扱いをめぐる課題を具体的な例としてとり考察を行うこととする。

発表論文

吉田　浩子、黒田　佑次郎、河野　恭彦、内藤　航、迫田　晃弘、「福島第一原子力発電所事故後の Public Understanding（科学の公衆理解）の取り組みに関する専門研究会」のパネルセッション－活動成果報告及び関連分野からの専門家を交えた議論－、保健物理 55(4),2020 年 12 月掲載

Hiroko Yoshida, Roger Coates, Yujiro Kuroda, Takahiko Kono, Wataru Naito, Akihiro Sakoda, Naoki Nomura, The role of IRPA with the development of a radiation protection culture for the public, 15th International Congress of the International Radiation Protection Association, 2021 年 1 月投稿

福 4-13
福島原発事故で専門家の社会に向けた活動はどのように変わったか？－関連学会のアウトリーチの事例分析

研究組織

共同研究代表者：迫田　晃弘
（日本原子力研究開発機構人形峠環境技術センター：研究副主幹）
共同研究者：吉田　浩子
（東北大学大学院薬学研究科：准教授）
黒田　佑次郎
（福島県環境創造センター研究部：主任研究員）
河野　恭彦
（日本原子力研究開発機構福島研究開発部門：主査）
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

福島事故後、放射線の専門家は一般公衆に向けて、放射線リスクの理解に関する活動を行ってきた。概して、当初はマス向けの情報提供に始まったが、次第に個人や地域に向き合ったコミュニケーションの重要性が認識されていった。また、事故前から、リスクコミュニケーションの重要性は専門家間で理解されていたが、事故後の経験を通じて、その現実とのギャップにも直面した。そのような活動の実績や教訓等について、個別事例が報告されることはあっても全体的なレビューはなく、体系的な整理をしておくことは、社会における専門家のあり方を考えるうえで有用と考えられる。

本研究では、専門家集団のバックグラウンドの違いに着目して、６つの放射線関連学会が事故前後に行った社会に向けた活動の情報を各学会ウェブサイトから収集し、時系列で整理して検討した。事故前には、半数の学会が放射線リスクの公衆理解に関連した活動を行っていたが、いずれも双方向な取り組みではなかった。一方、事故直後には、多くの学会において、市民公開講座や対話集会、インターネット上での Q&A など、さまざまな形の双方向活動がみられた。学会によって採用した媒体や形式は異なり、対象規模や情報の質・量やアクセスのし易さなどに違いがみられたと考えられる。このような事故直後に始動した特徴的な活動の多くは３～５年ほどで終わったが、今なお草の根的な小集団向け対話活動を行う学会も存在しており興味深い。将来の災害時への備えに加え、平常時のコミュニケー

ション活動への示唆を得ることも目指して、事例の分析等を引き続き行い、放射線専門家のコミュニケーション活動のあり方について考察する。

発表論文

吉田浩子，黒田佑次郎，河野恭彦，内藤航，迫田晃弘，「福島第一原子力発電所事故後のPublic Understanding（科学の公衆理解）の取り組みに関する専門研究会」のパネルセッション－活動成果報告及び関連分野からの専門家を交えた議論－，保健物理 55(4), 257-263, 2020

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）
中山　千尋
（福島県立医科大学医学部公衆衛生学講座：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

本研究では、福島県住民における、新聞・テレビへの不信感と放射線不安との関係を検討した。

福島県の元避難指示区域を除く49自治体に居住する地域住民を対象に、2019年11月（東日本大震災から8年8か月後）に実施された質問紙調査のデータ（N=860）を解析した。一部、被災経験等については、2016年3月調査のデータも用いた。放射線不安は、放射線不安尺度7項目版（梅田ら、2014）を用いて測定した。新聞・テレビへの不信感および国の行政への不信感は、単項目4段階（非常に信頼する～全く信頼しない）で評価したが（Yamaoka, 2008）、解析では、信頼する／しないの2区分変数として扱った。その他、放射線不安に関連する要因として、年齢、性別、教育歴、収入、婚姻状況、居住地、東日本大震災時の被災経験（原発事故直後の恐怖、放射線の影響を避けるための避難、直接的な被害、震災により生じた家族の問題）の情報を用いた。

新聞・テレビについては、「信頼する」と回答した者が671名(79.1%)、「信頼しない」と回答した者は177名(20.9%)であった。国の行政については、「信頼する」と回答した者が404名（47.9%)、「信頼しない」と回答した者は439名（52.1%）であった。放射線不安を目的変数、国の行政への不信感と新聞・テレビへの不信感を説明変数とし、その他の要因を調整した重回帰分析の結果、新聞・テレビへの不信感と国の行政への不信感の間には交互作用がみられ、新聞・テレビへの不信感は、国の行政への不信感がある場合にのみ、放射線不安と正の相関がみられた。

先行研究より、政府への不信感は放射線不安を高めることや（Nakayama et al., 2019)、メンタルヘルスを悪化させることが示唆されている（Fukasawa et al., 2020a;

2000b)。また放射線不安は、地元テレビやNHKを利用する人で低く、インターネットやSNSを利用する人で高いことも報告されている（Nakayama et al., 2019; Fukasawa et al., 2019)。新聞やテレビなどのtraditional mediaは一定の権威をもち、読者や視聴者に一律に情報を提供する媒体であるのに対し、インターネット等を利用して情報を収集する場合には、自分で必要な情報を探すことになる。政府への不信感が強い人が、新聞やテレビなども信用せず、自分で情報を探すなかで、さらに放射線不安を裏付ける情報を収集していき、それによって放射線不安が固定、増幅されていった可能性もあると考えられた。本研究では、原子力発電所事故や放射線に関して、どのような情報に曝露したかについては不明であることが限界である。政府とメディアへの不信感と放射線不安の関係について、さらなる研究が必要だと考えられた。

発表論文

なし

福 4-15
福島第一原子力発電所事故後の避難・帰還の意思決定と健康情報との関連

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：助教）
共同研究者：中山　健夫
（京都大学大学院健康情報学：教授）
中山　千尋
（福島県立医科大学医学部公衆衛生学講座：助教）
坪倉　正治
（福島県立医科大学医学部放射線健康管理学講座：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

本課題では、福島第一原子力発電所事故後の、避難者や帰還者の社会的背景因子を明らかにし、避難や帰還の有無によって、どのような差異があるのかについて検討してきた。

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、と、社会的責任の有無、家族構成などの社会背景因子の関連の可能性について考慮した。

また、帰還自治体へ訪問診療を提供する誠励会ひらた中央病院のチームとミーティングを行い、現地での帰還へのリスク認知、情報収集、身体機能の維持について意見交換をおこなった。当該地域では、帰還者に加えて、移住者も一定数認められることがわかってきた。

今後は、帰還者に加え、あらたな移住者がどのような情報の取捨選択を行っているかについてもあわせて、検討していきたい。

発表論文

本年度は該当なし

福 4-16
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

本研究は昨年度に引き続き、小学生の食選択力の育成を促すカードゲーム作成を手掛けた。前年度の小・中学校における食事状況調査と貧血状況に関するアンケート結果より、中学生では、75％の女子が鉄摂取量の推定平均必要量を満たしていなかった。鉄摂取量を満たさない女子では、貧血症状の表れである不定愁訴を訴える生徒が有意に高くなる傾向があった。同様に、月経量が多い人ほど不定愁訴を訴える生徒が増えていた。中学生以降に鉄摂取量が低下する現状を受けて、作成するカードゲームには、『鉄カルテット』と題して、鉄の体内での働きや代表的な食材などを中心に「原因、鉄の働き、食べ物、栄養素、調理、症状、特徴・分布、予防・治療」の８項目×構成要素４つで作成した。表現方法や説明書については、ヘルスリテラシーの視点を取り入れ、できるだけ簡易な表現を用いるように心がけた。カードゲームは 50 セット作成した。

今回作成したカルテットを小・中学校の教員に意見をいただいたところ、分量が多くて児童には難しいとの意見をいただいた。今後は、実際に子どもで試用するとともに、厚生労働省の食の安全カルテットや長崎大学の放射線カルテットなどを参考にして改訂を加えながら、小・中学校における栄養教育に展開することを予定している。

発表論文

1．小学生の食選択力の育成　一般社団法人　日本家政学会　第 72 回大会　2020.5

※ヘルスリテラシー研修（福島市、三春町）で、カルテット紹介

重 1-1
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
（中国労災病院：院長）
碓井　智
（広島大学病院：医科診療医）
露口　冴
（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する放射線治療法に関する基礎的研究を行ってきて、本年度はホウ素中性子捕捉療法に焦点をあてて実験を進めてきた。科研費の助成を受けて、アデノウイルスベクターをホウ素担体として利用する基礎的研究となり、大阪府立大学で合成されたホウ素化合物をアデノウイルベクター表面に化学結合される実験を行い、結合の有無・程度をマイクロウェーブ分解－ ICP 質量分析法を用いて島津テクノリサーチに受注して計測した。その結果、十分量のホウ素化合物の結合は確認できなかった。今後、大阪府立大学と協議を進め、新たなホウ素化合物の合成を行う予定にしている。

同時に大阪大学核物理学研究センターの加速器を使った中性子照射実験を予定し、大阪大学での実験に必要な申請も修了しているが、コロナウイルス感染の拡大によって大阪大学に行くことが出来ず、照射実験は停止している。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 1-2
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
（熊本大学産業ナノマテリアル研究所：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おこされる 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。本年度は、DNA 鎖のねじれを解消する酵素である DNA トポイソメラーゼ II A（Top2A）に着目して解析を行った。蛍光顕微鏡観察下において HeLa 細胞の核内に 349 nm の波長の UV パルスレーザーを照射することで DSB を生成した。免疫染色観察により、内在性 Top2A が UV パルスレーザー照射による損傷部位に集積することを観察した。次に蛍光タンパク質 EGFP と融合したヒト Top2A を HeLa 細胞中で一過的に発現させ、その核内の特定部位に UV パルスレーザー照射を行い、損傷部位に EGFP-Top2A が集積するタイムコースを解析した。続いて EGFP-Top-2A の損傷認識のメカニズムについて手がかりを得るため、各種阻害剤で細胞を処理した後、EGFP-Top2A の DSB 集積をライブイメージング法で観察した。その結果、PARP 阻害剤や HDAC 阻害剤によって EGFP-Top2A の DSB 集積が有意に減弱することが判明した。ヒト細胞は Top2A、Top2B の二つの DNA トポイソメラーゼ II を持つが、今回 Top2A に関して得られた結果と同様のことがヒト Top2B においても観察されており、Top2A と Top2B は類似したメカニズムで DSB 部位に集積すると推測された。

発表論文

重 1-3
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、昨年度までに 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を継続している。COVID-19 対策の影響もあって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。なお、今年度はこれまでに解析した相同組換え修復の細胞周期依存性についてのまとめを実施した。

発表論文

Sakamoto, Y, Kokuta, T., Teshigahara, A., Iijima, K., Kitao, H., Takata, M., Tauchi, H.: Mitotic cells can repair DNA double strand breaks via a homology-directed pathway. *Journal of Radiation Research* 62, 25-33, 2021 年 1 月

重 1-4
放射線のゼブラフィッシュの発生・老化への影響の研究

研究組織
共同研究代表者：平田　普三
（青山学院大学理工学部：教授）
共同研究者：鹿島　誠
（青山学院大学理工学部：助教）
重光　玲於奈
（青山学院大学大学院理工学研究科：大学院生）
氏部　浩太
（青山学院大学大学院理工学研究科：大学院生）
受入研究代表者：本庶　仁子
（広島大学原爆放射線医科学研究所：講師）
受入研究者：一戸　辰夫
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

XRCC5 遺伝子がコードする Ku80 と XRCC6 遺伝子がコードする Ku70 はヘテロダイマーを形成し、二本鎖切断された DNA の末端に結合し、非相同末端結合とよばれる DNA 修復に寄与する。XRCC5 を欠損するマウスでは染色体異常やそれによる腫瘍形成が起こりやすく、老化にも関係するとされるが、XRCC5 と老化の関係には不明な点が多い。共同研究代表者らはゼブラフィッシュで老化を研究する目的で XRCC5 遺伝子を破壊したゼブラフィッシュを作製し、XRCC5 変異体が実際にきわめて短命であることを確認している。XRCC5 変異体ゼブラフィッシュは DNA 修復能が低いはずで、放射線に弱く、また放射線を照射することで老化が加速するという作業仮説のもと、本研究でその実証を目指す。広島大学原爆放射線医科学研究所のガンマセルを用いてゼブラフィッシュ胚に放射線を照射して胚発生に異常が起こるかを調べたところ、XRCC5（+/+）個体や XRCC5（+/−）個体に比べ、XRCC5（−/−）個体は放射線照射に脆弱で、奇形が発生する傾向が高かった。放射線に対する感受性は照射ステージに左右されることから、今後照射条件を検討したい。また、仔魚期や稚魚期の個体への放射線照射も行い、老化が加速するかも解析したい。

発表論文

なし

重 1-5
Hypoxia-inducible factor-3α と放射線感受性

研究組織
共同研究代表者：牧野　雄一
（旭川医科大学　医育統合センター：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：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

低酸素環境下で主たる遺伝子発現制御を担っている Hypoxia-inducible factor（HIF）には解析が進んでいる HIF-1α、HIF-2α に加え、その機能が不明な HIF-3α が存在している。HIF-3α は HIF-1α、HIF-2α 機能を抑制する可能性が示され、低酸素環境下の細胞の放射線応答に重要な影響を与える可能性が考えられている。我々は、肺がん患者らにおける　*HIF3A* 遺伝子多型の解析を行ったが、その機能的意義については明らかでない。そこで、野生型 HIF-3α に加え、遺伝子多型による変異型 HIF-3α の放射線応答における意義について検討することを目的として、本研究を開始した。

これまでに、低酸素環境下 HIF-2α により転写因子 GLIS1 の発現誘導が引き起こされ、細胞周期制御によって放射線感受性が低下すること、その発現誘導は HIF-3α スプライシングフォームにより抑制されることなどを明らかにしてきた。

今後、HIF-3α と放射線応答分子機構の詳細な解析を進めていく。

発表論文

Tanimoto K, Hirota K, Fukazawa T, Matsuo Y, Nomura T, Tanuza N, Hirohashi N, Bono H, Sakaguchi T. Inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro* by suppressing its receptor, angiotensin-converting enzyme 2, via aryl-hydrocarbon receptor signal. bioRxiv (2021). DOI: 10.1101/2021.03.04.43365.

U2AF - Hypoxia-induced fas alternative splicing regulator.

Vilys L, Peciuliene I, Jakubauskiene E, Zinkeviciute R, Makino Y, Kanopka A.

Exp Cell Res. 2021 Feb 1;399(1):112444. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.112444. Epub 2020 Dec 26.

A Low-Carbohydrate Diet Improves Glucose Metabolism in Lean Insulinopenic Akita Mice Along With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor

Fujita Y, Atageldiyeva KK, Takeda Y, Yanagimachi T, Makino Y, Haneda M.

Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Dec 11;11:601594. doi: 10.3389/fendo.2020.601594. eCollection 2020.

Shimamoto K, Tanimoto K, Fukazawa T, Nakamura H, Kanai A, Bono H, Ono H, Eguchi H, Hirohashi N. GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility *via* activation of WNT5A. *Carcinogenesis* 2020, 41(9): 1184-1194.

重 1-6
ナノポアーシークエンサーを用いた低酸素誘導核酸修飾検出法の確立

研究組織

共同研究代表者：広田　喜一

（関西医科大学附属生命医学研究所　侵襲反応制御部門：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：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

これまでに、低酸素環境下にて遺伝子発現を制御し得るRNA 修飾の可能性を見出している。本研究では、各種の修飾を受けているRNA を、ナノポアーシークエンス技術を用いて検出する方法を確立し、低酸素シグナルによる核酸修飾機構の解明、および放射線応答性への影響を検討することを目的として開始された。

本年度、タバコ煙抽出液刺激により低酸素刺激類似応答が引き起こされることを、トランスクリプトーム解析などで見出した。さらに、タバコ煙抽出液刺激により転写因子 AHR を介して、SARS-CoV-2 ウイルス受容体であるACE2 発現が抑制される仕組みを見出し、AHR アゴニストによる感染阻害効果も確認した。

今後は、上記条件下での核酸修飾の検出を試みる予定である。

発表論文

Tanimoto K, Hirota K, Fukazawa T, Matsuo Y, Nomura T, Tanuza N, Hirohashi N, Bono H, Sakaguchi T. Inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro* by suppressing its receptor, angiotensin-converting enzyme 2, via aryl-hydrocarbon receptor signal. bioRxiv (2021). DOI: 10.1101/2021.03.04.43365.

N. Kida, Y. Matsuo, Y. Hashimoto, K. Nishi, T. Tsuzuki-Nakao, H. Bono, T. Maruyama, K. Hirota, H. Okada. Cigarette Smoke Extract Activates Hypoxia-Inducible Factors in a Reactive Oxygen Species-Dependent Manner in Stroma Cells from Human Endometrium. Antioxidants (2021). 10(1):48.

Y. Matsuo, S. Komiya, Y. Yasumizu, Y. Yasuoka, K. Mizushima, T. Takagi, K. Kryukov, A. Fukuda, Y. Morimoto, Y. Naito, H. Okada, H. Bono, S. Nakagawa, K. Hirota, Full-length 16S rRNA gene amplicon analysis of human gut microbiota using MinION™ nanopore

sequencing confers species-level resolution, bioRxiv (2020). DOI: 10.1101/2020.05.06.078147.

S. Komiya, Y. Naito, H. Okada, M. Matsuo, K. Hirota, T. Takagi, K. Mizushima, R. Inoue, A. Abe, Y. Morimoto, Characterizing the gut microbiota in females with infertility and preliminary results of a water soluble dietary fiber intervention study, J. Clin. Biochem. Nutr. 67 (2020) 105–111.

重 1-7
アスコルビン酸の新たな機能探索による効果的がん抑制と放射線防護

研究組織

共同研究代表者：土生　敏行
（武庫川女子大学食物栄養学科：准教授）

共同研究者：河合　秀彦
（広島大学大学院医歯薬保健学研究院：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、被爆への影響を軽減できる食物摂取のあり方を理解することを目的とした。

アスコルビン酸合成酵素（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ン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-β、Smad2の発現の低下に加えDNA脱メチル化酵素Tet1, 2の発現低下が起こることを見出した。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

UBC13 is an RNF213-associated E2 ubiquitin-conjugating enzyme, and Lysine 63-linked ubiquitination by the RNF213-UBC13 axis is responsible for angiogenic activity.

Toshiyuki Habu, Kouji H.Harada *FASEB Bioadvances* (2021) 00:1–16. DOI: 10.1096/fba.2019-00092

重 1-8
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）
齋藤　敦
（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）
藤原　佐知子
（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　艷
（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）
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。培養細胞に X 線照射処理すると、小胞体膜局在転写因子 OASIS は核膜崩壊部位に集積する。OASIS ノックアウト細胞では

核膜が損傷した細胞が増加することから、OASIS が核膜の保護あるいは修復に寄与していることが示唆された。現在、その詳細について検討している。（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（小胞体マイクロフラグメント）が産生される。小胞体マイクロフラグメントがアルツハイマー病の原因物質であるアミロイドβタンパクの凝集を促進するとともにその細胞傷害性を増強することを明らかにした。

発表論文

1．Matsuhisa K, Cai L, Saito A, Sakaue F, Kamikawa Y, Fujiwara S, Asada R, Kudo Y, Imaizumi K. Toxic effects of endoplasmic reticulum stress transducer BBF2H7-derived small peptide fragments on neuronal cells. ***Brain Research,*** 2020; 1749: 147139.

重 1-9
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：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：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：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

我々の網羅的な解析から、機能未知の新規低酸素応答遺伝子が多くみいだされているが、その中から低酸素下で発現が増加する ADAM32 を新たに解析した。*ADAM32* の低酸素誘導には、HIF-1α が関与すること、RNA の安定性亢進が関与することが示された。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

Inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro* by suppressing its receptor, angiotensin-converting enzyme 2, via aryl-hydrocarbon receptor signal. Tanimoto K, Hirota K, Fukazawa T, Matsuo Y, Nomura T, Tanuza N, Hirohashi N, Bono H, Sakaguchi T. bioRxiv 2021.03.04.433658. DOI: https://doi.org/10.1101/2021.03.04.43365

GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility *via* activation of WNT5A. Shimamoto K, Tanimoto K, Fukazawa T, Nakamura H, Kanai A, Bono H, Ono H, Eguchi H, Hirohashi N. *Carcinogenesis* 2020, 41(9): 1184-1194.

Prevalence and molecular characteristics of DNA mismatch repair deficient endometrial cancer in a

Japanese hospital-based population. Yamamoto A, Yamaguchi T, Suzuki O, Ito T, Chika N, Kamae N, Tamaru JI, Nagai T, Seki H, Arai T, Tachikawa T, Akagi K, Eguchi H, Okazaki Y, Ishida H. Jpn J Clin Oncol. 2021 Jan 1;51(1):60-69. doi: 10.1093/jjco/hyaa142.

Clinically applicable cases of anti-programmed cell death protein 1 immunotherapy for colorectal cancer patients. Chikatani K, Chika N, Suzuki O, Sakimoto T, Ishibashi K, Eguchi H, Okazaki Y, Ishida H. Surg Today. 2020 Dec;50(12):1694-1698. doi: 10.1007/s00595-020-01998-5.

Prevalence and clinicopathological/molecular characteristics of mismatch repair protein-deficient tumours among surgically treated patients with prostate cancer in a Japanese hospital-based population. Kagawa M, Kawakami S, Yamamoto A, Suzuki O, Eguchi H, Okazaki Y, Akagi K, Tamaru JI, Arai T, Yamaguchi T, Ishida H. Jpn J Clin Oncol. 2020 Nov 27:hyaa207. doi: 10.1093/jjco/hyaa207. Online ahead of print.

Prevalence and Molecular Characterization of Defective DNA Mismatch Repair in Small-bowel Carcinoma in a Japanese Hospital-based Population. Ito T, Ishida H, Suzuki O, Chika N, Amano K, Ishibashi K, Kamae N, Tada Y, Akagi K, Eguchi H, Okazaki Y. J Anus Rectum Colon. 2020 Oct 29;4(4):165-173. doi: 10.23922/jarc.2020-026. eCollection 2020.

Study profile of the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study.

Takeuchi K, Naito M, Kawai S, Tsukamoto M, Kadomatsu Y, Kubo Y, Okada R, Nagayoshi M, Tamura T, Hishida A, Nakatochi M, Sasakabe T, Hashimoto S, Eguchi H, Momozawa Y, Ikezaki H, Murata M, Furusyo N, Tanaka K, Hara M, Nishida Y, Matsuo K, Ito H, Oze I, Mikami H, Nakamura Y, Kusakabe M, Takezaki T, Ibusuki R, Shimoshikiryo I, Suzuki S, Nishiyama T, Watanabe M, Koyama T, Ozaki E, Watanabe I, Kuriki K, Kita Y, Ueshima H, Matsui K, Arisawa K, Uemura H, Katsuura-Kamano S, Nakamura S, Narimatsu H, Hamajima N, Tanaka H, Wakai K. J Epidemiol. 2020 Sep 19. doi: 10.2188/jea.JE20200147. Online ahead of print.

The first case report of polymerase proofreading-associated polyposis in POLD1 variant, c.1433G>A p.S478N, in Japan. Ito T, Nomizu T, Eguchi H, Kamae N, Dechamethakun S, Akama Y, Endo G, Sugano K, Yoshida T, Okazaki Y, Ishida H. Jpn J Clin Oncol. 2020 Sep 5;50(9):1080-1083. doi: 10.1093/jjco/hyaa090.

A Model for Predicting DNA Mismatch Repair-deficient Colorectal Cancer. Chikatani K, Chika N, Suzuki O, Sakimoto T, Ishibashi K, Eguchi H, Okazaki Y, Ishida H. Anticancer Res. 2020 Aug;40(8):4379-4385. doi: 10.21873/anticanres.14441.

A novel germline BMPR1A variant (c.72_73delGA) in a Japanese family with hereditary mixed polyposis syndrome. Miyahara Y, Ishida H, Kawabe K, Eto H, Kasai T, Ito T, Kaneko K, Arai M, Kamae N, Momose S, Eguchi H, Okazaki Y. Jpn J Clin Oncol. 2020 Jul 9;50(7):826-829. doi: 10.1093/jjco/hyaa059.

重 1-10
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 cGAS-STING 系の活性化を介した自然免疫活性化を証明した。現在、さらに核 DNA 損傷とミトコンドリア機能不全の関係について検討中である。

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．Bumdelger B, Otani M, Karasaki K, Sakai C, Ishida M, Kokubo H, Yoshizumi M. Disruption of Osteoprotegerin has complex effects on medial destruction and adventitial fibrosis during mouse abdominal aortic aneurysm formation. ***PLoS One***. 15: e0235553, 2020
2．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***. 295:439-445, 2020

重 1-11
放射線誘発突然変異の成立過程における、修復が困難な DNA 損傷の役割

研究組織
共同研究代表者：野田　朝男
（放射線影響研究所：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

放射線被ばく後により生じる染色体 DNA の DSB は速やかに修復される。しかし、最終的には約 1 %の DSB は修復されずに細胞核内に留まり続ける。これらは、修復が困難な DNA 損傷と考えられ、その生物効果は放射線の後障害に繋がると推察される。放射線により生じた修復が困難な DNA 損傷を持つ細胞に特異的に発現する遺伝子群を探索する目的で、Agilent expression array によるスクリーニングを行った。DNA 損傷応答、核タンパク質で絞り込みを行い、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、また、ATM や 53BP1、H2AX のリン酸化とも完全には一致しない発現パターンを示すことから、DSB 修復複合体は常に同一構造とは限らず、複雑な修復機構が存在する事が示唆された。これまでに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た。

発表論文

なし

重 1-12
53BP1 蛍光染色を用いた潰瘍性大腸炎における発癌リスクの検討

研究組織
共同研究代表者：橋口　慶一
（長崎大学病院光学診療部：助教）
共同研究者：中尾　一彦
（長崎大学病院消化器内科：教授）
受入研究代表者：赤澤　祐子
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）
受入研究者：中島　正洋
（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

潰瘍性大腸炎患者は、大腸癌のリスクが高いが、その病態には不明な点が多い。多段階発がんにはゲノム不安定性が寄与しており、その存在は DNA 損傷応答蛋白 p53 binding protein-1（53BP1）の核内フォーカス出現により推定可能であるが、潰瘍性大腸炎とその発がんに関連した報告はない。本研究では、長崎大学消化器内科における大腸生検組織を用いて、53Bp1 蛍光免疫染色による遺伝子損傷応答の程度を検討した。正常大腸と比較して、潰瘍性大腸炎の大腸粘膜では、有意に 53Bp1 の核内フォーカスの発現が増加していた。今後は年齢、性別、罹患期間、大腸癌発症の有無において 53Bp1 の発現パターンが異なるかどうかについてさらなる解析を行う予定である。

発表論文

なし

重 1-13
早期咽頭癌における 53BP1 蛍光染色による損傷応答の検討

研究組織
共同研究代表者：荻原　久美
（長崎大学病院消化器内科：助教）
共同研究者：中尾　一彦
（長崎大学病院消化器内科：教授）
受入研究代表者：赤澤　祐子
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）
受入研究者：中島　正洋
（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、咽頭異形成および咽頭扁平上皮癌における遺伝子損傷応答蛋白 53 binding protein 1（53BP1）発現検討を行った。正常咽頭上皮と比較して、咽頭異形成では 53Bp1 の核内フォーカス発現が有意に多くみられた。加えて表層咽頭癌ではさらに 53Bp1 発現上昇がみられ、多段階発癌の過程において過剰な遺伝子損傷応答が見られると考えられた。また、通常 53BP1 の発現は細胞周期停止期に起きるが、腫瘍における異常な遺伝子損傷応答時には ki67 および 53Bp1 の同一細胞内に共発現する。今回の検討で、腫瘍深達度が 1000μM 以上の腫瘍では、腫瘍表層における 53BP1/Ki67 の共発現が増加していた。よって、生検段階において腫瘍深達度を想定することにも役立つ可能性がある。

今後は腫瘍ステージ、患者背景における 53BP1 発現の違いを明らかにしてきたい。

発表論文

該当なし

重 1-14

Mechanisms of gastrointestinal carcinogenesis in people affected by the Chernobyl disaster and Japanese experience in the diagnostics of stomach cancer

Research Organization

Representative Joint Researcher: Evgenii Voropaev (Vice-rector of Gomel State Medical University, Gomel, 246050, Republic of Belarus),

Joint Researcher: Victor Mitsura Dean of the Faculty Medical and Diagnostic, Associate Professor, Gomel, 246050, Republic of Belarus).

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

Contents, Results and Prospects of Study

The research aims were to evaluate the role of *Helicobacter pylori* (Hp), the dominant metagenomic communities and human genome characteristics in the development of various gastrointestinal diseases (GD). To study the level of Hp infection of the population of patients with gastrointestinal diseases living in the territories affected by the Chernobyl disaster, and to study the peculiarities of the genetic structure of Hp as an etiological agent of stomach cancer.

Materials. Biological bank of samples includes 438 biopsy specimens of gastric mucosa of patients with various GD pathologies and 110 blood serum samples of patients residing in the areas affected by the Chernobyl disaster.

Methods. The following methods were used during studying Hp infection: ELISA and PCR. DNA fragment analysis were used in the study of gastric metagenome. DNA next generation sequencing (NGS) method on ION TORRENT platform was used to study peculiarities of *Helicobacter pylori* genetic structure.

Results. *Helicobacter pylori* DNA was detected in 60% (263 of 438 gastric biopsies) of patients with GD. Total antibodies to Hp CagA antigen were detected in 71 of 110 patients (65%). Features of gastric metagenome in patients diagnosed with GD are the next: fractions corresponding to microorganisms were detected in patients not infected by Hp - *Enterococcus, Capnocytophaga, Odoribacter, Pseudomonas, Eubacterium, Catonella, Megasphaera, Veilonella, Moraxella, Pseudomonas, Mycoplasma, Streptococcus Leptotrichia, Bacteroides*. In Hp infection, a decrease in the biodiversity of the gastric microbiome has been noted - Helicobacter (10,7%), *Streptococcus* (6,3%), *Lactobacillus* (6,0%), *Bacteroides* (5,8%), *Catonella* 5,8 (%). The genome structure of the clinically relevant Hp strain HP42K (GenBank NCBI: NZ_CP034314) isolated in Belarus revealed the presence of an IS element in the chromosomal DNA and in the plasmid pHP42-1, which may be responsible for its significant genetic modifications. The presence of the EPIYA-ABC motif and five AATAAGATA DNA motifs in the CagA gene structure, as well as the detection of the OipA gene and identified s1 and m1a alleles of the vacA gene of Hp, suggests the presence of a certain pathogenic but not carcinogenic potential in this isolate.

重 1-15
The Roles of Matrin3 in DNA Repair

Research Organization

Representative Joint Researcher: Lin Shi (Associate Professor, School of Medical Imaging、Xuzhou Medical University、China)

Joint Researcher: Kai Xu (Professor, School of Medical Imaging、Xuzhou Medical University、China)

Representative Resident Researcher: Satoshi Tashiro (Professor, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University)

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

Contents, Results and Prospects of Study

DNA double strand breaks (DSBs) are highly deleterious DNA which can result in cell death or alteration of genetic information by the rearrangement of genomic DNA. In the homologous recombinational (HR) repair system of DSBs, RAD51 is the central protein responsible for homology pairing and strand exchange after nucleoprotein filament formation on single-stranded DNA (ssDNA). The RAD51 foci are formed at sites containing DNA damage, and increase after the induction of DNA damage. In the primary study, we found the impaired RAD51 focus formation and decreased HR efficiency in Matrin3-depleted cells after irradiation. These results suggest that Matrin3 promotes HR after induction of DNA damage by the regulation of RAD51. Therefore, we will focus on the role of Matrin3 in the regulation of formation of RAD51 nuclear foci.

In previous study, we found the decreased level of RAD51 protein and mRNA in Matrin3-depleted cells. This finding suggests that Martin3 is required for the expression of RAD51. Matrin3 has been reported to be associated with RNA metabolism. Recently, by a quantitative real-time PCR analysis, I found that the loss of Matrin3 in U2OS cells led to a decrease of RAD51 mRNA stability. Next, we would like to clarify the mechanism of RAD51 mRNA regulation by Matrin3. Besides, the release of Matrin3 from DNA damage sites suggests that Matrin3 may facilitate the DNA repair, but not by its accumulation at damaged sites. Since DNA-damage dependent phosphorylation of Matrin3 has been reported, I have constructed the FLAG- or EGFP-tagged MATR3 WT or phosphorylation deficient mutant plasmids. Next, by using these plasmids, I will examine Matrin3 dynamics after induction of DNA damage and the role of Matrin3 phosphorylation in DNA repair.

Presented Papers

None

重 1-16
The role of immune cells in radiation-induced lung injury

Research Organization

Representative Joint Researcher: Xin-Wang Duan (Chief Physician, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, China)

Joint Researcher: Chen Yan (Attending doctor, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, China)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Due to the pandemic of COVID-19, we could not visit Nagasaki to perform experiment about the proposed collaborative project.

Presented Papers

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

研究組織

共同研究代表者：坊農　秀雅
（広島大学大学院統合生命科学研究科：特任教授）
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：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

まずは、公共遺伝子発現データベースから、低酸素環境下における遺伝子発現マイクロアレイ解析データを抽出し、それぞれの解析に用いられた材料、実験条件などの情報を検討し、実験条件の揃ったデータを選別した。それらの登録データから低酸素刺激に応答し発現が変動する遺伝子群を抽出し、比較検討した。その結果、低酸素環境下がん細胞においてiPS細胞誘導に関わる転写因子 *GLIS1* 遺伝子発現が増加している様子が明らかとなった。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。さらに、タバコ煙抽出液刺激により転写因子AHRを介して、SARS-CoV-2ウイルス受容体であるACE2発現が抑制される仕組みをトランスクリプトーム解析から見出し、AHRアゴニストによる感染阻害効果も確認した。

今後は、さらにデータベース解析を進め、治療法や診断法の開発に繋げたい。

発表論文

Bono H. Meta-Analysis of Oxidative Transcriptomes in Insects. Antioxidants. 10:345. (2021)

Matsuo Y, Komiya S, Yasumizu Y, Yasuoka Y, Mizushima K, Takagi T, Kryukov K, Fukuda A, Morimoto Y, Naito Y, Okada H, Bono H, Nakagawa S, Hirota K. Full-length 16S rRNA gene amplicon analysis of human gut microbiota using MinION™ nanopore sequencing confers species-level resolution. BMC Microbiol. 21:35. (2021)

Kida N, Matsuo Y, Hashimoto Y, Nishi K, Tsuzuki-Nakao T, Bono H, Maruyama T, Hirota K, Okada H. Cigarette Smoke Extract Activates Hypoxia-Inducible Factors in a Reactive Oxygen Species-Dependent Manner in Stroma Cells from Human Endometrium. Antioxidants. 10:48.

Tanimoto K, Hirota K, Fukazawa T, Matsuo Y, Nomura T, Tanuza N, Hirohashi N, Bono H, Sakakuchi T. Inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro by suppressing its receptor, angiotensin-converting enzyme 2, via aryl-hydrocarbon receptor signal. bioRxiv. doi: 10.1101/2021.03.04.433658 (2021)

Abugessaisa I, Ramilowski JA, Lizio M, Severin J, Hasegawa A, Harshbarger J, Kondo A, Noguchi S, Yip CW, Ooi JLC, Tagami M, Hori F, Agrawal S, Hon CC, Cardon M, Ikeda S, Ono H, Bono H, Kato M, Hashimoto K, Bonetti A, Kato M, Kobayashi N, Shin J, de Hoon M, Hayashizaki Y, Carninci P, Kawaji H, Kasukawa T. FANTOM enters 20th year: expansion of transcriptomic atlases and functional annotation of non-coding RNAs. Nucleic Acids Res. 49:D892-D898. (2021)

Oiwa Y, Oka K, Yasui H, Higashikawa K, Bono H, Kawamura Y, Miyawaki S, Watarai A, Kikusui T, Shimizu A, Okano H, Kuge Y, Kimura K, Okamatsu-Ogura Y, Miura K. Characterization of brown adipose tissue thermogenesis in the naked mole-rat (Heterocephalus glaber), a heterothermic mammal. Scientific Reports, 10:19488. (2020)

Nakane W, Nakamura H, Nakazato T, Kaminaga N, Nakano M, Sakamoto T, Nishiko M, Bono H, Ogiwara I, Kitano Y, Iwabuchi K, Kinoshita K, Simpson RJ, Tabunoki H. Construction of TUATinsecta database that integrated plant and insect database for screening phytophagous insect metabolic products with medicinal potential. Scientific Reports, 10:17509. (2020)

Ramilowski JA, Bono H, et al. Functional annotation of human long noncoding RNAs via molecular phenotyping. Genome Res. 30:1060-1072. (2020)

Kawamura Y, Oka K, Takamori M, Sugiura Y, Oiwa Y, Fujioka S, Homma S, Miyawaki S, Narita M, Fukuda T, Suematsu M, Bono H, Okano H, Miura K. Senescent cell death as an aging resistance mechanism in naked mole-rat. bioRxiv. doi: 10.1101/2020.07.02.155903 (2020)

Bono H, Kasukawa T. TogoEx: the integration of gene expression data. BioHackrXiv. doi: 10.37044/osf.io/esrc9 (2020)

Yokoi K, Kimura, K, Bono H. Evolutionary insights into Mariner-like elements in Apis species. bioRxiv. doi: 10.1101/2020.04.15.035063 (2020)

Vos R, Bono H, et al. BioHackathon 2015: Semantics of data for life sciences and reproducible research. F1000Research 9:136. doi: 10.12688/f1000research.18236.1 (2020)

Kakita-Kobayashi M, Murata H, Nishigaki A, Hashimoto Y, Komiya S, Tsubokura H, Kido T, Kida N, Tsuzuki-Nakao T, Matsuo Y, Bono H, Hirota K, Okada H. Thyroid Hormone Facilitates in vitro Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells via Thyroid Hormone Receptors. Endocrinology 161:bqaa049. (2020)

Shimamoto K, Tanimoto K, Fukazawa T, Nakamura H, Kanai A, Bono H, Ono H, Eguchi H, Hirohashi N. GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility via activation of WNT5A. Carcinogenesis. 41:1184-1194. (2020)

重 1-18
放射線照射後の突然変異発生を抑制するDSB 修復経路の研究

研究組織

共同研究代表者：柴田　淳史
（群馬大学未来先端研究機構：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

放射線照射は様々な細胞傷害を誘発するが、その中でもDNA 二本鎖の切断（DNA double strand break: DSB）は細胞の運命を決定しうる最も重篤な損傷である。古くからDSB 連結後に欠失や転座等の突然変異が生じることは知られているが、いくつか存在する DNA 修復経路の中で、細胞がどの経路を選択し、どのように DSB を連結し突然変異を引き起こすかについては未だ明らかになっていない。本研究では、細胞がどのようにして放射線照射後の欠失変異を中心とした突然変異を抑制しているか、その修復経路及びその経路選択機構の解明を目指している。

本研究では、DSB 発生後のヌクレオソーム構造を制御し、正確な DSB 修復へと導く機能があると考えられる53BP1 に着目した。放射線照射後、53BP1 は ATM によってリン酸化される。また一方で、53BP は多量体を形成する。本研究では、DSB 近傍の 53BP1 の局在を超高解像度蛍光顕微鏡により可視化した。その結果、53BP1 は直径約 200 nm の大きさのナノドメインを複数形成することが明らかになった。ナノドメイン間の距離は、DSB 発生初期 30 分の時点と 24 時間後の時点では変化は無かった。しかし一方で、１つの DSB に対する 53BP1 ナノドメインの数は、24 時間の時点で顕著に増大していた。今後は DSB 修復時のクロマチン構造変換に関わる因子が欠損した条件下において、53BP1 ナノドメインの解析を行う。超高解像度蛍光顕微鏡を用いた３次元空間的解析と、部位特異的制限酵素を用いた修復エラーのアッセイを組み合わせることにより、今後は放射線照射後の突然変異発生に関わる分子機構解明に迫る。

発表論文

1．DNA Repair and Signaling in Immune-Related Cancer Therapy.
Kakoti S, Sato H, Laskar S, Yasuhara T, **Shibata A**.
Front Mol Biosci. 2020 Sep 8;7:205. doi: 10.3389/fmolb.2020.00205. eCollection 2020.

2．DNA double-strand break end resection: a critical relay point for determining the pathway of repair and signaling.
Katsuki Y, Jeggo PA, Uchihara Y, Takata M and **Shibata A***.
Genome Instability & Disease, 155–171, 2020.

3．Roles for 53BP1 in the repair of radiation-induced DNA double strand breaks.
Shibata A, Jeggo PA.
DNA Repair (Amst). 2020 Sep;93:102915. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102915.

4．Roles for the DNA-PK complex and 53BP1 in protecting ends from resection during DNA double-strand break repair.
Shibata A, Jeggo PA.
J Radiat Res. 2020 Sep 8;61(5):718-726. doi: 10.1093/jrr/rraa053.

5．Reporting of methodologies used for clonogenic assays to determine radiosensitivity.
Oike T, Komatsu S, Komatsu Y, Nachankar A, Darwis NDM, **Shibata A**, Ohno T.
J Radiat Res. 2020 Nov 16;61(6):828-831. doi: 10.1093/jrr/rraa064.

6．RNF8 promotes high linear energy transfer carbon-ion-induced DNA double-stranded break repair in serum-starved human cells.
Nakajima NI, Yamauchi M, Kakoti S, Cuihua L, Kato R, Permata TBM, Iijima M, Yajima H, Yasuhara T, Yamada S, Hasegawa S, **Shibata A**.
DNA Repair (Amst). 2020 Jul-Aug;91-92:102872. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102872. Epub 2020 May 20.

7．Canonical DNA non-homologous end-joining; capacity versus fidelity.
Shibata A, Jeggo PA.
Br J Radiol. 2020 Nov 1;93(1115):20190966. doi: 10.1259/bjr.20190966. Epub 2020 Jan 23.

重 1-19
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：教授）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

そこでまず電離放射線により生じる DNA 鎖切断の原因損傷として、クラスター DNA 損傷がどのように二本鎖 DNA 切断を生じるのかを解析することにした。

現在、クラスター DNA 損傷の一部である 8－オキソグアニンおよび AP 部位からの DNA 切断を観察する実験系を作製し、DNA 切断をどのように導くのかを解析している。

加えて、蛍光タンパク質を用いて、損傷修復のモニターする方法を作成中である。

発表論文

なし

重 1-20
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（Polε または Polδ）が損傷塩基に遭遇することは避けられない。多くの場合、Polε または Polδ 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（Polη, Polι, Polκ, 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。申請者はこれまでに、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 Polδ と Polη 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 HLTF のユビキチンリガーゼ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て研究を行なった。

PCNA のユビキチン化は、ユビキチン連結酵素 RAD6 と UBC13、ユビキチンリガーゼ RAD18 と HLTF による複合反応であることから、HLTF と RAD18 の相互作用に着目し、研究を行なっている。まず、HLTF と RAD18 の

二重 KO 細胞株を樹立した。HLTF の単独 KO 細胞株はこれまでの共同研究で樹立している。次に、これまでの共同研究で作成した HLTF の変異体に加えて、RAD18 のさまざまなドメインに変異を導入した変異体を作成した。今後は、これらの変異体を HLTF と RAD18 の二重 KO 細胞に導入し、PCNA のユビキチン化について解析を行う予定である。

発表論文

なし

重 1-21
ゲノム損傷修復機構における Rif1 タンパク質の機能の解明

研究組織

共同研究代表者：井口　智弘
（東京都医学総合研究所ゲノム動態プロジェクト：研究員）
共同研究者：正井　久雄
（東京都医学総合研究所ゲノム動態プロジェクト：プロジェクトリーダー）
受入研究代表者：神沼　修
（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

放射線被ばくなどにより生じる DNA 損傷修復は、損傷 DNA 領域が移動し核膜近傍でおこることが報告されている。また、核膜近傍においてクロマチン高次構造の形成に関与する RIF1 タンパク質が、DNA 二重鎖切断によって生じた DNA 損傷を非相同末端結合（NHEJ）により修復する際に関与することが報告された。本研究は、RIF1 がどのようなメカニズムで核膜近傍に局在するのかを明らかにするとともに、DNA 二重鎖切断により生じた DNA 損傷を修復する分子機構における RIF1 の機能を明らかにする目的で行った。

HCT116 細胞（ヒト大腸癌細胞株）において、RIF1 の完全欠損株や種々の RIF1 変異体を発現する細胞株の作製を行い、C 末変異体において RIF1 の局在が核膜から遊離されることが観察された。そこで放射線照射や DNA 複製ストレスなどの感受性を検討した。その結果、野生型に比べ変異体発現株では、放射線やエトポシドなどの DNA 二重鎖切断に対し感受性が約 50% 増大していた。一方で、DNA 複製ストレスによる損傷には野生型と同レベルであった。これらのことから、DNA 二重鎖切断の修復には RIF1 の核膜近傍における局在が重要であることが示唆された。酵母において、RIF1 の核膜近傍における局在には RIF1 タンパク質の脂質修飾が関与していることが報告されている。今後、作製した変異体の脂質修飾の解析などを行い、DNA 二重鎖切断の修復における RIF1 の機能および核膜に局在する分子機構を明らかにしたいと考えている。

発表論文

特になし

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：助手）
草尾　佳那子
（神戸大学大学院理学研究科：大学院生）
前田　拓海
（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）の開始段階において、XPC や DDB2 などによる DNA 損傷認識を制御する新たな分子機構の解明を目的として研究を進めた。今年度は、局所紫外線照射領域にプロテアソームが速やかにリクルートされることを生細胞イメージングによって示し、特に DDB2 に依存した NER の開始がタンパク質分解を伴うことを明らかにした。さらにプロテアソーム阻害剤処理とプロテアソーム・サブユニットの発現抑制が、それぞれ異なるメカニズムで NER の効率を低下させることが示唆され、プロテアソームの機能的、構造的な完全性が紫外線誘発 DNA 損傷の修復に重要であることを論文発表した。また、昨年度に引き続き、XPC による DNA 損傷認識におけるヒストン修飾の役割について解析を進め、ヒストンの脱アセチル化やメチル化が DNA 損傷非依存的に XPC の核内局在を制御しうることを示す結果を得た。これにより、DNA 損傷に伴うヒストン修飾の変化が XPC を呼び込むことで、DNA 損傷認識の促進に寄与するというモデルがさらに支持された。今後は、XPC に依存せずにヒストン修飾酵素等が損傷部位に呼び込まれるとしたらその分子機構はどのようなものか、詳細な検討を進める予定である。

発表論文

Sakai, W., Yuasa-Sunagawa, M., Kusakabe, M., Kishimoto, A., Matsui, T., Kaneko, Y., Akagi, J., Huyghe, N., Ikura, M., Ikura, T., Hanaoka, F., Yokoi, M., and Sugasawa, K. (2020) Functional impacts of the ubiquitin-proteasome system on DNA damage recognition in global genome nucleotide excision repair. Sci. Rep. 10: 19704.

重 1-23
チェルノブイリ周辺地域におけるゲノム不安定性疾患群の症例収集と新規疾患原因因子の探索

研究組織
共同研究代表者：荻　朋男
（名古屋大学環境医学研究所：教授）
受入研究代表者：光武　範吏
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

ゲノム DNA は、放射線や紫外線などの外的要因および複製などの内的要因により、常に様々な損傷を受けている。ゲノムの安定化には DNA 修復機構が重要であり、先天的な DNA 修復機構の欠損により、ヒトでは好発がん性・早期老化などを示す種々のゲノム不安定性疾患を誘発することが知られる。未だ疾患原因が不明であるゲノム不安定性疾患が多数存在することから、DNA 修復機構に関与する未知の遺伝子が存在すると考えられる。本研究課題では、疾患原因不明のゲノム不安定性を示す症例を収集・解析することで、新規 DNA 修復関連遺伝子の同定を目指している。

長崎大学がもつチェルノブイリ分子疫学調査プロジェクト拠点を利用することで、チェルノブイリ周辺地域にて、若年性甲状腺癌の他、ファンコニ貧血、コケイン症候群、ゼッケル症候群などの希少遺伝性難治性疾患の円滑な症例収集の実現に取り組み、新規疾患関連遺伝子の探索を行うことを計画している。今年度は、コロナウイルスパンデミックの影響で直接の症例収集はできなかったが、当該地域周辺で収集されたコントロール SNP データを今後の研究に利用するための解析手法の検討を行った。今後は、社会情勢に考慮しつつ、積極的な症例収集に取り組み、次世代ゲノム解析や DNA 修復活性解析等を実施することで、疾患発症原因の同定を目指す。

新たにチェルノブイリ周辺地域にて、ゲノム不安定が疑われるものの疾患原因不明である症例を収集し、これまでに共同研究代表者が構築した解析技術を用いて新規の疾患責任遺伝子変異同定を目指すことで、ゲノム不安定性に関する新たな知見が得られるとともに、ゲノム不安定性疾患の診断や創薬に貢献する情報が蓄積されると期待される。

発表論文

無し

重 1-24
ゲノムの不安定化に着目した乳がん発症・悪性化に関わる新規因子の探索

研究組織
共同研究代表者：中沢　由華
（名古屋大学環境医学研究所：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）
受 入 研 究 者：松瀬　美智子
（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

遺伝情報が格納されるゲノム DNA は、様々な外的・内的要因により常に損傷を受けている。ゲノムの安定性を維持するためには、DNA 修復システムが必須であり、DNA 損傷の種類に応じて適切な修復経路が選択され、様々な修復因子が機能している。若年性・家族性乳がんの発症に関わる *BRCA* 遺伝子は、ゲノムの安定化に重要な遺伝子の一つであり、乳がん発症とゲノムの不安定化とは深い関わりがあると考えられる。さらに悪性化に関しても、ゲノムの不安定性が関与している可能性が高い。そこで本共同研究では、*BRCA* 遺伝子以外の若年性・家族性乳がんの発症に関わる新規疾患原因遺伝子の探索および悪性化に関わる遺伝子の探索を目指している。

受け入れ研究者が持つ乳がんサンプルについて、次世代ゲノム解析を実施し、疾患発症に寄与する可能性のある遺伝子変異の抽出を試みた。今年度は、相同組換え修復能が落ちていると思われる 5 症例に対して、次世代ゲノム解析を行った。SNV 解析では候補遺伝子を発見できず、現在、SV 解析の手法を検討している。今後はいくつかの解析法を並行して実施する予定である。今後、未知の遺伝子が同定された場合には、分子生物学的解析により、関与する DNA 修復経路での機能を明らかにしてゆく。

BRCA 遺伝子に異常のある乳がん患者では、遺伝子検査により発症リスクを事前に知ることで予防的切除の選択の余地が生まれる他、発症後では PARP inhibitor による DNA 修復機構を利用したがん細胞特異的治療が可能となる。本研究にて *BRCA* 遺伝子に次ぐ新規の乳がん関連遺伝子が特定されることで、診断、治療、予防に貢献する知見が得られることが期待される。

発表論文

なし

重 1-25
放射線被ばく神経細胞で観察される一時的老化様状態解除

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

研究内容・研究成果・今後の展望等

神経幹細胞を分化刺激することで得られる神経細胞は、非分裂細胞であり、細胞周期は G0 期で停止している。この分化細胞では老化様マーカ SA-beta galactosidase（SA-B-gal）活性が認められる。この神経細胞に放射線を照射したところ、照射後数時間で一時的な SA-B-gal 活性の消失が認められた。そこで、我々は放射線による DSBs 修復過程で一時的な G0 期からの離脱が起こるのではないかと考え、検証を行った。2Gy 放射線による神経細胞の DSBs 修復過程は g-H2AX で評価された。大部分の損傷は被ばく６時間までに完了していた。また、被ばくした神経細胞の SA-B-gal 活性は X-gal 染色によって評価された。被ばく後２時間で X-gal 陽性細胞が減少していた。この結果は、G0 → G1 期への移行することで、神経細胞は HR 経路を効率よく使う可能性を示唆している。G0 → G1 期への移行を確認するため、G1 サイクリンの免疫染色、およびフローサイトメトリーによる細胞周期解析を行ったが、いずれも明瞭な G1 期への進行は観察できなかった。これは被ばくによる神経細胞の一時的な細胞周期進行が G1 期の初期でとどまっているためかもしれない。今後、G0 期の維持に必要な候補遺伝子の発現量の解析を通じて、被ばく神経細胞に観察される、SA-B- 活性の更新と DSBs の関係を明らかにして行きたい。

発表論文

なし

重 1-26
DNA 損傷修復に関与する核内アクチン繊維の機能解析

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）
北川　紗帆
（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科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

DNA 損傷修復のプロセス進行には、細胞核の構造が関与している。これまでに、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 損傷修復のプロセスに重要な役割を果たしていることが示されている。共同研究代表者らは、DNA 損傷修復における細胞核内アクチン繊維の形成機構や機能を解明するため、核内アクチン繊維を観察するための蛍光タンパク質を発現した細胞株を樹立して解析をはじめている。本共同研究では、この細胞株に様々な 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により、DNA 損傷修復プロセスの進行における核内アクチン繊維の機能を明らかにすることを目指した。核移行シグナルを付加したアクチン結合ペプチドを細胞に導入することにより、細胞核内アクチン繊維の形成を阻害できたことから、そのような状態での核内アクチン繊維や、DNA 損傷修復の進行を観察した。今後はさらに、細胞核内アクチン繊維と、核内の DNA 損傷修復部位の空間的な位置関係を詳細に解析する予定である。本研究により、DNA 損傷に伴う細胞核内アクチン繊維形成の分子機構や役割などについて、重要な知見が得られることが期待され、染色体転座などのメカニズムの一端が明らかにできる可能性がある。

発表論文

重 1-27

Spectroscopic measurements of the changes in oxyhemoglobin content and vessel reaction in the tissues on the early stages of arterial hypertension in young people.

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); I.STETSKO (Associate Professor of the Department of Informatics and Computer Systems, Belarusian State University, Minsk); E.BUR (Postgraduate Student of Human Physiology Department, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus), I.SAKOVICH (Postgraduate Student of the Department of Informatics and Computer Systems, Belarusian State University, Minsk), J.TAKAHASHI (Assistant Professor, Office of Global Relations, Nagasaki University)

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

Contents, Results and Prospects of Study

In 70 practically healthy subjects aged 18-40 the relative volume of the tissue small vessels (RVV) and oxyhemoglobin content (HbO2) in blood and their dependence on the level of arterial blood pressure was measured by the analysis of the spectrometry results. RVV and HbO2 decreased during the blockade of blood flow and after the its restoration they increased, reaching the levels higher than the initial. It was found, that the grade of the reaction was significantly less prominent in the group of subjects with high blood pressure (72 % (52,5-91,8) and 114 % (92,0-125,2) $p<0,05$). The initial values of RVV and also the grade of the tissue vessel reaction depends on the blood pressure levels.

Presented Papers

1. E.Bur, A.Kubarko, N.Hayashida, J.Takahashi, V.Firago, I.Stetsko, I.Sakovich Spectros c opic measurements of the vessel reaction on the tissues in different blood pressure levels // Abstracts of the 5th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. – 2021. – P. 54.
2. Bur, E. Changes of the Relative Volume of Tissue Vessels and Oxyhemoglobin Content in Local Blood Flow Disorders // Medical Journal. – 2021. – 1 – P. 126-131.
3. A.I. Kubarko, V.A. Mansurov, A.D. Svetlichny, L.D. Ragunovich P ulse waves p ropagation in small vessels: measurement results and modelling approaches // Emergency cardiology and cardiovascular risks. – 2020. – 4(2). – P. 1037–1044.

重 1-28

Germline pathogenic variants in homologous recombination repair genes in breast cancer

Research Organization

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

Joint Researcher: Ying Lin (Professor, Breast Cancer Center, The First 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

Contents: Approximately, 5-10% of breast cancer (BC) are related to inherited germline pathogenic variants. Homologous recombination repair (HRR) of DNA is the most important theory in hereditary cancer, in which BRCA1/2 are the most recognized and tested genes. Genetic testing for hereditary BC has changed significantly. Increasing evidence suggests parallel multigene testing of HRR gene. This study tested the germline pathogenic variants of HRR genes in breast cancer patients, and found that those HRR genes beyond BRCA1/2 were as important as BRCA1/2 in breast cancer patients, especially with high hereditary risks.

Results: Among the 183 patients of median age 40, all the patients had early stage infiltrating ductal carcinoma. 15 patients (7.55%) had pathogenic BRCA1/2 variants. We investigated the prevalence of non-BRCA germline pathogenic variants beyond BRCA1/2 from 20 patients spanning 13 HRR genes, resulting in a prevalence rate of 11.90% for pathogenic germline variants in high risk germline BRCA1/2 WT BC patients. PALB2 is the most common gene with pathogenic variants (n=5). In these 20 patients, 17 (85.00%) were diagnosed with BC before the age of 45, within 9 patients (45.00%) even younger than 35 years old. 6 of them (30.00%) had bilateral BC; one had triple negative BC (5.00%) and 6 patients (30.00%) had a family history of malignant tumor. Nearly half of the patients (n=9, 45.00%) presented at least 2 of the risk factors. Only 5 of the young patients with pathogenic variants have a family history. 10 patients presented only one risk factor had pathogenic variants, including 8 early onset BC and 2 bilateral BC.

Prospects of Study: Our study confirms the clinical significance of testing non-BRCA genes, and suggests multigene panel testing for patients at risk for hereditary BC as a routine in patients with those risk factors, especially young and bilateral BC patients even without family history of BC or other malignant tumor.

Presented Papers

重 1-29
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：准教授）

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 *EPAS1*（*HIF2A*）遺伝子、さらに、iPS 細胞誘導因子として同定された低酸素応答性転写因子 *GLIS1* 遺伝子発現調節に関わる分子機構の解明に取り組んだ。さらに、5azaC による DNA メチル化阻害による *EPAS1* 遺伝子、*GLIS1* 遺伝子発現の増加を確認し、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、*EPAS1* 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、EPAS1 および GLIS1 発現・機能変化が、放射線や抗がん剤治療の感受性とも関係する可能性など、詳細な検討が進行中である。

発表論文

Tanimoto K, Hirota K, Fukazawa T, Matsuo Y, Nomura T, Tanuza N, Hirohashi N, Bono H, Sakaguchi T. Inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro* by suppressing its receptor, angiotensin-converting enzyme 2, via aryl-hydrocarbon receptor signal. bioRxiv (2021). DOI: 10.1101/2021.03.04.43365.

Shimamoto K, Tanimoto K, Fukazawa T, Nakamura H, Kanai A, Bono H, Ono H, Eguchi H, Hirohashi N. GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility *via* activation of WNT5A. *Carcinogenesis* 2020, 41(9): 1184-1194.

Watanabe T, Yamashita S, Ureshino H, Kamachi K, Kurahashi Y, Fukuda-Kurahashi Y, Yoshida N, Hattori N, Nakamura H, Sato A, Kawaguchi A, Sueoka-Aragane N, Kojima K, Okada S, Ushijima T, Kimura S, Sueoka E. Targeting aberrant DNA hypermethylation as a driver of ATL leukemogenesis by using the new oral demethylating agent OR-2100. Blood 2020, 136, 7, 871-884.

Tomonori A, Chiho N, Akemi S, Yohei H, Eisaburo S, Shinya K, Atsushi K, Naoko S-A. Origin of circulating free DNA in patients with lung cancer. PLoS One 2020, 15, 7, e0235611.

重 1-30
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
（東京都立大学：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

背景

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、放射線による断裂などなど）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。我々は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。これら変異体ごとに異なる遺伝毒性物質への感受性パターンを示すことから、それぞれの酵素がお互いに補いながらも異なる経路の調節を行っている様子が浮かび上がってきている。われわれの得意とする遺伝学比較によって、プロテオーム像の比較を行うために、SILAC(Stable Isotope Labeling of Cells）を、申請者はDT40細胞用に最適化した。我々は、研究期間中に、特に断裂防止や染色体の維持、チェックポイント活性化などDNA修復のみならず多様なゲノムの安定維持に必須の役割をRNF4ユビキチン化酵素が果たすことを報告した（Hirota et al. 2014 Genes Cells）。本研究では、上記の様な、プロテオームの包括的比較研究を行ったため、膨大なデータが得られているが、本申請書にはその一例としてRNF4の基質タンパク質の同定について記載する

研究の方法

本研究ではプロテオミクスアプローチSILACを用いてユビキチン化シグナル経路の解明を行った。野生型とRNF4欠損変異体におけるユビキチン化タンパク質の包括的比較を行うことで、RNF4の標的に迫るストラテジーで研究を行った。ユビキチン化したペプチドをジグリシルリジン抗体（clone GX41）を用いて濃縮した。濃縮したタンパク質複合体を質量分析により網羅的に同定した。同定では、申請者が独自に整備したニワトリデータベース（質量分析用のトランスクリプトームデータに由来するデータベース）を用いて、MaxQuant ソフトウェアによるバイオインフォマティクス解析を行った。

研究成果

本研究結果で、RNF4ユビキチン化酵素の基質蛋白質のテーブルを描き出す事に成功した。RNF4の標的候補のHistoneH2AZは、ヒストンH2Aのバリアントタンパク質であり、転写や組み換えといった、染色体上での酵素反応の調節に重要な働きを持つことが示唆されている。そこで、H2AZの細胞内での振る舞いを野生型とRNF4欠損細胞とで比較した。RNF4欠損細胞において、SUMO化したH2AZタンパク質が増加していた。RNF4はSUMO化したタンパク質の分解を行うためにポリユビキチン化することが知られているので、RNF4欠損細胞ではユビキチン化が不良となった結果、SUMO化タンパク質が増加したと仮説した。

発表論文

Senmatsu S, Asada R, Oda A, Hoffman CS, Ohta K, Hirota K. lncRNA transcription induces meiotic recombination through chromatin remodelling in fission yeast Commun Biol. 2021 4(1):295.

重 1-31
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：佐々　彰
（千葉大学理学研究院：特任助教）
小林　春香
（千葉大学理学研究院：修士１年）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

ヒストンH3、36番目のリジン残基のメチル化（H3K36me2/3）は進行中の転写をマークする分布をゲノム上に示すがその機能は判然としない。私達はH3K36me酵素の一つNSD2が、その欠損マウスの解析から、DNAの２本鎖切断修復に関与すると考え、その機能解明を目指している。これまでに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線照射や薬剤処理によるDNA損傷応答にNSD2が果たす役割を、生化学的に解析して、特定のDNA切断修復へお関与が確認された。そこで今年度、共焦点顕微鏡を用いた画像解析によってDSB応答への影響を目指していたが、諸事情により画像解析を行うことができなかった。次年度に改めてNSD2の有無で、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予定である。

発表論文

準備中

重 1-32
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：教授）
受入研究代表者：金井　昭教
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

栄養素cholineはリン脂質合成、メチル基供与体、および神経伝達物質であるアセチルコリンの前駆体として正常な細胞機能に必須である。食生活におけるcholineの摂取量の不足は肝障害をはじめとした種々の組織障害が報告されているが、choline欠乏による各組織障害の詳細なメカニズムは不明である。研究代表者らは細胞内でのcholine供給経路の遮断を試みるために、同経路に関与するglycerophosphodiesterase 5（GDE5）を単離した。GDE5はglycerophosphocholine（GPC）に対する分解活性を有しており、細胞内cholineの生成に関与することが示唆されたことから、培養細胞において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。CRISPR-Cas9システムにより作製されたGDE5flox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欠損マウスの形質の解析を行った。肝臓中のcholine代謝物量を測定したところ、GPCの著しい蓄積とbetaineの減少が引き起こされ、さらにメチル基供与体である*S*-adenosylmethionineの低下が認められたころから、肝臓でのメチル化反応の低下が示唆された。また、肝臓由来のRNAを用いてDNAマイクロアレイ法により網羅的な遺伝子発現解析を行った結果、脂質代謝、one-carbon経路やtrans-sulfuration経路に関与する遺伝子群の発現変動を見出し、コリン代謝との機能的連携が示唆された。今後はメタボローム解析によって水溶性代謝物の量的変動を解析する予定である。

発表論文

Dietary GABA induces endogenous synthesis of a novel imidazole peptide homocarnosine in mouse skeletal muscles. Kumrungsee T, Arima T, Sato K, Komaru T, Sato M, Oishi Y, Egusa A, Yanaka N. *Amino Acids*. 52, 743-753 (2020)

Mungbean seed coat water extract inhibits

inflammation in LPS-induced acute liver injury mice and LPS-stimulated RAW 246.7 macrophages via the inhibition of TAK1/IκBα/NF-κB. Sae-Tan S, Kumrungsee T, Yanaka N. *J. Food Sci. Technol.* 57, 2659-2668 (2020)

Increased glucose metabolism in Arid5b-/- skeletal muscle is associated with the down-regulation of TBC1 domain family member 1 (TBC1D1). Okazaki Y, Murray J, Ehsani A, Clark J, Whitson RH, Hirose L, Yanaka N, Itakura K. *Biol. Res.* 53, 45 (2020).

Potential role of vitamin B6 in ameliorating the severity of COVID-19 and its complications. Kumrungsee T, Zhang P, Chartkul M, Yanaka N, Kato N. *Front. Nutr.* 7, 562051 (2020).

重 1-33
放射線感受性におけるプロテアソーム制御機構の解明

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

プロテアソームは生体内のタンパク質分解装置であり、タンパク質の品質管理やDNA修復、細胞増殖・分化、免疫応答など多岐に渡る生理機能を担う。その機能の破綻は、神経疾患や難治性がんと密接に関与しており、作用機序の解明は急務である。しかしながら、プロテアソームは66個もの構成因子が協調的に機能する、緻密かつ巨大な複合体であるため、その制御機構は不明な点が多い。DNA損傷応答ではプロテアソームが損傷部位に集積することが報告されているものの、プロテアソームが放射線によるDNA損傷を感知する仕組みについてはほとんど明らかにされていない。そこで本研究では、プロテアソーム相互作用因子群（proteasome-interacting proteins：PIPs）がプロテアソームによるDNA損傷応答を仲介する可能性について検討した。その結果、PIPsの一つであるUBE3Bの発現低下ではDNA損傷が蓄積しており、放射線照射後の生存率が著しく低下することが示された。また、UBE3Bの発現低下は、*BRCA1*が野生型の細胞株において、PARP1阻害剤であるオラパリブに対して高い感受性を示すことが明らかとなった。すなわち、UBE3Bの発現低下した細胞では放射線やオラパリブに対して合成致死性を示す。また、DNA損傷によりUBE3Bの発現量が亢進することから、UEB3BがDNA損傷応答を担う可能性が示唆された。

続いて、UBE3Bがプロテアソーム制御に関与する可能性について、タンパク質分解レポーター細胞を用いて検討した。その結果、UBE3Bの発現低下によりタンパク質分解機能がわずかに低下した。

以上から、UBE3BはDNA損傷応答とプロテアソームの両機能に関与する因子であることが示唆された。今後はDNA損傷が生じた際のプロテアソームのタンパク質分解機能や、プロテアソームの損傷部位へのリクルートにおけ

る UBE3B の機能を明らかにする予定である。

発表論文

特になし

重 1-34

Impact of p53 acetylation on DNA damage induced by chemotherapeutics (Oxaliplatin and Irinotecan) against colon cancer

Research Organization

Representative Joint Researcher: Abdelmohaimen M. M. Saleh (Professor, Faculty of Veterinary Medicine, Anatomy and Histology, Assiut University, Egypt)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Due to the pandemic of COVID-19, we could not get any progression about the proposed collaborative project.

Presented Papers

重 1-35
Development of stem cell therapy for type 2 diabetes mellitus

Research Organization

Representative Joint Researcher: Ming-Chia Hsieh (Vice Superintendent, China Medical University Hospital)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Due to the pandemic of COVID-19, I could not visit Nagasaki to perform experiment on our collaborative project.

Presented Papers

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

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、次の二点を主な共同研究実施内容として報告する。

（1）DDX41 による mRNA 翻訳制御に関する解析：DDX41 はヒトに 37 種類ある DEAD-box 型 RNA ヘリケースのひとつであり、これまでに RNA スプライシング・リボソーム生合成・自然免疫応答などに関与することが示唆されている。本共同研究では、リボソームプロファイリング実験を行い、DDX41 発現低下に伴って、特定の遺伝子群において選択的に翻訳効率が増加することを明らかにした。本研究成果は現在論文投稿中である。

（2）DDX41 による RNA スプライシング制御に関する解析：上記の通り、DDX41 は RNA スプライシングに関与することが示唆されており、実際本共同研究においても、DDX41 が特定の RNA スプライシング因子と複合体を形成することを明らかにした。データベースからは、DDX41 がスプライシング C 複合体の構成因子であることが示されているが、本複合体における DDX41 の役割はまだ明らかでない。現在、次世代シーケンサーによる RNA スプライシング解析等を行い、より詳細な分子機序の解明に取り組んでいる。

発表論文

1．Ishihara A, Yamauchi T, Ikeda K, Fukuyoshi Y, Yokoyama T, Yonemura Y, Uchiba M, Matsui H. Glycosylated ferritin as an improved marker for

post-transfusion iron overload. **Int J Hematol.** 2020 (in press).

2. Shinriki S, Maeshiro M, Shimamura K, Kawashima J, Araki E, Ibusuki M, Yamamoto Y, Iwase H, Miyamoto Y, Bana H, Yamaguchi M, Matsui H. Evaluation of an amplicon-based custom gene panel for the diagnosis of hereditary tumors. **Neoplasma** 67(4): 898-908, 2020.

重 2-2
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：准教授）

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し、本研究を開始した。

天然ポリフェノールの一種であるレスベラトロール（RSV）の抗腫瘍効果は以前より知られているが、腫瘍微小環境である低酸素との相互作用は不明であったので、低酸素環境下での乳がん細胞に対する RSV の作用を検討した。MCF7 細胞（野生型 p53）では、低酸素によりアポトーシスが増加し、RSV はそれらをさらに増強した。一方、MDA-MB-231 細胞（変異型 p53）では、RSV との相互作用はみられなかった。MCF7 細胞のアポトーシス増加は、Bcl-2/Bax 発現比の低下と関連がみられた。そこで、Bcl-2 や Bax の発現を負または正に制御する p53 タンパクの発現を検討したところ、低酸素で増加し、RSV はそれらをさらに増強した。p53 タンパク半減期は低酸素や RSV 処理で延長した。低酸素環境下では HIF シグナルの活性化が確認され、p53 タンパクの安定化に一部関与することが示唆された。

今後は、さらに、抗がん剤や放射線などの作用に対する影響を詳細に検討する予定である。

発表論文

Tanimoto K, Hirota K, Fukazawa T, Matsuo Y, Nomura T, Tanuza N, Hirohashi N, Bono H, Sakaguchi T. Inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro* by suppressing its receptor, angiotensin-converting enzyme 2, via aryl-hydrocarbon receptor signal. bioRxiv (2021). DOI: 10.1101/2021.03.04.43365.

Shimamoto K, Tanimoto K, Fukazawa T, Nakamura H, Kanai A, Bono H, Ono H, Eguchi H, Hirohashi N. GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility *via* activation of WNT5A. *Carcinogenesis* 2020, 41(9): 1184-1194.

重 2-3
放射線照射後に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
（産業医科大学産業生態科学研究所：助教）
受入研究代表者：山内　基弘
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線やシスプラチン等のがん治療後に、代替末端結合（Alt-EJ）や一本鎖アニーリング（SSA）といった様々な誤りがち修復経路が、ヒトでも機能していることが近年明らかになってきているが、がん治療後のがん細胞における誤りがち修復経路の選択についてはよく分かっていない。

我々は、がんを好発するロスムンド・トムソン症候群（RTS）の関連遺伝子 RECQL4 を欠損させて、がんの好発メカニズムの理解を目指している。これまでに、GFP レポーターアッセイによる DNA 修復経路活性の定量解析によって、放射線やシスプラチンに高感受性の RECQL4 欠損がん細胞では、DNA 二本鎖切断誘導後に、Alt-EJ の低下と遅延的に SSA 経路が亢進することが確認された。また、この SSA 因子の RAD52 を標的阻害した場合に、*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にしている（Kohzaki et al, Int J Cancer, 2020）。この特殊な DNA 修復特性を持つ RECQL4 欠損がん細胞を使ってスクリーニング系を樹立し、化合物ライブラリーを使って有望な SSA 因子阻害剤の同定を試みたところ、複数のヒット化合物が得られた。現在は、この化合物の SSA 阻害効果について、*in vitro* と *in vivo* で解析を進めているところである。並行して、生殖・がん・老化・寿命に関する新しい仮説に基づいて、RTS モデルである RECQL4 欠損マウスの表現型解析を実施したところ、RECQL4 遺伝子の新しい表現型を発見したので、現在論文投稿中である。

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. 2020 Jun 1;146(11):3098-3113. doi: 10.1002/ijc.32670.

重 2-4
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支援機構：准教授）
受入研究代表者：山内　基弘
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、正常およびがん細胞の放射線障害において、遅発性活性酸素が関与する機構を解明するものである。今年度は、X 線と炭素線による遅発性活性酸素の生成と障害機構を比較する実験を行った。

ヒト正常線維芽細胞 BJ-hTERT（BJ 細胞）と HE49（HE 細胞）、及びヒト大腸がん細胞 RKO に対して HIMAC による 290 MeV/n の炭素線（LET=13.3 keV/mm）6 Gy を照射し、1、2、3、7 日後に oxiorange 染色法により細胞内酸化度を調べた。またコロニー形成法による生存率、及び western blot による ATM リン酸化と p53 発現も調べた。

その結果、BJ 細胞では、炭素線照射でも X 線照射時と同様に 6Gy 照射 2 ～ 3 日後にかけて、細胞内酸化度が非照射時の約 2 倍高くなることが観察された。HE 細胞では、炭素線 6Gy 照射 2 ～ 3 日後にかけて、細胞内酸化度が非照射時の約 3 ～ 4 倍高くなることが観察され、これは X 線照射時よりもその誘導レベルが高かった。炭素線 6Gy 照射 7 日後において、BJ 細胞では照射 3 日後と同程度に高いままであったが、HE 細胞では 3 日後よりもさらに高くなり、非照射時の約 8 倍にまで増加した。HE 細胞では X 線 6Gy 照射 7 日後では、非照射時の約 5 倍であったので、炭素線照射の方が遅発性活性酸素の誘導能が高いことを示している。コロニー形成法による HE 細胞の生存率は、X 線 6Gy 照射よりも炭素線 6Gy 照射の方が顕著に低かったことから、炭素線による遅発性活性酸素の高い誘導能が細胞致死と関係するかもしれない。一方、がん細胞である RKO では、炭素線 6Gy 照射 3 日後に酸化レベルが非照射時の約 6 倍まで高くなるものの、照射 7 日後では非照射時とほぼ変わらない程度にまで減少した。従って、がん細胞では遅発性活性酸素による影響は一時的であることが示唆される。正常細胞において遅発性活性酸素の誘導が長期間持続することが G1/S 細胞周期停止と関連すると考え、照射 1 ～ 7 日後の ATM の Thr1981 のリン酸化によ

る ATM の活性化、および p53 の蓄積を調べた。その結果、HE 細胞において、照射 3 日後と 7 日後では ATM の活性化がみられ、さらに p53 の蓄積も見られた。

今後は、炭素線で遅発性活性酸素誘導能が高い理由の解明、及び遅発性活性酸素による ATM 活性化の機構を明らかにしていきたい。

発表論文

なし

重 2-5
メトホルミンによる ATM 活性化分子メカニズムの解明

研究組織

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

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

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

発表論文

なし

重 2-6
モデル生物を用いた Rad タンパク質の放射線発がん、修復機構における役割

研究組織
共同研究代表者：宮本　昌明
（神戸大学研究基盤センター：教授）
共同研究者：柏崎　隼
（神戸大学研究基盤センター：助教）
受入研究代表者：松田　尚樹
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、モデル生物である分裂酵母を用いて生命現象の素過程を解明することを目的とした。前回の共同研究では分裂酵母の Rab と相互作用してシグナルを伝える細胞内因子を多数同定し、その中から Rad タンパク質について解析を行った。Rab タンパク質は細胞内膜輸送を制御する因子として同定され、Rad タンパク質は当初紫外線や放射線に応答して働くタンパク質として同定されたが、これらの関係性については知られておらず、関係性も未解明であった。今回、この２つのタンパク質についてさらなる解析を進めた。同定した Rad タンパク質の Rab への結合様式について検討し、シグナル特異的な相互作用をすることが分かった。また、この Rad タンパク質が複数の特異的なシグナル伝達経路で重要な役割を果たしていることも見いだした。さらに、この Rad タンパク質は、ある特異的な修飾を受けたタンパク質と相互作用することが示唆された。今後は、この Rad タンパク質が伝える下流のシグナルやこの Rad タンパク質と高い相同性のあるタンパク質との関連性についても解析を進めていきたい。

発表論文

なし

重 2-7
放射線誘発肝がん原因遺伝子の探索

研究組織
共同研究代表者：尚　奕
（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クエンス解析方法を用いて放射線誘発肝がんの遺伝子変異スペクトラムの解析を試みて、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。今年度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さらに解析した。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 2-8
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。

しかしながら、今年度は新型コロナウイルス感染拡大のため、外部研究機関への立ち入りが厳しく制限されることになり、重粒子線照射施設での実験実施が困難となった。また、昨年度に引き続き、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は困難であったことから、今年度は昨年度実施し得られた実験結果をさらにデータ解析することで、重粒子線によって生じた DNA 損傷の複雑性や修復経路選択の明確化を目指した。これまでの研究から 53BP1 は細胞周期が進行した G2 期での非相同組み換え修復において DNA 損傷部位からの再配置が行われ、フォーカスサイズの拡大が認められることが報告されている（Shibata A., Jeggo P.A. *J. Radiat. Res.* 2020;61:718–726.）。そこで正常ヒト線維芽細胞（TIG-3）に対して、LET の異なる粒子線（He イオン、C イオン）を 1Gy 照射し、1、2、4、8、12 時間後の 53BP1 のフォーカスサイズを詳細に解析したところ、He イオン照射後の 53BP1 のフォーカスサイズは照射直後は比較的小さいものであった一方で、時間経過とともに大きなサイズのフォーカスの割合が増加し、C イオン照射後の 53BP1 とほぼ同じ傾向を示した。このことは、粒子線照射後、時間経過とともに修復経路のスイッチングが行われていることを示唆している。

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 γ-H2AX および mCherry-53BP1 の挙動をリアルタイムイメージングによって解析できるようにセットアップを行っていく予定である。

発表論文

該当なし

重 2-9
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マクロファージによる肝脂肪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肝脂肪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 を頻発することが知られている B6C3F1 マウスを使用する。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 ヶ月後のマウスから得られる肝臓組織標本において、脂肪症、線維症、星細胞の活性化、およびマクロファージの分布を形態学的に解析する。また、灌流法によって肝臓から単離した星細胞およびマクロファージにおける炎症性サイトカインやケモカインの発現を調べる。本年度は、予備的結果として、X 線照射後３ ヵ月のマウスの肝星細胞では、非照射マウスと比較して、ケモカイン Ccl5 の発現量が高い傾向にあることを観察した。

今後は、引き続き単離できた肝星細胞およびマクロファージ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する予定である。更に、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。

重 2-10
腫瘍増殖に関与する因子の阻害剤の探索

研究組織
共同研究代表者：坂本　修一
（（公財）微生物化学研究会：主任研究員）
共同研究者：河合　秀彦
（広島大学大学院医系科学研究科：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、再発・転移しやすいため非常に予後が悪く、効果的な治療法の開発が望まれている。申請者ら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マウスを開発し、転移機構解析や治療標的探索を行っている。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ツイメージングシステムを利用した探索の結果、DNA 修復にも関与するユビキチン化関連酵素 X を新規治療標的候補として見出している。本年度は X に対する阻害活性を評価するアッセイ系の構築と化合物スクリーニングを試みた。

昨年度にタンパク質 Y の EGFP 融合体と X を HEK293 細胞に同時に発現させると、Y が分解されることにより EGFP 蛍光が減弱することを見出していたので、この現象をアッセイ系に利用することにし、さらに検討を行った。その結果、Y に１アミノ酸置換変異を導入すると X による Y の分解が増強されること、また、X の N 末端に Halo タグを付加すると Y が全く分解されなくなることがわかった。これらの知見を基に、さらにトランスフェクション条件等を検討し、96well プレートで EGFP 蛍光量を指標に X に対する阻害活性を評価する系を構築した。

この系を用いて、抗がん剤や酵素阻害剤など 90 種類の低分子化合物について評価したところ、キナーゼ阻害剤の一つにより EGFP 蛍光の増強が見られた。現在この化合物について分析を行っている。

発表論文

Sakamoto S, Inoue H, Kohda Y, Ohba S, Mizutani T, Kawada M. Interferon-induced transmembrane protein 1 (IFITM1) promotes distant metastasis of small cell lung cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 4934

重 2-11
放射線照射したマウスの骨髄・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的な例として急性骨髄性白血病（rAML）がある。rAML のモデルマウスである C3H 雌マウスを用いた実験で、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。rAML には造血系細胞の 2 番染色体の中間部にある *Sfpi1* 遺伝子変異が関係しており、rAML を発症したマウスでは、多くの場合、片側 *Sfpi1* 遺伝子の欠失と対立 *Sfpi1* 遺伝子の点突然変異が認められている。この二つのイベントに対し、放射線がどのような役割を果たしているかが問題となる。これまでに我々は、片側 *Sfpi1* 遺伝子の欠失は放射線の直接的な DNA 損傷作用により生じるが、対立 *Sfpi1* 遺伝子の点突然変異は造血系細胞の増殖負荷に起因する可能性を示唆した。

そこで我々は、放射線がマウスの骨髄内の造血系細胞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、*Sfpi1* 遺伝子変異が生じると考えた。

本研究は C3H マウスに 3 Gy の X 線を照射し、大腿骨内と脾臓の造血系細胞（HRC: Hematopoietic stem cells Rich hematopoietic Cell population）を単離し、細胞数、細胞死、*Sfpi1* 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した。

本年度は大腿骨および脾臓内の HRC における *Sfpi1* 遺伝子欠失頻度の経時的変化を解析した。*Sfpi1* 遺伝子領域の欠失は *Sfpi1* 遺伝子の蛍光染色体プローブを用いた FISH 法により観察した。その結果、大腿骨と脾臓の両方で *Sfpi1* 遺伝子領域の欠失を持つ HRC の頻度が X 線照射 1 週間後に増加することがわかった。 その後、両臓器内の *Sfpi1* 遺伝子領域の欠失を持つ HRC 割合は徐々に減少していったが、脾臓の方では X 線照射 26 週後に増加傾向を示した。この現象が脾臓内の HRC の増殖によるものなのか、新たに欠失が生じているのかまだ明らかではないが、脾臓も rAML 発生の主要な部位である可能性が考えられた。

今後は脾臓の HRC で対立 Sfpi1 遺伝子に点突然変異が生じているか解析する予定である。

発表論文

特になし

重 2-12
放射線誘発消化管腫瘍の発がん過程における病理組織学的解析

研究組織

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

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

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

腫瘍部のβカテニン免疫組織化学染色結果より腫瘍細胞の不均一性が認められた。その為、LMD を用いて採取したβカテニン陽性がん細胞の 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 2-13
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 陽性細胞の増加と特徴的な局在分布を示すことが分かった。

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発がんの機構解明を進める予定である。

発表論文

なし

重 2-14
被ばく者癌における遺伝子変異シグネチャー解析

研究組織

共同研究代表者：柴田　龍弘
（国立がん研究センター研究所：分野長）
受入研究代表者：赤澤　祐子
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）
受 入 研 究 者：中島　正洋
（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

原爆による放射線被ばく 関連腫瘍の分子生物学的機序や遺伝子的な特異性は未だ不明である。近年、変異スペクトラム解析の進歩によって、癌の原因によって生じた体細胞塩基置換変異パターン が、癌遺伝子に残される“変異シグネチャー”として検出可能であることが発表された。しかし、被ばく者癌に特殊な遺伝子変異シグネチャーが存在するかについては、これまで検討されていない。長崎大学原爆後障害医療研究所は 2008 年に収集を開始した被ばく者癌組織バンク検体を保有している。今回、被ばくにより発症した癌に特異的な 変異シグネチャーを特定し、放射線発癌の遺伝子学的メカニズムの解明に挑んでいる。当研究では、被ばく者固形癌を収集保存している長崎被爆者腫瘍組織バンクに存在する検体のうち、爆心地より２km 以内の近距離被ばく症例の DNA を用いる。まず次世代シークエンサーを用いて１次解析を行い、体細胞遺伝子置換／インデル／構造多型を検出する。検出された遺伝子変異 および放射線被ばくの影響がほぼないと疫学的に判明している、同バンクの遠距離被ばく者（爆心地より 4 Km 以上における被ばく）をコントロールとして、近距離被ばくおよび遠距離被ばくの遺伝子変異シグネチャーの違いを同定する。

これまで甲状腺癌、肺癌について合計 20 人の近距離被ばく（爆心地より２km 以内）患者における癌組織とその周囲の正常組織を収集し、DNA を抽出した。 これらの約半数については Sequence が終了し、現在解析中である。甲状腺癌、肺がんにおいて、至近距離被ばく症例では、特異的な遺伝子の構造的変化は見られなかった。シグネチャー解析については現在進行中である。

今後は予定症例のうち、解析が終了していない検体の解析を進める予定である。

重 2-15
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　量子医学・医療部門放射線医学総合研究所放射線影響研究部：研究統括）
共 同 研 究 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：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、昨年度に取得した非照射群に生じたマウス腸腫瘍（８検体）及び、放射線照射群に生じたマウス腸腫瘍（９検体）の次世代シーケンスデータを用いて、自然発症腫瘍あるいは、放射線誘発腫瘍に見られるゲノム DNA メチル化領域の解析と、DNA メチル化異常の標的となっている遺伝子の探索を継続した。その結果、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。また、今後、DNA メチル化解析を行う検体を追加する上で、組織の固定を行った腫瘍検体の解析も可能にするため、固定組織から解析に使用可能な品質のゲノム DNA を抽出す

る方法の検討を行った。その結果、非ホルマリン系の固定試薬の一つを用いることで、DNA メチル化解析に使用可能な高品質のゲノム DNA を抽出出来ることが分かった。

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。

発表論文

なし

重 2-16
重粒子線照射によって誘導される生物応答の解析

研究組織

共同研究代表者：下川　卓志
（量研機構放医研物理工学部：研究統括）
共同研究者：松本　謙一郎
（量研機構放医研放射線障害治療研究部：グループリーダー）
上野　恵美
（量研機構放医研放射線障害治療研究部：研究員）
黒澤　ふき
（研機構放医研重粒子線治療研究部：連携大学院生）
受入研究代表者：金井　昭教
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線治療を含むがん治療において、遠隔転移・再発や治療への感受性の違いは治療成績に影響する重要な問題である。我々は重粒子線治療の成績向上を目指した基礎研究として、マウスモデルを利用してがん転移抑制の効率化や治療効果の個体差に関する解析を進めてきた。本共同研究では、放射線の直接的な生物影響や免疫系を介した間接的な生物応答による個体内での変化の全体像を網羅的な遺伝子発現解析を用いて明らかにすることを目的としている。

本年度は、樹立した高転移株の遺伝子発現プロファイル解析を行い、一般的な転移関連遺伝子だけでなく、免疫関連の遺伝子発現も大きく変動していることを明らかにし、国際誌に発表した。さらに重粒子線－免疫チェックポイント阻害剤併用療法のための基盤研究として、併用効果のあった個体と、治療効果のなかった個体の腫瘍から RNA を単離して RNA-seq 解析を行い、治療効果予測マーカーの候補遺伝子を複数得ることが出来た。また、昨年度実施した RNA-seq の結果を基に、重粒子線照射後の腫瘍内の複数の遺伝子発現変化を RT-qPCR を用いて検証した。

今後は、重粒子線－免疫チェックポイント阻害剤併用療法の効率化を目的として、得られたマーカー候補の検証を進める事とともに、併用効果誘導の分子機構の解明を RNA-seq を活用して行う。さらに昨年度までに RNA-seq 解析を行った重粒子線による正常組織への影響研究なども引き続き解析を進める。

発表論文

Characterization of a Novel Murine Colon Carcinoma Subline with High-Metastatic Activity Established by in Vivo Selection Method. Liqiu Ma, Yoshimitsu Sakamoto, Akinori Kanai, Hiromi Ohtsuka, Akihisa Takahashi, Kazuhiro Kakimi, Takashi Imai, Takashi Shimokawa

International Journal of Molecular Sciences, 21(8), 2829, 2020-04, DOI:10.3390/ijms21082829

重 2-17
医療放射線被曝に関連した皮膚癌での放射線特異的分子異常の解析

研究組織

共同研究代表者：室田　浩之
（長崎大学医歯薬学総合研究科皮膚病態学：教授）
共同研究者：鍬塚　大
（長崎大学医歯薬学総合研究科皮膚病態学：講師）
岩永　聰
（長崎大学医歯薬学総合研究科皮膚病態学：助教）
受入研究代表者：中島　正洋
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
受入研究者：松田　勝也
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

（研究内容）放射線発がん研究において、被ばく後、長期にわたり発がんリスクが亢進するメカニズムの詳細は未解決の重要課題である。本研究では、放射線被曝線量と被曝から発症までの期間が明瞭な医療放射線誘発皮膚がん組織を用いて、被曝後の発がんリスク亢進メカニズムの一端を解明し、放射線発がんリスク管理に寄与する必要不可欠な情報を提供することを目的とした。

（研究成果）医療放射線誘発がん 3 例を用いて、DNA 損傷応答（DDR）分子 p53 binding protein-1（53BP1）と細胞増殖指標 Ki-67 による蛍光二重免疫組織化学を実施した。対照として、皮膚がん既往のない正常表皮 5 例と正常表皮を含む散発性皮膚がん 23 例（日光非露光部 12 例、露光部 11 例）を用いた。その結果、正常表皮組織の DDR レベルは、がん既往なしと比較して散発性がんで有意に高く、さらに放射線誘発がんでは散発性がんと比較しても有意に高いことが判明した。一方、がん組織での DDR レベルおよび DDR 異常型細胞（53BP1 と Ki-67 共発現細胞）の出現率は、散発性がんと比較して放射線誘発がんが高いものの有意差は認めなかった。これらの結果より、皮膚がん患者の病理組織学的正常表皮では、発がん母地としてのゲノム不安定性が亢進し、放射線被曝による晩発影響は前がん状態から検出可能であることが示唆された。

（今後の展望等）さらに医療放射線誘発皮膚がん症例を集積し、特にがん周囲（放射線照射野）正常表皮組織での DNA 損傷 / 修復関連分子発現解析および FISH 法による

ゲノム異常解析を進める予定である。発がんリスク亢進メカニズムの解明とともに、個々の患者背景（交絡因子）情報を収集解析し、発がんリスクの個別管理に寄与する情報提供を目指す。

発表論文

なし

重 2-18
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）
アンディ　フィジ　カルチカ
（島根大学医学部：博士課程３年）
アウン　ピョー　ワイ
（島根大学医学部：博士課程１年）
リウ　ユシン
（島根大学医学部：博士課程１年）
ディン　ダン
（島根大学医学部：修士課程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、感染細胞においてDNA 編集酵素である APOBEC 遺伝子群が誘導されて、ウイルス由来の単鎖 DNA 等に変異を導入し、複製を障害する。一方で、APOBEC 遺伝子編集酵素はウイルス以外の宿主遺伝子やミトコンドリアのゲノムにも変異を導入し、持続的なゲノム障害を宿主細胞に与えていると考えられる。このことは、ウイルス感染による腫瘍化分子機構のひとつである。

これまで、EB ウイルス感染が、APOBEC3 ファミリーを誘導し、特に細胞質で強く発現する APOBEC3C によりミトコンドリアゲノムに G to C 変異が蓄積され、ミトコンドリアの機能障害が起こり、ROS が産生されることを明らかにした。今年度は、異なる種類の APOBEC3 family 遺伝子発現ベクターを胃上皮由来 AGS 細胞に遺伝子導入し、最も強くミトコンドリアのゲノムに変異を導入する APOBEC3 遺伝子を決定した。今後は、APOBEC3 遺伝子のノックアウト細胞を作成し、ウイルス複製阻害や細胞障害を起こす APOBEC3 ファミリー遺伝子の働きを詳細にする。

発表論文

1．Yoshiyama H, Ueda K et al. Infection-associated cancers. ***Journal of Oncology*** 2020:4979131, 2020.

