

放射線災害・医科学研究拠点
2022年度 共同利用・共同研究課題
2022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. 2022年度共同利用・共同研究課題.....	2
II. 2022年度トライアングルプロジェクト.....	214

I . 2022年度共同利用・共同研究課題

目次

2022 年度共同利用・共同研究採択課題一覧	5
2022 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	47
③放射線防護剤の開発研究	48
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	52
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	102
③放射線災害医療開発の基礎的研究	128
④被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究	135
⑤放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究	140
⑥ RI の医療への応用	162
⑦医療放射線研究	174
自由研究課題	179
＜付録＞	
2022 年度共同利用・共同研究課題公募要項	209
採択状況	213

2022年度共同利用・共同研究採択課題一覧

2022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	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1-2	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1-3	放射線影響評価プローブを用いたライブセルイメージング系の構築	大塚 健介	電力中央研究所	鈴木 啓司	長崎大学
福1-4	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1-5	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1-6	ラット乳腺におけるLRCとDNA損傷保持	今岡 達彦	量子科学技術研究開発機構	鈴木 啓司	長崎大学
福1-7	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1-8	低線量・低線量率被ばくによる組織幹細胞の影響解析	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1-9	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1-10	低線量・低線量率の動物実験データと疫学研究のリスク推定値の差を解釈するためのシミュレーション研究	土居 主尚	量子科学技術研究開発機構	笹谷めぐみ	広島大学
福1-11	海洋放出される処理水が日本の降水に及ぼす影響とその定量評価	栗田 直幸	名古屋大学	保田 浩志	広島大学
福1-12	放射線ばく露によるゲノム不安定性のリスク影響の解析	吉岡 研一	国立がん研究センター	田代 聡	広島大学
福1-13	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1-14	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1-15	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1-16	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	横田 賢一	長崎大学
福1-17	Development of Strategy on Near Surface Disposal of Radioactive Waste and Case Study on Analysis of Social Reflections of ALPS Treated Water Discharge from Fukushima Daiichi NPP.	Qianhao JIN	The University of Tokyo	Hiroshi YASUDA	広島大学
福1-18	マウスの最新データから見るDNAの損傷・回復の数理的モデルからの検討	真鍋勇一郎	大阪大学	鈴木 啓司	長崎大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
福1-19	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1-20	福島事故後 10 年目の除染	中島 覚	広島大学	阿部 悠	長崎大学
福1-21	低線量（率）放射線で誘発される変異の次世代ハイスループット解析法の確立	河合 秀彦	広島大学	笹谷めぐみ	広島大学
福1-22	低線量放射線によるアポトーシス抑制効果の解析	加藤 真介	横浜薬科大学	阿部 悠	長崎大学
福1-23	自然起源放射性物質に着目した環境における代表的個人線量の評価	小池 弘美	東京大学	廣田 誠子	広島大学
福1-24	チェルノブイリ周辺地域と本邦の若年者甲状腺癌の病理組織学的検討	伊東 正博	長崎医療センター	中島 正洋	長崎大学
福1-25	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1-26	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1-27	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1-28	低線量・低線量率放射線被ばくがマウス体内の Th1/Th2 バランスに及ぼす影響	高山 英次	朝日大学	一戸 辰夫	広島大学
福1-29	低線量・低線量率放射線の持続照射による DNA 損傷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1-30	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1-31	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1-32	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1-33	放射線災害が福島県小児の肥満に及ぼす影響についての要因分析	菖蒲川由郷	新潟大学	大平 哲也	福島県立医科大学
福1-34	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1-35	放射線障害で誘導される組織障害に対する間葉系幹細胞の有効性	中島 歩	広島大学	東 幸仁	広島大学

【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	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3-2	シスチン・テアニンのラットにおける放射線防護効果	土屋 誉	仙台市医療センター 仙台オープン病院	中島 正洋	長崎大学
福3-3	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	西 弘大	長崎大学
福3-4	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3-5	伝統生薬・未解明植物由来の放射線防衛物質探索研究	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(15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	福島原発作業員に対するリスクコミュニケーションを含めた教育講習会実行のための不安調査	岡崎 龍史	産業医科大学	安村 誠司	福島県立医科大学
福4-3	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4-4	東日本大震災後、トリプルディザスターを受けた南相馬市立総合病院における医薬品需要に関する調査	橋本 貴尚	(有)健康堂薬局	坪倉 正治	福島県立医科大学
福4-5	アジア太平洋地域各国の中等学校における放射線教育の効果に関する分析	宮崎 寛之	東京大学	廣田 誠子	広島大学
福4-6	東日本大震災後の避難及び帰還住民の疾患発症・死亡とその分布状況に関する研究	孫 智超	大阪大学	大平 哲也	福島県立医科大学
福4-7	震災後のこころの健康に影響を及ぼす地域のつながりに関するマルチレベル分析	長澤真衣子	大阪大学	大平 哲也	福島県立医科大学
福4-8	Ethical Challenges in Health and Disaster Research	Sudeepa Abeyasinghe	University of Edinburgh	Aya Goto	福島県立医科大学
福4-9	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4-10	原発事故後の行政対応に関するアーカイブ作成	黄倉 雅広	東京大学	久保田明子	広島大学
福4-11	小学生の「食選択力」の育成：福島県原発事故後の福島県内における次世代の食育	岡部 聡子	郡山女子大学	後藤 あや	福島県立医科大学
福4-12	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4-13	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

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	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4-15	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

【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(46件)

重1-1	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1-2	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1-3	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	マイアミ大学	神沼 修	広島大学
重1-4	NBS1 タンパク質による DNA 損傷応答制御機構に関する研究	田内 広	茨城大学	松浦 伸也	広島大学
重1-5	放射線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1-6	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1-7	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1-8	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1-9	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1-10	ゲノム損傷修復の心血管疾患発症における分子機構に関する研究	石田 万里	広島大学	田代 聡	広島大学
重1-11	核 DNA 損傷とミトコンドリア DNA 損傷の相互関係の検討	石田 万里	広島大学	田代 聡	広島大学
重1-12	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1-13	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1-14	低酸素環境下におけるゲノム損傷応答とがん治療法開発	江口 英孝	順天堂大学	谷本 圭司	広島大学
重1-15	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1-16	放射線によるゲノム損傷修復における非古典的翻訳開始因子の役割の解析	角田 茂	東京大学	神沼 修	広島大学
重1-17	放射線誘発突然変異の成立過程における、修復が困難な DNA 損傷の役割	野田 朝男	放射線影響研究所	鈴木 啓司	長崎大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重1-18	ナノポアシーケエンサーを用いた低酸素誘導核酸修飾検出法の確立	廣田 喜一	関西医科大学	谷本 圭司	広島大学
重1-19	放射線照射による妊孕性低下に対するNrf2の効果の検討	兼平 雅彦	山梨大学	神沼 修	広島大学
重1-20	スプライシング因子による放射線誘発DNA二本鎖切断の修復促進機構の解明	山内 基弘	九州大学	鈴木 啓司	長崎大学
重1-21	DNA二本鎖切断修復因子の相分離が染色体再編成の頻度に及ぼす影響の解明	尾崎 貴恵	九州大学	阿部 悠	長崎大学
重1-22	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1-23	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1-24	Alcohol intake is associated with the risk of developing hyperglycemic disorders in young women	Vladimir Pereverzev	Belarusian State Medical University	Naomi Hayashida	長崎大学
重1-25	Comparative assessment of gastroduodenal gastric microbiota resistome variability in patients living in the Gomel region of the Republic of Belarus infected with Helicobacter pylori to develop effective methods of resistance gene detection (using next generation sequencing) in persons affected by the Chernobyl disaster and residents of Japan with diseases of the gastrointestinal tract.	Evgenii Voropaev	Gomel State Medical University	Naomi Hayashida	長崎大学
重1-26	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1-27	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1-28	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1-29	DNA二本鎖切断発生機構の解析	倉岡 功	福岡大学	田代 聡	広島大学
重1-30	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1-31	老化における低酸素シグナルとDNA修復機構	パワールウジャー	日本大学	谷本 圭司	広島大学
重1-32	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	萩 朋男	名古屋大学	光武 範吏	長崎大学
重1-33	発がんにおけるゲノム不安定性誘発の分子機構の解析	藤原 智子	大阪大学	笹谷めぐみ	広島大学
重1-34	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1-35	Hypoxia-inducible factor- 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1-36	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

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1-37	早期咽頭癌における 53BP1 蛍光染色による DNA 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	肝細胞における脂肪酸ストレスと DNA 損傷応答メカニズムの解明	中尾 康彦	長崎大学	赤澤 祐子	長崎大学
重1-39	The Roles of Matrin3 in DNA Repair	Lin Shi	Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University	Satoshi Tashiro	広島大学
重1-40	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1-41	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1-42	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1-43	結節内結節を伴う甲状腺良性結節の分子病理学的特徴解析	上田 真由	長崎大学	松田 勝也	長崎大学
重1-44	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	井倉 毅	京都大学	田代 聡	広島大学
重1-45	DNA 損傷および THz 照射により促進される細胞核内アクチン繊維形成の機構解析	原田 昌彦	東北大学	田代 聡	広島大学
重1-46	オートファジー機構に依存したがん異常増殖の仕組みの考察	古谷 寛治	京都大学	本庶 仁子	広島大学

【重点プロジェクト課題】

②放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究(34件)

重2-1	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2-2	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2-3	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2-4	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2-5	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2-6	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2-7	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2-8	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	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	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2-10	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2-11	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2-12	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	小島 浩平	広島大学	神沼 修	広島大学
重2-13	ヘルパーT細胞における放射線照射が誘導する細胞老化の検討	王 鐸	産業医科大学	鈴木 啓司	長崎大学
重2-14	新規がん治療戦略としてのNFAT isoform選択的制御法の開発	北村 紀子	東京都医学 総合研究所	神沼 修	広島大学
重2-15	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2-16	Role of miR-214/Per1 in mediating circadian variation of radiation sensitivity between normal and cancer cells	Ning-Ang Liu	School of Radiation Medicine and Protection (SRMP), Soochow University, China	Jiying Sun	広島大学
重2-17	低線量・低線量率放射線発がんのエピゲノム解析	臺野 和広	量子科学技術 研究開発機構	笹谷めぐみ	広島大学
重2-18	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2-19	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	長崎大学
重2-20	小細胞肺癌由来の高転移性細胞の悪性化機序の解析	坂本 修一	微生物化学研究会	笹谷めぐみ	広島大学
重2-21	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2-22	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2-23	間葉系幹細胞由来ナノ小胞による新規細胞療法の開発	三浦 康生	藤田医科大学	一戸 辰夫	広島大学
重2-24	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2-25	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	金沢大学	西 弘大	長崎大学
重2-26	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2-27	放射線照射と化学療法による脳腫瘍幹細胞の再燃抑制	杉森 道也	富山大学	光武 範吏	長崎大学
重2-28	免疫放射線療法後のマウス大腸癌肝転移巣におけるアプスコパル効果の評価	北台 靖彦	県立広島大学	神沼 修	広島大学
重2-29	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2-30	Transcription elongation regulation of inflammation	Jun Ninomiya-Tsujii	North Carolina State University	Maiko Ingakaki	広島大学
重2-31	iPS細胞とラマン測定を利用した放射線感受性個人差推定法の確立	堀江 正信	京都大学	藤田 英明	広島大学
重2-32	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2-33	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	茨城大学	鈴木 啓司	長崎大学
重2-34	ヒトがんにおける発がん機序と悪性度規定因子の解明	檜山 英三	広島大学	谷本 圭司	広島大学

【重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(8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	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3-3	肺線維症の発症機序の解析による創薬標的の探索	奈邊 健	摂南大学	神沼 修	広島大学
重3-4	放射線性顎骨壊死のリスク因子となる歯周病の病態解明と治療法開発	田中 芳彦	福岡歯科大学	神沼 修	広島大学
重3-5	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3-6	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3-7	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3-8	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(8件)

重4-1	循環器疾患における再生医療に関する研究	梶川 正人	広島大学	東 幸仁	広島大学
重4-2	血管内皮細胞機能解析に関する研究	田口 明	松本歯科大学	東 幸仁	広島大学
重4-3	ネクローシス細胞により誘導される炎症応答の解明	永田喜三郎	東邦大学	神沼 修	広島大学
重4-4	ヒト骨髄由来間葉系幹細胞の初期化とそれによる正常組織の放射線障害の治療	細井 義夫	東北大学	松浦 伸也	広島大学
重4-5	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

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4-6	間葉系幹細胞由来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	腎臓と骨格筋と皮膚における放射線影響に関する研究	西山 成	香川大学	東 幸仁	広島大学

【重点プロジェクト課題】

⑤放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究(28件)

重5-1	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5-2	被爆者の放射線被曝と動脈硬化ならびに循環器疾患の関連性についての研究	佐々木伸夫	広島原爆障害対策協議会	東 幸仁	広島大学
重5-3	個別別放射線感受性評価の確立	岡崎 龍史	産業医科大学	鈴木 啓司	長崎大学
重5-4	東日本大震災後に避難した若年者の長期的な健康影響調査	山本 佳奈	医療ガバナンス研究所	坪倉 正治	福島県立医科大学
重5-5	東日本大震災後4年間の腹部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	東日本大震災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	野中 沙織	南相馬市立総合病院	坪倉 正治	福島県立医科大学
重5-7	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5-8	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5-9	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5-10	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5-11	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5-12	Prevalence of behavioral risk factors for COVID-19 infection in the territories affected by the Chernobyl disaster	Tamara Sharshakova	Gomel State Medical University	Naomi Hayashida	長崎大学
重5-13	Assessment of an anxiety level of the population in the territories affected by the Chernobyl disaster in the conditions of the COVID-19 spreading	Tamara Sharshakova	Gomel State Medical University	Naomi Hayashida	長崎大学
重5-14	震災後の喫煙状況の変化とそれに影響を与える要因の検討	村上 理紗	神戸大学	大平 哲也	福島県立医科大学
重5-15	Spatiotemporal variation of natural radon isotopes in assessing indoor human exposures and effective countermeasures using room based experiments	HASAN MD MAHAMUDUL	The University of Tokyo	Tetsuo Ishikawa	福島県立医科大学
重5-16	Cross-cultural study of information needs and organizational approaches on diabetes issues of population in Gomel and Fukushima	Anastasiya Sachkouskaya	Gomel State Medical University	Aya Goto	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5-17	細胞質分裂阻害微小核法における好中球の影響解明	竹林 花依	弘前大学	鈴木 啓司	長崎大学
重5-18	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5-19	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5-20	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5-21	自然放射線に起因する空間放射線量変動と積雪の関係に関する研究	大森 康孝	弘前大学	石川 徹夫	福島県立医科大学
重5-22	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5-23	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5-24	主観的健康感の長期的な推移：県民健康調査	永井 雅人	東京医科歯科大学	大平 哲也	福島県立医科大学
重5-25	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及び個別化されたリスクプロファイリング：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5-26	東日本大震災が高齢者の身体・認知機能に及ぼした影響に関する検討	祖父江友孝	大阪大学	安村 誠司	福島県立医科大学
重5-27	福島県内の避難区域住民におけるトラウマ反応及び精神的不調と循環器疾患との関連	手塚 一秀	大阪がん循環器病予防センター	大平 哲也	福島県立医科大学
重5-28	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} チャネル分子の役割	周 明	秋田大学	李 桃生	長崎大学
重6-2	放射性同位体を用いた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6-3	がん低酸素を標的とした核医学診断・治療法の開発	志水 陽一	京都大学	趙 松吉	福島県立医科大学
重6-4	PET-MR 複合装置による PET 画像の画質改善に関する研究	高橋 康幸	弘前大学	織内 昇	福島県立医科大学
重6-5	アイソトープ内用療法に有用なアスタチン-211 化学分離法の研究	横山 明彦	金沢大学	鷲山 幸信	福島県立医科大学
重6-6	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6-7	ボロン酸前駆体を用いた ^{211}At 標識法の開発とラジオセラノスティクスプローブへの応用	木村 寛之	京都薬科大学	高橋 和弘	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	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6-9	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6-10	小学児童における睡眠状態とメンタルヘルスとの関連	谷川 武	順天堂大学	大平 哲也	福島県立 医科大学
重6-11	シンチグラフィによる線量評価の妥当性ならびに Lu-177-DOTATATE の腎毒性との相関に関する研究	宮司 典明	がん研究会有明病院	織内 昇	福島県立 医科大学
重6-12	タウ PET 専用ファントムの解析手法の確立	我妻 慧	北里大学	三輪 建太	福島県立 医科大学
重6-13	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6-14	211At を基軸とした標的型セラノスティクス技術基盤の開発	中村 浩之	東京工業大学	鷺山 幸信	福島県立 医科大学

【重点プロジェクト課題】

⑦医療放射線研究(6件)

重7-1	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7-2	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7-3	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7-4	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
重7-5	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7-6	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

【自由研究課題】(38件)

F-1	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-2	Effect of antibiotic and hormonal therapy on intrauterine microbial colonization in endometriosis	Khaleque Khan	Kyoto Prefectural University of Medicine	Masahiro Nakashima	長崎大学
F-3	口腔内細菌叢の変容が肺線維症に与える影響の検討	服部 登	広島大学	宮田 義浩	広島大学
F-4	既知の (エピ) ゲノム異常が認められない Beckwith-Wiedemann 症候群患者の whole exome sequencing	副島 英伸	佐賀大学	吉浦孝一郎	長崎大学
F-5	脂肪由来幹細胞による乾癬治療法の検討	荻野 龍平	広島大学	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
F-6	疾患治療および診断や予防に活用可能なモノクローナル抗体の開発	下岡 清美	広島大学	神沼 修	広島大学
F-7	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-8	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
F-9	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-10	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 (5)	古武弥一郎	広島大学	藤本 成明	広島大学
F-11	BMP/Smad と TNF α 依存性炎症シグナルとの相互作用の解析	土屋 志津	広島大学	稲葉 俊哉	広島大学
F-12	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-13	被災した病院看護師が県内外の避難所へ派遣された経験から得られる災害対応への課題	澤野 豊明	ときわ会常磐病院	坪倉 正治	福島県立医科大学
F-14	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
F-15	2011 年福島震災後のがん診療アクセス低下の原因を検索するインタビュー調査	尾崎 章彦	ときわ会常磐病院	坪倉 正治	福島県立医科大学
F-16	血管石灰化が中枢神経系へ及ぼす影響の解明	星野 友則	広島大学	谷本 圭司	広島大学
F-17	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-18	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-19	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	神沼 修	広島大学
F-20	クローン病の線維性狭窄に寄与するシグナル伝達経路の解明	塩田 純也	長崎大学	赤澤 祐子	長崎大学
F-21	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-22	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-23	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-24	プロリン異性化酵素による癌・生活習慣病発症機序の解明	浅野知一郎	広島大学	稲葉 俊哉	広島大学
F-25	コモンマーモセットの性周期解析	外丸 祐介	広島大学	谷本 圭司	広島大学

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-26	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	一戸 辰夫	広島大学
F-27	Tscm 細胞による肝炎治療への応用に向けた研究	茶山 弘美	広島大学	一戸 辰夫	広島大学
F-28	移植および腫瘍抗原特異的免疫応答評価法の確立と解析	大段 秀樹	広島大学	田代 聡	広島大学
F-29	網膜神経節細胞に対する ROCK 阻害薬の神経保護効果の解明	江戸 彩加	広島大学	田代 聡	広島大学
F-30	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-31	遺伝性神経疾患の病態解明	中森 正博	広島大学	久米 広大	広島大学
F-32	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-33	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-34	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-35	肺動脈性肺高血圧症における自然リンパ球の役割の解明	中江 進	広島大学	一戸 辰夫	広島大学
F-36	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-37	細胞内におけるタンパク質液液相分離の機能解明	楯 真一	広島大学	田代 聡	広島大学
F-38	脂肪細胞特異的 Ints6 コンディショナルノックアウトマウスの解析	大谷裕一郎	広島大学	一戸 辰夫	広島大学

**2022年度共同利用・共同研究課題
研究成果報告**

福 1-1

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11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所であり、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現在約70頭のウシを対象として、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。

2022年度は2度、被災地に赴き、警戒区域内の空間線量の評価と、飼育されている牛の血液検査、これまでに観察されている皮膚白斑の継続調査を進めた。また、8頭の牛の剖検を行い、甲状腺や皮膚を摘出してこれらの病理学的な評価を行った。現在までに甲状腺と皮膚ともに大きな異常は観察されていない。

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、被災地の農畜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所であり、責任をもって継続調査し、公表していく。

発表論文

The effect of exposure on cattle thyroid after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident. Horikami D, Sayama N, Sasaki J, Kusuno H, Matsuzaki H, Hayashi A, Nakamura T, Satoh H, Natsuhori M, Okada K, Ito N, Sato I, Murata T. Sci Rep. 2022 Dec 16;12(1):21754. doi: 10.1038/s41598-022-25269-0.

福 1-2

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)

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：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)

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

本課題では、2022年度までに3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; Hamada et al. *Cancers* 14:3319,2022)。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。2023年度は、採取した試料の解析を引き続き実施するとともに、急性、分割、慢性照射後に生じる変化をまとめた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. Temporal changes in sparing and enhancing dose protraction effects of ionizing irradiation for aortic damage in wild-type mice. *Cancers*, 14: 3319, 2022. (掲載 2022年7月)

学会発表等

Nobuyuki Hamada, Ki-ichiro Kawano, Takaharu Nomura, Kyoji Furukawa, Farina Mohamad Yusoff, Tatsuya Maruhashi, Makoto Maeda, Ayumu Nakashima,

and Yukihiro Higashi: Sparing and enhancing effects of radiation dose protraction for vascular damage in the aorta of wild-type mice, The 65th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society, September 15-17, 2022, Osaka, Japan

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: 放射線の照射によるマウス大動脈の損傷:線量遷延の低減・増強効果, 第8回低線量放射線研究交流会, 2022年10月6日~7日, 青森

Nobuyuki Hamada, Ki-ichiro Kawano, Takaharu Nomura, Kyoji Furukawa, Farina Mohamad Yusoff, Tatsuya Maruhashi, Makoto Maeda, Ayumu Nakashima, and Yukihiro Higashi: Sparing and enhancing effects of radiation dose protraction for aortic vascular damage in wild-type mice, The 68th Annual Meeting of the Radiation Research Society, October 16-19, 2022, Kona, Hawaii, USA

福 1-3

放射線影響評価プローブを用いたライブセルイメージング系の構築

研究組織

共同研究代表者：大塚 健介

(電力中央研究所放射線安全研究センター：上席研究員)

受入研究代表者：鈴木 啓司

(長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

本年度は、放射線による細胞間のDNA損傷応答の違いで細胞集団の構成がどのように変化するかを他のゲノムストレス因子と比較するため、DNA二本鎖切断を持つ細胞と持たない細胞を混合培養することで、細胞集団の数の推移を評価する試験系構築を目指した。これまでの研究で、我々が構築した蛍光DNA二本鎖切断修復タンパク(53bp1-FarRed)と細胞周期(hCdt1-RFP, hGmn-BFP)を同時に観察するFocicle遺伝子を発現するNIH3T3細胞に、DNA二本鎖切断を引き起こすことが知られているフレオマイシンD1の耐性遺伝子を導入して、クローンを得た。この新しい細胞株はZeocin選択下で、53bp1 foci forming regionのフォーカス形成を著しく抑えることが分かった。その新しい細胞株と、過去に構築したフレオマイシンD1耐性を持たない53bp1-YFP細胞をZeocin選択下での混合培養することで、DNA二本鎖切断形成と修復を起こす細胞と起こさない細胞を異なる蛍光で区別可能なライブセルイメージング系を構築した。本実験系により、DNA二本鎖切断を有する細胞集団の増加が用量依存的に抑制されることが明らかになった。このことは、ゲノムストレスの量に依存した細胞集団の構成を理解するうえで

重要な示唆を与えるものである。今後はp53応答動態や、マイクロ照射技術を組み合わせて、放射線と環境因子の違いによるゲノムストレスと細胞応答動態の理解を目指す予定である。

発表論文

なし

福 1-4

放射線発がんにおけるがん微小環境の役割

研究組織

共同研究代表者：志村 勉

(保健医療科学院 生活環境研究部：上席主任研究官)

受入研究代表者：神谷 研二

(広島大学原爆放射線医科学研究所：特任教授)

受入研究者：笹谷 めぐみ

(広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

福島原子力発電所事故後、低線量・低線量率放射線の発がんリスクが懸念されている。最近のがん研究から、がんの発生と発達において腫瘍組織に含まれる間質細胞（がん関連線維芽細胞（Cancer Associated Fibroblast:CAF）、腫瘍関連免疫細胞、血管内皮細胞）の重要性が指摘されている。これまでの共同研究から、放射線により誘導されるミトコンドリア活性酸素が線維芽細胞を活性化し、がん微小環境の形成に関与することを明らかにした。本研究では、放射線発がんにおけるがん微小環境形成の役割について、特に、ミトコンドリアの酸化ストレスに注目して解析を行い、新たな切り口で科学的根拠の少ない低線量放射線の発がん影響の解明に挑戦した。

酸素効果により、酸素濃度の増加で放射線影響が大きくなることが知られている。通常の細胞培養条件は大気中の酸素の濃度約 20% で実験が行われており、生体内の酸素濃度と比べて 4 倍ほどである。本研究では、市販の低酸素培養装置を用いて、生体内の 5% O₂ 以下と無酸素 0% に調整し、放射線影響を検討した。酸素濃度を低下させると、細胞増殖の抑制、ミトコンドリア傷害（parkin）、抗酸化応答（Nrf2）や線維芽細胞の活性化（平滑筋用アクチン（alpha-SMA）の発現）などの放射線応答が軽減された。以上より、培養細胞を用いた研究は酸素濃度が高く放射線影響が強くなり、生体内での放射線影響を過大評価する可能性があることを示した。

発表論文

1. Shimura T, Totani R, Ogasawara H, Inomata K, Sasatani M, Kamiya K, Ushiyama A Effects of oxygen on the response of mitochondria to X-irradiation and reactive oxygen species-mediated fibroblast activation. International Journal of Radiation Biology. 2022 doi.org/10.1080/09553002.2023.2142980

2. Shimura T, Zaharieva E, Sasatani M, Kawai H, Kamiya K, Ushiyama A. Activation of human fibroblasts by chronic radiation rather than acute radiation. Radiation Protection Dosimetry. 2022 198 (13-15), 1098-1103

福 1-5

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)

受入研究代表者：鈴木 啓司

(長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

本研究では、自然発生突然変異体において大規模欠失が検出される実験系を用いている。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、この実験系を使用すれば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ので、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た。その結果、より明確な傾向を示すことができたので、本成果について今年度前半に論文を発表した。また、実験系をより高感度にするためのゲノム編集による細胞改変にも取り組んだので、次年度以降に新規細胞系の有効性についての検証を進める予定である。

発表論文

Nagashima H., Hayashi Y., Tanimoto S., Tauchi H. Dose and dose-rate dependence of DSB-type mutants induced by X-rays or tritium beta-rays: An approach using a hyper-sensitive system. Radiation Protection Dosimetry 198, 1009-1013, 2022.

福 1-6

ラット乳腺における LRC と DNA 損傷保持

研究組織

共同研究代表者：今岡 達彦

(量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所：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

低線量率・低線量放射線の健康リスク評価の基盤になっている直線閾値なし (LNT) モデルは、放射線が、放射線発がんのイニシエーションにのみ関与することを前提としており、中長期的に組織の動態が変化することは想定されていない。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、組織幹細胞を含めた組織の動態を追跡し、LNT モデルの成立基盤を検証することを目的としている。令和 4 年度は、共同研究者の施設でラットに放射線 (高線量率・低線量率) を照射し、2 週間後に EdU 及び BrdU を 2 時間差で投与して、最終投与の 2 時間後に乳腺の組織標本作製を行い、受入研究者施設で確立された条件で免疫蛍光染色を行った。その結果、乳腺の基底細胞と内腔細胞において、EdU 標識率と BrdU 標識率から計算される S 期長には顕著な影響は見られなかった。また、細胞周期長は基底細胞の方が内腔細胞より長い傾向があったが、それぞれの細胞で放射線照射による有意な変化は見られなかった。これらのことから、放射線被ばく直後の細胞周期停止を乗り越えた乳腺組織では、組織を構成する細胞の細胞周期に顕著な影響は残っていないと考えられた。今後は細胞分化の定量に取り組む予定である。

発表論文

なし

福 1-7

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：清水 直登

(広島大学大学院統合生命科学研究科：助教)

新町 航平

(広島大学理学部生物科学科：学部4年)

濱田 優作

(広島大学理学部生物科学科：学部4年)

熊谷 知保

(広島大学大学院統合生命科学研究科：教育研究補助職員)

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

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、低線量率放射線が引き起こす DNA 損傷の修復経路を調べるための予備実験として、DNA 二本鎖切断修復経路に関与する RAD51 の阻害剤 (RI-1) を用いて処理濃度の条件検討を行なった。X線を照射したカエル胚に、0～30 μM の様々な濃度の阻害剤を暴露した結果、未処理に比べて有意な発生異常頻度の上昇は起きなかった。一方で、2021年度までに行なった、DNA-PKcs 阻害剤処理におけるカエル初期発生胚に対する X 線の影響を調べた結果では、未処理に比べて有意に発生異常頻度を上昇させることを明らかにした。これらの結果から、DNA-PKcs 阻害剤を用いることで、高感度にカエル初期発生胚に対する放射線影響を評価できることが明らかになった。今後、福島第一原子力発電所の事故による放射性物質の放出および

トリチウム水の排液処理の際に予測される生態系への影響を考察するのに役立つと期待される。

発表論文

なし

福 1-8

低線量・低線量率被ばくによる組織幹細胞の影響解析

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

低線量・低線量率被ばくによる発がんにおける組織幹細胞の動態を明らかにするために、共同研究代表者は細胞系譜追跡実験系を導入し、解析を進めている。これまでに、細胞系譜追跡実験で捉えられる被ばく後の中期の幹細胞の挙動について乳腺基底細胞と乳腺内腔細胞で時間とともに拡大するクローンサイズが被ばくにより縮小することが明らかとなっている。今年度も、受入研究者と研究手法の条件や解析方法・研究結果についての議論や情報交換を行った。前述の成果は主としてC57BL/6系統などの乳がんになりにくいマウス系統を用いていた。乳がんになりやすいBALB/c系統に戻し交配を行い、細胞系譜追跡を行ったところ、現時点においてBALB/c系統ではこれまでの系統の成果と異なる細胞動態が観察されている。今後、そのメカニズムについて明らかにすることで、系統差の点から放射線誘発乳がんメカニズムに迫ることを考えている。さらには、同様の実験系を用いて、肺における細胞系譜追跡も開始し、クローンサイズの変化を捉えられる実験系を確認した。

放射線による発がん感受性の高い乳腺や肺において、低線量や低線量率による放射線被ばくによる細胞動態解析をすすめることで、幹細胞の動態の点から被ばくによる発がんリスク解明がすすむことが期待される。

福 1-9

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

低線量率長期被ばくの疫学研究では交絡因子などの限界も多く、明確な結論は得られていない。一方でその交絡因子によって、放射線リスク推定値がどのくらい影響を受けるかについて、実データを用いた検討は一部行われているが、その全貌は明らかになっていない。そこで、継続的に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を行っている。

交絡因子として喫煙を想定し、放射線量と相関がある状況にて、喫煙の交絡因子を正しく測定できないことによって、線量あたりのリスク係数がどの程度影響を受けるかに関して、シミュレーション研究を実施した。喫煙はしばしばpack-yearとして連続量として扱われるが、喫煙の有無のみ測定され、二値データとして扱われる場合も存在する。そのような場合に、本来、連続量と考えられる喫煙量が二値として得られる場合も検討を行った。

対象者数50,000のコホート研究を想定し、20歳から80歳まで追跡を行い、また1Gyの被ばくによってリスクが1.5倍となる状況、また線量(mGy)は幾何平均、幾何標準偏差が $\exp(2)$ の対数正規分布(平均55mGy、中央値7.4mGy)から生成した。喫煙は標準正規分布から生成し、0以下は非喫煙、0以上は喫煙者とし、その値に応じてリスクが1.6倍となると仮定した。この連続量の喫煙に応じて喫煙の有無の二値データ(オッズ4.0)として生成した。3通りの解析を行ったが、共変量として、線量と喫煙(連続量)、線量と喫煙(二値)、線量のみを用いた。

その結果、線量と喫煙の相関が0.0の場合、全て相対バイアスは2パーセント未満であったが、相関が0.3の場合、喫煙(連続量)は引き続き2パーセント未満であった一方で、喫煙(二値)では35パーセントの過大評価、また線量のみでは64パーセントの過大評価が見られた。引き続きデータ発生のパターンを追加してシミュレーション研究を継続する予定である。

福 1-10

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

研究組織

共同研究代表者：土居 主尚

(量子科学技術研究開発機構：主任研究員)

受入研究代表者：笹谷 めぐみ

(広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

東電福島原発事故移行、低線量・低線量率放射線を長期被ばくした際の健康影響の解明が求められている。低線量率長期被ばくの疫学研究では交絡因子等による限界もあり、明確な結論は得られていない。そこで、本研究では動物実験と疫学研究を同じ解析手法にて解析を行い、疫学研究の結果を動物実験の結果と比較し、またその結果の解釈をシミュレーション研究で補強・解釈を得ることを目的としている。

シミュレーション研究を行う際、仮定した状況にて乱数を用いてデータ発生を行うが、低線量長期被ばくのがん罹患の状況では、がん発症や死亡等のイベントまでの時間の生成が基礎となる。急性被ばくのシミュレーション研究では、イベントまでの時間を既知の分布に従う乱数から直接生成することが可能であるが、今回のシミュレーションのような動物実験にて低線量放射線を長期に渡って照射する場合、照射中にも年齢感受性によってリスクが変動する。そのリスクの変動を考慮したデータ発生のプログラム開発を今年度に行い、簡単なデータ発生を行うことでその動作の確認を行った。今後は引き続き、発生させたデータを用いて解析を行い、シミュレーションの結果としてまとめる予定である。

発表論文

なし

福 1-11

海洋放出される処理水が日本の降水に及ぼす影響とその定量評価

研究組織

共同研究代表者：栗田 直幸

(名古屋大学宇宙地球環境研究所：准教授)

共同研究者：金森 大成

(名古屋大学宇宙地球環境研究所：研究員)

受入研究代表者：保田 浩志

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

海洋に放出された処理水の影響を評価するには、天然由来トリチウムの実態を把握することが必要となる。そこで本研究では、地球科学分野で使われている大気モデルにトリチウムの生成過程を組み込み、天然由来トリチウムの挙動を明らかにすることを目指している。今年度は、モデルに組み込むトリチウム生成モデルの検証に取り組んだ。トリチウム等の宇宙線生成物質は、大気中に存在する原子に宇宙線が衝突して起こる核カスケード反応によって生成される。そして、この反応によって2次宇宙線と呼ばれる中性子線が放出される。本年度は、この中性子線量に着目し、その地理的特徴の再現性を検証した。

申請グループは、2018年12月から翌年1月にかけて南極大陸の沿岸域から内陸域までの広域で中性子線観測をおこない(図1)、標高が高くなる(気圧が低くなる)につれて、中性子線量が指数的に増加する結果を得ている(図2)。申請グループが作成した数値モデルを使って再現実験を行い、観測結果と比較した結果を図3に示す。中性子線量が高い内陸域において、モデル結果は若干の過小評価となっているが概ね観測値を再現することができている。この結果より、本数値モデルは、トリチウム生成を適切に表現できると考えられる。

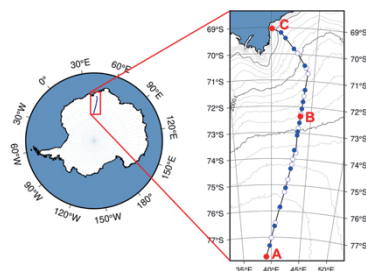


図1 南極における中性子線観測地点分布

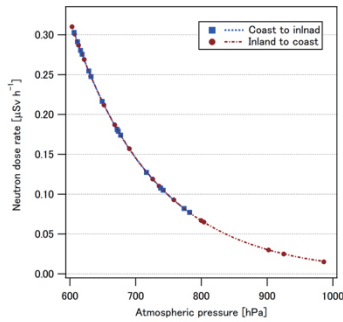


図2 南極大陸における中性子線量の変化

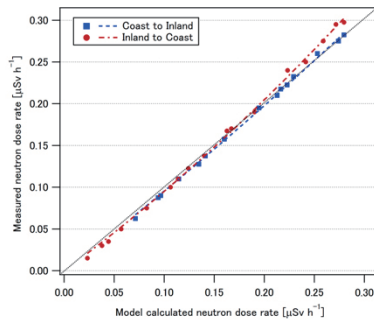


図3 観測値と数値モデル結果の比較

今後は、降水中トリチウム濃度の観測データを収集してグローバル分布図を作成し、数値モデルから見積もられる天然由来トリチウム濃度分布の妥当性を検証することを計画している。

発表論文

Yasuda, H., Kurita, N., Yajima, K. Verification of estimated cosmic neutron intensities using a portable neutron monitoring system in Antarctica. *Applied Sciences*, 2023, 13, 3297.

<https://doi.org/10.3390/app13053297>

福 1-12

放射線ばく露によるゲノム不安定性のリスク影響の解析

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：松尾 理加

(国立がん研究センター研究所：外来研究員)

松野 悠介

(国立がん研究センター研究所：外来研究員)

受入研究代表者：田代 聡

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線ばく露は、がんのリスク要因である。最近の我々の解析により、『このリスクには、放射線で生じる“複製ストレス”と“これに伴うDNA損傷”に起因した“ゲノム不安定性リスク”の上昇が含まれる』ことが明確になった。このことは、放射線で直接に生じるDNA損傷とは無関係に、『ゲノム不安定性リスクの高い状態が誘導されている』ことを示唆している。そこで今年度、そのクロマチン状態を明確にすることを目指し、解析を実施した。その結果、放射線ばく露で誘導される“ゲノム不安定性リスクの高い状態(複製ストレスに伴う損傷が蓄積した状態)”で、特定のクロマチン修飾(エピゲノム制御に関わる修飾)が蓄積していることが、ChIP-seq解析と共焦点顕微鏡を用いた免疫染色による検出法によって見出された。また、放射線ばく露による“塩基置換変異”への影響を解析したところ、『放射線ばく露の背景では、AT塩基対に対して塩基置換変異が高頻度で誘導されている』ことが示された。

今後は、『ゲノム不安定性リスクに関わる“クロマチン修飾(エピゲノム制御に関わる修飾)”が、どの様に“放射線ばく露”によって誘導され、どの様にゲノム不安定性(これを伴う修復エラー)の誘導に関わるのか』を、明確にすることを目指す。

発表論文

1. Matsuno, Y., Kusumoto-Matsuo, R., Asai, H., Manaka, Y., and Yoshioka, K. Echoed Induction of Nucleotide Variants and Chromosomal Structural Variants in Cancer Cells. *Scientific Reports*, 12 (2022) 20964.
2. Suzuki, M., Fujimori, H., Wakatsuki, K., Manaka, Y., Asai, H., Hyodo, M., Matsuno, Y., Kusumoto-

Matsuo, R., Shiroishi, M., and Yoshioka, K., Genome Destabilization-Associated Phenotypes Arising as a Consequence of Therapeutic Treatment are Suppressed by Olaparib. PLoS ONE, 18 (2023) e0281168.

福 1-13

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)

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

本研究では、最新のシーケンシング技術を利用して、塩基置換などの小規模な変異から、逆位や転座のような大規模な構造変異までをゲノムワイドに検出するための方法論を構築し、低線量の放射線被ばくが引き起こす遺伝的影響の実体を明らかにすることを目標としている。2022年度は、組織中に存在するモザイク変異を高感度に検出し、その存在頻度を正確に測定し、独自に開発した数理モデルを組み合わせることで、初期胚期に発生した変異の履歴を1細胞分裂の解像度で再構築する新たな方法論の開発に成功した(Uchimura et al, 2022)。また、ここで開発したモザイク変異の解析系を利用することで、マウスモデルにおいて、放射線被ばくによりクローン性造血が引き起こされることを明らかにした(Yoshida et al, 2022)。さらには、放射線に暴露したマウスの造血細胞をin vitroでクローン増殖させ、全ゲノムシーケンシングを行うことで、放射線被ばくにより誘発される突然変異の特徴と発生頻度を明らかにした(Matsuda et al, in press)。また、免疫や血液学の研究に有用なトランスジェニックマウスの全ゲノムシーケンシングを実施し、外来遺伝子の導入位置の同定にも成功した。現在は、Nanopore, PacBio, Bionanoなどのロングリード型のシーケンシング技術を用いて、より複雑な構造変異を捉えるための方法論の開発に取り組んでいる。今後は、このような技術を利用することで、より複雑なゲノム変化やエピゲノムの変化を捉える解析系を構築し、低線量被ばくの影響の解明に繋げていきたいと考えている。

発表論文

- (1) A Uchimura, H Matsumoto, Y Satoh, Y Minakuchi, S Wakayama, T Wakayama, M Higuchi, M Hashimoto,

R Fukumura, A Toyoda, Y Gondo, T Yagi: Early embryonic mutations reveal dynamics of somatic and germ cell lineages in mice: *Genome Research* 32(5) 945-955 (2022)

(2) K Yoshida, Y Satoh, A Uchimura, M Misumi, S Kyoizumi, M Taga, Y Matsuda, A Noda, Y Kusunoki: Massive expansion of multiple clones in the mouse hematopoietic system long after whole-body X-irradiation: *Scientific Rep.* 12(1), 17276 (2022)

(3) Y Matsuda, A Uchimura, Y Satoh, N Kato, M Toshishige, J Kajimura, K Hamasaki, K Yoshida, T Hayashi, A Noda, O Tanabe: Spectra and characteristics of somatic mutations induced by ionizing radiation in hematopoietic stem cells: *PNAS*, in press

福 1-14

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：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

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 蓄積の発生機構、その細胞影響は不明な点が多い。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て本研究を行ってきた。

これまでの解析から血管内皮細胞では低線量率照射時に ROS 蓄積に伴う酸化ストレス応答の活性化とともに顕著な微小核形成が誘導されるが、線維芽細胞では非照射、照射とともに明らかな微小核形成の誘導は認められなかった。血管内皮細胞における微小核形成機構の解明を目的として、DIA プロテオーム解析を行ったところ、低線量率照射に特異的に減少するタンパク質因子として 85 個が同定され、その中には微小核形成制御にかかわる因子が含まれていた。」一方、同じ解析で低線量率照射特異的に増加する因子として 32 個が同定された。低線量率照射では主な刺激因子は ROS 特異的蓄積酸化ストレス活性化であることから、ミトコンドリア性 ROS 誘導剤 pyocyanin 処理を行って検討すると、プロテオーム解析で同定した増加因子のうち、SOS2, DR-6, MEKK4 は pyocyanin 処理に伴い継続的に増加することがウェスタプロット解析で確認された。今後、これら酸化ストレス誘導因子の低線量率照射時での挙動を詳細に検討することによって、低線量率放射線細胞応答を評価するマーカーとして利用できる可能性がある。

発表論文

なし

福 1-15

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。そこでヒトの甲状腺がんで見られる遺伝子変異を持つマウスに低線量・低線量率放射線を照射して初期に生じる細胞反応について調べ、誘発される甲状腺がんとの関連性を解析することにより、放射線被ばくにより誘発される甲状腺がんのリスク評価、および診断のために有益な基礎情報を得ることを目的として本研究を行う。

長崎大学より提供を受けた BRAF コンデシヨナルマウス (タモキシフェン誘導 BRafCA;TPO-Cre-ER^{T2}) を用いて、放射線照射実験により得られた甲状腺組織の詳細な病理解析を行った。3日齢時にタモキシフェンを胃内投与し、1週齢で一回照射 (0.2, 0.5, 1 Gy, 0.5Gy/min)、あるいは連続照射 (1 Gy, 0.05mGy/min, 14日間) をして、8-9週齢、あるいは13-14週齢で解剖して得られた甲状腺組織について検討した。非照射コントロール群と照射群において、ほぼ全匹において腫瘍が発生したが、照射群においては線量依存性にリンパ球など炎症細胞の浸潤の増加、濾胞間の線維芽細胞の増殖と線維化病変の拡大、濾胞内コロイド形成の減少、毛細血管が増生する傾向が観察された。また、一回照射群に比べて総線量 (1 Gy) が同じ連続照射群では、それらの変化が減少する傾向が見られた。これらの放射線照射による変化が甲状腺がんの形成過程にどのようなメカニズムで影響を及ぼしているのか今後検討を要するが、BRAF 変異マウスは、放射線照射における甲状腺がん発がん過程のメカニズム解析に有用なモデルとなる。

発表論文

無し

福 1-16

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)
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：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ことが、福島第一原発事故で改めて示された。測定素子として歯エナメル、貝ボタン及び携帯電話ガラス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、生涯にわたる蓄積被ばく線量を個々に求めることができる。ESR 測定法は放射線事故の際の実際の被ばく線量を評価する方法として最も適した方法である。これまでに被ばく線量評価が困難と見られている長崎原爆により遠距離で放射線を受けた集団や福島原発事故に関係する住民の低線量被ばくの線量推定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の線量評価の応用である。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い、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 CO₂⁻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 信号により低線量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、CO₂⁻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。求めた有機ラジカル ESR 信号を用いて実測 ESR 信号スペクトルよりサブトラクション法により CO₂⁻ラジカル ESR 信号スペクトルを得ることができ、その精度は、付加線量法と比較しても大きな違いはなかった。また、ESR 解析プログラム NEWER との相互比較した結果、低線量被ばく線量の解析においても同程度の誤差で線量推定することが可能であった。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、収集済みの抜歯試料に本法を適用し、これまでに遮蔽状況が複雑で線量評価がなされていない方々や遠距離で被ばくされ低線量被ばくと推定される方々の被ばく線量評価を継続して実施する。

発表論文

S. Toyoda, K. Inoue, I. Yamaguchi, M. Hoshi, S. Hirota, T. Oka, T. Shimasaki, H. Mizuno, A. Tani, H. Yasuda, C. Gonzales, K. Okutsu, A. Takahashi, N. Tanaka, A. Todaka, Interlaboratory comparison of electron paramagnetic resonance tooth enamel dosimetry with investigations of the dose responses of the standard samples, Radiation Protection Dosimetry, 199(14), 1557–1564, September 2023

福 1-17

Development of Strategy on Near Surface Disposal of Radioactive Waste and Case Study on Analysis of Social Reflections of ALPS Treated Water Discharge from Fukushima Daiichi NPP

Research Organization

Representative Researcher 1: Qianhao JIN. GSFS, The University of Tokyo. Doctoral Student.

Joint Researcher 2: Hirokazu TACHIKAWA. Division of EHS, The University of Tokyo. Guest Researcher.

Joint Researcher 3: Takeshi IIMOTO. GSFS, The University of Tokyo. Professor.

Resident Researcher: Hiroshi YASUDA. Department of Radiation and Biophysics, RIRBM, The University of Hiroshima. Professor.

Research Contents, Research Result, Future Scope

Research Contents

To provide suggestions on potential improvement points and future discussion points on future implementation of the system of radiological protection on near-surface disposal (NSD) of radioactive waste, this study combined two parts, which are the first part, strategy discussion on potential improvement points and potential argue points of NSD, and the second part, the case study of social reflections of ALPS treated water discharge issue regarding current approaches of protection concepts regarding ICRP and IAEA publications. The result of the first part was provided by studying current approaches of radiological protection concepts on disposal of radioactive waste majorly in ICRP Publications, supporting with IAEA related documents. The second part focused on the information on social reflections and environmental radiological impact assessment on the ALPS treated water discharge. The common potential improvement points in both parts of the study are concluded as potential improvement points in the protection concepts and in practical situations.

Research Results

The potential improvement points for the application of the system of radiological protection on the disposal of radioactive waste, especially on near-surface disposal

are: 1) Category of radioactive waste; 2) Oversight phase strategy taking into account of memory loss; 3) Ethical values on near-surface disposal; 4) Stakeholder involvement strategy; 5) Release of the disposal site. The concluded potential argue points are: 1) Dose constraints for optimisation in NSD; 2) Dose criterion for human intrusion. The social reflection of ALPS treated water discharge issue shows the potential improvement on the category, dose limitations and proper environmental assessment method of ALPS treated water discharge issue, ethical values and stakeholder involvement strategies are needed to be discussed to build the public safety confidants. The potential improvement aspects shown in practice in the second part both appeared in the strategy discussion for NSD.

Future Scope

According to the result of both part of this study, future discussions and development are focusing on the clarification of the category of radioactive waste for disposal options, stakeholder category principles and involving strategy, discussions on the clarification of dose constraint in NSD, inadvertent human intrusion and for ALPS treated water, and the procedural values of ALPS treated water discharge issue for public safety confidence. These discussions can assist the development of the protection concepts in future application of the system of radiological protections in future practices.

Presented papers

None.

福 1-18

マウスの最新データから見る DNA の損傷・回復の数理的モデルからの検討

研究組織

共同研究代表者：真鍋 勇一郎

(大阪大学大学院工学研究科：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。

放射線被ばくが生体へのリスクを増加させる機構は多くの実験結果から様々なことが明らかにされている。一方で、重要なメカニズムを組み合わせる実験結果を再現する試みは少ない。メカニズム駆動型の数理モデルを作成することでリスクがより正確に評価できると期待できる。

本研究では、DNA 損傷の中でも深刻な損傷と考えられている DNA の 2 重鎖切断 (DSB) に注目し、細胞内に発生する DSB 数を予測する数理モデルの構築を行った。また、構築した数理モデルで Russel らのメガマウス実験の再現を試みた。

以下の 4 つを仮定した。

1. 1 細胞へのヒット数を照射時間を変数としてポアソン分布に従うと仮定した。
2. また、細胞に複数回ヒットする際の i 回目の衝突時刻を指数分布、 γ 分布と仮定した。
3. 1 ヒットで発生する DSB 数をミクロな機構から推定した。
4. 損傷により発生した DSB の修復モデルを作成した。

以上より物理的な損傷により発生した DSB が修復を経て減少した段階の DSB を推定する数理モデルを作った。結果として、WAM モデルと基本的には同様の形の解、すなわち、突然変異を増やす機構と減少させる機構を仮定した微分方程式に従うことが分かった。また、一方で以下の新規な結果を得た。

パラメータをフリーフィッティングではなく、実験結果もしくは確率分布より推定出来た。また、反応係数の線量率依存は線量率に反比例とする方がメガマウス実験の再現

度が上がる事が判明した。

今後は倍化線量等の計算を行い、既存の実験や推定結果との整合を調べると共に、マウス以外の実験にも適用し、理論の汎用性を確認したい。

発表論文

なし

福 1-19

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による低線量率被ばくの発がんリスクを評価し、その発がんメカニズムを明らかにすることを目指している。2022年度は前年度より低い0.8Gyのトリチウム水による小腸に対する被ばく実験を行なった。

$Apc^{Min/+}$ マウスは幼若期の放射線 (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45MBq(1週間で0.8Gy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、トリチウム水投与群の小腸腫瘍数は非投与群に比べて有意な増加は見られなかった。

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。

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現在不安定なLOH解析に改良を加え、データの信頼性の向上を図る。

発表論文

STUDY OF BIOLOGICAL EFFECTS OF TRITIUM IN MICE. Radiation Protection Dosimetry 198(13), 1071-1076, 2022

福 1-20

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：阿部 悠

(長崎大学原爆後障害医療研究所：助教)

研究内容・研究成果・今後の展望等

福島第一原子力発電所事故後すぐに放射性同位元素の除染が、主として物理的手法により行われた。酸を使った化学的な除染研究も行われたが、酸自体が危険物質であるので実用には至らなかった。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。この粘土成分を含む土壌からの放射性セシウムの除染は、物理的除染では対応できない。本研究は、酸のような危険物質ではない、より身近な界面活性剤 (BDAB (benzyl dodecyl dimethyl ammonium bromide) と DTAB (dodecyl trimethyl ammonium bromide)) を用いた除染方法を確立する。同時に、粘土の構造の違いによる除染機構の違いを明らかにする。

モンモリロナイトを多く含む膨潤性のベントナイトでは、層間距離の増加を伴って Cs の除染が行われた。Na-ベントナイトでは、BDAB は DTAB よりも高い除染効率を示した。これは、よりかさ高い BDAB において層間距離がより増加したためである。これに対して、Ca-ベントナイトからの Cs 除染は BDAB 及び DTAB で大きな違いは見られなかった。界面活性剤を用いた除染後の層間距離の増加は両者で同程度であったことと一致する。これは二価の Ca^{2+} が負に帯電した上下の粘土層を引き付けているためであり、層間距離の増加に制限を加えている。カオリナイトからの Cs 除染において、BDAB、DTAB の除染効率は塩酸よりも高いことが分かった。BDAB は低濃度で除染効率が上がるのに対し、DTAB では低濃度で除染効率が上がった後プラトーとなり、さらに濃度が上昇するとミセルを形成して除染効率が上昇することが分かった。界面活性剤のイオンと比較して、ミセルを形成すると粘土表面とより強く相互作用するためであると考えられた。イライトからの Cs 除染については、BDAB、DTAB とも塩酸

と同程度の除染効率であった。イライトにはフレイドエッジサイトが存在し、Cs を強く吸着しているためであると考えられた。

今後は、各種粘土にセシウムを吸着させ、粘土とセシウムの吸着強度が経時的に変化するかどうか、そして除染効率が変化するかどうかを明らかにしたい。

発表論文

- 1) Influence of head group structure of cationic surfactants on the desorption of cesium from clays and clay minerals, Herry Wijayanto and Satoru Nakashima, *Applied Clay Science*, **228**, 106649 (2022), (2022 年 10 月)

福 1-21

低線量（率）放射線で誘発される変異の次世代ハイスループット解析法の確立

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 瑠理子

（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

放射線がゲノム DNA に生じさせる様々な損傷は、遺伝子変異を誘発し、発がんを含めた様々な晩発性の確率的な健康影響の要因となる。DNA 損傷から誘発される変異の頻度やスペクトルは、その損傷の修復機構に依存する。そのため、低線量被曝による確率的な健康影響は、人の遺伝的な背景や年齢、細胞の種類など、さまざまな要因による影響を受けやすいものと考えられる。そこで、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、変異スペクトルを含めた詳細な解析が重要である。しかし、低線量被曝の変異を正確かつ効率的に解析することは困難である。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の詳細を明らかとすることを目的として、シャトルベクターバーコードライブラリーと NGS を用いた高感度のハイスループット変異解析法を開発し*、実験を行った。

この解析法を用いて、1 Gy/day の 2 日間の照射で、ヒト U2OS 細胞内で 10^5 bp/Gy の頻度で変異誘発されることを、昨年度までに明らかとされていた。本年度は、代表的な酸化 DNA 損傷である 8-ヒドロキシグアニンをシャトルベクターライブラリー内に人為的に導入し、昨年度と同様に持続照射による変異解析を行った。その結果、1 か所の酸化 DNA 損傷が持続照射による変異頻度を有意に上昇させることが明らかとなった。この結果は、持続放射

線照射による変異誘発増幅機構の存在を示唆する結果である。今後、低線量被曝の健康影響解明に向け、酸化損傷誘発性変異増幅の分子機構の解明を目的に研究を進めたい。

発表論文

*Development of a versatile high-throughput mutagenesis assay with multiplexed short-read NGS using DNA-barcoded *supF* shuttle vector library amplified in *E. coli*.

Kawai H, Iwata R, Ebi S, Sugihara R, Masuda S, Fujiwara C, Kimura S, Kamiya H.

Elife. 2022 Oct 10;11:e83780.

福 1-22

低線量放射線によるアポトーシス抑制効果の解析

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
 (横浜薬科大学健康薬学科：助教)
 受入研究代表者：阿部 悠
 (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：高線量放射線の細胞への照射は、様々な細胞種の細胞死を誘導する。これに対し、低～中線量の放射線照射については、細胞種による反応の違いがみられる場合もあるが、一般に細胞死を引き起こさず、逆に細胞障害の修復メカニズムを誘発する可能性があることが報告されている。しかしながら、線量によるその応答の違いなど詳細については十分に明らかになっていない。

本研究では、細胞死の一種であるアポトーシスを引き起こす細胞死誘導モデルを in vitro にて作成し、低～中線量の放射線照射の影響について検討を行った。

方法：PC12 細胞または SH-SY5Y 細胞において、培地からの血清除去または化学物質にて再現した神経疾患のモデル作成によりアポトーシスを誘導した。誘導後、種々のタイミングで X 線（線量率 1 Gy/min）を照射し、細胞生存率をトリパンブルー法および CCK-8 assay にて測定した。

結果：低～中線量域における X 線照射は、アポトーシス誘導による細胞生存率の低下を抑制した。その効果は、中線量である 1 Gy が最も高かった。この現象のメカニズム解析のために、血清除去誘導のアポトーシスにおいて DNA 損傷修復機構とミトコンドリア機能を観察したところ、1 Gy の X 線照射により両者が活性化されていることが明らかとなった。

考察：本研究の結果より、低～中線量の放射線は生存維持に関連する細胞機能を高めることでアポトーシスを抑制することが示唆された。

今後の展望：さらなる詳細なメカニズムの解析とともに、細胞死が誘導される高線量における細胞内シグナルとの違いについて調査を進めていきたい。

福 1-23

自然起源放射性物質に着目した環境における代表的個人線量の評価

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 (博士後期課程))
 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：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

自然起源放射性物質 (Naturally Occurring Radioactive Materials: NORM) は、自然に存在する放射性核種を含み、それ以外の放射性核種については有意な量を含まない物質のことを指す。人間の活動によって NORM が意図せず人為的に濃縮され、比較的高い放射能を持ち、想定外の低線量被ばくを引き起こすことがある。NORM は、放射能や物量等に幅があり、被ばく線量の評価について従来の各パラメータを保守的に 1 つの値に決定し算出をする決定論的な方法では適切な評価が困難である。よって、本研究は評価に必要な各パラメータについて分布を持った形でモデルへ組み込み線量を計算・算出する確率論的手法を用いて NORM と放射能 (Bq/kg) と被ばく線量 (Sv) の相互関係を明らかにすることを最終目的としている。放射線源側の情報として、対象の物質の含有核種、比放射能、物量、密度、存在範囲を調査し、必要に応じて対象物質の放射能測定を行うことで、線量評価に資するデータを整理することを目指した。

金属配管内の堆積物が比較的高い放射能を持つ物質であった事例を、ケーススタディと位置づけ検討を進めた。Ge 半導体検出器等での測定の結果、堆積物からウラン系列核種の ^{226}Ra を親とした逐次壊変核種が検出され、ウラン系列の親核種である ^{238}U や ^{234}Th は検出されなかった。これは、堆積物にバリウム鉱石の一種である重晶石が含まれ、これが Ra を選択的に捕集するためであると結論付けた。配管内に存在する堆積物のみを見ても、配管の使用用途、環境によって、堆積物は様々な物質、鉱石で構成され、含有核種はケースによって多岐にわたる。また、物量が多く、かつ存在範囲を明確に決定することも難しい。よって、人工の線源に適用されてきた対象となる物質の放射能または比放射能に着目し、線源自体を管理する方法は馴染まない。合理的に達成可能な限り被ばく線量を低減させるとい

う放射線防護の原則に照らし、被ばく状況に応じて合理的に被ばくの量をマネジメントすることこそが重要であるという新たな課題も明らかになった。

NORMに関する適切な防護のために、今後は本ケーススタディから得られた含有核種、放射能に関する情報や NORM データベースにある情報を基に、個人の被ばく線量の分布を考慮し確率論的に被ばく線量を扱う「代表的個人」という概念を用いた線量評価を行う。

発表論文

小池弘美, 甲斐倫明, 飯本武志. 金属配管廃材で検知された自然起源の放射性堆積物に関する放射線防護学的な論点と課題. 保健物理. 2022;57(3):140-5.

Koike H, Kawano T, Imoto T. Estimation of Radiation Field Produced by a Coin-shaped Naturally Radioactive Source and Its Application to School Education. Radiation Environment and Medicine. 2023;12(1):74-9.

福 1-24

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：特任教授)

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

これまでの共同研究でチェルノブイリ周辺地域の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の甲状腺癌の形態学的解析を継続して行い報告してきた (Endocr J 2014, Endocr J 2017, Cancer Sci. 2019, Thyroid 2021)。合計 748 症例 (ウクライナ 410、日本 338) の年齢階層毎の病理学的特徴の解析から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、平均腫瘍径が小さいと云う結果であった。

近年甲状腺癌の発生率の世界的な増加は主に低リスクの腫瘍である甲状腺微小乳頭癌によるものと報告されている。成人の甲状腺微小乳頭癌の過剰治療の可能性は、内分泌腫瘍学における重要な臨床問題となっている。一方、小児に関しては微小癌に対する臨床ガイドラインでの取り扱いが確立されていない。今年度はウクライナの被曝地域と自然発症性の微小癌乳頭癌に焦点を絞って検討を行った。主な検討項目は甲状腺乳頭癌の亜型分類、pT、pEx、腫瘍構成成分比率、好酸性化やリンパ球浸潤の程度、リンパ節転移、遠隔転移の有無、免疫組織化学では MIB1 index、BRAF 変異の解析とした。術後の再発や放射性ヨウ素治療後の治療効果などの追跡も行った。結果、自然発症性と比較して、放射線性甲状腺癌は形態学的に侵襲性因子 (リンパ管/血管浸潤、甲状腺外伸展、リンパ節転移など) に差は認めず、放射性ヨウ素治療後の完全完解率が高と

いう特徴が見られた (Front Endocrinol (Lausanne) 2022, Front Med (Lausanne) 2022)。この結果は放射線被曝歴が甲状腺微小乳頭癌の治療戦略を決定する重要な要素ではない可能性を示した。

今後は発癌機序に関わる因子に加えて、治療経過、予後予測因子の解析を主として進めて行く。これまでの研究成果を統合した放射線被曝関連の若年発症甲状腺癌の基礎データに、新たな分子病理学的因子 (ゲノム解析) の蓄積に繋がることを期待したい。

発表論文

1. [Bogdanova TI](#), [Saenko VA](#), Hashimoto Y, [Hirokawa M](#), [Zurnadzhy LY](#), Hayashi T, [Ito M](#), Iwadate M, Mitsutake N, Rogounovitch T, 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 Sep;31(9):1322-1334.
2. [Bogdanova T](#), Chernyshov S, Zurnadzhy L, Rogounovitch TI, Mitsutake N, Tronko M, [Ito M](#), Bolgov M, Masiuk S, Yamashita S, [Saenko VA](#): The high degree of similarity in histopathological and clinical characteristics between radiogenic and sporadic papillary thyroid microcarcinomas in young patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 19;13:970682. doi: 10.3389/fendo.2022.970682. eCollection 2022. PMID: 36060986
3. Zurnadzhy L, [Bogdanova T](#), Rogounovitch TI, [Ito M](#), Tronko M, Yamashita S, Mitsutake N, Bolgov M, Chernyshov S, Masiuk S, [Saenko VA](#): Clinicopathological Implications of the BRAF V600E Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma of Ukrainian Patients Exposed to the Chernobyl Radiation in Childhood: A Study for 30 Years After the Accident. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 26;9:882727. doi: 10.3389/fmed.2022.882727. eCollection 2022. PMID: 35665338
4. [Bogdanova T](#), Chernyshov S, Zurnadzhy L, Rogounovitch TI, Mitsutake N, Tronko M, [Ito M](#), Bolgov M, Masiuk S, Yamashita S, [Saenko VA](#). The relationship of the clinicopathological characteristics and treatment results of post-Chernobyl papillary thyroid microcarcinomas with

the latency period and radiation exposure. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 14;13:1078258. doi: 10.3389/fendo.2022.1078258. PMID: 36589808; PMCID: PMC9796818.

福 1-25

若年者甲状腺がん発症関連遺伝子群の同定と発症機序の解明

研究組織

共同研究代表者：鈴木 眞一

(福島県立医科大学甲状腺治療：教授)

鈴木 聡

(福島県立医科大学甲状腺内分泌：講師)

松本 佳子

(福島県立医科大学甲状腺内分泌：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

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、発症時期（事故後早期・4～5年経過後）、遺伝子変異（*RET* 等との融合遺伝子・*BRAF* 点突然変異）別に合計 15 例の全ゲノム解析を行った。別に培養細胞を用い、放射線照射後に全ゲノム解析を行い、放射線被ばく後の特徴として欠失の増加等を確認した。現在、上記症例にそういった特徴がないか、データ解析を進めている。

今後は、引き続き症例の収集を進めるとともに、RNA 発現解析を含め、さらに詳細な解析を行っていききたい。

発表論文

なし

福 1-27

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：客員研究員)

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、ストレス対処や傷害の修復に関わることが知られているタンパク質の量的変動をプロテインアレイ法を用いて検出することにより、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。

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）。この線量率での照射が引き起こす DNA 傷害は高線量率放射線（100 mGy/min 以上）の場合と比べてはるかに低いレベルにあり、また、活性酸素種が非照射時に比べて 20% 程度増加することが他の手法を使った解析によって示唆されている。アレイ法を用いて 46 種のタンパク質を精密定量し、統計学的解析を行なった結果、被ばくによって 26 種類のタンパク質が 10% から最大 100% の範囲で増減することが示された。その増減パターンは被ばく細胞中で活性酸素種や DNA 傷害が生じていることを示唆し、既に確立されている手法による結果と矛盾しない。これはアレイ法を用いた解析手法が弱い放射線の影響を調べるのに有効であることを示す。今後はタンパク質変動をもとにして細胞のダメージを反映する定量的指標を作り、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を目指す。

発表論文

Nobuhiro Morishima, Hiromitsu Ogata, Junji Magae,

Yoshihiro Ito and Junya Kobayashi. Analysis method of cellular stress caused by intermediate dose-rate irradiation using a cell lysate array technique. *Genes to Cells* 28, 288-306 (2023). <https://doi.org/10.1111/gtc.13011>

福 1-28

低線量・低線量率放射線被ばくがマウス体内の 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)

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：准教授)

受入研究者：本庶 仁子

(広島大学原爆放射線医科学研究所：講師)

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線は腫瘍を誘発するが、一方で腫瘍の治療に用いられる。そして、放射線による炎症は、全身の免疫能に影響する。ところで、抗がん剤抵抗性の腫瘍を伴う患者で、放射線治療後に、免疫チェックポイント分子標的薬が著効することが知られる。そこで、抗がん剤抵抗性腫瘍動物モデルを樹立して、低線量・低線量率放射線が全身免疫能に及ぼす影響と病態の進行に及ぼす影響を調べている。

C3H/HeN 系統マウス由来の口腔扁平上皮がん Sq1979 細胞株をシスプラチン (CDDP) 含有培養液中で長期継代することにより、CDDP 耐性 SqR 細胞株を樹立した。そして、SqR 細胞株の増殖能・移動能・上皮系および間葉系マーカーの発現・他の抗がん剤に対する耐性能・ABC トランスポーターの発現を調べた。さらに、SqR 細胞株と Sq1979 細胞株を C3H/HeN 系統マウスの皮下に同種同系統移植したモデルを用いて、腫瘍成長能、フローサイトメータ (FCM) により T リンパ球亜集団と骨髄球亜集団、そして T リンパ球と単球の刺激培養によりサイトカイン産生能を調べた。

研究成果

これまでの研究成果を発表するため、論文を執筆中である。

今後の展望等

さらに続けて、本抗がん剤抵抗性腫瘍モデル動物を用いて、各種線量・線量率の放射線被ばくの影響を、腫瘍成長能、T リンパ球亜集団と骨髄球亜集団、サイトカイン産生能について調べている。また、本抗がん剤抵抗性腫瘍モデル動物を用いて、SqR 細胞株と Sq1979 細胞株の免疫チェックポイント分子標的薬への感受性を調べている。さらに、放射線被ばくが抗がん剤抵抗性腫瘍モデル動物の免疫チェッ

クポイント分子標的薬への感受性に及ぼす影響について調べる予定である。

本研究課題は、単に低線量・低線量率放射線が、患者の全身免疫能や病態の進行や免疫チェックポイント分子標的薬への感受性などに及ぼす影響について新規の知見や可能性を示唆するのみならずメカニズムを明らかにすることにより、新規の診断や治療の開発に有益な知見を得ると期待される。

発表論文

なし

福 1-29

低線量・低線量率放射線の持続照射によるDNA損傷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)

共同研究者：石川 諒椰

(東北大学災害科学国際研究所：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

原子力発電所事故に起因する放射線災害では、物理学的半減期が長いトリチウムや放射性セシウムによって持続的に放射線に曝露する環境が形成される。単回照射で線量依存的に誘発されるDNA二重鎖切断は、その修復機構によって照射後の時間依存的な二相性の速度で減少する。このため、持続照射期間中はDNA二重鎖切断の誘発と修復が同時に進行していることが予想されるが、持続照射によるDNA二重鎖切断数の変化に関する知見はほとんどない。本共同研究では低線量率放射線への持続的曝露によるDNA二重鎖切断数の変動に関する検討を行った。

日本のトリチウム水告示濃度限度に相当する60 Bq/mLを始めとして、600 Bq/mL、6,000 Bq/mLが終濃度となるようにトリチウム水を培地中に添加し、正常ヒト上皮細胞(RPE1-hTERT)をトリチウム水添加後30日間培養した。定期的に細胞を固定し、リン酸化H2AXと53BP1を蛍光免疫染色法によって可視化し、局在が一致するフォーカスを指標としてDNA二重鎖切断について検討した。1 MBq/mLのトリチウム水を1時間処理すると、全ての細胞にフォーカスが誘発されることを確認した。これに対して、60-6,000 Bq/mLの濃度では処理後10日までフォーカス陽性率は対照群と有意差はなかった。6,000 Bq/mL処理群では20日以降に対照群よりも陽性率が10%程度上昇して有意差が見られた。600 Bq/mL処理群では30日処理によって対照群との有意差が確認されたが、60 Bq/mL処理群では有意差が見られなかった。ただ、有意差が見られた条件でも1細胞あたりのフォーカス数や累積分裂回数には対照群との有意差は確認されなかった。トリチウム水濃度から線量率への換算式を用いると、60-6,000 Bq/mLの範囲で30日間処理した時の線量範囲は113 μ Gy-11.4 mGyと計算された。今回の検討条件ではDNA二重鎖切断は蓄積しなかったが、処理濃度依存的に陽性率に有意差が認め

られる日数が早まっていたことから、さらに長期間処理したときの影響解析が必要であると考えられる。

発表論文

該当なし

福 1-30

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/6NJcl マウスから造血幹細胞を分取し、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。そこで本年度は、ミエロイド分化を誘導することのできるマウス未分化骨髓球系細胞株 32Dcl3 細胞において、Pu.1 の発現を制御を行い、低線

量被ばくとミエロイド分化についての in vitro での実験系の樹立を試みた。そして、ゲノム編集の技術を応用した Pu.1 のプロモーター制御系を開発した。そこで、現在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

なし

福 1-31

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。さらに、この異常ミトコンドリアを脱共役剤 Ppcl をマウスに投与することで除去できることを明らかにした。そして、TPO 受容体アゴニストのロミプロスチムをマウスに投与することで ROS によって傷ついたゲノムを修復することができ、低線量率放射線被ばくの影響を防護できることを明らかにした。

そこで本年度は、ヒト TPO 受容体を発現したマウス未分化骨髓球系細胞株 32Dcl3 細胞を作成し、TPO によるゲノム修復を in vitro で再現することの実験系を開発した。

そして、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、それによるゲノム損傷が TPO によって回復するとを再現できた。今後はこの実験系を用いて、低線量率放射線被曝ばくによるミトコンドリアゲノム損傷と ROS の発生機序、ゲノム修復機構について解析を進め、低線量率放射線被曝ばくしたミトコンドリアの影響とゲノム修復について詳細に明らかにする計画である。

発表論文

なし

福 1-32

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

(広島大学原爆放射医学科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

従来から造血システムに対する放射線被ばくの影響について多くの解析がなされて来たが、その多くが高線量率被ばくの影響について解析されたものであった。申請者は受け入れ研究者とのこれまでの共同研究により、造血システムの低線量放射線被ばくによって造血幹細胞が特異的に減少することを見出して来たが、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様に制御されているかを明らかにする本研究を計画した。これまでの研究で、低線量率放射線照射したマウスの未分化造血細胞 (c-Kit+, Sca-1+, Lineage-: KSL 細胞) はほぼ静止期の細胞のため、相同組替え修復を行えず、非相同末端結合修復機構のみで修復が行なわれていることが解った。非相同末端結合修復はゲノム異常を引き起こしやすい修復機構のため、未分化造血細胞特異的にゲノム異常を引き起こしていることが推測された。また、低線量率放射線被ばくによって引き起こされるゲノム損傷が活性異常を起こしたミトコンドリアから産生される活性酸素種が原因であることを明らかにした。そして、この損傷が TPO シグナルによって修復されることも明らかにした。そこで本年度は、低線量率放射線被ばくによる造血システムのゲ

ノム修復機構の使い分けをさらに詳細に解析するため、*in vitro* で解の実験系を開発を試みた。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 G_0/G_1 期に誘導することができる。そこで、この細胞にヒト TPO 受容体を導入して、TPO に感受性のある細胞株を樹立した。そして現在、この細胞を用いて低線量放射線被ばくにおける TPO による修復誘導と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、この実験系を元に詳細な解析を行う計画である

発表論文

なし

福 1-33

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

(新潟大学大学院医歯学総合研究科：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)

河野 洋

(麗澤大学：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)

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を継続している。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、分析に試行錯誤を繰り返している。引き続き、分析と論文に取り組む計画である。震災から12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 1-34

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、このときに protein kinase C α (PKC α) および p38 MAPK α を介する細胞内シグナル伝達経路の活性化の他に、上皮増殖因子受容体 (EGFR) が放射線適応応答に関与することを示してきた。本研究では、EGFR と PKC α の間に介在すると考えられる AKT—mTOR を含むシグナル伝達経路について検討し、放射線適応応答に関与するシグナル伝達経路を明らかにすることを目的としている。

EGFR シグナル経路の下流にある mTORC1 あるいは mTORC2 の構成因子である Raptor あるいは Rictor をノックダウンしたマウス由来 m5S 線維芽細胞を低濃度過酸化水素で処理し、5 Gy の X 線を照射したところ、Rictor ノックダウン細胞では放射線適応応答が観察されなかった。従って、低濃度過酸化水素による放射線適応応答誘導には mTORC2 が関与しているものと考えられる。

一方、放射線適応応答は低濃度トリチウム処理によっても誘導されることが知られている。そこで、Rictor ノックダウン細胞での低濃度トリチウム処理による放射線適応応答誘導を検討したところ、適応応答は誘導されなかった。さらに EGFR ノックダウン細胞においても低濃度トリチウム処理による放射線適応応答誘導は検出できなかった。

これらのことから、低濃度過酸化水素処理では EGFR—mTORC2 経路を介して PKC α へのシグナル伝達経路が使われるのに対して、低濃度トリチウム処理では EGFR—mTORC2 経路とは異なる経路を介して PKC α の活性化とそれに引き続く放射線適応応答の誘導が生じるものと考えられる。低濃度過酸化水素と低濃度トリチウムとでは、放射線適応応答誘導のシグナルが異なるものと考えられ、今後より詳細な解析が必要であると考えられる。

発表論文

Nakayama, T., Sunaoshi, M., Shang, Y., Takahashi, M.,

Saito, T., Blyth, B.J., Amasaki, Y., Daino, K., Shimada, Y., Tachibana, A., Kakinuma, S. Calorie restriction alters the mechanisms of radiation-induced mouse thymic lymphomagenesis. *PLoS ONE*, 18, e0280560 (2023年1月).

福 1-35

放射線障害で誘導される組織障害に対する
間葉系幹細胞の有効性

研究組織

共同研究代表者：中島 歩

(広島大学大学院医系科学研究科：共同研究講座教授)

共同研究者：森本 啓介

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

石内 直樹

(広島大学大学院医系科学研究科：特任助教)

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

本年度は、超遠心法を用いて、間葉系幹細胞の培養上清から細胞外小胞 (EVs) を回収する手技を確立した。間葉系幹細胞の培養条件を変更することによって、EVs マーカーである CD9、CD63、CD81 タンパクの発現量が増加することを明らかにした。また、EVs 中に目的のタンパク質が含まれることが確認できた。今後は、放射線照射後の組織と間葉系幹細胞を Trans-well で非接着性に共培養を行い、間葉系幹細胞から分泌される EVs に含有するタンパク質および microRNA の変化について明らかにする。

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 幸

(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、濾胞癌疑い濾胞性腫瘍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 FAM19A2 mRNA のスプライスバリエント、および LRRK2 mRNA の発現が濾胞癌で顕著に亢進することを報告した (国内特許出願済、PCT 出願)。今年度は、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 (濾胞性腫瘍 11 例、乳頭癌 10 例) を用いた前向き試験により、その有用性を確認した。2023 年度もさらに症例数を増やして前向き試験を継続する。

発表論文

なし

福 3-1

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)
谷本 大河

(徳島大学大学院保健科学研究科：大学院生)
東 優一

(徳島大学大学院保健科学研究科：大学院生)
園山 雄一郎

(徳島大学大学院保健科学研究科：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学研究所：教授)

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。

インフラマソームは、炎症性プログラム細胞死であるパイロトーシスにおいて炎症性カスパーゼを活性化するためのプラットフォームである。研究代表者らは、放射線性腸炎を抑制するインフラマソーム制御剤開発に取り組んだ。発見した新規化合物（特許出願予定）は、マウス後半身照射試験において放射線性腸炎に対する優れた防護効果を示した。また、*Casp1/4* 欠損マウスを用い、本防護活性の Caspase-1/4 依存性も実証した。さらに腸幹細胞解析および炎症関連分子解析より、この化合物による放射線防護効果は照射直後の急性応答ではなく、その後の炎症反応過程を抑制していることが示唆された。放射線性腸炎は、早期～晩期にわたって免疫系の炎症反応が深く関与していることが明らかになり、炎症反応を鎮める分子標的アプローチが奏功することが期待されている。有効な治療法がある造血器症候群とは異なり、消化管症候群（腸死）を防ぐ有効な治療法がない現在、本研究は緊急被ばく医療だけでなく、腫瘍に隣接する腸管の防護剤として放射線治療へ医療応用することも可能な重要な成果となることが期待される。

福 3-2

シスチン・テアニンのラットにおける放射線防護効果

研究組織

共同研究代表者：土屋 誉
(仙台医療センター仙台オープン病院：院長)

受入研究代表者：中島 正洋
(長崎大学原爆後障害医療研究所：教授)

受入研究者：松山 睦美
(長崎大学原爆後障害医療研究所：助教)

七條 和子

(長崎大学原爆後障害医療研究所：助教)

研究内容・研究成果・今後の展望等

1. アミノ酸混合物シスチンテアニン (CT) のラットの
前投与は、5 Gy X 線全身照射後急性期の体重減少の抑制、生存率の改善、小腸クリプト細胞と骨髄細胞の急性期の放射線障害を抑制したことを報告した。今回照射後長期の CT の効果を調べるため、7 週齢雄性ウイスターラット CT 前投与 (280mg/kg 照射前 5 日間) と CT 前後投与 (280mg/kg 照射前 5 日照射後 5 日投与) の照射後慢性期の生存率と皮膚 / 皮下、脾臓、甲状腺の固形がんの発生を調べた。CT 前投与の 441 日までの生存率はコントロール群に比べて有意に高かった (40% vs. 8.1%, $p=0.011$)。しかし、CT 前後投与の 467 日までの生存率はコントロールと差が見られなかった (33.8% vs. 30.2%, $p=0.792$)。また、コントロールに比べより多くの皮下の Sarcoma が CT 前投与群で見られ、CT 前投与は照射後長期においても生存率の低下を改善するが、皮下の Sarcoma の発生を抑えることは出来ないことが分かった。現在この結果の英文論文を投稿中である。

2. 高線量での CT の大腸 (GI: Gastro-intestinal) 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 陽性数等を定量解析し、CT の大腸組織障害の抑制効果を明らかにした。即ち、14Gy 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、更に 10Gy では、大腸陰窩細胞の生存率や増殖細胞数の増加が認められた。

CT 処置は、通常造血症候群を引き起こす線量レベルである 2Gy および 5Gy での GI 障害を改善した。CT 治療により、8-14Gy 被曝後の GI 症候群におけるクリプトの生存パラメータと幹細胞の安定性が改善された。

下痢、血便などの臨床データから放射線急性大腸障害が軽減された。これらの結果を含めて解析を行い、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

Tsuchiya T. and Kurihara S., Cystine and Theanine as stress-reducing amino acids-perioperative use for early recovery after surgical stress. *Nutrients* 14, 129 (2022)

福3-3

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：廣田 昌大

(信州大学基盤研究支援センター：准教授)

桧垣 正吾

(東京大学アイソトープ総合センター：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

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（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注目し、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た。昨年度は、 ^{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単一光子放射断層撮影（SPECT）を実施し、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時間の甲状腺における ^{131}I 集積量が、 ^{131}I のみを投与したマウスにおける集積量を約4割下回っていることを明らかにした。本年度は、医療に用いられている ^{123}I 及び ^{125}I に対しても同様の効果が得られるかを検証したところ、これらのヨウ素についても甲状腺における集積量が約4割低下していた。このことは、CDが放射性ヨウ素による甲状腺被ばく低減に効果がある一方、放射性ヨウ素を用いた甲状腺核医学検査や治療に影響を及ぼす可能性があることから、投与に当たって配慮が必要であると考えられた。

次年度は、甲状腺被ばく低減効果に焦点を当て、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

Reduction of thyroid radioactive iodine exposure by oral administration of cyclic oligosaccharides, Kodai Nishi,

Masahiro Hirota(co-first author), Shogo Higaki (co-first author), Shinya Shiraishi, Takashi Kudo, Naoki Matsuda and Shigeki Ito(corresponding author), Scientific Reports (under review).

特許

特願 2022-112824 甲状腺被ばく予防用経口組成物および甲状腺被ばく予防用飲食品
(信州大学・熊本大学・東京大学・長崎大学)

福 3-4

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)

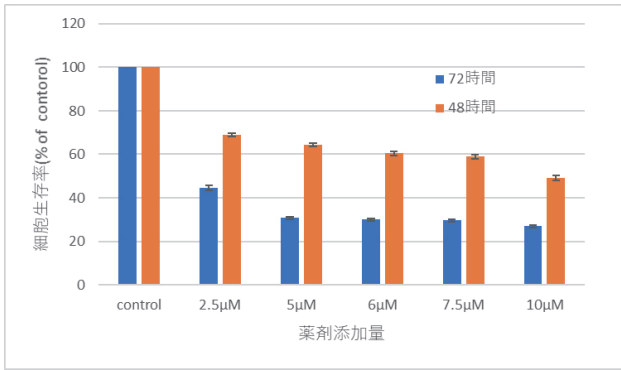
受入研究代表者：松浦 伸也

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

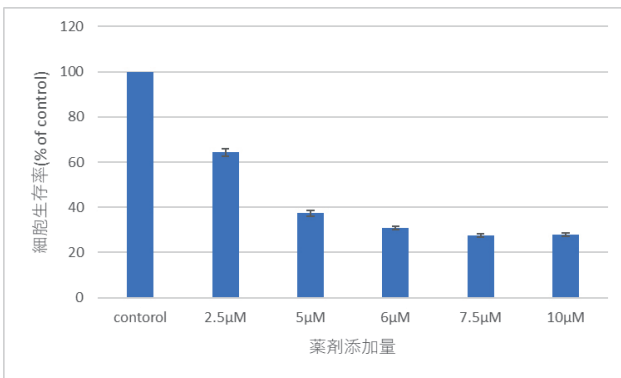
研究内容・研究成果・今後の展望等

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。クルクミンアナログ (GO-Y022) を用い、ヒト大腸癌細胞株 DLD-1、ヒト子宮頸がん細胞株において MTT アッセイを行い IC₅₀ を調べた (図 1 および図 2)。IC₅₀ の結果を基に DLD-1 株において Clonogenic Cell Survival Assay を行い Drug なし (control)、及び 3 μM, 5 μM の GO-Y022 を 24 あるいは 48hr. の treatment をさせたものとを比較した (図 3)。その結果 GO-Y022 は DLD-1 細胞株、Hela 細胞株に対しては濃度依存的な効果、および DLD-1 細胞株では時間依存的に効果を示すことがわかった。さらに CSA 解析からは GO-Y022 が DLD-1 細胞株に対して放射線防護的な効果を及ぼす可能性がある事がわかった。その効果は濃度依存的であり、時間依存的である事も判明した。

現在① Curcumin での同様の比較を行っており、Curcumin とそのアナログである GO-Y022 が癌細胞に及ぼす感受性の変化がどのように異なっているのかを調べている。今後は② Curcumin および GO-Y022 が放射線感受性を変化させる作用のメカニズムを比較していく。細胞周期に及ぼす作用の有無、それに関わる signaling pathway への関与を調べる。両者の結果を比較する事で、放射線感受性を決定する構造に迫る事が出来る可能性を考えている。

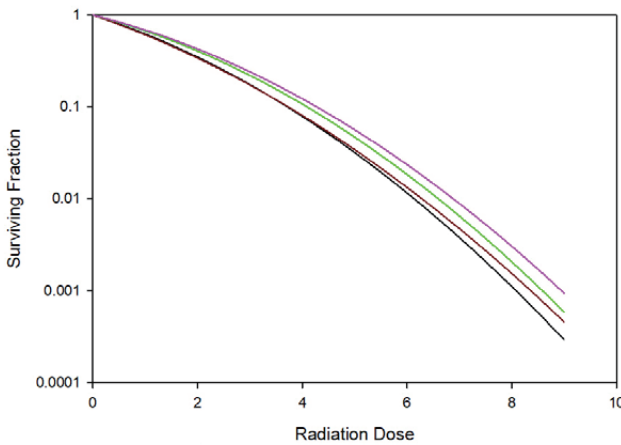


(図1) MTT assay 結果 (DLD-1 48,72hrs.)



(図2) MTT assay 結果 (HeLa 72hrs.)

Composit Graph
no Drug, GO-Y022 3uM1d, 5uM1d, 5uM2d



(図3) Clonogenic Cell Survival Assay

発表論文
22年度なし

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：石飛 皓輝

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

栞野 伊玖子

(広島大学薬学部：学部生)

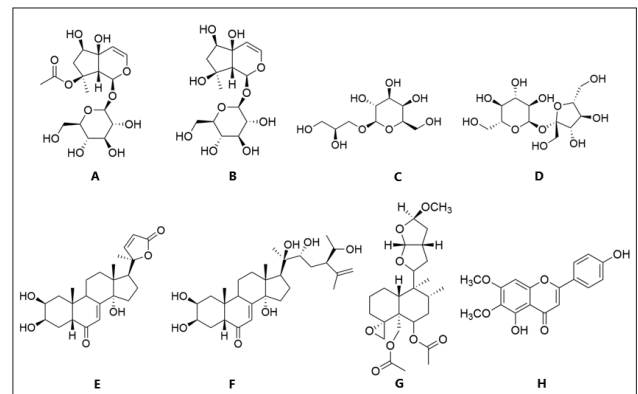
受入研究代表者：田代 聡

(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

放射線障害を軽減する、あるいは増加することのできる化合物は、それぞれ放射線防護剤、放射線治療の効果を高める放射線増感剤として利用可能であるため、世界各国で精力的に研究されている。本研究では *in vitro* の腸上皮培養細胞 (IEC-6) を用いた活性評価系により、植物由来の有用成分の探索研究を行った。研究対象としてシソ科 Lamiaceae のカリガネソウ (*Tripura divaricata*) について検討を行った。地上部を MeOH で抽出し、Diaion HP-20 カラムクロマトグラフィーで脱クロロフィル処理を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、ODS カラムクロマトグラフィー、HPLC を用いて分離精製を行った。その結果、4種の配糖体 (A - D)、2種のトリテルペン類 (E - F)、1種のジテルペン (G)、1種のフラボノイド (H) を単離することに成功した。その化学構造については、核磁気共鳴スペクトル (NMR) および高分解能質量分析法 (HR-MS) などのスペクトルデータを解析することで、それぞれ以下のように決定した。

次に、IEC-6 細胞に対する細胞毒性を検討したところ、化合物 H に細胞毒性が見られたため除外し、残りの化合



物について IEC-6 細胞を用いた放射線障害に対する効果を評価した。その結果、一つの化合物に放射線障害を抑制する傾向がみられたことから、現在、さらに詳細に検討を行っている。

発表論文

なし

福 4-1

甲状腺嚢胞の機能的潜在性の解明

研究組織

共同研究代表者：清水 悠路

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：客員准教授)

共同研究者：川尻 真也

(長崎大学大学院医歯薬学総合診療科：講師)

受入研究代表者：林田 直美

(長崎大学原爆後障害医療研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

我々は定期健診受診者を対象とした先行研究において、潜在的な甲状腺障害があると甲状腺嚢胞が形成されない可能性があることを報告している (Environ Health Prev Med. 2020;25:7)。また多くの先行研究において、成人における低身長は心臓血管病リスクであることが報告されている。これに関連し我々は、血管修復不足がこの低身長がもつ心臓血管病リスクになり得る事を報告している (Environ Health Prev Med. 2021;26:19)。一方、甲状腺ホルモンは血管修復に貢献する事が知られている。しかしながら、甲状腺嚢胞の身長に関連した血管修復活動への影響に関しては不明であった。そこで 740 名の特定健診受診者を対象に、甲状腺嚢胞の身長と血管修復の関係への影響を解明する事を目的に追跡研究 (追跡期間 2.6 年) を実施した。活発な血管修復が行われると血管壁肥厚をもたらすことから、頸動脈内膜中膜肥厚 (CIMT) の 0.01mm/年以上の肥厚を血管修復ありと定義した。結果は、甲状腺嚢胞を有する者においてのみ、身長は血管修復ありと有意な負の関係を認めた。多変量調整モデルにおける、身長 1 標準偏差上昇あたり (男性：5.7cm、女性：4.8cm) の血管修復ありのオッズ比 (95%信頼区間) は、甲状腺嚢胞を有す者では 0.66 (0.49,0.89)、有さない者では 1.19 (0.96,1.50) であった。これにより甲状腺嚢胞は成人における身長に関連した血管修復活動に影響を与え得ることが判明した (Biology (Basel). 2022;11(12):1756)。

また血管修復は腎機能保持にも貢献していることから、甲状腺嚢胞の存在は腎機能保持にも貢献していると考えられた。この腎機能保護効果は、甲状腺機能が比較的積極的に働いているところでのみ認めると考えられる。甲状腺ホルモン亢進では収縮期高血圧をもたらすことから、306 名の収縮期高血圧者を対象に検討を行なったところ、甲状腺嚢胞の存在は有意に慢性腎臓病 (CKD) のオッズを下げた。多変量調整モデルにおいて、0.52 (0.28,0.98) であっ

た。この甲状腺嚢胞のCKDへの影響についての検討結果は、現在論文投稿中である。

これらの検討で、血管修復が必要な状況下における潜在的な甲状腺ホルモンの需要亢進状態の存在が想定された。今後は、潜在的甲状腺ホルモン需要亢進への甲状腺嚢胞の影響を解明したい。

発表論文

Shimizu Y, Kawashiri SY, Noguchi Y, Nakamichi S, Nagata Y, Maeda T, Hayashida N. Height and active arterial wall thickening in relation to thyroid cysts status among elderly Japanese: a prospective study. *Biology (Basel)*. 2022;11(12):1756 (2022年12月)

福4-2

福島原発作業員に対するリスクコミュニケーションを含めた教育講習会実行のための不安調査

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放射線衛生管理学：教授)

共同研究者：林 卓哉

(産業医科大学産業医実務研修センター：非常勤助教)

立石 清一郎

(産業医科大学災害産業保健センター：教授)

松田 尚樹

(長崎大学原爆後障害医療研究所：教授)

加藤 尊秋

(北九州市立大学国際環境工学部：教授)

越智 小枝

(東京慈恵会医科大学医学部臨床検査医学講座：教授)

江口 尚

(産業医科大学産業生態科学研究所産業精神保健学：教授)

真船 浩介

(産業医科大学産業生態科学研究所産業精神保健学：講師)

受入研究代表者：安村 誠司

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

福島原子力発電所（原発）廃炉作業員にはいまだに放射線不安を持つものが多く、また放射線不安に限らず、継続的な就職、賃金、生活環境など様々な不安があることがわかった。これまでの調査では、不安の程度や原因は年によって変化する可能性がある。これらの不安を調査するために、福島原発作業員に放射線教育の受講状況や放射線知識の項目を加えたアンケート調査とK6（心理的ストレスを含む何らかの精神的な問題の程度を表す指標）を行った。1114名に対して、883名（回収率79.2%）から回答を得られた。K6の平均値は問題ないレベルだが、管理職と一般職では、やや後者の方が高かった。被ばく管理、放射線測定及びリスクコミュニケーションの知識が高いとK6は低くなる傾向にあった。K6は、年代、作業内容説明、危険性説明、放射線安全配慮、働くことの不安、やりがい、退職への意識により有意な傾向がみられた。

今後は、リスクコミュニケーションを含めた教育講習会を行い、その教育効果を評価し、より良い教育を構築していく。

福 4-3

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)

鵜飼 友彦

(大阪健康安全基盤研究所：主任研究員)

受入研究代表者：大平 哲也

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

受入研究者：坂井 晃

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

前田 正治

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

福島県民健康調査データを用いて、放射線曝露に関するリスク認知が飲酒や喫煙といった健康リスク要因の変化とどのように関連しているのか分析した。作業工程として次の①～④を実施する：①先行研究レビューによる分析枠組みおよび詳細な分析モデルの決定（共同研究者間での情報共有や検討会議を含む）、②統計解析ソフトによる縦断調査データ（主に基本調査・こころの調査）の読み込み+コード化、③各要因別の変化の関連の計算、④成果を論文にまとめる。

2018年度に上記①および②の前段階としてデータ取得の申請を行い、データを取得した。新型コロナ問題の発生に伴い、分析の遅れもあったが、2019-2021年度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、2022年度に論文が学術

誌に掲載された。

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た。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た。今後、さらに詳細な検討へと進めていく。

発表論文

Ukai T, Tabuchi T, Ohira T, Nakano H, Maeda M, Yabe H, Takahashi A, Yasumura S, Iso H, Kamiya K. Associations between the perception of risk in radiation exposure and changes in smoking and drinking status after a disaster: The Fukushima Health Management Survey. *Prev Med Rep* 2022; 30: 102054.

福 4-4

東日本大震災後、トリプルディザスターを受けた南相馬市立総合病院における医薬品需要に関する調査

研究組織

共同研究代表者：橋本 貴尚

(有限会社健康堂薬局：薬剤師)

共同研究者：及川 友好

(南相馬市立総合病院：院長)

野中 沙織

(公益社団法人地域医療振興協会：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：医師・客員研究員)

尾崎 章彦

(南相馬市立総合病院地域医療研究センター：医師・客員研究員)

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

本研究は、2011年3月11日の東日本大震災後の地震、津波、そして、福島第一原子力発電所の事故に伴う原子力災害のトリプルディザスターを経験した南相馬市立総合病院における医薬品需要の実態を明らかにするため、以下の二つの調査を行った。

①震災当時勤務していた薬局長と薬剤師1名の計2名に対しインタビュー調査を行った。インタビュー内容は、実際行った災害医療の様子や医薬品供給状況などであった。

②震災当時勤務していた薬剤師は、災害医療と並行して医薬品処方データを収集しており、その解析を行った。得られたデータは、患者数、年齢、医薬品名と薬効群であった。調査期間は2011年3月11日から4月上旬までの期間であった。

薬剤師の役割については、医薬品の在庫や供給状況に応じて、適宜代替薬を選択していた。

医薬品供給状況については、福島第一原子力発電所の事故が発生した翌日の3月15日から、自衛隊による医薬品支援が開始された18日までの期間は、外部からの医薬品供給が完全に途絶したが、その期間中も患者に対して滞ることなく医薬品供給が続けられていたことが分かった。

今後、災害時の医薬品ロジスティクス計画に対し、本研究の知見を反映させていきたいと考えている。

発表論文

以上の研究を、タイトル“Assessment of Drug Needs and Contributions of Pharmacists in the Aftermath of the 2011 Triple Disaster in Fukushima, Japan: A Combined Analysis”として英語論文にまとめ、*International Journal of Disaster Risk Reduction*に投稿し、現在、査読を受けている状況である(2023年4月2日時点)。

福 4-5

アジア太平洋地域各国の中等学校における放射線教育の効果に関する分析

研究組織

共同研究代表者：宮崎 寛之

(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：高嶋 隆太

(東京理科大学理工学部経営工学科：教授)

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)

黄倉 雅広

(東京大学環境安全本部：助教)

飯本 武志

(東京大学環境安全本部：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

本研究では、日本を含むアジア太平洋地域8か国の中等学校とその教師に対して放射線教育とアンケート調査を実施した。2020年末頃から2021年末頃まで調査を実施し、アンケートの各項目では、教師のもつ放射線に関する価値観や実際の授業実施の概要(項目別の内容等)、生徒の放射線に対する印象や知識、興味等を問う内容となっている。ここでは比較的多くの回答が得られた日本(中学生283回答、高校生163回答)、フィリピン(中学生88回答、高校生200回答、教師69回答)、インドネシア(中学生616回答、高校生1093回答、学年不明23回答、教師70回答)、マレーシア(中学生339回答、高校生335回答、学年不明207回答、教師138回答)の4カ国の結果を集計し、分析を行った。

実験・実習を行うことで、生徒が放射線に対して興味を持ち、身の回りの環境に放射線が存在していることを体感し、放射線に対して親しみを感じる効果が期待できる。本研究では、霧箱の観察実験と放射線測定実習の生徒の放射線に対する印象の変化に与える影響を分析した。生徒回答における授業前後の「面白い」「わかりやすい」「親しみやすい」の変化量を目的変数、学年、教師の国籍、授業時間、授業内容、教師の放射線に対する印象を説明変数として、重回帰分析を行った。放射線測定実習と霧箱の観察実験の項目に対応する有意確率より、放射線測定実習や霧箱の観察実験を行うことによって「面白い」「わかりやすい」「親しみやすい」が授業前後で有意に増加するという結果は得られなかった。もう一つの分析として、傾向スコアの逆確

率による重み付けを行い、実験・実習の効果を検討した。生徒の放射線に対する授業前後の印象は、「面白い」「わかりやすい」「親しみやすい」ともに霧箱観察実験・放射線測定実習による効果は見られなかった。

既往の実証研究では、実験や実習を行うことが生徒の興味や関心に対してポジティブな影響を与えることを示しており、実験・実習の効果が見られなかった理由として、オンラインで行われた実験・実習の授業やビデオで実験の動画を見せたものも実験・実習をしたものとしてカウントされ、効果が弱まった可能性が考えられる。今後の展望として、生徒が興味を持ったポイントや授業項目についてヒアリングやアンケート調査を行い、実験・実習の効果が見られなかった理由と、より効果の高い教育内容を明らかにすることが考えられる。

発表論文

なし

福 4-6

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

研究組織

共同研究代表者：孫 智超

(福島県立医科大学：博士研究員 / 筑波大学附属病院：実地修練生)

共同研究者：磯 博康

(国立国際医療研究センター：センター長)

今野 弘規

(近畿大学医学部：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

【研究内容】本研究は東日本大震災後の福島県民の避難状況と生活習慣病リスクとの関連について検討することを目的とした。そして、2011年度～2012年度の健康診査を受診した20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ロジスティック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、ホットスポット分析により空間集積性（地理的に疾患が集中しているかどうか）を検定及び視覚化した。

【研究成果】非避難群に比べて、避難継続群（帰還困難区域）では糖尿病、高血圧症及び高脂血症の発症リスクが有意に高かった。多変量調整した避難継続群（帰還困難区域）の非避難群に比べたオッズ比（危険度）は、糖尿病で1.32倍（95%信頼区間：1.19-1.46）であり、高血圧症で1.15倍（1.06-1.25）であり、高脂血症で1.20倍（1.11-1.30）であった。帰還者群及び避難継続群（避難解除区域）では、糖尿病、高血圧症及び高脂血症の発症に関して非避難群との差はみられなかった。空間集積性の検定結果、福島県の上記疾患の有病率が福島市及び郡山市とその周囲区域に高い傾向を示した。

【今後展望】研究は予定通り進んでおり、今年度中にこ

の段階の研究成果をまとめて、論文の執筆を完了し、国際誌で掲載した。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及び他の疾患の時空動態の発症と死亡を究明したい。

発表論文

Sun Z, Imano H, Eguchi E, Hayashi F, Ohira T, Cui R, Yasumura S, Sakai A, Shimabukuro M, Ohto H, Kamiya K, Iso H. Int J Environ Res Public Health. 2022 May 6; 19(9): 5661. doi: 10.3390/ijerph19095661.PMID: 35565055

福 4-7

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

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

白井 ころこ

(大阪大学大学院医学系研究科：特任准教授)

江口 依里

(福島県立医科大学医学部：講師)

受入研究代表者：大平 哲也

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

受入研究者：前田 正治

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は福島県民健康調査のデータを用い、被災した住民の個人・地域レベルの社会関係資本と個人レベルのこころの健康の関連についてマルチレベルモデルを用いた検討をすることを目的とする。

本研究は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した。うつ状態については、K6<13点をカットオフ値として用いる。地域レベルの社会関係資本の評価には、個人の質問票への回答をaggregateした指標を使用する。共変量には年齢、性別、健康状態、家屋被害・喪失体験などの震災被害状況、震災後の住まいの状況、睡眠・飲酒などの生活習慣を用いる。現在、2012年における個人レベルの社会関係資本の認知と2013年以降に回答されたK6を用いた震災後のうつの関連については、豊かな社会関係資本があると感じている者で、うつ状態のリスクが低い傾向が確認された。今

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

本研究によって、地域のつながりが震災後の精神的苦痛に与える影響を明らかにすることで、地域レベルの社会関係資本が災害時のメンタルヘルスに保護的に働くことを示し、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

なし

福 4-8

Ethical Challenges in Health and Disaster Research**Research Organization**

Representative Joint Researcher: Sudeepa Abeysinghe (Senior Lecturer, University of Edinburgh, UK)

Joint Researcher(s): Alison Lloyd Williams (Senior Research Fellow, Lancaster University, UK), Claire Leppold (Research Fellow, University of Melbourne, Australia)

Representative Resident Researcher: Aya Goto (Professor, Fukushima Medical University, Japan)

Resident Researcher(s): Akihiko Ozaki (Surgeon, Jyoban Hospital of Tokiwa Foundation)

Contents, Results and Prospects of Study

This grant has supported the work of a Research Assistant in a collaborative project on ethics and health research following the 3.11 disaster. The research collaboration is now also supported by a 'Butterfield Grant', funding by the Great British Sasakawa Foundation; this additional funding has allowed us to broaden the research plan to include interviews undertaken by the Research Assistant. During this calendar year, across the team we have scoped interviewees for the project, completed a round of interviews with Japanese disaster researchers, and conducted an initial scoping of Japanese-language policies. As part of the wider collaborative endeavor, Leppold and Abeysinghe have also finalized a publication in disaster research and ethics (which was first started via a University of Edinburgh grant before this project), which is under editorial review following revisions at 'International Journal of Disaster Risk Reduction'. We expect that the interviews that are currently being conducted and analyzed will allow the team to produce at least two further peer-reviewed studies. As of March 1, 2023, 15 interviews with researchers involved in the Fukushima nuclear disaster-related investigations were scheduled, 12 were completed, and four were assessed by the principal investigator. We will continue with the interviews, and the team is meeting in Fukushima Medical University in July 2023 to discuss next steps in

this work. The FY 2022 Joint Usage/Research project enabled our work on ethical issues of disaster research to move on from the literature review to the collection and analyses of real voices of local researchers, to gain further research funds, and to expand and sustain the international research network.

Presented papers

None.

福 4-9

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：講師)

主原 愛

(東京大学大学院新領域創成科学研究科：助教)

王 雪晴

(東京大学大学院新領域創成科学研究科：研究生)

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

本研究では、原子力に関する世論の傾向とその経時変化を整理して、放射線災害前後における世論の形成、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（2006～2021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）で得られたデータを活用して、その経時変動と要素間の相関に関する統計的意味を解析した。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、本研究を通じて同財団による世論調査の概要を共有するとともに、リスコミの核となる情報の発信に関し、受け手が求める情報を確か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。本年度も「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。

2021年度の調査結果では、放射線利用のベネフィット認知について、肯定的回答（「そう思う」「どちらかといえばそう思う」）が62.9%で肯定的意見が大幅に優位、年代別では45歳以上でその傾向が強い。放射能・放射線の将来影響に関するリスク認知について、肯定的回答が78.5%で肯定的意見が大幅に優位、年齢層が高くなるにつれてその割合は増加傾向、原子力情報保有量別では、中程度と少ない層でその傾向が強かった。原子力・エネルギー・放射線についての情報ソースとしては、「専門家」56.3%、「評論家」55.6%、「政府関係者」48.6%、「アナウンサー」

41.6%、以下「原子力関係者」「政治家」と続く。発言を信頼する人や組織として最も多いのは「専門家」35.7%、その他は軒並み低くなっている。また「あてはまるものはない」の回答も51.7%あった。

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

発表論文

大滝大悟、永田夏樹、坂井識顕、高嶋隆太、飯本武志；日本原子力文化財団「原子力に関する世論調査 2021年度報告」の見どころとポイント；ESI-NEWS, Vol.40(3), 56-61 (2022)

福 4-10

原発事故後の行政対応に関するアーカイブ作成

研究組織

共同研究代表者：黄倉 雅広

(東京大学環境安全本部：助教)

共同研究者：橋間 俊

(東京大学大学院新領域創成科学研究科：大学院生)

飯本 武志

(東京大学環境安全本部：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)

受入研究者：吉永 信治

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

東京電力・福島第一原子力発電所事故に起因する環境放射能汚染に対し、地方自治体の多くは未曾有の対応を多方面で迫られた。しかし事故から10年以上が経ち、対応にあたった当事者の記憶は徐々に薄れ、当時の貴重な対応記録なども散逸してしまうことが懸念されている。本研究では、まず当時高線量(地表面にて57.5 μ Sv/h)の検出があり、それによる混乱とその沈静化に際して市民と多くのコミュニケーションを図っていた千葉県柏市に着目し、当時の議会資料をはじめとする公的文書や各種刊行物、さらに新聞等のメディア資料なども収集・整理し、アーカイブ作成のための基礎資料とした。

また本研究では、当時放射線災害対応にあたった市役所職員(廃棄物政策課長、除染推進担当主査、放射線対策室長(いずれも当時の役職))および市民とのパイプ役を担った除染支援相談員(当時)へのヒアリングを市役所庁舎および市民交流センターにて行った。

このヒアリングでは、1)除染支援相談員による市民に寄り添うような地道な活動、および2)専門家を招いての長時間にわたる対話集会(複数回開催)を通して、科学的根拠のある情報が徐々に浸透していったことが、混乱の鎮静化につながっていったとの証言が複数得られた。また、ヒアリングで得られた音声や文字起こし資料は、上の基礎資料を補完するだけでなく、当事者たちの実際の行動や当時の所感を伝える貴重な記録でもあり、一部は公開することも検討している。

現在、ヒアリング資料を含むアーカイブは公開に向けてなお作成中であり、柏市役所と内容や公開の形式について

吟味を始めるところである。

今後の展望として、まずは当時の行政対応(市民や行政職員の活動の実際やそれらの問題点)についてできるだけ多くの市民が理解しやすい公開内容とすることを目指す。またそうすることで、将来的な災害発生の際にも参照しやすく、本アーカイブを基により迅速で適切な対応をとることができれば、被害の抑制にも貢献し得ると考える。さらに市役所内では、非公開の資料と併せて、当時の混乱を経験していない職員がリスクコミュニケーションの取り方等について追体験することができる教育資料としての応用も構想されている。

発表論文

なし

福 4-11

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：教授)

受入研究代表者：後藤 あや

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本年度の計画は、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妥当性の検討、②鉄カルテットを小・中学生版へ改訂し、栄養教育効果分析の実施とした。①については、2019年度調査と2022年度調査を合わせて分析した。2019年の児童版の鉄摂取量と食物摂取頻度調査 (brief-type self-administered diet history questionnaire 15 year: BDHQ15y) の鉄量との相関による尺度の妥当性の評価、2022年に1か月の期間をおいての尺度の再現性の評価を行い、両データから尺度の妥当性と信頼性について検討した。その結果、児童版鉄尺度は既存のBDHQ15y鉄量とは有意な相関があり、再現性も認められ、本研究については2023年6月予定の日本栄養改善学会東北支部にて発表予定である。

②については、児童版『鉄カルテット』を2023年2月に中学生対象として実施した。カードゲーム使用による知識量の増加とその1か月後の3月に再度同様のテストを実施し、知識の安定化と栄養教育により得たものについてアンケートを行った。現在本データを解析中である。

今後は児童版鉄尺度と鉄カルテットの普及による貧血予防の鉄摂取量向上の食育を推進していくことを計画している。

発表論文

なし

福 4-12

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

(岡山大学学術研究院保健学域：助教)

共同研究者：江口 依里

(福島県立医科大学医学部疫学講座：講師)

受入研究代表者：大平 哲也

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

受入研究者：坂井 晃

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

前田 正治

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

Age-adjusted and multivariable HRs (95% CI) of CVDs according to the combinations of psychological distress and evacuation status stratified by parity status.

	Neither	Only psychological	Only Evacuation	Both
Person-years	1461.38	180.3	2061.83	266.73
Nulliparous women	471	65	639	85
Stroke n	11	3	13	2
Age adjusted HR ^{a)} (95%CI)	1.00	2.40(0.67-8.60)	1.05(0.47-2.34)	1.30(0.29-5.86)
Multivariable HR ^{b)} (95%CI)	1.00	1.62(0.41-6.44)	1.02(0.43-2.41)	0.74(0.14-3.83)
Heart disease n	31	10	39	6
Age adjusted HR ^{a)} (95%CI)	1.00	2.89(1.42-5.92)	1.06(0.66-1.71)	1.32(0.55-3.18)
Multivariable HR ^{b)} (95%CI)	1.00	1.94(0.93-4.02)	0.91(0.57-1.43)	0.74(0.30-1.85)
Total CVD n	45	13	52	8
Age adjusted HR ^{a)} (95%CI)	1.00	3.17(1.68-5.97)	1.14(0.74-1.75)	1.32(0.59-2.98)
Multivariable HR ^{b)} (95%CI)	1.00	2.22(1.12-4.40)	1.06(0.68-1.65)	0.81(0.34-1.93)
Person-years	14956.96	1508.07	20190.05	3223.87
Parous women	4777	523	6360	1074
Stroke n	94	15	125	37
Age adjusted HR ^{a)} (95%CI)	1.00	1.45(0.84-2.50)	1.21(0.92-1.58)	2.01(1.37-2.94)
Multivariable HR ^{b)} (95%CI)	1.00	1.44(0.83-2.51)	1.21(0.92-1.58)	1.98(1.33-2.96)
Heart disease n	387	68	524	126
Age adjusted HR ^{a)} (95%CI)	1.00	1.64(1.27-2.12)	1.17(1.02-1.33)	1.62(1.33-1.98)
Multivariable HR ^{b)} (95%CI)	1.00	1.41(1.09-1.84)	1.13(0.99-1.29)	1.35(1.09-1.67)
Total CVD n	484	83	649	163
Age adjusted HR ^{a)} (95%CI)	1.00	1.55(1.21-1.97)	1.17(1.03-1.32)	1.66(1.38-1.99)
Multivariable HR ^{b)} (95%CI)	1.00	1.36(1.06-1.75)	1.13(1.00-1.28)	1.42(1.17-1.73)

a)Adjusted for age. b)Adjusted for age, BMI, habitual exercise, smoking status, drinking status, sleep quality, job loss, education level, history of hypertension, history of hyperlipidemia, and history of diabetes.

