

放射線災害・医科学研究拠点
2021年度 共同利用・共同研究課題
2021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. 2021年度共同利用・共同研究課題..... | 2 |
| II. 2021年度トライアングルプロジェクト..... | 216 |

I . 2021年度共同利用・共同研究課題

目 次

| | |
|-----------------------------------|-----|
| 2021 年度共同利用・共同研究採択課題一覧 | 5 |
| 2021 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 | 19 |
| ①低線量・低線量率放射線の影響に関する研究 | 19 |
| ②内部被ばくの診断・治療法の開発 | 48 |
| ③放射線防護剤の開発研究 | 49 |
| ④放射線災害におけるリスクコミュニケーションのあり方等に関する研究 | 54 |
| 重点プロジェクト課題 | 66 |
| ①ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究 | 66 |
| ②放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究 | 98 |
| ③放射線災害医療開発の基礎的研究 | 132 |
| ④被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究 | 141 |
| ⑤放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究 | 149 |
| ⑥ RI の医療への応用 | 172 |
| 自由研究課題 | 184 |
| ＜付録＞ | |
| 2021 年度共同利用・共同研究課題公募要項 | 212 |
| 採択状況 | 215 |

2021年度共同利用・共同研究採択課題一覧

2021年度 共同利用・共同研究採択課題一覧

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

【福島原発事故対応プロジェクト課題】

①低線量・低線量率放射線の影響に関する研究(35件)

| | | | | | |
|-------|---|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| 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 | 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1-3 | 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1-4 | 低線量放射線が家畜の健康に与える影響の検討 | 村田 幸久 | 東京大学 | 神沼 修 | 広島大学 |
| 福1-5 | 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1-6 | カエルおよびウニの初期発生に及ぼす低線量率放射線の影響 | 津田 雅貴 | 広島大学 | 松浦 伸也 | 広島大学 |
| 福1-7 | 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1-8 | 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1-9 | 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1-10 | 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1-11 | 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1-12 | 低線量放射線による細胞死の抑制効果の解析 | 加藤 真介 | 横浜薬科大学 | 松田 尚樹 | 長崎大学 |
| 福1-13 | 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1-14 | Spatiotemporal dynamics of natural radon causing indoor environmental exposures in Fukushima and its effective countermeasures using real dwell experiments | HASAN MD MAHAMUDUL | The University of Tokyo | Atsuyuki Sorimachi | Fukushima Medical University |
| 福1-15 | マウスの最新データから見るDNAの損傷・回復の数理的モデルからの検討 | 真鍋勇一郎 | 大阪大学 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 福1-16 | Evaluation of the vertical distributions of radiocesium as a function of reservoir features and the implication on reservoir decontamination | KATENGEZA Estiner Walusungu | The University of Tokyo | MATSUDA Naoki | Nagasaki University |
| 福1-17 | 福島事故後10年目の除染 | 中島 覚 | 広島大学 | 松田 尚樹 | 長崎大学 |
| 福1-18 | 低線量(率)放射線で誘発される変異の次世代解析法の確立 | 河合 秀彦 | 広島大学 | 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 |
|-------|---|---------|--------------|-------|-----------|
| 福1-19 | 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1-20 | 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1-21 | 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1-22 | 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1-23 | 低線量・低線量率放射線の持続照射によるリン酸化 H2AX フォーカスの蓄積に関する検討 | 鈴木 正敏 | 東北大学 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 福1-24 | 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1-25 | 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1-26 | 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1-27 | 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1-28 | 造血システムのゲノム障害に対する修復機構の使い分け | 大野 芳典 | 福岡大学 | 松浦 伸也 | 広島大学 |
| 福1-29 | 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1-30 | 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1-31 | 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1-32 | 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1-33 | 加齢に伴う放射線適応応答と p53 遺伝子機能の変化 | 岡崎 龍史 | 産業医科大学 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 福1-34 | 若年者甲状腺がん発症関連遺伝子群の同定と発症機序の解明 | 鈴木 眞一 | 福島県立医科大学 | 光武 範吏 | 長崎大学 |
| 福1-35 | 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 |
|------|--|------|--------|------|------|

| 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】

③放射線防護剤の開発研究(5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 | クルクミンアナログによる、放射線防護と放射線増感同時作用の検証およびそのメカニズムの解明 | 仲田 栄子 | 国際医療福祉大学 | 松浦 伸也 | 広島大学 |
| 福3-3 | 腹部分割照射後の腸管障害に対する有効な p53 制御剤の評価 | 西山 祐一 | 徳島大学 | 笹谷めぐみ | 広島大学 |
| 福3-4 | 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3-5 | 伝統生薬・未解明植物由来の放射線防御物質探索研究 | 松浪 勝義 | 広島大学 | 田代 聡 | 広島大学 |

【福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(14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 | 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4-3 | 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4-4 | 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4-5 | 放射線災害前後の原子力に関する情報発信と入手傾向に関する分析研究 | 飯本 武志 | 東京大学 | 保田 浩志 | 広島大学 |
| 福4-6 | マスメディア報道と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4-7 | 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～国際的知見から見たトリチウム水の取り扱いをめぐる課題の検討～ | 吉田 浩子 | 東北大学 | 廣田 誠子 | 広島大学 |
| 福4-8 | 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4-9 | 放射線リスクコミュニケーションの実践事例：機関型アプローチの利用可能性とその役割の検討 | 黒田佑次郎 | 福島県立医科大学 | 廣田 誠子 | 広島大学 |
| 福4-10 | 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？－放射線防護からみた活動のあり方の考察 | 迫田 晃弘 | 日本原子力研究開発機構 | 廣田 誠子 | 広島大学 |
| 福4-11 | 福島原発事故 10 年目における放射線不安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4-12 | 福島第一原子力発電所事故後の避難区域およびその周辺地域における公衆衛生学的活動についての事例研究 | 西川 佳孝 | 京都大学 | 安村 誠司 | 福島県立医科大学 |
| 福4-13 | 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 |

| 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4-14 | 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 |

【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(38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 | 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1-3 | ゲノム損傷修復の心血管疾患発症における分子機構に関する研究 | 石田 万里 | 広島大学 | 田代 聡 | 広島大学 |
| 重1-4 | 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1-5 | 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1-6 | 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1-7 | 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1-8 | 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1-9 | エピジェネティック因子による間接的 DNA 損傷修復機構の解明 | 中田雄一郎 | University of Miami | 神沼 修 | 広島大学 |
| 重1-10 | 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 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 重1-11 | ヒストン H3K36 メチル化酵素を介したゲノム損傷修復機構 | 浦 聖恵 | 千葉大学 | 田代 聡 | 広島大学 |
| 重1-12 | 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1-13 | 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1-14 | 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1-15 | ナノポアシーケ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1-16 | 老化における低酸素シグナルと DNA 修復機構 | バワール ウジャール | 日本大学 | 谷本 圭司 | 広島大学 |
| 重1-17 | 公共データベースを活用した低酸素環境下における放射線応答トランスクリプトーム解析 | 小野 浩雅 | 情報・システム研究機構 | 谷本 圭司 | 広島大学 |
| 重1-18 | 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 |

| 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1-19 | Hypoxia-inducible factor-3 α 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1-20 | 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1-21 | 中咽頭癌予後予測因子としての DNA 損傷応答分子発現解析 | 西 秀昭 | 長崎大学 | 松田 勝也 | 長崎大学 |
| 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 | 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1-24 | 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1-25 | 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1-26 | Lig4 欠損マウスの神経系細胞にみられる DNA 損傷蓄積と加齢表現型の解析 | 白石 一乗 | 大阪府立大学 | 笹谷めぐみ | 広島大学 |
| 重1-27 | Comparative assessment of carcinogenic potential of Helicobacter pylori by using additional molecular genetic markers (polymorphism of Cag-associated loci) among people affected by the Chernobyl disaster and Japanese residents with gastrointestinal diseases. | Eugenii Voropaev | Gomel State Medical University | Naomi Hayashida | Nagasaki University |
| 重1-28 | 放射線誘発突然変異の成立過程における、修復が困難な DNA 損傷の役割 | 野田 朝男 | 放射線影響研究所 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 重1-29 | XRCC3 遺伝子多型の心肥大発症・進展における役割 | 坂井千恵美 | 広島大学 | 田代 聡 | 広島大学 |
| 重1-30 | 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1-31 | 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 | 長町安希子 | 広島大学 |
| 重1-32 | 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1-33 | The Roles of Matrin3 in DNA Repair | Lin Shi | Xuzhou Medical University | Satoshi Tashiro | Hiroshima University |
| 重1-34 | DNA 損傷や THz 光照射に伴って出現する核内アクチン繊維の構造解析 | 原田 昌彦 | 東北大学 | 田代 聡 | 広島大学 |
| 重1-35 | 脱ユビキチン化酵素群による DNA 損傷依存的な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 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 重1-36 | Study of blood glucose levels in people consuming alcohol to relieve stress, as a risk factor for damage of the microcirculatory bed. | Vladimir Pereverzev | Belarusian State Medical University | Naomi Hayashida | Nagasaki University |
| 重1-37 | 早期咽頭癌における 53BP1 蛍光染色による損傷応答の検討 | 田淵真惟子 | 長崎大学 | 赤澤 祐子 | 長崎大学 |
| 重1-38 | 放射線障害応答における TIP60 ヒストンAセチル化酵素複合体の役割 | 井倉 毅 | 京都大学 | 田代 聡 | 広島大学 |

| 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】

②放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究(41件)

| | | | | | |
|-------|---|--------------------|---|-----------------|---------------------|
| 重2-1 | 遅発性活性酸素による ATM 活性化機構の解明 | 菓子野元郎 | 奈良県立医科大学 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 重2-2 | 放射線照射による細胞外マトリックスの構造、機能に与える影響の解明 | 越川 直彦 | 東京工業大学 | 神沼 修 | 広島大学 |
| 重2-3 | 造血器悪性腫瘍の発症・進展に関するゲノム・エピゲノム異常の解析 | 松井 啓隆 | 熊本大学 | 長町安希子 | 広島大学 |
| 重2-4 | 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 Oncological Center | Vladimir Saenko | Nagasaki University |
| 重2-5 | 低線量被曝が腫瘍随伴マクロファージの分化・機能に及ぼす影響 | 中嶋正太郎 | 福島県立医科大学 | 神沼 修 | 広島大学 |
| 重2-6 | LAT1 を標的とした新たな放射線誘発性がん治療戦略の開発 | 林 啓太郎 | 獨協医科大学 | 神沼 修 | 広島大学 |
| 重2-7 | 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2-8 | 甲状腺癌治療抵抗性因子の探索 | 田中 彩 | 長崎大学 | 光武 範吏 | 長崎大学 |
| 重2-9 | 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 Oncological Center | Vladimir Saenko | Nagasaki University |
| 重2-10 | メトホルミンによる ATM 活性化分子メカニズムの解明 | 濱本 知之 | 昭和薬科大学 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 重2-11 | ガンマ線を用いた Embryoid Body からの未分化除去技術の確立 | 堀江 正信 | 京都大学 | 藤田 英明 | 広島大学 |
| 重2-12 | 放射線照射によって惹起される免疫応答遺伝子の包括的発現解析 | 内原 脩貴 | 群馬大学 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 重2-13 | 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2-14 | 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 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 重2-15 | 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2-16 | 放射線照射後のがん細胞で活性化される誤りがち修復経路を標的とした抗がん剤スクリーニング法の開発 | 香崎 正宙 | 産業医科大学 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 重2-17 | ミネラル調節ホルモン Stanniocalcin-1 による放射線発がん化促進機構の解明 | 兼平 雅彦 | 山梨大学 | 神沼 修 | 広島大学 |
| 重2-18 | 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2-19 | DNA 損傷修復に関わるタンパク質の立体構造と薬剤設計 | 海野 昌喜 | 茨城大学 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |

| 整理番号 | 共同研究課題名 | 共同研究代表者 | 共同研究代表者所属機関 | 受入研究者 | 受入研究者所属機関 |
|-------|--|-----------------------|---|------------------|-------------------------|
| 重2-20 | 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2-21 | 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2-22 | 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2-23 | 小細胞肺がん細胞株より樹立した高転移性重株の解析 | 坂本 修一 | 微生物化学研究会 | 笹谷めぐみ | 広島大学 |
| 重2-24 | 組織内微小環境の変化から探る、放射線発がん感受性に関わるメカニズム | 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2-25 | 放射線照射と化学療法による脳腫瘍幹細胞の集団殲滅 | 杉森 道也 | 富山大学 | 光武 範吏 | 長崎大学 |
| 重2-26 | 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2-27 | 低線量・低線量率放射線発がんのエピゲノム解析 | 臺野 和広 | 量子科学技術 研究開発機構 | 笹谷めぐみ | 広島大学 |
| 重2-28 | 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2-29 | Transcription elongation regulation of inflammation | Jun Ninomiya-Tsuji | North Carolina State University | Maiko Inagaki | Hiroshima University |
| 重2-30 | 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2-31 | 放射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 | 長町安希子 | 広島大学 |
| 重2-32 | 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2-33 | Role of miR-214/Perl in mediating circadian variation of radiation sensitivity between normal and cancer cells | Ning-Ang Liu | School of Radiation Medicine and Protection (SRMP), Soochow University, China | Jiying Sun | Hiroshima University |
| 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 | 腎細胞癌における BACH1 機能解析を基礎とした抗 PD-1 抗体抵抗性獲得機序の解明 | 小畠 浩平 | 広島大学 | 神沼 修 | 広島大学 |
| 重2-36 | Sirtuin による DNA 酸化損傷修復の制御機構の解明 | 立花 章 | 茨城大学 | 神谷 研二 | 広島大学 |
| 重2-37 | 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2-38 | 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2-39 | 原爆被爆者に発症する骨髄異形成症候群／骨髄増殖性疾患の実態の解明 | 今西 大介 | 長崎県五島中央病院 | 宮崎 泰司 | 長崎大学 |

| 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2-40 | 放射線被ばくによるエピジェネティクス攪乱機構解明 | 横谷 明德 | 量子科学技術 研究開発機構 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 重2-41 | 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(10件)

| | | | | | |
|-------|---|--------------------|--------------------------------|-----------------|---------------------|
| 重3-1 | 先端電子顕微鏡を用いた新たな放射線障害解析手法の開発 | 岩根 敦子 | 理化学研究所 | 田代 聡 | 広島大学 |
| 重3-2 | 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3-3 | 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3-4 | 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3-5 | 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3-6 | 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3-7 | T細胞レパ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3-8 | Specificity of the organization of medical care to patients with SARS-CoV-2 at the territories affected by the Chernobyl disaster | Tamara Sharshakova | Gomel State Medical University | Naomi Hayashida | Nagasaki University |
| 重3-9 | 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3-10 | 汚染傷病者に対応する Emergency Medical Responder の被ばく線量を迅速に算出可能なユーザーインターフェースの開発 | 辻口 貴清 | 弘前大学 | 保田 浩志 | 広島大学 |

【重点プロジェクト課題】

④被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究(10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 | 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4-3 | 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4-4 | 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 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 重4-5 | 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 | 松浦 伸也 | 広島大学 |
| 重4-6 | 多能性幹細胞である Muse 細胞および間葉系幹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 |

| 整理番号 | 共同研究課題名 | 共同研究代表者 | 共同研究代表者所属機関 | 受入研究者 | 受入研究者所属機関 |
|-------|-------------------------------------|---------|-------------|-------|-----------|
| 重4-7 | 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4-8 | 放射線療法による聴覚障害治療に向けた基盤研究 | 松岡 邦枝 | 東京都医学総合研究所 | 神沼 修 | 広島大学 |
| 重4-9 | 腸 organ-on-a-chip を用いた放射線腸障害の解析 | 清木 誠 | 山口大学 | 松浦 伸也 | 広島大学 |
| 重4-10 | 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(27件)

| | | | | | |
|-------|--|-------|----------------|-------|----------|
| 重5-1 | 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 | 松浦 伸也 | 広島大学 |
| 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 |
| 重5-3 | 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5-4 | 放射線被曝と背景因子が腎疾患発症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 | 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5-6 | ABCC/RERF 関連資料を利用した放射線災害による健康影響研究史の基礎的研究 | 飯田香穂里 | 総合研究大学院大学 | 久保田明子 | 広島大学 |
| 重5-7 | 避難者における糖尿病発症リスクに精神的苦痛が与える影響の解明：10年追跡研究 | 川崎 良 | 大阪大学 | 安村 誠司 | 福島県立医科大学 |
| 重5-8 | 自己血液由来の血清および血漿を用いたヒト培養リンパ球における細胞分裂の解析 | 藤嶋 洋平 | 弘前大学 | 鈴木 啓司 | 長崎大学 |
| 重5-9 | GM管式サーベイメータを用いた汚染検査に対するγ線影響評価 | 外間 智規 | 東京大学 | 石川 徹夫 | 福島県立医科大学 |
| 重5-10 | 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5-11 | 放射能汚染飼料が家畜の健康に及ぼす影響に関する研究 | 桑原 正貴 | 東京大学 | 神沼 修 | 広島大学 |
| 重5-12 | 放射線災害後の食事パターンと将来の精神的苦痛との関連：福島県県民健康調査 | 吉田 純子 | 福山大学 | 大平 哲也 | 福島県立医科大学 |
| 重5-13 | 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5-14 | 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5-15 | 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 |

| 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5-16 | 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 | 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5-18 | 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 | 坪倉 正治 | 福島県立医科大学 |
| 重5-19 | 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5-20 | 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5-21 | 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5-22 | 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5-23 | 放射線災害後の生活習慣や心理社会的因子とその後の循環器疾患発症との関連 | 佐能 俊紀 | 岡山大学 | 大平 哲也 | 福島県立医科大学 |
| 重5-24 | 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 | 大阪医科薬科大学 | 大平 哲也 | 福島県立医科大学 |
| 重5-25 | 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 | 坪倉 正治 | 福島県立医科大学 |
| 重5-26 | 深層学習を用いた生体物質の ESR 信号ノイズ除去方法の開発 | 豊田 新 | 岡山理科大学 | 廣田 誠子 | 広島大学 |
| 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 |

【重点プロジェクト課題】
⑥RIの医療への応用(14件)

| | | | | | |
|------|--|-------|--------------|-------|----------|
| 重6-1 | 放射線誘発性神経、泌尿、生殖系障害における K_{ATP} チャンネル分子の役割 | 周 明 | 秋田大学 | 李 桃生 | 長崎大学 |
| 重6-2 | 光感受性物質を用いた悪性脳腫瘍に対する新規放射線増感治療の開発 | 三島 一彦 | 埼玉医科大学 | 神沼 修 | 広島大学 |
| 重6-3 | 放射性同位体を用いた肺アスペルギルス症の新たな治療戦略の開発 | 田代 将人 | 長崎大学 | 西 弘大 | 長崎大学 |
| 重6-4 | アスタチンの基礎科学・放射化学特性研究 | 西中 一郎 | 量子科学技術研究開発機構 | 鷺山 幸信 | 福島県立医科大学 |
| 重6-5 | がん低酸素を標的とした核医学診断・治療法の開発 | 志水 陽一 | 京都大学 | 趙 松吉 | 福島県立医科大学 |
| 重6-6 | アルファ線放出核種を包括したラジオセラノスティクス用プローブ開発研究 | 小川 数馬 | 金沢大学 | 高橋 和弘 | 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 | 鷺山 幸信 | 福島県立医科大学 |

| 整理番号 | 共同研究課題名 | 共同研究代表者 | 共同研究代表者所属機関 | 受入研究者 | 受入研究者所属機関 |
|-------|--|---------|-------------|-------|-----------|
| 重6-8 | 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 |
| 重6-9 | 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6-10 | 薬剤耐性菌感染症を検出可能な核医学画像診断法の開発 | 小林 正和 | 金沢大学 | 西 弘大 | 長崎大学 |
| 重6-11 | アスタチンの可視化分析技術開発 | 瀬川麻里子 | 日本原子力研究開発機構 | 鷺山 幸信 | 福島県立医科大学 |
| 重6-12 | 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6-13 | 環状オリゴ糖の生体への放射性ヨウ素吸収低減効果の検証 | 伊藤 茂樹 | 熊本大学 | 松田 尚樹 | 長崎大学 |
| 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】(38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 | 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 | 長町安希子 | 広島大学 |
| F-3 | 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 | 松浦 伸也 | 広島大学 |
| F-4 | 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-5 | マウス肺線維症に対する Lactobacillus reuteri の効果 | 服部 登 | 広島大学 | 宮田 義浩 | 広島大学 |
| F-6 | Effect of antibiotic and hormonal therapy on intrauterine microbial colonization in endometriosis | Khaleque Khan | Kyoto Prefectural University of Medicine | Masahiro Nakashima | Nagasaki University |
| F-7 | 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-8 | 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-9 | 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 | 松浦 伸也 | 広島大学 |
| F-10 | 消化器癌に対するがんゲノム解析および circulation tumor DNA の解析 | 卜部 祐司 | 広島大学 | 長町安希子 | 広島大学 |
| F-11 | 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-12 | 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 |

| 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-13 | 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 | 長町安希子 | 広島大学 |
| F-14 | 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-15 | 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-16 | 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-17 | MLL 白血病のメカニズム | 横山 明彦 | 国立がん研究センター | 長町安希子 | 広島大学 |
| F-18 | 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-19 | コモンマーマセットの性周期解析 | 外丸 祐介 | 広島大学 | 谷本 圭司 | 広島大学 |
| F-20 | 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 | 一戸 辰夫 | 広島大学 |
| F-21 | 生活習慣病の新規発症機序の解明 | 浅野知一郎 | 広島大学 | 稲葉 俊哉 | 広島大学 |
| F-22 | 化学物質による内在性因子の生体内、細胞内動態変化に伴う生体影響 (4) | 古武弥一郎 | 広島大学 | 藤本 成明 | 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 | 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-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 | 環境衛生微生物のメタゲノム解析 | 丸山 史人 | 広島大学 | 川上 秀史 | 広島大学 |
| F-27 | 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 | 長町安希子 | 広島大学 |
| F-28 | 遺伝性神経疾患の病態解明 | 森野 豊之 | 徳島大学 | 久米 広大 | 広島大学 |
| F-29 | キク属野生種のゲノム基盤整備 (Nanopore Oxford PromethIOM テストキャンペーン) | 中野 道治 | 広島大学 | 川上 秀史 | 広島大学 |
| F-30 | ノックアウト細胞を用いた一次繊毛の機能解析 | 池上 浩司 | 広島大学 | 川上 秀史 | 広島大学 |
| F-31 | がん悪液質発症機構の解明と包括的運動療法プログラムの開発 | 宮崎 充功 | 広島大学 | 谷本 圭司 | 広島大学 |
| F-32 | 顕著な適応進化を遂げた両生類の全ゲノム解読 | 井川 武 | 広島大学 | 川上 秀史 | 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-33 | Signatures of adaptation in oceanic squid using a new draft genome of the Humboldt squid <i>D. gigas</i> | サンチェズ グスタボ | 広島大学 | 川上 秀史 | 広島大学 |
| F-34 | 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-35 | 血管石灰化が中枢神経系に及ぼす影響の 解明 | 星野 友則 | 広島大学 | 谷本 圭司 | 広島大学 |
| F-36 | 脂肪由来幹細胞による乾癬治療法の検討 | 萩野 龍平 | 広島大学 | 谷本 圭司 | 広島大学 |
| F-37 | 植物由来乳酸菌の代謝産物の機能性スク リーニング | 杉山 政則 | 広島大学 | 谷本 圭司 | 広島大学 |
| F-38 | 変形性膝関節症に対する新規治療標的の 探索 | 森岡 徳光 | 広島大学 | 谷本 圭司 | 広島大学 |

**2021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

(電力中央研究所サステナブルシステム研究本部：上席研究員)

共同研究者：野村 崇治

(電力中央研究所サステナブルシステム研究本部：上席)

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：Farina Mohamad Yusoff

(広島大学原爆放射線医科学研究所：特任助教)

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0.5Gy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。

本課題では、2021年度までに2編の学術論文を発表した(Hamada et al. Cancers 12:3030,2020; Hamada et al. Cancers 13:5344,2021)。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。2022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12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, Nomura T, Furukawa K, Yusoff FM, Maruhashi T, Maeda M, Nakashima A, Higashi Y. Vascular damage in the aorta of wild-type mice exposed to ionizing radiation: sparing and enhancing effects of dose protraction. Cancers, 13: 5344, 2021. (掲載 2021年11月)

学会発表等

浜田信行, 川野樹一郎, 野村崇治, 古川恭治, Farina Mohamad Yusoff, 丸橋達也, 前田誠, 中島歩, 東幸仁: 放射線を照射した野生型マウスの大動脈に生じる血管損傷: 線量遷延の低減・増強効果, 第3回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会, 2021年12月1日～12月3日, ウェブ. 「第3回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会 優秀ポスター賞」受賞.

福 1-2

チェルノブイリ周辺地域と本邦の若年者甲状腺癌の病理組織学的検討

研究組織

共同研究代表者：伊東 正博

(国立病院機構長崎医療センター病理診断科：医師)

共同研究者：タチアナ・ボグダノワ

(キエフ内分泌代謝研究所病理部：部長)

鈴木 真一

(福島県立医科大学甲状腺内医内分泌講座：教授)

廣川 満良

(隈病院病理診断科：科長)

受入研究代表者：中島 正洋

(長崎大学原爆後障害医療研究所：教授)

受入研究者：ウラディミール・サエンコ

(長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授)

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。主な検討項目は甲状腺乳頭癌の亜型分類、pT、pEx、腫瘍構成成分比率、好酸性化やリンパ球浸潤の程度、リンパ節転移、遠隔転移の有無、免疫組織化学ではMIB1 index、BRAF 変異やP53 発現頻度とした。

これまでにチェルノブイリ周辺地域と本邦の成人や小児・若年者の自然発症性甲状腺癌の病理組織学的検討を行い報告 (Endocr J 2014, Endocr J 2017)、被曝関連症例として福島の県民検診事業症例の臨床病理組織学的検討を行ってきた (Cancer Sci. 2019)。最終的にチェルノブイリ事故関連若年者甲状腺癌、自然発症性甲状腺癌、本邦の自然発症性甲状腺癌、福島スクリーニング症例、合計 748 症例 (ウクライナ 410、日本 338) の病理学的特徴を年齢階層毎の解析に着手した。チェルノブイリ小児症例では充実性成分が多く、侵襲性が高度であった。本邦症例群間では、形態学的には大きな差は認めなかったが、福島症例では男女比が 1 : 1 に近く、平均腫瘍径が小さかった (Thyroid 2020)。

これまでの共同研究で両地域の自然発症甲状腺癌の比較検討、福島症例とチェルノブイリ症例の形態学的解析結果は論文化された。今後は、これらの研究結果をもとに発癌機序に関わる因子の解析を主として免疫組織学的な手法を用い進めて行く。これまでの研究成果を統合し放射線被曝

関連の若年発症甲状腺癌の分子病理学的な基礎データの構築を行い、今後のゲノム解析に繋がることを期待したい。

発表論文

Bogdanova TI, Saenko VA, Hashimoto Y, Hirokawa M, Zurnadzhy LY, Hayashi T, Ito M, Iwadate M, Mitsutake N, Rogounovitch T, Sakamoto A, Naganuma H, Miyachi A, Tronko MD, Thomas G, Yamashita S, Suzuki S: Papillary thyroid carcinoma in Ukraine after Chernobyl and in Japan after Fukushima: different Histopathological scenarios. Thyroid. 2021 Sep;31(9):1322-1334.

福 1-3

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学研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線の発がん影響において、エネルギーの代謝と酸化ストレスを制御するミトコンドリアの役割が注目されている。我々は、これまでの解析から放射線照射によりミトコンドリアから発生する活性酸素（ROS）が線維芽細胞を活性化し、がんの微小環境の形成を介して放射線発がんに関与することを明らかにした。しかし、ROSによる酸化ストレスのメカニズムの詳細については明らかでない。生体内の酸化還元バランスは、グルタチオン（GSH）による酸化還元反応により維持されている。GSH レドックス制御異常による酸化ストレスは、様々な人の健康被害の原因と考えられている。本研究では、酸化ストレス制御機構異常のメカニズムについて細胞内の抗酸化物質 GSH と GSH ペルオキシダーゼ（GPx）の働きに着目して解析した。通常の 10% 血清の培養条件では、中程度以下の放射線照射 (>2.5 Gy) で GPx が活性化され、細胞内の ROS 量の変化は見られなかった。一方で低血清、無血清の培養条件では GPx の活性が抑制され、2.5 Gy 以下の放射線照射で ROS 量が増加した。また、一か月間の長期低線量分割放射線照射においても、GPx 活性の抑制と ROS の増加が観察された。

以上の結果から、放射線は、放射線量、照射条件、および細胞の状態に応じて GPx を不活性化して GSH 酸化還元反応を抑制することから、放射線の標的分子は GPx であることを明らかにした。

発表論文

1. Shimura T, Nakashiro C, Fujiwara K, Shiga R, Sasatani M, Kamiya K, Ushiyama A Radiation affects glutathione redox reaction by reduced glutathione peroxidase activity in human fibroblasts. Journal of Radiation Research in press
2. Shimura T. ATM-Mediated Mitochondrial Radiation

Responses of Human Fibroblasts. Genes 2021; 12(7).

3. Shimura T. The role of mitochondrial oxidative stress and the tumor microenvironment in radiation-related cancer. Journal of radiation research 2021; 62(Supplement_1) i36-i43.
4. 志村勉, 山口一郎, 寺田宙, 温泉川肇彦, 牛山明 トリチウムの生体への影響と低線量放射線影響研究の課題 保健医療科学 2021; 70(2), 160-165.

福 1-4

低線量放射線が家畜の健康に与える影響の検討

研究組織

共同研究代表者：村田 幸久

(東京大学大学院農学生命科学研究科：准教授)

共同研究者：佐藤 至

(岩手大学農学部共同獣医学科：教授)

佐藤 洋

(岩手大学農学部共同獣医学科：教授)

岡田 啓司

(岩手大学農学部共同獣医学科：教授)

佐々木 淳

(岩手大学農学部共同獣医学科：助教)

夏堀 雅弘

(北里大学獣医畜産学部：教授)

伊藤 伸彦

(北里大学獣医畜産学部：名誉教授)

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)

研究内容と研究成果

東日本大震災に伴う福島第一原発の事故が発生してから10年が経過した。周辺地域に飛散した放射性物質が甲状腺機能を中心としたヒト・動物の健康や周辺地域で生産される農産・畜産・水産物の安全性に与える影響は現在も注目されるところであり、低線量被ばくがこれらに与える影響を長期的にモニタリングする必要がある。

本プロジェクトは被災地の警戒区域に取り残されたウシを対象として、低線量被ばくが生体に与える影響と周辺環境に与える影響を長期的に調査することを目的として行った。

被災地に赴き、警戒区域内に飼育されている牛の甲状腺における被ばく状況と、甲状腺の形態（がん化）と機能の変化に相関があるか否かを検証すべく研究を進めた。①警戒区域内に飼育されている数頭のウシの甲状腺の委縮や腫大といった変化と、②甲状腺ホルモン（T3/T4）の放出亢進など、甲状腺機能の亢進が確認された。また一方で、③甲状腺に蓄積した安定体のヨウ素から、被爆当初の放射性ヨウ素による甲状腺の被ばく状況の算出を進めている。

今後の展望

皮肉にも、放射性物質が長期的に生体や環境に与える影

響の検証は事故によってのみ行えるものであり、得られるデータは非常に貴重である。低線量長期的な被ばくが生体や環境に与える影響や被災地の農産物の安全性に関する検証は被災地のみならず、日本国民そして全世界が注目するところであり、責任をもって継続調査し、公表していきたい。

発表論文

Assessments of DNA Damage and Radiation Exposure Dose in Cattle Living in the Contaminated Area Caused by the Fukushima Nuclear Accident. Sato I, Sasaki J, Satoh H, Natsuhori M, Murata T, Okada K. Bull Environ Contam Toxicol. 2020 Sep;105(3):496-501. doi: 10.1007/s00128-020-02968-w.

福 1-5

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の解明を目指し、ゲノム不安定性に対するリスク影響を解析している。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、『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、『引き金となる“DNA複製ストレスに伴う損傷”は、直接に生じたDSBの修復後、次のS期に誘導される』ことが明確になり、さらに、『結果的に現れた細胞では“ゲノム再編”と“変異”が相関して導入されている』ことが示された。

今年度、放射線照射後に、『どの様に、ゲノム不安定性の高リスク状態（DNA損傷が修復され難い状態）が誘導されるのか？』を明確にすることを目指した。放射線非照射の背景と比較しつつ、CTCFとヒストンH3K9triMeを対象としたChIP-seq解析、共焦点顕微鏡解析（蛍光染色）を実施した。その結果、ゲノム不安定性の高リスク状態でクロマチン構造変化が誘導されていることを認めた。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クロマチン構造変化に伴う“ゲノム不安定性の高リスク状態”の誘導と考えられる。

以上からは、放射線照射後に、『クロマチン構造変化に伴って“ゲノム不安定性の高リスク状態”が誘導されることが“放射線発がんの直接のリスク要因”となっている』との可能性が考えられる。今後、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”の詳細な構造、その構造変化の誘導機構、さらに、その制御機構を解析する。

発表論文

1. Yoshioka, K., Kusumoto-Matsuo, R., Matsuno, Y.,

and Ishiai, M. Genomic Instability and Cancer Risk Associated with Erroneous DNA Repair. *Int. J. Mol. Sci.*, 22 (2021) 12254.

2. Matsuno, Y., Hyodo, M., Suzuki, M., Tanaka, Y., Horikoshi, Y., Murakami, Y., Torigoe, H., Mano, H., Tashiro, S., and Yoshioka, K. Replication Stress-Associated DSBs Arisen by Ionizing Radiation Risk Genomic Destabilization and the Associated Clonal Evolution. *iScience*, 24 (2021) 102313.

福 1-6

カエルおよびウニの初期発生に及ぼす低線量率放射線の影響

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：北舩 海斗

(広島大学大学院統合生命科学研究科：修士2年)

清水 直登

(広島大学大学院統合生命科学研究科：助教)

下西 和修加

(広島大学理学部生物科学科：学部4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

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が与える生物影響に関心が持たれている。健康との関連から、ヒトやマウスなどに対する放射線影響は詳細に調べられている。しかし、地球上には様々な生物が存在し、環境放射線や放射能汚染の影響を受ける。ウニやカエルの胚は外殻が透明であり発生が観察しやすいことや、体外受精により多くの同調胚を得られることから発生研究に広く用いられてきた。しかし、ウニおよびカエルの初期発生胚に対する放射線の影響はあまり調べられていない。本共同研究の目的は、低線量率ガンマ線照射装置を用いて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、原爆放射線医科学研究所が保有する低線量率ガンマ線照射装置を用いて、早期胞胚のカエル胚に100 mGy/日のガンマ線を48時間照射し、後期尾芽胚期で発生異常頻度および生存率を測定した。その結果、未照射と比較して、これらの値に有意な差がなかった。一方、X線を用いた予備実験から、DNA二本鎖切断修復経路に関与するDNA-Pkcsの阻害剤を添加することにより高感度に発生影響を評価できることを明らかにした。今後は、DNA-Pkcs阻害剤を添加した状態で、低線量率ガンマ線照射を行い、カエル胚の発生影響を調べる。また、同様の解析手法を用いて、ウニ胚の発生影響も調べる。

発表論文

Tsuda M, Shimizu N, Tomikawa H, Morozumi R, Ide H. Repair pathways for radiation DNA damage under

normoxic and hypoxic conditions: Assessment with a panel of repair-deficient human TK6 cells. *J Radiat Res.* 62(9):999-1004 (2021)

福 1-7

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

(茨城大学大学院理工学研究科：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：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。昨年度に引き続き、本年度も 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、より明確な傾向を出すことができた。本成果については論文投稿を進めている。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をとりまとめ論文発表した。

発表論文

・ Nagashima H, Hayashi Y, Sakamoto Y, Komatsu K, Tauchi H: Induction of somatic mutations by low concentrations of tritiated water (HTO): evidence for the possible existence of a dose-rate threshold. *Journal*

of Radiation Research 62, 582-589, 2021 年 5 月

福 1-8

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ばくの発がんリスクを評価し、その発がんメカニズムを明らかにすることを目的としている。2021 年度はトリチウム水による小腸に対する 1.7Gy の被ばく実験を行った。

$Apc^{Min/+}$ マウスは幼児期の放射線 (X 線) 被ばくで小腸の発がんが報告されている。そこでトリチウム水暴露実験では、2 週齢(体重が約 8 グラム)で 90MBq (1 週間で 1.7Gy の被ばくに相当) のトリチウム水を腹腔内に 1 回接種し、27 週齢まで飼育して小腸腫瘍の発生を調べた。その結果、小腸腫瘍数はトリチウム水投与群が非投与群に比べて有意に増加した。

また、腫瘍の一部から DNA を抽出し、Mit マーカーを使って LOH 解析をおこない、遺伝子変異を調べた。その結果、自然発生小腸腫瘍は Apc 遺伝子を含むテロメア側まで LOH であったのに対し、トリチウム誘発小腸腫瘍は Apc 遺伝子の周辺部分だけが LOH であった。この結果はまだデータが不安定であるため、さらに検体数を増やして解析を行う。

今後は、さらにマウスの匹数を増やして小腸腫瘍数を調べるとともに、さらに低線量被ばくでの解析を行う予定である。

発表論文

トリチウムの保健物理の最前線 —トリチウムの生体影響研究—日本原子力学会誌 63(10), 723-727 2021/10

福 1-9

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)

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) 放射線暴露時には DSB 損傷はほとんど生成されず、ROS の産生が生物影響の大部分を占める可能性が高いと予想されるが、その詳細は明らかでなく、このような低線量率放射線照射時に、ヒト正常細胞において ROS 産生、ミトコンドリアの関与、微小核誘導などのゲノム不安定性を含め、生体・生物影響の詳細を明らかにすることを目的とし、本研究を行った。

これまでの解析から ROS 蓄積による酸化ストレス応答経路活性化は、損傷ミトコンドリアからの ROS の漏えいによることが示唆されていた。今年度の研究で、高線量率照射ではミトファジー制御蛋白の増加でミトファジーの活性化が示唆される一方で、低線量率照射時ではミトファジー制御およびミトコンドリア分裂制御蛋白がともに低下し、ミトファジー抑制が示唆された。抗酸化ストレスにおける役割が考えられる ATM を阻害すると酸化ストレス蓄積が増加するとともに、微小核形成が低線量率照射時のみ顕著に増加し、低線量率照射における微小核形成には ATM の機能の重要性が予想され、ミトファジー制御との関係も検討する必要がある。

昨年度の DIA プロテオーム解析で同定した低線量率照射依存的に減少する蛋白質の複数種は Pyocyanin による ROS 誘導処理でも減少することがウェスタンブロット法で確認され、低線量率照射時の H2AX 陽性微小核形成には、酸化ストレスによるこれら蛋白質の低下が関係することが示唆された。低線量率照射特異的に増加すると同定した蛋白質では同様の ROS 誘導処理で増加することがウェスタンブロット法で確認され、今後これらの蛋白質の低線量率放射線被ばく細胞応答における役割を明らかにするこ

とを検討したい。

発表論文

Meng Q, Hayashi I, Anno K, Kobayashi J. Relationship between micronucleus formation and oxidative stress in human vascular endothelial cells under low dose-rate irradiation. *Fundamental Toxicological Sciences*,9:2,47-59, 2022.

福 1-10

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。

本研究では、まず、独自にクローニングしたマウスの53bp1フォーカス形成領域をRFPと融合させた配列と、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として発現する融合遺伝子を合成した。これをもとにROSA26アームで挟んだプラスミドベクターを作製し、ROSA26領域に特異的にノックインするためのCRISPR-Cas9のgRNA配列を持つベクターとともにNIH3T3細胞にエレクトロポレーションを行った。セルソーターを用いてRFPの蛍光発現で選択をかけ、Focicleの安定発現株を得た。これにより、すでに構築済みのYFP細胞株と混合培養することで、異なる蛍光のフォーカスを同時に観察することができる。これは、どち

らかの細胞株に照射を行うなど細胞集団の中の実験処理後の運命を追跡する研究に有用であり、今後は混合培養細胞のライブイメージングデータの取得に活用する。

発表論文

大塚 健介, 藤通 有希. オルガノイドやライブセルイメージングを活用した放射線生物研究の課題への取り組み. 放射線生物研究 56(2), 224-235 (2021)

福 1-11

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研究所：グループリーダー)

共同研究者：永田 健斗

(量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所：博士研究員)

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

直線無しきい値モデルを用いた低線量率放射線の健康リスク評価は、放射線が発がんイニシエーションのみを起こすことを仮定している（国際放射線防護委員会出版物 99、米国 BEIR VII 委員会報告書等）。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、直線無しきい値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 3 年度は、チミジン類似物質（5-エチニル-2'-デオキシウリジン、EdU）で標識された乳腺組織中の標識保持細胞（label retaining cell, LRC）を追跡し、細胞増殖・分化等を検討する実験系の条件を検討した。サイトケラチンマーカーを用いて上皮細胞の種類を識別することにより、増殖細胞に取り込まれた EdU の分化細胞への移行を確認できる条件を見いだすことができた。また、別種のチミジン類似物質との二重投与によって細胞周期長を推定する実験も行った。今後は、これらの実験系を利用した細胞周期長や分化の定量に取り組む予定である。

発表論文

なし。

福 1-12

低線量放射線による細胞死の抑制効果の解析

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

高エネルギーの電離放射線は、DNA 損傷や細胞死を誘導する。一方、放射線ホルミシス効果や適応応答で報告されている低線量の電離放射線は抗酸化能や DNA 修復能を強化することが報告されている。このことは、細胞死を誘導しない程度の低線量の放射線照射は、細胞死が誘導される状況にある細胞の生存を支持する可能性を提示している。

本研究では、培地中からの血清除去により誘導される PC12 細胞のアポトーシスに対する 0.1 ～ 3 Gy の X 線照射の影響を調べた。その結果、このアポトーシスは血清除去直後の 1 Gy 照射により抑制され、生存率が改善されることが明らかとなった。照射直後の細胞を解析したところ、細胞周期の停止が起こっていることが確認され、また pKAP1 による ATM 依存的な DNA 損傷修復によるアポトーシスの抑制が起こっている可能性が示唆された。さらに、アポトーシスの進行に関与するストレス応答因子の活性化状況を調べるために、血清除去によるアポトーシスの進行過程で生じる p38 と JNK のリン酸化増加を観察したところ、1 Gy 照射により p38 は増加していたものの、JNK は低下していた。さらに MAPK に対して基質特異性を持つ二重特異性スレオニン/チロシンホスファターゼである DUSP1 調節への影響を調べたところ、血清除去による DUSP1 の一過性の発現誘導に対し、1 Gy 照射がこの発現レベルを維持させることが明らかとなった。以上の結果は、1 Gy 照射により p38 発現増加による DUSP1 のクロストークシグナル伝達が働き、JNK を抑制することでアポトーシスを抑制することを示唆している。

本研究では、1 Gy の X 線照射が DNA 損傷修復シグナル伝達の活性化と DUSP1 誘導によって媒介される p38 と

JNK 経路間におけるクロストークシグナル伝達を通して、血清除去誘導の細胞死を抑制する可能性を示した。今後は、照射による細胞死抑制が普遍的なものであるかを確認するために細胞死を誘導する系や条件を変更し、さらに詳細な解析を行っていききたい。

発表論文

Yuki Nakamura, Shinsuke Katoh, Junya Kobayashi, Tomonobu Umeda, Yoshiko Kobayashi, Satoshi Numazawa. Low-dose ionizing radiation suppresses the apoptosis-induced by serum-removal culture. *Fundam. Toxicol. Sci.* 8(7) 249-260 (2021).

福 1-13

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近年、提唱されるようになった。しかしながら、低線量・低線量率被ばくによる組織幹細胞への影響はほとんど明らかになっていない。これまでに申請者は幼若期低線量被ばくによる乳腺幹細胞の増加を見出している。そこで、小腸腫瘍の独自のモデル実験系を有する受け入れ研究者との共同研究により、乳腺幹細胞の低線量・低線量率被ばくによる動態を明らかにすることで、放射線被ばくによる乳がん発生における組織幹細胞の重要性を明らかにすることを目的としている。

前述の通り、これまでに幼若期被ばくによりマウス乳腺幹細胞が増加する現象を見出している。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。2020年度は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追跡を行ったが、今年度は内腔細胞の細胞動態について、ケラチン8を指標に追跡したところ、100 mGy 以下の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 1-14

Spatiotemporal dynamics of natural radon causing indoor environmental exposures in Fukushima and its effective countermeasures using real dwell experiments

Research Organization

Representative Joint Researcher: Hasan Md Mahamudul (Doctoral student-D2, Department of Environment Systems, The University of Tokyo)

Joint Researchers: Miroslaw Janik (Researcher, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology), 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

As part of understanding radon (Rn) spatiotemporal dynamics and formulating an effective countermeasure for indoor Rn exposure, continuous estimations of Rn and its progenies were done for the air condition (AC) and natural ventilation (*Vent.*) by opening/closing window. Three indoor conditions (*case -1: AC: on, Vent.: on*), (*case -2: AC: on, Vent.: off*), (*case -3: AC: off, Vent.: on*) were adopted to compare with *standard condition (AC: off, Vent.: off)* in a laboratory of National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology. Rn concentration was hourly measured with RAD7 and progenies with a WLx monitor to determine the Rn equilibrium factor (*F*). Ventilation rate for each indoor case was decided by the CO₂ decay method. As the result, although *standard conditions* expressed potential accumulations of Rn gas, other cases(1-3) determined relatively larger Rn time variations, possibly due to indoor ventilation driven by AC or/and *Vent.* Alternatively, for progenies, the impact of AC or/and *Vent.* was strong in varying the level and behavior. Thus, comparing to each *standard condition* set for each case, concentrations and time variations of Rn progeny obtained in Cases 1-3 were determined as significantly different ($p < 0.05$), especially in case 2 (only AC was on),

which was most significant ($p < 0.05$) in reducing progeny level. However, the interaction of AC with *Vent.* (*case-1*) presented a considerable time variation. In *case-3*, in which only natural ventilation was active, greater Rn progeny concentration was derived. Thus, the mean F was obtained as 0.38 for the closed room (*standard condition*, ventilation rate 1.8 h^{-1}), 0.23 for *case-2* (only AC on, ventilation rate 2.5 h^{-1}), and 0.51 (*case-3*, only ventilation on, ventilation rate 3.4 h^{-1}). Hence, air condition is a preliminarily approach to reduce Rn exposures. Furthermore, to understand the unclear AC effect with *Vent.*, indoor-outdoor (corridor-potential ventilation source) simultaneous progeny measurements were done in which progenies of outdoor was higher than indoor- is probably the reason for increased F value *case-1* when *Vent.* was on. Additional experiments with aerosol estimation will be done for a deeper understanding.

Presented papers

none

福 1-15

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

(大阪大学大学院工学研究科：助教)

共同研究者：和田 隆宏

(関西大学システム理工学部：教授)

受入研究代表者：鈴木 啓司

(長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

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検討した。検討の過程で Two lesion kinetic model やその派生の数理モデルのある項が foci データを計算できる可能性のあることを発見した。また、派生のモデルも本質的に Two lesion kinetic model と同一であるとの理解も得た。今後定量評価できるよう状態落とし込み、実際のデータの再現を目指したい。

発表論文

福 1-16

Evaluation of the vertical distributions of radiocesium as a function of reservoir features and the implication on reservoir decontamination

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: Naoki Matsuda (Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results and Prospects of Study

Agricultural ponds contaminated by radioactive fallout from the accident at Fukushima Daiichi Nuclear Power Station are a radioecological hazard not only because they can accumulate and diffuse radiocesium (RCs), but also because can make it more biologically available due to resuspension that is typical in shallow ponds. This study evaluated the inventory ($\text{kBq}\cdot\text{m}^{-2}$) and vertical distribution of RCs in bottom sediment core samples from 45 agricultural ponds monitored in 2015–2019, the decontamination efficiencies for a A2 scenario (soil stripping without covering with a clean layer), and established the relationship between vertical distribution parameters and decontamination efficiency. The depth of sediment containing 90% of the inventory (geometric mean (GM) = 17.1 ± 1.7 cm) and relaxation mass depth (GM = 6.8 ± 1.7 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$) indicated faster downward migration of RCs in ponds than on land. The relaxation mass depth was weakly correlated ($r = 0.3$) with the time of sampling elapsed after the FDNPS accident. RCs enrichment was observed in 32 ponds with potential catchment-derived RCs accumulation rates of 34.8 ± 3.8 $\text{Bq}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{y}^{-1}$ (GM). Decontamination efficiencies for a 10 cm stripping thickness were low (GM = $27.2 \pm 2.7\%$) and correlated negatively with the RCs depth distribution

parameters such as L_{90} . Removal of 90% RCs inventory from the studied reservoirs in 2015–2019 would cost and generate 300–400% more waste than an equivalent area on land, which is an important finding for ongoing decontamination planning and implementation.

Presented Papers

1. E.W. Katengeza, K. Ochi, Y. Sanada, T. Iimoto, & N. Matsuda: Vertical distribution of radiocesium in bottom sediments of agricultural reservoirs in Fukushima and its impact on reservoir decontamination. (*preparing for submission*), (2022).

福 1-17

福島事故後 10 年目の除染

研究組織

共同研究代表者：中島 覚

(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：稲田 晋宣

(広島大学自然科学研究支援開発センター：助教)

松嶋 亮人

(広島大学自然科学研究支援開発センター：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

福島第一原子力発電所事故後 10 年がたち、放射性セシウムは粘土成分に強固に吸着され、除染がより困難になった。本研究では、酸のような危険物質ではない、より身近な界面活性剤を用いた除染方法を確立する。さらに、セシウム耐性バクテリアを用いた微生物学的な除染研究を行い、その除染機構を明らかにする。

界面活性剤、ベンジルジメチルドデシルアンモニウムブロミド (BDAB) を用いて福島土壌及びイライトからのセシウムの除染を行った。その結果、BDABの方が強酸の塩酸より除染効率が高いことが分かった。

我々が単離したセシウム耐性バクテリアを用いると硫酸を用いた場合と同程度の除染効果があること、そして除染とともに pH が変化することが明らかになっている。この変化を、メスbauer分光法を用いて検討した。その結果、Fe (II) と Fe (III) が観測され、磁性成分は観測されなかった。面積強度よりそれぞれの成分の割合を求めた。その結果、硫酸を用いて除染した土壌ではコントロールに比べて Fe (II) の割合が減少した。一方、バクテリアを用いて除染した土壌は、コントロールに比べて Fe(II) の割合がわずかに上昇する傾向がみられた。性急に結論を出すのは危険であるが、バクテリアで除染することにより、土壌中の Fe は水酸基を放出して還元される可能性が考えられた。

今後は、様々な粘土や粘土鉱物を用いて界面活性剤による除染機構の解明を進めたいと考えており、すでに着手している。

発表論文

- 1) Comparison of Cationic Surfactant and Acid Solution for Remediation of Actual ¹³⁷Cs-contaminated Soil from Fukushima Prefecture, H. Wijayanto, M.

Tsujimoto, T. Basuki, and S. Nakashima, *AIP-CP*, **2381**, 020107 (2021). (2021 年 11 月)

- 2) Decontamination of Radioactive Cesium and the Redox State of Iron in the Soil, S. Nakashima, T. Basuki, and K. Inada, *Hyperfine Interactions*, **242**, 6 (2021). (2021 年 10 月)

福 1-18

低線量（率）放射線で誘発される変異の次世代解析法の確立

研究組織

共同研究代表者：河合 秀彦

(広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

共同研究者：鈴木 哲矢

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

藤川 芳宏

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

福島 瑠里子

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

上坪 諒太郎

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

天崎 光

(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

放射線が細胞のゲノム DNA に生じさせる損傷は、変異を誘発することで、発がんを含めた晩発性の健康影響の主な要因になるものと考えられる。損傷から誘発される変異は、特に低線量被曝では、線量や線量率、遺伝的な背景など、さまざまな要因による影響を受けることが考えられ、その頻度やスペクトルも条件によって異なることが示唆される。そのため、特に低線量被曝による健康影響のメカニズムの解明にあたっては、さまざまな条件下で生じる変異について、変異解析を詳細に行うことが重要と考える。そこで本研究課題では、持続的な放射線被曝が生じさせる変異について、遺伝的背景の影響を含めて明らかとするため、これまで我々が開発してきた NGS による変異解析法を用いた実験を行った。

これまでに我々は、様々な環境因子ばく露や損傷によって誘発される変異について、 10^{-7} bp オーダーでその頻度と変異スペクトル解析が可能な実験系を開発している。本年度は、この実験系を用いて、1 Gy/day および 2 Gy/day を 2 日間照射したがん細胞と iPS 細胞で誘発される変異の誘発頻度と変異スペクトル解析を行った。がん細胞としてヒト骨肉腫由来 U2OS 細胞、および、幹細胞としてエピソーマルベクターを用いた iPS 細胞を用いて実験を行ったところ、2 種類の細胞に共通して DNA 複製異常に起因する変異増加が認められた。一方、酸化損傷によっ

て増加したと考えられる変異は、 10^{-5} bp/Gy 程度で U2OS 細胞においてのみ検出され、iPS 細胞では全く検出されなかった。これらの結果は、特に低線量率での被曝などでは、酸化損傷による変異誘発に、細胞の遺伝的背景の違いなどが強く影響する可能性が示唆された。今後、siRNA やゲノム編集技術などを用いて、放射線被曝で生じた損傷に由来する変異と被曝線量・線量率と遺伝的背景の関係を明らかにすることで、低線量被曝の健康影響解明に向けた研究を行うこととする。

発表論文

該当無し

福 1-19

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、最新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。これまで、私たちは、ショートリード型の次世代シーケンサーを用いて、塩基置換や小さな挿入・欠失型の変異を検出するための解析系を構築し、親の放射線被ばくにより、その子供では欠失型変異等の発生頻度が上がることを明らかにしてきた (Sato et al, 2020)。それと同時に、組織中に存在するモザイク変異を精度高く検出し、その存在頻度を正確に測定する手法を構築し、独自に開発した数理モデルと組み合わせることで、初期胚期に発生した突然変異の履歴をシングルセルディヴィジョンの解像度で再構築可能な新たな方法論の開発にも成功している (Uchimura et al, 投稿中)。2021年度は、より複雑な突然変異である構造変異の高精度な検出系の構築に取り組んだ。私たちが樹立してきた突然変異蓄積マウス系統 (16年間の継代で最大53世代が経過) に対して、ショートリード型次世代シーケンサー (イルミナ社) とロングリード型次世代シーケンサーの PrometION[ONT], Sequel [PacBio], Saphyr[Bionano] を用いて、全ゲノム配列を解読することで、構造変異の検出系の構築とともに、マウスの生殖系列で発生する構造変異の発生頻度と特徴を明らかにしようと考えた。その結果、「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」なども含めて、合計68の新規構造変異の検出に成功した。さらに、ロングリード型シーケンサーのリードデータを利用することで、「レトロトランスポゾン転移」の転移元を同定するための新規手法の開発にも成功した。現在は、これらの成果に関する投稿論文の準備を進めている。また、ショートリード型シーケンサーだけを用いて効果的に構造変異を探索する方法論の構築にも取り組み、複数の変異検出ソフト

を組み合わせることで全体の78%の構造変異が検出可能な解析系の構築に成功した。ここで開発した構造変異の検出系を利用して、現在は、放射線被ばくの解析に取り組んでいるところである。

発表論文

内村有邦：放射線と遺伝学、被曝と健康：遺伝学の百科事典 日本遺伝学会編：丸善出版：p16-17, 2022年1月出版

福 1-20

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

研究組織

共同研究代表者：島崎 達也

(熊本大学生命資源研究・支援センター：助教)

共同研究者：白石 善興

(熊本大学生命資源研究・支援センター：技術専門職員)

川原 修

(熊本大学生命資源研究・支援センター：技術専門職員)

岡田 誠治

(熊本大学生命資源研究・支援センター：教授)

受入研究代表者：松田 尚樹

(長崎大学原爆後障害医療研究所：教授)

受入研究者：横田 賢一

(長崎大学原爆後障害医療研究所：助教)

研究内容・研究成果・今後の展望等

予期せぬ放射線事故の際には、正確な線量評価が不可欠であり、被ばく線量の大小に関わらず線量評価が社会から強く求められる。測定素子として歯エナメルなどを用いた電子スピン共鳴 (ESR) 線量測定法は、線量計を所持しない一般公衆であっても被ばく線量を個々に求めることができる。本研究は、これまでに被ばく線量評価が困難と見られている遠距離で長崎原爆により放射線を受けた集団や放射線事故に関係する人々の低線量被ばくの線量評価への適用を目的としている。

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 0.1Gy 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」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

の解析を継続して行った。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近似関数により求めることができた。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。長崎大学より提供いただいた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、および早期入市者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、我々が適用する解析方法と ESR 解析プログラム NEWER との相互比較を行い、測定精度を確認する。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は被ばくした方々、地上距離 2 km 以遠の遠距離で被ばくされた方々、早期入市者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 1-21

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

放射線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、原爆被爆者の寿命調査では被ばく時年齢による放射線によるリスクの変化を許容した統計解析モデルが用いられている。特に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さらに重要である。低線量放射線被ばくによる健康影響が注目される中、これまでは累積線量を用いた際には被ばく時年齢による年齢感受性を考慮することはできず、それ故に年齢感受性を考慮できる新しい統計解析モデルの開発を行ってきた。昨年度には動物実験データへの適用を行い、DREFの推定を行った論文を公開した。本開発手法は、パラメータ推定が複雑な故に推定が安定しない状況があり、今年度はその推定の性能評価を行った。

曝露期間にて、年齢感受性が二次曲線で変化し、中央が最大となる場合と最小となる場合の2通りの設定とし、両端と中央の感受性の比が約3.5倍となる設定とした。対象者数は500、1000、2000、5000とし、Cox回帰にて過剰相対リスクを求める状況を想定した。推定の安定性の評価として、推定した二次曲線の係数のバイアスの絶対値が1未満である割合を算出した。上に凸な感受性曲線の場合、対象者500で感受性曲線の2つのパラメータ（感受性の最大／最小値と二次パラメータ）のバイアスの絶対値が1未満である割合はそれぞれ0.77と0.82であったが、1000では0.87と0.88、2000では0.86と0.93、5000では0.98と1.00となった。一方で、下に凸な感受性曲線の場合、対象者が500ではそれぞれ0.81と0.80、1000では0.89と0.88、2000では0.95と0.96、5000では0.99と1.00であった。感受性曲線の二次曲線が下に凸の場合が僅かに推定が安定している結果となったが、大きな差ではなく、実用的には問題のない範囲と考えられる。ただ、どちらの場合も対象者数が500では20%程のケースでは推定があまり上手く行っておらず、推定のさらなる改良が期待される。

発表論文

なし

福 1-22

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

昨年度から、放射線量とがん罹患の関係性を調べるコホート研究にて、交絡因子の影響を調べる研究を継続している。解析モデルとして、Cox 回帰を用いているが、サンプルサイズがあまり大きくない状況（1000 人未満）にて、推定値に過大評価方向のバイアス（500 人では約 30% 程度）が見られていた。このバイアスは 1000 人を越える状況ではほぼ 5% 未満となるものの、その原因は分かっていた。

そこで本研究では、昨年度からのシミュレーション研究を継続し、このバイアスの原因を探るべく様々な条件を追加して包括的なシミュレーション研究を行った。最初に推定値の分布の検討から開始し、サンプルサイズが小さい状況の推定値のヒストグラムを検討したところ、分布が右の裾を引いており、そのために最頻値は真値と近い一方で平均値は真値よりも大きくなっていった。またサンプルサイズが大きくなるにつれて、推定値の分布は左右対称に近づき、そのためにバイアスがほとんど見られなくなっていた。この推定値の分布が右に裾を引いていることと線量の生成分布が対数正規分布であることの関連性を確認しようとしたが、特に関連性は見られなかった。一方で、本シミュレーション研究では、放射線疫学の分野でしばしば用いられる過剰相対リスクを指標として用いていたが、他の分野で用いられるハザード比の結果を追加したところ、こちらではサンプルサイズが小さな状況でもバイアスは見られなかった。従って、最終的に指標として過剰相対リスクを用いていることが原因であることが示唆された。

発表論文

なし

福 1-23

低線量・低線量率放射線の持続照射によるリン酸化 H2AX フォーカスの蓄積に関する検討

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

福島第一原子力発電所事故によって放出された放射性物質によって、実験的に得られていた知見よりもさらに低い線量・線量率領域の放射線に持続的に被ばくする汚染環境が形成された。放射線災害からの環境回復過程において物理的半減期の長い Cs-137 から放出される放射線に長期的に曝露する可能性が生じる。本研究では、Cs-137 に持続的に曝露した際の DNA 二重鎖切断の動態について、hTERT で不死化させたヒト正常網膜色素細胞（RPE1-hTERT）を用いて解析した。

まず、終濃度 100 あるいは 1,000 Bq/ml となるように Cs-137 水を培地に添加し、添加後 1 週間まで定期的に細胞を固定し、リン酸化 H2AX および 53BP1 のフォーカス形成を蛍光免疫染色によって可視化したところ、いずれのフォーカスにおいても非照射時と比べて変化は確認されなかった。次に、Cs-137 が濃集している不溶性粒子を静置し、共培養した周辺細胞のフォーカス形成を調べた。共培養開始後 24 時間と 72 時間で検出すると、いずれの時間でも非照射時よりもフォーカス形成が誘導されており、共培養時間に依存してフォーカス陽性割合と 1 細胞あたりのフォーカス数が増加することが確認された。この持続照射におけるフォーカスの時間変化は、急性照射とは異なることが確認された。DNA 二重鎖切断が再結合された部位においてもリン酸化 H2AX が局在していることを以前報告しており、持続照射によって観察されるフォーカスに DNA 二重鎖切断再結合部位が含まれる可能性が考えられた。この点を明らかにするためには染色体上でリン酸化 H2AX を検出することが有用であると考えられたことから、その条件検討を行なった。本年度は固定液やサイトスピンの検討を行い、リン酸化 H2AX のシグナルが検出できた一方で、最適な染色体標本を得るための検討がさらに必要となる段階で完了となった。今後、持続的な被ばく後の染色体標本上でフォーカス局在部位を解析することで、持続照射によ

る DNA 二重鎖切断フォーカスの生物学的意義の解明が期待される。

発表論文

該当なし

福 1-24

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 量子生命・医学部門
放射線医学研究所 放射線影響研究部:専門業務員)

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。そこで実験動物に低線量・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。

被ばくによる初期応答を経時的に調べるための方法を確立するため、B6C3F1 マウスについて、低線量率放射線照射実験により試料を得た。1 週齢から連続照射 (0.1mGy/分、28 日間、総線量 4 Gy) して、照射終了後、2 週目、3 週目、4 週目、5 週目、6 週目、11 週目、14 週目で解剖して甲状腺を採取した。一方、BRAF 変異によるマウスにおいて、甲状腺腫瘍の形成をサポートする可能性が報告されている Tumor-associated macrophages (TAM) (Ryder 2013) によく発現している CD11b と、コントロールとして常在性 macrophages に発現している CD68 の免疫染色条件を検討した。コントロールの組織では CD68 陽性 macrophages のみ観察されたが、炎症を起こしている組織においては、CD11b 陽性 macrophages が増加することが分かり、炎症マーカーとしての CD11b の検出方法を確立できた。

今後、放射線照射後、経時的に採取した甲状腺組織について免疫染色を行い、CD11b 等炎症関連マーカーの発現の時期や、線量依存性と線量率依存性を求め、放射線照射と甲状腺における初期反応の関連を調べる予定である。

発表論文

無し

福 1-25

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、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、その量的な変動を検出することによって細胞内のストレス状態やそれを引き起こしている傷害の種類や程度を推測する。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。

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 線の線量率は中線量率領域（0.1-99 mGy/min）の下限に近い1 mGy/min、照射時間は50時間である（線量3 Gy）。このような線量率を選ぶことにより、DNA傷害は高線量率放射線（100 mGy/min以上）によるものに比べてはるかに低いレベルにある一方で、低線量率領域において顕在化する活性酸素種生成の影響は十分検出可能であると期待された。

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回繰り返して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（技術的反复実験）。また、こうした実験を独立に3回繰り返して、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。ストレス応答や細胞傷害修復に関わる42種のタンパク質についてアレイ解析を行い、こ

れらのタンパク質量が+100%から-50%の範囲で変動していることを示すデータを得た。これらの結果は、活性酸素種発生、DNA傷害が被ばく細胞中で起こったことや、その結果として細胞増殖が阻害されたことを示唆した。今後はアレイ法によるタンパク質量の精密解析をさらに進めて、中線量率から低線量率域の放射線による被ばくの生物影響を詳細に解析して行く。

発表論文

福 1-26

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。これまでの研究で、低線量率放射線照射下で飼育した C57BL/6N_Jcl 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、マウス未分化骨髓球

系細胞株 32Dcl3 細胞において Pu.1 の発現を制御できる実験系を開発し、低線量被ばくとミエロイド分化についての in vitro での再現を試みている。そして、この実験系を用いて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詳細に解析を進め、低線量・低線量率被ばくに対する造血システムの分子応答についてさらに理解を深める計画である。

発表論文

福 1-27

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。

さらに最近研究を進め、マウス未分化骨髓球系細胞株32Dcl3細胞を用いた低線量被ばく実験系を樹立するこ

とを試みている。すでに、低線量のX線照射において、32Dcl3細胞が分化が亢進するとともに、ミトコンドリア毒性が検出されることを明らかにしている。今後はこの実験系を用いて、低線量率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、低線量率放射線被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 1-28

造血システムのゲノム障害に対する修復機構の使い分け

研究組織

共同研究代表者：大野 芳典

(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)

白須 直人

(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

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来たが、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よう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をさらに詳細に解析するため、*in vitro* で解の実験系を開発している。マウス未分化骨髄球系細胞株 32Dcl3 細胞は IL-3 依存的に未分化が維持されている細胞で、G-CSF や GM-CSF などによって顆粒球系に分化誘導される。さらに、サイトカイン飢餓状態に置くことで G₀/G₁ 期に誘導することができる。そこで、この細胞を用いて、低線量放射線被ばくにおける細胞周期静止期と増殖期における修復機構の使い分けについて *in vitro* 解析を進めている。今後は、この実験系を元に造血システムにおける修復機構の使い分けについて詳細な解析を行う計画である。

発表論文

福 1-29

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：三浦 富智

(弘前大学被ばく医療総合研究所：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

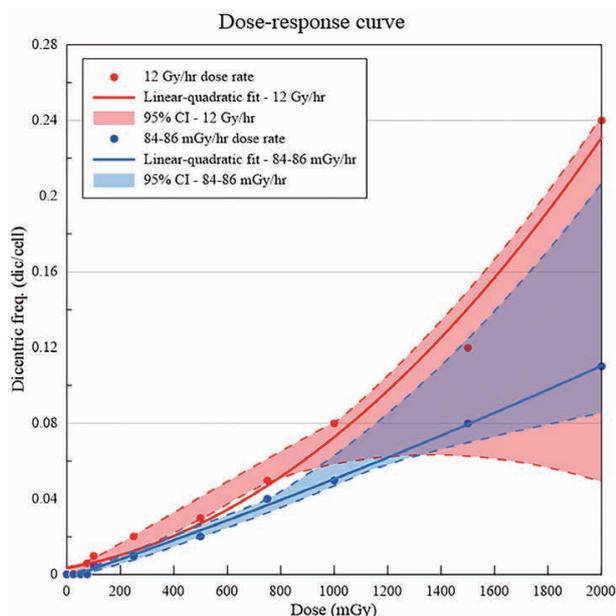
本研究は野生イノシシを対象に、1) 本種の二動原体染色体解析が放射線量依存的な反応を示し放射線被ばくのバイオマーカーとして有用であるかを検証すること、2) 福島県の放射線汚染地域に生息するイノシシの放射線量を本研究によって確立した二動原体染色体解析によって推定することを目的として、イノシシの高・低線量率二動原体反応曲線の作成を行なった。非汚染地域(愛媛県)で捕獲された3頭のイノシシから血液サンプルを採取し、広島大学原爆放射線医学研究所でセシウム線源のガンマ線を85mGy/h(低線量率)および0.2Gy/min(高線量率)の線量率で照射した。試料は0, 25, 50, 75, 100, 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 mGyの線量で照射された。照射した血液を37℃で2時間修復し、リンパ球を分離・培養して二動原体染色体の発生頻度を測定した。各線量で100個の細胞

を測定した予備的な結果を右図に示す。いずれの投与量においても、用量依存的に二動原体染色体の頻度が増加することが確認された。他種を用いた既存の結果と同様に、低線量率と高線量率では、照射量に対する二動原体染色体の発生頻度が異なり、高線量率では頻度が増加する傾向にあった。

今後は、各イノシシの染色体画像のスキャニングが完了したので、統計的な頑健性を高めるために検体数を増やし、検量線を完成させる。最終的には、福島県の放射線汚染地域で採取したイノシシの血液サンプルを解析し本研究で作成された検量線に適用して被ばく線量を推定する。

発表論文

なし



福 1-30

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

1. 研究目的

本研究では、実験動物個体レベルでの低線量・低線量率放射線による全身被ばくが、全身免疫能に及ぼす影響を多個体の免疫系解析に有利なマウス (BALB/c 系統) を用いて包括的に検討する。そして、免疫系の中核を担う T 細胞免疫型 (Th1/Th2 バランス) やその調節を担う調節性 T 細胞 (Treg) に低線量・低線量率放射線被ばくが与える影響についても検討する。さらに将来的には、放射線高感受性系統や各種疾患を伴う動物モデルを用いた検討に発展させることを目標とする。

2. 研究背景

本共同研究代表者は、健康人末梢血検体 (Takayama E, ら, Immunol, 2003) やマウス脾細胞 (Takayama E, ら, J Immunol, 2000) を用いた解析から、加齢に伴う全身免疫能変化を明らかにした。そしてこれらの成果を応用し、種々の疾患を伴う患者末梢血検体や種々の疾患モデルを伴うマウスの解析から、全身免疫能変化と病態の関連を明らかにしてきた。また、 $\beta 2$ -ミクログロブリン遺伝子欠損マウスを用いて、間葉系幹細胞 (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)。また、共同研究代表者は、これまでにこの共同研究課題を通じ、ガンマセル照射装置を用いて、1,000 mGy, 500 mGy, 200 mGy, 100 mGy, 50 mGy, 0 (対照群) の 6 群 (3-5 匹 x6 群) の被ばくマウスを作成して、全身

免疫能に生じる影響を特に Th1/Th2 バランスの観点より詳細に検討してきた。そこで、これらの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さらに詳細に明らかにすることが可能となれば、ヒトへの影響を推定する重要な基礎データを提供し得るものと期待される。

3. 研究計画・研究成果

今年度は、以下のような実験を計画したが、全国における COVID-19 の急激な拡大により、大学間の移動に制限が生じたこと等の理由により、実際のデータを取得するには至らなかった。

- ① これまでの成果に基づいて、ガンマセル照射装置を用いて、大腸癌細胞株 (CT26) を皮下に移植された癌原発巣モデル担癌マウス (BALB/c 系統) の全身免疫能に及ぼす放射線の影響を検討する。
- ② 次に、ガンマセル照射装置を用いて、CT26 株を血中に移植された肺転移モデル担癌マウスの全身免疫能に及ぼす放射線の影響を検討する。
- ③ ここまでの実験結果を吟味して、低線量率ガンマ線照射装置を用いて、0.2 μ Sv/h で約 21 日 (約 100 mGy)、0.1 μ Sv/h で約 21 日 (約 50 mGy)、0 分 (対照群) の被ばくマウスを作成して、低線量率放射線が担癌および非担癌動物の全身免疫能に及ぼす影響を検討する。
- ④ 将来的には、さらに種々の疾病モデルを伴う動物の検討に発展させる (lpr/lpr 系統、grd/grd 系統、Nc/Nga 系統、ob/ob 系統、db/db 系統、ApoE 遺伝子欠損などのマウス系統は、それぞれ膠原病、糖尿病、アトピー様皮膚炎、糖尿病、狭心症などの疾患モデル動物となりうる。

4. 今後の展望

引き続き、低線量と高線量の全身放射線被ばくが、全身免疫能の免疫型 (Th1/Th2 バランス) および抗腫瘍免疫能に及ぼす影響を明らかにするとともに、次年度以降の共同研究においては免疫チェックポイント機構に与える影響を解明する。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

福 1-32

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 MAPK α のリン酸化レベルが上昇することから、これらの細胞内シグナル伝達経路の活性化が放射線適応応答に関与するものと考えられる。本共同研究では、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ことを目的としている。PKC の活性化に関与する分子としてホスホリパーゼ C (PLC) について検討したところ、PLC δ 1 をノックダウンした細胞では放射線適応応答が誘導され、PLC δ 3 をノックダウンした細胞適応応答が誘導されなかったことから、PLC δ 1 でなく PLC δ 3 が適応応答に関与しているものと考えられた。

本年度は PKC や p38 MAPK の活性化に対するこれらの PLC の関与を検討するために、PLC δ 1 と PLC δ 3 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、PKC α と p38 MAPK α 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、いずれの PLC δ ノックダウン細胞においても、PKC α および p38 MAPK α のリン酸化が抑制されていることが明らかになった。

これらのことから、PLC δ 1 と PLC δ 3 は共通する機能を有するほかに、それぞれ固有の機能があり、それらの個別の機能も放射線適応応答に関与する可能性が考えられる。例えば、PLC δ 1 は p38 MAPK の下流で放射線適応応答に関与する何らかの機能を抑制する働きがあり、PLC δ 1 ノックダウン細胞ではこの抑制作用が消失したため、放射線適応応答反応が回復したことが推測される。

今後は、PLC δ 1 と PLC δ 3 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必要があると考えられる。

発表論文

福 1-33

加齢に伴う放射線適応応答と p53 遺伝子機能の変化

研究組織

共同研究代表者：岡崎 龍史

(産業医科大学：教授)

共同研究者：香崎 正宙

(産業医科大学：学内講師)

受入研究代表者：鈴木 啓司

(長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、放射線適応応答の現象において、若年マウス（8 週齢）ではみられるが、高齢マウス（40 週齢）ではみられないことをアポトーシスと p53 遺伝子の発現にて確認を行った。アポトーシスの評価は Annexin V で行った。若年マウスでは、最終照射から 4 時間後から 72 時間後まで、0.02Gy+3Gy 照射群は 3Gy 照射群よりアポトーシスの減少がみられるが、高齢マウスでは 4 時間後だけであった。p53 遺伝子活性 (p53ser15/p53) は、若年マウスでは 4 匹中 4 匹とも 1 以上で活性が高くなるが、高齢マウスでは 4 匹中 1 匹のみ活性が 1 となり、3 匹は 0.5 以下となっていた。加齢による p53 遺伝子の活性の低下が、放射線適応応答の現象に影響していると示唆された。

今後は、0.02Gy のような低線量の単独の影響に関して、死因を含めて、病理学的に検討していく。

発表論文

福 1-34

若年者甲状腺がん発症関連遺伝子群の同定
と発症機序の解明

研究組織

共同研究代表者：鈴木 真一

(福島県立医科大学甲状腺内分泌：教授)

鈴木 聡

(福島県立医科大学甲状腺内分泌：講師)

岩館 学

(福島県立医科大学甲状腺内分泌：講師)

受入研究代表者：光武 範吏

(長崎大学原爆後障害医療研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

現在、超音波診断技術の進歩等により、小児～若年者における甲状腺がんと診断される患者数は増加している。福島県民健康調査の甲状腺検査では、これまで施行されたことがなかった若年者への検査により多数の甲状腺がんが発見されている。本研究では、これらがんの発症に関連する遺伝的バックグラウンド、がんの遺伝子変異を解析し、これらがんの発症メカニズム、特に成人腫瘍との違いを明らかにする。また、若年者甲状腺がんサンプルは数が少なく貴重な症例であり、これらサンプルの遺伝子バンクを作ることも重要な目的のひとつである。

本年度は、これまでに受け入れた全 220 例について、既知の遺伝子変異解析を完了した。その結果はこれまで同様、遺伝子変異のプロファイルに変化は見られていない。特にチェルノブイリ原発事故後、放射性誘発がんが増加した時期である事故後 4～5 年を経過した症例でもそれは同じであった。このことは、あらためてこれらがんが放射線被ばくによるものではないことを示唆し、また、甲状腺検査開始当初より発がん機序にも変化がないことを示唆するものである。

今後は、引き続き症例の収集を進めるとともに、ゲノム解析の対象範囲を拡大させ、より詳細な解析を行っていきたい。

発表論文

Bogdanova TI, Saenko VA, Hashimoto Y, Hirokawa M, Zurnadzhy LY, Hayashi T, Ito M, Iwadate M, Mitsutake N, Rogounovitch TI, Sakamoto A, Naganuma H, Miyauchi A, Tronko MD, Thomas G, Yamashita S, Suzuki S: Papillary Thyroid Carcinoma in Ukraine After

Chernobyl and in Japan After Fukushima: Different Histopathological Scenarios. *Thyroid*. 2021 31:1322-1334. doi: 10.1089/thy.2020.0308.

福 1-35

放射線災害が福島県小児の肥満に及ぼす影響についての要因分析

研究組織

共同研究代表者：菖蒲川 由郷

(新潟大学医歯学総合研究科：特任教授)

共同研究者：後藤 淳

(新潟大学研究推進機構アイソトープ総合センター：助教)

藤原 武男

(東京医科歯科大学：教授)

内藤 眞

(新潟医療センター病理部：部長)

Yoh Kawano

(University of California Los Angeles：Lecturer)

受入研究代表者：大平 哲也

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

受入研究者：前田 正治

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

坂井 晃

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

福島県県民健康調査における「こころの健康度・生活習慣の調査(2011年)」と「健康診査(2011～2015年)」を結合したデータを用いて縦断的に小児の心の健康の肥満への影響について分析を進めている。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、引き続き、分析と論文化に取り組みたい。震災から11年が経過しているが、慢性的な健康影響が顕在化してくるのを見逃さずに科学的知見を積み重ねて行きたい。

発表論文

なし

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：軸菌 智雄

(日本医科大学医学部：講師)

杉谷 巖

(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。そこで申請者らは、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ている。以前に申請者らは、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、ケモカイン様蛋白質をコードする遺伝子のスプライスバリエントが濾胞癌特異的に発現することを報告した(国内特許出願済、PCT出願済)。今年度は、これに加えて、家族性パーキンソン病の原因遺伝子でもあるLRRK2 mRNAの発現も濾胞癌で顕著に上昇することを見出した。今後、これら2つの濾胞癌特異的マーカー候補について、甲状腺細胞診検体を用いた前向き試験により、その診断における有用性を調べる予定である。

発表論文

Iikuzono T, Ishibashi O, Kure S, Itoh C, Yamada T, Sugitani I. VsN, a Reliability-index of Shear-wave Measurement in Sonoelastography, Is Useful for the Diagnosis of Thyroid Tumor Malignancy. *In Vivo*. 2022;

36: 264-273.

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. アミノ酸混合物シスチン・テアニン (CT) 前投与による急性期の放射線防護効果を調べるため、X線5Gy全身照射後のCT前投与群による生存率、小腸、大腸、骨髄の組織障害への効果を調べた。CT前投与は、生存率の改善、腸管クリプト細胞と、骨髄細胞のアポトーシスの阻害と増殖活性の増加を示すことを論文化しており (Environmental Toxicology 78:103395, 2020)、その内容を第5回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス (2021年6月5日WEB開催) で「アミノ酸混合物シスチン・テアニンのラットにおける放射線防護効果」というタイトルで発表した。これまでCT前投与の胸腺、脾臓のアポトーシスの抑制効果や長期観察においてもCT前投与は有意に生存率を改善することを調べており、未発表のデータをまとめる予定である。
2. 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、 γ H2AX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、10Gy以上の全身照射では、CT前投与による生存率は有意差に増加した。更に大腸陰窩細胞の生存率や増殖細胞数の増加も認められた。一方、アポトーシスの指標としてのTUNEL、DNA障害の指標である γ H2AX陽性細胞数の減少が有意に認められた。また、5Gy照射後では、大腸陰窩の長さがCT群は対象群より増加した。下痢、血便などの臨床データからも放射線急性大腸障害も軽減された。これらの結果を含めて解析検討を行い、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

福 3-2

クルクミンアナログによる、放射線防護と放射線増感同時作用の検証およびそのメカニズムの解明

研究組織

共同研究代表者：仲田 栄子

(国際医療福祉大学保健医療学部放射線・情報科学科：准教授)

共同研究者：小林 純也

(国際医療福祉大学成田保健医療学部放射線・情報科学科：教授)

柴田 浩行

(秋田大学大学院医学系研究科：教授)

受入研究代表者：松浦 伸也

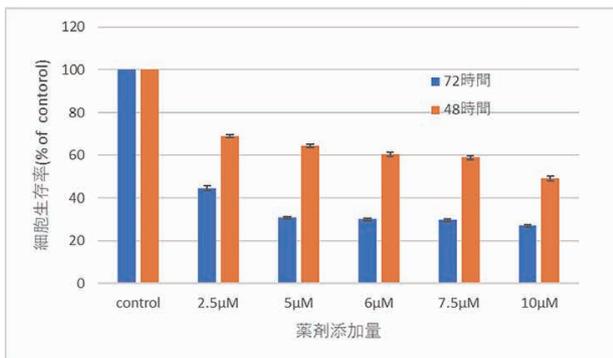
(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

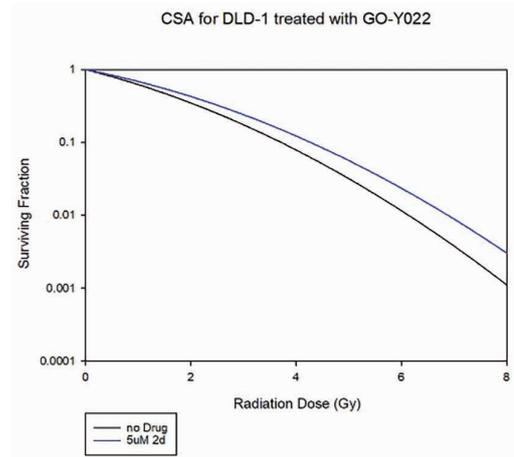
本研究では Curcumin アナログが細胞に及ぼす放射線感受性への効果を調べた。まず、3種類のクルクミンアナログ(GO-Y022, GO-Y078, GO-Y030)のうち、GO-Y022を用い、ヒト大腸癌細胞株 DLD-1 において MTT アッセイを行い IC₅₀ を調べた (図 1)。IC₅₀ の結果を基に Clonogenic Cell Survival Assay を行い Drug なし (control)、及び 5 μM の GO-Y022 を 48hr. の treatment させたものを比較した(図 2)。その結果 GO-Y022 は濃度依存性的および時間依存的に効果を示すこと、及び DLD-1 細胞株に対して放射線防護作用を持つ可能性がある事がわかった。

今後は①他の薬剤 (GO-Y078, GO-Y030) を用いて同様の実験を行い、同様の効果があるのか否か、及びその効果の程度を比べ、最も効果の高い Drug を選定。

②その Drug を用い、放射線感受性を変化させる作用のメカニズムを調べる。細胞周期に及ぼす作用の有無を調べ、もし何らかの作用が認められれば、それに関わる signaling pathway への関与を調べる。以上の計画で研究を進めていきたいと考えている。



(図 1) MTT アッセイ結果



(図 2) CSA 結果

発表論文

21 年度なし

福 3-3

腹部分割照射後の腸管障害に対する有効な p53 制御剤の評価

研究組織

共同研究代表者：西山 祐一

(徳島大学大学院医歯薬学研究部：助教)

共同研究者：森田 明典

(徳島大学大学院医歯薬学研究部：教授)

阪上 昌弘

(徳島大学大学院保健科学教育部：大学院生)

谷本 大河

(徳島大学大学院保健科学教育部：大学院生)

東 優一

(徳島大学大学院保健科学教育部：大学院生)

庄野 愛実

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

園山 雄一郎

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

野口 桃代

(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

p53 は放射線骨髄障害を促進する因子である一方、腸上皮では放射線腸管障害を抑制する因子であるとされる。我々は、強力な p53 阻害剤として見出されたオルトバナジン酸ナトリウム（バナデート）は、マウス全身照射後の骨髄死を効果的に防ぐが、腹部単回照射後の腸死に対しては防護効果を示さないことを報告してきた。しかし近年、バナデートが腹部分割照射のマウス生存率を向上させ、特定の時間的線量配分下では p53 阻害剤が腸管障害を緩和できる有効な防護剤となり得ることを示唆する成果を得た。そこで本共同研究では、腹部分割照射後の腸管障害を防ぐための有効な p53 制御方法を明らかにすることを目的とした。

今年度は、腸管へ限局した放射線照射が可能な腹部照射方法により、再現良く腸管障害を誘導可能な腹部分割照射条件の検討を進めた。また、腹部単回照射に対し、バナデート投与マウスでは腸組織における血管透過性が亢進し、腸管障害が促進されることを示唆する知見が得られた。今後

は、マウスへの腹部分割および単回照射前にバナデートを投与し、異なる時間的線量配分下で誘導される腸管障害に対する p53 阻害の有効性を詳細に検討する予定である。

発表論文

なし

福 3-4

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)

阪上 昌弘

(徳島大学大学院保健科学教育部：大学院生)

谷本 大河

(徳島大学大学院保健科学教育部：大学院生)

東 優一

(徳島大学大学院保健科学教育部：大学院生)

庄野 愛実

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

園山 雄一郎

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

野口 桃代

(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。前年度は、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空腸上皮の 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。今年度は、炎症反応が抑制される遺伝子改変マウスを用い、防護活性を担う責任分子の特定を目指した。

定量 PCR 解析を進めた結果、複数の炎症反応関連遺伝子の増減が確認されたが、炎症性サイトカインである *Il1b*、*Il18* の発現は低下しなかった。そこで *Il-1β*、*Il-18* の産生に必要な *Casp1/4* を欠損したマウスへの腹部照射試験を実施したところ、本化合物は放射線防護効果を示

さなかったことから、本化合物による放射線防護効果は、Caspase-1/Caspase-4 依存的であることが明らかとなった。また、幹細胞マーカー遺伝子である *Lgr5* の発現を指標に定量 PCR 解析した結果、本化合物の防護活性を裏付ける幹細胞保護効果が直腸の組織解析より得られた。現在、照射後の直腸における本化合物による主要遺伝子の発現変動解析を実施し、責任遺伝子の特定を進めているところである。

発表論文

なし

福 3-5

伝統生薬・未解明植物由来の放射線防御物質探索研究

研究組織

共同研究代表者：松浪 勝義

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：綾田 真佑子

(広島大学薬学部：学部生)

受入研究代表者：田代 聡

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

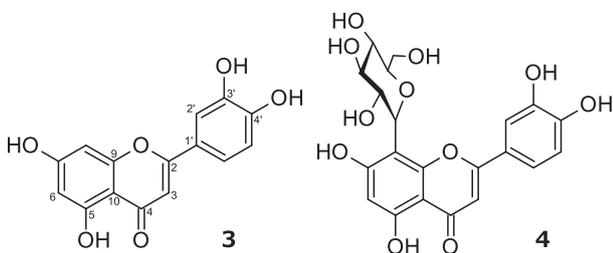
放射線傷害を軽減する、あるいは増加することのできる化合物は、それぞれ放射線防護剤、放射線治療の効果を高める放射線増感剤として利用可能であるため、世界各国で精力的に研究されている。放射線が生体を通過する際、そのエネルギーにより電離を生じることで生じたヒドロキシルラジカルなどにより DNA などの生体分子に傷害を与えることから、ラジカル除去活性を有する化合物はその防御に有用である。今回、我々は種々の植物含有成分について検討を行い、クワ科のカジノキ (*Broussonetia papyrifera*) 葉部について検討を行った。

メタノール抽出物を種々の溶媒で分配を行い、ヘキサソおよび酢酸エチル可溶画分より構成される疎水性画分を得た。シリカゲル、ODS カラムクロマトグラフィーおよび HPLC で精製を行い 10 種の化合物を得た。その化学構造は NMR、MS などの種々のスペクトルデータを解析することで決定した (右図)。次に得られた化合物について DPPH 試薬によるラジカル除去活性を評価したところ化合物 3 および 4 に臨床薬としても使用されるラジカル除去剤

エダラボンに匹敵する活性を見出した。今後、さらに、他の未精製画分についても検討を行う予定である。

発表論文

なし



| 化合物 | IC ₅₀ mg/mL (mM) |
|-----------|-----------------------------|
| 3 | 6.5±0.4 (22.7±1.40 mM) |
| 4 | 10.7±0.4 (23.9±0.90 mM) |
| Edaravone | 3.8±0.2 (21.8±1.15 mM) |

Table 1 単離化合物のラジカル除去活性 (n=3)

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地域医療学分野：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地域医療学分野：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、甲状腺嚢胞が甲状腺機能の補助的役割を担う可能性を有することを報告した2020年度の研究に継続するものである。2020年度の研究において、甲状腺の自己抗体である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可能性が示唆されたが、甲状腺嚢胞と動脈硬化との関連は不明であった。

そこで甲状腺機能は亢進であっても低下しても高血圧をもたらすこと。動脈硬化は、甲状腺機能低下で進展を認めるが、甲状腺機能亢進においては進展を認めない事に着目し、40 - 74歳の特定健診受診者を対象に検討を行った。結果、動脈硬化を有さない者において、甲状腺嚢胞は有意に正の関係を高血圧との間に認め、動脈硬化を有する者において、甲状腺嚢胞は有意な負の関係を高血圧との間に認めた [1]。また甲状腺ホルモンは腎保護作用を有するが、我々は甲状腺嚢胞が甲状腺刺激ホルモン (TSH) と尿蛋白の間の関係を決定する因子として働くことを見出した [2]。さらに潜在性甲状腺機能低下症は耐糖能異常を有することが多くの研究で報告されているが、HbA1c と甲状腺嚢胞の間には有意な負の関係を有する事も認めた [3]。

これらの検討により、甲状腺嚢胞は甲状腺機能の補助的役割を担い得ると考えられたが、甲状腺嚢胞の慢性腎臓病への影響に関しては、まだ不明である。今後は、さらなる追跡研究へ発展させ、これらの慢性腎臓病などへの影響の検討を行っていく予定である。

発表論文

- 1) Shimizu Y, Kawashiri SY,, Hayashida N. Association between thyroid cysts and hypertension by atherosclerosis status: a cross-sectional study. Sci Rep. 2021;11(1):13922. 2021年7月
- 2) Shimizu Y, Nabeshima-Kimura Y, Kawashiri SY,,

Hayashida N. Association between thyroid-stimulating hormone (TSH) and proteinuria in relation to thyroid cyst in a euthyroid general population. J Physiol Anthropol. 2021;40(1):15. 2021年10月

- 3) Shimizu Y, Kawashiri SY,, Hayashida N. HbA1c is inversely associated with thyroid cysts in a euthyroid population: a cross-sectional study. PLoS One. 2021;16(6):e0253841. 2021年6月
- 4) Shimizu Y, Kawashiri SY,, Hayashida N, Maeda T. Normal anti-thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) titers and active arterial wall thickening among euthyroid individuals: A prospective study. J Clin Med 2022;11(3):521. 2022年1月

福 4-2

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：部長補佐)

共同研究者：藤原 翔

(東京大学社会科学研究所：准教授)

鶴飼 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。新型コロナ問題の発生に伴い、分析の遅れもあったが、2019-2022年にかけて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。今後、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 4-3

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

(大阪大学医学系研究科：大学院生)

共同研究者：今野 弘規

(大阪大学医学系研究科：准教授)

磯 博康

(大阪大学医学系研究科：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

【内容】2011年～2012年度の健康診査を受診した18歳以上の男女89,571人対象者とし、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群に分けて、避難状態と高血糖症、高血圧症及び高脂血症の発症リスクとの関連をLogisticモデルで多変量調整のオッズ比を算出した、ベースライン時糖尿病、高血圧症及び高脂血症の既往歴がある者を除外し、2017年末まで追跡した。また、2017年のデータを利用して、空間的自己相関分析では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。

【成果】結論として、非避難者に比べて、避難継続群（帰還困難区域）では男女ともに糖尿病、高血圧症及び高脂血症の発症リスクが高かった。一方、帰還群及び避難継続群（避難解除区域）では、男女とも上記の疾患発症リスクに差を認めなかった。Global Moran's法とHotspot分析によって、福島県の上記疾患の有病率が会津区域と比べて避難解除区域とその周囲区域に高い傾向を示された。本研究により、帰還困難区域及び帰還住民の継続的な予防対策の重要性が示唆された。

【展望】研究は概ね予定通り進んでおり、今年度中に論文のすべての内容の執筆を完了する予定である。また、一部の結果は第80回日本公衆衛生学会で口演発表を行った。本研究は、福島県立医科大学及び福島県と連携したプロジェクトであるため、共同研究者との研究に関する相談や打合せには相当の時間を要したが、そのプロセスもほぼ終

わりに近づき、近日中に研究成果を学術誌に投稿出来る見込みである。また、今後は、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にゆきたい。

発表論文

該当年度なし。

福 4-4

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)

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

Table. Age-adjusted and multivariable HRs (95CIs) of cardiovascular risk for evacuees compared to non-evacuees stratified parity status

| Parity status (n) | nulliparity (1,390) | parity ≥1 (14,333) |
|----------------------|---------------------|--------------------|
| Evacuation status | Evacuee | |
| Person-years | 4,325 | 44,434 |
| Stroke (n) | 41 | 392 |
| Model 1 ^a | 0.94(0.51-1.74) | 1.22(1.00-1.49) |
| Model 2 ^b | 0.73(0.37-1.45) | 1.17(0.94-1.45) |
| Model 3 ^c | 0.85(0.34-2.15) | 1.15(0.93-1.42) |
| Heart disease (n) | 108 | 1,402 |
| Model 1 ^a | 0.91(0.62-1.34) | 1.16(1.04-1.29) |
| Model 2 ^b | 0.85(0.56-1.29) | 1.14(1.02-1.27) |
| Model 3 ^c | 0.82(0.54-1.24) | 1.12(1.00-1.25) |
| Total CVD (n) | 133 | 1,644 |
| Model 1 ^a | 0.96(0.68-1.36) | 1.17(1.06-1.23) |
| Model 2 ^b | 0.89(0.61-2.49) | 1.15(1.03-1.27) |
| Model 3 ^c | 0.67(0.30-1.52) | 1.06(0.88-1.28) |

a) Adjusted for age. b) Adjusted for BMI, habitual exercise, smoking status, drinking status, sleep quality, and job loss in addition to Model 1. c) Adjusted for history of hypertension, history of hyperlipidemia, and history of diabetes history of in addition to Model 2.

【目的】福島県民健康調査のデータを用いて、脳卒中、心臓病、全循環器疾患との関連について、昨年度実施した解析に基づく追跡期間を延長した縦断解析検討を行うこと。

【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15,723人を対象として、平成28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避難経験有とし、避難と脳卒中、心臓病、全循環器疾患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)とした。

【結果】対象女性において、出産経験無390人(8.8%)、避難経験有9,093人(57.8%)であった。

出産経験有群において避難経験有の女性は、避難経験無の女性と比べて、脳卒中、心臓病、全循環器疾患の年齢調整ハザード比が高く、循環器疾患の要因を多変量調整後は、心臓病と全循環器疾患においてハザード比が高かった。さらに、高血圧、脂質異常症、糖尿病の既往歴を多変量調整後、出産経験有群の避難経験有の女性は、避難経験無の女性に比べて心臓病の高いハザード比が認められた。出産経験無群において、避難経験の有無による有意な関連は認められなかった。

【考察・今後の展望】昨年度より追跡年数を延長し詳細な解析を実施した。出産経験無群よりも出産経験有群の避難経験有の女性における循環器疾患リスクの高いことは昨年度と同じ傾向であった。なかでも心臓病は、出産経験有群の避難経験有の女性において避難経験無の女性に比べて心疾患の関連要因調整後もリスクの高いことが明らかとなった。今後は循環器疾患に影響を及ぼす出産経験に関連した新たな要因を追求していく。

発表論文

なし

福 4-5

放射線災害前後の原子力に関する情報発信
と入手傾向に関する分析研究

研究組織

共同研究代表者：飯本 武志

(東京大学 環境安全本部：教授)

共同研究者：高嶋 隆太

(東京理科大学 理工学部：教授)

伊藤 真理

(東京理科大学 理工学部：助教)

主原 愛

(東京大学大学院 新領域創成科学研究科：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

本研究では、全国規模で実施継続中の原子力に関する世論調査の傾向とその変化を分析して、災害前後における世論の形成傾向、それに基づく適切なリスクコミュニケーションのありかたについて定量的、統計的に考察する。具体的には「原子力に関する世論調査(日本原子力文化財団)」の定点調査(2006～2020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、本研究によりリスクミの核となる情報の発信に関し、受け手が求める情報を確実かつ適切に伝える手法に関する知見を提供することを目指している。本年度は放射線に関する調査項目に着目して、最近の結果を整理した。

放射線分野に関する情報保有量に関連して、2020年度の結果によれば、「自然放射線の存在」を56.9%の回答者が、「放射線利用」53.0%、「影響の単位」48.8%、「放射能の単位」43.8%が、聞いたことがあるとしている。最近4年間の回答でも同様の傾向がみられるものの、「影響の単位」については減少傾向にあることから今後の推移に着目したい。放射線利用のベネフィット認知に関連して、肯定的回答が59.1%、否定的回答4.5%で、肯定的意見には40～50歳代が多い。また、肯定的割合は情報保有量が多くなるほど大きくなり、保有量中程度以上では3/4以上が肯定的意見となっている。この傾向は最近5年間で大きくは変わってはいない。一方、放射能・放射線のリスク認知(将来の影

響)に関連して、肯定的回答が78.0%、否定的回答2.9%、年齢層が高くなるにつれて肯定的意見の割合も増加していることも特筆すべきで、情報保有量の中程度または少ない層で肯定的意見の割合は多くなっている。この傾向も最近5年間で大きな変化はなかった。今後はこの傾向の要因についても関係者へのヒアリング等を通じて、検討を進める

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

発表論文

なし

福 4-6

マスメディア報道と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

(国立研究開発法人国立環境研究所：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

福島原発の事故および放射線に関する情報は様々なレベルで議論され、根拠のあるなしにかかわらず広く流布する様々な言説に多くの人が困惑する状況が続いている。人々の知見はマスメディア報道に大きく影響を受けることが過去のメディア研究分野において知られている。そこで、本研究では放射線報道に関するメディア報道について、その量的な把握をし、言説の分析を行うことで、その人々のリスク認知に与える影響を調査分析する。新聞報道を福島県内のローカル紙、福島県がある東北地方全体をカバーする広域紙と大きな発言力をもつ東京都を中心にカバーする首都圏広域紙、日本全国に購読者をもつ全国紙の4紙をとりあげ、それぞれの甲状腺に関する記事を対象として、報道内容の差を分析した。分析にあたっては、1) 時系列にみた関連報道件数、2) 内容分析(論調など)の時系列の変化を4紙で比較し、背後にある動きを探った。この結果、この4紙には非常に大きな差があり、それが政策の意思決定を困難にしていることを示唆していることが明らかになった。全国紙における記事の登場主体は、政府(および関連省庁)、原発関連活動民間団体(NGOなど)や被害者、原発の事故による県外避難者などに加えて政府の審議会などの放射線専門家が想定される。福島県内地方紙においては、これがかなり限定され、政府関係者以外は福島県庁及びその下に設置される審議会とそこに参加する専門家、原発関係者、医大関係者に限定される。最も特徴的であったのは東京都を中心とする首都圏広域紙であり、論調として対立を煽る書き方、科学者の提示する科学的エビデンスよりよりも、「通説」に基づく記事などが目立った。東北地域広域紙はこれらの中間であった。この幅広い主体と限定される主体により双方の言説が大きく異なることが想定された。

発表論文

Midori Aoyagi (2021) Mass media coverage of the

Fukushima thyroid survey, The 2021 Meeting of the Society for the Social Studies of Science, Online or Tronto Canada, 6-9 October(online)

福 4-7

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
～国際的知見から見たトリチウム水の取り扱いをめぐる課題の検討～

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：研究副主幹)

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)

野村 直希

(福井工業大学：講師)

受入研究代表者：廣田 誠子

(広島大学原爆放射線医科学研究所：助教)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、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）の海洋放出に関して、国際的議論の状況についての昨年度の調査結果を踏まえ、国際会議において議論を行うことにより課題を検討した。福島事故とトリチウム水海洋放出に関連して 2021 年に開催された日本 - 韓国間での 2 つのワークショップ及び NERIS-SHARE-ALLIANCE Webinar における議論の結果、成果として以下の具体的な提案が得られた。(1) 国外・国内ともにさらなる情報公開・発信が必要かつ重要。(2) これにあたっては、情報発信者（TEPCO 及び日本政府）が信頼できるかどうかキとなる。(3) 安全性は信頼の問題。専門家がその役割を誠実に果たすことが重要。(4) 科学的知識と科学的研究データは重要であるが、これはボトムラインにすぎない。当事者が現実的に信頼を醸成していくことが必要。(5) トリチウムの安全性は国外・国内ともに一般公衆の大半は理解できていない。科学的データをわかりやすく説明する、一般公衆とをつなぐコミュニケーターが必要。(6) 放射能に関する一般公衆とのコミュニケーション方法についての包括的な戦略とコミュニケーション・プラットフォームが必要。(7) 一般公衆との信頼される情報共有のありかたを国際的な観点から検討することが必要。今後は、特にトリチウム水海洋放出に関してきわめて敏感である韓国において、韓国の学術

団体と専門家の立場から協働することにより共通の一貫したメッセージ発信を行うことを目指して検討を進める。

発表論文

Hiroko YOSHIDA, Yujiro KURODA, Takahiko KONO, Wataru NAITO, Akihiro SAKODA. Panel session toward improved communication and engagement with the public after the Fukushima Dai-ichi NPP accident – Study reports and discussion with specialists from relevant fields. Journal of Radiation Protection and Research 46 (3), 134-142, 2021.