2．Liang S, Takahashi H, Hirose T, Hatakeyama S, Yoshiyama H, Hamada J, Iizasa H et al. NONO is a negative regulator of *SOX2* promoter. ***Cancer Genomics & Proteomics*** 17(4), 359-67, 2020.

3．Kartika AV, Iizasa H, Yoshiyama H et al. Application of biopsy samples used for *Helicobacter pylori* urease test to predict Epstein-Barr virus-associated cancer. ***Microorganisms*** 8(6), 923, 2020.

4．Richardo T, Prattapong P, Iizasa H, Yoshiyama H, Janvilisri T et al. Epstein-Barr virus mediated signaling in nasopharyngeal carcinoma carcinogenesis. ***Cancers*** 12(9), 2441, 2020.

5．Yu F, Uchio Y, Kartika AV, Iizasa H, Yoshiyama H, Loh KS et al. Epstein-Barr virus infection of pseudostratified nasopharyngeal epithelium disrupts epithelial integrity. ***Cancers*** 12(9), 2722, 2020.

重 2-19

Role of miR-214/Per1 in mediating circadian variation of radiation sensitivity between normal and cancer cells

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

In this joint research project, we aimed to dissect the molecular mechanism of differentiated radiosensitivity between tumor tissue and its surrounding normal tissue. We found the expression levels of Per1 are significantly higher in several human lung cancer cell lines than in BEAS-2B cells. Bioinformatic analysis based on TCGA database also shown a worse clinical outcome and prognosis in lung cancer patients with higher Per1 expression. Consistent with these findings, the expression level of microRNA-214 (miR-214) was lower in lung tumor tissue compared to the surrounding healthy lung tissue. Result from luciferase assay in both immortalized human lung epithelial cells (BEAS-2B) and Mouse Embryonic Fibroblasts (MEFs) indicated miR-214 directly targets the 3'-UTR of hPer1 and mPer1 mRNAs. This result was confirmed by the detection of altered Per1 expression in miR-214 artificially overexpressed and suppressed cells. We are still continuing on this collaborative program. And the new findings may be potential in preventing radiation-induced pulmonary injury, a common clinical side-effect of lung cancer radiotherapy.

Presented Papers

1．YF Ali, FA Cucinotta, N-A Liu, G Zhou. Cancer risk of low dose ionizing radiation. *Frontiers in Physics*,

8:234 (2020)
2. R Nilsson, N-A Liu. Nuclear DNA damages generated by reactive oxygen molecules (ROS) under oxidative stress and their relevance to human cancers, including ionizing radiation-induced neoplasia part II: Relation between ROS-induced DNA damages and human cancer. Radiation Medicine and Protection, 1(4):196-204 (2020)

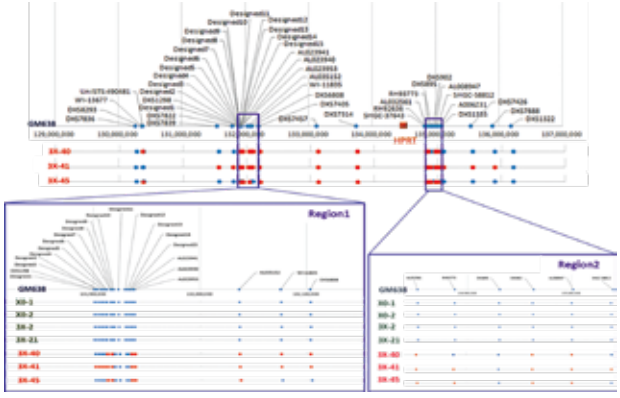
重 2-20
放射線被ばくによるエピジェネティクス撹乱機構解明

研究組織

共同研究代表者：横谷　明徳
（量子科学技術研究開発機構：上席研究員）
共同研究者：廣瀬　エリ
（茨城大学理学部：研究生）
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

本研究では放射線照射により誘発されるゲノム不安定性の分子メカニズムを明らかにするために、被ばくにより生じたゲノム欠失部位を特定し、さらにそのゲノム欠失領域におけるエピジェネティック変異の検出系の構築を試みている。これまでに、放射線によりX染色体上のHPRT遺伝子部位に大規模な欠失があると推定されるヒト突然変異細胞の3クローン及びこれらの親株細胞を試料として用い、HPRT遺伝子領域にある21個のSTSマーカー及び新たに設定した15のプライマーを用いたRT-PCR解析を実施し、X染色体の130 Mb and 140 Mbに渡る広範囲な欠失部位が数10～数100Kbpの断片が集合したパッチワーク状にあることを明らかにしている。本年度はさらに、同じHPRT遺伝子部位に点変位がある突然変異体2種類(3X-2, -21)、及びHPRTの全エキソンは保存されている自然突然変異体2種類（X0-1, -2）の計4種類の細胞株について解析を実施した。その結果、予想通りこれら4種類全てにおいてSTSマーカー及びプライマーに対して全てポジティブであった（右図）。このパッチワーク状のゲノム欠失は、放射線トラックと細胞核内の染色体構造の両者に依存し生じたと推測される。



発表論文

上記成果は、Radiation Research 誌に投稿し受理された。

Eri Hirose, Keiji Suzuki, Akinari Yokoya, Molecular configuration of human genome neighboring megabase-sized large deletions induced by X-ray irradiation. March 2, 2021 accepted.

重 2-21
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 損傷シグナルは重要な細胞応答の一つであり、近年、その DNA 損傷シグナル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申請者らのグループにより発見された（Sato et al., Nat Comm, 2017）。そこで本研究では、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包括的変化の解析を目指した。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。

本年度は、重粒子線の一つである炭素イオン線照射後の PD-L1 発現について解析を行った。その結果、炭素イオン線照射後の PD-L1 発現上昇は、線エネルギー付与（LET：Linear Energy Transfer）依存的に増大することが認められた。抗 PD-1 抗体を用いた免疫チェックポイント阻害による免疫治療は、世界で最も注目されている治療法の一つである。しかしながら根治できる症例は限られているため、放射線治療との併用による増感効果が期待されている。今後は、放射線照射後の免疫応答の分子メカニズムを in vivo マウス腫瘍モデルでの解析を進めることで、放射線・免疫治療の増感方法の開発や適切な治療前予測の確立に貢献する。

発表論文

特に無し

重 2-22
PD-L1 expression in radioiodine-refractory radiogenic and sporadic thyroid cancer from Ukraine

Research Organization

Representative Joint Researcher: Liudmyla Zurnadzhy (Leading 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 (Research Fellow, Atomic Disease Institute, Nagasaki University, Japan); Andrey Bychkov (Director of Digital Pathology, Department of Pathology, Kameda Medical Center, Chiba)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer is a challenging malignancy with unfavorable prognosis and limited treatment options. Differentiated thyroid cancer is classified "RAI refractory" (RAI-R) when poor avidity of tumors on RAI scans and disease progression occur despite radioactive iodine uptake 6 to 12 months after therapy. In Ukraine, among 577 post-Chernobyl and sporadic papillary thyroid cancers, 20 patients (3.5%) have RAI-R. In this study, we planned to examine expression of the immune checkpoint molecules, PD-L1 and PD-1 in the primary tumor and metastasis, and in recurrent nodal metastases by immunohistochemistry (IHC) to determine whether there is rationale to use immunotherapy (PD-L1 and PD-1 inhibitors).

Due to coronavirus pandemic, we there was no opportunity to deliver the collected samples and perform IHC analysis planned for the 2020 financial year. However, during this year we held online meetings with all participants of this project 3 times per month. We prepared clinical and morphological database of the collected samples and worked out the methods of PD-L1 (VENTANA PD-L1 (SP263)) and PD-1 (Roche Diagnostics (NAT105)) detection by immunohistochemistry using previously collected samples. We discussed and established the criterion of PD-L1 "high" status definition in RAI-R PTC patients who might be considered as candidates for immunotherapy, and collected the additional RAI-R cases, which will be included in the future study.

Presented Papers

重 2-23
放射線治療に伴うカルレティキュリン発現変化が免疫制御に与える影響の解析

研究組織
共同研究代表者：岡田　光平
（群馬大学医学部附属病院放射線科：医員）
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

免疫チェックポイント治療の開発により、放射線治療と免疫治療の併用は近年大きく期待されている。申請者が所属する研究室では、放射線照射によってがん細胞内のPD-L1 発現が高まることを見出し報告している。しかし一方で、放射線照射後の細胞内免疫応答は様々な細胞膜リガンドの発現バランスによって制御されることから、それらの分子の発現機構を包括的に解析し、理解する必要がある。そこで本研究課題では放射線照射後に特に顕著に発現が亢進するカルレティキュリンに着目し、放射線治療後のカルレティキュリン発現変動の分子機構の解明を目指した。

本年度は、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カルレティキュリン変動と放射線治療成績の相関性を検討した。その結果、放射線治療の前後で比較すると、放射線治療後にカルレティキュリン発現が優位に上昇することを見出した。さらに、カルレティキュリン発現増大率と放射線治療成績の相関性を検討した結果、カルレティキュリン発現が上昇した群では放射線治療成績が良い傾向が認められた。今後は、大規模データベースである The Cancer Genome Atlas（TCGA）を用いて、カルレティキュリンと DNA 損傷応答分子の発現相関を解析する。放射線治療と抗 PD-1/PD-L1 抗体を併用したがん治療は多くの臨床試験が行われている一方で、その分子メカニズムや治療前予測につながるようなマーカーは発見されていない。今後はさらに、放射線治療後のがん組織における様々なタンパク質の発現変化を測定することで、放射線治療と免疫治療併用の発展に貢献する。

発表論文

1．Analysis of radiotherapy-induced alteration of CD8 positive T cells and PD-L1 expression in patients with uterine cervical squamous cell carcinoma.
Yasumasa Mori, Hiro Sato, Takuya Kumazawa, Tiara Bunga Mayang Permata, Yuya Yoshimoto, Kazutoshi Murata, Shin-ei Noda, Takuya Kaminuma, Ken Ando, Takahiro Oike, Noriyuki Okonogi, **Kohei Okada**, Sangeeta Kakoti, Keiji Suzuki, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo, Takashi Nakano, Tatsuya Ohno and Atsushi Shibata
Oncology letter, in press

重 2-24

Etiology-specific roles of four genetic loci conferring risk for radiation-related and sporadic thyroid cancer in adult patients from Belarus

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); Victor Kondratovitch (Head of the Minsk City Clinical Oncology Dispensary, Minsk, Belarus)

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

Resident Researcher: Tatiana Rogounovitch (Research Fellow, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results and Prospects of Study

During the previous research periods we found that among 6 SNPs in 4 genetic loci identified earlier by WGA studies of thyroid cancer (chr.2 (*DIRC3*), chr.8 (*NRG1*), chr.9 (*FOXE1, PTCSC2*), chr.14 (*PTCSC3*)) were associated with patients' age (children or adults) and etiology (exposed or not exposed to radiation after the Chernobyl accident) of papillary thyroid carcinoma (PTC) in patients from Belarus. Both radiation-related and sporadic PTC in adult patients was concordantly associated with the *FOXE1* locus on chr.9. In contrast, radiation-induced PTC in adults displayed a suggestive association with *NRG1* locus at chr.8, while sporadic adult PTC tended to associate with *DIRC3* (chr.2) and *PTCSC3* (chr.14) loci.

During the 2020 financial year, we planned to analyze additionally collected 100 samples from both groups of adult PTC patients to achieve greater statistical power in order to clarify etiology-specific effect of these genetic loci. However, due to the influence of coronavirus (COVID-19), there was no opportunity to deliver the collected samples and perform the planned experiments.

During this financial year we held online meetings with all participants of this project 3 times per month, prepared data base for collected blood samples, extracted DNA from them, and continued collecting blood samples from patients with sporadic PTC born before 1968. These patients were living in the same radiocontaminated areas of Belarus and were treated for thyroid cancer during the same time period as the participants of our previous study of radiation-related PTC. Inclusion of these participants in the study will enable avoiding confounding by the place of residence and sampling bias in the future analyses.

Presented Papers

重 2-25
放射線治療と免疫チェックポイント併用を最適化する分子マーカーの研究

研究組織

共同研究代表者：熊澤　琢也
（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

放射線治療と免疫治療の併用は近年最も期待される治療法であり、現在数多くの臨床試験が行われている。しかし一方で、その治療効果を裏付ける基礎的情報が不足していることが課題とされている。申請者は、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する。本研究では、免疫チェックポイントの有効性を左右する PD-L1 発現と、放射線照射後の細胞死に影響を及ぼす DNA 二本鎖修復の中心的修復経路である NHEJ のタンパク発現に着目して解析することで、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す。

申請者が所属する研究室では、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報告している。本研究では、子宮頸がんに対する放射線治療前後の生検サンプルを集積し、PD-L1 発現量および Ku80 発現量を段階的に分類し、PD-L1、Ku80、治療成績の 3 点を連鎖解析した。その結果、放射線治療前に Ku80 の発現が低い腫瘍では、放射線治療後の PD-L1 発現が高まることが見出された。放射線治療と抗 PD-1/PD-L1 抗体を併用したがん治療は多くの臨床試験が行われている一方で、その分子メカニズムや治療前予測につながるようなマーカーは発見されていない。今後は本研究により見出された Ku80 と PD-L1 発現量の相関性に対し、治療成績を詳細に解析することで、放射線治療と免疫治療併用推進に向け、本研究を発展させる。

発表論文

1．Analysis of radiotherapy-induced alteration of CD8 positive T cells and PD-L1 expression in patients with uterine cervical squamous cell carcinoma.
Yasumasa Mori, Hiro Sato, **Takuya Kumazawa**, Tiara Bunga Mayang Permata, Yuya Yoshimoto, Kazutoshi Murata, Shin-ei Noda, Takuya Kaminuma, Ken Ando, Takahiro Oike, Noriyuki Okonogi, Kohei Okada, Sangeeta Kakoti, Keiji Suzuki, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo, Takashi Nakano, Tatsuya Ohno and Atsushi Shibata
Oncology letter, in press

重 2-26
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
（群馬大学大学院医学系研究科：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

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つつある。申請者は、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、放射線治療前後の PD-L1 発現量の変化を、腫瘍組織免疫染色により検討した。その結果、放射線治療後に PD-L1 発現が増大する傾向が認められた。さらに、放射線単独治療の群においては、CD8 陽性腫瘍反応性 T 細胞が増加する傾向が認められた。非常に興味深いことに、CD8 陽性腫瘍反応性 T 細胞が高発現している群では、治療成績が顕著に高い結果が得られた。これらの結果は、放射線治療時においても腫瘍免疫活性が重要な役割を果たしていることを示唆している（Mori et al., Oncology Letter, in press）。今後は、本研究成果を基盤とすることで、放射線障害に関わる DNA 損傷応答経路と、PD-L1 発現、さらに腫瘍反応性 T 細胞の関連性を研究することで、放射線治療と免疫治療を併用推進のための分子マーカーの探索を行う。

発表論文

1．Analysis of radiotherapy-induced alteration of CD8 positive T cells and PD-L1 expression in patients with uterine cervical squamous cell carcinoma.
Yasumasa Mori, Hiro Sato, Takuya Kumazawa, Tiara Bunga Mayang Permata, Yuya Yoshimoto, Kazutoshi Murata, Shin-ei Noda, Takuya Kaminuma, Ken Ando, Takahiro Oike, Noriyuki Okonogi, Kohei Okada, Sangeeta Kakoti, Keiji Suzuki, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo, Takashi Nakano, Tatsuya Ohno and Atsushi Shibata
Oncology letter, in press

重 2-27
Expression of PD-L1 and PD-1 in poorly differentiated thyroid carcinoma as a means of selecting patients for immunotherapy

Research Organization

Representative Joint Researcher: Mikhail Frydman (Head of the Department of Pathology, Minsk City Clinical Oncology Dispensary, Minsk, Belarus)

Joint Researcher: Victor Kondratovitch (Head of the Dispensary, Minsk City Clinical Oncology Dispensary, Minsk, Belarus); Tatiana Rogounovitch (Research Fellow, Atomic Disease Institute, Nagasaki University); Andrey Bychkov (Director of Digital Pathology, Department of Pathology, Kameda Medical Center, Chiba)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) is an aggressive form of thyroid cancer that currently has limited treatment options. The initial treatment is total thyroidectomy. PDTC is frequently poorly responsive to radioiodine therapy, thus necessitating more effective approaches. In this study, we planned to examine expression of the immune checkpoint molecules, PD-L1 and PD-1, in tumor cells by immunohistochemistry in a group of 50 patients with PDTC treated in Minsk City Clinical Oncology Dispensary during last 30 years to determine whether there is rationale to use immunotherapy. The secondary goal of this study was to detect the $BRAF^{V600E}$, *RAS* and *TERT* promoter mutations, Ki-67 labeling index, and correlate these molecular characteristics with PD-L1 and PD-1 expression.

Due to coronavirus pandemic, there was no opportunity to deliver the collected samples to Japan and perform experiments planned for the 2020 financial year. However, during this year we held online meetings with all participants of this project 3-4 times per month. We prepared clinical and morphological database of the collected samples; worked out the methods of PD-L1

(VENTANA PD-L1 (SP263)) and PD-1 (Roche Diagnostics (NAT105)) detection by immunohistochemistry using previously collected samples. We discussed and established the criterion of PD-L1 "high" status definition in PDTC patients who might be considered as candidates for immunotherapy and collected the additional PDTC cases, which will be included in the future study.

Presented Papers

重 2-28
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
（広島大学医系科学研究科免疫学：教授）

共同研究者：郭　芸
（広島大学医系科学研究科免疫学：助教）

下岡　清美
（広島大学医系科学研究科免疫学：助教）

河原　隆浩
（広島大学医系科学研究科免疫学：大学院生）

黄　世玉
（広島大学医系科学研究科免疫学：大学院生）

伊藤　彩乃
（広島大学医系科学研究科免疫学：大学院生）

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）

研究内容・研究成果・今後の展望等

リンパ腫を引き起こすEBウイルス感染をモデルとしたリンパ腫に対する免疫監視機構の研究を行ってきた過程で、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ている。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ている。新たにEBウイルス関連リンパ腫を引き起こすマウスモデルを作成することに成功し、リンパ腫の原因となる染色体転座の役割について明らかにした。B細胞特異的に遺伝子を欠損あるいは過剰発現させる目的において有用な第3世代となるCreドライバーマウスを世界に先駆けて開発することに成功した。これら成果に基づき、新しいがん治療の開発に向けてさらに研究を進める。

発表論文

1．Yasuda, T. et al., Generation and characterization of CD19 - iCre mice as a tool for efficient and specific conditional gene targeting in B cells. ***Sci. Rep.***, 11, 5524, 2021.

2．Huang, S. and Yasuda, T. Pathologically Relevant Mouse Models for Epstein–Barr Virus–Associated B

Cell Lymphoma. ***Front. Immunol.***, 12, 639844, 2021.

3. Sakurai, T. et al., A conserved PI(4,5)P2-binding domain is critical for immune regulatory function of DOCK8. ***Life Sci. Alliance***, 4(4):e202000873, 2021.
4. Sommermann, T., Yasuda, T., Ronen, J., Wirtz, T., Weber, T., Sack, U., Caeser, R., Zhang, J., Li, X., Chu, V. T., Jauch, A., Unger, K., Hodson, D. J., Akalin, A., and Rajewsky, K. Functional Interplay of Epstein-Barr virus oncoproteins in a mouse model of B cell lymphomagenesis. ***Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.***, 117, 14421-14432, 2020.

重 2-29

Research on mechanisms of radiation carcinogenesis and development of cancer treatment

Research Organization

Representative Joint Researcher: Juhua Xiao (Vice-professor & Research Secretary, Jiangxi Provincial Maternal and Child Health Hospital, China)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) is the most common congenital pulmonary anomaly with unknown etiology. Here, single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) was used to map its cellular landscape and identify the underlying cellular and molecular events related to CCAM.. This study involved a 4.25 year old patient with grade Ⅱ-Ⅲ CCAM at the Children's Hospital of Fudan University. Samples of lesioned and non-lesioned areas were collected during surgery for scRNA-seq. In total, 19,904 cells were obtained with median UMI counts of 7032 per cell and 1995 median genes per cell. In terms of lesioned and non-lesioned areas, epithelial cells accounted for 27.23% and 17.85%, respectively, while mesenchymal cells accounted for 2.67% and 16.06%, respectively ($P < 0.0001$). Further clustering of epithelial cells revealed that the fractions of alveolar type 1 cells (AT1, N: 23.65%; L: 49.81%), AT2(N: 2.02%; L: 5.26%), club-1(N: 9.02%; L: 17.57%), club-3(N: 1.18%; L: 4.15%), and basal cells (N: 0.34%; L: 2.93%) were increased in lesioned samples ($P < 0.0001$). Pseudotime trajectory analysis showed tracks of club-1/basal cells → AT2 → club-3 → AT1 and club-1,2/basal → AT2. Mast cells (N: 0.63%; L: 2.48%) were also increased in lesioned samples and interactions of CD44 with HBEGF and FGFR2 were detected between mast and epithelial cells. AT1, AT2, club, and basal cells were increased in CCAM patients, and newly defined club-1/3 and basal cells might be the origin of proliferating AT1 and AT2 cells. Increased mast cells might promote epithelial cell proliferation through interactions of CD44 with HBEGF

and FGFR2.

Presented Papers

1．Zhang S, Ye C, **Xiao J,** Yang J, Zhu C, Xiao Y, Ye M, Chen Q. Single-cell transcriptome profiling reveals the mechanism of abnormal proliferation of epithelial cells in congenital cystic adenomatoid malformation. Exp Cell Res. 2020 Nov 15;396(2):112299. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.112299.

重 2-30
^{90}Y 標識内用放射線治療薬剤の開発－放射線障害メカニズム解析と被ばく低減のための分子設計－

研究組織

共同研究代表者：淵上　剛志
（長崎大学医歯薬学総合研究科：准教授）
共同研究者：吉田　さくら
（長崎大学医歯薬学総合研究科：助教）
野﨑　伊織
（長崎大学医歯薬学総合研究科：博士後期課程1年）
山口　涼太
（長崎大学医歯薬学総合研究科：博士前期課程1年）
副島　歩実
（長崎大学医歯薬学総合研究科：博士前期課程1年）
野國　毬乃
（長崎大学医歯薬学総合研究科：博士前期課程1年）
受入研究代表者：西　弘大
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

新たながんの内用放射線治療薬剤としての展開を期待して、がん組織に高発現している種々の標的（survivin, ADAM8, PrP^{Sc} 等）へ特異的に集積する放射性薬剤の開発を試みた。Survivin に関して、前年度開発した標的タンパク質へ高親和性を示すペプチド分子の膜透過性や親和性の維持された架橋ペプチド分子の開発に成功した。また、ADAM8 を標的とした ^{111}In 標識モノクローナル抗体や ADAM8 活性応答型の ^{67}Ga 標識ペプチド分子の開発に成功し、現在は担癌マウスを用いた生体内分布評価を進めているところである。さらに、プリオン病の原因タンパク質であり、一部のがんでも高発現が確認されている PrP^{Sc} を標的とした有用な分子プローブを見出し、今回の検討では脳内に沈着した PrP^{Sc} の SPECT による可視化に成功した。今後はさらなる放射標識分子プローブの開発と小動物 PET/SPECT イメージング、さらには ^{90}Y 標識内用放射線治療薬剤へと展開していく予定である。

発表論文

1．Fuchigami T, Kawasaki M, Watanabe H, Nakagaki T, Nishi K, Sano K, Atarashi R, Nakaie M, Yoshida S, Ono M, Nishida N, Nakayama M. Feasibility studies of radioiodinated pyridyl benzofuran derivatives as

potential SPECT imaging agents for prion deposits in the brain.
Nucl Med Biol, **2020**, 90-91, 41-48.

重 2-31
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hTERTで不死化しているヒト正常上皮細胞（RPE1-hTERT）を用いて、X線反復照射への耐性を獲得した細胞（獲得耐性細胞）をこれまでに作成してきた。RPE1-hTERT親細胞は1日のX線照射線量1.5 Gyを30日にわたって反復照射する間に分裂増殖能を失ってすべてが死滅するが、作成した獲得耐性細胞は同じ反復照射を100回以上行なっても分裂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で比較し、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、非照射下で2ヶ月以上培養して分裂増殖させた獲得耐性細胞を用いた。RPE1-hTERT細胞の放射線誘発細胞死の形態は老化様増殖停止であり、この細胞死経路の誘導にはp53機能が重要な役割を担っている。そこで、親細胞と照射後のp53核内蓄積について蛍光免疫染色法を用いて比較した。親細胞では1.5 GyのX線照射2時間後からp53が非照射時と比べて増加する細胞が検出され、照射24時間後まで蓄積することが確認された。一方で獲得耐性細胞では非照射時と比べてp53の核内レベルは増加するものの、親細胞と比べて蓄積量が少ないことが示された。また、1細胞あたりの53BP1フォーカス数が等しい親細胞と獲得耐性細胞を比較すると、獲得耐性細胞の核内p53レベルが低いことから、DNA二重鎖切断に応答するp53蓄積機構に違いがある可能性が考えられた。P53の分解促進に関与するMDM2が獲得耐性細胞で蓄積しており、加えてAKTのリン酸化レベルが獲得耐性細胞で高かった。MDM2はAKTによってリン酸化される因子の一つであり、p53の分解促進に関与することが知られている。以上の結果より、本課題で作成した獲得耐性細胞はAKT-MDM2経路が親細胞よりも活性化しやすい状態であるためにp53の蓄積を抑制し、老化様増殖停止の誘発が低下することが耐性獲得の要因の一つである

ことが示唆された。

発表論文

該当なし

重 2-32
低線量放射線発がんにおける早期発症と段階促進に関する数理モデルによる統一的理解

研究組織

共同研究代表者：川口　勇生
（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：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

発がんは細胞に複数の変異が蓄積して起こる多段階の過程であり、放射線は発がん因子として、多段階のうちいずれかの段階を進めることと考えられている。一方、放影研の中村氏は、がん罹患率や死亡率の年齢依存性曲線と放射線照射後の同曲線を比較し、放射線は発がん因子として段階を進めるのではなく、自然発症がんの早期化を促すのではないかと考え仮説を提唱した。そこで、本研究では、発がん過程における放射線影響について、これまでの放射線影響と早期化の関係性につい数理モデルを用いて解析を行った。

Armitage-Doll 型の多段階発がん数理モデルを仮定し、被ばく時年齢 a 時点で被ばくし、到達年齢 t 時に発がん段階 n まで達した細胞数を発がんリスクの指標として検討した。単純化のため変異率を各段階で一定とすると、n 段階目の細胞数は

$$N_n = N_0\left(1 - \sum_{i=0}^{n-1}\frac{(ut)^i}{i!}e^{-ut}\right)$$

となる。ここで N_0 は初期細胞数、u は変異率を表す。被ばく時年齢と各段階の細胞数の関係から、発症の早期化の場合（被ばく時の各段階の細胞数に影響する場合）は、中村氏が想定したような全段階を等しく放射線が早期化する場合、相対リスクは被ばく時年齢に依存しないことが分かった。中間段階のいずれかに作用するとした場合は、変異率が十分小さい場合に線量反応関係が線形となることが分かった。また、正常細胞からの変異を早期化する場合のみ、相対リスクが被ばく時年齢とともに減少することが分かった。一方で変異率のみに依存する場合は、相対リスクは線量と共に線形に増加し、被ばく時年齢には依存しないことが分かった。

今後は、今年度コロナ禍のため達成できなかった、増加率に影響する場合や被ばく者へのデータ適用について検討

を行う。

発表論文

なし

重 2-33
HSP90 阻害剤によるがん放射線治療増強効果とその機序

研究組織

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

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

HSP90 阻害剤処理により、CD133 陽性細胞の生存率の顕著な低下が観察された。

また、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。

さらに、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。

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

発表論文

本年度はなし

重 2-34
原爆被爆者の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

放影研の今後の優先順位の高い研究計画として、1958年以降に保存された血液試料を用いた原爆被爆者のがんゲノム研究を計画している。この研究のための予備調査として、ライト染色血液塗抹標本のごく少量のDNAを全ゲノム増幅することで、SNPアレイを用いたゲノムワイド関連解析（GWAS）が可能かどうかを評価することを目的に今回の調査を開始している。今回、対象者6名から血液試料を採取し血液塗抹標本を作製、その血液塗抹標本から抽出したDNAをREPLI-g DNA増幅キットを用いて増幅DNAを調製した。増幅DNAは、picoGreenおよびTape Stationを用いてDNA量およびDNAサイズを調べた。血液サンプルからのDNAの一部と増幅されたDNAサンプルの一部を、SNPアレイ（東芝ジャポニカアレイNeo）を用いて、約67万SNPについてジェノタイピングを行った。血液サンプル由来のDNAと塗抹標本由来のDNAのSNP測定結果を比較し評価した。その結果、すべての増幅DNAサンプルは16 kbp以上のサイズのDNAとして増幅され、添加したDNAの約100-200倍に増幅され、SNPアレイに用いるための充分なDNAが得られた。ジャポニカアレイを用いたSNP解析の結果としては、染色塗抹標本由来のDNAからの増幅DNAにおいても平均97.0%と高いコール率を示した。また、全血からのDNAと増幅DNAサンプル遺伝子型を比較すると、約94%と高い遺伝子型一致率を示した。これらの結果は、塗抹標本由来DNAから調製された全ゲノム増幅DNAをSNPアレイのようなハイスループットなSNPジェノタイピングアッセイに使用した場合、全血由来のゲノムDNAとほぼ同等のSNP同定結果が得られたことから、血液塗抹標本をGWASに使用することが可能であることを示していた。今後、放影研で10-50年保存されている血液塗抹標本のゲノム解析への有用性を評価するため、新たな調査を開始する予定である。

発表論文

なし

重 2-35
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（医学部）・統合神経科学：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再燃起源となる細胞の集団表現を詳細に明らかにする。

我々は、悪性脳腫瘍の再現起源となる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生存する一方、速く増殖するクローンが稀に出現し、多様な機能表現をする細胞集団として拡大することを見出した（Sugimori et al, 2015; 2018; 2019）。また、抗腫瘍薬投与後に生存した悪性脳腫瘍幹細胞は、薬剤抵抗能力を可塑的に獲得もしくは消失することを見出した（Sugimori et al, 2018）。これらの“増殖と化学感受性における多様性”と“耐性能力の獲得と消失”は、いずれも幹細胞の可塑的特性に依存している。またいずれの特性も、放射線を組み合わせた治療に抵抗する要因となり得る。我々は、これら幹細胞の集団特性を奪う化学療法パラダイムの確立を目指している。

我々は、悪性脳腫瘍の幹細胞特性獲得に重要な役割を果たすPI3Kの阻害薬であり、放射線増感作用があることで注目されているLY294002に着目した。悪性脳腫瘍幹細胞の集団自己複製過程において、LY294002は幹細胞クローンの増殖を抑制したが、多くのクローンが生存した。一方、新たな抗腫瘍薬として注目されているOTS964とLY294002の組み合わせは、幹細胞クローンの生存を低下させながら、増殖を長期にわたり強く抑制した（杉森ら、投稿予定）。

このようにLY294002とOTS964の組み合わせは、LY294002の効果を増強し、薬剤抵抗クローンの出現を遅らせる。放射線治療と組み合わせることにより、悪性脳腫瘍幹細胞集団を縮小し、治療に抵抗する細胞集団の再燃を著しく遅らせる可能性を示唆した。

発表論文

重 2-36
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：講師）
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）
島袋　紀一
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、舌癌に対する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行っている。今年度は、舌癌で放射線治療を受けた患者２名を新たに研究対象者として追加し、治療前後で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;0-10）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。味覚評価は、舌を病変側（放射線治療側）と健側（非放射線治療側）とに分けて行った。１例目の症例では、治療後272日目まで観察している。味覚全体のVAS値は、治療前に舌の両側とも10であったが、治療後約１か月後には、病変側で3.6、健側で6.6まで低下した。その後、両側とも値は上昇し、病変側は約５か月後に9.1まで回復し、その後９以上を維持している。健側は約３か月には10まで回復し、その後も維持している。濾紙ディスク法では、甘味は健側で約３か月後に回復し、病変側では約９か月後に回復した。塩味は健側で約６か月後に回復し、病変側では約７か月で回復傾向を示した。酸味は両側とも約７か月程度で回復した。苦味は両側とも約３か月で回復した。苦味受容体発現量に関しては、両側とも約３か月後から上昇傾向を示し、約６か月後の測定では大きく上昇した。２例目の症例では、治療後152日目まで観察している。味覚全体のVAS値は、治療前に舌の両側とも10であったが、治療後約１か月で、病変側で0.3、健側で5.3まで低下した。約２か月後には上昇したが、約３か月後に再度低下した。これは放射線治療による舌粘膜炎の再燃によるものであった。その後、両側とも値は上昇し、病変側は約４か月後に6.3まで回復し、５か月後もほぼ同様であった。健側は約４か月には8.2まで回復し、５か月後もほぼ同様であった。濾紙ディスク法では、甘味は健側で約２か月後に回復し、病変側では約４か月後に回復傾向を示した。塩

味は健側でほとんど影響を受けておらず、病変側では約２か月で回復した。酸味は健側で約３か月後に一度悪化したが、それ以外はほとんど影響を受けていなかった。病変側では、約２か月程度で回復した。苦味は両側とも約２か月後に一度悪化したが、その後回復した。苦味受容体発現量に関しては、両側とも治療後約１か月目に大きく上昇したが、その後、低下した。

今年度の研究結果から、放射線治療後概ね６か月程度で味覚は回復傾向を示すことが示唆された。しかしながら、今年度はCOVID-19の影響で研究対象者が少なく、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。

発表論文

なし

重 2-37

The impact of CPA3 on the response to radiation and chemo-drug 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

Radiation therapy is benefit for reducing tumor recurrence of some rectal cancer patients, while other tumors are no response to radiation. Therefore, finding out effective biomarkers to evaluate sensitive of the tumor to radiation is important. In this study, we identified that tumors sensitive to radiation are higher *CPA3* expression than the resistance tumors in three rectal cancer patient cohorts (GSE46862, GSE45404 and GSE3493). In addition, decreased *CPA3* expression was associated with tumor recurrence and poor survival in various cancer patients (TCGA cohort). What's more, we found CDC7 inhibitor treatment can increase CPA3 expression and cause cell death in CRC cell lines. The cell division cycle 7 (CDC7) is a serine/threonine kinase and is frequently overexpressed in various human cancers. We depleted CDC7 expression with siRNA and found CDC7 depletion dramatically inhibits colony formation in CRC cells treated with oxaliplatin. Importantly, pharmacological inhibition of CDC7 with inhibitor (XL413 or PHA767491) could overcome chemo-drug and radiation resistance of CRC cells in cells proliferation, clone formation and tumorsphere formation. To further validated these findings in vivo, we examined the efficacy of CDC7 inhibitor and oxaliplatin in a DLD1-derived xenograft mouse model and two PDX models. The combination of oxaliplatin and XL413 significantly inhibit xenograft tumor growth, which showed remarkably decreased Ki-67 and increased cleaved-caspase 3 by IHC analysis. Collectively, our findings unveil the critical role of CDC7-CPA3 axis in colon

cancer cells and targeting CPA3 is a potential effective therapeutic for CRC patients.

Presented Papers

1．Yu-feng Chen, Zhao-liang Yu, Peng Deng, Xiao-jian Wu. Pharmacological Targeting CDC7 sensitizes oxaliplatin treatment in colorectal cancer. America. 2021, 112th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR). (Abstract)

重 2-38
高精度放射線治療における三次元線量評価のためのゲル線量計の開発

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）

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

高精度放射線治療では、精密かつ複雑性の高い治療計画データを正確に照射することが求められるため、治療装置本体の機器精度や治療計画データの検証などに関する品質管理が重要となる。ゲル線量計は、現在の主流である電離箱やフィルム線量計などによる点または平面的な測定方法とは異なり、放射線照射領域を三次元的かつ直接的に評価できるという特長がある。本研究では、色素ゲル線量計の一種であり放射線照射によって赤く着色する PVA-I ゲル線量計について、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。

昨年度に引き続き、治療計画データ照射後の PVA-I ゲル線量計に対し、EPSON 社製のフラットベッドスキャナ GT-X980 による読取りおよび自作プログラムによる照射領域の画像再構成を試みた。なお､今回は初期検討として､簡易的な照射野における解析精度を確認するため、治療計画データは上方からの一門固定照射のみとした。読取りの際は、簡易的な手動回転機構を有する測定用容器内に照射後の PVA-I ゲル線量計を格納し、２度ごとに回転させながらスキャンを実行することで複数枚の投影像を取得した。画像再構成に関するプログラムは MathWorks 社製の MATLAB 上で作成し、（1）画素値から吸光度への変換、（2）ノイズ除去などの画像処理、（3）サイノグラムの作成、（4）フィルタ補正逆投影法による再構成という一連の手順を自動化した。

成果として、照射領域の三次元的画像および断層像を取得することができ、断層像上におけるプロファイルカーブ

を治療計画データと比較した結果、高い一致度を示した。一方で、特に画像中心においてリングアーチファクトが顕著に出現している他、照射領域の端部分において治療計画データとの乖離が見られた。今後の展開として、これらの問題点を改善するほか、より複雑な治療計画データの照射やPVA-Iとは異なる色素ゲル線量計を用いた検証を行う予定である。

発表論文

PVA-Iゲル線量計の簡易回転測定および線量分布解析システムの構築

（藤野　圭介、広島大学大学院医系科学研究科総合健康科学専攻　令和２年度修士論文）

重 2-39
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）
原田　隆範
（広島大学自然科学研究支援開発センター：特任助教）
深澤　賢宏
（広島大学自然科学研究支援開発センター：研究員）
森原　なぎさ
（広島大学自然科学研究支援開発センター：技術主任）
林　陽子
（広島大学自然科学研究支援開発センター：契約技術職員）
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）
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：准教授）

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、これらの発癌とさら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クエンサーを用いて解析し、分子標的の抽出を試みた。特に、本年度は、次世代シークエンサーによるがん特異的遺伝子シークエンスに加えて、全ゲノム解析、全ゲノムメチル化解析、遺伝子発現解析を行った。

その結果、成人腫瘍では膵がんで、小児固形腫瘍の中で

神経芽腫、肝芽腫などの血中遊離 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、一細胞毎の遺伝子変異や遺伝子発現に加えて、一細胞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継続する予定である。

発表論文

1. 檜山英三，原田隆範，兒島正人：一細胞質量分析を用いた循環腫瘍細胞解析の試み（An Attempt to Analyze Circulating Tumor Cells Using Single-Cell Mass Spectrometry）質量分析 68(2), 33-37, 2020 一般社団法人 日本質量分析学会
2. 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 May;50(5):598-606. doi: 10.1111/hepr.13479. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31894653
3. Haeberle 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. Online ahead of print. PMID: 32383794
4. 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 2 Protocol.**: J Clin Oncol. 2020 May 18:JCO1901067. doi: 10.1200/JCO.19.01067. Online ahead of print. PMID: 32421442
5. 栗原 將，兒島 正人，上田 祐華，檜山 英三：新生児腸重積症（回腸－回腸型）の 1 例 日本小児外科学会雑誌 56(3), 338, 2020. Jun
6. 檜山 英三，兒島 正人，栗原 將，佐伯 勇：「国際共同臨床試験」小児外科 52(7), 710-714, 2020. Jul.
7. Kawashima M, Ueda Y, Kurihara S, Hiyama E.**TERT promotor region rearrangements analyzed in high-risk neuroblastomas by FISH method and whole genome sequencing**: Int J Clin Oncol. 2020 Sep 7. doi: 10.1007/s10147-020-01773-z. Online ahead of print. PMID: 32894394
8. 兒島正人，栗原 將，上田 祐華，檜山英三：ダブルバルーン内視鏡にて腸重積整復後，ポリープの外科的切除と術中内視鏡を施行した Peutz-Jeghers 症候群の 1 例 Experience of Small Bowel Polypectomy in a Pediatric Peutz–Jeghers Syndrome Patient Combined With Intraoperative Endoscopy After Repair of Intussusception by Double-Balloon Enteroscopy 日本小児外科学会雑誌 56(4), 396-401, 2020
9. 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 Mar;25(3):403-417. doi: 10.1007/s10147-019-01610-y. Epub 2020 Jan 24.PMID: 31974683 Free PMC article.
10. Hiyama E, Sasaki K, Miyamoto T, Doi T, Hatsuda T, Yamamoto Y, Rijken TA. Possible Lightest Ξ Hypernucleus with Modern ΞN Interactions. Phys Rev Lett. 2020 Mar 6;124(9):092501. doi: 10.1103/PhysRevLett.124.092501.PMID: 32202898
11. Yamaguchi T, Uemura K, Murakami Y, Kondo N,

Nakagawa N, Okada K, Seo S, Hiyama E, Takahashi S, Sueda T. Clinical Implications of Pre- and Postoperative Circulating Tumor DNA in Patients with Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2020 Oct 30. doi: 10.1245/s10434-020-09278-9. Online ahead of print.PMID: 33128119

12. Naito Y, Aburatani H, Amano T, Baba E, Furukawa T, Hayashida T, Hiyama E, Ikeda S, Kanai M, Kato M, Kinoshita I, Kiyota N, Kohno T, Kohsaka S, Komine K, Matsumura I, Miura Y, Nakamura Y, Natsume A, Nishio K, Oda K, Oda N, Okita N, Oseto K, Sunami K, Takahashi H, Takeda M, Tashiro S, Toyooka S, Ueno H, Yachida S, Yoshino T, Tsuchihara K. Clinical practice guidance for next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment (edition 2.1). Japanese Society of Medical Oncology; Japan Society of Clinical Oncology; Japanese Cancer Association. Int J Clin Oncol. 2020 Nov 29. doi: 10.1007/s10147-020-01831-6. Online ahead of print.PMID: 33249514

（International Journal of Clinical Oncolgy 26,233-283(2021)）

重 2-40
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）
受入研究代表者：宮﨑　泰司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
受 入 研 究 者：佐藤　信也
（長崎大学病院血液内科：助教）

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。

2020 年度は、2013 年～ 2016 年に長崎大学病院で診断した 4 名の 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。4 症例のうち被爆者が 0 名、非被爆者が 4 名であった。昨年度に情報を収集した 10 名と合わせて 14 症例（被爆者 2 名、非被爆者 14 名）の解析を行い、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 才で、生存期間の中央値は 959.5 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 2-41

The role of ubiquitin-like protein FAT10 in invasion and metastasis of colorectal cancer through regulating Capn4 expression

Research Organization

Representative Joint Researcher: Wei Shen (Professor, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, China)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Due to the pandemic of COVID-19, I could not visit Nagasaki to perform experiment about the collaborative project.

Presented Papers

重 2-42

Mechanism of GRP78 regulating Smad2/3 ubiquitination to activate TGF-β/Smad pathway affecting invasion and metastasis of pancreatic cancer

Research Organization

Representative Joint Researcher: Kai Wang (Professor, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, China)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Due to the pandemic of COVID-19, the proposed collaborative project was not able to perform in the last year.

Presented Papers

重 2-43
The role of macrophages in radiation-induced cancer metastasis

Research Organization

Representative Joint Researcher: Chen Yan (Professor, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, China)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Due to the pandemic of COVID-19, the proposed collaborative project was not able to perform in the last year.

Presented Papers

重 3-1
口腔内環境の脳卒中転帰に及ぼす影響

研究組織

共同研究代表者：細見　直永
（広島大学原爆放射線医科学研究所：研究員）
共同研究者：葛目　大輔
（近森病院：部長）
受入研究代表者：神沼　修
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

原爆および放射線治療等の被爆による非がん疾患として、脳梗塞を含む循環器疾患リスクが高まることが知られるが、近年、それら動脈硬化性疾患の発症に歯周病が関わる可能性が報告されてきた。放射線障害を受けやすい口腔粘膜に影響を与える歯周病と脳梗塞との関連性が示唆されていることは興味深いが、その直接的な因果関係やメカニズムは解明されていない。本研究では、患者検体および動物モデルを用いた解析によりその実態解明を目指すことに加え、歯周病菌抗体価により脳梗塞の転帰を予測し得るものと仮説し、新たなバイオマーカーとしての可能性を検証することを目的とする。

この研究計画では、急性期脳梗塞患者における歯周病菌抗体価および炎症マーカー、細菌のエンドトキシンを測定し転帰との関連性を検討した。急性期脳梗塞患者における歯周病菌抗体価、炎症マーカー（高感度 CRP、TNF-α、IL-6）、細菌のエンドトキシン（LPS）、短鎖脂肪酸（酪酸）の測定を行い、発症３ヶ月後の modified Rankin scale として評価した転帰を予測しうる因子として、歯周病菌抗体価、炎症マーカーなどが影響するとの結果が得られた。
今後は、歯周病が疾患に対する危険因子となっているかどうか、疫学調査を含め検討することを予定している。

発表論文

1．Shiga Y, Aoki S, Hosomi N, Nomura R, Nakamori M, Nezu T, Tachiyama K, Kamimura T, Kinoshita N, Shimomura R, Hayashi Y, Matsushima H, Imamura E, Ueno H, Wakabayashi S, Nakano K, Kohriyama T, Maruyama H. Cnm-positive Streptococcus mutans and diffusion-weighted imaging hyperintensities in acute intracerebral hemorrhage. Eur J Neurol. 2021 in press.
2．Nakamori M, Hosomi N, Nishi H, Aoki S, Nezu

T, Shiga Y, Kinoshita N, Ishikawa K, Imamura E, Shintani T, Ohge H, Kawaguchi H, Kurihara H, Wakabayashi S, Maruyama H. Serum IgG titers against periodontal pathogens are associated with cerebral hemorrhage growth and 3-month outcome. PLoS One. 2020; 15: e0241205. doi: 10.1371/journal.pone.0241205.

3. Shiga Y, Hosomi N, Nezu T, Nishi H, Aoki S, Nakamori M, Ishikawa K, Kinoshita N, Imamura E, Ueno H, Shintani T, Ohge H, Kawaguchi H, Kurihara H, Wakabayashi S, Maruyama H. Association between periodontal disease due to Campylobacter rectus and cerebral microbleeds in acute stroke patients. PLoS One. 2020; 15: e0239773. doi: 10.1371/journal.pone.0239773.

4. Nakamori M, Hosomi N, Tachiyama K, Kamimura T, Matsushima H, Hayashi Y, Imamura E, Wakabayashi S, Maruyama H. Lobar microbleeds are associated with cognitive impairment in patients with lacunar infarction. Sci Rep. 2020; 10: 16410. doi: 10.1038/s41598-020-73404-6.

5. Aoki S, Hosomi N, Nishi H, Nakamori M, Nezu T, Shiga Y, Kinoshita N, Ueno H, Ishikawa K, Imamura E, Shintani T, Ohge H, Kawaguchi H, Kurihara H, Maruyama H. Serum IgG titers to periodontal pathogens predict 3-month outcome in ischemic stroke patients. PLoS One. 2020; 15: e0237185. doi: 10.1371/journal.pone.0237185.

6. Nishi H, Hosomi N, Ohta K, Aoki S, Nakamori M, Nezu T, Shigeishi H, Shintani T, Obayashi T, Ishikawa K, Kinoshita N, Shiga Y, Sugiyama M, Ohge H, Maruyama H, Kawaguchi H, Kurihara H. Serum immunoglobulin G antibody titer to Fusobacterium nucleatum is associated with unfavorable outcome after stroke. Clin Exp Immunol. 2020; 200: 302-309.

7. Shiga Y, Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Nishi H, Naito H, Kinoshita N, Ueno H, Maruyama H. Effect of tooth loss and nutritional status on outcomes after ischemic stroke. Nutrition. 2020 in press. doi: 10.1016/j.nut.2019.110606.

重 3-2
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

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（クローン拡大した造血系細胞集団）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 マウスを用いて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} 未満の頻度を示し、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、照射後 12 ～ 18 か月後に骨髄細胞を採取して全エクソームシーケンス解析（WES）を行い、反復体細胞突然変異によるクローン造血の検出を試みた。変異アレル頻度が 2 % 以上の体細胞変異は 3 Gy 照射マウスでは非照射マウスに比べ高頻度に検出され、放射線照射によって誘導されるクローン造血が示唆された。また、欠失変異が 3 Gy 照射マウスで数多く検出される傾向が見いだされた。現在は WES で検出された体細胞変異のターゲットシークエンスによる確認、およびそれらの変異と血液細胞プロファイルの関連についてより詳細な解析を進めているところである。今後はさらに、アテローム硬化マウスモデルで放射線のクローン造血に及ぼす影響を検討する。すなわち、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

巣において反復体細胞突然変異を検出する。最終的には、アテローム硬化巣に浸潤する血液細胞のクローン拡大が認められる体細胞変異を同定する。それにより、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分子機序を明らかにする。

発表論文

なし

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、マウスの放射線肝傷害に関連する新規バイオマーカーを網羅的に探索し、ヒト研究における候補のバイオマーカーを絞り込むことを目的とした。

本研究では、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、1 週間、次に、3、6、9 ヶ月のマウスから得られる生物試料を用いて、オミックスアプローチの実行可能性を検証する。その方法として、肝組織や血液中の microRNA トランスクリプトーム、尿や血液中のメタボローム、そして、腸や糞便中のマイクロバイオーム、などの放射線照射による変化を調べる。本年度は、36 匹のマウスから肝組織のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックと薄切切片を作製した。

今後は、オミックスアプローチの実行可能性を検証することと合わせ、作製した組織切片のヘマトキシリン・エオジン（HE）染色と免疫組織染色によって、肝臓の病理学的な解析からも放射線肝傷害に関連する候補のバイオマーカーを探索する予定である。

発表論文

なし

重 3-4
放射線性顎骨壊死のリスク因子となる歯周病の病態解明と治療法開発

研究組織

共同研究代表者：田中　芳彦
（福岡歯科大学口腔歯学部：教授）
共同研究者：永尾　潤一
（福岡歯科大学口腔歯学部：講師）
有田　健一
（福岡歯科大学口腔歯学部：助教）
小畠　浩平
（広島大学病院：医科診療医）
武本　健士郎
（広島大学病院：医科診療医）
村田　大城
（広島大学病院：医科診療医）
後藤　景介
（広島大学病院：助教）
宮本　俊輔
（広島大学病院：助教）
関野　陽平
（広島大学病院：医科診療医）
韓　向鋭
（広島大学腎泌尿器科学：大学院生）
受入研究代表者：神沼　修
（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

頭頸部がんに対する放射線治療による放射線性顎骨壊死は患者の QOL を著しく低下させ、その発症リスク因子として歯周病が関連することが知られている。しかし、歯周病の病態は充分に解明されているとは言い難い。歯周病原細菌を用いた動物感染実験は樹立されているものの、歯周病の疾患モデル動物は存在しておらず研究の牽引力が不足している。

本研究では共同研究代表者が解析を進めている歯周病原細菌の責任抗原を用いて、受入研究代表者がもつ抗原特異的疾患モデル動物の開発技術によって歯周病の疾患モデル動物を作成するとともに、歯周病の病態解明と放射線性顎骨壊死といった歯周病が関連する疾患の治療評価への応用を目的としている。我々は最適な歯周病原細菌の責任抗原を絞り込み、歯周病の疾患モデル動物を開発するための候補となる抗原を作成した。また、これら抗原を感作したマウスから単離した抗原特異的な免疫細胞が、抗原刺激で増殖することを確認した。さらに、予備実験として増殖した免疫細胞を用いて歯周病の疾患モデル動物の作成を試み、個体の作出に成功した。抗原特異性を確認したところ、作出された動物の中に抗原特異性を示す個体は含まれていなかった。これらの実験を含めて研究計画は順調に進行しており、引き続き本研究を推進する。

今後は、抗原特異的な免疫細胞が増殖する最適条件を解析し、抗原特異性を示す個体を作出することで、疾患モデル動物を開発する。得られた疾患モデル動物を解析することで病態解明が進み、治療薬やワクチン開発への応用が想定される。さらに、頭頸部がんに対する放射線治療による放射線性顎骨壊死の予防法や治療法が開発されて患者の QOL を向上することが期待される。

発表論文

該当なし

重 3-5
Implementation of the regional medicine experience of Japan to the territories of Gomel region exposed to radiation

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: Konstantin Semutenko (PhD student of the Department of public health and public health services, Gomel State Medical University, Belarus), Nikolaj Gapanovich-Kaydalov (assistant 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), Takahiro Maeda (Professor, Institute of Biomedical Sciences. Collaboration center for community medicine, Nagasaki University), Yasuhiro Nagata (Professor, Institute of Biomedical Sciences. Collaboration center for community medicine, Nagasaki University).

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

Contents, Results and Prospects of Study

During the reporting period:

- the institutions for the implementation of the project were selected;
- briefing meetings were carried out;
- the problems of the regions in the organization of medical care were identified;
- coordinators responsible for the implementation of the regional health care model were appointed;
- the experience of regional medicine in Japan was studied.

Presented Papers

重 3-6
２フィルター法を用いた空気中放射性物質濃度測定器の開発

研究組織

共同研究代表者：五十嵐　悠
（東京大学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）
小池　弘美
（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

放射線災害時の公衆に対する防護措置や線量の再構築に欠かすことが出来ない空気中放射性物質濃度測定において、バックグラウンドである自然界に存在するラドン族は迅速な測定の妨げとなる。そこで、本研究はラドン濃度測定法である２フィルター法をベースとし、装置構成を一部変更することで、平常時にはラドン族濃度を測定し、放射線災害時にはラドン族以外の空気中放射性物質濃度の測定が可能となる測定器の開発を目的としている。

今年度は、測定環境の変動による装置特性への影響を把握するため、温湿度およびラドン濃度を均一に保つことが出来る量研機構・放医研の標準ラドン場にて、従来の測定におけるラドン濃度（4000Bqm^{-3}）よりも低いラドン濃度（1000Bqm^{-3}）の環境における測定を実施した。その結果、取得できたα線スペクトルのシャープさを示すROI効率は0.97という値が得られた。従来の4000Bqm^{-3}の濃度におけるROI効率は0.98であったことから、ROI効率は概ね同じであり、濃度低下による影響は無いと分かった。また、検出器によって取得されたカウント数（count）をラドン濃度（Bqm^{-3}）へ変換する変換係数（Bq・m^{-3}/count）は25分測定で3.99となった。従来の4000Bqm^{-3}の濃度における変換係数は3.34であることから、濃度低下による変換係数の変化が生じるとわかった。

今後の課題としては、低ラドン濃度環境である野外のラドン族測定を試み、実環境下でのラドン濃度変動による装置特性への影響を評価する必要がある。また、これまでの

研究より、２フィルター法によるラドン濃度測定のみならず、装置構成の一部変更によるラドン壊変生成物濃度の測定も可能という事が明らかになった。そこで、バックグラウンドとなりうるトロンおよびトロン壊変生成物濃度も対象とし、ラドン族濃度測定と同様に本測定器による濃度測定の可能性を検証する必要がある。

発表論文

該当なし

重 3-7
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

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：Gonzales, Chryzel A.
（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

歯を用いた電子スピン共鳴法による線量測定は、事後的な線量評価に用いることができる。一方、医療従事者では受ける線量が大きくなり得ることだけでなく、個人モニタリングの不十分さが指摘されている。本研究では、医療従事者の放射線曝露を生体内の歯を用いた電子スピン共鳴法による線量測定でどこまで検出できるか検証を試みている。

実際に被ばくした例として福島県内で原子力事故により放射線に曝露した被災牛を用いて検証した。線量の評価のために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標準照射を行った。

旧避難区域にある浪江町に残っていた４頭の牛から３～４本の切歯を採取し（計 14 本）、計測した。また、大熊町の牧場からも１頭の牛から４本の切歯を採取し、計測した。比較のために、北海道、岩手、群馬、鹿児島で３歳未満の牛からそれぞれ 10 本の切歯を採取した（計 40 本）。測定の結果、浪江町に残っていた牛のすべての試料から原子力事故に由来すると考えられる信号を検出した。この牧場は高濃度のプルームが通過した地域にあり、空間線量率や牛の個体線量計から事故後 1 Gy 程度の被ばくをしていたと考えられる。一方、それよりも線量が低いと考えられる大熊町の農家から提供された牛や対照として収集した各地の牛からは信号は検出できなかった。

今後、比較的高い線量を曝露したと考える医療従事者を対象に、生体内の歯を用いた電子スピン共鳴法による線量測定を試み、信号が検出できるかどうか検証を試みたい。

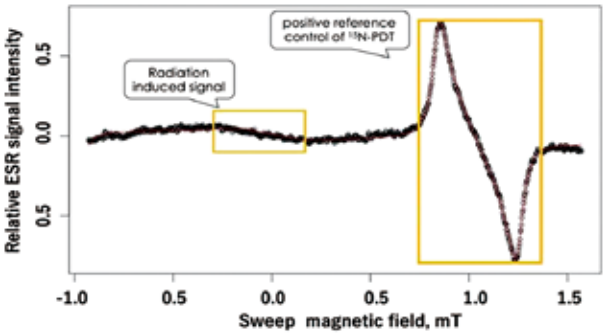


図　福島県浪江町の牛の歯で検出された信号

発表論文

Yamaguchi, I.; Inoue, K.; Natsuhori, M.; Gonzales, C.A.B.; Yasuda, H.; Nakai, Y.; Miyake, M.; Swartz, H.M. L-Band Electron Paramagnetic Resonance Tooth Dosimetry Applied to Affected Cattle Teeth in Fukushima. Appl. Sci. 2021, 11, 1187. https://doi.org/10.3390/app11031187

重 3-8
汚染傷病者に接するレスポンダーの被ばく線量を算出するためのモンテカルロシミュレーションモデルの構築

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）
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

原子力災害および放射線事故時に発生した汚染傷病者に対応する救急医療従事者（Emergency Medical Responder, EMR）は、傷病者に付着した放射性物質からの被ばくに晒される。一般的にこの被ばく線量は身体に影響を及ぼすほどではないと考えられているが、被ばくへの不安を感じる EMR は多く、心理的問題は放射線緊急事態時の活動にも影響を与えかねない。被ばくに対する不安の解消に資するべく、本研究では放射線物理シミュレーションコード PHITS を用いて EMR の被ばく線量算出モデルの構築を目的とした。

PHITS 仮想空間上に ICRP Publ. 110 にて定義されている人体ファントムを汚染傷病者並びに EMR として配置し、（Ⅰ）汚染核種、（Ⅱ）放射能汚染部位･汚染密度、（Ⅲ）汚染傷病者と EMR の距離、等を任意に設定できるシミュレーションモデルを構築した。その後、簡便なジオメトリで精度検証の為の実測実験を行い、モデルの妥当性を確認した。次いで、過去に発生した放射線事故事例を基に汚染傷病者対応時の EMR の実効線量を推定したところ、原子力災害時に発生する避難住民・汚染傷病者への対応では線量限度へ迫る被ばくをする可能性は極めて低いことがわかった。また、医療・工業用の大きな放射能を有する放射線源が関連した事故では、数十 GBq レベルの汚染が傷病者に付着していない限り、EMR の実効線量が各種線量限度に達する可能性が極めて低いことがわかった。

本研究で得られた成果は、平時の被ばく医療・放射線防護教育に活用することで EMR の不安軽減に役立つと共に、緊急時の人員戦略に資する。今後は、成果を教育に還元すると共に、シミュレーションデータの追加とユーザーインターフェース開発を行うことで緊急時に活用可能なアプリケーション化を目指す。

発表論文

Tsujiguchi T, et al. Simulation study on radiation exposure of emergency medical responders from radioactively contaminated patients. ***Sci Rep***. 2021. doi: 10.1038/s41598-021-85635-2.

重3-9
T細胞レパートリーの変動が疾患発症に果たす役割

研究組織

共同研究代表者：井上　貴美子
（理化学研究所バイオリソース研究センター：専任研究員）
受入研究代表者：神沼　修
（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

新たなT細胞由来クローンマウスの作出を目指し、個体作出条件の検討を行った。

胚性幹細胞（ES細胞）を経由した個体作出を行うため、前実験として抗原無処理C57BL/6マウス系統由来の末梢血リンパ球を核ドナー細胞として除核卵子に核移植を行い、胚盤胞期胚を培養することで核移植ES細胞（ntES細胞）が樹立可能かどうかを検討したところ、14個の胚盤胞期胚から6個のntES細胞ラインの樹立に成功した。続いて、インフルエンザ抗原処理したC57BL/6マウス個体より採取したCD8-T細胞を用いて核移植を行ったところ、4個の胚盤胞期胚が得られたが、これらを培養してもntES細胞ラインは樹立できなかった。

実験群の胚盤胞期胚への発生率は、無処理群の20.9%に比べて6.2%と低く、これが低樹立効率の主な原因となっていると考えられるため、現在は胚盤胞期胚への発生効率を上げるための条件検討を行っている。

発表論文

Role of CD4+ T Cells in Allergic Airway Diseases: Learning from Murine Models. Miura K, Inoue K, Ogura A, Kaminuma O. ***Int J Mol Sci***. 21（20):7480. 2020

重 3-10
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）
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：Gonzales, Chryzel A.
（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、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、基礎的な情報を得るために、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、ヒトの歯及び牛の歯で標準照射試料を作成した。

2 Gy を照射した牛の歯と照射していない牛の歯との比較を図 1 に示す。Cs-137 での 2 Gy は、X 線照射では 0.5 Gy 程度の照射に相当する。照射は 10 本の牛の歯に対して行い、信号を各試料 5 回読み取った。比較対象の照射していない牛の歯は 18 本を試料とし同様に信号は 5 回読み取った。信号読み取りのスキャンは 3 秒間とし 20 回のスキャンを繰り返した。

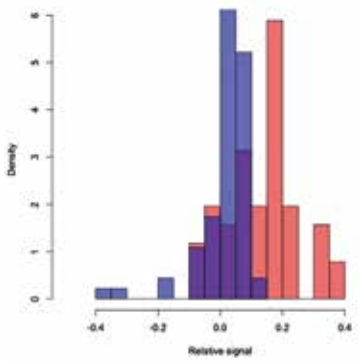


図 1　未照射歯と 2 Gy 照射した歯の EPR 信号の比較
青が未照射で赤が照射である。

照射した試料でも信号が乏しいものがあったが、スキャン回数を増やすことで信号が確認できた。一方、未照射試料で信号が大きくなったものがあるが、目視では信号のパターン（出現場所と line width や信号形状）に違いがあり、不対電子を含む空気中の微粒子の付着が疑われた（図 2）。誤った陽性の判定は混乱をもたらすが、その弁別に役立つ情報が得られた。

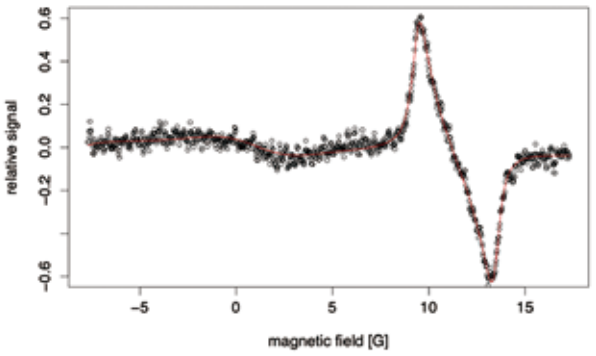


図 2　誤って信号が検出されたと考えられる例

発表論文

なし

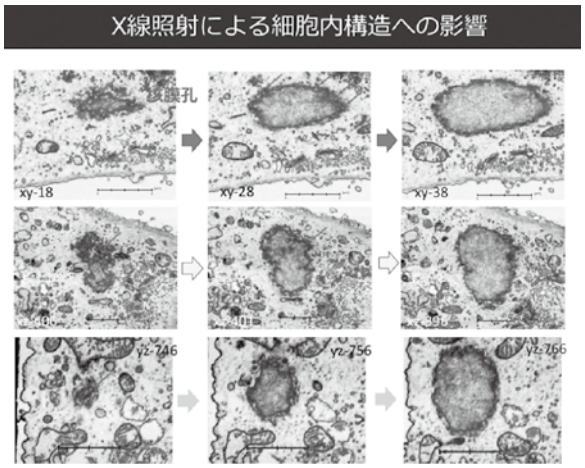
重 3-11
先端電子顕微鏡を用いた新たな放射線障害解析手法の開発

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：チームリーダー）
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 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。本年度は繊維芽細胞腫（GM0637 細胞、MRC-5 細胞）を用いて 10 Gy X 線照射後の細胞小器官の時系列変化をミトコンドリア、核膜の膜形状に注目し、TEM で網羅的に観察し、細胞種間の抵抗性の違いを超微細構造から評価した。さらに、固定、染色、樹脂加工などを工夫し、FIB-SEM 観察・3D 微細構造モデルを取得する系の立ち上げを行い、MRC-5 細胞の核膜孔を可視化できるところまでに至った。（右図）。これらの技術開発を元に従来の分子生物学的なアプローチから得られた因子の動態との関わりを踏まえ、3D-CLEM2 より照射後のダメージ、そして修復過程での微細構造変化を評価していきたい。



発表論文

本課題内容の学術論文は無し（ただし、複数の国内会議で本課題内容の口頭発表を行った）

今年度、FIB-SEM を用いた真核生物の細胞内の 3D 微細構造モデルに関しては以下の通り

1．Mizuno K., Shinozawa K., Katoh T.A., Minegishi K., Ide T., Ikawa Y., Nishimura H., Takaoka K., Itabashi T., Iwane A.H., Nakai J., Shiratori H. and Hamada H. “Role of Ca2+ transients at the node of the mouse embryo in breaking of left-right symmetry” Science Advances, 22 JUL 2020: EABA1195 DOI: 10.1126/sciadv.aba1195.

2．Miyamoto T., Hosoba K., Itabashi T., Iwane A.H., Akutsu SN, Ochiai H, Saito Y, Yamamoto T, and Matsuura S. “Insufficiency of ciliary cholesterol in hereditary Zellweger syndrome” EMBO Journal 2020 May 5; e103499., DOI: 10.15252/embj.2019103499.

重 4-1
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：診療講師）
共同研究者：脇坂　恵美
（広島大学病院：契約技能員）
川野　樹一朗
（広島大学病院：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 4-2
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髄単核球細胞、間葉系幹細胞、脂肪組織由来幹細胞などを用いた新しい細胞療法の確立を目指す上で、血管の構成上非常に重要な血管内皮細胞の機能解析を行う。このために、現在血管内皮細胞の放射線感受性の解析を進めている。本年度は、放射線照射による間葉系幹細胞での、血管再生関連因子の解析を行っている。本研究を、緊急被ばく医療における血管領域での細胞治療の開発につなげたい。

発表論文

なし

重 4-3
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
（京都大学医学部附属病院：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

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、受入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。

昨年度までに作成した遺伝子 X に加え、受入研究者のゲノム編集技術を利用して遺伝子 Y の mutant マウスを作製し現在解析のために個体数を増やしている。遺伝子 X KO マウスに関して、WT との比較によるたんぱく質発現の相違につき検討を進めている。また受入研究者のゲノム編集技術を利用して以前作製した内耳マーカー遺伝子 GFP レポーターヒト iPS 細胞に加え、発現時期と組織内局在の異なる複数の内耳マーカー遺伝子 GFP レポーターヒト iPS 細胞を作製するためのドナーベクター作製を進めた。

今後はこれらの KO 及び mutant マウスの解析やゲノム編集ヒト iPS 細胞を用いた分化誘導法の高効率化を進めるとともに、GFP レポーター iPS 細胞樹立を通して、放射線感受性臓器の組織再生や病態メカニズム解析に必要なゲノム編集ヒト iPS 細胞作製を高効率に行うための基礎的な知見を蓄える。

重 4-4
多能性幹細胞である Muse 細胞による正常組織の放射線障害の治療

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　拓磨
（東北大学大学院医学系研究科：助教）
漆原　佑介
（東北大学大学院医学系研究科：助教）
受入研究代表者：松浦　伸也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

Muse 細胞は、組織から SSEA-3 陽性細胞として分離することが可能な多能性幹細胞で、外胚葉系、中胚葉系、内胚葉系の細胞に分化することができる。腫瘍形成せず、HLA-G を発現し他家移植が可能である。さらに静脈投与等により、S1P Receptor 2（S1PR2）を介して障害部位への特異的な遊走・生着能を持つ。現在、急性心筋梗塞、脳梗塞および表皮水疱症患者を対象とした探索的臨床試験が開始されている。緊急被ばく医療や癌の放射線治療において、正常組織の放射線障害の治療は重要であるが、基本的にステロイドの投与と対症療法しかない。本研究は、Muse 細胞により放射線障害を治療するための基礎的研究を行なった。

Muse 細胞は障害を受けた分化した間葉系細胞に置き換わることが報告されているが、造血幹細胞や小腸幹細胞などの幹細胞に分化することは報告されていない。そこで、Muse 細胞をより未分化にし、造血幹細胞や小腸幹細胞に分化させることが可能かどうかを検討した。一般的に低酸素や低影響状態で骨髄の間葉系幹細胞（MSC）は未分化になることが報告されていることから、低酸素・低栄養状態が MSC における SSEA-3 陽性細胞の比率に及ぼす影響を検討した。その結果、SSEA-3 陽性細胞の比率は、コントロールの培養条件における比率に比べ低下した。さらに、MSC から SSEA-3 陽性細胞のみを集め培養したところ、継代が進むにつれて SSEA-3 陽性細胞の比率は低下した。一方、MSC から SSEA-3 陽性細胞を除いた細胞を培養したところ、SSEA-3 陽性細胞の比率は再び上昇した。これらのことから、MSC においては一定の比率で SSEA-3 陽性細胞が維持されていると推定された。また、MSC を低酸素・低栄養状態で培養すると、幹細胞マーカーの発現を

指標とした場合にはMSCはより未分化になっているにもかかわらずSSEA-3陽性細胞の比率が低下したことから、Muse細胞はMSCに比べ未分化の細胞であることはなく。むしろMSCから分化した細胞であることが示唆された。

今後は、MSCをより未分化にして、造血幹細胞や小腸腺窩細胞に分化させる研究を行なうこととした。

発表論文

なし

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

研究組織

共同研究代表者：佐藤　浩央
（群馬大学重粒子線医学推進機構：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りつつある。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、ヒト正常細胞またはマウス個体を用いて、低線量を含む放射線照射後の免疫反応を解析する。

申請者は、放射線照射によって誘発されるがん細胞内のPD-L1の発現は、ATM依存的であることを報告している（Nat Comm, 2017）。その後の研究から、ヒト正常線維芽細胞では放射線照射によってPD-L1が誘発されにくく、HDAC阻害剤存在下においても、X線依存的なPD-L1の発現上昇は起こらなかったことを報告した（Hagiwara, Sato et al., Human Immunology, 2018）。しかし一方で、本年度の研究では、ヒト正常網膜色素上皮細胞（RPE細胞）に放射線を照射した場合、PD-L1発現が誘導されることを見出した。これらの結果から、DNA損傷により惹起されるPD-L1発現誘導については、単純に正常またはがん細胞により区分されるわけではなく、正常細胞の中でも臓器によって発現制御が異なる可能性があることを示唆された。今後はさらに詳細な分子機構を解析することで、放射線被ばくによる人体影響解明への貢献を目指す。

発表論文

1．Analysis of radiotherapy-induced alteration of CD8 positive T cells and PD-L1 expression in patients with uterine cervical squamous cell carcinoma.
Yasumasa Mori, **Hiro Sato**, Takuya Kumazawa,

Tiara Bunga Mayang Permata, Yuya Yoshimoto, Kazutoshi Murata, Shin-ei Noda, Takuya Kaminuma, Ken Ando, Takahiro Oike, Noriyuki Okonogi, Kohei Okada, Sangeeta Kakoti, Keiji Suzuki, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo, Takashi Nakano, Tatsuya Ohno and Atsushi Shibata
Oncology letter, in press

2. DNA Repair and Signaling in Immune-Related Cancer Therapy.
Sangeeta Kakoti, **Hiro Sato**, Siddhartha Laskar, Takaaki Yasuhara, Atsushi Shibata
Front Mol Biosci. 2020 Sep 8;7:205. doi: 10.3389/fmolb.2020.00205.
PMID: 33102516

重 4-6
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 Centery, 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 metal 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 exacted for experiment at 6 and 72 hrs after exposures. Imuunohistological 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 grow out from the “explant” from all groups, and further expanded by cell passaging for 2 weeks. We did not observed obviously morphological changes in these mesenchymal-like stem cells among groups. However, these mesenchymal stem cells from irradiated mice with over 200 mGy showed lower expression of Ki67, higher expression of 53BP1, and less production of HGF and VEGF in the medium.

Exposure to over 200 mGy damaged the neural progenitors and mesenchymal stem cells, but the number of neural progenitors conversely increased at acute phase. Further study is required to investigate

the radiation-induced injury of neural progenitors and mesenchymal stem cells in brain at a chronic phase.

Presented Papers

None (in preparation)

重 4-7
Radiosensitivity of breast cancer cells and cancer stem cells

Research Organization

Representative Joint Researcher: Xiuping Liu (Professor, Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Fudan University,)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Due to the pandemic of COVID-19, the proposed collaborative project was not able to perform in the last year.

Presented Papers

重 4-8
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. Furthermore, these mesenchymal-like stem cells from mice exposed to 50 and 250 mGy released less HGF and PDGF, but higher VEGF and IL-1β in medium, especially under a hypoxic culture condition, suggesting the functional impairment on the protection of kidney against ischemic injury.

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

Presented Papers

None (paper in preparation)

重 4-9
肝線維化機構解明と再生修復治療の開発

研究組織
共同研究代表者：古　維立
（中国広州市第一人民病院：教授）
共同研究者：張　帥
（中国広州市第一人民病院：講師）
受入研究代表者：李　桃生
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、放射線による肝組織細胞への直接傷害作用以外に、被ばく後に伴う肝臓組織内における炎症や浮腫などが、どのように続発的に肝前駆細胞や星状細胞に影響を与えるかについて、新たな角度から放射線による肝傷害の機構解明を試みる。

我々は放射線照射による肝臓組織内の浮腫を想定し、静水圧上昇による肝星状細胞への影響を *in vitro* 実験で評価した。その結果、ヒト肝星状細胞は 24 時間 50 mmHg の静水圧に曝すことにより、*ACTA2* や *TGFB1* などの発現が顕著な上昇を認められた。また、その機序は Rock/RhoA シグナルパスウェイによることも判明した。以上の結果から、静水圧の上昇は、肝星状細胞の活性化による肝線維化促進に繋がると思われる。今後はマウス放射線被ばく肝傷害モデルを用いた検討を計画したい。

発表論文

なし（論文投稿中）

重 4-10
Basic research on regenerative medicine approaches to improve radiation treatment

Research Organization

Representative Joint Researcher: Shouhua Zhang (Vice-professor & Research Secretary, Jiangxi Provincial Children's Hospital, China)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMMSCs) have been extensively investigated as potential therapeutic options for the treatment of various degenerative diseases. We try to investigate the antifbrotic and regenerative roles of BMMSC transplantation in a biliary atresia mouse model. The present study demonstrated the antifbrotic potential of BMMSCs in biliary atresia mice, which may provide a novel approach to ameliorate the fbrotic response in biliary atresia patients.

Presented Papers

None.

重 4-11
放射線皮膚潰瘍・血管障害に対する間葉系幹細胞の治療効果

研究組織

共同研究代表者：中島　歩
（広島大学大学院医系科学研究科：教授）
受入研究代表者：東　幸仁
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、放射線性皮膚潰瘍および放射線性血管障害に対する間葉系幹細胞の治療効果を検討する。放射線照射後に間葉系幹細胞の培養上清を添加することで、アポトーシスを抑制する B cell lymphoma-2（Bcl-2）の発現を増加させることを見出しており、本年度は、間葉系幹細胞によるアポトーシス抑制の機序について検討を行い、間葉系幹細胞の培養上清に含まれるアポトーシス抑制因子を同定した。「放射線性血管障害に対するヒト脂肪由来間葉系幹細胞の治療効果」の動物実験計画書において承認をいただくことができており（承認番号 A21-16）、今後は、放射線照射マウスに対する間葉系幹細胞の治療効果について検討を行う。

発表論文

なし

重 4-12
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、放射線による致死的な障害となる心筋障害に対する治療法は未だ確立されてない。そこで本研究では、放射線による高度の心筋障害に対する新しい細胞療法の確立を目指す上で、心臓の構成上非常に重要な心筋細胞の機能解析を行っている。また、心筋再生のために iPS 細胞や間葉系幹細胞を用いた研究を進めている。本研究を進めることは、緊急被ばく医療における心臓領域での細胞治療の開発につながることが期待される。

発表論文

なし

重 4-13
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：名誉教授）
韓　一鳴
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
髙永甲　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）
受入研究者：丸橋　達也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

発表論文

1．Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Perspectives on the management of hypertension in Japan. Expert Opin Pharmacother. 2020 Jul;21(10):1179-1187
2．Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Han Y, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, Chayama K, Nakashima A, Goto C, Kihara Y, Higashi Y. Vascular function is further impaired in subjects aged 80 years or older. Hypertens Res. 2020 Sep;43(9):914-921.
3．Takaeko Y, Matsui S, Kajikawa M, Maruhashi T, Yamaji T, Harada T, Han Y, Hashimoto H, Kihara Y, Hida E, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Yusoff FM, Kishimoto S, Nakashima A, Higashi Y. Relationship between high-density lipoprotein cholesterol levels and endothelial function in women: a cross-sectional study. BMJ Open. 2020 Jul 7;10(7):e038121.
4．Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Takaeko Y, Kajikawa M, Kihara Y, Hida E, Chayama K, Goto C, Han Y, Yusoff FM, Kishimoto S, Maruhashi T, Nakashima A, Higashi Y. Pre-impaired fasting glucose state is a risk factor for endothelial dysfunction: Flow-mediated Dilation Japan (FMD-J) study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Oct;8(1):e001610.

重 4-14
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：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

心筋細胞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、放射線による心筋細胞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細胞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、心筋細胞再生のために 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 4-15
Effects of low dose therapeutic radiations on cardiac stromal cells for the elucidation of early mechanisms of cardiotoxicity.

Research Organization

Representative Joint Researcher: Isotta Chimenti (Associate Professor, Department of Medical Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University, Italy)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Exposure to low dose therapeutic radiations in breast cancer patients significantly increases their risk of developing cardiovascular diseases. The underlaying mechanisms of cardiotoxicity, though, are still largely unknown. In this joint project, we aimed at elucidating the physiological mechanisms of radiation-induced responses at cardiac tissue level, in particular the biological effects of low dose radiations on the phenotype and features of resident cardiac stromal cells, in order to understand if and how their key role in heart homeostasis and repair may be negatively affected by radiations.

Our preliminary results show that the phenotype of resident cardiac stromal cells is affected in a dose dependent way by radiation exposure. In particular, the proportion of cells with features of stemness and cardiopoietic phenotype is reduced at increasing radiation doses, while markers of myofibroblast commitment are upregulated. Moreover, their secretomic profile is also affected, evidencing differential paracrine profiles at increasing radiation doses.

We must point out that the Covid pandemic has negatively affected and slowed down the progression of this project, significantly delaying its completion. Mitigation measures are ongoing and continuously updated to allow the future completion of the study.

Presented Papers

None to report.