【背景】大規模災害後、女性の精神的苦痛や避難生活と循環器疾患との関連について出産経験による影響を検討した報告はない。

【目的】東日本大震災後の精神的苦痛と避難経験の循環器疾患との関連に及ぼす出産経験の影響を検討する。

【方法】対象は東日本大震災後の避難指示区域等13市町村の40歳～89歳の女性で、2012年度に避難や出産経験、脳卒中・心臓病既往の情報がない者、脳卒中・心臓病の既往が有る者、追跡調査の回答が得られなかった者を除く13,994人を対象とし2016年まで追跡した。k6 ≥ 13を精神的苦痛有とした。追跡調査時の精神的苦痛避難経験の有無により1) 精神的苦痛と避難経験の両方なし、2) 精神的苦痛のみ有り、3) 避難経験のみ有り、4) 両方有りの4群に設定し脳卒中、心臓病、全循環器疾患との関連を

Cox 回帰分析により算出した。共変量は年齢、運動習慣、Body Mass Index、喫煙、飲酒、睡眠満足度、失業、既往歴（高血圧、脂質異常症、糖尿病）とした。

【結果】 出産未経験女性は 9.0%、精神的苦痛有 12.5%、避難経験有 58.0%、追跡期間中央値 3.9 年で全循環器疾患の発症と死亡は 1,491 人であった。出産未経験女性では両方なし群と比べ精神的苦痛のみ有り群で全循環器疾患の HR (95%CI) が高かった；2.22 (1.12-4.40)。出産経験女性では精神的苦痛のみ有り群で心臓病、全循環器疾患が高く；1.41 (1.09-1.84)、1.36 (1.06-1.75)、避難経験のみ有り群では全循環器疾患が高く；1.13 (1.00-1.28)、両方有り群で脳卒中、心臓病、全循環器疾患が高かった；1.98 (1.33-2.96)、1.35 (1.09-1.67)、1.42 (1.17-1.73)。全循環器疾患の発症について出産経験と精神的苦痛のみ有り群の交互作用が認められた。

【考察・結論】 大規模災害後において出産未経験女性では、精神的苦痛のみの要因が循環器疾患リスクに及ぼす影響がより高くなる可能性が示唆された。今後、社会的因子を考慮に入れ、より長い追跡期間にて詳細に検討する。

発表論文

なし

福 4-13

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

(名古屋大学大学院医学系研究科：助教)

受入研究代表者：保田 浩志

(広島大学原爆放射線医学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、放射線誘発の DNA 損傷を一つの指標として、副作用が少なく有望な放射線防護剤や、放射線治療の効果を高める放射線増感剤の候補を探索することを目的とした。放射線障害や放射線治療の効果は、DNA 損傷が引き金になることが知られているため、まず DNA 損傷に対する効果を調べた。とくに放射線を照射したプラスミド DNA の電気泳動パターンを、候補薬剤の添加あり/なしで比較し、保護もしくは増感効果を調べた。

昨年度は、放射線防護剤の候補として、一昨年報告したアミノ酸（トリプトファン、システインなど）に加え、アミノ酸誘導体（セレノメチオニンなど）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、セレノメチオニンが DNA 損傷を抑えていることを示すデータが得られたが、データに不確かさがあるため、追加実験を行う予定である。また新規薬剤 A に対しても、プレリミナリーながら、保護効果を示唆する有望なデータを得ている。

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。一昨年までに、高エネルギー MV X 線照射、および、高線量率小線源治療 γ 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。昨年度は、培養細胞を用いて、細胞実験による治療効果上積みの効果検証を始めた。また、照射する放射線から誘発される光を可視化し、照射の精度を高める方法を提案し、論文発表した。

今後は、新規薬剤 A 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。また金ナノ粒子以外の新規金属ナノ粒子の研究開発も始めており、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行う予定である。

発表論文

K Yogo, H Yasuda, *et. al.*, Real-time tracking of source movement by Cherenkov emission imaging for high-dose-rate brachytherapy, *Journal of Instrumentation*, 17, T07001, July 2022

余語 克紀, [展望・解説] 放射線治療「せめる / まもる」薬剤の探索: 輪ゴム DNA の損傷評価, 放射線化学 (115号) 2023 4月掲載予定

福 4-14

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

(京都大学大学院医学研究科健康情報学: 助教)

共同研究者: 中山 健夫

(京都大学大学院医学研究科健康情報学: 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。

今年度は、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、論文発表をおこなった(発表論文1)。また、帰還自治体住民を対象とした外来リハビリテーションサービスの実施についての事例研究を現在実施している状況である。

本課題では、今後も、災害後の避難区域およびその周辺地域における課題、それに対する対応・活動、得られた教訓について、報告していきたい。

発表論文

1. Saito, Y., Sato, K., Itagaki, T., Omata, F., Sawano, T., Kobashi, Y., Nishikawa, Y., Tsubokura, M., & Hoshi, W. (2022). Home-visit rehabilitation in a repopulated village after the Fukushima nuclear disaster. *Fukushima journal of medical science*, 68(2), 71-77. <https://doi.org/10.5387/fms.2021-30>

福 4-15

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

(国立環境研究所社会システム領域脱炭素対策評価研究室：主席研究員)

受入研究者：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)

研究内容・研究成果・今後の展望等

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。時系列で見た報道数は2015年以降全体に大きく減少したが、今年度に至るまで3月に報道量が増加する傾向2編かはない。報道の内容については、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た。全国紙における記事の登場主体は、関連省庁、(反)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、政府の審議会などの放射線専門家であり、一方福島県内地方紙においてはかなり限定され、政府関連者以外は福島県に設置される審議会とそこに参加する専門家に限定された。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、論調として政府に対する対立を煽る書き方、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。登場者の幅が広いほど、甲状腺がんの子供の甲状腺調査に対して肯定的かつ放射線の健康影響を憂える論調となり、専門家以外の登場者が健康影響の「科学的知見」についての発言が取り上げられるようになっていた。逆に専門家に絞った報道を行っている場合、記事内で「過剰診断」など甲状腺がんを理解するキーワードが正確に記述されるなど、科学的知見に忠実な記事が主であった。

発表論文

Midori Aoyagi (2022) Media discourse on the scientific evaluation of the Children's Thyroid Study, The 2022 Meeting of the Society for the Social Studies of Science, Mexico, December

重 1-1

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

(東京都立大学大学院理学研究科：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

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)ごとに、各酵素は共同して機能したり、独立に機能したり様々な働き方をしている事を見つけている(Kobayashi et al 2015 *Oncogene*)。昨今の研究で、ユビキチン化シグナル経路によるクロマチン構造制御により、DNA修復が促進されているという仮説が提唱されている。この仮説では、ユビキチン化経路によって、クロマチンを構成するヒストン蛋白質がユビキチン化修飾され、DNA修復因子が働ける環境を形成する事で修復反応を促進していると考えられている。一方、DNA修復に関与する蛋白質が直接にユビキチン化を受け、クロマチンへ動員されるように制御されている例も多数知られている。しかし、ユビキチン化酵素は多数同定され、そのゲノム安定維持における機能が解明される一方、各酵素の基質分子が未解明である故に、ユビキチン化経路は未解明のままであった。我々はこれまでに系統的にユビキチン化を担う酵素遺伝子を破壊し、変異体ライブラリーを作成した。これら変異体ごとに異なる遺伝毒性物質への感受性パターンを示すことから、それぞれの酵素がお互いに補いながらも異なる経路の調節を行っている様子が浮かび上がってきている。われわれの得意とする遺伝学比較によって、プロテオーム像の比較を行うために、SILAC (Stable Isotope Labeling of Cells) を、申請者はDT40細胞用に最適化した。我々は、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ジン抗体(clone GX41)を用いて濃縮した。濃縮したタンパク質複合体を質量分析により網羅的に同定した。同定では、申請者が独自に整備したニワトリデータベース(質量分析用のトランスクリプトームデータに由来するデータベース)を用いて、MaxQuantソフトウェアによるバイオインフォマティクス解析を行った。

研究成果

本研究結果で、RNF4ユビキチン化酵素の基質蛋白質のテーブルを描き出す事に成功した。RNF4の標的候補のHistoneH2AZは、ヒストンH2Aのバリ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

XRCC1 counteracts poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) poisons, olaparib and talazoparib, and a clinical alkylating agent, temozolomide, by promoting the removal of trapped PARP1 from broken DNA. Hirota K, Ooka M, Shimizu N, Yamada K, Tsuda M, Ibrahim MA, Yamada S, Sasanuma H, Masutani M, Takeda S. *Genes Cells*. (2022) 27, 331-344. doi: 10.1111/gtc.12929.

重 1-2

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)

山崎 あかり

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

陳 氷瀬

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

吳 祖情

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

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。今年度、主に取り組んだ研究は以下の2点である。（1）X線照射などに対する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。前年度までに、X線を照射すると小胞体膜局在転写因子OASISが核膜崩壊部位に集積することを見出している。その生理的意義を明らかにするためにOASISの発現レベルが異なる細胞にX線照射をはじめとするDNA損傷ストレスを加えて、細胞応答を比較した。するとOASIS低発現細胞では核膜崩壊が多く観察され、DNA損傷のマーカーである γ H2AX陽性の細胞数も増加していた。このことから核膜に集積したOASISが核膜の保護や修復に寄与し、DNA損傷を抑制することが示唆された。（2）前年度までに、X線照射をはじめとするDNA損傷ストレスに反応して活性化した転

写因子OASISがp21の発現を誘導し、細胞増殖を抑制することを発見している。今年度はOASIS-p21経路による細胞周期停止のさらに詳細な解析を実施した。OASISが発現している細胞にX線照射や抗がん剤処理によるDNA損傷ストレスを加えると、G2/M期で細胞周期が停止することがflow cytometric analysisによって明らかになった。また、複数のglioblastoma cell linesにおいて、OASISプロモーター領域の高メチル化を伴ってOASISとp21の発現が極度に低下していることがわかった。これらの細胞にOASISを発現させると、p21の発現とG2/M期における細胞周期の停止が誘導された。以上より、OASISの発現レベルが低下している細胞ではDNA損傷の亢進や細胞周期停止の抑制が引き起こされることが示された。これはOASISの発現回復が癌化抑制につながることを示唆しており、本研究課題の進展によって癌に対する新たな治療法確立に寄与することが期待される。

発表論文

1. Kamikawa Y, Saito A, Imaizumi K.: Impact of Nuclear Envelope Stress on Physiological and Pathological Processes in Central Nervous System. *Neurochemical Research*, 47: 2478-2487, 2022.
2. Kamikawa Y, Imaizumi K.: Advances in understanding the mechanisms of repairing damaged nuclear envelope. *The Journal of Biochemistry*, 171:609-617, 2022.

重 1-3

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。

(1) 前年度の共同研究により、放射線処理後に細胞周期制御遺伝子 PRDM1 の発現が亢進し、放射線処理後の DNA 損傷を受けた細胞の細胞周期を抑制していることが明らかとなった。今後、放射線処理後の PRDM1 の発現亢進が PTIP の発現制御であることを証明する目的で、放射線（広島大学原医研保有のガンマセル照射装置を使用）処理後の PTIP の PRDM1 遺伝子座への動員を ChIP-seq 解析によって明らかにする。

(2) 放射線処理後の PRDM1 の発現亢進に対する PTIP によるエピジェネティック制御機構を解明する目的で、白血病細胞株を用いて、放射線（広島大学原医研保有のガンマセル照射装置を使用）処理後の PRDM1 遺伝子座におけるヒストン修飾 H3K4me3 および H3K27me3 の変化をクロマチン ChIP-seq によって明らかにする。

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

なし

重 1-4

NBS1 タンパク質による DNA 損傷応答制御機構に関する研究

研究組織

共同研究代表者：田内 広

(茨城大学大学院理工学研究科：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、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。これまでの研究により、NBS1 が有する機能の一部欠損によって突然変異の頻度および質が変化する傾向が見出されており、来年度以降も実験を継続し、DSB 修復経路選択と NBS1 機能ドメインとの関係解明に取り組む予定である。

発表論文

なし

重 1-5

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

放射線照射などで生じる DNA 二本鎖切断に対して、細胞は非相同末端結合による修復を発動する。その際、XRCC5 遺伝子産物である Ku80 タンパク質は二本鎖切断で生じた DNA 末端に結合して損傷修復をトリガーするので、XRCC5 遺伝子を欠く細胞では DNA 損傷が蓄積する。DNA 損傷の蓄積は細胞老化、ひいては個体老化を引き起こすが、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、ヒトとマウスでも相違があるとされる。共同研究代表者らは CRISPR/Cas9 法でゼブラフィッシュ XRCC5 遺伝子の破壊を行い、XRCC5 欠損ゼブラフィッシュが早老様の症状を示し、短命で死ぬことを確認している。さらに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た放射線照射実験から、XRCC5 欠損個体は放射線感受性が高く、放射線照射が発生初期には奇形を誘導することを確認している。本研究で RNA-Seq による遺伝子発現プロファイル解析を行い、奇形や早老に関連しうる遺伝子の候補を得ることができた。今後は得られた候補遺伝子に注目し、DNA 損傷の蓄積が奇形や老化を引き起こす過程について、その分子機序の解析を予定している。

発表論文

なし

重 1-6

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しうる最も重篤な損傷である。古くから DSB 連結後に欠失や転座等の突然変異が生じることは知られているが、いくつか存在する DNA 修復経路の中で、細胞がどの経路を選択し、どのように DSB を連結し突然変異を引き起こすかについては未だ明らかになっていない。本研究では、DSB 発生後のヌクレオソーム構造を制御し、正確な DSB 修復へと導く機能があると考えられる 53BP1 に着目した。放射線照射後の 53BP1 および γ H2AX の集積を、超高解像解析した結果、53BP1 と γ H2AX が微細な集合体 (ナノドメイン) を形成することを明らかにした。また、53BP1 ノックアウト細胞では別の修復分子である RAP80 が 53BP1 に代わり集積し、 γ H2AX のナノドメイン構造維持に働いていることが明らかになった。今後は、なぜ RAP80 が 53BP1 に代わり集積するのか、その生理的意義の解明を目指すことで、放射線誘発 DSB 修復の統合的理解に繋げる。

発表論文

1. Takahiro Oike, [Sangeeta Kakoti](#), Makoto Sakai, Akihiko Matsumura, Tatsuya Ohno and [Atsushi Shibata](#), Analysis of the relationship between LET, γ H2AX foci volume and cell killing effect of carbon ions using high-resolution imaging technology, *Journal of Radiation Research*, in press
2. Kohei Okada, Hiro Sato, Takuya Kumazawa, Yasumasa Mori, [Tiara Bunga Mayang Permata](#), [Yuki Uchihara](#), Shin-ei Noda, Keiji Suzuki, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo, Soehartati Gondhowiardjo, Takashi Nakano, Tatsuya Ohno, [Atsushi Shibata](#), Calreticulin upregulation in cervical cancer tissues from patients following 10 Gy radiotherapy, *Advances in Radiation*

Oncology, in press

3. [Atsushi Shibata](#)*, Carbon ion radiation and clustered DNA double-strand breaks, *Enzymes*, 51:117-130, 2022
4. Narisa DM Darwis, Eisuke Horigome, Shan Li, Akiko Adachi, Takahiro Oike, [Atsushi Shibata](#), Yuka Hirota, Tatsuya Ohno, Radiosensitization by the Selective Pan-FGFR Inhibitor LY2874455, *Cells*, 11(11):1727, 2022
5. [Yuki Uchihara](#), [Tiara Bunga Mayang Permata](#), Hiro Sato, Reika Kawabata-Iwakawa, Sayako Katada, [Wenchao Gu](#), [Sangeeta Kakoti](#), Motohiro Yamauchi, Reona Kato, Soehartati Gondhowiardjo, Naoki Hosen, Takaaki Yasuhara, [Atsushi Shibata](#)*, DNA damage promotes HLA class I presentation by stimulating a pioneer round of translation-associated antigen production, *Molecular Cell*, 82(14):2557-2570, 2022

*Corresponding author

重 1-7

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。

今年度は遅発性活性酸素による ATM タンパク質の活性化機構を調べるための基礎検討を行った。照射4～7日後にかけて、遅発性活性酸素により ATM のセリン 1981 のリン酸化が認められたが、これらのリン酸化は二量体(約700kDa)の位置に観察された。より正確に二量体 ATM の活性化機構を調べるため、FLAG-ATM と HA-ATM の発現細胞を作製し、RKO 細胞と BJ-hTERT 細胞に発現させる系の確立を試みた。様々な条件を改良した結果、大腸菌で両プラスミドを精製し、プラスミドサイズと遺伝子配列を調べたところ、サイズは予想通りのものが複数とれ、5'側の約3000bpの領域には変異のないプラスミドも複数個確認できた。しかし、プラスミドをRKO細胞に導入したが、Western blotでFLAG-ATMとHA-ATMを検出することが出来なかった。現在のところ、これらの実験系の見直しを検討しており、2種類のタグ付ATMを発現させた細胞株の確立を目指している。また、二量体ATMのリン酸化において、細胞内の酸化反応だけでなく、タンパク抽出後のチオール基の酸化によるジスルフィド結合の形成が示唆されたため、抽出タンパク質の酸化防止条件を検討した。その結果、チオール基の酸化を防ぐN-エチルマレイミド(NEM)をLysis bufferに加える適切な条件を確立できた。

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を明らかにするため、適切な実験系を確立して研究を進めて行く予定である。

発表論文

Kashino G, Kobashigawa S, Uchikoshi A, Tamari Y. VEGF affects mitochondrial ROS generation in glioma

cells and acts as a radioresistance factor. Radiat Environ Biophys. (2023) Doi: 10.1007/s00411-023-01021-8.

重 1-8

アスコルビン酸の新たな機能探索による効果的がん抑制と放射線防護

研究組織

共同研究代表者：土生 敏行

(武庫川女子大学食物栄養科学部：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)

金 知永

(武庫川女子大学大学院食物栄養科学研究科：大学院生)

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。今年度は、アスコルビン酸合成酵素 (Gulo) 欠損細胞のDSB誘発剤に対する応答の中で、グローバルなメチル化状態の解析を行う準備を行い、来年度以降への解析につなげることを想定している。

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、一昨年 Safe harbor locus として Gulo 酵素遺伝子座の有用性を発表した。さらに現在、ブタなど Safe harbor locus の有用化が待たれる動物種由来細胞での安全性の確認を行っている。

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/biot.202100493

Toshiyuki Habu, Jiyeong Kim

Protocol for combining immunological procedures with cell cycle stage synchronization to detect cell-cycle-specific complexes

STAR Protocols 4(1) 102063-102063 2023年3月

重 1-9

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
 (福島県立医科大学循環器内科学：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、組換え相同修復に参与するタンパクである XRCC3Thr241Met 遺伝子多型が心肥大発症・進展に参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参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参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参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。

重 1-10

ゲノム損傷修復の心血管疾患発症における分子機構に関する研究

研究組織

共同研究代表者：石田 万里
 (広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

共同研究者：石田 隆史
 (福島県立医科大学循環器内科学：教授)

坂井 千恵美
 (広島大学大学院医系科学研究科：助教)

受入研究代表者：田代 聡
 (広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、被爆者の追跡調査と早老症の病態をヒントに、ゲノム損傷・修復異常と動脈硬化等の心血管疾患との関連を明らかにすべく実施している。ゲノム損傷に対する修復機能に異常をもつ遺伝子改変マウス (Ku80 ノックアウトマウス) と動脈硬化発症マウスを交配させた遺伝子二重改変マウスを用いた実験より、DNA 損傷の蓄積が動脈硬化を増悪させること、その機序としてゲノム損傷の蓄積により血管の構成細胞が老化し炎症が惹起されることを示した。炎症惹起メカニズムとして細胞質自己 DNA の蓄積による cGAS-STING 系の活性化を介した自然免疫活性化を証明した。現在、さらに核 DNA 損傷とミトコンドリア機能不全の関係について検討中である。

また、この現象を基盤に動脈硬化のバイオマーカーを確立する目的でヒト単核球を用いたゲノム損傷評価法を確立し、本評価法が喫煙のリスクや CT 被ばくの影響を敏感に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示した。

発表論文

1. Ueda K, Sakai C, Ishida T, Morita K, Kobayashi Y, Horikoshi Y, Baba A, Okazaki Y, Yoshizumi M, Tashiro S, Ishida M. Cigarette smoke induces mitochondrial DNA damage and activates cGAS-STING pathway -Application to a biomarker for atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)* 137:163-180, 2023.
2. Ishida M, Sakai C, Ishida T. Role of DNA damage in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Cardiol*. 81 : 331-336, 2023
3. 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. *Int Heart J*. 63:466-475, 2022

重 1-11

核 DNA 損傷とミトコンドリア DNA 損傷の相互関係の検討

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

ミトコンドリアは自身の遺伝子を持っているが、ミトコンドリア内のタンパクのほとんどは核の DNA によってコードされている。一方染色体の安定性には健全なミトコンドリア機能が不可欠である。近年このような核とミトコンドリアの緊密な相互作用が刻々と変化する細胞環境への対応に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。我々は動脈硬化の発症に核の DNA 損傷が深く関わっていることを明らかにしてきた。本研究では、核 DNA の損傷がミトコンドリア機能に影響をおよぼし得るか、反対にミトコンドリア DNA 損傷によるその機能不全は核のゲノム不安定性へとつながるかを検証した。DNA に損傷を与えるタバコ煙抽出液は核 DNA の二本鎖切断と、核およびミトコンドリア (Mito) の酸化的 DNA 損傷を増加させ、Mito の機能障害を引き起こした。Mito の機能障害は核の DNA を断片化する caspase-activated DNase (CAD) の inhibitor である ICAD の細胞質タンパク量を減少させ、核内の CAD が増加したことから、これが核 DNA 二本鎖切断の機序のひとつであると考えられた。本研究により核 DNA 損傷とミトコンドリア DNA の crosstalk の一部が明らかとなった。今後さらに、老化関連疾患やミトコンドリア機能不全が大きく関わっている心不全における両者の crosstalk を明らかにしていく。

発表論文

1. Ueda K, Sakai C, Ishida T, Morita K, Kobayashi Y, Horikoshi Y, Baba A, Okazaki Y, Yoshizumi M, Tashiro S, Ishida M. Cigarette smoke induces mitochondrial DNA damage and activates cGAS-STING pathway -Application to a biomarker for

- atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)* 137:163-180, 2023.
2. Ishida M, Sakai C, Ishida T. Role of DNA damage in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Cardiol.* 81 : 331-336, 2023
3. 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. *Int Heart J.* 63:466-475, 2022

重 1-12

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 損傷応答に関し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。ヒト細胞は二つの Top2 を持ち、Top2A は細胞増殖に必須であり、Top2B は個体発生時の分化、特に神経形成に重要である。近年、自閉症スペクトラムと神経発生不全を伴う疾患の原因として、Top2B の 58 番目のヒスチジンがチロシンへと置換される de novo ミスセンス変異 (H58Y) が同定された。本研究では H58Y が Top2B の機能に与える影響を解析した。H58Y は Top2B の N 末端に位置しており、立体構造の 3D モデリングより Top2B の酵素機能に影響を与える可能性は低いと推察された。続いて EGFP-Top2B の核内動態のライブイメージング解析を行った。コアヒストンを除くほとんどの核タンパク質は、核内で高い流動性を示すことが知られており、EGFP-Top2B も同様に高い流動性を示していた。一方、H58Y を持つ EGFP-Top2B (EGFP-Top2B H58Y) は流動性が著しく低下していた。Top2B の ATPase 活性を損うミスセンス変異である G180I を EGFP-Top2B H58Y に導入したところ、この EGFP-Top2B H58Y/G180I は核内流動性を回復した。EGFP-Top2B H58Y の流動性が低下するのはクロマチン上に係留されるためと考えられるが、それには Top2B の酵素活性が必要であることが示唆された。さらに Top2B H58Y は正常型 Top2B とは異なる薬物感受性を持つこと、DNA 損傷応答性は正常型 Top2B と同等であること、などを明らかにした。以上の結果に基づき、H58Y 変異が Top2B の核内流動性を低下させるメカニズムと、Top2B 機能への影響についてモデルを提案した。Top2B H58Y は、遺伝子変異の影響がタンパク質流動性の変化として現れ、病態へとつながる興味深い例であると考えられる。

発表論文

Disease-associated H58Y mutation affects the nuclear

dynamics of human DNA topoisomerase II β . Keiko Morotomi-Yano, Yukiko Hironoto, Takumi Higaki, and Ken-ichi Yano. *Scientific Reports* Vol 12, Article number 20627. (2022 年 11 月) DOI: 10.1038/s41598-022-24883-2

重 1-13

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。この際、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 (Masuda et al., 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 (Masuda et al., NAR 2012, Masuda et al., NAR 2018)、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 (Masuda and Masutani, Crit Rev Biochem Mol Biol. 2019)。本共同研究は、HLTF と RAD6-RAD18 によるポリユビキチン化の分子機構の生物学的意義を明らかにすることを目的とした。

PCNA のユビキチン化は、ユビキチン連結酵素 RAD6 と UBC13、ユビキチンリガーゼ RAD18 と HLTF による

複合反応である。本共同研究では、HLTFとRAD18の相互作用に着目し、PCNAのポリユビキチン化の解析を行ってきた。これまでの共同研究で作成したHLTFの変異体と、RAD18の変異体を利用した解析結果から、互いの相互作用部位の候補が得られている。そこで、それら候補部位について新しい変異体を作成し、PCNAのユビキチン化について検討した。

発表論文

なし

重 1-14

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の修飾が関与することが示されたが、更なる解析の結果、タンパク質の安定化も関与することが示唆された。現在、これらの分子制御機構の解明、ADAM32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ある。

発表論文

1. Fujitani H, Eguchi H, Kochi Y, Arai T, Muramatsu M, Okazaki Y. Rare germline variants in pancreatic cancer and multiple primary cancers: an autopsy study. *Eur J Cancer Prev.* 2023 Mar 2.
2. Sasaki R, Kurebayashi N, Eguchi H, Horimoto Y, Shiga T, Miyazaki S, Kashiyama T, Akamatsu W, Saito M. Involvement of kallikrein-PAR2-proinflammatory pathway in severe trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Cancer Sci.* 2022 Oct;113(10):3449-3462. doi: 10.1111/cas.15508. Epub 2022 Aug 19.

3. Kashiyama T, Akamatsu W, Saito M. Involvement of kallikrein-PAR2-proinflammatory pathway in severe trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Cancer Sci.* 2022 Oct;113(10):3449-3462.
4. Fukazawa T, Tanimoto K, Yamaoka E, Kojima M, Kanawa M, Hirohashi N, Hiyama E. Oncogenic role of ADAM32 in hepatoblastoma: A potential molecular target for therapy. *Cancers* 2022, 14(19): 4732.
5. Yakabe A, Ikuse T, Ito N, Yamada H, Saito N, Kitamura Y, Iwasaki T, Ikeno M, Suganuma H, Abe S, Miyazaki N, Hisata K, Shoji H, Nakazawa T, Eguchi H, Shimizu T. A COL4A1 variant in a neonate with multiple intracranial hemorrhages and congenital cataracts. *Hum Genome Var.* 2022 Jun 10;9(1):24.

重 1-15

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

(広島大学大学院医系科学研究科：研究員)

共同研究者：清水 陽元

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

桑原 政志

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

細貝 昌弘

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

前田 雄洋

(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、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。

悪性グリオーマ培養細胞に感染させることで、細胞内ホウ素濃度を測定する実験も行っていたが、使用する特殊な器具の調達がコロナウイルス感染の影響で大幅に遅れたため、予定が遅延している。

同時に大阪大学核物理学研究センターの加速器を使った中性子照射実験を予定しているが、加速器の更新作業が終わっていないこと、そして、コロナウイルス感染の拡大の影響もあ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。

発表論文
なし

重 1-16

放射線によるゲノム損傷修復における非古典的翻訳開始因子の役割の解析

研究組織

共同研究代表者：角田 茂

(東京大学大学院農学生命科学研究科：准教授)

共同研究者：小川 哲弘

(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)

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

近年、様々なストレスに対する生物の応答機構の一部として mRNA からのタンパク翻訳の際の非 AUG コドンからの翻訳開始（非古典的翻訳開始）が注目されているが、生理的機能は不明である。この翻訳開始には、翻訳開始因子 eIF2A および eIF2D が関わるということが報告されている。このうち eIF2A は比較的解析が進んでいるが、その遺伝子欠損 (KO) マウスでは明確な表現型が得られていなかった。そこで、我々の研究グループは eIF2A/D 二重欠損 (DKO) マウスの作出を行なった。eIF2A/D DKO マウスは、SPF 通常飼育条件下では外見上特に問題は示さなかったが、メスマウスが妊娠した際の心臓に負荷が掛かる状態では心機能の低下が認められ、心機能維持に重要な役割を担っていることを見出している。

ところで本共同研究では、DKO マウスを利用して、放射線照射による DNA 損傷修復における非古典的翻訳開始の役割を明らかにすることを目的とした。非古典的翻訳開始機構は生物に普遍的に存在するストレス応答機構と考えられているが、放射線ストレスに対する応答については未報告であり、eIF2A/D KO マウスを用いた研究は世界初の試みとなる。そこでまずは *in vitro* での解析を行うための材料として、野生型コントロール (WT) と eIF2A/D DKO に加えて、eIF2A KO、eIF2D KO 由来のマウス胎児線維芽細胞 (MEF) の樹立を試み、複数ロットの MEF 作出に成功した。次年度以降、これら *in vitro*、*in vivo* 実験系を用いた解析を進めることにより、放射線照射による DNA 損傷修復における非古典的翻訳開始の役割に迫る計画である。

本研究は、DNA 損傷修復の分子機構の理解に新しい知見をもたらすものと期待できる。

重 1-17

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てきた。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過程で、ATM 依存性のリン酸化を受ける可能性を有するタンパク質として CHD7 (Chromodomain Helicase DNA binding protein 7) が得られた。CHD7 は ATM kinase 標的配列である SQ (Serine-Glutamine) をアミノ酸配列 2255 番に持つ転写因子タンパク質であり、修復不能な DSB を持つ細胞で発現が亢進していた。CHD7 は胎児発生初期に発現し、神経冠細胞由来の組織の形態形成を誘導することが知られている。CHD7 の当該 SQ 配列に対する抗リン酸化抗体 (pCHD7 抗体) を作成したところ、修復されない DSB foci と反応し、また、胎児被ばくにおいては神経冠組織細胞中に DSB foci の形成が観察された。以上の結果より、CHD7 は胎児期における形態形成と DSB ストレス応答機能を持つタンパク質であることが推察された。

今後は、CHD7 が DSB foci に集積する分子機構を解析し、ATM による CHD7 のリン酸化が転写と DSB 修復の切り替えスイッチとなる可能性を明らかとしたい。

発表論文

Noda A, Muramoto K, and Mishima S. ATM-dependent phosphorylation of CHD7 regulates morphogenesis-coupled DSB stress response in fetal radiation exposure. *Molecular Biology of the Cell* (2023) in press.

重 1-18

ナノポアシークエンサーを用いた低酸素
誘導核酸修飾検出法の確立

研究組織

共同研究代表者：広田 喜一

(関西医科大学附属生命医学研究所 侵襲反応制御部門：教授)

受入研究代表者：谷本 圭司

(広島大学原爆放射線災害医科研究所：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、ナノポアシークエンス技術を用いて検出する方法を確立し、低酸素シグナルによる核酸修飾機構の解明、および放射線応答性への影響を検討することを目的として開始された。

本年度、子宮内膜上皮由来の不活化細胞株において、炎症性サイトカインは、低酸素による HIF-1 α タンパク質の蓄積を促進し、EMT 誘導因子の発現亢進および細胞遊走能の活性化を促進することを見出した。また、初代培養ラット肝細胞において、HIF-プロリン水酸化酵素阻害剤や低酸素刺激は、NF- κ B シグナルを抑制することにより iNOS 発現抑制を介して NO 産生を抑制し、肝保護的に作用することを見出した。

現在、更なる詳細な分子機構の解明により組んでおり、他臓器においても臓器・組織保護的に作用する可能性、放射線防護的に応用する可能性など検討する。

発表論文

1. Hashimoto Y, Tsuzuki-Nakao T, Kida N, Matsuo Y, Maruyama T, Okada H, Hirota K, Inflammatory Cytokine-Induced HIF-1 Activation Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Endometrial Epithelial Cells. *Biomedicines*. 2023;11(1).
2. Yoshida T, Okumura T, Matsuo Y, Okuyama T, Michiura T, Kaibori M, Umezaki N, Bono H, Hirota K, Sekimoto M. Activation of transcription factor HIF inhibits IL-1 β -induced NO production in primary cultured rat hepatocytes. *Nitric Oxide*. 2022;124:1-14.
3. Omi M, Matsuo Y, Araki-Sasaki K, Oba S, Yamada H, Hirota K, Takahashi K. 16S rRNA nanopore sequencing for the diagnosis of ocular infection: a

feasibility study. *BMJ Open Ophthalmol.* 2022;7(1).

4. Ishino M, Omi M, Araki-Sasaki K, Oba S, Yamada H, Matsuo Y, Hirota K, Takahashi K. Successful identification of *Granulicatella adiacens* in postoperative acute infectious endophthalmitis using a bacterial 16S ribosomal RNA gene-sequencing platform with MinION: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.*

重 1-19

放射線照射による妊孕性低下に対する *Nrf2* の効果の検討

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

Nrf2 (Nuclear factor-erythroid-2-related factor 2) は酸化ストレスなどにより活性化され、それらに応答する遺伝子群の発現を促進することで細胞を保護する分子の1つである。本研究課題では、*Nrf2* 活性化による卵子の放射線障害軽減について解析する予定であった。実験を開始するにあたり、*Nrf2* 活性化剤である Oltipraz の正常卵子への影響を調べた。最初に、凍結卵子を融解し、Oltipraz を添加した FERTIUP 培地で前培養のち人工授精し、受精能ならびに胚盤胞への発生率を調べた。興味深いことに、Oltipraz 添加群は、溶媒 (DMSO) 添加群に比べて、2細胞期胚への発生率、ならびに胚盤胞への発生率が高い傾向にあった。次に、卵子を凍結する際に DAP213 保存液へ Oltipraz を添加したところ、通常の DAP213 保存液よりも融解後の卵子の生存率が高い傾向が認められた。今後、このメカニズムを解析する予定である。

発表論文

該当なし。

重 1-20

スプライシング因子による放射線誘発 DNA 二本鎖切断の修復促進機構の解明

研究組織

共同研究代表者：山内 基弘

(九州大学アイソトープ統合安全管理センター：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

<研究内容>

放射線が誘発する様々な種類の DNA 損傷のうち、DNA 二本鎖切断 (DSB) は最も修復が困難な損傷であり、その修復不全は細胞死や染色体再編成の主な原因である。ヒトを含む真核生物の細胞には非同末端結合 (NHEJ) および相同組換え (HR) という 2 つの主要な DSB 修復経路がある。スプライシングとは 1 次転写産物からイントロンを除去して成熟 mRNA を作る機構であるが、近年の研究により、多数のスプライシング因子 (SF) が HR に関与することが明らかとなった。しかしながら SF がどのように HR を促進しているのかはまだよくわかっていない。そこで本共同研究では SF が HR を促進するメカニズムを解明することを目的とする。

<研究成果>

今年度は、スプライシング複合体 (スプライソソーム) のサブユニット U1-U6 のうち、U1 snRNP に属する SNRPC タンパク質、U2 snRNP に属する SF3A1 タンパク質、U4 snRNP に属する PRPF31 タンパク質の HR における役割を調べた。HR の最初のステップである、DSB 末端のリセクションについて調べたところ、SNRPC、SF3A1、PRPF31 のいずれをノックダウンした場合も、 γ 線照射後の DSB のリセクションが減少していることがわかった。

<今後の展望>

来年度以降は、U5 および U6 snRNP に属する SF についても DSB リセクションへの影響を調べる。さらに U1-U6 SF がリセクション促進因子 BRCA1 に及ぼす影響についても調べる予定である。

発表論文

投稿準備中

重 1-21

DNA 二本鎖切断修復因子の相分離が染色体再編成の頻度に及ぼす影響の解明

研究組織

共同研究代表者：尾崎 貴恵

(九州大学アイソトープ統合安全管理センター：学術推進専門員)

受入研究代表者：阿部 悠

(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>

染色体再編成とは、DNA 二本鎖切断 (DSB) の修復エラーによって生じるゲノム構造変化であり、がんなどの様々な疾患に関与している。一方、細胞内相分離とは、天然変性タンパク質や RNA などが多価相互作用により液滴を形成し、細胞内を一時的に区画化する機構である。最近、53BP1 などの DSB 修復因子が DSB 部位において形成するフォーカスは、相分離によって生じる液滴であることが報告された。しかし、DSB 修復因子の相分離が DSB 修復に与える影響はほとんどわかっていない。そこで本研究では、放射線照射後、相分離する DSB 修復因子を同定し、その因子の相分離と染色体再編成の関係を明らかにすることを目的とする。

<研究成果>

DSB 修復因子について、相分離に重要な天然変性領域を持つかどうかを、オンラインプログラム (PONDR、IUPred3 など) を用いて予測した。これまでの検討の結果、CtIP、BRCA1、RAD51AP1 が天然変性領域を持つと予測された。CtIP および RAD51AP1 については cDNA をクローニング後 GFP ベクターに挿入した。細胞に GFP タンパク質を発現させた検討の結果、CtIP については相分離タンパク質の特徴である、ドロップレット形成が起こることがわかった。

<今後の展望>

CtIP については、相分離阻害剤でドロップレットが消失するかどうかを検討し、消失したら相分離変異体を作成し、発現させた際の放射線照射後の転座頻度を調べる。また他の天然変性領域を持つと予測された DSB 修復因子についても細胞内で相分離するかどうかを調べる。

重 1-22

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)

岩崎 洸

(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 2 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 TK6 細胞で転写活性が高い TK 遺伝子座で挿入された I-SceI 部位での DSB の修復過程を比較したところ、NSD2 欠損によって修復経路が変化することを見出した。さらに共同研究により、NSD2 欠損株による修復様式の変化が、放射線照射後の修復因子の集積変化によって確認された。現在これらの結果をまとめて近々論文投稿する。今後 NSD2 の有無さらに転写の有無で、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

なし

重 1-23

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

(島根大学大学院医学研究科：教授)

共同研究者：飯笹 久

(島根大学大学院医学研究科：准教授)

小野村 大地

(島根大学大学院医学研究科：特任助教)

劉 雨新

(島根大学大学院医学研究科：博士課程3年)

アウン ピョー ワイ

(島根大学大学院医学研究科：博士課程3年)

廣瀬 睦基

(島根大学大学院医学研究科：修士課程2年)

受入研究代表者：松浦 伸也

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

EB ウイルスが感染した細胞で、DNA 編集酵素である APOBEC 遺伝子群の発現誘導が起こる。これはウイルスの増殖に抵抗する宿主の防御反応 (自然免疫) であり、ウイルスゲノムに変異が導入されることで、ウイルスの複製が障害される。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。すなわち、ウイルスの持続感染は、APOBEC 遺伝子群の誘導し、持続的なゲノム障害を宿主細胞に与えていると考えられた。そこで、本研究は、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ことをを行った。始めに、ウイルス感染に応答して細胞で発現する DNA 編集酵素 APOBEC によって起こるミトコンドリアゲノム変異がウイルス発癌に及ぼす影響の研究を行った。特定の APOBEC 遺伝子のノックアウト細胞に、EB ウイルスに感染するとウイルスの増殖溶解感染に陥ることがわかった。

今後は、APOBEC 遺伝子ノックアウトが特異的になされており、オフターゲットにより、相同性のある他の APOBEC ファミリーに変異が導入されていないかを、APOBEC ファミリー遺伝子群限定的に遺伝子配列決定を行うことで確認する。EB ウイルス感染に伴う APOBEC 遺伝子の誘導はミトコンドリアゲノム障害によ

り Warburg 効果を示すことが分かった。また、EB ウィルスは APOBEC 遺伝子を介して細胞における潜伏持続感染の維持に働くことが分かった。これらの結果を、早急に論文にまとめる。

発表論文

1. Nishikawa H, Christiany P, Hayashi T, Iizasa H, Yoshiyama H, Hatakeyama M. Kinase activity of PAR1b, which mediates nuclear translocation of the BRCA1 tumor suppressor, is potentiated by nucleic acid-mediated PAR1b multimerization. *International Journal of Molecular Sciences* (Basel) 23(12):6634, 2022. doi:10.3390/ijms23126634.
2. Fujii T, Nishikawa J*, Fukuda S, Kubota N, Nojima J, Fujisawa K, Ogawa R, Goto A, Hamabe K, Hashimoto S, Wai AP, Iizasa H, Yoshiyama H, Sakai K, Suehiro Y, Yamasaki T, Takami T. MC180295 inhibited Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma cell growth by suppressing DNA repair and the cell cycle. *International Journal of Molecular Sciences* (Basel) 23(18):10597, 2022. doi:10.3390/ijms231810597.
3. Siciliano MC, Tornambè S, Cevenini G, Sorrentino E, Granai M, Giovannoni G, Marrelli D, Biviano I, Roviello F, Yoshiyama H, Leoncini L, Lazzi S, Mundo L. EBV persistence in gastric cancer cases conventionally classified as EBER-ISH negative. *Infectious Agents and Cancer* 17:57, 2022. doi:10.1186/s13027-022-00469-5.
4. Iizasa H, Kartika AV, Fekadu S, Okada S, Onomura D, Fatimah AFA, Khatun MM, Moe TM, Nishikawa J, Yoshiyama H*. Development of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: Infection, inflammation, and oncogenesis. *World Journal of Gastroenterology* 28(44): 6249-57, 2022. doi:10.3748/wjg.v28.i44.6249.
5. 小野村 大地, Afifah Fatimah, 吉山裕規 (共著) EB ウィルスの胃上皮細胞への感染と不死化, 68-73 頁 (柳井秀雄, 西川 潤, 吉山裕規編: EB ウィルス関連胃癌 改訂第 2 版, 診断と治療社, 東京), 2022 年 11 月 10 日 ISBN 978-4-7878-2569-8

重 1-25

Comparative assessment of gastroduodenal gastric microbiota resistome variability in patients living in the Gomel region of the Republic of Belarus infected with H.pylori to develop effective methods of resistance gene detection (using next generation sequencing) in persons affected by the Chernobyl disaster and residents of Japan with diseases of the gastrointestinal tract

Research Organization «Gomel State Medical University»

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

Joint Researcher: Olga Osipkina (Head of Research Laboratory, Gomel, Republic of Belarus).

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

Contents, Results and Prospects of Study

Antibiotic resistance analysis of *H. pylori* was performed using the Comprehensive Antibiotic Resistance Database (<https://card.mcmaster.ca/>) using the genomes of Japanese *H. pylori* deposited in NCBI GenBank (ID AP017633.1, AP024599.1, AP024962.1, AP024963.1, NZ_AP017633.1, NZ_AP024599.1, NZ_AP024963.1, NZ_CP010436.1) and genomes of clinically relevant Belarusian *H. pylori* from the Gomel region NCBI GenBank ID: CP034314.1 and SZUB000000.1. As a result, we found that a fundamental difference in *H. pylori* mechanisms is the presence of resistance to rifampicin associated with SNPs: Q2079K and K2068R, and resistance to fluoroquinolones (SNP: N87K in the *gyrA* gene), while Japanese strains have no resistance to these antibiotics. Peculiarities of antibiotic resistance of Belarusian strains of *H. pylori* in comparison with the Japanese strains was the presence of *rdxA* mutations to metronidazole SNP: A118T, R90K, H97T, which were absent in the Japanese strains, whereas mutations SNP: T31E, C49T were detected in all strains, including the Japanese, and additional mutations (SNP: A16T, I44F, S43A, Y62D, P106S, D59N, H97Y) were detected

in Japanese strains. The mechanisms of resistance to amoxicillin (SNP S494H, E572G) and clarithromycin (SNP C1707T, A2144G) were similar in Belarusian and Japanese strains. These features of antibiotic resistance mechanisms are associated with the use of eradication therapy regimens in Belarus and Japan. When assessing microbial diversity in various gastric diseases using a metagenetic approach (16rRNA sequencing on a new generation MiSeq Illumina sequencer was used) in patients from Gomel region significant differences were revealed when comparing microbiota, obtained from unchanged (N) gastric tissues of patients diagnosed with “gastritis” and “gastric cancer” (pFDR-adj = 0.03) and patients diagnosed with “gastric cancer” and “gastric ulcer” (pFDR-adj = 0.03). The established differences in the microbiota of unaltered and pathologically altered gastric tissues provide an opportunity to assess the diversity of microorganisms in gastric diseases and may contribute to the development of new strategies of medical prevention, diagnosis and treatment of peptic ulcer disease and gastric cancer.

Presented papers

Microbial diversity in various gastric diseases / Evgenii Voropaev, et al.// Science and Innovation. 2022. No. 8 (234). C . 23-26. (in Russian).

重 1-26

紫外線誘発 DNA 損傷の修復に関わるクロマチン構造制御

研究組織

共同研究代表者：菅澤 薫

(神戸大学バイオシグナル総合研究センター：教授)

共同研究者：横井 雅幸

(神戸大学バイオシグナル総合研究センター：准教授)

酒井 恒

(神戸大学バイオシグナル総合研究センター：助教)

日下部 将之

(神戸大学バイオシグナル総合研究センター：助手)

植田 千輝

(神戸大学大学院理学研究科：大学院生)

受入研究代表者：田代 聡

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

哺乳類のヌクレオチド除去修復 (NER) の開始段階において、XPC や DDB2 などによる DNA 損傷認識を制御する新たな分子機構の解明を目的として研究を進めた。前年度までに、LacO-LacR テザリングシステムを用い、LacO 領域における局所的なヒストン脱アセチル化の誘導によって、DNA 損傷非依存的に EGFP-XPC をリクルートできることを示した。この系で、XPC は LacO 領域においてクロマチンへの結合と解離を繰り返していることが、光褪色後蛍光回復法 (FRAP) によって示された。一方、三光子吸収による局所紫外線刺激により、EGFP-XPC の DNA 損傷部位へのリクルートを誘導した場合でも、LacO 領域における EGFP-XPC の蛍光強度は比較的高いレベルで維持されていた。このことから、人為的に誘導した低アセチル化クロマチン領域に対する XPC の親和性は、DNA 損傷部位と比較してもそれほど低くはないと考えられた。

ヒストン脱アセチル化酵素 HDAC1/2 及びその活性化因子として知られる MTA (metastasis-associated) タンパク質ファミリーを発現抑制すると、局所紫外線刺激に伴う EGFP-XPC の損傷部位へのリクルートが減弱することから、これらのタンパク質を含む超分子複合体が損傷部位で働いている可能性が考えられた。そこで、想定される複合体の構成成分の発現抑制を行い、実際に HDAC/MTA の損傷部位へのリクルートに関与する候補因子を取得した。複合体の損傷部位へのリクルートにおける当該因子の機能について、詳細な解析を今後進める予定である。

重 1-27

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。さらに、*GLIS1* 標的遺伝子群の網羅的解析から、細胞周期や X 応答に関わる遺伝子群が制御されていることが明らかとなり、実際に *GLIS1* 高発現細胞は、より放射線耐性となることが示された。現在、*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](#), [Nakamura H](#), Kai K, Kitamura S, Nakamura T, Kurihara Y, Ikeda S, [Sueoka E](#), Kimura S, Sueoka-Aragane N. Anti-cancer effect of afatinib, dual inhibitor of HER2 and EGFR, on novel mutation HER2 E401G in models of patient-derived cancer. *BMC Cancer*. 2023 Jan 23;23(1):77.
2. Kurahashi Y, Watanabe T, Yamamoto Y, Ureshino

H, Kamachi K, Yoshida-Sakai N, Fukuda-Kurahashi Y, Yamashita S, Hattori N, [Nakamura H](#), Kawaguchi A, Ushijima T, [Sueoka E](#), Kimura S. Dual targeting of aberrant DNA and histone methylation synergistically suppresses tumor cell growth in ATL. *Blood Adv*. 2022 Dec 14;bloodadvances.2022008362.

3. Tanaka A, Fujita H, Ohashi K, Tsujikawa A, Uchiyama K, Ito T, Kawashima K, Kodama R, Mine T, Okuda M, Endoh T, Fukuyoshi Y, Kitazawa J, [Sueoka E](#), Nagai K, Ishida A, Matsuzaki K, Kato Y, Takanashi K, Takahashi K. Management system of home transfusion in Japan: A nationwide survey in 2019. *Vox Sang*. 2023 Jan;118(1):59-67.

重 1-28

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メカニズムで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。

HCT116 (ヒト大腸癌細胞株) における Rif1 の完全欠損株および Rif1 の C 末変異細胞株 (点変異および内部欠失) の作製・解析を行った。変異株では放射線照射時にみられる DNA 損傷部位マーカーの 1 つであるリン酸化 H2AX と Rif1 の共局在が喪失しているだけでなく、野生株と比較して損傷修復効率が低下していることを見出した。また、これらの C 末変異株では Rif1 の核膜近傍の局在が低下しており、Rif1 が C 末を介して核膜近傍に局在することを明らかとした。さらに、C 末変異株では、DNA 損傷に応じて損傷部位にリクルートされる 53BP1 などの集積が遅れていることを見出した。DNA 二重鎖切断の修復には RIF1 の核膜近傍における局在が重要であることが考えられる。酵母では、RIF1 の核膜近傍における局在には RIF1 タンパク質の脂質修飾が関与していることが報告されている。今後、作製した変異体の脂質修飾の解析やリン脂質との直接の相互作用の検証などを行い、DNA 二重鎖切断の修復における RIF1 の機能および核膜に局在する分子機構を明らかにしたいと考えている。

発表論文

特になし

重 1-29

DNA 二本鎖切断発生機構の解析

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。

また、転写鎖側にミスマッチ塩基を導入し、生きた細胞でミスマッチ修復を、蛍光タンパク質によってモニターするプラスミドを作製した。

さらに、この手法を応用し、DNA 鎖切断の修復として非相同末端修復を観察するモニターするプラスミドを作製した。

今後は、このプラスミドを用いて、非相同末端修復における転写との関連を解析する予定である。

発表論文

Novel plasmids for the fluorescence-based evaluation of DNA mismatch repair in human cells. Arato Takedachi, Erina Matsuishi, Shouji Mizusaki, Tomoki Nagasawa, Ryosuke Fujikane, Masumi Hidaka, Shigenori Iwai, Isao Kuraoka. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 111779-111779
2022 年 4 月

重 1-30

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院：特任教授)

受入研究代表者：谷本 圭司

(放射線災害医療開発研究分野：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またはRNA-seq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。さらに、酸化ストレスにより発現変動する遺伝子群には放射線により誘導される遺伝子変動が含まれることが示されており、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

1. Ono Y, Bono H. Exploratory meta-analysis of hypoxic transcriptomes using a precise transcript reference sequence set. *Life Science Alliance* 2023, 6 (1).
2. Ikeda S, Ono H, Ohta T, Chiba H, Naito Y, Moriya Y, Kawashima S, Yamamoto Y, Okamoto S, Goto S, Katayama T. TogoID: an exploratory ID converter to bridge biological datasets. *Bioinformatics*. 2022

Sep 2;38(17):4194-4199.

3. Yoshida T, Okumura T, Matsuo Y, Okuyama T, Michiura T, Kaibori M, Umezaki N, Bono H, Hirota K, Sekimoto M. Activation of transcription factor HIF inhibits IL-1 β -induced NO production in primary cultured rat hepatocytes. *Nitric Oxide* 2022, 124, 1-14.

重 1-31

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 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、*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 *Dec1*、*HSP105*、および多くのリボソームタンパク質の発現レベルが上昇していることを見出した。また、野生型マウスを用いた歯列矯正モデルでは、歯根膜周囲線維芽細胞において *Dec1* 発現が亢進していることも明らかにした。*Dec1* ノックアウトマウスでは歯牙移動が遅延すること、リボソームタンパク質が減少することも明らかになり、歯周組織のリモデリングに低酸素応答シグナルが重要であることが示され、抗加齢医療の開発に向けた更なる分子機構の解明が期待された。

発表論文

1. Nakamura S, Tanimoto K, [Bhawal UK](#). Ribosomal stress couples with the hypoxia response in *Dec1*-dependent orthodontic tooth movement. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 24(1): 618.
2. Kurita T, Li X, [Bhawal UK](#). Crosstalk between microRNA-21-5p and the transcription factor *Dec1* maintains osteoblast function. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2022; 632: 32-39.
3. Ren P, Wang JY, Zeng ZR, Li NX, Chen HL, Peng

XG, [Bhawal UK](#), Guo WZ. A novel hypoxia-driven gene signature that can predict the prognosis and drug resistance of gliomas.

4. *Frontier Genetics* 2022; 13:976356.
5. Li X, Guo L, Sato F, Kitayama T, Tewari N, Makishima M, Hamada N, Liu Y, [Bhawal UK](#). *Dec2* negatively regulates bone resorption in periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 2022; 57(5): 1056-1069. *Bioengineered* 2022; 13(4): 10956-10972.

重 1-32

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

研究組織

共同研究代表者：荻 朋男

(名古屋大学環境医学研究所：教授)

受入研究代表者：光武 範吏

(長崎大学原爆後障害医療研究所：教授)

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

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。共同研究代表者は、日本国内およびヨーロッパを中心とした症例収集ネットワークを構築しており、収集されたゲノム不安定性疾患疑い症例の解析から、複数の新規疾患責任遺伝子変異を同定し、報告してきた実績がある（岡ら *Sci Adv.* 2020; Theilら *AJHG* 2019; 郭ら *JACI* 2015; 樫山ら *AJHG* 2013; 荻ら *PLoS Genet.* 2012; 中沢ら *Nat. Genet.* 2012 など）。本共同研究課題では、新たにチェルノブイリ周辺地域にて、ゲノム不安定が疑われるものの疾患原因不明である症例を収集し、これまでに構築してきたオミクス解析技術を用いて新規の疾患責任遺伝子変異の同定を目指すものである。

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し、受入研究者らの協力を得て、若年性甲状腺瘤に加え、ファンconi貧血、コケイン症候群、ゼッケル症候群をはじめとしたゲノム不安定性が疑われる希少遺伝性難治性疾患のチェルノブイリ周辺地域での円滑な症例収集を実現し、収集した症例は共同研究代表者が持つ次世代ゲノム解析や DNA 修復活性解析技術を活用することで、新規疾患関連遺伝子の探索を行う予定であった。しかし、ロシアおよびウクライナ間の戦争の影響により、現地へ症例収集に赴くことは困難であった。一方、受入研究代表者の協力により、前年度までに収集したベラルーシ国の先天性免疫不全症候群疑い症例 301 例のうち、データが未取得

であった、73 例について全ゲノム解析を実施した。前年度までにデータ取得済みの症例 228 症例と合わせて、データ解析を進めているところである。引き続き解析を進めることで、新たな関連遺伝子の特定につなげたい。

今後も、社会情勢を考慮しつつ、さまざまな症例収集の取り組みを模索するとともに、共同研究代表者が構築しているオミクス解析基盤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

Senju C, Nakazawa Y, Shimada M, Iwata D, Matsuse M, Tanaka K, Miyazaki Y, Moriwaki S, Mitsutake N, Ogi T. Aicardi-Goutières syndrome with SAMHD1 deficiency can be diagnosed by unscheduled DNA synthesis test. *Frontiers in Pediatrics* 10: 1048002 (2022). (2022年11月)

重 1-33

発がんにおけるゲノム不安定性誘発の分子機構の解析

研究組織

共同研究代表者：藤原 智子

(大阪大学放射線科学基盤機構：特任研究員)

共同研究者：藤堂 剛

(大阪大学放射線科学基盤機構：招聘教授)

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

ゲノム恒常性は生命の根本であり、全ての生物は厳密なゲノム維持機構を備えている。我々は、メダカにおいてゲノム維持に関与する遺伝子の変異体を網羅的に作成し、ゲノム維持機構破綻によるゲノム不安定性の生物影響解析のモデル系樹立を模索してきた。その結果、通常飼育状態において年齢依存的に全個体が大腸がんを自然発症する極めてユニークな変異体を得た。本変異体細胞では二重鎖切断 (DSB) が多発しており、染色体異常が高頻度に誘発されている。また、がん細胞においてゲノム構造異常 (SV) を極めて高頻度に検出している。DSB は代表的な放射線損傷であり、放射線発がんの主要因の一つである。本変異体は、DSB から発がんまでのメカニズム解析に優れた *in vivo* システムを提供するのみならず、放射線の生物影響解析の格好のモデル系になると考えられる。本共同研究では、発がん個体及びその初期課程の組織学的解析を行うことを予定しているが、本年度は組織解析の分子指標探索の目的で、がん組織の遺伝子発現解析を RNAseq により行なった。本大腸がんの特徴は、肝臓や卵巣等周辺の組織へのがん細胞の浸潤や、腹腔内への播種がほとんど全ての発がん個体で観察される点である。がん細胞の浸潤・転移には、上皮-間葉系遷移 (EMT) が重要な役割を果たしている。RNAseq の結果、検索した EMT 関連遺伝子のほとんどが腸組織において発現異常を示している事を見出した。ヒト大腸がんは、遺伝子発現パターンにより 4 つのサブタイプ (CMS1-4) に分類されているが、その中で CMS4 は高頻度の浸潤・転移を特徴としており、EMT 関連遺伝子の発現異常が観察されている。本変異体は、ヒト大腸がんの CMS4 サブタイプと極めて類似した表現系である。EMT 関連遺伝子発現異常を指標に、今後組織学的解析を進めていきたいと考えている。

重 1-34

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 (double strand break : DSB) は細胞内で最も重篤な DNA 損傷であるため、ゲノム安定性の維持には DSB 修復機構をはじめとする緻密な DNA 損傷応答機構が必要不可欠である。一方で、DSB 修復機構が破綻したがん細胞では、放射線や抗がん剤により DSB を誘導することで選択的に細胞死を誘導することができる。申請者のこれまでの研究により、DSB 修復機構の過程において、タンパク質分解装置である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可能性が示唆されている。そこで、本研究ではプロテアソームのユビキチン修飾に着目して、DSB 依存的なタンパク質分解機構を解明することを目的とした。

昨年度までに、DSB 修復とプロテアソームによるタンパク質分解の両機構に寄与するタンパク質として、脱ユビキチン化酵素である UCHL5 について解析をすすめたが、DSB 依存的なプロテアソームのユビキチン修飾との関連については明確にすることはできなかった。このため、本年度はプロテアソームのタンパク質分解機能をモニターするレポーター細胞を用いて、UCHL5 などの脱ユビキチン化酵素の関与を評価することを目的とした。この細胞はユビキチン G76V 変異体と GFP との融合タンパク質 (Ub^{G76V}-GFP) をレポーターとして発現する stable cell line である。Ub^{G76V}-GFP はプロテアソームの有用な分解基質として迅速に分解されているため、プロテアソームが機能不全になると細胞内に著しく蓄積する。このため、Ub^{G76V}-GFP の蛍光強度を指標に細胞内のタンパク質分解機能を間接的に評価することが可能である。実際に、DSB を誘導すると細胞内のレポーターの蛍光強度が迅速かつ一過的に増強することが確認されている。そこでこのレポーター細胞評価系を用いて、DSB 依存的なタンパク質分解機能に対する脱ユビキチン化酵素群の影響を改めて評価した。その結果、UCHL5 については DSB 依存的なタンパク質分解へ

の著しい影響は認められず、この結果はプロテアソームのユビキチン修飾を指標とした昨年度の評価を支持するものであった。一方、UCHL5とは別のファミリーに属する脱ユビキチン化酵素については、DSB 依存的なプロテアソームの機能制御との関与が示唆された。今後、レポーター細胞評価系においてタンパク質分解機能をライブモニタリングすることで、脱ユビキチン化酵素群を介した DSB 修復とタンパク質分解の共役機構の詳細を解明できることが期待される。

発表論文

特になし

重 1-35

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、可能性が考えられている。我々は、肺癌患者らにおける *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。

現在、様々な HIF-3 α スプライシングフォームの機能解析を検討しており、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予定である。

発表論文

なし

重 1-36

53BP1 蛍光染色を用いた潰瘍性大腸炎における発癌リスクの検討

研究組織

共同研究代表者：橋口 慶一

(長崎大学病院光学診療部：講師)

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 (UC) は再燃と緩解を繰り返す原因不明の炎症性腸疾患である。UC は長期罹患による大腸がんの発生が 5-10% に見られる。発癌リスクは慢性炎症の程度や罹患年数と関連すると割れているものの、発癌予想は困難である。DNA の二重鎖切断はゲノム不安定性を惹起し、癌細胞への変化を誘導することが示唆されている (Nakashima, et al. Int J Cancer 2008, Naruke et al. Cancer Sci 2008)。DNA 損傷応答蛋白 (p53 binding protein-1) 53BP1 は DNA 二重鎖切断部位に速やかにされ集積する。例えば、細胞への放射線照射は、DNA 二重鎖切断を誘導し、53BP1 蛍光免疫染色で核内フォーカスとして検出される。本研究の目的は、潰瘍性大腸炎 (UC) の生検検体を用い、53BP1 蛍光染色を用いた遺伝子不安定性の解析を行った。本研究では、臨床重症度に応じて 53BP1 の発現上昇が見られ、再生ストレスによる遺伝子損傷応答を表していると考えられた。また、緩解期の UC では大腸上皮の異型度の上昇により 53BP1 の発現が上昇した。UC 患者の発がんリスク予想につながる可能性があり、将来効率的なフォローアップができる可能性がある。今後は精度をより高めるために、ki67 および腸管幹細胞マーカーとの共発現について検討する予定である。

発表論文

該当なし

重 1-37

早期咽頭癌における 53BP1 蛍光染色による DNA 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。しかし咽頭領域での生検基準は示されておらず、また咽癌の内視鏡的深達度診断も未だ確立されていない。咽頭粘膜は粘膜筋板を欠き、病理学的な深達度診断も難しいのが現状である。そのことから食道癌のような深達度とリンパ節転移リスクの相関関係も示すことが難しく、腫瘍厚が 1000 μ m 以上だと脈管侵襲率が上がることがわかっているのみである。

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 $\geq 1 \mu$ 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。

結果：①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。②脈管侵襲の高リスクとされる腫瘍厚 $> 1000 \mu$ m では Ki67+ 異常 53BP1 の発現が増加した。③腫瘍深部では脈管侵襲陽性群で 53BP1、Ki67 の発現が低い傾向となった。

考察：咽頭癌における 53BP1 と Ki67 の評価は治療適応の決定やリンパ節転移など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 Esophagus への投稿準備中
日本消化器病学会へ発表予定

重 1-38

肝細胞における脂肪酸ストレスと DNA 損傷応答メカニズムの解明

研究組織

共同研究代表者：中尾 康彦

(長崎大学病院：助教)

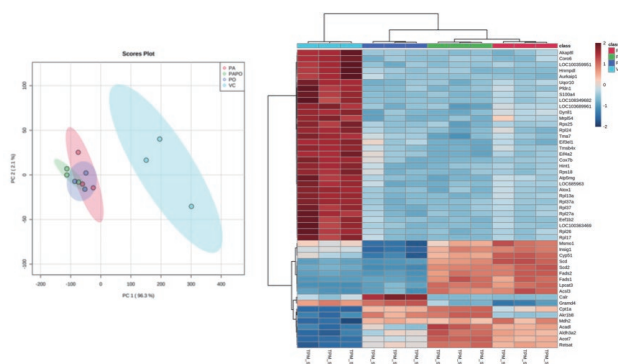
受入研究代表者：赤澤 裕子

(長崎大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

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、世界でも蔓延している慢性肝疾患であり、肝硬変や肝細胞癌の原因として知られている。ところが病態進行のメカニズムは未だ不明な点が多い。p53-binding protein (53BP1) は DNA 二本鎖切断時に局在する DNA 損傷応答蛋白質である。我々は、これまでに 53BP1 が NAFLD におけるゲノム不安定性を推定することを報告した。本研究は飽和遊離脂肪酸パルミチン酸で処理した肝細胞を用いて NAFLD 病態における 53BP1 と DNA 損傷応答のメカニズムについて解明する。

ラット肝細胞に対してそれぞれ、コントロール、飽和遊離脂肪酸であるパルミチン酸 (8 時間刺激、24 時間刺激)、不飽和遊離脂肪酸のパルミトオレイン酸で刺激し、RNA を抽出し RNA-seq を提出した (図左：主成分解析、図右各治療群で優位な遺伝子群のヒートマップ)。DNA 損傷に関連する遺伝子群に関して解析を行うため、Cellular response to DNA damage stimulus の Gene ontology (GO) 解析に一致する遺伝子群は全 RNA-seq データ中に 714 遺伝子がヒットした。そのうち 38 遺伝子について各治療群で比較検討を行ったところ、Rps6ka6 と Ppp4r2 は PA8hr で control より高く PA24hr で低下していることが示された。また P53 binding の GO 解析と一致する遺伝子群は 63 種類であった。現在今回同定した NAFLD 特異的な DNA



損傷遺伝子とこれまでに報告されている肝細胞癌のゲノム不安定性による変異導入との関連について bioinformatics 解析を行っている。

今後の展望としては、がんの発生要因には生活習慣によるものと無秩序に入る癌関連遺伝子の変異が指摘されている。NAFLD 病態における発癌メカニズムにおいても、長期間の高脂肪酸ストレス下による細胞老化で DNA 損傷に対する DNA 修復能が低下している可能性がある。NAFLD における 53BP1 を介した DNA 損傷応答のメカニズムを明らかにすることで DNA 修復能を改善させるような発癌予防となるバイオマーカー探索研究を行う。

発表論文

なし

重 1-39

The Roles of Matrin3 in DNA Repair

Research Organization

Representative Joint Researcher: Lin Shi (Associate Professor, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, China)

Joint Researcher(s): Kai Xu (Professor, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, China)

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

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

Contents, Results and Prospects of Study

Matrin3 is a highly conserved inner nuclear matrix protein and plays multiple roles in RNA metabolism, including regulation of mRNA stability and nuclear retention of hyperedited RNA. 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 previous study, we have found that Matrin3 plays function in HR repair pathway through its regulation on the mRNA stability and expression of RAD51 in cells. After introduction of DNA damage using a UVA-microbeam across nuclei of live GM0637 cells, we observed the release of Matrin3 and accumulation of RAD51 at microirradiated sites. To examine if release of Matrin3 from DNA damage sites is depended on its phosphorylation, plasmids encoding the FLAG- or EGFP-tagged MATR3 WT was made and transfected into cells, as well as phosphorylation deficient mutant (S208A) and phosphorylation mimic mutant (S208D) plasmids. The expression of plasmids in cells was confirmed by immunoblotting and immunofluorescence. In the following study, we would like to clarify the roles of

Matrin3 phosphorylation in DNA repair by using the cells expressing Matrin3 WT or mutants.

Presented Papers

None

重 1-40

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

(長崎大学大学院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、悪性腫瘍15症例、良性腫瘍4症例、炎症10症例に関しての分析が終了している。分析に関しては53BP1の発現様式を①stable、②Low DDR(DNA damage response)、③High DDR、④Diffuse、⑤LF(large foci)の5パターンに分類し(悪性度①<②<③<④<⑤)、細胞数のカウントを行った。結果としては、中咽頭癌におけるHigh DDR以上の発現割合が良性腫瘍や炎症の症例と比較して多い傾向にあることがわかっている。今後症例を増やし、統計学的分析を行う予定である。またHPV関連癌とHPV非関連癌に関する53BP1の発現の分析も行う予定である。

発表論文

ありません。

重 1-41

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

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学：教授)

共同研究者：鍛塚 大

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学：講師)

岩永 聡

(長崎大学大学院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、皮膚癌既往のない正常表皮 5 例 (非露光部)、散発性皮膚癌 23 例 (露光部 11 例、非露光部 12 例) を用いて、53BP1 と Ki-67、p53 および p21 による蛍光二重免疫組織化学を実施した。その結果、正常表皮での 53BP1 高損傷応答型発現率は、非癌非露光部 (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、散発性癌露光部より高かったが有意差はなかった ($p = 0.0648$)。一方、癌部では、医療放射線誘発癌 (23.4%) は散発性癌 (露光部 13.1%, $p = 0.328$ 、非露光部 12.7%, $p = 0.1683$) と比較して高かったが有意差は認めなかった。また、医療放射線誘発癌、散発性癌ともに癌部では基底側において 53BP1 と Ki-67 および p53 の共陽性細胞が高頻度に観察され、表層側では p21 が発現亢進していた。これらの結果から、紫外線あるいは医療放射線暴露は正常表皮の DNA 損傷応答に伴うゲノム不安定性を誘導し、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ることが示唆され

た。また、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、医療放射線誘発癌症例のさらなる集積は困難であることが推測されるため、これまでの研究成果を国際雑誌に投稿予定である。

発表論文

なし

重 1-42

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

(大阪公立大学大学院理学研究科：助教)

受入研究代表者：笹谷 めぐみ

(広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

DNA 二本鎖切断修復過程における重要な因子である DNA Lig4 を原因としたヒト遺伝病は ligase4 症候群として知られている。この症候群を呈するヒト遺伝情報を元に ligase4 欠損マウス (以下、lig4^{w/w} マウス) が作成された。この lig4^{w/w} マウス胎齢 14.5 日目に線維芽細胞を回収した。lig4^{w/w} 線維芽細胞は短期の培養過程で g-H2ax フォーカス数および細胞老化様マーカー (Sa-bGAL) を優位に上昇させた。さらに、長期的な細胞増殖での影響を確認するために lig4^{w/w} 線維芽細胞の不死化を試みた。lig4^{w/w} 線維芽細胞は正常細胞より早く分裂限界を迎えたが、約 100 日後に再び増殖を開始し、以降は安定増殖するようになった。それに合わせて核型は 4 倍体化した。今回の研究で、生理的な代謝環境下で生じる DNA 二本鎖切断が解消できないことにより、DNA 損傷蓄積が生じ、細胞老化が促進される可能性が示唆された。また、今回樹立された lig4^{w/w} 不死化線維芽細胞を用いて今後の研究を進めていく。

発表論文

なし。

重 1-43

結節内結節を伴う甲状腺良性結節の分子病理学的特徴解析

研究組織

共同研究代表者：上田 真由

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：大学院生)

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：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

腺腫様甲状腺腫 (adenomatous goiter: AG) や濾胞腺腫 (follicular adenoma: FA) といった良性結節の中には、被膜を伴わず、低分化癌に類似した低分化成分 (poorly differentiated component: PDC) を有する結節内結節型 (nodule in nodule: NN) が存在し、時に病理診断が問題となる。

DNA 損傷応答 (DDR) 分子 p53 binding protein-1 (53BP1) 蛍光免疫染色による DDR の評価は、様々な腫瘍の核異型度やゲノム不安定性と関連し、さらに Ki-67 との共陽性細胞 (DDR 異常型) の出現は、予後に関連した悪性指標になると報告されている。本研究では、53BP1 発現解析によって PDC の悪性形質を検討することを目的とした。

2018 年から 2021 年までにやました甲状腺病院で摘出された NN 16 例と、AG 30 例、FA 31 例、微小浸潤型濾胞癌 (minimally invasive follicular carcinoma: MFC) 15 例、広範浸潤型濾胞癌 (widely invasive FC: WFC) 11 例を対象とし、53BP1 蛍光免疫染色による DDR 評価、droplet digital PCR 法による *NRAS codon 61*・*TERT* プロモーター (*TERT*-p) 変異解析を行った。

PDC における 53BP1 過剰型の発現率 (10.3%) は、AG (5.6%)・FA (6.5%) より有意に高く、WFC (17.1%) より低いものの、MFC (14.2%) と同等であった。同様に DDR 異常型の発現率 (0.36%) は、AG (0.03%)・FA (0.12%) より有意に高く、MFC (0.67%)・WFC (0.68%) と同等であった。さらに、PDC における *NRAS codon 61* 変異の頻度 (56.3%) は、AG (3.3%)・FA (20.0%) より有意に高く、MFC (26.7%)・WFC (36.4%) と同等であった。*TERT*-p 変異は、通常甲状腺良性結節では検出されず、低分化癌で最も頻度の高い遺伝子変異であるが、PDC (25%) で高率に認め、MFC (13.3%)・WFC (36.4%) と同等であった。

これまでの検討で、甲状腺良性結節内の PDC は、悪性

腫瘍と同等の分子病理学的特徴を有することが示唆された。今後、独自に作製した甲状腺がんゲノムパネル解析を行い、PDCの悪性形質についてさらなる検討を行う予定である。

発表論文

Ueda M, Matsuda K, Kurohama H, et al. Molecular pathological characteristics of thyroid follicular-patterned tumors showing nodule-in-nodule appearance with poorly differentiated component. *Cancers* 2022; 14(15): 3577.

重 1-44

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、放射線による DNA 損傷応答シグナル活性化制御における TIP60 ヒストンアセチル化酵素の役割を明らかにすることが目的である。我々は、*de novo* NAD 合成酵素、NAD syn1 が、TIP60 による H2AX のアセチル化依存的に DNA 損傷部位に集積することをクロマチン免疫沈降法によってすでに明らかにしている。この NAD syn1 の多くは、通常、細胞質に存在していることから、今回、我々は、この NAD syn1 遺伝子と NAD syn1 の酵素活性を阻害した変異体遺伝子のそれぞれに、核移行シグナルである NLS を付与して細胞に発現させて、細胞核内でのみ NAD syn1 の酵素活性を阻害し、細胞核内での NAD 産生におけるこの酵素の役割について検討した。その結果、この酵素の活性を細胞核内でのみ阻害すると、DNA 修復活性の低下のみならず、細胞全体の NAD 代謝の低下とそれに伴う細胞老化の加速と発がんのプロセスを示す足場非依存性のコロニー形成能の増大が確認された。細胞老化の加速とがん化シグナルの活性化は、がん抑制としての老化シグナルという観点から一見相反する事象ではあるが、最近の老化研究において、老化細胞からの液性因子の放出が、がん化シグナルを亢進させるという報告もある。これらの知見を踏まえて、今後は細胞間コミュニケーションに視点を置いて、がん化シグナル活性化における H2AX のアセチル化を介した細胞核内の *de novo* NAD syn1 の役割を明らかにする予定である。

発表論文

1. Furuya K, Ikura M, Ikura T. Machine learning extracts oncogenic-specific γ -H2AX foci formation pattern upon genotoxic stress. *Genes Cells*. 2023 Mar;28(3):237-243. doi: 10.1111/gtc.13005. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36565298

2. Ikura M, Furuya K, Matsuda T, Ikura T. Impact of Nuclear *De Novo* NAD⁺ Synthesis via Histone Dynamics on DNA Repair during Cellular Senescence To Prevent Tumorigenesis. *Mol. Cell. Biol.* 2022 Nov 17;42(11):e0037922. doi: 10.1128/mcb.00379-22. Epub 2022 Oct 24. PMID: 36278823

重 1-45

DNA 損傷および THz 照射により促進される細胞核内アクチン繊維形成の機構解析

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：ポスドク)

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

テラヘルツ (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的とした。

THz 光照射や DNA 損傷の誘導などにより細胞核内にアクチン繊維形成が観察されることを、蛍光顕微鏡によって確認した。今後は、このように形成された細胞核内アクチン繊維と、核内の DNA 損傷修復部位や転写活性化部位などの空間的な位置関係などについて、超解像顕微鏡を用いてさらに詳細な解析を行う予定である。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、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、さらなる解析によって重要な知見が得られることが期待される。ま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

なし

重 1-46

オートファジー機構に依存したがん異常増殖の仕組みの考察

研究組織

共同研究代表者：古谷 寛治

(京都大学大学院生命科学研究科：講師)

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)

研究内容・研究成果・今後の展望等

オートファジー経路は、アミノ酸源の再利用経路であり、かつ正常細胞においてはがん抑制に非常に重要である一方で、がん細胞においては、がんの生存戦略として悪用されている。オートファジー経路は、タンパク質分解を通じ、タンパク質ネットワークのバランスを変える働きが予想されている。本研究ではがん細胞特有の分子ネットワークの変化を検出する目的で、DNA 損傷マーカーである、 γ -H2AX の動態に着目した。H2AX は、ヒストンタンパク質のバリエーションであり、リン酸化されたヒストン H2AX (γ -H2AX) は DNA 損傷部位に集積蛍光免疫染色にてドット状のシグナル (γ -H2AX foci) として観察される。近年、機械学習解析の発展が、画像解析において注目を受け、人間の目では検出できない微妙な変化やパターンを識別し、その中に埋もれたルールの抽出を可能としており、本年度の共同研究においては、がん増殖とゲノムストレス応答の関連性を γ -H2AX foci のパターンの機械学習解析の点から得た知見を報告する。

まず、 γ -H2AX foci の「輝度」と「サイズ」の情報を教師データとして用いて機械学習モデルを構築し、TIP60-HAT (ヒストンアセチル化酵素) 変異型細胞を効率よく言い当てることができるようになった。TIP60 による H2AX のアセチル化の欠損によりがん化シグナルが亢進することから、機械学習モデルは「がん化シグナルが亢進した細胞」を γ -H2AX foci パターンから見分けることができた結論した。教師なし機械学習を行ったところ、がん化シグナルが亢進した細胞が「細胞集団」として存在し、これらの細胞集団に共通の γ -H2AX foci パターンの特徴が存在することを見出し、野生型細胞のなかでもがん化シグナルが亢進した細胞に分類された細胞が見られた。すなわち、がんシグナルパターン形成に TIP60 以外の因子 (=PLK1) の関与が示唆された。

今後はさらに因子を拡張していくことで、クロマチンを基盤としたがん化シグナルのより詳細なネットワークの同

定とともに、本研究のアプローチをもってすれば、より精度の高い機械学習モデルの構築に貢献できるのではと期待している。

発表論文

- (1) Ikura M., Furuya K., Matsuda T., Ikura T. Impact of Nuclear *De Novo* NAD⁺ Synthesis via Histone Dynamics on DNA Repair during Cellular Senescence To Prevent Tumorigenesis. *Mol Cell Biol.* (2022) 42 (11) : e0037922. doi: 10.1128/mcb.00379-22.
- (2) Furuya K., Ikura M., Ikura T. Machine learning extracts oncogenic-specific γ -H2AX foci formation pattern upon genotoxic stress. *Genes to Cells* (2023) 28(3):237-243. doi: 10.1111/gtc.13005

重 2-1

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

(広島大学原爆放射医学科学研究所：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、放射線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った。また免疫チェックポイント分子 PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現が有意に増加することも明らかとなった。これまでも CD163 を発現する TAM は様々な癌種において予後不良や抗癌剤・免疫チェックポイント阻害剤による治療効果を低下させることが報告されている。また、照射による TAM び PD-L1 発現増加は、腫瘍微小環境における免疫抑制作用に強く関与する可能性が示唆される。

今後は、実際に放射線照射がヒトの腫瘍組織に存在する単球/マクロファージに及ぼす影響を解析するため、放射線照射前後の組織切片（主に食道扁平上皮癌）の免疫組織化学染色を行い、TAM マーカーの発現変化や予後への影響等を解析する予定である。

発表論文

1) Kaneta A, Nakajima S*, Okayama H, Matsumoto T, Saito K, Kikuchi T, Endo E, Ito M, Mimura K, Kanke

Y, Saito M, Saze Z, Fujita S, Sakamoto W, Onozawa H, Momma T, Ohki S, Kono K. Role of the cGAS-STING pathway in regulating the tumor-immune microenvironment in dMMR/MSI colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 71:2765-2776, 2022. (*corresponding author)

2) Nakajima S, Mimura K, Kaneta A, Saito K, Katagata M, Okayama H, Saito M, Saze Z, Watanabe Y, Hanayama H, Tada T, Sakamoto W, Momma T, Ohira H, Kono K. Radiation-induced remodeling of the tumor-microenvironment through tumor cell-intrinsic expression of cGAS-STING in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022. (in press)

重 2-2

造血器悪性腫瘍の発症・進展に関与するゲノム・エピゲノム異常の解析

研究組織

共同研究代表者：松井 啓隆

(熊本大学大学院生命科学研究部：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)

平山 真弓

(熊本大学国際先端医学研究機構：研究員)

金井 昭教

(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：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

本研究では、ゲノム異常に伴う造血器腫瘍の発症機序を解明することを目的として、2015年に新たに骨髄性造血器腫瘍の責任遺伝子であることが判明した *DDX41* に注目し、研究を行った。

DDX41 は DEAD-box 型 RNA ヘリケースをコードする遺伝子で、骨髄性造血器腫瘍の 4% 程度において遺伝子変異を認める。RNA ヘリケースの遺伝子変異が造血器腫瘍に関与する例は限られていること、また本遺伝子変異を有する症例が特殊な表現型を示す（骨髄低形成を示し、60歳代以降に発症するなど）ことから、本遺伝子変異の病的意義を明らかにすることは、造血器腫瘍の発症機序を明らかにするうえで重要といえる。

研究では、*DDX41* が結合する RNA 配列を特定し、*DDX41* 発現抑制に伴う RNA スプライシング変化を解析した。また、*DDX41* 発現が抑制された細胞において、おもに分裂後に DNA 損傷が増強することを発見したことを契機に、*DDX41* 発現低下による DNA 複製障害の程度は比較的軽度であるものの、逆にそうであるが故に、DNA 複製障害が看過され細胞分裂に至ることを明らかにした。このことについては、受入先との共同実験により、*Ddx41* 遺伝子改変マウスの造血細胞においても同様であることを確かめた。

最終的に、*DDX41* が RNA スプライシングと転写伸長とを連携させる重要な因子であることを明らかにし、この異常が造血障害に深く関与することを突き止め、以下の論文に報告した。

今後、*DDX41* 変異と協調する遺伝子変異や加齢との関

係性をさらに追求し、本遺伝子変異が造血器腫瘍に至るメカニズムの全容を明らかにしたい。

発表論文

1. Shinriki S, Hirayama M, Nagamachi A, Yokoyama A, Kawamura T, Kanai A, Kawai H, Iwakiri J, Liu R, Maeshiro M, Tungalag S, Tasaki M, Ueda M, Tomizawa K, Kataoka N, Ideue T, Suzuki Y, Asai K, Tani T, Inaba T, Matsui H. *DDX41* coordinates RNA splicing and transcriptional elongation to prevent DNA replication stress in hematopoietic cells. *Leukemia* 36(11):2605-2620, 2022.
2. Shinriki S, Matsui H. Unique role of *DDX41*, a DEAD-box type RNA helicase, in hematopoiesis and leukemogenesis. *Front Oncol.* 12:992340, 2022.

重 2-3

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)

受入研究代表者：笹谷 めぐみ

(広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

原爆被爆者の疫学調査より、大腸は発がんリスクの高い臓器の1つとして周知されている。申請者は、先行研究で家族性大腸腺腫症のモデルマウスを用いて、幼若期の放射線被ばくにより特異的に消化管腫瘍の発生を認めることを確認している。本モデルマウスは、低線量被ばく影響のリスク評価とその発がん機構解明に有用なモデルと言える。本研究は、自然発生と放射線誘発の消化管腫瘍の発生過程を病理組織学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、これまで分類不可能であった腫瘍を精度良く識別可能と考えられる。

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

Hiromi Yanagihara, Takamitsu Morioka, Shunsuke Yamazaki, Yutaka Yamada, Hirotaka Tachibana, Kazuhiro Daino, Chizuru Tsuruoka, Yoshiko Amasaki, Mutsumi Kaminishi, Tatsuhiko Imaoka, Shizuko

Kakinuma. Interstitial deletion of the *Apc* locus in β -catenin-overexpressing cells is a signature of radiation-induced intestinal tumors in C3B6F1 *Apc*^{Min/+} mice. *Journal of Radiation Research*, 2023. In press.

重 2-4

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)

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、脂肪沈着部位に F4/80 陽性マクロファージの集簇と炎症細胞浸潤を認め、さらに α -SMA と Picrosirius Red 染色により、同部位に軽度の線維化も認めた。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 2-5

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

放射線照射は細胞内の様々な遺伝子発現を変動させる。近年の研究から、放射線照射に伴う DNA 損傷依存的シグナル伝達が多様な免疫応答を引き起こすことが報告されている。これらの免疫応答は、放射線照射を受けた細胞を起点として発信されると考えられているが、その細胞内でどのような遺伝子発現変化が生じているか、未だ多くが明らかになっていない。そこで本研究課題では、長崎大学鈴木啓司准教授との共同研究により、放射線照射依存的遺伝子発現変化を網羅的に解析し、特に免疫応答分子の発現調節に関する分子機構解明を目指した。本研究では、ヒト正常皮膚線維芽細胞、ATM 欠損の AT1BR 細胞、ATR 欠損の F02-98 細胞を用いて、2 Gy X 線照射後、96 時間の時点での RNA を回収し、RNA-seq 解析を行った。その結果、正常細胞では ISG (Interferon stimulated genes) 遺伝子群の変動は少なく、G2/M チェックポイントが失活している AT1BR 細胞および F02-98 細胞において ISG 遺伝子群の発現が顕著に上昇していた。非常に興味深いことに、AT1BR 細胞と F02-98 細胞のそれぞれで ISG 遺伝子群内の各遺伝子発現上昇レベルは少しずつ異なっていた。以上のことから、ATM と ATR は放射線照射後の自然免疫応答の活性化に異なる役割を果たしていることが示唆された。今後は、DNA 損傷応答因子である ATM と ATR がどのように自然免疫応答遺伝子の発現調節をしているか、その分子機構解明を目指す。

発表論文

1. Kohei Okada, Hiro Sato, Takuya Kumazawa, Yasumasa Mori, Tiara Bunga Mayang Permata, Yuki Uchihara, Shin-ei Noda, Keiji Suzuki, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo, Soehartati Gondhowiardjo, Takashi Nakano, Tatsuya Ohno, Atsushi Shibata, Calreticulin upregulation in cervical cancer tissues from patients following 10 Gy radiotherapy,

Advances in Radiation Oncology, in press

2. Yuki Uchihara, Tiara Bunga Mayang Permata, Hiro Sato, Reika Kawabata-Iwakawa, Sayako Katada, Wenchao Gu, Sangeeta Kakoti, Motohiro Yamauchi, Reona Kato, Soehartati Gondhowiardjo, Naoki Hosen, Takaaki Yasuhara, Atsushi Shibata, DNA damage promotes HLA class I presentation by stimulating a pioneer round of translation-associated antigen production, *Molecular Cell*, 82(14):2557-2570, 2022

重 2-6

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 を欠損させたがん細胞で見られる特殊な DNA 複製特性を利用して新規抗がん剤の開発を進めており、独自のスクリーニング系で得られたリード化合物の生物学的評価を進めて順次論文化を目指している。

加えて、福島第一原発事故の長期に渡る廃炉作業に資する生物影響研究も実施し、高線量率放射線を短期的に被ばくしたマウスに比べて低線量率放射線を長期的に被ばくしたマウスの長骨において、炎症が亢進しているにも関わらず骨代謝が活性化していることを明らかにした (Kohzaki et al, JBMR Plus)。また、福島第一原発事故直後と事故前の東電の作業員の健康診断の血液データを使って比較解析した結果、正常値の範囲内でヘモグロビンの変化率が被ばく線量と統計的に有意に相関していることを報告した (Okazaki, Kohzaki et al, JRR)。今後もこれらの研究成果を発展させて、不明な点が多い低線量放射線の生物影響評価研究に貢献していく予定である。

発表論文

1. Relationship between haematological data and radiation doses of TEPCO workers before and after the FDNNP accident. Okazaki R, Kohzaki M (Co-first authorship), Kai M, Jiang Y, Kubo T, Ootsuyama A, Sado T, Suzuki K, Tateishi S, Mori K. *J Radiat Res*. 2023 Jan 4;rrac089. doi: 10.1093/jrr/rrac089.
2. Long Bones Exhibit Adaptive Responses to Chronic Low-Dose-Rate Ionizing Radiation despite its Lifespan-Shortening and Carcinogenic Effects on C57BL/6 Mice. Kohzaki M, Ootsuyama A, Abe T, Tsukamoto M, Umata T, Okazaki R. *JBMR Plus*. 2022 Dec 3;6(12):e10688. doi: 10.1002/jbm4.10688.

3. Mammalian Resilience Revealed by a Comparison of Human Diseases and Mouse Models Associated With DNA Helicase Deficiencies. Kohzaki M. Front Mol Biosci. 2022 Aug 11;9:934042. doi: 10.3389/fmolb.2022.934042.
4. Contribution of radiation education to anxiety reduction among Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant workers: a cross sectional study using a text mining method. Okazaki R, Satoh K, Hasegawa A, Matsuda N, Kato T, Kanda R, Shimada Y, Hayashi T, Kohzaki M, Mafune K, Mori K. J Radiat Res. 2022 Jan 20;63(1):44-50. doi: 10.1093/jrr/rrab101.

重 2-7

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)

加藤 陸

(昭和薬科大学：学部生)

中川 歩美

(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に注力して解析を進めた。また、細胞から抽出した蛋白質において、ウェスタンブロット法により、これら因子の活性化を確認する実験も実施した。

発表論文

なし

重 2-8

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 Researcher(s) : Artur Pisarenka (Head of the Department of Head and Neck Surgery, Minsk City Clinical Oncological Center, Minsk, Belarus); Victor Kondratovitch (Head of the Minsk City Clinical Oncological Center, Minsk, Belarus)

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

Resident Researcher(s) : Tatiana Rogounovitch (Research Fellow, Department of Radiation Medical Sciences, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Japan)

Contents, Results and Prospects of Study

Previous genome-wide association studies have identified 4 genetic loci (chr. 2 (*DIRC3*), 8 (*NRG1*), 9 (*FOXEL*, *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 (*FOXEL*, *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.

During 2022 financial year, despite the difficulties with receiving samples from Belarus, we were able to obtain a number of new samples. We also updated clinical-demographic database: the settlement of living at the time of the Chernobyl accident (as of 04/26/1986), and the date of birth and the date of the first operation for all

patients were refined.

We extracted DNA and genotyped all 6 SNPs. Using univariate analysis, we analyzed 4 groups of patients: 1) 498 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) 512 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 statistically significant association with risk of thyroid cancer for the chr.9 (*FOXEL*, *PTCSC2*) and chr.8 (*NRG1*) loci in the groups of patients of all ages and cancer etiology. The association signal of the chr.14 (*PTCSC3*) locus was found in all groups except radiation-related pediatric PTCs. The chr.2 (*DIRC3*) locus was associated with adult-age group of both exposed and non-exposed patients. These findings indicate that radiation-related thyroid carcinogenesis does not display genetic markers different from those seen in sporadic thyroid carcinogenesis in adult patients, and that it is dependent on the pathways and signals mediated by *FOXEL*, *PTCSC2*, *NRG1*, *DIRC3* and *PTCSC3*.

Presented papers

None

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 Researcher (s): Victor Kondratovitch (Head of the Dispensary, Minsk City Clinical Oncological Center, Minsk, Belarus)

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

Resident Researcher (s): Tatiana Rogounovitch (Research Fellow, Department of Radiation Molecular Sciences, Atomic 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. We performed immunohistochemical staining for BRAF VE1 (Abcam), TTF1 (Leica), Thyroglobulin (Nichirei), PD-L1 (SP263, Ventana), PD-1 (NAT105, Roche) and Ki67 (clone MIB-1, Dako). DNA was extracted from microdissected tumoral component, and *TERT* promoter (*TERT*_p) mutations were analyzed by ddPCR, and *N*, *K*, *H-RAS* by Sanger sequencing. BRAF^{V600E} was found in 5.6% (2/36), and *RAS* mutations were found in 42.9% (15/35) of cases. *TERT*_p mutations (C228T and C250T) were found in 28.1% (9/32) of cases. Two cases had both

*TERT*_p and BRAF^{V600E} mutations, four cases had both *TERT*_p and *RAS* mutations. Ki67 labelling Index (LI) was determined with an image-analyzing software in a total of ~1,000 tumor epithelial cells. Using Ki67 LI data, we divided all PDTC cases into 3 groups: 0-5%, >5-10%, and >10%. Cause-specific death in these 3 groups were 5.3% (1/19), 72.7% (8/11) and 33.3% (2/6), respectively. These data demonstrate that Ki67 LI >5% associates with a significantly elevated risk of death from disease (p=0.0008). High PD-L1 status (intensive membrane staining in ≥25% of tumor cells) was found in 5 cases (13.9%), 3 of these patients are alive and are now considered for immunotherapy.

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

Presented papers

None

重 2-10

宿主免疫監視機構を応用した革新的がん治療開発

研究組織

共同研究代表者：保田 朋波流

(広島大学大学院医系科学研究科免疫学：教授)

共同研究者：河野 洋平

(広島大学大学院医系科学研究科免疫学：准教授)

郭 芸

(広島大学大学院医系科学研究科免疫学：助教)

下岡 清美

(広島大学大学院医系科学研究科免疫学：助教)

北嶋 康雄

(広島大学大学院医系科学研究科免疫学：助教)

大木 駿

(広島大学大学院医系科学研究科免疫学：助教)

田村 結実

(広島大学大学院医系科学研究科免疫学：大学院生)

張 曼

(広島大学大学院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研究を進めている。2022年度はマウスおよびヒトの細胞を用いて、放射線や発がん性物質への暴露によって自然発症するがん、リンパ腫、白血病、メラノーマなどのがん細胞を標的とする生体免疫監視システムの誘導や機能解明を進め、研究成果の一部をがん専門雑誌に発表した。主たる研究成果についてはプレスリリースを行った。

<https://www.hiroshima-u.ac.jp/system/files/192335/> プレスリリース (がんを引き起こすウイルスの退治にはヘルパー T 細胞もキラー T 細胞となる) .pdf

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く。特に固形がんを標的とした免疫原性の誘導、白血病細胞に対する免疫監視の誘導、放射線誘発性がんや隣臓がんに対する治療方法の開発などに注力する。

発表論文

1. Azuma, H., Kawano, Y., Shitaoka, K., Kawahara, T., Ito, A., Higashiura, A., Kitajima, Y., Ohki, S., and Yasuda, T. Vaccination with the Omicron spike RBD boosts broadly neutralizing antibody levels and confers sustained protection even after acquiring immunity to the original antigen. *Int. Immunol.*, dxac055, 2022. doi: 10.1093/intimm/dxac055
2. Tamura, Y., Yamane, K., Kawano, Y., Bullinger, L., Wirtz, T., Weber, T., Sander, S., Ohki, S., Kitajima, Y., Okada, S., Rajewsky, K., and Yasuda, T. Concomitant Cytotoxic Effector Differentiation of CD4 + and CD8 + T Cells in Response to EBV-Infected B Cells. *Cancers*, 14, 4118, 2022. doi: 10.3390/cancers14174118
3. Kitajima, Y., Tsukahara, R., Nakamoto, S., and Yasuda, T. Efficient isolation of lymphocytes and myogenic cells from the tissue of muscle regeneration. *Cells*, 11, 1754, 2022. doi: 10.3390/cells11111754
4. Mise, S., Matsumoto, A., Shimada, K., Hosaka, T., Takahashi, M., Ichihara, K., Shimizu, H., Shiraishi, C., Saito, D., Suyama, M., Yasuda, T., Ide, T., Izumi, Y., Bamba, T., Kimura-Someya, T., Shirouzu, M., Miyata, H., Ikawa, M., and Nakayama, K.I. Kastor and Polluks polypeptides encoded by a single gene locus cooperatively regulate VDAC and spermatogenesis. *Nat. Commun.*, 13, 1071, 2022. doi: 10.1038/s41467-022-28677-y
5. 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. doi: 10.1016/j.jphs.2022.01.005

重 2-11

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進展させ、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、肝がんの遺伝子変異スペクトラム解析を行った。前年度で確立した肝がん組織からレーザーマイクロダイセクション方法でDNA精製から次世代シーケンス解析法を活用して、解析する項目を増やして、塩基置換に加えて、コピー数異常や変異シグネチャー解析を行い、異なる実験群で生じた肝がんの遺伝子変異特徴を調べた。また、進行癌に加えて、前がん病変からゲノムDNAを抽出し、同様な解析を行い、発がん過程におけるゲノム変異の蓄積の探索も実施し、発がん過程早期に生じた特定癌遺伝子の変異を突き止めた。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 2-12

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

(広島大学病院腎泌尿器科：医科診療医)

共同研究者：武本 健士郎

(広島大学病院腎泌尿器科：医科診療医)

福島 貴郁

(広島大学病院腎泌尿器科：医科診療医)

池田 健一郎

(広島大学病院：助教)

後藤 景介

(広島大学病院：助教)

日向 信之

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

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

【緒言】腎細胞癌は炎症に代表される酸化ストレスが発癌因子であることが知られているが、その背景にある分子機構は不明な点が多い。本研究では、酸化ストレス応答因子 BTB domain and CNC homolog 1 (BACH1) の腎細胞癌における役割について解析した。

【方法】当院で施行した淡明細胞型腎細胞癌の手術標本における BACH1 の免疫染色を行い、その臨床的意義について解析する。腎癌細胞株において BACH1 の分子機能解析(遊走能・浸潤能評価)を行う。RNA シーケンスを用いて遺伝子発現プロファイルを評価する。BACH1 と抗酸化酵素 Heme oxygenase-1 (HO-1) との相関を解析する。マウス皮下移植モデルを用いて BACH1 の生体内における機能解析を行う。

【結果】腎摘除術標本 77 例のうち BACH1 陽性群は 31 例 (40%) であり、陰性群と比較して有意に high stage であり、予後不良であった。また、BACH1 陽性群では血清炎症性マーカーである CRP および好中球リンパ球比が有意に高値であった。腎癌細胞株において BACH1 のノックダウンにより遊走能および浸潤能の有意な低下を、BACH1 の過剰発現にて有意な上昇を認めた。また、RNA シーケンスでは炎症反応、上皮間葉系移行 (EMT) 関連経路との有意な関与が認められた。BACH1 と抗酸化酵素 HO-1 の発現は腎癌細胞株において負の相関が認められた。

また、腎摘除術標本における HO-1 の免疫染色では、HO-1 陰性症例は有意に pT stage が高く、生命予後が悪い傾向にあった。マウスモデルにおいては、BACH1 過剰発現腫瘍で腫瘍サイズは有意に大きく、ノックアウト腫瘍では有意に小さかった。また、採材腫瘍において EMT 関連蛋白との関連が認められた。

【結論】腎細胞癌において BACH1 は予後不良因子であり、その分子機構のひとつとして HO-1 抑制を介した炎症の惹起が考えられる。また、生体内での腫瘍増大においては EMT の関与が示唆される。

発表論文

BACH1 promotes clear cell renal cell carcinoma progression by upregulating oxidative stress-related tumorigenicity. Kenshiro Takemoto, Kohei Kobatake, Kento Miura, Takafumi Fukushima, Takashi Babasaki, Shunsuke Miyamoto, Yohei Sekino, Hiroyuki Kitano, Keisuke Goto, Kenichiro Ikeda, Keisuke Hieda, Tetsutaro Hayashi, Nobuyuki Hinata, Osamu Kaminuma. *Cancer Sci.* 2023 Feb;114(2):436-448. doi: 10.1111/cas.15607. Epub 2022 Nov 1.

重 2-13

ヘルパー T 細胞における放射線照射が誘導する細胞老化の検討

研究組織

共同研究代表者：王 鐸

(産業医科大学：産業医学基礎研究医員)

共同研究者：吉田 安宏

(産業医科大学医学部免疫学・寄生虫学：准教授)

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：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

本年度は、若年と老齢のマウス (C57BL/6 背景) を用い老化に関連する因子を解析した。マウスを解剖し脾臓細胞を調整後、老化の指標を解析し、細胞表面マーカーはフローサイトメトリー法により、脾臓細胞を Concanavalin A (ConA) あるいは LPS で刺激した培養上清中のサイトカインを ELISA 法で解析した。

ConA 刺激した脾臓細胞培養上清中のサイトカイン IL-2 は、統計的な優位さはないものの、老齢マウスで低い傾向が認められた。一方、LPS 刺激した脾臓細胞培養上清中のサイトカイン IL-6 は、老齢マウスと若年マウスで差が認められなかった。

これらの結果は、以前報告した若年時放射線照射マウスで観察していた老齢時 T 細胞活性化現象に通じるものがあり、この視点からも老化における T 細胞活性化を検討することは重要であると考えている。

今後は、細胞老化の評価に使用される β ガラクトシダーゼを測定指標に加え、その状況下で他の細胞老化の指標や個体の老化がどの様に変化するかを検討する。また、生存が延長している傾向を持つことを観察している STAT4 KO マウスを用いて、野生型との比較から老化に関する情報を集める計画である。

発表論文

なし

重 2-14

新規がん治療戦略としてのNFAT isoform 選択的制御法の開発

研究組織

共同研究代表者：北村 紀子

(東京都医学総合研究所：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

転写因子 NFAT は細胞増殖、細胞周期調節、血管およびリンパ管新生などを司る遺伝子の転写制御を通して、放射線発がんを含む種々のがん発症や病態形成に深く関わる。そのため、NFAT の機能抑制は新たながん治療戦略として有用と考えられる。しかし、NFAT には5つの isoform が存在し、その活性は組織や病態、進行度によって大きく異なる。そこで本共同研究では、白血病細胞における NFAT isoform の機能の違いと isoform 選択的抑制に対する効果を比較解析した。

ヒト白血病細胞株である Jurkat に各 NFAT isoform の発現ベクターを強制発現し、細胞調節や増殖に関わる遺伝子の発現変化を調べたところ、ある種の細胞増殖に関与する遺伝子では isoform 間で力価の違いや相反した作用が認められた。また、これまでに各 NFAT isoform のリコンビナントタンパクを用いて制御分子 Calcineurin との結合様式を調べ、isoform 選択性に寄与する配列を得たが、この配列ペプチドを細胞に導入してその効果を確認したところ、一部の isoform 選択的阻害の効果は Jurkat では非常に弱く、細胞種による違いが認められた。

現在使用されている NFAT 機能抑制薬は NFAT の制御分子 Calcineurin の阻害剤や、両分子間の結合阻害剤であり、これらは全ての isoform に影響を与える。しかし、isoform 間では機能が大きく異なるため、一律の NFAT 阻害では期待される薬効が得られない可能性が高い。今後、様々ながん細胞における NFAT isoform 選択的制御機構を解明することによって、新しいがん治療法の開発に貢献したいと考えている。

発表論文

なし

重 2-15

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

放射線が乳腺組織の細胞外マトリックスに与える影響を調べるために、基底膜主要構成因子であるラミニン 332 に着目した検討を行った。本研究に用いるヒト LAMC2 ノックイン TG マウスの広島大から本研究室への搬入が新型コロナウイルス感染症による影響を受けて遅延したため、本年度、TG マウスの放射線照射までは実施できなかった。現在、ホモマウス個体が順調に生まれていることから、近日中に乳腺組織の放射線照射による解析に着手することができ

る。そのため、本研究室で樹立したラミニン 332 に対する抗体を用いて、乳腺組織における基底膜の免疫組織化学解析および生化学的に当該分子の発現・局在の解析を完了した。今後、本手法を用いて、神沼研究室において放射線照射したマウス乳腺組織の解析を進めることで、放射線が細胞外マトリックスに及ぼす影響を検証する。

発表論文

なし

重 2-16

Role of miR-214/Per1 in mediating 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, Japan)

Contents, Results and Prospects of Study

Given the daily timing differences of physiological processes among human tissues, chronoradiotherapy is taking circadian time into account during anti-cancer therapies to improve the therapeutic index by improving the tumor killing efficacy and/or limiting radiation injury to healthy tissues. 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. Our latest data from ABTS assay showed that the lung tissues in wild type C57BL/6 mouse at zeitgeber time (ZT) 20, the most radioresistant time point, had a significant higher radical scavenging ability, consistent with lower endogenous ROS levels detected by the ROS/RNS-sensitive probe, DCFH-DiOxyQ. In general, total antioxidant capacity provide a limited information about the antioxidant status, excluding the contribution of antioxidant enzymes such as glutathione reductase that's responsible for maintaining the supply of reduced glutathione (GSH). We then observed a robust

rhythmic expression of glutathione reductase, the results supported the aforementioned observation of clock control of ROS hemostasis. Nrf2 functions as a master regulator of cellular resistance to oxidants by orchestrating the transcription of an array of antioxidant response elements (AREs) - containing genes encoding antioxidants and Phase II detoxification enzymes/proteins. To test the hypothesis that lung response to radiation challenge is coupled to temporal Nrf2 activity, we examined the total Nrf2 protein levels in mouse lungs. Western blotting using a specific Nrf2 antibody revealed a significant difference with an approximately twofold higher signal at ZT20 than ZT16. We are continuing this collaborative program, the new findings may be potential in preventing radiation-induced pulmonary injury.

Presented papers

N/A

重 2-17

低線量・低線量率放射線発がんのエピゲノム解析

研究組織

共同研究代表者：臺野 和広

(量子科学技術研究開発機構、量子生命・医学部門
放射線医学研究所放射線影響研部：研究統括)

共同研究者：山田 裕

(量子科学技術研究開発機構、量子医学・医療部門
放射線医学研究所放射線影響研部：専門業務員)

柳原 啓見

(量子科学技術研究開発機構、量子医学・医療部門
放射線医学研究所放射線影響研部：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

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 メチル化異常の検出感度を向上させるため、レーザーマイクロダイセクション法により腫瘍組織に混在する正常細胞や間質細胞を除いて腫瘍細胞のみを回収する手法の検討を行い、回収した腫瘍細胞から抽出できるゲノム DNA の収量と品質を確認し、DNA メチル化の解析に使用できる見込みを得た。これにより、今後、腫瘍における DNA メチル化異常の高感度な解析が可能になるとともに、前癌病変や微小な腫瘍検体の解析も可能になると期待される。

重 2-18

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：嘱託)

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

成人健康調査 (AHS) の全対象者である被爆者約 25,000 人の血液検体は、原爆後早期にがんを発症した人も含めて 1958 年の健康診断以来、2 年ごとの検診時に行われた血液検査で塗抹標本として大量に保存されている。これらの保存検体を用いたゲノム解析 (まずは GWAS 研究) によって、放射線関連がんの発症機構における感受性の個人差を明らかにすることが可能になると期待される。このゲノム解析の実現可能性を判断するためには、微量の血液検体から調製された塗抹標本の利用可能性を調査することが必要である。本研究では所内ボランティア 6 名の血液検体を用いて調製した塗抹標本から抽出した DNA の約 70 万 SNP を、Axiom Japonica Array NEO (AJAN) と Infinium Japanese Screening Array (IJSa) の 2 種類の SNP アレイを用いて正確に同定できるかを比較検討した。新鮮な血液検体から得られた DNA (W-DNA) および血液検体から調製した塗抹標本から抽出し QIAGEN REPLI-g DNA 増幅キットで増幅した DNA (増幅 DNA) を用いて、これら 2 つの SNP アレイの SNP の同定率 (call rate) および W-DNA と増幅 DNA の一致率 (concordance) について比較検討した。その結果、2 つの SNP アレイ AJAN と IJSa の W-DNA と増幅 DNA の平均同定率はそれぞれ 97% 以上と 96% 以上であった。W-DNA と増幅 DNA の一致率は AJAN では 93% 以上であったが、IJSa では 99.7% 以上で、IJSa がより信頼性の高い結果が得られることが分かった。この予備的研究は 2022 年 9 月に終了し、その後、実際に AHS 対象者 12 名の新鮮な血液検体と 10 から 50 年前に保存した塗抹標本から抽出した DNA を用いて、新たな予備的研究を開始している。現在、保存血液検体から得られた DNA について Tape Station を用いて DNA サ

イズなどの特性を調べている。今後、REPLI-gを用いた増幅法の検討、及びSNPアレイへの適用性を検討する予定である。

発表論文

Pugh JL, Coplen CP, Sukhina AS, Uhrlaub JL, Padilla-Torres J, Hayashi T, Nikolich-Zugich J. Lifelong cytomegalovirus and early-LIFE irradiation synergistically potentiate age-related defects in response to vaccination and infection. *Aging Cell* 2022 Jun; 21(7):e13648.

重 2-19

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 Researcher(s): Tetiana Bogdanova (Professor and Chairman, Laboratory of Morphology of Endocrine system, Institute of Endocrinology and Metabolism, Kyiv, Ukraine)

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

Resident Researcher(s): Tatiana Rogounovitch (Research Fellow, Department of Radiation Molecular Sciences, Atomic Disease Institute, Nagasaki University, Japan)

Contents, Results and Prospects of Study

A total of 60 patients (median age 28.4 y.o, range 8-48 y.o; 46 were exposed to Chornobyl radiation and 14 were non-exposed) with radioiodine-refractory (RAI-R) recurrent papillary thyroid carcinoma (PTC) treated in IEM, Kyiv, Ukraine between 1998 and 2020 were enrolled. 175 FFPE tissues of primary tumors, primary metastases, and recurrent nodal metastases were immunohistochemically stained for BRAF VE1 (Abcam), PD-L1 (SP263, Ventana), PD-1 (NAT105, Roche), Ki-67 (clone MIB-1, Dako) and anti-NRAS (mutated Q61R) (SP174, Abcam). We found that 69.5% (41/59) of PTCs were BRAF^{V600E}-positive, and 1.7% (1/59) PTC had the NRAS^{Q61R} mutation. Ki-67 labelling index was determined with an image-analyzing software in a total of ~1,000 tumor epithelial cells. The immune checkpoint status was determined as positive when PD-L1 expression was observed in more than 25% of tumor epithelial cells, and PD-L1 and PD-1 expression was positive in more than 1% of tumor-associated immune cells simultaneously.

Using multivariate statistical analysis of demographic,

clinical and morphological data, we found that in the RAIR recurrent PTC group under study, positive immune checkpoint status was observed in 23.7% (14/59) of primary tumors, in 34.3% (12/35) of primary metastasis and in 28.8% (17/59) of recurrent metastasis. Such patients may be candidates for immunotherapy.

