放射線災害・医科学研究拠点

2025年度 共同利用・共同研究課題
2025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．2025年度共同利用・共同研究課題…… 2

Ⅱ．2025年度トライアングルプロジェクト…… 232

Ⅰ．2025年度共同利用・共同研究課題

目　　次

2025 年度共同利用・共同研究採択課題一覧 5

2025 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 20

①低線量・低線量率放射線の影響に関する研究 20

②内部被ばくの診断・治療法の開発 52

③放射線防護剤の開発研究 53

④放射線災害におけるリスクコミュニケーションのあり方等に関する研究 60

⑤放射線災害・社会安全管理 72

重点プロジェクト課題 78

①ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究 78

②放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究 104

③放射線災害医療開発の基礎的研究 137

④被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究 144

⑤放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究 150

⑥ RI の医療への応用 168

⑦医療放射線研究 182

自由研究課題 196

≪付録≫

2025 年度共同利用・共同研究課題公募要項 227

採択状況 231

2025年度共同利用・共同研究採択課題一覧

2025年度　共同利用・共同研究採択課題一覧

【福島原発事故対応プロジェクト課題】
①低線量・低線量率放射線の影響に関する研究（41件）

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
福1-1	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1-2	高精度毛周期観察モデルを用いた低線量放射線の影響に関する研究	古株彰一郎	九州歯科大学	神沼　　修	広島大学
福1-3	骨構成細胞に対する放射線の影響	松原　琢磨	九州歯科大学	神沼　　修	広島大学
福1-4	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
福1-5	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1-6	低線量率放射線照射によるマウス造血幹細胞・前駆細胞におけるゲノム不安定性誘導の検討	有吉健太郎	福島県立医科大学	笹谷めぐみ	広島大学
福1-7	放射線発がん感受性の遺伝基盤に関する研究	宮本　達雄	山口大学	阿久津シルビア夏子	広島大学
福1-8	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1-9	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1-10	低線量放射線による個体影響解析のための細胞応答モニタリング系統の作出	横井　勇人	東北大学	本庶　仁子	広島大学
福1-11	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	笹谷めぐみ	広島大学
福1-12	染色体異常を指標とした低線量率放射線に対する放射線感受性個人差の検討	冨田　雅典	電力中央研究所	田代　　聡	広島大学
福1-13	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1-14	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1-15	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1-16	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1-17	日本における大地ガンマ線外部被ばくによるがんリスクマッピングの開発と適用－マッピングのための大地ガンマ線測定技術の開発－	大森　康孝	弘前大学	吉永　信治	広島大学
福1-18	SV-NGS 法による低線量（率）放射線で特異的に誘発される変異シグネチャー解析（2）	河合　秀彦	広島大学	笹谷めぐみ	広島大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
福1-19	ヒト iPS 細胞を用いた放射線暴露の晩発的影響の評価	塩井　剛	理化学研究所	藤田　英明	広島大学
福1-20	低線量放射線曝露が骨髄間葉系幹細胞の造血支持能と組織修復機能に与える影響の解析	三浦　康生	藤田医科大学	一戸　辰夫	広島大学
福1-21	低線量率放射線誘発細胞応答における酸化ストレスの関与	小林　純也	国際医療福祉大学	阿久津シルビア夏子	広島大学
福1-22	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1-23	市販マスクによるラドン子孫核種の除去効果	酒井　優菜	弘前大学	石川　徹夫	福島県立医科大学
福1-24	ラドン被ばくによる潜在的健康リスクマップの開発と適用	細田　正洋	弘前大学	吉永　信治	広島大学
福1-25	マウスモデルを用いたゲノム変異が後世代に及ぼす影響の解析	佐藤　康成	放射線影響研究所	神沼　修	広島大学
福1-26	DNA 二重鎖切断を指標とするトリチウム低濃度持続処理時の生物学的効果比の検討	和泉　哉汰	東北大学	笹谷めぐみ	広島大学
福1-27	福島第一原発事故で放出された放射性微粒子による細胞影響に関する基礎的検討	鈴木　正敏	東北大学	鈴木　啓司	長崎大学
福1-28	CT 被曝による低容量放射線の影響	坪川　典史	広島大学	見前　隆洋	広島大学
福1-29	大気放射能モニタリングに用いる放射性ヨウ素サンプラのラドン濃度測定への応用	今　迪香	弘前大学	石川　徹夫	福島県立医科大学
福1-30	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1-31	Amyloid β の重合化に対する X 線の効果	加藤　真介	横浜薬科大学	阿部　悠	長崎大学
福1-32	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	笹谷めぐみ	広島大学
福1-33	Mechanisms of low-dose/low-dose-rate radiation-induced heart disease	Zaharieva Elena Karamfilova	National Centre for Radiobiology and Radiation Protection (Bulgaria)	Sasatani Megumi	Hiroshima University
福1-34	Understanding anisakiasis by combining phylogenetic and molecular immunology	Maribet Gamboa	Universidad Catolica de la Santisima Concepcion	Osamu Kaminuma	Hiroshima University
福1-35	放射線誘発乳癌に特徴的なゲノム異常の解析	臺野　和広	量子科学技術研究開発機構	中島　正洋	長崎大学
福1-36	低線量放射線によるリンパ管への影響に関する研究	後藤　力	広島国際大学	東　幸仁	広島大学
福1-37	着床前期における低線量放射線被ばく影響の検討	長町安希子	神戸医療産業都市推進機構	神沼　修	広島大学
福1-38	乳がん細胞における低線量放射線の影響	徳田　恵美	福島県立医科大学	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
福1-39	医療従事者の職業被ばくによる DNA 損傷に関する研究	福本　航	広島大学	田代　聡	広島大学
福1-40	チェルノブイリ周辺地域と本邦の若年者甲状腺癌の病理組織学的検討	伊東　正博	国立病院機構長崎医療センター	中島　正洋	長崎大学
福1-41	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細胞外小胞の有効性	石内　直樹	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（2 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	大阪公立大学	田代　聡	広島大学
福2-2	妊娠中の女性における内部被ばくの定量評価法の確立	兼平　雅彦	山梨大学	神沼　修	広島大学

【福島原発事故対応プロジェクト課題】
③放射線防護剤の開発研究（9 件）

福3-1	放射線防護剤としてのダイヤモンドナノ粒子の利用可能性の検証	鈴木　団	大阪大学	藤田　英明	広島大学
福3-2	ミトコンドリア防護による新たな放射線防護剤の開発	志村　勉	国立保健医療科学院	笹谷めぐみ	広島大学
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	桧垣　正吾	東京大学	西　弘大	長崎大学
福3-4	クルクミンアナログの放射線防護効果－クルクミンの効果と比較した放射線防護のメカニズムの解明	仲田　栄子	国際医療福祉大学	阿久津シルビア夏子	広島大学
福3-5	Development of new drugs for attenuating radiation-induced intestinal injury	JIANG Bin	Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine	Tao-Sheng LI	Nagasaki University
福3-6	鉄結合性糖タンパク質 Lactoferrin の放射線防護剤としての可能性検討	深澤　賢宏	愛媛大学	谷本　圭司	広島大学
福3-7	植物由来ポリフェノール系化合物の放射線防護効果の機序解明	中村　麻子	茨城大学	笹谷めぐみ	広島大学
福3-8	漢方薬による放射線防護作用に関する前後比較研究	河原　章浩	広島大学	田代　聡	広島大学
福3-9	伝統生薬・未解明植物由来の放射線防御物質探索研究	松浪　勝義	広島大学	田代　聡	広島大学

【福島原発事故対応プロジェクト課題】
④放射線災害におけるリスクコミュニケーションのあり方等に関する研究（15 件）

福4-1	福島第一原子力発電所事故後の相双地域における震災関連死に関する調査	澤野　豊明	ときわ会常磐病院	坪倉　正治	福島県立医科大学
福4-2	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	筑波大学附属病院	大平　哲也	福島県立医科大学
福4-3	うつ・不安障害と潜在的甲状腺機能障害との関係の解明	清水　悠路	大阪健康安全基盤研究所	林田　直美	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4-4	潜在的甲状腺障害と関連を有する生活習慣因子の抽出	佐々木なぎさ	大阪健康安全基盤研究所	林田　直美	長崎大学
福4-5	AI チャットボットによる放射線テキスト生成におけるバイアスとステレオタイプの評価	伊藤　慎也	北里大学	石井佳世子	福島県立医科大学
福4-6	福島原発作業員に対する教育講習会の教育プログラム作成	岡崎　龍史	産業医科大学	安村　誠司	福島県立医科大学
福4-7	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	東北大学	大平　哲也	福島県立医科大学
福4-8	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4-9	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	放射線災害時における診療体系に関するアンケート調査	坪川　典史	広島大学	見前　隆洋	広島大学
福4-11	放射線誘発の DNA 損傷を指標とした放射線防護剤・増感剤の探索	余語　克紀	名古屋大学	保田　浩志	広島大学
福4-12	放射線災害時における神経難病患者の安全確保	中森　正博	広島大学	久米　広大	広島大学
福4-13	放射線災害時における神経難病患者診療支援の構築	菊本　　舞	広島大学	久米　広大	広島大学
福4-14	リスクコミュニケーションツールとしての PHITS 利用のための福島県・宮城県境森林端での空間線量率データセット整備と解析	原田　茂樹	福島大学	廣田　誠子	広島大学
福4-15	相談を受けて学ぶこと：双方向のリスクコミュニケーションを目指して	久保田唯史	京都大学	松永妃都美	長崎大学

【福島原発事故対応プロジェクト課題】
⑤放射線災害・社会安全管理（7 件）

福5-1	大気輸送モデルに基づく日本周辺の Bi-214 および Pb-214 の沈着分布	李　　翰庭	東京大学	吉永　信治	広島大学
福5-2	放射線感受性の個人評価方法の確立	岡崎　龍史	産業医科大学	鈴木　啓司	長崎大学
福5-3	放射線災害時の屋内退避に関する具体的な運用の検討と原発周辺住民の意識調査	齊藤　良佳	仙台厚生病院	坪倉　正治	福島県立医科大学
福5-4	東日本大震災の学びを活かした健康弱者の屋内退避と緊急避難に向けた BCP 策定マニュアルの整備	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
福5-5	放射線事故後の遡及的個人線量評価に有効なラジオフォトルミネッセンス線量計の研究開発	川本　弘樹	東北大学	保田　浩志	広島大学
福5-6	緊急時被ばく対応に有効な色素ゲル線量計の素材及び読取法に関する研究開発とその応用	三好　弘一	徳島大学	保田　浩志	広島大学
福5-7	自然起源放射性物質における総合的な放射線防護体系の構築と適用	小池　弘美	東京大学	廣田　誠子	広島大学

【重点プロジェクト課題】
①ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究（32 件）

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重1-1	PFAS 感受性と DNA 損傷修復経路との関連解析	土生　敏行	武庫川女子大学	笹谷めぐみ	広島大学
重1-2	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1-3	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1-4	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	阿久津 シルビア 夏子	広島大学
重1-5	放射線により誘発される DNA 損傷除去修復機構の解明と医学応用	丹伊田浩行	浜松医科大学	鈴木　啓司	長崎大学
重1-6	放射線誘発 DNA 損傷に対する耐性におけるがん抑制因子の機能	内田　千晴	浜松医科大学	鈴木　啓司	長崎大学
重1-7	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1-8	造血幹細胞における BRCA1/2 の機能の解析	井口　智弘	東京都医学 総合研究所	神沼　　修	広島大学
重1-9	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1-10	3D 培養細胞を用いた放射線照射時の細胞内挙動のライブイメージング解析	柳原　啓見	量子科学技術 研究開発機構	阿久津 シルビア 夏子	広島大学
重1-11	放射線誘発 DNA 二本鎖切断修復を促進するクロマチンリモデリング機構の解明	奥村　光遥	慶應義塾大学	鈴木　啓司	長崎大学
重1-12	炎症性サイトカイン存在下での放射線照射誘発 DNA 二本鎖切断修復の解析	磯野　真由	慶應義塾大学	鈴木　啓司	長崎大学
重1-13	ブレオマイシンが誘導する EB ウイルス陽性癌選択的な細胞死の研究	飯笹　　久	島根大学	阿久津 シルビア 夏子	広島大学
重1-14	核膜とゲノム DNA の安定性相互制御機構の解明	上川　泰直	広島大学	笹谷めぐみ	広島大学
重1-15	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1-16	遺伝子損傷応答因子 53BP1 の下咽頭癌における役割	赤澤　祐子	長崎大学	中島　正洋	長崎大学
重1-17	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1-18	In situ における遺伝子損傷応答可視化による潰瘍性大腸炎および放射線性腸炎の発がんリスク解明	赤澤　祐子	長崎大学	中島　正洋	長崎大学
重1-19	新規 Ligase4 変異細胞における末端結合形式の解明	白石　一乗	大阪公立大学	笹谷めぐみ	広島大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重1-20	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1-21	老化における低酸素シグナルと DNA 修復機構	バワール ウジャール	日本大学	谷本　圭司	広島大学
重1-22	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1-23	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1-24	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	広島修道大学	田代　聡	広島大学
重1-25	ラット初期胚を用いた胚性ゲノム活性化機構に関する研究	守田昂太郎	理化学研究所	神沼　修	広島大学
重1-26	チェルノブイリ周辺地域におけるゲノム不安定性疾患群の症例収集と新規疾患原因因子の探索	荻　朋男	名古屋大学	光武　範吏	長崎大学
重1-27	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1-28	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1-29	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	阿久津 シルビア 夏子	広島大学
重1-30	重粒子線に対する微小重力環境下での 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1-31	ヒストン H3K36 メチル化酵素を介したゲノム損傷修復機構	浦　聖恵	千葉大学	田代　聡	広島大学
重1-32	コリン欠乏食による遺伝子発現、およびゲノムメチル化に与える影響	矢中　規之	広島大学	神沼　修	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（41 件）

重2-1	マクロファージが媒介するがん細胞の放射線抵抗性獲得機序の解明	中田雄一郎	千葉大学	神沼　修	広島大学
重2-2	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2-3	原爆被爆者に発症する骨髄異形成症候群 / 骨髄増殖性疾患の実態の解明	今西　大介	長崎県五島中央病院	宮崎　泰司	長崎大学
重2-4	電離放射線によるマウス白血病誘発に対する酸化ストレス応答の影響	田邉　修	放射線影響研究所	田代　聡	広島大学
重2-5	造血幹細胞における電離放射線誘発体細胞変異のシグネチャー解析	松田由喜子	放射線影響研究所	笹谷めぐみ	広島大学
重2-6	Etiology-specific roles of four genetic loci conferring risk for radiation-related and sporadic thyroid cancer in pediatric and adult patients from Belarus	Tatsiana Leonava	Minsk City Clinical Oncological Center	Vladimir Saenko	Nagasaki University

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重2-7	放射線誘発肝がん原因遺伝子の探索	尚　　奕	量子科学技術研究開発機構	鈴木　啓司	長崎大学
重2-8	異種移植モデルマウスを用いた小細胞肺がんの脳転移形成機構の解析	坂本　修一	微生物化学研究会	笹谷めぐみ	広島大学
重2-9	Mlh1 ヘテロ欠損マウスにおける放射線及び炎症剤の複合影響の解明	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2-10	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2-11	DNA 複製ストレスに対する細胞応答機構に着目した新規がん治療法の開発	矢野　公義	広島大学	田代　　聡	広島大学
重2-12	放射線被ばくによるＢ細胞性リンパ腫・白血病の発症メカニズム解析	橘　　拓孝	電力中央研究所	笹谷めぐみ	広島大学
重2-13	Expression of p16INK4A as a predictor of survival in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma	Mikhail Frydman	Minsk City Clinical Oncological Center	Vladimir Saenko	Nagasaki University
重2-14	腫瘍オルガノイドに対する放射線照射後の免疫応答遺伝子の発現解析	奥田　　賢	慶應義塾大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-15	低線量・低線量率放射線発がんのリスク評価に資するゲノム・エピゲノム解析	鶴岡　千鶴	量子科学技術研究開発機構	笹谷めぐみ	広島大学
重2-16	放射線による mtDNA 損傷応答と発がんとの関連性検証	山口　憲孝	千葉大学	神沼　　修	広島大学
重2-17	がん細胞の放射線耐性に対するミトコンドリアタンパク質の役割解析	高倉　勇気	千葉大学	神沼　　修	広島大学
重2-18	組織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2-19	NFAT アイソフォームの選択的制御によるがん細胞増殖抑制メカニズムの解明と放射線発がん研究への応用	島田　　緑	名古屋大学	神沼　　修	広島大学
重2-20	Molecular patterns and clinical implications of KRAS, NRAS, BRAF and TERT promoter mutations in colorectal cancer from patients who lived in contaminated by radionuclides and non-contaminated areas of the Republic of Kazakhstan	Saule Rakhimova	Center for Life Sciences, PI National Laboratory Astana, AOE Nazarbayev University	Vladimir Saenko	Nagasaki University
重2-21	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　啓太朗	獨協医科大学	神沼　　修	広島大学
重2-22	放射線照射によって惹起される免疫応答遺伝子の発現解析	春名　俊志	慶應義塾大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-23	放射線作用における早期発症と段階促進に関する数理モデル解析	川口　勇生	量子科学技術研究開発機構	吉永　信治	広島大学
重2-24	放射線照射による基底膜ラミニンの構造、機能に与える影響の解明	越川　直彦	東京科学大学	神沼　修	広島大学
重2-25	放射線発がんにおける癌免疫監視機構の解明	河野　洋平	広島大学	笹谷めぐみ	広島大学
重2-26	タンパク質翻訳後修飾の異常と放射線ストレスの連関による白血病発症機構の解明	上田　　健	近畿大学	神沼　　修	広島大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重2-27	胎生期に被ばくしたマウス造血細胞に生じる DNA の変異に関する研究	濱﨑　幹也	放射線影響研究所	笹谷めぐみ	広島大学
重2-28	HCE-T 細胞における紫外線（UV）曝露による老化の研究	王　　鐸	産業医科大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-29	放射線応答遺伝子発現制御における DNA 四重らせん構造の役割	川内　敬子	甲南大学	藤田　英明	広島大学
重2-30	培養細胞における放射線ストレス応答の定量化に基づく放射線関連シグナル伝達経路の同定	多賀　正尊	放射線影響研究所	笹谷めぐみ	広島大学
重2-31	ホルマリン固定パラフィン包埋組織試料における放射線影響研究の質量分析法に基づくアプローチ	多賀　正尊	放射線影響研究所	笹谷めぐみ	広島大学
重2-32	放射線照射したマウスの骨髄・脾臓内造血幹細胞の細胞動態の解析　～放射線誘発マウス急性骨髄性白血病のメカニズムを考える～	小嶋　光明	大分県立 看護科学大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-33	宿主免疫監視機構の総合的理解による革新的がん治療法開発	保田朋波流	広島大学	神沼　　修	広島大学
重2-34	放射線照射後にがん細胞で活性化される誤りがち修復経路を標的とした抗がん剤スクリーニング法の開発	香崎　正宙	産業医科大学	鈴木　啓司	長崎大学
重2-35	基底細胞癌における遺伝子変異解析の研究	杉浦　一充	藤田医科大学	神沼　　修	広島大学
重2-36	抗癌剤と阻害剤との併用による老化膵臓癌細胞に対する抗腫瘍増強効果の検証	西本　　新	山口東京理科大学	李　　桃生	長崎大学
重2-37	The Mechanism of Enhances the Radiation Sensitivity of Non-Small Cell Lung Cancer	Shouhua Zhang	Jiangxi Provincial Children's Hospital	Tao-Sheng Li	Nagasaki University
重2-38	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2-39	甲状腺がん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2-40	放射線ばく露で誘導されるクロマチン状態変化とゲノム不安定性のリスクの解析	吉岡　研一	国立がん 研究センター	田代　　聡	広島大学
重2-41	細胞死また細胞膜傷害応答の分子機構に関する研究	森脇　健太	広島大学	神沼　　修	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	ホールボディカウンタの測定で被検者体格がピーク効率に与える影響の評価	玉熊　佑紀	長崎大学	横山　須美	長崎大学
重3-2	肺線維症の発症機序の解析による創薬標的の探索	奈邉　　健	摂南大学	神沼　　修	広島大学
重3-3	NFAT 制御による新規治療戦略の開発	北村　紀子	日本医科大学	神沼　　修	広島大学
重3-4	免疫細胞のステロイド抵抗性獲得機序の解明	松田　将也	摂南大学	神沼　　修	広島大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重3-5	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	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3-7	電子常磁体共鳴法（EPR）を用いた爪組織での被ばく線量計測法	三宅　　実	香川大学	保田　浩志	広島大学
重3-8	非破壊的な電子スピン共鳴法を用いた原子力災害に被災した牛の線量推計	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（9 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	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4-3	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	橋本　拓磨	東北大学	阿久津 シルビア 夏子	広島大学
重4-4	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4-5	Dose-dependency and reversibility of radiation-induced injury in liver bone marrow mesenchymal stem cells	Juhua Xiao	Jiangxi Provincial Maternal and Child Health Hospital	Taosheng Li	Nagasaki University
重4-6	neurotrophic keratopathy	Liu Yi	Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine	Li Taosheng	Nagasaki University
重4-7	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4-8	T 細胞レパートリーの変動が疾患発症に果たす役割	井上貴美子	理化学研究所	神沼　　修	広島大学
重4-9	放射線誘発心血管病変に対する間葉系幹細胞の効果の検討	原田　崇弘	広島大学	東　　幸仁	広島大学

【重点プロジェクト課題】
⑤放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究（21 件）

重5-1	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	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
重5-4	主観的健康感の長期的な推移：県民健康調査	永井　雅人	岩手医科大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-5	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

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5-6	腸管免疫機構における短鎖脂肪酸の役割	西山　千春	東京理科大学	神沼　　修	広島大学
重5-7	女性における家族構成と放射線災害後の肥満等との関連：福島県県民健康調査	種村菜奈枝	福島大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-8	小学児童における睡眠状態とメンタルヘルスとの関連	谷川　　武	順天堂大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-9	近距離被ばく癌検体における遺伝子変異シグネチャー解析	赤澤　祐子	長崎大学	中島　正洋	長崎大学
重5-10	広島原爆被爆者でのクローン造血に関連した体細胞変異解析	吉田　健吾	放射線影響研究所	宮崎　泰司	長崎大学
重5-11	避難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5-12	放射線災害およびその他の災害における災害関連死の横断的・多角的調査	川島　　萌	白河厚生総合病院	坪倉　正治	福島県立医科大学
重5-13	被爆後の放射線障害に対する漢方治療	小川　恵子	広島大学	久保田明子	広島大学
重5-14	Radon Dynamics in Outdoor Environment - Study on Influence Factors on Radon Exhalation Rate from Soil and Accumulation Chamber Technique	Qianhao JIN	Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo	Tetsuo Ishikawa	Fukushima Medical University
重5-15	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	順天堂大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-16	放射線災害後の笑い等のポジティブな因子と生活習慣病発症との関連	江口　依里	福島県立医科大学	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-17	高齢者の社会経済的な状況・被災状況と生活自立度の関連:福島県「県民健康調査」縦断研究	高杉　　友	近畿大学	安村　誠司	福島県立医科大学
重5-18	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	爽神堂阪本病院	大平　哲也	福島県立医科大学
重5-19	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5-20	Development of the *in vitro* γH2AX assay by High Content Screening for biodosimetry purpose	Dwi Ramadhani	Research Center for Radioisotope, Radiopharmaceutical and Biodosimetry Technology	Yu Abe	Nagasaki University
重5-21	政府公表値データからみた震災後の人口移動を加味した死亡動向に関する検討	井上　勇太	大阪大学	安村　誠司	福島県立医科大学

【重点プロジェクト課題】
⑥ＲＩの医療への応用（17件）

重6-1	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6-2	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	横浜市立大学	西　　弘大	長崎大学
重6-3	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	京都大学	近藤　悠斗	福島県立医科大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重6-4	ドラッグデリバリーシステムを改善するクリアリングエージェントの開発	巽　　俊文	東京大学	鷲山　幸信	福島県立医科大学
重6-5	DNA 損傷・酸化ストレスの制御を介した造血器腫瘍の進展機構の解明及び治療応用	後藤　裕樹	熊本大学	長谷川功紀	福島県立医科大学
重6-6	排水設備に頼らない医療放射性廃液処理の試み	廣田　昌大	信州大学	西　　弘大	長崎大学
重6-7	アスタチン化学特性研究	西中　一朗	量子科学技術研究開発機構	鷲山　幸信	福島県立医科大学
重6-8	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6-9	タウ PET 専用ファントムの解析手法の確立	我妻　　慧	北海道大学	三輪　建太	福島県立医科大学
重6-10	細菌感染症画像診断を目的としたレンサ球菌への放射性医薬品集積評価	水谷明日香	金沢大学	西　　弘大	長崎大学
重6-11	がんの特異的代謝機構を利用したラジオセラノスティクス薬剤の開発	水谷明日香	金沢大学	鷲山　幸信	福島県立医科大学
重6-12	^{211}At 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	東京科学大学	鷲山　幸信	福島県立医科大学
重6-13	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6-14	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	山下　康輔	熊本大学	三輪　建太	福島県立医科大学
重6-15	不均一ファントムを用いたマルチモーダルなテクスチャ解析	本田　一真	弘前大学	右近　直之	福島県立医科大学
重6-16	18F 標識 PET 血流製剤に向けた心筋ファントムの開発	奥田　光一	弘前大学	右近　直之	福島県立医科大学
重6-17	α線、β線標識核医学治療薬剤の開発　－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

【重点プロジェクト課題】
⑦医療放射線研究（14 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	埼玉医科大学国際医療センター	神沼　　修	広島大学
重7-2	動物病院における放射線防護の新しい枠組みの検討	王　　雪晴	東京大学	石川　徹夫	福島県立医科大学
重7-3	非小細胞肺癌における放射線抵抗性の克服と放射線肺臓炎を抑制する治療方法の開発	服部　　登	広島大学	宮田　義浩	広島大学
重7-4	整形外科医師の手指被曝低減に向けた放射線防護手袋の効果評価	永元　啓介	産業医科大学	田代　　聡	広島大学
重7-5	放射免疫療法の治療効果向上を目的としたがん細胞からの DAMPs 放出増強法の開発	佐藤　　翔	金沢大学	西　　弘大	長崎大学

整理番号	共同研究課題名	共同研究代表者	共同研究代表者所属機関	受入研究者	受入研究者所属機関
重7-6	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	阿久津 シルビア 夏子	広島大学
重7-7	At-211 のトレーサビリティに関する研究	下段　千尋	産業技術総合研究所	鷲山　幸信	福島県立医科大学
重7-8	Effect and Mechanism of Hydrostatic pressure on Radioresistance of Non-small cell lung cancer	Cai Jing	The Second Affiliated Hospital of Nanchang University	Li Taosheng	Nagasaki University
重7-9	一般撮影における線質の違いによる線量と画質の最適化に関する研究	広藤　喜章	福島県立医科大学	大葉　隆	福島県立医科大学
重7-10	炎症誘発性プラットフォームを標的とする放射線防護剤の開発	森田　明典	徳島大学	笹谷めぐみ	広島大学
重7-11	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7-12	医療専門学生が必要とする放射線情報とコミュニケーションスタイルとの関係	伊藤　光代	静岡医療科学専門大学校	横山　須美	長崎大学
重7-13	The mechanism of radiosensitization by PARP inhibitor through senescence induction	Barkha Saraswat	Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Japan	Masahiro Nakashima	Nagasaki University
重7-14	ホウ素中性子捕捉療法における abscopal effect の解析	童　穎	長崎大学	中島　正洋	長崎大学

【自由研究課題】（40 件）

F-1	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-2	母親の運動習慣が子孫の代謝特性に及ぼす影響	藤田　直人	広島大学	谷本　圭司	広島大学
F-3	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-4	The biology mechanism of reducing effect of hypomagnetic field to cellular ferroptosis in mediating radioadaptive response	Ning-Ang Liu	School of Radiation Medicine and Protection, Suzhou Medical College of Soochow University, China	孫　継英	広島大学
F-5	NSD1 ヘテロ欠損が胎仔および新生仔におよぼす影響の解明	副島　英伸	佐賀大学	吉浦孝一郎	長崎大学
F-6	α 線放出核種 At-211 などの揮発性核種による放射能汚染の拡大を防ぐための素材の検討	田辺　真	福島県立医科大学	鷲山　幸信	福島県立医科大学
F-7	Effect of antibiotic and hormonal therapy on intrauterine microbial colonization in endometriosis	Khaleque Khan	Kyoto Prefectural University of Medicine	Masahiro Nakashima	Nagasaki University
F-8	脂肪由来間葉系幹細胞による乾癬治療効果の検討	荻野　龍平	広島大学	谷本　圭司	広島大学
F-9	運動による免疫応答制御メカニズムの解明	椎葉　大輔	倉敷芸術科学大学	谷本　圭司	広島大学
F-10	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

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-11	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	東　　幸仁	広島大学
F-12	多発性骨髄腫細胞における Auer 小体様細胞内封入体の解明	角野　　萌	広島西医療センター	田代　　聡	広島大学
F-13	モデル細胞・動物を利用した放射線医科学を発展させるための分子基盤	今村　拓也	広島大学	神沼　　修	広島大学
F-14	卵巣癌における LAT1 の発現と mTOR の活性化の機序解析	中本　康介	広島大学	田代　　聡	広島大学
F-15	腎細胞癌の放射線学的形態とプロテアソーム発現の関連性の検証	小畠　浩平	広島大学	神沼　　修	広島大学
F-16	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-17	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	丸橋　達也	広島大学
F-18	カルセケストリン変異タンパクの機能解析	野田　祐子	あかね会 土谷総合病院	東　　幸仁	広島大学
F-19	高異型度分化癌における CD109 発現とその分子病理学的解析	コーヘン 朋子	長崎大学	松田　勝也	長崎大学
F-20	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	森脇　昌哉	広島大学	神沼　　修	広島大学
F-21	放射線影響を解析するマウスモデルの作出に有用なゲノム編集技術の開発	青戸　一司	広島大学	神沼　　修	広島大学
F-22	新規骨切削ドリルによる骨密度評価法の確立	小畠　玲子	広島大学	一戸　辰夫	広島大学
F-23	オルガネラの形態的・機能的変化に着目した環境化学物質の毒性および疾患発症メカニズムの解明	宮良　政嗣	広島大学	谷本　圭司	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	中津　祐介	広島大学	笹谷めぐみ	広島大学
F-25	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	神沼　　修	広島大学
F-26	細胞内におけるタンパク質液液相分離の機能解明	安田　恭大	広島大学	田代　　聡	広島大学
F-27	神経芽腫発症に関与する遺伝子の解析	神田　暁史	広島大学	谷本　圭司	広島大学
F-28	肝細胞癌におけるインテグレーター複合体サブユニット 6 の発現調節による生物学的悪性度の検討	菅野　啓司	広島大学	東　　幸仁	広島大学
F-29	ARDS における部分的筋弛緩薬による自発呼吸努力の調整を介した肺横隔膜保護戦略	島谷　竜俊	広島大学	一戸　辰夫	広島大学
F-30	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

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-31	能動的低代謝により達成される冬眠動物の骨格筋恒常性維持機構の解明	宮崎　充功	広島大学	谷本　圭司	広島大学
F-32	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-33	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-34	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-35	がん治療時の口内炎・唾液腺炎・皮膚炎に対する新規治療薬剤の検討	原田　耕志	広島都市学園大学	神沼　　修	広島大学
F-36	TP53 変異乳癌における 14-3-3γ/MDMX 結合阻害による浸潤能抑制と新規治療戦略	平岡恵美子	県立広島病院	岡田　守人	広島大学
F-37	超音波骨折治療（LIPUS）が廃用性萎縮に及ぼす影響の検討	吉本　哲也	広島大学	東　　幸仁	広島大学
F-38	腸管炎症および肥満の制御におけるタフト細胞の役割に関する研究	鈴木　卓弥	広島大学	進藤　岳郎	広島大学
F-39	消化器癌に対する癌ゲノム解析および circulation tumor DNA の解析	卜部　祐司	広島大学	笹谷めぐみ	広島大学
F-40	Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stromal Cells Incorporated in Collagen Hydrogel	YENNY YUSTISIA	Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University	Tatsuo Ichinohe	Hiroshima University

2025年度共同利用・共同研究課題
研究成果報告

福 1-1
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：部長）

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：主任研究員）

ティラクシカ　ラスニ
（量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所：連携大学院生）

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

本共同研究では、乳腺組織幹細胞・前駆細胞における細胞動態を追跡し、直線閾値なし（LNT）モデルの成立基盤を検証することを目的としている。昨年度は、乳腺上皮の成長部位である末梢芽状突起（TEB）において、5-エチニル -2'-デオキシウリジン（EdU）標識保持細胞（label-retaining cell, LRC）の増殖・分化に関する放射線影響を解析し、照射後の前駆細胞の増殖が抑制される一方で、LRC あたりの分化率は大きく変化しないことを示した。

本年度は、TEB に加えて、成熟細胞数が多く分化動態の解析に適した集合管に対象を拡大し、EdU と内腔細胞のマーカーである CK8/18 の抗体を用いた二重染色法を適用した。長崎大学で確立された方法を、量子科学技術研究開発機構で採取したラット乳腺のホルマリン固定パラフィン包埋試料に導入し、集合管における内腔前駆細および内腔成熟細胞の EdU 陽性率を定量した。その結果、TEB と同様、集合管においては低線量率照射（6 mGy/h）では分化動態の大きな変化は認められず、高線量率照射（0.4 Gy/min）では一時的な分化低下が見られるものの、放射線照射 6 週後までに回復することが確認された。これは、集合管が比較的分化構造としての安定性を保ち、放射線による影響からの回復能を有することを示唆する。

以上の成果は、乳腺幹細胞、前駆細胞に生じた DNA 損傷が、LNT モデルの前提通りに単純に蓄積するのではなく、組織内の分化誘導や細胞動態により調整され得ることを示す重要な知見である。今後は、取得データの統計解析を進めるとともに、遺伝子発現解析など分子レベルの検討を追加し、放射線防護体系の科学的基盤の強化に資する成果へ発展させる。

発表論文

1. Nagata K, Nishimura-Yano Y, Nishimura M, Daino K, Iizuka D, Suzuki K, Kakinuma S, Imaoka T. Low- and high-dose-rate radiation exposure alters the cellular composition and dynamics of the rat mammary epithelium for weeks preceding carcinogenesis. J Radiat Res. 2026;67(1):29-38. doi: 10.1093/jrr/rraf073.
2. Thilakshika R, Nagata K , Takabatake M , Imaoka T. Elucidation of radiation dose-rate effect on the gene expression in rat mammary tissues by bulk RNA sequencing. The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society and the 6th Asian Congress of Radiation Research (JRRS/ACRR2025). Hiroshima, October 23-26, 2025.

福 1-2
高精度毛周期観察モデルを用いた低線量放射線の影響に関する研究

研究組織
共同研究代表者：古株　彰一郎
（九州歯科大学歯学部分子情報生化学分野：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

本共同研究では、高精度毛周期観察モデルを基盤として、低線量放射線被ばくに伴い惹起される炎症応答および酸化ストレスに着目し、これらを模擬した条件下での毛周期制御機構の解析を行った。放射線そのものを直接用いるのではなく、放射線影響の一端を担うと考えられる生体反応を実験的に再現することにより、毛包および皮膚組織の応答性を精密に評価した。その結果、毛周期は微細な炎症性変化や酸化ストレス環境の影響を受ける可能性が示され、毛包を指標とすることの有用性が支持された。加えて、本研究により再現性の高い観察・解析基盤を整備することができ、今後の発展的研究の足場を築くことができた。今後は、関連分子ネットワークや組織微小環境の変化をさらに詳細に検証し、低線量放射線影響の代替的・機序的評価系として本モデルを発展させていく予定である。

発表論文

1. 周盈穎，松原琢磨，柳沼樹，土生学，古株彰一郎．雌雄マウスにおける毛再生の比較検討．第 79 回日本口腔科学会学術集会．2025 年 5 月．松本.
2. 古株彰一郎，周盈穎，松原琢磨．新規毛再生マウスモデルの開発．第 79 回日本口腔科学会学術集会．2025 年 5 月．松本.

福 1-3
骨構成細胞に対する放射線の影響

研究組織
共同研究代表者：松原　琢磨
（九州歯科大学歯学部分子情報生化学分野：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

被曝による骨組織への影響は十分にわかっていない。通常、骨吸収と骨形成のバランスが保たれているが、このバランスが崩れると骨量が変化してしまう。骨吸収を行う破骨細胞と骨形成を行う骨芽細胞それぞれは造血幹細胞と間葉系幹細胞であり、放射線感受性が異なる可能性が高いことから、被曝により骨リモデリングが崩れることが予想される。

放射線は DNA に対する直接作用だけでなく、細胞内に活性酸素を誘導し、DNA を傷害する作用を有する。そこで本共同研究では、放射線の活性酸素を介した細胞為外作用に着目した。4-6 週齢雄の C57/BL6 から採取した骨髄細胞に H_2O_2 を添加し、骨芽細胞分化誘導した。その結果、H_2O_2 は骨芽細胞分化を抑制した。また、破骨細胞分化に関して、H_2O_2 は 10-5 % 程度までは濃度依存的に破骨細胞分化を抑制したが、10-4% 以上になると破骨細胞分化を抑制しだした。活性酸素は破骨細胞を活性化し、骨吸収を促進する一方、骨芽細胞の機能を抑制することによって骨粗鬆症を引き起こす可能性が高い。今後、活性酸素を抑制する還元剤（GST やビタミン C）などの効果を検討し、放射線に対する効果も検討する予定である。

発表論文

発表論文なし

福 1-4
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：准教授）
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）
岩井　覚
（福岡歯科大学口腔歯学部：特別研究員）

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

福島第一原発事故による被曝や頭頭頸部がんに対する放射線治療による放射線性顎骨壊死は患者の QOL を著しく低下させ、その発症リスク因子として歯周病が関連することが知られている。しかし、歯周病の病態は充分に解明されておらず、歯周病の疾患モデル動物は存在していない。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により T 細胞クローンマウス樹立に成功し、疾患モデル動物の開発に取り組んでいる。

本研究では、共同研究代表者が解析を進めている歯周病原細菌の T 細胞責任抗原を用いて、歯周病疾患モデル動物を作製し、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。前年度には、生育中に突然死した T 細胞クローンマウスの精子を用いてマウスの再生に成功し、実験に向けて繁殖に着手した。本年度は再生して繁殖した T 細胞クローンマウスを用いて、歯周病感染実験で歯周病原細菌に対する T 細胞の応答を解析した。歯周病原細菌の T 細胞責任抗原ペプチドに対する T 細胞の増殖応答は期待通りに高い反応を示した。また、IL-17A の産生も増強しており、歯周病原細菌に応答して Th17 細胞に分化していると考えられた。さらに、歯周病の病態について、マウス上顎骨の歯槽骨吸収を解析した。T 細胞クローンマウスでは歯周病の病態が悪化する可能性もあったが、野生型と同程度の病態であった。歯周病感染実験で T 細胞クローンマウスの病態が野生型と同程度であることから、T 細胞クローンマウスの歯周病感染実験によって T 細胞責任抗原ペプチドによるワクチン効果を容易に評価できる可能性を見出した。このように研究計画に従って、本研究はおおむね順調に経過している。

今後は、T 細胞責任抗原ペプチドと各種アジュバントの組合せによって、歯周病感染実験の評価系で病態や T 細胞応答を解析することでワクチン効果を検証する予定である。それらの研究成果に基づいて抗原特異性を示す個体を作出し、疾患モデル動物を確立する。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

・ Toyonaga, K., Kishikawa, S., Nagao, J., Iwanuma, A., Iwai, S., and Tanaka, Y. Adaptor protein CARD9 is required for systemic host defense against Candida auris. iScience. 28: 113864. 2025.
・ Kaji, E., Nagao, J., Kishikawa, S., Toyonaga, K., Tasaki, S., Iwai, S., Nakagami, M., Iwanuma, A., Ikeda, M., and Tanaka, Y. Fungal pathogen-responsive Th17 cells in gut-mouth axis enhance protection against oropharyngeal candidiasis. iScience. 28: 112675. 2025.
・ 田中芳彦．腸内環境が歯周病の重症化を引き起こす仕組み　－歯周病原細菌に応答する免疫細胞が腸から歯肉へ－．日本顎顔面インプラント学会誌 24(4)：125-129，2025.

福 1-5
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）
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）
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

東日本大震災に伴う福島第一原子力発電所事故の発生から15年が経過した。周辺地域に飛散した放射性物質による低線量の長期被ばくが生体機能や疾患発症に及ぼす影響については、現在も重要な研究課題として位置づけられている。また、周辺地域で生産される農産物・畜産物・水産物の安全性に対する影響についても、継続的なモニタリングが求められている。

本プロジェクトでは、被災地の旧警戒区域内、現在も帰宅困難区域に指定されている地区で飼育されている約45頭のウシを対象に、低線量被ばくが生体および周辺環境に及ぼす影響を長期的に評価することを目的として調査を継続している。

前年度の調査に引き続き、2025年度は1回の現地調査を実施し、帰宅困難区域内の牧場における空間線量の測定、飼育牛の血液学的検査、ならびにこれまで観察されている皮膚白斑の経時的評価を行った。さらに、3頭の牛について剖検を実施し、甲状腺、皮膚およびその他主要臓器を採取して病理学的評価を行った。その結果、各組織において放射線被ばくに起因すると考えられる明らかな異常所見は認められなかった。また、一部の個体で白血病の発症が確認されたが、その原因は放射線被ばくではなく、一般に広く認められている牛白血病ウイルス（BLV）感染による地方病性牛白血病であることを明らかにした。

以上のことから、本研究は帰宅困難区域内における家畜の長期的健康影響に関する継続的かつ体系的なデータを蓄積しており、ヒトでは直接的な検証が困難な低線量長期被ばくの生体影響評価において重要な知見を提供していると考えられる。

発表論文

Thyroid Carcinoma in a Japanese Black Cow Living in the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident Contamination Area. Sasaki J, Sato I, Okada K, Deguchi Y, Natsuhori M, Murata T, Satoh H, Chida H, Ito N. Bull Environ Contam Toxicol. 2025 Jun 5;114(6):89. doi: 10.1007/s00128-025-04065-2.

福 1-6
低線量率放射線照射によるマウス造血幹細胞・前駆細胞におけるゲノム不安定性誘導の検討

研究組織

共同研究代表者：有吉　健太郎
（福島県立医科大学総合科学教育研究センター：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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

放射線を被ばくした細胞では、細胞死や DNA 損傷、突然変異等、細胞にとって有害な事象が生じる。また、放射線被ばく後、生き残った細胞が分裂して生まれた子孫の細胞において、細胞死や DNA 損傷、突然変異など直接放射線を被ばくした細胞で生じる有害な事象と同様な現象が生じる。いわゆる「ゲノム不安定性（遺伝的不安定性）」と呼ばれる現象であるが、この現象は正常細胞がガン化する過程において非常に重要な原因として考えられている一方、どの程度の線量・線量率でゲノム不安定性が引き起こされているのか、そもそも線量依存性が存在するのか等、不明な点が多い。

本研究では特に線量率に焦点を当て、放射線誘発骨髄性白血病のモデルマウス（C3H/He）を用いて造血幹・前駆細胞におけるゲノム不安定性の線量率効果を調査することを目的とした。

本年度は放射線非照射の対照群（0Gy, n=5）、3Gy 高線量照射群（0.58G y/min, n=5）および 3Gy 低線量率照射群（20mGy/day, n=5）の 3 群のマウス上腕骨から骨髄を採取、セルバンカーを用いて凍結ストックの作成を実施した。その後、対照群（0G）および 3Gy 高線量照射群サンプルの一部を解凍し、細胞生存率を計測すると共に半固形培地（MethoCult M3434）にて造血幹・前駆細胞の colony-forming unit（CFU）アッセイを実施した。その結果、顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞（CFU-GM）、単球・マクロファージコロニー形成細胞（CFU-M）、赤芽球バースト形成細胞（BFU-E）等の骨髄前駆細胞のコロニーを確認し、凍結サンプルが良好な保存状態であることを確認した。

今後、作成した 3 群のサンプルを用いて造血前駆細胞コロニーを形成させ、コロニーを形成する細胞において遅延的に生じた微小核 /DNA 損傷を調べることで、ゲノム不安定性への線量率効果の有無を確かめる予定である。

発表論文

Carmel Mothersill, Rhea Desai, Frédéric Alonzo, Kentaro Ariyoshi, Andrea Bonisoli-Alquati, Clare Bradshaw, François Bréchignac, Soo Hyun Byun, Vinita Chauhan, Tom Cresswell, Hallvard Haanes, Nele Horemans, Orla Howe, Awadhesh N. Jha, Lawrence A. Kapustka, Amy E. MacIntosh, Deborah H. Oughton, Andrius Puzas, Paul N. Schofield, Colin Seymour, Knut Erik Tollefsen, Jordi Vives I Batlle, Michael D. Wood, Development of ecocentric radiation protection: issues, challenges and approaches, International Journal of Radiation Biology, Dec 15:1-20. 2025.

福 1-7
放射線発がん感受性の遺伝基盤に関する研究

研究組織

共同研究代表者：宮本　達雄
（山口大学細胞デザイン医科学研究所：教授）
共 同 研 究 者：板橋　岳志
（山口大学細胞デザイン医科学研究所：講師）
弘澤　萌
（山口大学細胞デザイン医科学研究所：助教）
森田　知佳
（山口大学細胞デザイン医科学研究所：助教）
受入研究代表者：阿久津シルビア夏子
（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

高線量の放射線被ばくが発がんリスクを有意に増加させることが、広島・長崎の原爆被爆者疫学調査により明らかにされた。この結果に基づいて国際放射線防護委員会（ICRP）は、公衆に対して放射線被ばくの線量限度を設定するよう各国に勧告した。一方、医療放射線被ばくには線量限度は定められていないが、頻回のX線やCT検査が発がんリスクを増加させることは確実なため、医療現場においても放射線防護の最適化が必要である。

年々増加する医療放射線被ばくに対応するため、最近、「ゲノムの個人差に応じた個別の医療放射線被ばくを低減するガイドライン」が、一部の疾患で策定された。すなわち、浸透率の高い*BRCA1/2*遺伝子に変異を持つ家族性乳がん・卵巣がん（HBOC）症候群患者や、*TP53*遺伝子に変異を持つリ・フラウメニ症候群の患者に対して、NCCN（National Comprehensive Cancer Network）はガイドラインを策定した。さらに、中等度の浸透率を示すATMや*NBS1*遺伝子などの放射線高感受性遺伝病のヘテロ保因者についても、ガイドラインが策定されつつある。しかしながら、その他の多数のDNA二重鎖切断修復遺伝子については、現時点でエビデンスが不十分なため、ガイドラインは策定されていない。クリニカルシーケンスの普及により、多数のDNA修復遺伝子に変異が同定されてきており、的確な遺伝カウンセリングを行うために、遺伝的感受性のエビデンスの集積が求められている。ICRPが指摘しているように、遺伝的感受性に関する情報はいまだ不十分であり、放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の定量的研究は世界的かつ本質的な重要課題である」

これまでに研究代表者は、放射線高感受性遺伝病ATLDで同定されたヒト*MRE11A*遺伝子変異A47Vを持つノックインモデルマウスを作成した。A47Vのホモ接合体マウスは、ノックインモデルマウスの雌は、繁殖力が著明に低下していた。放射線発がん感受性を定量的に評価するために、前年度から引き続き、$APC^{Min/+}$マウスとの交配を継続して、各マウスに放射線照射を行い、24週齢で解剖し、小腸における腫瘍数を計測しており、統計学的な解析を進めている。来年度以降に、論文発表を行う予定としている。

発表論文

なし

福 1-8
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

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、急性、分割、慢性照射後に生じる大動脈と頚動脈への影響に関して、2025 年度までに 5 編の学術論文を発表してきた（Hamada et al. Cancers 12:3030,2020; Hamada et al. Cancers 13:5344,2021; Hamada et al. Cancers 14:3319,2022; Hamada et al. Int J Radiat Biol 100:37-45,2024; Hamada et al. Sci Rep 15:7712,2025）。2026 年度は、急性照射後に生じる腎臓への影響を解析する。

発表論文

学術論文

Hamada N, Kawano KI, Hirota S, Yusoff FM, Nomura T, Saito Y, Nakashima A, Yoshinaga S, Higashi Y. Responses of the carotid artery to acute, fractionated or chronic ionizing irradiation, and differences from the aorta. Sci Rep, 15: 7712, 2025.

学会発表等

浜田信行，川野樹一朗，廣田誠子，Farina Mohamad Yusoff，野村崇治，斎藤勇介，中島歩，吉永信治，東幸仁：野生型マウスの頚動脈と大動脈に生じる血管損傷：線量遷延の低減･増強効果，日本保健物理学会第 58 回研究発表会，2025 年 12 月 18 日～12 月 20 日，水戸．（一般演題ポスター発表）．

福 1-9
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
（茨城大学学術研究院基礎自然科学野：教授）
共 同 研 究 者：明道　友希
（茨城大学大学院理工学研究科：大学院生）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

放射線被ばくにより誘導された DNA 二重鎖切断（DSB）をはじめとする DNA 損傷が遺伝子突然変異を生成させることは広く知られた事実である。一方で、遺伝子変異には、直接的な放射線被ばくによる変異とは別に、放射線に直接暴露されてはいないが、同じ照射野の中に存在していた細胞に起こる非標的影響としての変異もある。とりわけ、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と放射線誘発変異の区分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となる。そこで本課題では、代表者が樹立した高感度な突然変異検出系を活用し、非標的影響としての突然変異と放射線誘発型の変異を区分できる可能性について検証することを目的としている。

本研究では、自然発生突然変異体として遺伝子欠失のみならず染色体脱落まで検出できる実験系を用いきたが、低線量 X 線照射で得られた突然変異体のゲノム欠失解析から、放射線誘発型（DSB 誘発型）変異体と自然発生型変異体が区別できる可能性が見出されている一方で、自然発生型突然変異の約 4 割を染色体脱落が占めることが判明し、放射線誘発型を区分する上での障害となっていた。そこで、ゲノム編集による細胞の改変に取り組んできた結果、昨年度に染色体脱落型の変異が起きない細胞株を得た。本年度は新しい系の有効性確認に取り組み、改良前と同等の高感受性を示し、より低い線量での統計的有意差が示されることが確認できた。今後は改良系を用いた実験を重ねて、放射線誘発型変異をより明確に区分できるかどうかの詳細な解析を進めたいと考えている。

発表論文

論文

当該年度は該当論文がありません。

学会発表

久野在世，谷本早紀，長島明輝，坂本裕貴，明道友希，宮本達雄，松浦伸也，田内広：改良型の突然変異高感度検出系を用いた低線量放射線の影響解析．日本放射線影響学会第 68 回大会（広島），10 月 25 日

福 1-10
低線量放射線による個体影響解析のための細胞応答モニタリング系統の作出

研究組織

共同研究代表者：横井　勇人
（東北大学大学院農学研究科：教授）
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

放射線被ばくによる個体への影響を明らかにすることは非常に重要である。本研究は、どの程度の線量でどの程度の期間照射されると細胞老化へと進むのか、個体で被ばくした時に感受性が高く影響を受けやすい組織があるのかなどを明らかにしていくことを目的とする。

照射された放射線に対して個体としてどのように反応するのかを明らかにするために、放射線照射に対する細胞応答および細胞老化の際に遺伝子発現が増加することが知られている *p21*、*p16*、*p27* 遺伝子に着目した。個体に低線量放射線を照射した際にこれらの遺伝子の転写が誘導されることが予測される。これら遺伝子の転写制御配列をクローニングし、GFP など蛍光タンパク質遺伝子を融合したコンストラクトにより、放射線影響を生体内で個体レベルで可視化できるレポータートランスジェニック系統の作出を計画した。NCBI よりゼブラフィッシュの当該領域のゲノム配列を抽出した。同様にメダカ、マウス、ヒトの相同領域の情報を抽出し、保存された制御領域（CNE: conserved noncoding element）を検討した。コンパクトなゲノムを有するトラフグを利用し、さらに制御領域を小型化する実験を行うことを計画している。ゼブラフィッシュおよび放射線影響に関する知見の蓄積があるメダカを用いてレポータートランスジェニック系統を作出する。

発表論文

なし

福 1-11
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
（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：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

原爆被爆者の疫学調査から、放射線の被ばく線量と比例して固形がんの死亡リスクが増加する。一方で、低線量放射線と言われる 100 mSv 以下の放射線におけるがんのリスクの有無に関しては、統一的な結論は得られていない。過去の原子力発電所事故では、放射線の影響は直接的な健康被害だけでなく、放射線被ばくを不安に思うことで心理ストレスが健康リスクを増加させることが報告されている。このため、放射線発がんのメカニズムを解明し、低線量放射線によるがんのリスクを理解することは重要な研究課題である。

放射線は、ミトコンドリア内の活性酸素の発生を増加する。酸化損傷により傷ついたミトコンドリアは、内容物を細胞質に放出し、危険シグナルとなる。ミトコンドリア DNA（mtDNA）の断片は、細胞質に放出されると DNA センサーが異物として認識し、免疫応答を活性化する。この免疫細胞の活性化により炎症反応が慢性化することで発がんにつながると考えられる。我々の研究結果からヒトの正常線維芽細胞では 1 Gy の X 線の照射で、細胞質に漏出する mtDNA の量が増え、免疫応答を活性化することを明らかにした。1 Gy 以上の照射で漏出した mtDNA の量は、それ以上に増えることはない。この結果から、高線量では細胞質の mtDNA が増えないように異常なミトコンドリアを排除する機構が働いていることが示唆される。過酸化水素水を培養細胞に処理すると活性酸素の増加と細胞老化を誘導し、老化細胞では mtDNA の細胞質漏出が観察される。mtDNA の細胞質漏出は活性酸素が原因で、細胞老化にも関与する。以上の解析により、放射線発がんに関わる炎症反応の初期過程として、放射線のミトコンドリアへの影響を明らかにした。

発表論文

Shimura T, Takahashi Y, Saito C, Maida R, Sasatani M, Kunoh T, Ushiyama A Ionizing radiation triggers the release of mitochondrial DNA into the cytosol as a signal of mitochondrial damage. Scientific reports 2025 15(1) 23191-23191

福 1-12
染色体異常を指標とした低線量率放射線に対する放射線感受性個人差の検討

研究組織
共同研究代表者：冨田　雅典
（電力中央研究所サステナブルシステム研究本部：副研究参事）
共同研究者：橘　拓孝
（電力中央研究所サステナブルシステム研究本部：主任研究員）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
受入研究者：孫　継英
（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

近年、医療被ばくによる放射線感受性の個人差が重要な課題となっているが、公衆や原子力作業者の放射線防護を考える場合には、低線量・低線量率被ばくによる影響の違いを定量的に評価することがより重要となる。本研究では、放射線感受性の個人差について、線量率による影響の違いを、受入研究者（田代聡教授）が確立した PNA-FISH 法を用いて定量的に評価することを目的とする。前年度は、放射線高感受性・高発がん性の遺伝性疾患である毛細血管拡張性運動失調症（AT）を発症した患者家族由来線維芽細胞株（GM03487 ～ GM03492）を用い、電力中央研究所において高線量率 X 線（0.6 Gy/ 分）1 回又は低線量率 γ 線（1 mGy/ 時）2 週間連続照射により 0.34 Gy を照射した細胞の染色体異常を解析したが、分裂期細胞の数が少なく、実験手法の改善が必要であった。今年度は、照射後に細胞を分裂期に集めるための薬剤処理条件を再検討し、効率が改善されたことから、染色体異常の定量解析を進めた。電力中央研究所において作成した FISH 標本を、広島大学の染色体スキャニングシステム（Metafer）用いて撮影して解析した。その結果、AT 患者由来細胞（GM03487）において、高・低線量率照射のいずれにおいても、二動原体の発生頻度が増加する結果が得られ、成果を日本放射線影響学会第 68 回大会 / 第 6 回アジア放射線研究会議合同大会において発表した。しかしながら、結果を確定するには解析した細胞数が十分でないため、次年度も継続して実験を行い、学術論文投稿に向けて結果の取りまとめを進める。

発表論文

【学会発表】

Masanori Tomita, Hirotaka Tachibana, Junya

Kobayashi, Jiying Sun, Satoshi Tashiro, Assessment of individual differences in radiosensitivity to low-dose-rate radiation using chromosomal aberrations. The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society and the 6th Asian Congress of Radiation Research, Hiroshima, 24 October 2025.

福 1-13
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 QST 病院：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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

これまで本課題の枠組みにおいて、動物実験による低線量率放射線のリスクの推定を行ってきた。動物実験データに対して統計解析モデルを適用し、総線量や照射年齢ごとにリスクの推定を行ってきた。その際、研究代表者が開発した新規統計解析手法を実データに対して適用して推定を行っているが、マウスのような実験動物では、照射時年齢の変化に伴って感受性が大きく変動するため、この年齢感受性変化を正しく推定できるかどうかに関して、シミュレーション研究を計画している。

今年度は追加の実データの解析なども行い、また継続してシミュレーションの設定に関して検討を行ってきた。年齢感受性が変化する状況では、既存の統計分布による乱数生成でシミュレーションデータを生成することが難しく、乱数生成自体に数値積分などの計算負荷の高い処理が多く含まれる。そのために単純に作成したデータ生成では極めて時間がかかり、反復計算が必要なシミュレーション自体が大変時間がかかることが予想された。最適化を行うことで処理の高速化が極めて有効であるため、プログラムに時間をかけて改良を行っている。

発表論文

なし

福 1-14
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 QST 病院：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

これまで放射線疫学における喫煙と放射線量が相関がある状況にて、喫煙の調整を行わなかった場合、放射線量のリスク推定値にバイアスが生じる、交絡の定量化を行ってきた。現実の疫学研究に近い状況を設定したシミュレーション研究により、放射線量と喫煙の相関を、0 Gy の対象者と 1Gy の対象者の喫煙オッズの観点より、喫煙の調整を行わない場合の放射線量のリスク推定値のバイアスの定量化を行った。そのシミュレーション研究において、放射線量との関連はないが、関心のあるイベント（発症や死亡）と関連のある共変量による調整を行わないことで、放射線量の推定値にバイアスが生じる omitted covariate の問題が見られ、過小評価のバイアスが生じていた。このバイアスに関して、さらなる定量化を行った結果、二つの omitted covariates が存在するよりも、2 倍の影響の大きさのある omitted covariate が存在する方が、ややバイアスが大きな傾向があることなどが示唆されている。今後、実際の放射線疫学に近い状況などを想定し、研究論文としてまとめることを検討している。

発表論文

なし

福 1-15
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：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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本共同研究では、低線量・低線量率被ばくによる組織幹細胞動態の変化を明らかにし、放射線誘発がんの起源細胞としての役割を解明することを目的とした。これまでに幼若期被ばくにより乳腺幹細胞が増加する現象を見出しており、本年度は乳がん・肺がん感受性の高い BALB/c 系統に戻し交配した細胞系譜追跡マウスを用いて、被ばく後の長期的な細胞動態解析を進めた。

その結果、肺における細胞系譜追跡においても、乳腺と同様に放射線被ばく後に特定のクローンが拡大する現象を捉えることに成功した。これは、低線量被ばくが組織幹細胞あるいは前駆細胞に長期的な選択的増殖優位性を付与する可能性を示唆する成果である。また、Col1a2-cre/tdTomato マウスを用いた線維芽細胞の細胞系譜追跡系が乳腺組織においても有効に機能することを確認し、間質細胞を含めた微小環境の解析基盤を整備することができた。

今後は、これらの細胞系譜追跡データを基に、幹細胞クローンの拡大と細胞老化、慢性炎症との関連を解析するとともに、乳腺における起源細胞と乳がんサブタイプとの関係解明を進める。さらに、乳腺・肺・腸管といった複数臓器を横断的に解析することで、放射線発がんに共通する普遍的な細胞動態の解明を目指す。

発表論文

なし

福 1-16
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：副部長）
共同研究者：佐藤　康成
（放射線影響研究所分子生物科学部：副主任研究員）
辻　隆弘
（放射線影響研究所分子生物科学部：技師長）
三嶋　秀治
（放射線影響研究所分子生物科学部：副技師長）
岡野　由美
（放射線影響研究所分子生物科学部：技術員助手）
金子　夏生
（放射線影響研究所分子生物科学部：技術員助手）
中島　宏幸
（放射線影響研究所分子生物科学部：技術員助手）
村上　達彦
（放射線影響研究所分子生物科学部：技術員助手）
松本　歩美
（放射線影響研究所分子生物科学部：技術員助手）
Anarkhuu Bold-Erdene
（放射線影響研究所分子生物科学部：技術員助手）
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

本研究の目的は、最新のシーケンシング技術を用いて、塩基置換などの小規模な変異から、逆位や転座といった大規模な構造変異に至るまでをゲノム全体で網羅的に検出する手法を確立し、低線量放射線被ばくによる遺伝影響の実態を明らかにすることである。

これまでに私たちは、受精卵からの発生過程において、体細胞および生殖細胞に新たに生じる *de novo* 変異を解析する手法の開発に成功した（Uchimura et al., Genome Res, 2022）。また、単一細胞（シングルセル）を *in vitro* で増殖させることにより、体細胞変異を解析する手法も確立している（Matsuda et al., PNAS, 2023）。一方で、*in vitro* での増殖が困難な細胞種において生じる突然変異を高精度に解析することは、これまで大きな課題であった。そこで私たちは、体細胞核移植（SCNT）技術を応用することで、単一細胞由来のゲノムを個体レベルで解析可能とする新たな手法の開発を試みた。その結果、本手法を神経細胞に適用することで、神経細胞における体細胞変異の詳細な解析に成功した（Sugo et al., PNAS, 2025）。さらに、卵丘細胞由来核を用いた体細胞核移植を継代的に行うことにより、体細胞系列における突然変異の蓄積様式を明らかにした（Wakayama et al., Nature Comm., 2026）。これらの解析から、生殖細胞系列では体細胞と比較して、より厳密にゲノム情報が維持されていることも示された。

今後は、これらの方法論を活用することで、低線量放射線被ばくが生体に及ぼす遺伝的影響について、より体系的かつ定量的な理解を進めることを目指す。

発表論文

1. Sugo N, Uchimura A, Matsumoto R, Nakayama H, Fujimoto S, Mizuno S, Higuchi M, Toshishige M, Satoh Y, Wakayama S, Wakayama T, Yagi T: DNA polymerase β suppresses somatic indels at CpG dinucleotides in developing cortical neurons: PNAS, 122 (33):e2506846122 (2025)
2. Wakayama S, Ito D, Inoue R, Ooga M, Toshishige M, Satoh Y, Shiura H, Kohda T, Uchimura A, Wakayama T: Limitations of serial cloning in mammals: Nature Communications, 17(1):2495 (2026)

福 1-17
日本における大地ガンマ線外部被ばくによるがんリスクマッピングの開発と適用―マッピングのための大地ガンマ線測定技術の開発―

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）
共同研究者：床次　眞司
（弘前大学被ばく医療総合研究所：教授）
細田　正洋
（弘前大学大学院保健学研究科：教授）
玉熊　佑紀
（長崎大学放射線総合センター：助教）
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

本共同研究の最終的な目標は、放射線被ばくに起因する肺がんのリスクマップを作成することである。放射線の評価指標として大地放射線に着目し、大地放射線レベルの地理的分布と肺がんの地理的分布を関連付けて肺がんのリスクマップを作成する。昨年度は、原子力災害の影響がある地域に適用可能な大地放射線測定技術の開発に取り組み、ガンマ線パルス波高分布の中で放射性セシウムの影響を受けにくいタリウム 208 の全エネルギー吸収ピークを解析し、大地放射線レベルを定量する技術を開発するとともに、放射線量が比較的低い青森県内において開発した技術を適用し、既往の方法で測定された大地放射線レベルと比較した。今年度は、放射線量が比較的高い広島県内で同様の調査を行った。得られた放射線量の空間分布を 2 km サイズのメッシュに分割、平均化し、既往の方法による放射線量の空間分布を基準として開発した方法による空間分布を比較した結果、相対差は概ね ± 10% の範囲内に位置し、2 つは良好な一致を示した。これは、青森県内における調査の結果（相対差が -20% ～ -10% の範囲）と異なった。今後は、2 つの地域において放射線量の測定精度が異なった原因を明らかにし、解析方法を改良するとともに、原子力災害の影響がある福島県における測定に適用し、技術の確立を目指す。

発表論文

該当なし

福 1-18
SV-NGS 法による低線量（率）放射線で特異的に誘発される変異シグネチャー解析（2）

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）
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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

ゲノム DNA の変異は、発がんをはじめとする放射線被曝による晩発性健康影響の主な要因である。放射線による変異誘発には、被曝線量のみならず、被曝線量率、細胞の遺伝的背景、表現型を示す細胞を取り巻く微小環境など、直接的・間接的な複数の因子が複合的に関与すると考えられる。特に、低線量・低線量率被曝と発がんとの関係性を解明するためには、多様な放射線の被曝条件下における変異誘発メカニズムを詳細に解析することが重要である。我々はこれまでの本共同研究利用課題において、次世代シーケンサー（NGS）とシャトルベクターを用いた、簡便かつ高精度なハイスループット変異解析法である SV-NGS 法を開発してきた（Kawai H., et al., eLife, 2022, 11:e83780）。本研究課題では、異なる線量率条件で放射線照射を行った細胞において誘発される変異頻度および変異スペクトルを解析し、線量･線量率と変異誘発との関係性、および、それに寄与するメカニズムを明らかにすることを目的とした。前年度までに、γ 線を異なる線量率で照射した培養細胞について SV-NGS 法による解析を行った結果、線量率条件間において変異誘発頻度に明らかな逆線量率効果が認められた。一方、変異スペクトルは線量率に依存せず、共通の変異シグネチャーを示した。これらの結果は、放射線被曝によって誘発される変異の一部が、細胞に内在する変異誘発機構に依存している可能性を示唆するものである。本年度は、シャトルベクターに試験管内反応により、特定の位置に酸化損傷を導入し、放射線照射によって DNA に新たに誘発される酸化損傷の解析を行うとともに、変異誘発に関わる分子機構について検討を行った。その結果、酸化損傷塩基の存在が、損傷量と変異誘発に対して相反する影響を及ぼす可能性が示唆された。このことから、変異誘発頻度は損傷の誘発率に単純に比例せず、細胞の種類や遺伝的背景に大きく依存する可能性が考えられる。ここまでの研究は順調に進められていると考えている。今後は、多様な条件下で検証を継続し、低線量率被曝および高

線量率被曝が変異誘発に及ぼす影響を、変異頻度と変異スペクトルの両面から包括的に解明することで、放射線被曝による晩発性健康影響の理解とその予防に貢献することを目指す。

発表論文

日本放射線影響学会第 68 回大会 / 第 6 回アジア放射線研究会議合同大会（JRRS/ACRR2025） 7th Workshop of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science – Joint Research Project Public Solicitation of Research – 発表 広島 2025 年 10 月 23-26 日

福 1-19
ヒト iPS 細胞を用いた放射線暴露の晩発的影響の評価

研究組織

共同研究代表者：塩井　剛
（理化学研究所生命機能科学研究センター
先端バイオイメージング研究チーム：技師）
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

低線量被曝により引き起こされる晩発的な影響、また、その影響の人種差・個人差を調べるため、ヒト iPS 細胞を用いて実験的に検証する研究を進めている。

2024 年度は、広島大学共同研究者より提供を受けたヒト iPS 細胞全 13 株を、理化学研究所で受け取り培養を開始し、凍結ストックを作製した。一部の細胞株には X 線照射の予備実験を行い、照射後の細胞生存率には細胞株によって差があることを見出した。2025 年度は、残りの細胞株にも同様の実験を進めた。加えて、様々な線量条件で X 線照射した後に増殖した生存細胞を凍結保存し、X 線照射による遺伝子発現への晩発的影響を調べるための試料を準備した。さらに、生存細胞数と増殖率が照射線量に応じてどのように変化するかを定量的に調べる解析系を構築した。2025 年度 3 月末までに 3 株の定量的解析を終えており、2026 年度内に全 13 株の同実験を終える計画である。

細胞生存には大きな影響を与えない低線量照射の影響を調べるため、ゲノム DNA 損傷や細胞周期、細胞内小器官の変化などの様々な指標についても解析を進めた。先行している 253G1 細胞株の実験では、低線量照射と DNA 損傷程度は線形関係ではない結果が得られた。細胞周期についても同様の結果が得られており、詳細な解析を進めている。2026 年度はさらに解析を進めると同時に、他細胞株にも展開する予定である。

解析には相当数の細胞を定量的に調べる必要がある。現在は理化学研究所が所有する共焦点顕微鏡で染色細胞を撮影し解析いるが、共焦点顕微鏡は視野が限られており、十分量のデータを得るためには撮影を繰り返す必要があり、多大な時間と労力を要している。一方、広島大学に新しく設置された「広視野高解像顕微鏡システム」は、共焦点顕微鏡に比べて 300 倍以上の視野数があり、画像撮影の労力を軽減するのに役立つと期待される。本システムにより撮影した画像データで同等の解析ができるか検討するため

に、様々な指標について、マーカー染色した細胞を広視野高解像顕微鏡システムにより撮影し画像データを得た。2026 年度は、解析の効率化に向けた開発研究に継続して協力する予定である。

発表論文

なし

福 1-20
低線量放射線曝露が骨髄間葉系幹細胞の造血支持能と組織修復機能に与える影響の解析

研究組織

共同研究代表者：三浦　康生
（藤田医科大学医学部輸血細胞治療科：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

本研究では、健常成人 5 名由来のヒト骨髄間葉系幹細胞（bone marrow mesenchymal stromal/stem cells: BM-MSC）を用い、0.1 Gy の低線量γ線急性照射が細胞機能に及ぼす影響を検討した。照射後、5 ロット中 2 ロットにおいて BM-MSC の増殖に一過性の遅延が認められたが、残る 3 ロットでは明らかな変化は認められなかった。脂肪分化能および骨分化能に対する影響は全体として有意ではなかったものの、一部ロットでは一時的な低下傾向が認められた。さらに、造血幹・前駆細胞との共培養系においては、影響を受けた 2 ロットで $CD34^{+}CD38^{+}$ 細胞の産生増加が認められ、BM-MSC 側では interleukin-6 の発現上昇、stem cell factor および FMS-like tyrosine kinase 3 ligand の発現低下が確認された。一方、非感受性ロットではこれらの変化は認められなかった。特筆すべき点として、照射に伴い変化したこれらの性質は、3 週間の培養後には非照射群と同程度まで回復した。

以上の結果から、0.1 Gy の急性低線量放射線曝露は、ヒト BM-MSC の機能特性に対して可逆的かつ一過性の影響を及ぼし得ることが示唆された。今後は、より高線量の放射線曝露により BM-MSC に細胞老化、分化能低下、および骨髄ニッチ機能の変容が生じることが報告されている点を踏まえ、低線量曝露においても同様の変化が反復あるいは慢性被ばくにより蓄積し得るかを検証する必要がある。

発表論文

なし

福 1-21
低線量率放射線誘発細胞応答における酸化ストレスの関与

研究組織

共同研究代表者：小林　純也
（国際医療福祉大学成田保健医療学部：教授）
受入研究代表者：阿久津シルビア夏子
（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

ヒト正常繊維芽細胞およびヒト血管内皮細胞において低線量率放射線による ROS 産生機構、細胞影響の機構を明らかにすることを目的とし、以前の DIA プロテオーム解析でヒト血管内皮細胞で低線量率ガンマ線照射時に特異的に増加することで同定した因子および従来の酸化ストレス応答因子（p38MAPK のリン酸化）をウェスタンブロット法で検討した。その結果、低線量率γ線照射では p38MAPK のリン酸化が増加した。また、同定した因子では DR-6, SOS2、SMC4 の発現が確認された。血管内皮細胞の以前の解析では、低線量率照射で以前、微小核が誘導されることを明らかとしていたが、微小核発生で活性化する cGAS/STING 経路について、STING のリン酸化で検討したところ、低線量率照射でリン酸化が増加した。このような結果から、低線量率照射では cGAS/STING 経路及び酸化ストレス応答経路がともに活性化することが示唆され、次年度以降では DIA 解析同定因子の発現と cGAS/STING 経路及び酸化ストレス応答経路との関係性を、これら経路の阻害剤を用いて検討したいと考える。低線量率照射における細胞応答では、cGAS/STING 経路が鍵となることを考えてきたが、実際ウェスタンブロットによりその活性化が同定でき、進捗スピードはやや遅いが、着実に研究は進めらて来ていると考えている。

発表論文

なし

福 1-22
高感度 DNA 損傷分析による低線量・低線量率放射線生物影響の分子機構解明

研究組織

共同研究代表者：寺東　宏明
（岡山大学自然生命科学研究支援センター：教授）
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

2020 年度から始まる新型コロナ禍による出張禁止の影響、ならびに広島大学原爆放射線医学研究所の低線量率ガンマ線照射室の移築により、本研究課題は永らく休止状態にあったが、実験を再開することとした。まず、始めに所内対応者で共同研究者の保田浩志広島大学教授と実験打合せを行い、実験休止前に得ていた実験データの再検討と、今後の実験計画について検討を行った。その結果、実験休止前のデータにいくつか不足部分のあることが分かったので、今後は、そのデータをとり、データセットを完全にすることを目標とすることとした。また、今後の実験再開のため、移築された低線量率ガンマ線照射室をはじめとする実験施設の確認を行った。移築後の低線量率ガンマ線照射室は移築前と構造や線源の数および位置が異なっていた。よって、実験再開前に移築前に使用していた線量率を再現するための位置取り等の検討作業を行う必要があることがわかった。来年度は、まずこの線量率の確認実験を行うこととした。このことにより、課題である「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」を実現し、来年度中に研究成果をまとめ、論文化して、その成果を公表する予定である。なお、これまでの成果については、原子炉中性子の生物影響に関する発表論文並びに学会発表で、コントロールとなるガンマ線生物影響データとして一部使用した。

発表論文

【論文】

Terato H, Hanafusa T, Isobe M, Sakurai Y, Tanaka H, Saito T (2025) Character of DNA damage induced by nuclear plant neutron beams. KURNS Progress Report 2024: 178, 2025Jun17

【学会発表】

1. 寺東宏明，磯辺みどり，松田外志朗，櫻井良憲，齊藤毅「原子炉中性子線によって生じる DNA 損傷につい

て」第 49 回中国地区放射線影響研究会，2025 年 8 月 27 日（広島市）

2. H. Terato, M. Isobe, Y. Sakurai, T. Saito“Analysis of DNA Damage Induced by Neutron Beams from a Nuclear Plant”The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society and the 6th Asian Congress of Radiation Research, 20251023-26 (Hiroshima, Japan)

福 1-23
市販マスクによるラドン子孫核種の除去効果

研究組織

共同研究代表者：酒井　優菜
（弘前大学大学院保健学研究科：大学院生）
共 同 研 究 者：床次　眞司
（弘前大学被ばく医療総合研究所：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

ラドンおよびその子孫核種は自然放射線被ばくの主要因であり、吸入摂取による内部被ばくが健康影響の観点から重要視されている。子孫核種は放射性エアロゾルを形成し、呼吸器系に沈着して被ばくをもたらす。

近年、新型コロナウイルス感染症の流行を契機にマスクの着用が一般化し、放射性エアロゾルに対してもマスクによる防護効果への関心が高まっている。しかし既往の研究には、ヒト呼吸条件を反映した面速度での評価が限られている、付着成分と非付着成分を弁別した評価が少なく非付着成分比（fp）を考慮した内部被ばく線量評価がほとんど行われていない、ラドン濃度やエアロゾルの粒径分布などの実験環境条件が十分に制御されていないといった課題が存在した。

本研究ではこれらの課題を解決するため、弘前大学被ばく医療総合研究所のラドン曝露場を用い、成人男女の着席時および軽運動時に相当する呼吸条件下でマスクの捕集効率（Collection Efficiency: CE）を評価した。対象マスクはN95 マスク、サージカルマスク、ナイロン製マスクの 3 種類とした。さらに、付着成分と非付着成分を弁別し、平衡等価ラドン濃度（EERC）を算出した。fp および線量係数（DC）を考慮することで、実効線量の低減率（Effective Dose Reduction Rate: EDRR）を導出した。各条件の実験は 5 回繰り返し、不確かさを低減した定量的評価を行った。

その結果、N95 マスクおよびサージカルマスクではCE がそれぞれ 93.1-97.9%、94.7-96.7% と高い値を示し、EDRR は 84% 以上となった。一方、ナイロン製マスクではCE が 37.4-55.2%、EDRR が 35.8-57.3% であり、流量の増加に伴う性能低下も顕著であった。相対不確かさはCE が 7% 以下、EDRR が 11% 以下となり、既往の研究で20％前後とされる場合も多い中で高い精度で評価できた。また、本研究では付着成分と非付着成分を区別した高精度測定を行うことで、実呼吸条件を考慮した場合、既往の研

究で用いられてきた評価手法では被ばく低減効果を過大に評価する可能性があることを示唆した。

今後は実環境において各マスクの防護性能を検証する必要がある。ラドン子孫核種の吸入被ばくに対する個人防護策としてのマスクの有効性をより実践的に評価し、放射線防護対策の高度化に貢献する。

発表論文

該当なし

福 1-24
ラドン被ばくによる潜在的健康リスクマップの開発と適用

研究組織

共同研究代表者：細田　正洋
（弘前大学大学院保健学研究科：教授）
吉永　信治
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

1）研究内容

本研究は、土壌から大気中へのラドン供給過程を定量的に評価し、地域ごとの被ばくリスクを可視化するための基盤構築を目的とする。具体的には、ラドン移行を支配する2つの主要パラメータである実効拡散係数および散逸係数に着目した。

まず、実効拡散係数の評価においては、従来システムの保守性の課題を解決するため、汎用型放射線計数装置を導入した新たな測定システムを構築し、その精度および信頼性の検証を行った。

次に、散逸係数については、国内土壌を対象として温度依存性に着目し､異なる温度条件下での測定を行うことで、環境因子がラドン放出に与える影響を評価した。さらに、土壌の種類や有機物含量などの物性との関係についても解析を行った。

2）研究成果

実効拡散係数の評価では、汎用型放射線計数装置を用いた場合でも、従来装置と同等の精度で測定可能であることを確認した。また、漏洩試験の結果から、実験系は十分な気密性を有し、信頼性の高い測定が可能であることを示した。これにより、長期的かつ安定的な測定基盤が確立された。

散逸係数の評価では、温度の上昇に伴い散逸係数が増加する傾向が確認され、その関係は概ね線形であることが明らかとなった。また、土壌の種類によって温度依存性が異なり、特定の土壌では有意な差が認められた。これらの差異は、鉱物組成や含水状態の違いに起因する可能性が示唆された。

これらの結果により、ラドンの土壌からの供給量を規定する主要因の一端が明らかとなり、空間的なラドン分布推定に必要な基礎データが得られた。

3）今後の展望

今後は、より多様な土壌試料および環境条件に対するデータの蓄積を進め、実効拡散係数および散逸係数の支配要因を体系的に整理する。特に、温度・含水率・土壌組成を統合的に考慮した予測モデルの構築を目指す。さらに、得られたパラメータを地理情報と統合し、地域ごとのラドン供給ポテンシャルを可視化することで、潜在的健康リスクマップの作成へと展開する予定である。最終的には、屋内ラドン濃度の予測や公衆衛生対策への応用を視野に入れ、ラドン被ばくリスクの低減に資する評価手法の確立を目指す。

発表論文

特に無し

福 1-25
マウスモデルを用いたゲノム変異が後世代に及ぼす影響の解析

研究組織

共同研究代表者：佐藤　康成
（放射線影響研究所分子生物科学部：副主任研究員）
共同研究者：内村　有邦
（放射線影響研究所分子生物科学部：副部長）
受入研究代表者：神沼　修
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

親と子のゲノムを比較すると、子どもでは親に見られない新規の突然変異がヒトで約 70 か所、マウスでは約 30 か所発生している。しかし、発生した突然変異が子どもの健康状態にどのように有益、中立、あるいは有害であるかはよくわかっていない。これまでに、DNA ポリメラーゼ変異を持つマウスでは、野生型マウスと比べて約 20 倍に及ぶ多くの変異が次世代のゲノムに発生すること、加えて、この変異マウスでは、兄弟交配による継代を重ねるにつれて野生型マウスと比べて繁殖率が下がる、体重が軽くなる、多指症などの形態異常が多く観察される、ということがわかっている（Uchimura et al, 2015）。新規の突然変異が多く発生するという状況がマウスの健康状態や生存に及ぼす影響を知るために、この DNA ポリメラーゼ変異を持つマウス系統を複数系統について継代維持し、その繁殖力を比較した。

これまでの観察の結果、ポリメラーゼ変異マウスを継代維持した系統の多くは野生型と比べて低い繁殖率を示し、35 世代以上継代できなかった一方で、比較的高い繁殖率を示し、40 世代以上継代できた系統が複数存在している。今年度の観察結果では、野生型マウスでは 19 年間の継代の間に最長で 71 世代まで到達したのに対して、ポリメラーゼ変異マウスでは 20 年間の継代の間に最長の系統で 51 世代に到達した。これらの結果は、高い突然変異率の下で継代維持が困難となる系統が多い一方で、一部の系統では有害性の高い変異による継代維持への影響を緩和するような要因が存在している可能性を示している。

今後は、このような継代維持への影響を緩和するような要因についての解析を進めていく予定である。これらの解析基盤および知見は、親の放射線被ばくが子世代に及ぼす影響について理解するうえで重要なものとなると考えられる。

福 1-26
DNA 二重鎖切断を指標とするトリチウム低濃度持続処理時の生物学的効果比の検討

研究組織

共同研究代表者：和泉　哉汰
（東北大学大学院医学系研究科：大学院生）

共同研究者：鈴木　正敏
（東北大学災害科学国際研究所：特任講師（研究））

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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究は、トリチウム持続暴露による DNA 二重鎖切断（DSBs）の誘発を指標とした生物学的効果比（RBE）を検討する目的で実施した。終濃度が 6 MBq/mL となるようにトリチウム水（HTO）を添加した培地でヒト正常上皮細胞（hTERT-RPE1）を培養し、処理開始 48 時間までの DSBs の誘発をリン酸化 H2AX と 53BP1 が共局在するフォーカスを対象に定量解析した。その結果、処理開始後の時間に対して、非線形的な DSBs の誘発を示した。この HTO 濃度処理は 16 mGy/ 時の線量率相当であるため、受け入れ機関である広島大学に設置されている 137Cs 線源の低線量率γ線照射装置を用いて照射開始から最大 48 時間までの DSBs の誘発を検討した。その結果、処理時間に対する 1 細胞あたりの平均フォーカス数は HTO 処理とγ線照射でほぼ一致した変化を示し、RBE は 0.93 となった。従来の知見では指標に応じて RBE が 1-2 の範囲であり、DSBs 生成数を指標とする RBE は従来の知見を支持した。また、低線量率が 6 mGy/ 時以下と定義されていることから、6 mGy/ 時のγ線持続照射による DSB フォーカスの検討を行った。その結果、処理時間に対する DSB フォーカスの変化傾向が 16 mGy/ 時のγ線持続照射および HTO 持続処理時とほぼ一致していたが、DSB フォーカスの最大数が線量率に応じて少なくなった。この結果より、低線量率γ線持続照射および低濃度 HTO 持続処理では、処理時間に対する DSB の誘発傾向は一致するが、誘発数が線量率に応じて変わることが示された。

福島第一原子力発電所では、多核種除去設備（ALPS）処理水の海洋放出が 2023 年 8 月から始まった。放出場所付近の海水中トリチウムの簡易モニタリング結果では 10-30 Bq/L 程度で検出されているが、環境中のトリチウムは極低濃度領域にある。だが、環境中のトリチウム影響評価に応用できる科学的知見はほとんどない。本課題では、低濃度トリチウム曝露に対する知見を収集し、既存の高濃度トリチウム影響からの外挿推定によるリスク評価の正確性を確認するデータ、および既存の放射線被ばくの知見を低濃度トリチウム影響のリスク評価に応用するために必要な知見の整備をさらに進めていく予定である。

発表論文

（発表論文）

和泉哉汰, 磯部理央, 佐藤拓, 山下琢磨, 木野康志, 福本学, 鈴木正敏，千田浩一，低濃度持続処理によるヒト細胞内へのトリチウムの取り込み・局在と DNA 二重鎖切断誘発との関連性，KEK-Proceedings，2025-6，89-94，査読有

（学会発表）

1. 和泉哉汰，佐藤拓，本宮響太郎，Jiaxin Li，山下琢磨，木野康志，福本学，笹谷めぐみ，鈴木正敏，千田浩一，放射線誘発 DNA 二重鎖切断フォーカスの質的解析，第 5 回若手放射線影響研究会, 茨城大学, 8, 2025, 口頭，査読無
2. 和泉哉汰，佐藤拓，本宮響太郎，Jiaxin Li，福本学，笹谷めぐみ，鈴木正敏，千田浩一，Dynamics of co-localized foci of phosphorylated H2AX and 53BP1 induced by ionizing radiation, 日本放射線影響学会第 68 回大会，広島国際会議場，10, 2025，ポスター，査読有，winner of the Excellent Presentation（優秀演題発表賞）を受賞
3. 和泉哉汰，佐藤拓，本宮響太郎，Jiaxin Li，山下琢磨，木野康志，福本学，鈴木正敏，千田浩一，低濃度トリチウム水の持続暴露と DNA 二重鎖切断誘発の検討，第 10 回福島原発事故による周辺生物への影響に関する勉強会，広島大学，11, 2025，口頭，査読無
4. 和泉哉汰，礒部理央，佐藤拓，Jiaxin Li，本宮響太郎，山下琢磨，木野康志，福本学，笹谷めぐみ，鈴木正敏，千田浩一，環境レベルに近づけた低濃度トリチウム水の持続曝露による細胞影響解析, 第 27 回「環境放射能」研究会，茨城，KEK，3，2026，口頭，査読有，研究会奨励賞を受賞

福 1-27
福島第一原発事故で放出された放射性微粒子による細胞影響に関する基礎的検討

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：特任講師（研究））
共同研究者：和泉　哉汰
（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

福島第一原発事故時に環境中に放出された放射性微粒子（CsMPs）の主成分が二酸化ケイ素であるため、CsMPsが遺伝子発現に及ぼす影響のうち、放射線被ばくとシリカ粒子の性状による寄与を調べた。粒径が数 μm の CsMPs は肺胞に到着できるサイズであることから、赤色蛍光色素で標識された粒径平均 3 μm の非放射性シリカ粒子を肺胞由来上皮細胞の A549 と共培養した。250、500 μg/ml の濃度で最大 3 日間共培養すると、処理濃度に依存して取り込み率は増加したが、最大で 5% 未満であった。そこで、細胞サイズよりも粒径が大きく、放射能が高い CsMPs を用いて遺伝子発現影響を解析した。遺伝子発現変動数は CsMPs（CsMPs 処理群）/Mock（非放射性粒子処理群）と Mock/Cont（粒子未処理群）の順に多かったが、CsMPs/Cont が最も少なく、1.50 倍以上あるいは 0.66 倍未満の発現変動を示した遺伝子数はそれぞれ 113 遺伝子と 47 遺伝子であった。そこで、CsMPs/Cont で発現が増加あるいは減少した遺伝子を対象に Mock/Cont と CsMPs/Mock の変動を確認した。その結果、シリカ粒子あるいは放射線のいずれかの要因によって CsMPs による遺伝子発現が変化したこと、その多くが放射線に起因することが示された。また、シリカ粒子と放射線で相反する発現制御を誘発しており、これが CsMPs 処理による発現変動数が少ない理由として考えられた。機能解析の結果、インターフェロンが関与する経路の活性化が特定され、詳細な解析によってインターフェロン刺激遺伝子（ISGs）の発現が上昇していることがわかった。ただ、インターフェロン自体の発現は増加せず、ISGs の転写因子である STAT1 の発現増加が関与することがわかった。この反応は放射線被ばくに依存することが検証実験で確認されたため、放射能が高い CsMPs に対する生物応答の特徴となる。逆に、低放射能の CsMPs では ISGs の関与は無視できるほど小さく、シリカ粒子による知見を参照できることが示唆された。

発表論文

1. Masatoshi Suzuki, Satoru Endo, Kazuhiko Ninomiya, Koichi Chida, Manabu Fukumoto, Cellular effects induced by radiocesium-bearing microparticles (CsMPs), 7th Asia-Pacific Symposium on Radiochemistry, Matsue, 2025, poster.
2. Kentaro Manabe, Yutaka Yamada, Takamitsu Morioka, Kazuhiko Ninomiya, Satoru Endo, Masatoshi Suzuki, Modeling biokinetics of insoluble cesium-absorbed particles following intratracheal administration in mice, 7th Asia-Pacific Symposium on Radiochemistry, Matsue, 2025, oral.
3. Masatoshi Suzuki, Satoru Endo, Kazuhiko Ninomiya, Kentaro Manabe, Yutaka Yamada, Koichi Chida, Manabu Fukumoto, Cellular effects induced by insoluble radioactive cesium-bearing microparticles derived from the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident, The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society / The 6th Asian Congress of Radiation Research, Hiroshima, 2025, oral.
4. 鈴木正敏，遠藤暁，二宮和彦，千田浩一，福本学，遺伝子発現変化から考察する不溶性セシウム粒子の性状と生物応答の関連性，第 27 回「環境放射能」研究会，つくば，2026，口頭

福 1-28
CT 被曝による低容量放射線の影響

研究組織

共同研究代表者：坪川　典史
（広島大学病院呼吸器外科：助教）
受入研究代表者：見前　隆洋
（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

放射線災害においても、事故現場から数十 km 圏内とやや遠方で暮らす人々においては低線量放射線被曝の影響が心配されるものの、その人体への影響は不明な点が多い。医療被曝として大きな要因として CT 検査がある。この CT 検査の被ばく線量は、撮影部位や撮影方法、検査の内容、患者の体格などによって異なるものの、1 回あたり 20mSv 以下と低線量である。放射線による健康被害として発がんが良く取り上げられ、誘発する放射線の量は 100mSv 以上とされているが、100mSv 以下の被ばくでの発がんリスクは証明されていない。一方で放射線の悪影響は発がんだけではなく、短期的には免疫に関連するリンパ球にも影響することが知られている。しかしながら、低線量放射線の末梢血リンパ球など免疫への影響は不明である。本研究では、低線量放射線の免疫への影響を末梢血リンパ球で評価し、短期的影響を評価することが目的である。

研究を開始するところであり、今後データを集積していく状況である。

発表論文

なし

福 1-30
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）
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

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。本研究では、地球科学分野で利用されている気象モデルにトリチウムの生成過程を組み込んだ全球トリチウムモデルを開発し、トリチウムの生成量が最も高い南極地域を対象として数値モデルの性能評価に取り組んでいる。天然におけるトリチウムの主な生成過程は、大気上層でおこる宇宙線による核反応である。開発したモデルでは、宇宙線の入射に伴う高エネルギー粒子群（空気シャワー）による放射線量の拡散を、モンテカルロシミュレーションを用いて計算し、各高度におけるトリチウム生成量を推定している（Poluianov et al. 2020）。極域では、宇宙線は空気密度が高い低高度まで侵入できるため、トリチウム生成量が高く、顕著な空間分布がある。例えば、南極地域観測隊によって採取された積雪試料では、昭和基地近傍の南極沿岸域（S16）から内陸のドームふじ基地（DF）に向かってトリチウム濃度が高くなる傾向（内陸効果）がある。この内陸効果は、開発した数値モデルの結果にもみられるが、その絶対値は過小評価となっている。そこで今年度は、南極内陸域において内陸効果が形成されるメカニズムの解明に取り組んだ。観測結果を調べると、内陸効果には経年変化があり、内陸効果がみられない年（2017 年秋）も存在していた。2017 年秋は、沿岸域から内陸域にむかって暖気が流入し、観測地域全体が温暖化傾向になっていた。そして採取した積雪は、この暖気移流によって沿岸域から運ばれてきた水蒸気を起源としていると推察できる。他方、顕著な内陸効果が見られた年には、2017 年のような暖気移流がなく、南極内陸域のローカルな水蒸気が降雪していると考えられる。開発した数値モデルが内陸効果を過小評価しているということは、沿岸域からの暖気移流の寄与が実際よりも高くなりすぎている可能性が高い。次年度には、開発したモデル内の水循環の再現性を検討し、正確に内陸効果を再現性できるよう数値モデルを高精度化に取り組む。

発表論文

栗田直幸，南極の氷床に残されている 10Be 記録への気候変動の影響，第 26 回 AMS シンポジウム公開講演会，2026 年 3 月 27 日

福 1-31
Amyloid β の重合化に対する X 線の効果

研究組織

共同研究代表者：加藤　真介
（横浜薬科大学健康薬学科放射線科学研究室：教授）
共同研究者：梅田　知伸
（横浜薬科大学健康薬学科放射線科学研究室：准教授）
小林　芳子
（横浜薬科大学健康薬学科放射線科学研究室：助教）
新田　友香
（横浜薬科大学健康薬学科放射線科学研究室：大学院生）
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

【目的】 アルツハイマー型認知症（AD）は Amyloid*β*（A*β*）の細胞外蓄積により発症し、オリゴマーからフィブリルへの重合化が神経細胞死に関与するとされる。近年、CT 検査後に認知機能の改善が報告されており、このことは、放射線が A*β* 重合化に影響を及ぼす可能性を示唆している。本研究では、X 線照射が A*β* の重合化および細胞毒性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】 *in vitro* では SH-SY5Y 細胞を神経様細胞へ分化させ、A*β* フィブリル（A*β*-F）を添加してモデルを作製し、0.01-3 Gy の X 線を照射した後、細胞生存率、ROS 産生、抗酸化酵素発現を評価した。*in vivo* では A*β*-F を脳室内投与した ddY マウスに対し、頭部に 1 Gy の X 線照射を行い、行動試験および脳内 A*β* 分布を解析した。

【結果・考察】 A*β*-F 添加により細胞生存率低下と ROS 増加が認められたが、X 線照射によりこれらは抑制され、SOD2 発現の増加も確認された。さらに、AD モデルマウスでは 1 Gy の頭部 X 線照射により記憶障害の改善と海馬における A*β*-F 集積の抑制が認められた。加えて、A*β*-F への直接照射によりフィブリル形成が抑制され、細胞毒性も低下した。これらの結果から、X 線は酸化ストレス応答の活性化に加え、A*β* の重合構造自体にも作用し、神経細胞障害を抑制する可能性が示唆された。

【今後の展望】 今後は、A*β* 構造変化に加え、ミトコンドリア機能など細胞内応答への影響を含め、本研究で認められた効果の分子機構の解明を進めていきたい。

発表論文

1） 新田友香，長谷川鈴華，藤木咲希，山下裕斗，小林芳

子，梅田知伸，加藤真介．アミロイドβ誘導神経毒性に対するX線照射の防御作用．日本薬学会 第146回年会（2026年3月，大阪）
2） 新田友香，小林芳子，梅田知伸，加藤真介．Amyloidβ誘導のアルツハイマー型認知症モデルにおけるX線照射の影響．神奈川県薬剤師会学術フォーラム in 湘南医療大学（2025年11月2日，横浜）

福 1-32
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：教育教授）
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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究では、トリチウム水（1.9 Gy）を腹腔内投与した$Apc^{Min/+}$マウスにおいて、非投与対照群と比較して小腸腫瘍数が有意に増加することを示した。この結果は、トリチウムによる内部被ばくが腫瘍形成を促進する可能性を示唆するものである。

ヘテロ接合性の喪失（LOH）パターンを解析した結果、自然発生腫瘍では*Apc*遺伝子を含むテロメア側領域までLOHが広範に拡大していたのに対し、トリチウム誘発腫瘍では*Apc*遺伝子近傍の限局した領域にLOHが認められた。この相違は、トリチウムによって誘発されるDNA損傷の様式が、自然発生的な変異過程とは異なることを示唆している。

さらに、トリチウム投与群では対照群と比較して全体的なLOH頻度が低下していた。このことは、トリチウムによる変異がLOH形成に対して抑制的（ドミナントネガティブ）に作用する可能性を示唆する。

以上の結果から、トリチウム被ばくは大規模な染色体欠失よりも、点突然変異や小規模な塩基変化を主として誘発する可能性が示された。

発表論文

馬田敏幸，大津山彰，笹谷めぐみ F1ハイブリッドMinマウスにおける自然発生およびトリチウム誘発性腸腫瘍のヘテロ接合性の喪失（LOH）第98回日本生化学会大会，2025年11月，京都市

福 1-33
Mechanisms of low-dose/low-dose-rate radiation-induced heart disease

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Zaharieva Elena Karamfilova, National Centre for Radiobiology and Radiation Protection (Bulgaria) Radiobiology, Biologist

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

Research content, research results, future prospects, etc.

In the aftermath of the Fukushima disaster, and also in the context of the current highly volatile international situation, the biological consequences of exposure to low-dose/low-dose-rate ionizing radiation are more relevant than ever. And while the dose and time dependencies and underlying molecular mechanisms of radiation-associated cancer risk have been extensively studied, the risk of non-cancer diseases, mainly cardiovascular disease (CVD), remains poorly explored.

The joint researcher and the host have a long history of working together on the topic of radiation induced cardiovascular disease: first, at the laboratory of the host between 2016 and 2021, and later via a joint project, which was started in FY2024 and was continued during FY2025. During our collaboration, we have conducted research on the radiation effects in cell cultures of human endothelial cells. Our choice of cell model was determined by the strong existing evidence that the endothelial layer of blood vessels is the critical target of ionizing radiation for the development of cardiovascular disease. Our objective was to reveal the time and dose dependencies of radiation associated inflammation and endothelial dysfunction. We have compiled a solid body of data demonstrating that low-dose/low-dose-rate gamma irradiation alters the inflammatory response of endothelial cells and affects the expression of inflammatory cytokines, adhesion molecules and endothelial-monocyte binding. We believe these results to be highly relevant to the initiation of radiation-induced atherosclerotic plaques and consequently, cardiovascular disease. The continued joint project from FY2025 allowed us to complete our project by analyzing our data and preparing them for publication. We have revealed that endothelial cells are highly sensitive to radiation associated senescence, and endothelial senescence can have critical consequences leading to serious inflammatory and functional dysregulation on the blood vessel wall.

Published report

The applicant and the host have worked in close collaboration at the laboratory of the host between 2016 and 2021 and have produced a number of publications together, including publications focused on the effects of low dose/low dose rate irradiation on various human and murine cell models (Radiation Research, 196(1),40; Radiation Research, 197(4),332).

We strongly intend to produce a high quality publication using the data from our collaboration on the topic of radiation associated cardiovascular disease, which was completed during this joint project (manuscript in preparation).

福 1-34

Understanding anisakiasis by combining phylogenetic and molecular immunology

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Maribet Gamboa, Universidad Catolica de la Santisima Concepcion Ecology Department, Assistant professor

Researcher (Representative): Osamu Kaminuma, Hiroshima University, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, professor)

Research content, research results, future prospects, etc.

This joint research project focuses on food safety in marine fish in the context of emerging global concerns following the Fukushima Daiichi nuclear accident and the increasing consumption of raw and minimally processed seafood. Particular attention is given to zoonotic parasites of the genus Anisakis, which represent a significant public health risk due to their allergenic and pathogenic potential. Our research integrates ecological, molecular, and immunological approaches to investigate the allergenic molecules of Anisakis pegreffii and their interaction with vertebrate immune systems. The project also promotes interdisciplinary collaboration by linking parasitology, molecular evolution, food science, and immunology to better understand anisakiasis as a foodborne disease. In parallel, complementary research on food-derived bioactive compounds, including functional foods such as matcha, has been incorporated to explore potential mitigation of allergic responses associated with food allergens.

Our recent study on Anisakis pegreffii allergens (Ap1 and Ap13), currently under peer review, revealed low genetic variability and strong conservation of allergenic molecular regions across fish hosts from the southeastern Pacific. Phylogenetic and selection analyses indicated lineage-associated diversification between fish and cetacean hosts, suggesting that host immune environments may shape allergen evolution at broader evolutionary scales. Epitope prediction analyses further demonstrated high similarity between predicted antigenic regions and vertebrate immune recognition alleles, supporting the hypothesis of conserved immune interaction mechanisms.

In addition, a second study accepted in npj Science of Food demonstrated that matcha significantly alleviates sneezing responses in a murine model of allergic rhinitis, highlighting the potential role of functional foods in modulating allergen-induced immune responses. Together, these findings contribute to a deeper understanding of allergenicity, immune recognition, and food-related allergic risks associated with marine parasites.

Future research will expand genomic and transcriptomic analyses of Anisakis allergens to better detect adaptive evolution and host-associated selection across broader marine host ranges, including definitive hosts such as cetaceans. The project also aims to strengthen the international research network to address global seafood safety and zoonotic risk assessment through standardized molecular monitoring of parasite allergens. Furthermore, integrating immunological assays and functional food studies will provide innovative preventive strategies to reduce allergic responses linked to seafood consumption. Ultimately, this interdisciplinary collaboration is expected to generate scientific knowledge, technological tools, and risk prevention strategies that contribute to safer seafood consumption, improved public health, and sustainable marine resource management under changing environmental and food safety scenarios.

Published report

During the reporting period, our research activities focused on advancing the understanding of food safety risks associated with zoonotic marine parasites, particularly allergens produced by Anisakis pegreffii, and their implications for human health and marine ecosystems. These efforts align with the project's objective of strengthening scientific knowledge on anisakiasis, allergenicity, and immune-related mechanisms in the context of global seafood safety. One of the primary research outputs is a manuscript entitled "Marine host-associated immune-driven molecular diversification of Anisakis pegreffii allergens," which is currently under peer review. This study investigates the

evolutionary dynamics, genetic diversity, and immune-related molecular regions of the major allergens Ap1 and Ap13 in Anisakis pegreffii collected from commercially important marine fish species. The findings demonstrate low nucleotide diversity and strong conservation of allergenic regions across host species, alongside evidence of lineage-associated diversification and episodic selection. These results are directly relevant to food safety, as conserved allergenic proteins may contribute to persistent zoonotic risk through seafood consumption and highlight the importance of molecular monitoring of parasite allergens in marine food chains.

In addition, a complementary article entitled “Matcha alleviates sneezing response in a murine model of allergic rhinitis” has been accepted for publication in npj Science of Food. This study explores the modulation of allergic responses using functional food compounds, providing an interdisciplinary perspective that connects food science, immunology, and allergen research. The findings suggest that bioactive food components may play a role in mitigating allergen-induced immune reactions, which is highly relevant for developing preventive strategies against foodborne allergic responses, including those associated with parasitic allergens.

Furthermore, supporting research documents have been shared within the collaborative research network. These materials contribute to transparency, reproducibility, and future comparative studies.

Overall, the published and submitted outputs demonstrate significant progress in addressing the ecological, molecular, and immunological dimensions of anisakiasis. They also strengthen the scientific foundation for international collaboration to improve seafood safety, risk assessment, and preventive strategies in response to emerging global concerns about marine food consumption.

Finally, a master’s student is currently researching the characterization of Anisakis allergens using human cell models, and a purified allergen has been successfully obtained through HPLC. Preliminary findings from this allergen characterization study are being prepared for presentation at international parasitology conferences to promote interdisciplinary collaboration and facilitate knowledge exchange.

福 1-35
放射線誘発乳癌に特徴的なゲノム異常の解析

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放射線医学研究所：グループリーダー）

共 同 研 究 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：部長）

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）

研究内容・研究成果・今後の展望

低線量の放射線被ばくによるがんリスクは、食事や喫煙などの生活習慣に起因するがんリスクと比較して圧倒的に小さく、バイアスが問題となりやすい疫学的手法によって正確に評価することは困難である。そのため、放射線に起因するがんを、その他の要因によるがんと識別可能なバイオマーカーを用いた新たながんリスク評価法の開発が求められている。乳腺は放射線発がん感受性の高い組織であり、広島・長崎の原爆被爆者や医療被ばく者を対象とした疫学研究から、被ばくにより最も発がんリスクが上昇する組織の一つであることが明らかとなっている。申請者らは、これまでの実験動物を用いた放射線発がん研究により、放射線照射群由来の乳癌に認められる融合遺伝子を複数同定してきた。そこで本研究では、原爆被爆者に発症した乳癌検体を用い、融合遺伝子の検出やゲノム配列異常の特徴を解析することにより、放射線被ばくに起因するがんを識別するためのマーカーを開発することを目的とする。

2025 年度は、ガンマ線、炭素線および中性子線照射群に生じたラット乳癌の追加検体を用い、RNA シーケンス解析による融合遺伝子の探索を行った。その結果、Alk、Ntrk、Fgfr、Ret 関連融合遺伝子を同定した。今後は、ラット乳癌において同定した融合遺伝子を PCR 法により検出するためのプライマーを設計し、検出系の確立を進める予定である。また、ヒト試料への応用を見据え、ホルマリン固定されたラット乳癌検体から高収量かつ高品質な核酸を抽出する条件の最適化を行う。さらに、ヒト乳癌試料における融合遺伝子の検出および、融合遺伝子生成に関与する再結合配列等の特徴について解析を行う予定である。

発表論文

1. 山本隆人，徳永百香，鶴岡千鶴，高畠賢，柿沼志津子，臺野和広，今岡達彦．様々な線種の放射線によっ

て発生したラット乳がんにおける融合遺伝子の探索. 第 62 回アイソトープ・放射線研究発表会（口頭発表), 2025.

2. Yamamoto R, Tokunaga M, Ishikawa A, Takabatake M, Kakinuma S, Daino K, Imaoka T. Identification of fusion genes in rat mammary carcinomas developed after exposure to gamma rays, carbon ions fast neutrons or carbon ions. 日本放射線影響学会第 68 回大会 / 第 6 回アジア放射線研究会議合同大会（ポスター発表), 2025.