H Yoshida, “Synthesis of the JHPS International Symposium on Tritiated Water”, Annals of the ICRP, 2021

福 4-8

放射線誘発の DNA 損傷を指標とした放射線防護剤・増感剤の探索

研究組織

共同研究代表者：余語 克紀

(名古屋大学医学系研究科：助教)

受入研究代表者：保田 浩志

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、放射線誘発の DNA 損傷を一つの指標として、副作用が少なく有望な放射線防護剤や、放射線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、放射線防護剤の候補として、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、成果として論文発表した。

また、放射線増感剤の候補として、プラスに帯電した金ナノ粒子に着目した。昨年度は、現在の放射線治療で主流となる高エネルギー MV X 線照射によって生じる DNA 損傷に対して、増感効果を明らかにし、論文として成果発表した。一昨年に報告した高線量率小線源治療の γ 線に対する効果実証に加え、さらに金ナノ粒子の適応がん患者を広げられる可能性がある。

今後は、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、さらに研究を進展させていく予定である。また金ナノ粒子と他の放射線（光子線以外）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。さらに他のナノ粒子薬剤の効果や、DNA 実験以外に細胞実験での効果実証も検討する予定である。

発表論文

K Yogo, H Yasuda, *et. al.*, Protective effect of Amino Acids on Plasmid DNA Damage Induced by Therapeutic Carbon Ions, *Radiation Research*. 2021 May 27, 196(2), 197-203, <https://doi.org/10.1667/RADE-21-00033.1>

余語 克紀、保田 浩志、他著、総説「プラスミ

ド DNA 損傷を指標とした放射線保護剤／増感剤の探索 - 放射線治療併用のアミノ酸と金ナノ粒子を中心として -」放射線生物研究 *Radiation Biology Research Communications*. 2021 年 9 月, 56 (3), 260-279.

K Yogo, H Yasuda, *et. al.*, Radiosensitization Effect of Gold Nanoparticles on Plasmid DNA Damage Induced by Therapeutic MV X-rays, *Nanomaterials*. 2022 Feb 25, 12(5), 771; <https://doi.org/10.3390/nano12050771>

福 4-9

放射線リスクコミュニケーションの
実践事例：機関型アプローチの利用可能性と
その役割の検討

研究組織

共同研究代表者：黒田 佑次郎

(福島県立医科大学：博士研究員)

共同研究者：吉田 浩子

(東北大学薬学研究科：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：技術副主幹)

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)

野村 直希

(福井工業大学工学部：講師)

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

福島事故から10年が経過する現在、外部からの支援者は減少し、福島県では長期的なアプローチを模索している。低線量被ばくに関するリスクコミュニケーション活動もその転機を迎え、福島県では、震災と原発事故の教訓を伝え、学ぶための施設が整備されたが（機関型アプローチ）、その効果（住民の認知度や来館者の理解度の評価）は十分に検討されていない。本研究は機関型アプローチの事例を対象に、既存データを用いてその効果を検討した。

機関型アプローチとして、福島県三春町に整備された環境創造センター交流棟を対象とした。福島県が2020年度に実施した調査データを用いて、1) 交流棟の認知度と関心の関係、2) 認知群における関心の関連要因を統計的に解析した。回答者は1,524名（女性49.4%）であった。交流棟の認知度は32.0%であり、高齢、既婚、子どもあり（18歳以下）、避難経験あり、中通りに居住が、有意に認知度が高かった。認知あり群のうち関心があると回答したのは46.6%であることに對し、認知なし群で関心があるのは17.0%に留まった。主な情報源と関心の関連では、広報誌の利用（OR=1.73, 95%CI=1.15-2.60）、印刷物・雑誌の利用（OR=1.76, 95%CI=1.08-2.88）、口コミ（OR=1.74, 95%CI=1.02-2.96）が利用していない群と比べて、より関心が高かった。

交流棟の認知度はいまだ低く、福島県内でも3割程度であることが示された。認知度を高めることで、交流棟に行っ

てみたいという「関心」が高まる傾向にあり、また、広報誌や印刷物に加えて「口コミ」が、関心を高めることにつながるということがわかった。以上の結果から、情報発信を行う際には、「口コミ」が促進されるようなアプローチが有効であることが示唆された（SNSの利用や、来館者が持ち帰り、家族や友人に伝える取り組みの促進等）。

発表論文

Kuroda Y, Goto A, Terauchi H, Suzuki S. Change in sense of food safety associated with social connectedness and information sources-A 10-year longitudinal survey before and after the Fukushima nuclear power plant accident. Public Health. 2021 May 1;194:156-162.

福 4-10

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？

－放射線防護からみた活動のあり方の考察

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

(東北大学薬学研究科：准教授)

黒田 佑次郎

(福島県立医科大学：博士研究員)

河野 恭彦

(日本原子力研究開発機構福島研究開発部門：技術副主幹)

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

福島事故後の低線量被ばくに関する公衆とのコミュニケーション活動は、概して集団に向けた放射線リスクの情報提供に始まったが、次第に対個人の包括的な健康リスクやウェルビーイングに関する双方向的対話の重要性が認識されるようになった。本研究の目的は、さまざまな専門性を有する専門家集団（放射線やリスクに関する6学会）が事故前後に行った社会に向けた活動の情報収集・整理、およびその結果分析と考察を通じて、放射線防護からみた学会によるコミュニケーション活動のあり方を検討することである。

昨年度の報告書において、関連学会の福島事故前後の活動情報を収集・整理した結果を概説した。その後、当該結果などを踏まえて、主に次の三点に関する議論を行った。
①学会による双方向コミュニケーションの難しさ、で構成される学会が組織的に活動を行うことの難しさ、②学会におけるコミュニケーション活動の推進と学術研究のバランス、③公衆との信頼関係構築のための課題。今後は、異なる被ばく状況や個別のケースにおいて、放射線防護の専門家が公衆とのコミュニケーションにどのように向き合うべきか、またその役割を考察する。

発表論文

Hiroko YOSHIDA, Yujiro KURODA, Takahiko KONO, Wataru NAITO, Akihiro SAKODA. Panel session toward improved communication and engagement with the public after the Fukushima Dai-ichi NPP accident

- Study reports and discussion with specialists from relevant fields. Journal of Radiation Protection and Research 46 (3), 134-142, 2021.

Akihiro SAKODA, Naoki NOMURA, Yujiro KURODA, Takahiko KONO, Wataru NAITO, Hiroko YOSHIDA. Review of engagement activities to promote awareness of radiation and its associated risk amongst the Japanese public before and after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident. Journal of Radiological Protection 41 (4), 1258-1287 (2021).

福 4-11

福島原発事故 10 年目における放射線不安
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)

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10年経過後、コロナ禍の影響もあり、放射線に対する意識がだんだんと薄れてきているようである。これまでの先行研究で、いまだに放射線による健康不安は残っている。福島県民に対して放射線不安と福島県民健康調査に関して意識調査の結果を解析した。

医療従事者において、看護師や医療事務は一般市民と同じような傾向を示した。医師の方が、有意に放射線教育回数も多く、放射線の知識を持っていると報告したが、原発の放射線影響や甲状腺の発症に関する不安は少なく、原発事故による甲状腺がん発症と考える人数も少なかった。また、がん、白血病、食物汚染、土壌汚染、子供への影響、遺伝的影響に関しても不安は医師の方が少ない。しかし、一般市民でも年齢が30代40代の方が60代に比べて、放射線の知識が高くなる傾向にあった。

発表論文

Okazaki R, Satoh K, Matsuda N, Hasegawa A, Kato T, Kanda R, Shimada Y, Hayashi T, Kohzaki M, Mafune K, Mori K Contribution of radiation education in anxiety reduction among Fukushima Daiichi nuclear power plant workers: a cross sectional study using a text mining method. J Radiat Res, 2022 63(1), 44-50,

福 4-12

福島第一原子力発電所事故後の避難区域およびその周辺地域における公衆衛生学的活動についての事例研究

研究組織

共同研究代表者：西川 佳孝

(京都大学大学院 健康情報学：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)

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。そこから発展し、事例研究の方法論を用いて、福島第一原子力発電所事故後の避難区域およびその周辺地域における公衆衛生学的な諸活動についての検討を目的としてきた。

帰還自治体へ訪問リハビリテーションを提供する誠励会ひらた中央病院のチームと、事例研究の一つとして、検討を進めてきた(同研究は、2022年度に入り査読付き英語論文として受理された Yuta Saito et al. Fukushima J.Med. Sci.68-2)。今後は、訪問リハビリテーションのほかにも、帰還住民の健康をまもるための診療活動について、事例研究を通じて、包括的に探索、記述、説明していきたい。

発表論文

今年度は該当なし。

福 4-13

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

食選択力の育成用に作成した2つのツール①児童版鉄摂取量評価票の成人版である「鉄評価尺度」の精度分析、②鉄カルテットの栄養教育効果分析を手掛けた。①については、ヘルスリテラシーの視点を取り入れた「鉄摂取尺度」の改訂および再現性の検討を学会誌に掲載した。献血希望者である一般成人を対象に、福島赤十字血液センターとの共同研究により、「鉄摂取尺度」を実施したが、鉄欠乏性貧血の該当者数が少なく、交絡因子が多いために鉄尺度と血液データであるヘモグロビン値との有意な関連は認められなかった。②については、教育用のカードゲーム『鉄カルテット』を用いた栄養教育効果について大学生を対象として、前後比較デザインにより評価した。カルテット使用による知識量は実施前に比べ実施後に有意に増加した。しかし、1時点での評価であったので、今後は数か月期間においても記憶が継続するのかを判定する必要がある。また、今年度『鉄カルテット』より改訂して作成した『児童版鉄カルテット』を用いて、次年度は小・中学生を対象に栄養教育の実施を予定しており、カードゲームの授業での活用法について考案し、指導者である小・中学校の教員に情報提供を行う予定である。

発表論文

岡部聡子, 伊藤慎也, 高橋徹, 星千歳, 弓屋結, 本間安菜, 根本絢香, 後藤あや: 若年女性を対象とした簡便な「鉄摂取尺度」の改訂および再現性の検討. 日本家政学会 Vol.72 No.5 251-259. 2021

福 4-14

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 ころ

(大阪大学大学院医学系研究科：特任准教授)

受入研究代表者：大平 哲也

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

受入研究者：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。

本研究は既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。うつ状態に関連する精神的苦痛については、K6が13点以上を精神的苦痛ありと定義して解析に用いる。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。今年度は、個人レベルの社会関係指標の認知とK6で評価した精神的苦痛との関連を検討した結果、社会的ネットワーク、レクリエーションの参加、及び笑いの頻度が少ないことが精神的苦痛が高いことと関連していた。また、県内在住者に比べて県外在住者は精神的苦痛が持続する人が多い傾向にあった。したがって、避難などにより、社会的

ネットワークを社会的資本が少なくなることが精神的苦痛に関連すると推察された。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検討及び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

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)

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た、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ス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ニサーチに受注して計測した。その結果、アデノウイルス表面への化学修飾の条件を調整することで、一つのアデノウイルスあたり、4分子のホウ素化合物の結合を確認できた。

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。

今後は、ホウ素化合物が結合したアデノウイルスベクターを悪性グリオーマ培養細胞に感染させ、細胞内に取り込まれていることを確認する実験を予定している。

さらに、細胞周期抑制因子である p16 遺伝子発現アデノウイルスベクターの感染が放射線感受性を亢進させる機序の解析も行い、将来的には中性子捕捉療法の治療効果の向上を検討する予定である。そのため、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

投稿準備中の論文が一編、そして、もう少しデータが揃えば投稿準備に入れる論文が一編です。

重 1-2

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)

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

DNA二本鎖切断を修復する機構の1つである非相同末端結合の第一歩は、XRCC5遺伝子がコードするKu80とXRCC6遺伝子がコードするKu70のヘテロダイマーが、切断で露出されたDNA末端に結合することである。これらの遺伝子の欠損はDNA変異を蓄積させ、細胞老化、個体老化を招くとされるが、変異が蓄積して個体老化に至る過程には不明な点が多く、ヒトとマウスで病態の始まる時期や程度にも相違がある。共同研究代表者らはマウスを代替しうる脊椎動物であるゼブラフィッシュで個体老化を研究する目的でXRCC5遺伝子をCRISPRで破壊した個体を作製し、XRCC5欠損ゼブラフィッシュが短命であることを確認している。本研究ではXRCC5欠損ゼブラフィッシュが実際にDNA二本鎖切断修復能が低く、放射線感受性が高いことを検証すべく、広島大学原爆放射線医科学研究所のガンマセルを利用して、ゼブラフィッシュ胚および仔魚に放射線を照射する実験を行っている。XRCC5欠損個体で発生異常が観察されたことから、XRCC5欠損個体はDNA二本鎖切断修復能が低いことが確認されたが、発生異常の程度には個体差が見られる。各個体からRNAを抽出してRNA-Seqを行うことで、放射線感受性の個体差が放射線影響の個体差であることを実証することを計画している。

発表論文

なし

重 1-3

ゲノム損傷修復の心血管疾患発症における分子機構に関する研究

研究組織

共同研究代表者：石田 万里

(広島大学大学院医系科学研究科：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閏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. Fujino S, Sun J, Nakayama S, Horikoshi Y, Kinugasa Y, Ishida M, Sakai C, Ike T, Doi S, Masaki T, Tashiro S. A Combination of Iohexol Treatment and Ionizing Radiation Exposure Enhances Kidney Injury in Contrast-Induced Nephropathy by Increasing DNA Damage. *Radiat Res.* 2022 Jan 28. doi: 10.1667/RADE-21-00178.1. Epub ahead of print. PMID: 35090038.
2. Miki S, Suzuki JI, Takashima M, Ishida M, Kokubo

- H, Yoshizumi M. S-1-Propenylcysteine promotes IL-10-induced M2c macrophage polarization through prolonged activation of IL-10R/STAT3 signaling. *Sci Rep.* 11:22469, 2021 doi: 10.1038/s41598-021-01866-3.
3. 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.* 195:244-252, 2021
4. Hu W, Dong A, Karasaki K, Sogabe S, Okamoto D, Saigo M, Ishida M, Yoshizumi M, Kokubo H. Smad4 regulates the nuclear translocation of Nkx2-5 in cardiac differentiation. *Sci Rep.* 11:3588, 2021 doi: 10.1038/s41598-021-82954-2.

重 1-4

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、以前、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、本報告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 の標的に迫る戦略で研究を行った。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 のバリエーションタンパク質であり、転写や組換えといった、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

Demin AA, Hirota K (共筆頭著者), Tsuda M, Adamowicz M, Hailstone R, Brazina J, Gittens W, Kalasova I, Shao Z, Zha S, Sasanuma H, Hanzlikova H, Takeda S, Caldecott KW. XRCC1 prevents toxic PARP1 trapping during DNA base excision repair. *Mol Cell*. 2021, 81(14):3018-3030

重 1-5

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)

アンディ フィジ カルチカ

(島根大学医学部：博士課程 4年)

アウン ピョー ワイ

(島根大学医学部：博士課程 2年)

リウ ユシン

(島根大学医学部：博士課程 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

本研究は、ウイルス感染細胞で発現誘導される、DNA 編集酵素である APOBEC 遺伝子群の研究を行った。APOBEC 遺伝子群は、増殖中のウイルスゲノム由来の単鎖 DNA に変異が導入され、ウイルスの複製が障害される。これは、ウイルスの増殖に備えて宿主が発達させた防御機構である。しかし、APOBEC DNA 編集酵素はウイルスゲノムばかりでなく、宿主遺伝子やミトコンドリアゲノムにも変異を導入すると考えられる。APOBEC 遺伝子が高発現したために、腫瘍化が促進されたと考えられる悪性腫瘍例が存在し、ウイルスの持続感染は、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、ウイルス感染が導く腫瘍化の分子機構のひとつとして APOBEC 遺伝子群の誘導によるものがあると考えられる。ウイルス持続感染による発がんにおけるゲノム障害の意義と役割を詳細にする研究を行なった。

その結果、EB ウイルス感染が、APOBEC3 ファミリーを誘導することが示された。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 が産生されることが明らかになった。

また、トランスクリプトーム解析のパネルを用いて、上咽頭癌、EB ウイルス関連胃癌、EB ウイルス関連口腔扁平上皮癌などの EB ウイルス関連上皮癌に共通する遺伝子発現の特徴を明らかにする研究も行なった。EB ウイルスに感染細胞と腫瘍組織において SLC26A9 と TMC8 の発

現増加を認め、発現の増加に伴って、IL6/JAK/STAT3 と TNF- α /NF- κ B のシグナル伝達関連遺伝子の発現上昇が認められた。これより、NF- κ B のシグナルによって APOBEC3 ファミリーの発現が増強していることが確認された。

今後は、APOBEC3C 遺伝子を CRISPR 法で特異的にノックアウトした胃上皮細胞に、EB ウイルスを感染させ、ミトコンドリアゲノム障害による細胞機能の変化を定量的に調べ、腫瘍形成に果たす役割を明らかにする。また、EB ウイルスに感染した APOBEC3C 正常細胞と欠損細胞で、NOD-SCID マウスに腫瘍を形成させる実験を行う。さらに、ウイルス感染細胞で発現し、ウイルス複製阻害や細胞障害を起こす、新たな APOBEC3 ファミリー遺伝子の働きを詳細にする。

発表論文

1. Fekadu S, Kanehiro Y, Kartika AV, Hamada K, Sakurai N, Mizote T, Akada J, Yamaoka Y, Iizasa H, Yoshiyama H. Gastric epithelial attachment of *Helicobacter pylori* induces EphA2 and NMHC-IIA receptors for Epstein-Barr virus. *Cancer Sci* 112(9), 4799-811, 2021. doi: 10.1111/cas.15121.
2. Heawchayaphum C, Pientong C, Yoshiyama H, Iizasa H, Panthong W, Ekalaksananan T. General features and novel gene signatures that identify Epstein-Barr virus-associated epithelial cancers. *Cancers* (Basel) 14(12), 31, 2021. doi: 10.3390/cancers14010031.

重 1-6

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：金本 聡自

(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)

上川 泰直

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

小笠原 裕太

(広島大学大学院医系科学研究科：特任助教)

山崎 あかり

(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)

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

本研究課題では、細胞に対する様々な環境ストレス（低線量放射線照射を含む）が小胞体機能に与える影響を調べた。また、その際に小胞体から発信されるストレス応答の分子機構とその下流で制御される細胞機能を明らかにすることを目指した。今年度、主に取り組んだ研究は以下の2点である。(1) X線照射によって引き起こされるDNA損傷応答機構における小胞体機能の役割について解析した。培養細胞にX線を照射すると、小胞体膜局在転写因子OASISは核膜崩壊部位に集積した。OASISは核膜崩壊部位で核膜構成分子(SUN2、Nesprin2など)や核膜修復関連分子(LAP2 β 、MAN1など)と共局在することがわかった。OASISノックアウト細胞では核膜が損傷した細胞が増加しており、DNA損傷のマーカである γ H2AX

陽性の細胞数も増加していた。このことから OASIS が核膜崩壊部位で核膜構成分子や核膜修復関連分子と相互作用することで、核膜の保護あるいは修復に寄与し、DNA 損傷を抑制することが示唆された。本研究成果を基にして、今後は OASIS による核膜修復機構の詳細なメカニズムを解明することを目指す。(2) X 線照射によって活性化する転写因子 OASIS の転写ターゲットを探索した。OASIS は X 線照射後に p21 の発現を誘導し、細胞増殖を抑制することを見出した。OASIS による p21 の誘導は、DNA 損傷時に p21 の発現を誘導することが知られている p53 の機能には依存しないことがわかった。X 線照射後における OASIS を介した p21 の誘導は、細胞周期を停止して損傷した DNA の修復を促す可能性があり、今後さらなる解析を進める予定である。この p53 非依存的な細胞周期制御機構は DNA 損傷によって引き起こされる癌化の抑制機構として機能することも考えられ、本研究課題の発展が癌に対する新たな治療法確立にも寄与することが期待される。

発表論文

1. Kamikawa Y., Saito A., Matsuhisa K., Kaneko M., Asada R., Horikoshi Y., Tashiro S., Imaizumi K.: OASIS/CREB3L1 is a factor that responds to Nuclear Envelope Stress. *Cell Death Discovery*, 7: 152, 2021.

重 1-7

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

私達は、DNA のねじれを解消する酵素である DNA トポイソメラーゼ II (以下、Top2) の DNA 核内動態についてライブイメージングの手法を利用して研究を行ってきた。EGFP と融合したヒト Top2 を HeLa 細胞中で一過的に発現させ、その核質に 349 nm UV パルスレーザーを照射することで DNA 二重鎖切断 (DSB) を生成させると、EGFP-Top2 がすみやかに DSB 部位へと集まることを報告してきた。その際に EGFP-Top2 が核質の DSB 部位に集積するのに加えて、核小体へと移行する場合があることを観察した。細胞の ATP レベルが低下すると Top2 の核小体局在が強まるということが以前から知られており、核質に DSB が生じた際に Top2 の核小体移行が強まる現象も細胞の ATP レベルの変動と関連するものと推察された。Top2 の核内分布が ATP 依存的に変動することは以前から知られていたが、その分子機構は不明であることから、本年度はこれについて研究を実施した。まず FRAP 解析により、EGFP-Top2 は核質と核小体の間で一定の平衡状態にあり、この平衡状態は細胞内 ATP レベルに応じて変動することを示した。Top2 の核小体局在には RNA ポリメラーゼ I の活性が必要であり、RNA ポリメラーゼ I 阻害剤である BMH-21 を作用させると、低 ATP 時の Top2 の核小体局在は速やかに消失した。Top2 依存的に DSB を引き起こす薬物であるエトポシドを細胞に作用させて生存率を測定したところ、低 ATP 状態ではエトポシドの細胞毒性が顕著に減弱することが観察され、低 ATP 状態では Top2 の DNA 結合は低下していると推察された。核小体が相分離により形成されること、ATP がハイドロトロープとして作用して相分離を打ち消す作用があることから、Top2 の核内分布が ATP 依存的に変動する現象は相分離と関連して生じている可能性が推察された。

発表論文

Nucleolar translocation of human DNA topoisomerase II by ATP depletion and its disruption by the RNA

polymerase I inhibitor BMH-21. Keiko Morotomi-Yano and Ken-ichi Yano. *Scientific Reports* 11, 21533. doi: 10.1038/s41598-021-00958-4. (2021 年 11 月)

重 1-8

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

(茨城大学大学院理工学研究科：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、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。NBS1 機能の違いで突然変異の質的な転換が見出されつつあるが、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、今後も同様の実験を継続し、DSB 修復経路選択と NBS1 機能との関係解明に取り組む予定である。

発表論文

Tomioka K., Miyamoto T., Akutsu S.N., Yanagihara H., Fujita K., Royba E., Tauchi H., Yamamoto T., Koh I., Hirata E., Kudo Y., Kobayashi M., Okada S., Matsuura S.: NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations. *Scientific Reports* 11(1):19661 DOI : 10.1038/s41598-021-

98673-7, 2021.

重 1-9**エピジェネティック因子による間接的 DNA 損傷修復機構の解明****研究組織**

共同研究代表者：中田 雄一郎

(University of Miami, Sylvester Comprehensive Cancer Center:ポスドク)

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

放射線によって誘導される染色体異常は白血病を含む悪性腫瘍の原因となる。アダプター分子 PTIP は、DNA 損傷修復複合体として損傷した DNA の修復にも関与する一方で、ヒストン修飾複合体としてエピゲノム制御を介した遺伝子の発現調節に関与する。これらは別々の独立した生命現象と捉えられてきたが、現在までの研究から、ある程度の連動性があることが明らかになりつつある。本研究は、PTIP が DNA 修復の際に、直接的に損傷部位の修復に関与する一方で、ヒストン修飾を介した DNA 損傷修復関連遺伝子の発現制御によって間接的に DNA 修復応答を支持する分子機構の解明を目的とし、広島大学 神沼修教授との共同研究によりその実現を目指している。

本年度の共同研究により、放射線処理後に白血病細胞およびマウス造血幹細胞が、損傷した DNA の修復効率を上昇させるために細胞周期を一時的に停止させることを見出した。この DNA 損傷時の細胞周期の一時的な停止のために、PTIP がヒストン H3 の 4 番目のリジン残基のトリメチル化を介して特定の細胞周期調節因子の発現を制御することを明らかにした。

本共同研究では、PTIP が 2 つの独立した経路を介して DNA 損傷応答を制御する作用機序、およびこの機構の破綻と腫瘍発症との関連性の解明が強く見込まれる。1 つの細胞応答制御に異なる経路を介して関わる分子の報告例は乏しく、その点において、PTIP がどのように DNA 損傷応答に関与するのかを解明することは、生物学的および医学的に興味深い研究課題と考えられる。本共同研究で得られる結果から、PTIP の発現量や遺伝子変異を標的とした、個人の発がんリスクの評価を可能にする検査法への応用だけでなく、エピゲノムの攪乱とゲノム不安定性を同時に改善しうる、造血器腫瘍に対するより効果的な新規治療法開発への貢献も期待される。

発表論文

重 1-10

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：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す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。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。また同様のナノドメインは gH2AX についても同様に観察された。興味深いことに、53BP1 欠損細胞における gH2AX ナノドメインは、正常細胞と比較してナノドメイン数は大きく変わらなかったものの、より密集していた。すなわち、53BP1 は DSB 近傍に位置する複数のナノドメインの空間的距離を制御している可能性が考えられた。今後も放射線照射後の修復分子の 3 次元空間的解析を行い、それらの制御が突然変異発生にどのようにかわるか、その分子機構解明に迫る予定である。

発表論文

1. Takaaki Yasuhara*, Reona Kato, Motohiro Yamauchi, Yuki Uchihara, Lee Zou, Kiyoshi Miyagawa*, Atsushi Shibata*, RAP80 suppresses the vulnerability of R-loops during DNA double-strand break repair. Cell Reports, 38, 110335, 2022
2. Takuya Kumazawa, Yasumasa Mori, Hiro Sato, Tiara Bunga Mayang Permata, Yuki Uchihara,

Shin-Ei Noda, Kohei Okada, Sangeeta Kakoti, Keiji Suzuki, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo, Soehartati Gondhowiardjo, Takashi Nakano, Tatsuya Ohno, Atsushi Shibata. Expression of non-homologous end joining factor, Ku80, is negatively correlated with PD-L1 expression in cancer cells after X-ray irradiation. Oncology Letters, 23(1):29, 2022

3. Hirotomoto Takatsuka, Atsushi Shibata, Masaaki Umeda. Genome Maintenance Mechanisms at the Chromatin Level. International Journal of Molecular Sciences, 22(19), 10384, 2021.
4. Atsushi Shibata*, Penny A. Jeggo. ATM's Role in the Repair of DNA Double-Strand Breaks. Genes, 12(9), 1370, 2021.
5. Palina Kot, Takaaki Yasuhara, Atsushi Shibata, Miyako Hirakawa, Yu Abe, Motohiro Yamauchi, Naoki Matsuda. Mechanism of chromosome rearrangement arising from single-strand breaks. Biochemical and Biophysical Research Communications, 572:191-196, 2021.
6. Tiara Bunga Mayang Permata, Hiro Sato, Wenchao Gu, Sangeeta Kakoti, Yuki Uchihara, Yukihiko Yoshimatsu, Itaru Sato, Reona Kato, Motohiro Yamauchi, Keiji Suzuki, Takahiro Oike, Yoshito Tsushima, Soehartati Gondhowiardjo, Tatsuya Ohno, Takaaki Yasuhara, Atsushi Shibata*. High linear energy transfer carbon-ion irradiation upregulates PD-L1 expression more significantly than X-rays in human osteosarcoma U2OS cells. Journal of Radiation Research, 62(5):773-781, 2021.
7. Yuki Uchihara, Tiara Bunga Mayang Permata, Hiro Sato, Atsushi Shibata*. Modulation of immune responses by DNA damage signaling. DNA Repair, 104:103135, 2021.

重 1-11

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、その遺伝子欠損マウスの解析から、DNA の二本鎖切断 (DSB) 修復に関与すると考えて、NSD2 が DSB 損傷応答に果たす機能解明を目指している。

これまでに NSD2 を欠損したマウス MEF 細胞株、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、細胞増殖率や生存率で検証した。その結果、放射線などランダムに生じる DSB に対しては影響は認められないが、特定ゲノム領域での DNA 切断修復への関与が示唆された。そこで今年度、共焦点顕微鏡を用いた NSD2 の画像解析によって特定ゲノム領域での DSB 修復応答への影響を検証することを目指していたが、昨年度に引き続き、コロナにより広島大学で画像解析を行う実験は行わなかった。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 の挙動とともに画像解析する予定である。

発表論文

重 1-12

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：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)

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。昨年度は、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が、SNV 解析では候補遺伝子を同定できなかった。そこで本年度は、構造解析を対象とした解析を行い、候補遺伝子の探索を試みたが、有力な候補を得ることはできなかった。今後は、解析対象となる症例をより多く収集し解析数を増やしていく必要があると考えられる。

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によって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。*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は、新たな診断、治療、予防に貢献する知見の蓄積につながり、研究的意義は高いと考えられる。

発表論文

なし

重 1-13

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：萩 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coni貧血、コケイン症候群、ゼッケル症候群、先天性免疫不全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た。本年度、コロナウイルスパンデミック下ではあったが、リモート会議等を活用し、ベラルーシ国より先天性免疫不全症候群疑い症例を301例収集することができた。301例のうち、228例については全ゲノム解析データを取得した。引き続き、残りの症例のゲノム解析データの取得を進めるとともに、新規の疾患責任遺伝子変異同定に向けたデータ解析に取り組む。

今後も、社会情勢に考慮しつつ、積極的な症例収集に取り組み、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

なし

重 1-14

PCNA のポリユビキチン化の細胞生物学的解析

研究組織

共同研究代表者：増田 雄司

(名古屋大学環境医学研究所：准教授)

共同研究者：河合 秀彦

(広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

受入研究代表者：笹谷 めぐみ

(広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

DNA は放射線をはじめとする外因性、内因性の物理化学的要因により恒常的に障害を受けており、DNA 複製時に DNA ポリメラーゼ (Pol ϵ または Pol δ) が損傷塩基に遭遇することは避けられない。多くの場合、Pol ϵ または Pol δ は損傷部位で停止する。DNA 損傷トランスは、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 損傷トランスは PCNA のモノ／ポリユビキチン化により制御されると考えられており、モノユビキチン化は損傷乗り越え DNA ポリメラーゼ (Pol η , Pol ι , Pol κ , REV1) を介した損傷乗り越え DNA 合成を促進し、ポリユビキチン化は Template switch を促進すると考えられている。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 損傷トランスの各反応を再構成し、それらの分子機構を明らかにしてきた。損傷乗り越え DNA 合成に関しては、RAD6-RAD18 による PCNA のモノユビキチン化が複製の足場として機能している PCNA で最も効率よく起こること、損傷部位での Pol δ と Pol η 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。本共同研究で樹立した、

HLTF と RAD18 の二重 KO 細胞株、HLTF の単独 KO 細胞株に、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導入し紫外線によって誘導される PCNA のユビキチン化について解析を行った。今後は、さまざまな DNA 損傷に対する PCNA のユビキチン化について検討する予定である。

発表論文

なし

重 1-15

ナノポアシーケ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、低酸素環境下にて発現変動する遺伝子群の同定、及びそれらの機能や制御メカニズムの解析、さらに、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、ナノポアシーケ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、そして、AHR アゴニストによる ACE2 抑制及び SARS-CoV-2 感染阻害効果も確認し、COVID-19 治療薬、予防薬の開発が期待された。

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

Tabata Y, Matsuo Y, Fujii Y, Ohta A, Hirota K. Rapid detection of single nucleotide polymorphisms using the MinION nanopore sequencer: a feasibility study for perioperative precision medicine. *JA Clin Rep* 2022, 8, 17.

Komiya S, Matsuo Y, Nakagawa S, Morimoto Y, Kryukov K, Okada H, Hirota K. MinION, a portable long-read sequencer, enables rapid vaginal microbiota analysis in a clinical setting. *BMC Med Genomics* 2022, 15, 68.

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. *Sci Rep* 2021, 11, 16629.

Hirota K. Special Issue: Hypoxia-Inducible Factors:

Regulation and Therapeutic Potential. *Biomedicines* 2021, 9, 1768.

Hirota K. Hypoxia-dependent signaling in perioperative and critical care medicine. *J Anesth* 2021, 10.1007/s00540-021-02940-w.

Hirota K. HIF-alpha Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Their Implications for Biomedicine: A Comprehensive Review. *Biomedicines* 2021, 9.

重 1-16

老化における低酸素シグナルと DNA 修復機構

研究組織

共同研究代表者：パワー ル ウジャー ル

(日本大学松戸歯学部：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

放射線や UV 暴露は、細胞や個体の老化を促進すると考えられている。これまでに、低酸素シグナルにより DNA 損傷応答機構が抑制されることを示してきたが、これらの機構が老化の過程においてどのような役割を果たしているのかは明らかとなっていない。

本研究は、放射線や UV による老化促進機構に、低酸素シグナルに制御されている DNA 損傷応答機構がどのように作用するのか明らかにし、老化課程における放射線応答、抗加齢医療へ応用展開することを目的として開始した。

これまでに、*HIF1A* トランスジェニックマウスは老化に伴う骨量減少が抑制されていることを見出した。また、通常餌を与えた *HIF1A* トランスジェニックマウスは、野生型マウスと比較して体重変化は認められないが、高脂肪餌を与えた *HIF1A* トランスジェニックマウス雌では、同様に高脂肪食を与えた野生型マウスより体重が重くなるが、一方、雄では老化に伴い、*HIF1A* トランスジェニックマウスの体重が軽くなることが明らかとなった。HIF-1 が性依存的に脂質代謝に影響を与えていること、さらに老化が HIF-1 を介した代謝機構に影響を与えている可能性が考えられ、抗加齢医療の開発に資する分子機構が明らかとなる可能性が期待される。

発表論文

1. Shimabukuro K, Fukazawa T, Kanai K, Kawai H, Mekata K, Hirohashi N, Kakimoto N, *Tanimoto K. Low-dose rate irradiation suppresses expression of cell cycle related genes, resulting in modification of sensitivity to anti-cancer drugs. *Cells* 2022, 11(3): 501.
2. Wang C, Zhao N, Sato F, Tanimoto K, Okada H, Liu Y, Bhawal UK. The roles of Y-box-binding protein (YB)-1 and C-X-C motif chemokine ligand 14 (CXCL14) in the progression of prostate cancer via extracellular-signal-regulated kinase (ERK) signaling.

Bioengineered 2021, 12(2): 9128-9139.

3. *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. *Scientific Reports* 2021, 11(1): 16629.
4. Watanabe T, Oba T, Tanimoto K, Shibata T, Kamijo S, Ito K. Tamoxifen resistance alters sensitivity to 5-fluorouracil in a subset of estrogen receptor-positive breast cancer. *PLOS ONE* 2021, 16(6): e0252822.

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：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)

共同研究者：坊農 秀雅

(広島大学大学院統合生命科学研究科：特任教授)

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に成功した。また、同様に酸化ストレスにより発現変動する遺伝子群の同定にも成功した。さらに、それらのストレスに共通して応答する遺伝子群が存在することを発見し、それらの幾つかは我々が見出した低線量放射線により発現変動する遺伝子群と共通であることを見出した。以上のデータ解析から、低線量放射線により引き起こされる細胞応答は、低酸素や酸化ストレスに対する応答と同様のストレス応答である可能性が示唆された。現在、更なる詳細なメカニズムの解明に取り組んでいる。

発表論文

Takayuki Suzuki, Yoko Ono, Hidemasa Bono. Comparison of Oxidative and Hypoxic Stress Responsive Genes from Meta-Analysis of Public Transcriptomes. *Biomedicines* 2021, 9(12) 1830.

Yoko Ono, Hidemasa Bono. Multi-Omic Meta-Analysis of Transcriptomes and the Bibliome Uncovers Novel Hypoxia-Inducible Genes. *Biomedicines* 2021, 9(5) 582.

Takuma Sakamoto, Shunya Sasaki, Nobuki Yamaguchi, Miho Nakano, Hiroki Sato, Kikuo Iwabuchi, Hiroko Tabunoki, Richard J Simpson, Hidemasa Bono. De novo

transcriptome analysis for examination of the nutrition metabolic system related to the evolutionary process through which stick insects gain the ability of flight (Phasmatodea). *BMC Research Notes* 2021, 14 182.

Keiji Tanimoto*, Kiichi Hirota, Takahiro Fukazawa, Yoshiyuki Matsuo, Toshihito Nomura, Nazmul Tanuza, Nobuyuki Hirohashi, Hidemasa Bono, Takemasa Sakaguchi. Inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro by suppressing its receptor, angiotensin-converting enzyme 2, via aryl-hydrocarbon receptor signal. *Scientific Reports* 2021, 11(1): 16629.

重 1-18

低酸素環境下におけるゲノム損傷応答とがん治療法開発

研究組織

共同研究代表者：江口 英孝

(順天堂大学大学院医学研究科 難治性疾患診断・
治療学/難病の診断と治療研究センター:准教授)

共同研究者：深澤 賢宏

(広島大学自然科学研究支援開発センター: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だされているが、その中から低酸素下で発現が増加する ADAM32 を新たに解析した。ADAM32 の低酸素誘導には、HIF-1 α 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。さらに、ADAM32 発現制御機構の解析から、低酸素環境下発現亢進には RNA の修飾が影響を与えている可能性が示され、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

1. Identification of Lynch syndrome-associated DNA mismatch repair-deficient bladder cancer in a Japanese hospital-based population. Kagawa M, Kawakami S, Yamamoto A, Suzuki O, Kamae N, Eguchi H, Okazaki Y, Yamamoto G, Akagi K, Tamaru JI, Yamaguchi T, Arai T, Ishida H. Int J Clin Oncol. 2021 Aug;26(8):1524-1532.
2. APC germline variant analysis in the adenomatous polyposis phenotype in Japanese patients. Takao M, Yamaguchi T, Eguchi H, Yamada T, Okazaki Y, Tomita N, Nomizu T, Momma T, Takayama T, Tanakaya K, Akagi K, Ishida H. Int J Clin Oncol.

2021 Sep;26(9):1661-1670.

3. Comprehensive analysis of DNA mismatch repair-deficient gastric cancer in a Japanese hospital-based population. Ito T, Suzuki O, Kamae N, Tamaru JI, Arai T, Yamaguchi T, Akagi K, Eguchi H, Okazaki Y, Mochiki E, Ishida H. Jpn J Clin Oncol. 2021 May 28;51(6):886-894
4. 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. 2021 Apr 1;51(4):639-645.

重 1-19

Hypoxia-inducible factor-3 α 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 HIF-1 α 、HIF-2 α に加え、その機能の多くが不明な HIF-3 α が存在している。HIF-3 α は HIF-1 α 、HIF-2 α 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ているが、その機能的意義については不明な点が多い。

低酸素環境下 HIF-2 α が転写因子 AP1 との相互作用を介して、新規低酸素応答性転写因子 GLIS1 発現を更新する機構を明らかにし、その発現誘導は HIF-3 α 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。さらに、発現亢進した GLIS1 が細胞周期制御を介して細胞の放射線感受性を低下させることも明らかにした。また、低線量率放射線照射により細胞周期関連遺伝子群の発現低下が観察されたが、HIF-3 α の関与について検討している。

今後、HIF-3 α 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

1. Shimabukuro K, Fukazawa T, Kanai K, Kawai H, Mekata K, Hirohashi N, Kakimoto N, *Tanimoto K. Low-dose rate irradiation suppresses expression of cell cycle related genes, resulting in modification of sensitivity to anti-cancer drugs. *Cells* 2022, 11(3): 501.
2. Wang C, Zhao N, Sato F, Tanimoto K, Okada H, Liu Y, Bhawal UK. The roles of Y-box-binding protein (YB)-1 and C-X-C motif chemokine ligand 14 (CXCL14) in the progression of prostate cancer via extracellular-signal-regulated kinase (ERK) signaling. *Bioengineered* 2021, 12(2): 9128-9139.
3. *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. *Scientific Reports* 2021, 11(1): 16629.

4. Watanabe T, Oba T, Tanimoto K, Shibata T, Kamijo S, Ito K. Tamoxifen resistance alters sensitivity to 5-fluorouracil in a subset of estrogen receptor-positive breast cancer. *PLOS ONE* 2021, 16(6): e0252822.

重 1-20

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)

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。近年、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) により修復する時に重要な機能を担うことが明らかとなった。そこで本共同研究では、Rif1 タンパク質がどのような相互作用因子と核膜近傍に局在するのか、さらに核膜近傍に Rif1 タンパク質が局在することが DNA 損傷修復や DNA 複製ストレスにどのような影響を与えるのかを明らかとすることを目的として行った。

RIF1 タンパク質との相互作用する新規の因子を同定するために、HCT116 細胞 (ヒト大腸癌細胞株) で TurboID-RIF1 タンパク質が発現するノックイン細胞株を樹立した。作成した細胞株と近接標識法により RIF1 の近傍に存在する因子に Biotin を付加し、質量分析により候補因子の同定を行い 96 の候補因子が同定された。同定された因子のいくつかにおいて NHEJ 経路による DNA 損傷修復の評価を行った結果、現在までに報告されていないが NHEJ 経路に関与する因子が明らかとなった。今後は、同定した因子の欠損細胞株を作製し NHEJ 経路の分子機構を明らかにするとともに、RIF1 と相互作用することが NHEJ による DNA 修復に必要なかどうかを明らかにしたいと考えている。

発表論文

特になし

重 1-21

中咽頭癌予後予測因子としての DNA 損傷応答分子発現解析

研究組織

共同研究代表者：西 秀昭

(長崎大学医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科：講師)

受入研究代表者：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

2000 年 1 月から 2017 年 12 月の手術あるいは生検によって採取され長崎大学病院病理部に保存してある病理組織細胞診標本を用いて中咽頭癌、中咽頭良性腫瘍 (主に乳頭腫)、中咽頭炎症性疾患 (主に扁桃炎) の組織切片を対象に、蛍光免疫法により 53BP1 発現パターンを解析し、組織学的異形度との相関を明らかにする。各組織における 53BP1 発現の生物学的意義を 53BP1 と細胞増殖マーカーである Ki-67 との蛍光二重免疫染色で解明する。

現在、中咽頭癌 20 例 (p16 陽性 10 例、陰性 10 例)、中咽頭良性腫瘍 11 例、中咽頭炎症性疾患 12 例に関して、53BP1 と Ki-67 の蛍光二重免疫染色が終了している。今後これらの発現パターンを解析し、53BP1 が中咽頭癌における予後因子となり得るかを検討する予定である。

発表論文

ありません。

重 1-22

紫外線誘発 DNA 損傷の修復に関わるクロマチン構造制御

研究組織

共同研究代表者：菅澤 薫

(神戸大学バイオシグナル総合研究センター：教授)

共同研究者：横井 雅幸

(神戸大学バイオシグナル総合研究センター：准教授)

酒井 恒

(神戸大学バイオシグナル総合研究センター：助教)

日下部 将之

(神戸大学バイオシグナル総合研究センター：学術研究員)

前田 拓海

(神戸大学理学研究科：大学院生)

槌田 千輝

(神戸大学理学研究科：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

哺乳類のス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、DNA 損傷部位におけるヒストン脱アセチル化が XPC の呼び込みを促進するというモデルのさらなる検証を行った。LacO アレイをゲノム上の特定の部位に持つ U2OS 細胞において、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) と mCherry-LacR の融合タンパク質を発現させて LacO アレイにテザリングしたところ、HDAC の活性依存的及び DNA 損傷非依存的に EGFP-XPC がリクルートされることがわかった。これはヒストンの修飾状態を操作することで XPC の核内局在を人為的に制御できることを示す画期的な成果である。さらに XPC 中央部の天然変性領域 (XPC-M) がヒストン H3 の N 末端テールと直接相互作用し、ヒストンテールのアセチル化がこの相互作用を著しく減弱させること、XPC-M は裸の損傷 DNA 基質を用いた無細胞 NER 反応には必要とされないが、細胞内における NER 活性に対して促進効果を示すことを明らかにした。ヒストン修飾酵素が DNA 損傷部位にリクルートされるメカニズムに加え、XPC-M とヒストンテールの相互作用、クロマチン上の XPC の局在と修復効率との関連等について、詳細な解析を今後進める予定である。

発表論文

Kusakabe, M., Kakumu, E., Kurihara, F., Tsuchida, K., Maeda, T., Tada, H., Kusao, K., Kato, A., Yasuda, T., Matsuda, T., Nakao, M., Yokoi, M., Sakai, W., and Sugawara, K. (2022) Histone deacetylation regulates nucleotide excision repair through an interaction with the XPC protein. *iScience* 25: 104040.

重 1-23

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

biot.202100493

研究組織

共同研究代表者：土生 敏行

(武庫川女子大学食物栄養学科：准教授)

共同研究者：河合 秀彦

(広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

受入研究代表者：笹谷 めぐみ

(広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくは画一的な影響評価であり、遺伝的背景を基にした評価により影響の多様性を導き出しているのが一般的である。ヒトの健康を評価する際に遺伝的背景のみならず、食物の摂取により健康は大きく左右されることは周知のことである。ビタミンは恒常性維持に必須の物質であり、多くの欠乏症の存在が知られている。アスコルビン酸は抗酸化作用を持つビタミンで、コラーゲンを介した間質組織等の維持に、また抗がん作用を示すことなど様々な機能を持つと言われている。本申請研究ではアスコルビン酸合成欠損マウスを用い低線量放射線被ばくにとの相関を明らかにし、被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) 欠損マウスや欠損細胞を利用して、ビタミンCを合成不可なマウス及び細胞における発がんへの影響を調査した。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、DSB 応答変化やがん発症率を調査した。一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とを利用し、フェリチンタンパク質局在と相関性と紫外線感受性に着目した。網膜細胞でフェリチンの発現抑制と紫外線感受性には関連性が見出されなく、アスコルビン酸の他の標的の存在が示唆された。

このアスコルビン酸合成酵素遺伝子座は、アスコルビン酸の餌による補給により、生体や細胞の増殖には影響がないことを利用し、Safe harbor locus として Gulo 酵素遺伝子座の有用性を発表した。

発表論文

Toshiyuki Habu , Honoka Ishikawa, Jiyeong Kim Gulo gene locus, a new gene editing locus for mammalian cells *Biotechnol J.* 2022 Apr 13;e2100493. doi: 10.1002/

重 1-24

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、エピゲノム制御に関わることが予想されるクロマチン制御遺伝子群の siRNA スクリーニングにより、*EPAS1* または *GLIS1* 標的遺伝子でかつ、通常酸素または低酸素環境下にて細胞増殖に関わる遺伝子を同定し、がん分子標的としての可能性を検討している。それら遺伝子の分子機能や放射線や抗がん剤治療の感受性との関連性など、詳細な検討が進行中である。

発表論文

1. Harada Y, Sato A, Araki M, Matsumoto S, Isaka Y, Sagae Y, Abe T, Aoyagi Y, Sueoka E, Okuno Y, Kimura S, Sueoka-Aragane N. Integrated approach to functional analysis of an ERBB2 variant of unknown significance detected by a cancer gene panel test. *Cell Oncol (Dordr)*. 2022 Feb;45(1):121-134.
2. Tan BJ, Sugata K, Reda O, Matsuo M, Uchiyama

- K, Miyazato P, Hahaut V, Yamagishi M, Uchimaru K, Suzuki Y, Ueno T, Suzushima H, Katsuya H, Tokunaga M, Uchiyama Y, Nakamura H, Sueoka E, Utsunomiya A, Ono M, Satou Y. HTLV-1 infection promotes excessive T cell activation and transformation into adult T cell leukemia/lymphoma. *J Clin Invest*. 2021 Dec 15;131(24):e150472.
3. Kimura S, Tanaka K, Oeda S, Inoue K, Inadomi C, Kubotsu Y, Yoshioka W, Okada M, Isoda H, Kuwashiro T, Akiyama T, Kurashige A, Oshima A, Oshima M, Matsumoto Y, Kawaguchi A, Anzai K, Sueoka E, Aishima S, Takahashi H. Effect of skin-capsular distance on controlled attenuation parameter for diagnosing liver steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2021 Aug 2;11(1):15641.

重 1-25

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、この目的のために新規の損傷修復のモニター DNA 基質を作製した。加えて、蛍光タンパク質を用いて、転写鎖側にミスマッチ塩基を導入し、MMR 損傷修復のモニターする方法を作製した。

今後、転写産物を検出することによって、損傷修復を探索できる新規のモニター DNA 基質を構築し、非相同末端修復を生細胞中において観察する予定である。

発表論文

Arabidopsis thaliana endonuclease V is a ribonuclease specific for inosine-containing single-stranded RNA. Endo M, Kim JI, Shioi NA, Iwai S, Kuraoka I. *Open Biol.* 2021 Oct;11(10):210148. doi: 10.1098/rsob.210148. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34665969

Acetaldehyde induces NER repairable mutagenic DNA lesions. Sonohara Y, Takatsuka R, Masutani C, Iwai S, Kuraoka I. *Carcinogenesis.* 2022 Feb 11;43(1):52-59. doi: 10.1093/carcin/bgab087. PMID: 34546339

重 1-26

Lig4 欠損マウスの神経系細胞にみられる DNA 損傷蓄積と加齢表現型の解析

研究組織

共同研究代表者：白石 一乗

(大阪府立大学理学研究科放射線生物学：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

研究内容：

Lig4 遺伝子は DNA 二本鎖切断 (DSBs) の修復化過程の一つである、非相同末端結合 (NHEJ) の最終段階で XRCC4 遺伝子と共同で DNA リガーゼとして働くことが知られている。ヒト Lig4 遺伝子不全症候群は免疫不全、発達遅滞、小頭症、高発がんを表現型として持つ。本申請ではヒトに見つかった Lig4 遺伝子変異をマウスに導入した、ヒト Lig4 遺伝子不全症候群モデルマウス (Tamura et.al, *Clinical Immunology*, 2015) より得られたマウス胎児線維芽細胞 (MEF) を用いて、DNA 損傷の蓄積と加齢の関係を検証した。さらに、放射線被ばくにより、加齢現象が促進するか否かを検証した。

研究成果：

Lig4 遺伝子変異ヘテロマウスを交配させることで、14.5 日齢の LIG4 遺伝子変異 MEF を得た。変異の核型は塩基置換変異部分を含むプライマーを使った PCR によって決定した。この PCR によって決定された野生型、ヘテロ変異型、ホモ変異型を実験に用いた。継代培養によって、野生型に比べ、ホモ変異型は DNA 損傷マーカーである γ -H2AX フォーカスの蓄積が見られた。また、老化マーカーである SA- β ガラクトシダーゼ活性の上昇も認められた。一方、ヘテロ変異型はどちらの指標も野生型と同程度であった。2Gy X 線のばく露は DNA 損傷蓄積と SA- β ガラクトシダーゼ活性の上昇をより促進させた。この結果は、生理的活動、および放射線ばく露で生じる DNA 損傷蓄積が老化過程に関わっていることを示唆している。

今後の展望等：

現在、老化傾向を示した Lig4 変異 MEF 細胞の染色体安定性について解析している。NHEJ 修復に必須の Lig4 遺伝子が細胞老化にどのように関係するのか今後解析を進める。

発表論文
なし。

重 1-27

Comparative assessment of carcinogenic potential of Helicobacter pylori using additional molecular-genetic markers (Cag polymorphism - associated loci) in persons affected by the Chernobyl disaster and Japanese residents with gastrointestinal diseases.

Research Organization

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

Joint Researcher: Olga Osipkina (Head of research laboratory, Gomel, 246050, Republic of Belarus)

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

Contents, Results and Prospects of Study

This research goals were: (1) sequencing of the genomes of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) isolates, circulating in the territories exposed to radioactive contamination in Belarus; (2) to compare obtained sequences with genomic data of *H. pylori* strains from Japan. The *H. pylori* isolates were obtained from the gastric antrum of adult patients (living in territories contaminated with radionuclide's after the Chernobyl accident) with different gastric diseases diagnosis (on *Helicobacter pylori* infection background) scheduled for upper gastrointestinal endoscopy. Next-Generation Sequencing (NGS) was performed using an Ion PGM System sequencer (Thermo Scientific, USA). To establish or verify the gene annotation, the sequenced regions was analyzed using the BLAST tool in NCBI GenBank. Japanese *H. pylori* strains genomes deposited in the NCBI GenBank were selected as samples for comparison. The analysis of the genomes of *H. pylori* isolates from Belarus showed that they are generally characterized by a similar size (\approx 1,6 Mb) and common structural and functional organization. The main character of the polymorphism was associated with the presence of multiple SNPs and oligonucleotide and polynucleotide rearrangements. A common feature of

Belarusian isolates, in comparison with Japanese strains, in addition to different SNPs, was the presence of a locus D8X56_07330 encoding type II toxin-antitoxin system HicA family toxin. In addition, Belarusian isolates had widespread loci D8X56_07320 and D8X56_07345 that were rarely detected in Japanese strains. Among the Belarusian isolates, which were characterized by the greatest genetic differences from the Japanese strains, HP42K (NCBI GenBank ID CP034314.1) should be singled out. The genome of this isolate contained a large number of unique regions that were not detected in any of the strains isolated in Japan. Another of the rare loci for Japanese strains of *Helicobacter pylori* was D8X56_07095 encoding outer membrane beta-barrel protein. Molecular genetic analysis of *H. pylori* isolates circulating in the territories exposed to radioactive contamination in Belarus showed, that major rearrangements of genes are absent. The main features have been associated with multiples SNP, which refer to geographic variability. The obtained molecular genetic data on the genomes of the isolates can be used both to optimize treatment protocols (resistance to antibiotics, the presence of certain *vir*- and *pat*- genes).

Presented Papers

重 1-28

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、 γ H2AX 抗体染色等で観察すると、対 (ペア) になって存在すること、つまり染色体切断面が核内で離れて局在することを我々は明らかとした。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。その中で、クロモドメインを有するタンパク質は、胎児発生初期に発現し、放射線に応答する構造を持つ転写因子と考えられた。また、核膜孔タンパク質に類似構造を持つものも得られた。これらは修復不能な DSB に集積し、ATM や 53BP1 と共に repair foci 形成に加わっていると考えられた。しかし、器官形成期においては repair foci を構成するタンパク質は組織毎に異なっており、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 1-29

XRCC3 遺伝子多型の心肥大発症・進展における役割

研究組織

共同研究代表者：坂井 千恵美

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

共同研究者：石田 万里

(広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

石田 隆史

(福島県立医科大学：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

本研究は、組換え相同修復に関与するタンパクである XRCC3Thr241Met 遺伝子多型が心肥大発症・進展に関与するか否かを明らかにすることを目的とする。XRCC3Thr241Met では DNA 複製後の細胞分裂が起こらず多倍体化 (Endoreduplication) が誘導されることが報告されており、この現象が心肥大に関与するとの仮説を立て検証を行っている。

マウス線維芽細胞にヒト XRCC3Thr241Met を導入すると、細胞の肥大化、DNA 損傷の蓄積、細胞老化、炎症性サイトカインの発現増加を認めた。さらに FACS による細胞周期解析から多倍体細胞の増加を認めた。この結果から XRCC3Thr241Met は endoreduplication を誘導し細胞の肥大化に関与することが示唆された。老化細胞では形態が扁平化すること、および mitosis skip により多倍体化することが知られており、XRCC3Thr241Met は細胞老化を介して肥大化に関与することが示唆された。

今後は、マウス心房由来心筋細胞株 (HL-1) あるいはマウス心筋組織から単離した心筋細胞に XRCC3Thr241Met を誘導し、線維芽細胞と同様の現象がおこるかを検討する。さらに、網羅的なトランスクリプトーム解析により XRCC3 変異による遺伝子発現変動を検出する。タイムラプスイメージングシステムを用いて Xrcc3 変異が心筋細胞の多倍体化を誘導するか、拍動機能に影響するかを検討する。本研究は、endoreduplication という細胞周期現象を契機とする新たな心肥大発症メカニズムを提示するものである。本研究の遂行により、心肥大の発症機序を解明することは心不全の予防・治療法の開発につながると期待される。

発表論文

重 1-30

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：楯塚 大

(長崎大学医歯薬学総合研究科皮膚病態学：講師)

岩永 聡

(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)

放射線被ばく後、発がんリスクが長期間持続するメカニズムの詳細は未解決の重要課題である。我々は原爆被爆者皮膚基底細胞癌において DNA 損傷応答分子 p53 binding protein-1 (53BP1) が病理組織学的なゲノム不安定性指標になることを報告した (Naruke Y et. al. Cancer 2009)。本研究では、医療放射線被ばく後の晩発性ゲノム不安定を 53BP1 で評価し、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)

医療放射線誘発癌 3 例を用いて、53BP1 と Ki-67 あるいは p53 による蛍光二重免疫組織化学を実施した。対照として、皮膚癌既往のない正常表皮 5 例 (非露光部) と正常表皮を含む散発性皮膚癌 23 例 (露光部 11 例、非露光部 12 例) を用いた。その結果、正常表皮での 53BP1 高損傷応答型発現率は、癌既往なし (0.2%) と比較して散発性癌では露光部 (6.9%、 $p<0.033$)、非露光部 (5.3%、 $p<0.0232$) 共に有意に高かった。医療放射線誘発癌 (12.3%) では、散発性癌露光部 (6.9%) より高かったが有意差はなかった ($p=0.0648$)。一方、癌部では、散発性癌 (露光部 13.1%、 $p=0.328$ 、非露光部 12.7%、 $p=0.1683$) と比較して医療放射線誘発癌 (23.4%) では高かったが有意差はなかった。また、医療放射線誘発癌、散発性癌ともに癌部では 53BP1 と Ki-67 あるいは p53 の共陽性細胞が高頻度に観察された。これらの結果から、医療放射線は正常表皮のゲノム不安定性を亢進させ、その結果生じる DNA 損傷応答機構の破綻が発がんの重要なイベントであり、53BP1 は発がん前の

正常表皮においてもゲノム不安定性指標になることが示唆された。

(今後の展望等)

医療放射線誘発皮膚癌症例の集積を継続し、特にがん周囲（放射線照射野）正常表皮での DNA 損傷分子あるいは修復関連分子発現の関連性を明らかにしたい。

発表論文

なし

重 1-31

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：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

choline は膜リン脂質であるホスファチジルコリンの合成、メチル基供与体としてエピゲノム制御、および神経伝達物質であるアセチルコリンの前駆体などとして重要な役割を担う栄養素である。choline 欠乏による組織障害の分子メカニズムは未だ明らかにされていないことから、組織特異的に choline 量の低下を誘導することを研究目的として、*in vivo* において組織内での choline 供給経路の遮断を試みることで、DNA メチル化能に与える影響を検討した。同経路に関与する glycerophosphodiesterase 5 (GDE5) は glycerophosphocholine (GPC) に対する分解活性を有しており、細胞内 choline の生成に関与し、メチル基供給における役割が示唆された。そこで、CRISPR-Cas9 によるゲノム編集法により GDE5^{flox} マウスを作製し、次に GDE5^{flox} マウスを肝臓特異的に Cre タンパク質を発現する Albumin-Cre マウスとの交配により肝臓特異的 GDE5 欠損マウスを作製した。GDE5 欠損によって、肝臓中の GPC 量の増加と betaine 量の減少が引き起こされ、さらに S-adenosylmethionine の低下が認められ、メチル化能の低下が示唆された。さらにメタボローム解析によって解凍系代謝物濃度の変動が認められた。DNA microarray 法による遺伝子発現解析によって、肝臓特異的 GDE5 欠損マウスの肝臓において Cyp2B 遺伝子群の発現上昇が認められ、脂肪酸代謝への影響が強くと示唆された。今後は choline、および葉酸欠乏食を負荷することによって脂肪肝を誘導した際の GDE5 欠損の発症に与える影響を検討する予定である。

発表論文

Comparative study on molecular mechanism of diabetic myopathy in two different types of streptozotocin-induced diabetic models. Saliu TP, Kumrungsee T, Miyata K, Tominaga H, Yazawa N, Hashimoto K, Kamesawa M, Yanaka N. *Life Sci.*, 2022, 288: 120183.

Serum amyloid A3 promoter-driven luciferase activity enables visualization of diabetic kidney disease. Saliu TP, Yazawa N, Hashimoto K, Miyata K, Kudo A, Horii M, Kamesawa M, Kumrungsee T, Yanaka N. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23: 899.

Characterization of recombinant murine GDE4 and GDE7, enzymes producing lysophosphatidic acid and/or cyclic phosphatidic acid. Tserendavga B, Ohshima N, Fujita C, Yuzawa K, Ohshima M, Yanaka N, Minamishima YA, Izumi T. *J. Biochem.*, 2022, 170: 713-727.

Satellite cells exhibit decreased numbers and impaired functions on single myofibers isolated from vitamin B6-deficient mice. Komaru T, Yanaka N, Kumrungsee T. *Nutrients*, 2021, 13: 4531.

重 1-32

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

(長崎大学病院光学医療診療部：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 1-33

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

Ionizing radiation (IR) could induce numerous lesions, including base damage, single strand breaks (SSBs) and double-strand breaks (DSBs). DSBs are highly deleterious DNA damage which can result in cell death or alteration of genetic information through the rearrangement of genomic DNA during DNA repair process. Homologous recombination (HR) is a high-fidelity repair pathway that functions in the S and G2 phases, and uses homologous regions in the sister chromatid or repetitive sequences as templates. In HR, 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.

Matrin3 is a highly conserved inner nuclear matrix protein involved in multiple stages of RNA metabolism. Interestingly, ATM-dependent phosphorylation of Matrin3 at serine 208 was observed after the induction of DNA damage. Matrin3 interacts with Ku70/Ku80 independently of any DNA damage, and deletion of Matrin3 results in the slower release of PSF and NONO from damaged sites. Although these findings suggest the involvement of Matrin3 in the DNA damage response, the precise role of Matrin3 has remained unclear.

In the primary study, we have found the impaired RAD51 focus formation and decreased HR efficiency in

Matrin3-depleted cells after irradiation, suggesting that Matrin3 promotes HR after induction of DNA damage by the regulation of RAD51. Besides, we also found the decreased level of RAD51 protein and mRNA in Matrin3-depleted cells. Since Matrin3 has been reported to be associated with RNA metabolism, therefore, by a quantitative real-time PCR analysis, we found that the loss of Matrin3 led to a decrease of RAD51 mRNA stability. In future, we would like to clarify the mechanism of RAD51 mRNA stability regulation by Matrin3. Since DNA-damage dependent phosphorylation of Matrin3 has been reported, we will examine Matrin3 dynamics after induction of DNA damage and the role of Matrin3 phosphorylation in DNA repair.

Presented Papers

None

重 1-34

DNA 損傷や THz 光照射に伴って出現する
核内アクチン繊維の構造解析

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)

北川 紗帆

(東北大学大学院農学研究科：博士課程学生)

受入研究代表者：田代 聡

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

細胞核やクロマチンの機能構造形成には細胞核内のアクチン繊維が関与しており、これまでに DNA 損傷や THz 光照射に伴って細胞核内や細胞質にアクチン繊維が形成されることが示されている。共同研究代表者らは、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行っている。本研究では、DNA 損傷や THz 光照射により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ことにより、DNA 損傷修復プロセスの進行などの核・ゲノム機能における核内アクチン繊維の役割を明らかにすることを目指した。

DNA 損傷修復のプロセス進行には、クロマチン構造と細胞核の構造が密接に関与している。しかし、クロマチンや細胞核機能構造形成にアクチン繊維がどのように関与しているかについては、これまでほとんど明らかにされていないため、本研究の実施により、DNA 損傷や THz 光照射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た。本研究では、クロマチンの主成分であるヒストン及び細胞核の機能構造形成に関与するアクチンファミリーに注目して解析を行った。その結果、THz 光の照射が DNA 損傷プロセスの進行に影響を与える可能性が示された。このようなメカニズムの理解は、ゲノム不安定化によるがんのリスクを低下させることに役立つほか、がんの放射線治療を効率的に行うためにも応用可能であると考えられる。

発表論文

重 1-35

脱ユビキチン化酵素群による DNA 損傷依存的な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)

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 二本鎖切断は細胞内で最も重篤な DNA 損傷であり、損傷チェックポイントや DNA 修復など緻密な DNA 損傷応答機構が機能することで、ゲノムの安定性が保証されている。申請者はこれまでに、DNA 損傷依存的にプロテアソームの機能が一過的に低下しており、この制御にプロテアソームのユビキチン修飾が関与していることを見出している。一方で、DNA 損傷後にプロテアソームの機能が回復するには、プロテアソームの脱ユビキチン化が重要と考えられるが、このような脱ユビキチン化酵素については不明である。そこで、本研究では DNA 二本鎖切断依存的なプロテアソーム制御を担う脱ユビキチン化酵素を明らかにすることを目的とした。

脱ユビキチン化酵素として UCH ファミリーに属する UCHL5 に着目した。UCHL5 は INO80 クロマチンリモデリング複合体の構成因子として DSB 修復に寄与する一方で、プロテアソーム構成因子 ADRM1 と結合してタンパク質分解に寄与することが知られている。これまでに、DSB 損傷後に ADRM1 がユビキチン化されることを見出していることから、UCHL5 と ADRM1 のユビキチン修飾との関連性を検討した。その結果、UCHL5 の発現低下では、DSB 損傷後の ADRM1 のユビキチン修飾に著しい変化は認められなかった。つづいて、DSB 損傷の蓄積を指標に、プロテアソームのユビキチン修飾を担う UBE3C との関連性について検討した。これまでに、UBE3C の発現低下では DSB 不全を呈することを見出している。これらの因子と UCHL5 を同時に発現低下させることで、DSB 損傷の蓄積が減少する可能性が示唆された。

以上の結果から、UCHL5 が UBE3B や UBE3C による DSB 修復に関与することが示唆されたが、DSB 依存的なプロテアソームのユビキチン修飾との関連性については明らかにすることはできなかった。UCHL5 に対する INO80 と ADRM1 の結合部位は競合しており、これらの結合により UCHL5 の脱ユビキチン化活性の ON/OFF の切り換

えが生じることが報告されている。どちらの因子もクロマチンに局在しており、特に DSB 損傷後は DSB 部位に集積することを考慮すると、プロテアソームに対する UCHL5 の機能も DSB 部位に特異的に発揮される可能性が考えられた。そこで今後は、クロマチン上に局在するプロテアソームに限定して、ユビキチン修飾に対する UCHL5 の関与を評価する予定である。

発表論文

特になし

重 1-36

Study of blood glucose levels in people consuming alcohol to relieve stress, as a risk factor for damage of the microcirculatory bed.

Research Organization

Representative Joint Researcher: V.A. Pereverzev (Professor, Head of department of Normal Physiology, Belarusian State Medical University)

Joint Researchers: A.S. Blazhko (Assistant professor, Department of Normal Physiology, Belarusian State Medical University, Belarus), A.I. Kubarko (Head of the department, Department of Normal Physiology, Belarusian State Medical University, Belarus), D.A. Alexandrov (Associate professor, Department of Normal Physiology, Belarusian State Medical University, Belarus), E.V. Pereverzeva (Associate professor, Therapist, Department of Pathological Physiology, Belarusian State Medical University, Belarus), E.A. Bur (Assistant, Department of Normal Physiology, Belarusian State Medical University, Belarus), Jumpei Takahashi (Assistant Professor, Office of Global Relations, Nagasaki University)

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

Contents, Results and Prospects of Study

The purpose of the study: revealing the dynamics of glycemia and establishing the features of its regulation in young women who do not drink and use alcohol, under various physiological conditions. **Research methods:** questioning, physiological, laboratory (chemiluminescent analysis, glucose oxidase method); Oral Glucose Tolerance Test; statistical. **The results obtained and their novelty.** For the first time, the dynamics of the first experience of alcohol consumption was established for Belarusian students. Established dual effect of ethanol on the level of glycemia in women. It was found that all women who consumed alcohol during prolonged mental stress on an empty stomach had a progressive decrease in glycemia with the contribution of ethanol from 5.571% ($p < 0.05$) to 25.388% ($p < 0.001$). Under conditions of saturation, they also showed an increase in glycemia by

1.44 mM/l more ($t=3.871$; $p<0.001$) than in teetotalers. The contribution of indicators of alcohol consumption to hyperglycemia ranged from 4.796% ($p<0.02$) to 22.090% ($p<0.001$). Established: features of the mechanisms of the influence of alcohol on the level of glycemia; a new source of glucose in the blood – tissue cells of the non-working hand; its contribution to the maintenance of glycemia during fasting reached 29.8% ($p<0.05$) – 46.8% ($p<0.01$) in teetotalers, and in women who drink alcohol it was limited to 0.8-9.8%. **Recommendations for use:** formation of an evidence-based scientific base on the harmful consequences of alcohol consumption by women in the form of a high risk of developing hyperglycemia, hyperinsulinemia, glucose tolerance and insulin resistance, various types of hyperglycemic disorders, which can be used in anti-alcohol propaganda; considering a significant reduction in regimen indicators and doses of low-risk alcohol consumption in women; selection of the age group of schoolchildren to start promoting a sober lifestyle among them. Information about a new source of endogenous glucose entering the blood, as well as about the dual effect of ethanol on the level of glycemia and the features of its regulation can be used in scientific and medical activities.

Presented Papers

1. A.S. Blazhko, V.A. Pereverzev, A.V. Sikorsky, A.V. Evseev, V.A. Pravdivtsev, E.V. Yurenya, E.V. Pereverzeva: Fasting glucose level, its dynamics after taking 75 g of glucose and the prevalence of metabolic disorders in healthy young women who drink alcohol. *The Journal of the Smolensk Medical Academy*, 20, No 3. – P. 51-65. (2021)
2. A.S. Blazhko, V.A. Pereverzev, A.V. Sikorsky, A.V. Evseev, V.A. Pravdivtsev, E.V. Yurenya, S. M. Eremeychik, S. V. Shimanets, Yu. E. Razvodovsky, E.V. Pereverzeva: The content of insulin in the blood and the functional activity of pancreatic beta-cells in young women who do not drink and use alcohol. *The Journal of the Smolensk Medical Academy*, 20, No 4. – P. 44-58 (2021)

重 1-37

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：田淵 真惟子

(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

近年、咽頭表在癌が内視鏡検査で発見される機会が増加している。しかし咽頭癌の内視鏡的深達度診断は現在確立されておらず、治療前に深達度と予後を予測する方法が望まれる。

本研究の目的は下咽頭癌の発癌過程における 53BP1 の役割を明らかにし、病理学的特徴と臨床的予後の関連を検討する。対象症例は 2017 年から 2019 年までに当院で切除された 39 症例とし、方法として病変表層と病変深部浸潤部位の計 125 部位を観察し、病理学的診断は normal、Low grade dysplasia (LD)、High grade dysplasia (HD)、Squamous cell carcinoma と分類した。遺伝子損傷応答評価には 53BP1 と Ki67 を用いた。53BP1 は 3 個以上の発現 ($n \geq 3$) または $\geq 1 \mu\text{m}$ の large focus を異常とした。通常細胞周期では見られない、53BP1 と Ki67 の同時発現を異常とした。

現在までの結果は、病変表層では組織学的悪性度の上昇に伴い 53BP1 の異常発現が増加した。Ki67+ 異常 53BP1 の評価では、HD 以上の悪性度で発現が増加した。脈管侵襲の高リスクとされる腫瘍厚 $> 1000 \mu\text{m}$ では Ki67+ 異常 53BP1 の発現が増加した。腫瘍深部では脈管侵襲のない病変で 53BP1、Ki67 の発現が高い傾向となった。咽頭癌における 53BP1 と Ki67 の評価は治療適応や今後の予後予測の判断の一助となる可能性がある。さらに症例の解析を進め、下記のごとく日本消化器病学会へ発表予定である。

発表論文

未掲載 今後日本消化器病学会へ発表予定

重 1-38

放射線障害応答における TIP60 ヒストンアセチル化酵素複合体の役割

研究組織

共同研究代表者：井倉 毅

(京都大学放射線生物研究センター：准教授)

共同研究者：井倉 正枝

(京都大学放射線生物研究センター：博士研究員)

受入研究代表者：田代 聡

(広島大学原爆放射線医学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、TIP60 ヒストンアセチル化酵素に着目し、放射線による DNA 損傷部位のクロマチン構造変換の分子機構とその意義を探ることが目的である。我々は、TIP60 ヒストンアセチル化酵素複合体がヒストンシャペロンと協調して H2AX の交換反応を促すことを見出しているが、今回、TIP60 による H2AX のアセチル化が、このヒストンシャペロンによるリン酸化された H2AX のクロマチンからの放出と損傷クロマチンへの取り込みが促進されることを見出し、この H2AX のアセチル化を細胞内で阻害すると、放射線障害後の DNA 修復効率が低下し、癌化シグナルが活性化することを明らかにした。今後は、線量率に違いによる TIP60 による H2AX のアセチル化とリン酸化が如何にバランスを取りながら、DNA 修復の効率を上げ、ゲノムの恒常性を維持するのかについては、その仕組みを解明する。

発表論文

- Ochiai K, Shima H, Ikura T, Franke MC, Sievert EP, Sciammas R, Igarashi K. Protocol for *in vitro* BCR-mediated plasma cell differentiation and purification of chromatin-associated proteins. STAR Protoc. 2021 Jun 30;2(3):100633. doi: 10.1016/j.xpro.2021.100633. eCollection 2021 Sep 17. PMID: 34258594

重 2-1

遅発性活性酸素による ATM 活性化機構の解明

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：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、正常細胞の細胞障害を誘発する機構を解明するため、放射線照射後に誘導されるミトコンドリア由来活性酸素（遅発性活性酸素）が ATM 活性化に関わる機構の解明を目指している。

今年度は主に正常細胞における照射後の遅発性活性酸素の誘導について調べた。ヒト細胞 HE49 と BJ-hTERT 細胞において、X 線 6 Gy 照射後の遅発性活性酸素を 1～7 日後まで調べたところ、継続的にそのレベルが増加することが分かった。次に、ミトコンドリア機能の指標として酸素消費量 (OCR) を調べたところ、6 Gy 照射 3 日後で OCR の亢進がみられた。照射後に亢進した OCR は、遅発性活性酸素を除去するアスコルビン酸グルコシド (AA2G) を処理しても抑制されなかったことから、ミトコンドリア代謝亢進の結果、遅発性活性酸素の誘導が引き起こされることが示唆された。また、6 Gy 照射後の細胞周期停止に関わるタンパク質レベルを western blot で調べたところ、照射 1～7 日後にかけて、ATM のセリン 1981 のリン酸化、p53 の蓄積が認められた。この誘導は AA2G 処理により抑制されたため、ATM の活性化とその下流因子の誘導には遅発性活性酸素が関与することが示唆された。BJ-hTERT における老化細胞の出現頻度は 6 Gy 照射で増えたが、AA2G 処理によりその増加が抑制された。このことから、遅発性活性酸素は正常細胞における照射後の老化誘導に関与することが示唆された。

以上の結果より、放射線照射後の正常細胞において、ミトコンドリア由来の活性酸素が ATM を介して老化誘導を引き起こす機構の存在が示唆された。今後は、遅発性活性酸素が ATM を二量体のまま活性化する機構に着目して研究を進めて行く予定である。

発表論文

小橋川新子, 菓子野元郎: 放射線による ATM 活性化機構について 放射線生物研究 57(1), 2022 年 3 月

重 2-2

放射線照射による細胞外マトリックスの構造、機能に与える影響の解明

研究組織

共同研究代表者：越川 直彦

(東京工業大学生命理工学院：教授)

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、広島大学で作製しているヒト型ラミニン γ 2単鎖に入れ替えたトランスジェニックマウスを用いて、放射線障害による基底膜の構成因子であるラミニン332(ラミニン α 3、 β 3、 γ 2鎖のヘテロ三量体)への影響について検討を行う。現在、ヒト型ラミニン γ 2鎖をノックインしたマウスから皮膚を採取して、そのラミニン γ 2鎖を指標とした基底膜の検出を免疫組織染色法で検討を行った。その結果、既存のラミニン γ 2鎖抗体を用いることで、皮膚基底膜を検出することが出来た。今後、マウスを繁殖させ十分な数が整った時点で乳腺組織に放射線を照射することで、ラミニン332に対する放射線の影響を検討する予定である。

発表論文

なし

重 2-3

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)

(受入研究者の金井は2021年度に東京大学に異動)

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。以下に、2021年度の研究成果の概要を記載する。

- (1) DDX41によるRNAスプライシング制御機構：DDX41(RNAヘリケースのひとつで、造血器腫瘍において一定の割合で遺伝子変異を認める)を発現抑制した細胞を用いたRNAスプライシング解析や、DDX41のRNA結合部位に関する網羅的な解析により、DDX41のRNAスプライシングにおける役割の大要が明らかとなった。また、DDX41の発現抑制や機能障害がDNA損傷応答を誘導することの発見を契機に、本分子がRNAスプライシングとDNA複製機構との連携を担うことを推定するに至った。
- (2) *Ddx41* 遺伝子改変マウスの表現型解析：共同研究により、*Ddx41* 遺伝子改変マウスを作製した。本マウスは片アレルがノックアウト、反対アレルにはタモキシフェン誘導性にヒト造血器腫瘍で多く認めるDDX41 p.R525H変異に相当する変異が挿入されるマウスである。広島大学・動物実験施設の再開により、本格的に本マウスを用いた実験が実施できる環境が整った。今後は、研究(1)で得られた成果をマウス造血細胞や個体レベルで検証する予定である。

発表論文

1. Liu R, Shinriki S, Maeshiro M, Hirayama M, Jono H, Yoshida R, Nakayama H, Matsui H. The Tumour Suppressor CYLD is Required for Clathrin-

mediated Endocytosis of EGFR and Cetuximab-induced Apoptosis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers* 14(1) 173, 2022. doi: 10.3390/cancers14010173

2. Maeshiro M, Shinriki S, Liu R, Nakachi Y, Komohara Y, Fujiwara Y, Ohtsubo K, Yoshida R, Iwamoto K, Nakayama H, Matsui H. Colonization of distant organs by tumor cells generating circulating homotypic clusters adaptive to fluid shear stress. *Sci. Rep.* 11(1): 6150, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-85743-z

重 2-4

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 Oncological Center, 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 Oncological Center, Minsk, Belarus); Tatiana Rogounovitch (Research Fellow, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

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

Contents, Results and Prospects of Study:

Previous genome-wide association studies have identified 4 genetic loci (chr. 2 (*DIRC3*), 8 (*NRG1*), 9 (*FOXE1*, *PTCSC2*), 14 (*PTCSC3*) with 6 major SNPs conferring risk for papillary thyroid cancer (PTC). In this study we investigated the relationship between these 6 SNPs (rs11693806 (newly found) and rs966423 located on chr. 2 (*DIRC3*), rs2439302 on chr.8 (*NRG1*), rs965513 and rs1867277 on chr.9 (*FOXE1*, *PTCSC2*), rs944289 on chr.14 (*PTCSC3*)) and tumor etiology (exposed or not to exposed to radiation after the Chernobyl accident) and patient's age (children and adults) in PTC patients from Belarus.

Close to the end of the 2021 financial year, we were able to obtain 198 additional blood samples from Belarussian PTC patients. We extracted DNA and genotyped all 6 SNPs. Using univariate analysis, we analyzed 4 group of patients: 1) 492 pediatric radiation-exposed patients (mean age at operation (AO) 12.5 ± 3 , range 3-17 y.o., age at exposure (AE) <18 y.o.); 2) 511 radiation-exposed adult patients (AO 26.4 ± 5.8 , range 18-40 y.o., (AE) <18 y.o.); 3) 492 sporadic adult patients

(AO 47.2 ± 5.8, range 32-62 y.o., AE >19 y.o.); 4) 382 non-exposed sporadic pediatric patients (AO 14.5 ± 2.2, range 8-17 y.o., born after January 1987), and 1128 Belarussian healthy individuals as population control. We observed significant association with risk of thyroid cancer for the chr.9 (*FOXE1*, *PTCSC2*) and chr.8 (*NRG1*) loci in all group of patients independently of patient age and cancer etiology. The association signal of the chr.14 (*PTCSC3*) locus was found only in sporadic cancers in both pediatric and adult age groups. The chr.2 (*DIRC3*) locus was associated with adult age group of patients regardless of cancer etiology. These findings indicate that radiation-related thyroid carcinogenesis in adult patients from Belarus is dependent on the pathways and signals mediated by *FOXE1*, *PTCSC2*, *NRG1* and *DIRC3*, but not *PTCSC3*.

Presented Papers

重 2-5

低線量被曝が腫瘍随伴マクロファージの分化・機能に及ぼす影響

研究組織

共同研究代表者：中嶋 正太郎

(福島県立医科大学 癌集学的治療地域支援講座/消化管外科学講座：准教授)

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

近年の疫学調査により低線量被曝ががんの発症・進展に関与することが報告されている。しかし、低線量被曝が癌微小環境を構成する免疫細胞に及ぼす影響はほとんど明らかにされていない。癌微小環境には癌細胞のみならず、癌細胞の増殖を促進する免疫抑制性細胞群が多数存在している。中でも腫瘍随伴マクロファージ（以下 TAM）は腫瘍組織に浸潤する細胞のおよそ 50% を占め、抗腫瘍免疫応答を抑制することで腫瘍の発症・進展に関与する。本研究は低線量被曝が TAM の起源となる末梢血単球から TAM への分化に及ぼす影響を明らかにすることで、低線量被曝による癌の発症・進展を抑制する新たな治療戦略の開発を目的とする。

ヒト末梢血単球から TAM 様細胞を樹立し、低線量照射を実施した際の細胞表面マーカーの変化をフローサイトメーターにより解析した。TAM 様細胞に対する X 線照射により TAM の主要なマーカーである CD163 及び CD169 の発現が有意に増加することが明らかとなり、照射により単球が腫瘍の増殖を促進するフェノタイプへ分化する可能性が示唆された。

今後は、低線量照射が TAM 様細胞の腫瘍免疫応答、食食能、低酸素耐性能などに対する影響を細胞受容体・細胞内シグナル分子（PD-L1、PD-1、CD47、Nrf2、HO-1、VEGFR2、HIF1 α など）を指標にフローサイトメーターやリアルタイム PCR 法により解析する。また、そうした機能及びフェノタイプの変化に影響を及ぼす細胞内シグナルに関しても検討を行う予定である。

発表論文

1. Nakajima S, Mimura K, Saito K, Thar Min AK, Endo E, Yamasda 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 IL34 signaling and promotes chemoresistance via tumor-associated macrophage polarization in esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer Res* 19:1085-1095, 2021.

2. Nakajima S, Mimura K, Matsumoto T, Thar Min AK, Ito M, Nakano H, Neupane P, Kanke Y, Okayama H, Saito M, Momma T, Watanabe Y, Hanayama H, Hayase S, Saze Z, Kono K. The effects of T-DXd on the expression of HLA class I and chemokines CXCL9/10/11 in HER2-overexpressing gastric cancer cells. *Sci Rep* 11:16891, 2021.

重 2-6

LAT1 を標的とした新たな放射線誘発性がん治療戦略の開発

研究組織

共同研究代表者：林 啓太郎

(獨協医科大学医学部薬理学講座：准教授)

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

LAT1 は、必須アミノ酸を取り込むトランスポーターで、細胞のがん化に伴い発現が顕著に亢進する。現在、LAT1 特異的阻害薬 JPH203 のがん患者に対する第Ⅱ相臨床試験が進行中である。本研究は、放射線による発がん LAT1 との関わりを解明し、LAT1 を標的とした新たな放射線誘発がん治療戦略の開発基盤を構築することを目的として遂行する。JPH203 の抗がん作用は様々なヒトがんで証明されているが、その分子メカニズムについてはよくわかっていない。そこで、2021 年度は LAT1 阻害によるがん抑制の作用機序を解明する目的で、JPH203 による遺伝子発現変動をがん細胞株を用いて網羅的に行った。その結果、サイトカインの一つの発現が JPH203 により大幅に上昇することがわかった。このサイトカインは抗がん作用を有することがすでにわかっており、がん治療の臨床試験が現在進行中である。以上の結果より、JPH203 は抗がん性サイトカインの発現を誘導することでがん細胞増殖を抑制する可能性が示唆された。本研究成果は、既存のがん細胞株を用いた結果であるため、今後は放射線誘発がんを用いて同様の結果が得られるか確認する。さらに、JPH203 とサイトカインによる放射線誘発がん抑制の相乗効果についても検討を行う。

発表論文

Hayashi K, Nakazato Y, Ouchi M, Fujita T, Endou H, Chida M. Antitumor effect of dimethyl itaconate on thymic carcinoma by targeting LDHA-mTOR axis. *Life Sci*. 282: 119847 (2021)

Betsunoh H, Sakamoto S, Kaji Y, Nukui A, Kobayashi M, Yashi M, Hayashi K, Anzai N, Kamai T. Clinical significance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and glucose transporter 1 mRNA in clear cell renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. 41: 5179-5188 (2021)

重 2-7

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 Bomb Disease Institute, Nagasaki University); Andrey Bychkov (Director of Digital Pathology, Department of Pathology, Kameda Medical Center)

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

Contents, Results and Prospects of Study:

Radioiodine-refractory (RAI-R) differentiated thyroid cancer is a challenging malignancy with unfavorable prognosis and limited treatment options. Differentiated thyroid cancer is classified RAI-R when poor avidity of tumors on RAI scans and disease progression occurs despite radioactive iodine uptake 6 to 12 months after therapy.

For this study we collected 154 FFPE samples of primary tumors, primary metastases and recurrent nodal metastases from 59 patients with papillary thyroid carcinoma (PTC), who were treated in the Institute of Endocrinology and Metabolism, Kyiv, Ukraine between 1998 and 2020 and were determined to have RAI-R tumors.

Close to the end of 2021 financial year, we were able to receive the samples. We performed immunohistochemical staining for BRAF VE1 (Abcam) and found that 66.1% (39/59) of PTCs harbored the BRAF^{V600E} mutation.

Due to shortage in time, we did not finish immunohistochemical staining of all samples for PD-L1 (VENTANA PD-L1 (SP263)), PD-1 (Roche Diagnostics (NAT105)), Ki-67 (Dako) and calculation of Ki67

proliferative status, and we could not perform statistical analysis including multivariable logistic regression models and disease-free and overall survival analyses for demographic and clinicopathological parameters, BRAF mutational status, Ki67 labeling index, PD-L1 and PD-1 expression, and follow-up information. These tasks are expected to be accomplished during the next fiscal year.

Presented Papers

1. L. Zurnadzhy, T. Bogdanova, T. Rogounovitch, M. Ito, M. Tronko, S. Yamashita, N. Mitsutake, S. Chernyashov, S. Masiuk, V. Saenko: The BRAF^{V600E} Mutation Is Not a Risk Factor for More Aggressive Tumor Behavior in Radiogenic and Sporadic Papillary Thyroid Carcinoma at a Young Age. *Cancers (Basel)*, 13(23):6038. (2021)

重 2-8

甲状腺癌治療抵抗性因子の探索

研究組織

共同研究代表者：田中 彩

(長崎大学・腫瘍外科：助教)

受入研究代表者：光武 範史

(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。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、これらの癌は、*TERT* プロモーター変異例と比較して放射線感受性であることが推測されている。これまで、甲状腺乳頭癌の症例のゲノム解析の結果、*TERT* プロモーター変異なし *TERT* 高発現症例では、プロモーターのある部分が高メチル化していることを明らかにしてきた。

本年度、*TERT* プロモーター領域のメチル化が転写調節にどう影響しているかを調べるため、メチル化フリーなコアプロモーターと Lucia ルシフェラーゼをコードするプラスミドベクターに上記プロモーター領域をサブクローニングし、メチル化の有無で転写がどう調節されているか、レポーターアッセイを行った。しかしその結果は、臨床検体での解析結果とは逆であり、メチル化は転写量を減少させた。おそらく当該領域だけではなく、他の領域の関与もあることが考えられた。

本年度はまたスプライシングにも着目し、*TERT* mRNA の大部分を占める full length、 $\Delta\alpha$ 、 $\Delta\beta$ の3つのバリエーションについて、*TERT* プロモーター変異あり・なし群に分け、臨床病理学的指標との関連を解析した。その結果、両群ともに full length と思われる *TERT* mRNA の発現量には変化がなかったが、と呼ばれるバリエーションの発現量は、*TERT* プロモーター変異なし群のほうが高く、統計学的な解析を行ったところ、 $\Delta\beta$ には、腫瘍の進展に抑制的に働く機能があることが示唆された。

今後は、上記の現象を細胞モデルを用いて検証する予定である。

発表論文

なし

重 2-9***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 Oncological Center, Minsk, Belarus)

Joint Researchers: Victor Kondratovitch (Head of the Dispensary, Minsk City Clinical Oncological Center, Minsk, Belarus); Tatiana Rogounovitch (Research Fellow, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

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

Contents, Results, and Prospects of Study:

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. However, chemotherapy has not yet been shown to be effective and is not currently recommended for routine PDTC management.

For this study, we collected FFPE samples from 36 PDTC patients (mean age=50.8 ± 16.2, range 12-80 y.o.) operated in Minsk City Clinical Oncological Center between 1995 and 2019. Close to the end of the 2021 financial year, we were able to obtain the collected samples. We performed immunohistochemical staining for BRAF VE1 (Abcam), TTF1 (Leica), Thyroglobulin (Nichirei), PD-L1 (SP263, Ventana) and PD-1 (NAT105, Roche). After microdissection of tumoral component, DNA was successfully extracted, and TERT promoter mutations was analyzed by ddPCR, and N, K, H-RAS by Sanger sequence. BRAF V600E was found in 5.6% (2/36) cases; N, K, H-RAS mutations was found in 22.2% (8/36) of cases. TERT mutations (C228T and C250T) was found in 8 of 33 cases (24.2%). Two PDTC cases had both TERT and BRAFV600 mutations, another two cases had both TERT and RAS mutations. High PD-L1 status

(intensive membrane staining in ≥25% tumor cells) was found in 5 cases (14.2%), 3 of these patients are alive and are now considered for immunotherapy.

Due to the delay in obtaining tissue samples, we could not finish immunohistochemical staining for Ki-67 (Dako) and calculation of the Ki-67 labeling index, and statistical analysis including multivariable logistic regression models and disease-free and overall survival analyses.

Our current results indicate that the potential candidates for immunotherapy were found even within a small group of PDTC patients. We therefore plan to increase the number of patients to 50, and perform the same experiments to increase statistical power.

Presented Papers

重 2-10

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：濱本 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)

加藤 隆

(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、ビッグアナイド系糖尿病治療薬メトホルミンによる ATM 活性化の分子メカニズムの解明を介して、ATM 蛋白質の DNA 損傷に対する応答原理を明らかにすることを目的とした。

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

発表論文

なし

重 2-11

ガンマ線を用いた Embryoid Body からの未分化除去技術の確立

研究組織

共同研究代表者：堀江 正信

(京都大学環境安全保健機構：助教)

受入研究代表者：藤田 英明

(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、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) から作成された胚葉体 (Embryo Body: EB) 経路で分化させた細胞から、未分化細胞を、ガンマ線を用いて除去する技術の確立を目指している。iPS 細胞の発明以降、iPS 細胞から分化させた細胞を用いた再生医療へ向けた研究が進められている。iPS 細胞から目的の分化細胞を得る方法としては、iPS 細胞が集塊となった EB を経由することが一般的である。EB は直径 100 ~ 200 μm 、 $10 \sim 10^2$ 個の細胞からなる集団であり、この全ての細胞が一様に分化することはない。未分化の細胞が残ってしまった場合、移植後に癌化する可能性があり、可能な限り未分化細胞を除去することが望ましい。未分化細胞は放射線感受性が高いことが知られており、放射線暴露によって選択的に除去できる可能性があるが、細胞種ごとに放射線感受性が異なることから適切な照射量を知ることが重要である。

本研究では、まず iPS 細胞間に放射線感受性の差があるかを調べるため、iPS 細胞株として一般的な 253G1 株と 648A1 株の放射線感受性に対しガンマ線を照射した。ガンマ線照射後の細胞数を比較したところ、2種類の細胞株間で明らかに放射線感受性に差があり、また、その様相も異なっていた (図 1)。放射線照射後に生存していた細胞の増殖能を調べたところ、どちらの細胞株も 1 Gy 以上の照射では増殖能が大きく減じることがわかった (図 2) これらの結果によって、iPS 細胞株間で放射線感受性に差があることが示された。今後、他の iPS 細胞株についても放射線感受性を調べ、未分化除去に最適な放射線暴露量を決定する予定である。

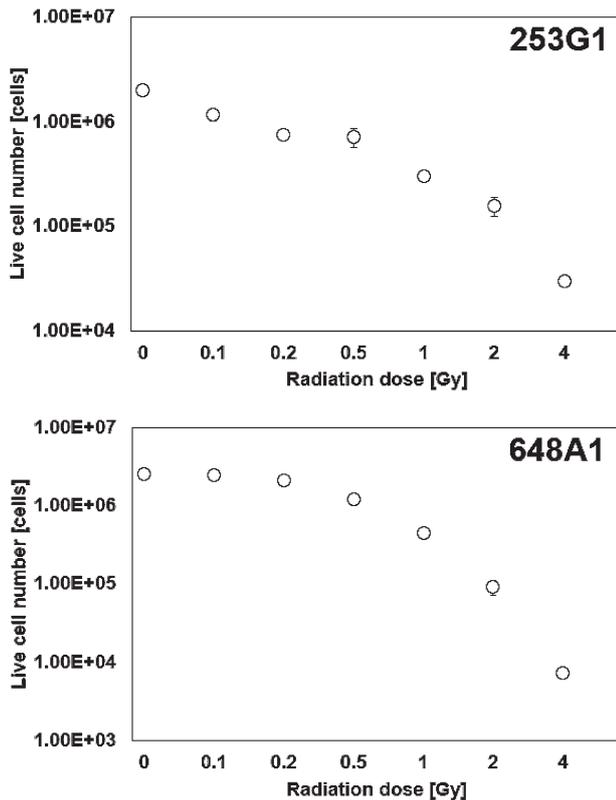


図1：iPS細胞の放射線感受性

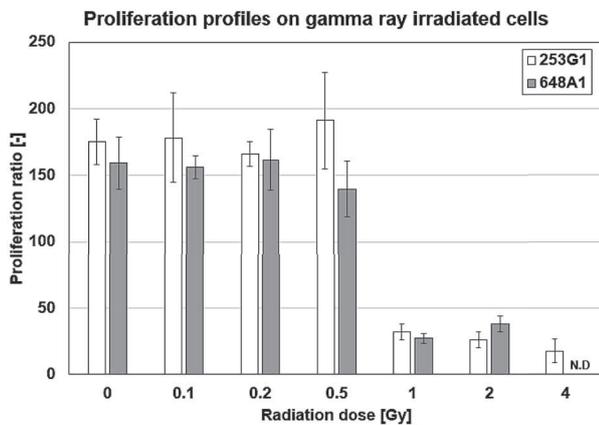


図2：ガンマ線照射後の増殖能

発表論文

なし

重2-12

放射線照射によって惹起される免疫応答遺伝子の包括的発現解析

研究組織

共同研究代表者：内原 脩貴

(群馬大学未来先端研究機構：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

放射線照射は免疫および炎症反応を引き起こすことが知られているが、その分子メカニズムは未だ不明な部分が多い。本研究では、放射線被ばくと放射線治療の両方への貢献を目的とするため、ヒト正常細胞およびがん細胞株を用いて放射線照射に起こる免疫・炎症遺伝子の変化を包括的に解析する。ヒト正常細胞である網膜色素上皮細胞（RPE細胞：Retinal Pigment Epithelium）に対し、2 Gy X線照射後のRNAを回収し、次世代シーケンスRNA-seq解析を行った。その結果、コントロール細胞ではinterferon stimulated genes (ISGs) 群の遺伝子発現上昇はほとんど認められなかったが、細胞周期チェックポイントを失活させたATR阻害剤を処理した細胞ではX線照射後のISGs群の発現が顕著に上昇していた。これらの結果から、ヒト正常細胞は放射線照射を受けてもISGを介した免疫・炎症遺伝子の活性化はほとんど起こらず、細胞周期チェックポイントが失活した場合に免疫・炎症が誘導されることが明らかになった。以上の結果から、特に放射線治療において、ATRを中心とした細胞周期チェックポイントを失活させることで、効果的な免疫活性化を誘導できる可能性が示唆された。今後は、ATR以外のDNA損傷応答分子がISG発現誘導に関わるかどうかについて、スクリーニング系を活用して網羅的に解析する。

発表論文

1. Takaaki Yasuhara*, Reona Kato, Motohiro Yamauchi, **Yuki Uchihara**, Lee Zou, Kiyoshi Miyagawa*, Atsushi Shibata*, RAP80 suppresses the vulnerability of R-loops during DNA double-strand break repair. Cell Reports, 38, 110335, 2022
2. Takuya Kumazawa, Yasumasa Mori, Hiro Sato, Tiara Bunga Mayang Permata, **Yuki Uchihara**, Shin-Ei Noda, Kohei Okada, Sangeeta Kakoti, Keiji Suzuki, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo, Soehartati

Gondhowiardjo, Takashi Nakano, Tatsuya Ohno, Atsushi Shibata. Expression of non-homologous end joining factor, Ku80, is negatively correlated with PD-L1 expression in cancer cells after X-ray irradiation. *Oncology Letters*. 23(1):29, 2022

3. Tiara Bunga Mayang Permata, Hiro Sato, Wenchao Gu, Sangeeta Kakoti, Yuki Uchihara, Yukihiko Yoshimatsu, Itaru Sato, Reona Kato, Motohiro Yamauchi, Keiji Suzuki, Takahiro Oike, Yoshito Tsushima, Soehartati Gondhowiardjo, Tatsuya Ohno, Takaaki Yasuhara, Atsushi Shibata*. High linear energy transfer carbon-ion irradiation upregulates PD-L1 expression more significantly than X-rays in human osteosarcoma U2OS cells. *Journal of Radiation Research*, 62(5):773-781, 2021.
4. Yuki Uchihara, Tiara Bunga Mayang Permata, Hiro Sato, Atsushi Shibata*. Modulation of immune responses by DNA damage signaling. *DNA Repair*, 104:103135, 2021.