Presented Papers

1. T. Bogdanova, S. Chernyshov, L. Zurnadzhy, T. Rogounovitch, N. Mitsutake, M. Tronko, M. Ito, M. Boglov, S. Masiuk, S. Yamashita, V.A. Saenko: The relationship of the clinicopathological characteristics and treatment microcarcinomas with the latency period and radiation exposure. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13:1078258. (2022)
2. T. Bogdanova, S. Chernyshov, L. Zurnadzhy, T. Rogounovitch, N. Mitsutake, M. Tronko, M. Ito, M. Boglov, S. Masiuk, S. Yamashita, V.A. Saenko: The high degree of similarity in histopathological and clinical characteristics between radiogenic and sporadic papillary thyroid microcarcinomas in young patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13:970682. (2022)
3. L. Zurnadzy, T. Bogdanova, T. Rogounovitch, M. Ito, M. Tronko, S. Yamashita, N. Mitsutake, M. Boglov, S. Chernyashov, S. Masiuk, V.A. Saenko: Clinicopathological Implications of the BRAF^{V600E} mutation in papillary thyroid carcinoma of Ukrainian patients exposed to the Chernobyl radiation in childhood: a study for 30 years after the accident. *Front Med (Lausanne)*, 9:882727. (2022)

重 2-20

小細胞肺癌由来の高転移性細胞の悪性化機序の解析

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

がんの約2割を占める小細胞肺癌は、初回の放射線療法や化学療法が効果を示すものの、再発・転移しやすいため予後が非常に悪い難治性がんである。共同研究代表者らは、再発患者由来の小細胞肺癌細胞株を用いた自然転移モデルを開発し (Sakamoto *et al.* Cancer Sci. 2015)、そのモデルから形態が変化した高転移性亜株を樹立した。これまでの共同利用研究で、この亜株についてゲノムワイド siRNA スクリーニングを行い、形態変化や増殖抑制をもたらす複数の1次ヒット siRNA を得ている。本年度は、昨年度に引き続き1次ヒット siRNA の評価を進め、主に二つのヒット siRNA の標的遺伝子について検討した。一つはクロマチン制御因子 TRRAP であり、もう一つはシャペロンタンパク質をコードする X である。

高転移性亜株 C5B 細胞における TRRAP のノックダウンは、高転移性亜株の形態変化および増殖抑制をもたらした。このとき、MYC タンパク量には影響がなかったが、MYC によって発現が抑制されるインテグリンサブユニット ITGA3 は、発現が増加した。TRRAP は MYC による転写制御に重要であることが知られており、高転移性亜株における形態変化や ITGA3 の発現抑制は、TRRAP を介した MYC による転写制御に依存する現象と考えられた。

一方、X をノックダウンすると、ITGA3 の発現の増加に加えて、MYC のタンパク量も低下した。定量 PCR によって MYC の mRNA の一定程度の減少も見られた。従って X は、細胞内における MYC 量に mRNA およびタンパクレベルで影響しており、TRRAP とは異なる機序で MYC 活性に関与する因子であることが示唆された。

今後は、高転移性亜株と親株における X と MYC の相互作用の検討や、高転移性亜株において X タンパク質と相互作用するタンパク質群の探索を行う予定である。

重 2-21

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例として急性骨髄性白血病 (rAML) がある。これまでの研究で、rAML の実験動物である 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、そのメカニズムは明らかではない。そこで、本研究では rAML と脾臓の関係を明らかにすることを目的として、放射線を頭部に照射した C3H マウスを長期飼育し、頭部と脾臓の造血幹細胞 (HSC) を観察対象として、rAML 関連遺伝子変異の経時的变化を解析した。その結果、非照射部位の脾臓で片側 *sfpi1* 遺伝子領域の欠失をもった HSC が増加している傾向が見られた。片側 *sfpi1* 遺伝子領域の欠失は放射線が直接引き起こすと考えられるため、頭部の骨髄内で欠失を生じた HSC が脾臓に移動している可能性がある。

今後は、脾臓が rAML の発症の場になっている可能性を明らかにするため、頭部以外の部位、例えば大腿骨に放射線を照射し、脾臓に片側 *sfpi1* 遺伝子領域の欠失をもった HSC が増加するか検証する。

発表論文

特になし

重 2-22

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。

昨年度までに、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。本年度は、この実験系を用いて、初代培養した肝星細胞における肝星細胞マーカーであるグリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) と Desmin の発現の挙動とその特徴を調べた。そして、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た。

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 2-23

間葉系幹細胞由来ナノ小胞による新規細胞療法の開発

研究組織

共同研究代表者：三浦 康生

(藤田医科大学医学部：教授)

共同研究者：藤井 紀恵

(藤田医科大学医学部：講師)

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

本研究は、間葉系幹細胞 (mesenchymal stromal/stem cells: MSC) 由来のエクソソームを含む細胞外小胞 (extracellular vesicles: EVs) が持つ生物学的特性を活用した in vitro の非臨床試験を実施し、悪性疾患群に対する新規治療法開発の基盤となる研究成果が得られた。

今後は、MSC-EV の標的細胞における mode of action の解明をさらに進め、in vivo の非臨床試験を進める。

現在の悪性疾患の治療法には、手術療法、放射線療法、化学療法 (抗がん剤)、免疫療法があり、特に免疫療法には期待が高まっている。本研究において応用した MSC-EV を用いた治療は、化学療法および/または免疫療法の新たな選択肢と位置づけられ、既存治療で懸念される造腫瘍性や免疫原性が無いあるいは低い可能性があることが期待される。悪性疾患群は有効な治療法が開発が求め続けられている疾病群であり、本研究により大きなメディカルニーズに対応できるものと期待される。

発表論文

該当なし

重 2-24

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

(長崎大学病院腫瘍外科：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

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や放射線抵抗性と強い相関があると報告がある。*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。我々はさらに、*TERT* プロモーター変異のない癌でもプロモーターメチル化により *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高度悪性化を示唆する所見が少なく、また年齢分布より放射線感受性であることが推測されている。

前年度は、*TERT* mRNA のスプライシングに着目した解析を行ったところ、*TERT* プロモーター変異は、full length と $\Delta\beta$ と呼ばれるパリアントの発現比を変化させること ($\Delta\beta$ の割合が低くなる)、さらに $\Delta\beta$ 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ていた。

本年度は、*TERT* プロモーター変異のない細胞にこの変異を導入し、症例と同様に $\Delta\beta$ 発現の割合が低くなること、さらに *TERT* プロモーター変異を持った細胞に $\Delta\beta$ を強制発現させたところ、細胞の増殖能、遊走能、コロニー形成能等が低下し、確かに $\Delta\beta$ が高度悪性化の抑制につながることを示唆された。

今後は、放射線感受性との関連を研究するため、放射線治療歴のある症例の収集を行っていく。

発表論文

なし

重 2-25

 ^{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

(金沢大学医薬保健研究域薬学系：准教授)

共同研究者：小川 数馬

(金沢大学医薬保健研究域薬学系：教授)

野崎 伊織

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：博士後期課程3年)

小杉 司

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：博士前期課程2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, インテグリン $\alpha_v\beta_3$, 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、前年度までに開発した標的タンパク質へ高親和性を示す Borealin タンパク質フラグメント由来のペプチド分子に関する詳細な生物学的な評価を行った。その結果、r9-Bo_{r65-75} およびその FITC 標識体が、細胞内の survivin 分子への高い結合親和性や抗腫瘍活性を有することを見出した。従って、r9-Bo_{r65-75} はがんの診断薬や治療薬として機能しうることが示された。また、ADAM8 を標的とした ^{111}In 標識標識モノクローナル抗体やナノボディの詳細な生物学的評価を行った。 ^{111}In 標識抗 ADAM8 抗体を用いた SPECT/CT において ADAM8 を高発現している AsPC-1 細胞移植腫瘍に高集積する一方で、ADAM8 の発現が低い PANC-1 細胞移植腫瘍では、顕著な集積は確認されなかった。がん細胞の負電荷を認識する SVS-1 より誘導した ^{67}Ga 標識ペプチド分子にインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 標的 RGD ペプチドを導入することにより、腫瘍への集積性が向上したことから、本ペプチド分子の有用性が示された。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を開発し、PrP^{Sc} への選択性や脳移行性が向上した BFC-OMe を見出した。今後は各化合物を母体化合物として、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

1. Nozaki I, Ishikawa N, Miyanari Y, Ogawa K, Tagawa A, Yoshida S, Munekane M, Mishiro K, Toriba A, Nakayama M, Fuchigami T. Borealin-Derived Peptides as Survivin-Targeting Cancer Imaging and Therapeutic Agents. *Bioconjug Chem*, **2022**, 33, 2149-2160.
2. Nakaie M, Katayama F, Nakagaki T, Yoshida S, Kawasaki M, Nishi K, Ogawa K, Toriba A, Nishida N, Nakayama M, Fuchigami T. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 2-(Benzofuran-2-yl)-chromone Derivatives for In Vivo Imaging of Prion Deposits in the Brain. *ACS Infect Dis*, **2022**, 8, 1869-1882.

重 2-26

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。

2022年度は、上記マウスの胸腺内で分泌されるサイトカイン及びケモカインの測定を行った。予備的なデータではあるが、照射後の時間、マウス系統により分泌される量が異なるサイトカイン及びケモカインを数種、観察することができた。経時的あるいは系統依存的な違いを同定するためには、今後更に、詳細なデータの解析・精査が必要であるが、本研究ではその基礎となるデータを得ることができた。今後は得られた臓器の組織構造変化や免疫染色などのアプローチを用いて、系統依存的な違いの同定を試みる予定である。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 2-27

放射線照射と化学療法による脳腫瘍幹細胞の再燃抑制

研究組織

共同研究代表者：杉森 道也

(富山大学学術研究部医学系：助教)

受入研究代表者：光武 範吏

(長崎大学原爆後障害医療研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

悪性腫瘍の多くが治療成績を向上させる中、悪性脳腫瘍 GBM には大きな治療成績改善を示せていない。新規抗腫瘍薬 OTS964 は、GBM 幹細胞に対して強い抗腫瘍効果を発揮するが、再燃が課題である (Sugimori et al.2018; 2019)。そこで幹細胞機能を抑制する PI3K 阻害薬である LY294002 と OTS964 (L&O) を組合せることで、それぞれの単独投与よりもおよそ 3 倍の期間にわたり抗腫瘍効果を持続させることができた(杉森ら、投稿準備中)。一方で、薬剤投与後の治療抵抗性を克服するには至らなかった。この GBM 幹細胞が薬剤抵抗性を獲得するモデル実験系を用いて、薬剤投与後の分子基盤、特にリン酸化シグナルの変遷を明らかにすることを主眼とした。

L&O 投与後 GBM 幹細胞集団において 10,000 を超えるリン酸化ペプチドを検出した。リン酸化ペプチドの存在量と L&O 投与後時間経過に伴う変化量と変化パターンを考慮し、L&O 投与直後に低下するが時間経過とともに回復しながら、変化量(リン酸化ペプチド存在量と変化比率の積)が大きいペプチドをおよそ 50 種類に絞った。その上位のうちリン酸化酵素 BRSK1 を、siRNA を用いてノックダウンすることで薬剤耐性と幹細胞集団の復元における必要性を問うた。L&O 非投与下において BRSK1 をノックダウンすると GBM 幹細胞クローンは減少した。L&O 投与下において BRSK1 をノックダウンすると、GBM 幹細胞クローン殺傷効果は増強され、GBM 幹細胞の集団サイズ回復は顕著に抑制された。さらに BRSK1 阻害薬 CCT244747 を L&O と組み合わせることで、より強い GBM クローンの集団サイズ縮小効果を認めた(杉森ら、投稿準備中)。これにより、BRSK1 は GBM クローンの生存に貢献し、L&O 投与後の薬剤耐性と再燃に必須な機能を担う分子群の一つと考えられた。今後、定量的リン酸化プロテオームを続け、再燃に関わる標的分子を見出し、放射線と組み合わせた新たな治療パラダイムを創出したい。

重 2-28

免疫放射線療法後のマウス大腸癌肝転移巣におけるアブスコパル効果の評価

研究組織

共同研究代表者：北台 靖彦

(県立広島大学地域創生学部地域創生学科：教授)

共同研究者：周 茜

(県立広島大学地域創生学部地域創生学科：大学院生)

森田 遼平

(県立広島大学地域創生学部地域創生学科：大学院生)

大西 美奈子

(県立広島大学地域創生学部地域創生学科：大学院生)

受入研究代表者：神沼 修

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線照射の immune-priming 効果が全身的な腫瘍免疫増強効果を示す、いわゆる「アブスコパル効果」との関連が示唆されている。しかし、「アブスコパル効果」を客観的に評価できる動物実験モデルはない。本研究の目的は、局所の放射線治療による肝転移抑制効果を評価できる動物実験モデルを構築することである。

Balb/c mouse において同系由来の CT26 大腸癌細胞株を使用し、回盲部に腫瘍を移植し、更に脾臓内移植により肝転移を生じさせる。そして次の 4 群に分けた。

A 群：コントロール群 (IgG 抗体のみ)

B 群：放射線照射治療のみの群

C 群：免疫治療群 (anti-PD-1 抗体を腹腔内に投与)

D 群：免疫治療と放射線療法併用群 (anti-PD-1 抗体を腹腔内に投与、放射線照射)

C、D 群に対しては癌細胞移植から 6、9、12 日目に anti-PD-1 抗体を腹腔内に投与。

B、D 群に対し癌細胞移植から 13、14、15、16、17 日目に回盲部に放射線を 2 Gy/日 照射する予定であった。しかし、放射線療法に使用予定機材が故障して修理不能であったこと、また、予定していた照射方法が複数回照射であったが、マウス飼育環境の面から複数回照射治療が困難であることが判明した。これらのことから継続困難として、本プロジェクトを中止した。

発表論文

なし

重 2-29

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。

2022 年度は、2018 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 16 名と合わせて 18 症例 (被爆者 2 名、非被爆者 16 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、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 2-30

Transcription elongation regulation of inflammation

Research Organization

Research Organization: North Carolina State University

Researcher: Jun Ninomiya-Tsuji PhD, Professor

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

Contents, Results and Prospects of the Study:

Aim 1

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

Progress: We are currently generating the vectors and planning the generation of zygote injection.

Aim 2

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

Progress: In the last funding period, we confirmed that i) *Snw1* binds to and activate TAK1; ii) TAK1 inhibition stall RNA elongation in lipopolysaccharide-induced transcripts, *Tnf*, and *Cxcl2* in mouse macrophages. In this funding period, we have collected RNA and nuclear DNA-protein samples from microglia, neurons, and hepatocytes under inflammatory conditions with and without TAK1 ablation. Elevated inflammatory gene expression has been confirmed. We are currently determining the RNA elongation in these samples.

Presented papers

None

重 2-31

iPS 細胞とラマン測定を利用した放射線感受性個人差推定法の確立

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

放射線感受性には個人差があることが知られているが、これは多種の遺伝子変異や遺伝子発現による相乗効果として表れており、簡便に測定する方法はない。放射線感受性の測定は、実際に被験者の細胞を放射線暴露し、その後に各種細胞影響を測定することによって行われる。本研究では、細胞からのラマンスペクトルによって、放射線影響を測定する手法を開発し、ヒト iPS 細胞を利用した放射線感受性の個人差測定技術の確立を目指している。具体的には iPS 細胞の発明以降、世界中の様々な人種から多様な iPS 細胞株が樹立されており、多様な iPS 細胞株間の放射線感受性差を、従来の生細胞カウントにより明らかにし、同時にラマンスペクトルによってそれらの相関が説明できるかを試みる。

本年度は iPS 細胞株として 201B7-Ff 株および BSX0115 株に対してガンマ線を照射し、照射後の細胞数を比較した。その結果、特に高線量域において顕著な放射線感受性の違いを確認することができた (図 1)。これらの株は人種も異なっており、放射線感受性の違いに影響している可能性も考えられる。さらに昨年度にガンマ線を照射した 253G1 株および 648A1 株のラマンスペクトルを取得した (図 2)。その結果、複数のラマンスペクトルに違いが見られた。

今後、これらのラマンスペクトルの詳細な分析を行っていく。さらに他の iPS 細胞株についても放射線感受性およびラマンスペクトルを調べ、放射線感受性との相関を明らかにしていく予定である。

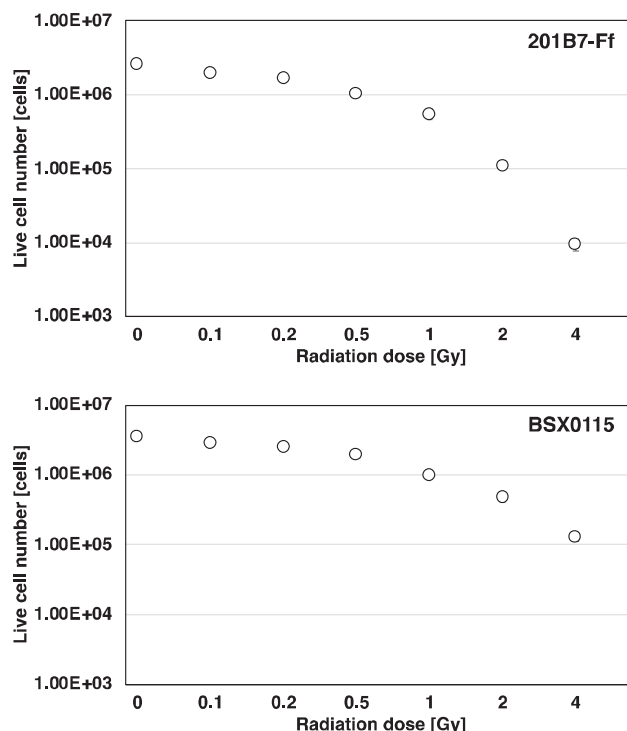


図 1 : iPS 細胞の放射線感受性

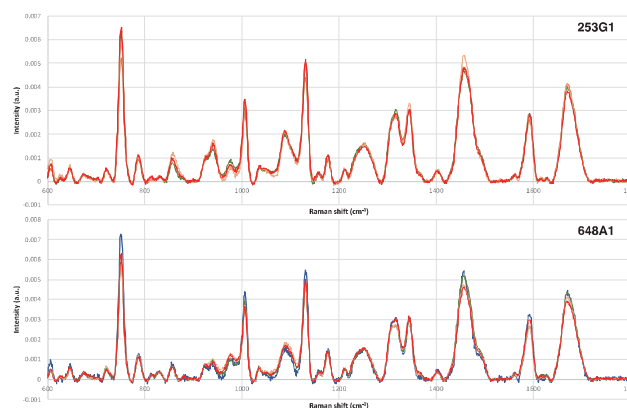


図 2 : iPS 細胞のラマンスペクトル

発表論文

なし

重 2-32

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：教授)

受入研究者：神代 紗央理

(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

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 (CR) 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、CR 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 (SIRTs) タンパク質は、CR 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、SIRTs 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ために、まず DNA の酸化損傷の 1 つである 8-オキシグアニン (8-oxoG) について検討した。

その結果、SIRT3 をノックダウンした細胞ではノックダウン後 7 日後から 11 日後にかけて 8-oxoG 量が大きく上昇することが明らかになった。このことから、SIRT3 が DNA 酸化損傷抑制に関与していることが明らかになった。また、SIRT6 ノックダウン細胞では siRNA 導入後 7 日目で 8-oxoG 量が亢進していることを昨年度の研究で報告したが、7 日目から 11 日目にかけては 8-oxoG 量は上昇せず、7 日目まででほぼ上限に達していることが示唆された。さらに SIRT6 ノックダウン細胞における酸化レベルを検討するために、マロンジアルデヒド (MDA) 量を指標として細胞内の脂質過酸化レベルを検討したところ、SIRT6 ノックダウン細胞での MDA 量は正常細胞と同程度であることを示唆する結果が得られた。

従って、SIRT6 ノックダウン細胞において高レベルの 8-oxoG 量が検出された原因は、SIRT6 が DNA 酸化損傷の修復能を亢進していることによるものと考えられる。今後は、SIRT3 ノックダウン細胞での MDA 量を検討して、活性酸素種除去系の寄与を検討することが必要である。

発表論文

Nakayama, T., Sunaoshi, M., Shang, Y., Takahashi, M., Saito, T., Blyth, B.J., Amasaki, Y., Daino, K., Shimada, Y., Tachibana, A., Kakinuma, S. Calorie restriction alters the mechanisms of radiation-induced mouse thymic lymphomagenesis. *PLoS ONE*, 18, e0280560 (2023年1月).

重 2-33

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

(茨城大学理学部：教授 (クロスアポイントメント))

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解明を試みている。X線により HPRT 遺伝子座に欠失が誘発されたヒト突然変異クローン細胞では、その欠失部位が数 10～数 100Kbp の断片が集合したパッチワーク状であること (Hirose et al. 2021)、またマイクロアレイ解析により遺伝子発現が X 染色体の長腕と短腕の全体に広がることを昨年までの研究により示した。本年度はさらに 2 つの変異クローンの遺伝子発現についても同様にマイクロアレイ解析を行うと同時に、発現変動を示した遺伝子の発現比を Reverse Transcription-PCR 法で調べた。その結果を図 1 に示す。

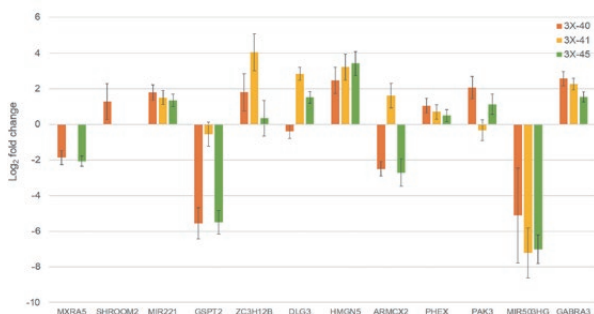


図1 RT-PCR 法により 3 クローンに対して測定した発現変動遺伝子の発現比

横軸は遺伝子名、縦軸は親株細胞 (GM638) に対する発現比の対数 (\log_2) を示す。

3 種類の変異クローンにおいて遺伝子発現比はほぼ同じ傾向を示したが、DLG3、ARMCX2、PAK3 など、発現比がクローン間で大きく異なるケースもあった。これらの結果から、基本的には大規模欠失が 3 種類のクローン細胞の X 染色体上の遺伝子発現パターンに同様な効果を及ぼしているものの、細胞核内の DNA の収納の違いが発現パターンの違いに影響を与える可能性があると推測された。

発表論文

Hirose E, Yokoya A, Kawamura K, Suzuki K., Analysis of differentially expressed genes on human X chromosome harboring large deletion induced by X-rays. *J. Radiat. Res.* **64**, 300-303 (2023), doi: 10.1093/jrr/rrac093.

重 2-34

ヒトがんにおける発がん機序と悪性度規定因子の解明

研究組織

共同研究代表者：檜山 英三

(広島大学自然科学研究支援開発センター：教授)

共同研究者：外丸 祐介

(広島大学自然科学研究支援開発センター：教授)

信清 麻子

(広島大学自然科学研究支援開発センター：助教)

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)

兒島 正人

(広島大学自然科学研究支援開発センター：育成助教)

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昨年に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 (cfDNA) や循環腫瘍細胞 (CTC) を用いた遺伝子異常解析、CTC を用いた遺伝子変異、遺伝子発現、蛋白発現解析、さらに、神経芽腫、小児肝腫瘍を中心に発癌や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、新たな治療戦略を構築することを目指している。本年は CTC の遺伝子異常、遺伝子発現解析や cfDNA のメチル化解析を行った。

今後は、CTC の採取と解析に重点を置き、遊離 DNA 解析と組み合わせた Cancer Fluid Biopsy 確立のための引き続き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. Kondo T, Honda S, Suzuki H, Takatori A, Hiyama E, et al. A novel risk stratification model based on the Children's Hepatic Tumours International Collaboration-Hepatoblastoma Stratification and deoxyribonucleic acid methylation analysis for

hepatoblastoma. *Eur J Cancer*. 2022 Sep;172:311-322. doi: 10.1016/j.ejca.2022.06.013.

2. Fukazawa T, Tanimoto K, Yamaoka E, Kojima M, Kanawa M, Hirohashi N, Hiyama E. Oncogenic Role of ADAM32 in Hepatoblastoma: A Potential Molecular Target for Therapy. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 28;14(19):4732. doi: 10.3390/cancers14194732.

3. Hiyama Y, Yamaoka E, Fukazawa T, Kojima M, Sotomaru Y, Hiyama E. In Vitro Transfection of Up-Regulated Genes Identified in Favorable-Outcome Neuroblastoma into Cell Lines. *Cells*. 2022 Oct 10;11(19):3171.

4. Kojima M, Harada T, Fukazawa T, Kurihara S, Touge R, Saeki I, Takahashi S, Hiyama E. Single-cell next-generation sequencing of circulating tumor cells in patients with neuroblastoma. *Cancer Sci*. 2023 Apr;114(4):1616-1624. doi: 10.1111/cas.15707.

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)

受入研究代表者：田代 聡

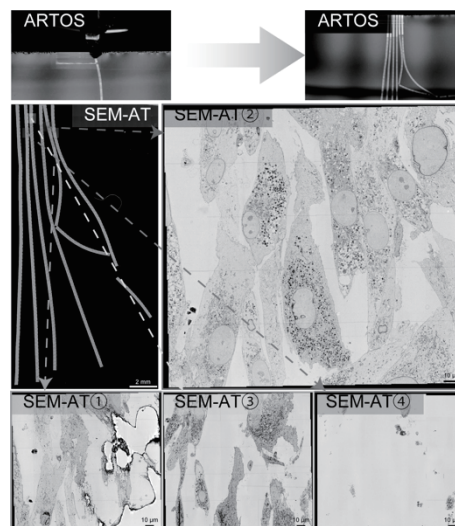
(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

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

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、当初、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、昨年度後期より、がん化由来の不死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死化ヒト網膜色素上皮細胞(hTERT-RPE1細胞)を用いて検討してきた。X線(1Gy)照射48週間には細胞老化のモデルとなる細胞を再現よく得ることが出来、2D-CLEM(光-電子同視野観察法)での観察系は立ち上がったため、今年度は、さらに立体モデルで議論できる3D-CLEMの開発へと進めた。まずはX線(1Gy, 10Gy)照射3時間後から48時間後の間、共焦点レーザー顕微鏡を用いて細胞並びに細胞内構造の動態を詳細に観察し、X線(1Gy, 10Gy)照射24時間、48時間後の細胞を化学固定後、電顕試料を作製した。連続した電子顕微鏡画像はFIB-SEMではなく、細胞まるごとの情報を得ることが可能とされるアレイトモグラフィーを用い、その観察系の開発を行っている(下図)。2Dから3D-CLEMへと進めることで今まで評価が困難でかつ、埋もれていた新たな重要な知見がえられると期待している。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をこのCLEM法を活かし、進めたい。



発表論文

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

重 3-2

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

共同研究者の井上と受入研究者の神沼は、T細胞クローンマウスの作製技術の開発を共同で行っている。これは、目的とする抗原に反応性をもつT細胞を体細胞核移植のドナーとして用いることによって、全身に再構成されたT細胞受容体 (TCR) α および β 鎖遺伝子を有し、特異的抗原に反応を示すマウスを作製する技術である。これまでは、核移植ドナー細胞を準備する際に特異的抗原に反応性をもつT細胞が十分に得られない、核移植後のクローンマウスの作製効率が低い、などの問題が見られたが、本課題において両研究代表者が行ってきたT細胞の *in vitro* での培養条件、核ドナーとして利用するマウスの遺伝的バックグラウンドの選定など複数の条件を検討することで、クローンマウスの作製効率を大幅に上昇させることに成功している。

22年度は、当該条件下で複数回にわたって、T細胞クローンマウスの作製を試み、合計で10匹の生存クローン個体を得ることに成功した。その内、半数の個体は目的抗原に反応性をもつことが確認され、以前の効率と比較すると大幅に上昇させることに成功した。

現在は、得られたT細胞クローンマウスの抗原に対する反応性や表現型を観察するとともに、全身に特異的抗原に反応する再構成TCRを有するというT細胞クローンの特徴を活かし、目的とする抗原とは異なる種類の抗原を感作、または刺激培養を行った場合の反応性とTCRアレルの解析を行っている。

今後は、TCRのレパトア解析と複数種の抗原に対するT細胞の反応性をさらに詳細に解析する予定である。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

該当なし

重 3-3

肺線維症の発症機序の解析による創薬標的の探索

研究組織

共同研究代表者：奈邊 健

(摂南大学薬学部：教授)

共同研究者：松田 将也

(摂南大学薬学部：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

放射線肺臓炎、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎などでは肺の線維化が認められるが、肺線維化の詳細な分子機序は明らかではない。本研究の目的は、肺線維症マウスモデルを用い、肺の線維化の発症機序を解析し、創薬における標的分子を明らかにすることである。

研究代表者らは、肺線維化を呈するマウス難治性喘息モデルの肺において、CCR5遺伝子発現が増強することをすでに明らかにしてきた。2022年度は、本肺線維化がCCR5拮抗薬マラビロク処置で抑制されることを明らかにした。また、CCR5は気管支上皮細胞や肺胞に浸潤したマクロファージに発現することを明らかにした。さらに、CCR5陽性間質マクロファージは、線維化とともに肺に増加し、TGF- β を産生することを明らかにした。マラビロクの処置は、本TGF- β 産生性間質マクロファージの増加を抑制することを明らかにした。以上より、肺線維化は、間質マクロファージに発現するCCR5の活性化を介して引き起こされている可能性が示唆された。

2023年度は、CCR5陽性マクロファージのサブタイプについて詳細に解析する予定である。すなわち、近年、肺炎時時には「常在性肺胞マクロファージ」が消失し、「単球由来肺胞マクロファージ」が新たに肺に浸潤して置き換わり、肺の慢性炎症や線維化に関わる可能性が示唆されている。CCR5はこの単球由来肺胞マクロファージの浸潤・活性化に関わっているかもしれない。本検討により、肺線維化に対する治療薬創生の標的を明らかにすることにつながる。

発表論文

奈邊 健：難治性喘息における2型リンパ球 (ILC2) の病的変化. *日本薬理学雑誌*, 157, 299-304 (2022).

Masaya Matsuda, Tetsuya Terada, Kazuyuki Kitatani,

Ryo Kawata, Takeshi Nabe. Roles of type 1 regulatory T (Tr1) cells in allergen-specific immunotherapy. *Front Allergy*, 3, 981126 (2022).

Masaya Matsuda, Miki Inaba, Junpei Hamaguchi, Hiro Tomita, Miyu Omori, Hayato Shimora, Harumi Sakae, Kazuyuki Kitatani, Takeshi Nabe. Local IL-10 replacement therapy was effective for steroid-insensitive asthma in mice. *Int Immunopharmacol*, 110, 109037 (2022).

Masaya Matsuda, Seito Shimizu, Kazuyuki Kitatani, Takeshi Nabe. Extracellular vesicles derived from allergen immunotherapy-treated mice suppressed IL-5 production from group 2 innate lymphoid cells. *Pathogens*, 11, 1373 (2022).

重 3-4

放射線性顎骨壊死のリスク因子となる歯周病の病態解明と治療法開発

研究組織

共同研究代表者：田中 芳彦

(福岡歯科大学口腔歯学部：教授)

共同研究者：永尾 潤一

(福岡歯科大学口腔歯学部：講師)

豊永 憲司

(福岡歯科大学口腔歯学部：助教)

岸川 咲吏

(福岡歯科大学口腔歯学部：助教)

田中 穂菜美

(福岡歯科大学口腔歯学部：研究補助員)

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

放射線治療は頭頸部がんの治療法として有用である。しかし、重篤な有害事象の一つとして放射線性顎骨壊死があり、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立し、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見出した歯周病原細菌の責任抗原を用いて、受入研究代表者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し、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。これまで歯周病原細菌の責任抗原をペプチドレベルまで限定して疾患モデルT細胞クローンマウスの作成を実施し、候補となる仔マウスを複数得るに至ったが、抗原特異性を示す個体が含まれていなかった。免疫法を改善するなどして実験を継続しており、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。一方、歯周病の疾患モデル動物では歯の周囲に糸を装着する歯周炎の解析（リガチャー誘発性歯周炎モデル）が多いが、物理的な手法ではなく歯周病原細菌を感染させる歯周病感染モデルマウスの評価系の構築に成功し、生理的な条件でさまざまな歯周病の予防法・

治療法の評価が可能となり研究成果を公表した¹⁾。

今後は、責任抗原断片を特異的に認識する免疫細胞を単離する方法の確立などを試みる。その研究成果に基づいて抗原特異性を示す個体を作出することで、疾患モデル動物を創出する。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目指して疾患モデル動物の解析を進め、病態解明ならびに治療薬やワクチン開発への応用が期待される。

発表論文

- 1) Nagao, J., Kishikawa, S., Tanaka, H., Toyonaga, K., Narita, Y., Negoro-Yasumatsu, K., Tasaki, S., Arita-Morioka, K., Nakayama, J., and Tanaka, Y. Pathobiont-responsive Th17 cells in gut-mouth axis provoke inflammatory oral disease and are modulated by intestinal microbiome. *Cell Reports* 40: 111314, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111314>

重 3-5

クローン造血と心血管疾患のマウスモデル研究

研究組織

共同研究代表者：楠 洋一郎

(放射線影響研究所：副部長)

共同研究者：吉田 健吾

(放射線影響研究所：室長)

多賀 正尊

(放射線影響研究所：研究員)

受入研究代表者：笹谷 めぐみ

(広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

原爆被爆者では、被ばく線量の増加に伴う心血管疾患リスクの上昇と造血系における染色体異常クローンの拡大が認められている。本研究では、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。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ことを明らかにしたマウス実験結果に基づき、動脈硬化マウスモデルを用い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。

これまで、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 全身放射線照射した C57BL6 x C3H F1 マウスにおいてクローン造血変異を同定し、それに関係する末梢血の表現型を評価した実験結果を論文発表した。また、C57BL6 マウスの放射線照射前後の採血サンプルを用いて、クローン造血変異の同定とその動態および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) の変化を解析し、クローン造血変異の拡大に伴う単球数および RDW の増加を観察した。

今後は、LDL 受容体ノックアウト動脈硬化マウスモデルにおいて、放射線照射後に高脂肪食食餌を行ったマウスの大動脈内膜中の血液細胞を収集してクローン造血変異を検出する実験を進める。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

Yoshida K, Satoh Y, Uchimura A, Misumi M, Kyoizumi S, Taga M, Matsuda Y, Noda A, Kusunoki Y. Massive expansion of multiple clones in the mouse hematopoietic

system long after whole-body X-irradiation. Sci Rep. 2022;12:17276.

重 3-6

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、X 線照射 1 週間後にあたる 2 週齢マウスの肝臓の凍結組織ブロックから薄切組織切片を作製し、組織切片のヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色ならびに炎症性サイトカインやケモカインの蛍光抗体染色を行う実験系を立ち上げた。現在、この実験系を用いて、放射線照射後の肝組織における病理学的な解析と炎症性サイトカインやケモカインの発現解析を実施している。

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、今後も引き続き、組織切片の 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。

重 3-7

人の歯を用いた被曝線量測定装置の開発に関する研究

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)

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)

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

電離放射線曝露で、歯エナメル質のハイドロキシアパタイト結晶格子内部に、経時的に安定なフリーラジカル(CO33-)が形成される。形成されるラジカル量は被曝線量に比例することよりそのラジカルをEPR分光計で計測することで、被曝線量を推計することができる。しかし、種々の要因によって測定の見誤差が生じる。その一つとして線質の違いが挙げられる。共同研究施設の放射線照射設備(ガンマセル照射装置および低線量率ガンマ線照射装置)を使用し、ガンマ線とX線等の線質の違いによる低波長であるL-band ESR信号の生成に及ぼす影響の分析を行いガンマ線照射標準試料を作製した。またPHITSに組み込まれた飛跡構造解析コードを利用した計算を試みている。

ガンマセル照射装置および低線量率ガンマ線照射装置を用いて、測定試料を段階的に照射し、EPR測定を実施した。研究成果として、ガンマ線高線量率照射834mGy/minおよびガンマ線低線量率照射33mGy/minに関して、抜去天然歯エナメル質でのL-band ESRでのRIS信号強度が、線量率の差で有意に影響しないことが確認できた。追加照射には高線量率照射に限定し、段階的に照射加えL-band EPR信号強度の計測を実施し、2-20Gy照射領域でのキャリブレーションデータ(γ線照射線量とESR信号強度の関係式)を採取することを2022年度に予定していたが、種々の理由で遅れている。

本研究の今後の展望として、あらゆる状況下においても、測定の安定性、精度向上を図り、有事の際の高線量被曝者抽出(トリアージ)としての使用を前提とした実用性の向上である。実際の被曝では種々のエネルギーの異なる線源

が存在する。本線量評価方法はエネルギー依存性があると考えられることから、線量推計の質を向上させるには、照射された放射線のエネルギーを考慮する必要がある。共同研究によりガンマ線照射における標準試料を作製することで、用いた線源のエネルギーに応じた信号の応答を得てその評価・分析を行うことができ、また、これまでの研究(X線や日光曝露での紫外線)とあわせて評価することで、信号が検出された際の線量の精度の向上につながる。

発表論文

1. Nakai, Y., Yamaguchi, I., Hirata, H. Miyake M. et al. Effects of Ultraviolet Rays on L-Band In Vivo EPR Dosimetry Using Tooth Enamel. Appl Magn Reson 53, 305-318 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00723-021-01340-3>
2. Yamaguchi I, Miyake M, Nakai Y. Can non-destructive electron paramagnetic resonance tooth dosimetry be used for posterior assessment of radiation exposure in medicine and dentistry? Radiation Protection and Environment., 46:S226-7. 2023

重 3-8

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)

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、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検出することを目指している。これまで繰り返された歯科検査や逆行性胆管膵管造影を介助した看護師で信号を検出している¹。

個人線量測定協議会によると 2021 年度に実効線量で年間 20 mSv を超えた医療従事者は 160 人 (9 人は 50 mSv を超過) で、眼の水晶体の等価線量では、1,466 人が年間 20 mSv を超え (82 人は 50 mSv を超過) ている。このレベルの曝露を継続している医療従事者で信号が検出できる可能性がある。一方、歯科用コーンビーム CT では、17 回の検査で検出限界レベルに達する。これらの成果は ISO/TC85/SC2 DIS24434-1 に反映される見込みである。また、「核脅威に対応するための医療開発」のシーズ調査にも協力した。

ヒト以外では原子力発電所事故で被災した牛 (浪江町) で信号を検出していたが²、測定回数を増やしより線量が小さい福島県大熊町の被災牛でも信号を確認した (図 1)。

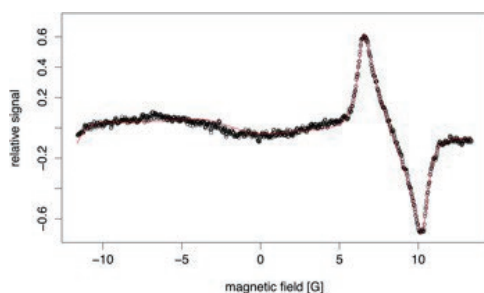


図 1 被災牛での信号検出例

推定された線量は 100 mGy 程度であった。本研究は夏堀雅宏先生と井上一彦先生の協力を得た。

この他、EPR 線量測定の実の確保のための基礎的な検討として X band での施設間比較研究に参加した。

1. Yamaguchi, I. *et al. Advances in ESR Applications* 39, 55 (2022).
2. Yamaguchi, I. *et al. Applied Sciences* 11, 1187 (2021).

発表論文

Yamaguchi I, Miyake M, Nakai Y. Can non-destructive electron paramagnetic resonance tooth dosimetry be used for posterior assessment of radiation exposure in medicine and dentistry? *Radiation Protection and Environment.*, 46:S226-7. 2023

Toyoda S, Inoue K, Yamaguchi I, Hoshi M, Hirota S, Oka T, et al. Interlaboratory comparison of EPR tooth enamel dosimetry with investigations of the dose responses of the standard samples. *Radiat Prot Dosimetry.* 2023 in press

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

(広島大学病院未来医療センター：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

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実現を目指す上で、血管の構成上非常に重要な血管内皮細胞の機能解析を目的としている。前段階として、低線量放射線が、血管内皮細胞に及ぼす影響についての検討を実施し、短期間の低線量放射線でも、血管内皮細胞に悪影響があることが確認された (Cancers. 2022; 4 (14):3319)。研究目的に沿って、血管内皮細胞障害が、放射線に容量依存性であるのか、長期的影響についての研究を継続する。さらに、血管内皮細胞や血管内皮前駆細胞への短期間高線量放射線照射の影響を詳細に解析することで、血管内皮細胞や血管内皮前駆細胞の高線量被ばく時の使用可能性に関して検討を継続する。

発表論文

なし。

重 4-3

ネクローシス細胞により誘導される炎症応答の解明

研究組織

共同研究代表者：永田 喜三郎

(東邦大学理学部生物分子科学科：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

残存した死細胞により誘導される炎症応答は、アポトーシス細胞から二次的に生じるネクローシス細胞が元凶である。また、ネクローシス細胞によって引き起こされる炎症応答は、ネクローシス細胞から放出される DAMPs と呼ばれる分子群が関わっている可能性がある。本年度は、以下の研究を実施した。

1. 炎症応答を誘導する DAMPs の同定

ネクローシス細胞からは、様々な DAMPs が放出されるが、どの DAMPs が炎症応答に関わるのか探索する。実際には、DAMPs に対する中和抗体を用い、炎症応答への影響（抑制）を指標とする。

2. DAMPs の作用の検証

同定された DAMPs（単独）によってネクローシス細胞により誘導される炎症応答が再現されるか検証する。

1 について DAMPs に対する中和抗体をネクローシス細胞と共投与すると、その炎症反応に抑制傾向がみられた。また 2 について、単独投与する DAMPs として S100A8 を用いたが、これ単独では、ネクローシス細胞を投与したときほどの炎症応答の誘導は検出できなかった。

今後は、より中和抗体および DAMPs 単独の投与条件を詳細に検討していく予定である。

発表論文

1. Makino, A., Shibata, T., Nagayasu, M., Hosoya, I., Nishimura, T., Nakano, C., **Nagata, K.**, Ito, T., Takahashi, Y. and Nakamura S.: RSV infection-elicited high MMP-12-producing macrophages exacerbate allergic airway inflammation with neutrophil infiltration. *iScience* 24: 103201, 2021

重 4-4

ヒト骨髄由来間葉系幹細胞の初期化とそれ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：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

Muse 細胞は、2010 年に東北大学大学院医学系研究科の出澤真理教授によって初めて報告された多能性幹細胞で、組織の細胞から SSEA-3 陽性細胞として分離することが可能である。Muse 細胞は三胚葉に分化することができ、免疫寛容をもたらす HLA-G を発現しているため他家移植が可能である。Muse 細胞を放射線障害の治療に用いるために、より未分化な幹細胞に変化させるための研究を行った。その結果、Muse 細胞は骨髄由来間葉系幹細胞 (BM-MSCs) より分化した存在であることが示唆された。このため、本研究では、ヒト BM-MSCs をより未分化で多能性のある幹細胞にさせることを目的とした。BM-MSCs も三胚葉に分化することが可能であるが、Muse 細胞と同様に造血幹細胞などの幹細胞には分化することができない。本研究では、BM-MSCs をより未分化にして多能性を高め、造血幹細胞、皮膚基底細胞、腸管上皮幹細胞等に分化させ、放射線被ばくによる放射線障害の治療に用いることを目的とした。

本研究では、BM-MSCs の培養条件を変化させることにより、多能性幹細胞に変化させることを目的として実験を進めた。ヒト BM-MSCs は Lonza から購入した。BM-MSCs は特定の培養条件で培養することにより、外胚葉性細胞および内胚葉性細胞を含めた、三胚葉に分化させることができた。また、発生初期の胚細胞では DNA が脱メチル化していることが報告されているが、用いている特定の培養条件により DNA の脱メチル化や Oct4、SOX2、Nanog、Klf4 などの幹細胞マーカーの発現を確認した。今後は、Naive 型または Primed 型の多能性幹細胞ではミトコンドリアの短縮化が認められるため、用いている特定の培養条件によりヒト BM-MSCs のミトコンドリアの長さが短縮するかどうかを調べる予定である。

発表論文

- ・ Hashimoto T, Urushihara Y, Murata Y, Fujishima Y, Hosoi Y: AMPK increases expression of ATM through transcriptional factor Sp1 and induces radioresistance under severe hypoxia in glioblastoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022 90:82-88.
- ・ Satoh H, Ochi S, Mizuno K, Saga Y, Ujita S, Toyoda M, Nishiyama Y, Tada K, Matsushita Y, Deguchi Y, Suzuki K, Tanaka Y, Ueda H, Inaba T, Hosoi Y, Morita A, Aoki S: Design, synthesis and biological evaluation of 2-pyrrolone derivatives as radioprotectors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2022 67:116764. doi: 10.1016/j.bmc.2022.116764.

重 4-5

心筋細胞機能解析に関する研究

研究組織

共同研究代表者：高橋 将文

(自治医科大学分子病態治療研究センター：教授)

受入研究代表者：東 幸仁

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

心筋の放射線による障害は、放射線による乳がん治療後の症例の解析から明らかになっている。しかし、放射線による致死的な障害となる心筋障害に対する治療法は未だ確立されていない。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 4-6

間葉系幹細胞由来エクソソームを用いた運動器再生治療に関する研究

研究組織

共同研究代表者：安達 伸生

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：味八木 茂

(広島大学病院未来医療センター：講師)

亀井 直輔

(広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

石川 正和

(広島大学大学院医系科学研究科：特任准教授)

中佐 智幸

(広島大学病院未来医療センター：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 microRNA (miRNA) などを含む細胞外小胞 (エクソソーム：30～200nm; EVs) は、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 (MSC-EVs) 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-EVs 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

靭帯・腱特異的 *Dicer* KO マウスが腱関連遺伝子や miRNA の発現減少を介した腱の脆弱性や機能低下、異所性骨化などが頻発するなど治療能力の低下を示したことから、DICER-miRNA は腱の成熟に関与しており、中でも重要な miRNA が腱の成熟や治癒に重要な役割があることが示唆された。また、MSC-EVs はアキレス腱修復を促進し、治療効果の高い (質の高い) MSC-EVs は EVs 分泌細胞の継代数による細胞老化に依存しており、その指標として EVs 表面の糖鎖が利用できることを提唱した。さらに、マウスアキレス腱損傷モデルの解析では、レチノイン酸受容体アゴニスト投与により、形態組織学的に異所性骨化の抑制をとまう良好な腱修復が促進されることが示され

た。

今後の展望等：

MSC-EVs 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 MSC-EVs の評価技術および EVs の単離精製システムの開発を目指す。また、EVs を目的低分子化合物や miRNA など核酸のキャリアとすることで、より効果的な修復機能を持たせた MSC-EVs による組織再生・修復法を開発していく。

発表論文

Omoto T, Yimitei D, Sanada Y, Toriyama M, Ding C, Hayashi Y, Ikuta Y, Nakasa T, Ishikawa M, Sano M, Lee M, Akimoto T, Shukunami C, Miyaki S, Adachi N. Tendon-Specific Dicer Deficient Mice Exhibit Hypoplastic Tendon Through the Downregulation of Tendon-Related Genes and MicroRNAs. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Jun 14;10:898428.

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：教授)

受入研究代表者：東 幸仁

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

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

発表論文

なし

重 4-8

腎臓と骨格筋と皮膚における放射線影響に関する研究

研究組織

共同研究代表者：西山 成

(香川大学医学部薬理学：教授)

共同研究者：北田 研人

(香川大学医学部薬理学：助教)

ラフマン アサダ

(香川大学医学部薬理学：助教)

竹下 ひかり

(大阪大学大学院医学系研究科：招聘教員)

受入研究代表者：東 幸仁

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

放射線暴露により、マウスの各臓器の電解質・水分含量に異常が生じるかについて、共同研究を開始している。これまでの検討により、マウスの尾部に放射線を暴露すると、皮膚の腫れが生じ、その部位にナトリウム蓄積を主とする水分含量の上昇が認められている。今後は、再現性の確認および例数の追加を行う。また、骨格筋や腎臓の検討も実施する。

発表論文

本研究は開始されたばかりであり、まだ研究結果の発表は実施されていない。

重 5-1

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)

白柳 紘子

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院)

益田 俊

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院)

野口 颯真

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院)

吉川 慧

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院)

檜崎 壮志

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院)

石井 友美

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院)

受入研究代表者：田代 聡

(広島大学原爆放射線影響研究所：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 を網膜神経節細胞に対する効果を検討した。その結果、GPR3 は網膜神経節細胞の生存を生に制御し、緑内障モデルマウスに対して GPR3 過剰発現は再生を促進することが明らかとなった。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関与する翻訳後修飾としてパルミトイル化に注目し、2 か所の推定パルミトイル化部位を同定した。また、SERT においてパルミトイル化は、SERT の膜輸送と細胞膜発現に重要であることを明らかにした。

発表論文

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 Sakai, N. 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

Kume, K., Tada, Y., Noguchi, S., Sekiya, T., Nishinaka, K., Ishiguchi, H., Koh, J., Emori, S., Nakayama, Y., Kurashige, T., Izumi, Y., Ito, H., Sakai, N. and Kawakami, K. Comparisons of two families with and without ataxia harboring novel variants in PRKCG. *Journal of Human Genetics* 67 (2022) 595-599

Masuda, S., Tanaka, S. Shiraki, H., Sotomaru, Y., Harada, K. Hide, I., Kiuchi, Y. and Sakai, N. GPR3 expression in retinal ganglion cells contributes to neuron survival and accelerates axonal regeneration after optic nerve crush in mice. *Neurobiology of Disease* 172 (2022) 105811

Miyake, R., Iwamoto, K. Sakai, N., Matsunae, K., Fatkhanuddin, A., Sugai, M., Takahagi, S., Tanaka, A. and Hide, M. Uptake of *S. aureus* by keratinocytes is reduced by interferon-fibronectin pathway and flaggrin expression. *J. Dermatol.* 49 (2022) 1148-1157

Mukai, A., Irifune M., Shimizu, Y., Doi, M., Kikuchi, Y., Katayama, S., Oue, K., Yoshida, M., Ago, Y., Okada, Y., Morioka, Y., Nakata, Y. and Sakai, N. N-methyl-D-aspartate receptors and glycinergic transmission, respectively, mediate muscle relaxation and immobility of pentobarbital in mice. *Neuroscience Letters* 802 (2023) 137175

Harada, K, Sho, R., Takakura, H., Yokoyama, E., Koyama, R., Yamamoto, Y., Adachi, N., Tanaka, S., Hide, I. and Sakai, N. S-Palmitoylation of the serotonin transporter promotes its cell surface expression and serotonin uptake. *Biochem. Biophys. Res. Commun* (2023) in press

重 5-2

被爆者の放射線被曝と動脈硬化ならびに循環器疾患の関連性についての研究

研究組織

共同研究代表者：佐々木 伸夫

(広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センター：部長)

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

広島市の被爆者を対象として、放射線被曝と動脈硬化ならびに循環器疾患について、被曝線量データと長年にわたる被爆者健診の記録を基に検討するものです。これまで我々は広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センターにおける被爆者健診データを基に、高齢化してきた被爆者における高血圧ならびに糖代謝異常と動脈硬化所見との関連性を報告してきました (*Hypertension*. 2021;78:1711-1718, *J Atheroscler Thromb*. 2022;29:654-666)。本研究では上記研究で用いたデータベースの有する動脈硬化の指標と、広島大学が保有する被曝状況データを基に、放射線被曝と動脈硬化の関連性を検討する予定としています。しかし、広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センターの研究データベースは参加者を匿名化しているため、広島大学保有の被曝状況データと照合するための準備が必要であり、2022年度はこの点を進めてきました。

今年度は、用意した広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センターのデータベースの中で広島大学において被曝状況データのある症例を特定し、そのデータの照合作業と具体的な解析に進む予定です。

発表論文

現時点ではありません。

重 5-3

個体別放射線感受性評価の確立

研究組織

共同研究代表者：岡崎 龍史

(産業医科大学産業生態科学研究所放射線衛生管理学：教授)

共同研究者：香崎 正宙

(産業医科大学産業生態科学研究所放射線衛生管理学：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

福島原発廃炉作業者は低線量被ばくする中で、放射線影響を受ける可能性を限りなく小さくするためには、個人の放射線感受性の違いを評価することが重要であると考えた。今回マウスの血液に照射し、酸化ストレスや遺伝子変化を評価し、その後マウスに全身照射することにより生存期間との結果と血液評価を加えて、個別の放射線感受性評価の確立を目指した。今回は8週齢 C57BL/6j マウスを用い、下顎周辺を穿刺し採血を行い、得られた血液に5 Gyを照射し、血餅と血清に分け、血清は酸化ストレス(8-ヒドロキシグアニン)を測定し、血餅から得られたタンパクはNFκBを測定し、個体差がみられた。まだ数が少ないので、統計的な解釈はできていない。

今後は、採血方法とマウス数を増やして、長期的に寿命を観察し、寿命との関連を解析していく。

発表論文

- ・ Kohzaki M, Ootsuyama A, Abe T, Tsukamoto M, Umata T, Okazaki R. Long bones exhibit adaptive responses to chronic low-dose-rate ionizing radiation despite its lifespan-shortening and carcinogenic effects on C57BL/6 mice. *JBMR Plus*. 2022 ; 41.
- ・ Okazaki R. Role of p53 in Regulating Radiation Responses, *Life*. 2022 ; 12(7) : 1099. <https://doi.org/10.3390/life12071099>

重 5-4

東日本大震災後に避難した若年者の長期的な健康影響調査

研究組織

共同研究代表者：山本 佳奈

(医療ガバナンス研究所：研究員)

共同研究者：山本 知佳

(福島赤十字病院 看護部：看護師)

上 昌広

(医療ガバナンス研究所：理事長)

瀧田 盛仁

(医療ガバナンス研究所：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

本研究は、20歳から44歳の若年の避難区域住民の避難後の生活習慣や健康状態を経年的に分析し、統計解析を行うことで、災害後の避難における若年者の様々な長期的な健康影響を明らかにすることを目的とした。というのも、東日本大震災による福島第一原子力発電所事故直後から続く調査により、長期的な被曝リスクにさらされた避難住民の健康影響が明らかになってきているものの、避難者は移動するため継続して追跡することが難しく、依然として長期的な健康影響については不明な点が多いからだ。特に、高齢者と比較すると若年者は一般に健康であり、疾患リスクも低いことから、普段より見過ごされがちな若年者に限った災害後の健康影響は十分に解明されていない。また、深刻な温暖化に伴い、異常気象による自然災害は今後増加することが予想されていることから、20歳から44歳の若年者の避難区域住民の長期的な健康影響を明らかにすることは重要であると考えた。

まず、初年度のみ県民健康調査の「健康診査」を受診し、2回目以降受診しなかった住民の特徴を評価した。より健康意識の低い若年男性が、2回目以降「健康診査」を受診していなかったことが明らかになった。また、東日本大震災の影響を受けた相馬市の青少年における健康影響調査の一つとして、新型コロナウイルス感染症とワクチン接種の効果について調査を実施した。具体的には、相馬市新型コロナウイルスワクチン接種メディカルセンターに報告された記述統計データを下に、青少年におけるブースター接種の有効性について評価した。感染予防のための追加接種の粗効果は、2回接種のみの場合と比較して、86.4% (95%信頼区間:

57.2-95.7) であったことがわかった。

今後は、福島県内の地方自治体と連携し、貧血を重要度（軽度・中等度・重症）で分類し、調査年ごとに各々の有病率を算出し、年齢分布に基づき調整をおこなった上で、経年的な有病率の変化を評価したいと考えている。それらに関連する因子については、単変量解析ののち、多変量解析を行う予定である。本共同研究で得られる災害後の若年者の長期的な健康影響を把握できることは、今後起こりうる災害時や災害後の対策を考える上で役立つと考えられる。さらに、あらゆる自然災害が発生した際に、本共同研究で明らかになった知見を参考にすることで、自然災害の間接的な影響を最小限に抑えることが可能になると考える。

発表論文

Kana Yamamoto, Morihito Takita, Masahiro Kami, et al. Changes in the proportion of anemia among young women after the Great East Japan Earthquake: the Fukushima health management survey. *Sci Rep.* 2022 Jun 25;12(1):10805. doi: 10.1038/s41598-022-14992-3.

Yoshika Saito, Kana Yamamoto, Morihito Takita, et al. Effectiveness of the Booster of SARS-CoV-2 Vaccine among Japanese Adolescents: A Cohort Study. *Vaccines (Basel)*. 2022 Nov 12;10(11):1914. doi:10.3390/vaccines10111914.

重 5-5

東日本大震災後 4 年間の腹部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：客員研究者)

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から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度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、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度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さが速い習慣が腹部肥満の発症リスクの増加と関連していた。避難生活の有無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。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

東日本大震災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：野中 沙織

(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：及川 友好

(南相馬市立総合病院：院長)

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：主任教授)

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った。

2022年度はこれらのデータ整理および質的分析を進め、論文化に着手した。

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がる提言を行っていく予定である。

発表論文

投稿準備中

重 5-7

放射線災害後の笑い等のポジティブな因子
と循環器疾患発症との関連について

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

(福島県立医科大学医学部疫学講座：教授)

受入研究者：坂井 晃

(福島県立医科大学医学部疫学講座：教授)

前田 正治

(福島県立医科大学医学部疫学講座：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。

【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、今年度は、縦断研究について論文化する予定である。

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

重 5-8

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

(順天堂大学国際看護学部：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：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 11 March 2011, forcing Fukushima Prefecture residents to change their living environment. Such sudden changes possibly have long-term effects on cardiovascular-related diseases. We therefore sought to identify temporal relationships between living environment changes and blood pressure levels over three years following the earthquake.

Methods:

Participants included 14,941 men and 21,533 women aged 16 years or older who answered self-administered questionnaires, including questions on living environment changes at baseline (2012). Blood pressure levels were measured each year from 2012 to 2015. Linear mixed-effects models were used to analyze associations between living environment changes and blood pressure levels.

Results:

Men with changes in living environment (i.e., those living in shelters or in temporary housing, rental apartments, relatives' houses, or others) showed significantly higher diastolic blood pressure levels than those who lived in their home at baseline (77.3 mmHg vs. 77.8 mmHg; $p < 0.001$). The time-dependent effect of diastolic blood pressure levels associated with living environment was not statistically significant, indicating a sustained difference in diastolic blood pressure associated

with living environment changes at baseline after three years. The effect of living environment changes on diastolic blood pressure increment was also evident in men without antihypertensive medication use during the study period and in men who were current drinkers at baseline. There were no associations between living environment changes and diastolic blood pressure levels among women.

Conclusions:

Sudden changes in living environment due to the disaster had an impact on the long-term effects of higher diastolic blood pressure among middle-aged men.

発表論文

上記結果が専門誌 (*Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023; 20(1): 857) に掲載された。

重 5-9

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の影響は広く調べられているが、家畜飼料等を介した三次の影響に関する研究は十分とはいえない。そこで本研究では、汚染飼料を介した家畜への影響に関して放射性物質の蓄積とそれに起因した健康変化の評価を目的として実施した。

食用豚種に対して幼豚から様々な成長段階で放射性セシウムに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て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認められなかったものの、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顕著だった。

今後、他の動物種も含めてさらに詳細な解析を進めることにより、原発事故の三次の影響について科学的に客観的なデータを蓄積していく必要があるものと考えられた。

発表論文

特になし

重 5-10

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)

共同研究者：江口 依里

(福島県立医科大学疫学講座：講師)

受入研究代表者：大平 哲也

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

受入研究者：前田 正治

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

【背景】東日本大震災後、食事の変化が被災者の精神的健康に影響する可能性があるが、大規模なデータを用いて解析した報告はない。

【目的】被災翌年度の被災者における1週間当たりの食品摂取頻度と精神的苦痛及びトラウマ反応との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】2012年度「こころの健康度・生活習慣に関する調査」の回答者49,234人(30～89歳)のうち、避難区域外の居住者469人、さらに精神的苦痛(K6 \geq 13点)及びトラウマ反応(PCL \geq 44点)の履歴に欠損値がある者(それぞれ4,191人、2,414人)、を除いた42,160人(男性19,329人、女性22,831人)を研究対象とし、それぞれの食品摂取頻度の無回答者を除外し、解析対象者とした(37,833～41,554人)。震災発生時に避難区域に居住しており、仮設または避難所での居住経験ありの者を避難経験有りとして定義し、多重ロジスティック回帰分析を用いて、食品摂取頻度と精神的苦痛またはトラウマ反応との関連について多変量調整オッズ比(95%信頼区間)を避難経験の有無別に算出した。共変量は、年齢、性別、生活習慣(喫煙・飲酒・運動習慣)、失業、精神疾患の既往、現在の健康状態とした。

【結果】ご飯(米)の摂取頻度が高い(\geq 週5回)避難経験者は、精神的苦痛とトラウマ反応の割合が低く、肉・大豆製品・果物ジュースの摂取頻度が高い(\geq 週5回)者では、避難経験の有無に関わらずトラウマ反応の割合が高かった。多変量オッズ比(95%信頼区間)はそれぞれ、ご飯(米)：避難者の精神的苦痛0.73(0.65～0.82)避難者のトラウマ反応0.74(0.67～0.82)、肉：避難者のトラウマ反応1.39(1.06～1.84)非避難者のトラウマ反応1.64(1.11)

– 2.41)、大豆製品:避難者のトラウマ反応 1.25(1.12 – 1.38) 非避難者のトラウマ反応 1.51 (1.31 – 1.74)、果物ジュース; 避難者のトラウマ反応 1.28 (1.13 – 1.47) 非避難者のトラウマ反応 1.68 (1.39 – 2.03) であった。

【考察・結論】 ご飯(米)の摂取頻度が高いほど精神的苦痛或いはトラウマ反応は認められなかった。一方で、肉、大豆製品、果物ジュースの摂取頻度が高いほどトラウマ反応が認められ、食事が精神的健康に関連する可能性がある。

【今後の展望】 今後、縦断研究に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。

発表論文

なし

重 5-11

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

ゲル線量計は放射線量の連続した3次元分布を実測できる唯一の手法である。線量に応じた発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光学CT (Optical Computed Tomography: OCT) 装置を用いる。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はあるものの、可視光線では散乱が大きく画像再構成が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。

過去文献の検討の結果、自己符号化機と畳み込みニューラルネットワーク(CNN)をモデルとして採用した。十分な数の実測画像収集には大きな労力がかかるため、多くのゲル線量計の研究者の協力を取り付けなければ難しいと考えている。そこで、まずはOCTの測定系を再現したモンテカルロシミュレーションによって教師用画像を作成し、それを用いて深層学習を行い、その有用性が示せた時点で、新たに協力者を募るという方針で進めている。ソフトウェアには光学系のシミュレーションが可能な欧州原子核研究機構が開発したgeant4を用いた。ただし、ゲルにおける散乱を再現するためには単純に物質を定義すれば良いわけではないことがわかり、その階層的な内部構造をgeant4内にモデル化して再現する作業を現在進めている。

今後も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その有用性を示したいと考えている。

発表論文

なし

重 5-12***The prevalence of behavioral risk factors for COVID-19 infection in the territories after the Chernobyl disaster*****Research Organization**

Representative Joint Researcher: Tamara Sharshakova (Gomel State Medical University, The department of Public Health and Health Services : Professor)

Joint Researcher: Katsiaryna Shcharbakova (Gomel State Medical University The department of Public Health and Health Services : PhD student)

Joint Researcher: Vladislav Volchek (Gomel State Medical University The department of Public Health and Health Services : PhD student)

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

Contents, Results and Prospects of Study

Behavioral risk factors in the context of the spread of coronavirus infection have their own characteristics in areas of radioactive contamination. Gomel region of Belarus is severe affected area by the Chernobyl Nuclear Power Plant accident in 1986. Therefore, it is very important to study the behavior of the population in combination with the impact of both factors.

Methods and materials: The prevalence of behavioral risk factors for COVID-19 infection among the population in the regions affected by the Chernobyl disaster was assessed. The results of an online survey of 267 respondents using a specially designed questionnaire covering the main behavioral risk factors for COVID-19 infection related to compliance with recommendations on physical and social distancing, use of personal protective equipment, and personal hygiene are presented. An analysis was made of a survey on the subjective assessment of the health status of respondents and the presence of characteristic symptoms, conducted during the outbreak of COVID-19.

Results and Discussion: Analysis of data on the wide distribution of behavioral risk factors, the existence of a relationship between individual factors and distribution

values. The levels of prevalence of the main behavioral risk factors were established, the measure of the effect of the impact of risk factors on the prevalence of subjective complaints about symptoms characteristic of COVID-19 was assessed. It has been shown that a number of behavioral risk factors have a significant impact on the prevalence of subjective symptoms of the disease. The prevalence of subjective symptoms of the disease is higher among respondents who regularly visit the work group, as well as among those whose family members regularly visit the work group or educational institutions; among respondents using public transport, daily visiting shopping and catering facilities; among respondents who do not observe physical distance, who paid insufficient attention to hand hygiene and who refused to use an antiseptic, who have a habit of touching their faces with their hands; among smoking respondents; among the respondents who attended mass events, family holidays and corporate parties, as well as in whose close circle there were people who returned from abroad. The results of the study can be used to conduct information campaigns on the prevention of COVID-19, as well as become the basis for more in-depth studies to assess the contribution of various behavioral factors to the formation of the risk level of COVID-19 infection.

Presented papers

None.

重 5-13***Evaluation of the anxiety level of the population affected by the disaster at the Chernobyl nuclear power plant in the context of COVID-19 spreading*****Research Organization**

Representative Joint Researcher: Tamara Sharshakova (Gomel State Medical University, The department of Public Health and Health Services : Professor)

Joint Researcher: Katsiaryna Shcharbakova (Gomel State Medical University The department of Public Health and Health Services : PhD student)

Joint Researcher: Vladislav Volchek (Gomel State Medical University The department of Public Health and Health Services : PhD student)

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

Contents, Results and Prospects of Study

The territory of the Gomel region is one of the most affected by the disaster at the Chernobyl Nuclear Power Plant in 1986. The consequences of the disaster for the Republic of Belarus remain highly relevant, especially in the context of the spread of the COVID-19 infection. The radiation factor in the context of the COVID-19 pandemic is an important psychological component of health of population. Survey plays a large role in long-term prevention of psychological complications in people.

Methods and materials: We performed questionnaire survey for 496 residents of affected territories of the Gomel region in next districts: Vetkovsky – 180 (36,3%) people, Kormyansky – 113 (22,8%) people, Loevsky – 68 (13,7%) people, Lelchitsky – 60 (12,1%), people, Petrikovsky – 75 (15,1%) people by standardized questionnaire ‘Scale of self-assessment of the level of anxiety by Spielberger, Khanin’.

Results and Discussion: The study of the psychological components of health of population at the present stage of development of science is significantly important during the COVID-19 pandemic, and in the territories affected by the Chernobyl disaster, the radiation factor remains relevant. The role of public awareness is particularly

important in the context of the spread of COVID-19 infection as well as the study of population’s perception of long-term radiation risks. The risk of staying in a radiation-destabilized environment is determined by a complex of factors of various nature: the radiation factor plays one of the leading roles in this complex, it is also an important psychological component of the population’s health, which is defined as the level of anxiety. The level of patient’s anxiety decreases after psychological counseling in order to inform them about the features of living in areas of radioactive contamination in the context of the spread of COVID-19 infection. The results of the study confirm that determination and evaluation of the level of long-term risks is necessary while living in a radioactively contaminated area for the development and justification of adequate measures to reduce the level of public anxiety.

Presented papers

None.

重 5-14

震災後の喫煙状況の変化とそれに影響を与える要因の検討

研究組織

共同研究代表者：村上 理紗

(神戸大学大学院保健学研究科：保健学研究員)

共同研究者：中澤 港

(神戸大学大学院保健学研究科：教授)

江口 依里

(福島県立医科大学医学部：講師)

受入研究代表者：大平 哲也

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

受入研究者：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

東日本大震災により被災者の生活は大きな変化を余儀なくされた。避難所や仮設住宅での新たな生活は、被災者の身体のみならず精神に少なからぬ影響を及ぼした。喫煙が健康被害に影響を及ぼすことは論を待たないが、震災による喫煙行動への影響に関しては複数の報告がある。我々は生活習慣の中でも喫煙に注目し、東日本大震災が喫煙行動に与えた影響を詳細に検討することとした。

先行研究では被災後にニコチン依存度や喫煙率が増加するという報告が多いが、反対に被災後に喫煙率が低下したという報告もある。本邦においては被災前後の喫煙状況の変化を評価した報告は限られている。そこで本研究では福島県県民健康調査の資料を用いて、東日本大震災前後における1日喫煙量の変化と、それに影響を及ぼした背景要因を検討することとした。

今後は、さらに研究内容について解析と結果の考察を進める予定である。

発表論文

なし

重 5-15

Spatiotemporal variation of natural radon isotopes in assessing indoor human exposures and effective countermeasures using room based experiments

Research Organization

Representative Joint Researcher: Hasan Md Mahamudul (Doctoral student-D3, Department of Environment Systems, The University of Tokyo, Japan)

Joint Researcher(s): 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: Tetsuo Ishikawa (Professor, Fukushima Global Medical Science Center, Fukushima Medical University, Japan)

Contents, Results and Prospects of Study

Room-based experiments on radon (Rn) and its progenies behavior were done in QST, Chiba (a room in an old building and a laboratory on the 5th floor). As for room conditions, closed room and home appliances-driven ventilation were applied following the filtration and air movement with air cleaners (ACL) and air conditioning (AC). After calibrating, detectors-RAD7 for Rn, WLx monitor for progenies, and aerosol monitor were employed for measurement. As the results, in the old building, Rn concentration was around five times higher than Japan's average level under closed room conditions with a larger time variation (standard deviation, SD of 50%). With ACL, a significant reduction of Rn time variation (SD is 15%) was observed. As the potential reasons, absorption of Rn by activated carbon of ACL filtration stages, specific direction-driven ventilation rate, and atmospheric conditions are primarily identified. Modern ACL is found to be more efficient in reducing the overall effective dose (Rn equilibrium factor, RnF reduction to 10 times, and unattached fraction increased only two times). Ventilation rates got altered up to 0.4 hr⁻¹ with ACL, necessitating research to understand atmospheric dynamics under ACL operation for different indoor positions. Alternatively, laboratory

experiments on the 5th floor ascertained Rn level was similar to the Japanese national level; AC operation along with ventilation impacted a larger time variation/profound growth of Rn progeny. RnF in closed room conditions varied from 0.4-0.6; indoor Rn progeny was found to be primarily influenced by outdoor. In the condition of AC: on, window: open, outdoor progeny significantly impacted (statistical correlation 0.9) the level/time variation of indoor Rn progeny. As a possible reason, airflow across the building bearing Rn gas, especially spatial distribution through stairs might affect corridor distribution of Rn, its progeny affecting indoor. AC determined RnF as 0.2, indicating a clear filtration impact on dose reduction. As of potential new findings, ACL operation on indoor Rn level variation, and impact of ventilation driven by AC operation on altering Rn progeny time variation by outdoor environment is remarkable. Finally, experiments to understand these impacts under stable indoor conditions are being done, to be shared in next year's report.

Presented Papers

none

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

Representative Resident Researcher: Aya Goto (Professor, Center for Integrated Science and Humanities, Fukushima Medical University, Japan)

Resident Researcher(s): Atsushi Kumagai (Associate Professor, Department of Radiation Emergency Medicine, The National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Japan), Hirohide Yokokawa (Chief Associate Professor, Department of General Medicine, Juntendo University School of Medicine, Japan), Jumpei Takahashi (Vice Director, Nagasaki University's Representative Office in Belarus, Nagasaki University, Japan)

Contents, Results and Prospects of Study

The main goal of our research is to study attitudes towards health and public awareness of risk factors and preventive measures for Diabetes Mellitus, and self-management of disease among people who experienced significant lifestyle changes due to evacuation by a nuclear disaster. During the report 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. The questionnaire was developed to analyze the perceived barriers that limit adherence to preventive measures and treatment for type 2 diabetes. As we noticed a need to revise the questionnaire, it was corrected, and we started to collect the data. Also was analyzed the system or endocrinological care in Belarus, and the paper was

prepared for the publication.

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

細胞質分裂阻害微小核法における好中球の影響解明

研究組織

共同研究代表者：竹林 花依

(弘前大学大学院保健学研究科：大学院生)

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)

Goh Valerie Swee Ting

(シンガポール国立大学 SNRSI：博士研究員)

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)

受入研究者：阿部 悠

(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

被ばく医療における生物学的線量評価では、被ばく患者の末梢血リンパ球における二動原体染色体頻度を解析し、線量評価を行う二動原体染色体法 (DCA) がゴールドスタンダードとして用いられている。しかし、DCA は解析に時間を要することから、解析が簡便であり集団のトリアージに有用な細胞質分裂阻害微小核 (CBMN) 法が開発された。我々は、これまで CBMN 法において全血培養と分離単核球培養間で核分裂指数 (NDI) および微小核 (MN) 頻度が異なることを明らかにした。本研究で CBMN 法における NDI および MN 頻度に影響する因子として末梢血中の好中球に着目し、好中球が NDI および MN 頻度に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

20代の健常人ボランティア1名 (インフォームドコンセント取得済) に協力いただき、末梢血に0 Gy または2 Gy の X 線を照射した。DNA 修復後に MACSxpress® Whole Blood Neutrophil Isolation Kit, human (Miltenyi Biotec) を使用し全血を好中球 (NEUT、NEUT-IR) と好中球以外の血球成分 (WB、WB-IR) に分離した。また Histopaque 1077 を使用し全血から末梢血単核球画分 (PBMC、PBMC-IR) を分離し40µm のメッシュをセットした6well のプレートで様々な組み合わせで共培養を行った。培養開始後24時間でメッシュの上下に colcemid を添加し、48時間培養後細胞を回収し標本を作成した後解析を行った。

MN 頻度は PBMC (PBMC-IR) と WB (WB-IR) また

は NEUT (NEUT-IR) の組み合わせに差が見られなかった。また、培養場所による影響も見られなかった。一方、Nuclear Division index (NDI) は PBMC (PBMC-IR) と WB または NEUT では差が見られないが、PBMC (PBMC-IR) と WB-IR または NEUT-IR で比較すると WB-IR と組み合わせたときに NDI が高い傾向にあった。

NDI 頻度に影響を及ぼす因子が好中球以外の血球成分に含まれていることが示唆されたものの MN 頻度は差が見られなかったことから、MN 頻度に関与する成分は本実験では除去した血漿部分に含まれる可能性が考えられる。今後は血漿成分と共培養し MN 頻度に影響する因子を特定する。

発表論文

なし

重 5-18

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 Tissue Engendering から細胞治療、エクソソームへと大きな広がりを見せており、いくつかの技術についてはすでに臨床応用が進んでいるものもある。今後、さらに再生医療が発展して行く際には国際的な細胞や生体由来物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ばく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、放射線被ばく量を測定し、結果の分析を行った。この分析結果をもとに論文執筆を行い、現在投稿中である。

今後は放射線低減容器の開発を進めて行く予定である。

発表論文

投稿中

重 5-19

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

(獨協医科大学看護学部：教授)

佐田 みずき

(筑波大学医学医療系：客員研究員)

村井 詩子

(筑波大学医学医療系：客員研究員)

木原 朋未

(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、福島県民健康調査に参加する小児期から成人初期の男女を対象として、特に、循環器疾患発症の危険因子である生活習慣・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し、現時点でのエビデンスが決定的に不足している小児期から成人初期について、循環器疾患の予防を行うための疫学的エビデンスを得ることを目的とする。また、東日本大震災および福島第一原子力事故時の居住地を元に、対象者を避難地域居住者と非避難地域居住者に分類し、両群間のその後の健診所見の変化の差異について検討を行う。

昨年度までに、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歳の男女を対象とし、混合効果モデルを用いて、避難地域居住群と非避難地域居住群間のその後のBMIの変化の差異について検討を

行った。検討を重ねた結果、40歳以降の健診所見を追跡する必要があり、それらのデータを含めた分析を行うことが必要であると判断された。

今後は、受入研究代表者と打ち合わせを行い、40歳以上の健診所見データを含めた分析、BMI以外の健診所見での検討、Cox比例ハザードモデルを用いた分析の実現可能性について協議するとともに、必要なデータ提供の手続きを進める。また、学術誌へ投稿するための準備を進める。

発表論文

なし

重 5-20

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統合進化科学研究センター：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、これまでに引き続き、原子力平和利用推進を背景に広島の医学者・科学者がどのような活動を行ったのかを調査した。これらの成果の一部については国際学会でも報告し、現在論文にまとめているところである。また、今年度は新たに被爆二世・三世の遺伝問題の扱われ方を歴史的に調査し始め、こちらも別の論文にまとめる予定である。

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に貢献していく。

発表論文

なし

重 5-21

自然放射線に起因する空間放射線量変動と
積雪の関係に関する研究

研究組織

共同研究代表者：大森 康孝

(弘前大学被ばく医療総合研究所：准教授)

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

福島原発事故で放出された人工放射性物質による外部被ばく線量の評価、または将来起こるかもしれない原子力事故による外部被ばく線量の評価で重要な検討項目の1つとなりうるのが、環境中の放射線量の変動に対する積雪の影響である。積雪は放射線遮蔽効果を有するため、空間線量率を低減させると考えらえる。申請者は、放射性セシウムに起因する空間線量率と積雪水分量の定量的関係を実測で調べた。本研究ではこの関係と比較するデータを取得するため、環境中の放射線の内、特に自然放射性物質から放出される放射線に着目して、それらによる空間線量率と積雪水分量の定量的関係を調べた。

調査地を弘前大学構内とし、ガンマ線の波高分布と、積雪時は単位面積当たりの積雪の重量（積雪水分量；単位： g cm^{-2} ）を測定した。ガンマ線波高分布をアンフォールディングしてスペクトルへ変換し、空間線量率を構成するウラン系列元素、トリウム系列元素、および放射性カリウムそれぞれの空間線量率を評価した。また、土壌水分の増加が空間線量率へ与える影響を評価するために、降雨後の水たまりを認めた状態においてガンマ線の波高分布を測定した。これらの測定は、積雪後（あるいは降雨後）の、放射線測定に影響を認めない十分な時間が経過した後に行った。

降雨前後の空間線量率に関して、有意な差を認めなかった。また、積雪による空間線量率の影響について、全空間線量率、並びにトリウム系列元素、および放射性カリウムに起因する空間線量率は、積雪水分量に対して指数関数的に減少した。他方、ウラン系列元素の空間線量率は、積雪水分量に対して指数関数的に減少した後、ある一定の値に収束した。

大地放射線を構成する元素に依存して、積雪に対する空間線量率の減少傾向が異なることが明らかとなった。今後は、数値シミュレーションを用いて積雪による放射線遮蔽効果、および遮蔽効果の元素依存性に関する物理的メカニズムを調べる。

重 5-22

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

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（2019～2020年）による人口当たりの全透析導入数は、福島県全体と山形県全体での比較では大きな違いを認めなかったため、地域別、原疾患、年代別などに分けた、より詳細な検討が必要と思われる。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い、検討を進める予定である。

発表論文

なし

重 5-23

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

① 災害が医療費に与える影響についての調査

政府統計ポータルサイトの e-Stat (<https://www.e-stat.go.jp/>) データを用い、被災三県とその他の地域における、東日本大震災の発生した 2011 年の前後の医療費の増減につき解析を行った。特に宮城県・福島県で 2011 年度、2012 年度の医療費総額、調剤点数の増加が著しく、年代別にみると 40-50 代において変化が大きかった。高齢者の医療費は全体に占める割合が大きいものの、震災前後で大きな変化が見られないことが分かった。また病態別の死亡率については、被災三県において生活習慣病による死亡率が上昇していることが分かった。さらに疾患別の死亡率を調べると、心疾患、呼吸器疾患、消化器疾患の上昇が大きく、悪性新生物や感染症の死亡率には明らかな上昇が見られなかった。

これまでに被災地における中高年の死亡率について調べた報告は非常に乏しく、今後は系統的文献レビューやより詳細なリスク因子解析により、災害時の間接的健康影響についての新たな知見を得ていく予定である。

② 災害が運動機能に与える影響についての調査

政府統計ポータルサイトの e-Stat (<https://www.e-stat.go.jp/>) データを用い、東日本大震災及び福島第一原子力発電所事故の起きた 2011 年前後小学校 5 年生、中学 2 年生の災害前後の運動能力と肥満割合の変化を県ごとに比較した。小学校 5 年生において、福島県では男女ともに 50m 走、立ち幅跳び、ボール投げのいずれにおいても、男女ともに 2011 年以降記録の低下が見られた。中学 2 年生においては明らかな変化は見られなかった。また福島県では小学校 1 年～5 年までの学年について、2010 年と 2012 年の間に肥満割合が顕著に増加していた。このことから放射能被ばくを避けるための外出制限が、子どもに肥満と運動能力低下という 2 つの健康影響を与え得る可能性が示唆された。子どもの運動能力や肥満は学力や将来の収入にも影響を与え得る因子であり、将来の災害時には早期

から介入を行う必要がある。今後 COVID-19 パンデミックの前後とも比較することで、より一般化可能な知見を得られると考える。

発表論文

なし

重 5-24

主観的健康感の長期的な推移：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

申請者は福島県「県民健康調査」のデータを用いて、横断研究より震災による環境の変化と主観的健康感の関連について明らかにしている (Nagai M, et al. BMC Public Health 2017.)。一方、これまで被災者の主観的健康感が長期的にどのように推移するのかは明らかになっていない。主観的健康感は生活の質とも直結するため、その長期的な推移を検討することは東日本大震災による被災者の生活の質がその後維持できていたのか評価することにつながる。そこで本研究では先行研究を発展させ、縦断研究より主観的健康感の長期的な推移を検討する。

本年度は研究対象者を同定し、解析に必要な変数及び抽出するデータセットの構造を検討した。結果、研究対象者は平成 23 年度こころの健康度・生活習慣に関する調査を回答した者とした。この平成 23 年度のデータをベースラインとし、対象者の令和 2 年度までの毎年の追跡データを突合したパネルデータを作成した。研究対象者は 15 歳以上の 75,564 人、平成 24 年度～令和 2 年度までの回答率は 55.6 %～30.9 %であり、回答率は年々減少していた。一方、主観的健康感に関する設問に「きわめて良好」または「良好」と回答した者の割合は平成 23 年度が 18.3%、令和 2 年度が 21.8%と増加していた。

今後は上記の研究対象者を避難の有無で区分し、平成 23 年度～令和 2 年度まで年度毎の主観的健康感の推移を mixed-effects models for repeated measures を用いて絶対リスクおよび相対リスクを算出する。欠損値は多重代入法を用いて補完する。また、Group-Based Trajectory Modeling を用いて、推移のパターンを分類し、長期的に主観的健康感が良好に維持されている集団や改善している集団、悪化している集団を同定する。その後、各パターンに特徴的な要因を検討することで、被災者の主観的健康感を維持あるいは改善するための一次予防や二次予防を展開する際の資料を提供する。

重 5-25

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及び個別化されたリスクプロファイリング：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

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高く、生活習慣で調整を行っても4年間追跡で1.5倍と高い (Sato H, et al. Diabetes Metab (2017))。そのような現象のトリガーとして精神的苦痛が影響を及ぼしているという仮説を検証している。本年度は避難時の精神的苦痛が経時的にどのように変化する可能性があるかについての予備調査を行った。社会生活におけるコミュニティ形成が心理的・精神的苦痛に与える影響、また、環境要因により精神的苦痛が和らぐか、その場合はどの程度の変化があるかなど文献学的調査を行った。ついで、統計解析用のデータセットを作成し、健診情報に関するデータ (2011-2019年；のべ292,138件 (40歳以上、打ち切り例除く)) と心の健康に関する調査票データ (のべ314,742件) を抽出し、結合した。避難直後の精神的苦痛の状態とその後の新規糖尿病発症リスクに関しては既に報告 (Hirai H et al. Front Endocrinol. 2022;13:1008109.) があるため、本研究では避難直後から精神的苦痛が時間と共に変化するパターンを抽出を試みた。手法としては、L2正則化を用いた動的時間伸縮法 (Dynamic Time Warping) で時系列パターンを抽出した。まず、健診データに本手法を用いることで、収縮期血圧、拡張期血圧、ヘモグロビンA1c、推定糸球体濾過量、HDLコレステロール、LDLコレステロール、body mass index、尿酸値等の時系列変動に用いることで、期間を通じて変動が大きいパターン、期間を通じて変動が小さいパターン、時間とともに変動が増大するパターンが抽出された。心の健康に関する調査票においてK6調査票の結果について同様の時系列によるパターン抽出を試みたが、比較的変動が小さいためか類型化によって特徴的なパターンの抽出は現在までできておらず、来年度も継続してこの点について研究を進める。

(展望) 解析を通じて得られた統計モデルをもとに、糖尿病発症に関わるリスク因子の寄与や重複に従って個別化された生活習慣改善に向けた指導に生かすことができるリスクプロファイリングを行うことで、研究成果を生活習慣病予防に生かす応用に向けた研究を行う。

発表論文

作成中

重 5-26

東日本大震災が高齢者の身体・認知機能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

(大阪大学大学院基礎工学研究科：特任教授)

井上 勇太

(大阪大学大学院医学系研究科：特任研究員)

査 凌

(大阪大学大学院医学系研究科環：特任助教)

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、東日本大震災が被災者へ及ぼした影響について、死亡には至らない高齢者の身体や精神の虚弱に着目した検討を行った。具体的には、政府統計から市町村別要支援者数及び要介護者数を収集し、住民基本台帳から収集した市町村別人口を使用し、要支援要介護認定者率を算出した。その結果、震災後政府により避難を求められたいわき、相双地域では2011年以降、要支援要介護認定者率が中通りおよび会津地域と比較し、大きく増加していた。特に要支援1、要支援2に該当する認定者率が震災前に比べ増加していた。さらに相双地域では、2010年の要支援要介護認定者率の一時的な減少を認めており、甚大な被害のあった地域での災害急性期の混乱を示唆するような結果を示していた。

住み慣れた地域から避難を強いられた被災者は、社会的孤立に陥ることや新たな環境での生活へ適応する必要がある精神的な負担を抱えやすいと報告されている。加えて、特に高齢者は併存疾患を有することが多く、避難により、医療中断が起こる可能性があり身体的負担を伴いやすく、高齢者への健康維持・増進や精神的ストレスに関する介入が必要であることが示唆された。また、要支援に該当する高齢者が増加していることから、身体および精神活動が可逆的な時期に予防的介入をすすめる必要性が示唆された。

本研究は、要支援要介護認定者率の推移の横断的な検討に留まっており、認定を受けた高齢者が実際に社会資源を活用しているかどうかを反映することができていない。また、東日本大震災前の高齢者のADLや活動状況、認知機能に関する情報がないため、高齢者の中でも特に配慮が必

要な災害弱者に関する属性について検討することができていない点が本研究の限界である。

今後は、介護給付に関する情報を収集し、介護予防に関する給付なのか、特定施設への入所に関する給付なのかを検討し、災害急性期から復興期にかけて必要な介入方法について検討していく必要がある。さらに、高齢者の属性に関しては、介護保険データベースなどのリアルワールドデータを活用することで、災害弱者の焦点化を図っていく必要がある。

発表論文

なし

重 5-27

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我々の先行研究で示されている。この先行研究では K6 調査票で 5 点以上を精神的不調として評価したが、より重症の 13 点以上を精神的不調として評価した場合での上述の関連について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 PCL-S 調査票で 44 点以上として、精神的不調は K6 調査票で 13 点以上として評価した。循環器疾患については既往歴情報を用いて評価した。ロジスティック回帰分析を用いて、精神的不調と循環器疾患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、精神的不調と循環器疾患はどちらもトラウマ反応と関連した。また精神的不調と虚血性心疾患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を示

したが、統計的有意差は得られなかった。精神的不調と循環器疾患既往を同時に有する対象者が極めて少数であったことが影響した可能性が考えられた。今後は生活習慣等に関連する因子に着目して、さらに解析を進めていく予定である。

発表論文

該当なし

重 5-28

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、学習用データとして、国内の複数の機関において行われたヒトの歯の ESR による線量評価精度の相互比較のために取得された画像を利用する方向で進めている。しかし、まずは、他機関より画像を入手する前に、自機関において測定し取得した放射線を照射したヒトの歯の ESR 信号の波形データを用い、アルゴリズムの開発に着手した。

波形のデータは 10 パターンの照射線量 (0, 100, 140, 300, 430, 600, 960, 1000, 1500, 2000 mGy) においてそれぞれ 3 つずつしか画像がない。数が少ないため、過学習のリスクは存在するが学習用データと検証用データには分けなかった。今後、他機関の画像を入手し、画像数が増やした際に両者を分けて開発を進める。また、画像の数の少なから、線量ごとに判別することは諦め、ある一定以上の線量の信号があるかないか、という判定を行う場合を試すことにした。また、測定機関ごとに波形を表すスケール等が異なることが考えられることから、手持ちの波形において、複数のスケールのもを用意し、同一スケールのデータセット、様々スケールの波形が含まれるデータセットを作成した。今後、適切なスーパーパラメータの探索を行い、現時点での最適なモデルを決定したのち、他機関からのデータを収集した上で再度一連のことを行って行くほか、過学習にならないよう検証用データを設定した通常の開発を行っていく予定である。

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: High doses of radiation are known to cause injury to the nervous system. ATP-sensitive K^+ (K_{ATP}) channels consist of four pore subunits (Kir6.x) that associated with four regulatory sulfonylurea receptors (SURs). These channels play a role in linking intracellular energy level to electrical activity and are involved in the neuroprotection provided by preconditioning in the face of anoxia in the hippocampus, leading to an increased tolerance to ischemia. We aimed to assess the dose-dependency and reversibility of radiation-induced injury to the mouse cerebellum through histological and immunohistochemical analyses, examining the structural changes and expression of K_{ATP} channel subunit molecules in the cerebellum.

Materials: Adult C57BL/6 mice were randomly grouped and exposed to γ -rays at 0 Gy (control, n=2), 0.2 Gy (n=6), 1.0 Gy (n=6), or 5.0 Gy (n=6), respectively.

Methods: We collected brain samples for histological and immunohistochemical analyses at 3 and 24 hr after radiation exposure. Methyl green and pyronine staining was used to observe structural changes and assess the synthesis of DNA and RNA after radiation exposure. Antibodies against each subunit of K_{ATP} channel were used in immunohistochemical staining.

Results: Compared to the control group, the cerebellum exposed to γ -ray irradiation showed no significant changes in the structure or characteristic of methyl green-pyronine stain. However, immunohistochemical staining showed an increased expression of Kir6.1 in Purkinje and granular cells at 3 hr, which almost recovered to normal levels at 24 hr after exposure to 0.2 Gy. Conversely, exposure to 1.0 and 5.0 Gy radiation decreased Kir6.1 expression at 3 hr, but it was enhanced

after 24 hr exposure in the high-dose group. The expression of the other K_{ATP} channel subunits was not significantly changed after irradiation.

In conclusion, the expression of K_{ATP} channel subunits in neurons and glia was altered in response to radiation exposures at different doses, and this may serve as a parameter for evaluating radiation injury.

発表論文

データ収集中

重6-2

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)

水田 賢志

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：助教)

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)

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】我々は前年度までの研究成果として、肺血流 SPECT の応用が侵襲性肺アスペルギルス症の診断に有用であることを報告し (Med Mycol. 2020)、さらに研究代表者が作成した新たな動物モデル (アスペルギローマモデル非ヒト動物 出願番号特願 2019 - 157354) の病態解析を PET/CT を用いて試みてきた。今年度からは、今まで作成してきた動物モデルを利用して、アスペルギルス症に対する放射性同位体を用いた新たな診断薬の開発を開始した。

【研究内容】診断薬の候補物質として、アスペルギルスに特異的に結合し菌体を破壊しない抗真菌薬を探索した。見出した候補物質が診断薬として機能することを確認する予備的検討として、まずは候補物質を蛍光標識し、in vitro および in vivo の蛍光イメージングにより評価した。

【研究成果】種々の抗真菌薬の探索で、アスペルギルスの β D グルカン合成酵素の阻害によりアスペルギルスの菌糸先端にのみ抗真菌活性を呈するエキノキャンディン系抗真菌薬がターゲットとなりうることを見出した。同系統の抗真菌薬であるカスポファンギン (CPFPG) と FITC (Fluorescein isothiocyanate) や Rho (rhodamine B) を用いて、FITC-CPFPG や Rho-CPFPG を合成した。FITC-CPFPG や Rho-CPFPG を作用させた *Aspergillus fumigatus* の菌糸は、破壊されずに菌糸の形態を保ったまま蛍光顕微鏡下で観察され、CPFPG が菌体を破壊しないまま菌体に結合することを確認した。さらに FITC-CPFPG や Rho-CPFPG をアスペルギローマモデルマウスに腹腔内投与することで、IVIS Lumina II により皮下に留置した菌球の蛍光を

観察することに成功した。

【今後の展望】本研究により、アスペルギルスに特異的に結合するが菌体を破壊しない抗真菌薬を見出し、CPFGが診断薬として用いることができる可能性が示された。今後は、さらに他のアスペルギルス症モデルでも同様の評価を行い、同時に放射性同位体によるCPFGの標識法についても検討を進めていく。本研究により、放射性同位体で標識した抗真菌薬を投与することで、SPECTやPETでアスペルギルスの体内分布を特異的に捉えることができるようになれば、より早期に正確な診断が実施できるようになる。臨床医は初めて体内のアスペルギルスの存在を可視化しながら治療できるようになり、今までにない新たな治療戦略の進展が期待される。

発表論文

なし

重 6-3

がん低酸素を標的とした核医学診断・治療法の開発

研究組織

共同研究代表者：志水 陽一

(京都大学医学部附属病院：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) に加え、令和4年度はニトロイミダゾール基を2個導入し、低酸素環境内での還元代謝時により水溶性化することを目指して薬剤設計した低酸素イメージング剤 (^{18}F -NB2) の開発をし、 ^{18}F -NB2の製造方法について検討した。また、従来の低酸素イメージング剤 (^{18}F -FMISO、 ^{18}F -FAZA、 ^{18}F -DiFA) との比較評価をするための環境整備を行った。

今後は ^{18}F -NB2の低酸素腫瘍組織への集積能等について検討するとともに、従来の低酸素イメージング剤との比較検討も行い、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。また、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、共同研究体制のさらなる強化を目指す。

発表論文

該当なし

重 6-4

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)

山尾 天翔

(福島県立医科大学保健科学部：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 セグメントによる補正法が導入されている。技術報告が少ない上、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。本研究ではそのファントムと指針を作成する。

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* に掲載された。また、ファントムの形状を安定させ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を利用して実験を継続したい。

発表論文

Yasuyuki Takahashi, Ayaka Nemoto, Shota Hosokawa, Hiroshi Ito, Noboru Oriuchi. Construction of a Phantom for Image Quality Evaluation in PET/MRI System. *Annals of Nuclear Cardiology* 8(1), 103-108, 2022.

重 6-5

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)

田中 皐

(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-211 (^{211}At) 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。今年度は、これまでの研究で抽出能が最も良かったイオン液体 (1-Methyl-3-n-octylimidazolium Bis(trifluoromethanesulfonyl)imide) の利用について検討した。HCl 系でのイオン液体による抽出について、アスタチンの化学種 (酸化数) を調整して抽出能を測定するとともに、扱う放射エネルギー、吸収線量に対する安定性についても実験で検討した。また、薄層クロマトグラフィー法 (TLC) による化学種の定性も実施し抽出機構についても考察した。その結果、HCl 溶液からイオン液体への ^{211}At の抽出率は、10% H_2O_2 の酸化剤添加によって 100% 近くまで向上することがわかった。また、標識に利用しやすい 0.1M NaOH 溶液への ^{211}At の逆抽出については、還元剤を用いると 80% 以上回収可能で、 ^{211}At の抽出利用に有望であると考えられる。また TLC によって、イオン液体抽出前後の化学種が At^- から AtO_3^- や AtO_4^- の高酸化数化学種に変化していることが確認されたことから、化学種によるイ

オン液体陽イオンとの相互作用について考察を試みた。さらに放射線耐性についても最大 32.7 MBq/mL の放射能濃度の ^{211}At 溶液を調製し、吸収線量 400 Gy まで抽出能に影響がないことを確認した。今後は、抽出化学種の解明について研究を進めるとともに、実用化を目指して高線量下での利用についても検討していく予定である。

発表論文

Nagai Y, et.al., Ionic liquid extraction of astatine for a nuclear medical utilization. RIKEN Accel Prog Rep. 2022, 55:153-153.

重 6-6

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：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対して、菌増殖・活性化の指標と成り得る核医学画像診断法を開発した。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、これまで緑膿菌の増殖・活性化に伴い、脂肪酸等の細菌の栄養素が菌内に集積することを *in vitro* で見出してきたため、令和 4 年度は、臨床核医学画像検査で心筋脂肪酸代謝シンチグラフィ製剤として使われている ^{123}I -BMIPP (15-(4-iodophenyl)-3(R,S)-methylpentadecanoic acid) を用いて、緑膿菌の感染症モデルマウスにおける体内分布とイメージングを行った。その結果、マウスの腓腹筋感染 2 時間かつ ^{123}I -BMIPP 投与後 15 分に、感染腓腹筋の放射能集積は平均 8.5%ID/g (%injected dose/g)、正常腓腹筋は平均 6.5%ID/g となり有意差が生じた。また、マウスの腓腹筋感染 8 時間かつ ^{123}I -BMIPP 投与後 15 分には、感染腓腹筋の放射能集積は平均 8.6%ID/g、正常腓腹筋は平均 5.9%ID/g となり有意差が生じたとともに、感染腓腹筋と正常腓腹筋の比が、感染 2 時間の 1.3 から 1.5 に大きくなったため、緑膿菌感染症イメージングとして、 ^{123}I -BMIPP の有用性が示された。今後は、緑膿菌以外の黄色ブドウ球菌等による細菌感染症にも着目するとともに、各菌株の種類も増やして検討を継続する予定である。

発表論文

Muranaka Y, Mizutani A, Kobayashi M, Nakamoto K, Matsue M, Takagi F, Okazaki K, Nishi K, Yamazaki K, Nishii R, Shikano N, Okamoto S, Maki H, Kawai

K. ^{123}I -BMIPP, a radiopharmaceutical for myocardial fatty acid metabolism scintigraphy, could be utilized in bacterial infection imaging. *Pharmaceutics*. 2022;14(5):1008.

重6-7

ボロン酸前駆体を用いた ^{211}At 標識法の開発とラジオセラノスティクスプローブへの応用

研究組織

共同研究代表者：木村 寛之

(京都薬科大学代謝分析学分野：准教授)

共同研究者：河嶋 秀和

(京都薬科大学放射性同位元素研究センター：准教授)

古川 武典

(京都薬科大学代謝分析学分野：D4)

近藤 悠斗

(京都薬科大学代謝分析学分野：D3)

面川 真里奈

(京都薬科大学代謝分析学分野：D3)

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：長谷川 功紀

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

城寶 大輝

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助手)

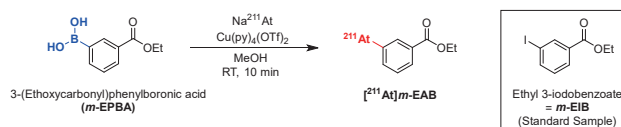
研究内容・研究成果・今後の展望等

これまでに我々は、温和な条件で効率的かつ位置選択的に標識できる新たな放射性ハロゲン標識法の開発を指向し、ボロン前駆体を用いた銅触媒下での放射性ヨウ素標識法が低分子化合物からペプチドなどの幅広い化合物の直接標識に応用できることを明らかにしてきた。そこで本研究では、我々が開発してきたボロン前駆体を用いた銅触媒下での放射性ハロゲン標識法が、核医学治療に利用されている ^{211}At にも適用可能か検討する。さらに、本標識法を用いて診断用の核種として、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{123}I などを導入、治療用核種としては、 ^{131}I 、 ^{211}At などを導入したセラノスティクスプローブの開発を試みる。

2022年度は、下記の反応を基礎的に検討した。

標識法1：Copper-Mediated [^{211}At]Astatination via Aryl Boronic Acid

■ Basic study



種々検討したところ、目的物である $[^{211}\text{At}]m\text{-EAB}$ は得られたが RI 副産物も確認され、収率も低かった。 ^{211}At の溶解液として、 NaOH 水溶液よりも Na_2SO_3 水溶液の方が適していることが分かった。また、福島県立医科大学では、乾式分離時に酸素を含むガスを用いているため、At が酸化体となっていると考えられる。したがって、製造方法によって結果が変わる可能性がある。 Na_2SO_3 の濃度については、検討の余地がある。今後は、更なる条件検討を行い、反応の改善を目指す。

発表論文

なし

重 6-8

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 一期

(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 28MeV He-4 (ヘリウム) + Bi-209 (ビスマス) \rightarrow At-211 + $2n$ によって製造され、昇華法によって分離精製され、 α 標的アイソトープ治療のための様々な核医学利用研究に利用されている。しかしながら、At は安定同位体を持たない放射性元素であり、加速器で製造できる物質量は極めて少ないため、その基礎科学的性質についての理解は十分でない。本研究では、加速器で製造された At を照射済み Bi 試料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する実験研究を進めている。これまでに窒素充填した内径 4 mm のガラス管内で $\sim 750^\circ\text{C}$ に加熱する条件で、At の Bi 金属からの分離時間、昇華した At の拡散移動時間、吸着温度 ($42.2 \pm 2^\circ\text{C}$) など熱分離特性を決定した (J Radioanal Nucl Chem **329**, 1459-1465 (2021), <https://doi.org/10.1007/s10967-021-07879-6>)。

本年度は、昇華分離する At の化学量によって吸着が変化するかを調べることで、昇華法で分離した At の化学状態を探索する実験を行った。At の化学量が $1 \times 10^{-12} \sim 2 \times 10^{-17}$ mol での熱分離を行い、ガラス管に吸着した At 放射能分布を測定した。これまでに観測した吸着温度 ($42.2 \pm 2^\circ\text{C}$) の主成分の他に高い温度で吸着する成分と、吸着し難い成分が存在すること、加えて、それらの成分比が At の化学量により変化することを明らかにした。

今後、実験データの詳細解析を行うとともに、検証実験を実施し、昇華法で分離した At の化学状態についての知見を得る。At 基礎化学の理解を深めることで、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獲得する。

発表論文

なし

重 6-9

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)

中田 翔太

(日本原子力研究開発機構：JAEA イノベーションハブ)

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

目的及び内容：

α 線放出核種 At-211 を用いた核医学治療に係る基礎研究並びに薬剤化研究では、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。本研究では薬剤化研究で要求される高レベル放射能の At-211 に対する分析感度と画像分解能の相関を検証するとともに、技術の利用範囲拡大に向けた分析技術の高分解能化を目的とする。

実験：

発光量の多い ZnS (Ag) は α 線の検出に最も有効なシンチレータであるが、その見解は低レベル放射能の使用範囲に留まり、高レベル放射能の α 線では ZnS (Ag) 由来の燐光により撮像装置の感度や分解能の低下につながる可能性がある。そこで、標識化した At-211 の放射能を変えた試料 (以後、検量用 At-211 試料) を用意し、2 種類のカメラ (高感度 CMOS カメラ (ビットラン社製 CS67M)、波高分解型カメラ (ASI 社製 TPX3CAM) と 2 種類のシンチレータ (発光量の多い ZnS、発光量は ZnS と比較し少ないが燐光の少ないプラスチックシンチレータ (厚さ 0.1, 0.3, 0.5, 1.0 mm)) を用いた。これらのシンチレータとカメラを利用し、検量用 At-211 試料から放出される α 線を可視光に変換し、その輝度値を定量的に測定するとともに空間分解能を評価した。

成果：

標識化した薬剤に対しても、発光量の少ないプラスチッ

クシンチレータと高感度 CMOS カメラから構成される撮像システムにより薄層クロマトグラフィーの分析に必要な感度や空間分解能を満たすことを確認した。一例として、厚さ 300 μm 、測定時間 10 秒での可視化結果を図 1 に示す。僅か 10 秒の測定で、幅広い放射能領域において可視化可能である事が明らかになった。さらに標識化した高放射能 At-211 を投与したマウスの内臓断面の可視化分析に十分な空間分解能及び感度を有していることが明らかになった。また、波高分解型カメラを組み込んだ撮像システムについては、 α 粒子を 1 イベントずつ分離し、その位置情報と波高情報の同時取得し波高情報の選択により空間分解能が向上することを確認するなど、当該技術の応用範囲拡大につながる情報を得た。

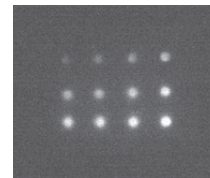


図1 プラスチックシンチレータ (厚さ 300 μm) による ^{211}At 可視化結果 (測定時間 10 秒)

今後の展望：

今後は、標識化した高レベル放射能の At-211 の分析に最適化した分析技術として、操作性や実用性を備えた装置開発を進めるとともに、当該技術の高分解能化を行い更なる応用範囲拡大を狙う。

発表論文

なし

重 6-10

小学児童における睡眠状態とメンタルヘルスとの関連

研究組織

共同研究代表者：谷川 武

(順天堂大学大学院医学研究科公衆衛生学講座：教授)

共同研究者：野田 愛

(順天堂大学大学院医学研究科公衆衛生学講座：准教授)

鈴木 洋平

(順天堂大学医学部公衆衛生学講座：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

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を海外専門誌に投稿したが、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

海外専門誌に投稿を進めている。

重 6-11

シンチグラフィによる線量評価の妥当性ならびに Lu-177-DOTATATE の腎毒性との相関に関する研究

研究組織

共同研究代表者：宮司 典明

(がん研究会有明病院画像診断センター：診療放射線技師)

共同研究者：遊佐 雅徳

(福島県立医科大学附属病院放射線部：専門放射線技師)

受入研究代表者：織内 昇

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)

受入研究者：菅原 茂耕

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助教)

研究内容・研究成果・今後の展望等

研究内容

核医学治療の特徴は、診断可能な放射性核種を用いることで画像を撮像し、治療薬の体内動態を定量的に評価できることである。この特徴を応用してリスク臓器の吸収線量を計算することで、治療薬の適切な投与量を決定することが可能である。Lu-177-DOTATATE (ルタテラ) による治療では、腎毒性が用量制限因子とされており、欧米のガイドラインでは腎臓の吸収線量を 23 Gy 以下とするよう求められている。わが国の投与量は 7.4 GBq の一定量であり、日本人における腎臓の耐容線量は明らかにされていない。また、治療後は副作用を確認して適宜休薬・減量・中止することとされている。本申請研究の目的は、ルタテラ 7.4 GBq 投与後の腎臓の吸収線量を推定して、累積吸収線量と腎機能障害との関係を明らかにすることと、治療に先立って施行する In-111-標識ペンテトレオチド (オクトレオスキャン) シンチグラフィによる線量評価をルタテラの画像による線量評価と比較して撮像法やソフトウェアも含めた妥当性を検討することである。

研究成果

ルタテラ投与 24, 168 時間後に撮像した症例に対して MIRD 法をベースとした OLINDA/EXM、IDAC-Dose2.1 ソフトウェアを用いた結果、腎臓の累積吸収線量は同一患者であれば測定値に大きな違いが生じないこと、解析ソフトウェア間により 30% 程度の測定誤差が生じていることが示唆された。また、評価者によって 20% 程度の測定誤差が生じた。

今後の展望

本研究成果により画像の撮像法や使用する解析ソフト

ウェアなどの標準化への課題が示唆された。しかしながら、現時点では実施症例数が不十分であるため、症例数を増やしてデータの信頼性を高める必要がある。また、プロジェクトデータから一括して吸収線量を導き出す解析ソフトウェアを利用することで技術的に確立した dosimetry 方法をいち早く提案できることが示唆された。今後、本評価手法による検証を進めて妥当性が確立されれば、核医学治療による臓器吸収線量の精度向上に寄与できる。さらには、核医学治療の新たな役割を創出することができ、普及や発展に大きく貢献することが期待される。

発表論文

なし

重 6-12

タウPET専用ファントムの解析手法の確立

研究組織

共同研究代表者：我妻 慧

(北里大学医療衛生学部：講師)

共同研究者：上高 祐人

(東京都健康長寿医療センター研究所：技術員)

受入研究代表者：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)

受入研究者：山尾 天翔

(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助手)

研究内容・研究成果・今後の展望等

研究内容

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の病態生理学的な特徴の一つに脳へのタウ蛋白病変の沈着がある。ADの進展に伴うタウ蛋白病変の沈着の広がりには剖検脳の研究から Braak ステージで定義されている。タウPET薬剤の脳皮質への集積分布は Braak ステージで定義されたタウ蛋白病変の広がりに対応すると報告されている。タウPETの集積はタウ蛋白病変の沈着密度、広がりを評価でき、タウPETはADの重症度評価、進行予測などに有用である。現在、タウPETを縦断的・横断的に利用するにあたって、定量的に画像化する画像作成条件やタウPETイメージングの定量性を評価する解析手法は確立していない。申請者はタウPETイメージングの画像作成条件と解析手法を評価するためのオリジナルのタウPETファントムを作成し、タウPETイメージングの標準化を進めている。本申請研究では、タウPETファントムの実験の精度を検証し、定量性を評価するための関心領域を4種類提案して定量性の指標であるリカバリ係数を検証した。

研究成果

タウPETファントム内に封入する放射能濃度 4.0 kBq/mL に対して放射能濃度の平均±標準偏差は 3.9 ± 0.1 kBq/mL であり、再現性の高い実験が可能であった。4種類の関心領域で算出した平均リカバリ係数は 0.75～0.83 と高い定量性を示した。しかし、関心領域4は他の3つよりも定量性は低いため、今後の検討では使用しないこととした。最も高い定量性を示した関心領域3がタウPETファントムで定量性を評価する際に最適な手法であった。

今後の展望

タウPETファントムを使用することで、タウPETの

画像作成条件や解析手法を標準化できる可能性が示唆された。今後、タウPETファントムを改良して早期の Braak ステージを再現し、薬剤の集積量と広がりを定量できれば、早期ADの重症度評価が可能になると考える。

発表論文

Wagatsuma K, Miwa K, Akamatsu G, Yamao T, Kamitaka Y, Sakurai M, Fujita N, Hanaoka K, Matsuda H, Ishii K. Towards standardization of tau PET imaging corresponding to various tau PET tracer: multi-center phantom study. *Annals of Nuclear Medicine*. 2023. (投稿中)

Wagatsuma K, Miwa K, Akamatsu G, Yamao T, Kamitaka Y, Sakurai M, Fujita N, Hanaoka K. Development of phantom test procedures for tau PET imaging in multi-center study. *WFNMB 2022, Kyoto, 2022.9.7-11*.

Wagatsuma K, Miwa K, Yamao T, Kamitaka Y, Akamatsu G. Development of a novel brain phantom for tau PET imaging. *WFNMB 2022, Kyoto, Japan, 2022.9.7-11*.

重 6-13

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：越後 拓亮

(金沢大学大学院医薬保健学総合研究科薬学専攻：大学院生)

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

これまで、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 (^{68}Ga]Ga-DOTA-c[RGDf(4-I)K] 及び Ga-DOTA-[^{211}At]c[RGDf(4-At)K]) の開発を行ってきた [1]。本研究では、より効果的な ^{211}At による α 線治療を行うために、プローブの更なる腫瘍への高集積を目指した。そこで、血中アルブミンとの結合により薬物の循環半減期を延長させることが知られている Albumin Binder (ALB) の一種である 4-(4-iodophenyl)butyric acid (IPBA) を導入し、 ^{125}I 標識した Ga-DOTA-K([^{125}I]IPBA)-c(RGDfK)、 ^{125}I を ^{211}At に置換した Ga-DOTA-K([^{211}At]APBA)-c(RGDfK)、及び比較化合物として ALB を含有しない [^{67}Ga]Ga-DOTA-K-c(RGDfK) 作製し、評価を行った。

$\alpha_v\beta_3$ 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、Ga-DOTA-K([^{125}I]IPBA)-c(RGDfK) と [^{67}Ga]Ga-DOTA-K-c(RGDfK)、Ga-DOTA-K([^{125}I]IPBA)-c(RGDfK) と Ga-DOTA-K([^{211}At]APBA)-c(RGDfK) は同等の取込をし、ALB 導入による RGD ペプチドの U87MG 細胞への取込低下は確認されなかった。また、c(RGDfK) の過剰量同時曝露により、その取込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、Ga-DOTA-K([^{125}I]IPBA)-c(RGDfK) と Ga-DOTA-K([^{211}At]APBA)-c(RGDfK) は同様の体内放射能分布を示し、 ^{67}Ga]Ga-DOTA-K-c(RGDfK) と比較して、血中滞留性が増大し、腫瘍組織へのより高い放射能集積が見られた。以上の結果、Ga-DOTA-K([^{211}At]APBA)-c(RGDfK) の核医学治療用薬剤としての可能性が示された。

今後は、Ga-DOTA-K([^{211}At]APBA)-c(RGDfK) による

治療効果の確認と、高い血中滞留性による毒性の評価を行っていく。

Reference

- (1) K. Ogawa, H. Echigo et al. Mol Pharm. 2021 18(9): 3553-3562.