重4-16
microRNA を含むエクソソームを用いた運動器再生治療に関する研究

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：特任准教授）
中佐　智幸
（広島大学病院：講師）

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、移植幹細胞から放出されるサイトカインなどの液性因子による効果が大きいと考えられている。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効果を明らかにすることを目的とする。

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）と継代を重ね細胞老化を起こしている 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。組織学的評価の結果は、P5 エクソソームが腱修復をより促進し、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、遺伝子発現解析のからも早期に腱修復を促進していることが示唆された。そして、P5 エクソソームと P12 エクソソームの表面糖鎖を解析した結果、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、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。表面糖鎖とエクソソームの修復効果との関連を調べるために、この糖鎖をノックダウンした MSC（P5）由来のエクソソームは、アキレス腱の修復効果を減少させたことから、エクソソーム表面糖鎖が修復機能に関与していることが示唆された。

今後の展望等：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。

発表論文

なし

重 5-1
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）
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 RhoGDIβ とその N 末側欠失変様型（ΔN-RhoGDIβ）の発現が、電離放射線被曝生体内マーカーとして有用であるかどうかを確かめる目的で、電離放射線（γ 線）全身照射後のマウス（C57BL/6NCrj、オス、9 週齢）尾静脈より採血した 10 μl の末梢血を用いて、RhoGDIβ 関連タンパク質の発現を調べた。その結果、0.5 Gy 以上の照射で 24 時間目から ΔN-RhoGDIβ の発現が検出可能であり、10 μl の末梢血採血によって、どのマウスが被曝したかを同定可能であるという研究成果が得られた。

今後は、この電離放射線被曝を 10 μl の末梢血で検出可能であるバイオドジメトリ・システムが、ヒトに応用可能かどうかを検討して行きたい。

発表論文

重 5-2
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）
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

本研究は、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素材の開発、搬送方法の開発を目的として実施した。

しかしながら、令和 2 年度は放射線低減素材を用いた搬送容器を用いて航空機搬送を行い、その際の宇宙放射線低減効果について検証を行う予定であったが、COVID-19 による渡航制限や放射線量解析の制限のため、予定していた研究を実施できなかった。

今後 COVID-19 の状況により、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。

発表論文

該当無し

重 5-3
放射線災害後の健康被害測定指標の提言に関する研究

研究組織
共同研究代表者：越智　小枝
（東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座：准教授）
受入研究代表者：安村　誠司
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、大災害時に共通して起こり得る健康被害につき文献レビューを行い、その健康影響を一次被害・二次被害に分類した上で起こり得る事象とその健康被害の大きさを測定するために必要なデータにつき要約した。

健康被害については The Routledge Handbook of Hazards and Disaster Risk Reduction に示された４種の marginalization を元に分類、下図のように図式化した。最終的に福島県立医科大学公衆衛生大学院の安村教授初めスタッフとのミーティングでブラッシュアップを行った。

＜災害時の４種の marginalization＞

1．Geographical marginalization：避難・移住などの地理的孤立
2．Social marginalization：高齢化・過疎化・地域崩壊による社会的孤立
3．Economic marginalization：喪失・失業などによる経済的孤立
4．Political marginalization：補償格差・政策の対象外などによる政治的孤立

今後はこの指標を更にブラッシュアップすると共に、公的データを用いて実際の災害規模を測定し、更に災害間を比較する予定である。

発表論文

Ochi S. Science communication in Fukushima - understanding non-scientific rationality. *Journal of Radiation Research* (In Press)

重 5-4
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打ち合わせを行い、実地調査などが難しい現状を踏まえて、政府統計（患者調査）や DPC データを用いて、福島県と山形県の血液凝固異常の発症率などを比較することを検討した。患者調査（平成 29 年）データによると、「血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害」の初診・再診推定外来患者数は、福島県と山形県の間に大きな違いを認めなかった。さらに、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 5-5
脳虚血に伴うストレス応答物質の解析

研究組織

共同研究代表者：酒井　規雄
（広島大学大学院医系科学研究科：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）
白榊　紘子
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
猪川　文朗
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
益田　俊
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
卜部　智晶
（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：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、神経細胞の生存、突起伸長、発達に関与するGPR3の詳細な脳内発現部位を明らかにした。また、セロトニントランスポーター（SERT）の膜輸送と機能調節にSNAREタンパク質のsyntaxin 3やユビキチンE3リガーゼのHRD1が関与していることを明らかにした。これらのSERTの研究から明らかになった機構はERストレスの理解と緩和薬物の検索に寄与すると考えられる。また、静脈麻酔薬のプロポフォールが小胞体などの細胞無小器官を破壊して、細胞内カルシウムを上昇させることを明らかにした。今後も原医研が所有する機器を共同研究として活用して、脳虚血に伴うストレス下での分子や、神経機能の発揮に関与する分子の動態について、明らかにしていきたい。

発表論文

Urabe, T., Yanase, Y. Motoike, S., Harada, K. Hide, I., Tanaka, S., Tsutsumi, M. Y., Kawamoto, M. and Sakai, N Propofol induces the elevation of intracellular calcium via morphological changes in intracellular organelles, including the endoplasmic reticulum and mitochondria. Eur. J. Pharmacol. 884 (2020) 17303

Ogawa, Y., Irifune, M., Mukai, A., Shimizu, Y., Doi, M., Oue, K., Yoshida, M., Kanematsu, T., Morioka, M., Nakata, Y. and Sakai, N. The indirect γ-aminobutyric acid (GABA) receptor agonist gabaculine-induced loss of the righting reflex may inhibit the descending analgesic pathway. Pharmacology Biochemistry and Behavior 198 (2020) 173034

Takahashi, T., Yoshida, T., Harada, K., Miyagi, T., Hashimoto, K., Hide, I., Tanaka, S., Irifune, M. and Sakai, N. Component of nicotine-induced intracellular calcium elevation mediated through α3- and α5-containing nicotinic acetylcholine receptors are regulated by cyclic AMP in SH-SY 5Y cells. PLos One 15 (2020) e0242349

Ikawa, F., Tanaka S., Harada, K. Hide, I., Maruyama, H., and Sakai, N. Detailed neuronal distribution of GPR3 and its co-expression with EF-hand calcium-binding proteins in the mouse central nervous system. Brain Res. 1750 (2021) 147166

Taguchi, K., Kaneko, M., Motoike, S., Harada, K., Hide, I., Tanaka, S. and Sakai, N. Role of the E3 ubiquitin ligase HRD1 in the regulation of serotonin transporter function. Biochem. Biophys. Res. Commun 534 (2021) 583-589

Motoike, S., Taguchi, K., Harada, K., Asano, M., Hide, I. Tanaka, S. Irifune, M. and Sakai, N. Syntaxin 3 interacts with serotonin transporter and regulates its function. J. Pharmacol. Sci. (2021) in press

重 5-6
放射線災害後の食事パターンと心理的ストレスとの関連について

研究組織

共同研究代表者：吉田　純子
（福山大学生命工学部生命栄養科学科：准教授）

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：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】被災後には、食事内容も変化していることが考えられ、そのことが被災者の心理的ストレスを増大させている可能性が考えられるが、大規模なデータを用いて評価した報告はない。

【目的】放射線災害直後から数年後の、被災者の食事パターン（１週間当たりの食品群別摂取頻度）と将来の精神的苦痛およびトラウマ反応との関連を明らかにする。

【方法】「こころの健康度・生活習慣に関する調査」の回答者 32,069 人（男性 13,932 人、女性 18,137 人；全年齢）を対象として、震災発生年（2011 年）における避難者と非避難者の食事パターン及び精神的苦痛についてカイ二乗検定により確認した。次に、両者における食事パターン及び精神的苦痛の約２年後（2013 年）の変化を、マクネマー検定により確認した。

【結果・考察】2011 年時点、避難者は非避難者よりも、ご飯（米）、魚、野菜、果物、大豆製品、牛乳の摂取頻度が少なく、栄養状態不良の可能性が推測された。一方、避難者はパンの摂取（19.3％）が多かった（非避難者は 16.0％）。健康状態の不良を感じる者は避難者 21.4％と多かった（非避難者は 13.7％）。また、心の健康状態が不良の者（K6 ≧ 13 点）は避難者 15.6％であり（非避難者は 8.9％）、トラウマが重篤な者（PCL ≧ 44 点）は、避難者 23.8％であった（非避難者は 15.2％）。

2013 年時点の食事摂取状況では、両者ともに、ご飯（米）、魚の摂取が減少したが、パン、肉、野菜、乳製品の摂取頻度は増加した。果物の摂取は、非避難者では減少したが、避難者では増加した。また、2013 年時点における精神的苦痛は緩和されていた。厚生労働省は、避難所で提供される食事が、パンやおにぎりなど炭水化物中心で栄養不足や栄養の偏りを招く内容だったと報告しており、本研究の解析結果と一致していた。

【結論】放射線災害直後における避難者の食事内容は、非避難者と比べて特定の食品における摂取頻度が少ない一方、パンの摂取が多いなど摂取食品に偏りがみられた。

【今後の展望】今後、避難者と非避難者における食事パターンと精神的苦痛およびトラウマ反応との関連について横断的、縦断的にさらに詳細に検討する。

発表論文

なし

重 5-7
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

原発事故後の長期避難生活などにより、住民の肥満やうつ・不安・認知障害など２次的な影響が深刻化している。メラニン凝集ホルモン受容体 MCHR1 は摂食・うつに関与する創薬標的であり、中枢神経においては非シナプス性のバイオセンサー１次繊毛に豊富に局在する。本研究では、繊毛局在型 MCHR1 の持つ特性を理解するため、その選択的シグナル機構について解析した。［**成果**］トランスクリプトームを利用した繊毛長制御分子の同定：MCH-MCHR1 を介することにより、繊毛が縮退する現象を見出している。そこで、MCH 未添加 RPE1 細胞―MCH 添加（２時間）RPE1 細胞の RNAseq を行ったところ、予想に反し、多くの遺伝子（546）が変動することがわかった（２倍以上の変動）。その中から、qRT-PCR と Loss-Of-Function アッセイを駆使することで、繊毛長制御に関する新規責任分子 X を見出すことに成功した。さらに、X の標的分子 Y が繊毛縮退に大きく影響することも同定した。X,Y の関与は RPE1 細胞における繊毛縮退のみに特有なものではなく、海馬神経に発現する繊毛局在型 MCHR1 を介する繊毛縮退にも関連するデータも得ている。［**今後の展望**］MCHR1 以外に、摂食や情動に深く関連する繊毛局在型 GPCR3 種類（NPY2R, NPY5R, D5R）の発現モデルをそれぞれ作成した。今後はこの受容体を介した繊毛特異的シグナルの解析を vitro, vivo の両方から進めていく。さらに、認知という点からは、次世代型アルツハイマー動物を用いることで、その病理進行と１次繊毛動態の関連性についての研究も進行中である。

発表論文

Miyamoto T, Hosoba K, Itabashi T, Iwane AH, Akutsu SN, Ochiai H, Saito Y, Yamamoto T, Matsuura S. (2020) Ciliary cholesterol insufficiency in the peroxisome biogenesis disorder Zellweger syndrome. EMBO J. 39:e103499 (Jun, 2020)

Kobayashi Y, Hamamoto A, *Saito Y. (2020) Analysis of ciliary status via G protein-coupled receptor localized in primary cilia. Microscopy (Oxf). 69, 277-28 (Oct. 2020).

Kobayashi Y, Okada T, Miki D, Koganezawa N, Sekino Y, Shirao T, Dinitz GB, *Saito Y. Properties of primary cilia in melanin-concentrating hormone receptor 1-bearing hippocampal neurons in vivo and in vitro. Neurochem Int. 142:104902 (Jan. 2021)

Alhassen W, Siwei Chen S, Vawter M, Kay Robbins B, Nguyen H, Nyi Myint NT, Saito Y, Schulmann A, Nauli SM, Civelli O, Baldi P, Alachkar A. Patterns of cilia gene dysregulations in major psychiatric disorders. Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry. 109, 110255 (Jan, 2021)

重 5-8
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、震災前後の生活習慣の変化や震災前後継続している生活習慣が過体重や腹部肥満の発症と関連することが明らかになった。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。前年度までの研究では、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％へ減少したことが認められた。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。

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、肥満の有所見率をアウトカム、肥満に関連する生活習慣の変化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ており、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。

震災後４年間の生活習慣の変化との関連について、震災前後継続している食べる速度が速い習慣が過体重の発症リスクの増加と関連し、同様に、震災後に運動をしなくなったことも過体重の発症リスクの増加と関連していた。また、震災前後継続している運動をしない習慣や食べる速度が速い習慣が腹部肥満の発症リスクの増加と関連し、同様に、震災後の新たな喫煙習慣や夕食後に間食する習慣も腹部肥満の発症リスクの増加と関連していた。一方、震災前後継続している睡眠不足は腹部肥満の発症リスクの減少と関連していた。

以上の結果から、震災前後継続している早食いや運動不足、震災後の新たな喫煙習慣や運動不足、夕食後に間食する習慣などの生活習慣の変化が、過体重及び腹部肥満の発症リスクの増加と関連することが明らかになった。今後は、性別、避難生活の有無ごとに層別化した解析を行い、肥満及び腹部肥満の新規発症や改善要因となる生活習慣及びその変化を性別や避難状況ごとに検証する。

発表論文

なし

重 5-9
福島第一原発事故後の相双地域における健康弱者の緊急避難時およびその後の健康影響と課題調査

研究組織

共同研究代表者：及川　友好
（南相馬市立総合病院：院長）
共同研究者：尾崎　章彦
（南相馬市立総合病院地域医療研究センター：研究員）
西川　佳孝
（京都大学大学院：助教）
嶋田　裕記
（南相馬市立総合病院 脳神経外科：医師）
澤野　豊明
（南相馬市立総合病院地域医療研究センター：研究員）
野中　沙織
（南相馬市立総合病院：医師）
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：坪倉　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

本研究では今年度、福島原発事故当時の災害弱者避難について明らかになっている公開資料（市町村が公開している資料、論文、書籍、各病院・医療法人・個人の出版物等）を用いて、時系列の整理と不明点・それらの資料から読み取ることができる問題点の抽出を行った。また同時に、過去の大規模災害における災害弱者についての記述がある公開資料を用いて、災害弱者の避難に伴う困難点と原発事故のそれとの違いを抽出した。

その後、福島原発事故後、実際に避難に従事した医療者、行政、自衛隊、DMAT 関係者にインタビューを行い、協力を得られた福島第一原子力発電所から 30km 圏内の医療機関の避難状況について取りまとめた。

今後は、インタビュー及び公開資料を再構成し、緊急避難を行う際の課題・困難について抽出する予定である。

発表論文

現在執筆中

重 5-10
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。令和元年度は、「死別を体験したものの震災約 1 年後の高血圧、糖尿病、高脂血症の発症リスクを、死別を体験していないものと比較し、有意な差がないことを確認した。

令和二年度は、2011 年から 2016 年までの縦断データを用いて、高血圧、糖尿病、高脂血症発症のハザード比を調査した。死別を体験した群はそうでない群と比べて、高血圧、糖尿病、高脂血症の発症リスクが高まることはなかった（表参照）。親、子、兄弟姉妹、配偶者と震災で死別したものに対象を絞って、高血圧、糖尿病、高脂血症発症との関連を調査したが、同様に関連は認められなかった。これらの関連は、年齢、性別、学歴、精神健康度（K6 得点）、運動習慣、喫煙、飲酒を調整しても変化はなかった。今後は、同様の縦断データを用いて高血圧、糖尿病、高脂血症以外の身体疾患の長期的な発症リスクを検討する予定である。

表. 震災遺族における長期的な高血圧、糖尿病、高脂血症発症のリスク

		HR	95%CI	
死別体験あり vs なし			下限	上限
高血圧	Crude	1.02	0.97	1.06
	Adjusted*	1.03	0.98	1.08
糖尿病	Crude	0.98	0.92	1.05
	Adjusted*	0.98	0.91	1.06
高脂血症	Crude	0.99	0.94	1.04
	Adjusted*	1.00	0.95	1.05
親、兄弟姉妹、子、配偶者との死別あり vs なし				
高血圧	Crude	1.00	0.90	1.12
	Adjusted*	0.99	0.88	1.11
糖尿病	Crude	1.07	0.91	1.25
	Adjusted*	1.05	0.88	1.24
高脂血症	Crude	0.91	0.81	1.02
	Adjusted*	0.89	0.78	1.01

* 年齢、性別、K6 総得点、運動習慣、喫煙、飲酒、学歴を調整

重 5-11
医療現場での放射線災害に備えた薄型線量計の開発

研究組織

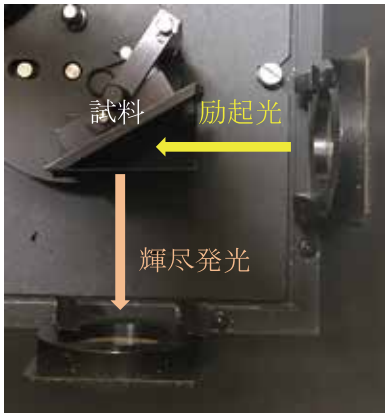
共同研究代表者：原田　和正
（駒澤大学医療健康科学部：教授）

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）

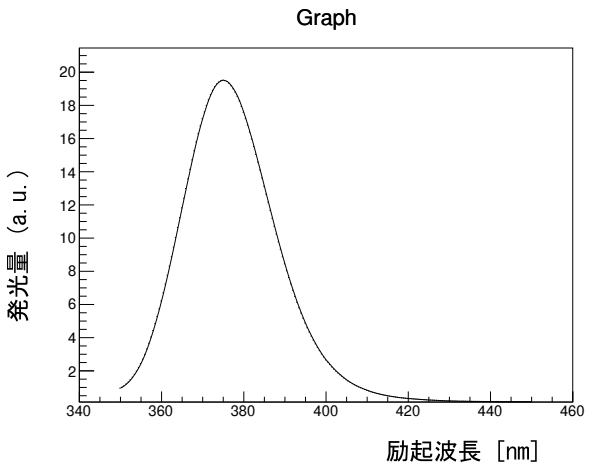
研究内容・研究成果・今後の展望等

昨今の放射線診断、放射線治療、核医学などの発展により医療現場では多くの放射線が利用されている。それに伴い、医療関係者の線量モニタリングは通常時においても、予期せぬ事故に備えるためにも非常に重要になりつつある。そのために必要な線量計は数多く開発されてきたが、細かい手技が必要な手先では既存の線量計が未だ大き過ぎて使いづらいといった声も聞かれる。手先が被曝し得る状況は、整形外科を始め、歯科、核医学など数多い。そこで、医療行為の邪魔にならないほど小さな線量計の開発を行い、線量計の普及率を高めたい。

線量計の候補としては、指先に付着させやすい数 mm 直径のシート状のものを考えている。読み取り手法としては広く使ってもらえることを鑑み、大学や研究期間に広く普及している分光蛍光光度計を利用した光刺激ルミネッセンスを想定する。これまでに、硫酸バリウムのシートと人の爪において X 線照射サンプルから蛍光分光計を用いて時間とともに指数関数的に減衰する輝尽発光と思しき信号の測定及び発光スペクトルの測定に成功したが、励起波長の特定には至らなかった。今後の予定としては励起波長を特定し、線量依存性を確認し検量線の測定を目指す。



日本分光
分光蛍光光度計　FP6500



発光スペクトル
（ガラスフィルター UV33 を利用）

発表論文

重 5-12
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
（筑波大学医学医療系：客員研究員）
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、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。

前年度までに、震災および原発事故後の避難生活が若年成人の body mass index（BMI）の変化に与える影響について、震災発生時の居住地域により、一部避難区域市町村居住者と全避難区域市町村居住者に分類し、2011 年度～2014 年度の期間で検討を行った。本年度は、対象者を非避難者と避難者に分類のうえ、追跡期間を延長し、同様の検討を行った、対象者は震災発生時に県内の 13 市町村に居住し、2011 年度に健診を受診した 20 歳～ 35 歳の男女とした。2011 年度をベースラインとし、震災時とベースライン時の住所に基づいて非避難者と避難者に分類した。2011 年度～ 2016 年度の BMI、体重の経時的変化を、混合効果モデルを用いて検討した。男性では、BMI、体重ともにベースライン（2011 年度）時点で両群間に有意差を認めたが、その後の継時的変化において有意差を認めなかった。女性では、BMI、体重ともにベースライン時点で両群間に有意差を認めなかったが、その後の継時的変化において、避難者で有意な上昇を認めた。震災による BMI・体重変化への影響について、男女間で違いがあることが示唆された。

今後は、上記の結果についてさらに詳細な検討を行い、学術誌への投稿準備を進める。また、その他の健診所見等の身体因子の経時的変化について検討を進める。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引き続き検討する。

発表論文

なし

重 5-13
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）
神田　秀幸
（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野：教授）
高柴　正悟
（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野：教授）
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

我々は震災時に福島第一原子力発電所の避難地域に居住しており、平成 23 年度こころの健康・生活習慣に関する調査に回答した 262,645 人を対象とし、生活習慣病や循環器疾患と口腔内環境の悪化の有無との関連について検討してきた。本年度は、同対象について、ライフスタイルと口腔内環境悪化の有無と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、「レクリエーションに参加しますか。」の質問に対し“時々参加する”“よく参加する”と回答したものをレクリエーションに参加、「睡眠の質に満足していますか。」に“満足している”と回答したものを満足した睡眠を取れている､「普段運動をしていますか。」に対し“ほとんど毎日”もしくは“週に２～４回”と回答したものを運動習慣あり、最終学歴が大学、大学院と回答したものを高学歴と分類した。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・年齢で層別したライフスタイルと口腔内環境悪化との関連は、多変量オッズ比（95％信頼区域）が、レクリエーションに参加する男性は有意に低く、0.60（0.43-0.82)、満足した睡眠を取れている人は年齢・性別関わらず有意に低かった。運動習慣では有意な差が認められなかった。高学歴の人では性別に関わらず低く､女性は 0.51（0.29-0.90)､男性は 0.60（0.36-0.99）であり､65 歳未満でも有意に低く､0.59（0.39-0.89）であった。レクリエーションに参加している人で、震災後に口腔内環境が悪化した人の割合は 65 歳未満と男性で有意に低く、学歴が高い人では 65 歳未満と男女どちらも有意に低く、満足した睡眠を取れている人は年齢・性別に関わらず有意に低いことが明らかになった。

表. 性・年齢で層別したライフスタイルと口腔内環境の悪化との関連

	性別		年齢	
	女	男	65歳未満	65歳以上
レクリエーションに参加/人	118	54	88	84
年齢調整オッズ比	0.83(0.66–1.04)	0.55(0.40–0.76)	0.67(0.53–0.86)	0.80(0.60–1.06)
多変量調整オッズ比*	0.91(0.73–1.14)	0.60(0.43–0.82)	0.75(0.58–0.95)	0.85(0.64–1.14)
満足した睡眠を取れている/人	219	131	216	134
年齢調整オッズ比	0.42(0.34–0.52)	0.46(0.34–0.62)	0.40(0.32–0.49)	0.50(0.37–0.66)
多変量調整オッズ比*	0.43(0.34–0.53)	0.50(0.37–0.67)	0.41(0.33–0.51)	0.51(0.38–0.69)
運動習慣あり/人	112	72	79	45
年齢調整オッズ比	0.87(0.69–1.10)	0.93(0.69–1.26)	0.88(0.69–1.14)	0.94(0.71–1.24)
多変量調整オッズ比*	0.94(0.74–1.20)	1.01(0.79–1.46)	0.97(0.75–1.25)	1.03(0.78–1.37)
高学歴/人	13	17	25	5
年齢調整オッズ比	0.51(0.29–0.89)	0.57(0.34–0.95)	0.53(0.35–0.80)	0.51(0.21–1.25)
多変量調整オッズ比*	0.51(0.29–0.90)	0.60(0.36–0.99)	0.59(0.39–0.89)	0.56(0.23–1.37)

*該当項目以外の全ての変数で調整

発表論文

なし

重 5-14
福島第一原発事故後の相馬地方における長期的ながん検診受診率とその関連因子の検討

研究組織
共同研究代表者：尾崎　章彦
（南相馬市立総合病院地域医療研究センター：研究員）
共 同 研 究 者：西川　佳孝
（京都大学大学院：助教）
澤野　豊明
（南相馬市立総合病院地域医療研究センター：研究員）
齋藤　宏章
（福島県立医科大学放射線健康管理学講座：大学院生）
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：坪倉　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

本研究においては、南相馬市とその周辺自治体から震災前後の該当するデータを入手した。そのデータから、年齢や避難状況、家族構成、当該がん検診受診の有無の他、過去の検診における異常指摘の有無といった因子が抽出され、匿名化が実施された。その後、解析においては、それぞれの検診において、各年度の検診受診率を算出し、震災前後の長期的な推移を評価するとともに、震災後の避難状況や家族構成が受診率に関連したか評価した。

その結果、もともと低水準にあった南相馬市の乳がん検診は、震災後の２年間は如実に低下し、数年かけて元の水準まで改善した。なお、家族との同居の有無は受診率に大きな影響を及ぼした一方で、避難の有無が受診率に及ぼす影響は限定的だった。

今後は、得られた知見に基づいて、論文執筆を進めるとともに、そのデータを南相馬市などの自治体に返していきたい。

発表論文

現在執筆中

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

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：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：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】災害後の心理的因子や避難が循環器疾患に与える影響を評価した報告は限られている。本研究は、大規模コホートを用いて心理的因子と避難との組み合わせが循環器疾患に与える影響を前向きに検討した。

【方法】東日本大震災後に福島県民を対象とした自記式調査に回答し、2012 年に循環器疾患の既往がなかった 30～89 歳の男女 37,810 人を、2017 年まで追跡した。心理的因子と避難の組み合わせに基づき対象者を 4 群（両方無し、心理的因子のみ、避難のみ、両方あり）に分け、追跡期間中の循環器疾患発症を調査し、Cox 比例ハザードモデルを用いて、両方なしの者に対するありの者のハザード比（95% 信頼区間）を算出した。

【結果】追跡期間中（平均 3.7 年）の循環器疾患の発症者数は 3,000 人だった。男性では、心理的因子がある者に避難が加わると、心理的因子のみある者に対し脳卒中と心臓病の多変量調整ハザード比がそれぞれ約 0.05 倍～ 0.25 倍上昇した。また、精神的苦痛と避難が両方ない男性と比較した両方ある男性の脳卒中と心臓病の多変量調整ハザード比（95% 信頼区間）は、それぞれ 1.75（1.26–2.44）、1.49（1.22–1.82）であった。同様に、トラウマ反応と避難が両方ない男性に対して両方ある男性は、それぞれ 2.01（1.54–2.61）、1.57（1.34–1.84）であった。一方女性では、避難によるハザード比上昇はなかった。

【結論】東日本大震災後の心理的因子がある男性に避難が加わると、循環器疾患の発症リスクが上昇することが明らかとなった。この研究は避難を伴う災害後の循環器病予防対策に示唆を与えた。

今後は、特に生活習慣に着目し、同様の関連について詳細に検討する予定である。

発表論文

Sanoh T, Eguchi E, Ohira T, Hayashi F, Maeda M, Yasumura S, Suzuki Y, Yabe H, Takahashi A, Takase K, Harigane M, Hisamatu T, Ogino K, Kanda H, Kamiya K. Association between Psychological Factors and Evacuation Status and the Incidence of Cardiovascular Diseases after the Great East Japan Earthquake: A Prospective Study of the Fukushima Health Management Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2020, 17, 7832

重 5-16
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 (PhD student of the department of public health and public health services, Gomel State Medical University, Belarus)

Joint Researchers: Tamara Sharshakova (Professor, PhD, M.D., Head of Department of public health and public health services, Gomel State Medical University, Belarus), Ekateryna Shcherbakova (PhD student of the department of public health and public health services, Gomel State Medical University, Belarus), Hirohide Yokokawa (Chief Associate Professor, Department of General Medicine, Juntendo University School of Medicine), Jumpei Takahashi (Vice Director, Nagasaki University's Representative Office in Belarus, Nagasaki University)

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

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 for assessment the barriers of the patients to follow healthy lifestyles and preventive measures for Diabetes Mellitus among the population experienced huge lifestyle changing due to evacuation by nuclear disaster was developed. The questionnaire has been tested the pilot-survey among the residents of Gomel region (region affected by the radiation after the Chernobyl Disaster). However, a number of participants till now is not enough for analysis due to the SARS-CoV-2 pandemic situation. The majority of the primary health care services are managed with the telematic regime, and very few patients come to primary health services.

Presented Papers

T.Sharshakova, D.Kovalevsky, A.Sachkouskaya, M.Rusalenko, A.Goto, H.Yokokawa, A.Kumagai, J.Takahashi The study of barriers to prevention and treatment of type 2 diabetes. *Abstracts. The 5th International Symposium of the Network-type Joint Usage/ Research Center for Radiation Disaster Medical Science,* P. 38 (2021).

重 5-17
ゲル線量計データ三次元再構成におけるノイズ除去法の開発

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）

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

ゲル線量計は、吸収線量の三次元分布をシミュレーションではなく実測で測定できるほぼ唯一の手法と言える。三次元ゲル線量計には様々な種類があるが、放射線による発色を利用したラジオクロミックゲル線量計ではその吸光度分布を光学 CT 装置（Optical Computed Tomography, OCT）を用いて読み取り、再構成画像から三次元の線量分布情報を取得する。しかし、画像取得の際の回転角が有限であることから得られた再構成画像に独特のパターンノイズが現れる。これは OCT の定量性を下げるとともに、時に分布の形状の判断にも影響を与える。本研究ではこの様なノイズを除去する方法を開発することを目的とした。ここで除去したいノイズにはある種のパターンが存在する。そこで、深層学習を取り入れることによりパターンノイズの除去を行うべく、種々のアルゴリズム使用可能性を検証した

本年度の研究では深層学習のうち自己符号化機（Auto Encoder）と呼ばれるものと畳み込みニューラルネットワーク（CNN）と呼ばれるものに注目した。

自己符号化機は入力層の次元数を中間層において一度減らし、その後出力層において元に戻すように設計される。入力層では画素ごとの RGB 値が入力として与えられるが中間層では画像の特徴を抽象的に捉える変数に変換される。その際に次元数を落として少ない変数で表現して適切に学習を行うと、ノイズを表現する次元を捨ててその情報を除去する事ができる。その結果、出力層で元の次元数に復元されるときにはノイズの情報は伝えられずに消えてしまうことになる。

畳み込みニューラルネットワークは画像中のパターンを認識する事を得意とするアルゴリズムで縁部分の濃淡や線、円など特徴的な形状などが画像中のどこにあっても認識する事が可能である。実際、X 線診断画像や PET 診断画像の精度を上げるために試みられている深層学習は自己符号化機とこの畳み込みニューラルネットワークを組み合

わせたものが多数見られる。

今年度の文献調査の結果、上記２つのアルゴリズムを様々に組み合わせて利用できることがわかった。今後は、ノイズを想定した画像や実際 OCT で取得された画像などを使って、どのような組み合わせのアルゴリズムが良いのかの検証を行い、その性能を評価していく。

発表論文

なし

重 5-18
ESR 線量計測における信号ノイズの低減と計測精度向上

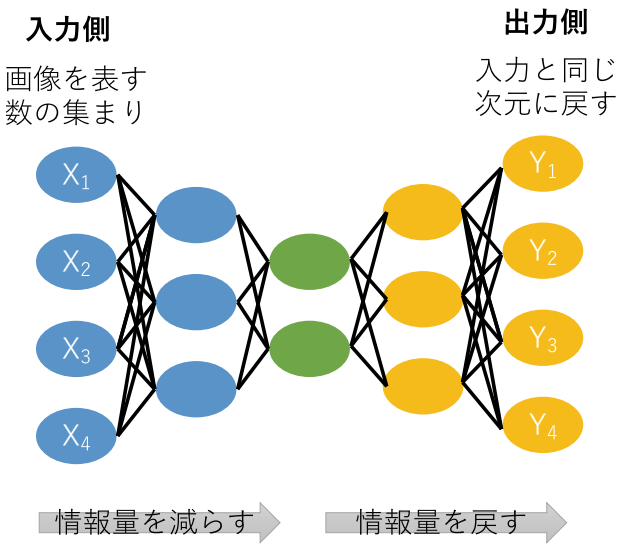
研究組織

共同研究代表者：豊田　新
（岡山理科大学研究社会連携機構：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）

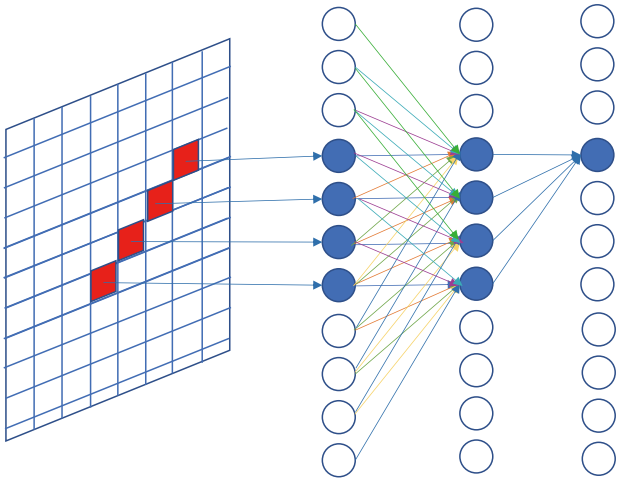
研究内容・研究成果・今後の展望等

生体物質を用いた電子スピン共鳴測定（ESR）では有機ラジカルによるバックグラウンドのせいで放射線由来の信号が見辛い状況がある。また、物理的刺激によって発生するラジカルも存在し、それらもまたバックグラウンドとなる。歯や爪といった生体物質を用いた ESR では、前者で 0.5Gy 程度、後者で数 Gy 程度の線量分解能であり、より多くの緊急時被ばくの事故に備えるためには精度の向上が必要である。本研究は、ESR 信号から有機ラジカルによる信号や物理刺激による信号を深層学習の手法によって取り除くことを目指したものである。

歯や爪において、放射線由来の信号があるもの、ないものを測定し、得られたスペクトルを学習用画像及びテスト用画像として用い深層学習を行う。今年度では本研究で利用できそうなアルゴリズムを検討し、深層学習について文献調査をし、本研究に用いるアルゴリズムとして自己符号化器（AutoEncoder）や畳み込みニューラルネットワーク（CNN）の利用の可能性を見出した。また、深層学習を行



自己符号化器
スペクトルを多数読み込むことで、ノイズと信号を分離、信号部分のみを復元



畳み込みニューラルネットワーク
特徴的なパターンを抽出。画面上のどこにそのパターンがあっても認識できるようになる。

う環境の整備し、複数の爪のサンプル画像を収集した。今後、収集した画像にさらに追加画像を加え、AutoEncoder と CNN の組み合わせから、最も適切なアルゴリズムを選び、パラメータの最適化を行なっていく。その後、アルゴリズムの性能を検証する。

発表論文

S. Hirota, C. A. B. Gonzales, H. Yasuda, I. Yamaguchi, S. Toyoda (2021) Electron spin resonance signal of human nails: increase after irradiation, Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. https://doi.org/10.1007/s10967-020-07540-8.

重 5-19
自己血液由来の血清および血漿を用いたヒト培養リンパ球における細胞分裂の解析

研究組織

共同研究代表者：藤嶋　洋平
（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

緊急被ばく医療における生物学的線量評価とくに末梢血 T- リンパ球の染色体異常（二動原体染色体）を指標とした線量評価法は、治療方針の決定や障害予防に役立てる上で極めて重要であり、非常に精度が高いことからゴールドスタンダードと呼ばれている。この二動原体染色体（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）が必要とされる。しかし、分裂刺激剤であるフィトヘマグルチニンで刺激した 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。通常、リンパ球の培養には培養液への添加物としてウシ胎児血清が用いられるが、より多くの分裂中期像を得る為、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。

20 代の健常人ボランティア 7 名（インフォームドコンセント取得済）より採取した末梢血を、sham 照射または 3 Gy の X 線で照射し、DNA 修復後に末梢血単核球画分を分離、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 時間培養した染色体標本の解析を行った。

MI および幼若化指数（BTI）の解析を行ったところ、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 が得られ、3 群の間に有意な差は認められなかった。一方、3 Gy の X 線照射では、FBS 群の MI は sham 照射に比べて低下した。AS、AP 群においても MI は sham 照射に比べ低下したが、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。また、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。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。

現在、自己由来の血清・血漿を用いた場合の Dic 頻度に及ぼす影響に関して解析を行っているが、進捗が遅れていることから、重点的に解析し論文化を目指す。また、今後は Dic だけではなく、細胞質分裂阻害微小核アッセイにも応用可能かも含め検討していきたいと考えている。

発表論文

なし

重 5-20

The role of cardiac stem cells-derived exosomes in radiation-induced heart diseases

研究組織

共同研究代表者：羅　蘭
（徐州医科大学：教授）

共 同 研 究 者：王　凱旋
（徐州医科大学：大学院生）

受入研究代表者：李　桃生
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、放射線被ばくが間葉系幹細胞のエクソソーム分泌の変化を介して心臓組織細胞傷害を引き起こすという仮説を検証すると共に、幹細胞由来エクソソームがバイオマーカーおよび治療薬として放射線誘発心血管疾患の診断・予防・治療への開発を目指している。我々はヒト胎盤組織由来間葉系幹細胞を、5Gy のγ線に暴露し、エクソソーム分泌の量と質の変化を詳しく調べた。また、γ線に暴露した間葉系幹細胞から放出したエクソソームが心筋細胞と内皮細胞の生存、増殖、機能などに与える影響を *in vitro* 実験で検証した。照射の 48 時間後に細胞培養上清から超遠心法によりエクソソームを分離し、回収したエクソソームは Western blot 法（エクソソーム表面マーカーの CD63 の発現）および電子顕微鏡で確認した。また、zeta-size および micro BCA protein assay にて、エクソソームのサイズとタンパク質含量を調べた。これらの指標については、両群間に明らかな差が認められなかった。しかし、GeneChip miRNA 4.0 array により miRNA の発現を調べたところ、両群間に 68 個の miRNA に 2 倍以上の変化が観察された。さらに、間葉系幹細胞由来エクソソームを心筋細胞と内皮細胞に添加培養し、48 あるいは 72 時間後に細胞の増殖、アポトーシス、DNA 傷害、および機能を比較検討したところ、非照射群と比べ、照射した間葉系幹細胞由来エクソソームは心筋細胞や内皮細胞に傷害を与えることが明らかにした。（論文は投稿中です。）

今後は、RNAi 手法により、心筋細胞や内皮細胞に傷害を　与えうる間葉系幹細胞由来エクソソームの miRNA を同定し、詳しい分子機序を解明していきたい。

発表論文

[1]. Wang KX, Cui WW, Yang X, Tao AB, Lan T, Li

TS, **Luo L**. Mesenchymal Stem Cells for Mitigating Radiotherapy Side Effects. Cells. 2021 Feb 1;10(2):294.

[2]. Hasan AS, **Luo L**, Baba S, Li TS*. Estrogen is required for maintaining the quality of cardiac stem cells. PLoS One. 2021 Jan 22;16(1): e0245166.

[3]. **Luo L**, Li TS. Mini Review: Recent advances in the cell-based therapies for cardiac regeneration. **Curr Stem Cell Res Ther**. 2020;15(8):649-660.

重 5-21
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
（千葉大学予防医学センター：特任助教）
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

昨年度までに体格と PTSD の回復との関連を検討し、PTSD 傾向の回復割合は普通体重よりも肥満で低いことが明らかとなり、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。

本年は感度分析として、体格と K6 ≧ 13 の回復との関連を同様な方法で検討した。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 K6 ≧ 13 の者の内、平成 23 年度の健診受診者、男性：1,009 人、女性：2,039 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 K6 ＜ 13 の割合をポアソン回帰分析より検討した。

結果、PTSD 傾向の回復割合と同様に、K6 ＜ 13 の改善割合は普通体重よりも肥満で低い傾向であった。肥満はメンタルヘルスの回復の短～中期的な Predictor として有用な可能性が示唆され、昨年度までの結果の妥当性が高まった。

Table. PRs[†] and 95% CIs[†] of recovery from K6≥13 according to BMI[†] in 2012.

	BMI (kg/m^2)				P for trend[§]
	<18.5	18.5 - <25.0	25.0 - <30.0	≥30.0	
Year 2013					
No. of participants	138	1,583	662	130	
No. of events (k6 <13)	73	973	367	61	
Multivariate-adjusted PRs[‡] (95 % CIs)	0.84(0.66-1.07)	reference	0.94(0.83-1.06)	0.79(0.61-1.03)	0.403
Year 2014					
No. of participants	112	1,413	601	119	
No. of events (k6 <13)	73	976	395	65	
Multivariate-adjusted PRs (95 % CIs)	0.92(0.73-1.17)	reference	0.98(0.87-1.10)	0.83(0.65-1.07)	0.410

[†] PR, prevalence ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index.

[‡] 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), K6 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 damege (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), experience about nuclear reactor accident (heard the explosion) (yes or no).

[§] P for trend was calculated by continuous valuable.

発表論文

Nagai M, et al. The Association between Body Mass Index and Recovery from Post-traumatic Stress Disorder after the Nuclear Accident in Fukushima. *Sci Rep* 2021; 11：5330.

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。また、本年度も引き続き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ー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。これらの一部は論文や口頭発表の形で報告した。

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

久保田明子（2020）広島における原爆被災の映像と相原秀二資料について，広島平和記念資料館資料調査研究会研究報告(16)，pp.17-28，2020 年 8 月.

久保田明子（2020）「捨ててええんよ」:被爆資料の 75 年，長崎医学会雑誌 95（特集号），pp.230-235，2020 年 12 月.

飯田香穂里（2021）原爆傷害調査委員会と日本の科学者コミュニティー：被爆地におけるそれぞれの「原子力平和利用」運動，第 230 回広島大学平和センター研究会，2021 年 3 月.

重 5-23
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、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、縦断的な解析においても、笑いが多い群では脂質異常の発症や心臓病の発症及び死亡リスクが低いことを明らかにした。今回は、心理社会的因子と循環器疾患との関連に笑いの頻度が与える影響について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はどのくらいありますか」の問いについて「ほぼ毎日」と回答した群を笑う群、「週に 1 ～ 5 回程度」以下をあまり笑わない群に分けた。心理社会的因子は精神的苦痛：K6（6 項目 0 － 4 点で合計 24 点満点）13 点以上、避難あり：震災後、避難所、仮設住宅、親戚宅に住んだと回答した者、失業あり：震災後、失業したと回答した者を定義した。COX 比例ハザードモデルを用いて、心理社会的因子と脳卒中・心臓病の新規発症（死亡を含む）との関連について笑いの頻度にて層別し、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、1,045 人が死亡または異動し、1,662 人が脳卒中又は心臓病を発症もしくはそれが原因で死亡した。あまり笑わない群に対して笑う群では心臓病発症・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 0.82（0.66-1.00）であった。脳卒中の発症・死亡については有意な関連は認められなかった。さらに、精神的苦痛と

心臓病との関連は、笑っていない群にのみ認められた。精神的苦痛がなく、ほぼ毎日笑う人では、精神的苦痛があり、ほぼ毎日笑わない人と比べて心臓病の発症・死亡リスクが低下し、多変量ハザード比は0.68(0.51 − 0.91)であった。【結論】東日本大震災後に笑いが多い群では、心臓病の発症及び死亡リスクが低く、精神的苦痛がある場合にも、笑いの頻度が高い場合には大規模災害後の心臓病の発症及び死亡のリスクが低下した。大規模災害後に笑いの機会を増やすことで心臓病の発症や死亡の予防につながる可能性が考えられ、今後追跡期間の延長及び介入にてさらに詳細に検討する。

発表論文

なし

重 5-24
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）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

本研究は、２週齢 C3B6F1 *Apc*$^{Min/+}$ 雄マウスに X 線を 2 Gy 照射し、３週齢から EE あるいは通常ケージ（SE）で飼育した。20 週齢時に解剖し、血清と臓器の保存を行い、血清の生化学検査と臓器の病理解析を行った。

EE 群は、EE 飼育開始後１週目より、SE 群に比べて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い傾向が観察された。白色及び褐色脂肪組織の重量については、SE 群に比べ、EE 群において増加が抑制されており、病理組織解析による組織像においても、２群間における違いが観察された。また、EE により、血中の総コレステロール、中性脂肪などの減少傾向が観察された。加えて、２群間において、腸腫瘍のサイズや病理組織学的な相違があるかどうかを現在解析中である。今後、EE による消化管抑制効果のメカニズムについて更なる解析を進める予定である。

発表論文

なし

重 5-25
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

Background: The Great East Japan Earthquake occurred on March 11, 2011, and many residents of Fukushima forced to change their living-environment. Such sudden changes may have long-term effects on cardiovascular-related biomarkers. We therefore sought to identify the temporal relationships between the changes in living-environment and systolic and diastolic blood pressures over three years after the earthquake.

Methods. The participants were 14,941 men and 21,533 women aged 40 to 79 years who answered self-administered questionnaire including the information of the changes in living-environment at baseline (year of 2012). Blood pressure levels were measured by using a standard mercury sphygmomanometer for each year from 2012 to 2015. The linear mixed-effects models were used to analyze the associations between the changes in living-environment and blood pressure.

Results: Men and women with the changes in living-environment (i.e., shelter, temporary housing, rent apartment or relative's house) had significantly higher diastolic blood pressure compared to those who continued to live in their home at baseline. (men:77.4mmHg vs. 77.8mmHg; $p<0.01$, women:73.7mmHg vs. 74.1mmHg; $p=0.06$) The time-dependent effect of diastolic blood pressure associated with living-environment was not statistically significant regardless of with or without antihypertensive medication use, which indicated that the difference in diastolic blood pressure associated with changes in living-environment at baseline remained after three years. Among men without antihypertensive medication use, those who had changes in living-environment, systolic blood pressure was significantly higher compared to those who continued to live in their home at baseline (125.1mmHg vs. 126.4mmHg; $p<0.01$) and the difference in systolic blood pressure associated with the changes in living-environment was decreased over time ($\beta= -0.31$, $p=0.02$).

Conclusions: The sudden change in living-environment after the disaster give long-term effect on the increase in diastolic blood pressure However, antihypertensive treatment may help prevent the increase in systolic blood pressure associated with sudden changes in living-environment after the disaster.

発表論文

上記結果について現在追加解析および論文執筆中

重 5-26
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国内外で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症状の関連について、地域間比較検討を行ってきた。

解析ソフトSASを使用し、ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比を算出し、上記の関連を調べた。解析の結果、松山市内の小学生では、睡眠時間が少なくなるほど、不安のリスク比が女子では1.7倍と有意な上昇が認められたが、男子ではリスク比の有意な上昇は認めなかった。一方で、福島県内の小学生では、男女ともに睡眠時間の違いによる不安のリスク比の有意な上昇は認めなかった。松山市内の小学生のうちで睡眠時間が最も長かった群を対照群として、解析を行ったところ、福島県内の睡眠時間が長かった群では、不安のリスク比が男子では1.8倍、女子では1.7倍と有意な上昇が認められた。また、福島県内の睡眠時間が短かった群においても、不安のリスク比が男子では5.6倍、女子では6.5倍と著明な上昇が認められた。これらの結果から、震災の影響により睡眠時間と不安の関連が増強される可能性が示唆された。

今後の展望であるが、上記調査結果をもとにした論文を海外雑誌に投稿する予定である。

発表論文

海外雑誌に投稿準備中である。

重 5-27
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

研究組織

共同研究代表者：祖父江　友孝
（大阪大学大学院医学系研究科：教授）
共同研究者：大野　ゆう子
（大阪大学大学院医学系研究科：教授）
ZAH LING
（大阪大学大学院医学系研究科：特任助教）
井上　勇太
（大阪大学大学院医学系研究科：大学院生）
藤牧　貴子
（大阪大学大学院医学系研究科：大学院生）
受入研究代表者：安村　誠司
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、人口動態統計出生票と死産票に加えて、福島県立医科大が独自に行っている福島県内の妊娠の動向資料を利用し、東日本大震災が妊娠出産に及ぼした影響について検討を行った。具体的には、人口動態統計から出生数及び妊娠22週以降の自然死産数を月別に収集し、福島県内の妊娠の動向資料から妊娠22週未満の自然流産数、人工流産数を月別に収集し、月別流産率を算出してその変動から東日本大震災の影響を検討した。流産率の算出では、月別に収集した妊娠転帰数の横断的解析（対象A：同じ時期にイベントが起こった集団について検討）及び、妊娠週数に基き妊娠時点を推定した縦断的解析（対象B：同じ時期に妊娠が成立した集団について検討）を行い、四分位値により外れ値を判定し、流産率の特異的な変動の有無を検討した。さらに、本研究を進めるにあたっては、福島県立医科大学藤森敬也教授からアドバイスを頂き、人工妊娠中絶は周期性変動を有する傾向にあることを示唆されたため、スペクトル密度解析による流産率の周期性解析を行い、周期性を加味した東日本大震災の影響を検討した。解析期間は2011年から2016年とし、福島県全域及び会津・浜通り・中通りの地域区分ごとにも検討した。

その結果、自然流産率については対象A・Bともに周期性解析において特に周期性は見いだせず確率的に発生していることが示唆された。また震災の影響と考えられる特異的変動は地域ごとにも認められなかった。人工流産率の周期性解析では対象A対象Bともに6か月及び12か月周期を認めた。対象Bにおける県全域及び中通り地域の人工死産率の変動では、2011年5月、2012年1月及び5月に妊娠した女性の人工妊娠中絶選択が特異的に増加していた。対象Aにおいてはいずれの地域でも特異的な増加は認めなかった。以上まとめると、自然流産率には東日本大震災の影響は明確には認められなかったが、人工流産率では、対象Bに震災後に特異的な上昇を認めたが、これは人工流産率の特異的変動と周期性変動が重なっていることに加え、人工流産率は近年、減少傾向を示すため、2011年から2016年の解析期間内では、解析期間が古いほど人工流産率が高値であることから震災単独の影響とは断定できなかった。

今後は、本研究の論文化を進める。福島県立医科大学藤森教授から地域別震災直後の周産期医療状況について情報収集し、地域の特徴を踏まえた考察を行う。

発表論文

発表論文なし

重 5-28
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

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）

高田　碧
（大阪がん循環器病予防センター循環器病予防部門：医員）

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

震災後のトラウマ反応に対して、精神的不調と循環器疾患既往との組み合わせがどのように関連するかは未だ十分に明らかになっていない。本研究ではこの点について、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」のデータを用いて男女別に検討することを目的とした。

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 歳の男性 19,591 名、女性 23,232 名を対象者とした。その中からトラウマ反応、精神的不調、循環器疾患既往のいずれかの項目への回答に欠損のある男性 1,658 名、女性 2,773 名を除外した。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た。循環器疾患既往は脳血管疾患及び虚血性心疾患の既往歴を用いて評価した。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について解析を実施した。またトラウマ反応に対する同組み合わせの相乗効果についても検討した。

その結果、男性と女性どちらの群でも、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た。また男女ともに、精神的不調と循環器疾患既往との組み合わせはトラウマ反応との関連を相乗的に強める可能性が示された。喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣等を調整したモデルにおいても、この関連には明らかな変化はみられなかった。そのため、トラウマ反応リスクに性別による違いがあることはこれまで報告されているが、震災後の高トラウマ反応リスク集団を把握するには精神的不調と循環器疾患既往とを組み合わせて考慮することが性別にかかわらず重要であると考えられた。今後は同関連に関与する因子や疾患について、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 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）
西井　瑛亮
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：学部学生）
受入研究代表者：西　弘大
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

【目的】侵襲性肺アスペルギルス症および肺ムーコル症は代表的な致死的日和見感染症であり、その診断は今なお困難である。我々は今までに侵襲性肺アスペルギルス症モデルマウスを使用し、肺血流 SPECT/CT を用いて解析することで、侵襲性肺アスペルギルス症に特異的な肺血流の変化を見出すことに成功している。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継続した。

【研究内容と結果】新型コロナウイルス感染症パンデミックにより、実験の十分な実施が困難な状況であった。前年度の研究成果の再解析、および適切な動物モデルの改善に向けて予備的検討を行うことで同一個体内の感染巣と正常部位の比較が可能となる肺ムーコル症モデルマウスの確立をめざしたが、再現が困難と結論づけた。

【今後の展望】前年度の研究成果から、肺ムーコル症モデルマウスにおいて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が、今年度の検討で再現性を得ることが困難と判断した。

重 6-2
新規 σ-1R イメージング剤によるストレス性疾患の早期診断の可能性

研究組織
共同研究代表者：柴　和弘
（金沢大学学際科学実験センター：教授）
共同研究者：北村　陽二
（金沢大学学際科学実験センター：准教授）
小阪　孝史
（金沢大学学際科学実験センター：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）
受入研究者：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

σ-1 受容体は個体レベルでのストレス緩解作用や ER ストレス時の細胞内での σ-1 受容体の高密度発現等が知られており、ストレスと深い関係のある神経受容体である。うつ病や不安神経症などのストレス性精神疾患の早期診断や重症度診断を目的として、我々は σ-1 受容体イメージング剤の開発研究を進めている。本研究では、σ-1 受容体に高い親和性及び選択性を有する o-Iode-5-membered ring vesamicol（OI5V）の放射性ヨウ素［^{123}I］標識化及び小動物 SPECT/CT 装置による in vivo 脳内撮像を行い、［^{123}I］OI5V の臨床応用の可能性を検討するとともに、拘束ストレス負荷マウスの脳内 σ-1 受容体密度変化を［^{125}I］OI5V を用いて調べることにより、［$^{123/125}$I］OI5V のストレス性精神疾患の早期診断や重症度診断用イメージング剤としての有用性を検討した。

研究成果：　［^{123}I］OI5V は標識前駆体である OT5V と［^{123}I］NaI を用いたスズ－ヨウ素交換反応により、放射化学的収率 70-80%、放射化学的純度 >98% で得られた。小動物用 SPECT/CT 装置によるラット脳内 in vivo イメージングは［^{123}I］OI5V（37 MBq）をラットに尾静脈投与後 30 分から 60 分間撮像することにより脳内 σ-1 受容体イメージングに成功した。次に、1 日 2 時間の拘束をそれぞれ、3 日、7 日、14 日間行って作製した拘束ストレス負荷マウスの脳内 σ-1 受容体密度変化を［^{125}I］OI5V を用いた脳内分布実験で調べた結果、拘束 14 日の拘束ストレス負荷マウスの大脳皮質の σ-1 受容体密度はコントロールマウスに比べて約 40% 減少した。以上のことから、［$^{123/125}$I］OI5V の臨床応用及びストレス性精神疾患診断用のイメー

ジング剤としての可能性を見出す成果が得られた。

今後の展望：今後は、臨床核種である［^{123}I］で標識した［^{123}I］OI5V によるストレス負荷マウスとコントロールマウスの脳内 σ-1 受容体密度変化の画像として捉えられるか検討していく予定である。

発表論文

なし

重 6-3
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：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

アルファ（α）放射性核種 At-211（アスタチン）は、新しい癌の治療法として注目される α 標的アイソトープ治療での利用が期待さていれる医療用ラジオアイソトープ（RI）である。この At-211 は、加速器を用いて核反応 28MeV He-4（ヘリウム）+ Bi-209（ビスマス）→ At-211 + 2n によって製造され、昇華法によって分離精製され、α 標的アイソトープ治療のための様々な核医学利用研究に利用されている。しかしながら、At は安定同位体を持たない放射性元素であり、加速器で製造できる物質量は極めて少ないため、その基礎科学的性質についての理解は十分でない。具体的には、分離精製に利用されている昇華法に関連した基礎化学特性である吸着温度さえも分かっていない。そこで、本研究では照射済み Bi から昇華法で分離精製する過程の熱分離特性を明らかにすることを目的とした実験研究を進めている。

本年度は、昨年度までの予備実験結果に基づいて最適化した実験条件で、熱分離特性、すなわち分離所要時間、吸着温度を測定した。具体的には、長さ 750 mm、内径 4 mm のガラス管を用いて照射済み Bi 標的を電気炉で～750℃に加熱し、オンラインで At を γ 線測定して熱分離挙動を調べた。加えて At 放射能とガラス管の温度を同時測定した。その結果、熱分離の所要時間が約 80 分であること明らかにし、吸着温度を ± 2℃の測定温度精度で決定した。本研究成果を論文として発表する準備を進めている。

今後、昇華法で分離した At の化学形を明らかにするための実験研究へと展開し、At 基礎化学の理解を深める。これによって核医学利用研究のための At-211 の分離精製技術の効率化、最適化に資する知見を得る。

発表論文

なし

重 6-4
放射線誘発性肝臓組織障害における K_{ATP} 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

Background: ATP sensitive K^+(K_{ATP}) channels are comprised of four pore subunits (Kir6.x) associated with four regulatory sulfonylurea receptors (SURs). K_{ATP} channels play roles in coupling intracellular energetics to electrical activity, involved in neuroprotection afforded by anoxic preconditioning in hippocampal ischemic tolerance and protection from cardiac ischemia. High dose radiation is known to induce liver injury.

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_{ATP} channel subunits.

Methods and results: Adult C57BL/6 mice were randomly exposed to γ-rays at 0 Gy (control, n=3); 0.2Gy (n=6); 1Gy (n=6) and 5Gy (n=6) respectively.

The mice were put into a special cage for radiation exposures. APS-3100SB γ-ray irradiation system with a Cs source was used. The mice were received a single exposure to 0, 0.2, 1 and 5Gy γ-rays per/min, respectively.

We harvested liver tissues for histological and immunohistochemical analyses at 3 and 24 h later. Compared with the control, 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 even worse at 24 hr after 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.

Conclusion: The expression of K_{ATP} channel subunits in hepatocytes was changed differently in response to different radiation doses, which might be serve as a parameter for evaluation of radiation injury.

The further study is needed to reveal relationship between the radiation dose and activation of the hepatic stellate cells according to time-course after irradiation. Then help to find the mechanism of liver fibrosis induced by hepatic stellate cells.

発表論文

データの収集中です。

重 6-5
チミジンホスホリラーゼを標的とした新規アイソトープ治療用薬剤の開発

研究組織
共同研究代表者：久下　裕司
（北海道大学アイソトープ総合センター：教授）
共 同 研 究 者：平田　健司
（北海道大学大学院医学研究院：准教授）
受入研究代表者：西嶋　剣一
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：講師）

研究内容・研究成果・今後の展望等

チミジンホスホリラーゼ（TP）は血小板由来血管内皮細胞増殖因子と同一タンパク質であり、多くの固形腫瘍に高く発現する酵素である。共同研究者らは、この TP 発現を画像化しうる腫瘍診断薬として 5-［123/125I］iodo-6-［(2-iminoimidazolidinyl) methyl］uracil（IIMU）を開発し、本薬剤が TP 発現量に応じて、がんに集積することを明らかにした。本共同研究では、この IIMU のヨウ素を同族であり福島県立医科大学にて製造可能なα線放出核種 At-211 で置換した新規アイソトープ治療用薬剤（AIMU）の開発を目的とし以下の研究を行った。［^{211}At］AIMU はウラシル環の 5 位に At を導入した化合物であるため、ウラシルをモデルとし標識合成条件を検索した。At-211 溶液、酸化剤 NCS およびウラシルを室温、または加温下反応させ反応混合物を HPLC に付した結果、5-［^{211}At］ウラシルと考えられるピークを確認した。今後、前駆体量等に関して検討し、適した標識条件をもとに［^{211}At］AIMU の合成を行う予定である。また［^{211}At］AIMU が TP 特異的に細胞に取り込まれるか評価するための予備実験として、siRNA を用いた TP ノックダウン実験を行った。TP の mRNA をターゲットとする siRNA を、トランスフェクション試薬を用いて細胞内に導入し、72 時間培養後の遺伝子発現量とタンパク発現量を評価した。遺伝子発現量は RT-qPCR 法により、タンパク発現量はウェスタンブロッティング法にて確認した。その結果、TP の遺伝子発現量、タンパク発現量は共にコントロール群に比べ有意に減少しており、安定的に TP をノックダウンする実験条件を確立した。

今後、TP をノックダウンした細胞を用いて［^{211}At］AIMU の取り込み試験を行い、［^{211}At］AIMU の細胞取り込みの TP 特異性を評価することを予定している。

重 6-6
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 2 年度は、前年度に標識前駆体を開発した新規低酸素イメージング剤（^{18}F-NB1）について、^{18}F 標識反応条件および低酸素環境下細胞への特異的集積能の評価を行ったが、^{18}F-NB1 は低酸素細胞化における還元代謝体が十分な水溶性を有さなかったことにより、低酸素特異的な集積能を有さないことを見出した。そこで、薬剤設計を見直し、現在新たな低酸素イメージング剤（^{18}F-NB2）を設計し、合成ルートの確立を行った。

今後は ^{18}F-NB2 について、低酸素腫瘍組織への集積能等について検討し、本薬剤が低酸素診断のための PET 診断薬として応用可能か評価するとともに、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し、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

該当なし

重 6-7
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）
共同研究者：丸山　峻平
（金沢大学自然科学研究科：大学院生）
青井　景都
（金沢大学自然科学研究科：大学院生）
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）

α放射体のアスタチン－211（^{211}At）はアイソトープ治療に有用なRIである。^{211}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が限られる。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。今年度は特に、薄層クロマトグラフィー（TLC）の手法を用いてアスタチン化学種の解明を行った。

^{209}Bi(α, 2n）核反応によって^{211}Atを製造し、塩酸／ジイソプロピルエーテル（DIPE）抽出系に関わるAt化学種について調べた。照射したBiターゲットを6M HNO_3で溶解し、HNO_3溶液からドデカンに一旦^{211}Atを抽出し、さらにいくつかの濃度のHCl溶液に逆抽出してAt入りの塩酸溶液を調製した。これら塩酸溶液から^{211}AtをDIPEに抽出した試料溶液についてTLCを行った。ここで空気酸化の影響を見るためAr雰囲気と空気中でTLC操作を行った。塩酸およびDIPE試料溶液はPERALS液体シンチレーションカウンタで^{211}Atを定量し、TLCでAt^-、AtO_3^-とAtO_4^-を同定した。その結果^{211}Atの抽出率とAt化学種ごとの抽出放射能を得た。HCl/DIPE系では高い塩酸濃度で抽出率が増加する傾向が認められる。今回の実験で空気中でのTLCと比べてAr雰囲気中では今まで同定されていない化学種成分が観測され、濃度が高い塩酸で抽出したDIPEほど、この抽出放射能が増加する結果となった。この抽出系では、塩酸濃度が高い領域でAtの陽イオンが塩化物イオン濃度に依存して下記のような平衡過程で抽出されていることを示唆している。従って新しいピークはAtの陽イオンの可能性が高い。このような知見からAtの化学種をコントロールすれば、いろんな抽出系で高い抽出率が期待できる。

$$(At)^{x+} + xCl^- + \overline{DIPE} \rightleftharpoons \overline{(At)^{x+} \cdot (Cl^-)_x(DIPE)}$$

今後は、これまで確立したイオン液体抽出系で、高い放射能を取り扱うことを想定して、抽出系の放射線耐性について研究する予定である。

発表論文

Aoi K, et.al., Decontamination of Po in the ^{211}Rn/^{211}At generator system. RIKEN Accel Prog Rep. 2020;53:193-193.

重 6-8
アルファ線核種を使ったペプチド受容体放射性核種療法（PRRT）における治療効果と組織障害評価

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：白崎　謙次
（東北大学：講師）

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

膵臓がんは早期発見が非常に困難であることに加え、外科的手術以外に有効な治療方法が確立していない難治がんである。本研究では、膵がんに高発現している $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに着目し、RGD ペプチドとアルファ線核種を組み合わせた、^{225}Ac 標識 RGD ペプチドによる治療効果と副作用について検討を行った。

RGD ペプチドへの ^{225}Ac の標識は 3M 酢酸アンモニウムバッファー中、95℃で 30 分間インキュベートした。標識率は薄層クロマトグラフィーにより行い、高速液体クロマトグラフィーにより ^{225}Ac 標識 RGD ペプチドを精製した。

治療実験は、ヒト膵臓がん細胞株（BxPC-3）皮下移植マウスを用いて行った。マウスの尾静脈より ^{225}Ac 標識 RGD ペプチドを投与し、経日的に腫瘍サイズを測定した。また、治療による副作用を評価するため、マウス体重を測定した。さらに、血液毒性を調べるため、尾静脈より微量採血を行い、白血球数などを測定した。その結果、^{225}Ac 標識 RGD ペプチドは投与量依存的に腫瘍増殖を抑制した。しかし、高投与量群では、体重減少や白血球数、ヘモグロビン数の減少が認められた。他の投与群では、投与後一過性の減少が確認されたが、その後は回復傾向が認められた。さらに、実験終了後に血清を採取し、肝障害（ALT、AST）及び腎障害（BUN、クレアチニン）を評価した結果、腎障害は確認されなかったが、投与量依存的に ALT 及び AST 値の上昇が確認された。

以上の結果より、^{225}Ac 標識 RGD ペプチドが膵臓がんに対して、非常に効果的な核医学治療薬剤になりえる可能性が示された。しかしながら、副作用も確認されたことから、今後は投与設計の最適化を試みることにより、副作用の減少と治療効果の最大化を目指していく。

重 6-9
Evaluation of RAS, BRAF^{V600E}, TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index in papillary thyroid carcinomas in the Kazakh population.

Research Organization

Representative Joint Researcher: Bolsynbekova Saltanat (Head of Department of Diagnostic Pathology and Laboratory, National Research Oncology Center, Nur-Sultan, Kazakhstan)

Joint Researchers: Espenbetova Maira (Professor, Department of Endocrinology, Medical University of Semey, Kazakhstan), 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^{V600E} expression by IHC with antibody VE1 and firtherly confirmed by droplet digital PCR (ddPCR) in the cases showing negative by IHC. **Results:** This study demonstrated *BRAF^{V600E}* 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%. From the end of 2020 until now we performing the histological review and reclassification of PTC cases by new WHO (2017) classification. Associations between *BRAF^{V600E}* mutation, TERT promoter mutation with Ki-67 LI, and clinicopathologic factors will be presented to furtherly discussion.

Presented Papers

重 6-10
医療施設を対象とした放射線安全文化に関する意識分析

研究組織
共同研究代表者：小池　弘美
（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）
藤井　博史
（国立がん研究センター先端医療開発センター：分野長）
鈴木　崇彦
（帝京大学医療技術学部：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、原子力規制庁事業「平成 28 年度品質保証制度導入に向けた規制制度のあり方に関する調査事業」で得た自由記述式アンケートの結果を活用し、回答者の所属施設情報を加味することで病院固有の安全文化醸成に関するキーワードの抽出を行った。他の施設と比較することで医療固有の課題の強調が可能になり、医療分野における RI 利用の安全性の向上に貢献できる。

アンケートの対象は研究所、大学、病院、製薬、滅菌施設に所属する放射線取扱主任者や管理実務者などであった。自由記述では、①仕事における誇りと責任感　②トップマネジメントのコミットメントの必要性の認識　③異なるグループ間で意思疎通　④常に問いかける姿勢の保持のそれぞれについて、A 現状の評価、B 現状をより深く理解するためには、C 状況をよりよくするには、の各視点で回答されている。

テキストマイニング及び共起ネットワーク分析の結果によれば、A については、病院は「教育」「訓練」「研修」等の教育系の単語が反応し、現状の評価には教育をベースに考えていることが判明した。また、教育が十分かの判断は①教育訓練が開催されているかのみで判断する場合、②教育の内容・質を含め判断する場合の 2 グループに分かれた。B についても A と同様に教育が重視されていることが判明した。C では、「体制」という単語が強く反応した。回答者の多くにとっては、放射線管理業務は兼務として位置づけられる業務であった。そのため、人事評価等には直接的には反映されず、可能ならば放射線管理には深く関与したくないという傾向の意見が多かった。また、他の業務量が多いため、管理や教育を担当する専門チームの設置の必要性や、良い提言や実務に対する表彰システムの用意など、新しい組織・運営体制の構築が必要であるとの意見が顕著であった。この傾向は大学に所属する回答者でも同様の結果が見られている。滅菌、製薬施設では病院、大学とは異なり、新しい枠組みや仕組みを用意するのではなく、現在運用しているシステムを活用しつつ、改善していくべきとされた。分野ごとに特徴があることから、大学と問題を共有したり、製薬施設等の取り組みを水平展開的に参考にする取り組みが有効となろう。

今後は規制側としての医療監視員等にもヒアリング調査等を行い、医療施設における安全文化醸成について、より効果的な安全文化の醸成にかかる実践方法に関する議論と検討を進める。

発表論文

重 6-11
医薬品個別化適正使用のための薬物代謝酵素活性定量法の確立

研究組織

共同研究代表者：水谷　明日香
（金沢大学保健学系：助教）
共 同 研 究 者：川井　恵一
（金沢大学保健学系：教授）
小林　正和
（金沢大学 保健学系：准教授）
受入研究代表者：西　弘大
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

薬剤は生体内で薬物代謝酵素によって代謝されるが、その活性には個人差があり、薬効や副作用発現の個体差要因となる。薬物代謝酵素 cytochromeP450（CYP）の活性変動には様々な要因があり、遺伝子要因だけでなく、多剤併用などの環境要因の影響も反映した各個人の包括的な生体内 CYP 活性の測定が投薬処方の新たな指標として重要である。そこで、薬物代謝酵素活性と放射性画像診断薬の代謝物量との相関関係に着目し、CYP 活性定量法の確立を目的とした。

薬物代謝酵素 CYP2D6 は処方薬の 13% 程度の代謝に関与する特に重要な分子種であり、多くの臨床薬剤の代謝に関与する CYP2D6 活性を定量する新規核医学診断法の開発は緊急課題である。我々は CYP2D6 を基質とする臨床薬剤の放射性ヨウ素標識体（IMQ）を新規合成し、この放射性診断薬が CYP2D6 特異的に代謝を受け、生成された放射性代謝物が特異的に胆汁排泄されることを既に確認している。

本研究では、^{123}I で標識した IMQ（^{123}I-IMQ）と小動物用 SPECT イメージング装置を使用し、胆汁排泄経路の集積を放射性代謝物の集積とみなすことで、排泄系組織内の経時的集積曲線から放射性代謝物量の定量を行い、IMQ の CYP2D6 活性診断薬としての有用性の評価を行った。

正常マウスと CYP2D6 活性を低下させたマウス（阻害モデル）の SPECT 画像を比較した結果、阻害モデルでは肝臓において集積が増加し、腸管および腎臓において集積の低下が確認された。肝臓及び腸管では特に投与後早期でその変化が顕著であった。先行研究において、^{123}I-IMQ は未変化体では胆汁排泄されず、排泄される放射性物質の大部分が放射性代謝物であることを確認していることから、肝臓中の阻害モデルでは投与後早期における ^{123}I-IMQ の代謝が遅延したことで未変化体が増加し、肝臓に滞留する放射能が増加するとともに、放射性代謝物の生成量が減少したため、腸管への排泄が減少したと考えられる。以上より、^{123}I-IMQ は CYP2D6 の活性変動を肝胆道系排泄の SPECT イメージングによって評価できると考えられた。

今後は、CYP 活性低下の程度が肝胆道系の集積量に与える影響を明らかにするために、阻害モデルに負荷する CYP2D6 特異的阻害剤の負荷量を変化させたイメージングを実施するとともに、PET への応用を目指して新たに ^{18}F 標識を行い ^{123}I 標識体と同様に検討を行うことで、臨床応用を目指したいと考える。

発表論文

重 6-12
環状オリゴ糖を用いた新規放射性ヨウ素回収・保持システム開発

研究組織

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

研究内容・研究成果・今後の展望等

これまでに引き続いて、シクロデキストリン（CD）を添加することによる放射性ヨウ素を効率的に除去する方法を検討した。一昨年度は活性炭、昨年度は天然海綿に対する放射性ヨウ素の吸着量の変化を検討し、何れも溶液中に濃度が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%～30%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セルローススポンジ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1.4～3.1gのセルローススポンジにα-CD濃度が0～10%の水溶液を浸透させた後、チャック付きのポリ袋に投入した。続いて、放射能濃度が1000Bq/mlの^{125}I溶液を1ml滴下した後、袋を密閉し、それぞれNaIシンチレーション検出器を用いて^{125}I放射能濃度（Bq/g）を測定した。α-CD水溶液及び^{125}I溶液を浸透させたセルローススポンジの質量は19.1～25.5gであった。1日間保管した後、α-CD水溶液及び^{125}I溶液を十分に絞り取り、新たなチャック付きポリ袋に封入し、再びNaIシンチレーション検出器を用いて^{125}I放射能濃度を測定した。溶液を十分に絞り取った後のセルローススポンジの質量は2.5～3.6gであった。α-CD水溶液を染み込ませたことにより増加した質量から算出したα-CD含有量と、^{125}I放射能濃度の変化から算出した^{125}I残存率の関係を求めた結果、α-CD含有量が0gであるとき^{125}I放射能濃度は108Bq/gであったが、0.51gでは141Bq/g、0.96gでは166Bq/g、1.88gでは200Bq/gと、α-CD含有量が増えるにつれて^{125}I放射能濃度が増えることが分かった。セルローススポンジは、洗浄用スポンジとして使われる。この結果から、放射性ヨウ素で汚染した物品を洗浄する際に、セルローススポンジにα-CD水溶液を浸透させることによって、より効果的に除染できる可能性があることが推測できる。現在、CD濃度に伴ってセルローススポンジ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、α-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

Effects of 2-hydroxypropyl α-cyclodextrin on the radioactive iodine sorption on activated carbon. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, Accepted on Mar. 07, 2021. Masahiro Hirota, Shogo Higaki, Shigeki Ito, Yoshiyuki Ishida, Keiji Terao

重 6-13
脳内 α- 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2年生）
山元　更紗
（長崎大学薬学部：6年生）
田崎　栞奈
（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

α- シヌクレイン（α-Syn）の異常蓄積は、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であると考えられる。そのため、α-Syn 凝集体の早期検出法や α-Syn 凝集体を標的とする新たな治療薬開発は、これら神経変性疾患の治療成績向上に寄与できると期待される。上記背景の下、本研究ではこれまでにアミロイド β（Aβ）凝集体や異常型プリオンタンパク質（PrP^{Sc}）凝集体を標的として当研究室で開発した種々の化合物を母体化合物として、脳内 α-Syn 凝集体を標的とした分子プローブの開発を行った。

これまでの α-Syn 凝集体を用いた *in vitro* での検討により、アクリジン（AC）誘導体（I-AC-9-OMe, K_d = 114 nM）およびフェニルベンゾフラン（PhBF）誘導体（5-I-PhBF-NMe_2, K_d = 111 nM）が α-Syn 凝集体に対して結合親和性を有することを見出した。次に、培養神経細胞におけるこれら化合物の α-Syn 凝集体への結合性を評価するため、ヒト神経芽細胞腫由来の SH-SY5Y 細胞に α-Syn 発現ベクターを導入して α-Syn 過剰発現細胞を作成した。α-Syn 過剰発現 SH-SY5Y 細胞では、産生された α-Syn が神経細胞内で凝集して蓄積するため、抗リン酸化 α-Syn 抗体により検出することができる。細胞を固定化および膜透過処理後、抗リン酸化 α-Syn 抗体で処理した後、アミロイド染色試薬であるチオフラビン S（ThS）による染色を行なった結果、抗体による染色部位と、Th S による染色部位が一致し、SH-SY5Y 細胞内で α-Syn 凝集体が生成していることが確認された。さらに、合成した 5-I-PhBF-NMe_2 による染色を行なったところ、抗体の染色部位と一致することが確認され、培養神経細胞を用いた評価系においても、5-I-PhBF-NMe_2 が α-Syn 凝集体への結合性を有することが示された。

今後は α-Syn 過剰発現細胞を用い、AC などを含む種々の誘導体による染色を行い結合性の評価を行う予定である。また、これまでに当研究室で用いてきた無機および有機セレン化合物を添加した培地で α-Syn 過剰発現細胞を培養し、凝集阻害作用を有する化合物のスクリーニングなども行う予定である。

発表論文

重 6-14
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　彩香
（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

PET-MR 複合装置による ^{13}N-NH_3 検査 PET 画像の画質改善の研究について、主にメール等でのやりとりによりデータ解析を実施し、論文化を行い投稿準備中である。

本年は、COVID-19 の影響により本学は厳しく県外への出張が制限されており、追加実験などは実施できなかった。

なお、「Time-related study on external exposure dose of 2-deoxy-2-［F-18］fluoro-D-glucose PET for workers' safety, Radiol Phys Technol, 13, 98-103, 2020」が 2021 年２月に日本放射線技術学会東北部会より学術奨励賞を受賞した。

発表論文

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）
共 同 研 究 者：坂口　剛正
（広島大学大学院医系科学研究科：教授）
受入研究代表者：川上　秀史
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、自然免疫における optineurin の役割について明らかにするため、培養細胞などを用いて optineurin の機能解析を行っている。現在までに、自然免疫で中心的な役割を担う分子の発現に optineurin が関与していることを示唆するデータが得られている。今後、詳細な検討を行っていく予定である。

発表論文

特にありません。

F-2
Electron microscopic study of eutopic endometria derived from women with adenomyosis

Research Organization

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

Joint Researcher: Jo Kitawaki (Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine)

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

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

Contents, Results and Prospects of Study

Human adenomyosis has a negative impact on female fertility. However, exact mechanistic basis of infertility in women with adenomyosis is unclear. In an attempt to address this issue, immunohistochemical analysis with CD68 and transmission electron microscopic study (TEM) was performed with endometria collected from 10 control women and 20 women with adenomyosis for the identification of tissue inflammation, microvilli and microtubules.

Comparing to contralateral side, tissue infiltration of macrophages in the endometria was significantly higher on the ipsilateral side of focal adenomyosis and anterior/posterior walls of diffuse adenomyosis. TEM showed that number of microvilli in the endometria was significantly decreased on the ipsilateral side ($p=0.003$) comparing to that on the contralateral side. Chi-squared test indicated that cases with abnormal microtubules were significantly higher in women with adenomyosis than in cases with normal patterns ($p=0.0016$). While contralateral side displayed significantly less abnormal microtubules ($p=0.0002$), ipsilateral side of focal adenomyosis showed significantly higher abnormal microtubules ($p=0.0164$) comparing to normal patterns.

An alteration in the distribution of microvilli and microtubules in the apical endometria in response to endometrial inflammation may be involved in adverse reproductive outcome in women with adenomyosis.

Presented Papers

Khan KN, Fujishita A, Suematsu T, Mastuda K, Nakashima M, Kitawaki J. An axonemal alteration in apical endometria of human adenomyosis. Hum Reprod (IF: 5.7) (revision submitted), 2021.

F-3
間葉系幹細胞を用いた難治性呼吸器疾患に対する細胞治療

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：高尾　俊
（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

間葉系幹細胞（MSC：Mesenchymal Stromal Cell）は、免疫調節能と抗炎症作用を有しており、それを障害された臓器、組織に移植することによって、臓器機能を回復させる事が報告で示されている。また、MSC を無血清培地で培養することで炎症性サイトカインの抑制作用、及び、線維化に関わる因子を抑制する事が可能となり、更なる治療効果を高める事が期待されている。呼吸器疾患領域では肺線維症に対する MSC の治療効果が多数報告されているが、本研究で、肺線維症モデルマウスに無血清培地下で培養した MSC（SF-MSC）投与を行い、従来の MSC（S-MSC）投与と比較し、肺線維症モデルに対する治療効果が増強されるか否かどうかを検証した。

ブレオマイシン（BLM）をマウスに経気道投与した結果、気管支肺胞洗浄中の炎症細胞が BLM 投与後 day14 をピークとして上昇することを確認した。BLM 投与 day14 における BAL 中の細胞数は BLM 群、S-MSC 群と比較して、SF-MSC 群で低く、SF-MSC の抗炎症効果を反映したものと考えられた。また、線維化の指標である肺組織中ハイドロキシプロリン含有量を測定したところ、BLM 投与 day14 以降に肺の線維化が生じる事が確認出来た。day14 時点のハイドロキシプロリン量は、BLM 群、S-MSC 群と比較して SF-MSC 群で有意に低かった。この変化を、組織病理学的評価でも確認し、SF-MSC の抗線維化能を確認した。更に、マウス血清 /BAL 中の TGF-β1、IL-6 を解析した。SF-MSC 投与群では、BLM 投与 day7 において血清中 TGF-β1 が BLM 群、S-MSC 群と比較して高く、day14 において血清 /BAL 中の IL-6 が低かった。IL-6 は炎症性サイトカインであり、MSC の抗炎症作用によってその発現が抑制されたものと考えられた。また、TGF-β1 は制御性 T 細胞（Treg）の分化誘導に必要な液性因子であるため、フローサイトメトリー解析を用いてマウス血液 / 肺内の Treg を定量的に測定したところ、SF-MSC 群では、BLM 群と S-MSC 群と比較して優位に Treg の増加が認められた。この Treg を中和抗体によって阻害すると、SF-MSC 群の抗線維化能が失活した。これより、SF-MSC の抗線維化能は Treg 依存的に発揮されるものと推察された。この研究成果をまとめ、論文報告を予定している。

発表論文

未発表

F-4
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）
共同研究者：古本　佳代
（岡山理科大学獣医学部獣医保健看護学科：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：准教授）

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有意に低値を示す結果が観察された。また、この過程において、血中因子 X が大腸の組織学的評価と連動することを確認した。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 感作経路によってはむしろ悪化することを示唆する結果が得られた。

今後はこれら観察している現象のメカニズムについて明らかにするべく検討する予定である。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-5
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）
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

現在、甲状腺乳頭癌の予後予測因子として *TERT* が注目されている。特に、*TERT* プロモーター変異と *BRAF* 変異との共存が腫瘍の悪性度と強い相関があるとする報告がある。*TERT* プロモーター変異は転写因子の結合領域を作り出し、*TERT* 発現を亢進させるとされている。しかし最近我々は、*TERT* プロモーター変異のない癌でも *TERT* 高発現が見られるものがあること、そしてこれらの症例も再発リスクが高いことを明らかにした。しかし、この *TERT* 発現の制御に関わる分子メカニズムの多くは未解明のままである。よって本研究では、*TERT* プロモーター以外にどのような発現制御メカニズムが存在するのかを明らかにすることを目的とした。

正常甲状腺組織を含め、160 サンプルの DNA を用い、*TER*T プロモーター領域を bisulfite conversion 後に PCR で増幅し、Illumina 社次世代シークエンサー MiSeq で解析を行った。その結果、*TERT* プロモーター変異あり *TERT* 高発現や、*TERT* プロモーター変異なし *TERT* 低発現な腫瘍と比較し、*TERT* プロモーター変異なし *TERT* 高発現腫瘍では、プロモーターの特定部分におけるメチル化の頻度が有意に高いことが確認された。

今後は、このプロモーターメチル化が *TERT* 発現を制御しているかどうか、そうであればその分子機序は何かを *in vitro* で明らかにしたい。また、この分子機序を明らかにすることは、*TERT* 発現を阻害する新規治療薬の開発につながると期待される。

発表論文

無し

F-6
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

本研究で我々は、「白血病細胞の異常な自己複製の分子メカニズム」を調べる目的で、アセチル化ヒストンを認識して転写を活性化する ENL 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、ENL は転写が活発なプロモーター活発なプロモーターで MLL 複合体、MOZ 複合体、AEP 複合体と、DOT1L 複合体と共局在していることがわかった。MOZ 複合体と ENL の免疫沈降実験をすると、両者はクロマチン上で結合しており、ENL が MOZ 複合体の新たな構成因子である事が分かった。また、MLL fusion と MOZ fusion による白血病化のメカニズムを調べたところ、二つの異なる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、病気を引き起こしている事を見出した（Miyamoto et al. 2020 Cell Reports）。また、MOZ fusion による白血病に MLL 複合体の阻害剤が抗腫瘍効果を持つ事が分かった。今後もこのように、ChIP-seq 解析によって、遺伝子制御ネットワークが明らかになり、病気の発症機序、治療法の開発に役立つ知見が得られると展望される。

発表論文

1．#Miyamoto R, #Okuda H, #Kanai A, Takahashi S, Kawamura T, Matsui H, Kitamura T, Kitabayashi I, Inaba T, *Yokoyama A Activation of CpG-rich promoters mediated by MLL drives MOZ-rearranged leukemia **Cell Reports** 32:13;108200 (2020) doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108200 #co-first author

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　文宇
（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：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、心臓形成過程における Bmp シグナルの役割を明らかにするため、*Smad4*-floxed マウスを *Sfrp5* 遺伝子座に Cre を挿入した *Sfrp5*-Cre と掛け合わせて、Bmp シグナルの共通のエフェクターとして知られる Smad4 をコードする遺伝子を心筋前駆細胞特異的に欠失させ、その表現型を解析した。

得られたマウスは、胎生 8.5 日目くらいまでに胎生致死となり、心臓はルーピングが認められるが心筋層は薄く全体的に低形成であった。Bmp シグナルは、心筋分化に必要な転写因子群の転写を活性化することが知られていたため、まず Nkx2.5 をはじめとする心筋特異的な転写因子をコードする遺伝子の発現量の変化を RT-PCR 法で検討した。すると、各転写因子をコードする遺伝子の発現低下が認められた。しかし、*in situ* hybridization 法で確認すると、*Nkx2.5* の発現が心臓に確認されたことから、Bmp シグナルは *Nkx2.5* の転写の増大に寄与するが、必須ではないことが示唆された。Bmp シグナルが *Nkx2.5* の転写以外に寄与する可能性を考え、抗体を用いたタンパク質の局在を調べたところ、正常胚で見られる核内移行が KO マウス胚で認められないことが観察された。Smad4 が Nkx2.5 の核内局在に関与する可能性を培養細胞を用いたレスキュー実験や免疫沈降法などで検討したところ、Smad4 が直接 Nkx2.5 に結合して核内移行を制御することが強く示唆された。Smad4 の心筋分化への新たな機能を明らかにした。

発表論文

Wenyu Hu, Anqi Dong, Kohei Karasaki, Shota Sogabe, Daiki Okamoto, Masato Saigo, Mari Ishida, *Masao Yoshizumi & *Hiroki Kokubo Smad4 regulates the nuclear translocation of Nkx2-5 in cardiac differentiation *Sci Rep*. 2021 Feb 11;11(1):3588

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
（広島大学医系科学研究科：教授）
共 同 研 究 者：Deepa Kamath Kasaragod
（広島大学医系科学研究科：助教）
松股　美穂
（広島大学医系科学研究科：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

今年度は、急性ストレスである尾懸垂状態における線条体ドーパミンの役割を生理学的に調べ、ストレス対処のきっかけとなるドーパミン代謝とその受容体を見出し、論文発表した（論文２）。さらに慢性ストレスに暴露されたマウス脳を網羅的遺伝子発現解析し、ドーパミン神経系の高次中枢である手綱核において神経炎症反応が引き起こされていることを突き止め論文発表した（論文１）。また、脳の虚血や過剰興奮に伴う局所ストレスから大脳皮質に引き起こされる拡延性抑制の分子機構を調べ、グリア細胞の発現するグルタミン酸輸送体が拡延性抑制に対する感受性を決定していることを突き止め論文発表した（論文３）。さらに感染症に伴う全身ストレスが脳機能に与える影響をミクログリアに注目して調べ、ミトコンドリアタンパク質TSPOの役割とその阻害薬の持つ抗ストレス効果を論文発表した（論文４）。今後はこれらの知見を発展させ、災害などでストレス化にある個体の適応不全を予防する治療戦略に取り組みたい。

発表論文

1．Ito H, Nozaki K, Sakimura K, Abe M, Yamawaki S, Aizawa H. Activation of proprotein convertase in the mouse habenula causes depressive-like behaviors through remodeling of extracellular matrix. Neuropsychopharmacology. 2021; 46(2):442-454.
2．Cui W, Aida T, Ito H, Kobayashi K, Wada Y, Kato S, Nakano T, Zhu M, Isa K, Kobayashi K, Isa T, Tanaka K, Aizawa H. Dopaminergic Signaling in the Nucleus Accumbens Modulates Stress-Coping Strategies during Inescapable Stress. J Neurosci. 2020; 16;40(38):7241-7254.