福 1-36
低線量放射線によるリンパ管への影響に関する研究

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リハビリテーション学科：教授）
受入研究代表者：東　幸仁
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

リンパ管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、放射線によるリンパ管障害に対する治療法は未だ明確に確立されているとは言えない。そこで本研究においては、放射線による高度のリンパ管障害に対する新しい細胞療法の確立を目指すための基礎となる、リンパ管の構成上非常に重要な細胞の機能を詳細に解析することを念頭に行っている。またそれ以外にも、再生に関しての検討を行うために iPS 細胞や間葉系幹細胞などを用いた研究も進めることで、多方面からの検討を行えるように取り組んでいる。今後については、これらの研究を継続してくことで、緊急被ばく医療におけるリンパ管領域での治療の開発に貢献していくことが可能である。

発表論文

なし

福 1-37
着床前期における低線量放射線被ばく影響の検討

研究組織
共同研究代表者：長町　安希子
（神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター動物実験飼育施設：施設長）
受入研究代表者：神沼　修
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

妊娠期における放射線影響は、胎芽・胎児の発育期によって異なることが、古くからマウスやラットなどの小動物を用いた解析により示されており、特に放射線高感受性期である着床前期に高線量放射線を被ばくすると、出生数は低下するものの、その後、発育形成や奇形の頻出は見られず、正常に産まれることが報告されている。これは、放射線によって損傷を受けた胚が着床前に速やかに排除される、発生時期特異的なメカニズムが存在すると推測される。そこで本共同研究では、放射線により損傷した着床前期胚が発生を停止し、排除されるまでの分子メカニズムを解明するため、マウスの体外受精で得られた 1 細胞期胚に放射線照射し、その発生停止メカニズムについて検討した。その結果、0.1 Gy 照射により発生を停止した桑実胚の RNA-seq 解析により、発生遅延に関与する遺伝子として Trim43 を同定した。そこで Trim43 欠損マウスを作製し、欠損マウス由来の胚を用いて解析を進めたところ、0.1 Gy 照射をした野生型胚では Trim43 発現上昇と発生停止がみられるのに対して、Trim43 欠損胚は胚盤胞期胚まで正常発生し、偽妊娠マウスに移植後も正常に出生することが明らかになった。*Trim43* 遺伝子の機能は未解明であることから、今後、その分子機能を解析し、放射線による過敏な発生停止シグナルの実体解明を進める。

発表論文

本研究課題に関連する論文について，現在，投稿に向けた準備を進めている。

福 1-38
乳がん細胞における低線量放射線の影響

研究組織
共同研究代表者：徳田　恵美
（福島県立医科大学医学部腫瘍内科学講座：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

本研究は、細胞周期制御薬（CDK4/6 阻害剤）や PARP 阻害剤等乳がん治療で用いる薬剤に耐性を獲得した細胞における放射線応答、特に低線量・低線量率放射線への影響を明らかにし、乳癌の新規治療ストラテジーの構築を目指して開始した。

ホルモン療法、分子標的治療、放射線治療などの治療効果減弱（耐性）機構の解明をめざして、エストロゲン受容体陽性（ER 陽性）乳癌細胞株（MCF7）から、内分泌療法模倣細胞株（EDR 細胞）を樹立し、さらに CDK4/6 阻害薬に耐性を獲得した細胞について、RNA-seq による網羅的発現解析を行なった。その結果、多くの活性化シグナル、抑制シグナルの相違が明らかとなった。現在、それらの詳細な解析と関連分子の機能解析が進行中である。

さらに、HR 陽性・HER2 陰性の乳がん局所・領域再発（LRR）患者 958 名を対象とした後ろ向き研究において、補助化学療法（CTx）は浸潤性疾患無再発生存期間（iDFS）を有意に改善することを示した（ハザード比 0.70）。特に非同側乳がん再発、内分泌療法中の再発、原発時に化学療法未実施の症例で高い効果があることが示された。一方で、全生存期間（OS）の有意な改善は見られなかった。後ろ向き解析による再発と新原発の判別の難しさなど、結果の解釈には慎重を要するが、特定の条件下における CTx の有用性を示唆することができたので、さらなる詳細な解析を通してメカニズムの示唆や新規治療法開発に繋げて行きたい。

発表論文

1. Ozaki Y, Tokuda E, Sagara Y, et al, Association between adjuvant chemotherapy and outcomes in resected locoregional recurrence of hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: a multi-institutional retrospective study. ESMO Open. 2025 Nov;10(11):105889. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105889. Epub 2025 Nov 7.

2. Yoko Hiyama Akifumi Kanda, Takahiro Fukazawa, Keiji Tanimoto et al, Transgelin: a tumor suppressor candidate in neuroblastoma. Carcinogenesis 2026, 47, 1-11. Doi: 10.1093/carcin/bgag016.doi: 10.1093/carcin/bgag016.
3. Shoichi Fumoto, Keiji Tanimoto*, Takuya Noguchi et al, Unique Function in Cancer Stemness and Prognostic Significance of EMX2 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Biomedicine 2025, 13(6):1373. doi: 10.3390/biomedicines13061373.
4. Takahiro Fukazawa, Keiji Tanimoto*, Masato Kojima et al, ADAM32 Oncogene in Hepatoblastoma is Regulated by IGFBP2. Cancers 2025,17(11):1772. doi: 10.3390/cancers17111772.

福 1-39
医療従事者の職業被ばくによる DNA 損傷に関する研究

研究組織

共同研究代表者：福本　航
（広島大学大学院医系科学研究科附属死因究明教育研究センター：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

放射線医療に従事する医療従事者にとって、職業被ばくの管理は極めて重要な課題である。特にカテーテルを用いる血管内治療（IVR）では、術者の被ばくは不可避であり、手技内容によっては高線量の被ばくを伴う。術者は放射線防護衣の着用や、個人線量計（フィルムバッジ等）による線量管理が義務付けられているが、物理的な測定値が実際の生物学的影響をどの程度反映しているかは十分に解明されていない。

そこで本研究では、IVR に従事する医療従事者を対象に、DNA2 本鎖切断（DSB）の生物学的指標であるリンパ球中の γ-H2AX を測定し、放射線被ばくによる DNA 損傷程度を評価することを目的とした。

2024 年度は対象選定のためフィルムバッジによる職業被ばく線量を解析した。その結果、放射線科や循環器内科など、IVR に深く携わる診療科において職業被ばく線量が高いことが確認された。

2025 年度は肝細胞癌に対して肝動脈化学塞栓療法（TACE）を施行した放射線科医 12 名および患者を対象に、血液リンパ球中の γ-H2AX フォーカス数を測定した。術者の γ-H2AX は TACE 前 0.46 foci/cell に対し、TACE 後 0.53 foci/cell と有意な上昇を認めなかった。一方、患者の γ-H2AX は TACE 前 0.69 foci/cell から TACE 後 2.00 foci/cell へと有意に増加した。以上の結果から、術者は適切な放射線防護措置を講じることで、TACE 手技における DNA 損傷を抑制できていることが示唆された。

2026 年度は患者における γ-H2AX 増加の寄与因子を詳細に検討する。さらに、累積的な放射線被ばくによる生物学的影響を評価するため、染色体異常についても解析を進める予定である。

発表論文

今後は北米放射線学会や日本医学放射線学会等で発表する予定であり，以下に抄録を記載する。

【Purpose】

Radiation exposure during interventional radiology is a growing concern. Although Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma is widely performed, health risks to operators remain unclear. This study evaluated radiation-induced DNA damage in operators during TACE using γ-H2AX.

【Materials and Methods】

Twelve radiologists performing TACE were enrolled. Peripheral blood samples were collected before and after each procedure to quantify γ-H2AX foci in lymphocytes. As a control, 12 TACE patients also provided pre- and post-procedure blood samples.

【Results】

Operators showed no significant increase in γ-H2AX foci (0.46 to 0.53 foci/cell, $p>0.40$). In contrast, patients exhibited a significant increase (0.69 to 2.00 foci/cell, $p<0.01$).

【Conclusion】

While TACE causes measurable DNA damage in patients, no significant damage occurred in operators, highlighting the effectiveness of current radiation protection.

福 1-40
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：教授）
鈴木　眞一
（福島県立医科大学医学部甲状腺内分泌学講座：名誉教授）
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

これまでに、チェルノブイリ周辺地域における事故関連若年者甲状腺癌、本邦の自然発症性甲状腺癌、さらに福島スクリーニングで検出された甲状腺癌について、形態学的解析を継続して実施し、その成果を報告してきた（Endocr J 2014、Cancer Sci 2019、Thyroid 2021）。年齢階層別の病理学的特徴の検討では、チェルノブイリ小児症例において充実性成分の割合が高く、より高度な侵襲性を示すことが明らかとなった。一方、本邦における自然発症性甲状腺癌の2群間では、形態学的な大きな差異は認められなかった。

2021年以降は、ウクライナの被曝地域における乳頭癌と自然発症性乳頭癌に焦点を絞り、術後再発および放射性ヨウ素（RAI）治療後の治療効果について検討した。形態学的な侵襲性因子に有意差は認められなかったものの、被曝群ではRAI治療後の完全寛解率が高いという特徴が示された（Front Endocrinol（Lausanne）2022）。

さらに2024～2025年度には、チェルノブイリ組織バンクから提供された放射性ヨウ素治療抵抗性（RAI-R）再発性乳頭状甲状腺癌（PTC）症例を対象に解析を行った。対象は48歳以下の患者であり、そのうち78%が小児期に放射線被曝を経験していた。RAI-R再発性PTCは全登録症例の2.5%を占めていた。原発腫瘍（PT）、初回転移巣、再発転移巣（RMTS）の臨床病理学的特徴を比較したところ、PTと転移巣の類似性は中等度から弱程度であったのに対し、転移巣同士は高い類似性を示した。RMTSのリ

スク因子として、充実性･索状増殖パターン、嚢胞性変化、N1b 転移が特定された。

免疫チェックポイント状態（ICS）については、PT の 24%、RMTS の 29% が ICS 陽性であった。ICS 陽性は、充実性・索状増殖パターン、顕著なオンコサイトーシス、p16 陽性腫瘍細胞の密度、Ki-67 標識指数と関連していた。これらの知見は、RAI-R 再発性 PTC 患者に対する個別化治療戦略、特に免疫療法の適応を検討する上で重要な示唆を与えるものである（Front Endocrinol（Lausanne）2024）。

今後は、発癌機序に関わる因子、治療経過、予後予測因子の解明を進め、これまでの研究成果を統合した放射線被曝関連若年発症甲状腺癌の基盤データを構築していきたい。

発表論文

1: Bogdanova T, Rogounovitch TI, Zurnadzhy L, Mitsutake N, Tronko M, Ito M, Saenko VA, et al. Characteristics and immune checkpoint status of radioiodine-refractory recurrent papillary thyroid carcinomas from Ukrainian Chornobyl Tissue Bank donors. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Jan 8;14:1343848. doi: 10.3389.1343848.PMID: 38260161.

2: Hirokawa M, Ito M, Motoi N, Chiba T,et al. Prevalence and diagnostic significance of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features in Japan-A multi-institutional study. Pathol Int. 2024 Jan;74(1):26-32. doi: 10.1111/pin.13393. Epub 2023 Dec 5. PMID: 38050802.

3: Bogdanova T, Zurnadzhy L, Rogounovitch TI, Mitsutake N, Ito M, Saenko VA, et al. The relationship of the clinicopathological characteristics and treatment results of post-Chornobyl papillary thyroid microcarcinomas with the latency period and radiation exposure. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 14;13:1078258. doi: 10.3389.2022.1078258. PMID: 36589808.

福 1-41
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細胞外小胞の有効性

研究組織

共同研究代表者：石内　直樹
（広島大学保健管理センター：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

本研究では、組織障害に対する間葉系幹細胞由来細胞外小胞（extracellular vesicle: EV）の有効性ならびにその作用機序を解明する。本年度は、超遠心法を用いて間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell: MSC）の培養上清から EV を回収する手技を確立した。また、組織障害に対する保護効果が期待される蛋白である nicotinamide phosphoribosyltransferase（NAMPT）が EV 中に含まれていることを確認した。さらに NAMPT を過剰発現させた MSC の作製にも成功し、これらの MSC から分離抽出した EV においても、NAMPT が高発現していることを確認した。今後は、障害細胞にこれらの EV を添加し、その治療効果および作用機序を明らかにする予定である。

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　宰
（大阪公立大学大学院農学研究科：准教授）
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

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、濾胞癌は乳頭癌（80-90%）に続いて2番目に多く、約5%を占める。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のスプライスバリアント（FAM19A2v）、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出願済）。さらに、昨年度から行った前向き試験においても、これらの濾胞癌バイオマーカーとしての有用性が確かめられた。

2025年度は、FAM19A2v mRNAだけでなく、ここから産生されるFAM19A2蛋白質も濾胞癌バイオマーカーになる可能性を考え、企業との共同研究で作製した抗FAM19A2モノクローナル抗体を用いて濾胞癌（10例）と濾胞腺腫（10例）の組織免疫染色を実施した。その結果、濾胞癌組織全例で陽性であった一方、濾胞腺腫では全例陰性という結果が得られた。

発表論文

なし

福 2-2
妊娠中の女性における内部被ばくの定量評価法の確立

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

放射線照射後の血中ならびに子宮内におけるStanniocalcin-1（STC-1）の発現について解析を行った。最初は条件検討のため、非妊娠のC57BL/6マウス（メス、8－10週齢）を用いて実験を行った。総線量0 mGy, 20 mGy, 40 mGyの放射線を全身に照射し、1日後と2日後にイソフルラン吸入による深麻酔下での全採血による安楽死を実施した。その後、開腹し、子宮を摘出した。回収した全血から血清を分離し、血清中のSTC-1濃度をELISA法により測定した。それと同時に、摘出した子宮からtotal RNAを分離し、STC-1 mRNAの発現量を定量RT-PCRにて測定した。

放射線照射による血中STC-1濃度、ならびに子宮におけるSTC-1 mRNA発現量、いずれも非照射（0 mGy）との間に差は認めなかった。今後は、さらに照射する総線量を増加し、より定量的な評価方法を確立していきたい。

発表論文

該当なし

福 3-1
放射線防護剤としてのダイヤモンドナノ粒子の利用可能性の検証

研究組織
共同研究代表者：鈴木　団
（大阪大学蛋白質研究所：准教授）
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

放射線防護剤は、原発事故被災者に対するケアや原発廃炉作業者の保護、放射線治療中の正常細胞保護など、幅広いニーズがある。放射線防護剤のメカニズムとしては、放射線によって細胞中に発生するラジカルを除去するものと、取り込んでしまった放射性物質の排除をうながすものとに大別される。本研究では、ダイヤモンドナノ粒子へ放射線のエネルギーを吸収させることによって、細胞への放射線の影響を減らすことが可能かどうかを検証することを目的に研究を行った。昨年度に続き本年度も、大阪大学にて作成したダイヤモンドナノ粒子を塗布したEBT3フィルムに対して、広島大学放射線先端医学実験施設の装置を利用してγ線を照射し、遮蔽効果を検討する実験を行った。塗布するダイヤモンドナノ粒子の量を変えるなど複数の条件を設定した検証を進めたが、これまでに試験した範囲においては、ダイヤモンドナノ粒子の有り / 無しにおいて有意な差異は見られなかった。ネガティブデータではあるが、細胞内に取り込ませたダイヤモンドナノ粒子を放射線防護材として利用するためには細胞毒性を無視できないと考えられ、体内であれば細胞外、もしくは皮膚へ貼り付けるシート状あるいは衣類としての利用が適切であると結論づけた。

発表論文

なし

福 3-2
ミトコンドリア防護による新たな放射線防護剤の開発

研究組織
共同研究代表者：志村　勉
（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：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

放射線防護剤は、臨床応用では、深刻な副作用が問題となっている。放射線は、活性酸素の発生により酸化ストレスを誘導する。副作用を軽減するため本来細胞が持つ抗酸化物質グルタチオン（GSH）とGSHペルオキシダーゼ（GPx）を活用し、活性酸素による放射線傷害を軽減することが重要であると考える。活性酸素の影響は、発生源のミトコンドリアで大きく、ミトコンドリアは自身が傷つくと様々な内容物を細胞質に放出して危険シグナルとなる。メラトニン（グルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）を活性化）とMito-ebselen2（ミトコンドリア局在性のGPx様活性を持つセレノ有機化合物）は、副作用が少なく抗酸化作用でミトコンドリアの防護効果が期待される。本研究では、この発想を支持する基礎基盤となる研究データを提供することを目的とする。

本研究では、ヒトの正常線維芽細胞を用いて、防護剤は、放射線の事前投与だけでなく、事後投与した。ミトコンドリアの防護効果は、ミトコンドリア由来活性酸素 O_2 の発生を MitoSOX™ Red 染色で、ミトコンドリアの分解は、ミトコンドリアを分解するタンパク質 Parkin が集積しているかどうかを検討し、放射線による活性酸素の誘導とミトコンドリア損傷がメラトニンや Mito-ebselen2 投与で軽減されることを明らかにした。さらに、損傷したミトコンドリア DNA の細胞質への漏出や免疫応答の活性化が抑制されることを明らかにした。今後は、生体内での評価を進めるため、マウスを用いた動物実験で、放射線による急性障害を、血球数の減少や、脾臓縮小、小腸のクリプト細胞死を測定し検討したい。

発表論文

Shimura T, Wu J, Aizawa M, Takahashi Y, Sasatani M, Nakamura AJ, Ushiyama A Melatonin as a radioprotectant against mitochondrial damage. International Journal of Radiation Biology. (in press)

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：桧垣　正吾
（東京大学アイソトープ総合センター：助教）
共同研究者：廣田　昌大
（信州大学基盤研究支援センター：准教授）
大谷　環樹
（徳島大学放射線総合センター：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

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着目し、CD を服用することによって消化器からの放射性ヨウ素の吸収を抑制するとともに、甲状腺被ばくを低減させることができるのではないかと考えた。

これまでの研究では、放射性ヨウ素（^{123}I、^{125}I 及び ^{131}I）水溶液を経口投与したマウスと CD を添加した放射性ヨウ素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 の有無および CD の投与タイミングが甲状腺放射性ヨウ素集積量に与える影響を調べた。その結果、CD 投与のタイミングによって集積量が大きく変動する可能性があることが分かった。

今年度は、CD を添加した飲料水を、1 日、4 日、7 日間継続して投与したマウス群に、^{125}I を血中投与して、1、3、6、24、48 時間後の甲状腺への集積量の変化を調べた。その結果、いずれの群でも、24 時間までは時間の経過と共に集積量は増加したが､48 時間では頭打ちとなった。また、コントロール群に対する比較では、1 日、7 日、4 日の順で集積割合が増加した。この理由は特定できていないが、給与した低ヨード飼料に由来するヨード欠乏症を発症している可能性が考えられた。

次年度は、血中濃度の測定などの手法も用いて原因を明らかにし、最適な投与条件を絞り込んでいく方針である。

発表論文

「シクロデキストリンの摂取期間が放射性ヨウ素の甲状腺集積に与える影響」，西弘大，桧垣正吾，廣田昌大，大谷環樹，工藤崇，第 65 回日本核医学会学術総会，2025 年 11 月，京都市勧業館 みやこめっせ

福 3-4
クルクミンアナログの放射線防護効果ークルクミンの効果と比較した放射線防護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：教授）

共同研究者：村田　光基
（国際医療福祉大学保健医療学部　放射線・情報科学科：大学院生）

受入研究代表者：阿久津シルビア夏子
（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

2025 年度では、Curcumin とその構造を一部変化させたアナログ体 GO-Y022 が、ヒト結腸癌細胞株 DLD-1 の放射線感受性を相反する方向に変化させるメカニズムについて調べた。我々はその原因のひとつが酸化ストレスに対する応答の違いによるものではないかという仮説を立て、まず最初に、放射線防護作用を持つ GO-Y022 での酸化ストレス応答について調べた。あらかじめ GO-Y022 処理したヒト結腸癌細胞株 DLD-1 に、H_2O_2 で人工的に酸化ストレスを与え、細胞内の H_2O_2 量を測定した。GO-Y022 の濃度を 2.5μM、5.0μM、10μM と段階的に上げていき、ROSassay Kit を用いて細胞内の各 H_2O_2 量を測定したところ、薬剤が高濃度になるほど細胞内 H_2O_2 の量が減少していくことがわかった。この結果により、細胞内酸化ストレスの低減に GO-Y022 が影響している可能性が強く示唆された。次に酸化ストレス応答因子 Nrf2、Keap-1 が Drug 投与によりどのように影響するのかを調べた。DLD-1 に IC50 濃度の GO-Y022 を処理し、無処理、投与直後、0.5h、2.0h、6.0h 後のサンプルを作成し、細胞内部の発現量を W.B. 法で比較したところ、Nrf2 においては、投与後 0.5h から徐々に発現量が大きくなり、投与後 2 時間で最大となった。同様の条件で Keap-1 の発現量を調べたところ、投与後 2 時間後に発現量が大きく低下し、6 時間後には僅かに発現量が上がってきたことが確認された。この実験は酸化ストレスを与えない条件下で行っていることから、GO-Y022 においては、外因性の酸化ストレスを誘導することなく、投与後 30 分から 2 時間という短時間で Keap-1 を減少させ、Nrf2 を核内に蓄積させていることがわかる。つまり、この薬剤は細胞の抗酸化キャパシティを底上げする効果があることが考えられる。以上の結果より、GO－Y022 は、放射線による強い酸化ストレスに対し、あらかじめ底上げされた抗酸化力を発揮することで放射線防護に向かったものと考えられる。今後は同様の実験を Curcumin で行うことで、GO-Y022 との影響の違いを比較し、構造の違いで防護と増感という相反する現象に至る、詳細なメカニズムを追っていきたい。

発表論文

学会発表：Murata Koki, Fukuda Kento, Hashimoto Mitsuyasu, Kobayashi Jyunya , Shibata Hiroyuki , Nakata Eiko.　The novel Curcumin analogue GO-Y022 modulates the radiosensitivity of DLD-1 human colorectal cancer cells.　日本放射線影響学会第 68 回年次大会 /The 6th. Asian Congress of Radiation Research, 2025 年 10 月 23-26 日，広島

福 3-5
Development of new drugs for attenuating radiation-induced intestinal injury

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: JIANG Bin, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Colorectal Disease Center, Professor

Joint Researcher: LIU Qi-Zhi, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Department of Medicine, Director

ZHU Yong, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Colorectal Disease Center, Professor

XU Jun-Hua, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Colorectal Disease Center, Associate Professor

HUANG-PU Shao-Hua（皇甫少华), Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Colorectal Disease Center, Assistant Professor

ZHOU Chun-Gen, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Colorectal Disease Center, Physician

LU Ya-Fei, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Colorectal Disease Center, Physician

Resident Researcher: LI Tao-Sheng, Nagasaki University, Atomic Bomb Disease Institute, Professor

Research content, research results, future prospects, etc.

To validate the dose range of radiation-induced damage to small intestinal tissues, 10-week-old male C57BL/6 mice were subjected to a single abdominal X-ray irradiation at a dose of 0 (for control), 1.0, 2.5, and 5.0 Gy. Mice were sacrificed at 1 and 7 days after irradiation, and the small intestinal tissues were harvested and used for histological analysis. We observed that the small intestinal villi were injured mildly by 1.0 Gy and very severely by 5.0 Gy at 1 and 7 days. Immunostaining analysis showed that the number of LGR5-positive cells was obviously reduced by exposing to 2.5 and 5.0 Gy but merely changed by 1.0 Gy at 1 and 7 days. Compared to the control, either 53BP-1 foci or gamma-H2AX foci in LGR5-positive cells was increased 1 day after exposing to 1.0, 2.5, and 5.0 Gy. However, the increased number of 53BP-1 foci or gamma-H2AX foci in LGR5-positive cells was clearly detected 7 days only by 2.5 and 5.0 Gy exposure. Therefore, our preliminary experimental data suggest that 2.5 Gy will be the optimal dose for using to evaluate the therapeutic beneficial of nicaraven or Chinese medicine in radiation-induced intestinal injury.

We have also started to validate the dose range of nicaraven and planned to test several types of Chinese medicine for attenuating radiation-induced intestinal injury.

Published report

None

福 3-6
鉄結合性糖タンパク質 Lactoferrin の放射線防護剤としての可能性検討

研究組織

共同研究代表者：深澤　賢宏
（愛媛大学学術支援センター医科学研究支援部門：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

本研究は、有効な放射線防護剤の開発をめざし、鉄結合性の糖タンパク質である Lactoferrin（LF）の放射線防護作用を画像解析上で検証し、臨床応用展開への基礎作り、さらに、医療放射線への応用も考慮する。

Lactoferrin の放射線防護作用を、γH2AX、53BP1、ATM、RAD51 などの DNA 損傷マーカーや ROS などのストレスシグナルの細胞染色像の顕微鏡写真取得後に画像データで検討した。その結果、LF 処理は ROS の発生を抑え、γH2AX 凝集点の減少を促進していた。その LF 作用は、放射線照射 24 時間前処理では観察されず、照射直後から 3 時間後の処理まで認められた。さらに網羅的遺伝子発現解析により、比較的低用量の LF はアポトーシス関連経路、NRF2 抗酸化シグナル、DNA 損傷応答経路など複数の分子シグナルを制御することが明らかとなった。現在、比較的高用量の LF 作用に関連するシグナルを含めて遺伝子ネットワークの再解析を行い、新規分子標的治療への応用可能性について解析を進めている。以前には、過酸化脂質を介した細胞死である、フェロトーシスとの関係を示唆する結果も得ており、様々な細胞死シグナルへの影響を広く検証する必要性が考えられた。他のマーカーを用いた解析や、その LF 効果の最大値を引き出す条件のさらなる詳細な検討も進行中である。

発表論文

1. Fukazawa T, Tanimoto K*, Kojima M, Kanawa M, Hirohashi N, Hiyama E. ADAM32 Oncogene in Hepatoblastoma is Regulated by IGFBP2. Cancers 2025, 17(11):1772.
2. Hiyama Y, Kojima M, Kurihara S, Saeki I, Touge R, Fukazawa T, Harada T, Hiyama E. Analysis of TERT promoter hotspot mutations using droplet digital PCR in hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. Mutat Res. 2025 Jul-Dec:831:111915.
3. Hiyama Y, Kanda A, Fukazawa T, Tanimoto K, Kojima M, Morihara N, Matsuo H, Hiyama E, Sotomaru Y. Transgelin: a tumor suppressor candidate in neuroblastoma. Carcinogenesis. 2025 Dec 26;47(1):bgag016.
4. Fumoto S, Tanimoto K*, Noguchi T, Hihara J, Hiyama E, Otani K, Ohtaki M, Shimada Y, Nishiyama M, Hiyama K. Unique Function in Cancer Stemness and Prognostic Significance of EMX2 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Biomedicine 2025, 13(6):1373.

福 3-7
植物由来ポリフェノール系化合物の放射線防護効果の機序解明

研究組織
共同研究代表者：中村　麻子
（茨城大学理学部：教授）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

現代社会において放射線被ばくは、宇宙放射線や予期せぬ放射線事故など様々な場面で起こる可能性があり、放射線リスク評価およびそのリスク低減化が求められている。

我々はこれまで *in vitro* および *ex vivo* 解析からサトウキビ抽出ポリフェノール類およびフクキミカンに含まれるポリフェノール類に放射線誘発 DNA 損傷抑制効果があることを明らかにしている。また、先行研究からはこれら化合物によるストレス軽減効果も証明されており、放射線事故等によるストレスを起因とする様々な生物影響リスク軽減効果も期待されている。

本研究では、これらの植物由来ポリフェノール系化合物の放射線防護効果について、DNA 損傷応答や炎症応答、さらには個体のストレスレベルなどに着目して評価した。その結果、成分添加によって放射線誘発の炎症性サイトカイン TNFα の発現レベルが大きく抑制されることが示された。今後は、具体的にマウスモデルの構築、放射線照射後の組織応答解析を継続して進めていく予定である。

発表論文

発表論文：

現在投稿準備中

学会発表：

1）サトウキビエタノール抽出成分およびヘスペレチンの放射線防護メカニズムの検討：鈴木智也，大泉昂之，舟山知夫，志村勉，中村麻子：第 68 回放射線影響学会：2025/10/23-26

福 3-8
漢方薬による放射線防護作用に関する前後比較研究

研究組織
共同研究代表者：河原　章浩
（広島大学病院漢方診療センター：助教）
共 同 研 究 者：小川　恵子
（広島大学病院漢方診療センター：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

本研究は、機能性ディスペプシア（FD）患者に対する漢方治療の統合的効果を検討した前向き単施設観察研究である。FD は器質的異常を伴わない慢性的な上腹部症状を特徴とし、不安や抑うつなど心理的要因とも密接に関連する疾患である。本研究では、広島大学病院において Rome IV 基準で FD と診断された成人 41 名を登録し、最終的に 33 名を解析対象とした。平均約 52 日間、六君子湯・茯苓飲・平胃散のいずれかが通常診療として処方された。

主要評価項目は消化器症状評価尺度（GSRS）、副次評価項目は気分プロフィール検査（POMS2-A）であり、治療前後で比較した。その結果、GSRS では空腹時痛、胃部膨満感、便秘、総合スコアが有意に改善し、全体の約 6 割で症状の持続的改善がみられた。POMS2-A では怒り、抑うつ、総合的気分障害（TMD）が有意に低下し、ストレス関連症状にも改善傾向が確認された。重篤な有害事象は報告されなかった。

3 処方間で有効性に統計学的有意差は認められなかったが、生活背景因子との関連が示唆された。重回帰分析では、婚姻状況、喫煙習慣、睡眠の質が一部症状の変化量と関連していた。未婚者では下痢や軟便の改善が大きく、睡眠良好群では硬便の改善が顕著であった。喫煙は症状改善に負の影響を与える可能性が示唆されたが、症例数が少なく解釈には慎重さが必要である。

各漢方処方に共通する生薬には、腸内環境を整え炎症を抑える茯苓・蒼朮・陳皮、生体ストレス応答を調整する人参や甘草などが含まれる。これらは腸脳相関を介し、消化機能と心理状態の双方に多面的に作用する可能性がある。

本研究は単群観察研究であり、プラセボ対照群がない点、症例数が少ない点、主観的評価尺度のみを用いた点が限界である。今後は多施設・大規模の無作為化比較試験を実施し、客観的指標も組み合わせて有効性と安全性を検証する

ことが望まれる。

発表論文

この研究課題は“Integrated effects of Kampo treatment on gastrointestinal symptoms and stress in patients with functional dyspepsia: a preliminary prospective observational study”として，学術誌Frontiers in Pharmacology に掲載された。

福 3-9
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）
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

植物は日中は太陽光に含まれる紫外線に暴露されていることから抗酸化・抗ラジカル活性を持つ有機化合物を産生していることが多い。γ放射線などの電離放射線はその軌跡上に活性酸素種やラジカルを生じ、周囲の DNA やたんぱく質などの生体分子に傷害を与える。そのため、ラジカル除去活性を指標に天然資源に含まれる成分の解析を行った。ラジカル除去活性を有する化合物は、生体への傷害を軽減することが期待できるため、放射線防護剤として利用可能と考えている。本研究では *in vitro* の DPPH ラジカル除去活性評価法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、コガネノウゼン（Handroanthus chrysotrichus）について検討を行った。葉部を 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、トリテルペノイド 3 種、フラボノイド 3 種、セサミン型リグナン 2 種を含む計 10 種の化合物（1 ～ 10）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決定した。これらのうち化合物 2, 3, 7, 8, 9, 10 はフェノール性水酸基を有することから DPPH ラジカル除去活性を示す可能性が示唆された。

発表論文

なし

福 4-1
福島第一原子力発電所事故後の相双地域における震災関連死に関する調査

研究組織

共同研究代表者：澤野　豊明
（ときわ会常磐病院外科：診療副部長）

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

本研究では、2021 年までに南相馬市において災害関連死と認定された 520 名について集積されたマスデータを分析し、大規模放射線災害における間接的災害死の特徴を明らかにしようと開始された。現在までに、放射線災害における災害関連死の発生時期および認定理由に関する研究や、介護度との関連、類型化に関しての研究を報告している。また、個別の疾患やグループについては詳しい災害関連死の状況を明らかにするため、以下の症例報告を発表している。

- アルコール性疾患を有する方
- 移動回数の多い方
- 在宅酸素療法をおこなっている方

今年度新たに発表した症例報告は以下のとおりである。

- 血液疾患を有する方
- 透析療法をおこなっている方

今後はさらにがん患者や障害者などのグループのサブ解析や、さらに特殊な疾患群に関する症例報告などを行う予定である。

また、災害によって二次的な健康影響により亡くなった方を災害関連死とする一方で、死亡にまでは至らなかったものの災害による二次的な影響により新たな疾患を生じ、その後遺症に苦しむ方に対する対応も必要と考えており、それに関する研究も進めていく予定である。

発表論文

- Marui H, Sawano T, Uchi Y, et, al. (2026) Indirect disaster-related deaths among patients with hematologic disorders after the 2011 Fukushima nuclear disaster Front. Disaster Emerg. Med. 4:1698475. doi: 10.3389/femer.2026.1698475
- Yoshida R, Sawano T, Futagami J, et al. (2026) Indirect disaster-related deaths among patients with hematologic disorders after the 2011 Fukushima nuclear disaster. Case Reports in Nephrology.
- Futagami J, Marui H, Sawano T, et al. (2026). Call for Clearly Defining Disaster-Related Sequelae. Disaster Medicine and Public Health Preparedness, 20, e56, 1-3 https://doi.org/10.1017/dmp.2026.10310

福 4-2
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
（筑波大学附属病院総合臨床教育センター：医員）

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

今野　弘規
（近畿大学医学部公衆衛生学：主任教授）

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

本研究は東日本大震災後の福島県民の避難状況と疾病罹患及び死亡リスクとの関連について検討することを目的とした。

前段階の研究として、生活習慣病に注目して、その発症と死亡リスクを検討した。その結果、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。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。空間集積性の検定の結果、福島県の糖尿病、高血圧症及び高脂血症の有病率が福島市及び郡山市と周囲区域に高い傾向を示した。

本年度も引き続き福島県において健康診断を実施し、生活習慣病を主軸として、その時空間的動態の追跡および検証を行った。今後は、他の疾患の発症および死亡（特に外因死）に関する時空動態を究明するため、引き続き方法について協議するとともに、研究を進めていく。

発表論文

なし

福 4-3
うつ・不安障害と潜在的甲状腺機能障害との関係の解明

研究組織

共同研究代表者：清水　悠路
（大阪健康安全基盤研究所公衆衛生部：課長）

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

うつ等の精神疾患と甲状腺機能低下症の関係においては既によく知られるが［Cureus 2022;14:e28201］、「うつ」と潜在性甲状腺機能低下症との関係に関して確定しておらず、正の相関を報告する先行研究もあれば［Front Endocrinol 2019;10:340］［Braz J Psychiatry 2007;29:157-9］、相関を認めないとの報告もある［Compr Psychiatry 2021;109:152253］

我々は 40 から 74 歳の特定健診受診者のうち甲状腺機能が正常（遊離トリヨードサイロニン［FT3］及び遊離サイロキシン［FT4］が正常範囲内）の者を対象とした先行研究において、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPO-Ab）の抗体価と甲状腺嚢胞の間に有意な負の相関を認めた［Environ Health Prev Med 2020;25:7］。TPO-Ab は自己免疫性甲状腺炎の病因であるため、潜在的な甲状腺障害があると甲状腺嚢胞は形成されないことを示唆すると考えられた。従って潜在的な甲状腺障害が「うつ」に影響を及ぼすのであれば、甲状腺嚢胞は「うつ」と負の相関があると考えられ、40 から 74 歳の甲状腺機能正常な者（FT3 及び FT4 が正常範囲内）1,720 名を対象に Cross-sectional study を実施。「うつ」は K6 スコアが 5 以上。甲状腺嚢胞は、直径 2mm 以上の単純嚢胞を定義した。

解析対象者中、19 人に「うつ」を認め、564 人が甲状腺嚢胞を有していた。「うつ」は、有意な負の関係を甲状腺嚢胞との間に認めた。性･年齢調整モデルにおける､「うつ」の甲状腺嚢胞に対するオッズ比（ORs）（95％信頼区間［CIs］）は、0.69（0.41, 0.89）であり、性・年齢に FT3、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、動脈硬化、高血圧、糖尿病、body mass index, 飲酒・喫煙習慣を調整した モデルでは、0.60（0.40, 0.89）であった。

本研究にて、甲状腺機能が正常な者において「うつ」は有意な負の相関を甲状腺嚢胞との間に認めた。既に我々は先行研究により甲状腺嚢胞には甲状腺機能を支持し得ることを報告している［Sci Rep 2021;11:13922］。今後は正常

範囲内の甲状腺機能が有する生命科学的役割に着目し、未知の甲状腺機能の解明を目指したい。

発表論文

Shimizu Y, Sasaki N, Noguchi Y, Matsuu-Matsuyama M, Kawashiri SY, Yamanashi H, Arima K, Nakamichi S, Nagata Y, Maeda T, Hayashida N. Subclinical hypothyroidism and height loss according to free thyroxine levels: a prospective study. Environ Health Prev Med. 2025;30:100.（2025 年 12 月）

福 4-4
潜在的甲状腺障害と関連を有する生活習慣因子の抽出

研究組織

共同研究代表者：佐々木　なぎさ
（大阪健康安全基盤研究所公衆衛生部：技師）
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

朝食欠食と相関関係を有するサーカディアンリズムは［Nutrients.2020;12:2797］、甲状腺機能へも影響を及ぼすことが報告されている［Nat Rev Endocrinol.2019;15:590-600］。そのため潜在性甲状腺機能低下症（SCH）は朝食欠食と相関関係を有する可能性が示唆されるが、そのような報告はない。

また我々は、甲状腺機能が正常の中高年を対象とした先行研究において、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPO-Ab）の抗体価と甲状腺嚢胞の間に有意な負の相関を認め報告している［Environ Health Prev Med 2020;25:7］。TPO-Abは自己免疫性甲状腺炎の要因であるため、潜在的な甲状腺障害があると甲状腺嚢胞は形成されないと考えられる。

従って、潜在的な甲状腺障害の存在が SCH と朝食欠食との間の関係に重要な役割を担うのであれば、潜在的な甲状腺障害を有すると考えられる甲状腺嚢胞を有さない者で、朝食欠食と SCH の間に有意な正の相関を認めると考えられたため、検討を実施した。

特定健診受診者 1,725 名（40 から 74 歳）を対象に横断的研究を実施した。1 週間に 3 回より多くの朝食を取らない者を“朝食欠食あり”と定義した。ロジスティック回帰モデルを用いて、朝食欠食と SCH の関連性についてオッズ比（ORs）（95％信頼区間［CIs］）を算出した。さらには、研究対象者を甲状腺に潜在的な障害を有すると考えられる甲状腺嚢胞を持たない者に限定し、同様の解析を実施した。

研究対象者中、564 人に甲状腺嚢胞を認め、98 人に SCH を認めた。研究対象者全体で実施した解析では、朝食欠食と SCH は有意な関係ではないが正の傾向を認めた。甲状腺嚢胞を持たない者に絞った解析では、有意な正の相関を認めた。多変量調整モデルにおける ORs（95％ CIs）は、前者では 1.47（0.77, 2.82）、後者では 2.26（1.13, 4.51）であった。

朝食欠食と SCH との有意な正の相関を、甲状腺嚢胞を有さない者でのみ認めた。更なる追跡研究や介入研究が必

要ではあるが、本研究結果は朝食欠食が甲状腺の潜在的な障害をもたらす可能性を示唆した。

発表論文

Shimizu Y, Sasaki N, Noguchi Y, Matsuu-Matsuyama M, Kawashiri SY, Yamanashi H, Nakamichi S, Nagata Y, Maeda T, Hayashida N. Association between subclinical hypothyroidism and skipping breakfast in relation to status of thyroid cysts among middle-aged to elderly Japanese. Biological Rhythm Research. 2025; 1-8（2025 年 5 月）

福 4-5
AI チャットボットによる放射線テキスト生成におけるバイアスとステレオタイプの評価

研究組織

共同研究代表者：伊藤　慎也
（北里大学看護学部：講師）
受入研究代表者：石井　佳世子
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：講師）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究は、生成 AI である ChatGPT-4o が健康関連情報を生成する際に、福島県と甲状腺がんを過度に結び付けるなど、地域的バイアスやステレオタイプを再生産する可能性を検証した横断研究である。本論文は現在、International Journal of Medical Informatics に投稿し査読中である。福島第一原子力発電所事故後、甲状腺がんに関する情報は科学的知見とセンセーショナルな言説が混在しており、正確で公平なリスクコミュニケーションが重要な課題となっている。近年、一般市民が医療情報を得る手段として AI チャットボットを利用する機会が増えている一方で、学習データに由来する偏見や誤解が出力に反映される危険性が指摘されている。本研究では日本語プロンプトを用い、2 つのシミュレーション研究を実施した。Study 1 では、がん種（甲状腺がん等 5 種）および年（2010 年・2020 年）を指定し、計 10,000 件の架空症例要約を生成した。「典型例」「代表的患者」といった表現が地域的ステレオタイプを誘発するかを検証し、公的がん登録データと比較した。その結果、福島県が言及された 56 症例はすべて甲状腺がんであり、一部プロンプトでは福島の割合が最大 16% に達し、実際の統計値（約 1.1%）を大きく上回った（$p<.001$）。Study 2 では、日本、米国、福島県の仮想住民計 30,000 人を生成し、標準条件とバイアス抑制プロンプト条件を比較した。その結果、いずれの条件でも甲状腺がんは出現せず、全体のがん罹患率も公的統計より有意に低く、健康リスク情報が過度に抑制される傾向が確認された。以上より、生成 AI はプロンプト構造に強く依存し、地域特異的健康リスクを増幅もしくは抑制する可能性が示された。災害後の健康リスクコミュニケーションに AI を活用する際には、疫学的ベンチマークとの照合、透明な評価手法、慎重なプロンプト設計を組み合わせた運用枠組みの構築が不可欠である。本研究は、ポスト災害環境における AI 活用のガバナンス形成に資する実証的知見を提供す

るものである。

発表論文

International Journal of Medical Informatics に投稿し査読中

福 4-6
福島原発作業員に対する教育講習会の教育プログラム作成

研究組織

共同研究代表者：岡崎　龍史
（産業医科大学産業生態科学研究所：教授）
共同研究者：林　卓哉
（産業医科大学実務研修センター：非常勤助教）
立石　清一郎
（産業医科大学産業生態科学研究所：教授）
松田　尚樹
（長崎大学原爆後障害医療研究所：名誉教授）
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：教授）
江口　尚
（産業医科大学産業生態科学研究所：教授）
真船　浩介
（産業医科大学産業生態科学研究所：講師）
長谷川　有史
（福島県立医科大学医学部：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

福島原子力発電所（原発）廃炉作業員の放射線に対する不安はいまだある。法令や東電独自のなどの教育研修があるが、不安を解消するような内容とは言えないと考えらえる。そこで、独自の教育講習会のプログラムを開発し、同作業員に提供することを目的とした。汚染事故、医療体制、現場に必要な放射線の基礎、低線量影響の最近の知見、労災認定とリスクコミュニケーションの内容を入れた。福島廃炉作業員の上司レベルを対象とした。講習会前後のアンケートでは、すべての項目で知識が増え、放射線不安の軽減がみられた。また作業員約 1,500 に対してアンケートを行ったところ、我々の教育講習会の受講者は不安軽減効果がみられた。さらに e-learning など教材を作成した。今後は厚労省の被ばく低減対策普及啓発事業との連携を行い、教育講習会のプログラムを進めていく。

発表論文

日本放射線影響学会第 69 回大会

福 4-7
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
（東北大学大学院医学系研究科：准教授）

共同研究者：鵜飼　友彦
（結核予防会結核研究所臨床疫学部：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

東日本大震災のような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や放射線による健康影響の認識とともに、健康行動や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。また、本研究では、福島県の研究者との共同研究を行うこと、そして、公衆衛生学分野だけでなく、社会学などの研究者と共同研究を行うことも目的の一つである。これまでの研究成果として福島県民健康調査データを分析して、震災後の放射線被ばくのリスク認知と喫煙・飲酒状況の変化との関連についての報告がある（Ukai 2022）。最新の福島県民健康調査データを用いて、健康行動に影響する要因について分析する準備を進めた。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。2025 年度には上記①を深め、放射線曝露リスクが過大評価されている可能性が示唆され、深堀する研究テーマについて検討した。研究機関および共同研究者とのデータ共有に関する詳細な合意形成を図っており、並行して解析用コードの作成など、データの受領後即座に分析可能な準備を進めている。

発表論文

なし

福 4-8
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：准教授）
共同研究者：中山　健夫
（京都大学大学院医学研究科：教授）
森山　信彰
（福島県立医科大学医学部公衆衛生学講座：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）
受入研究者：坪倉　正治
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本課題では、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検討することを目的としている。

これまでの一連の事例研究に続き、今年度は安定ヨウ素剤の配布と内服に関する自治体レベルの検討を 2 件報告した。

事故当時の妊婦の安定ヨウ素剤服用率は 34.9％で子どもより低かったが、服用の有無によって出生児に要精密検査となる甲状腺異常は認められなかった。また、安定ヨウ素剤を服用したかどうかと甲状腺検査結果の関係を分析したが、要精密検査となる甲状腺異常や甲状腺の大きさ・所見に差はみられなかった。何れの検討からも、日常の十分なヨウ素栄養と低い被ばく線量が、甲状腺への影響を最小限にとどまったと考えられる。また、安定ヨウ素剤内服による副作用は小さいと考えられた。これらの調査は、安定ヨウ素剤の配布自治体の事例について、micro level（個人）の分析を通じた meso level（自治体）の 事例として示唆に富む。

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、得られた教訓について、報告していく。また、本課題で実施してきた事例研究を通じて、よりよい事例研究の報告の在り方についても検討していきたい。

発表論文

1. Nishikawa Y, Suzuki C, Oguro F, Goto A, Tsubokura M. Stable Iodine Intake During Pregnancy and Children's Thyroid Screening Outcomes After the 2011 Fukushima Nuclear Disaster in Japan: A Municipality-based Descriptive Study. Disaster Med Public Health Prep. 2025;19. doi:10.1017/dmp.2025.10048
2. Nishikawa Y, Oguro F, Suzuki C, et al. Stable iodine intake and thyroid screening outcomes after the Fukushima Nuclear Disaster: an observational study. J Clin Endocrinol Metab. Published online May 29, 2025:dgaf312. doi:10.1210/clinem/dgaf312

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
（東京理科大学創域理工学部：教授）
坂井　識顕
（日本原子力文化財団企画部：部長）
史　以凡
（東京大学大学院新領域創成科学研究科：大学院生）
小池　弘美
（東京大学ライフサイエンス研究倫理支援室：特任助教）
主原　愛
（東京大学大学院新領域創成科学研究科：助教）
受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

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 ～ 2024 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関係者に共有するとともに、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実かつ適切に伝える手法に関する知見を提供することを目指している。

前年度は「処理水の海洋放出」や「ふだんの原子力やエネルギー、放射線に関する情報源」などに着目したが、2024 年度調査結果については特に後者について分析を深めた。前回調査に引き続き、新聞・テレビ情報番組の若年層離れが目立ち（44 歳以下は 30% 以下）、テレビニュースは年代を問わず日頃の情報源として定着（どの層も 6 割超）している。若年世代（24 歳以下）は学校、X（旧 Twitter）が高く、LINE、YouTube がやや高い（学校での情報と SNS・インターネットで情報の複合）回答率なので、この傾向を念頭においた情報体系の整備が重要であろう。青年世代（25-44 歳）は検索サイト上のニュース、LINE、X（旧 Twitter）がやや高く、壮年世代（45-64 歳）はテレビニュースと検索サイトニュースがやや高い。高齢世代（65 歳以上）はここ数年でインターネット関連の回答が増加傾向で、新聞、テレビニュースが高く、テレビ情報番組、ラジオ、自治体の広報誌、マスコミのニュースサイトがやや高い。

特筆すべき点に、放射線に関連した関係者の見解として、“「知識保有量」で問うている項目はすべて中学校の教科書に記述のあるものであるため、それを「知らない」のままで済ませてしまうことにはかなりの抵抗感がある。現代社会の構成員として「知っておくべき情報」と位置づけ、関連業界として対応の強化をすべきではないか”のような意見があったことにも注目しつつ、引き続き世論を追跡し、分析を試みたい。

発表論文

Activities of Fukushima Support Project
Reiko FUJITA;Takeshi IIMOTO;Michitaka SASOH
Progress in Nuclear Science and Technology 8 0 373 376 (2025)

Review of Articles Related to the Accident at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Published in the Japanese Journal of Health Physics: Opinion and Others (Secondary Publication)
Shogo Takahara;Takeshi Iimoto;Takayuki Igarashi;Masako Kawabata
Journal of Radiation Protection and Research 50 1 1 9 (2025)

Review of Articles Related to the Accident of TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station
Published in the Japanese Journal of Health Physics: Risk Communication (Secondary Publication)
Takeshi Iimoto;Kato Masahiro;Nobuyuki Hamada;Tsuyoshi Maeda;Akira Yoshida
Team in Charge of Risk Communication of the WG for Reviewing Articles Related to the Accident on 1F
Journal of Radiation Protection and Research 50 1 10 14 (2025)

福 4-10
放射線災害時における診療体系に関するアンケート調査

研究組織
共同研究代表者：坪川　典史
（広島大学病院呼吸器外科：助教）
受入研究代表者：見前　隆洋
（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

放射線災害の頻度は決して高くないものの、自然災害や事故の際に一定の確率で起こりうるため、そのような特殊な緊急時における診療体制のあり方を事前に決めておくことは非常に重要と考えられる。また、その在り方に関しては、被災者側が考える最適解と医療者側が考える最適解には違いがあることが想定されるため、いずれも考慮した診療体制の構築が重要である。本研究では、大学病院に勤める医療スタッフおよび通院する患者さんに対して放射線災害を想定した診療の在り方に関してアンケート調査を行う。結果を統合することにより、患者側と医療スタッフ側が求める災害時の診療体制の共通点や相違点を把握することで、放射線災害時に最適な医療提供体制を構築する根拠データとすることが目的である。

研究を開始するところであり、今後データを集積していく状況である。

発表論文

なし

福 4-11
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、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、増感剤の検討について、従来のプラスミド DNA を用いた評価に加え、より生体影響に近い指標として、細胞内活性酸素種（ROS）生成を定量評価する系を新たに立ち上げた。放射線照射下において、ROS 蛍光プローブを用いて細胞内の ROS 生成量を可視化・定量化し、薬剤添加の有無による差異を評価している。その結果、特定のナノ粒子薬剤において、ROS 蛍光強度に明確な差が生じることを確認しており、放射線増感効果を反映した有望な指標となる可能性が示唆された。これらの ROS 生成は DNA 損傷の上流過程として位置付けられ、DNA 損傷指標との対応付けが可能である。

さらに、細胞レベルでの線量評価を目指し、マイクロ粒子シンチレータの発光を利用した新たな評価手法の開発を進めている。本手法は、単一粒子レベルでのエネルギー付与と発光応答を対応付けることで、従来困難であった微小スケールでの線量（マイクロドジメトリー）の可視化を可能とするものである。これにより、放射線による物理的エネルギー付与と、ROS 生成を介した DNA 損傷との関連として直接評価することが期待される。

関連する成果として、単一粒子シンチレータを用いた陽子線マイクロビームの特性評価に関する研究成果が、Physics in Medicine and Biology 誌に採択された。本研究では、微小領域における線量分布およびビームプロファイルを高分解能で評価可能であることを示しており、本共同研究で進めている細胞レベル線量評価手法の基盤技術とし

て位置付けられる。

今後は、ROS 生成評価系とマイクロドジメトリー手法を統合し、DNA 損傷を中心とした物理・化学・細胞応答の連関として定量的に評価する系の確立を目指すとともに、ナノ粒子薬剤の増感機構の解明および最適化を進める予定である。

発表論文

Yogo, K., Yasuda, H., Proton microbeam characterization using a single-particle scintillator, Physics in Medicine and Biology, accepted (2026).

福 4-12
放射線災害時における神経難病患者の安全確保

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）
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

本研究は、放射線災害時における神経難病患者の安全確保と診療支援体制の構築を目的としている。神経難病患者は、移動困難や人工呼吸器管理などの特性から、災害時において重大なリスクに直面する。本研究では、福島県における避難時対応や診療体制に関する情報を収集し、災害時に持続可能な神経内科診療ができることを目指している。今年度は、広島大学脳神経内科学教室から医師 1 名を 3 ケ月派遣した。ふたば医療センター附属病院で診療支援を行った。地域の診療に従事し、東日本大震災発災時の状況について被災者、現地職員からへのヒアリングをし、避難時の医療提供状況や患者のニーズを直接把握することに努めた。避難計画の整備、診療支援体制の課題、地域医療機関との連携、県外との連携の必要性について整理した。また、2024 年 1 月 1 日に起きた能登地震の診療支援の状況も参照した。今後、日本神経学会も含めた避難計画の整備と継続的な見直しが求められる。

発表論文

なし

福 4-13
放射線災害時における神経難病患者診療支援の構築

研究組織
共同研究代表者：菊本　舞
（広島大学病院脳神経内科：特任助教）
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

本研究は、東日本大震災以降、広島大学脳神経内科学教室が継続して行ってきた福島県における復興医療支援の一環として、放射線災害時における脳神経内科診療の質と持続可能性を向上させることを目的としている。具体的には、ふたば医療センター附属病院における診療支援と、福島県立医科大学脳神経内科学教室との交流を基盤とし、診療実績の後ろ向き解析と医師の意識調査を通じて、診療支援体制の強化および災害時特有の課題に対応する治療プロトコルの構築を目指している。

今年度は、広島大学脳神経内科学教室から医師1名を3ケ月派遣した。福島県立大学の診療、回診、カンファレンス等に参加し、日常の診療を共有した。また、災害時の実相を聴取した。今後も、継続的な医師派遣を行うことで、情報を共有して双方の日常診療の質を互いに高めると同時に、脳神経内科診療のレジリエンスを強化し、広島大学と福島県立医科大学の持続的な協力モデルを構築することを目指す。

発表論文

なし

福 4-14
リスクコミュニケーションツールとしてのPHITS利用のための福島県・宮城県境森林端での空間線量率データセット整備と解析

研究組織
共同研究代表者：原田　茂樹
（福島大学食農学類：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）
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）
笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究は、福島・宮城県境の宮城県筆甫地区森林端（森林エッジ：森林から居住・営農など他の土地利用へと変化する場所）を対象地とし、放射線環境動態把握・データセット整備・PHITS（三次元モンテカルロ粒子法計算ツール）を用いた空間線量率変動の再現を通じ、種々の要素の影響の見える化を図っている。その結果として、PHITSをリスクコミュケーションツール（リスクの情報提示にとどまらず、実際のリスク低減方策を示し一体的に検討するためのツール）として位置付ける。環境条件変化、除染など施策オプションの導入効果のシミュレーションが可能となり、地域での生活・営農などの在り方について様々な主体によるコミュニケーションが可能となる。

本年度は、まず、PHITSを基盤としたリスクコミュニケーション支援ソフトウェアの構築を見据え、その内部モデルとなる森林エッジにおける放射性Csの移動・再配置過程と空間線量率変動の関係の整理・解析を行った。2025年6月に森林エッジと周辺の森林斜面における空間線量率計測と2023年からの低減傾向の確認を経て、計測点の多い2013年9月－2022年11月の日降雨量と空間線量率変動の関係を解析した。基本的に低減傾向を示す空間線量率が、大雨後に上昇する、その後停滞するなどの現象が確認され、土壌層・落葉層内線源からの放射線挙動解析に加え、水文現象による対象エリア全体での線源の移動や流出の影響を考慮した解析をPHITSにより行う必要があることを確認した。そのため、PHITSにより水文流出の影響を表す、および汚染土壌層内のCs深度方向分布の時間変化の影響を表す、ための計算スキームについて基礎的検討を行った。また、原田・廣田（2025）において、さらに、モデルの中

で評価する介入オプション、すなわち、リスクコミュニケーション時に提案できるリスク低減方策除染技術の一つである「次亜塩素酸ナトリウムを用いた湿式酸化法」に注目し、その二つのバージョン（攪拌法：解放型機械混合系、と、密閉容器法：閉鎖型熱循環系）の処理条件について検討した。

地域のリスク低減と資源循環機能再現のコベネフィットによる地域活性化を目指し、バイオマス処理残渣森林還元のための洗浄（次亜塩素酸ナトリウムを除去する）方法の潜在力を確認した。今後、処理から残渣還元までのライフサイクルのコスト・エネルギーについても検討する。

発表論文

学会発表

原田茂樹，廣田誠子，福島・宮城県境の森林エッジにおけるCs水文流出と空間線量率変動，水文・水資源学会2025年度研究発表会，2025年9月 https://doi.org/10.11520/jshwr.38.0_355

原田茂樹，松木志帆，平野昴琉，脇山義史，森林バイオマスの湿式酸化法による減量とCs低濃度化：撹拌法と密閉容器法，復興農学会2025年度研究会，2026年3月

福 4-15
相談を受けて学ぶこと：双方向のリスクコミュニケーションを目指して

研究組織

共同研究代表者：久保田　唯史
（京都大学iPS細胞研究所：特定研究員）

受入研究代表者：松永　妃都美
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

受入研究者：アミール　偉
（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

本年度は倫理審査の進捗等の影響もあり、主に文献調査とコミュニケーション現場の視察に重点を置いて研究を行った。

リスクコミュニケーションに関する先行研究に関する文献調査を通じ、リスクコミュニケーションにおいては、自然科学の知識と同等以上に科学者以外の参加者が持つ「当事者性」が大きな要素を持ち、これら「当事者性」を反映した知見や考えがコミュニケーションの中で共有されることが重要であることを見出した。

これを福島第一原発事故の例に当てはめれば、震災発生時の被災地住民、あるいは震災後に移住した住民など、多様な事情を持つ住民の目線から捉えた震災、原発事故、放射線といったものに対する考えや知見の重要性が示唆される。より具体的には、これらの知見には彼らの価値判断が織り込まれており、それ故に「当事者性」として意義を持つと言うことが出来る。

一方で震災直後には、専門家が放射線量を元に「問題ない」「安全」といった専門家自身の価値判断を交えた情報提供が行われており、現在でも一部で見られることを鑑みれば、この点に福島のリスクコミュニケーションの課題や今後の発展に向けた糸口を見て取ることが出来る。

これらを念頭に置いて、本年度は長崎大学が会津大学と企画し、2026年1月10日に実施した除染土に関するセミナー・ワークショップにおけるコミュニケーションを視察した。

興味深い点として、セミナーの講演者からは、参加者（高校生や大学生）自身の判断を委ねる姿勢を窺うことができた。ともすれば放射線被曝量と健康影響の関連を専門家の観点から述べ安全性に関する見解を述べる、啓蒙・知識提供型のコミュニケーションもあり得る中で、数字としての情報は伝えつつ、危険や心配といった判断に関しては「自

分の物差しを持って判断し、示して欲しい」と聴衆に投げかける様子が繰り返し観察され、参加者からも地元住民ならではの視点で意見する様子が見られた。

前述の文献調査に基づいて考察すれば、講演者らは可能な限り自らの価値判断の要素を排除して説明を行い、その上で参加者の価値判断の意義を尊重することを心がけていたと言える。また、定量的な効果測定までには至らないものの、その姿勢が結果として参加者がそれぞれの見解を示し、互いの見解に耳を傾ける機会を確保することにも寄与ししていた可能性が示唆された。

発表論文

本年度のデータは主に内部検討材料として用いることを想定しており，論文・学会発表等を通じて公表することは企図していない。しかしながら，今回ワークショップの視察および参加者との非公式での意見交換を通じて得られた質的な知見は，リスクコミュニケーションの在り方を考える上で非常に有意義なものとなった。

次年度以降，公表を念頭に倫理審査を経た後，参加者へ公式なインタビュー調査を依頼し，ワークショップ視察で得られたプレリミナリーな知見について実証的に確認し，論文発表等へと繋げていきたいと考えている。

福 5-1
大気輸送モデルに基づく日本周辺の Bi-214 および Pb-214 の沈着分布

研究組織

共同研究代表者：李　翰庭
（東京大学大学院新領域創成科学研究科：大学院生）

共同研究者：飯本　武志
（東京大学環境安全本部：教授）

受入研究代表者：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

短寿命ラドン子孫核種である ^{214}Pb および ^{214}Bi は、地表から放出された ^{222}Rn の壊変により生成され、大気中でエアロゾル粒子に付着する。これらは降水時に雲内洗浄および雲下洗浄により効率的に除去され、地表沈着の急激な増加を引き起こす。その結果、環境γ線量率が短時間上昇する場合があり、通常の環境放射線モニタリングにおいて気象起源の変動を定量的に把握することは重要である。

本研究では、既存の WRF および HIRAT を用い、日本周辺における ^{214}Pb・^{214}Bi の輸送、湿性沈着および乾性沈着を解析するための処理手順を構築した。このデータは、UTC で 2012 年 12 月 1 日 0 時から 12 月 3 日 12 時まで、日本標準時では 12 月 1 日 9 時から 12 月 3 日 21 時までの 21 時刻を含み、水平解像度 48 km、時間解像度 3 時間である。本段階では、WRF 出力の後処理、品質確認、領域抽出、および HIRAT 入力データ作成手順を確認することを目的とした。

全領域の極値が低緯度西太平洋の強降水や高標高域の低地表気圧に影響されることを避けるため、日本周辺領域として 24-46° N、122-150° E を設定し、2,830 個の WRF 格点を対象に定量診断を行った。この領域では、最大 3 時間降水量が 23.67 mm/3 h、最大積算降水量が 53.87 mm であった。また、1 mm/3 h を超える降水域は最大 1,195,776 km^2、5 mm/3 h を超える強降水域は 472,320 km^2 に達し、湿性沈着を引き起こす明確な降水条件が確認された。

降水イベントは約 57 時間継続し、降水重心は約 193.81 km 移動し、平均移動速度は 61.55 km/h であった。これは降水系が静的な局地降水ではなく、明瞭な時空間変化を伴うイベントであったことを示す。これらの結果は、HIRAT による ^{214}Pb・^{214}Bi 湿性沈着域の移動や沈着ピーク時刻を解釈するための定量的基礎となる。標準化した気象場は、HIRAT における ^{222}Rn→^{214}Pb→^{214}Bi 壊変系列、気体・

粒子分配、湿性・乾性沈着計算の入力として整備した。

本段階では、WRF 出力を HIRAT 入力へ接続する解析手順を整備し、日本周辺の降水・風場・沈着に関わる気象条件を定量化した。今後は、HIRAT による湿性・乾性沈着量を算出し、降水との時間関係および環境γ線量率観測との対応を検証する。

発表論文

ERAN 学会発表 2026 年 3 月　日本周辺における Pb-214 および Bi-214 の大気拡散・沈着過程の解明

福 5-2
放射線感受性の個人評価方法の確立

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：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：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

放射線影響は確定的影響、確率的影響ともに疾患が発症するのに個人差がある。被ばく管理は、法令による個人限度だけでなく、個人別放射線感受性が把握可能であると、より放射線影響低減に有用である。

今回、8 週齢及び 20 週齢で購入できる C57BL/6j マウスを使用し、採血を顎骨穿刺より行い、血液に対しγ線を 5Gy 照射した。血清と血餅を分離し、血餅よりタンパクを抽出し p53 を測定した。血清からは 8- ハイドロキシグアニン（8Oh-Gua）を評価した。どの週齢とも p53 が多い方が 8Oh-Gua が少なく、p53 が少ないと 8Oh-Gua が多かった。前者は長命で、後者は短命群である傾向があった。

今後は匹数を増やして評価し、初期の酸化ストレスと p53 遺伝子の変化との関連を確実にしていくとともに、炎症系サイトカインなどバイオマーカーとなる因子を検討していく。

発表論文

なし

福 5-3
放射線災害時の屋内退避に関する具体的な運用の検討と原発周辺住民の意識調査

研究組織
共同研究代表者：齊藤　良佳
（仙台厚生病院病理診断科：医師）
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

本研究は、原子力災害時における屋内退避の具体的運用の確立を目的として実施している。まず、原子力規制庁において2024年4月より設置された検討チームに関する分析については、これまでの会合における議論の推移を整理するとともに、屋内退避の開始・解除要件および退避中の生活に関する合意事項の体系化を完了した。さらに、自治体から提示された課題や意見についても整理を終えている。加えて、新たに実施されたパブリックコメントの内容を収集し、日本の一般市民の意見を分析に組み込み、論文化に向けた検討を進めている。

次に、原発周辺地域の実態把握を目的としたインタビュー調査については、医療機関および介護施設、自治体を対象とした聞き取りをすでに完了しており、現在は得られたデータをもとに課題およびニーズの抽出・分類を進めている。また、能登半島地震を踏まえた事例分析についても、志賀原発周辺の自治体および関係施設への調査を終え、防災意識や対応の変化について整理を進めている段階である。さらに、②および③の結果を比較検討することで、地域特性や災害経験の有無による差異の分析にも着手している。

発表論文

論文作成中

福 5-4
東日本大震災の学びを活かした健康弱者の屋内退避と緊急避難に向けたBCP策定マニュアルの整備

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：客員研究員）
共同研究者：及川　友好
（南相馬市立総合病院脳神経外科：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：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：主任教授）
受入研究者：山本　知佳
（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

福島第一原発事故後、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。この中でも、UPZ（緊急防護措置を準備する区域）に位置した病院は、情報が少ない中で事業を継続する必要があったが、それには人的・物的ともに大きな困難が生じたことがわかっている。一方、原子力規制委員会では、福島第一原発事故を経て、屋内退避の運用に向けた課題整理が行われているが、これは大枠を示す目的で策定されており、現場での実運用可能なレベルまでは細分化されていない。さらに、他の原子力発電所地域の病院では、原子力災害時の屋内退避の実運用について不安の声が聞かれている。

UPZに所在する医療機関では、原子力災害・複合災害におけるBCPの策定が必要だが、その策定プロセスは標準化されていない。そこで、本研究では、福島県内の医療機関での東日本大震災当時の屋内退避の事例を参考に、BCPのモデルケースを策定することを目的としている。

本研究では、①UPZでの屋内退避における課題の整理　②当該原発エリアにおける課題の文献調査　③①と②を反映したBCPの策定　④③で作成したBCPを用いた机上訓練とその結果を受けたBCPのブラッシュアップ　を通じて、原子力災害におけるBCP策定の困難ポイントの抽出と、他地域でも応用できるBCP作成マニュアルの制作を行う。

2025年度は、①および②と当該地域における屋内退避

上の課題に関するインタビュー調査と BCP 作成に着手した。2026 年度以降は BCP の完成と机上訓練、論文作成等を行っていく計画である。

発表論文

第 31 回日本災害医学会総会・学術集会　シンポジウム 10『病院・福祉施設の籠城支援を考える』「福島第一原子力発電所事故における病院の屋内退避（籠城）の経験と支援の必要性」

福 5-5
放射線事故後の遡及的個人線量評価に有効なラジオフォトルミネッセンス線量計の研究開発

研究組織

共同研究代表者：川本　弘樹
（東北大学大学院工学研究科：助教）
受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

予期せぬ放射線災害後、時間をおいて臨床症状が現れた場合に、経過時間を考慮して正確な被ばく線量を遡及評価する有効な方法は確立されていない。そこで我々は、高線量被ばくが疑われる患者の個人線量と被ばく時期を推定する技法として、蛍光強度が放射線線量に応答する新規ラジオフォトルミネッセンス（RPL）ガラス SAPANS に着目した。SAPANS は、個人被ばく線量計として実用化されている RPL ガラスである FD-7 と比較して優れた対候性を示し、放射線曝露後の蛍光強度変化の挙動が緩慢であることから、遡及的被ばく線量計測により適した材料の候補である。しかしながら、SAPANS 中における基礎的な電子・正孔挙動の知見は乏しく、その緩慢な経時変化挙動の根源や、FD-7 との特性の相違が生じる原因は明らかにされていない。そこで本研究では、SAPANS における蛍光中心生成機構を明らかにするとともに、放射線災害に備える技術としての実用化を目指して研究開発に取り組む。

今年度には、読み取り時の励起光や自然光曝露が線量応答に与える影響を評価するため、放射線照射後の SAPANS 及び FD-7 に UV 光を長時間照射し、蛍光強度と電子スピン共鳴スペクトルの経時変化を計測した。その結果、高強度かつ長時間の UV 照射により蛍光強度が減衰し、SAPANS においては約 1000 min 照射後には放射線照射前と同程度の強度まで低下することが分かった。そのメカニズムとして、2 価の銀からリン酸基への正孔移動、銀の二量体の解離と、生成した 0 価の銀から他の捕獲サイトへの電子移動、さらにそれらの電子・正孔の再結合による放射線未照射状態への回帰が提案された。加えて、UV 照射時の挙動を FD-7 と比較すると、SAPANS の方がより UV 光に対して高い安定性を示すことが明らかとなった。

今年度の研究において電子・正孔挙動が UV 照射時の意図しない加熱の影響を受けていることが示唆されたため、今後は、SAPANS における放射線応答信号の熱による変

動機構を、蛍光強度及びESR信号強度の双方の観点から解析を行う。

発表論文

原著論文

Hiroki Kawamoto, Hiroshi Yasuda, Soheli Aghabaklooei, Keusuke Asai, “Investigation on the mechanism underlying UV-induced reductions in radiophotoluminescence and electron spin resonance signals in Ag-doped alkali phosphate glass”, Int. J. Radiat. Biol., in press

国内発表

[1] 川本弘樹，保田浩志，Soheli Aghabalkooei，浅井圭介，「耐候性ラジオフォトルミネッセンスガラス（SAPANS）への紫外光照射の影響」，2025年第72回応用物理学会春季学術講演会，2025年3月14日（金）～17日（月），東京理科大学野田キャンパス＆オンライン

[2] 川本弘樹，保田浩志，Soheli Aghabalkooei，浅井圭介，「Si含有銀添加リン酸塩ガラス（SAPANS）への紫外光照射の影響」，セラミックス協会 2025年年会，2025年3月5日（水）～7日（金），静岡大学 浜松キャンパス，静岡県

福 5-6
緊急時被ばく対応に有効な色素ゲル線量計の素材及び読取法に関する研究開発とその応用

研究組織

共同研究代表者：三好　弘一
（徳島大学放射線総合センター：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

【研究内容】ウエアラブル線量計を実現するために、PAISiNのサイズについて4 × 1 × 0.1 cm型ガラスセル、4 × 1 × 0.5 cm型プラスチックセル、1.5 × 1.5 × 0.4 cm型プラスチックセル、0.8 × 0.8 × 0.4 cm型プラスチックセルを用いた4種類のPAISiN調製とそのX線線量依存性を調べた。その場線量測定では、iPhoneによる撮影画像をWeb版Image J. JSソフト及び色調べアプリを用いてX線照射・未照射部位の画像強度の自動読み取りを検討した。自動読み取りファイルのWeb版Excelでの取り込みと線量の自動計算を試みた。iPhoneの色調べアプリ得られた強度とImage Jで読み取った強度の線量依存性について相関関係を調べた。

【研究成果】PAISiNは、最小0.8 × 0.8 × 0.4 cm型プラスチックセルに調製することができ、X線照射10-30 Gyで赤色着色が線量依存性を示すと共に、X線照射後の経過時間に依存して消色することが確認できた。プラスチックセルでは、水分の蒸発を防ぐことができないため、約10日程度の期間で線量計として使用可能であることがわかった。1 cm角セルで調製したPAISiNゲルを、0.1 cmガラスセルに注入することでPAISiNゲル構造を維持したまま調製することができ、X線感度も10 Gyから確認できた。その場線量測定では、iPhoneを使用して得られた画像をWeb版Image J. JSソフトに取り込み、予め作成したマクロでX線照射・未照射部位の平均強度を読み取らせ、そのファイルをWeb版Microsoft Excelに取り込んだ後、予め作成したOffice scriptにより取り込んだファイルの画像強度から線量を自動計算させることができた。

【今後の展望等】使用期間限定のPAISiNプラスチックセルの調製とiPhoneとWeb版Image J. JSソフト及びWeb版Microsoft Excelを使用した自動線量測定によるウエアラブルなラジオクロミック線量計を用いて、プラスチック型セルのパターン別のX線線量と赤色着色のデー

タを取得して、それぞれ近似式を得てその場線量測定の実用化を目指す。また、実際の線量測定との比較から精度の検討を進め、実用化に向けての問題点を抽出したい。

【自己評価】以上の結果から、100% 達成できた。

発表論文

R8 年度に論文投稿予定

福 5-7
自然起源放射性物質における総合的な放射線防護体系の構築と適用

研究組織

共同研究代表者：小池　弘美
（東京大学ライフサイエンス研究倫理支援室：特任助教）
共同研究者：飯本　武志
（東京大学環境安全本部：教授）
黄倉　雅広
（東京大学環境安全本部：助教）
史　以凡
（東京大学大学院新領域創成科学研究科：大学院生）
受入研究代表者：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

自然起源放射性物質（NORM）は自然環境中に広く存在するとともに、社会・産業活動を通じて我々と密接に関わっている。一方で、NORM による被ばくは、その状況やカテゴリーが多様であるため、現行の放射線防護体系では必ずしも明確に分類できない場合があり、総合的な被ばく分類と防護体系の整備が求められている。本研究では、実例に基づき、NORM の合理的な取扱いおよび被ばく区分の枠組みを検討し、防護規準の提案を行った。

本研究で提案した被ばく区分の整理枠組みは、明確な境界値による区分ではなく、連続的な尺度に基づき、「被ばくのカテゴリー」と「被ばく状況」の二軸によって多様な被ばくを位置づける点に特徴がある。これにより、従来の整理では捉えきれなかった被ばくの特徴を、より詳細に把握することが可能となる。例えば、比較的高い線量で業務として被ばくする場合や、それが継続的に生じる場合には、現状公衆被ばくに分類されるものであっても、職業被ばくに近い性質を有する可能性があることを表現できる。このような整理から、「作業の性質」「継続性」「制御可能性」を踏まえ、業務性の強い被ばくについては計画被ばく状況として位置づけることを検討する必要があると考えられる。また、このような状況では、教育・訓練や管理体制を整備した上で、職業被ばくに準じた線量限度の適用も選択肢となり得る。さらに、公衆被ばくとして 5 年間で 5 mSv 程度の枠組みや、管理区域に適用されるほど厳格ではない柔軟な管理手法の導入も考えられる。加えて、適切な防護措置を講じる事業者を評価する仕組みの導入も有効である。

NORM 被ばくの取扱いは、その状況、制御可能性、継続性、さらには社会的受容性などに応じて多様であり、防護上の考え方については専門家間でも異なる意見が存在する。本研究で提案した、被ばくを二つの連続的な尺度で整理する枠組みは、こうした多様な見解を単に整理するにとどまらず、それぞれの根拠や前提条件を明確化しながら議論を行うための共通基盤として機能する点にも意義がある。

発表論文

NORM による被ばくの特徴を反映した放射線防護上の解釈と防護規準の検討，小池弘美，飯本武志．日本保健物理学会第 58 回研究発表会，2025 年 12 月 20 日

自然起源放射性物質の防護に関する新ガイドライン（2025）の解釈とその現場適用に関する一考察，小池弘美，飯本武志，日本放射線管理学会第 24 回学術大会，2025 年 12 月 15 日

NORM による被ばくの特徴を反映した放射線防護上の解釈と防護規準の検討，小池弘美，飯本武志，保健物理 60(1)55-62，2025 年 4 月 22 日

重 1-1
PFAS 感受性と DNA 損傷修復経路との関連解析

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：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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

PFAS（ペルフルオロアルキル化合物及びポリフルオロアルキル化合物の総称）のうち PFOS（ペルフルオロオクタンスルホン酸）や PFOA（ペルフルオロオクタン酸）は、人の影響の観点から、様々な科学的な議論がなされており、規制対象物質と指定されている。しかし、人体や生物への影響に関しては、統一的な見解はなされていない。これらを踏まえ、科学的根拠に基づく影響を調査するために、PFAS へ感受性を示す因子の探索を開始している。その感受性を示す因子として脂肪酸代謝関連因子が考えられており、PI3 キナーゼ関連との関連性を想定している。一方、DNA 損傷修復経路においても PI3 キナーゼが中核的な機能を果たしていることは周知である。本研究では、その交差を鑑み、双方の感受性との関連性を解析することを目的とした。

PI3K、AKT、mTOR のシグナル経路が活性化すると、放射線抵抗性が出現する。また脂肪酸代謝は、細胞膜を含む細胞内顆粒膜などとも関連しており、細胞の脆弱性を引き起す点からも放射線感受性が上昇することが予想される。また PFAS は脂肪酸様物質であることからも、酸化ストレスを誘発することも予想されます。これらより、まず PI3K、AKT、mTOR を抑制した細胞に対する脂肪酸への感受性が増大するかをコロニ形成や細胞毒性を観察した。昨年の報告では PI3K、AKT 経路の抑制された細胞では、脂肪酸、特にオレイン酸やリノール酸などの不飽和脂肪酸に感受性を示す傾向があることを示した。興味ぶかいことに、細胞種が異なることでパルミチン酸などの飽和脂肪酸に対する感受性が変化することが観察された。さらに DNA 損傷誘導を引き起す薬剤と併用した場合でもパルミチン酸処理でもその感受性の増減は観察されなかった。これら脂肪酸への感受性と DNA 損傷への感受性の相関性は興味が持たれる。

通常脂肪酸 CD36、FATP を介した取込みや FABP による細胞内輸送は細胞種によりことなり、FATP を抑制

した上皮細胞はDNA損傷に感受性を示すことを昨年報告したが、ガン細胞では、A549細胞を用いた実験では、その感受性が増大することを見出した。

これらの解析を来年度以降への解析につなげることを想定していまる。

発表論文

Toshiyuki Habu, Fumika Honma and Chizuru Kudo Safe Harbor Loci for Transgenic Research Genome Editing - Recent Advances and Applications DOI: 10.5772/intechopen.1009401 2025年4月

重 1-2
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
（東京都立大学理学部化学科：教授）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

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DNA損傷、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。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製した。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、それぞれの酵素が異なる経路の調節を行っていることが示唆された。遺伝学的比較により、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の基質同定について記載する。

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Histone H2AZは、ヒストンH2Aのバリアントタンパク質であり、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

Hosen MB, Kawasumi R, Hirota K (2025) The flap endonuclease-1 promotes cellular tolerance to a chain-terminating nucleoside analog, alovudine, by counteracting the toxic effect of 53BP1. Nucleic Acids Res 53

Kawasumi R, R ET, Hirota K (2025) Targeting Genome Maintenance Defects of Cancers Using Chain-Terminating Nucleoside Analogs. Cancer Sci

Nishizawa E, Ohkubo H, Kawasumi R, Tsuda M, Hirota K (2025) Proofreading exonuclease activities of Polδ and Polε differentially contribute to the removal of chain-terminating nucleoside analogs. DNA Repair (Amst) 153: 103885

Okuda M, Fujii M, Kawasumi R, Hirota K (2025) Genetic analysis reveals a timing-dependent functional interplay between Polζ and Polη in translesion DNA synthesis upon UV damage. DNA Repair (Amst) 157: 103919

Washif M, Kawasumi R, Hirota K (2025) PrimPol-mediated repriming elicits gap-filling by template switching and promotes cellular tolerance to cidofovir. DNA Repair (Amst) 145: 103787

重 1-3
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）
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

放射線等の外的ストレスによる DNA 二本鎖切断は致命的な損傷であり、その修復には *XRCC5* 遺伝子がコードする Ku80 タンパク質が不可欠な役割を担う。この機能が欠損した細胞では未修復の DNA 損傷が蓄積し、それが細胞老化を誘発して最終的には個体全体の老化へと波及する。しかし、遺伝子変異の蓄積がどのようなプロセスを経て個体の老化として顕在化するのか、そのメカニズムには未解明な点が多く、生物種による差異も普遍的な理解を難しくしている。本プロジェクトではモデル動物として発生が速いゼブラフィッシュを採用し、CRISPR/Cas9 法で XRCC5 欠損ゼブラフィッシュの作製に成功した。過去の共同研究において、この個体が著しい寿命短縮や早老に似た表現型を呈することを実証している。本年度はモデルの特性をさらに深掘りすべく、広島大学原爆放射線医科学研究所のガンマセルを用いた放射線照射実験を実施した。XRCC5 欠損個体の放射線感受性を解析した結果、放射線によって顕著な細胞死の増加や小頭化といった深刻な異常が引き起こされることに加え、細胞分裂の著しい低下が確認された。さらに、観察された個体レベルの異常を遺伝子の動態から裏付けるため、1 個体丸ごとから RNA を抽出する 1 個体 RNA-Seq 解析を実施し、細胞増殖に関係しうる遺伝子の発現量に変化が生じている兆候を捉えている。今後は個体レベルの異常を遺伝子レベルで論理的に説明するための更なる解析が不可欠である。

発表論文

Ujibe, K., Kashima, M., Kataoka, M., Shimada, R., Okamoto, M., Kobayashi, I., Wada, S., Matsuda, H., Sakamoto, S. and Hirata, H. (2026) Deficiency of Werner RecQ-type DNA helicase causes premature malnutrition in zebrafish. iScience. 29(3): 114760.

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
（茨城大学学術研究院基礎自然科学野：教授）
受入研究代表者：阿久津シルビア夏子
（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

本課題では、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との関係に着目し、NBS1 が関わる DNA 損傷修復過程の詳細の解明を目的としている。NBS1 は、RAD50/MRE11 と複合体（MRN 複合体）を形成し、放射線による DNA 二本鎖切断損傷修復（DSB）形成に応答した複合体の局在および修復活性の制御のみならず、細胞周期チェックポイント、テロメア維持、アポトーシス制御など、多様なゲノム損傷に対する応答を制御するタンパク質である。とりわけ、自身は酵素活性を持たず、RAD50/MRE11 複合体の局在や ATM キナーゼとの相互作用を制御するという特徴的な役割とドメイン構造は、DSB 修復を標的とする創薬にもつながるため、NBS1 の機能解明が進めば、生物が持つ普遍的なゲノム維持機構が明らかとなるのみならず、がん放射線治療効果の改善など医療応用への展開も期待できる。これまでに、DSB 修復における NBS1 機能と体細胞突然変異誘発の関係解明を目指し、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、標的遺伝子への部位特異的 DSB 導入で生じる体細胞突然変異体の頻度および変異スペクトルの解析を進めるとともに、NBS1 制御に関わる DNA 損傷応答キナーゼ活性の阻害が突然変異に与える影響も解析して論文公表した。今年度は昨年度に引き続き、放射線照射で生じる NBS1 フォーカス形成効率を変化させる化合物の探索を進めてきた結果、NBS1 フォーカスの形成に作用する化合物候補を複数絞りこむことができた。次年度以降は、候補化合物が NBS1 に直接作用しているのか否かを確認する実験を実施し、候補化合物の作用点を明らかにしたいと考えている。

発表論文

当該年度は該当論文がありません。

重 1-5
放射線により誘発される DNA 損傷除去修復機構の解明と医学応用

研究組織
共同研究代表者：丹伊田　浩行
（浜松医科大学分子生物：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

放射線照射により発生する DNA 損傷はさまざまなものがあるが、その中にはヌクレオチド除去修復（NER）により修復される種類の損傷が含まれる。申請者はこの NER 経路において中心的な役割を果たすヌクレアーゼ XPF-ERCC1 の機能について解析を行い、アルギニンメチルトランスフェラーゼ CARM1 による XPF のメチル化が ERCC1 との複合体形成を促進しタンパク質の安定性を担保していることを報告した（Niida et al., Nucleic Acids Res. 2025）。このヌクレアーゼは放射線による DNA 損傷において DNA 二本鎖切断（DSB）、DNA- タンパク質架橋（DPC）修復において必要とされるがこのときにも CARM1 による影響が認められる。今後の方針として放射線照射後に XPF 上のアルギニン残基のなかで CARM1 依存的なアルギニン部位が存在するのか、このメチル化が抑制された時に DSB, DPC といった損傷の修復が遅延してしまうのかを検討していく。

発表論文

Niida H*, Ito M, Iijima K, Motegi A, Ogihara R, Akiyama H, Uchida C, Sakai S, Ohhata T, Hatano A, Hirose M, Ogura A, Matsumoto M, McDonald QN, Kitagawa M. CARM1/PRMT4 facilitates XPF-ERCC1 heterodimer assembly and maintains nucleotide excision repair activity. Nucleic Acids Res. 53:gkaf355. Doi:10.1093/nar/gkaf355. (2025)

重 1-6
放射線誘発 DNA 損傷に対する耐性におけるがん抑制因子の機能

研究組織
共同研究代表者：内田　千晴
（浜松医科大学光医学総合研究所尖端研究支援部門：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

がん抑制因子 RB ファミリーは p53 と並ぶ重要ながん抑制因子であり、がん化メカニズムに関する先行研究は多く報告されているが、放射線照射の影響との関連はほとんど明らかでない。私達は RB ファミリーである p130RB2 が、相同組換え修復（homologous recombination repair: HRR）促進作用をもつ Rad51 に対する抑制性制御因子と相互作用すること、p130RB2 の発現抑制は、長時間複製阻害や X 線照射後の培養がん細胞における Rad51 抑制因子の核内集積（foci）を減少させることを見出した。一方、X 線照射 4 時間後の S/G2 期細胞におけるガンマ H2AX foci を観察すると、コントロールよりも p130RB2 発現抑制下で減少していること、逆に Rad51 foci は p130RB2 の発現抑制下で増加していることがわかった。また p130RB2 の発現抑制は、長時間複製阻害後のがん細胞の生存率を上げる傾向を示した。これらの結果から、p130RB2 発現抑制による Rad51 抑制因子の機能喪失が、がん細胞の Rad51-HRR の異常亢進をもたらし、細胞死を回避させたと考えている。今後は p130RB2 機能抑制による HRR 活性の変化や染色体不安定性への影響を調べると共に、p130RB2 と結合する Rad51 抑制因子の機能解析も進める予定である。R7 年度は免疫蛍光染色条件の検討と HRR 活性アッセイのための GFP 発現細胞の準備に時間を要した。これらの実験の安定した条件を確立し再現性を確認することも必要である。

発表論文

本研究における仮説に至った実験データについては，日本放射線影響学会第 67 回大会（ポスター）にて発表したが，2025 年度は仮説検証段階であり，学会で公表しなかった。

本共同研究グループ内ワークショップにおいて，進行中の実験結果の発表を行い，実験系の提案や結果考察・意見をいただいた。

重 1-7
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
（順天堂大学医学研究科：先任准教授）
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

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た。

我々の網羅的な解析から、機能未知の新規低酸素応答遺伝子が多くみいだされているが、その中から特定の細胞で発現が認められる HMGN5 を新たに解析した。各種細胞株において HMGN5 発現量は様々であり、細胞増殖能と関連する可能性が示された。HMGN5 強制発現口腔がん細胞では、細胞増殖能の亢進および放射線耐性化し、逆に特異的 siRNA を用いて HMGN5 を抑制した細胞では、致死的な増殖抑制効果を認め、放射線感受性も亢進した。非接着条件で培養した際、HMGN5 強制発現細胞はより大きなスフェアーを形成することも示された。HMGN5 下流シグナルを網羅的に観察するための RNA-seq 解析が現在進行中である。

一方、DNA 修復において極めて重要な BRCA2 に関して、多発性乳がんを患い、BRCA2 関連がんの顕著な家族歴を持つ日本人女性より、RNA スプライシング時のエクソン 19 スキッピングを引き起こし、機能を損なうことが予想された極めて稀な生殖細胞変異を見出した。機能的影響のさらなる検証に興味が持たれた。

発表論文

1. Sasaki R, Eguchi H, et al. Reclassification of a BRCA2 variant, c.8487G > a (p.Gln2829Gln) located at 3' end of exon 19, from uncertain significance to likely pathogenic based on splicing
2. Semba R, Eguchi H, et al. Two-hit events occurred independently in bilateral breast cancers in a germline double heterozygous carrier for BRCA1 and BRCA2. Breast Cancer. 2025;32(6):1472-1479.
3. Matsui H, Eguchi H, et al. Comparison of Somatic Mutations in Primary Squamous Cell Carcinomas of

the Hypopharynx and the Esophagus Developed in Individual Patients. Head Neck. 2025;47(11):3028-3038.
4. Fukazawa T, Tanimoto K, et al. ADAM32 Oncogene in Hepatoblastoma is Regulated by IGFBP2. Cancers 2025, 17(11):1772.
5. Fumoto S, Tanimoto K, et al. Unique Function in Cancer Stemness and Prognostic Significance of EMX2 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Biomedicine 2025, 13(6):1373.

重 1-8
造血幹細胞における BRCA1/2 の機能の解析

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基礎医科学研究分野：主任研究員）
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

放射線被ばくなどにより生じる DNA 損傷修復機構には、相同組み換え（HR）と非相同末端結合（NHEJ）による修復経路が存在する。*BRCA1/BRCA2* 遺伝子は、DNA 二重鎖切断損傷時における DNA 修復経路の 1 つである相同組み換え修復に必要な遺伝子であり、家族性乳がん・卵巣がん症候群のほかファンコーニ貧血の原因遺伝子でもある。両者とも遺伝子変異によって相同組み換え修復経路の機能が低下するとともに染色体不安定性が引き起こされることにより疾患を発症すると考えられているが、発症のメカニズムは不明のままである。また、*BRCA1/2* 遺伝子変異による疾患発症のメカニズムを解明するために、様々な遺伝子改変動物が作製され解析されてきたが、BRCA1/2 の遺伝子改変マウスの多くが胎生致死の表現型を示すことにより、未だ不明な点が多い。

これらの問題点を克服するために AID（Auxin-Inducible Degron）システムを用いた新規遺伝子改変マウスの作製を行った。この AID マウスは植物ホルモンのアナログである 5Ph-IAA 投与により、全身で BRCA1/2 タンパク質が分解する遺伝医改変マウスであり、5Ph-IAA 投与期間の間だけ目的のタンパク質を分解することが可能である。

作製した BRCA2-AID マウスの解析から、BRCA2 の喪失は急性のミトコンドリア ROS 上昇を引き起こし、その結果、8- オキソグアニンの蓄積と NAD^+ およびグルタチオンの枯渇を特徴とする全身的な代謝危機を誘導することが明らかとなった。

今後、慢性的な BRCA2 喪失状態を誘導することにより、ファンコーニ貧血や発がんの発症メカニズムの解明に繋げていきたい。

発表論文

発表論文

なし

学会発表

- 第 28 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ（3R workshop 2025）
- TOBIRA 第 13 回研究交流フォーラム
- 第 13 回 DDR 研究会

重 1-9
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

＜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相同末端結合（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、U4 snRNP に属する PRPF31 に着目して研究を行った。PRPF31 によりスプライシングに影響を受ける遺伝子を同定するため、がんにおけるスプライシングのデータベースである TCGA SpliceSeq のデータを用いて、PRPF31 の発現が高いサンプルと低いサンプルとでスプライシングパターンが変化する遺伝子を網羅的に調べた。その結果、PRPF31 の発現の高低により有意にスプライシングパターンが変化する HR 関連因子が複数見つかった。それらの HR 関連因子の mRNA 発現を RT-qPCR により確認したところ、ある HR 関連因子（HR 関連因子 X とする）の発現が PRPF31 をノックダウンした場合に有意に低下することがわかった。

＜今後の展望＞

PRPF31 ノックダウン細胞における HR 関連因子 X のタンパク質の発現量をウエスタンブロット法で確認する。また HR 関連因子 X の 1 次転写産物の各エキソンを増幅

するRT-qPCRプライマーを設計し、どのエキソンのスプライシングが異常になっているのかを調べる。

発表論文

＜発表論文＞

該当なし

＜学会発表＞

Motohiro Yamauchi and Haruma Mitani. A Data-Driven Approach to Uncover DNA Repair Regulation by Splicing Factors. 日本放射線影響学会第68回大会 / 第6回アジア放射線研究会議合同大会 ポスター発表　2025年10月23-26日　広島

重 1-10
3D培養細胞を用いた放射線照射時の細胞内挙動のライブイメージング解析

研究組織

共同研究代表者：柳原　啓見
（量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所：学振研究員）
受入研究代表者：阿久津シルビア夏子
（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

本研究では、3D培養細胞を用いた放射線応答のライブイメージング解析基盤の構築を進めている。

これまでに、安定した三次元構造を形成する培養条件を整備するとともに、長時間の生細胞観察に適した蛍光プローブの選択や撮影間隔の設定、温度・CO_2を含む環境制御条件の検討を行い、観察系の再現性向上を図った。また、放射線照射後の細胞内挙動を連続的に取得するための撮影環境の調整も進め、3D環境下での観察に適した基盤を構築しつつある。

今後は、これらの基盤をもとにDNA損傷や細胞死シグナルの初期動態を可視化し、3D環境における特徴的な放射線応答を解析することで、細胞内メカニズムの理解をさらに深め、技術基盤の確立につなげていく。

発表論文

なし

重 1-11
放射線誘発 DNA 二本鎖切断修復を促進するクロマチンリモデリング機構の解明

研究組織
共同研究代表者：奥村　光遥
（慶應義塾大学薬学部分子腫瘍薬学講座：大学院生）
共同研究者：宇波　大輝
（慶應義塾大学薬学部薬学研究科：大学院生）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究では、DSB 発生前後のクロマチン構造変化を解析するため、免疫蛍光染色を用いた高解像度顕微鏡による解析を行った。クロマチンリモデリング因子である MeCP2 をノックダウンすることで、DSB 近傍の γH2AX シグナルが異常に拡大することを報告している（Okumura et al., DNA Repair, 2025）。γH2AX シグナルは超高解像度顕微鏡により γH2AX nano foci を可視化することができるが、申請者らは 53BP1 が γH2AX nano foci 形成を促進することを見出した。また、53BP1 内の oligomerization ドメインが γH2AX nano foci 形成促進に寄与していることを見出している。現在はさらに詳しい分子機構について研究を行っている。また、部位特異的 DNA 切断を誘発する AsiSI アッセイ系を用いて、ChIP-seq 解析を行った。現在は、各 DSB 部位における γH2AX の広がりとクロマチン構造との相関について解析を行っている。また、AsiSI 以外の制限酵素を用いた部位特異的 DNA 切断アッセイを独自に構築するために、レアカッターと呼ばれる制限酵素を選定し、細胞に導入するためのベクターを作成し、現在培養細胞への導入を試みている。

発表論文

Kohei Tateno, Ken Okuda, Shunji Haruna, Mayu Isono, Takaaki Ishikawa, Hikaru Okumura, Ryota Hayashi, Ryuta Suzuki, Takumi Takahashi, Tamaki Saito, Takehiko Yokobori, Yuki Uchihara, Keiji Suzuki, Motohiro Yamauchi, Ken Shirabe, Hiroshi Saeki*, Atsushi Shibata*

Esophageal cancer cells exhibit heterogeneity in DNA double-strand break repair and G2/M checkpoint arrest associated with cell viability after ionizing radiation
Advances in Radiation Oncology, 2026

重 1-12
炎症性サイトカイン存在下での放射線照射誘発 DNA 二本鎖切断修復の解析

研究組織
共同研究代表者：磯野　真由
（慶應義塾大学薬学部分子腫瘍薬学講座：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

2025 年度は、ヒト正常線維芽細胞株 1BR-hTERT を炎症性サイトカインであるインターフェロン β（IFN-β）またはインターフェロン γ（IFN-γ）を添加した培地で 24 時間または 48 時間培養したサンプルを用いて RNA シーケンス解析を行い、DNA 修復関連遺伝子の発現変動について検討した。その結果、IFN-β および IFN-γ を添加して 48 時間まで培養すると、インターフェロン未添加条件と比較して、一部の相同組換え修復関連遺伝子の発現低下が見られた。その遺伝子群には、DNA 二本鎖切断（DSB）が生じた際に DSB 部位に集積するタンパクをコードしている遺伝子が含まれていた。2026 年度は、IFN-β（または IFN-γ）添加後 48 時間培養した細胞における DNA 二本鎖切断修復能について、フォーサイアッセイを用いて検討を行う。

発表論文

Kohei Tateno, Ken Okuda, Shunji Haruna, Mayu Isono, Takaaki Ishikawa, Hikaru Okumura, Ryota Hayashi, Ryuta Suzuki, Takumi Takahashi, Tamaki Saito, Takehiko Yokobori, Yuki Uchihara, Keiji Suzuki, Motohiro Yamauchi, Ken Shirabe, Hiroshi Saeki*, Atsushi Shibata*

Esophageal cancer cells exhibit heterogeneity in DNA double-strand break repair and G2/M checkpoint arrest associated with cell viability after ionizing radiation
Advances in Radiation Oncology, 2026

Ken Okuda, Shunji Haruna, Toshihide Muramatsu, Kohei Tateno, Mayu Isono, Kunihiro Miyazaki, Takahiro Oike, Haruka Okami, Takehiko Yokobori, Keiji Suzuki, Kensuke Otsuka, Akiko Takahashi, Yoshimasa Saito*, Atsushi Shibata*

Comprehensive analysis of DNA repair, morphological remodeling and immune-gene expression in patient-

derived biliary tract carcinoma organoids following ionizing radiation
Med Mol Morphol., 2026

重 1-13
ブレオマイシンが誘導する EB ウイルス陽性癌選択的な細胞死の研究

研究組織

共同研究代表者：飯笹　久
（島根大学医学部微生物学講座：教授）
共同研究者：岡田　俊平
（島根大学医学部微生物学講座：講師）
Tumurgan Zolzaya
（島根大学医学部微生物学講座：研究員）
Afifah Fatimah Azzahra Afmad Wadi
（島根大学大学院医学系研究科：大学院生）
Sungsirin Nitchatorn
（島根大学大学院医学系研究科：大学院生）
Hira Tanjina Afrin
（島根大学大学院医学系研究科：大学院生）
受入研究代表者：阿久津シルビア夏子
（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

ヘルペスウイルス科の EB ウイルス（EBV）は、成人の 90% 以上に感染し、B リンパ腫や NK/T リンパ腫、EBV 関連胃がんや上咽頭がんなどのがんを引き起こす。同様なヘルペスウイルス科の単純ヘルペスウイルスでは、アシクロビルなどが抗ウイルス薬として開発されている。それに対して、EBV に特異的な薬剤はいまだ開発されていない。我々は DNA 損傷応答（DDR）を介して細胞死を誘導するブレオマイシンが、EBV 陰性胃上皮細胞と比較し、EBV 陽性胃上皮細胞をより傷害することに気がついた。EBV 陽性上皮細胞では、ウイルスタンパク質として膜タンパク質 LMP2A が弱く発現し、核タンパク質 EBNA1、非翻訳 RNA である EBER、BART が発現している。LMP2A 欠損 EBV を感染させた胃上皮細胞では DDR 応答がウイルス非感染細胞と同等になり、溶解感染が抑制されていることが明らかとなった。従って、ウイルス感染に伴う DDR 増強は、LMP2A が必須遺伝子であることが明らかとなった。来年度は、LMP2A からの下流シグナルを解析し、DDR への経路を明らかとする。また研究成果の論文投稿を行う。

発表論文

1. SFK Inhibition Suppresses EBV-Encoded BART miRNAs and Induces Apoptosis in EBV-Positive

Gastric Epithelial Cells.
Liu Y, Tumurgan Z, Wai AP, Akter M, Wadi AFAA, Mizukami Y, Wada M, Okada S, Niino D, Murata T, Iizasa H, Yoshiyama H.
Cancers (Basel). 18(7):1082, 2026.

2. HDAC 阻害剤 SAHA はウイルスマイクロ RNA の発現を抑制し，EBV 感染細胞におけるアポトーシスを誘導する
飯笹久，劉雨新，岡田俊平
第 84 回日本癌学会学術総会 2025 年 9 月 25 日

3. Suppression of the expression of Epstein-Barr viral miRNAs induces apoptosis specifically in virus-positive cells
Hisashi Iizasa, Yuxin Liu, Moushumi Akter, Masami Wada, Hironori Yoshiyama, Shunpei Okada
第 26 回日本 RNA 学会年会 2025 年 7 月 8 日

4. チロシンキナーゼ阻害剤ダサチニブは Epstein-Barr ウイルスマイクロ RNA の発現を抑制しウイルス感染胃上皮細胞のアポトーシスを誘導する.
飯笹久，Yuxin Liu，Moushumi Akter，和田真実，吉山裕規，岡田俊平
第 38 回ヘルペスウイルス研究会．2025 年 6 月 20 日

重 1-14
核膜とゲノム DNA の安定性相互制御機構の解明

研究組織

共同研究代表者：上川　泰直
（広島大学大学院医系科学研究科：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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本計画では核膜損傷から DNA 損傷に至るメカニズムの解明をめざした。効率良く核膜に物理的ストレスを与える系として浸透圧ストレスを用いた。通常、ゲノム DNA の一部は核膜と相互作用しているが、申請者らは浸透圧ストレスによりこれらが乖離することを見出していた。2025 年度は高浸透圧下における核膜と DNA の乖離がゲノム安定性や細胞運命に及ぼす影響を明らかにするため、高浸透圧条件であっても核膜とゲノム DNA の乖離が起こらない細胞株、具体的にはラパマイシンの添加により重合するタンパク質 FKBP-FRB をヒストン H2B 及び Lamin B1 との融合タンパク質として安定発現する細胞株を樹立し、現在解析を進めている。骨格筋分化のモデル細胞である C2C12 において高浸透圧による核膜とゲノム DNA の乖離を誘導後、骨格筋への分化誘導を行い、その影響を検討中である。

2026 年度は *in vivo* における核膜損傷系として見出している血管周辺脂肪組織（PVAT）における核膜損傷とその応答反応の解明に加え、上記 *in vitro* 系を用いて核膜とゲノム DNA の相互作用制御がもつ生理的意義の解明を目指す。受入れ先研究室からは引き続き個体を用いた解析及び DNA 損傷応答に関する解析で御助言・御指導をいただく予定である。

発表論文

発表論文

Yasunao Kamikawa*, Zuqian Wu, Kazunori Imaizumi, Atsushi Saito. Severe hyperosmotic stress causes dysregulation of replication-dependent histone mRNA expression and induces DNA replication stress. J Biochem. 2026 Mar 9 *: Corresponding author

学会発表（口頭発表及びポスター発表）

上川泰直 *　呉祖倩　今泉和則　高浸透圧による核膜と DNA の相互作用変化とその生理的意義の解明．第 98 回日本生化学会年会．2025 年 11 月

重 1-15
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：浅井　健宏
（東京科学大学生命理工学院：特任研究員）
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

近年、放射線被ばくを含む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、哺乳類を含む高等動物においては特に未解明のことが多く、その生理的機能は依然として不明である。その中で、この翻訳開始には翻訳開始因子 eIF2A および eIF2D が一部関わることが報告されており、我々の研究グループも eIF2A 欠損（KO）および eIF2D KO に加えて、eIF2A/D 二重欠損（DKO）マウスを作出し、その表現型を解析することにより個体における生理機能の解明を進めてきた。本共同研究では、これら 3 種類の KO マウスを中心に、当研究室で独自に樹立した関連遺伝子改変マウスを用いて放射線感受性を解析することにより、放射線障害を引き起こすストレス応答機構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。

今年度は、昨年度に引き続き *in vitro* 実験として、東京大学において樹立した 3 種類の KO マウスおよび対照コントロールの野生型（WT）マウスから胎児線維芽細胞（MEF）を用いた解析を行った。広島大学原爆放射線医科学研究所において、これらの MEF に半致死量の放射線照射を行い、eIF2A KO と eIF2D それぞれ 1 つの遺伝子が欠損するのみで WT と異なる感受性を示すことを見出している。現在、DNA 修復に関わる因子の発現量、DNA 損傷の程度を 8-oxo-G などを測定して定量することにより、eIF2A、eIF2D を介した非古典的翻訳開始機構の役割の解析を進めている。

また、現在解析に使用している KO マウスは汎用系統の ICR 背景であるため、遺伝子機能解析の標準系統である C57BL/6 背景の KO マウスの作出および MEF 作製も同時に進めているところである。

重 1-16
遺伝子損傷応答因子 53BP1 の下咽頭癌における役割

研究組織
共同研究代表者：赤澤　祐子
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：教授）
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）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究は、DNA 損傷応答タンパク質である p53 結合タンパク質 1（53BP1）の発現様式に着目し、下咽頭扁平上皮癌（HPSCC）における新規分子組織学的バイオマーカーとしての有用性を検討したものである。53BP1 は DNA 二本鎖切断部位に集積して核内フォーカスを形成し、ゲノム不安定性の程度を反映する指標とされるが、HPSCC 診断への応用はこれまで明らかでなかった。

本研究では、HPSCC 患者 39 例から外科的または内視鏡的に切除された標本に含まれる計 125 病変を対象とし、免疫蛍光法により核内 53BP1 発現を解析した。昨年度の結果として、非腫瘍性上皮から低異型度異形成、高異型度異形成、扁平上皮癌へと進展するにつれて、53BP1 核内フォーカス数は段階的に増加することが示された。特に、不安定な 53BP1 発現パターンは、治療介入を要する病変を識別する独立因子として有意であった。

さらに、本年度は増殖マーカーである Ki67 との共局在解析により、腫瘍表層において深達度 1000μm 以上の腫瘍では、1000μm 未満の病変と比較して、増殖細胞内での 53BP1 フォーカスの共局在が有意に増加していた。これらの結果から、53BP1 核内フォーカスの発現様式は腫瘍の進展や増殖活性と密接に関連することが示唆された。

以上より、53BP1 は下咽頭腫瘍の進行度を反映する分子指標であり、組織学的診断の補助および予後予測に寄与する有用なバイオマーカーとなる可能性が示された。

発表論文

Kawasaki-Inomata H, Tabuchi M, Norimatsu K, Honda T, Matsuda K, Hashiguchi K, Yamaguchi N, Nishi H, Kumai Y, Nakashima M, Miyaaki H, Nakao K, Akazawa Y. Significance of P53-Binding Protein 1 as a Novel Molecular Histological Marker for Hypopharyngeal Squamous Neoplasms. Cancers (Basel). 2024 Aug 28;16(17):2987.

doi: 10.3390/cancers16172987. PMID: 39272845; PMCID: PMC11394016.