発表論文

なし

福 6-14

211At を基軸とした標的型セラノスティクス技術基盤の開発

研究組織

共同研究代表者：中村 浩之

(東京工業大学科学技術創成研究院：教授)

共同研究者：門之園 哲哉

(東京工業大学生命理工学院：助教)

三浦 一輝

(東京工業大学科学技術創成研究院：助教)

西村 開

(東京工業大学生命理工学院：大学院生)

田辺 真

(福島県立医科大学総合科学教育研究センター：教授)

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

本研究は、本申請者が開発した「電気化学的ハロゲン化」技術を駆使して、水溶液中・短時間・単離精製不要な「放射性同位体ハロゲン」を導入する技術基盤を構築し、211At を基軸としたセラノスティクスに展開することを目的として、研究を遂行した。2022年度は、ホウ素クラスターの B-H 結合に 211At を導入できる技術を確立するために、申請者が開発したマイクロリアクターを用いて「電気化学的ハロゲン化」条件を検討した。具体的には、211At の代わりにヨウ素を用いて、マイクロリアクター中で、ヨウ素イオンから分子ヨウ素を生成し、ホウ素クラスターの B-H 結合にヨウ素を導入することをモデル実験として検討した。その結果、逆相 HPLC で分離・精製可能な条件を見出し、質量分析装置によりホウ素クラスターのヨウ素化がマイクロリアクター中で速やかに進行する研究成果が得られた。

今後は、福島県立医大が有する加速器より得られる 211At に対し、同様の条件でホウ素クラスターの B-H 結合に 211At を導入できるかを逆相 HPLC で検証し、このモデル実験で得られた知見をもとに、抗体へのドデカボレートの導入ならびに 211At ラベル化を検討する。

発表論文

なし

重 7-1

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科学研究所：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、高い放射線抵抗性により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、より効率的な悪性グリオーマの新規治療開発を目的とする。

前年度までに、5-ALA によるグリオーマ細胞増殖抑制作用に加え、5-ALA 投与後の X 線照射でコロニー形成能が強く抑制されることが示された。その機序として、5-ALA と照射の併用で γ H2AX の発現量が増加することが示された。本年度はフローサイトメーターによるアポトーシス解析を行った。5-ALA 単独投与では Annexin V-PI 陽性細胞はコントロールと変わらず、照射単独、さらに 5-ALA と照射の併用によりアポトーシスは誘導されたが、両者に有意な差はみられなかった。TUNEL 法で 5-ALA と照射の併用 72 時間後は 5-ALA 単独投与、照射単独に比較し TUNEL 陽性細胞が有意に増加した。5-ALA と照射の併用では活性型の Caspase 3 と cleavage された PARP がより多く検出された。

次年度はグリオーマ皮下腫瘍モデルを用い 5-ALA による放射線増感作用を検討する予定である。悪性グリオーマに対して高い腫瘍特異的集積を示す光感受性物質である 5-ALA と放射線照射の併用により、放射線治療の増強効果と機序が明らかになれば、術中蛍光診断により安全かつ最大限に悪性グリオーマを摘出した後の術後補助療法とな

る。本研究より、放射線治療抵抗性を示す悪性神経膠腫に対する新たな治療法の開発と難治性悪性グリオーマの予後改善につながることを期待される。

発表論文

Ohno M, Kitanaka C, Miyakita Y, Tanaka S, Sonoda Y, Mishima K, Ishikawa E, Takahashi M, Yanagisawa S, Ohashi K, Nagane M, Narita Y. Metformin with Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: Results of Phase I Study and a Brief Review of Relevant Studies. *Cancers (Basel)*. 2022, 14 :4222. doi: 10.3390/cancers14174222.

Uchida E, Sasaki A, Shirahata M, Suzuki T, Adachi JI, Mishima K, Yasuda M, Fujimaki T, Ichimura K, Nishikawa R. Role of proliferative marker index and KBTBD4 mutation in the pathological diagnosis of pineal parenchymal tumors. *Brain Tumor Pathol*. 2022, 39, 130-138. doi: 10.1007/s10014-021-00421-2.

重 7-2

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ことに加え、がん細胞以外の正常細胞への被ばくによる有害事象の発生リスクも懸念されている。そこで本研究では、重粒子放射線によって誘発された DNA 損傷の修復動態の解析および重粒子放射線による放射線治療の有害事象リスクの低減を目的とした放射線防護効果を示す天然由来成分の解析研究を計画した。

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 のフォーカス数を詳細に解析した。その結果、He イオン照射後 8 時間で約 75% の DNA 損傷が修復されているのに対して、C イオン照射では照射後 8 時間で約 50% の DNA 損傷が残存しており、LET が高い粒子線ほど修復が遅延することが示された。また、照射前に抗酸化作用が示されている天然由来成分 X および Y を添加した実験では、C イオン照射直後の DNA 損傷レベルには大きな変化は認められなかった。このことは、これまでに報告されているように C イオンによる DNA 損傷誘発は直接効果の寄与が大きく、抗酸化作用による DNA 損傷抑制効果は明確に認められないことを示している。一方で、照射後 4 時間では薬剤添加による、有意な DNA 損傷の抑制効果が認められたことから、今回用いた天然由来成分は、1) 難治性の DNA 損傷修復経路を活性化し、効率的に DNA 損傷を修復させる作用、2) 重粒子照射によって晩発的に誘発

される DNA 損傷の抑制作用、などの効果が予測された。

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継続し進めていく予定である。

発表論文

該当なし

重 7-3

低酸素環境下乳がん細胞における植物エストロゲンと放射線応答の解析

研究組織

共同研究代表者：坂本 隆子

(自治医科大学医学部環境予防医学講座：講師)

受入研究代表者：谷本 圭司

(広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

低酸素環境下にある乳がん細胞の植物エストロゲンや放射線に対する応答を明らかにして、放射線増感法や分子標的治療法を開発することを目的とし、本研究を開始した。

天然ポリフェノールの一種であるレスベラトロール (RSV) の抗腫瘍効果は以前より知られているが、腫瘍微小環境である低酸素との相互作用は不明であったので、低酸素環境下での乳がん細胞に対する RSV の作用を検討した。MCF7 細胞 (野生型 p53) では、低酸素によりアポトーシスが増加し、RSV はそれらをさらに増強した。一方、MDA-MB-231 細胞 (変異型 p53) では、RSV との相互作用はみられなかった。MCF7 細胞のアポトーシス増加は、Bcl-2/Bax 発現比の低下と関連がみられた。そこで、Bcl-2 や Bax の発現を負または正に制御する p53 タンパクの発現を検討したところ、低酸素で増加し、RSV はそれらをさらに増強した。p53 タンパク半減期は低酸素や RSV 処理で延長した。低酸素環境下では HIF シグナルの活性化が確認され、p53 タンパクの安定化に一部関与することが示唆された。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、*CDHI* や *CDKN1A* の発現増加を介して増強することも明らかにした。(論文投稿中)

現在、他の天然化合物として EGCG による乳がん細胞制御に関して、分子機構の解明に取り組んでいる。

今後は、さらに分子標的薬、抗がん剤や放射線などの作用に対するこれら天然化合物の影響を詳細に検討する予定である。

発表論文

なし

重 7-4

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)

谷本 大河

(徳島大学大学院保健科学研究科：大学院生)

東 優一

(徳島大学大学院保健科学研究科：大学院生)

園山 雄一郎

(徳島大学大学院保健科学研究科：大学院生)

加藤 隼

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

澤田 明日香

(徳島大学医学部保健学科：学部生)

藤原 健

(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が、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。研究代表者らは、マウス全身照射後の骨髄死に有効な p53 阻害剤として見出されたオルトパナジン酸ナトリウム（パナデート）は、腹部単回照射後の急性腸死に対しては無効であるが、腹部分割照射の遅発性腸死には有効性を示すことを示唆する成果を得ていた。そこで本共同研究では、腹部分割照射後の遅発性腸管障害を防ぐための真に有効な p53 制御方法の解明に取り組んだ。

今年度は、腸管へ限局した放射線照射が可能な腹部照射法により、再現良く遅発的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。照射後の急性障害による腸死を回避し、遅発性腸管障害の所見である照射約 30 日後からの激しい下痢と体重減少を伴う生存率の低下を誘導することに成功し、概ね適切な照射条件を特定することができた。また、パナデートを投与した複数系統マウスへの分割照射試験の結果から、遅発性腸死に対する防護効果には系統差

があることがわかった。今後は、p53 活性化作用により急性腸管障害への有効性を示す化合物として既に見出されている 5-クロロ-8-キノリノールと遅発性腸管障害に対する有効性を比較し、本障害に有効な p53 制御方法について更なる詳細な検討を進める予定である。

発表論文

なし

重 7-5

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

(広島大学病院歯科放射線科：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

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 スコアは放射線治療前の状態と比較して、0 から 100 までのスケールで評価した。0 は味覚なしで 100 は治療前の味覚と同様とした。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。上記の研究結果については論文を作成し、投稿中である。

今後は、実験用の味覚細胞を使用して、in vitro での放射線による味覚細胞への影響を調べる予定にしている。

発表論文

Konishi M, Shimabukuro K, Kakimoto N. Subjective and objective assessments of sweet, umami, and bitter tastes after brachytherapy for patients with tongue cancer. Oral Science International, submitted.

学会発表

Konishi M, Shimabukuro K, Wongratwanich P, Kakimoto N: Tastes change after administering brachytherapy for tongue cancer patients: The 13th Asian Congress of Oral and Maxillo-facial Radiology, Gifu, Japan, 2022.

重 7-6

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：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、ヒトにおける極めて多種のがん組織で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/Ⅲ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 との関連性に着目し、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する。JPH203 の抗がん作用は様々なヒトがんで明らかにされているが、その抗がん分子メカニズムについてはよくわかっていない。そこで、共同研究代表者の林は、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腫瘍がん細胞株を用いて網羅的に行った。その結果、IL-1b の発現が JPH203 により大幅に上昇することがわかった。IL-1b は血管新生作用を有することがすでに判明している。以上の結果は、がん細胞が JPH203 による栄養枯渇に対して、IL-1b 産生を介して血管を新生することにより対処する可能性を示唆している。JPH203 は血管新生阻害作用を持つことが明らかとなっていることから、本薬剤による細胞増殖および血管新生阻害の相乗効果により、効率的ながん治療が期待される。本研究結果は、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。

発表論文

Hayashi K, Kaminuma O. Therapeutic Potential for Intractable Asthma by Targeting L-Type Amino Acid Transporter 1. *Biomolecules*. 12: 553 (2022)

F-1

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

研究内容：本研究室では、果物、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は動物由来乳酸菌と比べ、胃酸などの耐性が高く、生きて腸までたどり着く確率が高いことを見出した。今回の研究では、植物由来乳酸菌が保健機能性分子を生産することに注目し、本研究室に保管されている植物乳酸菌ライブラリーを用いて様々な生薬エキスを発酵し、その代謝産物がどのような機能性分子をつくるのか調査した。

研究成果：令和 4 年、中国地方及び九州地方の植物からさらに物乳酸菌 18 株を分離、同定した。これらの乳酸菌の機能性スクリーニングを行った結果、5-aminolevulinic acid (5-ALA) やオルニチン、シトルリンなどの遊離アミノ酸を産生していることが明らかになった。さらに、各種生薬エキスを培地として発酵させ、細胞毒素やコロナウィルス阻害活性などを調査している。

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、生きて微生物”、と定義される。本研究では、特に生薬エキスを培地として培養を行うことで、生薬そのものの機能性分子に加え、乳酸菌を用いて発酵させることによる新規機能性分子の生成の有無を調査することで、植物由来乳酸菌による産物を医薬・医療に利用したいと考えている。

発表論文

今の段階では無し

F-2

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

Research Organization

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

Joint Researcher: Taisuke Mori (Professor, Department of Cosmology, 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 (Associate Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University)

Contents, Results and Prospects of Study

Increased intrauterine microbial colonization (IUMC) by bacteria culture method and occurrence of endometritis have been reported in women with endometriosis. We investigated IUMC in uterine environment and cystic fluid of women with and without endometriosis (n=32, each group). Pattern of IUMC in endometrial swabs and cystic fluid was examined using PCR amplification of bacteria targeting 16S rRNA gene (rDNA). 16S rDNA metagenome analysis was done using Illumina Miseq system. Our 16S metagenome assay indicated that proportion of *Lactobacillaceae* was significantly decreased ($p < 0.01$) and of *Streptococcaceae*, *Staphylococcaceae*, *Enterobacteriaceae* was significantly increased ($p < 0.05$ for each) in gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa)-treated women with endometriosis than in GnRHa-untreated women. A higher proportion of a number of bacteria was detected in the cystic fluid derived from women with ovarian endometrioma. We are now prospectively collecting biological samples to examine the hypothesis that antibiotic treatment (Levofloxacin) with or without GnRHa may decrease intrauterine infection with reduction of inflammation in pelvis and growth of endometriosis.

Presented Papers

- (1) Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, Muto H, Nakashima M, Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *EJOGRB* 199;69-75,2016.
- (2) Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Nakashima M, Masuzaki H. Intrauterine microbial colonization and occurrence of chronic endometritis in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 29(11):2446-2456,2014.

F-3

口腔内細菌叢の変容が肺線維症に与える影響の検討

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)

磯山 正子

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

銅島 新志

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

松本 悠

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

濱田 重理沙

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

山口 哲司

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

中本 可奈子

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

隅井 允彦

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

棚橋 弘貴

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

大谷 俊人

(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)

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)

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)

稲田 修吾

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

受入研究代表者：宮田 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

特発性肺線維症 (IPF) は、診断確定後の平均生存期間は3-5年と予後不良であり、根本的な治療がない難治性疾患である。加齢や喫煙などの要因によって肺胞上皮細胞が繰り返し微小損傷を受けることで、肺胞構造の破壊と線維化を生じるとされるが病態には不明な点が多い。

近年、次世代シーケンス解析の進歩に伴い、従来の培養法では無菌臓器であると考えられてきた肺にも常在菌叢 (マイクロバイーム) の存在が明らかとされた。これらマイクロバイームのバランス・多様性が崩れること (ディスバイオーシス) が、IPF などの呼吸器疾患の発症・進展に関与していることが指摘されつつある。他方、歯周炎は口腔内細菌叢のバランスが崩れた状態つまり口腔内ディスバイオーシスであり、局所の症状のみならず肺疾患、心血管疾患、糖尿病、アルツハイマー病、腎臓病、関節炎など様々な疾患との関連が指摘されている。以上の背景から、本研究では歯周炎の存在が IPF の疾患モデルである肺線維症マウスの病態に影響を与えるか否かを明らかとするため行った。

6-10週齢のオス C57BL/6J マウスに対しプレオマイシン投与 (投与日を Day0 とする) に先行し、day-7 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た。作成手技が安定してことが確認された (結紮糸に十分な口腔内細菌の増加を得た) のち、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、day21 に得られた肺について線維化の評価を行った。

プレオマイシン肺線維症に歯周炎由来の口腔～腸内細菌叢変化が加わることで、肺の炎症や線維化が悪化すると仮定したが、予想に反して結紮群 vs. 非結紮群の線維化の程度に差は認めなかった。結紮群においては炎症細胞、特に肺におけるリンパ球が増加する傾向が認められた。

歯周炎の存在はプレオマイシン投与に伴う肺の炎症を軽微に増強するが、線維化進行には寄与していないものと考えられた。マウス体内細菌叢には性差、種差などが報告されている。メスマウスや他のマウス種を用いることで異なった結果が得られる可能性があり、今後検証していく予定である。

発表論文

なし

F-4

既知の(エピ)ゲノム異常が認められない Beckwith-Wiedemann 症候群患者の whole exome sequencing

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

Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) は、多様な表現型を呈する過成長症候群で、Wilms 腫瘍、肝芽種などの胎児性腫瘍が高頻度に発生する。染色体領域 11p15.5-p15.4 の(エピ)ゲノム異常により、同領域のインプリンティングが破綻することによって発症する。主な(エピ)ゲノム異常は5つあるが、約20%の症例では異常が認められない。本研究では、これら既知の(エピ)ゲノム異常を認めないBWS症例を whole exome sequencing (WES) で解析することで新たな発症原因を探索することを目的とした。

当研究室で収集した300を超えるBWS例について、既知の(エピ)ゲノム異常の解析を行い、これらの異常を認めない症例を69例抽出した。この69例についてWES解析を行ったところ、10例に他疾患の原因遺伝子の病的バリエーションを認めた。内訳は、Simpson-Golabi-Behmel 症候群の原因遺伝子 GPC3 の病的バリエーション5例、ソトス症候群の原因遺伝子 NSD1 の病的バリエーション2例、Imagawa-Matsumoto 症候群の原因遺伝子 SUZ12 の病的バリエーション1例、Glycosylphosphatidylinositol Biosynthesis Defect 11 (GPIBD11) の原因遺伝子 PIGW の病的バリエーション1例、9p- 症候群1例であった。さらに、BWS_p スコアにて古典的BWSと診断された症例群 (Classical BWS 群) と他疾患群で、出生時体重と出生時伸長を比較したところ、いずれも他疾患群が優位に大きい値を示した。

既知の(エピ)ゲノム異常を認めない症例 WES により、BWS の鑑別診断として知られている Simpson-Golabi-Behmel 症候群、Sotos 症候群、Imagawa-Matsumoto 症候群 (鑑別診断 Weaver 症候群の類縁疾患) の原因遺伝子の病的バリエーションを検出した。加えて、従来、鑑別診断として知られていない GPIBD11 と 9p- 症候群を検出した。さらに、これらの疾患群の出生時体重と出生時身長は Classical BWS 群より大きい値を示した。上記の結果は、

BWS の遺伝子診断・鑑別診断における WES の有用性を示しており、症状の違いと合わせることで臨床診断の向上に役立つと考えられる。

発表論文

なし (論文準備中)

F-5

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)による炎症性疾患の治療メカニズムを解明することを目的として、乾癬モデルマウスを例に検討を行っている。

乾癬モデルとして、C57BL/6J マウスの剃毛背部に対して5%イミキモドクリーム(IMQ)を5日連続で塗布するIMQ誘発乾癬様皮膚炎モデルを使用した。IMQ塗布開始24時間前に、同系統マウスの単徑部皮下脂肪より採取・培養したASC 2×10^6 cellsを皮下移植し、IMQ最終塗布の24時間後に塗布部皮膚、血漿、脾臓を採取した。

IMQ塗布部皮膚におけるmRNA発現をASC移植群と溶媒(PBS)投与群と比較すると、乾癬の病態形成に関与するIL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23の発現はいずれも溶媒投与群で有意に増加し、ASC移植により抑制された。さらに、代表的な炎症性サイトカインであるTNF- α 、IL-1 β 、IL-6についても同様の結果が得られ、ASCの移植が炎症性サイトカインの発現をmRNAレベルで抑制していることが確認できた。また、血漿中のIL-17レベルについても、IMQ塗布による増加とASC移植による抑制が確認された(溶媒投与 vs. ASC移植: 50.8 ± 5.43 pg/mL vs. 18.0 ± 2.61 pg/mL, $p=0.0014$)。これらの結果から、通常食摂取マウスより採取・培養したASCに、IMQにより誘発される炎症性サイトカインの発現を抑制する効果があることが確認できた。一方で、IMQにより誘発される皮膚外観の赤みや鱗屑の増加、表皮肥厚、脾臓の肥大に対する抑制効果はわずかであった。特に皮膚における変化については、ASC移植によるmRNA発現抑制効果が乏しかったIL-36の関与が大きいと予想している。

現在、ASCによる炎症性サイトカインの発現抑制メカニズムとして、炎症性細胞、特に好中球の遊走・活性化抑制に着目して検討を進めている。上記の検討においても、IMQ塗布により皮膚における好中球浸潤と脾臓における

好中球の割合が増加し、ASC移植がそれを抑制する傾向が見られている。ASCによる炎症性細胞の遊走・活性化抑制メカニズムや、その効果を示すASCの条件を明らかにすることで、乾癬の治療戦略のみでなく、幅広い炎症性疾患への利用へとつながるものと考えている。

発表論文

なし

F-7

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

Optineurin は、筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis [ALS]) の原因遺伝子である。ALS の症状は、運動ニューロンが変性する事に由来する。しかし、運動ニューロンが変性する原因は判っていない。一方、Optineurin 欠損細胞では、ウイルス感染によるインターフェロン・ベータ (IFN β) の産生が野生型より多くなることが判っている。

本研究では、ウイルス感染における optineurin の役割について明らかにする。このため、種々の optineurin 欠損細胞や、optineurin 変異 ALS 患者細胞、optineurin 欠損マウスを用いて、ウイルス感染における IFN β 産生とそのメカニズムの解析を行った。

今後、optineurin 欠損マウスにおけるウイルス感染が運動ニューロン変性に関与する可能性を検討する予定である。

発表論文

現在投稿中

F-8

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。

昨年度までに原爆放射線医科学研究所に設置されている Oxford Nanopore Technologies 社製 Promethion シークエンサー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取得し、両種とも Scaffold 長の N50 値において約 1 Mb のドラフトゲノムを完成させた。今年度はこれらのゲノムのアノテーション及び、ゲノム比較解析を行っており、二種間で欠損及びコピー遺伝子を獲得している遺伝子が確認された。これら遺伝子数の変化が見られる遺伝子の全体的な傾向として、温度耐性の違いにも寄与し得る代謝経路関連のものが含まれていた。

また本研究に関連して、今年度は両種を含む両生類の温度適応に関して、温度選択に関わる TRP 受容体の違いと生息環境の違いについての論文を発表した (Saito et al., 2022)。

次年度以降は、両種の交雑個体を使った染色体地図の作成によってさらにゲノム情報の精度を向上させるとともに、カジカガエル属以外の野生種についてもゲノム配列決定を行うことを計画している。

発表論文

Saito S, Saito CT, Igawa T, Takeda N, Komaki S, Ohta T, Tominaga M, (2022) Evolutionary tuning of TRPA1 underlies the variation in heat avoidance behaviors among frog species inhabiting diverse thermal niches. *Molecular Biology and Evolution* 39: msac180.

F-9

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：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分子疫学：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 LAT1 選択的阻害剤による細胞内のロイシン取り込み阻害効果、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と mTOR 経路の変化をを確認し論文投稿中である。

今後の展望：LAT1 選択的阻害剤と抗がん剤を併用することの細胞増殖への影響を検討し、新規治療レジメンの開発を行う。

発表論文

無し

F-10

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 (5)

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：大黒 亜美

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

宮良 政嗣

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

大月 佑也

(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)

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

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

藤原 涼雅

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

藤原 なつみ

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

矢田 萌菜美

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

西本 咲紀

(広島大学薬学部薬学科：学部生)

受入研究代表者：藤本 成明

(広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、今年度も引き続き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、タンパク質など）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慢性投与したマウスの中脳および線条体組織切片を作製し、免疫組織染色によりドパミン神経細胞を可視化した。また、トリブチルスズ (TBT) を投与したマウスの胸腺組織切片を作製し、LC3 タンパク質（オートファゴソームマーカー）の染色条件を確立した。さらに、独自に作製した NRF-1 転写活性レポーター細胞および Opera Phenix を用いて、TBT などの環境化学物質が NRF-1 活性低下を引き起こすことを明らかにした。

今後、上記の組織切片や細胞における組織内・細胞内変化の詳細な解析を進めることで、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

Ishida K, Takeda K, Takehara Y, Takabayashi T, Miyara M, Sanoh S, Kawai H, Ohta S, Kotake Y. Methylmercury Decreases AMPA Receptor Subunit GluA2 Levels in Cultured Rat Cortical Neurons. *Biol Pharm Bull.* 46(2), 292-300, 2023.

F-11

BMP/Smad と TNF α 依存性炎症シグナルとの相互作用の解析

研究組織

共同研究代表者：土屋 志津

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

共同研究者：中西 惇

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

受入研究代表者：稲葉 俊哉

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

受入研究者：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

歯髄および歯周組織に生じる疾患の本態は炎症であり、感染源を除去するとともに局所の炎症の程度を制御できれば、難治化している病態を治癒に導くことができる可能性がある。これまでに代表者らは、炎症のシグナル伝達経路 NF-kB と骨誘導因子 BMP/Smad シグナルのクロストークに着目し、NF-kB のサブユニットである p65 が Smad4 に結合することで BMP/Smad シグナルを阻害することを明らかにした。しかし反対に、BMP/Smad による炎症シグナルへの関与は十分に解明されていない。そこで本研究では、骨芽細胞における両シグナルの全ゲノム的な相互作用を明らかにし、BMP が炎症性シグナルに与える影響やその主体をなす因子を同定することを目的とする。これまでの解析結果より同定された遺伝子 Smad9 に着目し、Smad9 をノックアウトしたマウスに対して敗血症モデル実験を行うことによって、炎症に対する Smad9 の役割解析を行った。その結果、WT マウスと比較して、Smad9 ノックアウトマウスでは盲腸結紮穿孔誘導性敗血症モデルによる生存率が高かった。このことから、Smad9 は、TNF α による細胞増殖能の抑制やアポトーシス誘導や敗血症などの炎症性疾患の進展や増悪化に重要な因子である可能性が示唆された。

骨の再生では BMP の応用が効果的であることは古くから知られており、臨床応用が米国 FDA により認可されて以来、骨再生を目的として盛んに臨床研究が行われた。しかし、十分な骨を誘導するには高価な BMP が大量に必要であることや、大量の BMP 投与による炎症の惹起や疼痛誘発などの副作用の報告があるように、期待通りの骨再生の成果が得られていない。本研究で、BMP と NF-kB シグナルのクロストークの詳細な分子メカニズムを解明するこ

とができれば、生体の生命維持に必須である NF-kB シグナルのすべてを阻害するのではなく、骨形成に影響のある標的のみを阻害することで、副作用が少なく、かつ効率の良い骨再生誘導法を確立するための基盤になると考える。

発表論文

なし

F-12

運動による免疫応答制御メカニズムの解明

研究組織

共同研究代表者：椎葉 大輔

(倉敷芸術科学大学生命科学部健康科学科：准教授)

共同研究者：古本 佳代

(岡山理科大学獣医学部獣医保健看護学科：准教授)

受入研究代表者：谷本 圭司

(広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究は、「運動の免疫応答への影響とその制御メカニズム」とのテーマのもと、運動刺激がアレルギーに対する経口免疫療法（OIT）の効果に与える影響について、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。実験は、OVA 経皮曝露により OVA 感受性が亢進したマウスに OIT を実施する際にランニングホイール運動を実施させ、その影響を観察するものであった。その結果、無処置マウスに比べ OIT 実施マウスにおいて全身性アレルギー症状が緩和される傾向があったのに対して、OIT+ 運動処置マウスにおいては、OIT の効果を大きく亢進させるような効果は観察されなかった。一方で興味深いことに、運動のみ実施したマウスにおいて、OIT 実施マウス同様の全身性アレルギー症状緩和傾向が観察された。以上の結果は、運動がすでに獲得しているアレルギーに対する応答を減弱させる作用を有する可能性を示唆するものであった。一方で、現状では試行数が少なく運動の効果を明確に示すには追加の検討が必要である。

今後はこれまで得られている結果の再現性を評価するとともに、その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-13

被災した病院看護師が県内外の避難所へ派遣された経験から得られる災害対応への課題

研究組織

共同研究代表者：澤野 豊明

(公益財団法人ときわ会常磐病院：博士研究員・医師)

共同研究者：及川 友好

(南相馬市立総合病院：病院長・脳外科医師)

小野田 克子

(南相馬市立総合病院：看護部長・看護師)

山本 知佳

(福島県立医科大学放射線健康管理学講座：大学院生)

受入研究代表者：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

本研究は、東日本大震災後、避難所で災害救援活動を行った病院看護師へインタビューを行い、避難所で災害救援活動を行う際の課題を明らかにした。課題には、医療従事者、市職員、被災者といった複数の役割をもつことによる葛藤が含まれた。震災前に訓練を受けたことのない避難所での活動は、心理的な負担になるかもしれない。しかし、それらの経験が、災害救援活動を成し遂げるモチベーションと、災害医療の専門家としてのプロフェッショナルとしての成長を支えとなった。

この研究の限界は、救援活動中に辞任した病院の看護師を対象と出来ていないことであり、今後の研究の課題である。今後起こりうる、平時から組みうる災害対応に役立てたい。

発表論文

著者名：Chika Yamamoto, Chieri Yamada³, Katsuko Onoda⁴, Morihito Takita⁵, Yasuhiro Kotera⁶, Arifumi Hasegawa, Tomoyoshi Oikawa⁸ and Masaharu Tsubokura

題名：Disaster response among hospital nurses dispatched to evacuation centers after the Great East Japan Earthquake: a thematic analysis

投稿雑誌名：BMC Health Services Research

発表日：2022年7月1日オンライン版

F-14

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

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

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、①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、新規治療薬候補としての核内受容体 REV-ERB の作動薬の効果、及び②老齢マウスを用いて、加齢による疼痛および膝関節の軟骨基質に及ぼす影響をそれぞれ検討した。①に関して、モノヨード酢酸 (MIA, 1 mg) 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、投与後 2-8 週後において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有意に抑制された。一方で、MIA を投与した膝関節軟骨の減少に対して SR9009 は改善効果を示さなかった。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。②に関して、若齢マウス (2ヶ月齢) では疼痛や関節軟骨に影響を及ぼさない少量の MIA (0.3 mg) を 6ヶ月齢、12ヶ月齢、24ヶ月齢のマウスに投与したところ、加齢に依存して疼痛が増大する可能性が示唆された。また少量の MIA 投与により、24ヶ月齢のマウスにおいてのみ関節軟骨の減少傾向が認められた。

今後は、kOA モデルマウスの関節腔内での炎症反応 (炎

症性物質の発現及び免疫細胞の集積) に対する SR9009 の効果を検討する予定である。また老齢マウスによる kOA モデルで認められた加齢による疼痛及び関節軟骨損傷の増悪に關与する機序について、脳及び脊髄機能の変化も併せて検討する。

発表論文

なし

F-15

2011年福島震災後のがん診療アクセス低下の原因を検索するインタビュー調査

研究組織

共同研究代表者：尾崎 章彦

(ときわ会常盤病院乳腺外科：医師)

共同研究者：齋藤 宏章

(福島県立医科大学医学部放射線健康管理学講座：大学院生)

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

本研究については、福島大震災と東日本大震災の被災地で診療を受ける、あるいはかつて診療を受けていた乳がん患者が、震災当時に受けた影響と震災後長期的に受けた影響の2点について明らかにするために、質的なインタビュー調査が実施された。

調査中、震災前に診断を受けた乳がん患者23人、震災後に診断を受けた乳がん患者35人にインタビューを実施した。その結果、テーマ1. 震災直後の治療継続性、テーマ2. 震災による長期的な影響、テーマ3. 家族・友人との関係、テーマ4. 課題と必要な支援の4つのテーマが同定された。

本調査で、患者家族や避難先などでの患者の受け入れ体制(医療機関、行政などを含む)などの重要性が明らかとなった。一方で、家族家族やその他の支援者が当時どのようなことを考えどのように対応していたか、また、その体験からどのようなことを課題として感じ、どのような支援が必要だったか、と言った点については、今回の調査結果からは明らかではない。乳がん患者の震災直後から長期的な影響を明らかにし、さらに実践的な対策を構築するためには、これらの情報は必須である。今後、これらの点について明らかとするための質的なインタビュー調査が必要と考えられる。今回の調査から、浜通り地方の乳癌患者が震災後どの地域に避難したかが概ね明らかになった。その情報を参考に、福島県内外の医療機関や行政機関へのアプローチを検討している。

発表論文

現在、準備中であり、近日投稿予定である。

F-16

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

加齢や腎機能低下によって生じる血管石灰化は、主に血管平滑筋細胞 (VSMC) が骨芽細胞様の形質を獲得したことによって生じるものである。そこで血管石灰化を制御するアデノ随伴ウイルス (AAV) を作製するために、血管平滑筋細胞マーカーである SM22 α のエンハンサー / プロモーターの下流に骨芽細胞様への形質転換に関わる Runx2 (および蛍光マーカーとして mCherry) を搭載した AAV ベクターを新たに作製した。HEK293T を用いて大量精製した AAV をマウス VSMC 細胞株である MOVAS に感染させたところ Runx2 および mCherry の発現増加を確認しており、またマウスへの投与によって血管平滑筋細胞に特異的に発現することも確認している。今後、この AAV を野生型マウスや CKD モデルマウスに感染させることで、より詳細に血管石灰化による影響を調べていく予定である。次にアデニン食 (通常リン食) で誘導した CKD モデルマウスおよびアデニン・高リン食で誘導した CKD モデルマウスを用いてアリザリンレッド S 染色 (石灰化染色) をはじめとした組織学的な検証を行った。結果として、アデニン食 (通常リン食) による CKD モデルマウスにおいては末梢・中枢においても血管石灰化は観察されなかった。一方、アデニン・高リン食によって誘導した CKD モデルマウスでは末梢における血管石灰化に加え、大脳皮質や海馬等において血管石灰化が観察されることを確認しており、現在、詳細な情報を得るために CT や MRI を用いて解析を行っている。さらに血管石灰化による影響を調べるために上述の2つの CKD モデルマウスを用いて血管組織への影響をトマトレクチンといった血管染色により調べた。その結果、血管石灰化の観察されないアデニン食 (通常リン食) で誘導した CKD モデルマウスでは血管障害は観察されなかった一方、血管石灰化の観察されるアデニン・高リン食で誘導した CKD モデルマウスでは血管径の縮小や血管密度の低下といった血管障害が観察されることがわかった。この結果から血管石灰化が血管障

害を介して中枢神経系障害に関与する可能性を見出した。現在、脳領域全体に観察対象を広げるために CUBIC 法を用いた脳透明化およびライトシート顕微鏡を用いて全脳の血管イメージングを行っており、また血管石灰化周囲においてどのような変化が生じているのか空間トランスクリプトームによる解析を行っている。今後、引き続き血管石灰化による影響を調べることで神経変性疾患のような加齢によって発症する機序や血管石灰化が多発する慢性腎臓病患者で問題になる認知機能障害や睡眠障害といった中枢神経系障害の機序への理解をさらに深めることが期待される。

発表論文

1. Kharaghani D, Kohno S, Minamizaki T, Hoshino T, Yoshiko Y, "2,3-Diphospho-D-glyceric acid inhibits calciprotein particle growth and calcification in MOVAS cells but not in MC3T3-E1 cells." *Colloid Interface Sci Commun.* 2022 Sep;50: 100668.

F-17

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)

松股 美穂

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

半田 高史

(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、災害などにより生じるショック状態や全身炎症に伴う脳の適応様式を調べるため、遺伝子改変マウスを用いた病態モデルの作成と行動学的及び分子生物学的解析を行った。具体的には、盲腸の結紮・穿刺により腹膜炎を引き起こした敗血症モデルマウスにおける脳の反応と後遺症におけるミトコンドリア蛋白質 TSPO の役割について調べた。

敗血症を引き起こした野生型マウスは著しい体重減少を示し、体重回復後にも握力低下や不安関連行動、うつ病様行動異常などの敗血症後症候群を示した。脳の炎症反応のバイオマーカーとして注目を集める TSPO の敗血症後症候群における役割を調べるため、TSPO 欠損マウスに敗血症を引き起こして検討した。実験の結果、TSPO 欠損マウスは敗血症後症候群の症状を増悪させることが明らかとなった。さらに TSPO 欠損による脳の機能障害の分子機構を探るため、RNA 発現解析を行ったところ、TSPO 欠損が海馬における補体 C1q シグナル分子の発現を上昇させていた。最近の知見によると C1q は加齢に伴い増加し、シナプスの刈り取りを促進することで認知機能低下を引き起こすことが示唆されている。このような背景のもと、本研究成果は全身炎症が脳に波及し TSPO を介してシナプス機能を低下させている可能性を示すものである。この成果をまとめて、論文発表した (Kikutani et al., 2023)。

今後はこれらの知見を発展させ、災害などで全身炎症や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

Kikutani K, Hosokawa K, Giga H, Ota K, Matsumata M, Zhu M, Takemoto H, Ji B, Ohshimo S, Shime N, Aizawa H. Genetic deletion of translocator protein exacerbates post-sepsis syndrome with activation of the C1q pathway in septic mouse model. *Shock*. 2023, 59(1):82-90.

F-18

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

【背景】古くより自然界に存在するミネラルの一つであるヨウ素は、バセドウ病患者において長期的に甲状腺ホルモン値の低下効果を有することから、抗甲状腺薬として日常診療で使用されている。しかし、バセドウ病に対するヨウ素の抗甲状腺作用がどのような機序によるものか、明らかになっていない。【目的】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する。【方法】実験開始前より Balb/c マウスの骨格筋内にアデノウイルスベクターを用いた TSH 受容体の異所性発現による免疫にてバセドウ病を誘導した。非免疫のコントロールマウス (control: n=10) 群、バセドウ病誘発マウス (GD-C: n=16) 群、ヨウ化ナトリウム水による 12 週間の無機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において比較し、分子メカニズムを検討した。【結果】GD-C 群は control 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 control 群と同等までに有意に低下し、12 週間持続した。質量分析法では、甲状腺内 T3 量は GD-C 群で増加、GD-NaI 群で低下、T4 量および reverseT3 は GD-C 群で増加、GD-NaI 群でさらに増加していた。RNA sequencing では、ホルモン合成 (NIS, TPO, Dio1) および輸送 (OATP4a1) に関わる分子群の発現が GD-C 群で増加、GD-NaI 群でそれらの発現が減少していた。また脱ヨウ素酵素に関して、Dio1 は GD-C 群で増加、GD-NaI 群で低下、Dio3 は GD-NaI 群で顕著に増加していた。これらの遺伝子変化は定量的 real-time PCR でも確認された。【考察】無機ヨウ素投与による甲状腺内外の T4 量の不一致は甲状腺ホルモンの細胞外への分泌低下を示唆していると考えられ、バセドウ

病に対する無機ヨウ素の抗甲状腺作用には、甲状腺内のヨウ素輸送やホルモン合成、ホルモン輸送など様々な分子の遺伝子発現の変化を伴うことが分かった。今後、「無機ヨウ素というミネラルがどのように遺伝子発現に影響して抗甲状腺作用をもたらすのか」という疑問に対して研究を進めていきたい。

発表論文

Uchida T, Shimamura M, Taka H, Kaga N, Miura Y, Nishida Y, Nagayama Y, Watada H. The effect of long-term inorganic iodine on intrathyroidal iodothyronine content and gene expression in mice with Graves' hyperthyroidism. *Thyroid*. 2022; Online ahead of print.

F-19

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

(広島大学大学院医系科学研究科皮膚科学：大学院生)

受入研究代表者：神沼 修

(広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

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ている。

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新たな見地を報告した。現在、皮膚細菌叢 microbiome に着目し、他種の細菌同士の相互作用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発表準備中である。

今後は、ケラチノサイトによる AD 株の取り込み機序の解明と免疫環境に与える影響を主軸に研究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.
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.
3. Miyake, R., et al. (2022). "Uptake of Staphylococcus aureus by keratinocytes is reduced by interferon-fibronectin pathway and filaggrin expression." J

Dermatol 49(11): 1148-1157.

F-20

クローン病の線維性狭窄に寄与するシグナル伝達経路の解明

研究組織

共同研究代表者：塩田 純也

(長崎大学病院消化器内科：助手)

受入研究代表者：赤澤 祐子

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

【背景と目的】

クローン病 (CD) は消化管粘膜に全層性炎症を生じる慢性炎症性疾患である。近年、抗 TNF α 抗体をはじめとした生物学的製剤の登場により、腸管炎症の制御が可能となったが、線維性狭窄をきたした症例には効果が低く、依然として狭窄に対する有効な治療法はない。線維性狭窄は炎症修復過程で生じる線維化や平滑筋肥大と考えられているが、遺伝子変異や自己抗体等の関与も報告されている。今回我々は線維芽細胞誘導因子である Wnt/ β カテニンシグナル伝達経路に着目し線維性狭窄との関連を研究した。

【方法】

CD における線維性狭窄に関与するシグナル伝達経路については不明な点が多く、既報も少ないため、我々が過去行った胆管狭窄マウスモデルを用いた実験を参考にした。そこでは胆管上皮前駆細胞において Wnt7b 蛋白の発現が亢進し、胆管上皮の肥厚および線維芽細胞の誘導に影響を及ぼしていたため、実際の CD 患者組織 (腸管狭窄にて切除を要した術後検体) において、免疫染色を行い Wnt7a/7b の発現を非狭窄部組織と比較した。

【結果と考察】

3 例の CD 術後組織を用いて免疫蛍光染色を行ったが、狭窄部における Wnt7a/7b は非狭窄部と比較しても有意な発現亢進は認めなかった。一方線維芽細胞自体の増生は認めていたため、大腸粘膜の修復・維持に寄与すると報告されている Wnt3a や Wnt5a の発現についても同様に調べる予定である。狭窄発症に寄与する線維芽細胞の誘導に Wnt/ β カテニンシグナルが関与していれば、CD モデルマウスである TNBS 腸炎誘発マウスや SAMP1/Yit マウス腸管からオルガノイドモデルを作成し、同定された Wnt アゴニスト / アンタゴニストの投与下で誘導を抑制できるかなどを検討したい。

F-21

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)

共同研究者：遠藤 加菜

(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

悪液質とは、がんをはじめとする慢性消耗性疾患における、脂肪および骨格筋量の二次的減少を主徴とした全身性の代謝障害症候群である。体重および骨格筋重量の低下は消耗性疾患における生命予後不良の最も重要な指標となるが、悪液質の発生機序や効果的な予防方策などはほとんど解明されていない。本研究では、がん悪液質の動物実験モデルとしてマウスへの大腸がん由来細胞株 Colon-26 の皮下移植法、および Cre-loxP システムを応用した臓器別の発がんモデルを作成し、がん悪液質における骨格筋タンパク質代謝制御の分子機構について検討するため、マイクロアレイを用いた骨格筋の網羅的遺伝子発現解析を行った。この方法は細胞移植後 3-4 週間で体重減少や筋量/筋力低下が観察されるなど、がん悪液質の実験モデルとして現在も多くの研究者に採用されている。この解析の結果、マウスの運動トレーニングモデルである代償性過負荷に伴う骨格筋肥大適応 (骨格筋重量/タンパク質合成効率の増加、mTOR 系シグナル経路の活性化) は、がん悪液質の発症に伴い顕著に抑制されることが確認された。またマイクロアレイ法による遺伝子発現プロファイリングおよびパスウェイ解析の結果、がん悪液質に伴う筋タンパク質合成に対する抵抗性は、インスリン用成長因子 1 (IGF-1) 遺伝子の発現抑制によって誘導されることが明らかとなった。以上の結果から、がん悪液質に伴い筋タンパク質合成抵抗性が惹起され、運動に対する骨格筋肥大適応を阻害する因子となりうるということが明らかとなった。これは、悪液質に対する運動療法処方において、骨格筋タンパク質代謝制御を考慮した運動内容を指示することの重要性を示している。

発表論文

Miyazaki M*, Sawada S, Sawamura D and Yoshida S. Decreased insulin-like growth factor-1 expression in

response to mechanical loading is associated with skeletal muscle anabolic resistance in cancer cachexia. *Growth Hormone & IGF Research*. 2023;69-70: 101536. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24251-0>

F-22**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

(藤田医科大学医療科学部：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

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 ELC の特徴を抽出し、抽出した特徴から血管内皮機能を一連のプログラムとして動作させるためのシステム設計に係る検討を行ってきた。本システムを用いて、低線量放射線による血管機能に及ぼす影響を評価することに役立つことが期待される。

発表論文

Harutoyo Hirano, Haruki Goto, Satoshi Ota, Masato Futagawa, Yu Hashimoto, Haruki Hashimoto, Shinji Kishimoto, Nozomu Oda, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, and Yukihiro Higashi, "Convolutional Neural Network-Based Assessment Method for Atherosclerosis Using Earlobe Crease Images", *Proceedings of 2022 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, p. 2882, Scottish Event Campus, Glasgow, UK, July 11-15, 2022

F-23

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

(広島大学病院国際リンパ浮腫治療センター：助教)

共同研究者：光嶋 勲

(広島大学病院国際リンパ浮腫治療センター：教授)

吉田 周平

(広島大学病院国際リンパ浮腫治療センター：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と T 細胞受容体遺伝子の多様性 (Simpson's index) の算出を行い、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 33.2 と 27.7 ($p = 0.04$)、PD-1+Tim3+ は 1.1 と 0.5 ($p < 0.01$) であり LVA 後疲弊因子の発現量は減少していた。CD4 陽性 T 細胞上の IFN- γ (%) は 11.3 と 8.5 ($p = 0.10$)、IL17 (%) は 2.4 と 1.6 ($p < 0.05$) であり LVA 後炎症性サイトカインの発現率は減少していた。Simpson's index は 72.7 と 261.8 ($p = 0.04$) であり LVA 後多様性が上昇していた。TCR の遺伝子構成上の TRBV7-8 の発現頻度 (%) は 0.3 と 1.3 ($p < 0.05$) で、手術後に上昇していた。

【今後の展望】

リンパ管静脈吻合術によりリンパ浮腫における T 細胞上の疲弊因子の発現頻度が減少しており、T 細胞の多様性

が獲得された。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投稿中である。

F-25

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

本研究は霊長類の実験動物であるコモンマーモセットの個体作出法の1つとして、人工的に精子を採取してメスの子宮への注入による人工授精法の確立を目指している。精子はオスから人工的に採取することに成功したが、メスに関しては排卵時期を的確に把握する方法を確立できていない。排卵のタイミングを把握するためには性周期を基に排卵期を把握する必要があり、性周期に関してはメスから採取した血漿中のプロゲステロンのホルモンをELISA法でプレートリーダーによって測定することで、性周期表を描くことができた。さらに排卵期を把握するためには血漿中のエストラジオールを測定する必要があるが、現在ヒト用のELISA Kitで正確に測定できるか解析中である。もし正確に測定することができれば、排卵するタイミングを掴むことができ、精子の注入による人工授精を行うことで個体を作出できるのではないかと考えられる。

発表論文

なし

F-26

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)

小武家 和博

(広島大学医系科学研究科：助教)

馬場 隆太

(広島大学医系科学研究科：助教)

児玉 亮也

(広島大学医系科学研究科：大学院生)

大田垣 裕

(広島大学医系科学研究科：大学院生)

岡田 晃

(広島大学医系科学研究科：大学院生)

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

本研究は、アルドステロン産生腫瘍 (APA) やコルチゾール産生腫瘍 (CPA) におけるアルドステロンまたはコルチゾール合成を制御する分子メカニズムの解明を目的としたものである。本年度の研究では、APA の網羅的遺伝子発現解析と網羅的 DNA メチル化解析を統合し、*ATPIA1* 変異 APA において、*VDR* (Vitamin D receptor) は脱メチル化により転写が促進され、その *VDR* が腫瘍形成維持に必須であることを示した¹⁾。また、当教室で収集した臨床検体とバイオバンク・ジャパンが保有する対照検体を用いてゲノムワイド関連解析を実施し、さらに UK バイオバンク (英国) と FinnGen (フィンランド) のゲノムワイド関連解析と統合してメタ解析を行うことにより、APA 発症に関わる 6 つの遺伝子領域 (*WNT2B*, *HOTTIP*, *CYP11B1/2*, *LSP1*, *TBX3*, *RXFP2*) の遺伝子多型を同定した。この研究において、副腎組織で *RXFP2* の遺伝子多型が発現量を上昇させることで APA の発症に関わる可能性があることを示した²⁾。本研究は本年度で終了する。

発表論文

- 1) Nanao Y, Oki K, Kobuke K, Itcho K, Baba R, Kodama T, Otagaki Y, Okada A, Yoshii Y, Nagano G, Ohno H, Arihiro K, Gomez-Sanchez C, Hattori N, Yoneda M. Hypomethylation associated vitamin D

receptor expression in ATP1A1 mutant aldosterone-producing adenoma. *Mol Cell Endocrinol.* 2022 Mar 4;548:111613.

- 2) Naito T, Inoue K, Sonehara K, Baba R, Kodama T, Otagaki Y, Okada A, Itcho K, Kobuke K, Kishimoto S, Yamamoto K, Morisaki T, Higashi Y, Hinata N, Arihiro K, Hattori N, Okada Y, Oki K. Genetic Risk of Primary Aldosteronism and Its Contribution to Hypertension: A Cross-Ancestry Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies. *Circulation.* 2023 Apr;147:1097-1109.

F-27**Tscm 細胞による肝炎治療への応用に向けた研究****研究組織**

共同研究代表者：茶山 弘美

(広島大学大学院医系科学研究科：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

B型慢性肝炎に対する治療法として、核酸アナログ、インターフェロン等の治療薬がある。しかし、耐性変異の出現や副作用が出ることが問題で、根本的に治癒に至る方法は確立されていない。最近、新しいTサブセットとして、多分化能を持ち、自己複製能の高いTscm細胞が定義された。このTscm細胞の特性に注目して、B型慢性肝炎に対して、B型慢性肝炎患者由来のHBV特異的Tscm細胞を用いて新規治療法を開発することを目的として本研究を行った。現在、研究成果をまとめ論文投稿準備中である。今後は、臨床に応用するための課題を克服できるように検討する予定である。

発表論文

投稿準備中。

F-28

移植および腫瘍抗原特異的免疫応答評価法の確立と解析

研究組織

共同研究代表者：大段 秀樹

(広島大学大学院医系科学研究科：教授)

共同研究者：田中 友加

(広島大学大学院医系科学研究科：准教授)

谷峰 直樹

(広島大学大学院医系科学研究科：客員講師)

朴 金蓮

(広島大学大学院医系科学研究科：研究員)

Akhmet Seidakhmetov

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

望月 哲矢

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

荒田 了輔

(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

本研究は、種々の糖鎖・蛋白抗原を標的とする移植あるいは腫瘍免疫応答性を *in vitro* で評価するシステムを確立し、臓器移植での異種・同種抗原応答性リンパ球の機能解析とその制御法の開発および腫瘍免疫応答の機序解明を目的としている。本研究を推進するにあたり、エフェクター細胞の機能解析（細胞傷害性試験あるいはリンパ球混合試験）において標的細胞（がん細胞あるいは同種異系のリンパ球等）に対して抗原の発現は維持しつつ、標的細胞の増殖および免疫応答を抑制する処置の必要があるため、これらの標的細胞の制御目的に対し放射線照射を必要とする。これまでに移植抗原として、健常人ボランティア末梢血リンパ球あるいはマウス脾細胞を用い、腫瘍免疫応答に対してはマウスあるいはヒト腫瘍株を標的とするため同様に標的細胞に対して放射線照射応答解析を実施し、*in vitro* で免疫応答解析を行った。現在、標的細胞の工夫として抗原提示細胞プールの作成にあたり、細胞増殖を誘導するためのフィーダー細胞を用いた細胞増殖法を検討する。上記の標的細胞を *in vivo* 投与あるいは *in vitro* で各種免疫担当細胞の機能評価を行う。本放射線装置の利用によって、臓器移植での T 細胞免疫応答評価の目的でリンパ球混合試験を約 100 症例で 150 アッセイの実施が可能であった。

引き続き継続した評価を実施する。

抗原特異的免疫応答性の評価システムの確立によって、臓器移植においてはこれまでの非特異的免疫抑制からより特異的かつ副作用の少ない免疫抑制療法の開発につながる。

発表論文

なし

F-29

共網膜神経節細胞に対する ROCK 阻害薬の神経保護効果の解明

研究組織

共同研究代表者：江戸 彩加

(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

本研究では、ROCK (Rho キナーゼ) 阻害薬によって網膜神経節細胞の細胞死の抑制、軸索伸長の促進、生存期間の延長をすることができるという仮説を立て、それを実証するために研究をすすめている。2022年度には、細胞イメージングシステムを用いて網膜神経節細胞の細胞体数、軸索長の解析システムの構築を行った。予備実験として培地に ROCK 阻害薬 (リパスジル) を添加した群としない群に分け、播種後6日目の網膜神経節細胞の細胞体数、軸索長を測定した。その結果を図1、図2に示す。細胞体数は ROCK 阻害薬 $1\mu\text{M}$ を添加した群では 540.7 個/ mm^2 であり、添加なし群 285.1 個/ mm^2 に比べて多い傾向にあった。今後は、ヒト iPS 由来網膜神経節細胞を樹立し、ROCK 阻害薬の効果について検討していく予定である。

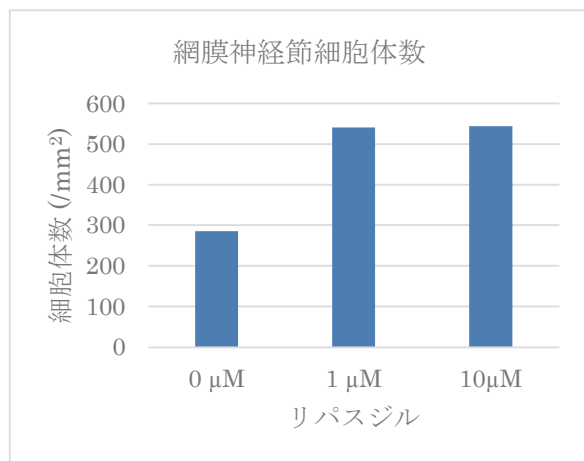


図1. 播種後6日目の網膜神経節細胞体数

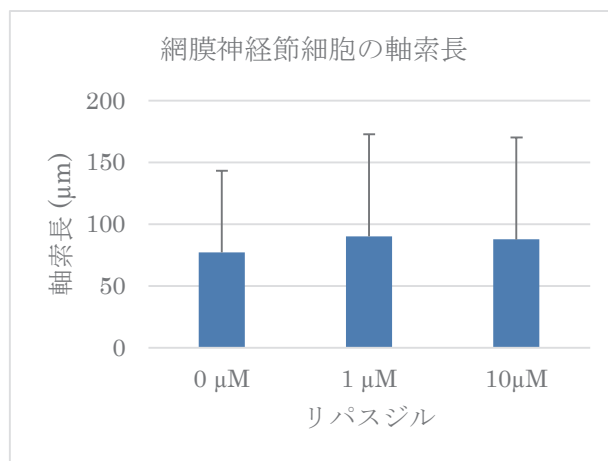


図2. 播種後6日目の網膜神経節細胞の軸索長

発表論文

なし

F-30

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険学研究所：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)

山本 裕太郎

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

新上 寛子

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

姫野 菜津美

(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 転写複合体を含む、様々な転写因子群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。

前年度までに、マウスのベージュ脂肪細胞機能維持に与える PPAR α の影響を検討し、新規転写因子 ELK1 と PPAR α の複合体の形成、熱産生関連遺伝子プロモーター領域でのヒストン修飾への関与などを明らかにした。またヒト褐色脂肪細胞における PPAR α アゴニストの熱産生関連遺伝子維持作用や、マウス成体における PPAR α アゴニストと、他のベージュ脂肪細胞誘導因子 (PPAR γ アゴニストや β 3 アドレナリン受容体作動薬) との違いについて明らかとした。

本年度は ELK1 や PPAR α アゴニストの作用を網羅的に

検討する目的で、マウスモデルや脂肪細胞におけるエピゲノム修飾を ChIP-seq で検討し、またトランスクリプトーム解析の結果と統合し、統合的理解をすすめていく。

発表論文

なし

F-31

遺伝性神経疾患の病態解明

研究組織

共同研究代表者：中森 正博

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

共同研究者：山崎 雄

(広島大学大学院医系科学研究科：講師)

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

(広島大学大学院病院：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)

Nazere Keyoumu

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院)

田金 裕一郎

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院)

六車 一樹

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院)

山田 英忠

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院)

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。今後は、パーキンソン病、アルツハイマー型認知症の遺伝学的解析から得られた原因遺伝子の機能解析を行った。引き続き同プロジェクトを進めていく予定である。

発表論文

なし

F-32

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。

今後は、発がんの初期段階に機能すると思われる候補遺伝子を導入した細胞株を用い、その発現タイミングが細胞周期に与える影響を明らかにした。現在、この系をもちいて試験管内での発がんを試みている。

発表論文

なし

F-33

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
(広島大学大学院医歯薬保健学研究科：大学院生)

中島 美佳
(広島大学大学院医系科学研究科：技術員)

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-34

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1本の毛の様な構造体である。一次繊毛の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、CRISPR/Cas9システムを用いた遺伝子改変により一次繊毛不全細胞を作製することで一次繊毛の機能と生理学的意義の解明に挑む。

本年度はタイムラプス解析により一次繊毛の形態が細胞移動能に与える影響を検討した。Wound healing アッセイにより、創傷へ移動する細胞を定量化した。その結果、一次繊毛の長さが短い状態のマウス線維芽細胞 NIH/3T3 は直線的に移動するのに対し、一次繊毛の長さが長い状態の NIH/3T3 は細胞移動の方向性に乱れが観察された。また、本年度は一次繊毛の長さとの細胞移動能の関係性を検討するため、一次繊毛関連タンパク質 (Bbs2, Inpp5e) 欠損 NIH/3T3 の作製を開始した。

来年度以降は本年度で作製したノックアウト細胞を用いて細胞移動能の解析を実施する。火傷などの創傷における線維芽細胞の移動は創傷治癒と密接に関係する。本研究結果により創傷治癒過程における一次繊毛の機能的役割を解明することで、創傷治癒のメカニズム解明に貢献する。また、一次繊毛を創傷治癒における新たな標的因子として提唱することが期待される。

発表論文

Ryota Nakazato, Yuki Matsuda, Koji Ikegami. Circadian oscillation in primary cilium length by clock genes regulate fibroblast cell migration. *bioRxiv* (preprint).

F-35

肺動脈性肺高血圧症における自然リンパ球の役割の解明

研究組織

共同研究代表者：中江 進

(広島大学大学院統合生命科学研究科：教授)

共同研究者：生谷 尚士

(広島大学大学院統合生命科学研究科：助教)

受入研究代表者：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

本研究では、指定難病である肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) の動物モデルを利用し、組織学的な解析を行った。本モデルではインターロイキン (IL)-33 の長期投与によって重度の肺動脈肥厚が誘導されるが、血管肥厚には2型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cell: ILC2) と好酸球が重要な役割を担う。IL-33 によって活性化された ILC2 から生産される IL-5 が好酸球の動員に必須であることも明らかとなっている。原爆放射線医科学研究所の組織標本作製システムを利用し肺の組織学的解析を行った結果、血管病態の悪化に伴う好酸球の集積が観察された。好酸球に発現している分子や分泌タンパクにより血管肥厚が誘導されていると思われる。

今後は、肺動脈肥厚への関与が疑われる種々の遺伝子欠損マウスを用い血管病態を野生型マウスと比較していく。これまでに ILC2 の動態に係るタンパク質を複数同定しており、これらの影響を組織学的解析によって明らかにしていく。

発表論文

Ikutani M and Nakae S: Heterogeneity of group 2 innate lymphoid cells defines their pleiotropic roles in cancer, obesity, and cardiovascular diseases. Front Immunol,13: Article number 939378, June 2022.

F-36

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：准教授)

共同研究者：福原 基允

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

山本 紀子

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

石橋 一樹

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

小西 宏奈

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

三浦 峻一

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

白根 佑樹

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

張 佩燾

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

末廣 洋介

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

大谷 里奈

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

難波 麻衣子

(広島大学病院クリニカル・スタッフ)

宮本 亮

(広島大学大学院医系科学研究科：大学院生)

藤井 康智

(広島大学病院：医科診療医)

寺岡 雄吏

(広島大学病院：助教)

大野 敦司

(広島大学大学院医系科学研究科：助教)

内田 宅郎

(広島大学大学院医系科学研究科：研究員)

弓削 亮

(広島大学病院：講師)

瀧川 英彦

(広島大学病院：助教)

末永 理恵

(広島大学大学院医系科学研究科：研究員)

受入研究代表者：長町 安希子
(広島大学原爆放射線医学研究所：助教)

研究内容・研究成果・今後の展望等

① 咽喉頭癌の化学療法治療効果のバイオマーカーとしての ctDNA の有用性

頭頸部表在がん 20 例の血漿を経時的に採取し、化学療法などの治療介入と ct-DNA の相関について評価した。その結果治療前の ctDNA の検出は腫瘍再発や病期と関連を認めなかったが、再発症例 7 検体中 5 検体から ctDNA 検出したが、無再発症例からは ctDNA は検出されなかった。さらに治療後の無再発生存期間は ctDNA が検出されなかった群とされた群で有意に差を認めた。また ctDNA が検出された 5 例中 2 例では画像検査よりも再発の感度が高かった。

今後はその他の癌腫についてもがんゲノム解析を行っていく。

発表論文

Chikuie N, Urabe Y, Ueda T et al. Utility of plasma circulating tumor DNA and tumor DNA profiles in head and neck squamous cell carcinoma Sci Rep. 2022; 12: 9316.

F-37

細胞内におけるタンパク質液液相分離の機能解明

研究組織

共同研究代表者：楯 真一
(広島大学大学院統合生命科学研究科：教授)

共同研究者：安田 恭大
(広島大学大学院統合生命科学研究科：助教)
Liu Su

(広島大学大学院統合生命科学研究科：大学院生)

谷井 弘暢

(広島大学理学部：学部学生)

受入研究代表者：田代 聡

(広島大学原爆放射線医学研究所：教授)

研究内容・研究成果・今後の展望等

本研究では、B 型肝炎ウイルスの内殻タンパク質 HBc と相互作用するタンパク質 CPSF6 との相互作用様式を明らかにした。HBc プルダウンアッセイから、CPSF6 は HBc と細胞内で物理的に相互作用することが示された。私達は、HBc と相互作用する CPSF6 の領域を同定するため TR-FRET 装置を用いた解析を行った。

CPSF6 の N 末端部に GFP を融合したタンパク質を用いた。HBc 側は、ランタニドイオン結合配列 (Lanthanide Binding Tag; LBT) を付加して、Tb イオンを担持した HBc タンパク質を用いた。

HBc に LBT を介して担持された Tb から発するルミネッセンス光 (280nm 励起, 490nm ルミネッセンス) により GFP を励起し、520nm の GFP 由来の蛍光を観測する LRET (Luminescence Resonance Energy Transfer) 法を用いた。CPSF6 の濃度依存的な LRET シグナル変化量から解離定数 Kd を計測して、定量的に CPSF6 の HBc 結合領域の同定を試みた。CPSF6 側の相互作用領域を同定するために、20 残基ごとに領域欠損した 7 種類の変異体を用いた。

解析の結果、CPSF6 の C 末端部が欠損すると HBc との相互作用が弱くなる傾向にあることが分かった。しかし、上記 7 種類の領域欠損体間での HBc に対する大きな結合力の変化は観測されず、CPSF6 の広い領域が HBc との相互作用に係わることが示された。

今後は、40 残基程度の広い領域の欠損をもつ変異体を用いて、HBc 結合に関与する領域の特定を進める。特定されたフラグメントを用いて、NMR および電子顕微鏡に

より HBc-CPSF6 複合体の立体構造解析に進める。

発表論文

Yasuda, K., Watanabe, T.M., Kang, M., Seo, J.K., Rhee, H., Tate, S., "Valosin-containing protein (VCP) regulates the stability of fused in sarcoma (FUS) granules in cells by changing ATP concentrations", FEBS Lett., 596, 1412-1423 (2022)

Sato, K., Sakai, M., Ishii, A., Maehata, K., Takada, Y., Yasuda, K., Kotani, T., "Identification of embryonic RNA granules that act as sites of mRNA translation after changing their physical properties", iScience, 25, 104344 (2022)

安田恭大, 榎 真一 「FUS 液液相分離の機能と細胞内相分離制御機構」(Function and regulatory mechanism of intracellular FUS-LLPS) 細胞 54(8), 448-451 (2022)

F-38

Ints6 コンディショナルノックアウトマウスの解析

研究組織

共同研究代表者：大谷 裕一郎

(広島大学病院：講師)

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

Ints6 Exon5floxed/floxed, Adipoq-Cre-ERT2/- が産出されたため、2022/7月から、タモキシフェンの腹腔内投与を行い、1週間経過したマウスを解剖し、内臓脂肪、皮下脂肪、褐色脂肪細胞、肝臓を採取しホルマリン固定を行い、サンプルの HE 染色を行っていただいた。

発表論文

なし

《付 録》

【2022 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、2022年度から、重点プロジェクト課題に「医療放射線研究」（キーワード：医療放射線被ばくの人体影響評価、放射線診断・治療法の開発、橋渡し臨床研究）を新たに設定しました。

また、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。

おって、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
- ⑦ 医療放射線研究

(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

2022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

2022年4月1日から2023年3月31日までの間

5 提出書類

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

- (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

2021年12月6日(月)

申請は締切日以降も受付します。

8 採否

共同研究課題審査部会の議を経て放射線災害・医科学研究拠点運営委員会（以下「運営委員会」という。）で採否を決定し、研究開始前までに拠点本部長より申請者に通知します。

採択された課題は、本ホームページの「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（2021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、2023 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

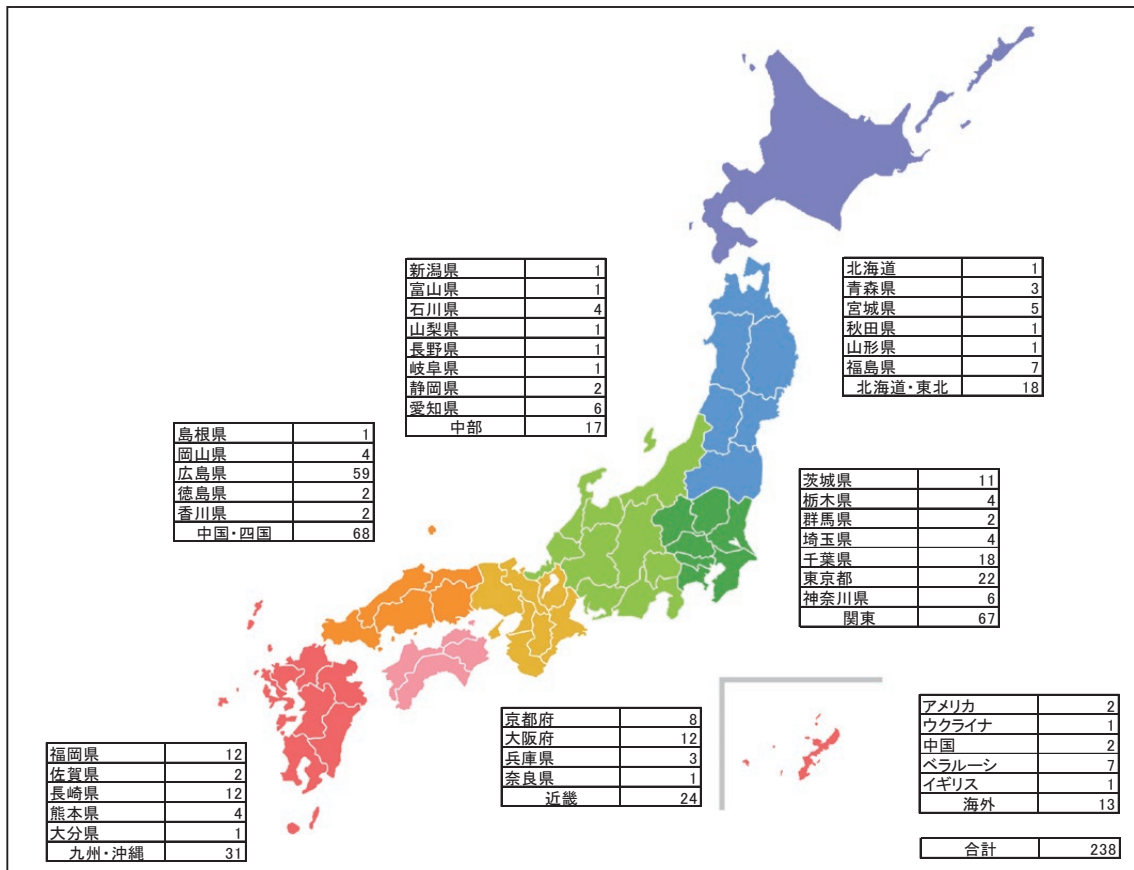
- (1) 広島大学
〒734-8553 広島市南区霞一丁目2番3号
広島大学霞地区運営支援部総務グループ（拠点本部事務局）
TEL 082-257-5186
- (2) 長崎大学
〒852-8523 長崎市坂本1丁目12番4号
長崎大学生命医科学域・研究所事務局総務課研究支援担当
TEL 095-819-71985

(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

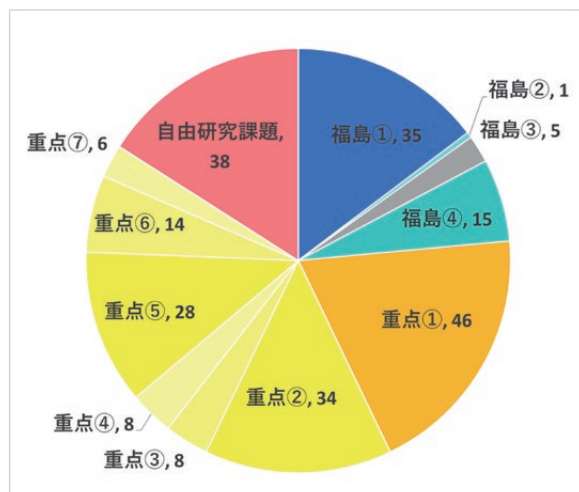


福島原発事故対応プロジェクト課題

- 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
- ⑦医療放射線研究



Ⅱ. 2022年度トライアングルプロジェクト

目次

2022年度トライアングルプロジェクト採択課題一覧	217
2022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	223
放射線障害医療	273
放射線災害の社会影響と放射線防護	325
医療放射線研究	344
<付録>	
トライアングルプロジェクトについて	371

2022年度トライアングルプロジェクト
採択課題一覧

2022年度 トライアングルプロジェクト採択課題一覧

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

低線量被ばく影響とリスク研究

T22-01-001	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	
T22-01-002	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	
T22-01-003	低線量率・低線量放射線被ばくによるゲノム変異の分子機序解明	孫 継英	広島大学	なし
		鈴木 啓司	長崎大学	
T22-01-004	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
		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	
T22-01-005	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	
		吉浦孝一郎	長崎大学	
T22-01-006	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	
		ムサジヤノワ ジャンナ	長崎大学	
T22-01-007	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	

採択番号	申請研究名称	研究者	研究者所属機関	協力者
T22-01-008	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	
T22-01-009	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	
T22-01-010	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	
T22-01-011	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	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	
T22-01-012	染色体解析による α 線の正常細胞への影響とリスクの解明	阿部 悠	長崎大学	なし
		織内 昇	福島県立医科大学	
T22-01-013	福島県における小児甲状腺癌の自然歴の解明	神谷 研二	広島大学	鈴木 聡
		志村 浩己	福島県立医科大学	
		鈴木 悟	福島県立医科大学	
		横谷 進	福島県立医科大学	
		松塚 崇	福島県立医科大学	
T22-01-014	広島と長崎の入市被爆者におけるがんリスク：2機関のデータベースを用いたプール解析	吉永 信治	広島大学	なし
		廣田 誠子	広島大学	
		三根真理子	長崎大学	
		横田 賢一	長崎大学	

放射線障害医療

T22-02-015	進行悪性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
		大戸 齊	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	

採択番号	申請研究名称	研究者	研究者所属機関	協力者
T22-02-016	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	
T22-02-017	動物モデルを用いた甲状腺がんの研究	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	
T22-02-018	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	
T22-02-019	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	
T22-02-020	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	
T22-02-021	新開発シャツ型心電計の生理学的指標変動による原子力災害対応者の身体的・精神的負荷要因調査	光武 範吏	長崎大学	井山 慶大
		長谷川有史	福島県立医科大学	
T22-02-022	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

T22-03-023	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	

採択番号	申請研究名称	研究者	研究者所属機関	協力者
T22-03-024	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	
T22-03-025	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	
T22-03-026	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	
		大葉 隆	福島県立医科大学	
T22-03-027	福島原発事故による高齢者への健康影響評価－長崎原爆被爆の高齢者との比較－	三根眞理子	長崎大学	なし
		横田 賢一	長崎大学	
		安村 誠司	福島県立医科大学	

医療放射線研究

T22-04-028	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	
T22-04-029	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	
T22-04-030	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	

採択番号	申請研究名称	研究者	研究者所属機関	協力者
T22-04-031	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	
T22-04-032	α 線による二次がんのリスク評価と染色体異常の解明	阿部 悠	長崎大学	なし
		織内 昇	福島県立医科大学	

2022年度トライアングルプロジェクト
研究成果報告

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）
織内 昇（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究目的

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。

2021年度は、 ^{211}At -MABG の臨床応用を目指して、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。

α 線は既存のイメージングデバイスでは可視化できないため、画像化と線量評価は難しいため、*meta*- ^{123}I]iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) といったコンパニオン診断イメージング剤を用いた画像評価が必要である。

本年度は、2020年度の正常マウスにおける ^{123}I -MIBG と ^{211}At -MABG の体内分布の傾向がほぼ同様である結果（参考文献1）に基づいて、ラット褐色細胞腫細胞（PC-12）移植担癌モデルマウスにおける ^{123}I -MIBG と ^{211}At -MABG の体内分布の類似点と相違点について、さらに検討した。

イソフルラン麻酔下で雄性9週齢のヌードマウス（BALB/c nu/nu）の右上背側の皮下にPC-12細胞 5×10^6 移植し、腫瘍体積が約 300 mm^3 に達した時、各群の平均腫瘍体積が等しくなるように群分けを行った。 ^{123}I -MIBG を約 1.0 MBq 、または ^{211}At -MABG を約 0.4 MBq 投与し、投与後1分、1時間、6時間及び24時間（各群 $n = 5$ ）後に心臓より全血採・安楽させ、腫瘍及び臓器・組織（筋肉、心臓、肺、脾臓、膵臓、精巣、胃、小腸、大腸、副腎、腎臓、肝臓、顎下腺、脳、骨、甲状腺）を摘出しその重量と放射能を測定した。血液、腫瘍及び各臓器・組織への ^{123}I -MIBG または ^{211}At -MABG の集積量は、投与放射線量に対する血液、腫瘍及び臓器・組織単位グラム当たりの放射線量の割合（%ID/g）で表した。マウスの甲状腺の重さは正確に測れないため、甲状腺への集積量は%IDで表した。

2. 結果のまとめと結論

1) 褐色細胞腫細胞移植担癌モデルマウスにおける ^{123}I -MIBG & ^{211}At -MABG 投与群のマウス体重

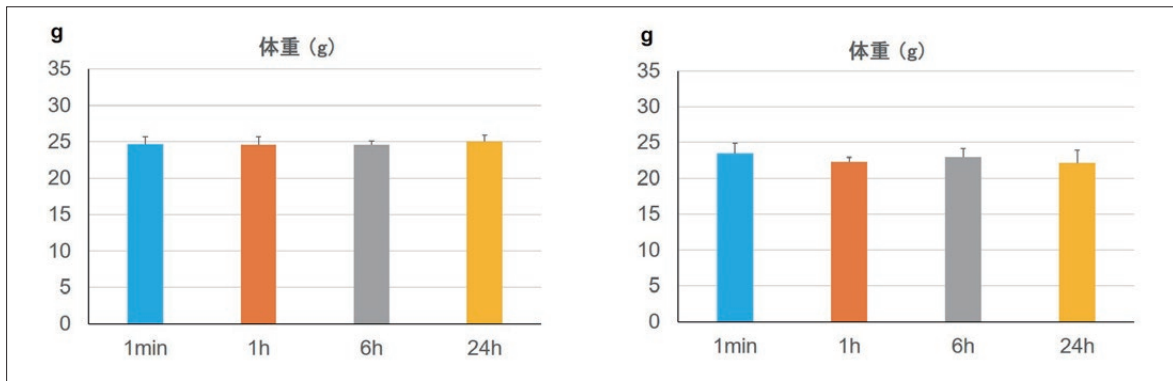


図1 PC-12 移植担癌モデルマウスの体重：左： ^{123}I -MIBG 投与群：右： ^{211}At -MABG 投与群

2) 褐色細胞腫細胞移植担癌モデルマウスにおける ^{123}I -MIBG & ^{211}At -MABG 投与群の腫瘍体積

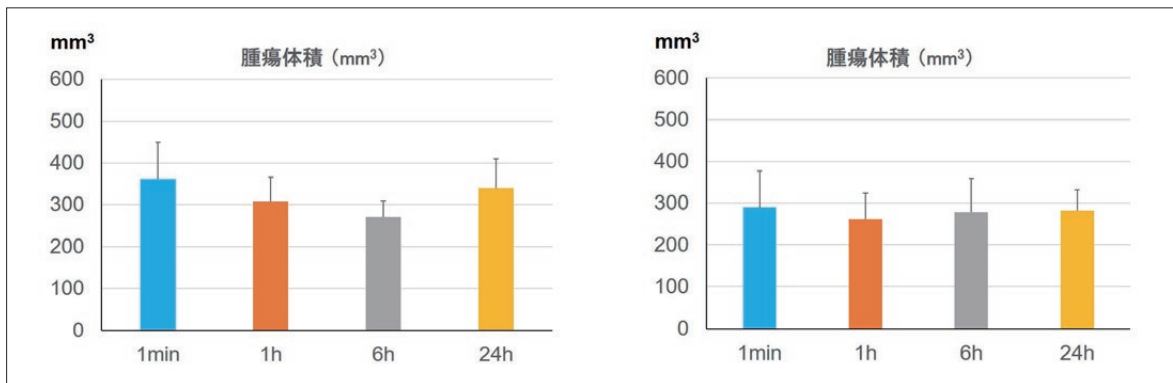


図2 PC-12 移植担癌モデルマウスの腫瘍体積：左： ^{123}I -MIBG 投与群：右： ^{211}At -MABG 投与群

(1) 褐色細胞腫細胞移植担癌モデルマウスにおいて、 ^{123}I -MIBG、または ^{211}At -MABG 投与の各時間ポイント群間のマウス体重には有意差が認められなかった (図1)。

(2) 褐色細胞腫細胞移植担癌モデルマウスにおいて、 ^{123}I -MIBG、または ^{211}At -MABG 投与の各時間ポイント群間の腫瘍体積には有意差が認められなかった (図2)。

3) 褐色細胞腫細胞移植担癌モデルマウスにおける ^{123}I -MIBG の体内動態：

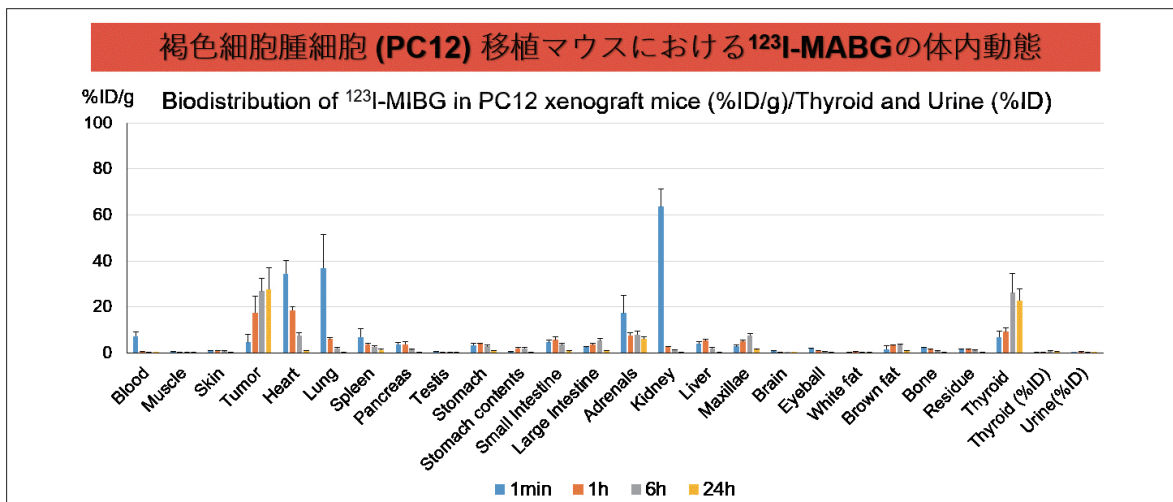


図3 PC-12 移植担癌モデルマウスにおける ^{123}I -MIBG の体内動態

4) 褐色細胞腫細胞移植担癌モデルマウスにおける ^{211}At -MABG の体内動態 :

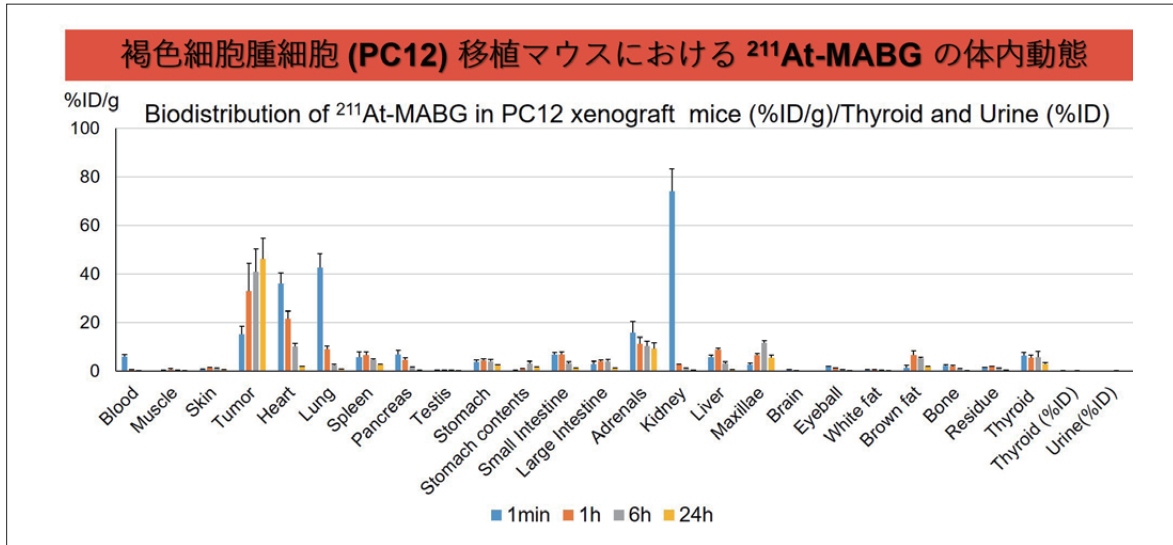


図4 PC-12 移植担癌モデルマウスにおける ^{211}At -MABG の体内動態

5) 褐色細胞腫細胞移植担癌モデルマウスにおける腫瘍への ^{123}I -MIBG と ^{211}At -MABG 集積

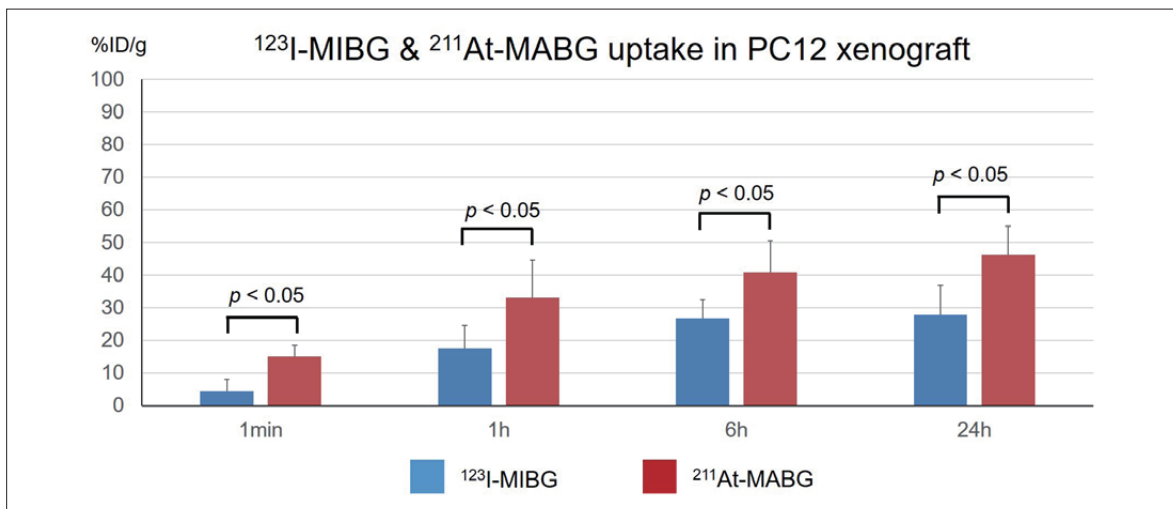


図5 PC-12 移植担癌モデルマウスにおける腫瘍への ^{123}I -MIBG と ^{211}At -MABG 集積

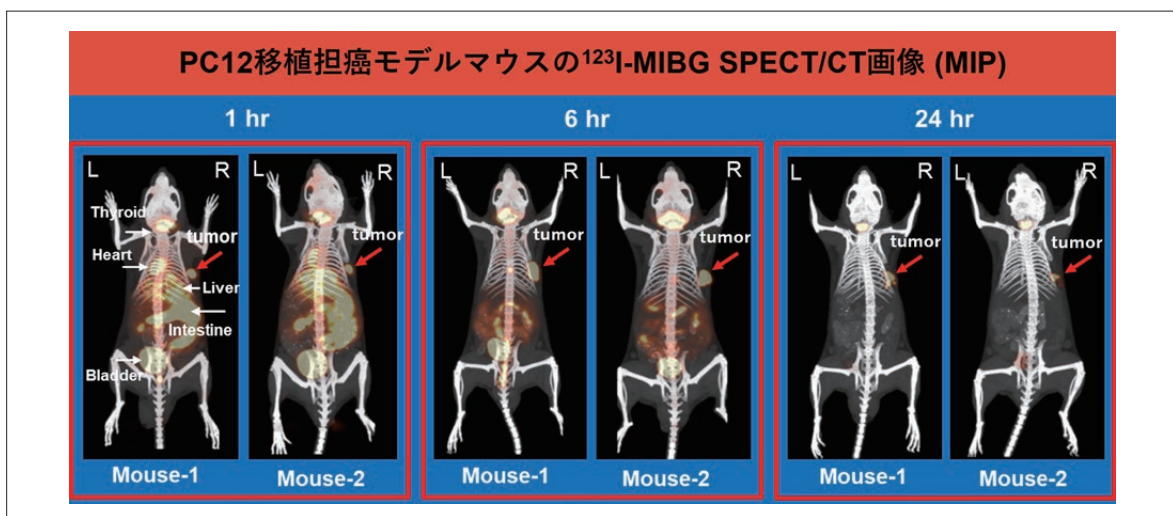


図6 PC-12 移植担癌モデルマウスの ^{123}I -MIBG SPECT/CT 画像 (MIP)

- (1) 褐色細胞腫細胞移植担癌モデルマウスにおいて、各時間ポイントにおける $^{123}\text{I-MIBG}$ と $^{211}\text{At-MABG}$ の体内動態は類似した (図 3, 4)。
- (2) 褐色細胞腫細胞移植担癌モデルマウスにおいて、 $^{123}\text{I-MIBG}$ と $^{211}\text{At-MABG}$ は血液と腎臓から早く洗い出された (図 3, 4)。
- (3) 褐色細胞腫細胞移植担癌モデルマウスにおいて、心臓への $^{123}\text{I-MIBG}$ と $^{211}\text{At-MABG}$ 集積は時間の経過とともに減少した (図 3, 4)。
- (4) 褐色細胞腫細胞移植担癌モデルマウスにおいて、各時間ポイントにおける甲状腺への $^{123}\text{I-MIBG}$ の取込レベルは $^{211}\text{At-MABG}$ よりに高かった (図 3, 4)。これは、 $^{123}\text{I-MIBG}$ のほうが $^{211}\text{At-MABG}$ より脱ハロゲン化が起こりやすいことを示唆した。
- (5) 一方、腫瘍への $^{123}\text{I-MIBG}$ と $^{211}\text{At-MABG}$ の取込は時間とともに有意に増加した (図 3, 4)。各時間ポイントにおける腫瘍への $^{211}\text{At-MABG}$ の取込は、 $^{123}\text{I-MIBG}$ より有意に高かった。すなわち、 $^{211}\text{At-MABG}$ vs $^{123}\text{I-MIBG}$ 、投与 1 分： 15.1 ± 3.5 vs 4.5 ± 3.5 %ID/g、投与 1 時間： 33.1 ± 11.4 vs 17.5 ± 7.1 %ID/g、投与 6 時間： 40.9 ± 9.6 vs 26.8 ± 5.8 %ID/g 及び投与 24 時間： 46.2 ± 8.8 vs 27.8 ± 9.2 %ID/g; $p < 0.05$ (図 5)。
- (6) 褐色細胞腫細胞移植担癌モデルマウスにおける $^{123}\text{I-MIBG}$ の薬物動態が SPECT イメージングにより、明瞭に可視化された (図 6)。したがって、 $^{123}\text{I-MIBG}$ は、 $^{211}\text{At-MABG}$ のコンパニオン剤として、 $^{211}\text{At-MABG}$ 治療決定のための画像化および線量測定に使用可能であると考えられる。

以上の結果をまとめると、(1) 褐色細胞腫細胞移植モデルマウスにおいて、 $^{123}\text{I-MIBG}$ と $^{211}\text{At-MABG}$ の体内動態は類似した。(2) $^{211}\text{At-MABG}$ は血液から急速に洗い出され、注射後の初期段階で非常に高いレベルで腫瘍に集積された。したがって、 $^{211}\text{At-MABG}$ の抗腫瘍効果が期待される。(3) また $^{123}\text{I-MIBG}$ は $^{211}\text{At-MABG}$ のコンパニオン剤として、 $^{211}\text{At-MABG}$ を用いた標的アルファ線放射線療法において、治療決定のための線量評価および画像による治療効果評価に応用可能であることが期待される。

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 $^{211}\text{At-MABG}$ と $^{131}\text{I-MIBG}$ の治療効果の比較検討
- 2) 褐色細胞を移植した担癌モデルマウスにおける $^{211}\text{At-MABG}$ の繰り返し治療効果の検討

参考文献

1. Yoshinaga K, Zhao S, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Tan C, Washiyama K, Takahashi K, Ito H, Higashi T. Possibility of ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine ($^{123}\text{I-MIBG}$) as companion diagnostic drug for therapeutic alpha-emitting *meta*- ^{211}At -astato-benzylguanidine ($^{211}\text{At-MABG}$). A paper (Oral) presentation at the 66th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting in Anaheim, California, June 22-25, 2019. J Nucl Med. 2019;60(Suppl 1):563

発表論文

なし

代表的な学会発表

1. Zhao S, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima KI, Joho T, Washiyama K, Washino K, Shiga T, Oriuchi N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Effects of single and repeated $^{211}\text{At-MABG}$ treatments on tumor growth suppression in a pheochromocytoma xenograft. SNMMI2022 Annual Meeting-, Jun 11-14, 2022. Journal of Nuclear Medicine. June 1, 63(supplement 1):4010
2. Washiyama K, Sugiyama A, Tatsumi T, Zhao S, Aoki M, Yamatsugu K, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Joho T, Shiga T, Inano A, Oriuchi N, Kanai M, Takahashi K, Kodama T. Synthesis and evaluation of ^{211}At -labeled bis-iminobiotin for pretargeted alpha radioimmunotherapy. SNMMI2022 Annual Meeting-, Jun 11-14, 2022. Journal of

Nuclear Medicine. June 1, 63(supplement 1):2359

3. Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Nishijima K, Shimoyama S, Joho T, Oriuchi N, Shiga T, Takahashi K, Ito H. Similarities and differences of dosimetry between *meta*-[²¹¹At]astatobenzylguanidine (²¹¹At-MABG) and *meta*-[¹²³I]iodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) as companion diagnostic drug in PC12 pheochromocytoma model mice. EANM'22 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. October 15-19, 2022 in Barcelona, Spain
4. 右近 直之, 趙 松吉, 鷺山 幸信, 西嶋 劍一, 下山 彩希, 城寶 大輝, 志賀 哲, 織内昇, 高橋 和弘, 伊藤 浩. 悪性褐色細胞腫 PC12 移植マウスにおける 123I-MIBG イメージングと ex-vivo 体内動態及び線量評価の比較. 第 62 回日本核医学会学術総会. 2022 年 9 月 9 - 11 日. 京都
5. 趙 松吉, 粟生木美穂, 趙 景敏, 右近 直之, 下山 彩希, 西嶋 劍一, 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 ²¹¹At 標識抗 CD82 抗体の治療効果. 第 3 回放射線災害・医学研究拠点ワークショップ. 2022 年 2 月 8 日. 福島

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

1. 特許申請

発明者：池添 隆之, 趙 松吉, 織内 昇, 鈴木 美穂, 西嶋 劍一, 高橋 和弘, 鷺山 幸信, 右近 直之, 下山 彩希（福島県立医科大学）, 立花 太郎, 波田 千彰, 王 彩霞（株式会社細胞工学研究所）

発明名称：アルファ線放出核種で標識された抗 CD82 抗体

出願日：2022 年 7 月 4 日. 出願番号：特願 2022-108025.

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（広島大学大学院医歯薬保健学研究科：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、放射線照射後に惹起される組織反応は、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の共同研究を推進している。

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の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の仮定から、組織反応という視点で、発がんに至る過程を明らかにする研究計画を立案し、様々な組織反応を統合的に解析する超多重組織蛍光染色手法の確立を行ってきた。

すでに、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 などのマーカー陽性細胞を同時に検出することを可能にしている。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、幅広い組織反応を同時に可視化することを可能にしている。

これらの手法により、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を示した。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、放射線照射が、がん発生の早期化をもたらすとの仮説を提唱してきた。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意見が散見されるようになってきたが、本研究により示唆された仮説と共通する点が多い。

従来の放射線発がんモデルでは、組織幹細胞における、放射線照射による直接的な発がん変異の誘発がその基盤になっているが、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が大幅な転換を必要とされる。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、淡明細胞型腎細胞癌の予後因子とされる腫瘍壊死のメカニズムを解析した。壊死に伴い細胞から放出される dsDNA の認識受容体となる Dead-box 蛋白質 (DDX41) に着目して解析したところ、DDX41 の高発現が腎細胞癌患者の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、DDX41 が腫瘍増殖活性促進に関わることや、それを発現する淡明細胞型腎癌では、von Hippel-Lindau 遺伝子の機能喪失が、CXCL ケモカインの発現を介して悪性形質の獲得に寄与することが明らかになった。

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。Improved genome-editing via oviductal nucleic acids delivery (i-GONAD) 法に基づく *in vivo* ゲノム編集効率に対する、放射線照射の影響に関する検討を開始した。

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。そのため、動物実験から得られた知見は、疫学研究を補完する上でも重要と考える。

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。被ばく時による放射線発がん感受性を解明するため、3次元蛍光免疫染色法により放射線応答機構を解析した結果、子ども期では、成年期と異なる放射線応答をする知見を得た。現在、その詳細な解析を行っている。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。現在、次世代シーケンサーを用いた解析から、ゲノム変異誘発箇所の同定を試みている。

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, Kawamura K, Ujiie R, Nakayama T, Mitsutake N. Characterization of radiation-induced micronuclei associated with premature senescence, and their selective removal by senolytic drug, ABT-263. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 876-877, 503448, 2022.
2. Ujiie R, Kawamura K, Yamashita S, Mitsutake N, Suzuki K. Anti-CENP-C antibody-based immunofluorescence dicentric assay: Radiation dose-response, validation studies, and radiation dose dependency on sister centromere fluorescence. *Radiat Res*, doi: 10.1667/RADE-22-00050.1, 2022.
3. Hirose E, Yokoya A, Kawamura K, Suzuki K. Analysis of differentially expressed genes on human X chromosome harboring large deletion induced by X-rays. *J Radiat Res*, doi: 10.1093/jrr/rrac093, 2022.
4. Tanaka K, Suzuki K, Miyashita K, Wakasa K, Kawano M, Tsumura H, Yoshida MA, Oda S. Activation of recombinational repair in Ewing sarcoma cells carrying EWS-FLI1 fusion gene by chromosome translocation. *Sci Rep*, 12, 14764, 2022.
5. Imamura Y, Suzuki K, Saijo H, Tanaka K. Longitudinal physiological remoulding of lower limb skin as a cause of diabetic foot ulcer: a histopathological examination. *J Wound Care*, 31, S29-S35, 2022.
6. Okada K, Sato H, Kumazawa T, Mori Y, Permata TBM, Uchihara Y, Noda SE, Suzuki K, Ikota H, Yokoo H, Gondhowiardjo S, Nakano T, Ohno T, Shibata A. Calreticulin upregulation in cervical cancer tissues from patients after 10 Gy radiation therapy. *Adv Radiat Oncol*, 8, 101159, 2022.
7. Kumazawa T, Mori Y, Sato H, Permata TBM, Uchihara Y, Noda SE, Okada K, Katori S, Suzuki K, Ikota H, Yokoo H, Gondhowiardjo S, Nakano T, Ohno T, Shibata A. Expression of non-homologous end joining factor, Ku80, is negatively correlated with PD-L1 expression in cancer cells after X-ray irradiation. *Oncol Lett*, 23, 29, 2022.
8. Kobatake K, Ikeda K, Nakata Y, Yamasaki N, Kanai A, Sekino Y, Takemoto K, Fukushima T, Babasaki T, Kitano H, Goto K, Hayashi T, Sentani K, Teishima J, Kaminuma O, Hinata N. DDX41 expression is associated with tumor necrosis in clear cell renal cell carcinoma and in cooperation with VHL loss leads to worse prognosis. *Urologic Oncology*, 40:456.e9-456.e18, 2022.
9. 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*, 23:1779, 2022.sg.
10. Shimura T, Shiga R, Sasatani M, Kamiya K, Ushiyama A. Melatonin and MitoEbselen-2 Are Radioprotective Agents to Mitochondria. *Genes* (Basel). 14(1):45, 2022.
11. Sasatani M, Shimura T, Doi K, Zaharieva K E, Li J, Iizuka D, Etoh S, Sotomaru Y, Kamiya K, Morphology dynamics in intestinal crypt during postnatal development affect age-dependent susceptibility to radiation-induced

intestinal tumorigenesis in *Apc^{Min/+}* mice: possible mechanisms of radiation tumorigenesis, *Carcinogenesis*, in press.

- Shimura T, Totani R, Ogasawara H, Inomata K, Sasatani M, Kamiya K, Ushiyama A, Effects of oxygen on the response of mitochondria to X-irradiation and reactive oxygen species-mediated fibroblast activation. *Int J Radiat Biol.* 2022 16:1-10. 2022.

代表的な学会発表

- 鈴木啓司, ゲノムサイエンスの進展による放射線誘発ゲノム構造変化の解明, 日本放射線影響学会第 65 回大会, 令和 4 年 9 月 15 日～17 日, 大阪
- 光武範吏, 鈴木啓司, 河村香寿美, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 放射線照射による HPRT 変異クローンのロングリード解析, 日本放射線影響学会第 65 回大会, 令和 4 年 9 月 15 日～17 日, 大阪
- 河村香寿美, 氏家里紗, 鈴木啓司, 放射線照射ヒトハプロイド HAP1 細胞におけるゲノム変異シグネチャー, 日本放射線影響学会第 65 回大会, 令和 4 年 9 月 15 日～17 日, 大阪
- 氏家里紗, 河村香寿美, 光武範吏, 鈴木啓司, チラミドシグナル増幅を応用した染色体上の放射線トラックの検出, 日本放射線影響学会第 65 回大会, 令和 4 年 9 月 15 日～17 日, 大阪
- 中山貴文, 鈴木啓司, 放射線被ばくマウスにおけるカロリー制限後のオートファジー誘導と参加ストレス応答解析, 日本放射線影響学会第 65 回大会, 令和 4 年 9 月 15 日～17 日, 大阪
- 鈴木啓司, 放射線影響メカニズムの序・破・急, 第 124 回日本医学物理学会学術大会, 令和 4 年 9 月 15 日～17 日, 長崎
- Bold-Erdene A, Miura K, Yamazaki N, Kaminuma O, Effect of ionizing-radiation exposure on improved genome-editing via oviductal nucleic acids delivery (i-GONAD). 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 5 年 2 月 20 日, 広島
※優秀ポスター賞受賞
- Takemoto K, Kobatake K, Miura K, Fukushima T, Babasaki T, Miyamoto S, Sekino Y, Kitano H, Goto K, Ikeda K, Hieda K, Hayashi T, Kaminuma O, Hinata N. BACH1 promotes clear cell renal cell carcinoma progression via upregulating oxidative stress-related tumorigenicity. 第 74 回西日本泌尿器科学会総会, 令和 4 年 11 月 3 日～5 日, 福岡 ※ヤングウロロジストリサーチコンテスト奨励賞受賞
- 稲垣 舞子, 長町 安希子, 山崎 憲政, 菅 慎治, 笹谷 晋吾, 神沼 修, 松浦 伸也. 広島大学原爆放射線医科学研究所における動物実験施設のリニューアル. 第 69 回日本実験動物学会総会, 令和 4 年 5 月 18 日～20 日, 仙台
- 塩原 幸, 五島 直樹, 佐伯 祐輔, 王 イバイ, 中川 稜悟, 曾我 皓平, 王 蓉, 神沼 修, 足立 (中嶋) はるよ, 八村 敏志. OVA 特異的 T 細胞クローンマウスにおける経口抗原に対する応答と TCR 遺伝子使用の解析. 日本農芸化学会 2022 年度大会, 令和 4 年 3 月 15 日～18 日, 京都
- 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 27 日, 福島
- 笹谷めぐみ, 神谷研二, マウスモデルを用いた放射線発がんにおける被ばく時年齢依存性の解明, 日本放射線影響学会第 65 回大会, 令和 4 年 9 月 15 日～17 日, 大阪
- 笹谷めぐみ, 神谷研二, *Apc^{Min/+}* マウスにおける放射線誘発小腸腫瘍感受性は, 形態形成期に高い, 第 81 回日本癌学会学術総会, 令和 4 年 9 月 29 日～10 月 1 日, 横浜
- 笹谷めぐみ, *Apc^{Min/+}* マウスを用いた低線量発がんリスクと線量率効果の機構解明, 第 8 回低線量放射線研究交流会, 令和 4 年 10 月 6 日, 青森
- 笹谷めぐみ, 神谷研二, マウスモデルを用いた放射線発がんにおける被ばく時年齢の影響解明, 日本環境変異原ゲノム学会, 令和 4 年 11 月 15 日～16 日, 広島
- Megumi Sasatani, Tsutomu Shimura, Guanyu Zhou, and Kenji Kamiya. Morphology dynamics in intestinal crypt

during postnatal development affect age-dependent susceptibility to radiation-induced intestinal tumorigenesis by using *Apc^{Min/+}* mice, 第7回放射線災害・医科学研究拠点国際シンポジウム, 令和5年2月20日, 広島

17. 本庶仁子 Partial suppression of DNA damage response in early embryonic cells and effects on later developmental stage. 日本放射線影響学会第65回大会. 2022年9月15日. 大阪
18. Honjo Y., T. Ichinohe, Molecular mechanisms of memory effects by DNA damage and repair. 第45回日本分子生物学会年会, 2022年12月2日. 千葉

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

なし

低線量率・低線量放射線被ばくによるゲノム変異の分子機序解明

研究組織

拠点機関研究者：鈴木 啓司（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）
孫 継英（広島大学原爆放射線医科学研究所：講師）

研究目的

放射線被ばくに起因する DNA 二重鎖切断は、誤修復することにより染色体転座・欠失・逆位等の染色体異常を生成し、これらが、例えば白血病や甲状腺がん等において、放射線発がんの Driver 変異として関与していると考えられている。これらの染色体異常の誘導には、同一ゲノム上、あるいは近傍の染色体上に、最低でも 2 個以上の DNA 二本鎖切断の形成が必要とされるため、低線量放射線被ばくではその頻度は極めて低いと考えられているが、その詳細は不明である。一方で、低 LET 放射線飛跡末端で想定されている複雑な DNA 損傷や、1トラックで生成した複数個の DNA 損傷が染色体転座に係わる可能性も示唆されている。そこで、総線量が同じ放射線被ばくを、異なる線量率で受けた場合の染色体異常形成の分子機構の解明を目指して、特に、Driver 変異や染色体転座切断点集中領域でのクロマチン構造変化に着目して研究を推進する。

研究実施内容

長崎大：鈴木

放射線発がんに係わるゲノム変異として、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とされ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も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する手法に道を開いた。さらに、約 40 kb 程度の HPRT 遺伝子の外側の数 Mb の範囲のゲノム領域に STS-PCR プライマーを設計し、周辺ゲノムを含む欠失領域の同定をも可能にした。

その結果、図 1 に示すように、低線量放射線により誘発される HPRT 遺伝子変異は、HPRT 遺伝子周辺に限局された小規模な欠失出会ったのに対し、高線量（6 Gy）照射では、数 Mb のゲノム領域を含む欠失が誘導されていることが明らかになった。欠失末端部位はランダムに出現し、特徴的なクロマチン構造とは関係しなかった。欠失型変異の出現頻度は線量に相関し、また、欠失サイズも線量に比例して大きくなっていることが確認された。

一方、従来のゲノム解析では、ゲノム欠失はアレイ CGH 等の手法を用いて解析されてきたが、上述の研究のように、

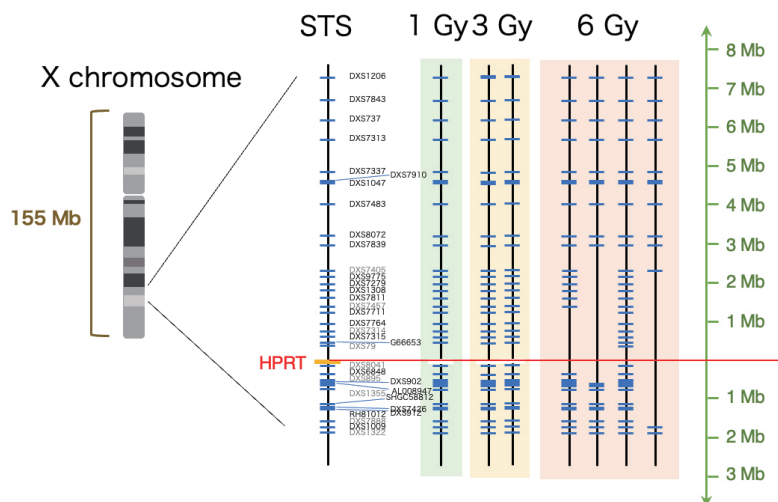


図1 放射線誘発ゲノム欠失

不死化した正常ヒト二倍体細胞である BJ1-hTERT 細胞にγ線を照射し、6-TG を含む培養液中で、HPRT 遺伝子に変異を有する細胞をクローン化、ゲノム DNA を抽出後に多重 qPCR 解析に供した。

多くの研究が正常二倍体ヒト細胞を用いているため、次世代シーケンス (NGS) などの最新の技術による解析では、特別な Structural variant (SV) caller を必要とした。これまでに、Manta など多くの SV caller が開発されてきているが、どれも完璧なものではなく、False コールの割合を容易に低減できないことが解析の汎用性を阻んでいた。本プロジェクトでは、このようないっさいの問題を払拭できる一倍体のヒト細胞を応用することを着想し、HPRT 遺伝子の変異を対象にする放射線誘発変異系を確立した。その結果、線維芽細胞やリンパ腫細胞を用いたこれまでの研究とほぼ同様の線量依存性が認められた。また、放射線照射に対する生存率も、これまでの研究結果と同等で、従来の研究と乖離がない実験系であることが示された。現在、HPRT 変異クローンから抽出したゲノム DNA を用いて、上述した HPRT 遺伝子の多重 qPCR 解析を行うと同時に、ゲノム全体の変異を抽出するために、NGS 解析を進めている。これまでは、HPRT 遺伝子がマップされる X 染色体 (約 155 Mb) を対象に、ゲノム変異の解析を行うのが通常であったが、解析の範囲をさらに広げ、第 1 番染色体から第 22 番染色体 + X 染色体までの全ての染色体を標的に変異解析を行っている。変異解析は、COSMIC 変異シグネチャーの解析手法を応用し、COSMIC が提供する Single base substitution (SBS) 変異シグネチャーおよび、InDel (ID) 変異シグネチャーについてシグネチャーの抽出を行った。現在、複数の SBS シグネチャーが抽出され、放射線分子痕跡 (radiation molecular signature) の抽出が進んでいる。

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 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て抗がん剤エトポシドによる治療関連性白血病に認められている 11q23 染色体転座を阻止することが報告した。ATR は複製ストレスの応答において主に働くリン酸化酵素である。複製ストレスに応答して ATR が INO80 クロマチン構造変換複合体をリン酸化して、停止した複製フォークの再開や細胞周期及び細胞死の誘導に関与することが分かった。培養細胞及び実験マウスを用いて複製障害における INO80 クロマチン構造変換複合体のリン酸化と染色体異常関連について研究を進めている。

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. ATM や ATR による INO80 クロマチン構造変換複合体のリン酸化の意義を解明することにより薬剤処理による染色体転座染色体異常形成する分子機構に関する実験系が確立できている。また、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。さらに関連遺伝子改変マウスを利用して個体レベルでの解析が放射線災害・医科学の共同研究の推進に貢献できる。

発表論文

1. Suzuki K, Kawamura K, Ujiie R, Nakayama T, Mitsutake N. Characterization of radiation-induced micronuclei associated with premature senescence, and their selective removal by senolytic drug, ABT-263. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 876-877, 503448, 2022.
2. Ujiie R, Kawamura K, Yamashita S, Mitsutake N, Suzuki K. Anti-CENP-C antibody-based immunofluorescence dicentric assay: Radiation dose-response, validation studies, and radiation dose dependency on sister centromere fluorescence. *Radiat Res*, doi: 10.1667/RADE-22-00050.1, 2022.
3. Hirose E, Yokoya A, Kawamura K, Suzuki K. Analysis of differentially expressed genes on human X chromosome harboring large deletion induced by X-rays. *J Radiat Res*, doi: 10.1093/jrr/rrac093, 2022.
4. Tanaka K, Suzuki K, Miyashita K, Wakasa K, Kawano M, Tsumura H, Yoshida MA, Oda S. Activation of recombinational repair in Ewing sarcoma cells carrying EWS-FLI1 fusion gene by chromosome translocation. *Sci Rep*, 12, 14764, 2022.
5. Imamura Y, Suzuki K, Saijo H, Tanaka K. Longitudinal physiological remoulding of lower limb skin as a cause of diabetic foot ulcer: a histopathological examination. *J Wound Care*, 31, S29-S35, 2022.
6. Okada K, Sato H, Kumazawa T, Mori Y, Permata TBM, Uchihara Y, Noda SE, Suzuki K, Ikota H, Yokoo H, Gondhowiardjo S, Nakano T, Ohno T, Shibata A. Calreticulin upregulation in cervical cancer tissues from patients after 10 Gy radiation therapy. *Adv Radiat Oncol*, 8, 101159, 2022.
7. Kumazawa T, Mori Y, Sato H, Permata TBM, Uchihara Y, Noda SE, Okada K, Katori S, Suzuki K, Ikota H, Yokoo H, Gondhowiardjo S, Nakano T, Ohno T, Shibata A. Expression of non-homologous end joining factor, Ku80, is negatively correlated with PD-L1 expression in cancer cells after X-ray irradiation. *Oncol Lett*, 23, 29, 2022.
8. Shu Fujino Jiyang Sun, Shinya Nakayama, Yasunori Horikoshi, Yasuha Kinugasa, Mari Ishida, Chiemi Sakai, Takeshi Ike, Shigehiro Doi, Takao Masaki, Satoshi Tashiro A. Combination of Iohexol Treatment and Ionizing Radiation Exposure Enhances Kidney Injury in Contrast-Induced Nephropathy by Increasing DNA Damage. *Radiat Res* 2022 Apr 1;197(4):384-395.