3．Aizawa H, Sun W, Sugiyama K, Itou Y, Aida T, Cui W, Toyoda S, Terai H, Yanagisawa M, Tanaka K. Glial glutamate transporter GLT-1 determines susceptibility to spreading depression in the mouse cerebral cortex. Glia. 2020;68(12):2631-2642.
4．Giga G, Ji B, Kikutani K, Fukuda S, Kitajima T, Katsumata S, Matsumata M, Suhara T, Yamawaki S, Shime N, Hosokawa K, Aizawa H. Pharmacological and genetic inhibition of translocator protein 18 kDa ameliorated neuroinflammation in murine endotoxemia model. SHOCK *in press*

F-9
広島県、長崎県とその他都道府県のがん罹患、死亡および生存率のトレンド解析

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社会と健康研究センター国際連携研究部：部長）
共同研究者：雜賀　公美子
（国立がん研究センター社会と健康研究センター国際連携研究部：外来研究員）
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

本研究は年齢階級別、出生年別のがんの部位別罹患・死亡・生存率について広島県、長崎県と、その他の都道府県とを比較検討することを目的として実施した。がん罹患データと生存率算出用データは厚生労働科学研究費補助金「国際比較可能ながん登録データの精度管理および他の統計を併用したがん対策への効果的活用の研究」班において集計した 1993–2016 年のがん登録情報を用い、死亡情報は 1972–2016 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、2003–2016 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。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。

生存率をみると、全国の傾向で 2003–2011 年に診断された症例の 5 年相対生存率は診断年が近年ほど多くの部位で生存率が改善しており、これが上記に示した多くのがんで罹患が増加する一方死亡の増加が見られないことと一致している。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。また、生存率についても広島県と長崎県を全国と比べてみると、広島はどの時代においても全国より少し低く、長崎は全国より少し高い傾向にあった。

罹患、死亡、生存の増減には様々な要因が関連しているため、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

発表論文

なし

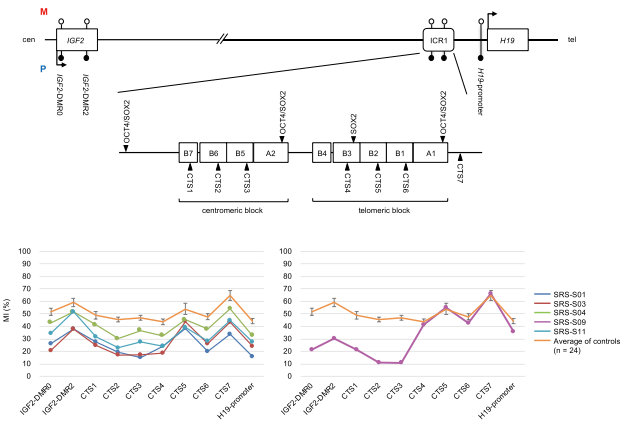
F-10
Silver-Russell 症候群における ICR1 メチル化異常の研究

研究組織

共同研究代表者：副島　英伸
（佐賀大学医学部：教授）
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

Silver-Russell 症候群（SRS）は、成長障害を呈するインプリンティング疾患で、11p15 に存在する ICR1 の低メチル化により *IGF2* の発現が低下することで発症する。ICR1 には CTCF が結合する部位が 7 カ所あり（CTS1-7）、正常では父性アレルでメチル化、母性アレルで非メチル化を示す Differentially methylated region（DMR）となっている。また、*IGF2* 遺伝子内の *IGF2*-DMR0 と *IGF2*-DMR2、および *H19* プロモーターも同様の DMR となっている。本研究では、SRS 患者 5 例について、これら 10 カ所の DNA メチル化状態を詳細に解析した。その結果、4 例は 10 カ所すべての DMR が一様に低メチル化を示したが（図下段左のグラフ）、1 例のみ ICR1 のセントロメア側の CTS1-3 および *IGF2*-DMR0 と *IGF2*-DMR2 が低メチル化を示し、テロメア側は正常メチル化を示していた（図下段右のグラフ）。この症例では、その他の SRS の原因と考えられている異常を認めなかった。このことから、着床後の ICR1 のメチル化制御がセントロメア側とテロメア側で独立していること、セントロメア側の低メチル化のみで SRS 発症に必要な *IGF2* の発現低下が生じること、SRS 診断のためには ICR1 のセントロメア側とテロメア側の両方を解析する必要があること、が示唆された。今後はマウスモデルを用いてこの分子機構を明らかにしたい。



発表論文

Higashimoto K, Watanabe H, Tanoue Y, Tonoki H, Tokutomi T, Hara S, Yatsuki H, Soejima H. Hypomethylation of a centromeric block of ICR1 is sufficient to cause Silver-Russell syndrome. J Med Genet, 2020 May 23 (Online ahead of print) (doi: 10.1136/jmedgenet-2020-106907)

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
（兵庫医科大学皮膚科：教授）
共同研究者：水島　恒裕
（兵庫県立大学構造細胞生理学：教授）
改正　恒康
（和歌山県立医科大学生体調節機構研究部：教授）
邊見　弘明
（岡山理科大学獣医学部：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）*PSMB9* ヘテロ変異による 2 症例の検討と *Psmb9* ヘテロ・ホモ変異マウスの解析を合わせ、プロテアソーム関連自己炎症・免疫不全症（PRAID）として論文を作成し、投稿中である。

2）川崎市立病院小児科の父子例に見出された IFN 制御遺伝子 X のヘテロ変異について、変異遺伝子を X 欠損細胞に導入して IFN 応答を検討したが、明らかな表現型は見出されていない。

3）佐世保市総合医療センター小児科の症例について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行ったが、有意な変異を見出すことはできなかった。

4）奈良総合医療センター小児科の凍瘡様皮疹と弛張熱を示す症例に、*PSMB8* の c.602G>T と新規一塩基欠損

変異の複合ヘテロ接合を見出し、中條－西村症候群の新規例と診断した。

発表論文

1．金澤伸雄．Sweet 病．日本医事新報　5011: 60, 2020
2．金澤伸雄．蕁麻疹と鑑別を要する遺伝性疾患．日小ア誌　34: 253-263, 2020
3．森めぐみ，金澤伸雄，村田顕也，伊東秀文．筋炎と遺伝性筋疾患の間－中條－西村症候群－．神経治療　37: 162-165, 2020
4．金澤伸雄．CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature)．日本臨牀　78: 432-435, 2020
5．Kase N, Terashima M, Ohta A, Niwa A, Honda-Ozaki F, Kawasaki Y, Nakahata T, Kanazawa N, Saito MK. Pluripotent stem cell-based screening identifies CUDC-907 as an effective compound for restoring the in vitro phenotype of Nakajo-Nishimura syndrome. Stem Cells Transl Med 10: 455-464, 2021
6．Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, Sugie K, Kasagi S, Li F, Mori M, Nakajima R, Sasai T, Nishino I, Ueno S, Urushitani M, Furukawa F, Ito H, Takahashi R. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. Neuropathol Appl Neurobiol 46: 579-587, 2020

F-12
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）
受入研究代表者：東　幸仁
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

近年、血管内皮機能が障害されることで動脈硬化が発現することが明らかになっている。動脈硬化は不可逆性であるが、血管内皮機能障害のステージまでは可逆的であり早期治療により完治するため、非侵襲血管内皮機能計測技術は重要である。これまでに超音波を用いた血管内皮機能を非侵襲計測法が提案されているが、計測者の技術熟練が必須である。そのため、本研究では心血管疾患に関連のあると言われている Earlobe crease（ELC）から血管内皮機能を推定する方法を提案する。この推定法を用いて、低線量放射線によるヒト血管機能への影響を明らかにする。

今年度は、ELC 輪郭がより高精度に抽出可能なアリゴリズムについて検討を行い、開発したアルゴリズムを用いて従来法より高精度に ELC の輪郭が検出できることを確認した。今後は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

F-13
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：六車　一樹
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
Nazira Keyum
（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：大澤　亮介
（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、オリゴマー化されたアルツハイマー病原因分子 Amyloid beta を培養細胞に投与し、その内在化の機序に関する解析を行った。その結果としてデキストランと同じ経路で細胞内に取り込まれること、マクロピノサイトーシスの阻害剤の添加により内在化がブロックされること、smallGTPase の Rac1 ならびに細胞膜上の HSPG がこのマクロピノサイトーシスに関与していることが明らかになった。

今後は、マクロピノサイトーシスにより取り込まれた Amyloid beta を内包する小胞と物性的に共通する量子ドットを培養細胞内に導入する、あるいは表面がイノシトールのリン脂質で被覆された小胞を人為的に細胞内に誘導することで、もう一つのアルツハイマー病原因分子タウ蛋白が細胞内で重合する可能性について検討を行う予定である。

発表論文

本年度はありません。

F-14
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。各条件におけるマウスの甲状腺を摘出し、RNA を抽出し、RNA シークエンスを行った。甲状腺ホルモン合成に係る分子群を始め、免疫に関与する分子群の有意な発現変化を認めた。

今後は、発現量に変化を認めた分子に着目し、機能解析を行う予定である。

発表論文

現時点で未作成

F-15
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：沼田　智史
（広島大学病院：クリニカル・スタッフ）
共同研究者：三宅　瑠
（広島大学医学部医学科：学生）
受入研究代表者：宮本　達雄
（広島大学原爆放射線医科学研究所：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、今後は OperaPhenix を用いて定量的な評価系の確立ならびに、アトピー性皮膚炎の病態との関わりを検討している。

現在、取り込み機序について探究を進めており、論文化を進めている。

また、*S. epidermidis*（健常皮膚に多く分布し、AD 皮膚上では分布量が低下する）による内在化阻害について検討を進めている。

発表論文

1．Iwamoto K, Moriwaki M, Miyake R, Hide M. Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity. ***Allergol Int*** Published Online First: 1 January 2019. doi:10.1016/j.alit.2019.02.006
2．Moriwaki M, Iwamoto K, Niitsu Y, Matsushima A, Yanase Y, Hisatsune J et al. Staphylococcus aureus from atopic dermatitis skin accumulates in the lysosomes of keratinocytes with induction of IL-1α secretion via TLR9. ***Allergy*** 2019; 74:560–571.

F-16
膵がんの微小転移を制御するエピゲノム変化の in vivo 評価系の確立

研究組織

共同研究代表者：岡田　斉
（近畿大学医学部生化学：教授）
共同研究者：上田　健
（近畿大学医学部生化学：准教授）
古室　暁義
（近畿大学医学部生化学：助教）
天野　恭志
（近畿大学医学部生化学：助教）
受入研究代表者：金井　昭教
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本共同研究では、マウスがんモデルとゲノム編集技術とを組み合わせ、各種のがん発症、局所浸潤、転移に必要な、遺伝子変異間の協調関係と、それらがもたらす遺伝子発現、およびエピゲノムへの影響を、個体レベルで明らかにする。また、がんの発症・進展、転移の過程で協調的に働くがん抑制遺伝子の組み合わせと各遺伝子の寄与度をがん初期病変、転移巣の次世代シーケンサーを用いた共同研究により解析する。同定された遺伝子変異の組み合わせ、寄与度の基で遺伝子発現とエピゲノムの状態を解析し、各病期における共通性、特殊性を明らかにする。

本年はモデル系の樹立とその解析を行い、論文投稿準備を進めている。今後は他のがんモデルの実験も並行して進め、学会等で発表する予定である。

発表論文

なし（投稿中）

F-17
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（3）

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）
矢吹　綺華
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
岡田　奈都海
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
畑宮　駿一
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
丸本　桃華
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
掛田　雄基
（広島大学薬学部：学部生）
内海　克暢
（広島大学薬学部：学部生）
橋本　穂乃香
（広島大学薬学部：学部生）
藤原　なつみ
（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・組織分布とそれに伴う内在性因子（低分子、金属イオン、タンパク質）の生体内・細胞内変化に着目し、化学物質の生体内毒性影響を明らかにすることを目的とした。

化学物質を投与したマウスの脳および肝臓から組織切片を作製し、各種組織染色により解析を行ったところ、神経細胞の脱落や脂質の蓄積が認められた。また、各種プローブおよび抗体を用いた細胞イメージングにより、化学物質が各種内在性因子の細胞内変化を引き起こすことを明らかにした。

今後、*in vivo* および *in vitro* において見出された生体内・細胞内変化の詳細な分子メカニズムを調べることで、これまでに明らかになっていない医薬品の副作用や環境化学物質の新たな毒性メカニズムの解明につながることが期待される。

発表論文

なし

F-19
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：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：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、難治性の二次性高血圧をきたすアルドステロン産生腺腫や、Cushing 症候群の原因となり、同様に副腎皮質に生じるホルモン産生良性腫瘍である、コルチゾール産生腺腫の、副腎皮質ステロイド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。本年度の研究においては、アルドステロン産生腺腫にみられる遺伝子変異を、副腎皮質癌培養細胞株（HAC15）に導入し、アルドステロン合成や細胞増殖に与える変化について検討を行った。本共同研究において、導入した遺伝子変異により、HAC15 における細胞増殖能の変化について明らかにすることができた。また、内因性ホルモン類似物質による刺激を行うことで、遺伝子変異の有無によりアルドステロン合成や細胞増殖に変化が生じることを明らかにした。

今後は、引き続きコルチゾール産生腺腫の遺伝子変異導入による細胞増殖、腫瘍形成能への影響や、副腎腫瘍形成や細胞内シグナルの変化が期待される薬剤刺激等による、細胞内カルシウムシグナル、細胞増殖能変化等についても検討を行う予定である。

発表論文

（現在投稿中）

F-20
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：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：准教授）

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。当初は、回収したマトリクスベジクルの膜を蛍光標識する計画であったが、より検出感度の高い化学発光系に変更し検出感度の最適化を行っている。今後は、最適化された In vivo 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

Yoshiko Y, Minamizaki T. Emerging roles of microRNAs as extracellular vesicle cargo secreted from osteoblasts. J Oral Biosci. 2020 Sep;62(3):228-234. doi: 10.1016/j.job.2020.05.006. Epub 2020 Jun 11. PMID: 3

F-21
リンパ浮腫における免疫異常関連遺伝子の研究

研究組織

共同研究代表者：今井　洋文
（広島大学病院：助教）
共同研究者：光嶋　勲
（広島大学病院：教授）
吉田　周平（広島大学病院：准教授）
受入研究代表者：川瀬　孝和
（広島大学原爆放射線医科学研究所：講師）
受入研究者：一戸　辰夫
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

【研究内容】

本研究はリンパ浮腫患者のT細胞を起点とした免疫学的研究である。リンパ浮腫に罹患した患者は、蜂窩織炎や二次的な腫瘍発生など免疫不全を呈する合併症を発症する。しかし、リンパ浮腫の患者を対象とした免疫学的研究はこれまでなかったため、広島大学病院国際リンパ浮腫治療センターで症例を集積し、広島大学原爆放射線医科学研究所血液腫瘍内科研究分野の助言のもとT細胞の解析を行った。本年度はリンパ浮腫患者の末梢血と健常者の末梢血よりリンパ球を抽出し、表現型の解析を行った。

【研究成果】

リンパ浮腫患者と健常者のT細胞を比較すると、リンパ浮腫患者でCD3+CD4+T細胞中のPD-1、Tim3、Lag3の疲弊度の表現型が有意に上昇していた。また、CD3+CD4+T細胞中における制御性T細胞（Treg）分画の割合はリンパ浮腫患者で有意に上昇しており、Treg中でも特に活性度の高いTreg（Foxp3++,CD45RA−）の割合がリンパ浮腫患者において上昇していた。また、Naïve T細胞の分画割合はCD4+T細胞、CD8+T細胞両者において、リンパ浮腫患者で減少していた。

以上のことから、リンパ浮腫患者において末梢血中のT細胞は抑制状態にあると考えられ、新規抗原に対する反応は健常者と比較して低下していると予想される。

【今後の展望】

T細胞の表現型はリンパ浮腫患者において、免疫抑制状態にあることが予想された。今後はより詳細にT細胞の機能と遺伝子解析を行いたい。T細胞受容体刺激によるサイトカイン産生能をみることによって、免疫抑制状態にあると考えられるリンパ浮腫患者のT細胞の機能を評価する。また、T細胞受容体遺伝子の解析を行い、受容体レパトアのDiversityを調査するとともに、リンパ浮腫患者に特異なレパトアがないかを調査したい。それらによって、より詳細にリンパ浮腫患者のT細胞の機能を評価できるとともに、リンパ浮腫の治療によってT細胞がどのように変化するのか追跡調査を行い、治療による免疫能への影響を評価したい。

発表論文

現在、本研究の研究成果を論文にまとめ校正中の段階である。

F-22
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：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
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
中村　耕樹
（広島大学大学院医系科学研究科：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 早期胃癌のゲノム変異を解析し、LRP1 の機能喪失がヘリコバクター・ピロリの外毒素 CagA のオートファジーを阻害することによって胃癌の発生に関与することを明らかにした。
② 潰瘍性大腸炎の関連大腸腫瘍のゲノム変異を解析し、TP53 変異と KRAS 変異がお互いに排他的であることを明らかにし、これらが colitic cancer と sporadic cancer の鑑別に有用であることを明らかにした。
③ 大腸癌治療後のサーベイランス大腸内視鏡における見逃し癌（post-colonoscopy colorectal cander）の臨床病理学的特徴とゲノム景観について明らかにした。
④ ヘリコバクターピロリ未感染の早期印鑑細胞胃癌のゲノム変異の特徴を明らかにした。

今後は様々な癌腫において次世代シークエンサーを用いてゲノム変異の特徴について明らかにする研究を行なっていく。

発表論文

Nakamura K, Urabe Y, Oka S, et al.. Genomic Characterization of Non-Invasive Differentiated-Type Gastric Cancer in the Japanese Population. Cancers (Basel). 2020; 12:510.

Tanaka H, Urabe Y, Oka S, et al. Clinical Features and Genomic Characterization of Post-Colonoscopy Colorectal Cancer. Clin Transl Gastroenterol. 2020; 11: e00246.

Matsumoto K, Urabe Y, Oka S, et al. Genomic Landscape of Early-stage Colorectal Neoplasia Developing From the Ulcerative Colitis Mucosa in the Japanese Population. Inflamm Bowel Dis. 2020 inpress

Kiso M, Urabe Y, Ito M, et al. Clinical and genomic characteristics of mucosal signet-ring cell carcinoma in Helicobacter pylori-uninfected stomach. BMC Gastroenterol. 2020; 20: 243.

F-23
遺伝子発現誘導系の確立

研究組織
共同研究代表者：藤井　輝久
（広島大学病院輸血部：准教授）
共同研究者：石田　誠子
（広島大学病院輸血部：医科診療医）
井上　暢子
（広島大学病院輸血部：医科診療医）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、がんの発生に寄与する遺伝子の同定と細胞内での働きを明らかにするための実験系を構築することを目的とする。今回新たな系を作成し、遺伝子発現誘導の動態を現在調査中である。

発表論文

なし

F-24
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：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

霊長類の実験動物であるコモンマーモセットの人工授精法の確立を目指している。排卵のタイミングを把握するためには性周期を解析することが必要であり、メスから採取した血漿中の性ホルモンを ELISA 法で測定することで、人工授精を行うタイミングを予測している。性ホルモンのプロゲステロンの濃度を ELISA kit と、中央研究機器室のプレートリーダーを用いて解析した結果、おおよその性周期を解析することはできた。しかし、排卵のタイミングを正確に把握するためには、性ホルモンのエストラジオールを解析する必要がある。コロナの影響により研究進捗は遅れているが、現在はメスの血中における低侵襲かつ安価に測定可能な簡易キットの適応を検討中である。

発表論文

F-25
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：准教授）

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。［2］［3］についても仮説に矛盾しない結果が得られた。今後は転移性大腸癌モデルにおいても同様の有効性が得られるかを検証してゆく。

発表論文

Stromal reaction inhibitor and immune-checkpoint inhibitor combination therapy attenuates excluded-type colorectal cancer in a mouse model.

Yorita N, Yuge R, Takigawa H, Ono A, Kuwai T, Kuraoka K, Kitadai Y, Tanaka S, Chayama K.

Cancer Lett. 2021 Feb 1;498:111-120. doi: 10.1016/j.canlet.2020.10.041. Epub 2020 Oct 28.

F-26
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：教授）
共同研究者：岡村　祥央
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
宮内　俊介
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生）
中島　美佳
（広島大学大学院医系科学研究科：技術員）
小野原　優子
（広島大学大学院医系科学研究科：技術員）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

致死的不整脈である心室細動を起こすブルガダ症候群は、心筋ナトリウム（Na）チャネルからのNa電流の低下により起こり、Naチャネル遺伝子αsubunit（SCN5A）に変異症例が多く報告されている。しかし、SCN5Aに変異をもつブルガダ症候群が全症例の20%以下であることも明らかになった。またブルガダ症候群症例は、副交感神経が優位である時に心室細動発作を発症し、自律神経の変化が発作の発症に関与していることも明らかになっている。我々は、ブルガダ症候群症例において、L型カルシウム（Ca2+）チャネルの補助蛋白であるAキナーゼアンカータンパク（AKAP）15に変異のある症例を新規に発見した。この変異はAKAP15が心筋L型Ca2+チャネルに結合する部位であるLeucin Zipper Motifに存在した。今回の目的は、かかるAKAP15変異体における交感・副交感神経刺激時の心筋内Ca動態を解明することである。

① ブルガダ症候群、QT延長症候群、特発性心室細動症例においてAKAP15の変異の有無を検索した。
② AKAP15のmutantとwild typeをL型Ca2+チャネルと共にHEKに共発現させて、β受容体刺激時、アセチルコリン受容体刺激時における細胞内Ca2+動態を三次元タイムラプス画像構築取込システムを用いて観察する。

結果

① ブルガダ症候群、QT延長症候群、特発性心室細動症例においてAKAP15の変異を持つ人は今のところ他に見つからず、一人のみだった。新たに追加になった症例で検討予定。
② AKAP15の当遺伝子変異による、チャネルの分布に差は認めなかった。
③ 今後、Ca動態の検討予定。

発表論文

F-27
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
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：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科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

褐色脂肪細胞はエネルギーを散逸する機能を持ち、肥満症や糖尿病などへの治療応用が期待されている。また、白色脂肪細胞中に誘導される褐色脂肪様細胞はいわゆる古典的な褐色脂肪細胞とは異なる性質を持ち、ベージュ脂肪細胞と呼ばれている。褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞の分化および機能維持には転写因子である PRDM16 が重要な役割を果たしているが、その詳細なメカニズムが不詳である。本研究ではこの PRDM16 転写複合体がどのように遺伝子発現制御を通じて褐色脂肪細胞分化制御を行っているか、エピジェネティックな修飾変化をもとに解析することを目的としている。本年度は、前年度の引き続き、PRDM16 と複合体を形成する PPARα の機能につき解析は行った。マウスのベージュ脂肪細胞機能維持に与える PPARα の影響を検討する目的で、分化刺激を抜いた状態に PPARα アゴニストを加え、トランスクリプトーム解析による検討を行った。すると PPARα アゴニストは分化刺激（PPARγ）時と同じような遺伝子プロファイルを示し、また共通する機能制御転写因子として ELK1 を同定した。

本年度はさらにこの ELK1 に注目し、ベージュ脂肪細胞の機能維持機構につき検討していく。

発表論文

なし

F-28
マウス心筋を用いた心筋保護の研究

研究組織

共同研究代表者：森尾　篤
（広島大学医系科学研究科博士課程：医科診療医）
受入研究代表者：谷本　圭司
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

マウスに麻酔下で血管結紮の処置を行い、心筋梗塞モデルや心肥大モデルを作成し、それに対する薬物治療や、メカニズムを明らかにすることを目的として研究を行っている。放射線災害・医科学研究拠点には心臓組織の標本作成でお世話になっている。現時点抗酸化物質を用いて心肥大の抑制作用を確認しており、これをさらに分子、タンパク発現などから機序を明らかにして学会発表、論文化したいと考えている。

F-29
卵巣癌における LAT1 の発現と mTOR の活性化の機序解析

研究組織
共同研究代表者：関根　仁樹
（広島大学大学院医系科学研究科産科婦人科学：大学院生）
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

目的：卵巣癌は、婦人科悪性腫瘍の中で予後が悪い疾患である。卵巣癌の標準レジメンであるパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法（TC 療法）が開発され、大きく予後が改善されたが、TC 療法の奏効率が低く予後不良な組織型もある。近年、複数の癌腫において、アミノ酸トランスポーターである L-type amino acid transporter（LAT）family のうち、LAT1 の臨床的予後との相関が報告されている。LAT1 によって細胞内に取り込まれたロイシンが mammalian target of rapamycin（mTOR）を活性化し、細胞増殖を促進することが示されており、LAT1 特異的阻害薬の抗がん作用が期待できる。本研究の目的は卵巣癌細胞株における LAT1 特異的阻害による細胞増殖抑制効果を明らかにすることである。

実施計画：LAT1 は卵巣癌の組織型のうち明細胞癌で 高発現しており予後と相関していることがわかっている。明細胞癌の細胞株を用いて RNA 干渉にて LAT1 の発現を調節し、これにより変化すると考えられる細胞内のアミノ酸濃度及び mTOR 経路の変化を評価し、機序解析を行う。さらに LAT1 選択的阻害剤による細胞増殖への影響を生細胞イメージングシステムにより評価する。

研究成果：現在、明細胞癌の細胞株を用いて LAT1 選択的阻害剤による細胞増殖への影響を生細胞イメージングシステムにより評価中である。

今後の展望：本研究において、細胞株を用いて mTOR を活性化する機序を解明する。さらに、LAT1 選択的阻害剤による効果（抗がん作用）と mTOR に与える影響を解析することで、LAT1 選択的阻害剤を使用した新規化学療法レジメンを確立する。

発表論文

無し

F-30
糖鎖固定化アレイによる藻類レクチンの糖鎖結合特異性解析

研究組織
共同研究代表者：平山　真
（広島大学大学院統合生命科学研究科：講師）
共 同 研 究 者：照屋　秀之
（広島大学大学院統合生命科学研究科：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：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、藻類レクチンの糖結合特異性を詳細に調べるべく、糖鎖固定化アレイを用いた網羅的結合解析を計画したが、アレイスキャンに使用予定だった広島大学原爆放射線医科学研究所保有の DNA マイクロアレイスキャナーが使用前に故障していることが判明し、解析に至らなかった。同機器は廃棄されたことから、今後、別機関のスキャナーを用いて解析を行う予定である。

発表論文

F-31
エピゲノムによる転写終結制御機構の解明

研究組織

共同研究代表者：菊池　裕
（広島大学大学院統合生命科学研究科：教授）
共同研究者：高橋　治子
（広島大学大学院統合生命科学研究科：助教）
白井　均樹
（広島大学大学院統合生命科学研究科：大学院生）
奈良　拓也
（広島大学大学院統合生命科学研究科：大学院生）
Chen Yuan
（広島大学大学院統合生命科学研究科：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科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望等

脊椎動物におけるプロモーター及び遺伝子内の DNA メチル化は、転写開始・転写伸長に関与し、遺伝子発現制御に機能する事が報告されている。しかし、3’－非翻訳領域（UTR）における DNA メチル化の役割に関しては、未だ報告はなされていない。私達は、DNA メチル基転移酵素遺伝子 *Dnmt3aa* 変異体のバイサルファイトシークエンス・RNA seq 解析を行った結果、3’-UTR の DNA 低メチル化と転写終結異常の間に正の相関関係がある可能性を見出した。本共同研究では、エピジェネティック修飾による転写終結位置制御機構の解明を研究目的としている。

本共同研究は、昨年の 11 月からスタートしたばかりで、現時点で研究成果は出ていない。今後は、エピジェネティック修飾による転写終結位置制御機構を解析するため、ゼブラフィッシュ *Dnmt3aa* 変異体からゲノム DNA を抽出し、アコースティックソルビライザー（Covaris）を用いてゲノム DNA を断片化した後、様々なエピゲノム関連抗体を用いて、クロマチン免疫沈降実験を行う予定である。

発表論文

無し

≪付　　録≫

【2020 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、先端的かつ融合的な放射線災害・医科学研究の学術基盤の確立と、その成果の国民への還元と国際社会への発信を目的として 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。

また、申請課題に対応する研究課題種目及び細目が分かりにくい場合は、拠点本部事務局までメールでお問い合わせください。

拠点本部事務局アカウント　　housai@hiroshima-u.ac.jp

⑴　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

⑵　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

⑶　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

2020 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

2020 年 4 月 1 日から 2021 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）と打合せた上で、次の書類を作成してください。

⑴ 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）
⑵ 誓約書（様式２）
⑶ 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

2019 年 12 月 9 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「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（2019 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

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

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

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、2021 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・医科学研究拠点における共同研究」の成果である旨の表示をお願いいたします。

「This work was supported by the Program of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science.」

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。

⑴　所属研究機関等が定める研究倫理教育の受講

⑵　所属研究機関等が研究倫理教育について定めていない場合は、受入研究代表者が所属する拠点機関が定める研究倫理教育の受講

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

⑴　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）

℡ 082-257-5186

⑵　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

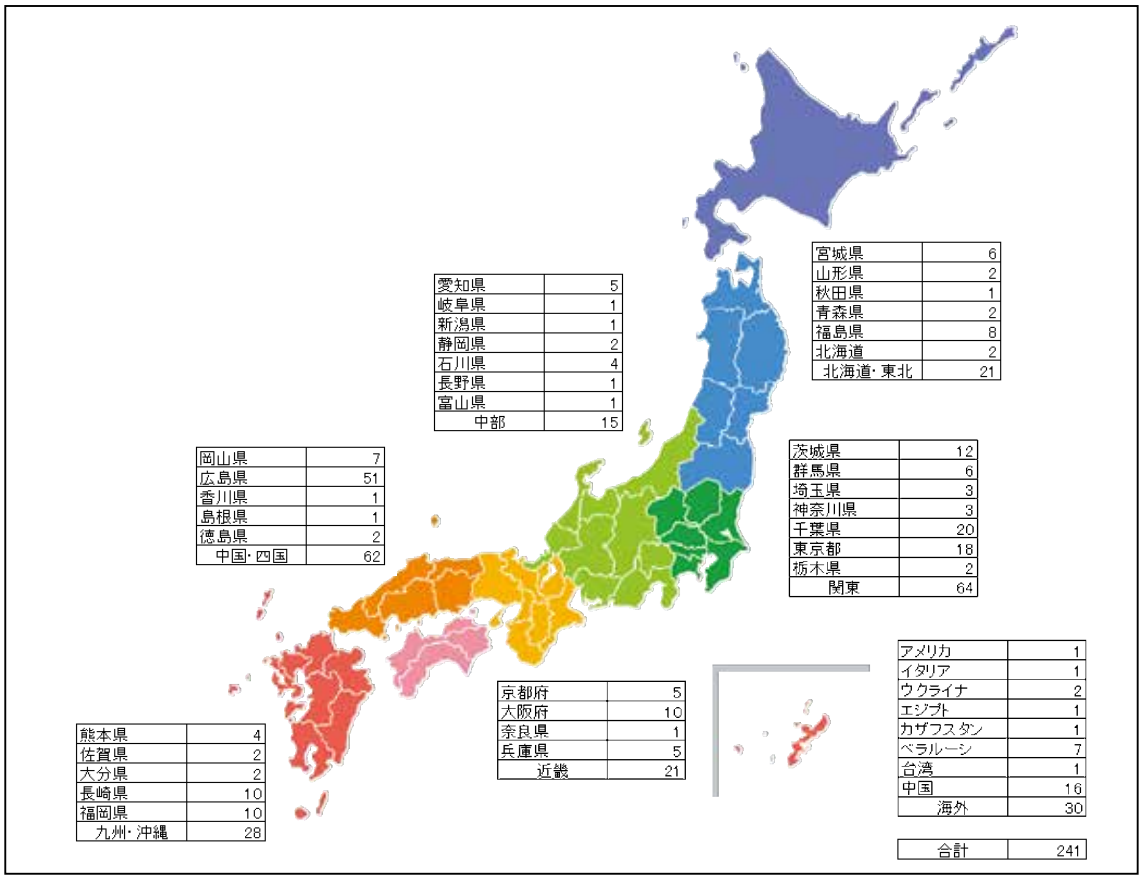
℡ 095-819-7198

⑶　福島県立医科大学

〒 960-1295　福島市光が丘 1 番地

福島県立医科大学医療研究推進課

℡ 024-547-1794

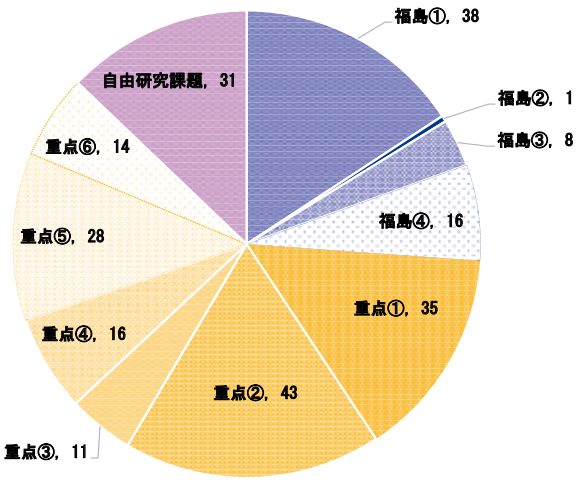


福島原発事故対応プロジェクト課題

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．2020年度トライアングルプロジェクト

目　　次

2020 年度トライアングルプロジェクト採択一覧 229

2020 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 235

放射線障害医療 283

放射線災害の社会影響と放射線防護 340

≪付録≫

トライアングルプロジェクトについて 363

2020年度トライアングルプロジェクト採択課題一覧

2020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				
T20-01-001	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	
T20-01-002	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	
T20-01-003	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	神沼　　修	広島大学	河合　秀彦
		笹谷めぐみ	広島大学	
		本庶　仁子	広島大学	
		鈴木　啓司	長崎大学	
T20-01-004	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
		金井　昭教	広島大学	
		鈴木　啓司	長崎大学	
T20-01-005	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
T20-01-006	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	
T20-01-007	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	星　　正治
		中島　正洋	長崎大学	
		七條　和子	長崎大学	
T20-01-008	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	
T20-01-009	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
		渡邉　朋信	広島大学	
		笹谷めぐみ	広島大学	
		坂井　　晃	福島県立医科大学	
T20-01-010	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	
T20-01-011	自然放射線による低線量・低線量率被ばくのがんリスクに関する地域相関研究	吉永　信治	広島大学	なし
		横田　賢一	長崎大学	
		石川　徹夫	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
放射線障害医療				
T20-02-012	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 鈴木　弘行 長井　一浩
		大戸　　斉	福島県立医科大学	
		齋藤　　清	福島県立医科大学	
		鈴木　義行	福島県立医科大学	
T20-02-013	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	
T20-02-014	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	
T20-02-015	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	
T20-02-016	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	
		宮﨑　泰司	長崎大学	
T20-02-017	低酸素下乳がんにおける ERBB 制御と放射線応答	谷本　圭司	広島大学	なし
		佐治　重衡	福島県立医科大学	
T20-02-018	α線放出核種アスタチン（^{211}At）標識抗 CD33 抗体による急性骨髄性白血病の治療効果および正常組織への影響に関する基礎的研究	井手口怜子	長崎大学	なし
		趙　　松吉	福島県立医科大学	

採択番号	申請研究名称	研究者	研究者所属	協力者
T20-02-019	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
		鷲山　幸信	福島県立医科大学	
		右近　直之	福島県立医科大学	
T20-02-020	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	
T20-02-021	新開発シャツ型心電計の生理学的指標変動による原子力災害対応者の身体的・精神的負荷要因調査	光武　範吏	長崎大学	井山　慶大
		長谷川有史	福島県立医科大学	
		大葉　　隆	福島県立医科大学	

放射線災害の社会影響と放射線防護

T20-03-022	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	
T20-03-023	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	廣田　誠子	広島大学	堀内　輝子
		安村　誠司	福島県立医科大学	
T20-03-024	原発事故後における健康と Well-being のモニタリングへの市民参加の効果に関する研究	保田　浩志	広島大学	なし
		折田真紀子	長崎大学	
		大葉　　隆	福島県立医科大学	
T20-03-025	災害対応者の業務姿勢に影響を与える因子の検討－多様な職種におけるコミュニケーターの育成を目指して－	高村　　昇	長崎大学	井山　慶大
		長谷川有史	福島県立医科大学	
		村上　道夫	福島県立医科大学	
T20-03-026	福島原発事故による高齢者への健康影響評価－長崎原爆被爆の高齢者との比較－	三根眞理子	長崎大学	堀内　輝子
		横田　賢一	長崎大学	
		安村　誠司	福島県立医科大学	

2020年度トライアングルプロジェクト
研究成果報告

医療放射線被ばくの人体影響評価

研究組織

拠点機関研究者：田代　聡　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
岡田　守人（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
工藤　崇　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
竹石　恭知（福島県立医科大学ふくしま国際医療センター：教授）
石田　隆史（福島県立医科大学ふくしま国際医療センター：教授）

研究目的

日本人の平均被ばく量のおよそ３分の２が放射線診断と放射線治療などの医療行為による被ばくであることは広く知られている。医療放射線被ばくは医学上のベネフィトがある被ばくであるが、リスクもあることは否定できない。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）食道癌化学放射線治療の人体影響評価：

結果：放射線治療は、多くのがんにおいて標準治療の一つとして重要な役割を果たしている。しかし、皮膚炎や粘膜炎、肺臓炎といった放射線治療特有の副作用が問題となることがある。放射線治療の副作用は正常組織に照射される線量と体積に依存するため、照射された線量や体積の関係が、副作用の予測指標として有用とされてきた。しかし、同じ線量、体積でも副作用の程度は個人差があることが知られており、副作用は個人の放射線感受性の違いによるものと考えられている。放射線感受性の指標としては、放射線被ばくにより誘導される染色体異常が知られている。しかし、これまでの染色体解析は熟練した技術が不可欠で時間がかかり、放射線感受性の計測を一般的な医療に導入することは困難であった。

今回の研究では、放射線治療中の患者末梢血リンパ球について、DNA 損傷を γ-H2AX フォーカスの免疫蛍光染色法により、染色体異常数の変化を私たちが開発した PNA-FISH 法を用いて評価し、放射線治療による副作用の予測指標を検討した。５～６週間の放射線治療を受

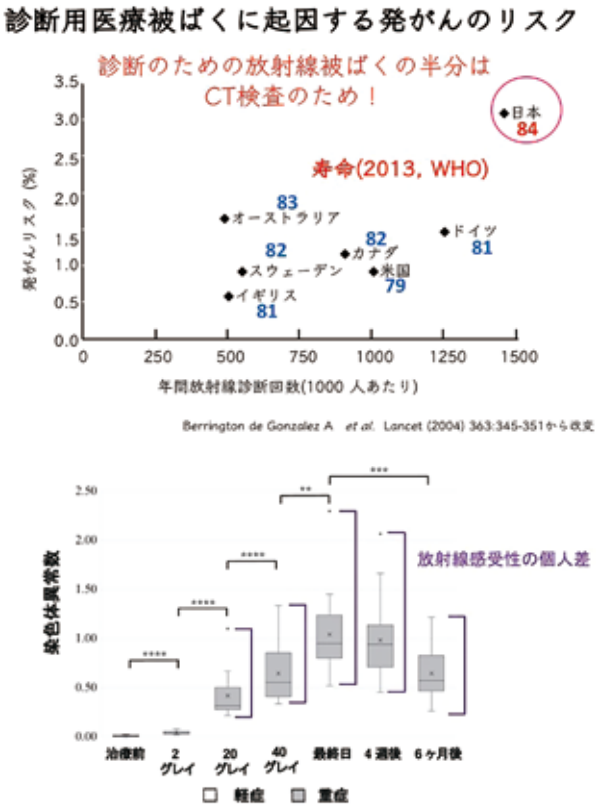


図１　化学放射線治療中、治療後の染色体異常数の変化

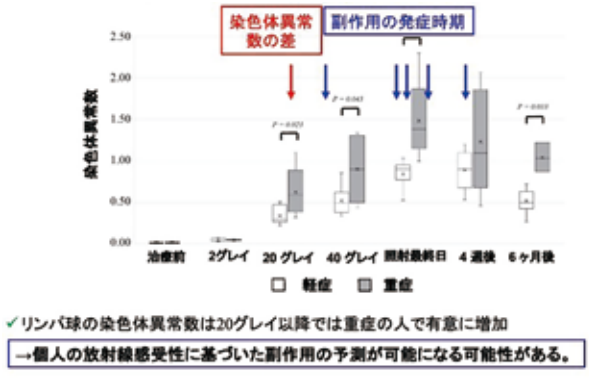


図２　重症の副作用が発症した症例と軽症の症例における染色体異常数の比較検討

けた食道がん症例 18 症例を対象とし、治療前、治療中から治療後半年までの期間で、一人あたり 11 回の血液サンプルを解析し、最適な予測指標とタイミングを検討した（図１）。

その結果、副作用が発生していない放射線治療開始２週後の染色体異常数が、重症の副作用が認められた症例では認められなかった症例より多いことが明らかになり、治療開始２週後の染色体異常数が副作用の予測指標になる可能性があることが明らかになった（図２）。

さらに、γ-H2AX フォーカスの放射線被ばくによる増加は、累積被ばく線量の増加に伴い減少することが確認された（図３）。

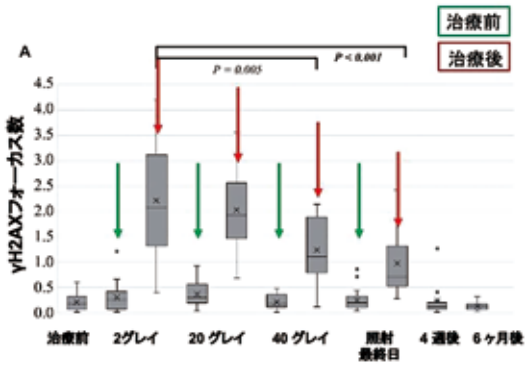


図３　化学放射線治療中、治療後の γ-H2AX フォーカス数の推移

この研究結果は、2021 年３月に Radiation Research 誌に掲載された。

２）FDG PET/CT による放射線被ばくの影響評価：長崎大学と広島大学での 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 損傷定量ー心血管合併症との関連の検討：小児がんサーバーバーの末梢血単核球内の DNA 損傷量をリン酸化ヒストン H2AX フォーカスなどのゲノム損傷因子の定量的解析により検討し、心血管合併症との関連について検討を進めている。

今後の展望

本年度の研究の結果により、放射線治療中末梢血リンパ球で評価した個人の放射線感受性と放射線治療による副作用の関係が示された。食道癌については症例数を蓄積しより強固なエビデンスを取得するとともに、他の癌の放射線治療についても同様の研究を進めることで、この研究成果は、放射線治療における副作用予測、個人の放射線感受性に基づく個別化治療の確立に繋がることが期待される。

発表論文

【田代】

１．Imano N, Nishibuchi I, Kawabata E, Kinugasa Y, Shi L, Sakai C, Ishida M, Sakane H, Akita T, Ishida T, Kimura T, Murakami Y, Tanaka K, Horikoshi Y, Sun J, Nagata Y, Tashiro S. Evaluating Individual Radiosensitivity for the Prediction of Acute Toxicities of Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer Patients. Radiat Res. 2021 Mar 1;195(3):244-252. doi: 10.1667/RADE-20-00234.1.

2．Yusoff FM, Maruhashi T, Kawano K, Nakashima A, Chayama K, Tashiro S, Igarashi K, Higashi Y. Bach1 Plays an Important Role in Angiogenesis Through Regulation of Oxidative Stress. Microvascular Research. Available online 26 December 2020, 104126

【岡田】

1．Shibaki R, Akamatsu H, Kato T, Nishino K, Okada M, Mitsudomi T, Wakuda K, Yoshimura K, Yamamoto N, Nakagawa K. A phase II study of cisplatin plus vinorelbine combined with atezolizumab as adjuvant therapy for completely resected non-small-cell lung cancer with EGFR mutation (West Japan Oncology Group 11719L/ADJUST study). Ther Adv Med Oncol. 2021 Jan 21;13:1758835920987647. doi: 10.1177/1758835920987647. eCollection 2021.

2．Tanaka Y, Yamamoto H, Sato M, Toyooka S, Okada M, Endo S, Sato Y, Suzuki K, Maniwa Y, Fukuchi E, Miyata H, Chida M. Preoperative cumulative smoking dose on lung cancer surgery in a Japanese nationwide database. Ann Thorac Surg. 2021 Feb 15:S0003-4975(21)00281-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.01.055. Online ahead of print.

3．Makidono K, Miyata Y, Ikeda T, Tsutani Y, Kai Y, Kushitani K, Takeshima Y, Okada M. Bronchial mucosal ablation for bronchial stump closure in right pneumonectomy: a case report. J Med Case Rep. 2021 Feb 18;15(1):71. doi: 10.1186/s13256-020-02652-x.

4．Miyazaki T, Fukuchi E, Yamamoto H, Miyata H, Tanaka F, Okada M, Suzuki K, Yoshino I, Endo S, Sato Y, Chida M, Nagayasu T. Certified thoracic surgeons in Japan: a national database survey on risk-adjusted mortality associated with lung resection. Surg Today. 2021 Jan 30. doi: 10.1007/s00595-021-02227-3. Online ahead of print.

5．Yamaguchi M, Nakagawa K, Suzuki K, Takamochi K, Ito H, Okami J, Aokage K, Shiono S, Yoshioka H, Aoki T, Tsutani Y, Okada M, Watanabe SI; Lung Cancer Surgical Study Group (LCSSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Surgical challenges in multimodal treatment of N2-stage IIIA non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol. 2021 Jan 28:hyaa249. doi: 10.1093/jjco/hyaa249. Online ahead of print.

6．Kamigaichi A, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Shimada Y, Ito H, Nakayama H, Ikeda N, Okada M. Prediction of Unexpected N2 Disease Associated With Clinical T1-2N0-1M0 Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2020 Dec 27:S1525-7304(20)30364-8. doi: 10.1016/j.cllc.2020.12.010. Online ahead of print.

7．Sueoka S, Sasada S, Masumoto N, Emi A, Kadoya T, Okada M. Performance of dedicated breast positron emission tomography in the detection of small and low-grade breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2021 Jan 23. doi: 10.1007/s10549-020-06088-1. Online ahead of print.

8．Ohtaki Y, Shimizu K, Suzuki H, Suzuki K, Tsuboi M, Mitsudomi T, Takao M, Murakawa T, Ito H, Yoshimura K, Okada M, Chida M; Japanese Association for Chest Surgery. Salvage surgery for non-small cell lung cancer after tyrosine kinase inhibitor treatment. Lung Cancer. 2021 Mar;153:108-116. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.12.037. Epub 2021 Jan 10.

9．Ochi M, Murakami Y, Nishibuchi I, Kubo K, Imano N, Takeuchi Y, Kimura T, Hamai Y, Emi M, Okada M, Nagata Y. Long-term results of definitive chemoradiotherapy for unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. J Radiat Res. 2021 Jan 1;62(1):142-148.

10. Handa Y, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Surgical Procedure Selection for Stage I Lung Cancer: Complex Segmentectomy versus Wedge Resection. Clin Lung Cancer. 2020 Nov 17:S1525-7304(20)30331-4. doi: 10.1016/j.cllc.2020.10.021. Online ahead of print.

11. Shimizu K, Ohtaki Y, Suzuki K, Date H, Yamashita M, Iizasa T, Ito H, Yoshimura K, Okada M, Chida M; Japanese Association for Chest Surgery. Salvage surgery for non-small-cell lung cancer after definitive radiotherapy. Ann Thorac Surg. 2020 Nov 26:S0003-4975(20)32021-X. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.10.035. Online ahead of print.

12. Tsutani Y, Handa Y, Shimada Y, Ito H, Ikeda N, Nakayama H, Yoshimura K, Okada M. Comparison of cancer control between segmentectomy and wedge resection in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Oct 22:S0022-5223(20)32833-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.10.024. Online ahead of print.

13. Handa Y, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Ito H, Nakayama H, Ikeda N, Okada M. Appropriate Extent of Lymphadenectomy in Segmentectomy: A Multicenter Study. Jpn J Clin Oncol. 2020 Nov 18:hyaa199. doi: 10.1093/jjco/hyaa199. Online ahead of print.

14. Takahashi M, Kato K, Okada M, Chin K, Kadowaki S, Hamamoto Y, Doki Y, Kubota Y, Kawakami H, Ogata T, Hara H, Muto M, Nakashima Y, Ishihara R, Tsuda M, Motoyama S, Kodani M, Kitagawa Y. Nivolumab versus chemotherapy in Japanese patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial (ATTRACTION-3). Esophagus. 2021 Jan;18(1):90-99.

15. Yotsukura M, Nakagawa K, Suzuki K, Takamochi K, Ito H, Okami J, Aokage K, Shiono S, Yoshioka H, Aoki T, Tsutani Y, Okada M, Watanabe SI; Lung Cancer Surgical Study Group (LCSSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Recent advances and future perspectives in adjuvant and neoadjuvant immunotherapies for lung cancer. Jpn J Clin Oncol. 2021 Jan 1;51(1):28-36.

16. Kimura Y, Sasada S, Emi A, Masumoto N, Kadoya T, Okada M. Febrile neutropenia and role of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in docetaxel and cyclophosphamide chemotherapy for breast cancer. Support Care Cancer. 2020 Nov 4. doi: 10.1007/s00520-020-05868-1. Online ahead of print.

17. Kagimoto A, Tsutani Y, Kushitani K, Kai Y, Kambara T, Miyata Y, Takeshima Y, Okada M. Segmentectomy vs. lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma with spread through air spaces. Ann Thorac Surg. 2020 Oct 31:S0003-4975(20)31820-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.09.020. Online ahead of print.

18. Kenmotsu H, Niho S, Tsuboi M, Wakabayashi M, Ishii G, Nakagawa K, Daga H, Tanaka H, Saito H, Aokage K, Takahashi T, Menju T, Kasai T, Yoshino I, Minato K, Okada M, Eba J, Asamura H, Ohe Y, Watanabe SI. Randomized Phase III Study of Irinotecan Plus Cisplatin Versus Etoposide Plus Cisplatin for Completely Resected High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: JCOG1205/1206. J Clin Oncol. 2020 Dec 20;38(36):4292-4301.

19. Sasada S, Masumoto N, Song H, Emi A, Kadoya T, Arihiro K, Kikkawa T, Okada M. Microwave Breast Imaging Using Rotational Bistatic Impulse Radar for the Detection of Breast Cancer: Protocol for a Prospective Diagnostic Study. JMIR Res Protoc. 2020 Oct 19;9(10):e17524.

20. Kagimoto A, Tsutani Y, Handa Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Prediction of acute exacerbation of interstitial

pneumonia using visual evaluation of PET. Ann Thorac Surg. 2020 Oct 12:S0003-4975(20)31669-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.08.018. Online ahead of print.

21. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, Zhang QY, Martinez Rodriguez JL, Campone M, Hamilton E, Sohn J, Guarneri V, Okada M, Boyle F, Neven P, Cortés J, Huober J, Wardley A, Tolaney SM, Cicin I, Smith IC, Frenzel M, Headley D, Wei R, San Antonio B, Hulstijn M, Cox J, O'Shaughnessy J, Rastogi P; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020 Dec 1;38(34):3987-3998.

22. Kagimoto A, Tsutani Y, Handa Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Patient Selection of Sublobar Resection Using Visual Evaluation of Positron-Emission Tomography (PET) for Early-Stage Lung Adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2020 Sep 18. doi: 10.1245/s10434-020-09150-w. Online ahead of print.

23. Kagimoto A, Tsutani Y, Handa Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Clinical features and prognosis of clinical N0 non-small cell lung cancer exceeding 30 mm. Jpn J Clin Oncol. 2020 Oct 22;50(11):1306-1312.

24. Kamigaichi A, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Ito H, Nakayama H, Ikeda N, Okada M. Prognosis of segmentectomy and lobectomy for radiologically aggressive small-sized lung cancer Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Dec 1;58(6):1245-1253.

25. Hamai Y, Emi M, Ibuki Y, Kurokawa T, Yoshikawa T, Ohsawa M, Hirohata R, Murakami Y, Nishibuchi I, Imano N, Nagata Y, Okada M. Distribution of Lymph Node Metastasis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Trimodal Therapy. Ann Surg Oncol. 2021 Mar;28(3):1798-1807.

26. Handa Y, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Imai K, Ito H, Nakayama H, Ikeda N, Yoshimura K, Okada M. Oncologic outcomes of Complex Segmentectomy: A Multicenter Propensity Score-Matched Analysis. Ann Thorac Surg. 2021 Mar;111(3):1044-1051.

27. Kurokawa T, Hamai Y, Emi M, Ibuki Y, Yoshikawa T, Ohsawa M, Hirohata R, Okada M. Risk Factors for Recurrence in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Without Pathological Complete Response After Trimodal Therapy. Anticancer Res. 2020 Aug;40(8):4387-4394.

28. Tsutani Y, Nakayama H, Ito H, Handa Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Long-Term Outcomes After Sublobar Resection Versus Lobectomy in Patients With Clinical Stage IA Lung Adenocarcinoma Meeting the Node-Negative Criteria Defined by High-Resolution Computed Tomography and [^{18} F]-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose Positron Emission Tomography. Clin Lung Cancer. 2020 Jun 19:S1525-7304(20)30207-2. doi: 10.1016/j.cllc.2020.06.013. Online ahead of print.

29. Ohsawa M, Hamai Y, Ibuki Y, Emi M, Okada M. Successful Management of Esophageal Cancer With Perforation Using Bypass Surgery Followed by Definitive Chemoradiotherapy. In Vivo. 2020 Jul-Aug;34(4):2169-2172.

30. Sridhar P, Litle VR, Okada M, Suzuki K. Prevention of Postoperative Prolonged Air Leak After Pulmonary Resection. Thorac Surg Clin. 2020 Aug;30(3):305-314.

31. Mimae T, Miyata Y, Tsutani Y, Imai K, Ito H, Nakayama H, Ikeda N, Okada M. Wedge resection as an alternative treatment for octogenarian and older patients with early-stage non-small-cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol. 2020 Sep 5;50(9):1051-1057.

32. Tanaka K, Tsutani Y, Wakabayashi M, Mizutani T, Aokage K, Miyata Y, Kuroda H, Saji H, Watanabe SI,Okada M; behalf of the Lung Cancer Surgical Study Group/Japan Clinical Oncology Group. Sublobar resection versus lobectomy for patients with resectable stage I non-small cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis: a phase III study evaluating survival (JCOG1708, SURPRISE). Jpn J Clin Oncol. 2020 Sep 5;50(9):1076-1079.

33. Kambara T, Amatya VJ, Kushitani K, Suzuki R, Fujii Y, Kai Y, Miyata Y, Okada M, Takeshima Y. SOX6 Is a Novel Immunohistochemical Marker for Differential Diagnosis of Epithelioid Mesothelioma From Lung Adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2020 Sep;44(9):1259-1265.

34. Sasada S, Masumoto N, Kimura Y, Emi A, Kadoya T, Okada M. Classification of Abnormal Findings on Ring-type Dedicated Breast PET for the Detection of Breast Cancer. Anticancer Res. 2020 Jun;40(6):3491-3497.

35. Sasada S, Kimura Y, Emi A, Masumoto N, Kadoya T, Arihiro K, Okada M. Tumor-infiltrating Lymphocyte Score Based on FDG PET/CT for Predicting the Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. Anticancer Res. 2020 Jun;40(6):3395-3400.

36. Kamigaichi A, Tsutani Y, Kagimoto A, Fujiwara M, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Comparing Segmentectomy and Lobectomy for Clinical Stage IA Solid-dominant Lung Cancer Measuring 2.1 to 3 cm. Clin Lung Cancer. 2020 Nov;21(6):e528-e538.

37. Hamai Y, Emi M, Ibuki Y, Murakami Y, Nishibuchi I, Nagata Y, Furukawa T, Kurokawa T, Ohsawa M, Yoshikawa T, Okada M. Predictions of Pathological Features and Recurrence Based on FDG-PET Findings of Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Trimodal Therapy. Ann Surg Oncol. 2020 Oct;27(11):4422-4430.

38. Kagimoto A, Tsutani Y, Izaki Y, Handa Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Prediction of lymph node metastasis using semiquantitative evaluation of PET for lung adenocarcinoma. Ann Thorac Surg. 2020 Apr 14:S0003-4975(20)30546-4.

39. 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 Apr 6;15(4):e0231116. doi: 10.1371/journal.pone.0231116. eCollection 2020.

40. 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 May;111(5):1856-1861.

41. 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 Jun;111(6):2104-2115.

42. 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 May;295(2):439-445.

43. 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 Apr;68(4):414-449.

44. 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 Apr 7;50(4):440-445.

45. 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 Jul;21(4):e302-e314.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 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 May;109(5):1530-1536.

50. Ohsawa M, Tsutani Y, Fujiwara M, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Predicting Severe Postoperative Complication in Patients with Lung Cancer and Interstitial Pneumonia. Ann Thorac Surg. 2020 Apr;109(4):1054-1060.

51. 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. 2020 Jun;68(6):609-614.

52. 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.

53. 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. 2020 Jul;68(7):703-706.

54. Yoshiya T, Mimae T, Ito M, Sasada S, Tsutani Y, Satoh K, Masuda T, Miyata Y, Hattori N, Okada M. Prospective, randomized, cross-over pilot study of the effects of Rikkunshito, a Japanese traditional herbal medicine, on anorexia and plasma-acylated ghrelin levels in lung cancer patients undergoing cisplatin-based chemotherapy. Invest New Drugs. 2020 Apr;38(2):485-492.

【工藤】

1. Chen X, Kudo T, Lapa C, Buck A, Higuchi T. Recent advances in radiotracers targeting norepinephrine transporter: structural development and radiolabeling improvements. J Neural Transm (Vienna). 2020 Jun;127(6):851-73.10.1007/s00702-020-02180-4

2. Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C, Williams MC, Villines TC, Better N, Vitola JV, Cerci R, Dorbala S, Raggi P, Choi AD, Lu B, Sinitsyn V, Sergienko V, Kudo T, Nørgaard BL, Maurovich-Horvat P, Campisi R, Milan E, Louw L, Allam AH, Bhatia M, Malkovskiy E, Goebel B, Cohen Y, Randazzo M, Narula J, Pascual TNB, Pynda Y, Dondi M, Paez D. International Impact of COVID-19 on the Diagnosis of Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2021 Jan 19;77(2):173-85.10.1016/j.jacc.2020.10.054

3. Hori H, Orita M, Taira Y, Matsunaga H, Kudo T, Takamura N. Factors affecting anxiety among administrative officers working within the urgent protective action planning zone of a nuclear power station. PLoS One. 2020;15(8):e0236997.10.1371/journal.pone.0236997

4. Ihara M, Shichijo K, Ashizawa K, Matsuda K, Otsubo R, Horie I, Nakashima M, Kudo T. Relationship between thyroid tumor radiosensitivity and nuclear localization of DNA-dependent protein kinase catalytic subunit. J Radiat Res. 2020 Jul 6;61(4):511-6.10.1093/jrr/rraa032

5. Kawano H, Kudo T, Maemura K. (123)I-β-Methyl Iodophenyl Pentadecanoic Acid and (201)Thallium Dual Myocardial Single-Photon Emission Computed Tomography (BMIPP/Tl SPECT) Detection of Myocardial Damage of Systemic Sclerosis. Circ J. 2020 Sep 25;84(10):1886.10.1253/circj.CJ-20-0516

6. Kawano H, Kudo T, Umeda M, Futakuchi M, Sueyoshi E, Maemura K. Myocardial Damage and Microvasculopathy in a Patient With Systemic Sclerosis. Circ J. 2021 Jan 25;85(2):224.10.1253/circj.CJ-20-1133

7. Kubota K, Tanaka N, Miyata Y, Ohtsu H, Nakahara T, Sakamoto S, Kudo T, Nishiyama Y, Tateishi U, Murakami K, Nakamoto Y, Taki Y, Kaneta T, Kawabe J, Nagamachi S, Kawano T, Hatazawa J, Mizutani Y, Baba S, Kirii K, Yokoyama K, Okamura T, Kameyama M, Minamimoto R, Kunimatsu J, Kato O, Yamashita H, Kaneko H, Kutsuna S, Ohmagari N, Hagiwara A, Kikuchi Y, Kobayakawa M. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and (67)Ga-SPECT for the diagnosis of fever of unknown origin: a multicenter prospective study in Japan. Ann Nucl Med. 2021 Jan;35(1):31-46.10.1007/s12149-020-01533-z

8. Kudo T, Imakhanova A. Quantification of amyloid deposition using bone scan agents. J Nucl Cardiol. 2020 Sep 17.10.1007/s12350-020-02340-9

9. Kudo T, Inano A, Midorikawa S, Kubo H, Hayashi K, Nakashima S, Fukushima C, Maeda K, Oriuchi N, Irie S, Yamashita S, Kusuhara H. Determination of the Kinetic Parameters for 123I Uptake by the Thyroid, Thyroid Weights, and Thyroid Volumes in Present-day Healthy Japanese Volunteers. Health physics. 2020 Apr;118(4):417-

26.10.1097/hp.0000000000001144

10. 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 May 5;50(5):519-27.10.1093/jjco/hyaa027

11. Matsunaga H, Orita M, Taira Y, Kudo T, Kondo H, Yamashita S, Takamura N. Intention to Return and Perception of the Health Risk Due to Radiation Exposure Among Residents in Tomioka Town, Fukushima Prefecture, Stratified by Gender and Generation.Disaster Med Public Health Prep. 2020 Dec 1:1-8.10.1017/dmp.2020.319

【竹石】

1．Yoshihisa A, Sato Y, Kimishima Y, Ichijo Y, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Nakazato K, Takeishi Y. Soluble fibrin monomer complex is associated with cardio- and cerebrovascular events in patients with heart failure. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Dec 24;32:100697. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100697.

2．Yoshihisa A, Watanabe K, Sato Y, Ishibashi S, Matsuda M, Yamadera Y, Ichijo Y, Yokokawa T, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y. Intrarenal Doppler ultrasonography reflects hemodynamics and predicts prognosis in patients with heart failure. Sci Rep. 2020 Dec 17;10(1):22257. doi: 10.1038/s41598-020-79351-6.

3．Kaneshiro T, Kamioka M, Hijioka N, Yamada S, Yokokawa T, Misaka T, Hikichi T, Yoshihisa A, Takeishi Y. Characteristics of Esophageal Injury in Ablation of Atrial Fibrillation Using a High-Power Short-Duration Setting. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020 Oct;13(10):e008602. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008602.

4．Yoshihisa A, Ishibashi S, Matsuda M, Yamadera Y, Ichijo Y, Sato Y, Yokokawa T, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y. Clinical Implications of Hepatic Hemodynamic Evaluation by Abdominal Ultrasonographic Imaging in Patients With Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2020 Aug 4;9(15):e016689. doi: 10.1161/JAHA.120.016689.

5．Sato Y, Yoshihisa A, Hotsuki Y, Watanabe K, Kimishima Y, Kiko T, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Associations of Benzodiazepine With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients With Insomnia. J Am Heart Assoc. 2020 Apr 7;9(7):e013982. doi: 10.1161/JAHA.119.013982.

6．Ichijo Y, Kono S, Yoshihisa A, Misaka T, Kaneshiro T, Oikawa M, Miura I, Yabe H, Takeishi Y. Impaired Frontal Brain Activity in Patients With Heart Failure Assessed by Near-Infrared Spectroscopy. J Am Heart Assoc. 2020 Feb 4;9(3):e014564. doi: 10.1161/JAHA.119.014564.

7．Miura S, Yoshihisa A, Misaka T, Yamaki T, Kojima T, Toyokawa M, Ogawa K, Shimura H, Yamamoto N, Kasahara K, Takeishi Y, Kitazume S. Amyloid precursor protein 770 is specifically expressed and released from platelets. J Biol Chem. 2020 Sep 18;295(38):13194-13201. doi: 10.1074/jbc.RA120.012904.

8．Hotsuki Y, Sato Y, Yoshihisa A, Watanabe K, Kimishima Y, Kiko T, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y. B-type natriuretic peptide is associated with post-discharge stroke in hospitalized patients with heart failure. ESC Heart Fail. 2020 Oct;7(5):2508-2515. doi:

10.1002/ehf2.12818.

9. Ando T, Nakazato K, Kimishima Y, Kiko T, Shimizu T, Misaka T, Yamada S, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y. The clinical value of the PRECISE-DAPT score in predicting long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Jun 7;29:100552. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100552.

10. Anzai F, Watanabe S, Kimura H, Kamata R, Karasawa T, Komada T, Nakamura J, Nagi-Miura N, Ohno N, Takeishi Y, Takahashi M. Crucial role of NLRP3 inflammasome in a murine model of Kawasaki disease. J Mol Cell Cardiol. 2020 Jan;138:185-196. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.11.158.

【石田】

1. Yaegashi D, Oikawa M, Yokokawa T, Misaka T, Kobayashi A, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Red Blood Cell Distribution Width Is a Predictive Factor of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Front Cardiovasc Med. 2020 Oct 30;7:594685. doi: 10.3389/fcvm.2020.594685.

2. Oikawa M, Yoshihisa A, Yokokawa T, Misaka T, Yaegashi D, Miyata M, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Cardiac Troponin I Predicts Elevated B-type Natriuretic Peptide in Patients Treated with Anthracycline-Containing Chemotherapy. Oncology. 2020;98(9):653-660. doi: 10.1159/000507585.

3. Akita H, Yoshie S, Ishida T, Takeishi Y, Hazama A. Negative chronotropic and inotropic effects of lubiprostone on iPS cell-derived cardiomyocytes via activation of CFTR. BMC Complement Med Ther. 2020 Apr 19;20(1):118. doi: 10.1186/s12906-020-02923-6.

4. Sugimoto K, Yoshihisa A, Nakazato K, Yokokawa T, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Ishida T, Takeishi Y. Significance of Pulmonary Vascular Resistance and Diastolic Pressure Gradient on the New Definition of Combined Post-Capillary Pulmonary Hypertension. Int Heart J. 2020;61(2):301-307. doi: 10.1536/ihj.19-476.

5. Yokokawa T, Yoshihisa A, Kiko T, Shimizu T, Misaka T, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Residual Gensini Score Is Associated With Long-Term Cardiac Mortality in Patients With Heart Failure After Percutaneous Coronary Intervention. Circ Rep. 2020 Jan 28;2(2):89-94. doi: 10.1253/circrep.CR-19-0121.

代表的な学会発表

【田代】

田代　聡
知っておきたい放射線被ばくの分子生物学的影響の個人差
第 79 回日本医学放射線学会総会
2020 年 5 月 15 日～ 6 月 5 日 Web 掲載

田代　聡
次世代の医療放射線被ばく管理の確立を目指して
胸部腫瘍画像研究会
2020 年 8 月 24 日

田代　聡
放射線被ばくの人体影響　Radiation Exposure and Human Health
第 49 回日本脊椎脊髄病学会学術集会
2020 年 9 月 7 日

田代　聡
白血病の染色体転座のメカニズム解明
第 79 回日本癌学会学術総会
2020 年 10 月 3 日

田代　聡
放射線治療と DNA 損傷　Clinical application of biological dosimetry in radiation oncology
第 63 回日本放射線影響学会
2020 年 10 月 16 日

Satoshi Tashiro
Biological effect of low-dose medical radiation
IAEA Consultancy Meeting on Low-Dose Radiation for Patients and Population
2020 年 10 月 21 日

Satoshi Tashiro
A research perspective　福島第一原発事故からの教訓－研究の視点から－
ICRP International Conference on Recovery after Nuclear Accidents: Radiological Protection Lessons from Fukushima and Beyond
2020 年 12 月 4 日

Satoshi Tashiro
Clinical Application of Cytogenetical Analysis in Patients Receiving CT Scan Exam and Radiotherapy
IAEA Third Research Coordination Meeting on Applications of Biological Dosimetry Methods in Radiation Oncology, Nuclear Medicine, and Diagnostic and Interventional Radiology (MEDIBIODOSE)
2021 年 2 月 11 日

田代　聡
原爆放射線医科学研究所の取り組みと今後の展望
HICARE 国際シンポジウム
2021 年 2 月 11 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 20 回日本核医学会春季大会　2020 年 5 月（WEB）

工藤　崇
医療に伴う被ばくの問題～基本的な考え方と論争点

第 20 回循環器 CT・MR 研究会　2020 年 10 月 23 日

工藤　崇
最近の心臓核医学の動向について
第 23 回心世代核医学研究会　2020 年 11 月 21 日

工藤　崇
COVID-19 が循環器診療に与えるインパクト
第 30 回日本心臓核医学会総会・学術大会　2020 年 12 月 19 日

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

低 LET と高 LET の RI 内用治療が正常組織機能に及ぼす影響に関する基礎研究

研究組織

拠点機関研究者：工藤　崇　　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
　　趙　松吉　　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
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、β線またはα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β線は低い線エネルギー付与（低 LET）、α線は高い線エネルギー付与（高 LET）という特徴を有すため、β線とα線の組織への影響は異なる。組織中でのβ線またはα線の飛程は短いため、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β線またはα線の影響に関する動物実験は少なく、特に各臓器機能に対する長期的な影響に関する詳細なデータは乏しい。本研究では、β線放出（例えば Lu-177、I-131）またはα線放出（例えば At-211）核種で標識した化合物が正常マウスの各組織機能に及ぼす影響を検証することを目的とする。

研究実施内容

1．研究方法

2018 年度は、α線による抗腫瘍効果や安全性の基礎となるα線放出核種そのものとα線放出核種標識化合物の正常組織に及ぼす影響を評価するため、α線放出核種であるアスタチン－ 211（^{211}At）と ^{211}At 標識化合物である *meta*-[^{211}At] astatobenzylguanidine（^{211}At-MABG）の正常マウスにおける体内動態の比較を行った。

また 2018 年度のフリーの ^{211}At の正常マウスにおける体内動態の結果に基づいて、2019 年度は低線量のフリーの ^{211}At（標識化合物から外れたフリーの ^{211}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。**

α線は既存のイメージングデバイスでは可視化できないため、画像化と線量評価は難しいため、*meta*-[123I] iodobenzylguanidine（^{123}I-MIBG）といったコンパニオン診断イメージング剤を用いた画像評価が必要である。本年度は、正常マウスにおける ^{123}I-MIBG と ^{211}At-MABG の体内分布を比較し、その類似性と相違性について検討した。

イソフルラン麻酔下で雄性 9 週齢の正常マウス（BALB/cCrSlc）に ^{123}I-MIBG を約 1.0 MBq、または ^{211}At-MABG を 0.5 MBq 投与し、代謝飼育ケージで飼育観察した。投与後 1 分、30 分、 1 時間、 3 時間、 6 時間、12 時間及び 24 時間（各群 n = 5）後に心臓より全血採・屠殺し、臓器・組織（血液、筋肉、心臓、肺、脾臓、膵臓、精巣、胃、小腸、大腸、副腎、腎臓、肝臓、顎下腺、脳、骨、甲状腺）を摘出してその重量と放射能を測定した。臓器・組織への ^{123}I-MIBG または ^{211}At-MABG の集積量は、投与放射線量に対する臓器・組織単位グラム当たりの放射線量の割合（%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。また代謝飼育ケージの中で集めた尿と糞の集積量も %ID で表した。

2．研究結果

1）正常マウスにおける ^{123}I-MIBG と ^{211}At-MABG の体内動態

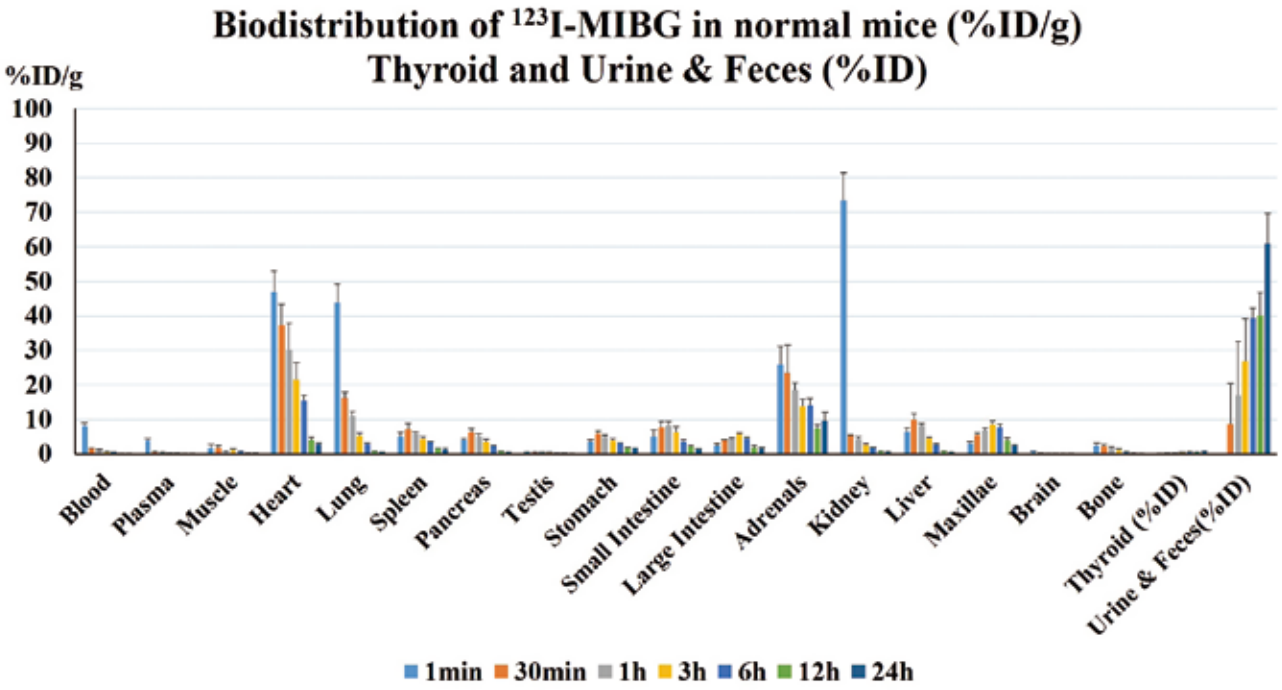


図１－１　^{123}I-MIBG の体内分布

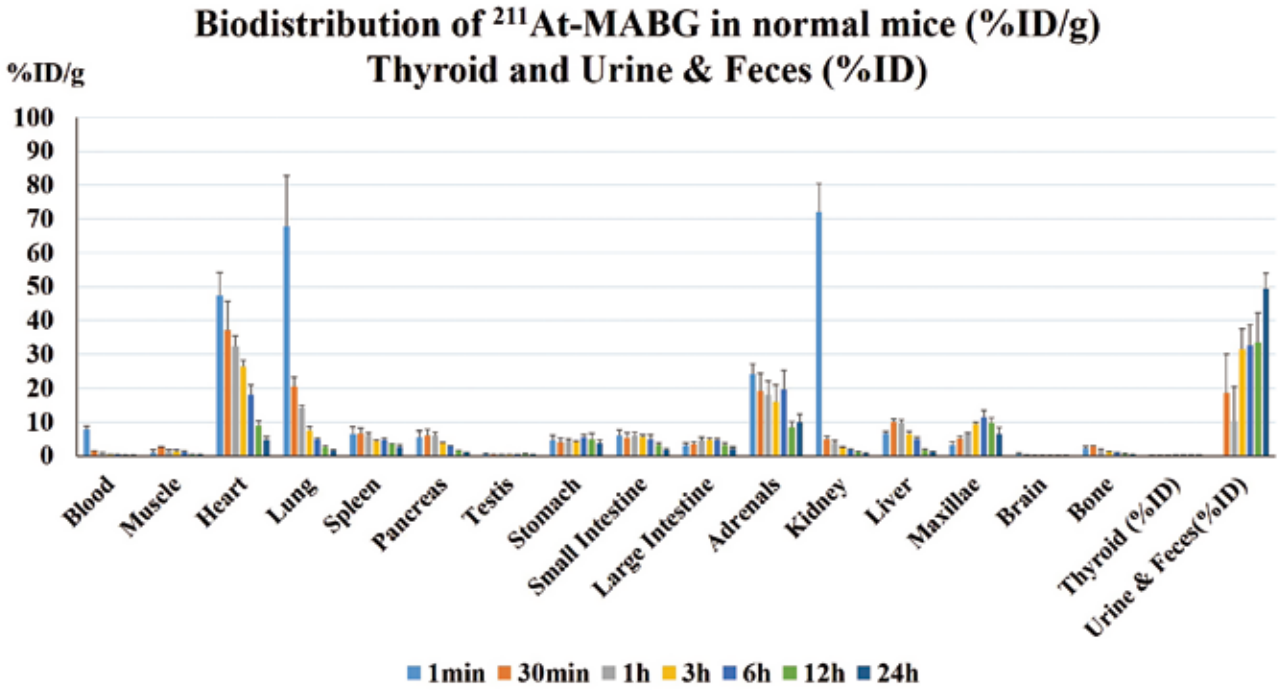


図１－２　^{211}At-MABG 体内分布

2）心臓と副腎への ^{123}I-MIBG と ^{211}At-MABG の集積比較

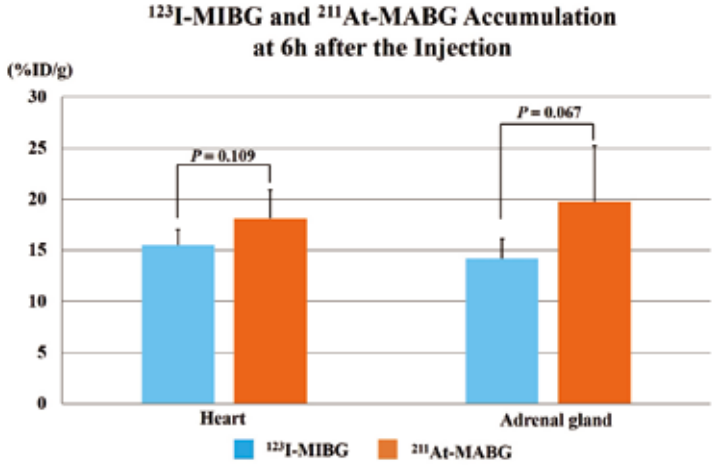


図２　投与６時間後の心臓と副腎への ^{211}At-MABG の集積

3）肺、肝臓及び甲状腺への ^{123}I-MIBG と ^{211}At-MABG の集積比較

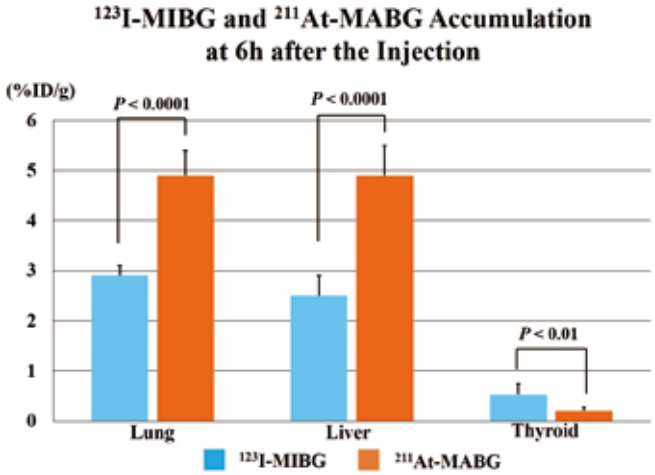


図３　投与６時間後の肺、肝臓及び甲状腺への ^{123}I-MIBG と ^{211}At-MABG の集積

4）尿と糞からの ^{123}I-MIBG と ^{211}At-MABG の排泄の比較検討

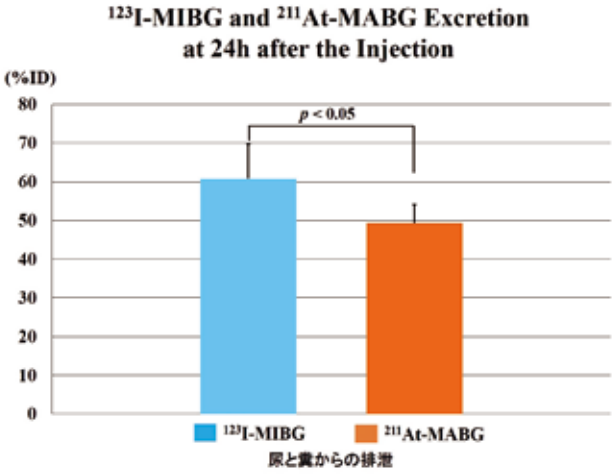


図４　投与 24 時間後の尿と糞からの ^{123}I-MIBG と ^{211}At-MABG の排泄

5）研究結果のまとめ

① 正常マウスにおける ^{123}I-MIBG と ^{211}At-MABG の体内動態は類似した（図１）。

② 投与６時間後、心臓と副腎への ^{123}I-MIBG と ^{211}At-MABG 集積は高く、^{211}At-MABG のほうは ^{123}I-MIBG より集積が高い傾向を示した（図１、図２）。

③ 投与６時間後、^{123}I-MIBG に比し、肺と肝臓への ^{211}At-MABG の集積は有意に高く、甲状腺への ^{211}At-MABG の集積は有意に低かった（図３）。

④ 投与 24 時間後、尿と糞からの ^{123}I-MIBG の排泄は ^{211}At-MABG より多かった（図４）。

３．結語

^{211}At-MABG を用いた内用療法を行う際、^{123}I-MIBG を用いた画像解析で各臓器における ^{211}At-MABG の線量評価は可能であると考えられる。しかし、部分臓器への過小或いは過大評価の可能性について、考慮すべきであると考えられる。

今後の展望

１）褐色細胞を移植した担癌モデルマウスにおける ^{123}I-MIBG と ^{211}At-MABG の体内動態の比較検討

２）正常マウスにおける ^{211}At-MABG が正常組織への影響についての検討

発表論文

1．Takagi H, Zhao S, Muto S, Yamaguchi H, Mine H, Watanabe M, Ozaki Y, Inoue T, Yamaura T, Fukuhara M, Okabe N, Matsumura Y, Hasegawa T, Osugi J, Hoshino M, Higuchi M, Shio Y, Aoki M, Tan C, Shimoyama S, Harada T, Yokouchi H, Nishihara H, Nakamura K, Inano A, Suzuki H. Delta-like 1 homolog (DLK1) as a therapeutic target and its application to radioimmunotherapy in lung cancer (HOT1801 and FIGHT004). Lung Cancer. in press

2．Tan C, Wang Z, Zheng M, Zhao S*, Shichinohe H, Houkin K. Responses of immune organs following cerebral ischemic stroke. J Nippon Med Sch. in press

3．Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Oriuchi N, Tan C, Shimoyama S, Aoki M, Kubo H, Takahashi K, Itoh H. Biodistribution and dosimetry of free ^{211}At and *meta*-[^{211}At]astatobenzylguanidine (^{211}At-MABG) in normal mice. EJNMMI Physics. 2020;7(1):58

4．Oriuchi N, Aoki M, Ukon N, Washiyama K, Shimoyama S, Nishijima K, Takahashi K, Ito H, Ikezoe T, Zhao S. Feasibility of cancer-stem-cell-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia using ^{211}At-CXCR4 monoclonal antibody. Scientific Reports. 202010(1):6810

5．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. Chem Pharm Bull. 2020;68(6):538-545

6．Yamasaki K, Zhao S, Nishimura M, Shimizu Y, Tamaki N, Takeda H, Kuge Y. Effects of feeding conditions on the myocardial and hepatic accumulation of radioiodine-labeled BMIPP in mice. Annals of Nuclear Medicine. 2021;35(1):59-64

代表的な学会発表

1．Zhao S, Sugiyama A, Ukon N, Shimoyama S, Tatsumi T, Aoki M, Gao F, Yamatsugu K, Nishijima K, Joho T, Oriuchi N, Takahashi K, Kanai M, Kodama T, Washiyama K. Evaluation of therapeutic effect of the targeted alpha therapy using Cupid-^{211}At-labeled Psyche-B pretargeting system in a human gastric cancer cell xenograft. EANM'20 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine OP-703 (Oral). EANM'20 Virtual Congress October 22-30, 2020.

2．Washiyama K, Tatsumi T, Zhao S, Sugiyama A, Aoki M, Yamatsugu K, Ukon N, Nishijima K, Shimoyama S, Tan C, Joho T, Oriuchi N, Kanai M, Takahashi K, Kodama T. Search for the optimal bis-iminobiotin for the pretargeting strategy using a mutated low immunogenic streptavidin. EANM'20 - Annual Congress of the European Association

of Nuclear Medicine OP-703 (Oral). EANM'20 Virtual Congress October 22-30, 2020.