重 2-13

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。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した。

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発現が高まることを見出され、その研究成果を報告した(Kumazawa et al., *Oncology Letters*, 2022)。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Ku80以外のDNA修復因子にも着目し、それら因子と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. Takuya Kumazawa, Yasumasa Mori, Hiro Sato, Tiara Bunga Mayang Permata, Yuki Uchihara, Shin-Ei Noda, Kohei Okada, Sangeeta Kakoti, Keiji Suzuki, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo, Soehartati Gondhowiardjo, Takashi Nakano, Tatsuya Ohno,

Atsushi Shibata. Expression of non-homologous end joining factor, Ku80, is negatively correlated with PD-L1 expression in cancer cells after X-ray irradiation. *Oncology Letters*. 23(1):29, 2022

2. 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, Atsushi Shibata. Analysis of radiotherapy-induced alteration of CD8+ T cells and PD-L1 expression in patients with uterine cervical squamous cell carcinoma. *Oncology Letters*, 21(6):446, 2021.

重 2-14

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：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

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 *in vitro* においても放射線照射がカルレティキュリン発現に影響を与えるかどうか検討するため、HeLa細胞に対しX線を照射し、細胞膜表面上のカルレティキュリン発現をフローサイトメトリーにより測定した。その結果、X線照射は細胞膜表面上のカルレティキュリン発現を高めることが明らかになった。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. Takuya Kumazawa, Yasumasa Mori, Hiro Sato, Tiara Bunga Mayang Permata, Yuki Uchihara, Shin-Ei Noda, **Kohei Okada**, Sangeeta Kakoti, Keiji Suzuki, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo, Soehartati Gondhowiardjo, Takashi Nakano, Tatsuya Ohno,

Atsushi Shibata. Expression of non-homologous end joining factor, Ku80, is negatively correlated with PD-L1 expression in cancer cells after X-ray irradiation. *Oncology Letters*, 23(1):29, 2022

2. 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, Atsushi Shibata. Analysis of radiotherapy-induced alteration of CD8+ T cells and PD-L1 expression in patients with uterine cervical squamous cell carcinoma. *Oncology Letters*, 21(6):446, 2021.

重 2-15

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研究所：主任研究員)

受入研究代表者：鈴木 啓司

(長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線被ばくによる発がんリスクの増加については、特に子どもへの影響が懸念される。これまで我々は放射線誘発マウス肝がんモデルを用いて、子ども期被ばくによって肝がんリスクが増加すること、成体期からのカロリー制限によって肝がんが抑制されることを報告した。また、これまで受入研究者との共同研究で、被ばく後の肝臓細胞の挙動、特に損傷細胞排除機構の年齢依存性について明らかにしつつある。しかし、前がん病変の増殖活性や、発生した肝がんの分子生物学的特徴、特に原因遺伝子変異は不明である。本研究では、これまでの共同研究を発展させ、放射線誘発肝がん発生機構とカロリー制限の肝がん抑制機構の解明にアプローチする。今年度は前年度に継続して、肝癌の全エクソーム解析を継続した。これまでに放射線誘発肝がんの原因遺伝子は全く解明されていない。本研究は初めて次世代シーケンス解析方法を用いて放射線誘発肝がんの遺伝子変異スペクトラムの解析を試みて、カロリー制限の有無条件下で発生した前がん病変サンプルを調べたところで、早期に変異する癌関連遺伝子を見つけた。今年度は解析項目をさらに増やして、コピー数変化等の解析も行っている。一部の肝癌では早期に変異を生じる癌関連遺伝子を含むゲノム領域のコピー数変化を確認した。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 2-16

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

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：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

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。また、RECQL4 欠損マウスを用いて個体レベルで表現型の解析を行っている。一般的に、p53 遺伝子欠損によるリ・フラウメニ (Li-Fraumeni) 症候群や、APC 遺伝子欠損による家族性大腸腺腫症 (FAP) の遺伝性疾患モデルマウスでは、野生型マウスに比べて寿命が短縮することが知られている。しかし、がん抑制遺伝子として知られる RECQL4 が欠損した RTS モデルマウスでも、RTS 患者でも、骨肉腫が発症しない場合は、どういうわけか平均寿命と同程度に長生きすることが知られている。様々な寿命モデルがこれまでに提唱されているが、最近の寿命モデルでは出生後直ぐの新生児期の死亡が寿命に大きく影響することが提唱された (Cell Rep,2019,29,4276-4284)。そこで、野生型、p53 欠損、APC 欠損、RECQL4 欠損の 4 系統のマウスにおける新生児期の死亡率と寿命を包括的に解析したところ、全ての遺伝性疾患モデルマウスでは、新生児期の死亡率が野生型に比べて高かった。このことから、RECQL4 欠損マウスでは、加齢とともに死亡率が低下する未知の生物学的な特徴が備わっている可能性が示唆された (Kohzaki et al, Sci Rep,2021,11,12357)。今後は、この未知の生物学的特徴に関して解析を進める。また、本研究課題のスクリーニングによって得られた化合物の生物学的評価がほぼ終了したので、現在投稿準備中である。

発表論文

1. 香崎正宙, アブスコパル効果研究の現状と放射線治療への展望, 放射線生物研究, 56(1), 37-54, 2021年3月
2. Masaoki Kohzaki, Akira Ootsuyama, Toshiyuki Umata, Ryuji Okazaki, Comparison of the fertility

- of tumor suppressor gene-deficient C57BL/6 mouse strains reveals stable reproductive aging and novel pleiotropic gene. Scientific Reports, Jun 11;11(1):12357.
3. 香崎正宙, 遺伝性疾患モデルマウスの産後生存率と寿命の比較研究から明らかになった哺乳類レジリエンス, RBC News Letter, 171, 2-4, 2022年3月

重 2-17

ミネラル調節ホルモン *Stanniocalcin-1* による放射線発がん化促進機構の解明

研究組織

共同研究代表者：兼平 雅彦

(山梨大学総合分析実験センター 資源開発分野：准教授)

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

Stanniocalcin-1 (以下 *STC-1*) は、生体のカルシウム／リンの恒常性を担うホルモンの一種である。研究代表者はこれまでに、*STC-1* の新たな機能として、細胞が放射線、UV、pH 変動等の環境ストレスに曝露された際に発現上昇し、細胞死を回避することを見出してきた。本研究では、そのメカニズムの詳細について解析を行った。

ヒト肺がん細胞株 A549 を用い、 H_2O_2 による酸化ストレスならびに細胞死を誘導した。A549 へ *STC-1* を添加することで、*Smad7* のプロモーター領域の脱メチル化が促進され、*Smad7* mRNA の発現上昇が起こることが明らかとなった。同時に、*STC-1* は *Smad7* 分子内のリジン残基のアセチル化を誘導しており、*Smad7* 分子の安定化に関与している可能性が示唆された。

現在、*STC-1* ノックアウトマウスを作成中である。今後は *STC-1* の細胞死回避メカニズムに焦点を当て、発がん促進機構との関わりを明らかにしていきたい。

発表論文

該当なし。

重 2-18

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：河野 洋平

(広島大学医系科学研究科免疫学：准教授)

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)

北嶋 康雄

(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

本共同研究課題では宿主免疫監視機構を応用した革新的がん治療法を開発することを目的としている。リンパ腫、白血病、メラノーマなどの前がん状態の細胞あるいはがん細胞を標的とする生体免疫監視システムの誘導方法や機能解明を進めることができ、またそれら T 細胞の活性化機序についても研究を進めることができた。今後は、マウスやヒトで誘導される抗腫瘍活性を有した免疫細胞の特徴や分子について明らかにするとともに、生体に生じた腫瘍細胞の排除に向けた応用的研究を加速していきたい。

発表論文

1. Shiraki, H., Tanaka, S., Guo, Y., Harada, K., Hide, I., Yasuda, T., and Sakai, N. Potential role of inducible GPR3 expression under stimulated T cell conditions. *J. Pharmacol. Sci.*, 148, 307-314, 2022.
2. Yasuda, T., Saito, Y., Ono, C., Kawata, K., Baba, A., and Baba, Y. 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.

3. Huang, S. and Yasuda, T. Pathologically Relevant Mouse Models for Epstein-Barr Virus-Associated B Cell Lymphoma. *Front. Immunol.*, 12, 639844, 2021.

重 2-19

DNA 損傷修復に関わるタンパク質の立体構造と薬剤設計

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)

共同研究者：箕輪 希海

(茨城大学大学院理工学研究科：博士前期課程2年)

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

Human 8-OxoGuanine Glycosylase 1 (hOGG1) は、主要な DNA 損傷である 8-oxo-7,8-hydroxyguanine (8oxoG) の修復を行う酵素である。hOGG1 は、損傷塩基 *N*-グリコシド結合の切断を行うグリコシラーゼ反応に加え、脱塩基部位 DNA 骨格 3' 側の切断を行う β リアーゼ反応の 2 反応の触媒を行う 2 機能グリコシラーゼである。そのうち、 β リアーゼ反応については、249 番目のリシン残基 (Lys249) が中心的に働くことが明らかとなっている。一方、グリコシラーゼ反応の触媒残基は同定されているが [2]、触媒機構はいまだ不明である。本研究では、X 線結晶構造解析によりグリコシラーゼ反応中間体を直接観測することで、グリコシラーゼ反応の触媒機構を解明することを目指した。

本研究では、酸性領域において高い活性を持ち、中性～塩基性領域にかけて活性が低下していく hOGG1 (K249H) 変異体を用いて、8oxoG DNA との共結晶化により、hOGG1 (K249H)-8oxoG DNA 複合体結晶を得た。得られた結晶について、放射光施設を利用した X 線回折実験及び構造解析を行った。

hOGG1 (K249H) が低活性となる pH 8.0 条件で得た結晶の構造解析の結果、完全にグリコシラーゼ反応前の状態の構造を、最高分解能 1.91 Å で得る事に成功した。また、グリコシラーゼ反応前の複合体結晶を pH 5.0 の酸性溶液へソーキングすることで、反応を進行させた状態の構造を、最高分解能 1.63 Å で得た。pH 5.0 の構造では、*N*-グリコシド結合切断前に 8oxoG 糖部分が開環している事が明らかとなった。また反応前には Ser147 周辺に存在していた水分子が、反応中には 8oxoG と His249 間の空間に向かって 2.5 Å 程度移動していた。これらの結果から、*N*-グリコシド結合切断の前段階で 8oxoG デオキシリボース糖の開環が行われる事、及び水分子が触媒残基により活性化し、

グリコシラーゼ反応に関わることが示唆された。

発表論文
なし

重 2-20

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強法の確立をめざす。特に、HSP90 は分子シャペロンの1つで、多くのがん関連蛋白質の安定性に関わっている。このため、HSP90 阻害剤は複数の分子標的を同時に制御することが期待されるため、阻害剤により増強されるがん細胞死の経路の解明に焦点を当てて研究を進めた。

これまでに、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が、siRNA によって CD133 のタンパク質の発現を抑制したところ放射線感受性に違いは観察できなかった。このことから CD133 タンパク質の発現の亢進のみでは放射線感受性に影響を及ぼさない可能性が示唆された。しかし、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が確認できたことから、CD133 タンパク質と HSP90 タンパク質が相互作用することにより結果的に放射線感受性に影響が現れると考えられる。

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とその関連性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・転移との関わりについても研究を進めていき、その分子機序を明かにしていきたい。

発表論文

本年度はなし。

重 2-21

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：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

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。更に遺伝子発現解析より、脂肪肝の発症に関わる遺伝子群を同定した。

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 2-22

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：グループリーダー)

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、自然発症と放射線誘発の消化管腫瘍の発生過程を病理組織学および分子病理学的に解析し、放射線誘発消化管腫瘍の発がん機構解明を目的とした。

放射線特異的消化管腫瘍の発生が認められる系統の C3B6F1 *Apc*^{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の固定液を複数用いて固定し、 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、固定液により DNA の回収率、精度が左右されることが明らかとなり、適切な固定液を用いることで効率良く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 2-23

小細胞肺がん細胞株より樹立した高転移性
亜株の解析

研究組織

共同研究代表者：坂本 修一

((公財)微生物化学研究会：主任研究員)

共同研究者：河合 秀彦

(広島大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

全がん死の最大の原因である肺がんの約2割を占める小細胞肺がんは、放射線等による初回治療は著効を示すが、多くの患者で肺以外の臓器での再発を来すため非常に予後が悪く、新たな治療法の開発が望まれている。共同研究代表者らは、再発患者由来のヒト小細胞肺がん細胞株DMS273を用いた自然転移モデルを開発した。さらにこのモデルから造腫瘍性や足場非依存性増殖能が亢進した高転移性亜株を樹立し、その悪性度に関与する因子を、ゲノムワイド siRNA ライブラリーを用いて探索してきた。本年度は、親株と比べて球形になっている高転移性亜株を、親株に似た形態に復帰させる複数の siRNA について解析した。

高転移性亜株の形態を復帰させる siRNA の一つは、MYC とヘテロ二量体を形成する転写因子 MAX であった。高転移性亜株に MAX ノックダウンを行うと、親株に近い形態に復帰した上に、あるインテグリンファミリー遺伝子の発現が増加した。これらの現象は MYC ノックダウンでも観察されたことから、MYC-MAX が高転移性亜株における形態変化及び当該インテグリンの発現制御に関わると考えられた。

MYC-MAX に加えて、ユビキチン様タンパク質 (UBL) や、その結合酵素の遺伝子ノックダウンでも高転移性亜株は親株に近い形態になった。このときに MYC タンパク量の低下も観察され、さらに UBL のノックダウンでは当該インテグリンの発現増加も認められた。これらの結果は、UBL による翻訳後修飾が MYC 活性を制御する可能性を示唆している。

今後、高転移性亜株において UBL 修飾を受けるタンパク質を探索する等により、UBL が MYC 活性に影響する機構を解析する予定である。

発表論文

特になし

重 2-24

組織内微小環境の変化から探る、放射線発がん感受性に関わるメカニズム

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

放射線被ばくによる発がんには、がんの起源細胞に生じる遺伝子異常だけでなく、その細胞を取り囲む組織内微小環境が関与すると考えられている。しかしながら、胸腺内微小環境の変化が発がんに与える影響に関しては未だ不明な点が多い。本研究では、放射線誘発胸腺リンパ腫を発症しやすいマウス (C57BL/6N) と抵抗性のマウス (C3H/HeN) について、放射線被ばく後の胸腺内微小環境の応答の違いを解析する。これにより、放射線発がんに関わるゲノム異常とは異なる観点から、胸腺リンパ腫発症の感受性に関わる分子メカニズムを明らかにする。

2021年度は、上記マウスの組織、血漿サンプルの採取、血球成分解析が完了した。臓器重量の変化および血球成分解析の結果から、系統依存的な組織応答が観察された。今後は得られた臓器の組織構造変化、ならびに組織内で分泌されているサイトカインを調べ、放射線発がん感受性に関わるマウス系統依存的な組織反応を明らかにする。発がんには、遺伝子異常をもつがんの起源細胞とその細胞を取り囲む組織内微小環境の相互作用が関与すると考えられているが、その具体的な分子メカニズムに関する情報は乏しい。本研究を通して、放射線発がんの感受性を決定する組織反応が明らかとなれば、放射線被ばく後の急性影響や発がんなどの晩発影響のリスク低減化策の立案において有益な情報提供へと繋がることが期待される。

発表論文

なし

重 2-25

放射線照射と化学療法による脳腫瘍幹細胞の集団殲滅

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

グリオブラストーマ (GBM) は1年で半数が死に至る長期予後不良の悪性脳腫瘍である。GBMは再燃の起源となる細胞集団 (GBM 幹細胞集団) を巧みに保存しており、このGBM 幹細胞集団は放射線と化学療法に対する抵抗性を獲得しながら、集団複製を続けている。本応募研究では、幹細胞の自己複製を阻害し放射線増感をもたらす薬剤であるが薬剤 LY294002 及び OTS964、さらに放射線を組み合わせることで、GBM 幹細胞の集団複製を阻害し、集団殲滅する治療戦略の開発に取り組んでいる。

LY294002 単独投与は非投与群に比べてGBM 幹細胞の集団複製を2-3倍程度遅らせた。それに対してLY294002 及び OTS964 の組み合わせは、さらにLY294002 単独投与細胞群の2倍程度遅らせることができた。さらにLY294002 と OTS964 組み合わせ投与された細胞群では、次世代において薬剤を投与しなくても集団複製が顕著に阻害された (杉森ら、再投稿予定)。これにより、LY294002 及び OTS964 の組み合わせ投与は薬剤存在下における増殖抑制と細胞殺傷のみならず、幹細胞特性として重要な次世代における集団複製能力をも抑制することを明らかにした。

今後、LY294002 と OTS964 組み合わせ投与前・投与下・投与後における放射線照射の効果を検討し、GBM 幹細胞の集団殲滅を目標とする新たな放射線療法の開発に繋げる。

発表論文

重 2-26

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增加し、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。さらに、トリプルネガティブ乳がんに対する Bcl-2 阻害剤の効果を、*CDH1* や *CDKN1A* の発現増加を介して増強することも明らかにした。

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

1. Shimabukuro K, Fukazawa T, Kanai K, Kawai H, Mekata K, Hirohashi N, Kakimoto N, *Tanimoto K. Low-dose rate irradiation suppresses expression of cell cycle related genes, resulting in modification of sensitivity to anti-cancer drugs. *Cells* 2022, 11(3): 501.
2. Wang C, Zhao N, Sato F, Tanimoto K, Okada H, Liu Y, Bhawal UK. The roles of Y-box-binding protein (YB)-1 and C-X-C motif chemokine ligand 14 (CXCL14) in the progression of prostate cancer via

extracellular-signal-regulated kinase (ERK) signaling. *Bioengineered* 2021, 12(2): 9128-9139.

3. *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. *Scientific Reports* 2021, 11(1): 16629.
4. Watanabe T, Oba T, Tanimoto K, Shibata T, Kamijo S, Ito K. Tamoxifen resistance alters sensitivity to 5-fluorouracil in a subset of estrogen receptor-positive breast cancer. *PLOS ONE* 2021, 16(6): e0252822.

重 2-27

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 量子生命・医学部門
放射線医学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 量子生命・医学部門
放射線医学研究所放射線影響研究部：専門業務員)

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

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、これまでに取得した非照射群に発生したマウス腸腫瘍（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 のメチル化領域の解析を継続した。また、DNA メチル化解析を行う検体を追加する上で、組織固定を行った腫瘍検体の解析も可能にするため、昨年度に検討したゲノム DNA の抽出法に続き、RNA 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、高品質の RNA を抽出出来ることが分かった。これにより、腫瘍における遺伝子発現の網羅的解析が可能になり、DNA メチル化異常により発現量が変化している遺伝子のゲノムワイドな探索が可能になると考えられた。

今後は、取得した次世代シーケンスデータの解析を継続すると共に、腫瘍検体を追加し、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 2-28

放射線による味覚障害メカニズムの研究

研究組織

共同研究代表者：小西 勝

(広島大学病院歯科放射線科：講師)

共同研究者：島袋 紀一

(広島大学大学院医系科学研究科歯科放射線学：大学院生)

澤尻 昌彦

(広島大学大学院医系科学研究科歯科放射線学：非常勤講師)

受入研究代表者：松浦 伸也

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、放射線照射による味覚障害の発症とその回復過程のメカニズムの探索を行っている。今年度は、昨年度までに研究登録した患者のデータ収集の継続とともに新たに組織内照射による治療を受けた舌癌患者2名を追加登録した。

今年度の研究内容は、放射線治療患者の味覚データの収集継続の他にこれまで研究登録した患者10名の37回分の検査データの解析を行った。解析項目は、主観的評価として visual analogue scale (VAS)、客観的評価として甘味、うま味、苦味に関する味覚受容体の発現量を調査した。VASスコアは0から100までのスケールで評価した。今回の解析では、VASスコアが90以上で味覚の回復とみなした。味覚受容体の発現に関しては、舌を放射線治療側と非放射線治療側とに分けてそれぞれの側から細胞を採取した。VASスコアが90以上となるのに要した平均日数は、甘味で284日、うま味で308日、苦味で308日であった。味覚受容体発現に関しては、放射線治療直後は、甘味、うま味、苦味のすべての味覚受容体において、舌の放射線治療側で発現量が多かったが、その後、経時的に舌の放射線治療側と非放射線治療側の味覚受容体発現量の差は少なくなる傾向を示した。しかしながら、味覚受容体の発現量には大きなばらつきがあり、味覚受容体の発現量とVASスコアとの関連性について示唆を得ることはできなかった。

今後は、新規の登録患者数を増やししながらさらなるデータ集積を行う予定にしている。また、今年度のデータ解析では、放射線治療後の甘味、うま味、苦味について行ったが、次年度は塩味と酸味についてもこれまで得られたデータの解析を行って新たな知見を得たいと考えている。

発表論文

論文発表：なし。

学会発表：2021年5月に開催された第61回日本歯科放射線学会総会・学術大会で発表した。

重 2-29

Transcription elongation regulation of inflammation

Research Organization

Representative Joint Researcher: Jun Ninomiya-Tsuji
(Professor, North Carolina State University)

Representative Resident Researcher: Maiko Inagaki
(Assistant Professor, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University)

Contents, Results and Prospects of Study

Aim 1

To generate mice harboring Snw1 gene deletion using the CRISPR/Cas9 system.

Progress: We have started to design the vectors and the constructions.

Aim 2

To determine how TAK1 regulates transcription elongation and the duration of inflammatory responses.

Progress: We have confirmed that Snw1 binds to and activate TAK1. We have also determined that TAK1 inhibition stall RNA elongation in lipopolysaccharide-induced transcripts, Tnf, and Cxcl2 in mouse macrophages.

Presented Papers

None

重 2-30

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。

昨年度までの予備的結果として、X 線照射後 3 ヶ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 mRNA 発現量が高い傾向にあることを観察している。本年度は、1 週齢マウスから肝星細胞を単離・初代培養する実験系を確立した。現在、この実験系を用いて、肝星細胞における炎症性のサイトカイン発現の変化が放射線によって直接誘導されるかどうかを調べている。

今後は、引き続き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。

発表論文

なし

重 2-31

放射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 量医研 物理工学部：研究統括)

共同研究者：謝 琳

(量研機構 量医研 先進核医学基盤研究部：主任研究員)

中島 菜花子

(量研機構 量医研 重粒子線治療研究部：研究員)

足助 一真

(量研機構 量医研 物理工学部：実習生)

受入研究代表者：金井 昭教

(広島大学原爆放射線医科学研究所：助教)

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

本共同研究では、解析対象の放射線による変化の全体像を網羅的な遺伝子発現解析によって明らかにすることを目的としている。我々は重粒子線治療の基礎研究としてマウスモデルを利用して、がん転移抑制の効率化、治療効果に関する個体差に関する解析、さらにその解析に必要な細胞株の樹立などを進めてきた。加えて、近年は重粒子線の利用拡大を目指した基礎研究として、不整脈の非侵襲的治療の研究も行っている。どちらの研究課題においても、照射された細胞に限らず、周囲の細胞や全身に波及する生物効果が認められているがその機構はわかっていない。そこで、重粒子線照射による誘導される生物応答を解析対象とし、特に重粒子を用いた不整脈治療における放射線応答についてもそのメカニズムの解明を目指している。

今年度は、これまで本共同研究で行ったRNA-seq法による網羅的な遺伝子発現解析データを元に、治療効果予測マーカーや分子機構解明のキーとなる候補遺伝子を選出し、さらに重粒子線照射に起因する遺伝子発現変動をreal-time qPCR法にて再検証した。特に放射線不整脈治療に関する研究では、治療効果評価または分子機構解明の候補となる遺伝子群の選出を終了し、モデルマウス及び心筋初代培養モデルを用いて、照射後の経時的な変化について解析を行った。

今後は、放射線不整脈治療の分子機構の解明を目指して、選出した候補遺伝子の検証を継続し、実臨床における照射線量の至適化を目指す。さらに、がん根治に向けて重粒子

線-免疫チェックポイント阻害剤併用療法の治療効果予測マーカーの検証と、併用効果誘導の分子機構の解明を進める予定である。

発表論文
なし

重 2-32

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：准教授)

共同研究者：恵谷 玲央

(大分県立看護科学大学：講師)

受入研究代表者：鈴木 啓司

(長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線発がんの代表的な例として急性骨髄性白血病 (rAML) がある。これまでの研究で、rAML のモデルマウスである C3H 雌マウスから脾臓を摘出すると rAML の発症が抑制されることが報告されている。しかし、その詳細は明らかではない。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 (HSC) が増殖活性化し、これによる増殖ストレスにより、rAML に必須な *Sfpi1* 遺伝子の欠失が生じると考えた。そこで、この可能性を検証するための一環として、本年度は C3H マウス頭部 (主要な造血部位の一つ) に 1 Gy を照射して、脾臓の HSC を単離し、細胞数、細胞死、*Sfpi1* 遺伝子欠失の頻度を解析した。その結果、頭部への照射後の脾臓内 HSC 数は照射 1 週間後ではコントロールと同程度であったが、照射 4, 12, 26 週間後にかけてわずかではあるが緩やかに増加傾向を示した。また、*Sfpi1* 遺伝子を欠失している HSC の割合は、照射 1 週間後ではコントロールレベルであったが、照射 26 週間後にかけて緩やかに上昇し、2.6 ポイント増加した。これらの結果は、頭部に放射線を照射しても脾臓内の HSC に rAML に繋がる影響が生じている可能性を示している。今後はもう一つの主要な造血部位である大腿骨での HSC の変化も解析し、rAML のメカニズムの解明を目指していきたいと考えている。

発表論文

特になし

重 2-33***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, Suzhou Medical College of Soochow University, China)

Joint Researcher: Xing Tong (Senior experimentalist, Experimental Center, Suzhou 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

Delivery of a high total dose of ionizing radiation results in a high tumor control probability, however tolerance of the normal tissues surrounding the tumor limits its clinical application. Given the daily timing differences of physiological processes among human tissues, chronoradiotherapy is taking circadian time into account during anti-cancer therapy to improve the therapeutic index, by improving efficacy and/or limiting radiation toxicity, however the molecular mechanism underlying circadian radiosensitivity control is still unclear so far. Our recent studies based on normal lung tissues have shown that the extent of DNA lesion induced by ionizing radiation is under circadian control, which is highly associated with daily oscillations of miR-214 and its targeted circadian clock gene Per1 expression, suggesting the kinetics of DNA repair capacity may be the fundamental mechanism underlying the cellular circadian radiosensitivity. Then, we found the miR-214^{-/-} mice were more sensitive to the radiation when compare to the miR-214^{wt/wt} control mice, indicating miR-214 may play a role in cellular radiation response. To understand how miR-214 loss sensitizes cells to radiation, we analyzed the DNA double-strand break repair activity in miR-214^{-/-} MEFs. The result shown miR-214 deletion significantly suppressed the

homologous recombination repair activity, meanwhile enhanced the non-homologous end joining repair activity. This data suggested in the circadian period with lower miR-214 expressing level, cell maybe insufficient to maintain the genomic stability after radiation exposure. To verify this hypothesis, we performed micronucleus assay. The result shown miR-214 deletion significantly enhanced the number of micronuclei among binucleated MEFs, which suggested miR-214 may promote genome stability maintaining. We are still continuing on this collaborative program, the new findings may be potential in preventing radiation-induced pulmonary injury, a common clinical side-effect of lung cancer radiotherapy.

Presented papers

1. Y F Ali, Z Hong, N-A Liu & G Zhou: Clock in radiation oncology clinics: cost-free modality to alleviate treatment-related toxicity. *Cancer Biology & Therapy*, 23:1,201-210 (2022)

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2年ごとに行われている成人健康調査対象者約21,000名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として予備的調査を開始している。今回、血液塗抹標本からのDNA抽出方法について検討を行った。職員ボランティア6名から血液試料を提供いただき血液塗抹標本を作製、その血液塗抹標本から磁気ビーズ法DNA抽出キットまたはフェノール・クロロホルム抽出法により抽出したDNAをREPLI-g全ゲノム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。血液試料から抽出したDNAと血液塗抹標本から各抽出法で抽出後増幅したDNAを、SNPアレイ(東芝ジャポニカアレイNeo)を用いて、約67万SNPの同定を行い、得られた測定結果を比較し評価した。その結果、磁気ビーズ法DNA抽出キットに比べ、フェノール・クロロホルム抽出法により抽出した場合、塗抹標本からのDNA抽出効率は高かった。ゲノム増幅効率は磁気ビーズ法DNA抽出キット及びフェノール・クロロホルム抽出法でほぼ同等であった。また、SNP解析の結果の比較では、塗抹標本からフェノール・クロロホルム抽出法を用いて抽出後増幅したDNAと磁気ビーズ法DNA抽出キットを用いて抽出後増幅したDNAでの同定されたSNPの割合(call rate)、及び血液から抽出したDNA試料のSNP結果との比較で得られるSNPの一致率(concordance)はほぼ同等であっ

た。今後、放影研で1958年以降に保存されている成人健康調査対象者の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

Hayashi T, Furukawa K, Morishita Y, Hayashi I, Kato N, Yoshida K, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Ohishi W. Intracellular reactive oxygen species level in blood cells of atomic bomb survivors is increased due to aging and radiation exposure. *Free Radical Biol Med*, 171:126-34, 2021 Aug 1.

重 2-35

腎細胞癌における BACH1 機能解析を基礎
とした抗 PD-1 抗体抵抗性獲得機序の解明

研究組織

共同研究代表者：小島 浩平

(広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学：助教)

共同研究者：武本 健士郎

(広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学：大学院生)

村田 大城

(広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学：大学院生)

関野 陽平

(広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学：助教)

池田 健一郎

(広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学：助教)

後藤 景介

(広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学：助教)

亭島 淳

(広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学：准教授)

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)

受入研究者：三浦 健人

(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、酸化ストレス応答因子 BACH1 の腎細胞癌における機能解析を目的とした。これまでの研究により、BACH1 は腎細胞癌の臨床検体において予後不良因子となることが免疫染色にて示された。また、*in vitro* の分子機能解析では腫瘍細胞の浸潤および遊走能に深く関わっている結果を得た。

上記で得られた結果のメカニズムとして BACH1 が炎症を惹起することで腎細胞癌の腫瘍形成や悪性度亢進に関わることが想定されたが、その具体的な機構は明らかではなかった。そこで、BACH1 が抑制する抗酸化酵素 HO-1 との関連について解析を行った。BACH1 の発現と HO-1 の発現は腎癌細胞株において mRNA および蛋白レベルで負の相関が見られた。また、臨床検体において HO-1 の発現は BACH1 の結果とは逆に良好な予後因子となった。これらの結果から BACH1 は抗酸化酵素 HO-1 を抑制することで炎症を惹起し腎細胞癌の悪性度亢進に寄与していることが明らかになった。

続いて、免疫不全マウスを用いて異種移植実験を行い生体内での BACH1 の機能解析を行った。BACH1 過剰発現

株では有意な増殖能の亢進を認め、また悪性腫瘍の浸潤および転移に関わる上皮間葉系移行に関与する蛋白の有意な上昇を認め、生体内における腫瘍増殖能および転移・浸潤に深く関与していることが結果として得られた。以上のデータより BACH1 は腎細胞癌において非常に重要な因子であることが示され、今後の研究課題としては BACH1 が抗 PD-1 抗体を含めた様々な薬剤におけるバイオマーカーとなりうる可能性について追求していきたい。

発表論文

Cancer science 投稿中 (major revision ; 追加実験中)

重 2-36

Sirtuin による DNA 酸化損傷修復の制御機構の解明

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：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

申請者は、カロリー制限餌を与えたマウス個体での放射線誘発変異を解析し、カロリー制限によって変異頻度が低減されることを明らかにし、特に酸化ストレスに起因する変異が抑制されることを見出した。このことから、カロリー制限は DNA 酸化損傷による変異生成を抑制するものと考えられるが、その機構は明らかではない。Sirtuins (SIRT6) タンパク質は、カロリー制限によって活性化し、多くのタンパク質を脱アセチル化することにより多様な生理活性を示すことが知られている。本研究は、SIRT6 が DNA 酸化損傷の生成抑制や DNA 損傷修復に関与しているかを明らかにすることを目指しており、まず酸化損傷生成について検討した。

哺乳類では SIRT6 には 7 種類が知られているが、このうち SIRT6 タンパク質は種々の DNA 修復機構を制御していることが近年明らかにされており、その中には酸化損傷の修復機構も含まれている。そこで、まず SIRT6 の発現を抑制するために SIRT6 に対する siRNA をマウス線維芽細胞に導入し、その細胞における DNA 酸化損傷レベルを検討した。DNA の酸化損傷の 1 つである 8-オキシグアニン (8-oxoG) 量を DNA 酸化損傷レベルの指標とした。

その結果、siRNA を導入していない細胞に比べて siRNA を導入して 1 週間後の細胞では 8-oxoG の量が 6 ~ 10 倍増加していることが明らかになった。すなわち、SIRT6 タンパク質の量を抑制すると DNA 酸化損傷が増加することを示しているが、この結果だけでは SIRT6 が DNA 酸化損傷の生成を抑制しているのか、あるいは酸化損傷修復能を亢進しているのかは明らかではない。

今後は、SIRT6 ノックダウン細胞での 8-oxoG 量の詳細な経時的変化を解析するとともに、放射線照射した場合についても検討することにより、酸化損傷生成に対する SIRT6 の機能を明らかにすることを目指す。また、他の SIRT タンパク質についても解析を行う予定である。

発表論文

重 2-37

 ^{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)

野崎 伊織

(長崎大学医歯薬学総合研究科：博士後期課程2年)

山口 涼太

(長崎大学医歯薬学総合研究科：博士前期課程2年)

副島 歩実

(長崎大学医歯薬学総合研究科：博士前期課程2年)

小杉 司

(長崎大学医歯薬学総合研究科：博士前期課程1年)

松浦 朱里

(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、負電荷リン脂質、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架橋ペプチドの詳細な生物学的な評価を行った。また、ADAM8 を標的とした ^{111}In 標識あるいは ^{67}Ga 標識モノクローナル抗体やナノボディの開発に成功し、現在は担癌マウスを用いた SPECT 評価を中心とした生体内分布評価を進めているところである。がん細胞の負電荷を認識する SVS-1 より誘導した ^{67}Ga 標識ペプチド分子のがんのセラノスティック薬剤として有用性が見いだされた。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} を標的としたアリアルクロモン誘導体やベンゾフラニルクロモン誘導体などの有用な分子プローブを見出した。今後はさらなる放射線標識分子プローブの開発と小動物 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

Fuchigami T, Chiga T, Yoshida S, Oba M, Fukushima Y, Inoue H, Matsuura A, Toriba A, Nakayama M. Synthesis and Characterization of Radiogallium-Labeled Cationic Amphiphilic Peptides as Tumor Imaging Agents. *Cancers*, 13, 2388 (2021).

Nakaie M, Katayama F, Nakagaki T, Kawasaki M, Yoshida S, Toriba A, Ogawa K, Nishida N, Nakayama M, Fuchigami T. Synthesis and characterization of hydroxyethylamino- and pyridyl- substituted 2-vinyl chromone derivatives for detection of cerebral abnormal prion protein deposits. *Chem Pharm Bull*, 70, 211-219 (2022).

重 2-38

重粒子線に対する DNA 損傷応答反応の解析

研究組織

共同研究代表者：中村 麻子

(茨城大学理工学研究科理学野：教授)

受入研究代表者：鈴木 啓司

(長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

昨年度同様、今年度も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、重粒子線照射施設での実験実施回数は当初の予定より減少することとなった。しかしながら、今年度は引き続き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、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 1 Gy 照射し、1、2、4、8、12 時間後の 53BP1 および γ -H2AX のフォーカス数およびそのフォーカスサイズを詳細に解析した。また今年度は、異なる粒子線を複合的に照射することで DNA 損傷誘発に影響を与えるかについて検討した。具体的には C イオン照射後に He イオン照射を行った際の DNA 損傷レベルと、He イオン照射後に C イオン照射を行った際の DNA 損傷レベルを比較した。先行研究では照射の順番によって染色体異常の発生頻度に影響がみられることが報告されていることから、修復に用いられる修復経路が異なることが予想されている。

今後は、重粒子線照射による DNA 損傷修復経路の明確化を進めるとともに、重粒子放射線による生物影響を低減するための放射線防護剤の開発等についても検討していく予定である。

発表論文

該当なし

重 2-39

原爆被爆者に発症する骨髄異形成症候群 / 骨髄増殖性疾患の実態の解明

研究組織

共同研究代表者：今西 大介

(長崎県五島中央病院内科：医長)

受入研究代表者：宮崎 泰司

(長崎大学原爆後障害医療研究所：教授)

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。

2021 年度は、2017 年～2018 年に長崎大学病院で診断した 2 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。被爆者が 0 名、非被爆者が 2 名であった。昨年度に情報を収集した 14 名と合わせて 16 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 2-40

放射線被ばくによるエピジェネティクス攪乱機構解明

研究組織

共同研究代表者：横谷 明德

(量子科学技術研究開発機構：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

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解明を試みている。3 Gy の X 線を照射後、X 染色体上の HPRT 遺伝子座に欠失を有するヒト突然変異細胞を 6-TG 抵抗性を指標に 3 クローン単離した。これらのクローンを親株細胞 (非照射) と共にテンプレートとしてリアルタイム PCR 解析を行い、X 染色体の 130～140 Mb に渡る大規模な欠失部位が数 10～数 100Kbp の断片が集合したパッチワーク状であることを明らかにした (Hirose et al. 2021)。3 クローン間のパッチワークの形状を比較すると、部分的には同じであるものの、明らかに異なっていた。この結果は、DNA 損傷が放射線生存細胞由来の子孫細胞間で等しく受け継がれるわけではないことを示唆している。そこで本研究ではさらに、クローン間の遺伝子発現の違いを調べることで、放射線生存細胞の子孫細胞において細胞分裂を介して何世代にも渡って受け継がれるゲノム不安定性に起因する遅延性放射線影響の発現メカニズムの解明を目指す。

本年度は、3 クローンのうち 1 クローンのマイクロアレイ解析を行った。その結果、遺伝子発現量の低下は、放射線被ばくによる欠失を有すると既に分かっている HPRT 遺伝子座が位置する X 染色体の長腕に留まらず、セントロメアを超えて短腕にも広がっていた。照射した線量が 3 Gy であることから、放射線が直接的に遺伝子の発現低下に関連している可能性は極めて低く、何らかのエピジェネティックな機構が関与していると考えられる。今後、3 クローンのうちの 1 クローンで発現変化があった遺伝子の領域の周辺を中心に、残りの 2 クローンの遺伝子発現についてもさらに解析を行う。

発表論文

Hirose E, Suzuki K, Yokoya A. Molecular configuration of human genome neighboring megabase-sized large deletions induced by X-ray irradiation. *Radiat. Res.* 195, 561-567 (2021), doi: 10.1667/RR15229.1.

重 2-41

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)

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遺伝子変異を引き続き検討している。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、さらに、小児肝腫瘍を中心に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。

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、発がん機序解明にも取り組む予定である。

発表論文

1. Nagae G, Yamamoto S, Fujita M, Fujita T, Nonaka A, Umeda T, Fukuda S, Tatsuno K, Maejima K, Hayashi A, Kurihara S, Kojima M, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Yano M, Hiyama Y, Tanaka Y, Inoue T, Ueda H, Nakagawa H, Aburatani H, Hiyama E. Genetic and epigenetic basis of hepatoblastoma diversity. *Nature Communications* doi:10.1038/s41467-021-25430-9,
2. Meyers R, Hiyama E, Czauderna P, Tiao GM [Liver](#)

Tumors in Pediatric Patients, Surg Oncol Clin N Am. 2021 Apr 01;30(2):253-274. doi: 10.1016/j.soc.2020.11.006. PMID: 33706899

3. Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Yano M, Kurihara S, Kojima M, Saeki I, Inoue T, Tanaka Y. The prognostic evaluation of marginal positive resection in hepatoblastoma: Japanese experience. Hepatic Research 316, 54 2021;7:44.10.20517/2394-5079.2021.21
4. Hiyama E. Fluorescence Image-Guided Navigation Surgery Using Indocyanine Green for Hepatoblastoma. Children (Basel). 2021;8(11). [PMC8617810][10.3390/children8111015]
5. Kojima M, Harada T, Fukazawa T, Kurihara S, Saeki I, Takahashi S, Hiyama E. Single-cell DNA and RNA sequencing of circulating tumor cells. Scientific reports 2021 Nov 24 doi: 10.1038/s41598-021-02165-7

重 3-1

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)

伊藤 功彦

(理化学研究所生命機能科学研究センター：JRA 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)

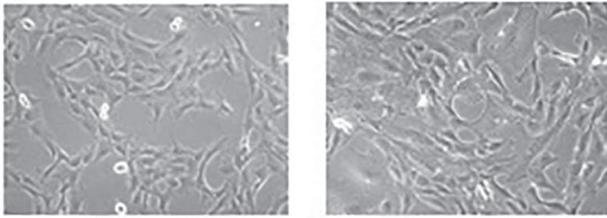
受入研究者：堀越 保則

(広島大学原爆放射線医科学研究所：助教)

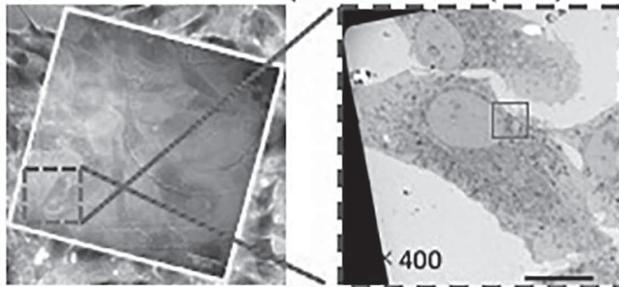
研究内容・研究成果・今後の展望等

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。低線量 X 線被ばくによる DNA 修復機構への影響等の研究は主に GM0637 細胞や MRC-5 細胞が用いられ、生化学、分子生物学的データの蓄積からより良い議論が望めるため、これらの細胞を用いて電顕観察のための網羅的な条件検討を主に TEM を用いて行ってきた。しかし、細胞内の微細構造変化の評価を行うには個々の細胞へ照射の影響のばらつきによる再現性に問題があることが否めず、これらの細胞を用いて低線量被ばくの影響を構造的な見地から評価することは困難だと判断した。今年度後期より、がん化由来の不活化細胞を用いるのではなく、正常 2 倍体の染色体を有するヒトテロメアを維持した不活化ヒト網膜色素上皮細胞 (hTERT-RPE1 細胞) を選んだ。x 線照射 48 時間後には細胞老化のモデルとなる細胞 (図 (A)) を再現よく得ることが出来、現在、光顕並びに電顕観察のそれぞれの利点を活かした 2D-CLEM (光・電子同視野観察法) を用いて細胞核外内膜、ミトコンドリア内膜などの形態変化に注目して、構造情報を得ている (図 (B))。一方、核膜孔も 3D 微細構造モデルとして可視化でき、3D-CLEM の条件はようやく整った。x 線照射後の核膜や細胞小器官へのダメージに注目しながら、細胞老化の評価解析技術の開発はこの CLEM 法を活かし、微細構造変化を評価していきたい。

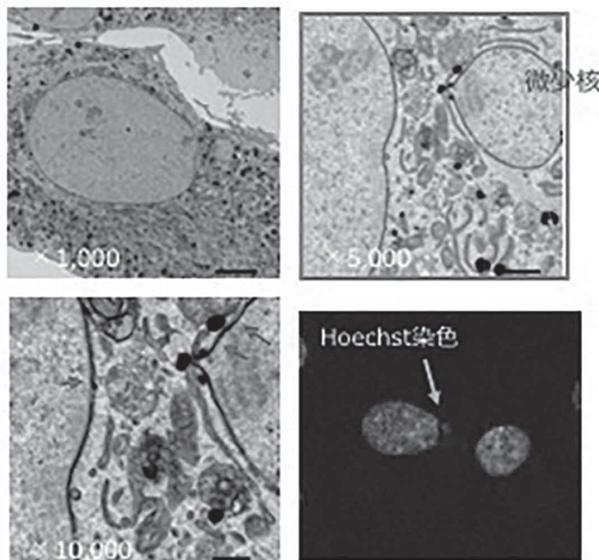
(A): LM 1 Gy照射48時間後の細胞の老化
(照射前: RPE-1細胞) (照射48時間後)



1 Gy照射48時間後のRPE-1細胞の光顕(DIC像)と電顕試料の重ね合わせ(左図)とTEM像(右図)



(B): 2D-CLEM 微小核付近の超微細構造観察



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）

重3-2

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）

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

放射線治療は頭頸部がんに対して有効であるものの、放射線性顎骨壊死を引き起こすと患者のQOLを著しく低下させる。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が、歯周病の病態は十分に解明されておらず、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。受入研究代表者である神沼 修 博士は体細胞クローン技術を応用して、T細胞責任抗原を用いた新技術を確認し、疾患モデルT細胞クローンマウス樹立に成功している。

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、受入研究代表者を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ことを目的としている。また、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指している。我々が絞り込んだ歯周病原細菌の責任抗原タンパク質を用いて、歯周病の疾患モデル動物の作成を試みた。個体の作出に成功したため、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。新型コロナウイルスの感染状況が落ち着いた令和3年11月に共同研究代表者が広島大学原爆放射線医科学研究所を訪問し、これまでの共同研究の進捗状況の確認と今後の研究計画の策定の会議を実施した。その方針に基づき、歯周病原細菌の責任抗原タンパク質をさらに絞り込んだ新しい責任抗原断片を作成した。受入研究代表者である神沼 修 博士の研究室へ新しい責任抗原断片が供与されて、予備実験が開始された。これらの実験を含めて研究計画は順調に進行しており、引き続き疾患モデル動物の作成に向けて本研究を推進する。

今後は、新しい責任抗原断片における抗原特異的な免疫細胞が増殖する最適条件を解析する。その研究成果に基づいて抗原特異性を示す個体を作成することで、疾患モデル

動物を創出する。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患者の QOL 向上に貢献することを念頭に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期待される。

発表論文

該当なし

重 3-3

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：助教)

塚本 豊浩

(香川大学医学部大学院医学部附属病院：医員)

受入研究代表者：保田 浩志

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

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 (EPR) 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。その特性を利用して医療従事者の職業的な放射線曝露を生体内の歯を用いて検出することを目指している。これまでのところ福島県浪江町において原子力発電所事故で被災した牛で信号を検出した [1]。また、診断領域の X 線では Cs-137 の γ 線に比べて感度がよいことを確認し、歯科放射線診療を長年にわたって受けた一般の方や逆行性胆管膵管造影の介助業務に従事した看護師での信号検出に成功している [2]。

この計測では歯に与えられた電離エネルギーを計測することから、診断領域を想定し X 線 CT 装置 (管電圧を 120 kV) での人体で散乱した X 線のエネルギースペクトラムを計測し (金沢大)、この散乱線を想定して従事者との相互作用を PHITS を用いて計算した。歯では口唇によるビルドアップの影響が観察された (図 1)。

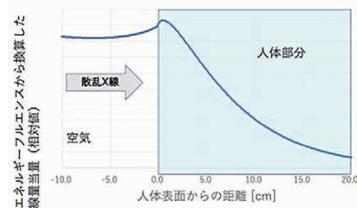


図 1 X 線 CT 装置での散乱線の人体内の線量分布 (0 cm の位置が人体で左方から入射)

また、歯を試料とした EPR 線量測定のための質の確保のための基礎的な検討として抜去歯を想定した X band での施設

間比較研究（岡山理科大学の豊田教授らにより実施）に参加した。試料による切片の違いが無視できないと考えられた（図2-4）。

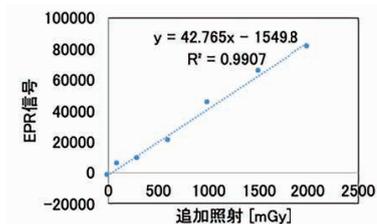


図2 Xバンドでの線量応答関係（試料1）

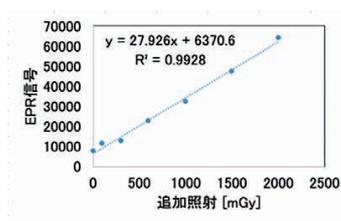


図3 Xバンドでの線量応答関係（試料2）

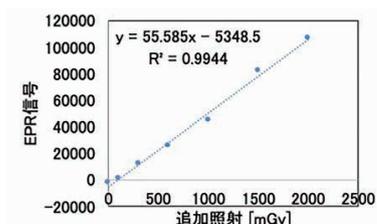


図4 Xバンドでの線量応答関係（試料3）

1. Yamaguchi I, Inoue K, Natsuhori M, et al. Appl Sci. 2021;11:1187.
2. Yamaguchi I, Nakai Y, Miyake M, et al. Adv ESR Appl. 2022;39:55.

発表論文

なし

重3-4

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：副部长）

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、マウス実験モデルを用いて、放射線がクローン造血を誘導して心血管疾患の発生を促進するという仮説を検討する。最初に放射線がクローン造血やそれに関係する末梢血の表現型を誘導するか検討し、次に動脈硬化マウスモデルにて放射線誘発クローン造血と血管病変の関連性を評価する。

今年度は、C57BL6/C3H F1 マウス骨髄細胞の全エクソームシーケンスおよびターゲットアンプリコンシーケンスを行い、3 Gy 全身放射線照射 16 ヶ月後に 12 匹中 11 匹で、平均 1 匹あたり 5～6 個のクローン造血変異を同定した。クローン造血変異の骨髄細胞での変異アレル頻度は大半が 10% を超え、クローン細胞が骨髄細胞にしめる割合としては 20% を超える大規模なクローン造血が放射線で誘導されることを実証した。興味深いことに、これらの変異の多くは欠失型あるいはマルチサイト点突然変異であり、放射線で誘発された変異の可能性が高い。一方、非照射マウス 6 匹には生後 18 か月でクローン造血は検出されなかった。また、これらの照射マウス 2 匹について、造血幹/前駆細胞の単一細胞由来コロニーでクローン造血変異の分布を調べたところ、複数の変異が同一クローンに共存している場合が多くみられ、数個のクローン集団が骨髄有核細胞の 60-70% を占めるまで拡大していることが示された。今後はさらに、放射線照射前後の採血サンプルを用いて、心血管疾患のリスク因子である単球数および赤血球分布幅 (RDW) の変化とクローン造血変異の動態の関連性を検討する。また、LDL 受容体ノックアウト動脈硬化マウスモデルを用いて放射線のクローン造血と動脈硬化に及

ばす影響を検討し、アテローム硬化巣に浸潤する血液細胞におけるクローン造血変異を同定する。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 3-5

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、肝組織や血液中のプロテオーム、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、マウスの肝臓から単離した星細胞における炎症性サイトカインやケモカインの発現をサイトカインアレイによって網羅的に解析する実験系を確立した。現在、この実験系と ELISA 法などを組み合わせて、放射線照射によって発現の変化する炎症性サイトカインやケモカインを調べている。

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、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 3-6

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：助教)

塚本 豊浩

(香川大学医学部大学院医学部附属病院：医員)

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)

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、歯を試料として用いることから歯科での審美治療により象牙質内の有機物を化学処理により分解する際に、歯のエナメル質のハイドロキシアパタイトにも影響を与え、放射線照射により生成される安定な炭酸ラジカルの保持に影響を与える可能性がある。また、紫外線を照射するなどすることで EPR 計測に影響を与える可能性がある。さらに、歯のエナメル質に対して新しい作用を持つとする歯磨剤が販売されており、EPR 計測に影響を与える可能性がある。そこで文献を調査し、牛歯を用いて新しく販売されている歯磨剤の影響を検討した。

歯科での審美治療による歯の変化として Moor らは、レーザー光を用いることで、高濃度過酸化水素漂白ジェルによる象牙質内での色素分子の分解が促進するとしていた [1]。Desmet らは、歯のホワイトニングが普及していることから L バンドと X バンドによる EPR 測定への影響を検証していた [2]。その結果、数日までの漂白では影響が見られなかったものの象牙質の脱色処理でミネラル含有量の低下を検出しており、さらなる検証が必要としている。エナメル質の脱灰を改善するとして近年発売開始された歯磨剤の影響を牛歯を用いて検証したところ 0.5 Gy を上回る影響は見いだせなかった。今後、歯科診療に変化に対応し EPR 測定への影響の検証を試みる。

1. De Moor RJG, Verheyen J, Verheyen P, et al. Sci World J. 2015 年 ;2015:1-12.
2. Desmet CM, Levêque P, Gallez B. Radiat Prot Dosimetry. 2016 年 ;172:96-102.

発表論文

Nakai, Y., Yamaguchi, I., Hirata, H., Swartz, H. M., Flood, A. B., Williams, B. B., Schreiber, W., & Miyake, M. Effects of Ultraviolet Rays on L-Band In Vivo EPR Dosimetry Using Tooth Enamel. Applied Magnetic Resonance. 53, 305-318 (2022).

重 3-7

T細胞レパ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

共同研究者と受入研究者が開発した T 細胞クローンマウスは、再構成された T 細胞受容体 (TCR) α および β 鎖遺伝子を有する。前年度は特定の抗原反応により増殖を誘起した T 細胞を核ドナーとしたクローンマウスの作成に関する培養条件の設定などを行った。今年度はこれらの詳細な条件設定を踏まえて、(1) 核ドナー細胞の獲得については、抗原特異的に反応する T 細胞を優位に増殖させる培養条件下にて核ドナー細胞を培養した上で、抗原に反応性を有する細胞の細胞数や細胞形態などの観察を行い、細胞の選択効率をあげる条件を決定した。(2) クローンマウスの系統の選別においては、これまでの知見を元に、X 染色体不活性化遺伝子である Xist 遺伝子のノックアウトを導入するとともに、遺伝的バックグラウンドとしてクローンマウスの作成が容易である 129/Sv 系統を導入することで、さらにクローンマウスの作出効率をあげる試みを行なった。

これらの条件で複数回にわたり T 細胞クローンマウスの作成を行い、現在はこれらの条件で獲得したマウスが、目的の抗原反応性を有するか否か、また、抗原投与により目的とする症状を発症するか否かを検討している。

得られたマウスの反応性が確認された後は、これらのマウスのレパトア解析を行い、抗原反応性をさらに詳細に解析する予定である。さらにこれらのマウスを利用することによって、被爆などの外部刺激、または加齢などの内部要因に起因する T 細胞レパトリーの変化がヒトの健康に与える影響に関し、その科学的根拠や変化も含めて明らかにできることが期待される。

発表論文

なし

重 3-8

Specificity of the organization of medical care to patients with SARS-CoV-2 at the territories affected by the Chernobyl disaster**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), Ekaterina Shcherbakova (PhD student of the department of public health and public health services, Gomel State Medical University, Belarus), Vladislav Volchek (Master's Degree 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).

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

Contents, Results and Prospects of Study

During the reporting period survey was conducted among 178 doctors of inpatient healthcare organizations and were analyzed the features of work in the context of an increase of the incidence of coronavirus infection COVID-19 and the associated difficulties. According to the respondents, during the COVID-19 pandemic, there was a significant increase in the duration and intensity of the work of doctors in inpatient healthcare organizations. In most cases (74.7%), doctors from inpatient healthcare organizations received training on prevention, diagnosis, and anti-epidemic measures in the detection and treatment of patients with COVID-19. However, only 25.6% of respondents considered their level of professional competence to work with patients with COVID-19 to be high. In addition, the indicator of satisfaction of doctors with existing algorithms for providing medical care to patients with COVID-19

was 6.87 ± 2.06 points (out of 10 possible). Doctors of inpatient healthcare organizations in the Gomel region, during providing the health care for the patients with coronavirus infection COVID-19, are concerned about: an increase in the length and intensity of the working day, the difficulty of making informed and optimal decisions on organizing the work of hospitals during a pandemic, problems caused by contact with patients (fear of getting infected themselves and infecting their family, organization of childcare during the closure due to the quarantine of schools and preschools, etc.). Only the first stage of the study was published.

Presented Papers

1. Sharshakova TM, Volchek VS. Organization of work of doctors of inpatient healthcare organizations of the Gomel region in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Problems of Health and Ecology=Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2021;66(4):00-00. ((In Russ.))

重 3-9

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 (PhD student of the department of public health and public health services, Gomel State Medical University, Belarus), Takahiro Maeda (Professor, Institute of Biomedical Sciences, Collaboration centre for community medicine, Nagasaki University), Yasuhiro Nagata (Professor, Institute of Biomedical Sciences, Collaboration centre for community medicine, Nagasaki University), Jumpei Takahashi (Vice Director, Nagasaki University's Representative Office in Belarus, Nagasaki University).

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

Contents, Results and Prospects of Study

During the reporting period, the experience of regional medicine in Japan was studied. Due to the impossibility of traveling caused by the situation caused by the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic, online negotiations and consultations were held. Through online collaboration, the study of regional features of the provision of medical care in the contaminated territories (personnel, logistics, transport, drug supply) was carried out. Currently, the analysis and study of the possibilities of using the Japanese model in the Gomel region is being carried out.

Presented Papers

重 3-10

汚染傷病者に対応する Emergency Medical Responder の被ばく線量を迅速に算出可能なユーザーインターフェースの開発

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

放射線事故時に発生する汚染傷病者に対応するレスポナー（以下、EMR）は、傷病者に付着した放射性核種からの被ばくに晒され、不安・ストレスを感じながらの活動を強いられる可能性がある。これまで、申請者らはモンテカルロコード PHITS を活用し、EMR の被ばく線量を算出するモデルを作成してきた。しかし、このモデルの操作には高度なシミュレーション知識が必要であり誰もが使用できるモデルではない。そこで、本申請課題では簡易に操作可能なユーザーインターフェース（UI）開発を通し、EMR の被ばく線量を迅速に算出可能なモデルを開発し、救急現場における EMR の不安軽減ならびに平時の被ばく医療教育活用に資するツール提供をすべく、研究を遂行した。

結果、Clarix 社製の FileMaker Pro を用い、簡便且つ直感的な操作で PHITS のアウトファイルを読み出すことが可能なアプリおよび UI を作成することができた。作成したアプリは、原子力関連施設等で傷病者が発生した際の通報用紙に記載されている汚染核種や汚染部位・範囲などの情報を入力することで、種々条件に指定はあるものの、傷病者周辺の空間線量率や医療処置を実施する際の被ばく線量の目安が表示されるものとなっている。アプリケーションは Windows / MacOS で問題なく動作することが確認された。

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役立つ可能性が高い。今後は、成果を被ばく医療教育に還元し、どの程度の教育効果・不安軽減に資するのかを教育的な側面から分析し、成果の波及に務める。

発表論文

なし（2022.4 現在執筆中）

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）

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

心筋細胞機能解析に関する研究

研究組織

共同研究代表者：高橋 将文

(自治医科大学分子病態治療研究センター：教授)

受入研究代表者：東 幸仁

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

心筋の放射線による障害は、放射線による乳がん治療後の症例の解析から明らかになっている。しかし、放射線による致命的な障害となる心筋障害に対する治療法は未だ確立されていない。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事が期待される。

発表論文

なし。

重 4-3

血管内皮細胞機能解析に関する研究

研究組織

共同研究代表者：田口 明

(松本歯科大学大学院歯学独立研究科 硬組織疾患制御再建学講座 臨床病態評価学：教授)

受入研究代表者：東 幸仁

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

発表論文

なし。

重 4-4

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：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。また RPE 細胞では免疫活性化にかかわる HLA Class I の発現上昇も起こっていることを見出した。これらの結果から、DNA 損傷により惹起される PD-L1 や HLA Class I の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. Takuya Kumazawa, Yasumasa Mori, Hiro Sato, Tiara Bunga Mayang Permata, Yuki Uchihara,

Shin-Ei Noda, Kohei Okada, Sangeeta Kakoti, Keiji Suzuki, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo, Soehartati Gondhowiardjo, Takashi Nakano, Tatsuya Ohno, Atsushi Shibata. Expression of non-homologous end joining factor, Ku80, is negatively correlated with PD-L1 expression in cancer cells after X-ray irradiation. *Oncology Letters*. 23(1):29, 2022

2. Tiara Bunga Mayang Permata, Hiro Sato, Wenchao Gu, Sangeeta Kakoti, Yuki Uchihara, Yukihiro Yoshimatsu, Itaru Sato, Reona Kato, Motohiro Yamauchi, Keiji Suzuki, Takahiro Oike, Yoshito Tsushima, Soehartati Gondhowiardjo, Tatsuya Ohno, Takaaki Yasuhara, Atsushi Shibata*. High linear energy transfer carbon-ion irradiation upregulates PD-L1 expression more significantly than X-rays in human osteosarcoma U2OS cells. *Journal of Radiation Research*, 62(5):773-781, 2021.
3. 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, Atsushi Shibata. Analysis of radiotherapy-induced alteration of CD8+ T cells and PD-L1 expression in patients with uterine cervical squamous cell carcinoma. *Oncology Letters*, 21(6):446, 2021.

重 4-5

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)

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

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。本研究は、受け入れ研究者のゲノム編集技術を利用し、ES/iPS細胞におけるゲノム編集技術の改良または標準化をしながら、前述の耳鼻咽喉科領域の再生医療研究へ応用することでより大きな発展を目指す。具体的には耳鼻咽喉科・頭頸部外科組織に対する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, Y KO マウスに加え、受け入れ研究者のゲノム編集技術を利用して遺伝子 Z の mutant マウス作製のためのベクターを構築した。遺伝子 Y KO マウスに関して、個体数が十分増えたため、WT との比較解析を行い、遺伝子 Y KO マウスで内耳の形態学的異常が起こるといった研究成果が得られた。また受け入れ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行っていたが、このうちいくつかを hiPS 細胞に導入し、得られた複数のコロニーの genotyping の結果、複数のゲノム編集 iPS 細胞株を獲得するという研究成果が得られた。

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。

発表論文

なし

重 4-6

多能性幹細胞である Muse 細胞および間葉系幹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 細胞や間葉系幹細胞をより未分化にし、放射線障害の治療に役立てるための基礎的研究を行なった。

昨年度までの研究により、間葉系幹細胞 (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が、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。このことから、Muse 細胞は MSC が分化したものか、同等な分化の程度であると考えられた。このため、それ以降の研究は取り扱いが難しい Muse 細胞ではなく、MSC を用いて行った。

培養癌細胞では、低酸素状態で培養することにより、Lif、Nanog、Oct4、Sox2 などの多能性を維持するための因子の発現が亢進し、癌幹細胞として性質が強くなることが報告されている。申請者らは、まずヒト glioblastoma 細胞 T98G とヒト乳癌細胞 MDA-MB-231 を用いて低酸素状態の影響を実験し、Lif、Nanog、Oct4、Sox2 などの発

現が亢進することを確かめた。次に MSC に及ぼす低酸素状態の影響を検討し、MSC も低酸素状態で培養することにより Lif、Nanog、Oct4、Sox2 などの発現が亢進することを明らかにした。

今後は、低酸素状態だけでなく、MSC の多能性をより高めるための方法を研究し、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

Takuma Hashimoto, Yusuke Urushihara, Yasuhiko Murata, Yohei Fujishima, Yoshio Hosoi; AMPK increases expression of ATM through transcriptional factor Spl and induces radioresistance under severe hypoxia in glioblastoma cell lines. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 590 (2022)82-88.

重 4-7

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

神経の放射線による障害は、放射線による癌治療後の症例の解析から明らかになっている。しかし、放射線による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、心筋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筋領域での細胞治療の開発につながる。

発表論文

なし

重 4-8

放射線療法による聴覚障害治療に向けた基盤研究

研究組織

共同研究代表者：松岡 邦枝

(東京都医学総合研究所：主席研究員)

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

頭頸部癌に対しては手術・化学療法とともに放射線療法が広く行われている。照射野に聴器が含まれる症例の場合、しばしば外耳道炎や中耳炎、進行性の感音性難聴が発生する。放射線治療による聴器障害であっても特別な治療法はなく、他因による耳疾患と同様に、症状に合わせた対症療法を行う。しかしながら感音性難聴には標準的な治療法が存在せず、難聴の程度や進行に応じた補聴器の使用に頼らざるを得ない。感音性難聴の主な原因が機械刺激である音を電気シグナルに変換する内耳外有毛細胞(OHC)の変性や脱落であることから、本研究では、OHCの機能維持および再生メカニズムを明らかにすることを目的として、発現遺伝子の網羅的解析を行った。

我々が開発したジフテリア毒素(DT)の投与により任意の時期にOHCを誘導的に破壊可能なマウスモデルを用いて、幼若期(1日齢)および成熟後(4週齢)にDTを投与し、7日後の蝸牛よりRNAを抽出してRNA-seq解析を行い、OHC非破壊群の内耳蝸牛における遺伝子発現と比較した。その結果、幼若期では7遺伝子、成熟期では16遺伝子がOHCの破壊によって有意に発現が減少することが明らかとなった。prestinやoncomodulin等OHC特異的に発現して聴覚に重要な役割を果たしている遺伝子は両ステージに共通して発現が減少していた。一方、聴覚における機能が知られていない*Agr3*(anterior gradient 3)および*Ppp1r17*(protein phosphatase 1, regulatory subunit 17)が幼若期および成熟期にそれぞれ著しく発現量が減少していた。両遺伝子がコードするタンパク質のコルチ器における発現を組織科学的に調べた結果、驚くべきことに、AGR3、PPP1R17ともに、OHCには発現が認められず、その支持細胞であるダイテルス細胞に明瞭に発現していた。さらに、AGR3およびPPP1R17の発現はOHCの破壊の進行に伴いダイテルス細胞からフェードアウトした。この結果は、OHCの分化・維持にダイテルス細胞が密接に関わっていることを示している。

発表論文

なし

重 4-9

腸 organ-on-a-chip を用いた放射線腸障害の解析

研究組織

共同研究代表者：清木 誠

(山口大学大学院医学系研究科：教授)

共同研究者：徳永 雅之

(山口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

放射線被ばくにより腸では急性期に障害が起こる。しかし、腸上皮細胞や間質細胞、免疫細胞にどのような影響を与えるのかその詳細は不明である。オルガノイド培養法はヒトやマウスなどから腸幹細胞を単離し3次元的に培養する方法であり、幹細胞のみならず分化細胞を含む腸組織に類似した構造を持つ有益な培養法である。しかし、これは上皮細胞のみであり、間質細胞や免疫細胞といった他の細胞種の細胞が含まれていない。私たちは、放射線被ばくによる腸の急性期障害を解析するために、PDMS製マイクロ流体デバイスによる腸 organ-on-a-chip 培養法 (Nikolaev et al., Nature, 2020) の実験系を用いる。そのために、本研究所のレーザーマイクロダイセクションシステム顕微鏡を用いて本デバイスに注入したマトリクスに microchannel を作成することができた。

今後は、本デバイスを用いて、実際に放射線被ばくで起こる腸での急性期障害の過程を詳細に解析する予定である。

発表論文

なし。

重 4-10

**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 整形外科：教授)

共同研究者：味八木 茂

(広島大学病院 未来医療センター：講師)

亀井 直輔

(広島大学大学院医系科学研究科 整形外科：准教授)

石川 正和

(広島大学大学院医系科学研究科 人工関節・生体材料：特任准教授)

中佐 智幸

(広島大学病院 未来医療センター：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。そして、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、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 より分泌されるエクソソームは、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し、臨床応用に向けた治療法の開発を目的とする。

研究成果：

MSC エクソソームの臨床応用には、MSC を増やす工程が必要となる。そこで、継代数によるエクソソームの治療効果の違いを調べた。MSC (P12) は、MSC (P5) に比べて増殖能の低下し、細胞老化マーカーである遺伝子発現や SA-βgal 陽性細胞が増加していたことから、細胞老化が誘導されていた。そして、P5 と P12 より分泌するエクソソームの数・サイズや細胞への取り込み率には違いはなかった。しかし、アキレス腱損傷モデルマウスへの局所投与による組織学的評価では、P5 エクソソームが P12 エクソソームに比べて腱修復をより促進した。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の形成が促進されたことから MSC エクソソームの治療効果は、P5 エクソソームで高いことが示された。さらに、P5 エク

ソソームと P12 エクソソームの表面糖鎖をレクチンアレーによりプロファイリングした。その結果、P5 と P12 エクソソームで発現が顕著に変化している表面糖鎖を同定した。

今後の展望等：

MSC およびエクソソーム表面の糖鎖に注目し、MSC エクソソームによる組織修復促進メカニズムのさらなる解明や治療効果の高いエクソソームの評価技術およびエクソソームの単離精製システムの開発を目指す。また、MSC の培養条件やエクソソーム内の分子を解析することで、より効果的な修復機能を持たせた 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

The therapeutic capacity of bone marrow MSC-derived extracellular vesicles in Achilles tendon healing is passage-dependent and indicated by specific glycans Hayashi Y, Yimiti D, Sanada Y, Ding C, Omoto T, Ogura T, Nakasa T, Ishikawa M, Hiemori K, Tateno H, Miyaki S, Adachi N. *FEBS Lett.* 2022 Mar 16. doi: 10.1002/1873-3468.14333. Online ahead of print. PMID: 35294042

重 5-1

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所：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所：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)

(現：山口大学医学部：教授)

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。これまで、肥満や精神疾患のモデル動物において、中枢神経における神経細胞一次繊毛の動態が有意に変動していることが報告されている。今回、我々は「認知」に着目し、アルツハイマー (AD) の初期病因因子 β アミロイド ($A\beta$) をノックインしたモデルマウス (NLGF、オス) を用い、その病理進行と神経細胞一次繊毛動態の関連について解析した。[成果] ①野生型は成熟後でも、海馬 CA1, CA3, DG 領域における神経細胞一次繊毛長が伸長するという意外な結果を見出した。NLGF の DG 繊毛は野生型同様に伸長を継続する。しかし、NLGF の CA1, CA3 一次繊毛は成熟後にはもはや伸長は見られず、CA1 では繊毛を持つ神経細胞の割合も有意に減少した。②次に、各領域における面積当たりの $A\beta$ を定量解析したところ、CA1, CA3 では DG に比べてより多く蓄積することがわかった。③そこで、初代海馬神経細胞へ $A\beta$ を直接添加したところ、一次繊毛長が有意に縮退することを明らかにした。本研究は AD 病因因子が神経細胞一次繊毛動態と強く関連することを示す初の報告である。

[今後の展望] $A\beta$ が繊毛長を縮退させる機構解明、及び繊毛長を効果的に回復させる小分子のスクリーニングを目指したい。

発表論文 (* corresponding author)

Kobayashi Y, Okada T, Miki D, Koganezawa N, Sekino Y, Shirao T, Dinitz GB, *Saito Y. (2021) Properties of primary cilia in melanin-concentrating hormone receptor

1-bearing hippocampal neurons in vivo and in vitro. *Neurochem Int.* 142, 104902.

Kobayashi Y, Tomoshige S, Imakado K, Sekino Y, Shirao T, Koganezawa N, Dinitz GB, Miyamoto T, *Saito Y. (2021) Ciliary GPCR-associated transcriptome reveals key regulators as cilia length control. *FASEB BioAdvances*, 3, 744-767.

Alhassen W, Kobayashi Y, Su J, Robbins B, Ngyuen H, Myint T, Yu M, Nauli S, Saito Y, Alachkar A. (2022) Regulation of brain primary cilia length by MCH signaling: Evidence from pharmacological, genetic, optogenetic and chemogenic manipulations, *Molecular Neurobiology*, 59, 245-265.

Kobayashi Y, Kobuchi S, Koganezawa N, Sekino Y, Shirao T, Saito T, Saido TC, *Saito Y. Impairment of ciliary dynamics in an APP knock-in mouse model of Alzheimer's disease. in press

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：代表取締役)

田中 聖真

(株式会社ジェイ・エム・エス：研究首席)

受入研究代表者：保田 浩志

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

再生医療は、これまでの治療法では難治性であった疾患に対する治療法として期待され、世界的にも広がりを見ている。それに伴い国際的な細胞や再生組織の授受が必要になり、現在の搬送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。

成田 - San Diego 間で航空機搬送を行い、放射線被曝量を測定した。その際に受入検査時の X 線と宇宙放射線の被曝量を測定でき、遮蔽を行った部位では一部放射線低減効果を有する事が明らかになった。

今後は複数航空機路線において放射線低減搬送容器を用いた搬送実験を行い、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)

受入研究代表者：松田 尚樹

(長崎大学原爆後障害医療研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、細胞内シグナル経路上に存在する分子スイッチである Rho ファミリー G タンパク質 (RhoGTPase) の調節因子 RhoGDI β とその N 末側欠変型 (Δ N-RhoGDI β) 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) におけるタンパク質の発現を調べた。その結果、1) 尾静脈より採血した末梢血 10 μ l から Δ N-RhoGDI β を高感度に検出する免疫ブロット法を確立し、2) この方法を照射後 24 時間目のマウスで試したところ、その検出限界は 0.1 Gy であった。

今後は、より実用性の高い検出系 (ラテラルフローイムノアッセイなど) の確立や、ヒトへの応用などの実用化について検討して行きたい。

発表論文

重 5-4

放射線被曝量と背景因子が腎疾患発症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：鈴木 奈都子
 (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、福島県と山形県における健康調査データから、推定被ばく線量と腎疾患発症・末期腎不全（透析導入）への進行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）、関連学会調査、DPC データを用いて、福島県と山形県の腎疾患の発症や進行を比較することを検討した。これまでのところ、日本透析学会の全国調査（2019年）による人口当たりの透析導入数は、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、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

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

東日本大震災によって、多くの被災者が生活環境の大きな変化を経験した。筆者らは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を明らかにした。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%へ減少していた。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。一方、震災直後から継続している食べる速さが速い習慣や運動をしない習慣、震災後4年の間に生じた、運動をしない習慣や禁煙、夕食後に間食する習慣が過体重及び腹部肥満の発症リスクの増加と関連していた。

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、性別や避難生活等の要因を層別化した上で、肥満の有所見率をアウトカム、肥満に関連する生活習慣に関する項目をエクスポージャーとして多変量解析を行い、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、性別による層化解析の結果、男性は、震災後4年間で新たに禁煙したことや運動をしなくなったことが過体重の発症リスクの増加と関連した。そして、震災後4年間で新たに夕食後に間食するようになったことや、震災後4年間継続している朝食欠食の習慣と食べる速さが速い習慣が腹部肥満の発症リスクの増加と関連した。また、女性も、震災後4年間で新たに禁煙したことが過体重の発症リスクの増加と関

連し、そして、震災後4年間で生じた飲酒習慣、震災後4年間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ていた。

震災後4年間の生活習慣の変化との関連について、避難生活の有無による層化解析の結果、避難者は、震災後4年間で新たに禁煙したことや新たに生じた朝食欠食の習慣が過体重の発症リスクの増加と関連した。そして震災後4年間継続している運動をしない習慣や朝食欠食の習慣が腹部肥満の発症リスクの増加と関連していた。また、非避難者は、震災後4年間で運動をしなくなったことが過体重の発症リスクの増加と関連していた。そして震災後4年間継続している食べる速度が速い習慣が腹部肥満の発症リスクの増加と関連していた。

以上の結果から、性別および避難生活の有無ごとの生活習慣と過体重及び腹部肥満との関連が明らかになった。今後は多重代入法などを用い、より精度の高い検討を行う予定である。

発表論文

なし

重 5-6

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。今年度はコロナ禍で調査が難航したが、引き続き広島の医師・医学者の活動に着目し調査を行った。特に、原子力平和利用推進を背景に広島の医学者・科学者コミュニティがどのような活動を行い、またそれらが国内外にどのようなインパクトを及ぼしたのかを調査した。これらの成果の一部については複数の国際学会で報告し、現在論文にまとめているところである。

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

なし

重 5-7

避難者における糖尿病発症リスクに精神的苦痛が与える影響の解明：10年追跡研究

研究組織

共同研究代表者：川崎 良

(大阪大学大学院医学系研究科：寄附講座教授)

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)

受入研究者：大平 哲也

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

既報において、県民健康調査において東日本大震災後の避難生活者では糖尿病発症リスクが約1.4倍高く、そのリスクは生活習慣で調整を行い4年間追跡しても1.51倍と高かった(Satoh H, et al. Diabetes Metab (2017))。その原因は避難生活における生活習慣の変化などが想定されるが、それに加えて精神的苦痛が影響を及ぼしているという仮説がある。本研究では、避難生活者における糖尿病発症リスクが生活習慣の変化に加えて精神的苦痛によって糖尿病発症リスクが増加した可能性を考えそのことを検証し、また、生活習慣や精神的苦痛が時間とともに変化することの影響、生活習慣と精神的苦痛の交互作用についても検討することを計画した。

本年度は、まず、研究方法の精緻化のための社会生活におけるコミュニティについて、最新の解析方法、因果推論についての文献学的研究、データアクセスのための準備を行った。避難生活においては慣れ親しんだ自治体をはなれ不慣れた土地での生活を強いられることになる。社会的孤立は糖尿病のみならず多くの健康問題のリスクを高めることが知られ(「孤立する都市・つなががる街」保井)、近年では社会的処方として、地域のつながりなどを意図的に醸成することで孤立を解消し、種々の健康問題のリスク回避を目指す動きがある(「格差時代の医療と社会的処方 病院の入り口に立てない人々を支える」武田、「社会的処方：孤立という病を地域のつながりで直す方法」西)。また、地域の特徴をデータ化し解析の対象とする地域診断(「地域データ分析入門・すぐに役立つEBPM実践ガイドブック」林)、街づくりに人間中心の視点を取り入れる取り組み例(「ソフトシティ・人間の街を作る」デビッド・シム)が成果を上げている。これらの知見を参考にしつつデータセットを用いた統計解析を福島県立医科大学内で行うことを予定していたが新型コロナウイルス感染パンデミックの

遷延により大阪から福島への移動を控える必要があり、年度中に予定していた統計解析を行うことができなかった。そのため、来年度も引き続き本テーマを含めさらに解析の範囲を広げる内容で研究計画を立て、研究継続の申請を行い、引き続き本研究課題を追求する予定である。避難者における糖尿病の発症リスクにおいて、環境変化、生活習慣の変化に加えて精神的苦痛が影響を及ぼしているかを明らかにし、災害後の糖尿病発症予防に生かすことができる知見が期待される。

発表論文

作成中(2022年度発表予定)

重 5-8

自己血液由来の血清および血漿を用いたヒト培養リンパ球における細胞分裂の解析

研究組織

共同研究代表者：藤嶋 洋平

(弘前大学被ばく医療総合研究所リスク解析・生物線量評価部門：助教)

共同研究者：三浦 富智

(弘前大学被ばく医療総合研究所リスク解析・生物線量評価部門：教授)

吉田 光明

(染色体生命科学研究所：代表)

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、特に末梢血 T リンパ球の染色体異常（二動原体染色体：Dic）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つ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。この方法では、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）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し、ウシ胎児血清（以下 FBS）、自己血液由来の血清（以下 AS）および血漿（以下 AP）をそれぞれ含有した RPMI1640 培地にて 48 時間培養した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、G₂/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。

今年度も前年度に引き続き、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た。今後も重点的に解析し論文化を目指すとともに、Dic だけではなく、細胞質分裂阻害微小核法にも応用可能かどうかも含め検討していきたいと考えている。

発表論文

重 5-9

GM 管式サーベイメータを用いた汚染検査
に対する γ 線影響評価

研究組織

共同研究代表者：外間 智規

(東京大学大学院新領域創成科学研究科：D3)

共同研究者：飯本 武志

(東京大学大学院新領域創成科学研究科：教授)

受入研究代表者：石川 徹夫

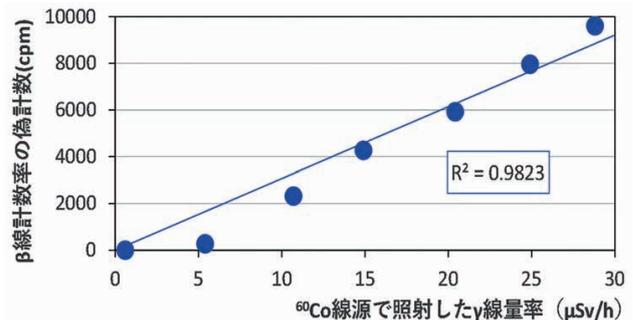
(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

原子力災害発災時、避難した住民の汚染検査として、体表面に付着した放射性物質の β 線測定が行われる。 β 線測定には GM 管式サーベイメータが用いられるが、 γ 線にも感度を有する。福島原子力発電所事故のように空間 γ 線量率が高くなった場合、 γ 線によって偽計数が発生し、 β 線を正確に測定することが困難となる状況が懸念される。本研究では、GM 管式サーベイメータを用いた汚染検査に対する γ 線影響を評価することを目的とする。

放射能の異なる複数の ^{60}Co 線源を用いて、GM 管式サーベイメータ（日立製 TGS-1146）へ γ 線照射を行い、高い空間 γ 線量率下における汚染検査を模擬した（図 1）。照射した γ 線量率と β 線計数率の偽計数との関係を図 2 に示す。図 2 に示した通り γ 線量率と β 線計数率の偽計数には正の相関が見られた。20 $\mu\text{Sv/h}$ （住民の避難等実施の基準）の環境下において汚染検査を行う場合、約 6,000cpm が β 線計数率の偽計数となることが分かった。また、モンテカルロ計算コード：PHITS を用いて γ 線照射実験をシミュレーションし、偽計数が発生するメカニズムの解明を試みた。シミュレーション結果から、照射した γ 線が GM 管式サーベイメータの素材内でコンプトン散乱を起こし、生成された二次電子によって偽計数が発生している可能性が示唆された。

今後は、GM 管式サーベイメータの γ 線エネルギー特性や機器効率、方向特性等を調査し、高い空間 γ 線量率下においても正確に β 線を測定することのできる手法の開発を目指す。

図 1 ^{60}Co 線源による γ 線照射実験風景図 2 γ 線による GM 管式サーベイメータの偽計数

発表論文

なし

重 5-10

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：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

ゲル線量計は線量の3次元分布を実測で測定できるほぼ唯一の手法だ。放射線量に応じた着色や白濁を測定原理とする場合には3次元分布再構成のために Optical Computed Tomography (OCT) を用いる。X線を用いたCTの技術は既に診断や検査にて広く普及しており、可視光線を用いるOCTにおいてもその原理は同様である。しかし、可視光線では散乱が大きいので画像再構成がX線よりも難しく、まだ実用段階とは言い難い。特に、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については、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。本研究ではこれを除去する方法として深層学習を取り入れることを検討している。

これまでに、過去の文献を検討した結果、深層学習のうち自己符号化機と畳み込みニューラルネット (CNN) と呼ばれるアルゴリズムの使用をすることとした。今年度は実際の開発に用いる教師用画像を取得すべく、欧州原子核研究機構が開発したモンテカルロ法を原理とするソフトウェア geant4 を用いた画像の生成を進めている。本来は実際の測定画像を用いて教師用画像とすることが定石であり、本研究においても開発の最終段階においては、測定画像による学習を行う予定である。しかし、深層学習のアルゴリズムをただ調整するだけでは、可視光画像が再構成を難しくしている原因の詳細について調べることができないことや、アルゴリズム内でのパラメーターの調整の挙動はブラックボックス的であるため、深層学習により問題を解決できた場合にもその解決方法の機序は分かりづらいことが多い。深層学習では教師用データを用いるとともに、一部の入力パラメータを決定することが必要であるが、その調整が職人技と言われる所以もそのような性質にある。そういったことをできる限り避けるためにも、散乱現象にまつわる様々なパラメータを自在に変更することができ、現実的な状況から極限的な状況まで作り出せるシミュレー

ションにより作った画像を教師用画像として試すことで、用いるアルゴリズムの挙動を調べることを予定している。

来年度には引き続き画像の作成及び、作成した画像を用いた場合に得られるパラメータの挙動について調べていくとともに、実際の測定による画像の取得も進めていきたいと考えている。

発表論文

重 5-11

放射能汚染飼料が家畜の健康に及ぼす影響に関する研究

研究組織

共同研究代表者：桑原 正貴

(東京大学大学院農学生命科学研究科：教授)

共同研究者：李 俊佑

(東京大学大学院農学生命科学研究科：准教授)

関澤 信一

(東京大学大学院農学生命科学研究科：准教授)

栃内 亮太

(東京大学大学院農学生命科学研究科：助教)

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

2011年の福島原発事故に伴い飛散した放射性物質の影響について、さまざまな観点から研究が進められている。特に、人体に対する直接的な一次の影響や、農林水産物の摂取を介した二次的影響は広く調べられているが、家畜飼料等を介した三次的影響に関する研究は十分とはいえない。そこで本研究は、汚染飼料を介した家畜への影響を、放射性物質蓄積及びそれに基づく健康変化を指標に評価することを目的として実施した。

食用豚種に対し、幼豚から様々な成長段階で放射性セシウム汚染された飼料を与え、体重および血液生化学的パラメーターを含め、健康状態に与える影響を検討した。放射性飼料給餌終了後、時間経過を追って安楽死処置を施し、各種臓器に蓄積した放射性セシウム濃度を測定することによりその移動係数を算出した。その結果、豚の成長には顕著な影響は無かったが、血液や骨に比べて多くの臓器や尿において放射性セシウムの保持率が高く、その傾向は成豚よりも幼豚でより認められた。

今後はさらに詳細な解析を進め、原発事故の三次的影響について科学的に客観的なデータを蓄積していく予定である。

発表論文

特になし

重 5-12

放射線災害後の食事パターンと将来の精神的苦痛との関連：福島県県民健康調査

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)

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、食事内容の変化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）とその後の精神的苦痛およびトラウマ反応の新規発症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；15 歳以上）を対象に、震災発年度（2011 年度）における避難者と非避難者の食事パターンが、追跡期間の平均値である 2.9 年後（2013 年度）の精神的苦痛とトラウマ反応の新規発症に及ぼす影響を、Cox 比例ハザード分析により確認した。なお、被災者 32,069 人のうちベースライン時に精神的苦痛を持つ人を除く 27,629 人、またはトラウマ反応のある人を除く 25,381 人を解析対象とした。

【結果・考察】2011 年時点、米の摂取頻度が高い（ \geq 週 5 回）避難者は、2.9 年後にトラウマの発現リスクが低下した（0.74 (0.60 - 0.92)）。また、パンの摂取頻度が高い（ \geq 週 5 回）避難者は、2.9 年後に精神的苦痛（0.75 (0.64 - 0.88)）とトラウマ（0.80 (0.70 - 0.92)）の発現リスクが低下した。さらに、果物の摂取頻度が高い（ \geq 週 5 回）避難者および非避難者ともに、トラウマ（避難者；0.79 (0.71 - 0.89)、非避難者；0.74 (0.60 - 0.92)）の発現リスクが低下した。

一方、果物ジュースの摂取頻度が高い（ \geq 週 5 回）避難者は、精神的苦痛（1.29 (1.01 - 1.64)）とトラウマ（1.26 (1.02 - 1.57)）の発現リスクが上昇した。同様に、大豆製品の摂取頻度が高い（ \geq 週 5 回）避難者は、精神的苦痛（1.27 (1.05 - 1.53)）とトラウマ（1.24 (1.05 - 1.45)）の発現リスクが上昇した。以上より、被災後、避難者の食事としては、米、パン、果物が遅発性の精神的苦痛やトラウマ反応を予防するために有効な食品である可能性が判明した。一

方、果物ジュースや大豆製品は、新たな心理的反応の発症のリスクが確認され、今後詳細を確認する必要がある。理由としては果物ジュースでは、糖分が多い反面、食物繊維が少ない特性と、加熱殺菌による栄養価の低下が考えられる。

【結論】放射線災害後における避難者の食事内容は、追跡期間の平均 2.9 年後の精神的苦痛とトラウマに影響を及ぼす。

【今後の展望】今後、追跡期間をさらに延長して食品摂取と精神的健康との関連について詳細に検討する予定である。

発表論文

なし

重 5-13

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

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

益田 俊

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

野口 颯真

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

吉川 慧

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

檜崎 壮志

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

受入研究代表者：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、極性に関与する GPR3 の詳細な脳内発現部位を明らかにし、さらに、それらの効果を及ぼす下流のシグナル伝達経路を同定した。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 研究から明らかになった制御機構は 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。実際、非ステロイド性解熱鎮痛薬の Flurbiprofen が SERT の ER における分解系を活性化し、SERT の膜輸送を促進させ ER ストレスを緩和することを明らかにした。また、静脈麻酔薬のレミマゾラムが何らかの G タンパク質共役受容体を介して細胞内ストアからの動員により、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

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.* 145 (2021) 297-307

Zemgulyte, G., Tanaka, S., Hide, I., Sakai, N., Pampuscenko, K., Borutaite, V. and Rastenyte, D. Evaluation of effectiveness of post-stroke metformin treatment using permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *Pharmaceuticals* 14 (2021) 312

Hirakawa, H., Taguchi, K., Murakawa, S. Asano, M., Noguchi, S., Kikkawa, S., Harada, K., Adachi, N., Ueyama, T., Hide, I., Tanaka, S. and Sakai, N. Effects of flurbiprofen on the functional regulation of serotonin transporter and its misfolded mutant. *J. Pharmacol. Sci.* 148 (2022) 187-195

Tanaka, S., Shimada, N., Shiraki, H., Miyagi, T., Harada, K., Hide, I. and Sakai, N. GPR3 accelerates neurite outgrowth and neuronal polarity formation via PI3 kinase-mediating signaling pathway in cultured primary neurons. *Mol. Cell. Neurosci.* 118 (2022) 103691

Shiraki, H., Tanaka, S., Guo, Y., Harada, K., Hide, I., Yasuda, T. and Sakai, N. Potential role of inducible GPR3 expression under stimulated T cell conditions. *J. Pharmacol. Sci.* 148 (2022) 307-314.

Urabe, T., Miyoshi, H., Narasaki, S., Yanase, Y., Uchida, K., Noguchi, S., Hide, M., Tsutsumi, M. Y. and Norio Sakai Characterization of intracellular calcium mobilization induced by remimazolam, a newly approved intravenous anesthetic. *PLoS One* 17 (2022) e0263395

Onizuka, C., Irifune, M., Mukai, A., Shimizu, Y., Doi, M.,

Oue, K., Yoshida, M., Kochi, Y., Imado, E., Kanematsu, T., Nakamura, Y., Morioka, M., Nakata, Y. and Sakai, N. Pentobarbital may protect against neurogenic inflammation after surgery via inhibition of substance P release from peripheral nerves of rats. *Neuroscience Letters* 771 (2022) 136467

重 5-14

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

(国立国際医療研究センター 国際医療協力局
グローバルヘルス政策研究センター：センター長)

山海 知子

(筑波大学医学医療系：教授)

西連地 利己

(筑波大学医学医療系：客員研究員)

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

(筑波大学医学医療系：助教)

松村 拓実

(大阪大学医学系研究科：特任研究員)

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

本研究では、小児期から成人初期の男女を対象として、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縦断的に検討することを目的とする。

本年度は、震災及び原発事故後の避難生活が若年成人の Body mass index (BMI)、体重の変化に与える影響について、解析対象者を異なる2つの条件で選定し、結果の違いを比較した。具体的には、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歳の男女で、①追跡期間中(2012年度～2014年度)の健診情報がない者を含めて対象者とした場合、②追跡期間のすべての健診情報がある者を対象者とした場合で分析を行った。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、2011年度～2014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、①の選定条件で検討した結果、BMI、体重ともにベースライン時点でのみ両群間に有意差を認め、その後の経時的変化において有意差は認めなかった。一方で、②の選定条件で検討した結果、BMI、体重ともにベースライン、その後の変化のいずれにおいても有意差を認めなかった。女性では、①、②の選定条件いずれにおいてもBMI、体重ともにベースライン時点では有意差を認めなかったが、その後の経時的変化において、避難者で有意な上昇を認めた。

今後、適切な分析方法について検討を進めるとともに、学術誌への投稿準備を進める。

発表論文

なし

重 5-15

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：特別研究員)

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：特別研究員)

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との組み合わせが相乗的に関連する可能性がこれまでの研究で示されている。しかし虚血性心疾患や脳梗塞など循環器疾患に含まれる病態ごとに上述の関連が異な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 歳の男女 42,823 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女 4,431 名を除外した 38,392 名を解析対象者とした。トラウマ反応は PTSD Checklist—Stressor-Specific Version 日本語版を、精神的不調は Kessler 6 scale 日本語版を用いて評価した。循環器疾患のうち、虚血性心疾患（心筋梗塞及び狭心症）、虚血性脳卒中（脳梗塞）、及び出血性脳卒中（脳出血及びクモ膜下出血）の既往歴を評価した。ロジスティック回帰分析を用いて、精神的不調と虚血性心疾患、虚血性及び出血性脳卒中の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。解析では喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣等を調整した。

その結果、精神的不調と虚血性心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。また精神的不調と虚血性脳卒中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傾向がみられた。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虚血性心疾患や脳梗塞とを組み合わせることで重要であると考えられた。今後はトラウマ反応に関与する因子について、さらに解析を進めていく予定である。

発表論文

Tezuka K, Kubota Y, Ohira T, et al. Synergistic Effect of History of Cardiovascular Disease and Mental Distress on Post-Traumatic Stress Disorder after the Great East Japan Earthquake: The Fukushima Health Management Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10283.

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), Atsushi Kumagai (Associate Professor, Department of Radiation Emergency Medicine, The National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology), 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)

Contents, Results and Prospects of Study

The main goal of our research is to study attitudes towards preventive measures and disease management of type 2 diabetes among people who experienced significant lifestyle changes due to evacuation by a nuclear disaster. During the study period an anonymous questionnaire survey was conducted with 814 adults aged 18 years and over who visited outpatient health care units and hospitals in Belarus. According to the results, 50.1% of respondents with a prescribed treatment sometimes forgot to take their medicine, and the most frequently identified barriers to the treatment were "Financial situation" (23.5% of respondents) and "Fear of side effects" (25.2%). Those for lifestyle instructions were "Insufficient knowledge" (29.3%), "Financial situation"

(27.9%), and "Lack of motivation" (21.7%). Physicians should take a patient-centered approach to raising awareness of adhering to preventative measures and treatment in Belarus.

Presented Papers

1. Sachkouskaya A, Sharshakova T, Kovalevsky D, Rusalenko M, Savasteeva I, Goto A, Yokokawa H, Kumagai A and Takahashi J (2022) Barriers to Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Among Outpatients in Belarus. *Front. Clin. Diabetes Healthc.* 2:797857. doi: 10.3389/fcdhc.2021.797857

重 5-17

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：教授)

受入研究代表者：安村 誠司

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では昨年度までに、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、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。そのうち1. 避難所の処方薬ニーズにつき、石巻市内の避難所データを元に解析した。また2. 生活活動度の低下と肥満というアウトカムに注目し、原子力災害と同じCBRNE災害であるCOVID-19パンデミックにおいて共通の健康被害が生じ得たどうかにつき検討した。

1. 避難施設における処方ニーズの解析

災害後19週目までに石巻市内で避難所で行われた診療のうち、19796人分の処方につき解析した。処方ニーズは災害2週間後をピークとし徐々に減少した。週数が立つほど急性期疾患に対する処方割合が増加する傾向にあった(図)。処方の上位は降圧薬、感冒薬に加え、アレルギー疾

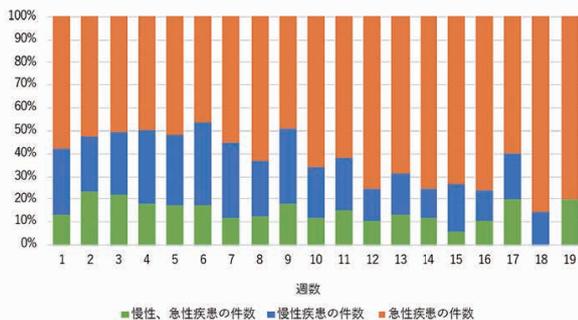
患に対する外用薬なども多く見られ、従来考えられていた災害支援の処方ニーズとの乖離がある可能性も示唆された。

2. COVID-19パンデミック後の運動習慣と新規肥満リスク

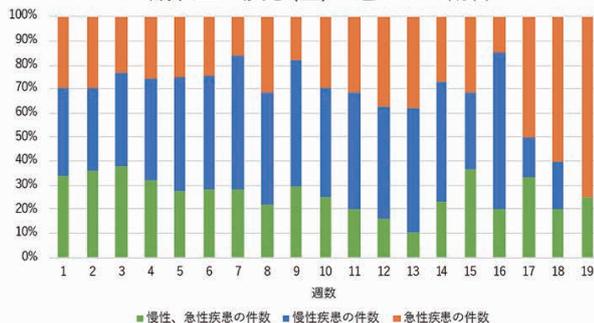
総務省統計局人口推計(令和2年5月確定値)に基づき、47都道府県×性別×年代を人口構成比に合わせて割付された15000人を対象にアンケート調査を行った。パンデミック初期に運動習慣があった者はなかった者に比べ新規の肥満発症リスクが高かった。また新規肥満発症リスクは男性においては中高年に高く、女性においてはパンデミック初期に健康状態が悪く感じていた者に高い傾向にあった。年収やCOVID-19感染と肥満との有意な相関は見られなかった。ステイ・ホームによる生活習慣の変化は原子力災害時の長期避難と同じく新規発症の慢性疾患リスクを上昇させ、二次的健康被害を来しうることが示唆された。今後災害における健康被害調査・介入の主要項目としておかれる必要があるのではないかと考える。

発表論文

0-59歳の疾患(全)の週ごとの割合



60歳以上の疾患(全)の週ごとの割合



重 5-18

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)

受入研究代表者：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長期的ながん検診のデータを入手し、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を評価した。

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、震災が起きた2011年に著明に低下し、その後5年かけて元の水準まで改善した。なお、独居患者や避難患者においては、乳がん検診の受診率が低い傾向にあった。

得られた結果については英語での論文にまとめて、査読付き英語雑誌である Scientific Reports に提出している。

今後については、受診率低下による生命予後への影響のほか、新型コロナウイルス感染症の流行などに今回の結果を応用できないか検討している。

発表論文

Ozaki A, Saito H, Kaneda Y, et al. Long-term trend of participation rate in breast cancer screening program in Minamisoma City, Fukushima, Japan, following the 2011 Triple Disaster: A retrospective observational study. Scientific Reports 投稿中

重 5-19

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)

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、睡眠時間が少ない群では、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長い群を対照群として、解析を行ったところ、福島県内の睡眠時間が長い群では、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少ない群においても、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が完成しており、海外雑誌に投稿したが、受理に至っておらず、引き続き投稿を進めていく予定である。

発表論文

海外雑誌に投稿を進めている。

重 5-20

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

(順天堂大学国際教養学部：先任准教授 公衆衛生学教室：准教授)

共同研究者：谷川 武

(順天堂大学公衆衛生学教室：主任教授)

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, forcing many residents of Fukushima 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 changes in living environment and systolic and diastolic blood pressure over the three years following the earthquake.