代表的な学会発表

1. 鈴木啓司, ゲノムサイエンスの進展による放射線誘発ゲノム構造変化の解明, 日本放射線影響学会第 65 回大会, 令和 4 年 9 月 15 日～17 日, 大阪
2. 光武範吏, 鈴木啓司, 河村香寿美, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 放射線照射による HPRT 変異クローンのロングリード解析, 日本放射線影響学会第 65 回大会, 令和 4 年 9 月 15 日～17 日, 大阪
3. 河村香寿美, 氏家里紗, 鈴木啓司, 放射線照射ヒトハプロイド HAP1 細胞におけるゲノム変異シグネチャー, 日本放射線影響学会第 65 回大会, 令和 4 年 9 月 15 日～17 日, 大阪
4. 氏家里紗, 河村香寿美, 光武範吏, 鈴木啓司, チラミドシグナル増幅を応用した染色体上の放射線トラックの検出, 日本放射線影響学会第 65 回大会, 令和 4 年 9 月 15 日～17 日, 大阪

5. 中山貴文, 鈴木啓司, 放射線被ばくマウスにおけるカロリー制限後のオートファジー誘導と参加ストレス応答解析, 日本放射線影響学会第65回大会, 令和4年9月15日~17日, 大阪
6. 鈴木啓司, 放射線影響メカニズムの序・破・急, 第124回日本医学物理学会学術大会, 令和4年9月15日~17日, 長崎
7. 孫継英, 造影剤と放射線照射の組み合わせによるDNA損傷を介した造影剤腎症発生機序の検討 日本放射線影響学会第65回大会, 令和4年9月15日~17日, 大阪
8. 孫継英, Involvement of ARP8 phosphorylation in the regulation of replication stress response 第81回日本癌学会学術総会 令和4年9月29日~10月1日, 横浜

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

なし

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）
 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）
 細矢 光亮（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

協力者：鈴木 眞一（福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座：教授）
 鈴木 聡（福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座：講師）
 佐藤 真紀（福島県立医科大学小児科学講座：講師）

研究目的

東日本大震災による原発事故後、福島県で実施されている小児甲状腺検査において 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

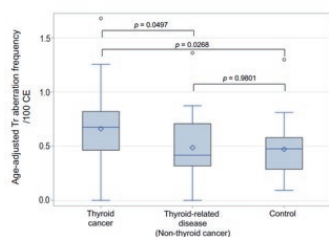
最初に、甲状腺がん、甲状腺関連疾患（非甲状腺がん）、コントロールの 3 群間の転座型染色体数の比較（100 細胞あたり）を行った。

甲状腺がんと甲状腺関連疾患、甲状腺がんとコントロール間には有意差が認められたが ($p = 0.0497$, $p = 0.0268$, respectively)、甲状腺関連疾患とコントロール間には有意差は認めなかった ($p = 0.9801$) (図 1)。

次に、男女間では Tr 数に有意差はなかった。一方で甲状腺がん、非がん患者においては手術前に頸部、胸部の CT 検査を行うことが通常診療で行われており、特に甲状腺がんでは 98% の人が CT 検査を受けていた (図 2 A)。1 回の CT 検査における放射線被ばくによって染色体が切断されることは我々も報告しており、特に小児においては CT 検査の影響の有無は考慮するべきであると考えた。実際 CT 検査の有無による Tr 数には有意差を認めた。

そこで、性差による Tr 数の有意差はなかったが、性別と CT 検査の有無で調整し甲状腺がん、甲状腺関連疾患（非甲状腺がん）、コントロールの 3 群間の転座型染色体数を比較（100 細胞あたり）した。その結果 CT 検査歴の有無及び性別で調整し転座型染色体数の比較では 3 群間に有意差を認めず (図 2 B)、さらに CT 検査歴のある人だけで転座型染色体数を比較したが 3 群間に有意差を認めなかった (図 2 C)。

以上から、甲状腺がん、甲状腺関連疾患（非甲状腺がん）、コントロールの 3 群間の転座型染色体数の比較を行ったところ甲状腺がんでは Tr の増加が疑われたが、CT 検査歴の有無で調整したところ Tr 数の有意差は消失したため、甲状腺がんではその治療前の CT 検査が Tr 形成に影響していた可能性が示唆された。

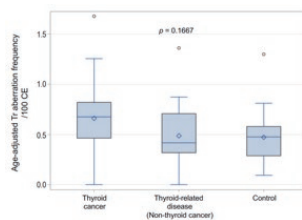


(図1) 甲状腺がん、甲状腺関連疾患（非甲状腺がん）、コントロールの3群間の転座型染色体数の比較（100細胞あたり）

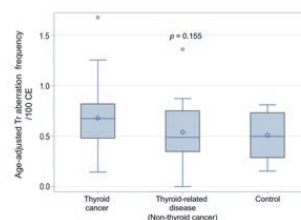
(A)

Group	Number of people with a history of CT examination / Total number (%)
Thyroid cancer	35/38 (92)
Thyroid-related disease (Non-cancer)	20/30 (67)
Control	9/32 (28)

(B)



(C)



(図2) CT検査歴の有無による調整後の甲状腺がん、甲状腺関連疾患（非甲状腺がん）、コントロールの3群間の転座型染色体数の比較（100細胞あたり）

今後の展望

論文作成中

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)
吉浦 孝一郎 (長崎大学後障害医療研究所：教授)
協力者：AKUTSU SILVIA NATSUKO (広島大学原爆放射線医科学研究所：助教)

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。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兒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 バリエーション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。

最近、がん診療において、「がん遺伝子パネル検査」が実施されており、それに伴って放射線感受性個人差の遺伝素因の候補が多数同定されてきている。職業被ばくで適用される線量限度は医療放射線で適用されないため、それに代わる基準として遺伝素因に応じた診断・治療ガイドラインが、米国の主要ながんセンターによる非営利団体である NCCN や、米国臨床腫瘍学会などの主要学会、国内学会などで作成されてきた。

NCCN による乳がん・卵巣がんにおける遺伝学的／家族性リスク評価に関する臨床診療ガイドラインでは、BRCA1/2 変異を有する患者の、乳がん予防に焦点を当てた年齢ごとのサーベイランスが示されている。具体的には、乳がん発症り

スクに対して、医師による問診・視触診を25歳から6か月に1回行い、MRI検査を30歳まで年1回行うこととされている。30歳以降では、マンモグラフィとMRI検査を30歳から年1回行うこととされている。

ATM 遺伝子変異は乳がんのリスクを増大させるが、BRCA1/2 保因者とは異なって乳癌のサーベイランスは40歳からと推奨されている。また、放射線療法を避けるよう推奨する十分なエビデンスはないとされている。一方で、このガイドラインで最も強い対策が取られている疾患はリ・フラウメニ症候群であり、癌に対する治療目的の放射線照射は避けるべきとされ、診断目的の放射線照射も診断精度が損なわれない範囲で可能な限り少量に抑えるべきとされている。

今後の展望

放射線による発がんリスクには、個人差があり、DNA 損傷修復能を低下させる遺伝子変異や多型が関与していることが明らかになった。さらに、放射線被ばく影響を修飾する遺伝子も新たに同定されつつある。がんゲノム医療の進展により、臨床検体における DNA 修復遺伝子の変異が数多く検出されるようになってきた。医療放射線被ばくによる潜在的な発がんリスクを避けるためにも、今後、放射線生物学と臨床のエビデンスが集積して、さらに有益なガイドラインが作成されることが期待される。

発表論文

なし

代表的な学会発表

1) 松浦伸也 放射線感受性の遺伝的背景 第13回放射線生物セミナー（オンライン開催）2023年2月18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

原爆被曝影響評価においては残留放射線による影響を考慮する必要があることが示唆されてきた。そこで本研究では、原爆から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残留放射線源の⁵⁶Mn 微粒子による被曝影響を動物実験により明らかにすることを目的とした。放射性微粒子影響の解明は、今後起こりうる原発事故等で環境中に放出される放射性微粒子への防護対策を準備する上でも重要である。これまで、原子炉で生成した⁵⁶MnO₂ 微粒子をラットに曝露する内部被曝実験を行いその生物影響について報告してきた。解析をさらにすすめるため新たにマウスを用いた曝露試験を実施した。本年度は、⁵⁶MnO₂ を内部被曝したラットで大きな機能的影響が観察された精巣について検討した。

研究実施内容

1. 動物

雄 C57BL マウスは、Kazakh Scientific Center of Quarantine and Zoonotic Diseases より購入した。マウスは、室温 19°C-22°C 湿度 30%-70% 12/12h 照明消灯サイクルの飼育室で 1 匹 / 1 ケージで飼育した。10 週齢で、ランダムに群分けして以下の実験群を設定した：Mn56x0.3、Mn56x1、Mn56x3、Co60、Cold Mn、control。曝露群は各 n = 19、それ以外の各群は n=16 とした。Co60 群は⁶⁰Co- γ 線 2 Gy の全身照射とした。動物は曝露後 3 日に各 5 匹、14 日に各 5 匹、70 日に各 6 匹を剖検し、主要な臓器を 10% ホルマリンで固定保存した。また精巣組織および前立腺前葉組織を RNAsave 液に保存した。

2. ⁵⁶MnO₂ 微粒子曝露と臓器別吸収線量

MnO₂ 微粒子の放射化は、カザフ国立核研究センターのバイカル 1 原子炉を用いて行った。原子炉からの中性子線照射により MnO₂ 微粒子 100mg を放射化してマウスへ曝露した。曝露装置は、ラットで報告したものと同一の装置を用いた。実験群 Mn56x0.3、Mn56x1、Mn56x3 について、それぞれ 8×10^7 、 2.7×10^8 、 8×10^8 Bq / 100 mg の放射活性の⁵⁶MnO₂ 微粒子を曝露装置へ圧搾空気で噴霧した。1 時間後に動物を曝露装置からとりだし曝露を終了した。曝露後 0.5-1h で各群 3 匹のマウスを剖検し、肺、気管、心臓、食道、胃、小腸、大腸、肝、脾、腎、皮膚、目の各組織を得た。各々の小片についてその γ スペクトロメーターによる測定を行った (図 1)。モンテカルロ法とマウスの臓器の数学的モデルを用い、各臓器での β/γ 線の吸収線量を推定した結果を表 1 に示す。消化管での吸収線量が最も高く、皮膚、目、肺の順であり、以前のラットと類似の分布であった。しかし各臓器での吸収線量は、同じ比活性の⁵⁶MnO₂ の吸入被曝で比べたとき 3 倍程度高かった。これは、マウスで臓器間距離が小さいため臓器間相互の放射線照射の寄与が大きくなったためと考えられた。

実験群 Cold Mn のマウスは、上記の曝露装置で非放射性 MnO₂ 微粒子 100mg を曝露した。Co60 群のマウスへは、治療用⁶⁰C- γ 線照射装置 Teragam K-2 unit により γ 線外部照射を行った (2.0 Gy、1.0 Gy/min)。

3. 体重および臓器重量

被曝後、Mn56 各群、Cold Mn 群、Co60 群とも体重は順調に増加し、70 日目まで対照群との間に有意な差はなかった。放射線曝露 3、14、70 日目の体重、胸腺、脾臓、精巣および精囊 + 前立腺前葉 (SV+AP) の各比体重量を表 2 に示す。Co60 群の照射 3 日目において、胸腺重量の低下が見られた以外、いずれの群においても対照群と有意な変化は見られな

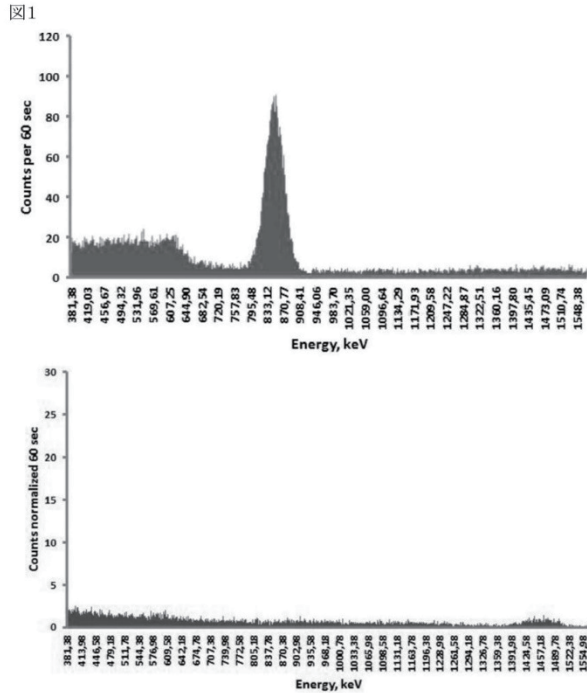


図1. マウスの組織での⁵⁶Mnのγスペクトル(上)と、測定質の背景γスペクトル(下)
 表1. ⁵⁶MnO₂ 曝露群 Mn56x0.3、Mn56x1、Mn56x3 での各臓器の吸収線量

Organs of mice	Initial activity of 100 mg dispersed ⁵⁶ MnO ₂ : 8×10 ⁷ Bq <i>D</i> ±SD, Gy, (C57Bl mice)	Initial activity of 100 mg dispersed ⁵⁶ MnO ₂ : 2.74×10 ⁸ Bq <i>D</i> ±SD, Gy, (C57Bl mice)	Initial activity of 100 mg dispersed ⁵⁶ MnO ₂ : 8×10 ⁸ Bq <i>D</i> ±SD, Gy, (C57Bl mice)
Lungs	0.026±0.005	0.096±0.013	0.25±0.05
Heart	0.021±0.005	0.056±0.011	0.12±0.02
Small intestine	0.25±0.09	0.91±0.15	2.3±0.2
Large intestine	1.2±0.16	4.2±0.5	10.1±1.4
Stomach	0.27±0.08	0.98±0.16	2.4±0.5
Esophagus	0.032±0.005	0.087±0.013	0.29±0.05
Liver	0.0018±0.0007	0.0066±0.0011	0.023±0.002
Spleen	0.0006±0.0001	0.0025±0.0007	0.006±0.001
Kidney	0.0007±0.0001	0.0028±0.0005	0.007±0.002
Trachea	0.015±0.004	0.039±0.003	0.14±0.06
Skin	0.12±0.03	0.29±0.05	0.96±0.21
Eyes	0.041±0.009	0.14±0.05	0.39±0.08

表2. 被曝3、14、70日目の体重および胸腺、脾臓、精巣および精囊+前立腺前葉 (SV+AP) の比重量

	Body weights (g)	Thymus (g/kg bw)	Spleen (g/kg bw)	Testis (g/kg bw)	SV+AP (g/kg bw)
Day3					
Mn56x0.3	28.9 ± 1.44	1.5 ± 0.04	4 ± 0.56	6.6 ± 0.92	10.6 ± 0.4
Mn56x1	28.4 ± 1.18	1.4 ± 0.23	3.6 ± 0.2	7.1 ± 0.57	10.3 ± 0.34
Mn56x3	28.3 ± 1.33	1.6 ± 0.14	4.3 ± 0.59	6.2 ± 0.53	9.7 ± 0.84
Co60	27.9 ± 1.08	1.0 ± 0.13*	3.2 ± 0.6	7.4 ± 0.64	9.8 ± 0.82
Cold-Mn	28.1 ± 1.3	1.5 ± 0.08	4.1 ± 0.48	7.3 ± 0.66	12.9 ± 0.4
Control	27.8 ± 0.86	1.4 ± 0.15	3.8 ± 0.38	7.1 ± 0.69	9.9 ± 0.49
Day 14					
Mn56x0.3	28.5 ± 1.04	1.5 ± 0.15	3.2 ± 0.25	7.5 ± 0.51	11.2 ± 0.94
Mn56x1	29.4 ± 0.75	1.8 ± 0.1	3.7 ± 0.18	5.6 ± 1.1	12.2 ± 1.33
Mn56x3	28.9 ± 1.02	2.1 ± 0.29	4.1 ± 0.35	7.4 ± 0.68	12 ± 0.89
Co60	29.4 ± 0.63	1.2 ± 0.22	2.8 ± 0.23	5.7 ± 0.32	9.7 ± 0.51
Cold-Mn	28.9 ± 0.89	1.7 ± 0.17	3.9 ± 0.29	7.8 ± 0.83	11.8 ± 0.42
Control	29 ± 0.94	1.6 ± 0.14	3.2 ± 0.10	6.8 ± 0.56	11.9 ± 0.94
Day 70					
Mn56x0.3	32.0 ± 1.05	1.4 ± 0.15	2.9 ± 0.21	7.8 ± 0.81	12 ± 1.81
Mn56x1	32.6 ± 1.36	1.3 ± 0.31	3.3 ± 0.41	6.5 ± 0.39	14.2 ± 1.43
Mn56x3	30.1 ± 0.88	1.4 ± 0.13	3.4 ± 0.47	7.3 ± 0.98	12.7 ± 0.92
Co60	31.5 ± 1.27	1.3 ± 0.11	2.7 ± 0.25	6.5 ± 0.22	13.6 ± 1.24
Cold-Mn	31.4 ± 1.25	1.4 ± 0.13	3.2 ± 0.40	7.4 ± 0.71	13.1 ± 1.28
Control	32.5 ± 1.77	1.1 ± 0.10	2.7 ± 0.30	6.8 ± 0.41	14.1 ± 1.04

* p<0.05 vs. Control

かった。胸腺重量が放射線影響の指標になることはよく知られ、外部被曝線量 2 Gy での 29% 重量低下はこれまで報告されてきた通りである。一方で Mn56 群での胸腺線量は 5 mGy 以下であり影響がなかったと考えられた。雄性生殖腺への影響をみるため、男性ホルモン依存的に機能/重量が変化する精囊および前立腺（前葉のみ）の重量を測定したが、いずれの時期においても、対照群と有意な差は見いだされなかった。

4. 形態学的影響

精囊の組織像について Co60 群、Mn56 の各群とも、被曝 3、14、70 日のいずれの時点においても対照群と明確な差は見いだされなかった（図 2）。

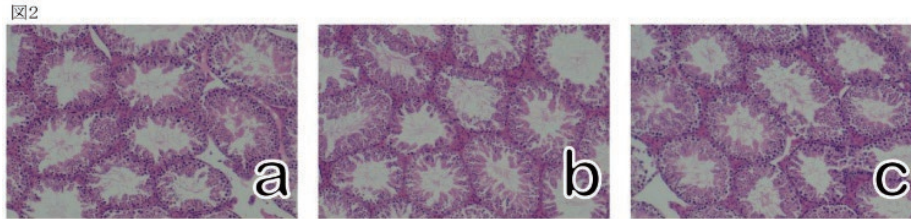


図 2. 被曝 70 日目の精囊 HE 染色像。対照群 (a)、Co60 群 (b)、Mn56x3 群 (c)。

5. 精囊組織でのステロイド合成酵素遺伝子および CatSpar2 発現

ラットへの $^{56}\text{MnO}_2$ 曝露試験でステロイド合成酵素遺伝子発現が低下することを報告した (Fujimoto et al, 2020)。ラットで特に高感受性であった Cyp17a1 および Hsd3b1 の mRNA を定量した結果を図 3 に示す。またマウス精囊で放射線感受性であることが知られる精子の Ca^{2+} 透過性イオンチャネル遺伝子 CatSpar2 の mRNA も測定した。Cyp17a1 および Hsd3b1 は、被曝後 3、14、70 日後においていずれの群も対照群と有意な差はなかった。また、Catspar2 の mRNA は、照射後 14 日目の Co60 群で対照群の 56% に有意に低下し精原細胞への影響がお示唆されたが 70 日目で回復した。Mn56 群において、Catspar2 の有意な変化は見られなかった。

6. 結論

放射性 $^{56}\text{MnO}_2$ 微粒子による内部被曝影響の詳細を明らかにするため、これまで解析してきた Wistar ラットに替わり、C57BL マウスを用いた解析を行った。ラットで用いたのと同じ設備によりマウスを $^{56}\text{MnO}_2$ へ吸入曝露し、ラットと同様の臓器吸収線量の分布を示すことが明らかになった。消化管で最も高く、続いて皮膚、肺の順であった。胸腺重量低下は放射線被曝に対する古典的指標であるが、 $^{56}\text{MnO}_2$ による内部被曝による影響は見られなかった。

本研究では、 $^{56}\text{MnO}_2$ 曝露ラットで顕著な影響が観察された精囊で、ステロイドホルモン産生酵素 mRNA 発現を指標に、 $^{56}\text{MnO}_2$ 曝露内部被曝影響を検索したが、いずれの観察時期でも対照群に対して有意な変化はな

図 3.

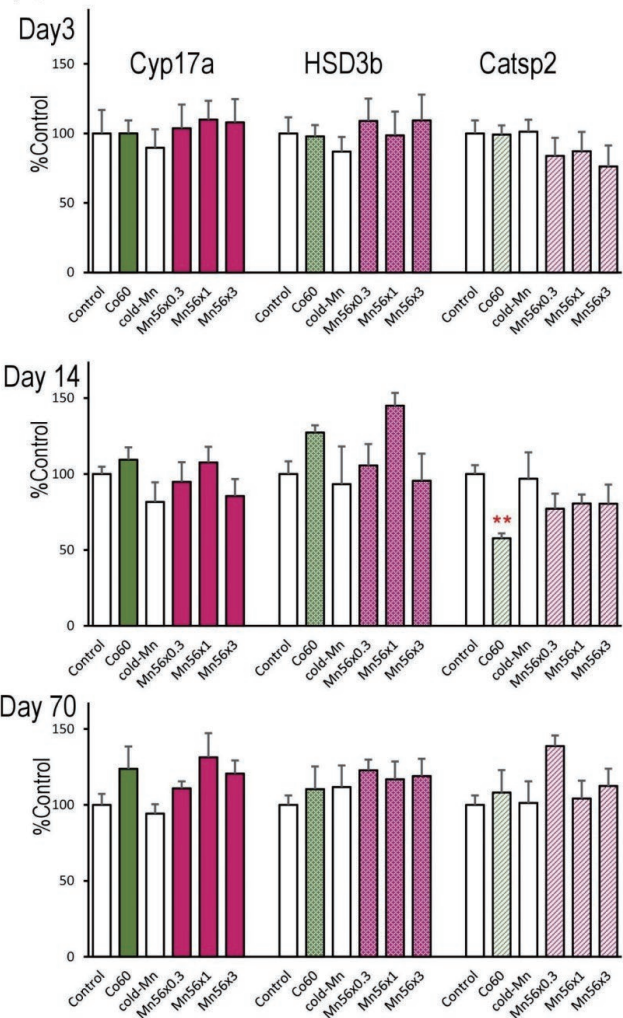


図 3. 被曝 3、14、70 日目のマウス精囊での、Cyp17a、HSD3b、Catsp2 の mRNA 発現 ** p<0.01 vs. Control

かった。また放射線感受性 Catspar2 mRNA 指標でも Mn56 内部被曝の影響はなかった。⁵⁶MnO₂ 吸入被曝による精巣影響について、C56BL マウスは Wistar ラットに比べ「耐性」であることが示された。

今後の展望

マウスをモデルとした ⁵⁶MnO₂ 微粒子内部被曝による生物影響解析をさらに進めるため、「放射線高感受性」の系統である Balb/c マウスへの曝露実験を実施し、C57BL との比較解析を行う。臓器毎の線量推定、組織での放射線応答性遺伝子発現解析により、⁵⁶MnO₂ 微粒子内部被曝影響およびマウス系統差を解明する予定である。

発表論文

1. Stepanenko V, Sato H, Fujimoto N, Shichijo K, Toyoda S, Kawano N, Endo S, Kaprin A, Ivanov S, Shegay P, Petukhov A, Kolyzhenkov T, Bogacheva V, Chaizhunusova N, Shabdarbaeva D, Zhumadilov K, Hoshi M. External dose estimates of laboratory rats and mice during exposure to dispersed neutron-activated ⁵⁶Mn powder. *J Radiat Res.* 63(Supplement_1): i16-i20, 2022.08.
2. Stepanenko V, Kaprin A, Ivanov S, Shegay P, Bogacheva V, Sato H, Shichijo K, Toyoda S, Kawano N, Ohtaki M, Fujimoto N, Endo S, Chaizhunusova N, Shabdarbaeva D, Zhumadilov K, Hoshi M. Microdistribution of internal radiation dose in biological tissues exposed to ⁵⁶Mn dioxide microparticles. *J Radiat Res.* 63(Supplement_1): i21-i25, 2022.08.
3. Otani K, Ohtaki M, Fujimoto N, Uzbekov D, Kairkhanova Y, Saimova A, Chaizhunusova N, Habdarbaeva D, Azhimkhanov A, Zhumadilov K, Stepanenko V, Hoshi M. Effects of internal exposure to neutron-activated ⁵⁶MnO₂ powder on locomotor activity in rats. *J Radiat Res.* 63(Supplement_1): i38-i44, 2022.08.
4. Stepanenko V, Kaprin A, Ivanov S, Shegay P, Sato H, Toyoda S, Kawano N, Fujimoto N, Endo S, Bogacheva V, Kolyzhenkov T, Khailov A, Zhumadilov K, Zhumalina A, Yerimbetova D, Hoshi M. Estimation of 'dose-depth' profile in the surface layers of a quartz-containing tile from the former Hiroshima University building indicates the possible presence of beta-irradiation from residual radioactivity after A-bombing. *J Radiat Res.* 63(Supplement_1): i54-i60, 2022.08.
5. Ueda M, Matsuda K, Kurohama H, Mussazhanova Z, Sailaubekova Y, Kondo H, Shimizu T, Takada N, Matsuoka Y, Otsubo C, Sato S, Yamashita H, Kawakami A, Nakashima M. Molecular pathological characteristics of thyroid follicular-patterned tumors showing nodule-in-nodule appearance with poorly differentiated component. *Cancers* 14: 3577, 2022.07.
6. Sakamoto H, Ando K, Imaizumi Y, Mishima H, Kinoshita A, Kobayashi Y, Kitanosono H, Kato T, Sawayama Y, Sato S, Hata T, Nakashima M, Yoshiura K, Miyazaki Y. Alvocidib inhibits IRF4 expression via super-enhancer suppression and adult T-cell leukemia/lymphoma cell growth. *Cancer Science* 113: 4092-4103, 2022.12.
7. Matsumura K, Kawano H, Kurobe M, Akashi R, Yoshimuta T, Ikeda S, Ueki N, Nakashima M, Maemura K. Delayed Acute Perimyocarditis and Bilateral Facial Nerve Palsy in a Patient with COVID-19. *Internal Medicine* 61: 2327-2332, 2022.08.
8. Saito R, Tada Y, Oikawa F, Sato Y, Seto M, Satoh A, Kume K, Ueki N, Nakashima M, Hayashi S, Toyoshima Y, Tokunaga F, Kawakami H, Kakita A. Spinocerebellar ataxia type 17-digenic TBP/STUB1 disease: neuropathologic features of an autopsied patient. *Acta Neuropathologica Communications* 10: 177, 2022.12.

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 II - 低ヨード腫瘍化モデルの解析 (P2-45), 第 95 回日本内分泌学会学術総会, 6/2-4/2022 (別府 / Web 開催).
2. 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の遺伝子発現変化と腫瘍化, 第 6 回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス, 6/4/2022 (Web 開催).

3. Fujimoto N: Single neonatal irradiation induces long-term morphological and gene expression changes in the thyroid of rats - a possible mechanism of thyroid carcinogenesis by childhood radiation, Modern Perspectives for Biomedical Sciences, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan 10/20-21/2022 (Web).
4. 松田勝也, 上田真由, Mussazhanova Zhanna, Saiaubekova Yerkezhan, 黒濱大和, 松岡優毅, 大坪智恵子, 佐藤伸也, 山下弘幸, 中島正洋: 充実性成分を呈する結節内結節型甲状腺結節の分子病理学的特徴解析, 第111回日本病理学会総会, 4/14-16/2022 (兵庫 /Web 開催).
5. 赤澤祐子, 中島正洋, 三浦史郎: 長崎被爆者組織バンク収集におけるコロナインパクト, 第111回日本病理学会総会, 4/14-16/2022 (兵庫 /Web 開催).
6. 赤澤祐子, 川崎寛子, 田淵真惟子, 中尾一彦, 中島正洋: p53-binding protein 1 免疫染色法による咽頭扁平上皮に多段階発がんにおける遺伝子損傷応答, 第111回日本病理学会総会, 4/14-16/2022 (兵庫 /Web 開催).
7. 上木 望, 赤澤祐子, 三浦史郎, 松田勝也, 黒濱大和, 今泉利信, 近藤久義, 中島正洋: 食道扁平上皮癌と53BP1核内フォーカス形成, 第111回日本病理学会総会, 4/14-16/2022 (兵庫 /Web 開催).
8. 中島正洋, 松田勝也: 甲状腺濾胞性腫瘍のLBC検体を対象としたDNA損傷応答分子3BP1発現解析, 第63回日本臨床細胞学会総会, 6/10-12/2022 (東京 /Web 開催).
9. 上田真由, 松田勝也, 黒濱大和, Mussazhanova Zhanna, Yerkezhan Sailaubekova, 近藤久義, 松岡優毅, 大坪智恵子, 佐藤信也, 山下弘幸, 川上 純, 中島正洋: 低分化成分を有する非浸潤性甲状腺結節の分子病理学的特徴解析, 第9回日本甲状腺病理学会学術集会, 6/25/2022 (茨城 /Web 開催).
10. 松田勝也, 中島正洋: 「子宮頸部細胞診 AGC の診断と臨床」長崎県における子宮頸部細胞診 AGC の現状と課題, 第37回日本臨床細胞学会九州連合会学術集会, 7/23-24/2022 (佐賀 /Web 開催).
11. Ueda M, Matsuda K, Kurohama H, Mussazhanova Z, Sailaubekova Y, Kondo H, Matsuoka Y, Otsubo C, Sato S, Yamashita H, Kawakami A, Nakashima M: Molecular Pathological Characteristics of Benign Thyroid Nodules with Poorly Differentiated Component, 34th European Congress of Pathology, 9/3-7/2022 (スイス /Web 開催).
12. 赤澤祐子, 中島正洋: End of sample collection for the Nagasaki Atomic Bomb Survivor's Tissue Bank 長崎被爆者組織バンク収集におけるCovid-19パンデミックのインパクト, 日本放射線影響学会第65回大会, 9/15-17/2022(大阪).
13. 中島正洋: 甲状腺腫瘍の2022年WHO病理分類の主な改訂ポイント, 第26回日本臨床内分泌病理学会学術総会, 10/28-29/2022 (東京).
14. 松田勝也, 佐藤綾子, 樋口観世子, 鈴木彩葉, 廣川満良, 中島正洋: 甲状腺細胞診検体を用いたDNA損傷応答分子53BP1発現型解析による濾胞性腫瘍診断の試み, 第26回日本臨床内分泌病理学会学術総会, 10/28-29/2022 (東京).
15. 上田真由, 松田勝也, 黒濱大和, Mussazhanova Zhanna, Yerkezhan Sailaubekova, 近藤久義, 松岡優毅, 大坪智恵子, 佐藤信也, 山下弘幸, 川上 純, 中島正洋: 低分化成分を有する結節内結節型甲状腺良性結節の分子病理学的特徴解析, 第65回日本甲状腺学会学術集会, 11/1-3/2022 (大阪).
16. Nakashima M: Main revised points of the 2022 WHO classification of thyroid cancer, Scientific and practical aspects of the treatment and diagnosis of oncological diseases, 12/8-9/2022 (Web 開催).
17. Mussazhanova Z, Otsubo C, Kurohama H, Shalgimbayeva G, Ueki N, Matsuoka Y, Madiyeva M, Sato S, Yamashita H, Nakashima M: A new indicator to differentiate thyroid follicular inclusions in the cervical lymph nodes from patients with thyroid cancer, Scientific and practical aspects of the treatment and diagnosis of oncological diseases, 12/8-9/2022 (Web 開催).

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

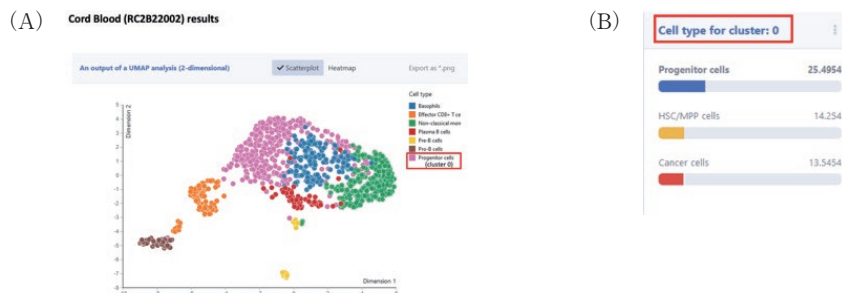
拠点機関研究者：坂井 晃（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
 神谷 研二（広島大学原爆放射線医科学研究所：特任教授）
 笹谷 めぐみ（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

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 鎖遺伝子の位置する 14 番染色体を中心とした染色体相互転座が原因とされる。我々は成熟 B リンパ球のがん化の機序を解明するため正常 B リンパ球から iPS 細胞（BiPSCs）を樹立した。これら BiPSCs は DNA 2 本鎖切断に関与する活性化誘導シチジンデアミナーゼ（AID）を発現誘導でき、さらにゲノム編集により染色体転座 t(11;14) を有し p53 遺伝子を欠失するものもあるが造血前駆細胞（HPC）に分化する。本研究では、HPC をさらに B リンパ球に分化させるために必要な因子を探索し、それらを BiPSCs 由来の HPC に導入し、B リンパ球への分化の過程での染色体転座の誘導と免疫不全マウスへの移植で MM またはリンパ系腫瘍形成を試みる。確認できれば、生体内で加齢や慢性炎症による正常細胞のエピジェネティックな変化が細胞のがん化に繋がる機序の 1 つであることを支持する腫瘍化のモデルであり、がん発生の予防方法の開発に繋がる。

研究実施内容

BiPSCs 由来の CD34⁺ 細胞は臍帯血と異なり MS-5 との共培養で B リンパ球への分化を認めないため、その違いを見出したい。2 種類の BiPSCs から CD34⁺ 細胞へ分化後、セルソータを用いてそれぞれの CD34⁺ 細胞を分離精製し、これと理研から購入したヒト臍帯血 CD34⁺ 細胞の scRNA 解析を 2021 年度の先進ゲノム支援（国立遺伝研）で行っており、その結果から臍帯血 CD34⁺ 細胞との遺伝子発現の違いを解析し、B リンパ球分化に重要な転写因子を見出す。それらの遺伝子を上記 1 と同様に BiPSCs 由来 CD34⁺ 細胞へ移入し B リンパ球への分化誘導を行う。



(図 1) 臍帯血の scRNA 解析

(図 1) は臍帯血の scRNA 解析を示す。(A) は造血細胞関連遺伝子発現パターンから 6 個の子ラスタに分けられ、Progenitor cells 関連の cluster 0 の細胞集団をさらに解析したところ (B)、造血幹細胞 (HSC) や造血前駆細胞 (Progenitor cells) 関連の遺伝子発現パターンを示す細胞が確認された。



(図 2) 正常 B リンパ球由来 iPS 細胞 (MIB2-6) の scRNA 解析

(図2)は正常Bリンパ球由来iPS細胞(MIB2-6)のscRNA解析を示す。(A)は造血細胞関連遺伝子発現パターンから6個の子クラスターに分けられ、Endothelial関連のcluster 6の細胞集団をさらに解析したところ(B)、造血幹細胞(HSC)や造血前駆細胞(Progenitor cells)関連の遺伝子発現パターンを示す細胞が確認された。

今後の展望

さらに詳細に解析し、MIB2-6由来の造血前駆細胞(CD34+細胞)がBリンパ球に分化するために必要な因子を見出したい。

発表論文

該当なし

代表的な学会発表

Misaki Takahashi*, Naohiro Tsuyama*, Ken-ichi Kudo*, Yusuke Azami, Miwa Fukami*, Takayuki Ikezoe, Masafumi Onodera, Akira Sakai*.

Attempts to induce t(11;14) during the redifferentiation of iPS cells into B cells.

(正常Bリンパ球由来iPS細胞からBリンパ球への再分化時の染色体転座t(11;14)誘導の試み)第84回日本血液学会学術集会. 2022.10.15. 福岡市.

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

電離放射線被ばくにより生じる DNA 二本鎖切断（DSB）は、誤修復の結果生じる染色体異常の原因となる。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が、不安定型染色体異常である二動原体染色体や環状染色体、染色体断片は時間ともに失われ、安定型異常である染色体転座は子孫細胞に受け継がれる。近年、不安定型異常が引き起こす細胞応答の解析は進んでいるが、染色体転座は細胞機能に影響を与え腫瘍化の原因となる特定の配列変化のみに限った解析が行われている。他方で、自然に生じる染色体転座は加齢とともに増加することが知られており、ランダムに生じる転座が細胞機能に影響するかどうかは興味深い。我々は CRISPR/Cas9 を用いて 2 カ所の DNA 配列に DSB を誘導して人為的に B リンパ球特異的な染色体転座、t(11;14)(q13;q32)/CCND1-IgH を引き起こす実験系を作成しており、IgH が転写活性化していない細胞に誘導することで、転座による細胞機能への影響を解析した。

研究実施内容

我々は前年度までに作成した、11 番染色体 CCND1 遺伝子上流、および 14 番染色体 IgH 遺伝子 I μ 領域を標的とした CRISPR/Cas9 ベクターを B リンパ球由来の iPS 細胞（BiPSC13, MIB2-6）に導入し、多発性骨髄腫に頻出する t(11;14) を誘導した iPS 細胞を作製した。この転座では B リンパ球分化後に IgH 定常領域のスーパーエンハンサーにより CCND1 過剰発現が誘導されるが、分化前の CCND1 遺伝子にはエンハンサーは影響しない。転座という普遍的な現象が遺伝子発現に与える影響を検討するため、転座を起こしていない細胞との間の遺伝子発現を比較した。

BiPSC13 および MIB2-6, BiPSC13 と MIB2-6 に CRISPR/Cas9 を用いて転座を誘導した AX, BG, また、CCND1 および IgH に loxP を導入した細胞に iCre を発現させ t(11;14) を誘導した細胞を作製し、対数増殖期の細胞から RNA を単離し、RNAseq 解析（Novogene）を行った。アライメントしたデータは iDep1.0 (<http://bioinformatics.sdstate.edu/idepg/>) を用いて遺伝子発現量に変化がある遺伝子群を抽出した。

ncRNA を含む約 19000 遺伝子の発現が検出され、遺伝子発現全体の傾向を検出する主成分解析では t(11;14) のみに偏る細胞クラスターは認められなかった。それぞれの親株と転座細胞の変動を比較したところ、細胞株に共通な変動遺伝子が検出され、転座をもつ iPS 細胞で 25 遺伝子と 49 遺伝子が増加・減少を示した。RNAseq で発現差のある遺伝子はゲノム全体にマッピングされたことや、RNAseq 結果より t(11;14) 接合遺伝子座近傍の遺伝子発現に差が認められなかったことから、iPS 細胞では t(11;14) 接合遺伝子座が特定の遺伝子発現に影響を与えないことが示唆された。

今後の展望

RNAseq の結果検出された遺伝子発現の変動が、転座によるものなのか転座を誘導するために導入した Cas9 や Cre を介した効果なのかを解析し、転座の結果生じた普遍的な遺伝子発現変動を検出することを目指す。

発表論文

なし

代表的な学会発表

Naohiro Tsuyama, Kenichi Kudo, Misaki Sugai Takahashi, Yusuke Azami, Kenji Kamiya, Akira Sakai. Analysis of differential gene expression in t(11;14) carrying iPS cells induced by genome editing. 第 65 回日本放射線影響学会 2022.9.15-17 大阪

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：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

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）などの日常的な低線量域（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ないとされている。一方で、晩発的に突然変異誘発、発がん、催奇形性、細胞死などの生物学的反応が引き起こされるリスクはゼロではない。しかしながら、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。私たちは、哺乳類試料、特にヒト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ことが、その原因であると考えている。一部の試料を除き、ヒトに対して実験的に放射線を照射することは倫理上禁止されており、実験手法が限定されるからである。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、実験倫理の問題を解決し、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。さらに、放射線被ばく障害には個人差があるため、限定された試料で得られた研究結果が各個人あるいは一般的に適用できるとは限らない。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。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となる。ヒトiPS細胞を用いた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。

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基本は以下である。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/晩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。

- 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。

2021年度は①～③を実施したので、本年度は④、および、さらなる解析技術の開発を実施した。

さて、昨年度までに、2種類の健常者、2種類のミトコンドリア病由来、2種類のファブリ病由来ヒト iPS 細胞において、心筋分化過程における6ステージ（分化誘導前、分化誘導後1, 2, 4, 7, 10日後）での細胞（計36種類）におけるラマン散乱スペクトルを収集した。ラマン散乱スペクトル形状は、分化のステージに応じて変化していた。たとえば、シトクロムCに起因するスペクトルピーク強度は分化に伴い減少し（図1左黄矢印）、脂質に由来するスペクトルピーク強度は分化に伴い増加した（図1左緑矢印）。解析プラットフォームの入スループット化のためには、可能な限り迅速に変化を検出できることが望ましい。そこで、これまでに収集されたスペクトルデータを用いて、従来の信号強度に基づく解析より迅速に、細胞の状態変化を検出できる解析法を開発を行った。

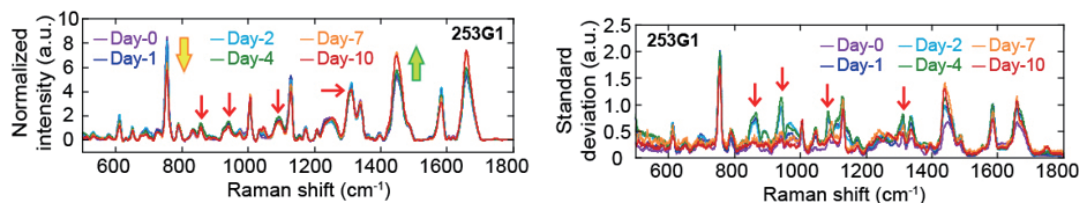


図1. ヒト iPS 細胞の分化過程におけるラマン散乱スペクトルの強度（左）と標準偏差（右）のプロット。

実験過程において、細胞をディッシュ上で培養したまま、顕微鏡上で細胞ひとつひとつのラマン散乱スペクトルを収集し、収集された全てのラマン散乱スペクトルの平均スペクトルを用いて比較する。ひとつのディッシュから得られた平均スペクトルは、ディッシュ間では差が無かった。一方で、ディッシュ内の細胞間では不均一性（ヘテロジェナイティ）が確認された。ディッシュ内のラマン散乱スペクトルの標準偏差をスペクトルとして展開すると（図1右）、信号強度のスペクトルでは分化過程に依存しない一方で、標準偏差のスペクトルでは分化初期に大きくなっているスペクトルピークが多数確認された（図1赤矢印）。これは、細胞分化初期に「ヘテロジェナイティ」が増加している因子の存在を示唆する。

そこで、変動係数（標準偏差を平均強度で割った値）を指標として、主成分解析を行った。信号強度による分析では、主成分空間の分布シフトは、分化誘導後4日目検出された（図2左）が、変動係数による解析では、分化誘導後1日目には分布の変化が検出された（図3右）。つまり、ヘテロジェナイティを数値化し比較することで、従来の強度解析に比べ、細胞状態の変化を迅速に検出できると言える。

しかしながら、このヘテロジェナイティの情報を生物学的情報に展開していくためには、より理論に基づく解析が必要である。そこで、動的ネットワークバイオマーカー理論（DNB理論）を適用した。DNB理論は、多数の素子のネットワークから構成される系全体が状態を遷移する際に、素子間に協動的な揺らぎが必ず発生する原理に基づく。DNB理論によれば、素子の振る舞いを示す計測データから、状態遷移前に協動的に揺らぐ因子群（協動的にヘテロジェナイティを提示する因子群）を同定することが出来る。ヒト iPS 細胞の心筋分化過程においては、分化誘導直後に揺らぐ因子群として 857, 940, 1084, 1110 cm^{-1} のラマンピークが同定された（図3）。これらのピークを特徴とする分子はグリコーゲンである。また、同様にコレステロールに特徴的なピーク群の揺らぎが心筋分化過程において継続的に増加することが発見された。未分化維持とグリコーゲン代謝との関連性については過去に報告があり、細胞状態遷移に伴う代謝活性の変化が「揺らぎ」として検出されたと考えられる。細胞の放射線被ばく反応のひとつとしてグリコーゲン産生が挙げられることから、この結果は、放射線被ばく影響を調査する方法として大変興味深い。

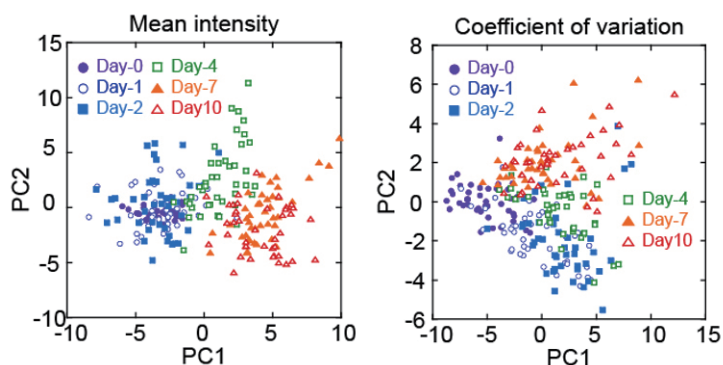


図2. 心筋分化誘導過程における各ディッシュの平均強度のスペクトル（左）および変動係数のスペクトル（右）について、主成分解析を行った結果を示すグラフ。

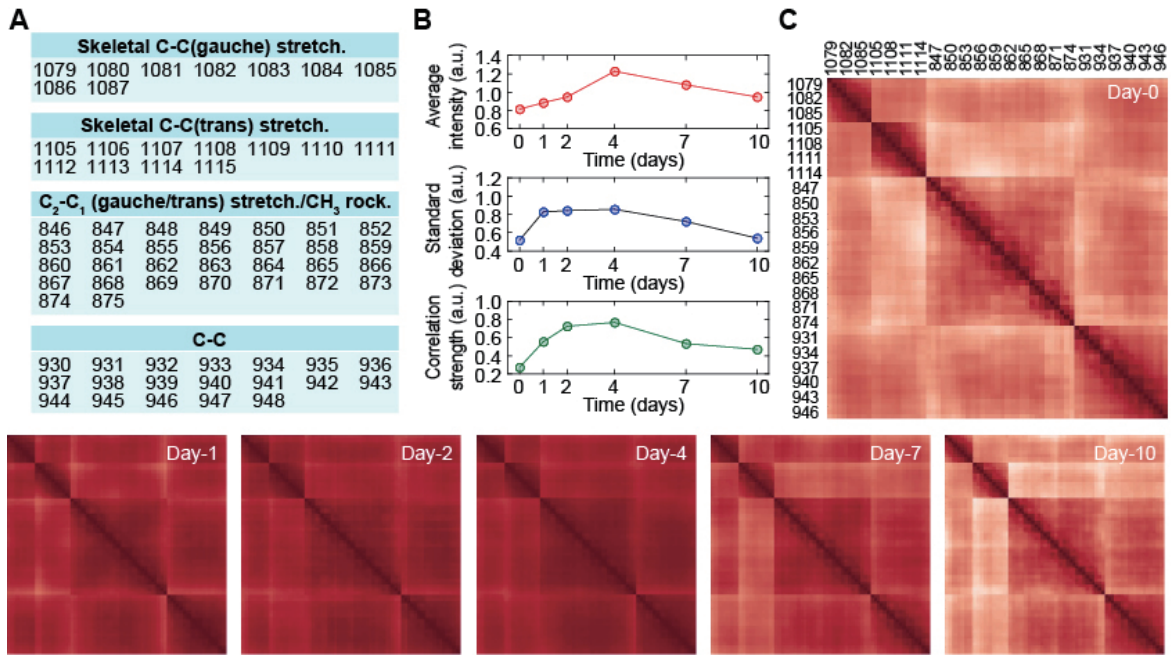


図3. ヒト iPS 細胞の心筋分化過程におけるラマン散乱スペクトルの DNB 解析の結果。(A) DNA 解析により同定されたラマンピーク群。(B) 同定されたピーク群の平均強度、標準偏差、相関強度。強度変化に比べて標準偏差が先だって増加している。(C) 同定されたピーク群の相関強度の時間発展。ピーク群間の相関強度が分化誘導後 4 日にかけて増加し、その後減少している様子が確認できる。

さらに、上記技術開発に平行して、ラマン散乱スペクトル計測により放射線被ばく障害の個人差を検出できることを確認した。本年度は、2 種類の健常者由来のヒト iPS 細胞株 (253G1, 648A1) を用いた。なお、放射線照射前の上記 2 種の細胞株から取得されたラマン散乱スペクトルには、有意な差は無かった。

まず、両者の放射線照射による細胞生存率の違いを調べた。具体的には、2 種の細胞株 (約 1.2×10^6 細胞) に対し、0.0 ~ 4.0 グレイまでの γ 線を照射し、至適環境で 24 時間培養後、生存している細胞の数を数えた。1.0 グレイ以下では 648G1 株は、253G1 株に比べて高い生存率を示したが、2.0 グレイ以上では逆転した (図 4 左中)。すなわち、低線量域 (1.0 グレイ以下) では 648G1 株が、それ以上の線量域では 253G 株が、放射線高抵抗性を示した。同実験条件にて、細胞増殖率を比較すると、細胞生存率と反相関する結果が得られた (図 5)。すなわち、(一般的に良く知られるように) 細胞増殖率が高いほど放射線感受性が高いと言える。

2 種の細胞株 (約 1.2×10^6 細胞) に対し、0.0 ~ 4.0 グレイまでの γ 線を照射した後に、生存した細胞を増殖培養・継代後に胚様体を形成させて、ラマン散乱スペクトルを計測した。ここで得られる差異は、放射線被ばく照射による反応のうち、修復 / 回復されなかった要因あるいは後天的な影響に起因すると考えられる。ラマン散乱スペクトルは、照射強度に依存して変化しており、かつ、細胞種間で違いがあることが確認された (図 5 左)。特に、253G1 株では照射強度に対して正の相関のある変化が見られたが (図 5 右上)、648A1 株では 2.0 グレイまでは大きな変化が観察された一方 4.0 グレイでその変化が減少していた (図 5 右下)。つまり、細胞生存率およびの細胞増殖率と同様に、2.0 グレイを境に、253G1 株と 648A1 株で反応が異なっており、今回計測された 3 つのデータの関連性が示唆される。

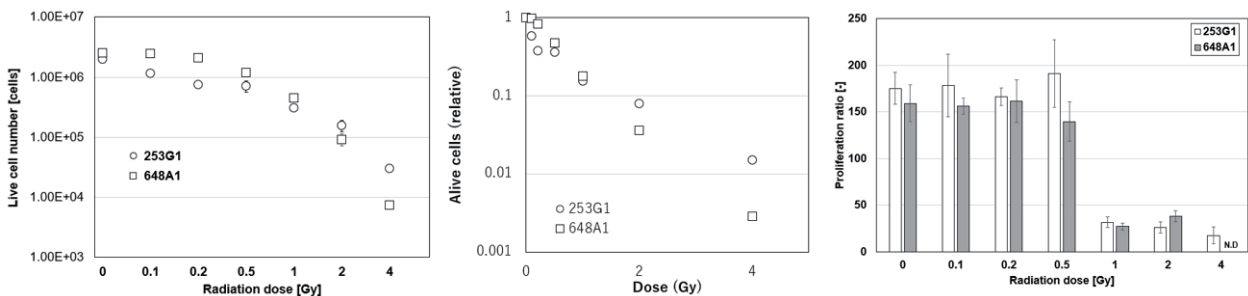


図4. 二種のヒト iPS 細胞株 (253G1, 648A1) の細胞生存率およびの細胞増殖率の放射線照射強度依存性。

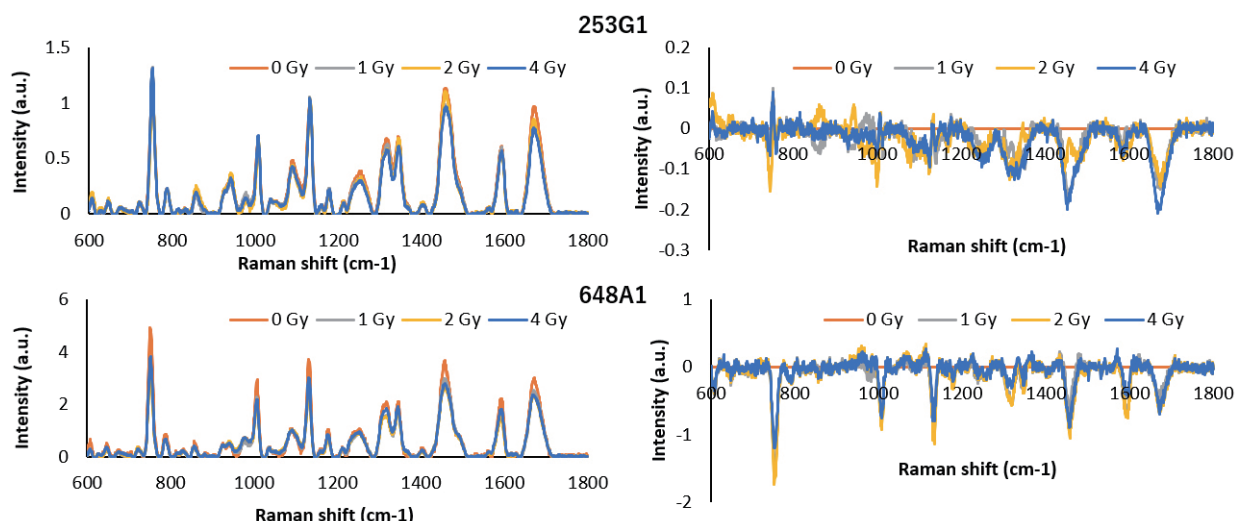


図5. 二種のヒト iPS 細胞株 (253G1, 648A1) の放射線照射後のラマン散乱スペクトル。平均スペクトル (左) と 0 Gy との差スペクトル

今後の展望

上述のように、目的達成のための要素技術①～④はほぼ終了した。今後は、実データの大規模収集の段階である。ただし、以下、2つの方針で行う。

- ① 由来の異なるヒト iPS 細胞に対し、ラマン散乱スペクトルのみならず遺伝子発現プロファイルも計測し、ラマン散乱スペクトルで示される表現型の生物学的意義を調べる。
- ② 由来の異なる5種のヒト iPS 細胞、特に放射線照射応答が異なると予想される異人種に対して、細胞存在率、増殖率、および、ラマン散乱スペクトル変化について解析を行う。

発表論文

投稿中。

代表的な学会発表

藤田英明, Raman spectral analysis of induced pluripotent stem cell during spontaneous differentiation, 第60回日本生物物理学会年会, 2022年09月29日, 函館

藤田英明, Fluctuation of Raman scattering can be an initial marker for iPSC differentiation, 第67回米国生物物理学会年会, 2023年02月22日, 米国サンディエゴ

渡邊朋信, Investigation of acquired cardiomyopathy on iPS differentiation by radiation based on advanced optical microscopy, 第7回放射線災害・医科学研究拠点国際シンポジウム, 2023年02月20日, 広島

その他 (特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等)

特になし。

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い。個人差を決定づける要因については未だ不明なままなのである。放射線被ばくの個人差を科学的に明らかにするためには、放射線被ばくの個人差に関するビッグデータを用いたデータドリブンによる研究が必須である。

人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を適用することで、倫理的問題を回避しつつ、様々な個人に対する放射線被ばく障害を調査することが可能となる。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については、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。上記個人差評価プラットフォームの確立には、放射線被ばく影響を迅速かつ簡易に定量する基盤計測手法が必要不可欠である。本研究課題は、これに係る。

現在のところ、放射線照射による DNA 損傷やミトコンドリア断片化の可視化は、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。そこで、本研究では、1 分子可視化技術および超解像技術を用いて放射線誘発 DNA 損傷およびミトコンドリア断片化を定量する技術の確立を目的とする。

研究実施内容

第一に、放射線被ばくが DNA 損傷（切断）を引き起こすことによりできる DNA 修復因子の通り道を可視化することを考えた。放射線照射による DNA 切断を、細胞内の立体的なゲノム構造内部の「穴」として検出できる可能性がある。様々な大きさの微小ビーズを作成し、その細胞内動態を追跡することで、大きさ依存的な「通り道」を画像化できる。しかしながら、ビーズの核膜や DNA に対する非特異的吸着が原因で上記は達成されなかった。ガラス被膜の厚さを変えた蛍光量子ドットや単量体、二量体、四量体、八量体化した蛍光タンパク質などを用いてみたが、やはり同様に非特異的吸着の問題解決は困難であった。

一方で、昨年度に、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定量法の開発を行った。蛍光標識した転写因子 1 分子の細胞内運動を網羅的に数値化することにより、① DNA 構造への影響、② 転写機能への影響、③ ROS 代謝機能への影響について定量できる計測法が確立した（図 1）。

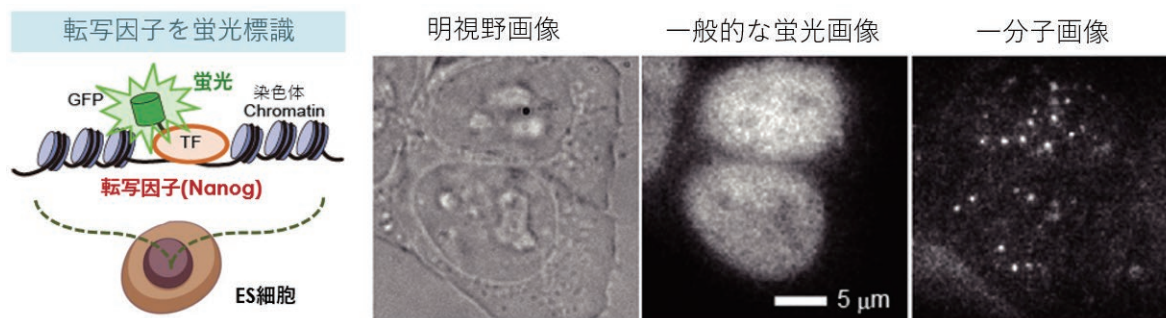


図1. GFPと融合した Nanog の、ES 細胞における 1 分子追跡の説明図。

(左) 蛍光たんぱく質 (GFP) により標識した転写因子 (TF) の模式図。(右) 蛍光たんぱく質融合転写因子を発現させたマウス胚性幹細胞の代表的な明視野、落射蛍光、一分子画像。

転写因子は DNA 鎖状に結合し機能するので、DNA 結合中の転写因子の運動は DNA 鎖の力学的特徴を反映する。細胞内で収集された一分子の運動軌跡から得られた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 (図2)。

$$MSD''(t) \sim R_c \left\{ 1 - \exp\left(-\frac{4Dt}{R_c}\right) \right\} + 2\varepsilon^2$$

ここで、 R_c は分子が自由に拡散できる範囲 (閉塞半径) でありクロマチンの凝集に依存し、 D は半径 R_c 内における拡散運動の速さ (拡散係数) であり DNA 鎖の物理的な粘弾性に関与する (図2右下)。

ε は計測誤差である。昨年度は、この特性を活かして、マウス胚性幹細胞 (ES 細胞) のクロマチン凝集が紫外線照射により弛緩される様子を確認することができた。

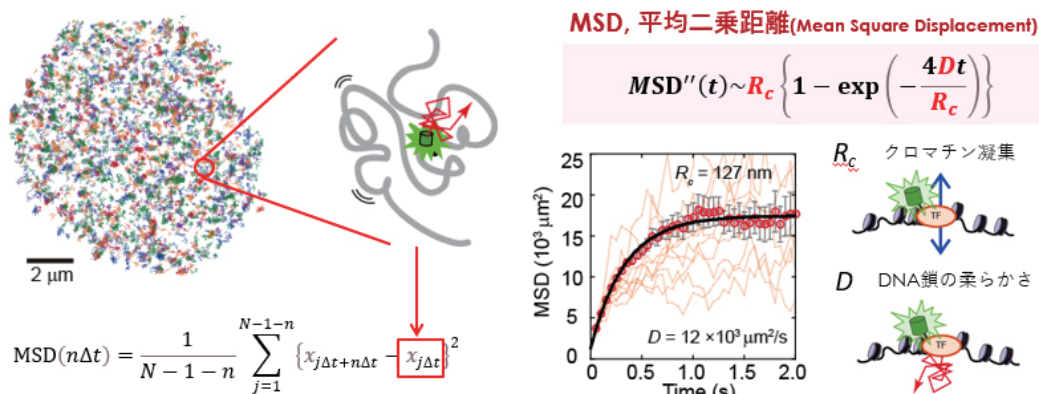


図2. 転写因子一分子の平均二乗距離計測の概念図。

しかしながら、上記手法で取得されるパラメータ R_c と D は、物理量としては【距離】であり粘弾性を直接表現できない。それゆえに、実用としては、放射線照射による影響の有無を確認するに留まる。そこで本年度は、より物理的な理論に基づく解析法を試行した。

一般化されたストークス-アインシュタインの関係により、平均二乗距離は、ラプラス領域の複素せん断係数に結び付けられる。つまり、一分子計測により取得された平均二乗距離は、フーリエ・ラプラス変換を施すことで、周波数 (ω) の関数として貯蔵せん断弾性率 $G'(\omega)$ および損失せん断弾性率 $G''(\omega)$ に変換される。便宜上、これをマイクロレオロジー分析と呼ぶ。観察対象は、昨年度に引き続き、マウス ES 細胞における未分化維持に必須の転写因子 Nanog とする。Nanog 1 分子の運動軌跡から得られた $G''(\omega)$ は、全細胞で周波数と直線的に相関しており、かつ $G''(\omega)$ と $G'(\omega)$ の比率は、全細胞で 1.0 を超えていた (図3)。この結果は、Nanog が結合する DNA 鎖は、局所的に、固体でなく液体の特徴を持つことを示している。

マイクロレオロジー分析により細胞の状態変化に伴う DNA 鎖の力学的変化を捉えられることを確認するために、ES 細胞の分化を意図的に誘導し、その過程におけるマイクロレオロジー分析を試行した。2 種類の低分子阻害剤 (2i) と白

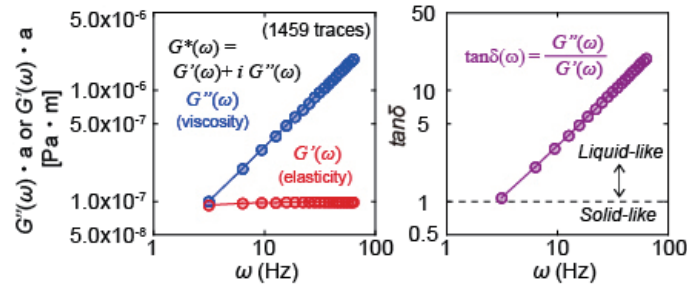


図3. Nanog の標的遺伝子座でのマイクロレオロジー分析。

血病阻害因子 (LIF) を加え ES 細胞の未分化状態を維持している時 (+ 2i と表記) に比べ、2i を除去した場合 (+ LIF と表記) には、 $G'(\omega)$ の全体的な上昇が確認された (図4, 左と中)。LIF を除去する (- LIF と表記) と、わずかながら、さらなる上昇が確認された (図4, 中と右)。これは、細胞分化に伴い DNA 鎖の粘性成分が増加、すなわち、より個体に近づいていることを示す。一般的に、Nanog は細胞未分化状態のマーカーとして使用されており、Nanog の発現量は細胞の未分化状態と相関する。Nanog の発現量で ES 細胞を分別し、それぞれで、マイクロレオロジー分析を行ったところ、Nanog の発現が高いほど $G'(\omega)$ が低く、細胞分化に伴うクロマチン凝縮に基づく一般的な予想と一致した (図4, High, middle, low)。Nanog と協同的に働く Oct4 でも同様の結果が得られた。これらにより、本手法が DNA 鎖の力学的特性を評価できることが示された。

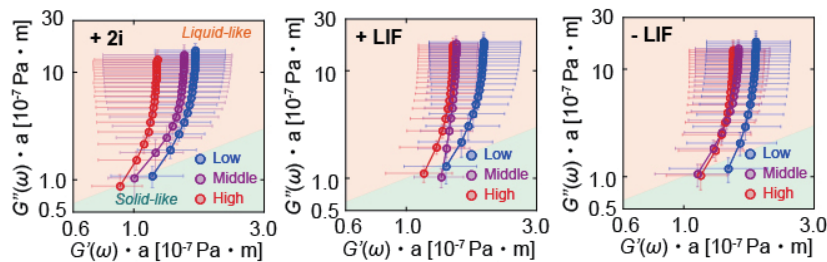


図4. ES 細胞分化過程における Nanog の標的遺伝子座でのマイクロレオロジー分析。

さらに、我々は、放射線誘発 DNA 損傷のみならず放射線誘発ミトコンドリア損傷の定量化技術の開発も行った。ここから本格的に目的達成に向かうために、観察対象をヒト iPS 細胞に変更した。昨年度に、引き続き、試行の簡素化のため、放射線照射刺激には X 線や γ 線ではなく紫外線を用いた。ヒト iPS 細胞に対し、波長 340 ナノメートル ($40 \text{ mW}/\text{cm}^2$) の紫外線を 1 秒照射し、その後、至適環境化で 1 時間、3 時間、6 時間、24 時間培養する。これにより、UV 照射によるミトコンドリア損傷とその回復を評価する。ミトコンドリアの構造は、MitoTracker™ (ThermoFisher 社製) にてミトコンドリアを蛍光染色し、顕微鏡にて観察した。従来の共焦点蛍光顕微鏡では、ミトコンドリアの断片化を定量するには分解能が低い。そこで、観察には空間分解能約 100 nm の超解像顕微鏡を用いた (図5)。

ミトコンドリアの断片化の指標として、円の類似性 (円らしさ) を選択した。超解像顕微鏡で得られたミトコンドリア染色画像から画像処理により、ミトコンドリア断片の外周部のみを抽出する (図6左)。円らしさは、外周長 P と面積 A を用いて、 $P^2/4\pi A$ で表される (図6右)。

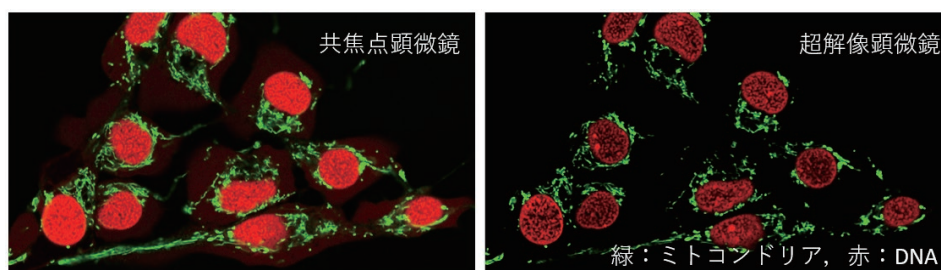


図5. 共焦点顕微鏡と超解像顕微鏡で取得したヒト iPS 細胞のミトコンドリア染色画像。

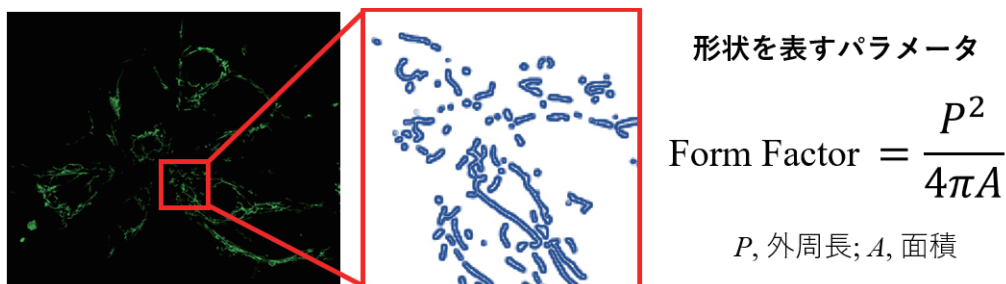


図6. ミトコンドリア断片化の定量方法。

ヒト iPS 細胞のミトコンドリア画像から見積もられた円の類似性は、紫外線照射直後に上昇し、その後、時間経過に伴い減少した(図7左)。この結果は、1秒間の紫外線照射によるミトコンドリアの断片化とその回復を表している。すなわち、本手法が、紫外線照射によるミトコンドリア損傷とその回復を定量的に評価できていると言える。興味深いことに、1秒より短く0.5秒の紫外線照射は、その6時間に晩発的なミトコンドリア断片化を引き起こした(図7右)。ミトコンドリアの断片化は、紫外線照射そのものではなく、間接的な経路でも誘導されることが示された。

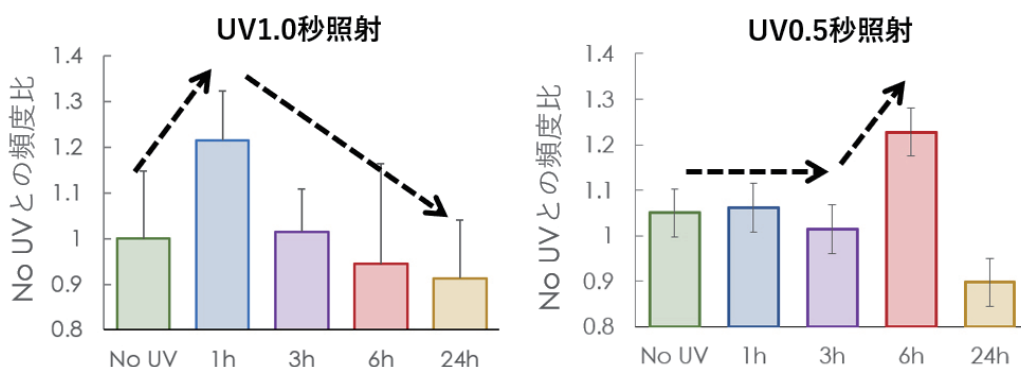


図7. 紫外線 (UV) 照射後のミトコンドリア断片化の定量評価。値は、照射前 (No UV, 1.0 秒) との比較。

今後の展望

計画立案当初の開発案については、開発戦略そのものに大きな問題があったと評価せざるを得ない。一方で、代替技術である転写因子1分子の運動追跡を用いた方法では、より定量的な方法が考案された。本年度は、放射線照射実験にまでは至らなかったものの、今後は、放射線照射によるDNA鎖の物理的変化の定量に期待できる。本年度には至らなかったが、転写因子ではなく、DNA損傷応答タンパク質である53BP1あるいは γ H2AXを用いることで、DNA二本鎖切断箇所におけるDNA鎖のマイクロレオロジー分析が可能となる。また、超解像顕微鏡を用いたミトコンドリア断片化の定量については、ほぼ確立に至ったと言える。今後は、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」に本手法を組み込んでいく。

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。

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センター：講師）
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）

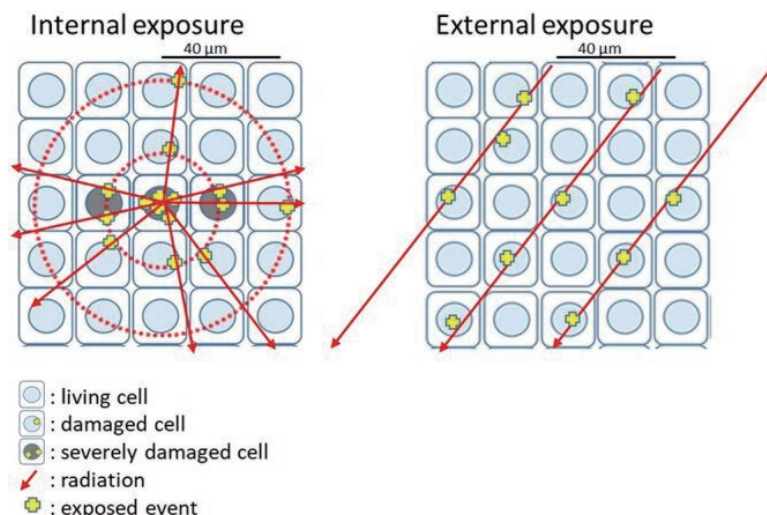
研究目的

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（ ^{56}Mn ）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を認めたので現在、論文を投稿中である。

一方、放射性微粒子を吸い込ませたラットの肺の研究で、内部被曝による細胞の損傷を初めて具体的に捉えたことを review として論文化した。広島大、星正治名誉教授ら日本、カザフスタン、ロシアの研究者による共同研究の一環で、「微粒子の周りの狭い範囲で極めて高い線量の被曝をしたため、細胞が損傷して障害が発生した」とする、内部被曝が体に影響を与える仕組みの一端に迫る研究として schema を提唱した。



A comparison between external exposure to high energy γ -ray and internal exposure to radioactive particles emitting β -ray. Near the radioactive particles, the radiation dose is high, and events caused by emitted electrons are concentrated. Therefore, multiple events occur in one cell nucleus, causing severe damage (left). On the other hand, exposure to an external γ -ray source results in a nearly uniform dose, and events occur relatively randomly as a result of photo-electrons and Compton electrons (right). 高エネルギー γ 線による外部被ばくと、 β 線を放出する放射性粒子による内部被ばくの比較。放射性粒子の近くでは、放射線量が高く、放出された電子による事象が集中する。そのため、1つの細胞核で複数の事象が発生し、深刻な障害を引き起こす（左図）。一方、外部の γ 線源で照射すると、線量はほぼ様になり、光電子やコンプトン電子による事象が比較的ランダムに発生する（右）。

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を完成させる。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。

目に見えない内部被曝が最初に幹細胞の損傷を引き起こし、長い年月をかけて生体に及ぼす重大病因にどうつながっていくのか解明を進めていく必要がある。

原爆の残留放射能、原爆以外の原子力災害に関連した放射能の広がりによる生体影響の研究は、いろいろな立場の人々から、それぞれの都合にもとづいて期待されてきたので、私達は、真に科学的なものをめざすように注意し、その成果を複雑にすることなく、わかりやすく体系化するように努力したい。

広島、長崎の原爆の入市被曝者や、被曝地域外の住人の症状の原因として、内部被曝が疑われている。福島第一原発事故においても、内部被曝による健康被害は大きいのではないかと考える人は多い。内部被曝の健康影響については、政治的な理由により世界規模で議論が排除されてきたため、明らかにならないのではないかと疑う人も多い。確かに、ICRPやUNSCEARの報告書では、内部被曝の健康影響は小さいとするものが多い。しかしながら、原爆がもたらした「黒い雨」による健康障害を認定した2022年「黒い雨」裁判広島高裁判決では、内部被曝による健康影響の可能性が認められ、新たな被曝者の認定がなされた。内部被曝の健康影響評価はまったく定まっていないと言わざるを得ない。

内部被曝の具体的なメカニズムの一端を捉えた論文として放射性マンガンを含む微粒子を肺に吸入させたラットの実験から、被ばく早期から長期にわたり、マンガン粒子近傍の組織の障害や炎症が持続、進行することや、組織全体の平均吸収線量は低く（0.1Gy）でも、粒子表面の線量は非常に高い（直径5 μ mのもので8Gy以上）ことを証明した。これは、内部被ばくの生物影響が外部被ばくとは全く異なることの証明にもなると考えられ、更なる発展が必要と考えられる。

発表論文

1. Shichijo K, Takatsuji T: Pathological observation of the effects of exposure to radioactive microparticles on experimental animals. *Journal of Radiation Research* 63(S1):i26-i37, 2022 (IF 2.841)
2. Stepanenko V, Sato H, Fujimoto N, Shichijo K, Toyoda S, Kawano N, Endo S, Kaprin A, Ivanov S, Shegay P, Petukhov A: External dose estimates of laboratory rats and mice during exposure to dispersed neutron-activated 56Mn powder. *Journal of Radiation Research* 63(S1):i16-i20, 2022 (IF 2.841)
3. Stepanenko V, Kaprin A, Ivanov S, Shegay P, Viktoria B, Sato H, Shichijo K, Toyoda S, Kawano N, Ohtaki M, Fujimoto N, Endo S, Chaizhunosova N, Shabdarbaeva D, Zhumadilov K, Hoshi M: Microdistribution of internal radiation dose in biological tissues exposed to 56Mn dioxide microparticles. *Journal of Radiation Research* 63(S1):i21-i25, 2022 (IF 2.841)
4. Yamamoto S, Ukon N, Washiyama K, Hasegawa K, Kamada K, Yoshino M, Yoshikawa A. Development of a phoswich detector composed of ZnS(Ag) and YAP(Ce) for astatine-211 imaging. *Radiation Measurements* 153, 2022 (IF 1.743)
5. Ukon N, Higashi T, Hosono M, Kinuya S, Yamada T, Yanagida S, Namba M, Nakamura Y. Manual on the proper use of meta-[211At] astatobenzylguanidine ([211At] MABG) injections in clinical trials for targeted alpha therapy (1st edition). *Ann Nucl Med.* 36(8):695-709, 2022(IF 2.258)

代表的な学会発表

1. 星 正治, 遠藤 暁, 藤本成明, 佐藤 斉, 豊田 新, 七條和子, 床次眞司, 大森康孝, 坂口 綾, 恩田裕一, Bakhtin V, Kazymbet P, Duysembayev S, Zhumadilov K, Stepanenko V: 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生物影響. 2022年度 ERAN オンラインキックオフミーティング. 2022年5月16日 Web 開催

2. M Hoshi, S Tokonami, Y Omori, A Sakaguchi, Y Onda, M Bakhtin, D Ibrayeva, M Aumalikova, Y Kashkinbayev, P Kazymbet, S Endo, N Fujimoto, N Kawano, S Toyoda, H Sato, K Shichijo, Z Serikov, A Klivenko, S Dyussebaev, A Zhumalina, K Zhumadilov, V Stepanenko. 採択番号 (No.): F-22-14; 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生物影響 (Title: Collection and measurement of atmospheric aerosols near uranium mines in Kazakhstan and studies of biological effects of radioactive microparticles). ERAN2022 年次報告会. 20230213-14. 福島
3. N Ukon, S Zhao, K Washiyama, K Nishijima, S Shimoyama, T Joho, N Oriuchi, T Shiga, K Takahashi, H Ito. Similarities and differences of dosimetry between meta-[211At]astatobenzylguanidine (211At-MABG) and meta-[123I]iodobenzylguanidine (123I-MIBG) as companion diagnostic drug in PC12 pheochromocytoma model mice. EANM2022. Barcelona
4. N Ukon, S Zhao, K Washiyama, K Nishijima, S Shimoyama, T Joho, N Oriuchi, T Shiga, K Takahashi, H Ito. Comparison of ex-vivo and in-vivo 123I-MIBG imaging for dosimetry in PC12 model mice. The 62st JSNM. 京都
5. S Zhao, M Aoki, N Ukon, S Shimoyama, J Zhao, K Washiyama, K Nishijima, T Joho, K Washino, M, Kobayakawa, N Oriuchi, T Shiga, K Takahashi, T Higashi, H Ito. Evaluation of effect of repeated alpha-particle-emitting meta-211At-astato-benzylguanidine (211At-MABG) treatments on tumor growth in a pheochromocytoma xenograft. SNMMI2022. Vancouver.
6. 右近直之「アルファカメラと SPECT 診断を用いたドジメトリ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射線障害の予測」第4回放射線災害・医科学研究拠点 ワークショップ. 20230221. 広島

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

1. 広島サミット 原点の地で⑤ 黒い雨の被害, 広範な被害「答え」なく: 研究の進展望むとして放射性微粒子を吸い込ませたラットの肺で細胞が損傷して障害が発生したのを確認した。中国新聞 朝刊 2023年2月15日
2. 「内部被ばく 解明続ける」七條・長大原研助教, 退官へ 被爆者に寄り添い研究 長崎原爆被爆者の返還臓器から, プルトニウムによる内部被ばくを世界で初めて明らかにした。研究は科学的な成果を得ただけでなく, 健康不安を抱く被爆者の心に今も寄り添い続けている。「原爆は今も生きている。退官後も内部被ばくについて発信していきたい」。客員研究員として研究を続ける七條さんの意欲はつきない。読売新聞 朝刊 2023年3月10日

染色体解析による α 線の正常細胞への影響とリスクの解明

研究組織

拠点機関研究者：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）

阿部 悠（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

協力者：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）

吉田 光明（公益財団法人原子力安全研究協会）

研究目的

核医学治療には、従来から β 線を放出する ^{131}I や ^{90}Y が使用されてきた。近年になり α 線放出核種による治療の有効性が相次いで報告され国内開発も盛んになった。 α 線は組織内の飛程が短く病巣に与えるエネルギーが大きいので、 β 線を凌駕する治療効果が示されている。PETなどにより薬剤の体内動態を測定することで、重篤な毒性を予測し、効果の望める患者を選別した治療が行われる。実際にどのような臓器障害を来すかは、薬剤や核種によって異なる。また細胞レベルや遺伝子レベルの障害については、以前から動物実験で研究されてきたが、 α 線による正常細胞の障害やその長期的な毒性は詳細不明である。

核医学治療は基本的に病巣特異的な薬剤を用い、事前に診断用核種で体内動態を解析してdosimetryによる吸収線量の評価が可能である。また α 線は飛程が短いので正常組織に集積しなければ障害はほとんどない。しかし特異的とされる薬剤でも現実的には血液細胞や正常細胞との長時間の接触や集積は避けられないため、正常細胞の障害は無視できない。したがって α 線による治療を国内で実用化するにあたっては、 α 線による遺伝子の異常など正常細胞の障害の可能性についても検討することは重要である。

そのため、 α 線核種アスタチン(^{211}At)の臨床応用に向けた研究開発を推進している機関に所属する代表者は、これまで ^{211}At 標識抗体を用いて基礎検討を行ってきたが、最近所属機関が治験を開始した ^{211}At -MABGによる正常臓器障害についてのリスクを明らかにすることを目的とした。

研究実施内容

1. 研究方法

本研究は、 ^{211}At -MABGによる治療の際の正常臓器への影響を明らかにするため、生体内で ^{211}At -MABGから遊離することが避けられないフリーの ^{211}At （フリー ^{211}At ）による影響を想定して、フリー ^{211}At を直接マウスの静脈内に投与した後に、基本的な毒性プロファイルを見るため、全身状態、体重、剖検所見、臓器・組織重量を経時的に観察し、対照群との差を影響の指標とした。 ^{211}At の投与量については、 ^{211}At -MABGの治療実験で無作用量に近いと推定される0.111 MBq（文献1）とその投与量の1/10量（0.011 MBq）を選択し、 ^{211}At -投与群は0.111 MBq群と0.011 MBq群とした。また、 ^{211}At 溶液の溶媒のみ（ ^{211}At を含まない）を投与した群を溶媒群に、生理食塩水のみを投与した群を対照群とした。

動物：BALB/c、9週齢雄性

群構成：

- 対照群：投与後1日間観察群（対照1日群）
- 投与後2日間観察群（対照2日群）
- 投与後5日間観察群（対照5日群）
- 投与後14日間観察群（対照14日群）
- 投与後28日間観察群（対照28日群）
- 溶媒群：投与後1日間観察群（溶媒1日群）
- 投与後2日間観察群（溶媒2日群）
- 投与後5日間観察群（溶媒5日群）

投与後 14 日間観察群 (溶媒 14 日群)

投与後 28 日間観察群 (溶媒 28 日群)

^{211}At -投与群 : 0.111 MBq 投与群

投与後 1 日間観察群 (0.111MBq1 日群)

投与後 2 日間観察群 (0.111MBq2 日群)

投与後 5 日間観察群 (0.111MBq2 日群)

投与後 14 日間観察群 (0.111MBq 14 日群)

投与後 28 日間観察群 (0.111MBq 28 日群)

^{211}At -投与群 : 0.011 MBq 投与群

投与後 1 日間観察群 (0.011MBq1 日群)

投与後 2 日間観察群 (0.011MBq2 日群)

投与後 5 日間観察群 (0.011MBq2 日群)

投与後 14 日間観察群 (0.011MBq 14 日群)

投与後 28 日間観察群 (0.011MBq 28 日群)

イソフルラン麻酔下で ^{211}At -投与群にはフリー ^{211}At 溶液 0.111 MBq/0.1mL、または 0.011 MBq/0.1mL を、溶媒投与群には溶媒 0.1 mL を、対照群には生理食塩水 0.1mL を、マウスの尾静脈より投与した。投与後 9 日目までは毎日、9 日目を以降は週 3 回、マウスの一般状態を観察、体重測定を行った。投与後 1 日目、2 日目、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 3 匹ずつ心臓より全採血をすることで安楽死させた。その後、各臓器については、肉眼的所見を取った。その後、主要臓器 (心臓、肺、脾臓、精巣、腎臓、副腎、肝臓、顎下腺) を摘出して重量を測定した。投与前の体重を 0 日とし、その後の体重については、投与後 1 日、2 日-28 日と定義した。

2. 結果

(1) 正常マウスにおけるフリー ^{211}At の影響 : 経時的な体重推移 (g) 1-28 日間

0.011 MBq 投与量では、体重減少が認められなかった。0.11 MBq 投与量では、投与早期の 2-5 日に体重減少が認められたが、投与後 6 日以降には回復した。

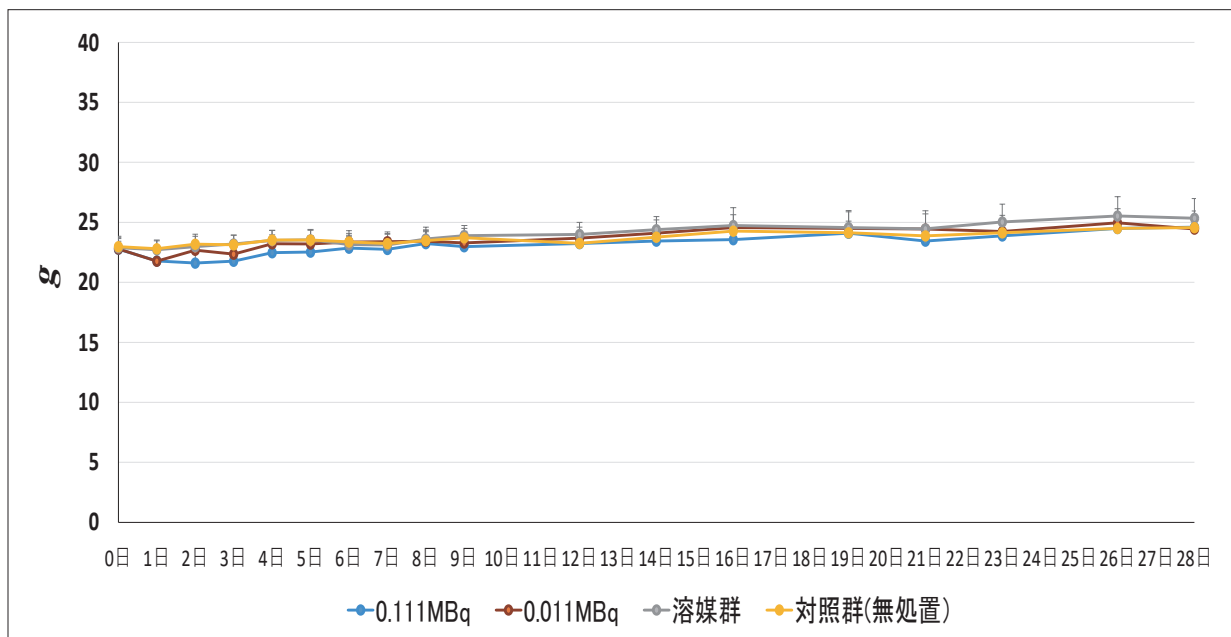


図1 正常マウスにおけるフリー ^{211}At の影響 : 経時的な体重推移

(2) 正常マウスにおけるフリー²¹¹Atの影響：臓器重量への影響

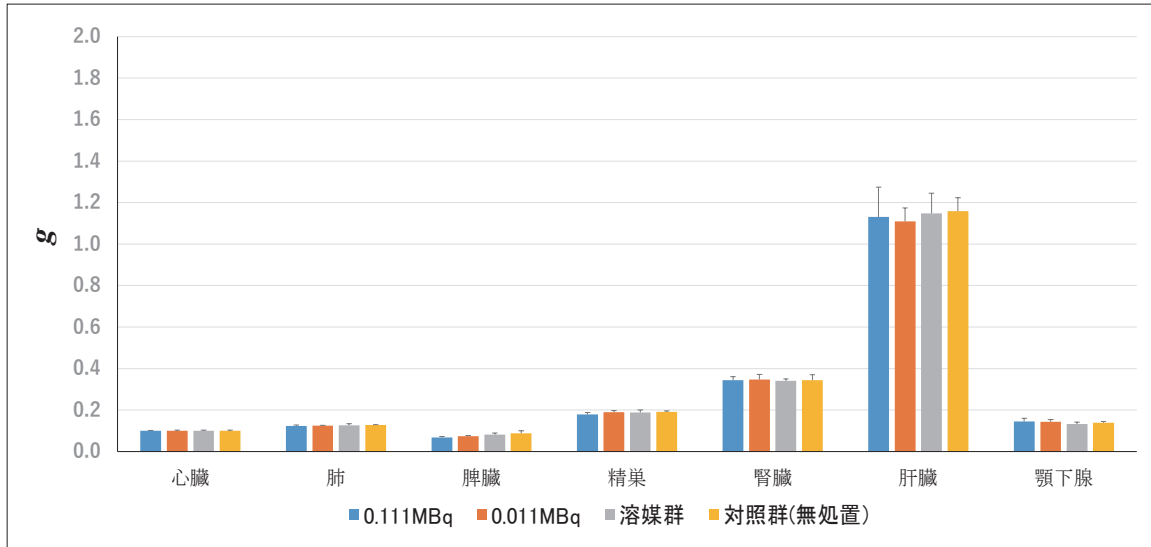


図2-1 正常マウスにおけるフリー²¹¹Atの影響：投与後1日の臓器重量 (g)

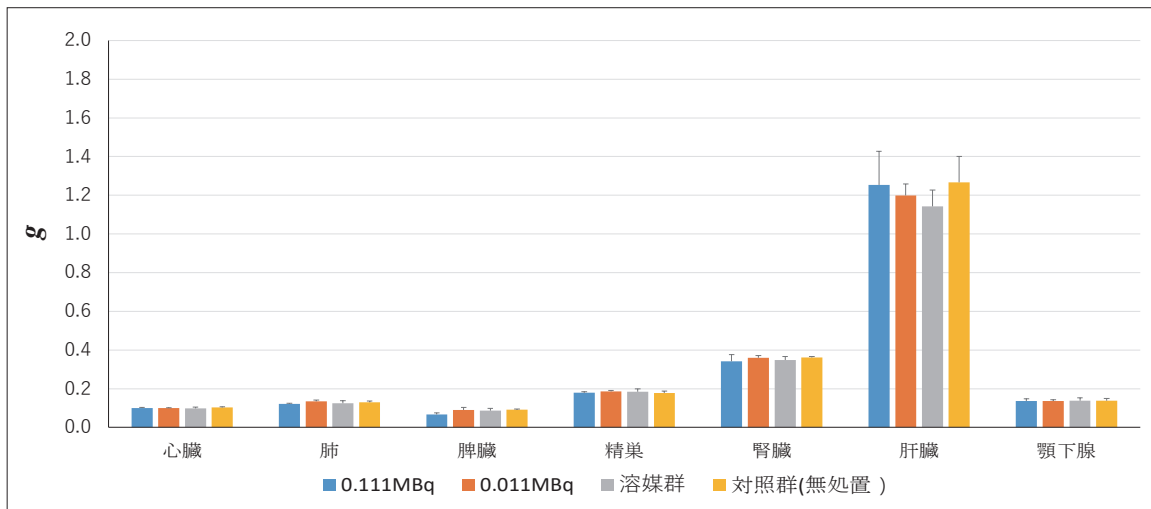


図2-2 正常マウスにおけるフリー²¹¹Atの影響：投与後2日の臓器重量 (g)

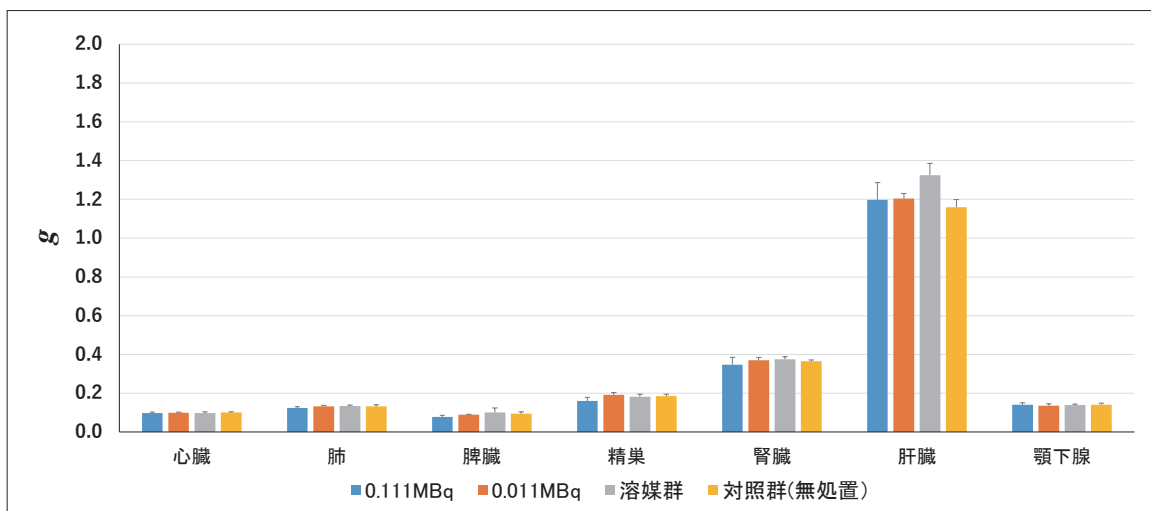


図2-3 正常マウスにおけるフリー²¹¹Atの影響：投与後5日の臓器重量 (g)

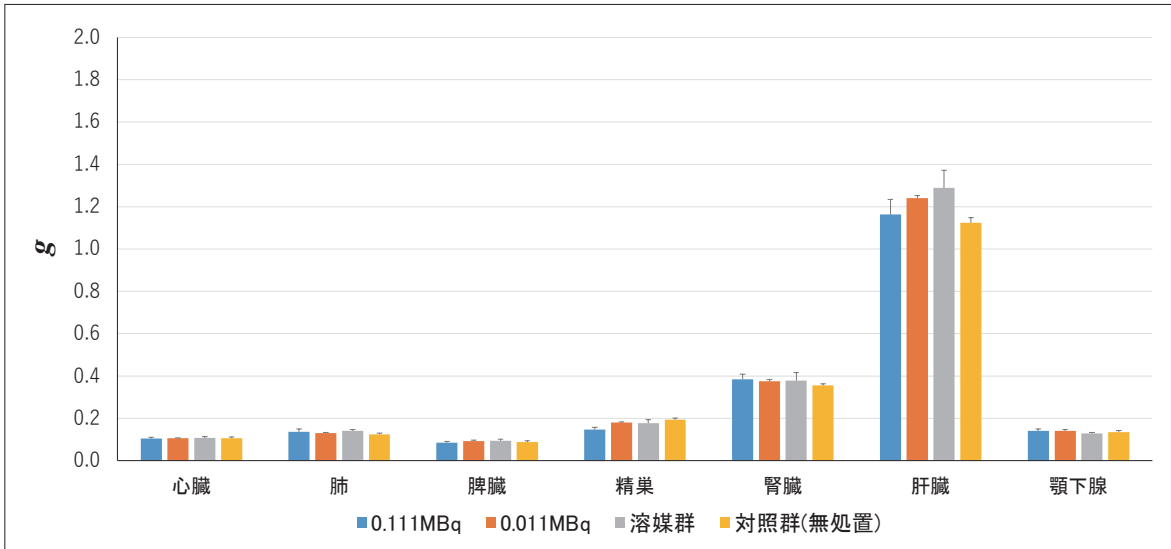


図2-4 正常マウスにおけるフリー²¹¹Atの影響：投与後14日の臓器重量 (g)

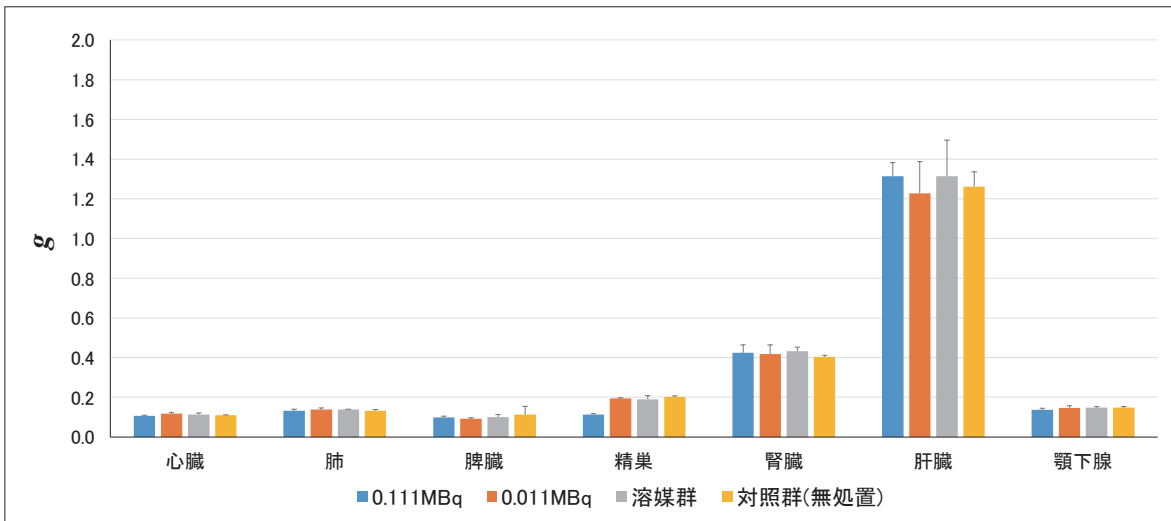


図2-5 正常マウスにおけるフリー²¹¹Atの影響：投与後28日の臓器重量 (g)

(3) 正常マウスにおけるフリー²¹¹Atの影響：経時的な精巣重量の推移

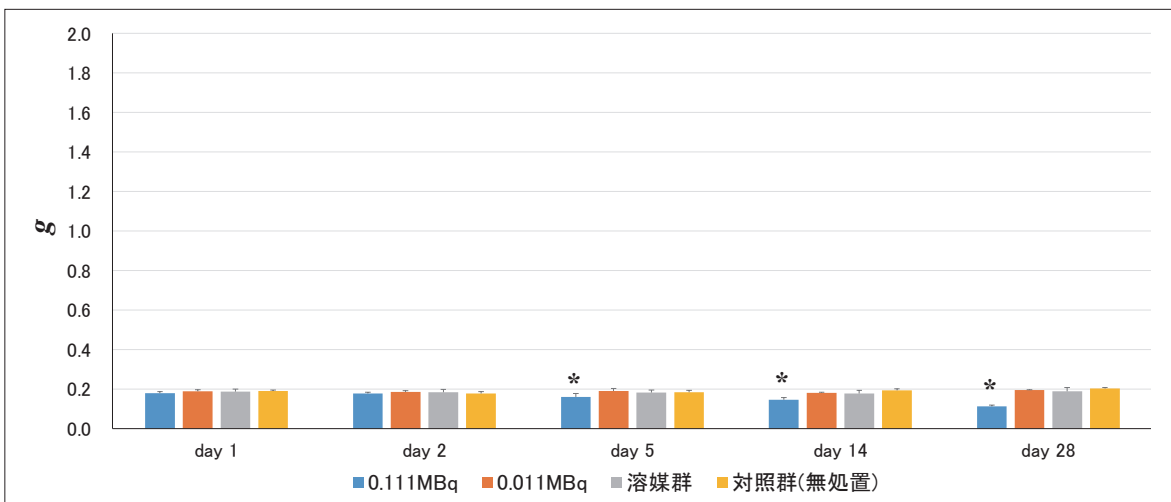


図3 正常マウスにおけるフリー²¹¹Atの影響：経時的な精巣重量の推移；* 対照群に比し、有意に減少 (P<0.05)

0.11MBq 投与量では、投与後5日目から、精巣重量の減少が認められ、28日目には対照群の55%まで減少した。

以上の結果より、治療効果を示す投与量以下のフリー²¹¹Atによる臓器への影響は、精巣以外はほとんど無視できるレベルと考えられる。

文献1：Ohshima et al. Antitumor Effects of Radionuclide Treatment Using α -Emitting Meta-²¹¹At-astato-benzylguanidine in a PC12 Pheochromocytoma Model. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45:999-1010

今後の展望

α 線による遺伝子の異常など正常細胞の障害の可能性明らかにすることは、 α 線核種による治療の臨床応用に向けた研究開発を推進する上で重要である。次年度には α 線による染色体異常についての解析を行う予定である。

発表論文

1. Oriuchi N, Endoh H, Kaira K. Monitoring of Current Cancer Therapy by Positron Emission Tomography and Possible Role of Radiomics Assessment. Int J Mol Sci 2022, 23, 9394. <https://doi.org/10.3390/ijms23169394>

代表的な学会発表

1. Zhao S, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima KI, Joho T, Washiyama K, Washino K, Shiga T, Oriuchi N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Effects of single and repeated ²¹¹At-MABG treatments on tumor growth suppression in a pheochromocytoma xenograft. SNMMI2022 Annual Meeting-, Jun 11-14, 2022. Journal of Nuclear Medicine. June 1, 63(supplement 1):4010
2. Washiyama K, Sugiyama A, Tatsumi T, Zhao S, Aoki M, Yamatsugu K, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Joho T, Shiga T, Inano A, Oriuchi N, Kanai M, Takahashi K, Kodama T. Synthesis and evaluation of ²¹¹At-labeled bis-*iminobiotin* for pretargeted alpha radioimmunotherapy. SNMMI2022 Annual Meeting-, Jun 11-14, 2022. Journal of Nuclear Medicine. June 1, 63(supplement 1):2359
3. Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Nishijima K, Shimoyama S, Joho T, Oriuchi N, Shiga T, Takahashi K, Ito H. Similarities and differences of dosimetry between *meta*-²¹¹At]astatobenzylguanidine (²¹¹At-MABG) and *meta*-[¹²³I]iodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) as companion diagnostic drug in PC12 pheochromocytoma model mice. EANM'22 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. October 15-19, 2022 in Barcelona, Spain
4. 右近直之, 趙松吉, 鷺山幸信, 西嶋剣一, 下山彩希, 城寶大輝, 志賀哲, 織内昇, 高橋和弘, 伊藤浩. 悪性褐色細胞腫 PC12 移植マウスにおける ¹²³I-MIBG イメージングと ex-vivo 体内動態及び線量評価の比較. 第62回日本核医学会学術総会. 2022年9月9-11日. 京都
5. 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 ²¹¹At 標識抗 CD82 抗体の治療効果. 第3回放射線災害・医科学研究拠点ワークショップ. 2022年2月8日. 福島

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

1. 特許申請

発明者：池添 隆之, 趙 松吉, 織内 昇, 鈴木 美穂, 西嶋 剣一, 高橋 和弘, 鷺山 幸信, 右近 直之, 下山 彩希（福島県立医科大学）, 立花 太郎, 波田 千彰, 王 彩霞（株式会社細胞工学研究所）

発明名称：アルファ線放出核種で標識された抗 CD82 抗体

出願日：2022年7月4日. 出願番号：特願 2022-108025.

福島県における小児甲状腺癌の自然歴の解明

研究組織

拠点機関研究者：志村 浩己（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）
 鈴木 悟（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
 横谷 進（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：特命教授）
 松塚 崇（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：特任教授）
 協力者：鈴木 聡（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：講師）

研究目的

2011年3月11日に発生した東日本大震災とそれにより発生した津波により東京電力福島第一原子力発電所事故が発生し、小児甲状腺癌等の健康被害が心配された。そのため、福島県では県民健康調査の一部として、福島県に在住していた18歳以下の全県民を対象として、「甲状腺検査」が開始され、2020年度末時点において約260名が細胞診診断にて悪性ないし悪性疑いと診断されている。甲状腺癌は疫学的な過剰診断の可能性のある悪性腫瘍であることが知られているため、一般臨床において、ガイドラインに準拠した細胞診実施と超低リスク甲状腺癌の積極的非手術経過観察が行われており、本検査においても細胞診実施基準に基づく診断が行われている。しかし、小児・若年者においては甲状腺癌の自然歴は未だ不明であり、慎重な対応が求められている。本研究においては、約10年間に及ぶ甲状腺検査の結果を詳細に解析することにより、診断された甲状腺癌ならびに良性結節の腫瘍径や超音波所見の変化を明らかにすることを目的とする。本研究により、小児・若年者における甲状腺癌の自然歴の一端が明らかになり、甲状腺癌に対するより適切な対応方法の樹立に寄与することが期待される。

研究実施内容

(1) 福島県「県民健康調査」甲状腺検査の方法と結果

1986年に発生したチヨルノーベリ原子力発電所事故では、放射性ヨウ素を含むミルクなどの摂取による甲状腺の内部被ばくにより、事故時小児だった住民に甲状腺癌が誘発されたことから、原子力発電所事故後の福島県においても、小児甲状腺癌の発生が心配された。そのため、県民健康調査の調査事業の一つとして、震災時点において福島県に在住していた18歳以下の全県民を対象として、2011年10月から福島県県民健康調査「甲状腺検査」が開始された。

甲状腺検査は、福島県内に在住していた震災当時18歳以下の住民に対し、20歳を超えるまでは2年毎、それ以降は5年毎に実施されており、超音波検査による「一次検査」と、一次検査にて5.1mm以上の結節あるいは20.1mm以上の嚢胞を指摘された受診者のための「二次検査」で構成されている（図1）。一次検査は、福島県内全市町村の学校（小・中・高）や県内公共施設に出張して実施しているとともに、福島県内の認定された検査者が在籍している医療機関や、全国の甲状腺関連の専門医が在籍している医療機関でも検査を行っている。

二次検査としては、診察および詳細な甲状腺超音波検査、血液（TSH, Free T3, Free T4, サイログロブリン, TgAb, TPOAb）・尿検査（尿中ヨウ素）を行っている。さらに、日本乳腺甲状腺超音波医学会による診断フローチャート^{7,8)}に従い、超音波ガイド下穿刺吸引細胞診の要否が判断されている。このガイドラインに従った細胞診の適否判断により、過剰な細胞診

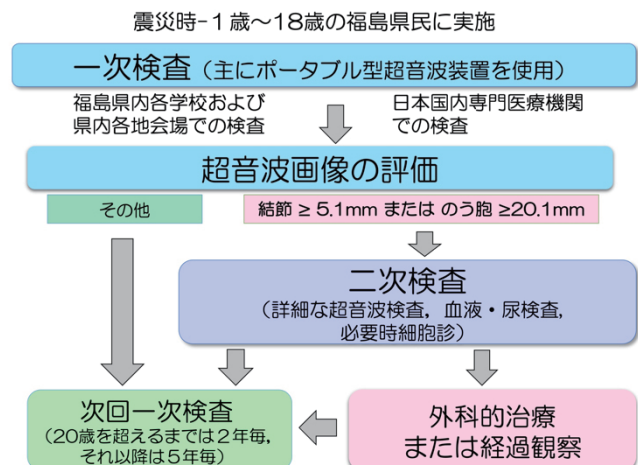


図1 甲状腺検査の実施方法

の抑制および超低リスク甲状腺癌の診断の延期が行われている。

2011～2013年度において先行検査、2014年度より本格調査（検査2回目以降）を実施している。表1に先行検査、本格検査（検査2～4回目）、および本格検査の一部である25歳時の節目の検査の結果を示す⁹⁾。先行検査および本格検査（検査2回目・3回目）の一次検査受診率はそれぞれ81.7%、71.0%、64.7%であった。また、一次試験のB判定率は、それぞれ0.8%、0.8%、0.7%であった。2022年6月30日時点で、先行検査および本格検査（検査2回目・3回目・4回目）でそれぞれ116人、71人、31人、39人、25歳時の節目の検査では16人が細胞診で悪性または悪性疑い結節（以下、悪性結節）と判定された（表1）。現在、本格検査（検査5回目）が進行中であり、2022年度より30歳時の節目の検査も開始されている。

表1 現時点における甲状腺検査の結果

	先行 (検査1回目)*	本格(検査 2回目)**	本格(検査 3回目)**	本格(検査 4回目)**	25歳節目 ***	
年度	2011-2013	2014-2015	2016-2017	2018-2019	2017-	
対象者	367,637	381,237	336,667	294,228	108,711	
受診率	81.7%	71.0%	64.7%	62.3%	9.4%	
判定結果	A1	51.5%	40.2%	35.1%	33.6%	42.5%
	A2	47.8%	59.0%	64.2%	65.6%	52.1%
	B	0.8%	0.8%	0.7%	0.8%	5.4%
	C	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
二次検査対象者	2,293	2,230	1,502	1,392	550	
二次検査受診率	92.9%	84.2%	73.5%	74.4%	79.3%	
悪性ないし悪性疑い (FNAC)	116	71	31	39	19	
治療(手術等)	102	55	29	34	11	
病理 診断	乳頭癌	100	54	29	34	10
	低分化癌	1				
	その他	1(良性)	1(その他)			1(濾胞癌)

*2018/3/31現在, **2021/03/31現在, ***2022/06/30現在, ****2022/09/30現在

(2) 甲状腺サイズの簡易的定量法の開発

甲状腺検査では、一次検査における超音波検査にて甲状腺の横径、厚さ、長径を測定している。このうち、甲状腺の長径は、甲状腺サイズが大きい場合、測定結果が不正確になっている可能性がある。今回、甲状腺縦径の不正確性の課題を排除し、甲状腺のサイズの簡便な定量方法を開発するための検討を行った。の甲状腺の縦方向の長さを測定する際の不正確さや課題を克服するために、簡便な方法検討した。317,847人（女性：156,913人、男性：160,934人）の小児および青年の測定値をもとに、Box-Cox変換で正規分布を確保した上で、年齢と体表面積0.1m²ごとに、甲状腺幅と厚さ、およびそれらを掛け合わせて算出した断面積の性特異的平均値と標準偏差を算出した。

多変量回帰分析の結果、女性、年齢、体表面積が各甲状腺葉の面積に独立して関連していることが判明した。本手法は、甲状腺の大きさを定量的に評価し、小児や青年の甲状腺の低形成、萎縮、肥大などの病的状態を適切に診断するために有用であるとともに、甲状腺がんあるいは結節のサイズと甲状腺のサイズとの関係性を検討することにも有用と考えられた。

(3) 甲状腺結節形成と甲状腺刺激ホルモン-甲状腺ホルモン系との関係性

我々は以前、甲状腺乳頭癌を含む甲状腺結節を有する小児および青年において、甲状腺刺激ホルモン（TSH）値が低いことを発見したが、一般にTSH値が高いことは成人における甲状腺結節の形成および成長の危険因子であると受け止められている。この相違の理由を明らかにするために、我々は、結節のあるなしにかかわらず、異なる年齢の小児および青年における下垂体-甲状腺ホルモン（TH）作用の特徴を精密に分析した。分析は甲状腺検査の二次検査に受診した4955人のうち、6～20歳の甲状腺機能正常だった受診者において、結節がなかった721人と結節を認めた2849人において、TH調節を評価した。THに対するTSHの反応性は、2つの甲状腺フィードバック分位点ベースの指標（T4FQIとT3FQI）で評価した。

分析の結果、2つのフィードバック指数は加齢に伴い、性差なく低下していた。特に、遊離トリヨードサイロニン（fT3）に対するTSH反応の指標であるT3FQIは、女性では約10歳、男性では15歳を過ぎたあたりから低下し始めた。結節がない場合と比較して、logTSH、遊離サイロキシン（fT4）、fT3、T4FQI、T3FQI、サイログロブリン値の年齢・性別調整OR（信頼区間）は、0.586 (0.501-0.685), 1.036 (0.595-1.805), 1.059 (0.842-1.332), 0.569 (0.454-0.715), 0.564 (0.443-0.719), 1.01 (1.005-1.014)とそれぞれ示されました。結節の存在と低logTSHまたは低フィードバック指数との関連は、全コホートのうち12歳から17歳の参加者に観察された。

以上の結果から、TSH と THs レベルの関係は、小児と青年において、性差に依存した形で変化することが明らかとなった。また、下垂体-TH セットポイントの年齢依存的なシフトは、女性と男性の両方の受診者において、成長と成熟をきたす限定的な期間内での年齢依存的な結節形成と関連している可能性が考えられた。

今後の展望

これまで、小児・若年者においては甲状腺癌の自然歴の解明に向けた基礎的検討を行ってきた。今後の研究においては、現在進行している甲状腺検査の最新の結果を詳細に解析し、診断された甲状腺癌ならびに良性結節の腫瘍径の変化などを明らかにする。

発表論文

1. Satoshi Suzuki, Satoru Suzuki, Manabu Iwadate, Takashi Matsuzuka, Hiroki Shimura, Tetsuya Ohira, Fumihiko Furuya, Shinichi Suzuki, Seiji Yasumura, Susumu Yokoya, Hitoshi Ohto, Kenji Kamiya. Possible Association Between Thyroid Nodule Formation and Developmental Alterations in the Pituitary-Thyroid Hormone Axis in Children and Adolescents: The Fukushima Health Management Survey. *Thyroid*. 2022.10; 32(11): 1316-1327.
2. Tomoki Nakaya, Kunihiko Takahashi, Hideto Takahashi, Seiji Yasumura, Tetsuya Ohira, Hiroki Shimura, Satoru Suzuki, Satoshi Suzuki, Manabu Iwadate, Susumu Yokoya, Hitoshi Ohto, Kenji Kamiya. Revisiting the Geographical Distribution of Thyroid Cancer Incidence in Fukushima Prefecture: Analysis of Data From the Second- and Third-round Thyroid Ultrasound Examination. *J Epidemiol*. 2022.12; 32(12): s76-s83.
3. Haruka Ejiri, Mahiro Asano, Nana Nakahata, Satoshi Suzuki, Ayako Sato, Natsuki Nagamine, Chisato Takahashi, Yukie Yamaya, Manabu Iwadate, Takashi Matsuzuka, Tetsuya Ohira, Seiji Yasumura, Satoru Suzuki, Fumihiko Furuya, Hiroki Shimura, Shinichi Suzuki, Susumu Yokoya, Hitoshi Ohto, Kenji Kamiya. Ultrasonography-based reference values for the cross-sectional area of the thyroid gland in children and adolescents: The Fukushima Health Management Survey. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2023.01; 32(1): 52-57.
4. Seiji Yasumura, Tetsuya Ohira, Tetsuo Ishikawa, Hiroki Shimura, Akira Sakai, Masaharu Maeda, Itaru Miura, Keiya Fujimori, Hitoshi Ohto, Kenji Kamiya. Achievements and Current Status of the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2022.12; 32(12): s3-s10.
5. Hiroki Shimura, Satoru Suzuki, Susumu Yokoya, Manabu Iwadate, Satoshi Suzuki, Takashi Matsuzuka, Noriko Setou, Tetsuya Ohira, Seiji Yasumura, Shinichi Suzuki, Hitoshi Ohto, Kenji Kamiya, Thyroid Ultrasound Examination Group. A Comprehensive Review of the Progress and Evaluation of the Thyroid Ultrasound Examination Program, the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2022.12; 32(12): s23-s35.
6. 志村浩己. 福島での甲状腺検査の進捗状況について. 日本内分泌外科学会雑誌. 2022; 39(1): 11-16.
7. 志村浩己. 日本における成人の甲状腺(微小)結節の診断について(簡潔表題:(微小)甲状腺結節の診断). 日本甲状腺学会雑誌. 2022.04; 13(1): 5-10.
8. 志村浩己. 福島県原子力発電所事故後における小児・若年者甲状腺癌. 医学と薬学. 2023.02; 80(3): 275-280.