重 1-17
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附属放射線生物研究センター：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

オートファジーは、正常細胞においては腫瘍抑制的に働く一方、進行がんにおいてはがん化を促進することが知られている。このようなオートファジーのがん促進機構の解明は重要な課題である。

前年度までに、我々は機械学習を用いたがん転写データベース解析を通じて、オートファジーの下流において、放射線抵抗性獲得に関与するリン酸化酵素 PLK1 の転写レベルでの亢進と、その標的因子である RAD9 を同定した。さらに、放射線照射後のがん細胞集団において、PLK1 の発現レベルが細胞ごとに異なることから、オートファジー-PLK1 経路の制御もまた細胞ごとに異なる可能性が示唆された。

このような不均一ながん細胞集団が放射線抵抗性を獲得する機構として、オートファジーを介した分泌因子の放出が近隣細胞に作用し、集団として抵抗性獲得を促進する仕組みを明らかにし、その成果は論文として発表した（J. Biochemistry, 2025）。

細胞ごとに異なるオートファジー依存的シグナルネットワークは、時間とともに変化する動的な系であると予想した。その分子機構の解明には、従来の細胞集団が均一であると仮定した解析では不十分であり、単一細胞レベルでの解析手法の確立が必要であると考えた。

そこで本研究では、オートファジー-PLK1 経路による放射線抵抗性獲得が DNA 複製の亢進を伴うことに着目し、DNA 複製過程に焦点を当てた。DNA 複製はエチニルデオキシウリジン（EdU）を細胞に取り込ませた後、蛍光標識により可視化できる。EdU 蛍光染色像は細胞ごとに異なるパターンを示したことから、EdU 蛍光パターンはオートファジー-PLK1 活性の細胞間差を反映している可能性があると考えた。

まず、一見ランダムに見える蛍光シグナルから規則性を抽出するために教師なし機械学習を適用したところ、細胞は複数のグループに分類され、一定のパターンが存在する

ことが示唆された。そこで、PLK1 高発現により放射線抵抗性を人為的に誘導できる系を用い、PLK1 高発現細胞に特徴的な EdU 蛍光パターンの抽出を機械学習により試み、これに成功した。加えて、このパターンの中に放射線抵抗性と関連するものが含まれることを、既報のγH2AX フォーカスを用いた機械学習解析と統合的に評価することで見出した。これら一連の研究成果は Genes to Cells 誌に発表した。

発表論文

Acetylation-Dependent Histone H2AX Exchange Suppresses Pathological Senescence via MDC1 Degradation. Masae Ikura, Kanji Furuya, Yasunori Horikoshi, Satoshi Tashiro, Takuma Shiraki, Tsuyoshi Ikura. Molecular and Cellular Biology 2026;46(3):297-317

Machine Learning Extracts Radiation Resistant-Specific EdU Fluorescence Pattern in Cancer Cells. Masae Ikura, Tsuyoshi Ikura, Kanji Furuya. Genes to cells 2025; 30(5):e70050.

Autophagy promotes the acquisition of genotoxic resistance in cancer cells in a paracrine manner via upregulation of PLK1-RAD9A axis. Masae Ikura, Takuma Shiraki, Tsuyoshi Ikura, Kanji Furuya. The Journal Of Biochemistry 2025 ;178(2):97-107.

重 1-18
In situ における遺伝子損傷応答可視化による潰瘍性大腸炎および放射線性腸炎の発がんリスク解明

研究組織

共同研究代表者：赤澤　祐子
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：教授）
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）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究は、潰瘍性大腸炎（UC）における DNA 損傷応答（DDR）の実態を、p53 結合タンパク質 1（53BP1）の免疫蛍光解析により *in situ* で評価したものである。 UC では慢性炎症に伴う酸化ストレスにより DNA 二本鎖切断が生じ、53BP1 はその損傷部位に集積して核内フォーカスを形成する。本研究では、核内に 3 個以上または 1μm 以上の大型フォーカスを「異常」と定義し解析した結果、UC 粘膜では正常対照に比べて異常 53BP1 フォーカスが有意に増加していた。さらに、昨年度までの検討ではその出現頻度は Mayo スコア、内視鏡所見、組織学的炎症（Geboes score）と正の相関を示し、特に大型フォーカスが病勢との関連が強かった。寛解期や軽度炎症例においても 53BP1 異常は認められ、炎症が顕在化していない状態でも DNA 損傷が持続している可能性が示唆された。本年度は、UC における異型度と 53BP1 の特徴を精査した。予想と反し、53BP1 の異常フォーカスは UCI のほうが UCII（異型成）、UCIV（癌）と比較して多く見られた。おそらく、UC1 の炎症による遺伝子損傷応答にマスクされた可能性がある。それでも正常大腸粘膜と比較する UCIV では、53BP1 の異常フォーカスが見られた。以上より、昨年までは 53BP1 は UC における DNA 損傷の程度および病勢を反映する有用な *in situ* バイオマーカーとなり得ることが示された。

発表論文

投稿中

重 1-19
新規 Ligase4 変異細胞における末端結合形式の解明

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）
共同研究者：大東　正和
（大阪公立大学大学院理学系研究科：大学院生）
近松　海斗
（大阪公立大学大学院理学系研究科：大学院生）
安井　和海
（大阪公立大学大学院理学系研究科：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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

Ligase4（Lig4）は、非相同末端結合（NHEJ）経路で重要な働きを持つ DNA 結合酵素である。Lig4 変異を原因とするヒト疾患は Lig4 症候群と総称される。この変異部分における DNA 結合活性や他のタンパク質等の相互作用の違いにより、多様な病態を示すと予想されるが、その実態は不明である。

本研究では、新規 Lig4 症候群変異モデルマウス（Lig4 W447C/W447C）の繊維芽細胞を用い、その DNA 結合活性を評価することを目的とした。制限酵素の BamH1 粘着末端または EcoRV 平滑末端を持つ直鎖プラスミド DNA を基質とし、我々が樹立した不死化線維芽細胞抽出液を用いて *in vitro* 再結合実験を行った。結合活性評価は環状化産物のみ増幅するプライマーを用いて qPCR により行われた。*in vitro* 結合実験の T4 Ligase による陽性対象では、粘着末端と平滑末端でそれぞれ、約 30％と 16％の環状化が認められた。また、野生型細胞の抽出液を用いた場合、粘着末端と平滑末端でそれぞれ、約 31％と 1％の環状化が認められた。一方、Lig4 症候群モデル線維芽細胞において、粘着末端と平滑末端でそれぞれ、約 1.4％と 0.8％の環状化が認められた。一般的に粘着末端に対して平滑末端の結合効率は低下することが知られており、本研究の結果は Ligase 活性の挙動をとらえていると言える。また、Lig4 症候群モデル細胞の粘着末端結合活性は野生型の 1/30 に抑制されていた。一方で、平滑末端における野生型と変異型の結合能の差は、粘着末端のそれと比べると小さかった。qPCR による活性感度が 10^{-3}％あることから、ここで観察された低い活性は、アーティファクトではない。このことから、変異型に見られる僅かな結合活性が個体の維持に貢献している可能性がある。また、平滑末端では野生型と変異型における結合能の差が小さいことは、新規変異モデル Lig4 W447C/W447C の特徴かもしれない。

今後は、DNA 結合部分における、正確性あるいは変異スペクトラムを解析することで、W447C/W447 型変異の持つ特徴を明らかにする。

発表論文

発表論文：Promoted Miss rejoining of X-ray Radiation-induced DNA Double-Strand Breaks in Novel DNA Ligase IV-Deficient Mouse Cells
Radiation Research, Vol. 205, pp.70-77, 2025

学会発表：Analysis of DNA double-strand break end joining activity in a novel LIG4 syndrome model mouse, 第 68 回日本放射線影響学会（2025，広島）

重 1-20
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：助教）
古園　英嗣
（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

哺乳類のヌクレオチド除去修復（NER）の開始段階において、損傷認識因子 XPC による DNA 損傷部位の認識を補助する分子機構に関する研究を引き続き進めた。前年度までに、損傷部位と XPC との相互作用を補助する可能性があるクロマチンリモデリング因子の候補を複数取得したが、今年度はそのうちのいくつかについて解析を行った。特に多光子吸収を用いた局所紫外線刺激に応答した XPC の集積に対する促進効果から、当該クロマチンリモデリング因子の ATP 加水分解活性の重要性が示された。また、マウス細胞において XPC は低アセチル化クロマチン領域（クロモセンター）に局在する傾向を示すが、XPC およびその下流で働く TFIIH のサブユニット XPB を対象とする光回復後蛍光回復法や局所紫外線刺激を用いた解析を行った結果、高度に凝縮したヘテロクロマチン構造に生じた損傷であっても、損傷認識と修復開始を可能にするメカニズムの存在が示唆された。一方、無細胞 NER 反応系を用いた生化学的解析から、細胞内において高頻度で自然発生する DNA 損傷がそれ自体は NER の対象とならなくても、XPC の DNA 結合の足場として機能することで、近傍に存在する別の損傷の修復を促進する潜在的能力を有する可能性を見出した。さらには構造生物学や一分子解析の専門家との共同研究により、UV-DDB による紫外線誘発損傷の認識を制御する新たなメカニズムを解明するとともに、損傷認識以降の DNA 鎖切断に至る詳細な分子機構を提示することができた。今後は、XPC などの既知の損傷認識因子とは独立してヒストン修飾酵素やクロマチンリモデリング因子が損傷部位に呼び込まれる分子機構の解明を進めるとともに、ヘテロクロマチン領域における NER に特異的に関わる因子の探索、損傷クロマチン基質を用いた無細胞 NER 反応系を用いた解析などを進める予定である。

発表論文

An, S., Kusakabe, M., Kim, H.-S., Kozono, H., Cheon, N. Y., Kim, J., Kang, J., Jang, S., Sugasawa, K., Schärer, O. D., Lee, J. Y. XPC-RAD23B enhances UV-DDB binding to DNA to facilitate lesion search in nucleotide excision repair. Nucleic Acids Res. 53: gkaf463 (2025).

Matsumoto, S., Takizawa, Y., Ogasawara, M., Hashimoto, K., Negishi, L., Xu, W., Tachibana, H., Yamamoto, J., Iwai, S., Sugasawa, K., Kurumizaka, H. Structural basis of cyclobutane pyrimidine dimer recognition by UV-DDB in the nucleosome. Nat. Commun. 16: 9709 (2025).

Li, E. C. L., Kim, J., Brussee, S. J., Sugasawa, K., Luijsterburg, M. S., Yang, W. Pre-incision structures reveal principles of DNA nucleotide excision repair. Nature doi: 10.1038/s41586-026-10122-5 (2026).

重 1-21
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：バワール　ウジャール
（日本大学松戸歯学部：講師）
受入研究代表者：谷本　圭司
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

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を示した。さらに、低酸素シグナルを擬似的に活性化し赤血球生成を促進する腎性貧血治療薬（FG-4592）を用いて、放射線応答の変化を観察したところ、FG-4592 処理は、DEC2 を介して放射線抵抗性に寄与する可能性が明らかとなりました。また、C57BL/6 マウス由来の骨髄由来間葉系幹細胞（BMMSC）を、酸素濃度 1% の低酸素環境下で 48 時間、虚血を模擬した環境に曝露した実験を行った結果、低酸素プレコンディショニングは、BNIP3 をはじめとする主要なミトファジー調節因子の発現上昇を通じて、BMMSC のミトファジー、生存率、および修復能力を促進することを見出した。これらの結果は、低酸素プレコンディショニングを施した BMMSC が、組織修復のための有望なアプローチとして活用できる可能性を示唆している。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る。

発表論文

1. Lu C, Zhang H, Bhawal UK, Wang L, Li J, Chen P, Zhu L. Mast cells in the solid tumor microenvironment: Multiple roles and targeted therapeutic potential. Oncology Research, 2025,33(12), 3657-3678.
2. Kim I-S, Bhawal UK. Hypoxic preconditioning enhances mitophagy in BMMSCs. Journal of Bone Research, 2025, 13(2), 1-6.
3. Bains VK, Bhawal UK. Biomedical research publication in the age of artificial intelligence: Current prospects for balancing integrity and innovation. Journal of Healthcare Research and Education, 2025, 1(3), 1-9.
4. Fukazawa T, Tanimoto K*, Kojima M, Kanawa M, Hirohashi N, Hiyama E. ADAM32 Oncogene in Hepatoblastoma is Regulated by IGFBP2. Cancers 2025, 17(11):1772. DOI: 10.3390/cancers17111772.
5. Fumoto S, Tanimoto K*, Noguchi T, Hihara J, Hiyama E, Otani K, Ohtaki M, Shimada Y, Nishiyama M, Hiyama K. Unique Function in Cancer Stemness and Prognostic Significance of EMX2 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Biomedicine 2025, 13(6):1373. DOI: 10.3390/biomedicines13061373.

重 1-22
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：助教）

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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

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製し、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、がん細胞ではゲノム構造異常（SV）が極めて高頻度に出現し、それらはいくつかの領域に cluster を形成すると共に、SV と相関してコピー数変化（CNV）が生じている。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。昨年度、*myb* 遺伝子を含むゲノム領域のコピー数増加、遺伝子発現の up-regulation から、*myb* 遺伝子重複が本変異体での高発がんの一因である事を報告した。本年度は、1）myb を含む遺伝子領域中心にしたコピー数増加メカニズム解析と、2）コピー数減少領域に存在する遺伝子の検索を行った。1）本がんゲノムの特徴は、DSB site での Fold Back 複製に由来する inverted repeat や、BIR による染色体内・間での Template Switching の高頻度誘発である。myb 遺伝子増幅領域の SV と CNV の詳細な解析から、BIR の繰り返しによるによるゲノム DNA 断片（20-200kb）増幅が、*myb* 遺伝子を含む領域の重複要因である事を明らかにできた。2）本がんゲノムでは、コピー数が増加に加え、コピー数減少が頻繁に誘発されている。ゲノム欠損領域に存在するがん抑制遺伝子の検索を行ったところ、共通にコピー数減少している遺伝子が多数検出された。それらには、atr, cdk1, dicer, ercc2, parp1 など損傷応答や細胞周期制御に関与する遺伝子が含まれている。これら遺伝子群のハプロ不全の発がんへの関与が期待される。myb 増幅や、ハプロイド化したがん抑制遺伝子は、今後予定している組織学的解析の分子指標の有力な候補であると考えている。

発表論文

1）Nishiike Y, Maki S, Miyazoe D, Nakasone K, Kamei Y, Todo T, Ishikawa-Fujiwara T, Ohno K, Usami T, Nagahama Y, Okubo K. Brain-derived estrogens facilitate male-typical behaviors by potentiating androgen receptor signaling in medaka. Elife. 2026 Jan 13;13:RP97106. doi: 10.7554/eLife.97106.

2）Li H, Scheitle C, Hu X, Kaiber JJ, Todo T, Vallone D, Fischer R, Foulkes NS. 6-4 photolyase differentially modulates transcription in the vertebrate circadian clock. PLoS Genet. 2025 Dec 12;21(12):e1011971. doi: 10.1371/journal.pgen.1011971.

3）Li H, Scheitle C, Di Mauro G, Fuselli S, Fritsch-Decker S, Todo T, Weiss C, Vallone D, Lamparter T, Bertolucci C, Foulkes NS. Conservation of dark CPD photolyase function in blind cavefish. Nat Commun. 2025 Aug 11;16(1):7377. doi: 10.1038/s41467-025-62795-7.

重 1-23
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
（京都大学大学院生命科学研究科附属放射線生物研究センター：准教授）

共同研究者：井倉　正枝
（京都大学大学院生命科学研究科附属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

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複合体の役割を明らかにすることが目的である。これまでに我々は、放射線によるゲノムストレス損傷下において TIP60 によるリン酸化 H2AX（γH2AX）のアセチル化が、H2AX の交換反応を促し、細胞老化の進行を抑制することを見出している。今回、TIP60 に直接結合し、γH2AX の交換反応を促進させるヒストンシャペロン FACT を同定した。この直接結合を阻害する FACT のサブユニット SUPT16H の変異体遺伝子を発現させた細胞では、MDC1 の過剰蓄積と老化細胞の亢進が起こった。さらに我々は、アセチル化依存的に交換反応が促進された γH2AX は、蛋白質分解制御を担う VCP/p97 を活性化させ、γH2AX に直接結合し、MDC1 蛋白質を分解することを明らかにした。またこれまでに我々は、γH2AX foci の形状からがんシグナル活性の有無を判定する機械学習モデルの構築に成功しているが、今回、このモデルをさらに更新し、γH2AX foci の形状から、TIP60 による H2AX のアセチル化を阻害した時にみられる MDC1 蛋白質の安定化とそれに伴い蓄積する老化細胞が、がんシグナルが活性化した病的な老化細胞であることを明らかにした。今後は、MDC1 の過剰な安定化によってもたらされる病的老化細胞の抑制機構を解明し、放射線発がんリスク回避のメカニズム解明に取り組んでいきたい。

発表論文

発表論文

Ikura M, Furuya K, Horikoshi Y, Tashiro S, Shiraki T, Ikura T. Acetylation-Dependent Histone H2AX Exchange Suppresses Pathological Senescence via MDC1 Degradation. Mol Cell Biol. Jan 6:1-21. 2026 doi: 10.1080/10985549.2025.2596729.

学会発表

1. 「ヒストンセンシング：健康寿命未来予測への挑戦」井倉毅，第 26 回生命科学研究科シンポジウム　2025 年 6 月 12 日　京都市
2. 「実験者が AI との対話で築く健康寿命の未来予測への挑戦」井倉毅，福岡大学集中講義セミナー　2025 年 8 月 5 日　福岡市
3. 「代謝物の交換反応を介した細胞集団の生と死のバランスは，ヒストン状態のバラツキによって生み出される」 井倉毅，古谷寛治，井倉正枝，第 98 回日本生化学会大会　シンポジウム「シナジェティクス：別々に見たふるまいからは予測不可能なシステム全体のふるまい」2025 年 11 月 5 日　京都市

重 1-24
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
（広島修道大学健康科学部 健康栄養学科：教授）
共 同 研 究 者：石田　隆史
（福島県立医科大学医学部：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

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。核とミトコンドリアの DNA 損傷は相互の機能不安定性へとつながり得るため、本研究ではその相互関係、心血管疾患におけるそれらの関与について検討した。

研究成果①：心血管危険因子はミトコンドリア DNA 損傷を介して核 DNA 損傷を惹起すること、ミトコンドリア DNA 損傷により血漿に遊離ミトコンドリア DNA の増加し、その増加量は動脈硬化症の重症度と相関することを示した。現在、遊離ミトコンドリア DNA 量を心血管疾患におけるバイオマーカーとして測定できる簡便な定量機器の開発を試みている。

研究成果②：心血管危険因子の存在は核 DNA 損傷・ミトコンドリア DNA 損傷を惹起するが、そのような病態の基で心筋梗塞を発症した際、マクロファージの動員に影響を与え、予後に関与することを示した。

今後の展望：ミトコンドリアは、全ての細胞に存在するエネルギー供給器官として広く認識されている。そのミトコンドリアのエネルギー産生系の一部はミトコンドリア DNA によってコードされており、その損傷は細胞死や細胞老化に関与していることがわかってきた。また、炎症・免疫のハブとしての役割を果たす等の機能を通して様々な疾患に関与している。本研究により核 DNA 損傷とミトコンドリア DNA の crosstalk 及び心血管疾患における遊離ミトコンドリア DNA の血中濃度の診断的価値、心血管病における病態・予後への影響を示せれば、今後の種々の心血管疾患の早期診断、予後予測に役立てることができると考える。さらに本研究は動脈硬化性心血管疾患の創薬につながる可能性がある。さらに他の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やパーキンソン病などの病態解明の糸口になる。

発表論文

1. Sakai C, Kobayashi Y, Takahashi M, Juri Y, Sakai K, Hirokawa T, Sotomaru Y, Tashiro S, Nakano Y, Ishida T, Ishida M. DNA Damage Accumulation Impedes Cardiac Repair After Myocardial Infarction Because of Insufficient IL-10 Expression. Int Heart J. 2025;66:883-894.
2. Miyamoto S, Ishida M, Nakano Y, et al. Decreased plasma cell-free mitochondrial DNA may be a new biomarker of tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2024 Dec 15;417:132579.
3. Ishida M. Mitochondrial fusion and fission in vascular disease. Hypertens Res. 2024;47:2935-2938.
4. Ishida M, Sakai C, Kobayashi Y, Ishida T. Cigarette Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. J Atheroscler Thromb, 2024; 31: 189-200.
5. Kobayashi Y, Sakai C, Ishida T, Nagata M, Nakano Y, Ishida M. Mitochondrial DNA is a key driver in cigarette smoke extract-induced IL-6 expression. Hypertens Res. 2024 47:88-101.

重 1-25
ラット初期胚を用いた胚性ゲノム活性化機構に関する研究

研究組織

共同研究代表者：守田　昂太郎
（理化学研究所バイオリソース研究センター：開発研究員）

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

【研究内容】

哺乳動物の受精卵では、受精後にエピゲノムが急激に変化し、胚由来遺伝子が新規に発現する胚性ゲノム活性化（ZGA）が発生に必須である。本研究では、マウスとは異なり、家畜やヒトにより近いタイミングでZGAが起こるラット初期胚を用い、ヒストン修飾やその制御領域がマウスとどのように異なるのか、またZGAを制御する機構を明らかにすることを目的とする。

【研究成果】

これまでに、ラット初期胚のRNA-seq解析から、BETファミリー遺伝子*Brdt*がmajor ZGA直前に高発現していることを見出した。2025年度の成果として、RNA-seqデータを再解析し、マウス受精卵で発現が開始されるminor ZGA関連遺伝子（*Zscan4*、*Dux*）を調べた結果、ラットではこれらが2細胞期に発現することが明らかとなった。同様に、Brdt遺伝子についても、マウスでは受精卵で発現量がピークとなるのに対し、ラットでは2細胞期胚でピークとなることが分かった。さらに、BRDTの結合基質であるH4K5acの機能を検証するため、点変異を導入したmCherry-H4K5R mRNAをラット受精卵にマイクロインジェクションし胚発生を観察した。その結果、WTのmCherry-H4 mRNAを注入した胚と比較して、mCherry-H4K5R mRNAを注入した胚では、胚盤胞期への発生率が有意に低下した。

【今後の展望】

近年、BRDTはマウス精巣において第一減数分裂前期から後期にかけて、転写因子A-MYBなどと協調し、RNA polymerase IIを活性化して転写バーストを誘導することが報告されている（Alexander et al., 2023）。今後は、ラット2細胞期胚においても同様に、これら転写因子とBRDTの相互作用によりRNA polymerase IIのゲノム結合が促進される際に、H4K5acが関与しているかを明らかにする予定である。さらに、ZGA開始時期は生物種間で異なるため、ラットを用いてその制御機構を解明することで、ZGAタイミングの違いの生物学的意義の理解に貢献できると考えられる。また、得られた知見は、将来的に動物の繁殖効率の向上や、放射線照射が胚発生に及ぼす影響の解明にも寄与することが期待される。

発表論文

Highly efficient production of transgenic rats with long DNA insertions using piggyBac transposase mRNA and piezo-assisted microinjection.
Morita K, Ihashi S, Okamura E, Goto K, Yoshihara T, Honda A, Ema M, Asano M.
PLoS One. 2026 Feb 17;21(2):e0339406. doi: 10.1371/journal.pone.0339406. eCollection 2026.
PMID: 41701728

Functional behavioral profiling of multiple cre-driver rat lines.
Haijima A, Imai H, Matsushita N, Morita K, Kobayashi K, Ishida S, Iida R, Mashimo T, Asano M.
Exp Anim. 2026 Jan 9. doi: 10.1538/expanim.25-0115. Online ahead of print.
PMID: 41526237

重 1-26
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

ゲノム DNA は、電離放射線や紫外線などの外的要因、および DNA 複製や活性酸素種などの内的要因により、常に多様な DNA 損傷にさらされている。ゲノムの安定性維持には DNA 修復・DNA 損傷応答機構が重要であり、その先天的な異常は、ヒトにおいて好発がん性、早期老化、発育発達障害などを示す種々のゲノム不安定性疾患を引き起こすことが知られている。いまだ疾患原因が不明なゲノム不安定性疾患が多数存在することから、DNA 修復・DNA 損傷応答機構に関与する未知の遺伝子が存在すると考えられる。本共同研究課題では、チェルノブイリ周辺地域を含む旧ソ連諸国由来で、疾患原因不明かつゲノム不安定性が疑われる症例を収集・解析し、新規の DNA 修復・DNA 損傷応答関連遺伝子変異の同定を目指している。

本年度は、長崎大学が有するチェルノブイリ分子疫学調査研究プロジェクト拠点を活用し、若年性甲状腺癌に加え、ファンコニ貧血、コケイン症候群、ゼッケル症候群などの希少遺伝性難治性疾患に関する症例収集・解析基盤の整備を継続した。また、昨年度に入手した旧ソ連諸国由来の免疫不全症例サンプルを対象としてゲノム解析を進め、疾患関連候補の抽出を行った。さらに、次世代ゲノム解析や DNA 修復活性解析等を組み合わせた既存のマルチオミクス解析基盤を活用することで、原因不明症例に対する原因探索を継続した。

今後も、社会情勢を考慮しつつ、疾患原因不明症例の蓄積と解析を進めることで、新規の疾患責任遺伝子や病態関連因子の同定を目指す。これにより、ゲノム不安定性疾患の分子基盤に関する新たな知見が得られるとともに、診断精度の向上や将来的な治療法開発に資する情報の蓄積が期待される。

発表論文

1. Fassihi H, Mohammed S, Nakazawa Y, Fawcett H, Turner S, Palfrey J, Garrood I, Abiona A, Morley AM, Shimada M, Kato K, Lehmann AR, Ogi T. XP-J, a ninth xeroderma pigmentosum complementation group, results from mutations in GTF2H4, encoding TFIIH-p52 subunit. Journal of Clinical Investigation 135(22): e195731 (2025).
2. Nakazawa Y, Ye L, Oka Y, Morinaga H, Kato K, Shimada M, Tsukada K, Tsujikawa K, Nishio Y, Fassihi H, Mohammed S, Lehmann AR, Ogi T. TFIIH-p52 Δ C defines a ninth xeroderma pigmentosum complementation-group XP-J and restores TFIIH stability to p8-defective trichothiodystrophy. Journal of Clinical Investigation 135(22): e195732 (2025).

重 1-27
Hypoxia-inducible factor-α と放射線感受性

研究組織

共同研究代表者：牧野　雄一
（旭川医科大学地域共生医育センター：教授）
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

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-1α、HIF-2α に加え、その機能の多くが不明な HIF-3α が存在している。HIF-3α は HIF-1α、HIF-2α 機能を抑制する可能性が示され、低酸素環境下の細胞の放射線応答に重要な影響を与える可能性が考えられている。HIF-3α は最近、肺の発達や脂肪組織の代謝プロセスにも関与していることが示されているが、HIF-3α のこのような性質に関する正確なメカニズムは、依然としてほとんどわかっていない。このため、ゲノム編集技術を用いて *HIF3A* 遺伝子破壊マウスを作製し、発生と生理における HIF-3α の多面的な役割を探索した。

HIF3A 遺伝子破壊マウスは、肺胞の数が減少したり、肺胞の壁が厚くなったりするなど、肺の構造に異常が認められた。トランスクリプトーム解析により、肺発生に関連する遺伝子に加えて、脂肪酸代謝に重要な役割を果たすステアロイル -CoA デサチュラーゼ 1（stearoyl-CoA desaturase 1）の発現上昇が認められた。これらの観察結果は、低酸素応答遺伝子発現の調節を超えた、肺胞の極めて重要な構造と機能の維持における HIF-3α の重要な役割についての新たな洞察をもたらした。

現在、低酸素応答を負に制御する可能性を秘めた新規分子の機能解析を進めており、同分子と HIF-3α の機能的相互作用や DNA 損傷を誘発する分子標的薬や放射線に対する応答などの解析を進める予定である。

発表論文

1. Yoko Hiyama Akifumi Kanda, Takahiro Fukazawa, Keiji Tanimoto, Masato Kojima, Nagisa Morihara, Hiroaki Matsuo, Eiso Hiyama, Yusuke Sotomaru. Transgelin: a tumor suppressor candidate in neuroblastoma. Carcinogenesis 2026, 47, 1-11. Doi: 10.1093/carcin/bgag016.
2. Shoichi Fumoto, Keiji Tanimoto*, Takuya Noguchi, Jun Hihara, Eiso Hiyama, Keiko Otani, Megu Ohtaki, Yutaka Shimada, Masahiko Nishiyama, Keiko Hiyama. Unique Function in Cancer Stemness and Prognostic Significance of EMX2 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Biomedicine 2025, 13(6):1373. Doi: 10.3390/biomedicines13061373.
3. Takahiro Fukazawa, Keiji Tanimoto*, Masato Kojima, Masami Kanawa, Nobuyuki Hirohashi, Eiso Hiyama. ADAM32 Oncogene in Hepatoblastoma is Regulated by IGFBP2. Cancers 2025, 17(11):1772. Doi: 10.3390/cancers17111772.

重 1-28
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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

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 ポリメラーゼが損傷塩基に遭遇することは避けられない。DNA 損傷は DNA 複製を阻害するが、DNA 損傷トレランスは、この複製阻害の原因である鋳型 DNA の損傷を除去することなく DNA 複製を再開、完了する分子機構である。DNA 損傷トレランスは DNA ポリメラーゼの足場タンパク質である PCNA のモノ / ポリユビキチン化により制御され、モノユビキチン化は損傷乗り越え DNA ポリメラーゼ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もう一方の娘 DNA を鋳型として DNA 合成を行う、テンプレートスイッチを促進すると考えられている。申請者は PCNA のものユビキチン化酵素複合体である、RAD6-RAD18 による PCNA のモノユビキチン化が、複製の足場として利用されている PCNA 分子で最も効率よく起こり、複製型の DNA ポリメラーゼと損傷乗り越え DNA ポリメラーゼとのポリメラーゼ交換反応を促進することを明らかにした。テンプレートスイッチに関しては、PCNA のポリユビキチン化を担う HLTF のユビキチンリガーゼが RAD6-RAD18 と協調的に働くことによる PCNA のポリユビキチン化の分子機構を明らかにした。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り、本共同研究により解析を推進している。本共同研究では、HLTF と RAD18 の機能的連関に着目し、DNA 損傷に対する応答性と PCNA のユビキチン化を指標に解析を行なっている。これまでの共同研究で作成した HLTF と、RAD18 の各種変異体を培養細胞に導入し、前年に引き続き解析を継続した。利用する細胞株として本共同研究で作成した HLTF と RAD18 の単独、または二重 KO 細胞株を利用した。PCNA のユビキチン化は抗 PCNA 抗体と、抗ユビキチン化 PCNA 抗体によるウエスタンブロット法により検出した。本研究により様々な種類の DNA 損傷に対する HLTF と RAD18 の分子機能ついての新たな知見を得ている。現在論文作成に向けて更なる解析を推進している。

発表論文

なし

重 1-29
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
（広島大学脳・こころ・感性科学研究センター：特任准教授）
共 同 研 究 者：桑原　政志
（広島大学病院脳神経外科：医科診療医）
原　健司
（広島大学病院脳神経外科：医科診療医）
受入研究代表者：阿久津シルビア夏子
（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

本研究は、悪性グリオーマ細胞に対する放射線治療法に関する基礎的研究を行ってきて、本年度はホウ素中性子捕捉療法に焦点をあてて実験を進めてきた。科研費の助成を受けて、アデノウイルスベクターをホウ素担体として利用する基礎的研究となり、大阪府立大学で合成されたホウ素化合物をアデノウイルベクター表面に化学修飾させるところまではマイクロウェーブ分解－ ICP 質量分析法（島津テクノリサーチに受注計測）によって確認できていた。さらに、ウイルス表面にホウ素化合物を結合させ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、細胞分画に分けてホウ素濃度をマイクロウェーブ分解－ ICP 質量分析法（島津テクノリサーチに受注計測）で計測したところ、細胞内のホウ素濃度上昇は確認できた。さらに、核内への移行を高めるために、本年度はアデノウイルスベクターを超遠心機で濃縮精製してウイルスベクターの改変を行っている。今後､改変されたベクターシステムにホウ素化合物を結合させ、細胞内へのホウ素化合物の移行を調べる予定としている。

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たが、加速器の更新作業が終わっていないことから照射実験は停止している。

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を低線量照射装置を用いて行い、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。

今後はホウ素中性子捕捉療法の新たな応用可能性を探るために、神経再生研究などへの展開を検討する実験も予定している。

発表論文

現在，中性子捕捉療法学会への発表を予定している。

重 1-30
重粒子線に対する微小重力環境下での DNA 損傷応答反応の解析

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

研究内容・研究成果・今後の展望

高 LET 放射線である重粒子放射線は難治性のクラスター損傷を引き起こすことで、高いがん細胞殺傷能力を示すことから、難治性の癌に対する有効な治療法として注目を集めている。一方で、宇宙への人類進出が進む中、宇宙環境における重粒子放射線被ばくによるリスクも懸念されている。重粒子放射線によって誘発された DNA 損傷の詳細な修復機構を解明することは、治療効果の向上だけでなく、高 LET 放射線被ばくリスクを理解するうえで重要である。そこで本申請では、ライブイメージング技術や siRNA、キナーゼ阻害剤処理などを用いて DNA 損傷の経時的かつ空間的な修復動態につい解析する研究を計画した。今年度は、宇宙環境における DNA 損傷修復の評価として微小重力環境下における DNA 損傷修復タンパク質の挙動解析などを行った。その結果、微小重力環境に曝露することで、細胞核構造の変化が生じ、自然発生的な DNA 損傷が誘導されることが明らかとなった。また、正常線維芽細胞を 1 週間微小重力暴露したところ、がん関連線維芽細胞のマーカーの一つである αSMA の発現上昇が検出された。この結果は、長期間の微小重力暴露環境では、放射線被ばく後の発がん微小環境変化が加速的に生じる可能性を示唆している。

今後は、重粒子線照射による DNA 損傷修復経路の明確化を進めるとともに、微小重力環境における放射線の生物影響を明確にする研究を継続し進めていく予定である。

発表論文

該当なし

重 1-31
ヒストンH3K36メチル化酵素を介したゲノム損傷修復機構

研究組織
共同研究代表者：浦　聖恵
（千葉大学大学院理学研究院：教授）
共同研究者：佐々　彰
（千葉大学大学院理学研究院：准教授）
岩崎　滉
（千葉大学大学院融合理工学府：大学院生）
清水　開
（千葉大学大学院融合理工学府：大学院生）
畫間　裕翔
（千葉大学大学院融合理工学府：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

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。これまでH3K36me酵素の一つNSD2が、DNAの2本鎖切断（DSB）修復に果たす機能を解析してきたが、本年度は、NSD2欠損細胞が紫外線照射およびシスプラチン損傷に対して好感受性を示すことに着目して、それらの損傷に対する応答に果たすNSD2の機能解析を試みた。

これまでにNSD2を欠損したTK6細胞において、さらにヌクレオチド除去修復因子であるXP-A、あるいはミスマッチ修復因子であるMSH2Xを欠損した二重欠損細胞株を樹立して、紫外線照射およびシスプラチン損傷に対する感受性を、野生型および単独欠損細胞と比較した結果、単独欠損細胞に比べて、二重欠損細胞株で好感受性が示された。今後DNA鎖間修復に関わるFANCD2などとの二重欠損細胞株を樹立して、NSD2を介した修復経路を検索するとともに、損傷時の複合体解析により、損傷修復に果たすNSD2の機能改名を目指す。また、損傷特異的な後退および試薬を用いて、損傷の可視化による定量化を試みる予定である。

発表論文

第43回染色体ワークショップ（口頭発表）：DNA損傷修復に果たすH3K36メチル化酵素NSD2の機能，浦聖恵

重 1-32
コリン欠乏食による遺伝子発現、およびゲノムメチル化に与える影響

研究組織
共同研究代表者：矢中　規之
（広島大学大学院統合生命科学研究科：教授）
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

cholineは生体内において膜リン脂質であるphosphatidylcholine（PC）の生合成、betaineを介したメチル基供給、神経伝達物質acetylcholineの合成などに利用される重要な栄養素である。細胞内のcholineの供給にはPCの分解による内在性の合成経路が重要であると考えられている。特に膜総脂質の45-55%を占めるPCの代謝経路では、PCはphospholipase活性などによって二つの脂肪酸が切断され、代謝中間体であるglycerophosphocholine（GPC）の加水分解によってcholineは生成するが、GPCの分解酵素は永く不明であった。グリセロリン脂質の代謝酵素をゲノム情報から探索することによってGDE5/Gpcpd1を単離した。GDE5は各組織に広範に発現し、組換えタンパク質を用いた*in vitro*での酵素活性試験によってGPCを特異的に分解し、PC代謝経路においてcholine生成への関与を示唆した。ゲノム編集法によりGDE5/Gpcpd1全身欠損マウスを作製したところ、ホモ欠損マウスは耐性致死であり、ヘテロ欠損マウスにおいては組織中のGPCの蓄積が認められ、*in vivo*でのGPCの分解活性を確認した。さらに、PITCh法を利用したゲノム編集法によりGDE5/Gpcpd1 floxマウスを樹立し、骨格筋に高発現していることから、筋細胞特異的な*HSA*遺伝子プロモーター下でCreを発現するHSA-Creマウスとの交配によって骨格筋特異的GDE5/Gpcpd1欠損マウス（GDE5KOマウス）を作出した。GDE5KOマウスでは、野生型マウスと比較して骨格筋でのGPCの蓄積が認められ、一方choline量に変化は認められなかったが、興味深いことに骨格筋のPCの脂肪酸組成が大きく変化していた。近年、リン脂質の脂肪酸組成の変化は、膜流動性やシグナル伝達を制御することからリポクオリティとして注目されている。骨格筋においても食餌組成の変化のみならず、運動や骨格筋委縮などによってもリン脂質の脂肪酸組成の変化が報告されており、その生理的、および病態的意義が極めて重要であると考えられた。

発表論文

Anti-obesity effects of Peucedanum Japonicum Thunb root extract with induction of hepatic Cyp2b10 gene expression in mice. Aisyah R, Vatanapahu R, Mihara M, Tagawa T, Kanazawa M, Kuwahara H, Chen S, Bono H, Kumrungsee T, Yanaka N. J Food Sci. 2025, 90(9):e70524. doi: 10.1111/1750-3841.70524.

Overexpression of GDE1 decreases glycerophosphoinositol in intestinal epithelial cells *in vivo*. Chen S, Aisyah R, Honda A, Kudo T, Sotomaru Y, Ishizuka S, Kumrungsee T, Iwanaga T, Yanaka N. Biosci Biotechnol Biochem. 2025, 89(9):1312-1319. doi: 10.1093/bbb/zbaf087.

β-hydroxybutyrate attenuates diabetic renal and muscular pathologies in a streptozotocin-induced diabetic model. Aisyah R, Katsuya S, Miyata K, Chen Z, Horii M, Kudo A, Kumrungsee T, Tsubota J, Yanaka N. Nutrition. 2025, 137:112792. doi: 10.1016/j.nut.2025.112792.

重 2-1
マクロファージが媒介するがん細胞の放射線抵抗性獲得機序の解明

研究組織

共同研究代表者：中田　雄一郎
（千葉大学大学院医学研究院：特任助教）
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

がん微小環境に存在するマクロファージとがん細胞との細胞間コミュニケーションが放射線治療抵抗性に関与するかどうか明らかにするために、マウス肺がん細胞株LL/2と初代継代細胞であるマウス骨髄細胞からサイトカインM-CSFによって分化誘導し、得られた骨髄由来マクロファージ（BMDM）を共培養する実験モデル系を構築した。共培養によって細胞間コミュニケーションによる細胞内代謝リプログラミングおよびエピジェネティック制御の変化が促進され、がん細胞を悪性化に関与する転写因子の候補の絞り込みに成功した。今後のこの共培養による細胞特性の変化が、同定された転写因子によってどのように放射線治療抵抗性に関与するのか解明する。本共同研究によって得られる結果は、がん微小環境の複雑性の一端を明らかにし、放射線抵抗性獲得がんに対する効率的な放射線治療の運用を可能にすることが期待される。

発表論文

なし

重 2-2
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：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

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を目指す。これまでにヒト iPS 細胞株 6 株について、1 株あたり約 2 時間程度の照射時間（0, 0.1, 0.5, 1, 2, 4 Gy を想定）で照射し、生細胞率や DNA 損傷度など従来法によって放射線影響を調べた。さらに放射線暴露前後における細胞からのラマンスペクトルを測定する。従来法によって得られた細胞株の放射線感受性と相関があるラマンピークの同定を進めた。その結果、ガンマ線放射前後でスペクトルが変化していることが明らかになるとともに、株間においても差異があることが明らかとなった。

発表論文

Fujita H, Horie M, Xiao T, Watanabe MT. Correlation analysis between Raman spectra and gene expression of gamma-ray radiated iPSC. The 6th Asian Congress of Radiation Research/The 68th Annual Meeting of Japanese Radiation Research Society, Japan, October 2025.

重 2-3
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血液内科：医療局長兼地域医療連携部長）
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）

研究内容・研究成果・今後の展望

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。

2025 年度は、2024 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。昨年度までに情報を収集した 23 名と合わせて 25 症例（被爆者 2 名、非被爆者 23 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 67 才で、生存期間の中央値は 264 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 2-4
電離放射線によるマウス白血病誘発に対する酸化ストレス応答の影響

研究組織

共同研究代表者：田邉　修
（放射線影響研究所バイオサンプル研究センター：主席研究員）

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

本研究は、酸化ストレス防御システムによる放射線発がんの抑制作用を明らかにすることを目的とする。放射線による発がん作用の修飾因子（促進または抑制因子）を特定できれば、放射線発がんを抑制するための技術開発につながる可能性がある。放射線発がんの原因は、DNA 損傷後の修復エラーによる体細胞変異と考えられているが、ガンマ線や X 線による DNA 損傷の大半は、活性酸素種（ROS）などのラジカル生成を介した間接作用による。転写活性化因子 NRF2 は抗酸化遺伝子群のマスター制御因子であり、ROS などに対する酸化ストレス防御において中心的な役割を担う。マウスにおいて NRF2 を活性化すると、急性放射線障害が抑制されることが報告されている。この知見に基づき、NRF2 欠損変異マウス、あるいは NRF2 活性化変異マウスを用いて、白血病やリンパ腫の発生を指標として NRF2 の放射線発がんへの抑制作用の有無を明らかにする。NRF2 活性化変異マウスには、NRF2 の抑制因子（Keap1）の変異が導入されている。2025 年度には予備的な解析として、X 線全身照射後と非照射時とで NRF2 欠損マウス及び対照野生型マウスの造血幹細胞（HSC）における遺伝子発現を網羅的に解析した。その結果、X 線照射 NRF2 欠損マウスでは野生型マウスと比較して、細胞増殖制御や、炎症・免疫、ストレス応答などに関わる遺伝子の発現が有意に変化していた。これらから NRF2 は、放射線被曝後の HSC の増殖を維持し、過剰な炎症やストレス応答を抑制する働きをもつことが示唆された。今後は NRF2 活性化変異マウスも用いて、放射線照射後と非照射時とで HSC の網羅的遺伝子発現解析を行うことにより、NRF2 欠損および活性化が抗酸化遺伝子群の発現に及ぼす影響を統合的に分析する。これらの予備的解析によって NRF2 の活性変化に応じた抗酸化遺伝子群の発現変化を確認したうえで、上記変異マウスおよび対照野生型マウスを放射線照射後に長期飼育して、白血病・リンパ腫の発生を確認する。また、非照射マウスにおける白血病・リンパ腫の自然発生率を確認して、各遺伝子型の照射群と非照射群における白血病･リンパ腫の発生率を比較することにより、X 線照射による発がん効果を定量する。これを異なる遺伝子型間で比較することにより、NRF2 の放射線発がんへの抑制作用を明らかにする。

発表論文

放射線照射造血幹細胞における酸化ストレス防御システムの単一細胞 RNA シーケンス解析

松田由喜子，Zhenqiu Liu，外丸祐介，笹谷めぐみ，田邉修

第 87 回　日本血液学会学術集会　2025 年 10 月 10 日～10 月 12 日　神戸

重 2-5
造血幹細胞における電離放射線誘発体細胞変異のシグネチャー解析

研究組織

共同研究代表者：松田　由喜子
（放射線影響研究所分子生物科学部：副主任研究員）
共同研究者：村本　香
（放射線影響研究所分子生物科学部：臨床検査技師）
和氣　加容子
（放射線影響研究所バイオサンプル研究センター：研究員）
藤本　有香
（広島赤十字・原爆病院病理診断科：医師）
井藤　莉佳子
（放射線影響研究所分子生物科学部：技術員助手）
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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究では、放射線被ばく後に生き残った細胞において誘発される体細胞変異を全ゲノムレベルで網羅的に解析し、放射線特異的な変異シグネチャーを明らかにするとともに、それらが放射線発がんの初期過程にどのように関与するのかを検討することを目的とする。体細胞変異は細胞ごとに異なり、その発生頻度はシーケンサーのエラー率よりも著しく低いため、被ばく後の一見正常に見える細胞の全ゲノム解析は技術的に困難であった。

これに対し、我々は *in vitro* クローン化法を用いることにより、単一の長期造血幹細胞に生じた体細胞変異を高精度に全ゲノムレベルで解析する手法を確立した（Matsuda et al., 2023）。この手法により、塩基置換、挿入欠失、マルチサイト変異、構造変異といった多様な変異の特徴と頻度を明らかにし、放射線特異的な変異シグネチャーを同定した。特にタンデムリピート以外に生じた欠失（非反復配列欠失）が放射線に対して高い特異性を示すことを見出した。一方で、タンデムリピートにおける欠失は放射線特異性が低いことが示された。これらの変異は照射後 2 ヶ月の造血幹細胞において検出された。

2025 年度には、上記の手法を用い、加齢に伴って蓄積する体細胞変異のタイプや頻度に対する放射線の影響を明らかにするため、照射後 2 ヶ月から 14 ヶ月にわたり経時的にサンプリングを行い、全ゲノムシーケンス解析を実施した。現在、塩基置換、挿入欠失およびマルチサイト変異の解析を終了しており、次年度は構造変異の解析を進める予定である。

今後は、放射線誘発変異が造血幹細胞にどのように蓄積し、それが後年の放射線関連悪性腫瘍の発症とどのように関係するのかを明らかにすることを目指す。また、放射線特異的変異シグネチャーの普遍性が示されれば、新たなバイオドシメトリ技術の開発につながることが期待される。

発表論文

Matsuda Y., Tanabe O. Genomic landscape of radiation-induced somatic mutations in a normal cell. Carcinogenesis Sep 4;46(3): bgaf044, 2025

重 2-6

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

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Tatsiana Leonava, Minsk City Clinical Oncological Center, Oncological Consultative and Diagnostic Department of Thyroid Diseases, Head of Department

Joint Researcher: Artur Pisarenka, Minsk City Clinical Oncological Center, Department of Head and Neck Surgery, Head of Department

Victor Kondratovitch, Minsk City Clinical Oncological Center, Department of Head and Neck Surgery, Head of Center

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

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

Research content, research results, future prospects, etc.

Different modifiable and non-modifiable factors confer risk factors for papillary thyroid carcinoma (PTC), among which radiation is the best-known environmental risk factors. Germline single-nucleotide polymorphisms (SNPs), including six variants from four genetic loci (rs11693806 and rs966423 (chr. 2q35, DIRC3), rs2439302 (chr. 8p12, NRG1), rs965513 and rs1867277 (chr. 9q22. 33, FOXE1 and PTCSC2), and rs944289 (chr. 14q13. 3, PTCSC3) have been found to confer the strongest association in European populations. We investigated the relationship between these 6 SNPs and patient age (children or adults) and tumor etiology (exposed or not exposed to radiation after the Chernobyl accident) in 1934 (943 exposed and 991 non-exposed) PTC patients and 1046 control individuals from Belarus. Multivariable analysis showed that 4 SNPs (rs965513, rs2439302, rs944289, rs11693806) from 4 genetic loci were significantly associated with adult PTC (patients aged 18-79 years) regardless of etiology. Interestingly, rs11693806 (chr. 2q35, DIRC3 showed a significantly (p=0. 033) increasing number of risk alleles (CC and CG) with increasing patient age. This finding explains the lack of association of this SNP with pediatric PTC regardless of etiology. Sporadic pediatric PTC (patient age 3. 4-18. y. o.) displayed significant association with 3 SNPs (rs965513, rs2439302, rs944289) from 3 genetic loci, while radiation-related pediatric PTC (patient age 4-18 y. o.) with only 2 SNPs (rs965513, rs2439302) from 2 genetic loci. The lack of contribution of rs944289 (chr. 14q13. 3, PTCSC3) to the risk of radiation-related pediatric PTC may be explained by the stronger effect of radiation dose. The absence of rs1867277 from multivariable model can be explained by the fact that rs1867277 does not have an independent from located in the same chromosomal locus 9q22. 33 rs965513 effect in the Belarussian population. In our study, rs966423 (chr. 2q35, DIRC3) did not associate with PTC regardless of patient age and cancer etiology.

The findings indicate that radiation-related and sporadic thyroid carcinogenesis share most genetic markers in the FOXE1, PTCSC2, NRG1, DIRC3 and PTCSC3 loci in adult individuals. However, thyroid carcinogenesis in children, especially in individuals exposed to radiation, appears to be less dependent from the major genetic predisposing factors than in adults.

Published report

Saenko VA, Rogounovitch TI, Leonava TA, Frydman MV, Kondratovitch VA, Yamashita S, Mitsutake N.

Assessment of four genetic loci conferring risk for thyroid cancer with regard to patient age and radiation-related or sporadic etiology. 68JRRS/6ACRR (JRRS/ACRR2025), October 23-26, 2025, Hiroshima, Japan

重 2-7
放射線誘発肝がん原因遺伝子の探索

研究組織
共同研究代表者：尚　奕
（量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所：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

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。我々はこれまでに放射線誘発マウス肝がんモデルを用いて、子ども期の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。また受入研究者との共同研究から、子ども期放射線被ばく後の肝臓細胞の挙動、中でも損傷細胞排除機構に年齢依存性があることが明らかになってきた。その一方で、前がん病変の増殖活性や、放射線発がんの原因となる遺伝子変異は未だ不明である。本研究ではこれまでの共同研究を更に発展させ、放射線誘発肝がんの発生機構を明らかにすると共に、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。

本共同研究では、放医研に保存されたマウス試料を用いる。まず、マウス肝がんサンプルの whole exome 解析を行い、得られた遺伝子変異スペクトラムから、放射線被ばく及びカロリー制限の有無によって特徴的に変異した遺伝子の同定を試みた。また、異なるカロリー摂取条件下で採取した肝組織の前がん病変を用いて免疫染色による解析を実施し、細胞増殖活性等の病理学的特徴を明らかにする。令和 7 年度は異なる線質に被ばくしたマウス肝がん検体を追加して、これまで樹立した解析方法でゲノム変異解析を行った。解析した炭素線誘発マウス肝がんのゲノム変異スペクトラムはガンマ線誘発及び自然発症した肝がんと比較しても大きな違いが見られなかったが、中性子誘発マウス肝がんでは異なる変異パターンが見られて、放射線に起因する肝がんに線質特異性が示唆された。

発表論文

なし

重 2-8
異種移植モデルマウスを用いた小細胞肺がんの脳転移形成機構の解析

研究組織
共同研究代表者：坂本　修一
（微生物化学研究会微生物化学研究所：主任研究員）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

小細胞肺がんは、肺以外の他臓器に頻繁に転移するため非常に予後が悪い。特に脳転移に関しては、血液脳関門によって抗がん剤が到達しにくいことに加え、脳が生命活動を司る重要な臓器であるため、治療が極めて困難である。がん細胞が脳転移を形成するためには、他臓器とは異なる特徴を有する脳の微小環境に適応して生存・増殖する必要があるが、この過程の機構には不明な点が多く残されている。共同研究代表者らは、再発患者由来のヒト小細胞肺がん DMS273 をヌードマウスの脳実質に直接移植し、移植後二週間程度で脳実質において腫瘍巣を形成させる系を構築した。さらに、形成された腫瘍から細胞を回収することで、脳における腫瘍形成能が亢進したがん細胞を作成した。本研究では、この細胞の解析を通じて、小細胞肺がんが脳において腫瘍形成する上で重要な因子の探索を行った。

脳における腫瘍形成能が亢進した A_Br 細胞について、*in vitro* 培養条件での形質を調べたところ、通常の細胞増殖には変化はなかったが、低接着プレートを用いた足場非依存性増殖能が、親株である DMS273-GFP 細胞と比較して有意に増加していた。ゲノムワイドな mRNA マクロアレイによって遺伝子発現プロファイルを解析したところ、親株と比較して A_Br 細胞で増加している遺伝子群の中に、脂質トランスポーター X の遺伝子が含まれていた。RT-qPCR により X 遺伝子の mRNA 発現の増加を確認し、さらにウェスタンブロットによりタンパク質レベルでの発現増加も認めた。そこで、A_Br 細胞において shRNA による持続的な X のノックダウン行ったところ、足場非依存性増殖能の一定の低下がみられた。*in vitro* での足場非依存性増殖能は、*in vivo* での腫瘍形成能と相関性が高いため、この結果から、X が A_Br 細胞の腫瘍形成能に寄与する可能性が示唆された。

発表論文

特になし

重 2-9
Mlh1 ヘテロ欠損マウスにおける放射線及び炎症剤の複合影響の解明

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

遺伝性腫瘍症候群は、若年期からがんを発症するリスクが高く、患者のライフスタイルに大きな制約をもたらす。放射線や炎症は発がんを促進する主要因子であり、遺伝性腫瘍症候群を有する個体がこれらにばく露された場合、さらなる発がんリスクの増大が懸念される。本研究では、遺伝性腫瘍症候群のモデルマウスである Mlh1 ヘテロ欠損マウス を用い、放射線および炎症が発がんに及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

本年度は、雄の C57BL/6J Mlh1 ヘテロ欠損マウスに対して放射線と炎症の複合ばく露を行い、発症した大腸腫瘍を対象に病理組織学的解析を実施した。その結果、ヒトリンチ症候群に類似した病理組織像を呈することを確認した。さらに、免疫組織化学的解析に向けて、炎症細胞マーカー、免疫回避機構関連マーカー、ならびに腸幹細胞マーカーについて、染色条件の最適化を行い、再現性の高い解析系を確立した。

今後は、放射線または炎症誘発剤の単独ばく露群および複合ばく露群のマウスを 10 週齢および 20 週齢で解剖し、得られた前がん病変を用いた病理画像解析および免疫組織化学的解析を進める。これにより、遺伝性腫瘍症候群における発がん機構ならびに免疫回避機構の解明を目指す。

発表論文

なし

重 2-10
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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

原爆被爆者における疫学調査から、大腸は放射線による発がんリスクが高い臓器の一つであることが知られている。申請者はこれまでの先行研究において、家族性大腸腺腫症のモデルマウスを用い、幼若期の放射線被ばくにより特異的に消化管腫瘍が発生することを見いだしてきた。本モデルマウスは、低線量放射線被ばくのリスク評価およびその発がん機構の解明に有用なモデルであると考えられる。本研究では、自然発生および放射線誘発による消化管腫瘍の発生過程を、病理組織学的ならびに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を解明することを目的とした。さらに、その特性を活かし、低線量・低線量率放射線被ばくによる腸腫瘍発症リスクの評価を目指す。

本年度は、ヒト家族性大腸腺腫症のモデルである C3B6F1 Apc^{Min} マウスに自然発症した腫瘍サンプルを用い、微小病変から浸潤癌に至るまでの病理組織学的解析を実施した。具体的には、免疫細胞浸潤の程度および腫瘍間質における線維化の進行を評価した。その結果、腫瘍サイズの明らかな増大以前から炎症細胞浸潤が認められること、また腫瘍の進展に伴い線維化の程度が増加することを確認した。

さらに、腫瘍間質の線維化に関与するコラーゲン成分を評価するため、コラーゲンⅠ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳに対する一次抗体を用いた免疫組織化学染色法の条件設定を行い、併せて特殊染色法であるピクロシリウスレッド染色の最適条件を確立した。加えて、免疫回避機構に関連する指標として、PD-1、PD-L1 および FoxP3 に対する免疫組織化学染色条件の設定を完了した。

今後は、前がん病変および腫瘍サンプル数をさらに増加させ、自然発症腫瘍と放射線被ばく関連腫瘍を比較解析することにより、放射線被ばくに関与する発がん機構の解明を進める予定である。

発表論文

なし

重 2-11
DNA 複製ストレスに対する細胞応答機構に着目した新規がん治療法の開発

研究組織
共同研究代表者：矢野　公義
（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

遺伝子変異や放射線・薬剤治療によって増加した DNA 複製ストレスは、ゲノム異常の引き金となる一方で、細胞老化や細胞死を誘導して生存に著しく不利な影響を及ぼす。しかし近年の研究から、がん細胞は高度な DNA 複製ストレス下において、ゲノム異常を蓄積しながらも DNA 複製を完結させる「DNA 複製ストレス耐性」を獲得することによって、細胞生存を可能としていることが明らかとなってきた。そのため、DNA 複製ストレスに対する細胞応答機構を理解することは、新たながん治療戦略の創出につながると期待される。

本研究では、がん細胞株を用いて抗がん剤に対する Drug-Tolerant Persister（DTP）細胞モデルを樹立し、これらの「DNA 複製ストレス耐性」を制御する因子を同定・機能解析を行う。これまでに、膵臓がん細胞株や肺がん細胞株を用いて、抗がん剤感受性の評価および抗がん剤処理下における増殖細胞の存在を観察した。さらに、この DTP 細胞の DNA 複製期に着目した遺伝子発現量解析を行うのためのスクリーニング系の構築を進めている。一方、DNA 複製ストレスを評価するための DNA ファイバー解析について技術的な条件検討が必要となり、当初の計画を一部変更したため研究進捗に遅れが生じた。今後は、DTP 細胞の遺伝子発現量解析を行い、DNA 複製ストレス耐性に関わる責任因子を同定し、複製フォークの動態やゲノム異常への影響を詳細に解析する。また、この DNA 複製ストレス耐性因子を標的とした新たながん治療法の確立を目指す。

発表論文

なし

重 2-12
放射線被ばくによる B 細胞性リンパ腫・白血病の発症メカニズム解析

研究組織
共同研究代表者：橘　拓孝
（電力中央研究所サステナブルシステム研究本部：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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

原爆被爆者の疫学研究において、放射線量依存的に急性リンパ性白血病（ALL）の発症リスクが高まることが示されている。ALL の約 80％の症例は B リンパ芽球を主体とする B 細胞性 ALL（B-ALL）であるが、放射線誘発 B-ALL の発症メカニズムは未だ明らかでない。本研究は、これまでの研究において、放射線誘発マウス B リンパ腫（B リンパ芽球性のリンパ腫・白血病）の原因遺伝子であることが示唆された *Pax5* 遺伝子の欠損マウスを用いて放射線誘発 B-ALL 発症の分子メカニズムの全容解明を目指した。本マウスはこれまでの研究で放射線照射後に B リンパ腫を好発することが明らかになっている。そこで、今年度は、本遺伝子改変マウスに生じた放射線誘発 B リンパ腫について、RNA-seq を行うことで、放射線被ばくによる B リンパ腫発症に関して、Pax5 欠損と協調してがん化に関わる遺伝子を探索した。解析の結果、一部サンプルからは、変異を有するがん遺伝子 *Jak3* の発現がみられたが、白血病の原因となることが知られている変異がん遺伝子（Jak-Stat 経路関連遺伝子など）の発現が見られないことが分かった。このことは、変異誘発以外のメカニズムで、放射線被ばくが Pax5 欠損を有する前がん B 細胞の発がんを促進する可能性を示唆する。今後、放射線誘発 B リンパ腫に関して、発がんメカニズムに関して、分子生物学的解析を進める。本研究の目的を達成できれば、被ばく後の B-ALL の予防・治療法の確立に資する分子生物学的知見を得ることができると考えられる。

発表論文

1. The mechanism of leukemia development after radiation exposure in Pax5 heterozygous mice Pax5, 橘拓孝他，第 84 回日本癌学会学術総会，2025 年 9 月
2. 白血病モデルマウスを用いた放射線による白血病促進作用の解析，橘拓孝他，先端モデル動物支援プラットフォーム・2025 年度若手支援技術講習会 2025 年 9 月

重 2-13

Expression of p16INK4A as a predictor of survival in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Mikhail Frydman, Minsk City Clinical Oncological Center, Department of Pathology, Doctor

Joint Researcher: Victor Kondratovitch, Minsk City Clinical Oncological CenterDepartment of Head and Neck Surgery, Head of Center

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

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

Research content, research results, future prospects, etc.

According to the 5th edition of the WHO classification of tumors (2022), poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) is determined as a subtype of high-grade (HG) follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma. PDTC is an aggressive form of thyroid cancer that currently has limited treatment options. During the 2025 financial year we were able to collect 14 new PDTC cases and reviewed all 75 PDTC patients (mean age=55.6 ± 15.0, range 12.5-83 y. o., 45 (60%) female and 30 (40%) males) operated in Minsk city Oncological Center between 1995 and 2025 years. TERT promoter mutations (TERTp) were analyzed by ddPCR Expert Design assays TERT_C228T_88 and TERT_C250T 88 (BioRad); BRAF and N, K, HRAS mutations were detected by Sanger sequencing. Immunohistochemical staining (IHC) was performed on 4 μm thick sections of FFPE tissues using BRAF VE1 (Abcam), TTF1 (Leica), Thyroglobulin (Nichirei), PD-L1 (SP263, Ventana), PD-1 (NAT105, Roche), Ki67 (clone MIB-1, Dako) and p16INK4A (CINtec p16 Histology, Ventana). BRAFV600E was found in 5.3% (4/75) cases; N, K, H-RAS mutations were found in 41.3% (31/75) of cases. We did not finish to detect TERTp.

Focusing on the extended group of PDTC patients, we will determine: i) the expression level of p16INK4A at the invasive border of each primary tumor, primary metastasis and persistent/recurrent tumor; ii) whether p16INK4A expression changes with each consequent relapse compared to the primary tumor; iii) the relationship between p16INK4A expression and PD-L1, PD-1 expression, mutational status, Ki-67 proliferation index, either individually or in combination, with disease-free and overall patient survival.

Published report

Frydman M, Krasko O, Veyalkin I. The incidence trends of papillary thyroid carcinoma in Belarus during the post-Chernobyl epoch. Cancer Epidemiol 2025 Apr:95:102745

重 2-14
腫瘍オルガノイドに対する放射線照射後の免疫応答遺伝子の発現解析

研究組織

共同研究代表者：奥田　賢
（慶應義塾大学大学院薬学研究科：大学院生）

受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

これまでに、ヒト腫瘍オルガノイド（胆道がんオルガノイド）に対してX線照射後の細胞形態をMUC1およびCK7染色により蛍光顕微鏡下で観察した結果、胆道内腔構造に異常が生じることを見出している。また、オルガノイド全体の構造の肥大化、偏平化も確認された。さらに、X線照射後のサンプルにおいてRNA-seq解析を行った結果、炎症性遺伝子および自然免疫関連遺伝子の発現上昇が認められた。さらに、ヒト腫瘍オルガノイドにおけるDNA修復経路を検証するため、NHEJ経路を抑制するためにDNA-PKcs阻害剤、HR経路を抑制するためにRAD51阻害剤を用いて解析を行った。

その結果、ヒト腫瘍オルガノイドのDSB修復はNHEJ経路に大きく依存していることが明らかになった。ヒト腫瘍オルガノイドの細胞周期を解析した結果、ほとんどがG1期であったことから、G1期の主要な経路であるNHEJがヒト腫瘍オルガノイドにおいて用いられることと一致していた。これらの研究結果は、Med Mol Morphol誌に掲載され、本研究で確立したヒト腫瘍オルガノイドを用いたDNA修復解析および免疫遺伝子発現解析は、今後のヒト腫瘍オルガノイドの研究の重要な解析基盤になると考えている。

発表論文

・ Kohei Tateno, Ken Okuda, Shunji Haruna, Mayu Isono, Takaaki Ishikawa, Hikaru Okumura, Ryota Hayashi, Ryuta Suzuki, Takumi Takahashi, Tamaki Saito, Takehiko Yokobori, Yuki Uchihara, Keiji Suzuki, Motohiro Yamauchi, Ken Shirabe, Hiroshi Saeki*, Atsushi Shibata*
Esophageal cancer cells exhibit heterogeneity in DNA double-strand break repair and G2/M checkpoint arrest associated with cell viability after ionizing radiation.
Advances in Radiation Oncology, 2026

・ Ken Okuda, Shunji Haruna, Toshihide Muramatsu, Kohei Tateno, Mayu Isono, Kunihiro Miyazaki, Takahiro Oike, Haruka Okami, Takehiko Yokobori, Keiji Suzuki, Kensuke Otsuka, Akiko Takahashi, Yoshimasa Saito*, Atsushi Shibata*
Comprehensive analysis of DNA repair, morphological remodeling and immune-gene expression in patient-derived biliary tract carcinoma organoids following ionizing radiation.
Med Mol Morphol, 2026

重 2-15
低線量・低線量率放射線発がんのリスク評価に資するゲノム・エピゲノム解析

研究組織
共同研究代表者：鶴岡　千鶴
（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）
共同研究者：臺野　和広
（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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

放射線被ばくによりがんリスクが上昇することは広く知られている一方で、低線量・低線量率被ばくによる正確な発がんリスクについては、依然として不明な点が多い。本研究では、低線量・低線量率被ばくによる発がんリスク評価に資する科学的知見の獲得を目的として研究を進めた。

これまでの放射線誘発特異的なバイオマーカー探索は、腫瘍全体を対象としたゲノム・エピゲノム解析が主流であった。しかし、将来的な臨床現場への応用を見据えると、微量な腫瘍サンプルやFFPEサンプルなど、利用可能な試料が限られた状況下でも解析可能な技術の確立が不可欠となる。2024年度には、FFPEサンプルからゲノム解析に必要な量および品質の核酸を安定的に抽出する方法を確立した。2025年度では、微量核酸を用いた放射線に起因するゲノム欠失解析の検討を行った。その結果、通常の解析で用いる核酸量10ngに対し、0.05ng（1/200以下）という極めて低容量条件下においても解析が可能であることを確認した。現在、この知見をもとに、FFPE固定サンプル由来核酸を用いた実験系の確立を進めている。今後は、確立した解析手法を活用し、低線量・低線量率被ばくによりヒト家族性大腸腺腫症モデルマウスに発症した消化管腫瘍を対象として、放射線に起因する欠失の有無を明らかにするとともに、欠失以外の放射線誘発特異的なバイオマーカーの探索を行うことで、低線量・低線量率被ばくによる発がんメカニズムの理解とリスク評価の高度化を目指す。

発表論文

なし

重 2-16
放射線によるmtDNA損傷応答と発がんとの関連性検証

研究組織
共同研究代表者：山口　憲孝
（千葉大学大学院薬学研究院：准教授）
共同研究者：高倉　勇気
（千葉大学大学院薬学研究院：特任研究員）
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

γ線などの放射線は、DNA二本鎖の損傷と修復異常による変異を引き起こし、長期的には発がんを誘発する。これまでは、放射線による核内ゲノムDNAの損傷や修復機構と発がんとの関連性について盛んに研究が行われきた。一方で、ミトコンドリアも独自のDNA（mtDNA）をもつことから、mtDNAも放射線による損傷を受け発がんに関与すると考えられるが、核内ゲノムDNAと比較するとmtDNAの放射線による影響と発がんとの関連については余り解析が進んでいないのが現状である。最近我々は、ヒト培養細胞にアドリアマイシンなどのDNA傷害性抗がん剤を作用させるとmtDNAの凝集が誘発され、このmtDNA凝集がその後の自然免疫炎症シグナル活性化の原因となる可能性を見出した。そこで本研究では、放射線でも同様のmtDNAの凝集や自然免疫炎症シグナルを誘導するかを解析し、さらにこのmtDNA凝集が発がんに関与するかどうかを検証する。

今年度の成果として、mtDNA凝集がその後のmtDNAの細胞質への放出に関連していることを見出した。現在、そのメカニズムや意義について解析している。今後の展望として、mtDNA損傷を介した新たな発がん誘発機構が明らかとなり、がん治療や予防法開発に有用な成果が得られると期待している。

発表論文

【学会発表】

ミトコンドリアタンパク質C15ORF48によるDNA障害性抗がん剤抵抗誘導機構の解析，第99回日本薬理学会年会（仙台，2026.3.16），山口憲孝，高倉勇気，高野博之

ミトコンドリア電子伝達系構成因子を介在する抗がん剤耐性の分子メカニズムの解明，第98回日本生化学会大会（京都，2025.11.5），高倉勇気，河村星香，橋口結衣，山中

愛海，高野博之，山口憲孝

C15ORF48 による DNA 障害性抗がん剤抵抗性誘導機構の解析，第 69 回日本薬学会関東支部大会（埼玉，2025.9.13），山中愛海，高倉勇気，勝見優香，河村星香，橋口結衣，高野博之，山口憲孝

重 2-17
がん細胞の放射線耐性に対するミトコンドリアタンパク質の役割解析

研究組織

共同研究代表者：高倉　勇気
（千葉大学大学院薬学研究院：特任研究員）
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

【研究内容】

がんの放射線療法は、細胞の DNA 損傷を誘導してがん細胞を死滅させる治療法である。低侵襲性かつ深部のがんにも適用できる利点がある一方で、耐性や副作用の問題があり放射線療法の有効性を予測する手段が必要とされている。最近、我々はミトコンドリア電子伝達系複合体 IV 構成タンパク質 C15ORF48 がオートファジーを誘導して細胞内グルタチオンを増加させることにより、がん細胞の酸化ストレス抵抗性を惹起することを発見した（Takakura Y et al. Nat Commun, 2024）。さらに最近、C15ORF48 が、細胞内グルタチオン増加とは別の機構により、アドリアマイシンなどの DNA 傷害性抗がん剤に対する抵抗性を誘導することを見出している（論文未発表）。そこで本研究では、C15ORF48 が放射線による DNA 損傷応答にも関与すると予想し、がん細胞の放射線感受性と C15ORF48 との関連性を解明することを目的とする。最終的に、放射線療法における新しい診断マーカーやがんの新しい治療標的分子として C15ORF48 をがん治療に応用することを目指す。

【研究成果】

C15ORF48 と DNA 損傷応答に関係性を解明する上で、ミトコンドリアに着目した。DNA 損傷をがん細胞に作用させると、ミトンドリア DNA（mtDNA）が細胞質に放出されることがわかった。また、この mtDNA の細胞質放出は、ミトコンドリア内膜に存在するポアであるミトコンドリア膜透過性遷移孔（mPTP）を介することがわかった。さらに C15ORF48 は mPTP の開口を抑制することで、mtDNA の細胞質への放出を抑制することがわかった。

発表論文

【成果発表】

本研究に関連した研究成果を報告する。

①日本薬学会第 145 年会

電子伝達系構成因子と DNA 障害性抗がん剤抵抗性との

関連解析

高倉勇気，勝見優香，河村星香，橋口結衣，高野博之，山口憲孝

②第 69 回日本薬学会関東支部大会

C15ORF48 による DNA 障害性抗がん剤抵抗性誘導機構の解析

山中愛海，高倉勇気，勝見優香，河村星香，橋口結衣，高野博之，山口憲孝

③第 98 回日本生化学会大会

ミトコンドリア電子伝達系構成因子を介在する抗がん抵抗性の分子メカニズムの解明

A component of the mitochondrial electron transport chain-dependent resistance to DNA-damaging reagents in cancer cells.

高倉勇気，河村星香，橋口結衣，山中愛海，高野博之，山口憲孝

重 2-18
組織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

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のみならず、それら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、胸腺内微小環境の変化が放射線発がんに及ぼす影響に関しては、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、放射線被ばく後の比較的初期から発がんまでの胸腺内微小環境等の違いを解析し、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ことを目的とした。

2025 年度は引き続き解析を進め、胸腺リンパ腫の発症に関与する可能性のあるサイトカインを同定することができた。一方で、組織内微小環境の変化は、サイトカインなどの液性因子のみによって規定されるものではなく、栄養状態、低酸素環境、がん細胞の代謝状態など、複数の要因が関与すると考えられる。そこで本年度は、サイトカインに関する解析に加えて腫瘍の代謝状態の解析を行った。その結果、予備的ではあるが、特定の代謝産物やアミノ酸の蓄積など、胸腺リンパ腫に特徴的な代謝状態を明らかにすることができた。これらの結果は、発がん過程において、組織微小環境に適応したがん細胞の特性を反映していると考えられる。

本研究で得られた知見をさらに蓄積することで、将来的には、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を目的とした、テーラーメイド医療等の立案にも繋がることが期待される。

発表論文

なし

重 2-19
NFAT アイソフォームの選択的制御によるがん細胞増殖抑制メカニズムの解明と放射線発がん研究への応用

研究組織

共同研究代表者：島田　緑
（名古屋大学大学院医学系研究科：教授）

受入研究代表者：神沼　修
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

ヒストン H3 はクロマチン構造の基本単位を形成する中心的分子であり、その発現量は DNA 複製、クロマチン構築、細胞周期進行を厳密に制御する上で極めて重要である。ヒストン量の恒常性が破綻すると、クロマチン構造異常やゲノム不安定性を引き起こし、細胞増殖に重大な影響を及ぼすことが知られている。実際、本研究で示したようにヒストン H3 の過剰発現は細胞増殖を抑制し細胞死を誘導する。したがって、ヒストン遺伝子の転写制御機構を解明することは、細胞増殖制御の理解に不可欠である。

本研究では、カルシニューリン／NFAT 経路がヒストン H3 発現制御を介して細胞増殖に関与する新たな分子機構を明らかにした。NFAT アイソフォーム（NFATc1、NFATc2、NFATc3）を個別にノックダウンして機能解析を行った結果、ヒストン H3 遺伝子の転写抑制に特異的に関与するのは NFATc1 であることが判明した。shNFATc1 細胞では、H3.1、H3C10、H3.3 など複数のヒストン H3 遺伝子の mRNA 発現が有意に上昇し、NFATc1 がこれらの転写を負に制御していることが示された。一方、NFATc2 および NFATc3 のノックダウンでは同様の変化は認められず、アイソフォーム間で機能が明確に異なることが明らかとなった。

さらに ChIP-seq 解析により、NFATc1 がヒストン H3 遺伝子を含むコアヒストンプロモーター領域に直接結合することを確認し、転写レベルでの直接制御機構を実証した。これらの結果から、NFATc1 がヒストン量の恒常性を維持することで細胞増殖を促進することがわかった。

今後は、NFAT アイソフォームの放射線応答および発がん過程における役割を解明し、アイソフォーム選択的制御を応用した放射線治療の最適化および新規併用療法の開発を目指す。

発表論文

論文発表

Sato Y, Habara M, Hanaki S, Sharif J, Tomiyasu H, Miki Y, Shimada M, Calcineurin/NFATc1 pathway represses cellular cytotoxicity by modulating histone H3 expression. Sci Rep., 14, 14732, 2024.

Hanaki S, Habara M, Sato Y, Tomiyasu H, Miki Y, Shibutani S, Shimada M, Dephosphorylation of NFAT by Calcineurin inhibits. Skp2-mediated degradation. J Biochem., 175, 235-244, 2024

Haba H, Tsubota S, Shimada M, Calcineurin in cancer signaling networks. Nagoya J Med Sci. 87, 182-195, 2025

学会発表

第 12 回　日本プロテインホスファターゼ研究会 2025.10.12 山口，エストロゲン受容体の安定化と活性化を担う新規分子機構の解明

第 98 回 日本生化学会大会 2025.11.5 京都，がんにおけるカルシニューリン依存的な転写因子安定化の制御機構

The 6th Taiwan-Japan Bilateral Symposium on Protein Phosphatases 2026. 1. 10 Tainan, Taiwan. Calcineurin-mediated stabilization of oncogenic transcription factors links calcium signaling to tumor malignancy

重 2-20

Molecular patterns and clinical implications of KRAS, NRAS, BRAF and TERT promoter mutations in colorectal cancer from patients who lived in contaminated by radionuclides and non-contaminated areas of the Republic of Kazakhstan

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Saule Rakhimova, Center for Life Sciences, PI National Laboratory Astana, AOE Nazarbayev University, Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, Leading Research Scientist

Joint Researcher: Ainur Akilzhanova, Center for Life Science, PI National Laboratory Astana, AOE Nazarbayev University, Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, Head of Center

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

Resident Researcher: Tatiana Rogounovitch, Nagasaki University, Atomic Bomb Disease Institute, Research fellow

Research content, research results, future prospects, etc.

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide whose prevalence has been increasing likely due to the external risk factors. During 2024, year we examined DNA extracted from formalin-fixed paraffin embedded (FFPE) tissues of 54 CRC patients operated in Astana city Oncological Center between 2020 and 2022 years for the presence of KRAS, NRAS, BRAF and TERT promoter (TERTp) mutations and found that 42.6% (23/54) of CRC cases displayed KRAS mutations in codon 12, 13;1.8% (1/54) of CRC cases displayed BRAFV600E and no CRC cases with NRAS and KRAS mutations in codon 61 and TERTp mutations.

During 2025, we additionally collected 23 frozen CRC samples from patients, whose DNA from FFPE tissues was already analyzed for the presence of oncogenes. This time, we extracted DNA from frozen CRC samples and performed same analysis as previously for DNA extracted from FFPE. We found discrepancies in 4 of 23 (17.3%) cases for the presence of KRAS mutations in codon 12, 13 between DNA extracted from frozen tissues (displayed wt KRAS in codon 12, 13 both by Sanger sequence and by ddPCR) and DNA extracted from FFPE (displayed KRAS mutations in codon 12, 13 both by Sanger sequence and by ddPCR). Such discrepancy in the presence of KRAS mutations in DNA extracted from frozen and FFPE tissues of same patients can be explained by the fact that for microdissection of FFPE sections and following DNA extraction we precisely used tumor area confirmed histologically by a pathologist, while frozen tissues was obtained from surgeons who dissected tumor pieces after operation macroscopically, and likely missed tumor epithelium. For further scientific studies in Kazakhstan, we suggest asking a pathologist, not a surgeon, to prepare pieces of tumor for snap-freezing and following DNA extraction. Currently, treatment of CRC patients determined by the type of oncogene found, which depends on how adequate tumor tissues for following DNA extraction were collected.

Published report

Aitkulova A, Kadenova T, Rogounovitch T, Rakhimova S, Akilzhanova A, Sarbassov D. Immunohistochemical markers in colorectal adenocarcinoma. Life Science Today 2025, 17-19 September 2025, Astana, Kazakhstan.

Eurasian Journal of Applied Biotechnology №.3S, 2025

重 2-21
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　啓太朗
（獨協医科大学医学部薬理学講座：准教授）
受入研究代表者：神沼　修
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

LAT1 は、ロイシン、バリンをはじめとする中性大型アミノ酸を細胞内に取り込むアミノ酸トランスポーターで、ヒトがん組織で発現が顕著に亢進する。現在、進行性胆道がん、膵がんを治療対象として第 II 相、第 I/IIa 相臨床試験が実施され、有効性や安全性が検証されつつある。本研究は、放射線による発がんと LAT1 の機能との関連性について解析し、LAT1 を標的とする新たな放射線誘発がん治療戦略を構築することを目的として遂行する。LAT1 阻害によりがん細胞における生化学的代謝反応の変動が引き起こされることが推測されるが、その分子メカニズムの詳細については不明である。そこで、共同研究代表者の林は、LAT1 阻害ががん細胞の代謝に与える影響を解明する目的で、LAT1 特異的阻害 JPH203 による細胞内アミノ酸分布およびアミノ酸代謝関連酵素の発現変動について膵臓がん細胞株を用いて解析した。その結果、JPH203 によりセリン代謝関連酵素 PHGDH の発現が亢進することがわかった。さらに、PHGDH と JPH203 の併用により、膵臓がん細胞株の増殖抑制に対する相乗効果が見られた。ところが驚いたことに、PHGDH の阻害薬やノックダウンによって細胞内セリン含量は低下しなかった。すなわち、PHGDH はセリン代謝以外の機能を担っており、LAT1 がこの未解明の PHGDH の機能を制御することでがん細胞の生存に寄与していると考えられる。したがって、PHGDH の新たな機能を同定することで、JPH203 と PHGDH 阻害薬の併用による効率的ながん治療への応用が期待される。本研究成果は、既存のがん細胞株を用いた結果であることから、今後は放射線誘発がんを用いて同実験を実施する。

発表論文

Hayashi K, Fujita T. Targeting PHGDH improves antitumor action of LAT1 inhibitor on pancreatic cancer. Dokkyo Medical Journal 4: 223-227 (2025)

重 2-22
放射線照射によって惹起される免疫応答遺伝子の発現解析

研究組織
共同研究代表者：春名　俊志
（慶應義塾大学大学院薬学研究科：大学院生）
受入研究代表者：鈴木　啓司
（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

2025 年度は、特に X 線照射を受けたマクロファージの性質変化に着目し、マクロファージの遺伝子発現変化や貪食能の変化などを解析した。*In vitro* 実験系において、X 線照射後のマクロファージ内の遺伝子発現を解析したところ、非免疫細胞と同様にマクロファージにおいても炎症性遺伝子の発現上昇が認められた。IFNγ 非存在下においても上昇が認められたことから、マクロファージに生じた DNA 損傷は、細胞内シグナル伝達を活性化し、炎症性遺伝子の発現を上昇させている可能性が示唆された。また、マウス腫瘍モデルにおいて X 線照射を行った後、腫瘍細胞を回収し scRNA-seq のための実験を行った。現在は scRNA-seq 解析を進めている。さらに、申請者は既報の放射線療法を受けた乳がん細胞の scRNA-seq データを独自に再解析をすることで、放射線療法後のマクロファージでは免疫抑制遺伝子が上昇していることを見出した。特に治療抵抗性群において、マクロファージの免疫抑制遺伝子が上昇していた。

発表論文

Kohei Tateno, Ken Okuda, Shunji Haruna, Mayu Isono, Takaaki Ishikawa, Hikaru Okumura, Ryota Hayashi, Ryuta Suzuki, Takumi Takahashi, Tamaki Saito, Takehiko Yokobori, Yuki Uchihara, Keiji Suzuki, Motohiro Yamauchi, Ken Shirabe, Hiroshi Saeki*, Atsushi Shibata* Esophageal cancer cells exhibit heterogeneity in DNA double-strand break repair and G2/M checkpoint arrest associated with cell viability after ionizing radiation, Advances in Radiation Oncology, 2026

Ken Okuda, Shunji Haruna, Toshihide Muramatsu, Kohei Tateno, Mayu Isono, Kunihiro Miyazaki, Takahiro Oike, Haruka Okami, Takehiko Yokobori, Keiji Suzuki, Kensuke Otsuka, Akiko Takahashi, Yoshimasa Saito*, Atsushi Shibata* Comprehensive analysis of DNA repair,

morphological remodeling and immune-gene expression in patient-derived biliary tract carcinoma organoids following ionizing radiation, Med Mol Morphol., 2026

重 2-23
放射線作用における早期発症と段階促進に関する数理モデル解析

研究組織

共同研究代表者：川口　勇生
（量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所：主幹研究員）

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

発がんは、細胞に複数の遺伝子変異が蓄積することによって生じる多段階の過程であり、従来、放射線は発がん因子としてこれら多段階のいずれかの段階を進行させると考えられてきた。一方、近年では、放射線は発がん過程の特定の段階を直接促進するのではなく、自然発症がんの発症時期を前倒しする、いわゆる「早期化」を引き起こす可能性があるとする仮説が注目されている。

申請者らは 2020 年度に数理モデルを用い、放射線が自然発がんの早期化として作用する場合について、相対リスクの被ばく時年齢依存性および到達年齢依存性を検討した。さらに 2024 年度には、放射線が最終段階に到達した変異細胞が診断可能なサイズに達するまでの増殖率に影響を及ぼすと仮定することで、モデルの拡張を行った。

本年度研究では、Armitage-Doll 型の多段階発がん数理モデルで一定とされる、変異細胞間の増殖率の違いを考慮したモデルについて解析を行った。Tomasetti et al. (2014) では、self-renewal phase と clonal expansion phase の状況下で、n 段階目の突然変異率を μn, n 段階目の増殖率を λn とすると、Armitage-Doll 型の多段階発がん数理モデルの突然変異率の係数は、$\mu 1 \mu 2^{(\lambda 1/\lambda 1)}\ \mu 3^{(\lambda 1/\lambda 2)} \ldots \mu n^{(\lambda 1/\lambda n\text{-}1)}$、となる近似を導出した。この近似に基づくと、放射線が最終段階の変異細胞の増殖率のみに作用する場合、放射線の影響は突然変異率に係る係数に反映される一方で、時間に依存する項には影響を与えないことが分かる。したがって、この仮定の下では、罹患率や死亡率の年齢依存性曲線が平行移動する自然発がんの早期化とはならず、相対リスクは被ばく時年齢や到達年齢に依存しないという結論が得られた。

本解析では、放射線の増殖率への影響が最終段階に到達した変異細胞のみに限定されるという制約がある。今後は、組織の成長や細胞数の変動を考慮するため、連続分岐過程モデルを用いた解析を行い、段階ごとに異なる細胞増殖率が発がん過程に及ぼす影響をより詳細に検討する予定であ

る。また、炎症や免疫反応といった生物学的応答についても、増殖率への影響としてモデルに組み込み、放射線発がん過程への関与について包括的な解析を行う。

発表論文

なし

重 2-24
放射線照射による基底膜ラミニンの構造、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
（東京科学大学生命理工学院：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

本年度は舌上皮細胞の樹立が難しかったため、表皮細胞由来の HaCat 細胞や舌間質細胞を用いて、ラミニン γ2 融合（*Lm-γ2F*）遺伝子の発現が細胞に与える影響を細胞生物学的に解析した。

Lm-γ2F 遺伝子を導入した上皮細胞および間質由来の線維芽細胞について、増殖や分化の様子を調べた。その結果、上皮細胞では増殖が促進されたが、線維芽細胞では *Lm-γ2F* 遺伝子の発現によって増殖が抑制されることが明らかとなった。

上皮細胞では、*Lm-γ2F* 遺伝子産物が EGF 受容体（EGFR）のリガンドとして働き、ERK/MAPK シグナルを活性化させることが示唆された。一方､線維芽細胞では、少量発現している EGFR が過剰に活性化され、その結果、急速に EGFR が細胞内に取り込まれ、EGFR シグナルが低下し、増殖が抑制されると考えられた。

以上の結果から、上皮細胞に異所的に発現した *Lm-γ2F* 遺伝子は、正常細胞の増殖や分裂を促進し、新たな遺伝子変異を誘発する可能性がある。そのため、この遺伝子は上皮発癌の引き金となる役割を持つことが考えられる。

発表論文

論文

1. Osaka K, Kishida T, Umemoto S, Karashima T, Nakagawa M, Yoshida E, YoshimuraT, Sakaguchi M, Inoue K, Koshikawa N, Seiki M, Shuin T. Evaluation of variations in urine laminin-γ2 monomer in non-muscle-invasive bladder cancer before and after transurethral resection of the bladder tumor. BMC Cancer. 2026 Feb 2;26(1):319. doi: 10.1186/s12885-026-15658-3.
2. Kaneko R, Kishimoto Y, Ishikawa O, Funahashi N, Koshikawa N. Laminin-γ2-NR6A1 Fusion Protein Promotes Metastatic Potential in Non-Small-

Cell Lung Carcinoma Cells without Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. Am J Pathol. 2025 Apr 17:S0002-9440(25)00113-0. doi: 10.1016/j.ajpath.2025.03.006.

学会

1. 越川直彦：EphA2 プロセシング断片をバイオマーカーとした膵がんの超早期検出法の開発，第 98 回日本生化学会大会シンポジウム－タンパク質のプロセシング機構の解明からめざす疾患バイオマーカーの創生－，2025.11.4（京都）
2. 鍋野佑，田嶋なな佳，越川直彦，がん化を促進するラミニン γ2 関連分子による EGF 受容体の活性化の比較検討，日本生化学会大会 2025.11.3（京都）
3. 舟橋伸昭，兼子崚，越川直彦，ラミニン－γ2 融合タンパク質は EGFR 野生型の NSCLC 細胞の転移能を促進する，第 84 回日本癌学会総会（金沢）2025.9.25.（JO）

重 2-25
放射線発がんにおける癌免疫監視機構の解明

研究組織

共同研究代表者：河野　洋平
（広島大学大学院医系科学研究科免疫学：准教授）
共同研究者：大木　駿
（広島大学大学院医系科学研究科：助教）
金　宇琦
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
張　曼
（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：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

EBV は「B 細胞」という免疫細胞に潜伏し、特定のタンパク質（LMP1、LMP2A）を作ります。研究チームは、それによって別の免疫細胞（$CD8^+$ T 細胞）が活性化し、がん細胞を強く攻撃する力が生まれることをマウス実験で確認しました。

特に注目すべきは、ウイルスとは関係のない白血病や大腸がんに対しても、がんの発症を抑える効果が見られた点です。これは「ウイルス誘導性交差防御」と呼ばれる現象で、ウイルス感染をきっかけに免疫が全体的に強まることを意味します。

また、がん細胞が免疫から逃れるために使う「MHC クラス I」という目印を消す戦略に対しても、EB ウイルスで活性化された T 細胞は「NKG2D」という新しいセンサーを使ってがんを見つけ出すことができました。

本研究は、LMP1/2A を B 細胞に発現させることで EBV の潜伏感染状態を模倣し、幅広い腫瘍を抑制する持続的な免疫監視を誘導できる可能性を示しています。その作用メカニズムとして、T 細胞上の NKG2D 受容体ががん細胞に発現する NKG2D リガンドを認識する経路が、腫瘍抑制効果を示す主な要因の一つであると考えられます。

このように、EBV 抗原を発現する B 細胞によって誘導される活性化 $CD8^+$ T 細胞は、MHC クラス I の発現が低下したがん細胞であっても効率的に見つけて排除することが可能であることが今回はじめて明らかとなりました。

MHC クラス I の発現低下はがんの免疫逃避を引き起こし、予後不良の要因となっています。本研究成果は、ウイルス感染に対する免疫応答に着想を得た免疫監視機構から、新たながん予防および治療戦略の創出につながる研究

成果で、特に、T 細胞応答を回避する MHC クラス I 低発現腫瘍を標的とした治療用ワクチンや抗腫瘍免疫賦活化法の開発において、有用な知見を提供することが期待されます。

発表論文

Jin, Y., Y. Guo, Y. Kawano, M. Sasatani, S. Ohki, K. Yamane, Y. Ota, Y. Tamura, Y. Sotomaru, Y. Baba, and T. Yasuda. 2025. T cell-mediated immune surveillance conferred by latent Epstein-Barr virus genes suppresses a broad spectrum of tumor formation through NKG2D-NKG2DL interactions. Front Immunol 16:1597731.

重 2-26
タンパク質翻訳後修飾の異常と放射線ストレスの連関による白血病発症機構の解明

研究組織

共同研究代表者：上田　健
（近畿大学医学部：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

本共同利用研究では、骨髄系細胞株をモデルとしてタンパク質翻訳後修飾の異常が細胞の分化・増殖制御に及ぼす影響を解析し、放射線ストレスや DNA 損傷・酸化ストレス応答との関連を検討することを目的としている。

申請者は、G-CSF 存在下で通常は分化および増殖停止を示す骨髄系前駆細胞株に対して、CRISPR ノックアウトスクリーニングを行い、G-CSF 存在下でも持続的な細胞増殖を可能にする遺伝子機能欠失の候補を新規に複数同定した。このスクリーニングにより得られた翻訳後修飾関連因子の機能異常が、骨髄球系細胞の分化・増殖制御に及ぼす影響について解析を行った。その結果、NEDD 化修飾酵素やヒストンアセチル化酵素複合体の機能異常が、G-CSF 存在下において、持続的な細胞増殖を可能にすることを見出した。本知見は、これらタンパク質翻訳後修飾の破綻が骨髄系細胞の増殖制御や運命決定に深く関与する可能性を示すものであり、白血病発症過程における未解明の増殖経路の存在を示唆している。

このような表現型を捉えたことにより、翻訳後修飾異常を背景とした細胞が、放射線ストレスや DNA 損傷・酸化ストレスといった外的ストレスにどのように応答し、腫瘍化に関与するかを検討するための実験的基盤を整備することができた。今後は、本研究で得られた知見を足掛かりとして、ストレス条件下における細胞応答を解析し、白血病発症や進展に関わる分子機構の理解を深めていくことを目指す。

発表論文

学会発表

Takeshi Ueda, Suman Dash, Ryoichi Sugisawa, Akiyoshi Komuro, Hitoshi Okada　Distinct roles of NEDD8-conjugating enzymes in acute myeloid leukemia progression　第 84 回 日本癌学会学術総会（口演）

重 2-27
胎生期に被ばくしたマウス造血細胞に生じる DNA の変異に関する研究

研究組織

共同研究代表者：濱崎　幹也
（放射線影響研究所分子生物科学部：副主任研究員）

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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

胎児は放射線に対する感受性が高いと考えられているが、放射線影響研究所でこれまでに行われてきた原爆被爆者の染色体調査の中で、胎内被爆者の成人時（検査時年齢約 40 歳）における末梢血リンパ球では、母親が受けた被ばく線量の大きさに関係なく、転座などの安定型染色体異常がほとんど観察されない、すなわち被ばく線量反応が欠如していることが報告されている。この現象は胎仔期に被ばくしたマウスの成体時における造血細胞の染色体調査でも再現された。一方、胎内被ばく後に単一造血幹細胞由来クローンに生じている染色体異常頻度を胎仔と母親で比較したところ、胎内被ばく 1 日後（出生前）の胎仔造血幹細胞では母親よりも頻度は低いが、安定型染色体異常が生じていることを確認した。この染色体異常を持つ造血幹細胞が生後、成体になるまでの間にどのように消失していくのかはわかっていない。また染色体転座のような大きな構造異常ではない、DNA 塩基レベルの小さな変異の頻度について母親と胎仔の間でどの程度異なっているのかについてもまだ十分に理解されていない。そこで本研究ではこれらの疑問に答えるために、妊娠した B6C3F1 雌マウスに 2Gy の X 線を全身照射し、その後生まれた仔マウスが成体へと成長する種々の時期において、造血幹細胞を含む造血細胞に生じている DNA 変異を 2 色またはマルチカラー FISH による染色体分析や全ゲノムシークエンス（WGS）解析により調査する計画をたてた。本年度は胎内被ばく後に生まれた数週齢のマウス複数匹について造血幹細胞や脾臓リンパ球に生じている染色体異常頻度を調べた。その結果、胎内被ばく 1 日後（出生前）の時よりも出生後の造血幹細胞の方がさらに染色体異常頻度が低くなっていることが確認された。また造血幹細胞から分化した脾臓リンパ球に生じる染色体異常頻度も同様に低くなっていることが確認された。この結果は胎仔造血幹細胞に生じた染色体異常を有する細胞が生後の成体になるまでに消失するという考えに矛盾しない。今後は染色体分析に加えて WGS も行なっていく予定である。造血幹細胞由来クローンから抽出した DNA の質や量に関しての WGS 測定ならびに解析条件を確認後、実際に母、仔マウスから得られる造血幹細胞由来クローン DNA を用いて WGS 解析実験を進めていく。

発表論文

発表論文

該当なし

学会発表

Chromosome analysis of hematopoietic stem cells (HSCs) isolated from mice exposed to X-rays at the fetal stage

濱崎幹也，松本知子，Cologne JB，向井真弓，中村典

第 68 回日本放射線影響学会／第 6 回アジア放射線研究会議 2025 広島

重 2-28
HCE-T 細胞における紫外線（UV）曝露による老化の研究

研究組織

共同研究代表者：王　鐸
（産業医科大学産業生態科学研究所：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

背景と目的

ヒト角膜上皮は日常的に紫外線に曝露されており、特にUV-A は角膜に到達しうる重要な環境因子である。一方、ドライアイでは涙液の浸透圧上昇が生じ、角膜上皮細胞にストレスを与えることが知られている。本研究は、UVA 曝露と高浸透圧ストレスの複合的影響に着目し、酸化ストレスおよび炎症応答への影響を解析した。

方法

ヒト角膜上皮細胞株（HCE-T）を用い、UV-A（365 nm, 2.6 J/cm^2）および高浸透圧条件（300-500 mOsm/kg）を組み合わせた刺激を行った。ROS 産生は DCFH-DA 法、細胞生存率は市販キットを用いて測定した。また、IL-6 および IL-8 の産生を ELISA により評価した。ROS の関与を検証するため、抗酸化剤 NAC（10 mM）を使用した。

結果

高浸透圧ストレスは、ROS 産生を誘導しなかったが、UV-A 曝露は ROS 産生を誘導した。両者の併用では、500 mOsm/kg の濃度で、相乗的な産生増強が認められた（図 1）。一方、細胞生存率は浸透圧依存的に低下し、UV-A 併用によりさらに低下した。これらの影響は ROS スカベンジャーである NAC により有意に抑制された。さらに、炎症性サイトカインである IL-6 産生は ROS 依存的に増加した（図 2）。一方、IL-8 産生は UV-A により抑制される傾向が認められた。

考察

本研究では、UV-A と高浸透圧ストレスが角膜上皮細胞において ROS 産生を介した細胞障害および炎症応答を誘導することを示した。特に、IL-6 と IL-8 の異なる制御は、炎症応答の質的変化を示唆するものである。これらの結果は、ドライアイおよび環境ストレスによる眼表面障害の新たな理解につながる。

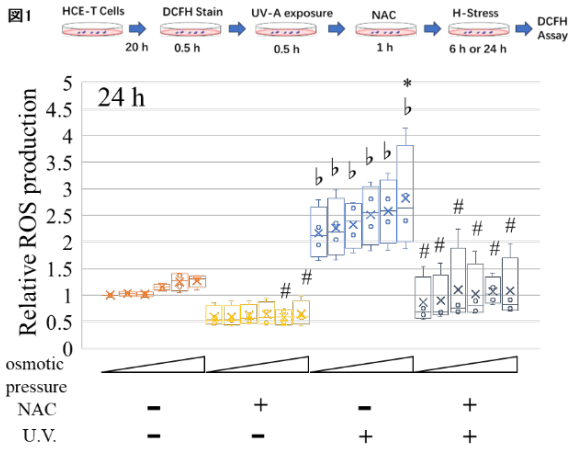
結論

UV-A と高浸透圧ストレスは相乗的に ROS を増加させ、細胞障害および炎症応答を誘導する。本研究は、眼表面における環境ストレス応答の分子機構の理解に貢献するものである。

発表論文

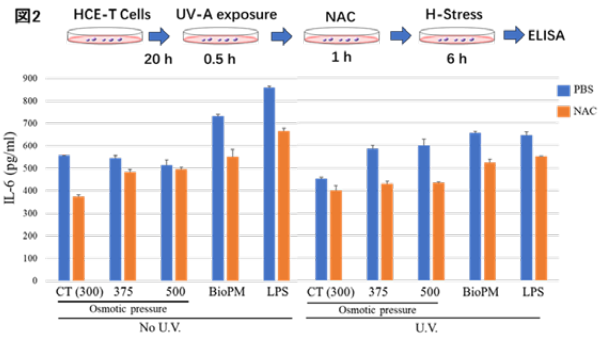
日本薬学会第 146 年会　学会発表　発表形式：口頭発表
演題番号：29-21-pm10

図1



- * p < 0.05 indicated NaCl effect compared with 300 mOsm/kg-treated cells of each group;
- # p < 0.05 indicated NAC effect compared with same osmotic pressure treated cells;
- ♭ p < 0.05 indicated UV effect compared with same osmotic pressure treated cells;

図2



重 2-29
放射線応答遺伝子発現制御における DNA 四重らせん構造の役割

研究組織

共同研究代表者：川内　敬子
（甲南大学フロンティアサイエンス学部：准教授）

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

研究内容：DNA 四重らせん構造（G-quadruplex：G4）は、グアニンに富む配列に形成される高次構造であり、転写制御に関与する非標準構造として知られている。私たちはこれまで、抗がん剤による DNA 損傷応答において、G4 構造の形成動態と遺伝子発現変動との関連を解析してきた。これらの解析から、G4 構造の変化が抗がん剤耐性に関連する遺伝子発現制御に関与する可能性が示唆されている。放射線も同様に DNA 損傷を誘発することから、本研究では放射線条件における G4 構造の変化と遺伝子発現制御との関係を解析した。

研究成果：iPS 細胞スフェアを用いた G4 抗体による免疫染色により、G4 シグナルは主に核内に検出され、スフェア外側細胞では核の外側に偏在し、内部細胞では均一に分布する傾向が認められた。スフェア内外ではアクチン線維構造が異なることから、細胞内環境の違いに応じて遺伝子発現状態が異なる可能性が示唆された。次に、2 Gy のγ線照射を行ったところ、照射後 24 時間で多くの細胞が死滅し、G4 の詳細な解析には至らなかった。iPS 細胞は DNA 損傷に対して高い感受性を示すことが知られており、本結果はその特性と一致するものであった。このため、G4 動態を評価するためにはγ線照射条件の最適化、あるいはより安定した細胞系の使用が必要であると判断した。そこで、放射線条件下でも解析可能な細胞系として HeLa 細胞を用いた解析へ移行した。G4 とアクチン構造の関連に着目し、抗がん剤耐性との関連が報告されているアクチン結合タンパク質 X を対象に検討を行った。免疫染色の結果、核内に検出される G4 シグナルとタンパク質 X は重なる分布を示した。また、ノックダウン条件下で RNA-seq 解析を行い、遺伝子発現変動の取得に成功した。

今後の展望：HeLa 細胞を用いた解析系においてタンパク質 X のノックダウン条件を維持しつつ、RNA-seq データを基に G4 と遺伝子発現変動との関係を詳細に解析する。また、タンパク質 X と G4 の CUT&Tag 解析についてはシグナルにばらつきが認められることから、抗体条件やプロトコールの最適化を行い、再現性の高いデータ取得を目指す。さらに、これらの基盤的条件を整備した上で放射線照射条件を導入し、G4 動態と遺伝子発現制御との関係を統合的に解析し、その分子基盤の解明を進める。

発表論文

該当なし

重 2-30
培養細胞における放射線ストレス応答の定量化に基づく放射線関連シグナル伝達経路の同定

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：小山　和章
（放射線影響研究所分子生物科学部：技術員）
矢野　志保
（放射線影響研究所分子生物科学部：技術員）
小林　剛
（放射線影響研究所分子生物科学部：技術員）
吉田　健吾
（放射線影響研究所分子生物科学部：副部長）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

ヒトおよび各種動物における細胞・組織レベルでの放射線ストレス応答については、これまでに多くの研究が行われている。しかしながら、タンパク質リン酸化を介したシグナル伝達に関しては、応答する経路の種類、線量依存性、さらには閾値の有無など、不明な点が依然として多い。このような背景のもと、シグナル伝達経路に関与する各タンパク質のリン酸化変化量を情報熱力学におけるエントロピーの概念と結び付けて解析する数理学的手法が報告されている（Kiso-Farnè K, Tsuruyama T. Sci Rep 2022）。本研究では、この手法を用いて放射線ストレス応答の定量化を試みる。具体的には、培養細胞に X 線を照射し、細胞増殖の制御に重要な上皮成長因子受容体（EGFR）経路やストレス応答経路を含む主要なシグナル伝達タンパク質のリン酸化状態を、抗体アレイを用いて網羅的に解析する。さらに、得られたリン酸化データに対して数理学的解析を行うことで、(1) 放射線ストレス応答の定量化、(2) 放射線ストレス応答に関連する新規シグナル伝達経路の同定、を目的とする。

本研究では、ヒト子宮頸がん由来の HeLa 細胞を用いた。この細胞に対し、0、2.5、5 Gy の X 線を照射し、タンパク質試料を経時的に回収する。昨年度までに、これらの試料を用いてリン酸化抗体アレイによる網羅的解析を実施した。本年度は、得られたリン酸化データの時系列変化を線量ごとに比較解析し、活性化されたシグナル伝達タンパク質および経路の数理学的推定を行った。現在、ウエスタンブロット法により、推定されたタンパク質および経路の活性化について実験的検証を進めている。

将来的には、本手法を応用し、原爆被爆者のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織において、放射線被ばくに関連するシグナル伝達タンパク質および経路の活性化の有無を明らかにすることを目指す。

発表論文

なし

重 2-31
ホルマリン固定パラフィン包埋組織試料における放射線影響研究の質量分析法に基づくアプローチ

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：小山　和章
（放射線影響研究所分子生物科学部：技術員）
矢野　志保
（放射線影響研究所分子生物科学部：技術員）
小林　剛
（放射線影響研究所分子生物科学部：技術員）
吉田　健吾
（放射線影響研究所分子生物科学部：副部長）
受入研究代表者：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織試料は、放射線被ばくの影響評価において貴重な資源である。しかし、FFPE 組織では DNA や RNA の修飾・分解が進行し、タンパク質の抗原性も低下することが知られている。一方、質量分析を基盤とするプロテオミクスおよび質量分析イメージング技術の進展により、FFPE 組織試料においてもタンパク質レベルでの解析が可能となりつつある。これらの技術は、タンパク質の発現量や空間分布に関する有用な情報の取得を可能にする。このような背景のもと、本研究では、質量分析を用いたプロテオーム解析と質量分析イメージング解析を組み合わせ、FFPE 組織試料における放射線被ばくの影響評価を目的とする。解析対象として、ヒト子宮頸がん由来 HeLa 細胞およびマウスに放射線照射を行い、得られた FFPE 試料（HeLa 細胞およびマウス肝臓組織）を用いる。また、比較対照として、ヒト肺がん FFPE 組織由来の市販組織マイクロアレイを用いる。HeLa 細胞には異なる線量の X 線を照射し、経時的に FFPE 試料を作製後、タンパク質を抽出する。これらの試料について、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析（MALDI-TOF-MS）および液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS）により解析する。マウス肝臓 FFPE 組織試料についても同様に解析する。放射線被ばくに伴い変動したスペクトルに対応する候補タンパク質は、ウエスタンブロット法および免疫染色により検証する。また、マウス肝臓 FFPE 組織切片に対して MALDI-TOF-MS によるイメージングを行い、タンパク質の発現および空間分布を可視化する。得られたデータを形態情報と統合的に解析し、放射線被ばくによる組織レベルの影響を特徴づける。

本年度は、ヒト肺がん FFPE 組織由来の市販組織マイクロアレイからタンパク質を抽出し、LC/MS によるプロテオミクスデータの取得に成功した。現在、このデータを用い肺がん組織型に関連するバイオマーカー探索を進めている。

今後は、放射線照射した細胞およびマウス組織の FFPE 試料の解析も行う予定である。将来的には、本手法を応用し、原爆被爆者の FFPE 組織を対象とした放射線影響研究において、質量分析を用いた解析法の確立を目指す。

発表論文

なし

重 2-32
放射線照射したマウスの骨髄・脾臓内造血幹細胞の細胞動態の解析　～放射線誘発マウス急性骨髄性白血病のメカニズムを考える～

研究組織

共同研究代表者：小嶋　光明
（大分県立看護科学大学看護学部人間科学講座：准教授）

共同研究者：恵谷　玲央
（大分県立看護科学大学看護学部人間科学講座：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

本研究では、放射線誘発急性骨髄性白血病（rAML）の発症機構を明らかにすることを目的に、C3H 系マウスに低線量率（20 mGy/day）のγ線を 150 日間（総線量 3 Gy）照射し、大腿骨骨髄および脾臓の造血幹細胞（HSC）における Sfpi1 片側欠失頻度と HSC 数の変化を照射終了後 24 週まで経時的に解析した。大腿骨骨髄では HSC 数に顕著な群間差は認められなかったが、Sfpi1 片側欠失を有する HSC の割合は照射後 1 週目から増加傾向を示し、個体によっては十数％に達した。一方、脾臓では HSC 数および Sfpi1 片側欠失頻度の変化はいずれも小さく、骨髄のような明確な蓄積は認められなかった。これまでの中線量率（200 mGy/day）および高線量率（0.6 Gy/min）照射の結果と比較することで、放射線照射後の HSC 動態には線量率依存性に加えて臓器特異性が存在することが示唆された。高線量率照射では、照射後早期に骨髄および脾臓の双方で HSC 数の減少と Sfpi1 片側欠失 HSC の増加が認められ、急性的影響が広範に現れると考えられた。ただし脾臓ではその変化は一過性であったのに対し、骨髄では変異 HSC がその後も残存・蓄積する傾向がみられた。中線量率照射では、骨髄において HSC 数は比較的早期に回復したものの、Sfpi1 片側欠失頻度は照射後 8 週目には高線量率群と同程度まで上昇した。さらに低線量率照射においても、骨髄では照射終了後の時間経過とともに変異 HSC の緩徐な増加が認められた。以上より、大腿骨骨髄では線量率の違いにかかわらず、放射線により生じた Sfpi1 片側欠失を有する HSC が残存・蓄積し得ることが示唆された。高線量率では急性影響として早期に変化が現れ、中線量率では HSC 数の回復後にも変異 HSC が増加し、低線量率では長期照射後に緩徐な蓄積が進行する。一方、脾臓では変化は一過性または限定的であり、骨髄ほど明瞭な蓄積は認められなかった。したがって、rAML 発症過程の理解には、線量率のみならず、造血幹細胞が長期維持される骨髄ニッチにおいて変異 HSC がどのように残存・拡大するかを明らかにすることが重要である。

発表論文

恵谷玲央，小嶋光明，香崎正宙，甲斐倫明：Dose rate-dependent effects of Gamma-rays on Sfpi1 deletion in hematopoietic stem cells of mice. 日本放射線影響学会第 68 回大会，2025. 9.