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

Results. Men with the changes in living environment (i.e., at a shelter, in temporary housing, rental apartment, or relative's house) showed significantly higher diastolic blood pressure than those who continued to live in their home at baseline (77.4 mmHg vs. 77.8 mmHg; $p = 0.01$). The time-dependent effect of diastolic blood pressure associated with living environment was not statistically significant, indicating a sustained difference

in diastolic blood pressure associated with changes in living environment at baseline after three years. The effect of changes in living environment on diastolic blood pressure increment was also evident in men without antihypertensive medication use during the study period and men who had a status as a current drinker at baseline. Similar trends were not found among women.

Conclusions. The sudden change in living environment after the disaster had an impact on long-term effects of higher diastolic blood pressure among middle-aged men.

発表論文

現在内部査読を行っており、修正および追加解析後にジャーナル投稿予定。

重 5-21

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

医療現場での放射線が利用に伴い、医療関係者の線量モニタリングは重要になりつつある。手技により被曝の可能性の高い指先において、爪そのものによる線量評価や医療行為の邪魔にならないほど小さな線量計の開発を目指している。

昨年度までに、爪や線量計の候補物質からの光刺激ルミネッセンス信号の線量応答性を lexsysg 社の光刺激ルミネッセンス専用測定装置により確認しているが、大学や研究期間に広く普及している分光蛍光光度計による計測による手法の確立を目指している。汎用性の高い分光蛍光光度計による計測が可能になれば、緊急時には多くの大学や研究機関で線量評価が可能となり実用上において大きな意味がある。また、専用測定装置では信号の減衰に測定の焦点を当てており、測定可能な波長領域が照射側も受光側も狭いため、励起波長スペクトルや発光波長スペクトルの測定は行えないが、一方で、分光蛍光光度計では原理的にはそれが可能である。そのため、爪のように詳細な発光メカニズムが未知の物質においてはその基礎的性質を調べる上で貴重なデータを得ることにつながる。lexsysg 社装置の測定では、励起波長は 458nm であり、受光波長は 300～650nm のどこかということしかわからない。分光蛍光光度計である日本分光 FP6500 での測定において得られた励起スペクトルからは 400nm までの波長領域での発光が大きい頃がわかっており、UV-33 のガラスフィルターの利用により得られるピーク波長 373nm を用いれば、458nm の場合に比べ 10 倍程度光量が増加することが予想される。また、得られた発光スペクトルを確認したところ、440nm から 700nm 付近にわたり 580nm 付近をピークとするなどらかな分布が得られており、より長波調領域を拾えることで、やはり多少の信号の増加が見込まれる。

しかし、現在のところ、X 線を照射した爪サンプルから再現性を持って励起スペクトルや発光スペクトルは得られるものの、線量応答性や日光への曝露による信号消失実験

における再現性が得られていない。Lexsyg 社装置での測定の際、励起波長を 405nm (violet) にした際には線量応答性が得られなかったこと、照射前から存在するバックグラウンド信号が試料に大きく依存することがわかっていることから、400nm 未満での励起光を用いた発光について、輝尽発光でない可能性を含めて検討していく必要があると共に、458nm 付近での励起波長のピークが FP6500 での測定では見えていないことについて、原因の追求が必要である。

発表論文

重 5-22

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)

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】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、横断研究について受理された論文の内容を報告する。

【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地域等に居住しており、こころの健康度・生活習慣に関する調査に回答した 30 - 89 歳の日本人男女で、そのうち 2012 - 2013 年度に笑いの頻度、及び 2013 年度に生活習慣病の有無に関する必要な情報を得られた 41,432 人。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、それ以外の「週に 1 ~ 5 回程度」以下をあまり笑わない群に分類した。ロジスティック回帰分析を用いて、あまり笑わない群に対する笑う群の 2013 年度の高血圧、糖尿病、脂質異常、がん、脳卒中、心臓病の有無について男女別、避難経験の有無別に検討した。共変量は、年齢、body mass index、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、睡眠の質、精神的苦痛、仕事の有無、人とのつながりとした。

【結果】避難経験者では、毎日笑う人の割合が低かった。毎日笑う人は、笑わない人に比べて、東日本大震災後の高血圧、糖尿病、心臓病の割合が男性で低く、高血圧、脂質異常の割合が女性で低かった。この関連は、特に男性の避難者にて大きかった。多変量調整オッズ比(95%信頼区間)(非避難者対避難者)は男性の高血圧、糖尿病、心臓病で 1.00 (0.89-1.11) 対 0.85 (0.74-0.96)、0.90 (0.77-1.05) 対 0.77 (0.64-0.91)、0.92 (0.76-1.11) 対 0.79 (0.63-0.99)、女性の高血圧と脂質異常で 0.90 (0.81-1.00) 対 0.88 (0.78-0.99)、0.80

(0.70-0.92) 対 0.72 (0.62-0.83) であった。

【結論】 震災後特に避難者において、日常的に笑っている人は生活習慣病を有している割合が低かった。災害後の笑いが疾病予防に良い影響を与える可能性があり、今後、縦断や介入研究にて詳細に検討する。

発表論文

Eguchi E, Ohira T, Nakano H, Hayashi F, Okazaki K, Harigane M, Funakubo N, Takahashi A, Takase K, Maeda M, Yasumura S, Yabe H, Kamiya K, On Behalf of The Fukushima Health Management Survey Group. Int J Environ Res Public Health. 2021 Dec 2;18(23):12699. doi: 10.3390/ijerph182312699.PMID: 34886425

福 5-23

放射線災害後の生活習慣や心理社会的因子とその後の循環器疾患発症との関連

研究組織

共同研究代表者：佐能 俊紀

(岡山大学大学院医歯薬総合研究科 公衆衛生学分野：客員研究員)

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)

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。昨年の報告から、循環器疾患の主要な危険因子である高血圧の既往、高脂血症の既往、糖尿病の既往、循環器疾患の家族歴を共変量として加えて検討した。

【結果】

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0.01倍～0.16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1.64（1.18-2.29）、1.42（1.17-1.74）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1.85（1.42-2.40）、1.49（1.27-1.75）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、循環器疾患の主要な危険因子を調整しても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。

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 5-24

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

(大阪医科薬科大学：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、2012 年調査時に PTSD 傾向にあった者の 2013 年調査時点における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層別化解析を行い、回復を促進する効果修飾因子の有無を検討する。解析対象者は、平成 23 年度こころの健康度・生活習慣に関する調査にて PTSD 傾向を有する者 (PCL-S \geq 44) の内、平成 23 年度の健診受診者、男性：1,614 人、女性：2,742 人である。対象者を BMI でやせ、普通体重、過体重、肥満に区分し、2013 年における PTSD 傾向の回復の割合をポアソン回帰分析より検討した。効果修飾の有無は性別・年齢・睡眠満足度・運動習慣・喫煙習慣・家屋損壊の程度・津波の経験・原発事故の経験・震災による近親者の喪失の各項目においてそれぞれ交互作用項を解析モデルに投入し、層別化解析を実施することで検討した。

結果、交互作用項で有意差は観察されず、層別化解析においても層に関わらず概ね 2012 年調査時に PTSD 傾向にあった者の 2013 年調査時点における回復割合は普通体重よりも肥満で低い傾向が見られた。効果修飾因子は検出されず、肥満は独立して PTSD 傾向の回復の短～中期的な Predictor であり、昨年度までの結果の妥当性が高まった。

発表論文

なし

重 5-25

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

(京都大学大学院医学研究科：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：研修医)

受入研究代表者：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

福島第一原子力発電所事故後、避難指示区域およびその周辺では健康弱者（高齢者、障害者、透析患者など）を含む多くの住民、介護施設の入所者、病院の入院患者が強制的に避難を強いられた。相双地区は福島第一原発を有し、緊急避難の影響が最も大きかった地域だが、現在までに住民および健康弱者を対象とした避難後の健康影響についての研究は非常に少ない。

本研究は、相双地区が災害直後に唯一経験した緊急避難の実際と、その結果避難を強いられた健康弱者にどのような影響があったかに関して調査してきた。

2020年度は、過去の公開資料の分析と、震災当時に病院避難を経験した、福島第一原発から20 - 30kmに位置した3病院の関係者にインタビューを行った。

2021年度は、前年度に得られた各種資料を再構成し、各病院の比較と問題点の抽出を行い、論文を執筆した。

今後は、本研究で得られた、原子力災害における緊急病院避難時に起こりうる問題点を海外や他の災害と比較し、原子力災害対策へつなげる提言を行っていく予定である。

発表論文

投稿準備中

重 5-26

深層学習を用いた生体物質のESR信号ノイズ除去方法の開発

研究組織

共同研究代表者：豊田 新

(岡山理科大学：教授)

受入研究代表者：廣田 誠子

(広島大学原爆放射線医科学研究所：助教)

研究内容・研究成果・今後の展望等

生体物質を用いた電子スピン共鳴測定 (ESR) を用いた線量評価では放射線由来の信号と有機ラジカルによるバックグラウンドや、物理的刺激によって発生する信号との分離が難しく、線量推定精度向上を妨げる要因の一つとなっている。本研究は、深層学習の手法によって信号の分離を目指したものである。

これまでに深層学習のうち自己符号化器やCNNの利用の可能性が検討されたため、本年度では実際の開発に向けて学習用信号の取得を国内の複数の機関において行った。

ヒトの歯を2つに分割したのち、一方を照射用、もう一方を未照射用とし、アルカリ処理をしたのち、象牙質を除去した。のちに乳鉢を用いて粉末状にした。この歯試料の粉末化処理は4つの研究機関で行われ、アルカリ処理の方法や、象牙質除去に用いた器具の種類、粉末の最終的なサイズなどは機関ごとに違っている。なお、広島大学ではアルカリ溶液として1MのNaOHを用い25日の浸水処理を行なっている。象牙質の除去には工作用ローターを用い、粉末は0.3 ~ 1mmのサイズとした。

照射線量は0, 100, 300, 600, 1000, 1500, 2000, 140, 430, 960 mGyの10パターンであり、0,100,300,600,1000,1500,2000 mGyの試料においては複数のドナーから得られた試料を上記の処理をして粉末にした上で混合し、それを7つに分割して、均一な試料とした。残りの140, 430, 960 mGyを照射した試料においては粉末処理の後に試料を混合することは行われていない。

信号の測定は7つの機関で行われ、JEOL社やBruker社のESR測定機器が用いられた。広島大学での測定ではBruker社のELEXSTS E500を用いて測定を行なっている。

ガウシアン的一次微分を複数重ね合わせた波形をフィッティングすることにより行われる従来の方法での波形解析が行われたが、フィッティング時の初期値の違いなどから、解析機関によって結果に差が見られた。混合が行われ

ていない試料においては試料ごとにバックグラウンド信号のわずかな波形の違いが見られ、これが初期値の揺れの一因になっているものと推測できる。これらの難点を解決できるかどうかも含め、得られた画像を教師画像とし、次年度に機械学習による解析手法の開発を行っていく。

発表論文

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)

LING ZHA

(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

【概要】本研究では、東日本大震災被災と妊娠経過との関係を、在胎期間に対して出生時体重が極端に少ないかどうか（SGA：small for gestational age）を指標として検討した。

【方法】1995年から2019年に登録された人口動態統計出生票から、出生年月日、出生時在胎週数、出生時体重、新生児の居住地住所（新生児は母親の保育が必要なため、本研究では母親の居住地住所と見做した）、出生届の届出地住所を得る。出生年月日と出生時在胎週数から妊娠時点を推定し、東日本大震災発生日（2011年3月11日）との関係から、「震災前に出生」、「震災時に妊娠中」、「震災後に妊娠」に分類した。出生時体重が在胎週数ごとの体重分布の10パーセンタイル未満（SGA）かどうかをアウトカム指標とした。さらに居住地住所が福島県内で届出地住所が福島県内の場合を「県内出産」、届出地住所が他都道府県の場合を「県外出産」とした。分析では、これらの情報と母親年齢、児性別、出産歴、「県内／県外出産」との関係を検討する。

【成果と今後の展望】SGA発生率を東日本大震災後の「県外出産」児と「県内出産」児で比較した結果、統計学的には有意な差を認めなかった。「震災前に出生」、「震災時に妊娠中」、「震災後に妊娠」による違いについては検討中である。SGA発生率が「県外出産」児と「県内出産」児に大きな違いがみられなかった理由については、妊婦自身が

適切に妊娠管理や体調管理していきができていたことや、県外でも継続した妊婦検診ができていたことが考えられる。また、[県外出産]した妊婦は[県内出産]妊婦に比べて、妊婦自身に身体的な問題がなかった、胎児成長に問題がなかった可能性がある。これらについての検討は今回の資料では難しく限界といえる。

今後は、妊娠時点との関係や各施設の情報や福島県県民健康調査など、他のデータソースを利用して避難をした妊婦集団および避難をしなかった妊婦集団の背景を加味した検討を進めていく必要がある。

発表論文

発表論文なし

重 6-1

放射線誘発性神経、泌尿、生殖系障害における 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 play roles in coupling intracellular energetics to electrical activity. The germinal epithelium of adult testis is known susceptible to radiation (Ionizing, X-ray and γ -ray radiation) induced testicular damage.

Purpose: The aim of this study is to investigate the role of K_{ATP} channel molecules (Kir6.1, Kir6.2, SUR1, SUR2A and SUR2B) in testicular damage induced by dose γ -rays irradiation.

Methods and results: Adult C57BL/6 mice were randomly exposed to γ -rays at 0 Gy (control, n=3); 0.2Gy (low, n=6); 1Gy (medium, n=6) and 5Gy (high, n=6) respectively.

Mice were perfused by 4% PFA solution through heart after radiation exposure 0hr, 3hr and 24 hr and testes were removed. Testicular damage was examined by hematoxylin-eosin staining and methyl green and pyronin staining. Immunohistochemical staining with antibodies against each K_{ATP} channel subunit, evaluating the relationships between their expression level and testicular structure changes.

Compared with the control, exposure to 0.2 Gy induced the atrophy of germ cells and the enlargement of diameter of the tubules at 3 hr, and even worse at 24 hr after irradiation. The germ cells were degenerated after testes exposed to 1.0 and 5.0 Gy of, at 3 hr, and even worse at 24 hr after irradiation. The diameter of the tubules decreased and tubular degeneration occurred. Vacuolization was observed in the tubules and all of the germ cells decreased in the tubules.

Each K_{ATP} channel subunit reduced expression level in germinal cells after 5Gy irradiation for 24 hr, but SUR2A in high level expression. Seminiferous epithelium

is the key place for spermatogenesis with four sequential and interdependent phases including spermatogonial proliferation and differentiation, meiosis of spermatocytes, spermiogenesis and spermiation. K_{ATP} channels are involved in the cell proliferation and cell differentiation. Spermatogenesis entails cell division and differentiation at specific time points along the spermatogenic cycle, which is tightly and precisely controlled by signals arising from seminiferous tubules. Changes in membrane potentials of germ cells are likely important for the signaling mechanism which controlled by the K_{ATP} channels. After irradiation, the germ cell were damaged not only in their structure, but also the expression level of K_{ATP} channel subunits. The higher expression of SUR2A in interstitial cells indicates that the testis is damaged by gamma rays, the spermatogenesis process is affected, and sperm cannot be produced normally. This feedback feeds into the hypothalamic-pituitary-testicular axis to promote positive spermatogenesis, so that the interstitial cells are stimulated to increase the production of androgen (testosterone) to affect the spermatogenesis process in the seminiferous tubules. It is necessary to further confirm that if the K_{ATP} channel has a protective effect on testicular tissue during gamma-ray irradiation and/or it could promote the restoration of spermatogenesis after irradiation.

発表論文

データ準備中。

重 6-2

光感受性物質を用いた悪性脳腫瘍に対する新規放射線増感治療の開発

研究組織

共同研究代表者：三島 一彦

(埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科：教授)

共同研究者：三島 眞代

(慶応義塾大学医学部 放射線治療科：訪問研究員)

深田 淳一

(慶応義塾大学医学部 放射線治療科：講師)

受入研究代表者：神沼 修

(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

悪性神経膠腫（グリオーマ）に対しては腫瘍摘出後に放射線化学療法による集学的治療が行われるが、全生存期間は20ヵ月程度である。悪性グリオーマは浸潤性に増殖し全摘出は困難であり、放射線抵抗性を示し未だ治療成績は不十分である。そこで放射線増感を目指した新規治療が望まれる。悪性グリオーマの摘出時には腫瘍を選択的に摘出する方法として5-aminolevulinic acid (5-ALA) を用いた蛍光診断が頻用される。本研究では悪性グリオーマにおける5-ALAの放射線増感剤としての薬効を証明し、その抗腫瘍効果の機序について解明し、より効率的に悪性グリオーマ細胞を治療するための新規治療の開発を目的とする。

本年度はまず、増殖能に影響を与えない5-ALAをヒト悪性グリオーマ細胞培地に添加し、2Gy5回連日照射を行い5-ALAの放射線増感作用を検討した。その結果、5-ALAは放射線増感作用を持つことがコロニー形成法で示された。次にヒト悪性グリオーマ細胞株を用いて5-ALA投与と非投与それぞれの細胞周期をフローサイトメーターで解析した。照射単独と5-ALA併用による細胞死には差はみられなかった。更に放射線誘導性DNA二重鎖切断の量的変化をリン酸化 γ H2AXの細胞免疫染色を用いての検討結果、5-ALAと照射併用では5-ALA単独、または照射単独と比較すると γ H2AXの発現量が増加することがわかった。

以上の結果をもとに今後、グリオーマ皮下腫瘍モデル及び脳腫瘍モデルを用い、5-ALAによる放射線増感作用とその機序を検討する予定である。

発表論文

- 1) Shirahata M, Mishima K. Metastatic Brain Tumors Brain Nerve. 2021 Jan;73(1):5-11. doi: 10.11477/mf.1416201707.
- 2) Ujihara M, Mishima K, Sasaki A, Adach JI, Shirahata M, Suzuki T, Nobusawa S, Nishikawa R. Unique pathological findings of astroblastoma with MN1 alteration in a patient with late recurrence. Brain Tumor Pathol. 2021 Jul;38(3):243-249. doi: 10.1007/s10014-021-00401-6.
- 3) Narita Y, Muragaki Y, Kagawa N, Asai K, Nagane M, Matsuda M, Ueki K, Kuroda J, Date I, Kobayashi H, Kumabe T, Beppu T, Kanamori M, Kasai S, Nishimura Y, Xiong H, Ocampo C, Yamada M, Mishima K. Safety and efficacy of depatuxizumab mafodotin in Japanese patients with malignant glioma: A nonrandomized, phase 1/2 trial. Cancer Sci. 2021 Dec;112(12):5020-5033. doi: 10.1111/cas.15153.

重 6-3

放射性同位体を用いた肺アスペルギルス症の新たな治療戦略の開発

研究組織

共同研究代表者：田代 将人

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：講師)

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：大学院生)

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】研究代表者は、体内の空洞にアスペルギルスの菌塊が形成されるアスペルギローマの病態を解析するために、世界初となるアスペルギローマの病態を再現した動物モデルの開発に挑み、成功している（アスペルギローマモデル非ヒト動物 出願番号特願 2019 - 157354）。2021年度は、アスペルギローマへの炎症細胞浸潤に関して、PET/CTを用いた非侵襲的な同一個体内の経時的評価と病理学的な評価と組み合わせることで、アスペルギローマの病態解析を試みた。

【研究内容】長崎大学病院呼吸器内科で治療中の肺アスペルギローマ患者から分離した *Aspergillus fumigatus* の MF367 株を使用した。まず、MF367 の懸濁液から液体振盪培養により菌球を作製した。その後、菌球を加熱殺菌し、ICR マウスの背中に作った皮下腔に移植した。空洞は定期的に空気を注入することで維持した。慢性的な免疫反応を解析するために、菌球とその周辺組織の病理組織学的検査を実施した。

【研究成果】移植後 104 日目、161 日目の病理組織学的検査では、菌球への炎症性細胞の浸潤、腔壁の線維化、血管新生が認められ、臨床的アスペルギローマと一致した。41 日目の病理組織学的検査では、炎症細胞のほとんどが好中球で、マクロファージはごく少数であった。しかし、104 日目、161 日目には好中球の浸潤が減少し、マクロ

ファージが菌球を取り囲むようになった。菌糸が断片化し泡状に膨らんだマクロファージが多く見られ、中には融合して多核巨細胞を形成しているものもあった。

【今後の展望】 今後はPET/CTによるアスペルギローマ周囲への炎症細胞浸潤の経時的変化の評価を加えることで、今回の病理所見の結果をダイナミックな時間変化とともに理解することができるようになる。

発表論文

重 6-4

アスタチンの基礎科学・放射化学特性研究

研究組織

共同研究代表者：西中 一郎

(量子科学技術研究開発機構高崎量子応用研究所：上席研究員)

受入研究代表者：鷺山 幸信

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

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れてい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 $28\text{MeV He-4 (ヘリウム)} + \text{Bi-209 (ビスマス)} \rightarrow \text{At-211} + 2\text{n}$ 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、吸着温度等を測定した。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 $\sim 750^\circ\text{C}$ に加熱し、At の特性 X 線を測定して熱分離挙動を調べた。加えて、分離してガラス管に吸着した At 放射能とガラス管の温度をガラス管長さ方向に沿って同時測定した。その結果、①熱分離の所要時間が約 80 分であること、② 750°C でガラス管 140mm の拡散移動時間が 2 分であること、③吸着温度が $42.2 \pm 2^\circ\text{C}$ であることを決定した。本研究成果を原著論文として発表した。

今後、昇華法で分離した At の化学形を探索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

Nishinaka, I., Washiyama, K. & Hashimoto, K. Adsorption temperature of volatile astatine species

formed via dry distillation in a glass tube. J Radioanal Nucl Chem 329, 1459-1465 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10967-021-07879-6>

重 6-5

がん低酸素を標的とした核医学診断・治療法の開発

研究組織

共同研究代表者：志水 陽一

(京都大学医学部附属病院：講師)

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。

これまでに開発した新規低酸素イメージング剤 (^{18}F -NB1) は低酸素環境下細胞への特異的な集積が認められず、その原因として ^{18}F -NB1 の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いことが示唆されたことから、令和3年度は新たに薬剤設計した低酸素イメージング剤 (^{18}F -NB2) の開発を試みた。 ^{18}F -NB2 の標識前駆体の合成法は確立したものの、従来の ^{18}F 標識手法では ^{18}F 標識反応が進まないことが分かった。

今後は ^{18}F -NB2 の ^{18}F 標識条件検討を引き続き行うとともに、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 6-6

アルファ線放出核種を包括したラジオセラ
ノスティクス用プローブ開発研究

研究組織

共同研究代表者：小川 数馬

(金沢大学新学術創成研究機構：教授)

共同研究者：平田 咲

(金沢大学医薬保健研究域薬学類：学部生)

受入研究代表者：高橋 和弘

(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：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

本研究では、ジェネレーター産生 PET 核種 ^{68}Ga と α 線放出核種である ^{211}At の組み合わせを可能とするプローブの開発を目指した。腫瘍への輸送担体として環状ペプチド c (RGDfK) を、種々の放射性金属と安定な錯体を形成する DOTA と結合させた DOTA-c (RGDfK) を基本骨格として設計した。DOTA 部分にガリウムを配位し、d-Phe のベンゼン環 *p* 位にハロゲンを導入した化合物 [^{68}Ga]Ga-DOTA-c[RGDf(4-I)K] と、[^{211}At]Ga-DOTA-c[RGDf(4-At)K] を合成し、ラジオセラノスティクスの可能性を評価した。本研究では代替核種として ^{67}Ga ($T_{1/2} = 3.3$ d) を用いた。

$\alpha_v\beta_3$ インテグリンとの競合結合実験では、 IC_{50} は、それぞれ c(RGDfK) (10.9 ± 4.2 nM)、c[RGDf(4-I)K] (23.2 ± 17.2 nM)、DOTA-c[RGDf(4-I)K] (30.3 ± 3.4 nM) 及び Ga-DOTA-c[RGDf(4-I)K] (1) (29.9 ± 5.2 nM) となり、ヨウ素や Ga-DOTA 導入による RGD ペプチドの親和性の低下は確認されなかった。また、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンが過剰発現している U87MG ヒトグリオーマ細胞への細胞取込実験では、[^{68}Ga]Ga-DOTA-c[RGDf(4-I)K] と [^{211}At] Ga-DOTA-c[RGDf(4-At)K] は同等の取込をし、c (RGDfK) の過剰量同時曝露により、その取り込み量が有意に減少した。U87MG 担がんマウスにおける体内放射能分布実験では、[^{68}Ga]Ga-DOTA-c[RGDf(4-I)K] と [^{211}At] Ga-DOTA-c[RGDf(4-At)K] は同様の体内放射能分布を示し、がん組織への高い放射能集積が見られた。以上の結果、[^{68}Ga]Ga-DOTA-c[RGDf(4-I)K] と [^{211}At]Ga-DOTA-c[RGDf(4-At)K] とを組み合わせたラジオセラノスティクスの可能性が示された。

今後は、多核種ラジオセラノスティクスといった本コン

セプトが異なった放射性ハロゲン、放射性金属にも応用可能であるかを確認していく。

発表論文

K. Ogawa*, H. Echigo, K. Mishiro, S. Hirata, K. Washiyama, Y. Kitamura, K. Takahashi, K. Shiba, S. Kinuya. Ga-68 and At-211 labeled RGD peptides for radiotheranostics with multiradionuclides. *Mol Pharm.* 18(9), 3553-3562 (2021) 2021 年 9 月

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：永井 雄太

(金沢大学自然科学研究科：大学院生)

我那覇 功也

(金沢大学自然科学研究科：大学院生)

受入研究代表者：鷺山 幸信

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

アスタチンの内用療法における利用のためには、照射ターゲットから簡便かつ安全にとりだして、トレーサー調製ができるような手法の構築が必要である。従来では有機溶媒による溶媒抽出が用いられてきた。有機溶媒は安価で入手しやすいが、揮発性や可燃性のため、環境汚染や危険物の取り扱いが懸念される。近年、グリーンケミストリーの観点から有機溶媒に代わる溶媒として、イオン液体が注目されている。イオン液体は常温で液体であり難揮発性、難燃性であるため環境負荷や事故の危険が小さい。また繰り返し使えるため、放射性廃棄物が有機溶媒を使用する場合よりも少なく、放射線耐性があるとの報告もあるため、イオン液体の利用について検討した。本研究では、扱いやすいHCl系で、イオン液体の種類による抽出能を測定した。

種々の濃度のHCl溶液から5種類のイオン液体（イオン対の陽イオンを変化させた場合と陰イオンを変化させた場合を含む）への抽出率を得て、陽イオンを比較した場合、炭素鎖の大きい方が抽出率は大きく、陰イオンを比較した場合、疎水性の大きい方が抽出率は小さくなった。イオン液体の陽イオン、陰イオンの疎水性が水相中のAtイオンとのイオン交換に影響を与えていると思われる。また、特に[C8mim][Tf2N]は抽出、逆抽出ともに90%を超える値であり、²¹¹At溶媒抽出に有望であると考えられる。今後はTLC法なども用いて、イオン液体抽出機構の探求を試みるとともに、放射線耐性についても有機溶媒の場合と比較して調べていきたい。

発表論文

Maruyama S, et al., Solvent extraction and speciation of astatine species via thin layer chromatography system.

重 6-8

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
(金沢大学医薬保健研究域薬学系：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3年生)

黒岩 多恵
(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：博士前期課程1年生)

星川 未来
(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：博士前期課程1年生)

酒井 樹
(長崎大学薬学部薬学科：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、 α -Syn 凝集体の検出法や 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 ($A\beta$) 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。

α -Syn 凝集体を用いた *in vitro* での検討の結果、これまでに当研究室で開発した $A\beta$ 凝集体に結合性を示すフラボノイド関連化合物のうち、スチリルクロモンおよびカルコン誘導体は α -Syn 凝集体への結合性を示さなかったのに対し、フラボンおよびオーロン誘導体では僅かながら結合性が認められた。一方、 PrP^{Sc} 凝集体に対して高い結合性を示したベンゾフラニルクロモン (BFC) 誘導体のうち、 $[^{125}I]$ BFC-OMe は $K_d = 26$ nM、 $[^{125}I]$ BFC-NMe₂ は $K_d = 77$ nM と α -Syn 凝集体への比較的高い結合性を示した。さらに、 α -Syn 過剰発現ヒト神経芽細胞 (SH-SY5Y) に対して上記化合物を用いた染色実験を行った結果、 α -Syn を発現していない細胞では化合物に由来する蛍光は観察されなかったのに対し、過剰発現細胞では細胞内に $[^{125}I]$ BFC-NMe₂ に由来する蛍光が観察された。以上のことか

ら、BFC 誘導体は α -Syn 凝集体イメージングプローブとして期待できる性質を有していると考えられた。今後は α -Syn 過剰発現ヒト神経芽細胞を用い、種々の化合物のスクリーニングをさらに進めるとともに、セレン化合物による α -Syn 凝集体蓄積抑制に関する詳細な条件検討を行う予定である。

発表論文

Nakaie M., Katayama F., Nakagaki T., Kawasaki M., Yoshida S., Toriba A., Ogawa K., Nishida N., Nakayama M., Fuchigami T. Synthesis and characterization of hydroxyethylamino- and pyridyl- substituted 2-vinyl chromone derivatives for detection of cerebral abnormal prion protein deposits. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 70(3), 211-219 (2022).

重 6-9

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：水野 雄貴

(北海道大学アイソトープ総合センター：助教)

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 発現を画像化す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、がんを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) の開発を目的とし研究を行った。その結果、前駆体 (HIMU) と塩基存在下、211At 溶液を加え 50° で反応させたところ、目的とする $[^{211}\text{At}]$ AIMU を得ることに初めて成功した。さらに反応温度および時間に関して検討した結果、室温よりも 50° に加熱した方が放射化学的収率は良く、また 5 分間の短い反応時間でも $[^{211}\text{At}]$ AIMU が高い放射化学的収率で得られることを見いだした。現在、得られた $[^{211}\text{At}]$ AIMU のヒト血漿や PBS 中での安定性に関して検討を行っているところである。今後、 $[^{211}\text{At}]$ AIMU の安定性を確認し、TP をノックダウンした細胞を用いて $[^{211}\text{At}]$ AIMU の取り込み試験を行い、 $[^{211}\text{At}]$ 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。

発表論文

なし

重 6-10

薬剤耐性菌感染症を検出可能な核医学画像
診断法の開発

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、薬剤耐性菌感染症において、菌増殖・活性化の指標と成り得る核医学画像診断法の開発を目指した。多種多様に存在する感染症の中でも、薬剤耐性菌感染症は、抗菌剤の治療効果が乏しく、急激に病態が進行する危険性の高い疾患であるため、薬剤耐性菌の活性化を早期に検出し、発症・重症化を未然に防ぐ必要がある。申請者は、これまで病原性大腸菌株の増殖・活性化に伴い、中性アミノ酸や脂肪酸等の細菌の栄養素が大腸菌内に集積することを *in vitro* で見出してきたため、緑膿菌や黄色ブドウ球菌等の薬剤耐性菌に応用し、これらの栄養素を基盤とする核医学画像診断法の有用性を検討し、その研究結果の一部が発表論文として報告した。今後は、感染症モデル動物での有用性評価も加えることで知財化も検討中である。

発表論文

Muranaka Y, Mizutani A, Kobayashi M, Nakamoto K, Matsue M, Nishi K, Yamazaki K, Nishii R, Shikano N, Okamoto S, Kawai K. Comparison of L- and D-Amino Acids for Bacterial Imaging in Lung Infection Mouse Model. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2467. doi: 10.3390/ijms23052467.

重 6-11

アスタチンの可視化分析技術開発

研究組織

共同研究代表者：瀬川 麻里子

(日本原子力研究開発機構 原子力基礎工学研究センター：主任研究員)

共同研究者：藤 暢輔

(日本原子力研究開発機構 原子力基礎工学研究センター：グループリーダー)

前田 亮

(日本原子力研究開発機構 原子力基礎工学研究センター：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

研究内容：

α 線放出核種 At-211 を用いた核医学治療に係る研究では、半減期の短い At-211 (7.2 時間) の生成量 (放射能) と化学状態 (化学形) を迅速に分析する技術が薬剤開発を進める上でも不可欠である。我々はこれまでに、基礎研究で利用される低レベル放射能 ($\sim 100\text{kBq}$) の At-211 に最適化した撮像装置による放射能・化学形同時分析技術を開発し実証研究を行ってきた。本研究では撮像装置を構成するシンチレータの種類を変え、前臨床および臨床研究で要求される高レベル放射能 ($\sim 100\text{MBq}$) の At-211 に対する分析感度と画像分解能の相関を検証し、放射能・化学形同時分析技術の確立および装置の開発を目的とする。

研究成果：

標識化した At-211 の放射能を変えて 12 点滴下した試料 (以後、検量用 At-211 試料) を用意し、シンチレータには発光量の多い ZnS (透明フィルムに密度 3.25 mg/cm^2 の ZnS 粉末を塗布)、発光量は ZnS と比較が少ないが燐光が少ないと予想されるプラスチックシンチレータ (厚さ 100, 300, 500, 1000 μm) を用いた。これらのシンチレータと高感度カメラ (ビットラン社製 CS67M) を組み合わせ開発した撮像システムにより検量用 At-211 試料から放出される α 線を可視光に変換し、その輝度値を測定するとともに空間分解能を評価した。この結果、薄いプラスチックシンチレータでは発光量は減少するものの、化学形毎に展開される薄層クロマトグラフィーの可視化分析に十分な空間分解能を有していることが明らかになった。また、前臨床・臨床研究で用いられる数 MBq の高放射能 At-211 を投与したマウスの内臓断面を撮像し、開発したシステムによって内臓に分布した At-211 を撮像可能である事を確認した。

今後の展望：

撮像装置を構成するカメラの種類を変え、高レベル放射能の At-211 に対する分析感度と画像分解能の相関を検証し、放射能・化学形同時分析技術の確立に資する試作機の開発を進める。

発表論文

なし

重 6-12

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)

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

医療施設における安全文化に関する調査やその研究成果は数多く報告されている。しかし、その内容は当該施設の範囲に限定的であるものがほとんどで、一般的かつ汎用的な議論が十分であるとは言えない。より高いレベルでの安全文化の醸成には、たとえば、施設側とそれを規制する側の役割や相互関係にも着目し、望ましい姿に関する検討も重要であると考えた。本研究では、規制担当者にヒアリング調査を行い、安全に関する規制者と医療施設（被規制者）との意識の違いを調査し、規制者の考える適切な現場管理や安全文化のイメージを明らかにすることを目的とした。

規制担当者へのヒアリングでは主に以下の3つの項目について調査をした。①規制の役割に関する考えや実際の規制業務に携わる上での姿勢、②医療施設での検査時における確認のポイント、③規制側から見た病院現場の姿勢の印象、である。その結果、主に以下3つの意見が得られた。1つ目は「警察のような取り締まる意識はない」、2つ目は「問題、不具合について原因やその理由に寄り添い、共に解決を目指す」、3つ目は「良い取り組みがあれば他の施設へ共有し医療全体における安全のレベルアップを目指す」である。また、規制側から見た医療施設の姿勢として「事前の確認事項に対してすべてYES(=対応できている)と答えることが、確認作業の目的になってしまっている」ことなどに懸念があるとのことであった。「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」内で行ったアンケートの再解析によれば、医療施設の管理担当者は「安全管理の業務は頑張っても評価されないため、本当は関与したくない」や「業務量が多いため管理に深く関与できない」と回答していることから、その様子の一端が具体的に顕在化したとも考えられる。今後は、医療施設における効果的な安全文化の醸成にかかる実践方法に関する検討を進める。

発表論文

なし

重 6-13

環状オリゴ糖の生体への放射性ヨウ素吸収
低減効果の検証

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：准教授)

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：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

放射性ヨウ素は体内に移行すると甲状腺に集積し、甲状腺癌や機能低下症を誘発するなど身体に深刻な影響を与えるとされている。申請者らは、環状オリゴ糖（シクロデキストリン；CD）が環内にヨウ素を選択的に取り込む性質を持つこと、食品添加物として幅広く用いられていること等に着目し、CDを服用することによって消化器からの放射性ヨウ素の吸収を抑制するとともに、甲状腺被ばくを低減させることができるのではないかと考え予備実験を実施した。

予備実験では、 ^{131}I 水溶液を投与したマウスとCDを添加した ^{131}I 水溶液を投与したマウスに対して投与から3、6、24時間後に単一光子放射断層撮影（SPECT）を実施し、甲状腺への ^{131}I の集積状況を評価した。その結果、CD添加 ^{131}I を投与したマウスの甲状腺における投与後6時間の ^{131}I 集積量は、 ^{131}I のみを投与したマウスにおける集積量を約4割下回っていた。また、全ての時間においてCD添加 ^{131}I を投与したマウスにおける集積量は、 ^{131}I のみを投与したマウスにおける集積量を下回っていた。このことは、CDは放射性ヨウ素による甲状腺被ばくを低減させるのに有効であることを示唆している。

今後は、CDが放射性ヨウ素による甲状腺被ばくをどの程度低下させるのかを甲状腺等価線量に基づき評価するとともに、被ばく低減に向けて効果的なCDの投与量や投与のタイミングを明らかにする。

発表論文

現在執筆中。

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)

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

受入研究者：三輪 建太
(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装置が開発され約15年が経過したが、先行してリリースされた海外では、その臨床応用が数多く報告されている。日本では福島県立医科大学を含む数施設に導入されているのみで、技術的報告についてはMR画像による減弱補正（MRAC）に関するものが多く、最新機種では軟部組織を脂肪と分離した5セグメント補正法が導入されている。これら技術報告はあるが、得られた画像の評価法は統一されておらず、また評価するための同時撮影ができるファントムが存在しない。本研究ではその指針を作成する。

ファントムについては、プロトタイプ版を作成し、論文としてAnnals of Nuclear Cardiologyに投稿中である。また、ファントムの精密さを改善するため製造会社に作成を依頼する費用として科研費を申請したところ採択された。新たに作成するファントムについても実験を継続したい。

発表論文

1回目の査読結果に対応中である。

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 が関与することを明らかにした。今後、さらなる検討を行っていく予定である。

発表論文

現在投稿中。

F-2

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：講師)

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

膵がんは、世界的に最も悪性度の高いがんの一つである。従って、膵がんの新たな予防・治療戦略の策定は喫緊の課題であり、この過程を促進するためにはプレクリニカルモデルの確立と活用が必須である。本共同研究では、マウス膵がんモデルとゲノム編集技術とを組み合わせ、膵がん発症、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、研究過程で同定された遺伝子、パスウェイに関して他のがん種および加齢モデルなどを用いて検証する。

本研究は、マウス膵癌モデル及び膵癌から樹立したオルガノイドを用いて、網羅的遺伝子発現解析手法を用いて膵癌特異的かつ導入変異依存的に活性化、不活化される分子及びシグナルを見出した。今後は、シングルセル解析の手法を用いて更なる解析を行い、時間的、空間的に膵癌発症と進展を制御する機序の解明を行う。

発表論文

UTX maintains the functional integrity of the murine hematopoietic system by globally regulating aging-associated genes 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. Blood 2021 Feb 18 137(7):908-922.doi: 10.1182/blood.2019001044.

The KDM4B-CCAR-MED1 axis is a critical regulator of osteoblast differentiation and bone homeostasis Sun-Ju Yi, You-Jee Jang, Hye-Jung Kim, Kyubin Lee, Hyerim

Lee, Yeojin Kim, Junil Kim, Seon Young Hwang, Jin Sook Song, Hitoshi Okada, Jae-Il Park, Kyuho Kang, Kyunghwan Kim Bone Res 9, 27 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41413-021-00145-1>

Tim-3 adaptor protein Bat3 is a molecular checkpoint of T cell terminal differentiation and exhaustion Zhu C, Dixon KO, Newcomer K, Gu G, Xiao S, Zaghoulani S, Schramm MA, Wang C, Zhang H, Goto K, Christian E, Rangachari M, Rosenblatt-Rosen O, Okada H, Mak T, Singer M, Regev A, Kuchroo V. Sci Adv 7(18): eabd2710. doi: 10.1126/sciadv.abd2710. Print 2021 Apr.

Copper promotes tumorigenesis by activating the PDK1-AKT oncogenic pathway in a copper transporter 1 dependent manner Jianping Guo, Ji Cheng, Nana Zheng, Xiaomei Zhang, Xiaoming Dai, Linli Zhang, Changjiang Hu, Xueji Wu, Qiwei Jiang, Depei Wu, Hitoshi Okada, Pier Paolo Pandolfi, Wenyi Wei Advanced Science 2021, 2004303

KDM4B promotes acute myeloid leukemia associated with AML-ETO by regulating chromatin accessibility Takeshi Ueda*, Akinori Kanai, Akiyoshi Komuro, Hisayuki Amano, Kazushige Ota, Masahiko Honda, Masahito Kawazu, Hitoshi Okada* (*co-correspondence) FASEB BioAdvances 29 August 2021. <https://doi.org/10.1096/fba.2021-00030>

F-3

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

(広島大学大学院医系科学研究科皮膚科学：大学院生)

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：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、*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、OperaPhenix を用いて定量的な評価系を確立した。

更に、免疫環境の差異によるケラチノサイトによる AD 株の取り込み量の変化について現在発表準備中である。

今後は、アトピー性皮膚炎の病態との関わり方の検討、内在化の阻害薬の探索及び皮膚細菌叢の他菌種との関わり、作用機序の検討を進めていく予定である。

発表論文

1. Iwamoto K, Moriwaki M, Miyake R, Hide M. Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity. *Allergol Int* Published Online First: 1 January 2019. doi:10.1016/j.alit.2019.02.006
2. Moriwaki M, Iwamoto K, Niitsu Y, Matsushima A, Yanase Y, Hisatsune J et al. Staphylococcus aureus from atopic dermatitis skin accumulates in the lysosomes of keratinocytes with induction of IL-1 α secretion via TLR9. *Allergy* 2019; 74:560–571.

F-5

マウス肺線維症に対する *Lactobacillus reuteri* の効果

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：中島 拓

(広島大学病院：助教)

難波 将史

(広島大学病院：助教)

徳毛 健太郎

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

下地 清史

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

大道 和佳子

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

山田 貴弘

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

稲田 修吾

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

三浦 慎一郎

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

棚橋 弘貴

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

大谷 俊人

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

濱田 亜理沙

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

磯山 正子

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

鍋島 新志

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

松本 悠

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

山口 哲司

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

中本 可奈子

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

隅井 允彦

(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

近年、特発性肺線維症（IPF）患者の病勢進行と肺内常在菌叢の多様性が相関する報告や、プレオマイシン誘導肺線維症マウスにおいて、肺内常在菌叢のバランスが崩れると IL-17B の発現が増加し、肺線維化が進行する報告がある。また、大腸炎モデルマウスにおいて、歯周炎は Th17 や IL-17A 産生を増加させ、大腸炎を悪化させる報告がある。本研究課題では、ヒト肺線維症のモデルであるプレオマイシン誘導肺線維症マウスにおいて、歯周炎の有無が肺線維症に影響するか否かを明らかにすることを目的とする。プレオマイシン投与（投与日を day0 とする）に先行し、day-1 に上顎第二大臼歯周囲に 5-0 シルク糸を結紮することで歯周炎モデルマウスを作製し、結紮群と非結紮群において、day0 にプレオマイシン 1.5mg/kg 誤嚥投与し、day14 に得られた肺について線維化の評価を行う。

発表論文

特記事項無し。

F-6

Effect of antibiotic and hormonal therapy on intrauterine microbial colonization in endometriosis**Research Organization**

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

Joint Researcher: Taisuke Mori (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

Endometriosis is an estrogen-dependent multifactorial condition, mostly affecting women of reproductive age and is associated with chronic pelvic pain and infertility. Even after publication of numerous articles for the last two decades, exact pathogenesis and/or pathophysiology of endometriosis is still unclear. In our continuous serial study for the last 15 years, we found that as an initial inflammatory mediator, bacterial endotoxin or lipopolysaccharide (LPS) was involved in Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated pelvic inflammation and growth of endometriosis (1). We found that comparing to control women, menstrual blood of women with endometriosis was highly contaminated with *Escherichia coli* (*E.coli*) with consequent elevation of LPS concentration in menstrual and peritoneal fluid (1). Based on our findings, we established “bacterial contamination hypothesis”, a new concept in endometriosis (2). We are now prospectively collecting biological samples to examine the hypothesis that antibiotic treatment (Levofloxacin) with or without gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) may decrease intrauterine infection with reduction of inflammation in pelvis and growth of endometriosis.

Presented Papers

- (1) Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Yamaguchi N, Katamine S, Matsuyama T, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, Masuzaki H. *Escherichia coli* contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertil Steril* 94(7):2860-2863,2010.
- (2) Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, Kitawaki J. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 17(2):125-133,2018.

F-7

ストレスに適応する行動の神経回路基盤

研究組織

共同研究代表者：相澤 秀紀

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：Deepa Kamath Kasaragod

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

共同研究者：松股 美穂

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

受入研究代表者：川上 秀史

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

今年度は、脳の過剰な興奮に伴う適応機構を調べるため、マウスおよびゼブラフィッシュを用いた生理学的記録方法の確立と種間を超えた脳のストレス適応について研究を進めた。具体的には、外傷や脳虚血などの急性ストレスによる脳局所の過剰興奮をモデル化するため、麻酔下マウス大脳皮質およびゼブラフィッシュ視蓋へ塩化カリウムを投与する実験系を開発した。さらにレーザードップラー血流計および信号増幅器を用いて脳内に伝搬する神経興奮現象を計測した。実験の結果、化学刺激による脳の局所興奮はいずれの種でも1分以上にわたる神経細胞の長い脱分極を引き起こし、周囲の健常組織へ伝搬していた。このような波状に伝搬する神経興奮は拡張性抑制と考えられ、脳波における振幅の現象としてとらえられることを実験的に確認した(論文1)。これらの研究結果により、脳外傷や虚血などに適応する脳の分子機構を研究する有用な実験系を確立できた。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. Terai H, Gwedela MNV, Kawakami K, Aizawa H. Electrophysiological and pharmacological characterization of spreading depolarization in the adult zebrafish tectum. J Neurophysiol. 2021; 126(6):1934-1942.

F-8

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

本研究では、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、オボアルブミン(OVA)経皮曝露食物アレルギーモデルを用いて検討を行った。その結果、ランニングホイールを用いた自発的運動を実施しているマウスにOVAを経皮曝露すると、安静マウスに比べて血中OVA特異的抗体濃度が上昇する結果が得られた。以上の結果は、運動が経皮から曝露されるアレルゲンに対する応答を亢進させる作用を有する可能性を示唆するものであった。

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-9

**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)

児玉 亮也

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

大田垣 裕

(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：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、難治性の二次性高血圧症の原因となるアルドステロン産生線種や、同様に副腎皮質細胞から生じる良性腫瘍で、Cushing 症候群の原因となるコルチゾール産生線種の、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、異なる遺伝子変異をもつアルドステロン産生腺腫において、細胞増殖の分子機構に固有の特徴がある点について報告することができた。これは、副腎がん培養細胞株に、アルドステロン産生線種でみられる遺伝子変異をもつタンパクを導入することで、遺伝子変異の違いにより細胞増殖が特徴的に促進されることから、腫瘍形成の引き金となりうることを示したものである。今後も、異なる遺伝子変異を持つアルドステロン産生線種における検討や、コルチゾール産生線種における検討などを、ホルモン合成、細胞増殖の両面から研究を進めていく予定である。

発表論文

Kobuke K, Oki K, Gomez-Sanchez CE, Gomez-Sanchez EP, Itcho K, Ohno H, Nagano G, Yoshii Y, Baba R, Kodama T, Arihiro K, Hattori N, Yoneda M. ATP1A1 Mutant in Aldosterone-Producing Adenoma Leads to Cell Proliferation. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 12;22(20):10981. doi:

10.3390/ijms222010981.

F-10

消化器癌に対するがんゲノム解析および circulation tumor DNA の解析

研究組織

共同研究代表者：卜部 祐司

(広島大学病院：助教)

共同研究者：茶山 一彰

(広島大学医療イノベーション共同研究講座：教授)

茶山 弘美

(広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

下原 康嗣

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

福原 基允

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

築家 伸幸

(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：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

① 小腸癌のゲノム変異を解析し、tumor mutation burden が over-all survival と disease specific survival に SMAD4 の変異が recurrence-free survival に関連することを明らかにした。

引き続き消化器がんを中心にゲノム解析を用いて発癌メカニズムを明らかにする研究を行っていく。

発表論文

Tsuboi A, Urabe Y, Oka S et al. Genomic analysis for the prediction of prognosis in small-bowel cancer. PLoS One. 2021; 16: e0241454

F-11

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

無機ヨウ素は古くより甲状腺に対する生理的な条件における作用機序やバセドウ病における臨床的な有用性が検証されてきた。しかし、バセドウ病条件下における抗甲状腺作用の分子メカニズムは十分に解明されていない。そこで本研究では、共同研究者（永山雄二教授）らが開発した誘導型バセドウ病マウスを用いて無機ヨウ素の抗甲状腺作用の分子メカニズムを検討した。非免疫のコントロールマウス (C: n=10) 群、バセドウ病誘発マウス (GD: n=16) 群、ヨウ化ナトリウム水による 12 週間のヨウ素負荷したバセドウ病誘発マウス (GD+NaI: n=18) 群における血漿 T4 濃度の時系列変化、TSAb 価を測定し、摘出した甲状腺を用いて質量分析法にてヨードチロシン合成量と RNA sequencing にて網羅的な遺伝子発現量の変化を各群間 (C vs. GD, GD vs. GD+NaI) において比較し、分子メカニズムを検討した。GD 群は C 群に比較して血漿 T4 濃度が有意に増加し、12 週間持続した。GD+NaI 群は GD 群に比較して血漿 T4 濃度が NaI 負荷 4 週間後に C 群と同等までに有意に低下し、12 週間持続した。各群の甲状腺内の T4 合成量はともに C<GD<GD+NaI 群で増加していた。RNA sequencing では免疫系主体の変化を認めるとともにヨードチロシン合成・分泌関連分子群が血中甲状腺ホルモン値と同調して有意に変化しており、さらに血管作動調整分子の変化が顕著であった。この研究において、バセドウ病状態の甲状腺において無機ヨウ素は、甲状腺ホルモン合成・分泌関連分子群の遺伝子発現を抑制するも、絶対的なヨウ素負荷によると想定されるヨードチロシン合成量は増加していることを初めて見出した。

今後、本研究結果を基に、エスケープ現象を検討する予定である。

発表論文

現在作成中

F-12

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 の父性アレル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。これまでの研究で、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す特異的な症例を見いだした (Higashimoto K, et al., J Med Genet, 2021)。

IGF2-*H19* 間に ICR1 のメチル化を制御するゲノム領域が存在することが示唆されたため、本研究では NGS を用いて *IGF2*-*H19* 間 (およそ 131 kb) のゲノム解析を行った。まず、上記の症例とその母について Short-read の Whole genome sequencing を行った。その結果、患児において、*IGF2*-*H19* 間の *IGF2* 側に 24 bp 欠失を認めたが、母には認めなかった。24 bp 欠失は、父由来であることが想定され、この欠失が父性アレル ICR1 の低メチル化と関連する可能性が示唆された。そこで、本症例 (患児と母) に加え、父性アレル ICR1 の低メチル化を示す 4 症例および正常検体を用いて long-read sequence 解析を行った。その結果、追加の 4 患者で欠失を示唆する所見は得られなかった。また、患児と母の解析では、欠失ではなく 60 ~ 260bp くらいの insertion が 24 bp 欠失領域周辺に存在する事が示唆されたが、同様の insertion は健常検体でも認められたため患者特異的とは言えなかった。

以上より、*IGF2*-*H19* 間に ICR1 のメチル化を制御するゲノム領域は存在しない可能性が高いと考えられた。

発表論文

なし

F-13

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)
江草 玄太郎
(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)
佐川 純司
(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

受入研究代表者：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

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。前年度、マウスのベージュ脂肪細胞機能維持に与える PPAR α の影響を検討する過程で新たな転写因子 ELK1 を同定し、この機能解析を行った。ELK1 をノックダウンすると、PPAR α 依存性の熱産生細胞産生能は抑制され、また ELK1・MED23・PPAR α 転写複合体が熱産生関連遺伝子のプロモーター領域に enrich していることを解明した。

本年度はさらに ELK1 を含む他の候補転写因子に関しても、ChIP-seq なども利用した網羅的エピゲノム修飾解析などをすすめていく。

発表論文

なし

F-14

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：教授)
国本 佳代
(和歌山県立医科大学皮膚科：講師)
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疾患の病態解明と、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 *Psm9* ヘテロ・ホモ変異マウスの解析を合わせて論文にまとめ、「免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS-ID)」という新たな疾患概念を提唱した。
- 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、変異に伴う機能異常は見出せていない。
- 3) 兵庫医科大学で新たに経験した顔面脂肪萎縮症の成人患者について、末梢血における I 型 IFN 異常症の存在を明らかにし、両親とトリオで、またモザイクの可能性を考慮して患者の好中球だけのエキソーム解析を開始した。

発表論文

1. 金澤伸雄. 自己炎症性疾患. 皮膚科ベストセレクション 皮膚科 膠原病 皮膚から全身を診る. 東京. 中山書店 450-456, 2021
2. 金澤伸雄. 自己炎症性症候群. 今日の皮膚疾患治療指針 第5版. 東京. 医学書院. 522-524, 2022
3. 金澤伸雄. Schnitzler 症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群. Visual Dermatology 20: 619-621, 2021
4. Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, Kinoshita A, Mizushima T, Hamada S, Hamada K, Kawamoto N, Kadowaki S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Tsumura M, Yamashita Y, Tamura S, Orimo T, Ozasa T, Kato T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Wakaki-Nishiyama N, Inaba Y, Kunimoto K, Okada S, Taketani T, Nakanishi K, Murata S, Yoshiura KI, Kaisho T. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. Nature Communications 12: 6819, 2021

F-15

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

(静岡大学大学院工学領域：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、耳朶画像から血管内皮機能を評価するための機械学習モデルについて検討を行った。提案モデルを用いることで耳朶画像から健常群、リスク群、疾患群の識別を可能にすることが示唆された。今後はモデルの改良を行い臨床応用研究に繋げる予定である。本システムを用いて、低線量放射線による血管機能に及ぼす影響を評価することに役立つことが期待される。

発表論文

F-16

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：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を行い、その細胞増殖抑制効果を確認し論文作成中である。

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-17

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：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、多様な白血病関連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、転写が活発なプロモーター活発な CpG リッチなプロモーターで HBO1 複合体、MLL 複合体、MOZ 複合体、AEP 複合体、DOT1L 複合体が共局在し、機能的に相互作用しながら遺伝子発現を制御していることがわかった。今後も ChIP-seq 解析によって病気の発症機序に関する知見が得られる事が、将来的には治療法の開発にも役立つと展望される。

発表論文

1. Takahashi S, Kanai A, Okuda H, Miyamoto R, Komata Y, Kawamura T, Matsui H, Inaba T, Takaori-Kondo A, *Yokoyama A. HBO1-MLL interaction promotes AF4/ENL/P-TEFb-mediated leukemogenesis. *eLife* 10:e65872 (2021) DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.65872>
2. Miyamoto R, Kanai A, Okuda H, Komata Y, Takahashi S, Matsui H, Inaba T, *Yokoyama A. HOXA9 promotes MYC-mediated leukemogenesis by maintaining gene expression for multiple anti-apoptotic pathways. *eLife* 10:e64148 (2021) DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.64148>
3. Miyamoto R, and Yokoyama A. Protocol for fractionation-assisted native ChIP (fanChIP) to capture protein-protein/DNA interactions on chromatin. *STAR Protocols* 2, 100404 (2021) doi: <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2021.100404>

F-18

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)

唐崎 航平

(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

今年度は血管組織の恒常性破綻として腹部大動脈瘤に着目し、その形成・進行を抑制する治療薬候補を探索した。腹部大動脈瘤は主に腎動脈下部の大動脈が徐々に拡張し最終的には破裂する致死的疾患である。腹部大動脈瘤の形成には大動脈壁の慢性炎症を背景とした各種タンパク質分解酵素の過剰発現による血管組織の破壊が関与することが知られている。我々はこれまでに、*Osteoprotegerin (Opg)* 遺伝子を欠損したマウスでは、大動脈への塩化カルシウム塗布により誘導される腹部大動脈瘤が、野生型と比較して重症化することを見出している。この *Opg* 欠損に伴う腹部大動脈瘤重症化には、炎症性サイトカイン誘導性のタンパク質分解酵素の継続的発現が関与していることから、ヒトの腹部大動脈瘤に類似しているこの病態を標的とした治療薬候補の探索を行っている。

本年度は、高血圧治療薬のアンジオテンシン II 1 型受容体拮抗薬 (ARB) に注目した検討を行った。ヒトにおける ARB の腹部大動脈瘤への有効性については議論があり、大規模コホート研究で ARB 服用が腹部大動脈瘤進行の低減につながる可能性が示された一方で、近年の小規模ランダム化比較試験では ARB が腹部大動脈瘤の進行に影響しなかったことが報告されている。本研究では、ARB の投与が炎症性サイトカインやタンパク質分解酵素の発現を減弱し、*Opg* 欠損に伴う腹部大動脈瘤の重症化を抑制することを見出した。加えて、ARB 投与により血中濃度が上昇するアンジオテンシン II の代謝物のアンジオテンシン (1-7) が、ARB による腹部大動脈瘤重症化抑制に重要であることを示唆する知見を得た。このことから、アンジオテンシン (1-7) を ARB による腹部大動脈瘤進行抑制効果のサロゲートマーカーとして使用できる可能性が推測された。

本研究成果をまとめた論文は目下投稿中であり、今後の腹部大動脈瘤治療法の研究に寄与すると期待される。

発表論文

投稿中

F-19

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。昨年度はヒト用のエストラジオール ELISA Kit を購入し、メスの血漿サンプルを用いて測定した。このKitがどれほどの信頼性があるか、現在解析中である。もし正確に測定することができれば、エストラジオールの測定値からグラフを作成し、卵子を採取するタイミングを探索したいと考えている。

発表論文

F-20

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：川瀬 孝和

(藤田医科大学国際再生医療センター免疫再生医学研究部門：准教授)

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：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末梢血 T 細胞の調査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（血管肉腫など）を発症する場合がありますが免疫不全が示唆されている。しかし、リンパ浮腫の外科的治療（リンパ管静脈吻合術）により蜂窩織炎の頻度減少、血管肉腫の縮小が報告され免疫能の改善が示唆された。これまでリンパ浮腫の患者を対象とした免疫学的研究はなかったため、広島大学病院国際リンパ浮腫治療センターと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との共同研究にてリンパ浮腫患者における末梢血中の T 細胞の解析を行った。本年度はリンパ浮腫患者のうちリンパ管静脈吻合術を受ける前後で末梢血よりリンパ球を抽出して表現型の解析を行い、手術前後で比較検討した。

【研究成果】

術前と術後の CD4 陽性 T 細胞上の PD-1 発現量 (%) は 38.1 (19.8-51) と 34.2 (17.4-45.5)、Tim3 は 3.18 (0.94-6.69) と 1.54 (0.6-3.98)、PD-1+Tim3+ は 1.4 (0.57-3.04) と 0.56 (0.21-1.60)、CD8 陽性 T 細胞上の PD-1 発現量 (%) は 20.4 (11.1-32.3) と 13.1 (3.53-19.1)、Tim3 は 7.1 (1.68-15.1) と 4.1 (0.45-16.2)、PD-1+Tim3+ は 0.94 (0.24-1.46) と 0.44 (0.02-1.57) だった。

【今後の展望】

リンパ管静脈吻合術により T 細胞における疲弊因子が減少しており、免疫能の改善が示唆された。これはリンパ浮腫により免疫能が低下し、リンパ管静脈吻合術により改善する見込みがあることを示している。今後リンパ浮腫に

特異的な T 細胞の存在について確かめるため T 細胞受容体遺伝子のクローナリティを調査する予定である。

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

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（4）

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：宮良 政嗣

（広島大学大学院医系科学研究科：助教）

大月 佑也

（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

（広島大学薬学部薬学科：学部生）

内海 克暢

（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）

橋本 穂乃香

（広島大学薬学部薬科学科：学部生）

藤原 なつみ

（広島大学薬学部薬科学科：学部生）

西本 咲紀

（広島大学薬学部薬学科：学部生）

武田 和己

（広島大学大学院医系科学研究科：科目等履修生）

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。

パーキンソン病関連化学物質を投与したマウスの脳組織切片を作製し、免疫組織染色を行ったところ、ドパミン神経細胞の減少傾向が認められた。また、リソソーム膜損傷誘発剤などの化学物質が様々な内在性因子（カルシウムイオン、Galectin-3 タンパク質、新規合成タンパク質など）の細胞内変化を引き起こすことをハイコンテンツイメージングシステムを用いて明らかにした。

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され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を期待される。

発表論文

なし

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：准教授)

共同研究者：石田 誠子

(広島大学病院：医科診療医)

井上 暢子

(広島大学病院：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確立することを目的とする。

今年度は、2つの候補遺伝子について、その発現量とタイミングを調節できるヒト腫瘍由来の細胞株を複数樹立し、その表現型を明らかにした。現在その分子メカニズムを解析している。

発表論文

なし

F-24

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)

魚谷 悠希未
(広島大学大学院医系科学研究科：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)

秋山 理恵
(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ブルガダ症候群 (BrS) は、Na チャネル遺伝子 α subunit (SCN5A) に変異症例が多く報告されているが、SCN5A に変異をもつ BrS が全症例の 20% 以下である。また BrS は、副交感神経が優位である時に心室細動発作を発症し、自律神経の変化が関与していることも明らかになっている。我々は、BrS 症例において、L 型カルシウム (Ca^{2+}) チャネルの補助蛋白である AKAP15 に変異のある症例を新規に発見した。この変異は AKAP15 が心筋 L 型 Ca^{2+} チャネルに結合する部位に存在した。今回の目的は、AKAP15 変異体における交感・副交感神経刺激時の心筋内 Ca 動態を解明することである。

- ① ブルガダ症候群、QT 延長症候群、特発性心室細動症例において AKAP15 の変異の有無を検索した。
- ② AKAP15 の mutant と wild type を L 型 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 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

なし

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

本研究では、当初研究目的として挙げた以下の3点について、[1]免疫細胞の浸潤に着目したヒト大腸癌組織の phenotype 分類 当初の予定より多い、200例近い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]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 タイムラプスシステムを用いた検討を行い、ICI が免疫細胞の存在しない in vitro の環境下では ICI が細胞増殖能に影響を与えていないことを示した。また PDGFR 阻害剤は線維芽細胞に対して細胞増殖能を抑制する効果を示した。[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 臨床検体で分類を行った3つの phenotype の同所移植マウスモデルを作成した。作成したモデルが各 phenotype の微小環境を再現できているかを免疫組織学的に確認した。それらのマウスモデルを使用して、ICI と PDGFR 阻害剤での治療実験を行った。4群のうち、併用群において最も抗腫瘍効果が高いという結果を得た。

今後は、細胞表面抗原解析にて腫瘍免疫の活性化について検討する予定である。

発表論文

未

F-26

環境衛生微生物のメタゲノム解析

研究組織

共同研究代表者：丸山 史人

(広島大学 IDEC 国際連携機構：教授)

共同研究者：岩本 洋子

(広島大学大学院統合生命科学研究科：准教授)

藤吉 奏

(広島大学 IDEC 国際連携機構：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

最近になって環境微生物学分野においても、ロングリードシーケンサーによるメタゲノム解析が行われるようになってきた。これを牽引しているのが PromethION であり、十分なシーケンス量を得ることができるこの PromethION によって、ようやくロングリードでメタゲノム解析が可能となった。リード数が少ないとアセンブリーの難しいメタゲノム解析においても contig を得られるようになり、そこに存在するウイルスの全容が明らかになりつつある。我々は、ショートリードを用いた大気エアロゾルのメタゲノム解析を実施してきており、最近ではデジタル PCR でエアロゾル性 RNA ウイルスの検出に成功をしている。そこで、我々ヒトの身の回りのエアロゾルの DNA, RNA ウイルスの全容を明らかにするため、PromethION による、DNA, cDNA のシーケンスを実施した。これまで、MinION を用いた論文を発表しており、メモリ 1TB、HDD300TB、CPU144 程度の専用サーバーを研究室で専有していることから、円滑な研究の実施が可能である。そこで、本、共同研究を開始し、本機器の運用能、有用性を検証したところ、十分な量の DNA, RNA 配列が得られており、そのアセンブルを進めている。いまだ、環境ロングリードメタゲノム解析については、ゴールドスタンダードがないことから、種々とのアセンブラを比較している。また、精度の観点からイルミナによる配列取得が必要であり、この配列取得を進めているところである。今後、イルミナ、ナノポア両シーケンスリードを用いたハイブリッドアセンブルを実施して、アノテーションを行い、DNA/RNA を比較して、広島大学のプレゼンスの向上に資する共同研究論文を出版する予定である。

発表論文

該当なし。

F-27

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)

Shin-Yu Lee

(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：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

DNA のメチル化は、エピジェネティックなマーカーとして良く研究されているが、転写終結時の DNA メチル化の機能については、未だ解明されていない。最近の研究から、マウス DNA メチル基転移酵素 3a (*Dnmt3a*) は、主にプロモーターと転写終結部位 (TTS) を含む遺伝子本体領域で新規メチル化に機能していることが報告された。そこで私達は、TTS に重なる DNA メチル化と転写終結の関係を調べるため、4 種類のマウス神経細胞 (*Dnmt3a*^{-/-} 変異体 3 種類と *Dnmt1*^{-/-} 変異体 1 種類) と 2 種類のマウス胎児線維芽細胞 (MEF) (*Dnmt3a*^{-/-} 変異体と *Dnmt3b*^{-/-} 変異体) のデータセットを用いて、パイオインフォマティクス解析を行った。メチロームデータとトランスクリプトームデータを用いた統合解析により、3 種類の神経細胞 (2 種類の *Dnmt3a*^{-/-} と 1 種類の *Dnmt1*^{-/-} 変異体) で、メチル化度の低い TTS 下流のリードカウントが増加していることが明らかになった。このうち、*Dnmt3a*^{-/-} 嗅覚神経細胞と *Dnmt3a*^{-/-} アグーチ関連ペプチド産生神経細胞では TTS 下流のキメラ転写物が増加しており、これら 2 種の変異体では特定の遺伝子座において、TTS の低メチル化によりリードスルーが起きていることが示唆された。

今後は、リードスルーのメカニズムに関して、詳細な解析を行う予定である。

発表論文

Haruko Takahashi, Yutaka Kikuchi, 3D *in vitro* co-culture disc for spatiotemporal image analysis of cancer-stromal cell interaction, *Biomaterials Science*, 9 (2021), 4448-4458.

F-28

遺伝性神経疾患の病態解明

研究組織

共同研究代表者：森野 豊之

(徳島大学大学院医歯薬学研究部：教授)

共同研究者：山崎 雄

(広島大学病院：助教)

中森 正博

(広島大学病院：助教)

フルノ 泰子

(広島大学大学院医系科学研究科：契約技能員)

笹西 美和子

(広島大学病院：契約技術職員)

元田 敦子

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

Nazere Keyoumu

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

田金 裕一郎

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

六車 一樹

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

山田 英忠

(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：久米 広大

(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、神経変性疾患の詳細な分子病態機序をを明らかにするため、遺伝学的解析から得られた原因遺伝子の機能解析をもとに実験を行っている。今年度は、遺伝性筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子である optineurin が筋の分化に及ぼす影響を明らかにしたほか、アミロイドβがマクロピノサイトーシスを介して細胞に取り込まれる仕組みを解明した。

今後は引き続き、筋萎縮性側索硬化症やパーキンソン病の遺伝学的解析から得られた原因遺伝子の機能解析を進めていく予定である。

発表論文

Nazere K, Takahashi T, Hara N, Muguruma K, Nakamori M, Yamazaki Y, Morino H, Maruyama H. Amyloid Beta Is Internalized via Macropinocytosis, an HSPG- and Lipid Raft-Dependent and Rac1-Mediated

Process. Front Mol Neurosci. 2022 15:804702

Ishikawa K, Araki M, Nagano Y, Motoda A, Shishido T, Kurashige T, Takahashi T, Morino H, Kawakami H, Matsumoto M, Maruyama H. Knockdown of optineurin controls C2C12 myoblast differentiation via regulating myogenin and MyoD expressions. Differentiation. 2022 Jan-Feb;123:1-8.

F-29

キク属野生種のゲノム基盤整備 (Nanopore Oxford PromethION テストキャンペーン)

研究組織

共同研究代表者：中野 道治

(広島大学大学院統合生命科学研究科：特任助教)

共同研究者：草場 信

(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：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

広島大学統合生命科学研究科附属植物遺伝子保管実験施設ではキク属遺伝資源を多数保有しており、これまでキクタニギク (*Chrysanthemum seticuspe*, $2n=2x=18$, ゲノムサイズ約 3Gb) の全ゲノム配列決定について報告している。キク属野生種は倍数性進化が顕著であるが、二倍体種として日本国内にキクタニギクの他にリュウノウギク (*C. makinoi*)、イワインチン (*C. rupestre*) が存在しており、それらは形態・生態的特性が大きく異なる。リュウノウギクについてはオランダのグループから全ゲノム配列が報告されているがイワインチンは報告されていないことから本課題で全ゲノム配列決定を行った。

イワインチン AME15 系統の頂端分裂組織を含む若葉より MagExtractor Plant Genome キット (東洋紡社、方法 1) 及び植物において一般的に用いられる CTAB 法 (方法 2) で得た全ゲノム DNA を用いて PromethION によるデータ取得を行ったところ、方法 1 では $N50=13.22\text{kb}$ 、 $Total=69.55\text{Gb}$ 、13.37M リード、方法 2 では $N50=29.11\text{kb}$ 、 $Total=113.2\text{Gb}$ 、9.95M リードの配列が得られた。これらのリード全体より、20kb 以上 (Pass: 209 万リード 74.69Gb, Fail: 76 万リード 26.66Gb) の 101Gb のデータを利用した。これに加えて Novaseq (PE150) で得られた 90.5Gb のショートリードデータを用いてアセンブルを行った。アセンブルは遺伝研スーパーコンピュータシステムを用いて行い、Wtdbg、Wengan、Flye を比較した結果、Wengan での初期アセンブルの後に Flye で再解析することで全長 3.52Gb、 $N50=628\text{kb}$ 、27,019 個のスキホールドからなる配列が最も良くこれを最終配列とした。BUSCO 解析 (embryophyta_odb10, 1614seqs) では 95.0% となり、ドラフト配列ではあるものの十分な配列が得られたと考えている。

現在はこの配列を用いたアノテーションを進めると共

に、染色体スケールでの配列に収束させることを目指して Saphyr による Scaffolding も検討している。

発表論文

該当なし。現在のところ結果を公表できていないが、アノテーションが完了した段階で論文発表を行う予定である。

F-30

ノックアウト細胞を用いた一次繊毛の機能解析

研究組織

共同研究代表者：池上 浩司

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：坂本 信之

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

Faryal Ijaz

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

中里 亮太

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

大谷 拓史

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

馬場 健太

(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：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

一次繊毛は細胞外へ突出したオルガネラ様構造体である。一次繊毛の形成・機能異常は繊毛病と呼ばれる様々な疾患を引き起こす。本共同研究は、一次繊毛形成不全細胞を独自に作製し、解析を行うことで、一次繊毛の機能と生理学的意義を明らかにする。また、本研究成果により繊毛病の病態発症機構の解明と治療法探索に貢献することを目的とする。

本年度は一次繊毛関連タンパク質である Kif3a の遺伝子を CRISPR/Cas9 でノックアウトしたマウス線維芽細胞株 NIH3T3 (Kif3a KO) を作製した。免疫染色の結果から、Kif3a KO において一次繊毛の形成が認められなかった。生細胞イメージングシステムを用いたタイムラプス実験の結果から、Kif3a KO は野生型の NIH3T3 細胞に比べ、細胞の移動能が有意に低下することが明らかとなった。以上の結果から、一次繊毛は細胞の移動能を制御する可能性が示唆された。

繊毛病の多くは先天性疾患であり、一次繊毛は胎児期における様々な臓器の発生や形態形成において重要な役割を持つとされている。また、正しい臓器の発生や形態形成には細胞の増殖と共に、正しい場所への細胞集団の移動が必須となる。以上の事から、本共同研究成果は一次繊毛研究・繊毛病研究の発展に大きく貢献するものと考えられる。今後は一次繊毛の形成不全細胞を用いて更なる解析を行い、一次繊毛の機能解析をより詳細に行っていく。

論文

なし（現在投稿準備中）

F-31

がん悪液質発症機構の解明と包括的運動療法プログラムの開発

研究組織

共同研究代表者：宮崎 充功

(広島大学大学院医系科学研究科：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

本研究では、Cre-loxP システムを応用した各種の遺伝子改変動物を用いて臓器別の発がんモデルを作成し、がん悪液質発症機構およびその組織特異性について検討した。具体的には、上皮性悪性腫瘍において高頻度に観察される遺伝子変異であるがん原遺伝子 Kras の恒常活性変異型 Kras^{G12D} 蛋白の発現、およびがん抑制遺伝子 p53 の欠損を臓器特異的に誘導する遺伝子工学モデル (KPP マウス) を採用した。またマウス大腸癌由来細胞株 Colon26 の皮下移植法を用いたアクリンモデルも併用している。これらの動物実験モデルを使用し、またがん悪液質の治療・予防方法として運動療法を採用し、悪液質の病態および代謝障害像に応じた運動条件の最適化を検証し、がん悪液質の発症・進行予防を可能とするリハビリテーション戦略の開発を行っている。上記の研究計画に基づいた解析の結果、特に低強度の有酸素運動を模した運動介入(自発走運動)を行った場合、悪液質に伴って負に傾いたタンパク質代謝制御機構が是正(活性化されたユビキチン-プロテアソーム系の抑制効果)され、骨格筋量の低下防止に貢献している可能性を明らかにした。

発表論文

Kitaoka Y, Miyazaki M* and Kikuchi S. Voluntary exercise prevents abnormal muscle mitochondrial morphology in cancer cachexia mice. *Physiological Reports*. 2021 August;9(16):e15016.

Miyazaki M*, Shimozuru M and Tsubota T. Supplementing cultured human myotubes with hibernating bear serum results in increased protein content by modulating Akt/FOXO3a signaling. *PLoS ONE*.2022;17(1): e0263085.

F-32

顕著な適応進化を遂げた両生類の全ゲノム解読

研究組織

共同研究代表者：井川 武

(広島大学両生類研究センター：助教)

受入研究代表者：川上 秀史

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、地球上の様々な環境に適応進化を遂げた両生類について、その遺伝的基盤を明らかにすることを目的として、顕著な高温適応を遂げたリュウキュウカジカガエル (*Buergeria japonica*) とその近縁種であるカジカガエルのゲノム解読を行っている。

これまでに illumina 社製シークエンサーを利用して、ゲノム解読を進めてきたが、より連続性の高い高精度なゲノム配列を構築するため、今年度は原爆放射線医科学研究所に設置されている共用機器である Oxford Nanopore Technologies 社製 Promethion シークエンサーを用いて配列解読を進めた。両種とも 2 フローセルを用いて、リュウキュウカジカガエルは約 60 Gb、カジカガエルは約 100 Gb の長鎖塩基配列データを得た。これらを先の illumina 社製シークエンサーによる短鎖塩基配列と併せて MaSuRCA (Zimin et al., 2013)、Platanus allee (Kajitani et al., 2019) などのアセンブラに供してゲノム配列を構築したところ、リュウキュウカジカガエルについては総塩基数 2.1 Gb、Scaffold 長 N50 値が 1 Mb を越え、カジカガエルについても総塩基数 2.5 Gb、約 800 Kb となった。当初予想された両種のゲノムサイズはそれぞれ 2.7 Gb (リュウキュウカジカガエル)、2.8 Gb (カジカガエル) であることから、概ねゲノム情報を網羅したデータが完成したと考えられる。また、本研究に関連して、今年度は近縁種である台湾産 *B. otai* について、トランスクリプトームデータを構築し、短期的な高温暴露の際の発現変動遺伝子について明らかにした (Komaki et al., 2021)。

本研究において得られつつあるゲノムデータは、本邦産両生類のゲノム配列としては最も高精度なゲノム配列であり、今後は両種の雑種をシークエンスすることにより効率的に染色体地図を作成し、正確性の高い染色体レベルのゲノムデータを完成させる。

発表論文

Komaki S, Matsunami M, Lin JW, Lee KH, Lin YP,

Lee Y, Lin SM, *Igawa T. (2021) Transcriptomic changes in hot spring frog tadpoles (*Buergeria otai*) in response to heat stress. *Frontiers in Ecology and Evolution* 9: 658

F-33

*Signatures of adaptation in oceanic squid using a new draft genome of the Humboldt squid *D. gigas**

Research Organization

Representative Joint Researcher: Gustavo Sanchez

(広島大学大学院統合生命科学研究科：助教)

Representative Resident Researcher: 川上 秀史

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

Contents, Results and Prospects of Study

We have produced a draft genome of the Humboldt squid *Dosidicus gigas*, an oceanic squid which is the largest squid fishery in the world. *D. gigas* is an economical important resource for countries in the Eastern Pacific Ocean such as Peru and Chile, and fishing vessels from Japan, China, Korea, and Taiwan also caught *D. gigas* at international waters. Despite their importance, very few is known about the evolution of this species. The final goal is to generate a genomic framework for the management and sustainability of *D. gigas* and understand the specific evolutionary route of oceanic squid using *D. gigas* as a model species.

We generate 100Kb of long Oxford Nanopore reads with an N50 of 7Kb. Assembly of these reads produced a genome of ~ 3.3Gb and an N50 of ~ 300Kb.

We described the historical population dynamics of this species at the genome level and found two events of population expansion in close relation with (1) the decrease of predators ~2 million years ago and (2) a sudden presence of high productivity in the Humboldt current around 20,000 to 50,000 years ago. Using transcriptome sequences from a close related species, we identified gene family expansions: Protocadherins, C2H2 zinc-finger like proteins, and s-crystallins. Since these are genes involved in learning, memory, and visual acuity, we think these gene expansion might be correlated with adaptation to oceanic or “complex” environments.

Our future plan is to improve the contiguity of *D. gigas* genome, ideally until chromosome level assembly. With a better genome, we aim to understand chromosome level synteny with other cephalopods and describe how novel gene family expansions are structured in a

particular chromosome. We also want to use the genome as a reference to understand the population dynamics, gene gain and loss and novel adaptations of other related species distributed in Japan. We are also currently collecting RNA from various organs to understand which of them express the gene family expanded, and the protein structure of these genes.

Presented Papers

1. Reference genome assembly of the Humboldt squid *Dosidicus gigas*. Presented at the Cephalopod International Advisory Council (CIAC) 2022, Sesimbra – Portugal (online).

F-34

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

(広島大学麻酔蘇生学教室：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

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。昨年度は圧負荷に起因する心肥大、心不全に対する抗酸化物質を用いた心筋保護作用を組織、心エコー、ウエスタンブロット、等から示しAHAにて学会発表を行った。さらに同様の変化を老年マウスでも行っている。これらをさらに深め、論文化したいと考えている。

発表論文

F-35

血管石灰化が中枢神経系に及ぼす影響の解明

研究組織

共同研究代表者：星野 友則

(広島大学大学院医系科学研究科：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

老化や慢性腎臓病（CKD）の腎機能障害に伴い、大動脈、細動脈を始めとした血管では血管石灰化が高頻度で見られる。この血管石灰化は血管平滑筋細胞（VSMC）が骨芽細胞様の形質を獲得することが要因の一つとして考えられており、VSMCの機能喪失や骨芽細胞様の形質獲得により血管周囲やその他の組織・臓器に影響を及ぼす可能性がある。一方、CKDでは認知機能障害や睡眠障害といった中枢神経系障害が起こることが知られており、血管石灰化の関与が想定されているが、その詳細については不明である。そこで本研究では、細胞特異的に血管石灰化を制御するアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを開発し、中枢神経系への影響を見ることを目的とした。

これまでにVSMC特異的に血管石灰化を制御するために、骨芽細胞様のスイッチを促進するRunx2をVSMC特異的に発現するようなAAVを開発し、野生型マウスにおいてVSMC特異的に感染することを確認している。今後は、CKDモデルにも投与し、中枢神経系への影響を調べていく予定である。

発表論文

1. [Hoshino T](#), Matsuzawa SI, Takahashi R. 6-Deoxyjacareubin, a natural compound preventing hypoxia-induced cell death, ameliorates neurodegeneration in a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Res*. 2021 Feb;163:43-51. doi: 10.1016/j.neures.2020.02.011.

F-36

脂肪由来幹細胞による乾癬治療法の検討**研究組織**

共同研究代表者：荻野 龍平

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

共同研究者：徳永 真悠

(広島大学薬学部：学部生)

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、間葉系幹細胞の一つである脂肪由来幹細胞(ASC)の機能と、ドナーの肥満がASCの機能に対して影響を与えるか否かを検討することを目的としている。

ASCを含む間葉系幹細胞は抗炎症作用と免疫調節能を有するとされており、創傷治癒の促進やリンパ浮腫の改善、アトピー性皮膚炎や糖尿病に対する治療効果が研究されている。しかし、ドナーの年齢や病歴によりその機能が変化してしまうことも報告されており、治療への応用を見据えるとドナー条件についてさらに検討する必要がある。私たちは炎症性皮膚疾患であり、肥満との関連が指摘されている乾癬に注目した。乾癬に対してASCが治療効果を示すか、そして高脂肪食摂取により肥満としたマウスに由来するASCも治療効果を持つのかを検討することで、治療応用への足掛かりになると考えた。

乾癬モデルとして、5%イミキモドクリーム(IMQ)を5日間連続塗布する、IMQ誘発乾癬様皮膚炎モデルマウスを使用した。IMQ連日塗布群と対照群である親水クリーム塗布群を比較すると、背部皮膚における表皮圧が約3倍に増加し、体重当たりの脾臓の重さも約2倍に増加することが確認できた。また皮膚組織におけるmRNAの発現量を確認したところ、IL-17A、IL-23、IL-6といった主要な炎症性サイトカインの発現が増加傾向にあることを確認できた。また、IMQ塗布マウスに対して抗IL-23p19抗体を腹腔内投与すると、背部皮膚における赤みの減少、IL-17A、IL-23、IL-6の発現増加を抑制する傾向が見られた。しかし、脾臓重量の増加に対する抗IL-23p19抗体の効果は確認できず、全身性の炎症反応については残存している可能性が示唆された。

通常食摂取、高脂肪食摂取由来のASCは現在培養中であり、今後はこれらの細胞の移植がIMQ塗布マウスに対して治療効果を示すかを検討する予定である。特に皮膚のみでなく、脾臓、血清といった全身性の変化にも注目して

解析を進めていく必要があると考えている。

発表論文

なし

F-37

植物由来乳酸菌の代謝産物の機能性スクリーニング

研究組織

共同研究代表者：杉山 政則

(広島大学・未病予防医学共同研究講座：教授)

共同研究者：Danshiitsoodol Narandalai

(広島大学・未病予防医学共同研究講座：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

研究内容：本研究室では、貴重植物、薬用植物、野菜などから植物由来乳酸菌を分離し、1,200株を超える同定済みの植物乳酸菌からなるライブラリーを樹立した。これらの植物由来乳酸菌（植物乳酸菌）は腸管内や乳由来の動物乳酸菌と比べ、胃酸や胆汁酸に対する耐性度が高く、生きて腸までたどり着く確率が高いことを実証した。今回の研究では、植物乳酸菌が感染症の予防改善に有効な機能性分子を産生することを見出し、本研究室保管の植物乳酸菌ライブラリーを用いて、各種生薬の抽出液を発酵し、その発酵液中に新生した化合物がどのような生物活性を示すのかを検証した。

研究成果：ライブラリー中にある植物乳酸菌178菌株をさまざまな生薬エキスにて発酵し、その培養上清の機能性スクリーニングした。本研究では、筋芽細胞C2C12を用いて、プロテアソーム阻害のスクリーニングを行った結果、3種類の生薬発酵液にはプロテアソーム阻害活性が認められた。他方、アンジオテンシン変換酵素阻害についてスクリーニングした結果、複数の発酵エキスが、有意にアンジオテンシン変換酵素を抑制することを認めた。

今後の展望等：プロバイオティクスとは、“ヒトの健康に有益で、安全性が保障されている、生きた微生物”、と定義されている。本研究では、特に生薬エキスを培地として植物乳酸菌を培養することで、生薬成分の機能性に加え、新たに生ずる発酵産物の保健機能性を探索することによって、植物乳酸菌のつくる二次代謝産物の医薬医療に利用することを目指している。

発表論文

上記結果については今後学術論文として発表する予定

F-38

変形性膝関節症に対する新規治療標的の探索

研究組織

共同研究代表者：森岡 徳光

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：中村 庸輝

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

橋爪 宥樹

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

元成 初寧

(広島大学薬学部薬科学科：学部生)

山本 健太

(広島大学薬学部薬科学科：学部生)

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、変形性膝関節症(kOA)の病態モデルマウスならびにラット由来初代培養軟骨細胞を用いて、新規治療標的としての核内受容体REV-ERBの可能性を検討した。モノヨード酢酸(MIA)を膝関節腔内に投与することで作製したkOAモデルマウスは、機械的刺激に対する疼痛閾値の有意な低下、ならびに関節軟骨の減少が認められた。これらのkOAモデルマウスに対して、REV-ERB作動薬であるSR9009を持続的に投与することで、機械的刺激に対する疼痛閾値は著明に抑制された。また初代培養軟骨細胞に対して、lipopolysaccharideを処置すると炎症性サイトカインであるinterleukin-1 β 及びtumor necrosis factor、細胞外基質分解酵素であるmatrix metalloproteinase(MMP)-3及びMMP-13の発現量がそれぞれ増加したが、これらの反応はSR9009を前処置することで有意に抑制された。

今後は、kOAモデルマウスの関節腔内での炎症反応(炎症性物質の発現、関節破壊、軟骨細胞の脱落)に対するSR9009の効果を検討する予定である。またREV-ERB発現をノックダウンさせた初代培養軟骨細胞を作製し、炎症反応の変化に及ぼす影響も検討する。

発表論文

なし

《付 録》

【2021 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

(1) 福島原発事故対応プロジェクト課題

- ① 低線量・低線量率放射線の影響に関する研究
- ② 内部被ばくの診断・治療法の開発
- ③ 放射線防護剤の開発研究
- ④ 放射線災害におけるリスクコミュニケーションのあり方等に関する研究

(2) 重点プロジェクト課題

- ① ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究
- ② 放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究
- ③ 放射線災害医療開発の基礎的研究
- ④ 被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究
- ⑤ 放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究
- ⑥ RIの医療への応用

(3) 自由研究課題

放射線災害・医科学研究の総合的発展を目指し、本拠点の施設・設備や資・試料を利用して、応募者の自由な発意に基づき行われる共同研究

3 申請資格

2021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

2021年4月1日から2022年3月31日までの間

5 提出書類

円滑な研究活動が可能となるようあらかじめ本ネットワーク型拠点の受入研究者（教授、准教授、講師及び助教）と打合せの上で、次の書類を作成してください。

- (1) 放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究申請書（様式1）
- (2) 誓約書（様式2）
- (3) 承諾書（様式3）

※申請者（複数の場合は代表者）が広島大学、長崎大学及び福島県立医科大学に所属する場合は提出不要

6 提出方法

申請書を作成し、公募申込フォームより申請してください。

7 申請締切

2020年12月7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、本拠点ホームページの「採択課題一覧」で所属・氏名・課題名等を公表します。

また、研究費を配分する研究課題には配分額を併せて通知します。

※採択後に共同利用を希望する設備・機器等の利用に当たっては当該設備・機器等を管理する拠点機関にお問い合わせください。

※設備等の利用に際し、各種申請、講習会の受講等の諸手続が必要な場合があります。

9 共同研究費（旅費を含む。）

福島原発事故対応プロジェクト課題及び重点プロジェクト課題として採択された共同研究のうち、共同研究課題審査部会の議を経て運営委員会で決定した申請に対し、予算の範囲内で（2020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、2022 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。

- (1) 所属研究機関等が定める研究倫理教育の受講
- (2) 所属研究機関等が研究倫理教育について定めていない場合は、受入研究代表者が所属する拠点機関が定める研究倫理教育の受講

17 宿泊施設

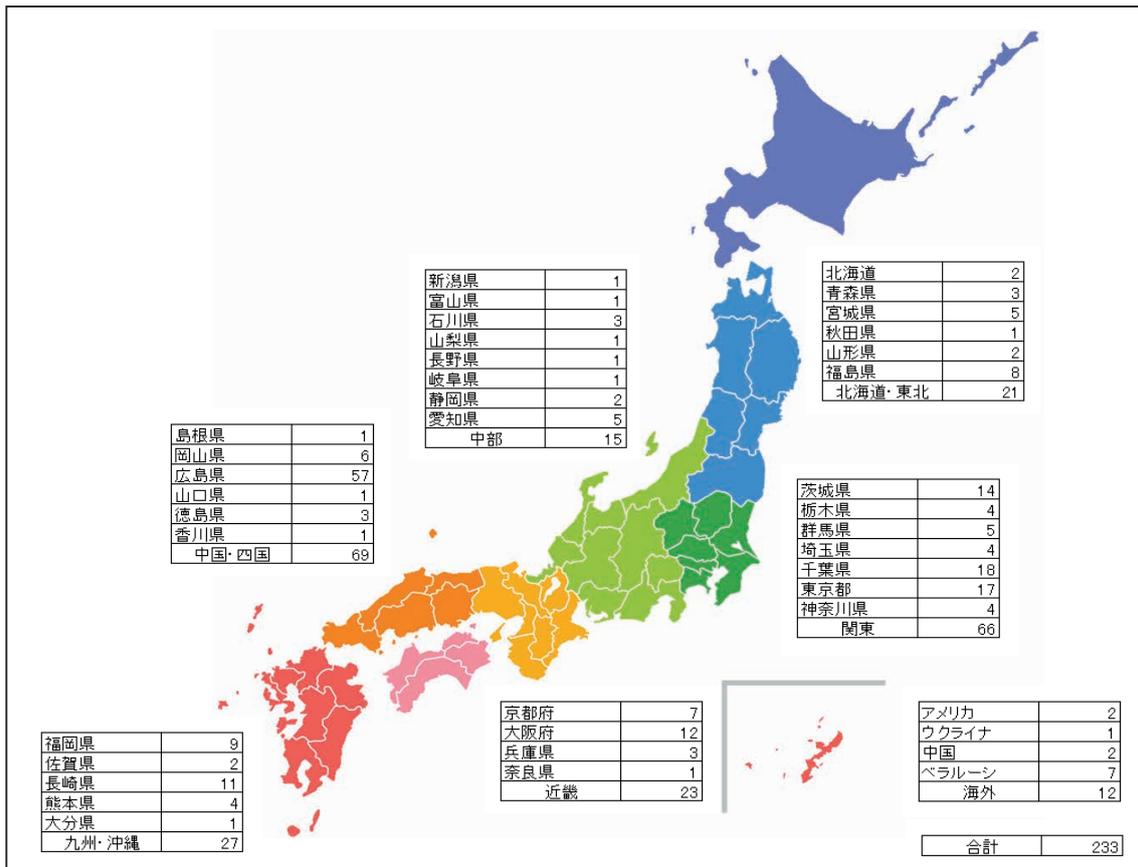
共同研究を実施する上で広島大学又は長崎大学の宿泊施設の利用を希望する場合は、照会願います。

18 その他

利用希望設備機器等の利用に当たっては、ネットワーク型拠点の各拠点機関の関連規則を遵守してください。

19 問合せ窓口

- (1) 広島大学
〒734-8553 広島市南区霞一丁目2番3号
広島大学霞地区運営支援部総務グループ（拠点本部事務局）
TEL 082-257-5186
- (2) 長崎大学
〒852-8523 長崎市坂本1丁目12番4号
長崎大学生命医科学域・研究所事務部総務課研究支援担当
TEL 095-819-7198
- (3) 福島県立医科大学
〒960-1295 福島市光が丘1番地
福島県立医科大学医療研究推進課
TEL 024-547-1794

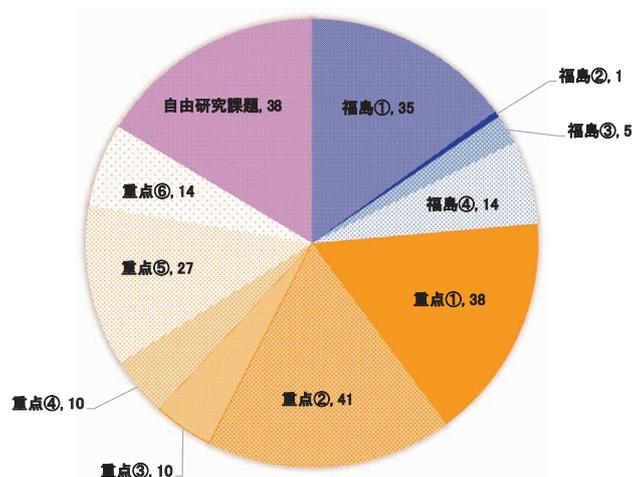


福島原発事故対応プロジェクト課題

- ①低線量・低線量率放射線の影響に関する研究
- ②内部被ばくの診断・治療法の開発
- ③放射線防護剤の開発研究
- ④放射線災害におけるリスクコミュニケーションのあり方等に関する研究

重点プロジェクト研究課題

- ①ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究
- ②放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究
- ③放射線災害医療開発の基礎的研究
- ④被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究
- ⑤放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究
- ⑥RIの医療への応用



Ⅱ. 2021年度トライアングルプロジェクト

目 次

| | |
|----------------------------|-----|
| 2021 年度トライアングルプロジェクト採択一覧 | 219 |
| 2021 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 | 224 |
| 放射線障害医療 | 282 |
| 放射線災害の社会影響と放射線防護 | 334 |
| ＜付録＞ | |
| トライアングルプロジェクトについて | 354 |

2021年度トライアングルプロジェクト採択一覧

2021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

| | | | | |
|------------|--|-------|----------|------------------------|
| T21-01-001 | 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 | |
| T21-01-002 | 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 | |
| T21-01-003 | 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 | |
| T21-01-004 | 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 | |
| T21-01-005 | 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 |
|------------|--|-------------|----------|---------------|
| T21-01-006 | 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 | |
| T21-01-007 | 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 | |
| | | ムサジャノワ ジャンナ | 長崎大学 | |
| T21-01-008 | 正常Bリンパ球由来iPS細胞を用いた多発性骨髄腫の発生機序の解明 | 神谷 研二 | 広島大学 | なし |
| | | 笹谷めぐみ | 広島大学 | |
| | | 坂井 晃 | 福島県立医科大学 | |
| T21-01-009 | 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 | |
| T21-01-010 | 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 | |
| T21-01-011 | ヒト乳腺オルガノイドを用いた放射線応答における p63 タンパク質の役割の解明 | 東 幸仁 | 広島大学 | なし |
| | | 丸橋 達也 | 広島大学 | |
| | | 工藤 健一 | 福島県立医科大学 | |
| T21-01-012 | 人工多能性幹細胞と光計測技術を用いた放射線被ばく影響の個人差評価プラットフォームの確立 | 渡邊 朋信 | 広島大学 | なし |
| | | 津山 尚宏 | 福島県立医科大学 | |
| T21-01-013 | 1分子超解像技術を応用した放射線誘発DNA損傷イメージング法の確立 | 渡邊 朋信 | 広島大学 | なし |
| | | 工藤 健一 | 福島県立医科大学 | |
| T21-01-014 | 実験的內部被ばくによる細胞損傷の分子病理学的 Patho- マイクロドジメトリ解析と病態メカニズムの解明 | 七條 和子 | 長崎大学 | 星 正治 高辻 俊宏 |
| | | 右近 直之 | 福島県立医科大学 | |

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

放射線障害医療

| | | | | |
|------------|---|-------|----------|---------------------------------|
| T21-02-015 | 腫瘍に対する包括的癌免疫療法の開発 | 一戸 辰夫 | 広島大学 | 菊田 敦 河野 浩二 鈴木 弘行 長井 一浩 |
| | | 大戸 斉 | 福島県立医科大学 | |
| | | 小早川雅男 | 福島県立医科大学 | |
| | | 鈴木 義行 | 福島県立医科大学 | |
| T21-02-016 | 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 | |
| T21-02-017 | 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 | |
| T21-02-018 | 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 | |
| T21-02-019 | 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 | |
| | | 宮崎 泰司 | 長崎大学 | |
| T21-02-020 | 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 | |
| T21-02-021 | 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 |
|------------|---|--------|----------|-------|
| T21-02-022 | アルファカメラと SPECT 診断を用いたドジメトリーの融合とモンテカルロシミュレーションによる理論予測との比較による放射線障害の予測 | 井手口 怜子 | 長崎大学 | なし |
| | | 鷺山 幸信 | 福島県立医科大学 | |
| | | 右近 直之 | 福島県立医科大学 | |
| T21-02-023 | 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 | |
| T21-02-024 | コロナ禍における原子力災害医療研修の検討 | 廣橋 伸之 | 広島大学 | なし |
| | | 前田 正治 | 福島県立医科大学 | |

放射線災害の社会影響と放射線防護

| | | | | |
|------------|--|-------|----------|-------|
| T21-03-025 | 研究機関における原爆被ばく学術資料の基礎研究 | 久保田明子 | 広島大学 | なし |
| | | 高村 昇 | 長崎大学 | |
| T21-03-026 | 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 | 吉永 信治 | 広島大学 | なし |
| | | 廣田 誠子 | 広島大学 | |
| | | 安村 誠司 | 福島県立医科大学 | |
| T21-03-027 | 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 | |
| T21-03-028 | 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 | |
| | | 大葉 隆 | 福島県立医科大学 | |
| T21-03-029 | 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－ | 三根真理子 | 長崎大学 | なし |
| | | 横田 賢一 | 長崎大学 | |
| | | 安村 誠司 | 福島県立医科大学 | |