代表的な学会発表

1. 志村浩己. 福島県県民健康調査「甲状腺検査」の震災後10年の歩みとこれまで明らかになった小児甲状腺への影響. 第125回日本小児科学会学術集会; 2022.04.15-17; Web (ビックパレット福島).
2. 鈴木聡, 長嶺夏希, 関野瑞樹, 鈴木悟, 鈴木眞一, 志村浩己. 甲状腺内異所性胸腺の超音波所見と発見率. 日本超音波医学会第95回学術集会; 2022.05.20-22; Web (愛知).
3. 瀬藤乃理子, 鈴木悟, 志村浩己. 甲状腺検査二次検査における受診者・家族への心理社会的サポート～10年のあゆみ～. 日本超音波医学会第95回学術集会; 2022.05.20-22; Web (愛知).
4. 志村浩己. JABTSの精査基準とATAガイドラインとの比較. 日本超音波医学会第95回学術集会; 2022.05.20-22; Web (愛知).

5. 志村浩己. 超音波所見評価による細胞診適応判断. 日本超音波医学会第95回学術集会; 2022.05.20-22; Web (愛知).
6. 志村浩己. 甲状腺検査の10年の歩みと今後の課題. 日本超音波医学会第95回学術集会; 2022.05.20-22; Web (愛知).
7. Hiroki Shimura. Current status of Thyroid Ultrasound Examination program and findings on the effects of radiation exposure on the thyroid gland in Fukushima. Radiation Research Society 68th Annual International Meeting; 2022.10.16-19; Waikoloa Village, Hawaii.
8. SHIMURA Hiroki. Factors associated with the development of thyroid cancer identified in thyroid examinations. 2023年福島県立医科大学「県民健康調査」国際シンポジウム; 2023.03.04; 福島.
9. 江尻遥香, 鈴木悟, 浅野真比呂, 中野那奈, 鈴木聡, 佐藤綾子, 長嶺夏希, 高橋智里, 山谷幸恵, 岩館学, 松塚崇, 大平哲也, 安村誠司, 古谷文彦, 志村浩己, 鈴木眞一, 横谷進, 神谷研二. 小児・青年期の甲状腺の横幅と厚さから算出された甲状腺面積の各性別, 年齢, 体表面積あたりの基準値について. 第49回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会; 2022.10.08-09; 鳥取.
10. 鈴木聡, 岩館学, 古屋文彦, 鈴木眞一, 横谷進, 鈴木悟, 志村浩己. 小児若年者における男女別甲状腺機能の変化について. 第65回日本甲状腺学会学術集会; 2022.11.01-03; 大阪.

その他 (特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等)

なし

広島と長崎の入市被爆者におけるがんリスク： 2機関のデータベースを用いたプール解析

研究組織

拠点機関研究者：吉永 正治（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）
 廣田 誠子（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）
 三根 眞理子（長崎大学原爆後障害医療研究所：客員教授）

研究目的

原爆被爆者の疫学研究により、放射線の健康影響に関する科学的知見が蓄積され、それらは放射線防護規準の根拠となっているが、それらの疫学研究の大部分は原爆放射線により直接被爆を受けた集団を対象としている。原爆投下直後に爆心地近くに立ち入った入市被爆者を対象とした疫学研究がいくつか実施され、一部の研究で白血病の増加が報告されたものの、対象者が少ないための検出力不足などの理由で一貫した結果が得られていない。

本研究では、広島大学原爆放射線医科学研究所（以下、広島大学原医研）と長崎大学原爆後障害医療研究所（以下、長崎大学原研）が運用する被爆者データベースに登録されている被爆者のうち、1970年1月1日の時点で生存が確認された入市被爆者を対象とし、それら2機関での追跡調査データを統合することで検出力の向上をはかり、入市の場所、時期および期間などの観点から入市被爆によるがん死亡リスクの解析を行う。

本年度は本研究実施の初年度として、各共変量のデータ区分や比較対照の選定等を検討し、さらに2機関で個別に入市日と入市地域に着目したデータ解析を行った。

研究実施内容

1. 対象と方法

広島と長崎の入市被爆者は、それぞれ広島大学原医研、長崎大学原研の被爆者データベースに登録されている被爆者のうち、1970年1月1日時点で生存が確認されている中から選択した。広島は原爆被爆者健康手帳の交付情報から入市被爆者とされており、かつ入市場所および入市日の情報が得られているなどの条件を満たした48,775人を解析対象とした。長崎は入市被爆者として原爆被爆者健康手帳が交付されている10,167人および長崎の地形から爆発点からみて山蔭となる地域に居たが、爆発後に爆心地付近に立ち入った直接被爆者5,047人を加えた計15,214人を対象とした。表1に研究対象者の属性を示す。

追跡期間は広島、長崎ともに1970年1月1日から2015年12月31日までとし、最大46年間のがん死亡を追跡した。がん死亡リスクの評価では、残留放射線の強度は爆心からの距離および爆発からの経過時間により著しく低下することを考慮し、入市地域（爆心地から立ち入った地域までの直線距離）および入市日（市内に最初に立ち入った日）のがん死亡リスクに与える効果について検討した。

2. 統計解析

広島、長崎のいずれの解析においても、下記のモデルを用い、性別ごとに観察人年あたりの死亡数がポアソン分布に従うと仮定して入市日、入市地域を共変量とし、入市時年齢と到達年齢のいずれかまたは両方を調整した解析を行った。

$$\log\left(\frac{\text{no. of deaths}}{\text{person-years at risk}}\right) = \beta_{1,s} \cdot (\text{入市日}) + \beta_{2,s} \cdot (\text{入市地域}) + \beta_{3,s}(\text{入市時年齢}) + \beta_{4,s}(\text{到達年齢})$$

$$\text{prob}(\text{no. of deaths} = k) = \frac{\lambda^k \exp(-\lambda)}{k!}, \quad E(Y) = v(Y) = \lambda$$

s: 性別, k=1,2,3・・・

表1. 研究対象者の属性

性別	人数 (割合：パーセント)		
	広島	長崎	合計
男性	27,619 (56.6)	7,605 (50.0)	35,224 (55.0)
女性	21,156 (43.4)	7,609 (50.0)	28,765 (45.0)
入市時年齢 (歳)			
0～9	3,340 (6.8)	2,075 (13.6)	5,415 (8.5)
10～19	8,856 (18.2)	3,557 (23.4)	12,413 (19.4)
20～29	9,383 (19.2)	2,971 (19.5)	12,354 (19.3)
30～39	11,311 (23.2)	3,077 (20.2)	14,388 (22.5)
40～49	11,406 (23.4)	2,688 (17.7)	14,094 (22.0)
50～	4,479 (9.2)	846 (5.6)	5,325 (8.3)
入市日			
当日	9,145 (18.7)	2,316 (15.2)	11,461 (17.9)
1日後	18,122 (37.2)	4,784 (31.4)	22,906 (35.8)
2日後	10,591 (21.7)	2,947 (19.4)	13,538 (21.2)
3日後以降	10,917 (22.4)	5,167 (34.0)	16,084 (25.1)
入市地域			
<0.5km	11,410 (23.4)	4,927 (32.4)	16,337 (25.5)
0.5～<1.0 km	13,855 (28.4)	3,074 (20.0)	16,929 (26.5)
1.0～<1.5 km	9,001 (18.5)	4,793 (31.5)	13,794 (21.6)
1.5～<2.0km	9,621 (19.7)	1,949 (12.8)	11,570 (18.1)
2.0 km～	4,888 (10.0)	471 (3.1)	5,359 (8.4)
合計	48,775 (100.0)	15,214 (100.0)	63,989 (100.0)

入市地域は、爆心地から直線距離で500mごとに区分し、0-0.5 km未満、0.5-1.0 km未満、1.0-1.5 km未満、1.5-2.0 km未満、2.0 km以遠の5区分とし、2.0 km以遠の群に対する各距離区分の相対リスクを推定した。入市日は、広島では原爆投下当日の8月6日、7日、8日および9日以降の4区分とし、長崎でも同様に原爆投下当日の8月9日、10日、11日および12日以降の4区分とし、9日以降もしくは12日以降に対する相対リスクを求めた。統計解析にはSAS 9.4およびR 3.5.1を用いた。

3. 倫理面への配慮

本研究は広島大学原医研及び長崎大学原研の2機関において、データベースに登録された原爆被爆者の追跡調査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、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。

4. 結果

4.1 広島の入市被爆者におけるがん死亡リスク

広島では1970年～2015年までの追跡期間中(1,120,142人年)に8,275人のがん死亡が確認された。入市日および入市地域に関連したがん死亡リスクの解析結果を表2に示す。男性においては入市日が原爆投下から4日目の8月9日以降の群に比べ、8月6日および8月7日の群で相対リスクはともに1.15(95%信頼区間(CI):1.06-1.26)、1.12(95%CI:1.03-1.21)と統計学的に有意に高かった。男性の8月8日入市群と女性の8月6～8日入市群でも有意な増加はなかったが、相対リスクは1.01～1.08であった。爆心地からの距離で分類した入市地域とがん死亡リスクとの関連は明瞭でなかったが、2.0 km以遠の地域に入市した群に比べ他のいずれの群でも統計学的に有意でないものの、相対リスクは1を下回った。

表2. 広島の入市被爆者における入市日と入市地域に関連した全がん死亡リスク

入市日	男性			女性		
	RR*	95% 信頼区間	P 値	RR*	95% 信頼区間	P 値
当日（8月6日）	1.15	1.06-1.26	<0.001	1.06	0.94-1.21	0.300
8月7日	1.12	1.03-1.21	0.006	1.01	0.92-1.11	0.762
8月8日	1.08	0.99-1.18	0.103	1.07	0.96-1.18	0.216
8月9日以降	1.00	reference	-	1.00	reference	-
入市地域						
<0.5 km	0.92	0.83-1.02	0.123	0.88	0.77-1.01	0.074
0.5 ~ <1.0 km	0.97	0.88-1.07	0.590	0.93	0.81-1.06	0.275
1.0 ~ <1.5 km	0.97	0.87-1.08	0.569	0.92	0.80-1.07	0.280
1.5 ~ <2.0 km	0.96	0.86-1.06	0.426	0.90	0.78-1.03	0.124
2.0 km ~	1.00	reference	-	1.00	reference	-

* 入市時年齢、到達年齢を調整した相対リスク

4.2 長崎の入市被爆者におけるがん死亡リスク

長崎では1970年～2015年までの追跡期間中（359,814人年）に2,448人のがん死亡が確認された。入市日および入市地域に関連したがん死亡リスクの解析結果を表3に示す。入市日との関連では、原爆投下から4日目の8月12日以降に入市した女性の群に比べ、8月11日に入市した女性の群で相対リスクが1.20（95%CI：1.01-1.43）と統計学的に有意に高かった。その他の日に入市した女性の群および男性においては、有意ではないものの相対リスクは1.01～1.20でいずれも1を上回った。爆心地からの距離で分類した入市地域との関連については、2.0 km以遠の地域に入市した群に比べ他の群の相対リスクは0.20～0.48で、いずれも統計学的に有意に低かった。

表3. 長崎の入市被爆者における入市日と入市地域に関連した全がん死亡リスク

入市日	男性			女性		
	RR*	95% 信頼区間	P 値	RR*	95% 信頼区間	P 値
当日（8月9日）	1.10	0.95-1.27	0.203	1.20	0.95-1.51	0.124
8月10日	1.08	0.95-1.23	0.247	1.01	0.86-1.19	0.918
8月11日	1.15	0.99-1.35	0.075	1.20	1.01-1.43	0.040
8月12日以降	1.00	reference	-	1.00	reference	-
入市地域						
<0.5 km	0.37	0.27-0.51	<0.001	0.20	0.14-0.30	<0.001
0.5 ~ <1.0 km	0.42	0.30-0.59	<0.001	0.24	0.16-0.36	<0.001
1.0 ~ <1.5 km	0.38	0.28-0.53	<0.001	0.20	0.13-0.30	<0.001
1.5 ~ <2.0 km	0.48	0.34-0.68	<0.001	0.24	0.16-0.37	<0.001
2.0 km ~	1.00	reference	-	1.00	reference	-

* 入市時年齢を調整した相対リスク

5. 考察

本研究では原爆被爆者手帳の取得情報から得られた広島と長崎の入市被爆者について、入市日と入市地域の情報に基づき、がん死亡リスクを評価した。広島と長崎での実際の被爆状況は異なるものの、入市日とがんリスクの解析では、広島で8月7日と8日に入市した男性被爆者の群、および長崎で8月11日に入市した女性被爆者の群で有意な増加が見られた。Imanakaら（2008）による爆発後の誘導放射線強度の推定に基づけば、人体影響がみられるほどの放射線量を被曝するには爆発直後から爆心近くに相当に長時間滞在する必要がある。本研究では入市後の滞在時間の情報や滞在日数の情報は解析に使用できなかったが、広島の入市被爆者を対象としたMatsuuraら（1995）の解析では、滞在日数を調整した場合でも8月6日に入市した被爆者においてがんリスクが有意に増加することを報告しており、本研究結果はその先行研究結

果と矛盾していない。

入市地域とがんリスクの解析では、広島、長崎ともに爆心地から近い地域へ入市した群でがんリスクが低下し、特に長崎では有意な低下となり、これらは爆心地に近い地域ほど誘導放射線が高くなるという先行研究結果からの予想とは反する。しかし、われわれの解析では市内への滞在時間や日数を調整できておらず結果を解釈することは難しい。また、原爆被爆者が被爆者健康手帳を申請時に自己申告した入市地域等の情報を用いており、これらの情報にあいまいさが大きいことが本研究の限界の1つである。

今後の展望

本研究は広島大学原医研と長崎大学原研が運用する原爆被爆者データベースを用いて行う初の統合解析である。次年度以降は、入市地域や入市時刻等に関するより詳細な情報に基づき、2機関のデータを統合した上で部位別のがんについても解析を行う予定である。

発表論文

なし

代表的な学会発表

- ・廣田ら, Cancer mortality among a-bomb survivors who entered Hiroshima city during the first 2 weeks after the bombing: 1970-2015, 第65回日本放射線影響学会大会, 大阪, 2022年9月.

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

なし

進行悪性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)
 一戸 辰夫 (広島大学原爆放射線医科学研究所：教授)
 鈴木 義行 (福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授)
 小早川 雅男 (福島県立医科大学ふくしま医療研究推進センター：准教授)

協力者：河野 浩二 (福島県立医科大学消化管外科学：主任教授)
 菊田 敦 (福島県立医科大学間葉系幹細胞研究講座：教授)
 鈴木 弘行 (福島県立医科大学呼吸器外科学：教授)
 下村 健寿 (福島県立医科大学病態制御薬理学：教授)

研究目的

進行性悪性腫瘍の治療において再生医療に基づく免疫細胞療法が注目され、既存の悪性腫瘍治療法との併用によって良い結果を上げている。福島医大では、小児腫瘍内科、臨床薬理学、放射線腫瘍科、消化器外科、呼吸器外科のクロスチームで研究を行ってきた。さらに、間葉系幹細胞治療講座を加えて、間葉系幹細胞療法の開発にも取り組んでいる。研究の対象は、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病や進行再発がん、放射線後の障害などにも拡大することを目指している。この研究は進行性悪性腫瘍に対する免疫細胞療法として、福島県立医科大学内の学内研究プロジェクト体制をとって取り組んでいる。

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。

2019年度に完遂した切除可能症例に対する術後アジュバント治療としての WT1 ペプチド + MUC1 パルス自家末梢血単球由来樹状細胞 (DC) 免疫療法の第 I / II a 相臨床試験の結果、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、腫瘍切除後者に対するアジュバント設定での WT1 / MUC1-DC ワクチン接種は安全に遂行可能であり、その臨床的意義を評価する大規模な前向き研究の必要性が示唆された。難治固形癌症例を対象として、新規調製法による自家末梢血由来高活性 NK 細胞免疫療法の第 I / 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。2～3週間隔で、それぞれ5回、7回のワクチン投与を実施した。いずれも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1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、免疫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分子に焦点を絞った。これら分子の、膵臓癌の早期診断マーカーとしての臨床的意義の可能性が示唆された。加えて、ヒトの悪性腫瘍の中で最も予後の悪い膠芽腫には他の癌腫で利用されているような体液診断マーカーがみつかっていなかったが、前年度までの研究で、その有望な候補として、神経膠腫の脳脊髄液中に高発現する膜結合型糖タンパクを同定している。今後は、この膜結合型糖タンパクを標的とする治療法の開発に結びつくことが期待される。

HLA 不適合に基づく、同種 T 細胞による抗腫瘍効果を利用した「小児再発・難治性急性白血病に対する低用量抗胸腺細胞免疫グロブリンを用いた T 細胞充満 HLA ハプロ移植の多施設共同単群非盲検試験 (Haplo-SCT16)」は特定臨床研

究として継続中であり、治療期間を1年延長し、予定症例数の確保を目指している。最近では移植後再発非寛解症例に加え、CAR-T細胞療法後の再発例など極めて難治例も登録され、約半数で寛解が得られ、非再発死亡も想定内に留まり、有効性と安全性が期待される。同様に再発・難治性小児がんの進行期患者に対しても造血細胞移植は同種免疫を介した移植片対抗腫瘍 (GVT) 効果が確認されている。ハプロ移植はHLAが2抗原以上不適合であるドナーからの移植であり、ドナー由来T細胞による強いGVT効果が認められ、特に横紋筋肉腫やユーイング肉腫の再発例に対して有効例が確認されている。今後は症例数の蓄積が必要である。

間葉系幹細胞の開発に関しては外部協同チームによるヒト周産期付属物由来の間葉系幹細胞の培養に成功している。現在、これまで廃棄されていた周産期付属物の有効な利活用を目指し、法的、倫理的、社会的な課題克服のための検討を開始した。これにより1) 商用利用への道筋・仲介機関の課題 (契約・有害事象対応・品質管理等)、2) 同意関連 (体性幹細胞の取得)、3) 情報管理・トレーサビリティについて紙面上での実効性を確認し、今後、臨床利用に向けた準備を進めていく予定である。

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、凍結中である。

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、同様に昨今の状況等から、凍結中である。膵臓癌術後アジュバントDC免疫療法の前方視のランダム化比較試験を先進医療Bの枠組みで多施設共同研究として推進すべく引き続き準備を進めている。 $\gamma\delta$ T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、免疫コンプレキソーム解析で得られた結果に関しては、上記の臨床的な有用性に関する研究と共に、膵臓癌の腫瘍免疫における生物学的意義に関する研究を進めてゆく予定である。上記高活性NK細胞療法については、今後、同種由来細胞製品の展開へのシフトを予定している。

胸腺癌に対する樹状細胞ワクチン療法については先述した先行研究を踏まえ、医師主導治験として実施するべく、PMDAと協議を続けてきたところであるが、ようやくPMDAの承認が得られ、さらに院内の実施体制が整備されたため、院内の治験審査委員会での審査を受けた。先ごろようやく承認が得られたが、新型コロナウイルスの感染拡大の影響もあり、開始時期を探っているところである。状況が整い次第、PMDAに治験届を行い、治験を進めて行く予定である。

ヒト周産期産物由来間葉系幹細胞に関しては、既に完成した特定加工施設の品質保証に向けた審査が進行中であり、今後、本施設で培養した間葉系幹細胞の非臨床試験を目指すことが必要である。

発表論文

- 1) Konuma T, Matsuda K, Shimomura Y, Tanoue S, Sugita J, Inamoto Y, Hirayama M, Ara T, Nakamae H, Ota S, Maruyama Y, Eto T, Uchida N, Tanaka M, Ishiwata K, Koi S, Takahashi S, Ozawa Y, Onizuka M, Kanda Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J, Yanada M. Effect of graft-versus-host disease on posttransplant outcomes following single cord blood transplantation in comparison to haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide for adult acute myeloid leukemia. *Transplant Cell Ther.* 2023 Mar 6:S2666-6367(23)01135-1. doi: 10.1016/j.jtct.2023.03.001. Online ahead of print.
- 2) Wakamatsu M, Murata M, Kanda J, Fukushima K, Fukuda T, Najima Y, Katayama Y, Ozawa Y, Tanaka M, Kanda Y, Eto T, Takada S, Kako S, Uchida N, Kawakita T, Yoshiko H, Ichinohe T, Atsuta Y, Terakura S; GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Different effects of thymoglobulin on acute leukemia with pre-transplant residual blasts in HLA mismatch transplantation. *Int J Hematol.* 2023 Feb 22. doi: 10.1007/s12185-023-03563-5. Online ahead of print.
- 3) Tokunaga M, Nakano N, Fuji S, Wake A, Utsunomiya A, Ito A, Eto T, Kawakita T, Mori Y, Moriuchi Y, Suehiro Y, Miyazaki Y, Uchida N, Sawayama Y, Ishitsuka K, Kanda J, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Fukuda T, Yoshimitsu M, Kato K. Cord blood is a suitable donor source of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell

- leukemia-lymphoma: a nationwide retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2023 Jan 21. doi: 10.1038/s41409-023-01919-3. Online ahead of print.
- 4) Katsuya H, Yamaguchi K, Dung TC, Sano H, Itamura H, Okamoto S, Yoshimura M, Ureshino H, Ando T, Zaimoku Y, Nakao S, Kimura S. Late graft failure with donor-derived GPI-deficient cells in a mixed chimera following allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2023 Jan 21. doi: 10.1038/s41409-023-01923-7. Online ahead of print.
 - 5) Kaida K, Ikegame K, Inoue T, Maruyama S, Ishii S, Uchida N, Doki N, Eto T, Fukuda T, Katayama Y, Takada S, Kawakita T, Ichinohe T, Atsuta Y, Daimon T, Ogawa H. Peritransplantation Glucocorticoid Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Promising Strategy for AML Patients With High Leukemic Burden: Comparison With Transplantations Using Other Donor Types. *Transplant Cell Ther.* 2023 Jan 12:S2666-6367(23)00029-5. doi: 10.1016/j.jtct.2023.01.005. Online ahead of print.
 - 6) Shimomura Y, Kitamura T, Nishikubo M, Sobue T, Uchida N, Doki N, Tanaka M, Ito A, Ishikawa J, Ara T, Ota S, Onizuka M, Sawa M, Ozawa Y, Maruyama Y, Ikegame K, Kanda Y, Ichinohe T, Fukuda T, Okamoto S, Teshima T, Atsuta Y. Effect of the COVID-19 pandemic on allogeneic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol.* 2022 Dec 14:1-8. doi: 10.1007/s12185-022-03508-4. Online ahead of print.
 - 7) Matsuda K, Konuma T, Fuse K, Masuko M, Kawamura K, Hirayama M, Uchida N, Ikegame K, Wake A, Eto T, Doki N, Miyakoshi S, Tanaka M, Takahashi S, Onizuka M, Kato K, Kimura T, Ichinohe T, Takayama N, Kobayashi H, Nakamae H, Atsuta Y, Kanda J, Yanada M. Comparison of transplant outcomes between haploidentical transplantation and single cord blood transplantation in non-remission acute myeloid leukaemia: A nationwide retrospective study. *Br J Haematol.* 2022 Oct 25. doi: 10.1111/bjh.18530. Online ahead of print.
 - 8) Nakamura Y, Mori T, Kako S, Yamazaki H, Kanda Y, Uchida N, Tanaka M, Nawa Y, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Onishi Y. Outcome of peripheral blood stem cell transplantation from HLA-identical sibling donors for adult patients with aplastic anemia. *Int J Hematol.* 2023 Mar;117(3):356-365. doi: 10.1007/s12185-022-03487-6. 2022 Nov 15.
 - 9) Yanada M, Yamasaki S, Konuma T, Mizuno S, Uchida N, Onai D, Fukuda T, Tanaka M, Ozawa Y, Eto T, Ikegame K, Sawa M, Katayama Y, Kawakita T, Onizuka M, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Age and allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2023;Mar;117(3):398-408. doi: 10.1007/s12185-022-03486-7. Epub 2022 Nov 6.
 - 10) Edahiro T, Ureshino H, Chishaki R, Fujino K, Mino T, Yoshida T, Fukushima N, Ichinohe T. Successful combination treatment with azacitidine and venetoclax for a patient with acute myeloid leukemia undergoing hemodialysis. *Leuk Lymphoma.* 2022 Dec; 63(14):3511-3512. doi: 10.1080/10428194.2022.2123230. Epub 2022 Sep 13.
 - 11) Edahiro T, Fukushima N, Otani T, Nakamori M, Nakamichi K, Chishaki R, Fujino K, Mino T, Yoshida T, Sugihara S, Nishizawa M, Ichinohe T. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Relapsed Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia after Cord Blood Transplantation and Blinatumomab Treatment: A Case Report and Literature Review. *Acta Haematol.* 2022;145(6):655-661. doi: 10.1159/000526132. Epub 2022 Jul 27.
 - 12) Sakatoku K, Kim SW, Okamura H, Kanaya M, Kato K, Yamasaki S, Uchida N, Kobayashi H, Fukuda T, Takayama N, Ishikawa J, Nakazawa H, Sakurai M, Ikeda T, Kondo T, Yoshioka S, Miyamoto T, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kondo E. Improved survival after single-unit cord blood transplantation using fludarabine and melphalan-based reduced-intensity conditioning for malignant lymphoma: impact of melphalan dose and graft-versus-host disease prophylaxis with mycophenolate mofetil. *Ann Hematol.* 2022 Dec;101(12):2743-2757. doi: 10.1007/s00277-022-04990-w. Epub 2022 Oct 5.
 - 13) Atsuta Y, Sugita J, Nakamae H, Maruyama Y, Ishiyama K, Shiratori S, Fukuda T, Kurata M, Shingai N, Ozawa Y, Masuko M, Nagafuji K, Takada S, Kako S, Kanda Y, Kanda J, Ichinohe T, Teshima T. Comparable survival outcomes with haploidentical stem cell transplantation and unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow*

- Transplant. 2022 Dec;57(12):1781-1787. doi: 10.1038/s41409-022-01822-3. Epub 2022 Sep 12.
- 14) Edahiro T, Ureshino H, Chishaki R, Fujino K, Mino T, Yoshida T, Fukushima N, Ichinohe T. Successful combination treatment with azacitidine and venetoclax as a bridging therapy for third allogeneic stem cell transplantation in a patient with 11q23/MLL-rearranged complex karyotype acute myeloid leukemia. *EJHaem*. 2022 Dec 26;4(1):273-375. <https://doi.org/10.1002/jha2.630>.
 - 15) Morita-Fujita M, Arai Y, Kondo T, Harada K, Uchida N, Toya T, Ozawa Y, Fukuda T, Ota S, Onizuka M, Kanda Y, Maruyama Y, Takada S, Kawakita T, Ara T, Ichinohe T, Kimura T, Atsuta Y, Kako S. Adult patients with Ph+ ALL benefit from conditioning regimen of medium-dose VP16 plus CY/TBI. *Hematol Oncol*. 2022 Dec;40(5):1041-1055. doi: 10.1002/hon.3046. Epub 2022 Jul 10.
 - 16) Chowdhury S, Fukushima N, Ichinohe T. CAR-T therapy: Blessing of 21st Century. *Hiroshima J Med Sci*. 2022 Dec;71: 57-66.
 - 17) Yoshikawa Y, Imamura M, Yamauchi M, Hayes CN, Aikata H, Okamoto W, Miyata Y, Okada M, Hattori N, Sugiyama K, Yoshioka Y, Toratani S, Takechi M, Ichinohe T, Ueda T, Takeno S, Kobayashi T, Ohdan H, Teishima J, Hide M, Nagata Y, Kudo Y, Iida K, Chayama K. Prevalence of immune-related adverse events and anti-tumor efficacy following immune checkpoint inhibitor therapy in Japanese patients with various solid tumors. *BMC Cancer*. 2022 Nov 29;22(1):1232. doi: 10.1186/s12885-022-10327-7.
 - 18) Ohira M, Kobayashi T, Tanaka Y, Imaoka Y, Sato K, Imaoka K, Nakano R, Doskali M, Piao J, Nakamura M, Yoshida T, Ichinohe T, Kawano R, Yoshimura K, Ueda K, Tamura N, Hirata T, Imamura M, Aikata H, Tanimine N, Kuroda S, Tahara H, Ide K, Ohdan H. Adoptive immunotherapy with natural killer cells from peripheral blood CD34+ stem cells to prevent hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy: a study protocol for an open-label, single-arm phase I study. *BMJ Open*. 2022 Nov 21;12(11):e064526. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064526.
 - 19) Sugita J, Atsuta Y, Nakamae H, Maruyama Y, Ishiyama K, Shiratori S, Fukuda T, Kurata M, Shingai N, Ozawa Y, Masuko M, Nagafuji K, Uchida N, Tanaka M, Onizuka M, Kanda J, Kimura T, Ichinohe T, Teshima T. Comparable survival outcomes with haploidentical stem cell transplantation and cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Nov;57(11):1681-1688. doi: 10.1038/s41409-022-01770-y. Epub 2022 Aug 20.
 - 20) Harada K, Najima Y, Kato M, Fuji S, Shinohara A, Nakamae H, Toyosaki M, Ashiarai M, Onizuka M, Hashii Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Nakasone H. Outcomes of salvage haploidentical transplantation using posttransplant cyclophosphamide for graft failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2022 Nov;116(5):744-753. doi: 10.1007/s12185-022-03405-w. Epub 2022 Jun 29.
 - 21) Jo T, Arai Y, Kondo T, Mizuno S, Hirabayashi S, Inamoto Y, Doki N, Fukuda T, Ozawa Y, Katayama Y, Kanda Y, Fukushima K, Matsuoka KI, Takada S, Sawa M, Ashida T, Onizuka M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J, Yanada M. Advantages of peripheral blood stem cells from unrelated donors versus bone marrow transplants in outcomes of adult acute myeloid leukemia patients. *Cytotherapy*. 2022 Oct;24(10):1013-1025. doi: 10.1016/j.jcyt.2022.05.009. Epub 2022 Jun 18.
 - 22) Harada K, Morita-Fujita M, Fukuda T, Ozawa Y, Doki N, Toyosaki M, Maruyama Y, Kanda Y, Ashida T, Eto T, Takada S, Uchida N, Ichinohe T, Kanda J, Onizuka M, Atsuta Y, Kako S, Arai Y. Overcoming minimal residual disease using intensified conditioning with medium-dose etoposide, cyclophosphamide and total body irradiation in allogeneic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Cytotherapy*. 2022 Sep;24(9):954-961. doi: 10.1016/j.jcyt.2022.03.004. Epub 2022 May 7.
 - 23) Shimazu Y, Murata M, Kondo T, Minami Y, Tachibana T, Doki N, Uchida N, Ozawa Y, Yano S, Fukuda T, Kato J, Ara T, Eto T, Ishikawa J, Nakamae H, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T; working group of the Japan Society for Transplantation and Cellular Therapy. The new generation tyrosine kinase inhibitor improves the survival of chronic myeloid leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation *Hematol Oncol*. 2022 Aug;40(3):442-456. doi: 10.1002/hon.3000. Epub 2022 Apr 12.

- 24) Kanda J, Hirabayashi S, Yokoyama H, Kawase T, Tanaka H, Uchida N, Taniguchi S, Takahashi S, Onizuka M, Tanaka M, Sugio Y, Eto T, Kanda Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S; Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy's HLA Working Group. Effect of Multiple HLA Locus Mismatches on Outcomes after Single Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jul;28(7):398.e1-398.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2022.05.005. Epub 2022 May 13.
- 25) Yokoyama H, Kanaya M, Iemura T, Hirayama M, Yamasaki S, Kondo T, Uchida N, Takahashi S, Tanaka M, Onizuka M, Ozawa Y, Kozai Y, Eto T, Sugio Y, Hamamura A, Kawakita T, Aotsuka N, Takada S, Wake A, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M, Morishima S. Improved outcomes of single-unit cord blood transplantation for acute myeloid leukemia by killer immunoglobulin-like receptor 2DL1-ligand mismatch. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Jul;57(7):1171-1179. doi: 10.1038/s41409-022-01700-y. Epub 2022 May 10.
- 26) Shimada H, Tanizawa A, Kondo T, Nagamura-Inoue T, Yasui M, Tojo A, Muramatsu H, Eto T, Doki N, Tanaka M, Sato M, Noguchi M, Uchida N, Takahashi Y, Sakata N, Ichinohe T, Hashii Y, Kato K, Atsuta Y, Ohashi K; Pediatric and Adult CML/MPN Working Groups of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy. Prognostic Factors for Outcomes of Allogeneic HSCT for Children and Adolescents/Young Adults With CML in the TKI Era. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jul;28(7):376-389. doi: 10.1016/j.jtct.2022.04.011. Epub 2022 Apr 18.
- 27) 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 Jun 1;97(6):780-790. doi: 10.1002/ajh.26544. Epub 2022 Mar 30.
- 28) Konuma T, Mizuno S, Kondo T, Arai Y, Uchida N, Takahashi S, Tanaka M, Kuriyama T, Miyakoshi S, Onizuka M, Ota S, Sugio Y, Kouzai Y, Kawakita T, Kobayashi H, Ozawa Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy. Improved trends in survival and engraftment after single cord blood transplantation for adult acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2022 May 25;12(5):81. doi: 10.1038/s41408-022-00678-6.
- 29) Sekiya T, Kasahara H, Takemura R, Fujita S, Kato J, Doki N, Katayama Y, Ozawa Y, Takada S, Eto T, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Onizuka M, Atsuta Y, Okamoto S, Yoshimura A, Takaki S, Mori T. Essential Roles of the Transcription Factor NR4A1 in Regulatory T Cell Differentiation under the Influence of Immunosuppressants. *J Immunol.* 2022 May 1;208(9):2122-2130. doi: 10.4049/jimmunol.2100808. Epub 2022 Apr 6.
- 30) 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 May;36(5):1361-1370. doi: 10.1038/s41375-022-01545-w. Epub 2022 Mar 28.
- 31) Sawano T, Tsubokura M, Ohto H, Kamiya K, Takenoshita S. An attack on a nuclear power plant during a war is indiscriminate terrorism. *Lancet.* 2022 Apr;399(10333):1379.
- 32) Ohto H. Guest Editorial: Two hits and four factors affecting the development of, or resistance to, transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci.* 2022 Apr;61(2):103401.
- 33) Nollet KE, Ngoma AM, Ohto H. Transfusion-associated graft-versus-host disease, transfusion-associated hyperkalemia, and potassium filtration: advancing safety and sufficiency of the blood supply. *Transfus Apher Sci.* 2022 Apr;61(2):103408.
- 34) Sun Z, Imano H, Eguchi E, Hayashi F, Ohira T, Cui R, Yasumura S, Sakai A, Shimabukuro M, Ohto H, Kamiya K, Iso H. The Associations between Evacuation Status and Lifestyle-Related Diseases in Fukushima after the Great East Japan Earthquake: The Fukushima Health Management Survey. *Int J Environ Res.* 2022 May;19(9):5661.
- 35) Satoh H, Okazaki K, Ohira T, Sakai A, Hosoya M, Yasumura S, Kawasaki Y, Hashimoto K, Ohtsuru A, Takahashi

- A, Watanabe K, Shimabukuro M, Kazama JJ, Hashimoto S, Kobashi G, Ohira H, [Ohto H](#), Kamiya K. Relationship between risk of hyper- low-density lipoprotein cholesterolemia and evacuation after the Great East Japan Earthquake. *Journal of Epidemiology*. 2022 Jun;32(6):277-282.
- 36) Ikeda K, Minakawa K, Yamahara K, Yamada-Fujiwara M, Okuyama Y, Fujiwara SI, Yamazaki R, Kanamori H, Iseki T, Nagamura-Inoue T, Kameda K, Nagai K, Fujii N, Ashida T, Hirose A, Takahashi T, [Ohto H](#), Comparison of cryoprotectants in hematopoietic cell infusion-related adverse events. *Transfusion*. 2022 Jun;62(6):1280-1288.
- 37) Kobari E, Tanaka K, Nagao M, Okazaki K, Hayashi F, Kazama S, Ohira T, Yasumura S, Shimabukuro M, Maeda M, Sakai A, Yabe H, Hosoya M, Takahashi A, Harigane M, [Ohto H](#), Kamiya K, Kazama JJ. Impact of lifestyle and psychosocial factors on the onset of hypertension after the Great East Japan earthquake: a 7-year follow-up of the Fukushima Health Management Survey. *Hypertens Res*. 2022 Jun;45(10):1609-1621.
- 38) Yamamoto K, Takita M, Kami M, Takemoto Y, Ohira T, Maeda M, Yasumura S, Sakai A, Hosoya M, Okazaki K, Yabe H, Kitamura T, Tsubokura M, Shimabukuro M, [Ohto H](#), Kamiya K. Changes in the proportion of anemia among young women after the Great East Japan Earthquake: the Fukushima health management survey. *Sci Rep*. 2022 Jun;12(1):10805.
- 39) Sano H, Mochizuki K, Kobayashi S, Ohara Y, Takahashi N, Kudo S, Ikeda K, [Ohto H](#), Kikuta A. T-cell replete haploidentical stem cell transplantation with low dose anti-thymocyte globulin for relapsed/refractory Ewing sarcoma family tumors. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022 Jul;5(7): e1519.
- 40) Kobayashi T, Maeda M, Nakayama C, Takebayashi Y, Sato H, Setou N, Momoi M, Horikoshi N, Yasumura S, [Ohto H](#). Disaster Resilience Reduces Radiation-Related Anxiety Among Affected People 10 Years After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. *Front Public Health*. 2022 Jul; 10:839442.
- 41) Go H, Ono J, [Ohto H](#), Nollet KE, Sato K, Kume Y, Maeda H, Chishiki M, Haneda K, Ichikawa H, Kashiwabara N, Kanai Y, Ogasawara K, Sato M, Hashimoto K, Nunomura S, Izuhara K, Hosoya M. Can serum periostin predict bronchopulmonary dysplasia in premature infants? *Pediatr Res*. 2022 Oct; 92(4):1108-1114.
- 42) Yasuda Uemura M, Ohira T, Yasumura S, Sakai A, Takahashi A, Hosoya M, Nagao M, Nakano H, [Ohto H](#), Kamiya K. Association between lifestyle habits and the prevalence of abdominal obesity after the Great East Japan Earthquake: The Fukushima Health Management Survey. *Journal of Epidemiology*. 2022 Nov; 32(11):496-501.
- 43) Ma E, Ohira T, Yasumura S, Hosoya M, Miyazaki M, Okazaki K, Nagao M, Hayashi F, Nakano H, Eguchi E, Funakubo N, Shimabukuro M, Yabe H, Maeda M, [Ohto H](#), Kamiya K. Development of a Japanese Healthy Diet Index: The Fukushima Health Management Survey 2011. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov; 19(22):14858.
- 44) [Ohto H](#), Flegel WA, Safic Stanic H. When should RhD-negative recipients be spared the transfusion of DEL red cells to avoid anti-D alloimmunization? *Transfusion*. 2022 Nov; 62(11):2405-2408.
- 45) Hayashi F, Ohira T, Sato S, Nakano H, Okazaki K, Nagao M, Shimabukuro M, Sakai A, Kazama JJ, Hosoya M, Takahashi A, Maeda M, Yabe H, Yasumura S, [Ohto H](#), Kamiya K. Association between Dietary Diversity and Sociopsychological Factors and the Onset of Dyslipidemia after the Great East Japan Earthquake: Fukushima Health Management Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov; 19(22):14636.
- 46) Yamamoto K, Takita M, Kami M, Tani Y, Yamamoto C, Zhao T, Ohira T, Maeda M, Yasumura S, Sakai A, Hosoya M, Okazaki K, Yabe H, Tsubokura M, Shimabukuro M, [Ohto H](#), Kamiya K. Loss of participation among evacuees aged 20-37 years in the disaster cohort study after the Great East Japan Earthquake. *Sci Rep*. 2022 Nov; 12(1):19600.
- 47) Ma E, Ohira T, Hirai H, Okazaki K, Nagao M, Hayashi F, Nakano H, Suzuki Y, Sakai A, Takahashi A, Kazama JJ, Yabe H, Maeda M, Yasumura S, [Ohto H](#), Kamiya K, Shimabukuro M. Dietary Patterns and New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus in Evacuees after the Great East Japan Earthquake: A 7-Year Longitudinal Analysis in the Fukushima Health Management Survey. *Nutrients*. 2022 Nov; 14(22):4872.
- 48) Suzuki S, Suzuki S, Iwadate M, Matsuzuka T, Shimura H, Ohira T, Furuya F, Suzuki S, Yasumura S, Yokoya S, [Ohto H](#), Kamiya K. Possible Association Between Thyroid Nodule Formation and Developmental Alterations in

- the Pituitary-Thyroid Hormone Axis in Children and Adolescents: The Fukushima Health Management Survey. *Thyroid*. 2022 Nov; 32(11):1316-1327
- 49) Hirai H, Nagao M, Ohira T, Maeda M, Okazaki K, Nakano H, Hayashi F, Harigane M, Suzuki Y, Takahashi A, Sakai A, Kazama JJ, Hosoya M, Yabe H, Yasumura S, Ohto H, Kamiya K, Shimabukuro M. Psychological burden predicts new-onset diabetes in men: A longitudinal observational study in the Fukushima Health Management Survey after the Great East Japan earthquake. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec; 13:1008109.
- 50) Ohto H, Uchikawa M, Ito S, Wada I, Nollet KE, Omae Y, Ogasawara K, Tokunaga K. The KANNO blood group system. *Immunohematology*. 2022 Dec; 38(4):119-122.
- 51) Sakai A, Nagao M, Nakano H, Ohira T, Ishikawa T, Hosoya M, Shimabukuro M, Takahashi A, Kazama JJ, Okazaki K, Hayashi F, Yasumura S, Ohto H, Kamiya K. Effects of External Radiation Exposure Resulting From the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident on the Health of Residents in the Evacuation Zones: the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2022 Dec; 32(Supplement_XII): S84-S94.
- 52) Nakaya T, Takahashi K, Takahashi H, Yasumura S, Ohira T, Shimura H, Suzuki S, Suzuki S, Iwadate M, Yokoya S, Ohto H, Kamiya K. Revisiting the Geographical Distribution of Thyroid Cancer Incidence in Fukushima Prefecture: Analysis of Data From the Second- and Third-round Thyroid Ultrasound Examination. *J Epidemiol*. 2022 Dec; 32(Supplement_XII): S76-S83.
- 53) Kyojuka H, Murata T, Yasuda S, Ishii K, Fujimori K, Goto A, Yasumura S, Ota M, Hata K, Suzuki K, Nakai A, Ohira T, Ohto H, Kamiya K. The Effects of the Great East Japan Earthquake on Perinatal Outcomes: Results of the Pregnancy and Birth Survey in the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2022 Dec; 32(Supplement_XII): S57-S63.
- 54) Maeda M, Harigane M, Horikoshi N, Takebayashi Y, Sato H, Takahashi A, Momoi M, Goto S, Oikawa Y, Mizuki R, Miura I, Itagaki S, Yabe H, Ohira T, Yasumura S, Ohto H, Kamiya K. Long-Term, Community-based Approach for Affected People Having Problems With Mental Health and Lifestyle Issues After the 2011 Fukushima Disaster: the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2022 Dec; 32(Supplement_XII): S47-S56.
- 55) Ohira T, Nakano H, Okazaki K, Hayashi F, Nagao M, Sakai A, Hosoya M, Shimabukuro M, Takahashi A, Kazama JJ, Hashimoto S, Kawasaki Y, Satoh H, Kobashi G, Yasumura S, Ohto H, Kamiya K. Trends in Lifestyle-related Diseases and Their Risk Factors After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident: Results of the Comprehensive Health Check in the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2022 Dec; 32(Supplement_XII): S36-S46.
- 56) Yasumura S, Ohira T, Ishikawa T, Shimura H, Sakai A, Maeda M, Miura I, Fujimori K, Ohto H, Kamiya K. Achievements and Current Status of the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2022 Dec; 32(Supplement_XII): S3-S10.
- 57) Shimura H, Suzuki S, Yokoya S, Iwadate M, Suzuki S, Matsuzuka T, Setou N, Ohira T, Yasumura S, Suzuki S, Ohto H, Kamiya K; Thyroid Ultrasound Examination Group. A Comprehensive Review of the Progress and Evaluation of the Thyroid Ultrasound Examination Program, the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2022 Dec; 32(Supplement_XII): S23-S35.
- 58) Ishikawa T, Yasumura S, Akahane K, Yonai S, Sakai A, Kurihara O, Hosoya M, Sakata R, Ohira T, Ohto H, Kamiya K. A Comprehensive Review of the Progress and Evaluation of the Thyroid Ultrasound Examination Program, the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2022 Dec; 32(Supplement_XII): S11-S22.
- 59) Yasuda S, Okazaki K, Nakano H, Ishii K, Kyojuka H, Murata T, Fujimori K, Goto A, Yasumura S, Ota M, Hata K, Suzuki K, Nakai A, Ohira T, Ohto H, Kamiya K. Effects of External Radiation Exposure on Perinatal Outcomes in Pregnant Women After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident: the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2022 Dec; 32(Supplement_XII): S104-S114.
- 60) Keiya Fujimori, Kayoko Ishii, Hyo Kyojuka, Shun Yasuda, Tuyoshi Murata, Aya Goto, Seiji Yasumura, Misao Ota,

- Kenichi Hata, Kouta Suzuki, Akihito Nakai, Tetsuya Ohira, Hitoshi Ohto, Kenji Kamiya. Trends in pregnancy and birth after the Great East Japan earthquake and Fukushima Daiichi nuclear power plant accident in the Fukushima prefecture: A 7-year survey. **HEALTH EFFECTS OF THE FUKUSHIMA NUCLEAR DISASTER (Book) 2022 :81-98.**
- 61) Tetsuya Ohira, Hironori Nakano, Kanako Okazaki, Fumikazu Hayashi, Masanori Nagano, Akira Sakai, Mitsuki Hosoya, Michiya Shimabukuro, Seiji Yasumura, Hitoshi Ohto, Kenji Kamiya, for the Fukushima Health Management Survey Group. Lifestyle-related diseases caused by evacuation: Results of the comprehensive health check in the Fukushima health management survey. **HEALTH EFFECTS OF THE FUKUSHIMA NUCLEAR DISASTER (Book) 2022 :99-121.**
- 62) Ikeda S, Ikeda A, Ohira T, Sakai A, Shimabukuro M, Maeda M, Yabe H, Nagao M, Yasumura S, Ohto H, Kamiya K, Tanigawa T. Longitudinal Trends in Blood Pressure Associated with The Changes in Living Environment Caused by the Great East Japan Earthquake: The Fukushima Health Management Survey. **Int J Environ Res Public Health. 2023 Jan;20(1):857.**
- 63) Kawasaki Y, Nakano H, Hayashi F, Hosoya M, Yasumura S, Ohira T, Satoh H, Suzuki H, Takahashi A, Sakai A, Shimabukuro M, Ohto H, Kamiya K. Obesity and glucose metabolism abnormalities by post-disaster evacuation. **Pediatr Int. 2023 Jan;65(1):e15400.**
- 64) Go H, Ogasawara K, Maeda H, Ohto H, Nollet KE, Iwasa H, Kawasaki Y, Hosoya M. Predicting neonatal mortality with a disseminated intravascular coagulation scoring system. **Int J Hematol. 2023 Feb; 117(2):278-282.**
- 65) Masayuki Watanabe, Yuki Matsumura, Hikaru Yamaguchi, Hayato Mine, Hironori Takagi, Yuki Ozaki, Mitsuro Fukuhara, Satoshi Muto, Naoyuki Okabe, Yutaka Shio, Hiroyuki Suzuki. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung controlled for 4 years by a single administration of pembrolizumab: A case report. **Thoracic Cancer. 2022; 13: 2817-2822.**
- 66) Mitsuro Fukuhara, Satoshi Muto, Sho Inomata, Hikaru Yamaguchi, Hayato Mine, Hironori Takagi, Yuki Ozaki, Masayuki Watanabe, Takuya Inoue, Takumi Yamaura, Naoyuki Okabe, Yuki Matsumura, Takeo Hasegawa, Jun Osugi, Mika Hoshino, Mitsunori Higuchi, Yutaka Shio, Hiroyuki Suzuki. The clinical significance of tertiary lymphoid structure and its relationship with peripheral blood characteristics in patients with surgically resected non-small cell lung cancer: a single-center, retrospective study. **Cancer Immunology, Immunotherapy. 2022; 71(5): 1129-1137.**
- 67) Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu CH, Adenis A, El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghiroli MI, Holtved E, Ostoich SA, Kim HR, Ueno M, Mansoor W, Yang WC, Liu T, Bridgewater J, Makino T, Xynos I, Liu X, Lei M, Kondo K, Patel A, Gricar J, Chau I, Kitagawa Y; CheckMate 648 Trial Investigators (Kono K). Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. **N Engl J Med. 2022; 386 (5): 449-462.**
- 68) Hanayama H, Katagata M, Sato T, Nakano H, Matsumoto T, Tada T, Watanabe Y, Hayase S, Okayama H, Momma T, Kato T, Hashimoto M, Nakamura J, Hikichi T, Saze Z, Kono K. Clinical Outcomes of Laparoscopic and Endoscopic Cooperative Surgery for Gastric Gastrointestinal Stromal Tumor. **Fukushima J Med Sci. 2022; 68 (3): 169-174.**
- 69) Ito M, Mimura K, Nakajima S, Saito K, Min AKT, Okayama H, Saito M, Momma T, Saze Z, Ohtsuka M, Yamamoto T, Kono K. Immune Escape Mechanism Behind Resistance to Anti-PD-1 Therapy in Gastrointestinal Tract Metastasis in Malignant Melanoma Patients with Multiple Metastases. **Cancer Immunol Immunother. 2022; 71;(9): 2293-2300.**
- 70) Kaneta A, Nakajima S, Okayama H, Matsumoto T, Saito K, Kikuchi T, Endo E, Ito M, Mimura K, Kanke Y, Saito M, Saze Z, Fujita S, Sakamoto W, Onozawa H, Momma T, Ohki S, Kono K. Role of the cGAS-STING Pathway in Regulating the Tumor-Immune Microenvironment in dMMR/MSI Colorectal Cancer. **Cancer Immunol Immunother. 2022; 71(11): 2765-2776.**
- 71) Kaneta A, Sato T, Nakano H, Matsumoto T, Tada T, Watanabe Y, Hanayama H, Hayase S, Saze Z, Kono K.

- Preoperative Bacterial Culture Can Predict Severe Pneumonia in Patients Receiving Esophagectomy. *Fukushima J Med Sci.* **2022**; **68** (2) : 109-116.
- 72) Kawamura H, Honda M, Takano Y, Kinuta S, Kamiga T, Saji S, Kono K. Prognostic Role of Carcinoembryonic Antigen and Carbohydrate Antigen 19-9 in Stage IV Colorectal Cancer. *Anticancer Res.***2022**; **42** (8) : 3921-3928.
- 73) Kobayashi H, Honda M, Kawamura H, Takiguchi K, Muto A, Yamazaki S, Teranishi Y, Shiraso S, Kono K, Hori S, Kamiga T, Iwao T, Yamashita N. Clinical Impact of Gastrectomy for Gastric Cancer Patients with Positive Lavage Cytology without Gross Peritoneal Dissemination. *J Surg Oncol.* **2022**; **125** (4) : 615-620.
- 74) Matsumoto T, Ohki S, Kaneta A, Matsuishi A, Maruyama Y, Yamada L, Tada T, Hanayama H, Watanabe Y, Hayase S, Okayama H, Sakamoto W, Momma T, Saze Z, Kono K. Systemic Inflammation Score as a Preoperative Prognostic Factor for Patients with pT2-T4 Resectable Gastric Cancer: A Retrospective Study. *BMC Surgery.* **2023**; **23** (1) : 8.
- 75) 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.* **2022**; **126** (6) : 917-926.
- 76) Miyakawa T, Kawamura H, Honda M, Takano Y, Kinuta S, Kamiga T, Yamazaki S, Muto A, Shiraso S, Yamashita N, Iwao T, Kono K, Konno S. Impact of Histological Subtype on Prognosis in Stage IV Colorectal Cancer: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* **2022**; **17** (3) : e0264652.
- 77) Nakajima S, Mimura K, Kaneta A, Saito K, Katagata M, Okayama H, Saito M, Saze Z, Watanabe Y, Hanayama H, Tada T, Sakamoto W, Momma T, Ohira H, Kono K. Radiation-Induced Remodeling of the Tumor Microenvironment through Tumor Cell-Intrinsic Expression of cGAS-STING in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2023 Mar 15**; **115**(4):957-971. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.10.028. PMID: 36368436
- 78) Sakamoto W, Kanke Y, Onozawa H, Okayama H, Endo H, Fujita S, Saito M, Saze Z, Momma T, Kono K. Short-Term Outcomes of Neoadjuvant Chemotherapy with Capecitabine Plus Oxaliplatin for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer Followed by Total or Tumor-Specific Mesorectal Excision with or without Lateral Pelvic Lymph Node Dissection. *Fukushima J Med Sci.***2022**; **68** (2) : 89-95.
- 79) Watanabe M, Toh Y, Ishihara R, Kono K, Matsubara H, Miyazaki T, Morita M, Murakami K, Muro K, Numasaki H, Oyama T, 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, 2015. *Esophagus.* **2023**; **20** (1) : 1-28.
- 80) 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.* **2022**; **19** (1) : 1-26.
- 81) Yamada L, Saito M, Suzuki H, Mochizuki S, Endo E, Kase K, Ito M, Nakano H, Yamauchi N, Matsumoto T, Kaneta A, Kanke Y, Onozawa H, Hanayama H, Okayama H, Fujita S, Sakamoto W, Watanabe Y, Hayase S, Saze Z, Momma T, Ohki S, Kono K. Incidence of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis in the Retrosternal Reconstruction after Esophagectomy. *BMC Surg.* **2022**; **22** (1) : 91.
- 82) 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.* **2023 Mar**; **54**(1):56-61. doi: 10.1007/s12029-021-00797-6.
- 83) Maejima Y, Yokota S, Ono T, Yu Z, Yamachi M, Hidema S, Nollet KE, Nishimori K, Tomita H, Yaginuma H, Shimomura K. Identification of oxytocin expression in human and murine microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* **2022 Dec 20**; **119**:110600.

- 84) Ono Y, Saito M, Sakamoto K, Maejima Y, Misaka S, Shimomura K, Nakanishi N, Inoue S, Kotani J. C188-9, a specific inhibitor of STAT3 signaling, prevents thermal burn-induced skeletal muscle wasting in mice. *Front Pharmacol* 2022 Dec 16; 13:1031906
- 85) Shikano H, Ikeda A, Maejima Y, Kobayashi S, Terauchi T, Yokoyama J, Shimomura K, Taira S. Optimization of the use of Py-Tag for next generation derivatization reagents in imaging mass spectrometry. *J Biosci Bioeng* 2022 Sep; 134(3): 2022 Sep;134(3):264-268.
- 86) Misaka S, Ono Y, Taudte RV, Hoier E, Ogata H, Ono T, Konig J, Watanabe H, Fromm MF, Shimomura K. Exposure to fenofenadine, but not pseudoephedrine, is markedly decreased by green tea extract in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2022 Sep; 112(3):627-634.
- 87) Imai R, Mizuno K, Omiya Y, Mizoguchi K, Maejima Y, Shimomura K. The effects of ninjin'yoeito on the electrophysiological properties of dopamine neurons in ventral tegmental area/substantia nigra pars compacta and medium spiny neurons in the nucleus accumbens. *Aging (Albany NY)* 2022 Jun 3;14(11):4634-4652.
- 88) 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
- 89) 武藤哲史, 猪俣頌, 山口光, 峯勇人, 高木玄教, 渡部晶之, 尾崎有紀, 井上卓哉, 山浦匠, 福原光朗, 岡部直行, 松村勇輝, 長谷川剛生, 大杉純, 星野実加, 樋口光徳, 塩豊, 鈴木弘行. 非小細胞肺癌での β -catenin 発現と免疫チェックポイント阻害薬の治療効果. *癌と化学療法*. 49(9) : 947-949, 2022
- 90) 菊田 敦, 小林 正悟. 感染予防と治療 標準感染予防, 小児血液・腫瘍学改訂第2版, 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社, 2022 : 254-256
- 91) 菊田 敦. 顆粒球減少症, 小児科診療ガイドライン第5版, 総合医学社, 2022 : 399-403

代表的な学会発表 : (O= 口頭, P= ポスター)

<国際学会>

- 1) Takeshi Sugio, Koji Kato, Naoyuki Uchida, Kohta Miyawaki, Matthias Niemann, Eric Spierings, Makoto Onizuka, Yasufumi Uehara, Masatsugu Tanaka, Noriko Doki, Tetsuya Eto, Hikaru Kobayashi, Yumiko Maruyama, Tatsuo Ichinohe, Junya Kanda, Yoshiko Atsuta, Satoko Morishima. Indirectly recognizable epitopes derived from recipient mismatched HLA-B are associated with adverse prognosis in single-unit cord blood transplantation. The 64th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, December 10, 2022. (O)
- 2) Yasuyuki Arai, Yoshiko Atsuta, Ruta Brazauskas, Naya He, Shahrukh Hashmi, Lesile Lehman, William A Wood, Hemalatha G Rangarajan, Shingo Yano, Shinichi Kako, Masamitsu Yanada, Yukiyasu Ozawa, Noriko Doki, Yoshinobu Kanda, Takahiro Fukuda, Yuta Katayama, Tatsuo Ichinohe, Junji Tanaka, Junya Kanda, Takanori Teshima, Shinichiro Okamoto, Wael Saber. International collaborative study to compare the prognosis for acute leukemia patients transplanted with intensified myeloablative regimens. The 64th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, December 10, 2022. (P)
- 3) Satoshi Nishiwaki, Isamu Sugiura, Shin Fujisawa, Yoshihiro Hatta, Noriko Doki, Shingo Kurahashi, Yasunori Ueda, Nobuaki Dobashi, Tomoya Maeda, Yasuhiro Taniguchi, Masatsugu Tanaka, Shinichi Kako, Tatsuo Ichinohe, Takahiro Fukuda, Yoshiko Atsuta, Shigeki Ohtake, Yuichi Ishikawa, Hitoshi Kiyoi, Itaru Matsumura, Yasushi Miyazaki. Poor prognostic combination of additional chromosome abnormalities in Ph+ALL: JALSG TKI-SCT study. The 64th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, December 10, 2022. (P)
- 4) Atsushi Marumo, Satoshi Wakita, Kaoru Morita, Shinichi Kako, Takashi Toya, Yuho Najima, Noriko Doki, Junya Kanda, Junya Kuroda, Shinichiro Mori, Atsushi Satake, Kensuke Usuki, Toshimitsu Ueki, Nobuhiko Uoshima, Yutaka Kobayashi, Eri Kawata, Kazutaka Nakayama, Yuhei Nagao, Katsuhiko Shono, Motoharu Shibusawa, Jiro

Tadokoro, Masao Hagihara, Hitoji Uchiyama, Naoyuki Uchida, Yasushi Kubota, Shinya Kimura, Hisao Nagoshi, Tatsuo Ichinohe, Saiko Kurosawa, Sayuri Motomura, Akiko Hashimoto, Hideharu Muto, Eriko Sato, Masao Ogata, Kenjiro Mitsuhashi, Jun Ando, Haruko Tashiro, Masahiro Sakaguchi, Shunsuke Yui, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Miho Miyata, Arai Haruka, Masayuki Kanda, Kako Itabashi, Takahiro Fukuda, Yoshinobu Kanda, Hiroki Yamaguchi. Mutational analysis of DNMT3A improves the prognostic stratification using NPM1/FLT3-ITD genotypes in patients with acute myeloid leukemia. The 64th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, December 12, 2022. (P)

- 5) Junya Kanda, Kenta Kono, Yoshihiro Inamoto, Naoyuki Uchida, Noriko Doki, Masatsugu Tanaka, Masashi Sawa, Makoto Onizuka, Yuta Katayama, Tetsuya Eto, Ken-ichi Matsuoka, Takahiro Fukuda, Takahide Ara, Yukiyasu Ozawa, Toshiro Kawakita, Keisuke kato, Koji Uchiyama, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Fumihiko Kimura. Donor selection considering donor age in hematopoietic cell transplant recipients 50-75 years of age. The 64th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, December 12, 2022. (P)
- 6) Suzuki Y, Multidisciplinary cancer radiation therapy including Targeted alpha particle therapy from Fukushima Medical University, 13th World Federation of Nuclear Medicine and Biology, Kyoto, 2022. (シンポジウム) (O)

<国内学会>

- 1) 土石川佳世, 橋羽太一, 馬郡健太, 枝廣太郎, 佐藤寛之, 本庶仁子, 西澤正俊, 佐久間哲史, 山本卓, 鈴木隆二, 一戸辰夫. ゲノム編集 T 細胞における染色体転座の digital PCR を用いた定量的解析. 第 44 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 神奈川県横浜市 (ハイブリッド開催), 2022 年 5 月 13 日 (O)
- 2) 藤野啓太, 福島伯泰, 樗木錬, 枝廣太郎, 美濃達治, 山賀聡之, 吉田徹巳, 西澤正俊, 志馬伸朗, 一戸辰夫. 同種造血幹細胞移植後早期における ICU 入室の予測因子と転帰. 第 44 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 神奈川県横浜市 (ハイブリッド開催), 2022 年 5 月 14 日 (O)
- 3) 枝廣太郎, 福島伯泰, 大谷達矢, 中森正博, 中道一生, 樗木錬, 藤野啓太, 美濃達治, 吉田徹巳, 杉原清香, 西澤正俊, 一戸辰夫. 臍帯血移植後再発にプリナツモマブ投与後, 進行性多巣性白質脳症を来した Ph 陽性急性リンパ性白血病の 1 例. 第 44 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 神奈川県横浜市 (ハイブリッド開催), 2022 年 5 月 14 日 (P)
- 4) Kayo Toishigawa, Taro Edahiro, Kenta Magoori, Hiroyuki Sato, Yasuko Honjo, Masatoshi Nishizawa, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Ryuji Suzuki, Tatsuo Ichinohe. Effect of Platinum TALEN mRNA nucleic acid modification on T cell receptor gene editing efficiency. 第 84 回日本血液学会学術集会, 福岡県福岡市 (ハイブリッド開催), 2022 年 10 月 14 日 (O)
- 5) Tetsumi Yoshida, Yuji Hirata, Kazutaka Kitaura, Ren Chishaki, Keita Fujino, Taro Edahiro, Tatsuji Mino, Kayo Toishigawa, Sayaka Sugihara, Yukiko Nakamura, Shin-Ichi Yamazaki, Michiya Yokozaki, Yukio Nakamura, Masatoshi Nishizawa, Noriyasu Fukushima, Ryuji Suzuki, Tatsuo Ichinohe. Dynamics of immune repertoire after SARS-CoV-2 vaccination in recipients of allogeneic HCT. 第 84 回日本血液学会学術集会, 福岡県福岡市 (ハイブリッド開催), 2022 年 10 月 15 日 (P)
- 6) 土石川佳世, 馬郡健太, 枝廣太郎, 佐藤寛之, 福永早央里, 本庶仁子, 嬉野博志, 佐久間哲史, 山本卓, 鈴木隆二, 一戸辰夫. Platinum TALEN と長鎖一本鎖 DNA による T 細胞受容体遺伝子を標的とするゲノム編集. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 愛知県名古屋市, 2023 年 2 月 10 日. (O)
- 7) 枝廣太郎, 樗木錬, 藤野啓太, 吉田徹巳, 美濃達治, 杉原清香, 嬉野博志, 一戸辰夫. 2 回目の同種移植後に再発した難治性 AML に対するアザシチジン・ベネトクラックス橋渡し治療後の救援移植. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 愛知県名古屋市, 2023 年 2 月 11 日. (P)
- 8) 藤野啓太, 嬉野博志, 樗木錬, 枝廣太郎, 美濃達治, 杉原清香, 吉田徹巳, 一戸辰夫. 広汎な HLA クラス I 抗原への反応性を呈する抗 HLA 抗体存在下にさい帯血移植を行った AML の一例. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 愛知県名古屋市, 2023 年 2 月 12 日. (P)
- 9) 一戸辰夫. 教育講演:造血細胞移植における NGS-HLA タイピングの役割. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会,

愛知県名古屋市，オンデマンド配信，(O)

- 10) 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，塩豊，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，腫瘍の微小環境に着目したバイオマーカー研究，第63回日本肺癌学会学術集会，2022.12.1-3 福岡，(O)
- 11) 鈴木義行，放射線誘導がん免疫応答と免疫放射線治療，第13回日本放射線腫瘍学会放射線生物学セミナー，WEB，2023（教育講演）(O)
- 12) 鈴木義行，Avoiding Immune Destruction（免疫による攻撃からの逃避），第35回日本放射線腫瘍学会学術大会，広島，2022。（シンポジウム）(O)
- 13) 鈴木義行，放射線によるがん免疫の活性化と免疫放射線療法，日本臨床免疫腫瘍再生細胞療法研究会主催シンポジウム，免疫チェックポイント阻害剤—現在（いま）そして未来—，東京，2022。（シンポジウム）(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を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。

これまでに、低酸素応答シグナルそのものが低線量および高線量放射線応答において重要な役割を果たしていることを報告してきたが、今年度は、放射線応答を制御するために、低酸素シグナルを制御する方法を探索した。ラクトフェリン（LF）は、鉄結合性糖タンパク質で、抗菌作用、抗炎症作用、免疫調節作用、抗がん作用など様々な生物学的作用が示唆されているトランスフェリンファミリーの一種であり、LF の低酸素環境下がん細胞に対する作用およびその分子機構の解明に取り組んだ。

最初に、LF の様々な細胞に対する細胞増殖抑制作用を比較した。LF は低酸素環境下で正常線維芽細胞 KD と口腔がん細胞 HSC-2 に相反する影響を与えた。低酸素環境下で安定化した HIF-1 α および HIF-2 α 蛋白は LF 処理により KD 細胞では顕著に増加したが、HSC-2 のそれは減少した。しかしながら、現時点では、HIF 発現と相関する標的遺伝子発現変動は認められなかった。一方、変異型 TP53 を導入した肝がん細胞 HepG2 を用いた解析により、LF の細胞増殖抑制効果は変異型 TP53 を持つ細胞でより大きいことが明らかになった。さらに、阻害剤を用いた解析により、LF の増殖抑制効果の少なくとも一部はフェロトーシスと関連する可能性が示唆された。予備的実験では、LF 処理により KD と HSC-2 の放射線応答がそれぞれ修飾される様子を観察している。現在、低酸素環境下における LF の増殖抑制効果における HIF の関与、TP53 やフェロトーシスの意義、放射線応答との関連性など詳細な解析を進めている。

今後の展望

生理活性物質であるラクトフェリンにより正常細胞の放射線感受性を低下させ、がん細胞のそれを増感することが可能であれば、より安全な方法による放射線治療の副作用抑制・効果増強に加え、放射線災害における防護・予防法の開発に応用展開できると期待される。

発表論文

1. Nurina Febriyanti Ayuningtyas, Chanbora Chea, Toshinori Ando, Karina Erda Saninggar, [Keiji Tanimoto](#), Toshihiro Inubushi, Nako Maishi, Kyoko Hida, Masanobu Shindoh, Mutsumi Miyauchi, Takashi Takata. Bovine lactoferrin inhibits tumor angiogenesis through NF- κ B pathway inhibition by binding to TRAF6. *Pharmaceutics* 2023, 15: 165.

2. Shigeru Nakamura, Keiji Tanimoto, Ujjal K. Bhawal. Ribosomal Stress Couples with the Hypoxia Response in Dec1-Dependent Orthodontic Tooth Movement. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, 24: 618.
3. Takahiro Fukazawa, Keiji Tanimoto*, Emi Yamaoka, Masato Kojima, Masami Kanawa, Nobuyuki Hirohashi, Eiso Hiyama. Oncogenic role of ADAM32 in hepatoblastoma: A potential molecular target for therapy. *Cancers* 2022, 14(19): 4732.
4. Maryami Yuliana Kosim, Takahiro Fukazawa, Mutsumi Miyauchi, Nobuyuki Hirohashi, Keiji Tanimoto*. p53 status modifies cytotoxic activity of lactoferrin under hypoxic conditions. *Frontiers in Pharmacology* 2022, 13: 988335.

動物モデルを用いた甲状腺がんの研究 (Studies on thyroid cancer with animal models)

研究組織

拠点機関研究者：永山 雄二（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
藤本 成明（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）
松山 睦美（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究目的

- (1) ヒドロキシクロロキン投与によるオートファジー阻害のラット甲状腺の照射誘発腫瘍への影響の研究：若週齢ラットの放射線誘発甲状腺がんのオートファジーの関与について明らかにするため、照射時のヒドロキシクロロキン (HCQ) 投与によるオートファジーの阻害が甲状腺に及ぼす影響を調べる。急性期では HCQ 投与により甲状腺濾胞上皮細胞の増殖抑制とオートファジー関連遺伝子の転写抑制を引き起こした。今回 HCQ 投与による慢性期の発がんの発生と、放射線誘発甲状腺腫瘍の特徴を明らかにするため腫瘍部の p16 の発現について検討した。
- (2) ラット新生仔甲状腺被曝で発現変化する遺伝子の同定とその腫瘍化への関与の研究：小児期被曝による甲状腺がん発症メカニズムについて、ラット新生仔モデルにより解析する。これまで、新生仔ラット甲状腺への単回被曝により、特異的な形態化と一部の遺伝子発現の継続的な変化が誘導され、甲状腺腫瘍化に関与していることが示唆された。本研究では、RNA-Seq による網羅的な発現解析により、甲状腺単回被曝で誘導される遺伝子発現変化を解析して、発癌への関与を明らかにする。
- (3) 甲状腺オンコサイトーマ腫瘍の代謝異常の研究：甲状腺オンコサイトーマでは、電子伝達系 complex I 或いは III をコードするミトコンドリア遺伝子異常により、ミトコンドリア呼吸ができない。このミトコンドリア呼吸異常がオンコサイトーマの代謝に及ぼす影響を甲状腺オンコサイトーマ細胞株 XTC.UC1、甲状腺乳頭癌細胞株 TPC1、TPC1 からエチジウムブロマイドを用いてミトコンドリア DNA を除去した TPC1 ρ 0、正常甲状腺細胞株 Nthy-ori 3-1 間で比較検討した。

研究実施内容

- (1) ヒドロキシクロロキン投与によるオートファジー阻害のラット甲状腺の照射誘発腫瘍への影響の研究：

6週齢雄性ウイスターラットにヒドロキシクロロキン (HCQ) 200mg/kg を3日間経口投与した HCQ 群と対照の非投与群に分け、前頸部に 4 Gy X線局所照射を行い、17-18 カ月後甲状腺を採取、組織切片を作成し、HE 染色、Ki-67 及び p16 染色、Calcitonin 染色にて腫瘍発症率、腫瘍分類、増殖細胞数などを確認した。4 Gy 照射群では、非投与群に比べ HCQ 投与群で腫瘍の発生は増加した(表1)。腫瘍の分類は、4 Gy 非投与群で、Medullary carcinoma (MC) 1例(5.88%)、Follicular adenoma (FA) 4例(23.53%)、Follicular carcinoma (FC) 4例(23.53%)だった。HCQ 投与群は、MC 6例(50%)、FA 8例(50%)、FC 1例(6.25%)で、HCQ 投与群では MC と FA の増加が見られた。

これまでの研究から、若週齢ラットの FC の腫瘍周辺部位で、*Cdkn2a*, *Ctss*, *Cxcr4*, *Tgfb1*, *Tnf*, *TP53* 発現の増加と、*Mapt*, *Pim2*, *Gabarap*, *Map11c3b* の発現低下が見られることを報告している。*Cdkn2a* は p16INK4A をコードする遺伝子で、p16 の発現を放射線誘発甲状腺腫瘍で調べた。図1に示すように腫瘍部で、増殖細胞率が高く悪性度が高いほど p16 の発現が低いことが分かった。今後 Cont 群と HCQ 投与群の甲状腺腫瘍の p16 発現の差、腫瘍部と非腫瘍部の差を解析する予定である。

表1. 非投与と HCQ 投与ラットの甲状腺腫瘍の発生

Group	Number of rats at sacrifice	Incidence of thyroid tumor (%)	Number of tumors	Number of tumors /number of rats at sacrifice
0 Gy				
Non-treated	5	0 (0 %)	0	0
HCQ	6	2 (33.3 %)	2	0.33
4Gy				
Non-treated	17	8 (47.06%)	11	0.65
HCQ	16	13 (81.25%)	16	1.0

Expression of p16 and Ki-67

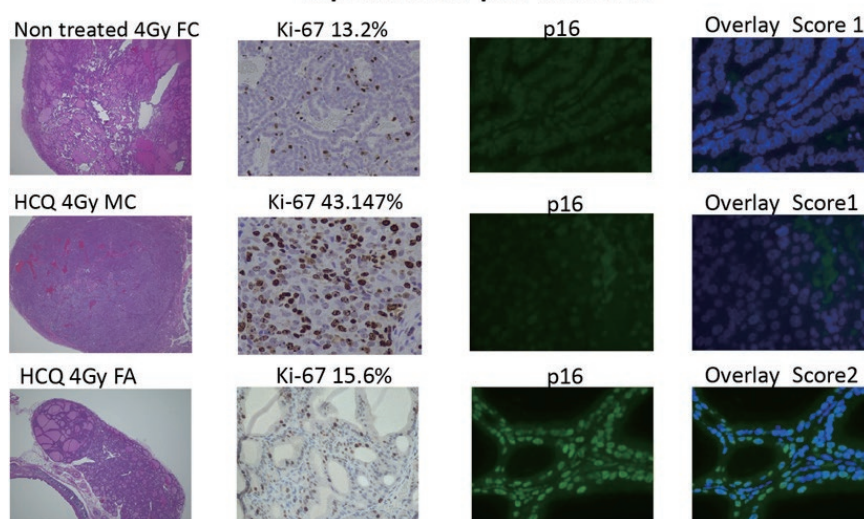


図1. 放射線誘発甲状腺腫瘍の p16 と Ki-67 の発現

(2) ラット新生仔甲状腺被曝で発現変化する遺伝子の同定とその腫瘍化への関与の研究：

(2-1) 新生仔甲状腺被曝により発現変化する遺伝子の検索

雄 Wistar ラットを用い、新生仔（1 週齢）時に頸部 X 線を 12 Gy を照射した群 1w12Gy と、8 週齢時に頸部 X 線照射群 8w12Gy、Sham 照射対照群を設け、いずれも 17 週齢で剖検し甲状腺組織を得た。甲状腺から全 RNA を抽出した後 mRNA を精製して cDNA 化した。シーケンスライブラリーを作成し、DNBSEQ-G400 100bp ペアエンド解析によるシーケンシングを行った。

対照群と 1W12Gy の比較の結果、1 週齢時の頸部 X 線により 2.0 倍以上の発現変化を示した遺伝子は、発現上昇が 22、低下が 22 であった。成体期頸部 X 線で変動した遺伝子を除き、1 週齢時頸部 X 線被曝でのみ発現変動した遺伝子を表 2 に示す。

表2. 1w12Gy vs. 8w12Gy で選択された発現変動遺伝子

Gene	Change	Q value	Description
Vnn1	6.80	0.000	vanin 1
Wnt4	4.24	0.000	wingless-type MMTV integration site family- member 4
Lbp	3.54	0.000	lipopolysaccharide binding protein
Tfrc	2.38	0.003	transferrin receptor
Slc20a1	2.15	0.001	solute carrier family 20 member 1

(2-2) 新生仔 X 線被曝特異的変動遺伝子の発現定量

雄 Wistar ラットの 1 週齢時に頸部 X 線を 1.5 ~ 12 Gy を照射し、9 週齢で剖検して得た甲状腺組織で、上記の同定遺伝子の発現を Q-RTPCR により定量した結果を表 3 に示す。

表 3. 新生仔期 1.5 ~ 12Gy 頸部 X 線被曝甲状腺での、Vnn1, Wnt4, Lbp, Tfrc, Slc20 mRNA 発現

Group	Vnn1	Wnt4	Lbp	Tfrc	Slc20
Control	11 ± 1.9	31 ± 5.3	19 ± 2.2	8.5 ± 1.7	2.6 ± 0.3
1w1.5Gy	13 ± 2.4	24 ± 1.8	17 ± 1.8	10.2 ± 1.3	2 ± 0.7
1w3Gy	10 ± 3.2	25 ± 3.1	22 ± 2.6	7.7 ± 0.8	1.8 ± 0.3
1w6Gy	34 ± 10.0*	31 ± 8.1	25 ± 2.6*	15.2 ± 2.1*	4.8 ± 1.2*
1w12Gy	70 ± 20.9*	56 ± 10.9*	54 ± 7.5*	13.0 ± 2.4*	6.0 ± 0.9*

* p<0.05 vs control

Wnt4 を除き 6 Gy 以上の線量応答性をもって発現が上昇した。さらに、ヨード欠乏食 (IDD) 投与により誘発した甲状腺腫瘍について、同定遺伝子の発現を測定した (表 4)。

表 4. 新生仔頸部 X 線被曝 +IDD 投与による甲状腺腫での Vnn1, Wnt4, Lbp, Tfrc, Slc20 mRNA 発現

Group	Vnn1	Wnt4	Lbp	Tfrc	Slc20
Control	17 ± 2.0	43 ± 10	23 ± 1.9	7 ± 1.0	82 ± 16
1w12Gy	39 ± 3.1**	89 ± 19*	60 ± 5.5**	5 ± 0.5	63 ± 8
IDD ¹⁾	306 ± 30	468 ± 96	868 ± 124	14.2 ± 1.9	240 ± 18
1w12Gy+IDD ¹⁾	454 ± 49*	256 ± 34*	1497 ± 214*	13.9 ± 1.5	340 ± 18**

1) Thyroid hyperplasia, 2) Thyroid hyperplasia/adenoma.

*p<0.05, **<0.01 vs. control/IDD alone.

Vnn, Wnt4, Lbp 遺伝子発現は、1w12Gy 群で照射後 6.5 ヶ月でも継続的に発現上昇がみられた。これらの遺伝子は、IDD により誘発された甲状腺過形成で上昇しており、特に Vnn ではコントロールの 18 倍、Wnt4 で 11 倍に達した。1w12Gy+IDD 群と IDD 単独群と比較すると、Vnn と Lbp の相乗の上昇が見られた。これらの遺伝子発現の上昇が、過形成から腺腫への変化に関わっている可能性が示唆された。Vnn1 がコードしている Vanin 1 は、パンテテインからパントテン酸とシステアミンへの加水分解を触媒する酵素で、酸化ストレスおよび炎症の調節に関わることから、腺腫化に役割を果たしているのかもしれない。

(2-3) 新生仔 X 線被曝特異的遺伝子の発現定量

今回行った RNA-Seq 解析で、新生仔照射に特異的ではなかったものの、最も大きな放射線応答を示したものとして、p21 をコードする cdkn1a が同定された。また、その遺伝子発現上昇は、単回 X 照射後も長期にわたり継続しており、6.5 ヶ月後でも非照射群の 5 倍であった。甲状腺腫瘍化への関与を明らかにするため、腫瘍組織での p21 発現を免疫染色により解析した (図 2)。1w12Gy 群甲状腺での p21 タンパク発現は、対照群と有意差がなかった。また、IDD 投与群では染色性はむしろ低下する傾向があり、IDD+1w12Gy 腺腫部でも発現変化はなかったことから、p21 発現は甲状腺腺腫には寄与していないと考えられた。

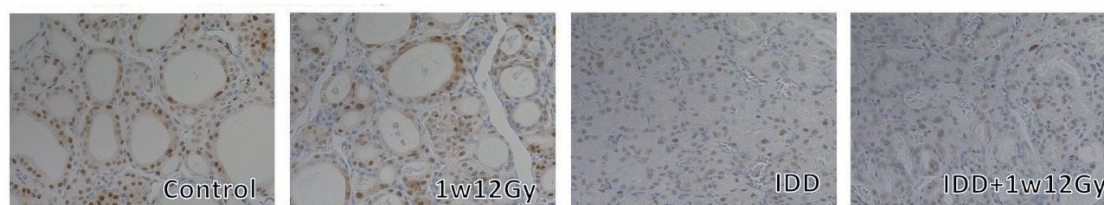


図 2. Cdkn1a タンパク質 p21 の免疫染色。被曝による p21 の増加はみられなかった (1w12Gy)。過形成 (IDD)、腺腫 (IDD+1w12Gy) ではむしろ発現が低下した。

(3) 甲状腺オンコサイトーマ腫瘍の代謝異常の研究：

4細胞間で酸素消費量を比較した。Nthy-ori 3-1及びTPC1は正常のパターンを示したが、TPC1 ρ 0では酸素消費はほとんどなく、XTC.UC1では中間のパターンであった。これよりTPC1 ρ 0ではミトコンドリアDNA除去によりミトコンドリア呼吸が全く行うことができず、XTC.UC1ではミトコンドリア遺伝子異常によりミトコンドリア呼吸が低下していることが確認された(図3)。

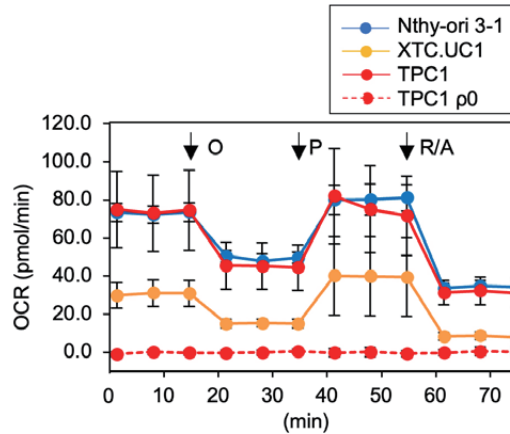


図3. 4細胞における酸素消費様式。O, 2 uM oligomycin; P, 0.25 uM phenylhydrazine; R/A, 0.5 uM rotenone/antimycin.

次に、XTC.UC1, TPC1, Nthy-ori 3-1で代謝産物測定を行った。このデータの主成分分析では3つの細胞株が明らかに異なるパターンを呈し、ヒートマップ解析でも明らかに3つは異なるパターンを呈した(図4A & B)。これらより3つの細胞株は異なる代謝状態であることが示唆された。

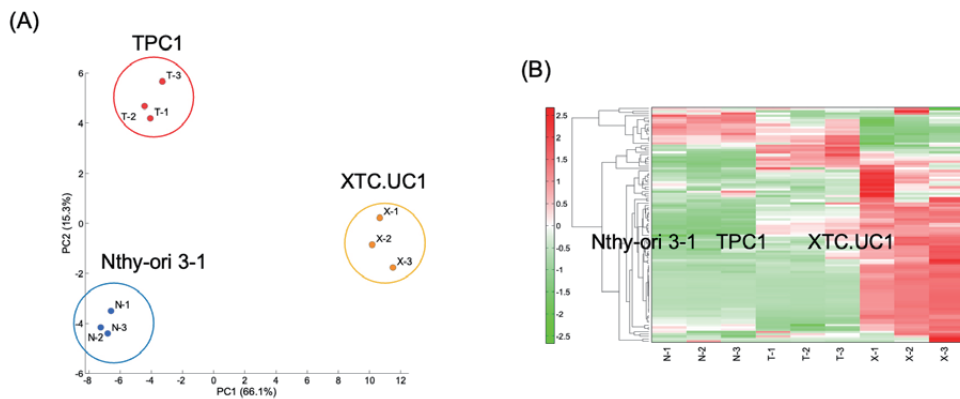


図4. 代謝産物の主成分解析 (A) とヒートマップ解析 (B)。

次に個々のデータを見ていくと(図5)、解糖系ではグルコース-6リン酸はXTC.UC1で最も高値であり、糖の取り込みがこの細胞株で亢進していることを示している。しかし解糖系の最終産物であるピルビン酸や乳酸はXTC.UC1とTPC1間ではほぼ差がなかった。これはXTC.UC1では解糖系中間産物がペントースリン酸化経路やセリン合成経路へ迂回しているためと考えられる。TCA回路ではXTC.UC1ではミトコンドリア機能異常のため、ピルビン酸の回路内への流入は少ないが、メチオニン・スレオニン・アイソロイシン・バリンが回路内に流入しているためかコハク酸が上昇していた。グルタミンから α ケトグルタル酸への流入、つまりグルタミノリゼスは亢進していなかった。代わりにグルタミンはグルタチオン産生の方で使用されているようである。上記のペントースリン酸化経路と共にXTC.UC1で上昇しているROSに対応する反応であろう。ペントースリン酸化経路は同時に中性脂肪合成にも関与する。そのためクエン酸からの脂肪酸合成も亢進していた。

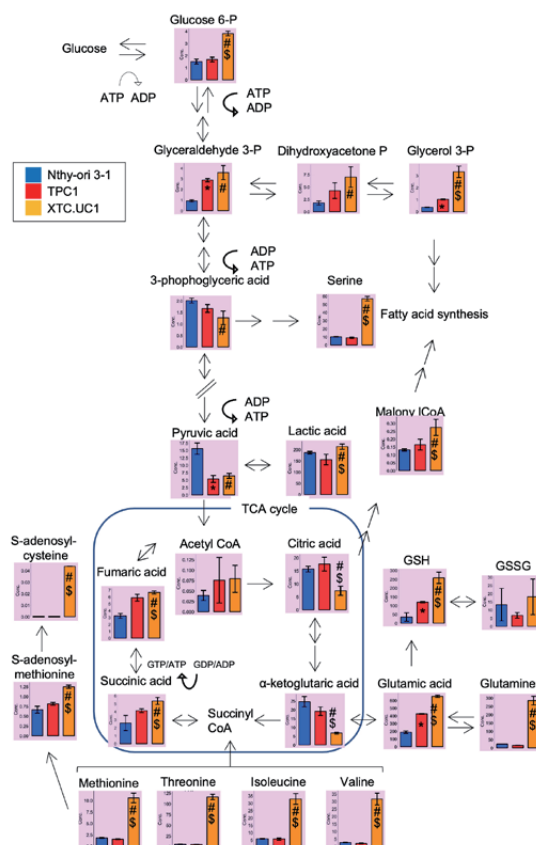


図5. 3細胞における解糖系、TCA回路、脂質代謝、グルタチオン合成、メチオニン代謝産物の細胞当たりの量。
*, $p < 0.01$ vs. Nthy-ori 3-1; #, $p < 0.01$ vs. Nthy-ori 3-1; \$, $p < 0.01$ vs. TPC1 cells.

次いで、糖の取り込みを直接測定するとTPC1に比較してXTC.UC1では明らかに高値で、これはグルコース6リン酸の値(上記)と一致していた(図6A)。XTC.UC1(とTPC1 ρ 0)は解糖系の依存が高いためグルコース不含培地ではTPC1に比較して生存率が低下していた(図6B)。同様にピルビン酸から乳酸への経路遮断剤オキサメイトは乳酸の合成をほぼ完全に抑制する濃度で(図6D)XTC.UC1をより死滅させた(図6C)。反対にTPC1はTCA回路～電子伝達系への依存が高いため、TPC1は電子伝達系阻害剤であるアトバコンの高い感受性を示した(図6E)。

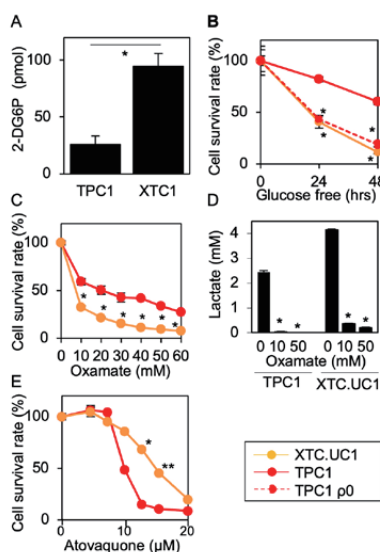


図6. XTC.UC1, TPC1 and TPC1 ρ 0におけるグルコース細胞内取り込み(A)、グルコース不含培地・オキサメイト処理・アトバコン処置での細胞生存試験(B, C and E)、オキサメイト処理による乳酸産生(D)。

XTC.UC1 (と TPC1 ρ 0) はグルタミンへの依存も高く、グルコース不含培地では TPC1 より死滅した (図 7 A)。勿論グルタミン不含ではグルタチオン産生は低下し (図 7 B)、ROS が上昇した (図 7 C)。この ROS 上昇を N-acetylcysteine (NAC) で抑制すると細胞生存も回復したことから、グルコース不含による ROS 上昇が細胞障害的に作用していると考えられた。

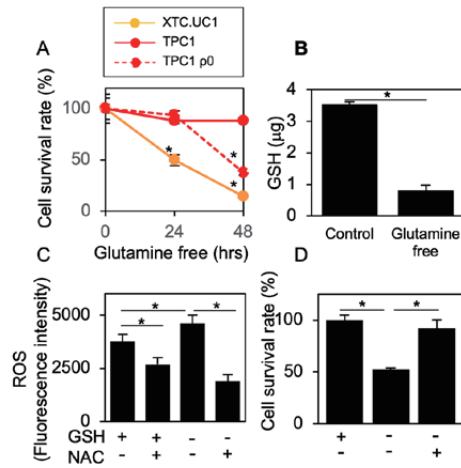


図 7. XTC.UC1, TPC1 and TPC1 ρ 0におけるグルタチオン除去での細胞生存試験 (A)、GSH/ROS産生とNAC処理の影響実験 (B~D)。

最後に、XTC.UC1 ではほぼ全ての細胞内アミノ酸濃度が上昇していた (図 8 A)。この原因の1つはアミノ酸トランスポーターである ASCT2 の発現上昇によるものと考えられる (図 8 B)。もう1つの原因はオートファジー亢進であり、実際クロロキニンによるオートファジー抑制で細胞内アミノ酸濃度が低下した (図 8 C ~ E)。

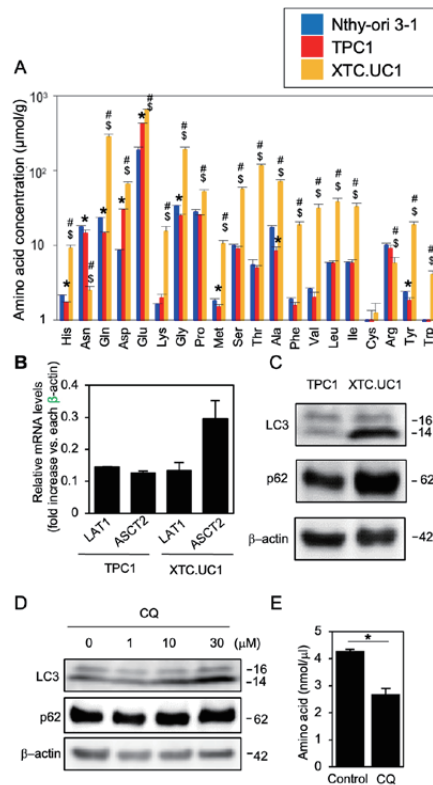


図 8. 細胞内アミノ酸濃度 (A)、アミノ酸トランスポーター LAT1 と ASCT2 mRNA (B)、オートファジー活性 (C)、オートファジー阻害剤 chloroquine のオートファジーと細胞内アミノ酸レベルに及ぼす影響 (D & E)。

以上、オンコサイトーマ細胞株である XTC.UC1 と乳頭癌である TPC1 の代謝の違いを明らかにした。XTC.UC1 では糖取り込みが亢進しているが、解糖系で ATP を産生するためというより、ペントースリン酸経路やセリン合成経路への中間代謝物供給が主目的と考えられる。また、グルタミンはグルタミノリシスではなく、グルタチオン産生に使用されている。いずれも（グルコースとグルタミン）は XTC.UC1 の生存に重要な役割を果たしている。

今後の展望

- (1) 非投与群と HCQ 投与群の放射線誘発甲状腺腫瘍組織での LC3, p62 の発現を調べる。また甲状腺腫瘍の凍結組織から遺伝子を抽出し、非腫瘍部と腫瘍部でのオートファジー関連遺伝子の発現を PCR Array により調べ、若週齢ラットの放射線誘発甲状腺腫瘍の特徴を明らかにしたい。
- (2) 今後はより低線量(2-4Gy)の新生仔期被曝による影響について解析を進める。また、被曝時期についてより広範に5ヶ月齢程度までを含めた解析をし、被曝年齢依存的な発がん関連遺伝子発現へ影響を確定し、発がんメカニズムを解明する。
- (3) 令和4年度で定年退職します。お世話になりました。

発表論文

1. Hamada K, Kurashige T, Shimamura M, Arakawa F, Nakamura Y, Nagayama Y. MIEAP and ATG5 are tumor suppressors in a mouse model of BRAF^{V600E}-positive thyroid cancer. *Front Endocrinol.* 13:932754. 2022.
2. Nagayama Y, Nishihara E. Thyrotropin receptor antagonists and inverse agonists, and their potential application to thyroid diseases. *Endocrine J.* 69 (11): 1285-1293, 2022 (a review)
3. Nagayama Y, Hamada K. Reprogramming of cellular metabolism and its therapeutic applications in thyroid cancer. *Metabolites.* 12:1214, 2022. (a review)
4. Kurashige T, Shimamura M, Hamada K, Matsuse M, Mitsutake N, Nagayama Y. Characterization of Metabolic Reprogramming by Metabolomics in the Oncocytic Thyroid Cancer Cell Line XTC.UC1. *Sci Rep.* 13:149, 2023.
5. Uchida T, Shimamura M, Taka H, Kaga N, Miura Y, Nagayama Y, Watada H. Effect of inorganic iodine on gene expression and iodothyronines contents in the thyroid of mouse with Graves' hyperthyroidism. *Thyroid. in press,* 2023.
6. Stepanenko V, Sato H, Fujimoto N, Shichijo K, Toyoda S, Kawano N, Endo S, Kaprin A, Ivanov S, Shegay P, Petukhov A, Kolyzhenkov T, Bogacheva V, Chaizhunusova N, Shabdarbaeva D, Zhumadilov K, Hoshi M. External dose estimates of laboratory rats and mice during exposure to dispersed neutron-activated 56 Mn powder. *J Radiat Res.* 63(Supplement_1):i16-i20, 2022.
7. Stepanenko V, Kaprin A, Ivanov S, Shegay P, Bogacheva V, Sato H, Shichijo K, Toyoda S, Kawano N, Ohtaki M, Fujimoto N, Endo S, Chaizhunusova N, Shabdarbaeva D, Zhumadilov K, Hoshi M. Microdistribution of internal radiation dose in biological tissues exposed to 56Mn dioxide microparticles. *J Radiat Res.* 63(Supplement_1):i21-i25, 2022.
8. Otani K, Ohtaki M, Fujimoto N, Uzbekov D, Kairkhanova Y, Saimova A, Chaizhunusova N, Habdarbaeva D, Azhimkhanov A, Zhumadilov K, Stepanenko V, Hoshi M. Effects of internal exposure to neutron-activated 56 MnO2 powder on locomotor activity in rats. *J Radiat Res.* 63(Supplement_1):i38-i44, 2022.
9. Stepanenko V, Kaprin A, Ivanov S, Shegay P, Sato H, Toyoda S, Kawano N, Fujimoto N, Endo S, Bogacheva V, Kolyzhenkov T, Khailov A, Zhumadilov K, Zhumalina A, Yerimbetova D, Hoshi M. Estimation of 'dose-depth' profile in the surface layers of a quartz-containing tile from the former Hiroshima University building indicates the possible presence of beta-irradiation from residual radioactivity after A-bombing. *J Radiat Res.* 63(Supplement_1):i54-i60, 2022.

代表的な学会発表

1. 永山雄二. 甲状腺オンコサイトーマの病態研究－ミトコンドリア品質管理機構と甲状腺腫瘍－ (特別講演). 原爆後障害研究会. 6/6, 2022 (長崎) (web 開催)
2. 永山雄二. TSH 受容体阻害剤. あすか製薬社内講演会. 9/28, 2022 (神奈川)
3. 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 II - 低ヨード腫瘍化モデルの解析. 第 95 回日本内分泌学会学術総会. 6/2-4, 2022 (別府) (web 開催).
4. 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の遺伝子発現変化と腫瘍化. 第 6 回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス. 6/4, 2022 (web 開催).
5. Fujimoto N: Single neonatal irradiation induces long-term morphological and gene expression changes in the thyroid of rats - a possible mechanism of thyroid carcinogenesis by childhood radiation, Modern Perspectives for Biomedical Sciences. Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan 10/20-21, 2022 (web 開催).
6. 松山睦美, Yesbol Sartayev, 大石工大, 高橋純平, 林田直美. チェルノブイリ・ホールボディカウンタ (WBC) データベース. 第 6 回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス. 6/4, 2022 (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。

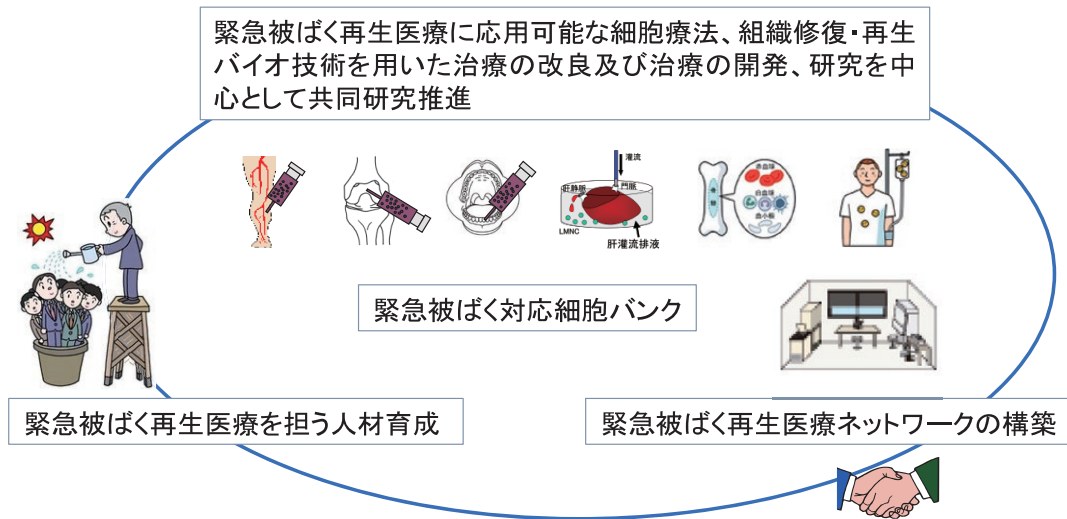
国内ならびに国外緊急被ばく再生医療・教育研究連携体制

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。

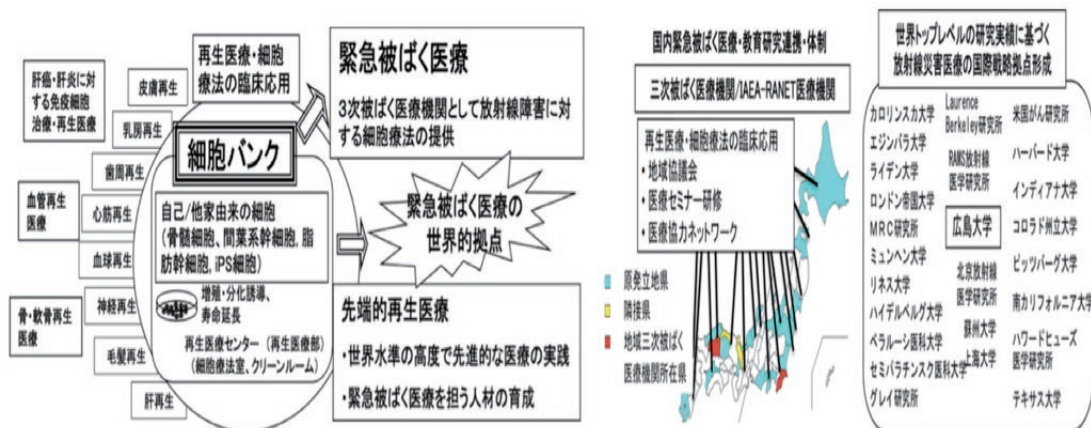
緊急被ばくに即時対応できる再生医療対応システム

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が期待される。

発表論文

1. Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Nakano Y, Kajikawa M, Yoshimura K, Chayama K, Goto C, Mizobuchi A, Han Y, Yusoff FM, Kishimoto S, Maruhashi T, Nakashima A, Higashi Y. Relationship between hemoglobin A1c level and flow-mediated vasodilation in patients with type 2 diabetes mellitus receiving antidiabetic drugs. *J Diabetes Investig.* 2022; 13: 677-686.
2. Higashi Y. Beneficial effects of supplementation on endothelial function: what mechanisms? *J Atheroscler Thromb.* 2022; 29: 1268-1270.
3. Han Y, Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Yusoff FM, Nakano Y, Chayama K, Nakashima A, Goto C, Yoshimura K, Higashi Y. Isolated diastolic hypertension is not associated with endothelial dysfunction. *Hypertens Res.* 2022; 45: 698-707.
4. Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Nakano Y, Kajikawa M, Yoshimura K, Chayama K, Goto C, Mizobuchi A, Han Y, Yusoff FM, Kishimoto S, Maruhashi T, Nakashima A, Higashi Y. Self-reported total sitting time on a non-working day is associated with blunted flow-mediated vasodilation and blunted nitroglycerine-induced vasodilation. *Sci Rep.* 2022; 12: 6366.
5. Higashi Y, Kajikawa M, Harada T. Reply to a letter to the Editor regarding "Short stature is associated with endothelial function in Japanese men". *Hypertens Res.* 2022; 45: 1221.
6. Maruhashi T, Higashi Y, Yoshida H, Tanaka A, Eguchi K, Tomiyama H, Kario K, Kato T, Oda N, Tahara N, Oguri M, Watada H, Node K, for the PRIZE Study Investigators. Long-term effect of febuxostat on endothelial function in patients with hyperuricemia: a sub-analysis of the PRIZE Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 882821.

7. 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. White blood cell count is not associated with flow-mediated vasodilation or nitroglycerine-induced vasodilation. *Sci Rep.* 2022; 12: 8201.
8. Maruhashi T, Higashi Y. Cardiovascular risk in patients with antihypertensive drug treatment from the perspective of endothelial function. *Hypertens Res.* 2022; 45: 1322-1323.
9. Higashi Y. A good time to reconsider the associations of calcium and magnesium with hypertension. *Circ J.* 2022; 86: 1474-1475.
10. Mogi M, Maruhashi T, Higashi Y, Masuda T, Nagata D, Nagai M, Bokuda K, Ichihara A, Nozato Y, Toba A, Narita K, Hoshide S, Tanaka A, Node K, Yoshida Y, Shibata H, Katsurada K, Kuwabara M, Kodama T, Shinohara K, Kario K. Update on hypertension research 2021. *Hypertens Res.* 2022; 45: 1276-1297.
11. Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Nakano Y, Kajikawa M, Yoshimura K, Chayama K, Goto C, Mizobuchi A, Han Y, Yusoff FM, Kishimoto S, Maruhashi T, Nakashima A, Higashi Y. Relationship of daily coffee intake with vascular function in patients with hypertension. *Nutrients.* 2022; 14: 2719.
12. Abe S, Haruyama Y, Toyoda S, Inoue T, Kobashi G, Tomiyama H, Ishizu T, Kohoro T, Higashi Y, Takase B, Suzuki T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Koba S, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Yamashina A. Effect of novel stratified lipid risk by “LDL-Window” and flow-mediated dilation on the prognosis of coronary artery disease using the FMD-J Study A data. *Circ J.* 2022; 86: 1444-1454.
13. Hamada N, Kawano K, Nomura T, Furukawa K, Yusoff FM, Maruhashi T, Maeda M, Nakashima A, Higashi Y. Temporal changes in sparing and enhancing dose protraction effects of ionizing radiation for aortic damage in wild-type mice *Cancers.* 2022; 14: 3319.
14. Kajikawa M, Higashi Y. Obesity and endothelial function. *Biomedicines.* 2022; 10: 1745.
15. Sasaki N, Maeda R, Ozono R, Nakano Y, Higashi Y. Early phase changes in serum free fatty acid levels after glucose intake are associated with type 2 diabetes incidence: The Hiroshima Study on Glucose Metabolism and Cardiovascular Diseases. *Diabetes Care.* 2022; 45: 2309–2315.
16. Sasaki N, Maeda R, Ozono R, Nakano Y, Higashi Y. Adipose tissue insulin resistance predicts the incidence of hypertension: The Hiroshima Study on Glucose Metabolism and Cardiovascular Diseases. *Hypertens Res.* 2022; 45: 1763–1771.
17. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Han Y, Aibara Y, Yusoff FM, Nakano Y, Chayama K, Nakashima A, Goto C, Yoshimura K, Higashi Y. Serum potassium levels of 4.5 to less than 5.0 mmol/L are associated with better vascular function. *J Atheroscler Thromb.* 2022; 29: 1588-1602.
18. John AT, Chowdhury M, Islam MdR, Mir IA, Hasan Z, Chong CY, Humayara S, Higashi Y. Effectiveness of high-Intensity interval training and continuous moderate-intensity training on blood pressure in physically inactive pre-hypertensive young adults. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022; 9: 246.
19. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Mizubuchi A, Tanigawa S, Yusoff FM, Nakano Y, Chayama K, Nakashima A, Goto C, Yoshimura K, Higashi Y. The prevalence of cardiovascular disease is higher in patients with bilateral low ankle-brachial index than in patients with unilateral low ankle-brachial index. *Atherosclerosis.* 2022; 360: 8-14.
20. Higashi Y. Roles of oxidative stress and inflammation in vascular endothelial dysfunction-related disease. *Antioxidants.* 2022; 11: 1958.
21. Miwa Y, Matsushita-Mutoh A, Morimoto T, Ikehara Y, Yasu T, Koba S, Ako J, Higashi Y, Kajikawa M, Uehara H, Ishikawa K, Sakuma I, Tomiyama H, Node K, Kumagai Y, Ueda S. Effects of low-dose colchicine on serum high-sensitive C reactive protein level in coronary artery disease patients with type 2 diabetes mellitus and enhanced inflammatory response. Protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II, dose- finding study.