重 2-33
宿主免疫監視機構の総合的理解による革新的がん治療法開発

研究組織

共同研究代表者：保田　朋波流
（広島大学大学院医系科学研究科：教授）

共同研究者：河野　洋平
（広島大学大学院医系科学研究科：准教授）
北嶋　康雄
（広島大学大学院医系科学研究科：助教）
大木　駿
（広島大学大学院医系科学研究科：助教）
山根　慶大
（広島大学大学院医系科学研究科：学振研究員）
森原　なぎさ
（広島大学自然科学研究支援開発センター：技術主任）
入砂　文子
（広島大学自然科学研究支援開発センター：教育研究補助職員）

受入研究代表者：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

本共同研究課題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。2025年度は、免疫応答制御機構の解明とその疾患・腫瘍への応用を目的として、多角的な研究成果を創出した。まず、タクロリムスがTh17細胞依存性のアレルギー性皮膚炎を有意に抑制することをマウスモデルで実証し、免疫抑制剤の新たな作用機序と炎症性皮膚疾患への治療応用の可能性を示した（1）。さらに、がん細胞におけるIMPDHを中心としたGTP代謝制御について、その分子機構、調節様式、創薬・臨床応用の展望を包括的に整理し、がん代謝研究および治療標的探索に重要な理論基盤を総説として発表した（3）。加えて、IL-6-C/EBPβシグナルがリンパ系前駆細胞から免疫調節能を有する単球様細胞への分化を駆動することを明らかにし、炎症・免疫環境制御に関わる新規分化経路を提示した（4）。さらに、潜伏EBウイルス遺伝子*LMP1/LMP2A*発現B細胞がNKG2D-NKG2DL相互作用を介してT細胞依存的な免疫監視機構を活性化し、幅広い腫瘍の形成を抑制することを初めて明らかにし、ウイルス由来因子を活用した新たながん免疫戦略の可能性を開いた。これらの成果は、免疫制御機構の理解を深め、炎症性疾患およびがんに対する革新的治療法開発に貢献するものである。

今後も継続して、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を排除する応用的研究を加速していく。

発表論文

発表論文

1. Mirkatouli, F. B. et al. Tacrolimus attenuates Th17 cell-mediated allergic skin inflammation in mice. J. Pharmacol. Sci., 160(3), 152-157, 2026. (20260301)
2. Hamada, A. et al. Systemic miR-26a deficiency attenuates pulmonary fibrosis via PTEN upregulation and downstream TIMP-1 suppression. Mol. Ther. Nucleic Acids, 36(4), 102765, 2025.
3. Ogawa-Iio, A. et al. IMPDH and GTP Metabolism in Cancer: Mechanisms, Regulation, and Translational Scope. Cancer Sci., 116, 3250, 2025.
4. Kawano, Y. et al. IL-6-C/EBPβ signaling drives monocytic differentiation of murine cultured lymphoid progenitors with immunoregulatory properties. Cell Death Dis., 16(1):612, 2025.
5. Jin, Y. et al. T cell-mediated immune surveillance conferred by latent Epstein-Barr virus genes suppresses a broad spectrum of tumor formation through NKG2D-NKG2DL interactions. Front. Immunol., 16, 1597731, 2025.

重 2-34
放射線照射後にがん細胞で活性化される誤りがち修復経路を標的とした抗がん剤スクリーニング法の開発

研究組織
共同研究代表者：香崎　正宙
（産業医科大学産業生態科学研究所：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

放射線照射後、特に RECQL4 欠損がん細胞においては、誤りやすい DNA 修復経路が活性化されやすいことをこれまでに報告している。さらに本研究では、RECQL4 変異に起因して発症する高発がん性疾患であるロスムンド・トムソン症候群のモデルマウスを用い、RECQL4 欠損が生体内において加齢に伴う全身性免疫系の変化にどのような影響を及ぼすかを明らかにしたので、近々報告したい。また、がん遺伝子過剰発現下での RECQL4 の新たな生物学的な役割についても、全容が明らかになってきたので、近々報告したい。

スクリーニングの系も、新たな実験系としてアフィニティー選択質量分析を利用して、RAD52 に結合しやすい化合物を迅速に同定できる実験系を樹立し、複数のヒット化合物が得られている。今後は、これらのヒット化合物の機能解析を通して、誤りがち修復因子として知られている RAD52 阻害剤の研究開発を進めていくことと並行して、順次論文を発表していく予定である。

発表論文

1. Caspase-4 deficiency impairs nuclear actin-mediated DNA double-strand break repair and increases radiosensitivity in cancer cells. Nagasaka S, Doi T, Obayashi K, Kohzaki M, Sumida K, Chiba Y, Yamamoto J, Endo M. Biochem Biophys Res Commun. 2025 Nov 1;787:152764.

2. REV7 functions with REV3 as a checkpoint protein delaying mitotic entry until DNA replication is completed. Sobkowiak K, Kohzaki M, Böhm R, Mailler J, Huber F, Emamzadah S, Tropia L, Hiller S, Halazonetis TD. Cell Rep. 2025 Apr 22;44(4):115431.

重 2-35
基底細胞癌における遺伝子変異解析の研究

研究組織
共同研究代表者：杉浦　一充
（藤田医科大学医学部皮膚科学：教授）
共 同 研 究 者：渡邊　総一郎
（藤田医科大学医学部皮膚科学：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

【研究目的】

転移性基底細胞癌は稀少で標準治療が確立されておらず、病態解明と新規治療開発が急務である。申請者らはこれまでに転移性基底細胞癌症例で *PTCH1* 遺伝子の新規 truncation mutation を同定している（Watanabe S, et al. J Dermatol 2021）。本研究では基底細胞癌の発症・進展に関わる遺伝子変異を解析し、新規治療法開発に資する知見を得ることを目的とした。

【研究方法】

当科で基底細胞癌と確定診断された症例のホルマリン固定パラフィン包埋組織から QIAcube で DNA を抽出し、PTCH1、SUFU、TP53 等を PCR で増幅した。heteroduplex 法でスクリーニング後、変動領域は direct sequence 法で塩基配列を決定し、制限酵素消化法で変異を確認した。同定した変異と臨床所見・病理学的特徴との対応を検討した。

【研究成果】

本年度は症例検体を集積し遺伝子変異解析を継続した。CA 療法（シタラビン＋アクラルビシン）に続き FP 療法（フルオロウラシル＋シスプラチン）が奏功した転移性基底細胞癌症例は本邦に同様の報告がなく、症例報告を準備中である。ヘッジホッグシグナル経路関連遺伝子の変異プロファイルと臨床経過の関連解析も進めている。あわせて、顔面に生じた malignant proliferating trichilemmal tumor の稀少例を報告した（榊原ら、Skin Surgery 34(2):62-66, 2025）。本症例は毛包系腫瘍の悪性転化を示し、皮膚悪性腫瘍の解析基盤充実に寄与する。

【考察および今後の展望】

本邦の基底細胞癌治療は外科的切除が基本で、切除不能・転移例に対する全身療法の選択肢は限られる。本研究の遺伝子変異データはヘッジホッグ経路阻害薬等の分子標的治療の適応判断や新規治療開発の基盤となることが期待され

る。今後は症例数を増やし、変異プロファイルと治療反応性・予後との相関をさらに検討する。

発表論文

榊原潤，岩田洋平，齋藤健太，杉浦一充：顔面に生じた malignant proliferating trichilemmal tumor の 1 例：Skin Surgery 2025　巻：34 号：2 ページ：62-66　発行年：2025 年 10 月 30 日

重 2-36
抗癌剤と阻害剤との併用による老化膵臓癌細胞に対する抗腫瘍増強効果の検証

研究組織

共同研究代表者：西本　新
（山口東京理科大学薬学部薬学科：教授）
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

ゲムシタビンにより膵臓癌細胞では細胞老化が誘導され、巨大化・扁平化した細胞形態を呈した老化膵臓癌細胞が出現する。さらに、ゲムシタビン誘導性の老化膵臓癌細胞を培養し続けると、親株様の細胞形態を呈した老化回避膵臓癌細胞が出現する。本研究において、我々は老化回避膵臓癌細胞の細胞生存率に対するゲムシタビン処理後の DCLK1 阻害効果を検討した。ゲムシタビン、DCLK1 阻害剤単剤処理群に比べて、ゲムシタビンと DCLK1 阻害剤の異時併用群では細胞生存率およびスフィア形成能が減弱した。前年度およびこれらの結果から、老化膵臓癌細胞のみならず、老化回避膵臓癌細胞に対してもゲムシタビン処理後の DCLK1 阻害により senolysis が誘導され、細胞生存率およびスフィア形成能が減弱することが明らかになった。

発表論文

DCLK1 inhibition following gemcitabine decreases survival rate of pancreatic cancer cells escaped from senescence
（ゲムシタビン処理後の DCLK1 阻害は細胞老化から回避した膵臓癌細胞の生存率を減少させる）
西本新，宮國陽平，長谷川仁平，徳重安美，山之内里佳
第 84 回日本癌学会学術総会，口頭発表

重 2-37

The Mechanism of Enhances the Radiation Sensitivity of Non-Small Cell Lung Cancer

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Shouhua Zhang, Jiangxi Provincial Children's Hospital Department of General Surgery

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

Research content, research results, future prospects, etc.

Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMMSCs) have emerged as promising therapeutic candidates for various degenerative and fibrotic liver diseases due to their multidirectional differentiation potential, low immunogenicity, and powerful paracrine regulatory functions. Recent studies have focused on exploring the anti-fibrotic and regenerative effects of BMMSC transplantation using biliary atresia (BA) mouse models, which represent a severe pediatric cholestatic liver disease characterized by progressive bile duct destruction and irreversible hepatic fibrosis.

In relevant animal experiments, transplantation of BMMSCs exhibits prominent anti-fibrotic efficacy in BA model mice. It can effectively inhibit the activation of hepatic stellate cells, reduce excessive collagen deposition, relieve inflammatory infiltration in liver tissues, and meanwhile promote the repair and regeneration of damaged bile duct and hepatocytes. These findings strongly validate the therapeutic potential of BMMSCs in alleviating hepatic fibrotic progression, offering an innovative and promising strategy for improving clinical outcomes of biliary atresia patients.

Nevertheless, the specific molecular mechanisms underlying BMMSC-mediated anti-fibrosis and liver regeneration in BA remain not fully clarified. Future research will concentrate on exploring key signaling pathways and paracrine factors involved in the therapeutic process, optimizing cell transplantation dosage, delivery routes and intervention timing. Moreover, further studies are needed to enhance the homing and survival ability of transplanted BMMSCs, explore genetic modification and combined treatment regimens, and conduct translational research from animal models to clinical application, aiming to establish safe and standardized BMMSC-based therapies for biliary atresia and delay or reverse end-stage liver fibrosis.

Published report

Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMMSCs) have emerged as a promising therapy for biliary atresia (BA), a progressive pediatric liver disease marked by bile duct destruction and severe hepatic fibrosis. Building on early findings of their anti-fibrotic and regenerative potential in BA mouse models, recent studies (2023-2026) have advanced both mechanistic understanding and clinical translation.

Preclinical work confirms that BMMSCs exert anti-fibrotic effects by inhibiting hepatic stellate cell activation, reducing collagen deposition, and suppressing inflammation via paracrine factors such as cytokines and exosomes. Studies further show that BMMSCs promote hepatocyte and cholangiocyte repair, restoring liver function in BA models. Recent research also highlights the role of BMMSCs in modulating immune responses, including M2 macrophage polarization, which alleviates bile duct injury.

Clinically, related MSC therapies have shown safety and efficacy in BA patients post-Kasai surgery. Trials using autologous bone marrow mononuclear cells (BMMNCs) or umbilical cord MSCs (UC-MSCs) report improved liver function, reduced bilirubin and alkaline phosphatase levels, and lower PELD scores, correlating with delayed liver failure and transplantation need. Notably, hepatic artery infusion of MSCs has proven feasible and safe in infants.

Future directions focus on optimizing BMMSC delivery routes, dosages, and timing. Key goals include enhancing cell homing and survival, clarifying molecular mechanisms (e.g., HMGB1-mediated pathways), and developing combination therapies with anti-inflammatory or anti-fibrotic agents. Large-scale, long-term clinical trials are needed to validate efficacy and establish standardized protocols, paving the way for BMMSC-based therapies to improve outcomes for BA patients.

重 2-38
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
（福島県立医科大学医学部消化管外科学講座：准教授）

受入研究代表者：神沼　修
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

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、低線量被曝ががん微小環境を構成する免疫細胞に及ぼす影響については、ほとんど明らかにされていない。がん微小環境には、がん細胞だけでなく、がん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（tumor-associated macrophages, 以下 TAM）は、腫瘍組織に浸潤する細胞の約 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、低線量被曝によるがんの発症・進展を抑制する新たな治療戦略の開発を目的とする。

2024 年度までに、ヒト末梢血単球から TAM 様細胞を樹立し、低線量照射後の表面マーカー変化を解析した結果、TAM マーカー CD163・CD169 および PD-L1 の発現が有意に増加した。さらに食道扁平上皮がん組織の免疫組織化学解析でも、照射後に CD163 陽性 TAM の有意な増加を認めた。本年度は、放射線照射が食道扁平上皮癌細胞株（TE-1, 4, 5, 6, 8, 9）の IL34 発現に及ぼす影響を検討し、6 株中 3 株で有意な発現増加、1 株で増加傾向を確認した。一方、同じ CSF-1 受容体リガンドである CSF-1 の誘導は限定的であったことから、放射線により IL-34 が優位に誘導されることが示唆された。以上より、放射線は TAM へ直接作用するのみならず、がん細胞由来 IL-34 を介して TAM の悪性化を促進する可能性が示され、今後はその分子機構の解明を進める予定である。

発表論文

1. Ogata S, Uda N, Miura K, Uyanga E, Yamasaki N, Hosomi N, Mori A, Hasebe R, Matsuda N, Higashikawa F, Nakajima S, Kitamura N, Gotoh M, Sekizawa S, Kaminuma O. Matcha alleviates sneezing response in a murine model of allergic rhinitis. npj Science of Food. Accepted Feb 2026.
2. Kanoda R, Nakajima S, Okayama H, Kaneta A, Chida S, Matsumoto T, Saito K, Kikuchi T, Maruyama Y, Suzuki H, Mimura K, Saito M, Hanayama H, Sakamoto W, Momma T, Saze Z, Kono K. Downregulation of cGAS/STING expression in tumor cells by cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer. Sci Rep. 15(1):19234, 2025.
3. Nakajima S, Saito K, Fukai S, Sakuma M, Matsuishi A, Kanoda R, Maruyama Y, Suzuki H, Okayama H, Saito M, Mimura K, Nirei A, Kikuchi T, Hanayama H, Saze Z, Momma T, Nishiyama K, Suzutani T, Kono K. Activation of the tumor cell-intrinsic STING pathway induced by Fusobacterium nucleatum is associated with poor prognosis in esophageal cancer patients. Esophagus. 2025 Apr;22(2):239-249.

重 2-39
甲状腺がん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

現在、甲状腺乳頭癌の予後予測因子として、TERT プロモーター変異が注目されている。特に、TERT プロモーター変異と BRAF 変異の共存が、腫瘍の高悪性度や予後不良に関連することが報告されている。TERT プロモーター変異は、転写因子の新たな結合モチーフを形成し、TERT 発現を亢進させると考えられている。

我々はこの TERT プロモーター変異と、転移性甲状腺乳頭癌に対する放射性ヨウ素内用療法への抵抗性との関連について検討した。本年度は対象症例を拡大し、長崎大学病院、長崎医療センターに加えて、隈病院およびやました甲状腺病院の症例を追加した。昨年度と同様に手術標本を用いた遺伝子解析を行い、臨床病理学的指標と併せて統計学的解析を実施した。その結果、年齢、遺伝子変異、腫瘍病期、Ki-67 labeling index などが、放射性ヨウ素治療抵抗性の独立した関連因子であることが示された。さらに、ロジスティック回帰モデルに基づく臨床的に有用なノモグラムを構築するとともに、別個に決定木モデルも作成し、臨床における症例マネジメントに資する結果が得られた。これらのデータをまとめた論文を現在投稿中である。

発表論文

なし

重 2-40
放射線ばく露で誘導されるクロマチン状態変化とゲノム不安定性のリスクの解析

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ゲノム安定性制御研究ユニット：ユニット長）
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

放射線ばく露は発がんのリスク要因です。我々の前年度までの解析で、『放射線ばく露で直接に生じた“放射線損傷”の修復後、次の DNA 合成期に現れる“複製ストレスに伴う DNA 損傷”が、ゲノム不安定性のリスク要因となっている』ことが明確になった。このため、結果的に蓄積した SV（染色体構造異常）は、直接の放射線損傷とは無関係に生じ、SV のホットスポットは非照射の場合と同じ領域であることが示された。この結論は、昨年度実施した“UV ばく露による影響”の解析で見出された結論と同じである。また、『SNV（一塩基置換変異）も SV 近傍に相関して生じ、特に、放射線ばく露後は ROS（活性酸素種）に関連するシグネチャーが上昇する』ことが示された。しかし、放射線ばく露後、『どうして DNA 損傷が蓄積するのか（修復されないのか）？』との点が未解明である。

そこで今年度、『放射線ばく露後、複製ストレスに伴って生じた DNA 損傷が、どの様な状態で蓄積しているのか』を明確にすることを目指した。その結果、クロマチン状態変化（ヘテロクロマチン形成の亢進）が生じ、結果的にヘテロクロマチン領域に蓄積していることが示された。さらに、この過程でヘテロクロマチン誘導に関わる責任因子 X も特定された。一方、放射線ばく露後、複製ストレスに起因して細胞質 DNA（微小核）が生じるが、この細胞質 DNA の誘導とその応答は、ミスマッチ修復欠損の有無によって差異が現れることが示された。

今後、『放射線ばく露後の細胞が、どうして複製ストレスに晒されるのか？』との疑問点を明確にすることを目指す。

発表論文

学会発表

- Cellular Responses to Cytosolic DNA Arisen under Replication Stress Are Significantly Suppressed in Mismatch Repair Deficient Cells.　日本放射線影響学

会第 68 回大会／第 6 回アジア放射線研究会議（JRRS/ACRR2025）合同大会，広島.

- DNA 複製ストレスに対するミスマッチ修復欠損の影響の解析，第 98 回日本生化学会大会，京都.
- DNA 複製ストレスに対するミスマッチ修復欠損の影響の解析（Mismatch Repair Dependent Responses to DNA Replication Stress），第 48 回日本分子生物学会年会，横浜.

重 2-41
細胞死また細胞膜傷害応答の分子機構に関する研究

研究組織

共同研究代表者：森脇　健太
（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科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

放射線などの各種ストレスはその程度に応じて細胞死を引き起こす。本共同研究では、イメージングやフローサイトメトリーによる細胞解析、リアルタイム PCR による遺伝子発現解析、生化学的手法による細胞死制御分子の機能解析を通じて、がん細胞の細胞死抵抗性を減弱させる化合物の作用機序の解明や、細胞死および細胞膜傷害応答の分子機構の解明を目的としている。本年度は、がん細胞死を亢進させる化合物の作用機序についての解析を進め、その一端を明らかにするとともに、細胞死誘導時に起こる遺伝子発現の変化や細胞膜の変化を解析した。さらに、ネクロプトーシスを含む細胞膜傷害型細胞死の誘導過程における分子動態の一端を明らかにした。今後は、がん細胞死を亢進させる薬剤の開発に向けた解析を進めるとともに、細胞死誘導過程で起こる細胞の変化の包括的な理解に向けた解析を発展させ、がんや炎症性疾患の新たな治療戦略の基盤構築を目指す。

発表論文

1. Suzuki T, Terao R, Nagahara M, Hayashi K, Azuma K, Shinzawa K, Moriwaki K, Shiraya T, Honjo M, Ueta T. iPLA2β Protects Retinal Pigment Epithelium From Ferroptosis in a Sodium Iodate-Induced Model of Dry AMD. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2025; 66(15):55.
2. Kenta Moriwaki, Mechanisms shaping the inflammatory signature during necroptosis, The 2nd Annual Meeting of Japanese Cytokine Society. Jun, 2025.
3. 森脇健太，ネクロプトーシスの進化的起源と保存性について，第 33 回日本 Cell Death 学会学術集会，2025 年 7 月
4. 森脇健太，ネクロプトーシスの進化的起源と保存性について，第 36 回日本比較免疫学会学術集会，2025 年

8 月
5. Kenta Moriwaki, Modulation of Cell Fate and Inflammation by MLKL-induced Membrane Injury, The 98th Annual Meeting of Japanese Biochemical Society. Nov, 2025
6. Kenta Moriwaki, Molecular Evolution of the RIPK3-MLKL Core Machinery of Necroptosis, The 69th NIBB Conference, Nov, 2025
7. 森脇健太，がん細胞死抵抗性の克服による新規複合がん免疫療法の開発に向けて，第 5 回日本 Cell Death コロキウム，2026 年 1 月

重 3-1
ホールボディカウンタの測定で被検者体格がピーク効率に与える影響の評価

研究組織
共同研究代表者：玉熊　佑紀
（長崎大学放射線総合センター：助教）
受入研究代表者：横山　須美
（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

原子力災害等により放射性物質が環境中へ放出されると内部被ばくをする恐れがあり、体外計測器を用いた内部被ばく線量評価を実施する必要がある。体外計測器の一つである全身計測器（WBC）では、体内に残存する放射能の評価には既知の放射能を含む人体物理ファントムを用いてあらかじめ効率校正を行う必要があり、成人男性体格のファントムを用いられることがほとんどである。したがって、WBC で評価される体内残留放射能は成人男性体格に対するものであり、体格によりその評価結果には不確かさが生じることとなる。本研究では放射線輸送計算により立位型 WBC における内部被ばく線量評価において体格の違いが与える影響について評価した。

本研究では、被験者の体格が WBC の測定結果に与える影響を評価するため、立位型 WBC（FASTSCAN, CANBERRA）を用いた。これまでに研究において FASTSCAN の仮想空間上へのモデル化及び妥当性の評価はすでに終えており、測定と計算の差は約 20% 以内であることが確認されている。本研究では年齢別 ICRP ボクセルファントム（5 歳、10 歳、15 歳、成人男性）を放射線輸送計算コード（PHITS）に導入し、各ファントムの全身に 57Co、60Co、88Y、113Sn、133Ba、137Cs、139Ce、203Hg の 0.1 MeV 以上の γ 線源を設定した条件における NaI（Tl）検出器のピーク効率を計算した。また、FASTSCAN は実際には TRANSFER ファントムと呼ばれる簡易的な人体物理ファントムにより効率構成が行われているため、TRANSFER ファントムを用いた校正測定と同じジオメトリにおけるピーク効率を評価した。

年齢別 ICRP ボクセルファントム及び TRANSFER ファントムの計数効率は 10 歳のファントムで最も高く、次いで 15 歳、成人男性、5 歳、TRANSFER ファントムの順で高い値を示した。TRANSFER ファントムに対する計数効率を用いることにより 5 歳ファントムより大きい体格においては保守的な内部被ばく線量評価となる可能性が示唆

された。TRANSFER ファントムの計数効率に対する年齢別 ICRP ボクセルファントムの計数効率の比は 0.98-1.33 の範囲内であり、体格に起因する不確かさは 30% 程度であった。

発表論文

玉熊佑紀，阿部悠，横山須美，放射線輸送計算による全身計測装置を用いた体内残留放射能評価における不確かさの評価，第 24 回日本放射線安全管理学会学術大会，2025 年 12 月 15-17 日，京都

重 3-2
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：奈邉　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：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

放射線肺臓炎、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎などの疾患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、肺線維化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。

これまで、我々の確立した肺線維化を呈する喘息モデルマウスの肺において、2 型自然リンパ球（ILC2）が pathogenic に変化して、線維芽細胞増殖因子（FGFs）や amphiregulin などの遺伝子発現を増強することを示してきた。ILC2 は 2 型炎症（喘息）のみならず特発性肺線維症（IPF）においても関与することが最近明らかになりつつある。しかし、ILC2 の肺線維化誘導機序は明らかではない。

これまでの我々の RNA-seq 解析の結果より、上記の肺線維化（喘息）モデルマウス肺由来の ILC2 において、細胞周期関連分子 cyclin dependent kinase（CDK）4/6 の遺伝子発現が増強することを明らかにした。そこで、2024 年度より、CDK4/6 が ILC2 の増殖を介して肺線維化に関与するか否かを明らかにすることを目的とした。

その結果、2024 年度においては、1）肺線維化（喘息）モデルマウスの肺において、$CDK4^+$ 細胞／$CDK6^+$ 細胞が増加すること、2）CDK4/6 阻害薬パルボシクリブが肺線維化ならびに肺 ILC2 増加を抑制すること、さらに、3）*in vitro* 実験において、TSLP 刺激による ILC2 増殖がパルボシクリブによって抑制されることを明らかにした。2025 年度はさらに解析を進め、4）肺に増加する ILC2 が、CDK4 ／ CDK6、FGF2 および FGF23、ならびに各種コラーゲンの遺伝子を高発現すること、5）パルボシクリブによる ILC2 増殖の抑制の少なくとも一部に retinoblastoma（RB）のリン酸化抑制によることを明らかにした。以上の成績より、喘息の肺線維化において、ILC2 における

CDK4/6 が関与すること、ならびに CDK4/6 阻害薬が肺線維化の治療薬として有用である可能性が示唆された。

以上の成績は、2025 年度に、広島大学原爆放射線医学研究所・神沼修教授との共同研究として、以下の論文および学会発表を行なった。

発表論文

【発表論文】

Masaya Matsuda, Emi Ishizu, Yuna Fujiwara, Hayato Shimora, Yuichiro Kaibori, Nobuyuki Yamagishi, Osamu Kaminuma, Takeshi Nabe. Inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 attenuates airway remodeling in a murine severe asthma model by suppressing group 2 innate lymphoid cells proliferation. J Pharmacol Exp Ther. 2025;26;392:103726.

【学会発表】

Masaya Matsuda, Emi Ishizu, Yuna Fujiwara, Hayato Shimora, Yuichiro Kaibori, Nobuyuki Yamagishi, Osamu Kaminuma, Takeshi Nabe. Inhibition of CDK4/6 attenuates airway remodeling in a murine severe asthma model by suppressing ILC2 proliferation. アレルギー・好酸球研究会 2025 ／第 34 回 国際喘息会議 日本・北アジア部会 合同大会（東京），2025.11.29.

重 3-3
NFAT 制御による新規治療戦略の開発

研究組織

共同研究代表者：北村　紀子
（日本医科大学：寄附講座補助員）
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

転写因子 Nuclear factor of activated T cells（NFAT）には、発現組織および機能に相違や重複を認める 5 つのサブタイプが存在する。その中でも NFATc1 は、放射線発がんを含む多くのがんにおいて細胞周期や血管新生を制御し、発症や病態、転移に深く関与する。また、放射線照射でも誘発される骨粗鬆症におけるマスターレギュレーターでもある。したがって、NFATc1 の機能抑制は新たな治療戦略となり得ることから、本研究ではその選択的制御についての検討を行った。

末梢血単核球に放射線を照射すると、線量依存的な NFATc1 の発現上昇が認められた。また、NFAT に発現制御される炎症性サイトカインや細胞周期関連タンパクなどの各分子も放射線量に応じて発現が増加した。NFATc1 とその制御分子 Calcineurin との結合様式に基づいた配列ペプチドを用いて NFATc1 を選択的に阻害したところ、活性化に伴うこれらの遺伝子発現増強は抑制された。さらに、このペプチドを RANKL とともにヒト破骨前駆細胞に作用させて破骨細胞分化への影響を検討した。培養 5-7 日目には破骨細胞形成が認められたが、NFATc1 選択的配列ペプチドを処置した細胞では分化スピードの遅延や形成不全が観察された。これらの細胞における遺伝子発現を確認したところ、NFATc1 自体の発現および複数の破骨細胞マーカー分子の発現低下が認められた。

放射線誘発性疾患の発症過程では、NFAT の多角的な関与が示唆されている。特にがん治療で汎用される放射線療法では、その副作用として放射線の破骨細胞分化誘導による骨粗鬆症発症の問題は大きい。今後、より効果的な NFATc1 選択的制御法の開発を進めることで、これら放射線による疾患の新たな治療戦略の確立に寄与したいと考えている。

発表論文

なし

重 3-4
免疫細胞のステロイド抵抗性獲得機序の解明

研究組織

共同研究代表者：松田　将也
（摂南大学薬学部：講師）
共同研究者：奈邉　健
（摂南大学薬学部：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

重症喘息患者の約 5 ～ 10% はステロイド治療に抵抗性を示すが、免疫細胞がステロイド抵抗性を獲得する分子機序は十分に解明されていない。我々はこれまでに、卵白アルブミン（OVA）を反復気管内投与するマウスステロイド抵抗性喘息モデルを確立し、2 型自然リンパ球（ILC2）が抗アポトーシス因子 Bcl-xL の発現上昇を介してステロイド抵抗性を獲得すること、およびその過程に JAK-STAT5 経路が関与することを明らかにしてきた。2025 年度は、ILC2 のステロイド抵抗性獲得における PI3K-Akt-mTORC1 経路の役割に着目して解析を行った。

In vitro 実験では、IL-33/TSLP/IL-7 刺激による ILC2 の増殖応答はデキサメタゾン（DEX）に抵抗性を示したが、mTORC1 阻害薬 everolimus により濃度依存的に抑制され、DEX 併用によりその抑制効果はさらに増強された。PI3K 阻害薬 buparlisib および Akt 阻害薬 capivasertib も DEX 感受性を回復させた。機序として、everolimus は ILC2 における Bcl-xL 発現上昇を抑制するとともに、グルココルチコイド受容体（GR）の Ser234 リン酸化を有意に低下させた。GR の Ser234 リン酸化は GR 機能障害を引き起こすことが知られており、mTORC1 は Bcl-xL 発現上昇と GR 機能障害の両面からステロイド抵抗性に寄与することが示された。*In vivo* 実験では、everolimus 単独では抑制できなかった気道リモデリングや ILC2 増加が、DEX との併用により有意に抑制された。以上の成果は J. Pharmacol. Exp. Ther. 誌に掲載された。

今後は、ILC2 がどのような機序でステロイド抵抗性をはじめとする病原性を獲得するのか、細胞内シグナル伝達経路やエピジェネティック制御を含めてさらに詳細な解析を進めていく。

発表論文

Masaya Matsuda, Hayato Shimora, Yukiko Nakayama, Misaki Matsumura, Ayaha Kitao, Yusuke Ariyoshi, Yuya Sannomiya, Takeshi Nabe. Essential roles of mTOR in induction of steroid resistance in group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) and severe asthma. J Pharmacol Exp Ther., 392(11), 103744 (2025).

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
（放射線影響研究所分子生物科学部：主任研究員）
共同研究者：吉田　健吾
（放射線影響研究所分子生物科学部：副部長）
Rajkumar Singh Kalra
（放射線影響研究所分子生物科学部：研究員）
長町　安希子
（神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター動物実験飼育施設：施設長）
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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

放射線で誘発されるクローン造血（CH）は、血液細胞の炎症性表現型および一塩基多型（SNV）や欠失（Del）などの体細胞変異を特徴とする造血異常の一因であり、原爆被爆者における炎症性の血液表現型ならびに疾患リスク上昇との関連性が検討されている。本研究では、放射線誘発 CH マウスモデルを用いて、CH を構成する変異の発生およびその時間的動態を明らかにすることを目的とする。また、放射線が炎症性の血液表現型を伴う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。

これまで、生後 7 週齢 C57BL6 マウスの 3Gy 全身放射線照射 18 ヶ月後に同定される CH のほとんどすべては、造血幹・前駆細胞由来でミエロイドバイアスを示すことを明らかにした（Stem Cell Rep 2025）。今年度は、縦断的に収集した血液サンプルの解析ならびに骨髄造血コロニーの系統樹解析によって、SNV は照射前から存在するが Del はすべて照射後に出現することを明らかにした（投稿準備中）。現在、LDL 受容体ノックアウト（LDLR-KO）動脈硬化マウスモデルを用いて、放射線照射前後の血液細胞の体細胞変異と血液炎症指標の関係、ならびに動脈硬化発生と大動脈内膜中の血液細胞および骨髄細胞における CH の解析を進めている。それにより、動脈硬化発症、CH と血液炎症指標の関係を評価する予定である。

発表論文

なし

重 3-6
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：准教授）
原田　佳奈
（広島大学大学院医系科学研究科：助教）
白榊　紘子
（広島大学大学院医系科学研究科：選抜助教）
石井　友美
（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：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

脳梗塞では血管閉塞後、様々なストレス応答と神経再生現象が観察される。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応答や神経細胞の分化修飾を、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、神経細胞分化における構成的 Gs 活性化型 G 蛋白共役型受容体 GPR3 が、神経分化のごく初期段階で遺伝子発現制御に関与し、その後の神経回路形成を方向づける役割を担うことを解明した。神経分化刺激により *GPR3* 遺伝子が刺激後 1 ～ 2 時間の早期に一過性に上昇した後、いったん低下し、その後再び持続的に発現が上昇する早期一過性上昇と後期持続的上昇からなる二相性の発現パターンを示すことを見出した。さらに GPR3 は、転写因子 CREB による制御を受けながら、細胞内のシグナル伝達を増幅し、転写因子 NR4A ファミリーの発現誘導に関与した。NR4A1 は転写因子としてシナプス前タンパク質 Synapsin1 の発現を制御しており、GPR3 を欠損したマウス由来神経細胞では、Synapsin1 の発現低下とシナプス前終末の形成低下を認めた。以上の結果から、GPR3 は最初期遺伝子様の発現パターンを示し、遺伝子発現ネットワークを介してシナプス形成に関与する新たな分子機構の一端が明らかになった。現在、脳虚血や細胞ストレス環境下での GPR3 発現誘導と神経細胞保護への役割について、さらに検討を進めている。

発表論文

1. Tanaka S*, Ikawa F, Shiraki H, Harada K, Hide I,

Sakai N.
GPR3 is an immediate-early gene-like GPCR regulating CREB-dependent neuronal differentiation. iScience. 2026 Feb 7;29(3):114944. doi: 10.1016/j.isci.2026.114944. PMID: 41767271

2. Shimizu Y, Irifune M*, Takahashi T, Oda A, Kamio H, Imamura S, Sasaki U, Imado E, Okada Y, Ago Y, Morita K, Sakai N.
Nitrous oxide increases peripheral blood flow and decreases plasma adrenaline and noradrenaline concentrations in human volunteers: An *in vivo* nonrandomized clinical and *in vitro* chromaffin cell culture study. Eur J Pharmacol. 2025 Sep 15;1003:177899. doi: 10.1016/j.ejphar.2025.177899. PMID: 40609619

重 3-7
電子常磁体共鳴法（EPR）を用いた爪組織での被ばく線量計測法

研究組織

共同研究代表者：三宅　実
（香川大学医学部歯科口腔外科学：教授）
共同研究者：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）
中井　康博
（香川大学医学部歯科口腔外科学：助教）
田所　知弥
（香川大学医学部歯科口腔外科学：大学院生）
受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

研究内容：医療現場における放射線被曝の評価は、患者の医療安全のみならず、労働衛生の観点から医療従事者にとっても重要な課題である。とくに障害者歯科医療では、行動調整や身体抑制を要する症例が多く、一般歯科診療で広く用いられているパノラマエックス線撮影が困難な場合が少なくない。このような症例では代替手段としてデンタルエックス線撮影が選択されるが、撮影時に医療従事者が患者近傍で対応する必要があり、手指を中心とした職業被曝が生じる可能性がある。しかし、その実態については信頼できるデータが乏しく、十分な評価がなされていない。

研究成果：これまでの本研究グループの検討では、アクリル板ファントムを用いた基礎実験により、デンタルエックス線撮影時における照射コーン近傍では一定の線量が検出されることが確認されており、障害者歯科診療における医療者被曝の存在が示唆されている。本年度はこれを発展させ、障害者歯科医療に従事する歯科医師を対象として、実際の臨床環境における被曝評価を試みた。具体的には、デンタルエックス線撮影回数および撮影条件と、個人線量計による測定結果、ならびに爪試料を用いた電子常磁性共鳴分光法（EPR）による信号強度との関連について検討を行った。

その結果、一定以上の撮影回数においては、撮影頻度の違いが爪 EPR 信号に反映される可能性が示唆され、爪 EPR が職業被曝の累積評価指標として有用である可能性が示された。また、個人線量計との相関についても一定の傾向が認められた。爪試料には切断や圧迫などの機械的刺激や環境要因に由来するラジカル（MIS：Mechanically

Induced Signal）が含まれることが知られており、放射線由来信号（RIS：Radiation-Induced Signal）との分離が課題である。このため本年度は、試料前処理方法（保存条件、湿度管理、時間経過）および測定条件の最適化についても併せて検討を行い、測定精度向上に向けた基盤整備を進めた。

今後の展望：本研究は、障害者歯科医療に特有の診療環境における医療者被曝の実態を、生体試料を用いて客観的に評価する手法の確立を目指すものである。今後は症例数を増やした統計学的解析を進めるとともに、個人線量計との比較検証を行い、被曝低減策の提案および医療安全管理への応用を目指す。

発表論文

1) Yukihiro Arai, Mai Taguchi, Oki Mitarai, Ichiro Yamaguchi, Minoru Miyake, Hiroshi Hirata. Three-dimensional electron paramagnetic resonance (EPR) imaging of an X-ray-irradiated bovine tooth: A feasibility study. Radiation Measurements, 181, https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2025.

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.

3) Adayabalam S. Balajee, Ann Barry Flood, Ichiro Yamaguchi. et.al.,Perspectives of IABERD on biodosimetry strategies for a large-scale nuclear event IRAB 2025;1-9: https://doi.org/10.1080/09553002.2025.2588400.

4) 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
非破壊的な電子スピン共鳴法を用いた原子力災害に被災した牛の線量推計

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：主任研究官）
共同研究者：三宅　実
（香川大学医学部歯科口腔外科学：教授）
中井　康博
（香川大学医学部歯科口腔外科学：助教）
受入研究代表者：保田　浩志
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究では生体試料として歯を用いた計測を試みている。昨年度、電子スピン共鳴法（EPR）法を用いて放射線量を計測した被災牛（出生は原子力発電所事故後の 2011 年 12 月 3 日と推定）について、歯に含まれる放射性物質濃度を確認した。試料の重量が限られることから、数本ずつの歯をまとめて計測したところ、Cs-137 の濃度は 2.4 Bq/kg ～ 145 Bq/kg であり、Cs-134 は Cs-137 の濃度が最も高い試料で 2.30 ± 0.338 Bq であった（2025 年 11 月 3 日換算）。被災牛は大熊町の黒毛和牛飼育牧場で生育しており、事故後の生育中に原子力事故に由来した放射性核種を取り込んでいたと考えられる。また、同一個体でも試料による濃度の違いがあり、それぞれの歯の形成時期別の放射性物質の取り込み量の違いを反映しているのかもしれない。

歯を用いる EPR 線量計測は、放射線照射により歯に生成されたラジカルが長期に保持されるので事後的に線量を評価できる。今年度は脊椎整形外科医師だけではなく診療放射線技師での信号検出にも成功している。このうち、脊椎整形外科医師は個人線量モニタリングがなされていなかったが、放射線診療への従事状況や手指に呈していた組織反応と矛盾しない結果であった。ただし、これらの労働者が患者として受けた医療被ばくとの弁別が双方の計測で課題となっている。

また、この計測では磁性体や金属が影響を与えることが考えられるが、実際の計測でその影響が観察されたので、被験者の衣服の金属やインプラントの影響を検証した。

本研究で開発している手法は大規模な核災害でも利用することが想定されることから、生物試料を用いた線量評価を扱っている国際生物線量評価連合（IABERD）において、

実装に向けて研究状況をまとめた論文を発表した［1］。また、これまでに得られた被災牛での計測結果を学会発表した［2,3］。

今後はさらに試料の計測例を増やすことを目指すと共に、これまでの計測から、計測の質をより改善させる必要が確認され、計測の質の改善には、幾何学的な条件を整えることが鍵と考えられていたことから、2026 年度は、別課題で共振器を安定に保持する治具の開発を目指す。

発表論文

論文発表

［1］Balajee AS, Badie C, Barry Flood A, Laiakis EC, Marrale M, Maltar-Strme ki N, et al. Perspectives of IABERD on biodosimetry strategies for a large-scale nuclear event. Int J Radiat Biol [Internet]. Taylor & Francis; 2025;1-19. https://doi.org/10.1080/09553002.2025.2588400

学会発表

［2］山口一郎，寺田宙，井上一彦，夏堀雅宏，三宅実，保田浩志．非破壊的な電子スピン共鳴法を用いた原子力災害に被災した牛の線量推計．日本保健物理学会第 58 回研究発表会．2025．p. 2401-50-14.

［3］井上一彦，山口一郎，寺田宙，夏堀雅宏，三宅実，保田浩志．電子スピン共鳴法を用いた原子力災害に被災した牛の非破壊的な線量推計．第 10 回福島原発事故による周辺生物への影響に関する勉強会．広島；2025.

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

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。被ばく線量や被ばく方法の検討を行い、マウスの目的の部位に放射線を当てる機器を作成した。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
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：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

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 である S100A8 に加え、今年度は HMGB-1 に対する中和抗体も用い、炎症応答への影響（抑制）を指標とした。

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、S100A8 の場合と同様に、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 S100A9 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。さらに HMGB-1 単独でも十分な抑制効果は見られなかった。

今後は、DAMPs 単独の投与条件を詳細に検討していくとともに、重複投与の影響も調べる予定である。

発表論文

本課題に関する今年度の発表なし

重 4-3
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：橋本　拓磨
（東北大学大学院医学系研究科：講師）
共同研究者：細井　義夫
（東北大学大学院医学系研究科：教授）
受入研究代表者：阿久津シルビア夏子
（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

本年度は、ヒト間葉系幹細胞（MSC）から多能性幹細胞様細胞（MPSC）への誘導条件について追加検証を行うとともに、本手法の適用範囲を評価した。培養条件、とくに酸素条件の変更および複合的な薬剤添加を組み合わせて MSC に適用した結果、誘導後細胞において三胚葉関連マーカーである Nestin、Brachyury、FoxA2 の細胞内蛍光シグナルが認められ、三胚葉関連マーカーの発現誘導を支持する結果が得られた。一方、同様の条件を正常ヒト皮膚線維芽細胞（NHDF）および腫瘍細胞に適用し、Western blotting により幹細胞性関連因子の発現を評価したところ、応答は限定的であり、MSC で認められたような変化は十分には再現されなかった。これらの結果から、本誘導法の効果には細胞種特異性があること、また MPSC 誘導には適切な細胞背景の選別が重要であることが明らかとなった。また、腫瘍細胞では低酸素条件のみで幹細胞性に寄与する因子の発現亢進が認められ、低酸素環境が腫瘍細胞の幹細胞性・未分化性に影響を与えることが確認された。さらに、腫瘍細胞の幹細胞性は LDHA 阻害剤 Oxamate により顕著に抑制され、腫瘍細胞の幹細胞性維持に代謝経路が深く関与することが示された。今後は、MSC における誘導効率の定量的評価を進めるとともに、腫瘍細胞との相違を手がかりとして、MPSC 誘導機構の分子基盤の解明と条件最適化を進める予定である。

発表論文

T. Hashimoto, G. Ushikubo, N. Arao, K. Tsubota and Y. Hosoi, Oxamate, an LDHA Inhibitor, Inhibits Stemness, Including EMT and High DNA Repair Ability, Induces Senescence, and Exhibits Radiosensitizing Effects in Glioblastoma Cells, Int. J. Mol. Sci. 26 (2025) 5710.

重 4-4
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

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明確に確立されているとは言えない。そこで本研究においては、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ための基礎となる、神経の構成上非常に重要な神経細胞の機能を詳細に解析することを念頭に行っている。またそれ以外にも、神経再生のために iPS 細胞や間葉系幹細胞などを用いた研究も進めることで、多方面からの検討を行えるように取り組んでいる。今後については、これらの研究を継続してくことで、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貢献していくことが可能である。

発表論文

なし

重 4-5
Dose-dependency and reversibility of radiation-induced injury in liver bone marrow mesenchymal stem cells

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Juhua Xiao, Jiangxi Provincial Maternal and Child Health Hospital, Department of Ultrasound, Vice Director

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

Research content, research results, future prospects, etc.

Accumulating evidence indicates that radiation-induced damage to mesenchymal stem cells (MSCs) in both the liver and bone marrow is highly dose-dependent and exhibits context-specific reversibility. Low-dose radiation (≤ 0.5 Gy) often triggers beneficial adaptive responses, such as enhanced proliferation and upregulation of DNA repair enzymes (e.g., PARP-1, Ku70/80) in bone marrow MSCs, while in liver MSCs, it may transiently activate antioxidant pathways (e.g., Nrf2/HO-1) without causing permanent dysfunction. Conversely, intermediate doses (1–4 Gy) induce significant but partially reversible injury–characterized by G2/M arrest, elevated ROS, and early senescence–mainly through p53/p21-dependent pathways. Notably, these MSCs can recover their clonogenic and differentiation capacity after 7-14 days in culture, provided the niche environment is supportive.

At high radiation doses (≤ 5 Gy), liver and bone marrow MSCs exhibit irreversible damage, including persistent DNA double-strand breaks (γ-H2AX foci), telomere attrition, and terminal senescence or apoptosis. However, recent studies highlight that reversibility is possible even after moderate damage through interventions such as pharmacological inhibition of $p16^{ink4a}$ (e.g., using ABT-263/senolytics), stimulation of autophagy (e.g., rapamycin), or transplantation into a healthier microenvironment. Moreover, paracrine factors from MSCs themselves–via exosomal miRNAs–can modulate the reversibility of radiation injury in bystander cells. Elucidating the dose-threshold and molecular switches

that govern reversibility will be critical for developing MSC-based radioprotective and regenerative strategies.

Published report

Recent studies have significantly advanced our understanding of the dose-dependent responses of mesenchymal stem cells (MSCs) to radiation injury and the potential for reversibility. For bone marrow MSCs, high-dose irradiation induces severe hematopoietic injury characterized by persistent DNA damage and impaired regenerative capacity . Notably, MSC-derived extracellular vesicles (MSC-EVs) have shown remarkable therapeutic potential, improving survival and facilitating hematopoietic recovery even after lethal irradiation . Mechanistically, USP44 enriched in MSC-EVs has been identified as a key radioprotective mediator stabilizing RBM14 to enhance DNA repair .

Dose dependency is also evident in DNA damage responses. Korneva et al. demonstrated that human MSCs exposed to 0.1-0.5 Gy of 14.1 MeV neutrons exhibit slower kinetics of γH2AX foci resolution compared to gamma-irradiation, indicating a higher proportion of complex, difficult-to-repair DNA damage .

Regarding liver MSCs (hepatic stellate cells), recent work reveals that IGF1R activation promotes radiation-induced fibrosis by facilitating DNA-PKcs-mediated non-homologous end joining repair . Importantly, reversibility can be achieved through mTOR modulation; rapamycin preconditioning enhances MSC therapeutic potential by inducing autophagy and modulating cytokine secretion, thereby improving hematopoietic recovery . Collectively, these findings highlight that while radiation-induced MSC injury is dose-dependent, targeted interventions including MSC-EVs, preconditioning strategies, and molecular pathway modulation offer promising avenues for reversing damage and restoring function.

重 4-6
neurotrophic keratopathy

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Liu Yi, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, ophthalm ology department, profeesor

Joint Researcher: Li Taosheng, Nagasaki University, Atomic Bomb Disease Institute, professor

Research content, research results, future prospects, etc.

We conducted a prospective observational study involving 32 patients to establish methods for preventing and treating radiation retinopathy associated with radiotherapy for head and neck tumors. Visual acuity tests, slit-lamp microscopy, fundus examinations, optical coherence tomography (OCT), and fundus fluorescein angiography (FFA) were performed at three time points: before radiotherapy, during treatment, and one month after treatment completion. We evaluated retinal capillary density, blood flow velocity, and vascular occlusion status, and analyzed their correlation with radiation dose and irradiation site. The results revealed a mild decrease in visual acuity and an increase in foveal retinal thickness as treatment progressed, with 71.9% of all cases showing a reduction in retinal capillary density. Notably, the combined head and neck irradiation group exhibited more than double the number of vascular occlusion areas compared to the neck-only irradiation group. Furthermore, a significant negative correlation was observed between cumulative radiation dose and the rate of capillary density reduction ($r = -0.68$, $p < 0.001$), suggesting a dose-dependent progression of capillary impairment. These findings indicate that the radiation field and dosage directly influence the severity of retinal damage. Future plans include continuing long-term follow-up of subjects and conducting multivariate analysis to identify risk factors. Based on these research outcomes, we aim to establish a foundation for optimizing radiotherapy planning and developing adjunctive therapies for retinal protection. The results will be disseminated through submissions to academic journals

and presentations at conferences.

Published report

Liu G, Nie H, Zhang X, Huang ZS, Yoshiura KI, Liu KX, Liu Y, Li TS. Hypoxia- and mechanical stress-induced upregulation of mitochondrial HSP60 is associated with phenotypic switching of pulmonary arterial smooth muscle cells. Cell Stress Chaperones. 2025 Jul;30(4):100089.

重 4-7
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）
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

間葉系幹細胞（MSC）由来エクソソームは、抗炎症作用や組織修復促進など多様な治療効果が期待される一方で、精製コストの高さや経口投与が困難である点が臨床応用の障壁となっている。これらの課題を克服するため、本研究では植物由来エクソソームに着目し、その有効性と特性について検討を行った。

まず、しょうがから抽出した植物由来エクソソーム（ginger derived extracellular vesicle: GDEV）を作製し、関節炎モデルマウスに対して経口投与を実施した。その結果、関節炎症状の有意な改善が認められ、抗炎症効果を有することが示唆された。さらに質量分析を行ったところ、GDEV 内部には生理活性物質である 6- ジンゲロールが豊富に含まれていることが明らかとなった。

加えて、酸環境に対する安定性を検証するため、塩酸を用いた処理を行ったところ、MSC 由来エクソソームは失活したのに対し、GDEV はその機能を維持していた。この結果は、GDEV が消化管内の過酷な環境にも耐え得ることを示している。実際に、経口投与された GDEV は腸管まで到達し、体内に吸収されることも確認された。

以上より、GDEV は従来の MSC 由来エクソソームの課題を克服しうる新たな機能性ナノキャリアとして有望であると考えられる。本研究成果は、Molecular Therapy Nucleic Acids 誌に投稿され、アクセプトされた。

発表論文

Kaneta h, Nakasa T, Yimiti D, Moriwaki D, Kawasaki R, Ogura T, Miyaki S, Adachi N. Oral ginger-derived extracellular vesicles ameliorate arthritis via anti-inflammatory actions of microRNA-149 and 6-gingerol. Mol Ther Nucleic Acids 2026;37(1):102840.

重 4-8
T 細胞レパートリーの変動が疾患発症に果たす役割

研究組織
共同研究代表者：井上　貴美子
（理化学研究所バイオリソース研究センター：専任研究員）
受入研究代表者：神沼　修
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

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作製技術の開発を共同で進めている。本技術は、特定の抗原に反応する T 細胞を体細胞核移植のドナー細胞として用いることで、全身の細胞に再構成された T 細胞受容体（TCR）α 鎖および β 鎖遺伝子を有し、特異的抗原に応答するマウスを作製するものである。

2025 年度は、体細胞クローン胚に生じる異常の実態解明と、その原因を操作するための手法開発に取り組んだ。近年、未受精卵から受精後初期の胚にかけては、RNA スプライシング機能が抑制されることにより全能性の獲得が促進されることが明らかになりつつある。これに対し、体細胞クローン胚ではスプライシング活性が通常の受精胚よりも早期に上昇し、スプライシング抑制が不十分な状態で胚発生が進行することが明らかとなった。

実際にスプライソソームの活性中心因子である SF3B1 は、核移植クローン胚の核内において核スペックル様構造を形成しており、受精胚とは異なる核内構造を示すことが確認された。そこで、スプライソソーム活性を抑制する阻害剤をクローン胚に処理したところ、着床率および出生率の向上が認められた。

以上の結果は、体細胞クローン胚における新たなゲノム制御異常の存在を示すものであり、今後のクローン技術の改良や新規技術開発につながる可能性がある。

発表論文

該当なし

重 4-9
放射線誘発心血管病変に対する間葉系幹細胞の効果の検討

研究組織
共同研究代表者：原田　崇弘
（広島大学大学院医系科学研究科：特任講師）
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

本研究は、マウスに対して放射線照射を行うことでマウスの放射線心血管イベント障害モデルを作成すること、および、放射線心血管障害モデルマウスに対して間葉系幹細胞および間葉系幹細胞由来細胞外小胞を投与することで、血管機能が改善するかどうかについて、生理学的、構造的など多角的に評価することを目的としている。

現在、放射線心血管障害モデルを照射する対象群として、DEC1 ノックアウトマウスを検討している。我々は、DEC1 ノックアウトマウスは、アポトーシス増加を介して、炎症反応を抑制するという仮説を持っており、これを示すために、DEC1 ノックアウトマウスの頭数を増やしているところであるが、DEC1 ノックアウトマウスの系統維持に難渋している。

今後は、放射線心血管障害モデルに対しての治療効果を最も評価できる実験モデルを確立し、各種項目について評価を行っていく。

発表論文

なし

重 5-1
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）
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

本共同研究は、血液とは独立した皮膚や筋肉などの組織局所における電解質（ナトリウム・カリウム）および水分バランスが、放射線曝露によってどのような影響を受けるかを解明することを目的としている。これまでの知見から、組織局所の電解質・水分異常が単なる組織浮腫や脱水のみならず、高血圧、炎症、筋萎縮等の代謝変化と密接に関連することが示されているが、放射線被曝がこれらに与える影響については未解明な点が多い。

前年度の予備検討においては、マウスへの放射線曝露により、皮膚や骨等の組織電解質および水分含量の増加が観察され、放射線が組織レベルでの体液・電解質バランス異常を惹起する可能性が示唆されるという重要な成果を得た。しかしながら本年度の自己評価としては、曝露条件の精緻化や組織サンプルの最適な輸送・保存条件の確立等に慎重を期した結果、実質的なサンプル解析や、それに伴うメタボローム解析、各種遺伝子・タンパク質発現解析の本格稼働には至っておらず、進捗としては準備・継続段階に留まっている。今後の展望として、引き続き検体解析を進める。電解質・水分バランスの異常が確認された組織については、代謝変化や分子メカニズムの同定へと研究を進展させる計画である。将来的には、放射線による組織電解質・水分バランス異常が心血管・腎疾患リスクや致死率へ与える影響を明らかにし、これら異常を是正するアプローチを通じて、新たなコンセプトに基づく予防・治療法の開発に繋げたいと考えている。

発表論文

該当なし（2026 年 4 月時点）。

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

広島市の被爆者を対象として、放射線被曝と動脈硬化、糖代謝異常ならびに循環器疾患の関連性について、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ある。

本研究ではまず、広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センターにおいて頸動脈超音波検査を受けた 806 人の原爆被爆者を、広島大学が保有する被曝状況データ（ABS study）から被曝線量に基づき 0.3 Gy 未満、0.3 ～ 3 Gy、3 Gy 超の 3 群に分類し、それぞれ動脈リモデリング、血管抵抗、および動脈硬化の指標となる総頸動脈（CCA）の直径、抵抗指数（RI）、およびプラーク形成について比較検討した。その結果、3 Gy 超群は 0.3 Gy 未満群と比較して、総頸動脈径が有意に大きく、RI も有意に高い一方、プラーク数および最大プラーク厚は 3 つの放射線量群間で有意差は認められなかった。したがって、放射線被曝は血管リモデリングおよび血管抵抗に影響を与えることが示唆された（Br J Radiol. 2026;99:284-291）。

次に、2,358 人の原爆被爆者について被曝線量と脂肪組織におけるインスリン抵抗性の指標（Adipo-IR）、糖負荷後の遊離脂肪酸（FFA）動態、肝臓インスリン抵抗性の指標（HOMA-IR）、および全身のインスリン抵抗性を反映する指標（Matsuda index）との関係を検討した。その結果、被曝線量と Adipo-IR、血清 FFA レベル、および Matsuda index との有意な関連性を認めた。脂肪組織のインスリン抵抗性は血清 FFA レベル上昇等の機序を介して全身のインスリン抵抗性を増悪させる根本的な病態生理であると考えられている。今回の解析結果は放射線被曝がこの脂肪組織のインスリン抵抗性を惹起する原因の 1 つであることを示唆する（Diabetes Care. 2026;49:e1-e3）。

以上の私たちの 2 つの報告書は、放射線被曝が血管や脂肪組織に悪影響を及ぼす可能性があり、それが放射線被曝と心血管疾患や代謝障害との関連性を説明し得る機序の 1 つであることを示唆している。特に脂肪組織のインスリン

抵抗性は心血管疾患の根本的な病態生理であることから、放射線被曝を受けた個人の脂肪組織機能障害について、またそれが治療標的となり得るかどうかについて、さらなる研究が必要であると考える。

発表論文

1. Sasaki N, Ueno Y, Hirota S, Kishimoto S, Ozono R, Nakano Y, Yoshinaga S, Higashi Y. Relationship between radiation exposure and indicators of vascular resistance, arterial remodeling, and atherosclerosis. Br J Radiol. 2026;99:284-291. doi: 10.1093/bjr/tqaf252.
2. Sasaki N, Ueno Y, Hirota S, Kishimoto S, Ozono R, Nakano Y, Yoshinaga S, Higashi Y. Association of Radiation Exposure With Insulin Resistance in Adipose Tissue and Serum Free Fatty Acid Levels. Diabetes Care. 2026;49:e1-e3. doi: 10.2337/dc25-1507.

重 5-3
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）
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

【背景・目的】東日本大震災後、福島県では未だ2025年2月時点においても約2万4千人が避難生活を継続している。災害後の避難生活に伴う精神的ストレスや生活環境の変化は循環器疾患リスクを高める要因である。特に女性は身体的および心理社会的要因から影響を受けやすく、さらに出産歴の有無により背景が異なることから、その影響がより大きい可能性が考えられる。本研究は、女性を対象に、出産歴別に避難と精神的苦痛が循環器疾患リスクに及ぼす相乗的影響を縦断的に検討することを目的とした。前年度は横断的検討やリスクに限定して検討したが、今年度は相乗効果についても検討した。

【方法】福島県の避難区域13市町村において2012年度福島県「県民健康調査」に回答した女性のうち、40未満、90歳以上の7,036人、出産歴、避難経験、精神的苦痛に関する情報が不備の2,508人を除外した14,063人を解析対象として2016年度まで追跡した。出産歴は「出産経験がありますか」の質問に対して「はい／いいえ」の回答から「はい」を出産歴ありとし、精神的苦痛はKessler psychological distress scale（K6）の合計得点13点以上を精神的苦痛あり、避難は避難所または仮設住宅への居住経験があるとの回答を避難ありと定義した。対象者を避難と精神的苦痛の有無により4分類し、避難なし・精神的苦痛なしを対照群として、脳卒中、心臓病および全循環器疾患との関連について、Coxハザード比例モデルを用いてハザード比（HR）、95％信頼区間（95％ CI）を算出し、相乗効果はRelative Excess Risk due to Interaction（RERI）を用いて評価した。

【結果】追跡期間中央値3.7年において1,517件の循環器疾患イベントが発生した。避難と精神的苦痛の両方を有する群では、対照群と比較してHR（95％ CI）は脳卒中1.91

(1.30-2.80)、心臓病 1.32（1.07-1.62)、全循環器疾患 1.38（1.15-1.67）であり、RERI もいずれも有意であった。これらの結果は､出産歴のある女性においてより顕著であった。災害後に避難経験のある女性では、精神的苦痛を併せ持つ場合、相乗的に循環器疾患リスク高くなる可能性があることが示唆された。

発表論文

【学会発表】

『Parity, evacuation and psychological distress with CVD: The Fukushima Health Management Survey』The 36th Annual Meeting of the Japan Epidemiology Association & the 3rd Joint Scientific Meeting with the IEA Western Pacific Region 2026/1/29 (Poster), Sumiyo Yasukawa, Eri Eguchi Tetsuya Ohira, Fumikazu Hayashi, Naoko Horikoshi, Michio Shimabukuro, Keiya Fujimori, Itaru Miura, Masaharu Maeda, Seiji Yasumura

重 5-4
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
（岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構：特命講師）
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

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。

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 15 歳以上の 75,564 人であり、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。本研究ではこのうち、主観的健康に関する情報が欠如している者（n = 1899)、震災発生時に避難区域の住民ではなかった者（n = 571)、震災経験に関する情報が欠落している、または論理的に矛盾している者（n = 1612)、地震を含むいずれの震災も経験していないと回答した者(n = 640)を除外した 70,842 人を解析対象者とした。対象者を震災経験の組み合わせで 4 群（地震のみ、津波の経験あり、原発事故の経験あり、全ての経験あり）に区分し、mixed-effects models for repeated measures を用いて主観的健康感に関する設問に「きわめて悪い」または「悪い」と回答した者の有病割合比を性別に算出した。交絡因子は年齢、高血圧の既往、糖尿病の既往、脂質異常症の既往、がんの既往、脳卒中または心疾患の既往、精神疾患の既往、教育歴、喫煙、飲酒、日常生活動作（日用品の買い物が自分でできるかどうか）である。ベースラインの欠損値は multiple imputation で補完した（20 データセット)。

地震のみを基準とした時、全ての経験ありでは平成 23 年度で有病割合比が男性で 1.58（95％信頼区間:1.48-1.69)、

女性で 1.62（1.53-1.73）であった。一方、令和 2 年度にはそれぞれ 1.20（0.98-1.46）、1.31（1.09-1.56）と徐々に改善していったものの、特に女性において依然として高かった。

表. 被災経験と主観的健康感の有病割合比と95%信頼区間(CI)

	地震	津波	原発	全て
男性				
対象者数	12,126	1,717	11,883	5,733
2012年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.45 (1.29 - 1.64)	1.66 (1.56 - 1.76)	1.82 (1.69 - 1.96)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.45 (1.29 - 1.63)	1.57 (1.47 - 1.67)	1.68 (1.56 - 1.80)
多変量調整割合比[a] (95%CIs)	reference	1.39 (1.24 - 1.56)	1.48 (1.39 - 1.56)	1.58 (1.48 - 1.69)
2013年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.35 (1.05 - 1.75)	1.47 (1.28 - 1.69)	1.70 (1.45 - 2.00)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.36 (1.05 - 1.76)	1.40 (1.22 - 1.61)	1.58 (1.35 - 1.85)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.28 (0.99 - 1.64)	1.31 (1.15 - 1.50)	1.47 (1.27 - 1.72)
2014年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.25 (0.95 - 1.66)	1.58 (1.37 - 1.82)	1.72 (1.34 - 2.21)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.27 (0.96 - 1.67)	1.50 (1.30 - 1.73)	1.71 (1.46 - 2.01)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.21 (0.92 - 1.58)	1.39 (1.22 - 1.59)	1.60 (1.37 - 1.87)
2015年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.29 (0.98 - 1.71)	1.62 (1.40 - 1.87)	1.71 (1.45 - 2.03)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.30 (0.99 - 1.72)	1.55 (1.34 - 1.79)	1.60 (1.35 - 1.90)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.20 (0.91 - 1.58)	1.41 (1.22 - 1.62)	1.47 (1.25 - 1.73)
2016年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.13 (0.84 - 1.53)	1.52 (1.31 - 1.77)	1.65 (1.39 - 1.97)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.15 (0.85 - 1.54)	1.46 (1.26 - 1.70)	1.55 (1.30 - 1.84)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.08 (0.81 - 1.44)	1.37 (1.18 - 1.58)	1.45 (1.23 - 1.72)
2017年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.37 (1.02 - 1.84)	1.60 (1.37 - 1.86)	1.63 (1.36 - 1.95)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.38 (1.03 - 1.86)	1.53 (1.31 - 1.78)	1.53 (1.28 - 1.83)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.31 (0.99 - 1.75)	1.43 (1.23 - 1.65)	1.43 (1.21 - 1.70)
2018年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.30 (0.97 - 1.75)	1.53 (1.31 - 1.80)	1.56 (1.30 - 1.88)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.31 (0.98 - 1.76)	1.46 (1.25 - 1.71)	1.45 (1.21 - 1.75)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.21 (0.91 - 1.62)	1.34 (1.15 - 1.56)	1.34 (1.12 - 1.61)
2019年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.25 (0.91 - 1.70)	1.51 (1.28 - 1.79)	1.64 (1.36 - 1.99)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.26 (0.92 - 1.71)	1.44 (1.22 - 1.70)	1.54 (1.27 - 1.86)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.17 (0.86 - 1.58)	1.32 (1.13 - 1.55)	1.41 (1.17 - 1.69)
2020年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.36 (0.99 - 1.88)	1.42 (1.20 - 1.68)	1.64 (1.35 - 1.99)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.37 (1.00 - 1.89)	1.35 (1.14 - 1.60)	1.53 (1.26 - 1.85)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.28 (0.93 - 1.75)	1.26 (1.07 - 1.48)	1.42 (1.18 - 1.71)
2021年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.28 (0.93 - 1.76)	1.33 (1.12 - 1.58)	1.37 (1.11 - 1.67)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.28 (0.93 - 1.76)	1.26 (1.06 - 1.50)	1.27 (1.04 - 1.56)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.20 (0.88 - 1.65)	1.19 (1.01 - 1.40)	1.20 (0.98 - 1.46)
女性				
対象者数	18,409	1,824	15,175	5,156
2012年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.40 (1.25 - 1.56)	1.83 (1.75 - 1.93)	2.05 (1.92 - 2.18)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.34 (1.21 - 1.50)	1.68 (1.60 - 1.76)	1.78 (1.67 - 1.89)
多変量調整割合比[a] (95%CIs)	reference	1.32 (1.19 - 1.46)	1.57 (1.50 - 1.65)	1.62 (1.53 - 1.73)
2013年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.26 (0.99 - 1.62)	1.73 (1.55 - 1.93)	1.93 (1.67 - 2.22)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.22 (0.95 - 1.56)	1.58 (1.41 - 1.76)	1.46 (1.26 - 1.69)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.21 (0.95 - 1.54)	1.48 (1.33 - 1.65)	1.52 (1.32 - 1.74)
2014年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.22 (0.95 - 1.58)	1.57 (1.40 - 1.76)	1.70 (1.47 - 1.98)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.17 (0.91 - 1.51)	1.43 (1.28 - 1.61)	1.46 (1.26 - 1.69)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.16 (0.90 - 1.49)	1.34 (1.20 - 1.50)	1.33 (1.15 - 1.54)
2015年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.31 (1.01 - 1.71)	1.64 (1.45 - 1.84)	1.75 (1.50 - 2.03)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.25 (0.97 - 1.63)	1.49 (1.32 - 1.68)	1.49 (1.28 - 1.74)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.25 (0.96 - 1.62)	1.39 (1.23 - 1.56)	1.36 (1.17 - 1.58)
2016年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.30 (1.00 - 1.71)	1.56 (1.38 - 1.76)	1.66 (1.42 - 1.94)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.25 (0.95 - 1.63)	1.42 (1.26 - 1.60)	1.42 (1.21 - 1.66)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.25 (0.95 - 1.63)	1.32 (1.18 - 1.49)	1.30 (1.12 - 1.52)
2017年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.29 (0.98 - 1.70)	1.60 (1.41 - 1.82)	1.66 (1.41 - 1.96)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.25 (0.95 - 1.64)	1.47 (1.29 - 1.67)	1.43 (1.21 - 1.68)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.22 (0.93 - 1.61)	1.36 (1.20 - 1.54)	1.31 (1.11 - 1.54)
2018年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.42 (1.07 - 1.90)	1.63 (1.43 - 1.86)	1.62 (1.36 - 1.92)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.37 (1.03 - 1.82)	1.49 (1.30 - 1.70)	1.38 (1.16 - 1.64)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.36 (1.03 - 1.81)	1.39 (1.22 - 1.58)	1.26 (1.07 - 1.50)
2019年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.24 (0.91 - 1.69)	1.53 (1.34 - 1.75)	1.60 (1.35 - 1.91)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.20 (0.88 - 1.63)	1.40 (1.22 - 1.60)	1.37 (1.15 - 1.63)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.20 (0.88 - 1.62)	1.31 (1.15 - 1.49)	1.25 (1.06 - 1.49)
2020年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.27 (0.93 - 1.74)	1.55 (1.35 - 1.78)	1.66 (1.39 - 1.98)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.23 (0.90 - 1.68)	1.42 (1.23 - 1.63)	1.42 (1.19 - 1.70)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.20 (0.88 - 1.64)	1.31 (1.14 - 1.51)	1.30 (1.09 - 1.55)
2021年				
粗有病割合比 (95%CIs)	reference	1.23 (0.90 - 1.68)	1.44 (1.25 - 1.67)	1.67 (1.40 - 2.00)
年齢調整有病割合比 (95%CIs)	reference	1.17 (0.86 - 1.60)	1.32 (1.14 - 1.52)	1.43 (1.20 - 1.72)
多変量調整割合比 (95%CIs)	reference	1.17 (0.85 - 1.59)	1.22 (1.06 - 1.41)	1.31 (1.09 - 1.56)

[a]年齢（15-19歳、20-24歳、25-29歳、30-34歳、35-39歳、40-44歳、45-49歳、50-54歳、55-59歳、60-64歳、65-69歳、70-74歳、75-79歳、80-84歳、≥85歳）、高血圧の既往歴、糖尿病の既往歴、脂質異常の既往歴、がんの既往歴、循環器疾患の既往歴、精神疾患の既往歴、教育歴（小学校・中学校、高校、専門学校・短大・大学・大学院）、喫煙（吸ったことがない、やめた、吸っている）、飲酒（飲まない・ほとんど飲まない（月に1回未満）・やめた、飲む（月に1回以上））、日常生活動作（日用品の買い物が自分でできない）を調整.

発表論文

なし

重 5-5
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健康栄養科学科：准教授）

共同研究者：江口　依里
（福島県立医科大学医学部疫学講座：准教授）

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

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

研究内容・研究成果・今後の展望

【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、大規模な縦断的データ分析はまだ不足している。

【目的】東日本大震災発生年（2011 年）の被災者における食品摂取頻度と約 2.9 年後（2013 年）の精神的苦痛及びトラウマ反応との関連を縦断的に解析し明らかにすることを目的とした。

【方法】2011 年度「こころの健康度・生活習慣に関する調査」の回答者 64,668 人（30 ～ 89 歳）から避難区域外の居住者 416 人、さらに精神的苦痛（K6 ≧ 13 点）及びトラウマ反応（PCL ≧ 44 点）の履歴に欠損値がある者（7,085 人）を除いた 57,167 人のうち、2013 年度の精神的苦痛及びトラウマ反応の履歴がある 26,235 人を研究対象者（男性 11,801 人、女性 14,434 人）とした。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定義した。震災発生年度（2011 年度）における避難者と非避難者の食事内容が、2.9 年後（2013 年度）の精神的苦痛とトラウマ反応の新規発症に及ぼす影響については、Cox 回帰比例ハザード分析により年齢および多変量調整ハザード比（95％信頼区間）を算出した。なお、対象者 26,235 人のうちベースライン時に精神的苦痛を持つ者を除く 22,438 人、またはトラウマ反応を持つ者を除く 20,668 人を解析対象とした。

【結果】震災後（2011 年）、米をより頻繁に（週に 5 回以上）摂取した避難者では、2.9 年後の精神的苦痛とトラウマ反応の割合が低かった。また、避難者では、パンを週に 5 回以上摂取した者でも 2.9 年後の精神的苦痛の割合が低かった。非避難者では、それらの関連はみられなかった。さらに、果物を週に 5 回以上摂取した人は非避難者も避難者も

ともに、2.9 年後の精神的苦痛とトラウマ反応の割合が低い傾向があった。一方、肉類を週に 5 回以上摂取した避難者は、2.9 年後のトラウマ反応の割合が高かった（非避難者ではその関連は無い）。

【考察・結論】これらの調査結果は、被災後の避難地域の住民の食事選択と 2.9 年後の精神的健康との間に潜在的な関係があることを示している。したがって、地震後はメンタルヘルスにも配慮した食生活の支援が必要である。

【今後の展望】縦断的解析を行った本研究の結果について論文を執筆する。

発表論文

Yoshida J, Eguchi E, Hayashi F, et al. Association between food intake frequency and psychological distress following the Great East Japan Earthquake: The Fukushima Health Management Survey FY 2012. BMC Nutr.(2025)11:88.

重 5-6
腸管免疫機構における短鎖脂肪酸の役割

研究組織

共同研究代表者：西山　千春
（東京理科大学先進工学部：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

本年度は、1. 腸管免疫応答に重要なインテグリン CD103 発現制御機構、2. 2 型アレルギー反応を誘導する IL-33 のデコイ受容体の転写制御、の 2 つの内容について研究成果をまとめた。

1. CD103 は E カドヘリンと相互作用する接着分子であり、T 細胞や樹状細胞の腸管局在を制御する。一方、未熟な分化段階で骨髄から末梢へと移行するマスト細胞の場合、粘膜組織に存在する粘膜型マスト細胞亜群が細胞表面に CD103 を発現し、プロテアーゼ MCPT1 や MCPT2 を分泌する。共同研究代表者は、これまでに MCPT1/2 の遺伝子発現が転写因子 GATA2 とサイトカイン TGF-beta との協調的な制御によって誘導されることを報告していた（Kasakura, K. J. Immunol. 2020）。一方、今回、CD103 が MCPT1/2 と同様に TGF-beta によって転写活性化されながら、GATA2 のノックダウンによって発現が著しく亢進することを見出した。その詳細な機構として、CD103 を構成する alphaE と beta7 のうち、alphaE をコードする *Itgae* 遺伝子の転写活性化に転写因子 PU.1 が必須であり、GATA2 は PU.1 を抑制していることを明らかにした。更に、樹状細胞における CD103 発現にも、PU.1 と TGF-beta が正の制御因子であることも判明した。
2. IL-33 は、受容体 ST2 を発現するマスト細胞や好塩基球、Th2 や ILC2 を活性化する。I 型アレルギー反応のエフェクター細胞であるマスト細胞は、膜結合型 ST2 と分泌型のデコイ受容体 soluble ST2 を高発現する。共同研究代表者は、これまでに ST2 をコードする *IL1RL1* 遺伝子のマスト細胞における転写調節機構について膜結合型 ST2 を中心に解析してきたが（Baba, Y. J. Biol. Chem. 2012; Baba, Y.. Allergol. Int. 2012）、今回、soluble ST2 発現に関わる転写因子について調べ、ヒトとマウスに共通して、GATA2 による制御が行われていることや、染色体の高次構造による

調節の可能性について報告した。

引き続き、2023 年度に作製された Hcar2 ノックアウトマウス、2024 年度に樹立された Flag-tagged SpiB ノックインマウスを用いた解析も進めている。

発表論文

Ishii, K., Nagata, K., Yamashita, N., Yamazaki, Y., Akimoto, Y., Zhao, W., Inoue, M., Ito, N., Kasakura, K., and Nishiyama, C.* PU.1 and TGF-beta signaling activate the cell-surface expression of CD103 in mast cells and dendritic cells: opposite roles of GATA2 in the expression of mucosal mast cell genes. FEBS J. 292:6117-6133. 2025.

Nagata, K., Kasakura, K., Ishii, K., Ito, N., Hara, M., Nakano, N., Okumura, K. and Nishiyama, C.* The role of GATA2 in the expression of the soluble decoy receptor ST2/IL1RL1 in human and mouse mast cells. Allergol. Int. 74:637-640. 2025.

重 5-7
女性における家族構成と放射線災害後の肥満等との関連：福島県県民健康調査

研究組織

共同研究代表者：種村　菜奈枝
（福島大学農学群食農学類：准教授）
共同研究者：江口　依里
（福島県立医科大学医学部疫学講座：准教授）
受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
受入研究者：前田　正治
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究では、福島第一原子力発電所事故後の放射線リスク認知と、その後の新規肥満発症との関連について、性差を踏まえながら縦断的に検討した。これまで、福島県民における放射線リスク認知と精神的苦痛との関連は報告されてきたが、身体的な健康影響、特に肥満の新規発症との関連を大規模データに基づいて検討した知見は限られていた。

そこで本研究では、ベースライン時点の放射線リスク認知を曝露要因とし、追跡期間中の肥満の新規発症をアウトカムとし､Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。

その結果、年齢調整モデルでは放射線リスク認知と肥満の新規発症との関連が認められたものの、ベースライン BMI や生活習慣、避難歴等を加えた多変量調整後には、その関連は認められなかった。また、ベースライン時の放射線リスク認知には性差が認められた一方で、肥満の新規発症との関連に明確な性差は認められなかった。これらの結果から、災害後の肥満発症リスクは放射線リスク認知単独ではなく、身体の状態や生活環境、心理社会的背景　などを含む多因子的な要因の中で影響を理解する必要があることが示唆された。

今後は、追跡期間中のリスク認知の変化も考慮しながら、災害後の健康支援のあり方をより包括的に検討していく必要がある。特に、適切なリスクコミュニケーションに加え、様々な支援を組み合わせた多面的な介入の重要性について、引き続き検討を進めたい。

発表論文

なし

重 5-8
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：主任教授）
共同研究者：野田　愛
（順天堂大学大学院医学研究科：准教授）
植田　結人
（順天堂大学大学院医学研究科：助教）
受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
受入研究者：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

本研究では、東日本大震災および福島第一原子力発電所事故後の福島県に居住する小学児童を対象として、睡眠状態とメンタルヘルスとの関連について再検討を進めた。これまでに、総睡眠時間を指標として情緒的問題（SDQ 情緒的問題サブスケール）との関連を解析したが、睡眠時間を連続変数として扱った多変量解析では、総睡眠時間と情緒的問題スコアとの関連は有意ではなかった（β=0.032, p=0.087）。また、睡眠時間を複数のカテゴリに区分して検討した場合にも、明確な群間差は認められなかった。

一方で、睡眠状態を総睡眠時間のみに限定せず、就床時刻および起床時刻を含めて追加解析を行った。その結果、就床時刻との関連は明確ではなかったが、起床時刻については有意な関連が認められ、7:00 以降起床群を基準とした場合、7：00 未満起床群では情緒的問題スコアが有意に低かった（β=−0.169, p=0.004）。このことから、被災児童におけるメンタルヘルスとの関連は、睡眠時間そのものよりも、朝の生活リズムを反映する指標によって把握される可能性が示唆された。

さらに、解析の過程で、災害関連体験の累積指標についても検討したところ、累積災害関連体験は情緒的問題スコアと有意に関連していた（β=0.265, p<0.0001）。したがって、本研究対象集団においては、睡眠状態とメンタルヘルスとの関連を検討する際に、災害後の心理社会的背景を考慮する必要があることがあらためて示された。

以上より、2025 年度は、総睡眠時間だけでは把握しきれない睡眠状態の側面に着目し、起床時刻を含む多面的な睡眠指標によってメンタルヘルスとの関連を再評価した。今後は、起床時刻をはじめとする生活リズム指標の妥当性をさらに検討するとともに、他のメンタルヘルス指標も含めて解析を進め、英語論文としての再構成を行う予定である。

発表論文

なし

重 5-9
近距離被ばく癌検体における遺伝子変異シグネチャー解析

研究組織
共同研究代表者：赤澤　祐子
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科：教授）
受入研究代表者：中島　正洋
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

長崎・広島の原爆被ばく者では、被爆後 75 年以上を経た現在も、固形癌および一部の血液腫瘍の発症リスクが持続的に上昇している。しかし、被ばく者癌に特有の遺伝子変化や発癌機構については未だ不明な点が多い。近年、腫瘍ゲノムにおける一塩基置換や挿入・欠失（indel）などの変異パターンを統合的に解析し、“変異シグネチャー”として同定する手法が確立され、発癌要因との関連が注目されている。放射線被ばくでは、non-homologous end joining（NHEJ）などの DNA 修復機構に由来する特徴的変化が知られるが、被ばく者癌には未知の特異的シグネチャーが存在する可能性がある。我々は 2008 年より長崎被爆者腫瘍組織バンクを構築し、腫瘍組織および被ばく情報を収集してきた。本研究では、次世代シークエンサーによる全ゲノム解析およびシグネチャー解析を行い、被ばく者癌に特徴的な変異パターンを同定し、推定被ばく線量との関連を検討することで、放射線発がんの分子病理機構の解明を目指すものである。昨年度までに近距離被爆者の癌において特異的変異パターン X がシグネチャーとして検出された。今年度はその特異的パターンが生じる部位について精査し、チェルノブイリ原発事故後に見られる癌とは違う部位に、違う変異パターンがあることが判明した。現在、より詳細な解析を行っているところである。

発表論文

Nakashima M, Kurohama H, Akazawa Y. Pathological point of view on the atomic bomb-related solid cancers. Carcinogenesis. 2025 Sep 4;46(3):bgaf072. doi: 10.1093/carcin/bgaf072. PMID: 41252537.

重 5-10
広島原爆被爆者でのクローン造血に関連した体細胞変異解析

研究組織
共同研究代表者：吉田　健吾
（放射線影響研究所分子生物科学部：副部長・免疫学研究室長）
共同研究者：楠　洋一郎
（放射線影響研究所分子生物科学部：主任研究員）
今泉　美彩
（放射線影響研究所臨床研究部：副部長）
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）

研究内容・研究成果・今後の展望

本共同研究の目的は、広島原爆被爆者から提供・保存された血液細胞 DNA の次世代シーケンス解析を通じて、二つの線量群（1 Gy 以上および 5 mGy 未満、合計約 150 名）におけるクローン性造血の有無や変異遺伝子の比較解析を行うことである。具体的には、保存血球から DNA を抽出し、シーケンスライブラリーを調製した上で、変異アレル頻度 2% 以上の単塩基変異（SNV）および小規模欠失などの体細胞変異を高感度に検出するため、高深度（約 400 倍）の全エクソームシーケンシングを実施した。その結果、150 名の対象者全体で約 6,000 個の体細胞変異候補を検出した。今年度は、検出変異の信頼性を担保するため、その一部についてターゲットシーケンスによる検証を行った。さらに、同一対象者由来の DNA を用いて、SNP アレイデータに基づくモザイク染色体異常（mosaic chromosomal alterations: mCA）の検出も実施した。これらの解析の結果、今回の解析では、SNV および小規模欠失の体細胞変異数は高線量被ばく群で多かった。一方で、クローン性造血の代表的なドライバー遺伝子である *DNMT3A* や *TET2* の変異については、高線量群で少ない傾向が認められた。さらに、モザイク染色体異常については、高線量被ばく群において頻度およびクローンサイズ（変異細胞割合）が高いことが観察された。

クローン性造血は、造血器腫瘍のみならず、心血管疾患や慢性炎症性疾患など多様な疾患リスクの増加と関連することが知られている。本研究成果は、放射線被ばくから数十年を経た被爆者集団におけるがんおよび非がん疾患リスク上昇の分子基盤を理解する上での基礎的知見を提供するものである。今後は、体細胞変異およびモザイク染色体異常について縦断解析と機能的経路解析を進める予定である。

重 5-11
避難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：教授）
共同研究者：平山　敦士
（大阪大学大学院医学系研究科：助教）
福場　裕和
（大阪大学大学院医学系研究科：医学生（MD-PhD コース））
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

研究の背景として、以前より 東日本大震災および福島第一原子力発電所事故の後、被災住民のかなりの割合において心理的苦痛が持続していること、そして、心理的苦痛は 2 型糖尿病の発症と関連していることが示されているが、震災後の苦痛の経過特に継続した状態が糖尿病リスクにさらなる関連を示すかどうかは明らかではない。

そこで、福島県民健康調査で得られた情報を用いて前向きコホート研究を実施した。2011 年度（FY2011）のベースライン時点で心理的苦痛が高かった参加者（K6≧5）を対象に、苦痛の推移を高い状態が継続（high, H）、低い状態に変化（low, L）に分け、1 年目、2 年目、3 年目の推移を元に H-L-L、H-L-H、H-H-L、H-H-H の 4 群に分類した。アウトカムとして、2019 年度までの糖尿病の発症を追跡した。コックス比例ハザードモデルを用いて、社会人口統計学的要因、生活習慣要因、心代謝疾患、および避難を含む災害関連変数を調整した上で、ハザード比（HR）を推定した。

結果として、4,661 名の参加者中、23,172 人年において 359 名が糖尿病を発症した。H-L-L を基準とした場合、完全調整モデルでは、H-L-H で HR 1.15（95% CI、0.73–1.83）、H-H-L で HR 1.77（1.22–2.56）、H-H-H で HR 1.28（0.93–1.77）が示された。性別層別解析では、H-H-L の HR は男性で 1.59（0.96–2.64）、女性で 1.95（1.12–3.38）であった。

以上より、結論として当初から心理的苦痛が高かった個人において、災害直後に持続的に高い苦痛を示した後、改善が見られる経過（H-H-L）は、その後の糖尿病リスクの上昇と関連していた。一方、持続的に高い苦痛（H-H-H）は、包括的な調整を行った後、明確な関連性は認められなかった。災害後の定期的な苦痛スクリーニングは、心代謝リスクが高い個人を特定し、対象を絞った予防的支援を行う上で役立つ可能性がある。

発表論文

投稿準備中

重 5-12
放射線災害およびその他の災害における災害関連死の横断的・多角的調査

研究組織

共同研究代表者：川島　萌
（白河厚生総合病院：初期臨床研修医）

共同研究者：澤野　豊明
（南相馬市立総合病院地域医療研究センター：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）

受入研究者：山本　知佳
（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

日本には災害による間接的な影響により死亡したと市町村が認定した場合に災害弔慰金が遺族に支払われる制度があり、この死が災害関連死と定義されている。東日本大震災による死亡数は 15,844 人でうち災害関連死に認定されているのは 3,802 人でこれまでの災害の中でも最多でありこれは高齢化などによる災害弱者の増加も原因として考えられる。今後高齢化がさらに進み、気候変動などによる災害の増加及び関連死の増加が予測され、関連死への対策は今後の災害対策において急務である。それぞれの災害に関しての災害関連死の研究は少しずつ進んでいるが、県ごとを比較したような研究はこれまでになく、放射線災害がメインの地域と津波等の災害自体の被害がメインの地域での関連死の比較を行うことで今後の災害対策により活かすことができると考えられる。また、福島県でも南相馬の一地域での研究のみが進んでいたが今後は双葉郡など他の地域に関する研究も行うことで被災状況やバックグラウンドの異なる地域での研究を行うことでより詳細な関連死に関わる要因を明らかにすることが目的である。

現在双葉郡での調査を進めており、震災関連死と認定された方の遺族から、福島県双葉郡市役所から申請書等の提出を受け、死亡時の年齢、性別、被災時の居住地・居住区分（20km 以内、20 ～ 30km）、被災時の入院状況、死亡年月日、直接死因、死因の原因、避難回数、移送回数、被災時の負傷認定の有無、被災時の介護認定の有無、介護認定の内容、被災時の介護度、被災後の変化（飲酒機会・飲酒量の増加、不眠・憂うつなどの訴えの増加、認知症の発症・重症化、社会参加・活動性の低下、コミュニケーション能力の低下）について調査した。上記のような関連死に関わる要素について幅広く集計している。また、集まった複数のケースからケースシリーズを作成中である。

今後は集めたデータを用い、南相馬のデータと比較しながら論文化を進めていく。

発表論文

作成中

重 5-13
被爆後の放射線障害に対する漢方治療

研究組織
共同研究代表者：小川　恵子
（広島大学病院漢方診療センター：教授）
受入研究代表者：久保田　明子
（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望

2025 年 4 月 1 日より、本研究では広島大学が所蔵する関連文献に加え、広島県および広島市の公的機関・医療機関・地域資料館等に保存されているアーカイブ資料を体系的に調査し、原爆投下直後から一定期間における被爆者に対する漢方治療の実態について検討を行った。特に、当時の医療資源が著しく制限された状況下において、いかなる伝統医療的対応が行われたのかを明らかにすることを目的として、診療記録、報告書、個人手記など多様な一次資料から関連記載の抽出を進めた。

その結果、放射線障害に対する対応として、漢方薬の使用に加え、灸療法（お灸）や民間薬的に利用されていた十薬（ドクダミ）に関する記述が複数確認された。とりわけ、皮膚障害や倦怠感、消化器症状などに対して、これらの療法が補完的に用いられていた可能性が示唆された。これらの背景には、お灸の原料であるヨモギや、十薬の原料であるドクダミが、戦後の混乱期においても比較的容易に入手可能な身近な薬草であったことが関与していると考えられる。すなわち、当時の医療実践は、限られた資源の中で地域に存在する自然資源を活用した実践知に基づくものであり、災害医療や資源制約下における伝統医療の意義を再評価する上で重要な示唆を与えるものと考えられる。

発表論文

現在，結果をまとめており，次回の広島大学医学史学会で発表予定である。

重 5-14
Radon Dynamics in Outdoor Environment - Study on Influence Factors on Radon Exhalation Rate from Soil and Accumulation Chamber Technique

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Qianhao JIN, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Iimoto Laboratory, Doctoral Student

Joint Researcher: Akihiro Sakoda, Japan Atomic Energy Agency, Ningyo-toge Environmental Engineering Center, Principal Investigator

Takeshi Iimoto, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo Department of Environment Systems, Professor

Researcher (Representative): Tetsuo Ishikawa, Fukushima Medical University Fukushima Global Medical Science Center, Professor

研究内容・研究成果・今後の展望

This study measured the radon exhalation rate on outdoor soil surfaces in Okayama Prefecture, using the accumulation chamber technique with a blank closed chamber for eliminating thoron by radioactive decay. Measurements were conducted continuously over more than 30 days, in parallel with spot measurements. Long-term continuous measurement, which requires covering the same soil surface with the accumulation chamber for days, may be influenced by changes in meteorological factors such as soil temperature, water content, atmospheric temperature, humidity, and pressure due to the prolonged coverage. Spot measurements are considered to reflect the exact environmental conditions at a specific point in time. This study has been continuously developing on radon exhalation rate calculation analysis and its influence factors.

Using an analysis method that treats all tubes and chambers as an integrated system, the radon exhalation rate calculated from continuous measurements showed a linear relationship compared to spot measurement results (Rn.Exh.count. = k*Rn.Exh.spot + b) of k=0.49, b=4.62, R^2=0.10. After correcting the radon exhalation rate using

correlation coefficients for potential influence factors, the consistency between continuous and spot measurements showed as k=0.53, b=5.97, R^2=0.10.

A second analysis method was developed to account separately for radon retention in both the accumulation chamber and the thoron decay chamber, thereby reflecting the actual radon movement within the measurement system. Using this method, continuous measurements compared to spot measurements showed as k=0.79, b=2.57, R^2=0.35. After correction for potential influence factors, the overestimation became more pronounced as k=0.84, b=4.00 R^2=0.33.

From these results, we can conclude that long-term coverage of the same surface with an accumulation chamber leads to an underestimation of the radon exhalation rate, consistent with findings from previous radon studies. In this year's study, the newly developed method—which separately considers radon retention in individual chambers—yielded a relationship closer to the radon exhalation rate calculated from spot measurements, with an improved slope of approximately 30% and greater reliability. The influence factor correction model did not show a significant effect in either analysis method, improving the results by only about 4–5%. Future work should focus on refining the model. In particular, direct measurements inside the thoron decay chamber of the spatial distribution of radon within the system are recommended.

発表論文

None

重 5-15
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
（順天堂大学大学院医学研究科：教授）
共同研究者：磯　博康
（国立健康危機管理研究機構グローバルヘルス政策研究センター：センター長）
西連地　利己
（獨協医科大学看護学部：教授）
松村　拓実
（順天堂大学医学部：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

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。対象者を東日本大震災および福島第一原子力事故により、避難した者と避難していない者に分類し、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。これにより、東日本大震災及び福島第一原子力発電所事故後の避難生活が若年者の健康に与える影響を明らかにする。さらに、小児や若年の対象者については、小児期から成人初期を対象に行っている他県の調査と同一の調査項目での比較可能性を検討する。

本年度は、研究者の異動に伴い、研究継続のために必要な手続を行った。また、2024 年に開催された第 83 回日本公衆衛生学会総会で報告した「若年成人における避難生活と高値血圧・高血圧リスクとの関連」ついて再解析に必要なデータの確認とデータ利用申請準備を行った。

今後はデータ利用申請書を提出し承認後に再解析・論文化を目指す。また、高値血圧・高血圧罹患を予防する生活習慣因子の検討や、震災後の体重増加と高値血圧・高血圧

罹患リスクとの関連など、新たな研究課題について分析を進める。

発表論文

該当なし

重 5-16
放射線災害後の笑い等のポジティブな因子と生活習慣病発症との関連

研究組織

共同研究代表者：江口　依里
（福島県立医科大学医学部疫学講座：准教授）
受入研究代表者：大平　哲也
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
受 入 研 究 者：坂井　晃
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
前田　正治
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

研究内容・研究成果

【背景】我々は、大規模災害後に笑いが多い群では生活習慣病及び循環器疾患を有する割合が低いことを横断的に明らかにし、縦断的な解析においても、笑いが多い群では脂質異常の発症や心臓病の発症及び死亡リスクが低いことを明らかにした。

【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る。

今後の展望

現在、縦断研究についての論文化を進めている。

発表論文

無し。本研究は,「ふくしま県民公開大学」において紹介された。

重 5-17
高齢者の社会経済的な状況・被災状況と生活自立度の関連：福島県「県民健康調査」縦断研究

研究組織

共同研究代表者：高杉　友
（近畿大学理工学部社会環境工学科：講師）

共同研究者：尾島　俊之
（浜松医科大学医学部医学科：教授）

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

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

研究内容・研究成果・今後の展望

高齢になるほど災害に対する脆弱性は高まる。高齢者で重要な生活自立度について検証した災害研究は少ない。社会経済的な状況が低いほど、災害に対する脆弱性が高まることが知られている。本研究では社会経済的な状況・被災状況と生活自立度の関連を検証した。

横断研究を行った。対象は平成 23 年度福島県「県民健康管理調査」の「こころの健康度･生活習慣に関する調査」に回答した高齢者 25,978 人とした。目的変数は生活自立度（高い／低い）とし、食事、更衣、排泄、買物のいずれかが一人でできない場合を低いと定義した。説明変数は最終学歴および被災状況（地震経験、津波経験、原発事故経験、家屋被害、身近な人の喪失、仕事変化）とした。ポアソン回帰分析を用い、日常生活自立度の相対比（prevalence ratio: PR）と 95% 信頼区間（95% CI）を算出した。調整変数は性、年齢、主観的健康感、既往歴（糖尿病、脳卒中、心臓病、骨折）、喫煙状況、飲酒状況、運動習慣、うつとした。

生活自立度が低い者は 3,801 人（14.6%）だった。大学卒業以上と比較して、中学卒業以下では生活自立度が低い者の割合が高かった（PR 1.47, 95% CI:1.13-1.92）。原発事故の経験がない者と比較して、経験がある者で生活自立度が低い者の割合が低い傾向を示した（PR 0.94, 0.88-1.002）。家屋被害がない者と比較して、軽度の家屋被害があった者は生活自立度が低い者の割合が低かった（PR 0.92, 0.85-0.999）。仕事の状況に変化がなかった者と比較して、変化があった者は生活自立度が低い者の割合が低かった（PR 0.69, 0.63-0.75）。

教育歴が低い高齢者ほど認知症リスクが高いという報告

があり、本研究でも類似した結果が得られた。一方、被災経験がある者や仕事に変化のあった者は生活自立度が高く、仮説とは異なる結果であった。これは、健康状態のよい高齢者が生存し、被災後も健康を維持して仕事を継続できた可能性が考えられる。

学歴が低い者は生活自立度が低い可能性が高かった。一方、原発事故経験、軽度の家屋被害、仕事の変化があった者では生活自立度が高い可能性が示された。社会経済的な状況および被災状況が、その後の生活自立度に与える影響について、2年後の追跡データを用いた縦断研究で検証する予定である。

発表論文

なし

重 5-18
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
（爽神堂阪本病院精神科：医師）
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）

研究内容・研究成果・今後の展望

これまで我々は、循環器疾患の既往と震災後のトラウマ反応の推移との関連を検討し報告した。しかしこの報告では循環器疾患全体のみを評価しており、心筋梗塞や狭心症という冠動脈疾患の既往との関連は評価されていなかった。心臓疾患患者の一部はその後トラウマ反応を呈するリスクがあると考えられているが、震災後のトラウマ反応の推移と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、冠動脈疾患既往と震災後のトラウマ反応の推移との関連を検討することを目的とした。

福島県内の避難区域等に指定された市町村に居住し、平成23年度及び平成24年度に上記調査に参加した40～79歳の男女のうち、トラウマ反応への回答に欠損のある者を除外した23,484名を対象者とした。トラウマ反応はPCL-S調査票で44点以上として、平成23年度及び平成24年度での回答に基づきトラウマ反応の推移（健常群、改善群、遅延群、慢性群）を判定した。また冠動脈疾患既往は平成23年度での心筋梗塞及び狭心症の既往歴を用いて評価した。ロジスティック回帰分析を用いて、冠動脈疾患既往とトラウマ反応の推移との関連について解析を実施した。解析では年齢、性別、教育歴、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、高血圧、糖尿病、高脂血症を調整した。

その結果、健常群を基準とした場合、改善群、遅延群、慢性群のいずれも冠動脈疾患既往と有意に関連した。冠動脈疾患の既往を有していると、震災後にトラウマ反応が一過性に出現する、遅延して出現する、もしくは遷延する可能性が高いと考えられた。心筋梗塞既往や狭心症既往についても個別の解析を行い、概ね同様の関連が認められたが、既往者数が少なく十分な検討には至らなかった。冠動脈疾患歴を有する住民では、被災直後ばかりでなくその後のトラウマ反応の推移を追跡する重要性が高いと考察された。今後は関連する他疾患での検討を進めていく予定である。

重 5-19
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疫学講座：准教授）

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

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

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究は、東日本大震災が避難区域 13 市町村の住民約 20,000 人の喫煙状況に及ぼした影響を検討した。これまでの調査において、特定健康診査および後期高齢者健康診査のデータを分析した結果、避難群および非避難群の双方で禁煙へと転じる傾向が認められ、とくに避難群においてその傾向が強いことが示された。そこで本年度は、喫煙状況の変化およびそれに関連する要因について詳細な検討を行った。

震災後に新たに喫煙を開始した要因について、ロジスティック回帰分析を用い、非避難群を基準として避難群における震災後の新規喫煙開始（非喫煙から喫煙への転換）の有無を男女別および年齢別に検討した。共変量として、年齢、Body Mass Index、高血圧、糖尿病、脂質異常症、飲酒習慣、運動習慣、睡眠の質を設定した。その結果、非避難群を基準とした場合、避難群全体における新規喫煙開始の多変量調整オッズ比は 1.35（95％信頼区間：1.00-1.81）であった。男女別の検討では、女性の避難群において新規喫煙開始のリスクが高く、多変量調整オッズ比は 1.87（95％信頼区間：1.05-3.34）であった。

さらに、新規喫煙開始に関連するその他の要因を検討したところ、男性は女性と比較して新規喫煙開始の割合が低かった（調整オッズ比：0.26、95％信頼区間：0.18-0.38）。一方、高血圧、糖尿病、脂質異常症および睡眠の質については、新規喫煙開始との関連は認められなかった。

以上の結果から、避難群の非喫煙者の女性において、新たに喫煙を開始する割合が高いことが示唆された。今後は、これらの結果に基づき、喫煙状況の変化と背景要因との関連をさらに精査し、学術論文として公表する予定である。

発表論文

無し

重 5-20
Development of the in vitro γH2AX assay by High Content Screening for biodosimetry purpose

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Dwi Ramadhani, Research Center for Radioisotope, Radiopharmaceutical and Biodosimetry Technology, Research Orga nization for Nuclear Energy, National Research and Innovation Agency, Researcher

Researcher (Representative): Yu Abe, Nagasaki University Atomic Bomb Disease Institute, Researcher

Research content, research results, future prospects, etc.

Radiological accidents that involved a large number of victims could occur anytime in human life as a result of the high use of radioactive sources these days. In the case where no physical dosimetry is available, the only way to obtain a reliable measurement of absorbed dose in the victims is by using biological dosimetry. Biological dosimetry could facilitate the dose prediction from an exposure to ionizing radiation by the analysis of a radiation biomarker. The most conventional biomarkers are cytogenetic biomarkers, such as dicentric chromosomes or micronuclei (MN) in binucleated cells, as an indication of dose. The assessment of phosphorylated histone variant H2A.X (γ-H2AX assay), a marker of DNA double-strand breaks (DSB), is increasingly recognized as a biomarker of exposure. The use of advanced high-throughput methods has been developed for measuring γ-H2AX in cells. Imaging cytometry has become a popular tool of choice for high-throughput and high-content cell-based experiments. The aim of the research was to develop a rapid, high-throughput γ-H2AX assay using High-Content Screening Platform as one of an automated imaging cytometry systems to evaluate DNA DSB repair kinetics in human peripheral blood cells after exposure to ionizing irradiation. In our study we collected blood samples by venipuncture in 4 mL lithium-heparinized vacutainer tubes from four healthy adult donors with informed consent. Blood samples then were irradiated *in vitro* using X-ray at different doses (0 - 4 Gy) by controlling the dose rate and adjusting the irradiation time. The immunofluorescence staining was then performed to detect the γ-H2AX signal. The nuclear γ-H2AX signal was quantified using the HCS Studio software and the CellInsight CX7 High Content Analysis Platform for imaging.

Published report

The use of a High-Content Screening Platform (HCS) for the scoring of micro-well plates and detecting γ-H2AX may offer advantages in biodosimetry purposes. Our initial study revealed the possibility of using HCS for scoring and detecting γ-H2AX in micro-well plates. The use of HCS is also faster compared to conventional manual immunocytofluorescence protocols.