2021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

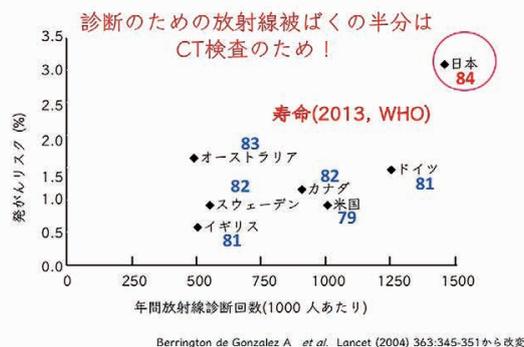
研究組織

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)

研究目的

日本人の平均被ばく量のおよそ3分の2が放射線診断と放射線治療などの医療行為による被ばくであることは広く知られている。医療放射線被ばくは医学上のベネフィットがある被ばくであるが、リスクもあることは否定できない。このため、医療放射線被ばくのリスクを定量的に評価する必要がある。しかし、医療放射線被ばくのリスクは、いまだ不明な点が多い。そこで、本研究では、放射線診断(CT、FDG PET/CT、心臓カテーテル検査)や放射線治療などの医療放射線被ばくに伴うゲノム障害の定量的解析を行う。医療放射線被ばくの人体影響の定量的評価法の確立から、放射線感受性の個人差の解明や放射線治療の副作用予測など臨床応用を目指す。

診断用医療被ばくに起因する発がんのリスク



研究実施内容

1) 造影剤腎症発症機構の解明:

結果:造影剤は、血流や腫瘍の正確な診断および治療のために種々の放射線手技と共に広く用いられている。一方で、造影剤は検査や治療を受けた一部の症例に造影剤腎症 (contrast-induced nephropathy, CIN) と呼ばれる腎障害をきたすことが知られている。現在、CINは、院内で発生する急性腎不全の原因として3番目に多いと考えられている。CINの発症および進行には活性酸素種 (ROS) の生成、腎動脈虚血、造影剤自身の毒性などが関与しているとされているが、詳しいメカニズムは未だ解明されていない。近年、造影CTや冠動脈カテーテル検査を施行した患者において末梢血リンパ球でDNA損傷マーカーである γ H2AXフォーカスが増加することも報告されており、CINのメカニズムに放射線照射や腎へのDNA損傷が関与する可能性が示唆されている。しかし、これまでに造影剤投与後の放射線照射による腎組織へのDNA損傷、酸化ストレスなどを検討した報告はない。そこで本研究では、ヒト腎由来の細胞であるHK-2細胞およびCINモデルマウスを用いて、造影剤が放射線照射の腎機能および腎DNA損傷、酸化ストレス、炎症などに与える影響に関する検討を行った。

その結果、HK-2細胞において、造影剤投与と放射線照射を組み合わせた群では照射1、8、24時間後の γ H2AXフォーカスが有意に増加していた(図1)。

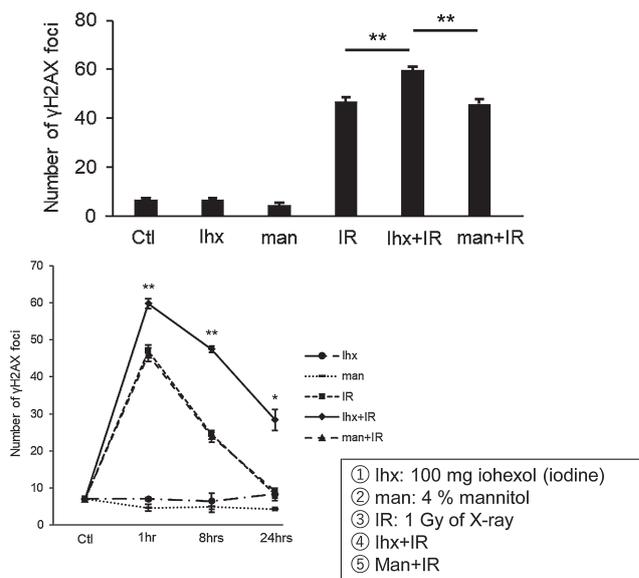


図1 造影剤 iohexol と放射線照射の組み合わせによる γ H2AXフォーカスの増加

同群において、pATM は照射 1 時間後で、53BP1 は照射 8 および 24 時間後で有意なフォーカス数の増加が見られた。核内 8-OHdG は、放射線単独では明らかなシグナル強度の増大を認めなかったが、造影剤を投与した群でわずかに増大し、造影剤投与と放射線照射の両方を行った群では有意な増大が見られた。

CIN モデルマウスではクレアチニン、BUN は有意に増加しており、放射線照射により、さらにクレアチニンと BUN の有意な上昇と γ H2AX、pATM および 53BP1 陽性域の著明な増加が見られた (図 2)。8-OHdG および F4/80 に関しては、放射線照射単独では陽性域の増大は見られなかったが、CIN モデルマウスでは増大しており、CIN モデルマウスに放射線照射を行った群ではさらに有意な陽性域の増大を認めた。

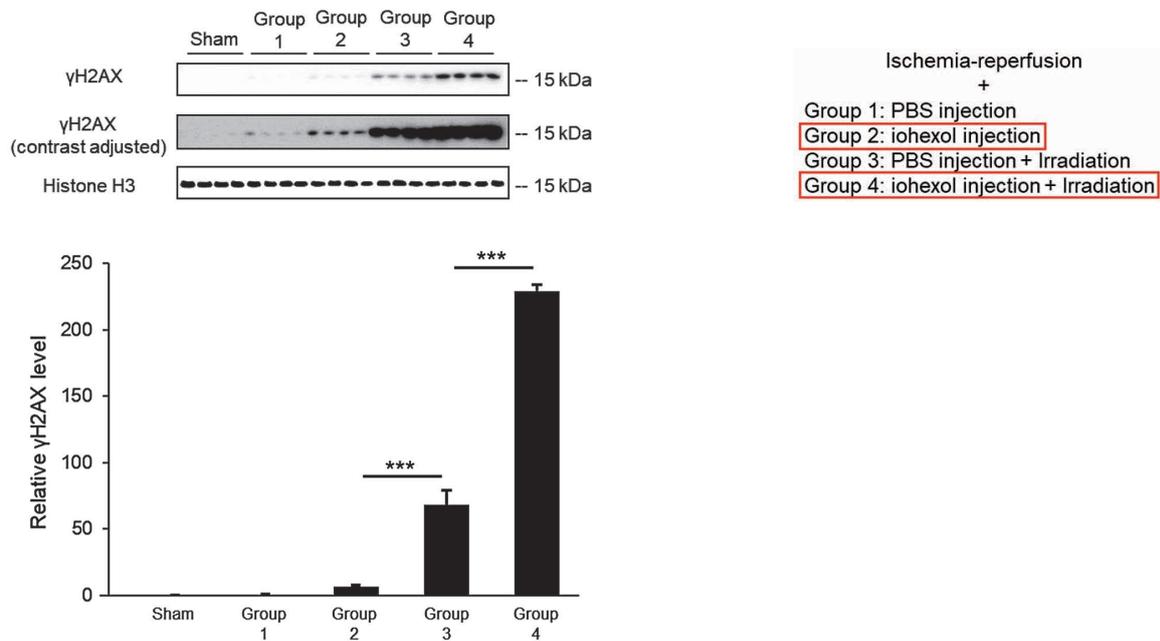


図 2 放射線照射による CIN モデルマウスにおける DNA 損傷の増加

これらの結果から、造影剤腎症のメカニズムに放射線照射による DNA 損傷とそれに引き続く炎症や ROS の増加が、CIN における腎障害の発症に深く関わっていると考えられた。今後は、造影剤投与によって産生される ROS に対する腎保護効果が報告されている抗酸化物質 N-アセチルシステインアミドなどによる CIN 発症予防法の開発が期待される。

この研究結果は、2022 年 1 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。長崎大学においては 71 例の PET/CT 患者の血液採取を行い、広島大学病院のデータと併せて、現在検討中である。中間解析として、1) FDG 投与によってわずかながら染色体異常が増える傾向にある。2) FDG 投与前から染色体異常数の多い例が存在し、染色体異常数の少ない例と被ばくに対する応答に違いがみられる。3) 長崎から広島に移送した 1 日後の検体では染色体解析に若干の影響がみられる。との中間解析が得られている。現在、最終解析中である。
- 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 ~ 5 GBq) 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：

【背景】 医療放射線被ばくの約40%は心疾患の診断と治療に関連しているが、低線量の放射線被ばくの生物学的影響については不明の部分が多い。本研究では心臓カテーテル検査による放射線被ばくの影響を、患者および術者においてDNA損傷およびDNA損傷応答の観点から検討した。

【方法】 冠動脈造影および経皮的冠動脈形成術の前後に患者 (n = 52) および術者 (n = 35) から末梢血を採取し、密度勾配遠心法にて単核球を分離した。DNA二本鎖切断のマーカースとしてリン酸化ヒストンH2AX (γ H2AX)を免疫蛍光染色により、染色体異常として二動原体染色体 (DIC: dicentric chromosome) をFISH法にて測定した。また、リアルタイムPCRにて炎症性サイトカインやインフラマソーム関連分子の発現の検討を行った。

【結果】 患者の単核球 γ H2AX の foci 数は心臓カテーテル検査後、 4.5 ± 9.4 倍増加し、その増加の程度は面積線量積 (DAP: dose area product) に相関していた。患者の単核球 DIC も心臓カテーテル検査後 $71 \pm 122\%$ 増加した ($P < 0.05$)。単核球内 IL-1 α 、IL-1 β 、leukemia inhibitory factor (LIF) およびカスパーゼ1の mRNA の発現は心臓カテーテル検査後有意に増加した。このうち IL-1 β mRNA の増加量は DAP とではなく γ H2AX foci の増加量と相関した (図1)。一方、術者においては検査後 γ H2AX の foci 数や DIC に有意な変化は認めなかったが、IL-1 β mRNA の発現は有意に増加した (図2)。興味深いことに、I κ B α の発現量は患者と術者いずれも心臓カテーテル検査後有意に低下した (図3)。

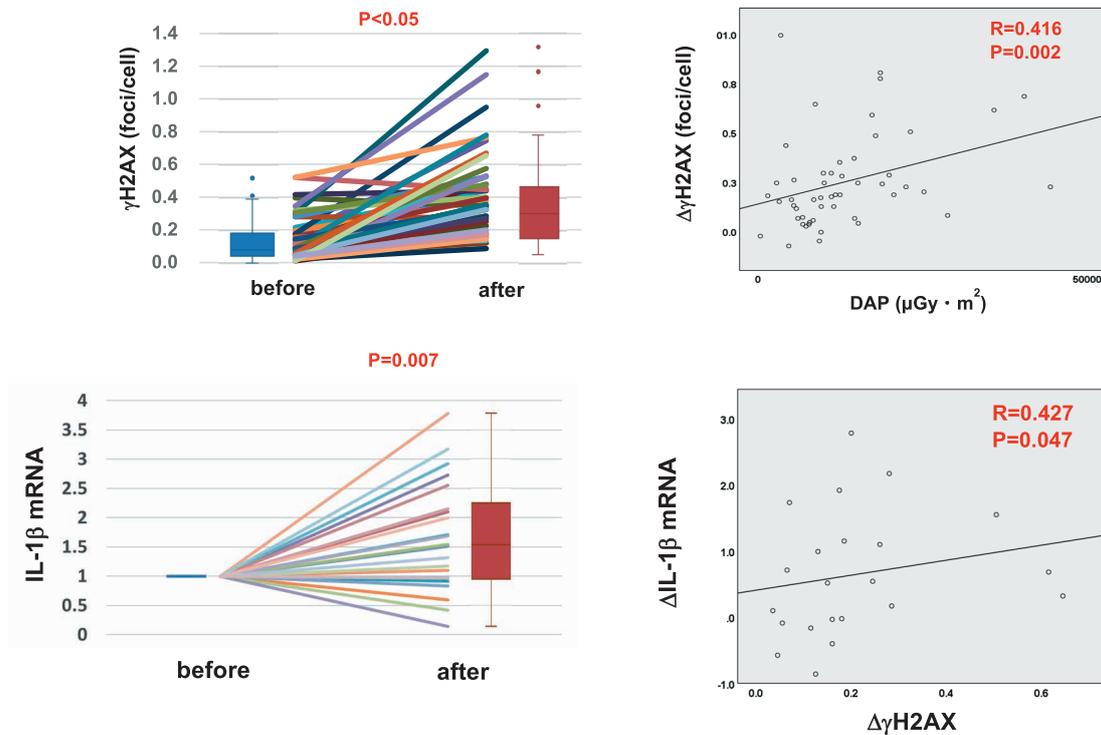


図1. 患者群におけるDNA損傷と炎症性サイトカインの増加

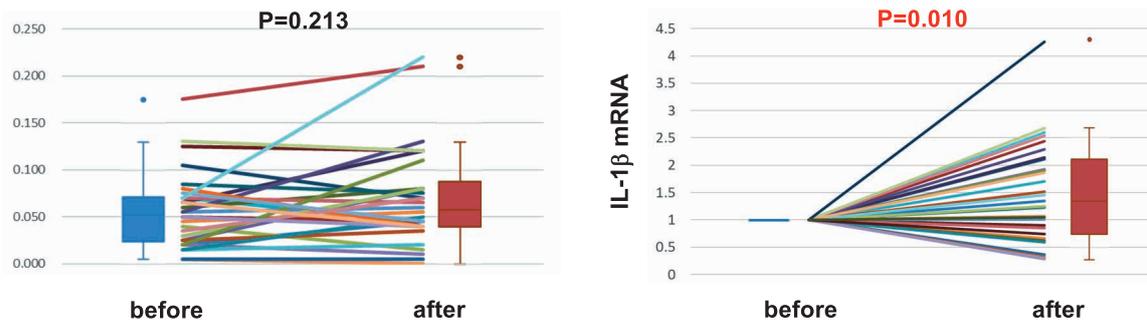


図2. 術者においてはDNA損傷の増加はみられないにもかかわらず、炎症性サイトカインは増加していた

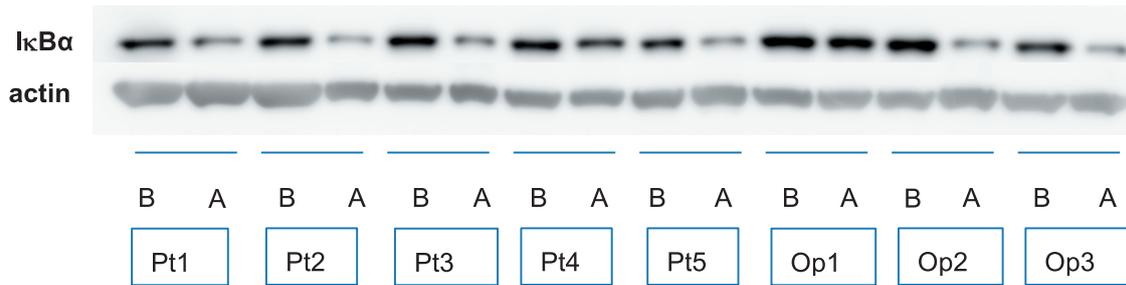


図3. 患者・術者の単核球における NF- κ B の活性化

【考察】心臓カテーテル検査による放射線被ばくは患者の末梢血単核球において、DNA二本鎖切断を増加させ、炎症性サイトカインを誘導した。これにはNF- κ Bの活性化が関与することが示唆された。炎症性サイトカインの誘導は、被ばく放射線量よりもDNA損傷の程度に依存していた。以上より、低線量の医療放射線被ばくの影響を評価する上では、放射線感受性の個人差を反映した生物学的線量測定の有用性が示唆された。術者においてはDNA二本鎖切断の増加は認められなかったが、NF- κ Bの活性化とIL- 1β の増加が認められた。患者、術者双方において被ばく線量の低減のさらなる努力が必要であることが示唆された（International Heart Journal に受理）。

- 5) DNA損傷定量による心血管疾患のリスクマーカー確立の試み：心血管疾患症例について、末梢血単核球内のDNA損傷量をリン酸化ヒストンH2AXフォーカスなどのゲノム損傷因子の定量的解析により検討し、リスクマーカーとしての有用性の検討を進めている。
- 6) 小児がんサバイバーにおけるDNA損傷定量—心血管合併症との関連の検討：小児がんサバイバーの末梢血単核球内のDNA損傷量をリン酸化ヒストンH2AXフォーカスなどのゲノム損傷因子の定量的解析により検討し、心血管合併症との関連について検討を進めている。

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。FDG PET/CTによる放射線被ばくについては、被ばくにもなう遺伝子/染色体への影響を定量的に評価することで、FDG PET/CTによって患者が受ける利益とリスクの客観的評価が進み、適正なFDG PET/CTの利用推進につながるものと期待される。

発表論文

【田代】

1. Sudprasert W, Belyakov OV, Tashiro S. Biological and internal dosimetry for radiation medicine: current status and future perspectives. *J Radiat Res.* 2022 Mar 17;63(2):247-254. doi: 10.1093/jrr/rrab119.
2. Iwasaki YW, Sriswasdi S, Kinugasa Y, Adachi J, Horikoshi Y, Shibuya A, Iwasaki W, Tashiro S, Tomonaga T, Siomi H. Piwi-piRNA complexes induce stepwise changes in nuclear architecture at target loci. *EMBO J.* 2021 Aug 2:e108345. doi: 10.15252/embj.2021108345.
3. Kamikawa Y, Saito A, Matsuhisa K, Kaneko M, Asada R, Horikoshi Y, Tashiro S, Imaizumi K. OASIS/CREB3L1 is

a factor that responds to nuclear envelope stress.

Cell Death Discov. 2021 Jun 29;7(1):152. doi: 10.1038/s41420-021-00540-x.

4. Tashiro S. Lessons from the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident -from a research perspective. Ann ICRP. 2021 Jun 10:1466453211015394. doi: 10.1177/01466453211015394.
5. 田代 聡, 孫 継英. 染色体転座形成と細胞核ダイナミクス
日本小児血液・がん学会誌 2021年 58巻 5号 346-349頁 <https://doi.org/10.11412/jspho.58.346>
6. 田代 聡, 坂根 寛晃, 栗井 和夫. 低線量 CT 被ばくの人体影響
アイソトープニュース 776巻 2021年 8月号 29-31

【岡田】

1. Kagimoto A, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Segmentectomy versus lobectomy for solid predominant cN0 lung cancer: analysis using visual evaluation of positron emission tomography. Eur J Cardiothorac Surg. 2022 Jan 24;61(2):279-286.
2. Tada H, Mitsudomi T, Misumi T, Sugio K, Tsuboi M, Okamoto I, Iwamoto Y, Sakakura N, Sugawara S, Atagi S, Takahashi T, Hayashi H, Okada M, Inokawa H, Yoshioka H, Takahashi K, Higashiyama M, Yoshino I, Nakagawa K; West Japan Oncology Group. Randomized Phase III Study of Gefitinib Versus Cisplatin Plus Vinorelbine for Patients With Resected Stage II-III A Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Mutation (IMPACT). Clin Oncol. 2022 Jan 20;40(3):231-241.
3. 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. 2022 Jan;113(1):237-243.
4. Handa Y, Tsutani Y, Ito M, Miyata Y, Mukaida H, Kaneko M, Takeshima Y, Okada M. Clinical Behavior of Combined Versus Pure High-Grade Neuroendocrine Carcinoma. Clin Lung Cancer. 2022 Jan;23(1):e9-e16.e1.
5. Kawashima Y, Fukuhara T, Saito H, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, Tsunozuka Y, Yamaguchi O, Okada M, Yoshimori K, Nakachi I, Seike M, Azuma K, Kurimoto F, Tsubata Y, Fujita Y, Nagashima H, Asai G, Watanabe S, Miyazaki M, Hagiwara K, Nukiwa T, Morita S, Kobayashi K, Maemondo M. Bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in Japanese patients with advanced, metastatic, EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (NEJ026): overall survival analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2022 Jan;10(1):72-82.
6. Kagimoto A, Tsutani Y, Okada M. Segmentectomy for STAS positive lung adenocarcinoma. Ann Thorac Surg. 2021 Dec 20:S0003-4975(21)02123-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.11.039. Online ahead of print.
7. Handa Y, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Postoperative Pulmonary Function After Complex Segmentectomy. Ann Surg Oncol. 2021 Dec;28(13):8347-8355.

8. Takamochi K, Suzuki K, Tsuboi M, Niho S, Ishikura S, Oyamada S, Yamaguchi T, Okada M; Advanced Clinical Trial Chest Surgery Group. Randomized phase II trial of pemetrexed-cisplatin plus bevacizumab or thoracic radiotherapy followed by surgery for stage IIIA (N2) nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Dec 9:S0022-5223(21)01714-1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.11.079. Online ahead of print.
9. Handa Y, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Ito H, Shimada Y, Nakayama H, Ikeda N, Okada M. Systematic Versus Lobe-Specific Mediastinal Lymphadenectomy for Hypermetabolic Lung Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021 Nov;28(12):7162-7171.
10. Hamada A, Soh J, Hata A, Nakamatsu K, Shimokawa M, Yatabe Y, Oizumi H, Tsuboi M, Horinouchi H, Yoshino I, Tanahashi M, Toyooka S, Okada M, Yokomise H, Yamashita M, Nishimura Y, Yamamoto N, Nakagawa K, Mitsudomi T. Phase II Study of Neoadjuvant Concurrent Chemo-immuno-radiation Therapy Followed by Surgery and Adjuvant Immunotherapy for Resectable Stage IIIA-B (Discrete N2) Non-small-cell Lung Cancer: SQUAT trial (WJOG 12119L). *Clin Lung Cancer.* 2021 Nov;22(6):596-600.
11. Handa Y, Tsutani Y, Okada M. ASO Author Reflections: Survival Outcomes between Patients with Hypermetabolic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Systematic and Lobe-Specific Mediastinal Lymph Node Dissection. *Ann Surg Oncol.* 2021 Nov;28(12):7172. doi: 10.1245/s10434-021-10037-7. Epub 2021 Sep 3.
12. Mimae T, Saji H, Okada M. ASO Author Reflections: Is Wedge Resection Optimal for Octogenarians with Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer Compared with Lobectomy/Segmentectomy? *Ann Surg Oncol.* 2021 Nov;28(12):7228-7229.
13. Mimae T, Saji H, Nakamura H, Okumura N, Tsuchida M, Sonobe M, Miyazaki T, Aokage K, Nakao M, Haruki T, Okada M, Suzuki K, Chida M. Survival of Octogenarians with Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer is Comparable Between Wedge Resection and Lobectomy/Segmentectomy: JACS1303. *Ann Surg Oncol.* 2021 Nov;28(12):7219-7227.
14. Mimae T, Miyata Y, Yoshimura K, Tsutani Y, Imai K, Ito H, Nakayama H, Ikeda N, Okada M. Risk of death due to other causes is lower among octogenarians with non-small cell lung cancer after wedge resection than lobectomy/segmentectomy. *Jpn J Clin Oncol.* 2021 Oct 5;51(10):1561-1569.
15. 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.* 2021 Oct;162(4):1244-1252.e1.
16. Nakao M, Saji H, Mun M, Nakamura H, Okumura N, Tsuchida M, Sonobe M, Miyazaki T, Aokage K, Haruki T, Okada M, Suzuki K, Chida M. Prognostic Impact of Mediastinal Lymph Node Dissection in Octogenarians With Lung Cancer: JACS1303. *Clin Lung Cancer.* 2021 Sep 24:S1525-7304(21)00248-5. doi: 10.1016/j.clcc.2021.09.007. Online ahead of print.

17. 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.* 2021 Sep;112(3):862-873.
18. 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.* 2021 Sep;112(3):935-943.
19. Sato T, Shimada Y, Mimae T, Tsutani Y, Miyata Y, Ito H, Nakayama H, Okada M, Ikeda N. The impact of pathological lymph node metastasis with lymphatic invasion on the survival of patients with clinically node-negative non-small cell lung cancer: A multicenter study. *Lung Cancer.* 2021 Aug;158:9-14.
20. Samejima J, Ito H, Nagashima T, Nemoto D, Eriguchi D, Nakayama H, Ikeda N, Okada M. Anatomical location and number of metastatic lymph nodes for prognosis of non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2021 Jul;13(7):4083-4093.
21. Ito M, Miyata Y, Hirano S, Irisuna F, Kushitani K, Kai Y, Kishi N, Tsutani Y, Takeshima Y, Okada M. Sensitivity and optimal clinicopathological features for mutation-targeted liquid biopsy in pN0M0 EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021 Jul 3. doi: 10.1007/s00432-021-03721-4. Online ahead of print.
22. 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.* 2021 Jul;112(1):264-270.
23. Tsutani Y, Kagimoto A, Handa Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Prognostic role of interstitial pneumonia with or without emphysema in patients with clinical stage I lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2021 Jul 1;51(7):1123-1131.
24. Tsutani Y, Imai K, Ito H, Miyata Y, Ikeda N, Nakayama H, Okada M. Adjuvant chemotherapy for high-risk pathological stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2021 Jun 26;S0003-4975(21)01057-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.108. Online ahead of print.
25. Tsutani Y, Shimada Y, Ito H, Miyata Y, Ikeda N, Nakayama H, Okada M. Identification of High-Risk of Recurrence in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021 Jun 7;11:622742. doi: 10.3389/fonc.2021.622742. eCollection 2021.
26. Kagimoto A, Tsutani Y, Kushitani K, Kambara T, Mimae T, Miyata Y, Takeshima Y, Okada M. Serum S100 calcium-binding protein A4 as a novel predictive marker of acute exacerbation of interstitial pneumonia after surgery for lung cancer. *BMC Pulm Med.* 2021 Jun 2;21(1):186.
27. 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. 2021 May;22(3):e431-e437.

28. Handa Y, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Ito H, Shimada Y, Nakayama H, Ikeda N, Okada M. Complex Segmentectomy for Hypermetabolic Clinical Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer.
Ann Thorac Surg. 2021 May 19;S0003-4975(21)00863-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.083. Online ahead of print.
29. 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. 2021 Apr;28(4):2068-2075.
30. Handa Y, Tsutani Y, Okada M. Transition of Treatment for Ground Glass Opacity-Dominant Non-Small Cell Lung Cancer.
Front Oncol. 2021 Apr 15;11:655651.

【竹石】

1. Kimishima Y, Misaka T, Yokokawa T, Wada K, Ueda K, Sugimoto K, Minakawa K, Nakazato K, Ishida T, Oshima M, Koide S, Shide K, Shimoda K, Iwama A, Ikeda K, Takeishi Y. Clonal hematopoiesis with JAK2V617F promotes pulmonary hypertension with ALK1 upregulation in lung neutrophils.
Nat Commun. 2021 Oct 26;12(1):6177.
2. Wada K, Misaka T, Yokokawa T, Kimishima Y, Kaneshiro T, Oikawa M, Yoshihisa A, Takeishi Y. Blood-Based Epigenetic Markers of *FKBP5* Gene Methylation in Patients With Dilated Cardiomyopathy.
J Am Heart Assoc. 2021 Nov 2;10(21):e021101.
3. Yokokawa T, Misaka T, Kimishima Y, Wada K, Minakawa K, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Ikeda K, Takeishi Y. Clonal Hematopoiesis and JAK2V617F Mutations in Patients With Cardiovascular Disease.
JACC CardioOncol. 2021 Mar 16;3(1):134-136.
4. Vergaro G, Gentile F, Meems LMG, Aimo A, Januzzi JL Jr, Richards AM, Lam CSP, Latini R, Staszewsky L, Anand IS, Cohn JN, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P, Brunner-La Rocca HP, Bayes-Genis A, Lupón J, Yoshihisa A, 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, Devlin G, Lund M, Giannoni A, Passino C, de Boer RA, Emdin M. NT-proBNP for Risk Prediction in Heart Failure: Identification of Optimal Cutoffs Across Body Mass Index Categories.
JACC Heart Fail. 2021 Sep;9(9):653-663.
5. Kaneshiro T, Amami K, Hijioka N, Nodera M, Yamada S, Yokokawa T, Misaka T, Hikichi T, Yoshihisa A, Takeishi Y. Significance of Contact Force on Esophageal Thermal Injury During Relative High-Power Short-Duration Ablation of Atrial Fibrillation.
Circ Arrhythm Electrophysiol. 2021 Jun;14(6):e009897.

6. Minakawa K, Yokokawa T, Ueda K, Nakajima O, Misaka T, Kimishima Y, Wada K, Tomita Y, Miura S, Sato Y, Mimura K, Sugimoto K, Nakazato K, Nollet KE, Ogawa K, Ikezoe T, Hashimoto Y, Takeishi Y, Ikeda K. Myeloproliferative neoplasm-driving Calr frameshift promotes the development of pulmonary hypertension in mice. *J Hematol Oncol.* 2021 Mar 30;14(1):52.
7. Yokokawa T, Misaka T, Kimishima Y, Wada K, Minakawa K, Sugimoto K, Ishida T, Morishita S, Komatsu N, Ikeda K, Takeishi Y. Crucial role of hematopoietic JAK2 V617F in the development of aortic aneurysms. *Haematologica.* 2021 Jul 1;106(7):1910-1922.

【石田】

1. Jin Y, Yaegashi D, Shi L, Ishida M, Sakai C, Yokokawa T, Abe Y, Sakai A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Hijioka N, Awai K, Tashiro S, Takeishi Y, Ishida T. DNA damage induced by radiation exposure from cardiac catheterization - an analysis in patients and operators. *Int Heart J* (in press)
2. Oikawa M, Yaegashi D, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Kaneshiro T, Kobayashi A, Yoshihisa A, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. D-Dimer Is a Predictive Factor of Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction in Patients Treated With Cardiotoxic Chemotherapy. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jan 21;8:807754.
3. Akama J, Shimizu T, Ando T, Anzai F, Muto Y, Kimishima Y, Kiko T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Prognostic Value of the Pattern of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimen in Stented Patients (PARIS) Bleeding Risk Score for Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *Int Heart J.* 2022;63(1):15-22.
4. Hijioka N, Kaneshiro T, Nehashi T, Amami K, Nodera M, Yamada S, Kamioka M, Ishida T, Takeishi Y. Procedural characteristics of pulmonary vein isolation with high-power short-duration setting compared to conventional setting. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022 Jan 24;22(1):14.
5. 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.* 2021 Apr 1;60(7):985-991.

代表的な学会発表

【田代】

田代 聡

Evaluation of DNA damage induced by radiological diagnosis

18th AOCR2021 Spring in YOKOHAMA

2021年4月28日～6月3日 Web掲載

田代 聡

Response to Fukushima and lessons learned

第5回 QST 国際シンポジウム

2021年9月22日 Web開催

田代 聡

放射線影響に関する最近の話題

第13回 放射線健康リスク科学セミナー

2021年9月26日 Web開催

田代 聡

放射線影響に関する最近の話題

JSRT 第1回 放射線影響と防護量の考え方を学ぶ Web セミナー

2021年10月3日 Web開催

田代 聡

染色体ハイスループット解析でわかるゲノム変異

日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会

2021年11月2日

田代 聡

広島大学の取り組み

第42回日本基礎老化学会

2021年11月28日

田代 聡

放射線災害に備える医療開発 ～ヒロシマ・ナガサキ・フクシマの経験から～

第27回日本災害医学会総会・学術集会

2022年3月4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：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）
 工藤 崇（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
 協力者：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）
 下山 彩希（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：講座等研究員）

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）という特徴を有するため、 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。

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。

2020 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。

さらに ^{211}At -MABG の臨床応用を目指して、2021 年度は、正常マウスにおける ^{211}At -MABG の基本的な毒性プロファイルを調査するため、予備実験として、正常マウスに ^{211}At -MABG を投与後、マウスの一般状態、体重、血液学的所見を経時的に観察し、総合的に検討した。

正常マウスをランダムに被験物質群 (^{211}At -MABG 投与)、溶媒対照群 (溶剤投与) および無処置対照群 (無処置) に分けた。被験物質群について、 ^{211}At -MABG の投与量により、さらに ^{211}At -MABG を 0.11MBq (T1 群)、0.37MBq (T2 群)、1.11MBq (T3 群) および 3.70MBq (T4 群) の投与群に分けた。また、溶媒対照群 (C 群) には、 ^{211}At 溶液の溶媒のみ (^{211}At を含まない) を投与した。無処置対照群 (N 群) には何も投与しなかった。

1. 試験方法の概要：

動物種： 正常マウス (BALB/c、雄性、投与時 9 週令)
 投与時平均体重：23.5 g

薬剤： 被験物質 / ^{211}At -MABG
 対照物質 / 溶媒

投与方法： イソフルラン鎮静下、単回、尾静脈

投与量： ^{211}At -MABG / 0.11MBq、0.37MBq、1.11MBq、3.70MBq / 匹

投与量設定根拠：

被験群 1 (T1)： 0.11MBq / 匹。無作用量に近いと推定される量。
 被験群 2 (T2)： 0.37MBq / 匹。薬効研究で腫瘍縮小が観察された量。

被験群 3 (T3) : 1.11MBq / 匹。薬効研究で一時的緩解が観察された量。
 被験群 4 (T4) : 3.7MBq / 匹。LD50 に近いと推定される量。
 溶媒対照群 (C) : 0 Bq / 匹。溶媒を投与し実験処置の影響を見る群
 無投与対照群 (N) : 0 Bq / 匹。何も処置をせず、飼育環境の影響を見る群。

群設定 :

表 1. 被験物質投与群及び対照物質投与群の構成

| 投与群 (計 14 群) | 屠殺日と n 数 / 群 | | | |
|-----------------|--------------|--------------------|----------------------|-----------------------|
| | 投与前 | 5 日後 ^{*)} | 14 日後 ^{**)} | 28 日後 ^{***)} |
| T1 (最少用量) | - | 1-1 群 : 5 匹 | 1-2 群 : 5 匹 | - |
| T2 (薬効量) | - | 2-1 群 : 5 匹 | 2-2 群 : 5 匹 | 2-3 群 : 5 匹 |
| T3 (薬効量) | - | 3-1 群 : 5 匹 | 3-2 群 : 5 匹 | 3-3 群 : 5 匹 |
| T4 (最大用量) | - | 4-1 群 : 5 匹 | 4-2 群 : 5 匹 | 4-3 群 : 5 匹 |
| 溶媒対照群 | - | C-1 群 : 3 匹 | C-2 群 : 3 匹 | C-3 群 : 3 匹 |
| 無投与対照群 | - | - | - | N 群 : 5 匹 |

^{*)} 急性期の毒性発現を観察する群

^{**)} 毒性の回復及び遅延毒性の発生を観察する群

^{***)} 毒性の回復性を観察する群

測定項目 :

一般状態 (0 ~ 3 スコアリング)、体重
 剖検、臓器重量
 血液学検査

評価項目 :

一般状態スコア、体重の推移
 臓器重量 : 心臓、肺、肝臓、腎臓、精巣、顎下腺
 血液学検査 : 白血球、血小板

被験物質群 :

T1 : 投与後 5 日間観察群 (投与 5 日群、Day5)
 投与後 14 日間観察群 (投与 14 日群、Day14)
 T2 : 投与後 5 日間観察群 (投与 5 日群、Day5)
 投与後 14 日間観察群 (投与 14 日群、Day14)
 投与後 28 日間観察群 (投与 28 日群、Day28)
 T3 : 投与後 5 日間観察群 (投与 5 日群、Day5)
 投与後 14 日間観察群 (投与 14 日群、Day14)
 投与後 28 日間観察群 (投与 28 日群、Day28)
 T4 : 投与後 5 日間観察群 (投与 5 日群、Day5)
 投与後 14 日間観察群 (投与 14 日群、Day14)
 投与後 28 日間観察群 (投与 28 日群、Day28)

溶媒対照群 :

C1 : 投与後 5 日間観察群 (溶媒 5 日群、Day5)
 C2 : 投与後 14 日間観察群 (溶媒 14 日群、Day14)
 C3 : 投与後 28 日間観察群 (溶媒 28 日群、Day28)

無処置対照群 :

N : 投与後 28 日間観察群 (正常 28 日群、Day28)

イソフルラン麻酔下で $^{211}\text{At-MABG}$ 投与群には $^{211}\text{At-MABG}$ を 0.11MBq、0.37MBq、1.11MBq、又は 3.70MBq/0.1mL/匹を、溶媒対照群には溶媒 0.1mL を、マウスの尾静脈より投与した。また無処置対照群には、何も投与せずに一般飼育状態下での指標とした。投与後 14 日目までは毎日、14 日目以降は週 3 回、マウスの一般状態の観察、体重測定を行った。投与後 5 日目、14 日目及び 28 日目にイソフルラン麻酔下で各群のマウスを、心臓より全採血をすることで安楽死させた。その後、血液については血球測定器で白血球 (WBC)、赤血球 (RBC) 及び血小板数 (PLT) を測定した。また各臓器については、肉眼的所見を取った。その後、主要臓器 (心臓、肺、肝臓、腎臓、精巣、顎下腺) を摘出して重量を測定し、ホルマリン固定を行い、HE 染色を行った。

2. 研究結果

1) マウスの一般状態観察

$^{211}\text{At-MABG}$ 投与直後および投与 6 時間後には、すべてマウスの一般状態の変化が観察されなかった。 $^{211}\text{At-MABG}$ 3.7MBq 投与群のマウスでは、投与 1 日後 (Day1) から投与 5 日後 (Day5) まで徐々にマウスの活動の低下が見られ、投与 6 日後 (Day6) と投与 7 日後 (Day7) に下痢の症状が見られた。さらに投与 5 日後にマウスの死亡が見られ、瀕死状態のマウスは投与 7 日後 (Day7) に安楽死させた。

無処置対照群 (N 群)、溶媒対照群 (C 群) :

N 群及び C1-1 ~ 3 群の全例は、投与日から投与 28 日後までスコア低下が観察されなかった。

被験群 1 (T1 群)、被験群 2 (T2 群) :

T1-1 ~ 2 群及び T2-1 ~ 3 群の全例は、投与日から投与 28 日後までスコア低下は観察されなかった。

被験群 (T3 群) :

T3-1 ~ 3 群は、投与 1 日後、15 例中 3 例で一時的なスコア低下が見られたが、投与 2 日後にはすべて回復された。その後投与 28 日後まで、スコア低下を呈した個体は観察されなかった。

被験群 4 (T4 群) :

T4-1 ~ 3 群の全 15 例は、投与翌日よりスコア低下を示し、5 日後には重篤な状況に至った。投与 7 日後、T4-2 群の 5 例中 4 例及び T4-3 群の 5 例中 2 例が死亡状態となった。その時点で生存していた T4-2 群 1 例及び T4-3 群 3 例の死期も同様に近いと判断されたため、この 4 例については切迫安楽死させ (= 死亡と判断)、剖検を実施した (図 1)。図 1 では、C 群、N 群、T1 群、T2 群のプロットが T3 群のプロットの裏側に隠れて見えないが、すべて day 0 ~ day 28 の間スコア 0 で推移している。

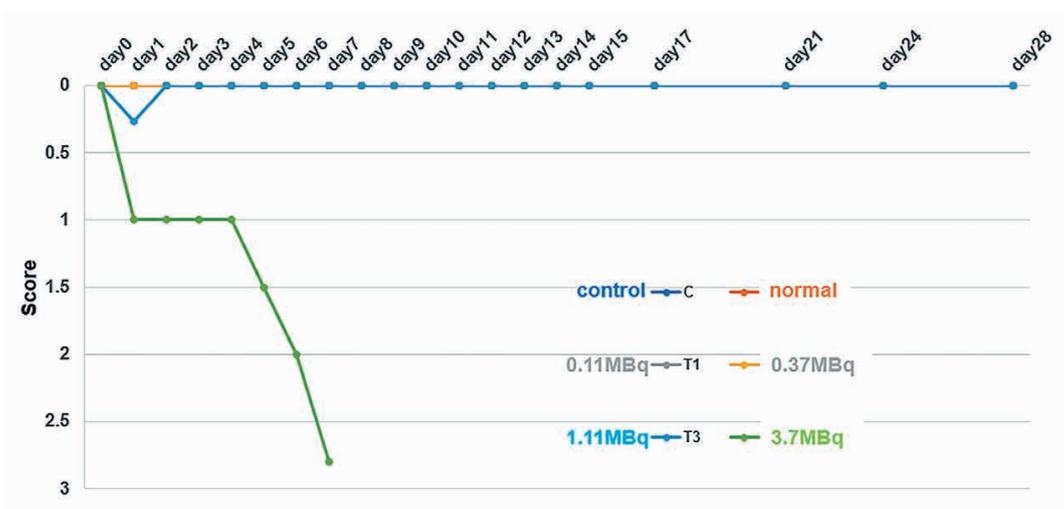


図 1 : マウスの一般状態スコアの推移

2) マウスの体重 (g)

- ① 1.11MBq 投与群において、5日目に一過性の体重減少が見られたものの (p=0.024 vs 対照群)、0.11 ~ 1.11MBq 投与では体重に有意な変化は認められなかった (p=NS vs 対照群) (図2)。
- ② 3.70MBq 投与群においては、投与1日後から7日後まで顕著な体重減少が認められた (図2)。

3) マウスの臓器重量 (g)

- ① Day5 と Day14 群において、²¹¹At- MABG の投与量依存的に肝臓重量の減少が認められた (図3 - 1、図3 - 2)。
- ② Day14 と Day14 群において、²¹¹At- MABG の投与量依存的に精巣重量の減少が認められた (図3 - 2、図3 - 3)。

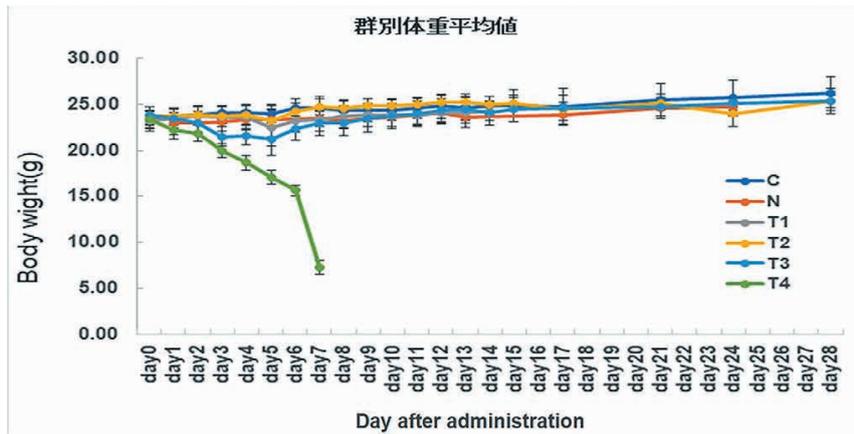


図2：マウスの体重推移

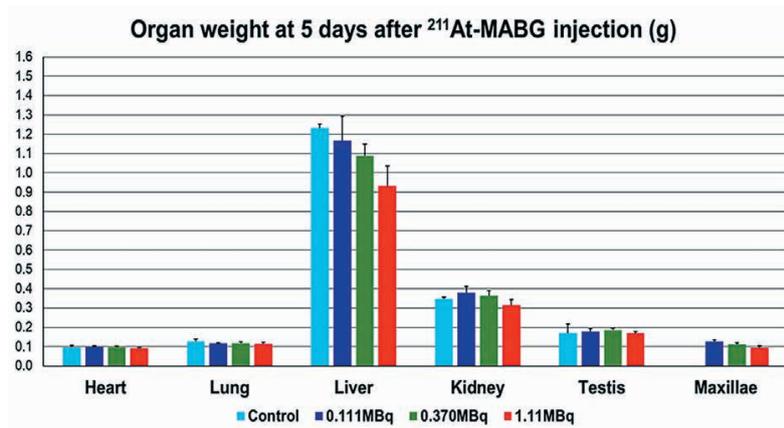


図3 - 1：²¹¹At-MABG の投与 Day5 の臓器重量 (g)

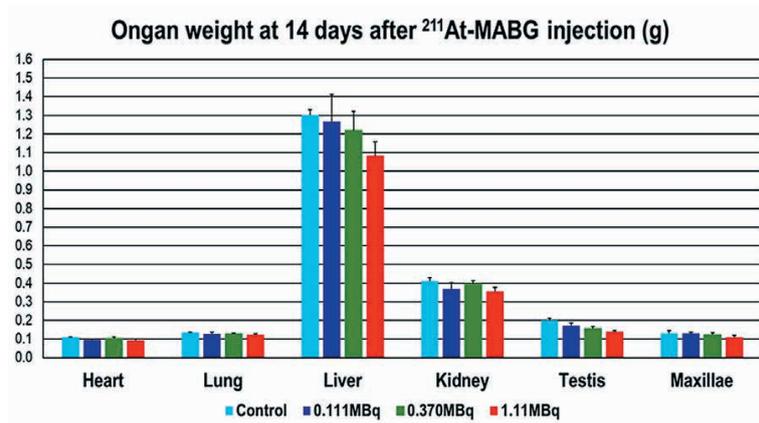


図3 - 2：²¹¹At-MABG の投与 Day14 の臓器重量 (g)

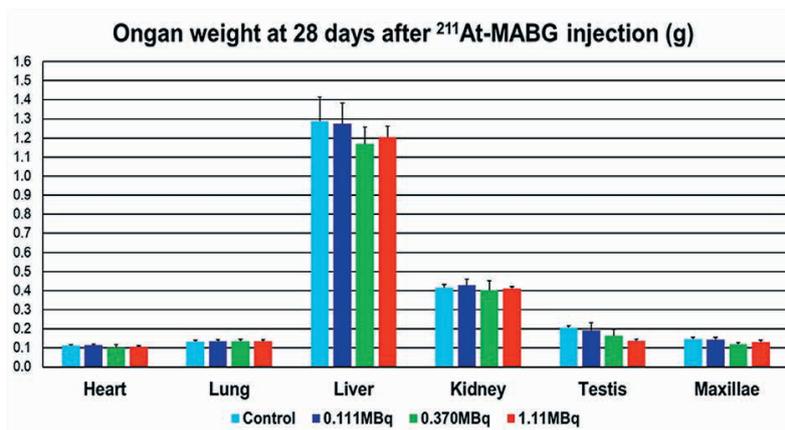


図3 - 3 : ²¹¹At-MABG の投与 Day28 の臓器重量 (g)

4) 血液学的検査

① 白血球

投与5日後 (Day5) において、白血球数が²¹¹At-MABG 用量依存的に減少し (p < 0.05)、その後28日後 (Day28) には正常レベルに回復された (図4)。

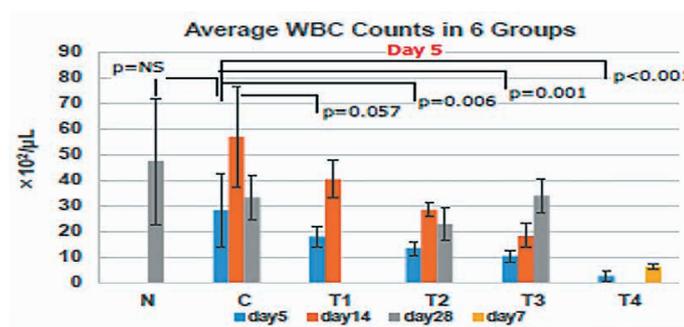


図4 - 1 白血球数 (x 10²/μl)

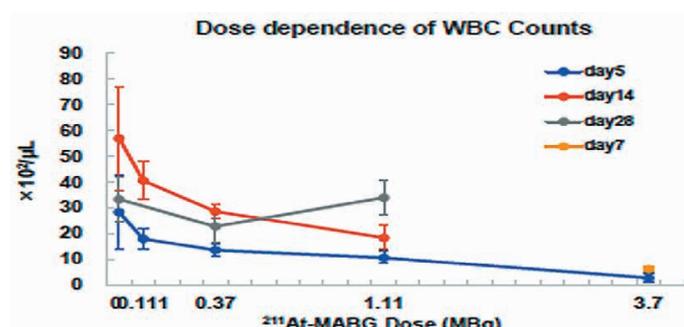
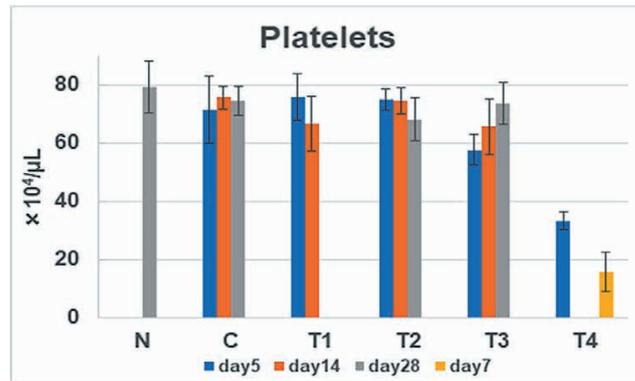
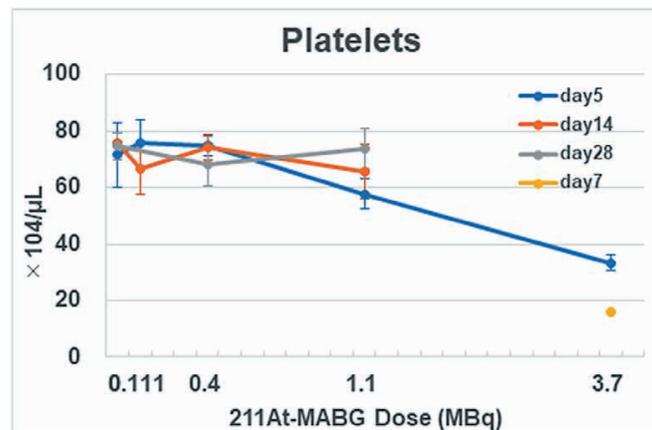


図4 - 2 白血球数推移 (x 10²/μl)

② 血小板

T3 群において、投与5日後に血小板の低下が見られたが、投与14日後には回復し、投与28日後には対照群レベルまで回復された (図5)。

T4 群において、投与7日後の切迫安楽死例では、顕著な血小板減少が認められた (図5)。

図5-1 血小板数 (x 10⁴/μL)図5-2 血小板数推移 (x 10⁴/μL)

3. 結果のまとめと結論

- 1) 正常雄性 BALB/c マウスにおいて、²¹¹At-MABG の単回静脈内投与では、3.70MBq が LD₁₀₀ 用量でした。
- 2) 1.11MBq 群では、投与 1 日後 3 / 15 例で一時的なスコア低下が見られたが、投与 2 日後にはすべて回復した。その後投与 28 日後まで、スコア低下を呈した個体は観察されなかった。
- 3) 1.11MBq 投与群において、5 日目に一過性の体重減少が見られたものの、0.11 ~ 1.11MBq 投与では、マウス体重に有意な変化は認められなかった。
- 4) 0.11 ~ 1.11 MBq の ²¹¹At-MABG を投与されたマウスにおいては、投与 5 日後に急性用量依存性白血球減少が示されたが、白血球数は 28 日目には正常レベルに回復された。
- 5) 1.11MBq 投与群において、投与 5 日後に血小板の低下が見られたが、投与 14 日後には回復し、投与 28 日後には対照群レベルまで回復された。

以上の研究結果は、今後の正常マウスにおける ²¹¹At-MABG 拡張型単回投与毒性試験に有益な参考データを提供できると考えられる。

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 ¹²³I-MIBG と ²¹¹At-MABG の体内動態の比較検討
- 2) 褐色細胞を移植した担癌モデルマウスにおける ²¹¹At-MABG と ¹³¹I-MIBG の治療効果の比較検討
- 3) 褐色細胞を移植した担癌モデルマウスにおける ²¹¹At-MABG の繰り返し治療効果の検討

発表論文

1. Kubo H, Takahashi K, Shimoyama S, Zhao S, Ukon N, Ito H. Simulation of the Distribution of Astatine-211 Solution Dispersion in a Lab Room. Nucl Med Commun. 2021 Sep 1;42(9):1052-1059

2. 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*. 2021 Mar; 153:134-142.
3. Tan C, Wang Z, Zheng M, Zhao S*, Shichinohe H, Houkin K. Responses of immune organs following cerebral ischemic stroke. *J Nippon Med Sch*. 2021 Jun 30;88(3):227-236
4. Horita S, Ono T, Gonzalez-Resines S, Ono Y, Yamachi M, Zhao S, Domene C, Maejima Y, Shimomura K. Structure based analysis of KATP channel with a DEND syndrome mutation in murine skeletal muscle. *Sci Rep*. 2021 Mar 23;11(1):6668
5. Zhao J, Imai R, Ukon N, Shimoyama S, Tan C, Maejima Y, Omiya Y, Takahashi K, Nan G, Zhao S*, Ito H, Shimomura K. Evaluation of effect of Ninjin'yoito on regional brain glucose metabolism by ¹⁸F-FDG autoradiography with insulin loading in aged mice. *Front Nutr*. 2021 12 May; 8: 657663
6. Zhao J, Tan C, Imai R, Ukon N, Shimoyama S, Maejima Y, Omiya Y, Takahashi K, Ito H, Nan G, Zhao S*, Shimomura K. Evaluation of organ glucose metabolism by ¹⁸F-FDG accumulation with insulin loading in aged mice compared with young normal mice. *Sci Rep*. 2021 01 Apr;12(1):7421
7. Aoki M, Zhao S, Takahashi K, Ukon N, Tan C, Shimoyama S, Nishijima K, Ogawa K. Preliminary evaluation of astatine-211-labeled bombesin derivatives for targeted alpha therapy. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. *Chem Pharm Bull*. 2020;68(6):538-545

代表的な学会発表

1. Zhao S, Washino k, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Evaluation of acute radiotoxicity profile of alpha-particle-emitting meta-²¹¹At-astato-benzylguanidine (²¹¹At-MABG) in normal BALB/c mice. SNMMI2021 Annual Meeting- Virtual Edition, USA, Jun 11-15, 2021. *Journal of Nuclear Medicine*. May 1, 62(supplement 1):1217
2. Zhao J, Imai R, Ukon N, Shimoyama S, Tan C, Maejima Y, Omiya Y, Takahashi K, Nan G, Zhao S, Ito H, Shimomura K. Evaluation of effect of Ninjin'yoito on regional brain glucose metabolism by ¹⁸F-FDG autoradiography with insulin loading in superaged mice. SNMMI2021 Annual Meeting- Virtual Edition, USA, Jun 11-15, 2021. *Journal of Nuclear Medicine*. May 1, 62 (supplement 1):1611
3. 下山 彩希, 栗生木美穂, 趙 景敏, 右近 直之, 西嶋 剣一, 鷺山 幸信, 高橋 和弘, 伊藤 浩, 織内 昇, 池添 隆之, 趙 松吉. Biodistribution of ²¹¹At-labeled anti-CD33 antibody in acute myeloid leukaemia mouse model. ヒト急性白血病モデルマウスにおける ²¹¹At-CD33 の体内動態. 第61回日本核医学会学術総会. 2021年11月4-6日. 名古屋
4. 趙 松吉, 栗生木 美穂, 下山 彩希, 右近 直之, 西嶋 剣一, 鷺野 弘明, 志賀 哲, 織内 昇, 高橋 和弘, 東 達也, 伊藤 浩. 褐色細胞腫モデルにおける ²¹¹At-MABG の反復投与による腫瘍成長の抑制効果の評価. 第61回日本核医学会学術総会. 2021年11月4-6日. 名古屋
5. 趙 松吉, 栗生木美穂, 右近 直之, 下山 彩希, 西嶋 剣一, 鷺山 幸信, 志賀 哲, 織内 昇, 高橋 和弘, 伊藤 浩. 正常マウスにおけるフリー ²¹¹At の臓器毒性評価. 第61回日本核医学会学術総会. 2021年11月4-6日. 名古屋
6. 鷺野 弘明, 高橋 和弘, 小早川 雅男, 趙 松吉, 吉岡 菜穂, 下山 彩希, 右近 直之, 伊藤 浩, 東 達也. 第1相試験に向けた ²¹¹At-MABG の非臨床開発戦略. 第61回日本核医学会学術総会. 2021年11月4-6日. 名古屋
7. Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Shimoyama S, Nishijima K, Washino K, Shiga T, Oriuchi N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Correlation of radiotoxicity and dosimetry of ²¹¹At-MABG in normal mice. 第61回日本核医学会学術総会. 2021年11月4-6日. 名古屋

8. 右近 直之, 趙 松吉, 鷺山 幸信, 西嶋 劍一, 織内 昇, 下山 彩希, 城寶 大輝, 志賀 哲, 高橋 和弘, 伊藤 浩. 悪性褐色細胞腫 PC12 移植マウスにおける ^{123}I -MIBG と ^{211}At -MABG の体内動態及び線量評価. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 - 6 日. 名古屋
9. 趙 景敏, 今井 亮太, 右近 直之, 下山 彩希, 前島 裕子, 大宮 雄司, 高橋 和弘, 南 光賢, 趙 松吉, 下村 健寿, 伊藤 浩. 高齢マウスの局所脳糖代謝に対する人参栄養湯の効果: インシュリン負荷による ^{18}F -FDG オートラジオグラフィーの画像手法を用いた評価. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 - 6 日. 名古屋

その他 (特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等)

特許申請、新聞等広報、受賞: なし

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ている。その結果、組織反応は、放射線による急性の確定的影響、いわゆる組織反応のみならず、晩発影響にも深く関与している事が次第に明らかになってきた。その中には、微小血管や組織微小環境に対する影響も含まれ、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本トライアングルプロジェクトメンバーと議論を重ねている。

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、長期の潜伏期を経て発症する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、胸腺リンパ腫であっても、発症までには100日以上潜伏期が必要で、放射線誘発の発がん変異を有する細胞が、組織内でどのように発生し、どのようにして組織全体に波及していくかは明らかではない。ましてや、変異細胞が400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の時空間的な変化にこれを解く鍵があると信じ、組織反応の視点で、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きた。

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 γ H2AX、炎症や免疫細胞の検出には、CD3/B220、CD4/8、F4-80/CD11bなどのマーカー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）をサイトケラチン蛋白質のタイプを染め分けて可視化する方法や、細胞間接着因子を、密着結合および接着結合に分類し、それぞれのコンポーネントを検出する抗体を多重に用いる事によって可視化する方法を確立した。さらに、組織における脂肪性障害の検出や、微小循環（微小血管やリンパ管）や神経ネットワークの描画、組織内基質の検出など、幅広い組織反応を多重に検討することを可能にしている。

以上の手法により、放射線照射後のマウスで共通して観察される肝臓の放射線照射による脂肪性障害が、肝臓を構成する細胞の障害による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自然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説が提唱できる。近年、放射線被ばくが早期老化を引き起こし、その結果、発がんに関わる潜伏期が短縮するとの仮説が提唱されたが、本研究により示唆された仮説と類似する点が多い。

これまで、放射線発がんモデルは、組織幹細胞における、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、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、酸化ストレスが危険因子とされる腎細胞癌の発症機構を解析した。酸化ストレス応答に関連する転写因子 BTB domain and CNC homolog 1 (BACH1) に着目して解析したところ、BACH1 の高発現が腎細胞癌患者の血清炎症マーカー上昇と相関し、予後不良因子となることを見いだした。腎癌細胞株を用いた *in vitro* 解析により、BACH1 が遊走および浸潤能、ならびに heme oxygenase 1 発現抑制を介した炎症惹起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っているため、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ると共に、それらの効率的な構築に役立つ新たなゲノム編集技術の開発に取り組んでいる。

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。これまでに、*Apc^{Min/+}* マウスにおける放射線誘発消化管腫瘍発症リスクは、子ども期の方が成年期よりも高いという知見を得ている。さらに、3次元蛍光免疫染色法を用いて、幹細胞やニッチェとして知られているパネート細胞の数が子ども期では、成年期とは異なることを明らかにし、これらの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。ゲノム変異として染色体組み換えに着目し、放射線誘発染色体組み換え頻度には、線量率効果がみられることを明らかにした。現在、マウス ES 細胞実験系を用いて放射線誘発染色体組み換えにおける線量率効果誘発の機構解明を目指している。

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おり、細胞応答の違いに加えてエピゲノム情報にも異なる反応を及ぼすことを示唆する結果を得ている。今後その意義の解明を目指していきたい。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、実験手法やアイデアを共有することにより、放射線災害・医学研究の新機軸をメンバーとともに更に切り拓いていきたい。
2. 損傷応答をイメージングする系及び損傷修復に対する記憶の検出系の確立を目指しており、それらの系で得られる情報や実験手法などを共有することにより、マウスなどの他動物や細胞でのこれまでの結果や他のメンバーの研究との相補的・発展的な研究を展開していきたいと考えている。
3. 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. [Suzuki K](#), Amrenova A, Mitsutake N. Recent advances in radiobiology with respect to pleiotropic aspects of tissue reaction. *J Radiat Res*, 62, 30-35, 2021.
2. Kawamura K, [Suzuki K](#), Mitsutake N. A simple and robust real-time quantitative PCR method for the detection of radiation-induced multiple exon deletions of the human HPRT gene. *Radiat Res*, 196, doi: 10.1667/RADE-21-00047.1, 2021.
3. Hirose E, [Suzuki K](#), Yokoya A. Molecular configuration of human genome neighboring megabase-sized large deletions induced by X-ray irradiation. *Radiat Res*, 195, 561-567, 2021.
4. Amrenova A, [Suzuki K](#), Saenko V, Yamashita S, Mitsutake N. Cell competition between anaplastic thyroid cancer and normal thyroid follicular cells exerts reciprocal stress response defining tumor suppressive effects of normal epithelial tissue. *PLoS One*, 16, e0249059, 2021.
5. Ojima M, Ito A, Usami N, Ohara M, [Suzuki K](#), Kai M. Field size effects on DNA damage and proliferation in normal human cell populations irradiated with X-ray microbeams. *Sci Rep*, 11, 7001, 2021.
6. Permata TBM, Sato H, Gu W, Kakoti S, Uchihara Y, Yoshimatsu Y, Sato I, Kato R, Yamauchi M, [Suzuki K](#), Oike T, Tsushima Y, Gondhowiardjo S, Ohno T, Yasuhara T, Shibata A. High linear energy transfer carbon-ion irradiation upregulates PD-L1 expression more significantly than X-rays in human osteosarcoma U2OS cells. *J Radiat Res*, 62, 773-781, 2021.
7. Okuyama K, [Suzuki K](#), Naruse T, Tsuchihashi H, Yanamoto S, Kaida A, Miura M, Umeda M, Yamashita S. Prolonged cetuximab treatment promotes p27Kip1-mediated G1 arrest and autophagy in head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep*, 11, 5259, 2021.
8. Akita S, [Suzuki K](#), Yoshimoto H, Ohtsuru A, Hirano A, Yamashita S. Cellular Mechanism Underlying Highly-Active or Antiretroviral Therapy-Induced Lipodystrophy: Atazanavir, a Protease Inhibitor, Compromises Adipogenic Conversion of Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells through Accelerating ER Stress-Mediated Cell Death in Differentiating Adipocytes. *Int J Mol Sci*, 22, 2114, 2021.
9. Nakao T, Matsuse M, Saenko V, Rogounovitch T, Tanaka A, [Suzuki K](#), Higuchi M, Sasai H, Sano T, Hirokawa M, Miyauchi A, Kawakami A, Mitsutake N. Preoperative detection of the TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol*, 95, 790-799, 2021.
10. Morita A, Ochi S, Satoh H, Ujita S, Matsushita Y, Tada K, Toyoda M, Nishiyama Y, Mizuno K, Deguchi Y, [Suzuki K](#),

- Tanaka Y, Ueda H, Inaba T, Hosoi Y, Aoki S. A Novel RNA Synthesis Inhibitor, STK160830, Has Negligible DNA-Intercalating Activity for Triggering A p53 Response, and Can Inhibit p53-Dependent Apoptosis. *Life*. 11, 1087, 2021.
11. Mori Y, Sato H, Kumazawa T, Permata TBM, Yoshimoto Y, Murata K, Noda SE, Kaminuma T, Ando K, Oike T, Okonogi N, Okada K, Kakoti S, Suzuki K, Ikota H, Yokoo H, Nakano T, Ohno T, Shibata A. Analysis of radiotherapy-induced alteration of CD8+ T cells and PD-L1 expression in patients with uterine cervical squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*, 21, 446, 2021.
 12. Kitamura N, Kaminuma O. Isoform-Selective NFAT Inhibitor: Potential Usefulness and Development. *Int J Mol Sci*, 22:2725, 2021.
 13. 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*, 62:53-63, 2021.
 14. Zaharieva EK, Sasatani M, Kamiya K. Kinetics of DNA Repair Under Chronic Irradiation at Low and Medium Dose Rates in Repair Proficient and Repair Compromised Normal Fibroblasts. *Radiat Res*. in press
 15. Shimura T, Nakashiro C, Fujiwara K, Shiga R, Sasatani M, Kamiya K, Ushiyama A. Radiation affects glutathione redox reaction by reduced glutathione peroxidase activity in human fibroblasts. *J Radiat Res*. in press
 16. Zaharieva E, Sasatani M, Matsumoto R, Kamiya K. Formation of DNA Damage Foci in Human and Mouse Primary Fibroblasts Chronically Exposed to Gamma Radiation at 0.1 mGy/min. *Radiat Res*. 196, 40-54, 2021
 17. Honjo Y, Takano K, Ichinohe T. Characterization of novel zebrafish MHC class I U lineage genes and their haplotype. *Dev. Comp. Immunology*. Vol. 116 103952, 2021

代表的な学会発表

1. 鈴木啓司, 核内ゲノム構造と放射線トラック飛跡, 日本放射線影響学会第64回大会, 令和3年9月22日~24日, 水戸
2. 河村香寿美, 鈴木啓司, 光武範吏, 新しいHPRT変異解析法を用いたExon変異解析と周辺ゲノム構造の変化, 日本放射線影響学会第64回大会, 令和3年9月22日~24日, 水戸
3. 廣瀬エリ, 鈴木啓司, 横谷明德, ゲノム不安定性の要因となるDNA欠失パターンの解析, 日本放射線影響学会第64回大会, 令和3年9月22日~24日, 水戸
4. 中山貴文, 鈴木啓司, カロリー制限は放射線被ばくマウスにおいてオートファジーの誘導を増強する, 日本放射線影響学会第64回大会, 令和3年9月22日~24日, 水戸
5. 鈴木啓司, 4Rの温故知新, 高線量放射線に対するDNA損傷応答と細胞周期制御, 日本放射線腫瘍学会第34回大会, 令和3年11月12日~14日, 山形
6. Takemoto K, Kobatake K, Sekino Y, Ikeda K, Miura K, Teishima J, Hinata N, Kaminuma O. Clinical and functional analysis of oxidative stress response factors in renal cell carcinoma. 第6回放射線災害・医科学研究拠点国際シンポジウム, 令和4年2月7日, 福島
7. 武本健士郎, 小島浩平, 村田大城, 関野陽平, 池田健一郎, 三浦健人, 亭島淳, 日向信之, 神沼修. 腎細胞癌における酸化ストレス応答因子の分子機能解析. 第62回日本生化学会中国・四国支部例会, 令和3年9月10日~11日, オンライン
8. 笹谷めぐみ, ZAHARIEVA Elena, 神谷研二, $Apc^{Min/+}$ マウスでは小児期における被ばくが放射線発がんを高感受性を示す, 日本放射線影響学会第64回大会, 令和3年9月22日~24日, 水戸
9. Honjo Y, Ichinohe T (2021). Irradiation to zebrafish early embryos cause latent effects. Japanese Society of Radiation Biology, Online Japan, Sep 22-24, 2021
10. 森田凌史, 本庶仁子, 一戸辰夫. ゼブラフィッシュにおける創傷時の免疫細胞の動向. 第44回日本分子生物学会年会, 横浜市(ハイブリッド開催), 2021年12月1日
11. 伊藤大智, 本庶仁子, 一戸辰夫. ゼブラフィッシュ造血細胞移植前後のTCRレパトワ解析. 第44回日本分子生物

学会年会. 横浜市 (ハイブリッド開催), 2021年12月2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序の解明を目指して、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ゲノム変異として、ゲノム再編型の欠失が知られている。同一ゲノムに複数の放射線トラックが通過した事により生じるゲノム変異であるが、培養細胞の突然変異系として広く用いられている HPRT 遺伝子変異でも、HPRT 遺伝子座の消失をとまなうゲノム欠失が知られている。一方で、ゲノム欠失に関わる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変異について、その線量依存性やゲノム欠失ジャンクションのシーケンス解析などにより、放射線トラックとゲノム変異との相互作用を明らかにする実験を実施している。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ことから、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。そこで、正常の甲状腺濾胞細胞の性質を保持したまま長期間維持できる細胞系の樹立を目指した。樹立に成功した細胞は、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確認され、その他の正常甲状腺濾胞上皮細胞の性質も示されている。

そこで次に、放射線によるゲノム欠失を明らかにするために、¹³⁷Cs 由来の γ 線を照射後に、6-TG による HPRT 変異細胞のクローニングを行い、今回新たに開発に成功した real-time qPCR 法により、HPRT 遺伝子の全エキソンの有無を確認し、HPRT 遺伝子を全部欠失しているクローンを選別した。さらに、Long-range PCR により HPRT 周辺ゲノムを数十 kb に渡って増幅し、ゲノム構造を多重制限酵素を用いた方法で解析し、欠失ジャンクションの絞り込みに成功した。同手法を応用して、放射線によるゲノム欠失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、抗がん剤エトボ

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、放射線によるゲノム欠失の誘発プロセスを実験的に追跡することが可能となった。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 HPRT 遺伝子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。

発表論文

1. [Suzuki K](#), Amrenova A, Mitsutake N. Recent advances in radiobiology with respect to pleiotropic aspects of tissue reaction. *J Radiat Res*, 62, 30-35, 2021.
2. Kawamura K, [Suzuki K](#), Mitsutake N. A simple and robust real-time quantitative PCR method for the detection of radiation-induced multiple exon deletions of the human HPRT gene. *Radiat Res*, 196, doi: 10.1667/RADE-21-00047.1, 2021.
3. Hirose E, [Suzuki K](#), Yokoya A. Molecular configuration of human genome neighboring megabase-sized large deletions induced by X-ray irradiation. *Radiat Res*, 195, 561-567, 2021.
4. Amrenova A, [Suzuki K](#), Saenko V, Yamashita S, Mitsutake N. Cell competition between anaplastic thyroid cancer and normal thyroid follicular cells exerts reciprocal stress response defining tumor suppressive effects of normal epithelial tissue. *PLoS One*, 16, e0249059, 2021.

5. Ojima M, Ito A, Usami N, Ohara M, Suzuki K, Kai M. Field size effects on DNA damage and proliferation in normal human cell populations irradiated with X-ray microbeams. *Sci Rep*, 11, 7001, 2021.
6. Permata TBM, Sato H, Gu W, Kakoti S, Uchihara Y, Yoshimatsu Y, Sato I, Kato R, Yamauchi M, Suzuki K, Oike T, Tsushima Y, Gondhoviardjo S, Ohno T, Yasuhara T, Shibata A. High linear energy transfer carbon-ion irradiation upregulates PD-L1 expression more significantly than X-rays in human osteosarcoma U2OS cells. *J Radiat Res*, 62, 773-781, 2021.
7. Okuyama K, Suzuki K, Naruse T, Tsuchihashi H, Yanamoto S, Kaida A, Miura M, Umeda M, Yamashita S. Prolonged cetuximab treatment promotes p27Kip1-mediated G1 arrest and autophagy in head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep*, 11, 5259, 2021.
8. Akita S, Suzuki K, Yoshimoto H, Ohtsuru A, Hirano A, Yamashita S. Cellular Mechanism Underlying Highly-Active or Antiretroviral Therapy-Induced Lipodystrophy: Atazanavir, a Protease Inhibitor, Compromises Adipogenic Conversion of Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells through Accelerating ER Stress-Mediated Cell Death in Differentiating Adipocytes. *Int J Mol Sci*, 22, 2114, 2021.
9. Nakao T, Matsuse M, Saenko V, Rogounovitch T, Tanaka A, Suzuki K, Higuchi M, Sasai H, Sano T, Hirokawa M, Miyauchi A, Kawakami A, Mitsutake N. Preoperative detection of the TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol*, 95, 790-799, 2021.
10. Morita A, Ochi S, Satoh H, Ujita S, Matsushita Y, Tada K, Toyoda M, Nishiyama Y, Mizuno K, Deguchi Y, Suzuki K, Tanaka Y, Ueda H, Inaba T, Hosoi Y, Aoki S. A Novel RNA Synthesis Inhibitor, STK160830, Has Negligible DNA-Intercalating Activity for Triggering A p53 Response, and Can Inhibit p53-Dependent Apoptosis. *Life*, 11, 1087, 2021.
11. Mori Y, Sato H, Kumazawa T, Permata TBM, Yoshimoto Y, Murata K, Noda SE, Kaminuma T, Ando K, Oike T, Okonogi N, Okada K, Kakoti S, Suzuki K, Ikota H, Yokoo H, Nakano T, Ohno T, Shibata A. Analysis of radiotherapy-induced alteration of CD8+ T cells and PD-L1 expression in patients with uterine cervical squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*, 21, 446, 2021.
12. 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: Evaluating Individual Radiosensitivity for the Prediction of Acute Toxicities of Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer Patients. *Radiat Res*, 195(3):244-252. 2021.

代表的な学会発表

1. 鈴木啓司, 核内ゲノム構造と放射線トラック飛跡, 日本放射線影響学会第 64 回大会, 令和 3 年 9 月 22 日～ 24 日, 水戸
2. 河村香寿美, 鈴木啓司, 光武範吏, 新しい HPRT 変異解析法を用いた Exon 変異解析と周辺ゲノム構造の変化, 日本放射線影響学会第 64 回大会, 令和 3 年 9 月 22 日～ 24 日, 水戸
3. 廣瀬エリ, 鈴木啓司, 横谷明德, ゲノム不安定性の要因となる DNA 欠失パターンの解析, 日本放射線影響学会第 64 回大会, 令和 3 年 9 月 22 日～ 24 日, 水戸
4. 中山貴文, 鈴木啓司, カロリー制限は放射線被ばくマウスにおいてオートファジーの誘導を増強する, 日本放射線影響学会第 64 回大会, 令和 3 年 9 月 22 日～ 24 日, 水戸
5. 鈴木啓司, 4 R の温故知新, 高線量放射線に対する DNA 損傷応答と細胞周期制御, 日本放射線腫瘍学会第 34 回大会, 令和 3 年 11 月 12 日～ 14 日, 山形
6. 孫継英, Prevention of chromosomal translocations by ATM- regulated phosphorylation of INO80 chromatin remodeling complex 日本放射線影響学会第 64 回大会, 令和 3 年 9 月 22 日～ 24 日, 水戸

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

福島県における小児甲状腺がん発症者の末梢血リンパ球を用いた転座型染色体解析による生物学的線量評価

研究組織

拠点機関研究者：坂井 晃（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
松浦 伸也（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
宮本 達雄（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）
細矢 光亮（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
石川 徹夫（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
大平 哲也（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
協力者：鈴木 真一（福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座：教授）
鈴木 聡（福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座：講師）
佐藤 真紀（福島県立医科大学小児科学講座：講師）

研究目的

東日本大震災による原発事故後、福島県で実施されている小児甲状腺検査において200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。

【2022年2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70人分採血済：甲状腺がん患者が40人（男性17人、女性23人、平均年齢18.6歳）、
非甲状腺がん患者が30人（男性6人、女性24人、平均年齢21.3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、顕微鏡写真撮影は終了し、2,000分裂細胞相当（実測値は約5,000分裂細胞）の染色体転座解析を行なっている。

II. 【比較対象の健常者の解析】

- ① 2019年9月から12月にかけて76人分の採血を実施。内11人が試薬反応性不良等から解析対象外となり、解析対象者は福島県内出身者32人（男性21人、女性11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21.4歳）の計65人。
- ② 現在、全員（65人）の染色体標本の作製、染色、撮影は終了し、2,000分裂細胞相当（実測値は約5,000分裂細胞）の染色体転座解析を行なっている。

今後の展望

2022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、候補遺伝子の変異またはバリエーションの放射線感受性における関与を定量的に評価するために、均一な遺伝的背景を持つヒト培養細胞でモデル細胞を作成して、染色体の大量画像データを取得することにより、交絡因子や遺伝的背景の影響を受けない独自の研究フローを構築した (*Ann ICRP* 2016; *J Radiat Res* 2018)。放射線高感受性遺伝病である毛細血管拡張性運動失調症 (A-T) の遺伝子 *ATM* のヘテロ保因者は、臨床的に健常だが、乳がんリスクが2~5倍高い。また、保因者は放射線治療後の二次発がんリスクが高いことも知られている。申請者らはこうした疫学データを実験的に証明するために、A-T家系の線維芽細胞を入手して放射線感受性を評価した。しかし、ヘテロ保因者細胞は、同一家系であっても細胞間で遺伝的背景が異なるため、*ATM* 遺伝子の正味の影響を評価することは困難だった。一方、ヒト培養細胞を用いてヘテロ保因者のモデル細胞を作成したところ、*ATM* の遺伝子型による違いが明確に検出できた。これにより、一般集団の~1%に存在する *ATM* 遺伝子のヘテロ変異が放射線感受性の遺伝素因であることを実証した (*Sci Rep* 2017)。

研究代表者らは、放射線高感受性として知られる日本人卵巣がん患者29名の全エクソーム解析を実施して、1名にナイミーヘン症候群遺伝子 *NBS1* の I171V バリエーションを検出した (表1)。I171V バリエーションは日本人の乳がんリスクを2~3倍増加させることや、ホモ接合体の日本人女児が再生不良性貧血を発症したことが報告されている一方で、発がんとは無関係とする報告もあった。病原性で相反する解釈がなされていたことから、ヒト培養細胞を用いて I171V のヘテロ保因者モデル細胞を作成した。その結果、モデル細胞は I171V のコピー数に依存して

| gene | variant ID | Nucleic Acid change | Amino Acid change | Clinvar | mutation-taster |
|---------------|--------------|---------------------|-------------------|--|-----------------|
| BRCA1 | rs1597830733 | c.4900A>G | p.Arg1634Gly | Uncertain significance | polymorphism |
| | rs16942 | c.3548A>G | p.Lys1183Arg | Uncertain significance | polymorphism |
| | rs80357244 | c.811G>A | p.Val271Met | Conflicting interpretations of pathogenicity | polymorphism |
| | n.d. | c.1231G>C | p.Asp411His | Uncertain significance | polymorphism |
| ATM | rs551411717 | c.8288G>A | p.Arg2763Gln | Uncertain significance | disease causing |
| | rs55870064 | c.4949A>G | p.Asn1650Ser | Benign/Likely benign | polymorphism |
| | rs587782298 | c.2771G>A | p.Arg924Gln | Uncertain significance | disease causing |
| PALB2 | rs152451 | c.1676A>G | p.Gln559Arg | Benign/Likely benign | polymorphism |
| | rs756778249 | c.1540G>A | p.Gly514Arg | Conflicting interpretations of pathogenicity | polymorphism |
| | rs141749524 | c.2228A>G | p.Tyr743Cys | Conflicting interpretations of pathogenicity | polymorphism |
| TP53 | rs201382018 | c.31G>C | p.Glu11Gln | Conflicting interpretations of pathogenicity | polymorphism |
| RAD51D | rs56026142 | c.196G>A | p.Val66Met | Conflicting interpretations of pathogenicity | polymorphism |
| NBS1 | rs192236678 | c.1809C>A | p.Phe603Leu | Conflicting interpretations of pathogenicity | polymorphism |
| | rs61754966 | c.511A>G | p.Ile171Val | Conflicting interpretations of pathogenicity | disease causing |

表1. 日本人卵巣がん患者29名で検出された HBOC 関連遺伝子のミスセンス変異

放射線感受性が高くなることが確認され、*NBS1* 遺伝子の I171V バリエントが放射線感受性の個人差をもたらす遺伝素因であることを実証した (*Sci Rep* 2021)。以上の結果から、高発がん性を伴う放射線高感受性遺伝病のヘテロ保因者は、発がんリスクが高いことが考えられた。

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) Tomioka K, Miyamoto T, Akutsu SN, Yanagihara H, Fujita K, Royba E, Tauchi H, Yamamoto T, Koh I, Hirata E, Kudo Y, Kobayashi M, Okada S, Matsuura S. *NBS1* I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations. *Sci Rep* 2021, 11(1):19661. doi: 10.1038/s41598-021-98673-7.

代表的な学会発表

- 1) 松浦伸也 ゲノム編集法を用いた放射線感受性細胞の作製と解析 第3回放射線災害・医科学研究拠点ワークショップ (オンライン開催) 2022年2月8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：ムサジャノワ ジャンナ (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曝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必須である。放射性微粒子が吸入曝露されたときの一次標的は肺でありその影響は重要である。2016年に行った予備解析においては、肺への病理的影響があることが示唆された。しかし当時の試験は観察個体数が少なく適切なコントロール群を欠いていることなどの実験実施上の問題があったため、追試による確認が待たれていた。そこで十分な個体数を用いて実施した今回の ^{56}Mn 微粒子のラット曝露実験で、詳細な肺の病理学的影響と放射線による肺障害に関わる遺伝子／タンパク質について発現解析をおこなった。なお、今年度は新たにマウスを用いた曝露試験を予定していたが、Covid-19 パンデミックの影響でカザフスタン国立核センター（クルチャトフ市）での実験実施が遅れている。

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 $^{56}\text{MnO}_2$ 微粒子を、10週齢の雄 Wistar ラットに曝露した。以下の実験群を設定した：Mn56x1、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 $^{56}\text{MnO}_2$ 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 2 Gy の全身照射とした。動物は曝露後 3日、61日 で剖検し、肺組織を保存した。

(1) 組織学的解析

曝露後 3日および 61日での肺の HE 染色像を図 1 に示す。いずれの群においても肺胞壁の肥厚等は認められず正常の肺組織像を呈した。図 2 に曝露 61日目の EVG 染色及び Azan 染色像を示す。エラスチン沈着やコラーゲン繊維増加を示す兆候は見いだされなかった。

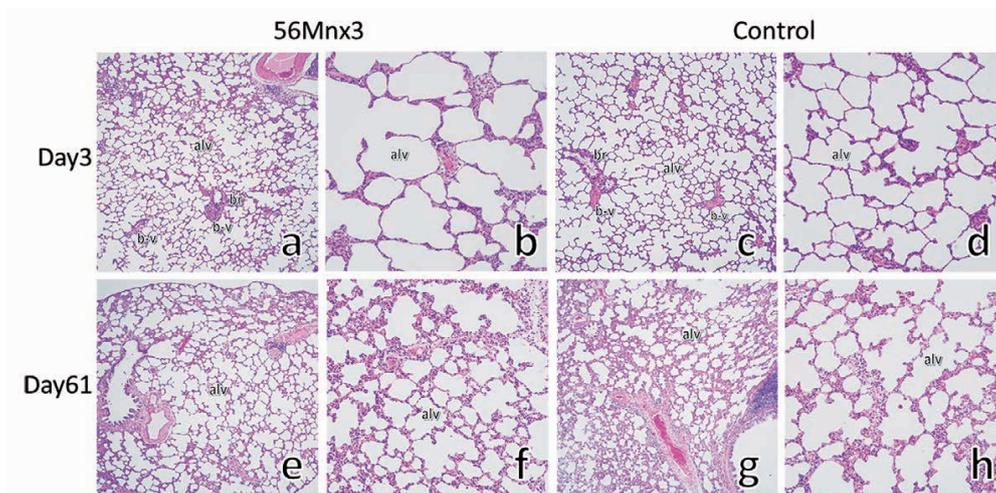


図 1. $^{56}\text{MnO}_2$ 曝露 3日および 61日後の肺 HE 染色像

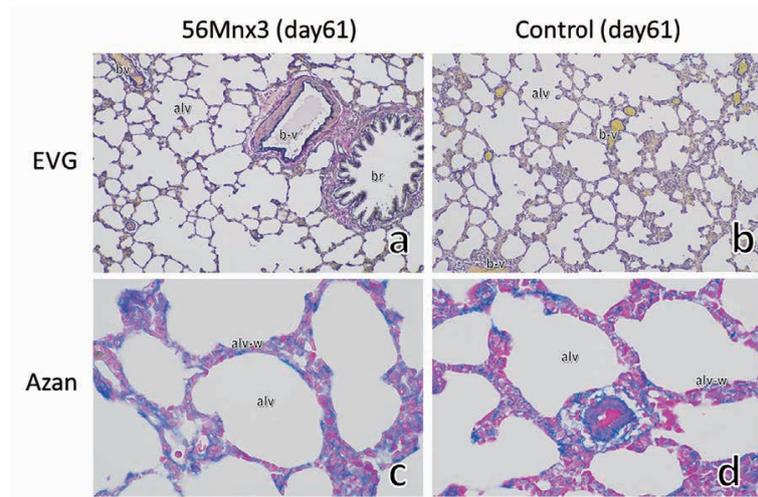


図2. $^{56}\text{MnO}_2$ 曝露 61 日後の肺の EVG および Azan 染色像

(2) 肺組織での Col-I, elastin, TGF- β , Smad2, Smad7 mRNA 発現

図3は放射線誘発肺繊維化に関与する遺伝子 mRNA 発現レベルをまとめたものである。曝露3日後の Mn56x3 群において Smad7 発現が有意に上昇したが、それ以外の遺伝子発現に有意な変化は見られなかった。

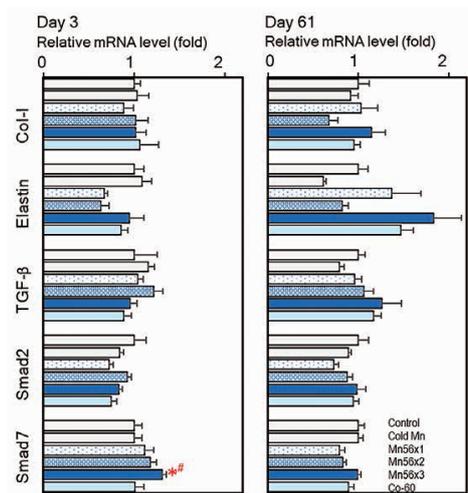


図3. $^{56}\text{MnO}_2$ 曝露 3 日後、61 日後の肺 Col-I, elastin, TGF- β , Smad2, Smad7 mRNA 発現 (対照群に対する相対値)

(3) 肺組織での AQP1, AQP4, AQP5 mRNA およびタンパク質発現

肺の正常構造維持に重要とされる水選択的チャンネル分子の AQP 遺伝子の mRNA 発現を図4に示す。曝露3日において、AQP5 の遺伝子発現が Mn56x2 および Mn56x3 群において有意に上昇した。61 日ではいずれの AQP にも発現の

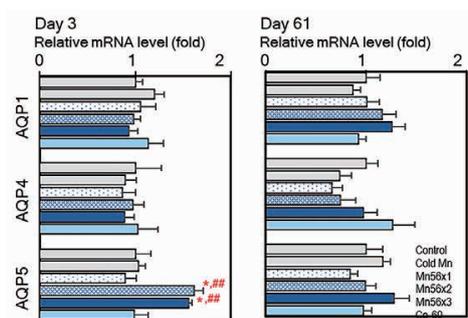


図4. $^{56}\text{MnO}_2$ 曝露 3 日後、61 日後の肺 AQP1, AQP4, AQP5 mRNA 発現 (対照群に対する相対値)

差は見いだされなかった。またウエスタンブロット解析による AQP5 タンパク質の発現を図 5 に示す。タンパク質レベルでは $^{56}\text{MnO}_2$ 曝露の影響はより顕著で、いずれの曝露群でも有意なタンパク質発現上昇が見られ線量応答性も明らかであった。しかし曝露 61 日では有意な変化はみられなかった。

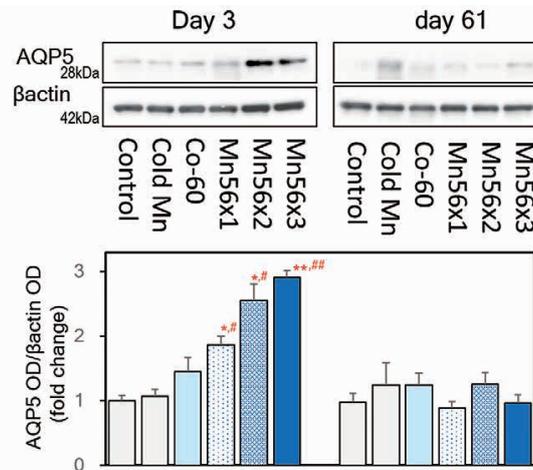


図 5. $^{56}\text{MnO}_2$ 曝露 3 日後、61 日後の肺の AQP5 タンパク質発現 (ウエスタンブロット)

(4) 結論

放射性 $^{56}\text{MnO}_2$ 微粒子による内部被曝影響を解析する初期の曝露試験での病理学的解析において肺への影響を示唆する結果を報告した (Shichijo et al, 2017)。しかしこの結果は曝露 3、14、60 日での各 1 個体のデータを基にしたものであった。その後に追試を試みたが、技術的な問題により適切な対照群を設定できなかったため信頼に足る結論に至らなかった。そこで、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、病理的变化の確認を行うとともに定量的な遺伝子発現解析を行うことを目的とした。 $^{56}\text{MnO}_2$ 曝露による全身被曝線量は 41 ~ 100mGy と推定され、肺での吸収線量は 25 ± 3 mGy (Mn56x1 群)、 48 ± 9.0 mGy (Mn56x2 群)、 65 ± 13 mGy (Mn56x3 群) であった (Stepanenko et al, 2020)。一般に肺へ高線量被曝は、ヒトおよび実験動物で肺臓炎~肺繊維化をひき起こすことが知られる。放射線療法においてはこれが線量限界となるため多くの報告があり、TGF β -Smad 経路を介した繊維化の促進が重要な役割を果たすと考えられている。 ^{56}Mn 曝露 61 日までの病理学的観察では繊維化の兆候を認めなかった。Smad7 発現が ^{56}Mn 曝露 3 日で上昇したが、生理的な組織修復を反映したものと考えられた。AQP は水選択的チャンネル分子であり肺の正常構造と機能の維持に重要である。ラットの実験的肺浮腫モデルにおいて浮腫に関連して AQP5 発現上昇がみられることが報告されている。本研究で観察された AQP5 の上昇は、 $^{56}\text{MnO}_2$ 微粒子曝露により肺胞に弱い組織傷害が引き起こされたことを示唆した。

ラットにおける $^{56}\text{MnO}_2$ 微粒子曝露後 3 日及び 61 日での観察では、肺への病理学的影響は見いだされなかった。しかし ^{56}Mn による一時的な肺傷害を示唆する AQP5、Smad7 発現の有意な上昇が観察された。これらの変化は 2 Gy の外部照射では見られず、外部被曝に比べ低線量の ^{56}Mn 微粒子内部被曝の生物影響が大きいことが明らかになった。

今後の展望

ラットに替わりマウスによる $^{56}\text{MnO}_2$ 微粒子曝露実験を実施予定である。カザフスタン国立核センターの原子炉を用い $0.8 \sim 8 \times 10^8$ Bq / 100 mg の放射活性の $^{56}\text{MnO}_2$ 微粒子を生成し、雄 C57BL マウスに曝露する。臓器毎の線量推定、主要臓器の病理解析、遺伝子発現解析により $^{56}\text{MnO}_2$ 微粒子内部被曝による生物影響の詳細をさらに解明する。

発表論文

1. Fujimoto N, Ruslanova B, Abishev Z, Chaizhunossova N, Shabdarbayeva D, Amantayeva G, Farida R, Sandybayev M, Nagano K, Zhumadilov K, Kaprin A, Ivanov S, Stepanenko V, Hoshi M: Biological impacts on the lungs in rats internally exposed to radioactive (MnO₂)-Mn-56 particle, *Sci Rep* 11, 11055, 2021.

2. Ruslanova B, Abishev Z, Chaizhunossova N, Shabdarbayeva D, Tokesheva S, Amantayeva G, Kairkhanova Y, Stepanenko V, Hoshi M, Fujimoto N: Hepatic Gene Expression Changes in Rats Internally Exposed to Radioactive (MnO₂)-Mn-56 Particles at Low Doses, *Current Issues in Molecular Biology*, **Curr Issues Mol Biol** 43, 758-766, 2021.
3. Matsuu-Matsuyama M, Shichijo K, Matsuda K, Fujimoto N, Kondo H, Miura S, Kurashige T, Nagayama Y, Nakashima M: Age-dependent effects on radiation-induced carcinogenesis in the rat thyroid, *Sci Rep* 11, 19096, 2021.
4. Fujimoto N, Matsuu-Matsuyama M, Nakashima M: Single neonatal irradiation induces long-term gene expression changes in the thyroid gland, which may be involved in the tumorigenesis, *Sci Rep* 11, 23620, 2021.
5. Inamasu E, Tsuchiya T, Yamauchi M, Nishi K, Matsuda K, Sugawara F, Sakaguchi K, Mori R, Matsumoto K, Muyazaki T, Hatachi G, Doi R, Watanabe H, Tomoshige K, Matsuda N, Higami Y, Shimokawa I, Nakashima M, Nagayasu T: Anticancer agent α -sulfoquinovosyl-acylpropanediol enhances the radiosensitivity of human malignant mesothelioma in nude mouse models. *J Radiat Res* 63, 19-29, 2022
6. Imaizumi T, Matsuda K, Tanaka K, Kondo H, Ueki N, Kurohama H, Otsubo C, Matsuoka Y, Akazawa Y, Miura S, Nakashima M: Detection of endogenous DNA double-strand Breaks in oral squamous epithelial lesions by p53-binding protein 1, *Anticancer Res* 41, 4771-4779, 2021
7. Kamma H, Kameyama K, Kondo T, Imamura Y, Nakashima M, Chiba T, Hirokawa M: Pathological diagnosis of general rules for the description of thyroid cancer by Japanese society of thyroid pathology and japan association of endocrine surgery, *Endocr J* 69, 139-154, 2022.
8. Kinoshita A, Ohyama K, Tanimura S, Matsuda K, Kishino T, Negishi Y, Asahina N, Shiraishi H, Hosoki K, Tomiwa K, Ishihara N, Mishima H, Mori R, Nakashima M, Saitoh S, Yoshiura K: Itpr1 regulates the formation of anterior eye segment tissues derived from neural crest cells., *Development* 148, dev188755, 2021
9. Niino D, Luong TMH, Miura S, Nakashima M, Iwanaga M: Incidence patterns of sequential or composite lymphoma: A population-based cancer registry study, *Tohoku J Exp Med* 54, 123-127, 2021
10. Luong TMH, Matsuda K, Niino D, Kurohama H, Ito M, Nakashima M: Significance of abnormal 53BP1 expression as a novel molecular pathologic parameter of follicular-shaped B-cell lymphoid lesions in human digestive tract, *Sci Rep* 3074, 2021
11. Akazawa Y, Araki Y, Miura S, Kondo H, Hata T, Nakashima M: End of an era of sample collection for the Nagasaki Atomic Bomb Survivor's Tumor Tissue Bank, *Radiat Res* 196, 323-325, 2021
12. Kakudo K, Liu Z, Bai Y, Li Y, Kitayama N, Satoh S, Nakashima M, Lung CK: How to identify indolent thyroid tumors unlikely to recur and cause cancer death immediately after Surgery-Risk stratification of papillary thyroid carcinoma in young patients, *Endoc J* 68, 871-880, 2021
13. Kurohama H, Matsuda K, Kishino M, Yoshino M, Yamaguchi Y, Matsuu-Matsuyama 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 Rediat Res (Suppl 1)*, i78-i87, 2021
14. Sato A, Matsuda K, Motoyama T, Mussazhanova A, Otubo R, Kondo H, Akazawa Y, Higuchi M, Suzuki A, Hirokawa M, Miyauchi A, Nagayasu T, Nakashima M: 53BP1 expression as a biomarker to differentiate thyroid follicular tumors, *Endocr Connect* 10, 309-315, 2021
15. Mussazhanova Z, Rogounovitch T, Saenko V, Krykpayeva A, Espenbetova M, Azizov B, Kondo H, Matsuda K, Kalmatayeva Z, Issayeva R, Yeleubayeva Z, Madiyeva M, Mukanova A, Sandybayev M, Bolsynbekova A, Kozykenova Z, Yamashita S, Nakashima M: The contribution of genetic variants to the risk of papillary thyroid carcinoma in the Kazakh population: study of common single nucleotide polymorphisms and their clinicopathological correlations, *Front Endocrinol* 11, 543500, 2021

代表的な学会発表

1. 藤本成明, 松山睦美, 中島正洋: ラット新生仔期被曝による甲状腺腫瘍化に関与する遺伝子発現変化 (O2-7-1), 第94回日本内分泌学会学術総会, 高崎, 4/22-24/2021 (Web 開催)
2. 藤本成明, 星正治, Chaizhunossova N: 放射性 $^{56}\text{MnO}_2$ 微粒子曝露による低線量被曝でのラット雄性生殖線機能低下 第5回放射線災害 医科学研究拠点カンファレンス, 6/5/2021 (Web 開催)
3. Fujimoto N: Biological effects of radioactive particles produced by atomic bombing – animal studies, 15th international scientific-practical conference «ecology. radiation. health», Semey, Kazakhstan 8/28/2021 (Web 開催)
4. Fujimoto N, Chaizhunossova N, Shabdarbayeva D, Gnyrya V, Azhimkhanov A, Kolbayenkov A, Zhumadilov K, Stepanenko V, Hoshi M: Biological effects of internal exposure to radioactive particles of $^{56}\text{MnO}_2$ in rats, 9th international conference semipalatinsk test site, Kurchatov, Kazakhstan 9/7-9/2021 (Web 開催)
5. Fujimoto N: Animal studies of $^{56}\text{MnO}_2$ exposure in 2018-19, The 24th Hiroshima International Symposium: Research on radiation and its effects in Kazakhstan and other countries, Hiroshima 8/18-19/2022 (Web 開催)
6. Kurohama H, Yamashita H, Nakashima M: Characterization of thyroid nodule with PTC-like nuclear features arising in Basedow's disease, XXVII International Symposium of Morphological Sciences, 5/27-31/2021 (ハイブリッド開催)
7. Matsuda K, Kurohama H, Kuwatsuka Y, Iwanaga A, Murota H, Nakashima M: Detection of genomic instability as a late phase radiation effect in human epidermis surrounding radiation-induced skin cancers. The 5th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for radiation Disaster Medical Science, 2/8/2021 (Web 開催)
8. 松山睦美, 七條和子, 土屋 誉, 中島正洋: アミノ酸混合物シスチン・テアニンのラットにおける放射線防護効果, 第5回放射線災害 医科学研究拠点カンファレンス, 6/5/2021 (Web 開催)
9. 黒濱大和, 松田勝也, 本山高啓, ムサジャノワジャンナ, 大坪智恵子, 松岡優毅, 新藤久和, 山下弘幸, 中島正洋: 腫瘍内不均一のみられる甲状腺 Well-differentiated carcinoma (WDC), NOS の1例. 第110回日本病理学会総会, 4/22-24/2021 (ハイブリッド開催)

その他 (特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等)

該当なし

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）
 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) *p53*KD)。さらにこれらの 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, 2021) (図 1)。

そこで正常 B リンパ球から樹立した iPS 細胞 (BiPSCs) を B リンパ球へ分化させる因子を見出すため、BiPSCs 由来の CD34 陽性細胞と臍帯血由来の CD34 陽性細胞の遺伝子発現の違いをシングルセル RNA (scRNA) 解析中である。また、BiPSC13 または MIB2-6 由来の HPC が CD19 陽性の B リンパ球に分化した段階で染色体転座 t(11;14) を誘導するための Cre-loxP recombination system (図 2) と CD19-promotor trap 法 (図 3) を確立した。

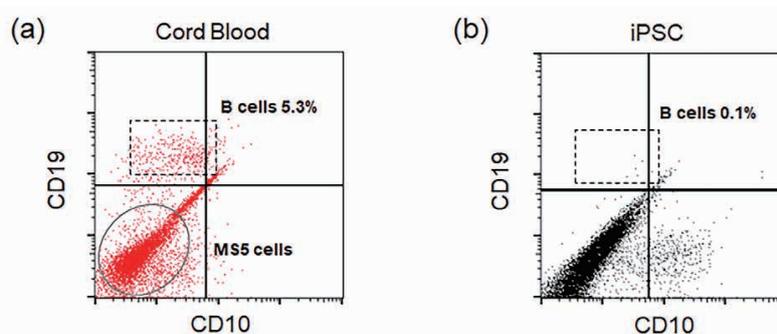


図 1. (a) 臍帯血由来 CD34 陽性 HPC と MS5 細胞の 3 週間共培養 (b) BiPSCs から分化誘導した CD34 陽性 HPC と MS5 細胞の共培養による B リンパ球への分化

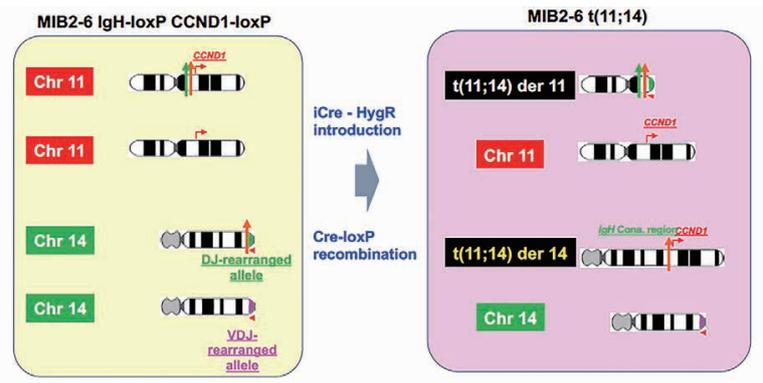


図2. Cre-loxP recombination system による染色体転座 t(11;14) の誘導
IgH-loxP 及び *CCND1-loxP* を移入した細胞に Cre を強制発現させ染色体転座 t(11;14) を誘導する

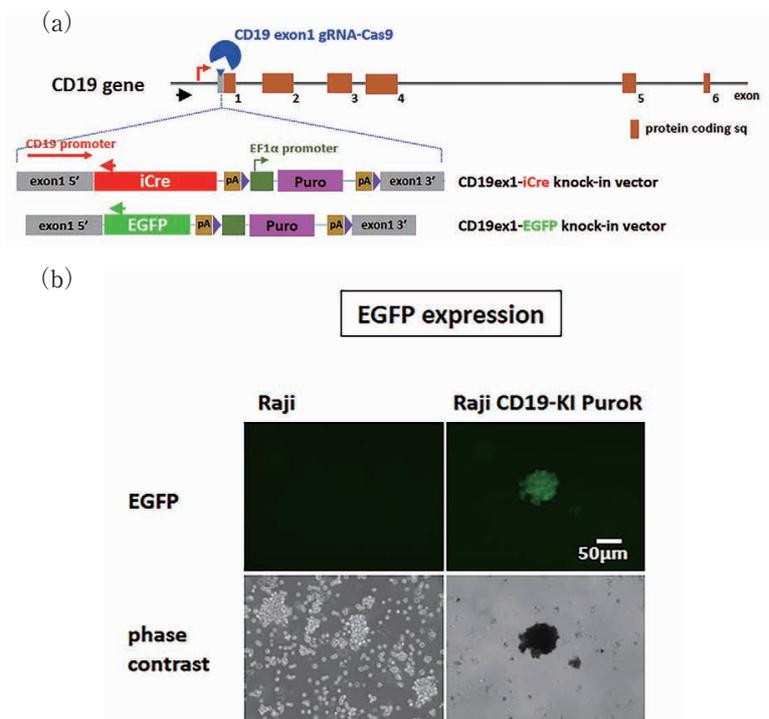


図3. CD19-promotor trap 法

- (a) CD19 遺伝子の発現に伴い Cre または EGFP が発現誘導可能な vector を示す。
- (b) CD19 陽性の Raji 細胞に (a) の下の vector を移入し、EGFP が発現することを確認した。

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. BiPSCs 由来の CD34 陽性細胞と臍帯血由来の CD34 陽性細胞の遺伝子発現の違いをシングルセル RNA (scRNA) 解析で検討する。

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.* 2021 Mar 4; 11(1): 5216.