3. Ukon N, Washiyama K, Sugiyama A, Zhao S, Tatsumi T, Aoki M, Yamatsugu K, Nishijima K, Shimoyama S, Tan,C, Joho T, Oriuchi N, Kanai M, Takahashi K, Kodama T. Biodistribution and dosimetry studies for the optimization of pre-targeted radionuclide therapy using ^{211}At-labeled modified biotin. EANM'20 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine OP-703 (Oral). EANM'20 Virtual Congress October 22-30, 2020.
4. Zhao S, Yoshinaga K, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Gao F, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Effects and safety of alpha-emitting meta-^{211}At-astato-benzylguanidine (^{211}At-MABG) compared with ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine (^{131}I-MIBG) on tumor growth suppression in a pheochromocytoma mouse model. SNMMI2020 Annual Meeting-Virtual Edition (Poster), USA, Jul 11-14, 2020 Poster Award Winner: Basic, Oncology: 1st place
5. Washino K, Zhao S, Yoshinaga K, Ito Y, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Ito H, Higashi T. Differences and similarities in biodistribution, pharmacokinetics and metabolites of ^{211}At-MABG versus ^{123}I-MIBG in normal mice. SNMMI2020 Annual Meeting-Virtual Edition (Poster), USA, Jul 11-14, 2020
6. Oriuchi N, Aoki M, Ukon N, Washiyama K, Shimoyama S, Nishijima K, Takahashi K, Ito H, Ikezoe K, Zhao S. Feasibility of cancer stem cells-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia with ^{211}At-CXCR4 monoclonal antibody. SNMMI2020 Annual Meeting- Virtual Edition (Poster), USA, Jul 11-14, 2020
7. Washiyama K, Sugiyama A, Zhao S, Tatsumi T, Aoki M Yamatsugu K, Nishijima K, Ukon N, Shimoyama S, Tan C, Oriuchi N, Takahashi K, Kanai M, Kodama T. Development of a low immunogenic mutated streptavidin pretargeting strategy with ^{211}At labeled modified biotin for advanced cancer treatment. SNMMI2020 Annual Meeting- Virtual Edition (Poster), USA, Jul 11-14, 2020
8. Yoshinaga K, Zhao S, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Gao F, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Ito H, Higashi T. Effects of alpha-emitting meta-211At-astato-benzylguanidine (211At-MABG) compared to 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-MIBG) on tumor growth suppression in a pheochromocytoma mouse model. ENDO2020 (Oral), San Francisco, California, USA, Mar 28-31, 2020
9. **Zhao S**, Sugiyama A, Shimoyama S, Tatsumi T, Ukon N, Gao F, Aoki M, Yamatsugu K, Takahashi K, Kanai M, Washiyama K. Effect of the targeted alpha therapy using mutant streptavidin–bisiminobiotin pre-targeting system in a human gastric cancer cell xenograft ヒト胃癌細胞移植担癌モデル動物におけるドラッグデリバリーシステム（Cupid-Psyche システム）を用いたアルファ線の治療効果．第 60 回日本核医学会学術総会．2020 年 11 月 12－14 日．神戸
10. **Zhao S**, Yoshinaga K, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Washiyama K, Washino K, Takahashi K, Higashi T, Ito H. 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，鷲山幸信，鷲野弘明，高橋和弘，東達也，伊藤浩．Preclinical Evaluation of Radiotoxicity of ^{211}At-MABG in normal mice. 正常マウスにおける ^{211}At-MABG の毒性評価．2020 年 11 月 12－14 日．神戸
11. Yoshinaga K, **Zhao S**, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Gao F, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Effects and safety of alpha-emitting meta-^{211}At-astato-benzylguanidine (^{211}At-MABG) comparison with ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine (^{131}I-MIBG) in a pheochromocytoma mouse model. 褐色細胞腫モデルにおける ^{211}At-MABG と ^{131}I-MIBG の抗腫瘍効果および暗線性の比較．2020 年 11 月 12－14 日．神戸
12. Washino K, **Zhao S**, Shimoyama S, Yoshioka N, Ito N, Aoki M, Ukon N, Yoshinaga K, Takahashi K, Ito H, Higashi T. 野弘明，趙 松吉，下山彩希，吉岡菜穂，伊東奈津江，粟生木美穂，右近直之，吉永恵一郎，高橋和弘，伊藤 浩，東 達也. Acute dose response of hemato-toxicity of ^{211}At-MABG in normal mice. 正常マウスにおける ^{211}At-MABG の 血液毒性の用量反応関係．2020 年 11 月 12－14 日．神戸
13. 右近直之，趙松吉，鷲野弘明，吉永恵一郎，粟生木美穂，西嶋剣一，鷲山幸信，織内昇，高橋和弘，東達也，伊藤

浩．コンパニオン診断薬としての ^{123}I-MIBG から推定した ^{211}At-MABG の線量評価検討．Similarities and differences of dosimetry between meta-[211At]astatobenzylguanidine (211At-MABG) and meta-[123I]iodobenzylguanidine (123I-MIBG) as companion diagnostic drug. 2020 年 11 月 12－14 日．神戸

14. 右近直之，鷲山幸信，杉山暁，巽俊文，山次健三，下山彩希，織内昇，金井求，児玉龍彦，高橋和弘，趙松吉．Optimization for pre-targeted radionuclide therapy using ^{211}At labeled bis-iminobiotin. ^{211}At 標識イミノビオチンを用いたプリターゲティング法の最適化 投与間隔による薬物動態評価．2020 年 11 月 12－14 日．神戸
15. Aoki M, Tatsumi T, Nishijima K, Yamatsugu K, Joho T, **Zhao S**, Sugiyama A, Kodama T, Takahashi K, Kanai M, Washiyama K. 粟生木美穂 , 巽俊文 , 西嶋剣一 , 山次健三 , 城寶大輝 , 趙松吉 , 杉山暁 , 児玉龍彦 , 高橋和弘 , 金井求 , 鷲山幸信．Synthesis of bis-iminobiotin derivatives and labeling with Astatine-211. イミノビオチン誘導体の合成とアスタチン標識の検討．2020 年 11 月 12－14 日．神戸
16. Washiyama K, Tatsumi T, Sugiyama A, Aoki M, Tan C, Shimoyama S, Yamatsugu K, Kanai M, Kodama T, **Zhao S**, Takahashi K. 鷲山幸信 , 巽俊文 , 杉山暁 , 粟生木美穂 , 譚成博 , 下山彩希 , 山次健三 , 金井求 , 児玉龍彦 , 趙松吉 , 高橋和弘．Biodistribution studies of ^{211}At labeled bis-iminobiotins for pretargeting radionuclide therapy. プレターゲティングへの応用を目指した ^{211}At 標識改変イミノビオチンの体内分布測定．2020 年 11 月 12－14 日．神戸
17. **Zhao S**, Ukon N, Yoshinaga K, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Tan C, Washiyama K, Oriuchi N, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Comparative evaluation of radiation dosimetry between *meta*-[^{211}At]astatobenzylguanidine (^{211}At-MABG) and *meta*-[^{123}I]iodobenzylguanidine (^{123}I-MIBG). 正常マウスにおける ^{211}At-MABG と ^{123}I-MIBG の放射線線量の比較評価. 日本放射線影響学会第 63 回大会. 2020 年 10 月 15－17 日. 神戸
18. 鷲山幸信，粟生木美穂，巽俊文，山次健三，杉山暁，西嶋剣一，城寶大輝，高峰英，**趙　松吉**，金井求，児玉龍彦，高橋和弘．α 放射体 ^{211}At 標識イミノビオチンの作成と安定性評価．日本放射線影響学会第 63 回大会．2020 年 10 月 15－17 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：あり

受賞：

1．Zhao S, Yoshinaga K, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Gao F, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Effects and safety of alpha-emitting meta-^{211}At-astatobenzylguanidine (^{211}At-MABG) compared with ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine (^{131}I-MIBG) on tumor growth suppression in a pheochromocytoma mouse model. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), SNMMI2020 Annual Meeting-Virtual Edition (Poster), USA, Jul 11-14, 2020 Poster Award Winner: Basic, Oncology: 1st place

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る。

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）
神沼　修　（広島大学原爆放射線医科学研究所：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）
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研究手法の確立を目指した。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を重ねている。

動物発がんモデルを用いた研究では、B6C3F1 マウスを用いた放射線発がん系を駆使して放射線照射初期の組織障害と発がんを繋ぐ組織反応について詳細な解析を進めている。B6C3F1 マウスでは、放射線照射後、約 200 日程度までに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してくる。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詳細ながん遺伝子の変異解析が進んでいるが、変異細胞が 200 日程度の潜伏期を経てがんとして個体に影響を及ぼすに至る過程については、まだまだ十分に明らかであるとは言い難い。そこで、放射線照射後からの組織反応を時空間的に追跡することにより、発がんに至る過程を明らかにしようと計画し、様々な組織反応を統合的に解析する手法の確立を行っている。これまでに、増殖性の組織反応を通常の Ki-67 に PCNA を組み合わせた系や、分裂期の細胞を、PCNA や MCM7 によって S 期の細胞と区別する方法、DNA 損傷では、53BP1 や γH2AX、炎症や免疫細胞の検出には、CD3/B220、CD4/8、F4-80/CD11b などのマーカーを同時に検出することが可能になっている。また、組織上皮細胞（例えば胸腺皮質上皮細胞と胸腺髄質上皮細胞の選択的染色）や細胞間接着因子の検出、脂肪性障害の検出、微小循環や神経システムの描画など、幅広い組織反応の検討を可能にしている。

これにより、既に見出している肝臓の放射線照射による特徴的な脂肪性障害は、脂肪代謝の一時的遮断による可能性が示された。放射線による肝臓の脂肪性障害は、ヒトにおける NAFLD と同等の症状であるが、門脈周辺の肝細胞に顕著である脂肪蓄積細胞は、多くが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。肝臓の脂肪性障害は、実は放射線照射の有無によらず、マウスの個体年齢が上がっていくと普遍的に観察される現象であるが、放射線照射群では、その発生が早期化する事が明らかになり、肝臓の脂肪性障害が肝腫瘍の前段階である事を鑑みると、放射線照射ががん発生の早期化をもたらすとの仮設が提唱できる。

これまで、放射線発がんモデルは、組織肝細胞における、放射線による発がん変異の誘発がその原因であると仮定されてきたが、もし、組織老化の早期化がその本質であるとすると、発がんの線量依存性や、線量率依存性の考え方も大幅な転換を必要とする事になる。今後、放射線照射による脂肪性障害につながる組織反応の解明と共に、放射線発がんにおける組織反応の位置づけの解明が急務である。

広大：神沼

放射線被ばく影響およびその線量率効果研究の一環として、遺伝子変異に起因する膀胱癌の発症機構を解析した。膀胱癌で変異が頻発するヒストン修飾因子 Lysine（K)-specific demethylase 6A（KDM6A）の尿路上皮特異的欠損マウスを作製して解析したところ、炎症性サイトカイン／ケモカイン経路の活性化や M2 マクロファージの極性化および癌幹細胞の増加がみられ、p53 変異と協調して膀胱癌誘導に関わることを見いだした。

また、放射線被曝影響およびその線量率効果の解析を進める上で、それを正確かつ定量的に評価できる実験系の構築が不可欠である。現在、笹谷らが実施している $Apc^{Min/+}$ マウスにおける低線量・低線量率放射線被ばく影響の研究推進等に役立てるため、ES 細胞およびマウス個体を用いたモデルシステムの構築を進めている。

広大：笹谷

低線量率放射線発がんリスク評価は重要な課題であるが、原爆被爆者を用いた疫学研究からは十分な知見が得られていないのが現状である。

我々は、ヒト大腸がんモデルマウスである $Apc^{Min/+}$ マウスを用いた放射線発がん実験を行っている。その中で、小腸形態形成期の幹細胞動態が放射線発がんリスクに関与することを示唆する結果を得た。また、神沼らと協力し、マウス ES 細胞を用いた放射線誘発ゲノム変異検出系を確立し、線量率効果の分子機構解明を進めている。

広大：本庶

初期発生期は、組織形成を行い、細胞運命を決定づける時期であることからその放射線影響を調べることは重要であると考えられる。また、比較的放射線に対する感受性が高いことが知られており、この時期での放射線に対する影響を組織反応の観点から解析することは、意義深い。本研究では、ゼブラフィッシュを用いて主に初期発生における放射線被曝影響に注目して解析を行ってきた。特に、低線量放射線影響を調べることを目指し、感受性の高い時期での解析を行い、その結果から、同様の被曝においても組織による影響に差があることが示唆されている。胚発生期の組織による影響の違いについて更なる解析を進めている。また、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。

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）を統合的に検出する実験系を確立した。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を始め、放射線照射マウスにおける組織応答の多様な解析が進められているので、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を期待している。今後、本 TR プロジェクト研究を一層推進するため、実験手法やアイディアを共有することにより、放射線災害・医科学研究の新機軸をメンバーとともに更に切り拓いていきたい。

2．損傷応答をイメージングする系及び損傷修復に対する記憶の検出系の確立を目指しており、それらの系で得られる情報や実験手法などを共有することにより、マウスなどの他動物や細胞でのこれまでの結果や他のメンバーの研究との相補的・発展的な研究を展開していきたいと考えている。

3．初期発生における組織形成期での組織への影響を解析しようとしており、その解析手法やこれらの実験系で得られる情報の共有しながら、本プロジェクトの研究推進に貢献していきたいと考えている。

発表論文

1．Kaminaga K, Hamada R, Usami N, **Suzuki K**, Yokoya A. Targeted nuclear irradiation with an X-ray microbeam enhances total JC-1 fluorescence from mitochondria. ***Radiat Res***, 194, 511-518, 2020.

2. Doi K, Kai M, **Suzuki K**, Imaoka T, Sasatani M, Tanaka S, Yamada Y, Kakinuma S. Estimation of dose-rate effectiveness factor for malignant tumor mortality: joint analysis of mouse data exposed to chronic and acute radiation. ***Radiat Res***, 194, 500-510, 2020.
3. Kudo KI, Takabatake M, Nagata K, Nishimura Y, Daino K, Nishimura M, **Suzuki K**, kakinuma S, Imaoka T. Flow cytometry definition of rat mammary epithelial cell populations and their distinct radiation responses. ***Radiat Res***, 194, 22-37, 2020.
4. 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***, 188, 270, 2020.
5. 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***, 145, 215e-216e, 2020.
6. Miura K, Ogura A, Kobatake K, Honda H, **Kaminuma O**. Progress of genome editing technology and developmental biology useful for radiation research. ***J Rad Res***, in press.
7. Miura K, Inoue K, Ogura A, **Kaminuma O**. Role of CD4+ T cells in allergic airway diseases: learning from murine models. Int J Mol Sci, 21:7480, 2020.
8. Nakano T, Ikeda M, Wakugawa T, Kashiwada Y, **Kaminuma O**, Kitamura N, Yabumoto M, Fujino H, Kitamura Y, Fukui H, Takeda N, Mizuguchi H. Identification of pyrogallol from Awa-tea as an anti-allergic compound that suppresses nasal symptoms and IL-9 gene expression. ***J Med Invest***, 67:289-297, 2020.
9. Morinaga M, Nakajima-Adachi H, Hiraide E, Kitamura N, **Kaminuma O**, Hiroi T, Ohashi-Doi K, Hachimura S. Epicutaneous allergen administration without antigen delivery device induces local T cell response and alleviates food allergic enteropathy. ***Allergol Int***, 69:622-625, 2020.
10. Nishimura T, **Kaminuma O**, Saeki M, Kitamura N, Mori A, Hiroi T. Suppressive effect of environmental tobacco smoke on murine Th2 cell-mediated nasal eosinophilic inflammation. ***Asia Pac Allergy***, 10:e18, 2020.
11. 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***, 34:3197-3208, 2020.
12. Kobatake K, Ikeda K, 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 Z, 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***, 26:2065-2079, 2020.
13. **Kaminuma O**, Nishimura T, Saeki M, Yamasaki N, Ogata S, Fujita T, Endou H, Hayashi K, L-type amino acid transporter 1 (LAT1)-specific inhibitor is effective against T cell-mediated nasal hyperresponsiveness. ***Allergol Int***, 69:455-458, 2020.
14. Tachibana M, Watanabe N, Koda Y, Oya Y, **Kaminuma O**, Katayama K, Zifei F, Sakurai F, Kawabata K, Hiroi T, Mizuguchi H. Ablation of IL-17A leads to severe colitis in IL-10-deficient mice: implications of myeloid-derived suppressor cells and NO production. ***Int Immunol***, 32:187-201, 2020. Selected as a "Editors' choice" article.
15. Gotoh M*, **Kaminuma O***, Nakaya A*, Saeki M, Nishimura T, Kitamura N, Hiroi T, Okubo K. Basophil-expressing genes related with the efficacy of sublingual immunotherapy. ***J Nippon Med Sch***, 87:49-52, 2020. *: equal contribution.
16. Hayashi K*, **Kaminuma O***, Nishimura T, Saeki M, Matsuoka K, Hiroi T, Jutabha P, Iwata Y, Sugiura K, Owada T, Kurasawa K, Okayasu I, Ouchi M, Fujita T, Kanai Y, Endou H, Anzai N. LAT1-specific inhibitor is effective against T cell-mediated allergic skin inflammation. ***Allergy***, 75:463-467, 2020. *: equal contribution.
17. **Kaminuma O**, Nishimura T, Saeki M, Mori A, Hiroi T. T cell-mediated nasal hyperresponsiveness in allergic rhinitis. ***Biol Pharmacol Bull***, 43:36-40, 2020.

18. Shimura T, Ando T, Narao M, Sasatani M, Kamiya K, Ushiyama A. Mechanism of turnover or persistence of radiation-induced myofibroblast in vitro. ***Cell Cycle***, 19(23):3375-3385, 2020
19. Honjo Y, Ichinohe T. Stage-Specific Effects of Ionizing Radiation during Early Development. ***Int J Mol Sci*** 2020, 21 (11), 3975.

学会発表

1．多賀正尊，吉田健吾，京泉誠之，加藤直広，コロン　ジョン，笹谷めぐみ，**鈴木啓司**，小川智宏，楠洋一郎，X 線照射マウスから単離した肝星細胞における炎症性サイトカインの遺伝子発現解析，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島
2．廣瀬エリ，**鈴木啓司**，横谷明徳，X 線照射による広範囲ゲノム欠失の様式解析，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島
3．野口美穂，伊原智一，**鈴木啓司**，横谷明徳，放射線誘発老化細胞におけるオートファジー関連タンパク質の経時的な発現変動，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島
4．工藤健一，西村由希子，**鈴木啓司**，永田健斗，西村まゆみ，臺野和広，柿沼志津子，今岡達彦，放射線被ばく後のラット乳がんモデル正常乳腺組織における細胞集団のバランスの乱れ，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島
5．工藤健一，高畠賢，永田健斗，西村由希子，臺野和広，西村まゆみ，飯塚大輔，**鈴木啓司**，柿沼志津子，今岡達彦，ラット乳腺内腔細胞および基底細胞の放射線応答差異について，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島
6．永田健斗，工藤健一，西村由希子，服部佑哉，渡邊立子，**鈴木啓司**，柿沼志津子，今岡達彦，ラット乳腺の前駆細胞および成熟細胞における DNA 損傷修復動態，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島
7．岡﨑龍史，香崎正宙，大津山彰，**鈴木啓司**，放射線適応応答における寿命延長校かは p53 遺伝子に依存する，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島
8．今岡達彦，工藤健一，**鈴木啓司**，西村まゆみ，臺野和広，柿沼志津子，放射線誘発ラット乳腺発がんモデルにおける正常上皮細胞集団間のバランス，第 79 回日本癌学会学術総会，令和 2 年 10 月 1 日～ 3 日，広島
9．奥山紘平，**鈴木啓司**，鳴瀬智史，柳本惣市，梅田正博，三浦雅彦，原田浩之，セツキシマブによる頭頸部扁平上皮癌細胞の高度の細胞運動低下は遅発性に抗腫瘍効果をもたらす，第 79 回日本癌学会学術総会，令和 2 年 10 月 1 日～ 3 日，広島
10. 塩原　幸，五島　直樹，王　イバイ，中川 稜悟，曽我 皓平，王 蓉，**神沼　修**，足立（中嶋）はるよ，八村 敏志. OVA 特異的 T 細胞クローンマウスを用いた経口抗原に対する CD4+T 細胞応答の解析．日本農芸化学会 2021 年度大会（仙台），2021．3．18-21.
11. **神沼　修**，佐伯真弓，西村友枝，廣井隆親，三浦健人，山崎憲政，尾形佐和子，伊藤大起，古山禎大，森　晶夫，遠藤　仁，安西尚彦，林啓太朗．T 細胞依存性アレルギー性炎症に対する LAT1 阻害薬の効果．第 94 回日本薬理学会年会（札幌），2021.3.8-10.Miura K, Matoba S, Hirose M, Kaminuma O, Ogura A. Generation of chimeric mice with organs fully derived from embryonic stem cells with genetic mutations causing lethality. 第 5 回放射線災害・医科学研究拠点国際シンポジウム（広島），2021. 2. 8.
12. 北村　紀子，佐伯　真弓，**神沼　修**，廣井　隆親，後藤　穣．花粉症患者 CD4 陽性 T 細胞におけるカフェインの効果について．第 4 回日本アレルギー学会関東地方会（東京），2020. 11. 28. ※優秀賞
13. **神沼　修**．ヒト ACE2 導入マウスと抗原特異的 T 細胞クローンマウスの開発．ファーマラボ EXPO アカデミックフォーラム（幕張），2020. 11. 25-27.
14. 古山禎大，三浦健人，山崎憲政，尾形佐和子，伊藤大起，森　晶夫，廣井隆親，佐伯真弓，**神沼　修**．Th9 細胞移入マウスにおけるアレルギー性鼻粘膜炎症とステロイド抵抗性の解析．アレルギー・好酸球研究会 2020（東京），2020. 11. 3.
15. 伊藤　大起，佐伯　真弓，三浦　健人，山崎　憲政，尾形　佐和子，古山　禎大，廣井　隆親，森　晶夫，遠藤　仁，

林　啓太朗，**神沼　修**．L 型アミノ酸トランスポーター 1 阻害薬の Th2 細胞依存性気管支喘息モデルに対する効果．アレルギー・好酸球研究会 2020（東京），2020. 11. 3.

16. **Kaminuma O**, Gotoh M, Nakaya A, Saeki M, Nishimura T, Kitamura N, Watanabe N, Okubo K, Hiroi T. Genome-wide transcriptome and copy number variation analysis for sublingual immunotherapy. JSA/WAO Joint Congress 2020 (Kyoto), 2020.9.17-20.
17. **Kaminuma O**, Gotoh M, Kitamura N, Mayumi S, Watanabe N, Saeki M, Nishimura T, Mori A, Nemoto S, Tatsumi H, Okubo K, Hiroi T. An inhibitory factor for mast cell degranulation induced by sublingual immunotherapy. Mini Symposium 16“Immunotherapy”, JSA/WAO Joint Congress 2020 (Kyoto), 2020.9.17-20.
18. **Kaminuma O**, Hayashi K, Nishimura T, Saeki M, Hiroi T, Iwata Y, Sugiura K, Mori A. The contribution of L-type amino acid transporter 1 in activated Th2 cells for the development of atopic dermatitis. JSA/WAO Joint Congress 2020 (Kyoto), 2020.9.17-20.
19. **神沼　修**，北村　紀子，宮武　昌一郎，森　晶夫，廣井　隆親．Calcineurin/NFAT シグナルのダイバーシティを生む分子メカニズム．第 93 回日本生化学会大会（横浜）シンポジウム「Calcineurin/NFAT シグナルのダイバーシティ」，2020. 9. 14-16.
20. 水口　博之，中野　友寛，西田　浩平，伊藤　智平，湧川　朝治，**神沼　修**，北村　紀子，石田　達也，道永　昌太郎，籔本　雅巳，北村　嘉章，武田　憲昭，福井　裕行．花粉症発症シグナルとしての Calcineurin/NFAT シグナル．第 93 回日本生化学会大会（横浜）シンポジウム「Calcineurin/NFAT シグナルのダイバーシティ」，2020．9. 14-16.
21. Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Kumitani C, Ohtomo-Abe A, Ryu K, Nakamura Y, Hamada Y, Fujita N, Hayashi H, Watai K, Kamide Y, Sekiya K, Fukutomi Y, Taniguchi M, Matsumoto K, Tanimoto Y, Nobuyuki, Kobayashi N, Ohtomo T, **Kaminuma O**. Role of Costimulatory Signal in T Cell-Dependent Steroid-Resistant Asthma. ERS International Congress 2020 (Vienna), 2020.9.5-9.
22. **Kaminuma O**, Nishimura T, Hiroi T, Yamasaki N, Ogata S, Mori A. Antigen-specific T cells confer nasal hyperresponsiveness in murine models of allergic rhinitis. EAACI Congress 2020 (London), 2020.6.6-10.
23. Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Kumitani C, Ohtomo-Abe A, Fujita N, Nagayama K, Iwata M, Ryu K, Nakamura Y, Hamada Y, Hayashi H, Watai K, Kamide Y, Sekiya K, Fukutomi Y, Taniguchi M, Ohtomo T, **Kaminuma O**. Pharmacological analysis of helper T cell-dependent, steroid-resistant asthma. EAACI Congress 2020(London), 2020.6.6-10.
24. 標　智仁，兼平　雅彦，**神沼　修**，長友　啓明．実験用マウスの Deep Learning を用いた陰部画像からの発情検知システムの活用．第 67 回日本実験動物学会総会（大阪），2020. 5. 23-25.
25. 神代紗央理，**笹谷めぐみ**，Elena K Zaharieva，松井亜子，神谷研二．マウスモデルを用いた放射線発がんの機構解明．第 45 回中国地区放射線影響研究会（広島），2020. 8. 7.
26. **笹谷めぐみ**．実験動物モデルを用いた放射線発がん研究．第 71 回放射線科学研究会（大阪），2020. 09. 25
27. **Megumi Sasatani**, Kenji Kamiya. The effect of age at exposure on radiation induced tumor risk using *Apc*$^{Min/+}$ mice. 第 79 回日本癌学会学術集会（広島），2020. 10. 01
28. Misaki Sugai, Naohiro Tsuyama, Yu Abe, Yusuke Azami, Akinobu Ota, Karnan Sivasundaram, Moe Muramatsu, Tomonari Shigemura, **Megumi Sasatani**, Yuko Hashimoto, Kenji Kamiya, Ichiro Hanamura, Takayuki Ikezoe, Masafumi Onodera8, Akira Sakai. Chromosomal translocation t(11;14) induced by Cre-loxP system in normal B cell-derived iPS cells. 第 82 回日本血液学会学術集会（長崎），2020. 10. 10 ～ 2020. 11. 08
29. **Megumi Sasatani**, Elena Karamfilova Zaharieva, Saori Kakomi, Ako Matsui and Kenji Kamiya. The effect of age at exposure on radiation-induced carcinogenesis in *Apc*$^{Min/+}$ mice. 日本放射線影響学会第 63 回大会（福島），2020. 10. 15 ～ 2020. 10. 17
30. Masataka Taga, Kengo Yoshida, Seishi Kyoizumi, Naohiro Kato, John Cologne, **Megumi Sasatani**, Keiji Suzuki, Tomohiro Ogawa, Yoichiro Kusunoki. Gene expression analysis of inflammatory cytokines in hepatic stellate cells isolated from X-irradiated mice. 日本放射線影響学会第 63 回大会（福島），2020. 10. 15 ～ 2020. 10. 17

31. Misaki Sugai, Naohiro Tsuyama, Yu Abe, Yusuke Azami, Kenichi Kudo, Akinobu Ota, Karnan Sivasundaram, Moe Muramatsu, Tomonari Shigemura, **Megumi Sasatani**, Yuko Hashimoto, Kenji Kamiya, Ichiro Hanamura, Takayuki Ikezoe, Masafumi Onodera, Akira Sakai. Chromosomal Translocation t(11;14) Induced by the Cre-loxP System in Normal B cell-derived iPS Cells for the Study of Myeloma-initiating Cells, the 62nd ASH Annual Meeting(USA). 2020.12.06
32. **本庶仁子**，一戸辰夫（2020）ゼブラフィッシュ初期発生における放射線照射に対する遅延性影響，第 43 回日本分子生物学会年会，オンライン開催，2020 年 12 月 2 日
33. **本庶仁子**，一戸辰夫（2020）The latent effects of early zebrafish embryos to ionizing irradiation. 日本放射線影響学会第 63 回大会，オンライン開催，2020 年 10 月 15 日－17 日
34. **本庶仁子**，一戸辰夫．ゼブラフィッシュ初期胚の放射線照射に対する影響 日本動物学会第 91 回大会　オンライン開催，2020 年 9 月 4 日

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：准教授）
金井　昭教（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

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、これらが、例えば白血病や甲状腺がん等において、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、同一ゲノム上、あるいは近傍の染色体上に、最低でも 2 個以上の DNA 二本鎖切断の形成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の解明を目指して、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研究を推進する。

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十分な評価はなされていない。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。これまでに、甲状腺濾胞細胞では、特徴的なゲノム高次構造の存在が報告されている事から、正常ヒト甲状腺濾胞由来の上皮細胞を、*in vitro* で長期間増殖維持できる新しい培養法を確立して実験に用いている。これまでにも、甲状腺濾胞細胞の樹立が報告され、Nthy-ori 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。一方、ここで樹立した細胞は、p53 機能を正常に有しており、放射線照射後の細胞周期停止などの放射線応答も正常に機能している事が示されている。

そこで次に、甲状腺がんの Driver 変異であり、放射線被ばくとの関連が深いとされる、RET/PTC 遺伝子融合変異を探索していくため、RET 遺伝子および PTC1/3 遺伝子のエキソンに特異的なプライマーを設定し、Long-range PCR により RET/PTC 融合遺伝子の検索を可能にした。特に、RT-PCR により、mRNA レベルで RET/PTC 遺伝子融合が見つかっているケースについては、同手法を応用して、放射線による RET/PTC 遺伝子融合の同定と、その分子性状について解析を継続している。

広島大：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。これまでに、ATM が HR 関連因子の BCR への結合を制御することにより転座形成を抑制している可能性を示唆しているため、その

分子機構の研究をさらに進めたところ、ATM による INO80 クロマチン構造変換複合体のリン酸化を見出した。そのリン酸化は 11q23 染色体転座を阻止することが明らかになった。現在、DNA 複製障害による染色体異常の分子機構におけるクロマチンリモデリング複合体の関連についての研究を進めている。

広島大：金井

妊娠期における放射線影響は、被曝時期により著しく異なる。マウスでは、受精卵が分割を繰り返し胚盤胞となり着床するまでの着床前期過程は放射線高感受性期であり、0.1 Gy 程度の低線量放射線被曝であっても出生仔数が減少するが、出生した仔は正常である。

低線量放射線が着床前期発生過程に与える影響を解明するために、まずマウス着床前期における放射線高感受性期の特定を行った。C57BL/6N マウスを用いた体外受精により受精卵を採取し、0.5 Gy のガンマ線を照射した後、胚盤胞期胚までの発生を経時的に観察した。媒精後４時間から７時間で胚盤胞への発生率の低下を認め、特に媒精後５時間がピークであった。そこで媒精後５時間の受精卵に 0.1 Gy と 1 Gy のガンマ線を照射したところ、1 Gy 照射の場合には約半数が１－４細胞期で停止し、生き残った半分も大半が桑実胚から胚盤胞期胚の段階で発生が停止した。これに対し、0.1 Gy 照射では１－４細胞期での停止は少数であったが、約半数が桑実胚から胚盤胞期胚の間で発生が停止した。

そこで、媒精後５時間の時点での照射が、約３日後の桑実胚から胚盤胞期胚の段階で発生を停止させる分子メカニズムを解明するために、次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析を行い、現在発現差の見られる遺伝子群について解析を進めている段階である。

今後の展望

1．長期間増殖維持できる正常ヒト甲状腺濾胞細胞が得られた事で、放射線による RET/PTC 遺伝子融合の発症プロセスを実験的に追跡可能となった。このため、今後は、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、同一の総線量を異なる線量率で受けた時の RET/PTC 遺伝子融合変異の誘発頻度について共同研究を更に加速する。また、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統合的に幅広く解析する事を可能にしている。そこで、その検討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・医科学研究の新領域の開拓を推進する。

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．妊娠期における放射線影響をトランスクリプトーム解析で明らかにし、低線量放射線照射による生物影響への理解を深めていく。また､その手法において１－ 100 個程度の少数細胞におけるトランスクリプトーム解析も確立しており、放射線災害・医科学研究の推進に寄与していく考えである。

発表論文

1．Kaminaga K, Hamada R, Usami N, Suzuki K, Yokoya A. Targeted nuclear irradiation with an X-ray microbeam enhances total JC-1 fluorescence from mitochondria. ***Radiat Res***, 194, 511-518, 2020.
2．Doi K, Kai M, Suzuki K, Imaoka T, Sasatani M, Tanaka S, Yamada Y, Kakinuma S. Estimation of dose-rate effectiveness factor for malignant tumor mortality: joint analysis of mouse data exposed to chronic and acute radiation. ***Radiat Res***, 194, 500-510, 2020.
3．Kudo KI, Takabatake M, Nagata K, Nishimura Y, Daino K, Nishimura M, Suzuki K, kakinuma S, Imaoka T. Flow cytometry definition of rat mammary epithelial cell populations and their distinct radiation responses. ***Radiat Res***, 194, 22-37, 2020.
4．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***, 188, 270, 2020.

5. 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***, 145, 215e-216e, 2020.
6. Nobuki Imano, Ikuno Nishibuchi, Emi Kawabata, Yasuha Kinugasa, Lin Shi, Chiemi Sakai, Mari Ishida, Hiroaki Sakane, Tomoyuki Akita, Takafumi Ishida, Tomoki Kimura, Yuji Murakami, Kimio Tanaka, Yasunori Horikoshi, **Jiying Sun**, Yasushi Nagata, Satoshi Tashiro ***Radiat Res*** in press, 2020
7. Bai J, Yokomizo-Nakano T, Kubota S, Sun Y, **Kanai A**, Iimori M, Harada H, Iwama A, Sashida G. Overexpression of Hmga2 activates Igf2bp2 and remodels transcriptional program of Tet2-deficient stem cells in myeloid transformation. ***Oncogene***. Epub ahead of print. 2021 Jan 15.
8. Nagamachi A, **Kanai A**, Nakamura M, Okuda H, Yokoyama A, Shinriki S, Matsui H, Inaba T. Multi-organ failure with abnormal receptor metabolism in mice mimicking Samd9/9L syndromes. ***J Clin Invest***. Epub ahead of print. 2020 Dec 29.
9. Sera Y, Nakata Y, Ueda T, Yamasaki N, Koide S, Kobayashi H, Ikeda K, Kobatake K, Iwasaki M, Oda H, Wolff LD, **Kanai A**, Nagamachi A, Inaba T, Sotomaru Y, Ichinohe T, Koizumi M, Miyakawa Y, Honda ZI, Iwama A, Suda T, Takubo K, Honda H. UTX maintains functional integrity of murine hematopoietic system by globally regulating aging-associated genes. ***Blood***. Epub ahead of print. 2020 Nov 10.
10. Miyamoto R[†], Okuda H[†], **Kanai A**[†], Takahashi S, Kawamura T, Matsui H, Kitamura T, Kitabayashi I, Inaba T, Yokoyama A. Activation of CpG-Rich Promoters Mediated by MLL Drives MOZ-Rearranged Leukemia. ***Cell Rep***. 2020 Sep 29;32(13):108200. [†]These authors contributed equally
11. Takeda R, Asada S, Park SJ, Yokoyama A, Becker HJ, **Kanai A**, Visconte V, Hershberger C, Hayashi Y, Yonezawa T, Tamura M, Fukushima T, Tanaka Y, Fukuyama T, Matsumoto A, Yamasaki S, Nakai K, Yamazaki S, Inaba T, Shibata T, Inoue D, Honda H, Goyama S, Maciejewski JP, Kitamura T. HHEX promotes myeloid transformation in cooperation with mutant ASXL1. ***Blood***. 2020 Oct 1;136(14):1670-1684.
12. Misawa K, Imai A, Matsui H, **Kanai A**, Misawa Y, Mochizuki D, Mima M, Yamada S, Kurokawa T, Nakagawa T, Mineta H. Identification of novel methylation markers in HPV-associated oropharyngeal cancer: genome-wide discovery, tissue verification and validation testing in ctDNA. ***Oncogene***. 2020 Jun;39(24):4741-4755.
13. Yokomizo-Nakano T, Kubota S, Bai J, Hamashima A, Morii M, Sun Y, Katagiri S, Iimori M, **Kanai A**, Tanaka D, Oshima M, Harada Y, Ohyashiki K, Iwama A, Harada H, Osato M, Sashida G. Overexpression of RUNX3 Represses RUNX1 to Drive Transformation of Myelodysplastic Syndrome. ***Cancer Res***. 2020 Jun 15;80(12):2523-2536.
14. Ma L, Sakamoto Y, **Kanai A**, Otsuka H, Takahashi A, Kakimi K, Imai T, Shimokawa T. Characterization of a Novel Murine Colon Carcinoma Subline with High-Metastatic Activity Established by In Vivo Selection Method. ***Int J Mol Sci***. 2020 Apr 18;21(8):2829.
15. Shimamoto K, Tanimoto K, Fukazawa T, Nakamura H, **Kanai A**, Bono H, Ono H, Eguchi H, Hirohashi N. GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility via activation of WNT5A. ***Carcinogenesis***. 2020 Sep 24;41(9):1184-1194.
16. 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 Apr 15;26(8):2065-2079.

学会発表

1. 多賀正尊，吉田健吾，京泉誠之，加藤直広，コロン　ジョン，笹谷めぐみ，**鈴木啓司**，小川智宏，楠洋一郎，X 線

照射マウスから単離した肝星細胞における炎症性サイトカインの遺伝子発現解析，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島

2．廣瀬エリ，**鈴木啓司**，横谷明徳，X 線照射による広範囲ゲノム欠失の様式解析，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島

3．野口美穂，伊原智一，**鈴木啓司**，横谷明徳，放射線誘発老化細胞におけるオートファジー関連タンパク質の経時的な発現変動，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島

4．工藤健一，西村由希子，**鈴木啓司**，永田健斗，西村まゆみ，臺野和広，柿沼志津子，今岡達彦，放射線被ばく後のラット乳がんモデル正常乳腺組織における細胞集団のバランスの乱れ，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島

5．工藤健一，高畠賢，永田健斗，西村由希子，臺野和広，西村まゆみ，飯塚大輔，**鈴木啓司**，柿沼志津子，今岡達彦，ラット乳腺内腔細胞および基底細胞の放射線応答差異について，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島

6．永田健斗，工藤健一，西村由希子，服部佑哉，渡邊立子，**鈴木啓司**，柿沼志津子，今岡達彦，ラット乳腺の前駆細胞および成熟細胞における DNA 損傷修復動態，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島

7．岡﨑龍史，香崎正宙，大津山彰，**鈴木啓司**，放射線適応応答における寿命延長校かは p53 遺伝子に依存する，日本放射線影響学会第 63 回大会，令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島

8．今岡達彦，工藤健一，**鈴木啓司**，西村まゆみ，臺野和広，柿沼志津子，放射線誘発ラット乳腺発がんモデルにおける正常上皮細胞集団間のバランス，第 79 回日本癌学会学術総会，令和 2 年 10 月 1 日～ 3 日，広島

9．奥山紘平，**鈴木啓司**，鳴瀬智史，柳本惣市，梅田正博，三浦雅彦，原田浩之，セツキシマブによる頭頸部扁平上皮癌細胞の高度の細胞運動低下は遅発性に抗腫瘍効果をもたらす，第 79 回日本癌学会学術総会，令和 2 年 10 月 1 日～ 3 日，広島

10. **孫継英**，堀越保則，田代聡　INO80 クロマチン複合体のリン酸化が 11q23 染色体転座の形成を抑制する　第 38 回染色体ワークショップ．第 19 回核ダイナミクス研究会 2021 年 1 月 18 日～ 19 日，Online

11. **孫継英**，堀越保則，田代聡 INO80 chromatin remodeling complex phosphorylation regulated by ATM prevents etoposide-induced chromosomal translocations 第 63 回日本放射線影響学会　2020 年 10 月 15 日～ 16 日，福島

12. **孫継英**，田代聡 The molecular mechanism of ARP8 phosphorylation in preventing 11q23 chromosomal translocations　第 79 回日本癌学会学術総 2020 年 10 月 1 日～ 3 日，広島

13. **金井昭教**，清水なつみ，長町安希子，河合秀彦，稲葉俊哉　Effect of ionizing radiation on the development of early mouse embryos. 日本放射線影響学会第 63 回大会 令和 2 年 10 月 15 日～ 16 日，福島

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

孫継英：2020 年度日本放射線影響学会において「岩崎民子賞」を受賞。

福島県における小児甲状腺がん発症者の末梢血リンパ球を用いた転座型染色体解析による生物学的線量評価

研究組織

拠点機関研究者：坂井　晃　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
松浦　伸也（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
宮本　達雄（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）
細矢　光亮（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
石川　徹夫（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
大平　哲也（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
協　力　者：鈴木　眞一（福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座：教授）
鈴木　聡　（福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座：講師）
佐藤　真紀（福島県立医科大学小児科学講座：講師）

研究目的

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を作製し保存する。
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。

【2021 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 66 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 30 人（男性６人、女性 24 人、平均年齢 21.1 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、顕微鏡写真撮影は進行中であり、現時点で 59 人分の標本において、解析細胞数 3100 程度（全ゲノム補正で 1200 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16人。画像撮影が終了しているのが45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 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、51 人分の染色体標本の作製、染色、撮影が進行中であり、内 42 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 14 人。

今後の展望

① 非甲状腺がん患者数はちょうど 30 人であり解析不良の標本がある可能性もあるため、さらに甲状腺内分泌学講座で診療中の患者（数名）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ブラインドで解析を進めていく。

③ 2021 年度内に解析結果を論文化する。

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に由来する細胞の放射線感受性を測定することが有用である。しかし、放射線感受性は生活習慣などの交絡因子に加えてヒト集団の多様な遺伝的背景の影響を受けるため、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。

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た。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を確認した。

本年度はさらに、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。Nbs1+/+ マウス、Nbs1 I171V/+ マウス、Nbs1 I171V/I171V マウスの MEF を作製して、放射線感受性を比較した。その結果、Nbs1 I171V/I171V MEF は放射線照射後の微小核形成率が最も高く、Nbs1 I171V/+ MEF は Nbs1+/+ クローンと比較して中程度の放射線感受性を示した。これらの結果から、NBS1 の c.511A>G: p.I171V 変異体は、ヒト集団における染色体の放射線感受性の個人差を規定する遺伝的要因である可能性が示唆された。

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）冨岡啓太，阿久津シルビア夏子，柳原啓見，田内広，山本卓，工藤美樹，小林正夫，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 NBS1 遺伝子 I171V 多型の定量的評価　広島医学 73(4):224-227, 2020

2）宮本達雄，藤田和将，松浦伸也　ゲノム編集技術を用いた培養細胞における疾患モデリング　医学のあゆみ　273(9):20977-20982, 2020

代表的な学会発表

1）宮本達雄，冨岡啓太，藤田和将，阿久津シルビア夏子，工藤美樹，小林正夫，岡田賢，田内広，松浦伸也　機能ゲノミックスを用いた放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の探索 第 63 回日本放射線影響学会（オンライン開催）2020 年 10 月 15 日

2）冨岡啓太，Silvia Natsuko Akutsu，柳原啓見，田内　広，山本　卓，小林正夫，工藤美樹，藤田和将，宮本達雄，松浦伸也　NBS1 I171V 多型による放射線感受性個人差の定量的評価　第 45 回中国地区放射線影響研究会（オンライン開催）2020 年 8 月 7 日

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

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

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}Mn）微粒子による低線量被爆影響を解明するため、原子炉で生成した ^{56}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、以前に行った ^{56}Mn 曝露実験サンプルおよび、新たな実施したラット曝露実験のサンプルを用いて、^{56}Mn 微粒子内部被曝影響を解析する。

本年度は、雄性生殖腺への放射線微粒子被曝影響を明らかにするため、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。

研究実施内容

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 $^{56}MnO_2$ 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，Mn56x2，Mn56x3，Co-60，Cold Mn，control（各群 n = 14）。Mn56 群は、それぞれ 2.7 × 10^8，5.5 × 10^8，8 × 10^8 Bq / 100 mg の放射活性の $^{56}MnO_2$ 微粒子に曝露し、Cold Mn 群は同一の曝露装置を用いて非放射性 MnO_2 微粒子 100mg へ曝露した。Co-60 群は ^{60}Co-γ 線 2Gy の全身照射とした。動物は曝露後 3 日、61 日で剖検し、精巣、前立腺腹葉、血清を保存した。

（1）精巣重量および血中テストステロンレベル

体重および精巣重量への曝露の影響は観られなかった。血中テストステロン値は、曝露後 3 日には群間に差がなかったが、61 日後で Mn56x2，Mn56x3 および Co-60 群で低下した（表 1）。また精巣への病理組織学的な影響は観察されなかった（図 1）。

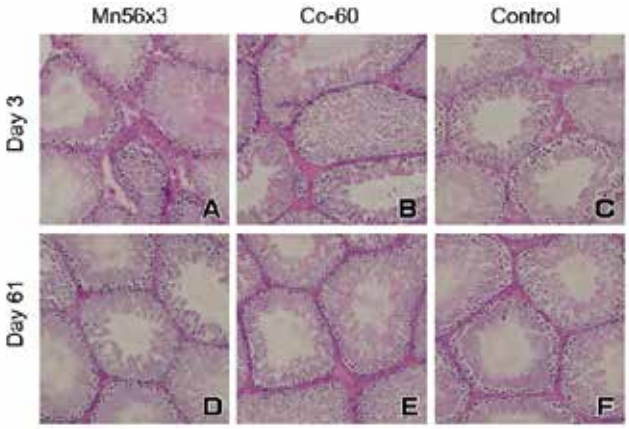


図 1．Mn56 曝露 3 日後、61 日後の精巣（HE 染色）

表 1．Mn56 曝露 3 日後、61 日後の体重・精巣重量および血中テストステロン

Groups		Body Weight (g)	Testes (g/kg bw)	Testosterone (pg/mL)
Day 3	Control	248 ± 16	10.5 ± 1.1	1.2 ± 0.30
	Cold Mn	235 ± 14	11.4 ± 0.7	0.94 ± 0.13
	Mn56×1	235 ± 11	11.7 ± 0.6	0.7 ± 0.24
	Mn56×2	245 ± 16	11.3 ± 0.6	0.8 ± 0.17
	Mn56×3	237 ± 12	12.2 ± 0.6	not determined
	Co-60	234 ± 14	11.5 ± 0.8	1.15 ± 0.33
Day 61	Control	330 ± 17	9.3 ± 0.7	1.45 ± 0.35
	Cold Mn	337 ± 19	9.8 ± 0.4	1.3 ± 0.14
	Mn56×1	371 ± 21	9.2 ± 0.6	1.42 ± 0.14
	Mn56×2	337 ± 17	9.1 ± 0.5	0.68 ± 0.26 *
	Mn56×3	353 ± 17	9.1 ± 0.5	0.75 ± 0.23
	Co-60	328 ± 23	9.4 ± 0.5	0.59 ± 0.11 *

Each value shows mean ± SEM (n = 6 or 7, each group); * indicates significantly different from control by $p < 0.05$.

（2）精巣組織でのステロイド合成酵素関連遺伝子およびセルトリ細胞・生殖細胞特異的遺伝子発現

曝露３日後、全ての Mn56 群で Cyp17a および Hsd3b1mRNA の発現が低下した。曝露 61 日後では、Cyp11a が Mnx3 群で低下し、StAR が Co-60 群で低下した（図２A）。セルトリ細胞特異的な遺伝子 Cld11，Clu 発現への影響はなく、生殖細胞特異的な Spag4 および Zpbp 発現が、曝露３日目に低下した（図２B）。

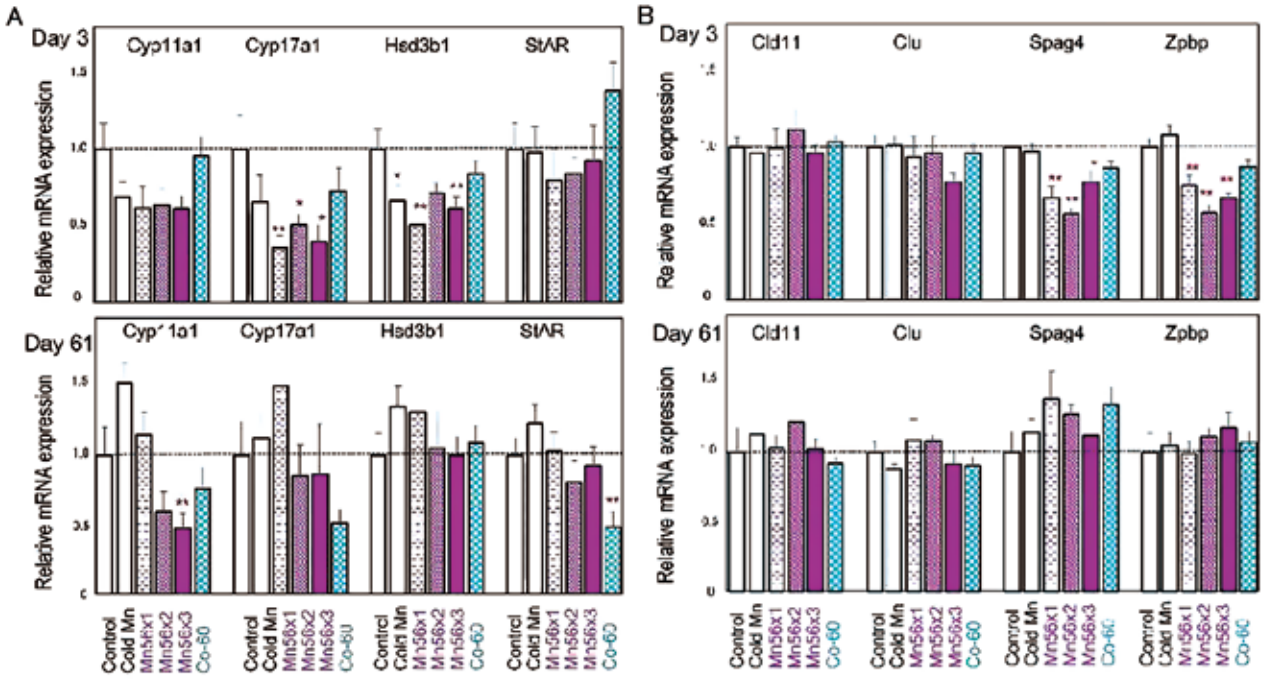


図２．Mn56 曝露３日後、61 日後の精巣（A）Cyp11a1，Cy17a1，Hsd3b1，StAR，及び，（B）Cld11，Clu，Spag4，Zpbp の mRNA 発現レベル（対照群に対する相対値）

（3）前立腺分泌タンパク質の mRNA 発現

前立腺腹葉で発現している主要な分泌タンパク質の mRNA 発現を定量したところ、Mn56x2，Mn56x3 および Co-60 群で，CRP1，KS3 発現低下がみられた。PSP94 の発現低下は Mn56x3 群でのみ観られた（表２）。

表２．前立腺腹葉での分泌タンパク mRNA 発現

Groups	PrstC3 (fmol/fmol βact)	CRP1 (fmol/fmol βact)	KS3 (fmol/fmol βact)	PSP94 (fmol/fmol βact)
Control	651 ± 45	158 ± 22	20 ± 2.6	103 ± 7.3
Cold Mn	566 ± 38	168 ± 26	13.5 ± 2.2	83 ± 11.2
Mn56 × 1	716 ± 82	206 ± 34	18.3 ± 2.9	86 ± 33.8
Mn56 × 2	611 ± 103	77 ± 14 *	8.3 ± 1.6 **	75 ± 9.0
Mn56 × 3	453 ± 24	91 ± 10	9.8 ± 2.8 *	49 ± 10.7 *
Co-60	557 ± 79	79 ± 19 *	11.8 ± 2.6 *	71 ± 9.4

Prostate tissue samples were collected and examined only on Day 61 postexposure. Each value shows mean ± SEM (n = 6 or 7, each group). * p <0.05 and ** p < 0.01 significantly different from each control.

（4）結論

放射性 $^{56}MnO_2$ 微粒子による内部被曝影響の詳細を明らかにするため、本研究では観察時期を曝露３日と 61 日のみとして剖検個体数を増やし、定量的な解析を行った。$^{56}MnO_2$ 曝露による全身被曝線量は 41 ～ 100mGy と推定されたが、精巣組織内への ^{56}Mn 放射活性の有意な取り込みはなかった。よって、本研究で観察された精巣遺伝子発現への影響は、外部に露出している生殖器に $^{56}MnO_2$ 微粒子が直接接触する近接被曝の結果と考えられた。一般に精子形成は放射線感受性

が高いが、Wistar ラットや SD ラットの精巣は低感受性であることが知られており、本実験の Co-60 群（外部被曝 2Gy）で少なくとも被曝後 3 日、61 日では形態学的な変化は見いだされなかった。しかし、ライディッヒ細胞のステロイド合成酵素遺伝子発現への影響は明らかで、その結果として血中テストステロンレベルが低下したと考えられた。またホルモン低下の影響は、前立腺におけるアンドロゲン応答性の分泌タンパク質発現低下によっても裏付けられた。本研究は、^{56}Mn の微粒子被曝は、全身被曝線量 100mGy 以下にも関わらず精巣機能へ影響を及ぼすことを明らかにした。

今後の展望

本モデルの血液化学的解析から、^{56}Mn 曝露による肝臓毒性指標への影響が示唆されたため、肝での遺伝子発現指標による影響評価も行ってきたが、結論に至っていない。肝臓組織での遺伝子発現変化は、低線量被曝影響の有用な指標になることが報告されており、今後、より詳細な解析を行い低線量内部被曝影響について明らかにする。

発表論文

1. Fujimoto N, Amantayeva G, Chaizhunussova N, Shabdarbayeva D, Abishev Z, et al.: Low-dose radiation exposure with 56MnO2 powder changes gene expressions in the testes and the prostate in rats. Int J Mol Sci. 21(14):4989, 2020.
2. Stepanenko V, Kaprin A, Ivanov S, ... ,Fujimoto N, .. Shichijo K, Nakashima M, et al.: Internal doses in experimental mice and rats following exposure to neutron-activated 56MnO2 powder: results of an international, multicenter study. Radiat Environ Biophys 59(4):683-692, 2020.
3. Otani K, Ohtaki M, Fujimoto N, Saimova A, Chaizhunusova N, et al.: Quantitative analysis of effects of a single 60Co gamma ray point exposure on time-dependent change in locomotor activity in rats. Int J Environ Res Public Health. 17(16):5638, 2020.
4. Ohnita K, Nakashiki S, Nakashima M, Usefulness of clip in endoscopic submucosal dissection of a colorectal tumor which progressed to the ileum. Digestive Endoscopy doi: 10.1111/den.13803, 2020.
5. Kawashita S, Matsuda K, Matsuwaki T, Kurohama H, Ito M, Kishikawa M, Miura K, Nakashima M: Cervical superficially invasive squamous cell carcinoma with supraclavicular lymph node metastasis: A case report. International Journal of Gynecological Pathology doi: 10.1097/PGP.0000000000000679, 2020.
6. Ihara M, Shichijo K, Ashizawa K, Matsuda K, Otsubo R, Horie I, Nakashima M, Kudo T: Relationship between thyroid tumor radiosensitivity and nuclear localization of DAN-dependent protein kinase catalytic subunit. Journal of Radiation Research 61(4): 511-516, 2020.
7. 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 oncocytic cell tumors. Cancer Science doi: 10.1111/cas.14501, 2020.
8. Uchida T, Fujikawa K, Kondo A, Mizokami A, Kurohama H, Nakashima M, Kawakami A, Eguchi K: A case of Sjogren's syndrome evaluated by imaging modalities: musculoskeletal ultrasound, MRI and PET-CT. Modern Rheumatology Case Reports 4(1): 126-130, 2020.
9. Matsuyama M, Shichijo K, Tsuchiya T, Kondo H, Miura S, Matsuda K, Sekine I, Nakashima M: Protective effects of a cystine and theanine mixture against acute radiation injury in rats. Environmental Toxicology and Pharmacology 78: 103395. doi: 10.1016/j.etap.2020.103395, 2020.
10. Shimamura M, Kurashige T, Kuatov R, Nakashima M, Nagayama Y: Acceleration of BRAF^{V600E}-induced thyroid carcinogenesis by TGF signal deficiency in mice. Endocrine doi: 10.1007/s12020-020-02298-1, 2020.
11. 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-rink human papillomavirus infection and P16^{INK4a}expression. Cancer Control 27(1): 1073274819901170, 2020.

12. Luong TMH, Akazawa Y, Mussazhanova Z, Matsuda K, Ueki N, Miura S, Hara T, Yokoyama H, Nakashima M: Cutaneous pilomatrical carcinosarcoma: a case report with molecular analysis and literature review. Diagnostic Pathology 15(1): 7, 2020.

代表的な学会発表

1．平井　哲，今村祥子，桑原　愛，柿ヶ尾佳奈，中鋪　卓，東　俊太朗，大仁田　賢，牧山和也，井上健一郎，赤澤祐子，中島正洋，中尾一彦：長期間のボノプラゾン投与による高ガストリン血症が原因と考えられた多発過形成性ポリープに混在した早期胃癌の一例．第 109 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会．2020 年 6 月 19 日－ 20 日　紙上発表

2．松田勝也，今泉利信，三浦史郎，近藤久義，中島正洋：口腔扁平上皮腫瘍での DNA 損傷応答分子 53BP1 発現：高異型度上皮内腫瘍での発現異常について．第 109 回日本病理学会総会．2020 年 7 月 1 日－ 31 日　WEB 開催

3．黒濵大和，松田勝也，木住野美緒，松山睦美，赤澤祐子，木下　晃，吉浦孝一郎，中島正洋：ラット放射線誘発甲状腺癌モデルによる被曝特異的分子マーカーの網羅的探索．第 109 回日本病理学会総会．2020 年 7 月 1 日－ 31 日 WEB 開催

4．大坪智恵子，中島正洋，ムサジャノワジャンナ，松田勝也，黒濵大和，ルオンチーマイハン：甲状腺乳頭癌の転移と異所性甲状腺組織の鑑別における 53BP1 の有用性．第 109 回日本病理学会総会．2020 年 7 月 1 日－ 31 日 WEB 開催

5．大坪竜太，矢野　洋，松本　恵，福嶋絢子，伊　漢勝，及川将弘，松田勝也，中島正洋，永安　武：Semi-dry dot-blot（SDB）法を応用した新規乳癌リンパ節転移診断キットの自動解析機を用いた評価．第 120 回日本外科学会定期学術集会．2020 年 8 月 13 － 15 日　WEB 開催

6．Fujimoto N: Changes in morphology and gene expressions of neonatally X-irradiated thyroid gland in rats, Audio ePoster 1850, The 22nd European Congress of Endocrinology, 9/5-9/2020 WEB 開催

7．忽那史也，山下魁理，金本　正，松岡隆太郎，林　信孝，平山拓朗，太田理絵，島　智秋，長岡篤志，吉村俊祐，宮崎禎一郎，黒濵大和，中島正洋，松永祐希，堀江信貴，出雲　剛，立石洋平，辻野　彰：感染性心内膜炎による脳梗塞への脳血栓回収術が奏功しなかった 1 剖検例．第 229 回日本神経学会九州地方会．2020 年 9 月 19 日 WEB 開催

8．清水智貴，松田勝也，高田奈美，黒濵大和，Mussazhanova Zhanna，Sailaubekova Yerkezhan，大坪智恵子，佐藤伸也，山下弘幸，中島正洋：結節内結節を伴う甲状腺良性結節の 53BP1 による分子病理学的特徴解析．第 24 回日本臨床内分泌病理学会．2020 年 9 月 25 日－ 10 月 12 日　WEB 開催

9．上木　望，佐藤克也，中島正洋，岸川正大：生体肝移植後敗血症に対し，抗菌薬投与後，意識障害を発症した 64 歳女性剖検例．第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会．2020 年 10 月 12 日－ 14 日 WEB 開催

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

該当なし

染色体異常頻度に影響を与える分子の解析

研究組織
拠点機関研究者：阿部　悠　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助教）
山内　基弘（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究目的

染色体異常の二動原体染色体（Dic）と染色体転座はともに DNA 二本鎖切断（DSB）に由来する染色体異常であり、理論上は 1：1 の同頻度で形成されるはずである。しかし我々は CT 検査による被ばく影響解析や in vitro 照射実験系で、放射線によって新たに誘発される染色体異常および被ばく以前に形成・蓄積された異常として染色体転座が優位であることを発見し、転座優先的な染色体異常生成機構の存在が示唆されることを見出した。放射線等によって実際に形成される染色体異常頻度に差が認められることは、放射線によって誘発されるがんなどの発症リスクに寄与する可能性がある。そこで Dic と転座の異常頻度差の実態を明らかにするべく染色体転座の形成機構および影響因子について解析を行い、放射線被ばくによる細胞応答や修復、さらにはクロマチンダイナミクス等についての理解を深め、放射線発がんとの関係性について明らかにすることを目的とする。

研究実施内容

A）蛍光タンパクを指標とした染色体異常の迅速検出系の開発

我々は以前樹立した 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。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、11 番染色体（CCND1）の DNA 切断誘導システムの導入細胞を樹立し、続く 14 番染色体（IgH）の DNA 切断誘導システムの導入を進めている。

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予定である。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 ベクターの準備は概ね完了している。上記染色体異常誘導システム導入細胞が樹立出来次第、順次培養細胞へ導入し、染色体異常形成頻度の変化について観察する。

今後の展望

本研究で作成している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である。染色体異常の人工的誘導システムは、低線量被ばくと同様の低頻度 DNA 二本鎖切断を誘発する系として捉えることが出来るため、DSB 修復関連分子や細胞周期チェックポイント分子等の shRNA を用いた低線量応答反応の解析にも有用である。上記 DNA 二本鎖切断誘導系の確立が遅れているため、出来るだけ早期に shRNA/ 阻害剤を併用した細胞機能の確認実験に移行したいと考えている。

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

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科学センター：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）
渡邉　朋信　（広島大学原爆放射線医科学研究所：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$CD34^{+}/CD38^{-}$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

昨年までに正常リンパ節のBリンパ球由来のiPS細胞（BiPSC13）と末梢血の正常Bリンパ球由来のiPS細胞（MIB2-6）に染色体転座t（11;14）を誘導した（BiPSC13 with t（11;14), MIB2-6 with t（11;14））。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（BiPSC13 with t（11;14）*p*53KD）。

今年度は、これらのBiPSCsの染色体転座t（11;14）の転座様式の解析を行い、免疫グロブリンH鎖遺伝子（*IgH*）の可変領域（VDJ領域）の再構成パターンや染色体切断部位を明らかにした。さらにそれぞれのBiPSCsから造血前駆細胞（HPC）への分化誘導を行い、さらにそれらHPCsをマウス骨髄ストローマ細胞（MS5）との共培養でBリンパ球への再分化を試みたが、臍帯血（CB）と違ってCD19陽性細胞の出現は認めなかった（Scientific Report, in press）。

Figure 1

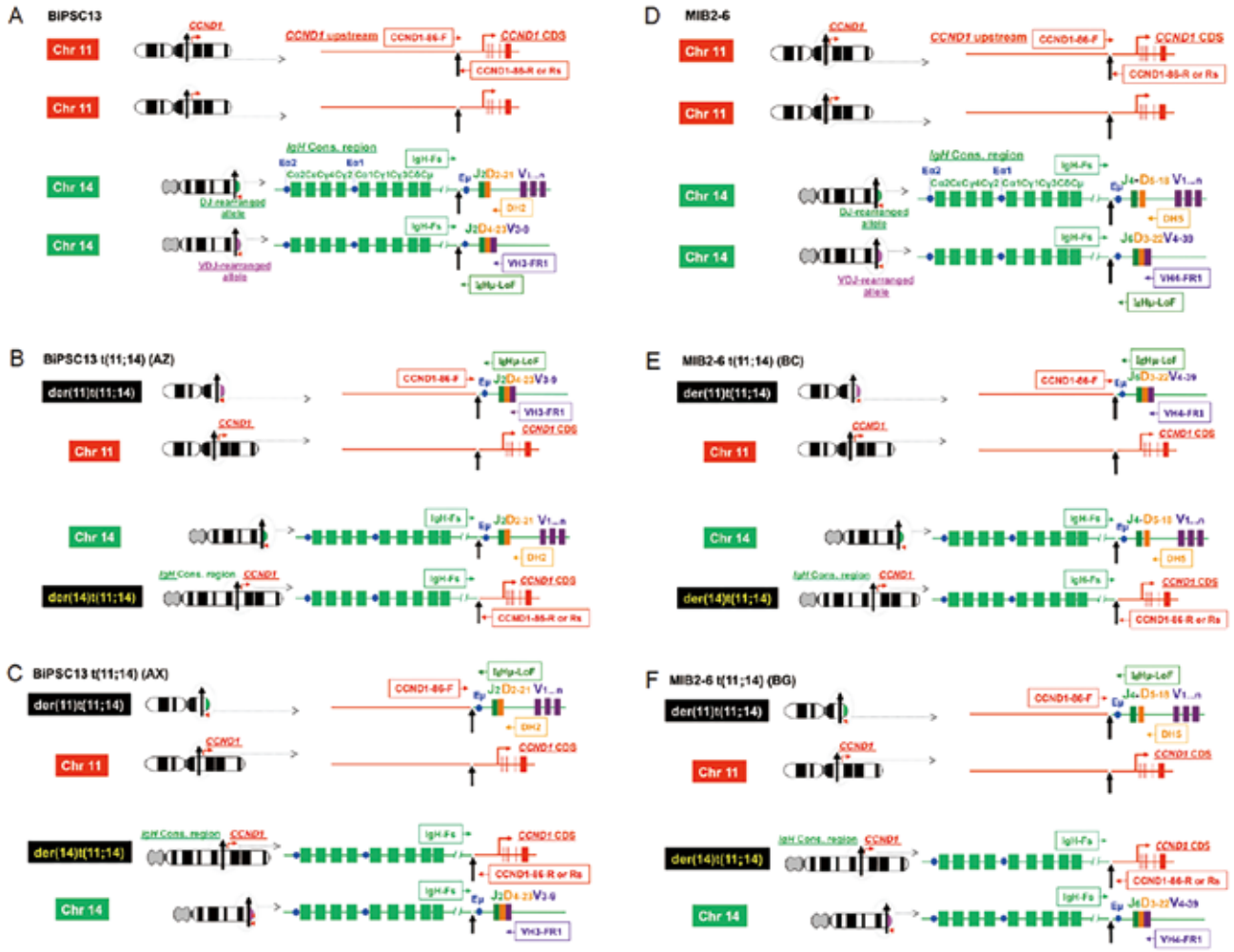


Figure 1. Features of the reciprocal chromosomal translocation (cTr) between *CCND1* on chr 11 and *IgH* on chr 14

(A) (D) Two pairs of *IgH* on chr 14 and *CCND1* on chr 11 of BiPSC13 and MIB2-6 are shown. The cleavage site of CRISPR/Cas9 is indicated by (↑). The bent arrows and arrowheads indicate the direction of transcription of *CCND1* and *IgH*, respectively. CCND1-86F, CCND1-86R, IgH-Fs, DH2, DH5, VH3-FR1, VH4-FR1, IgHu-LoF represent PCR primers for the confirmation of cTr t(11;14). (B) Reciprocal cTr between the functional allele ($V_{3\text{-}9}D_{4\text{-}23}J_2$) of *IgH* and *CCND1* in BiPSC13 (AZ). (E) Reciprocal cTr between the functional allele ($V_{4\text{-}39}D_{3\text{-}22}J_6$) of *IgH* and *CCND1* in MIB2-6 (BC). (C) Reciprocal cTr between the non-functional allele ($D_{2\text{-}21}J_2$) of *IgH* and *CCND1* in BiPSC13 (AX). (F) Reciprocal cTr between the functional allele ($D_{5\text{-}18}J_4$) of *IgH* and *CCND1* in MIB2-6 (BG).

Figure 2

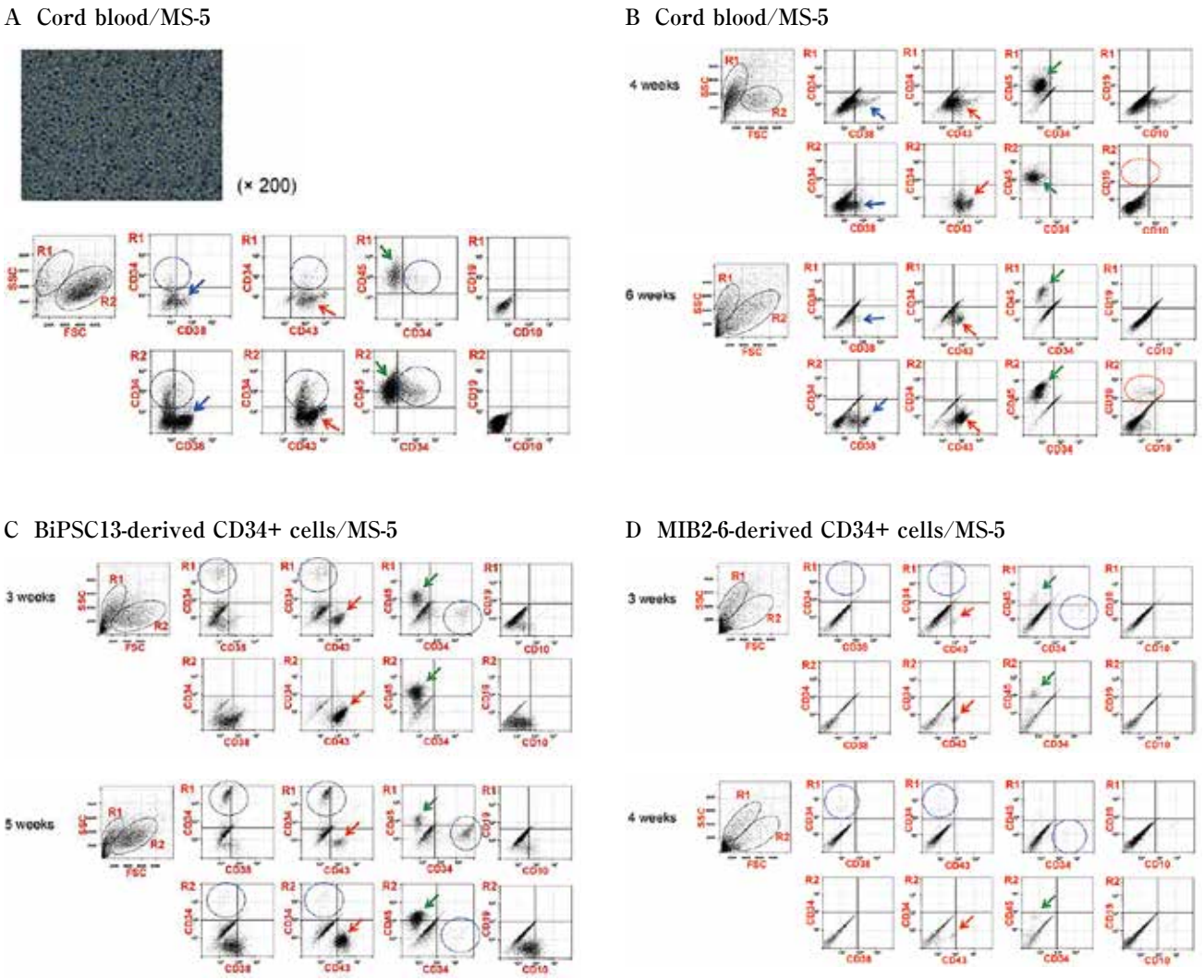


Figure 2. Induction of differentiation into B lymphocytes by co-culture with MS-5

(A) Ten days after starting co-culture of cord blood (CB) and MS-5. The photo reveals a growth of CB on MS-5. Phenotype analysis of non-adherent floating cells harvested after gentle agitation. $CD34^+$ cells are circled with blue dotted lines. Blue arrows, red arrows, and green arrows indicate $CD38^+$ cells, $CD43^+$ cells, and $CD45^+$ cells, respectively. (B) Phenotype analysis of mixed floating and adherent cells 4 and 6 weeks after initiating the co-culture of CB and MS-5. The cell population indicated by each arrow is the same as in (A). $CD19^+$ cells are circled with red dotted lines. (C) Phenotype analysis of mixed floating and adherent cells 3 and 5 weeks after initiating the co-culture of BiPSC13-derived $CD34^+$ cells and MS-5. $CD34^+$ cells are circled with blue dotted lines. Red arrows and green arrows indicate $CD43^+$ cells and $CD45^+$ cells, respectively. (D) Phenotype analysis of mixed floating and adherent cells 3 and 4 weeks after initiating the co-culture of MIB2-6-derived $CD34^+$ cells and MS-5. The cell populations indicated by blue dotted lines and arrows are the same as in (C).

今後の展望

1．CB では発現が認められるが BiPSC13 と MIB2-6 由来の HPS ではその発現が認められない *Satb1* と *Mitofusin2* の BiPSCs への遺伝子導入を行い、MS5 との共培養で B リンパ球への分化を試みる。

2．多発性骨髄腫発症の初期の遺伝子変異で報告されている *KRAS, NRAS* 変異を activation-induced cytidine

deaminase（AID）と一緒に tet-off システムを用いて BiPSC13 with t(11;14)*p*53KD へ移入し、HPS 及び B リンパ球への分化能を検討する。

発表論文

Azami Y, Naohiro Tsuyama N, Abe Y, Sugai M, Kudo K, Ota A, Sivasundaram K, Muramatsu M, Shigemura T, Sasatani M, Hashimoto Y, Saji S, Kamiya K, Hanamura I, Ikezoe T, Onodera M, Sakai A. Chromosomal translocation t(11;14) and *p53* deletion induced by the CRISPR/Cas9 system in normal B cell-derived iPS cells Scientific Rep. (in press)

代表的な学会発表

1．Yusuke Azami, Misaki Sugai, Naohiro Tsuyama, Yu Abe, Moe Muramatsu, Tomonari Shigemura, Yuko Hashimoto, Takayuki Ikezoe, Shigehira Saji, Akira Sakai. Differentiation of blood cells from human fibroblast-derived induced pluripotent stem cells.（ヒト線維芽細胞由来 iPS 細胞からの血球分化誘導）第 82 回日本血液学会学術集会（20201009-11）. Poster Session 1「造血制御・iPS 細胞」（PS-1）. Virtual 開催.

2．Misaki Sugai, Naohiro Tsuyama, Yu Abe, Yusuke Azami, Kenichi Kudo, Akinobu Ota, Karnan Sivasundaram, Moe Muramatsu, Tomonari Shigemura, Megumi Sasatani, Yuko Hashimoto, Kenji Kamiya, Ichiro Hanamura, Takayuki Ikezoe, Masafumi Onodera, Akira Sakai. Chromosomal Translocation t(11;14) Induced by the Cre-loxP System in Normal B cell-derived iPS Cells for the Study of Myeloma-initiating Cells. 62th ASH Annual Meeting. 2020.12.6. Virtual.

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。我々は CRISPR/Cas9 を用いて 11 番および 14 番の２つの染色体に DSB を誘導し t(11；14）相互転座を誘発する実験系を確立した。また、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細胞を作製した。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

・Cas9-mRuby 相互転座誘導系の作成

昨年度までに t(11；14）を誘発する実験系を lentiCRISPR v2 レトロウイルスベクターを用いたゲノム編集を用いて作成し、HEK293 細胞株や iPS 細胞に転座を誘導することに成功した。レトロウイルスベクターの遺伝子挿入による影響を考慮し、プラスミドベクターによる一過性発現系に改変した。プラスミドベクターは Cas9 と mRuby2 遺伝子を P2A を介した共発現系として、発現細胞を赤色蛍光によりソーティングすることで Cas9 によるゲノム編集された細胞を選択する手段とした。

このベクターに lentiCRISPR v2 で作成した 11 番染色体 CCND1 遺伝子上流および 14 番染色体 IgH 遺伝子 Iμ 領域の２つの gRNA 標的配列をそれぞれ発現ユニットとして組み込んだ。このプラスミドベクターが転座を誘導できることを、HEK293 細胞に導入して確認した。mRuby2 の赤色蛍光を指標にソーティングした細胞から DNA を抽出し、t(11；14）der11, t(11；14）der14 の相互転座が生じていることを PCR により確認した。

・CRISPR/Cas9 による新規相互転座誘導系の作成

t(11；14），IgH-CCND1 転座は HEK293 や iPS 細胞では誘導可能であったものの、電離放射線による細胞周期停止が観察でき培養が容易な正常線維芽細胞などでは誘導できなかった。

線維芽細胞のような中胚葉系の細胞で生じる染色体転座として t(11;22)（p13;q12）の誘導を目的とし、EWSR1 intron 7, WT1 intron 7 に CRISPRScan を用いて gRNA 候補を探索し、各々のイントロンで Cas9 による切断が生じて EWSR1/WT1 融合遺伝子ができるように標的配列を設定した。これを Cas9-mRuby2 ベクターに各々組換え、EWSR1 あるいは WT1 の標的ゲノム配列を組み込んだ EGxxFP ベクターも作成し、HEK293 細胞に導入して切断活性を EGFP の相同組換修復により確認した。さらにこのベクターが t（11；22）を誘導できるか確認を行っている。

同様に CD74-ROS1 融合遺伝子が生成するように、Cas9-mRuby2 を作成している。

・shRNA によるノックダウン培養細胞の作製

昨年度までに作成した shRNA ベクターに加えさらに５種の遺伝子を標的とした shRNA 発現レトロウイルスベクターを作成し、ウイルスをテロメラーゼ不死化 TIG-1，TIG-3，TIG-114 ヒト線維芽細胞細に感染させ 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、７－９割程度の標的遺伝子の発現抑制が観察された。この細胞を用いて転座誘導実験を行う予定である。

今後の展望

ノックダウン細胞や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 線前照射が染色体転座誘導に与える影響を調べるため、低線量の X 線を照射した後に転座誘導を行い、各々の転座頻度の変動を解析し、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。

発表論文

なし

代表的な学会発表

Induction of sequence-specific chromosomal aberration using CRISPR/Cas9 and Cre-loxP

Naohiro Tsuyama, Yu Abe, Misaki Sugai, Yusuke Azami, Ken-ichi Kudo, Kenji Kamiya, Akira Sakai 第 62 回日本放射線影響学会．福島市．2020. 10. 15-17.

自然放射線による低線量・低線量率被ばくの がんリスクに関する地域相関研究

研究組織

拠点機関研究者：吉永　信治（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
横田　賢一（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）
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）

研究目的

放射線の健康影響は主として高線量率放射線に被ばくした原爆被爆者の疫学データに基づいて評価され、それらの知見は放射線の防護基準や規制の科学的根拠として役立てられているが、低線量・低線量率放射線被ばくの影響については明確な結論が得られていない。

一般の人々が受ける低線量・低線量率被ばくのうち、自然放射線による被ばくは、日本の年間平均で約２ミリシーベルトと推定されている（原子力安全研究協会、2020）。そのうち外部被ばくについては居住地域によって数倍以上の変動があることが知られている。日本では、過去に肺がんとラドンの症例・対照研究や、全国の標準化死亡比を自然放射線の観点から比較した地域相関研究などが実施されたが、自然放射線への被ばくが健康に与える影響については知見が乏しい。国外においては、インドや中国の高自然放射線地域の住民を対象とした実施された疫学研究（Nair et al. 2009, Sun et al. 2000, Tao et al. 2012）では、放射線量に応じたがんリスクの有意な増加が報告されなかったが、英国やスイスで実施された疫学研究では、自然放射線への被ばくが小児の白血病や中枢神経系腫瘍のリスクを有意に高める結果が報告され（Kendall et al. 2012, Spycher et al. 2015）、研究結果は一貫していない。

本研究では、日本の全国がん登録に基づく市区町村別のがん罹患率のデータ、および公表された自然放射線量に関するデータを用いて、被ばく線量とがん罹患率の関連を解析することにより、低線量・低線量率放射線被ばくによるがんリスクを評価する。

研究実施内容

１．対象と方法

本研究は全国がん登録情報を用いて統計解析を行う研究である。研究に用いるデータは、全国がん登録による、日本国内で 2016 ～ 2017 年にがんと診断された者の性別、診断時年齢（５歳区分）、診断時住所（市区町村単位）、ICD-10 コードについての匿名化された情報、および市区町村別人口と自然放射線（大地ガンマ線、ラドン濃度）の情報である。がん登録データについては、法律に基づいた提供可否に係る審査を経て入手する。また、人口データについては公表されている住民基本台帳に基づく 2015 年の年齢別（５歳区分）・男女別市区町村別人口数のデータを使用する。

一般の人々における自然放射線による被ばくの大部分は、ラドンとその子孫核種による内部被ばく、および大地ガンマ線による外部被ばくの２つの被ばく形態である。そこで、自然放射線被ばくとしてラドン濃度と大地ガンマ線とついてはインターネット上の環境放射線データベース（https://search.kankyo-hoshano.go.jp/top.jsp）で公開されている放射能測定調査のデータを主に使用する。必要に応じて公開されているその他の関連データを参照する。

２．統計解析

各市町村における死亡数の偶然によるバラツキの影響を調整するため、当該市町村が含まれる各都道府県における標準化罹患比（SIR）の事前分布として、(α, β) をハイパーパラメータとしたガンマ分布を仮定し、各市町村における経験的ベイズ標準化罹患比（EBSIR）を下記の式で算出する。

$$\mathrm{EBSIR}_i = \frac{\beta + O_i}{\alpha + E_i}$$

ただし、O_i と E_i は市町村 i における観察死亡数および期待死亡数を表す。

さらに EBSIR の対数を目的変数、各市町村における自然放射線被ばく x_1、およびその他の潜在的な交絡因子 x_2 を説明変数とした下記の対数線型モデルにより、自然放射線被ばくの健康影響を解析する。x_1 としては、年間平均ガンマ線量と屋内平均ラドン濃度のいずれかもしくは両方を含める。

$$\mathrm{EBSIR}_i = \exp\{\mathrm{a}x_{i,1} + \mathrm{b}x_{i,2}\}$$

3．倫理面への配慮

本研究は匿名化された既存情報を用いた研究であるため､研究対象者に生じる負担や危険はない。データ解析の際には、提供を受けた匿名加工情報のみを扱うため、個人を特定できる情報は含まない。研究の成果を学会あるいは誌上に公表する際にも、個人を特定できる形では公表しない。本研究は、広島大学疫学研究倫理審査委員会による審査を受け、その許可（第 E-2333 号）のもとに実施している。

4．自然放射線被ばくデータの収集とデータベース化

屋内ラドン濃度については、環境放射線データベースに公開されている日本分析センターが過去に実施した全国調査結果から､学校や事業所を除く屋内での測定データを抽出し､解析用のデータセットを新たに整備した。データ抽出にあたっては、１年間の平均濃度データが公表されている市区町村はそのデータを抽出した。屋内ラドン濃度は部屋の換気の影響などに伴い、季節によって変動があることが知られているため、１年間の平均濃度データが公表されていない測定地点に対しては、６か月間測定の２回分のデータを平均することによって、もしくは２か月間測定の６回分のデータを平均することによって年間平均ラドン濃度を算出し、さらに各市町村内で複数の測定地点がある場合はそれらの算術平均を当該市区町村の年間平均ラドン濃度として扱った。

同様に、大地ガンマ線の線量についても、環境放射線データベースに公開されている各都道府県の衛生研究所等が過去にサーベイメータを用いて実施した測定結果からデータを抽出し、解析用のデータセットを新たに整備した。各市区町村別の年間平均ガンマ線量の算出にあたっては、ラドン濃度と同様、複数の測定地点がある場合は、同一市区町村内の測定値を算術平均した。

これらの市区町村別ラドン濃度および大地ガンマ線のデータについては、地理情報システム ArcGIS Pro（Esri 社）を用いてマッピングを行った（図１、図２）。

図１．日本の市町村別ラドン濃度分布図

図２．日本の市町村別年間平均ガンマ線量の分布図

５．全国がん登録のがん罹患データ利用に向けた準備

全国がん登録情報を研究利用するためには、所定の手続きに従って、国立がん研究センター全国がん登録情報提供等審議委員会での審査を受ける必要がある。コロナ禍の影響を受け、広島大学での疫学研究倫理審査委員会での審査と承認を受けたのが 2021 年１月と遅れたため、全国がん登録情報の利用申出も遅れているところである。提供のための審査会は１年間に４回開催されており、現在、2021 年６月開催予定の審査会にむけて必要書類を提出すべく準備を進めている。

なお、データが利用可能になった時に備え、人口動態統計特殊報告として公表されている 2008 ～ 2012 年の市町村別肺がん標準化死亡比のデータを入手し、自然放射線と同様にマッピングし、分布の視覚的な確認を行った（図３）

図３．日本の市町村別女性肺がん標準化死亡比（2008 ～ 2012 年）の分布

今後の展望

本研究は、日本の全国がん登録情報が利用可能になったことに伴い、がん罹患情報を用いて全国規模での自然放射線の影響を解析する初めての疫学研究である。前述した通り、全国がん登録情報の利用手続きが遅れており、次年度は手続き

を早急に完了し、関連データの収集と解析を進めていきたい。

自然放射線被ばくの情報は公表されている情報から収集･整理が進んだが、大地ガンマ線と屋内ラドン濃度のいずれか、もしくは両方が欠測している市区町村が多く存在することが明らかとなった。このため、大地ガンマ線の測定値については、阿部（わが国における自然の空間線量分布の測定、保健物理、17, 169-193, 1982）など他の情報源によるデータを用いて補完する方法を検討中である。屋内ラドン濃度の欠測についても同様に、補完しうる他の情報源を検討中である。

本研究は、市町村を観察の単位とした地域相関研究のデザインで実施しているため、自然放射線による市町村別のラドン濃度や大地ガンマ線の測定結果を個人の被ばく量の代替指標として用いている。その暗黙的な前提として、同一の市町村内では屋内ラドンと大地ガンマ線による被ばく量のバラツキが無視できること、また、個人が同一の市区町村に住み続けていることが挙げられる。しかしながら、実際には市町村をまたいだ転出入や移動などがありうるため、転出入の程度を考慮した解析や、解析対象を転出入の少ないと思われる若齢者集団に限定する解析を今後行う予定である。また、特に若齢者の集団については、エンドポイントを全がん罹患でなく、白血病など放射線による感受性が高い組織・臓器のがんの罹患に焦点を当てることも有用と考えられる。

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

固形がんに対する包括的癌免疫療法の開発

研究組織

拠点機関研究者：大戸　斉　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
鈴木　義行（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
齋藤　清　（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：主任教授）
鈴木　弘行（福島県立医科大学呼吸器外科学：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。

2019 年度に完遂し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相臨床試験の結果解析を実施した。その結果、本治療プログラムは、Grade2（CTCAE Ver5.0）以上の有害事象を認めることなく完遂可能であった。外科的切除時から３年後の推定全生存率（OS）と無再発生存率（RFS）は、それぞれ 77.8％と 35.0％であった。膵臓癌組織の免疫組織化学的分析によって、DC ワクチン接種後の WT1 特異的細胞傷害性 T リンパ球の誘導と腫瘍組織における CD3 / CD4 / CD8 リンパ球の浸潤度との間の相関性が示唆された。以上より、腫瘍切除後の PDA 患者に対するアジュバント設定での WT1 ／ MUC1-DC ワクチン接種は安全に遂行可能であり、その臨床的意義を評価する大規模な前向き研究の必要性が示唆された。難治固形癌症例を対象として、新規調製法による自家末梢血由来高活性NK細胞免疫療法の第Ⅰ／Ⅱａ相臨床試験を完遂した。その結果、本治療プログラムは安全に実施することが可能であった。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。これらのパイロット研究の結果を PMDA に提示し、以降の相談を開始している。

膵臓癌患者を対象として、イムノコンプレキソーム解析による腫瘍特異的免疫反応の網羅的探索を実施した。その結果、膵臓癌特異的な複数のエピトープを同定、そのバリデーションを実施して QSOX1 ならびに FLOT1 という２分子に焦点を絞りこんだ。これら分子の、膵臓癌の早期診断マーカーとしての臨床的意義の可能性が示唆された。加えて、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っていなかったが、

前年度までの研究で、その有望な候補として、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ている。今後は、この膜結合型糖タンパクを標的とする治療法の開発に結びつくことが期待される。

今後の展望

前年度までの研究により、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予定であったが、準備・検討を行った結果、昨今の状況等から、当面、凍結することとなった。

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引き続き準備を進めている。また、イムノコンプレキソーム解析で得られた結果に関しては、上記の臨床的な有用性に関する研究と共に、膵臓癌の腫瘍免疫における生物学的意義に関する研究を進めてゆく予定である。上記高活性 NK 細胞療法については、今後、同種由来細胞製品の展開へのシフトを予定している。

胸腺癌に対する樹状細胞ワクチン療法については先述した先行研究を踏まえ、医師主導治験として実施するべく、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た。先ごろようやく承認が得られたが、新型コロナウイルスの感染拡大の影響もあり、開始時期を探っているところである。状況が整い次第、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）Go H, **Ohto H**, Nollet KE, Kashiwabara N, Ogasawara K, Chishiki M, Hiruta S, Sakuma I, Kawasaki Y, Hosoya M. Risk factors and treatments for disseminated intravascular coagulation in neonates. **Ital J Pediatr. 2020 Apr 29;46(1):54. doi: 10.1186/s13052-020-0815-7.**

2）Ikeda K, **Ohto H**, Yamada-Fujiwara M, Okuyama Y, Fujiwara SI, Muroi K, Mori T, Kasama K, Kanamori H, Iseki T, Nagamura-Inoue T, Kameda K, Kanda J, Nagai K, Fujii N, Ashida T, Hirose A, Takahashi T, Minakawa K, Tanosaki R. Hematopoietic cell infusion-related adverse events in pediatric/small recipients in a prospective/multicenter study. **Transfusion. 2020 May;60(5):1015-1023. doi: 10.1111/trf.15786.**

3）Kimura S, Ohkawara H, Minakawa K, Fukatsu M, Mori H, Takahashi H, Harada-Shirado K, Ohara Y, Takahashi N, Mochizuki K, Sano H, Nollet KE, Ogawa K, **Ohto H**, Kikuta A, Ikeda K, Ikezoe T. Optimal timing of apheresis for the efficient mobilization of peripheral blood progenitor cells recruited by high-dose granulocyte colony-stimulating factor in healthy donors. **Transfus Apher Sci. 2020 Jun;59(3):102737. doi: 10.1016/j.transci.2020.102737.**

4）Takahashi H, Yasumura S, Takahashi K, Ohira T, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, Shimura H, Ishikawa T, Sakai A, Suzuki S, Yokoya S, Tanigawa K, **Ohto H**, Kamiya K. Nested matched case control study for the Japan Fukushima Health Management Survey's first full-scale (second-round) thyroid examination. **Medicine (Baltimore). 2020 Jul 2;99(27):e20440. doi: 10.1097/MD. 0000000000020440.**

5）Yamada C, Takeshita A, **Ohto H**, Ishimaru K, Kawabata K, Nomaguchi Y, Haraguchi Y, Abe M, Sobue K, Takenouchi H, Takadate J, Kamimura M, Katai A, Kasai D, Minami Y, Sugimoto T, Michino J, Nagai K, Kumagai M, Hasegawa Y, Ishizuka K, Ohtomo N, Yamada N, Muroi K, Matsushita T, Takahashi K.A Japanese multi-institutional collaborative study of antigen-positive red blood cell (RBC) transfusions in patients with corresponding RBC antibodies. **Vox Sang. 2020 Jul;115(5):456-465. doi: 10.1111/vox.12906.**

6）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. 2020 Jul 7;30(7):301-308. doi: 10.2188/jea.JE20180247.**

7）Takahashi A, Ohira T, Okazaki K, Yasumura S, Sakai A, Maeda M, Yabe H, Hosoya M, Ohtsuru A, Kawasaki Y, Shimabukuro M, Kazama J, Hashimoto S, Watanabe K, Nakano H, Hayashi F, **Ohto H**, Kamiya K, Ohira H. Effects

of Psychological and Lifestyle Factors on Metabolic Syndrome Following the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey. **J Atheroscler Thromb. 2020 Sep 1;27(9):1010-1018. doi: 10.5551 /jat.52225.**

8）Takeshita A, Watanabe H, Yamada C, Nadarajan VS, Permpikul P, Sinkitjasub A, Natalie CPH, Zhao S, Han KS, Kim DW, Suh JS, Kim HO, Kawabata K, Ishimaru K, Ohtomo N, Yamada N, Tomoda Y, Yurugi K, Ohto H. Erythrocyte alloimmunity and genetic variance: results from the collaborative study of alloimmunity to antigen diversity in Asian populations (All ADP). **Transfus Apher Sci. 2020 Oct;59(5):102944. doi: 10.1016/ j.transci.2020.102944. [Epub 2020 Sep 17]**

9）Ohto H, Denomme GA, Ito S, Ishida A, Nollet KE, Yasuda H.Three non-classical mechanisms for anemic disease of the fetus and newborn, based on maternal anti-Kell, anti-Ge3, anti-M, and anti-Jr a cases. **Transfus Apher Sci. 2020 Oct;59(5):102949. doi: 10.1016/j.transci.2020.102949. [Epub 2020 Sep 16]**

10）Ogasawara K, Ohto H, Takano N, Nollet KE, Go H, Sato M, Momoi N, Hosoya M.Assessment of a downsized potassium adsorption filter designed to transfuse neonates. **Transfusion. 2020 Nov;60(11):2494-2499. doi: 10.1111/ trf.16010. [Epub 2020 Aug 10]**

11）Takahashi N, Mochizuki K, Sano H, Kobayashi S, Ohara Y, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. Decline of serum albumin precedes severe acute GvHD after haploidentical HSCT. **Pediatr Int. 2020 Nov 30. doi: 10.1111/ped.14564.**

12）Go H, Ohto H, Nollet KE, Kashiwabara N, Chishiki M, Hoshino M, Ogasawara K, Kawasaki Y, Momoi N, Hosoya M. Perinatal factors affecting platelet parameters in late preterm and term neonates. **PLoS One. 2020 Nov 19;15(11):e0242539. doi: 10.1371/journal.pone.0242539. eCollection 2020.**

13）Hashimoto S, Nagai M, Ohira T, Fukuma S, Hosoya M, Yasumura S, Satoh H, Suzuki H, Sakai A, Ohtsuru A, Kawasaki Y, Takahashi A, Okazaki K, Kobashi G, Kamiya K, Yamashita S, Fukuhara SI, Ohto H. Fukushima Health Management Survey Group.Influence of post-disaster evacuation on incidence of hyperuricemia in residents of Fukushima Prefecture: the Fukushima Health Management Survey. **Clin Exp Nephrol. 2020 Nov;24(11):1025-1032. doi: 10.1007/s10157-020-01924-6. Epub 2020 Jul 26.**

14）Furumaki H, Takeshita A, Ohto H, Yamada C, Fujihara H, Ishizuka K, Shibata H, Shinba T, Nemoto N, Ino K, Ozawa A, Watanabe H, Kawabata K, Obata Y.A newly devised flow cytometric antibody binding assay helps evaluation of dithiothreitol treatment for the inactivation of CD38 on red blood cells. **Vox Sang. 2020 Dec 13. doi: 10.1111/vox.13052.**

15）Sakamoto A, Matsuzuka T, Yamaya Y, Suzuki S, Iwadate M, Suzuki S, Hashimoto Y, Suzuki O, Suzuki S, Yokoya S, Ohira T, Yasumura S, Ohto H, Kamiya K, Shimura H. Cytological examination of the thyroid in children and adolescents after the Fukushima Nuclear Power Plant accident: the Fukushima Health Management Survey. **Endocr J. 2020 Dec 28;67(12):1233-1238. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0235. [Epub 2020 Aug 20]**

16）Tamai Y, Ohto H, Takahashi H, Kitazawa J; Pediatric RBC Alloimmunization Consortium. Transfusion-Related Alloimmunization to Red Blood Cell Antigens in Japanese Pediatric Recipients. **Transfus Med Rev. 2021 Jan;35(1):29-36. doi: 10.1016/j.tmrv.2020.09.001. [Epub 2020 Sep 10]**

17）Ma E, Ohira T, Yasumura S, Nakano H, Eguchi E, Miyazaki M, Hosoya M, Sakai A, Takahashi A, Ohira H, Kazama J, Shimabukuro M, Yabe H, Maeda M, Ohto H, Kamiya K. Dietary Patterns and Progression of Impaired Kidney Function in Japanese Adults: A Longitudinal Analysis for the Fukushima Health Management Survey, 2011-2015. **Nutrients. 2021 Jan 7;13(1):168. doi: 10.3390/nu13010168.**

18）Satoh H, Okazaki K, Ohira T, Sakai A, Hosoya M, Yasumura S, Kawasaki Y, Hashimmoto K, Ohtsuru A, Takahashi A, Watanabe K, Shimabukuro M, Kazama JJ, Hashimoto S, Kobashi G, Ohira H, Ohto H, Kamiya K. Relationship between risk of hyper- low-density lipoprotein cholesterolemia and evacuation after the Great East Japan Earthquake. **J Epidemiol. 2021 Jan 13. doi: 10.2188/jea.JE20200267.**

19）Shima E, Go H, Maeda H, Ogasawara K, Imamura T, Sasaki M, Koh Y, Nollet KE, Ikeda K, Ohto H, Hosoya M.