重 5-21
政府公表値データからみた震災後の人口移動を加味した死亡動向に関する検討

研究組織

共同研究代表者：井上　勇太
（大阪大学大学院医学系研究科：特任研究員）
共同研究者：大野　ゆう子
（大阪大学大学院基礎工学研究科：特任研究員）
LING ZHA
（大阪大学大学院医学系研究科：特任研究員）
藤牧　貴子
（大阪大学大学院医学系研究科：特任研究員）
筒井　杏奈
（東邦大学医学部社会医学講座：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

【背景】　我が国には複数の信頼できる人口資料があり、それらを比較検討することで自然災害の影響についても検討可能と考える。本研究では福島県人口について2つの公表値（人口推計、住民基本台帳人口）を利用して検討を試みた。その際、人口規模、高齢化率、県民一人当たりの収入を参考に、青森県、山形県、山梨県、長野県と比較した。[推計人口：5年毎に実施される国勢調査人口の確定人口を基に報告される住民基本台帳の人口増減を積算して算出][住民基本台帳人口：各市町村にある住民基本台帳の届出により算出]

2011年の東日本大震災において、福島県では長期的な避難を余儀なくされた事例が多かったが、戻る前提の避難や行政手続き上、住民票を移さず移動した場合も多かったと考えられる。そこで、住民基本台帳人口より実際の人口変化の方が大きいという乖離が生じているか検証した。

【方法】　上記5県について2つの人口統計の、性別、5歳階級別に、年齢コーホートの視点から2006年、2011年、2016年の人口情報を収集し、2つの人口情報の乖離の程度を把握するために、住民基本台帳人口を分母、推計人口を分子として比を算出し変動を検討した。

【結果・考察】　全部の県において2006年時点で34歳未満の集団は、災害前の平時、災害年、災害後において男女ともに推計人口の比が0.77-1.01であり、住民票を移動させずに他都道府県へ移動している傾向があった。また、2006年時点で10歳代の集団は、他の年齢階級と比較し2011年、2016年の2つの人口統計の乖離が大きく、進学のための移動、就職のための移動など人生イベントに伴う移動であることが推察された。特に2006年時点で15-19歳の福島県の集団では、2011年に乖離が大きくなり2016年で乖離が減少していた。これは移動した人たちが福島県に戻ってきた可能性がある。

人口移動は毎月、毎年把握されており、推計人口と住民基本台帳人口の比較から災害被害の大きさや特殊性が検討できれば有力な手段となる。一方、人生イベントが重なる年齢階級や、地理的アクセスなど、他都道府県へ移動する背景は様々であり移動理由は特定できない。

したがって、当該地域の乖離状況を経年的に把握しておくことが重要と考える。同じ方法により県内移動も理論的には可能であり、将来的な利用にむけて手法の検討も続けたい。

発表論文

なし

重 6-1
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
（金沢大学医薬保健研究域薬学系：教授）
共同研究者：淵上　剛志
（金沢大学医薬保健研究域薬学系：准教授）
宗兼　将之
（金沢大学医薬保健研究域薬学系：助教）
越後　拓亮
（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科：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）

研究内容・研究成果・今後の展望

これまで、がん細胞に高発現している $\alpha v\beta 3$ インテグリンに高親和性を示す RGD ペプチドを腫瘍組織への輸送担体として用い、より効果的に ^{211}At による α 線治療を行うために、血中アルブミンに高親和性を示すアルブミン結合部位として 4-(4-astatophenyl) butyric acid（APBA）を導入した Ga-DOTA-K（APBA）-c（RGDfK）(1) を作製し、評価してきた。[^{211}At] 1 は既存の化合物と比較して、*in vivo* における腫瘍組織への高い集積、治療実験においてがんの増殖抑制効果を示したが、その効果は限定的であった。そこで、[^{211}At]1 が抗腫瘍免疫応答を誘導し、免疫チェックポイント阻害薬との併用で更に治療効果を高めることが可能か評価を行うこととした。

これまで、U-87 MG ヒトグリオブラストーマ細胞を BALB/c nu/nu マウスに移植したモデルを用いて評価してきたが、腫瘍免疫を評価するため Colon-26 マウス結腸がん細胞を BALB/c マウスに移植したモデルに変更して行った。Colon-26 担がんマウスでの体内分布実験で[^{211}At] 1 は、U-87 MG 担がんマウスと同様に腫瘍組織への高集積を示した。また、Colon-26 担がんマウスに [^{211}At]1（675 kBq）を投与した 7 日目に腫瘍組織のフローサイトメトリー解析を行ったところ、CD4$^+$T 細胞、CD8$^+$T 細胞の有意な増加が認められ、[^{211}At] 1 が腫瘍免疫を誘導することが示された。[^{211}At] 1（675 kBq）と免疫チェックポイント阻害薬である抗 CTLA-4 抗体を併用した治療実験を行ったところ、それぞれの単独治療と比較して、有意な腫瘍の増殖抑制効果と生存期間の延長が確認された。これらの結果から、[^{211}At]1 と免疫チェックポイント阻害薬の併用により、腫瘍免疫を介する治療効果を相乗的に増強する戦略の有用性が示された。

今後は、RGD ペプチドの標的である $\alpha v\beta 3$ インテグリンが高発現している難治性がんであるグリオブラストーマに対して、[^{211}At] 1 の有効性を評価していく。

発表論文

H. Echigo, M. Munekane, T. Fuchigami, K. Washiyama, T. Nakamura, A. Furukawa, Z. Chen, K. Mishiro, H. Wakabayashi, K. Takahashi, S. Kinuya, K. Ogawa*. Combination therapy of an 211At-labeled RGD peptide and immune checkpoint blockade to enhance antitumor efficacy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2026; 53: 992-1003.

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

研究組織
共同研究代表者：田代　将人
（横浜市立大学大学院医学研究科：主任教授）
受入研究代表者：西　弘大
（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究内容・研究成果・今後の展望

2025 年度には、アスペルギローママウスモデルで抗真菌薬の菌球内薬物動態を評価し、放射性同位体を用いたアスペルギルス症の新たな診断薬の開発に適切な抗真菌薬の選択に必要なデータを解析した。具体的には、アスペルギローママウスモデルを用い、リポソームアムホテリシン B、イトラコナゾール、ボリコナゾール投与後の血清・筋肉・菌球内濃度を比較した。その結果、薬剤ごとに全く異なる動態が示された。リポソーマルアムホテリシン B は血中濃度が 48 時間以内に低下する一方、菌球内では投与 24 時間後に高値となり、その後も少なくとも 7 日間濃度が維持された。イトラコナゾールおよび代謝物 OH-ITCZ も血清や筋肉では速やかに低下したが、菌球内では 7 日後まで残存した。これに対しボリコナゾールは菌球内への移行はみられるものの、血清・筋肉と同様に 24 時間以内に急速に消失した。以上より、菌球内薬物動態は全身組織の動態をそのまま反映せず、薬剤ごとに大きく異なること、特にリポソーマルアムホテリシン B とイトラコナゾールは菌球内に長く保持されうることが示された。本研究は、放射性同位体を用いたアスペルギルス症の新たな診断薬の開発基盤となる成果である。

発表論文

Hamashima R, Tashiro M, Nakano Y, Shirahige T, Namie H, Yano H, Ito Y, Yoshida M, Hirayama T, Takeda K, Iwanaga N, Kakiuchi S, Nishi K, Liu H, Takazono T, Tanaka T, Watanabe A, Komohara Y, Furumoto A, Yanagihara K, Mukae H, Filler SG, Takayama K, Izumikawa K. Non-viable Aspergillus fumigatus promotes chronic inflammation and angiogenesis in a murine fungus ball model. Microbiol Spectr. 2026 Mar 24:e0346725. doi: 10.1128/spectrum.03467-25. Epub ahead of print. PMID: 41874171.

重 6-3
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
（京都大学環境安全保健機構：教授）
共同研究者：面川　真里奈
（岡山大学学術研究院医歯薬学域：助教）
大田　海斗
（ヴュルツブルク大学分子イメージング学：ポストドクター）
屋木　祐亮
（京都医療科学大学医療科学部　放射線技術学科：助教）
受入研究代表者：近藤　悠斗
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助教）
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）
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）

研究内容・研究成果・今後の展望

我々は、温和な条件下で高効率かつ位置選択的に標識可能な新規放射性ヨウ素標識法の開発を進め、その成果として、銅触媒を用いた脱ホウ素ヨウ素化反応に基づく放射性ヨウ素標識法を報告した（Kondo, Y. et al., J. Org. Chem. 2025；Kondo, Y. et al., Chem. Commun. 2024；Kondo, Y. et al., ACS Omega 2023）。本研究では、これらの知見を基盤として、銅触媒を用いた脱ホウ素アスタチン標識法の開発と薬剤創製への応用を目的とした検討を進めた。2024 年度には、^{211}At の化学形を制御するために必要な還元剤として亜硫酸ナトリウムを用いることで、目的とする ^{211}At 標識体を 80% を超える高い放射化学収率（RCY）で得られることを明らかにした。

本年度（2025 年度）は、銅触媒系の最適化に加え、より医薬品に近い骨格を有する分子として PSMA 阻害剤への展開を検討した。具体的には、Cu（OTf）$_2$ を銅塩、MeOH を反応溶媒とし、25℃、10 分の条件下で、pyridine、2,2′-bipyridyl、1,10-phenanthroline を配位子として比較した。その結果、pyridine および 2,2′-bipyridyl では 80 ～ 90% の高い RCY を示し、1,10-phenanthroline では 76.2% とやや低値であった。一方で、2,2′-bipyridyl お

よび 1,10-phenanthroline では、OH 体や MeO 体などの非放射性副産物の生成が抑制され、ハロゲン化反応に対する選択性の向上が示唆された。以上より、2,2′-bipyridyl は、収率と選択性の両面で最もバランスの取れた配位子である可能性が高く、本反応系の実用化に向けた有力な条件であると考えられる。

今後は、配位子効果を踏まえた反応機構の解明と基質適用範囲の拡大を通じて、^{211}At 標識薬剤の創製基盤としての確立を目指す。

発表論文

1) 「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」
第 7 回 放射線災害・医科学研究拠点 ワークショップ（広島国際会議場），2025 年 10 月 24 日
2) 木村寛之．放射線災害・医科学研究拠点「ニュースレター 2025 Vol.18」

上記の成果を含め，論文化を進めている。

重 6-4
ドラッグデリバリーシステムを改善するクリアリングエージェントの開発

研究組織

共同研究代表者：巽　俊文
（東京大学アイソトープ総合センター：特任助教）
共同研究者：和田　洋一郎
（東京大学アイソトープ総合センター：教授）
杉山　暁
（東京大学アイソトープ総合センター：特任研究員）
受入研究代表者：鷲山　幸信
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

再発や転移により体内にひろがった進行がんに対して副作用の少ない治療薬を開発することは、がん研究の最大の課題となっている。私たちは、独自の抗体 - 改変ストレプトアビジンと改変ビオチンによる薬物送達システムを利用して α 線放出核種である At-211 をプレターゲティング法でがん組織に送達させることで、従来根治が困難と考えられてきた進行がんの効果的かつ副作用を低減した治療開発の研究を行ってきた。本課題ではプレターゲティング法の治療効果をさらに高めるために血中に残存するキャリア分子を取り除くクリアランス薬剤の設計、合成を行った。有機合成実験を行い、最終段階の前駆体を得た。また、薬物動態試験を実施するにあたり、改変ビオチンへの PET 核種や SPECT 核種の標識条件の検討を行い、90% 以上の高い標識率を達成した。来年度に前駆体のフラグメントのカップリング反応を行い、クリアランス薬剤の合成を完了させ、クリアランス薬剤の評価実験を行う予定である。

発表論文

なし

重 6-5
DNA 損傷・酸化ストレスの制御を介した造血器腫瘍の進展機構の解明及び治療応用

研究組織

共同研究代表者：後藤　裕樹
（熊本大学生命資源研究・支援センター：准教授）

共 同 研 究 者：白石　善興
（熊本大学生命資源研究・支援センター：技術専門職員）

受入研究代表者：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）

研究内容・研究成果・今後の展望

造血器腫瘍は、DNA 損傷応答や酸化ストレス制御の異常を背景として進展すると考えられており、放射線治療に対して抵抗性を示すことが知られている。しかし、その分子機構の詳細については、依然として十分には解明されていない。

IL-6 受容体を発現する造血器腫瘍細胞株である NCI-H929 および MM.1S を用い、IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）を I-131 で標識し、β線放射免疫療法の抗腫瘍効果を超免疫不全マウスモデルにおいて *in vivo* で評価した。その結果、非標識トシリズマブと比較して、I-131 標識トシリズマブは有意な生存期間の延長を示した。これは、炎症性サイトカインである IL-6 シグナルの抑制とβ線照射による細胞傷害効果の相乗作用により、腫瘍の放射線抵抗性が改善された可能性を示唆するものである。今後は、その詳細な作用機序の解明が求められる。

今後の研究では、IL-6 依存性腫瘍および非依存性腫瘍の双方において、放射免疫療法の抗腫瘍効果および体内分布の比較評価を行う。さらに、At-211 による IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）等の標識法の最適化を進めつつ、α線放射免疫療法の抗腫瘍効果を *in vitro* で検討し、β線療法との治療効果の差異を明らかにする。

放射性同位元素による抗体標識に関するこれまでの知見を活かし、放射性同位元素標識抗体を用いた immuno-PET に関する英文総説が、World J Clin Oncol. 16(9): 108585（2025）にアクセプトされた。

これらの研究を通じて、造血器腫瘍における DNA 損傷および酸化ストレス応答の制御機構を介した腫瘍進展の分子基盤の解明が期待される。さらに、従来の放射線治療を含む治療法に対する抵抗性の背景にある病態機構を明らかにすることで、新規治療戦略の開発に資する知見が得られると考えられる。

発表論文

Goto H, Takano M, Shiraishi Y, Luanpitpong S. Immuno-positron emission tomography as a new frontier in imaging hematologic malignancies. World J Clin Oncol. 16(9):108585 (2025)

重 6-6
排水設備に頼らない医療放射性廃液処理の試み

研究組織
共同研究代表者：廣田　昌大
（信州大学基盤研究支援センター：准教授）
共 同 研 究 者：桧垣　正吾
（東京大学アイソトープ総合センター：助教）
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

核医学治療の普及に伴い、RI 廃液処理能力の限界が治療実施のボトルネックとなっている。本研究では、高額な排水設備に依存しない処理法として、ラップ式トイレ（日本セイフティー社製 Wrappon PF-1）を用いた排泄物の固形化・密閉処理の有効性を検証してきた。前年度は、今後需要増が見込まれる At-211（アスタチン）の代替として I-125（ヨウ素）を用い、模擬尿 300ml を凝固剤で固形化し、ポリエチレン製汚物袋で熱圧着密閉する実験を行った。その結果、3 週間は安定的に保持可能であったが、長期間の保管において極微量のヨウ素漏洩が認められた。これはポリエチレン膜の透過性、あるいは凝固剤による化学的保持力の限界を示唆しており、実用化に向けた課題が明確になった。

本年度は、前年度の課題であった「長期間保管時の漏洩防止」に焦点を当て、吸着剤の改良を試みた。具体的には、ヨウ素やアスタチンと包接化合物を形成し、保持能力を高めることが期待される「シクロデキストリン」を既存の吸着剤（市販の高吸水性樹脂および植物由来樹脂）に添加した。

模擬廃液（JIS T 3214 人工尿に I-125 を添加）を用いた実証実験の結果、シクロデキストリンを添加した群では、数ヶ月にわたる保管においても汚物袋表面のスミヤ検診および密閉容器内の空間線量率に有意な上昇は見られず、ヨウ素の安定的な封じ込めに成功した。これにより、オムツと同様の「固形廃棄物」として減衰保管後に非放射性感染性廃棄物として処理するスキームの技術的妥当性が高まった。

本手法が確立されれば、数千万円を要する排水設備の設置・維持が困難な小規模施設においても、At-211 等のアルファ線治療や各種核医学治療の導入が可能になる。今後は、実際の臨床現場での運用を想定し、熱圧着時の安全性評価や、長期保管における袋の物理的耐久性の確認を進める。また、本成果をもとに、関係自治体や規制当局等との連携を図り、社会実装に向けたガイドラインの検討に寄与したい。

発表論文

発表論文

本研究課題に関連して，以下の論文が発表（Online ahead of print）された。

1. 著者名：Masahiro Hirota, Tamaki Otani, Kodai Nishi, Shogo Higaki
2. 論文タイトル：Effect of Water-Absorbent Polymers on Iodine Volatilization Control during the Heat Drying of Radioactive-iodine-containing Wastewater
3. 掲載誌：Health Physics
4. 巻号・ページ・発行年：Published Online: February 3, 2026
   DOI: 10.1097/HP.0000000000002069
   PMID: 41532853
5. 概要：
   放射性ヨウ素を含む廃液処理の効率化を目的とし，加熱乾燥プロセスにおける高吸水性樹脂（SAP）のヨウ素揮発抑制効果を検証した。100℃の加熱乾燥下において，SAP を使用することでヨウ素の揮発を極めて低レベルに抑えつつ，迅速に水分を分離できることを明らかにした。本成果は，医療現場における放射性廃液の安全かつ効率的な減容化手法として極めて重要な知見を提供するものである。

重 6-7
アスタチン化学特性研究

研究組織

共同研究代表者：西中　一朗
（量子科学技術研究開発機構高崎量子技術基盤研究所：上席研究員）

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

研究内容・研究成果・今後の展望

標的アイソトープ治療（TAT）で利用されるアスタチン同位体 ^{211}At は、自然界にほとんど存在せず、加速器による合成が不可欠なα放射性核種である。その基礎科学的理解は、製造、分離精製、薬剤合成といった TAT の研究開発を支える重要な知見を提供する。しかし、加速器で合成可能なアスタチンの化学量は極めて微量であり、実験的困難さから、アスタチンの化学的性質には未解明な点が多い。

本研究では、加速器合成した ^{211}At の分離精製に広く利用されている熱分離（昇華分離）プロセスに着目し、その過程で生じるアスタチンの化学特性を明らかにすることを目的とした。先行研究では、昇華挙動の基礎として、ガラス面に対する着温度を精密測定し、42.2 ± 2.5℃と決定した（J Radioanal Nucl Chem 329, 1459-1465（2021））。

1. 昇華分離時の化学量依存性の検討

昇華分離されるアスタチンの化学量（7×10^{-13} ～ 2×10^{-17} mol）が吸着挙動に影響を与えるかを系統的に調査した。試行回数の増加と解析方法を改良により、より信頼性の高い吸着温度として 42.0 ± 1.7℃を得た。7×10^{-13} ～ 5×10^{-15} molの範囲では化学状態の変化は認められなかった。一方、5×10^{-15} ～ 2×10^{-17} mol の極微量領域では、吸着挙動に差異が示唆され、現在その詳細解析を進めている。

2. 気相雰囲気を変化させた熱分解挙動の評価

従来の窒素雰囲気（化学的に不活性）に加え、化学的に活性なガス雰囲気で、昇華温度を測定する実験を開始した。その結果、還元雰囲気下では、吸着温度の異なるアスタチン化学形が生成することを確認した。

今後、極微量領域（5×10^{-15} ～ 2×10^{-17} mol）で観測された吸着挙動の変化について、アスタチン化学形との対応を詳細に解析する。加えて、熱分離時の気相雰囲気（酸化・還元・ハロゲン化など）を体系的に変化させ、アスタチン化学形の生成機構と吸着温度の相関を明らかにする。得られた知見を、^{211}At の高純度製造プロセスの最適化および TAT 用製剤の品質向上に応用する。

発表論文

学会発表

「熱分離アスタチンの吸着温度」
西中一朗，鷲山幸信
第 65 回日本核医学会学術総会 一般演題口演 33 創薬 6
2025 年 11 月 15 日

重 6-8
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

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

令和 7 年度は前年度に引き続き、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 ^{18}F 標識法について検討したものの、前駆体の高い疎水性のため、目的の ^{18}F 標識体を生成することができなかった。

今後は ^{18}F-NB2 標識前駆体を改良し、^{18}F 標識反応条件の最適化を試みるとともに、^{18}F-NB2 の製造に成功次第、本薬剤の低酸素腫瘍組織への集積能等について検討する。また、本研究を推進するため、共同研究者の施設にて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 6-9
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
（北海道大学大学院保健科学研究院：准教授）
共同研究者：上髙　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：宮司　典明
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：助教）
山尾天翔
（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

タウ蛋白は複数の神経疾患の発症因子と言われており、タウ PET はタウ蛋白の蓄積を特異的にイメージングする核医学技術である。タウ PET はアルツハイマー病の重症度を評価し、治療方針の決定、治療効果の判定に寄与すると報告されている。タウ PET 薬剤は国内外で複数種類が開発され、臨床研究が進められている。申請者はタウ PET 検査の標準化のために、タウ PET 専用の画質評価ファントムを作成し、複数のタウ PET 薬剤を包括した画像再構成条件の最適化の研究を進めており、本申請研究においてタウ PET ファントムの解析手法の確立を目指している。

2025 年度において、国内の 1 施設 1 機種でタウ PET ファントムの実験を実施し、データを取得した。他の施設も含めてデータ解析を進め、成果報告に向けて整理をしている。

発表論文

Wagatsuma K. Technical Developments in Tau PET for Dementia Research. The 28th Hokkaido University-Seoul National University Joint Symposium. Sapporo. 2025.11.18.

Wagatsuma K, Miwa K, Yamao T, Kamitaka Y, Miyaji N. Analysis Methods Using a Custom Phantom for Tau PET Imaging. The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society, Hiroshima, 2025.10.23-26.

重 6-10
細菌感染症画像診断を目的としたレンサ球菌への放射性医薬品集積評価

研究組織

共同研究代表者：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

研究内容：本研究は、2024 年度の申請研究にてレンサ球菌に複数の SPECT 製剤が集積することを明らかにしたことから、対象の細菌を非結核性抗酸菌である nontuberculous mycobacteria（NTM）に拡大した。NTM 感染症は、高齢化や結核の低蔓延化に伴い今後増加が予想されているが、現在の診断手法では培養検査に長期間を要する、特に感染初期での診断が困難であるなど、臨床課題を有する。そこで、NTM へ集積する放射性医薬品の探索とその集積機序の解明を行うことを目的とし、NTM の主要病原体である Mycobacterium avium complex（MAC）を用いて検討を行った。

研究成果：複数の既存放射性医薬品を用い、MAC への集積性を *in vitro* で評価した。その結果、黄色ブドウ球菌や緑膿菌、レンサ球菌に集積することを報告した肝胆道シンチグラフィ製剤 99mTc-PMT や肝受容体シンチグラフィ製剤 99mTc-GSA が MAC にも集積することを *in vitro* で明らかにした。さらに、MAC を大腿筋に感染させたマウスモデルを用いて、99mTc-GSA の集積性を *in vivo* で評価した結果、99mTc-GSA によって感染部位を可視化できることを確認し、その集積量および非感染側とのコントラストは感染させた MAC の菌数と相関することが明らかとなった。以上より、既存の放射性医薬品である 99mTc-GSA が NTM 症の画像診断に有効な可能性が示された。

今後の展望：今回の申請研究で得られた知見を基に、引き続き MAC 特異的な集積を示す放射性医薬品の探索を行う。さらに、集積が明らかになった放射性医薬品の集積機序解明および MAC 感染マウスモデルを用いて感染部位の迅速な特定や治療効果の経時的な評価を実施することで、MAC 感染症の早期診断精度の向上に資する画像診断基盤の確立に寄与することを目指す。

発表論文

学会発表

非結核性抗酸菌症の迅速診断を目指した核医学アプローチの開発．北川実祐，真田秋奈，百瀬友麻，濱田優奈，山形純大，水谷 明日香，小林 正和，川井 恵一．日本核医学会．2025.

論文

Non-Invasive Mycobacterium avium Detection Using 99mTc-GSA on Single-Photon Emission Computed Tomography. Yuri Nishiyama, Asuka Mizutani, Masato Kobayashi, Miyu Kitagawa, Yuka Muranaka, Kakeru Sato, Hideki Maki, Keiichi Kawai. Pharmaceutics. 17(3):362. 2025.

重 6-11
がんの特異的代謝機構を利用したラジオセラノスティクス薬剤の開発

研究組織

共同研究代表者：水谷　明日香
（金沢大学医薬保健研究域保健学系：助教）

共同研究者：小林　正和
（金沢大学医薬保健研究域保健学系：教授）

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

研究内容・研究成果・今後の展望

研究内容：2024 年度の申請研究において、がん関連アミノ酸輸送体 ASCT の核医学画像診断薬・治療薬の基盤を報告したことから、本研究では ASCT よりも難治性がんに発現がみられるがん関連アミノ酸輸送体 xCT を評価対象とした。xCT は、正常細胞と比べてがん細胞やがん幹細胞で高発現であることが知られており、xCT に高親和性を示す化合物であればがん細胞へ選択的な集積性や滞留性が期待できる。そこで、先行研究において xCT に高親和性を期待して標識・精製を行った ^{125}I-4-hydroxyphenylglycine（^{125}I-HPG）の細胞集積性および担がんマウスへの集積性を評価した。

研究成果：ヒト由来大腸がん細胞株 LS180 および DLD-1 を用いて、^{125}I-L-HPG および ^{125}I-D-HPG のがん細胞集積性とアミノ酸輸送系寄与率を評価した。RT-PCR では、LS180 の xCT 発現量は DLD-1 の 5 倍以上であった。また、^{125}I-L-HPG は ^{125}I-D-HPG よりもがん細胞に高い集積を示し、投与後早期には xCT 発現量に依存した集積が認められた。一方、^{125}I-D-HPG ではその傾向は認められなかった。種々の特異的アミノ酸輸送系阻害剤を負荷してがん関連アミノ酸輸送系寄与率を算出した結果、^{125}I-L-HPG 集積への xCT 寄与率は LS180 および DLD-1 ともに 60% 以上であり、^{125}I-L-HPG のがん細胞集積の大部分は xCT を介することが確認された。さらに、担がんマウスにおける ^{125}I-L-HPG の体内分布実験を行った結果、^{125}I-L-HPG は投与後早期に腫瘍へ高集積し、集積の腫瘍対筋肉比も投与後 30 分まで 2.0 以上であったことから、^{123}I-L-HPG は xCT に高親和性を示すがん画像診断薬としての可能性を有することが示された。

今後の展望：開発した ^{125}I-L-HPG は、標識核種を ^{123}I に変更することで xCT を標的とした新規放射性画像診断薬として、標識核種を ^{211}At へ変更することで xCT を標的とした核医学治療薬として応用可能であることが示唆された。今後は、^{123}I-L-HPG および ^{211}At-L-HPG の合成ならびに基礎的評価を進めることで、難治性がんである膵がん、肺がん、乳がんを対象とした、xCT 標的分子を基盤とする新規核医学画像診断法および治療法の確立を目指す。

発表論文

学会発表：

がん関連アミノ酸輸送体 xCT の機能診断を目的とした放射性ヨウ素標識 4-hydroxyphenylglycine の評価．山形純大，平山佑香，佐藤翔，濱田優奈，水谷明日香，小林正和，川井恵一．第 19 回日本分子イメージング学会．2025.

重 6-12
^{211}At 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
（東京科学大学総合研究院：教授）
共同研究者：三浦　一輝
（東京科学大学総合研究院：助教）
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）
城賓　大輝
（福島県立医科大学先端臨床研究センター：教授）
大樂　武範
（福島県立医科大学先端臨床研究センター：助教）
受入研究代表者：鷲山　幸信
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究は、^{211}At を基軸としたセラノスティクスプラットフォームの構築を目的とし、ホウ素クラスターへの放射性ハロゲン導入反応の確立を目指した。2024 年度の検討においては、^{211}At 標識に関して HPLC 解析で複数のピークが出現し、目的物の同定に至らないという課題が明らかとなった。この結果を踏まえ、本年度は反応機構の理解および条件最適化を目的として、化学的に取り扱いが容易なヨウ素を用いたモデル反応系へと戦略を転換し、標識条件の検討および分析手法の整備を進めた。その結果、反応挙動や副生成物の傾向に関する基礎的知見を得ることができたが、最終的に ^{211}At 標識体の確立には至らなかった。今後は、本検討で得られた知見を基に反応設計および分離分析条件のさらなる最適化を図ることで、^{211}At 標識法の確立を目指す。

発表論文

該当なし

重 6-13
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：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

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。そのような中で、全身に拡散した薬剤耐性菌に対する抗菌剤の治療効果を可視化する技術が非常に重要である。本研究では、薬剤耐性菌感染症において、菌増殖･活性化の指標となり、細菌の全身の拡散状態を検出できる核医学画像診断法を開発した。申請者は、これまでの本共同研究において、薬剤耐性菌である緑膿菌や黄色ブドウ球菌等の増殖・活性化に伴い、グルコース、アミノ酸、脂肪酸等の栄養素を基盤とした誘導体を *in vitro* で見出してきたとともに、数多くある放射性医薬品の中の 4 種類が細菌感染症のマーカーに成り得ることを確認してきた。栄養素を基盤とした放射性薬剤は正常組織にも集積するため、細菌感染部位と正常組織との画像コントラスト比が得られにくいため、令和 7 年度には、画像コントラスト比が高くなることを期待した放射性医薬品を用いて、薬剤耐性菌感染症モデルマウスにおける有用性を検討した。

その結果、4 種類の放射性医薬品の中で G（現在、学術論文作成中のため伏字）が薬剤耐性菌感染症部位で画像上の集積し、G 以外の 3 種類の放射性医薬品では感染部位における放射性医薬品の集積が確認できなかった。G の集積機序として、G が結合すると期待した細胞膜受容体が、感染症モデルマウスで薬剤耐性菌の細胞膜上で活性化したため G の集積量が増加したと考えられた。一方、G 以外の放射性医薬品では、感染症モデルマウスの細菌感染部位において、その集積に寄与する膜タンパク質の活性化が確認できない、あるいは薬物排泄に係わる膜タンパク質が活性化したため、これらの放射性医薬品が感染部位に集積しなかったと考えられた。以上より、放射性医薬品 G は薬物

耐性菌感染症モデルマウスの感染症部位を陽性像として検出し、G 以外の 3 種類の放射性医薬品では、感染症部位が陰性像となることが確認できた。

発表論文

【発表論文】

Mizutani A, Kondo A, Muranaka Y, Momose Y, Nishiyama Y, Sato K, Kobayashi M, Kawai K. Application of [99mTc]Tc-GSA in the diagnosis of Staphylococcus aureus infections. Nucl Med Biol. 2025; 146-147: 109021.

【学会発表】

1. 百瀬友麻，伊藤愛梨，北川実祐，水谷明日香，村中由佳，濱田優奈，山形純大，小林正和，川井恵一［99mTc］Tc-GSA を用いた緑膿菌感染症イメージングの検討 第 65 回日本核医学会学術総会 2025 年 11 月 13 ～ 15 日
2. 北川実祐，真田秋奈，百瀬友麻，濱田優奈，山形純大，水谷明日香，小林正和，川井恵一 非結核性抗酸菌症の迅速診断を目指した核医学アプローチの開発 第 65 回日本核医学会学術総会 2025 年 11 月 13 ～ 15 日

重 6-14
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：山下　康輔
（熊本大学大学院生命科学研究部：講師）
共同研究者：宮司　典明
（福島県立医科大学保健科学部診療放射線科学科：講師）
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：織内　昇
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

神経内分泌腫瘍を対象とした核医学治療薬として、現在、Lu-177-DOTATATE（ルタテラ）が使用されている。本薬剤は腎臓への生理的集積が約 70% と高いことが知られており、副作用として腎障害のリスクが懸念される。そのため、国内外において、Lu-177 SPECT/CT 画像を用いた吸収線量評価に基づく副作用予測に関する報告が多数なされている。しかしながら、現時点では本手法における腎臓の耐用線量は確立されていない。

このような背景から、本研究では、ルタテラ投与後の腎臓吸収線量を測定し、累積吸収線量と腎機能変化との関係を解明することを目的とする。加えて Lu-177 SPECT/CT 画像を用いた腎臓の吸収線量評価を複数の手法により検証し、耐用線量決定に向けた評価手法の妥当性を明らかにすることを目的としている。さらに、診断薬である In-111-pentetreotide（オクトレオスキャン）シンチグラフィとの関係性を明らかにすることで、治療前の線量評価の妥当性についても検討する。

これまで、MIRD 法を用いた OLINDA/EXM、IDAC-Dose といった各種線量評価ソフトウェアを用いて、ルタテラにおける腎臓の吸収線量評価を実施してきた。また、オクトレオスキャンにおける腎臓の吸収線量評価も行い、両者の間に良好な関係が認められることを示してきた。これにより、治療前のオクトレオスキャンからルタテラ投与時の腎臓吸収線量を推定できる可能性が示唆された。今年度は、モンテカルロシミュレーションである RT-PHITS を用いて、ルタテラおよびオクトレオスキャンの SPECT/CT 画像を詳細に解析し、吸収線量評価ならびに両者の関係性について検討を行った。その結果、従来の MIRD 法

により得られた両者の関係性と比較して、モンテカルロシミュレーションでは相関が低い傾向を示した。

以上の結果は、吸収線量評価手法の違いが評価結果に影響を及ぼす可能性があると考えられる。今後は、これまでに得られた腎臓吸収線量の関係性を基に腎毒性との関連を解析し、耐用線量決定への貢献を目指す。

発表論文

なし

重 6-15
不均一ファントムを用いたマルチモーダルなテクスチャ解析

研究組織

共同研究代表者：本田　一真

（弘前大学大学院保健学研究科：大学院生）

受入研究代表者：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：講師）

研究内容・研究成果・今後の展望

研究内容：研究では、PET 画像から腫瘍内不均一性を定量化するテクスチャ解析に着目した。テクスチャ解析は予後予測などに有用とされる一方で、撮像装置や再構成条件の違いにより特徴量が変動することが課題となっている。そこで本研究では、解析の標準化を目的として、物理的な不均一性を段階的に制御可能な新規ファントムを開発した。3D プリンタで作製したファントム内部に、2 種類のアクリルビーズを異なる割合で封入することで、6 段階の不均一性を模擬した。このファントムを用いて、モダリティ間（PET/CT と PET/MR）およびスキャナー間（GE 社製と Siemens 社製）におけるテクスチャ特徴量の応答性を評価した。

研究成果：ファントム実験では、物理的な不均一性の上昇に対し、テクスチャ特徴量が系統的な応答を示すことが確認された。具体的には、低〜中不均一領域では特徴量の変動は緩やかであったが、高不均一領域では不均一性の増大を反映する特徴量が高値を示した。一方、均一性を反映する特徴量は段階的に低下しており、ファントム内部の空隙構造の変化や部分容積効果（PVE）の影響を特徴量が定量的に捉えられることが示された。モダリティ間比較では、PET/MR は PET/CT と比較して視覚的評価が困難であったものの、テクスチャ特徴量は不均一性の変化を定量的に捉えることが可能であった。ただし、低〜中程度の微細な不均一性の評価については、空間分解能の観点から一定の限界が認められた。スキャナー間比較では、特徴量の絶対値には装置間差が生じたものの、不均一性に対する特徴量の応答パターンは機種に依存せず、極めて高い一致を示した。

今後の展望：本研究により、開発したファントムが臨床的に意義のある腫瘍内不均一性を適切に模擬し、特定の装置に依存しない高い汎用性を有することが示された。

PET ラジオミクスを多施設共同研究などで実用化するためには、装置間やモダリティ間のデータ統合が不可欠である。今後は、本ファントムを不均一性評価の妥当性を検証する標準ツールとして活用し、異なるベンダー間で生じるテクスチャ特徴量の差異を定量的に把握・補正する手法の確立を目指す。これにより、核医学領域におけるラジオミクス解析の再現性向上と臨床応用の促進に貢献することが期待される。

発表論文

K. Honda, K. Okuda, H. Yamamoto, R. Mori, S. Hosokawa, Y. Takahashi. Development and validation of a 3D-printed phantom for PET texture analysis. EANM2025(Vienna), 2025.10.6.

重 6-16
18F 標識 PET 血流製剤に向けた心筋ファントムの開発

研究組織

共同研究代表者：奥田　光一
（弘前大学大学院保健学研究科：准教授）
共同研究者：薦田　大成
（弘前大学大学院保健学研究科：大学院生）
受入研究代表者：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：講師）

研究内容・研究成果・今後の展望

現在、米国では新規心筋血流 PET トレーサーとして ^{18}F-Flurpiridaz が実臨床で使用されている。^{18}F-Flurpiridaz は従来の SPECT トレーサーより高い心筋への extraction fraction を有しており、PET イメージングでは絶対血流量（MBF）が計測可能である。一方で、心筋血流 SPECT の標準ファントムとして EMIT ファントムが使用されているが、PET イメージング用の心筋血流分布の評価を目的とした専用ファントムの研究は行われていない。

本研究は、PET 装置での心筋血流を評価するためのファントムを 3D プリンタにて作製することを目的とした。前年度の成果として、PET イメージングにおける血流分布を評価するためのファントムを作製し、その評価方法の確立を行った。本年度は、MBF の計測を目指したファントムの開発および検証実験を実施した。心臓形状のファントム内に心内腔および心筋領域を設計し、それぞれの領域に ^{18}F-FDG（放射能、28kBq/mL）を経時的に増減させた。5 分間のリストモード収集において、臨床での心内腔の放射能の増減および心筋の放射能の増加を模擬した。

心内腔の時間放射能曲線（TAC）を作成するために、リストモード収集データから 20 秒ごとに 2 分間の画像データを生成した。内腔に設定した関心領域における TAC では、放射能の増加は良好に捉えられた。一方、放射能を低下させる目的で水を注入した際の減少過程については、十分に捉えることができなかった。今後は、心筋ファントムの構造を見直すことで、心内腔および心筋の TAC を臨床における結果により近づける予定である。

発表論文

Development of a cardiac PET phantom to optimize reconstruction conditions. Komoda T, Okuda K, Suino K,

Yamamoto Y, Hosokawa S, Yamashita S, Takahashi Y. ASNMT2025. Taipei. 2025/11/1.

重 6-17
α線、β線標識核医学治療薬剤の開発 －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：須永　隆太
（金沢大学医薬保健研究域薬学系：大学院生）

松井　大輝
（金沢大学医薬保健研究域薬学系：学部生）

松井　愛
（金沢大学医薬保健研究域薬学系：学部生）

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

がんの核医学治療では、放射性薬剤から放出されるα線やβ線などの放射線が、薬剤が結合した組織周辺部位をも殺傷することで、手術や化学療法では根治が困難ながんに対しても効果的な治療が期待される。しかしながら、非標的部位への滞留による体内被曝が課題となり、用途が制限されているのが現状である。

本研究では、正常組織での体内半減期が短いペプチド型化合物、または標的特異性が非常に高いナノボディやIgGを母体化合物として用いた放射性薬剤の開発を行う。さらに、これらの薬剤を基に、非標的部位への被曝を大幅に軽減した新規放射性薬剤の創製を目指した。

今年度は、特定のがんに高発現するsurvivinや酵素(legumain、ADAM8)、ならびに負電荷リン脂質を標的とした新規分子プローブの開発に成功した。Legumainに関しては、酵素にて切断されて細胞内に取りこまれる分子プローブ開発を達成したが、*in vivo*での体内動態の制御には課題が残された。負電荷リン脂質標的プローブに関しては、PEG鎖導入などの検討を行い、腎集積や腫瘍選択性の向上が達成された。

また、がん核医学治療を目的とした^{211}Atおよび^{225}Ac標識リガンドの開発を行った。体内動態および標的特異性の最適化を目的として、ペプチドや抗体を母体化合物とする多様な新規分子プローブを設計・開発し、皮下移植腫瘍マウスモデルに加え、脳腫瘍マウスモデルにおいても詳細な体内動態解析および抗腫瘍活性評価を実施した。さらに、血球毒性、体重変化、ならびに組織学的検討を含む副作用

についても網羅的に評価した。その結果、^{225}Ac 標識体は ^{211}At 標識体と比較して、より強い抗腫瘍活性を示す傾向が認められた一方で、副作用も強く発現する傾向が確認された。すなわち、多くの ^{211}At 標識体では顕著な副作用が認められなかったのに対し、^{225}Ac 標識体では体重減少や血球毒性、さらには組織学的変化が観察された。これらの主因としては、^{225}Ac 標識体の高い血中滞留性が関与している可能性が示唆され、今後は腫瘍組織への滞留性のさらなる向上と血中からの速やかな消失性の両立が重要であると考えられる。

今後、さらなる化合物設計の高度化と詳細な被ばくメカニズムの解析を進めることで、核医学治療薬剤の開発技術の高度化および副作用制御の進展が期待される。

発表論文

（論文）

1. Fuchigami T, Suzuki H. A New Frontier in Cancer Therapy: Exploring the Potential of At-211. Yakugaku Zasshi, 2026, 146, 189.
2. Fuchigami T, Itagaki K, Yoshida S, Nakayama M, Munekane M, Ogawa K. Synthesis and Evaluation of Radiogallium-Labeled Peptide Probes for *In Vivo* Imaging of Legumain Activity. Molecules, 2025, 30, 4527.

（学会発表）

1. 樋渡柊弥，淵上剛志，越後拓亮，宗兼将之，三代憲司，若林大志，絹谷清剛，小川数馬，がん細胞表面の負電荷およびインテグリンを標的とする 67Ga 標識ヘテロ二価ペプチドの合成と腫瘍イメージング剤としての評価，日本薬学会第 146 年会，2026 年 3 月.
2. 淵上剛志，海田憲吾，宗兼将之，三代憲司，菊永英寿，塚田和明，横北卓也，白崎謙次，市瀬潤，絹谷清剛，小川数馬，膵癌の α 線治療への応用を目的とする ^{225}Ac 標識 ADAM8 抗体の評価，第 3 回短寿命 RI 利用研究シンポジウム，2025 年 11 月.
3. 須永隆太，淵上剛志，宗兼将之，三代憲司，村上昌史，大江一弘，豊嶋厚史，小川数馬，がん選択的な標的 RI 療法を目的とした ^{211}At 標識 Survivin 標的分子の開発，第 3 回短寿命 RI 利用研究シンポジウム，2025 年 11 月.
4. Kaida K., Fuchigami T., Munekane M., Mishiro K., Murakami M.Ooe, K, Toyoshima A., Ogawa K. Evaluation of radiohalogenated anti-ADAM8 antibodies as theranostic agents for pancreatic cancer, 第 84 回日本癌学会学術総会，2025 年 9 月.

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：研究員）
深田　淳一
（慶応義塾大学医学部放射線治療科：専任講師）
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

悪性神経膠腫（グリオーマ）に対し、神経機能を損なわず可能な限り腫瘍摘出後、化学放射線療法による集学的治療が行われるが、最も予後不良な膠芽腫では全生存期間中央値は 20 ヵ月程度である。グリオーマは浸潤性に増殖するため神経機能を損なわず全摘出することは困難であり、また放射線抵抗性を示すため未だ治療成績は不良である。そこで放射線増感を目指した新規治療が望まれる。グリオーマ摘出時に選択的に腫瘍を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。本研究ではグリオーマにおける 5-ALA の放射線増感剤としての薬効を証明し、その抗腫瘍効果の機序について解明し、より効率的にグリオーマ細胞を治療するための新規治療の開発を目的としている。これまでに、グリオーマ細胞に 5-ALA を投与した後に放射線治療を行うと、放射線単独治療、あるいは 5-ALA 単独投与に比べ、グリオーマ細胞の増殖抑制作用に加え、コロニー形成能が抑制され、5-ALA はグリオーマ細胞に対して放射線増感作用を示すことがわかった。その機序として 5-ALA と照射の併用では、γH2AX の発現量が増加し、オートファジーが誘導されている可能性が示唆された。U87MG グリオーマ細胞による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した。腫瘍サイズが約 100 立方ミリメートルになったところで 5-ALA を 100mg/kg 投与後照射 5Gy を 5 日間行う 5-ALA+ 照射併用治療、5-ALA 単独治療、照射単独治療、未治療の 4 群で、腫瘍サイズの増大変化を検討した。5-ALA+ 照射併用治療により、5-ALA 単独治療に比べ増大速度が遅くなる傾向を示した。照射単独治療でも腫瘍増殖抑制効果がみられるため、5-ALA+ 照射併用治療の最大限の効果を認める照射線量を検討する必

要がある。本研究で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その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グリオーマを摘出した後の有効な術後補助療法となり得る。従って、放射線治療抵抗性を示すグリオーマに対する新たな治療法の開発と難治性グリオーマの予後改善につながることが大いに期待される。

発表論文

Arakawa Y, Saito R, Kanemura Y, Mishima K, et al. Phase II study of safusidenib erbumine in patients with chemotherapy- and radiotherapy-naïve isocitrate dehydrogenase 1-mutated WHO grade 2 gliomas. Neuro Oncol. 2025 Nov 8:noaf258. doi: 10.1093/neuonc/noaf258.

Sugiyama K, Narita Y, Nagane M, Mishima K,et al. Plain language summary about tirabrutinib in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. Future Oncol. 2025 Nov;21(27):3477-3489. doi: 10.1080/14796694.2025.2574838.

Tanikawa D, Shirahata M, Sakurada K, Fukuoka M, Mizuno R, Sakakibara A, Kaneko-Mishima M, Ehara T, Ozawa T, Suzuki T, Homma T, Kato S, Mishima K. Favorable Response to Conventional Chemoradiotherapy in Radiation-induced Glioma Harboring Coamplification of PDGFRA, KIT, and KDR: A Case Report and Literature Review. NMC Case Rep J. 2025 Apr 11;12:139-146. doi: 10.2176/jns-nmc.2024-0269.

重 7-2
動物病院における放射線防護の新しい枠組みの検討

研究組織

共同研究代表者：王　雪晴
（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：小池　弘美
（東京大学ライフサイエンス研究倫理支援室：特任助教）
飯本　武志
（東京大学大学院新領域創成科学研究科：教授）
受入研究代表者：石川　徹夫
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究では、動物病院における X 線診断時の放射線被ばくに着目し、医療従事者と動物患者（犬）の双方を対象とした線量評価を行った。特に、動物医療現場では人間医療と異なり、医療従事者が動物を直接保定しながら撮影を行う必要があるため、散乱線による被ばくが増加する可能性がある。このような実態を踏まえ、現実的な診療環境を再現した上で、被ばく特性を定量的に解析することを目的とした。研究手法としては、モンテカルロシミュレーションコードである PHITS を用い、実際の動物病院の装置条件や作業環境を基にモデル化を行った。具体的には、ICRP145 に基づく人体ファントム（立位および前屈姿勢）と、犬の体格モデルを組み合わせ、医療従事者の位置・姿勢・犬のサイズといった複数の要因を変化させながら、臓器別の等価線量および犬の吸収線量を評価した。その結果、医療従事者の被ばく線量は姿勢や位置に大きく依存し、特に前屈姿勢では乳房や水晶体などの感受性の高い臓器に対する線量が増加する傾向が確認された。また、犬の体格が大きくなるほど散乱線の影響が増し、医療従事者の被ばくにも影響を及ぼすことが明らかとなった。一方、犬の被ばくについても、体格や撮影条件に応じて体内線量分布が変化することが示され、個体差を考慮した評価の重要性が示唆された。本研究の特徴は、医療従事者と動物患者を同一条件下で同時に評価した点にあり、従来の個別的な研究では十分に扱われていなかった「人と動物の相互作用」を考慮した線量解析を実現したことである。

今後の展望としては、より精密な犬の臓器モデルの導入や、防護具の効果検証、さらには実測データとの比較によるモデルの高度化を進める予定である。また、本研究で得られた知見を基に、動物医療における放射線防護指針の整

備や、医療従事者および動物患者双方の安全性向上に貢献することを目指す。

発表論文

なし

重 7-3
非小細胞肺癌における放射線抵抗性の克服と放射線肺臓炎を抑制する治療方法の開発

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：磯山　正子
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
津村　亜理沙
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
隅井　允彦
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
中　康彦
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
船石　邦彦
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
伊藤　徳明
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
野村　晃生
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
江草　弘基
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
細谷　尭永
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
角本　慎治
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
渡　直和
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
受入研究代表者：宮田　義浩
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

肺癌の85％を占める非小細胞肺癌の30％は根治手術不能な局所進行癌であり、標準治療は化学放射線治療、続く免疫療法であるが、5年生存率は43%と不良である。この標準治療後に増悪した症例の大半は放射線照射が行われた局所の再発を生じることから、放射線治療の効果を増強し局所制御率を向上させる新規治療の開発が求められている。また放射線治療の合併症として放射線肺障害が生じることも問題であり、肺障害を抑制する治療の開発も必要である。

Plasminogen activator inhibitor-1（PAI-1）は、主に線溶系の抑制因子として機能する一方、我々はPAI-1が肺

癌の進展や治療抵抗性と、放射線肺障害に関与することを明らかにしてきた。

本研究では、放射線治療後の肺癌細胞から PAI-1 が産生され、残存する肺癌細胞の生存に関与するか、また放射線治療に PAI-1 阻害剤を併用することで、放射線治療抵抗性を克服し、かつ放射線肺障害を抑制できるかを検討した。

前年度はヒト肺癌細胞株（A549）に対して放射線照射（2Gy・4 回）を行い、残存する細胞が PAI-1 を高発現すること、また同様の実験系を用いた放射線照射後に残存する細胞に PAI-1 阻害剤を投与すると、細胞の生存が抑制されることを示した。A549 を用いた皮下腫瘍肺癌モデルで、無治療群･放射線治療群（2Gy･8 回）･PAI-1 阻害剤群･放射線 +PAI-1 阻害剤群の 4 群を設け、放射線照射終了後 1 週間まで皮下腫瘍体積を測定すると、放射線 +PAI-1 阻害剤群は、放射線治療群と比較して有意に腫瘍増殖を抑制した。放射線治療を受けた肺癌細胞の生存に PAI-1 が関与することを明らかにした。

今年度は PAI-1 が肺癌細胞の生存に関わる機序を検討するため、A549 の無治療群と、放射線照射（2Gy・4 回）群を用いてマイクロアレイを実施した。Pathway 解析より、放射線照射群では生存シグナルが活性化し、アポトーシスを回避していることが示唆された。Annexin V assay 及び Caspase-3 Activity assay で、放射線 +PAI-1 阻害剤の併用は、放射線照射単独と比較して有意にアポトーシスを増強した。

今後は、PAI-1 阻害がアポトーシスを増強する機序を検討し、PAI-1 阻害剤により放射線肺臓炎が抑制されるかも検討する予定である。

発表論文

第 66 回日本肺癌学会学術集会，一般演題ポスター，トランスレーショナルリサーチ 2，P45-3，局所進行非小細胞肺癌に対する放射線治療の効果を増強する新規治療法の開発―PAI-1 を標的にした検討－，野村晃生，益田武，下地清史，山口覚博，坂本信二郎，堀益靖，中島拓，岩本博志，濱田泰伸，服部登，広島大学病院呼吸器内科

重 7-4
整形外科医師の手指被曝低減に向けた放射線防護手袋の効果評価

研究組織

共同研究代表者：永元　啓介
（産業医科大学産業生態科学研究所：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

本研究は、整形外科領域における透視下手技に伴う手指被ばくの低減を目的とし、放射線防護手袋の有効性および実臨床における適用可能性を検証するものである。

2024 年度は、JIS Z4915 規格に準拠したファントム実験を実施し、管電圧条件ごとの防護手袋の線量低減効果を評価した。その結果、低管電圧条件下において最大 33％の線量低減効果が確認され、防護手袋の有効性が示された。一方で、高管電圧条件では低減効果が限定的であり、使用条件に依存することが明らかとなった。

2025 年度には、臨床現場における手指被ばくの実測を進めた。脊髄腔造影検査における整形外科医師の手指線量は症例および術者間で大きなばらつきを示し、最大で数 mSv に達するケースが確認された。臨床測定（n = 51）において、1 検査あたりの手指線量の中央値は右手 0.173 mSv、左手 0.193 mSv であり、左右差は小さい一方、最大値は右手 1.85 mSv、左手 5.02 mSv と高値を示した。これらの結果は、特定の手技において照射野内への手指侵入が生じた場合、単回の検査で高線量被ばくが発生し得ることを示している。また、このような高線量事象が繰り返されることで､年間線量限度に接近する可能性が示唆された。

これらの結果を踏まえ、照射野内への手指侵入時に声かけを行う行動介入を導入し、実臨床における被ばく低減の試みを開始した。現在、当該介入による線量低減効果について前後比較による評価を進めており、今後解析を行う予定である。

以上より、防護手袋単独では十分な被ばく低減が困難な場面が存在する一方で、作業管理の観点からの行動介入を組み合わせることで、より実効性の高い被ばく低減が可能であることが示されつつある。また、防護手袋は単回使用で約 1 万円と高コストであることから、全症例に一律適用

することは現実的ではない。このため、手技内容や照射条件に応じて適用場面を選択する必要があり、費用対効果の観点を踏まえた運用指針の構築が重要である。

発表論文

2025 年 10 月 23 日～ 26 日　日本放射線影響学会第 68 回大会／第 6 回アジア放射線研究会議

重 7-5
放射免疫療法の治療効果向上を目的としたがん細胞からの DAMPs 放出増強法の開発

研究組織

共同研究代表者：佐藤　翔
（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科：大学院生）
共同研究者：小林　正和
（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

放射線免疫療法において、活性化された免疫細胞ががん細胞を認識するためには、細胞損傷時に放出される damage-associated molecular patterns（DAMPs）が重要である。過酸化水素と放射線照射の併用は、免疫細胞を活性化させる DAMPs の 1 種である high mobility group box 1（HMGB1）の放出を増強させると報告されているが、過酸化水素は極めて不安定であるため腫瘍内への直接投与が必要とされており、その高い侵襲性が課題となっている。そこで本研究では、静脈内または経口投与が可能であり、放射線照射との併用によりがん細胞からの DAMPs 放出を増強する新たな負荷剤の探索を目的とした。マウス由来のメラノーマ細胞株 B16F10 に対し 10 Gy の高線量 X 線照射を行い、照射後 30 分以内に種々の負荷剤を投与した 3 日後の HMGB1 放出量を測定した。検討負荷剤には、アポトーシス誘導効果が報告されている抗酸化物質の 1 種 Lycopene および分子標的薬の 1 種 Dabrafenib を用いた。その結果、Lycopene 投与を 10 Gy の X 線照射と併用しても、HMGB1 の放出量に有意な変化は見られなかった。一方、Dabrafenib 投与と 10 Gy の X 線照射を併用すると、HMGB1 の放出量が有意に増加した。以上より、Dabrafenib と放射線照射の併用はがん細胞からの HMGB1 放出量を増強させ、放射免疫療法の治療効果を向上させる可能性が示された。今後は、Dabrafenib の正常細胞への影響を検討するとともに、他の分子標的薬における HMGB1 放出増強効果についても検討を進める予定である。

発表論文

Sato K, Handa R, Yao J, Hirayama Y, Hamada Y,

Yamagata J, Watanabe T, Mizutani A, Wakabayashi H, Kobayashi M, Nishii R, Kawai K. Release of HMGB1 from human-derived cancer and normal cells by internal targeted radiotherapy with ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine. J Radiat Res. 2025, 66(4);385-395.

重 7-6
放射線による味覚障害メカニズムの研究

研究組織

共同研究代表者：小西　勝
（広島大学病院歯科放射線科：講師）

共 同 研 究 者：島袋　紀一
（広島大学大学院医系科学研究科：助教）

受入研究代表者：阿久津シルビア夏子
（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

放射線治療は味覚障害をはじめ放射線特有の口腔内有害事象が長期間持続し、患者の quality of life（QOL）を低下させる可能性がある。今年度は、口腔癌に対して小線源治療単独で治療した患者の治療後の口腔関連 QOL を調査し、線源別の QOL の違いを明らかにすることを目的として行った。広島大学病院で口腔癌（口唇癌も含む）に対して小線源治療単独で治療を行った患者のうち、2025 年 1 月から 2025 年 12 月の間に広島大学病院を受診した 29 名の患者を対象に口腔内の状態を評価した。治療に使用した線源の内訳は、Au-198（低線量率）が 18 名、Ir-192（低線量率）が 9 名、Ir-192（高線量率）が 2 名であった。口腔内の評価方法には The General Oral Health Index（GOHAI）を使用した。GOHAI は 12 項目の質問からなる包括的な口腔の健康関連 QOL 尺度である。各 GOHAI の質問項目に対して、「1. いつもそうだった」、「2. よくあった」、「3. 時々あった」、「4. めったになかった」、「5. まったくなかった」の 5 つの選択肢から回答する。本研究では、1 ～ 5 の回答に対して、それぞれ 1 ～ 5 点の点数を付け、合計 60 点で評価した。調査対象 29 名の GOHAI 合計スコアの結果は、平均 50.8 点（中央値 53.0 点）であった。線源別の合計スコア結果は、Au-198（低線量率）で平均 51.7 点（中央値 54.5 点）、Ir-192（低線量率）で平均 50.1 点（中央値 53.0 点）、Ir-192（高線量率）で平均 45.5 点（中央値 45.5 点）であった。治療に使用した線源間で GOHAI スコアに統計学的な有意差はみられなかったが、Ir-192（高線量率）治療後の患者の GOHAI スコアは低い傾向にあった。本研究結果から放射線治療時の線量率の違いにより治療後の QOL に違いが生じるのではないかと推測される。今後は線量率の違いによる味覚への影響を調査する予定である。

発表論文

学会発表

口腔癌に対する小線源治療後の口腔関連 QOL の評価：小西勝, 柿本直也：第 79 回日本口腔科学会学術集会（松本）, 2025.

重 7-7
At-211 のトレーサビリティに関する研究

研究組織

共同研究代表者：下段　千尋
（産業技術総合研究所分析計測標準研究部門：研究員）
共同研究者：三輪　建太
（福島県立医科大学先端臨床研究センター：教授）
宮司　典明
（福島県立医科大学保健科学部：助教）
佐藤　泰
（産業技術総合研究所分析計測標準研究部門：主任研究員）
古川　理央
（産業技術総合研究所分析計測標準研究部門：主任研究員）
スミス　ライアン
（産業技術総合研究所分析計測標準研究部門：研究員）
原野　英樹
（産業技術総合研究所分析計測標準研究部門：上級主任研究員）
松本　哲郎
（産業技術総合研究所分析計測標準研究部門：研究グループ長）
真鍋　征也
（産業技術総合研究所分析計測標準研究部門：研究員）
受入研究代表者：鷲山　幸信
（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

核医学治療において、放射性医薬品の投与量を正確に管理するため放射能の計量トレーサビリティを確保することは重要である。計量トレーサビリティとは、校正の連鎖により測定器の測定結果が国家標準まで遡れることをいい、国家標準を供給する産業技術総合研究所（産総研）では、液体シンチレーションカウンタを用いた核医学治療用核種 At-211 の放射能標準の開発を行っている。本研究では、福島県立医科大学（福島医大）で産総研へのトレーサビリティ確保を目指し、福島医大で運用する液体シンチレーションカウンタとドーズキャリブレータを校正するための条件設定を行うことを目的としている。

本年度は、次の方法により、福島医大の液体シンチレーションカウンタの計数効率とドーズキャリブレータのダイヤルナンバーを求め、手法の大枠の妥当性を確認した。まず福島医大臨床研究センターで製造された At-211 線源溶液に水酸化ナトリウム水溶液を加えたものを原液とした。原液から、産総研液体シンチレータ用、福島医大液体シンチレータ用、福島医大ドーズキャリブレータ用のバイアル

にそれぞれ正確に秤量したうえで分注し、液体シンチレーションカウンタ用バイアルには液体シンチレータを混合した。このとき、福島医大医学部附属 RI 研究施設から産総研放射線施設（茨城県つくば市）まで、自動車で 4 時間程度で運搬することとし、調製する線源の放射能はこの時間の減衰を考慮した量とした。また、高純度ゲルマニウム半導体検出器により、想定される不純物が検出されないことも確認した。産総研では液体シンチレーションカウンタを用いた手法で原液の放射能濃度を測定した。福島医大では液体シンチレーションカウンタで計数率を、ドーズキャリブレータで指示値を得て、産総研で求めた放射能濃度からそれぞれ計数効率とダイヤルナンバーを求めた。この一連の操作で、計数効率やダイヤルナンバーの算出が不可能になるようなエラーは発生せず、手法の大枠の妥当性も確認できた。

一方で、線源溶液の調製に水酸化ナトリウム水溶液を用いていたため、これが液体シンチレータの計数効率に影響を与えた可能性があり、水酸化ナトリウム水溶液濃度については最適化もしくはより適した条件を検討する必要がある。今後は、この点も含め、サンプルの調製など個々の条件が計数効率に与える影響等を検討し、より適した条件を明らかにすることを計画している。

発表論文

なし

重 7-8

Effect and Mechanism of Hydrostatic pressure on Radioresistance of Non-small cell lung cancer

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Cai Jing, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Lung Cancer Center, Associate Professor

Joint Researcher: Liu Anwen, The Second Affliated Hospital of Nanchang University, Lung Cancer Center, Professor

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

Research content, research results, future prospects, etc.

The current joint project aims to investigate the role and related mechanisms of radiotherapy-induced elevation of hydrostatic pressure in promoting radiation resistance in NSCLC.We collected chest CT images from 60 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who underwent radical radiotherapy for lung tumors at our center, spanning from the first day of radiotherapy to three months later. The results revealed that the occurrence and severity of acute interstitial pneumonia surrounding the treated lung tumors negatively correlate with the efficacy of radical radiotherapy.Using a commercial device, NSCLC cells A549 were exposed to 50 mmHg hydrostatic pressure for 24 h. Plate clone formation assay showed that elevated hydrostatic pressure induced radioresistance of A549 cells. Compared with that in the control, the cells which had undergone exposure to 50 mmHg hydrostatic pressure showed significantly higher protein expression level of AT1R and ROCK2.

Future research will be further conducted in the following the three aspects:1)Verify the increase of hydrostatic pressure in NSCLC tumor tissue induced by radiotherapy further leads to radioresistance.Clinical sample verification: We will use wick-in-needle technique to analyze the correlation between HP and radiotherapy efficacy as well as the incidence of acute interstitial pneumonia in NSCLC patients. Cells verification:Three

types of NSCLC cells will be cultured *in vitro* and treated with different level HP by a commercial device. We will detect the radiotherapy sensitivity of the cells. Animal models verification: Construct a bilateral subcutaneous tumor transplantation model in BALB/c-nu/nu immunodeficient mice, and set up radiotherapy and non-radiotherapy groups. Use a pressure sensor to directly measure HP values, calculate the dry-to-wet ratio of tumor tissue (to assess the degree of edema), and analyze the correlation between HP values and radiotherapy efficacy. 2)Clarify the molecular mechanism of radiotherapy resistance induced by elevated HP in NSCLC (focusing on the AT1R pathway): We will further use gene transfection,Western-blot,RNA-seq analysis and Animal experiments to elucidate the mechanisms through which HP upregulates AT1R to promote radioresistance of NSCLC. 3)Drug screening and activity verification: Select five candidate drugs, including two ARB drugs, to verify the efficacy and safety of mitigating radioresistance in NSCLC at the cellular and animal levels.

Published report

Our manuscript is currently being prepared, and we expect to submit it in a couple of months. Due to some delays, we were unable to complete the project and submit the manuscript within FY2026 . We highly appreciate having been approved for continuation of this joint project, and we are confident that we will complete it with published materials in FY2027.

重 7-9
一般撮影における線質の違いによる線量と画質の最適化に関する研究

研究組織

共同研究代表者：広藤　喜章
（福島県立医科大学保健科学部 診療放射線科学科：講師）

共同研究者：馬目　葉月
（福島県立医科大学保健科学部診療放射線科学科：学部生）

成瀬　正理
（福島県立医科大学附属病院放射線部：診療放射線技師）

受入研究代表者：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）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究は、幼児・小児一般撮影（股関節および全脊椎撮影）における撮影条件と被ばく線量の実態を全国規模で把握し、標準化および最適化に向けた課題を明らかにすることを目的として実施した。近年、診断参考レベル（DRLs）や医療被ばく管理の重要性が再認識されているが、日本における小児一般撮影の詳細な線量データは依然として限定的である。そこで全国 392 施設を対象にアンケート調査を行い、2024 年 11 月 30 日時点で 132 施設から回答を得た。線量は EPD ソフトを用いて推定し、撮影プロトコルの有無、撮影距離、撮影方向、グリッドおよび AEC の使用状況なども併せて解析した。

その結果、5 歳児股関節撮影の入射表面線量（ESD）は 0.03 ～ 0.60mGy と約 18 倍の差を認め、中央値は 0.15mGy であった。乳児では 0.02 ～ 0.20mGy と約 10 倍の差があった。5 歳児全脊椎撮影では 0.01 ～ 0.55mGy（約 40 倍）、10 歳児では 0.03 ～ 0.74mGy（約 20 倍）と大きなばらつきが確認された。さらに、全脊椎撮影において AP 方向は PA 方向と比較して実効線量が高く、5 歳で約 10%、10 歳で約 40%増加することが示された。これらの結果は、撮影条件の不統一やプロトコル未整備、AEC 設定やグリッド使用基準の差異が線量変動に影響している可能性を示唆する。

前年度は調査設計、評価項目の整理、関係施設との連携体制構築を行い、本年度に全国規模のデータ収集と解析を完了できた点は大きな成果である。一方で回答率は約 34%にとどまり、地域差や施設規模別解析をさらに深化させる余地がある。

今後は、本研究で得られた分布データを基に指標値や推奨撮影条件を提示し、線量低減と画質確保のバランスを考

慮した標準的プロトコル案の策定を目指す。また、全脊椎撮影における方向選択の最適化や AEC 設定の具体化を通じ、小児医療における持続可能な線量管理体制の構築に貢献していきたい。

発表論文

2025 年 4 月 3 日、日本放射線技術学会第 81 回総会学術大会（横浜）において、「幼児・小児一般撮影における撮影条件の現状と課題 ―股関節および全脊椎撮影のアンケート結果から―」を発表した。本発表は、幼児・小児一般撮影における撮影条件および被ばく線量の全国的実態を明らかにし、標準化および最適化の課題を提示することを目的としたものである。

全国 392 施設を対象に調査を実施し、132 施設から回答を得た。線量は EPD を用いて推定し、撮影プロトコルの有無、撮影距離、撮影方向、グリッドおよび AEC の使用状況を解析した。その結果、5 歳児股関節撮影では入射表面線量が 0.03 ～ 0.60mGy と約 18 倍の差を認め、全脊椎撮影でも最大約 40 倍の施設間差が存在した。また、全脊椎撮影において AP 方向は PA 方向と比較して実効線量が増加することを示し、撮影方向の選択が線量管理上重要であることを明らかにした。

本研究成果は、「日本の診断参考レベル（DRLs2025）」策定における基礎データとして採用され、幼児・小児股関節および全脊椎撮影の DRL 値設定に反映された点に大きな意義がある。すなわち、本研究は単なる実態調査にとどまらず、国の線量指標策定に直接貢献した成果である。現在は、得られた分布データを基に標準的撮影条件の提案および最適化指針の構築を進めている。

重 7-10
炎症誘発性プラットフォームを標的とする放射線防護剤の開発

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：椎名　勇
（東京理科大学理学部第一部応用化学科：教授）
西山　祐一
（徳島大学大学院医歯薬学研究部：助教）
Sharath Krishnan
（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：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

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。我々は、放射線性腸炎を抑制する炎症性カスパーゼ制御剤開発に取り組んだ。発見した新規化合物 STA（秘密保持契約のため仮名）は、炎症性サイトカインの産生に関わるカスパーゼ 1 に対する部分的阻害作用があることが発見され、放射線に対する腸管保護効果が期待された。化合物 STA を C57BL/6N マウスに投与し尾側半身照射試験を行った結果、腸死に対して頭著な防護効果が得られた。また、Casp1/4 欠損マウスを用い、STA 防護活性の Caspase-1/-4 依存性も実証した。腸幹細胞解析および炎症関連分子解析より、STA の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。また、野生型マウスでは炎症性サイトカインの 1 つである Il18 の mRNA 発現が STA 投与によって有意に減少していたが、Casp1/4-ノックアウトマウスでは減少が確認できなかった。これらの結果から、STA はカスパーゼ 1 を部分的に阻害することで炎症性サイトカインの発現を抑制していると考えられた。また、STA 派生化合物として、ヒトカスパーゼ 1 に有効な新規化合物の合成展開およびヒトカスパーゼ 1 阻害活性評価とマウス放射線防護活性評価を実施し、有用化合物の開発を進めた。

発表論文

Akinori Morita et al., Development of radioprotective agents that target a molecular platform triggering

inflammation, The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society/The 6th Asian Congress of Radiation Research, Oct 2025.

重 7-11
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：講師）
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）
青木　伸
（東京理科大学薬学部：教授）
Sharath Krishnan
（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：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

放射線腸管障害は上皮損傷に起因する急性障害と、血管内皮障害に起因する遅発性障害に大別され、p53はこれら双方に対する抑制因子とされる。これを裏付けるように我々は、p53阻害剤として見出されたオルトバナジン酸ナトリウム（バナデート）はマウス全身照射後の骨髄障害には有効だが、マウス腹部単回照射後の急性腸管障害に対しては一切の防護効果を示さないことを報告してきた(Int. J. Radiat. Biol. 97:9, 1241-1251, 2021)。しかし近年、バナデートが臨床での骨盤部放射線治療で一般的な腹部分割照射後の腸血管内皮を保護すると共に、慢性的な炎症反応を抑制することで分割照射に対する防護効果を発揮することが明らかになった。この防護作用機構の解明にむけ、本年度は分割照射後の腸炎症反応に焦点をあてた検討を進めた。その結果、分割照射後の腸線維化発生部位へのマクロファージ遊走と、Il1αやCxcl9等の炎症性サイトカイン・ケモカインのmRNA発現がバナデートにより抑制されることがわかった。さらに、マクロファージ遊走を促す血管内皮接着因子であるVcam-1の発現がバナデートによって抑制されることが明らかとなり、Vcam-1を介したマクロファージ遊走の抑制がバナデートの抗炎症作用の一端を担っていると考えられた。今後は、バナデートが照射後のVcam-1発現を抑制する詳細な機構について検討を進める予定である。

発表論文

1. Yuichi Nishiyama et al., Vascular endothelial damage leads to the pathogenesis of late intestinal injury

after fractionated abdominal irradiation, The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society/The 6th Asian Congress of Radiation Research, Oct 2025.
2. 西山祐一，他：放射線結腸線維症における血管内皮損傷の寄与．第 26 回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム，2026 年 1 月．

重 7-12
医療専門学生が必要とする放射線情報とコミュニケーションスタイルとの関係

研究組織

共同研究代表者：伊藤　光代
（静岡医療科学専門大学校医学放射線：学科長代理）
受入研究代表者：横山　須美
（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

本研究は、医療専門学生を対象に、放射線防護教育の効果向上を目的として、学生が保有する放射線に関する知識とコミュニケーションスタイルの関連性を明らかにし、学習者特性に応じた効果的な教育手法を検討するものである。従来の放射線防護教育は、講義形式による知識伝達型が主流であり、一度に多くの受講者へ教育が可能である一方、学習者の理解度や背景知識、対人コミュニケーション特性の差を十分に反映できていないという課題が指摘されている。

今年度の研究成果として、静岡医療科学専門大学校において倫理審査委員会へ研究計画を申請し、承認を得た点が挙げられる。また、国内外の先行研究を精査し、放射線教育において専門職に共通して必要とされる放射線情報項目を整理したうえで、横山らの研究を基に調査項目を選定した。さらに、コミュニケーションスタイルの評価には Communication Style Inventory（CSI）簡易版を採用し、放射線情報へのニーズと個人特性を定量的に把握できるアンケートを作成した。これらの準備により、研究実施に必要な基盤整備は順調に進展していると評価している。

今後の展望として、令和 8 年度には静岡医療科学専門大学校において医療職を目指す学生を対象にアンケート調査を実施し、基本統計量の算出および多重比較による分析を行う予定である。得られた結果から、医療専門学生のコミュニケーションスタイルと必要とする放射線情報の関連性を明らかにすることで、学生の特性に応じた放射線防護教育の具体的手法を提案できると考える。さらに、学術大会での発表を通じて成果を共有し、将来的には医療安全教育全体への応用も視野に入れた研究へ発展させる予定である。

発表論文

本研究課題に関連する学会発表として，令和 8 年度に実施予定のアンケート調査結果を基に，日本放射線技術学会をはじめとする関連学会での発表を目指している。

重 7-13
The mechanism of radiosensitization by PARP inhibitor through senescence induction

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Barkha Saraswat, Graduate school of biomedical sciences, Nagasaki University, Japan, Molecular and Genomic biomedi cine, Graduate student

Joint Researcher: Prof Mitsuko Masutani, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Department of Molecular and Ge nomic Biomedicine, Professor

YING TONG, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University Department of Molecular and Genomic Bio medicine, ASISTANT PROFESSOR

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

Research content, research results, future prospects, etc.

Research Content

Poly(ADP-ribose) polymerases are crucial for DNA repair processes. Their inhibition impairs DNA repair mechanisms and makes them as promising targets for radiosensitization strategies. We found that most of the clinically approved PARP inhibitors showed radiosensitization effects on lung adenocarcinoma A549 cells. Talazoparib showed radiosensitization at the lowest concentration. Here we further studied mechanistic action of radiosensitization by talazoparib and analyzed for their impact on clonogenic survival, signal transduction, mitochondrial membrane potential, and cellular senescence, using SPiDER-β-gal assay for senescence analysis.

Research Results

We found that most PARP inhibitors showed radiosensitization effects on A549 cells. ER10 values for talazoparib, olaparib rucaparib, and ABT888 were 1.5, 1.8, 2.8, and 1.4, respectively. Talazoparib showed a radiosensitization effect at its lowest concentration. Talazoparib is a potent PARP inhibitor and has been used in clinical settings for several types of cancer as an anti-cancer agent. We observed an increased level of cellular senescence, accompanied by a decrease in the mitochondrial membrane potential by a combination of talazoparib and γ-irradiation. The senescence induction was further suggested to involve p21 action by knockdown experiments.

Future Prospects

Our study provides insights into potential therapeutic strategies for enhancing cancer cell sensitivity to radiation. Understanding these mechanisms of action and pathways could be used to selectively induce cell death by radiosensitization, offering a targeted approach to cancer therapy. This approach holds promise for developing more effective and precise cancer treatment strategies.

発表論文

Conference presentations

Barkha Saraswat, Ankitha Vadi Velu, Zhongming Gao, Zhu Haoyang, Ying Tong, Mitsuko Masutani

重 7-14
ホウ素中性子捕捉療法における abscopal effect の解析

研究組織

共同研究代表者：童　穎
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子標的医学：助教）

共同研究者：益谷　美都子
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子標的医学：教授）

GAO Zhongming（高　鐘鳴）
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子標的医学：大学院生）

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）

研究内容・研究成果・今後の展望

研究内容

本研究の目的は、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）によって誘導されるアブスコパル効果の免疫学的機序を解明することであり、特に腫瘍関連マクロファージに着目している。BNCT は、ホウ素化合物を腫瘍細胞に選択的に集積させ、熱中性子との核反応により高線エネルギー付与（high linear energy transfer）粒子を発生させることで、腫瘍細胞を効率的に破壊する一方、周囲の正常細胞や免疫細胞への影響を比較的抑えることが可能である。

このような特性から、BNCT は従来の放射線治療とは異なる免疫応答を誘導する可能性が示唆されている。本研究では、BNCT がマクロファージの表現型および機能に与える影響を解析し、それらの変化が非照射遠隔腫瘍における全身性抗腫瘍免疫にどのように寄与するかを、マウス腫瘍モデルを用いて検討した。

研究成果

本年度はマウス腫瘍モデルを用いた解析により、マクロファージ枯渇モデルにおいて、BNCT 照射後に認められるアブスコパル効果が有意に減弱することを明らかにした。これらの結果は、マクロファージが BNCT による遠隔抗腫瘍効果の発現に重要な役割を担っていることを示唆している。

今後の展望

今後は、BNCT によるマクロファージの再プログラム化の分子機構をさらに詳細に解析するとともに、T 細胞活性化との関連性についても明らかにする予定である。本研究を通じて、BNCT の免疫学的作用機序の理解を一層深化させ、将来的には臨床応用の拡大および治療成績の向上に寄与することが期待される。

発表論文

1. Ying Tong, Gao Zhongming, Barkha Saraswat, Lichao Chen, Shoji Imamichi, Yu Sanada, Yuka Sasaki, Tadashige Nozaki, Satoshi Nakamura, Hiroshi Igaki, Masamichi Ishiai, Minoru Suzuki, Mitsuko Masutani
GM-CSF expression enhances BNCT and promotes systemic antitumor effects
2025 YBNCT International Conference, Oct 17-19, 2025, Boao, China.

2. Ying Tong, Gao Zhongming, Barkha Saraswat, Lichao Chen, Shoji Imamichi, Yu Sanada, Yuka Sasaki, Tadashige Nozaki, Satoshi Nakamura, Hiroshi Igaki, Masamichi Ishiai, Minoru Suzuki, Mitsuko Masutani
GM-CSF mediates immune regulation after BNCT by activating M1 macrophages
第 84 回日本癌学会学術総会，2025 年 9 月 25 日～ 9 月 27 日，金沢.

3. Ying Tong, Gao Zhongming, Barkha Saraswat, Lichao Chen, Shoji Imamichi, Yu Sanada, Yuka Sasaki, Tadashige Nozaki, Satoshi Nakamura, Hiroshi Igaki, Masamichi Ishiai, Minoru Suzuki, Mitsuko Masutani
GM-CSF 発現による BNCT 効果の増強と全身性抗腫瘍効果の誘導
第 21 回日本中性子捕捉療法学会学術大会，2025 年 7 月 25 日～ 7 月 26 日，長崎.

F-1
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
（広島大学視覚病態学教室：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

本研究では、ROCK（Rho キナーゼ）阻害薬の細胞死抑制・軸索伸展作用に着目し、ROCK 阻害薬により人工多能性幹細胞（iPS 細胞）由来網膜神経節細胞で細胞死の抑制、軸索伸長の促進効果が得られるかどうかを検証することを目的としている。2025 年度には iPS 細胞由来網膜オルガノイドを用いて、生体内の組織構造や細胞間相互作用をより反映可能な網膜神経節細胞（RGC）培養モデルの構築に取り組んだ。またハイコンテンツイメージングシステムを活用し、神経突起の定量評価系の確立を進めた。この新たなモデルおよび評価系を用いて ROCK 阻害薬による神経突起伸長の影響を定量的に検証するとともに分子発現の変化についても網羅的な解析を行っていきたいと考えている。

発表論文

なし

F-2
母親の運動習慣が子孫の代謝特性に及ぼす影響

研究組織
共同研究代表者：藤田　直人
（広島大学大学院医系科学研究科：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

本研究は、若齢期運動による抗肥満作用が、その次世代の肥満関連フェノタイプへと伝播するメカニズムを検証するものである。4 週齢の Wistar 系雌ラットを運動群と非動群に区分した。運動群のラットの飼育ケージにはランニングホイールを設置し、自走運動を促した。4 週齢から 12 週齢にかけて運動期間を設けた後、同一系統の雄性ラットと交配させた。なお、得られた子ラットは、運動習慣を有した母ラットに由来する群、及び運動習慣を有さなかった母ラットに由来する群に分けて飼育した。運動習慣を有した母ラットに由来する子ラットは、35 日齢時点の糖負荷試験において、耐糖能が優れていることを確認した。また、同時点において、運動習慣を有した母ラットに由来する子ラットの赤筋では Myh2 の発現量が低かった。白筋では Myh7 と Myh2 の発現量が高く、Glut4 の発現量も高かった。加えて、同時点において、運動習慣を有した母ラットに由来する子ラットの鼠蹊部皮下脂肪では Ucp1 の発現量が高かった。本研究では、母ラットの若齢期における運動習慣による抗肥満作用がその子ラットにも伝播することを確認し、その機序には骨格筋と脂肪組織が関与する可能性が示された。前年度は抗肥満作用が次世代へと伝播されるモデル作りを行い、今年度はその機序解明における着目組織の絞り込みを行なった。今後は、骨格筋と脂肪組織のクロストークに着目し、分子機序の解明を行う予定である。

発表論文

なし

F-3
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）
山本　健太
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
田中　優佳
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
中島　一恵
（広島大学大学院医系科学研究科：助教）
鈴久保　陽
（広島大学薬学部薬学科：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

本研究では①モノヨード酢酸（MIA、1 mg）をマウス膝関節内に投与して作製した変形性膝関節症モデル（MIAモデル）を用いて、疼痛の遷延化に対するNav1.7阻害薬の効果を検討した。MIA投与後2週から4週に亘って、機械的刺激に対する逃避閾値の低下（機械的アロディニア）と関節軟骨の損傷が観察された。MIA投与後4週時点より、Nav1.7阻害薬を単回経口投与したところ、機械的アロディニアに対する効果はほとんど認められなかった。一方で、Nav1.7阻害薬を1日1回で反復経口投与を行うことにより、鎮痛効果が認められた。また反復投与5日後に膝関節軟骨の損傷度を検討したところ、vehicle投与群に比べて、Nav1.7阻害薬投与群で軟骨損傷が改善されていた。そこで、Nav1.7阻害薬の反復投与の継続による影響を検討したところ、鎮痛効果は引き続き持続した一方で、Nav1.7阻害薬の投与を中止すると、鎮痛効果が減弱していくことが明らかとなった。

加えて、②ラット膝関節より単離した初代培養軟骨細胞を用いて、機械感受性チャネルであるPiezo1の炎症反応に及ぼす影響を検討した。Piezo1 agonistを処置すると炎症性刺激による応答（炎症メディエーター発現）が増強した。この作用には、Piezo1を介した細胞内へのCa2+流入と、それに引き続いて生じるp38及びAP1活性化が関与していることが明らかとなった。

今後は、①ではMIAモデルにおいて認められたNav1.7阻害薬の詳細な作用メカニズムを明らかにするために、膝関節軟骨や一次知覚神経、脊髄後角などでの疼痛伝達に及ぼす影響を検討する。②ではPiezo1を介した炎症反応増強に関する詳細なメカニズムについて検討する。

発表論文

1）Motonari H, Hayashi A, Tanaka Y, Nakamura Y, Hisaoka-Nakashima K, Morioka N: Mitochondrial dysfunction exacerbates inflammatory responses via the JNK/p38-AP-1 pathway in primary cultured chondrocytes. Int Immunopharmacol, 165:115433, 2025. doi: 10.1016/j.intimp.2025.115433.
2）山本健太，中島一恵，中村庸輝，白石成二，森岡徳光：変形性膝関節症による疼痛に対するNav 1.7選択的阻害薬DS-1971aの効果．第147回日本薬理学会近畿部会，名古屋，2025.
3）田中優佳，中村庸輝，中島一恵，森岡徳光：初代培養軟骨細胞におけるPiezo1活性化による炎症増強反応とMAPKの関与．第148回日本薬理学会近畿部会，大阪，2025．学生優秀発表賞受賞
4）山本健太，中島一恵，中村庸輝，森岡徳光：変形性膝関節症に伴う慢性疼痛に対する脳内ミクログリアの関与．第47回日本疼痛学会，東京，2025.

F-4

The biology mechanism of reducing effect of hypomagnetic field to cellular ferroptosis in mediating radioadaptive response

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Ning-Ang Liu, School of Radiation Medicine and Protection, Suzhou Medical College of Soochow University, China, Research Center for Radiation Biology, Associate professor

受入研究代表者：孫　継英

（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

Research content, research results, future prospects, etc.

Human immortalized normal bronchial epithelial BEAS-2B cells were exposed to a hypomagnetic field (HMF) for 7 days or longer, followed by irradiation with graded doses of ionizing radiation (IR), after which clonogenic survival assays were performed to quantify cell survival capacity. The results showed that compared with control cells cultured in a normal geomagnetic field (GMF) environment, HMF exposure significantly mitigated IR-induced cell death and enhanced cellular radioresistance.

As previous studies have documented that IR triggers multiple forms of regulated cell death, including apoptosis, necrosis, and ferroptosis, we next investigated the effects of HMF exposure on these distinct cell death modalities. The results revealed that HMF exposure exerted no significant effect on IR-induced apoptosis, nor on necroptosis induced by the necrosis-inducing cocktail of TNF-α/SM-164/Z-VAD-FMK. In contrast, HMF exposure markedly suppressed ferroptosis triggered by the selective ferroptosis inducer FIN56. These findings suggest that HMF enhances cellular radioresistance, at least in part, via the inhibition of ferroptosis.

To further validate the inhibitory effect of HMF on IR-induced ferroptosis *in vivo*, mice were acclimated to an HMF environment for 21 days and then subjected to total body irradiation (TBI). Lung tissues were harvested at 24 hours post-irradiation for the detection of ferroptosis-related biomarkers. The results demonstrated that HMF exposure significantly reduced the levels of malondialdehyde (MDA) and 4-hydroxynonenal (4-HNE), two major end products of lipid peroxidation, in irradiated lung tissues, and downregulated the mRNA expression of Ptgs2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2）, a well-established ferroptosis biomarker.

Given that the lipid peroxide scavenging system plays a pivotal role in cellular resistance to ferroptosis, we subsequently examined the mRNA expression levels of several key genes involved in lipid peroxide reduction. The results showed that among the two primary cellular ferroptosis inhibitory systems, the mRNA level of solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11), the cystine-glutamate antiporter of the GPX4-SLC7A11 axis, was significantly upregulated in HMF-treated cells. This finding indicates that HMF exposure activates the cellular lipid peroxide scavenging system.

Published report

Conference presentation:

Ning-Ang Liu. The biology mechanism of reducing effect of hypomagnetic field to cellular ferroptosis in mediating radioadaptive response. The 68th Annual Meeting of theJapanese RadiationResearch Society / The 6th Asian Congress of Radiation Research. Oct. 2025, Hiroshima, Japan.

Published paper:

Hongjie Zong, Yifei Fei, Ningang Liu. Circadian Disruption and Sleep Disorders in Astronauts: A Review of Multi-Disciplinary Interventions for Long-Duration Space Missions. Int J Mol Sci. 2025, 26(11):5179. doi: 10.3390/ijms26115179.

F-5
NSD1 ヘテロ欠損が胎仔および新生仔におよぼす影響の解明

研究組織

共同研究代表者：副島　英伸
（佐賀大学医学部：教授）
共同研究者：一丸　武作志
（佐賀大学医学部：助教）
受入研究代表者：吉浦　孝一郎
（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

ヒストン修飾酵素である NSD1 は、ヒストン H3 リジン 36 のジメチル化（H3K36me2）を介して遺伝子発現を制御しており、NSD1 のハプロ不全はソトス症候群（大頭、過成長、骨年齢促進、精神発達の遅れ、痙攣、心疾患、尿路異常、側彎などを呈する先天異常症候群）を引き起こす。Nsd1 ホモ欠損（$Nsd1^{+/-}$）マウスは胎生 10.5 日（E10.5）で胚性致死になるが、Nsd1 ヘテロ欠損（$Nsd1^{+/-}$）マウスはメンデル遺伝形式に則って出生し、表現型は正常であると報告されていた。しかし、我々は、野生型メスマウス（WT）と $Nsd1^{+/-}$ オスマウスの交配で生まれた $Nsd1^{+/-}$ 新生仔の割合が著しく低下する（19%; 472/2480）ことを見出した。そこで、本研究では、Nsd1 ヘテロ欠損が胎仔期から新生仔期の生存率に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

$Nsd1^{+/-}$ マウスは胎生期（E11.5-E18.5）ではメンデル比で存在し、胚致死性は示さなかったが、出生後 48 時間以内にほぼ全例が死亡した。$Nsd1^{+/-}$ 胎仔では、体重減少と胎盤重量増加が認められ、Labyrinth zone に対する Junctional zone の面積が有意に上昇する構造異常が示された。一方、主要臓器に顕著な形態異常はなかった。$Nsd1^{+/-}$ 胎仔の脳および胎盤で Nsd1 mRNA 発現低下に伴い全体的な転写プロファイル変化が観察されたが、特徴的な遺伝子ネットワークの変化は認められなかった。脳および胎盤における H3K36me2 に有意な差はなかったことから、転写プロファイル変化は NSD1 のヒストンジメチル化活性の低下によるものではなく、transcriptional co-regulator としての機能低下によるものと推測された。これらの結果は、NSD1 ハプロ不全が転写プロファイル変化を介して胎盤機能と周産期適応を障害し、新生仔致死を引き起こすことを示唆する。

発表論文

Musashi Kubiura-Ichimaru, Hitomi Yatsuki, Satoshi Hara, Koh-ichiro Yoshiura, Hidenobu Soejima. NSD1 Heterozygosity Impairs Neonatal Survival by Disrupting Transcriptional Regulation and Placental Structural Disorganization in Mice. Genes to Cells (in revision)

F-6
α線放出核種 At-211 などの揮発性核種による放射能汚染の拡大を防ぐための素材の検討

研究組織

共同研究代表者：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）

共同研究者：竹中　康将
（理化学研究所環境資源科学研究センター：上級研究員）

大貫　和信
（国立がん研究センター先端医療開発センター：特任研究員）

相良　裕亮
（国立がん研究センター先端医療開発センター：外来研究員）

藤井　博史
（国立がん研究センター先端医療開発センター：特任研究員）

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

近年、難治癌に対する新たな治療法として、α線やβ線といった粒子線を放出する放射性核種を用いた核医学治療が注目されている。特に、At-211 に代表される第 17 族（ハロゲン元素）の放射性核種は、高い治療効果が期待される一方で、強い揮発性を有することから、その取り扱いには特有の課題が存在する。これらの核種の揮発は医療施設内における環境汚染を引き起こす可能性があり、放射線防護の観点からも重要な解決課題である。本研究では、α線放出核種である At-211 を用いた核医学治療において、揮発性核種を用いる場合でも安全に治療を実施できる環境の構築を目的とする。その中でも、揮発性核種を透過させず、空間内に閉じ込められるシート素材の開発を目指している。

2025 年度の自由研究課題では、主としてガスバリア性に優れたフィルム素材の開発に重点を置き、材料設計および作製に関する検討を行った。その結果、フィルム形成条件や材料組成に関する基盤的知見を得るに至ったが、放射性核種を用いた透過実験の実施には至らなかった。一方、予備的検討としてヨウ素の安定同位体を用いた透過実験手法の検討を実施した。その結果、2024 年度に検討したシート素材（ポリエチレンおよびポリ塩化ビニルなど）に対して、放射性核種の場合と同様の浸透挙動が目視で確認された。しかし、透過物質の検出感度には大きく異なるため、より実態に即した評価を行うためには、放射性核種を用いた透過試験の実施が不可欠であると考察される。

今後は、ガスバリア性に優れたフィルム素材のさらなる高性能化を図るとともに、複数のフィルムを積層した多層構造材料の設計・作製を進める。加えて、放射性核種を用いた透過評価系を確立し、安全な核医学治療環境に貢献できる研究成果を見出すことを目指す。

発表論文

なし

F-7

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

Affiliated Organization

Applicant Representative's Name: Khaleque Khan, Kyoto Prefectural University of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor

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

Research content, research results, future prospects, etc.

We examined the hypothesis that antibiotic treatment with and without gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) may decrease intrauterine infection, with consequent decrease in tissue inflammation, cell proliferation and angiogenesis in human endometriosis. In a prospective observational study, endometrial/endometriotic samples were collected from 20 women with endometriosis and 25 control women who were treated with levofloxacin (LVFX, 500mg, once per os) or GnRHa (1.88mg/IM for 3 months) before surgery. Endometrial samples were analyzed by broad-range polymerase chain reaction (PCR) amplification of bacteria targeting V5-V6 region of 16S rRNA gene. Markers of inflammation (CD68), cell proliferation (Ki-67), angiogenesis (CD31), and plasma cells (CD138) in respective tissues were analyzed by immunohistochemistry.

16S rRNA metagenome assay indicated that treatment of either LVFX or GnRHa+LVFX significantly decreased some components of major bacterial genera comparing to untreated group. This decreasing tendency was more prevalent in women with endometriosis comparing to untreated group. The occurrence rate of chronic endometrtitis (infiltration of >1 plasma cells in tissues) was significantly decreased after GnRHa+LVFX treatment comparing to GnRHa treatment alone. These findings were coincided with significantly decreased tissue inflammation, cell proliferation, and micro-vessel density in endometria and endometriotic lesions. Due to small sample size, we could not identify histology-proven improvement in the morphological appearance of ovarian endometrioma (OE).

Our initial findings with small sample size indicated that clinical administration of a broad-spectrum antibiotic with or without GnRHa may be effective in improving uterine infection with consequent decrease in tissue inflammation, cell proliferation, angiogenesis and occurrence of chronic endometritis. We are now increasing sample size to strengthen the reliability and validity of our current findings. As a future research plan, (1) we will confirm the microbial colonization of cystic fluid collected from women with OE and compare them with that of non-OE. (2) We presume that shorter ano-genital distance (AGD) may shift vaginal pH towards alkaline side due to transmigration of gut microbes into vaginal cavity. As a result of ascending uterine infection, this may increase the detection risk of endometriosis and occurrence of chronic endometritis. We need to collect more samples in each group of women with and without endometriosis in order to confirm each component of our study.

Published report

1. Khan KN et al., Bacterial infection in endometriosis: A silver-lining for the development of new non-hormonal therapy (review). Human Reprod. 39(4):623-631,2024.
2. Khan KN et al., The role of innate and adaptive immunity in endometriosis. J Reprod. Immunol. 163:104242,2024.
3. Khan KN et al., Occurrence of chronic endometritis in different types of human adenomyosis. Reprod. Med. Biol. 21:e12421,2022.
4. Khan KN et al., Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis (review). Reprod. Med Biol. 17(2):125-133,2018.
5. Khan KN et al., Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol. 199:69-75,2016.

F-8
脂肪由来間葉系幹細胞による乾癬治療効果の検討

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：長井　優那
（広島大学薬学部薬学科：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

本研究では、間葉系間質細胞（間葉系幹細胞）の一種である脂肪由来間葉系間質細胞（ASC）が持つ抗炎症作用、免疫調節作用の機序を解明することを目的として、乾癬モデルであるイミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデル（IMQ モデル）に対する治療効果を検討した。また、ASC 培養時に TNF-α や IFN-γ、メトホルミンなどを添加し、その培養上清の持つ抗炎症作用が増強されるかを好中球活性化（活性酸素種（ROS）産生）を指標として評価した。

雄性 C57BL/6J マウスの背部皮膚に対して、5% IMQ クリームを 5 日間連続で塗布する方法で IMQ モデルマウスを作製した。IMQ 初回塗布の 24 時間前に同系統マウスの鼡径部皮下脂肪より採取・培養した ASC を皮下移植した場合、乾癬治療における主要な標的分子である IL-23/Th17 系のサイトカイン（Il17a, Il17f, Il22, Il23）に加えて、炎症性サイトカイン（Tnfa, Il6）や乾癬の炎症反応に関与する抗菌ペプチド（S100a7, Lipocalin-2）の mRNA 発現、好中球の遊走が抑制された。その一方で、Il1f6（IL-36α）や Il1f9（IL-36γ）の mRNA 発現、IMQ 塗布部の紅斑は抑制されなかった。これらの結果から ASC を通常どおり培養し、移植するのみでは乾癬治療効果としては不十分である可能性が考えられた。

そこで、ASC の機能強化を目的として、ASC 培養終了直前の 48 時間において、20 ng/mL TNF-α + 20 ng/mL IFN-γ や 1 mM メトホルミンを添加した。各 ASC 刺激条件における培養上清を回収し、好中球 ROS 産生に対する抑制効果を比較した結果、メトホルミン添加 ASC の培養上清にて最も強い ROS 産生阻害効果が得られた。今後はこの結果について再現性を確認するとともに、好中球細胞外トラップ放出抑制効果やその効果増強に関与する因子を探索する。強化培養法の検討や抗炎症作用に関与する因子の同定を進めることにより、ASC を用いたより有効な乾癬治療法、炎症性疾患治療法の開発を目指す。

発表論文

発表論文

Ogino R, Tokunaga M, Hayashida K, Taogoshi T, Yokooji T, Matsuo H. Adipose-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells Reduce Inflammatory Responses and Partially Alleviate Skin Symptoms in Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis Model Mice. Biol Pharm Bull. 2025;48(6):812-824. doi: 10.1248/bpb.b25-00060.

学会発表

Ogino R, Tokunaga M, Yokooji T, Hayashida K, Taogoshi T, Matsuo H. Evaluation of the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells using imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis model mice. 83rd FIP world congress of pharmacy and pharmaceutical sciences. 2025 年 9 月 2 日

F-9
運動による免疫応答制御メカニズムの解明

研究組織

共同研究代表者：椎葉　大輔
（倉敷芸術科学大学生命科学部健康科学科：准教授）
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

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、「運動刺激がアレルゲン感受性および全身性アレルギー症状に及ぼす影響」について検討を行っている。本年度はアレルゲンに対する感受性を減退させる効果が期待でき、食物アレルギー治療における有力な方法の一つである「経口免疫療法」に対する運動の作用促進効果について、マウスモデルを用いて検討を行った。研究はこれまで報告されている「マウス経口免疫療法モデル」のプロトコルよりも「より少容量」及び「より短期間」で効果を発揮するか否かを、検討する形で行った。その結果は、本研究で用いた経口免疫療法プロトコルでは運動を実施させても、アレルゲン曝露時の全身性アレルギー症状は減弱できない可能性を示唆するものであった。今後はより広範な条件を設定し、運動の効果の可能性について、より詳細に検討する予定である。

本課題の解明は、運動による免疫制御メカニズムの理解と、疾患に対する新たな治療アプローチの確立に有用な知見を提示できるものと期待できる。

発表論文

特記事項なし

F-10
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）
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

本研究では、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、指定難病である肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension：PAH）の動物モデルのサンプルを組織学的に解析した。本動物モデルは我々が独自に作出し、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。IL-33 によって活性化された 2 型自然リンパ球（group 2 innate lymphoid cell：ILC2）が IL-5 を産生し、好酸球を動員することによって血管肥厚が誘導されることを報告している。

今回、新たに血小板が PAH に関与している可能性を見出した。野生型マウスと血小板産生に障害のある c-mpl 欠損マウスに肺動脈肥厚を誘導し、肺組織標本を比較した結果、c-mpl 欠損マウスでは血管肥厚が顕著に抑制されていることを発見した。血管病態を調べたところ、中膜の肥厚が低減していた。これまでに c-MPL 欠損によって ILC2 の IL-5 産生が抑えられ、肥厚血管周囲の好酸球が減少している可能性が示されている。

今後は、肺動脈肥厚への関与が示唆される他の細胞や細胞表面分子の影響を組織学的に解析していく。特に ILC2 や好酸球の活性化に関与する因子に着目した解析を行う計画である。

発表論文

肺動脈性肺高血圧症モデルマウスにおける血小板の機能の解明，岡田幸輝・中江進・生谷尚士，第 46 回日本炎症・再生医学会，2025 年 07 月，京都

肺動脈性肺高血圧症モデルマウスにおける血小板の機能の解明，岡田幸輝・中江進・生谷尚士，第 54 回日本免疫学会学術集会，2025 年 12 月，姫路

F-11
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）
半田　高史
（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）
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

1）敗血症における脾腫の形成機構と TSPO の役割

我々は、これまでにミトコンドリア蛋白質 TSPO が脳の興奮性に与える影響を調べ、TSPO 欠損マウスが敗血症急性期には、神経炎症を減弱させる効果を持つこと（Giga et al., 2021）、敗血症からの回復期にはむしろ病態の遷延を招き、高い致死率と認知行動障害や筋力低下などを引き起こす可能性を示してきた（Kikutani et al., 2023）。今年度は、TSPO 欠損の影響を包括的に調べ主な免疫器官の 1 つである脾臓の著明な腫大を見出した。敗血症後の野生型マウスと比較して、敗血症後の TSPO 欠損マウスは、脾腫の更なる増悪を示しており、脾腫の程度がうつ病様行動、不安関連行動、筋力低下と有意に相関していた。

次に脾臓の組織学的解析を行ったところ、敗血症後の TSPO 欠損マウスの脾臓では、リンパ球発生源である白脾髄の縮小および巨核球数の増大がみられ、髄外造血が生じていた。さらに脾腫形成の分子機構を明らかにするため、網羅的遺伝子発現解析を行い、既存のシングルセル遺伝子発現データと比較検討を行った。研究の結果、赤芽球や巨核球に由来する遺伝子発現群の増加に加えて、リンパ球などの減少が著明であった。

これらの結果は、災害時に増悪しやすい敗血症における多臓器障害の分子基盤を明らかにするもので、今後脾腫を指標とした診断や治療効果予測を開発する道筋を示すものと考えられる。この研究成果は論文投稿中で、改訂中である。

2）脳外傷や頭痛に伴う大脳皮質の病的興奮性における細胞機構

脳外傷や片頭痛では、脳局所の過剰興奮がゆっくりと周辺領域へと伝搬する拡延性脱分極が発生することが知られており、その頻度や持続時間がこれらの神経病態の予後の決定因子となることが明らかとなっている。研究の結果、Parvalbumin を発現する抑制性 FS 細胞が、他の抑制性細胞や興奮性細胞に先行して活性化することを見出した。この結果に基づいた新たな神経回路モデルを構築し、論文発表した。また、拡延性脱分極における TSPO の役割を生理学と遺伝子発現解析により調べ、TSPO 欠損が大脳皮質における拡延性脱分極の発生を抑え、向炎症性サイトカインの産生や血液脳関門の透過性亢進を抑制することを見出した。この研究成果は論文投稿中で、改訂中である。

発表論文

Handa T, Zhang Q, Ma Z, Aizawa H. Cell type-specific contribution to the initiation of cortical spreading depolarization in the mouse. Biochem Biophys Res Commun. 2025 Mar 5;751:151428. doi: 10.1016/j.bbrc.2025.151428. Epub 2025 Jan 31. PMID: 39914148.