代表的な学会発表

1. 坂井 晃. 会長講演：正常 B リンパ球由来 iPS 細胞を用いた骨髄腫起源細胞の探索.
Study for exploring myeloma-initiating cell using normal B cell-derived induced pluripotent stem cells. 第 46 回日本骨髄腫学会学術集会 2021.5.29.
2. Yusuke Azami, Naohiro Tsuyama, Yu Abe, Misaki Sugai-Takahashi, Ken-ichi Kudo, Miwa Fukami, Akinobu Ota, Karnan Sivasundaram, Moe Muramatsu, Tomonari Shigemura, Megumi Sasatani, Yuko Hashimoto, Shigehira Saji, Kenji Kamiya, Ichiro Hanamura, Takayuki Ikezoe, Masafumi Onodera, Akira Sakai.
Study for exploring myeloma-initiating cell using normal B cell-derived iPS cells.
(正常 B リンパ球由来 iPS 細胞を用いた骨髄腫起源細胞の探索)
第 83 回日本血液学会学術集会 2021.9.23-9.25.

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、誤修復により転座や二動原体などの染色体異常の原因となり、ドライバー変異になり得る特定の染色体異常は腫瘍の原因となる。放射線誘発突然変異では染色体異常が線量依存的に増加するため、染色体異常の生成機構を知ることは放射線発がんの理解に重要である。我々は CRISPR/Cas9 を用いて 2カ所の DNA 配列に DSB を誘導し、t(11;14)、t(11;22)、t(5;6) 相互転座をそれぞれ誘発し、QPCR により頻度を検出する実験系を作成した。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（低線量域含む）が誘導するシグナル伝達や修復・代謝調節など細胞状態の変化が関与する可能性を検証する。

研究実施内容

CRISPR/Cas9 による相互転座誘導系の作成

昨年度までに、CRISPR/Cas9 を用いて t(11;14)、IgH-CCND1 遺伝子相互転座が起きることを確認し、安定型染色体異常である t(11;14) 相互転座をもつ iPS 細胞株を作成した。

また昨年度作成した線維形成性小細胞腫瘍由来の t(11;22)、EWSR1-WT1 遺伝子を誘導可能な相互転座誘導ベクターについても、HEK293 細胞に導入して融合遺伝子が検出されることを、ゲノム DNA を用いた PCR と、RNA を用いた RT-PCR により確認した。

座位の違いによる転座機序への影響を考慮し、さらに別の相互転座誘導ベクターを作成した。非小細胞肺がん検出される t(5;6)、CD74-ROS1 融合遺伝子の誘導を目的とし、CD74 遺伝子 intron 6 および ROS1 遺伝子 intron 34 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 CD74-ROS1 融合遺伝子ができるように標的配列を設定した。これを lentiCRISPRv2 および昨年度作成した Cas9-mRuby2 ベクターに各々組換え、CD74 あるいは ROS1 の標的ゲノム DNA 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 EGFP の相同組換修復により切断活性を確認した。このベクターの ROS1 intron34 標的ガイド RNA 発現領域をクローニングして CD74 intron6 標的ガイド RNA 発現領域の下流に組換え、1つのベクターから2種のガイド RNA をタンデムに発現する CRISPR-Cas9 ベクターとした。このベクターが t(5;6) を誘導できるか、HEK293 細胞に導入して誘導遺伝子が検出されることを、ゲノム DNA を用いた PCR と、RNA を用いた RT-PCR により確認した。

現在これらの転座誘導ベクターを色々な培養細胞に導入し、各々目的となる転座誘導が認められるか解析を行っている。

Tetracycline 制御 shRNA 発現ベクターの作製

昨年度までに作成した shRNA ベクターを導入したテロメラーゼ不死化 TIG-1, TIG-3, TIG-114 ヒト線維芽細胞系では 7-9 割程度の標的遺伝子の発現抑制が観察されたが、正常核型をもつ細胞では培養を拡大することが難しい場合があり、転座誘導実験への適用が困難であった。このためテトラサイクリン制御 shRNA 発現ベクターの構築を行い、shRNA 発現オリゴヌクレオチドを組み換えてノックダウン細胞を作成している。

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, EWSR1-WT1, CD74-ROS1 CRISPR/Cas9 転座誘導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

Azami Y, Naohiro Tsuyama N, Abe Y, Sugai-Takahashi 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. 2021 Mar 4; 11(1) : 5216.

代表的な学会発表

Naohiro Tsuyama, Yu Abe, Misaki Sugai-Takahashi, Kenichi Kudo, Yusuke Azami, Miwa Fukami, Tomisato Miura, Kenji Kamiya, Akira Sakai. Optimization of chromosome specimen preparation for biodosimetry using chromosome aberration frequency. 第 64 回日本放射線影響学会 2021.9.22-24. 水戸.

Yusuke Azami*, Naohiro Tsuyama*, Yu Abe*, Misaki Sugai-Takahashi*, Ken-ichi Kudo*, Miwa Fukami*, Akinobu Ota, Karnan Sivasundaram, Moe Muramatsu, Tomonari Shigemura, Megumi Sasatani, Yuko Hashimoto, Shigehira Saji, Kenji Kamiya, Ichiro Hanamura, Takayuki Ikezoe, Masafumi Onodera, Akira Sakai*. Study for exploring myeloma-initiating cell using normal B cell-derived iPS cells. 第 83 回日本血液学会学術集会. 2021.9.23.-9.25. 仙台市.

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

なし

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や医療被ばくを受けた集団等の疫学データに基づいて評価されており、とりわけ原爆被爆者の調査研究から得られた放射線被ばくとがんに関する知見は、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。

しかし、低線量・低線量率放射線被ばくの影響については、環境中の自然放射線に被ばくした集団や、職業被ばくを受けた集団に対して様々な研究が実施されているものの、研究結果は一貫していない。例えば、インドや中国の高自然放射線地域の住民を対象とした疫学研究（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は認められていない。また、小児における自然放射線被ばくの影響についての最近の疫学研究では、フランスやフィンランドの研究（Demoury et al. 2017, Nikkila et al. 2016）では、小児白血病の有意な増加は認められていないが、英国やスイスの研究（Kendall et al. 2012, Spycher et al. 2015）では、小児の白血病や中枢神経系腫瘍の有意な増加が示されている。このような状況のなか、日本では自然放射線による被ばくの影響についてほとんど調査がなされていない。

本研究では、日本全国の地域別の自然放射線量およびがん罹患率の関連を統計モデルで解析し、低線量放射線被ばくによるがんリスクを評価する。2021年度は、前年度に入手したデータに加え、新たに入手した公開データに基づき、自然放射線被ばくによる部位別がんリスクの解析を進めた。

研究実施内容

1. 対象と方法

本研究は公開されている自然放射線の測定データおよびがん罹患データを用いて統計解析を行う研究である。自然放射線被ばくについては、環境放射線データベース（<https://search.kankyo-hoshano.go.jp/top.jsp>）に記載されている、主として全国放射能測定調査による地域別ラドン濃度と大地ガンマ線線量率のデータを使用した。

また、がん罹患データについては、全国がん登録情報に基づき胃がん（ICD10：C16）、結腸がん（ICD10：C18）、肝がん（ICD10：C22）、肺がん（ICD10：C34）、乳がん（ICD10：C50）、甲状腺（ICD10：C73）、リンパ性白血病（ICD10：C91）、骨髄性白血病（ICD10：C92）について、2016～2018年の各年の都道府県別・性別の年齢調整罹患率のデータを使用した。さらに都道府県別の喫煙率のデータとして国立がん研究センターが公開している2013年の20歳以上の性別喫煙率のデータを用いた。

2. 統計解析

下記の一般化線形混合モデルにより、各部位別がんの罹患率に与える自然放射線被ばくの影響を解析した。

$$y_{i,j} = \alpha + x_{i,j} + s_i + r_i + e_{i,j}$$
$$r_i \sim N(0, \sigma)$$

ただし、 y はがん罹患率の対数、 x は自然放射線被ばくの影響を表す固定効果、 s は喫煙の固定効果、 r は都道府県の変量効果、 e は誤差を表す。また、 i は都道府県、 j は暦年（2016～2018年）を表す添字。解析においては統計解析ソフトウェア SAS 9.4 を用いた。

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. 結果

4.1 都道府県別自然放射線被ばく量の算出

屋内ラドン濃度および大地ガンマ線の両方について、各市町村内で複数の測定地点がある場合は、それらの測定値を算術平均することにより、各市町村の平均値を算出した。さらに、総務省が公表し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用い、各市町村の平均値と人口数から、各都道府県の自然放射線被ばく代表値を算出した。これら都道府県別屋内ラドン濃度と大地ガンマ線線量率の分布を図 1 および図 2 に示す。

4.2 自然放射線被ばくの影響についての解析

一般化線形混合効果モデルによる屋内ラドンと大地ガンマ線の影響の解析結果をそれぞれ表 1 および表 2 に示す。屋内ラドンの影響については、男女ともにいずれの部位のがんについても統計学的に有意でなかった。大地ガンマ線の影響については、男性の胃がん（ $p=0.0430$ ）と肺がん（ $p=0.0040$ ）で統計学的に有意であったが、その他のがんについてはいずれも統計学的に有意な影響は認められなかった。

5. 考察

本研究では公開されている自然放射線の測定データと全国がん登録情報によるがん罹患率データを用い、低線量・低線量率放射線被ばくががんリスクに与える影響を統計モデルによって解析した。統計モデルには、放射線とがんの疫学研究における最も重要な交絡因子として考えられる喫煙を共変量として含めて調整を行ったが、喫煙以外の交絡因子や自然放射線以外の放射線被ばくについては考慮することが出来なかった。

本研究の解析結果からは、放射線誘発性が比較的高いとされている白血病では男女ともに有意な影響がみられなかった一方で、男性の胃がんと肺がんのみで大地ガンマ線の有意な影響がみられたが、これらの結果は未調整の交絡因子、偶然による結果、生態学的バイアスなどの観点から慎重に解釈する必要がある。



図 1. 日本の都道府県別平均屋内ラドン濃度 (Bq/m^3) の分布

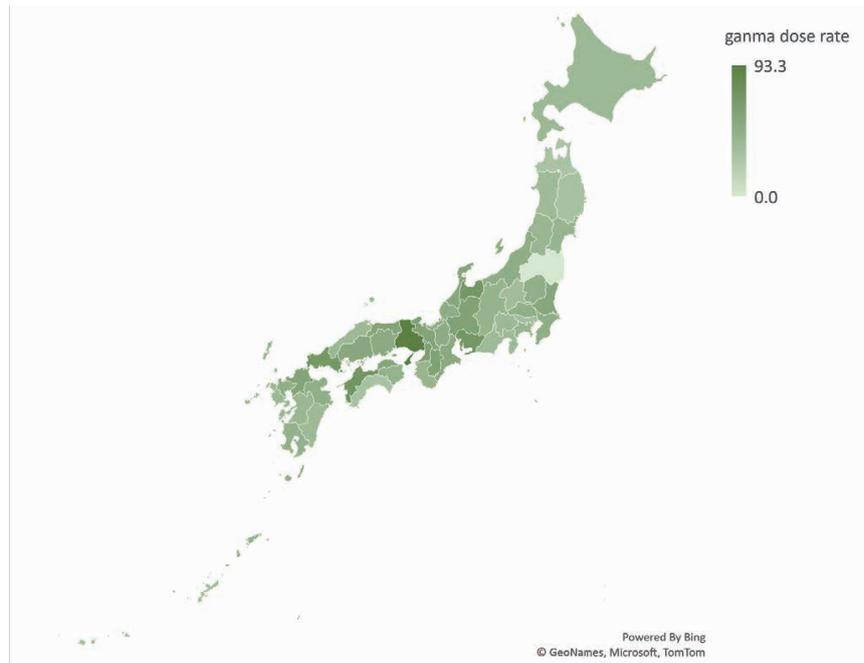


図2. 日本の都道府県別平均ガンマ線量率 (nSv/h) の分布

表1. 屋内ラドンによる部位別がんリスクの解析結果

| がん部位 | 屋内ラドンの固定効果の推定値、p-value | |
|---------|------------------------|------------------|
| | 男性 | 女性 |
| 胃がん | -0.00613, 0.4803 | -0.00665, 0.4147 |
| 結腸がん | -0.00266, 0.5153 | -0.00232, 0.7091 |
| 肝がん | 0.01062, 0.2412 | 0.002659, 0.8289 |
| 肺がん | -0.00067, 0.8691 | -0.00491, 0.5108 |
| 乳がん | N.A. | -0.00070, 0.8172 |
| 甲状腺がん | -0.00407, 0.7108 | -0.00113, 0.9181 |
| リンパ性白血病 | -0.00673, 0.6771 | -0.00865, 0.6319 |
| 骨髄性白血病 | 0.01045, 0.5148 | -0.00335, 0.8550 |

N.A. 適用せず

表2. 大地ガンマ線による部位別がんリスクの解析結果

| がん部位 | 大地ガンマ線の固定効果の推定値、p-value | |
|---------|-------------------------|-----------------|
| | 男性 | 女性 |
| 胃がん | 4.9345, 0.0430 | N.C. |
| 結腸がん | -0.5313, 0.6471 | 0.2869, 0.8554 |
| 肝がん | 2.9183, 0.2543 | 3.1228, 0.4296 |
| 肺がん | 3.1213, 0.0040 | 2.1356, 0.3497 |
| 乳がん | N.A. | -0.9926, 0.2058 |
| 甲状腺がん | 2.9729, 0.3253 | 1.1443, 0.6957 |
| リンパ性白血病 | -3.0284, 0.5117 | -7.1498, 0.1408 |
| 骨髄性白血病 | 0.6496, 0.8694 | 0.7607, 0.8731 |

N.A. 適用せず

N.C. モデルが収束しなかったため推定不能

今後の展望

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たため、自然放射線による都道府県別のラドン濃度や大地ガンマ線線量率の平均値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、同一の都道府県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、個人が同一の都道府県内に住み続けていることが挙げられる。しかしながら、実際には都道府県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考えられる若齢者集団に限定する解析を行うことが有用である。若齢者の集団に解析を限定することは、被ばく時年齢効果の観点からも有用である。一方でインドや中国、欧州各国で実施された疫学研究のように、個人ベースの情報に基づいた疫学研究により、低線量・低線量率被ばくの影響を評価することがより重要である。

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

ヒト乳腺オルガノイドを用いた放射線応答における p63 タンパク質の役割の解明

研究組織

拠点機関研究者：工藤 健一（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助教）

東 幸仁（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

丸橋 達也（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究目的

p63 は p53 と高い相同性を持つ p53 ファミリーであり、その発現型は p53 と類似した作用を示す TAp63 と、反対に p53 に対して競合的アンタゴニスト作用を示し、anti-apoptosis や cell cycle arrest の阻害作用を示す Δ Np63 に大別される。p53 は DNA 損傷応答の中心であるため、そのアンタゴニストについては放射線影響および放射線発がん機序を知る上で非常に重要である。これまで、我々はラット乳腺細胞の放射線応答を解析し、そのうちの乳腺基底細胞が放射線に対して anti-apoptosis、cell cycle arrest への抵抗性を示し、かつ Δ Np63 α を選択発現していることを報告した (Kudo et al., Radiat. Res., 2020)。さらに近年、乳腺基底細胞の p63 は幹細胞性と分化に中心的役割を果たすことが明らかとなっている (Centonze et al., Nature, 2020)。本研究は、ヒト乳腺細胞から発生した乳腺類似構造をもつオルガノイドを対象に、p63 発現細胞とそこから分化した p63 非発現細胞の放射線応答差異を免疫組織染色および FACS によって解析し、p63 の放射線影響における役割を明らかにする。

研究実施内容

・ TP63 siRNA Knockdown 処理ヒト乳腺上皮細胞 (HMEC) のトランスクリプトーム解析

TP63 siRNA をリポフェクションによって Δ Np63 α タンパク質を発現する HMEC に投与し、 Δ Np63 α をノックダウンしたあとで RNA-seq および RT-PCR による RNA 発現変化、その細胞への影響を FlowCytometer によって分析した。Gene Ontology 生物学的プロセスデータベースに基づく RNA トランスクリプトーム解析の結果、TP63 siRNA 処理群は scramble siRNA 処理群と比較して、細胞増殖に関連する発現が減少し、プログラム細胞死に関連する発現が増加した。また、この傾向は、X 線照射後さらに顕著になった。したがって、 Δ Np63 α は HMEC において細胞増殖関連遺伝子の上方制御とアポトーシス関連遺伝子の下方制御を行っているものと考えられた。

・ RTPCR、ウェスタンブロッティング、FlowCytometry による TP63 siRNA knockdown 処理 HMEC の解析

RTPCR、ウェスタンブロッティング、FlowCytometry の実験によって、放射線誘発 DNA damage response に関するアポトーシス関連遺伝子の BAX と、細胞周期停止に関する CDKN1A (p21) の発現に着目し、 Δ Np63 α による p53 経路アポトーシス、細胞周期停止への影響を観察した。RTPCR の結果、TP63 siRNA knockdown 処理群では scramble siRNA 処理群に比べて X 線照射後の BAX と CDKN1A の転写が活発化した。またウェスタンブロッティングの結果から、TP63 siRNA 処理によって BAX/p21 のタンパク質発現が増強され、それらは X 線照射後に scramble 処理群よりも発現が強まった。FlowCytometry では、X 線照射後、scramble siRNA 処理群に比べて TP63 siRNA knockdown 処理群のアポトーシス率が有意に増加し、また、エチニルデオキシウリジン (EdU) の取込み割合が減少することも観察された。これらの結果は、 Δ Np63 α は p53 下流遺伝子の発現を制御することによって、細胞増殖活性を刺激する一方で、放射線誘発アポトーシスや細胞周期停止といった DNA damage response を抑制することを示唆している。

今後の展望

前年は Δ Np63 α の放射線応答における機能・役割を探ることを中心として実験を行ったが、今年度以降は市販のヒト乳腺細胞を用いてヒト乳腺オルガノイドを作成するだけでなく、iPS 細胞由来ケラチノサイトなど他臓器の Δ Np63 α 発現細胞を用いてヒトオルガノイドの作成を試み、 Δ Np63 α の組織中における機能を分析する。

発表論文

なし

代表的な学会発表

Ken-ichi Kudo, Naohiro Tsuyama, Kento Nagata, Tatsuhiko Imaoka, Miwa Fukami, Misaki Sugai-Takahashi, Yusuke Azami, Moe Muramatsu, Akira Sakai, Δ Np63 α TRANSCRIPTIONALLY REPRESSES P53-TARGET GENES IN RADIATION-INDUCED DNA DAMAGE RESPONSE, 2022 ISSCR Annual Meeting, 2022.6.15-18

Ken-ichi Kudo, Naohiro Tsuyama, Kento Nagata, Tatsuhiko Imaoka, Miwa Fukami, Misaki Sugai-Takahashi, Yusuke Azami, Moe Muramatsu, Akira Sakai, Δ Np63 α transcriptionally represses p53-target genes in radiation-induced DNA damage response. The 6th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, 2022.2.7

Ken-ichi Kudo, Naohiro Tsuyama, Misaki Sugai-Takahashi, Miwa Fukami, Yusuke Azami, Moe Muramatsu, Kento Nagata, Tatsuhiko Imaoka, Akira Sakai, Effect of the p53 family member Δ Np63 α on radiation-induced DNA damage response, 第64回日本放射線影響学会, 2021.9.22-24

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

なし

人工多能性幹細胞と光計測技術を用いた 放射線被ばく影響の個人差評価プラットフォームの確立 A platform for evaluation of individual differences in radiation exposure effects

研究組織

拠点機関研究者：渡邊 朋信（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

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）

協力者：藤田 英明（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究目的

私たちは日常の生活の中で、空路移動や医療検査時（X線、コンピューター断層撮影（CT）スキャン、蛍光透視法、ポジトロン放出断層撮影（PET）、放射線療法など）により、わずかながらも確実に放射線に被ばくしている。このような低線量域（100mSv～200mSv以下）の放射線被ばくは、ヒトの健康に対して、ただちに影響を与えずとも、晩発的に突然変異誘発、発がん、催奇形性、細胞死など、複雑かつ広範囲の生物学的反応を引き起こすリスクはゼロではない。現在のところ、低線量域における放射線障害に関する見識は、完全には固まっていない。たとえば、国際放射線防護委員会（ICRP）が「放射線被ばくは、どれだけ線量が少なくても確実に健康被害をもたらす要因である」としている一方で、低線量域の被ばくが人間の健康に悪影響を与える科学的確定は得られていない。私たちは、これは哺乳類試料を用いた被ばくデータが統計的に十分なほど蓄積できていないからと考えている。放射線を過剰に恐れることなく正しく安全に使用するためには放射線被ばくの影響に関する科学的根拠のさらなる蓄積が必要不可欠である。

特に本研究では、胎児への放射線影響に着目する。實際上、初期胚は母親の子宮によってある程度保護されているものの、細胞分裂が盛んであるため放射線照射に対して特に敏感である。妊娠中に胎児が放射線を被ばくした場合には、（妊娠の時期に依存して）器官形成前の流産、器官形成中の奇形、および、成長遅延や知能障害が発生する可能性がある。ヒト初期胚に対して放射線を照射することは倫理上出来ないため、これら子宮内におけるヒト初期胚への放射線被ばく影響に関するデータは、広島や長崎からの1945年の原爆被爆者などの限られた数のヒトへの被爆に基づくのみであり、詳細な生化学的データは動物実験によりのみ取得されている。それでも、放射線の被ばく線量が胚発生における生殖毒性の決定的要因であることは十分に証明されている。しかしながら、放射線による健康被害は、要因が一つではなく複雑な過程を経るため、これらの変化が発生する障害発生率と放射線量および損傷のメカニズムの解明にはまだ時間がかかると予想される。さらに、放射線被ばく障害には個人差があり、研究結果を実用化するには、もうひとつ大きな壁を超える必要がある。

これら二つの問題を同時に解決できるのが人工多能性幹細胞（iPS）細胞技術である。ヒトiPS細胞を用いた模擬胚による放射線被ばく研究が近年少しずつ進んでおり、今後、さらに研究結果が蓄積されていくと期待される。また、iPS細胞には、個人を特徴付ける遺伝子情報が全て残っており、また、任意の細胞に分化誘導することができる。すなわち、iPS細胞あるいは分化させた細胞に放射線を照射することで、ヒトには一切放射線照射を行うことなく、任意の臓器特異的細胞において、放射線障害の個人差を調べることが可能である。以上を鑑みて、本研究では、iPS細胞技術と光計測技術を用いて、放射線被ばく影響の個人差に関する大規模データ収集を実現する、計測および解析プラットフォームの確立を目指す。

研究実施内容

私たちが開発を予定している計測および解析プラットフォームの全体の概念図を下図に示す。

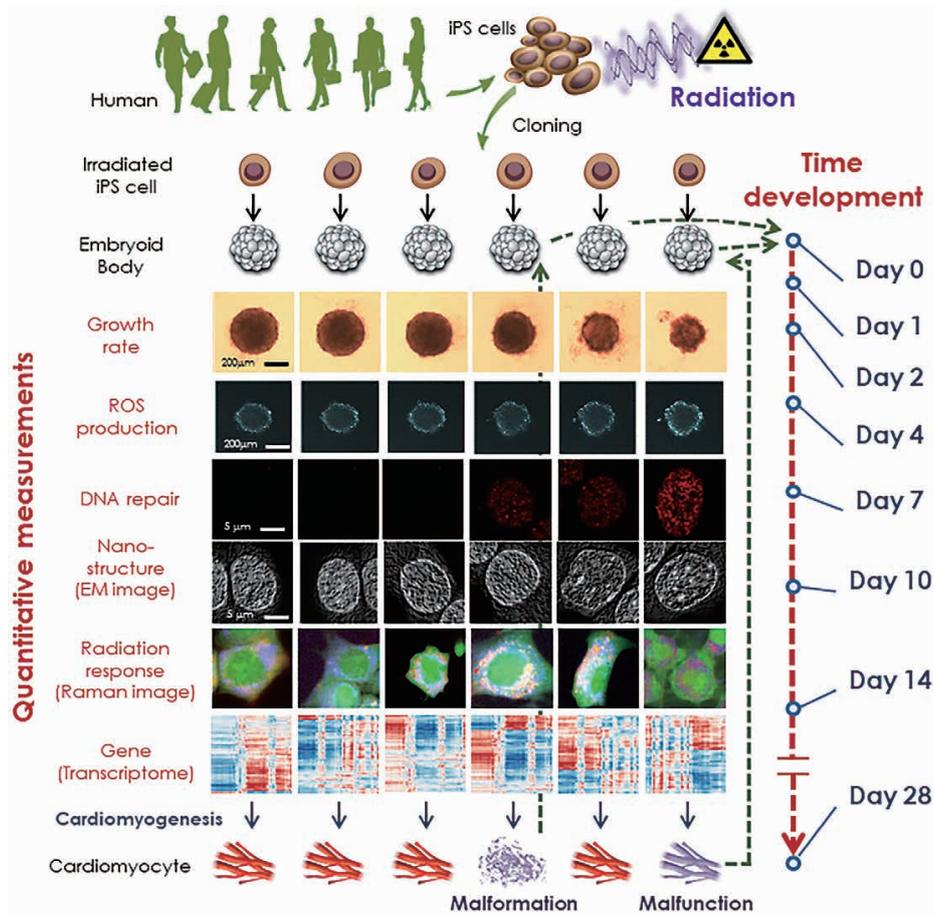


図1. 本研究で確立する放射線障害の個人差を調査するための計測および解析プラットフォーム。

由来の異なるヒト iPS 細胞を準備し、放射線を照射する。生き残ったヒト iPS 細胞に対して細胞分化を誘導する。分化誘導から経過日数を追って、細胞分裂の速度、活性酸素代謝能、DNA 修復能など、多角的な定量計測を行う。最終的に、体細胞分化後に機能不全を起こしたサンプルに対して逆行的に解析を行うことで、後発性の放射線障害のメカニズムと個人差について計測データに基づく調査が可能となる。技術的な独自性として、ラマン散乱スペクトル計測の適用を挙げる。細胞に放射線を照射するとコラーゲンとグリコーゲンが産生される。また、放射線耐性が強いとされる細胞は、そもそもコラーゲンとグリコーゲンの産生が高いことが知られている。これらコラーゲン／グリコーゲンの産生は、ラマン散乱スペクトルにより計測可能である。

上記のうち、本トライアングルプロジェクトで行う項目は以下の4点である。特に、2021年度は①～③を実施した。

- ① ヒト iPS 細胞株を用いた晩発性機能障害のモデル実験系の構築。
- ② 広島大学における放射線被ばく影響を定量できるラマン散乱スペクトル解析系の構築。
- ③ iPS 細胞の状態変化を非染色かつ迅速に検出できる解析方法の開発。
- ④ 上記の開発する技術を用いた、実測の試行とデータ収集。

・ヒト iPS 細胞株を用いた晩発性機能障害のモデル実験系の構築

マウス胚性幹細胞を用いた実験によれば、放射線照射を受けた胚性幹細胞の多くは死滅するが、生存した細胞は多能性を維持しており、拍動する心筋細胞にまで正常に分化することが知られている [Hellweg, et al, 2020]。しかしながら、放射線照射後の胚性幹細胞から分化した心筋細胞の拍動は機能不全を示す。iPS 細胞の発明により、ヒト iPS 細胞を用いた模擬胚による放射線被ばく研究が近年少しずつ進んでおり、マウス胚性幹細胞と同じく、放射線被ばくの後、生存

した細胞は分化多能性を維持していることが明らかとなっている [Wilson KD, et al, 2010]。本研究課題では、まず、ヒト iPS 細胞を用いて、マウス胚性幹細胞の晩発性心機能不全が再現されることを確認した。実験を簡素化するために、ここでは放射線刺激として X 線ではなく紫外線（波長 254 nm）を適用した。

ヒト iPS 細胞 253G1 株に対し、12.5 mJ/cm²/min の強度で 0、2.5、5、10 分の紫外線照射を行い（計 0.00, 31.25, 62.50, and 125.00 mJ/cm²）、分化多能性の指標となる転写因子マーカー Sox2, Oct4 の発現を免疫染色で調べた。125.00 mJ/cm² 照射でわずかに Sox2 の発現低下が確認されたのみにとどまった（図 2）。これらのヒト iPS 細胞に心筋分化を誘導すると、すべての条件にて、拍動する心筋細胞に分化していることが確認された。過去文献から予想されるように、ヒト iPS 細胞において、紫外線照射が分化多能性に大きな影響を与えないと示唆された。

さらに、分化した心筋細胞のサルコメア構造には明らかな異常が確認された。分化した細胞を α アクチニンの抗体を用いて免疫染色を施しサルコメアを可視化する

と、紫外線照射後のヒト iPS 細胞から作られた心筋細胞ではサルコメア構造が明らかに粗であった（図 3）。すなわち、ヒト iPS 細胞への紫外線照射は、分化後に晩発性の機能不全を引き起こしていることが明らかとなった。

しかしながら、心筋細胞は拍動していた。ただし、心筋細胞の塊が拍動してい

た。この矛盾を説明するために、私たちは、非線形散乱光である光第二高調波を用いて、サルコメアを非侵襲非染色で可視化し、局所的なサルコメアの伸縮能を直接計測した（図 4）。31.25 mJ/cm² 照射でサルコメアの収縮幅は小さくなり、62.50 mJ/cm² 照射では収縮が確認できず、125.00 mJ/cm² 照射では再度大きな収縮が多数確認できた。他の解析結果も踏まえての解釈であるが、紫外線照射に対して、抵抗力の強い細胞が僅かながら存在しており、照射強度が弱い際には、抵抗力の弱い細胞が死滅せずに損傷を受けたうえで心筋細胞となり、照射強度が強い際には、抵抗力の弱い細胞が死滅し抵抗力の強い細胞が残存し大きな収縮を起こしているのであろう。細胞塊の中の僅かな細胞が収縮するだけで、細胞塊全体が収縮するように観察されたのだと考えられる。このメカニズムに関しては、本プロジェクトの焦点から外れるため、他プロジェクトにて解明を目指す。

このように、ヒト iPS 細胞株を用いた晩発性機能障害のモデル実験系の構築は、予定通り終了した。来年度の実測からは、紫外線を放射線に代える。なお本成果は、現在、論文執筆中である。

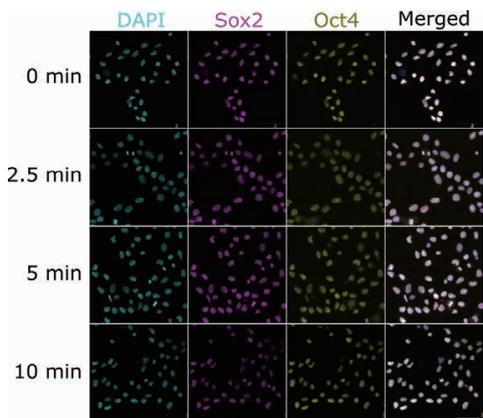


図 2. 様々な強度で紫外線照射した後の iPS 細胞における転写因子 Sox2, Oct4 の免疫染色画像。

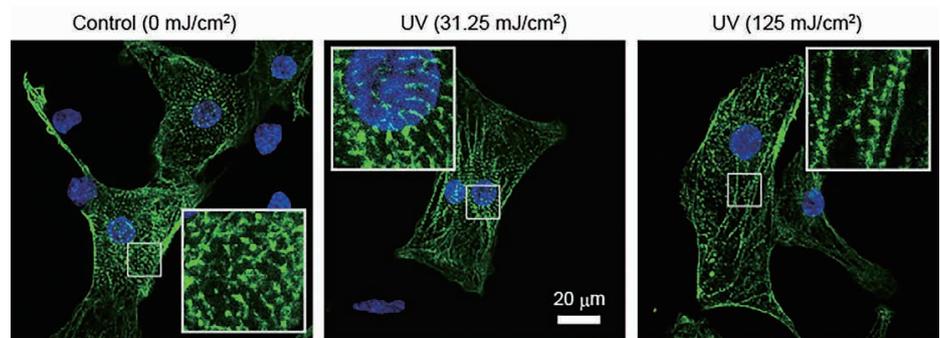


図 3. 様々な強度で紫外線照射した後の iPS 細胞から分化した心筋細胞の α アクチニンの免疫染色画像。挿入図はそれぞれ白枠の拡大図である。

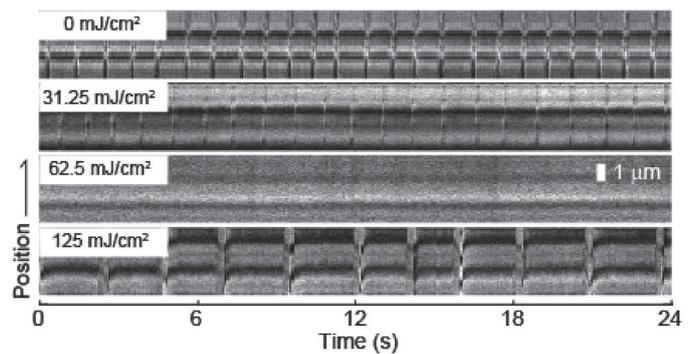


図 4. 様々な強度で紫外線照射した後の iPS 細胞から分化した心筋細胞内のサルコメア運動。光第二高調波により可視化したサルコメアの断面のカイモグラフである。

1. Hellweg CE, Shinde V, Srinivasan SP, Henry M, Rotshteyn T, Baumstark-Khan C, Schmitz C, Feles S, Spitta LF, Hemmersbach R, et al. (2020) Radiation Response of Murine Embryonic Stem Cells. *Cells*. 9:1650. doi: 10.3390/cells9071650.
2. Wilson KD, Sun N, Huang M, Zhang WY, Lee AS, Li Z, Wang SX, Wu JC. (2010) Effects of ionizing radiation on self-renewal and pluripotency of human embryonic stem cells. *Cancer Res*. 70:5539-5548. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4238.

・広島大学における放射線被ばく影響を定量できるラマン散乱スペクトル解析系の構築。

本プロジェクトの中核技術となる、顕微鏡システムを広島大学霞キャンパス内に構築した。最終的には、図1に示すように、同一サンプルについて様々な顕微鏡画像を一括して取得する。私たちは、ニコン製のシステム顕微鏡N-STORMを基盤とし、顕微鏡筐体左側の光学ポートと背面ポートを改良し蛍光超解像技術を導入した。さらに、右側の光学ポートにはラマン散乱分光計測を可能とする光学系を導入した(図5)。すべての駆動デバイスはモータライズされており、電気的に制御可能である。

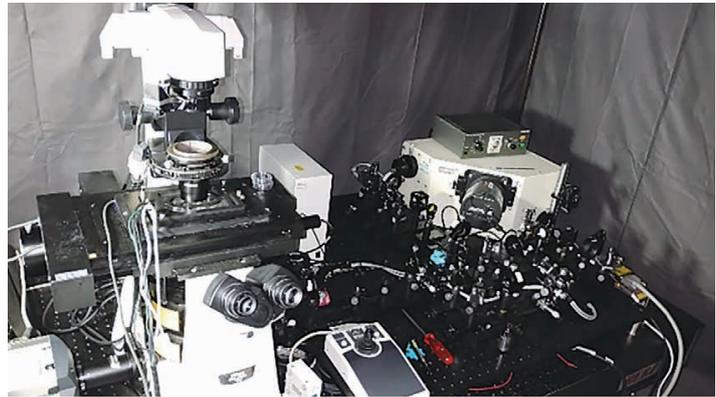


図5. 広島大学霞キャンパスに構築した、超解像—ラマン散乱スペクトル同時計測システム。

・iPS細胞の状態変化を非染色かつ迅速に検出できる解析方法の開発。

本研究で用いるラマン散乱スペクトル解析は、再現性が低い計測の一つに数えられる。細胞のラマン散乱スペクトルを取得する際には、細胞そのもの、細胞が接着している基質、および、培養液がそれぞれ発するラマン散乱光が混在するスペクトルから、細胞由来のスペクトルを抽出する作業が必要となる。また、取得されるスペクトルの形状が、顕微鏡焦点位置や光軸調整の少しのずれに強く依存してしまう。さらに、細胞などの生体試料を用いた実験では、培養日、実験日、実験者の手技、解析実施者の手技などより偏りがある。実践上、これらを全て理想環境に整えることは難しく、生物学実験におけるラマン散乱スペクトル計測の結果は、実験毎に偏差が生じてしまう。この問題は、長らく残されていた。そこで、我々は、伝統的に使われてきた背景除去法を見直し、光学収差、実験日、解析者に依存せず、細胞のラマン散乱スペクトルを抽出できる解析法を開発した。

図6に、観察視野中心と照射中心とが大きく外れるよう、あえて顕微鏡の光学調整を変えた条件で、ヒトiPS細胞(253G1株)のラマン散乱スペクトルを計測した例を示す。実験は3か月間隔で行われ、一回目の光学条件では3つのディッシュ、二回目の光学では4つのディッシュにて、細胞を培養しそれぞれ30~60細胞のラマン散乱スペクトルを収集し、その平均スペクトルを重ねた。実験日の違いによってもディッシュ間によってもスペクトルに差異は見られない。この新解析法により、細胞のラマン散乱スペクトル計測の実験再現性が格段に向上した。

本成果は、現在、論文執筆中である。

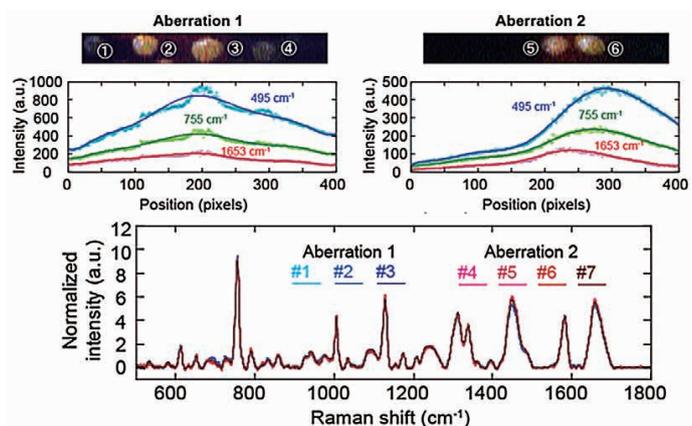


図6. 光学収差が有る状態で新規解析法にて取得したヒトiPS細胞のラマン散乱スペクトル。

今後の展望

上述のように、目的達成のための要素技術の開発はほぼ終了したと言える。22年度より、要素技術の統括と実測/デー

タ収集を開始する。具体的な研究項目は以下である。

- ① 顕微鏡システムの統括制御ソフトウェアの構築
- ② 由来の異なる 10 種ヒト iPS 細胞に対し、共通してその状態変化を迅速に検出しえる解析方法を開発する。
- ③ 由来の異なる 5 種のヒト iPS 細胞に対する放射線被ばく応答を上記技術により定量する。

本研究課題内においては胎児への放射線影響に着目するが、開発される技術の適用範囲はその限りではない。本研究課題のコンセプトならびに開発される技術は、直接的に臨床応用につながる。たとえば、乳がんに対して放射線治療を施す際には、心臓への放射線障害が懸念されるが、心臓を取り出すことはできない。そこで患者の iPS 細胞を作成し心筋細胞に分化させた後に放射線を照射し影響を調べれば良い。すなわち、iPS 細胞技術を用いることで、ヒトには一切の放射線被ばくを与えることなく、さらに本計測システムを用いれば、臓器間差と個人差に関する研究データを網羅的に収集することが可能となり、将来的には定量的なテララーメイド放射線治療の実現につながると期待される。少なくとも、私たちはそれを目指して研究を継続する。

発表論文

なし（特許申請を優先）。

代表的な学会発表

なし（特許申請を優先）。

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

ES 細胞または iPS 細胞の評価装置および評価方法，特願 2022-0544525，渡邊朋信，藤田英明，広島大学／理化学研究所，2022 年 3 月 29 日出願

1 分子超解像技術を応用した放射線誘発 DNA 損傷イメージング法の確立

A radiation-induced DNA damage imaging method based on single molecule super-resolution technology

研究組織

拠点機関研究者：渡邊 朋信（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

工藤 健一（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：藤田 英明（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究目的

放射線被ばくによる障害発生率と放射線量の相関は、個人に大きく依存するとされている。しかしながら、放射線影響に関する実験は、皮膚等の一部を除き、ヒトを対象に行えない。そのため、現在のところ、放射線被ばく影響の個人差に関する定量的な調査は、疫学調査やヒトオルガノイドを用いた試験管内実験等の一部に限られており、大規模なデータが存在せず、個人差に関する研究根拠は定量性に乏しい。特に、低線量域放射線によるヒトへの健康被害（たとえば、発がん）の発症までには長い時間がかかり、老化等の他要因との区別もつきにくく、2018年によく低線量域放射線に対する感受性に個人差があることが証明されたばかりである（Lin et al., Radiat Res. 190:424-432, 2018）。しかしながら、個人差を決定づける要因については未だ不明なままである。また、低線量域放射線被ばくには、ホルミシス（有害性を持つ要因が作用量により有益となる）があり、放射線照射が、あるヒトには有害であっても、あるヒトには治療に有効である可能性もある。したがって、安全-危険の閾値を全国民に対して一意に決めることは困難であり、患者ひとりひとりの放射線感受性に適応した放射線診断・治療が必要である。それを実現させるためには、放射線被ばくの個人差に関するデータをさらに収集していく必要がある。これらがビッグデータとなれば、回帰予測モデルあるいは深層学習手法などを適用することで、放射線診断・治療前に、患者の放射線感受性の推定が可能となる。本研究は、放射線被ばくの個人差に関するビッグデータを収集することを大目的とする。

さて、昨今では、人工多能性幹細胞（iPS細胞）の発明により、健康な人に対して放射線を照射できない倫理的問題は解決されつつある。iPS細胞を用いて、放射線被ばく影響の個人差を定量するプラットフォームの構築は、別プロジェクト「人工多能性幹細胞と光計測技術を用いた放射線被ばく影響の個人差評価プラットフォームの確立」にて行っているため、そちらをご覧ください。本プロジェクトは、放射線被ばく影響を迅速かつ簡易に定量する基盤方法を開発することを狭義の目的とする。

現在のところ、放射線照射によるDNA損傷の可視化は、主に電子顕微鏡もしくは蛍光免疫染色を用いた観察により行われている。前者は試料調製に手技を要する他、スループット向上が見込めず、迅速な評価/診断や大規模データ収集には不向きである。後者は試料調製・観察共に簡易ではあるが、空間分解能が約250ナノメートルに留まり、DNA損傷を直接観察するには至らない（DNA損傷部位特異的な修復タンパク質の局在を観る等の間接的な観察に留まる）。本研究室では、細胞内における1分子超解像技術を保有している。この技術を用いることで、20～30ナノメートルの空間分解能でDNAの構造を観察することが原理上可能である。そこで、本研究では、1分子超解像技術を用いて固定試料における放射線誘発DNA損傷を画像化する手法の確立を行い、ビッグデータ実現のための計測スループット向上を図る。

研究実施内容

細胞内において、DNAは複雑に折りたたまれていることは周知である。DNA損傷（切断）は、折りたたまれた構造が解けた箇所で発生し、その箇所は修復が完了するまで折りたたまれない。簡単に言えば、密な構造に穴があくのである。切断箇所にはDNA修復因子がリクルートされるのだから、当然ながら、タンパク質が通る隙間が必ず存在する。すなわち、DNA切断は、細胞内の立体的なゲノム構造に作られた「穴」として検出できるのではないかと考えた。

そこで、まず取り組んだのは、ゲノム立体構造の可視化である。上述のように、私たちは、細胞内における1分子超解

像技術を保有している。大きさが、50～200 ナノメートルの蛍光ビーズを準備し、固定した細胞核内に導入すれば、これらビーズはゲノム立体構造に沿った自由拡散を行う。ビーズが通ることのできる箇所は大きさに依存するので、ゲノム立体構造にできた「穴」を検出できると考えた。ビーズの拡散運動は数ナノメートルの精度で計測できる。しかしながら、(細胞を固定する際の化学修飾が原因と思われるが) これらのビーズは様々に非特異的吸着を起し、残念ながら、核内における自由拡散を観察するには至らなかった。

上記問題を解決するために、現在、蛍光量子ドットを中心を持つナノガラスビーズの開発を行っている。今回用いた蛍光ビーズでは、ポリエチレン製であり粒径を小さくすると蛍光強度が下がるうえ、水分子との相互作用が増加するため蛍光退色を起こす。そのため、粒径を50 ナノメートル以上にする必要があった。一方で、量子ドットであれば粒径は10 ナノメートル程度に収まり、かつ、ガラス被膜の厚さを変えることで粒径を自由に制御することができる。その他、単量体、二量体、四量体、八量体化した蛍光タンパク質を用いる方法などが考えられる。

さて、本研究における目的は、「放射線照射による DNA 損傷を簡易かつ迅速に定量すること」であり、その目的達成の手段はゲノム構造の「穴」の検出に限らない。代替案として、細胞内における転写因子の1分子計測を用いた放射線被ばく影響の定量を試みた(図1)。放射線照射によりラジカルが生じ生体分子が酸化される。その結果の一つとして、DNA 構造(クロマチン構造)が変化することが知られており、超解像法や時間分解法により確認されている[Zhang, et al., 2015; Abdollahi, et al., 2018]。それに伴い、転写因子の活性や機能は摂動を受ける。結果として、細胞状態が変化する。たとえば、自身の ROS 代謝能を増強させて、放射線耐性を高める。私たちは、A.DNA 構造への影響、B. 転写機能への影響、C.ROS 代謝機能への影響について、一分子計測で一回のアッセイで定量できる計測法を考案し試行した。

新しく技術を開発するためには、適したモデル実験系が必要となる。ここでは、簡易的にかつ再現良く放射線被ばくを細胞に与える必要がある。当研究室では、初期胚に対する放射線被ばくの晩発性機能不全メカニズムを研究対象としているため、観察対象はマウス胚性幹細胞(ES細胞)とした。試行の簡素化のため、放射線照射刺激にはX線ではなく紫外線を用いた。マウスES細胞に対し、波長340ナノメートル(40 mW/cm²)の紫外線(UV)を30秒照射したところ、その後の細胞増殖が明らかに抑制された(図2A)。活性酸素の生成は、活性酸素の蛍光指示薬であるCellROX™(ThermoFisher社製)を細胞に導入して、蛍光顕微鏡で観察した(図2B)。明らかな活性酸素生成が確認されたが、紫外線照射から24時間経過するとこれらの活性酸素はほぼ代謝された。紫外線照射によるミトコンドリアの構造破壊は、ミトコンドリアの蛍光指標であるMitoTracker™

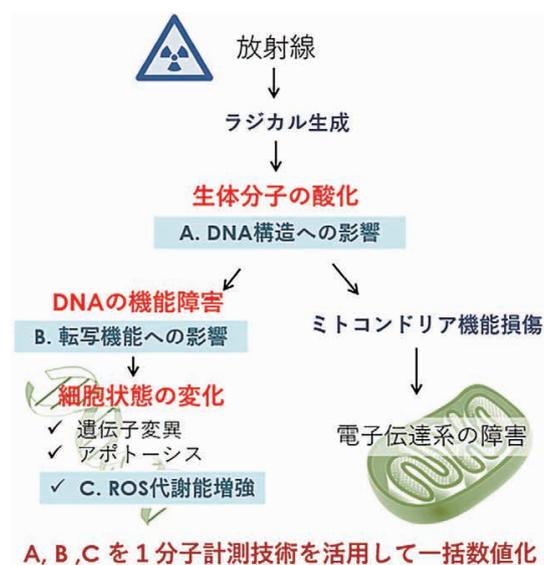


図1. 代替法概念図。

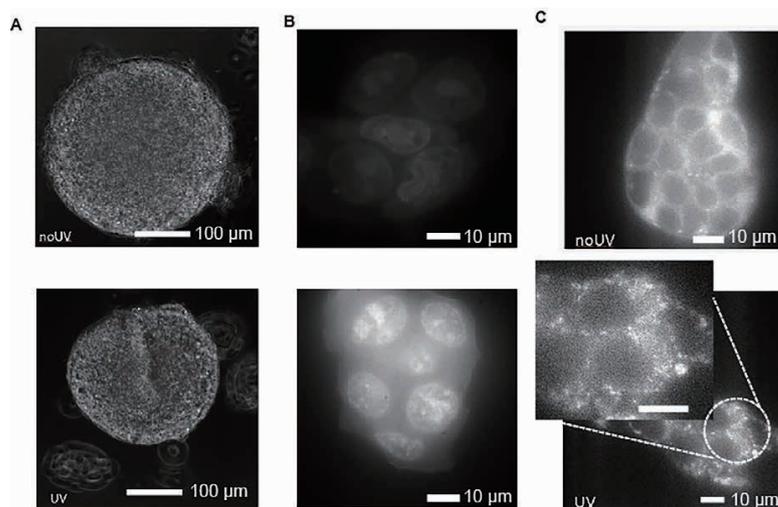


図2. 紫外線(UV)照射のmESCへの影響。

(A) 1,000 個の ES 細胞を凝集させた 24 時間後の胚様体の画像(上)、(下) 紫外線照射なし。(B) 蛍光活性酸素生成インジケータ(CellROX™) で標識した ES 細胞の蛍光画像(上)および(下)。(C) ミトコンドリアの蛍光標識(ミトトラッカー™) を導入した ES 細胞の蛍光画像(上)、(下) 紫外線照射なし。下段は○印の部分の拡大画像。

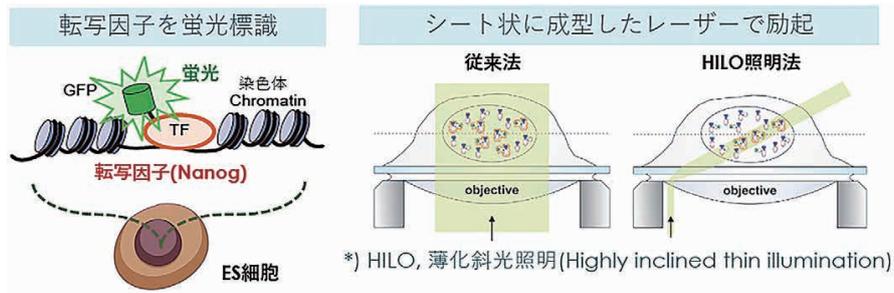


図3. GFPと融合したNanogの、ES細胞における1分子追跡の説明図。

(A) GFP融合Nanog (Nanog-GFP)の模式図。TFは転写因子、ここではNanogを指す。(B) 薄化遮光照明 (HILOM) を用いた本観察の模式図。

(ThermoFisher社製)を細胞に導入し確認した(図2C)。これにより、開発中における試アッセイの都度に、細胞に放射線被ばく影響を現れたことを確認できる。

次に準備すべきは、細胞内における転写因子1分子の運動の定量法である。ここではES細胞に恒常的に発現している転写因子Nanogを選択し、ゲノム編集技術を用いて内在性Nanogに蛍光タンパク質GFPを融合した(図3A)。通常の蛍光顕微鏡ではなく、薄型遮光照明顕微鏡(HILOM)を用いる(図3B)。HILOMは、細胞に対して側面からシート状に成型されたレーザーを入射することで、観察焦点以外にある蛍光物質を励起しない。そのため、取得される画像の背景光が軽減される。核内のNanog-GFP分子は、落射蛍光顕微鏡では個々識別できないが、HILOMでは蛍光スポットとして離散的に可視化される(図4A)。核内の未結合タンパク質の拡散は速いため、設定した露光時間(50ミリ秒)では検出できない。一方、Nanog-GFPがDNA上の標的遺伝子座に安定的に結合している場合には、蛍光スポットとして可視化される(図4B)。つまり、これらの蛍光スポットは、Nanog-GFP分子ひとつを表す。蛍光スポットの出現と消失が、同じ場所で繰り返されることから、Nanog-GFP分子が同じ遺伝子座に結合していることがわかる(図4B、黄色線)。

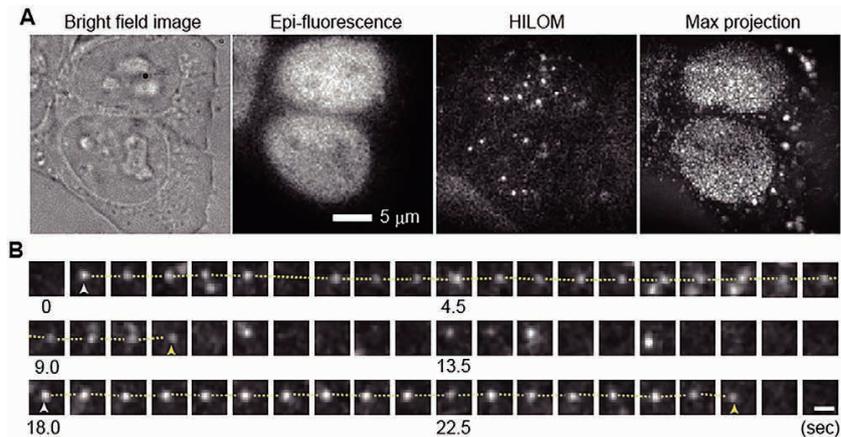


図4. GFPと融合したNanogの、ES細胞における1分子追跡の実例。

(A) Nanog-GFPを発現させたES細胞の代表的な画像。明視野、落射蛍光、HILOM、および2,000フレームの最大投影画像を示す。(B) Nanog-GFP分子の450ミリ秒間隔での典型的な時間経過。黄色の点線は同一部位での滞留を示す。白と黄色の矢印の頭は、それぞれNanog-GFPの出現と消失を示す。スケールバーは1マイクロメートル。

これら蛍光スポットの重心位置を全て計測することで、細胞内で観察できた全てのNanog-GFP分子のDNAへの結合・滞在・解離を数値化できる。その位置計測精度は約30ナノメートルであり、言い換えるならば、本手法によりNanog-GFP分子のDNA鎖上での運動を30ナノメートルの精度で追跡できる(図5左)。Nanog-GFP分子は基本的には拡散運動を示すが、その運動は相互作用しているDNAにより制限されている。細胞内で収集された軌跡に対して、ひとつひとつの平均二乗距離を計算し、全てを平均化して、細胞内における平均の平均二乗距離を算出する(図5右)。平均二乗距離は飽和曲線となり、以下の式により近似できる。

$$MSD''(t) \sim R_c \left\{ 1 - \exp\left(-\frac{4Dt}{R_c}\right) \right\} + 2\varepsilon^2$$

ここで、 R_c は分子が自由に拡散できる範囲（閉塞半径）、 D は半径 R_c 内における拡散運動の速さ（拡散係数）、 ε は計測誤差である。クロマチンが凝集すると同然ながら、その凝集付近に相互作用する Nanog-GFP の運動範囲は制限される。すなわち、 R_c は小さくなる。DNA は様々に化学修飾を受けるが、これらは DNA 鎖の物理的な粘弾性を変化させ、そこに相互作用している Nanog-GFP の拡散運動の速さを変える。すなわち、 D が変化する。放射線照射がクロマチン構造または DNA の状態に変化を与えるのであれば、それらは R_c と D の変化として検出できることになる。

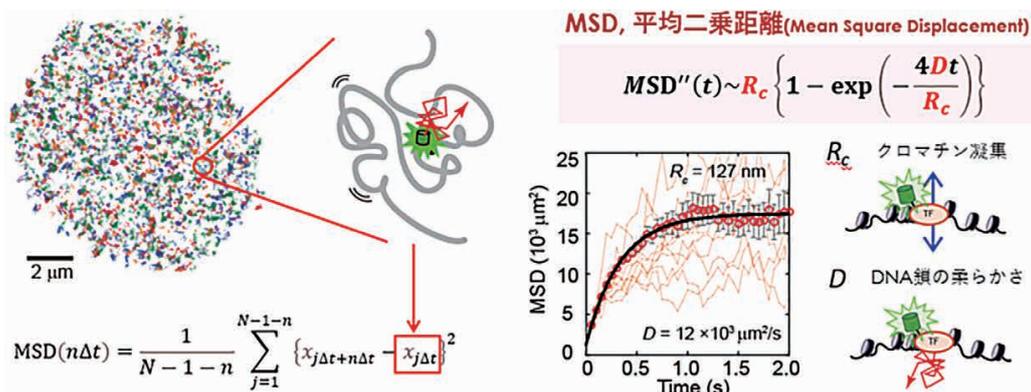


図5. Nanog-GFP 一分子の平均二乗距離計測の概念図。

紫外線照射後のマウス ES 細胞において、Nanog-GFP 一分子の平均二乗距離を計測してみたところ（図6）、わずかに R_c の上昇が確認され、一方で、 D には有意差が確認されなかった。照射後 24 時間静置培養させると、 R_c はさらに上昇したが、 D には変化が見られなかった。この結果から、①紫外線照射は（過去の文献に示されたように）クロマチン凝集を解く効果があることが示された。また、② DNA の物理的な粘弾性には影響を与えないことが示され、おおよそ、化学修飾状態などは変化してないと推測される。さらに、①の効果は、照射直後より 24 時間経過後の方が大きく、紫外線照射はクロマチン構造に直接影響を与えるより、むしろ、間接的に晩発的な影響を与えていると考えられる。

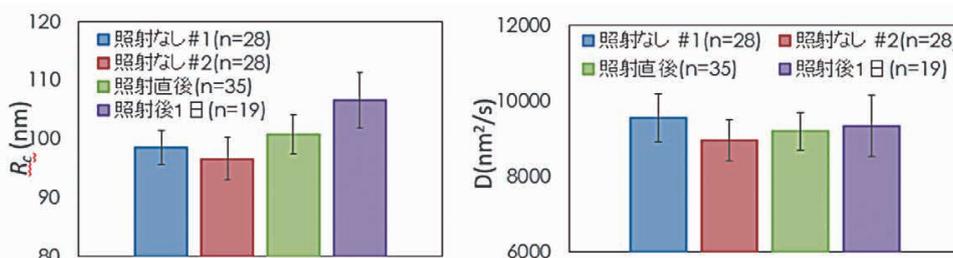


図6. Nanog-GFP 一分子の平均二乗距離計測の結果。

紫外線照射なし（- UV、黒）、照射あり（+ UV、赤）、照射後 24 時間（+ UV (24h)、青）の ES 細胞において、一分子測定を用いて Nanog-GFP の拡散運動の R_c （左）と D （右）を計算した。エラーバーは標準偏差を示す。

紫外線照射により細胞内に発生したフリーラジカルは、生体分子のみならず、蛍光分子にも相互作用する。蛍光分子は、酸化により消光する（退色する）ので、フリーラジカルの生成量と蛍光分子の消光時間には直接的な相関がある。すなわち、細胞内の Nanog-GFP の消光時間を計測することで、細胞内に残留するフリーラジカルの量を評価することが可能となる。実際に、上記で収集した顕微鏡動画を用いて Nanog-GFP の蛍光の消光時間を計測すると指数関数的に減少していた（図7赤）。これは消光が確率過程に従っていることを表している。紫外線照射直後では、減衰速度が明らかに増加しており（図

7緑)、確かに細胞内のフリーラジカルが増加していることが示唆される。その24時間後には、元の減衰速度に戻っており(図7紫)、紫外線照射は酸化代謝能に影響を与えない、あるいは、24時間後には酸化代謝能は回復していた、と考えられる。

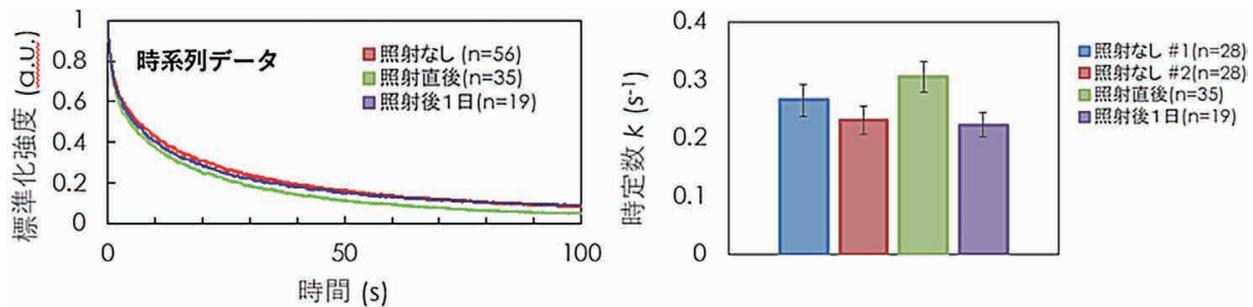


図7. Nanog-GFPの消光時間計測の結果。

紫外線照射なし(- UV、黒)、照射あり(+ UV、赤)、照射後24時間(+ UV (24h)、青)のES細胞において細胞全体のNanog-GFP強度を計測した(左)。このグラフ、減衰係数(時定数k)を計算した(右)。

ここまでで、一度の計測で、A.DNA構造への影響、C.ROS代謝機能への影響の二つを数値化できる解析系が完成したが、B.転写機能への影響については、さらなる技術開発が必要であった。転写因子の機能は、DNAの転写であるから、DNAとの相互作用、すなわち、Nanog-GFPの蛍光スポットの滞留時間で表せると考えていた。蛍光スポットの出現はNanog-GFPのDNAへの結合であるが、蛍光スポットの消失はNanog-GFPのDNAからの解離の他に、上記したように蛍光消光の可能性もある。すなわち、Nanog-GFPの滞留時間が、蛍光スポットの出現から消失までの時間とは対応するとは限らない。蛍光消光時間に対して滞留時間が十分に短ければ問題はないが、残念ながら、Nanog-GFPとDNAの相互作用時間は蛍光消光時間より遥かに長く、蛍光スポットの消失のほとんどが蛍光消光であった。また、GFPをはじめとする蛍光分子は、確率的に蛍光を発するので、追跡の中で確率的に発光しない時間が存在することもある(蛍光明滅と呼ばれる)。現在、他プロジェクトにて、この問題は解決されているので、今後、本プロジェクトにも適用していく予定である。

今後の展望

上述のように、計画室案当初の開発案については暗礁に乗り上げており、さらなる研究開発が必須である。一方で、代替技術については一定の成功を収めており、十分に実用可能レベルに達している。今後は、引き続き、二本立てでの技術開発を行っていく。特に後者では、タンパク質1分子の核内運動が詳細に数値化できるので、応用範囲は転写因子にとどまらず、DNA損傷応答タンパク質の挙動そのものを詳細に数値化できる。そこで、2022年度は、DNA損傷応答タンパク質である53BP1あるいは γ H2AXに対する免疫染色をベースとして、DNA二本鎖切断箇所におけるDNA鎖の粘弾性を調査したい。同時にDNA鎖全体の粘弾性を超解像度マッピングする。これにより、二本鎖切断が起こりやすい物理的環境が明らかになると期待される。

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。

実験的内部被ばくによる細胞損傷の分子病理学的 Patho-マイクロドジメトリ解析と病態メカニズムの解明

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）

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）

協力者：星 正治（広島大学：名誉教授）

高辻 俊宏（長崎大学：名誉教授）

研究目的

福島原発事故後10年を迎えた日本では、放射線の作用が、腫瘍発生・腫瘍制御に関する研究の中で社会的関心事となりその基礎的研究の重要性が増している。本研究の目的は、体内残留放射能が内部被ばくとしてラットに及ぼす影響の三次元的空間分布を分子病理学的に検出し、組織細胞のマイクロドジメトリ（微視的放射線量分布）との関連を検討すること（Patho-マイクロドジメトリ）にある。

研究実施内容

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（⁵⁶Mn）微粒子による低線量内部被ばく動物実験から、放射性微粒子周辺細胞における局所的な超高線量による初期事象の肺幹細胞損傷が重大病因に繋がる可能性を見出した。今回特に、幹細胞の存在が実証されている消化管、小腸について検討した結果、内部被ばく群で病態の増悪化を認めた。

今後の展望

今後、小腸について検討した結果をまとめて、内部被ばく群での病態の増悪化の機序を考察し論文化する。更に、脳、睾丸などの他臓器についても同様に検討する。遺伝子不安定性と幹細胞損傷について局所積算線量を指標とした検討も含めて内部被ばくの分子病態解明を行う。

発表論文

- 1) Mutsumi Matsuu-Matsuyama, Kazuko Shichijo, Katsuya Matsuda, Nariaki Fujimoto, Hisayoshi Kondo, Shiro Miura, Tomomi Kurashige, Yuji Nagayama, Masahiro Nakashima. Age-dependent effects on radiation-induced carcinogenesis in the rat thyroid. *Scientific Reports* 11(1): 19096, 2021.

代表的な学会発表

- 2) A32 星 正治・佐藤 斉・遠藤 暁・藤本 成明・七條 和子・坂口 綾・恩田 裕一：カザフスタンのウラン鉱山近郊の大気中のエアロゾルの収集と測定及び放射性微粒子の影響研究. 2021年度ERANオンラインキックオフミーティング ERAN2021 Online Kick-Off Meeting, the ERAN2021 Online Annual Meeting 20210524
- 3) 松山睦美, 七條和子, 土屋誉, 中島正洋. アミノ酸混合物シスチン・テアニンのラットにおける放射線防護効果. 第5回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス：20210605
- 4) Shichijo K. Impact of Local High Doses of Radiation by Neutron Activated Mn Dioxide Powder in Rat Lungs: Protracted Pathologic Damage Initiated by Internal Exposure. *ESMED (European Society of Medicine) CONGRESS 2021-virtual*. 20211111-13 Vienna, Austria+Online
- 5) Hoshi M, Chaizhunusova N, Zhumadilov K, Uzbekov D, Shabdarbaeva D, Kairkhanova Y, Amantaeva G, Ruslanova B, Apbassova M, Abishev Z, Baurzhan A, Saimova A, Sakakov M, Gnyrya VS, Vurim A, Azimkhanov A, Kolbayenkov A, Ohtaki M, Otani K, Fujimoto N, Shichijo K, Endo S, Sakaguchi A, Yamamoto M, Toyoda S,

Satoh H, Inoue K, Noso Y, Kawano N, Stepanenko V, Petukhov A. Animal exposure experiments using Mn-56 dioxide radioactive microparticles. the XVII International scientific-practical conference "ECOLOGY. RADIATION. HEALTH". 20210828-29. Semey Kzakhstan.

- 6) 星 正治・佐藤 齊・遠藤 暁・藤本成明・七條和子. 採択番号 (No.) : F-21-14; 研究課題 : カザフスタンのウラン鉱山近郊の大気中のエアロゾルの収集と測定及び放射性微粒子の影響研究 (Title: Measurements of aerosols in the air near uranium mines in Kazakhstan and study of the effects of radioactive microparticles) . ERAN2021 年次報告会. 20220214. 筑波
- 7) 七條和子. 「放射性微粒子による内部被ばく実験」. 低線量被ばく問題研究会. 第7回研究会. 20220219. 大阪オンライン開催
- 8) Shichijo K, Takatsuji T. Pathological effects in relation to dose level after acute intake of neutron-activated ⁵⁶Mn dioxide powder in Wistar rats. The 24th Hiroshima International Symposium "Research on radiation and its effects in Kazakhstan and other countries" 20220318-319 広島
- 9) 右近 直之, 鷺山 幸信, 趙 松吉, 織内 昇, 西嶋 剣一, 城寶 大輝, 下山 彩希, 高橋 和弘, 伊藤 浩, 新規イメージング技術を用いた α 線放出核種の組織内局所線量評価の基礎検討 第58回アイソトープ・放射線研究発表会. 20210707-09 オンライン開催

その他 (特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等)

腫瘍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）
小早川 雅男（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講座：主任教授）
鈴木 弘行（福島県立医科大学呼吸器外科学講座：教授）
菊田 敦（福島県立医科大学周産期間葉系幹細胞研究講座：教授）
長井 一浩（長崎大学病院細胞療法部：准教授）

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、癌免疫療法的な多大な進歩を遂げ、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的な臨床試験に向け、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的な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）免疫療法的な第Ⅰ／Ⅱ a 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 細胞免疫療法的な第Ⅰ／Ⅱ a 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。また、2021年度より自家末梢血由来 $\gamma\delta$ T 細胞による免疫細胞療法の実用化に向けた取り組みを、関連診療科及び研究グループと共に開始した。

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、脾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種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、台北榮民総医院と国際共同医師主導臨床試験開始については、昨今の状況等から、協議は進んでいない。脾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。γδT 細胞療法に関しては、成人 T 細胞白血病リンパ腫等を対象疾患として、独自技術による GMP 準拠の調製システム構築を目指す。また、免疫コンプレキソ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、脾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、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) Kameda K, Kako S, Kim SW, Usui Y, Kato K, Fukuda T, Uchida N, Kobayashi H, Wakayama T, Sakaida E, Yano S, Imada K, Nara M, Ikeda T, Fuchida S, Ishikawa J, Sugahara H, Kanda J, Kimura T, [Ichinohe T](#), Atsuta Y, Kondo E. Autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed or refractory PTCL-NOS or AITL. *Leukemia*. 2022 Mar 28. doi: 10.1038/s41375-022-01545-w. Online ahead of print.
- 2) Yamamoto M, Sato M, Onishi Y, Sasahara Y, Sano H, Masuko M, Nakamae H, Matsuoka KI, Ara T, Washio K, Onizuka M, Watanabe K, Takahashi Y, Hirakawa T, Nishio M, Sakashita C, Kobayashi T, Sawada A, [Ichinohe T](#), Fukuda T, Hashii Y, Atsuta Y, Arai A. Registry data analysis of hematopoietic stem cell transplantation on systemic chronic active Epstein-Barr virus infection patients in Japan. *Am J Hematol*. 2022 Mar 21. doi: 10.1002/ajh.26544. Online ahead of print.
- 3) Iwasaki M, Kanda J, Tanaka H, Shindo T, Sato T, Doki N, Fukuda T, Ozawa Y, Eto T, Uchida N, Katayama Y, Kataoka K, Ara T, Ota S, Onizuka M, Kanda Y, [Ichinohe T](#), Atsuta Y, Morishima S. Impact of HLA epitope matching on outcomes after unrelated bone marrow transplantation. *Front Immunol* 2022 Mar 3;13:811733. doi: 10.3389/fimmu.2022.811733.
- 4) Kawajiri A, Kawase T, Tanaka H, Fukuda T, Mukae J, Ozawa Y, Eto T, Uchida N, Mori T, Ashida T, Kondo T, Onizuka M, [Ichinohe T](#), Atsuta Y, Morishima S, Kanda J; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Human leukocyte antigen (HLA) haplotype matching in unrelated single HLA allele mismatch bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Mar;57(3):407-415. doi: 10.1038/s41409-021-01552-y.
- 5) Wada F, Watanabe M, Konuma T, Okabe M, Kobayashi S, Uchida N, Ikegame K, Tanaka M, Sugio Y, Mukae J, Onizuka M, Kawakita T, Kuriyama T, Takahashi S, Fukuda T, Nakano N, Sawa M, Kimura T, [Ichinohe T](#), Atsuta Y, Kanda J. Donor/Source Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. HLA 1-3 antigen-mismatched related peripheral blood stem cells transplantation using low-dose antithymocyte globulin versus unrelated cord blood transplantation. *Am J Hematol*. 2022 Mar 1;97(3):311-321. doi: 10.1002/ajh.26446.

- 6) Kako S, Hayakawa F, Miyamura K, Tanaka J, Imai K, Kanda J, Morishima S, Uchida N, Doki N, Ikegame K, Ozawa Y, Takada S, Usui N, Ohtake S, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Kanda Y. Decision analysis for unrelated bone marrow transplantation or immediate cord blood transplantation for patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. **Transplant Cell Ther.** 2022 Mar;28(3):161.e1-161.e10. doi: 10.1016/j.jtct.2021.11.021.
- 7) Nishi H, Ohta K, Kuramoto Y, Shigeishi H, Obayashi T, Yoshioka Y, Konishi M, Munenaga S, Nagoshi H, Yoshida T, Fukushima N, Kakimoto N, Ohge H, Kurihara H, Ichinohe T, Kawaguchi H. Periodontal inflamed surface area in oral cavity associated with febrile neutropenia in patients with hematologic malignancy undergoing chemotherapy. **Sci Rep.** 2022 Feb 15;12(1):2483. doi: 10.1038/s41598-022-06485-0.
- 8) Utsunomiya A, Tokunaga M, Nakano N, Fujiwara H, Miyamoto T, Ogata M, Miyazaki Y, Ishitsuka K, Sakaida E, Taji H, Wakayama T, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Kato K, Yoshimitsu M. Long-term follow-up of patients with ATL after autologous stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 2022 Feb;57(2):323-325. doi: 10.1038/s41409-021-01412-9.
- 9) Imahashi N, Terakura S, Kondo E, Kato K, Kim SW, Shinohara A, Watanabe M, Fukuda T, Uchida N, Kobayashi H, Ishikawa J, Kataoka K, Shiratori S, Ikeda T, Matsuoka KI, Yoshida S, Kondo T, Kimura T, Onizuka M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J. Impact of donor types on reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplant for mature lymphoid malignancies. **Bone Marrow Transplant.** 2022 Feb;57(2):243-251. doi: 10.1038/s41409-021-01525-1.
- 10) Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, Takahashi S, Kako S, Tozatto-Maio K, Yanada M, Sanz G, Uchida N, Angelucci E, Kato S, Mohty M, Forcade E, Tanaka M, Sierra J, Ohta T, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Kimura T, Rocha V, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E. The impact of GVHD on outcomes after adult single cord blood transplantation in European and Japanese populations. **Bone Marrow Transplant.** 2022 Jan;57(1):57-64. doi: 10.1038/s41409-021-01479-4.
- 11) Hiramoto N, Yamazaki H, Nakamura Y, Uchida N, Murata M, Kondo T, Yoshioka S, Eto T, Nishikawa A, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Onishi Y, Suzuki R, Mori T; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Total body irradiation-containing conditioning regimens without antithymocyte globulin in adults with aplastic anemia undergoing umbilical cord blood transplantation. **Ann Hematol.** 2022 Jan;101(1):165-175. doi: 10.1007/s00277-021-04664-z.
- 12) Shiratori S, Kurata M, Sugita J, Ota S, Kasahara S, Ishikawa J, Imada K, Onishi Y, Ishiyama K, Ashida T, Kanda Y, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Teshima T. Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis Using Low-Dose Antithymocyte globulin in peripheral blood stem cell transplantation-a matched-pair analysis. **Transplant Cell Ther.** 2021 Dec;27(12):995.e1-995.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.08.029.
- 13) Fuji S, Hakoda A, Kanda J, Murata M, Terakura S, Inamoto Y, Uchida N, Toya T, Eto T, Nakamae H, Ikegame K, Tanaka M, Kawakita T, Kondo T, Miyamoto T, Fukuda T, Ichinohe T, Kimura T, Atsuta Y, Shintani A, Morishima S. Impact of HLA disparity on the risk of overall mortality in patients with grade II-IV acute GVHD on behalf of the HLA Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 2021 Dec;56(12):2990-2996. doi: 10.1038/s41409-021-01443-2.
- 14) Kuroda Y, Koyama D, Kikuchi J, Mori S, Ichinohe T, Furukawa Y. Autophagic degradation of NOXA underlies stromal cell-mediated resistance to proteasome inhibitors in mantle cell lymphoma. **Leuk Res.** 2021 Dec;111:106672. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106672. Epub 2021 Jul 24.
- 15) Inoue T, Koyama M, Kaida K, Ikegame K, Ensbey KS, Samson L, Takahashi S, Zhang P, Minnie SA, Maruyama S, Ishii S, Daimon T, Fukuda T, Nakamae H, Ara T, Maruyama Y, Ishiyama K, Ichinohe T, Atsuta Y, Blazar BR, Furlan SN, Ogawa H, Hill GR. Peritransplant glucocorticoids redistribute donor T cells to the bone marrow and prevent relapse after haploidentical SCT. **JCI Insight.** 2021 Nov 22;6(22):e153551. doi: 10.1172/jci.insight. 153551.
- 16) Kako S, Hayakawa F, Imai K, Tanaka J, Mizuta S, Nishiwaki S, Kanamori H, Mukae J, Ozawa Y, Kondo T, Fukuda

- T, [Ichinohe T](#), Ota S, Tanaka Y, Murayama T, Kurahashi S, Sakura T, Usui N, Ohtake S, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y, Atsuta Y. Optimal treatment for Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission in the era of high-intensity chemotherapy. *Int J Hematol*. 2021 Nov;114(5):608-619. doi: 10.1007/s12185-021-03198-4.
- 17) Seo S, Usui Y, Matsuo K, Atsuta Y, Igarashi A, Fukuda T, Ozawa Y, Katayama Y, Yoshida S, Uchida N, Kondo T, Kako S, Tsukada N, Kato S, Onizuka M, [Ichinohe T](#), Kimura F, Kanda Y, Miyamura K, Kanda J; JSHCT Donor Source Working Group. Impact of the combination of donor age and HLA disparity on the outcomes of unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Oct;56(10):2410-2422. doi: 10.1038/s41409-021-01289-8. Epub 2021 May 14.
- 18) Murata M, Terakura S, Wake A, Miyao K, Ikegame K, Uchida N, Kataoka K, Miyamoto T, Onizuka M, Eto T, Doki N, Ota S, Sato M, Hashii Y, [Ichinohe T](#), Fukuda T, Atsuta Y, Okamoto S, Teshima T. Off-the-shelf bone marrow-derived mesenchymal stem cell treatment for acute graft-versus-host disease: real-world evidence. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Oct;56(10): 2355-2366. doi: 10.1038/s41409-021-01304-y. Epub 2021 May 11.
- 19) Shiratori S, Sugita J, Fuji S, Aoki J, Sawa M, Ozawa Y, Hashimoto D, Matsuoka KI, Imada K, Doki N, Ashida T, Ueda Y, Tanaka M, Sawayama Y, [Ichinohe T](#), Terakura S, Morishima S, Atsuta Y, Fukuda T, Teshima T. Low-dose antithymocyte globulin inhibits chronic graft-versus-host disease in peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Sep;56(9):2231-2240. doi: 10.1038/s41409-021-01314-w.
- 20) Nishii R, Mizuno T, Rehling D, Smith C, Clark BL, Zhao X, Brown SA, Smart B, Moriyama T, Yamada Y, [Ichinohe T](#), Onizuka M, Atsuta Y, Yang L, Yang W, Thomas PG, Stenmark P, Kato M, Yang JJ. NUDT15 polymorphism influences the metabolism and therapeutic effects of acyclovir and ganciclovir. *Nat Commun*. 2021 Jul 7;12(1):4181. doi: 10.1038/s41467-021-24509-7.
- 21) Nakamura M, Arai Y, Hirabayashi S, Kondo T, Doki N, Uchida N, Fukuda T, Ozawa Y, Tanaka M, Sawa M, Katayama Y, Kanda Y, Shiratori S, Nakamae H, Yoshioka S, Onizuka M, [Ichinohe T](#), Atsuta Y, Kako S. Residual disease is a strong prognostic marker in patients with acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy-refractory or relapsed disease prior to allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2021 Jul;194(2):403-413. doi: 10.1111/bjh.17646.
- 22) 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*. 2021 Jul;56(7):1691-1699. doi: 10.1038/s41409-021-01217-w.
- 23) 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*. 2021 Jun;56(6):1352-1363. doi: 10.1038/s41409-020-01203-8.
- 24) Okazaki K, Ohira T, Sakai A, Shimabukuro M, Kazama JJ, Takahashi A, Nakano H, Hayashi F, Nagao M, Yasumura S, [Ohto H](#), Kamiya K. Lifestyle Factors Associated with Undernutrition in Older People after the Great East Japan Earthquake: A Prospective Study in the Fukushima Health Management Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 14;19(6):3399. doi: 10.3390/ijerph19063399.PMID: 35329088.
- 25) Sano H, Mochizuki K, Kobayashi S, Ohara Y, Takahashi N, Kudo S, Ikeda K, [Ohto H](#), Kikuta. T-cell replete haploidentical stem cell transplantation with low dose anti-thymocyte globulin for relapsed/refractory Ewing sarcoma family tumors. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2021 Jul 22: e1519. doi: 10.1002/cnr2.1519.
- 26) 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.* 2021; 116:725-34. doi: 10.1111/vox.13052. PMID: 33314130.
- 27) Murakami M, Osuga K, Ohto H, Kamiya K, Saito K, Scholz U, Abdel-Wahab M. IAEA consultancy meeting on low-dose radiation for patients and population. *Fukushima J Med Sci.* 2021;67(2):89-93. doi: 10.5387/fms.2021-21. PMID: 34456223.
- 28) 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 Jun;113(6):945-949. doi: 10.1007/s12185-021-03092-z. PMID: 33569741.
- 29) 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 May 12;62(3):425-426. doi: 10.1093/jrr/rraa146. PMID: 33693686.
- 30) Hayashi F, Ohira T, Okazaki K, Nakano H, Sakai A, Hosoya M, Shimabukuro M, Takahashi A, Kazama J, Yasumura S, Hashimoto S, Kawasaki Y, Kobashi G, Ohto H, Kamiya K. Fukushima Health Management Survey. Relationship between physical activity/exercise habits and the frequency of new onset of lifestyle-related diseases after the Great East Japan Earthquake among residents in Fukushima: the Fukushima Health Management Survey. *J Radiat Res.* 2021 May 5;62(Supplement_1): i129-i139. doi: 10.1093/jrr/rraa134. PMID: 33978173.
- 31) Go H, Ohto H, Nollet KE, Sato K, Miyazaki K, Maeda H, Ichikawa H, Chishiki M, Kashiwabara N, Kume Y, Ogasawara K, Sato M, Hosoya M. Biomarker Potential of the Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products to Predict Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Newborns. *Front Pediatr.* 2021 Apr 29; 9:649526. doi: 10.3389/fped.2021.649526. eCollection 2021. PMID: 33996692.
- 32) Honda K, Okazaki K, Tanaka K, Kazama JJ, Hashimoto S, Ohira T, Sakai A, Yasumura S, Maeda M, Yabe H, Suzuki Y, Hosoya M, Takahashi A, Nakano H, Hayashi F, Nagao M, Ohira H, Shimabukuro M, Ohto H, Kamiya K. Evacuation after the Great East Japan Earthquake is an independent factor associated with hyperuricemia: The Fukushima Health Management Survey. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Apr 9;31(4):1177-1188. doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.016. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33549460.
- 33) Setou N, Suzuki S, Matsuzuka T, Iwadata M, Maeda M, Namekata Y, Yoshida F, Oshima K, Ohira T, Yasumura S, Ohto H, Kamiya K, Yokoya S, Shimura H. Psychosocial support for the examinees and their families during the secondary confirmatory examination: Analyses of support records at first visit. *Fukushima J Med Sci.* 2021 Aug 27;67(2):53-63. doi: 10.5387/fms.2021-01. Epub 2021 Aug 7. PMID: 34373400.
- 34) Shoichi Ito, Hitoshi Ohto, Yoshiko Ogiyama, Michiyo Irino, Susumu Omokawa, Itaru Shibasaki, Kenichi Ogasawara, Makoto Uchikawa, Kenneth E. Nollet, Willy A. Flegel. A practical and effective strategy in East Asia to prevent anti-D alloimmunization in patients by C/c phenotyping of serologic RhD-negative blood donors. *eJHaem*: 16 September 2021 <https://doi.org/10.1002/jha2.292>.
- 35) Tamai Y, Ohto H, Yasuda H, Takeshita A, Fujii N, Ogo H, Yazawa Y, Hato T, Mitani K, Suzuki K, Yokohama A, Kato Y, Abe M, Kumagawa M, Ueda Y, Nollet KE, Cooling L, Kitazawa J. Pediatric RBC Alloimmunization Consortium. Allo-anti-M: Detection peaks around 2 years of age, but may be attenuated by red blood cell transfusion. *Transfusion.* 2021 Sep;61(9):2718-2726. doi: 10.1111/trf.16594. PMID: 3428792.
- 36) Nobuhisa Takahashi Kazuhiro Mochizuki, Hideki Sano, Shogo Kobayashi, Yoshihiro Ohara, Kazuhiko Ikeda, Hitoshi Ohto, Atsushi Kikuta. Decline of serum albumin precedes severe acute GVHD after haploidentical HSCT. *Pediatr Int.* 2021; 63:1048-1054. doi: 10.1111/ped.14564.
- 37) Hirai H, Okazaki K, Ohira T, Maeda M, Sakai A, Nakano H, Hayashi F, Nagao M, Harigane M, Takahashi A, Ohira H, Kazama JJ, Hosoya M, Yabe H, Suzuki Y, Yasumura S, Ohto H, Kamiya K, Shimabukuro M. Suboptimal diabetic control and psychological burden after the triple disaster in Japan: the Fukushima Health Management Survey.