Down syndrome with neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HLA A31 and B61 antibodies. **Int J Hematol. 2021 Feb 11. doi: 10.1007/s12185-021-03092-z.**

20) Go H, **Ohto H**, Nollet KE, Sato K, Ichikawa H, Kume Y, Kanai Y, Maeda H, Kashiwabara N, Ogasawara K, Sato M, Hashimoto K, Hosoya M. Red cell distribution width as a predictor for bronchopulmonary dysplasia in premature infants. **Sci Rep. 2021 Mar 31;11(1):7221. doi: 10.1038/s41598-021-86752-8.**

21) Ohira T, Shimura H, Yasumura S, Yokoya S, **Ohto H**, Kamiya K. Response to the Letter to the Editor: 'Absorbed radiation doses in the thyroid as estimated by UNSCEAR and subsequent risk of childhood thyroid cancer following the Great East Japan Earthquake', by Ohira et al. **J Radiat Res. 2021 Mar 9:rraa146. doi: 10.1093/jrr/rraa146.**

22) Yoshimoto Y, Sasaki Y, Murata K, Noda SE, Miyasaka Y, Hamamoto J, Furuya M, Hirato J, **Suzuki Y**, Ohno T, Tokino T, Oike T, Nakano T. Mutation profiling of uterine cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy. **Gynecologic Oncology. 2020;159(2):546-553.**

23) Nakayama Y, Mimura K, Kua LF, Okayama H, Thar Min AK, Saito K, Hanayama H, Watanabe Y, Saito M, Momma T, Saze Z, Ohki S, **Suzuki Y**, Ichikawa D, Yong WP, Kono K. Immune Suppression caused by PD-L2 expression on tumor cells in gastric cancer. **Gastric Cancer. 2020;23(6),961-973.**

24) 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. 34(5):349-357.**

25) 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;25(2):245-249.**

26) Nakano T, Sakai M, 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;65(5):05LT01**

27) Yoshimitsu M, Fuji S, Utsunomiya A, Nakano N, Ito A, Ito Y, Miyamoto T, Suehiro Y, Kawakita T, Moriuchi Y, Nakamae H, Kanda Y, **Ichinohe T**, Fukuda T, Atsuta Y, Kako K. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL with HTLV-1 antibody positive donors: allo-HCT for ATL from HTLV-1 antibody positive donors. **Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Apr;26(4):718-722. pii: S1083-8791(19)30839-0. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.12.004. [EPub 2019 Dec 7]**

28) Fujimoto A, Hiramoto N, Yamasaki S, Inamoto Y, Ogata M, Sugio Y, Fukuda T, Uchida N, Ikegame K, Matsuoka KI, Shiratori S, Kondo T, Eto T, **Ichinohe T**, Kanda Y, Atsuta Y, Suzuki R; Complication Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Low incidence of posttransplant lymphoproliferative disorder after allogeneic stem cell transplantation in patients with lymphoma treated with rituximab. **Hematol Oncol. 2020 Apr;38(2):146-152. doi: 10.1002/hon.2714. [EPub 2020 Jan 17]**

29) Fuji S, Oshima K, Ohashi K, Sawa M, Saito T, Eto T, Tanaka M, Onizuka M, Nakamae H, Shiratori S, Ozawa Y, Hidaka M, Nagamura-Inoue T, Tanaka H, Fukuda H, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Ogata M. Impact of pretransplant donor-specific anti-HLA antibodies on cord blood transplantation on behalf of the Transplant Complications Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Bone Marrow Transplant 2020 Apr;55(4):722-728. doi: 10.1038/s41409-019-0712-0. [EPub 2019 Oct 7]***

30) Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, **Ichinohe T**, Takahashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of haematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? **Br J Haematol. 2020 Apr;189(2):e56-e60. doi: 10.1111/bjh.16465. [Epub 2020 Feb 28]**

31) Kawamura K, Kanda J, Ohashi K, Fukuda T, Iwato K, Eto T, Fujiwara SI, Mori T, Fukushima K, Ozawa Y, Uchida N, Ashida T, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Kanda Y. Influence of HLA 1-3-locus mismatch and antithymocyte globulin

administration in unrelated bone marrow transplantation. **Ann Hematol. 2020 May;99(5):1099-1110. doi: 10.1007/s00277-020-03995-7. [Epub 2020 Mar 23]**

32) Kato M, Nakasone H, Nakano N, Fuji S, Shinohara A, Yokoyama H, Sakashita K, Hori T, Takahashi S, Nara M, Kanda Y, Mori T, Takita J, Kawaguchi H, Kawakita T, **Ichinohe T**, Fukuda T, Atsuta Y, Ogata M; Transplant Complications Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical course of autologous recovery with chromosomal abnormalities after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant 2020 Jun;55(6):1023-1028. doi: 10.1038/s41409-019-0765-0. [EPub 2019 Dec 9]**

33) Yanada M, Takami A, Yamasaki S, Arai Y, Konuma T, Uchida N, Najima Y, Fukuda T, Tanaka M, Ozawa Y, Ikegame K, Takanashi M, **Ichinohe T**, Okamoto S, Atsuta Y, Yano S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia conducted in Japan during the past quarter century. **Ann Hematol. 2020 Jun;99(6):1351-1360. doi: 10.1007/s00277-020-04051-0. [Epub 2020 May 4**

34) Kaito S, Najima Y, Harada K, Fukuda T, Noguchi Y, Ikegame K, Tanaka M, Ozawa Y, Yoshida S, Sawa M, Ota S, Inoue Y, Tanaka J, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Kako S; on behalf of Adule Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia harboring t(1;19)(q23;p13.3); comparison with normal karyotype. **Bone Marrow Transplant 2020 Jul;55(7):1337-1346. doi: 10.1038/s41409-020-0816-6. [Epub 2020 Feb 10]**

35) Akahoshi Y, Igarashi A, Fukuda T, Uchida N, Tanaka M, Ozawa Y, Kanda Y, Onizuka M, **Ichinohe T**, Tanaka J, Atsuta Y, Kako S; Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia effect based on minimal residual disease in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. **Br J Haematol. 2020 Jul;190(1):84-92. doi: 10.1111/bjh.16540. [Epub 2020 Mar 2]***

36) Sakurai M, Mori T, Uchiyama H, Ago H, Iwato K, Eto T, Iwasaki H, Kawata T, Takamatsu H, Yamasaki S, Takanashi M, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Suzuki R. Outcome of stem cell transplantation for Waldenström's macroglobulinemia: analysis of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Lymphoma Working Group. **Ann Hematol. 2020 Jul;99(7):1635-1642. doi: 10.1007/s00277-020-04078-3. [Epub 2020 May 18]**

37) Murata M, Suzuki R, Nishida T, Shirane S, Shimazu Y, Minami Y, Mori T, Doki N, Kanda Y, Uchida N, Tanaka M, Ishikawa J, Togitani K, Fukuda T, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Kiyoi H. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-essential Thrombocythemia and Post-polycythemia Vera Myelofibrosis. **Intern Med. 2020;59(16):1947-1956. doi: 10.2169/internalmedicine.4375-19. [Epub 2020 Aug 15]**

38) Yokoyama Y, Maie K, Fukuda T, Uchida N, Mukae J, Sawa M, Kubo K, Kurokawa M, Nakamae H, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Chiba S. A high CD34+ cell dose is associated with better disease-free survival in patients with with low-risk diseases undergoing peripheral blood stem cell transplantation from HLA-matched related donors. **Bone Marrow Transplant. 2020 Sep;55(9):1726-1735. doi: 10.1038/s41409-020-0817-5. [Epub 2020 Feb 10]***

39) Tachibana T, Najima Y, Akahoshi Y, Hirabayashi S, Harada K, Doki N, Uchida N, Fukuda T, Sawa M, Ogata M, Takada S, Tanaka M, Matsuhashi Y, Tanaka J, Onizuka M, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Kako S; Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The impacts of BCR-ABL1 mutations in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Ann Hematol. 2020 Oct;99(10):2393-2404. doi: 10.1007/s00277-020-04212-1. [Epub 2020 Aug 15]**

40) Miyao K, Terakura S, Kimura F, Konuma T, Miyamura K, Yanada M, Kako S, Morhishima S, Uchida N, Toya T, Ozawa Y, Fukuda T, Tanaka M, Sawa M, Takada S, Yoshida S, Kimura T, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Kanda J; Donor/Source Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Updated Comparison of 7/8 HLA Allele-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation and Single-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation as Alternative Donors in Adults with Acute Leukemia. **Biol Blood Marrow Transplant. 2020**

Nov;26(11):2105-2114. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.08.001. [EPub 2020 Aug 9]

41) Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Hirakawa A, Uchida N, Inamoto Y, Najima Y, Ikegame K, Eto T, Ozawa Y, **Ichinohe T**, Inoue M, Kimura T, Okamoto S, Miyamura K, Fukuda T. Use of unapproved or off-label drugs in Japan for the treatment of graft-versus-host disease and post-transplant viral infection. **Int J Hematol. 2020 Dec;112(6):841-850. doi: 10.1007/s12185-020-02972-0. [2020 Sep 1.]**

42) Konuma T, Ishiyama K, Doki N, Uchida N, Ozawa Y, Fukuda T, Ueda Y, Matsuoka KI, Mori T, Katayama Y, Onizuka M, **Ichinohe T**, Atsuta T; Adult Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Are there graft-versus-myelodysplastic syndrome effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation?: A retrospective study from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Clin Cancer Res. 2020 Dec 15;26(24):6483-6493. doi: 10.1158/ 1078-0432.CCR-20-1104. [Epub 2020 Sep 6]**

43) Muranushi H, Shindo T, Hishizawa M, Tokunaga M, Wake A, Nakano N, Eto T, Hidaka M, Choi I, Miyamoto T, Uchida N, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Fukuda T, **Ichinohe T**, Atsuta Y, , Kato K; ATL Working Group of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. GVHD-free, relapse-free survival provides novel clues for optimizing allogeneic-HSCT for adult T-cell leukemia/lymphoma. **Bone Marrow Transplant. 2021 Jan;56(1):155-166. doi: 10.1038/s41409-020-00996-y. [EPub 2020 Jul 14]**

44) Nakano N, Utsunomiya A, Matsuo K, Yoshida N, Seto M, Ohshima K, Fujiwara H, Fuji S, Takatsuka Y, Ito A, Miyamoto T, Suehiro Y, Nakamae H, Sawayama Y, Yuasa M, Miyazaki Y, Ota S, Imada K, Fukuda T, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Kato K. Chromosomal defects and survival in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic HSCT. **Blood Adv. 2021 Jan:5(2):475-486.**

45) Harada K, Fuji S, Seo S, Uchida N, Kawakita T, Yano S, Ozawa Y, Yoshioka S, Onishi Y, Noguchi Y, Onizuka M, Matsuhashi Y, Kimura T, **Ichinohe T**, Atsuta Y; Transplant Complications Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation; GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Terakura S, Nakasone H. Comparison of immunosuppressant regimens in salvage cord blood transplantation for graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant. 2021 Feb;56(2):400-410. doi: 10.1038/s41409-020-00999-9. [EPub 2020 Aug 20]**

46) Takahashi T, Suzuki R, Yamamoto G, Nakazawa H, Kurosawa M, Kobayashi T, Okada M, Akasaka T, Kim SW, Fukuda T, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Suzumiya J. Hematopoietic stem cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma having 8q24/MYC rearrangement in Japan. **Hematol Oncol. 2021 Feb;39(1):66-74. doi: 10.1002/hon.2811. [EPub 2020 Sep 26]**

47) Fujimoto A, Anzai T, Fukuda T, Uchida N, Ohta T, Mori T, Sawa M, Yoshioka S, Miyamoto T, Uchiyama H, Katayama Y, Matsuoka KI, Shiratori S, Nakazawa H, Kanda J, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Fujita N, Kondo E, Suzuki R. Impact of event-free survival status after stem cell transplantation on subsequent survival of patients with lymphoma. **Blood Adv. 2021 Mar 9;5(5):1412-1424. doi: 10.1182/ bloodadvances.2020003735.**

48) Morishima S, Fukuda T, Doki N, Mori T, Onizuka M, Kawakita T, Kato C, Ozawa Y, Tanaka M, Kurokawa M, Kamimura T, Inoue M, Tanaka J, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Morishima Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Individual HLAs influence immunological events in allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical sibling donors. **Bone Marrow Transplant. doi: 10.1038/s41409-020-01070-3. [EPub 2020 Oct 9]**

49) Yanada M, Konuma T, Yamasaki S, Kondo T, Fukuda T, Shingai N, Sawa M, Ozawa Y, Tanaka M, Uchida N, Nakamae H, Katayama Y, Matsuoka KI, Kimura T, Kanda Y, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Yano S. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: clinical features and outcomes. **Bone Marrow Transplant. doi: 10.1038/ s41409-020-01163-z. [EPub 2020 Dec 2]**

50) Yokoyama H, Kanda J, Kawahara Y, Uchida N, Tanaka M, Takahashi S, Onizuka M, Noguchi Y, Ozawa Y,

Katsuoka Y, Ota S, Ohta T, Kimura T, Kanda Y, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Nakasone H, Morishima S. Reduced leukemia relapse through cytomegalovirus reactivation in killer cell immunoglobulin-like receptor-ligand-mismatched cord blood transplantation. **Bone Marrow Transplant. doi: 10.1038/s41409-020-01203-8. [EPub 2021 Jan 8]**

51) Edahiro T, Kawase T, Nagoshi H, Fujino K, Toishigawa K, Miyama T, Mino T, Yoshida T, Morioka T, Hirata Y, Noma M, Fujii T, Nishizawa M, Fukushima N, **Ichinohe T**. Allogeneic hematopoietic cell transplantation using fludarabine plus myeloablative busulfan and melphalan confers promising survival in high-risk hematopoietic neoplasms: a single-center retrospective analysis. **Hematology. doi: 10.1080/16078454.2021.1881228. [EPub 2021 Feb 17]**

52) Terakura S, Kuwatsuka Y, Sugita J, Takahashi S, Ozawa Y, Ozeki K, Yoshioka S, Nakamae H, Kawakita T, Sawa M, Morishige S, Najima Y, Katsuoka Y, Sakaida E, Kouzai Y, Kimura T, **Ichinohe T**, Fukuda T, Atsuta Y, Murata M, Teshima T. Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia. **Int J Hematol. doi: 10.1007/s12185-021-03097-8. [EPub 2021 Feb 21]**

53) Yanada M, Uchida N, **Ichinohe T**, Fukuda T, Kanda J, Kanda Y, Atsuta Y, Nakasone H. Does one model fit all? Predicting non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplant. doi: 10.1038/s41409-021-01236-7. [EPub 2021 Mar 3]**

54) Shimomura Y, Hara M, Yamamoto H, Uchida N, Kawakita T, Ashida T, Takada S, Ikeda T, Morishige S, Maruyama Y, Wake A, **Ichinohe T**, Fukuda T, Takanashi M, Atsuta Y, Ishikawa T. Adding melphalan to fludarabine and a myeloablative dose of busulfan improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a propensity score-matched cohort of hematological malignancies. Bone Marrow **Transplant. doi: 10.1038/s41409-021-01217-w. [EPub 2021 Mar 3]**

55) Mizuno S, Takami A, Kawamura K, Arai Y, Kondo T, Kawata T, Uchida N, Marumo A, Fukuda T, Tanaka M, Ozawa Y, Yoshida S, Ota S, Takada S, Sawa M, Onizuka M, Kanda Y, **Ichinohe T**, Atsuta Y, Yanada M. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adolescent and young adult patients with acute myeloid leukemia.. **Transplant Cell Ther. doi: 10.1016/j.jtct.2020.12.013. [EPub 2021 Feb 8]**

56) Mimura K, Kua LF, Xiao JF, Asuncion BR, Nakayama Y, Syn N, Fazreen Z, Soong R, **Kono K**, Yong WP. Combined inhibition of PD-1/PD-L1, Lag-3, and Tim-3 axes augments antitumor immunity in gastric cancer-T-cell cocultured models. **Gastric Cancer. doi: 10.1007/s10120-020-01151-8. [EPub 2021 Feb 20]**

57) Nakajima S, Mimura K, Saito K, Thar Min AK, Endo E, Yamada L, Kase K, Yamauchi N, Matsumoto T, Nakano H, Kanke Y, Okayama H, Saito M, Neupane P, Saze Z, Watanabe Y, Hanayama H, Hayase S, Kaneta A, Momma T, Ohki S, Ohira H, Kono K Neoadjuvant chemotherapy induces IL-34 signaling and promotes chemoresistance via tumor-associated macrophage polarization in esophageal squamous cell carcinoma. **Mol Cancer Res. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0917. [EPub 2021 Mar 5]**

58) Matsumoto T, Okayama H, Nakajima S, Saito K, Nakano H, Endo E, Kase K, Ito M, Yamauchi N, Yamada L, Kanke Y, Onozawa H, Fujita S, Sakamoto W, Saito M, Saze Z, Momma T, Mimura K, **Kono K**. Tn antigen expression defines an immune cold subset of mismatch-repair deficient colorectal cancer **Int. J. Mol. Sci. 2020 Nov 29;21(23):9081. doi:10.3390/ijms21239081.**

59) Nakano H, Saito M, Nakajima S, Saito K, Nakayama Y, Kase K, Yamada L, Kanke Y, Hanayama H, Onozawa H, Okayama H, Fujita S, Sakamoto W, Saze Z, Momma T, Mimura K, Ohki S, Goto A, **Kono K.** PD-L1 overexpression in EBV-positive gastric cancer is caused by unique genomic or epigenomic mechanisms. **Sci Rep. 2021 Jan 21;11(1):1982. doi: 10.1038/s41598-021-81667-w.**

60) Kobayashi Y, Kumamoto K, Okayama H, Matsumoto T, Nakano H, Saito K, Matsumoto Y, Endo E, Kanke Y, Watanabe Y, Onozawa H, Fujita S, Sakamoto W, Saito M, Momma T, Takenoshita S, **Kono K. Downregulation of**

PAICS due to loss of chromosome 4q is associated with poor survival in stage III colorectal cancer. PLoS One. 2021 Feb 17;16(2):e0247169. doi: 10.1371/journal.pone.0247169. eCollection.

61) Matsumoto T, Okayama H, Nakajima S, Saito K, Nakano H, Endo E, Kase K, Ito M, Yamauchi N, Yamada L, Kanke Y, Onozawa H, Fujita S, Sakamoto W, Saito M, Saze Z, Momma T, Mimura K, **Kono K.** Circulating tumor cells after neoadjuvant chemotherapy are related with recurrence in esophageal squamous cell carcinoma. **Esophagus. doi: 10.1007/s10388-021-00829-x. [EPub 2021 Mar 4]**

62) Sakamoto W, Ohki S, Onozawa H, Okayama H, Endo H, Fujita S, Saito M, Saze Z, Momma T, Takenoshita S, **Kono K.** Long-term outcomes of lower rectal cancer patients treated with total mesorectal excision and lateral pelvic lymph node dissection after preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy, **Journal of the Anus, Rectum and Colon 2021 Apr 28;5(2):129-136. doi: 10.23922/jarc.2020-054. eCollection.**

63) Nakajima S, Manita S, Yu G, Ishimaru K, **Kono K**, Kitamura K, Nakao A. Activation of the reward system ameliorates passive cutaneous anaphylactic reaction in mice. **Allergy. 2020 Jun 13. doi: 10.1111/all.14442.**

64) Yamada L, Saito M, Thar Min AK, Saito K, Ashizawa M, Kase K, Nakajima S, Onozawa H, Okayama H, Endo H, Fujita S, Sakamoto W, Saze Z, Momma T, Mimura K, Ohki S, **Kono K.** Selective Sensitivity of EZH2 Inhibitors Based on Synthetic Lethality in ARID1A-deficient Gastric Cancer. **Gastric Cancer. 2020 Jun 6. doi: 10.1007/s10120-020-01094-0.**

65) Kase K, Saito M, Nakajima S, Takayanagi D, Saito K, Yamada L, Ashizawa M, Nakano H, Hanayama H, Onozawa H, Okayama H, Endo H, Fujita S, Sakamoto W, Saze Z, Momma T, Mimura K, Ohki S, Shiraishi K, Kohno T, **Kono K**. ARID1A deficiency in EBV-positive gastric cancer is partially regulated by EBV-encoded miRNAs, but not by DNA promotor hypermethylation. **Carcinogenesis. 2020 Nov 16;bgaa123. doi: 10.1093/carcin/bgaa123.**

66) **Kono K,** Nakajima S, Mimura K. Current status of immune checkpoint inhibitors for gastric cancer. **Gastric Cancer. 2020 Jul;23(4):565-578. doi: 10.1007/s10120-020-01090-4.**

67) Min AKT, Mimura K, Nakajima S, Okayama H, Saito K, Sakamoto W, Fujita S, Endo H, Saito M, Saze Z, Momma T, Ohki S, **Kono K**. Therapeutic potential of anti-VEGF receptor 2 therapy targeting for M2-tumor-associated macrophages in colorectal cancer. **Cancer Immunol Immunother. 2021 Feb;70(2):289-298.doi: 10.1007/s00262-020-02676-8. .PMID: 32705303**

68) Endo E, Okayama H, Saito K, Nakajima S, Yamada L, Ujiie D, Kase K, Fujita S, Endo H, Sakamoto W, Saito M, Saze Z, Momma T, Ohki S, Mimura K, **Kono K.** A TGFβ-dependent Stromal Subset Underlies Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer. **Mol Cancer Res. 2020 Sep;18(9):1402-1413. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0308.**

69) Saito M, Kohno T, **Kono K.** Heterogeneity of ARID1A expression in gastric cancer may affect patient survival and therapeutic efficacy **Hum Pathol. 2020 Jul;101:80-81. doi: 10.1016/j.humpath. 2020.04.009.**

70) Nakayama Y, Mimura K, Kua LF, Okayama H, Min AKT, Saito K, Hanayama H, Watanabe Y, Saito M, Momma T, Saze Z, Ohki S, Suzuki Y, Ichikawa D, Yong WP, **Kono K**. Immune suppression caused by PD-L2 expression on tumor cells in gastric cancer. **Gastric Cancer. 2020 Nov;23(6):961-973. doi: 10.1007/s10120-020-01079-z.**

71) Yamaura T, Muto S, Mine H, Takagi H, Watanabe M, Ozaki Y, Inoue T, Fukuhara M, Okabe N, Matsumura Y, Hasegawa T, Osugi J, Hoshino M, Higuchi M, Shio Y, **Suzuki H**. Genetic alterations in epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor-naïve non-small cell lung carcinoma. **Oncol Lett. 2020 Jun;19(6):4169-4176. doi: 10.3892/ol.2020.11524.**

72) Hasegawa T, **Suzuki H**, Abe J, Sakurada A, Endo C, Sato N, Hasumi T, Deguchi H, Oura H, Takahashi S, Saito H, Uramoto H, Sagawa M, Okada Y. A phase 2 study of adjuvant carboplatin plus S-1 followed by maintenance S-1 therapy for patients with completely resected stage II/IIIA non-small cell lung cancer—Japanese Northern East Area Thoracic Surgery Study Group JNETS1302 study. **J Thorac Dis. 2020 Jul;12(7):3591-3601. doi: 10.21037/jtd-20-715.**

73) Okishio K, Morita R, Shimizu J, Saito H, Sakai H, Kim YH, Hataji O, Yomota M, Nishio M, Aoe K, Kanai O, Kumagai T, Kibata K, Tsukamoto H, Oizumi S, Fujimoto D, Tanaka H, Mizuno K, Masuda T, Kozuki T, Haku T, Suzuki H, Okamoto I, Hoshiyama H, Yada N, Ohe Y. Nivolumab treatment of elderly Japanese patients with non-small cell lung cancer: subanalysis of a real-world retrospective observational study (CA209-9CR). **ESMO Open. 2020 Jul; 5(4): e000656.**

74) Yokouchi H, Nishihara H, Harada T, Yamazaki S, Kikuchi H, Oizumi S, Uramoto H, Tanaka F, Harada M, Akie K, Sugaya F, Fujita Y, Takamura K, Kojima T, Higuchi M, Honjo O, Minami Y, Watanabe N, Nishimura M, Suzuki H, Dosaka-Akita H, Isobe H. Detection of somatic TP53 mutation in surgically resected small-cell lung cancer by targeted exome sequencing: association with longer relapse-free survival. **Heliyon. 2020 Jul 13;6(7):e04439. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04439.**

75) Muto S, Ozaki Y, Inoue T, Okabe N, Matsumura Y, Hasegawa T, Shio Y, Suzuki H. Successful Treatment of Combined Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Harboring an EGFR Mutation with *EGFR*-TKIs plus Bevacizumab: A Case Report. **Case Rep Oncol. 2021 Feb 18;14(1):34-38. doi: 10.1159/000513426.**

76) Minemura H, Moriya H, Imai H, Sugiyama T, Yamada Y, Higuchi M, Kaira K, Ozaki Y, Kanazawa K, Yokouchi H, Kasai T, Kaburagi T, Suzuki H, Minato K, Shibata Y. Prognostic value of morphological characteristics assessed by CT scan in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab. **Thoracic Cancer. 2020 Dec;11(12):3521-3527.**

77) Muto S, Ozaki Y, Inoue T, Okabe N, Matsumura Y, Hasegawa T, Shio Y, Suzuki H. Diffuse Cystic Metastases in the Lung after Nivolumab Treatment in a Patient with Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Report. Case Reports in Oncology. 2021 Feb 18;14(1):34-38.

78) Ohtaki Y, Shimizu K, Suzuki H, Suzuki K, Tsuboi M, Mitsudomi T, Takao M, Murakawa T, Ito H, Yoshimura K, Okada M, Chida M; Japanese Association for Chest Surgery. Salvage surgery for non-small cell lung cancer after tyrosine kinase inhibitor treatment. **Lung Cancer. 2021 Mar;153:108-116.**

79) Muto S, Ozaki Y, Yamaguchi H, Mine H, Takagi H, Watanabe M, Inoue T, Yamaura T, Fukuhara M, Okabe N, Matsumura Y, Hasegawa T, Osugi J, Hoshino M, Higuchi M, Shio Y, Nanamiya H, Imai JI, Isogai T, Watanabe S, Suzuki H. Tumor *β*-catenin expression is associated with immune evasion in non-small cell lung cancer with high tumor mutation burden. **Oncol Lett. 2021 Mar;21(3):203.**

80) Takagi H, Zhao S, Muto S, Yokouchi H, Nishihara H, Harada T, Yamaguchi H, Mine H, Watanabe M, Ozaki Y, Inoue T, Yamaura T, Fukuhara M, Okabe N, Matsumura Y, Hasegawa T, Osugi J, Hoshino M, Higuchi M, Shio Y, Kanno R, Aoki M, Tan C, Shimoyama S, Yamazaki S, Kikuchi H, Sakakibara-Konishi J, Oizumi S, Harada M, Akie K, Sugaya F, Fujita Y, Takamura K, Kojima T, Honjo O, Minami Y, Nishimura M, Dosaka-Akita H, Nakamura K, Inano A, Isobe H, Suzuki H. Delta-like 1 homolog (DLK1) as a possible therapeutic target and its application to radioimmunotherapy using 125I-labelled anti-DLK1 antibody in lung cancer models (HOT1801 and FIGHT004). **Lung Cancer. 2021 Mar; 153:134-142.**

81) Yamanoi Y, Fujii M, Murakami Y, Nagai K, Hoshi K, Hashimoto Y, Honda T, Saito K, Kitazume S. Soluble protein tyrosine phosphatase receptor type Z (PTPRZ) in cerebrospinal fluid is a potential diagnostic marker for glioma. **Neurooncol Adv. 2020 Apr 30;2(1):vdaa055. doi: 10.1093/ noajnl/vdaa055.**

82) Nagai K, Adachi T, Harada H, Eguchi S, Sugiyama H, Miyazaki Y. Dendritic cell-based immunotherapy pulsed with Wilms Tumor 1 peptide and Mucin 1 as an adjuvant therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma after curative resection: a phase I/IIa clinical trial. **Anticancer Res 2020 Oct;40(10):5765-5776. doi: 10.21873/ anticanres.14593.**

83) Nagai K, Harada Y, Harada H, Yanagihara K, Yonemitsu Y, Miyazaki Y. Highly activated ex vivo-expanded natural killer cells in patients with solid tumors in a phase I/IIa clinical study. **Anticancer Res 2020 Oct;40(10):5687-5700. doi: 10.21873/anticanres.14583.**

84）小此木範之，佐藤浩央，吉本由哉，**鈴木義行**．How do we approach to the difficult-to-treat Japanese case. Combination therapy of Immunotherapy and Radiotherapy（Immuno-radiotherapy）, 35(3), 98-104, 2020

85）吉本由哉，小此木範之，佐藤浩央，竹原由佳，伊藤佑輔，田巻倫明，**鈴木義行**．特集／がん免疫療法におけるバイオマーカーと新規治療アプローチ，4．複合がん免疫療法の最前線，3）放射線治療との併用によるがん免疫療法，腫瘍内科，26(1), 56-62, 2020.

86）吉本由哉，宮坂勇平，**鈴木義行**．放射線治療と免疫療法併用療法の基礎と臨床，杏林医学，51(2), 151-155, 2020.

87）吉本由哉，小此木範之，佐藤浩央，竹原由佳，伊藤佑輔，田巻倫明，**鈴木義行**．複合がん免疫療法の最前線　3）放射線治療との併用によるがん免疫療法，腫瘍内科，26(1), 56-62, 2020.

88）**鈴木弘行**．特集　進行期肺癌治癒への道～がんゲノム医療と免疫プレシジョン医療の接点～　Ⅲ．免疫チェックポイント阻害薬の進化: 複合免疫療法　周術期治療としての免疫チェックポイント阻害薬の効果. 呼吸器ジャーナル68(3): 440-445, 2020. 08

89）武藤哲史，山口　光，峯　勇人，髙木玄教，尾崎有紀，渡部晶之，井上卓哉，山浦　匠，福原光朗，岡部直行，松村勇輝，長谷川剛生，大杉　純，星野実加，樋口光徳，塩　　豊，**鈴木弘行**．【特集】がん免疫療法のバイオマーカー探索　肺癌における腫瘍浸潤リンパ球の末梢血によるモニタリング．癌と化学療法 47(9)：1287-1291, 2020. 09

90）武藤哲史，**鈴木弘行**．第２章　各がんのＱ＆Ａ　７．肺がん．よくわかるがん免疫療法ガイドブック　患者さんとご家族のために．日本バイオセラピィ学会「よくわかるがん免疫療法ガイドブック－患者さんとご家族のために－」作成ワーキンググループ　編．76-84，金原出版，2020. 9. 14

代表的な学会発表（O＝口頭，P＝ポスター）

＜国際学会＞

1）Momoko Nakamura, Yasuyuki Arai, Shigeki Hirabayashi, Tadakazu Kondo, Noriko Doki, Naoyuki Uchida, Takahiro Fukuda, Yukiyasu Ozawa, Masatsugu Tanaka, Makoto Onizuka, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Shinichi Kako. Prognostic Analyses for Adult Relapsed / Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Who Received First Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. The 62nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Virtual Congress, December 5, 2020. (P)

2）Satoshi Muto, Syo Inomata, Hikaru Yamaguchi, Hayato Mine, Hironori Takagi, Yuki Ozaki, Naoyuki Okabe, Yuki Matsumura, Yutaka Shio, Hiroyuki Suzuki. Study of Relationship Between Proportion of CTLA-4 Positive Tregs in Tumor Infiltrating Lymphocytes and PD-L1 TPS. IASLC 2020 World Conference on Lung Cancer. 2021.1.28-31 (virtual meeting) (P)

＜国内学会＞

1）大戸　斉　鼎談　輸血・細胞治療の未来を担う若手に託すこと　鼎談－２　先人の知恵を次世代に継ぐ．第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会（誌上開催）2020 年５月（O）

2）大戸　斉　新血液型 KANNO を科学する．　第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会（誌上開催）2020 年５月（O）

3）玉井　佳子，大戸　斉，藤井　伸司，小郷　博昭，矢澤　百合香，谷内田　尚美，山本　晃士，阿南　昌弘，三谷　絹子，篠原　茂，菅野　仁，槍澤　大樹，岡本　好雄，長嶋　宏晃，久米田　麻衣，田中　一人，山田　舞衣子，北澤　淳一　未成年者の抗赤血球抗体に関する多施設共同研究～移行抗体を除く抗体保有率と抗体産生率について～　第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会（誌上開催）2020 年５月（O）

4）山田　千亜希，竹下　明裕，石丸　健，川畑　絹代，野間口　由利子，原口　安江，阿部　操，祖父江　晃基，竹ノ内　博之，高舘　潤子，上村　正巳，高橋　孝喜，大戸　斉　不規則抗体陽性例に対する赤血球製剤輸血に関する多施設共同研究－抗体別の輸血副反応の発現と内容に関する検討－．　第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会（誌上開催）2020 年５月（O）

5）三村　耕作，河野　浩二，大戸　斉，池田　和彦　腹膜播種を伴う進行胃癌に対する NK 細胞療法の可能性について　第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会（誌上開催）2020 年５月（O）

6）大戸　斉，伊藤　正一，桂木　真司，安田　広康　血球分化における不規則抗体の発生と新生児溶血性貧血性疾患　第 30 回日本産婦人科・新生児血液学会・学術集会　福岡市 2020 年 12 月

7）玉井　佳子，大戸　斉，北澤　淳一　胎児・新生児期の同種赤血球輸血は同種免疫抗体（不規則抗体）産生を誘導しない【多施設共同研究】　第 30 回日本産婦人科・新生児血液学会・学術集会　福岡市 2020 年 12 月（O）

8）鈴木義行．放射線によるがん免疫の活性化と免疫放射線療法，東京がん化学療法研究会月例会（３月），東京都，2021（教育講演）

9）鈴木義行．The basics of Immuno-Radiotherapy：免疫放射線療法の基礎（と臨床），日本臨床腫瘍学会，京都市，2021（シンポジウム）

10）鈴木義行．放射線治療の臨床における酸素効果，日本放射線腫瘍学会生物セミナー，京都市，2021（教育講演）

11）鈴木義行．Combination therapy of Immunotherapy and Radiotherapy（Immuno-Radiotherapy），第 36 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会，横浜市，2021（シンポジウム）

12）鈴木義行．第 58 回日本癌治療学会学術集会，京都市，2020.（教育セミナー）

13）Tatsuo Ichinohe. Designed cancer immunotherapy facilitated by genome-edited T-cell receptor-transduced T cells. 第 79 回日本癌学会学術総会シンポジウム，広島市，2020 年 10 月 1 日．．（O）

14）Masatoshi Nishizawa, Taro Edahiro, Tatsuji Mino, Tetsumi Yoshida, Hisao Nagoshi, Takakazu Kawase, Noriyasu Fukushima, Tatsuo Ichinohe. Treatment of idiopathic pneumonia syndrome following allo-HSCT with etanercept. 第 82 回日本血液学会学術集会，京都市（Web 開催），2020 年 10 月 10 日～ 11 月 8 日．（P）

15）Nanaho Hasegawa, Takakazu Kawase, Nao Yoshida, Misaki Kobayashi, Kisa Tanabe, Yasuko Honjo, Kayo Toishigawa, Taro Edahiro, Hiroyuki Sato, Kenta Magoori, Ryuji Suzuki, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Masatoshi Nishizawa, Tatsuo Ichinohe. Targeted knock-in of desired genes by use of Platinum TALEN for safer genome-edited T cell therapy. 第 82 回日本血液学会学術集会，京都市（Web 開催），2020 年 10 月 10 日～ 11 月 8 日．（O）

16）諫田淳也，林裕美，Annalisa Ruggeri，木村文彦，Fernanda Volt，高橋聡，賀古真一，Karina Tozatto-Maio，柳田正光，Guillermo Sanz，内田直之，Emanuele Angelucci，加藤せい子，Mohamad Mothy，Edouard Forcade，田中正嗣，Jorge Sierra，太田貴徳，Riccardo Saccardi，福田隆浩，一戸辰夫，木村貴文，Vanderson Rocha，岡本真一郎，Arnon Nagler，熱田由子，Eliane Gluckman．欧州および日本における GVHD が成人単一臍帯血移植成績に及ぼす影響の比較．第 43 回日本造血細胞移植学会総会，東京都（ハイブリッド開催），2021 年 3 月 6 日，2021 年 3 月 12 日～ 31 日．（O）

17）土石川佳世，川瀬孝和，美山貴彦，西澤正俊，枝廣太郎，本庶仁子，馬郡健太，佐藤寛之，鈴木隆二，佐久間哲史，山本卓，一戸辰夫．より安全で効果的な制御性 T 細胞（Treg）療法を見据えたゲノム編集抗原特異性 Treg 作出の試み．第 43 回日本造血細胞移植学会総会，東京都（ハイブリッド開催），2021 年 3 月 12 日～ 31 日．（O）

18）鈴木弘行，海老規之，Alyssa B. Klein，Sang-We Kim，Zhang Li，Alix Berton，Norah Shire，Tapashi Dalvi，Abdelouahid Tajar. アジア太平洋地域の非小細胞肺癌患者における PD-Ll 発現率及び臨床転帰に関する後向非介入試験：日本人集団．第 43 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会．2020. 6. 26-27　旭川（紙上開催）

19）武藤哲史，山口　光，峯　勇人，髙木玄教，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．免疫学的に HOT な肺がんを末梢血から探る試み．第 120 回日本外科学会定期学術集会．2020. 8. 13-15（Web 開催）（O）

20）髙木玄教，趙　松吉，武藤哲史，峯　勇人，渡部晶之，尾崎有紀，岡部直行，松村勇輝，長谷川剛生，塩　　豊，粟生木美穂，譚　成博，下山彩希，中村康司，稲野彰洋，鈴木弘行．原発性肺癌における Delta-like 1 homolog（DLK1）を標的とした治療開発および臨床的意義．第 120 回日本外科学会定期学術集会．2020. 8. 13-15（Web 開催）（O）

21）岡部直行，峯　勇人，髙木玄教，渡部晶之，武藤哲史，松村勇輝，長谷川剛生，塩　　豊，鈴木弘行．当科における胸腺癌に対する外科的治療の検討．第 120 回日本外科学会定期学術集会．2020. 8. 13-15（Web 開催）（P）

22）樋口光徳，押部郁朗，町野　翔，添田暢俊，齋藤拓朗，鈴木弘行．化学療法後にサルベージ手術を施行し得た IV 期非小細胞肺癌症例の特徴．第 120 回日本外科学会定期学術集会．2020. 8. 13-15（Web 開催）（P）

23）髙木玄教，趙　松吉，武藤哲史，峯　勇人，渡部晶之，岡部直行，松村勇輝，長谷川剛生，塩　　豊，粟生木美穂，

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）検索と新たな治療開発．第 37 回日本呼吸器外科学会学術集会．2020. 9. 29-30　東京（Web 開催）（O）

24）武藤哲史，山口　光，峯　勇人，髙木玄教，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．肺癌切除検体に見る腫瘍局所の免疫状態と，末梢血に見る全身の免疫状態．第 37 回日本呼吸器外科学会学術集会．2020. 9. 29-30　東京（Web 開催）（O）

25）松村勇輝，峯　勇人，髙木玄教，渡部晶之，尾崎有紀，福原光朗，武藤哲史，岡部直行，長谷川剛生，塩　　豊，鈴木弘行．肺癌切除検体から考える免疫療法のバイオマーカーとしての三次リンパ様構造．第 37 回日本呼吸器外科学会学術集会．2020. 9. 29-30　東京（Web 開催）（O）

26）山口　光，峯　勇人，髙木玄教，渡部晶之，尾崎有紀，岡部直行，武藤哲史，松村勇輝，長谷川剛生，塩　　豊，鈴木弘行．気管支鏡検査後自然消退し，4 ヵ月後再増大を認めた扁平上皮癌の一例．第 37 回日本呼吸器外科学会学術集会．2020. 9. 29-30　東京（Web 開催）（O）

27）樋口光徳，押部郁朗，添田暢俊，齋藤拓朗，鈴木弘行．stage IV 非小細胞肺癌に対して Pembrolizumab の投与にて病理学的完全奏功が得られた 2 手術例．第 37 回日本呼吸器外科学会学術集会．2020. 9. 29-30　東京（Web 開催）（O）

28）長谷川剛生，峯　勇人，髙木玄教，渡部晶之，武藤哲史，岡部直行，松村勇輝，塩　　豊，鈴木弘行．免疫チェックポイント阻害剤併用化学療法後に完全切除し得たサルベージ手術の 2 例．第 37 回日本呼吸器外科学会学術集会．2020. 9. 29-30　東京（Web 開催）（O）

29）岡部直行，峯　勇人，髙木玄教，渡部晶之，武藤哲史，松村勇輝，長谷川剛生，塩　　豊，鈴木弘行．Durvalumab 完遂後残存腫瘍に対して再生検を施行し腫瘍の残存を認めた一例．第 37 回日本呼吸器外科学会学術集会．2020. 9. 29-30　東京（Web 開催）（O）

30）松村勇輝，峯　勇人，髙木玄教，渡部晶之，尾崎有紀，福原光朗，武藤哲史，岡部直行，長谷川剛生，塩　　豊，樋口光徳，鈴木弘行．複合免疫療法後に病理学的完全寛解を得られた非小細胞肺癌における病理学的，免疫組織学的検討．第 79 回日本癌学会学術総会．2020. 10. 1-3　広島（現地・Web 開催）（O）

31）武藤哲史，山口　光，峯　勇人，髙木玄教，尾崎有紀，岡部直行，松村勇輝，塩　　豊，鈴木弘行．非小細胞肺癌における腫瘍浸潤リンパ球の多寡は，末梢血の活性化 CD4 T 細胞の割合と関連する．第 24 回日本がん免疫学会総会 2020. 10. 7-9　札幌（現地・Web 開催）（O）

32）松村勇輝，峯　勇人，髙木玄教，渡部晶之，尾崎有紀，福原光朗，武藤哲史，岡部直行，長谷川剛生，塩　　豊，鈴木弘行．局所進行非小細胞肺癌に対して複合免疫療法後に手術を施行し，病理学的完全奏功（pCR）であった 2 例の病理・免疫組織学的検討．第 24 回日本がん免疫学会総会　2020. 10. 7-9　札幌（現地・Web 開催）（O）

33）山口　光，髙木玄教，尾崎有紀，武藤哲史，岡部直行，松村勇輝，塩　　豊，鈴木弘行．肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用経験．第 32 回ふくしま免疫フォーラム．2020. 10. 19　福島（O）

34）鈴木弘行．肺癌診療の現状と課題 ～臨床医が AI に求めるもの～．第 58 回日本癌治療学会学術集会　2020. 10. 22-24　京都（現地・Web 開催）（O）

35）山口　光，松村勇輝，峯　勇人，髙木玄教，尾崎有紀，武藤哲史，岡部直行，塩　　豊，鈴木弘行．Pembrolizumab 単回投与後，間質性肺炎で投与中止後も長期間奏功維持した肺 LCNEC の 1 例．第 58 回日本癌治療学会学術集会　2020. 10. 22-24　京都（現地・Web 開催）（P）

36）武藤哲史，山口　光，峯　勇人，髙木玄教，尾崎有紀，岡部直行，松村勇輝，塩　　豊，鈴木弘行．末梢血から探る，肺癌局所の免疫環境．第 61 回日本肺癌学会学術集会　2020. 11. 12-14　岡山（現地・Web 開催）（O）

37）峯　勇人，山口　光，髙木玄教，尾崎有紀，武藤哲史，岡部直行，松村勇輝，塩　　豊，鈴木弘行．ロボット支援下手術は低侵襲手術か．第 61 回日本肺癌学会学術集会　2020. 11. 12-14　岡山（現地・Web 開催）（O）

38）松村勇輝，山口　光，峯　勇人，髙木玄教，渡部晶之，尾崎有紀，福原光朗，武藤哲史，岡部直行，長谷川剛生，塩豊，樋口光徳，鈴木弘行．複合免疫療法後に病理学的完全寛解を得られた非小細胞肺癌における病理学的，免疫組織学的検討．第 61 回日本肺癌学会学術集会　2020. 11. 12-14　岡山（現地・Web 開催）（O）

39）山浦　匠，穴沢予識，山口佳子，鈴木弘行．局所進行非小細胞肺癌に対する Durvalumab の治療成績．第 61 回日本肺癌学会学術集会　2020. 11. 12-14　岡山（現地・Web 開催）（P）

40）鈴木禄貴，西山恭子，石岡　賢，尾崎有紀，山口　光，峯　勇人，髙木玄教，武藤哲史，岡部直行，松村勇輝，塩　豊，錫谷達夫，鈴木弘行．免疫チェックポイント阻害薬（抗 PD-1 抗体）による免疫療法と腸内細菌叢の関係．第 33 回日本バイオセラピィ学会学術集会総会．2020. 11. 19-20 （Web・誌上開催）（O）

41）武藤哲史，山口　光，峯　勇人，髙木玄教，尾崎有紀，岡部直行，松村勇輝，塩　豊，鈴木弘行．肺癌に対する複合免疫療法に向けた取り組み．第 33 回日本バイオセラピィ学会学術集会総会．2020. 11. 19-20 （Web・誌上開催）（O）

42）鈴木弘行．がん免疫療法の進歩と最新の話題．特別講演．Fukushima Onco-Cardiology Seminar. 2020. 12. 16　福島（Web 開催）（O）

43）岡部直行，山口　光，髙木玄教，尾崎有紀，武藤哲史，松村勇輝，塩 豊，鈴木弘行．CBDCA+nab-PTX にて完全奏効となった胸腺癌術後再発症例の一例．第 40 回日本胸腺研究会．2021. 2. 6（Web 開催）（O）

44）山ノ井優，藤井正純，村上悠太，長井健一郎，星京香，本多たかし，橋本康弘，齋藤清，北爪しのぶ．　脳脊髄液内の可溶性 PTPRZ は神経膠腫の化学的診断マーカーとして利用される可能性を秘めている．日本脳神経外科学会第 79 回学術総会，岡山（ハイブリッド開催），2020 年 10 月 15 日～ 17 日．（O）

その他（本課題に関連する特許申請，新聞等広報，受賞等）

（鈴木義行）

1）学会大会長（2020 年 10 月 15 日－ 16 日）：第 63 回日本放射線影響学会，福島市（ハイブリッド開催）

（一戸辰夫）

1）広島大学プレスリリース（2020 年 6 月 12 日）

広島大学発のゲノム編集技術を用いたがんの免疫　細胞療法の実用化を目指します

～ わが国初めてのゲノム細胞創薬技術の開発を AMED 事業としてスタート ～

https://www.hiroshima-u.ac.jp/system/files/143654/20200609_pr1.pdf

2）日本経済新聞（2020 年 6 月 12 日）

「新がん免疫療法開発へ　独自のゲノム編集技術活用」

3）日刊工業新聞（2020 年 6 月 19 日）

「ゲノム編集でがん免疫療法，遺伝子導入 T 細胞を投与　広島大など開発」

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：准教授）
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し、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て、本研究を開始した。

研究実施内容

1．癌幹細胞の抗がん剤抵抗性における機序解明のため、大腸がん細胞株（HCT-8）から CD44＋/CD133＋陽性癌幹細胞を単離・純化し、抗がん剤（Doxorubicin）に対する感受性を調べた。その結果、CD44＋/CD133＋陽性癌幹細胞は Doxorubicin に抵抗性を示し、その機序は ABCB1 高発現による薬剤排出、Nrf2 高発現による細胞内活性酸素消去の亢進などが関与していることが明らかとなった。

2．長時間高酸素吸入による造血幹（前駆）細胞機能や臓器虚血再灌流傷害への影響を明らかにするため、健常成獣マウスを用いて、100% の酸素を 20 分間または 60 分間を吸入させ、血液中の c-kit 陽性幹（前駆）細胞の数と機能を測定し、心臓虚血再灌流傷害への影響も調べた。その結果、60 分間の酸素吸入は血液中の c-kit 陽性細胞数を増加したが、コロニー形成機能は低下した。一方、60 分間の酸素吸入は心臓虚血再灌流傷害に悪影響を及ぼし、その機序は全身および虚血再灌流傷害心臓組織局所に炎症反応の亢進によるものであることを明らかにした。

3．低酸素環境下の低線量率放射線がどのような応答を引き起こすか明らかにするために、100、500、1000 mGy/day を DMSO/DFOM（低酸素擬似試薬）処理 TIG-3 細胞（肺線維芽細胞）に 3 日間照射し、RNA-se にて遺伝子発現解析を行った。その結果、コントロール DMSO 処理細胞では、照射線量依存的に発現変動する遺伝子数が増加した。一方、低酸素応答シグナルが活性化している DFOM 処理細胞では、それら、照射線量依存的な遺伝子発現変動が抑制されていた。抑制されていた遺伝子群には *AURKB* や *FOXM1* が含まれ、細胞周期制御を介した放射線や抗がん剤応答変化に関わることを明らかにした。

今後の展望

これらの結果をまとめ、低酸素環境下正常幹細胞やがん幹細胞の細胞内シグナル変化が放射線などの細胞障害にどのように応答するのか詳細を明らかにし、それらを制御するような放射線障害医療、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や放射線災害医療における防護医療へ応用展開する。

発表論文

Goto S, Kawabata T, Li TS*. Enhanced expression of ABCB1 and Nrf2 in CD133-positive cancer stem cells associates with doxorubicin resistance. *Stem Cells Int.* 2020:8868849. doi: 10.1155/2020/8868849. eCollection 2020.

GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility via activation of WNT5A. Shimamoto K, Tanimoto K, Fukazawa T, Nakamura H, Kanai A, Bono H, Ono H, Eguchi H, Hirohashi N. *Carcinogenesis* 2020, 41(9): 1184-1194.

Li Y, Luo NC, Zhang X, Hara T, Inadomi C, Li TS*. Prolonged oxygen exposure causes the mobilization and

functional damage of stem/progenitor cells and exacerbates cardiac ischemia/reperfusion injury in healthy mice. *J Cell Physiol*. 2021 Feb 7. doi: 10.1002/jcp.30317. Online ahead of print.

Inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro* by suppressing its receptor, angiotensin-converting enzyme 2, via aryl-hydrocarbon receptor signal. Tanimoto K, Hirota K, Fukazawa T, Matsuo Y, Nomura T, Tanuza N, Hirohashi N, Bono H, Sakaguchi T. bioRxiv 2021.03.04.433658. DOI: https://doi.org/10.1101/2021.03.04.43365

動物モデルを用いた甲状腺がんの研究

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：若齢ラットの放射線高感受性、がん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は、急性期で甲状腺濾胞上皮細胞の DNA 損傷応答の増加と増殖抑制、オートファジー関連遺伝子の転写抑制を引き起こすことを見出した。照射時の薬剤によるオートファジー阻害が慢性期の発がんにどのように影響するか調べる。

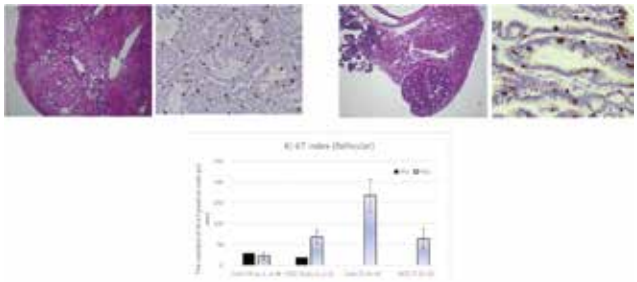


図1. Follicular tumorの非投与群とHCQ投与群の組織像と増殖細胞数(上 follicular carcinomaのHE像とKi-67陽性像 左 非投与群 右HCQ投与群)

（2）ラット新生仔放射線高感受性モデル：ラットでは新生仔期の被曝により特異的な甲状腺の形態学的・機能的異常が引き起こされる。その機序を濾胞上皮細胞の増殖ダイナミズムおよび下垂体－甲状腺軸の遺伝子発現の解析により明らかにし、発がんへの関与を解明する。

（3）遺伝子改変甲状腺がんマウスモデル：$BRAF^{V600E}$ の出生後単独発現で甲状腺がんが発症し、PTEN 欠失併存で低分化、TGFβR2 欠失合併でがん発症促進を見出した。今後放射線誘発モデル作出のため、さらに ATM や autophagy 欠損マウスを利用する。

研究実施内容

（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 日間経口投与した HCQ 群と、生食を投与した非投与群に 4 Gy の X 線局所照射後、約 18 カ月後の甲状腺組織の腫瘍発生率と腫瘍分類、腫瘍面積、増殖細胞数を調べた。Follicular tumor は、非投与群の 6/15（40%）に対し、HCQ 群は 4/13（30.8%）、C-cell tumor は、非投与群 6/15（40%）に対し HCQ 群は 3/13（23.1%）だった。全腫瘍数は非投与群 14/15（93.3%）に対し、HCQ 群は 10/13（76.9%）で HCQ 投与群が低値であった。非投与群と投与群の follicular carcinoma では、非投与群に比べ、投与群の腫瘍面積及び増殖細胞数が低値だった（図 1 ）。今後数を増やして各腫瘍のタイプ別に有意差が出るか検討する。

（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, 1w x-6 Gy, 1w x-12 Gy）新生仔期甲状腺被曝モデルを用い、発がんへの関与についてさらに解析を進めた。比較対照として 8 週齢時（成体時期）に 0,6 Gy、12 Gy の頸部 X 線照射群（Control, 8w x-6 Gy, 8w x-12 Gy）を設定した。

（2-1）新生仔被曝による甲状腺濾胞細胞のアポトーシス上昇： 新生仔期頸部 X 線照射により甲状腺濾胞が「小型化」するが、これは新生仔期から成体期における甲状腺濾胞サイズの「成長」が、被曝により抑制された結果であることを報告した。Tunel 染色及び Ki-67 免疫染色により、アポトーシス細胞数と増殖活性を検討したところ、新生仔期被曝群においては、甲状腺濾胞上皮細胞のアポトーシスが上昇しており、Ki-67 免疫陽性染色細胞数にも増加がみられた（図２）。この変化は、８週齢時のみならず 17 週齢時でも継続的にみられた。一方、８週齢被曝群ではこのような変化は観られなかった。新生仔期被曝により濾胞上皮細胞のアポトーシスが継続的に上昇することに

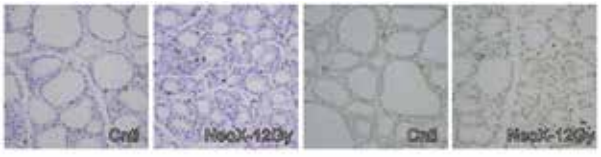


図2 新生仔期頸部X照射後の8週齢時甲状腺(Neo x-12 Gy)のTunel染色像(左)及びKi-67免疫染色像(右)

より、濾胞サイズの正常な拡大が阻害されることで甲状腺濾胞の「小型化」が引き起こされたと考えられた。

(2-2) 発がん関連遺伝子発現への影響：新生仔頸部被曝ラットに抗甲状腺阻害剤の投与等の発がんプロモーター（高 TSH 状態）を併用すると 6 ヶ月程度で甲状腺腺腫を誘発できることが知られる。新生仔被曝により、継続的なアポトーシスの上昇とそれに伴うと考えられる増殖活性の上昇が示されたが、その結果として発がんに関わる遺伝子発現が恒常的に変化して、発がんプロモーター存在下で腫瘍化に至る可能性を考えた。そこで、新生仔被曝甲状腺組織で甲状腺発がん関連マーカー遺伝子の発現を定量した（表 1）。

表1 甲状腺癌"関連マーカー"遺伝子発現(mRNA)レベル

	MCT8 (fmol/pmol bact)	LAT4 (fmol/pmol bact)	Braf1 (fmol/pmol bact)	OCT3 (fmol/pmol bact)	CD44 (fmol/pmol bact)	ABCG2 (fmol/pmol bact)
8 w.o.						
Control	108 ± 11	73 ± 12	125 ± 4	27 ± 3	314 ± 20	4.0 ± 0.7
1wX-6Gy	97 ± 11	56 ± 11	130 ± 9	26 ± 4	367 ± 20	3.7 ± 0.7
1wX-12Gy	80 ± 5	29 ± 4*	121 ± 4	20 ± 3	384 ± 20*	6.6 ± 1.6*
17 w.o.						
Control	83 ± 6	80 ± 4	146 3	27 ± 14	295 ± 5	4.2 ± 0.6
1wX-6Gy	105 ± 18	71 ± 13	156 ± 14	26 ± 9	338 ± 15	4.0 ± 0.7
1wX-12Gy	111 ± 14	61 ± 13	130 ± 8	37 ± 10	357 ± 18*	6.7 ± 1.9
8wX-6Gy	96 ± 13	86 ± 25	147 ± 10	28 ± 10	296 ± 26	5.3 ± 0.5
8wX-12Gy	91 ± 5	99 ± 7	171 ± 8	36 ± 11	280 ± 14	7.8 ± 1.0*

Each value shows mean±SEM (n=5, each group)
* indicates significantly different from each control by p<.05

甲状腺腫瘍化に伴い発現低下することが知られる分化マーカー遺伝子 MCT8、LAT4 及び、甲状腺がんにおいて悪性度との相関が報告されているマーカー遺伝子 Braf, Oct3, CD44, ABCG2 の発現を Q-RT-PCR により定量した。LAT4 の発現低下は、新生仔被曝線量依存性をもって観察され、その低下は、8 週齢時のみならず 17 週齢時でも明らかであった。同様に、CD44 の上昇は、線量依存性をもって 8 週齢時および 17 週齢時で観察された。これらの変化は、成体時 8 週齢での頸部被曝群（8w x）では観られないものであり、新生仔期被曝による甲状腺発がんへの関与が示唆された（図 3）。

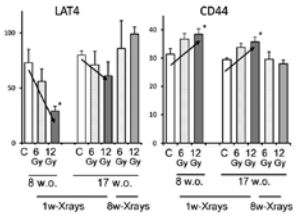


図3. 新生仔被曝による甲状腺組織での LAT4の発現低下とCD44の発現上昇

(3-1) 甲状腺オンコサイト―マにおけるミトコンドリア蓄積の原因：甲状腺オンコサイト―マは好酸性の広い細胞質を持ち、ミトコンドリアに富む。多くで電子伝達系 complex I をコードするミトコンドリア DNA に異常があり、酸化的リン酸化が機能していないことが明らかとされている。しかし、ミトコンドリアが蓄積する原因は不明であった。最近 non-canonical なマイトファジーに関与する MIEAP（mitochondria-eating protein）が同定された。そこで我々は MIEAP の発現欠如がミトコンドリア蓄積の原因ではないとの仮説を立て以下の実験を行った。通常（オンコサイト―マではない）の甲状腺良性腫瘍組織では MIEAP はよく発現していたが、オンコサイト―マでは発現は見られなかった。一方、悪性腫瘍組織では、オンコサイト―マであるか否かに関係なく、MIEAP の発現は認められなかった（図 4 A）。甲状腺がん細胞株でも同様であった（図 4 B）。これらより、我々の仮説は良性甲状腺腫瘍で正しいことが示された。ただし、MIEAP の発現とプロモーター領域のメチル化には相関はなかった。

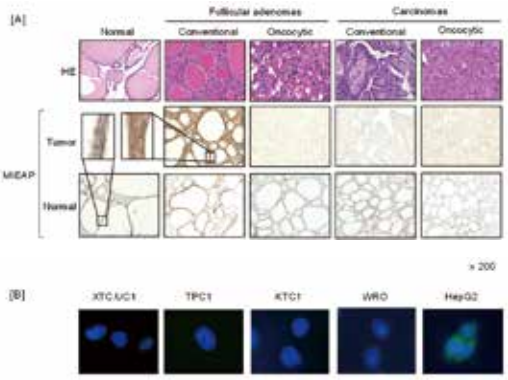


図4. 甲状腺良性・悪性腫瘍（細胞株を含む）におけるMIEAPの発現. A, 各種組織におけるHE染色とMIEAPの免疫組織化学染色. B, 甲状腺がん細胞株（と陰性コントロールの肝癌細胞株HepG2）におけるMIEAPの免疫蛍光染色.

次に、甲状腺オンコサイト―マ細胞株である XTC-UC1 細胞に MIEAP を強制発現させて、細胞形質の変化を観察した。MIEAP の強制発現は、ミトコンドリア蓄積を軽減し、ROS 産生を低下させ、細胞質好酸性を弱めた。以上より、以前から報告されているミトコンドリア機能異常によるミトコンドリア産生亢進と MIEAP の発現欠如の組み合わせが、オンコサイト―マにおける異常なミトコンドリアの蓄積の原因であることが明らかとなった。がんでは産生亢進がないため、MIEAP の発現欠如のみではオンコサイト―マ化に至らないと考えられた。

(3-2) 甲状腺細胞におけるオートファジーの調節：昨年、甲状腺特異的オートファジーノックアウトマウスを作成し、甲状腺濾胞上皮細胞のアポトーソス誘導を報告

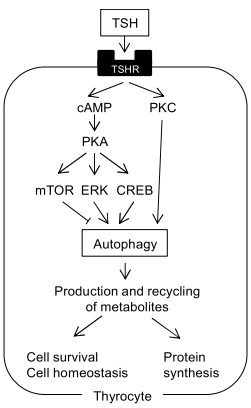


図5. 甲状腺細胞におけるオートファジー活性調節のまとめ

した。本年は、甲状腺におけるオートファジー活性の調節機構を検討した。図５にまとめたように、オートファジー活性は、cAMP 系と PKC 系の両方で誘導され、cAMP の下流では、ERK と CREB 系で誘導、mTOR 系で抑制されることが明らかとなった。オートファジーで再生される栄養素は、定常状態では細胞生存・ホメオスターシス維持に、TSH 刺激（機能亢進）の際にはさらにサイログロブリンを含むタンパク合成に利用される。

(3-3) 甲状腺細胞株を用いた細胞生存・機能に及ぼすヨードの影響の再検討：ヨードは甲状腺ホルモンの一成分で適量のヨードは正常な甲状腺機能に重要である。細胞を使ったヨード研究には、甲状腺正常細胞株である PCCL3 や FRTL5、Nthy-ori 3-1 がよく使われるが、前２者はヨードをよく取り込むのに対し、Nthy-ori 3-1 は取り込まないことが以前から示されていた。つまり甲状腺細胞に及ぼすヨードの研究には Nthy-ori 3-1 は不適当であることを意味する。しかし、多くの論文で Nthy-ori 3-1 が使用されているのが現状である。そこで、実際我々の手で PCCL3 と Nthy-ori 3-1 のヨード取り込み能、ヨードの影響を比較検討した。図６A に示すように、PCCL3 はよく放射性ヨードを取り込むが、Nthy-ori 3-1（と甲状腺未分化がん細胞株 8505C、肝がん細胞株 HepG2）は全く取り込まなかった。これに対応して、PCCL3 細胞のみが TSH 受容体、ヨードトランスポーターをよく発現していた（図６B)。大量ヨードは甲状腺細胞死を誘導することが以前から示されていたが、これらの細胞でヨードによる細胞死を比較すると差はなかった、つまりこれらの細胞死は細胞外（培養液中）のヨードによる効果であり、細胞内に取り込まれたヨードではないことが示された。

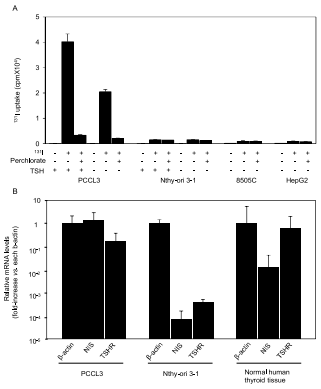


図6. PCCL3, Nthy-ori 3-1, 8505C, HepG2細胞における放射性ヨード取り込み（A）とTSH受容体・ヨードトランスポーターmRMAの発現（B）.

次に、種々の濃度のヨードによるオートファジー活性の変化を検討した。図７に示すように、生理的濃度から 10-3 M の過剰量までのヨードはオートファジー活を誘導したが、それよりもさらに過剰のヨード（30 ～ 40% の細胞死を誘導する量）は抑制した。

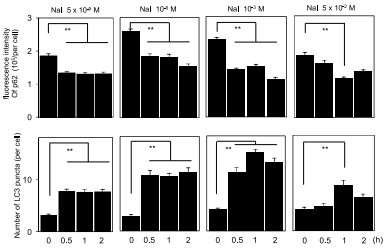


図7. 生理的濃度から過剰量のヨードによるオートファジー活性の調節

今後の展望

(1) 若齢被曝の放射線誘発甲状腺発がんモデルにおけるオートファジーの関与：薬剤によるオートファジーの阻害が、若齢被曝の甲状腺発がんの発症にどのような影響を及ぼすか明らかにするため、薬剤投与群と非投与群の甲状腺の増殖活性、細胞死、細胞老化に関するマーカー及び遺伝子発現の発がんまでの経時的な変化を調べる。

(2) ラット新生仔放射線高感受性モデル：新生仔期被曝によりラット甲状腺に引き起こされる形態異常は、遺伝子発現の継続な変化を伴うことを明らかにした。低ヨード等の発がんプロモーターの相加相乗的影響を解析することで、新生仔期被曝による甲状腺発がんメカニズムを解明する。

(3) ミトコンドリア品質管理と甲状腺腫瘍の研究：オートファジー／マイトファジーに異常がある Mieap KO マウス、Park2 KO マウス、Atg5 KO マウス、これらのうち２つを組み合わせた Double KO マウス、変異 BRAF をコンディショナルに発現する $Braf^{CA}$ との組み合わせ－ $Braf^{CA}$:Mieap KO、$Braf^{CA}$:Atg5 KO などでの甲状腺腫瘍発生とミトコンドリア蓄積による腫瘍の好酸性化（オンコサイトーマ）を観察する。

発表論文

1．Shimamura M, Kurashige T, Kuatov R, Nagayama Y. Acceleration of $BRAF^{V600E}$- mediated thyroid carcinogenesis by TGFβ signal deficiency. **Endocrine**. 69(3), 571-577, 2020.

2．Mussazhanova Z, Shimamura M (equal contribution), Kurashige T, Ito M, Nakashima M, Nagayama Y. Causative role for defective expression of mitochondria-eating protein in accumulation of mitochondria in thyroid oncocytic cell tumors. **Cancer Sci.** 111 (8): 2814-2823, 2020.

3．Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, Eckstein AK, Green AS, Kahaly GJ. Graves' disease. **Nat Rev Dis Primers.** 6 (1): 52, 2020.
4．Kurashige T, Nakajima Y, Shimamura M, Yamada M, Nagayama Y. Hormonal regulation of autophagy in thyroid PCCL3 cells and the thyroids of male mice. **J Endocr Soc.** 4 (7): bvaa054, 2020.
5．Nagayama Y. General commentary: Excessive iodine promotes pyroptosis of thyroid follicular epithelial cells in Hashimoto's thyroiditis through the ROS-NF-κB-NLRP3 pathway. **Front Endocrinol - Thyroid Endocrinology.** 00581, 2020.
6．Kurashige T, Shimamura M, Nagayama Y. Re-evaluation of the effect of iodine on thyroid cell survival and function with PCCL3 and Nthy-ori 3-1 cells. **J Endocr Soc.** 4 (11): bvaa146, 2020.
7．Nagayama Y. Autophagy and thyroid cancer. **J Cancer Metastasis Treat.** 7:6, 2021.
8．Fujimoto N, Amantayeva G, Chaizhunussova N, Shabdarbayeva D, Abishev Z, et al. Low-dose radiation exposure with 56MnO2 powder changes gene expressions in the testes and the prostate in rats. **Int J Mol Sci.** 21(14):4989, 2020.
9．Stepanenko V, Kaprin A, Ivanov S, Shegay P, Fujimoto N, et al. Internal doses in experimental mice and rats following exposure to neutron-activated 56MnO2 powder: results of an international, multicenter study. **Radiat Environ Biophys** 59(4):683-692, 2020.
10. Otani K, Ohtaki M, Fujimoto N, Saimova A, Chaizhunusova N, et al. Quantitative analysis of effects of a single 60Co gamma ray point exposure on time-dependent change in locomotor activity in rats. **Int J Environ Res Public Health.** 17(16):5638, 2020.
11. 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の影響．**広島医学**．73(4):207-210,2020
12. Matsuu-Matsuyama M, Shichijo K, Tsuchiya T, Kondo H, Miura S, Matsuda K, Sekine I, Nakashima M: Protective effects of a cystine and theanine mixture against acute radiation injury in rats. **Environ Toxicol Pharmacol.** 78:103395, 2020.
13. Kurohama H, Matsuda K, Kishino M, Yoshino M, Yamaguchi Y, Matsuu-Masuyama M, Kondo H, Mitsutake N, Kinoshita A, Yoshiura K, Nakashima M: Comprehensive analysis for detecting radiation-specific molecules expressed during radiation-induced rat thyroid carcinogenesis. **J Radiat Res**. in press, 2021.

代表的な学会発表

1．甲状腺がんマウスモデル研究（in ワークショップ：甲状腺の基礎研究の最前線）第 32 回日本内分泌外科学会．9/17-18/2020（長崎，On-line)
2．Changes in morphology and gene expressions of neonatally X-irradiated thyroid gland in rats, Audio ePoster 1850, The 22nd European Congress of Endocrinology, 9/5-9/2020 (On-line)

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

緊急被ばくに対する再生医療体制の確立

研究組織

拠点機関研究者：東　幸仁　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
竹石　恭知（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
石田　隆史（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
李　桃生　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究目的

我が国での原発事故、過去の緊急被ばくの実態、世界での原発建設ラッシュや核テロの脅威の下、放射線による不可逆的細胞障害に対して細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた新規治療の確立が喫緊の課題である。「高度被ばく医療支援センター」、「原子力災害医療・総合支援センター」ならびに「国際原子力機関の緊急時対応援助ネットワークにおける医療支援機関」としての「iPS 細胞より作製した各種細胞移植」を主要措置とする実践的な「緊急被ばくに即時対応できる再生医療体制」の早急な構築を目的とする。

研究実施内容

1）緊急被ばく医療に応用可能な各細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた治療の改良及び新たな療法の開発

難治性疾患に対する各細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた治療を応用、統合させて、緊急被ばく医療に応用可能な細胞療法を確立する。細胞療法を確立している肝細胞、血管（研究代表者により申請、先進医療承認済）、骨、軟骨再生に加え、血球細胞の細胞移植のみならず、皮膚、消化管、神経、歯周、乳房、毛髪再生等の細胞療法を準備、実施する。

2）緊急被ばく医療に応用可能な iPS 細胞バンクを目指した、各種幹細胞よりの iPS 細胞の樹立、樹立された iPS 細胞より再生医療に必要な細胞、iPS 細胞の分化、増殖、安全性の確認

iPS 細胞のバンク化を目指して、ヒト iPS 細胞作製のための各種幹細胞を採取する。ヒトの各種細胞より iPS 細胞の樹立、維持、分化、増殖に用いる無血清培地の開発、組織再生足場材料の開発、iPS 細胞の品質管理、分化因子等のスクリーニングに基づく分化誘導法の確立、インテグレーションフリー iPS 細胞樹立と効率化を行う。現在、研究代表者らは、ヒト末梢血由来、骨髄由来、脂肪組織由来の間葉系幹細胞を用いて、iPS 細胞樹立に成功している。

3）細胞療法室の運営

手術室に併設する細胞療法室のハード、ソフト面での運用方針を決定し、それぞれの細胞療法を行う医師が運営方針に則って設備を使用し、重症末梢血管疾患、肝臓癌、肝炎、骨壊死、軟骨障害、口腔癌など癌・難治性疾患に至る様々な疾患細胞治療を遂行できる体制を整備する。さらに、iPS 細胞を用いた「被ばく対応幹細胞バンク」の実用を目指す。

4）緊急被ばく医療を担う人材育成

細胞・再生医療に関わる高度専門人材の育成のために、細胞療法士認定システムに合致した講義、実習を取り入れた人材育成教育プログラムの作成を行い、実践することで、細胞工学士、リサーチコーディネーターを育成する。さらに、先端的再生医療、細胞療法に対する新世紀の被ばく医療を担う医師、看護師の育成教育を行う。

5）緊急被ばく医療ネットワークの構築

放射線影響研究所、放射線医学総合研究所などの国内緊急被ばく医療機関・研究機関とのさらなる密接なネットワーク構築を推進する。WHO-REMPAN と IAEA-RANET と国際連携を行い、北京放射線研究所、ハーバード大学、セミパラチンスク医科大学などと緊急被ばく情報の共有化や共同研究を推進する。

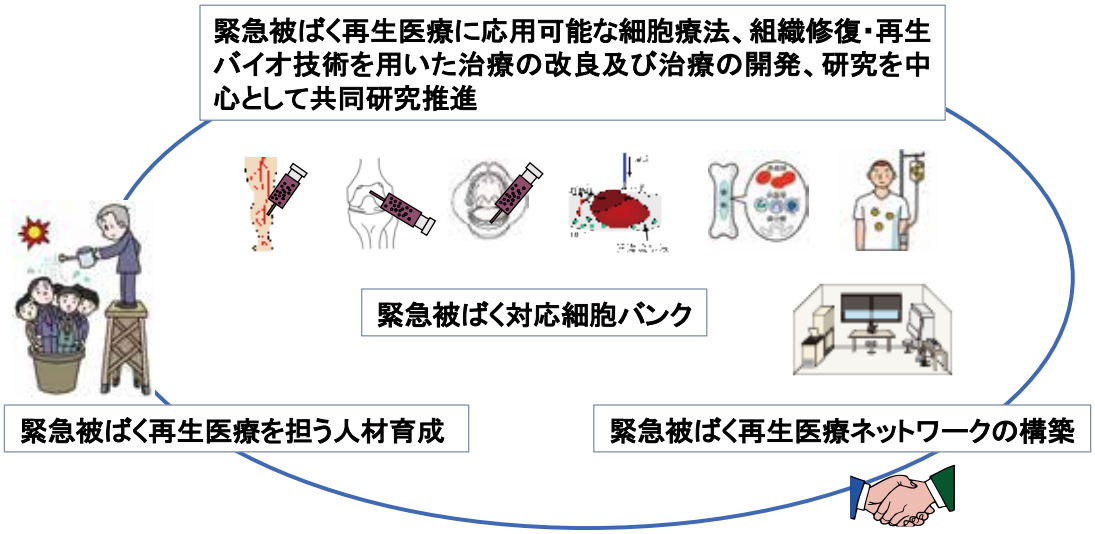
国内ならびに国外緊急被ばく再生医療・教育研究連携体制

広島大学は、我が国の緊急被ばく医療の拠点として「三次被ばく医療機関」に選定され、緊急被ばく医療体制の確立に取り組んできた。平成 22 年度には「国際原子力機関の緊急時対応援助ネットワークにおける医療支援施設」、平成 27 年

度には、「高度被ばく医療支援センター」および「原子力災害医療・総合支援センター」に指定された。原発立地県ならびに原発隣接県の大学、医療機関と協力して、国内緊急被ばく再生医療ネットワークを形成する。さらに、世界各地の大学や研究所と連携し、放射線災害医療の拠点形成を実施してきた。今回は、これまで放射線災害医療として検討されてこなかった緊急被ばく再生医療の実施に向けて、これらの大学や研究所と連携して緊急被ばく再生医療のための国際戦略拠点を再構築する。

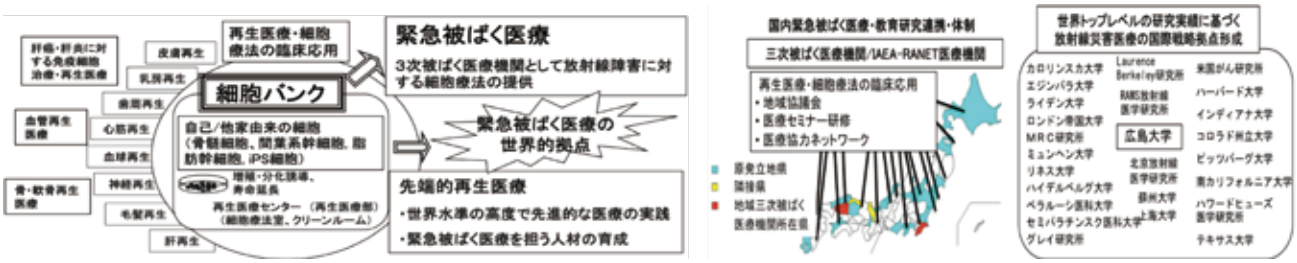
緊急被ばくに即時対応できる再生医療対応システム

研究代表者、研究分担者らは、これまで、重症末梢血管疾患、肝臓癌、肝炎、骨壊死、軟骨障害、口腔癌など癌・難治性疾患に至る様々な疾患に対して細胞治療、再生医療の実績を有している。また、細胞治療が行われていない全身臓器の再生医療への準備を行ってきた。再生医療に必須である細胞療法室の運営も進めてきた。さらに細胞療法室を、緊急被ばくに対応できる体制にするために、iPS 細胞を中心とした細胞バンクの実用化が必要である。国内外の緊急被ばく再生医療・教育研究連携体制のもと、緊急被ばく医療を担う人材育成、緊急被ばく医療に応用可能な細胞療法、組織修復・再生バイオ技術の改良、開発を行うことによって緊急被ばくに即時対応できる再生医療システムを構築する。



緊急被ばく医療ネットワークの構築

放射線影響研究所、放射線医学総合研究所などの国内緊急被ばく医療機関・研究機関とのさらなる密接なネットワーク構築を推進する。WHO-REMPAN と IAEA-RANET と国際連携を行い、北京放射線研究所、ハーバード大学、セミパラチンスク医科大学などと緊急被ばく情報の共有化や共同研究を推進する。



今後の展望

我が国での原発事故の現実、アジア諸国、アメリカ合衆国での原発建設ラッシュと地球温暖防止策としての原発依存、核テロに対する脅威等に対する早急な緊急被ばく再生医療システム構築が必要である。平成 23 年 3 月 11 日の東日本大震災と津波災害で、東京電力第 1 原子力発電所の原子炉群が多大な被害を被り、その復旧作業に従事する作業員の被ばく安全対策が議論の対象となった。一部の国内医師グループから、原子炉事故緊急対応作業員からの自家造血幹細胞の事前採

取および保存の提唱が Lancet 誌に掲載された。放射線による不可逆的細胞障害に対して細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた新規治療の確立が必要である。広島大学は、我が国の緊急被ばく医療の拠点として「三次被ばく医療機関」として選定され、緊急被ばく医療体制の確立に取り組んできた。平成 22 年度には「国際原子力機関の緊急時対応援助ネットワークにおける医療支援施設」に選定された。さらに、平成 27 年度には、「高度被ばく医療支援センター」および「原子力災害医療・総合支援センター」に指定された。現在、「緊急被ばく対応 iPS 細胞バンク」の立ち上げのために機器・設備の導入等ハード的な整備を進めてはいるが、まだ実際の幹細胞バンキングの受け入れ体制や不測の被ばく緊急事態に即時対応できる体制は整っていないのが現状である。「高度被ばく医療支援センター」および「原子力災害医療・総合支援センター」として、事態の重要性を強く認識し、早急に「緊急被ばく対応 iPS 細胞バンク」を立ち上げ、それを核とした「緊急被ばく再生医療対応システム」を構築することが、我が国において喫緊の課題である。細胞療法を、細胞療法室を含む治療ユニットに集中させることにより、医療に貢献できる優れた基礎研究から臨床研究へのトランスレーショナルリサーチを臨床の場へ速やかに提供でき、緊急被ばくにおける有事利用が可能となる。細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた緊急被ばく医療の確立は、被ばく医療による放射線障害に対して迅速に対応できることが期待される。これまで、私設細胞バンクにて有料での事業化例があるものの、私設バンクの経営状況や安全性確保の観点等民間運営の問題点が多く指摘されている。同一の施設で、細胞の管理、安全性の確認、細胞療法を実施することが理想である。公的機関である事業実施主体にて充実した管理運用体制のもと、細胞バンクを管理運用することにより、安全な細胞が提供可能となる。本研究を通じて、細胞療法や細胞修復・再生及びバイオ技術を提供する細胞工学士や、リサーチコーディネーターを育成し、緊急被ばく医療の研究や臨床医療の発展に繋げる。緊急被ばく医療ネットワークの構築については、緊急被ばく医療に積極的に取り組んでいる WHO-REMPAN などとの国際連携により、緊急被ばく医療の世界的拠点として研究ならびに臨床応用を発展させることにより緊密な緊急被ばく国際医療ネットワークの構築につながることが期待される。

発表論文

1. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Iwamoto A, Kajikawa M, Matsumoto T, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Kohro T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Ikeda H, Yamashina A, Higashi Y. Diagnostic criteria of flow-mediated vasodilation for normal endothelial function and nitroglycerine-induced vasodilation for normal vascular smooth muscle function of the brachial artery. ***J Am Heart Assoc.*** 2020; 9: e013915.
2. Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Perspectives on the management of hypertension in Japan. ***Exepert Opin Pharmacother.*** 2020; 21: 1179-1187.
3. Shoji K, Yanishi K, Shiraishi H, Yamabata S, Yukawa A, Teramukai S, Imai K, Ito-hara T, Tao M, *Higashi* Y, Ishigami T, *Fukumoto Y*, Kuwahara K, Matoba S. Establishment of optimal exercise therapy using near-infrared spectroscopy monitoring of tissue muscle oxygenation after therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia: a multicenter, randomized, controlled trial. ***Contemp Clin Trials Commun.*** 2020; 17; 100542.
4. Yusoff FM, 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 cells implantation on patients with severe thromboangiitis obliterans. ***Circ J.*** 2020; 84: 650-655.
5. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Iwamoto A, Kajikawa M, Matsumoto T, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Kohro T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Ikeda H, Yamashina A, Higashi Y. Increased arterial stiffness and cardiovascular risk prediction in controlled hypertensive patients with coronary artery disease: post hoc analysis of the FMD-J (Flow-mediated dilation Japan) Study A. ***Hypertens Res.*** 2020; 43: 781-790.