F-12
多発性骨髄腫細胞における Auer 小体様細胞内封入体の解明

研究組織
共同研究代表者：角野　萌
（広島西医療センター血液内科：医師）
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

多発性骨髄腫（MM）は形質細胞の腫瘍性増殖を特徴とする疾患であり、単クローン性免疫グロブリン（M 蛋白）を産生する。血液悪性腫瘍では時に細胞内封入体が認められ、MM でも様々な細胞内封入体が認められ、M 蛋白の粗面小胞体での分泌、輸送、放出過程に何らかの異常が生じ、M 蛋白ないしそれに関連した物質が濃縮、蓄積したのではないかと考えられているが詳細は不明である。今回我々は Auer 小体様封入体が認められた MM 症例を経験したが、Auer 小体様封入体をもつ症例は極めてまれである。本症例においては電子顕微鏡での観察で MM 細胞内に存在する Auer 小体様封入体はリソソーム内に存在していること、免疫グロブリンが内包されることが推測されているがその確証は得られておらず、Auer 小体様細胞内封入体の構造や形成過程を解明することを研究内容とした。現在蛍光免疫染色について条件設定等を進める段階であり今後は蛍光顕微鏡による観察方法の確立および内包されている物質についての蛍光免疫染色での検索、あるいは分子学的検索を行う予定としている。

発表論文

特になし

F-13
モデル細胞・動物を利用した放射線医科学を発展させるための分子基盤

研究組織
共同研究代表者：今村　拓也
（広島大学大学院統合生命科学研究科：教授）
共同研究者：飽田　寛人
（広島大学大学院統合生命科学研究科：大学院生）
受入研究代表者：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

本研究では、脳という臓器の放射線感受性等を考える上での分子情報の蓄積に種差という観点から切り込む基盤を構築するため、初期の神経発達をモデル化することで、種特異的な発達速度を規定する分子基盤を構築することとした。昨年度までに、発生速度と代謝の生物種特異性が明らかとしてきた。本年度は、活性酸素種等の炎症シグナルがヒト脳疾患と関連するか、を検討する過程で、てんかんの原因遺伝子であり、カルシウム結合タンパク質をコードする *EFHC1* 遺伝子について、その種特異的かつ疾患特異的発現が、小胞体ストレス制御を介して神経幹細胞増殖を規定することを明らかにした。特に、小胞体ストレスによる p38MAPK シグナルの上昇を抑えることが重要な役割を果たすことが分かった。このような疾患のターゲットとなる種特異的メカニズムの上位系を調べたところ、*EFHC1* 遺伝子のプロモーターにヒト特異的遺伝子活性化型ノンコーディング RNA を発見した。次年度には、ノンコーディング RNA を含む種特異的機能素子が、ゲノムのインテグリティやエピジェネティクス変換を介して代謝シフトや疾患発症に至るさまについて調べていきたいと考えている。

発表論文

Generation and Transcriptome Profiling of Bonobo Induced Pluripotent Stem Cells Using Stealth RNA Vectors: A Tripartite Comparative Study with Humans and Chimpanzees. Yusuke Hamazaki, Hiroto Akuta, Hikaru Suzuki, Hideyuki Tanabe, Tsubasa Suzuki, Kouki Inoue, Kenji Ichiyanagi, Takuya Imamura*, Masanori Imamura*. BMC Genomics, 27: 29 (2026)

F-14
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：中本　康介
（広島大学病院産婦人科：クリニカルスタッフ）
共同研究者：杉本　潤
（広島大学病院産婦人科：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

目的：卵巣癌は婦人科悪性腫瘍の中でも予後不良であり、標準治療であるパクリタキセル＋カルボプラチン（TC 療法）導入後も、奏効率の低い組織型が存在する。特に卵巣明細胞癌（OCCC）は化学療法抵抗性を示すことが多く、新規治療戦略が求められる。さらに本邦では OCCC の割合が高く、研究意義は大きい。

近年、アミノ酸トランスポーター LAT1（SLC7A5）の発現が予後と関連することが報告されている。LAT1 は必須アミノ酸ロイシンの取り込みを介して mTOR シグナルを活性化し、細胞増殖に関与する。本研究では、LAT1 を標的とした特異的阻害による抗腫瘍効果を検討した。

研究成果：LAT1 を発現する OCCC 細胞株（OVTOKO、OVISE）を用い、LAT1 選択的阻害剤 Nanvuranlat の効果を評価した。Cell count assay および CCK-8 assay により、Nanvuranlat 処理後に細胞増殖抑制を示す傾向が認められた。

さらに［^{3}H］ロイシン取り込み試験により、Nanvuranlat がロイシン取り込みを抑制することを確認し、LAT1 機能阻害を支持する結果が得られた。これらは既報と整合する所見であった。

また、パクリタキセル、シスプラチン、mTOR 阻害薬、GLS1 阻害薬との併用を探索的に検討したが、現時点で明確な増強効果は認めず、投与条件の最適化が課題と考えられた。

今後の展望：LAT1 阻害はロイシン取り込みを介した新規代謝標的治療として OCCC に有望と考えられる。今後は併用療法の最適化および *in vivo* での検証を進め、臨床応用への展開が期待される。

発表論文

なし

F-15
腎細胞癌の放射線学的形態とプロテアソーム発現の関連性の検証

研究組織
共同研究代表者：小畠　浩平
（広島大学病院泌尿器科：助教）
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

TCGA-KIRC データセット（n=163）を用い、淡明細胞型腎細胞癌（ccRCC）の CT 形態を円型・葉型・不整型の 3 群（RM 分類）に分類した。臨床病期およびグレードは円型＜葉型＜不整型の順に有意に高く、無病生存率（DFS）および全生存率（OS）も同順に悪化し、円型では再発を認めなかった。単変量・多変量解析の結果、不整型 RM は DFS の独立した予後不良因子であり、ステージⅣは DFS および OS の独立因子であった。ステージ別解析では、不整型はⅠ～Ⅲ期で有意に予後不良であったが、Ⅳ期では差を認めなかった。

RNA-seq データを用いた GSEA では、炎症関連遺伝子群（サイトカイン関連）が不整型で共通して亢進していた。さらに、プロテアソーム関連遺伝子（*PSMB1*、*PSMB3*）の発現上昇が同定された。自施設 63 例で検証した結果、RM 分類と病期、DFS・OS、炎症マーカー（CRP、NLR）は同様に円型＜葉型＜不整型の順で増悪し、PSMB1/3 陽性例は不整型に多く、DFS および癌特異的生存率の悪化と関連した。

進行例では、不整型はステージⅣの約 68% を占めた。JAVELIN Renal 101 試験データを用いた解析では、PSMB1/3 高発現群はスニチニブおよびアベルマブ＋アキシチニブ併用療法のいずれにおいても無増悪生存期間が有意に短く、PD-L1 陽性例でも同様であった。

以上より、RM 分類は予後層別化に有用であり、プロテアソーム関連分子は腫瘍悪性度および薬剤感受性に関与する可能性が示唆された。

発表論文

該当なし

F-16
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）
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

本研究では、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に基づく実験を行っている。今年度は、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症に関する遺伝学的解析の結果をもとに、原因遺伝子の機能解析を中心に検討を行った。ヒト化 APOE マウスや、Cre-loxP システムを用いて *APOE* 遺伝子型のスイッチングが可能なモデルマウスを作製し、生化学的検討を含めた成果を論文報告した。また、脊髄小脳変性症 42 型の原因遺伝子である CACNA1G の PiggyBac Transposon を用いた安定発現モデル細胞を作製し、それを用いた細胞内輸送の研究も進んでおり、シナプス可塑性に影響を及ぼし得ることを見出している。追加実験を行い、成果報告につなげていく方針である。今後も引き続き、本プロジェクトを継続していく予定である。

発表論文

Ruoyi Ishikawa, Yu Yamazaki, Nayuta Nakazawa, Xin Li, Taku Tazuma, Yoshiko Takebayashi, Masahiro Nakamori, Yusuke Sotomaru, Hirofumi Maruyama, A Novel Conditional Knock-In Mouse Model for APOE4-to-APOE3 Switching. Neurobiology of Disease. In press

F-17
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
（広島大学病院内分泌・糖尿病内科：講師）
共同研究者：長野　学
（広島大学病院内分泌・糖尿病内科：助教）
江草　玄太郎
（広島大学病院内分泌・糖尿病内科：助教）
佐川　純司
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
山本　祐太郎
（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）
石井　翔悟
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
城山　枝里
（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：丸橋　達也
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞の分化・機能維持に必須の転写共役因子 PRDM16 は、その発現制御機構の全容が未解明である。前年度までに研究者らは、核内受容体 PPARα およびその新規共役因子 ELK1 からなる転写複合体が、PRDM16 のタンパク質分解を抑制し、その安定化に寄与することを見出した。本年度は、この PRDM16 のタンパク質安定化が惹起するエピジェネティックな転写制御ネットワークの変容機構について詳細な解析を行った。細胞内におけるタンパク質動態の追跡および免疫沈降法を用いた相互作用解析の結果、PPARα アゴニスト刺激等によりユビキチン・プロテアソーム系を介した分解抑制により安定化した PRDM16 は、Ucp1 をはじめとする熱産生関連遺伝子の転写調節領域へ特異的かつ高効率にリクルートされていた。PRDM16 複合体が標的遺伝子座のクロマチン構造においては、プロモーターおよびエンハンサー領域において、転写活性化指標である活性型ヒストン修飾の有意な亢進が確認された。PPARα シグナル経路を介した PRDM16 の安定化が、単なる細胞内タンパク質の安定化のみでなく、熱産生プログラムを持続的に駆動する

ためのエピジェネティック機構を惹起していることが想定された。今後はさらに、PRDM16 の安定化に関与する特異的な脱ユビキチン化酵素の同定を含め、翻訳後修飾ネットワークの全容解明を進め、肥満症等の代謝疾患に対する分子標的治療への基盤的知見を確立していく。

発表論文

特になし

F-18
カルセケストリン変異タンパクの機能解析

研究組織

共同研究代表者：野田　祐子
（あかね会土谷総合病院麻酔科：常勤医師）
共同研究者：安田　季道
（広島大学大学院医系科学研究科：研究員）
向田　圭子
（広島大学病院広島中央地域医療・侵襲制御医学講座：寄附講座教授）
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

【研究内容】　カルセケストリン 1（CASQ1）は、骨格筋の筋小胞体（SR）に局在し、カルシウムイオン（Ca^{2+}）の貯蔵および 1 型リアノジン受容体（RyR1）を介した Ca^{2+} 放出の調節に関与する主要な Ca^{2+} 緩衝タンパク質である。CASQ1 の機能異常や発現低下は、Ca^{2+} 恒常性の破綻を通じて悪性高熱症（MH）や筋疾患の発症に関与する可能性が報告されている。本研究では、MH を発症した患者およびその家族のうち、既知の MH 関連遺伝子に異常が認められなかった症例から新たに同定された 3 種類の *CASQ1* 遺伝子変異について、それらの変異が CASQ1 タンパク質の Ca^{2+} 濃度依存的な凝集能に及ぼす影響を解析した。各変異を導入した GST タグ付き CASQ1 タンパク質を作製し、Ca^{2+} 濃度 0、5、8、10 mM の条件下で 350nm の吸光度（A350）を測定し、野生型と比較した。

【研究成果】　変異①はすべての Ca^{2+} 濃度において野生型と有意差が認められず、凝集能に大きな影響はないと推測された。一方、変異②は Ca^{2+} 濃度 5、8、10 mM において A350 値が有意に上昇し、Ca^{2+} 依存的な凝集能の亢進を認めた。変異③では Ca^{2+} 濃度 8 mM において有意な A350 上昇が確認されたが、5 mM では有意差が認められず、10 mM におけるデータは技術的問題により評価不能であった。以上の結果は、特定の CASQ1 変異が Ca^{2+} 動態に影響を及ぼし、MH の発症に関与する可能性を示唆している。

【今後の展望】　変異①②③すべてにおいて、A350 を測定する Ca^{2+} 濃度を細かく設定して測定し CASQ1 変異による Ca^{2+} 凝集能の変化を詳細に調査する。

発表論文

日本麻酔科学会第 73 回学術大会（2026 年 5 月 21 日～23 日開催予定）において学会発表予定。（演題採択済）

F-19
高異型度分化癌における CD109 発現とその分子病理学的解析

研究組織

共同研究代表者：コーヘン　朋子
（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

申請者は高分化癌から高異型度分化型甲状腺癌（HGDTC）および未分化癌への進展メカニズムを、GPI アンカー型糖蛋白である CD109 に着目し、病理組織学的に解明することを目的としている。2025 年度は HGDTC29 例（乳頭癌 22 例、濾胞癌 7 例）、通常型乳頭癌 63 例（TERT promoter 変異 + が 22 例、変異 − が 41 例）、濾胞癌 25 例、未分化癌 14 例、低分化癌 10 例の計 141 例を対象に免疫組織化学により CD109 発現パターンを解析した。評価には独自に設定した基準を用い、細胞質発現（C: 0、1+、2+）さらに細胞質発現として（A（Apical site）0、1+、2+）および細胞質発現（M: +）として分類した。その結果、C2 + を有する症例は通常型乳頭癌の TERT promoter 変異 - で 5%、変異 + で 32%、HGDTC の乳頭癌の 36%、ATC の 86% で認めた。一方で RAS 系腫瘍が主体である HGDTC の濾胞癌、濾胞癌、低分化癌では C2 + 症例は認められなかった。これらの結果から、BRAF 系腫瘍における CD109 と病理組織学的悪性度との関連性が示唆された。以上より、CD109 は甲状腺癌において新規バイオマーカーとなり得る可能性があり、現在これらの解析結果の発表を予定している。さらに、本解析過程で乳頭癌成分を有する未分化癌症例において CD109 を中心とした上皮間葉転換因子・細胞外マトリックス・細胞増殖マーカーの蛍光多重染色を行い、未分化転化機構解明に資する知見を得たため、下記の論文として報告した。

発表論文

近年，甲状腺分化癌（DTC）からの未分化転化に PIK3CA や TP53 などの二次的遺伝子変異が関与すると報告されているが，分子病理学的機序は十分に解明されていない．本研究では，「甲状腺未分化癌（ATC）特異的腫瘍微小環境（TME）が二次的遺伝子変異を有する甲状腺乳頭癌（PTC）細胞を選択し，未分化転化を促進する」という仮説を検証した．PTC 成分を含む ATC 症例を対象に，我々が開発した空間的多重蛍光免疫染色法（spatial immunofluorescence assay: SPI assay）を適用した．SPI assay は ATC マーカーである CD109 と PTC マーカーである CK8/18 の蛍光比に基づき PTC から ATC への連続的な変化を可視化する手法である．本研究ではこれら 2 分子の蛍光比により 5 領域を設定し，上皮間葉転換（EMT）（E-cadherin, vimentin），細胞増殖（PCNA），TME（αSMA, Iba-1, collagen（COL）III/VI,TGF beta induced（TGFBI），periostin,S100 など）関連マーカーを含む約 20 種類の分子マーカーを多重蛍光免疫染色法を用いて定量解析した．解析の結果，PTC から ATC へ移行する境界領域では CD109 と CK8/18 の発現が帯状に逆相関的に変化し，EMT 関連や細胞増殖マーカーも段階的に変動していた．ATC 領域では Iba-1 陽性マクロファージや S100 陽性細胞の集積，がん関連線維芽細胞（CAFs），COL III/VI や TGFBI の細胞外基質（ECM）発現が顕著であった．PTC・ATC 領域における COL III の性質を解析したところ，ATC 領域ではより強い ECM 硬化を認めたことから，PTC 細胞の圧排に伴うネクロプトーシスが推定された．それに伴い放出されたダメージ関連分子パターンである S100 が PTC の上皮間葉転換を誘導し，二次的遺伝子変異を有する PTC 細胞が選択されることで未分化転化が進行するモデルが想定された．本研究は，ATC 発生において TME が決定的役割を果たすことを世界で初めて空間的に実証したものであり，腫瘍と TME の相互作用が未分化転化を促進するモデルを示した．本研究の成果は，Scientific Reports. 16, 8682（2026）に報告した．

F-20
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：森脇　昌哉
（広島大学大学院医系科学研究科：助教）

共同研究者：川口　智子
（広島大学大学院医系科学研究科：研究補助）

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

皮膚細菌叢は様々な細菌種により構成される。アトピー性皮膚炎（AD）では皮膚細菌叢の多様性がなくなり、黄色ブドウ球菌の割合が増えることが知られている。我々はこれまでADに由来する黄色ブドウ球菌株は標準株の黄色ブドウ球 菌とは異なる特性をもち、AD由来する死菌処理した黄色ブドウ球菌がケラチノサイトに取り込まれることを報告している。また、ハイコンテントイメージング顕微鏡 OperaPhenix™ を用いてケラチノサイ（HaCaT細胞）へのAD株と健常人由来S. aureus株（標準株）の細胞内取り込み量を定量し、Th1/Th2サイトカイン存在下およびバリア機能障害下での取り込み量の変化を解析し、IFN-γはフィブロネクチン産生抑制を介してAD株取り込みを抑制していることを明らかにした。また、黄色ブドウ球菌の生きたAD株がケラチノサイトに内部移行するかどうか、および表皮ブドウ球菌を含む他の細菌種が存在する条件下で内部移行がどのように変化するかをHaCaT細胞を用いて、生きた黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌（生または熱処理）、またはそれらの培養上清とともに培養した。共培養後、HaCaT細胞の細胞質内の黄色ブドウ球菌の量の変化を、ハイスループットイメージングシステム Opera Phenix™ を使用して分析した。その結果、生きた黄色ブドウ球菌もHaCaT細胞の細胞質に取り込まれることがわかった。また、生きた黄色ブドウ球菌を生きた表皮ブドウ球菌または培養上清と共培養すると、細胞質内の黄色ブドウ球菌の量が減少した。一方、生きた表皮ブドウ球菌の熱処理培養上清または他の表皮ブドウ球菌株の培養上清は、細胞質内の黄色ブドウ球菌の量を減少させなかった。以上より、生きた黄色ブドウ球菌は、熱処理された黄色ブドウ球菌と同様に、HaCaT細胞の細胞質に取り込まれること、さらに、表皮ブドウ球菌とケラチノサイトとの共培養により分泌される感熱物質は、ケラチノサイトによる黄色ブドウ球菌の取り込みを阻害することがわかった。今後もAD由来黄色ブドウ球菌株の免疫学的特性、皮膚細菌叢への影響について解明を進めている。

発表論文

該当なし

F-21
放射線影響を解析するマウスモデルの作出に有用なゲノム編集技術の開発

研究組織
共同研究代表者：青戸　一司
（広島大学大学院医系科学研究科：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

本年度は、卵管内の受精卵へのエレクトロポレーションによる簡便な変異マウス作製法である i-GONAD（Improved Genome Editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery）法を用いて、500 塩基以上の長鎖 DNA ノックイン法の開発として、蛍光タンパク質をコードコードしたノックインドナーを作製し、大腸菌に感染する M13 ファージのゲノムを用いた正確な環状一本鎖長鎖 DNA（clssDNA、circular long single stranded DNA）の大量作製法を開発した。次年度は、この clssDNA を用いて変異マウスを作製し、放射線医学へ貢献する新規方法を確立する。

発表論文

第 47 回日本血栓止血学会学術集会における学術推進（SPC）シンポジウム（2025 年 6 月 27 日）

「ゲノム編集動物の作成技術と解析方法の進化：Progresses in technology for creating genome-edited animals and analytical methods」，タイトル：Generation of mouse models of human disease using the i-GONA method でシンポジストとして発表。

F-22
新規骨切削ドリルによる骨密度評価法の確立

研究組織
共同研究代表者：小畠　玲子
（広島大学大学院医系科学研究科：助教）
共 同 研 究 者：大上　博史
（広島大学大学院医系科学研究科：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

インプラント体埋入部の骨密度の評価は、初期固定の獲得ための適切なインプラント体および埋入プロトコルの選択など治療計画の立案に重要である。臨床において埋入部の骨密度は術前 CT 検査ならびに術中の手指感覚によって評価される。CT 画像による評価は客観的であるが間接的評価であり、手指感覚による評価は直接的であるが主観的な評価である。したがって、インプラント埋入窩形成の術中において、侵襲が少なく直接的かつ客観的に骨密度を評価する手法の確立が望まれる。

これまでに、骨密度測定ドリルを開発し、このドリルを用いて骨切削する際の切削トルク最大値が CT 値と相関を有することを明らかとしてきた。しかしながら、トルクは経時的に発生しており、このトルク値の総和をトルク積算値として評価することで、単一の最大値ではとらえきれない骨の特性をより詳細に評価できるのではと考えた。

そこで本研究では、新規骨切削ドリルにより得られる切削トルク最大値ならびに積算値と骨密度との相関を明らかとし、直接的かつ客観的に評価可能な骨密度評価法の確立することとした。

ウシ肋骨ブロックのインプラント埋入予定部位に造影材を設置した後、CT 検査を行い CT 値を測定する（関心領域は、横：骨切削ドリルの直径 2.7 mm に左右 0.5 mm ずつ加えた 3.7 mm、縦：骨切削ドリルによる測定長 3.0 mm の、3.7 mm × 3.0 mm の長方形の範囲とする）。次に造影材設置部の切削トルク値を 0.05 秒ごとに測定し、この総和をトルク積算値として算出した。その後、各測定部位の CT 値と切削トルク積算値との相関を検討した。

トルク積算値は CT 値と高い相関（r=0.87）を認めることが明らかとなり、インプラント埋入部位の直接的かつ客観的な骨密度評価がとしての有用性の一端が示された。

今後は、トルク値による骨密度評価後にインプラント埋

入を行い、初期固定との相関について検討を行い、インプラント埋入プロトコルへの影響について検討したい。

発表論文

学会発表

1： Intraoperative bone density evaluation using drilling torque measurements: Morimoto Y: 2025 IADR/PER General Session & Exhibition, Barcelona.

2： Accumulated Torque: A New Metric for Assessing Implant Stability: Kobatake R: 2025 IADR/PER General Session & Exhibition, Barcelona.

3： 埋入トルク積算値によるインプラント初期固定新規評価法の試み：小畠玲子：公益社団法人日本補綴歯科学会第 134 回学術大会，長崎.

4： インプラント治療における客観的数値評価の試み：トルク測定による骨密度およびパッシブフィットの評価：土井一矢：第 55 回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会 研修施設セッション，福岡.

5： 切削トルク値を用いた術中骨密度評価と初期固定の関連－ウシ骨低骨密度部位モデルでの検討－：森本雄介：公益社団法人日本口腔インプラント学会第 45 回中国四国支部学術大会，岡山.

論文

1： Correlation between Bone Density Classified by Computed Tomography (CT) Value and Trabecular Bone Structure: A Study on Bovine Bone.: Wakamatsu K, Doi K, Kobatake R et al., J. Hard Tissue Biol., 34(2), 81-84, 2025.

2： Usefulness of a novel density measurement drill for evaluating cancellous bone density: correlation between CT value and drilling torque value in bovine ribs.: Doi K, Wakamatsu K, Kobatake Ret al., Int J Implant Dent., 11(1), 7, 2025.

F-23
オルガネラの形態的・機能的変化に着目した環境化学物質の毒性および疾患発症メカニズムの解明

研究組織

共同研究代表者：宮良　政嗣
（広島大学大学院医系科学研究科：助教）
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）
畑宮　駿一
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
鈴木　楓大
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
須藤　千尋
（広島大学薬学部：学部生）
土田　悠生
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
岡田　陽奈
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
若林　俊助
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
高橋　奈々子
（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

我々はこれまでに、主に培養細胞株を用いて、環境化学物質やパーキンソン病（PD）関連化学物質がさまざまなオルガネラ異常を引き起こすことを明らかにしてきた。具体的には、①海洋汚染化学物質トリブチルスズ（TBT）がリソソームの酸性度低下を介してオートファジーを阻害すること、② PD 関連化学物質 MPP+ がオートファジー選択的基質 p62 の核蓄積を引き起こすこと、③リソソーム膜損傷誘発物質である LLOMe がリソソームタンパク質の不溶化を引き起こすことなどを明らかにしてきた。本研究では、これらの化学物質を曝露した細胞で認められる特徴的な細胞内変化に着目し、その分子メカニズムおよび細胞への影響を明らかにすることを目的とした。

前年度は、ハイコンテントイメージング装置 Opera Phenix や遠心濃縮装置などを用いた解析により、MPP+ による p62 核蓄積に関与する可能性のあるタンパク質や、リソソーム膜損傷時に不溶化するタンパク質を明らかにし

た。

本年度は、Opera Phenix などを用いた解析により、TBT によるリソソーム障害に対して、Conjugation of ATG8s to Single Membranes（CASM）と呼ばれる細胞応答が誘導されることを明らかにした。さらに、この CASM を介してリソソーム関連遺伝子の転写を制御する転写因子 TFEB が活性化されることも示した。これらの研究成果は国際学術誌 Archives of Toxicology に掲載された。加えて、Opera Phenix や遠心濃縮装置などを用いた解析により、TBT による CASM 誘導に関与するタンパク質を 2 種類同定した。

今後は、前年度および本年度に同定したタンパク質に着目し、TBT による CASM 誘導、MPP+ による p62 核蓄積、LLOMe によるリソソームタンパク質不溶化の詳細なメカニズム解析を進める予定である。これにより、環境化学物質による新たな毒性発現機構やパーキンソン病発症メカニズムの解明、さらには新たなリソソーム膜損傷応答機構の発見につながることが期待される。

発表論文

発表論文

Hatamiya S, Miyara M, Takahashi N, Oguro A, Kotake Y. (2026) Tributyltin induces conjugation of ATG8s to single membranes via the V-ATPase-ATG16L1 axis, leading to transcription factor EB activation in human cell lines. Arch. Toxicol. Published online February 7, 2026.

学会発表

1. 宮良政嗣，古武弥一郎，リソソームタンパク質の不溶化を介した新たなリソソーム損傷応答，第 52 回日本毒性学会学術年会，2025 年 7 月，宜野湾市
2. 宮良政嗣，土田悠生，高尾紗亜，古武弥一郎，NaHCO3 欠乏条件下における化学物質曝露によるタンパク質不溶化，第 52 回日本毒性学会学術年会，2025 年 7 月，宜野湾市
3. 宮良政嗣，鈴木楓大，宮良香苗，古武弥一郎，新たなリソソーム損傷応答タンパク質探索手法の確立，フォーラム 2025 衛生薬学・環境トキシコロジー，2025 年 9 月，名古屋市

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

研究組織

共同研究代表者：中津　祐介
（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：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

プロリン異性化酵素 Pin1 と代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）との関係について検討した。

肝細胞特異的 Pin1 とコントロールマウスに高脂肪・高コレステロール食（HFHC 食）を負荷した後、肝臓の所見を調べた。マウス肝組織切片を作成し、HE 染色等の各種染色を行ったところ、KO マウスで脂肪蓄積や線維化の低下、マクロファージの浸潤が減少していることが明らかとなった。また、ウエスタンブロットで蛋白質の発現量を調べたところ、脂肪酸合成の律速酵素である ACC の発現量が肝臓で減少していた。また、RNA-seq を行ったところ、KO マウスで脂肪酸酸化に関係する PPARa のシグナルが亢進していた。さらに、PPARa の標的遺伝子である *FGF21* の発現量や血清での含量は KO マウスで高値を示した。

以上の結果より、肝細胞の Pin1 は MASH 発症に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

プロリン異性化酵素には、Pin1 に加えて Pin4 が存在する。興味深いことに、過栄養状態の肝臓では Pin4 の発現が顕著に減少することを見出した。今後は、Pin4 の生理的・病態的役割について解析を進めていく。

発表論文

Nakatsu Y, Sano T, Nakanishi M, Matsunaga Y, Kanna M, Kanematsu T, Asano T. Pin1 mediates metabolic dysfunction-associated steatohepatitis in mice fed high-fat, high-cholesterol diet by regulating both PPARα and acetyl CoA carboxylase. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2026 Feb;1872(2):168087.

F-25
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）

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

【研究内容】

一次繊毛は細胞外に突出した１本の毛の様な構造を取るオルガネラ様構造体であり、多くの哺乳類細胞に存在する。一次繊毛は細胞外のシグナルを受信するアンテナとしての機能が知られており、様々な細胞機能に関与する。一次繊毛の機能異常や形成不全は「繊毛病」と呼ばれる疾患を引き起こす。一次繊毛の機能や生理学的意義、および繊毛病の発症機序には不明な点が多く、繊毛病の根本的な治療法の確立には至っていない。そこで本共同研究では、我々が独自に作出した一次繊毛形成不全細胞（ノックアウト細胞およびノックダウン細胞）を用いる生化学的・分子生物学的解析を行うことで、一次繊毛の機能と生理学的意義を明らかにする。これにより、繊毛病の病態発症機構の解明と治療法の探索を目指す。

【研究成果】

今年度はヒト膵がん由来の細胞株であるPANC-1に関する研究報告をおこなった。PANC-1に存在する一次繊毛から放出される細胞外小胞が細胞の移動能や細胞形態へ影響を及ぼすことを明らかにし、論文として報告した（Hara et al., 2026）。本研究成果により膵がん細胞における一次繊毛の新たな機能的役割を明らかにした。

【今後の展望】

来年度以降も引き続き様々な細胞における一次繊毛の重要性を明らかにしていく。

発表論文

【英文原著論文】

Tetsuhiro Hara, Ryota Nakazato, Kenji Shirakawa, Faryal Ijaz, Kenichiro Uemura, Shinya Takahashi, Koji Ikegami: Enhanced release of ciliary extracellular vesicles suppresses cell migration and promotes cell aggregation. Cell Struct Funct. 2026 Feb 20;51(1):67-79.

F-26
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：安田　恭大
（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：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

本研究課題では、細胞がストレスに応答して形成するストレス顆粒（Stress Granules, SGs）の分子形成機構の解明を目的として、SGs の主要構成タンパク質である TIA-1 の液液相分離メカニズムを解析した。

TIA-1 は三つの RNA 認識モチーフ（RRM1 ～ 3）と低複雑性領域（LCD）を持つ RNA 結合タンパク質であり、その相分離がストレス顆粒形成に必須である。本年度は、分子内・分子間相互作用の詳細な解析を進めた。まず、三つの RRM ドメインそれぞれについて NMR によるシグナル帰属を実施し、断片化したドメインと全長 RRM1-2-3 連結タンパク質のシグナルが良好に一致することを確認した。これにより、各ドメインを独立して解析した結果を連結タンパク質の構造解析に適用できる基盤が整った。

分子間相互作用の解析では、PRE（Paramagnetic Relaxation Enhancement）法を用いて RRM1 と RRM1-LCD の相互作用部位を同定し、RRM1 単独の相互作用部位とは異なることを見出した。さらに、LRET（Luminescence Resonance Energy Transfer）法を用いた分子内相互作用の定量解析では、RRM1-RRM2 間（Kd = 49.33 μM）および RRM2-RRM3 間（Kd = 32.19 μM）の相互作用定数を決定した。これらの結果は、TIA-1 の相分離がドメイン間の協調的な分子内相互作用によって制御されることを示唆する。

今後は、RRM と LCD の相互作用が相分離にどのように寄与するかを *in vitro* 液滴形成アッセイと組み合わせて検証し、相分離の分子原理の解明を目指す。

発表論文

Kazuki Kondo, Natsumi Tane, Tomomi Iso, Yuka Araki, Shin-ichi Tate, Kyota Yasuda.「TIA-1 における RRM 間および RRM-LCD 相互作用による相分離制御機構の解明」日本生物物理学会第 63 回年会．2025 年 9 月 24 日.

F-27
神経芽腫発症に関与する遺伝子の解析

研究組織
共同研究代表者：神田　暁史
（広島大学自然科学研究支援開発センター動物実験施設：研究員）
共同研究者：池田　晋也
（広島大学自然科学研究支援開発センター動物実験施設：特任助教）
坂谷　滋子
（広島大学自然科学研究支援開発センター動物実験施設：非常勤職員）
受入研究代表者：谷本　圭司
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

小児がんである神経芽腫が発症する遺伝的な原因の 1 つとして、*MycN* 遺伝子のコピー数の過剰な増幅が知られている。マウスの交感神経節で特異的に MycN を発現させることで神経芽腫を発症するトランスジェニックマウスは、当施設で飼育と繁殖を行っている。申請者はこのマウスから神経芽腫の腫瘍を採取し、三次元培養により sphere 細胞を樹立した。この細胞は神経芽腫のマーカーである Phox2B や NeuroD1 などを発現し、細胞分裂回数に制限なく増殖を続けることを確認した。細胞増殖に抑制的な影響を与える因子を調べた結果、女性ホルモンであるプロゲステロンが細胞増殖の抑制とアポトーシスを促進することを示すことができた。これらを引き起こすシグナル経路を調べた結果、小胞体ストレス経路のマーカーである ATF4 や ATF6、CHOP の発現を有意に増加させることがわかった。したがって、プロゲステロンは神経芽腫に対して小胞体ストレスを誘発してアポトーシスを引き起こすことがわかった。現在は神経芽腫モデルマウスに、プロゲステロンの合成ホルモン剤であるアルトレノゲストを経口投与して、神経芽腫の発症が抑制されるか調べている。もし抑制することができれば、ヒトへ適応させることも期待でき、新たな治療方法の開発に貢献できると考えている。

発表論文

第 48 回日本分子生物学会年会でポスター発表（2025 年 12 月 3 日）．発表タイトルは，「Effects of progesterone and altrenogest on neuroblastoma cells」.

F-28
肝細胞癌におけるインテグレーター複合体サブユニット６の発現調節による生物学的悪性度の検討

研究組織

共同研究代表者：菅野　啓司
（広島大学病院総合内科・総合診療科：准教授）

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

肝細胞癌（HCC）は依然として予後不良の悪性腫瘍であり、既存の全身薬物療法には適応や奏効率、副作用の点で限界があることから、新規治療戦略の開発が求められている。上皮間葉転換（EMT）は腫瘍の浸潤・転移に関与する重要な生物学的過程であり、その制御は治療標的として注目されている。インテグレーター複合体サブユニット6（INTS6）は腫瘍抑制因子として知られるが、HCCにおける詳細な機能は十分に解明されていない。本研究では、small activating RNA（saRNA）によるINTS6発現誘導がHCCの悪性形質に与える影響を検討した。

TCGAデータ解析の結果、INTS6発現は病期や組織学的悪性度とは関連を示さなかったが、低発現群では無病生存期間の有意な短縮および保存的治療後の予後不良が認められ、再発・治療抵抗性との関連が示唆された。Huh7細胞を用いた*in vitro*解析では、INTS6抑制により*β*-cateninおよび間葉系マーカーの発現が増加しEMTが促進された一方、saRNAによるINTS6誘導はこれらを抑制した。さらに、INTS6誘導は細胞の遊走・浸潤能および増殖能を抑制し、細胞周期のG0/G1期停止と増殖関連遺伝子の発現低下を伴っていた。また、ソラフェニブに対する薬剤感受性も増強し、アポトーシスおよびネクローシスの増加が認められた。

以上より、INTS6はEMT抑制を介してHCCの悪性度を低下させるとともに、薬剤感受性を向上させることが示された。saRNAによるINTS6発現誘導は、新たな分子標的治療として臨床応用が期待される。

発表論文

発表論文

Integrator Complex Subunit 6 Regulates Biological Nature of Hepatocellular Carcinoma by Modulating Epithelial-Mesenchymal Transition. Yonezawa S, Kanno K, Shiozaki M, Sugiyama M, Ito M. Curr Issues Mol Biol. 2025 Sep 9;47(9):733.

学会発表

肝細胞癌におけるインテグレーター複合体サブユニット6の役割と治療への応用．米澤さやか, 菅野啓司, 伊藤公訓, JDDW 2025（兵庫）

F-29
ARDS における部分的筋弛緩薬による自発呼吸努力の調整を介した肺横隔膜保護戦略

研究組織
共同研究代表者：島谷　竜俊
（広島大学大学院救急集中治療医学：研究員）
受入研究代表者：一戸　辰夫
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本研究は、急性呼吸促迫症候群（ARDS）における自発呼吸努力が、肺保護（Lung protective ventilation）の観点から肺傷害を増悪させる「患者自給的肺損傷（PSILI）」、および「人工呼吸器誘発性横隔膜機能不全（VIDD）」にどのように関与するかを解明することを目的としています。

現在、ウサギを用いた ARDS モデルを作成し、自発呼吸努力のモニタリング下での生理学的現象の評価を行っています。具体的には、完全筋弛緩薬投与群と部分筋弛緩薬投与群の 2 群に分け、呼吸努力の強弱が肺および横隔膜の生理学的指標に与える影響を比較・検証中です。

今後は、摘出した肺および横隔膜組織を用いて、Morphometry 解析、免疫染色（IL-6, Caspase-3, MuRF-1 等）、および電子顕微鏡による組織学的評価を進める予定です。これにより、自発呼吸努力が組織レベルで引き起こす炎症や萎縮のメカニズムを詳細に分析し、適切な呼吸管理戦略の構築を目指します。

発表論文

現在，動物モデルを用いた生理学的データの収集および組織標本の解析を継続しており，研究は進行段階にあります。現時点では，主要な評価項目である組織学的解析やバイオマーカーの測定結果が確定するに至っておらず，有意な結論を得るためのデータ蓄積を行っている状況です。そのため，学会発表や論文投稿に至る成果はまだ得られていませんが，データが整い次第，速やかに成果の公表を行う予定です。

F-30
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
（広島大学大学院医系科学研究科：助教）
宮内　俊介
（広島大学保健管理センター：助教）
宮本　翔伍
（広島大学大学院医系科学研究科：医科診療医）
古谷　元樹
（広島大学大学院医系科学研究科：助教）
坂井　拓海
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
中島　美佳
（広島大学大学院医系科学研究科：技術員）
石田　俊介
（広島大学病院循環器診療科：クリニカルスタッフ）
受入研究代表者：田代　聡
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

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 αsubunit（*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-31
能動的低代謝により達成される冬眠動物の骨格筋恒常性維持機構の解明

研究組織

共同研究代表者：宮崎　充功
（広島大学大学院医系科学研究科：准教授）
受入研究代表者：谷本　圭司
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

本共同研究では、冬眠動物が長期間の不活動状態にもかかわらず骨格筋量を維持できる生理機構の解明を目的として、特に骨格筋サテライト細胞の低温応答性に着目した解析を行った。近年、我々は冬眠動物における筋恒常性維持の分子基盤を明らかにするため、ハムスターを中心とした小型冬眠哺乳類の骨格筋幹細胞を用いた研究を進めている。その成果の一部として、冬眠動物由来サテライト細胞が低温ストレスに対して高い細胞生存性を示すことを明らかにし、その背景に抗酸化酵素 GPX4 の高発現によるフェロトーシス抑制機構が関与する可能性を示した。また RNA-seq 解析により、低温曝露下では筋分化や筋構造形成に関与する遺伝子群が広範に抑制されることが明らかとなり、冬眠期には筋幹細胞の生存性を維持しつつも筋分化プログラムを抑制することで組織恒常性を維持する可能性が示唆された。さらに *in vivo* 解析では、冬眠期のハムスターにおいて筋損傷後の再生反応が著しく遅延することを確認し、サテライト細胞の活性化や炎症細胞浸潤が抑制されることを見出した。これらの成果は、冬眠動物における「細胞の生存維持と再生抑制の分離」という特徴的な適応戦略を示すものであり、2025 年に国際誌 The FASEB Journal に報告した。

今後は、本研究で同定された低温応答遺伝子群や抗酸化機構の機能解析をさらに進め、冬眠動物特有の骨格筋萎縮耐性機構の分子実体を明らかにする予定である。特に、冬眠動物において観察された低温耐性および筋分化抑制機構が非冬眠哺乳類においても再現可能かを検証し、骨格筋萎縮やサルコペニアの新規予防・治療戦略への応用可能性を検討する。

発表論文

Miyaji T, Kasuya R, Monden M, Tamura Y, Shimozuru M, Tsubota T, Tsukamoto D, Li G, Kawano S, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Watanabe M, Miyazaki M. Cold-induced

suppression of myogenesis in skeletal muscle stem cells contributes to delayed muscle regeneration during hibernation. The FASEB Journal. 2025;39:e71297. https://doi.org/10.1096/fj.202502651R

本共同研究の成果の一部として得られた結果を報告した。

F-32
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）
Akhmet Seidakhmetov
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
石川　聖
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
久保河内　真利菜
（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：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

本研究では、移植免疫または腫瘍免疫における同種異系抗原や腫瘍免疫関連抗原に対する免疫応答を *in vitro* で評価するシステムを確立し、応答リンパ球の機能解析と制御法の開発、腫瘍免疫応答の機序解明を目指した基礎研究を実施することを目的とする。標的細胞の抗原表出を維持しつつ、増殖・免疫応答を抑制するために放射線照射を必要とする。標的細胞の処理方法として、今年度は、薬剤処理による標的細胞への影響との比較を行った。

腫瘍免疫応答については、種々のマウスあるいはヒト腫瘍細胞株を用い、いずれも放射線照射ののち、これらを標的細胞として、各種免疫担当細胞の免疫応答性について *in vitro* 培養系でフローサイトメトリーによる解析を行った。また、エクソソームなど細胞外因子の解析には、イメージングアナライザーによる機能因子解析を実施した。

臓器移植における免疫抑制療法は、獲得免疫をターゲットにした非特異的免疫抑制療法が主体であったが、抗原特異的免疫応答性の評価システムの確立によって、移植抗原に対する新たな特異的免疫抑制療法の開発に繋がり、臓器移植後の個別化免疫抑制療法に有効な検査法となりうる。腫瘍免疫においては、タンパク抗原に加え、糖鎖抗原も免疫の標的となるが、各種免疫担当細胞における免疫促進/抑制機構を解明することを引き続き目指す。

発表論文

なし

F-33
遺伝子発現誘導系の確立

研究組織
共同研究代表者：藤井　輝久
（広島大学病院輸血部：准教授）
共同研究者：山﨑　尚也
（広島大学病院輸血部：助教）
石田　誠子
（広島大学病院輸血部：医科診療医）
中十　奈苗
（広島大学病院輸血部：契約臨床検査技師）
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

がん診療における個別化治療の重要性は数十年前から指摘されてきたが、近年、がんのゲノムレベルでの解析が進み、医療現場でも治療選択に用いられるようになってきた。しかし、患者の腫瘍のゲノム解析の結果、それにマッチする治療薬が見つかり、かつ、治療で腫瘍が縮小する例は数％と非常に低い。また、縮小しても再発し、結局は数ヶ月の延命にしかならない場合が多い。われわれは、個々の遺伝子変異に特化した治療法ではなく、患者検体から得た情報をもとに、細胞レベルでのがんの特異的挙動をターゲットとした新規治療法の開発を手掛けている。がん細胞の誕生を阻止、またはがん細胞のみを不活性化、除去することが可能であると示唆する実験結果をもとに、いくつかの方法を試している。

発表論文

なし

F-34
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
（広島大学大学院医系科学研究科：教授）
共同研究者：Danshiitsoodol Narandalai
（広島大学大学院医系科学研究科：准教授）
野田　正文
（広島大学大学院医系科学研究科：准教授）
受入研究代表者：谷本　圭司
（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

膵臓がんは悪性度の高い腫瘍であり、残念ながら現代医療においても早期発見が非常に難しく進行も早いのが特徴である。日本では年間約4万人が新たに膵臓がんとして診断されており、がん死亡の臓器別順位では第4位である。今回の研究では、植物由来乳酸菌 Lactobacillus plantarum SN13T 株を薬用植物ステビアのエキスにて発酵し、その抽出物の抗がん作用を研究した。その結果、SN13T 株ステビアエキスにて培養すると、未発酵エキスと比較して、膵臓がん細胞 PANC-1 に対する強い細胞毒性が示された。さらに、細胞運動阻害活性にて、発酵抽出物は PANC-1 細胞の増殖を阻害することがわかった。また、活性物質の精製を行い、ステビア発酵抽出物に含まれる有効成分はクロロゲン酸メチルエステル（CAME）であることを確認した。フローサイトメトリー分析により、CAME は PANC-1 細胞を G0/G1 期で停止させ、アポトーシスを誘導することが示された。さらに、CAME はプロアポトーシス遺伝子である Bax、Bad、カスパーゼ-3/9、シトクロム c、E-カドヘリンの発現を上方制御する一方で、抗アポトーシス遺伝子である *Bcl-2* 遺伝子の発現を下方制御することがわかった。

発表論文

Zhang R, Danshiitsoodol N, Noda M, Yonezawa S, Kanno K, Sugiyama M. Stevia Leaf Extract Fermented with Plant-Derived Lactobacillus plantarum SN13T Displays Anticancer Activity to Pancreatic Cancer PANC-1 Cell Line. Int J Mol Sci. Apr 28;26(9):4186. (2025)

F-35
がん治療時の口内炎・唾液腺炎・皮膚炎に対する新規治療薬剤の検討

研究組織

共同研究代表者：原田　耕志
（広島都市学園大学健康科学部看護学科：教授）

共同研究者：Tarannum Ferdous
（広島都市学園大学健康科学部看護学科：非常勤研究員）

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

ICR マウスを用いて、3 回 / 週、5-fluorouracil（5-FU）；40mg/kg を腹腔内投与下に、50% 酢酸を舌に 30 秒間塗布することで舌炎を作成する舌炎モデルを利用して、アロンキュアデンタル（東亞合成）、低毒性アロンキュアデンタル（東亞合成）、改良型アロンキュアデンタル（東亞合成）の口内炎や唾液腺炎に対する有効性を、既存の商品であるアフタッチ（佐藤製薬）、トラフルダイレクト（第一三共ヘルスケア）と比較検討した。炭酸ガス過剰投与による安楽死の後に、舌および唾液腺を摘出し、舌炎の改善はトルイジンブルー染色を行うことで評価し、またホルマリン固定後パラフィンブロックを作製し、HE 染色を行うことで評価した。唾液腺は摘出後に重量を測定し、メジャーと共に写真撮影を行い、同様にホルマリン固定後パラフィンブロックを作製し、HE 染色を行うことで評価した。

その結果、5-FU 投与と酢酸塗布のみを行なったコントロール群と比較して、治療群はすべて口内炎が治癒傾向にあったが、改良型アロンキュアデンタル、低毒性アロンキュアデンタル、アロンキュアデンタル、トラフルダイレクトアフタッチの順に口内炎に対する治癒促進効果が認められた。唾液腺に関してはコントロール群では唾液腺の萎縮が顕著であったが、改良型アロンキュアデンタル、低毒性アロンキュアデンタル、アロンキュアデンタル、トラフルダイレクト、アフタッチの順に、唾液腺の萎縮が改善した。

考察として、口内炎部への貼付時間に各試作品や商品で差異がある可能性は否定できない。実際には貼付後 1 時間、イソフルレン麻酔下で眠らせるため、その間には剥離・脱落することは考え難いが、実際に自らの口腔内に貼付して試してみると、アフタッチは固く、溶解するまで剥離・脱落しやすく、トラフルダイレクトはアフタッチ程は固くなく、貼付しやすいが、アロンキュアデンタルと比較すると剥離・脱落しやすい。3 種類のアロンキュアデンタルは、非常に貼付しやすく短時間で溶解して貼付部を覆うことができた。現在市販されているアロンキュアデンタルと比較して、低毒性アロンキュアデンタルは炎症を惹起しづらく、改良型アロンキュアデンタルの貼付性は極めて優れていて、剥離・脱落しづらい設計となっている。マウス舌炎部をカバーすることで、顕著に唾液腺の萎縮を改善できていたことは驚きであった。

発表論文

第 64 回日本癌治療学会学術集会（2026 年 10 月 22 日～24 日，神戸）において発表予定である。

F-36
TP53 変異乳癌における 14-3-3γ/MDMX 結合阻害による浸潤能抑制と新規治療戦略

研究組織

共同研究代表者：平岡　恵美子
（県立広島病院乳腺外科：専門研究員）

受入研究代表者：岡田　守人
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

1. 研究目的

乳癌細胞株における 14-3-3 阻害剤ジフォペインの抗腫瘍効果を評価し、特に *TP53* 遺伝子状態の違いがアポトーシス誘導に与える影響を検討した。

2. 使用細胞株

- MCF7：TP53 野生型
- MDA-MB-231：TP53 変異型

3. 実験概要

ドキソルビシン単独群と、ドキソルビシン＋ジフォペイン併用群を比較し、

- RNA-seq
- フローサイトメトリー（アポトーシス解析）
- ウェスタンブロッティング（Cleaved PARP）

を実施した。

4. 結果

4-1. RNA-seq

- MCF7（TP53 野生型）：ドキソルビシン＋ジフォペイン併用により、アポトーシス関連遺伝子群の発現上昇を認めた。
- MDA-MB-231（TP53 変異型）：同条件でもアポトーシス関連遺伝子の誘導は乏しく、抵抗性を示した。

4-2. フローサイトメトリー

- MCF7：併用群でアポトーシス細胞が明らかに増加。
- MDA-MB-231：顕著な増加は認められず。

4-3. ウェスタンブロッティング

- MCF7：併用群で Cleaved PARP の明確な上昇を確認。
- MDA-MB-231：Cleaved PARP の誘導は認められなかった。

5. 考察

MCF7 で認められたアポトーシス関連遺伝子の誘導は、TP53 が正常に機能していることに依存する可能性が高い。一方、TP53 変異型である MDA-MB-231 は、ジフォペイン存在下でもドキソルビシンに対してアポトーシス抵抗性を示した。これらの結果から、TP53 の状態がジフォペイン併用時のアポトーシス誘導の鍵となることが示唆された。

6. 今後の展望

RNA-seq で MCF7 において上昇したアポトーシス関連遺伝子群をターゲットとし、

- siRNA などによる抑制実験
- 経路解析

を行い、ジフォペインの作用機序をさらに明確化する予定である。

発表論文

国際学会

ポスター発表

Emiko Hiraoka, Hideo Shigematsu, Marino Teshima, Momoko Takaya, Mutsumi Fujimoto, Haruka Ikejiri, Ai Amioka, Shinsuke Sasada, Morihito Okada. TP53-Dependent and -Independent Transcriptomic Responses to Pan-14-3-3 Inhibition Under DNA Damage in Breast Cancer Cells. The 2025 San Antonio Breast Cancer Symposium®, San Antonio, USA, December 10, 2025.

F-37
超音波骨折治療（LIPUS）が廃用性萎縮に及ぼす影響の検討

研究組織
共同研究代表者：吉本　哲也
（広島大学病院口腔検査センター：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

低出力パルス波超音波（LIPUS）が骨粗鬆症の予防に与える影響を検討することを目的として、本研究を実施した。骨粗鬆症モデルとして尾部懸垂（hindlimb unloading: HLU）マウスを用い、LIPUS 刺激を連日施行した。

尾部懸垂 14 日後に大腿骨の骨量をマイクロ CT により評価した結果、LIPUS 施行群では非施行 HLU 群と比較して、海綿骨および皮質骨の骨量減少が有意に抑制されていた。一方で、その抑制効果は非懸垂コントロール群の骨量には完全には回復せず、部分的な改善にとどまった。

骨代謝動態の変化を解析するため、TRAP 染色による破骨細胞および免疫組織化学染色による Osteocalcin 陽性骨芽細胞を評価した。その結果、LIPUS 施行 HLU 群では、非施行 HLU 群と比較して破骨細胞数の有意な減少と骨芽細胞数の有意な増加が認められた。これらの結果は、LIPUS が骨吸収を抑制するとともに骨形成を促進することで、骨リモデリングバランスを骨形成優位へとシフトさせる可能性を示唆する。

さらに、LIPUS が血管新生を促進することに着目し、外骨膜領域における血管構造の変化を解析した。Endomucin 陽性内皮細胞および αSMA 陽性血管平滑筋細胞を指標として評価した結果、LIPUS 施行 HLU 群においてこれらの細胞数が有意に増加していた。また、血管ネットワークの構造解析により、血管ループ数およびループ面積が有意に増加していることが明らかとなった。

加えて、これらの血管パラメータ（Endomucin 陽性細胞数、αSMA 陽性細胞数、ループ数、ループ面積）は、骨量指標（BV/TV など）と有意な正の相関を示した。

以上の結果より、LIPUS は機械刺激を介して血管新生を促進し、骨血管連関（angiogenesis-osteogenesis coupling）を強化することで、尾部懸垂に伴う骨量減少を抑制する可能性が示唆された。現在、論文化に向けて執筆中である。

F-38
腸管炎症および肥満の制御におけるタフト細胞の役割に関する研究

研究組織
共同研究代表者：鈴木　卓弥
（広島大学大学院統合生命科学研究科：教授）
受入研究代表者：進藤　岳郎
（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

腸管は多量の外来抗原や微生物に恒常的に曝露される場であり、それらの侵入を監視･排除する生体防御（バリア）の要である。腸管バリアは上皮細胞と粘膜免疫系の精緻なクロストークにより維持されており、その破綻は腸管炎症のみならず、肥満などの全身性代謝異常にも関与することが知られている。腸管上皮は多様な細胞から構成されるが、タフト細胞は全上皮の 1％未満を占める稀少な細胞である。近年、タフト細胞は腸管内の化学物質や異物を感知するセンサーとして機能するとともに、免疫応答を統括する役割を担うことが提案されている。そこで本研究では、食物繊維による腸管炎症および肥満制御におけるタフト細胞の役割と分子機構の解明を目的とした。今年度は遺伝子組換えマウスの作製が間に合わなかったため、腸管バリア機能に関する検討を中心に実施した。野生型マウスにペクチン、サイリウム、大豆繊維を摂取させたところ、小腸においてRELMβなどの抗菌ペプチド発現が増加した。さらに、タフト細胞由来サイトカイン IL-25、タフト細胞マーカー、および 2 型自然リンパ球由来 IL-13 の遺伝子発現も上昇した。一方、これらの変化はタフト細胞欠損マウス（Pou2f3 欠損）では認められなかった。以上より、一部の食物繊維は小腸上皮のタフト細胞に感知され、タフト細胞―2 型自然リンパ球―上皮細胞経路を介して抗菌ペプチド産生を促進し､腸管バリアを強化する可能性が示された。本研究は、食物繊維の新たな生理機能とその作用機序の理解に資するものである。今後は大腸炎モデルおよび食餌誘導性肥満モデルを用い、疾患との関連をさらに検討する予定である。

発表論文

発表論文

該当なし

学会発表

1. 平澤舞彩　他，グルコマンナンの摂取は，盲腸上皮におけるメカノセンサー Piezo1 を介してムチン産生を

増加させる，第 79 回日本栄養・食糧学会大会
2. 石井南葵　他，食物繊維サイリウムは，タフト細胞が発現する TRPM5 シグナルを介して小腸における抗菌ペプチド産生を増大する，第 79 回日本栄養・食糧学会大会
3. 石井南葵　他，Interleukin-13 は JAK1/2-STAT6 経路を介してマウス小腸オルガノイドの抗菌ペプチド（SPRR2A, RELMβ）産生を誘導する，第 28 回 Hindgut Club Japan シンポジウム
4. 柳知里　他，食物繊維ペクチンはタフト細胞―ILC2 軸を介して小腸上皮の抗菌ペプチド産生を増加する，日本食物繊維学会　第 30 回学術集会

招待講演

1. 鈴木卓弥，腸管における食物繊維の認識と抗菌ペプチド産生の制御，第 79 回　日本栄養・食糧学会大会　分野交流シンポジウム
2. 鈴木卓弥，食物繊維による新たな生体防御戦略：タフト細胞を介した抗菌ペプチド誘導機構，日本栄養・食糧学会　中国・四国支部大会

F-39
消化器癌に対する癌ゲノム解析および circulation tumor DNA の解析

研究組織

共同研究代表者：卜部　祐司
（広島大学病院消化器内科：講師）
共同研究者：瀧川　英彦
（広島大学病院内視鏡診療科：助教）
北台　友貴
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
宇田　昂弘
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
三浦　崚一
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
平野　千由季
（広島大学大学院医系科学研究科：職員）
坂宮　順子
（広島大学病院消化器診療科：職員）
大野　敦司
（広島大学大学院医系科学研究科：助教）
沼田　倫子
（広島大学病院消化器診療科：職員）
長尾　暁憲
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
辺　際媛
（広島大学大学院医系科学研究科：大学院生）
末田　咲
（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：笹谷　めぐみ
（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究内容・研究成果・今後の展望

消化器癌（食道癌・胃癌・大腸癌）症例を対象として、FFPE 切片からの DNA 抽出を行い、がんゲノム解析および circulating tumor DNA（ctDNA）解析を実施した。腫瘍部位は病理学的評価に基づき、マクロダイセクションまたはレーザーマイクロダイセクションにより選択的に切り出し、腫瘍細胞含有率を高めたうえでゲノム DNA（gDNA）を抽出した。抽出 DNA は濃度・純度・断片長などの品質評価を行い、基準を満たした検体についてがん関連遺伝子パネルを用いたライブラリを作成した。その後、次世代シークエンサーによるディープシークエンスを実施し、現在は得られたシークエンスデータのアライメントおよびマッピ

ングを行い、体細胞バリアントの検出とアノテーション解析を進めている。今後はこれらの分子学的データを各症例の臨床病理学的背景と統合的に解析し、症例ごとのゲノム景観および分子サブタイプの特徴を明らかにする予定である。

発表論文

今年は研究成果を論文化，学会発表できていない。来年度にこれらを行う予定である。

≪付　　録≫

【2025 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。

2022 年度からは拠点ネットワークとして継続認定され、第 2 期拠点事業を開始しました。

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、2025 年度から、福島原発事故対応プロジェクト課題に「放射線災害・社会安全管理」（キーワード：放射線被ばく医療体制・リスクマネジメント・避難マネジメント / シミュレーション・複合災害）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

⑴　福島原発事故対応プロジェクト課題

①　低線量・低線量率放射線の影響に関する研究

②　内部被ばくの診断・治療法の開発

③　放射線防護剤の開発研究

④　放射線災害におけるリスクコミュニケーションのあり方等に関する研究

⑤　放射線災害・社会安全管理

⑵　重点プロジェクト課題

①　ゲノム損傷修復の分子機構に関する研究

②　放射線発がん機構とがん治療開発に関する研究

③　放射線災害医療開発の基礎的研究

④　被ばく医療の改善に向けた再生医学的基礎研究

⑤　放射線災害における健康影響と健康リスク評価研究

⑥　RI の医療への応用

⑦　医療放射線研究

⑶　自由研究課題

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

3　申請資格

2025 年 4 月 1 日の時点で、大学・研究機関の研究者、大学院生[※1)※2)] 又はこれらに相当する方を対象とします。
ただし、本拠点ネットワークを構成する 3 拠点機関に所属する研究者は、申請資格がありません。

※1) 大学院生は申請書に指導教員名（研究室の主宰者名）を記載してください。

※2) 申請時に申請書記載の研究室へ既に正規過程学生として所属していること。（入学見込みは不可）

4　研究期間

2025 年 4 月 1 日から 2026 年 3 月 31 日までの間

5　申請書類

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

⑴　放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究申請書（様式 1）

⑵　誓約書（様式 2）

⑶　承諾書（様式 3）※3)

※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　申請方法

「放射線災害・医科学研究拠点　共同利用・共同研究 申請書」公募マイページにて新規ユーザー登録を行い、ログイン ID を取得してください。

取得した ID で公募マイページログイン後、申請書・誓約書・承諾書を作成し、オンラインシステムから提出してください。

※　申請件数は、一研究室あたり 4 件までとします。
　（5 件目からは自由研究課題（研究費配分なし）に申請してください。）

※　同一研究室から類似した研究テーマでの複数申請はご遠慮ください。

※　新規課題として申請の際は、終了した課題または継続中の課題と類似していないかご確認ください。

7　申請締切

2024 年 12 月 2 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（2024 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　各種変更手続き

（共同研究代表者の所属等の変更・共同研究者の追加・受入研究者の変更）

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、共同研究者を追加する場合、やむを得ない事情により受入研究者を変更する場合は、マイページにログイン後、「変更届」のページにて必要事項を記入のうえ、拠点本部事務局までオンラインシステムから提出してください。

11　採択決定後の辞退：辞退届

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、マイページにログイン後、「辞退届」のページにて必要事項を記入のうえ、拠点本部事務局までオンラインシステムから提出してください。

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。

12　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・提出方法などについては、後日連絡いたします。

成果報告は、2026 年度に公開する予定です。

13　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.」

14　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。

15　研究倫理の遵守

共同研究を実施するに当たり、関係する国の法令等を遵守し、事業を適正かつ効率的に実施するよう努めなければなりません。

特に、不正行為、不正使用及び不正受給を防止する措置を講じることが求められています。

そのため、共同研究者には、以下のとおり研究倫理教育の受講を義務付けています。

⑴　所属研究機関等が定める研究倫理教育の受講

⑵　所属研究機関等が研究倫理教育について定めていない場合は、受入研究代表所属する拠点機関が定める研究倫理教育の受講

16　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。

17　その他

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

18　問合せ窓口

⑴　広島大学

〒 734-8553　広島市南区霞 1 丁目 2 番 3 号

広島大学霞地区運営支援部総務グループ（拠点本部事務局）

℡ 082-257-5829

⑵　長崎大学

〒 852-8523　長崎市坂本 1 丁目 12 番 4 号

長崎大学生命医科学域・研究所事務部総務課企画担当

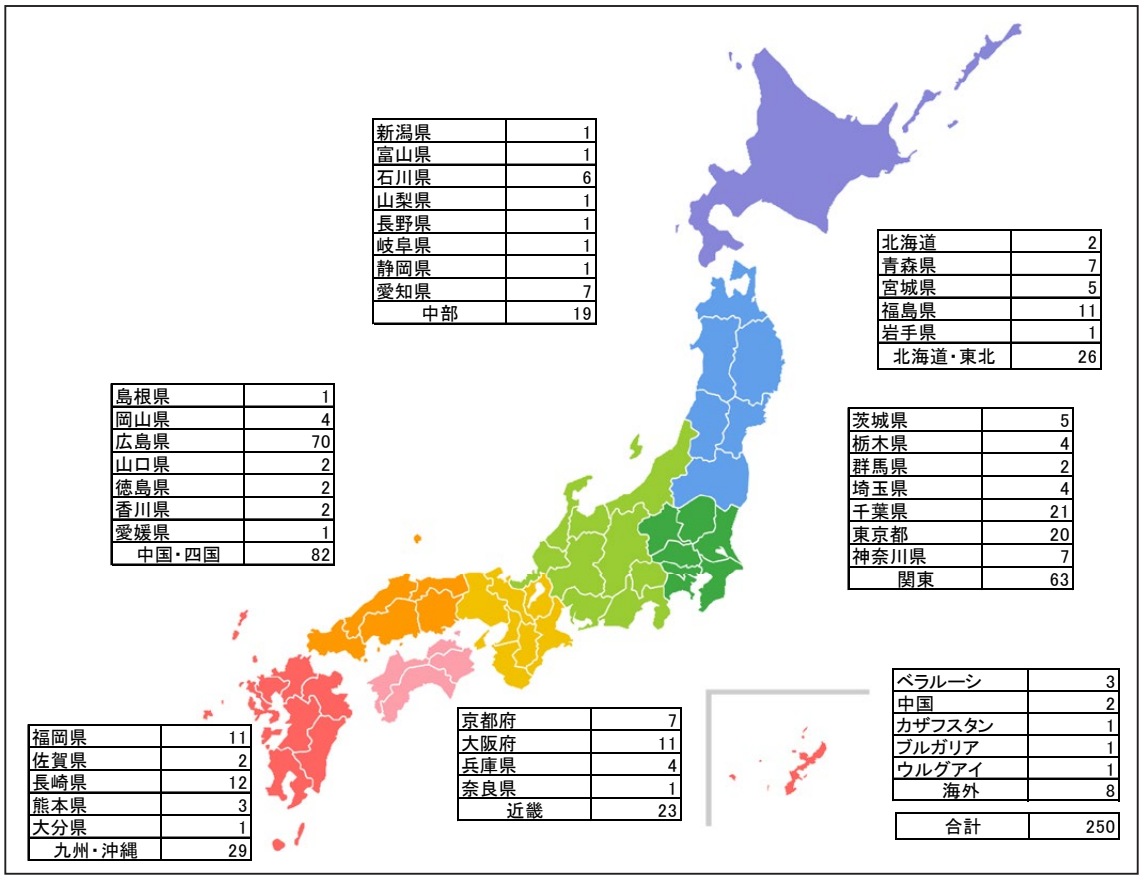
℡ 095-819-7195

(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研究推進係

TEL 024-547-1794



新潟県	1
富山県	1
石川県	6
山梨県	1
長野県	1
岐阜県	1
静岡県	1
愛知県	7
中部	19

北海道	2
青森県	7
宮城県	5
福島県	11
岩手県	1
北海道・東北	26

島根県	1
岡山県	4
広島県	70
山口県	2
徳島県	2
香川県	2
愛媛県	1
中国・四国	82

茨城県	5
栃木県	4
群馬県	2
埼玉県	4
千葉県	21
東京都	20
神奈川県	7
関東	63

福岡県	11
佐賀県	2
長崎県	12
熊本県	3
大分県	1
九州・沖縄	29

京都府	7
大阪府	11
兵庫県	4
奈良県	1
近畿	23

ベラルーシ	3
中国	2
カザフスタン	1
ブルガリア	1
ウルグアイ	1
海外	8

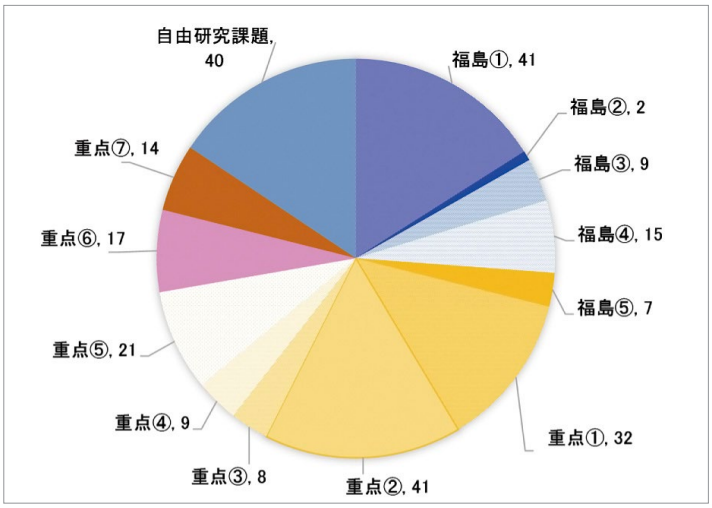
合計	250

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
⑤放射線災害・社会安全管理

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．2025年度トライアングルプロジェクト

目　　次

2025 年度トライアングルプロジェクト採択課題一覧 235

2025 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 240

放射線障害医療 274

放射線災害の社会影響と放射線防護 314

医療放射線研究 337

≪付録≫

トライアングルプロジェクトについて 357

2025年度トライアングルプロジェクト
採択課題一覧

2025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】

T25-01-001	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	
T25-01-002	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	
T25-01-003	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	
T25-01-004	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	阿久津シルビア夏子	広島大学	石川　徹夫 大平　哲也 佐藤　真紀 鈴木　　聡
		坂井　　晃	福島県立医科大学	
T25-01-005	ゲノム編集法を用いた放射線感受性細胞の作製と解析	久米　広大	広島大学	なし
		阿久津シルビア夏子	広島大学	
		吉浦孝一郎	長崎大学	
T25-01-006	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	笹谷めぐみ	広島大学	なし
		坂井　　晃	福島県立医科大学	
T25-01-007	分光学技術による線量推定法の模索	渡邉　朋信	広島大学	藤田　英明
		右近　直之	福島県立医科大学	
T25-01-008	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	織内　　昇
		趙　　松吉	福島県立医科大学	
T25-01-009	組織幹細胞とミトコンドリア代謝の変化から低線量放射線の生体影響を捉える	笹谷めぐみ	広島大学	なし
		李　　桃生	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
T25-01-010	若年者甲状腺がんの発症・進展に関連する分子機序の解明	光武　範吏	長崎大学	なし
		古屋　文彦	福島県立医科大学	
T25-01-011	Imaging flow cytometer を用いた多検体自動微小核解析による生物学的線量評価手法の確立	浅野　孝基	広島大学	なし
		横山　須美	長崎大学	
		中山　　亮	福島県立医科大学	

【放射線障害医療】

T25-02-012	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	河野　浩二 鈴木　義行 小早川雅男 菊田　　敦 下村　健寿 鈴木　弘行
		大戸　　斉	福島県立医科大学	
T25-02-013	低酸素応答シグナルと放射線障害医療	谷本　圭司	広島大学	なし
		李　　桃生	長崎大学	
T25-02-014	動物モデルを用いた甲状腺がんの研究	神沼　　修	広島大学	なし
		林田　直美	長崎大学	
		松山　睦美	長崎大学	
T25-02-015	緊急被ばくに対する再生医療体制の確立	東　　幸仁	広島大学	なし
		李　　桃生	長崎大学	
		石田　隆史	福島県立医科大学	
		竹石　恭知	福島県立医科大学	
T25-02-016	放射線誘発 MDS の発症機序の解明	一戸　辰夫	広島大学	なし
		神沼　　修	広島大学	
		宮﨑　泰司	長崎大学	
T25-02-017	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	
T25-02-018	放射線障害時国内未承認薬剤・治療のコンパッショネートユースとその準備のための研究	光武　範吏	長崎大学	なし
		長谷川有史	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
T25-02-019	新規高解像マルチオミクス解析を用いた放射線皮膚障害の機能解析	進藤　岳郎	広島大学	なし
		森　　亮一	長崎大学	

【放射線災害の社会影響と放射線防護】

T25-03-020	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	
T25-03-021	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	中山　千尋
		廣田　誠子	広島大学	
		安村　誠司	福島県立医科大学	
T25-03-022	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	
T25-03-023	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	
T25-03-024	放射線リスクコミュニケータ育成のための能動的学習手法に関する研究	横山　須美	長崎大学	広藤　喜章
		大葉　　隆	福島県立医科大学	
T25-03-025	原爆被爆者の医療統合アーカイブズの構築に関する研究	吉永　信治	広島大学	なし
		久保田明子	広島大学	
		三根眞理子	長崎大学	
		横田　賢一	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

【医療放射線研究】

T25-04-026	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	
T25-04-027	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	
T25-04-028	アルファカメラと SPECT 診断を用いたドジメトリーの融合とモンテカルロシミュレーションによる理論予測との比較による放射線障害の予測	井手口怜子	長崎大学	なし
		鷲山　幸信	福島県立医科大学	
		右近　直之	福島県立医科大学	
T25-04-029	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	織内　　昇
		右近　直之	福島県立医科大学	

2025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）

研究目的

RI 内用療法の特徴として、β線またはα線を放出する核種で標識した化合物が病変組織または腫瘍細胞に特異的発現する分子・受容体に特異的結合することで、病変細胞または腫瘍細胞に障害をもたらして、治療効果を発揮する。またβ線は低い線エネルギー付与（低 LET）、α線は高い線エネルギー付与（高 LET）という特徴を有すため、β線とα線の組織への影響は異なる。組織中でのβ線またはα線の飛程は短いため、病変周囲組織への影響が少なく、副作用が小さいと考えられている。しかし、標的以外の正常組織に及ぼすβ線またはα線の影響に関する動物実験は少なく、特に各臓器機能に対する長期的な影響に関する詳細なデータは乏しい。本研究では、β線放出（例えば Lu-177、I-131）またはα線放出（例えば At-211）核種で標識した化合物が正常マウスの各組織機能に及ぼす影響を検証することを目的とする。

研究実施内容

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。

2022 年度は、2021 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。

2023 年度は、2022 年度の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 の体内分布を基づいて、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 ^{211}At-MABG と ^{131}I-MIBG の治療効果について、さらに比較検討を行った。

2024 年度は、2023 年度の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 ^{211}At-MABG と ^{131}I-MIBG の治療効果（参考文献 2）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 ^{211}At-MABG の単回投与と反復投与による治療効果について、さらに比較検討を行った。

2025 年度は、2020 年 11 月 4 日～ 2022 年 2 月 9 日間で実施した「正常マウス（BALB/c）における ^{211}At-MABG 拡張型単回投与毒性試験」について、論文にまとめて英文雑誌に掲載させた。

1．研究概要

【目的】

医薬品医療機器総合機構との対面助言に基づき、褐色細胞腫の治療薬としての安全性を確認するため、信頼性基準に適

合した正常マウスにおける ^{211}At-MABG の拡張型単回投与毒性試験を実施した。

【方法】

雌雄性マウス（BALB/c）を対照群、^{211}At-MABG 投与群に分けた。予備毒性試験の結果に基づき、^{211}At-MABG の投与群を低用量（16MBq）、中用量（48MBq）及び高用量（80MBq）群に分けた。対照群と ^{211}At-MABG 投与群では、^{211}At-MABG の溶媒、各々用量の ^{211}At-MABG の投与後、5、14 日及び 35 日間の一般状態観察と体重測定を行った。また各観察期間終了時の血液検査及び病理組織学的検査を行い、対照群と比較した（図 1）。

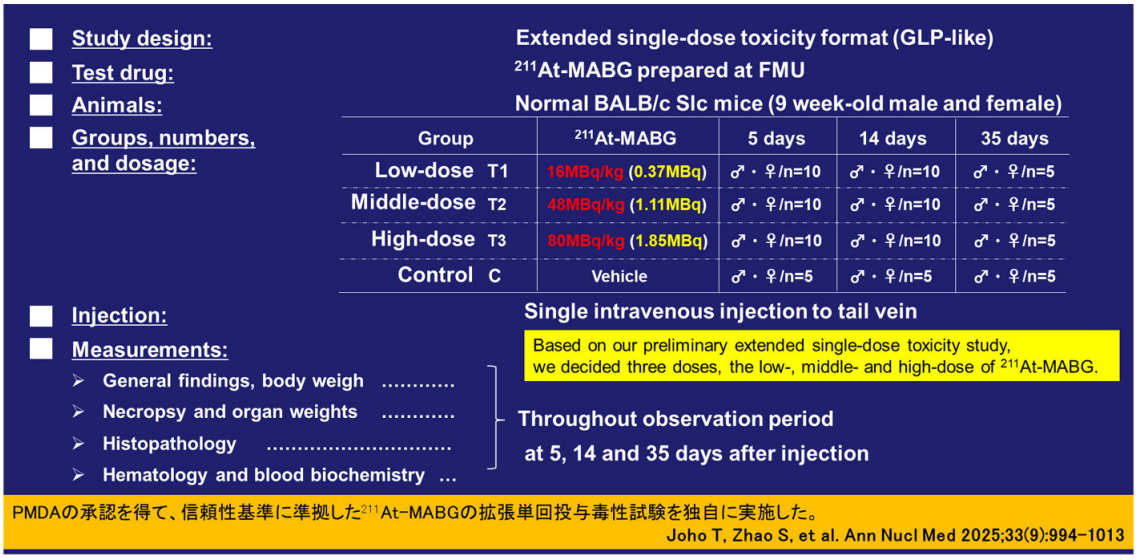


図 1　方法：^{211}At-MABG の非臨床毒性試験のプロトコール

【結果】

高用量群の雌では、一般状態の悪化により 8 日目に 2 匹を切迫安楽死させた。9 日目には 1 匹が自然死した。雌雄ともに一般状態、体重、血液検査結果及び病理組織学的所見は用量依存的に悪化したが、35 日目には回復傾向を示した。

体重：雄・雌性とも対照群と低用量群の間で、体重に有意な差は認められなかった。中用量群および高用量群では、体重は用量依存的に減少したが、11 日目以降は時間とともに増加した（図 2）。

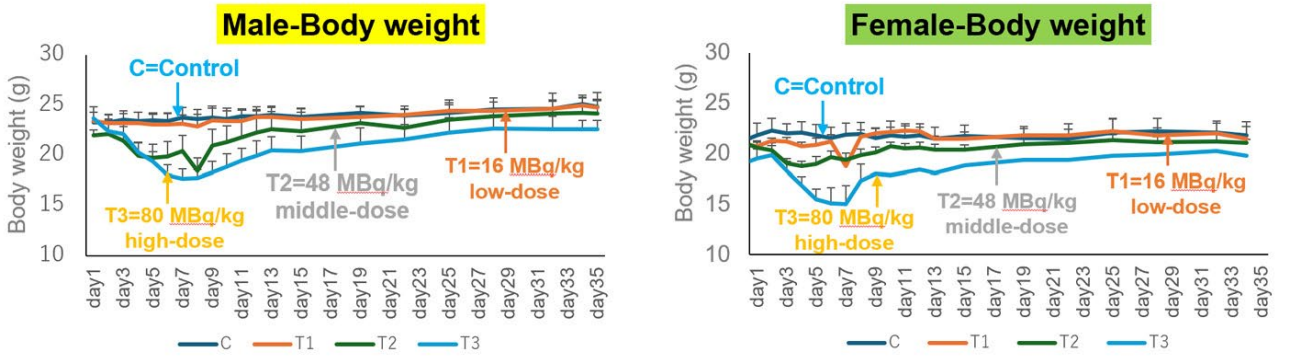


図 2　体重　左図：雄性、右図：雌性

血球：5 日目にマウスの白血球は、雄・雌性とも用量依存的に急な減少が観察されたが、その後回復傾向を示した（図 3）。

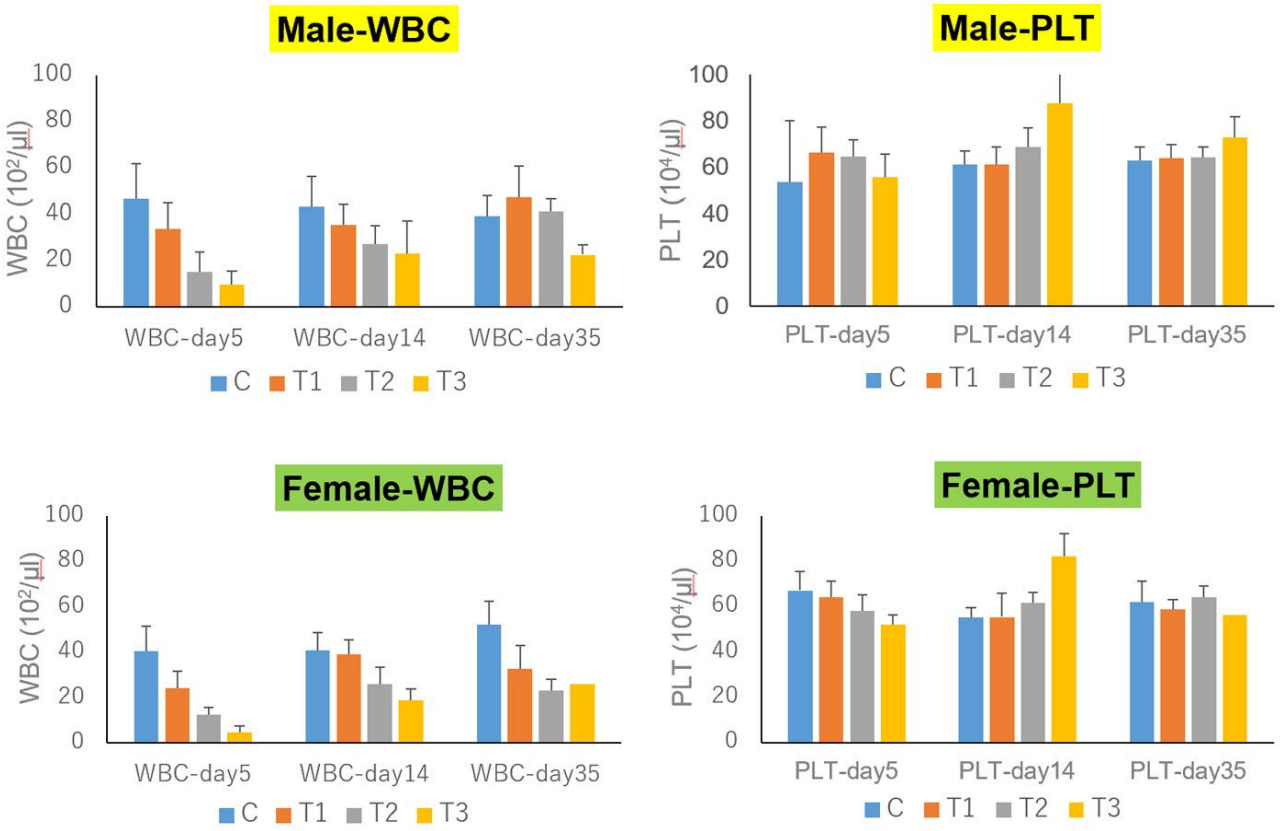


図 3　白血球（WBC）と血小板　上図：雄性、下図：雌性

病理：8 日目切迫安楽死させた雌性高用量投与群では、病理組織学的所見として、大腿骨骨髄における造血細胞の減少、小腸粘膜萎縮・びらんや顎下腺萎縮が認められたが、35 日間観察群の雌性高用量投与群で対照群のレベルまで回復された（図 4）。

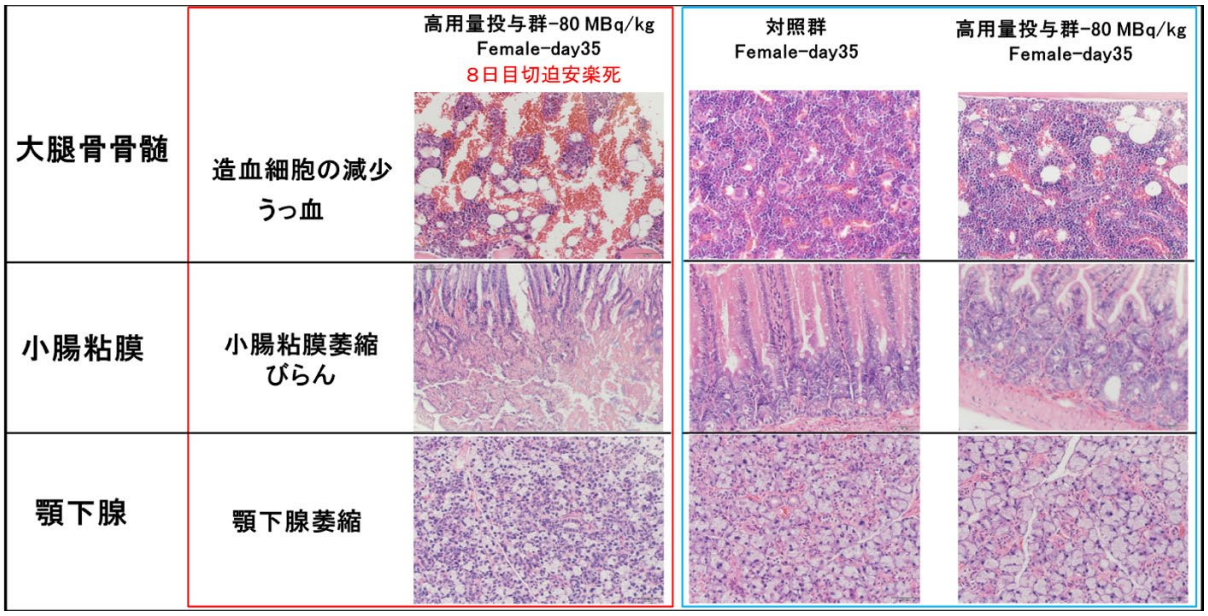


図 4　大腿骨骨髄、小腸粘膜と顎下腺の病理所見　上図：大腿骨骨髄、中図：小腸粘膜、
下図：顎下腺

【まとめ】

高用量群の雌では、一般状態の悪化により 8 日目に 2 匹を切迫安楽死させた。9 日目には 1 匹が自然死した。雌雄ともに一般状態、体重、血液検査結果、臓器重量及び病理組織学的所見は用量依存的に悪化したが、35 日目には回復傾向を示した。

【結論】

本毒性試験においては、動物の 10% 致死量（LD_{10}）はおよそ 80MBq/kg 以上であると推定された。

このように褐色細胞腫の治療薬としての安全性を確認するため、信頼性基準に適合した正常マウスにおける ^{211}At-MABG の拡張型単回投与毒性試験を経て、^{211}At-MABG の第 I 相臨床治験を実施し 2025 年 9 月に終了した。

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}I-MIBG) as companion diagnostic drug for therapeutic alpha-emitting *meta*-^{211}At-astato-benzylguanidine (^{211}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
2. **Zhao S**, Yoshinaga K, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Gao F, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H. Effects and safety of alpha-emitting meta-^{211}At-astato-benzylguanidine (^{211}At-MABG) compared with ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine (^{131}I-MIBG) on tumor growth suppression in a pheochromocytoma mouse model. SNMMI2020 Annual Meeting-Virtual Edition (Poster), USA, Jul 11-14, 2020 Poster Award Winner: Basic, Oncology: 1st place. Journal of Nuclear Medicine. May 1, 2020;61 (supplement 1) :1316

発表論文

1. Taiki Joho, **Songji Zhao***, Ken-Ichi Nishijima, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Atsushi Yamashita, Komei Washino, Tatsuya Higashi, Masao Kobayakawa, Tohru Shiga, Kazuhiro Takahashi**, Hiroshi Ito. Extended single-dose toxicity study of [^{211}At]*meta*-astatobenzylguanidine in normal mice in preparation for the first-in-human clinical trial of targeted alpha therapy for pheochromocytoma and paraganglioma. Ann Nucl Med. 2025 Sep;39(9):994-1013. doi: 10.1007/s12149-025-02065-0. *** 責任著者
2. Tianzhen Ye, Huan Ma, Guofeng Qu, Weihao Liu, Ruitong Hou, Shilong Shi, YuyingYu, **Songji Zhao**, YuanyouYang, JialiLiao,NingLiu, andFeizeLi. Multivalent211At-Radiolabeled Fibroblast Activation Protein Inhibitors for Targeted Alpha-Therapy of Glioma. Mol Pharm. 2025 Sep 1;22(9):5697-5708. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5c00989.

代表的な学会発表

1. **趙松吉**，城寶大輝，右近直之，下山彩希，西嶋剣一，山下篤，小早川雅男，織内昇，志賀哲，高橋和弘，伊藤浩．正常マウスにおける ^{211}At-MABG の拡張型単回投与毒性試験．第 65 回日本核医学会学術総会．2025 年 11 月 13 － 15 日．京都
2. **趙松吉**，粟生木美穂，趙景敏，右近直之，西嶋剣一，鷲山幸信，高橋和弘，伊藤浩，立花太郎，織内昇，池添隆之．ヒト化急性骨髄性白血病マウスモデルにおける血液および骨髄病理組織学的病態に基づく ^{211}At-CD82 の精密医療．第 65 回日本核医学会学術総会．2025 年 11 月 13 － 15 日．京都

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

特許申請

1. 発明者：池添隆之，**趙松吉***，織内昇，西嶋剣一，髙橋和弘，鷲山幸信，右近直之，近藤悠斗（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），杉山暁（東京大学） * 研究代表者

発明名称：ヒト化抗 CD82 抗体又はその断片
出願日：2025 年 7 月 11 日
出願番号：特願 2025-117536

謝辞

本研究に多大なご協力くださった関係者に感謝申し上げます。
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
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・講師
西嶋剣一：福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター・講師
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

組織幹細胞動態を基軸としたモデル動物における線量率効果の研究

研究組織
拠点機関研究者：鈴木　啓司　（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）
神沼　修　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
笹谷　めぐみ（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）
本庶　仁子　（広島大学原爆放射線医科学研究所：講師）
協　力　者：河合　秀彦　（広島大学大学院医系科学研究科：准教授）

研究目的

放射線被ばく影響の線量率効果の研究は、低線量被ばく影響を理解するにあたっては極めて重要であり、その基盤メカニズムの解明には、組織幹細胞への影響に根ざした組織反応の解明が不可欠である。そこで本申請研究では、ゼブラフィッシュやマウスなどの放射線高感受性実験動物に対する放射線被ばくの生物学的影響を、照射線量率による違いといった観点から組織細胞生物学的に解析し、放射線影響の線量率依存性の分子機構を明らかにすることを目的としている。

研究実施内容

長崎大：鈴木

放射線被ばく影響の線量率効果の研究は、長期慢性被ばく影響を理解するうえで極めて重要であり、その基盤メカニズムの解明には、組織幹細胞への影響に根ざした組織反応の解明が不可欠である。本研究では、動物放射線発がん系として多用されている B6C3F1 マウス系を対象にして、低線量率・低線量放射線被ばくの生物学的影響を、組織・細胞生物学的手法による解析を進めてきた。その結果、放射線照射後に惹起される組織反応が、組織微小環境の変化を介して晩発影響の発現にも深く関与している事を明らかにした。組織反応には、微小循環（血管系やリンパ系）や組織微小環境（間質細胞や免疫細胞など）に対する影響も極めて重要であることから、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た。

動物発がんモデルを用いた研究では、B6C3F1 マウス（1 週齢～ 7 週齢）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実施した。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 日以上の潜伏期が必要で、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。そこで、放射線照射後の時空間的な組織反応の変化にこの問題を解く鍵があると考え、照射後の胸腺の組織変化を詳細に解析した結果、胸腺内に存在する T 細胞のアポトーシスによる即時的な減少はもちろんであるが、T 細胞を育む、胸腺上皮細胞が、劇的にその形態を変化させることが明らかになった。さらに、形態変化だけに留まらず、本来、胸腺皮質上皮細胞が厳密に制御する、胸腺皮質での細胞分化・選別が異常になっていることを、CD4/CD8 の組織における共染色で明らかにした。このように、組織幹細胞を基盤とした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複数立案し、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を確立して解析を行った。

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おり、この仮定が、発がんを確率的影響に分類する根拠や LNT モデルを放射線防護の基盤として用いることの正当性の根拠になっている。しかし、組織反応、とりわけ、老化様細胞死とそれに起因する様々な液性因子の分泌が制御する微小環境の変化が組織老化の早期化をもたらすことを考えると、組織老化の早期化が放射線発がんメカニズムの本質であると仮定することもできる。これは、発がんの線量依存性や線量率依存性の考え方に大幅な転換をもたらす、つまり、放射線発がんは、誘発ではなく、自然発がんの早期化によることになり、従来の LNT モデルは成立しない事になる。

そこで、この可能性を証明するために、放射線照射個体に発生したがんと、自然発生のがんからゲノムを抽出し、NGS によるゲノム解析を実施した。特に、放射線照射によって発症した肝腫瘍を例にして、同一個体から別々に採取した腫瘍

部と正常部のゲノム変異を比較することにより、発生した腫瘍の病因解析を、COSMIC 変異シグネチャーを用いて検討した結果、放射線被ばくに起因する ROS シグネチャーである SBS18 は、照射個体に由来するがんでも自然発生のがんでも抽出されず、放射線照射した個体に発生したがんは、放射線エネルギーを直接吸収した細胞が起源ではないことが明らかになった。さらに、放射線被ばくに特徴的な、ゲノム欠失を抽出する欠失シグネチャーについても検討したが、いずれのケースでも抽出されてこなかった。さらに、間腫瘍の発症に係わる Driver 遺伝子変異を調べた結果、放射線照射したマウスに発症したがんでも、自然誘発のがんでも、変異のタイプに差異は認められず、前者のがんでも、Driver 遺伝子変異は、自然変異に起因するものであることが証明された。

以上の結果から、放射線照射個体に発症した肝腫瘍は、放射線による直接的な変異の痕跡は認められず、自然発症のがんと同じであることが明らかになった。さらに、自然発症のがんと同様に、放射線照射個体由来のがんでも老化シグネチャーが抽出されていることから、放射線照射によって組織老化が早まり、その結果、自然発症のがんの顕在化が早まったという可能性が考えられた。これは、本研究で提案する、放射線老化早期化による自然がんの早期顕在化モデルに合致するものである。

広島大：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、ヒストン H3 の 27 番目のメチル基（H3K27me）に対する脱メチル化酵素である JMJD3 に注目し、JMJD3 を後天的に欠失するマウスを作製し、造血幹前駆細胞（hematopoietic stem-progenitor cells、以下 HSPCs）を中心に造血系の解析を行った。JMJD3 は骨髄移植による複製ストレスおよび白血病遺伝子を用いた発がんストレスにおいて、その脱メチル化酵素活性を介して細胞周期を負に制御する p16INK4a および p19ARF の発現を上昇させることで HSPCs を細胞老化に誘導し、過度の細胞周期導入により枯渇することを防ぐ働きをしていることが判明した。さらに、がん細胞で提唱された「化学療法後にがん細胞は細胞老化の状態に誘導されるが、細胞周期に再導入される際に遺伝子発現が再プログラムされ造腫瘍性が高まる」という「細胞老化に伴うリプログラミング」という過程が正常細胞でも行われており、ストレス下で HSPCs がリプログラミングを介して再活性化されている可能性が示された。JMJD3 が白血病幹細胞でも重要な役割を果たしていると予想されたため、JMJD3 の阻害薬である GSK-J4 を白血病マウスに投与した結果有意に生存期間が延長し、GSK-J4 は白血病治療に有効である可能性が示された。

また、放射線被曝影響およびその線量率効果の解析を進める上で、それを正確かつ定量的に評価できる実験系の構築が不可欠である。現在、笹谷らが実施している $Apc^{Min/+}$ マウスにおける低線量・低線量率放射線被ばく影響の研究推進等に役立てるため、ES 細胞およびマウス個体を用いたモデルシステムの構築を進めると共に、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を推進している。CRISPR/Cas9 などのゲノム編集は、DNA 二本鎖切断（DSB）修復を利用するが、その原理を改良型卵管内核酸導入によるゲノム編集（*i*-GONAD）法に応用した。*Hr* 遺伝子を標的化した妊娠マウスにγ線を照射し、無毛化を表現型指標として変異導入率への影響を評価した。受精日（0 日）または翌日（1 日）のγ線照射により、総変異率（脱毛・モザイク・indel）がほぼ線量依存的に上昇した。放射線影響をゲノム編集技術に活用できることが明らかになった。

広島大：笹谷

低線量率放射線による発がんリスク評価は重要な課題であるが、原爆被爆者等の疫学研究のみでは、特に被ばく時年齢や臓器特異性を規定する分子機構について十分な知見が得られていないのが現状である。我々は、ヒト大腸がんのモデルとして広く用いられる $Apc^{Min/+}$ マウスを用い、低線量・低線量率放射線被ばくが腸管腫瘍発症に及ぼす影響を解析している。これまでに、放射線誘発腸管腫瘍発症リスクは 幼体期被ばくの方が成体期被ばくよりも高いことを明らかにしており、被ばく時年齢が放射線発がん感受性を大きく規定することを示してきた。

この年齢依存的な高感受性の分子基盤を解明するため、幼体期および成体期マウス腸管における放射線応答機構の比較解析を進めた。その結果、成体期腸管クリプトでは幼体期と比較して、放射線照射により誘導される細胞周期チェックポイントやアポトーシスがより効率的に誘導されることが示唆され、幼体期では損傷応答の不十分さにより損傷細胞が排除されにくい可能性が考えられた。さらに近年、腫瘍形成や再生応答において 腸管幹細胞ニッチやストローマ（微小環境）が重要な制御因子となることが明らかになりつつある。そこで我々は、被ばく時年齢による放射線発がん感受性の差異に、

腸管幹細胞と微小環境の相互作用が関与する可能性に着目し、腫瘍スフェロイド・オルガノイド系を用いた解析基盤の構築と定量評価系の確立を進めている。

今後は、幼体期と成体期における腸管幹細胞ニッチの構造・機能変化を多層的に解析し、年齢依存的な放射線誘発腸管腫瘍形成の分子機構を明らかにすることで、低線量率放射線リスク評価の高度化に資する知見の創出を目指す。

広島大：本庶

初期発生期は、組織形成が進み細胞運命が決定づけられる重要な時期であり、この段階における放射線影響の解明は極めて重要である。また、この時期は比較的放射線感受性が高いことが知られており、初期発生期に注目した解析には大きな意義がある。本研究では、ゼブラフィッシュをモデルとして、主に胚発生初期における放射線被ばく影響を解析してきた。

これまで、感受性の高い初期胚への放射線照射による解析から、遅延性アポトーシスが起こる現象を明らかにしてきた。この現象では組織特異的な影響に明確な優位差は示されなかったものの、細胞種によって放射線応答が異なる可能性が示唆された。その中で詳細な解析を進めた結果、神経堤細胞が比較的高い放射線感受性を示す細胞種の一つであることを明らかにした。これは、細胞種ごとに有する分化状態、移動特性、シグナル応答の違いが、被ばく影響の差異につながる可能性を示すものである。

現在は、神経堤細胞に加えてその他の感受性の高い細胞種の探索を進めており、それらが放射線にどのように反応するのかを多角的に調べている。また、遅延性の影響が生じる要因や、細胞種間で感受性が異なる理由についても、複数の要因が関与している可能性を念頭に、基盤となるメカニズムの解明を進めている。今後は、これらの細胞種特異的な感受性差がどのように生じるのか、その原理をより明確にすることで、初期発生期における放射線影響の理解をさらに深めていきたい。

今後の展望

1. 放射線被ばくに起因する様々な組織反応（DNA 損傷動態，細胞増殖，細胞死，炎症反応，脂肪性反応，免疫応答など）を統合的に検出する実験系を確立した．これら技術は，これまで解析されてきた，マウスなどの発がん動物モデルにおける放射線発がんのメカニズムに切り込む極めて有効なツールとなるが，本 TR プロジェクトでは，放射線による小腸腫瘍の発生を始め，放射線照射マウスにおける組織応答の多様な解析が進められているので，これらの研究との協働により，プロジェクト内の個別の研究が一層推進されることを期待している．今後，本 TR プロジェクト研究を一層推進するため，実験手法やアイディアが更に発展し，放射線災害・医科学研究の新機軸を更に切り拓いていくプロジェクトになることを期待する．
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. Iwashita K, Suzuki K, Ojima M. Recent advances in understanding of radiation-induced skin tissue reactions with respect to acute tissue injury and late adverse effect. ***J Radiat Res***. 66, 437-450, 2025.
2. Nakayama T, Suzuki K, Mitsutake N. Calorie restriction in radiation-exposed mice affects the expression of autophagy-related protein p62. ***BMC Cancer*** 25, 1388, 2025.
3. Sailaubekova Y, Matsuda K, Akazawa Y, Kurohama H, Matsuoka Y, Suzuki K, et al. Altered expression of autophagy-related molecule and beta-catenin in different subtypes of thyroid cancer: co-localization in intranuclear cytoplasmic inclusions. ***Endocr J***. 72, 1205-1215, 2025.
4. Mohamed YH, Uematsu M, Kusano M, Suzuki K, Oishi A. Healed perforated corneal ulcer in human. ***Life*** 15, 939, 2025.

5. Kaminaga K, Fukunaga H, Hirose E, Watanabe R, Suzuki K, Prise KM, Yokoya A. Time-lapse imaging of cells in spatially fractionated X-rays fields using a mini beam as an alternative to accelerator-based sub millimeter beams. J Radiat Res. 66, 318-328, 2025.
6. Machida A, **Suzuki K**, Nakayama T, Miyagi S, maekawa Y, Murakami R, Uematsu M, Kitaoka T, Oishi A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist stimulation inhibits lase-induced choroidal neovascularization by suppressing intraocular inflammation. ***Invest Ophthalmol Vis Sci***. 66, 15, 2025.
7. Mirkatouli FB, Tao Y, Enkhbaatar U, Yamanakaa R, Miura K, Yamasaki N, Ogata S, Hosomi N, Mori A, Yasuda T, Matsuda M, Sannomiya Y, Nabe T, Numata T, Sugiura K, Kitamura N, Gotoh M, **Kaminuma O**. Tacrolimus attenuates Th17 cell-mediated allergic skin inflammation in mice. ***J Pharmacol Sci***, 160:152-157, 2026.
8. Yamanaka R, Miura K, Yamasaki N, Ogata S, Nakamura M, Inaba T, Bold-Erden A, Enkhbaatar U, Mirkatouli FB, Miura S, Hosomi N, Kobatake K, Takemoto K, Kohada Y, Tasaka R, Hatayama T, Yukihiro K, Shikuma H, Iwane K, Hinata N, **Kaminuma O**. Angiotensin II type 1 receptor signaling promotes bladder cancer progression and its inhibition by losartan. ***Hypertens Res***, in press.
9. Hatayama T, Takemoto K, Kobatake K, Miura K, Perera L, Yamanaka R, Yukihiro K, Shikuma H, Iwane K, Tasaka R, Kohada Y, Naito M, Miyamoto S, Sekino Y, Kitano H, Goto K, Goriki A, Hieda K, **Kaminuma O**, Hinata N. Crucial contribution of BACH1 to bladder cancer progression via upregulating epithelial-mesenchymal transition pathway. ***Cancer Sci***, in press.
10. Kohada Y, Kobatake K, Takemoto K, Sekino Y, Babasaki T, Miura K, Yamanaka R, Tasaka R, Fukushima T, Kitano H, Goto K, Goriki A, Hieda K, **Kaminuma O**, Hinata N. KDM6A deficiency promotes tumor progression and resistance to cabozantinib treatment in clear cell renal cell carcinoma. ***Sci Rep***, 15:38656, 2025.
11. Tasaka R, Kobatake K, Kohada Y, Takemoto K, Fukushima T, Miura K, Yamanaka R, Babasaki T, Sekino Y, Kitano H, Goto K, Goriki A, Hieda K, **Kaminuma O,** Hinata N. KDM6A Deficiency Promotes 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy Resistance in Bladder Cancer by Suppressing ROS Accumulation. ***Urologic Oncology***, S1078-1439(25)00280-7, 2025.
12. Nakata Y, Ueda T, Sera Y, Koizumi M, Imamura K, Kanai A, Ikeda K, Yamasaki N, Nagamachi A, Kobatake K, Taguchi M, Sotomaru Y, Ichinohe T, Honda Z, Nakamura T, Manabe I, Suda T, Takubo K, **Kaminuma O**, Honda H. JMJD3 mediated senescence is required to overcome stress induced hematopoietic defects. ***EMBO Rep***, 26:3831-3855, 2025.
13. Bold-Erdene A, Miura K, Yamasaki N, Miura S, Ogata S, **Sasatani M**, Yamamoto T, **Kaminuma O**. Effect of gamma-ray exposure on the genome-editing efficiency of improved genome-editing via oviductal nucleic acids delivery (*i*-GONAD), ***Exp Anim***, 74:457-462, 2025.
14. **Honjo Y**., Ichinohe T. Neural crest cells are sensitive to radiation-induced DNA damage. *Tissue and Cell*;2025. https://doi.org/10.1016/j.tice.2025.102774
15. Nishiyama Y, Sonoyama Y, Wang B, Ghosh S, Krishnan P V S, **Sasatani M**, Shimokawa T, Aoki S, Morita A, Sodium orthovanadate alleviates lethal effect of total-body irradiation in mice without impairing recovery of male reproductive function, ***Radiat Environ Biophys***. 64(4):657-667, 2025.
16. Shimura T, Takahashi Y, Saito C, Maida R, **Sasatani M**, Kunoh T, Ushiyama A. Ionizing radiation triggers the release of mitochondrial DNA into the cytosol as a signal of mitochondrial damage. ***Sci Rep***, 15(1):23191, 2025.
17. Jin Y, Guo Y, Kawano Y, **Sasatani M**, Ohki S, Yamane K, Ota Y, Tamura Y, Sotomaru Y, Baba Y, Yasuda T. T cell-mediated immune surveillance conferred by latent Epstein-Barr virus genes suppresses a broad spectrum of tumor formation through NKG2D-NKG2DL interactions. ***Front Immunol***, 16:1597731, 2025.
18. Shimura T, Nara H, Yamazaki M, **Sasatani M**, Ushiyama A. Suppression of cancer stem-like cell radioresistance by inhibiting AMPK signaling. ***J Radiat Res***, 66(3):227-233, 2025.

代表的な学会発表

1. Suzuki K. Unprecedented strategy of tissue reaction against adverse effect of radiation exposure. The 68th annual meeting of the Japanese Radiation Research Society. October 23-26, 2025, Hiroshima.
2. Iwashita K, Suzuki K, Kohzaki M, Etani R, Kai M, Ojima M. Radiation exposure induces epidermal thickening coupled with both polyploidization as well as uncoupling of cell cycle exit and differentiation in keratinocytes. The 68th annual meeting of the Japanese Radiation Research Society. October 23-26, 2025, Hiroshima.
3. Kawamura K, Mitsutake N, Suzuki K. Application of human haploid cells useful for studying structural genome changes induced by ionizing radiation. The 68th annual meeting of the Japanese Radiation Research Society. October 23-26, 2025, Hiroshima.
4. Ojima M, Ito A, Usami N, Ohara M, Suzuki K, Kai M. DNA damage response to a spatially fractionated X-ray microbeam irradiation in human normal and cancer cells. The 68th annual meeting of the Japanese Radiation Research Society. October 23-26, 2025, Hiroshima.
5. Tateno K, Okuda K, Haruna S, Isono M, Yokobori T, Suzuki K, Shirabe K, Saeki H, Shibata A. Exploration of novel therapeutic strategy based on the diversity of DNA damage response in esophageal cancer. The 68th annual meeting of the Japanese Radiation Research Society. October 23-26, 2025, Hiroshima.
6. Kohzaki M, Suzuki K, Ootsuyama A, Okazaki R. Spontaneous p53 activation in middle-aged C57BL/6 mice mitigates the lifespan-extending adaptive response induced by low-dose ionizing radiation. The 68th annual meeting of the Japanese Radiation Research Society. October 23-26, 2025, Hiroshima.
7. 山中亮憲，三浦健人，山崎憲政，尾形佐和子，Anarkhuu Bord-Erdene，Enkhbaatar Uyanga，Mirkatouli Fateme Beygom，稲葉俊哉，小畠浩平，日向信之，**神沼修**． AngiotensinII 受容体 1 型 AGTR1 の膀胱癌シグナル制御と治療標的としての意義の検討．第 35 回泌尿器科分子・細胞研究会（神戸），2026.2.6-7.
8. 山中亮憲，Enkhbaatar Uyanga，Mirkatouli Fatemeh Beygom，尾形佐和子，山崎憲政，**神沼修**．Angiotensin II type1 Receptor（AGTR1）シグナル伝達が膀胱癌に与える影響と放射線治療への展望．第 9 回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス（広島），2026.1.17.
9. Bold-Erdene A, Miura K, Yamasaki N, Miura S, Ogata S, **Kaminuma O**. Effect of gamma-ray exposure on the genome-editing efficiency of improved genome-editing via oviductal nucleic acids delivery (i-GONAD). The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society/The 6th Asian Congress of Radiation Research Joint meeting（Hiroshima）、2025.10.23-26.
10. Liu T, Zhou G, **Sasatani M**, **Kaminuma O**. Suppression of radiation-induced intestinal tumorigenesis by Blm overexpression. The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society/The 6th Asian Congress of Radiation Research Joint meeting（Hiroshima）、2025.10.23-26.
11. **神沼修**．T 細胞クローンマウスを用いた加齢に伴う T 細胞受容体レパトア変動の解析．第 49 回中国地区放射線影響研究会（広島），2025.8.27.
12. 劉天成, **神沼修**, **笹谷めぐみ**．Blm 過剰発現が放射線発がんに及ぼす影響解析．第 49 回中国地区放射線影響研究会（広島），2025.8.27.
13. Enkhbaatar U, Miura K, Yamasaki N, Inoue K, Ogura A, **Kaminuma O**. A new model for analyzing T cell receptor repertoire dynamics in relation to radiation and allergen-induced skin inflammation. 9th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science（Fukushima）、2025.2.18.
14. **Honjo Y**, **Ichinohe T**. (2025) Neural crest cells are sensitive to radiation-induced DNA damage. The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society, The 6th Asian Congress of Radiation Research, Hiroshima, Japan, Oct 26, 2025.
15. **Honjo Y**. (2025) Neural crest cells are sensitive to radiation-induced DNA damage. 第 31 回小型魚類研究会．東京都渋谷区．2025 年 9 月 2 日
16. **本庶仁子**．放射線による DNA 損傷・修復のメモリー効果についての解析．日本動物学会第 96 回名古屋大会，愛知

県名古屋市，2025 年 9 月 5 日

17. **本庶仁子**．神経堤細胞は放射線による DNA 損傷に感受性が高い細胞種の一つである．日本分子生物学会第 48 回日本分子生物学会年会，神奈川県横浜市，2025 年 12 月 4 日
18. Chaudhary A, Nakanuno S, Zhou G, Liu T, **Sasatani M**, Study of Age-Driven Stromal Influence on Tumor Spheroids growth by Using IncuCyte & Opera Phenix, 第 9 回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス, 2026.1.17，広島
19. **笹谷めぐみ**，周冠宇 ，劉天成，Anupama Chaudhary, 被ばく年齢による放射線発がん感受性の差異：C3H/B6-F1 Apc$^{Min/+}$ マウスを用いた解析，日本環境変異原ゲノム学会，2025.11.22，静岡
20. Matsumura R, Akutsu NS, Asano T, Zhou G, Liu T, **Sasatani M**, Matsuura S, A novel mouse model of ataxia telangiectasia-like disorder to study the risk of radiation-induced cancer, The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society/ The 6th Asian Congress of Radiation Research, October 23-26, 2025, Hiroshima
21. Matsuda Y, Uchimura A, Satoh Y, Toshishige M, Liu Z, Kato N, Ito R, Furudoi K, Sotomaru Y, Yoshida K, **Sasatani M**, Tanabe O, Suppressive Effect of the Oxidative Stress Defense System on Radiation-induced Somatic Mutagenesis in Hematopoietic Stem Cells, The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society/ The 6th Asian Congress of Radiation Research, October 23-26, 2025, Hiroshima
22. **Sasatani M**, Chaudhary A, Zhou G, Liu T, Doi K, Shimura T, Radiation-induced intestinal tumorigenesis in *Apc*$^{Min/+}$ infant and adult mice, The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society/ The 6th Asian Congress of Radiation Research, October 23-26, 2025, Hiroshima
23. Zhou G, Chaudhary A, Nakanuno S, Liu T, **Sasatani M**, Tashiro S, Impact of age at exposure on radiation-induced tumor development in *Apc*$^{Min/+}$ mice, The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society/ The 6th Asian Congress of Radiation Research, October 23-26, 2025, Hiroshima
24. Shimura T, Takahashi Y, Saito C, Maida R, **Sasatani M**, Kunoh T, Ushiyama A, Mitochondrial DNA as danger signals that trigger inflammation associated withradiation-induced cancer, The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society/ The 6th Asian Congress of Radiation Research, October 23-26, 2025, Hiroshima
25. **笹谷めぐみ**，低線量・低線量率放射線発がん研究に関する知見について－人疫学研究から得られた知見と動物モデルの活用－，弘前大学被ばく医療総合研究所特別セミナー / ラジエーションカレッジセミナー，2025.9.9，弘前
26. **笹谷めぐみ**，*Apc* 変異による小腸微小環境への影響と発がん，第 15 回「放射線生物学者のための疫学研修会，2025.8.19，広島
27. **笹谷めぐみ**，Anupama Chaudhary，周冠宇，劉天成，*Apc*$^{Min/+}$ マウスを用いた，低線量（率）放射線発がん感受性における被ばく時年齢の影響解析，第 11 回低線量放射線影響研究交流会，2025.8.28-29.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

該当なし

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：准教授）

研究目的

放射線被ばくに起因するDNA二重鎖切断は、誤修復することにより染色体転座・欠失・逆位等の染色体異常を生成し、これらが、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

<u>長崎大：鈴木</u>

放射線発がんに係わるゲノム変異として、染色体間相互転座や染色体逆位などを引き起こすゲノム再編型の変異が知られている。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数Mb単位の大規模なゲノム欠失が知られている。一方で、再編型ゲノム変異の誘発頻度の問題から、ゲノム変異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研究を実施している。

これまでに、ヒトハプロイド細胞と次世代シーケンサー（NGS）などによる全ゲノム解析進めた。まず、放射線によるゲノム変異を明らかにするために、^{137}Cs由来のγ線を照射後に、6-TGを含む選択培地を用いた培養によりHPRT変異細胞を複数クローニングし、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、NGSを用いた全ゲノム解析により、放射線によるゲノム変異を網羅的に解析した結果、HPRT遺伝子座はもちろん、X染色体以外の染色体にも変異を認め、これら変異の分子性状について解析を進めている。

ところで、NGSなどの最新の技術による解析では、特別なStructural variant（SV）callerを用いることが必要である。一般的には、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。そこで、SV callerによって抽出されたゲノム欠失を、igv等の、ゲノムブラウザーに取り込み、両者を比較する事によって真の欠失領域の絞り込みを行った。その結果、放射線により特異的に誘導された特異的な欠失が様々なサイズで確認され、ゲノム全体に比較的均一に分布している事がわかった。さらに、igv上で欠失部位の特定とその周辺領域の塩基配列の解析を行ったところ、切断＆再結合断端に、2～5塩基程度の重複を示す特徴的な反復配列が抽出されてきた。これらは、DNA二重鎖切断の修復に関わる非相同末端結合修復（NHEJ修復）の中でも、ポリメラーゼθに依存した末端結合の関与を示唆し、大規模欠失の修復には、固有の修復系が関与している可能性を示した。

さらに、一塩基置換変異であるSNVが、線量依存的に増加することや染色体ごとのMbあたりの変異頻度には大きな違いはないことなどを明らかにし、エクソンに入るSNVが、変異タンパク質の産生を介して、新たね細胞反応を引き起こす可能性に言及した。事実、変異タンパク質によって惹起されるUnfolded protein response（UPR）が放射線照射後

に起きていることを突き止め、放射線照射によるゲノム変異の新たな生物学的側面を浮き彫りにした。

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 複製障害を誘導する薬剤も 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、白血病の原因となりえる。ゲノム損傷応答の制御にかかわるリン酸化酵素である ATM や ATR の機能欠損は染色体不安定性をもたらすことが知られているが、その詳細については未だ不明である。我々は、抗がん剤エトポシドによる治療関連性白血病に認められている 11q23 転座をモデルとして、ATM、ATR、RAD51 など DNA 修復関連因子及びクロマチン構造変換複合体による正確な修復を維持する分子機構に着目して解明に取り組んでいる。これまでに、ATM が HR 関連因子の BCR への結合を制御することにより転座形成を抑制している可能性を示唆しているため、その分子機構の研究をさらに進めたところ、ATM による INO80 クロマチン構造変換複合体のリン酸化を見出した。そのリン酸化は 11q23 染色体転座を阻止することが明らかになった。また、主に複製ストレスに応答するリン酸化酵素 ATR は複製ストレスを誘導した後 INO80 クロマチン構造変換複合体をリン酸化することを明らかになったことから INO80 複合体のリン酸化と複製ストレス応答の関連について詳細な解析を進めてきた。その結果、リン酸化 INO80 複合体は停止した複製フォークの適切な回復を制御することや複製障害による染色体異常形成を阻止することがわかった。INO80 複合体のリン酸化の生物学的意義を個体レベルで調べるために、INO80 複合体をリン酸化させたリン酸化変異マウスを作製した。現在、これらのマウスにおける放射線誘発性発がんとの関連性について検討を進めている。

今後の展望

1. HAP1 細胞を用いた HPRT 遺伝子変異検出系が確立できたため、放射線照射後の HPRT 遺伝子変異クローンの単離とゲノム DNA の抽出を大規模に実施している。特に、HPRT 遺伝子座に残る大規模欠失は放射線痕跡であると考えられるため、大規模欠失を有するクローンを積極的に収集している。その後、NGS を実施し、変異スペクトルの解析を進める。加えて、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と変異スペクトルの解析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、それら検討の結果との融合により、放射線被ばくによる発がんの分子機序、さらには、放射線の医学利用にともなう有害事象の発生に係わる放射線災害・医科学研究の新領域の開拓が戦略的に推進することを祈念する。
2. 抗がん剤エトポシドによる 11q23 転座形成をモデルとした染色体異常が形成される分子機構に関する実験系が確立している。また、低線量率・低線量放射線被ばくによる染色体転座を自動検出するシステムも構築されている。これらのノウハウを活用し、放射線災害や医科学分野における共同研究の推進に貢献したいと考えている。

発表論文

1. Iwashita K, Suzuki K, Ojima M. Recent advances in understanding of radiation-induced skin tissue reactions with respect to acute tissue injury and late adverse effect. ***J Radiat Res***. 66, 437-450, 2025.
2. Nakayama T, Suzuki K, Mitsutake N. Calorie restriction in radiation-exposed mice affects the expression of autophagy-related protein p62. ***BMC Cancer*** 25, 1388, 2025.
3. Sailaubekova Y, Matsuda K, Akazawa Y, Kurohama H, Matsuoka Y, Suzuki K, et al. Altered expression of autophagy-related molecule and beta-catenin in different subtypes of thyroid cancer: co-localization in intranuclear cytoplasmic inclusions. ***Endocr J***. 72, 1205-1215, 2025.
4. Mohamed YH, Uematsu M, Kusano M, Suzuki K, Oishi A. Healed perforated corneal ulcer in human. ***Life*** 15, 939, 2025.
5. Kaminaga K, Fukunaga H, Hirose E, Watanabe R, Suzuki K, Prise KM, Yokoya A. Time-lapse imaging of cells in spatially fractionated X-rays fields using a mini beam as an alternative to accelerator-based sub millimeter beams.