- BMJ Open Diabetes Res Care. 2021 Sep; 9(1): e002007. doi: 10.1136/bmjdr-2020-002007. PMID: 34497045.
- 38) Hideki Sano, Kazuhiro Mochizuki, Shogo Kobayashi, Yoshihiro Ohara, Nobuhisa Takahashi, Shingo Kudo, Tomoko Waragai, Kazuhiko Ikeda, Hitoshi Ohto, Atsushi Kikuta. Effectiveness of T-Cell Replete Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents. *Front Pediatr.* 2021 Oct 13; 9:743294. doi: 10.3389/fped.2021.743294. eCollection 2021. PMID: 34722423.
- 39) Shimura H, Matsuzuka T, Suzuki S, Iwade M, Suzuki S, Yokoya S, Ohira T, Yasumura S, Suzuki S, Ohto H, Kamiya K. Fine Needle Aspiration Cytology Implementation and Malignancy Rates in Children and Adolescents Based on Japanese Guidelines: The Fukushima Health Management Survey. *Thyroid.* 2021 Nov; 31(11):1683-1692. doi: 10.1089/thy.2021.0072. PMID: 34762538.
- 40) Kobayashi S, Sano H, Mochizuki K, Ohara Y, Takahashi N, Kudo S, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. Effects of second transplantation with T-cell-replete haploidentical graft using low-dose anti-thymocyte globulin on long-term overall survival in pediatric patients with relapse of leukemia after first allogeneic transplantation. *Int J Hematol.* 2022 Mar;115(3):414-423. doi: 10.1007/s12185-021-03266-9. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34822127.
- 41) Gonda K, Kanazawa H, Maeda G, Matayoshi C, Hirose N, Katsumoto Y, Kono K, Takenoshita S. Ingestion of Okinawa Island Vegetables Increases IgA Levels and Prevents the Spread of Influenza RNA Viruses. *Nutrients.* 2021;13(6):1773.
- 42) Gonda K, Suzuki K, Sunabe Y, Kono K, Takenoshita S. Ficus pumila L. improves the prognosis of patients infected with HTLV-1, an RNA virus. *Nutr J.* 2021; 20(1):16.
- 43) Hori S, Honda M, Kobayashi H, Kawamura H, Takiguchi K, Muto A, Yamazaki S, Teranishi Y, Shiraso S, Kono K, Kamiga T, Iwao T, Yamashita N. A grading system for predicting the prognosis of gastric cancer with liver metastasis. *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51(11):1601-1607.
- 44) 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 promoter hypermethylation. *Carcinogenesis.* 2021; 42(1):21-30.
- 45) Kawamura H, Ogawa Y, Yamazaki H, Honda M, Kono K, Konno S, Fukuhara S, Yamamoto Y. Impact of Primary Tumor Resection on Mortality in Patients with Stage IV Colorectal Cancer with Unresectable Metastases: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *World J Surg.* 2021; 45(10):3230-3239.
- 46) Kawamura H, Honda M, Takiguchi K, Kamiga T, Saito K, Muto A, Shiraso S, Yamashita N, Iwao T, Saji S, Kono K, Konno S. Clinical Impact of Primary Tumor Site in Stage IV Colorectal Cancer: A Statewide Cohort Study. *Anticancer Res.* 2021; 41(11):5693-5702.
- 47) Kubo Y, Kitagawa Y, Miyazaki T, Sohda M, Yamaji T, Sakai M, Saeki H, Nemoto K, Oyama T, Muto M, Takeuchi H, Toh Y, Matsubara H, Mano M, Kono K, Kato K, Yoshida M, Kawakubo H, Booka E, Yamatsuji T, Kato H, Ito Y, Ishikawa H, Ishihara R, Tsushima T, Kawachi H, Oyama T, Kojima T, Kuribayashi S, Makino T, Matsuda S, Doki Y. Esophageal Cancer Practice Guidelines Preparation Committee. The potential for reducing alcohol consumption to prevent esophageal cancer morbidity in Asian heavy drinkers: a systematic review and meta-analysis. *Esophagus.* Online ahead of print. 2021
- 48) 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; 16(2):e0247169.
- 49) 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 coculture

- models. *Gastric Cancer*. 2021; 24(3):611-623.
- 50) 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; 70(2):289-298.
- 51) Momma T, Okayama H, Kanke Y, Fukai S, Onozawa H, Fujita S, Sakamoto W, Saito M, Ohki S, Kono K. Validation of Gene Expression-Based Predictive Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(18):4642.
- 52) Matsumoto T, Okayama H, Nakajima S, Saito K, Ito M, Kaneta A, Kanke Y, Onozawa H, Hayase S, Fujita S, Sakamoto W, Saito M, Seze Z, Momma T, Mimura K, Kono K. SH2D4A downregulation due to loss of chromosome 8p is associated with poor prognosis and low T cell infiltration in colorectal cancer. *Br J Cancer*. Online ahead of print. 2021
- 53) Nakajima S, Mimura K, Matsumoto T, Thar Min AK, Ito M, Nakano H, Neupane P, Kanke Y, Okayama H, Saito M, Momma T, Watanabe Y, Hanayama H, Hayase S, Saze Z, Kono K. The effects of T-DXd on the expression of HLA class I and chemokines CXCL9/10/11 in HER2-overexpressing gastric cancer cells. *Sci Rep*. 2021; 11(1):16891.
- 54) 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 IL34 Signaling and Promotes Chemoresistance via Tumor-Associated Macrophage Polarization in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Mol Cancer Res*. 2021; 19(6):1085-1095.
- 55) 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; Article number: 1982 (2021).
- 56) Nakayama Y, Kawamura H, Honda M, Takano Y, Takiguchi K, Kamiga T, Yamazaki S, Muto A, Shiraso S, Yamashita N, Iwao T, Kono K, Konno S. Benefit of intensive chemotherapy for elderly patients aged 80 years or older with metastatic colorectal cancer: a state-wide multicenter cohort study. *Int J Clin Oncol*. 2021; 26(7):1248-1256.
- 57) Neupane P, Mimura K, Nakajima S, Okayama H, Ito M, Thar Min AK, Saito K, Onozawa H, Fujita S, Sakamoto W, Saito M, Saze Z, Momma T, Kono K. The Expression of Immune Checkpoint Receptors and Ligands in the Colorectal Cancer Tumor Microenvironment. *Anticancer Res*. 2021;41(10):4895-4905.
- 58) Neupane P, Bhandari D, Tsubokura M, Shimazu Y, Zhao T, Kono K. The Nepalese health care system and challenges during COVID-19. *J Glob Health*. 2021; 11:03030.
- 59) Petersen SH, Kua LF, Nakajima S, Yong WP, Kono K. Chemoradiation induces upregulation of immunogenic cell death-related molecules together with increased expression of PD-L1 and galectin-9 in gastric cancer. *Sci Rep*. 2021; 11(1):12264.
- 60) Sakai M, Kitagawa Y, Saeki H, Miyazaki T, Yamaji T, Nemoto K, Oyama T, Muto M, Takeuchi H, Toh Y, Matsubara H, Mano M, Kono K, Kato K, Yoshida M, Kawakubo H, Booka E, Yamatsuji T, Kato H, Ito Y, Ishikawa H, Ishihara R, Tsushima T, Kawachi H, Oyama T, Kojima T, Kuribayashi S, Makino T, Matsuda S, Sohda M, Kubo Y, Doki Y. Esophageal Cancer Practice Guidelines Preparation Committee. Fruit and vegetable consumption and risk of esophageal cancer in the Asian region: a systematic review and meta-analysis. *Esophagus*. Online ahead of print. 2021.
- 61) 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. *J Anus Rectum Colon*. 2021;

- 5(2):129-136.
- 62) Saze Z, Kase K, Nakano H, Yamauchi N, Kaneta A, Watanabe Y, Hanayama H, Hayase S, Momma T, Kono K. Functional benefits of the double flap technique after proximal gastrectomy for gastric cancer. *BMC Surg*. 2021; 21(1):392.
- 63) Shibata M, Kono K, Takenoshita S. Inhibiting VEGF in cancer immunotherapy. *Clinical Immunology Communications*. 2(2022):12-16.
- 64) Ujiie D, Matsumoto T, Endo E, Okayama H, Fujita S, Kanke Y, Watanabe Y, Hanayama H, Hayase S, Saze Z, Ohki S, Kono K. Circulating tumor cells after neoadjuvant chemotherapy are related with recurrence in esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus*. 2021; 18(3):566-573.
- 65) Watanabe M, Toh Y, Ishihara R, Kono K, Matsubara H, Murakami K, Muro K, Numasaki H, Oyama T, Ozawa S, Saeki H, Tanaka K, Tsushima T, Ueno M, Uno T, Yoshio T, Usune S, Takahashi A, Miyata H. Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal Society. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2014. *Esophagus*. Online ahead of print. 2021.
- 66) Watanabe M, Tachimori Y, Oyama T, Toh Y, Matsubara H, Ueno M, Kono K, Uno T, Ishihara R, Muro K, Numasaki H, Tanaka K, Ozawa S, Murakami K, Usune S, Takahashi A, Miyata H. Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal Society. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2013. *Esophagus*. 2021; 18(1):1-24.
- 67) 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*. 2021; 24(1):60-71.
- 68) Yamamoto R, Honda M, Kawamura H, Kobayashi H, Takiguchi K, Muto A, Yamazaki S, Teranishi Y, Shiraso S, Kono K, Hori S, Kamiga T, Iwao T, Yamashita N. Clinical Features and Survival of Young Adults with Stage IV Gastric Cancer: a Japanese Population-Based Study. *J Gastrointest Cancer*. Online ahead of print.
- 69) Yamauchi N, Kanke Y, Saito K, Okayama H, Yamada S, Nakajima S, Endo E, Kase K, Yamada L, Nakano H, Matsumoto T, Hanayama H, Watanabe Y, Hayase S, Saito M, Saze Z, Mimura K, Momma T, Oki S, Hashimoto Y, Kono K. Stromal expression of cancer-associated fibroblast-related molecules, versican and lumican, is strongly associated with worse relapse-free and overall survival times in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2021 Jun;21(6):445.
- 70) Yang HK, Ji J, Han SU, Terashima M, Li G, Kim HH, Law S, Shabbir A, Song KY, Hyung WJ, Kosai NR, Kono K, Misawa K, Yabusaki H, Kinoshita T, Lau PC, Kim YW, Rao JR, Ng E, Yamada T, Yoshida K, Park DJ, Tai BC, So JBY. EXPEL study group. Extensive peritoneal lavage with saline after curative gastrectomy for gastric cancer (EXPEL): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(2):120-127.
- 71) Muto S, Inomata S, Yamaguchi H, Mine H, Takagi H, Ozaki Y, Watanabe M, Inoue T, Yamaura T, Fukuhara M, Okabe N, Matsumura Y, Hasegawa T, Osugi J, Hoshino M, Higuchi M, Shio Y, Suzuki H. CTLA-4 Expression in Tumor-infiltrating Lymphocytes Is Irrelevant to PD-L1 Expression in NSCLC. *Anticancer Res*. 2021 Dec;41(12):6267-6272. doi: 10.21873/anticancerres.15447.
- 72) Yokouchi H, Nishihara H, Harada T, Amano T, Ohkuri 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. Prognostic significance of OX40+ lymphocytes in tumor stroma of surgically resected small-cell lung cancer. *Oncoimmunology*. 2021 Sep 18;10(1):1971430. doi: 10.1080/2162402X.2021.1971430.
- 73) Matsumura Y, Inomata S, Yamaguchi H, Mine H, Takagi H, Watanabe M, Ozaki Y, Yamaura T, Fukuhara M, Muto S, Okabe N, Hasegawa T, Shio Y, Suzuki H. A patient with ALK-positive lung adenocarcinoma who survived alectinib-refractory postoperative recurrence for 4years by switching to ceritinib. *Thorac Cancer*. 2021

- Aug;12(15):2225-2228. doi: 10.1111/1759-7714.14058.
- 74) Higuchi M, Kawamata T, Oshibe I, Soeta N, Saito T, Hojo H, Matsumura Y, Suzuki H. Pathological Complete Response after Immune-Checkpoint Inhibitor Followed by Salvage Surgery for Clinical Stage IV Pulmonary Adenocarcinoma with Continuous Low Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2021 Jul 19;14(2):1124-1133. doi: 10.1159/000515509.
- 75) Takagi H, Muto S, Yamaguchi H, Mine H, Ozaki Y, Okabe N, Matsumura Y, Shio Y, Suzuki H. Our experience of lung resection in patients who decline blood transfusion for religious reasons. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Jul;69(7):1105-1111. doi: 10.1007/s11748-021-01589-2.
- 76) Watanabe M, Higashi T, Ozeki K, Higashi AY, Sugimoto K, Mine H, Takagi H, Ozaki Y, Muto S, Okabe N, Matsumura Y, Hasegawa T, Shio Y, Suzuki H, Chiba H. CLDN15 is a novel diagnostic marker for malignant pleural mesothelioma. *Sci Rep*. 2021 Jun 15;11(1):12554. doi: 10.1038/s41598-021-91464-0.
- 77) Okumura N, Soh J, Suzuki H, Nakata M, Fujiwara T, Nakamura H, Sonobe M, Fujinaga T, Kataoka K, Gemba K, Kataoka M, Hotta K, Yoshioka H, Matsuo K, Sakamoto J, Date H, Toyooka S. Randomized phase II study of daily and alternate-day administration of S-1 for adjuvant chemotherapy in completely-resected stage I non-small cell lung cancer: results of the Setouchi Lung Cancer Group Study 1301. *BMC Cancer*. 2021 May 6;21(1):506. doi: 10.1186/s12885-021-08232-6.
- 78) Takahashi N, Higa A, Hiyama G, Tamura H, Hoshi H, Dobashi Y, Katahira K, Ishihara H, Takagi K, Goda K, Okabe N, Muto S, Suzuki H, Shimomura K, Watanabe S, Takagi M. Construction of in vitro patient-derived tumor models to evaluate anticancer agents and cancer immunotherapy. *Oncol Lett*. 2021 May;21(5):406. doi: 10.3892/ol.2021.12667.
- 79) Matsuo T, Imai K, Nanjo H, Takashima S, Hiroshima Y, Atari M, Kuriyama S, Ishii Y, Wakamatsu Y, Sato Y, Motoyama S, Matsumura Y, Suzuki H, Nomura K, Minamiya Y. Harmonization across programmed death ligand 1 (PD-L1) assays for lung cancer by immunohistochemistry using noncontact alternating current electric field mixing. *Thorac Cancer*. 2021 Apr;12(8):1187-1194. doi: 10.1111/1759-7714.13893.
- 80) Okabe N, Mine H, Takagi H, Watanabe M, Muto S, Matsumura Y, Shio Y, Suzuki H. Pulmonary large cell carcinoma, highly positive for PD-L1, shows marked response to pembrolizumab: A case report. *Thorac Cancer*. 2021 Apr;12(7):1141-1144. doi: 10.1111/1759-7714.13850.
- 81) 鈴木弘行, 猪俣 頌, 山口 光, 峯 勇人, 高木玄教, 尾崎有紀, 渡部晶之, 井上卓哉, 福原光朗, 山浦 匠, 武藤 哲史, 岡部直行, 松村勇輝, 長谷川剛生, 大杉 純, 星野実加, 樋口光徳, 塩 豊. 非小細胞肺癌に対する周術期治療としての免疫チェックポイント阻害薬の有用性. *肺癌* 61(7): 919-923, 2021 doi: 10.2482/haigan.61.919
- 82) 鈴木弘行, 猪俣 頌, 山口 光, 峯 勇人, 高木玄教, 尾崎有紀, 渡部晶之, 井上卓哉, 福原光朗, 山浦 匠, 武藤 哲史, 岡部直行, 松村勇輝, 長谷川剛生, 大杉 純, 星野実加, 樋口光徳, 塩 豊. 特別企画 (7) <外科学会再興特別企画> 癌に対する免疫治療 New Era 6. 癌に対する複合免疫療法の新展開~外科医でなければできないこと~. *日本外科学会雑誌* 123(1): 95-97, 2022.
- 83) Maekawa K, Natsuda K, Hidaka M, Uematsu M, Soyama A, Hara T, Takatsuki M, Nagai K, Miura K, Eguchi S. Long-term culture of rat hepatocytes using human amniotic membrane as a culture substrate. *Regenerative Therapy* 18 December; 382-90, 2021. Doi.org/10.1016/j.reth.2021.09.002
- 84) Eguchi S, Uchida K, Takatsuki M, Okada S, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Matsushima H, Adachi T, Nagai K, Watanabe M, Taketomi A, Okumura K, Yamashita K, Todo S. Anti-Donor Regulatory T-Cell Therapy in Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation: A Case Report. *Transplantation Proceedings* 53(8); 2570-5, 2021. Doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.08.026
- 85) Koga T, Nakatani Y, Ohba S, Hara M, Sumita Y, Nagai K, Asahina I. Clinical Safety Assessment of Autologous Freeze-Drying Platelet-Rich Plasma for Bone Regeneration in Maxillary Sinus Floor Augmentation: A Pilot Study. *J Clin Med* 10(8) ; 1678. doi.org/10.3390/jcm10081678
- 86) Chiwata M, Itonaga H, Sato S, Hashimoto M, Fujioka M, Kasai S, Sakamoto H, Toriyama E, Nakashima J, Kamijo

R, Kitanosono H, Kobayashi Y, Horai M, Taguchi M, Matsuo M, Makiyama J, Takasaki Y, Matsuo E, Horio K, Ando K, Sawayama Y, Taguchi J, Kawaguchi Y, Tsushima H, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Jo T, Nonaka H, Moriuchi Y, Nagai K, Yokota K, Hata T, Miyazaki Y. Efficacy and Cardiovascular Adverse Events of Long-term Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia: A Report from the Nagasaki CML Study Group. *Int Medicine* 60(14) ; 2207-16, 2021. [Doi.org/10.2169/internalmedicine.6620-20](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6620-20)

代表的な学会発表：(O= 口頭, P= ポスター)

<国際学会>

- 1) Kazuaki Kameda, Shinichi Kako, Takahiro Fukuda, Naoyuki Uchida, Hikaru Kobayashi, Toshio Wakayama, Emiko Sakaida, Shingo Yano, Kazunori Imada, Junya Kanda, Takafumi Kimura, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Eisei Kondo. Autologous or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified and Angioimmunoblastic T-cell lymphoma failing first-line therapy. The 26th Congress of the European Hematology Association, Virtual Congress, June 9-17, 2021. (O)
- 2) Ayumi Fujimoto, Tatsuhiko Anzai, Takahiro Fukuda, Naoyuki Uchida, Takanori Ohta, Keisuke Kataoka, Masashi Sawa, Satoshi Yoshioka, Toshihiro Miyamoto, Hitoji Uchiyama, Makoto Onizuka, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Eisei Kondo, Ritsuro Suzuki. Relapse and survival post-progression in lymphoma patients after stem cell transplantation. The 26th Congress of the European Hematology Association, Virtual Congress, June 9-17, 2021. (P)
- 3) Fumiya Wada, Mizuki Watanabe, Takaaki Konuma, Motohito Okabe, Shinichi Kobayashi, Naoyuki Uchida, Kazuhiro Ikegame, Masatsugu Tanaka, Takanori Ohta, Noriko Doki, Makoto Onizuka, Toshiro Kawakita, Tetsuya Eto, Satoshi Takahashi, Takafumi Kimura, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Junya Kanda. Comparison of outcomes of single cord blood transplantation and unmanipulated HLA 1-3 antigen-mismatched related stem cell transplantation using low-dose antithymocyte globulin for hematological malignancies. The 26th Congress of the European Hematology Association, Virtual Congress, June 9-17, 2021. (P)
- 4) Kaito Harada, Shigeo Fuji, Yuho Najima, Motohiro Kato, Akihito Shinohara, Makoto Onizuka, Hirohisa Nakamae, Daisuke Hasegawa, Hiroatsu Iida, Yoshiko Hashii, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Hideki Nakasone. Outcomes of Haploidentical Salvage Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide for Graft Failure Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. The 63rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA, Hybrid Congress, December 12, 2021. (P)
- 5) Minoru Kanaya, Yasuo Morishima, Nobuyoshi Arima, Masahiro Hirayama, Souichi Shiratori, Noriko Doki, Yukiyasu Ozawa, Takahiro Fukuda, Masatsugu Tanaka, Masashi Sawa, Satoru Takada, Shuichi Ota, Toshiro Kawakita, Junya Kanda, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Satoko Morishima. HLA-B Leader Dimorphism Impacts on Outcomes of HLA-Matched Related/Unrelated Transplantation: Analysis of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy. The 63rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA, Hybrid Congress, December 12, 2021. (P)
- 6) Makoto Iwasaki, Junya Kanda, Hidenori Tanaka, Takero Shindo, Noriko Doki, Takahiro Fukuda, Yukiyasu Ozawa, Tetsuya Eto, Naoyuki Uchida, Yuta Katayama, Keisuke Kataoka, Onizuka Makoto, Yoshinobu Kanda, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Satoko Morishima. Impact of Human Leukocyte Antigen Epitope Matching on Outcomes after Unrelated Bone Marrow Transplantation. The 63rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA, Hybrid Congress, December 12, 2021. (P)
- 7) Ayako Arai, Masahide Yamamoto, Maho Sato, Yasushi Onishi, Yoji Sasahara, Hideki Sano, , Masayoshi Masuko, Hirohisa Nakamae, Ken-Ichi Matsuoka, Takahide Ara, Kana Washio, Makoto Onizuka, Kenichiro Watanabe, Tsuneaki Hirakawa, Miwako Nishio, Chizuko Sakashita, Tohru Kobayashi, Akihisa Sawada, Tatsuo Ichinohe, Takahiro Fukuda, Yoshiko Hashii, Yoshiko Atsuta. The Outcomes of Systemic Chronic Active EBV Infection Treatment By Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Analysis of Japanese Registry Data. The

- 63rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA, Hybrid Congress, December 12, 2021. (P)
- 8) Souichi Shiratori, Mio Kurata, Junichi Sugita, Shuichi Ota, Senji Kasahara, Jun Ishikawa, Kazunori Imada, Yasushi Onishi, Ken Ishiyama, Takashi Ashida, Yoshinobu Kanda, Tatsuo Ichinohe, Takahiro Fukuda, Yoshiko Atsuta, Takanori Teshima. Graft-versus-host disease prophylaxis using low-dose antithymocyte globulin in peripheral blood stem cell transplantation - A matched-pair analysis - The 2022 Tandem Meetings: Transplantation & Cellular Therapy Meetings of ASTCT and CIBMTR, Salt Lake City, UT, Hybrid Congress, February 2-6, 2022. (P)
- 9) Suzuki Y, SBRT: Oligometastatic Disease Combination with Immunotherapy. The 5th Meeting of the Federation of Asian Organizations for Radiation Oncology, WEB, 2021 (Symposium)
- 10) Yuki Matsumura, Sho Inomata, Hikaru Yamaguchi, Hayato Mine, Hironori Takagi, Masayuki Watanabe, Yuki Ozaki, Satoshi Muto, Naoyuki Okabe, Yutaka Shio, Hiroyuki Suzuki. PD1-Positive Tertiary Lymphoid Structure as a Predictive Factor of Durable Clinical Effect in Immunotherapy for NSCLC. IASLC 2021 World Conference on Lung Cancer, Virtual Congress, September 8-14, 2021 (O)

<国内学会>

- 1) 一戸辰夫, シンポジウム (COVID-19 特別企画3) 「COVID-19 禍における輸血・細胞治療」 COVID-19 禍が造血幹細胞移植に及ぼす影響. 第69回日本輸血・細胞治療学会学術総会, 東京都 (ハイブリッド開催), 2021年6月5日 (O)
- 2) Tatsuo Ichinohe, Tetsumi Yoshida, Kazutaka Kitaura, Yukio Nakamura, Ren Chishaki, Taro Edahiro, Tatsuji Mino, Hiroyuki Sato, Kenta Magoori, Masatoshi Nishizawa, Noriyasu Fukushima, Tadasu Shin-I, Ryuji Suzuki, E. Jane Homan, Robert D. Bremel. Extensive turnover of circulating B cell repertoire after allogeneic HCT (同種造血細胞移植後の末梢血B細胞レパトワは広範にターンオーバーしている). 第83回日本血液学会学術集会, 仙台市 (Web開催), 2021年9月25日 (O)
- 3) 伊藤大智, 本庶仁子, 一戸辰夫. ゼブラフィッシュ造血細胞移植前後のTCRレパトワ解析. 第44回日本分子生物学会年会, 横浜市 (ハイブリッド開催), 2021年12月2日 (P) 鈴木弘行, 猪俣 頌, 山口 光, 峯 勇人, 高木玄教, 尾崎有紀, 渡部晶之, 井上卓哉, 福原光朗, 山浦 匠, 武藤哲史, 岡部直行, 松村勇輝, 長谷川剛生, 大杉 純, 星野実加, 樋口光徳, 塩 豊. 癌に対する複合免疫療法の新展開～外科医でなければできないこと～. 第121回日本外科学会定期学術集会, Web開催, 2021年4月10日 (O)
- 4) 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, 2021 (シンポジウム)
- 5) 鈴木弘行, 猪俣 頌, 山口 光, 峯 勇人, 高木玄教, 尾崎有紀, 渡部晶之, 井上卓哉, 福原光朗, 山浦 匠, 武藤哲史, 岡部直行, 松村勇輝, 長谷川剛生, 大杉 純, 星野実加, 樋口光徳, 塩 豊. 免疫療法の進歩, 現状と課題～腫瘍の微小環境をふまえて～. 第25回日本がん免疫学会総会, 和歌山市, 2021年7月1日 (O)
- 6) 鈴木弘行, 猪俣 頌, 山口 光, 渡部晶之, 尾崎有紀, 武藤哲史, 岡部直行, 松村勇輝, 樋口光徳, 塩 豊. 非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬療法後サルベージ手術の検討. ワークショップ. 第74回日本胸部外科学会定期学術集会, 東京都 (ハイブリッド開催), 2021年11月1日 (O)
- 7) 鈴木弘行, 猪俣 頌, 山口 光, 峯 勇人, 高木玄教, 尾崎有紀, 渡部晶之, 井上卓哉, 福原光朗, 山浦 匠, 武藤哲史, 岡部直行, 松村勇輝, 長谷川剛生, 大杉 純, 星野実加, 樋口光徳, 塩 豊. 肺癌の微小環境からみた免疫チェックポイント阻害薬療法後サルベージ手術の有効性. ワークショップ. 第62回日本肺癌学会学術集会, 横浜市 (ハイブリッド開催), 2021年11月27日 (O)

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）

研究目的

これまでに、幹細胞ゲノム安定性維持、及び放射線による DNA 損傷応答における低酸素シグナルの役割解明に関する研究に取り組んできました。低酸素環境下幹細胞における低酸素応答が、放射線障害および組織再生能に与える影響を分子レベルで解明し、さらに、正常幹細胞とがん幹細胞におけるその応答性の相違を明らかにする実験を行って来ました。更なる詳細な機構解明を進め、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、本研究を開始した。

研究実施内容

本プロジェクトでは、低酸素シグナル制御による放射線障害医療への応用展開をめざし、マウス個体におけるがん組織、特にがん幹細胞における低酸素応答機構の解明および制御法の開発、ヒトがん組織における低酸素応答シグナルと放射線応答の解明、そして、それらの分子機構の解明に継続的に取り組んでいる。すなわち、低酸素環境下培養細胞における放射線感受性変化の分子動態解析モデル（谷本）、マウス個体における低酸素環境下がん組織の観察モデル（李）の解析に取り組んでいる。

TIG-3 細胞（ヒト肺由来線維芽細胞）および A549 細胞（ヒト肺由来腺がん細胞）を用いて、低線量率放射線（100、500、1000 mGy/day）が細胞増殖に与える影響を MTT 法にて検討した結果、低線量率放射線による TIG-3 細胞の増殖抑制が認められたが、A549 細胞では観察されなかった。次に、これら低線量率放射線を 3 日間継続して照射した細胞から RNA を調製し、RNA-seq を行い、遺伝子発現変動を網羅的に比較検討した。その結果、未照射の細胞に比べて、線量率の増加に伴い発現変動（2 倍以上増加、または、1/2 以下に減少）する遺伝子数が増加した。興味深いことに、低酸素擬似試薬により低酸素シグナルを活性化させた細胞では、この線量率依存的発現変動が観察されなかった。エンリッチメント解析から、低線量率放射線により発現が半減した遺伝子群には細胞分裂、細胞周期、有糸分裂、AURORA B、FOXMI 経路に関連する遺伝子が多く含まれていることが明らかとなり、機能解析から細胞周期制御に変化が認められ、抗がん剤の感受性が変化することが明らかとなった。これらの細胞種特異的的感受性制御を利用した、効果的で安全な放射線化学療法プロトコルの開発に期待が持たれた。

今後の展望

低線量率放射線照射による遺伝子発現制御を介した抗がん剤感受性変化の相違を、より多くの正常細胞やがん細胞やマウスモデルを用いた *in vivo* 解析により評価・検討する。

これらの結果をまとめ、低酸素シグナル制御による放射線障害医療、すなわち放射線治療における、感受性診断、増感療法、新たな抗がん薬の開発へ応用展開する。

発表論文

1. Zhai D, Xu Y, AbdELGhany L, Zhang X, Liang J, Zhang S, Guo C, Li TS*. Hydrostatic pressure stabilizes HIF-1 α expression in cancer cells to defend against oxidative damage during metastasis. *Oncol Rep*. 2021;46(4):211. doi: 10.3892/or.2021.8162.
2. 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;36(9):6657-6665. doi: 10.1002/jcp.30317. PMID: 33554327
3. Yassorf YM, Zhang X, Huang Z, Zhai D, Sekiya R, Kawabata T, Li TS*. Biphasic effect of hydrostatic pressure on

- lymphocyte activation. *J Cell Physiol.* 2022;237(2):1521-1531. doi: 10.1002/jcp.30623. PMID: 34724217
4. Shimabukuro K, Fukazawa T, Kanai K, Kawai H, Mekata K, Hirohashi N, Kakimoto N, *Tanimoto K. Low-dose rate irradiation suppresses expression of cell cycle related genes, resulting in modification of sensitivity to anti-cancer drugs. *Cells* 2022, 11(3): 501.
 5. Wang C, Zhao N, Sato F, Tanimoto K, Okada H, Liu Y, Bhawal UK. The roles of Y-box-binding protein (YB)-1 and C-X-C motif chemokine ligand 14 (CXCL14) in the progression of prostate cancer via extracellular-signal-regulated kinase (ERK) signaling. *Bioengineered* 2021, 12(2): 9128-9139.
 6. *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. *Scientific Reports* 2021, 11(1): 16629.
 7. Watanabe T, Oba T, Tanimoto K, Shibata T, Kamijo S, Ito K. Tamoxifen resistance alters sensitivity to 5-fluorouracil in a subset of estrogen receptor-positive breast cancer. *PLOS ONE* 2021, 16(6): e0252822.

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

- 放射線誘発ラット甲状腺発がんモデル：若齢ラットの甲状腺では放射線照射後急性期にオートファジー関連分子の増加が見られ、慢性期では甲状腺癌組織におけるオートファジー関連分子の低下が見られ、甲状腺の放射線発がん機構におけるオートファジーの関与が示唆された。今回この結果を論文発表したため報告する。照射時のヒドロキシクロロキン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。照射時のオートファジー阻害が慢性期の発癌にどのように影響するか調べる。
- ラット新生仔放射線高感受性モデルによる甲状腺がんの研究：これまでの研究により、新生仔ラット頸部被曝により甲状腺形態異常が引き起こされ、それは遺伝子発現の継続な変化を伴うことを明らかにした。本研究では、甲状腺発がんプロモーターのヨード欠乏食 (IDD) を投与し、その遺伝子発現への影響を解析することで、新生仔期被曝による甲状腺発癌メカニズムを解明する。
- 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 (DKO) 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。

研究実施内容

- 放射線誘発ラット甲状腺発がんモデル：X 線照射後のラット甲状腺放射線誘発発がんの年齢影響を調べるため、8 Gy 照射時 4 週齢、7 か月齢ラットの 12 か月までの細胞増殖、細胞死、DNA 損傷応答、オートファジーマーカーの変動と、照射時 4 週齢、4 か月齢、7 か月齢ラットの 18 か月後の甲状腺腫瘍の発症率を調べた。4 週齢ラットの細胞死と DNA 損傷応答は照射後 1 か月で非照射ラットよりも高値を示した。4 週齢ラットの Ki-67 陽性細胞数は照射後 12 か月で高値を示した。甲状腺腫瘍の発症は、4 週齢、4 か月齢、7 か月齢の非照射群でそれぞれ 0%、14.3% (1/7)、16.7% (1/6)、照射群で 61.9% (13/21)、63.6% (7/11)、33.3% (2/6) だった (表 1)。腫瘍の個数は照射した 4 週齢、4 か月齢、7 か月齢でそれぞれ 29 個、9 個、2 個で (表 1)、若週齢ラットほど多発性に甲状腺腫瘍が発生することが分かった。

表 1. 照射及び非照射ラットの甲状腺腫瘍の発症

| Age at irradiation | Number of rats at irradiation | Number of rats at sacrifice | Incidence of thyroid tumor (%) | Number of tumors | Number of tumors/ number of rats at sacrifice |
|--------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------|---|
| 0 Gy | | | | | |
| 4 weeks | 27 | 16 | 0 (0%) | 0 | 0 |
| 4 months | 14 | 7 | 1 (14.3%) | 1 | 0.14 |
| 7 months | 13 | 6 | 1 (16.7%) | 2 | 0.33 |
| 8 Gy | | | | | |
| 4 weeks | 33 | 21 | 13 (61.9%)* | 29 | 1.38 |
| 4 months | 14 | 11 | 7 (63.6%)* | 9 | 0.82 |
| 7 months | 12 | 6 | 2 (33.3%) | 2 | 0.33 |

* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ vs. non-irradiated 4W or 4M rats

Map11c3b, *Atg4b*, *Atg5* などいくつかのオートファジーを構成する遺伝子発現は4週齢及び7か月齢の放射線誘発甲状腺がんの非腫瘍部で低下していた。LC3とp62の発現レベルは、4週齢ラットの放射線誘発 follicular carcinoma の非腫瘍部と腫瘍部で減少していた(図1)。甲状腺腫瘍を引き起こす放射線感受性の高い細胞は若週齢ラットに多く、オートファジーの不全は放射線誘発甲状腺がんに関与しているのかもしれない。

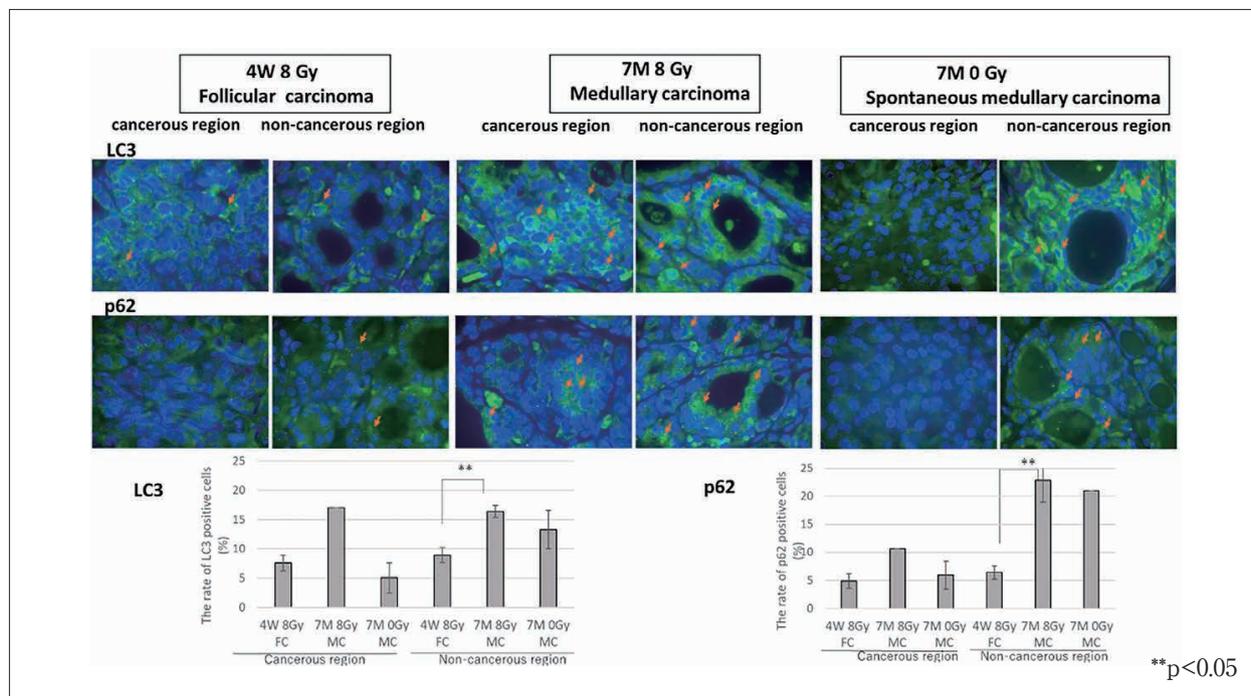


図1. 照射4週齢ラットの Follicular carcinoma (FC) 及び照射または非照射の Medullary carcinoma (MC) の腫瘍部と非腫瘍部の LC3 と p62 の蛍光免疫染色による発現

- (2) ラット新生仔放射線高感受性モデル：1週齢の雄 Wistar ラット頸部に X 線 0, 12 Gy を照射した後、通常食または IDD を与えて飼育した (Control, 1w12Gy, IDD, 1w12Gy-IDD 群)。照射後 28 週後 (29 週齢時) の甲状腺について、新生仔期被曝影響を解析した (表2)。

表2. 各実験群と 29 週齢時体重、甲状腺重量

| Group | Treatment | Age of necropsy | Body weight | Thyroid weight (mg) | Thyroid weight (mg/kg b.w.) |
|------------|-------------------------------|-----------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Control | ShamX at 5 or 6 days old | 29 w.o. | 692 ± 11.5 | 21 ± 3.9 | 30 ± 5.5 |
| 1w12Gy | 12 Gy at 5 or 6 days old | 29 w.o. | 522 ± 42.6 | 15 ± 1.3 | 29 ± 3.9 |
| IDD | IDD started at 1 week old | 29 w.o. | 298 ± 6.9 [*] | 293 ± 29 ^{**} | 993 ± 113 ^{**} |
| 1w12Gy-IDD | 12 Gy at 5 or 6 days old, IDD | 29 w.o. | 249 ± 15.6 ^{**} | 147 ± 21 ^{**} | 592 ± 65 ^{**} |

^{*}, and ^{**} indicate significant differences from each control (^{*} p<0.05; ^{**} p<0.01).

1) 新生仔期被曝 + IDD による甲状腺腺腫

図2に各群の甲状腺 HE 染色像を示す。新生仔期 X 線照射による濾胞の小型化は 28 週後でも観察された。IDD 群では全ての個体の甲状腺が過形成像を示したが腺腫はなかったのに対し、1w12Gy-IDD 群では 6/8 が腺腫であった。腺腫は周囲の過形成と容易に分別可能な多様な増殖像を示し、濾胞腺腫 5 例、乳頭腺腫 1 例であった。

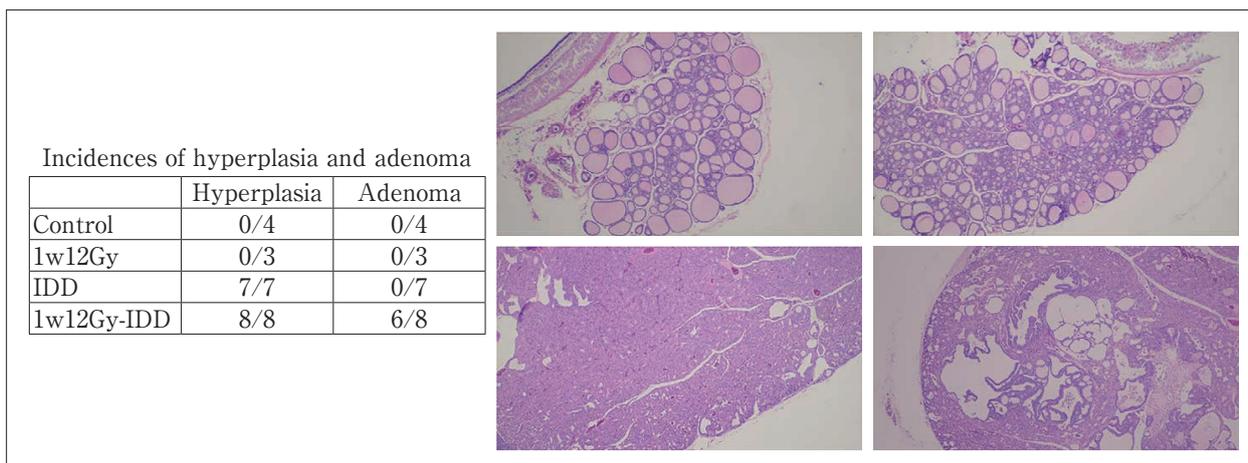


図2. 頸部 X 照射ラットに発生した甲状腺腫 (H.E.) a: control, b: 1w12Gy, c: IDD (びまん性過形成), d: 1w12Gy-IDD (濾胞腺腫)

図3に甲状腺のTUNEL染色とKi-67染色像を示す。TUNEL陽性細胞は1w12Gy群と1w12Gy-IDD群で有意に増加した。一方Ki-67陽性細胞は、IDD群と1w12Gy-IDD群で増加した。腺腫部分を過形成部と比較すると、IDD陽性細胞、Ki-67陽性細胞数が上昇していた。この結果は、新生仔期の単回被曝により長期にわたり甲状腺濾胞細胞増殖活性が影響を受けることを示唆した。

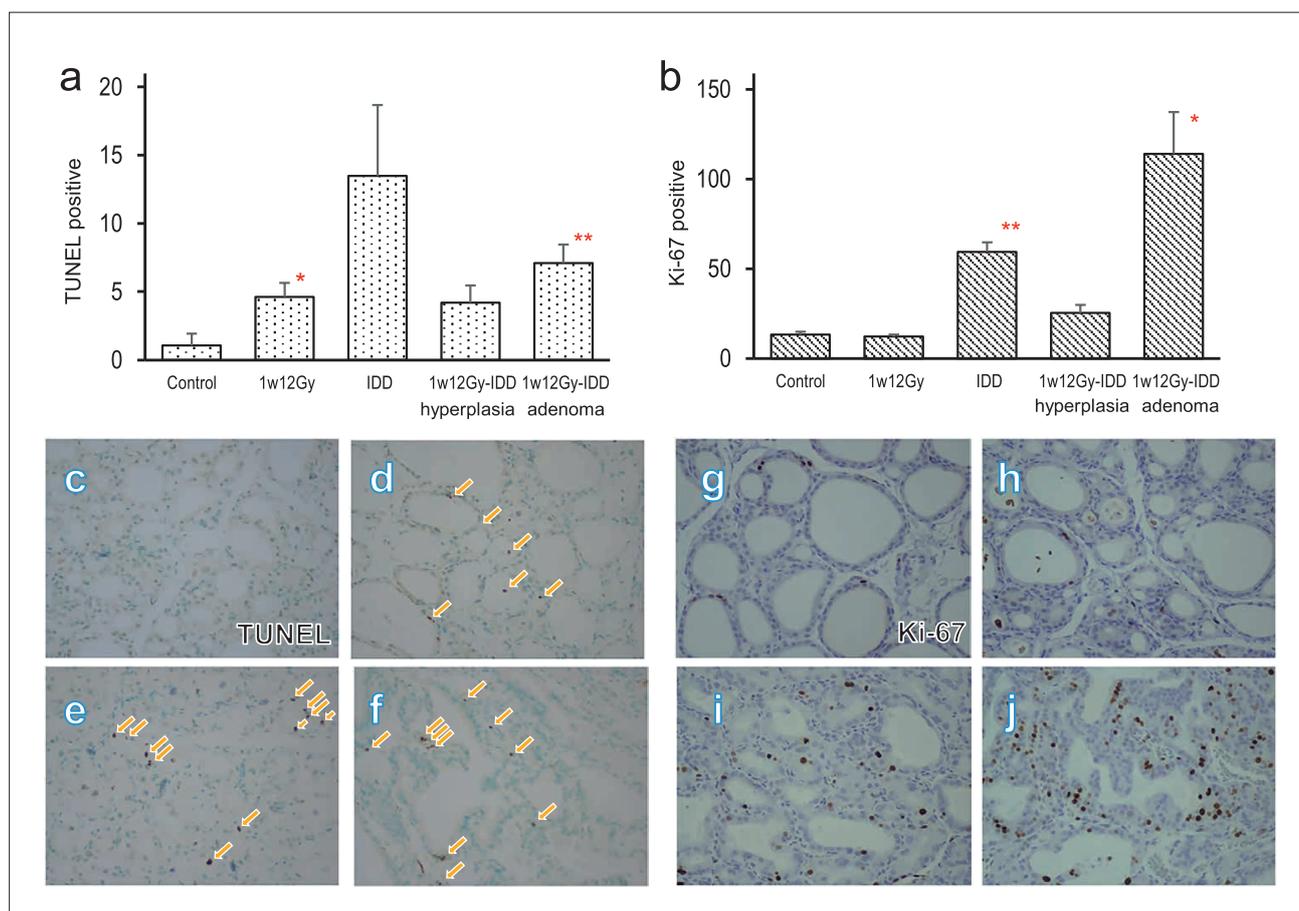


図3. 甲状腺過形成・腺腫のTUNEL染色及びKi-67染色。

a: TUNEL陽性細胞数、b: Ki-67陽性細胞数。c-f: TUNEL染色像、g-j: Ki-67染色像、c&g: control, d&h: 1w12Gy, e&i: IDD, f&j: 1w12Gy-IDD (腺腫)

2) 血中 TT3、TT4、TSH レベル

1w12Gy 群では血中 TT3、TT4、TSH レベルへの影響はなかった。IDD 群及び 1w12Gy-IDD 群では、TT4 が 1/10 に低下、TSH は 31 倍に上昇した。IDD 群と 1w12Gy-IDD 群の間には有意な差は見られなかった。新生仔期被曝は 28 週後の甲状腺ホルモン及び TSH レベルに影響しないと考えられた。

3) Fas、Mki67、Mct8、Lat4、Met、Lgals3 mRNA 発現

各群の甲状腺組織で、アポトーシス/増殖に関わる Fas、Mki67、分化マーカーの Mct8、Lat4、甲状腺癌マーカーの Met、Lgals3 の mRNA 発現を測定した結果を表 3 にまとめた。Fas および Lat4 は新生仔期 X 照射のみで 28 週後も上昇していた。IDD 投与の遺伝子発現への影響は明らかで、IDD 群及び 1w12Gy-IDD 群では、いずれの遺伝子発現も有意に変化した。Lgals3 発現は、1w12Gy-IDD 群において IDD 群に比べさらに上昇していた。これらの結果から、新生仔期の単回被曝により、甲状腺濾胞組織の遺伝子発現が長期間にわたり影響を受けることが明らかになった。その変化は甲状腺癌プロモーターである IDD 投与の影響と類似しており、新生仔期被曝による甲状腺発がんメカニズムを担っていると考えられた。

表 3. 頸部 X 照射甲状腺での Fas、Ki-67、MCT8、LAT4、MET、LGALS3 mRNA 発現

| Group | Apoptosis/proliferation | | Differentiation markers | | PTC markers | |
|------------|-------------------------|------------|-------------------------|-------------|-------------|------------|
| | FAS | Ki-67 | MCT8 | LAT4 | MET | LGALS3 |
| Control | 4.6 ± 0.9 | 15 ± 1.3 | 29 ± 5.1 | 40 ± 6.9 | 5.8 ± 0.5 | 23 ± 2.8 |
| 1w12Gy | 14 ± 1.2** | 18 ± 0.3 | 38 ± 7.4 | 23 ± 3.5* | 7.9 ± 0.7 | 52 ± 11.0 |
| IDD | 21 ± 2.5** | 29 ± 2.7** | 18 ± 2.6** | 10 ± 1.9** | 14 ± 1.1** | 48 ± 5.1* |
| 1w12Gy-IDD | 21 ± 2.5** | 28 ± 2.4** | 19 ± 1.7** | 8.7 ± 0.6** | 17 ± 1.8** | 64 ± 6.6** |

*, and ** indicate significant differences from each control (* p<0.05; ** p<0.01).

- (3) ミトコンドリア品質管理と甲状腺腫瘍の研究：Mieap^{KO} マウス、Atg5^{KO} マウスを変異 BRAF をコンディショナルに発現する *Braf*^{CA} マウスと交配して *Braf*^{CA}:Mieap^{DKO}、*Braf*^{CA}:Atg5^{DKO} を作出し、*Braf*^{CA} マウスには甲状腺内に Ad-TgP-Cre を注入して、それぞれでの甲状腺腫瘍発生を 1 年間にわたって観察した。

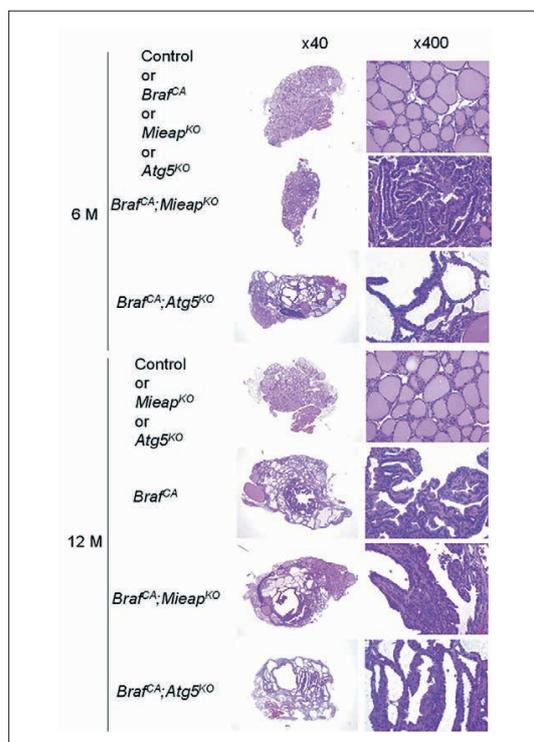


図 4. コントロール、*Braf*^{CA}、*Braf*^{CA}:Mieap^{KO}、*Braf*^{CA}:Atg5^{KO} マウスの甲状腺の HE 染色

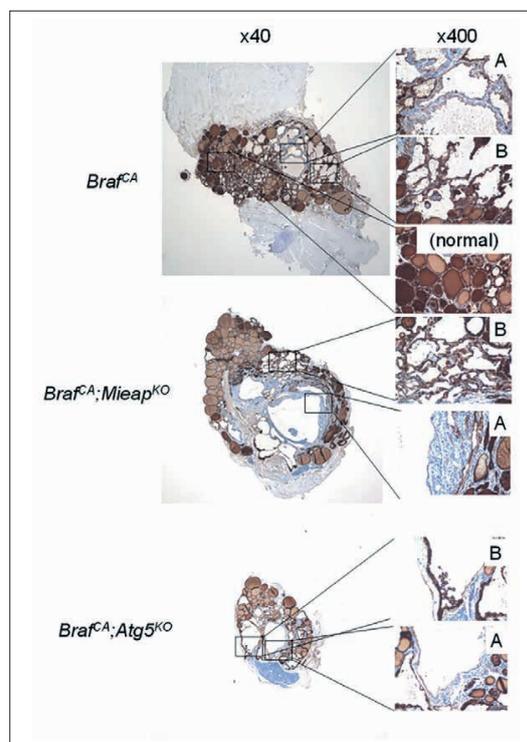


図 5. 12 か月齢マウス甲状腺腫瘍におけるサイログロブリン染色

その結果、(1) *Mieap*^{KO} マウス、*Atg5*^{KO} マウスでは腫瘍形成を認められなかった。(2) *Braf*^{CA} マウスでは腫瘍発生に1年を要した(以前の報告通り)。(3) *Braf*^{CA};*Mieap* DKO、*Braf*^{CA};*Atg5* DKOでは6か月で腫瘍発生が見られた(表4、図4)。また、それらの腫瘍で甲状腺の分化度を示す指標の1つであるサイログロブリンの発現を調べたが、個々の腫瘍内での発現はheterogenousであり、3群間に差はなかった(図5)。

表4. *Braf*^{CA}、*Mieap*^{KO}、*Atg5*^{KO}、*Braf*^{CA};*Mieap*^{KO}、*Braf*^{CA};*Atg5*^{KO} マウスにおける甲状腺腫瘍の頻度

| Mice | Frequency of tumors | |
|--|---------------------|-------------|
| | 6 | 12 (months) |
| <i>Braf</i> ^{CA} | 0/10 | |
| <i>Mieap</i> ^{KO} | 0/10 | 0/10 |
| <i>Atg5</i> ^{KO} | 0/8 | 0/15 |
| <i>Braf</i> ^{CA} ; <i>Mieap</i> ^{KO} | 7/10 | 9/10 |
| <i>Braf</i> ^{CA} ; <i>Atg5</i> ^{KO} | 9/10 | 10/12 |

今後の展望

- (1) 放射線誘発ラット甲状腺発がんモデル：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癌の発症にどのような影響を及ぼすか明らかにするため、現在慢性期の発がん症例の数を増やして作成中である。薬剤投与群と非投与群の放射線誘発甲状腺腫瘍組織と非腫瘍組織の増殖活性、細胞老化に関するマーカー及び遺伝子発現の変化を調べている。
- (2) 新生仔期の単回被曝により甲状腺組織における遺伝子発現の長期的な変化が引き起こされ、甲状腺の癌化に関わることが示唆された。今後、変動遺伝子の網羅的解析を行い、新生仔～若年期被曝特異的な発がん関連遺伝子を同定することで、発がんメカニズムを解明する。
- (3) 上記腫瘍組織において、ミトコンドリア染色、細胞増殖指標 Ki67、細胞死指標 TUNEL 等を染色する。さらに、*Park2*^{KO} マウス、*Mieap*^{KO};*Park2*^{KO} マウスにおける全身臓器の変化も観察する。

発表論文

1. Kazakova D, Shimamura M, Kurashige T, Hamada K, Nagayama Y: Re-evaluation of the role for autophagy in thyroid cancer treatment. *Endocr J* in press 2022.
2. Fujimoto N, Ruslanova B, Abishev Z, Chaizhunossova N, Shabdarbayeva D, Amantayeva G, Farida R, Sandybayev M, Nagano K, Zhumadilov K, Kaprin A, Ivanov S, Stepanenko V, Hoshi M: Biological impacts on the lungs in rats internally exposed to radioactive ⁵⁶MnO₂ particle. *Sci Rep* 11:11055, 2021.
3. Ruslanova B, Abishev Z, Chaizhunossova N, Shabdarbayeva D, Tokesheva S, Amantayeva G, Kairkhanova Y, Stepanenko V, Hoshi M, Fujimoto N: Hepatic gene expression changes in rats internally exposed to radioactive ⁵⁶MnO₂ particles at low doses. *Curr Issues Mol Biol* 43: 758, 2021.
4. Matsuu-Matsuyama M, Shichijo K, Matsuda K, Fujimoto N, Kondo H, Miura S, Kurashige T, Nagayama Y, Nakashima M: Age-dependent effects on radiation-induced carcinogenesis in the rat thyroid. *Sci Rep* 11: 19096, 2021.
5. Fujimoto N, Matsuu-Matsuyama M, Nakashima M: Single neonatal irradiation induces long-term gene expression changes in the thyroid gland, which may be involved in the tumorigenesis. *Sci Rep* 11: 23620, 2021.
6. Kurohama H, Matsuda K, Kishino M, Yoshino M, Yamaguchi Y, Matsuu-Matsuyama 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* 62(Supplement 1): i78-i87, 2021.

代表的な学会発表

1. 永山雄二. 三宅賞受賞記念講演：甲状腺オンコサイトーマの研究. 第64回日本甲状腺学会 11/18-20, 2021 (東京)
2. 藤本成明, 松山陸美, 中島正洋：ラット新生仔期被曝による甲状腺腫瘍化に関与する遺伝子発現変化 (O2-7-1), 第

94 回日本内分泌学会学術総会, 4/22-24/2021 (Web 開催)

3. 松山陸美, 七條和子, 土屋 誉, 中島正洋: アミノ酸混合物シスチン・テアニンのラットにおける放射線防護効果.
第 5 回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス, 6/5/2021 (WEB 開催)

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、骨髓由来、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。

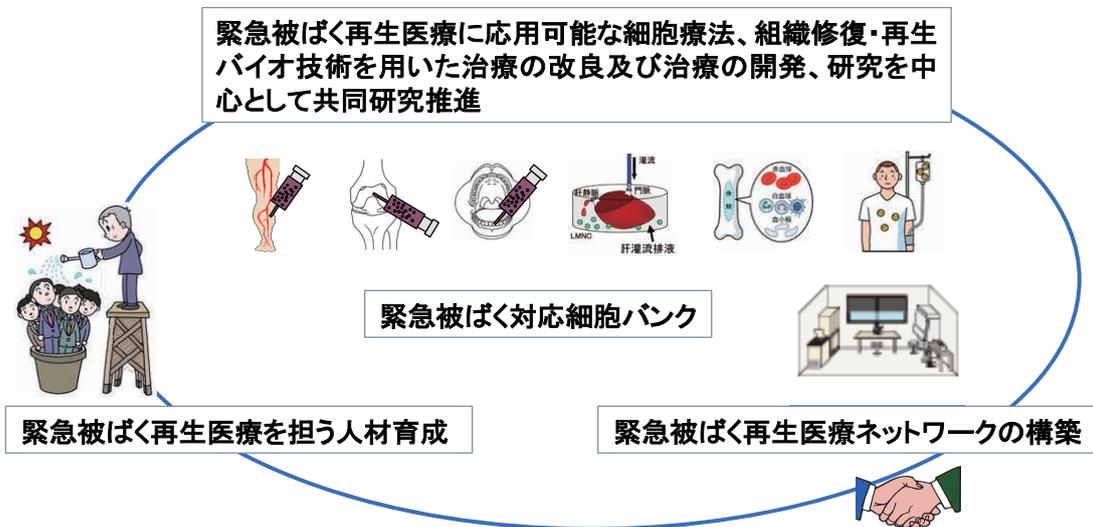
国内ならびに国外緊急被ばく再生医療・教育研究連携体制

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。

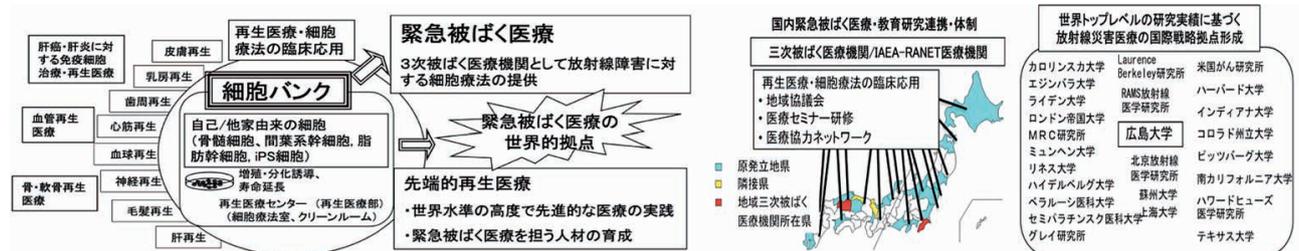
緊急被ばくに即時対応できる再生医療対応システム

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化防止策としての原発依存、核テロに対する脅威等に対する早急な緊急被ばく再生医療システム構築が必要である。平成 23 年 3 月 11 日の東日本大震災と津波災害で、東京電力第 1 原子力発電所の原子炉群が多大な被害を被り、その復旧作業に従事する作業員の被ばく安全対策が議論の対象となった。一部の国内医師グループから、原子炉事故緊急対応作業員からの自家造血幹細胞の事前採

取および保存の提唱が Lancet 誌に掲載された。放射線による不可逆的細胞障害に対して細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた新規治療の確立が必要である。広島大学は、我が国の緊急被ばく医療の拠点として「三次被ばく医療機関」として選定され、緊急被ばく医療体制の確立に取り組んできた。平成 22 年度には「国際原子力機関の緊急時対応援助ネットワークにおける医療支援施設」に選定された。さらに、平成 27 年度には、「高度被ばく医療支援センター」および「原子力災害医療・総合支援センター」に指定された。現在、「緊急被ばく対応 iPS 細胞バンク」の立ち上げのために機器・設備の導入等ハード的な整備を進めてはいるが、まだ実際の幹細胞バンキングの受け入れ体制や不測の被ばく緊急事態に即時対応できる体制は整っていないのが現状である。「高度被ばく医療支援センター」および「原子力災害医療・総合支援センター」として、事態の重要性を強く認識し、早急に「緊急被ばく対応 iPS 細胞バンク」を立ち上げ、それを核とした「緊急被ばく再生医療対応システム」を構築することが、我が国において喫緊の課題である。細胞療法を、細胞療法室を含む治療ユニットに集中させることにより、医療に貢献できる優れた基礎研究から臨床研究へのトランスレーショナルリサーチを臨床の場へ速やかに提供でき、緊急被ばくにおける有事利用が可能となる。細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた緊急被ばく医療の確立は、被ばく医療による放射線障害に対して迅速に対応できることが期待される。これまで、私設細胞バンクにて有料での事業化例があるものの、私設バンクの経営状況や安全性確保の観点等民間運営の問題点が多く指摘されている。同一の施設で、細胞の管理、安全性の確認、細胞療法を実施することが理想である。公的機関である事業実施主体にて充実した管理運用体制のもと、細胞バンクを管理運用することにより、安全な細胞が提供可能となる。本研究を通じて、細胞療法や細胞修復・再生及びバイオ技術を提供する細胞工学士や、リサーチコーディネーターを育成し、緊急被ばく医療の研究や臨床医療の発展に繋げる。緊急被ばく医療ネットワークの構築については、緊急被ばく医療に積極的に取り組んでいる WHO-REMPAN などとの国際連携により、緊急被ばく医療の世界的拠点として研究ならびに臨床応用を進展させることにより緊密な緊急被ばく国際医療ネットワークの構築につながることを期待される。

発表論文

1. Yusoff FM, Maruhashi T, Kawno KI, Nakashima A, Chayama K, Tashiro S, Igarashi K, Higashi Y. Bach1 plays an important role in angiogenesis through regulation of oxidative stress. *Microvasc Res.* 2021; 134: 104126.
2. Hashimoto H, Maruhashi T, Yamaji T, Harada T, Han Y, Takaeko Y, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Yusoff FM, Kishimoto S, Kijikawa M, Nakashima A, Higashi Y. Smoking status and endothelial function in Japanese men. *Sci Rep.* 2021; 11: 95.
3. Kajikawa M, Maruhashi T, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Han Y, Kihara Y, Hida E, Chayama K, Goto C, Yusoff FM, Nakashima A, Higashi Y. Association of body mass index with endothelial function in Asian men. *Int J Cardiol.* 2021; 324: 186-192.
4. Ali MI, Chowdhury M, Islam MdR, Ching CC, Chowdhury AA, Higashi Y. Relaxing music reduces blood pressure and heart rate among pre-hypertensive young adults: A randomized control trial. *J Clin Hypertens.* 2021; 23: 317-322.
5. Kajikawa M, Tanji H, Higashi Y. Spontaneous renal hemorrhage in acquired cystic kidney disease. *J Gen Fam Med.* 2021; 22: 94-95.
6. Sasaki N, Ozono R, Maeda R, Nakano Y, Higashi Y. Diversity in the risk of type 2 diabetes was associated with age, sex, and one-hour post-load plasma glucose level in population with prediabetes. *Diabetes Res Clin Prac.* 2021; 175: 108780.
7. Higashi Y, Yusoff FM, Kishimoto S, Maruhashi T. Regenerative medicine for radiation emergency. *J Radiat Res.* 2021; 62: i21-i29.
8. Naito T, Kitadai Y, Yuge R, Kadota H, Inagaki K, Yorita N, Takigawa H, Higashi Y, Kuwai T, Kuraoka K, Tanaka S, Chayama K. Mesenchymal stem cells induced epithelial to mesenchymal transition through SPARC expression in colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2021; 45: 104.
9. Maruhashi T, Higashi Y. Pathophysiological association of endothelial dysfunction with fatal outcome in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 5131.

10. Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Takaeko Y, Kajikawa M, Han Y, Maruhashi T, Kishimoto S, Hashimoto H, Kihara Y, Hida E, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Yusoff FM, Nakashima A, Higashi Y. An inconvenient relationship of hemoglobin A1c level with endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open*. 2021; 11: e045415.
11. 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. Lower triglycerides are associated with better endothelial function. *J Clin Lipid*. 2021; 15: 500-511.
12. Tanaka A, Shimabukuro M, Teragawa H, Okada Y, Takamura T, Toyoda S, Tomiyama H, Ueda S, Higashi Y, Node K; EMBLEM study investigators. Reduction of estimated fluid volumes following initiation of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a secondary analysis of placebo controlled randomised EMBLEM trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20: 105.
13. Tanaka A, Shimabukuro M, Teragawa H, Okada Y, Takamura T, Toyoda S, Tomiyama H, Ueda S, Higashi Y, Node K; EMBLEM study investigators. Comparison of the clinical effect of empagliflozin on glycemic and non-glycemic parameters in Japanese patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease treated with or without baseline metformin. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20: 160.
14. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Takaeko Y, Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Han Y, Aibara Y, Yusoff FM, Chayama K, Nakashima A, Goto C, Nakano Y, Higashi Y. Volume elastic modulus, vascular function, and vascular structure in patients with cardiovascular risk factors. *J Atheroscler Thromb*. 2021; 28: 963-973.
15. Maruhashi T, Higashi Y. Pathophysiological association between diabetes mellitus and endothelial dysfunction. *Antioxidatns*. 2021; 10: 1306.
16. Yusoff FM, Kajikawa M, Yamaji T, Takaeko Y, Hashimoto Y, Mizobuchi A, Han Y, Kishimoto S, Maruhashi T, Nakashima A, Higashi Y. Low-intensity pulsed ultrasound decreases major amputation in patients with critical limb ischemia: 5-year follow-up study. *PLOS ONE*. 2021; 16: e0256504.
17. Maruhashi T, Higashi Y. An overview of pharmacotherapy for cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Expert Opin Pharmacother*. 2021; 22: 1601-1614.
18. Kajikawa M, Maruhashi T, Kishimoto S, Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Han Y, Mizobuchi A, Yoshimura K, Chayama K, Goto C, Yusoff FM, Nakashima A, Higashi Y. A body shape index is associated with endothelial dysfunction in both men and women. *Sci Rep*. 2021; 11: 17873.
19. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto K, Takaeko Y, Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Han Y, Yusoff FM, Nakano Y, Chayama K, Nakashima A, Goto C, Yoshimura K, Higashi Y. Upstroke time as a marker of atherosclerosis in patients with diabetes mellitus who have a normal ankle-brachial index. *J Diabetes Complicat*. 2021; 35: 108044.
20. Kajikawa M, Higashi Y. Promising in assessment of vascular function for future cardiovascular events. *J Atheroscler Thromb*. 2021; 28: 1123-1125.
21. Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Nakano Y, Kajikawa M, Yoshimura K, Chayama K, Goto C, Han Y, Mizobuchi A, Yusoff FM, Kishimoto S, Maruhashi T, Nakashima A, Higashi Y. Stair climbing activity and vascular function in patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2021; 44: 1274-1282.
22. Hamada N, Kawano K, Nomura T, Furukawa K, Yusoff FM, Maruhashi T, Maeda M, Nakashima A, Higashi Y. Vascular damage in the aorta of wild-type mice exposed to ionizing radiation: sparing and enhancing effects of dose protraction. *Cancers*. 2021; 13: 5344.
23. Sasaki N, Ozono R, Maeda R, Nakano Y, Higashi Y. Common carotid artery flow parameters predict the incidence of hypertension. *Hypertension*. 2021; 78: 1711-1718.
24. Kanawa M, Igarashi A, Fujimoto K, Saskianti T, Nakashima A, Higashi Y, Kurihara H, Kato Y, Kawamoto T. Identification of marker genes for predicting the osteogenic differentiation potential of mesenchymal stromal cells.

- Curr Issues Mol Biol. 2021; 43: 2157-2166.
25. Maruhashi T, Matsui S, Yusoff FM, Kishimoto K, Kajikawa M, Higashi Y. Falsely normalized ankle-brachial index despite the presence of lower extremity peripheral artery disease: two case reports. *J Med Case Rep.* 2021; 15: 622.
 26. Kishimoto S, Maruhashi T, Kajikawa M, Harada T, Yamaji T, Han Y, Mizobuchi A, Hashimoto Y, Yoshimura K, Nakano Y, Chayama K, Goto C, Yusoff FM, Nakashima A, Higashi Y. Vascular dysfunction predicts the future deterioration of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure mid-range ejection fraction. *J Clin Med.* 2021; 10: 5980.
 27. Okamura S, Sairaku A, Tokuyama T, Okubo Y, Ikeuchi Y, Miyauchi S, Higashi Y, Nakano Y. Peripheral arterial tone during active standing. *Pflügers Arch.* 2021; 473: 1939-1946.
 28. Kimishima Y, Misaka T, Yokokawa T, Wada K, Ueda K, Sugimoto K, Minakawa K, Nakazato K, Ishida T, Oshima M, Koide S, Shide K, Shimoda K, Iwama A, Ikeda K, Takeishi Y. Clonal hematopoiesis with JAK2V617F promotes pulmonary hypertension with ALK1 upregulation in lung neutrophils. *Nat Commun.* 2021 Oct 26;12(1):6177.
 29. Kaneshiro T, Takeishi Y. Esophageal thermal injury in catheter ablation of atrial fibrillation. *Fukushima J Med Sci.* 2021 Dec 21;67(3):95-101.
 30. Yokokawa T, Yoshihisa A, Misaka T, Sato T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y. Anti-mitochondrial Antibodies in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Intern Med.* 2021;60(2):201-208.
 31. Anzai T, Sato T, Fukumoto Y, Izumi C, Kizawa Y, Koga M, Nishimura K, Ohishi M, Sakashita A, Sakata Y, Shiga T, Takeishi Y, Yasuda S, Yamamoto K, Abe T, Akaho R, Hamatani Y, Hosoda H, Ishimori N, Kato M, Kinugasa Y, Kubozono T, Nagai T, Oishi S, Okada K, Shibata T, Suzuki A, Suzuki T, Takagi M, Takada Y, Tsuruga K, Yoshihisa A, Yumino D, Fukuda K, Kihara Y, Saito Y, Sawa Y, Tsutsui H, Kimura T; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JHFS 2021 Statement on Palliative Care in Cardiovascular Diseases. *Circ J.* 2021 Apr 23;85(5):695-757.
 32. Yokokawa T, Misaka T, Kimishima Y, Wada K, Minakawa K, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Ikeda K, Takeishi Y. Clonal Hematopoiesis and *JAK2V617F* Mutations in Patients With Cardiovascular Disease. *JACC CardioOncol.* 2021 Mar 16;3(1):134-136.
 33. Yamagishi M, Tamaki N, Akasaka T, Ikeda T, Ueshima K, Uemura S, Otsuji Y, Kihara Y, Kimura K, Kimura T, Kusama Y, Kumita S, Sakuma H, Jinzaki M, Daida H, Takeishi Y, Tada H, Chikamori T, Tsujita K, Teraoka K, Nakajima K, Nakata T, Nakatani S, Nogami A, Node K, Nohara A, Hirayama A, Funabashi N, Miura M, Mochizuki T, Yokoi H, Yoshioka K, Watanabe M, Asanuma T, Ishikawa Y, Ohara T, Kaikita K, Kasai T, Kato E, Kamiyama H, Kawashiri M, Kiso K, Kitagawa K, Kido T, Kinoshita T, Kiriyama T, Kume T, Kurata A, Kurisu S, Kosuge M, Kodani E, Sato A, Shiono Y, Shiomi H, Taki J, Takeuchi M, Tanaka A, Tanaka N, Tanaka R, Nakahashi T, Nakahara T, Nomura A, Hashimoto A, Hayashi K, Higashi M, Hiro T, Fukamachi D, Matsuo H, Matsumoto N, Miyauchi K, Miyagawa M, Yamada Y, Yoshinaga K, Wada H, Watanabe T, Ozaki Y, Kohsaka S, Shimizu W, Yasuda S, Yoshino H; Japanese Circulation Society Working Group. JCS 2018 Guideline on Diagnosis of Chronic Coronary Heart Diseases. *Circ J.* 2021 Mar 25;85(4):402-572.
 34. Sekine T, Kamioka M, Hijioka N, Yamada S, Kaneshiro T, Takeishi Y. Symptomatic Long QT Syndrome Coexisting with Asymptomatic Acetylcholine-induced Vasospasm. *Intern Med.* 2021 Jul 1;60(13):2085-2088.
 35. Anzai F, Karasawa T, Komada T, Yamada N, Miura Y, Sampilvanjil A, Baatarjav C, Fujimura K, Matsumura T, Tago K, Kurosu H, Takeishi Y, Kuro-O M, Takahashi M. Calciprotein Particles Induce IL-1 β / α -Mediated Inflammation through NLRP3 Inflammasome-Dependent and -Independent Mechanisms. *Immunohorizons.* 2021 Jul 29;5(7):602-614.
 36. Minakawa K, Yokokawa T, Ueda K, Nakajima O, Misaka T, Kimishima Y, Wada K, Tomita Y, Miura S, Sato Y, Mimura K, Sugimoto K, Nakazato K, Nollet KE, Ogawa K, Ikezoe T, Hashimoto Y, Takeishi Y, Ikeda K. Myeloproliferative neoplasm-driving Calr frameshift promotes the development of pulmonary hypertension in

- mice. *J Hematol Oncol.* 2021 Mar 30;14(1):52.
37. Yokokawa T, Misaka T, Kimishima Y, Wada K, Minakawa K, Sugimoto K, Ishida T, Morishita S, Komatsu N, Ikeda K, Takeishi Y. Crucial role of hematopoietic *JAK2* V617F in the development of aortic aneurysms. *Haematologica.* 2021 Jul 1;106(7):1910-1922.
 38. 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.* 2021 Jul 1;28(7):766-775.
 39. Nakazato K, Sugimoto K, Kiko T, Kobayashi A, Takeishi Y. Angiographic and intravascular ultrasound images of pulmonary artery rupture during balloon pulmonary angioplasty. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021 Jan 22;22(2):176.
 40. Wada K, Misaka T, Yokokawa T, Kimishima Y, Kaneshiro T, Oikawa M, Yoshihisa A, Takeishi Y. Blood-Based Epigenetic Markers of *FKBP5* Gene Methylation in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2021 Nov 2;10(21):e021101.
 41. Tomita Y, Yamada S, Kaneshiro T, Hijioka N, Shimizu T, Takeishi Y. A sudden rise in pacing threshold of left ventricular lead associated with myocardial ischemia. *J Arrhythm.* 2021 Apr 3;37(3):693-695.
 42. Sugawara Y, Yoshihisa A, Ishibashi S, Matsuda M, Yamadera Y, Ohara H, Ichijo Y, Watanabe K, Hotsuki Y, Anzai F, Sato Y, Kimishima Y, Yokokawa T, Misaka T, Yamada S, Sato T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y. Liver Congestion Assessed by Hepatic Vein Waveforms in Patients With Heart Failure. *CJC Open.* 2021 Feb 7;3(6):778-786.
 43. Sato Y, Yoshihisa A, Maki T, Takeishi Y. Effects of daily alcohol intake on glomerular filtration rate over three years. *Fukushima J Med Sci.* 2021 Apr 10;67(1):1-7. doi: 10.5387/fms.2020-20.
 44. Marcks N, Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, Clerico A, Latini R, Meessen J, Anand IS, Cohn JN, Gravning J, Ueland T, Bayes-Genis A, Lupón J, de Boer RA, Yoshihisa A, Takeishi Y, Egstrup M, Gustafsson I, Gaggin HK, Eggers KM, Huber K, Tentzeris I, Ripoli A, Passino C, Sanders-van Wijk S, Emdin M, Brunner-La Rocca HP. Re-appraisal of the obesity paradox in heart failure: a meta-analysis of individual data. *Clin Res Cardiol.* 2021 Aug;110(8):1280-1291.
 45. Sugimoto K, Yokokawa T, Misaka T, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Nakazato K, Takeishi Y. High-fat diet attenuates the improvement of hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice during reoxygenation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Jul 6;21(1):331.
 46. Kaneshiro T, Amami K, Hijioka N, Nodera M, Yamada S, Yokokawa T, Misaka T, Hikichi T, Yoshihisa A, Takeishi Y. Significance of Contact Force on Esophageal Thermal Injury During Relative High-Power Short-Duration Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021 Jun;14(6):e009897.
 47. 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.* 2021 Oct;28(5):2335-2342.
 48. 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.* 2021 Apr 1;60(7):985-991.
 49. Yamada S, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Nodera M, Amami K, Nehashi T, Takeishi Y. Albumin-Bilirubin Score for Prediction of Outcomes in Heart Failure Patients Treated with Cardiac Resynchronization Therapy. *J Clin Med.* 2021 Nov 18;10(22):5378.
 50. Vergaro G, Gentile F, Meems LMG, Aimo A, Januzzi JL Jr, Richards AM, Lam CSP, Latini R, Staszewsky L, Anand IS, Cohn JN, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P, Brunner-La Rocca HP, Bayes-Genis A, Lupón J, Yoshihisa A, 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, Devlin G, Lund M, Giannoni A, Passino C, de Boer RA, Emdin M. NT-proBNP for Risk Prediction in Heart Failure: Identification of Optimal Cutoffs Across Body Mass Index Categories. *JACC Heart Fail.* 2021 Sep;9(9):653-663.
51. Watanabe K, Yoshihisa A, Sato Y, Hotsuki Y, Anzai F, Ichijo Y, Kimishima Y, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y. Cardio-Ankle Vascular Index Reflects Impaired Exercise Capacity and Predicts Adverse Prognosis in Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Mar 29;8:631807.
 52. Sugimoto K, Yokokawa T, Misaka T, Kaneshiro T, Yamada S, Yoshihisa A, Nakazato K, Takeishi Y. Endothelin-1 Upregulates Activin Receptor-Like Kinase-1 Expression via Gi/RhoA/Sp-1/Rho Kinase Pathways in Human Pulmonary Arterial Endothelial Cells. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Feb 23;8:648981.
 53. 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.
 54. Sato Y, Yoshihisa A, Takeishi R, Ohara H, Sugawara Y, Ichijo Y, Hotsuki Y, Watanabe K, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Nakazato K, Takeishi Y. Simplified Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) Definition Predicts Bleeding Events in Patients With Heart Failure. *Circ J.* 2021 Dec 24;86(1):147-155.
 55. Kamioka M, Kaneshiro T, Hijioka N, Amami K, Nodera M, Yamada S, Takeishi Y. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Predicts Atrial Fibrillation Recurrence After Pulmonary Vein Isolation in Patients With Hypertension and Atrial Fibrillation. *Circ Rep.* 2021 Mar 18;3(4):187-193.
 56. 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.
 57. Abe S, Yoshihisa A, Ichijo Y, Kimishima Y, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Kaneshiro T, Nakazato K, Takeishi Y. Serum TRACP5b, a Marker of Bone Resorption, Is Associated With Adverse Cardiac Prognosis in Hospitalized Patients With Heart Failure. *CJC Open.* 2020 Dec 13;3(4):470-478.
 58. Kusunose K, Imai T, Tanaka A, Dohi K, Shiina K, Yamada T, Kida K, Eguchi K, Teragawa H, Takeishi Y, Ohte N, Yamada H, Sata M, Node K; CANDLE Trial Investigators. Effects of canagliflozin on NT-proBNP stratified by left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a sub analysis of the CANDLE trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Sep 14;20(1):186.
 59. Ueda T, Kasama S, Yamamoto M, Nakano T, Ueshima K, Morikawa Y, Kawata H, Yoshihisa A, Nakayama M, Komatsu S, Soeda T, Watanabe M, Kawakami R, Okada Y, Tanaka H, Susuta Y, Kasahara M, Tsujita K, Takeishi Y, Saito Y; CANONICAL Study Group. Effect of the Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Canagliflozin for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients With Type 2 Diabetes. *Circ Rep.* 2021 Jul 22;3(8):440-448.
 60. Suzuki S, Yoshihisa A, Yokokawa T, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Tsuda A, Tsuda T, Ishibashi T, Konno I, Yamaguchi O, Machii H, Nozaki N, Niizeki T, Miyamoto T, Takeishi Y; multicenter randomized trial investigators. Comparison between febuxostat and allopurinol uric acid-lowering therapy in patients with chronic heart failure and hyperuricemia: a multicenter randomized controlled trial. *J Int Med Res.* 2021 Dec;49(12):3000605211062770.
 61. Suzuki H, Ohira T, Takeishi Y, Sakai A, Hosoya M, Yasumura S, Kawasaki Y, Takahashi A, Nakano H, Kamiya K; Fukushima Health Management Survey Group. Association between atrial fibrillation and white blood cell count after the Great East Japan Earthquake: An observational study from the Fukushima Health Management Survey. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 12;100(6):e24177.
 62. Akao M, Yamashita T, Suzuki S, Okumura K; J-ELD AF Investigators. Clinical outcomes according to dose

- reduction criteria of apixaban in Japanese elderly patients with atrial fibrillation: J-ELD AF Registry subanalysis. *Heart Vessels*. 2021 Jul;36(7):1035-1046.
63. Oikawa M, Yaegashi D, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Kaneshiro T, Kobayashi A, Yoshihisa A, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. D-Dimer Is a Predictive Factor of Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction in Patients Treated With Cardiotoxic Chemotherapy. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jan 21;8:807754.
64. Amami K, Yamada S, Yoshihisa A, Kaneshiro T, Hijioka N, Nodera M, Nehashi T, Takeishi Y. Predictive impacts of chronic kidney disease and cardiac sympathetic nervous activity on lethal arrhythmic events in chronic heart failure. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2022 Jan;27(1):e12900.
65. Kamioka M, Hijioka N, Nodera M, Yamada S, Kaneshiro T, Takeishi Y. Electrophysiological properties and involvement of anatomical factors for the prediction of intramural origin in patients with ventricular tachyarrhythmia arising from the left ventricular outflow tract. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022 Jan;63(1):115-123.
66. Yang L, Deng J, Ma W, Qiao A, Xu S, Yu Y, Boriboun C, Kang X, Han D, Ernst P, Zhou L, Shi J, Zhang E, Li TS, Qiu H, Nakagawa S, Blackshaw S, Zhang J, Qin G. Ablation of lncRNA *Miat* attenuates pathological hypertrophy and heart failure. *Theranostics*. 2021 Jul 6;11(16):7995-8007.
67. 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.
68. Luo L, Yan C, Fuchi N, Kodama Y, Zhang X, Shinji G, Miura K, Sasaki H, Li TS. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as probable triggers of radiation-induced heart disease. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Jul 22;12(1):422.
69. 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.
70. Abdelghany L, El-Mahdy N, Kawabata T, Goto S, Li TS. Dipyrindamole induces the phosphorylation of CREB to promote cancer cell proliferation. *Oncol Lett*. 2021 Apr;21(4):251.
71. Zhang S, Sharaf Eldin HE, Gu WL, Li TS. Laminin alpha-3 and thrombospondin-1 differently regulate the survival and differentiation of hepatocytes and hepatic stem cells from neonatal mice. *Am J Transl Res*. 2021 Nov 15;13(11):12684-12693.
72. 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 TNF α -induced endothelial activation and inflammation through suppression of NF- κ B signaling pathway. *Can J Physiol Pharmacol*. 2021 Aug;99(8):803-811.
73. Abdelghany L, Zhang X, Kawabata T, Goto S, El-Mahdy N, Jingu K, Li TS. Nicaraven prevents the fast growth of inflamed tumors by an anti-inflammatory mechanism. *Med Oncol*. 2021 Nov 10;39(1):7.
74. Zhai D, Xu Y, Abdelghany L, Zhang X, Liang J, Zhang S, Guo C, Li TS. Hydrostatic pressure stabilizes HIF-1 α expression in cancer cells to protect against oxidative damage during metastasis. *Oncol Rep*. 2021 Oct;46(4):211.
75. Wu JW, Zhang X, Sekiya R, Aoyagi K, Li TS. Immunohistochemical Analysis of Histone H3 Modification in Newt Tail Tissue Cells following Amputation. *Stem Cells Int*. 2021 Jan 5;2021:8828931.
76. Li Y, Luo NC, Zhang X, Hara T, Inadomi C, Li TS. Prolonged oxygen exposure causes the mobilization and functional damage of stem or progenitor cells and exacerbates cardiac ischemia or reperfusion injury in healthy mice. *J Cell Physiol*. 2021 Sep;236(9):6657-6665.
77. Yassouf MY, Zhang X, Huang Z, Zhai D, Sekiya R, Kawabata T, Li TS. Biphasic effect of mechanical stress on lymphocyte activation. *J Cell Physiol*. 2022 Feb;237(2):1521-1531.
78. Khalifa MO, Abd-Elkareem M, Gaber W, Li TS, Saleh AM. Developmental morphological analyses on the preglottal salivary gland in Japanese quails (*Coturnix japonica*). *Microsc Res Tech*. 2022 Jan;85(1):156-168.

代表的な学会発表

国際学会

セミナー

Yukihito Higashi.

Role of triglycerides in residual risk of cardiovascular events.

The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA2021). October 25, 2021, Kyoto, Japan.

Farina Binti Mohamad Yusoff, Yukihito Higashi.

Low-Intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS) Decreases Major Amputation in Patients with Critical Limb Ischemia: 5-Year Follow-Up Study.

Virtual SVM 2021 Scientific Sessions of the Society for Vascular Medicine. Organized by Society for Vascular Medicine. September 9-11, 2021, Illinois, United States.

Nobuo Sasaki, Ryo Maeda, Ryoji Ozono, Yukiko Nakano, Yukihito Higashi. Association of adipose tissue insulin resistance and serum free fatty acid levels with the incidence of type 2 diabetes: a retrospective cohort study.

European Society of Cardiology Congress 2021. August 27-31, online.

Nobuo Sasaki, Ryo Maeda, Ryoji Ozono, Yukiko Nakano, Yukihito Higashi. Association of common carotid artery measurements with the incidence of hypertension: a retrospective cohort study.

European Society of Cardiology Congress 2021. August 27-31, online.

国内学会

学会長

東 幸仁

第 21 回日本 NO 学会学術集会・総会 仙台 2021 年 5 月 19 日, 20 日

シンポジウム／教育講演

東 幸仁

COVID-19 と血管機能

第 6 回日本血管不全学会学術集会・総会 宇都宮 2021 年 4 月 11 日

丸橋 達也, 東 幸仁

血管内皮機能と COVID-19

第 21 回日本 NO 学会学術集会・総会 仙台 2021 年 5 月 20 日

後藤 力

新たな運動処方

第 5 回日本循環器理学療法学会学術大会

オンライン開催 2021 年 8 月 28 日

東 幸仁

高血圧臓器障害としての血管機能

第 43 回日本高血圧学会総会 沖縄 2021 年 10 月 16 日

東 幸仁

「行列のできる診療相談所：迷い・悩んだ症例から学ぶ，原発性脂質異常症診断・治療」原発性脂質異常症班：CTX
第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会 京都 2021年10月24日

東 幸仁

心臓リハビリテーションと運動：血管内皮機能の役割
第17回脳心血管抗加齢研究会 2021. 大阪 2021年12月17日

Late braking

丸橋 達也, 小川 匡彦, 福永 保夫, 北浦 大作, 梶川 正人, 岸本 真治, 山路 貴之, 原田 崇弘, 橋本 悠, 韓
一鳴, 溝渕 亜矢, Yusoff Farina Mohamad, 中島 歩, 中野 由紀子, 東 幸仁

職業運転手における睡眠呼吸障害の頻度に関する検討
第43回日本高血圧学会総会 沖縄 2021年10月17日

一般演題

Shinji Kishimoto, Yukihito Higashi, Yu Hashimoto, Takahiro Harada, Takayuki Yamaji, Yuji Takaeko, Farina Mohamad
Yusoff, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Yukiko Nakano.

A Study to Compare the Effects of Adrenalectomy and Eplerenone on Vascular Function in Patients with Aldosterone-
producing Adenoma

第85回日本循環器学会学術集会 横浜 2021年3月26日 - 3月28日

Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Shinji Kishimoto, Yuji Takaeko, Takayuki Yamaji, Takahiro Harada, Yu
Hashimoto, Yiming Han, Farina Mohamad Yusoff, Ayumu Nakashima, Yukihito Higashi

Relationship between body mass index and endothelial function in men: FMD-Japan registry

第85回日本循環器学会学術集会 横浜 2021年3月26日~3月28日

丸橋 達也, 梶川 正人, 岸本 真治, 高永甲 有司, 山路 貴之, 原田 崇弘, 橋本 悠, Farina Mohamad Yusoff,
高瀬 凡平, 富山 博史, 山科 章, 中野 由紀子, 東 幸仁

Brachial-ankle Pulse Wave Velocity and Cardiovascular Risk in Treated Hypertensive Patients with Coronary Artery
Disease: Post Hoc Analysis of FMD-J (Flow-Mediated Dilation Japan) Study A

第85回日本循環器学会学術集会 横浜 2021年3月

高永甲 有司, 橋本 悠, 山路 貴之, 原田 崇弘, 岸本 真治, 梶川 正人, 丸橋 達也, Farina Mohamad Yusoff,
Yuming Han, 中島 歩, 中野 由紀子, 東 幸仁

Lower Triglyceride Levels are Associated with Better Endothelial Function

第85回日本循環器学会学術集会 横浜 2021年3月

山路 貴之, 原田 崇弘, 橋本 悠, 高永甲 有司, 梶川 正人, 中野 由紀子, Farina Mohamad Yusoff, 岸本 真治,
丸橋 達也, 中島 歩, 東 幸仁

Pre-impaired Fasting Glucose State Is A Risk Factor for Endothelial Dysfunction

第85回日本循環器学会学術集会 横浜 2021年3月

丸橋 達也, 梶川 正人, 岸本 真治, 山路 貴之, 原田 崇弘, 橋本 悠, Farina Mohamad Yusoff, 東 幸仁

ABI正常患者におけるUpstroke timeと冠動脈疾患の関係についての検討

第6回日本血管不全学会学術集会・総会 Web開催 2021年4月11日

梶川 正人, 森本 陽香, 橋本 悠, 山路 貴之, 原田 崇弘, 岸本 真治, 丸橋 達也, Farina Mohamad Yusoff, Yiming Han, 中島 歩, 辻 敏夫, 東 幸仁

改良型 ezFMD で評価した血管内皮機能による新規イベント発症リスクの層別化

第6回日本血管不全学会学術集会 Web開催 2021年4月11日

丸橋 達也, 梶川 正人, 岸本 真治, 山路 貴之, 原田 崇弘, 橋本 悠, Farina Mohamad Yusoff, 東 幸仁
高齢者における血管機能の検討

第74回日本酸化ストレス学会第21回日本NO学会合同学術集会 Web開催 2021年5月19日

岸本 真治, 橋本 悠, 溝渕 亜矢, 韓 一鳴, 山路 貴之, 原田 崇弘, Farina Mohamad Yusoff, 梶川 正人, 丸橋 達也, 中野 由紀子, 東 幸仁

男性におけるヘマトクリットと血管機能・血管構造との関係

第21回日本NO学会学術集会・総会 仙台 2021年5月19日

梶川 正人, 橋本 悠, 高永甲 有司, 山路 貴之, 原田 崇弘, 岸本 真治, 丸橋 達也, Farina Mohamad Yusoff, Yiming Han, 中島 歩, 東 幸仁

骨折リスクと血管機能との関係

第74回日本酸化ストレス学会第21回日本NO学会合同学術集会 Web開催 2021年5月19日

山路 貴之, 原田 崇弘, 橋本 悠, 溝渕 亜矢, 梶川 正人, Farina Yusoff, 岸本 真治, 丸橋 達也, 中島 歩, 中野 由紀子, 東 幸仁

空腹時血糖値 95-99mg/dL は血管内皮機能障害のリスクである

第21回日本NO学会学術集会・総会 仙台

2021年5月19日

小田 望, 三浦 史晴, 上田 浩徳, 岸本 真治, 梶川 正人, 丸橋 達也, 中野 由紀子, 富山 博史, 高瀬 凡平, 山科 章, 東 幸仁

高血圧患者において高容量の飲酒は血管内皮を障害する

第43回日本高血圧学会総会 沖縄 2021年10月17日

山路 貴之, 橋本 悠, 原田 崇弘, 中野 由紀子, Farina Yusoff, 岸本 真治, 梶川 正人, 丸橋 達也, 中島 歩, 中野 由紀子, 東 幸仁

高血圧患者の階段の使用と血管機能について

第125回日本内科学会中国地方会, Web

2021年11月6日

浜田 信行, 川野 樹一郎, 野村 崇治, 古川 恭治, Farina Mohamad Yusoff, 丸橋 達也, 前田 誠, 中島 歩, 東 幸仁

放射線を照射した野生型マウスの大動脈に生じる血管損傷:線量遷延の低減・増強効果

第3回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会, 2021年12月1日~12月3日 (Web)

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) 前年度までの研究により、原爆被爆後生存者に発生した MDS について染色体異常を非被爆者 MDS と比較し詳細に検討した結果、被爆者の MDS では転座、逆位などの構造異常が多いことが判明した。特に、染色体 3、8、11 番の異常が有意に多く、ゲノム解析では、初発例や治療関連 MDS とは異なる遺伝子変異パターンがみられ、DNA メチル化関連遺伝子変異が有意に少なく、TP53 変異の増加は見られなかった。また、ATM 変異が有意に増加していた。
- 2) 前年度までの研究により、*Samd9/L* 遺伝子の機能解析を目的として、ヒトで同定された遺伝子変異を有するマウスを作成し、当該マウスがヒト疾患と酷似した症状を呈することを確認していた。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) 前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) フェ

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

これまで、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、前年度までの研究をさらに発展させ、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 の発症機構を解明していくことを目標とする。

発表論文

- 1) Itonaga H, Kida M, Doki N, Uchida N, Ozawa Y, Fukuda T, Ueda Y, Kataoka K, Katayama Y, Ota S, Matsuoka K, Kondo T, Eto T, Kanda J, [Ichinohe T](#), Atsuta Y, [Miyazaki Y](#), Ishiyama K. Outcome of therapy-related myelodysplastic syndrome and oligoblastic acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A propensity score matched analysis. *Hematol Oncol.* 2022 Mar 17. doi: 10.1002/hon.2991. Online ahead of print.
- 2) Harada K, Mizuno S, Yano S, Takami A, Ishii H, Ikegame K, Najima Y, Kako S, Ashida T, Shiratori S, Ota S, Onizuka M, Fukushima K, Fukuda T, [Ichinohe T](#), Atsuta Y, Yanada M. Donor lymphocyte infusion after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2022 Mar;101(3):643-653. doi: 10.1007/s00277-021-04731-5.
- 3) Kuno M, Yamasaki S, Fujii N, Ishida Y, Fukuda T, Kataoka K, Uchida N, Katayama Y, Sato M, Onai D, Miyamoto T, Ota S, Yoshioka S, Ara T, Hangaishi A, Hashii Y, Onizuka M, [Ichinohe T](#), Atsuta Y, Inamoto Y; on behalf of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Characterization of myeloid neoplasms following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol.* 2022 Feb 1;97(2):185-193. doi: 10.1002/ajh.26401.
- 4) Wakita S, Sakaguchi M, Oh I, Kako S, Toya T, Najima Y, Doki N, Kanda J, Kuroda J, Mori S, Satake A, Usuki K, Ueki T, Uoshima N, Kobayashi Y, Kawata E, Tajika K, Nagao Y, Shono K, Shibusawa M, Tadokoro J, Kayamori K, Hagihara M, Uchiyama H, Uchida N, Kubota Y, Kimura S, Nagoshi H, [Ichinohe T](#), Kurosawa S, Motomura S, Hashimoto A, Muto H, Sato E, Ogata M, Mitsushashi K, Ando J, Marumo A, Omori I, Fujiwara Y, Terada K, Yui S, Arai K, Kitano T, Miyata M, Kurosawa A, Mizoguchi A, Komatsu N, Fukuda T, Ohashi K, Kanda Y, Inokuchi K, Yamaguchi H. Prognostic impact of CEBPA bZIP domain mutation in acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2022 Jan 11;6(11):238-247. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004292.
- 5) 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.* 2021 Dec;26(1):186-198. doi: 10.1080/16078454.2021.1881228.
- 6) Yanada M, Konuma T, Yamasaki S, Harada K, Iwasaki M, Kobayashi A, Nishijima A, Tanaka M, Uchida N, Nakamae H, Fukuda T, Onizuka M, Ozawa Y, Sawa M, Katayama Y, Yoshioka S, Kimura T, [Ichinohe T](#), Atsuta Y, Kanda J, Yano S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative donors in acute myelogenous leukemia: a comparative analysis. *Transplant Cell Ther.* 2021 Dec;27(12):1005.e1-1005.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2021.08.027.
- 7) Fuji S, Hakoda A, Kanda J, Murata M, Terakura S, Inamoto Y, Uchida N, Toya T, Eto T, Nakamae H, Ikegame K, Tanaka M, Kawakita T, Kondo T, Miyamoto T, Fukuda T, [Ichinohe T](#), Kimura T, Atsuta Y, Shintani A, Morishima S. Impact of HLA disparity on the risk of overall mortality in patients with grade II-IV acute GVHD on behalf of the

- HLA Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Dec;56(12):2990-2996. doi: 10.1038/s41409-021-01443-2.
- 8) Yanada M, Mizuno S, Yamasaki S, Harada K, Konuma T, Tamaki H, Shingai N, Uchida N, Ozawa Y, Tanaka M, Onizuka M, Sawa M, Nakamae H, Shiratori S, Matsuoka KI, Eto T, Kawakita T, Maruyama Y, Ichinohe T, Kanda Y, Atsuta Y, Aoki J, Yano S. Difference in outcomes following allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* 2021 Dec;62(14):3411-3419. doi: 10.1080/10428194.2021.1961242.
- 9) Shimomura Y, Hara M, Hirabayashi S, Kondo T, Mizuno S, Uchida N, Mukae J, Kawakita T, Fukuda T, Kanda Y, Ota S, Ozawa Y, Eto T, Maruyama Y, Tanaka M, Nakano N, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M. Comparison of fludarabine, a myeloablative dose of busulfan, and melphalan vs conventional myeloablative conditioning regimen in patients with relapse and refractory acute myeloid leukemia in non-remission status. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Sep;56(9):2302-2304. doi: 10.1038/s41409-021-01380-0.
- 10) Hirabayashi S, Uozumi R, Kondo T, Arai Y, Kawata T, Uchida N, Marumo A, Ikegame K, Fukuda T, Eto T, Tanaka M, Wake A, Kanda J, Kimura T, Tabuchi K, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M, Yano S. Personalized prediction of overall survival in patients with AML in non-complete remission undergoing allo-HCT. *Cancer Med.* 2021 Jul;10(13):4250-4268. doi: 10.1002/cam4.3920.
- 11) Isobe M, Konuma T, Masuko M, Uchida N, Miyakoshi S, Sugio Y, Yoshida S, Tanaka M, Matsushashi 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.* 2021 Jul;100(7):1849-1861. doi: 10.1007/s00277-021-04464-5.
- 12) 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.* 2021 Jun;113(6):840-850. doi: 10.1007/s12185-021-03097-8.
- 13) 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.* 2021 May;113(5):703-711. doi: 10.1007/s12185-020-03072-9.
- 14) 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.* 2021 May;56(5):1126-1133. doi: 10.1038/s41409-020-01163-z.
- 15) Konuma T, Kanda J, Yamasaki S, Harada K, Shimomura Y, Terakura S, Mizuno S, Uchida N, Tanaka M, Doki N, Ozawa Y, Nakamae H, Sawa M, Matsuoka KI, Morishige S, Maruyama Y, Ikegame K, Kimura T, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M. Single Cord Blood Transplantation Versus Unmanipulated Haploidentical Transplantation for Adults with Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission. *Transplant Cell Ther.* 2021 Apr;27(4):334.e1-334.e11. doi: 10.1016/j.jtct.2021.01.023.
- 16) Nagamachi A, Inaba T. Revertant somatic mosaicism as a cause of cancer. *Cancer Sci.* 112(4): 1383-1389, 2021 *Cancer Sci.* 2021 Apr; doi: 10.1111/cas.14852.
- 17) Miyamoto R, Kanai A, Okuda H, Komata Y, Takahashi S, Matsui H, Inaba T, Yokoyama A. HOXA9 promotes MYC-mediated leukemogenesis by maintaining gene expression for multiple anti-apoptotic pathways. *Elife.* 2021 Jul 26;10:e64148. doi: 10.7554/eLife.64148.
- 18) Takahashi S, Kanai A, Okuda H, Miyamoto R, Komata Y, Kawamura T, Matsui H, Inaba T, Takaori-Kondo A,

- Yokoyama A. HBO1-MLL interaction promotes AF4/ENL/P-TEFb-mediated leukemogenesis. *Elife*. 2021 Aug 25;10:e65872. doi: 10.7554/eLife.65872.
- 19) Morita A, Ochi S, Satoh H, Ujita S, Matsushita Y, Tada K, Toyoda M, Nishiyama Y, Mizuno K, Deguchi Y, Suzuki K, Tanaka Y, Ueda H, Inaba T, Hosoi Y, Aoki S. A Novel RNA Synthesis Inhibitor, STK160830, Has Negligible DNA-Intercalating Activity for Triggering A p53 Response, and Can Inhibit p53-Dependent Apoptosis. *Life* 2021 Oct 15;11(10):1087. doi: 10.3390/life11101087.
- 20) Nakata Y, Miura K, Yamasaki N, Ogata S, Miura S, Hosomi N, Kaminuma O. Expression and function of nicotinic acetylcholine receptors in induced regulatory T cells. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 4;23(3):1779. doi: 10.3390/ijms23031779.
- 21) Koyama T, Miura K, Yamasaki N, Ogata S, Saeki M, Hiroi T, Mori A, Kaminuma O. Suppressive effect of dexamethasone on murine Th9 cell-mediated nasal eosinophilic inflammation. *Asia Pac Allergy*. 2021 Jul 7;11(3):e25. doi: 10.5415/apallergy.2021.11.e25. eCollection 2021 Jul.
- 22) Ito D, Miura K, Saeki M, Yamasaki N, Ogata S, Mori A, Endou H, Hayashi K, Kaminuma O. L-type amino acid transporter 1 inhibitor suppresses murine Th2 cell-mediated bronchial hyperresponsiveness independently of eosinophil accumulation. *Asia Pac Allergy*. 2021 Jul 19;11(3):e33. doi: 10.5415/apallergy.2021.11.e33. eCollection 2021 Jul.
- 23) Miura K, Ogura A, Kobatake K, Honda H, Kaminuma O. Progress of genome editing technology and developmental biology useful for radiation research. *J Radiat Res*. 2021 May 5;62(Supplement_1):i53-i63. doi: 10.1093/jrr/rraa127.

代表的な学会発表

- 1) Yasuko Honjo, Tatsuo Ichinohe. Irradiation to zebrafish early embryos cause latent effects. Japanese Society of Radiation Biology, Web 開催, 2021年9月22-24日 (P)
- 2) Masatoshi Nishizawa, Ren Chishaki, Taro Edahirto, Tatsuji Mino, Tetsumi Yoshida, Sayaka Sugihara, Noriysasu Fukushima, Tatsuo Ichinohe. Real-world clinical utility of next-generation-sequencer-based gene panel test for myeloid neoplasms (骨髓系悪性腫瘍に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査の実臨床における有用性). 第83回日本血液学会学術集会, 仙台市 (Web 開催), 2021年9月24日 (O)
- 3) Tatsuji Mino, Taichi Ueshima, Naoki Kashimoto, Tomonori Yamaguchi, Hisao Nagoshi, Kazuhito Naka, Toshiya Inaba, Tatsuo Ichinohe. (R)-WAC-24, a novel anticancer quinolone, confers promising activities against refractory AML cells. 第83回日本血液学会学術集会, 仙台市 (Web 開催), 2021年9月24日 (O)
- 4) Takemoto K, Kobatake K, Sekino Y, Ikeda K, Miura K, Teishima J, Hinata N, Kaminuma O. Clinical and functional analysis of oxidative stress response factors in renal cell carcinoma. 第6回放射線災害・医科学研究拠点国際シンポジウム, 福島市 (Web 開催), 2022年2月7日 (P).
- 5) Kaminuma O, Kitamura N. Identification of a calcineurin-derived peptide essential for the interaction with nuclear factor of activate T cells. *ECI 2021*; 6th European Congress of Immunology (Web 開催), 2021年9月1 - 4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)

プレスリリース : (2022年2月22日)

First Japanese Institution to Utilize SOPHiA GENETICS' Myeloid Plus Solution

<https://www.sophiagenetics.com/press-releases/first-japanese-institution-to-utilize-sophia-genetics-myeloid-plus-solution/>

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）

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。これまでに、低酸素環境下にて、EGFR と ERBB2 や ERBB3 は反対の発現制御を受けている可能性を見出したが、その機構の詳細や放射線応答に与える影響は明らかになっていない。これらの機構を、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考え、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、福島県立医科大学の医療 - 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、EGFR は発現亢進、ERBB2 および ERBB3 は発現低下すること、それら発現変動は HIF-1 α や HIF-2 α の遺伝子ノックダウンにより減弱することを見出した。さらに興味深いことに、ERBB3 はバリエーション依存的に低線量放射線による発現変動を示すことを見出した。これら低酸素や放射線シグナルを介した 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

1. Masuda N, Tamura K, Yasojima H, Shimomura A, Sawaki M, Lee MJ, Yuno A, Trepel J, Kimura R, Nishimura Y, Saji S, Iwata H. Phase 1 trial of entinostat as monotherapy and combined with exemestane in Japanese patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. BMC Cancer. 21(1):1269. 2021. doi: 10.1186/s12885-021-08973-4.
2. Yotsumoto D, Sagara Y, Kumamaru H, Niikura N, Miyata H, Kanbayashi C, Tsuda H, Yamamoto Y, Aogi K, Kubo M, Tamura K, Hayashi N, Miyashita M, Kadoya T, Saji S, Toi M, Imoto S, Jinno H. Trends in adjuvant therapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of breast: a retrospective cohort study using the National Breast Cancer Registry of Japan. Breast Cancer. 2021 Oct 19. doi: 10.1007/s12282-021-01307-z.
3. Yamada A, Kumamaru H, Shimizu C, Taira N, Nakayama K, Miyashita M, Honma N, Miyata H, Endo I, Saji S, Sawaki M. Systemic therapy and prognosis of older patients with stage II/III breast cancer: A large-scale analysis of the Japanese Breast Cancer Registry. Eur J Cancer, 154:157-166. 2021. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.006
4. Azami Y, Tsuyama N, Abe Y, Sugai-Takahashi M, Kudo KI, 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. *Sci Rep*. 11(1):5216, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-84628-5.
5. Kawate T, Yoshida A, Sugae S, Asaga S, Kaise H, Saji S, Yamauchi C, Miyoshi Y, Yamauchi H, Ishikawa T. Recommendations for the management of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic from the Japan Breast Cancer Society. *Breast Cancer*. 28(2):247-253, 2021. doi: 10.1007/s12282-020-01214-9.
 6. Toi M, Imoto S, Ishida T, Ito Y, Iwata H, Masuda N, Mukai H, Saji S, Shimizu A, Ikeda T, Haga H, Saeki T, Aogi K, Sugie T, Ueno T, Kinoshita T, Kai Y, Kitada M, Sato Y, Jimbo K, Sato N, Ishiguro H, Takada M, Ohashi Y, Ohno S. Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor-positive, HER2-negative, primary breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 22(1):74-84, 2021. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30534-9.
 7. 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*. 186(1):135-147, 2021. doi: 10.1007/s10549-020-06018-1
 8. Sawaki M, Yamada A, Kumamaru H, Miyata H, Nakayama K, Shimizu C, Miyashita M, Honma N, Taira N, Saji S. Clinicopathological characteristics, practical treatments, prognosis, and clinical issues of older breast cancer patients in Japan. *Breast Cancer*. 28(1):1-8, 2021. doi: 10.1007/s12282-020-01188-8.
 9. Shimabukuro K, Fukazawa T, Kanai K, Kawai H, Mekata K, Hirohashi N, Kakimoto N, *Tanimoto K. Low-dose rate irradiation suppresses expression of cell cycle related genes, resulting in modification of sensitivity to anti-cancer drugs. *Cells* 2022, 11(3): 501.
 10. Wang C, Zhao N, Sato F, Tanimoto K, Okada H, Liu Y, Bhawal UK. The roles of Y-box-binding protein (YB)-1 and C-X-C motif chemokine ligand 14 (CXCL14) in the progression of prostate cancer via extracellular-signal-regulated kinase (ERK) signaling. *Bioengineered* 2021, 12(2): 9128-9139.
 11. *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. *Scientific Reports* 2021, 11(1): 16629.
 12. Watanabe T, Oba T, Tanimoto K, Shibata T, Kamijo S, Ito K. Tamoxifen resistance alters sensitivity to 5-fluorouracil in a subset of estrogen receptor-positive breast cancer. *PLOS ONE* 2021, 16(6): e0252822.