- Biomed Hub. 2022; 7: 156-164.
22. Kishimoto S, Maruhashi T, Kajikawa M, Mizobuchi A, Harada T, Yamaji T, Han Y, Hashimoto Y, Yoshimura K, Nakano Y, Goto C, Yusoff FM, Nakashima A, Higashi Y. Effect of exposure to radiation caused by an atomic bomb on endothelial function in atomic bomb survivors. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1122794.
 23. Tanaka A, Sata M, Okada Y, Teragawa H, Eguchi K, Shimabukuro M, Taguchi I, Matsunaga K, Kanzaki Y, Yoshida H, Ishizu T, Ueda S, Kitakaze M, Murohara T, Node K; PROTECT study investigators, Node K, Kitakaze M, Nishio Y, Ohishi M, Kario K, Sata M, Shimabukuro M, Shimizu W, Jinnouchi H, Taguchi I, Tomiyama H, Maemura K, Suzuki M, Ando S, Eguchi K, Kamiya H, Sakamoto T, Teragawa H, Nanasato M, Matsuhisa M, Ako J, Aso Y, Ishihara M, Kitagawa K, Yamashina A, Ikehara Y, Takamori A, Tanaka A, Mori M, Yamaguchi K, Asaka M, Kaneko T, Sakuma M, Toyoda S, Nasuno T, Kageyama M, Teruo J, Toshie I, Kishi H, Yamada H, Kusunose K, Fukuda D, Yagi S, Yamaguchi K, Ise T, Kawabata Y, Kuroda A, Akasaki Y, Kurano M, Hoshide S, Komori T, Kabutoya T, Ogata Y, Koide Y, Kawano H, Ikeda S, Fukae S, Koga S, Higashi Y, Kishimoto S, Kajikawa M, Maruhashi T, Kubota Y, Shibata Y, Kuriyama N, Nakamura I, Hironori K, Takase B, Orita Y, Oshita C, Uchimura Y, Yoshida R, Yoshida Y, Suzuki H, Ogura Y, Maeda M, Takenaka M, Hayashi T, Hirose M, Hisauchi I, Kadokami T, Nakamura R, Kanda J, Matsunaga K, Hoshiga M, Sohmiya K, Kanzaki Y, Koyosue A, Uehara H, Miyagi N, Chinen T, Nakamura K, Nago C, Chiba S, Hatano S, Gima Y, Abe M, Ajioka M, Asano H, Nakashima Y, Osanai H, Kanbara T, Sakamoto Y, Oguri M, Ohguchi S, Takahara K, Izumi K, Yasuda K, Kudo A, Machii N, Morimoto R, Bando Y, Okumura T, Kondo T, Miura SI, Shiga Y, Mirii J, Sugihara M, Arimura T, Nakano J, Sakamoto T, Kodama K, Ohte N, Sugiura T, Wakami K, Takemoto Y, Yoshiyama M, Shuto T, Fukumoto K, Okada Y, Tanaka K, Sonoda S, Tokutsu A, Otsuka T, Uemura F, Koikawa K, Miyazaki M, Umikawa M, Narisawa M, Furuta M, Minami H, Doi M, Sugimoto K, Suzuki S, Kurozumi A, Nishio K. Effect of ipragliflozin on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: A multicenter, randomized, controlled trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023; 9: 165-172.
 24. Maruhashi T, Higashi Y. Current topic of vascular function in hypertension. *Hypertens Res.* 2023; 46: 630-637.
 25. Maruhashi T, Higashi Y. Is carotid arterial stiffness a therapeutic target of statin therapy? *Hypertens Res.* 2023; 46: 768-770.
 26. Hashimoto Y, Harada T, Yamaji T, Nakano Y, Kajikawa M, Yoshimura K, Chatama K, Goto C, Tanigawa S, Mizobuchi A, Yusoff FM, Kishimoto S, Maruhashi T, Fujita A, Uchiki T, Nakashima A, Higashi Y. Endothelial function is preserved in patients with wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Clin Med.* 2023; 12: 2534.
 27. Ichimura S, Oikawa M, Ikeda A, Endo K, Muto Y, Akama J, Yamaki T, Nakazato K, Sato M, Ishida T, Suzuki O, Takeishi Y. A case of COVID-19-associated fulminant myocarditis due to SARS-CoV-2 omicron BA.2 sub-lineage in an unvaccinated female. *J Cardiol Cases.* 2023; 28:1-3.
 28. Nozaki Y, Yoshihisa A, Sato Y, Ohara H, Sugawara Y, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Nakazato K, Takeishi Y. Persistent Hypochloremia Is Associated with Adverse Prognosis in Patients Repeatedly Hospitalized for Heart Failure. *J Clin Med.* 2023; 12:1257.
 29. Sakuma Y, Nakazato K, Shimizu T, Ikeda A, Ohara H, Kobayashi A, Yamaki T, Ishida T, Takeishi Y. A rare case of fibromuscular dysplasia with multifocal coronary artery involvement evaluated by intravascular ultrasound. *J Cardiol Cases.* 2022; 27: 12-15.
 30. Yamada S, Kaneshiro T, Nodera M, Amami K, Nehashi T, Takeishi Y. Left atrial epicardial adipose tissue exacerbates electrical conduction disturbance in normal-weight patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023; 34: 565-574.
 31. Haga F, Oikawa M, Akama J, Kiko T, Yamada S, Yoshihisa A, Nakazato K, Takeishi Y. ATTR Amyloidosis Concomitant with Parkinsonism and Cardiac Sympathetic Neuropathy. *Ann Nucl Cardiol.* 2022; 8:117-119.
 32. Kurosawa Y, Shimizu T, Ando T, Akama J, Muto Y, Kimishima Y, Kiko T, Sato A, Misaka T, Yoshihisa A, Yamaki T, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. The Prognostic Impact of D-Dimer on Long-Term Mortality in Patients with

- Coronary Artery Disease after Percutaneous Coronary Intervention. *Int Heart J.* 2022; 63: 1070-1077.
33. Endo K, Kiko T, Yamakuni R, Misaka T, Yamaki T, Nakazato K, Fukushima K, Takeishi Y. Prognostic Value of Simultaneous Analysis with Myocardial Flow Reserve and Right Ventricular Strain by Hybrid ¹³N-Ammonia Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in Coronary Artery Disease. *Int Heart J.* 2022; 63: 1063-1069.
 34. Tamura Y, Tamura Y, Taniguchi Y, Tsujino I, Inami T, Matsubara H, Shigeta A, Sugiyama Y, Adachi S, Abe K, Baba Y, Hatano M, Ikeda S, Kusunose K, Sugimura K, Usui S, Takeishi Y, Dohi K, Hasegawa-Tamba S, Horimoto K, Kikuchi N, Kumamaru H, Tatsumi K; Japan Pulmonary Hypertension Registry Network. Clinical Management and Outcomes of Patients With Portopulmonary Hypertension Enrolled in the Japanese Multicenter Registry. *Circ Rep.* 2022; 4: 542-549.
 35. Takeishi Y. A message from the retiring Editor-in-Chief. *J Cardiol.* 2023; 81: 1.
 36. Shiina K, Tomiyama H, Tanaka A, Imai T, Hisauchi I, Taguchi I, Sezai A, Toyoda S, Dohi K, Kamiya H, Kida K, Anzai T, Chikamori T, Node K; CANDLE trial investigators. Canagliflozin independently reduced plasma volume from conventional diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a subanalysis of the CANDLE trial. *Hypertens Res.* 2023; 46: 495-506.
 37. Anzai F, Yoshihisa A, Takeishi R, Hotsuki Y, Sato Y, Sumita Y, Nakai M, Misaka T, Takeishi Y. Acute myocardial infarction caused by Kawasaki disease requires more intensive therapy: Insights from the Japanese registry of All Cardiac and Vascular Diseases-Diagnosis Procedure combination. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022; 100: 1173-1181.
 38. Takahashi H, Mori H, Fukatsu M, Sano T, Harada K, Oikawa M, Takeishi Y, Kimura S, Ohkawara H, Shichishima T, Ikezoe T. Successful management of unstable angina in a ravulizumab-treated patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Fukushima J Med Sci.* 2022; 68: 175-178.
 39. 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. Clinical usefulness of the pattern of non-adherence to anti-platelet regimen in stented patients (PARIS) thrombotic risk score to predict long-term all-cause mortality and heart failure hospitalization after percutaneous coronary intervention. *PLoS One.* 2022; 17: e0274287.
 40. Ohwada T, Sakamoto T, Suzuki S, Sugawara Y, Sakamoto K, Ikeda A, Haga F, Sato T, Nakazato K, Takeishi Y, Watanabe K. Apolipoprotein C3 and necrotic core volume are correlated but also associated with future cardiovascular events. *Sci Rep.* 2022; 12: 14554.
 41. Amami K, Yoshihisa A, Horikoshi Y, Yamada S, Nehashi T, Hijioka N, Nodera M, Kaneshiro T, Yokokawa T, Misaka T, Takeishi Y. Utility of a novel wearable electrode embedded in an undershirt for electrocardiogram monitoring and detection of arrhythmias. *PLoS One.* 2022; 17: e0273541.
 42. Sugawara Y, Yoshihisa A, Takeishi R, Ohara H, Anzai F, Hotsuki Y, Watanabe K, Sato Y, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Nakazato K, Takeishi Y. Prognostic Effects of Changes in Right Ventricular Fractional Area Change in Patients With Heart Failure. *Circ J.* 2022; 86: 1982-1989.
 43. 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. *Int Heart J.* 2022; 63: 466-475.
 44. Kubo T, Amano M, Takashio S, Okumura T, Yamamoto S, Nabeta T, Oikawa M, Kurisu S, Ochi Y, Sugiura K, Baba Y, Kuroiwa H, Hirota T, Yamasaki N, Ishii S, Nochioka K, Takeishi Y, Yasuda S, Tsujita K, Izumi C, Kitaoka H. A retrospective investigation to establish new screening approach for the detection of patients at high risk of Fabry disease in male left ventricular hypertrophy patients. *J Cardiol.* 2022; 80: 325-331.
 45. Takeishi R, Misaka T, Ichijo Y, Ishibashi S, Matsuda M, Yamadera Y, Ohara H, Sugawara Y, Hotsuki Y, Watanabe K, Anzai F, Sato Y, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Nakazato K, Yoshihisa A, Takeishi Y. Increases in Hepatokine Selenoprotein P Levels Are Associated With Hepatic Hypoperfusion and Predict Adverse Prognosis in

- Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11: e024901.
46. Shimizu T, Sakuma Y, Kurosawa Y, Muto Y, Sato A, Abe S, Misaka T, Oikawa M, Yoshihisa A, Yamaki T, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Validation of Japanese Bleeding Risk Criteria in Patients After Percutaneous Coronary Intervention and Comparison With Contemporary Bleeding Risk Criteria. *Circ Rep.* 2022; 4: 230-238.
 47. Oikawa M, Ishida T, Takeishi Y. Cancer therapeutics-related cardiovascular dysfunction: Basic mechanisms and clinical manifestation. *J Cardiol.* 2023; 81: 253-259.
 48. Yoshihisa A, Kono S, Kaneshiro T, Ichijo Y, Misaka T, Yamada S, Oikawa M, Miura I, Yabe H, Takeishi Y. Impaired brain activity in patients with persistent atrial fibrillation assessed by near-infrared spectroscopy and its changes after catheter ablation. *Sci Rep.* 2022; 12: 7866.
 49. Vergaro G, Gentile F, Aimo A, Januzzi JL Jr, Richards AM, Lam CSP, de Boer RA, Meems LMG, 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, Emdin M. Circulating levels and prognostic cut-offs of sST2, hs-cTnT, and NT-proBNP in women vs. men with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022; 9: 2084-2095.
 50. Takeishi R, Yoshihisa A, Hotsuki Y, Anzai F, Sato Y, Sumita Y, Nakai M, Misaka T, Takeishi Y. Temporal Trends in the Practice Pattern for Sleep-Disordered Breathing in Patients With Cardiovascular Diseases in Japan - Insights From the Japanese Registry of All Cardiac and Vascular Diseases - Diagnosis Procedure Combination. *Circ J.* 2022; 86: 1428-1436.
 51. Tomita Y, Misaka T, Yoshihisa A, Ichijo Y, Ishibashi S, Matsuda M, Yamadera Y, Ohara H, Sugawara Y, Hotsuki Y, Watanabe K, Anzai F, Sato Y, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y. Decreases in hepatokine Fetuin-A levels are associated with hepatic hypoperfusion and predict cardiac outcomes in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2022; 111: 1104-1112.
 52. Hoshida S, Yoshihisa A, Tsuchida F, Mizuno H, Teragawa H, Kasai T, Koito H, Ando SI, Watanabe Y, Takeishi Y, Kario K. Pulse transit time-estimated blood pressure: a comparison of beat-to-beat and intermittent measurement. *Hypertens Res.* 2022; 45: 1001-1007.
 53. 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. B-type natriuretic peptide is associated with the occurrence of bleeding events in heart failure patients with a history of coronary artery disease. *J Cardiol.* 2022; 80: 88-93.
 54. Misaka T, Kimishima Y, Yokokawa T, Ikeda K, Takeishi Y. Clonal hematopoiesis and cardiovascular diseases: role of JAK2V617F. *J Cardiol.* 2023; 81: 3-9.
 55. 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: 15-22.
 56. Kinugasa Y, Nakamura K, Kamitani H, Hirai M, Yanagihara K, Kato M, Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y, Takeishi Y, Yamamoto K, Anzai T. Left ventricular mass index-to-QRS-voltage ratio predicts outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2022; 9: 1098-1106.
 57. Sugawara Y, Kobayashi A, Muto Y, Igarashi T, Takeishi Y. Perforation of the membranous atrioventricular septum caused by infective endocarditis in a patient with a unicuspid aortic valve. *J Med Ultrason (2001).* 2022; 49: 311-312.
 58. Hijioka N, Kaneshiro T, Neshashi T, Amami K, Nodera M, Yamada S, Yokokawa T, Misaka T, Takeishi Y. Influence of power setting on superior vena cava potential during right pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022; 65: 25-31.

59. Zhang G, Liu Z, Deng J, Liu L, Li Y, Weng S, Guo C, Zhou Z, Zhang L, Wang X, Liu G, Guo J, Bai J, Wang Y, Du Y, Li TS, Tang J, Zhang J. Smooth muscle cell fate decisions decipher a high-resolution heterogeneity within atherosclerosis molecular subtypes. *J Transl Med.* 2022 Dec 6;20(1):568.
60. Xu Y, Abdelghany L, Sekiya R, Zhai D, Jingu K, Li TS. Optimization on the dose and time of nicaraven administration for mitigating the side effects of radiotherapy in a preclinical tumor-bearing mouse model. *Ther Adv Respir Dis.* 2022 Jan-Dec;16:17534666221137277.
61. Abdelghany L, Kawabata T, Goto S, Jingu K, Li TS. Nicaraven induces programmed cell death by distinct mechanisms according to the expression levels of Bcl-2 and poly (ADP-ribose) glycohydrolase in cancer cells. *Transl Oncol.* 2022 Oct 4;26:101548.
62. Nie H, Yan C, Zhou W, Li TS. Analysis of Immune and Inflammation Characteristics of Atherosclerosis from Different Sample Sources. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Apr 25;2022:5491038.
63. Huang Z, Khalifa MO, Gu W, Li TS. Hydrostatic pressure induces profibrotic properties in hepatic stellate cells via the RhoA/ROCK signaling pathway. *FEBS Open Bio.* 2022 Jun;12(6):1230-1240.
64. Ohashi K, Li TS, Miura S, Hasegawa Y, Miura K. Biological Differences Between Ovarian Cancer-associated Fibroblasts and Contralateral Normal Ovary-derived Mesenchymal Stem Cells. *Anticancer Res.* 2022 Apr;42(4):1729-1737.
65. Zha D, Yang Y, Huang X, Wang Z, Lin H, Yang L, Xu L, Wu Y, Huang H, Wang Y, Xin Z, Wu X, Xiao YF, Li TS, Deng KY, Xin HB, Qian Y. Nicaraven protects against endotoxemia-induced inflammation and organ injury through modulation of AMPK/Sirt1 signaling in macrophages. *Eur J Pharmacol.* 2023 May 5;946:175666.

代表的な学会発表

国際学会

シンポジウム

Yukihito Higashi.

Clinical implication of FMD.

The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH2022). October 13, 2022, Kyoto, Japan.

Tatsuya Maruhashi, Yukihito Higashi

Update of Vascular Function

The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH2022). October 16, 2022, Kyoto, Japan

Nobuyuki Hamada, Ki-ichiro Kawano, Takaharu Nomura, Kyoji Furukawa, Farina Mohamad Yusoff, Tatsuya Maruhashi, Makoto Maeda, Ayumu Nakashima, Yukihito Higashi.

Sparing and enhancing effects of radiation dose protraction for aortic vascular damage in wild-type mice.

The 68th Annual Meeting of the Radiation Research Society. October 16, 2022, Hawaii, USA.

一般演題

Harutoyo Hirano, Haruki Goto, Satoshi Ota, Masato Futagawa, Yu Hashimoto, Haruki Hashimoto, Shinji Kishimoto, Nozomu Oda, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Yukihito Higashi.

Convolutional Neural Network-Based Assessment Method for Atherosclerosis Using Earlobe Crease Images.

44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). July 11, 2022, Glasgow, UK,

Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Shinji Kishimoto, Takahiro Harada, Yu Hashimoto, Aya Mizobuchi, Yiming Han,

Farina Mohamad Yusoff, Ayumu Nakashima, Yukihiro Higashi.

Impact of underweight, overweight, and obesity on endothelial function: FMD-Japan registry.

the 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH2022). October 16, 2022. Kyoto.

Tatsuya Maruhashi, Yukihiro Higashi

Blood pressure control was improved by a change in the timing of antihypertensive medication in a patient with nocturnal hypertension: a case report

The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. October 13, 2022, Kyoto, Japan.

Tatsuya Maruhashi, Masato Kajikawa, Shinji Kishimoto, Takahiro Harada, Yu Hashimoto, Farina Mohamad Yusoff, Yukiko Nakano, Ayumu Nakashima, Bonpei Takase, Hirofumi Tomiyama, Akira Yamashina, Yukihiro Higashi

Brachial-ankle pulse wave velocity is useful for cardiovascular risk assessment in well-treated hypertensive patients with coronary heart disease

The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension October 14, 2022, Kyoto, Japan.

Farina Binti Mohamad Yusoff

Poster presentation: Bach1 plays an important role in angiogenesis through regulation of oxidative stress.

The 6th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science – Risk Communication in Radiation Disaster – During Crisis and Reconstruction. February 7, 2022; Online.

Farina Binti Mohamad Yusoff

Poster presentations: Relationship between cell number and clinical outcomes of autologous bone - marrow mononuclear cell implantation in critical limb ischemia.

Long-term clinical outcomes of autologous bone marrow mononuclear cell implantation in patients with severe thromboangiitis obliterans.

19th Malaysian Society of Haematology Scientific Meeting 2022. August 9-11, 2022. Virtual conference.

Farina Binti Mohamad Yusoff

Poster presentation: Therapeutic angiogenesis with implantation of hypoxia-induced mesenchymal stem cell.

The Vascular Scientific Sessions presented by Society for Vascular Medicine. September 29 – October 2, 2022. Denver, Colorado, USA.

国内学会

シンポジウム／教育講演

東 幸仁

酸化ストレスと難治性疾患・血管不全と酸化ストレス

第 22 回日本抗加齢学会集会・総会 大阪 2022 年 6 月 17 日

東 幸仁

With コロナ時代の動脈硬化診断技術 2_機能診断編> 「FMD/RH-PAT による動脈硬化診断技術」

第 54 回日本動脈硬化学会学術集会・総会 久留米 2022 年 7 月 23 日

東 幸仁

動脈硬化における鉄と酸化ストレス

第 46 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会

集会 東京 2022年9月3日

山路 貴之

当院における家族性高コレステロール血症の早期発見のための取り組みについて

第75回広島医学会総会 実地医家のための教育講座 広島 2022年11月20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

Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Shinji Kishimoto, Takayuki Yamaji, Takahiro Harada, Yu Hashimoto, Yiming Han, Farina Mohamad Yusoff, Ayumu Nakashima, Yukihito Higashi.

Relationship between a Body Shape Index and Endothelial Function: FMD-Japan Registry

第86回日本循環器学会学術集会 Web開催 2022年3月11日～3月13日

Tatsuya Maruhashi, Masato Kajikawa, Shinji Kishimoto, Takayuki Yamaji, Takahiro Harada, Yu Hashimoto, Farina Mohamad Yusoff, Yukiko Nakano, Yukihito Higashi

Association between Upstroke Time at the Ankle and Coronary Artery Disease among Subjects with Normal Ankle-brachial Index

第86回日本循環器学会学術集会 Web開催 2022年3月13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

ABI正常の糖尿病患者におけるupstroke timeと心血管疾患の関係についての検討

第7回日本血管不全学会学術集会・総会 大阪 2022年4月17日

梶川 正人, 丸橋 達也, 岸本 真治, 山路 貴之, 原田 崇弘, 橋本 悠, Farina Mohamad Yusoff, Yiming Han, 中島 歩, 東 幸仁

Body Mass Index (BMI) と血管内皮機能との関係

第7回日本血管不全学会学術集会 Web開催 2022年4月17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

日本放射線影響学会第65回大会 大阪 2022年9月

溝渕 亜矢, 櫻井 理世, 松村 直愛, 森本 隆行, 山崎 真一, 横崎 典哉, 東 幸仁

血管内皮機能検査が治療介入に有用であった家族性高コレステロール血症の1家系

第55回中四国支部医学検査学会 広島 2022年10月22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

放射線の照射によるマウス大動脈の損傷：線量遷延の低減・増強効果

第8回低線量放射線研究交流会 青森 2022年10月

橋本 悠, 東 幸仁, 原田 崇弘, 岸本 真治, 梶川 正人, 丸橋 達也, 北川 知郎, 中野 由紀子
野生型トランスサイレチンアミロイドーシス患者の血管内皮機能は維持されている
第 121 回日本循環器学会中国地方会 山口 2022 年 11 月 26 日

岸本 真治, 丸橋 達也, 梶川 正人, 原田崇弘, 溝渕 亜矢, 橋本 悠, Farina Mohamad Yusoff, 中野 由紀子, 東 幸仁
血管機能は HFmrEF の心機能低下を予測しうる第 70 回日本心臓病学会学術集会 京都 2022 年 9 月 24 日

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

学会賞等

Farina Mohamad Yusoff

第 16 回循環器再生医科学賞（臨床研究）

第 86 回日本循環器学会学術集会 岡山 2022 年 3 月 11 日

丸橋達也

第 7 回日本血管不全学会学術集会・総会 最優秀演題賞

2022 年 4 月 17 日

橋本 悠

第 121 回日本循環器学会中国地方会 YIA 山口 2022 年 11 月 26 日

東 幸仁 Hypertension Research 20 best reviewers of Hypertension Research 2021

梶川 正人 Hypertension Research 20 best reviewers of Hypertension Research 2021

Farina Binti Mohamad Yusoff.

Fellow of Society for Vascular Medicine

The Alan T Hirsch Travel Award

The Vascular Scientific Sessions presented by the Society for Vascular Medicine.

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) *Samd9/9L* 遺伝子の機能解析を目的として、遺伝子欠損マウスや、ヒトで同定された遺伝子変異を有するマウスを材料に、研究をおこなった。*Samd9/9L* は TGF β シグナルを混乱させ、静止期の造血幹細胞を細胞周期へ導入することが確認された。これが MDS や造血障害の原因であると推測されたので、その分子生物学的なメカニズムの解析を進めている。
- 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。特に国内の登録データを用いて、治療関連 MDS と自然発症 MDS との同種造血幹細胞移植成績を比較したところ、治療関連 MDS の方が有意に予後不良であった (P=0.032)。多変量解析によって患者年齢、予後不良核型群、PS、診断から移植までの期間がリスク因子として同定され、MDS 病態と深く関連している核型/ゲノム異常が、強く移植成績に影響することが明らかとなった。
- 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の約5%に検出され、その原因遺伝子の一つとされる DDX41 の発現が、VHL の遺伝子欠損を伴う淡明細胞型腎細胞がんの増悪因子ともなることを見いだした。腎がん細胞株に DDX41 を強制発現すると、その増殖やがん幹細胞性が亢進し、DDX41 が腫瘍促進性に働くことを明らかにした。これまでの成果を論文報告した。
- 9) MDSの lenalidomide 感受性に関わることが示唆されている転写因子 nuclear factor of activated T cells (NFAT) ファミリーの機能発現における分子機構の解析を進めている。並行して、ファミリー分子間で相反的な役割を果たす事もある NFAT の多様性獲得プロセスを詳細に解析し、免疫システムの進化との密接な関連性を明らかにした。現在、その成果を論文投稿中である。

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・発表済みの Samd9/9L 変異マウスを材料に、MDS の発症機序として TGFβ のシグナル異常が関わることが明らかになったので、分子メカニズムを解明したい。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) Wakita S, Marumo A, Morita K, 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, Nakayama K, Nagao Y, Shono K, Shibusawa M, Tadokoro J, 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, Mitsunashi K, Ando J, Tashiro H, Sakaguchi M, Yui S, Arai K, Kitano T, Miyata M, Arai H, Kanda M, Itabashi K, Fukuda T, Kanda Y, Yamaguchi H. Mutational analysis of DNMT3A improves the prognostic stratification of patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Sci.* 2023 Jan 7. doi: 10.1111/cas.15720. Online ahead of print.
- 2) Edahiro T, Ureshino H, Chishaki R, Fujino K, Mino T, Yoshida T, Fukushima N, Ichinohe T. Successful Pre- and post-transplant administration of gilteritinib in a patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia undergoing allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Intern Med.* 2022 Nov 30. doi: 10.2169/internalmedicine.1069-22. Online ahead of print.
- 3) Edahiro T, Ureshino H, Chishaki R, Fujino K, Mino T, Yoshida T, Fukushima N, Ichinohe T. Successful combination treatment with azacitidine and venetoclax for a patient with acute myeloid leukemia undergoing hemodialysis. *Leuk Lymphoma.* 2022 Dec; 63(14):3511-3512. doi: 10.1080/10428194.2022.2123230. Epub 2022 Sep 13.
- 4) Edahiro T, Ureshino H, Chishaki R, Fujino K, Mino T, Yoshida T, Fukushima N, Ichinohe T. Successful combination treatment with azacitidine and venetoclax as a bridging therapy for third allogeneic stem cell transplantation in a patient with 11q23/MLL-rearranged complex karyotype acute myeloid leukemia. *EJHaem.* 2022 Dec 26;4(1):273-375. <https://doi.org/10.1002/jha2.630>.
- 5) 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 Oct;40(4):752-762. doi: 10.1002/hon.2991. Epub 2022 Apr 5.*
- 6) Tungalag S, Shinriki S, Hirayama M, Nagamachi A, Kanai A, Inaba T, Matsui H. Ribosome profiling analysis reveals the roles of DDX41 in translational regulation. *Int. J. Hematol.* 2023. doi: 10.1007/s12185-023-03558-2
- 7) Shinriki S, Hirayama M, Nagamachi A, Yokoyama A, Kawamura T, Kanai A, Kawai H, Iwakiri J, Liu R, Maeshiro

- M, Tungalag S, Tasaki M, Ueda M, Tomizawa K, Kataoka N, Ideue T, Suzuki Y, Asai K, Tani T, Inaba T, Hirota M. DDX41 coordinates RNA splicing and transcriptional elongation to prevent DNA replication stress in hematopoietic cells. *Leukemia* **36**, 2605-2620, 2022. doi: 10.1038/s41375-022-01708-9
- 8) Isobe T, Takagi M, Sato-Otsubo A, Nishimura A, Nagae G, Yamagishi C, Tamura M, Tanaka Y, Asada S, Takeda R, Tsuchiya A, Wang X, Yoshida K, Nannya Y, Ueno H, Akazawa R, Kato I, Mikami T, Watanabe K, Sekiguchi M, Seki M, Kimura S, Hiwatari M, Kato M, Fukuda S, Tatsuno K, Tsutsumi S, Kanai A, Inaba T, Shiozawa Y, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kotecha RS, Cruickshank MN, Ishikawa F, Morio T, Eguchi M, Deguchi T, Kiyokawa T, Arakawa Y, Koh K, Aoki Y, Ishihara T, Tomizawa D, Miyamura T, Ishii E, Mizutani S, Wilson NK, Göttgens B, Miyano S, Kitamura T, Goyama S, Yokoyama A, Aburatani H, Ogawa S, Takita J. Multi-omics analysis defines highly refractory RAS burdened immature subgroup of infant acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun* **13**, 2022. doi: 10.1038/s41467-022-32266-4.
- 9) Tanaka A, Nakano TA, Nomura M, Yamazaki H, Bewersdorf JP, Mulet-Lazaro R, Hogg S, Liu B, Penson A, Yokoyama A, Zang W, Havermans M, Koizumi M, Hayashi Y, Cho H, Kanai A, Lee SC, Xiao M, Koike Y, Zhang Y, Fukumoto M, Aoyama Y, Konuma T, Kunimoto H, Inaba T, Nakajima H, Honda H, Kawamoto H, Delwel L, Abdel-Wahab O, Inoue D. Aberrant EVI1 splicing contributes to EVI1-rearranged leukemia. *Blood* **140**: 875-888, 2022. doi: 10.1182/blood.2021015325.
- 10) Satoh H, Ochi S, Mizuno K, Saga Y, Ujita S, Toyoda M, Nishiyama Y, Tada K, Matsushita Y, Deguchi Y, Suzuki K, Tanaka Y, Ueda H, Inaba T, Hosoi Y, Morita A, Aoki S. Design, synthesis and biological evaluation of 2-pyrrolone derivatives as radioprotectors. *Bioorganic Med. Chem.* **67**: 116764, 2022
- 11) Komata Y, Kanai A, Maeda T, Inaba T, Yokoyama A. MOZ/ENL complex is a recruiting factor of leukemic AF10 fusion proteins. *Nat Commun.* **14**: 1979-1995, 2023. doi: 10.1038/s41467-023-37712-5.
- 12) Kobatake K, Ikeda K, Nakata Y, Yamasaki N, Kanai A, Sekino Y, Takemoto K, Fukushima T, Babasaki T, Kitano H, Goto K, Hayashi T, Sentani K, Teishima J, Kaminuma O, Hinata N. DDX41 expression is associated with tumor necrosis in clear cell renal cell carcinoma and in cooperation with VHL loss leads to worse prognosis. *Urol Oncol.* **2022 Oct**;40(10):456.e9-456.e18. doi: 10.1016/j.urolonc.2022.07.001. Epub 2022 Jul 30.

代表的な学会発表

- 1) 糸永英弘, 木田理子, 土岐典子, 内田直之, 小澤幸泰, 福田隆弘浩, 上田恭典, 片山雄太, 諫田淳也, 一戸辰夫, 熱田由子, 宮崎泰司, 石山謙. 治療関連 MDS に対する同種造血幹細胞移植の成績: 傾向スコアを用いた de novo MDS との比較. 第 44 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 神奈川県横浜市 (ハイブリッド開催), 2022 年 5 月 13 日 (O)
- 2) Honjo Y, Ichinohe T. Molecular mechanisms of memory effects by DNA damage and repair. 第 45 回日本分子生物学会年会, 千葉県千葉市, 2022 年 12 月 2 日 (O, P)
- 3) 枝廣太郎, 樗木 鍊, 藤野啓太, 吉田徹巳, 美濃達治, 杉原清香, 嬉野博志, 一戸辰夫. 2 回目の同種移植後に再発した難治性 AML に対するアザシチジン・ベネトクラックス橋渡し治療後の救援移植. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 愛知県名古屋市, 2023 年 2 月 11 日. (P)
- 4) Bold-Erdene A, Miura K, Yamazaki N, Kaminuma O. Effect of ionizing-radiation exposure on improved genome-editing via oviductal nucleic acids delivery (i-GONAD). 7th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, 広島県広島, 2023 年 2 月 20 日 (P) ※優秀ポスター発表賞受賞
- 5) Takemoto K, Kobatake K, Miura K, Fukushima T, Babasaki T, Miyamoto S, Sekino Y, Kitano H, Goto K, Ikeda K, Hieda K, Hayashi T, Kaminuma O, Hinata N. BACH1 promotes clear cell renal cell carcinoma progression via upregulating oxidative stress-related tumorigenicity. 第 74 回西日本泌尿器科学会総会, 福岡県福岡市, 2022 年 11 月 3 日 (O, P). ※ヤングウロロジストリサーチコンテスト奨励賞受賞
- 6) 神沼 修. 免疫関連疾患に対する新しい実験動物学的アプローチ. 藤田医科大学医学セミナー, 愛知県名古屋市,

2022年8月29日（O）

その他（本課題に少しでも関連する特許申請、新聞等広報、受賞等）

特記事項なし。

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：池添 隆之（福島県立医科大学血液内科学講座：教授）
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）
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

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CD82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CD82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CD82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CD82抗体の体内動態について検討した。

2021年度～2022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CD82抗体（ ^{125}I -CD82）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 -CD82/ ^{211}At -CD82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 -CD82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 -CD82の腫瘍生長抑制効果等について検討した。

研究結果

① AML細胞・AML細胞皮下移植担癌組織・AML細胞骨髄担癌組織におけるCD82発現

AML細胞（U937細胞株、ATCC CRL-1593.2）、AML細胞皮下移植担癌モデルマウスの腫瘍組織およびAML細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの腫瘍組織におけるCD82発現レベルについて、Anti-humanCD82マウスモノクローナル抗体（abcam, Anti-CD82抗体[TS82b]-BSA and Azide free (ab59509)、Anti-human mouse mAb）を用いた免疫染色に

て確認した。その結果、AML 細胞、AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスの腫瘍組織および AML 細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの腫瘍組織において、CD82 の高発現が認められた (図 1)。

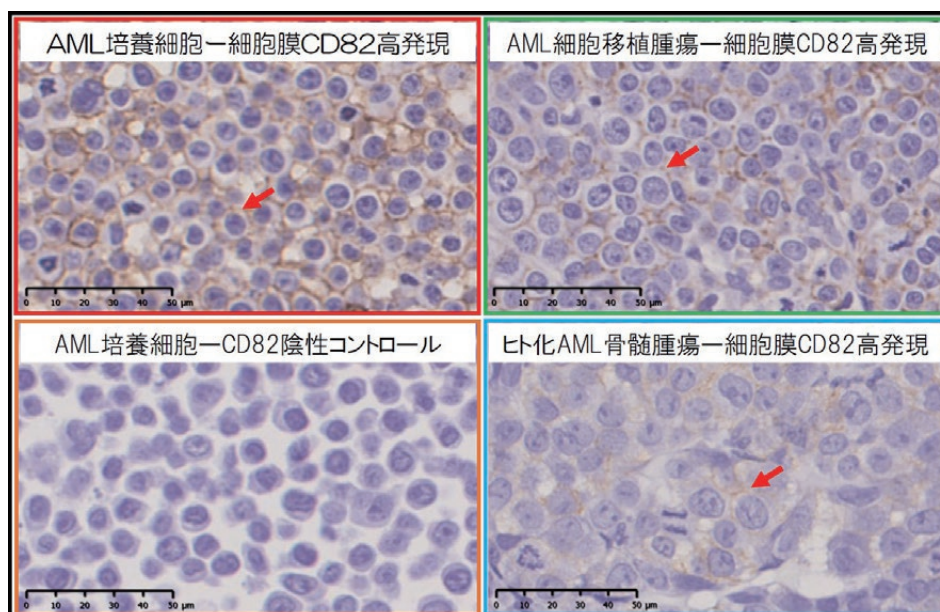


図 1 : AML 細胞、AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスの腫瘍組織および AML 細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの腫瘍組織における CD82 発現
 左上 : AML 細胞の細胞膜 CD82 発現陽性、右上 : AML 細胞皮下移植腫瘍細胞膜 CD82 発現陽性
 左下 : AML 細胞の細胞膜 CD82 陰性 (一次抗体無)、右下 : AML 細胞骨髄腫瘍細胞膜 CD82 発現陽性

② AML 細胞へのヨウ素-125 (^{125}I) 標識抗 CD82 抗体 (^{125}I -CD82) の特異的結合

アブカムの Anti-human mouse mAb が AML 細胞に発現している CD82 に特異的結合することを確認するため、*in vitro* 実験を行った。96 穴プレートに AML 培養細胞を加えた。その後、ヨウ素-125 (^{125}I) 標識抗 CD82 抗体 (^{125}I -CD82)、又は ^{125}I -CD82 に 20 倍量の非標識 CD82 を混ぜたものを、96 穴プレートに加え、37°C 下で 30 分、1 時間、3 時間インキュベートし、その後遠心し、上澄みを吸い取り、PBS (-) で 2 回洗浄した後、PBS (-) で U937 細胞を回収して、 γ カウンターでその放射能を測定した。その後、各穴の U937 細胞に結合した ^{125}I -CD82 の放射能が添加した放射能の割合 (% ID/ 10^6 cells) を計算した。その結果、U937 細胞への ^{125}I -CD82 の取り込みは、時間とともに増加した。また U937 細胞への ^{125}I -CD82 の取り込みは、非標識 CD82 によって、各時間点で ^{125}I -CD82 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 -CD82 は U937 細胞に発現している CD82 に特異的に結合したことが示唆された (図 2)。

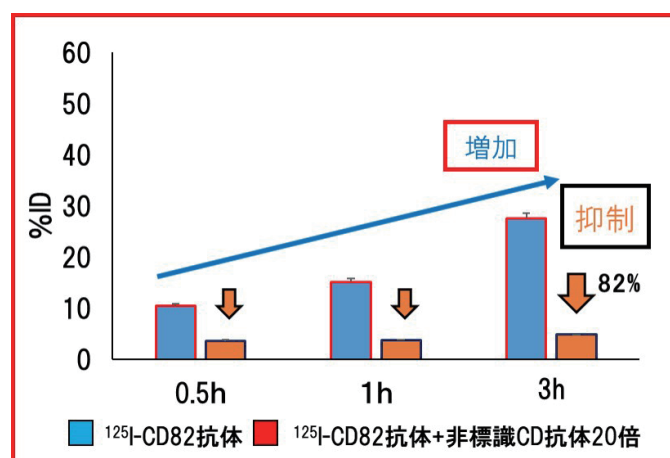


図 2 : AML 細胞への ^{125}I -CD82 の特異的結合
 青色 : ^{125}I -CD82 集積、赤色 : ^{125}I -CD82 集積 + 非標識 CD82 抗体 20 倍添加

③ AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスの腫瘍組織への¹²⁵I-CD82/²¹¹At-CD82 の集積比較

AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスの腫瘍組織への¹²⁵I-CD82 と²¹¹At-CD82 の移行性を検証するため、AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける¹²⁵I-CD82 と²¹¹At-CD82 の集積を比較した。雄性の BALB/c スードの右上背側の皮下に U937 細胞 5×10^6 を移植し、移植後 14 日目に U937 細胞皮下移植担癌モデルマウスの尾静脈より¹²⁵I-CD82 又は²¹¹At-CD82 を投与した。¹²⁵I-CD82 又は²¹¹At-CD82 を投与後、1分、1時間、6時間、12時間および24時間に、心臓より全採血し、マウスを安楽死させた。その後、各臓器・組織および腫瘍組織を摘出し、 γ カウンターを用いて、その放射能を測定した。その後、各臓器・組織および腫瘍組織への単位重量当たりの¹²⁵I-CD82 又は²¹¹At-CD82 の放射能が投与放射能の割合 (%ID/g) を計算し、各時間点における腫瘍組織への¹²⁵I-CD82 と²¹¹At-CD82 の集積を比較した。その結果、U937 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける²¹¹At-CD82 の体内動態は¹²⁵I-CD82 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¹²⁵I-CD82 と²¹¹At-CD82 の集積は、両者とも時間とともに増加した (図3)。

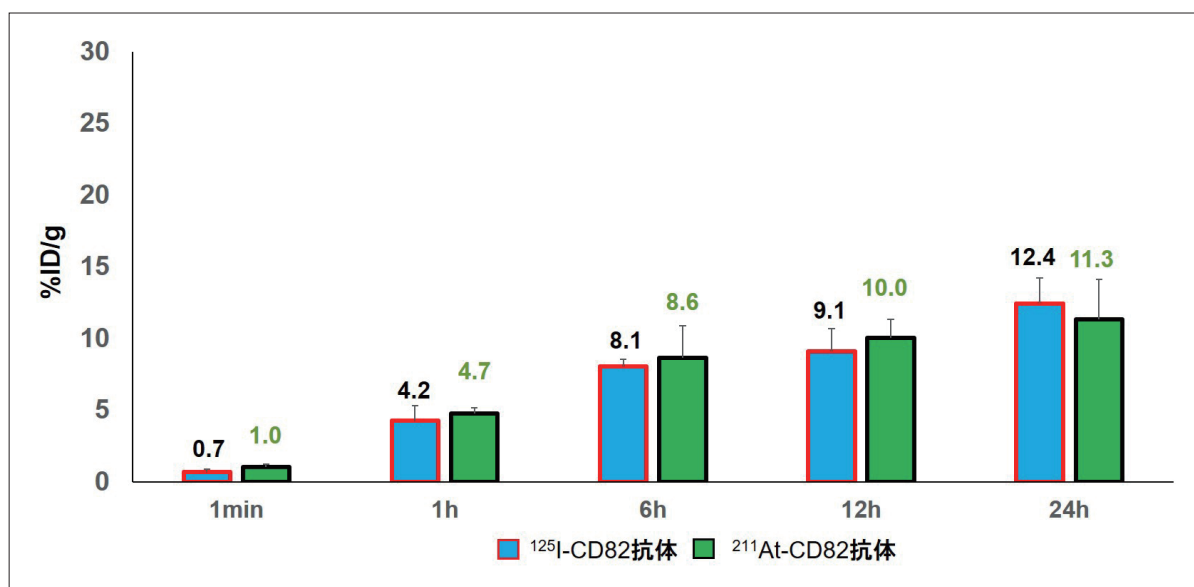


図3 : U937 細胞皮下移植担癌モデルの腫瘍組織への¹²⁵I-CD82 と²¹¹At-CD82 の集積比較
青色 : ¹²⁵I-CD82 集積、緑色 : ²¹¹At-CD82 集積

④ AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける²¹¹At-CD82 の腫瘍生長抑制効果

AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける²¹¹At-CD82 の腫瘍生長抑制効果を検証するため、U937 細胞を BALB/c スードマウスの右上背側の皮下に移植し、AML 細胞皮下移植担癌モデルを作製した。U937 細胞移植後 5 日目に担癌マウスを治療群 (n=3) と対照群 (n=3) に群分けし、腫瘍サイズと体重の測定を行った。腫瘍サイズは、ノギスを用いて、腫瘍の長径 (mm) と短径 (mm) を測り、以下の式により腫瘍体積を計算した。腫瘍体積 (mm³) = $\pi/6 \times$ 長径 (mm) \times 短径 (mm)²。治療群には、²¹¹At-CD82 1.11MBq/0.1ml を、対照群には、CD82 溶液 (²¹¹At-CD82 の同量抗体溶媒) を尾静脈より投与した。投与日を day0 とした。その後 2 日ごとに腫瘍サイズの測定を行い、腫瘍体積を計算し、治療群と対照群の比較を行った。Day16 に対照群の腫瘍が大きくなり、皮膚が破れたため、マウスの心臓より全採血し、マウスを安楽死させた。その結果、対照群の腫瘍体積は時間とともに増大したのに対し、²¹¹At-CD82 の治療群の腫瘍体積は顕著に抑制された。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、²¹¹At-CD82 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 (図4)。

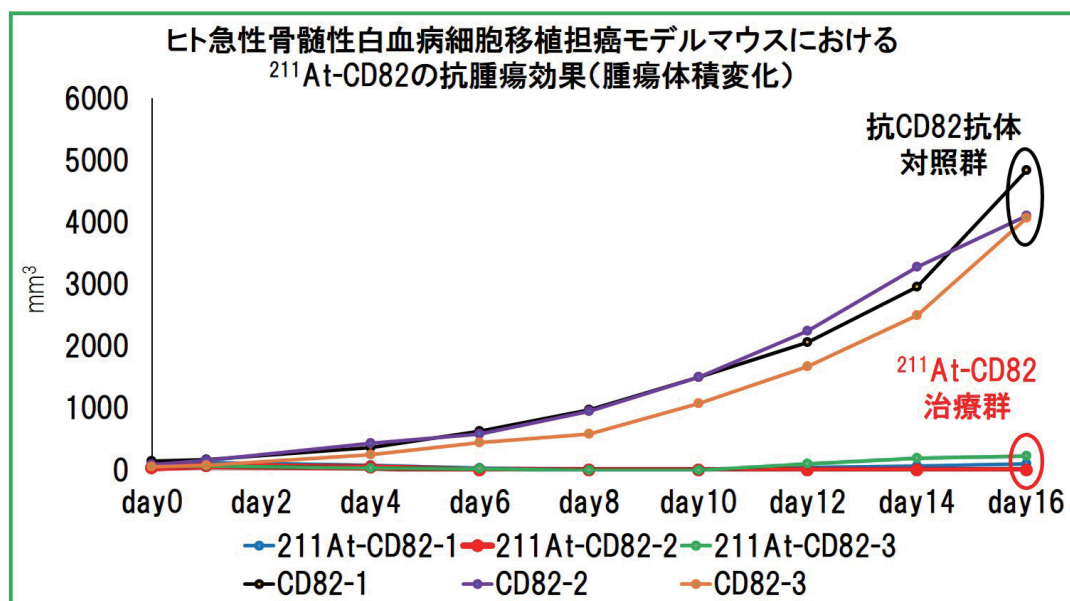


図4：U937細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける²¹¹At-CD82の抗腫瘍効果
上：抗CD82抗体投与群（対照群）、下：²¹¹At-CD82抗体投与の腫瘍生長曲線

⑤ AML細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの作製

本研究の最終的な目的は、ヒト化AML骨髄担癌モデルマウスにおける²¹¹At-CD82治療によるマウスの寿命延長効果を検証することである。U937細胞を完全免疫不全マウスに投与することによりヒト化AML骨髄担癌モデルを作製し、2日目より経時的に大腿骨のHE染色と抗CD82抗体を用いた免疫染色を行い、U937細胞の大腿骨への接着・浸潤による大腿骨骨髄の病変を評価した。その結果、U937細胞移植後、4日目までには大腿骨骨髄の病変が認められなかった。U937細胞移植後、8日目以降は時間とともに大腿骨骨髄の病変が広範囲に広がっていることが認められた。U937細胞移植後、12日目には、大腿骨骨髄のほぼ全領域が病変で占められたことが認められた（図5）。

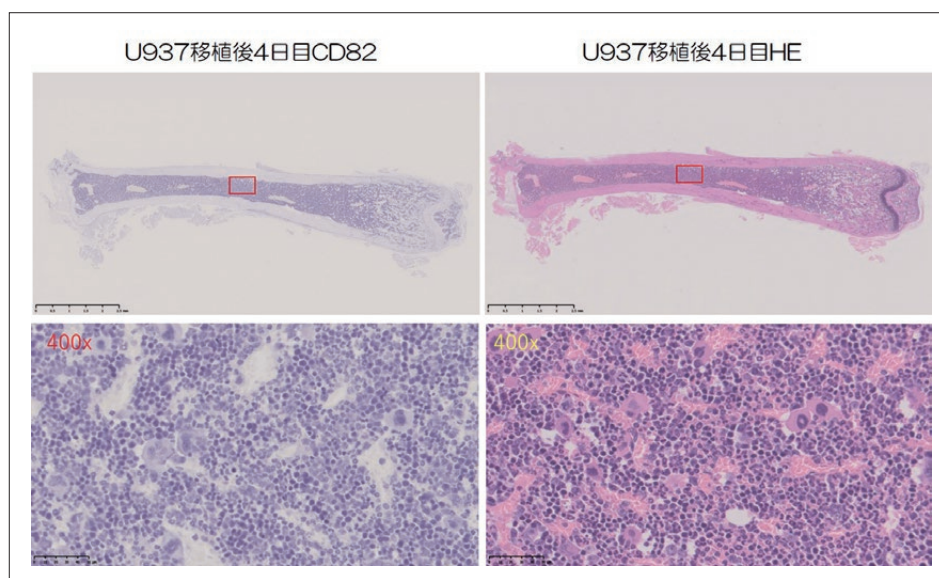


図5-1：U937細胞移植後、4日目の大腿骨骨髄のCD82免疫染色とHE染色
左上：CD82染色、左下：CD82染色；拡大像；右上：HE染色、右下：HE染色拡大像

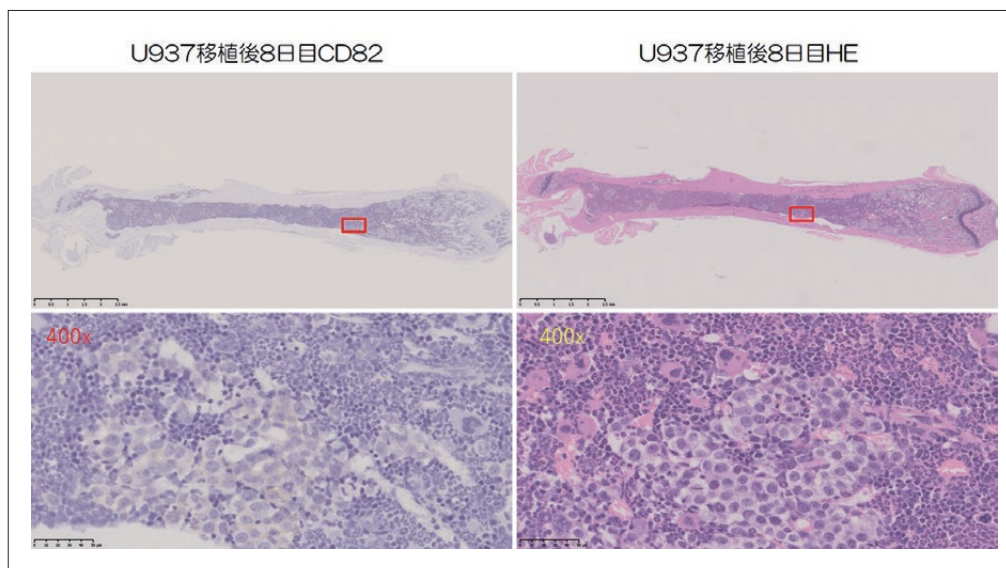


図5-2 : U937細胞移植後、8日目の大腿骨骨髄のCD82免疫染色とHE染色
 左上 : CD82染色、左下 : CD82染色；拡大像；右上 : HE染色、右下 : HE染色拡大像

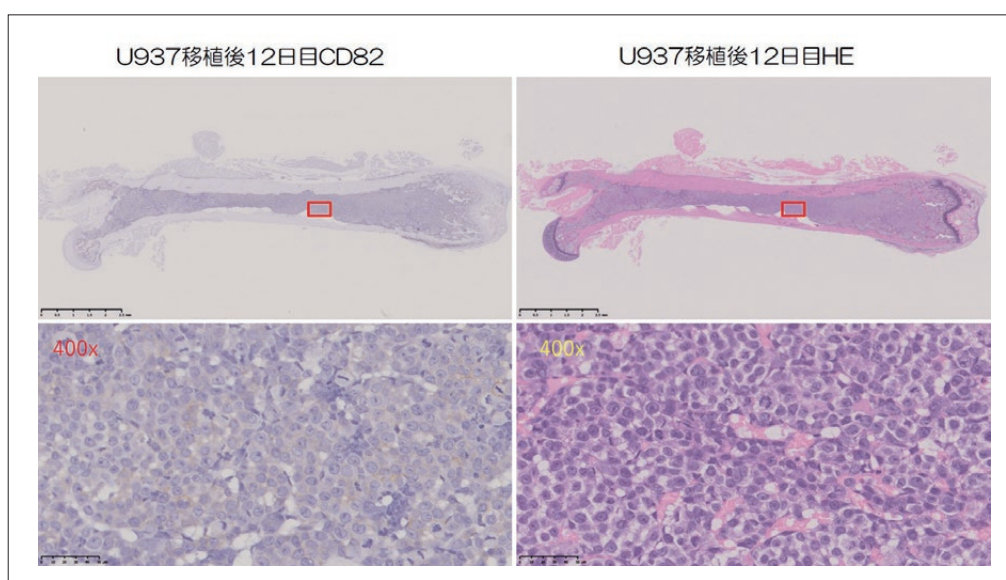


図5-3 : U937細胞移植後、12日目の大腿骨骨髄のCD82免疫染色とHE染色
 左上 : CD82染色、左下 : CD82染色；拡大像；右上 : HE染色、右下 : HE染色拡大像

⑥ AML細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの骨髄組織への $^{211}\text{At-CD82}$ の集積

AML細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの骨髄組織への $^{211}\text{At-CD82}$ の移行性を検証するため、U937細胞の後8日目、又は12日目にマウスの尾静脈より $^{211}\text{At-CD82}$ を投与した。 $^{211}\text{At-CD82}$ の投与後、6時間と24時間に、心臓より全採血し、マウスを安楽死させた。その後、大腿骨を摘出し、 γ カウンターを用いて、その放射能を測定した。その後大腿骨への単位重量当たりの $^{211}\text{At-CD82}$ の放射能が投与放射能の割合(%ID/g)を計算し、各時間点における大腿骨への $^{211}\text{At-CD82}$ の集積を計算した。骨髄への%ID/gを計算するため、大腿骨への%ID/gについては、骨髄重さで補正した。その結果、U937細胞移植後12日目への6hと24時間における骨髄への $^{211}\text{At-CD82}$ の集積は重量39.6%ID/gと35.9%ID/gであった。一方、U937細胞移植後8日目への6hと24時間における骨髄への $^{211}\text{At-CD82}$ の集積は各々各々9.7%ID/gと13.4%ID/gであった(図6)。

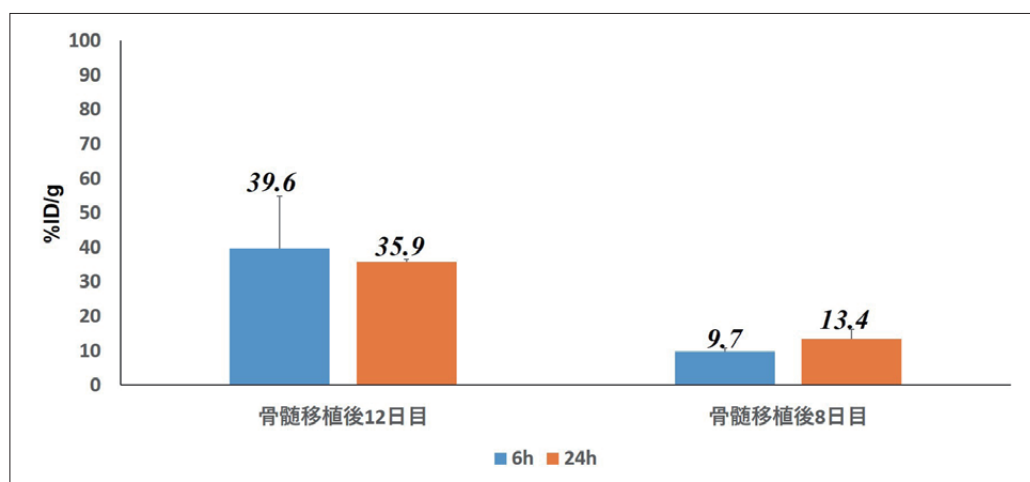


図6：U937細胞移植骨髄担癌モデルマウスの大腿骨骨髄への $^{211}\text{At-CD82}$ の集積
左：骨髄移植後12日目、右：骨髄移植後8日目

⑦ AML細胞移植骨髄担癌モデルマウスにおける $^{211}\text{At-CD82}$ 治療による寿命延長効果

AML細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの骨髄組織への $^{211}\text{At-CD82}$ の集積の結果に基づいて、 $^{211}\text{At-CD82}$ 治療による寿命延長効果にはU937細胞移植後12日目の担癌モデルマウスを選択した。U937細胞移植後、12日目にヒト化AML骨髄担癌マウスを治療群(n=6)と対照群(n=3)に群分けた。また治療群は、さらに0.37MBq投与群と1.11MBq投与群に分けた。治療群には、 $^{211}\text{At-CD82}$ 0.37MBq/0.1ml又は1.11MBq/0.1mlを、対照群には、CD82溶液($^{211}\text{At-CD82}$ の同量抗体溶媒)を尾静脈より投与した。投与後、ヒト化AML骨髄担癌モデルマウスが死亡するまで一般状態観察と体重測定を行った。その後、Kaplan-Meier法を用いて、生存率曲線を作製し、統計解析を行った。その結果、U937移植後12日目に治療を開始したところ、対照群はU937移植後16日間まで全部死亡した。治療群では、投与量依存的にヒト化AML骨髄担癌モデルマウスの生存が有意に延長された(p<0.001)。U937移植後12日目に治療を開始した治療群の大腿骨の骨髄はほぼ腫瘍細胞で占められたため、1.11MBqの $^{211}\text{At-CD82}$ 治療により生存期間は対照群より7日間の延長しか見られなかった。8日目に治療を開始した治療群の大腿骨の骨髄では、U937移植後、骨髄の一部の局所が腫瘍細胞で占められている早期治療により担癌マウスの生存期間がもっと長くなることが期待される(図7)

白血球細胞移植骨髄担癌モデルの骨髄病理(移植後8日目)および担癌モデルマウスにおける $^{211}\text{At-CD82}$ 治療効果

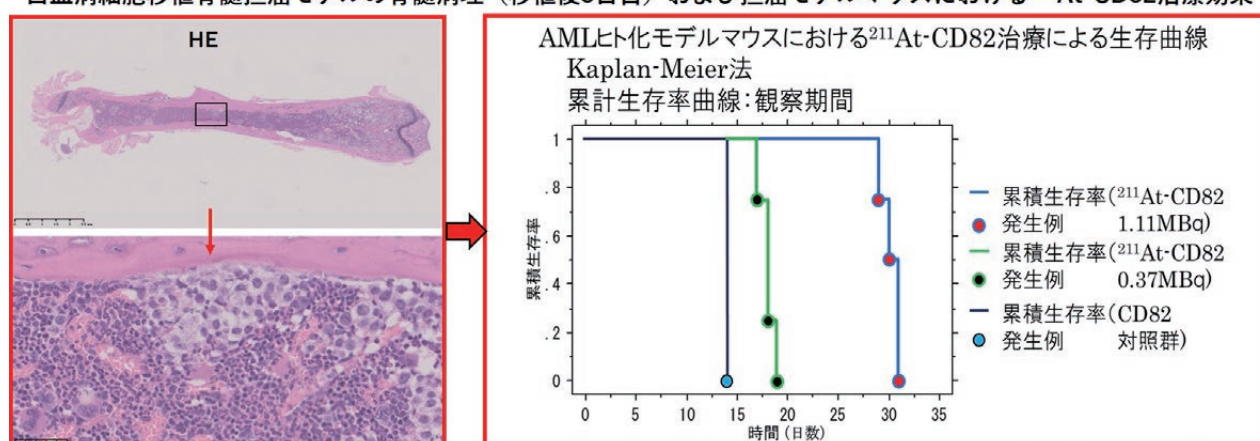


図7：U937移植後8日目に $^{211}\text{At-CD82}$ 治療を開始した生存曲線

左上：HE染色、左下：HE拡大像；右：生存曲線、濃青色：対照群、緑色：0.37MBq、明青色：1.11MBq

⑧ 新規抗hCD82ラットモノクローナル抗体作製

DNA免疫法により福島県立医科大学のオリジナル抗hCD82ラットモノクローナル抗体(FMU-3H10H4)を作成し、FMU-3H10H4を用いた免疫染色法より急性骨髄性白血病細胞株において、CD82タンパク質を検出する能力について、

対照抗体（抗 hCD82 マウスモノクローナル抗体：abcam, ab59509）と比較検討した。その結果、FMU-3H10H4 の CD82 タンパク質を検出する能力は対照抗体より強かった。

以上の結果を用いて特許出願を行った。

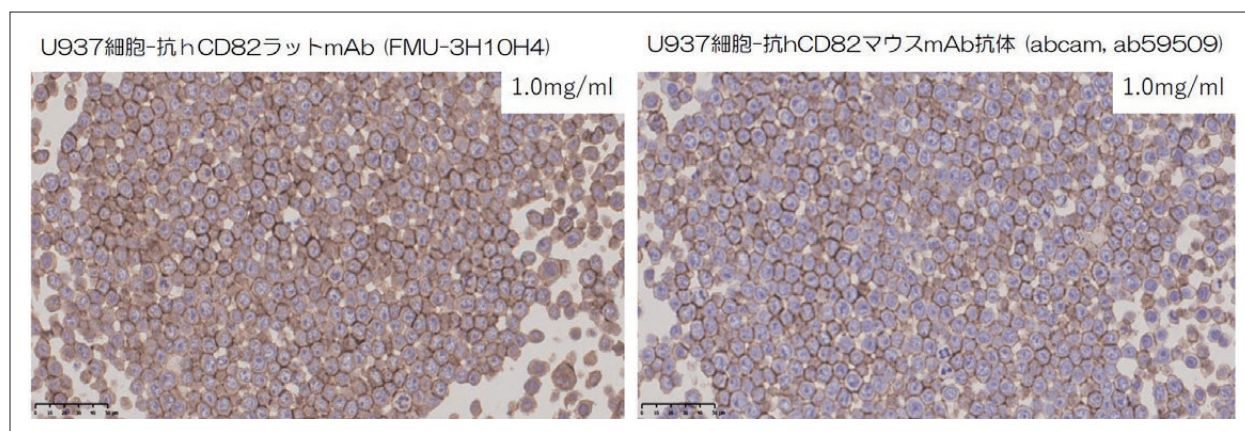


図 8：AML 細胞（U937）における抗 hCD82 ラットモノクローナル抗体と対照抗体の免疫染色
左：抗 hCD82 ラット mAb (FMU-3H10H4)、右：抗 hCD82 マウス mAb (abcam, ab59509)

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) 新規抗 hCD82 ヒトキメラ抗体の作製
- 3) 新規 ^{211}At 標識抗 CD82 抗体による抗腫瘍効果

発表論文

なし

代表的な学会発表

1. Zhao S, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima KI, Joho T, Washiyama K, Washino K, Shiga T, Oriuchi N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Effects of single and repeated ^{211}At -MABG treatments on tumor growth suppression in a pheochromocytoma xenograft. SNMMI2022 Annual Meeting-, Jun 11-14, 2022. Journal of Nuclear Medicine. June 1, 63(supplement 1):4010
2. Washiyama K, Sugiyama A, Tatsumi T, Zhao S, Aoki M, Yamatsugu K, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Joho T, Shiga T, Inano A, Oriuchi N, Kanai M, Takahashi K, Kodama T. Synthesis and evaluation of ^{211}At -labeled bis-*iminobiotin* for pretargeted alpha radioimmunotherapy. SNMMI2022 Annual Meeting-, Jun 11-14, 2022. Journal of Nuclear Medicine. June 1, 63(supplement 1):2359
3. Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Nishijima K, Shimoyama S, Joho T, Oriuchi N, Shiga T, Takahashi K, Ito H. Similarities and differences of dosimetry between *meta*- ^{211}At astatobenzylguanidine (^{211}At -MABG) and *meta*- ^{123}I iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) as companion diagnostic drug in PC12 pheochromocytoma model mice. EANM'22 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. October 15-19, 2022 in Barcelona, Spain
4. 右近 直之, 趙 松吉, 鷺山 幸信, 西嶋 剣一, 下山 彩希, 城寶 大輝, 志賀 哲, 織内昇, 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 イメージングと ex-vivo 体内動態及び線量評価の比較. 第 62 回日本核医学会学術総会. 2022 年 9 月 9 - 11 日. 京都
5. 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 3 回放射線災害・医科学研究拠点ワークショップ. 2022 年 2 月 8 日. 福島

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

1. 特許申請

発明者：池添 隆之，趙 松吉，織内 昇，鈴木 美穂，西嶋 剣一，高橋 和弘，鷲山 幸信，右近 直之，下山 彩希（福島県立医科大学），立花 太郎，波田 千彰，王 彩霞（株式会社細胞工学研究所）

発明名称：アルファ線放出核種で標識された抗 CD82 抗体

出願日：2022年7月4日。出願番号：特願 2022-108025.

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センター：教授）

光武 範史（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：助教）

研究目的

原子力災害関連の実習・研修・セミナーなどを受講する学生や医療従事者等を対象として、受講中のストレス評価を行うことで精神的負荷に影響を及ぼす業務や手技を抽出する。抽出された業務や手技に対する対策を講じることで、効率的な精神的負荷の低減を図り、ひいては原子力災害医療分野の人材安定供給を目指す。

研究実施内容

【背景と目的】

2011年3月11日に発生した東日本大震災と続く東京電力福島第一原子力発電所事故（福島第一原発事故）により、危機対応の専門職であっても、一般住民と同様に放射線リスクに対する不安を抱えていることが明らかになった。福島第一原発事故の初期対応においては、傷病者を受入れる医療機関の病院職員に放射線不安が強く、その診療には大きなストレスが加わり、病院受入が円滑に進まなかったことが報告されている¹⁾。また、医師やその他の医療従事者の原子力災害医療・緊急被ばく医療への関心は一般的に低く、放射線に対する知識不足が不安を助長し、その結果被ばく医療への参画を敬遠する医療従事者がいると考察されており、今日の原子力災害医療・緊急被ばく医療分野における人材不足が露呈された²⁾。上記はこれまで幾度となく問題提起され、そのため原子力防災体制の見直しや法令の改正などにより、緊急被ばく医療体制や人材育成が見直されてきた³⁾。2016年に文部科学省から示された医学部学生を対象とする医学教育モデル・コア・カリキュラムの改訂は人材不足解決策の1つであり「放射線災害医療」を始めとする、被ばく医療分野の教育が医学部教育に盛り込まれた⁴⁾。

しかし現実には、緊急被ばく医療の現場において、上記を担う医療従事者の数は充足されていない。2011年の福島第一原発事故後、多様な集団に対して不安・ストレスなどの精神的負荷に関する調査研究が行われたが、研究方法には質問紙等によるアンケート調査が選択されていた^{5,6)}。そのため、原子力災害医療・緊急被ばく医療分野において、危機対応者の精神的負荷を生理学的指標の変化に注目して客観的に定量化し解析した調査研究はこれまでにない。

そこで我々は、その理由は、不安・ストレスなどの精神的負荷、関心の低下、教育活動の脆弱化、知識不足などの複数の因子による負の連鎖が発生しているとの仮説を立てた（図1.）。そして「どのような状況が不安・ストレスの発生に影響を与えるのか、精神的負荷の要因は何か」を客観的に評価・抽出し、解明したいと考えた。合わせて、危機対応における精神的負荷を低減するには、どのような活動・教育内容に留意すべきかを上記の結果を用いて解明したいと考え、本研究を計画した。本研究では、図1.の負の連鎖を裁ち切るため危機対応者の不安・ストレスなどの精神的負荷とそれを誘発する因子に焦点を当てる。

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

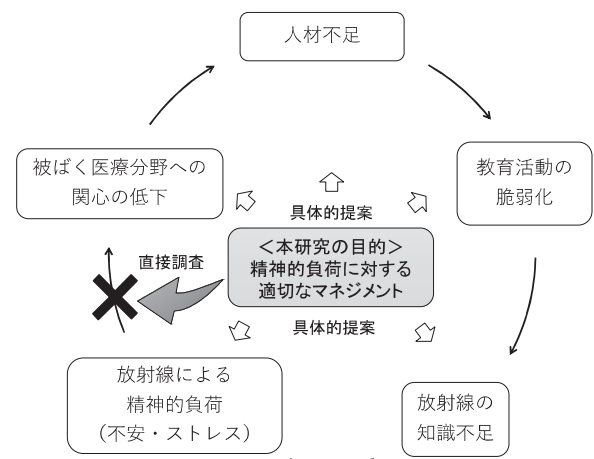


図1. 原子力災害医療・緊急被ばく医療分野における危機対応者の負の連鎖（仮説）

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。

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

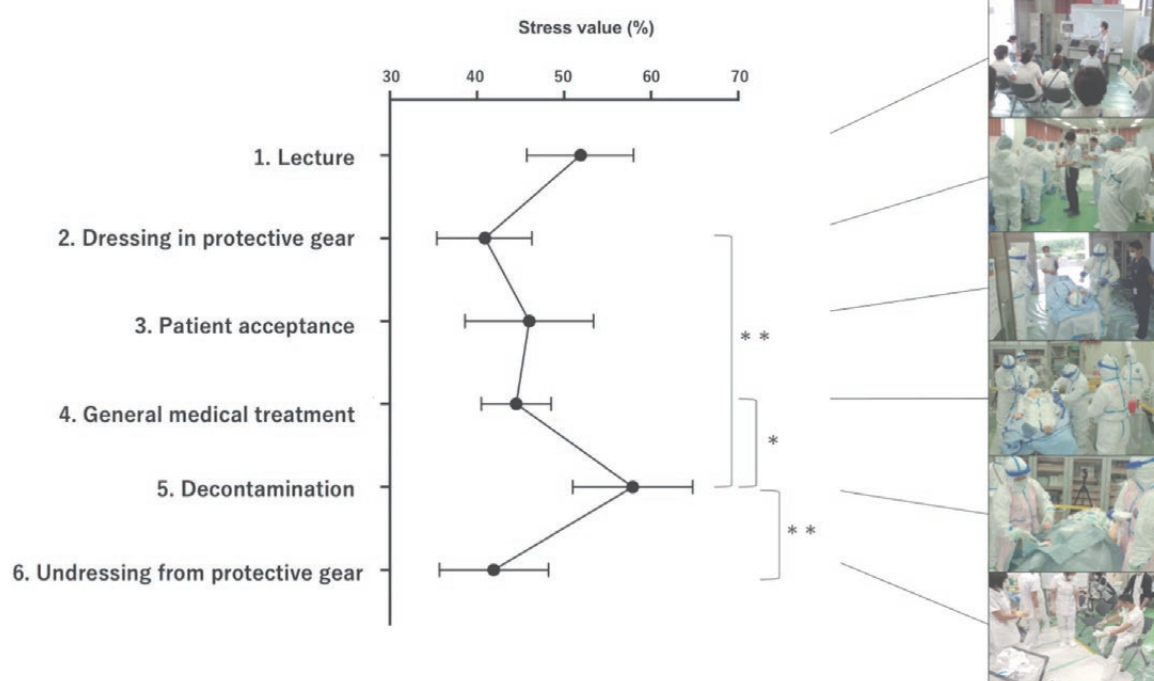
【研究成果】

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と解析

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。



Average stress values of each process. Error bars indicate 95% confidence intervals. *, $P < 0.05$, **, $P < 0.01$

図3. 実習中の行動別ストレス値の変化.

統計学的解析では、5. Decontamination (除染) は2. Dressing in protecting gear (防護衣装着)、4. General medical treatment (通常医療処置)と比較して優位にストレス値が高かった。また、6. Undressing from protective gear (脱衣) は除染と比較して有意にストレス値が低かった (図4)。

No.	Action	Stress value (%)	95% CI	P-value				
		Mean (SD)		vs. 2	vs. 3	vs. 4	vs. 5	vs. 6
1	Lecture	51.9 (18.7)	45.7-58.0	0.0983	0.7303	0.4965	0.7210	0.1815
2	Dressing in protective gear	40.9 (16.3)	35.4-46.3	—	0.8310	0.9533	0.0013	0.9999
3	Patient acceptance	46.0 (22.1)	38.6-53.4	—	—	0.9993	0.0652	0.9322
4	General medical treatment	44.5 (12.1)	40.5-48.5	—	—	—	0.0232	0.9901
5	Decontamination	57.9 (20.4)	51.0-64.8	—	—	—	—	0.0036
6	Undressing from protective gear	41.9 (18.4)	35.7-48.2	—	—	—	—	—

CI, confidence interval; SD, standard deviation. P-values in bold italics are statistically significant.

Tukey-Kramer test

図4. 実習中の行動別ストレス値比較

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った。本研究では心拍変動を用いることで、そのストレス値を初めて客観的指標として示すことができた。本結果でストレス値が高値であった項目について、今後より重点的に教育や訓練を行っていくことで、効率的に従事者のストレスを低減していくことが可能と考えられる。

またその他の項目と比較し、自身の防護衣脱衣時には極端にストレス値が低下していた。これは除染作業という核となる業務が終了したことによる安堵感が著明に反映されていると考えられる。COVID-19 対応で感染してしまう医療従事者は、防護衣脱衣時に感染していると考察される報告もあり、本研究では COVID-19 で感染した医療従事者の行動/心理を裏付けるデータと考えることができ、放射線を含む CBRNE 災害時において、医療者自身が罹患/汚染しないよう、防護具の脱衣完了まで気を緩めることなく、適切に行うべきだと再認識させられた⁸⁾。本研究はあくまで実習中のデータであるため、実際の災害時とは状況が異なるが、従事者には防護衣脱衣時にも留意点があることを強く教育する必要があることも示唆された。

今回は被ばく医療に関して取り上げたが、医療従事者のストレス値を簡便に測定し、ストレス値が高値となっているところにアプローチすることによって、災害後における PTSD などの精神疾患を予防できる可能性も含めて、幅広い分野での応用が期待される。

【参考文献】

- 1) 国会事故調東京電力福島原子力発電所事故調査委員会調査報告書。東京電力福島原子力発電所事故調査委員会；
<http://ci.nii.ac.jp/ncid/BB09714492> (最終アクセス 2023 年 3 月 26 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 2023 年 3 月 26 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 2023 年 3 月 26 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 2023 年 3 月 26 日)
- 6) 福島県における原発事故後の放射線影響と福島県県民健康調査に対する意識調査。J UOEH. 2017; 39(4). 277-290
- 7) 心拍揺らぎによる精神的ストレス評価法に関する研究。ライフサポート。2010; Vol.22. No.3. 105-11
- 8) 緊急特集版 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)。日本防衛防衛学会誌。2020; Vol.48. No.9. 493-499

今後の展望

今後は対象者の背景とセミナーの種類を拡大し、更なる解析を行っていく予定である。

発表論文

- 1) Iyama K, Sato Y, Ohba T, Hasegawa A., Objective stress values during radiation emergency medicine for future human resources: Findings from a survey of nurses, PLoS One. 17, e0274482, 2022.

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、及び甲状腺簡易測定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、各学会等からのガイドラインの元、徐々に開催されてきた。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、昨年度「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、研修実施方法の検討を行った。今回は2022年度に開催した原子力災害医療時中核人材研修においてその検証を行う。

研究実施内容

2022年度、広島大学において3回の原子力災害医療時中核人材研修を開催した（7月、11月、2023年2月）。2022年に広島大学霞キャンパスに新しい研修棟（放射線災害医療研修棟）が完成し、講義室、実習室とも十分な空間での座席設定、演習設定が可能となった。研修参加者の職種は医師、看護師、診療放射線技師、ロジスティックであった。中核人材研修は3日間開催され、座学講義、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索実習）、除染実習（対面で着席し、受講者の前腕に蛍光塗料を塗布し、それを拭き取り又は水洗する）、汚染部位探索実習（人形の体表面に線源を装着し、防護衣を着せ、防護衣の上から線源を検索する）、WBC見学、計測実習、床・資機材養生実習、防護衣着脱実習、外傷を伴う被ばく・汚染患者の初期対応実習、原子力災害時対応机上演習を行った。3日間の研修後にアンケートを行い、研修運営、実施におけるコロナ感染症についての言及はなかった。

今後の展望

2022年度は新しい原子力災害医療研修体制となり、原子力災害医療派遣チーム研修は大幅に内容が変更された。原子力災害時中核人材研修は従来通り3日間で内容もほぼ例年と変更はなかった。一方、高度被ばく医療支援センター連携会議研修部会が新たに設置され、現在研修体制、特に各種研修テキストの改訂や、研修方法の新しい提案（e-learningなど）に対する意見交換が活発に行われている。2023年5月8日より新型コロナウイルス感染症が感染症法第5類に移行されることになり、当面は座学、実習とも現状程度の研修方法で問題ないと考えられる。次回の親興感染症発生に備えてwebによる講義の更なる充実と、Virtual Reality 装備では再現困難な実習をいかに安全に不安なく行えるか追求していく必要がある。

発表論文

1) 廣橋伸之

これからの原爆後障害研究 福島から10年 放射線災害医療体制整備の現状と課題

広島医学 75巻4号, p178～183

2022年4月

2) Masanori Abe, Hidetoshi Shiga, Hiroomi Tatsumi, Yoshihiro Endo, Yoshihiko Kikuchi, Yasushi Suzuki, Kent Doi, Taka-Aki Nakada, Hiroyuki Nagafuchi, Noriyuki Hattori, Nobuyuki Hirohashi, Takeshi Moriguchi, Osamu Yamaga and Osamu Nishida Results of the 2018 Japan Society for Blood Purification in Critical Care survey: current status and outcomes Renal Replacement Therapy (2022) 8:58 <https://doi.org/10.1186/s41100-022-00445-0>

3) Takahiro Fukazawa, Keiji Tanimoto, Emi Yamaoka, Masato Kojima, Masami Kanawa, Nobuyuki Hirohashi, Eiso



原子力災害時中核人材研修（於 広島大学放射線災害医療研修棟）

Hiyama

Oncogenic Role of ADAM32 in Hepatoblastoma: A Potential Molecular Target for Therapy
Cancers (Basel) 2022 Oct; 14(19):4732. doi: 10.3390/cancers14194732

4) p53 status modifies cytotoxic activity of lactoferrin under hypoxic conditions

Maryami Yuliana Kosim, Takahiro Fukazawa, Mutsumi Miyauchi, Nobuyuki Hirohashi, Keiji Tanimoto
Front Pharmacol. 2022; 13: 988335. doi: 10.3389/fphar.2022.988335

代表的な学会発表

1) 廣橋伸之

救急応需率増加のための試み

第 25 回日本臨床救急医学会総会・学術集会

2022 年 5 月

2) 廣橋伸之

原子力災害医療における未解決の重要課題（指定発言 2）

第 10 回日本放射線事故・災害医学会

2022 年 9 月

3) 越智元郎, 濱見 原, 廣橋伸之, 森實岳史, 長谷川有史, 島田二郎

原子力災害時に活動できる DMAT 隊数の推計

第 10 回日本放射線事故・災害医学会

2022 年 9 月

4) 廣橋伸之

原子力発電所オンサイト医療整備に向けて

日本救急医学会総会・学術集会

2022 年 10 月

5) 大下慎一郎, 廣橋伸之, 志馬伸朗

COVID-19 腎代替療法による水分管理の重要性

日本急性血液浄化学会総会・学術集会

2022 年 10 月

6) 廣橋伸之

歴史的背景を踏まえた分野横断的教育による放射線災害医療人材育成

日本災害医学会

2023 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

本プロジェクトの拠点は広島、長崎、福島の3か所からなるトライアングルで成立するが、原爆と原発の違いはあるにせよ、なぜその3拠点であるのか、その文脈を意識的に検討する必要がある。この場合、その文脈の開始点は原爆であり、この起点について、また起点からの経緯を検討することは、このプロジェクトの歴史的理論的根拠の一部を為す。2011年の福島の経験は緊急被ばく医療、大災害医療の重要性を日本に自覚させたが、その原点となる原爆被爆の影響、特に医学と社会との関係について検討し、原発事故への文脈を持ったアウトリーチは現代社会に求められている。原爆放射線医科学研究所は1961年開設以降、放射線障害の医学研究を中心に現在に至るが、原爆被災の様々な資料の収集にも努め、1974年に文部省令により原爆被災学術資料センターを設立した。しかしながら、現在その貴重な資料群の環境は十分に整備されていない。原爆被災の資料を整備して社会に示し未だ終わらぬ原爆の実相究明に資すること、またそれによって現在進行形で検討すべき福島の問題に寄与することは本拠点の社会に期待される態度である。そのために、まず長崎大学原爆後障害医療研究所と連携して調査研究を進め、最終的には福島県立医科大学を中心とした福島で今後蓄積されるであろう放射線被ばく関連資料との連携も目指したい。

研究実施内容

2022年2月から始まったロシアのウクライナ侵攻は、核兵器使用の脅威、ウクライナ国内に設置されている原発での事故などの懸念を劇的に増大させ、それは現在も続いている。1991年12月、旧ソ連解体後に核兵器を放棄し、核廃絶国となっていたウクライナにとっては、最も避けたかった事態に現在陥っていると同時に、特にこの事例は「核兵器を廃絶すると核兵器の危機に瀕する可能性が高い」との語りを持つことも可能となってしまった。こうなった原因はいくつかあるが、その一つはやはり、先の核兵器の実地利用である、1945年8月の広島と長崎の原爆投下とそれ以降の被爆に関するあらゆることがまだまだ明白に成りきっていない、現在必要とする科学的研究が完遂していないことであるだろう。そういったことを否応にも強く自覚させられた今年度は、更に一層、原爆の学術研究に関する資料の収集および再研究（分析）につながることを検討する意識を高めることとなった。

具体的には、また問いとして明示すれば、「今、核戦争や原発事故が起きた時に必要な医療体制とはどのようなものか」というものであり、それに回答できるような、これまでの研究や資料についての調査研究を行った。つまり、現在または今後の社会に起こるかもしれないこういった懸念について、①80年余り前の原爆投下時ではどうであったかを調査し、且つそういった調査を可能とする資料情報の整備を行う、②原爆投下後から80年余りの間に明らかになった研究の成果（科学的見地）から、今後起こるかもしれない懸念に向けて有効となることや示唆を与えるかもしれないことはどういったことであったかを調査し、且つそういった調査を可能とする資料情報の整備を行う、の2点を留意することとした。

①については、既存の刊行物に多くの情報があることがわかったが、一方でそれらの根拠となる一次資料等の所在が不明となっているものが多いことがわかった。これは、『広島県史』や『広島原爆医療史』等の編纂で活用した後、既におわった資料として保存について留意をしなかったことが大きな要因ではないかと考えられる。一方、現在、被爆者に対しての医療に関する取り組みをしている機関に所蔵があるということもわかった。また、①についてわかったことの整理は、数が多いこと、種類が多いことから、今年度には終了することができなかった。

②については、研究の蓄積が膨大な量となり、且つ、時代が下るほどテーマが細分化し、ミクロなテーマの論文が急増することから、収集しても整理まで至ることが難しいことがわかった。この傾向は、同時に、現代における科学の在り方のトレースであることがわかり、科学史研究的な発見でもあるが、完了することはできなかった。また、この件は、専門的知識を有する先生方、古い時期の研究の状況がわかる先生方からのご教示を得ることが要点となるため、引き続き調査

を続ける必要がある。

また、上記の調査研究のなかで、特にトライアングルプロジェクトとして考えることとして気が付いた点がある。素朴な疑問でもあるが、それは、「原爆（核兵器）の放射線の問題」と「原発の放射線の問題」を“同じもの”として考えてよいのかどうか、違うのであればどういう点か、という点である。例えば、現在、世界的に認められている、放射線に関する人体に対しての影響の指標について、その根拠となる科学データは、原爆由来のデータが基盤となっている。それ自体は正しいと考えるが、どこまで実態として有効なのか、という点は、どこまで判断できるのか、またそれを検討できる資料（データ）はどのようなものか、という点である。

一方で、逆に、福島原発事故における調査や生成データ、それに関する研究が多く積み重なることで、新たに80年余り前の原爆に関することで明らかになるのではないかと、いう点である。例えば、現在の私たちは低線量被ばくの問題を知っており、ゆえに福島原発事故のあとにはそれに最新の注意を払いつつ服今の問題について調査し研究しているが、一方その結果によって、低線量被ばくということを知らなかった原爆投下時とその後の数十年間の被爆者の、いまだ解決できていない問題に、示唆を与えることはあるのではないだろうか、ということである。上記のような調査研究の中で、以上のようなこともまた気が付くことができた。

気づきを得るなど得ることが多かった一方、組織のうちの久保田は、自身の一身上の状況により（家族の死去等と自身の体調不良）研究をうまく遂行できなかつた時期があった。

今後の展望

今後は、上記において完了しなかつた調査、また研究の中で気が付いた新たな要点について、引き続き資料情報の収集を行い、調査研究を進めていくこととする。

具体的には、基本的な方針は変更せず、上記①と②についてを柱として行くこととする。一方、新たに気が付いた問題は、付随するテーマとはするが、現在のテーマであるので、可能な限り着手し、進めていくこととする。

発表論文

なし

代表的な学会発表

久保田明子「広島平和記念資料館「平和データベース」に入った相原秀二資料について」広島平和記念資料館資料調査研究会（2022年12月3日）

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

「【広島の空白】被爆者の戦後資料 保管を／所有の森下さん 寄贈先探す」『中国新聞』2022年4月16日

「【考 from ヒロシマ】被爆者の資料 どう残す 人生や思い刻む手紙・メモ…本人の死後に散逸危機」『中国新聞』2022年5月30日

「【ヒロシマの空白 証しを残す】被爆医師の原稿・手記寄贈 大田萩枝さん 原爆投下当日から救護活動 40点 広島大文書館へ」『中国新聞』2022年7月14日

「江戸期の医学資料初公開 広島大の医学資料館 来月 20年ぶり展示一新」『中国新聞』2022年7月18日

「【広島サミット5.19～21】被爆証言の熱情物語る 広島で児玉光雄さん企画展」『中国新聞』2023年3月17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）

研究目的

福島県民に対して継続的に行われている「健康と情報に関する調査」の結果を解析し、福島県内外に長期的に残る放射線の次世代影響への不安と放射線に関する知識の有無との関連を知識の取得経路も考慮した上で調べ、過剰な不安の払拭のために必要な知見を得、今後のリスクコミュニケーションなどに活かす。

研究実施内容

本研究では、2016年8月に福島県全域の20～79歳の県民を対象に行われた質問票による調査「健康と情報についての調査」の回答を用い、2011年の福島第一原発による次世代影響への不安と、回答者の放射線に関する知識の状態との関連を調べた。本研究は福島県立医科大学の倫理委員会によって承認されている（2016年4月13日、承認番号2699）

本研究は、放射線災害後に長引く過剰な不安として「次世代影響不安」に着目し、その不安が回答者のどのような状態と強く相関するのかを明らかにするために行われた。特に、放射線に関する知識やその取得経路によって、不安の強弱がどのように変わるのかを調べるため、「健康と情報についての調査」の回答のうち、次世代影響への不安を問う項目、放射線の知識を問う項目、回答者の属性や生活状況を問う項目、回答者の触れている情報源やメディアに関する項目を用いて解析を行った。今回の解析において特に重要であった項目について、表1にその内容を示す。

質問票は、福島県全域を避難地域、浜通り、中通り、会津の4つの地域に分け、震災時の居住地に応じてランダムに抽出された各地域500名ずつに郵送され、そのうち、861名から回答を得た。解析に用いた項目（放射線の知識を問う5つの問題、調整因子として考慮された、性別、年齢、居住地、家族形態、学歴、震災時の子供もしくは妊娠の有無、就業状態、信用できると考える情報源、ふだん放射線に関する情報を得ているメディア）に全て回答している783名を対象集団とした。そのうち震災時に避難地域に住民票を有していた者の割合は約20%で、福島第一原発から最も遠い会津地域に居住していた者の割合は約30%、残りの地域は25%ずつであった。男性の占める割合は44.8%で女性の方がやや多かった。また、回答者の28%は60代、一方、20代および30代は合わせて15%程度で、壮年期以降の回答者が多かった。回答者の過半数が、国際機関（国連やWHO）、大学や研究所などの専門家が発する情報を信用できると考えており、次いで30%程度の回答者が地元新聞や地方自治体を情報源として信頼していた。政府や省庁、NHKに対する信頼は25%程度、全国新聞や全国民放は10%前後であった。なお、5%程度の回答者が、選択肢の中には信頼できる情報源はないとした。ふだん放射線に関する情報を得ているメディアとして、60%以上が地元新聞を挙げた。次いで、NHKテレビ（51%）、地元民放（42%）、自治体広報（36%）であり、全国放送やネットニュースは20%前後、SNSやその他の雑誌、書籍の利用者は数%程度であった。

解析は、次世代影響への不安に関する回答を1～4の間隔尺度による目的変数とし、知識問題の解答や情報やメディア、属性や生活状況に関する回答を説明変数として重回帰分析により行った。知識問題の解答については、知識量との関連を調べる目的では、得点（正答1点、わからない0点、誤答-1点を全5問で合計したもの）を、知識内容との関連を調べる目的では各問の回答状況をダミー変数としたものを説明変数として用いた。また、補足的な解析として、得点の代わりに正答設問数、誤答設問数、わからないと回答した設問数をそれぞれ得点の代用とするモデルを用いた解析も行った。

重回帰分析の結果、正答回答の得点数の増加に伴い、不安への強さが有意に低下することが確認された。また、調整因子のうち、震災当時の会津に居住していたことや、政府や省庁をはじめ、全国新聞、地方民放テレビ、地方自治体、国際機関を信用できる情報源だと考えていることも、不安が弱いことと有意に関連があった。一方で、震災時に18歳以下の

表1. 本研究で着目した「健康と情報についての調査」の質問項目

不安	設問	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
	選択肢	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
知識	設問1	放射線を一度受けるとその放射線はずっと体内に残る
	設問2	国際的な基準では、放射線の被曝量が多いほど、その他絵にガンで死亡する確率も高くなるという考え方が採用されている。
	設問3	広島、長崎の原爆被ばく者の二世、三世の健康影響に関する調査では、遺伝的影響は認められていない。
	設問4	放射線でいったん傷ついた細胞のDNA（遺伝子の本体）は修復することができない。
	設問5	政府による放射性物質の基準値では一般食品は1kgあたり100ベクレルを超えないように設定されている。
	選択肢	1 = 正しい、2 = 間違っている、3 = わからない
情報源	設問	放射線について、その報道の元となる情報が、どこからもたらされたものならば信用できると思いますか？ おもなものを3つ選び、○をつけてください。
	選択肢	1 = 国際機関（国連 WHO など）などが発表した情報、2 = 大学・研究所等の専門家が発表した情報、3 = 政府・省庁が発表した情報、4 = 地元新聞（福島民報、福島民友）が発表した情報、5 = 全国新聞（読売新聞、朝日新聞、毎日新聞等）が発表した情報、6 = NHK が発表した情報、7 = 地元民放テレビ（FTV、FCT、KFB、TUF）が発表した情報、8 = 全国民放テレビ（フジ、日本テレビ、テレビ朝日、TBS 等）が発表した情報、9 = 地方自治体が発表した情報、10 = NGO など民間のボランティア団体が発表した情報、11 = この中にはない
メディア	設問	ふだんあなたは、放射線に関する情報をどこから得ていますか。以下のうちから、おもなものを3つ選び、○をつけてください。
	選択肢	1 = 地元新聞（福島民報、福島民友）、2 = 全国新聞（読売新聞、朝日新聞、毎日新聞等）、3 = NHK テレビのニュース、番組、4 = 地元民放テレビ（FTV、FCT、KFB、TUF）制作のニュース・番組、5 = 全国民放テレビ（フジ、日本テレビ、テレビ朝日、TBS 等）制作のニュース・番組、6 = ラジオ、7 = インターネットのニュース（Yahoo ニュース等）、8 = インターネットのニュース以外のサイト・ブログ、9 = SNS（フェイスブック、ツイッター、LINE 等）、10 = 雑誌・書籍、11 = 自治体公報（県公報も含む）、12 = クチコミ（知人、友人等）、13 = その他

子供がいたことや、放射線情報を得るメディアとしてネット上のニュースやブログ、地元新聞、全国新聞を利用することは不安が強いことと有意な相関があった。補足的な解析の結果として、正答設問数は不安の弱い状態と、誤答設問数は不安の強い状態と相関が見られたが、わからないと回答した設問数と不安の強弱との間には相関は見られなかった。

各知識問題との関連について調べた結果、放射線の体内残留を問うた設問1と遺伝的影響の疫学調査の有無を問うた設問3において正しく答えた回答者においては不安が弱かった。また、設問3および細胞の修復機構の有無を問うた設問4においては誤って答えているということと不安が強まることとに関連が示唆された。また、設問1、3、4とは質的に違う設問としてLNT仮説の存在を問うた設問2においては、正答と不安の強さには正の相関が認められた。調整因子に関する傾向は得点を説明変数とした場合とよく似ており、ふだん利用しているメディアとしての全国新聞の相関が弱まった以外では関連の違いはなかった。

本研究での結果より、回答者の知識量が多いことと不安が弱いこととの間に相関があることがわかった。また、補足的な解析の結果や、各知識問題との関連を調べた際の結果とを合わせて鑑みれば、「正しく知っている」ことが重要で「誤解している」ことは不安を強める可能性も示唆される。ただし、得点を説明変数とした際の調整済み寄与率は0.148であり、正しい知識の普及、誤解の解消によって次世代影響への不安は幾らか低減される可能性があるが、十分な不安の低減のためには知識以外に寄与している因子についても突き止めていく必要がある。また、本研究はあくまでも横断研究であるため、実際に正しい知識を知ってもらうことで不安度合いが下がるかどうかを確定するためには別途介入研究も必要となる。

各知識問題との関連を調べた解析からは、次世代影響と直接関係のある疫学調査における遺伝的影響の有無を問うた設問3や受けた放射線が体に残るもしくは放射線による傷が残るなど、何某かの影響が後に続く可能性に関する設問1や設問4との間には相関が見られ、一方で一見関連がないと思われる食品基準値を問うた設問5では何の相関も見られなかったことから、保持している情報の内容と不安を抱く内容との間には関連があることが示唆される。LNT仮説について問うた設問2がその他の関連のある設問1、3、4とは逆の振る舞いをしていることについては、いくつかの可能性が

考えられる。LNT 仮説を低線量領域にまで当てはめ、どんなに低い線量であってもリスクがゼロにはならないとされている可能性や、不安が強い人が知識を求めた結果正答率の高い LNT 仮説の情報を得ることはできたが、不安の解消までは至らなかった、という可能性などが考えられた。

信頼できる情報源や情報取得に利用しているメディアについては、多くの県民が共通して国際機関や大学等を信じており、地元新聞を利用しているなど、多様性があまりない状態であった。しかし、不安が弱い状態と関連するとしてあげられた選択肢は、全て信頼できると考える情報源として問われているケースであり、一方で、不安を強める状態との関連が示唆されるのは、全て情報を得る手段として問われているケースであることから、信頼できる情報を発信するところがある、と思えることは不安の低減に一役買っている可能性もあると考えられた。

今後の展望

今年度の研究を踏まえ、次世代影響への不安と、知識、情報源やメディアとの関係性についてより詳細な描像を得たいと考えており、同調査の結果を用いたパス解析を行いたい。また、「健康と情報に関する調査」には風評被害にまつわる体験や、東日本大震災の影響に対する回答者の思いなどを記述する設問、並びに自由記述欄が存在する。それらを用いたテキスト解析を行い、知識や不安に関する情報を抽出し、今年度までの結果との包括的な理解を目指す。また、2016 年以降のデータの解析も行い、時間経過に伴う不安や知識の状態の変化も調べていく。これらにより、放射線災害による長期的な不安と様々な因子との関連を明らかにし、被災者が必要以上の不安によりこれ以上の負担を負うことがないように、不安解消の方策につながるような情報を得る。

発表論文

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に関する解析：福島県全域に対する「健康と情報についての調査」回答結果を用いて” 日本公衆衛生学誌 (印刷中).

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, “放射線に関する不安とメディアに関する解析：福島県全域に対する「健康と情報についての調査 (2016)」回答結果を用いて”, 第 6 回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス, 2022 年 6 月

その他 (特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等)

特になし

原発事故後における健康と Well-being の モニタリングへの市民参加の効果に関する研究

研究組織

拠点機関研究者：大葉 隆（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：講師）
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：准教授）

研究目的

本研究の目的は EU 主導の「Nuclear Emergency Situations - Improvement of Medical And Health Surveillance - Stakeholder INvolvement in Generating Science (SHAMISEN-SINGS)」プロジェクトの海外共同研究をベースに原子力災害時における福島県帰還地域の自治体住民を支援するため、アプリケーション（以下、アプリ）の利活用を保健医療従事者と共に模索することである。

研究実施内容

【背景と目的】

2020 年度まで、本研究は、EU の SHAMISEN-SINGS プロジェクトに関わりながら、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てきた¹⁾。加えて、2019 年度～2021 年度にかけて、本研究は、環境省の放射線健康管理・健康不安対策事業（2019 年度から 3 年間）と合わせて、放射線防護と健康記録に関するアプリの開発を進めてきた²⁾。この研究では、放射線防護と健康記録に関するアプリに関するニーズ調査を実施して、放射線の情報提供の最適化と健康記録の多様性が帰還地域の住民において関心が高いことが示された³⁾。また、近年、アプリを活用した健康増進の分野において eHealth の概念が導入されている⁴⁾。この eHealth の概念に基づき、放射線防護と健康記録に関するアプリの開発に必要なニーズの調査を実施し、eHealth リテラシーは 60 歳代以上の高齢者において、20 歳代～50 歳代に比べて低く、放射線防護と健康記録に関するアプリの活用には使用方法の丁寧な対応が望まれることが示された⁵⁾。加えて、このような状況下において、保健医療従事者などの支援者のニーズも加味するために、放射線防護と健康記録に関するアプリの活用に関する状況収集を実施して、帰還地域の自治体の住民がアプリユーザーの場合、早急な情報収集を可能とする希望があった⁶⁾。最終的に、2021 年度までに、帰還地域の住民と保健医療従事者の両方のニーズを含んだ、ユーザーフレンドリーな放射線防護と健康記録に関するアプリ（以下、みまもる健康アプリ）が参考図 1 のように開発された^{7, 8)}。

アプリ機能のパイロットスタディは、2021 年度から実施しており、今年度で 2 年目になる。このパイロットスタディは、保健医療従事者から、支援者として帰還地域の住民へどのようなフィードバックが実施可能なのか「みまもる健康アプリ」について具体的な活用方針をまとめることを目指している。そのために、本研究はパイロットスタディを通して、帰還地域の住民のアプリ利活用を保健医療従事者と共に模索することを推進する。最終的に、我々は福島県帰還住民への支援にデジタルツールの活用をベースにした新たな選択肢を提示できると考える。

【方法】

本研究の調査は、2021 年 4 月～2022 年 11 月の期間で実施された。我々の「みまもる健康アプリ」のモニター参加者は福島県内の帰還地域の住民を含んだ居住者であった。また、福島県内に在住の保健医療従事者をモニター参加者とした。参加者の属性に関するアンケート調査の項目は、居住地、性別、年齢帯、居住状況、学歴であった。また、我々は「みまもる健康アプリ」のモニター参加者ヘリッカートの 5 段階スケールにて、参加者の放射線と健康に関する不安の質問をアンケートにより実施した。また、我々は各々の参加者へ「みまもる健康アプリ」をインストールしたスマートフォン（以下、スマホ）端末を用意して、貸し出した。

本研究では、「みまもる健康アプリ」の使用傾向を参加者毎に算出した。算出方法は下記の式 1 の通りであった。

$$\text{アプリ項目の利用回数} \div \text{スマホ端末の貸し出し日数} \times 30 \text{ 日} \quad (\text{式} 1)$$

単位：1 か月あたりのアプリ項目の利用回数（利用回数 / 月）

統計解析として、参加者の属性毎における1 か月あたりのアプリ項目の利用回数における2 群間比較では、Mann-Whitney の U を使用した。統計解析ソフトは SPSS version 28.0.0.0 を用いた。そして、本研究における有意水準は 5% とした。また、本研究は福島県立医科大学の倫理委員会より承認を受けて、実施された（一般 2022-069）。我々は、対面にて参加者へ説明を実施して、同意書を提出することにより、研究参加の同意とした。

【結果】

本研究への参加者数は 2021 年 4 月～2022 年 11 月の期間で 45 名であった。表 1 に参加者の属性と放射線と健康に関する不安、アプリに関連する事項を示す。参加者の居住地域は、福島県浜通り地方が 29 名（64.4%）であった。また性別は男性が 19 名（42.2%）、女性が 26 名（57.8%）であった。年代としては、20 歳代～40 歳代が 30 名（66.7%）であった。居住状況としては、32 名（71.1%）が家族と同居であった。学歴は、大卒以上が 21 名（46.7%）であった。また、放射線不安に関する情報では、不安について「まあ思う」と「かなり思う」が 2 名（4.4%）存在した。健康不安に関する情報は、不安について「まあ思う」と「かなり思う」が 21 名（46.7%）であった。さらに、参加者のアプリ使用日数の平均 ± SD は 17.6 ± 15.0 日であった。

本研究の参加者における1 か月あたりのアプリ項目の利用回数を図 1 へ示す。放射線に関する記録で外部被ばく線量のアプリ項目利用回数の中央値（25%tile-75%tile）は 2.3 利用回数 / 月（0-22.5）であった。健康に関する記録において、アプリ項目利用で多い傾向にあった機能は、睡眠の記録で、その中央値（25%tile-75%tile）は 3.75 利用回数 / 月（0-20.3）であった。

表 1 参加者の特徴とアプリ使用日数

項目		参加者数 (%)
参加者の属性		
居住地域	福島県中通り地方と会津地方	16 (35.6)
	福島県浜通り地方	29 (64.4)
性別	男性	19 (42.2)
	女性	26 (57.8)
年齢帯	20 歳代～40 歳代	30 (66.7)
	50 歳代以上	15 (33.3)
居住状況	一人暮らし	13 (28.9)
	家族と同居	32 (71.1)
学歴	高校、短大、専門学校	24 (53.3)
	大学、大学院	21 (46.7)
放射線と健康に関する不安		
放射線不安に関する情報	不安について「全くそう思わない」、「あまりそう思わない」、「どちらともいえない」	43 (95.6)
	不安について「まあ思う」と「かなり思う」	2 (4.4)
健康不安に関する情報	不安について「全くそう思わない」、「あまりそう思わない」、「どちらともいえない」	24 (53.3)
	不安について「まあ思う」と「かなり思う」	21 (46.7)
アプリに関連する事項		日数 (日) : 平均 ± SD
アプリ使用日数 (N=45)		17.6 ± 15.0

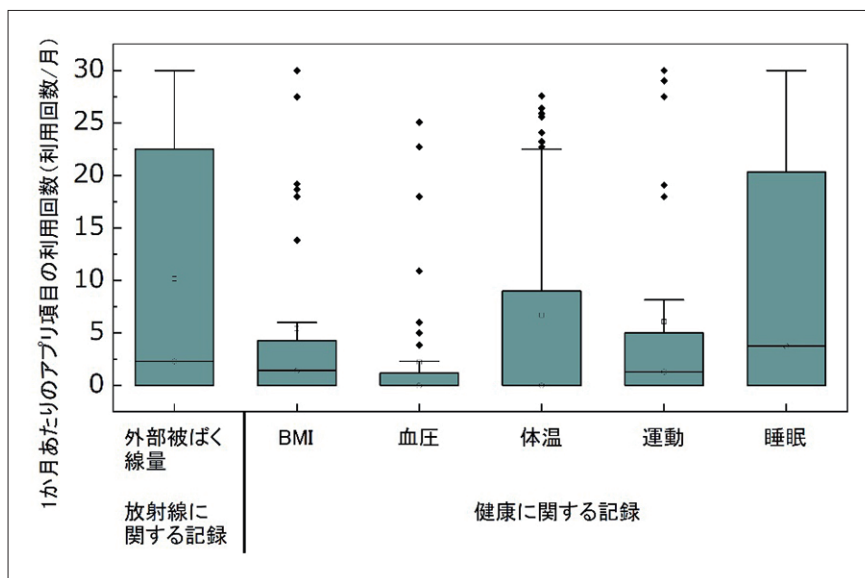


図1 参加者の1か月あたりのアプリ項目の利用回数における傾向

加えて、本研究の参加者の属性とアプリ項目利用の関係性は、表2より、居住地域と運動の記録 ($p=0.04$)、性別とBMIの記録 ($p<0.01$)、年齢帯と血圧や睡眠の記録 (血圧: $p=0.01$, 睡眠: $p=0.03$)、居住状況と睡眠の記録 ($p=0.04$)であった。しかし、参加者の属性で学歴とアプリ項目利用において、特異的な関連性がみられなかった。また、放射線に関する記録として、外部被ばく線量も参加者の属性で明らかな傾向がみられなかった。

さらに放射線と健康に関する情報とアプリ項目利用の関係性について表3に示す。健康不安に関する情報の傾向は、体温の記録で有意な傾向がみられた ($p=0.02$)。しかしながら、放射線不安に関する情報では、アプリ項目利用と明らかな関係性が認められなかった。

表2 参加者の属性とアプリ項目利用の関係性

1か月あたりのアプリ項目の利用回数 (中央値 (25%tile-75%tile))	N	放射線に関する記録		健康に関する記録				
		外部被ばく線量	BMI	血圧	体温	運動	睡眠	
居住地域	福島県中通り地方と会津地方	16	0 (0-25)	1.4 (0-3.8)	0 (0-0)	0 (0-6.2)	0* (0-2.6)	2.7 (0-6.2)
	福島県浜通り地方	29	4.3 (0.7-26.3)	1.9 (0-4.8)	0.5 (0-22.6)	0.5 (0-22.6)	3.8* (0-18.5)	6 (0-26.3)
性別	男性	19	6 (0-30)	3.8** (0.9-18)	0 (0-1.3)	2.3 (0-15)	0 (0-6)	3.8 (0-16.8)
	女性	26	2.1 (0-23.9)	1.2** (0-2.4)	0 (0-11.3)	0 (0-11.3)	1.3 (0-5.8)	4.4 (0-29.3)
年齢帯	20歳代~40歳代	30	3.2 (0-30)	1.7 (0-4.1)	0* (0-0)	0 (0-6.1)	0 (0-5)	2.8* (0-9.4)
	50歳代以上	15	2 (0-10)	1.4 (0-5.3)	6* (0-24.1)	6 (0-24.1)	3.6 (0-29)	20.3* (2.4-30)
居住状況	一人暮らし	13	4.3 (1.1-26.3)	1.9 (0-4)	0 (0-0.6)	0 (0-5.4)	5 (0-29.5)	6.9* (3.8-29.5)
	家族と同居	32	1.7 (0-28)	1.4 (0-5.6)	0.3 (0-17.3)	0.3 (0-17.3)	0 (0-4.2)	2.7* (0-16.4)
学歴	高校、短大、専門学校	24	3.3 (0.1-30)	2.2 (0-5)	0 (0-0.9)	4.2 (0-17.3)	0 (0-4.2)	3.8 (0-17.8)
	大学、大学院	21	1.4 (0-19.3)	1.4 (0-4)	0 (0-4.3)	0 (0-4.3)	1.4 (0-13.1)	6 (0.7-22)

数値は1か月あたりのアプリ項目の利用回数 (中央値 (25%tile-75%tile))

** $p<0.01$, * $p<0.05$

表3 参加者の放射線と健康に関する情報とアプリ項目利用の関係性

1 か月あたりのアプリ項目の利用回数 (中央値 (25%tile-75%tile))	N	放射線に関する記録		健康に関する記録				
		外部被ばく線量	BMI	血圧	体温	運動	睡眠	
放射線不安に関する情報	不安について「全くそう思わない」、「あまりそう思わない」、「どちらともいえない」	43	2.0 (0.0-30)	1.9 (0.0-4.3)	0.0 (0.0-1.2)	0.0 (0.0-9.0)	0.0 (0.0-5.0)	3.8 (0.0-21.2)
	不安について「まあ思う」と「かなり思う」	2	13.9 (6.0-21.8)	0.7 (0.0-1.4)	13.0 (0-25.9)	13.0 (0.0-25.9)	7.1 (6.0-8.2)	3.7 (1.4-6.0)
健康不安に関する情報	不安について「全くそう思わない」、「あまりそう思わない」、「どちらともいえない」	24	3.4 (1.0-30.0)	1.9 (0.0-5.8)	0.0 (0.0-2.0)	5.3* (0.0-22.7)	0.0 (0.0-4.9)	5.0 (0.0-21.0)
	不安について「まあ思う」と「かなり思う」	21	0.0 (0.0-16.3)	1.4 (0-3.5)	0.0 (0.0-1.0)	0.0* (0.0-1.0)	3.0 (0.0-6.2)	3.8 (0.7-19.3)

数値は1 か月あたりのアプリ項目の利用回数 (中央値 (25%tile-75%tile))

** p<0.01, *p<0.05

【考察】

今回、本研究成果は、パイロットスタディの2年目であり、暫定的な結果であった。

アプリ項目利用回数は健康に関する記録について、BMI、血圧、運動、睡眠の記録で、参加者の属性により傾向がみられることが明らかになった(表2)。特に、福島県浜通り地方の参加者は、運動の記録を好んで利用しており、特にアプリの機能に関して、運動の記録を充実させるような機能の改善が必要であることが分かった。健康に関する記録機能は、福島第一原子力発電所(福島第一原発)事故の影響を受けた人々のニーズでは、特定のアプリ機能を優先して使用する可能性を、我々の過去の調査で示していた³⁾。そのため、我々は、過去のニーズ調査より、今回のアプリ項目利用について、予想していた通りの成果になりつつあると考える。

また、放射線に関する記録の外部被ばく線量はアプリ項目利用で参加者の属性や放射線と健康に関する情報で有意な差がみられなかった(表3)。これは、我々の過去のニーズ調査より、福島第一原発事故の影響に関する情報は、マスメディアやインターネット、Social Networking Service (SNS)などで容易に取得可能なため、スマホの放射線に関する機能としては必要最小限の機能のみで十分であるとの結果になっていた³⁾。そのため、「みまもる健康アプリ」の外部被ばく線量の機能は、簡素化されており、参加者の属性に傾向を及ぼさなかった可能性が考えられる。しかし、本研究の放射線不安に関する情報において、放射線の不安について、「まあ思う」と「かなり思う」の参加者が2名(4.4%)と少数であったことを鑑み、放射線の不安に関する項目と「みまもる健康アプリ」の外部被ばく線量の機能との関係性をさらに深く検討する必要性を感じている。

本研究の限界点として、現在のところ、住民視点でのみ、アプリ項目利用の解析が進んでいるところである。保健医療従事者の意見として、このようなデジタルツールは、住民を複数の保健医療関係者で見守ることができる、つまり情報を迅速にシェアすることができる利点が報告されている⁶⁾。そのため、本研究は、保健医療従事者側の視点を考慮した、「みまもる健康アプリ」の評価を考慮すべきであると考えられる。

今後の展望

本研究計画は来年度まで継続され、データを蓄積していく予定である。我々の研究成果は、保健医療従事者が帰還地域の自治体住民を支援するために、支援者がアプリを活用して住民の属性に合わせた迅速な対応を可能とする、新たな選択肢を提供できると考える。

発表論文

特記事項無し

代表的な学会発表

1. Ohba T, Goto A, Nakano H, Koyama Y, Honda K, Fujita Y, Hirofuji Y, Yoshida K, Nollet KE, Murakami M, and Tanigawa K. Development of indicators for use of the developed application to support returnees in Fukushima, The 7th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, 2023年2月, 広島市, ポスター, 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) Liutsko, L, Sarukhan, A, Fattibene, P, et al. SHAMISEN SINGS project – stakeholders involvement in generating science (radiation protection). Arh Hig Rada Toksikol. 2018; 69(4): 364-365.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 光武 誠吾, 柴田 愛, 石井 香織, et al. eHealth Literacy Scale (eHEALS) 日本語版の開発. 日本公衆衛生雑誌. 2011; 58(5): 361-371
- 5) Yumiya, Y, Ohba, T, Murakami, M, et al. User-Guided Design of a Digital Tool for Health Promotion and Radiation Protection: Results from an Internet Needs Survey. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18(22): 12007.
- 6) 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.
- 7) Ohba, T, Goto, A, Nakano, H, et al. Development of an application tool to support returnees in Fukushima. Ann ICRP (Proceedings of the International Conference on Recovery after Nuclear Accidents: Radiological Protection Lessons from Fukushima and Beyond). 2021; 50(1_suppl): 187-193.
- 8) Nakano, H, Goto, A, Ohba, T, et al. Development of an Application for Sustainable Support of Returning Residents Displaced by the Fukushima Nuclear Accident. Stud Health Technol Inform. 2022; 290: 1074-1075.