6. Sasaki N, Ozono R, Higashi Y, Maeda R, Kihara Y. Association of insulin resistance, plasma glucose level, and serum insulin level with hypertension in population with different stage of impaired glucose metabolism. ***J Am Heart Assoc.*** 2020; 9: e015546.
7. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Han Y, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, Chayama K, Nakashima A, Goto C, Kihara Y, Higashi Y. Vascular function is further impaired in subjects aged 80 years of older. ***Hypertens Res.*** 2020; 43: 914-921.
8. Tanaka A, Taguchi I, Teragawa H, Ishizaka N, Kanzaki Y, Tomiyama H, Sata M, Sezai A, Eguchi K, Kato T, Toyoda S, Ishibashi R, Kario K, Ishizu T, Ueda S, Sato Y, Maemura K, Higashi Y, Yamada H, Ohishi M, Yokote K, Murohara T, Oyama J, Node K; for the PRIZE study investigators. Febuxostat does not delay progression of carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hyperuricemia: A randomized, controlled trial. ***PLoS Med.*** 17(4): e1003095.
9. Hidaka T, Sumimoto Y, Dohi Y, Morimoto H, Susawa H, Nitta K, Ishibashi K, Kurisu S, Fukuda Y, Hashimto H, Matsui S, Kishimoto S, Kajikawa M, Maruhashi T, Ukawa T, Goto C, Nakashima A, Noma K, Tsuji T, Kihara Y, Higashi Y. Non-invasive central venous pressure measurement using enclosed-zone central venous pressure (ezCVP^{TM}). ***Circ J.*** 2020; 84: 1112-1117.
10. Tomiyama H, Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Nakano H, Shiina K, Ishizu T, Kohro T, Higashi Y, Takase B, Suzuki T, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Tanaka A, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Okumura T, Ninomiya T, Chikamori T, Yamashina A, Ueda S. Usefulness of the SAGE Score to Predict the Elevated Levels of Brachial-ankle Pulse Wave Velocity in Japanese Subjects. ***Hypertens Res.*** 2020; 43: 1284-1292.
11. Itano S, Yano Y, Nagasu H, Tomiyama H, Kanegae H, Makino H, Higashi Y, Kobayashi Y, Sogawa Y, Satoh M, Suzuki K, Townsend RR, Budoff M, Bakris G, Kashihara N. Association of arterial stiffness with kidney function among adults without chronic kidney disease. ***Am J Hypertens.*** 2020; 33: 1003-1010.
12. Tanaka A, Shimabukuro M, Machii N, Teragawa H, Okada Y, Shima KR, Tamura T, Taguchi I, Hisauchi I, Toyoda S, Matsuzawa Y, Tomiyama H, Yamaoka-Tojo M, Ueda S, Higashi Y, Node K. Secondary analyses to assess the profound effects of empagliflozin on endothelial function in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular diseases: the placebo-controlled double-blind randomized EMBLEM trial. ***J Diabetes Investig.*** 2020; 11: 1551-1563.
13. Takaeko Y, Matsui S, Kajikawa K, Maruhashi T, Kishimoto S, Hashimoto H, Kihara Y, Hida E, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Yusoff FM, Nakashima A, Higashi Y. Relationship between high-density lipoprotein cholesterol levels and endothelial function in women. ***BMJ Open.*** 2020; 10: e038121.
14. Kishimoto S, Maruhashi T, Kajikawa M, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, Harada T, Yamaji T, Han Y, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Yusoff FM, Nakashima A, Higashi Y. Hematocrit, hemoglobin and red blood cells are associated with vascular function and vascular structure in men. ***Sci Rep.*** 2020; 10: 11467.
15. Maruhashi T, Higashi Y. Antithrombotic therapy for stroke prevetion in patients with atrial fibrilation. ***Exepert Opin Pharmacother.*** 2020; 21: 2115-2124.
16. Kishimoto S, Oki K, Maruhashi T, Kajikawa M, Hashimoto H, Takaeko Y, Harada T, Yamaji T, Han Y, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Yusoff FM, Nakashima A, Higashi Y. A comparison of adrenalectomy and mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on vascular function in patients with aldosterone producing adenoma. ***J Clin Endocrinol Metab.*** 2020; 105: dgaa561.
17. Sasaki N, Ozono R, Maeda R, Higashi Y. The risk of hypertension in middle-aged and elderly participants with newly diagnosed type 2 diabetes and prediabetes. ***BMJ Open Diabetes Res Care.*** 2020; 8: e001500.
18. Higashi Y, Kishimoto S, Maruhashi T. Endothelial function and oxidative stress in X-Linked, gp91^{phox} deficiency, chronic granulomatous disease. ***J Am Coll Cardiol Case Rep.*** 2020; 2: 1480-1483.

19. Fujii Y, Teragawa H, Hashimoto K, Nakayama H, Kishimoto S, Higashi Y. Fluctunation of blood pressure in in a patient with pheocromocytoma. ***J Am Coll Cardiol Case Rep.*** 2020; 2: 2455-2459.
20. Higashi Y, Mikami S, Maruhashi T. Aneurysm involving the distal fibular artery in a patient with Behçet's disease. ***Eur Heart J Case Rep.*** 2020; 4: 1-2.
21. Fujii Y, Kishimoto S, Higashi Y. Finger blood flow after the cold challenge with primary Raynaud's syndrome: a case report. ***Eur Heart J Case Rep.*** 2020; 4: 1-5.
22. Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Takaeko Y, Kajikawa M, Kihara Y, Hida E, Chayama K, Goto C, Han Y, Yusoff FM, Kishimoto S, Maruhashi T, Nakashima A, Higashi Y. Pre-impaired fasting glucose state is a risk for endothelial dysfunction: flow-mediated dilation Japan (FMD-J) study. ***BMJ Open Diabetes Res Care.*** 2020; 8: e001610.
23. Hamada N, Kawano K, Yusoff FM, Furukawa K, Nakashima A, Maeda M, Ysuda H, Maruhashi T, Higashi Y. Ionizing irradiation induces vascular damage in the aorta of wild-type mice. ***Cancers.*** 2020; 12: 3030.
24. Dewaki N, Ishioka Y, Uchida K, Yoshida A, Tagiuchi A, Higashi Y, Yoshinari N. Association between carotid artery calcification and periodontal disease progression in Japanese men and women - cross-sectional study. ***J Clin Med.*** 2020; 9: 3365.
25. Aibara Y, Nakashima A, Kawano K, Yusoff FM, Kishimoto S, Kajikawa M, Maruhashi T, Higashi Y. Daily low-intensity pulsed ultrasound ameliorates renal fibrosis and inflammation in experimental hypertensive and diabetic nephropathy. ***Hypertension.*** 2020; 76: 1906-1914.
26. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto K, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Han Y, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, Chayama K, Nakashima A, Goto C, Kihara Y, Higashi Y. Upstroke time is a useful vascular marker for detecting high cardiovascular risk subjects with normal ankle-brachial index. ***J Am Heart Assoc.*** 2020; 9: e017139.
27. Yusoff FM, Kajikawa M, Takaeko Y, Kishimoto S, Hashimoto H, Maruhashi T, Nakashima A, Abdul Wahid SFS, Higashi Y. Relationship between cell number and clinical outcomes of autologous bone-marrow mononuclear cell implantation in critical limb ischemia. ***Sci Rep.*** 2020; 10: 19891.
28. Takaeko Y, Matsui S, Kajikawa K, Maruhashi T, Kishimoto S, Hashimoto H, Kihara Y, Hida E, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Yusoff FM, Nakashima A, Higashi Y. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and endothelial function in subjects without lipid-lowering therapy. ***J Clin Med.*** 2020; 9: E3796.
29. Oda N, Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Matsumoto T, Iwamoto A, Kishimoto S, Matsui S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Yusoff FM, Nakashima A, Noma K, Tomiyama H, Takase B, Yamashina A, Higashi Y. Endothelial function is preserved in light to moderate alcohol drinkers but is impaired in heavy drinkers in women: Flow-mediated Dilation Japan (FMD-J) Study. ***PLoS One.*** 2020; 15: e0243216.
30. Kasai T, Takata Y, Yoshihisa A, Takeishi Y, Chin K, Ando SI, Kawana F, Momomura SI. Comparison of the Apnea-Hypopnea Index Determined by a Peripheral Arterial Tonometry-Based Device With That Determined by Polysomnography - Results From a Multicenter Study. Circ Rep. 2020 Oct 16;2(11):674-681.
31. Muto Y, Higuchi R, Yoshihisa A, Hagiya K, Saji M, Takamisawa I, Tobaru T, Iguchi N, Takanashi S, Takayama M, Takeishi Y, Isobe M. Prevalence, Predictors, and Mid-Term Outcomes of Non-Home Discharge After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Circ Rep. 2020 Oct 1;2(10):617-624.
32. Yoshihisa A, Sato Y, Kimishima Y, Ichijo Y, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Nakazato K, Takeishi Y. Soluble fibrin monomer complex is associated with cardio- and cerebrovascular events in patients with heart failure. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Dec 24;32:100697.
33. Sato Y, Yoshihisa A, Watanabe K, Hotsuki Y, Kimishima Y, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y. Association between platelet distribution width and prognosis in patients with heart failure. PLoS One. 2020 Dec 29;15(12):e0244608.
34. Hotsuki Y, Sato Y, Yoshihisa A, Watanabe K, Kimishima Y, Kiko T, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Kaneshiro

T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y. Glasgow-Blatchford Score Predicts Post-Discharge Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients with Heart Failure. J Clin Med. 2020 Dec 17;9(12):4083.

35. Yamada S, Yoshihisa A, Kaneshiro T, Amami K, Hijioka N, Oikawa M, Takeishi Y. The relationship between red cell distribution width and cardiac autonomic function in heart failure. J Arrhythm. 2020 Oct 8;36(6):1076-1082.
36. Yoshihisa A, Watanabe K, Sato Y, Ishibashi S, Matsuda M, Yamadera Y, Ichijo Y, Yokokawa T, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y. Intrarenal Doppler ultrasonography reflects hemodynamics and predicts prognosis in patients with heart failure. Sci Rep. 2020 Dec 17;10(1):22257.
37. Yaegashi D, Oikawa M, Yokokawa T, Misaka T, Kobayashi A, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Red Blood Cell Distribution Width Is a Predictive Factor of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Front Cardiovasc Med. 2020 Oct 30;7:594685.
38. Ohara H, Yoshihisa A, Ishibashi S, Matsuda M, Yamadera Y, Sugawara Y, Ichijo Y, Hotsuki Y, Watanabe K, Anzai F, Sato Y, Kimishima Y, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y. Shear Wave Dispersion Predicts Liver Fibrosis and Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure. J Clin Med. 2020 Dec 6;9(12):3953.
39. Yamada S, Yoshihisa A, Kaneshiro T, Amami K, Hijioka N, Misaka T, Yokokawa T, Takeishi Y. Clinical impact of long PR-interval and presence of late gadolinium enhancement on hospitalized patients with non-ischemic heart failure. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021 Mar;26(2):e12818.
40. Takeishi Y. Greetings from the new Editor-in-Chief. J Cardiol. 2021 Jan;77(1):2.
41. Yamada S, Yoshihisa A, Hijioka N, Amami K, Kaneshiro T, Ishida T, Takeishi Y. Associations of the Prognostic Nutritional Index with the Cardiac Function and Survival after Cardiac Resynchronization Therapy. Intern Med. 2020 Oct 28.
42. Sato Y, Yoshihisa A, Ichijo Y, Watanabe K, Hotsuki Y, Kimishima Y, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y. Cardio-Ankle Vascular Index Predicts Post-Discharge Stroke in Patients with Heart Failure. J Atheroscler Thromb. 2020 Sep 25.
43. Fujiki S, Iijima K, Okabe M, Niwano S, Tsujita K, Naito S, Ando K, Kusano K, Kato R, Nitta J, Miura T, Mitsuhashi T, Kario K, Kondo Y, Ieda M, Hagiwara N, Murohara T, Takahashi K, Tomita H, Takeishi Y, Anzai T, Shimizu W, Watanabe M, Morino Y, Kato T, Tada H, Nakagawa Y, Yano M, Maemura K, Kimura T, Yoshida H, Ota K, Tanaka T, Kitamura N, Node K, Aizawa Y, Shimizu I, Izumi D, Ozaki K, Minamino T; EMPA-ICD investigators. Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Empagliflozin (EMPA) and Implantable Cardioverter-Defibrillator (EMPA-ICD) in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Rationale and Design. Diabetes Ther. 2020 Nov;11(11):2739-2755.
44. Kaneshiro T, Kamioka M, Hijioka N, Yamada S, Yokokawa T, Misaka T, Hikichi T, Yoshihisa A, Takeishi Y. Characteristics of Esophageal Injury in Ablation of Atrial Fibrillation Using a High-Power Short-Duration Setting. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020 Oct;13(10):e008602.
45. Yoshihisa A, Ishibashi S, Matsuda M, Yamadera Y, Ichijo Y, Sato Y, Yokokawa T, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y. Clinical Implications of Hepatic Hemodynamic Evaluation by Abdominal Ultrasonographic Imaging in Patients With Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2020 Aug 4;9(15):e016689.
46. Miura S, Yoshihisa A, Misaka T, Yamaki T, Kojima T, Toyokawa M, Ogawa K, Shimura H, Yamamoto N, Kasahara K, Takeishi Y, Kitazume S. Amyloid precursor protein 770 is specifically expressed and released from platelets. J Biol Chem. 2020 Sep 18;295(38):13194-13201.
47. Kinoshita D, Shishido T, Takahashi T, Yokoyama M, Sugai T, Watanabe K, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T, Kishida S, Kadomatsu K, Abe JI, Takeishi Y, Konta T, Kubota I, Watanabe M. Growth Factor Midkine Aggravates Pulmonary Arterial Hypertension via Surface Nucleolin. Sci Rep. 2020 Jun 25;10(1):10345.
48. Hotsuki Y, Sato Y, Yoshihisa A, Watanabe K, Kimishima Y, Kiko T, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T,

Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y. B-type natriuretic peptide is associated with post-discharge stroke in hospitalized patients with heart failure. ESC Heart Fail. 2020 Oct;7(5):2508-2515.

49. Ando T, Nakazato K, Kimishima Y, Kiko T, Shimizu T, Misaka T, Yamada S, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y. The clinical value of the PRECISE-DAPT score in predicting long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Jun 7;29:100552.
50. Misaka T, Niimura Y, Yoshihisa A, Wada K, Kimishima Y, Yokokawa T, Abe S, Oikawa M, Kaneshiro T, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y. Clinical impact of sleep-disordered breathing on very short-term blood pressure variability determined by pulse transit time. J Hypertens. 2020 Sep;38(9):1703-1711.
51. Shimizu T, Sato A, Sakamoto K, Seino Y, Kijima M, Matsumoto T, Takeishi Y. Intravascular ultrasound imaging of isolated and non aorto-ostial coronary Takayasu arteritis: a case report. BMC Cardiovasc Disord. 2020 Jun 1;20(1):260.
52. Oikawa M, Yoshihisa A, Yokokawa T, Misaka T, Yaegashi D, Miyata M, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Cardiac Troponin I Predicts Elevated B-type Natriuretic Peptide in Patients Treated with Anthracycline-Containing Chemotherapy. Oncology. 2020;98(9):653-660.
53. Okumura K, Sasaki S, Kusano K, Mine T, Fujii K, Iwasa A, Sunagawa O, Yamabe H, Takahashi N, Ishii S, Takeishi Y, Tsuboi N, Shizuta S, Aonuma K, Shimane A, Tada H, Ishikawa T, Tsunoda R, Numata T, Mukai Y, Kihara Y, Koehler J, Hidaka K, Sharma V. Evaluation of an Integrated Device Diagnostics Algorithm to Risk Stratify Heart Failure Patients - Results From the SCAN-HF Study. Circ J. 2020 Jun 25;84(7):1118-1123.
54. Yoshihisa A, Sato Y, Kanno Y, Takiguchi M, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y. Prognostic impacts of changes in left ventricular ejection fraction in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. Open Heart. 2020 Apr 5;7(1):e001112.
55. Akita H, Yoshie S, Ishida T, Takeishi Y, Hazama A. Negative chronotropic and inotropic effects of lubiprostone on iPS cell-derived cardiomyocytes via activation of CFTR. BMC Complement Med Ther. 2020 Apr 19;20(1):118.
56. Akama J, Suzuki S, Kato Y, Arita T, Yagi N, Otsuka T, Semba H, Kishi M, Kano H, Matsuno S, Uejima T, Oikawa Y, Matsuhama M, Yajima J, Takeishi Y, Yamashita T. Differences in treatment and prognosis by the experience of falls or bone fracture in elderly patients with atrial fibrillation. Heart Vessels. 2020 Sep;35(9):1234-1242.
57. Sugimoto K, Yoshihisa A, Nakazato K, Yokokawa T, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Ishida T, Takeishi Y. Significance of Pulmonary Vascular Resistance and Diastolic Pressure Gradient on the New Definition of Combined Post-Capillary Pulmonary Hypertension. Int Heart J. 2020;61(2):301-307.
58. Sato Y, Yoshihisa A, Hotsuki Y, Watanabe K, Kimishima Y, Kiko T, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Associations of Benzodiazepine With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients With Insomnia. J Am Heart Assoc. 2020 Apr 7;9(7):e013982.
59. Oikawa M, Yoshihisa A, Sato Y, Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y, Yamamoto K, Takeishi Y, Anzai T. Prognostic impact of moderate mitral regurgitation on hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction: A report from the JASPER registry. Heart Vessels. 2020 Aug;35(8):1087-1094.
60. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Yokokawa T, Abe S, Shimizu T, Misaka T, Yamada S, Sato T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y. Prognostic factors in heart failure patients with cardiac cachexia. J Geriatr Cardiol. 2020 Jan;17(1):26-34.
61. 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 Jul;25(4):e12749.
62. Kiko T, Yokokawa T, Misaka T, Masuda A, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y. Myocardial viability with chronic total occlusion assessed by hybrid positron emission tomography/magnetic resonance imaging. J Nucl Cardiol. 2020 Jan 30.
63. Yokokawa T, Misaka T, Kimishima Y, Shimizu T, Kaneshiro T, Takeishi Y. Clinical Significance of Circulating

Cardiomyocyte-Specific Cell-Free DNA in Patients With Heart Failure: A Proof-of-Concept Study. Can J Cardiol. 2020 Jun;36(6):931-935.

64. Yokokawa T, Yoshihisa A, Kiko T, Shimizu T, Misaka T, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Residual Gensini Score Is Associated With Long-Term Cardiac Mortality in Patients With Heart Failure After Percutaneous Coronary Intervention. Circ Rep. 2020 Jan 28;2(2):89-94.
65. Ichijo Y, Kono S, Yoshihisa A, Misaka T, Kaneshiro T, Oikawa M, Miura I, Yabe H, Takeishi Y. Impaired Frontal Brain Activity in Patients With Heart Failure Assessed by Near-Infrared Spectroscopy. J Am Heart Assoc. 2020 Feb 4;9(3):e014564.
66. Abe S, Yoshihisa A, Ichijo Y, Sato Y, Kanno Y, Takiguchi M, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y. Recovered Left Ventricular Ejection Fraction and Its Prognostic Impacts in Hospitalized Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. Int Heart J. 2020 Mar 28;61(2):281-288.
67. Kiko T, Yoshihisa A, Yokokawa T, Misaka T, Yamada S, Kaneshiro T, Nakazato K, Takeishi Y. Direct comparisons of left ventricular volume and function by simultaneous cardiac magnetic resonance imaging and gated 13N-ammonia positron emission tomography. Nucl Med Commun. 2020 Apr;41(4):383-388.
68. Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, Richards AM, Lam CSP, Latini R, Anand IS, Cohn JN, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P, Brunner-La Rocca HP, Bayes-Genis A, Lupón J, de Boer RA, Takeishi Y, Egstrup M, Gustafsson I, Gaggin HK, Eggers KM, Huber K, Gamble GD, Ling LH, Leong KTG, Yeo PSD, Ong HY, Jaufeerally F, Ng TP, Troughton R, Doughty RN, Passino C, Emdin M. Circulating levels and prognostic value of soluble ST2 in heart failure are less influenced by age than N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T. Eur J Heart Fail. 2020 Nov;22(11):2078-2088.
69. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Yokokawa T, Abe S, Shimizu T, Misaka T, Yamada S, Sato T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y. Atrial fibrillation is associated with impaired exercise capacity and adverse prognosis in patients with heart failure with mid-range ejection fraction. Eur J Prev Cardiol. 2020 Dec;27(19):2322-2325.
70. Anzai F, Watanabe S, Kimura H, Kamata R, Karasawa T, Komada T, Nakamura J, Nagi-Miura N, Ohno N, Takeishi Y, Takahashi M. Crucial role of NLRP3 inflammasome in a murine model of Kawasaki disease. J Mol Cell Cardiol. 2020 Jan;138:185-196.
71. Kamioka M, Yoshihisa A, Hijioka N, Nodera M, Yamada S, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Kunii H, Takeishi Y. The efficacy of combination of transcatheter atrial septal defects closure and radiofrequency catheter ablation for the prevention of atrial fibrillation recurrence through bi-atrial reverse remodeling. J Interv Card Electrophysiol. 2020 Nov;59(2):365-372.
72. Kaneshiro T, Hijioka N, Matsumoto Y, Nodera M, Yamada S, Kamioka M, Takeishi Y. Temperature drop in thawing phase reflects sufficient ice formation and better outcome of pulmonary vein isolation using second-generation cryoballoon. J Interv Card Electrophysiol. 2020 Nov;59(2):357-364.
73. Ando T, Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Shimizu T, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y. Prognostic impacts of nutritional status on long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. Eur J Prev Cardiol. 2020 Dec;27(19):2229-2231.
74. 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.
75. Yoshihisa A, Ichijo Y, Sato Y, Kanno Y, Takiguchi M, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y. Comprehensive clinical characteristics of hospitalized patients with mid-range left ventricular ejection fraction. Eur J Prev Cardiol. 2020 Dec;27(19):2084-2088.

76. Nagashima K, Hiro T, Fukamachi D, Okumura Y, Watanabe I, Hirayama A, Tanaka M, Tanaka T, Takamisawa I, Taguchi I, Sato A, Aonuma K, Fukamizu S, Nakada A, Watanabe A, Amioka N, Suzuki Y, Matsumoto N, Koizumi J, Kumagai K, Naya M, Higuchi Y, Naito Y, Masuyama T, Kawamura M, Tsunoda R, Suzuki S, Ishii H, Murohara T, Shimizu T, Takeishi Y, Shiina K, Yamashita J, Imamura T, Sumitomo N, Noguchi T, Aso T, Furukawa K, Yamauchi Y, Okishige K, Sakata K, Yamagishi M, Shimizu S, Ohno M, Sugano T, Matsumura K, Matsumoto K, Ozaki K, Hayashidani S, Meno H, Iwata A, Higuma T, Tomita H, Yoshino H, Taniai S, Shishido K, Murakami M, Negishi K, Nii M, Wakatsuki D, Suzuki H, Motoike Y, Ozaki Y, Nakazato J, Hayashi H, Higuchi S, Shoda M. Anomalous origin of the coronary artery coursing between the great vessels presenting with a cardiovascular event (J-CONOMALY Registry). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Feb 1;21(2):222-230.
77. Yoshihisa A, Kanno Y, Ichijo Y, Sato Y, Takiguchi M, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y. Incidence and subsequent prognostic impacts of gastrointestinal bleeding in patients with heart failure. Eur J Prev Cardiol. 2020 Apr;27(6):664-666.
78. Takeishi Y, Kiko T, Yokokawa T, Kunii H, Ichimura S, Takizawa S, Masuda A, Kaneshiro T, Ando T, Takenoshita S. Takayasu arteritis detected by PET/MRI with ^{18}F-fluorodeoxyglucose. J Nucl Cardiol. 2020 Feb;27(1):333-335.
79. Nakajima K, Nakamura S, Hase H, Takeishi Y, Nishimura S, Kawano Y, Nishimura T. Risk stratification based on J-ACCESS risk models with myocardial perfusion imaging: Risk versus outcomes of patients with chronic kidney disease. J Nucl Cardiol. 2020 Feb;27(1):41-50.
80. Lin H, Wu X, Yang Y, Wang Z, Huang W, Wang LF, Liu QW, Guan XH, Deng KY, Li TS, Qian Y, Xin HB. Nicaraven inhibits TNFα-induced endothelial activation and inflammation through suppressing NF-κB signaling pathway. Can J Physiol Pharmacol. 2020 Dec 23.
81. Goto S, Kawabata T, Li TS. Enhanced Expression of ABCB1 and Nrf2 in CD133-Positive Cancer Stem Cells Associates with Doxorubicin Resistance. Stem Cells Int. 2020 Aug 12;2020:8868849.
82. Luo L, Li TS. Mini Review: Recent Advances in the Cell-Based Therapies for Cardiac Regeneration. Curr Stem Cell Res Ther. 2020;15(8):649-660.
83. Zhang X, Moriwaki T, Kawabata T, Goto S, Liu KX, Guo CY, Li TS. Nicaraven Attenuates Postoperative Systemic Inflammatory Responses-Induced Tumor Metastasis. Ann Surg Oncol. 2020 Apr;27(4):1068-1074.
84. Zhang X, Li TS. ASO Author Reflections: How Should a Surgeon Care and Manage Cancer Metastasis? Ann Surg Oncol. 2020 Apr;27(4):1075-1076.

代表的な学会発表

国際学会

一般演題

Nobuyuki Hamada, Ki-ichiro Kawano, Farina Mohamad Yusoff, Makoto Maeda, Kyoji Furukawa, Hiroshi Yasuda, Takaharu Nomura, Tatsuya Maruhashi, Ayumu Nakashima, Yukihito Higashi.

Vascular effects of ionizing radiation exposure in wild-type mice.

66th Anunal Meeting of the Radaition Reseach Society, October 18-21, 2020. Web.

国内学会

シンポジウム／教育講演

丸橋　達也，木原　康樹，東　幸仁

高血圧と血管内皮機能

第 49 回日本心脈管作動物質学会 久留米 2020 年 2 月 8 日

東　幸仁

緊急被ばく医療における再生医療体制の構築
第 1 回放射線災害・医科学研究拠点ネットワーク　広島　2020 年 2 月 13 日

東　幸仁
血管内皮機能と動脈硬化：酸化ストレスの役割
第 20 回日本抗加齢医学会総会　東京　2020 年 9 月 26 日

東　幸仁
閉塞性動脈硬化症と血管内皮機能
第 61 回日本脈管学会総会　東京　2020 年 10 月 13 日

東　幸仁
Low-intenisty pulsed ultrasound as a novel strategy for therapeutic angiogenesis
第 61 回日本脈管学会総会　東京　2020 年 10 月 14 日

東　幸仁
血管内皮機能検査：FMD
第 61 回日本脈管学会総会　東京　2020 年 10 月 14 日

丸橋　達也，木原　康樹，東　幸仁
血流依存性血管拡張反応とニトログリセン誘発性血管拡張反応
第 5 回日本血管不全学会学術総会　東京　2020 年 11 月 1 日

梶川　正人，森本　陽香，橋本　東樹，高永甲　有司，山路　貴之，原田　崇弘，岸本　真治，丸橋　達也，Farina Mohamad Yusoff，Yuming Han，中島　歩，木原　康樹，辻　敏夫，東　幸仁
血管内皮機能測定器 ezFMD で評価した下肢動脈の血管内皮機能と動脈硬化との関連
第 5 回日本血管不全学会学術総会　東京　2020 年 11 月 1 日

東　幸仁
血管機能・性機能
第 108 回日本泌尿器科学会総会　東京　2020 年 12 月 22 日

一般演題

Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Shinji Kishimoto, Haruki Hashimoto, Yuji Takaeko, Takayuki Yamaji, Takahiro Harada, Yu Hashimoto, Farina Mohamad Yusoff, Yasuki Kihara, Kensuke Noma, Ayumu Nakashima, Yukihito Higashi, FMD-J Investigators
High-normal Triglycerides are Associated with Increased Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease
第 84 回日本循環器学会学術集会　Web 開催　2020 年 7 月 27 日～8 月 2 日

Kishimoto S, Higashi Y, Harada T, Yamaji T, Takaeko Y, Yusoff FM, Hashimoto H, Kajikawa M, Maruhashi T, Kihara Y
Hematocrit and Hemoglobin are Associated with Vascular Function and Vascular Structure in Men
第 84 回日本循環器学会総会　横浜　2019 年 7 月 27 日－ 8 月 2 日

Kanawa M, Igarashi A, Fujimoto K, Higashi Y, Kurihara H, Kato Y, Kawamoto T. Genetic markers for predicting adipogenic differentiation potential of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. 第 43 回日本分子生物学会 オンライン開催 12 月 2 日

浜田　信行，川野　樹一朗，Farina Mohamad Yusoff，丸橋　達也，野村　崇治，前田　誠，古川　恭治，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
第 53 回日本保健物理学会 大阪 2020 年 6 月 29 日

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

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）2019 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）2019 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。2020 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。これまでのデータをまとめて、J. Clin. Invest. 誌上で報告した。

3）2019 年度までの研究より、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。2020 年度以降も、その分子機構について解析を進め、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、Blood 誌に報告した。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ため、PTIP 欠失マウスを作製し、表現型の解析を行った。現在、その結果を論文投稿中である。

4）前年度に引き続き、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関与する因子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、論文発表した。

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、論文を投稿中である。

8）MDS の lenalidomide 感受性に関わることが示唆されている転写因子 nuclear factor of activated T cells（NFAT）ファミリーの機能発現における分子機構を解析した。

今後の展望

本プロジェクトのこれまでの成果により、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論文として発表が可能となったため、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）Hashimoto M, Itonaga H, Nannya Y, Taniguchi H, Fukuda Y, Furumoto T, Fujioka M, Kasai S, Taguchi M, Taniguchi H, Sato S, Sawayama Y, Atogami S, Iwasaki K, Hata T, Soda H, Moriuchi Y, Nakata K, Ogawa S, Miyazaki Y. Secondary Pulmonary alveolar proteinosis following treatment with azacitidine for myelodysplastic syndrome. **Intern Med. 2020 Apr;59(8):1081-1086. doi:10.2169/internalmedicine. 3770-19.**

2）Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, Furumaki H, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Dobashi N, Taniguchi Y, Suzuki R, Nakagawa M, Tamaki S, Hagihara M, Fujimaki K, Minamiguchi H, Fujita H, Yanada M, Maeda Y, Usui N, Kobayashi Y, Kiyoi H, Ohtake S, Matsumura I, Naoe T, Miyazaki Y and the Japan Adult Leukemia Study Group. Impact of CD56 continuously recognizable as prognostic value of acute promyelocytic leukemia: results of multivariate analyses in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-APL204 Study and a Review of the Literature. **Cancers (Basel). 2020 Jun;12(6):1444, doi: 10.3390/ cancers12061444**

3）Kawashima N, Ishikawa Y, Atsuta Y, Sawa M, Ozawa Y, Hayashi M, Kohno A, Tomita A, Maeda T, Sakaida E, Usuki K, Hagihara M, Kanamori H, Matsuoka H, Kobayashi M, Asou N, Ohtake S, Matsumura I, Miyazaki Y, Naoe T, Kiyoi H; Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at the first remission for younger adults with FLT3-internal tandem duplication AML: The JALSG AML209-FLT3-SCT study. **Cancer Sci. 2020 Jul;111(7):2472-2481, doi: 10.1111/cas.14448.**

4）Yasuda T, Sanada M, Nishijima D, Kanamori T, Iijima Y, Hattori H, Saito A, Miyoshi H, Ishikawa Y, Asou N, Usuki K, Hirabayashi S, Kato M, Ri M, Handa H, Ishida T, Shibayama H, Abe M, Iriyama C, Karube K, Nishikori M, Ohshima K, Kataoka K, Yoshida K, Shiraishi Y, Goto H, Adachi S, Kobayashi R, Kiyoi H, Miyazaki Y, Ogawa S, Kurahashi H, Yokoyama H, Manabe A, Iida S, Tomita A, Horibe K. Clinical utility of target capture-based panel sequencing in hematological malignancies: A multicenter feasibility study. **Cancer Sci. 2020 Sep;111(9):3367-3378. doi: 10.1111/cas.14552.**

5）Kasai S, Itonaga H, Niino D, Miyoshi H, Kato T, Imanishi D, Fujioka M, Furumoto T, Sato S, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Yoshida S, Moriuchi Y, Ohshima K, Miyazaki Y. Programmed death 1 ligand (PD-L1) in solid cancers after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis by the Nagasaki Transplant Group. **Int J Hematol 2020 Oct;112(4):524-534, doi: 10.1007/s12185-020-02926-6.**

6）Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, Yoshizato T, Shiozawa Y, Saiki R, Malcovati L, Levine MF, Arango JE, Zhou Y, Solé F, Cargo CA, Haase D, Creignou M, Germing U, Zhang Y, Gundem G, Sarian A, van de Loosdrecht AA, Jädersten M, Tobiasson M, Kosmider O, Follo MY, Thol F, Pinheiro RF, Santini V, Kotsianidis I, Boultwood J, Santos FPS, Schanz J, Kasahara S, Ishikawa T, Tsurumi H, Takaori-Kondo A, Kiguchi T, Polprasert C, Bennett JM, Klimek VM, Savona MR, Belickova M, Ganster C, Palomo L, Sanz G, Ades L, Della Porta MG, Smith AG, Werner Y, Patel M, Viale A, Vanness K, Neuberg DS, Stevenson KE, Menghrajani K, Bolton KL, Fenaux P, Pellagatti A, Platzbecker U, Heuser M, Valent P, Chiba S, Miyazaki Y, Finelli C, Voso MT, Shih LY, Fontenay M, Jansen JH, Cervera J, Atsuta Y, Gattermann N, Ebert BL, Bejar R, Greenberg PL, Cazzola M, Hellström-Lindberg E, Ogawa S, Papaemmanuil E. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. **Nat Med. 2020 Oct; 26(10):1549-1556. doi: 10.1038/s41591-020-1008-z.**

7）Toriyama E, Hata T, Yokota KI, Chiwata M, Kamijo R, Hashimoto M, Taguchi M, Horai M, Matsuo M, Matsuo E, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Itonaga H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Tsushima H, Jo T, Yoshida S, Moriuchi Y, Miyazaki Y. No clear survival benefit of azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes: a retrospective study of Nagasaki. **Cancer Sci. 2020 Dec;111(12):4490-4499. doi: 10.1111/cas.14653.**

8）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. 2020 Jul;105(7): e325-e327, doi:10.3324/haematol.2019. 232959.**

9）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 Jan-Feb;17: 77-89. doi: 10.21873/cgp.20169.**

10）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 Mar 10; 4: 845-854. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001324.**

11）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 Sep 8; 193(6): 552-559. doi: 10.1667/RR15536.1.**

12）Watanabe A, Miyake K, Nordlund J, Syvänen AC, 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 2020 Nov 12;136(20): 2319-2333. doi: 10.1182/blood. 2019004090.**

13）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. 2020 Oct;38(4): 614-617. doi: 10.1002/hon.2762.**

14）Takeda R, Asada S, Park SJ, Yokoyama A, Becker HJ, Kanai A, Visconte V, Hershberger CE, Hayashi Y, Yonezawa T, Tamura M, Fukushima T, Tanaka Y, Fukuyama T, Matsumoto A, Yamasaki S, Nakai K, Yamazaki S, Inaba T, Shibata T, Inoue D, Honda H, Goyama S, Maciejewski JP, Kitamura T. HHEX promotes myeloid transformation in cooperation with mutant ASXL1. **Blood. 2020 Oct 1; 136(14):1670-1684. doi: 10.1182/blood.2019004613.**

15）Nagamachi A, Kanai A, Nakamura M, Okuda H, Yokoyama A, Shinriki S, Matsui H, Inaba T. Multi-organ failure with abnormal receptor metabolism in mice mimicking Samd9/9L syndromes. **J. Clin. Invest. 2021 Feb 15;131(4): e140147. doi: 10.1172/JCI140147.**

16）Nagamachi A, Inaba T. Revertant somatic mosaicism as a cause of cancer. **Cancer Sci. doi: 10.1111/cas.14852. (in press)**

17）Kitamura N, Kaminuma O. Isoform-Selective NFAT Inhibitor: Potential Usefulness and Development. **Int J Mol Sci. 2021 Mar 8;22(5):2725. doi: 10.3390/ijms22052725.**

18）Tachibana M, Watanabe N, Koda Y, Oya Y, Kaminuma O, Katayama K, Zifei F, Sakurai F, Kawabata K, Hiroi T, Mizuguchi H. Ablation of IL-17A leads to severe colitis in IL-10-deficient mice: implications of myeloid-derived suppressor cells and NO production. **Int Immunol. 2020 Mar 7;32(3):187-201.doi: 10.1093/intimm/dxz076.**

19) Kobatake K, Ikeda K-I, 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 Z, Yasui W, Horie S, C. Black P, 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 Apr 15;26(8):2065-2079. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2230.**

20) Kato M, Nakasone H, Nakano N, Fuji S, Shinohara A, Yokoyama H, Sakashita K, Hori T, Takahashi S, Nara M, Kanda Y, Mori T, Takita J, Kawaguchi H, Kawakita T, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Ogata M; Transplant Complications Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical course of autologous recovery with chromosomal abnormalities after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant 2020 Jun;55(6):1023-1028. doi: 10.1038/s41409-019-0765-0.**

21) Honjo Y, Ichinohe T. Stage-specific effects of ionizing radiation during early development. **Int J Mol Sci. 2020 Jun 1;21(11):3975. doi: 10.3390/ijms21113975.**

22) Yanada M, Takami A, Yamasaki S, Arai Y, Konuma T, Uchida N, Najima Y, Fukuda T, Tanaka M, Ozawa Y, Ikegame K, Takanashi M, Ichinohe T, Okamoto S, Atsuta Y, Yano S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia conducted in Japan during the past quarter century. **Ann Hematol. 2020 Jun;99(6):1351-1360. doi: 10.1007/s00277-020-04051-0. [**

23) Kida M, Usuki K, Uchida N, Fukuda T, Katayama Y, Kondo T, Eto T, Matsuoka KI, Matsuhashi Y, Ota S, Sawa M, Miyamoto T, Ichinohe T, Kimura T, Atsuta Y, Takami A, Miyazaki Y, Yano S, Ishiyama K, Yanada M, Aoki J. Outcome and risk factors for therapy-related myeloid neoplasms treated with allogeneic stem cell transplantation in Japan. **Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Aug;26(8):1543-1551. doi: 10.1016/ j.bbmt.2020.04.004.**

24) Kurosawa S, Shimomura Y, Tachibana T, Ishiyama K, Ota S, Kobayashi T, Uchida N, Fukushima K, Ashida T, Matsuoka KI, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Murata M, Aoki J. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms-unclassifiable: a retrospective nationwide study of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Sep;26(9):1607-1611. doi: 10.1016/ j.bbmt.2020.05.013.**

25) Yanada M, Fukuda T, Tanaka M, Ota S, Toya T, Mori T, Uchida N, Ozawa Y, Nakamae H, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Long-term results of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of 10-year follow-up data. **Bone Marrow Transplant. 2020 Oct;55(10):2008-2016. doi: 10.1038/s41409-020-0868-7.**

26) Konuma T, Ishiyama K, Doki N, Uchida N, Ozawa Y, Fukuda T, Ueda Y, Matsuoka KI, Mori T, Katayama Y, Onizuka M, Ichinohe T, Atsuta T; Adult Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Are there graft-versus-myelodysplastic syndrome effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation?: A retrospective study from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Clin Cancer Res. 2020 Dec;26(24):6483-6493. doi: 10.1158/ 1078-0432.CCR-20-1104.**

27) Sera Y, Nakata Y, Ueda T, Yamasaki N, Koide S, Kobayashi H, Ikeda KI, Kobatake K, Iwasaki M, Oda H, Wolff L, Kanai A, Nagamachi A, Inaba T, Sotomaru Y, Ichinohe T, Koizumi M, Miyakawa Y, Honda ZI, Iwama A, Suda T, Takubo K, Honda H. UTX maintains functional integrity of murine hematopoietic system by globally regulating aging-associated genes. **Blood. 2021 Feb 18;137(7):908-922. doi: 10.1182/blood.2019001044.**

28) Iwasa M, Fujii S, Fujishiro A, Maekawa T, Andoh A, Takaori-Kondo A, Ichinohe T, Miura Y. Impact of 2 Gy γ-irradiation on the hallmark characteristics of human bone marrow-derived MSCs. **Int J Hematol. doi: 10.1007/ s12185-020-03072-9. (in press)**

29) Edahiro T, Kawase T, Nagoshi H, Fujino K, Toishigawa K, Miyama T, Mino T, Yoshida T, Morioka T, Hirata Y, Noma M, Fujii T, Nishizawa M, Fukushima N, Ichinohe T. Allogeneic hematopoietic cell transplantation using fludarabine plus myeloablative busulfan and melphalan confers promising survival in high-risk hematopoietic

neoplasms: a single-center retrospective analysis. **Hematology. doi: 10.1080/16078454.2021.1881228. (in press)**

30）Isobe M, Konuma T, Masuko M, Uchida N, Miyakoshi S, Sugio Y, Yoshida S, Tanaka M, Matsuhashi Y, Hattori N, Onizuka M, Aotsuka N, Kouzai Y, Wake A, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Single cord blood transplantation for acute myeloid leukemia patients aged 60 years or older: a retrospective study in Japan. **Ann Hematol. doi: 10.1007/s00277-021-04464-5. (in press)**

代表的な学会発表

1）宮崎泰司．放射線による造血器障害とその治療．第 63 回日本放射線影響学会シンポジウム，福島市（ハイブリッド開催），2020 年 10 月 15 日．（O）

2）Miyazaki Y. Long-term effects of radiation on hematopoiesis observed among atomic bomb survivors 原爆被爆者に見られる放射線の造血に対する長期影響．第 82 回日本血液学会学術集会，京都市（ハイブリッド開催），2020 年 10 月 10 日（土）・11 日（日）（一部 Live 配信）：Web 配信は 11 月 8 日（日）まで．（O）

3）Horai M, Sato S, Toriyama E, Hashimoto M, Matsuo M, Iwanaga M, Jo T, Takasaki Y, Tsushima H, Yoshida S, Ando K, Sawayama Y, Imaizumi Y, Hata T, Moriuchi Y, Miyazaki Y：Comparison of cytogenetic aberration between MDS in A-bomb survivors and therapy-related MDS. 第 82 回日本血液学会学術集会，京都市（ハイブリッド開催），2020 年 10 月 10 日（土）・11 日（日）（一部 Live 配信）：Web 配信は 11 月 8 日（日）まで．（O）

4）Akiko Nagamachi, Hirotaka Matsui, Akinori Kanai, Satoru Shinriki, Toshiya Inaba. Abnormal receptor metabolism by Samd9/9L mutations is a cause of MIRAGE syndrome. Samd9/9L 変異体による受容体取込み異常が MIRAGE 症候群の骨髄・多臓器不全をもたらす．第 82 回日本血液学会学術集会，京都市（ハイブリッド開催），2020 年 10 月 10 日（土）・11 日（日）（一部 Live 配信）：Web 配信は 11 月 8 日（日）まで．（O）

5）Akiko Nagamachi, Hirotaka Matsui, Akinori Kanai, Satoru Shinriki, Toshiya Inaba. Abnormal endocytosis due to a *Samd9L* mutation causes bone marrow/multi-organ failure in mice mimicking MIRAGE syndrome. モノソミー 7 を伴う MDS を多発する MIRAGE 症候群モデルマウスに見られた受容体取込み異常．第 79 回日本癌学会学術総会．広島市（ハイブリッド開催），2021 年 10 月 1 ～ 3 日．（O）

6）Toshiya Inaba, Akiko Nagamachi, Akinori Kanai, Jiro Kikuchi, Yusuke Furukawa. Internalization speed of surface cytokine receptors is critical for hematopoietic cell growth. サイトカイン受容体取込み速度が造血細胞の競合に与える影響：モノソミー 7 を有する MDS の発症機序．第 79 回日本癌学会学術総会．広島市（ハイブリッド開催），2021 年 10 月 1 ～ 3 日，（O）

7）稲葉俊哉．表面受容体の代謝スピード異常：モデルマウスから読み解くモノソミー 7 と Samd9/9L 症候群の病態 第 62 回日本小児血液がん学会（シンポジウム）2021 年 11 月 20 ～ 22 日．（O）

8）Miura K, Matoba S, Hirose M, Kaminuma O, Ogura A. Generation of chimeric mice with organs fully derived from embryonic stem cells with genetic mutations causing lethality.　第 5 回放射線災害・医科学研究拠点国際シンポジウム，広島市，2021 年 2 月 8 日．（O）

9）神沼　修, 北村　紀子, 宮武　昌一郎, 森　晶夫, 廣井　隆親．シンポジウム「Calcineurin/NFAT シグナルのダイバーシティ」:Calcineurin/NFAT シグナルのダイバーシティを生む分子メカニズム．第 93 回日本生化学会大会，横浜市，2020 年 9 月 14 ～ 16 日．（O）

10）Kyoko Fuse, Masayoshi Masuko, Shohei Mizuno, Kaito Harada, Naoyuki Uchida, Noriko Doki, Takahiro Fukuda, Masatsugu Tanaka, Yukiyasu Ozawa, Kazuhiro Ikegame, Tetsuya Eto, Yoshinobu Kanda, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Masamitsu Yanada. Significance of marker chromosome on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for AML. The 62nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Virtual Congress, December 5, 2020.（P）

11）一戸辰夫．放射線惹起性免疫造血障害に対する治療手段としての間葉系幹細胞療法．第 63 回日本放射線影響学会シンポジウム，福島市（ハイブリッド開催），2020 年 10 月 15 日．（O）

12）本庶仁子，一戸辰夫　ゼブラフィッシュ初期発生における放射線照射に対する遅延性影響．第 43 回日本分子生物学会年会，（Web 開催），2020 年 12 月 2 日．（P）

13）吉田徹巳，枝廣太郎，樗木錬，美濃達治，川瀬孝和，藤井輝久，名越久朗，西澤正俊，福島伯泰，一戸辰夫．骨髄線維化を伴う骨髄系腫瘍に対する臍帯血移植．第 43 回日本造血細胞移植学会総会，東京都（ハイブリッド開催），2021 年 3 月 12 日～ 31 日．（P）

その他（本課題に少しでも関連する特許申請，新聞等広報，受賞等）

特記事項なし

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：准教授）
　　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

乳癌ホルモン療法の効果・耐性化に関連する因子の探索的研究のなかで、HER3（ERBB3）が重要となる可能性が判明した。これまでにエストロゲン刺激による HER3 の分解速度の亢進が、ホルモン陽性乳癌の増殖に関連する可能性を報告しているが、さらなる探索の継続から HER3 とエストロゲン受容体（ER）が同じユビキチンリガーゼである NEDD4 に分解されていることが判明した。これらのことから、HER3、ER、NEDD4 とその関連ユビキチンリガーゼの発現が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、それらの mRNA の発現状況と、患者の予後との相関を検証している。一方、低酸素環境下にて、HIF-2α 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

Inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro* by suppressing its receptor, angiotensin-converting enzyme 2, via aryl-hydrocarbon receptor signal. Tanimoto K, Hirota K, Fukazawa T, Matsuo Y, Nomura T, Tanuza N, Hirohashi N, Bono H, Sakaguchi T. bioRxiv 2021.03.04.433658. DOI: https://doi.org/10.1101/2021.03.04.43365

Ohno S, Saji S, Masuda N, Tsuda H, Akiyama F, Kurosumi M, Shimomura A, Sato N, Takao S, Ohsumi S, Tokuda Y, Inaji H, Watanabe T, Ohashi Y. Relationships between pathological factors and long-term outcomes in patients enrolled in two prospective randomized controlled trials comparing the efficacy of oral tegafur-uracil with CMF (N-SAS-BC01 trial and CUBC trial). Breast Cancer Res Treat. 2020 Dec 1. doi: 10.1007/s10549-020-06018-1

GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility via activation of WNT5A. Shimamoto K, Tanimoto K, Fukazawa T, Nakamura H, Kanai A, Bono H, Ono H, Eguchi H, Hirohashi N. *Carcinogenesis*

2020, 41(9): 1184-1194.

Natori Y, Sasaki E, Soeda S, Furukawa S, Azami Y, Tokuda E, Kanbayashi T, Saji S. Risk of immunotherapy-related narcolepsy in genetically predisposed patients: a case report of narcolepsy after administration of pembrolizumab. J Immunother Cancer. 2020 Oct;8(2):e001164. doi: 10.1136/jitc-2020-001164. PMID: 33004543.

Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, Koehler A, Sohn J, Iwata H, Telli ML, Ferrario C, Punie K, Penault-Llorca F, Patel S, Duc AN, Liste-Hermoso M, Maiya V, Molinero L, Chui SY, Harbeck N. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 396(10257):1090-1100, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X.

Shibata A, Saji S, Kamiya K, Yasumura S. Trend in Cancer incidence and mortality in Fukushima between 2008 and 2015. J Epidemiol. 2020 Sep 19. doi: 10.2188/jea.JE20200202.

Shimoi T, Nagai SE, Yoshinami T, Takahashi M, Arioka H, Ishihara M, Kikawa Y, Koizumi K, Kondo N, Sagara Y, Takada M, Takano T, Tsurutani J, Naito Y, Nakamura R, Hattori M, Hara F, Hayashi N, Mizuno T, Miyashita M, Yamashita N, Yamanaka T, Saji S, Iwata H, Toyama T. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for systemic treatment of breast cancer, 2018 edition. Breast Cancer. 27(3):322-331. 2020 doi: 10.1007/s12282-020-01085-0.

Park YH, Senkus-Konefka E, Im SA, Pentheroudakis G, Saji S, Gupta S, Iwata H, Mastura MY, Dent R, Lu YS, Yin Y, Smruti BK, Toyama T, Malwinder S, Lee SC, Tseng LM, Kim JH, Kim TY, Suh KJ, Cardoso F, Yoshino T, Douillard JY. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with early breast cancer: a KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 31(4):451-469, 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.01.008.

Inokuchi M, Kutomi G, Kijima Y, Sakai T, Sawaki M, Shien T, Hanamura N, Yano K, Wada N, Saji S, Iwata H. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guidelines for surgical treatment of breast cancer, 2018 edition. Breast Cancer. 27(1):4-8. 2020. doi: 10.1007/s12282-019-01030-w.

Iwata H, Saji S, Ikeda M, Inokuchi M, Uematsu T, Toyama T, Horii R, Yamauchi C. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines, 2018 edition: the tool for shared decision making between doctor and patient. Breast Cancer. 27(1):1-3. 2020. doi:10.1007/s12282-019-01021-x.

Uematsu T, Nakashima K, Kikuchi M, Kubota K, Suzuki A, Nakano S, Hirokaga K, Yamaguchi K, Saji S, Iwata H. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis, 2018 Edition. Breast Cancer. 27(1):17-24. 2020. doi:10.1007/s12282-019-01025-7.

Yamauchi C, Yoshimura M, Sekiguchi K, Hamamoto Y, Nakajima N, Sanuki N, Ogo E, Oguchi M, Saji S, Iwata H. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline for radiation treatment of breast cancer, 2018 edition. Breast Cancer. 27(1):9-16. 2020. doi: 10.1007/s12282-019-01019-5

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. doi: 10.1200/JCO.19.01412.

Kawaguchi H, Masuda N, Nakayama T, Aogi K, Anan K, Ito Y, Ohtani S, Sato N, Saji S, Takano T, Tokunaga E, Nakamura S, Hasegawa Y, Hattori M, Fujisawa T, Morita S, Yamaguchi M, Yamashita H, Yamashita T, Yamamoto Y, Yotsumoto D, Toi M, Ohno S. Factors associated with prolonged overall survival in patients with postmenopausal estrogen receptor-positive advanced breast cancer using real-world data: a follow-up analysis of the JBCRG-C06 Safari study. Breast Cancer. 27(3):389-398. 2020. doi: 10.1007/s12282-019-01029-3.

α線放出核種アスタチン（^{211}At）標識抗CD33抗体による急性骨髄性白血病の治療効果および正常組織への影響に関する基礎的研究

研究組織

拠点機関研究者：趙　松吉　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

井手口　怜子（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

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

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CD-X* 抗原をその細胞表面に豊富に発現し、抗がん剤への耐性化やニッチへの接着に中心的な役割を果たしていることを明らかにした。

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ヒト化モノクロナール抗体製剤ゲムツズマブオゾガイシン（GO）治療による完全寛解率は30%に達しているものの、再発・耐性がよく見られる。そのため、AML治療にα線・β線放出核種を用いた放射線内用療法が大きく期待されている。その中でα線はβ線より線エネルギー付与（LET）が非常に高く、DNA二重鎖を同時に切断する物理的特徴を有しているため、細胞周期と酸素状態にかかわらず不逆的な強い殺細胞効果を持っている。またα線は組織内の飛程が非常に短いため周囲正常組織への影響が非常に小さい。本研究では、急性骨髄性白血病の癌細胞に高発現のCD33を標的としたα線放出核種^{211}At標識抗CD33抗体（以下、^{211}At-CD33）治療薬による急性骨髄性白血病の根絶を目指す治療法を開発し、α線内用療法の治療効果並びにα線が正常組織に及ぼす影響をin vivo実験で検証することを目的とした。具体的にはCD33高発現及び低発現の骨髄性白血病細胞と造血前駆細胞に対する^{211}At標識抗CD33抗体の投与量による殺細胞効果を比較評価する。さらに^{211}At標識抗CD-X抗体との比較検討を行う。

研究実施内容

1．研究方法

昨年度は、ヒト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}At-CD33の体内動態を行った。

本年度は、ヒト急性骨髄性白血病細胞及びヒト急性骨髄性白血病細胞を移植した担癌モデルマウスの腫瘍組織におけるCD-X抗原の発現について、病理組織学的免疫染色法を用いてその発現レベルを評価した。またヒト急性骨髄性白血病移植担癌モデルマウスにおける^{211}At標識抗CD-X抗体の体内動態について検討した。

①　^{211}At-CD-X mAbの標識

^{211}Atを用いたCD-X mAbの標識は、^{211}At間接標識法（1）を用いて行った。その放射化学的収率とマウス血漿中の経時的な安定性も測定した。

②　CD-X免疫組織学的検討

ヒト急性白血病細胞を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_2、37℃の条件で培養した。培養細胞回収しホルマリン固定を行った。また9週令の雄BALB/c nu/nuマウスの肩背部皮下に、1×10^7の腫瘍細胞を移植し、担癌モデルを作成した。移植後2 – 3週、腫瘍体積が200–300 mm^3となった時点で腫瘍組織摘出しホルマリン固定を行った。ホルマリン固定後の腫瘍細胞または腫瘍組織をパラフィン包埋し、染色用切片を作製した。その後抗CD-X抗体による免疫組織染色を行い、ヒト急性白血病細胞または腫瘍組織におけるCD-X抗原の発現を評価した。

③　担癌モデルマウスにおける^{211}At-CD-X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5群に分けた（n=4/ 群）。イソフルラン麻酔下で標識抗体^{211}At-CD-Xをマウスの尾静脈から投与し、1分、1時間、6時間、12時間および24時間後に心臓より

全採血し、マウスを安楽死させ、臓器･組織（血液、皮膚、筋肉、心臓、肺、脾臓、膵臓、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）を摘出してその重量と放射能を測定した。臓器・組織への ^{211}At- CD-X 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の割合（%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}At-CD-X mAb の標識

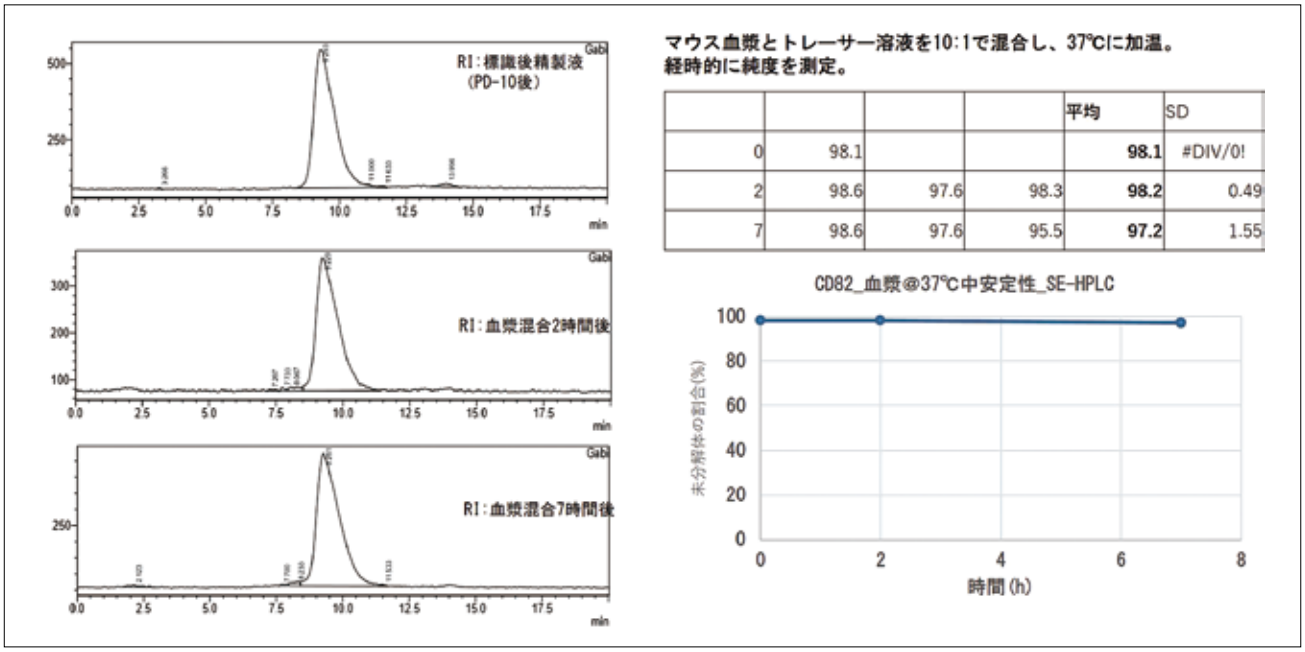


図１　^{211}At-CD-X mAb の標識

放射化学的収率は 9.8％であった。またマウス血漿中の安定性は、37℃下で２時間、７時間後の放射化学的純度は 98％と 97％を維持した。

②　CD-X の免疫組織染色

ヒト急性白血病細胞及び腫瘍組織において、高い CD-X 発現が認められた（図２）

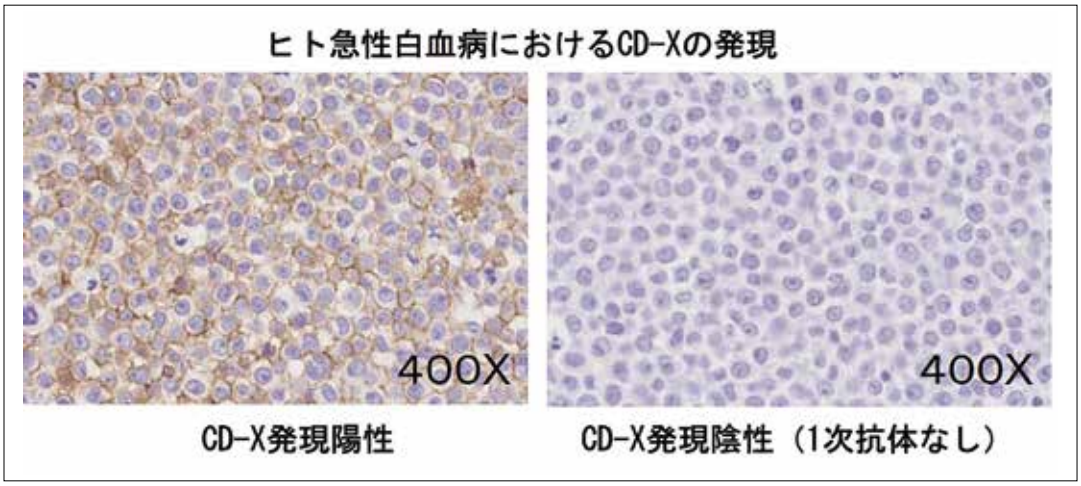


図２－１ ヒト急性白血病細胞における CD-X の発現

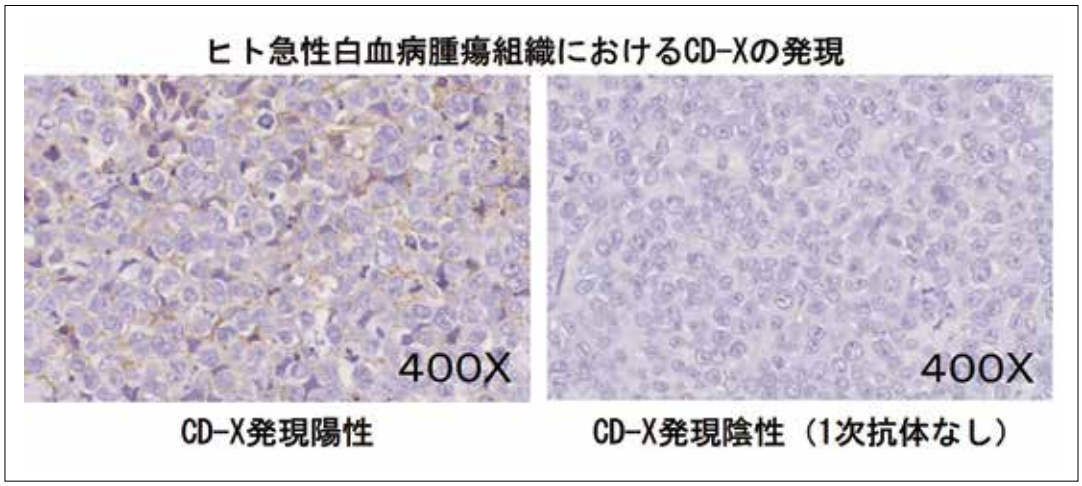


図２－２ ヒト急性白血病腫瘍組織における CD-X の発現

③　担癌モデルマウスにおける ^{211}At-CD-X の体内動態

ヒト急性白血病細胞を移植した担癌モデルマウスにおいて、^{211}At-CD-X 投与後１分、１、６、12 時間及び 24 時間の ^{211}At-CD-X の体内分布を図３に示した。腫瘍組織への ^{211}At-CD-X は時間とともに増加し、投与 24 時間に最も高かった（11.3%ID/g）。血液の ^{211}At- CD-X の放射能は時間とともに減少し、24 時間では 11.8% となった（図３、４）。甲状腺への ^{211}At- CD-X 集積は投与後６時間で一番高いものの、0.5% 未満であった（図５）。

腫瘍対血液比は、時間とともに大きくなった。24 時間では約１となった。一般的に IgG は血中からのクリアランスが遅いため、^{211}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。

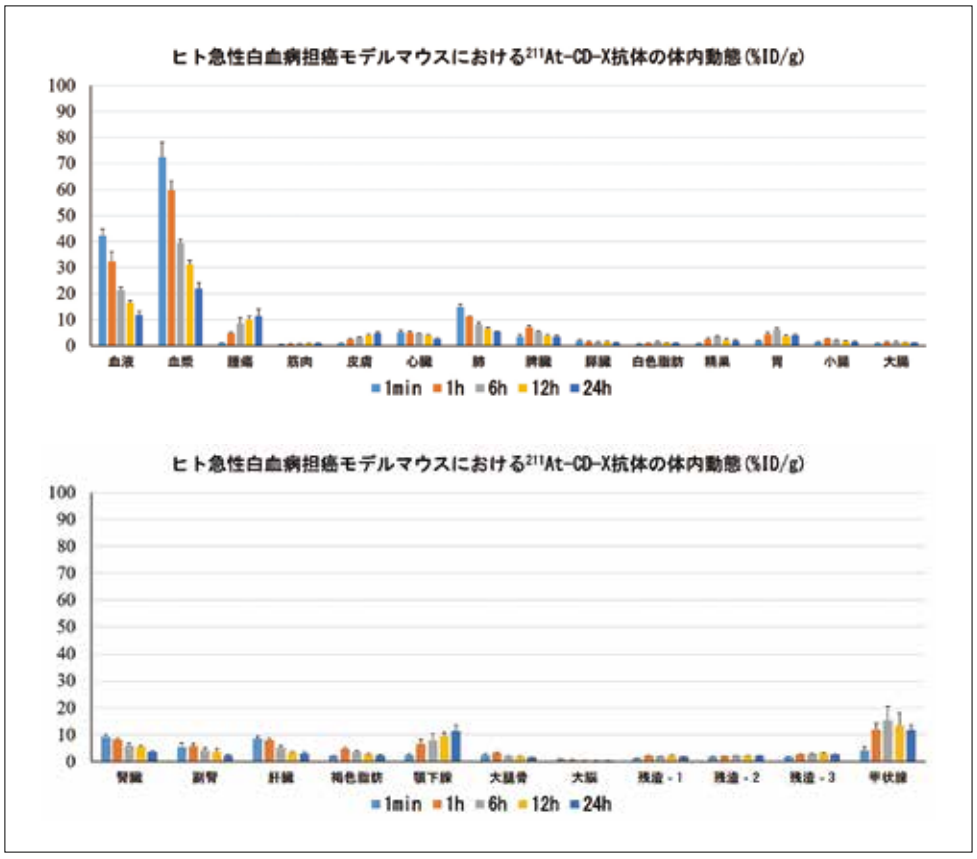


図３　ヒト白血病細胞を移植した担癌モデルマウスにおける ^{211}At-CD-X mAb の体内分布

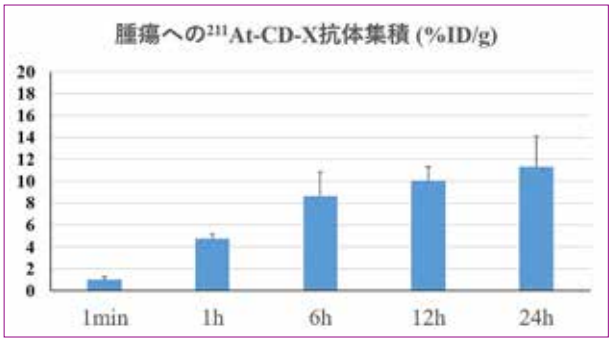


図４　腫瘍組織における ^{211}At-CD-X 集積

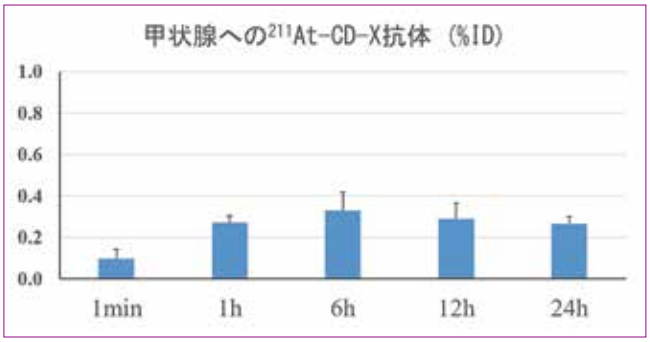


図５　甲状腺における ^{211}At-CD-X 集積

今後の展望

1）白血病モデルマウスにおけるアスタチン標識抗 CD33 抗体または 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}At 標識抗 CD33 抗体または抗 X* 抗体による in vitro での細胞障害および in vivo での抗腫瘍効果の検討を試みる価値があるものと思われる。

これらの研究により、がん幹細胞を標的とする ^{211}At 標識抗 X* 抗体の有効性に関する基礎的な知見を得て、難治性腫瘍に対するα線による治療開発のための proof of concept を明らかにしたい。

参考文献

1）Oriuchi N, Aoki M, Ukon N, Washiyama K, Shimoyama S, Nishijima K, Takahashi K, Ito H, Ikezoe T, Zhao S. Feasibility of cancer-stem-cell-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia using ^{211}At-CXCR4 monoclonal antibody. Scientific Reports. 202010(1):6810

発表論文

1．Takagi H, Zhao S, Muto S, Yamaguchi H, Mine H, Watanabe M, Ozaki Y, Inoue T, Yamaura T, Fukuhara M, Okabe N, Matsumura Y, Hasegawa T, Osugi J, Hoshino M, Higuchi M, Shio Y, Aoki M, Tan C, Shimoyama S, Harada T, Yokouchi H, Nishihara H, Nakamura K, Inano A, Suzuki H. Delta-like 1 homolog (DLK1) as a therapeutic target and its application to radioimmunotherapy in lung cancer (HOT1801 and FIGHT004). Lung Cancer. in press

2．Tan C, Wang Z, Zheng M, Zhao S*, Shichinohe H, Houkin K. Responses of immune organs following cerebral ischemic stroke. J Nippon Med Sch. in press

3．Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Oriuchi N, Tan C, Shimoyama S, Aoki M, Kubo H, Takahashi K, Itoh H. Biodistribution and dosimetry of free ^{211}At and *meta*-[^{211}At]astatobenzylguanidine (^{211}At-MABG) in normal mice. EJNMMI Physics. 2020;7(1):58

4．Oriuchi N, Aoki M, Ukon N, Washiyama K, Shimoyama S, Nishijima K, Takahashi K, Ito H, Ikezoe T, Zhao S. Feasibility of cancer-stem-cell-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia using ^{211}At-CXCR4 monoclonal antibody. Scientific Reports. 202010(1):6810

5．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. Chem Pharm Bull. 2020;68(6):538-545

6．Yamasaki K, Zhao S, Nishimura M, Shimizu Y, Tamaki N, Takeda H, Kuge Y. Effects of feeding conditions on the myocardial and hepatic accumulation of radioiodine-labeled BMIPP in mice. Annals of Nuclear Medicine. 2021;35(1):59-64

代表的な学会発表

1．Zhao S, Sugiyama A, Ukon N, Shimoyama S, Tatsumi T, Aoki M, Gao F, Yamatsugu K, Nishijima K, Joho T,

Oriuchi N, Takahashi K, Kanai M, Kodama T, Washiyama K. Evaluation of therapeutic effect of the targeted alpha therapy using Cupid-^{211}At-labeled Psyche-B pretargeting system in a human gastric cancer cell xenograft. EANM' 20 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine OP-703 (Oral). EANM'20 Virtual Congress October 22-30, 2020.

2. Washiyama K, Tatsumi T, Zhao S, Sugiyama A, Aoki M, Yamatsugu K, Ukon N, Nishijima K, Shimoyama S, Tan C, Joho T, Oriuchi N, Kanai M, Takahashi K, Kodama T. Search for the optimal bis-iminobiotin for the pretargeting strategy using a mutated low immunogenic streptavidin. EANM'20 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine OP-703 (Oral). EANM'20 Virtual Congress October 22-30, 2020.
3. Ukon N, Washiyama K, Sugiyama A, Zhao S, Tatsumi T, Aoki M, Yamatsugu K, Nishijima K, Shimoyama S, Tan,C, Joho T, Oriuchi N, Kanai M, Takahashi K, Kodama T. Biodistribution and dosimetry studies for the optimization of pre-targeted radionuclide therapy using ^{211}At-labeled modified biotin. EANM'20 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine OP-703 (Oral). EANM'20 Virtual Congress October 22-30, 2020.
4. Zhao S, Yoshinaga K, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Gao F, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Effects and safety of alpha-emitting meta-^{211}At-astato-benzylguanidine (^{211}At-MABG) compared with ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine (^{131}I-MIBG) on tumor growth suppression in a pheochromocytoma mouse model. SNMMI2020 Annual Meeting-Virtual Edition (Poster), USA, Jul 11-14, 2020 Poster Award Winner: Basic, Oncology: 1st place
5. Washino K, Zhao S, Yoshinaga K, Ito Y, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Ito H, Higashi T. Differences and similarities in biodistribution, pharmacokinetics and metabolites of ^{211}At-MABG versus ^{123}I-MIBG in normal mice. SNMMI2020 Annual Meeting-Virtual Edition (Poster), USA, Jul 11-14, 2020
6. Oriuchi N, Aoki M, Ukon N, Washiyama K, Shimoyama S, Nishijima K, Takahashi K, Ito H, Ikezoe K, Zhao S. Feasibility of cancer stem cells-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia with ^{211}At-CXCR4 monoclonal antibody. SNMMI2020 Annual Meeting- Virtual Edition (Poster), USA, Jul 11-14, 2020
7. Washiyama K, Sugiyama A, Zhao S, Tatsumi T, Aoki M Yamatsugu K, Nishijima K, Ukon N, Shimoyama S, Tan C, Oriuchi N, Takahashi K, Kanai M, Kodama T. Development of a low immunogenic mutated streptavidin pretargeting strategy with ^{211}At labeled modified biotin for advanced cancer treatment. SNMMI2020 Annual Meeting- Virtual Edition (Poster), USA, Jul 11-14, 2020
8. Yoshinaga K, Zhao S, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Gao F, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Ito H, Higashi T. Effects of alpha-emitting meta-211At-astato-benzylguanidine (211At-MABG) compared to 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-MIBG) on tumor growth suppression in a pheochromocytoma mouse model. ENDO2020 (Oral), San Francisco, California, USA, Mar 28-31, 2020
9. **Zhao S**, Sugiyama A, Shimoyama S, Tatsumi T, Ukon N, Gao F, Aoki M, Yamatsugu K, Takahashi K, Kanai M, Washiyama K. Effect of the targeted alpha therapy using mutant streptavidin–bisiminobiotin pre-targeting system in a human gastric cancer cell xenograft ヒト胃癌細胞移植担癌モデル動物におけるドラッグデリバリーシステム（Cupid-Psyche システム）を用いたアルファ線の治療効果．第 60 回日本核医学会学術総会．2020 年 11 月 12 － 14 日．神戸
10. **Zhao S**, Yoshinaga K, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Washiyama K, Washino K, Takahashi K, Higashi T, Ito H. 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，鷲山幸信，鷲野弘明，高橋和弘，東達也，伊藤浩．Preclinical Evaluation of Radiotoxicity of ^{211}At-MABG in normal mice. 正常マウスにおける ^{211}At-MABG の毒性評価．2020 年 11 月 12 － 14 日．神戸
11. Yoshinaga K, **Zhao S**, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Gao F, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Effects and safety of alpha-emitting meta-^{211}At-astato-benzylguanidine (^{211}At-MABG) comparison with ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine (^{131}I-MIBG) in a pheochromocytoma

mouse model. 褐色細胞腫モデルにおける ^{211}At-MABG と ^{131}I-MIBG の抗腫瘍効果および暗線性の比較．2020 年 11 月 12 − 14 日．神戸

12. Washino K, **Zhao S**, Shimoyama S, Yoshioka N, Ito N, Aoki M, Ukon N, Yoshinaga K, Takahashi K, Ito H, Higashi T. 野弘明，趙 松吉，下山彩希，吉岡菜穂，伊東奈津江，粟生木美穂，右近直之，吉永恵一郎，高橋和弘，伊藤 浩，東 達也. Acute dose response of hemato-toxicity of ^{211}At-MABG in normal mice. 正常マウスにおける ^{211}At-MABG の 血液毒性の用量反応関係．2020 年 11 月 12 − 14 日．神戸
13. 右近直之，趙松吉，鷲野弘明，吉永恵一郎，粟生木美穂，西嶋剣一，鷲山幸信，織内昇，高橋和弘，東達也，伊藤浩．コンパニオン診断薬としての ^{123}I-MIBG から推定した ^{211}At-MABG の線量評価検討．Similarities and differences of dosimetry between meta-[211At]astatobenzylguanidine (211At-MABG) and meta-[123I]iodobenzylguanidine (123I-MIBG) as companion diagnostic drug. 2020 年 11 月 12 − 14 日．神戸
14. 右近直之，鷲山幸信，杉山暁，巽俊文，山次健三，下山彩希，織内昇，金井求，児玉龍彦，高橋和弘，趙松吉. Optimization for pre-targeted radionuclide therapy using ^{211}At labeled bis-iminobiotin. ^{211}At 標識イミノビオチンを用いたプリターゲティング法の最適化 投与間隔による薬物動態評価．2020 年 11 月 12 − 14 日．神戸
15. Aoki M, Tatsumi T, Nishijima K, Yamatsugu K, Joho T, **Zhao S**, Sugiyama A, Kodama T, Takahashi K, Kanai M, Washiyama K. 粟生木美穂，巽俊文，西嶋剣一，山次健三，城寶大輝，趙松吉，杉山暁，児玉龍彦，高橋和弘，金井求，鷲山幸信．Synthesis of bis-iminobiotin derivatives and labeling with Astatine-211. イミノビオチン誘導体の合成とアスタチン標識の検討．2020 年 11 月 12 − 14 日．神戸
16. Washiyama K, Tatsumi T, Sugiyama A, Aoki M, Tan C, Shimoyama S, Yamatsugu K, Kanai M, Kodama T, **Zhao S**, Takahashi K. 鷲山幸信，巽俊文，杉山暁，粟生木美穂，譚成博，下山彩希，山次健三，金井求，児玉龍彦，趙松吉，高橋和弘．Biodistribution studies of ^{211}At labeled bis-iminobiotins for pretargeting radionuclide therapy. プレターゲティングへの応用を目指した ^{211}At 標識改変イミノビオチンの体内分布測定．2020 年 11 月 12 − 14 日．神戸
17. **Zhao S**, Ukon N, Yoshinaga K, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Tan C, Washiyama K, Oriuchi N, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Comparative evaluation of radiation dosimetry between *meta*-[^{211}At]astatobenzylguanidine (^{211}At-MABG) and *meta*-[^{123}I]iodobenzylguanidine (^{123}I-MIBG). 正常マウスにおける ^{211}At-MABG と ^{123}I-MIBG の放射線線量の比較評価．日本放射線影響学会第 63 回大会．2020 年 10 月 15 − 17 日．神戸
18. 鷲山幸信，粟生木美穂，巽俊文，山次健三，杉山暁，西嶋剣一，城寶大輝，高峰英，趙　松吉，金井求，児玉龍彦，高橋和弘．α 放射体 ^{211}At 標識イミノビオチンの作成と安定性評価．日本放射線影響学会第 63 回大会．2020 年 10 月 15 − 17

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：あり

受賞：

1．Zhao S, Yoshinaga K, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Gao F, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Effects and safety of alpha-emitting meta-^{211}At-astatobenzylguanidine (^{211}At-MABG) compared with ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine (^{131}I-MIBG) on tumor growth suppression in a pheochromocytoma mouse model. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), SNMMI2020 Annual Meeting-Virtual Edition (Poster), USA, Jul 11-14, 2020 Poster Award Winner: Basic, Oncology: 1st place

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る。

アルファカメラとSPECT診断を用いたドジメトリーの融合とモンテカルロシミュレーションによる理論予測との比較による放射線障害の予測

研究組織

拠点機関研究者：右近　直之　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助教）
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）
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）は、β線またはα線を放出する核種で標識した化合物が腫瘍細胞に特異的に発現する分子・受容体に結合し集積することで、腫瘍細胞に対し治療効果を発揮する。また、β線は低LET（線エネルギー付与）、α線は高LETという特徴を有するため、組織へ与える影響は異なることが予想される。β線に比べα線は飛程が短いため、病変組織以外への影響が少なく、副作用が小さいと考えられている。

α線放出核種による核医学治療はα線の持つ短飛程且つ高LETという特徴から、正常組織への被ばくを最小限に抑えつつ対象組織への照射を可能とするため、^{211}Atなどのα線放出核種を付加した薬剤を用いた標的アイソトープ治療が近年注目されている。しかし、これらの^{211}Atを付加した薬剤を投与した後、実際にどの程度の薬剤ががん組織に届き、細胞にどの程度のα線のエネルギーが吸収されるのかを評価する方法は確立されていない。^{211}Atを画像化することができれば、治療効果や副作用の予測などが可能となり、Theranosticsの実現に大きく貢献することが期待される。

また、α線による核医学治療の原理は、放射線が与えるエネルギーによる細胞内DNAの損傷であり、外部放射線治療とその本質は何ら変わるものではない。そこで核医学でも後述のMIRD法を用いて吸収線量を算出し、全身や各臓器における副作用予測や治療の指針としてきた。しかし、α線は数十μmの短い飛程であるため、SPECT等の体外計測を用いて、組織内のα線の分布を評価することは難しく、推定線量と実際の投与線量の間に解離を生じさせている。

一方で、高解像の核医学イメージング手法として、オートラジオグラフィーが挙げられる。しかし、オートラジオグラフィーは、β線などのエネルギーをイメージングプレートと呼ばれる感光デバイスへ転写しておき、これを紫外線照射などで励起させ、線源分布を画像化するものである。また、α線の生体内分布を可視化するためにオートラジオグラフィーの技術を応用したアルファカメラが開発されている。これらは、間接的な観察を行う手法であることから、アルファカメラを用いた動態観察への適応は困難である。

放射線被ばくにおいて造血組織は最も影響を受けやすい組織の一つであり、被ばく後の急速な免疫機能の低下が知られている。これらの造血組織を含む、生体内の微小環境下での動態観察および線量評価法の開発が必要となる。

本研究では、マウスのex vivo試料を用いてα線の組織内分布を可視化できるアルファカメラ技術と動物用SPECTを用いて、マクロとミクロの線量計算の結果を比較する。さらに、モンテカルロシミュレーション計算コードPHITSを用いて、組織レベルでのα線の不均一分布がもたらす線量を、均一に分布すると仮定するMIRD法の計算結果と比較し、その違いを生み出す要因について考察する。

研究実施内容

本年度ではがん治療を目的とするα線による抗腫瘍効果や安全性の基礎となるα線標識化合物の体内分布の評価に関する基礎的なデータとして、α線核種の一つであるアスタチン211（^{211}At）の正常マウスにおける体内動態の解析結果からヒトの吸収線量の評価を行った。

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法によりヒトの線量評価を行った。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}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算出でき、昨年度マウスの線量評価結果を報告した。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 OLINDA EXM ver2.0 を用いて累積放射能を求め、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。昨年度は線量評価ソフトウェアとして OLINDA EXM ver2.0 を用いた計算を行ったが、OLINDA EXM ではヒトに外挿する際に消化管系の評価が不十分であることが想定さ入れたため、本年度は滞留時間を内部被ばく線量計算ソフト IDAC-Dose2.1 に入力し、各臓器の吸収線量（mGy/MBq）を推定した。

$$(\%ID_{organ})_{human} = \left[\left(\frac{\%ID}{g_{organ}}\right)_{animal} \times \left(kg_{TBweight}\right)_{animal}\right] \times \left(\frac{g_{organ}}{kg_{TBweight}}\right)_{human}$$

Table 1. Radiation dosimetry estimates per unit administered activity [μGy/MBq] from IDAC-dose 2.1 for free 211At for human adult male phantom. It was calculated by extrapolation from the distribution data of mice.