J Radiat Res. 66, 318-328, 2025.
6. Machida A, **Suzuki K**, Nakayama T, Miyagi S, maekawa Y, Murakami R, Uematsu M, Kitaoka T, Oishi A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist stimulation inhibits lase-induced choroidal neovascularization by suppressing intraocular inflammation. ***Invest Ophthalmol Vis Sci***. 66, 15, 2025.
7. Loy-Caraos G, Imano N, Nishibuchi I, Murakami Y, Mirkatouli N, Hirota S, Yoshinaga S, Kamimura Y, Kawashima Y, **Sun J**, Tashiro S PNA-FISH-based Chromosome Aberration Frequency and Serum IL-6 as Predictive Biomarkers for Radiation Therapy-induced Pneumonitis in Lung Cancer Patients. ***Radiat Res***. 204(2):127-142, 2025.

代表的な学会発表

1. **Suzuki K**. Unprecedented strategy of tissue reaction against adverse effect of radiation exposure. The 68th annual meeting of the Japanese Radiation Research Society. October 23-26, 2025, Hiroshima.
2. Iwashita K, **Suzuki K**, Kohzaki M, Etani R, Kai M, Ojima M. Radiation exposure induces epidermal thickening coupled with both polyploidization as well as uncoupling of cell cycle exit and differentiation in keratinocytes. The 68th annual meeting of the Japanese Radiation Research Society. October 23-26, 2025, Hiroshima.
3. Kawamura K, Mitsutake N, **Suzuki K**. Application of human haploid cells useful for studying structural genome changes induced by ionizing radiation. The 68th annual meeting of the Japanese Radiation Research Society. October 23-26, 2025, Hiroshima.
4. Ojima M, Ito A, Usami N, Ohara M, **Suzuki K**, Kai M. DNA damage response to a spatially fractionated X-ray microbeam irradiation in human normal and cancer cells. The 68th annual meeting of the Japanese Radiation Research Society. October 23-26, 2025, Hiroshima.
5. Tateno K, Okuda K, Haruna S, Isono M, Yokobori T, **Suzuki K**, Shirabe K, Saeki H, Shibata A. Exploration of novel therapeutic strategy based on the diversity of DNA damage response in esophageal cancer. The 68th annual meeting of the Japanese Radiation Research Society. October 23-26, 2025, Hiroshima.
6. Kohzaki M, **Suzuki K**, Ootsuyama A, Okazaki R. Spontaneous p53 activation in middle-aged C57BL/6 mice mitigates the lifespan-extending adaptive response induced by low-dose ionizing radiation. The 68th annual meeting of the Japanese Radiation Research Society. October 23-26, 2025, Hiroshima.
7. **Jiying Sun**, Yoshitaka Kamimura, Yasunori Horikoshi, Kawabata Emi, Bunsyo Shiotani, Satoshi Tashiro. Biological significance of ATR-dependent ARP8 phosphorylation upon replication stress. The 68th annual meeting of the Japanese Radiation Research Society. October 23-26, 2025, Hiroshima.
8. **Jiying Sun**, Yoshitaka Kamimura, Yasunori Horikoshi, Kawabata Emi, Bunsyo Shiotani, Roland Kanaar, Satoshi Tashiro. ATR-dependent phosphorylation of INO80 complex plays a crucial role in genome integrity maintaining. 第 48 回日本分子生物学会年会第 2025 年 12 月 3 日～ 12 月 5 日横浜

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　（福島県立医科大学放射線生命科学講座：教授）
阿久津シルビア夏子（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）
協　力　者：鈴木　聡　（福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座：講師）
石川　徹夫　（福島県立医科大学放射線物理化学講座：教授）
大平　哲也　（福島県立医科大学疫学講座：教授）
佐藤　真紀　（福島県立医科大学小児科学講座：講師）

研究目的

2011 年の原発事故後、福島県の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、放射線被曝による影響が不安視されている。これら甲状腺がんの発症と放射線被ばくの関係を検証するため、① 小児甲状腺検査で甲状腺がんと診断された患者と甲状腺がん以外の患者② 福島県出身の福島県立医科大学の学生において、末梢血リンパ球を用いて転座型染色体（Tr）の形成数の解析を行なった。Tr の形成数にはリンパ球採取前の CT 検査の影響があったため CT 検査の有無で Tr の形成数を調整すると、これら 3 群間で有意な差はなかった（Sci Rep, 2023）。さらに上記②のサンプルに X 線照射（0 Gy,0.2 Gy,1.0 Gy）を行い二動原体染色体及び Tr の形成数を解析し、一般健常人における自然発生の染色体異常の頻度と放射線への感受性の個人差を解析する。中間解析では、過去に CT 検査を受けたことがある健常者で Tr の形成数が多かった。

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

(1) 研究方法

20 歳代の健常人から末梢血を採血後、0 Gy, 0.2 Gy, 1.0 Gy の X 線照射を行い染色体 1 番、2 番、4 番に対するプローブを用いた FISH 法により 2000 細胞当たりの転座型染色体形成数を解析した（Figure 1）。

- Blood samples were taken from more than 60 healthy individuals in their 20s and irradiated with X-rays (0 Gy, 0.2 Gy, 1 Gy).
- After irradiation, DNA repair time was 2 h at 37° C, then lymphocytes were isolated and cultured for 48 h under PHA and Colcemid conditions.
- After 48 h of culture, cells were harvested, treated with 0.075 M KCL, and fixed with methanol/acetic acid (3:1) according to the IAEA manual.
- Analyze the translocation frequency by chromosome painting (#1R-#2G-#4RG).
- The analysis was performed by counting the number of cells to be 2,000 cells equivalent in whole genome conversion. (Actually more than 5000 cells were analyzed per each sample).
- The questionnaire surveyed age, gender, smoking, alcohol consumption, CT scans, and history of morbidity.
- IBM SPSS Statistics ver.25 for statistical analysis.

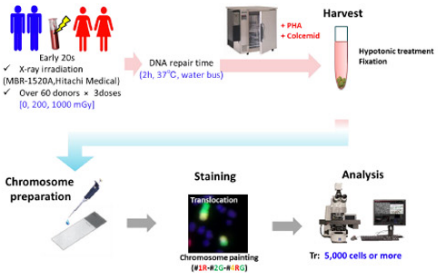


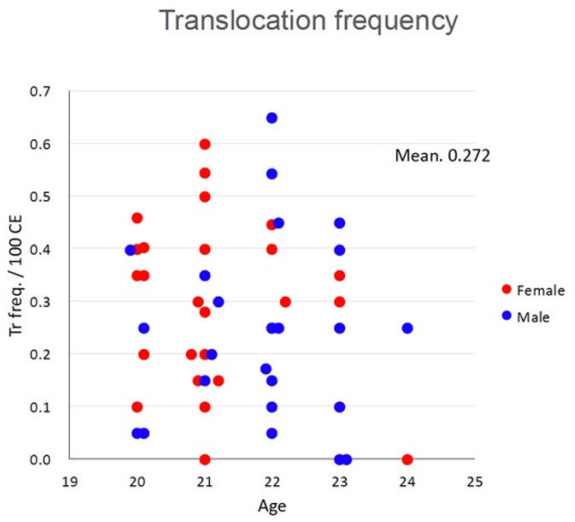
Figure 1. Schematic of this study

（Figure 1）

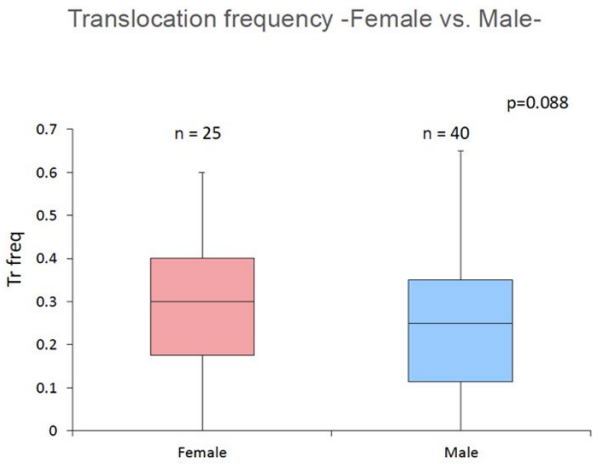
(2) 結果

1. 放射線照射なし（0 Gy）での転座型染色体形成数（Tr）を男女それぞれ年齢別に示した（Figure 2）。
2. 0 Gy での Tr は、男女別に比較すると有意差はなかった（Figure 3）。
3. CT 検査歴のある人で Tr が有意に多かった（Figure 4）。
4. 男女別に CT 検査歴の有無で Tr を比較すると有意差はなかった（Figure 5）。
5. CT 検査歴（1 ～ 2 回）は、放射線照射（0.2 Gy, 1.0 Gy）による Tr に有意な影響を与えなかった（Figure 6）。

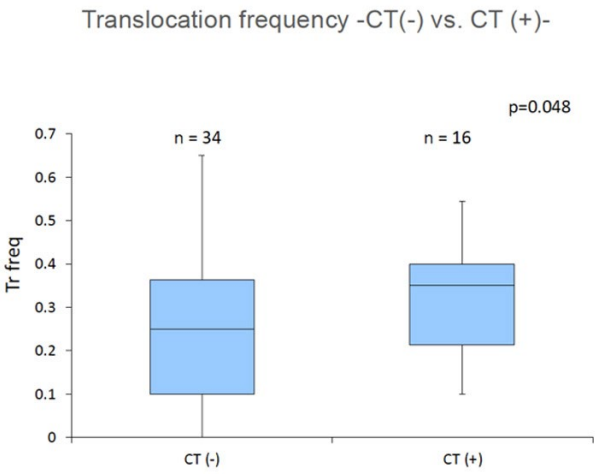
6. 全体として線量応答性は良好で、線量応答性に特異な検体はなかった（Figure 7）。



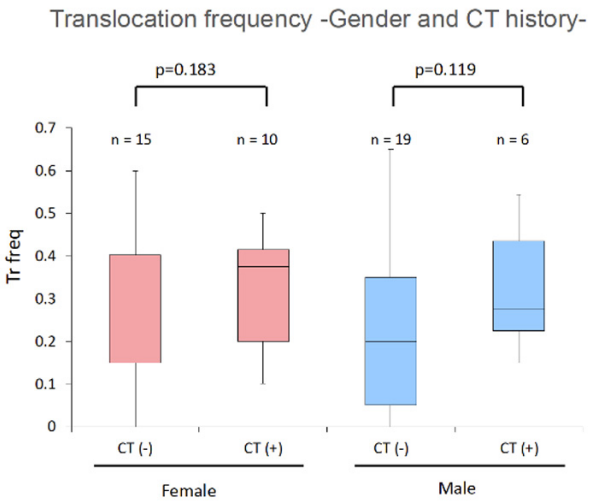
（Figure 2）



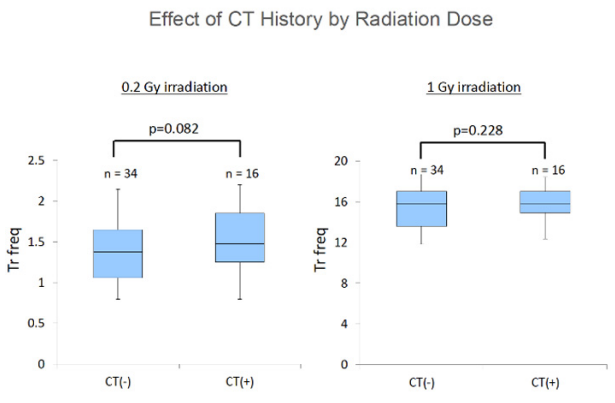
（Figure 3）



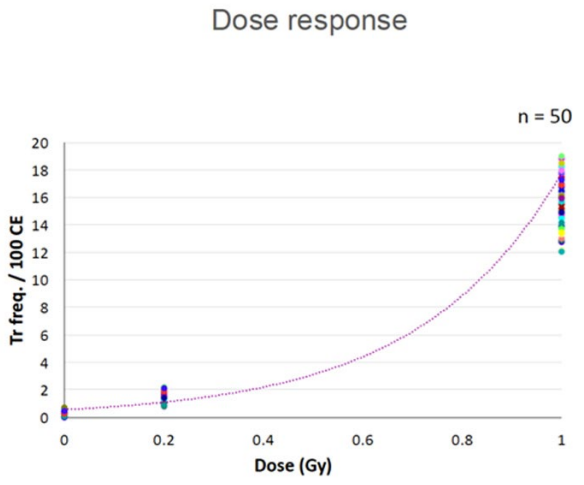
（Figure 4）



（Figure 5）



（Figure 6）



（Figure 7）

今後の展望

現在論文作成中

発表論文

該当なし

代表的な学会発表

Yu Abe, Misaki Takahashi, Naohiro Tsuyama, Akira Sakai.
Background Frequency of Chromosome Aberrations in Young Japanese and the Influence of Confounding Factors.
EPRBioDose2024. 2024.9.25-28. Hirosaki, Japan.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

該当なし

ゲノム編集法を用いた放射線感受性細胞の作製と解析

研究組織
拠点機関研究者：阿久津シルビア夏子（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）
久米　広大　（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）
吉浦　孝一郎　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究目的

放射線感受性には遺伝的な個人差が存在する。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・多型を導入してゲノム編集細胞を作成し、サイトスキャニング顕微鏡を用いた微小核法によりその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、DNA 修復遺伝子上の多型がその遺伝素因であると考えられている。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が、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アント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）。

次に研究代表者らは、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 バリアントを検出した。I171V バリアントは日本人の乳がんリスクを 2 ～ 3 倍増加させることや、ホモ接合体の日本人女児が再生不良性貧血を発症したことが報告されている一方で、発がんとは無関係とする報告もあった。病原性で相反する解釈がなされていたことから、ヒト培養細胞を用いて I171V のヘテロ保因者モデル細胞を作成した。その結果､モデル細胞は I171V のコピー数に依存して放射線感受性が高くなることが確認され、*NBS1* 遺伝子の I171V バリアントが放射線感受性の個人差をもたらす遺伝素因であることを実証した（*Sci Rep* 2021）。

研究代表者らは、さらに、放射線高感受性遺伝病 Ataxia telangiectasia-like disorder（ATLD）で同定されたヒト *MRE11A* 遺伝子変異 A47V を持つノックインモデルマウスを作成した。当該マウスでは MRN 複合体の発現低下、高放射線感受性、雌マウスの不妊など、ATLD に関連する表現型が再現された。次に、同マウスを ApcMin/+ マウスと交配し腸管腫瘍形成に対する Mre11 A47V 変異の影響を評価した。Mre11 A47VKI/KI ApcMin/+ マウスは他遺伝子型マウスと比較し有意に腫瘍数が多く、特に放射線照射後に顕著な腫瘍数の増加を認めた。本研究は、MRE11 機能異常が放射線感受性と腫瘍発生リスクの増大に寄与する可能性を示唆する。

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) Risa Matsumura, **Silvia Natsuko Akutsu**, Takaki Asano, Guanyu Zhou, Tiancheng Liu, Megumi Sasatani, and **Shinya Matsuura**. Generation of a novel mouse model of ataxia telangiectasia-like disorder. The 9th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Fukushima) 19 February 2025

2) Risa Matsumura, **Silvia Natsuko Akutsu**, Takaki Asano, Guanyu Zhou, Tiancheng Liu, Megumi Sasatani, and **Shinya Matsuura**. A novel mouse model of ataxia telangiectasia-like disorder to study the risk of radiation-induced cancer. The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society and the 6th Asian Congress of Radiation Research (JRRS/ACCR2025) (Hiroshima). 23-26 October, 2025

3) 阿久津シルビア夏子，松村梨紗，浅野孝基，松浦伸也．*Mre11* A47V mutation enhances radiation-induced intestinal tumorigenesis in *Apc*$^{Min/+}$ mice. 第 9 回 放射線災害・医科学研究拠点カンファランス（2026 年 01 月 17 日）.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

（上記の 2 項）松村梨沙先生が受賞ポスターしました。

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　（福島県立医科大学放射線生命科学講座：教授）
笹谷めぐみ（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究目的

成熟 B リンパ球の腫瘍化は、主に免疫グロブリン H 鎖遺伝子のある 14 番染色体を中心とした染色体相互転座が原因となる。ただし、腫瘍化する細胞は造血幹細胞ではないため、腫瘍化するポテンシャルを得るには、何らかの形での細胞の再プログラミングが必要と考える。それを検証するため、申請者は正常 B リンパ球から iPS 細胞（BiPSC）を樹立し、ゲノム編集により染色体転座 t（11;14）を持つ BiPSC と CD19 陽性の B リンパ球への分化に伴い染色体転座 t（11;14）を誘導可能な BiPSC を作製した。これらの BiPSC は CD34 陽性の造血前駆細胞（HPC）に分化し、さらに顆粒球、マクロファージ、赤芽球、CD4 陽性の T リンパ球に分化可能である。本研究では HPC をさらに B リンパ球に再分化させるために、ヒト間葉系幹細胞との共培養と、免疫不全マウスへの移植を行い B リンパ球への分化を誘導する。B リンパ球への再分化と B リンパ球由来の腫瘍形成が確認できれば、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腫瘍化に繋がる機序の 1 つであることを提唱でき、リンパ系腫瘍の発症リスクの予測や予防に貢献できると期待できる。

研究実施内容

次ページを参照

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

Akira Sakai, Ryo Nakayama, Misaki Takahashi, Yusuke Azami, Daisuke Koyama, Takayuki Ikezoe, Naohiro Tsuyama. Redifferentiation of B lymphocyte-derived iPS cells carrying t(11;14) back into B lymphocytes. 第 87 回日本血液学会学術集会．2025.10.12．兵庫県神戸市.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

該当なし

Redifferentiation of lymphocyte-derived iPS cells carrying t(11;14) back into B lymphocytes

Akira Sakai[1], Ryo Nakayama[1], Misaki Takahashi[1], Yusuke Azami[2], Daisuke Koyama[3], Takayuki Ikezoe[3], Naohiro Tsuyama[4]
[1]Dept. of Radiation Life Sciences, Fukushima Med. Univ. School of Medicine
[2]Dept. of Radiation Oncology, Southern Tohoku General Hospital
[3]Dept. of Hematology, Fukushima Med. Univ. School of Medicine
[4]PSI GMP Center, Hiroshima University

Background: We previously attempted to prove the existence of abnormal B cells, which are thought to be myeloma-initiating cells that originates from transformed mature B cells by reprograming (**Figure 1**). To elucidate the origin of myeloma cells, we induced a reciprocal chromosomal translocation t(11;14) in normal B lymphocyte-derived iPS cells (MIB2-6: Sci Rep, 2017) using the CRISPR/Cas9 system (MIB2-6 BG: Sci Rep, 2021). However, while MIB2-6 BG could differentiate into hematopoietic progenitor cells (HPC), they could not differentiate into CD19-positive (CD19$^+$) cells when co-cultured with mouse stromal cells (MS-5) (Sci Rep, 2021). In this study, we performed co-culture of MIB2-6 BG and human mesenchymal stem cells (hMSCs: Tsutsumi S, BBRC, 2001) capable of differentiating umbilical cord blood into CD19$^+$ cells. Additionally, we created MIB2-6 BG cells with p53 gene deficiency (MIB2-6 BG TP53KO), and examined whether they could differentiate into HPC and redifferentiate into B lymphocytes.

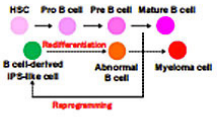


Figure 1. Hypothesis: Gene mutations and chromosomal translocations during B cell differentiation remain in reprogrammed cells.

Methods (Figure 2): After differentiation of MIB2-6 BG & MIB2-6 BG TP53KO cells into CD34-positive (CD34$^+$) cells using the STEMdiff™ Hematopoietic Kit, they were purified using MACS CD34 microbeads, subjected to colony-forming (CF) assay using methylcellulose, and co-cultured with hMSCs in MSCGN™ medium (Lonza) containing SCF, Flt3-L, IL-3 and IL-6. Colony formation was assessed after 2 weeks, and floating cells were collected 2, 3, 4 and 5 weeks after co-culture and analyzed for cell surface antigens by flow cytometry (FCM) and CD19 and Pax5 expression by real-time PCR. We also conducted transplantation experiments to determine whether CD34$^+$ cells derived from MIB2-6 BG and MIB2-6 BG TP53KO form tumors in NRG mice.

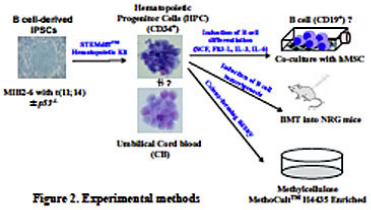


Figure 2. Experimental methods

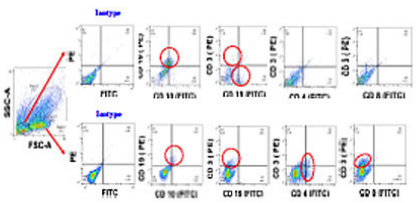


Figure 3. Co-culture of CB and hMSCs (Day 35): CD10$^+$/CD19$^+$cells and CD3$^+$/CD4$^+$/CD8$^-$ cells were observed.

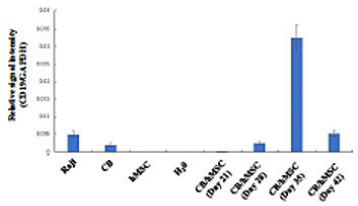


Figure 4. CD19 expression (Average ± SD) during co-culture of CB and hMSCs. Co-culture of CB and hMSc was performed in MSCGN™ medium (Lonza) containing SCF and Flt3-L.

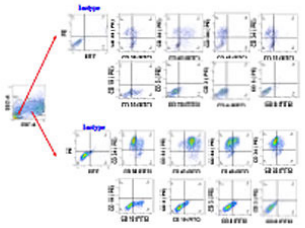


Figure 5. Differentiation of MIB2-6 BG cells into HPC (CD34$^+$)

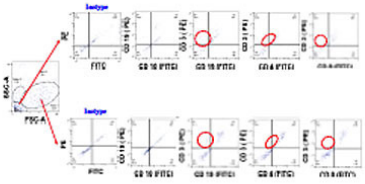


Figure 6. Co-culture of CD34$^+$ cells derived from MIB2-6 BG and hMSCs (Day28): CD3$^+$/CD4$^+$/CD8$^-$ cells were observed.

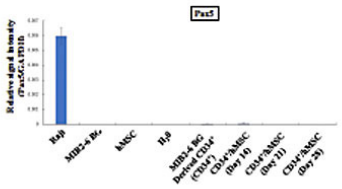


Figure 7. Pax5 expression (Average ± SD) during co-culture of MIB2-6 BG derived CD34$^+$ cells and hMSCs

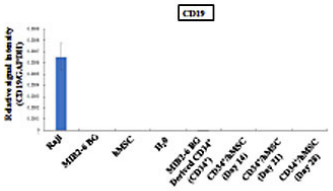


Figure 8. CD19 expression (Average ± SD) during co-culture of MIB2-6 BG derived CD34$^+$ cells and hMSCs

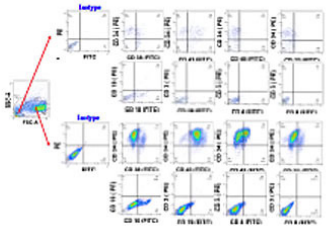


Figure 9. Differentiation of MIB2-6 BG TP53KO cells into HPC (CD34$^+$)

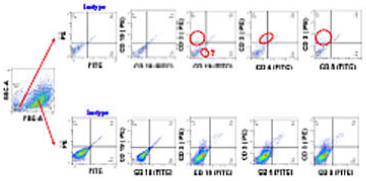


Figure 10. Co-culture of CD34$^+$ cells derived from MIB2-6 BG TP53KO and hMSCs (Day28): CD3$^+$/CD4$^+$/CD8$^-$ cells were observed.

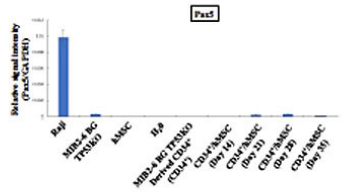


Figure 11. Pax5 expression (Average ± SD) during co-culture of MIB2-6 BG TP53KO derived CD34$^+$ cells and hMSCs

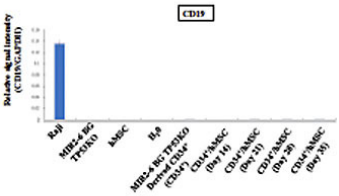


Figure 12. CD19 expression (Average ± SD) during co-culture of MIB2-6 BG TP53KO derived CD34$^+$ cells and hMSCs

Table 1. Comparison of colony-forming ability of CD34$^+$ cells

iPS cell	Number of colony/well		
	No.1	No.2	No.3
MIB2-6 BG Tet-off	16	18	16
MIB2-6 BG TP53KO	66	74	72

In both iPs cell-derived CD34-positive cells, the colonies were mainly mixed colonies of macrophages and granulocytes, with several mixed colonies of macrophages and erythroblasts.

BMT into NRG mice: All mice appeared healthy and no tumor formation was observed 6 to 8 months after transplantation, respectively.

Conclusion: Both MIB2-6 BG and MIB2-6 BG TP53KO cells were able to differentiate into CD34$^+$ hematopoietic progenitor cells, with the additional potential to differentiate into lymphocytes (CD3$^+$/CD4$^+$/CD8$^-$ cells) . In addition, our results confirmed that the deletion of the p53 gene enhances the proliferation of CD34$^+$ cells, although further refinement is needed to create a tumorigenesis model using iPS cells derived from normal B lymphocytes.

分光学技術による線量推定法の模索

研究組織
拠点機関研究者：渡邉　朋信（広島大学原爆放射線医科学研究所：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：講師）
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

放射線被ばくに対する生体反応が線量に依存するという原則に基づけば、被ばく直後あるいは被ばく後に測定・分析される生体反応の程度から、逆行的に被ばく線量を推定することができる。この、放射線被ばくによる生体反応を用いた線量推定技術は、「生物学的線量推定（Biological Dosimetry、バイオドシメトリー）」と呼ばれる。これまでに、染色体異常分析法、DNA 損傷・修復マーカーによる推定法、タンパク質バイオマーカーによる推定法など、さまざまな手法や技術が開発されてきた。

生体への放射線被ばくによる影響は、複雑かつ複合的な原因によって表面化する。そのため、生体試料から被ばく線量を推定する場合には、可能な限り多様な測定モダリティを用いた多角的な調査を行うことが望ましいと考えられる。

しかしながら、従来の生物学的線量推定技術は、生化学的・分子生物学的手法あるいは細胞生物学的手法に基づくことが多い。このため、細胞培養や染色体解析などに時間を要し、緊急時に迅速な対応が難しいこと、専門的な技術・設備が必要であること、個人差や放射線以外の要因によって誤差が生じること、低線量域や高線量域では精度が低下すること、コストが高く一般的に普及しづらいことなど、解決困難な問題が残されている。

一方で、光学的方法は、一般にサンプルの前処理を減らすことが可能であり、ハイスループットスクリーニングへの適応性を有する。光学的手法を生物学的線量推定技術に応用することで、生体試料に対する放射線影響の評価が、より簡便かつ迅速になる可能性がある。

本研究では、さまざまな分光学技術を基盤として、被ばく線量を推定するための新技術の開発ならびに解析法の探索を行う。

研究実施内容

二〇二五年度は、簡易的かつ定量的に、低線量域放射線被ばくにより低確率で発生する細胞機能被害を検出するため、新たな技術開発を行った。

通常の顕微鏡は細胞を詳細に観察できる一方で視野が狭く、フローサイトメトリーは大量の細胞を高速に扱える一方で、空間配置や時間変化をそのまま追跡しにくい。二〇二一年度に大阪大学産業科学研究所の永井健治教授らが開発したトランススケールイメージング装置 AMATERAS は、その中間を埋めるために開発された装置である。AMATERAS は、センチメートル級の広視野と単細胞～サブセルラーレベルの分解能を両立し、巨大な細胞集団の中に埋もれた「希少な細胞」や、その細胞が全体に与える影響を捉えることを目的としている。

AMATERAS（AMATERAS1.0）は、マシンビジョン用の低倍率レンズと一億二〇〇〇万画素 CMOS（Complementary Metal-Oxide-Semiconductor）センサーを組み合わせた、比較的シンプルな構成を採用している。これにより、14.6 × 10.1 mm^2 という非常に広い視野を一度に撮像できる。空間分解能は 2 μm であり、1 ショットで 100 万細胞超を同時に観察可能となる。

しかしながら、現行の AMATERAS1.0 号機は開発用途であるためユーザービリティが低く、研究基盤装置としては使いにくい。そこで広島大学内において、誰もが使えるように改良した広島大学版 AMATERAS（huAMATERAS）を開発した。

装置仕様

昨今のセンサー技術の進歩は著しく、現在、カメラの画素サイズは約 2 μm まで小さくなった。細胞一つひとつを分離

して観察するのに必要な空間分解能は 2 μm とされており、数値上は拡大せずとも細胞を解像して画像化できることになる。しかし実際には、ナイキスト定理により二倍程度の拡大が必要である。

AMATERAS1.0 号機では、シーアイエス製の 120M 高解像度 CMOS カメラが採用されている。当該カメラの画素サイズは 2.2 μm であり、解像度は 13264 × 9180 画素である。広視野を観察する際に問題となるのは、奥行きによる倍率のずれと、視野端で生じる線形性の崩れである。そこで、通常顕微鏡ではエントセントリックレンズを用いるところ、AMATERAS ではテレセントリックレンズを採用している。具体的には、ミュートロン製のテレセントリックマクロレンズ（倍率 2 倍）を接続しており、14.6 × 10.1 mm^2 の視野で空間分解能 2 μm を実現している。

AMATERAS1.0 号機では、蛍光観察用の落射照明系として単色高輝度 LED（発光ダイオード）を採用している。広視野を一様に照射するために、レンズアレイペアを用いている。本研究では、装置の小型化のため、グラスファイバーを用いたライトガイドによりリング照明機器を作成し、これによって試料後方に一様照明を実現した。単色 LED ではなく白色 LED を採用し、光学フィルタによって任意の波長を選択的に取り出した後に、ライトガイドに導入する構成とした。検出側にも同様に電動フィルタホイールを設置した。

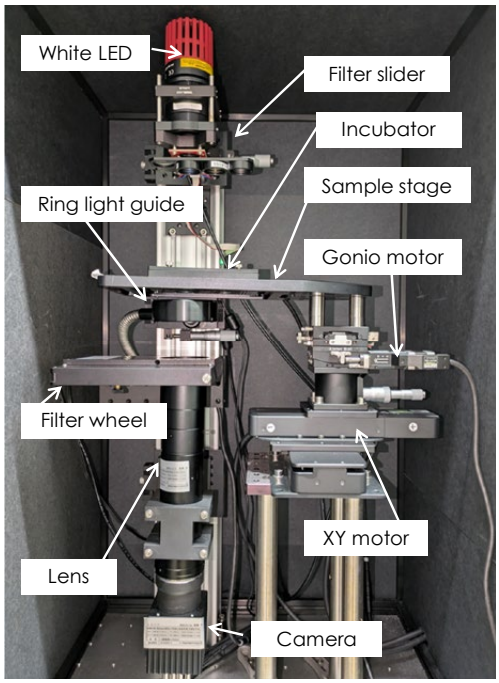


図 1. huAMATERS の装置外観

透過照明については、AMATERAS1.0 号機では白色 LED を設置したのみであったが、本研究では同じく白色 LED を設置しつつ、光学フィルタを導入することで波長選択を可能とし、さらにケーラー照明系を構築することで一様照明を実現した。

開発事項

・オートフォーカス機能

長時間の連続観察を行う場合、インキュベータの温度と顕微鏡本体の温度差などにより材質の歪みが生じ、焦点位置が変化する。そのため、観察時における自動焦点合致機能（オートフォーカシング機能）が必須である。

AMATERAS のオートフォーカスは、Z 方向に焦点位置を走査し、各位置で取得した画像のエッジ強度を評価関数として算出し、その値が最大となる位置を合焦点として決定する方式である。しかしながら、この方法には、試料依存性が強いこと、ノイズの影響が大きいこと、局所最適に陥りやすいこと、視野全体よりもエッジの強い場所に引っ張られることなどの問題がある。

そこで本研究では、高速フーリエ変換（FFT）を用いた手法を構築した。焦点位置を決める評価関数として、ユーザーが指定する任意の空間周波数の強度を利用する。これにより、ユーザーが興味を有する構造に最適な評価関数を、ユーザー自身が指定できるようになる。また、関心領域（ROI: region of interest）をユーザーが指定することで、広い視野内に関心のない構造が存在していても、それらを無視することができる。

さらに、ユーザーの関心が焦点合致面上にない場合もある。この場合には、焦点合致面から数 μm ずらした位置に観察面を移動させる必要がある。当該機能は AMATERAS1.0 号機には存在しなかったため、新規に構築して導入した。

・オートティルティング機能

広視野・高解像度観察における最大の技術的課題は、観察平面とサンプル面の不一致である。テレセントリックレンズを用いても、焦点深度は約 65 μm である。すなわち、14.6 × 10.1 mm^2 の視野において合致焦点面を形成するためには、観察平面とサンプル面を約 30 μm 以内（0.2 %）に維持する必要がある。AMATERAS1.0 号機では、ある程度は計算によって自動補正するものの、微調整はオペレータの経験に依存していた。

そこで本手法では、視野内の複数地点における最適焦点位置の分布から試料面の傾きを推定し、その傾きをゴニオステー

ジ 2 軸で補正することにより、試料面全体を光学的な観察面に対してできるだけ平坦に近づけることを目的とした。

本手法の基本的な考え方は、視野内の複数位置で観測される最適焦点位置の空間分布を試料面の傾きとして捉え、その傾きをゴニオステージ 2 軸で打ち消すことで、試料面の平面化を図ることである。さらに、ゴニオ各軸の駆動が視野内傾斜に与える影響を実測的に求めることで、観測された面傾斜に対する適切な 2 軸補正を可能にした。

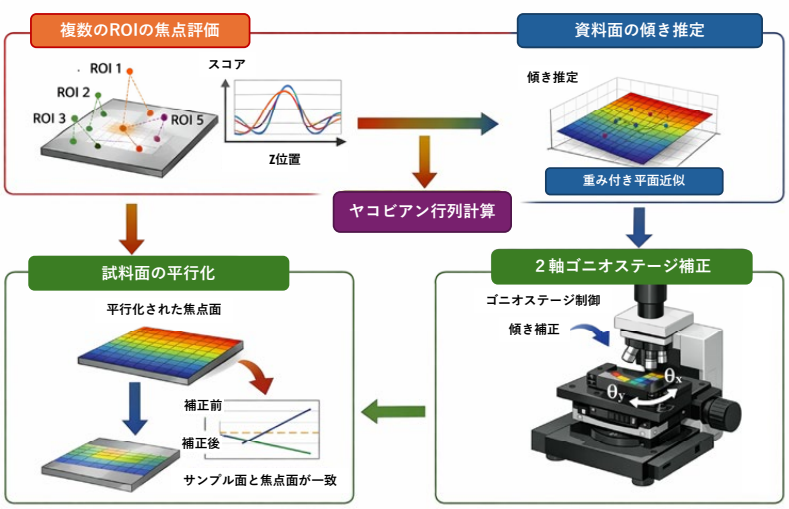


図 2. オートティルティング機能のアルゴリズムの概念図

より具体的には、本手法では、プレビュー画像上で選択した 5 点 ROI それぞれについて Z 走査を行い、FFT ベースの焦点評価から各 ROI の最適焦点位置を求めた。これら 5 点の最適焦点位置に対して重み付き平面フィットを行うことで、試料面の傾きを推定した。さらに、ゴニオステージ 2 軸をそれぞれ既知量だけ試験駆動した際の面傾き変化を測定し、ゴニオ変位と面傾き変化の関係を表すヤコビアンを求めた。このヤコビアンから、現在の面傾きを最小化するための 2 軸補正量を算出し、ゴニオステージへ反映することで試料面の平面化を実現した。補正後には再測定を行い、補正前後での傾き改善量を評価した。これにより、ユーザー自身が任意に観察したい箇所についての平行を維持することが可能となった（図 2）。

より具体的には、本手法では、プレビュー画像上で選択した 5 点 ROI それぞれについて Z 走査を行い、FFT ベースの焦点評価から各 ROI の最適焦点位置を求めた。これら 5 点の最適焦点位置に対して重み付き平面フィットを行うことで、試料面の傾きを推定した。さらに、ゴニオステージ 2 軸をそれぞれ既知量だけ試験駆動したときの面傾き変化を測定し、ゴニオ変位と面傾き変化の関係を表すヤコビアンを求めた。このヤコビアンから、現在の面傾きを最小化するための 2 軸補正量を算出し、ゴニオステージへ反映することで試料面の平面化を実現した。補正後には再測定を行い、補正前後での傾き改善量を評価した。これにより、ユーザー自身が任意に観察したい箇所についての平行を維持することが可能となった。

観察結果

ヒト人工多能性幹細胞（hiPS 細胞、253G1 株）に 1 Gy の γ 線を照射し、所定の時間経過後に細胞を固定した。その後、γ-H2AX に対する免疫蛍光染色を施し、huAMATERAS により核内シグナルを観察した。

14.6 × 10.1 mm^2 の広視野で観察すると、無数の hiPS 細胞コロニーが一度に観察できていることがわかる（図 3）。その一部分として、ひとつの細胞コロニーを拡大すると、細胞核の γ-H2AX が染色されていることが確認できた（図 4A）。さらに拡大すると、γ-H2AX foci が確認できた（図 4B）。

この foci ひとつひとつの強度プロファイルを抽出し、ガウス関数で近似したと

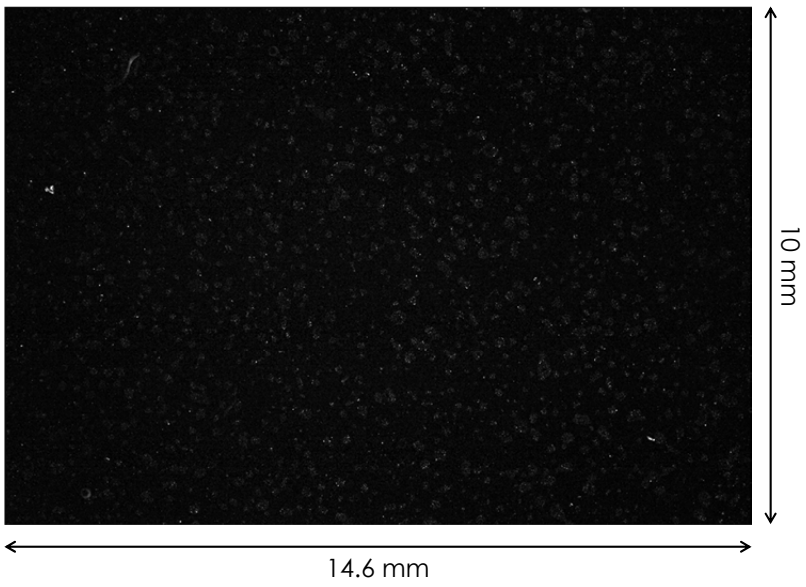


図 3. huAMATERS で撮像した hiPS 細胞の γ-H2AX 免疫染色画像

ころ、その半値幅は 3.14 ± 0.34 μm であった（図 4C）。理論的な空間分解能は約 2 μm であり、最大仕様には達していないことがわかった。これはオートフォーカス機能の不完全性を示しているが、オフセット機能を付加することで改善されると見込まれる。

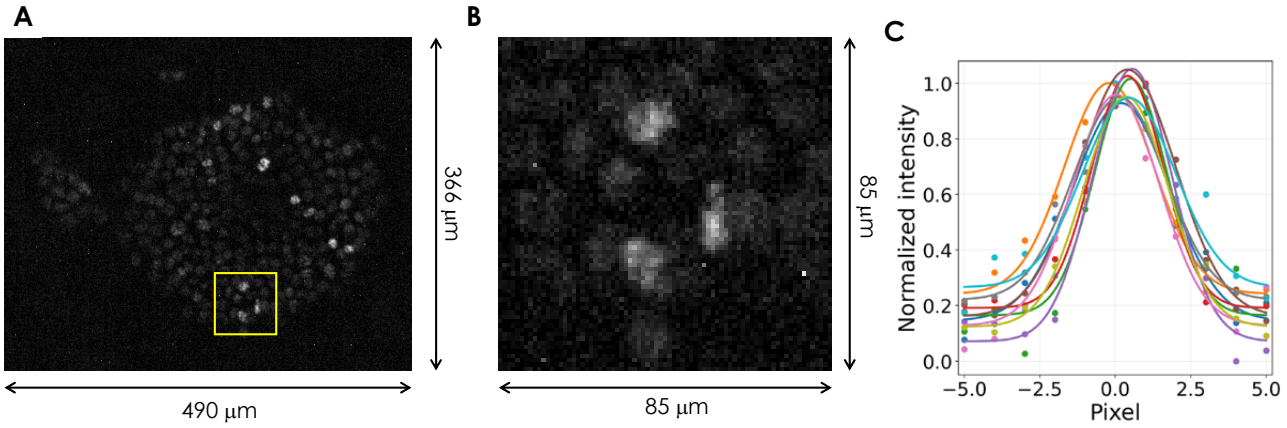


図 4. huAMATERS で撮像した hiPS 細胞の γ-H2AX 免疫染色画像の一部拡大図（A）とさらに黄色で示した領域を拡大した図（B）。C は、10 例の γ-H2AX foci の蛍光強度プロファイルをガウス関数で近似したグラフ。

今後の展望

huAMATERAS については、本年度で第一次開発は終了し、共通機器として広く利用を促していく。一方で、本研究課題としては、今後、様々な放射線被ばく研究サンプルについて観察および解析を行っていく。特に、保管されている保管試料について huAMATERAS による画像を多数収集し、人工知能技術による解析を試みていく予定である。

発表論文

特になし

代表的な学会発表

1. 渡邉朋信，分光学技術による線量推定法の模索，放射線災害・医科学研究拠点第 7 回拠点ワークショップ，2025.10.26
2. Tomonobu M Watanabe, Toward a Cross-Layer Understanding through Biological Multimodal Data: A Case Study Using Raman Spectroscopy and Transcriptomes, The 63rd Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, 2025.09.26
3. Hideaki Fujita, Masanobu Horie, Rui Tang, Tomonobu M. Watanabe, Correlation analysis between Raman spectra and gene expression of gamma-ray radiated iPSC, 日本放射線影響学会第 68 回大会 / 第 6 回アジア放射線研究会議，2025.10.24
4. 藤田英明，渡邉朋信，アマテラス顕微鏡：原医研での可能性，第 9 回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス，2026.01.17

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

特になし

染色体解析による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：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）
阿部　悠　（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）
協　力　者：織内　昇　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究目的

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ため、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。実際の臓器障害は薬剤や核種によって異なり、細胞レベルや遺伝子レベルの障害については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標的分子に特異的な薬剤を用いるため、病巣への集積性が高く正常組織への集積は少ない。事前に診断用核種を用いた画像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線の場合には、飛程が短いため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検討することは重要である。

研究者らは、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おり、これまで ^{211}At 標識抗体を用いて基礎検討をもとに ^{211}At 標識化合物による治験を開始する一方、^{225}Ac については企業治験も予定されていることから、正常臓器障害についてのリスクを明らかにすることを研究目的とした。

造血幹細胞移植に適応のない高齢者や *p53* 変異を有する急性骨髄性白血病（AML）の患者は、抗がん剤治療で寛解しても多くの症例は再発を免れず予後不良のため、治療法開発が大きな課題である。AML の予後不良の主な原因は、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・治療抵抗性に関与していると考えられている。研究開発協力者の池添らは、抗がん剤治療後も骨髄に残存する LSC（$CD34^+/CD38^-$ の白血病細胞集団分画）が正常造血幹細胞（hematopoietic stem cells: HSCs）に比較して、CD82 抗原を高発現していることを突き止め（Ikezoe T, et al. Int J Cancer 2013）、CD82 は STAT5 の活性を介して抗アポトーシス蛋白 Bcl2L12 の発現を誘導し、LSC の治療抵抗性の獲得や生存維持並びに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（Ikezoe T, et al.Leukemia 2015）。抗 CD82 抗体（53H5）は、*in vitro* では AML 細胞に結合し細胞死を誘導するが効果は不十分のため、^{211}At 標識抗 CD82 抗体（^{211}At-CD82）による放射免疫療法を考案した。^{211}At 標識抗 CD82 ヒト・ラットキメラ抗体による治療は、動物実験で AML 皮下移植マウスの腫瘍増殖抑制と骨髄移植マウスにおける生存期間の延長が確認されている。現在は本法の基礎検討を行っている段階であるが、臨床応用に向けて正常臓器障害のリスクとして染色体異常の評価を行った。

研究実施内容

1. 方法

8 週齢の雄性 BALB/c マウスおよび NRG マウスを治療群と対照群に分け、治療群には ^{211}At-CD82 0.37 MBq/0.1ml を、対照群には生理食塩水（0.1ml）をイソフルラン麻酔下で尾静脈内に投与した。また、一部のマウスではフリーの ^{211}At のみを投与した。これらの群を長期間飼育し、全身状態を定期的に観察し体重を測定した。

治療後 6 時間、24 時間、6 ヶ月、1 年後に安楽死させ、骨髄、血液、脾臓、腎臓を採取して初代培養を行い、観察された染色体異常の種類と頻度を比較した（血液および脾臓に関しては BALB/c のみの解析）。染色体異常は、種類を問わず異常が観察されたものはすべて異常細胞と判定した。ランダムロスは、標本作製時の不可抗力で染色体が 1 本欠落したとみられる状態の細胞であり、欠落以外の異常が認められた場合は異常細胞にカウントし、それ以外は正常と異常以外の別枠と

してカウントした。なお、染色体型の異常のみならず、染色分体型の異常についても可能な限り分類とカウントを行った。

2. 研究結果

(1) BALB/c マウスおよび NRG マウスの臓器ごとの染色体異常の頻度

^{211}At を投与していない BALB/c マウスおよび NRG マウスの染色体異常細胞の割合を図 1 および図 2 に示す。染色体異常の頻度は個体間でばらつきはあるが臓器ごとにも違いがあり、BALB/c マウスでは骨髄 2.78 ± 3.61%、血液 6.67 ± 2.91%、脾臓 18.3 ± 1.67%、腎臓 8.33 ± 6.48% であった。骨髄の染色体異常は他臓器と比べて異常細胞の頻度が少なく、脾臓で染色体異常が多く観察された。NRG マウスは重度の免疫不全状態にあることからリンパ球の観察ができないため、骨髄および腎臓の解析のみとなっており、その頻度は骨髄 3.33 ± 3.33%、腎臓 100% であった。飼育マウス数の調整の都合および実験手技の影響により、腎臓の解析数が不足した結果、腎臓での染色体異常頻度が 100% となっている。

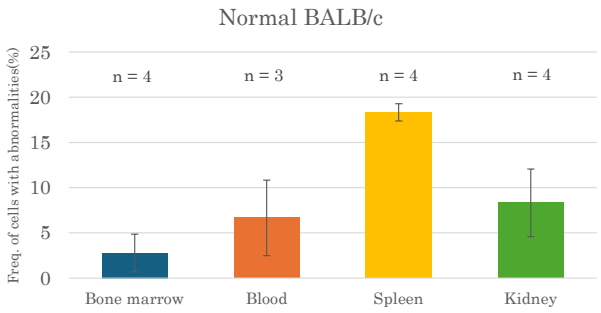


図 1　BALB/c マウスのベースラインにおける正常臓器細胞の染色体異常の頻度

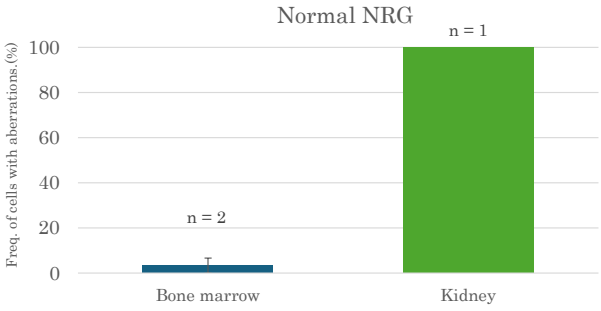


図 2　NRG マウスのベースラインにおける正常臓器細胞の染色体異常の頻度

(2) ^{211}At-CD82 投与マウス（BALB/c, NRG）の染色体異常

図 3 は、^{211}At-CD82 投与 6 時間および 24 時間後に解析した BALB/c および NRG マウスの染色体異常を有する細胞の頻度である。解析途中のため十分な個体数ではないが、6 時間後には腎臓に異常細胞が認められ、BALB/c が 15.4 ± 19.5%、NRG が 50.0 ± 5.13%（図 3 左）、24 時間後には BALB/c が 43.4 ± 6.58%、NRG が 60.0 ± 7.49% と異常細胞が増加しており、骨髄にも BALB/c が 47.7 ± 2.27%、NRG が 31.8 ± 4.55% と異常細胞が認められた（図 3 右）。

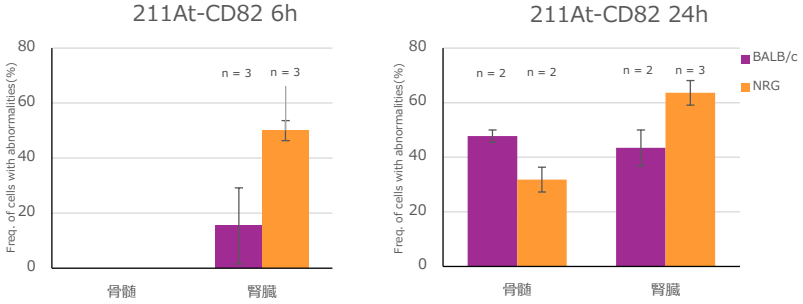


図 3　^{211}At-CD82 投与後 6 時間（左）と 24 時間（右）におけるマウス（BALB/c, NRG）の染色体異常を有する細胞の割合

(3) BALB/c マウス、NRG マウスの ^{211}At-CD82 および ^{211}At フリー投与 6 時間後の染色体異常

^{211}At-CD82 および非標識 ^{211}At の骨髄および腎臓における染色体異常頻度を図 4 に示す。BALB/c が骨髄 7.14 ± 7.14%、腎臓 58.6 ± 1.43%（図 4 青）、NRG が骨髄 5.00 ± 5.00%、腎臓 61.9 ± 4.76%（図 4 橙）とマウス種別での違いは見られなかった。図 3 と比較すると BALB/c の腎臓で約 40% も異常細胞率に違いが見られた。標識抗体によって標的臓器へ運搬されている間に、フリーの ^{211}At は早い段階から腎臓への排泄経路に取り込まれているものと考えられる。また、観察された染色体異常の種別に、抗体標識の有無による違いは現時点では認められない。

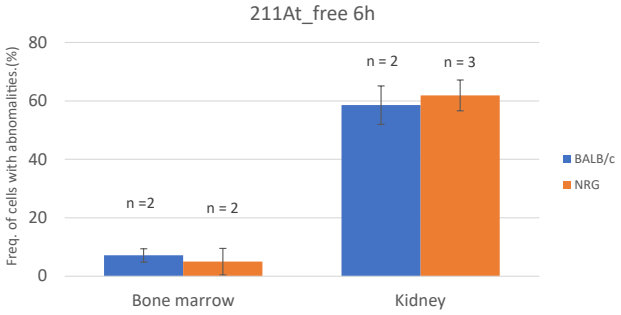


図 4　BALB/c マウス（青）および NRG マウス（橙）の ^{211}At フリー投与 6 時間後の染色体異常異常を有する細胞の割合

(4) 染色体異常の例

図 5 の左の画像は、健常マウスの飼育 6 ヶ月後の核型分析の一例を示す。2 番染色体の欠失（青）、Y 染色体の消失が確認できる。右の画像は ^{211}At 標識 CD82 投与 24 時間後の核型分析結果である。7 番と 14 番染色体の相互転座（黄色）、9 番と 10 番のロバートソン型転座（赤色）が見られる他、13 番と Y 染色体の消失、マーカー染色体の存在が確認できる。

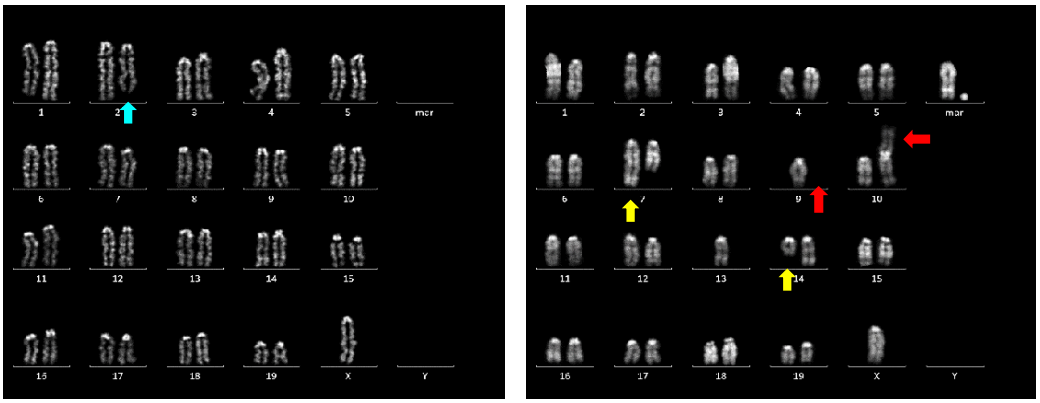


図 5（左）飼育 6 ヶ月後のマウス核型、（右）^{211}At 標識 CD82 投与 24 時間後のマウス核型（ともに、BALB/c、腎臓由来）

(5) 結果のまとめ

代表者らは ^{211}At-CD82 の臨床応用に向けた基礎検討を行っており、本治療による正常臓器障害の長期的なリスクを明らかにするため、α 線による正常細胞への影響とリスクを解明するための染色体解析研究を継続的に実施している。^{211}At を投与していない BALB/c マウスや NRG マウスのベースライン染色体異常頻度は個体間、対象臓器間でそれぞれのばらつきが見られたが、全体的な傾向として骨髄では少なく、脾臓および腎臓で一定の染色体異常頻度が観察された。脾臓および腎臓については他の文献でも比較的、染色体異常の観察報告が多く、本研究でも同様の傾向であった。

^{211}At 標識 CD82 の投与によって、各臓器において染色体異常を有する細胞は、非投与群と比較して増加しており、放射線特異性が高い二動原体染色体などの不安定型染色体異常が複数認められたことからも、α 線による影響の可能性と考えている。また、標識抗体の有無では腎臓における異常細胞率に違いが見られたが、観察される染色体異常の種類には違いは見られなかった。

今後の展望

α線による遺伝子異常など正常細胞の障害の可能性を明らかにすることは、臨床応用を推進する上で重要である。今後もα線による染色体異常についての解析を続ける予定である。

参考文献

Songji Zhao, Noboru Oriuchi, aro Tachibana, Ken-ichi Nishijima, Chiaki Hata, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Cai-Xia Wang, Taiki Joho, Akira Sugiyama, Kohshin Washiyama, Kazuhiro Takahashi, Takayuki Ikezoe. Euation of the potential of cancer-stem-cell-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia using ^{211}At-CD82 monoclonal antibody in a murine xenograft model. SNMMI2024 Annual Meeting-, Jun 8-11, 2024. Journal of Nuclear Medicine. June 1, 2024;65(supplement 2):241606

発表論文

Taiki Joho, **Songji Zhao***, Ken-Ichi Nishijima, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Atsushi Yamashita, Komei Washino, Tatsuya Higashi, Masao Kobayakawa, Tohru Shiga, Kazuhiro Takahashi**, Hiroshi Ito. Extended single-dose toxicity study of [^{211}At]*meta*-astatobenzylguanidine in normal mice in preparation for the first-in-human clinical trial of targeted alpha therapy for pheochromocytoma and paraganglioma. Ann Nucl Med. 2025 Sep;39(9):994-1013. doi: 10.1007/s12149-025-02065-0. *** 責任著者

代表的な学会発表

1. **趙松吉**，粟生木美穂，趙景敏，右近直之，西嶋剣一，鷲山幸信，高橋和弘，伊藤浩，立花太郎，織内昇，池添隆之．ヒト化急性骨髄性白血病マウスモデルにおける血液および骨髄病理組織学的病態に基づく ^{211}At-CD82 の精密医療．第 65 回日本核医学会学術総会．2025 年 11 月 13－15 日．京都
2. **Yu Abe**, **Songji Zhao**, Mitsuaki Yoshida, Noboru Oriuchi. Evaluation of long-term effects of alpha-ray emitting radionuclides on normal cells by chromosomal aberration analysis.JRRS/ACRR2025. Hiroshima. 10.23-26, 2025

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

特許申請

1. 発明者：池添隆之，**趙松吉 ***，織内昇，西嶋剣一，髙橋和弘，鷲山幸信，右近直之，近藤悠斗（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），杉山暁（東京大学） * 研究代表者
   発明名称：ヒト化抗 CD82 抗体又はその断片
   出願日：2025 年 7 月 11 日
   出願番号：特願 2025-117536

組織幹細胞とミトコンドリア代謝の変化から低線量放射線の生体影響を捉える

研究組織

拠点機関研究者：李　桃生　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
笹谷めぐみ（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究目的

本研究の目的は、低線量放射線の生体影響に関する「しきい値の有無」や「LNT モデルの是非」などの問いをより明確に答えるため、最新研究手法を駆使して、分子（ミトコンドリア代謝関連分子の発現）、細胞（組織幹細胞の量と性質）、臓器（肝臓の代謝機能）レベルで放射線の生体影響を総合的に評価する。

研究実施内容

健常成獣マウス（10 週齢、雄）を実験に用いた。低線量率放射線照射は、広島大学原爆放射線医科学研究所の照射施設で行った。また、照射条件の設定は 0 mGy/ 日、1.0 mGy/ 日、10 mGy/ 日、100 mGy/ 日で計 30 日間照射した。照射終了後翌日、マウスは広島大学から長崎大学の動物実験施設へ移送し、最終照射終了の 1 週目（急性期）と 1 ヶ月目（慢性期）に以下の実験評価を行った。

（1）低線量率放射線照射による造血幹（前駆）細胞への影響：マウスの骨髄細胞中の c-kit 陽性細胞数は、放射線照射終了後の急性期と慢性期に全ての線量で有意な変化が認められなかった。しかし、コロニー形成数は急性期において線量依存性に有意な低下が認められ（$p<0.01$）、慢性期においても 100 mGy/ 日の線量で有意に減少した（$p<0.01$）。また、単離純化した c-kit 陽性造血幹（前駆）細胞を用いて、DNA 傷害修復やミトコンドリア代謝などの関連分子発現を網羅的に解析したところ、多くのミトコンドリアエネルギー代謝関連因子の発現変化が検出された。

（2）低線量率放射線照射による肝臓のミトコンドリア代謝や脂肪酸代謝関連因子の発現変化：異なる線量で 1 ヶ月間連続照射終了後の急性期と慢性期に肝臓組織におけるミトコンドリアエネルギー代謝関連分子の発現変化を Western blot で定量した。その結果、急性期に ATP5A の発現が線量依存性に低下した一方、MTCO1 の発現低下が 10 mGy/ 日の線量で最も顕著で軽微であった。また、RT2 Profiler PCR array による細胞傷害や代謝関連遺伝子の発現変化を網羅的に解析したところ、肝臓には多くの脂肪酸代謝制御因子（*Acaa1a* や *Acads* など）が急性期において最も高い線量の 100 mGy/ 日で顕著に上昇していることが認められた。興味深いことに、慢性期では脂肪酸代謝制御因子 *Cpt1b* の発現が 10 mGy/ 日の線量で顕著に上昇した。つまり、低線量率放射線照射によるミトコンドリアエネルギー代謝への影響は必ずしも線量依存性でないことが示唆された。

今後の展望

今後は、より詳細かつ統合的なデータ解析を行い、異なる線量で特異的に現れる分子・細胞レベルの変化を見出し、その病態生理学的意義についてさらなる研究を展開し、低線量率放射線による健康影響に多くの新しい知見を得られることに期待したい。

発表論文

執筆中

代表的な学会発表

The effects of Low-dose-rate ionizing radiation on metabolic reprogramming in mouse liver tissue
第 68 回日本放射線影響学会

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

若年者甲状腺がんの発症・進展に関連する分子機序の解明

研究組織
拠点機関研究者：光武　範吏（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
古屋　文彦（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

現在、超音波診断技術の著しい進歩により、小児から若年者において甲状腺がんと診断される患者数は増加傾向にある。特に、福島県民健康調査の甲状腺検査では、従来の臨床現場では実施されてこなかったような高精度の超音波診断装置を用いた大規模なマススクリーニングが行われ、その結果として、多数の甲状腺がんが検出されている。このような背景から、若年者における甲状腺がんの実態や、その生物学的特性について評価する必要性が高まっている。

本研究の目的は、これら若年者甲状腺がんの発症に関与する遺伝的バックグラウンドや、腫瘍に蓄積された遺伝子変異、さらには必要により遺伝子発現プロファイルを包括的に解析することである。これにより、腫瘍の発生および進展に関わる分子機構を明らかにし、特に成人発症の甲状腺がんや、放射線誘発甲状腺がんとの相違点や共通点を明確にすることを目指す。また、こうした比較解析を通じて、若年者特有の腫瘍生物学的特徴や、予後・治療反応性に関わる因子の同定にもつなげたいと考えている。

さらに、若年者甲状腺がんの症例は全体として数が限られており、個々のサンプルは極めて貴重である。そのため、本研究ではこれらの臨床検体を体系的に収集・保存し、将来的な分子生物学的研究や他の共同研究にも活用可能な遺伝子バンクを構築することも重要な目的の一つである。

研究実施内容

2025 年度は福島県立医大より 78 例の新規症例の試料を長崎大学へ移送し、核酸抽出から頻度の高い既知の遺伝子変異解析まで行った。前年度までに解析が完了している試料データと合わせ、220 例の臨床病理学的指標データと遺伝子変異データを統合した解析を行った。この結果をまとめた論文を現在投稿準備中である。

今後の展望

今後も引き続き、福島県民健康調査の甲状腺検査で発見された甲状腺がん試料の収集を行い、核酸を抽出して遺伝子バンクの拡充を行っていく。試料は順次遺伝子解析を行いつつ、データの蓄積も行う。

対象集団において、年齢層が上昇し壮年期に達するにつれて、散発性甲状腺がんの発症年齢との差異が縮小するものと推察される。そのため、上記の試料から得られたデータに関して、収集した時期や発症年齢による比較解析も行っていく予定である。

発表論文

1. 古屋文彦, 志村浩己,【全領域をコンプリート！　超進化 !AI 時代の臨床検査】(3 章) 生理学的検査　甲状腺超音波検査, 検査と技術, 2025 年 8 月
2. Xing M, Lin S, Mathur A, Li Y, Bendlova B, Kuklikova V, Melo M, Jesus TT, Soares P, Colombo C, Fugazzola L, Mitsutake N, Matsuse M, Sako A, Estrada-Florez AP, Carvajal-Carmona LG, Bohórquez ME, Mian C, Vianello F, O'Neill CJ, Clifton-Bligh R, Czarniecka A, Jarzab B, Jung CK, Brahma B, Ladenson PW, Park YJ. Genetic modification of the AJCC classification of papillary thyroid cancer: an international, multicentre, retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2025 Oct.
3. Hiruma S, Watanabe N, Noh JY, Hirose R, Koshibu M, Ichikawa M, Sankoda A, Imai H, Saito Y, Suzuki N, Masaki C, Matsumoto M, Fukushita M, Yoshihara A, Matsuzu K, Narimatsu H, Matsuse M, Mitsutake N, Katoh R, Sugino K, Ito K. Occurrence of Newly Diagnosed Thyroid Cancer Is Not Increased After Radioactive Iodine Therapy for

Graves' Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2025 Nov.
4. Sako A, Hirokawa M, Matsuse M, Higuchi M, Miyauchi A, Akamizu T, Kawakami A, Mitsutake N. Mutational status of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): molecular analysis should be performed for NIFTPs with nuclear score 3. J Pathol Transl Med. 2026 Mar.

代表的な学会発表

1. 篠塚美帆，塩功貴，松本佳子，鈴木聡，中野恵一，岩舘学，鈴木眞一，古屋文彦，篩型乳頭癌の超音波像 4 例，日本超音波医学会 第 98 回学術集会，2025 年 5 月
2. 塩功貴，鈴木聡，松本佳子，中野恵一，岩舘学，志村浩己，鈴木眞一，古屋文彦，福島医大病院における若年者甲状腺癌の臨床アウトカム，第 37 回日本内分泌外科学会総会，2025 年 5 月
3. Norisato Mitsutake, TERT promoter mutation as a driver of tumor aggression, 17th International Thyroid Congress, 2025 年 6 月

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

Imaging flow cytometer を用いた多検体自動微小核解析による生物学的線量評価手法の確立

研究組織

拠点機関研究者：中山　亮　（福島県立医科大学放射線生命科学講座：助教）
横山　須美（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
浅野　孝基（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究目的

大規模の放射線被ばく事故では、造血幹細胞移植治療等の準備が必要なため、2 Gy 以上の高線量被ばく者を早期に見つけることが重要である。そのためには染色体解析を用いた生物学的線量評価が適している。特に Dic 法は放射線に特異性が高くゴールドスタンダードとされているが、熟練した技術と解析時間を要するため、自動化技術を用いたトリアージとしての使用は難しい。細胞質分裂阻害微小核（CBMN）法は、トリアージとして推奨されているがそのハイスループット解析法はまだ確立されていない。微小核解析の自動化に関する研究では、イメージングフローサイトメーター（IFC）によって撮影し、画像探査・解析ソフトである IDEAS によって判定する方法が Health Canada（カナダ保健省）の研究グループによって報告されている。しかしながら、微小核の判定については微小核と細胞質の染色性や撮影時の微小核の位置によって画像解析の判定基準が大きく変わるため精度が低い。本研究では IFC を用いて微小核の判定精度を強化し、高速自動化 MN 解析方法の確立（国内での報告なし）することによって、迅速かつ信頼性のある生物学的線量評価のトリアージを確立する。

研究実施内容

1）. IFC による細胞情報取得のための細胞処理方法の最適化

30 代健常成人男性 1 名をドナーとし、カナダ保健省の研究グループの報告された CBMN 法の細胞培養後の細胞処理のそれぞれの工程（溶血・低調処理・固定・染色）についての最適化のための検討を行った。溶血は自作の溶血剤による最適条件（時間：0–20、回数：1–3 回、温度：4℃ –室温）の検討を行った結果、自作溶血剤による最適条件を設定した。低調処理については KCl の作用条件（濃度：0-125mM、時間：0-20 分）について検討し最適条件を設定した。固定液についても Formalin の作用条件（濃度：0.5-10％、時間：0-20 分）検討を行い、最適条件を設定した。染色については DRAQ5、DAPI、Hoechst33342 で検討を行った結果、DRAQ5 での染色が最も細胞取得料が多かった。以上より各工程の最適条件を統合して最適条件とした。

2）. IDEAS による微小核解析方法の最適化

IDEAS では解析のための Mask 並びに Feature の条件設定があり、1）による最適細胞処理条件によって得られた細胞情報から二核細胞を抜粋し、微小核を検出するための条件を検討し、解析条件 Template を作成した。

3）. Dose response の確認

30 代健常成人男性 1 名をドナーとして、血液に X 線（1 Gy/ 分、0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 Gy）を行い、1）2）で得られた最適化された条件による微小核解析を各線量複数回（3 回以上）行った。結果をプロット図とし、近似曲線が二次曲線を示した（図 1）。

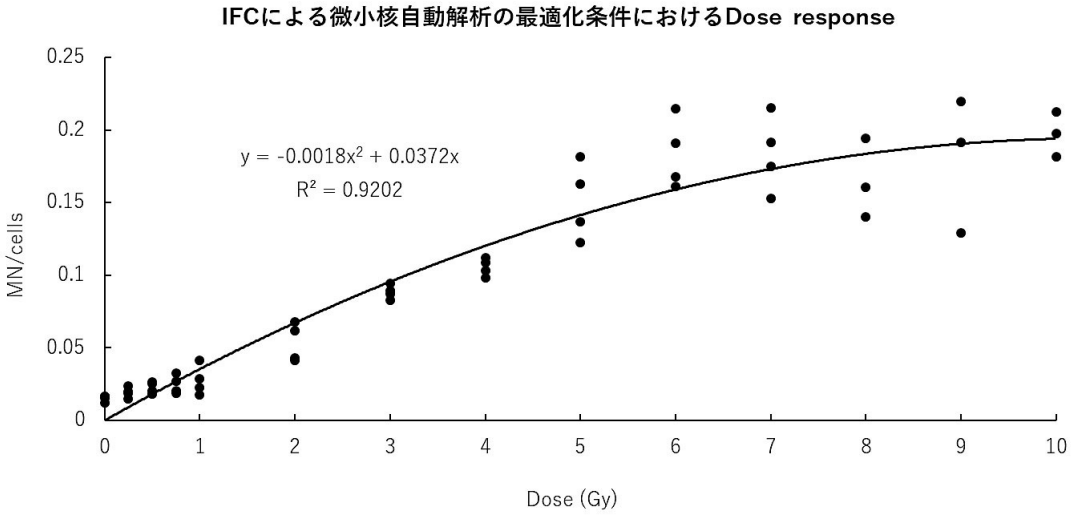


図 1

今後の展望

まずは、ドナーを 3 名に拡大し、Dose response を検討し、プロトコルとして論文化する。また、10–60 代の健常成人を対象とし、Dose response curve を作製する。

発表論文

該当なし

代表的な学会発表

1. Nakayama, R., Fujishima, Y., Anderson, D., Miura, T., Sakai, A., Establishment of a triage method in Japan for the automated micronucleus analysis method using Imaging Flow Cytometry, 日本放射線影響学会第 68 回大会、2025
2. Nakayama, R., Fujishima, Y., Anderson, D., Miura, T., Sakai, A., Attempt to perform biodosimetry using imaging flow cytometry for triage in Japan, EPRBioDose 2024, 2024

その他

該当なし

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：総括副センター長）
一戸　辰夫　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

協　力　者：河野　浩二　（福島県立医科大学消化管外科学：主任教授）
菊田　敦　（福島県立医科大学病態制御薬理学講座：特任教授）
鈴木　弘行　（福島県立医科大学呼吸器外科学：教授）
鈴木　義行　（福島県立医科大学放射線腫瘍学：教授）
下村　健寿　（福島県立医科大学病態制御薬理学：教授）
小早川　雅男（福島県立医科大学医療研究推進センター：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 γδT 細胞による免疫細胞療法の実用化に向けた取り組みを、関連診療科及び研究グループと共に開始した。

膵臓癌患者を対象として､イムノコンプレキソーム解析による腫瘍特異的免疫反応の網羅的探索を実施した。その結果、膵臓癌特異的な複数のエピトープを同定、そのバリデーションを実施して QSOX1 ならびに FLOT1 という 2 分子に焦点を絞りこんだ。これら分子の、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、2023年11月8月12日をもって登録を終了した。有効登録症例は31例であり、有効予定症例34例には達しなかったが、これから2025年11月まで2年間の観察期間をもって解析を行う予定である。死亡を含む重篤な有害事象が14件発症したが、効果安全性委員会による評価では試験中止には該当せず、最後まで継続することができた。試験期間下半期に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たことは、本療法の有効性を示唆するものと考えられた。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を目指し、前向き臨床試験としての実施も視野に入れた開発が望まれる。

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た。現在、これらの課題を踏まえたリアルワールドでの周産期付属物の入手と利用が進行中である。

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、台北栄民総医院と国際共同医師主導臨床試験開始については、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。γδT細胞療法に関しては、成人T細胞白血病リンパ腫等を対象疾患として、独自技術によるGMP準拠の調製システム構築を目指す。また、イムノコンプレキソーム解析で得られた結果に関しては、上記の臨床的な有用性に関する研究と共に、膵臓癌の腫瘍免疫における生物学的意義に関する研究を進めてゆく予定である。上記高活性NK細胞療法については、今後、同種由来細胞製品の展開へのシフトを予定している。

胸腺癌に対する樹状細胞ワクチン療法については先述した先行研究を踏まえ、医師主導治験として実施するべく、PMDAと協議を続けてきたところであるが、ようやくPMDAの承認が得られ、さらに院内の実施体制が整備されたため、院内の治験審査委員会での審査を受けた。先ごろようやく承認が得られたが、新型コロナウイルスの感染拡大の影響もあり、開始時期を探っているところである。状況が整い次第、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終了し、ドライランを実施、問題なく終了した。今後、本施設での周産期付属物の処理と回収した細胞を用いて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） Iijima N, Ishii Y, Nakamura S, Ikemoto J, Furukawa M, Yamashita Y, Nomura R, Ohtagaki S, Tanaka Y, Okada M, Hattori N, Takeno S, Hinata N, Tanaka A, Okamoto W, Ohdan H, Yanamoto S, Aikawa T, Yamaguchi K, Takahashi S, Ichinohe T, Murakami Y, Tsuge M, Oka S. Clinical characteristics and predictive factors of immune-mediated cholangitis: a large single-center retrospective observational study. **Cancers (Basel). 2026 Feb 19;18(4):685.**

2） Kuriyama K, Watanabe M, Okatani T, Ota S, Takahashi H, Kubo K, Nakazawa H, Ozeki K, Kanda J, Kitano T, Hiramoto N, Uehara Y, Miyazaki Y, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Kondo E. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for patients with monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma: retrospective study from the Adult Lymphoma Working Group of the Japan Society for Transplantation and Cellular Therapy. **Bone Marrow Transplant. 2026 Jan;61(1):110-113.**

3） Kawase T, Kanda J, Onizuka M, Morishima S, Morishima Y, Uchida N, Uehara Y, Takahashi S, Eto T, Kobayashi H,

Matsuhashi Y, Kawakita T, Onishi Y, Doki N, Tanaka M, Ichinohe T, Atsuta Y, Murata M; JSTCT HLA Working Group. High-risk human leukocyte antigen mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease in cord blood transplantation. **Transplant Cell Ther. Transplant Cell Ther. 2026 Jan;32(1):46.e1-46.e13.**

4) Maegaki M, Takahashi T, Suzuki K, Minakata D, Terao T, Satake A, Akira H, Oyake T, Kanda Y, Aotsuka N, Tsukada N, Tabayashi T, Kobayashi H, Nawa Y, Ichinohe T, Ohbiki M, Atsuta Y, Kawamura K. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia in Japan. **Transplant Cell Ther. 2025 Dec;31(12):1031.e1-1031.e11.**

5) Omori K, Kitagawa H, Takamori A, Yoshida T, Omoto T, Nomura T, Kubo Y, Shigemoto N, Akita T, Orihashi Y, Ichinohe T, Hattori N, Ohge H. Antiviral combination therapy in severely immunocompromised patients with persistent or recurrent COVID-19. **J Infect Chemother. 2025 Oct;31(10):102802.**

6) Iwasaki M, Kanda J, Tanaka H, Ikegame K, Shindo T, Kawase T, Yoshihara S, Doki N, Nakamae H, Eto T, Tanaka T, Ara T, Hiramoto N, Kondo Y, Matsuoka KI, Ando T, Shono K, Nagafuji K, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Murata M, Morishima S. Impact of HLA epitope matching on outcomes in haploidentical HSCT with distinct GVHD prophylaxes. **Transplantation. 2025 Jul 1;109(7):1241-1250.**

7) Kitamura Y, Shimizu S, Kuroda S, Honmyo N, Nakano R, Sakai H, Tahara H, Ohira M, Ide K, Kobayashi T, Ichinohe T, Ohdan H. Durvalumab induced immune-related agranulocytosis after conversion surgery in a patient with intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report. **Front Immunol. 2025 Jul 11;16:1610190.**

8) Itonaga H, Fukushima T, Kato K, Muranushi H, Tokunaga M, Fukuda T, Kawakita T, Kato T, Mori Y, Nakachi S, Suehiro Y, Kuriyama T, Fujioka M, Onizuka M, Ichinohe T, Ohbiki M, Atsuta Y, Fuji S, Yoshimitsu M. Bone marrow versus peripheral blood stem cells as the graft source for allogeneic transplantation from HLA-matched relative donors in adult T-cell leukemia/lymphoma: A nationwide retrospective study by the ATL working group of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy. **Bone Marrow Transplant. 2025 Jun;60(6):906-909.**

9) Hagino T, Ikegame K, Tanaka H, Kanda Y, Kaida K, Fukuda T, Kondo Y, Sato M, Doki N, Nakamae H, Matsuoka KI, Mori Y, Sano H, Eto T, Kawakita T, Hashii Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J; HLA Working Group of Japanese Society for Transplantation, Cellular Therapy. Engraftment outcome of patients with anti-HLA antibodies in HLA-mismatched peripheral blood stem cell transplantation. **Int J Hematol. 2025 Jun;121(6):848-856.**

10) Yokoyama H, Fuji S, Murata M, Hirayama M, Wake A, Uchida N, Tanaka M, Onizuka M, Takahashi S, Doki N, Maruyama Y, Ishiwata K, Uehara Y, Nishida T, Sawa M, Kawakita T, Eto T, Ishimaru F, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Terakura S, Morishima S. Impact of graft-versus-host disease on outcomes of cord blood transplantation according to HLA disparity and its prophylaxis type. **Ann Hematol. 2025 May;104(5):2905-2913.**

11) Wada F, Iwasaki M, Hirayama M, Kawamura K, Kaida K, Doki N, Nakamae H, Hasegawa Y, Fukuda T, Eto T, Hiramoto N, Maruyama Y, Nagafuji K, Ota S, Ishikawa J, Ando T, Ichinohe T, Atsuta Y, Nakasone H, Kanda J. Donor selection in T-cell-replete haploidentical donor peripheral blood stem cell transplantation. **Leukemia. 2025 Apr;39(4):951-961.**

12) Hayashi F, Ohira T, Takahashi A, Ueda Y, Nakano H, Okazaki K, Nagao M, Sato S, Maeda M, Miura I, Shimabukuro M, Sakai A, Kazama JJ, Ohto H, Yasumura S. Association between steatotic liver disease and post-traumatic stress symptoms in the Fukushima health management survey. **Sci Rep. 2026 Feb 26;16(1):11141.**

13) Asano M, Takahashi C, Ejiri H, Tazaki R, Abe N, Yamaya Y, Sato A, Kobashi Y, Suzuki S, Furuya F, Suzuki S, Suzuki S, Ohira T, Yokoya S, Ohto H, Kamiya K, Shimura H, Yasumura S. Detection rate and maximum diameter of thyroid cysts among children and adolescents in thyroid ultrasound examination, The Fukushima Health Management Survey. **Endocr J. 2026 Apr 1;73(4):529-537.**

14) Ohto H, Nollet KE, Storry JR. Five Pathogenetic Classifications for Alloimmune Hemolytic Disease of the Fetus And Newborn. **Transfus Med Rev. 2026 Jan; 40(1):150958.**

15) Kazama S, Hayashi F, Tanaka K, Sato S, Ueda Y, Okazaki K, Ohira T, Sakai A, Maeda M, Yabe H, Hosoya M, Takahashi A, Nakano H, Nagao M, Shimabukuro M, Ohto H, Yasumura S, Kazama JJ. Association of severe stress with the onset of chronic kidney disease after the Great East Japan Earthquake: the Fukushima Health Management Survey. **Clin Exp Nephrol. 2026 Mar;30(3):378-387.**

16) Takahashi N, Mochizuki K, Waragai T, Kudo S, Sasaki Y, Kikuta A, Ohto H, Ikeda K, San H. T-Cell-Replete Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia After CAR-T Therapy. **EJHaem. 2025 Oct 30;6(6):e70175.**

17) Ngoma AM, Mutombo PB, Mosli M, Omokoko MD, Nollet KE, Ohto H. Reply to commentary on 'Restless legs syndrome among blood donors: A systematic review and meta-analysis'. **Vox Sang. 2025. Dec;120(12):1287-1288.**

18) Rikimaru S, Mimura K, Takano N, Tadano M, Minakawa K, Ueda K, Kawabata K, Shimura H, Nollet KE, Ohto H, Ikeda K. Rapid thawing of fresh frozen plasma with a 45° C dry tempering system maintains critical coagulation activities. **Transfusion. 2025. Nov;65(11):2024-2033.**

19) Suzuki S, Nagao M, Nagamine N, Kobashi Y, Iwadate M, Matsuzuka T, Ohira T, Suzuki S, Furuya F, Shimura H, Suzuki S, Yokoya S, Yamashita S, Ohto H, Yasumura S. A comprehensive analysis of clinical factors interacting with ectopic intrathyroidal thymus in children and adolescents: The Fukushima Health Management Survey. **Endocr J. 2025 Dec 1;72(12):1317-1326.**

20) Takahashi K, Yasumura S, Takahashi H, Nakaya T, Anzai T, Ohira T, Shimura H, Suzuki S, Suzuki S, Iwadate M, Yokoya S, Ohto H, Kamiya K. Model-based estimation of thyroid cancer incidence from ultrasound examinations in the Fukushima Health Management Survey: estimated results considering the non-examinees in the first, second and third rounds of the cohort study. **BMJ Open. 2025 Jun 4;15(6):e084885.**

21) Kobashi Y, Takebayashi Y, Tsubokura M, Ohira T, Sakai A, Okazaki K, Shimabukuro M, Ohto H, Yasumura S. Longitudinal health checkup access pattern following a triple disaster using latent class growth analysis: The Fukushima Health Management Survey. **Public Health. 2025 Jul: 244:105755.**

22) Sakai A, Nakano H, Hashimoto K, Okazaki K, Nagao M, Shimabukuro M, Ohira T, Ishikawa T, Tsubokura M, Hosoya M, Takahashi A, J Kazama J, Hashimoto S, Watanabe K, Kobashi G, Satoh H, Takahashi H, Hayashi F, Sato S, Ohto H, Yasumura S. Changes in peripheral blood test results among adults in the six years following the Great East Japan Earthquake: the Fukushima Health Management Survey. **Fukushima J Med Sci. 2025 Oct 1;71(4):213-226.**

23) Hatano S, Maeda H, Ichikawa H, Ogasawara K, Takano N, Rikimaru S, Kawabata K, Ikeda K, Ohto H, Go H. Persistent neonatal alloimmune thrombocytopenia caused by triple anti-HLA-A11, -B3901, and -Cw7 antibodies. **Int J Hematol. 2025 Jun;121(6):866-871.**

24) Ohto H, Flegel WA, van der Meer PF, Ngoma AM, Nollet KE, Choudhury N, Legler TJ; with the International Platelet Survey Investigators. The 2024 international survey of platelet products and practice. **Transfus Apher Sci. 2025. Apr ;64(2):**104086.

25) Hasegawa M, Sanmoto Y, Kono K. Impact of the Combination of Anamorelin and Rehabilitation on Functional and Nutritional Outcomes in Patients with Cancer Cachexia. **Nutr Cancer. 77(1): 86-92, 2025.**

26) Hasegawa M, Sakamoto W, Yago H, Sato T, Ito M, Matsumoto T, Ujiie D, Chida S, Okayama H, Saito M, Momma T, Kono K. Partial resection of rectum for rectal GIST by posterior approach. **Langenbecks Arch Surg. 410(1): 258, 2025.**

27) Hasegawa M, Saze Z, Yago H, Suzuki H, Mitsui D, Matsuishi A, Maruyama Y, Matsuida H, Kikuchi T, Nirei A, Hanayama H, Kono K. The Impact of Worsening Nutritional Status in Neoadjuvant Chemotherapy on Postoperative Outcomes in Esophageal Cancer. **In Vivo. 39(5): 2842-2853, 2025.**

28) Kanoda R, Nakajima S, Okayama H, Kaneta A, Chida S, Matsumoto T, Saito K, Kikuchi T, Maruyama Y, Suzuki H, Mimura K, Saito M, Hanayama H, Sakamoto W, Momma T, Saze Z, Kono K. Downregulation of cGAS/STING

expression in tumor cells by cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer. **Sci Rep. 15(1): 19234, 2025.**

29) Kawamura H, Imaizumi T, Miyakawa T, Nakao E, Katagata M, Todate Y, Takano Y, Kono K, Honda M. Development of a Prognostic Model for Stage IV Colorectal Cancer Using Metastatic Patterns. **Anticancer Res. 45(1): 341-350, 2025.**

30) Maruyama Y, Saito M, Nakajima S, Saito K, Suzuki H, Kanoda R, Okayama H, Hanayama H, Sakamoto W, Saze Z, Momma T, Mimura K, Goto A, Kono K. Lenvatinib suppress FGF19-FGFR4 signaling to enhance antitumor immune response in gastric cancer. **Gastric Cancer. 28(3): 397-408, 2025.**

31) Matsuida H, Mimura K, Nakajima S, Saito K, Hayashishita S, Takiguchi C, Nirei A, Kikuchi T, Hanayama H, Okayama H, Saito M, Momma T, Saze Z, Kono K. Residual Tumor Resection After Anti-PD-1 Therapy: A Promising Treatment Strategy for Overcoming Immune Evasive Phenotype Induced by Anti-PD-1 Therapy in Gastric Cancer. **Cells. 14(15): 1212, 2025.**

32) Momma T, Okayama H, Hayashishita S, Yamaguchi D, Fujii A, Katagata M, Matsumoto T, Ujiie D, Chida S, Saze Z, Nakajima S, Mimura K, Saito M, Sakamoto W, Kono K. KRAS G12A Identifies a High-Risk Subset in Resected Stage II-III Colorectal Cancer. **Cancers (Basel). 17(22): 3599, 2025.**

33) Momma T, Okayama H, Hayashishita S, Suzuki H, Katagata M, Matsumoto T, Ujiie D, Chida S, Sakamoto W, Kono K. Prognostic Impact of Histologic Subtypes in Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer: A Single-Center Retrospective Study of 1127 Stage 0–IV Patients. **Annals of Gastroenterological Surgery. Online ahead of print, 2025.**

34) Momma T, Saito M, Nakajima S, Saito K, Machida E, Miyabe K, Sato Y, Hanayama H, Okayama H, Saze Z, Mimura K, Tsuchiya N, Goto A, Shiraishi K, Kono K. Evaluation of NTRK Fusions Detection Method in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Gastric Adenocarcinoma. **Int J Mol Sci. 27(1): 336, 2025.**

35) Nakajima S, Saito K, Fukai S, Sakuma M, Matsuishi A, Kanoda R, Maruyama Y, Suzuki H, Okayama H, Saito M, Mimura K, Nirei A, Kikuchi T, Hanayama H, Saze Z, Momma T, Nishiyama K, Suzutani T, Kono K. Activation of the tumor cell-intrinsic STING pathway induced by Fusobacterium nucleatum is associated with poor prognosis in esophageal cancer patients. **Esophagus. 22(2): 239-249, 2025.**

36) Sakamoto W, Fukai S, Sato T, Ito M, Matsumoto T, Ashizawa M, Chida S, Onozawa H, Okayama H, Endo H, Saito M, Saze Z, Momma T, Kono K. Short-term Outcomes of Robotic Lateral Pelvic Lymph Node Dissection for Lower Rectal Cancer. **Fukushima J Med Sci. 71(2): 97-103, 2025.**

37) Suzuki H, Okayama H, Nakajima S, Saito K, Kanoda R, Maruyama Y, Matsuishi A, Matsumoto T, Ito M, Chida S, Sakamoto W, Saito M, Saze Z, Momma T, Mimura K, Kono K. GALNT7 Stratifies dMMR/MSI Colorectal Cancer into Distinct Molecular Subsets Associated with Prognosis and PD-L1 Expression. **Cancer Res Commun. 5(9): 1530-1540, 2025.**

38) Kikuta A, Masaki H, Hojo H, Hata JI, Ohkita H, Hosoi H, Nakazawa A, Hinotsu S, Ikeda H, Kishimoto S, Kaneko M, Kawai A, Hara J, Takimoto T, Kato M, Kaneko T, Kosaka Y, Morikawa Y; Japan Rhabdomyosarcoma Study Group (JRSG). Results of a Phase II Trial for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma Treatment Protocol JRS-I: A Report from the Japan Rhabdomyosarcoma Study Group. **Pediatr Blood Cancer. 2025 Oct;72(10):e31894.**

39) Takahashi N, Mochizuki K, Waragai T, Kudo S, Sasaki Y, Kikuta A, Ohto H, Ikeda K, Sano H. T-Cell-Replete Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia After CAR-T Therapy. **EJHaem. 2025 Oct 30;6(6):e70175.**

40) Yamazaki R, Yakushijin K, Yoshihara S, Ikeda K, Ishida A, Kajiwara M, Kikuta A, Takagi N, Nagamura-Inoue T, Namba N, Haraguchi K, Fujimori Y, Fujiwara SI, Yamada-Fujiwara M, Okuyama Y, Tanosaki R, Ueda Y. Evaluation of peripheral blood stem cell collection in the Japan Marrow Donor Program (JMDP). **Transfusion. 2025 Dec;65(12):2345-2353. doi: 10.1111/trf.18458.**

41) Takahashi N, Mochizuki K, Kikuta A, Ohara Y, Kudo S, Ikeda K, Ohto H, Sano H. Graft CD8+ T cells for

improving event-free survival after T cell-replete haploidentical stem cell transplantation in children with hematological malignancies. **Int J Hematol. 2025 Mar;121(3):403-410.**

42) Hashimoto M, Hikichi T, Honma R, Imai JI, Takasumi M, Nakamura J, Kato T, Yanagita T, Otsuka M, Nemoto D, Kobayakawa M, Watanabe S, Ohira H. A Single Center Study of Genes Involved in Synchronous and Metachronous Multiple Early-Stage Gastric Cancers in Japanese Patients with Current or Former Helicobacter pylori Infection. **Cancers (Basel). 2025 Jan 29;17(3):464..**

43) Joho T, Zhao S, Nishijima KI, Ukon N, Shimoyama S, Yamashita A, Washino K, Higashi T, Kobayakawa M, Shiga T, Takahashi K, Ito H. Extended single-dose toxicity study of [211At]meta-astatobenzylguanidine in normal mice in preparation for the first-in-human clinical trial of targeted alpha therapy for pheochromocytoma and paraganglioma. **Ann Nucl Med. 2025 Sep;39(9):994-1013.**

44) Kotaro Nomura, Kazuki Takada, Fumihiko Kinoshita, Satoshi Muto, Taichi Matsubara, Yasunobu Kouki, Shinya Katsumata, Akira Hamada, Naoki Haratake, Kosuke Fujino, Mao Yoshikawa, Ken Suzawa, Kazuhiko Shien, Kenichi Suda, Shuta Ohara, Shota Fukuda, Hiroyuki Suzuki, Tatsuro Okamoto, Fumihiko Hirai, Keiju Aokage, Satoshi Shiono, Junichi Soh, Masahiro Tsuboi, Mototsugu Shimokawa, Yasuhisa Ohde. Prognostic impact of PD-L1 expression in surgically resected EGFR-mutant lung adenocarcinoma: A real-world database study in Japan (CReGYT-01 EGFR study). **Int J of Cancer. 156(7):1480-1491, 2025**

45) Hayato Mine, Kotaro Sugimoto, Makoto Kobayashi, Hironori Takagi, Naoyuki Okabe, Satoshi Muto, Yasuyuki Kobayashi, Yuko Hashimoto, Hiroyuki Suzuki, Hideki Chiba. Abnormal phosphorylation of human LRH1 at Ser510 predicts poor prognosis and promotes cell viability in lung squamous cell carcinoma. **BMC Cancer. 25(1): 764, 2025**

46) Junichi Soh, Hiromasa Yamamoto, Norihito Okumura, Hiroyuki Suzuki, Masao Nakata, Toshiya Fujiwara, Kenicehi Gemba, Isao Sano, Takuji Fujinaga, Masafumi Kataoka, Yasuhiro Terasaki, Nobukazu Fujimoto, Kazuhiko Kataoka, Shinji Kosaka, Motohiro Yamashita, Hidetoshi Inokawa, Masaaki Inoue, Hiroshige Nakamura, Yoshinori Yamashita, Yuta Takahashi, Hidejiro Torigoe, Hiroki Sato, Shuta Tomida, Katsuyuki Hotta, Hiroshige Yoshioka, Satoshi Morita, Keitaro Matsuo, Junichi Sakamoto, Hiroshi Date, Shinichi Toyooka. Association of the expression of 5-FU biomarkers with aging and prognosis in elderly patients with lung cancer treated with S-1 adjuvant chemotherapy: Follow-up results of the Setouchi Lung Cancer Group Study 1201. **Mol Clin Oncol. 23(3):79, 2025**

47) Takashi Shimizu, Ryotaro Ohkuma, Mayumi Homma, Shingo Nakayama, Yosuke Sasaki, Satoshi Muto, Katsuaki Ieguchi, Makoto Watanabe, Akashi Taguchi, Daisuke Takayanagi, Youichiro Wada, Atsushi Horiike, Yutaro Kubota, Hirotsugu Ariizumi, Masahiro Shimokawa, Yuya Hirasawa, Tomoyuki Ishiguro, Risako Suzuki, Nana Iriguchi, Emiko Mura, Kiyoshi Yoshimura, Mayumi Tsuji, Yuji Kiuchi, Hiroyuki Suzuki, Toshiko Yamochi. Tumor Akkermansia muciniphila predicts clinical response to immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer patients with low PD-L1 expression. **Front Immunol 16:1528594, 2025**

48) Hourin Cho, Kouya Shiraishi, Kuniko Sunami, Yukihide Momozawa, Tatsuya Yoshida, Shingo Matsumoto, Koichi Matsuda, Motonobu Saito, Akiteru Goto, Takayuki Honda, Akifumi Mochizuki, Masahiro Torasawa, Yataro Daigo, Kimihiro Shimizu, Hideo Kunitoh, Yukihiro Yoshida, Makoto Hirata, Yoko Shimada, Michiko Ueki, Hanako Ono, Masahiro Gotoh, Yukiko Shimoda Igawa, Akiko Tateishi, Yoh Yamaguchi, Ryoko Inaba Higashiyama, Erika Machida, Motoki Iwasaki, Yosuke Kawai, Hiroyuki Yasuda, Junko Hamamoto, Issei Imoto, Hirokazu Matsushita, Sadaaki Takata, Tomomi Aoi, Syuzo Kaneko, Aya Kuchiba, Akihiko Shimomura, Maki Fukami, Kotaro Hattori, Kouichi Ozaki, Yoshihiro Asano; NCBN Controls WGS Consortium; Biobank Japan Project, Atsushi Takano, Masashi Kobayashi, Yohei Miyagi, Kazumi Tanaka, Hiroyuki Suzuki, Takumi Yamaura, Teruhiko Yoshida, Yasushi Goto, Hidehito Horinouchi, Yasunari Miyazaki, Hidemi Ito, Toshiteru Nagashima, Yoichi Ohtaki, Kazuhiro Imai, Yoshihiro Minamiya, Kenichi Okubo, Johji Inazawa, Yuichi Shiraishi, Katsushi Tokunaga, Yoichiro Kamatani, Yasushi Yatabe, Koichi Goto, Masahiro Tsuboi, Shun-Ichi Watanabe, Yuichiro Ohe, Yoshinori Murakami, Keitaro Matsuo, Ryuji Hamamoto, Takahshi Kohno. Genomic profiles of pathogenic and moderate-penetrance germline

variants associated with risk of early-onset lung adenocarcinoma. **J Thor Oncol 20(11): 1626-1638, 2025**

49) Blechter B, Wang X, Dai J, Karsonaki C, Shi J, Shiraishi K, Choi J, Matsuo K, Chen TY, Hung RJ, Chen K, Shu XO, Kim YT, Choudhury PP, Williams J, Landi MT, Lin D, Zheng W, Yin Z, Zhou B, Wang J, Seow WJ, Song L, Chang IS, Hu W, Chien LH, Cai Q, Hong YC, Kim HN, Wu YL, Wong MP, Richardson BD, Li S, Zhang T, BreezeC, Wang Z, Bassig BA, Kim JH, Albanes D, Wong Sm JY, Shin MH, Chung LP, Yang Y, Zheng H, Dai H, Yatabe Y, Zhang XC, Kim YC, Caporaso NE, Chang J, Ho JCM, Daigo Y, Momozawa Y, Kamatani Y, Kobayashi M, Okubo K, Honda T, Hosgood HD, Kunitoh H, Watanabe SI, Miyagi Y, Matsumoto S, Horinouchi H, Tsuboi M, Hamamoto R, Goto K, Takahashi A, Goto A, Minamiya Y, Hara M, Nishida Y, Takeuchi K, Wakai K, MatsudaK, Murakami Y, Shimizu K, Suzuki H, Saito M, Ohtaki Y, Tanaka K, Wu T, Wei F, Machiela MJ, Kim YH, Oh IJ, Lee VHF, Chang GC, Chen KY, Su WC, Chen YM, Seow A, Park JY, Kweon SS, Gao YT, Liu J, Schwartz AG, Houlston R, Gorlov IP, Wu X, Yang P, Lam S, Tardon A, Chen C, Bojesen SE, Johansson M, Risch A, Bickeböller H, Ji BT, Wichmann HE, Christiani DC, Rennert G, Arnold SM, Brennan P, McKay J, Field JK, Davies MPA, Shete SS, Le Marchand L, Liu G, Andrew AS, Kiemeney LA, Zienolddiny-Narui S, Grankvist K, Cox A, Taylor F, Yuan JM, Lazarus P, Schabath MB, Aldrich MC, Jeon HS, Jiang SS, Chen CH, Hsiao CF, Hu Z, Burdett L, Yeager M, Hutchinson A, Hicks B, Liu J, Berndt SI, Wu W, Wang J, Li Y, Choi JE, Park KH, Sung SW, Kang CH, Wang WC, Xu J, Guan P, Tan W, Yu CJ, Yang G, Sihoe ADL, Choi YY, Park IK, Hung HH, Vermeulen RCH, Cheng I, Wu J, Tsai FY, Chan JKC, Li J, Lin HC, Liu J, Song B, Sawada N, Yamaji T, Wyatt K, Ma H, Zhu M, Wang Y, Qi T, Li X, Ren Y, Chao A, Iwasaki M, Zhu J, Wu G, Chen CY, ScD CC, Yang PC, Stevens VL,Fraumeni JF Jr, Lin K, Walters RG, Chen Z, Chatterjee N, Gorlova OY, Amos CI, Shen H, Hsiung CA, Chanock SJ, Rothman N, Kohno T, Lan Q, Zhang H. Stratifying lung adenocarcinoma risk with multi-ancestry polygenic risk scores in East Asian never-smokers. **J Natl Cancer Inst. 2025 Oct 1:djaf272**

50) Muto S, Ozaki Y, Yamaguchi H, Watanabe M, Okabe N, Matsumura Y, Hamada K, Suzuki H. Tumor *β*-Catenin Expression Associated With Poor Prognosis to Anti-PD-1
Antibody Monotherapy in Non-small Cell Lung **Cancer. Cancer Diagn Progn. 2025 Jan 3;5(1):32-41.**

51) Muto S, Homma MK, Kiko Y, Ozaki Y, Watanabe M, Okabe N, Hamada K, Hashimoto Y, Suzuki H. Nucleolar casein kinase 2 alpha as a prognostic factor in patients with surgically resected early-stage lung adenocarcinoma. **Oncol Rep. 2025 Jan;53(1):4.**

52) Nishiura K, Yokokawa T, Ichimura S, Miura S, Sato A, Shimizu T, Misaka T, Oikawa M, Yoshihisa A, Sugimoto K, Muto S, Suzuki H, Ueda K, Ikeda K, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Targeting CSF1R Attenuates the Development of Pulmonary Arterial Hypertension through CCL2. **Am J Respir Cell Mol Biol. 2025 Sep 23. Epub ahead of print.**

代表的な学会発表

＜国際学会＞

1) Nao Yoshida, Takero Shindo, Suzuka Nakatani, Ren Chishaki, Taro Edahiro, Tetsumi Yoshida, Tatsuo Ichinohe. *γδ*-type CD8 T cells were associated eith the progression of hepatitis-associated aplastic anemia. The 15th International Symposium of the Japanese Society of Hematology, Karatsu, Japan, May 16-17, 2025.

2) Hideki Uryu, Tsuyoshi Muta, Mitsumasa Watanabe, Kosei Matsue, Tatsuo Ichinohe, Atsushi Takahata, Masashi Sawa, Nobuyuki Takayama, Takafumi Yokota, Hiromichi Takahashi, Nobuhiko Yamauchi, Taku Tsukamoto, Kunihiro Tsukasaki, Motoaki Shiratsuchi, Kentaro Ido, Yasushi Takamatsu, Kisato Nosaka, Tadakazu Kondo, Tomoko Narita, Junichiro Yuda, Masaki Hayashi, Ryosuke Naka, Hiroaki Fujimori, Yuichi Baba, Mitsufumi Nishio, Kenji Ishitsuka, Koji Izutsu. Outcomes of relapsed or refractory mature T/NK-cell lymphomas in the era of novel agents: A nationwide observational Study in Japan The 67th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orland, FL, December 6-9, 2025.