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：下山 彩希（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：講座等研究員）

趙 景敏（福島県立医科大学放射線医学講座：研究生）

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ヒト化モノクローナル抗体製剤ゲムツズマブオゾガイシン（GO）治療による完全寛解率は30%に達しているものの、再発・耐性がよく見られる。そのため、AML治療に 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

2019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。

2020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。

2021年度は、①ヒト急性骨髄性白血病細胞へのヨウ素-125標識抗CD-X抗体（ ^{125}I -CD-X）の特異的結合、②ヒト急性骨髄性白血病細胞皮下移植担癌モデルマウスの腫瘍組織への ^{125}I -CD-X/ ^{211}At -CD-Xの集積比較、③ヒト急性骨髄性白血病細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの腫瘍組織への ^{211}At -CD-Xの集積、④ヒト急性骨髄性白血病細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける ^{211}At -CD-Xの腫瘍生長抑制効果等について検討した。

2. 研究結果（特許出願の関係で今回の研究結果の図表については、省略する）

① ヒト急性骨髄性白血病細胞へのヨウ素-125標識抗CD-X抗体（ ^{125}I -CD-X）の特異的結合

AML細胞への ^{125}I -CD-Xの取り込みは、時間とともに増加した。またAML細胞への ^{125}I -CD-Xの取り込みは、非標識CD-Xによって、各時間点で ^{125}I -CD-Xの取り込みの82%まで著明に抑制された。これらの結果より、 ^{125}I -CD-XはAML細胞に発現しているCD-Xに特異的に結合したことが示唆された

② ヒト急性骨髄性白血病細胞皮下移植担癌モデルマウスの腫瘍組織への $^{125}\text{I-CD-X}/^{211}\text{At-CD-X}$ の集積比較

AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける $^{211}\text{At-CD-X}$ の体内動態は $^{125}\text{I-CD-X}$ の場合と類似した。U937 細胞皮下移植担癌モデルの腫瘍組織への $^{125}\text{I-CD-X}$ と $^{211}\text{At-CD-X}$ の集積は、両者とも時間とともに増加した。

③ ヒト急性骨髄性白血病細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの腫瘍組織への $^{211}\text{At-CD-X}$ の集積

AML 細胞移植後 12 日目への 6h と 24 時間における骨髄への $^{211}\text{At-CD-X}$ の集積は 39.6%ID/g と 35.9%ID/g であった。一方、AML 細胞移植後 8 日目への 6h と 24 時間における骨髄への $^{211}\text{At-CD-X}$ の集積は、各々 9.7%ID/g と 13.4%ID/g であった。

④ ヒト急性骨髄性白血病細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける $^{211}\text{At-CD-X}$ の腫瘍生長抑制効果

対照群の腫瘍体積は時間とともに増大したのに対し、 $^{211}\text{At-CD-X}$ の治療群の腫瘍体積は顕著に抑制された。治療群の中、1 匹の腫瘍は消失した。これらの結果より、AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおいて、 $^{211}\text{At-CD-X}$ の治療により有効かつ顕著な腫瘍生長抑制効果が認められた。

今後の展望

- 1) AML の FAB 分類の M1-M5 細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウス作成
- 2) AML 細胞移植骨髄担癌モデルマウスにおける $^{211}\text{At-CD-X}$ 治療による生命延長効果
- 3) 新規抗 CD-X 抗体の作製
- 4) 新規 ^{211}At 標識抗 CD-X 抗体による抗腫瘍効果

発表論文

1. Kubo H, Takahashi K, Shimoyama S, Zhao S, Ukon N, Ito H. Simulation of the Distribution of Astatine-211 Solution Dispersion in a Lab Room. Nucl Med Commun. 2021 Sep 1;42(9):1052-1059
2. 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. 2021 Mar; 153:134-142.
3. Tan C, Wang Z, Zheng M, Zhao S*, Shichinohe H, Houkin K. Responses of immune organs following cerebral ischemic stroke. J Nippon Med Sch. 2021 Jun 30;88(3):227-236
4. Horita S, Ono T, Gonzalez-Resines S, Ono Y, Yamachi M, Zhao S, Domene C, Maejima Y, Shimomura K. Structure based analysis of KATP channel with a DEND syndrome mutation in murine skeletal muscle. Sci Rep. 2021 Mar 23;11(1):6668
5. Zhao J, Imai R, Ukon N, Shimoyama S, Tan C, Maejima Y, Omiya Y, Takahashi K, Nan G, Zhao S*, Ito H, Shimomura K. Evaluation of effect of Ninjin'yoeito on regional brain glucose metabolism by $^{18}\text{F-FDG}$ autoradiography with insulin loading in aged mice. Front Nutr. 2021 12 May; 8: 657663
6. Zhao J, Tan C, Imai R, Ukon N, Shimoyama S, Maejima Y, Omiya Y, Takahashi K, Ito H, Nan G, Zhao S*, Shimomura K. Evaluation of organ glucose metabolism by $^{18}\text{F-FDG}$ accumulation with insulin loading in aged mice compared with young normal mice. Sci Rep. 2021 01 Apr;12(1):7421
7. Aoki M, Zhao S, Takahashi K, Ukon N, Tan C, Shimoyama S, Nishijima K, Ogawa K. Preliminary evaluation of astatine-211-labeled bombesin derivatives for targeted alpha therapy. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. Chem Pharm Bull. 2020;68(6):538-545

代表的な学会発表

1. Zhao S, Washino k, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Evaluation of acute radiotoxicity profile of alpha-particle-emitting meta- ^{211}At -astato-

- benzylguanidine (^{211}At -MABG) in normal BALB/c mice. SNMMI2021 Annual Meeting- Virtual Edition, USA, Jun 11-15, 2021. Journal of Nuclear Medicine. May 1, 62 (supplement 1):1217
2. Zhao J, Imai R, Ukon N, Shimoyama S, Tan C, Maejima Y, Omiya Y, Takahashi K, Nan G, Zhao S, Ito H, Shimomura K. Evaluation of effect of Ninjin'yoeito on regional brain glucose metabolism by ^{18}F -FDG autoradiography with insulin loading in superaged mice. SNMMI2021 Annual Meeting- Virtual Edition, USA, Jun 11-15, 2021. Journal of Nuclear Medicine. May 1, 62(supplement 1):1611
 3. 下山 彩希, 栗生木美穂, 趙 景敏, 右近 直之, 西嶋 剣一, 鷺山 幸信, 高橋 和弘, 伊藤 浩, 織内 昇, 池添 隆之, 趙 松吉. ヒト急性白血病モデルマウスにおける ^{211}At -CD33 の体内動態. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 - 6 日. 名古屋
 4. 趙 松吉, 栗生木 美穂, 下山 彩希, 右近 直之, 西嶋 剣一, 鷺野 弘明, 志賀 哲, 織内 昇, 高橋 和弘, 東 達也, 伊藤 浩. 褐色細胞腫モデルにおける ^{211}At -MABG の反復投与による腫瘍成長の抑制効果の評価. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 - 6 日. 名古屋
 5. 趙 松吉, 栗生木 美穂, 右近 直之, 下山 彩希, 西嶋 剣一, 鷺山 幸信, 志賀 哲, 織内 昇, 高橋 和弘, 伊藤 浩. 正常マウスにおけるフリー ^{211}At の臓器毒性評価. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 - 6 日. 名古屋
 6. 鷺野 弘明, 高橋 和弘, 小早川 雅男, 趙 松吉, 吉岡 菜穂, 下山 彩希, 右近 直之, 伊藤 浩, 東 達也. 第 1 相試験に向けた ^{211}At -MABG の非臨床開発戦略. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 - 6 日. 名古屋
 7. Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Shimoyama S, Nishijima K, Washino K, Shiga T, Oriuchi N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Correlation of radiotoxicity and dosimetry of ^{211}At -MABG in normal mice. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 - 6 日. 名古屋
 8. 右近 直之, 趙 松吉, 鷺山 幸信, 西嶋 剣一, 織内 昇, 下山 彩希, 城寶 大輝, 志賀 哲, 高橋 和弘, 伊藤 浩. 悪性褐色細胞腫 PC12 移植マウスにおける ^{123}I -MIBG と ^{211}At -MABG の体内動態及び線量評価. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 - 6 日. 名古屋
 9. 趙 景敏, 今井 亮太, 右近 直之, 下山 彩希, 前島 裕子, 大宮 雄司, 高橋 和弘, 南 光賢, 趙 松吉, 下村 健寿, 伊藤 浩. 高齢マウスの局所脳糖代謝に対する人参栄養湯の効果: インシュリン負荷による ^{18}F -FDG オートラジオグラフィーの画像手法を用いた評価. 第 61 回日本核医学会学術総会. 2021 年 11 月 4 - 6 日. 名古屋

その他 (特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等)

特許申請, 新聞等広報, 受賞: なし

アルファカメラと SPECT 診断を用いたドジメトリーの融合とモンテカルロシミュレーションによる理論予測との比較による放射線障害の予測

研究組織

拠点機関研究者：右近 直之（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助教）
鷺山 幸信（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）
井手口 怜子（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究目的

核医学治療（RI 内用療法）の特徴として、 β 線または α 線を放出する核種で標識した化合物が腫瘍細胞に特異的に発現する分子・受容体に結合し障害することで、治療効果を発揮する。また、 β 線は低 LET（線エネルギー付与）、 α 線は高 LET という特徴を有するため、組織へ与える影響は異なることが予想される。 β 線に比べ α 線は飛程が短いため、病変組織以外への影響が少なく、副作用が小さいと考えられている。

α 放射体による核医学治療は α 線の持つ短飛程且つ高 LET という特徴から、正常組織への被ばくを最小限に抑えつつ対象組織への照射を可能とするため、 ^{211}At などの α 線放出核種を付加した薬剤を用いた標的アイソトープ治療が近年注目されている。しかし、これらの ^{211}At を付加した薬剤を投与した後、実際にどの程度の薬剤ががん組織に届き、細胞にどの程度の α 線のエネルギーが吸収されるのかを評価する方法は確立されていない。 ^{211}At を画像化することができれば、治療効果や副作用の予測などが可能となり、Theranostics の実現に大きく貢献することが期待される。

また、 α 線による核医学治療の原理は、放射線が与えるエネルギーによる細胞内 DNA の損傷であり、外部放射線治療とその本質は何ら変わるものではない。そこで核医学でも後述の MIRD 法を用いて吸収線量を算出し、全身や各臓器における副作用予測や治療の指針としてきた。しかし、 α 線は数十 μm の短い飛程であるため、SPECT 等の体外計測を用いて、組織内の α 線の分布を評価することは不可能であり、推定線量と現実の副作用（内部被ばく）の間に解離を生じさせている。

一方で、高解像の核医学イメージング手法として、オートラジオグラフィーが挙げられる。しかし、オートラジオグラフィーは、 γ 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

α 放射体による核医学治療は、 α 線の持つ短飛程且つ高 LET という特徴から、正常組織への被ばくを抑えつつ対象組織の治療を可能とした方法として注目されているが、 α 線は飛程が短いためエネルギー分布の不均一を生じ、思わぬ副作用を及ぼす可能性も否定できない。一方で、核医学治療において治療計画や治療効果判定に用いられる線量評価の役割は日々重要なものとなっており、線量評価のためのイメージング技術の発展が重要である。そこで、近年 ZnS シンチレータと CCD カメラレンズを応用したアルファカメラという新規の画像装置の開発により ex vivo での組織内分布の α 線の画像化が可能となった。

本研究では、飛程の短い α 線放出核種標識化合物の正常組織、腫瘍組織内の局在性について評価可能な新規イメージング技術であるアルファカメラの空間分解について基礎検討を行った。

アルファカメラは ZnS シンチレータ上に組織などの資料を設置 (図 1) し、 α 線と反応した ZnS シンチレータから発せられるシンチレーション光を CCD カメラによって撮像することで画像化する。そこで本研究では、 α 線放出核種である ^{211}At を一様に塗布した ZnS シンチレータ上に、直径 $100\mu\text{m}$ 及び $25\mu\text{m}$ の金属ワイヤーを設置し、シンチレーション光を遮へいすることで陰影像を撮像し、それぞれが分解可能であるかどうか検討した。

結果を図 2 に示す。2 本の $100\mu\text{m}$ および $25\mu\text{m}$ の金属ワイヤーによりシンチレーション光を遮へいすることができ、アルファカメラは $25\mu\text{m}$ の空間分解能を有する可能性が示唆された。

また、図 3 にオートラジオグラフィー、 α カメラ、iQID カメラによる ^{211}At の腫瘍イメージングの比較を示す。各撮像モダリティでは定量性や時間分解能などの特性は異なるが、空間分解能には大きな違いは無いことが確認された。

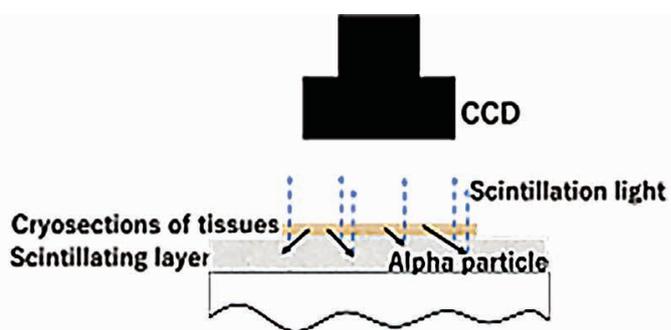


図 1 アルファカメラの概略図

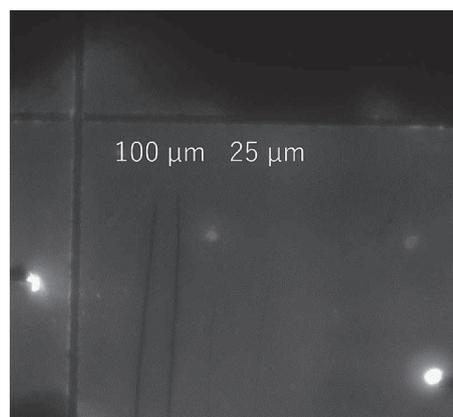


図 2 金属ワイヤーの陰影像

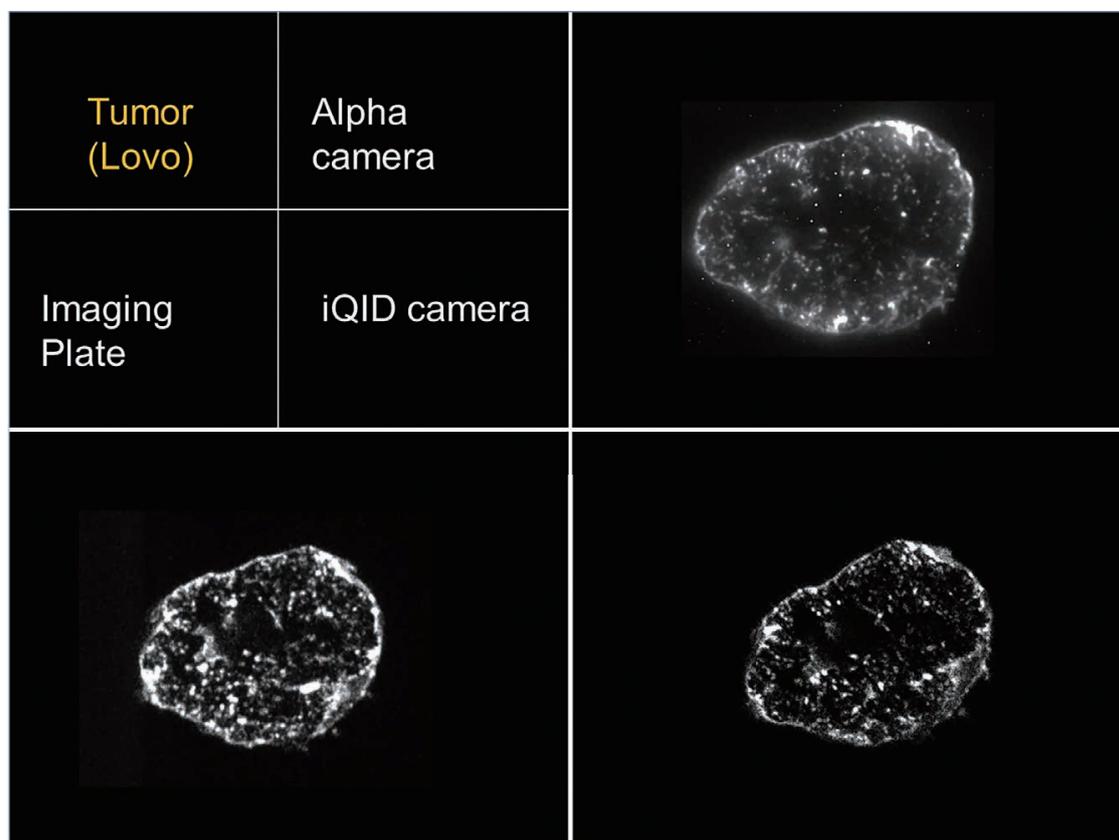


図 3 各 α 線イメージングデバイスによる腫瘍の ^{211}At 分布の比較

今後の展望

今後の検討として、原子力機構が中心となって開発している粒子・重イオン輸送計算コード (PHITS) を用いてアルファカメラのシミュレーションを行い、アルファ線のクロストークや散乱線、自然放射線の影響による画像の定量性を評価する。さらにアルファカメラで得られた組織の分布から、 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、より事実に基づいた線量評価法の開発を行う。

発表論文

1. Hitoshi Kubo, Kazuhiro Takahashi, Saki Shimoyama, Songji Zhao, Naoyuki Ukon, Hiroshi Ito. Simulation of the distribution of astatine-211 solution dispersion in a lab room. Nuclear Medicine Communications 42(9) 1052-1059.
2. Tetsuya Sakashita, Shojiro Matsumoto, Shigeki Watanabe, Hirofumi Hanaoka, Yasuhiro Ohshima, Yoko Ikoma, Naoyuki Ukon, Ichiro Sasaki, Tatsuya Higashi, Tetsuya Higuchi, Yoshito Tsushima, Noriko S Ishioka. Nonclinical study and applicability of the absorbed dose conversion method with a single biodistribution measurement for targeted alpha-nuclide therapy. EJNMMI physics 8(1) 80-80

代表的な学会発表

1. Songji Zhao, Komei Washino, Miho Aoki, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Ken-ichi Nishijima, Kohshin Washiyama, Natsue Ito, Naho Yoshioka, Naomi Tamura, Kazuhiro Takahashi, Tatsuya Higashi, Hiroshi Ito. Evaluation of organ and hematotoxicity of alpha-particle-emitting meta-211At-astato-benzylguanidine (211At-MABG) in normal mice. SNMMI 2021 Virtual Annual Meeting. 06
2. 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. 患者に優しい核医学治療の線量評価法としての RAP 法の基礎検討. 第 58 回アイソトープ・放射線研究発表会. 07
3. 右近 直之, 鷺山 幸信, 趙 松吉, 織内 昇, 西嶋 剣一, 城寶 大輝, 下山 彩希, 高橋 和弘, 伊藤 浩. 新規イメージング技術を用いた α 線放出核種の組織内局所線量評価の基礎検討. 第 58 回アイソトープ・放射線研究発表会. 07
4. 右近 直之, 鷺山 幸信, 趙 松吉, 織内 昇, 西嶋 剣一, 城寶 大輝, 下山 彩希, 高橋 和弘, 伊藤 浩. 正常マウスの生体内分布から推定したヒト吸収線量のソフトウェアによる比較. 第 2 回標的アイソトープ治療線量評価研究会. 11
5. 坂下 哲哉, 松本翔二郎, 渡辺 茂樹, 花岡 宏史, 大島 康宏, 生駒 洋子, 右近 直之, 東 達也, 樋口 徹也, 対馬 義人, 石岡 典子. RAP 線量変換法の %ID/g の 1 回測定に関する基礎的検討. 第 61 回日本核医学会学術総会. 11
6. 鷺野 弘明, 高橋 和弘, 小早川 雅男, 趙 松吉, 吉岡 菜穂, 伊東 奈津江, 粟生木 美穂, 下山 彩希, 右近 直之, 伊藤 浩, 東 達也. 第 1 相試験に向けた ^{211}At -MABG 非臨床開発戦略. 第 61 回日本核医学会学術総会. 11
7. 趙 松吉, 粟生木 美穂, 趙 景敏, 右近 直之, 下山 彩希, 西嶋 剣一, 鷺山 幸信, 高橋 和弘, 伊藤 浩, 織内 昇, 池添 隆之. 急性骨髄性白血病における ^{211}At 標識抗 CD82 抗体の治療効果. 第 61 回日本核医学会学術総会. 11
8. 下山 彩希, 粟生木 美穂, 趙 景敏, 右近 直之, 西嶋 剣一, 鷺山 幸信, 高橋 和弘, 伊藤 浩, 織内 昇, 池添 隆之, 趙 松吉. ヒト急性骨髄性白血病モデルマウスにおける ^{211}At 標識抗 CD33 抗体の体内動態. 第 61 回日本核医学会学術総会. 11
9. 趙 松吉, 粟生木 美穂, 趙 景敏, 右近 直之, 下山 彩希, 西嶋 剣一, 鷺山 幸信, 高橋 和弘, 伊藤 浩, 織内 昇, 池添 隆之. ヒト急性骨髄性白血病モデルマウスにおける ^{211}At 標識抗 CD82 抗体の体内動態. 第 61 回日本核医学会学術総会. 11

核医学会学術総会. 11

10. 趙 松吉, 粟生木 美穂, 右近 直之, 下山 彩希, 西嶋 劍一, 鷺山 幸信, 高橋 和弘, 志賀 哲, 織内 昇, 伊藤 浩. 正常マウスにおけるフリー ^{211}At の臓器毒性評価. 第 61 回日本核医学会学術総会. 11
11. 趙 松吉, 粟生木 美穂, 右近 直之, 下山 彩希, 西嶋 劍一, 高橋 和弘, 志賀 哲, 織内 昇, 東 達也, 伊藤 浩. 褐色細胞腫モデルにおける ^{211}At -MABG の反復投与における腫瘍成長の抑制効果の評価. 第 61 回日本核医学会学術総会. 11
12. 右近 直之, 趙 松吉, 下山 彩希, 鷺山 幸信, 西嶋 劍一, 高橋 和弘, 志賀 哲, 織内 昇, 東 達也, 伊藤 浩. 正常マウスにおける ^{211}At -MABG の臓器毒性と線量評価の検討. 第 61 回日本核医学会学術総会. 11
13. 右近 直之, 趙 松吉, 鷺山 幸信, 西嶋 劍一, 織内 昇, 下山 彩希, 城寶 大輝, 志賀 哲, 高橋 和弘, 伊藤 浩. 悪性褐色細胞腫 PC12 移植マウスにおける ^{123}I -MIBG と ^{211}At -MABG の体内動態及び線量評価. 第 61 回日本核医学会学術総会. 11
14. 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. ^{131}I -MIBG と ^{211}At -MABG の薬剤動態シミュレーションと線量評価. QST 高崎サイエンスフェスタ 2021. 12

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

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）

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

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、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事があ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.の負の連鎖を打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。

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

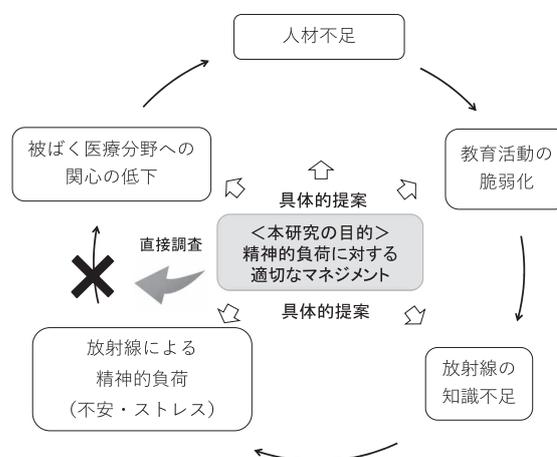


図1. 原子力災害医療・緊急被ばく医療分野における危機対応者の負の連鎖（仮説）

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よう配慮した。

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。



図2. 医療用シャツ型心電計

【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医療従事者39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6項目に分類し、各行動中のストレス値を算出した。患者受け入れ時や除染時でストレス値が高値を示していた（図3）。また除染が終了し、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ることが明らかとなった。

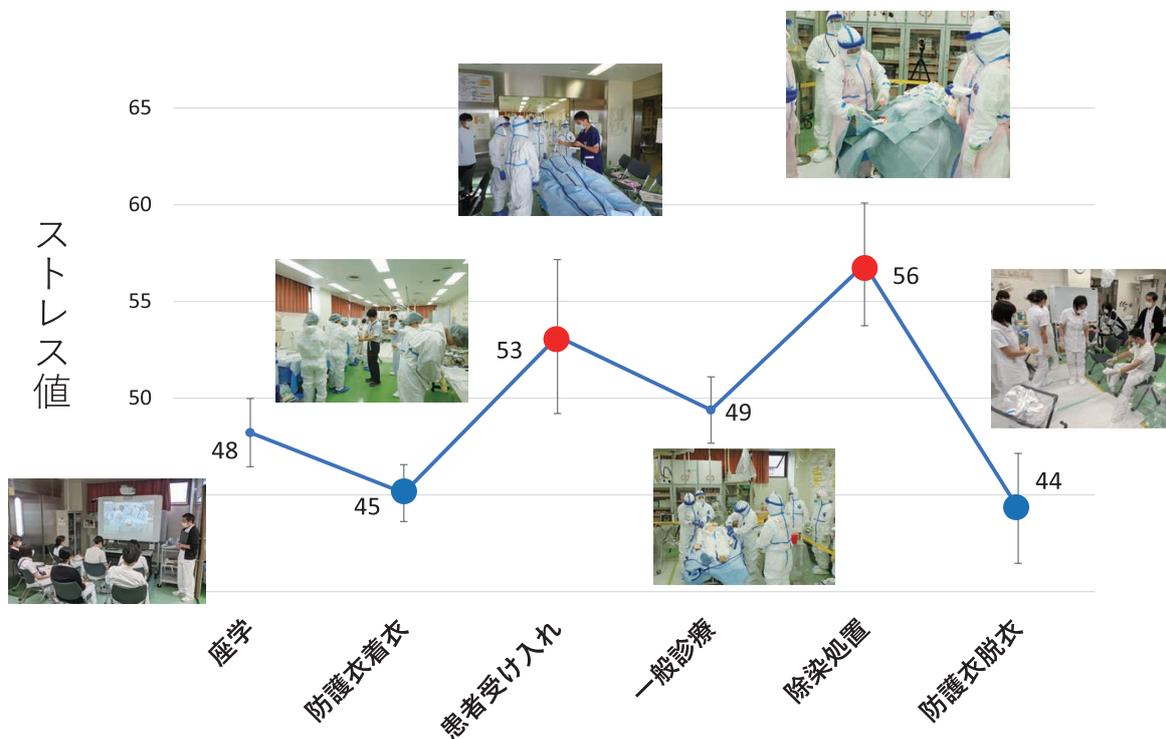


図3. 実習中の行動別ストレス値の変化

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 対応時の医療従事者の感染は、防護衣脱衣時に多く発生していると考察される報告もある。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、適切に行うべきである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。

今回は被ばく医療を対象としたが、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領域への応用によって、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. 105-111
- 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

2020-2021 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に到達できていない。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
- 2) 井山慶大, 佐藤良信, 長谷川有史. シャツ型心電計を用いた緊急被ばく医療研修時のストレス評価. 第 49 回日本救急医学会総会・学術集会. 2021 年 11 月 22 日

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

該当なし

コロナ禍における原子力災害医療研修の検討

研究組織

拠点機関研究者：廣橋 伸之（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

前田 正治（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究目的

当施設は原子力災害医療・総合支援センターとして12府県の原子力災害拠点病院の派遣チーム研修を担当し、高度被ばく医療支援センターとして全国の原子力災害拠点病院職員を対象とした中核人材研修を担当している。2020年度以降COVID-19の影響で延期された各種研修は、各学会等のガイドラインの元、徐々に開催されてきている。COVID-19禍の中での原子力災害医療派遣チーム研修及び中核人材研修を開催するにあたり、「コロナ禍における研修について」のテーマでアンケートを行い、コロナ禍が断続的に継続すると想定し、アンケート基礎データを元に、研修実施方法の検討を行う。

研究実施内容

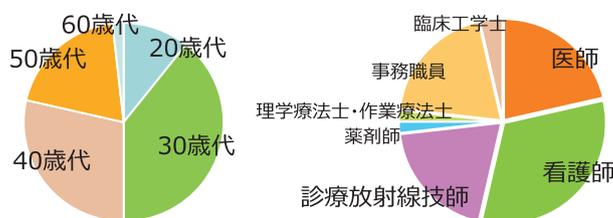
広島大学が支援を担当する原子力災害拠点病院5施設において、2020年10月と2021年3月に原子力災害医療派遣チーム研修を開催し、研修終了後アンケートを実施した。原子力災害医療派遣チーム研修内容は図1に示す通り、座学講義と立位による実習の1日コースである。

| | | | | |
|-----|----------------------------|-----|----------|------|
| 基礎Ⅰ | 放射線の基礎 | 基礎Ⅱ | 放射線の人体影響 | 30分 |
| 基礎Ⅲ | 放射線防護 | | | 30分 |
| 基礎Ⅳ | 原子力防災体制と原子力災害医療派遣チームの役割 | | | 30分 |
| 医療Ⅰ | 医療機関における汚染検査と除染（測定機器実習を含む） | | | 50分 |
| 医療Ⅱ | 病院における初期対応 | | | 30分 |
| 実習Ⅰ | 床・備品の養生、防護装備の着脱、汚染拡大防止 | | | 60分 |
| 実習Ⅱ | 受け入れ準備、医療現場での対応、処置終了後の対応 | | | 120分 |

図1. 原子力災害医療派遣チーム専門研修内容

【対象】

研修参加者101名は年代は20歳代から60歳代まで、職種は原子力災害医療派遣チームを構成する医師、看護師、診療放射線技師、ロジスティックであり、普段、救急・災害医療に関与していないスタッフも参加した（図2）。



| | |
|------------------------------|-----|
| DMAT隊員登録 | 49名 |
| CBRNE研修を含む「放射線事故・災害」関連の研修受講歴 | 25名 |
| コロナ（COVID-19）患者対応経験 | 59名 |
| （今回の研修以前に）汚染防護衣着脱経験 | 56名 |

図2. 原子力災害医療派遣チーム研修参加者背景

【研修会場設定】

座学の座席間隔は前後1 m 以上、左右2 m 以上をとし、養生、防護衣着脱、患者対応実習は従来通り実施した。

【アンケート項目】

コロナ患者対応経験、汚染防護衣着脱経験の有無。座席間隔の印象、座学および各種実習中にコロナウイルス感染が気になったか、汚染防護衣着脱および患者対応実習はコロナウイルス感染症患者対応に役に立つか、従来の研修方法に変わる新たな研修の提案等。

【結果（図3）】

座学講義において、座席の間隔、については多くの参加者がちょうど良いと返答し、多くの参加者が講義中にコロナウイルス感染が気にならなかったと返答した。GM サーベイメータの取り扱い実習（2人1組の座学実習と立位での線源探し実習）についても、研修者同士の距離が近いにも関わらず、概ね問題ないという返答であった。床・資機材養生実習も複数の研修生が集団で行うにも関わらず、研修生間の距離及びコロナウイルス感染について概ね気にならなかったという返答であった。同様に防護衣着脱実習や外傷を伴う被ばく患者の初期対応実習においても同様であった。さらに、防護衣着脱実習や患者対応実習はコロナ患者対応に役立つかの質問にも「大いに役立つ」「少し役に立つ」が大変を占めた。コロナ禍が継続すると想定し、座学の方法についても質問したが、「このままで良い」が半数以上であった。e-learning するとしてもさまざまな提案について一定の知見は得られず、今後も検討が必要である。

図3. アンケート結果：コロナ（COVID-19）禍における研修について

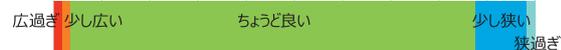


【患者対応実習】

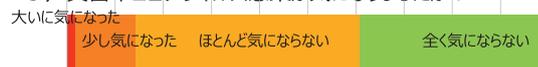
1) 実習について



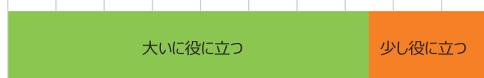
2) 2箇所に別れて実習するグループ間同士の間隔



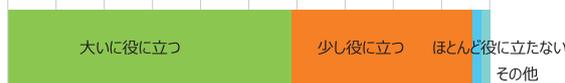
3) 実習中コロナウイルス感染が気になりましたか？



4) 汚染防護衣着脱はコロナ感染患者対応に役立つと思いますか？



5) 患者対応実習はコロナ感染患者対応に役立つと思いますか？



【座学講義】

1) 座学講義について

| | |
|------------------|-----|
| このままでよい | 58名 |
| e-Learningで代用すべき | 9名 |
| どちらでも良い | 34名 |
| その他 | 0名 |



2) e-Learningにする場合、どのような方式が好ましいですか？

(回答なし1名,複数回答者3名)

| | |
|----------------------------------|-----|
| ドリル型教材 (○×や数字で回答するテスト問題形式) | 11名 |
| PowerPoint教材 (音声やアニメーションを追加したもの) | 18名 |
| 講義を収録した動画教材 | 30名 |
| PowerPointと動画教材を組み合わせたもの | 32名 |
| リアルタイムで講義を配信するLIVE授業 | 13名 |

【まとめ】

- コロナ禍において、座学、立位実習を含む原子力災害医療派遣チーム研修を開催した。
- 開催にあたり、受講生間の間隔拡大等工夫をしたが、立位実習についてはほぼ従来通りに行った。
- アンケートでは、すべての項目についてコロナ感染が「全く気にならない」「ほとんど気にならない」が大部分を占めた。
- 汚染防護衣着脱提示、患者対応実習はコロナ感染患者対応に「役立つ」との感想が多かった。
- 座学については「このままでよい」が半数を超えていた。

今後の展望

2021年度よりすでに新しい原子力災害医療研修体制に移行中であり、コロナ禍も踏まえ、研修方法についても継続的に検討が必要となっている。今後もコロナ pandemic が再燃すると想定し、今回の基礎データを元に、e-learning を含めた研修実施方法のさらなる検討が必要である。

発表論文

1) 廣橋 伸之

「次はあなたの出番です」 次の放射線事故・災害にどう取り組むか

日本放射線看護学会誌 9巻1号 p34-35

2021年6月

2) Takashi Nagata, Takuro Arishima, Yoshihiro Yamaguchi, Nobuyuki Hirohashi, Toshiro Usa, Arifumi Hasegawa, Hiroyuki Hanada, Naoyuki Yamamoto, Tadashi Okamoto, Tomohiko Akahoshi, Masahiko Hamada, Takeru Abe, Makoto Kikukawa, Hiroyuki Nakao, Hitoshi Yamamura, Tetsuya Sakamoto, Makoto Akashi and Akihito Hagihara
Radiation Emergency Medical Preparedness in Japan: A Survey of Nuclear Emergency Core Hospitals
Disaster Medicine and Public Health Preparedness, 11

<https://doi.org/10.1017/dmp.2021.348>. p1-7 2022年2月

3) 越智元郎, 長谷川有史, 廣橋伸之, 山本尚幸, 森實岳史, 平塚義康, 大蔵隆文

原子力災害時の活動に関する DMAT 隊員への意識調査

Japanese Journal of Disaster Medicine, 27巻1号, p65 ~ 74

2022年3月

4) 廣橋伸之

原子力災害, 放射線事故の特徴と概要

被ばく医療診療 手引き (分担執筆) p 9 ~ 14

編集発行: 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構

ISBN:978-4-907894-16-0 (PDF 版)

2022年3月

代表的な学会発表

1) 廣橋伸之

福島から10年 放射線災害医療体制整備の現状と課題

第61回原爆後障害研究会

2021年6月

2) 廣橋 伸之, 山賀 聡之, 村尾 正樹, 米ヶ田 賢吾, Kosim Maryami Yuliana

コロナ禍における原子力災害医療派遣チーム専門研修の現状

日本救急医学会総会・学術集会

2021年11月

3) 吉川博, 筆保健一, 田治明宏, 大下慎一郎, 久保達彦, 廣橋伸之

軽症 COVID-19 患者の宿泊療養施設運営における DMAT の関わり

第27回日本災害医学会総会

2022年3月

4) 廣橋 伸之, 山賀 聡之, 村尾 正樹, Kosim Maryami Yuliana, 神谷 研二

放射線災害に強い国際的人材を育成する

第27回日本災害医学会総会

2022年3月

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

なし

研究機関における原爆被ばく学術資料の基礎研究

研究組織

拠点機関研究者：久保田 明子（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

高村 昇（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究目的

原爆被害地の広島と長崎には、そろそろ 80 年目を迎えようとしている現在においても、いまだに、それに関する専門のアーカイブズ（文書館）が存在しない。両地域には資料館（広島平和記念資料館、長崎原爆資料館）があるが、これは厳密には「博物館（平和博物館）」の系列に分類されるものである。両機関は、歴史的経緯もあってアーカイブズの機能も有しているが、機関の主たる使命（主要事業）ではないため、機関として、主に文書・文献の比率が大きい原爆被災に関する学術資料の収集・整理・提供といった事業を展開することは困難であり、オーバーワークでもある。そのため、現在起きているのは、原爆に関する資料の散逸であり、それは消失にもつながる。

原爆に関して、特に学術研究として中心となるのは、「放射線被ばくに大きい要素がある原子爆弾による社会の壊滅」というところから、核兵器の側面からは物理学、人体影響の側面からは医学となる。更に、社会（人々の社会生活）において特に関係が密接であるのは医学であり、そのため原爆被ばくの医学に関する資料は、その点での注視が必要である。

幸い、被爆地には学術研究機関である広島大学と長崎大学があり、原爆医学をその成立期から重視し、その系統を継いで発展している研究所がある。その2つの研究所の活動の経緯にも留意しながら、現在確認できる原爆被ばく学術資料の状況の調査を行い、原爆に関連して始まり、発展した医学研究を社会に発信できる基盤を形成する一助としたいと考える。

研究実施内容

新型コロナウイルスの感染流行のなかにあったため、活発な研究活動を実施しえたとはいえなかった。しかしながら、自身の所属機関で所蔵する資料の見直し等を進めた。

2021 年は、社会的に関心が高い「黒い雨」訴訟について決着がついた年であった。そのこともあって、広島では「黒い雨」に関して、長崎では、広島の「黒い雨」被害者と同様に救済が十分にされてこなかった「被爆体験者」に関しての問題意識が高まった。それを受けて、厚生労働省をはじめとする多くの社会のひとびとが、これらに関する調査研究の見直しや経緯を改めて確認したいという要請が急激に増えた。それを受けることもあって、例えば、広島大学原爆放射線医科学研究所に所蔵されている「物理試料」の整備を開始した。この「物理試料」とは、広島大学、原爆放射線医科学研究所の研究者が中心となって行った放射線測定の実施の際に収集された、石や土壌などの試料群のことであり、特に、1971 年と 1973 年に日本公衆衛生協会の主導で実施された厚生省（当時）のプロジェクトのときの試料が重要である。ただし、この物理試料の整備は、物量の多さ、メタデータがあまり残っていない、整備が長年一切されていない等の理由・事情によって今まで一切整理に手を付けていなかった。しかしながら、訴訟の展開といった社会的背景を受けて、また厚生労働省や他大学の関係分野の研究者・研究組織からの要請があり、またこういった方々の支援を受けながら着手することとした。ただ、予想以上に物量が多かったこと、作業自体の手順が多く大がかりであることから、調査自体には時間がかかっており、単年では終了することができなかった。ただ、整備完了の際は、放射線被災・放射線影響に関する物理学、医学の研究分野において、その検証等に寄与できることを期待している。これは長じて、社会の要請にもかなうことと考える。

また、本年度は、原爆被ばく資料を含みつつ、それ以外の資料も用いた資料展示を広島大学医学資料館にて『赤レンガの医学資料館：陸軍兵器補給廠だった医学資料館で見る広島とヒロシマの医学史』と題して実施した。広島大学医学部の前身校は 1945 年 8 月 5 日に開校したために原爆投下後、即被爆者・被災者・被害者となった。そのため現在の広島市のキャンパスに完全移転となるのは 1959 年となるのだが、その際に使われた建物は、戦争中まで「陸軍兵器補給廠」という、弾薬等を作る工場であった。そこは原爆での被爆も受けた地であり、その日、中には「学徒動員」として働く学生も多くあった。例えば、著名な画家・平山郁夫もその一人である。そういった特殊な場所でもある広島大学医学部の、当時の軍

事施設の面影を残す赤レンガの医学資料館の歴史をたどる展示とした。ただ、今回は原爆以外の部分、例えば広島大学医学部の歴史、広島県・広島市の医師会、広島の開業医などの資料、広島は医師たちによる医学史が盛んであったがそれに関する資料など、様々な資料を展示した。それは一見、本プロジェクトとの関係が薄い印象を与えるかもしれないが、実は研究調査の視点としては、本展示活動は結果的に重要であった。

つまり、原爆被ばくという現象は、原爆そのもののみで語ることはできない、ということの自覚の重要性である。例えば、科学は社会に寄与しないのであればこの世に不要であるものであることとほぼ同義のことである。昨今、科学研究は、スピードがあがり、ミクロな視点、細分化される研究活動といった高度化が進んだ。それは科学の発展として素晴らしいことではあるが、一方でそれにあまりにもとらわれ過ぎてしまうこと、科学と社会の乖離の危険性も喚起されている。曰く、文部科学省でも科学研究の社会へのアウトリーチを求め、JST-RISTEX では、科学技術の倫理的・法制度的・社会的課題 (ELSI) が強く意識された研究を推奨している。そういった発想を底に必ず敷き詰めて研究をすることが今後はさらに求められていくだろう。その際にヒントとなるのが、それらに関連することの歴史的経緯を知ることであり、その証拠 (エビデンス) となる資料であるし、関連しないこと (事象) への認知である。例えば広島原爆被害を知るには、あるいは広島原爆に関する医療がどのように展開したのかを知るには、それ以前の広島の状況、広島の医学の発展の経緯を知っておくほうが、理解が深くなり、且つ正確となる。また、更にそういったことを幅広く認識しておくことは、今後起こるかもしれない放射線被害に向けての医療を考える際に有効でもある。例えば、放射線関連の大規模被害が起きた時に人はどう行動するのか、緊急被ばく医療はどのような体制であるべきか、その後長期にわたる放射線による人体影響との対応 (治療など) に患者やその家族はどのような思いとなるのか、どのような援護や医療体制が必要なのか、といった総合的な検討にこの考えは役に立つと考える。展示自体はごく小規模であるが、理念としての学びを得ることができた。このことに関しても研究や思考を深めていきたい。なお、展示については、新型コロナウイルス流行状況の中、行動制限もあるところ、多くの参観者を得ることができた。特に、広島大学医学部関係者、大学職員の方々の参観を多く得たことは非常に喜ばしいことであった。

また、本プロジェクトは「原爆被ばく学術資料」がメインテーマであるが、その類縁のテーマとして存在している「医療アーカイブズ (医療に関する資料の取り扱いの問題)」の研究プロジェクトとも交流した。本プロジェクトの「原爆被ばく」という性格は特殊ではあるが、その対象となる医学記録、医学資料は医学者・医師が作成したものが多く、共通するところも多くみられる。また、原爆被ばくの被災者・被爆者の医療的援護の側面を考える際、その他の医療分野における、大きい/強いダメージを受けて困難な治療を受けることとなった患者の記録の問題を共有することは、資料を整理する際に、それを現代的に活用することを考えるときに大変有効であった。立命館大学の美馬達哉教授などは「マイノリティーアーカイブズ」という概念を述べている。そういった、類縁・近縁の研究プロジェクトと交流を今後も継続していき、本プロジェクトへ良い影響を与えていきたいと考える。なお、具体的には、立命館大学で開催されたシンポジウム「医療ヘルスケアアーカイブズの保存と利用に関わる諸課題と当事者参加」で、「医学研究所のアーカイブズについて：広島大学原爆放射線医科学研究所の状況」と題して報告し、パネルディスカッションにも登壇した。本シンポジウムでは、優生保護法の問題、あるいは障害者に関する問題の議論もあり、当事者の参加もあった。「優生学」また「障害者」の問題は、原爆被爆者・被災者の問題にも通じる部分があるため、その点でも重要なシンポジウムであった。

原爆被ばく学術資料は、広島、長崎、また原爆調査を行った地域の大学等研究機関や関係者個人宅に所蔵されていることが多い。例えば九州大学もその一例である。九州大学は、8月6日の広島原爆投下の際、物理学部がいち早く広島現地入りを果たし調査を開始したが、その後、長崎での投下の連絡を聞くと長崎に調査に向かった。医学についても、やはり九州地区ということで長崎への調査が多いが、旧帝国大学の、当時も高水準にあった医学部であり、被爆地に挟まれる地理的状況にある九州大学の調査は重要であった。その資料の一部、第3内科の原爆調査のカルテは、広島分を含め50枚程度存在し、九州大学医学歴史館に所蔵され、一部は展示もされている。本年度はその調査も、予定より短時間となったが実施し、概要を確認した。それによれば、広島で医療を行いながら被爆者調査をした九大の医師が、その患者の中から実家が福岡県の人物を見つけた場合、帰郷の際に九大病院に来るよう声をかけたようであった。その後、避難・療養もあって広島を離れ福岡に住んだ被爆者が九大病院に診察に行き、継続してカルテが残されたようであった。このような被爆者の治療の「移動」ということは今まであまり認識されていない。また、まだ未調査であるが、これらの人々は広島から引越したことで、場合によっては被爆者データベースに含まれていない場合も考えられる。そういった被爆者の避難・療養・

生活向上による住居移転による、治療の様相や被爆者把握の変更の問題はもう少し留意すべき問題かもしれない。また、1961年に設立された広島大学原爆放射線医学研究所は、当初の所属研究者は、長崎大学、九州大学との関係が大きい。そのため、原爆被ばく学術資料を整理・検討する際、そういった複数の大学の研究者のコミュニケーションも考えることが重要であることがわかった。そのため、今後は九州大学医学部における資料調査も力を入れていきたい。

今後の展望

資料は確かに過去のもので、原爆はもう古い、という言われ方をすることがある。特に速いスピードで新しい研究展開がみられる科学分野においては関心が薄いことが多いと考える。その事情もまた理解するが、一方ですでに述べたように、「黒い雨」訴訟のようなことが起きた時、それまでその問題に使われた科学研究に再び光が当たり、再検証されることがある。その際に、研究のエビデンスとして古い資料の提供を求められたときに提供できるようにしておくことは科学研究所としての責務であり、かつまた原爆あるいは放射線被害といった社会的に重大な問題に関する分野において、そういった提供ができないことは大きい批判を浴びる可能性があると考え。そのため、今後は、当該物理試料において、整備を進め、原爆被爆者（黒い雨被害者）の被害に関する科学的根拠の再検証に寄与していけるよう整備を進めていく。

また、本研究でメインターゲットとしている原爆被ばく学術資料を考えると、それのみを見るのではなく、その周囲の状況・社会・環境なども結び付けて考えることを更に広めていきたい。例えば、いわゆる高度な研究を原爆投下から数年後に開始した放射線の人体影響に関する研究のみではなく、原爆投下直後の医療の動き、その後の患者側の援護・医療・法整備といった部分における医学の役割、といった総合的な視点を持つことにする。具体的には、広島県および広島市の医師会の原爆医療に関する動きや関連資料の調査も可能な限り網羅していくこととする。

また、学術資料が残りやすい広島、長崎をはじめとする大学等研究機関の資料調査とともに、それらの研究機関同士の連携も調査したい。日本の学術体制の中心には、物理学とともに医学があり、特にこの2分野のけん引力は重要であったが、上記のような視点による調査研究は、日本の学術体制の動きを明らかにすることに大いに資することとなると考える。

また、これらの、約80年前の原爆に関する資料の調査研究は、福島原発事故の資料の問題の解決に寄与できるかの検討を強く意識しながら進めていきたい。原爆被ばく資料の現在の惨状が、福島原発事故後の資料状況に起きないようにすることもまた重要な研究と考える。80年に比べれば10年余りしかたっていない原発事故については、まだ間に合うこともある一方、80年前とは比べ物にならないくらい速いスピードで物事が進む社会において早急にすべきこともあると予測する。その「早急にすべきこと」とは何かを洗い出すためにも本研究を今後も進める所存である。

発表論文

なし

代表的な学会発表

Kaori Iida, Akiko Kubota, The Research Institute for Radiation Biology and Medicine and ABCC in Hiroshima :How they collaborated with and also differentiated from each other., The 6th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science- Cooperative wisdom among communities for disaster preparedness and response -Date: -7 Feb. 2022, Fukushima

久保田明子「医学研究所のアーカイブズについて：広島大学原爆放射線医学研究所の状況」シンポジウム「医療ヘルスケアアーカイブズの保存と利用に関わる諸課題と当事者参加」立命館大学、2022年3月27日

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

「ヒロシマの空白 被爆76年 証を残す 直後のカルテ<2>京大資料」『中国新聞』2021年8月2日

「広島医学史をたどる150点 被爆建物の資料館で展示」『中国新聞』2022年2月25日

放射線災害に関するメディア情報による 福島県民の健康影響不安の実態と放射線情報リテラシーの向上

研究組織

拠点機関研究者：安村 誠司（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
吉永 信治（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
廣田 誠子（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）
協力者：中山 千尋（福島県立医科大学医学部：助教）
森山 信彰（福島県立医科大学医学部：学内講師）

研究目的

本研究では被災した人のみならず、福島県全域の県民に対し、放射線の次世代影響への不安と、放射線生物学、放射線疫学、放射線防護学、放射線にまつわる国の規制に関連する内容から選んだ5つの放射線に関する知識問題への回答状況との相関を調べ、放射線リテラシーの有無と不安の増減との様相を明らかにすることを目的とした。

研究実施内容

2016年8月に20歳から79歳の福島県民2000名を対象に行われた「健康と情報についての調査」の回答を用い、不安と知識との関係性を調べるべく解析を行った。対象者は、事故時の居住地において浜通り、中通り、会津、避難区域の4地域での人数が均等になるよう層化二段抽出法により選ばれた。本研究では、この調査に含まれる「放射線の影響が子どもや孫など次の世代に遺伝するのではないかと心配している」という問い（以後、次世代影響不安）に対して得られた4段階（1＝全くそう思わない、2＝あまりそう思わない、3＝ややそう思う、4＝とてもそう思う）評価での回答に着目した。この問いは「原発事故による放射線の影響について、感じていることや経験したことについて伺います」という前置きがされており、福島県に事故当時居住していた回答者は、自分の子供や孫など、自分の子孫に起こり得るかどうかを仮定して回答することが想定されている。次世代影響への不安の度合いを知識量や知識の内容によって説明可能なのかどうかを調べるため、同調査に含まれていた放射線生物学（放射線の体内残留、DNA修復）、放射線疫学（遺伝的影響）、放射線防護学（閾値なし線形モデル）、放射線にまつわる国の規制（食品基準値）に関連する5つの知識問題について、「正しい」「間違っている」「わからない」の中からの選択で得られた回答を用いて説明変数を定義し、不安に対する回答を単極の間隔尺度（y, 1～4）の目的変数として重回帰分析を行った。

調査は郵送によるアンケートにて行われ、861名から回答を得た。知識問題への回答では、各知識問題に対する正答、誤答、「わからない」の割合を図2に示す。質問2（閾値無し線形モデル）は正答割合が67.0%と5問中で最も高く、一方で最も正答割合が低いのは質問4（DNA修復）の15.3%であった。個人の得点は 0.74 ± 1.75 点であった。次世代影響への不安に関する回答としては、次世代影響への不安度合いの分布の形状は左右対称に近く、51.1%の人が不安を感じず（回答が1もしくは2）、約半数を感じる（回答が3もしくは4）と答えていた。

知識量と不安度合いに関する重回帰分析の結果、知識問題の得点の増加に伴い次世代への影響への不安度合いが有意に低下した（ $\beta=-0.13$, $p<0.001$ ）。また、事故当時、会津に居住していた人はそれ以外の地域に居住していた人に比べ、有意に不安度合いが低く（ $\beta=-0.30$, $p=0.003$ ）、18歳以下の子供をもつ人では有意に不安度合いが高かった（ $\beta=0.22$, $p=0.009$ ）。また、夫婦2人のみの家族形態の人も単身者を基準とした時、有意に不安度合いが高かった（ $\beta=0.24$, $p=0.049$ ）。その他の調整因子においては有意な影響は見られなかった。また、各知識問題と不安とに関する重回帰分析の結果では、5つの知識問題のうち、正答している状態では不安度合いが低くなる問題は質問1（放射線の体内残留、 $\beta=-0.23$, $p<0.001$ ）と質問3（遺伝的影響、 $\beta=-0.33$, $p<0.001$ ）であった。また、誤答している状態で不安度合いが高くなる問題は質問3（ $\beta=0.19$, $p=0.036$ ）とDNAに修復機構があるかを問うた質問4（ $\beta=0.19$, $p=0.021$ ）であった。

今回の結果は、正しい知識を伝えていくことが不安低減の一助になる可能性を含む一方で、誤認が無知以上に無用な不安を強めてしまう可能性があること、低減したい不安の対象に応じて伝えるべき知識を選ばなければならない可能性があ

ることを示唆した点で極めて重要な結果である。選択肢に「わからない」があったことは、解析において煩雑さの一端を担ってはいたが、一方で、知識と不安との複雑な関係を紐解く上での示唆を与えてくれた。

今後の展望

今後の課題として項目反応理論の導入の検討が必要であると考え。ただし、「わからない」の選択肢がある場合には、項目特性曲線の解釈が困難になる可能性があるため、本研究では解釈が比較的容易な得点を用いたが、当て推量については別途考察において議論することも必要であると考え。

発表論文

なし。

代表的な学会発表

廣田誠子，中山千尋，吉永信治，森山信彰，安村誠司，放射線による次世代影響不安と知識との関連，第5回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス，2021年6月5日

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

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デジタルアプリケーションツールの活用を目指した検討である。

研究実施内容

【背景と目的】

2020年度までの本研究成果はEU主導のSHAMISEN-SINGSプロジェクトの海外共同研究を通じた、原子力災害時におけるアプリケーション（アプリ）の種類とアプリの利活用の推奨事項の活用であった。実際に、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¹⁾。このようなデジタルツールは、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（スマートフォンのアプリを含む）が手軽に利用できるようになってきている。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²⁾。一方で、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³⁾。実際に、福島第一原発事故後の対応としてこれらを支援するために、自治体では放射線被ばくの低減及び健康増進について保健福祉関係者を介した積極的なサポートや帰還住民と専門家とのダイアログセミナーなどが実施されていた^{4,6)}。ただし、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。そのため、本研究ではアプリツールによる放射線防護と健康増進の両立による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を開発することを最終的な目的としている⁷⁾。

目的を達成するうえで、本研究ではアプリ開発において、多くの課題が残されている。アプリを開発して有効活用するためには、アプリの機能へのニーズだけでなく、ターゲットユーザーの「嗜好性（好み）」を熟知したうえで、提供することが望ましい⁸⁾。よって、2021年度の本研究はアプリの機能における嗜好性に関して、我々は原子力災害の影響を受けた地域のターゲットユーザーにおける嗜好性について調査したので報告する。

【方法】

1. アプリ機能に関する嗜好性の調査

① 調査内容

- A) 基本情報：年齢、性別、就労状況、職種・学問分野、都道府県、最終学歴、家族構成
- B) 放射線に関する知識と関心、放射線に関する情報源、原発の存在
- C) 線量測定や健康管理アプリへの関心と期待
 - ☆ KAP (Knowledge 知識、attitude 態度、practice 行動) に関する項目を含む。
- D) 放射線／原子力緊急事態後の経験

※本アンケート調査項目の A) から D) は、ISGlobal が 8 か国（スペイン、イタリア、フランス、ノルウェー、ベルギー、ベラルーシ、ウクライナ、日本：本研究を含む）で実施した内容と同様であった。ISGlobal は英語でアンケート内容を作成して、本学で日本語へ翻訳した（翻訳済み 2018 年 7 月）。

② 対象者の選定

アンケートの対象者は図 1 のように年齢、居住地別に分けて、全体で 225 名以上の回答を収集した。また、ステークホルダーとして行政関係者や医療従事者と教職者として 60 名を対象として加えた。

我々のアンケート調査はリサーチ会社（株式会社インテージリサーチ）を通して WEB 調査を実施した。インテージリサーチ社はこのような WEB 調査では日本で最大級の規模であり、WEB 回答者の品質管理を実施しており、回答の妥当性を保持していた。また、インテージリサーチ社はそのため、我々の条件に合った対象者を確保することが可能であった。アンケート調査の調査機関は 2020 年 1 月 31 日～2 月 4 日であった。

福島県立医科大学の倫理委員会よりアンケート調査実施に関する倫理承認を受けた（一般 2019-133）。

☆本研究の KAP を用いた評価について

KAP 評価は WHO の結核対策に関する政策にも用いられ、国際的に頻用されている手法である⁹⁾。実際に、SHAMISEN-SINGS プロジェクトの国際調査で実施されたアンケートにも含まれていた¹⁾。ここから我々は KAP 調査の理論背景を十分に検討した上で結果解釈を実施した。

【結果】

分析対象者の属性を表 1 に示す。対象者は図 1 の対象住民と原子力事故時のステークホルダーを含む全体で 339 名であった。対象者は居住地により福島県浜通り地方／中通り地方グループ（N=86）と他の地域グループ（N=253）の 2 群に区別された。対象者の属性のうち、教育レベル（大学卒業、大学院卒業）と就業状況（就業）において、福島県浜通り地方／中通り地方グループは他の地域グループよりも χ^2 乗検定で有意に低い割合（教育レベル： $p<0.01$ 、就業状況： $p=0.03$ ）を示していた。また、原子力発電所の近くに住むことによるリスクや危険性への関心について、福島県浜通り地方／中通り地方グループは他の地域グループよりも「はい／ときどき」の割合が χ^2 乗検定で有意に高い傾向（ $p=0.04$ ）がみられた。

表 1 福島第一原発事故に関連した地域の違いに関する対象者の属性

| 対象者の属性 | 全体 N=339 | 対象者の人数 (%) | | p 値 (χ^2 乗検定) |
|------------------------------|-------------|----------------------------|-------------------|---------------------|
| | | 福島県浜通り地方／中通り地方グループ N=86 | 他の地域グループ N=253 | |
| 年齢 | | | | |
| 20 歳代 - 50 歳代 | 239 | 59 (68.6) | 180 (71.1) | 0.66 |
| 60 歳以上 | 100 | 27 (31.4) | 73 (28.9) | |
| 性別 | | | | |
| 女性 | 166 | 43 (50.0) | 123 (48.6) | 0.82 |
| 男性 | 173 | 43 (50.0) | 130 (51.4) | |
| 教育レベル | | | | |
| 高校卒業もしくはそれ以下、短大、専門学校卒 | 182 | 60 (69.8) | 122 (48.2) | <0.01 |
| 大学卒業、大学院卒業 | 157 | 26 (30.2) | 131 (51.8) | |
| 就業状況 | | | | |
| 未就業 | 92 | 31 (36.0) | 61 (24.1) | 0.03 |
| 就業 | 247 | 55 (64.0) | 192 (75.9) | |
| 居住状況 | | | | |
| 単身 | 101 | 30 (34.9) | 71 (28.1) | 0.23 |
| 家族や子供と同居 | 238 | 56 (65.1) | 182 (71.9) | |
| 放射線の知識と関心 | | | | |
| 放射線の知識に関する有無 | | | | |
| いいえ | 72 | 21 (24.4) | 51 (20.2) | 0.40 |
| はい ^a | 267 | 65 (75.6) | 202 (79.8) | |
| 原子力発電所の近くに住むことによるリスクや危険性への関心 | | | | |
| いいえ | 65 | 10 (11.6) | 55 (21.7) | 0.04 |
| はい／ときどき ^b | 274 | 76 (88.4) | 198 (78.3) | |

^a放射線の知識に関する有無で「はい」（n=267）と答えた人たちについて、自己申告のレベルで「放射線の知識が限定的」が 86 名（32.2%）、「放射線の知識が平均的」が 172（64.4%）、「放射線の知識が専門的」が 9（3.4%）であった。

^b原子力発電所の近くに住むことによるリスクや危険性への関心で「はい」／「ときどき」（n=274）と答えた人たちについて、理由は以下の通りであった。①事故が無くとも自らや家族が健康影響を受ける可能性：133 名、②原子力災害が発生する可能性：194 名、③その他：9 名

| 対象住民 | 年齢グループ | 対象者数 |
|-------------------------------|------------|------|
| 1 福島第一原発事故を経験した住民 | 20 歳代 | 25 |
| | 30 歳～50 歳代 | 25 |
| | 60 歳以上 | 25 |
| 2 原子力発電所の近くに住んでいる住民 (0-30 km) | 20 歳代 | 25 |
| | 30 歳～50 歳代 | 25 |
| | 60 歳以上 | 25 |
| 3 原子力発電所から離れている住民 (30km 以上) | 20 歳代 | 25 |
| | 30 歳～50 歳代 | 25 |
| | 60 歳以上 | 25 |
| 合計 | | 225 |

| 原子力事故時のステークホルダー | 対象者数 |
|---------------------|------|
| a 行政関係者 (国家もしくは、地方) | 20 |
| b 医療従事者 | 20 |
| c 教職者 | 20 |
| 合計 | 60 |

図 1 アンケート調査の対象者と人数

次に、線量測定や健康管理アプリケーションの嗜好性に関する結果を表2に示す。初めに線量測定のアプリケーションの嗜好性はアンケート内で線量測定のアプリケーションへ関心の有無を「はい/いいえ」で調査した。その結果、線量測定のアプリケーションへ関心が「はい」の対象者数は、福島県浜通り地方/中通り地方グループが86名中62名、他の地域グループが253名中183名であった。線量測定のアプリケーションへ関心が「はい」の対象者は表2の選択項目のうち、どの項目が線量測定のアプリケーションとして関心があるか複数項目回答した。その結果、選択項目の[1]環境放射線レベルの測定と[3]現在の状況に関するリアルタイムの情報の享受(公式チャンネルのみ)は福島県浜通り地方/中通り地方グループの回答割合が他の地域グループのそれらの回答割合よりも χ^2 乗検定で有意に低い傾向([1]: $p=0.01$ 、[3]: $p<0.01$)が見られた。

表2 線量測定のアプリケーションに関する関心項目の選択件数における2群間の比較

| 選択項目 | 対象者の人数(%) ^a | | p値(χ^2 乗検定) [*] |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| | 福島県浜通り地方/ 中通り地方グループ N=62 | 他の地域グループ N=183 | |
| [1] 環境放射線レベルの測定 | 38 (61.3) | 142 (77.6) | 0.01 |
| [2] 食品およびその他の消費製品の放射線レベルの測定 | 31 (50.0) | 112 (61.2) | 0.12 |
| [3] 現在の状況に関するリアルタイムの情報の享受(公式チャンネルのみ) | 27 (43.5) | 120 (65.6) | <0.01 |
| [4] 現在の状況に関するリアルタイムの情報の享受(非政府チャンネル) | 18 (29.0) | 61 (33.3) | 0.53 |
| [5] 健康と保護対策に対する放射線の影響に関する一般的な情報の享受 | 31 (50.0) | 109 (59.6) | 0.19 |
| [6] 私の個人的な状況とステータスに関連する具体的な指示の享受 | 24 (38.7) | 64 (35.0) | 0.60 |
| [7] 双方向性を持ったコミュニケーション(質問/回答/ライブチャット) | 6 (9.7) | 29 (15.8) | 0.23 |
| [8] その他 | 0 (0.0) | 2 (1.1) | (1.00) |

そして、健康測定のアプリケーションの嗜好性もアンケート内で健康測定のアプリケーションへ関心の有無を「はい/いいえ」で調査した。その結果、健康測定のアプリケーションへ関心が「はい」の対象者数は、福島県浜通り地方/中通り地方グループが86名中49名、他の地域グループが253名中178名であった。健康測定のアプリケーションへ関心が「はい」の対象者は表3の選択項目のうち、どの項目が健康測定のアプリケーションとして関心があるか複数項目回答した。その結果、選択項目の[4]健康と放射線防護における放射線の影響に関する一般的な情報の享受と[5]個人的な状況や健康状態や幸福(ウェルビーイング)に関連する具体的なアドバイスや指示の享受は福島県浜通り地方/中通り地方グループの回答割合が他の地域グループのそれらの回答割合よりも χ^2 乗検定で有意に低い傾向([4]: $p=0.03$ 、[5]: $p=0.02$)が見られた。

表3 健康測定のアプリケーションに関する関心項目の選択件数における2群間の比較

| 選択項目 | Total ^a | | p値(χ^2 乗検定) [*] |
|--|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| | 福島県浜通り地方/ 中通り地方グループ N=49 | 他の地域グループ N=178 | |
| [1] 健康パラメータ(体重、血圧、血糖値など)を測定 | 37 (75.5) | 142 (79.8) | 0.52 |
| [2] 身体活動データの収集(例:歩数) | 28 (57.1) | 101 (56.7) | 0.96 |
| [3] アンケートを通じた精神的な状態や幸福(ウェルビーイング)に関する情報の収集 | 20 (40.8) | 88 (49.4) | 0.28 |
| [4] 健康と放射線防護における放射線の影響に関する一般的な情報の享受 | 28 (57.1) | 131 (73.6) | 0.03 |
| [5] 個人的な状況や健康状態や幸福(ウェルビーイング)に関連する具体的なアドバイスや指示の享受 | 18 (36.7) | 98 (55.1) | 0.02 |
| [6] 双方向性を持ったコミュニケーション(質問/回答/ライブチャット) | 7 (14.3) | 36 (20.2) | 0.35 |
| [7] その他 | 0 (0.0) | 1 (0.6) | (1.00) |

【考察】

線量測定アプリケーションの嗜好性に関する傾向について、2つのアプリケーション機能に対する嗜好は、福島県浜通り地方/中通り地方グループと他の地域グループの間で、異なる傾向が示された(表2)。これらの機能は、[1]環境放射線レベルの測定、[3]現在の状況に関するリアルタイムの情報の享受(公式チャンネルのみ)であった。アプリケーションの機能を選択した理由はアンケート内で聞いていないが、福島県浜通り地方/中通り地方グループの対象者は福島第一原発事故から10年が経過し、放射線そのものへの関心が薄れた、あるいは放射線量に関する情報に関する重要性が低下

した可能性がある。福島県では、環境放射線量率に関する測定情報や個人線量計による自己の外部被ばく量に関する情報など、放射線測定に関する情報が容易に入手できる状況にある^{10, 11)}。したがって、このプロジェクトは、新しい放射線モニタリングツールを開発するのではなく、開発するアプリケーションに信頼できるウェブサイトのリンクを提供することが重要であると考ええる。

加えて、健康管理アプリケーションの利用についても、2つの利用機能に対する嗜好が、福島県浜通り地方／中通り地方グループと他の地域グループの間で有意な傾向がみられえた（表3）。これらの機能は、[4]健康と放射線防護における放射線の影響に関する一般的な情報の享受と[5]個人的な状況や健康状態や幸福（ウェルビーイング）に関連する具体的なアドバイスや指示の享受であった。福島第一原発事故の被災地では、環境省の支援により、「放射線による健康影響等に関する統一的な基礎資料」や「暮らしの手引き」などのQ&A集が提供された^{12, 13)}。これらの事例と同様に、本調査の福島県浜通り地方／中通り地方グループは、通常健康リスクよりも放射線に対する関心が低い傾向があるのかもしれない。よって、健康管理アプリケーション機能に対するニーズのベクトルが帰還住民とそれ以外の住民とで異なる可能性があり、それぞれのニーズに合わせた機能の設定をできることが望ましいと考える。

結論として、我々は、ターゲットユーザーの嗜好性より、外部の信頼できる情報へのアクセスとニーズに合わせたアプリ機能の絞り込み個人設定が必要であることを明らかとした¹⁴⁾。このような機能は、ターゲットユーザーの利便性を向上するだけでなく、保健福祉関係者が対象住民を支援するための有益なツールとなりえると考ええる。

今後の展望

アプリ自体の構想は2020年度の報告書へ記載の通り、終了することができた⁷⁾。また、アプリに関する機能と嗜好性に関しても、2021年度に示すことができた¹⁴⁾。我々は、2019年度～2021年度放射線健康管理・健康不安対策事業の予算にて、アプリ本体の開発を2020年度後半より進めていた¹⁵⁾。完成したアプリは、今後、試験運用を実施する予定である。さらに、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。

発表論文

1. Ohba T, Goto A, Yumiya Y, et al. Tailoring digital tools to address the radiation and health information needs of returnees after a nuclear accident. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(23): 12704. doi.org/10.3390/ijerph182312704. (査読あり)

代表的な学会発表

1. Ohba T, Goto A, Nakano H, et al. The development of an application-based environment for interactive communication to support returnees after the Fukushima Daiichi nuclear power station accident, IAEA Technical Meeting, 2021年11月, WEB: Vienna (Austria), 口頭, 一般, 国内

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

特記事項無し

【参考文献】

- 1) ISGlobal. SHAMISEN-SINGS project. <https://radiation.isglobal.org/shamisen-sings/> (6 April 2022, date last accessed).
- 2) WHO. WHO Guideline: recommendations on digital interventions for health system strengthening. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550505> (6 April 2022, date last accessed).
- 3) 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.
- 4) Takamura, N, Taira, Y, Yoshida, K, et al. Communicating Radiation Risk to the Population of Fukushima. *Radiat Prot Dosimetry*. 2016; 171(1): 23-26.

- 5) Ando, R. Measuring, discussing, and living together: Lessons from 4 years in Suetsugi. *Ann ICRP*. 2016; 45(1 suppl): 75-83.
- 6) 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.
- 7) Ohba, T, Goto, A, Nakano, H, et al. Implementing eHealth with radiation records: a new support package for evacuees returning to areas around the Fukushima Daiichi nuclear power station. *Radioprotection*. 2020; 55(4): 291-295.
- 8) Nakano, H, Goto, A, Ohba, T, et al. Needs Survey for Health Support Application Development Project for Residents Returning from Evacuation After the Fukushima Nuclear Accident. *Stud Health Technol Inform*. 2021; 281: 1091-1092.
- 9) WHO. A guide to developing knowledge, attitude and practice surveys. Switzerland: World Health Organization, 2008.
- 10) Brown, A, Franken, P, Bonner, S, et al. Safecast: successful citizen-science for radiation measurement and communication after Fukushima. *J Radiol Prot*. 2016; 36(2): S82-S101.
- 11) Miyazaki, M. Using and Explaining Individual Dosimetry Data. *Asia Pac J Public Health*. 2017; 29(2_suppl): 110S-119S.
- 12) MOE. Information booklet for returnees. <https://www.env.go.jp/chemi/rhm/shiencenter/pdf/kurashinotebiki.pdf> (6 April 2022, date last accessed).
- 13) MOE. Booklet to provide basic information regarding health effects of radiation. <https://www.env.go.jp/en/chemi/rhm/basic-info/> (6 April 2022, date last accessed).
- 14) Ohba, T, Goto, A, Yumiya, Y, et al. Tailoring Digital Tools to Address the Radiation and Health Information Needs of Returnees after a Nuclear Accident. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(23): 12704.
- 15) Ohba, T, Goto, A, Nakano, H, et al. Development of an application tool to support returnees in Fukushima. *Ann ICRP (Proceedings)*. 2021; 50(1_suppl): 187-193.

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）
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：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・安心関連因子等の中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.）。

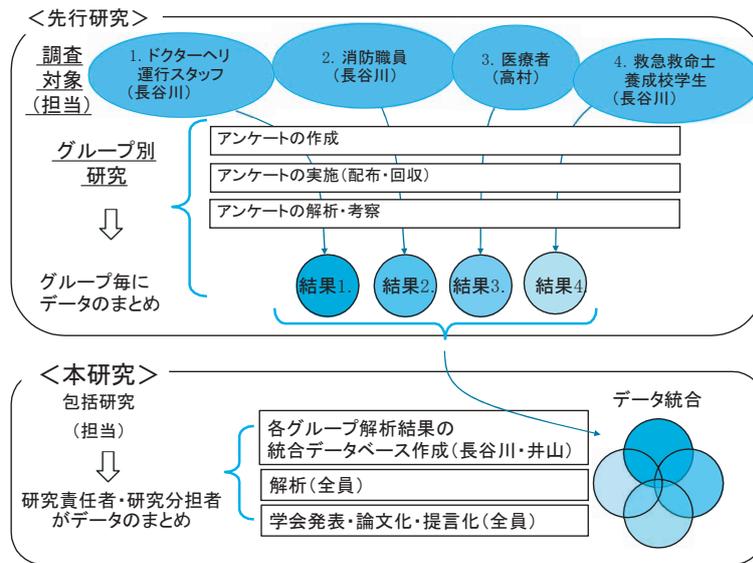


図1. 研究概要

① 解析状況

2021年度は現役消防職員（図1の結果2.）のサブグループ解析として、福島県（n=410）にあらたに静岡県（n=661）を追加した統合データベースを作成し解析を行った。次に「原子力災害の講習会等に参加したい」をアウトカムとして、単変量解析で統計学的有意差を認めた項目について、ロジスティック回帰分析を行った。（表1.）（4）。

表1. 「原子力災害等の講習会に参加したい」をアウトカムとしたロジスティック回帰分析の結果

| | 単変量 OR | 単変量 95% CI | 多変量 OR | 多変量 95% CI |
|---|-----------|----------------|-----------|---------------|
| Q 1. 教育訓練を積極的に受けたい（そう思う） | 143.99 | 76.99 - 269.31 | 44.30 | 20.58 - 95.37 |
| Q 3. 対策に積極的に取り組みたい（そう思う） | 31.70 | 20.25 - 49.62 | 5.28 | 2.65 - 10.51 |
| Q 4. 放射線災害に関する情報を収集したい（そう思う） | 33.85 | 21.84 - 52.47 | 4.32 | 2.09 - 8.89 |
| Q 5. 原子力災害への備え（教育訓練）は重要だ（そう思う） | 4.33 | 3.04 - 6.15 | 0.80 | 0.38 - 1.68 |
| Q 6. 原子力災害への備え（教育訓練）は優先度が高い（そう思う） | 4.43 | 3.01 - 6.50 | 1.00 | 0.50 - 2.01 |
| Q 7. 自身の勤務地で放射線災害は発生する（そう思う） | 2.21 | 1.51 - 3.24 | 0.78 | 0.37 - 1.63 |
| Q 9. 原子力災害時の消防活動に不安がある（そう思う） | 1.71 | 1.09 - 2.69 | 1.30 | 0.57 - 2.96 |
| Q11. 教育や訓練は必要不可欠だ（そう思う） | 15.66 | 8.27 - 29.65 | 3.33 | 1.04 - 10.68 |
| Q12. 原子力災害を主とした複合災害への備えは住民を守るため必要だ（そう思う） | 7.54 | 4.03 - 14.10 | 1.89 | 0.52 - 6.78 |
| Q13. 消防士は備え（教育・訓練）に積極的に取り組むべきだ（そう思う） | 8.39 | 5.57 - 12.63 | 0.50 | 0.19 - 1.34 |
| Q14. 同僚が備え（教育や訓練）に行動しているのであれば、自分もすべきだ（そう思う） | 8.39 | 5.57 - 12.63 | 1.93 | 0.86 - 4.33 |
| Q15. 消防士は住民の期待に沿うよう、日頃から教育訓練すべきだ（そう思う） | 7.55 | 3.98 - 14.31 | 0.32 | 0.08 - 1.23 |
| Q16. 消防士が備えるならば、住民は消防士の行動に好印象をもつ（そう思う） | 3.39 | 2.40 - 4.80 | 1.94 | 1.04 - 3.61 |
| Q18. 自身の職場で講習会の開催情報が入手しやすい（そう思う） | 1.76 | 1.25 - 2.47 | 1.24 | 0.67 - 2.29 |
| 所属（福島） | 0.48 | 0.34 - 0.68 | 0.63 | 0.35 - 1.13 |
| 配偶者（あり） | 0.60 | 0.39 - 0.92 | 0.92 | 0.29 - 2.89 |
| 子供（あり） | 0.52 | 0.35 - 0.78 | 0.81 | 0.27 - 2.39 |

統計学的に有意な ORs を太字で示す。OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

多変量解析の結果からは、「Q1. 教育訓練を積極的に受けたい(そう思う)」「Q3. 対策に積極的に取り組みたい(そう思う)」「Q4. 放射線災害に関する情報を収集したい(そう思う)」「Q11. 教育や訓練は必要不可欠だ(そう思う)」「Q16. 消防士が備えるならば、住民は消防士の行動に好印象をもつ(そう思う)」が独立して有意な正の影響をアウトカムに与えていた。一方、所属や配偶者の有無などの背景は性別などの背景はいずれもアウトカムに独立した影響を与えていなかった。現役消防職員では、「興味関心」と「主観的規範」が、原子力災害教育の受講意図に影響を与える因子であることが明らかになった。上記は過去の研究報告の結果を一部裏付けるものであった(4、5)。

従って、現役消防職員への原子力災害に関する啓発においては、興味関心の想起、興味関心の高い職員への一層のアプローチ、社会的規範の涵養、などが重要と考えられた。

② 今後の課題

本研究は横断研究であり、因果関係の逆転については常に注意して解釈を行う必要がある。今後は、対象を増加しデータ突合を進め、他職種との比較検討を行うことで、明らかになってきた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、コミュニケーションの留意点としてより一般化してゆきたい。また、時期の異なる同一集団の結果を解析する事で、その経時変化についても考察してゆきたい。そして、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.
- (5) 安齋秀律ほか, 福島県と静岡県消防職員の原子力災害への準備性とその関連要因の解明. *福島医学雑誌*, 2020. **70**(3): p. 151-159.

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) 安齋秀律ほか, 福島県と静岡県の消防職員の原子力災害への準備性とその関連要因の解明. *福島医学雑誌*, 2020. **70**(3): p. 151-159.
- 3) 高橋司ほか, 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*, 2021; 24:320-330

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) 高橋司. 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
- 3) Iyama K., and Hasegawa A. Suggestions for improving firefighters' intention to engage in nuclear disaster activities. The 5th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, February 8, 2021.
- 4) 長谷川有史, 高橋司, 井山慶大. 原子力災害対応者の業務姿勢に影響を与える因子の検討－救急救命士養成校の学生に焦点を当てて. 第5回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス. 2021年6月5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 真理子（長崎大学原爆後障害医療研究所：客員教授）

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ことを最終目的とする。

研究実施内容

これまでの研究で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観を含む身体的健康、生活習慣、社会的要因と死亡や健康状態との関連では、85 歳以上の高齢者では他の年齢と異なる傾向があることが分かっている。今年度は 85 歳以上の高齢者について詳しく調べるために過去に実施した独自調査についてレビューを行った。

1. はじめに

2013 年、厚生労働省の研究班から健康寿命に関する調査結果が発表された¹⁾。健康寿命とは支障なく生活を送れる期間とされている。被爆者は高齢化の一途をたどっている。長崎市によると 2017 年 3 月 31 日現在の長崎市被爆者健康手帳所持者の平均年齢は 81.01 歳と発表されている²⁾。我々も「すこやかに老いるとは」を模索してきた³⁾。どのような要因が寿命と関連し、元気に歳をとることができるのか。その手がかりを探るためにこれまで死亡率と生活習慣の関連を中心に調べてきた^{4,6)}。解析データは長崎市が実施した調査から得られたものである。これまで長崎市は被爆者の健康に関する実態調査を実施してきた。1997 年には長崎市に居住する被爆者健康手帳所持者全員を対象とした調査が実施された⁷⁾。さらに 2003 年には前回調査から 5 年経過後の状況を調べるための追跡調査が実施された⁸⁾。これらの調査の解析から 85 歳以上では、主観的健康感が悪いことと一人暮らしは死亡には関連していないことが示唆されていた。85 歳を超えた高齢者をさらに精査するための調査項目を追加した独自調査を 2016 年に実施した。

2. 対象と方法

対象は 2003 年調査に回答した 35,035 人のうち、85 歳以上の直接被爆者で、分析に関する項目すべてに回答し、2016 年 1 月現在生存している 85 歳以上 100 歳未満の 2,931 人とした。調査項目は 3 つのカテゴリーからなる。身体的健康に関する項目は主観的健康感、日常生活の活動性、手段的日常生活活動性とした。生活習慣に関する項目は運動習慣、飲酒の有無、喫煙の有無、食品摂取頻度とした。社会的要因に関する項目は外出頻度、社会的活動参加の有無、精神的健康度とした。本調査では 100 歳以上については対象者 75 名が抽出され、これらの対象には訪問面接調査を計画したが調査協力の承諾が得られたのは 30 名であったため解析は困難と考え以降の解析からは除外した。調査は郵送式質問紙調査とし、調査の趣旨、個人情報取扱に関する説明書および同意書を同封して 2016 年 2 月 1 日に発送し、2 月 25 日を締切りとして回収した。2,931 人中 1,469 人から回答を得た。回収率は全体で 50.1%と低かった。督促は行わなかった。当該年齢層で

は介護を要する者も多く回答者全体での代理回答の割合は27.4%であった(表1)。

ここで示す解析は生活の自立度を指標として、運動頻度、食品摂取の多様性、地域活動への参加の有無との関連を調べたものである。表2に生活の自立度に関する13項目を示す。これらは手段的日常生活動作(IADL: Instrumental Activities of Daily Living)といわれるもので、一人での外出(バス・電車)、買い物、食事の用意、支払、預貯金の出し入れ、書類の作成などの可否についての質問である。また、新聞・本を読んでいるか、健康についての記事や番組への関心、友達の訪問、相談、見舞い、話しかけなどを日常的に行っているか否かについての質問もある。13項目について、可または行っている場合はそれぞれに1点を与え、13点満点とした。食品摂取に関する質問は、表3に示す13種類の分類でそれぞれ摂取している食品を質問している。魚介、肉、卵、牛乳、緑黄色野菜、海藻その他である。それぞれの食品について、ほとんど毎日食べると回答したものを1点とし、13点満点とした。9点以上が望ましいとされている。地域活動とは町内会、老人クラブ、趣味などのサークル、ボランティア活動のいずれかに参加していることとした。本研究は、長崎大学医歯薬学総合研究科の倫理委員会で承認された(2015年11月24日許可番号15103060)。

表1. 性・年齢階級別回収率と代理回答割合

| 性・年齢 | 発送数 | 回収数 | 回収率 | 代理回答数 | 代理回答割合 |
|---------|-------|-------|------|-------|--------|
| 男85-89歳 | 686 | 419 | 61.1 | 57 | 13.6 |
| 男90-99 | 81 | 44 | 54.3 | 13 | 29.5 |
| 女85-89 | 1,422 | 696 | 48.9 | 182 | 26.1 |
| 女90-99 | 742 | 310 | 41.8 | 150 | 48.4 |
| 合計 | 2,931 | 1,469 | 50.1 | 402 | 27.4 |

表2. 手段的日常生活動作

| 番号 | 内容 |
|----|-----------------------|
| 1 | バスや電車を使って1人で外出できますか |
| 2 | 日用品の買い物ができますか |
| 3 | 自分で食事の用意ができますか |
| 4 | 請求書の支払いができますか |
| 5 | 銀行預金・郵便貯金の出し入れができますか |
| 6 | 年金などの書類が書けますか |
| 7 | 新聞を読んでいますか |
| 8 | 本や雑誌を読んでいますか |
| 9 | 健康についての記事や番組に関心がありますか |
| 10 | 友達の家を訪ねることがありますか |
| 11 | 家族や友達の相談にのることがありますか |
| 12 | 病人を見舞うことができますか |
| 13 | 若い人に自分から話しかけることができますか |

表3. 食品の種類

| | |
|----|-------|
| 1 | 魚介類 |
| 2 | 肉類 |
| 3 | 卵 |
| 4 | 牛乳 |
| 5 | 乳製品 |
| 6 | 大豆製品 |
| 7 | 緑黄色野菜 |
| 8 | 海藻 |
| 9 | いも類 |
| 10 | 果物 |
| 11 | 油脂類 |
| 12 | 練りもの |
| 13 | 揚げ物 |

3. 結果

表1に回収率と代理回答割合を示す。回収率は男85-89歳では61.1%、女85-89歳では48.9%と男のほうが女よりも高かった。女の回収率は90-99歳では41.8%と低下した。男では90-99歳54.3%で年齢があがると男女ともに回収率が低下した。代理回答割合は、全体で27.4%であった。男では85-89歳で13.6%、90-99歳で29.5%と高年齢ほど高く、女でも85-89歳で26.1%、90-99歳で48.4%と高年齢で高いが、女は男に比べ代理回答割合が高い傾向があった。

図1に運動頻度と生活の自立度との関連を示す。85-89歳では、生活の自立度の得点平均は運動しないでは6.6、月1～3回は7.6、週1回以上は9.3で、運動頻度が高いほど、生活の自立度が高くなっている。90歳以上でも同様の傾向がみられた。図2に食品摂取の多様性スコアと生活の自立度との関連を示す。85-89歳では、多様性スコアが3点以下で7.7、4～8点では9.0、9点以上は9.5となり、食品摂取の多様性スコアが高いほど生活の自立度が高い傾向があった。90歳以上も同様の傾向であった。図3に地域活動への参加と生活の自立度との関連を示す。85-89歳において、地域活動への参加なし群6.8、あり群10.4で比較的大きな差がみられた。90歳以上でも同様の傾向であった。

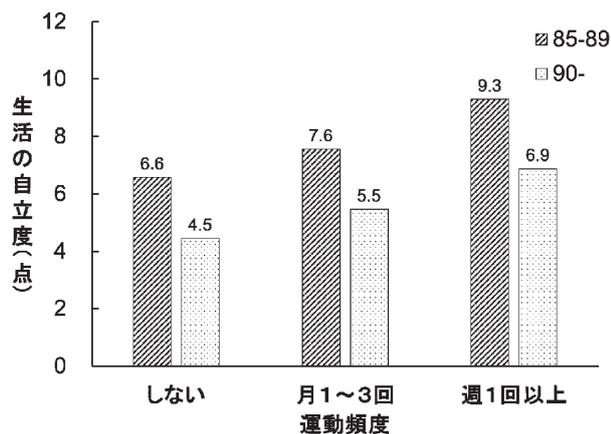


図1. 運動頻度と生活の自立度

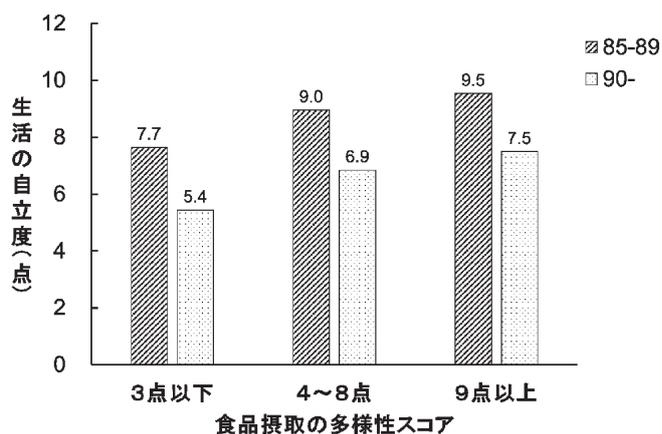


図2. 食品摂取の多様性と生活の自立度

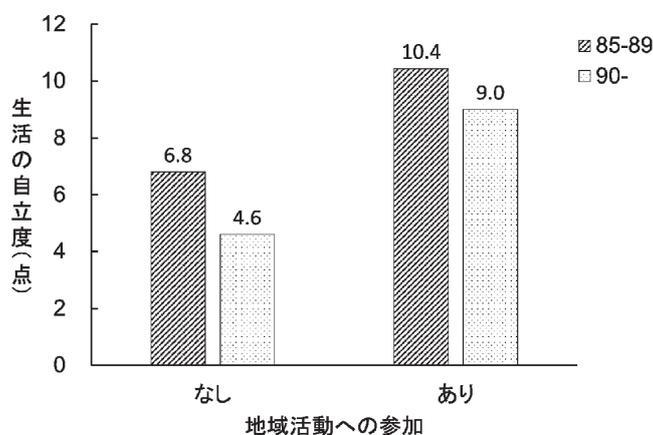


図3. 地域活動への参加と生活の自立度

女は男より長寿であることは周知のことである。主観的に健康と考えているのも女のほうが多いのであろうか？ 図4は主観的健康感が健康と回答している割合を性・年齢別にみたものである。85-89歳をみると男性49.6%、女性44.9%で男性がやや高く、90歳を超えると男性38.6%、女性51.3%で逆転している。80-89歳では男よりも低い。90歳以上の女では主観的健康感が最も高い。

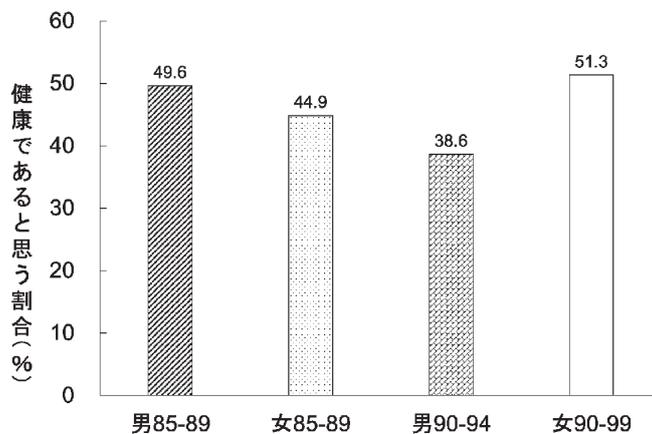


図4. 性・年齢階級別主観的健康度

さらに生活の自立度得点でみたものを図5に示す。男85-89歳が8.9点と最も高い。女では7.6点であった。90歳以上は男7.2点、女5.4点と同年齢層では男の方が生活の自立度得点は高い。女の90歳以上は主観的には健康であると考えて

いるが生活の自立度はむしろ低い。

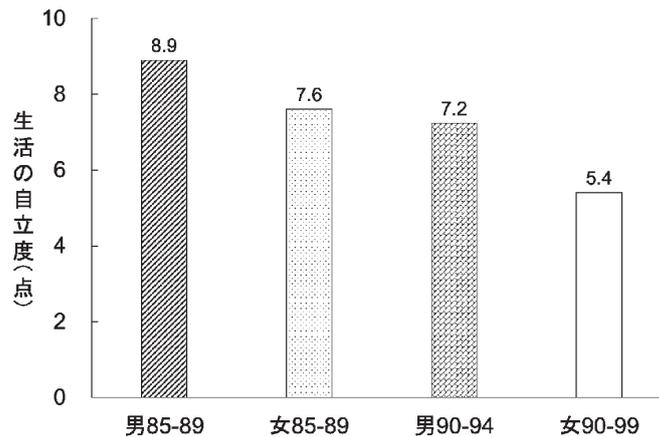


図5. 性・年齢階級別生活の自立度

考察

85歳以上を対象とした本調査の回収率は全体で50.1%と低かった。90歳以上の回収率は男54.3%、女41.8%、代理回答割合はそれぞれ29.5%と48.4%であり、特に女の90歳以上の回収率は低く代理回答割合が高かった。90歳以上の男との比較では、90歳以上の女では生活の自立度が明らかに低く、このことが回収率の低さにも反映されているのだと考えられる。本調査の実施で超高齢者を対象とした調査票調査の困難さが明らかになった。

90歳以上の超高齢者においても、定期的に運動する人、多くの種類の食品を摂取する人は生活の自立度が高かった。地域活動に参加している人も同様に生活の自立度が高かった。90歳未満においては、女より男の方が主観的に健康だと感じており、生活の自立度も高かった。男より女が長寿であるが生き延びた男は真の健康を持ち、選りすぐりの方であるのかもしれない。女は介助を受けつつも、主観的には健康と感じており無理をすることなく長く生き延びている姿が想像される。主観的健康感を実際の健康維持にもよりよい影響を与えているのかもしれない。

食品摂取の観点では、秋坂ら⁹⁾が、沖縄百寿者の食事調査と分析を行っている。百寿者は、少量多品目摂取、豚肉や豆腐をよく食し、栄養摂取量と所要量の充足率は比較的良好であったとしている。鈴木ら¹⁰⁾も同様に沖縄の百寿者に関する調査を行っている。食生活に関する調査結果では、肉嗜好で特に豚肉の摂取が多かったと報告している。今回の調査結果から85歳以上の超高齢者では食生活で肉類の摂取頻度が上位にあったことから、本調査においても肉摂取と長寿の関係が示唆された。

総合的観点からは、東京都健康長寿医療研究センターと草津町が実施した介護予防の10年間にわたる取り組みがある。共同研究事業として、毎年、高齢者健診が実施されている。実施1～2か月後の結果報告会の折、健康長寿の3本柱である栄養、体力、社会参加の重要性を繰り返し強調したと報告されている¹¹⁻¹²⁾。本研究の結果も健康長寿の3本柱の重要性を示唆するものであった。

結語

運動の頻度、食事摂取の多様性、社会的参加と生活の自立度との関連を検討した。運動の頻度が高いこと、食事摂取の多様性スコアが高いこと、社会的参加をしていることと生活の自立度との関連が示唆された。

文献

- 1) 橋本修二：健康寿命における将来予測と生活習慣病対策の費用対効果に関する研究。（厚生労働科学研究費補助金）総合研究報告書：2013.
- 2) 長崎市原爆被爆対策部：平成29年版原爆被爆者対策事業概要，長崎市，2017
- 3) 三根真理子，横田賢一，近藤久義ら：被爆高齢者の健康長寿に関連する要因．広島医学 67(4)：373-374，2014.
- 4) 三根真理子，横田賢一，近藤久義ら：長崎市被爆者の運動習慣の変化と疾病との関連．長崎医学会雑誌 89(特)：

316-319, 2014.

- 5) 三根真理子, 柴田義貞, 横田賢一ら: 長崎市被爆者の生活状況と死亡との関連. 広島医学 57(4): 342-344, 2004.
- 6) 三根真理子, 横田賢一, 近藤久義ら: 長崎市高齢被爆者の運動習慣と死亡の関連 - 前期, 後期, 超高齢者の特徴 -. 長崎医学会雑誌 85 (特): 232-234, 2010.
- 7) 長崎市原爆被爆対策部: 原子爆弾被爆者健康調査報告書, 長崎市, 1998.
- 8) 長崎市原爆被爆対策部: 健康意識調査報告書, 長崎市, 2004.
- 9) 秋坂真史: 気がつけば百歳, (株)大修館書店. 東京都, 1995: 38 ~ 98.
- 10) 鈴木信: 百歳の科学, (株)大修館書店. 東京都, 2000: 207 ~ 221.
- 11) 新開省二, 吉田裕人, 藤原佳典ら: 群馬県草津町における介護予防の10年間の歩みと成果, 日本公衛誌 60(9): 596 ~ 605, 2013
- 12) 清野諭, 谷口優, 吉田裕人ら: 群馬県草津町における介護予防の10年間の取り組みと地域高齢者の身体, 栄養, 心理・社会機能の変化, 日本公衛誌 61(6): 286 ~ 298, 2014

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、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

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

《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

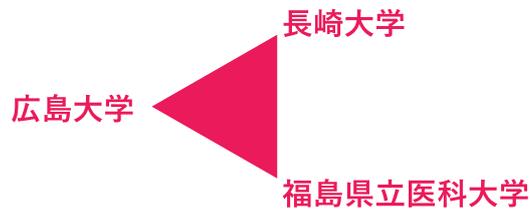
テーマ3) 放射線災害の社会影響と放射線防護

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。2021年度は、テーマ1として14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29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

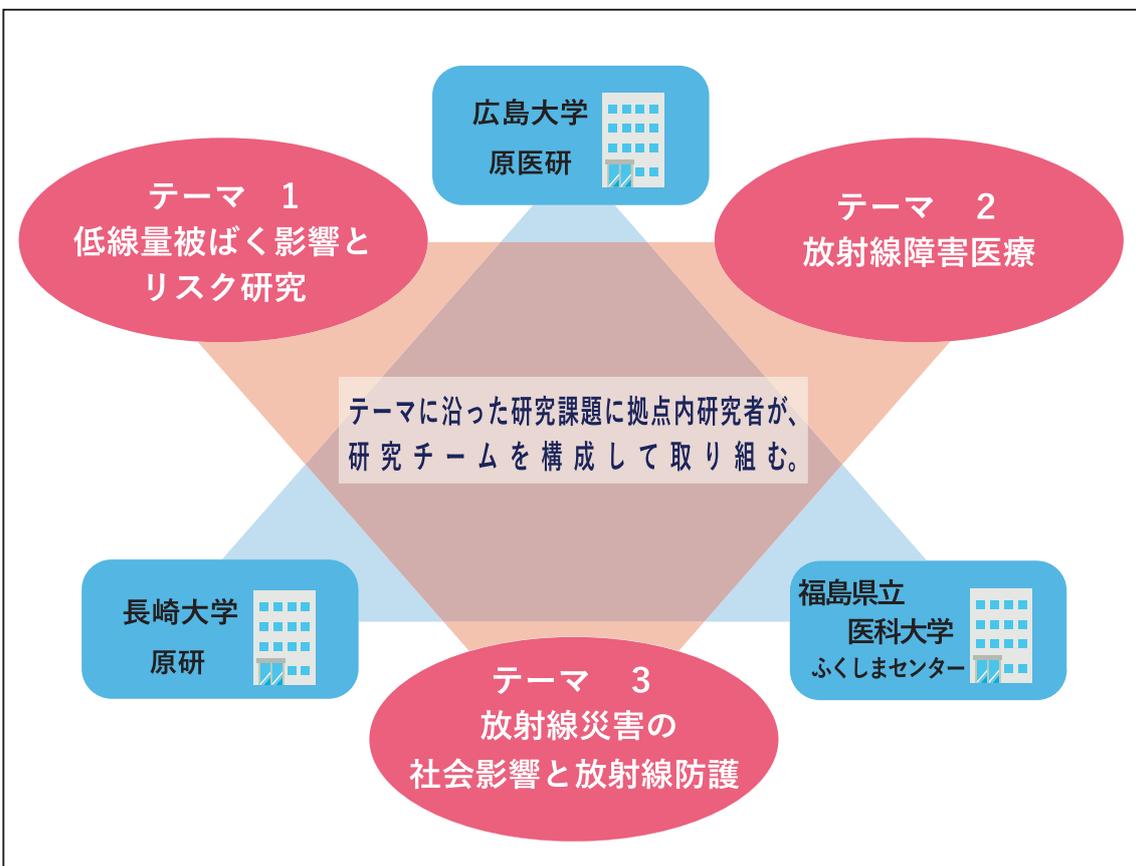
テーマ 2 放射線障害医療

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。



2021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 | 2022年11月 |
| 編集発行 | 放射線災害・医科学研究拠点 |
| 制作 | 株式会社ニシキプリント |