参考 図1 「みまもる健康アプリ」開始画面（左）、メニュー画面（右）

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ションの育成を目指して－

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）
大葉 隆（福島県立医科大学ふくしま国際医療センター：助教）
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ション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（参考文献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。

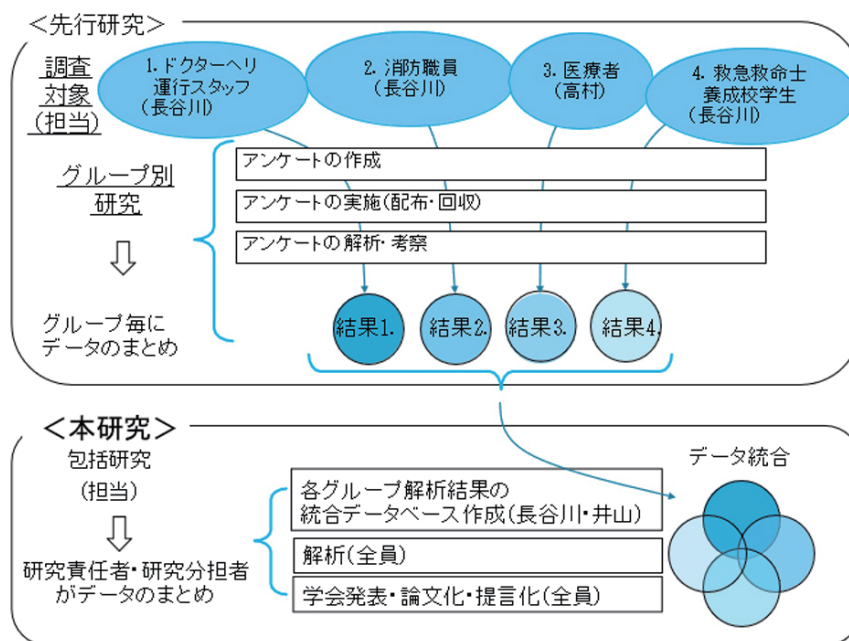
翻って2011年に発生した東日本大震災とそれに伴う福島第一原子力発電所事故（以下福島事故）では、災害対応者は、その業務において、職責感と安全・安心関連因子等の中で強い葛藤を余儀なくされ、それらが業務姿勢に強い影響を与えた可能性がある（参考文献2）。

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（参考文献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ション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。



研究概要

① 解析状況

2022年度は新たにドクターヘリ運航スタッフを対象に追加して、消防職員、救急救命士養成校学生との比較を行った(図1の結果1, 2, 4)。具体的には結果1, 2, 4との質問紙調査票設問が異なることから、「原子力災害に対する従事意図」、「原子力災害に対する備えの意図」をアウトカムとしたパス図を元に共分散構造解析を行い、アウトカムに影響を与える因子を比較した。(図1, 2, 3)。

多変量解析の結果からは、消防職員とその養成校学生における勤務意思は、態度・規範に正の影響を受ける事が明らかになった。いいかえれば、公務危機介入者としての社会的役割と組織に於ける規範が強く影響を与えていた。これは、公務危機介入者の養成における態度・規範教育の重要性を裏付けるものと考察した。一方、ベネフィット・家族の勤務意思に対する正の影響は社会人である消防職員及びドクターヘリ運航スタッフにより大きく認められた。これは危機対応者に対するベネフィット並びに家族への配慮の重要性を示すものと考察した(発表論文1, 2, 3)。

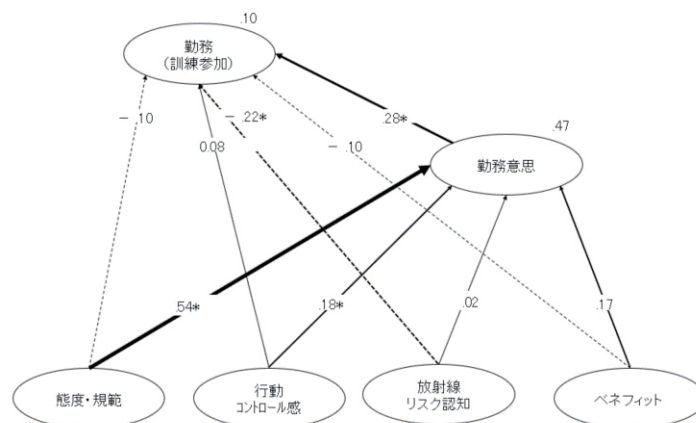
図の説明

* $p < 0.05$

楕円で囲まれた各因子右上の数値は決定係数を示す。

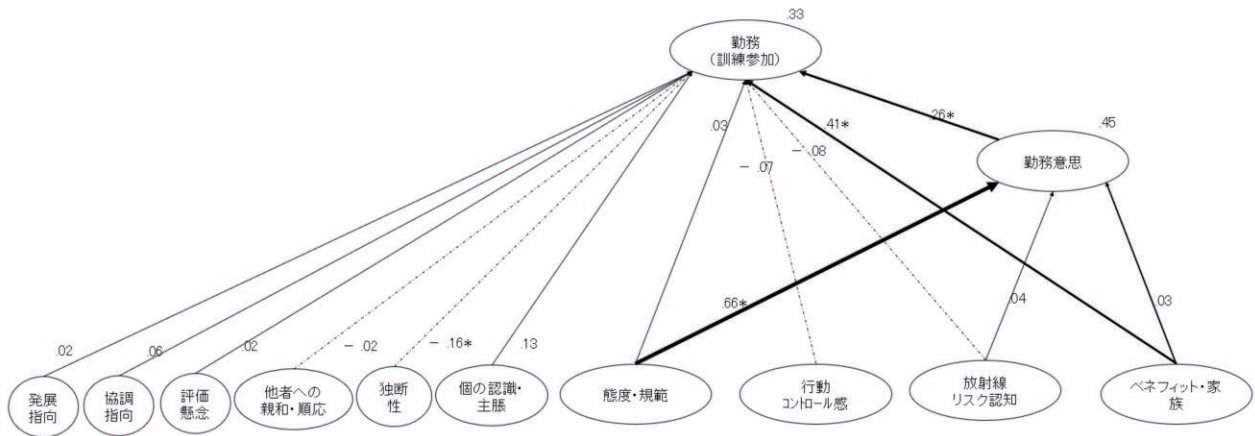
因子間を繋ぐ線上の数値は標準化されたパス係数を示す。

因子間を繋ぐ線の太さは、標準化されたパス係数の絶対値に比例する。実線は正の相関、破線は負の相関を示す。



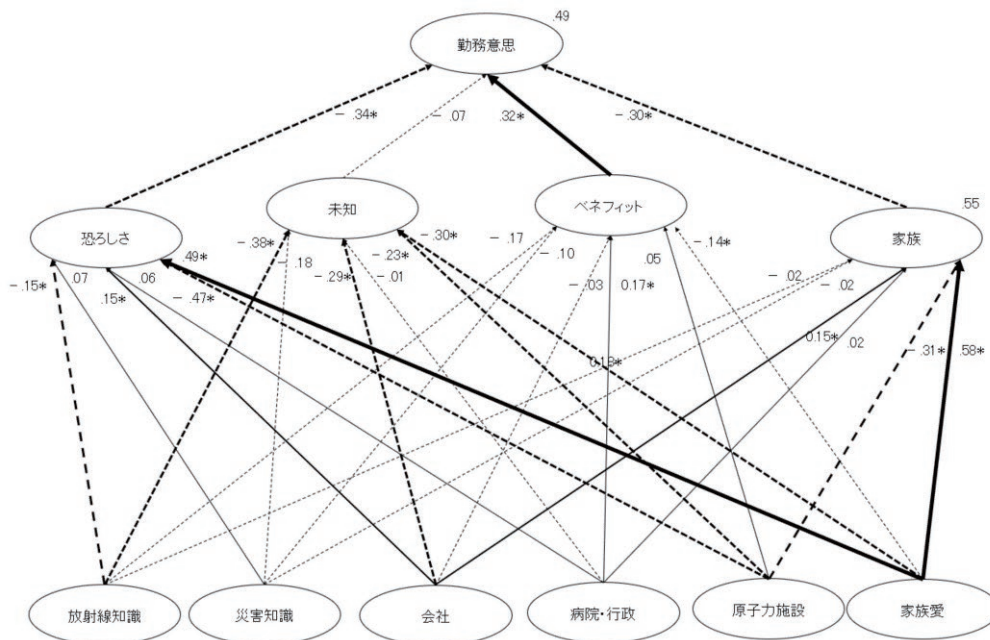
モデル適合度 CFI = 0.93, RMSEA = 0.07, GFI = 0.88, AGFI = 0.84

図1. 原子力災害の従事意図に影響を与える因子 (救急救命士養成校学生)



モデル適合度 CFI = 0.921, RMSEA = 0.039, GFI = 0.827, AGFI = 0.801

図2. 原子力災害の従事意図に影響を与える因子 (消防職員)



モデル適合度 RMSEA = 0.05, AIC = 3589.10

図3. 原子力災害の従事意図に影響を与える因子 (ドクターヘリ運航スタッフ)

② 今後の課題

危機・災害発生時は、公務危機介入者に加えて、平時には一般の業務に従事している多くの業種が公務危機介入者と同様の役割を社会から期待されることが予想される。この中には、今回の解析対象であるドクターヘリ運航スタッフのほかに、運輸・物流担当者などが含まれる。今後は彼らへの意識啓発が、実効性ある危機・災害対応の要配慮重点項目となることを考える。

今後も、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 2023年3月26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 2023年3月26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) 内閣府, オフサイトの防災業務関係者の安全確保に関する検討会, 2015年 ; https://www8.cao.go.jp/genshiryoku_bousai/yushikisha/yushikisha.html (最終アクセス 2023年3月26日)

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
- 5) 長谷川有史. 災害医学研究の社会還元. 第28回日本災害医学会総会・学術集会. 2023年3月11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標としている。

研究実施内容

昨年度においては、85 歳以上の高齢者の特徴を調べるために 2016 年に長崎大学が実施した調査についての分析を行った。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、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。

今年度は生活習慣など変化の影響を評価するため、当該調査と過去に長崎市が実施した同様の調査の両方に参加、回答した人を解析対象として、生活習慣の変化が介助や死亡のリスクに与える影響について評価を行った。

1. はじめに

2013 年に厚生労働省の研究班は健康寿命に関する調査結果について発表した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。我々も以前から、「すこやかに老いるとは」について模索してきた²⁾。どのような要因が寿命と関連し、健康に歳を重ねることができるのか。その手がかりとして死亡率と生活習慣の関連を分析してきた^{3,5)}。原爆被爆者は高齢化の一途をたどっており、長崎市によれば令和 4 年（2022 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 84.3 歳と発表されている⁶⁾。

これまで行政は被爆者の健康状態の把握や生活支援に資するため、被爆者の健康や生活状態に関する実態調査（健康調査）を実施してきている。1997 年には当時約 6 万人弱の被爆者健康手帳所持者全員を対象に調査を実施した⁷⁾。それから 5 年後の 2003 年にはその後の状況を調べるための調査も実施された⁸⁾。長崎大学では 2003 年調査から 13 年が経過し、平均年齢が 80 歳を超えた 2016 年に 85 歳以上の超高齢者に焦点をあてた調査を実施したところである。

一般に原爆被爆者は健康影響への不安から健康への関心が高い人が多く、毎年必ず健診を受診する人も多い。このため健康管理が奏功し健康を維持している高齢者も多いと考えられる。本研究では、2003 年と 2016 年の両方の調査に参加、回答した人を対象として生活習慣の変化が介助スコアおよび死亡リスクに与える影響について解析することを目的とした。

2. 対象と方法

両調査に回答し 2016 年調査時の年齢が 85 歳未満の 1,469 人（男 463 人、女 1,006 人）を対象とした。対象の属性を表 1 に示す。原爆被爆者であるので放射線の被曝歴があるが、最大見積もりでも、その 8 割以上は放射線影響が考えにくい

放射線量であるため一般の高齢者集団と同様と考え本研究の解析対象とした。

表1. 対象の属性

属 性		人数 (%)
性	男	463 (31.5)
	女	1,006 (68.5)
調査時年齢(2003年年齢)	85-87(72-74) 歳	786 (53.5)
	88-92(75-79)	607 (41.3)
	93-97(80-84)	76 (5.2)
被爆状況	直接被爆	
	1.0 km 未満 (> 約 8 Gy)	21 (1.4)
	爆心からの距離	
	1.5 km 未満 (> 約 900 mGy)	153 (10.4)
	(無遮蔽時被曝線量)	
	2.0 km 未満 (> 約 130 mGy)	87 (5.9)
2.5 km 未満 (> 約 20 mGy)	104 (7.1)	
2.5 km 以上(約 20 mGy以下)	1,080 (73.5)	
救護被爆		24 (1.6)
合 計		1,469 (100.0)

解析は、運動習慣と社会参加について、それぞれの習慣の変化について、習慣を継続、中止、開始、両調査時とも習慣なしのそれぞれ4パターンを要因とした。

運動習慣は月1、2回以上定期的・継続的に運動していることの有無とし、社会活動はボランティア、趣味サークル、町内会などへの参加の有無とした。介助スコアは、調査の歩行、食事、入浴、着替え、排泄に関するADL項目についての回答のうち、介助を要すると回答した項目数を介助スコアとした。評価は介助スコアに対する各要因のオッズ比により行った。また、死亡解析では、2016年4月から2018年12月までの死亡追跡を行い、各要因について、性、年齢で調整した死亡のハザード比により評価した。解析には、それぞれ順序ロジスティック解析およびCox比例ハザードモデル解析を用いた。解析ソフトウェアはSAS 9.4を用いた。

3. 結果

表2に要因ごとの人数を示す。対象が72歳以上の2003年から13年経過した2016年(85歳以上)では、社会参加あ

表2. 各要因の2003年と2016年における人数と割合

項目		人数 (%)
運動習慣あり	2003年調査時	759 (51.7)
	2016年調査時	830 (56.5)
社会参加あり	2003年調査時	887 (60.4)
	2016年調査時	468 (31.9)
運動習慣変化	継続	358 (24.4)
	中止	372 (25.3)
	開始	472 (32.1)
	運動習慣なし	200 (13.6)
社会参加変化	継続	194 (13.2)
	中止	677 (46.1)
	開始	271 (18.4)
	社会参加しない	283 (19.3)
要介助項目あり	2003年調査時	44 (3.0)
	2016年調査時	540 (36.8)

りの割合が60.4%から31.9%と減少していたが、運動習慣ありは51.7%と56.5%とむしろ増加していた。要介助項目ありはこの間に3%から36.8%に増加していた。習慣の変化では運動習慣を続けた人（継続）とやめた人（中止）の割合はそれぞれ24.4%と25.3%であり同程度であったが、この間に運動習慣を始めた人（開始）の割合が32.1%と最も多かった。

また、追跡期間内の死亡数は表3に示すとおり240人（16.3%）であった。男の死亡割合の20.5%に対して女は14.4%と低い。

表3. 追跡期間（2016年4月から2018年12月）の死亡数

属 性		死亡数（死亡割合, %）
性	男	95（20.5）
	女	145（14.4）
調査時年齢(2003年の年齢)	85-87(72-74) 歳	104（13.2）
	88-92(75-79)	114（18.8）
	93-97(80-84)	22（28.9）
合 計		240（16.3）

（1）介助スコアに対する習慣変化要因の効果

表4に介助スコアと各要因との関連を示す。オッズ比は介助スコアの低さに対してのものである。運動継続のオッズ比は2.04(95% CI:1.49-2.79)で、介助スコアの低さと有意に関連していた。社会参加継続のオッズ比は4.13(95% CI: 2.83-6.02)で介助スコアの低さと有意に関連していた。社会参加は再開を含めて開始することもオッズ比3.46（95% CI: 2.25-5.30）で関連がみられた。逆に運動しなくなることで介助スコアが高くなることは関連がみられたが、社会参加をしなくなることで介助スコアとの統計的有意な関連はみられなかった。

表4. 介助スコアと各要因との関連

要 因	オッズ比	95%信頼区間
運動継続	2.04	1.49 - 2.79
運動中止	0.62	0.45 - 0.85
運動開始	1.36	0.99 - 1.85
社会参加継続	4.13	2.83 - 6.02
社会参加中止	1.23	0.94 - 1.63
社会参加開始	3.46	2.25 - 5.30

（2）死亡リスクに対する習慣変化の効果

死亡に関する要因解析の結果を表5-1から表5-3に示す。

運動習慣の変化において、もともと運動習慣がない場合に比べて継続と開始は有意な死亡リスクの低減効果がみられた。それぞれハザード比は0.42と0.54であった（表5-1）。

表5-1. 運動習慣の変化に対する死亡ハザード比

運動習慣の変化	ハザード比	95%信頼区間
継続 vs. 習慣なし	0.42	0.28 - 0.64
中止 vs. 習慣なし	1.00	0.69 - 1.46
開始 vs. 習慣なし	0.54	0.36 - 0.80

社会参加の変化についても、運動と同様、継続と開始はもともと社会参加がない場合に比べて有意な死亡リスクの低減効果がみられた。

表5-2. 社会参加の変化に対する死亡ハザード比

社会参加の変化	ハザード比	95%信頼区間
継続 vs. 参加しない	0.44	0.24 - 0.84
中止 vs. 参加しない	1.11	0.80 - 1.55
開始 vs. 参加しない	0.47	0.28 - 0.79

さらに、2016年調査結果だけで行った別の死亡ハザード解析の結果を表5-3に示す。社会参加なし、運動習慣なしについて各習慣ありとのハザード比をみたものである。社会参加なしの死亡ハザード比が有意に高いことが示されている。運動習慣なしは有意な結果とはなっていない。

表5-3. 社会参加ありに対する「なし」の死亡ハザード比

2016年 要因	ハザード比	95%信頼区間
社会参加 (なし vs. あり)	1.40	1.04 - 1.88
運動習慣 (なし vs. あり)	0.85	0.65 - 1.12
食事 (9点未満 / 以上)	1.13	0.60 - 2.15

4. 考察

本研究では、運動や社会参加の習慣の変化が介助を必要とする状況や死亡に与える効果について検討した。運動習慣や社会参加は健やかに年齢を重ねる上で重要な要因とされているが、本研究においても同様な結果が得られた。加齢により日常生活に何らかの介助が必要となる状況は、70歳代でわずかに3%であったものが10年余の間に約37%にまで増加していた(表2)。本研究の結果からは、運動できる身体状況であることが単に介助を要する状況でないことを示しているのか、運動をするから介助が要らない身体で居られるという因果は明らかにはできないが、高齢となり健康のため、運動を開始してもその後の介助リスクを下げることに寄与できないが、継続的に運動習慣を持っていれば介助リスクを下げることになるのではないかと推測ができる(表4)。社会参加についても因果については運動の場合と同様にわからないが、社会参加を続けていることは介助リスクの低減に大きく寄与(オッズ比4.13)しており、同様に高齢になってから始める社会参加も寄与(オッズ比3.46)すると考えることができる。さらにこれらの運動、社会参加の習慣は死亡リスクの低減とも強く関連しており、特に社会参加については、その効果が大きい可能性がある。運動習慣を持っているならばそれを続けること、社会参加は高齢だからとやめるのではなくできるだけ継続し、新たに始めることも考えるようにすることが重要である。特に超高齢となっても生活のなかで何らかの社会参加を社会として促していくことは個人の健康維持、地域社会の活性化に有益であると考えられる。

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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.

- 6) 長崎市原爆被爆対策部：令和4年度版爆被爆者対策事業概要，長崎市，2022
- 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.

今後の展望

長崎の原爆被爆者の平均年齢は2022年3月末で84.3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いるものと考えられる。福島原発事故で被災した高齢者も長崎の被爆高齢者と同様に放射線や避難生活による自らの健康影響の不安のほか、復興への生活不安を抱えているものと考えられ、長崎の被爆高齢者で得られた知見を活かせる部分を模索する必要がある。引き続き、これまで実施された調査のうち被爆高齢者の健康調査や精神的影響調査等を再び精査し、福島の原子力発電所災害に遭遇した高齢者の健康管理に適用できる知見について探っていききたい。

発表論文

三根真理子：原爆被爆者の精神的影響調査からみえるもの。長崎医学会雑誌，197-201，2022

代表的な学会発表

三根真理子，横田賢一：被爆超高齢者における運動と社会参加が介助と長寿に与える効果
第81回日本公衆衛生学会，山梨県，2022年10月7日～10月9日

その他（特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等）

なし

医療放射線被ばくの人体影響評価

研究組織

拠点機関研究者：田代 聡（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
 岡田 守人（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
 工藤 崇（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
 竹石 恭知（福島県立医科大学ふくしま国際医療センター：教授）
 石田 隆史（福島県立医科大学ふくしま国際医療センター：教授）

研究目的

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

研究実施内容

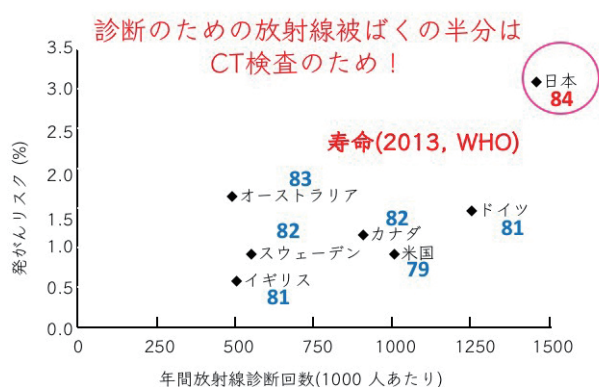
1) Klotho による放射線による染色体 DNA 損傷の防御：

結果：klotho 遺伝子は、老化様症状を呈するマウスの原因遺伝子として発見された。klotho 遺伝子から発現するタンパク質を Klotho と呼び、主に腎臓、脈絡膜、副甲状腺で発現している。Klotho には抗老化作用があり、Klotho の発現を抑制したマウスでは、生後3～4週といった早期から動脈硬化、骨粗鬆症、異所性石灰化、肺気腫、皮膚萎縮、筋萎縮などの早老症状が出現し、短命であることが報告されている。反対に、Klotho を過剰発現させたマウスは長寿である。Klotho は一回膜貫通型タンパク（～130kDa）として知られており、細胞膜と血中、尿中で存在が確認されている。しかしながら、Klotho の抗老化作用については未だ不明な点が多い。

一方で、老化はDNA損傷と密接に関わっていることが知られている。DNAは常に化学物質や電離放射線などから損傷を受けている。電離放射線は、様々な種類のDNA損傷の中でも最も重篤な損傷であるDNA二本鎖切断（DSB）を誘導し、老化を促進することも知られている。しかし、Klotho の抗老化作用とDNA損傷およびその修復との関連は未解明である。そこで本研究で、ヒトの腎臓由来細胞とマウスの腎臓組織を用いて、電離放射線に特徴的なDNA二本鎖切断（DSB）を中心にKlothoとDNA損傷およびその修復との関連を検討した。

その結果、ヒト腎臓由来細胞株を用いた実験では、Klotho の発現低下群で放射線照射後の生存率が低下し、照射直後のDSBが増加していることから、Klotho は放射線被ばくに対してDNA保護作用がある可能性が示された。中性 Comet Assay を用いたDSB定量化でもコントロール群と比較しKlotho 発現低下群では照射直後のDSB量が有意に高いこと、Klotho が核内のクロマチン結合分画でも検出されたことから支持された。またマウスモデルでも、Klotho の放射線被ばくに対するDNA保護作用を有する可能性が支持された。このため、Klotho は、ヒトで同定されている多くのDNA損傷修復タンパク質とは異なり、染色体DNAに直接結合し保護している可能性が示されてい

診断用医療被ばくに起因する発がんのリスク



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

る。今後、Klothoの抗老化作用を明らかにするためには、DNA保護作用のメカニズムに関して、Klotho核内移行メカニズムなどを含めた詳細な検討が必要と考える。

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、データの収集を終了した。広島大学病院のデータと併せて、現在データ解析中である。

(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) CT撮影にともない染色体異常がさらに増加するが、長崎大学例と広島大学例では違いが見られる。長崎大学のCTの線量が広島大学よりも高いことから考えて、CTによる染色体異常はCT線量によって異なると考えられる。

(3) FDG投与前から染色体異常数の多い例が存在し、投与前の異常数が少ない症例においてFDG、CTに伴う染色体異常の増加率が高く、投与前から異常数の多い症例では、染色体異常が逆に減少する症例が認められる。

(4) 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。ただし、実際の生物学的線量評価の実務上に差し支える影響ではないと思われる。

との結果が得られている。現在、最終解析、最終報告準備中である。

3) 救急外来におけるCT撮影に伴う放射線被ばくの影響評価：救急外来で行われるCT検査について、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。

現在研究計画の倫理審査が終了し、症例の募集中である。

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)。

【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-1 β 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)。

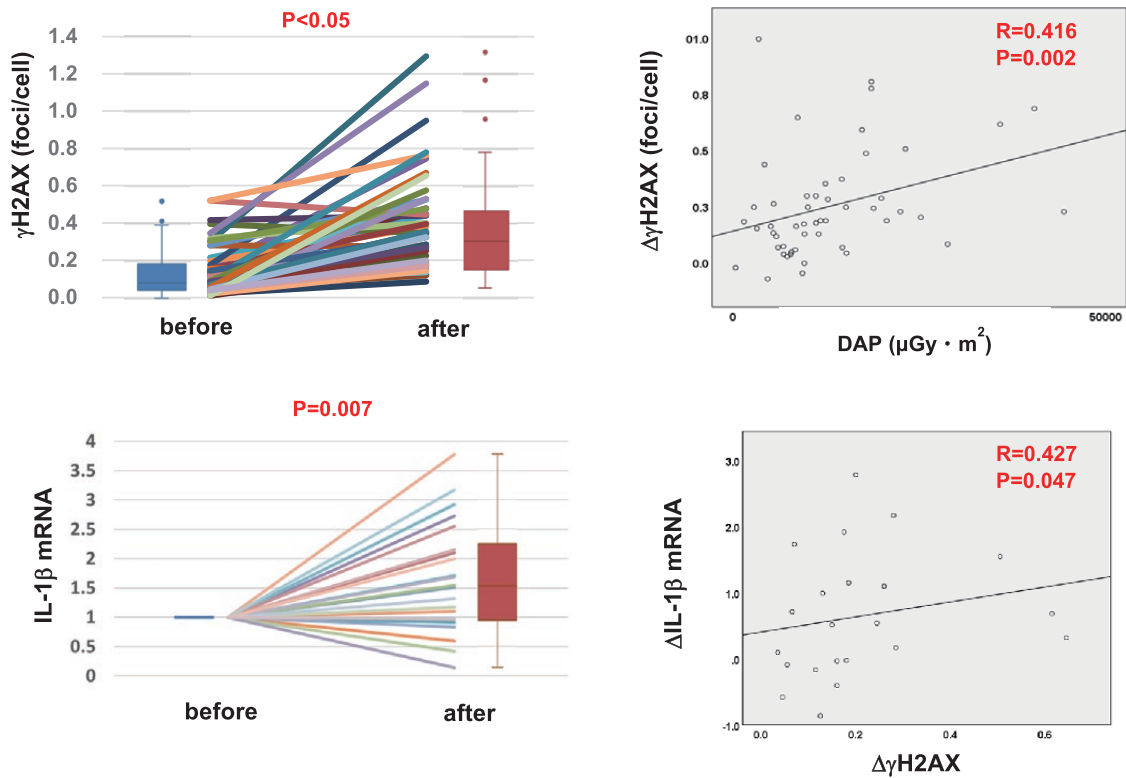


図1. 患者群におけるDNA損傷と炎症性サイトカインの増加

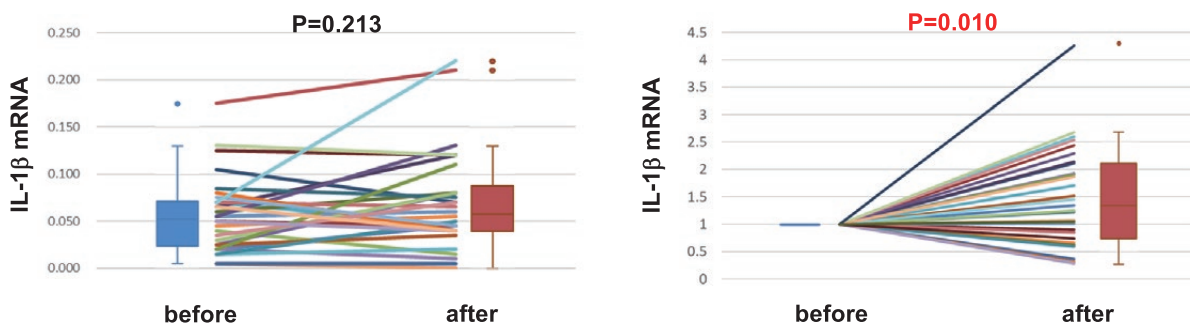


図2. 術者においてはDNA損傷の増加はみられないにもかかわらず、炎症性サイトカインは増加していた

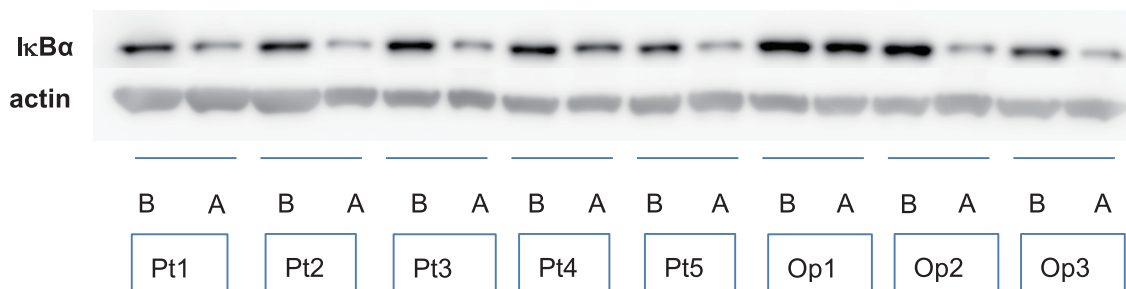


図3. 患者・術者の単核球におけるNF-κBの活性化

- 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のが期待される。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. Nakayama S, Sun J, Horikoshi Y, Kamimura Y, Ike T, Fujino S, Kinugasa Y, Sasaki K, Nakashima A, Masaki T, Tashiro S.
Klotho protects chromosomal DNA from radiation-induced damage.
J Biochem. 2023 Jan 12;mvad001.
2. Ueda K, Sakai C, Ishida T, Morita K, Kobayashi Y, Horikoshi Y, Baba A, Okazaki Y, Yoshizumi M, Tashiro S, Ishida M.
Cigarette smoke induces mitochondrial DNA damage and activates cGAS-STING pathway -Application to a biomarker for atherosclerosis.
Clin Sci (Lond). 2023 Jan 31;137(2):163-180.
3. 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.
A DNA Damage Induced by Radiation Exposure from Cardiac Catheterization.
Int Heart J. 2022;63(3):466-475.
4. 田代 聡、衣笠 泰葉
低線量放射線の生体影響
生体の科学 医学書院 第73巻第2号 2022年4月15日発行 154-157

【岡田】

1. Shimada Y, Yoshioka Y, Kudo Y, Mimae T, Miyata Y, Adachi H, Ito H, Okada M, Ohira T, Matsubayashi J, Ochiya T, Ikeda N.
Extracellular vesicle-associated microRNA signatures related to lymphovascular invasion in early-stage lung adenocarcinoma.
Sci Rep. 2023 Mar 24;13(1):4823. doi: 10.1038/s41598-023-32041-5.

2. Okada M, Mimae T, Miyata Y.
Segmentectomy and wedge resection should be distinguished as sublobar resections for lung cancer.
Ann Thorac Surg. 2023 Mar 22;S0003-4975(23)00296-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2023.03.021. Online ahead of print.
3. Ito M, Miyata Y, Kushitani K, Ueda D, Takeshima Y, Okada M.
Distribution and prognostic impact of EGFR and KRAS mutations according to histological subtype and tumor invasion status in pTis-3N0M0 lung adenocarcinoma.
BMC Cancer. 2023 Mar 14;23(1):248. doi: 10.1186/s12885-023-10716-6.
4. Aokage K, Suzuki K, Saji H, Wakabayashi M, Kataoka T, Sekino Y, Fukuda H, Endo M, Hattori A, Mimae T, Miyoshi T, Isaka M, Yoshioka H, Nakajima R, Nakagawa K, Okami J, Ito H, Kuroda H, Tsuboi M, Okumura N, Takahama M, Ohde Y, Aoki T, Tsutani Y, Okada M, Watanabe SI; Japan Clinical Oncology Group.
Segmentectomy for ground-glass-dominant lung cancer with a tumour diameter of 3 cm or less including ground-glass opacity (JCOG1211): a multicentre, single-arm, confirmatory, phase 3 trial.
Lancet Respir Med. 2023 Mar 6;S2213-2600(23)00041-3. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00041-3. Online ahead of print.
5. Ito M, Miyata Y, Okada M.
Current clinical trials with non-coding RNA-based therapeutics in malignant diseases: A systematic review.
Transl Oncol. 2023 Feb 23;31:101634. doi: 10.1016/j.tranon.2023.101634. Epub 2023 Feb 23.
6. Tokumo K, Masuda T, Nakashima T, Namba M, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Miyamoto S, Iwamoto H, Fujitaka K, Miyata Y, Okada M, Hamada H, Hattori N.
Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Osimertinib Tolerance in EGFR-Mutated Lung Cancer via Epithelial-Mesenchymal Transition.
Cancers (Basel). 2023 Feb 8;15(4):1092. doi: 10.3390/cancers15041092.
7. Kamigaichi A, Mimae T, Tsubokawa N, Miyata Y, Adachi H, Shimada Y, Ito H, Ikeda N, Okada M.
Wedge resection is an acceptable treatment option for radiologically low-grade lung cancer with solid predominance.
Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2023 Jan 9;36(1):ivac285. doi: 10.1093/icvts/ivac285.
8. Kamigaichi A, Mimae T, Tsubokawa N, Miyata Y, Adachi H, Shimada Y, Ito H, Ikeda N, Okada M.
Risk factors for recurrence of stage I epidermal growth factor receptor mutated lung adenocarcinoma.
Ann Thorac Surg. 2023 Feb 2;S0003-4975(23)00089-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2023.01.024. Online ahead of print.
9. Kamigaichi A, Mimae T, Amioka J, Aoki G, Yoshimura K, Kawamoto N, Tsubokawa N, Miyata Y, Okada M.
Segmentectomy preserves better immune-nutritional status than lobectomy in patients with early-stage lung cancer.
Eur J Cardiothorac Surg. 2023 Feb 3;63(2):ezad019. doi: 10.1093/ejcts/ezad019.
10. Miyoshi S, Nishibuchi I, Murakami Y, Katsuta T, Imano N, Hirokawa J, Hamai Y, Emi M, Okada M, Nagata Y.
Long-term results of chemoradiotherapy with elective nodal irradiation for resectable locally advanced esophageal cancer in three-dimensional planning system.
Int J Clin Oncol. 2023 Jan 16. doi: 10.1007/s10147-023-02290-5. Epub 2023 Jan 16.

11. Kimura Y, Sasada S, Emi A, Masumoto N, Kadoya T, Arihiro K, Okada M.
18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Predicts Tumor Immune Microenvironment Function in Early Triple-negative Breast Cancer.
Anticancer Res. 2023 Jan;43(1):127-136. doi: 10.21873/anticancerres.16141.
12. Kawamoto N, Tsutani Y, Kamigaichi A, Ohsawa M, Mimae T, Miyata Y, Okada M.
Tumour Location Predicts Occult N1 Nodal Metastasis in Clinical Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2023 Feb 3;63(2):ezac575. doi: 10.1093/ejcts/ezac575.
13. Chin K, Yamamoto S, Takahashi M, Kadowaki S, Kubota Y, Amanuma Y, Okada M, Kanda M, Kimura Y, Nogi Y, Arimitsu Y, Kitagawa Y.
Effectiveness of taxanes following nivolumab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective chart review of patients in ATTRACTION-3.
Esophagus. 2022 Dec 23. doi: 10.1007/s10388-022-00972-z. Epub 2022 Dec 23.
14. Han J, Hayashi S, Takahashi RU, Hirohata R, Kurokawa T, Tashiro M, Yamamoto Y, Okada M, Tahara H.
Leukocyte Telomeric G-Tail Length Shortening Is Associated with Esophageal Cancer Recurrence.
J Clin Med. 2022 Dec 12;11(24):7385.
15. Kagimoto A, Tsutani Y, Kushitani K, Kambara T, Mimae T, Miyata Y, Takeshima Y, Okada M.
Usefulness of serum S100A4 and positron-emission tomography on lung cancer accompanied by interstitial pneumonia.
Thorac Cancer. 2023 Feb;14(4):381-388. doi: 10.1111/1759-7714.14757. Epub 2022 Dec 19.
16. Mimae T, Miyata Y, Kumada T, Tsutani Y, Okada M.
The intersegmental pulmonary vein is not always located on the intersegmental plane of the lung: Evaluation with 3-dimensional volume-rendering image reconstruction.
JTCVS Tech. 2022 Sep 13;16:132-138.
17. Kamigaichi A, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Adachi H, Shimada Y, Takeshima Y, Ito H, Ikeda N, Okada M.
Discrepancy Between Radiological and Pathological Tumor Size in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Study.
Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2022 Dec 10;S1043-0679(22)00277-5.
doi: 10.1053/j.semtcvs.2022.12.001. Online ahead of print.
18. Hamai Y, Emi M, Ibuki Y, Kurokawa T, Yoshikawa T, Ohsawa M, Hirohata R, Kitasaki N, Okada M.
Correlation Between Tumor Uptake on FDG-PET and Malignant Features in Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery.
Anticancer Res. 2022 Dec;42(12):6037-6045.
19. Suzuki K, Sasada S, Kimura Y, Emi A, Kadoya T, Okada M.
Effect of Secondary Prophylactic G-CSF on the Occurrence of Febrile Neutropenia in Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2022 Dec;42(12):5945-5949.

20. Yoshikawa Y, Imamura M, Yamauchi M, Hayes CN, Aikata H, Okamoto W, Miyata Y, Okada M, Hattori N, Sugiyama K, Yoshioka Y, Toratani S, Takechi M, Ichinohe T, Ueda T, Takeno S, Kobayashi T, Ohdan H, Teishima J, Hide M, Nagata Y, Kudo Y, Iida K, Chayama K.
Prevalence of immune-related adverse events and anti-tumor efficacy following immune checkpoint inhibitor therapy in Japanese patients with various solid tumors.
BMC Cancer. 2022 Nov 29;22(1):1232.
21. Kato K, Doki Y, Ogata T, Motoyama S, Kawakami H, Ueno M, Kojima T, Shirakawa Y, Okada M, Ishihara R, Kubota Y, Amaya-Chanaga C, Chen T, Matsumura Y, Kitagawa Y.
First-line nivolumab plus ipilimumab or chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a Japanese subgroup analysis of open-label, phase 3 trial (CheckMate 648/ONO-4538-50).
Esophagus. 2022 Nov 19. doi: 10.1007/s10388-022-00970-1. Epub 2022 Nov 19.
22. Kagimoto A, Tsutani Y, Shimada Y, Mimae T, Miyata Y, Ito H, Nakayama H, Ikeda N, Okada M.
Segmentectomy for clinically early-stage primary squamous cell carcinoma of the lung.
Thorac Cancer. 2022 Dec;13(24):3477-3485.
23. Ueda D, Tsutani Y, Kamigaichi A, Kawamoto N, Tsubokawa N, Ito M, Mimae T, Miyata Y, Okada M.
Impact of the Amount of Preoperative Erector Spinae Muscle in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer.
Eur J Cardiothorac Surg. 2022 Dec 2;63(1):ezac510. doi: 10.1093/ejcts/ezac510.
24. Kitasaki N, Hamai Y, Emi M, Kurokawa T, Yoshikawa T, Hirohata R, Ohsawa M, Okada M.
Prognostic Factors for Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery.
In Vivo. 2022 Nov-Dec;36(6):2852-2860.
25. Suzuki K, Sasada S, Nishi H, Kimura Y, Shintani T, Emi A, Masumoto N, Kadoya T, Kawaguchi H, Okada M.
Impact of oral hygiene on febrile neutropenia during breast cancer chemotherapy.
Breast Cancer. 2023 Jan;30(1):151-155. doi: 10.1007/s12282-022-01410-9. Epub 2022 Oct 21.
26. Kamigaichi A, Tsutani Y, Handa Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M.
Feasibility of repeated ipsilateral anatomical pulmonary resection.
Surg Today. 2023 Mar;53(3):379-385. doi: 10.1007/s00595-022-02604-6. Epub 2022 Oct 19.
27. Mimae T, Miyata Y, Tsutani Y, Shimada Y, Ito H, Nakayama H, Ikeda N, Okada M.
Role of ground-glass opacity in pure invasive and lepidic component in pure solid lung adenocarcinoma for predicting aggressiveness.
JTCVS Open. 2022 May 2;11:300-316. doi: 10.1016/j.xjon.2022.04.041. eCollection 2022 Sep.
28. Takamochi K, Tsuboi M, Okada M, Niho S, Ishikura S, Oyamada S, Yamaguchi T, Suzuki K; Advanced Clinical Trial Chest Surgery Group (ACTG).
S-1 + Cisplatin with Concurrent Radiotherapy Followed by Surgery for Stage IIIA (N2) Lung Squamous Cell Carcinoma: Results of a Phase II Trial.
Ann Surg Oncol. 2022 Dec;29(13):8198-8206.

29. Kenmotsu H, Sugawara S, Watanabe Y, Saito H, Okada M, Chen-Yoshikawa TF, Ohe Y, Nishio W, Nakagawa S, Nagao H.
Adjuvant atezolizumab in Japanese patients with resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (IMpower010). *Cancer Sci.* 2022 Dec;113(12):4327-4338.
30. Kanou A, Masumoto N, Fukui K, Yokozaki M, Sasada S, Emi A, Kadoya T, Arihiro K, Okada M.
The tumor-infiltrating lymphocyte ultrasonography score can provide a diagnostic prediction of lymphocyte-predominant breast cancer preoperatively.
J Med Ultrason (2001). 2022 Oct;49(4):709-717.
31. Ikejiri H, Sasada S, Emi A, Masumoto N, Kadoya T, Okada M.
Dual-phase FDG PET/CT for predicting prognosis in operable breast cancer.
Breast. 2022 Oct;65:98-103.
32. Hagiwara M, Mimae T, Wada A, Takeuchi F, Yoneshige A, Inoue T, Kotoku N, Hamada H, Sekido Y, Okada M, Ito A.
Possible Therapeutic Utility of anti-Cell Adhesion Molecule 1 Antibodies for Malignant Pleural Mesothelioma.
Front Cell Dev Biol. 2022 Jul 12;10:945007. doi: 10.3389/fcell.2022.945007. eCollection 2022.
33. Fujiwara M, Mimae T, Tsutani Y, Miyata Y, Okada M.
Complications and Survival After Lung Cancer Resection in Interstitial Lung Disease. *Ann Thorac Surg.* 2023 Mar;115(3):701-708. doi: 10.1016/j.athoracsur.2022.05.069. Epub 2022 Jul 19.
34. Ohsawa M, Hamai Y, Emi M, Ibuki Y, Kurokawa T, Yoshikawa T, Hirohata R, Kitasaki N, Okada M.
Blood biomarkers as predictors of pathological lymph node metastasis in clinical stage T1N0 esophageal squamous cell carcinoma.
Dis Esophagus. 2022 Dec 31;36(1):doac042. doi: 10.1093/dote/doac042.
35. Mimae T, Satouchi M, Okada M.
Psychological states regarding adjuvant chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer.
Cancer Treat Res Commun. 2022 Jul;23(5):393-401. doi: 10.1016/j.clrc.2021.10.005. Epub 2022 Apr 27.
36. Fujiwara Y, Takahashi Y, Okada M, Kishimoto T, Kondo S, Fujikawa K, Hayama M, Sugeno M, Ueda S, Komuro K, Lanasa M, Nakano T.
Phase I Study of Tremelimumab Monotherapy or in Combination With Durvalumab in Japanese Patients With Advanced Solid Tumors or Malignant Mesothelioma.
Oncologist. 2022 Sep 2;27(9):e703-e722.
37. Handa Y, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Shimada Y, Ito H, Nakayama H, Ikeda N, Okada M.
A Multicenter Study of Complex Segmentectomy Versus Wedge Resection in Clinical Stage 0-IA Non-Small Cell Lung Cancer.
Clin Lung Cancer. 2022 Jul;23(5):393-401.
38. Hamai Y, Emi M, Ibuki Y, Murakami Y, Nishibuchi I, Nagata Y, Kurokawa T, Yoshikawa T, Hirohata R, Ohsawa M, Kitasaki N, Okada M.

- Prognostic value of quantitative parameters for esophageal squamous cell carcinoma determined by preoperative FDG-PET after trimodal therapy.
Surgery. 2022 Aug;172(2):584-592.
39. Hirohata R, Hamai Y, Hihara J, Emi M, Kurokawa T, Yoshikawa T, Ohsawa M, Kitasaki N, Okada M.
Evaluation of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Borderline Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma.
World J Surg. 2022 Aug;46(8):1934-1943.
40. Emi M, Hmai Y, Yoshikawa T, Hirohata R, Osawa M, Okada M, Murakami Y, Nishibuchi I.
Clinical Outcomes of Esophagectomy and Chemoradiotherapy After Endoscopic Resection for Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma.
Anticancer Res. 2022 May;42(5):2791-2795.
41. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, Aoki T, Okami J, Yoshino I, Ito H, Okumura N, Yamaguchi M, Ikeda N, Wakabayashi M, Nakamura K, Fukuda H, Nakamura S, Mitsudomi T, Watanabe SI, Asamura H; West Japan Oncology Group and Japan Clinical Oncology Group.
Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial.
Lancet. 2022 Apr 23;399(10335):1607-1617.
42. Goda N, Sasada S, Shigematsu H, Masumoto N, Arihiro K, Nishikawa H, Sakaguchi S, Okada M, Kadoya T.
The ratio of CD8+lymphocytes to tumor-infiltrating suppressive FOXP3+effector regulatory T cells is associated with treatment response in invasive breast cancer.
Discov Oncol. 2022 Apr 19;13(1):27.
43. Okada M, Kato K, Cho BC, Takahashi M, Lin CY, Chin K, Kadowaki S, Ahn MJ, Hamamoto Y, Doki Y, Yen CC, Kubota Y, Kim SB, Hsu CH, Holtved E, Xynos I, Matsumura Y, Takazawa A, Kitagawa Y.
Three-year follow-up and response-survival relationship of nivolumab in previously treated patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ATTRACTION-3).
Clin Cancer Res. 2022 Aug 2;28(15):3277-3286.
44. Kamigaichi A, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Shimada Y, Ito H, Nakayama H, Ikeda N, Okada M.
The prognostic impact of the ground-glass opacity component in nearly pure-solid stage IA non-small-cell lung cancer.
Eur J Cardiothorac Surg. 2022 Aug 3;62(3):ezac166.
45. Hata A, Shiraishi Y, Inui N, Okada M, Morise M, Akiyoshi K, Takeda M, Watanabe Y, Sugawara S, Shinagawa N, Kubota K, Saeki T, Tamura T.
Exploratory Analysis Comparing Fosnetupitant Versus Fosaprepitant for Prevention of Highly Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV): A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study (CONSOLE).
Oncol Ther. 2022 Jun;10(1):253-262.
46. Miyazaki T, Saji H, Nakamura H, Nagayasu T, Okumura N, Tsuchida M, Sonobe M, Aokage K, Nakao M, Haruki

T, Okada M, Suzuki K, Chida M, Yoshino I; Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Chest Surgery.

The C-reactive protein to albumin ratio is a prognostic factor for stage I non-small cell lung cancer in elderly patients: JACS1303.

Surg Today. 2022 Oct;52(10):1463-1471.

47. Kimura Y, Masumoto N, Kanou A, Fukui K, Sasada S, Emi A, Kadoya T, Arihiro K, Okada M.
The TILs-US score on ultrasonography can predict the pathological response to neoadjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative breast cancer. *Surg Oncol*. 2022 May;41:101725. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101725.
48. Tsutani Y, Ito M, Shimada Y, Ito H, Ikeda N, Nakayama H, Okada M.
The impact of epidermal growth factor receptor mutation status on adjuvant chemotherapy for patients with high-risk stage I lung adenocarcinoma.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2022 Nov;164(5):1306-1315.e4.
49. Kagimoto A, Tsutani Y, Shimada Y, Mimae T, Miyata Y, Ito H, Nakayama H, Ikeda N, Okada M.
Oncological outcome of segmentectomy for early-stage non-small-cell lung cancer with invasive characteristics: a multicentre study.
Eur J Cardiothorac Surg. 2022 Jul 11;62(2):ezac055. doi: 10.1093/ejcts/ezac055.
50. Mimae T, Miyata Y, Kumada T, Handa Y, Tsutani Y, Okada M.
Interstitial pneumonia and advanced age negatively influence postoperative pulmonary function.
Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022 May 2;34(5):753-759.
51. Kagimoto A, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M.
Segmentectomy versus wedge resection for radiological solid predominant and low metabolic non-small cell lung cancer.
Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022 May 2;34(5):814-821.
52. 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. 2022 Sep;164(3):661-671.
53. Kagimoto A, Tsutani Y, Okada M.
Segmentectomy for Spread Through Air Spaces-positive Lung Adenocarcinoma.
Ann Thorac Surg. 2022 Nov;114(5):1989-1990.
54. 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. 2022 May;23(3):e176-e184.

55. Hasegawa S, Yokoi K, Okada M, Tanaka F, Shimokawa M, Daimon T, Nakano T.
Neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by pleurectomy for malignant pleural mesothelioma.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2022 Jun;163(6):1940-1947.
56. 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. 2022 Jun;148(6):1419-1428.
57. Nakao S, Yamaguchi K, Iwamoto H, Kagimoto A, Mimae T, Tsutani Y, Miyata Y, Hamada H, Okada M, Hattori N.
Role of soluble receptor for advanced glycation end products in postoperative fibrotic lung injury.
Ann Thorac Surg. 2022 May;113(5):1617-1623.

【竹石】

1. Misaka T, Kimishima Y, Yokokawa T, Ikeda K, Takeishi Y.
Clonal hematopoiesis and cardiovascular diseases: role of JAK2V617F.
J Cardiol. 2023 Jan;81(1):3-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.02.001. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35165011.
2. Yamada S, Kaneshiro T, Hijioka N, Amami K, Horikoshi Y, Yamadera Y, Hikichi T, Yoshihisa A, Takeishi Y.
Autonomic cardiogastric neural interaction after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation.
J Interv Card Electrophysiol. 2022 Nov;65(2):357-364. doi: 10.1007/s10840-021-01004-z. Epub 2021 May 6. PMID: 33956251.
3. Vergaro G, Gentile F, Aimo A, Januzzi JL Jr, Richards AM, Lam CSP, de Boer RA, Meems LMG, 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, Emdin M.
Circulating levels and prognostic cut-offs of sST2, hs-cTnT, and NT-proBNP in women vs. men with chronic heart failure.
ESC Heart Fail. 2022 Aug;9(4):2084-2095. doi: 10.1002/ehf2.13883. Epub 2022 May 5. PMID: 35510529; PMCID: PMC9288762.
4. Haga F, Oikawa M, Akama J, Kiko T, Yamada S, Yoshihisa A, Nakazato K, Takeishi Y. ATTR Amyloidosis Concomitant with Parkinsonism and Cardiac Sympathetic Neuropathy.
Ann Nucl Cardiol. 2022;8(1):117-119. doi: 10.17996/anc.22-00162. Epub 2022 Aug 31. PMID: 36540178; PMCID: PMC9749751.
5. Sugawara Y, Yoshihisa A, Takeishi R, Ohara H, Anzai F, Hotsuki Y, Watanabe K, Sato Y, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Nakazato K, Takeishi Y.
Prognostic Effects of Changes in Right Ventricular Fractional Area Change in Patients With Heart Failure.
Circ J. 2022 Nov 25;86(12):1982-1989. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0212. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35786693.
6. Ohwada T, Sakamoto T, Suzuki S, Sugawara Y, Sakamoto K, Ikeda A, Haga F, Sato T, Nakazato K, Takeishi Y,

- Watanabe K.
Apolipoprotein C3 and necrotic core volume are correlated but also associated with future cardiovascular events.
Sci Rep. 2022 Aug 25;12(1):14554. doi: 10.1038/s41598-022-18914-1. PMID: 36008556; PMCID: PMC9458721.
7. Yoshihisa A, Kono S, Kaneshiro T, Ichijo Y, Misaka T, Yamada S, Oikawa M, Miura I, Yabe H, Takeishi Y.
Impaired brain activity in patients with persistent atrial fibrillation assessed by near-infrared spectroscopy and its changes after catheter ablation.
Sci Rep. 2022 May 12;12(1):7866. doi: 10.1038/s41598-022-12097-5. PMID: 35550598; PMCID: PMC9098845.
8. Amami K, Yoshihisa A, Horikoshi Y, Yamada S, Nehashi T, Hijioka N, Nodera M, Kaneshiro T, Yokokawa T, Misaka T, Takeishi Y.
Utility of a novel wearable electrode embedded in an undershirt for electrocardiogram monitoring and detection of arrhythmias.
PLoS One. 2022 Aug 23;17(8):e0273541. doi: 10.1371/journal.pone.0273541. PMID: 35998187; PMCID: PMC9398013.
9. Ohara H, Yoshihisa A, Horikoshi Y, Ishibashi S, Matsuda M, Yamadera Y, Sugawara Y, Ichijo Y, Hotsuki Y, Watanabe K, Sato Y, Misaka T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y.
Renal Venous Stasis Index Reflects Renal Congestion and Predicts Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure.
Front Cardiovasc Med. 2022 Mar 7;9:772466. doi: 10.3389/fcvm.2022.772466. PMID: 35321106; PMCID: PMC8934863.
10. 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.
B-type natriuretic peptide is associated with the occurrence of bleeding events in heart failure patients with a history of coronary artery disease.
J Cardiol. 2022 Jul;80(1):88-93. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.02.003. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35216888.
11. Tomita Y, Misaka T, Yoshihisa A, Ichijo Y, Ishibashi S, Matsuda M, Yamadera Y, Ohara H, Sugawara Y, Hotsuki Y, Watanabe K, Anzai F, Sato Y, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y.
Decreases in hepatokine Fetuin-A levels are associated with hepatic hypoperfusion and predict cardiac outcomes in patients with heart failure.
Clin Res Cardiol. 2022 Oct;111(10):1104-1112. doi: 10.1007/s00392-022-02023-0. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35438339.
12. Takeishi R, Misaka T, Ichijo Y, Ishibashi S, Matsuda M, Yamadera Y, Ohara H, Sugawara Y, Hotsuki Y, Watanabe K, Anzai F, Sato Y, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Nakazato K, Yoshihisa A, Takeishi Y.
Increases in Hepatokine Selenoprotein P Levels Are Associated With Hepatic Hypoperfusion and Predict Adverse Prognosis in Patients With Heart Failure.
J Am Heart Assoc. 2022 Jun 7;11(11):e024901. doi: 10.1161/JAHA.121.024901. Epub 2022 May 27. PMID: 35621211; PMCID: PMC9238692.
13. Takeishi R, Yoshihisa A, Hotsuki Y, Anzai F, Sato Y, Sumita Y, Nakai M, Misaka T, Takeishi Y.
Temporal Trends in the Practice Pattern for Sleep-Disordered Breathing in Patients With Cardiovascular Diseases in Japan - Insights From the Japanese Registry of All Cardiac and Vascular Diseases - Diagnosis Procedure Combination.

Circ J. 2022 Aug 25;86(9):1428-1436. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0082. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35474186.

14. Anzai F, Yoshihisa A, Takeishi R, Hotsuki Y, Sato Y, Sumita Y, Nakai M, Misaka T, Takeishi Y.
Acute myocardial infarction caused by Kawasaki disease requires more intensive therapy: Insights from the Japanese registry of All Cardiac and Vascular Diseases-Diagnosis Procedure combination.
Catheter Cardiovasc Interv. 2022 Dec;100(7):1173-1181. doi: 10.1002/ccd.30457. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36316815.
15. Endo K, Kiko T, Yamakuni R, Misaka T, Yamaki T, Nakazato K, Fukushima K, Takeishi Y.
Prognostic Value of Simultaneous Analysis with Myocardial Flow Reserve and Right Ventricular Strain by Hybrid ¹³N-Ammonia Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in Coronary Artery Disease.
Int Heart J. 2022;63(6):1063-1069. doi: 10.1536/ihj.22-322. PMID: 36450544.
16. Hijioka N, Kaneshiro T, Nehashi T, Amami K, Nodera M, Yamada S, Yokokawa T, Misaka T, Takeishi Y.
Influence of power setting on superior vena cava potential during right pulmonary vein isolation.
J Interv Card Electrophysiol. 2022 Oct;65(1):25-31. doi: 10.1007/s10840-021-01058-z. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34468891.
17. Yamada S, Kaneshiro T, Nodera M, Amami K, Nehashi T, Takeishi Y.
Left atrial epicardial adipose tissue exacerbates electrical conduction disturbance in normal-weight patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation.
J Cardiovasc Electrophysiol. 2023 Mar;34(3):565-574. doi: 10.1111/jce.15794. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36571163.

【石田】

1. Oikawa M, Ishida T, Takeishi Y.
Cancer therapeutics-related cardiovascular dysfunction: Basic mechanisms and clinical manifestation.
J Cardiol. 2023 Mar;81(3):253-259. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.04.006. Epub 2022 May 17. PMID: 35589463.
2. 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.
Int Heart J. 2022;63(3):466-475. doi: 10.1536/ihj.22-037. PMID: 35650148.
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. doi: 10.1536/ihj.21-440. PMID: 35095063.
4. Kurosawa Y, Shimizu T, Ando T, Akama J, Muto Y, Kimishima Y, Kiko T, Sato A, Misaka T, Yoshihisa A, Yamaki T, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y.
The Prognostic Impact of D-Dimer on Long-Term Mortality in Patients with Coronary Artery Disease after Percutaneous Coronary Intervention.
Int Heart J. 2022;63(6):1070-1077. doi: 10.1536/ihj.22-377. PMID: 36450545.

5. Shimizu T, Sakuma Y, Kurosawa Y, Muto Y, Sato A, Abe S, Misaka T, Oikawa M, Yoshihisa A, Yamaki T, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y.
Validation of Japanese Bleeding Risk Criteria in Patients After Percutaneous Coronary Intervention and Comparison With Contemporary Bleeding Risk Criteria.
Circ Rep. 2022 Apr 16;4(5):230-238. doi: 10.1253/circrep.CR-22-0023. PMID: 35600722; PMCID: PMC9072099.
6. 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.
Clinical usefulness of the pattern of non-adherence to anti-platelet regimen in stented patients (PARIS) thrombotic risk score to predict long-term all-cause mortality and heart failure hospitalization after percutaneous coronary intervention.
PLoS One. 2022 Sep 13;17(9):e0274287. doi: 10.1371/journal.pone.0274287. PMID: 36099321; PMCID: PMC9469967.
7. Sakuma Y, Nakazato K, Shimizu T, Ikeda A, Ohara H, Kobayashi A, Yamaki T, Ishida T, Takeishi Y.
A rare case of fibromuscular dysplasia with multifocal coronary artery involvement evaluated by intravascular ultrasound.
J Cardiol Cases. 2022 Oct 5;27(1):12-15. doi: 10.1016/j.jccase.2022.09.011. PMID: 36618844; PMCID: PMC9808457.

代表的な学会発表

【田代】

1. 田代 聡, 令和4年度からの放射線災害・医科学研究拠点について, 物質・デバイス領域共同研究拠点キックオフシンポジウム, 2022年8月8日
2. Satoshi Tashiro, Biological and internal dosimetry for radiation medicine: current state and prospects for the future, Joint EURADOS WG 7 and WG 10 workshop, Oct. 9, 2022
3. 田代 聡, ゲノム不安定性と遺伝子変異, 日本放射線腫瘍学会第35回学術大会, 2022年11月11日
4. Satoshi Tashiro, Radiation biology, medicine and Chromosome, 5th Asian Congress of Radiation Research, Nov. 20, 2022
5. 田代 聡, 生物学的線量評価法の医療応用, 第5回福島 Onco-Cardiology 研究会, 2023年3月17日

その他 (特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等)

1. Satoshi Tashiro, Asian Association of Radiation Research (AARR) Awards 2022, AARR Senior Level Award, Sept. 2022.

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

TP63 (p63) はがん抑制遺伝子 p53 のスーパーファミリーの一つであり、そのフェノタイプは Transactivation domain (TA) が p53 と類似し、かつ p53 と類似した作用を示す TAp63 タイプと、TA が短縮された構造を持ち、TAp63 タイプのドミナントネガティブ体として作用する Δ Np63 タイプに大別される (Yang et al. 1998)。発現部位は TAp63 タイプが耳・心臓など少数であるのに対し、 Δ Np63 タイプ、特に Δ Np63 α は表皮や乳腺をはじめとしたあらゆる上皮組織中の基底細胞核内に発現しており、細胞に細胞増殖活性・幹細胞性を付与することで知られる (Cai et al. 2020)。 Δ Np63 α は DNA binding domain の相同性が高いために p53 タンパク質の働きを競合的に阻害する可能性がこれまで示唆されている (Westfall et al. 2003 など)。基底細胞は組織幹細胞を含み、 Δ Np63 α が減衰すると内腔細胞などへ分化する (Centonze et al. 2020)。そのため幹細胞時にゲノム不安定性となり、TP53 変異をもった状態で下流の細胞へ分化する可能性がある。本研究は、 Δ Np63 α 発現細胞やオルガノイドを用いた Δ Np63 α の放射線誘導アポトーシスおよび細胞周期停止への影響について観察し、そのゲノム不安定性の付与について議論することを目的とする。

研究実施内容

前年度に行なったヒト乳腺上皮細胞の siRNA 処理による Δ Np63 α ノックダウン実験に引き続き、 Δ Np63 α の放射線誘導アポトーシスへの影響を見るため今年度は放射線感受性の高い Human induced pluripotent stem (hiPS) cells に Δ Np63 α をノックインし、Dox 制御下で発現を誘導して、放射線照射後に引き起こされる p53 経路アポトーシスへの影響を評価した (Fig.1)。 Δ Np63 α 発現 hiPS 細胞では X 線 4Gy 照射後に Δ Np63 α 非発現細胞に対し BAX 発現量が有意に減少し、また Cleaved Caspase3 も有意に減少を示したことから Δ Np63 α によるアポトーシス抵抗性が付与されたことが確認された。また、hiPS 細胞から Δ Np63 α を発現するヒトケラチノサイトに分化させ、同様の実験をしたところ、hiPS 細胞誘導ケラチノサイトの BAX 発現量は非照射群とほぼ変わらず、同様に Cleaved Caspase3 もほとんど増加しなかった (Fig.2)。このことは Δ Np63 α の発現によって p53 経路である BAX 誘導が阻害されたことでアポトーシスに対する抵抗性が細胞に付与されたことを示唆している。一方で、放射線によって誘導される細胞周期停止に関しては両実験において Δ Np63 α の発現に左右されず同様に引き起こされた。このことは Δ Np63 α の p53 アンタゴニスト作用が放射線応答の中でアポトーシスに特異的である可能性を示唆している。

今後の展望

本研究は細胞レベルでの研究であるため、引き続き Δ Np63 α の放射線応答時のゲノム不安定性について組織レベルでの研究が必要である。そのため我々は現在、ヒト乳腺上皮細胞よりオルガノイドの開発を行なっているが Hans Clevers が提示する①構造類似性、②細胞多様性、③機能性の3つの水準を満たすオルガノイドの作成には達していない (Fig.3)。今後は乳腺など上皮組織オルガノイドを hiPS 細胞より誘導することを第一とし、放射線を照射したのちに生じる変化を 10X GENOMICS 社 Visium や Xenium による in situ データを取得して解析し、組織中における Δ Np63 α の放射線抵抗性を明らかにしたいと考えている。また、今年度は本研究成果を応用し、がん治療のための放射線増感剤開発のための特許出願を行なった。肺などの扁平上皮癌は90%を超える割合で Δ Np63 α を発現するため、siRNA 製剤などを用いてノックダウンしたあと放射線治療を施すことでこれまでよりも低い総線量で正常組織への影響を低減するような治療が可能になると考えられる。今後はこのような放射線治療の戦略の方面にも展開していきたいと考えている。

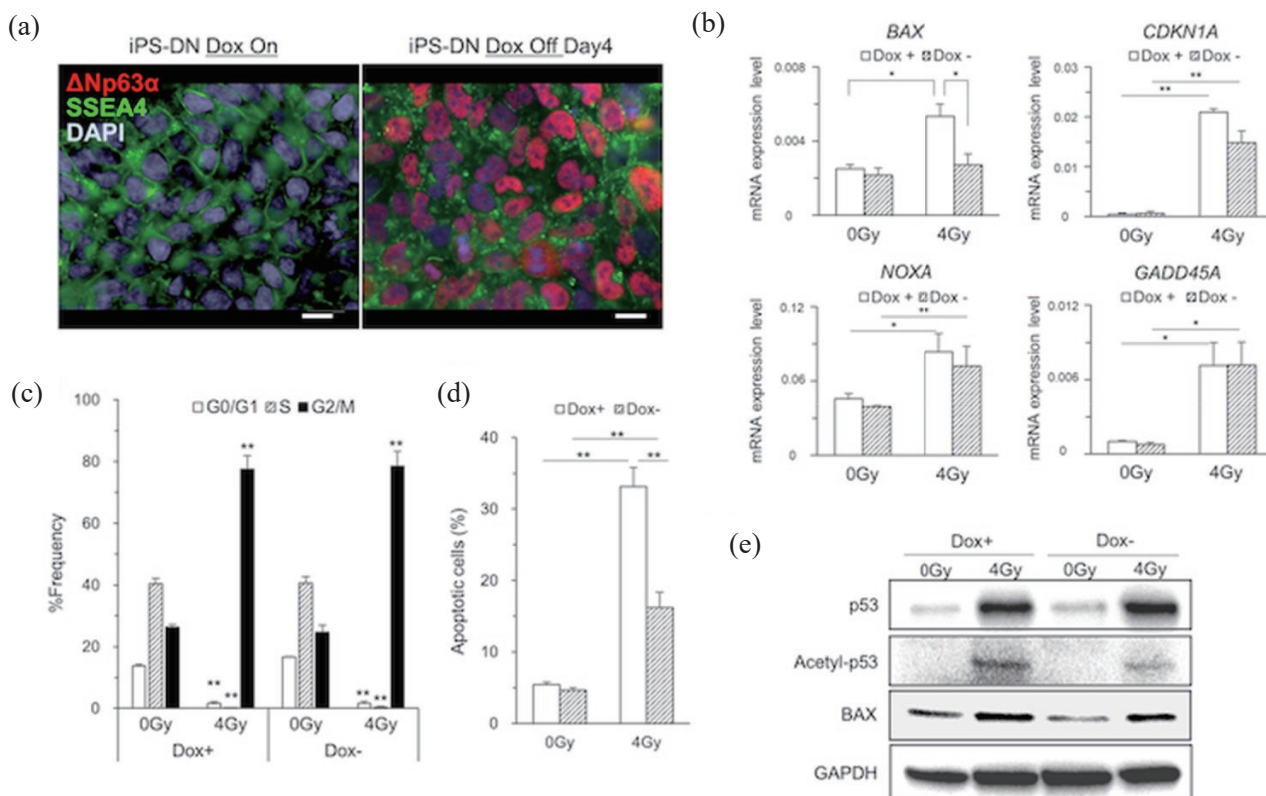


Fig.1 $\Delta Np63\alpha$ を異所的に発現させた human induced pluripotent stem cells (iPS-DN) の解析。(a) ドキソルピシン (Dox) tet-off システムで $\Delta Np63\alpha$ を発現させた iPS-DN の免疫染色像。スケールバー、 $20\mu\text{m}$ 。(b) X 線照射後の iPS-DN における DNA Damage response マーカー mRNA の発現量の比較。すべての値は内部コントロールとして GAPDH の発現レベルによってスケールリングされた。データは、3つの独立したアッセイの平均値と SE を表す。(c) エチニルデオキシウリジン (EdU) を X 線照射後 24 時間で短時間投与して測定された各細胞周期の頻度。(d) FACS によって検出された Cleaved Caspase3 陽性アポトーシス細胞。(e) ウェスタンブロットティング解析結果。Kudo et al. 2020 より引用。

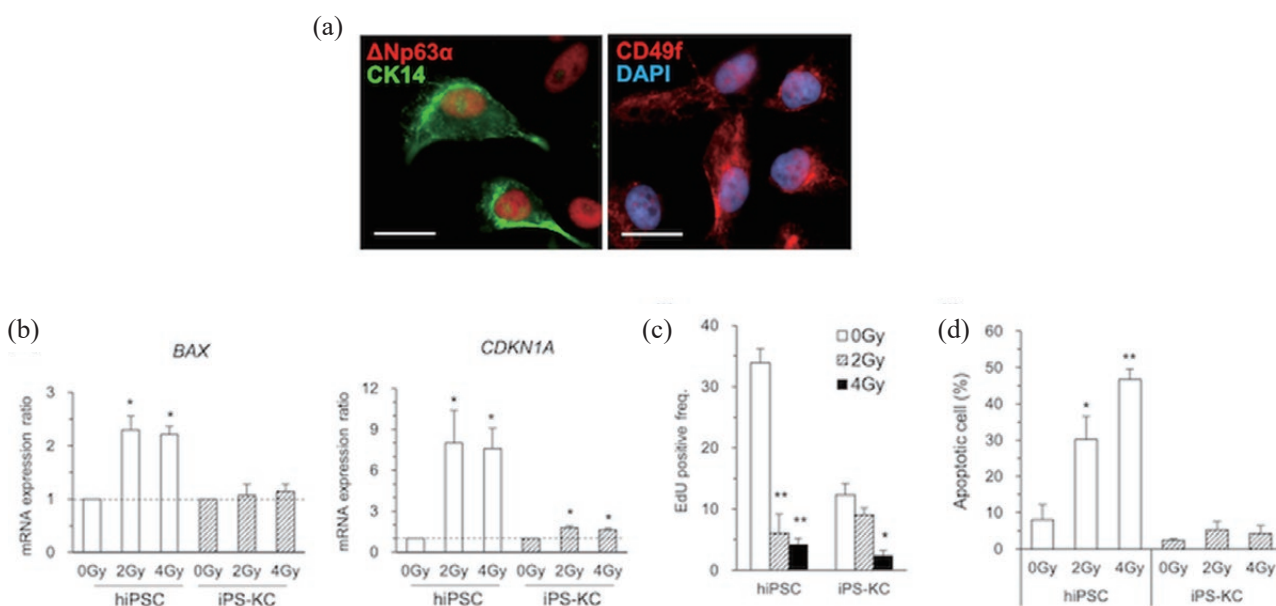


Fig.2 ヒト iPS 細胞から誘導したヒトケラチノサイト (iPS-KC) の解析。(a) iPS-KC の免疫染色像。スケールバー、 $20\mu\text{m}$ 。(b) 照射後の iPS-KC における Bax と CDKN1A の mRNA 発現比 (* $P < 0.05$ vs. 0Gy, Mann-Whitney U test による)。(c) EdU 取込み細胞頻度の測定。(d) 照射後 24 時間の hiPSC および iPS-KC のアポトーシス細胞頻度。データは Student's t test で分析した (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)。Kudo et al. 2020 より引用。

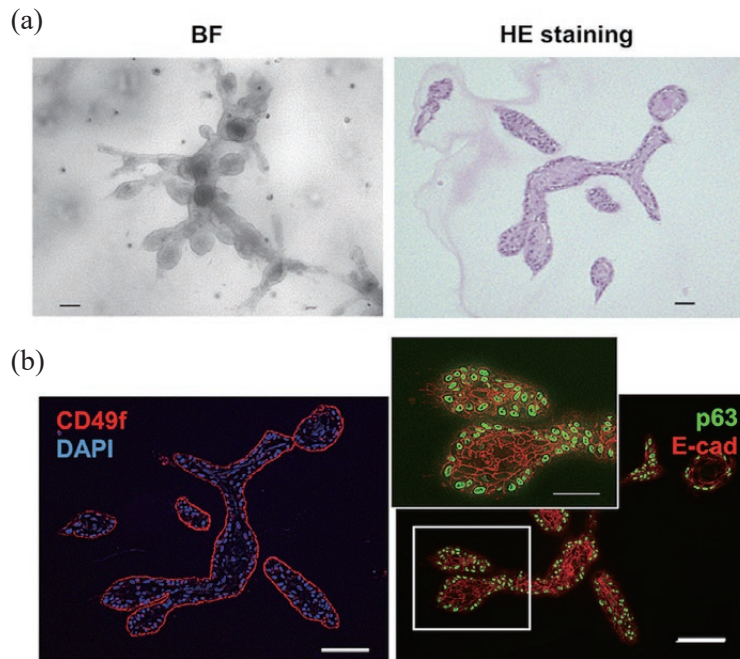


Fig.3 (a) ヒト乳腺オルガノイドの明視野 (BF) および HE 染色像。スケールバー、50 μ m。 (b) 免疫染色像。スケールバー、100 μ m。 Kudo et al. 2020 より引用。

発表論文

Ken-ichi Kudo, Naohiro Tsuyama, Kento Nagata, Tatsuhiko Imaoka, Daisuke Iizuka, Misaki Sugai-Takahashi, Moe Muramatsu, Akira Sakai, Δ Np63 α transcriptionally represses p53 target genes involved in the radiation-induced DNA damage response, *Radiation Oncology* 17(1), 183, 2022.

代表的な学会発表

工藤健一, 津山尚宏, 今岡達彦, 飯塚大輔, 永田健斗, 坂井晃, ヒト乳腺オルガノイドを用いた放射線応答における Δ Np63 α の影響解析, 日本放射線影響学会第 65 回大会, 2022.9.15-17

その他 (特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等)

工藤健一, がん治療のための放射線増感剤, 特願 2022-142009, 2022 年 9 月 7 日 (申請中)

参考文献

1. Yang A, Kaghad M, Wang Y, Gillett E, Fleming MD, Dötsch V, et al. p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. *Mol Cell*. 1998;2:305-16.
2. Cai J, Chen S, Yi M, Tan Y, Peng Q, Ban Y, et al. Δ Np63 α is a super enhancer-enriched master factor controlling the basal-to-luminal differentiation transcriptional program and gene regulatory networks in nasopharyngeal carcinoma. *Carcinogenesis*. 2020;41:1282-93.
3. Westfall MD, Mays DJ, Sniezek JC, Pietenpol JA. The Delta Np63 alpha phosphoprotein binds the p21 and 14-3-3 sigma promoters in vivo and has transcriptional repressor activity that is reduced by Hay-Wells syndrome-derived mutations. *Mol Cell Biol*. 2003;23:2264-76.
4. Centonze A, Lin S, Tika E, Sifrim A, Fioramonti M, Malfait M, et al. Heterotypic cell-cell communication regulates glandular stem cell multipotency. *Nature*. 2020;584:608-13.
5. Kudo K, Tsuyama N, Nagata K, Imaoka T, Iizuka D, Sugai-Takahashi M, et al. Δ Np63 α transcriptionally represses p53 target genes involved in the radiation-induced DNA damage response. *Radiat Oncol*. 2022;17:183.

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、NEDD4 の発現レベルが乳がん患者の転帰に影響するかどうかを評価した。ホルモン受容体陽性、ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性の早期乳がん患者 143 名を登録し、レトロスペクティブ・コホート研究を行った。NEDD4 mRNA 量が多い 66 人 (高 NEDD4 群) と少ない 77 人 (低 NEDD4 群) のうち、無病生存率および全生存率は、高 NEDD4 群よりも低 NEDD4 群で有意に長かった (それぞれ $p = 0.048$ および $p = 0.022$)。NEDD4 ノックダウン培養細胞では、ER α の高発現が確認された。タモキシフェン処理またはエストロゲン枯渇培地における NEDD4 ノックダウン細胞の増殖は、NEDD4 発現細胞のそれと比較して抑制されていた。さらに、乳がん細胞における NEDD4 抑制は、ER α の蓄積を誘導し、ホルモン療法に対する感受性を高めることが明らかとなった。以上より、NEDD4 発現量が少ないホルモン受容体陽性乳がん患者の予後を改善する治療法開発の可能性が期待された。

現在、低酸素環境下がん細胞における NEDD4 発現制御や放射線応答の変化など検討中である。

今後の展望

引き続き、低酸素環境下における HER3 タンパク制御機構、ERBB3 (HER3) や NEDD4 遺伝子発現機構の解明および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. Natori Y, Suga J, Tokuda E, Tachibana K, Imai J-i, Honma R, Azami Y, Noda M, Sasaki E, Watanabe S, Ohtake T, Saji S. E3 Ubiquitin Ligase NEDD4 Affects Estrogen Receptor α Expression and the Prognosis of Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancers*. 2023; 15(2):539.
2. Barrios CH, Saji S, Harbeck N, Zhang H, Jung KH, Patel S, Patel S, Duc AN, Liste-Hermoso M, Chui SY, Mittendorf EA. Patient-reported outcomes from a randomized trial of neoadjuvant atezolizumab-chemotherapy in early triple-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022 Sep 19;8(1):108.
3. Saji S, Ohsumi S, Ito M, Hayashi N, Kobayashi K, Masuda N, Niikura N, Yamashita T, Kiyama K, Hasegawa A, Nakagawa S, Hattori M. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase III randomized, controlled study of neoadjuvant atezolizumab or placebo, combined with nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy in

- early triple-negative breast cancer (IMpassion031). *Jpn J Clin Oncol.* 52(10):1124-1133, 2022.
4. Saji S, Taira N, Kitada M, Takano T, Takada M, Ohtake T, Toyama T, Kikawa Y, Hasegawa Y, Fujisawa T, Kashiwaba M, Ishida T, Nakamura R, Yamamoto Y, Toh U, Iwata H, Masuda N, Morita S, Ohno S, Toi M. Switch maintenance endocrine therapy plus bevacizumab after bevacizumab plus paclitaxel in advanced or metastatic oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (BOOSTER): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 23(5):636-649. 2022.
 5. Nurina Febriyanti Ayuningtyas, Chanbora Chea, Toshinori Ando, Karina Erda Saninggar, Keiji Tanimoto, Toshihiro Inubushi, Nako Maishi, Kyoko Hida, Masanobu Shindoh, Mutsumi Miyauchi, Takashi Takata. Bovine lactoferrin inhibits tumor angiogenesis through NF- κ B pathway inhibition by binding to TRAF6. *Pharmaceutics* 2023, 15: 165.
 6. Shigeru Nakamura, Keiji Tanimoto, Ujjal K. Bhawal. Ribosomal Stress Couples with the Hypoxia Response in Dec1-Dependent Orthodontic Tooth Movement. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, 24: 618.
 7. Takahiro Fukazawa, Keiji Tanimoto*, Emi Yamaoka, Masato Kojima, Masami Kanawa, Nobuyuki Hirohashi, Eiso Hiyama. Oncogenic role of ADAM32 in hepatoblastoma: A potential molecular target for therapy. *Cancers* 2022, 14(19): 4732.
 8. Maryami Yuliana Kosim, Takahiro Fukazawa, Mutsumi Miyauchi, Nobuyuki Hirohashi, Keiji Tanimoto*. p53 status modifies cytotoxic activity of lactoferrin under hypoxic conditions. *Frontiers in Pharmacology* 2022, 13: 988335.

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センター：助教）
鷲山 幸信（福島県立医科大学ふくしま国際医療センター：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、 α 線は高 LET という特徴を有するため、組織へ与える影響は異なることが予想される。 β 線に比べ α 線は飛程が短いため、病変組織以外への影響が少なく、副作用が小さいと考えられている。

α 線放出核種による核医学治療は α 線の持つ短飛程且つ高 LET という特徴から、正常組織への被ばくを最小限に抑えつつ対象組織への照射を可能とするため、 ^{211}At などの α 線放出核種を付加した薬剤を用いた標的アイソトープ治療が近年注目されている。しかし、これらの ^{211}At を付加した薬剤を投与した後、実際にどの程度の薬剤ががん組織に届き、細胞にどの程度の α 線のエネルギーが吸収されるのかを評価する方法は確立されていない。 ^{211}At を画像化することで、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ことを目的とする。さらに、モンテカルロシミュレーション計算コード PHITS を用いて、組織レベルでの α 線の不均一分布がもたらす線量を、均一に分布すると仮定する MIRD 法の計算結果と比較し、その違いを生み出す要因について考察する。

研究実施内容

本年度ではがん治療を目的とする α 線による抗腫瘍効果や安全性の基礎となる α 標識化合物の体内分布の評価に関する基礎的なデータを取得することを目的として、 ^{211}At -MABG を目標の標的化合物と設定し検討を行った。

^{211}At -MABG の診断には標的化合物が同一で放射性同位元素に診断用核種 ^{123}I を使用した ^{123}I -MIBG がコンパニオン診断薬として期待されている。本研究では、PC12 異種移植マウスを用いた ^{123}I -MIBG の生体内分布を測定しコンパニオン診断薬としての妥当性を評価した。さらに ^{123}I -MIBG イメージングと生体外臓器および腫瘍集積を比較することにより、イメージング線量測定の正確さの評価を行った。

マウスには、PC12 異種移植マウスを用い生体内分布研究用に 1.02 MBq の ^{123}I -MIBG を、または in vivo イメージング用に 11.45MBq を静脈内投与した。組織中の放射能濃度 (%ID/g) は、投与後 1 分、1 時間、6 時間、24 時間で腫瘍を摘出し γ カウンターで測定された。in vivo イメージング Inveon PET/SPECT/CT 装置 (Siemens Healthineers AG) で行われ、投与後 1 時間、6 時間、24 時間でそれぞれマウスを屠殺し、1 時間の SPECT 撮像を行った。

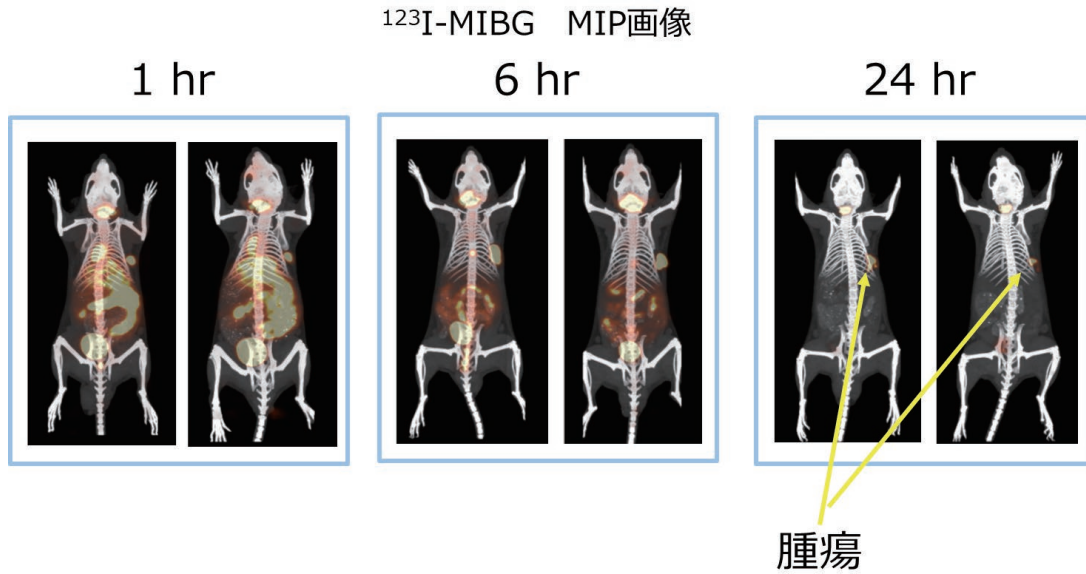


Fig.1 各時点の SPECT 画像

動物実験により得られた腫瘍移植モデルマウスにおける ^{211}At の体内動態から臓器中の放射能の時間積分 (累積放射能) を解析することで内部被ばく線量が算出できる。

生体内分布の実験およびイメージング実験から得られた、時間放射能曲線 (Time Activity Curve: TAC) から累積放射能を求め比較した。

腫瘍の ^{123}I -MIBGの画像とex vivoの分布比較

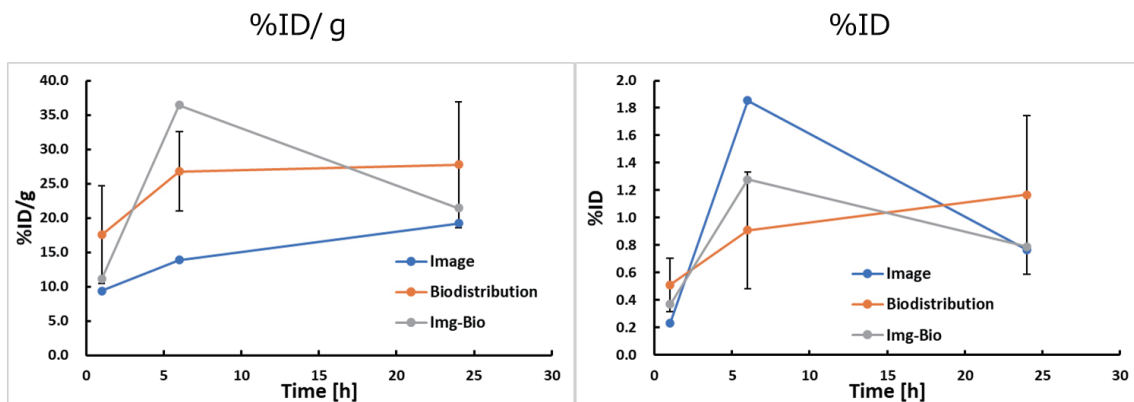


Fig.2 ex vivo および in vivo イメージングから求めた腫瘍の放射能 (%ID, %ID/g) の比較

内部被ばくの線量評価として、アメリカ核医学会内に設置された Medical Internal Radiation Dose Committee (MIRD 委員会: 1964 年に活動開始) によって刊行された出版物に展開されている内部被ばく線量評価法である MILD 法により線量評価を行った。MILD 法は核医学で利用する放射性核種の壊変に関するデータを線源臓器に集積した放射性核種から放出された放射線のエネルギーが、標的臓器にどれだけの割合で吸収されるかを、ファントムを用いてモンテカルロ計算の結果として算出している。今後は、MILD 法を内蔵した解析ソフトウェアである OLINDA EXM ver.2.2 を用い、吸収

線量の推定を行う予定である。

PC12 異種移植マウスにおいて、in vivo と ex vivo の ^{123}I -MIBG の生体内分布プロファイルは、どの時点でも非常によく似ていた。画像から得られた腫瘍の分布は ex vivo の測定に比べ低くなったがサンプル数を増やし検討する必要がある。

^{123}I -MIBG 画像は、コンパニオンドラッグとして ^{211}At -MABG 放射線治療の治療判断のための線量測定に用いることが可能であることが示唆された。

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、より事実即した線量評価法の開発を行う。

発表論文

1. Yamamoto S, Ukon N, Washiyama K, Hasegawa K, Kamada K, Yoshino M, Yoshikawa A. Development of a phoswich detector composed of ZnS(Ag) and YAP(Ce) for astatine-211 imaging. Radiation Measurements 153, 2022 (IF 1.743)
2. Ukon N, Higashi T, Hosono M, Kinuya S, Yamada T, Yanagida S, Namba M, Nakamura Y. Manual on the proper use of meta-[211At] astatobenzylguanidine ([211At] MABG) injections in clinical trials for targeted alpha therapy (1st edition). Ann Nucl Med. 36(8):695-709, 2022(IF 2.258)

代表的な学会発表

1. N Ukon, S Zhao, K Washiyama, K Nishijima, S Shimoyama, T Joho, N Oriuchi, T Shiga, K Takahashi, H Ito. Similarities and differences of dosimetry between meta-[211At]astatobenzylguanidine (211At-MABG) and meta-[123I]iodobenzylguanidine (123I-MIBG) as companion diagnostic drug in PC12 pheochromocytoma model mice. EANM2022. Barcelona
2. N Ukon, S Zhao, K Washiyama, K Nishijima, S Shimoyama, T Joho, N Oriuchi, T Shiga, K Takahashi, H Ito. コンパニオン診断薬画像による核医学治療線量評価のための基礎検討. 第17回小動物インビボイメージング研究会 2022/08/27. Web
3. N Ukon, S Zhao, K Washiyama, K Nishijima, S Shimoyama, T Joho, N Oriuchi, T Shiga, K Takahashi, H Ito. Comparison of ex-vivo and in-vivo 123I-MIBG imaging for dosimetry in PC12 model mice. The 62st JSNM. 京都
4. S Zhao, M Aoki, N Ukon, S Shimoyama, J Zhao, K Washiyama, K Nishijima, T Joho, K Washino, M, Kobayakawa, N Oriuchi, T Shiga, K Takahashi, T Higashi, H Ito. Evaluation of effect of repeated alpha-particle-emitting meta-211At-astato-benzylguanidine (211At-MABG) treatments on tumor growth in a pheochromocytoma xenograft. SNMMI2022. Vancouver.
5. 右近直之「アルファカメラと SPECT 診断を用いたドジメトリ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射線障害の予測」第4回放射線災害・医科学研究拠点 ワークショップ. 20230221. 広島

α 線による二次がんのリスク評価と染色体異常の解明

研究組織

拠点機関研究者：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）

阿部 悠（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

協力者：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）

吉田 光明（公益財団法人 原子力安全研究協会）

研究目的

α 線は組織内の飛程が短いため病巣に与えるエネルギーが大きく、細胞を非可逆的に障害するとされ、実際に β 線を凌駕する治療効果が示されている。 α 線による治療は抗腫瘍効果が大きいと、薬物療法が奏効しない悪性腫瘍や標準治療など既存の治療に不応性の疾患に対して長期生存や根治を目指す治療が開発目標となる。代表者の施設でも量子科学技術研究開発機構と連携して、アスタチン-211 (^{211}At) 標識メタアスタトベンジルグアニジン (^{211}At -MABG) による治療を開発した（文献1）。 ^{211}At -MABGは、承認薬である ^{131}I -MIBGの ^{131}I を同じハロゲン族の ^{211}At で置換した薬剤であり、現在本学で医師主導治験を実施している。 ^{131}I -MIBGは悪性褐色細胞腫・パラガングリオーマの治療に用いられており、小児がんである神経芽細胞腫に対しても海外では使用され、わが国でも治験が行われ承認が待たれている。

α 線核種による治療は、ぜんざい脚光を浴びており国際的に治療開発が盛んである。さらに今後は小児腫瘍も対象となることが予想されるため、治療による細胞障害の長期的な影響の解明は重要である。放射線の晩期合併症には、標的周囲組織および臓器の機能や生殖機能の障害、小児の場合には成長・発達への影響などがあり、二次がんも重要である。晩期合併症を抑えるために耐容線量以下で治療が行われるが、耐容線量自体にも個人差があり合併症の予測は困難である。特に二次がんについては耐容線量とは無関係であり発症には10年以上の潜伏期があることも多いため、実験系の確立は困難で因果関係の証明も難しい。

α 線による正常細胞の障害は不明であり、治療の実用化に向けた臨床研究を推進する上で考慮すべき課題である。 α 線は飛程が非常に短いためより細かな放射線挙動を反映した線量予測が重要である。 β 線よりも線エネルギー付与が格段に大きいと、少ない投与量で高い治療効果が期待できる半面、投与量や体内動態の変化による治療効果や副作用の影響が患者毎に大きく異なる可能性がある。

α 線による治療後の染色体異常と二次がんについては詳細不明であるが、Therapeutic index、すなわちTumor/blood (T/B) や Tumor/bone marrow (T/BM) が低いと、二次がんが増える可能性が高いと言われている。そこで我々は、「がん特異性が高い標的アルファ線治療 (TAT) では二次がんは少ない」、「線量分布が良いと二次がんは少ない」、一方、「DNAの二重鎖切断を高頻度起こすため二次がんのリスクが高い可能性がある」との仮説のもとに実験を行った。

以上のような学術的ならびに臨床的背景のもと、国内で α 線核種による治療を実用化する上で必要な、放射線生物学的な長期の安全性を確保する観点から、 α 線による二次がんのリスクを明らかにするため本研究を企画した。

研究実施内容

^{211}At による発がんや染色体異常についての知見を得ることを目的に以下の研究を実施した。腫瘍を移植していない正常マウス (BALB/c) に ^{211}At 標識化合物の有効投与量を投与し、長期間飼育して体重や全身状態の変化を観察し、死亡した場合および外見で腫瘍が疑われた場合には解剖して腫瘍の有無ならびに病理学的所見を明らかにする。それ以外のマウスについては、飼育期間12か月または18か月で安楽死させて腫瘍の有無を病理学的に確認する。飼育期間内に状態が悪化した場合や肉眼的に腫瘍の発生が疑われる場合には、その時点で安楽死させて腫瘍の有無を確認する。摘出した腫瘍および正常臓器から採取した細胞の染色体異常を解析して染色体異常を明らかにする。

1. 方法

(1) 動物種：BALB/c マウス（雄性、検取時6週齢）

(2) 群分け：8週齢になった時点で、対照群 (n=10) と治療群 (n=10) に分けた。

- (3) 投与：イソフルラン麻酔下で対照群のマウスには生理食塩水（0.1ml）を、治療群のマウスには ^{211}At 標識 CD82 抗体（ ^{211}At -CD82）、0.37 MBq/0.1ml を尾静脈内に投与した。
- (4) 観察：対照群と治療群のマウスを 12 か月または 18 か月間飼育し、長期観察を行った。飼育中、定期的にマウスの全身状態の観察、体重測定を行った。
- (5) 剖検：各群のマウスを 372 日目にイソフルラン麻酔下で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数、赤血球数及び血小板数を測定した。また主要臓器（心臓、肺、脾臓、膵臓、精巣、肝臓、腎臓、顎下腺及び大腿骨）を摘出して肉眼的所見を観察し重量を測定した。さらに血液、脾臓、腎臓及び大腿骨髄については染色体解析を行うため、血液からはリンパ球を、脾臓からは脾細胞を、腎臓からは腎細胞を、骨髄からは骨髄細胞を分離して培養を行い、分裂中期細胞を固定して染色体染色を行った。

2. 研究結果

(1) ^{211}At -CD82 投与後のマウス体重の推移

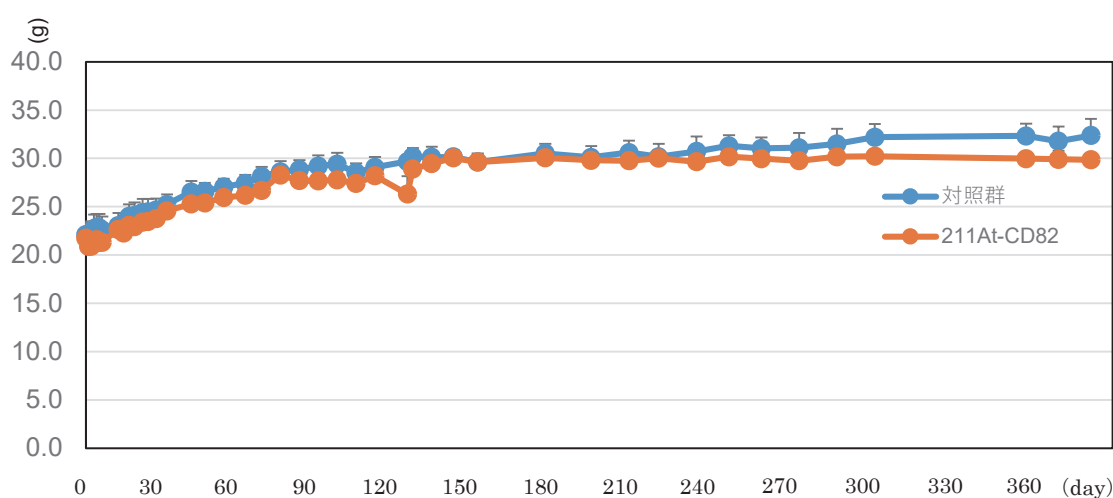


図1 対照群と ^{211}At -CD82を投与した治療群のマウス体重の推移

腫瘍を移植していない正常マウスに生理食塩水を投与した対照群と ^{211}At -CD82投与した治療群の長期観察を行い、定期的に体重を測定した。両群とも体重は時間とともに増加した。治療群のマウスでは、投与128日までは対照群より体重が少ないものの、有意差は認められなかった。投与後128日から210日までは対照群のレベルまで回復した。投与後292日以降は対照群よりも体重が有意に少なかった。しかし、全観察期間中にわたって治療群の全身状態は対照群より優れていた。

(2) ^{211}At -CD82 投与1年後のマウス臓器の重量

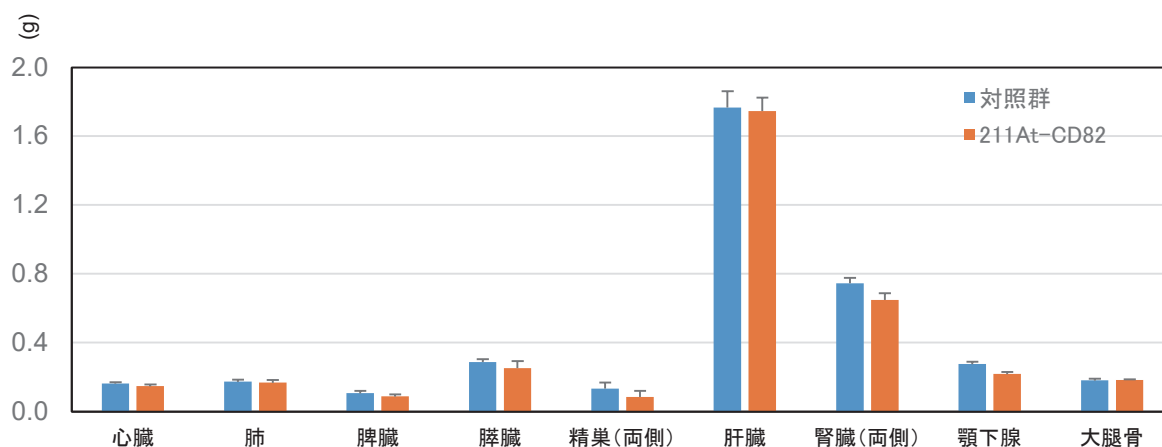


図2 対照群と ^{211}At -CD82を投与した治療群の1年後のマウス臓器の重量

^{211}At -CD82 投与 1 年後の正常マウスの臓器重量は、精巣、腎臓及び顎下腺が対照群に比して少ない傾向があるものの有意差は認められなかった。

(3) ^{211}At -CD82 投与 1 年後のマウス末梢血

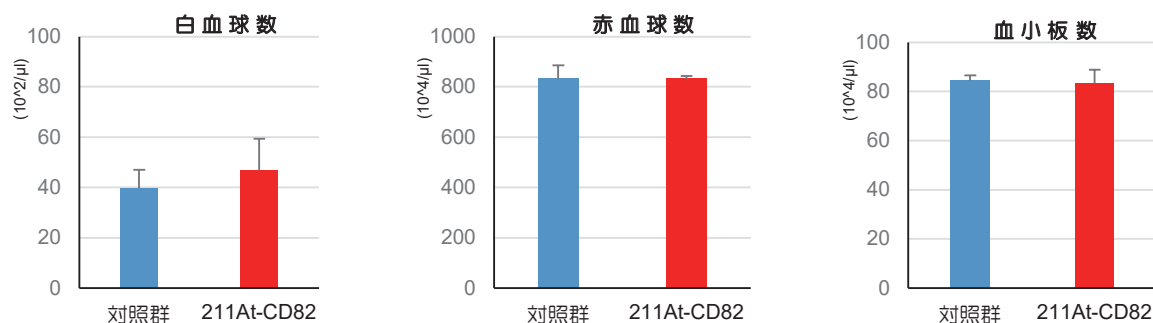


図3 対照群と ^{211}At -CD82を投与した治療群の1年後のマウス末梢血

^{211}At -CD82 投与 1 年後の正常マウスの末梢血を測定したところ、対照群に比して白血球の増加傾向が見られたものの、有意差は認められなかった。

(4) ^{211}At -CD82 投与 1 年後の二次発がん

正常マウスにおいて、 ^{211}At -CD82 投与 1 年後には肉眼的な腫瘍形成が認められなかった。

(5) ^{211}At -CD82 投与 1 年後の染色体異常

現在解析中である。

今後の展望

腫瘍を移植していない正常マウス (Balb/c) に 0.37 MBq/0.1 ml の ^{211}At 標識 CD82 抗体を尾静脈内に投与し、長期間飼育して体重や全身状態の変化を観察し、12 か月または 18 か月で安楽死させて腫瘍の有無を確認するとともに、摘出した正常臓器の重量および末梢血を測定して対照群と比較した。さらに正常臓器から採取した細胞の染色体を解析して染色体異常の有無を検討した。

^{211}At 標識 CD82 抗体を投与した治療群の体重は、対象群と同様に時間とともに増加したが、投与後 292 日以降は対照群よりも有意に少なかった。しかし、全観察期間中にわたって全身状態は治療群のほうが対照群より優れていた。このことから、治療群の重篤な臓器機能障害の可能性は低いと思われる。治療群のほうが全身状態が優れていた理由は不詳であるが、低線量放射線によるホルミシス効果の可能性もあって興味深い。体重減少の原因としては、摂食の低下や代謝の亢進などの可能性が考えられるが、根拠となるデータはなく推測に留まる。次に ^{211}At -CD82 投与 1 年後に精巣、腎臓及び顎下腺の重量は、有意差はないが、対照群に比して少ない傾向であった。また末梢血の白血球数も有意差はないが、対照群に比して増加傾向が見られた。それらの原因や生理的意義については不明であるが、臓器重量の低下については、体重との相関があるのかもしれない。

^{211}At 標識 CD82 抗体投与後の二次がんについては、12 か月後まで肉眼的に観察した限りは認められなかった。マウスの寿命を考慮すると、今回検討したマウスの数は十分に多いとは言えないが、少なくとも今回投与した量の ^{211}At 標識 CD82 抗体からの α 線によって二次がんが有意には増えない可能性がある。

放射線治療後の二次がんについては、線量に依存し治療時の年齢に逆相関することが、小児ホジキンリンパ腫を対象とした研究で明らかにされている。この研究では二次がんの発症リスクと関連する染色体異常を検討しており、6q21 領域の遺伝子多型が有意に相関するとしている。また線質の影響に関する研究では、陽子線と光子線との間で二次がんの発生率に差がないことが報告されている。

^{211}At 標識 CD82 抗体投与 1 年後の染色体異常については現在解析中である。

α 線は質量数 4 の粒子線であるが、陽子線や重粒子線の外照射と比較して線量率が低いいためそれらのデータをそのまま当てはめることはできない。 β 線については、B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とする海外の無作為化比較臨床試験で、 ^{90}Y 標識抗 CD20 抗体を地固め療法として投与された患者において、7 年の観察期間で悪性腫瘍（急性骨髄性白血

病、骨髄異形成症候群及び固形がん)の発症が、比較対照とされた無治療患者が6.8% (14/205例)であったのに対して、14.7% (30/204例)に認められたとの報告がある。 α 線核種として唯一臨床応用されている ^{223}Ra では、観察期間が二次がんが予測される潜伏期間に満たないため不正確であるが、悪性腫瘍の発症率は対照群より少なかったとの海外第3相試験のデータがある。

本研究は、臨床での実証はまだ先の話であり、動物実験で実証するにも多数の動物が必要であるが、動物愛護の観点から少ない数で組織学的検討と染色体解析を実施した。寿命の短いマウスでは正確な評価が難しい可能性があるが、このような実験は哺乳動物ではマウスでしかできないため、18カ月間の観察で二次がんの発生を評価した。

文献1: Ohshima et al. Antitumor Effects of Radionuclide Treatment Using α -Emitting Meta- ^{211}At -astato-benzylguanidine in a PC12 Pheochromocytoma Model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:999-1010

発表論文

1. Oriuchi N, Endoh H, Kaira K. Monitoring of Current Cancer Therapy by Positron Emission Tomography and Possible Role of Radiomics Assessment. *Int J Mol Sci* 2022, 23, 9394. <https://doi.org/10.3390/ijms23169394>

代表的な学会発表

1. Zhao S, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima KI, Joho T, Washiyama K, Washino K, Shiga T, Oriuchi N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Effects of single and repeated ^{211}At -MABG treatments on tumor growth suppression in a pheochromocytoma xenograft. SNMMI2022 Annual Meeting-, Jun 11-14, 2022. *Journal of Nuclear Medicine*. June 1, 63(supplement 1):4010
2. Washiyama K, Sugiyama A, Tatsumi T, Zhao S, Aoki M, Yamatsugu K, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Joho T, Shiga T, Inano A, Oriuchi N, Kanai M, Takahashi K, Kodama T. Synthesis and evaluation of ^{211}At -labeled bis-*iminobiotin* for pretargeted alpha radioimmunotherapy. SNMMI2022 Annual Meeting-, Jun 11-14, 2022. *Journal of Nuclear Medicine*. June 1, 63(supplement 1):2359
3. Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Nishijima K, Shimoyama S, Joho T, Oriuchi N, Shiga T, Takahashi K, Ito H. Similarities and differences of dosimetry between *meta*- ^{211}At astatobenzylguanidine (^{211}At -MABG) and *meta*- ^{123}I iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) as companion diagnostic drug in PC12 pheochromocytoma model mice. EANM'22 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. October 15-19, 2022 in Barcelona, Spain
4. 右近直之, 趙松吉, 鷺山幸信, 西嶋剣一, 下山彩希, 城寶大輝, 志賀哲, 織内昇, 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 イメージングと *ex-vivo* 体内動態及び線量評価の比較. 第62回日本核医学会学術総会. 2022年9月9-11日. 京都
5. 趙松吉, 栗生木美穂, 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3回放射線災害・医科学研究拠点ワークショップ. 2022年2月8日. 福島

その他 (特許申請、新聞等広報、受賞、特記事項等)

1. 特許申請

発明者: 池添隆之, 趙松吉, 織内昇, 鈴木美穂, 西嶋剣一, 高橋和弘, 鷺山幸信, 右近直之, 下山彩希 (福島県立医科大学), 立花太郎, 波田千彰, 王彩霞 (株式会社細胞工学研究所)

発明名称: アルファ線放出核種で標識された抗 CD82 抗体

出願日: 2022年7月4日. 出願番号: 特願 2022-108025.

《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。

なお、2022年度から、新たなテーマとして「医療放射線研究」を設定し、放射線災害・医科学研究で得られた知見、技術を、病院での放射線診断、放射線治療の妥当性、効果予測、副作用予測などの医療放射線研究に応用することで新しい医療開発に取り組む。

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

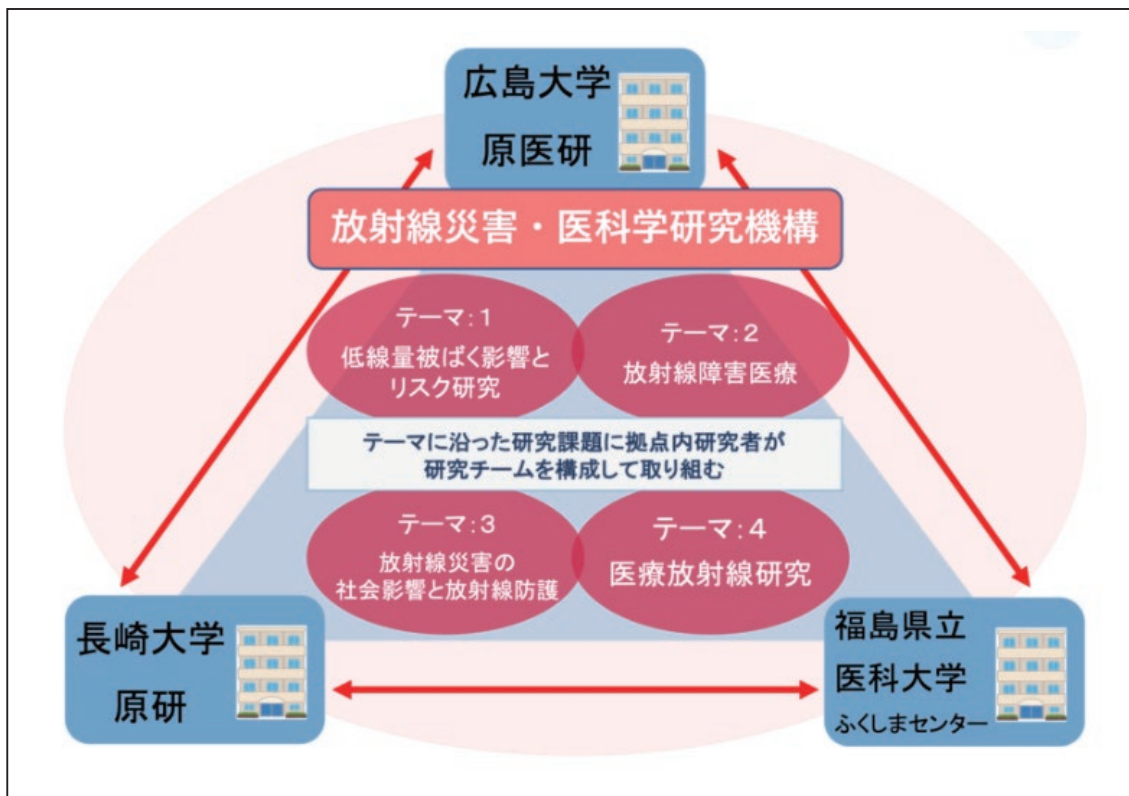
テーマ3) 放射線災害の社会影響と放射線防護

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

テーマ4) 医療放射線研究

キーワード：医療放射線被ばくの人体影響評価、放射線診断、治療法の開発、橋渡し臨床研究

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。2022年度は、テーマ1として14プロジェクト、テーマ2として8プロジェクト、テーマ3として5プロジェクト、テーマ4として5プロジェクトの合計32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。



申請テーマ

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

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

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，微量評価

4 医療放射線研究

キーワード；医療放射線被ばくの人体影響評価，放射線診断・治療法の開発，橋渡し臨床研究

2022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	2023年12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