Target Organs	^{211}At
Adrenal Grand	116.00
Brain	20.20
Oesophagus	21.90
Eye Lenses	0.14
Gallbladder Wall	4.79
Left Colon Wall	110.00
Small Intestine Wall	170.00
Stomach Wall	667.00
Right Colon Wall	110.00
Recto-sigmoid Colon Wall	23.40
Heart Wall	150.00
Kidney	131.00
Liver	85.70
Lung	31.10
Pancreas	110.00
Prostate	4.47
Salivary Gland	758.00
Red (active) Bone Marrow	32.80
Endosteum (bone surface)	22.80
Spleen	266.00
Testis	241.00
Thymus	4.84
Thyroid	4160.00
Urinary Bladder Wall	2.42

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）を用いてモンテカルロシミュレーションを行い、α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による組織切片の画像を撮像し得られた組織の分布から、α線標識化合物の細胞部位、組織部位の集積性を考慮し、組織全体の平均放射線量ではなく、細胞生存率により直接的な関係にある細胞核内に限定した放射線量の

評価法の開発を行う。

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、より事実に即した線量評価法の開発を行う。

発表論文

Preliminary Evaluation of Astatine-^{211}-Labeled Bombesin Derivatives for Targeted Alpha Therapy. Miho Aoki, Songji Zhao, Kazuhiro Takahashi, Kohshin Washiyama, Naoyuki Ukon, Chengbo Tan, Saki Shimoyama, Ken-Ichi Nishijima, Kazuma Ogawa. Chemical & pharmaceutical bulletin 68(6) 538 - 545 2020

Possibility of cancer-stem-cell-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia using ^{211}At-CXCR4 monoclonal antibody. Noboru Oriuchi, Miho Aoki, Naoyuki Ukon, Kohshin Washiyama, Chengbo Tan, Saki Shimoyama, Ken-Ichi Nishijima, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito, Takayuki Ikezoe, Songji Zhao. Scientific reports 10(1) 6810 - 6810 2020

Human dosimetry of free ^{211}At and meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine (^{211}At-MABG) estimated using preclinical biodistribution from normal mice. Naoyuki Ukon, Songji Zhao, Kohshin Washiyama, Noboru Oriuchi, Chengbo Tan, Saki Shimoyama, Miho Aoki, Hitoshi Kubo, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito. EJNMMI physics 7(1) 58 - 58 2020

Absorbed dose simulation of meta-^{211}At-astato-benzylguanidine using pharmacokinetics of ^{131}I-MIBG and a novel dose conversion method, RAP. Tetsuya Sakashita, Shigeki Watanabe, Hirofumi Hanaoka, Yasuhiro Ohshima, Yoko Ikoma, Naoyuki Ukon, Ichiro Sasaki, Tatsuya Higashi, Tetsuya Higuchi, Yoshito Tsushima, Noriko S Ishioka. Annals of nuclear medicine 35(1) 121 - 131 2021

代表的な学会発表

Search for the optimal bis-iminobiotin for the pretargeting strategy using a mutated low immunogenic streptavidin Kohshin Washiyama, Toshifumi Tatsumi, Songji Zhao, Akira Sugiyama, Miho Aoki, Kenzo Yamatsugu, Naoyuki Ukon, Ken-ichi Nishijima, Saki Shimoyama, Chenbo Tan, Taiki Joho, Noboru Oriuchi, Motomu Kanai, Kazuhiro Takahashi, Tatsuhiko Kodama. The 33rd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Web. October. 2020.

Biodistribution and effect of the targeted alpha therapy using Cupid-^{211}At-labeled Psyche-B pretargeting system in a human gastric cancer cell xenograft Songji Zhao, Akira Sugiyama, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Toshifumi Tatsumi, Miho Aoki, Chengbo Tan, Fengying Gao, Kenzo Yamatsugu, Ken-ichi Nishijima, Taiki Joho, Noboru Oriuchi, Kazuhiro Takahashi, Motomu Kanai, Tatsuhiko Kodama, Kohshin Washiyama. The 33rd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Web. October. 2020.

Biodistribution and dosimetry studies for the optimization of pre-targeted radionuclide therapy using ^{211}At-labeled modified biotin Naoyuki Ukon, Kohshin Washiyama, Akira Sugiyama, Songji Zhao, Toshifumi Tatsumi, Miho Aoki, Kenzo Yamatsugu, Ken-ichi Nishijima, Saki Shimoyama, Taiki Joho, Noboru Oriuchi, Motomu Kanai, Kazuhiro Takahashi, Tatsuhiko Kodama. The 33rd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Web. October. 2020.

Effects of alpha-emitting meta-^{211}At-astato-benzylguanidine (^{211}At-MABG) compared to ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine (^{131}I-MIBG) on tumor growth suppression in a pheochromocytoma mouse model Keiichiro Yoshinaga, Songji Zhao, Komei Washino, Miho Aoki, Ken-ichi Nishijima, Saki Shimoyama, Naoyuki Ukon, Fengying Gao, Kohshin Washiyama, Natsue Ito, Naho Yoshioka, Nahomi Tamura, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito, Tatsuya Higashi. The 102nd Annual Meeting of The Endocrine Society Web. June. 2020.

Differences and similarities in biodistribution, pharmacokinetics and metabolites of ^{211}At-MABG versus ^{123}I-MIBG in normal mice Komei Washino, Songji Zhao, Keiichiro Yoshinaga, Yoichi M. Ito, Miho Aoki, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Ken-ichi Nishijima, Kohshin Washiyama, Natsue Ito, Naho Yoshioka, Naomi Tamura, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito, Tatsuya Higashi. The 67th Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2021 Annual Conference.

Web. September. 2020.

Development of a low immunogenic mutated streptavidin pretargeting strategy with ^{211}At labeled modified biotin for advanced cancer treatment Kohshin Washiyama, Akira Sugiyama, Songji Zhao, Toshifumi Tatsumi, Miho Aoki, Kenzo Yamatsugu, Ken-ichi Nishijima, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Fengying Gao, Noboru Oriuchi, Kazuhiro Takahashi, Motomu Kanai, Tatsuhiko Kodama. The 67th Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2021 Annual Conference. Web. September. 2020.

Effects and safety of alpha-emitting meta-^{211}At-astato-benzylguanidine (^{211}At-MABG) compared with ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine (^{131}I-MIBG) on tumor growth suppression in a pheochromocytoma mouse model Songji Zhao, Keiichiro Yoshinaga, Komei Washino, Miho Aoki, Ken-ichi Nishijima, Saki Shimoyama, Naoyuki Ukon, Fengying Gao, Kohshin Washiyama, Natsue Ito, Naho Yoshioka, Naomi Tamura, Kazuhiro Takahashi, Tatsuya Higashi, Hiroshi Ito. The 67th Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2021 Annual Conference. Web. September. 2020.

悪性褐色細胞腫に対する新規内用療法 α 線放出薬剤 ^{211}At-MABG のマウス褐色細胞腫モデルにおける腫瘍増殖抑制効果の検討－ β 線放出薬剤 ^{131}I-MIBG との比較　鷲野弘明，趙松吉，吉永恵一郎，粟生木美穂，西嶋剣一，下山彩希，右近直之，高峰英，鷲山幸信，伊東奈津江，吉岡菜穂，田村菜穂美，高橋和弘，伊藤浩，東達也．第 93 回日本内分泌学会学術総会 Web．2020 年 6 月

^{131}I-MIBG の体内動態に着目した ^{211}At-MABG の線量評価シミュレーション　坂下　哲哉，渡辺　茂樹，花岡　宏史，大島　康宏，生駒　洋子，右近　直之，佐々木　一郎，東　達也，樋口　徹也，対馬　義人，石岡　典子．第 60 回日本核医学会学術総会　神戸　2020 年 11 月

正常マウスにおける ^{211}At-MABG の血液毒性の用量反応関係　鷲野弘明，趙　松吉，下山彩希，吉岡菜穂，伊東奈津江，粟生木美穂，右近直之，吉永恵一郎，高橋和弘，伊藤　浩，東　達也．第 60 回日本核医学会学術総会　神戸　2020 年 11 月

進行癌における Cupid と ^{211}At 標識 Psyche-B を用いたプレターゲティング法の治療効果評価　趙　松吉，右近　直之，織内　昇，高　峰英，下山　彩希，高橋　和弘，巽　俊文，山次　健三，金井　求，杉山　暁，児玉　龍彦．第 60 回日本核医学会学術総会　神戸　2020 年 11 月

正常マウスにおける ^{211}At-MABG の臓器毒性評価　趙松吉，吉永恵一郎，粟生木美，右近直之，下山彩希，西嶋剣一，鷲山幸信，鷲野弘明，高橋和弘，東達也，伊藤浩．第 60 回日本核医学会学術総会　神戸　2020 年 11 月

^{211}At 標識イミノビオチンを用いたプリターゲティング法の最適化投与間隔による薬物動態評価　右近直之，鷲山幸信，杉山暁，巽俊文，山次健三，下山彩希，織内昇，金井求，児玉龍彦，高橋和弘，趙松吉．第 60 回日本核医学会学術総会　神戸　2020 年 11 月

コンパニオン診断薬としての ^{123}I-MIBG から推定した ^{211}At-MABG の線量評価検討　右近直之，趙松吉，鷲野弘明，吉永恵一郎，粟生木美穂，西嶋剣一，鷲山幸信，織内昇，高橋和弘，東達也，伊藤浩．第 60 回日本核医学会学術総会　神戸　2020 年 11 月

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

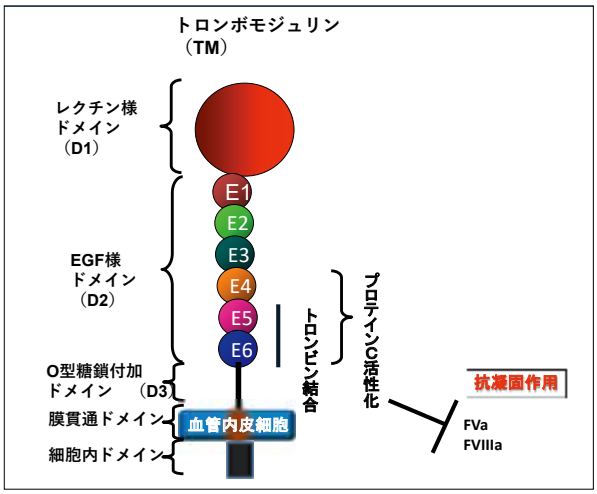
該当なし

TM は放射線障害による造血不全をレスキュー可能か？

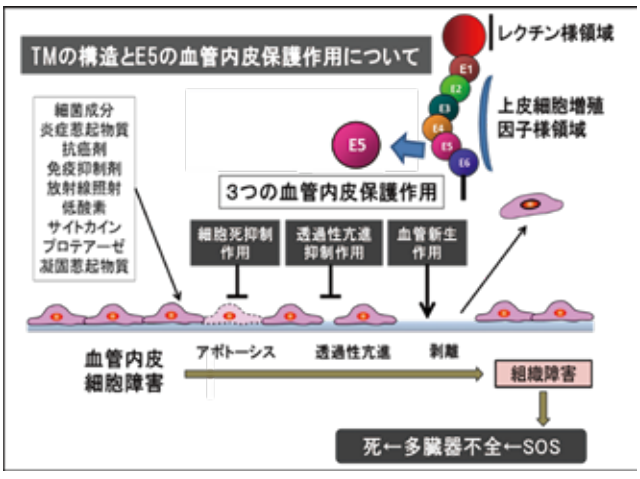
研究組織

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：講師）
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）
　　深見　伸一（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）

研究目的

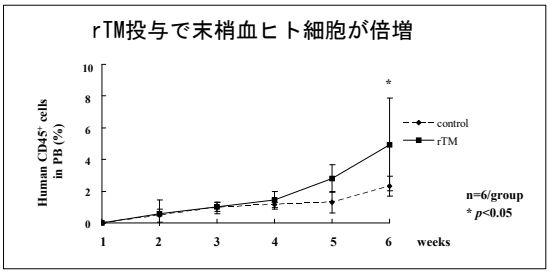


トロンボモジュリン（thrombomodulin: TM）は複数の領域から構成される膜蛋白質で、主に血管内皮細胞に発現している。TM はその上皮細胞増殖因子様領域（epidermal growth factor-like domain）でトロンビンと結合して、その血栓形成能を中和するのみならず、プロテイン C を活性化プロテイン C（activated protein C: APC）に変換し、APC が血液凝固因子 V と VIII を阻害することで血液凝固を負に制御する（下図参照）。TM の細胞外領域を遺伝子工学技術を用いて作製した遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤（rTM）は播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation: DIC）の治療薬として 2008 年から日本で臨床使用されている（Saito H, et al. J Thromb Haemost. 2007;5:31-41.）。われわれ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生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.）。肺水腫も肺の毛細血管を構成する血管内皮細胞が障害を受け細胞同士の接着が破綻することにより発症すると考えられている。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。



- 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）。
- 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）。

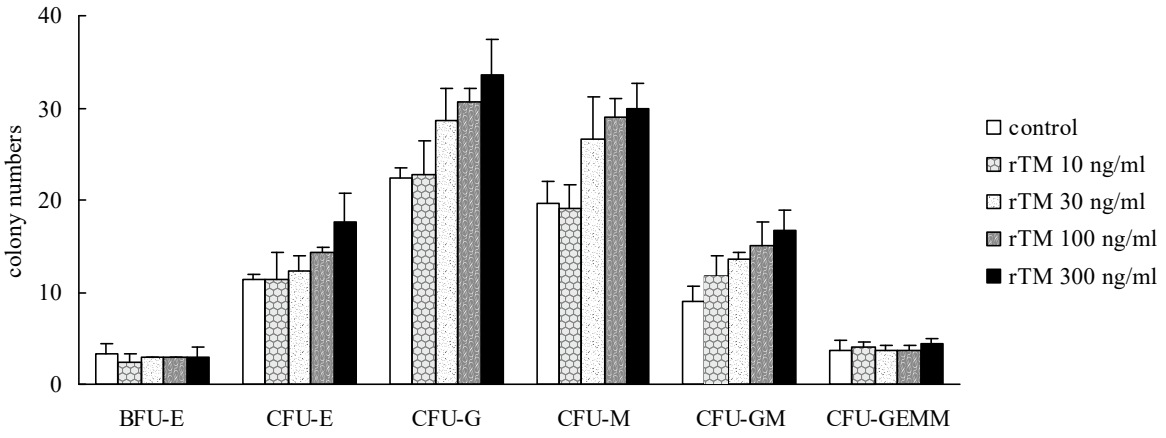


- TM 受容体の同定：血管内皮細胞膜抽出物中より E5 に結合するタンパク質として、G タンパク質共役型受容体（GPR15）を特定した（Pan B. Sci Rep 2017）。
- TM のレクチン様領域には核内蛋白 HMGB1 や MAP キナーゼの阻害作用を介した機序で抗炎症作用が存在することが知られている（Abeyama K, J Clin Invest. 2005 May;115(5):1267-74. Conway EM, J Exp Med. 2002 Sep 2;196(5):565-77. ）。このことにヒントを得て、われわれは rTM が造血細胞移植後の移植片対宿主病（graft-versus-host 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 C57BL6 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、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学的に有意差をもって抑制された。
- 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。実際に、超免疫不全マウスに CD34 陽性ヒト造血幹細胞を移植して２群に無作為に分けて一方には rTM を、もう一方にはコントロール溶媒を投与すると、rTM でヒト由来細胞による造血構築が増強することが明らかとなった（事項図参照）。

（**目的**）上記の結果から、rTM は造血幹細胞に直接働きかけ増殖や分化を誘導する可能性と、骨髄の微小環境に働きかけ、間接的に造血を支持している可能性が考えられる。今回の研究では、rTM の造血幹細胞に対する直接的な効果の有無を見極めることを目的とする。

研究実施内容

８週齢の C57BL/6 マウスの大腿骨から骨髄を取り出し、各種細胞表面抗原を認識する抗体を用いてフローサイトメトリーで分化抗原陰性（lineage －）Sca － 1 陽性 c － Kit 陽性（LSK）分画を純化する。この細胞集団にはマウス造血幹細胞が含まれるとされている。StemCell Technology 社から購入した、各種サイトカインを含む MethCult にマウスから採取した LSK 分画細胞をミックスした後 6 ウエル培養皿に 1.5mL ずつ注入する。培養皿に rTM あるいはコントロール溶媒を混入して 10 日後に形成されるコロニー数をカウントする。その結果、数に示すように rTM は濃度依存的に各血液系統に分化したコロニー数を増加させることが明らかとなった。すなわち、rTM は造血幹細胞に直接作用してその分化を刺激すると考えられる。



BFU-E, CFU-E; 赤血球系のコロニー、CFU-G; 顆粒球系のコロニー、CFU-M; 単核球系のコロニー、CFU-GM; 顆粒球と単核球系のコロニー、CFU-GEMM; 多系統のコロニー

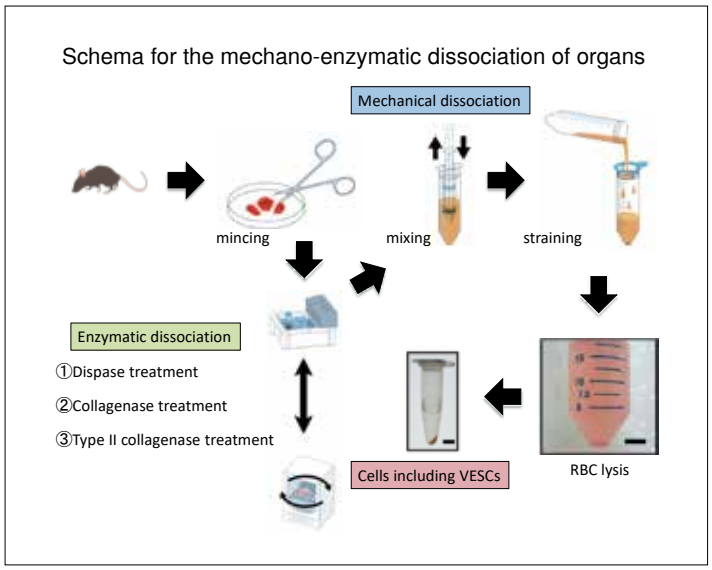
今後の展望

造血幹細胞の増殖、分化には骨髄中のニッチ構成細胞、なかでも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ネースで処理を行い、組織を単一細胞に変換する（下図参照）。

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

Hirotaka Mori, Masumi Sukegawa, Masahiko Fukatsu, Takahiro Sano, Hiroshi Takahashi, Kayo Harada, Satoshi Kimura, Hiroshi Ohkawara, Kenichi Nakamura, Masayuki Mita, Tomiyoshi Saito, Yoichi Hamazaki, Masatsugu Ohta, Takayuki Ikezoe

The link between interleukin-1β and acute myocardial infarction in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib: cross-sectional study

Annals of Hematology 99 (2), 359-361, 2020

Satoshi Kimura, Hiroshi Ohkawara, Keiji Minakawa, Masahiko Fukatsu, Hirotaka Mori, Hiroshi Takahashi, Kayo Harada-Shirado, Yoshihiko Ohara, Nobuhisa Takahashi, Kazuhiko Mochizuki, Hideki Sano, Kenenth E Nollet, Kazuei Ogawa, Hitoshi Ohto, Atsushi Kikuta, Kazuhiko Ikeda, Takayuki Ikezoe

Optimal timing of apheresis for the efficient mobilization of peripheral blood progenitor cells recruited by high-dose granulocyte colony-stimulating factor in healthy donors

Transfusion and Apheresis Science 59 (3), 102737, 2020

Shinya Kimura, Jun Imagawa, Kazunori Murai, 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, Junichi Sakamoto, Yoji Ishida, DADI Trial Group
Treatment-free remission after first-line dasatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (first-line DADI trial): a single-arm, multicentre, phase 2 trial
The Lancet Haematology 7 (3), e218-e225, 2020

Noboru Oriuchi, Miho Aoki, Naoyuki Ukon, Kohshin Washiyama, Chengbo Tan, Saki Shimoyama, Ken-Ichi Nishijima, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito, Takayuki Ikezoe, Songji Zhao
Possibility of cancer-stem-cell-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia using 211At-CXCR4 monoclonal antibody
Science Report 10 (1), 6810, 2020

Hideo Wada, Goichi Honda, Noriaki Kawano, Toshimasa Uchiyama, Kazuo Kawasugi, Seiji Madoiwa, Naoki Takezako, Kei Suzuki, Yoshinobu Seki, Takayuki Ikezoe, Toshiaki Iba, Kohji Okamoto
Severe Antithrombin deficiency may be associated with a high risk of pathological progression of DIC with suppressed fibrinolysis
Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 26, 1-9, 2020

Jing Han, Zhen Jiang, Chennan Wang, Xin Chen, Rongqing Li, Na Sun, Xiangye Liu, Hui Wang, Li Hong, Kuiyang Zheng, Jing Yang, Takayuki Ikezoe
Inhibition of Aurora-A promotes CD8+ T cell infiltration by mediating IL-10 production in cancer cells
Morecular Cancer Research 18(10), 1589-1602, 2020

Takayuki Ikezoe
Advances in the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in haematological malignancies
International Journal of Hematology, 2020

Jinichi Mori, Shizuo Kaji, Hiroki Kawai, Satoshi Kida, Masaharu Tsubokura, Masahiko Fukatsu, Kayo Harada, Hideyoshi Noji, Takayuki Ikezoe, Tomoya Maeda, Akira Matsuda
Assessment of dysplasia in bone marrow smear with convolutional neural network
Scientific Reports 10 (1), 14734, 2020

代表的な学会発表

AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS - IMMUNOLOGY 2020 (2020.5.8-5.12, Honolulu WEB) Takayuki Ikezoe, Rongqing Li, Na Sun, Xin Chen, Jing Yang
JAK2V617F expressing macrophages stimulate IL-6 production through PKM1 mediated STAT3 activation.

AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS - IMMUNOLOGY 2020 (2020.5.8-5.12, Honolulu WEB) Jing Yang, Jing Han, Zhen Jiang, Chennan Wang, Xin Chen, Rongqing Li, Na Sun, Xiangye Liu, Kuiyang Zheng, Takayuki Ikezoe

Inhibition of Aurora-A recruited CD8+ Tcells infiltration via mediating IL-10 production of cancer cells.

The 25th International Congress of the European Hematology Association in Frankfurt (2020.6.11-6.14, Frankfurt, Germany WEB) Toru Kiguchi, Kayoko Murayama, Yasuhito Terui, Koji Izutsu, Kenichi Ishizawa, Hirokazu Nagai, Kensuke Usuki, Junji Suzumiya, Yoshihiro Kameoka, Michihiro Hidaka, Harumi Kato, Itaru Matsumura, Takahiro Teshima, Kinuko Mitani, Yasuhiro Nakashima, Youko Suehiro, Norifumi Tsukamoto, Satoshi Ichikawa, Junya Kuroda, Akihiko Numata, Takuya Komeno, Tomoaki Fujisaki, Takayuki Ikezoe, Yoshitaka Imaizumi, Koji Fukushima, Kensei Tobinai
Single arm of bendamustine in combination with rituximab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Japan

American Society of Human Genetics (ASHG) Virtual Meeting 2020 (2020.10.27-10.30, San Diego, America WEB)
Melissa Wasserstein, Laila Arash-Kaps, Antonio Barbato, Renata C. Gallagher, Roberto Giugliani, Norberto Bernardo Guelbert, Carla Hollak, Takayuki Ikezoe, Robin Lachmann, Olivier Lidove, Paulina Mabe, Eugen Mengel, Maurizio Scarpa, Ebubekir Senates, Michel Tchan, Jesus Villarrubia, Yixin Chen, Patricia Fraser, Beth L. Thurberg, Atef Zaher, Monica Kumar
One-year results of the randomized ASCEND trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in adults with chronic acid sphingomyelinase deficiency shows significant visceral, pulmonary, and hematologic improvements in olipudase-alfa-treated but not placebo-treated patients

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

新開発シャツ型心電計の生理学的指標変動による原子力災害対応者の身体的・精神的負荷要因調査

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科学センター：教授）
光武　範吏　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
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）
協　力　者：井山　慶大　（福島県立医科大学放射線災害医療学講座：助教）

研究目的

原子力災害関連の実習・研修・セミナーなどを受講する学生や医療従事者等を対象として、受講中のストレス評価を行うことで精神的負荷に影響を及ぼす業務や手技を抽出する。抽出された業務や手技に対する対策を講じることで、効率的な精神的負荷の低減を図り、ひいては原子力災害医療分野の人材安定供給を目指す。

研究実施内容

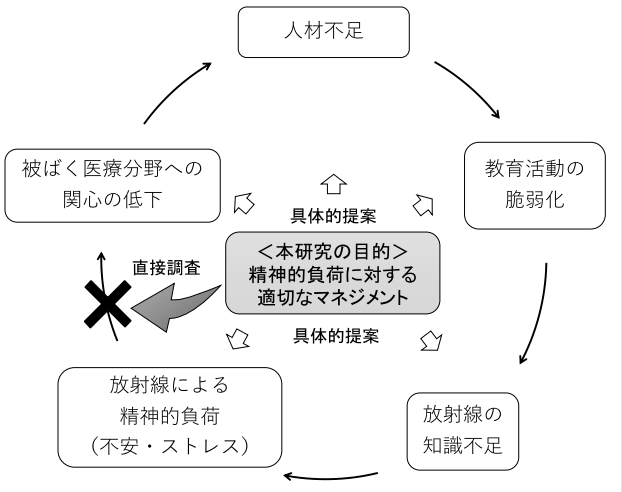
【背景と目的】

2011 年 3 月 11 日に発生した東日本大震災と続く東京電力福島第一原子力発電所事故（福島第一原発事故）により、危機対応の専門職であっても、一般住民と同様に放射線リスクに対する不安を抱えていることが明らかになった。福島第一原発事故の初期対応においては、傷病者を受入れる医療機関の病院職員に放射線不安が強く、その診療には大きなストレスが加わり、病院受入が円滑に進まなかったことが報告されている[1)]。また、医師やその他の医療従事者の原子力災害医療・緊急被ばく医療への関心は一般的に低く、放射線に対する知識不足が不安を助長し、その結果被ばく医療への参画を敬遠する医療従事者がいると考察されており、今日の原子力災害医療・緊急被ばく医療分野における人材不足が露呈された[2)]。上記はこれまで幾度となく問題提起され、そのため原子力防災体制の見直しや法令の改正などにより、緊急被ばく医療体制や人材育成が見直されてきた[3)]。2016 年に文部科学省から示された医学部学生を対象とする医学教育モデル・コア・カリキュラムの改訂は人材不足解決策の１つであり「放射線災害医療」を始めとする、被ばく医療分野の教育が医学部教育に盛り込まれた[4)]。

しかし現実には、緊急被ばく医療の現場において、上記を担う医療従事者の数は充足されていない。2011 年の福島第一原発事故後、多様な集団に対して不安・ストレスなどの精神的負荷に関する調査研究が行われたが、研究方法には質問紙等によるアンケート調査が選択されていた[5、6)]。そのため、原子力災害医療・緊急被ばく医療分野において、危機対応者の精神的負荷を生理学的指標の変化に注目して客観的に定量化し解析した調査研究はこれまでにない。

そこで我々は、その理由は、不安・ストレスなどの精神的負荷、関心の低下、教育活動の脆弱化、知識不足などの複数の因子による負の連鎖が発生しているとの仮説を立てた（図１.）。そして「どのような状況が不安・ストレスの発生に影響を与えるのか、精神的負荷の要因は何か」を客観的に評価・抽出し、解明したいと考えた。合わせて、危機対応における精神的負荷を低減するには、どのような活動・教育内容に留意すべきかを上記の結果を用いて解明したいと考え、本研究を計画した。本研究では、図１. の負の連鎖を裁ち切るため危機対応者の不安・ストレスなどの精神的負荷とそれを誘発する因子に焦点を当てる。

図１. 原子力災害医療・緊急被ばく医療分野における危機対応者の負の連鎖（仮説）



近年、精神的ストレスを定量化する手法が臨床応用されつつある。中でも心拍変動解析法は、交感神経／副交感神経バランスを数値化することで不安・ストレスを定量化する方法であり、既にホルター心電図等の解析に実用化されている[7]。しかしホルター心電計はその構造から少なからず動作制限が生じてしまう。そこで今回新たに開発された、繊維に銀を織り込む技術（AGposs®）を用いた医療用シャツ型心電計（図２.）を着用して測定することで動作制限なく活動することが可能となる。

図２．医療用シャツ型心電計

実際の原子力災害時の場での調査は現実的には困難なため、本研究では原子力災害の訓練時における生理学的指標変動をもとに調査研究を行うことを計画した。医学生および原子力災害医療・緊急被ばく医療に従事する危機対応者を対象とし、上記の測定機器と解析方法を用い、危機対応活動・訓練・研修に参加した際の生理学的指標の変化を、特に精神的負荷に焦点をあて、科学的に明らかにすることを目的とする。その結果､危機対応活動及び教育における留意点を抽出し効率的な教育の提案につながり、ひいては当該分野における人材不足解消への第一歩となり得る。

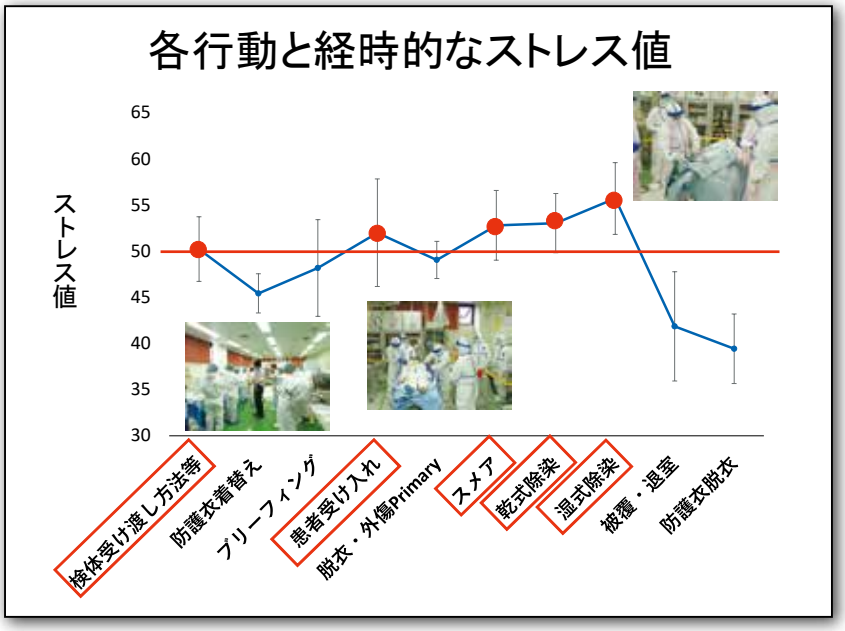
【研究成果】

①データ取得状況

我々が主催する原子力災害関連の実習やセミナーを受講した学生 27 名および医療従事者 37 名にセミナー受講中シャツ型心電計を着用いただき、その間の心拍変動から交感神経／副交感神経バランスを数値化することでセミナー中の各業務・手技におけるストレスデータを取得した。

②各行動中のストレス値の抽出

セミナー実習中の行動を経時的に 10 項目に分類し､各行動中のストレス値を算出した。患者受け入れ時､スメア取得時､乾式除染時、湿式除染時でストレス値が高値を示していた（下図)。また除染が終了し、傷病者の退室時や自身の防護衣脱衣時には極端にストレス値が低下していることが明らかとなった。



③今後の課題

除染作業等、被ばく医療に特殊な業務でストレス値が高値であり、これまで予想されていた結果と同様であった。本研究では心拍変動を用いることで、そのストレス値を初めて客観的指標として示すことができた。本結果でストレス値が高

値であった項目について、今後より重点的に教育や訓練を行っていくことで、効率的に従事者のストレスを低減していくことが可能と考えられる。

またその他の項目と比較し、自身の防護衣脱衣時には極端にストレス値が低下していた。これは除染作業という核となる業務が終了したことによる安堵感が著明に反映されていると考えられる。COVID-19 対応で感染してしまう医療従事者は、防護衣脱衣時に感染していると考察される報告もあり、本研究では COVID-19 で感染した医療従事者の行動／心理を裏付けるデータと考えることができ、放射線を含む CBRNE 災害時において、医療者自身が罹患／汚染しないよう、防護具の脱衣完了まで気を緩めることなく、適切に行うべきだと再認識させられた[8)]。本研究はあくまで実習中のデータであるため、実際の災害時とは状況が異なるが、従事者には防護衣脱衣時にも留意点があることを強く教育する必要があることも示唆された。

今回は被ばく医療に関してを取り上げたが、医療従事者のストレス値を簡便に測定し、ストレス値が高値となっているところにアプローチすることによって、災害後における PTSD などの精神疾患を予防できる可能性も含めて、幅広い分野での応用が期待される。

【参考文献】

1）国会事故調東京電力福島原子力発電所事故調査委員会調査報告書．東京電力福島原子力発電所事故調査委員会；http://ci.nii.ac.jp/ncid/BB09714492（最終アクセス 2020 年 1 月 20 日）

2）放射線診療に携わる看護師が職業被ばくについて抱く不安に関する質的分析．日本放射線看護学会誌．2018; Vol.6. No.1. 22-32

3）原子力発電所事故対応における被ばく医療体制整備に関する要望書．2018．https://www.fmu.ac.jp/univ/daigaku/topics/data/300713_youbousho.pdf（最終アクセス 2020 年 1 月 20 日）

4）文部科学省：医学教育モデル・コア・カリキュラム（平成 28 年度改訂版）．http://www.mext.go.jp/component/b_menu/shingi/toushin/__icsFiles/afieldfile/2017/06/28/1383961_01.pdf（最終アクセス 2020 年 1 月 20 日）

5）県民健康調査検討委員会　県民健康調査における中間とりまとめ．福島県県民健康調査課．2016; https://www.pref.fukushima.lg.jp/uploaded/attachment/158522.pdf（最終アクセス 2020 年 1 月 20 日）

6）福島県における原発事故後の放射線影響と福島県県民健康調査に対する意識調査．J UOEH. 2017; 39(4). 277-290

7）心拍揺らぎによる精神的ストレス評価法に関する研究．ライフサポート．2010; Vol.22. No.3. 105-11

8）緊急特集版　新型コロナウイルス感染症（COVID-19）．日本防菌防黴学会誌．2020; Vol.48. No.9. 493-499

今後の展望

2020 年は新型コロナウイルスの影響で、予定していた実習・セミナー等の中止が相次いだため、受講者のデータ数が当初の予定より大幅に減少した。今後は実習・セミナーが改めて開催される状況となり次第、再度データ取得にとりかかり、更なる解析を行っていく予定である。

発表論文

該当なし

代表的な学会発表

1）神田正樹，井山慶大，長谷川有史．新開発シャツ型心電計の災害時危機対応における生体モニタリングへの応用．第 48 回日本救急医学会総会・学術集会．2020 年 11 月 18 日

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

該当なし

研究機関における原爆被ばく学術資料の基礎研究

研究組織

拠点機関研究者：久保田　明子（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）
高村　昇　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
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

2020年度は被爆75年という周年であったため、本件のような資料に関する議論は例年よ社会的にり重要視されたように考える。また、被爆75年は、広大医学部にとっても創立75年であった。また、翌2021年に原爆放射線医科学研究所が設立60年を迎える。このように、本年度は節目が重なる時期でもあった。

そのため､拠点機関研究者は､令和２年度 原子爆弾後障害研究会論文集（特集号）に｢｢捨ててええんよ｣被爆資料の75年｣という論文を寄せた。原子爆弾後障害研究会は毎年実施される研究会であるが、本年は新型コロナウィルスの流行のため中止になった。著者は本来、この研究会の記念シンポジウムの登壇者であったが、実施されなかったため論文執筆の機会を与えられたが、それが上記である。

また、2021年２月に開催された放射線災害・医科学研究拠点　第２回ワークショップでは「研究機関における原爆被ばく学術資料の基礎研究」と題して報告を行ったが、これは本研究の状況と分析を紹介するものであった。そこでは、原爆被ばく学術資料、特に医学に関する資料については、一般的なアーカイブズ学の常識や規則では対応しきれない特性を持った資料であることを指摘し、特に被爆者のプライバシーや個人情報保護に特別に注視した形でのアーカイビングの必要性があることを指摘し、かつまた原爆被災資料のアーカイビングが成功していない現況を踏まえて、まだそれでも10余りしか経っていない福島原発事故に関する資料のアーカイビングは、この原爆被災資料での経験を活かし、失敗するようにすべきと訴えた。

その報告の際には、座長であった福島県立医科大学の長谷川有史先生、原爆放射線医科学研究所所長の田代聡先生からも資料保存の重要性を医学研究者の立場からご指摘する貴重なご意見を頂戴することもできた。また、本研究の共同研究者である長崎大学の高村昇先生も、福島の資料の問題に関しての提言を求められた。こういった、歴史学者、社会学者ではない、科学者（医学研究者）の先生方からの資料への言及は大変に重要であった。

また､本年は､放射線影響研究所と原爆放射線医科学研究所の連携での資料のアーカイブズプロジェクトの議論が始まった。これはまだ始めたばかりであり、内容は大変難しい課題でもあるので、今後慎重に議論を進めていく。この議論もまた、本研究とクロスさせていきたいと考えている。

なお、原医研設立60年に合わせて、資料展示「広島大学　原医研60年」も企画・実施した。2020年度から2021年度

をまたぐ期間に実施し、被爆 75 年、広大医学部 75 年、原医研 60 年という３つの節目を知っていただくことに留意した。コロナ流行のために完全予約制であり、当初は会期も短くしているが、学内外からも関心を寄せられている。

そのほか、資料展示に関する他機関（行政）への協力も行った。

広島市は、2020 年 11 月に「被爆 75 年特別企画「広島大学旧理学部１号館」」（共催:広島大学）を行ったが、その企画・運営・パネル作成について全面的な協力を行った。これもまた、本研究プロジェクトの成果の一つであると言えよう。

今後の展望

被爆者の高齢化が進むなか被爆関連資料の重要性は増すが、一方でその整備やアーカイブズ学研究はそれに追いついていないのが現況である。その状況の打破に少しでも寄与することに今後も留意したい。

特に今年度の被爆資料、特にこのプロジェクトとしては医学記録に重点を置いて、更に調査研究を進めていきたいと考える。

また、コロナ流行がなかなかおさまらないなか、それでも資料展示等の社会発信は欠かさずおこなうべきだと、その反響を受けて痛感した。そのため、できる範囲で最大限の社会発信を行っていく予定である。

また、可能であれば、広島と長崎の原爆資料だけでなく、福島の問題にも留意していきたい。本研究プロジェクトのメンバーの高村昇先生は、2020 年に開館した「東日本大震災・原子力災害伝承館」の館長である。そういったつながりを通して、このトライアングルプロジェクトに相応しく、３つの拠点でのアーカイブズ問題を今後も検討していきたい。

発表論文

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研究と医療：第１回原子爆弾後障害研究会への文脈」『広島医学』73(4), pp.271-276, 2020 年 4 月

杉原　清香，久保田　明子，吉永　信治，田代　聡，一戸　辰夫「広島大学原医研血液内科：その開設から半世紀の診療の軌跡」『広島医学』73(4), pp.261-265, 2020 年 4 月

久保田明子「広島における原爆被災の映像と相原秀二資料について」『広島平和記念資料館資料調査研究会研究報告』(16), pp.17-28, 2020 年 8 月

久保田明子「「捨ててええんよ」被爆資料の 75 年」『長崎医学会雑誌』95（特集号），pp.230-235, 2020 年 12 月

代表的な学会発表

久保田明子「研究機関における原爆被ばく学術資料の基礎研究」放射線災害・医科学研究拠点　第２回ワークショップ（オンライン報告）2021 年２月９日（火）14：35 － 14：55

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

［新聞掲載］

中国新聞 2020 年 12 月 31 日「資料劣化に危機感：放影研と原医研共同活用へ」（第１面）／「ひ被爆関連資料　共同活用へ　放影研　原医研」（第 22 面）

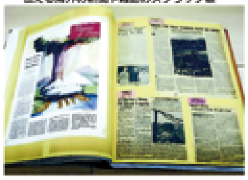
［資料展示協力］

広島市主催被爆 75 年特別企画「広島大学旧理学部１号館～未来へ受け継ぐ記憶～」（広島大学共催）2020 年 11 月

中国新聞 2020年12月31日 木曜日 朝一 17 1ページ

被爆関連資料 共同活用へ

放影研 原医研

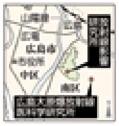

放影研が所蔵する「ヒロシマ日記」出版を伝える海外の新聞や雑誌のスクラップ帳

[illegible]

デジタル化 閲覧可能に

ヒロシマの空白 被爆75年

[illegible]



[illegible]

中国新聞 2020年12月31日 木曜日 社会 17 22ページ

資料劣化に危機感

放影研と原医研 共同活用へ

放射線影響研究所（放影研、広島市南区）と、広島大原爆放射線医科学研究所（原医研、同）が資料の保存・公開で連携する背景には、貴重な文書の劣化に対する危機感がある。未解明の原爆被害の実態や戦後の埋もれた歴史に迫るには、様々な資料を守り、新たな視点から研究することが欠かせない。日本政府には、後押しが求められる＝1面関連。　（水川恭輔）

政府の後押し不可欠

原医研が所蔵している米軍返還資料の医学記録

ヒロシマの空白 被爆75年

[illegible]

2020年度 資料展示

被爆75年　医学部75年　原医研60年

広島大学
原医研の60年

所蔵資料から見る原爆放射線医科学研究所の歩み

在りし日の原医研（1980年）
以前は、現在の大学病院、YHRPミュージアムの近くにありました。

［期間］2021年 3月26日㊎ ～ 4月16日㊎

10：00～16：00（土曜日・日曜日・祝日閉館）

初日3/26のみ13:00～16:00

入場無料

［会場］

広島大学医学部 医学資料館

広島大学霞キャンパス（大学病院前）

【ご注意】新型コロナウィルスの流行状況等により、中止、延期、開催方式の変更等がある場合もございます。あらかじめご了承ください。
【来場方法】新型コロナウィルス流行状況対応のため、お手数ですが、事前に右記電話番号にご連絡ください。

主催　広島大学原爆放射線医科学研究所

共催　放射線災害・医科学研究拠点
（広島大学・長崎大学・福島県立医科大学）

協力　広島大学医学部

企画・製作
広島大学原爆放射線医科学研究所
附属被ばく資料調査解析部

事前予約　☎082-257-5877 解析部事務

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）
　　廣田　誠子（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）
協　　力　　者：中山　千尋（福島県立医科大学医学部：助教）
　　堀内　輝子（福島県立医科大学看護学部：講師）
　　森山　信彰（福島県立医科大学医学部：学内講師）

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）。福島の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ィ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、福島の住民が抱い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「風評被害の影響がある」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かった。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	
			n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	p
風評被害の影響	ない		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「風評被害の影響がある」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　「風評被害の影響がある」と情報源・メディアとの関連

		風評被害の影響		
		ない（n%）	ある（n%）	p
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[a]	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、[a]ニュース以外のインターネットサイト・ブログ

４.「風評被害の影響がある」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「風評被害の影響がある」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　「風評被害の影響がある」とその他の項目の関連

		風評被害の影響		
		なし（n %）	ある（n %）	p
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

5．「風評被害の影響がある」を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析

表6に風評被害の影響を目的変数とした、多重ロジスティック回帰分析の結果を示す。次世代影響不安を目的変数として、単変量解析で有意になった全ての変数と性別を、説明変数として投入した。政府省庁と地元民放テレビを信用する人は、「風評被害の影響がある」と答えた人のオッズ比（以下 OR とする）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 OR 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 OR が有意に高かった。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は、「風評被害の影響がある」と答えた人の OR が有意に低かった。避難地域の人、NPO・市民活動等に参加した人、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 OR が有意に高かった。

表6　「風評被害の影響がある」を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析

	オッズ比（OR）		95％信頼区間下限	95％信頼区間上限
性別（女性）	0.87		0.64	1.18
青壮年（20 ～ 44 歳）である	0.68	*	0.48	0.96
政府省庁を信用する	0.69	*	0.49	0.96
地元民放テレビを信用する	0.60	*	0.40	0.90
全国紙を利用する	0.63	*	0.41	0.96
ネットサイトを利用する	2.44	*	1.20	4.98
避難地域	1.83	**	1.25	2.67
大学卒以上	0.69		0.44	1.09
震災時子どもがいない	0.62	**	0.46	0.84
NPO・市民活動等任意団体に参加	1.68	*	1.02	2.75
健康状態がよくない	1.47	*	1.08	1.98
食品基準値の質問の正解者	1.48	*	1.10	2.00
R^2	.112	**		

多重ロジスティック回帰分析　** p < .01, * p < .05, + p < .10

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「風評被害の影響あり」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（表3）。「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「放射能プルーム」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 24.24μSv/h を記録したが、この地域の事故前の空間線量は 0.032μSv/h であった。この現象がテレビ等で報道されて住民が「中通り」の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.「風評被害の影響あり」と有意な関連があった説明変数について

多重ロジスティック回帰分析の結果（表6）、政府省庁を信用する人のOR（0.69）が有意に低かった。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。

同じく地元民放テレビを信用する人のOR（0.60）が有意に低かった。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。同じ理由で、全国紙を利用した人のOR（0.63）も、有意に低かったと考えられる。

一方、インターネットサイトを利用する人は「情報源・メディア」変数の中では唯一、OR（2.44）が有意に高かった。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。近年注目されている、いわゆる「フェイクニュース（偽情報）」も、現在、インターネット上の大きな問題となっている。インターネット情報は「言論・表現の自由」からコントロール、規制等が難しいが、逆に信頼できる報道と正しい情報の発信をおこない得るマス・メディアの役割が、益々大きくなることが示されたと考えられる。

青壮年（20～44歳）のOR（0.68）は有意に低かったが、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」という結果とはやや異なっている。この結果の解釈は難しいが、青壮年が福島県産品は、「風評」ではなく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。

避難地域の人は、放射線量や被ばくによる健康被害についての、ネガティブな情報や風評が多いために、OR（1.83）が有意に高かったと考えられる。

震災時に子どもがいなかった人は、子どもがいた人に比べると、子どもに関係する風評を耳にする機会が少なく、このためにOR（0.62）が有意に低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、逆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ことが多かった、という報告がある。

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、OR（1.68）が有意に高かった可能性がある。また、福島の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、OR（1.47）が有意に高かった可能性がある。

「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、OR（1.48）が有意に高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。

限界

横断研究のため、因果の確定はできない。また、対象者の年齢が比較的高く、「風評被害」と関連すると言われるSNSについては、利用者が少なかった。

結語

本研究では、「風評被害の影響がある」と答えた人の要因として、政府省庁を信用しない、地元民放を利用しない、全国紙を利用しない、インターネットサイトを利用する、青壮年（22～44歳）より年齢が高い、避難地域にいた、震災時に子どもがいた、NPOや市民活動に参加している、健康状態がよくない、食品基準値の質問に正答した、を明らかにした。

今後の展望

今後は本研究を論文化する計画である。

（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
・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：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）
保田　浩志　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
折田　真紀子（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究目的

本研究は欧州連合（EU）の「Nuclear Emergency Situations - Improvement of Medical And Health Surveillance - Stakeholder INvolvement in Generating Science（SHAMISEN-SINGS）」プロジェクトとの協力体制の構築とともに、このプロジェクトから報告された推奨事項を福島第一原発周辺の帰還住民と保健福祉関係者の連携効率化を推進するためのアプリ活用を目指した検討である。

研究実施内容

【背景と目的】

原子力災害後の復興は被災地へ戻る住民に対して、放射線防護の要因だけでなく、社会的や環境的な要因も含んだ複雑な構造となっている［1］。実際に、福島第一原発事故において、福島第一原発の近隣の自治体に帰還する住民は、放射線被ばくの低減及び健康増進対応は保健福祉関係者を介して積極的にサポートを受けてきた［2］。さらに、帰還住民は市民活動や専門家とのダイアログを通して、放射線防護に関する自律的な意思決定を高めている［3，4］。しかし、保健福祉関係者は複雑化する帰還住民のニーズ（放射線防護と健康増進の両方）へ包括的に対応するには、時間的な制約や人的リソースなどの課題を改善することが必要となっている。

図１　アプリ適応の概念図

近年になり、双方向コミュニケーションを重要視したデジタルアプリケーションツール（アプリを含む）が手軽に利用できるようになってきている。EU の SHAMISEN-SINGS プロジェクトは、デジタルツールを適用した放射線事故の初期および長期間に、地元の利害関係者と影響を受けた人々の間で放射線被ばく線量や健康情報をタイムリーに共有するための推奨事項を報告した［5］。また、デジタルツールは放射線防護の分野に適応されるだけでなく、健康増進の分野において eHealth として情報技術の応用が進んでいる［6］。アプリツールによる放射線防護と健康増進の両立は、情報と人々を相互に関連付けることによって、保健福祉関係者が帰還住民へ支援するための有益なツールになる可能性がある。

本研究の目的は、SHAMISEN-SINGS プロジェクトの推奨事項を活用して、図１の概念のように、福島第一原発周辺の帰還住民と保健福祉関係者の連携効率化を推進するためのアプリ活用を模索することである。

図２　SHAMISEN-SINGS プロジェクトの推奨事項に関する報告書（日本語版）

【SHAMISEN-SINGS プロジェクトの概要】

SHAMISEN-SINGS プロジェクトは約２年間で EU、ウクライナ、日本（福島医大を含む）の研究者間での議論を通して、2020 年６月に推奨事項を報告した［5］。この研究は前プロジェクト（SHAMISEN プロジェクト［7］）の勧告に基づいて、放射線線量や健康 /Well-being を示す指標などのデータの収集の支援について、新

たなデバイスやモバイルアプリを活用しながら原子力に関連した防災や事故からの復興における住民参加を促すことを目的としている。図２に示す日本語版の SHAMISEN-SINGS プロジェクトからの推奨事項は、線量測定、健康と Well-being、データ管理計画、倫理指針の４項目となっている。この推奨事項の適応は、a）公的機関および公衆衛生と放射線防護の専門家、b）アプリ開発者、c）一般市民が対象者となっている。

本研究は、SHAMISEN-SINGS プロジェクトに示されている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について、福島第一原発周辺の帰還住民と保健福祉関係者の連携効率化を推進するためにどのように適応すべきかを議論するとともに、現実的に適応可能はアプリのコンテンツにおける概念を示すこととした。

【研究成果】

① SHAMISEN-SINGS プロジェクトの推奨事項とアプリ活用の適応案

SHAMISEN-SINGS プロジェクトの健康と Well-being に関する推奨事項［５］は、表１（左側）のように、推奨事項の番号を併記して記した。この推奨事項には、アプリの作成の概要からアプリへ必要な掲載項目、放射線と健康についての情報提供の必要性、個別支援やコミュニティ支援を含んでいた。

表１の右側は我々の福島第一原発周辺の帰還住民と保健福祉関係者の連携効率化を進めるための、アプリにおける SHAMISEN-SINGS プロジェクト推奨事項の適応案となる。表１より現実的なアプリの活用には、大きく分けて４項目が重要視された。①アプリの活用には帰還住民や保健福祉関係者へのニーズ調査を実施する事が重要であると考えた。②アプリ活用の支援のためには、専門家によるサポートチームの構成や自動応答メッセージなどのユーザーの興味を引きアプリの継続的な使用を促す試みを重要視した。③情報的な視点として、環境省などの公的機関が公開している Q&A 資料への外部リンクや技術的なサポートの支援、絵文字のアイコンを活用した支援などを準備することで、帰還住民だけでなく、保健福祉関係者もボーダーレスでアプリを活用できる仕組みを準備することとした。④セキュリティは低コストで、最大限の効果を示すために、個人データの収集を最小限にするとともに、データの保管をクラウドのみにすることを考えた。さらに、アプリへのログインは ID とパスワードを提示することにより、アプリ利用を厳密に管理するシステムを構築することとした。

以上より SHAMISEN-SINGS プロジェクトの健康と Well-being に関する推奨事項を具体的に検討することにより、福島第一原発周辺の帰還住民と保健福祉関係者の連携効率化を進めるために福島のケースでアプリ活用に適応可能であったと考える。

表１　SHAMISEN-SINGS プロジェクトの推奨事項とアプリ活用の適応案

	SHAMISEN-SINGS プロジェクトの健康と Well-being に関する推奨事項	福島の帰還住民と保健福祉関係者の連携へ向けたアプリ活用の適応案
1	関連する利害関係者とともにアプリ項目を最適化する	• コミュニティ住民と専門家の双方に最適な利用を促すために、潜在的なユーザーのニーズを把握するために、現地訪問やインタビューやオンライン調査を実施
3	アプリユーザーをサポートするチームを編成する	• 様々な分野の専門家でサポートチームを構成（医療従事者、情報専門家、人文系専門家など）
4	アプリの使用を促進するためのインセンティブを適用する（可能な場合）	• ユーザーの興味を引きアプリの継続的な使用を促すために、自動応答メッセージや手動応答メッセージを提供 • インタラクティブなアプリを目指す
5	健康への影響と放射線被ばくの低減に関する一連の Q&A シリーズを含める	• タイムリーで正確、信頼できる情報を提供するために、環境省などの公的機関が公開している Q&A 資料への外部リンクを設置
6	脆弱な集団（子供、妊婦、高齢者）を注視する	• デジタルツールやアプリに慣れていない高齢の帰還住民を対象に、Face-To-Face な技術サポートを提供
7	外国人向けの多言語アプリの準備	• 絵文字のアイコンを活用した多言語サポートを準備
2	コンテンツ、セキュリティ、および開発コストのバランスをとる	• データセキュリティの確保のため、個人データを個人のモバイルデバイスへ記録せず • 個人データを除く、記録データは安全なウェブサーバーに保存
8	アプリの使用に関連する倫理的な問題を検討する	• アクセスは割り当てられた管理者に制限 • アプリの信頼性や正確性の確立

② SHAMISEN-SINGS プロジェクトの推奨事項を適応したアプリのコンテンツに関する概要

表２の概要は大項目と小項目に分かれている。大項目は放射線被ばくに関する記録と健康状態に関する記録の２つの項目が存在する。放射線被ばくに関する記録は、地理的な場所をベースとした放射線空間線量の情報収集と外部被ばくや内部被ばくの測定情報の記録であった。これらに関連したユーザーのレスポンスは自動的な推定線量の提示やアドバイスの自動返答の機能を計画した。さらに、我々のアプリは放射線被ばくに関連する情報へのリンクや専門家への相談窓口を設けた。一方で、健康状態に関する記録は、身体項目、検査項目、生活習慣項目、心理的項目、子育て支援に関する項目であった。そして、ユーザーのレスポンスは行動目標の設定と 過去のデータ参照機能だけでなく、健康情報へのリンクや専門家への相談についての機能も備えた。

各項目におけるユーザーへの自動レスポンスは、アプリの使用継続と放射線防護や健康増進への意識の改善についてユーザーのモチベーションを維持するために重要な項目であると我々は考える。特に、放射線防護は自らの置かれている放射線被ばくに関する環境の気づきが重要であることから［８］、そのための推定線量や注意事項など積極的にアプリで自動的に提示できる機会を我々は設けた。また、放射線や健康情報への外部 WEB サイトへのリンクはユーザーへ専門家が伝える情報を指定したことで、帰還住民だけでなく保健福祉関係者も有益な情報となるように設定された。

表２　アプリのコンテンツに関する概要

	大項目	小項目	ユーザーへのレスポンス
放射線	空間放射線線量	地域的な場所	１．年間被ばく線量の推定 ２．自動返答によるワンポイントアドバイス ３．Q&A へのリンク ４．専門家への相談
	外部被ばく線量	個人線量計	
	内部被ばく線量	ホールボディカウンター、食品測定結果	
健康	身体項目	身長、体重、BMI	１．行動目標の設定 ２．過去のデータ参照機能 ３．Q&A へのリンク ４．保健師などとの健康に関する相談
	検査項目	血圧、血糖値、体温	
	生活習慣項目	運動、睡眠の質、飲酒、喫煙	
	心理項目	日記、社会活動	
	子育て記録	記録シート	

③アプリ活用のネットワークシステムの構築

図３に対象者となるユーザーとアプリに記録された情報の流れを示す。ユーザーはスマートフォーンの場合、帰還住民だけでなく、保健福祉関係者も対象となる。保健福祉関係者は帰還住民が高齢の場合、代理で放射線や健康の情報を入力できるシステムを構築する予定である。また、アプリに入力された情報は、クラウドシステムのサーバーへ一元保管される。クラウドシステムの情報は、保健福祉関係者がユーザー ID とパスワードを使用することにより、インターネット経由でアプリへの記録を入力者毎、コミュニティ毎に閲覧することを可能とする。最終的に、保健福祉関係者は個人やコミュニティの状況をこの一連のシステムより迅速に把握することができるため、必要な支援を適切なタイミングで実施する事が可能となると考える。

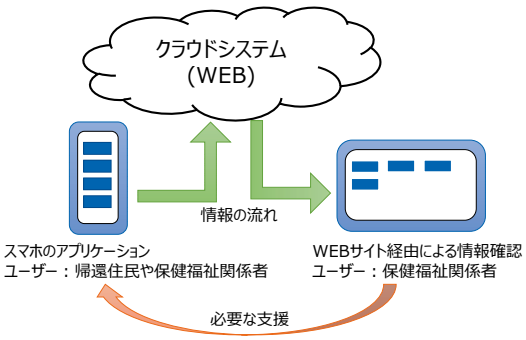


図３　ユーザーの対象とアプリを活用した情報の流れ

現在、本システムは開発段階にあり、2021 年度に福島第一原発周辺の自治体の帰還住民や保健福祉関係者、専門家を交えて、実証試験を実施する予定である。

【参考文献】

１．ICRP. Radiological protection of people and the environment in the event of a large nuclear accident: Update of ICRP Publications 109 and 111. Ann ICRP. 2020; 49(4): 11-135.
２．Takamura, N, Taira, Y, Yoshida, K, et al. Communicating Radiation Risk to the Population of Fukushima. Radiation

protection dosimetry. 2016; 171(1): 23-6.
3．Ando, R. Measuring, discussing, and living together: Lessons from 4 years in Suetsugi. Ann ICRP. 2016; 45(1 suppl): 75-83.
4．Lochard, J, Schneider, T, Ando, R, et al. An overview of the dialogue meetings initiated by ICRP in Japan after the Fukushima accident. Radioprotection. 2019; 54(2): 87-101.
5．ISGlobal. SHAMISEN-SINGS project. https://radiation.isglobal.org/shamisen-sings/ (2 March 2021, date last accessed).
6．WHO. WHO Guideline: recommendations on digital interventions for health system strengthening. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/digital-interventions-health-system-strengthening/en/ (2 March 2021, date last accessed).
7．ISGlobal. SHAMISEN project. https://radiation.isglobal.org/shamisen/ (2 March 2021, date last accessed).
8．Fujimura, MS, Komasa, Y, Kimura, S, et al. Roles of children and their parents in the reduction of radiation risk after the 2011 Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident. PloS one. 2017; 12(12): e0188906.

今後の展望

本研究は福島における住民の帰還を支援するために、保健福祉関係者がアプリの情報を通したサポートを構築することが目標である。この目標は、福島第一原発事故の教訓［1－4］よりデジタルツールによる帰還住民への保健福祉関係者からの支援を強化して、放射線防護や健康増進（eHealth の活用［6］）を進める狙いがある。そのために、2021 年度の本研究では、アプリの試験運用の情報収集及び、アプリの試験運用から得た教訓を自治体や帰還住民へフィードバックする作業を進める。本研究で使用するアプリは、2020 年度に令和 2 年度放射線健康管理・健康不安対策事業（2019 年度から 3 年間）の予算にて開発が終了する予定である。アプリのようなデジタルツールは誰がどのように使用するかを提案して、利活用できるベースを構築することが大変重要となる。最終的に本研究より、福島の帰還住民への支援にデジタルツールの活用とした新たな選択肢を提示できると考える。

発表論文

1）Ohba T, Goto A, Nakano H, Nollet K,E, Murakami M, Yoshida K, Yumiya Y, Honda K, Kuroda Y, Kumagai A, Ohira T, Tanigawa K, Implementing eHealth with radiation records: a new support package for evacuees returning to areas around the Fukushima Daiichi nuclear power station, Radioprotection, 55, 291-295, 2020, https://doi,org/10,1051/radiopro/2020083

代表的な学会発表

1）Ohba T, Goto A, Nakano H, Nollet K,E, Murakami M, Koyama Y, Honda K, Tanigawa K, Linking returnees with health professionals after the Fukushima accident: Adapting recommendations from the SHAMISEN-SINGS project, The 5th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, 2021 年 2 月 8 日（ポスター発表 + 2 分間プレゼンテーション）
2）大葉　隆, 後藤あや, 熊谷敦史, 大平哲也, 谷川攻一, Liutsko L, Cardis E, 福島の帰還住民と保健福祉関係者のリンク：SHAMISEN-SINGS プロジェクト推奨事項の適応, 第 91 回日本衛生学会学術総会, 2021 年 3 月 6 日～8 日（ポスター発表）
3）大葉　隆，後藤あや，中野裕紀，ケネスノレット，村上道夫，児山洋平，本田香織，吉田和樹，弓屋結，黒田佑次郎，福島の帰還住民へのデジタルツールを活用した支援システムの開発，第 91 回日本衛生学会学術総会，2021 年 3 月 6 日～8 日（ポスター発表）

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

該当なし

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

研究組織
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科学センター：教授）
高村　昇　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
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）
協　力　者：井山　慶大　（福島県立医科大学放射線災害医療学講座：講師）

研究目的

本研究の目的は危機対応者の災害対応業務姿勢に影響を与える因子を抽出し、それらと業務姿勢との関連度を明らかにする事である。

具体的には複数職種を対象にして、性別・年齢・家族構成、家族信頼関係、放射線基礎知識（防護・健康影響）、危機管理体制の信頼度（会社・国・原子力施設等）などと業務姿勢との関連を明らかにする事である。

さらにこれらの成果を職種ごとに比較することで、多様な職種におけるコミュニケーターの育成に必要なより質の高い留意点やコミュニケーション方法論を提示することを目標とする。

研究実施内容

【背景と目的】

近年、放射線災害、CBRNE テロ、ゲリラ豪雨による土砂災害、噴火等が複雑に関連した複合災害のリスクが顕在化している（1）。過去の記憶が残る間に次の災害に見舞われる現実を鑑みると「災害は忘れた頃にやってくる」という諺は過去のものとなった。我々は日々災害のリスクと隣り合わせて生活している。

災害の前では、あらゆる職種が災害対応者となりうる。これら多様な社会的背景を持つ災害対応者に対して、質の高いコミュニケーションを提供し、効率的な災害対策を講じることは、国民の生命・健康に関わる重要な要素である。

翻って 2011 年に発生した東日本大震災とそれに伴う福島第一原子力発電所事故（以下福島事故）では、災害対応者は、その業務において、職責感と安全・安心関連因子等の間で強い葛藤を余儀なくされ、それらが業務姿勢に強い影響を与えた可能性がある（2）。

彼らの葛藤要因の解明と対策が喫緊の課題である。その課題解決には、多様な社会的背景を持つ災害対応者において、災害対応業務に対する態度に影響を与える因子は何か、の個々の特徴を知る事が重要となる（3）。

本研究の目的は、原子力災害における対応者の災害対応業務姿勢に影響を与える因子を抽出し、それらと業務姿勢との関連度を明らかにする事である。具体的には複数職種を対象にして、性別・年齢・家族構成、家族信頼関係、放射線基礎知識（防護・健康影響）、危機管理体制の信頼度（会社・国・原子力施設等）などと業務姿勢との関連を明らかにする事である。

さらにこれらの成果を職種ごとに比較することで、多様な職種におけるコミュニケーターの育成に必要なより質の高い留意点やコミュニケーション方法論が提示できると考える。

【研究成果】

本研究の概要を以下に示す（図１.）。

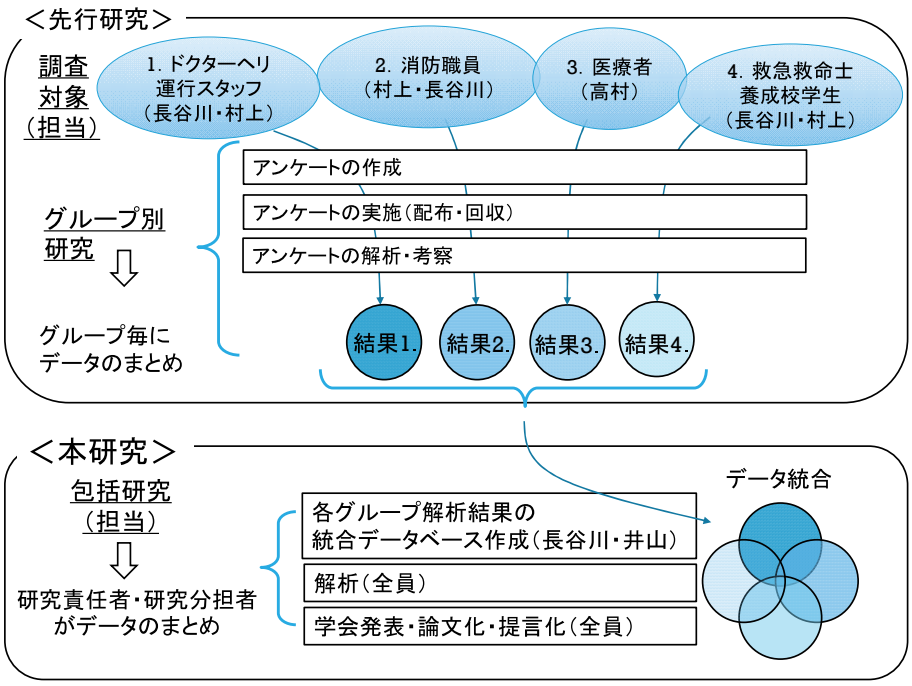


図１．研究概要

①　解析状況

2020 年度は現役消防職員（図１の結果 2.）と救急救命士養成課程の学生（図１の結果 4.）との間で統合データベースを作成し、各々の因子の比較を行い、対応者の災害対応業務姿勢に影響を与える因子を抽出し、それらと業務姿勢との関連度を解析した。

その結果、救急救命士養成課程の学生の原子力災害従事意図（Q1. 原子力災害時の対応活動に積極的に参加したい）に影響を与える要因として、「Q4. 原子力災害対策に積極的に取り組みたい」、「Q15. 消防職員は原子力災害で積極的に活動すべきである」（社会的規範）が抽出された。一方、消防職員では、「Q9. 原子力災害活動に自信がある」（行動制御感）、「Q12. 手当があれば従事する」（ベネフィット認知）、「Q22. 家族から理解を得られない」、配偶者の有無（家族）が抽出された（表１.）（4）。

表１.「Q １原子力災害時の対応活動に積極的に参加したい」をアウトカムとしたロジスティック回帰分析の結果

	合計（n = 596）		学生（n = 186）		消防職員（n = 410）	
	Univariate OR（95%CI）	Multivariate OR（95%CI）	Univariate OR（95%CI）	Multivariate OR（95%CI）	Univariate OR（95%CI）	Multivariate OR（95%CI）
Q４．原子力災害対策に積極的に取り組みたい。	4.5 (3.1-6.6)	***1.8 (1.0-3.3)***	8.0 (3.9-16.3)	***2.9 (1.1-7.8)***	3.9 (2.4-6.2)	1.6 (0.7-3.5)
Q９．原子力災害活動に自信がある。	2.4 (1.5-3.6)	***2.5 (1.5-4.2)***	0.9 (0.3-2.3)	–	3.5 (2.1-5.7)	***3.2 (1.8-5.8)***
Q12. 手当があれば従事する。	4.4 (3.1-6.3)	***2.8 (1.9-4.3)***	3.5 (1.6-7.6)	1.7 (0.6-4.8)	4.3 (2.8-6.6)	***3.2 (2.0-5.3)***
Q15. 消防職員は原子力災害で積極的に活動すべきである。	7.5 (4.0-13.8)	***3.0 (1.3-7.0)***	6.3 (2.1-19.1)	***4.9 (1.2-20.0)***	7.8 (3.7-16.5)	2.6 (0.9-7.9)
Q22. 家族から理解を得られない。	0.6 (0.4-0.9)	0.7 (0.5-1.0)	1.2 (0.6-2.5)	–	0.5 (0.4-0.8)	***0.6 (0.3-0.9)***
配偶者の有無	0.4 (0.3-0.6)	***0.4 (0.2-0.6)***	–	–	0.4 (0.3-0.7)	***0.4 (0.2-0.7)***

統計学的に有意な ORs を太字斜字体で示す。OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

上記の結果から、学生と現役消防職員では、原子力災害への従事意図に影響を与える因子に特徴が有ることが明らかになった。

救急救命士養成課程の学生の従事意図向上には、原子力災害に関する知識･技術を習得する機会の提供を行うとともに、学生の情熱とモチベーションを維持し社会の要請を感じ続けるための機会としての広報活動を行い常に現場と社会の繋がりを保ち続ける事が重要と考察した。一方、消防職員の従事意図向上には、社会的規範感を維持し、災害従事への自信を築く教育訓練環境整備、十分な手当の提供、家族の理解、に留意した対策を講じる事が重要と考察した（4）。

② 論文報告

上記の結果を論文報告 JRR 誌に報告した（4）。

③ 今後の課題

今後はさらにデータ突合を進め、対象を増加し比較検討を行うことで、社会的背景が異なる集団における、災害対応業務姿勢に影響を与える因子の特徴を明らかにしてゆきたい。また、本研究を通して、大学院生の学会発表並びに論文発表機会を提供することで、間接的にコミュニケーターの養成に貢献したい。

【参考文献】

（1）https://ourworldindata.org/natural-disasters#citation（最終アクセス 2020 年 3 月 31 日）
（2）国会事故調東京電力福島原子力発電所事故調査委員会調査報告書．東京電力福島原子力発電所事故調査委員会 ;http://ci.nii.ac.jp/ncid/BB09714492（最終アクセス 2020 年 3 月 31 日）
（3）Yamada, Y., et al., *Nurses' interest in nuclear disaster medicine: future capacity building.* J Radiat Res, 2019. **60**(3): p. 333-334.
（4）Iyama, K., et al., *Factors associated with the intention to participate in activities during a nuclear disaster situation among firefighters.* J Radiat Res, 2020. **61**(6): p. 871-875.

今後の展望

本研究の結果から導き出された社会的背景ごとの特徴を踏まえて情報提供や社会啓発活動を行う事で、多様な職種におけるコミュニケーターの育成に必要なより質の高い留意点やコミュニケーション方法論が提示できると考える。

本研究には大学院研究生が各々の領域の研究課題解決について協力し、総合的な解析を行うという教育的な意義をも込めている。今後も大学院における研究テーマの一つとして、大学院生の研究意欲を啓発してゆきたい。

発表論文

1）Iyama K., et al., *Factors associated with the intention to participate in activities during a nuclear disaster situation among firefighters.* J Radiat Res, 2020. **61**(6): p. 871-875
2）髙橋司　ほか，救急救命士を目指す学生の原子力災害に対応する意識に影響を与える因子とは．日本臨床救急医学会雑誌（採択　一部修正中）

代表的な学会発表

1）井山慶大，長谷川有史．消防学生と消防士における，原子力災害活動に対する従事意図の実態．第 48 回日本救急医学会総会・学術集会．2020 年 11 月 18 日
2）髙橋司．救急救命士を目指す学生における原子力災害対応への意識とその要因の解明．第 23 回日本臨床救急医学会総会・学術集会．2020 年 8 月 27 日

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

該当なし

福島原発事故による高齢者への健康影響評価
―長崎原爆被爆の高齢者との比較―

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）
横田　賢一　（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）
三根　眞理子（長崎大学原爆後障害医療研究所：客員教授）
協　　力　　者：堀内　輝子　（福島県立医科大学・看護学部：講師）

研究目的

東日本大震災､そして引き続き発生した東京電力福島第一原子力発電所事故により多くの県民が避難を余儀なくされた。福島県では、避難区域の県民約 21 万人を対象に、健康の保持、増進を目的として、県民健康調査「健康診査」､「こころの健康度・生活習慣に関する調査」を実施している。

高齢者は災害対策基本法によれば､「要配慮者」、つまり、災害弱者と定義されており、その健康管理には十分な配慮が極めて必要である。今回の東日本大震災後の避難等による食生活、生活環境の変化は高齢者の健康状態に悪影響を及ぼしたことが報告されている。しかし、避難等による死亡リスクの要因と、推定される放射線被ばく線量の寄与割合については、残念ながら十分に解明されていない。

そこで、本研究では、相対的に被ばく線量が多く、長年にわたるデータの蓄積のある長崎原爆被爆者集団における高齢者と比較することで、福島の高齢者における放射線災害による社会影響を評価する。

研究実施内容

今年度においては、これまでに行ってきた長崎の原爆被爆者集団の高齢者を対象とした疾病罹患や主観的健康感を含む身体的健康、生活習慣、社会的要因と死亡や健康状態との関連を調べた主な研究についてレビューを行った。

1．身体的健康、生活習慣および社会的要因と死亡との関連

長崎市が 2003 年に実施した健康調査に回答した長崎市在住の被爆者 35,035 人のうち、調査時年齢 65 歳以上で分析可能な 16,486 人を対象として、2003 年から 2010 年の間の死亡を追跡し次の要因との関連を調べた。関連要因は、身体的健康（主観的健康感、日常生活活動性、定期健診受診の有無)、生活習慣（運動習慣、飲酒、喫煙の有無)、社会的要因（１人暮らし、相談相手、外出、身内、話し相手の有無および精神的健康度とした。観察期間内の死亡は 65 － 74 歳で 883 人（死亡割合 9.2%)、74 － 84 歳で 1,036 人（19.0％)、85 歳以上で 742 人（50.5％）であった。性別を加えた各要因の死亡に対するハザード比は表１のとおりである。

主観的健康感と日常生活活動性が死亡に与える影響は年齢により違いがみられた。１人暮らしと精神的健康度については、65 － 74 歳のみに関連がみられた。85 歳以上においては主観的健康感、飲酒、喫煙、外出など多くの要因が死亡との関連がみられなかった

表１．観察期間（2003 － 2010 年）内の死亡に対するハザード比
解析は共変量を全要因とした Cox 比例ハザードモデルによる。

要因	65-74歳	75-84歳	85歳以上
性別(男/女)	2.3*	1.9*	2.0*
主観的健康（悪/良）	1.7*	1.5*	1.0
日常生活（不自由/自由）	4.6*	3.1*	2.4*
運動（しない/する）	1.4*	1.4*	1.6*
飲酒(中止/他)	1.4*	1.4*	1.2
喫煙（中止/他）	1.2*	1.1	1.1
受診（中止/他）	1.4*	1.5*	1.1
１人暮らし（一人/同居）	1.3*	0.9	0.8*
話し相手（無/有）	0.9	1.4*	1.2
相談相手(無/有)	1.0	0.6*	0.7
外出（無/有）	1.6*	1.3*	1.1
市内に身内（無/有）	1.0	1.1	0.8
精神的健康（悪/良）	0.8*	1.0	1.1

*　$p<0.05$

が、これは一人暮らしができるほど元気で各要因の影響がみられなくなるのではないかと推測される。

2．超高齢者の生活習慣および社会的要因と死亡との関連

長崎市の 2003 年の被爆者健康調査の回答者のうち、調査時年齢が 85 歳以上の 1,043 人から抽出した全項目への回答があった 975 人の超高齢者に対象を絞り、自身の健康状態の認識（主観的健康感）を群別とした分析を行った。解析に用いた要因は身体的健康（定期健診受診の有無）、生活習慣（運動習慣、飲酒、喫煙の有無）、社会的要因（１人暮らし、外出の有無）および精神的健康度とした。死亡の追跡期間は 2003 年から 2013 年の 10 年間とした。期間内の死亡は 757 人（77.6％）であった。観察開始時点の健康状態は、質問項目の「あなたの現在の健康状態はどうですか？」の回答が、非常に良い、良い、ふつうを健康群（448 人）とし、良くない、非常に良くないを不健康群（527 人）として分類した。これらの群別に各要因の死亡に対する関連を調べた。

要因別の死亡ハザード比を表２に示す。健康や生活習慣に関する７項目のうち健康群、不健康群ともに強い関連があったのは運動の有無であった。運動をしていないは運動をしている場合に比べ死亡に対するハザード比は健康群で 1.53 倍、不健康群で 1.73 倍と統計的に有意に高く、健康群よりも不健康群のほうがその影響は若干強かった。また、健康群においてはその他の項目では死亡との関連がみられなかった。不健康群においては一人暮らしが 0.71 倍と死亡リスクはむしろ低かった。精神的健康度の低い人は 1.25 倍と死亡との関連がみられたが、健康群ではみられなかった。運動に関する補正生存率を図１に示す。運動する者に比べて運動しない者の生存率が低いことがわかる。

表２　85 歳以上の観察期間（2003－2013 年）内の死亡に対するハザード比
解析は全要因を共変量とした Cox 比例ハザードモデルによる。

項　目	健康群	不健康群
運動（していない/している）	1.53*	1.73*
飲酒(中止/他)	1.07	1.05
喫煙（吸う/やめた/吸わない	1.03	1.21
受診（中止/他）	1.24	0.93
１人暮らし（一人/同居）	0.92	0.71*
外出（無/有）	1.22	1.21
精神的健康（悪/良）	1.09	1.25*

*　p<0.05

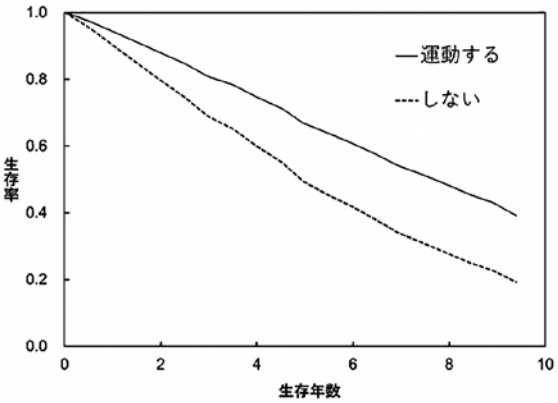


図１　85 歳以上の運動に関する補正生存率

健康群においては、運動していないことのみが死亡との関連がみられた。不健康群においては、運動してないこと、１人暮らし、精神的健康度が低いことが死亡と関連していた。健康を損ない運動ができなくなることと運動しないことが健康を損なう原因となったのかについては、別途解析が必要である。健康群、不健康群のいずれにおいても、一人暮らしは死亡リスクをむしろ低減させている傾向がある。鈴木ら[1)]は沖縄の百寿者 382 名を対象に日常生活、社会生活、ADL、食生活などを調査した結果、農業従事、生きがいをもつ、豆類、豚肉の摂取などが健康長寿の要因であったと報告している。また秋坂ら[2)]も、沖縄で百寿者を対象に詳細な調査と分析を行なった。気候、食事、性格が長寿の要因であったと報告している。我々の対象では現在、100 歳以上の方は男性３人、女性 13 人である。被爆者における健康長寿の秘訣を探るためには、この方たちの日常生活、食生活、社会生活について調査することが重要であると考えられる。

3．運動習慣の変化と疾病罹患との関連

健康であるがゆえに運動が続けられるのか、運動を続けているからこそ健康でいられるのか。その因果を調べることは重要であるが、社会的プロモーションとしては高齢者に対しても適度な運動することを促すことは必要であると考えられる。因果を考えるうえで参考とするために運動の継続状況と既往疾患との関連を調べた。対象は長崎市が 1997 年と 2003 年に長崎市在住の被爆者に対して実施した健康調査で両方の調査に回答した 2,025 人とした。いずれも質問項目にある運動習慣と現在の疾病について、運動の前後の調査での変化（継続、中止、開始、運動していない）と 1997 年調査での罹患疾病（高血圧、脳卒中、関節痛など 18 疾病）を用いた。

前後の調査で運動継続は 884 人（43.7%）、運動中止は 379 人（18.7%）、運動開始は 376 人（18.6%）、いずれも運動していないは 386 人（19.0%）であった。また、前後の調査での平均罹患疾病数は運動継続で 2.65 と 3.58、運動中止で 2.73 と 3.53、運動開始で 2.80 と 3.94、運動していないで 2.90 と 3.87 といずれの群でも増加しており、継続と中止との違いも見られなかった。罹患疾病数の増加は単に加齢によるものと考えられる。運動継続と運動中止について 2003 年調査での高血圧、糖尿病、関節痛など疾病別に罹患割合を比較した（図２）。

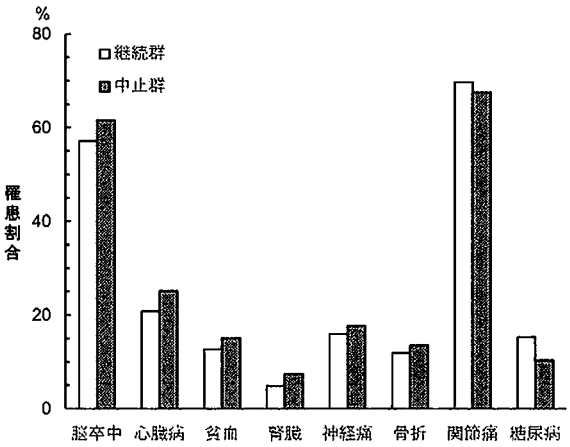


図２．　運動継続群と中止群の疾病罹患割合

脳卒中、心臓病、貧血、腎臓病、神経痛、骨折の罹患頻度は中止群が継続群よりも若干高く、疾病罹患が運動習慣の変化に影響した可能性が考えられる。一方、関節痛（腰痛、神経痛を含む）と糖尿病は中止群が継続群よりも低い傾向がみられた。関節痛などの運動器疾患への罹患を原因として運動をやめることが考えられるがその傾向は少ないと思われる。明らかな傾向はみられなかったが、多くの疾病について罹患と運動中止との関連が示唆された。

文献

１）鈴木信：百歳の科学、（株）大修館書店。東京都、2000：207 ～ 221.
２）秋坂真史：気がつけば百歳、（株）大修館書店。東京都、1995：38 ～ 98.

今後の展望

長崎の原爆被爆者の平均年齢は 2020 年 3 月末で 83.0 歳となっており多くが超高齢者の集団となっている。原爆被爆者は被爆を体験したことから一般の人よりも総じて自身の健康に関心が高い。このため壮年期頃より毎年実施される定期健診を受診している者も多く、疾病の早期発見、治療という健康管理の効果がでているものと考えられる。引き続き、すでに 2017 年に実施した原爆被爆者の健康長寿に関する調査「被爆高齢者の健康調査」や被爆者を対象とした精神的影響調査等の結果を精査し、福島の原子力発電所災害に遭遇した高齢者の健康管理に適用できる知見について探っていく。

発表論文

三根眞理子，横田賢一，河野友子．原爆被爆者定期健診の現状．長崎医学会雑誌 95 巻，239-245．2020.

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

≪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

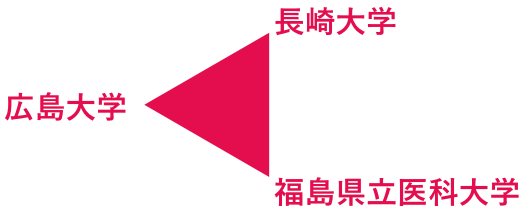
テーマ２）放射線障害医療
キーワード；再生医療、放射線医療副作用・軽減、災害医療被ばく者腫瘍、被ばく者医療

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。2020 年度は、テーマ１として 11 プロジェクト、テーマ２として 10 プロジェクト、テーマ３として５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

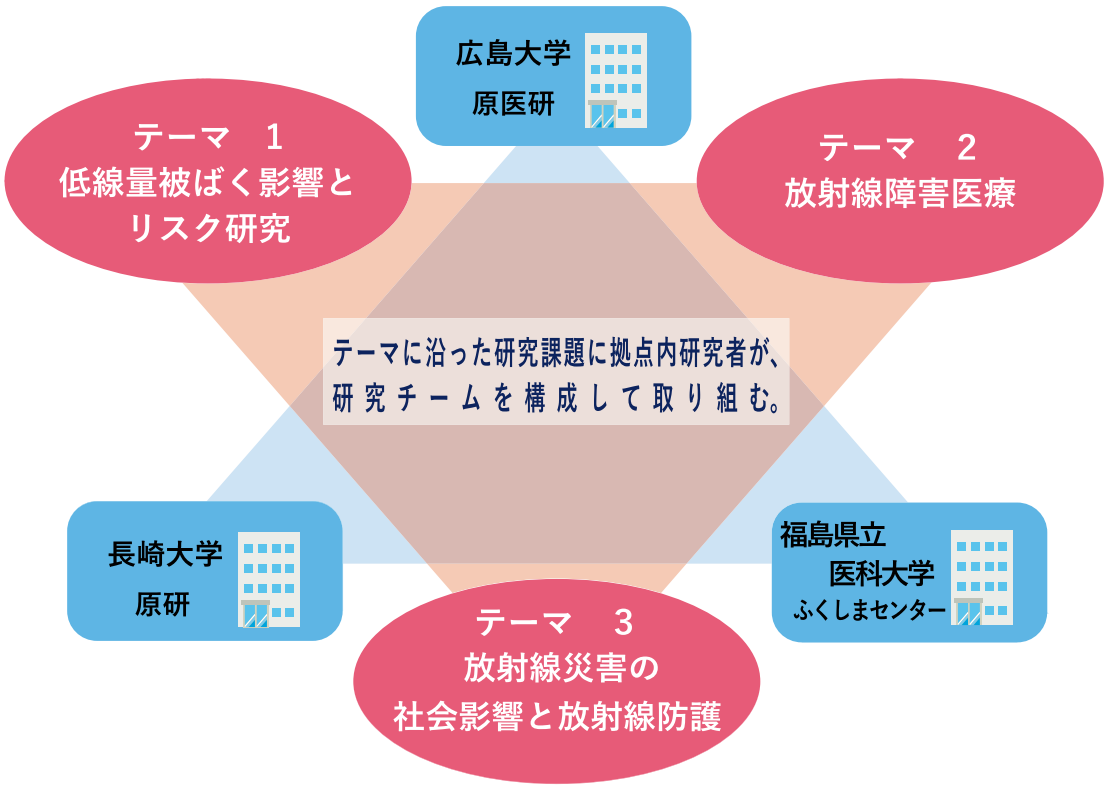


テーマ 1 低線量被ばく影響とリスク研究
甲状腺がん、分子疫学、放射線リスク評価・管理、
動物実験系、細胞実験系、ゲノム変異、応答修復学、ゲノム医学

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。



2020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　　2021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