＜国内学会＞

枝廣太郎，進藤岳郎，井手健太郎，田中友加，吉田奈央，中谷鈴香，樗木錬，吉田徹巳，杉原清香，一戸辰夫．Axicabtagene ciloleucelを臓器移植後リンパ増殖性疾患に投与し，原疾患は寛解となり，タクロリムスを中止できた1例．第87回日本血液学会学術集会，神戸市，2025年10月11日．

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）

一戸辰夫．読売新聞：　病院の実力　2025年12月22日（日）　広島編 199 血液がん

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：李　桃生　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
谷本　圭司（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

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、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）、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。本研究プロジェクトでは、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ている。その中の一つであるラクトフェリン（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でいる。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 HSC2 に相反する影響を与えた。これらの作用は、低酸酸素応答性転写因子 HIF-1α 機能依存的であることが特異的 siRNA を用いた HIF-1α 抑制実験で明らかとなった。さらに、放射線障害に対して野生型 *TP53* を持つ細胞では LF が防護的に、変異型 *TP53* を持つ細胞では LF が増感的に作用すること、防護作用には外因性アポトーシスシグナルの抑制、増感作用には NRF2 の抗酸化機能の抑制が重要であることも明らかになった。さらに、通常酸素または低酸素環境下 HSC2 細胞に LF 処理後に RNA を調製し、RNA-seq にて LF 作用点を網羅的に探索している。

また、低酸素および高酸素に曝露した *Pleurodeles waltl* と *Mus musculus*（それぞれ、イベリアトゲイモリおよび一般的なマウス）のエピジェネティックな発現パターンの差異を比較した。成体のイモリとマウスを、2 時間、等気圧低酸素（酸素濃度 8%）および高酸素（酸素濃度 80%）環境に曝露し、肺における低酸素誘導因子（*Hif1α*）、DNA メチルトランスフェラーゼ（DNMT）ファミリー、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）ファミリー、メチルシトシン結合ドメイン（MBD）ファミリーの遺伝子発現を解析した。低酸素への曝露は、イモリの肺において *Dnmt3α*、*Mbd2*、*Mbd3*、および *Hdac2* の mRNA レベルを大幅に増加させたが、マウスの肺では *Dnmt1* および *Dnmt3α* の mRNA レベルを減少させた。高酸素への曝露は、イモリおよびマウスのいずれにおいても、いずれの遺伝子の発現にも有意な変化は見られなかった。低酸素への曝露に対するイモリとマウスのエピジェネティックな発現パターンの違いは、低酸素曝露によって引き起こされる障害の予防と治療に関する新たな洞察をもたらす可能性がある。さらに、肺動脈平滑筋細胞（PASMC）の収縮型フェノタイプから合成型フェノタイプへの転換は、肺動脈性高血圧症（PAH）において重要な役割を果たすことが知られているが、低酸素および機械的ストレスが PASMC のフェノタイプ転換をどのように媒介するか調べている。その結果、低酸素および機械的ストレスによって誘導されるミトコンドリア HSP60 の発現亢進は、PASMC のフェノタイプ転換と関連していることを見出した。

今後の展望

更なる分子機構の解明とともに、*in vivo* モデルを用いた生体における効果検証が必要であり、現在計画中である。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. Liu G, Nie H, Zhang X, Huang ZS, Yoshiura KI, Liu K, Liu Y, Li TS. Hypoxia- and mechanical stress-induced upregulation of mitochondrial HSP60 is associated with phenotypic switching of pulmonary arterial smooth muscle cells. *Cell Stress and Chaperones* 2025 Jul;30(4):100089. doi: 10.1016/j.cstres.2025.100089.
2. Takahiro Fukazawa, Keiji Tanimoto*, Masato Kojima, Masami Kanawa, Nobuyuki Hirohashi, Eiso Hiyama. ADAM32 Oncogene in Hepatoblastoma is Regulated by IGFBP2. *Cancers* 2025, 17(11):1772. Doi: 10.3390/cancers17111772.
3. Shoichi Fumoto, Keiji Tanimoto*, Takuya Noguchi, Jun Hihara, Eiso Hiyama, Keiko Otani, Megu Ohtaki, Yutaka Shimada, Masahiko Nishiyama, Keiko Hiyama. Unique Function in Cancer Stemness and Prognostic Significance of EMX2 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Biomedicine* 2025, 13(6):1373. doi: 10.3390/biomedicines13061373.
4. Yoko Hiyama, Akifumi Kanda, Takahiro Fukazawa, Keiji Tanimoto, Masato Kojima, Nagisa Morihara, Hiroaki Matsuo, Eiso Hiyama, Yusuke Sotomaru. Transgelin: a tumor suppressor candidate in neuroblastoma. *Carcinogenesis* 2026, 47, 1-11.

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

動物モデルを用いた甲状腺がんの研究

研究組織

拠点機関研究者：神沼　修　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
林田 直美　（長崎大学原爆後障害医療研究所：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がラット放射線誘発甲状腺腫瘍へ及ぼす影響の研究**：オートファジーは不要な細胞質小器官を隔離膜で包み、リソソームと結合し分解するシステムの総称である。ヒドロキシクロロキン（HCQ）は、リソソームの pH を上昇させ、リソソームとオートファゴソームの融合後のオートリソソームにおける分解を阻害する。若週齢ラットの放射線感受性と放射線誘発甲状腺発がんへのオートファジーの関与について明らかにするため、照射前の 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急性期と慢性期で調べた。急性期では、HCQ 前投与したラットの甲状腺組織と、オートファジーが起こりやすい肝臓組織を用い、アポトーシス、増殖細胞数、DNA 損傷応答の照射後の変化を分子病理学的に調べた。

（2）**エピジェネティクスに着目した被曝影響の研究**：被曝によるメチル化レベル等のエピジェネティックな変化が、放射線線量応答性、被曝齢（新生仔期～成体期）依存性に与える影響を解析する。

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がラット放射線誘発甲状腺腫瘍へ及ぼす影響の研究**：これまでに、6 週齢雄性ウィスターラットに HCQ 200mg/kg を照射前 3 日間投与した HCQ 投与群と生理食塩水を投与した非投与群に X 線の 4Gy 全身照射を行い、24 時間までの甲状腺と肝臓の組織変化（TUNEL 染色によるアポトーシス数、Ki-67 免疫染色による増殖細胞数の変化）と甲状腺のオートファジー関連分子の変化を調べた結果を報告した（松山ら　広島医学 73 巻 4 号　2020）。この結果では、HCQ 照射前投与により肝臓は非照射、照射後ともに非投与群に比べて有意なアポトーシスの増加を認めたが、甲状腺では認められなかった。しかし甲状腺では HCQ 投与群で照射後有意に増殖細胞数が抑制された。

今回、肝臓と甲状腺の組織標本を用い、HCQ 投与群（HCQ）、非投与群（Non-treated; NT）の非照射（NR）群と照射後（3、6、24 時間）に DNA 損傷応答マーカーである 53BP1 とオートファジーマーカーの LC3 と p62 の蛍光免疫染色を行い、HCQ 投与による照射後の影響について調べた。

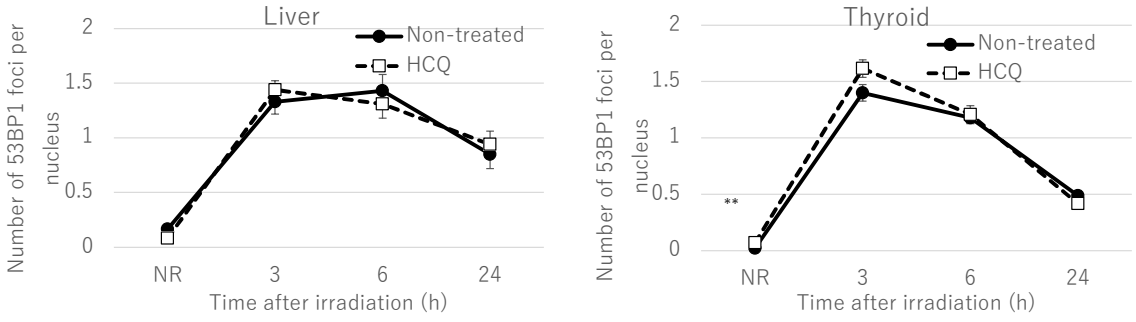


図 1　肝臓（左）と甲状腺（右）の 53BP1 核内フォーカス数（平均値 ± 標準誤差、**p<0.01 vs non-treated group）（Mann-Whitney *U* test）

53BP1 蛍光免疫染色を行った標本を 1000 倍で 5 視野撮影し、1 視野の核内フォーカス数をカウントした（図 1）。肝臓では両群共に、照射後 3、6 時間と核 1 個あたりの核内フォーカス数は増加し、その後減少したが、HCQ 投与群と非投与

群で差は認められなかった。一方甲状腺では非照射でのみ、HCQ 投与群が非投与群よりも有意に高い値を示したものの、両群ともに 3 時間をピークにその後減少した。照射後 3 時間では、有意ではないものの、HCQ 投与群で高い値を示した（p=0.064）。

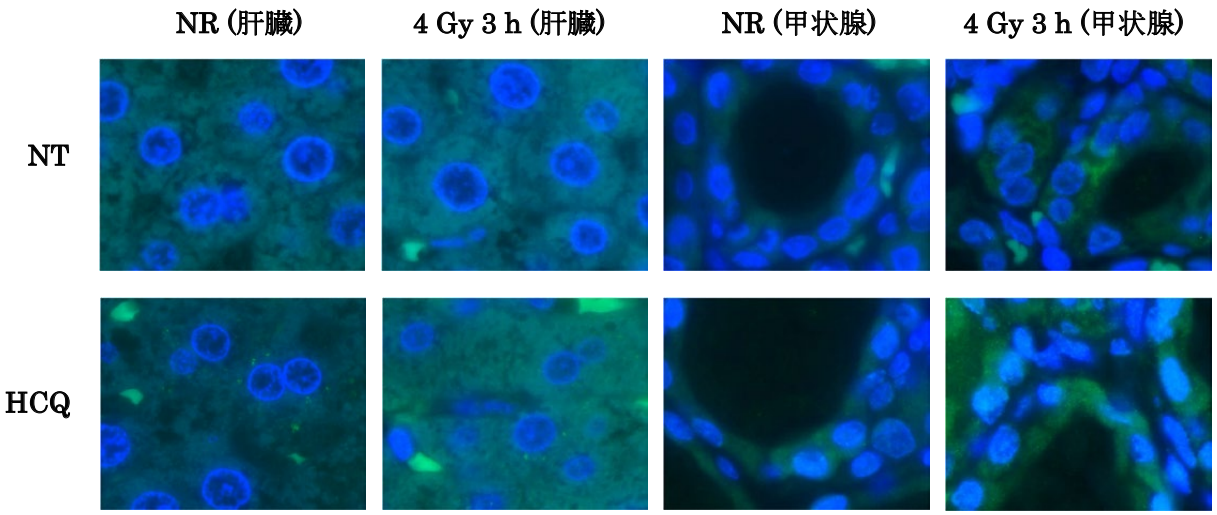


図 2　非投与群（NT）と HCQ 投与群の LC3 蛍光免疫染色（× 1000）

図 2 は肝臓と甲状腺組織の LC3 蛍光免疫染色の結果を示している。肝臓では、HCQ 投与により細胞質に LC3 の顆粒状の発現が見られ、照射後も同様であった。また甲状腺では、非投与照射組織でも細胞質に LC3 の顆粒状の染まりが見られ、HCQ 投与では非照射及び照射後のいずれでも細胞質に多くの LC3 の顆粒状の発現が認められた。

p62 の蛍光免疫染色でも、肝臓では HCQ 投与で非照射、照射後ともに強い凝集した染まりが見られ、甲状腺でも HCQ 投与で非照射、照射後に細胞質に顆粒状の発現が認められた。HCQ 投与により、オートファゴソームからオートリソソームの過程が阻害されることにより、オートファゴソームが蓄積し、肝臓、甲状腺共に照射後も LC3 や p62 が分解されず細胞質に残っていることが考えられた。

HCQ 投与後に放射線を照射したラット肝臓では、非投与群と同程度に DNA 損傷応答が起き、傷を持った細胞はアポトーシスにより排除されること、また、甲状腺では HCQ 投与で非照射よりわずかに 53BP1 核内フォーカス数が高いことから、オートファジーの阻害によりアポトーシスによる排除が起きず、放射線照射により傷を持った細胞がそのまま長期生存することで、慢性期での腫瘍形成に関与する可能性が示唆される。

これらの結果は、“Effect of hydroxychloroquine pre-treatment on acute radiosensitivity of thyroid in young rats”というタイトルで、BMC Pharmacology and Toxicology に掲載される予定である。

(2) **エピジェネティクスに着目した被曝影響の研究**：

ヒストン H3 の 27 番目のメチル基（H3K27me）に対する脱メチル化酵素である Jumonji domain-containing protein（JMJD）3 に注目し、JMJD3 を後天的に欠失するマウスを作製した。JMJD3 は骨髄移植による複製ストレスおよび白血病遺伝子を用いた発がんストレスにおいて、その脱メチル化酵素活性を介して細胞周期を負に制御する p16INK4a および p19ARF の発現を上昇させることで（hematopoietic stem-progenitor cells（HSPCs）を細胞老化に誘導し、過度の細胞周期導入により枯渇することを防ぐ働きをしていることが判明した。さらに、がん細胞で提唱された「化学療法後にがん細胞は細胞老化の状態に誘導されるが、細胞周期に再導入される際に遺伝子発現が再プログラムされ造腫瘍性が高まる」という「細胞老化に伴うリプログラミング」という過程が正常細胞でも行われており、ストレス下で HSPCs がリプログラミングを介して再活性化されている可能性が示された。JMJD3 の阻害薬である GSK-J4 を白血病マウスに投与した結果、有意に生存期間が延長し、GSK-J4 はがん治療に有効である可能性が示された。

今後の展望

(1) ヒドロキシクロロキン投与群と非投与群の慢性期の放射線誘発甲状腺腫瘍や非腫瘍甲状腺のホルマリン固定標本及び凍結組織を用いて、腫瘍タイプ別の遺伝子変化や組織学解析を行う。ヒドロキシクロロキンの投与または非投与の放射線誘発甲状腺腫瘍の特徴を明らかにし、論文を作成する予定である。

(2) 今回作製したJMJD3を後天的に欠失するマウスにおいて、甲状腺における被曝によるメチル化レベル等のエピジェネティックな変化を解析し、放射線線量応答性、被曝齢（新生仔期～成体期）依存性やそのメカニズムの解析を進める。

発表論文

1. **Matsuu-Matsuyama M**, Shichijo K, Fujimoto N, Kurohama H, Matsuda K, **Hayashida N**, Nakashima M. Effect of hydroxychloroquine pre-treatment on acute radiosensitivity of thyroid in young rats. BMC Pharmacol Toxicol, Mar 16, 2026
2. Shimizu Y, Sasaki N, Oyama A, Noguchi Y, **Matsuu-Matsuyama M**, Hamada K, Kawashiri SY, Yamanashi H, Nakamichi S, Nagata Y, Maeda T, **Hayashida N**. Association between bedtime snacking and subclinical hypothyroidism. Environ Health Prev Med, 31:21, 2026.
3. Shimizu Y, Sasaki N, Noguchi Y, **Matsuu-Matsuyama M**, Kawashiri SY, Yamanashi H, Arima K, Nakamichi S, Nagata Y, Maeda T, **Hayashida N**. Subclinical hypothyroidism and height loss according to free thyroxine levels: a prospective study. Environ Health Prev Med, 30:100, 2025.
4. Shichijo K, **Matsuu-Matsuyama M**, Tsuchiya T, Kondo H, Sekine I. Protective effects of cystine and theanine on radiation-induced gastrointestinal syndrome: Modulation of apoptosis, pyroptosis, and crypt survival. Environ Toxicol Pharmacol,120:104848, 2025.
5. Shimizu Y, Noguchi Y, Sasaki N, **Matsuu-Matsuyama M**, Kawashiri SY, Yamanashi H, Arima K, Nakamichi S, Nagata Y, **Hayashida N**, Maeda T. Association between anti-thyroid peroxidase antibody and insufficient sleep in euthyroid population. Int J Clin Health Psychol, 25(2):100565, 2025.
6. Shimizu Y, Kawashiri SY, Yamanashi H, Nakamichi S, **Hayashida N**, Nagata Y, Maeda T. Beneficial influence of low-density lipoprotein cholesterol on the endothelium in relation to endothelial repair. Environ Health Prev Med, 30:24, 2025.
7. Kohada Y, Kobatake K, Takemoto K, Sekino Y, Babasaki T, Miura K, Yamanaka R, Tasaka R, Fukushima T, Kitano H, Goto K, Goriki A, Hieda K, **Kaminuma O**, Hinata N. KDM6A deficiency promotes tumor progression and resistance to cabozantinib treatment in clear cell renal cell carcinoma. Sci Rep, 15:38656, 2025.
8. Matsuda M, Ishizu E, Fujiwara Y, Shimora H, **Kaminuma O**, Nabe T. Inhibition of CDK4/6 attenuates airway remodeling in a murine severe asthma model by suppressing ILC2 proliferation. J Pharmacol Exp Ther, 392:103726, 2025.
9. Tasaka R, Kobatake K, Kohada Y, Takemoto K, Fukushima T, Miura K, Yamanaka R, Babasaki T, Sekino Y, Kitano H, Goto K, Goriki A, Hieda K, **Kaminuma O**, Hinata N. KDM6A Deficiency Promotes 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy Resistance in Bladder Cancer by Suppressing ROS Accumulation. Urologic Oncology, S1078-1439(25)00280-7, 2025.
10. Nakata Y, Ueda T, Sera Y, Koizumi M, Imamura K, Kanai A, Ikeda K, Yamasaki N, Nagamachi A, Kobatake K, Taguchi M, Sotomaru Y, Ichinohe T, Honda Z, Nakamura T, Manabe I, Suda T, Takubo K, **Kaminuma O**, Honda H. JMJD3 mediated senescence is required to overcome stress induced hematopoietic defects. EMBO Rep, 26:3831-3855, 2025.
11. Bold-Erdene A, Miura K, Yamasaki N, Miura S, Ogata S, Sasatani M, Yamamoto T, **Kaminuma O**. Effect of gamma-ray exposure on the genome-editing efficiency of improved genome-editing via oviductal nucleic acids delivery (i-GONAD), Exp Anim, 74:457-462, 2025.
12. Yoshimura A, MatsubaraT, Kodama N, Kakuta Y, Yasuda K, Yoshida R, **Kaminuma O**, Hosomi S, Shinkawa H,

Yuan Q, Kawamoto T, Kokabu S. Taste receptor type 1 member 3 in osteoclasts regulates osteoclastogenesis via detection of glucose. J Biol Chem, 301:108273, 2025.

代表的な学会発表

1. **Matsuyama M**, Shimamura M, Shichijo K, Tsuchiya T, Nakashima M, **Hayashida N**. Protective effect of pre-administration of cystine and theanine on the thymus gland and effect of post-administration on survival of rats. The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society (2025.10.25. Hiroshima, Japan) (poster presentation)
2. 山中亮憲，Enkhbaatar Uyanga，Mirkatouli Fatemeh Beygom，尾形佐和子，山崎憲政，**神沼修**．Angiotensin II type1 Receptor (AGTR1) シグナル伝達が膀胱癌に与える影響と放射線治療への展望．第 9 回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス（広島），2026.1.17.
3. Bold-Erdene A, Miura K, Yamasaki N, Miura S, Ogata S, **Kaminuma O**. Effect of gamma-ray exposure on the genome-editing efficiency of improved genome-editing via oviductal nucleic acids delivery (i-GONAD). The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society/The 6th Asian Congress of Radiation Research Joint meeting (Hiroshima), 2025.10.23-26.
4. Liu T, Zhou G, Sasatani M, **Kaminuma O**. Suppression of radiation-induced intestinal tumorigenesis by Blm overexpression. The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society/The 6th Asian Congress of Radiation Research Joint meeting (Hiroshima), 2025.10.23-26.
5. 劉天成, **神沼修**, 笹谷めぐみ．Blm 過剰発現が放射線発がんに及ぼす影響解析．第 49 回中国地区放射線影響研究会（広島），2025.8.27.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

緊急被ばくに対する再生医療体制の確立

研究組織
拠点機関研究者：東　幸仁　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
竹石　恭知（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
石田　隆史（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）
李　桃生　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究目的

我が国での原発事故、過去の緊急被ばくの実態、世界での原発建設ラッシュや核テロの脅威の下、放射線による不可逆的細胞障害に対して細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた新規治療の確立が喫緊の課題である。「高度被ばく医療支援センター」、「原子力災害医療・総合支援センター」ならびに「国際原子力機関の緊急時対応援助ネットワークにおける医療支援機関」としての「iPS 細胞より作製した各種細胞移植」を主要措置とする実践的な「緊急被ばくに即時対応できる再生医療体制」の早急な構築を目的とする。

研究実施内容

1）緊急被ばく医療に応用可能な各細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた治療の改良及び新たな療法の開発

難治性疾患に対する各細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた治療を応用、統合させて、緊急被ばく医療に応用可能な細胞療法を確立する。細胞療法を確立している肝細胞、血管（研究代表者により申請、先進医療承認済）、骨、軟骨再生に加え、血球細胞の細胞移植のみならず、皮膚、消化管、神経、歯周、乳房、毛髪再生等の細胞療法を準備、実施する。

2）緊急被ばく医療に応用可能な iPS 細胞バンクを目指した、各種幹細胞よりの iPS 細胞の樹立、樹立された iPS 細胞より再生医療に必要な細胞、iPS 細胞の分化、増殖、安全性の確認

iPS 細胞のバンク化を目指して、ヒト iPS 細胞作製のための各種幹細胞を採取する。ヒトの各種細胞より iPS 細胞の樹立、維持、分化、増殖に用いる無血清培地の開発、組織再生足場材料の開発、iPS 細胞の品質管理、分化因子等のスクリーニングに基づく分化誘導法の確立、インテグレーションフリー iPS 細胞樹立と効率化を行う。現在、研究代表者らは、ヒト末梢血由来、骨髄由来、脂肪組織由来の間葉系幹細胞を用いて、iPS 細胞樹立に成功している。

3）細胞療法室の運営

手術室に併設する細胞療法室のハード、ソフト面での運用方針を決定し、それぞれの細胞療法を行う医師が運営方針に則って設備を使用し、重症末梢血管疾患、肝臓癌、肝炎、骨壊死、軟骨障害、口腔癌など癌・難治性疾患に至る様々な疾患細胞治療を遂行できる体制を整備する。さらに、iPS 細胞を用いた「被ばく対応幹細胞バンク」の実用を目指す。

4）緊急被ばく医療を担う人材育成

細胞・再生医療に関わる高度専門人材の育成のために、細胞療法士認定システムに合致した講義、実習を取り入れた人材育成教育プログラムの作成を行い、実践することで、細胞工学士、リサーチコーディネーターを育成する。さらに、先端的再生医療、細胞療法に対する新世紀の被ばく医療を担う医師、看護師の育成教育を行う。

5）緊急被ばく医療ネットワークの構築

放射線影響研究所、放射線医学総合研究所などの国内緊急被ばく医療機関・研究機関とのさらなる密接なネットワーク構築を推進する。WHO-REMPAN と IAEA-RANET と国際連携を行い、北京放射線研究所、ハーバード大学、セミパラチンスク医科大学などと緊急被ばく情報の共有化や共同研究を推進する。

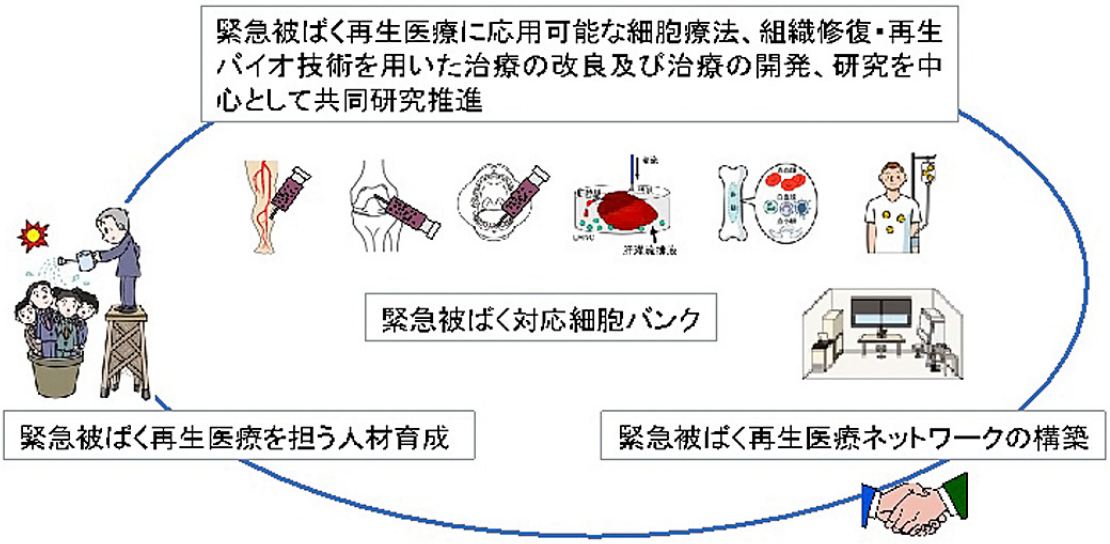
国内ならびに国外緊急被ばく再生医療・教育研究連携体制

広島大学は、我が国の緊急被ばく医療の拠点として「三次被ばく医療機関」に選定され、緊急被ばく医療体制の確立に取り組んできた。平成 22 年度には「国際原子力機関の緊急時対応援助ネットワークにおける医療支援施設」、平成 27 年度には、「高度被ばく医療支援センター」および「原子力災害医療・総合支援センター」に指定された。原発立地県なら

びに原発隣接県の大学、医療機関と協力して、国内緊急被ばく再生医療ネットワークを形成する。さらに、世界各地の大学や研究所と連携し、放射線災害医療の拠点形成を実施してきた。今回は、これまで放射線災害医療として検討されてこなかった緊急被ばく再生医療の実施に向けて、これらの大学や研究所と連携して緊急被ばく再生医療のための国際戦略拠点を再構築する。

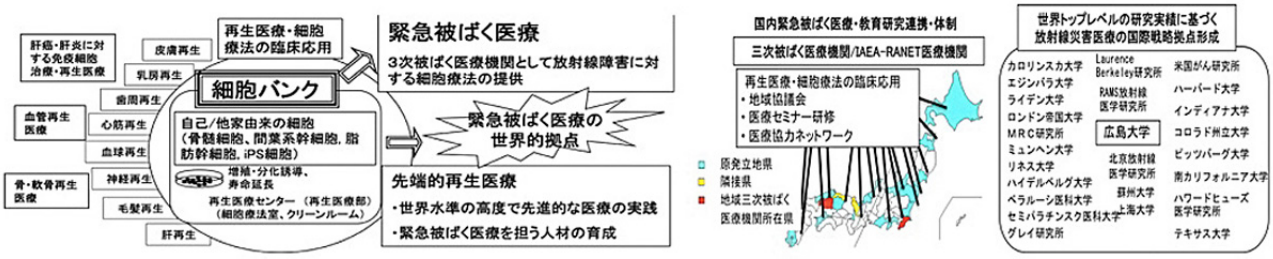
緊急被ばくに即時対応できる再生医療対応システム

研究代表者、研究分担者らは、これまで、重症末梢血管疾患、肝臓癌、肝炎、骨壊死、軟骨障害、口腔癌など癌・難治性疾患に至る様々な疾患に対して細胞治療、再生医療の実績を有している。また、細胞治療が行われていない全身臓器の再生医療への準備を行ってきた。再生医療に必須である細胞療法室の運営も進めてきた。さらに細胞療法室を、緊急被ばくに対応できる体制にするために、iPS 細胞を中心とした細胞バンクの実用化が必要である。国内外の緊急被ばく再生医療・教育研究連携体制のもと、緊急被ばく医療を担う人材育成、緊急被ばく医療に応用可能な細胞療法、組織修復・再生バイオ技術の改良、開発を行うことによって緊急被ばくに即時対応できる再生医療システムを構築する。



緊急被ばく医療ネットワークの構築

放射線影響研究所、放射線医学総合研究所などの国内緊急被ばく医療機関・研究機関とのさらなる密接なネットワーク構築を推進する。WHO-REMPAN と IAEA-RANET と国際連携を行い、北京放射線研究所、ハーバード大学、セミパラチンスク医科大学などと緊急被ばく情報の共有化や共同研究を推進する。



今後の展望

我が国での原発事故の現実、アジア諸国、アメリカ合衆国での原発建設ラッシュと地球温暖防止策としての原発依存、核テロに対する脅威等に対する早急な緊急被ばく再生医療システム構築が必要である。平成 23 年 3 月 11 日の東日本大震災と津波災害で、東京電力第 1 原子力発電所の原子炉群が多大な被害を被り、その復旧作業に従事する作業員の被ばく安全対策が議論の対象となった。一部の国内医師グループから、原子炉事故緊急対応作業員からの自家造血幹細胞の事前採

取および保存の提唱が Lancet 誌に掲載された。放射線による不可逆的細胞障害に対して細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた新規治療の確立が必要である。広島大学は、我が国の緊急被ばく医療の拠点として「三次被ばく医療機関」として選定され、緊急被ばく医療体制の確立に取り組んできた。平成 22 年度には「国際原子力機関の緊急時対応援助ネットワークにおける医療支援施設」に選定された。さらに、平成 27 年度には、「高度被ばく医療支援センター」および「原子力災害医療・総合支援センター」に指定された。現在、「緊急被ばく対応 iPS 細胞バンク」の立ち上げのために機器・設備の導入等ハード的な整備を進めてはいるが、まだ実際の幹細胞バンキングの受け入れ体制や不測の被ばく緊急事態に即時対応できる体制は整っていないのが現状である。「高度被ばく医療支援センター」および「原子力災害医療・総合支援センター」として、事態の重要性を強く認識し、早急に「緊急被ばく対応 iPS 細胞バンク」を立ち上げ、それを核とした「緊急被ばく再生医療対応システム」を構築することが、我が国において喫緊の課題である。

細胞療法を、細胞療法室を含む治療ユニットに集中させることにより、医療に貢献できる優れた基礎研究から臨床研究へのトランスレーショナルリサーチを臨床の場へ速やかに提供でき、緊急被ばくにおける有事利用が可能となる。細胞療法、細胞修復・再生バイオ技術を用いた緊急被ばく医療の確立は、被ばく医療による放射線障害に対して迅速に対応できることが期待される。

これまで、私設細胞バンクにて有料での事業化例があるものの、私設バンクの経営状況や安全性確保の観点等民間運営の問題点が多く指摘されている。同一の施設で、細胞の管理、安全性の確認、細胞療法を実施することが理想である。公的機関である事業実施主体にて充実した管理運用体制のもと、細胞バンクを管理運用することにより、安全な細胞が提供可能となる。本研究を通じて、細胞療法や細胞修復･再生及びバイオ技術を提供する細胞工学士や、リサーチコーディネーターを育成し、緊急被ばく医療の研究や臨床医療の発展に繋げる。緊急被ばく医療ネットワークの構築については、緊急被ばく医療に積極的に取り組んでいる WHO-REMPAN などとの国際連携により、緊急被ばく医療の世界的拠点として研究ならびに臨床応用を発展させることにより緊密な緊急被ばく国際医療ネットワークの構築につながることが期待される。

発表論文

1. Higashi, Y. Antiaging Checkup: Vascular Age. In: Yamada, H., Yuji, N. (eds). Anti-Aging Medicine. Springer, Singapore. 2025; p535-538.
2. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Han Y, Mizubuchi A, Tanigawa S, Yusoff FM, Nakano Y, Chayama K, Nakashima A, Goto C, Higashi Y. Serum uric acid is independently associated with impaired nitroglycerine-induced vasodilation of the brachial artery in women. Hypertens Res. 2025; 48: 6-14.
3. Yusoff FM, Kajikawa M, Yamaji T, Mizubuchi A, Kishimoto S, Maruhashi T, Higashi Y. A body shape index as a simple anthropometric marker for the risk of cardiovascular events. Curr Cardiol Rep. 2025; 27: 46.
4. Hamada N, Kawano KI, Hirota S, Yusoff FM, Nomura T, Saito Y, Nakashima A, Yoshinaga S, Higashi Y. Responses of the cardotid artery to acute, fractionated or chronic ionizing irradiation, and a difference from the aorta. Sci Rep. 2025; 15: 7712.
5. Yamaji T, Yusoff FM, Kishimoto S, Kajikawa M, Harada T, Mizobuchi A, Tanigawa S, Maruhashi T, Nakashima A, Tomiyama H, Higashi Y. The relationship between continuation of exercise habit for three years and endothelial function in patients with hypertension. Hypertens Res. 2025; 48: 927-938.
6. Kajikawa M, Yusoff FM, Yamaji T, Maruhashi T, Kishimoto S, Harada T, Saito Y, Mizubuchi A, Tanigawa S, Nakano Y, Chayama K, Goto C, Nakashima A, Higashi Y. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on clinical parameters in atherosclerotic peripheral artery disease patients with chronic limb-threatening ischemia. Sci Rep. 2025; 15: 11147.
7. Maruhashi T, Kinoshita Y, Ozono R, Nakamaru M, Ninomiya M, Oiwa J, Kawagoe T, Yoshida O, Matsumoto T, Fukunaga Y, Sumii K, Udeda H, Shiode N, Takahari K, Hayashi Y, Ono Y, Nakano Y, Takahashi M, Kihara Y, Higashi Y, on behalf of the Hiroshima NOCTURNE Research Group. Nighttime blood pressure targeted antihypertensive treatment. J Hypertens. 2025; 43: 887-896.

8. Sasaki N, Ueno Y, Ozono R, Yoshinaga S, Nakano Y, Higashi Y. Insulin resistance of adipose tissue and fatty liver, not fat mass, are involved in worsening glycemic status: The Hiroshima Study on Glucose Metabolism and Cardiovascular Diseases. Diabetes Obes Metab. 2025; 27: 3025-3025.
9. Yamaji T, Yusoff FM, Kishimoto S, Kajikawa M, Harada T, Mizobuchi A, Tanigawa S, Maruhashi T, Higashi Y. Effects of cumulative low-density lipoprotein cholesterol exposure for three years on vascular function in subjects receiving lipid-lowering drugs. JACC Asia. 2025; 5: 691-694.
10. Yusoff FM, Kajikawa M, Maruhashi T, Kishimoto S, Nakashima A, Higashi Y. Low-intensity pulsed ultrasound in patients with atherosclerotic peripheral arterial disease: a pilot study and randomized double-blind placebo-controlled trial. Cureus. 2025; 17: e84125.
11. Kishimoto S, Maruhashi T, Kajikawa M, Mizobuchi A, Harada T, Yamaji T, Nakano Y, Goto C, Yusoff FM, Higashi Y. Chronic esaxerenone treatment improves vascular function and lowers peripheral vascular stiffness in patients with idiopathic hyperaldosteronism. J Hypertens. 2025; 43: 1205-1213.
12. Sasaki N, Ueno Y, Ozono R, Nakano Y, Higashi Y. Association between liver fibrosis, plasma volume status, and cardiovascular mortality: The Hiroshima Study on Glucose Metabolism and Cardiovascular Diseases. Eur J Heart Fail. 2025; 27: 1016-1024.
13. Kajikawa M, Higashi Y. Striving toward effective management of target organ damage. Hypertens Res. 2025; 48: 2112-2113.
14. Kajikawa M, Higashi Y. Extracardiac mechanisms of cardiac output affect unexplained dyspnea on exertion. Hypertens Res. 2025; 48: 2117-2118.
15. Higashi Y. Lepodisiran - a long-duration small interfering RNA targeting lipoprotein(a). N Engl J Med. 2025; 393: 411-412.
16. Sasaki N, Nakano Y, Higashi Y. Reply to the letter regarding the article ‘Association between liver fibrosis, plasma volume status, and cardiovascular mortality: The Hiroshima Study on Glucose Metabolism and Cardiovascular Diseases’. Eur J Heart Fail. 2025; 27: 1365-1366.
17. Yamaji T, Mizobuchi A, Higashi Y. Detection of four cases of familial hypercholesterolemia in the workers’ compensation insurance secondary health examination. Int Med. 2025; 64: 2610-2614.
18. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Yamaji T, Harada T, Mizobuchi A, Tanigawa S, Yusoff FM, Nakano Y, Nakashima A, Goto C, Higashi Y. Association between social isolation and increased arterial stiffness in older adults. Am J Hypretens. 2025; 38: 813-825.
19. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Yamaji T, Harada T, Mizobuchi A, Tanigawa S, Yusoff FM, Nakano Y, Nakashima A, Goto C, Higashi Y. Response to “The need for high quality research methods to improve scientific understanding of the health impact of dietary sodium”. Am J Hypretens. 2025; 38: 861-862.
20. Uchiki T, Hamada N, Fujita A, Kawano KI, Hirota S, Maeda M, Yoshinaga S, Nakashima A, Higashi Y. Mesenchymal stem cell implantation mitigates ioniszing radiation-induced vascular damage in the murine aorta. Sci Rep. 2025; 15: 35708.
21. Ishida M. Kusaka M, Matsuura H, Higashi Y, Oaono R, Kajikawa M, Maruhashi T, Yamaji T, Harada T, Yusoff, FM, Kawarazaki W, Shinohara K, Kitada K, Nakamura S, Ken Kaseda K, Ohishi M, Shibata S, Nishiyama A, Kario K. Engaging the public on World Hypertension Day 2025: “Asakatsu” -inspired BP screening and educational forum in Hiroshima, Japan. Hypertens Res. 2025; 48: 3052-3054.
22. Higashi Y, Taguchi A. Vascular endothelial function in periodontal disease: role of inflammation. J Am Heart Assoc. 2025; 14: e045720.
23. Yamaji T, Yusoff FM, Kishimoto S, Kajikawa M, Harada T, Mizobuchi A, Tanigawa S, Maruhashi T, Nakano Y, Higashi Y. Relationship of TMAO levels with vascular function in patients with hypertension. Hypertens Res. 2025; 48: 3198-3208.

24. Yusoff FM, Kajikawa M, Yamaji T, Mizobuchi A, Kishimoto S, Maruhashi T, Arihiro K, Higashi Y. Low-intensity pulsed ultrasound therapy for patients with Rutherford classification stage 4 peripheral arterial disease. JACC Case Rep. 2025; 30: 105986.
25. Yamaji T, Mizobuchi A, Kishimoto S, Kajikawa M, Goto C, Maruhashi T, Higashi Y. The effect of weekend and holiday resistance training combined with a low-fat, high-protein diet on endothelial function, hepatic steatosis, and overall systemic health: a case report. Cureus. 2025; 27;17: e100180.
26. Haga F, Oikawa M, Tani T, Yokokawa T, Misaka T, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Tachibana K, Otake T, Ishida T, Takeishi Y. Development of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction Is Associated With Disease Progression in Breast Cancer. Circ Rep. 2025 Nov 26;8(2):244-253.
27. Katahira M, Fukushima K, Endo K, Kawakubo M, Ukon N, Yamakuni R, Kiko T, Shimizu T, Ishii S, Oikawa M, Nagao M, Ito H, Takeishi Y. Validation of in Vivo Myocardial Strain with PET Derived Feature Tracking: Direct Comparison with Tagging-Cine Magnetic Resonance. Ann Nucl Cardiol. 2025;11(1):26-32.
28. Ikeda A, Fukushima K, Katahira M, Ukon N, Yamakuni R, Akama J, Shimizu T, Kiko T, Ishii S, Oikawa M, Ito H, Takeishi Y. Simultaneous measurement of coronary sinus flow and myocardial flow reserve using hybrid ^{13}N-ammonia PETMR in patients with ischemic heart disease. Int J Cardiovasc Imaging. 2025 Dec;41(12):2373-2381.
29. Oikawa M, Haga F, Tani T, Yokokawa T, Miura S, Misaka T, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Ishida T, Takeishi Y. Clinical Significance of Cardiac Troponin I Elevation in Detecting Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. Circ Rep. 2025 Sep 4;7(10):948-955.
30. Tamura Y, Tamura Y, Takemura R, Taniguchi Y, Tsujino I, Inami T, Matsubara H, Shigeta A, Hatano M, Adachi S, Tahara N, Sakurai K, Horimoto K, Yaoita N, Abe K, Dohi Y, Kimura K, Kubota K, Kikuchi N, Yasuoka H, Baba Y, Shinke T, Amino M, Yamaguchi N, Ikeda S, Sato T, Ishida M, Sera F, Nakanishi N, Konishi H, Kinugawa K, Kashimura T, Dohi K, Nakamura K, Usui S, Tanaka S, Kubota S, Ikeda N, Yoshikawa M, Odagiri K, Tasaka S, Takeishi Y, Sugano T, Sugimura K, Tatsumi K, Kuwana M; Japan Pulmonary Hypertension Registry Network. Immunosuppressive Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Diseases: Insights from Japanese Registry. Adv Ther. 2025 Dec;42(12):6103-6117.
31. Horikoshi Y, Sakuraba-Hirata R, Suzuki N, Inomata Y, Oikawa M, Kotani T, Watanabe T, Takahashi E, Okazaki K, Hoshi M, Endo Y, Nakanowatari T, Abe H, Kusumoto Y, Yokozuka M, Shiba Y, Tanaka Y, Asao A, Kurasawa S, Takeishi Y, Yoshihisa A. Associations between obesity and arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in healthy children and adolescents.Front Cardiovasc Med. 2025 Sep 9;12:1633849.
32. Nishiura K, Yokokawa T, Ichimura S, Miura S, Sato A, Shimizu T, Misaka T, Oikawa M, Yoshihisa A, Sugimoto K, Muto S, Suzuki H, Ueda K, Ikeda K, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Targeting CSF1R Attenuates the Development of Pulmonary Arterial Hypertension through CCL2. Am J Respir Cell Mol Biol. 2025 Sep 23.
33. Miura S, Misaka T, Sekine T, Ogawara R, Ichimura S, Tomita Y, Yokokawa T, Oikawa M, Ishida T, Takeishi Y. Detyrosinated α-tubulin mediates mitochondrial dysfunction and diastolic impairment in heart failure with preserved ejection fraction. FEBS Lett. 2025 Sep;599(17):2474-2490.
34. Nodera M, Kaneshiro T, Murota S, Yamada S, Oikawa M, Takeishi Y.Impact of the Distance From the Cavotricuspid Isthmus to the Right Coronary Artery on First-Pass Conduction Block During Cryoablation for Atrial Flutter. J Arrhythm. 2025 Jul 31;41(4):e70159.
35. Ohashi N, Sato Y, Yoshihisa A, Takeishi R, Misaka T, Yokokawa T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Nakazato K, Takeishi Y. Nighttime Systolic Blood Pressure Determined by Pulse Transit Time Predicts Cardiac Events in Patients With Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2025 Aug 5;14(15):e039917.
36. Suzuki Y, Misaka T, Sato Y, Okochi S, Ogawara R, Ichimura S, Yokokawa T, Sato A, Shimizu T, Sato T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Yoshihisa A, Takeishi Y. Association between serum potassium variability during hospitalization and clinical outcomes in patients with heart failure. Eur J Intern Med. 2025 Nov;141:106408.

37. Sakuma M, Kato Y, Hirota N, Arita T, Yagi N, Kishi M, Kano H, Matsuno S, Suzuki S, Otsuka T, Yajima J, Yamashita T, Takeishi Y, Uejima T, Oikawa Y. Association between left ventricular hypertrophy and hemoglobin A1c levels. J Cardiol. 2025 Oct;86(4):420-421.
38. Muto Y, Isomatsu D, Sato Y, Sato A, Shimizu T, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yoshihisa A, Nakazato K, Ishida T, Sekino H, Fukushima K, Ito H, Takeishi Y. The relationship between chronic expansion of self-expandable valves and paravalvular leakage in transcatheter aortic valve implantation. Cardiovasc Interv Ther. 2025 Jul;40(3):669-678.
39. Sakuma M, Suzuki S, Hirota N, Motogi J, Umemoto T, Nakai H, Matsuzawa W, Takayanagi T, Hyodo A, Satoh K, Arita T, Yagi N, Kishi M, Semba H, Kano H, Matsuno S, Kato Y, Otsuka T, Yajima J, Takeishi Y, Uejima T, Oikawa Y, Yamashita T. Utility of convolutional neural network-enhanced electrocardiogram to diagnose and predict mitral regurgitation in patients with chronic atrial fibrillation. Heart Vessels. 2025 Oct;40(10):883-894.
40. Anzai F, Isomatsu D, Misaka T, Sato Y, Muto Y, Sato Y, Sato A, Yokokawa T, Shimizu T, Oikawa M, Kobayashi A, Yoshihisa A, Takeishi Y.Clinical impact of circulating calciprotein particles in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. Eur J Prev Cardiol. 2025 Dec 4;32(17):1806-1808.
41. Endo K, Fukushima K, Katahira M, Kiko T, Yamakuni R, Ukon N, Shimizu T, Ishii S, Oikawa M, Ito H, Takeishi Y. Left ventricular diastolic inflow and myocardial flow reserve in patients with coronary artery disease: simultaneous analysis of 4D-Flow and myocardial perfusion using hybrid PETMR. Int J Cardiovasc Imaging. 2025 Jun;41(6):1075-1083.
42. Kaneshiro T, Murota S, Nodera M, Yamada S, Oikawa M, Takeishi Y. Feasibility of a 90-watt, 3-second radiofrequency application for superior vena cava isolation during atrial fibrillation ablation. Europace. 2025 Mar 28;27(4):euaf056.
43. Tani T, Oikawa M, Ohara H, Yaegashi D, Sato Y, Yokokawa T, Miura S, Misaka T, Yoshihisa A, Ishida T, Takeishi Y. Subclinical B-type Natriuretic Peptide Elevation 24 Months After Anthracycline-Containing Chemotherapy. Int Heart J. 2025 Mar 31;66(2):279-284.
44. Sato Y, Yoshihisa A, Ohashi N, Takeishi R, Sekine T, Nishiura K, Ogawara R, Ichimura S, Kimishima Y, Yokokawa T, Miura S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Nakazato K, Takeishi Y. Association of nighttime very short-term blood pressure variability determined by pulse transit time with adverse prognosis in patients with heart failure. Hypertens Res. 2025 Apr;48(4):1305-1314.
45. Katahira M, Fukushima K, Endo K, Kawakubo M, Ukon N, Yamakuni R, Kiko T, Shimizu T, Ishii S, Yamaki T, Nagao M, Ito H, Takeishi Y. Feasibility of position emission tomography derived endocardial wall strain: direct comparison with magnetic resonance using hybrid ^{13}N ammonia PETMR system. Ann Nucl Med. 2025 Mar;39(3):285-294.
46. Yan C, Huang K, Xu Y, Lu WH, Cai J, Li TS. Mitophagy is responsible to ionizing radiation but plays a very limited role in the radiosensitivity of adenocarcinoma cells. Hum Cell. 2025 Nov 21;39(1):12.
47. Huang Z, Gu W, Li TS. Elevated hydrostatic pressure dysregulates lipid metabolism of hepatocytes. J Physiol Biochem. 2025 Nov;81(4):1067-1076.
48. Liu G, Nie H, Zhang X, Huang ZS, Yoshiura KI, Liu KX, Liu Y, Li TS. Hypoxia- and mechanical stress-induced upregulation of mitochondrial HSP60 is associated with phenotypic switching of pulmonary arterial smooth muscle cells. Cell Stress Chaperones. 2025 Jul;30(4):100089.
49. Sun CY, Cheng SC, Wang YH, Huang CY, Lee AS, Li TS, Lin TH, Chen YH. Growth Inhibition Activity Assessment of γ-Lactam-Containing Chemicals in Cultured MCF-7 Cells and Xenografted Chick Embryos. J Biochem Mol Toxicol. 2025 Jun;39(6):e70344.
50. Yassouf MY, Kinoshita A, Hasan MM, Li TS. Improved transcriptome assembly and functional annotation of Pleurodeles waltl for regeneration research. PLoS One. 2025 May 14;20(5):e0323196.

51. Zha W, Wang Z, Hu W, Ge C, Yuan W, Shen Q, Li W, Chen W, Tang J, Xiao Z, Meng Y, Huang L, Zhong Z, Li TS, Chen J, Cao Z. Bexarotene regulates zebrafish embryonic development by activating Wnt signaling pathway. Life Sci. 2025 Jul 15;373:123664.
52. Hasan MM, Kawabata T, Yan C, Sekiya R, Goto S, Urata Y, Li TS. Ionizing radiation induces mild and dose-independent damage to mitochondria in newt cells. Exp Cell Res. 2025 May 15;448(2):114575.
53. Tamam E, Yan C, Sekiya R, Li TS. The effect of ionizing radiation on testicular interstitial stromal cells. Reprod Med Biol. 2025 Mar 19;24(1):e12639.
54. Hasan MM, Goto S, Sekiya R, Hayashi T, Li TS, Kawabata T. Sustained induction of autophagy enhances survival during prolonged starvation in newt cells. Life Sci Alliance. 2025 Feb 4;8(4):e202402772.
55. Lee AS, Lin TH, Liu YY, Wang YH, Cheng SC, Li TS, Sun CY, Chen YH. Growth inhibition and toxicity assessments of cis-3,4-diaryl-α-methylene-γ-butyrolactams in cultured human renal cancer cells and zebrafish embryos. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2025 Mar;1869(3):130761. doi: 10.1016/j.bbagen.2025.130761.
56. Nie H, Huang ZS, Liu G, Li TS. Diabetes-induced alteration of metal ion levels declines the activity of MMPs to decrease aortic aneurysm risk. Life Sci. 2025 Jan 1;360:123243.

代表的な学会発表

国際学会

一般演題

Toshio Uchiki

The 9th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. February 19, 2025, Fukushima, Japan.

Asuka Fujita

The 9th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. February 19, 2025, Fukushima, Japan.

Shunsuke Tanigaw

The 9th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. February 19, 2025, Fukushima, Japan.

国内学会

シンポジウム／特別講演／教育講演

岸本真治

原爆被爆者における放射線被曝が血管内皮機能に及ぼす影響

第 2 回放射線影響に関する懇談会 2025 年 2 月 5 日

東幸仁

第 33 回診断技術向上セミナー : 血管機能検査の実際 .

第 56 回日本動脈硬化学会 仙台 2025 年 2 月 8 日

丸橋達也，東幸仁

日本痛風・尿酸核酸学会，日本高血圧学会合同シンポジウム「高血圧および関連疾患における尿酸の意義」

高尿酸血症と血管機能障害・高血圧の関連　最近のエビデンスに基づく考察

第 58 回日本痛風・尿酸核酸学会総会　東京　2025 年 2 月 21 日

東幸仁
放射線災害・医科学研究拠点の成果と放射線被ばく総合医療学に向けての取り組み
2024 年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会 東京 2025 年 3 月 3 日

東幸仁
放射線災害・医科学研究拠点の成果の概要と放射線被ばく総合医療学
第 13 回物質・ディバイス領域共同研究拠点活動報告会　札幌 2025 年 6 月 25 日

東幸仁
第 34 回診断技術向上セミナー : 血管機能検査の理解を深める . FMD/RH-PAT.
第 57 回日本動脈硬化学会 つくば . 2025 年 7 月 5 日

岸本真治，東幸仁
Hypertension Research Update and Perspectives 2025
<Vascular+Cardiovascular>
第 47 回日本高血圧学会学術集会・総会　東京　2025 年 10 月 17 日

一般演題

丸橋達也，梶川正人，岸本真治，山路貴之，原田崇弘，Farina Mohamad Yusoff，溝渕亜矢，谷川俊輔，東幸仁
血清尿酸値は，女性において，ニトログリセリン誘発性血管拡張反応低下と関連する
第 58 回日本痛風・尿酸核酸学会総会　東京　2025 年 2 月 20 日

Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Shinji Kishimoto, Takayuki Yamaji, Takahiro Harada, Yukiko Nakano, Farina Mohamad Yusoff, Yukihito Higashi
Impact of abdominal obesity evaluated by ABSI on cardiovascular events
第 89 回日本循環器学会学術集会　横浜　2025 年 3 月 28 日

丸橋達也，梶川正人，岸本真治，山路貴之，原田崇弘，Farina Mohamad Yusoff，溝渕亜矢，谷川俊輔，東幸仁
ABI 正常患者における upstroke time と %MAP の冠動脈疾患検出能の比較
第 10 回日本血管不全学会学術集会・総会　佐賀　2025 年 4 月 27 日

岸本真治，丸橋達也，梶川正人，溝渕亜矢，原田崇弘，山路貴之，中野由紀子，Farina Mohamad Yusoff，矢田智彦，板良敷朝将，東幸仁
血管内皮機能評価のための新規測定装置：pFMD
第 10 回日本血管不全学会学術集会・総会　福岡　2025 年 4 月 27 日

丸橋達也，梶川正人，岸本真治，山路貴之，原田崇弘，Farina Mohamad Yusoff，溝渕亜矢，谷川俊輔，中野由紀子，東幸仁
多発性感染性巨大黄色腫を契機に診断された，脳腱黄色腫症とヘテロ接合型家族性高コレステロール血症の合併例
第 57 回日本動脈硬化学会総会・学術集会　筑波　2025 年 7 月 5 日

山路貴之，溝渕亜矢，梶川正人，Farina Mohamad Yusoff，岸本真治，丸橋達也，中野由紀子，東幸仁
労災保険二次健康診断で家族性高コレステロール血症を診断したい！
第 57 回日本動脈硬化学会総会・学術集会　つくば 2025 年 7 月 5 日

丸橋達也，木下禎彦，小園亮次，中野由紀子，東幸仁
夜間血圧を標的とした降圧薬治療介入の有効性と安全性：降圧薬治療中の高血圧患者における検討
第 47 回日本高血圧学会総会　東京　2025 年 10 月 18 日

岸本真治，丸橋達也，梶川正人，溝渕亜矢，原田崇弘，山路貴之，中野由紀子，Farina Mohamad Yusoff，東幸仁
特発性原発性アルドステロン症におけるエサキセレノンの血管機能・血管スティフネスへの効果
第 47 回日本高血圧学会学術集会・総会　東京　2025 年 10 月 18 日

浜田信行，川野樹一朗，廣田誠子，Farina Mohamad Yusoff，野村崇治，斎藤勇介，中島歩，吉永信治，東幸仁
野生型マウスの頚動脈と大動脈に生じる血管損傷：線量遷延の低減・増強効果
日本保健物理学会第 58 回研究発表会　水戸　2025 年 12 月

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

Toshio Uchiki
YIA Award
The 9th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. February 19, 2025, Fukushima, Japan.

Shunsuke Tanigawa
YIA Award
The 9th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. February 19, 2025, Fukushima, Japan.

Asuka Fujita
The 10th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. October 26, 2025, Hiroshima, Japan.

岸本真治
優秀演題賞
血管不全学会．佐賀．2025 年 4 月 27 日

Masato Kajikawa
Hypertension Research
Best Reviewers of Hypertension Research 2024

報道等

東幸仁
日本循環器学会 e ーラーニング改訂 2025
動脈硬化の評価法
日本循環器学会

東幸仁
知の拠点「すぐわかアカデミア」すぐにわかる再生医療：血管再生から放射線障害への応用まで.
YouTube

東幸仁
被ばく 80 年広島の現状.
フランステレビ局 TF1. 2025 年 8 月 6 日.

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）
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 TGFb 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。
JMJD3 は骨髄移植による複製ストレスおよび白血病遺伝子を用いた発がんストレスにおいて、その脱メチル化酵素活性を介して細胞周期を負に制御する p16INK4a および p19ARF の発現を上昇させることで hematopoietic stem-progenitor cells（HSPCs）を細胞老化に誘導し、過度の細胞周期導入により枯渇することを防ぐ働きをしているこ

とが判明した。これまでの成果を論文報告した。

7) 放射線による DNA 損傷応答と並行して起こる H3K4me3 レベル上昇の意義とメカニズムを検討するため、H3K4me3 レベルを制御するアダプター分子 PTIP の欠損細胞株を作製し、PTIP によって制御される遺伝子群を解析した。その結果、PTIP が細胞周期阻害因子である PRDM1 を誘導することで細胞周期の停止を促進することを明らかにした。さらに、急性骨髄性白血病患者において、PTIP の発現が特異的に低下していることも見出した。これまでの成果を、論文報告した。

8) MDS の発症に関わるとされる転写因子 Bach1 の発現が、膀胱がんの増悪因子となることを見いだした。膀胱がん細胞株において Bach1 を強制発現およびノックダウンしたところ、細胞増殖や浸潤・遊走に強く影響することを見いだした。また、異種移植モデルで検討することにより、Bach1 が腫瘍進展に関わることを明らかにした。またそのメカニズムとして、上皮間葉転換機構や免疫微小環境への影響が関わることを明らかにし、これまでの成果を論文報告した。

9) MDS の原因遺伝子の一つとされる UTX の発現が、淡明細胞型腎細胞がんの増悪因子であり、であり、TKI 抵抗性の要因ともなることを見いだした。腎がん細胞株の UTX をノックダウンすると、その増殖や浸潤、遊走能、がん幹細胞性、上皮間葉転換が亢進し、腫瘍促進性に働くことを明らかにした。さらに UTX 欠損細胞では、cabozantinib の効果が著しく減弱することを見出し、これまでの成果を論文報告した。

今後の展望

これまで、長崎大学と広島大学との本共同研究により、放射線誘発 MDS に特徴的な染色体異常・遺伝子異常に加え、新規分子の MDS の発症に対する役割について、世界でも貴重な新規知見が多く蓄積されている。すでに作出・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 TGFb のシグナル異常が関わることが明らかになったので、引き続き、分子メカニズムを解明していく。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、これまでの研究をさらに発展させ、単離した造血幹細胞や造血支持細胞に放射線照射を行うことにより、放射線関連 MDS の発症機構を解明していくことを目標とする。

発表論文

1) Itonaga H, Miyazaki Y, Fujioka M, Kurosawa S, Nagata Y, Shimazu Y, Ueda T, Uchida N, Doki N, Nishida T, Asada N, Tanaka M, Takada S, Sakurai M, Kurokawa M, Yoshimitsu M, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Tachibana T; adult MDS and CML/MPN working groups of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy. Differential impact of graft-versus-host disease on post-transplant outcomes of chronic myelomonocytic leukemia according to transplant procedures. **Leuk Res. 2025 Dec;159:108134**.

2) Nakata Y, Ueda T, Sera Y, Koizumi M, Imamura K, Kanai A, Ikeda KI, Yamasaki N, Nagamachi A, Kobatake K, Taguchi M, Sotomaru Y, Ichinohe T, Honda ZI, Nakamura T, Manabe I, Suda T, Takubo K, Kaminuma O, Honda H. JMJD3-mediated senescence is required to overcome stress-induced hematopoietic defects. **EMBO Rep. 2025 Aug;26(15):3831-3855**.

3) Zaimoku Y, Imi T, Hatada T, Mizumaki H, Mura H, Yoshino H, Kano Y, Kobayashi M, Morishita E, Fushida N, Matsushita T, Mizuguchi K, Ikeda H, Nannya Y, Ogawa S, Hosomichi K, Doki N, Katayama Y, Koike T, Matsuoka KI, Nishida T, Takahashi Y, Kataoka K, Nakazawa H, Ueda Y, Fukuda T, Ichinohe T, Ishimaru F, Onizuka M, Atsuta Y, Miyamoto T; Japanese Society of Transplantation and Cellular Therapy. Prevalence and outcome of VEXAS syndrome in unrelated hematopoietic cell transplantation for bone marrow failure. **Clin Exp Med. 2025 Aug 22;25(1):300**.

4) Arai Y, Brazauskas R, He N, Al-Homsi AS, Chhabra S, Battiwalla M, Yanada M, Steinberg A, Diaz Perez MA, Hong S, Kanda J, Bashey A, Frangoul HA, Badawy SM, Verdonck LF, Lazarus HM, Yared JA, Hashem H, Sharma A, Aljurf M, Dias AL, Abid MB, Wirk B, Freytes CO, Zeidan AM, Gergis U, Beitinjaneh A, Askar M, Pu JJ, Lehmann LE, Rangarajan HG, Wood WA, Hashmi S, Yano S, Kako S, Ozawa Y, Doki N, Kanda Y, Fukuda T, Katayama

Y, Ichinohe T, Tanaka J, Teshima T, Okamoto S, Atsuta Y, Saber W.Efficacy of Total-body irradiation-based intensified myeloablative regimens for acute leukemia-an international collaborative Study. **EJHaem. 2025 May 28;6(3):e70061**.

5) Ureshino H, Ueshima T, Yamaguchi T, Takashima M, Sanuki Y, Ichinohe T. (R)-WAC-224, a new anticancer quinolone, combined with venetoclax and azacitidine overcomes venetoclax-resistant AML through MCL-1 downregulation. **Sci Rep. 2025 May 8;15(1):16018**.

6) Oshima S, Arai Y, Kondo T, Yano S, Hirabayashi S, Uchida N, Onizuka M, Miyakoshi S, Tanaka M, Takahashi S, Hayashi M, Kawakita T, Uehara Y, Ota S, Izumi T, Sawa M, Nishida T, Katayama Y, Nagafuji K, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M. Myeloablative conditioning in cord blood transplantation for acute myeloid leukemia patients is efficacious only until age 55. **Bone Marrow Transplant. 2025 Apr;60(4):458-466**.

7) Gurnari C, Makishima H, Durmaz A, Attardi E, Saiki R, Bataller A, Sapinho G, Gondek L, Nannya Y, Best S, Krishnamurthy P, Kong KL, Atsuta Y, Kasahara S, Ohyashiki K, Miyazaki Y, Kanemura N, Hiramoto N, Versino F, Montoro MJ, Torres-Esquius S, Jerez Cayuela A, López-Esteban M, Martínez-Laperche C, Awada H, Visconte V, DiNardo CD, Voso MT, DeZern AE, Garcia-Manero G, Kulasekararaj AG, Maciejewski JP, Ogawa S. DDX41-mutant myeloid neoplasms defy current prognostic schemes and require a dedicated risk scoring system: a multicenter, retrospective study. **Leukemia. 2026 Jan;40(1):178-187**.

8) Furumoto T, Ando K, Toriyama E, Hata T, Katsuoka S, Nishimura S, Ichinose M, Hashimoto M, Fujioka M, Sakaki C, Sakamoto H, Chiwata M, Kamijo R, Kobayashi Y, Kitanosono H, Nakashima J, Kato T, Taguchi M, Horai M, Matsuo M, Makiyama J, Itonaga H, Sato S, Baba M, Sawayama Y, Takasaki Y, Taguchi J, Imanishi D, Imaizumi Y, Kawaguchi Y, Tsushima H, Jo T, Yoshida S, Moriuchi Y, Miyazaki Y. Efficacy of Azacitidine Plus Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia Transformed from Myelodysplastic Syndrome after Failure of Azacitidine Monotherapy. **Intern Med. 2026 Feb 1;65(3):411-419**.

9) Yamanaka R, Miura K, Yamasaki N, Ogata S, Nakamura M, Inaba T, Bold-Erden A, Enkhbaatar U, Mirkatouli FB, Miura S, Hosomi N, Kobatake K, Takemoto K, Kohada Y, Tasaka R, Hatayama T, Yukihiro K, Shikuma H, Iwane K, Hinata N, Kaminuma O. Angiotensin II type 1 receptor signaling promotes bladder cancer progression and its inhibition by losartan. **Hypertens Res. 2026 Apr;49(4):1480-1494**.

10) Hatayama T, Takemoto K, Kobatake K, Miura K, Perera L, Yamanaka R, Yukihiro K, Shikuma H, Iwane K, Tasaka R, Kohada Y, Naito M, Miyamoto S, Sekino Y, Kitano H, Goto K, Goriki A, Hieda K, Kaminuma O, Hinata N. Crucial contribution of BACH1 to bladder cancer progression via upregulating epithelial-mesenchymal transition pathway. **Cancer Sci. 2026 Feb;117(2):364-376**.

11) Kohada Y, Kobatake K, Takemoto K, Sekino Y, Babasaki T, Miura K, Yamanaka R, Tasaka R, Fukushima T, Kitano H, Goto K, Goriki A, Hieda K, Kaminuma O, Hinata N. KDM6A deficiency promotes tumor progression and resistance to cabozantinib treatment in clear cell renal cell carcinoma. **Sci Rep. 2025 Nov 4;15(1):38656. doi: 10.1038/s41598-025-22561-7**.

12) Tasaka R, Kobatake K, Kohada Y, Takemoto K, Fukushima T, Miura K, Yamanaka R, Babasaki T, Sekino Y, Kitano H, Goto K, Goriki A, Hieda K, Kaminuma O, Hinata N. KDM6A Deficiency Promotes 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy Resistance in Bladder Cancer by Suppressing ROS Accumulation. **Urol Oncol. 2025 Dec;43(12):696.e17-696.e25**.

代表的な学会発表

（国際学会）

1) Yasuko Honjo, Tatsuo Ichinohe. Neural crest cells are sensitive to radiation-induced DNA damage. The 68 th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society and the 6th Asian Congress of Radiation Research. Hiroshima, Japan, Oct 23-26, 2025.

2） Liu T, Zhou G, Sasatani M, Kaminuma O. Suppression of radiation-induced intestinal tumorigenesis by Blm overexpression. The 68th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society/The 6th Asian Congress of Radiation Research Joint meeting Hiroshima, Japan, Oct 23-26, 2025.

（国内学会）

1） 中川浩美，梶原享子，樗木錬，吉田徹巳，山崎真一，茂久田翔，一戸辰夫．栄養不良の影響により異形成を認めたAMLの一症例．第26回日本検査血液学会，京都市，2025年7月26日．

2） 山中亮憲，Enkhbaatar Uyanga，Mirkatouli Fatemeh Beygom，尾形佐和子，山崎憲政，神沼修．Angiotensin II type1 Receptor（AGTR1）シグナル伝達が膀胱癌に与える影響と放射線治療への展望．第9回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス，広島市，2026年1月17日．

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(211At)標識抗CD33抗体による急性骨髄性白血病の治療効果および正常組織への影響に関する基礎的研究

研究組織

拠点機関研究者：趙　松吉　　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

井手口　怜子（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）

研究目的

急性白血病の長期生存率は未だ5割に届かない。抗がん剤治療後も骨髄中の微小環境（ニッチ）に留まる白血病幹細胞（leukemia stem cell: LSC）が再発に関与していると考えられている。われわれはLSCが正常造血幹細胞と比較して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CD33ヒト化モノクロナール抗体製剤ゲムツズマブオゾガイシン（GO）治療による完全寛解率は30%に達しているものの、再発・耐性がよく見られる。そのため、AML治療にα線・β線放出核種を用いた放射線内用療法が大きく期待されている。その中でα線はβ線より線エネルギー付与（LET）が非常に高く、DNA二重鎖を同時に切断する物理的特徴を有しているため、細胞周期と酸素状態にかかわらず不逆的な強い殺細胞効果を持っている。またα線は組織内の飛程が非常に短いため周囲正常組織への影響が非常に小さい。本研究では、急性骨髄性白血病の癌細胞に高発現のCD33を標的としたα線放出核種^{211}At標識抗CD33抗体（以下、^{211}At-CD33）治療薬による急性骨髄性白血病の根絶を目指す治療法を開発し、α線内用療法の治療効果並びにα線が正常組織に及ぼす影響をin vivo実験で検証することを目的とした。具体的にはCD33高発現及び低発現の骨髄性白血病細胞と造血前駆細胞に対する^{211}At標識抗CD33抗体の投与量による殺細胞効果を比較評価する。さらに^{211}At標識抗CD82抗体との比較検討を行う。

研究実施内容

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。

2023年度は、新規抗hCD82ヒト化キメラモノクローナル抗体を作製し、^{211}At標識を行い、AML細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける^{211}At標識抗hCD82ヒト化キメラモノクローナル抗体（^{211}At-FMU-3H10H4）の体内動態評価及び抗腫瘍効果評価を行った。

2024年度は、2023年度のAML細胞（U937）皮下移植担癌モデルマウスにおける^{211}At標識抗hCD82ヒト化キメラモノクローナル抗体（^{211}At-FMU-3H10H4）の体内動態評価及び抗腫瘍効果（参考文献1）に基づいて、AML細胞皮下移植担癌モデルを拡大し、AML細胞（MOLM13）皮下移植担癌モデルマウスにおける^{211}At標識抗hCD82ヒト化キメラモノクローナル抗体（^{211}At-FMU-3H10H4）の抗腫瘍効果を評価した。

2025年度は、ヒト化急性白血病モデルマウスにおいて、血液の病態と骨髄の病理組織学的病態に基づいた^{211}At標識抗CD82抗体（^{211}At-CD82）の高精度医療の可能性について検討した。

研究概要

【目的】急性骨髄性白血病（AML）において、抗がん剤治療後の抵抗性獲得と再発には骨髄中の微小環境に留まる白血病幹細胞に高発現した CD82 抗原が深く関与している。α線は線エネルギー付与が高く組織内の飛程が短いため、α線放出核種を抗体に搭載して白血病幹細胞に集中させることで、正常組織への副作用を回避しながら、高い治療効果が得られると期待されている。本研究では、ヒト化急性白血病モデルマウスにおいて、血液の病態と骨髄の病理組織学的病態に基づいた ^{211}At 標識抗 CD82 抗体（^{211}At-CD82）の高精度医療の可能性について検討した。

【方法】AML 細胞（U937）骨髄移植モデルマウスを作成し、末梢血液中の白血球数と骨髄への AML 細胞生着の病態に合わせて ^{211}A-CD82 を投与し、マウスの状態を経時的に観察した。

【結果】末梢血白血球の増加と骨髄への AML 細胞生着の早期に ^{211}A-CD82 治療を行うことでマウスの生存期間が有意に延長された。

① ヒト化 AML モデルマウスの病理組織学的病態

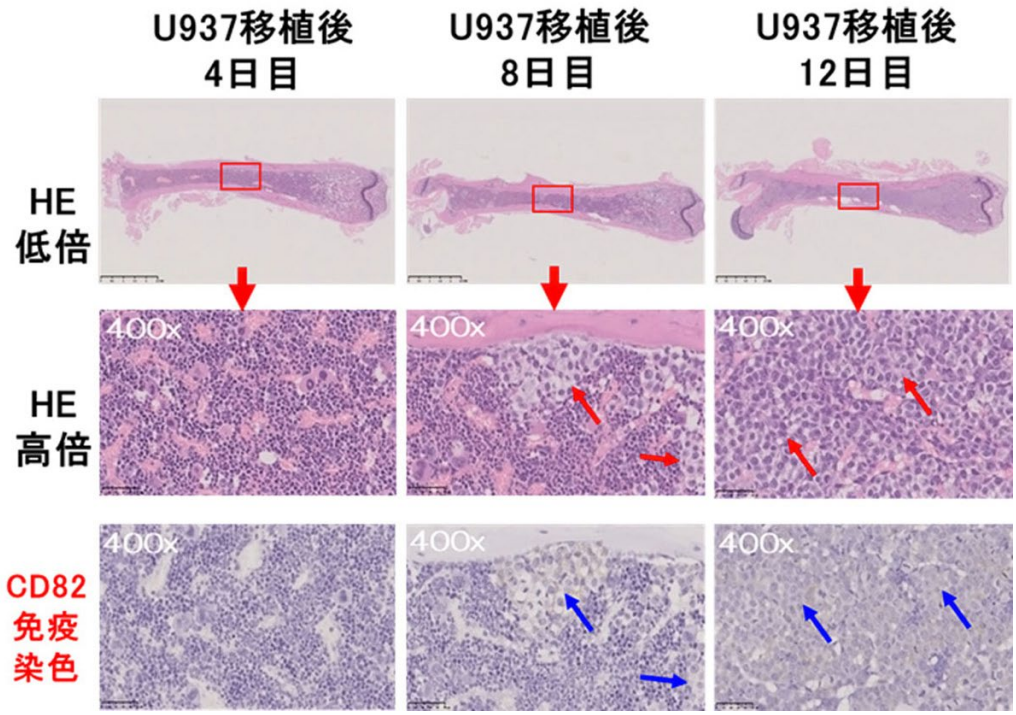


図 1　病理組織学的病態　上中図：大腿骨骨髄 HE　下図：CD82 免疫染色

AML 細胞静脈投与 4 日後、マウス大腿骨骨髄に AML 細胞の生着は認められなかった。
AML 細胞静脈投与 8 日後、AML 細胞の生着による病変の形成が散在していることが実証された。
AML 細胞静脈投与 12 日後、骨髄全範囲を AML 細胞の生着による病変が埋まっていることが実証された。
AML 細胞生着により形成された病変は抗 CD82 抗体を用いた病理組織学的免疫染色で陽性が実証された。

② ヒト化 AML モデルマウスの血学的病態

末梢血中の白血球は、AML 細胞静脈投与 9 日後、末梢血の白血球数は時間経過とともに増加し、11 日目をピークに達しその以降時間経過ともに低下した。末梢血中の血小板は、AML 細胞静脈投与 8 日後、末梢血の血小板数は時間経過とともに低下した。末梢血中の赤血球は、AML 細胞静脈投与 12 日後、末梢血の赤血球数は時間経過とともに低下（図 2）。ヒト化 AML モデルマウスの病態は、AML の臨床病態を再現でき、AML の治療薬の開発に役立つ。

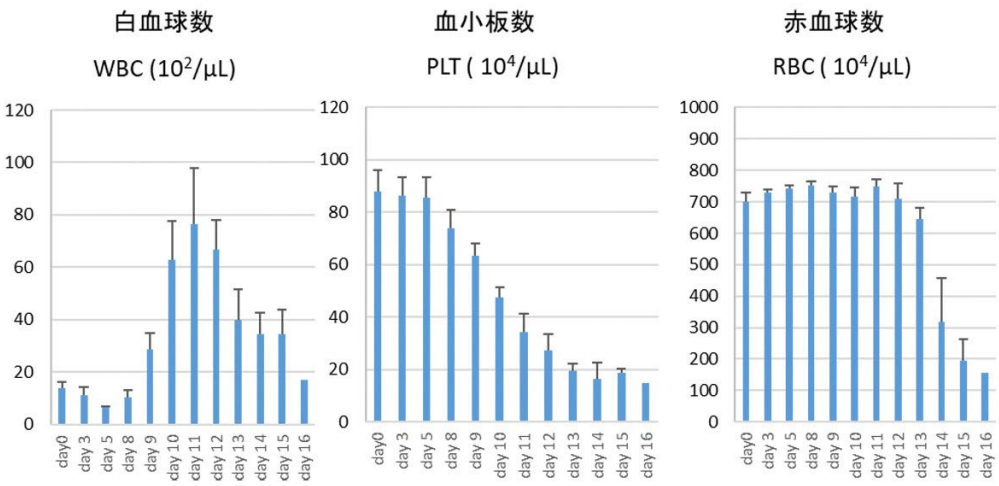


図 2　血学的病態　左図：白血球数　中図：血小板数　右図：赤血球数

③　ヒト化 AML モデルマウスの大腿骨骨髄への ^{211}At-CD82 の集積

ヒト化 AML モデルマウスの病理組織学的病態に合わせて、大腿骨骨髄全範囲を AML 細胞の生着による病変が埋まっている時（AML 骨髄移植後 12 日目）の大腿骨骨髄への ^{211}At-CD82 の集積は、投与 6 時間で 39.6%ID/g、24 時間では、35.9%ID/g だった。AML 細胞の生着による微小病変の形成が散在している時（AML 骨髄移植後 8 日目）の大腿骨骨髄への ^{211}At-CD82 の集積は、投与 6 時間で 9. 7%ID/g、24 時間では、13.4%ID/g だった。

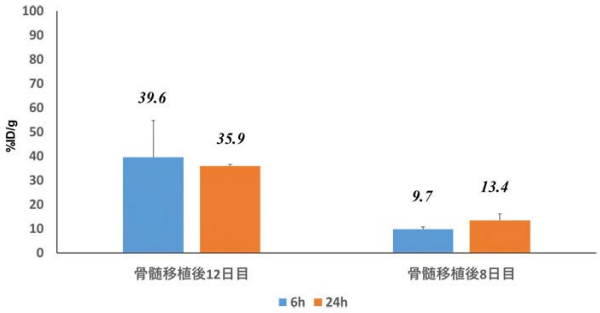
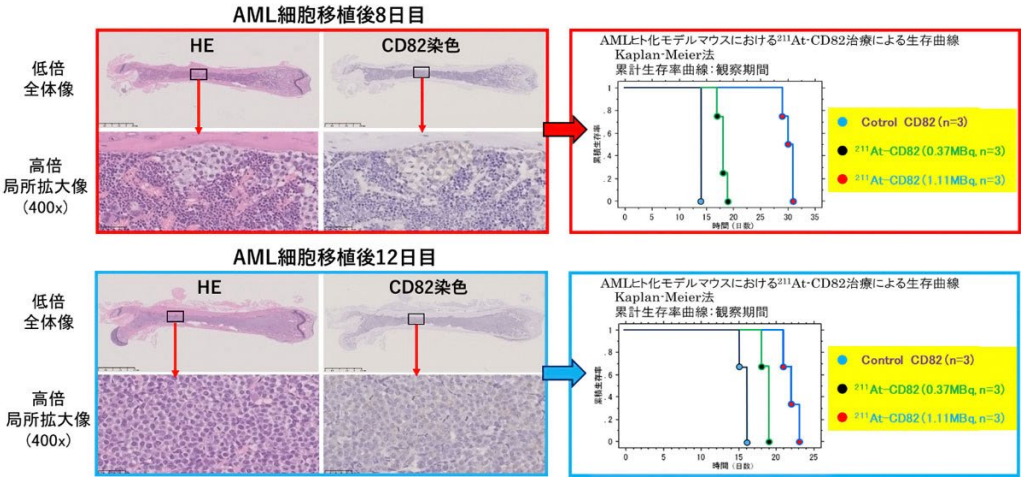


図 3 大腿骨骨髄への ^{211}At-CD82 の集積

④　ヒト化 AML マウスモデルにおける ^{211}At-CD82 抗体の治療による生存期間延長効果

ヒト化 AML モデルマウスの病理組織学的病態に合わせて、骨髄への AML 細胞生着の晩期に比し、早期に ^{211}A-CD82 治療を行うことでマウスの生存期間が著明に延長された。



【結論】本研究結果により、白血病幹細胞を標的とした ^{211}At 標識抗 CD82 抗体は、急性骨髄性白血病の治療薬として有望であり、臨床への展開が期待される。

参考文献

1. Songji Zhao, Noboru Oriuchi, aro Tachibana, Ken-ichi Nishijima, Chiaki Hata, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Cai-Xia Wang, Taiki Joho, Akira Sugiyama, Kohshin Washiyama, Kazuhiro Takahashi, Takayuki Ikezoe. Euation of the potential of cancer-stem-cell-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia using ^{211}At-CD82 monoclonal antibody in a murine xenograft model. SNMMI2024 Annual Meeting-, Jun 8-11, 2024. Journal of Nuclear Medicine. June 1, 2024;65(supplement 2):241606

発表論文

1. Taiki Joho, Songji Zhao*, Ken-Ichi Nishijima, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Atsushi Yamashita, Komei Washino, Tatsuya Higashi, Masao Kobayakawa, Tohru Shiga, Kazuhiro Takahashi**, Hiroshi Ito. Extended single-dose toxicity study of [^{211}At]*meta*-astatobenzylguanidine in normal mice in preparation for the first-in-human clinical trial of targeted alpha therapy for pheochromocytoma and paraganglioma. Ann Nucl Med. 2025 Sep;39(9):994-1013. doi: 10.1007/s12149-025-02065-0. * 責任著者
2. Tianzhen Ye, Huan Ma, Guofeng Qu, Weihao Liu, Ruitong Hou, Shilong Shi, YuyingYu, Songji Zhao, YuanyouYang, JialiLiao,NingLiu, andFeizeLi. Multivalent^{211}At-Radiolabeled Fibroblast Activation Protein Inhibitors for Targeted Alpha-Therapy of Glioma. Mol Pharm. 2025 Sep 1;22(9):5697-5708. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5c00989.

代表的な学会発表

1. 趙松吉，粟生木美穂，趙景敏，右近直之，西嶋剣一，鷲山幸信，高橋和弘，伊藤浩，立花太郎，織内昇，池添隆之．ヒト化急性骨髄性白血病マウスモデルにおける血液および骨髄病理組織学的病態に基づく ^{211}At-CD82 の精密医療．第 65 回日本核医学会学術総会．2025 年 11 月 13－15 日．京都
2. 趙松吉，城寶大輝，右近直之，下山彩希，西嶋剣一，山下篤，小早川雅男，織内昇，志賀哲，高橋和弘，伊藤浩．正常マウスにおける ^{211}At-MABG の拡張型単回投与毒性試験．第 65 回日本核医学会学術総会．2025 年 11 月 13 － 15 日．京都

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

特許申請

1. 発明者：池添隆之，趙松吉 *，織内昇，西嶋剣一，髙橋和弘，鷲山幸信，右近直之，近藤悠斗（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），杉山暁（東京大学） * 研究代表者
   発明名称：ヒト化抗 CD82 抗体又はその断片
   出願日：2025 年 7 月 11 日．
   出願番号：特願 2025-117536.

謝辞

本研究に多大なご協力くださった協力者に感謝申し上げます。
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・講師
西嶋剣一：福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター・講師
趙景敏：福島県立医科大学放射線医学講座・博士研究員

放射線障害時国内未承認薬剤・治療のコンパッショネートユースとその準備のための研究

研究組織

拠点機関研究者：長谷川　有史（福島県立医科大学ふくしま国際療科学センター：教授）

光武　範吏　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）

研究目的

本研究の目的は放射線障害時に有効な可能性がある国内未承認薬剤や治療法の緊急時人道的使用（コンパッショネートユース）とそのための準備を行うことである。

研究実施内容

【背景と目的】

新たな治療方法や関連する薬剤の開発が全世界で日々行われており、放射線障害医療においても例外では無い。特に危機・災害時の治療リソースが低減する時期においては、病態改善に有効な可能性が高い薬剤を、人道的見地から緊急使用する事ができれば、治療の選択肢が増え、ひいては国民の健康（医療・福祉・保健）に寄与しうることは想像に難くない。だが我が国においては、薬剤等の緊急時人道的使用（コンパッショネートユース）の体制が十分に整備されていないのが現状である。従って、「海外で使用が認められている、あるいは有効な可能性がある国内未承認の薬剤や治療法があったとしても、それを危機・災害時に人道的見地から緊急使用すること」は実質的には困難である。本邦における上記体制の不備は、危機・災害時に求められる（が日常は用いる頻度の低い）医薬品の開発・生産・備蓄・運用の全般に対して該当する課題であり、それに関わる関係者の共通の悩みであった（1、2）。

翻って国外に目を移すと、米国においては危機災害時に使用する薬剤の国家戦略的備蓄や開発保護促進が積極的に行われている。これは、米国保健福祉省（HHS: Department of Health and Human Service）の下に設置された米国事前準備対応次官補局（ASPR: Administration for Strategic Preparedness and Responses）が中心となり公衆衛生緊急医療対策医療薬品の国家備蓄を積極的に行い、危機時に運用できるような国家戦略に基づくものである（2）。最近では、2022 年 10 月 4 日に、Romiplostim（Nplate®）に対して ASPR が国家備蓄を宣言した（3）。これは、放射線・核物質による緊急事態発生後の救命対策を強化するための長年にわたる継続的な取り組みの一環として、米国保健福祉省が Amgen USA 社から成人および小児患者の急性放射線症候群に伴う血液細胞の損傷の治療に承認されている Nplate® を購入したものである。急性放射線症候群（ARS：Acute Radiation Syndrome）は、おおむね 1 Gy 以上の高線量放射線を高線量率（単位時間当たりの放射線量が高値であること）で被ばくした際に生じる多臓器不全症候群であり、急性放射線症候群の症状には、血小板数の減少による血液凝固障害が含まれ、制御不能な生命を脅かす出血を引き起こす可能性がある。放射線誘発性出血を軽減するために、Nplate® の血小板生産促進に期待したものである。

このような対策は､緊急時人道的使用（コンパッショネートユース）使用頻度は少ないが希少疾患の治療に必須である、いわゆる orphan drug 製品に対しての対応と共通する点があると我々は考えていた。すなわち、その供給を維持し、国外からの輸入・備蓄と危機時の適用を確保する体制整備は、先行きが不透明な現代社会の健康危機管理に必要なのではないかと考えた。また我々は、福島第一原子力発電所の廃炉作業現場の前線医療機関とそれを支援する医療機関に所属しており、2011 年に発生した福島第一原子力発電所事故後より現在まで、放射性物質・核物質というハザードに日々対峙し、被ばく・汚染を伴う、あるいはその可能性があるあらゆる傷病者の実診療に従事してきた。日々の東京電力福島第一原子力発電所廃炉担当者との連携・協調の中で、現在の廃炉作業が直面している放射線リスクと事故発生可能性が高い事象についても、具体的な情報提供を受ける事が可能な立場にあった。

上記のような背景から我々は、放射線障害時に有効な可能性がある国内未承認薬剤や治療法の緊急時人道的使用（コンパッショネートユース）とそのための準備を行うことを目的に本研究を計画した。

【方法】

1） 放射線障害が発生しうる状況想定の抽出
　我が国が直面する放射線障害リスクを抽出するために、福島第一原子力発電所廃炉作業における放射線リスクを参考としてそのリスクを抽出する。
2） 放射線障害に有効な未承認薬剤や治療法の検索抽出
3） 放射線障害リスクと放射線障害に有効な未承認薬剤や治療法のマッチング
　上記 1)、2）を有効・実効性の観点からマッチングして研究対象とする。
4） コンパッショネートユースのための方法論の確立
　研究計画を立案する。
　次に、臨床研究法に沿った方法論を確立する。具体的には、臨床研究審査委員会の審査・承認を受け、特定臨床研究として jRCT に登録を行う。
5） 危機・災害発生までの待機
　薬剤備品等を国内に準備し、必要なら国外からの輸入措置を講じる。適切な施設において事象発生まで維持管理を行い待機して、危機・災害事象発生に備える。

【結果】

1）放射線障害が発生しうる状況想定の抽出
　廃炉作業工程を検証し、作業員や関係者において放射線障害が発生しうる以下の 2 つの状況を抽出した（4）(5)。
　①状況 A:　汚染水の処理作業に伴う放射線リスク（β 核種による体表面汚染）
　②状況 B:　燃料デブリ取り出しに伴う放射線リスク（α 核種の体内取り込み）
2）放射線障害に有効な未承認薬剤や治療法の検索抽出
　放射線障害の予防や治療に有効な可能性のある薬剤として以下を抽出した。

a. rIL-12（6）

　インターロイキン 12（以下、「IL-12」）はヘテロ二量体型の多面的なサイトカインである。自然免疫と適応免疫の橋渡しをする免疫調節作用を持つことが知られており、ナチュラルキラー細胞の活性化、インターフェロンガンマの活性化などの一連の現象を引き起こすことがいくつかの非臨床試験および臨床試験で証明されている。そこで、IL-12 は抗がん作用を高める免疫賦活作用、腫瘍血管新生の抑制、様々な病原体に対する広域活性、傷害後の感染抵抗性の回復など、幅広い治療効果が期待されている。

　このような背景から、Libo Pharma Corp.（以下、「Libo 社」）は P6NF（リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ポロキサマー 188、pH6.0）溶液を用いて製剤化したリコンビナントヒト IL-12（rHuIL-12）である「NM-IL-12」を開発し、急性放射線障害による造血症候群（Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome: HSARS)、固形癌、血液悪性腫瘍等に対する治療薬を目指して海外で治験を実施している。また、あらたな薬効探索の一環として非臨床試験を進めているが、NM-IL-12 を全層損傷マウスモデル及び放射線複合損傷マウスモデルに対して皮下又は局所投与したところ、溶媒対照に比較して創傷治癒を有意に促進することが示された 3)。これらを基に放射線の急性被ばくにより発現する皮膚障害に対する治療剤として NM-IL-12 が寄与する可能性が期待される。

b. HOPO14-1（7）(8)

　原子力発電所事故やテロリストによる Dirty Bomb の爆発が発生した場合、負傷した皮膚からの吸収、気道からの吸入、等の体内摂取により、作業員や市民が体内に放射性汚染物質を取り込むリスクが否定出来ない。HOPO 14-1：hydroxypyridinone ligand 3,4,3-LI（1,2-HOPO）は、上記の様な過程で体内に放射性汚染物質が取り込まれた場合、被ばくから数日経過していても、キレート作用により体内から放射性物質を除去する事が可能な経口薬である。HOPO 14-1 は、既存の FDA 承認治療薬である Ca-DTPA、Zn-DTPA、およびプルシアンブルーと比較して、より多様な重金属とより強力にキレート結合する。加えて経口投与が可能（静脈注射ではない）であるため、備蓄の簡便性と緊急時の利用しやすさにおいて有用性が高いと考えられた。

3）放射線障害リスクと放射線障害に有効な未承認薬剤や治療法のマッチング

以下のマッチングを行った。

①状況 A: 汚染水の処理作業における放射線皮膚障害リスク

上記においては、β核種の体表面汚染による放射線皮膚障害の蓋然性が比較的高いと考えられた。上記に対して rIL-12 がその障害低減に有効な可能性が高いと考えられた。

②状況 B: 燃焼デブリ取り出し作業における α 核種体内取り込みリスク

燃料デブリ取り出しにおいては α 核種の体内取り込みの可能性が否定出来ず、それによって生じうる放射線障害防止のために HOPO14-1 投与が有効な可能性が高いと考えられた。

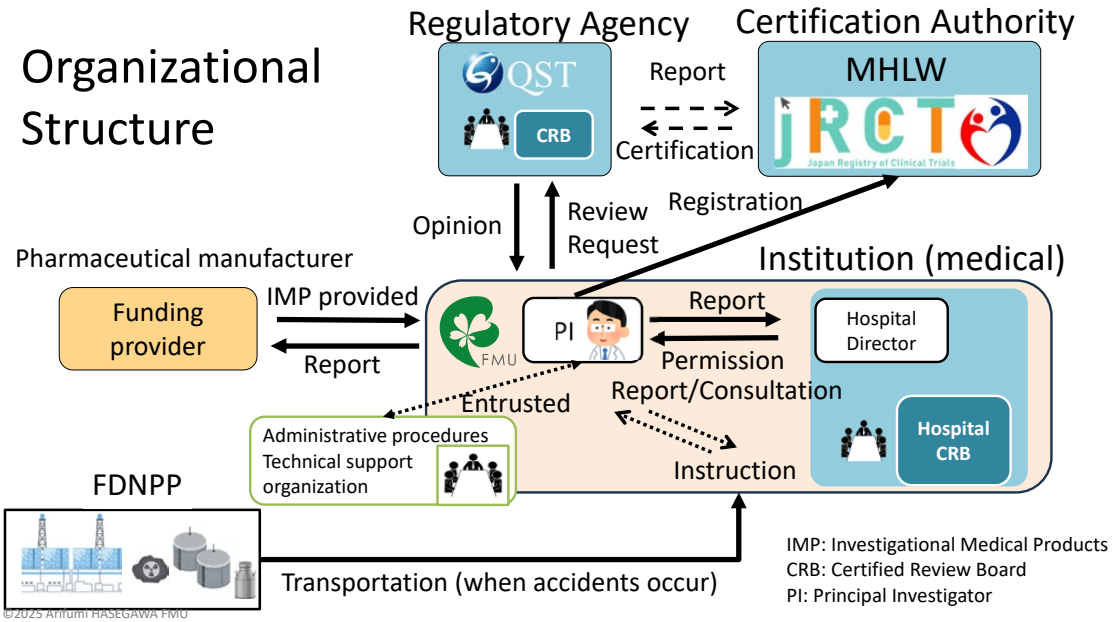
4）コンパッショネートユースのための方法論の確立

①状況 A: 汚染水の処理作業における放射線皮膚障害リスク

量子科学技術研究機構の認定臨床研究審査委員会の承認を受けた（整理番号 L22-010）。

次に、NM-IL-12 を用いた特定臨床研究を jRCT に登録した（jRCTs031230407）

本事業の組織図を以下に示す（下図）。



このうち本年度は、上記の輸入実務と併せて、上図の Institution, Pharmaceutical manufacturer, TEPCO の各ステークホルダーが一堂に会して、国際共同研究キックオフ会議を執り行った（2026 年 3 月 10 日開催）。（下図）



福島311震災十五週年，台日美攜手核災醫療。

②状況 B: 燃焼デブリ取り出し作業における α 核種体内取り込みリスク

米国開発担当者と WEB 会議による情報共有を行った（2024 年 8 月 7 日開催）。

上記会議での課題を踏まえて、HOPO-FMU Information Exchange Meeting を東京電力福島第一原子力発電所において開催した（2025 年 6 月 19 日開催）。（下図）



5）危機・災害発生までの待機

①状況 A: 汚染水の処理作業における放射線皮膚障害リスク

現在は当該薬剤の輸入手続き中である。2027 年上半期までには国内に輸入を行う計画である（9）。

②状況 B: 燃焼デブリ取り出し作業における α 核種体内取り込みリスク

具体的な研究計画立案のために、当該薬剤の入手方法について検討を行っている。

【考察】

福島第一原子力発電所における廃炉作業において、現在作業員が直面する蓋然性が高い状況として、2 つの状況が抽出され、それらから生じうる放射線障害とそれに有効な薬剤を抽出した。上記のうち、β 核種の体表面汚染による放射線皮膚障害を低減するために、国内未承認薬剤である NM-IL-12 の投与体制を整備するため、臨床研究法に沿った特定臨床研究の準備を行った。原子力災害事象を含む危機・災害事象は発生予測が不可能なため、当該薬剤を治験登録して運用する方法は非現実的である。また、先進医療 B、個人輸入の 2 つの方法においても組織的財政的実現可能性が低いと考えられる。従って、現在の法令においては、特定臨床研究の枠組みを応用して、危機・災害発生前に国内に当該薬剤を備蓄しておく以外に緊急時のコンパッショネートユース実現は困難と考察した。

国外からの医薬品輸入においては、輸出・輸入国間での臨床研究に関する法令・指針の違いには留意を要すると考えられた。本事業の状況 A においては、特定臨床研究の枠組みが、輸出国の法令・指針の枠組みとして存在しないために、輸入を支援する組織との契約手続きが複雑となっている点は、今後の同様の事業において事前に十分に関係者間で共有されるべきであると考えられた。

昨今の不明確・不安定な国際情勢からは、当該研究を通じた危機への意識啓発と準備は、新規性があるのみならず、行政的・社会的にも意義あるものと考えられた。

今後の展望

1. 対象薬剤の拡大

本研究の枠組みを応用することで、多様な核種・事故想定における放射線リスクにも対応が可能な緊急時使用薬剤や治療法の選択肢幅を拡大してゆきたい。

2. 対象施設の拡大

本研究を福島第一原子力発電所の廃炉現場から、国内多施設に展開することで、将来的には人道的見地からの緊急時薬剤使用やその治療法を広く提供できるような体制構築を目指したい。

発表論文

なし

代表的な学会発表

・長谷川有史，日本放射線影響学会キャッチアップセミナー　講演，2024 年 6 月
・長谷川有史，第 31 回日本排尿機能学会　絆講演 2.，2024 年 9 月
・長谷川有史，日本放射線影響学会第 67 回大会，第 12 回日本放射線事故･災害医学会 年次学術集会合同大会　特別講演，2024 年 9 月
・長谷川有史，第 13 回日本放射線事故・災害医学会　パネルディスカッション，2025 年 9 月
・長谷川有史，日本放射線影響学会第 68 回大会／第 6 回アジア放射線研究会議（JRRS/ACRR2025）合同大会，第 7 回放射線災害・医科学研究拠点　ワークショップ，2025 年 10 月

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

・jRCT 登録（ jRCTs031230407）
・SETN 三立新聞網，福島 311 震災十五週年　台日美攜手核災醫療，https://www.setn.com/News.aspx?NewsID=1806374&from=search&key= 福島 311 震災十五週年

【参考文献】

1. 田辺正樹．感染症危機対応医薬品等の利用可能性確保に関する研究 2021 [Available from: https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/159873.
2. 齊藤智也，竹内勤．米国の対バイオテロリズム研究開発政策：対バイオテロ医薬品開発に向けたプログラム．感染症学雑誌．2009;83（1）:1-6.
3. ASPR. HHS purchases drug for use in radiological and nuclear emergencies [Available from: https://aspr.hhs.gov/newsroom/Pages/ARS-Oct2022.aspx.
4. 長谷川有史．オンサイト医療 – 原子力施設で誰が命を救うのか．日本医事新報．2023;5159:54-7.
5. 長谷川有史，．原子力災害 14 年目の現場から．日本記事新報．2025;5263:51-5.
6. Parhar RS, Zou M, Al-Mohanna FA, Baitei EY, Assiri AM, Meyer BF, et al. IL-12 immunotherapy of Braf(V600E)-induced papillary thyroid cancer in a mouse model. Lab Invest. 2016;96(1):89-97.
7. A First-in-Human Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics in Healthy Participants of the Heavy Metal Chelator HOPO 14-1 [Internet]. 2024. Available from: https://www.diaglobal.org/en/conference-listing/meetings/2024/06/dia-2024-global-annual-meeting/agenda/18/professional-and-student-poster-session-2?ref=ProfessionalandStudentPosterSession2.
8. First-in-human trial of oral drug to remove radioactive contamination begins [Internet]. 2023. Available from: https://www.nih.gov/news-events/news-releases/first-human-trial-oral-drug-remove-radioactive-contamination-begins.
9. JRCT [Internet]. 2024 [cited 26/09/2024]. Available from: https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCTs031230407.

新規高解像マルチオミクス解析を用いた放射線皮膚障害の機能解析

研究組織
拠点機関研究者：森　亮一　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
進藤　岳郎（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

研究目的

放射線治療における難治性皮膚障害は完治が困難である。また晩発性放射線皮膚障害は高度な瘢痕化を認める。これら病態の治療は、従来の保存療法や脂肪由来幹細胞移植を用いるが、結果は一時的であるため新規治療法の開発が急務である。近年我々は、空間マルチオミクス解析（空間トランスクリプトーム解析とシングルセル解析の統合分析）の開発に成功した。そして①治癒・瘢痕化の起点は、*Itgbl1*（*Integrin, beta-like 1*）高発現線維芽細胞であること、② *Itgbl1* はコラーゲン束形成に関与していること、③ *Itgbl1* 欠損は瘢痕化減弱を呈することを明らかにした（Kim. SE, *EMBO Repots*, 2025, PMID: 39558136）。そこで本研究では、空間マルチオミクス解析を更に深化させた新規高解像空間トランスクリプトーム解析を独自に開発して放射線皮膚障害の分子メカニズムの解明と新規治療法の開発を試みる。

研究実施内容

1. 実験方法

1-1　放射線皮膚障害モデルマウスの作製

マウス背部を除毛後、X 線照射（40 Gy）を行い、放射線皮膚障害モデルマウスを作製した。具体的な手順を以下に示す。8 週齢の雄 C57BL/6J マウスについて、照射前日に背部被毛を剃毛した。照射直前に、3 種混合麻酔薬（MMB：メデトミジン、ミダゾラム、ブトルファノール）を用いて麻酔した。麻酔深度は、実験中、正向反射の消失、つま先つまみ反射（足趾反射）に対する逃避行動の消失ならびに呼吸パターンを指標として評価した。麻酔中および回復期には MMB 投与に伴う低体温を最小限に抑えるため、白熱灯などを用いた能動的保温を行った。

麻酔後、マウスを腹臥位に固定し、尾部近傍の背部皮膚 1 cm^2 のみを照射野として露出させ、その他の部位は鉛遮蔽により保護した状態で X 線照射を行った。照射条件は線量率 0.69 Gy/min、150 kV、20 mA、フィルター 0.2 mm Cu および 0.5 mm Al、照射装置は MBR-1520R-3（日立パワーソリューションズ）とした。総線量 40 Gy は、病変スコアと照射後経過時間との関係に基づき設定した（Guipaud O, *Proteomics*, 2007, PMID: 17960731）。また、連続照射による X 線照射装置への過度な負荷を避けるため 20 Gy ずつ 2 回に分け、10 分間隔で照射し、総線量 40 Gy とした。

照射数週間後、照射部位に局所的な皮膚損傷が認められ、さらに照射した 1 cm^2 領域内において腹側由来の黒色被毛の脱毛が確認されたことから、背部から腹部にかけて設定した 1 cm^2 の照射範囲に対して正確に照射されたことが確認された。その後、経時的に患部組織を摘出し、各種解析に供した。

1-2　高解像空間トランスクリプトーム解析

Visium HD（10x Genomics）は、規定領域（2 または 8 μm^2/spot）における遺伝子発現を解析可能であり、シングルセルレベルでの空間トランスクリプトーム解析が期待される。本研究では、Visium HD を用いて放射線皮膚障害部位（照射後 10 日、20 日、40 日）における機能解析を実施した。

概要を以下に示す。採取した創傷組織（10 日目、20 日目、40 日目、各 n = 1）は、4% パラホルムアルデヒド（PFA）で固定後、パラフィン包埋した。作製したホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織ブロックは、厚さ 5 μm に切片化した。組織切片はヘマトキシリン・エオシン（H&E）染色を行い、その後、組織学的画像を取得した。画像取得後、染色済切片を Visium CytAssist（10x Genomics）を用いて Visium HD Gene Expression Slides へ転移した。

転移後、FFPE サンプル用に設計されたプローブハイブリダイゼーション法により RNA を捕捉し Visium HD ワークフローに従って空間バーコード化 cDNA ライブラリを作製した。シーケンスライブラリは、DNBSEQ-G400RS（MGI Tech）を用い 43 bp + 100 bp のペアエンドモードでシーケンスした。取得したシーケンスデータは Space Ranger（10x

Genomics）を用いて解析し、空間遺伝子発現マトリックスを作成した。さらに、空間遺伝子発現データと対応する H&E 画像と位置合わせすることで、組織学的コンテキストに基づく遺伝子発現の可視化を行った。

さらなる高解像度解析を実施するため、空間バーコードを 2 μm^2/spot 単位に集約し、組織学的画像に基づいて細胞セグメンテーションを実施した。最後に、Loupe Browser ソフトウェア（10x Genomics）の自動クラスタリングアルゴリズムを用いてデータ解析を行った。

2. 結果

2-1　放射線皮膚障害モデルマウスの肉眼的観察

マウス背部の限局領域（1 cm^2）に対して X 線を総線量 40 Gy 照射することで、局所的な放射線皮膚障害モデルを作製した。照射後数日間は肉眼的に顕著な変化は認められなかったが、照射後 10 日には照射部位に軽度の皮膚障害を認めた。照射後 20 日には、放射線皮膚障害に特徴的な顕著な組織損傷が観察された。さらに照射後 40 日には痂皮の脱落が確認された。照射後 50 日まで経過観察を行ったが、通常の皮膚創傷治癒と比較して、創部の外観は完全に正常な皮膚状態に回復しているとは言い難かった。

また、照射後数週間の経過観察において、照射範囲に一致した領域で被毛の脱落が確認された。特に背部から腹部にかけての境界部では、腹側由来の黒色被毛の脱毛が観察された。これらの所見は、設定した 1 cm^2 の照射野に対して正確に放射線が照射されたことを示していた。

以上の結果から、本照射条件により局所的かつ再現性の高い放射線皮膚障害モデルマウスを作製することができた。本モデルは、放射線皮膚障害の病態解析および創傷治癒過程の分子機構を解析する上で有用であると考えられる。

2-2　高解像空間トランスクリプトーム解析

Visium HD を用いた高解像空間トランスクリプトーム解析により、放射線照射後の皮膚創傷組織における遺伝子発現の空間的分布を高解像度で可視化することができた。取得したシーケンスデータを Space Ranger により解析した結果、各時点の組織切片から多数の空間スポットにおける遺伝子発現プロファイルが得られた。さらに、H&E 組織画像との位置合わせにより、組織構造と遺伝子発現の対応関係を評価することが可能であった。

空間遺伝子発現データのクラスタリング解析の結果、組織内には複数の特徴的な遺伝子発現パターンを示す領域が同定された。これらのクラスターは、主に表皮層、真皮層の障害領域、および炎症細胞浸潤領域に対応する発現パターンとして分類された。特に照射後 10 日目の組織では、表皮層において細胞死と関連する遺伝子発現パターンが認められた。照射後 20 日目の組織では、再上皮化や炎症反応に関連する遺伝子群の発現が増加する領域が明瞭に観察された。さらに照射後 40 日目の組織では、完全な再上皮化および血管新生に関連する遺伝子の発現が比較的高い領域が認められ、組織リモデリング過程が進行している可能性が示唆された。

通常のクラスタリング解析ではシングルセルレベルでの解析は困難である。そこで、2 μm^2/spot に集約した高解像度データに基づいて細胞セグメンテーションを行った。その結果、単一細胞レベルに近い空間分解能で遺伝子発現分布を解析することが可能となった。特に再上皮化領域においては、遺伝子発現パターンをより明瞭に可視化することができた。

以上の結果から、Visium HD を用いた高解像空間トランスクリプトーム解析は、放射線皮膚障害に伴う組織内の遺伝子発現変化を組織構造と関連付けて解析するうえで有用であることが示された。

今後の展望

本研究により、再現性の高い放射線皮膚障害モデルマウスを確立するとともに、Visium HD を用いた高解像空間トランスクリプトーム解析により、放射線照射後の皮膚組織における遺伝子発現変化を組織構造と対応させて可視化することに成功した。特に、照射後の時間経過に伴い、表皮細胞死、炎症反応、再上皮化、血管新生および組織リモデリングに関連する遺伝子発現の空間的変化が明らかとなった。これらの結果は、放射線皮膚障害における組織修復過程が、特定の細胞集団および微小環境に依存して進行している可能性を示唆している。

今後は、本研究で得られた空間トランスクリプトームデータを基盤として、放射線皮膚障害の進展および創傷治癒遅延に関与する細胞集団と分子シグナルの同定を進める。特に、炎症細胞浸潤領域および再上皮化領域において特徴的に発現する遺伝子群に着目し、シングルセル解析や免疫組織染色などを組み合わせた多層的解析を行うことで、細胞間相互作用

や組織微小環境の変化を包括的に解明することを目指す。

さらに、同定された候補分子について機能解析を行い、放射線皮膚障害の病態形成における役割を明らかにする予定である。これにより、炎症制御、再上皮化促進、血管新生誘導などの組織修復過程を制御する新規分子メカニズムの解明が期待される。

最終的には、本研究で得られた知見を基盤として、放射線治療に伴う皮膚障害の発症機序の理解を深化させるとともに、放射線皮膚障害の予防および治療を目的とした新規治療標的の創出につなげることを目指す。これにより、放射線治療を受ける患者の生活の質の向上に寄与することが期待される。

発表論文

1. Kento Takaya, Yukari Nakajima, Shigeki Sakai, Keisuke Okabe, Noriko Aramaki-Hattori, Ryoichi Mori, Kazuo Kishi.
   Dendritic Cell–Associated MARCKSL1 Regulates Fibroblast Differentiation During Wound Healing.
   Wound Repair and Regeneration, 34, e70143, 2026.
2. Mariko Moriyama, Ryoichi Mori, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama.
   FoxO3a Plays a Role in Wound Healing by Regulating Fibroblast Mitochondrial Dynamics.
   Journal of Investigative Dermatology, 145, 1489-1501.e4, 2025.
3. Shimizu T, Shindo T, Ogawa H, Teranaka K, Watanabe A, Takaori-Kondo A.
   Upregulation of YY1/EZH2 and MLH1 as Therapeutic Targets for Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma.
   Cancer Science 116, 2163-2175, 2025.

代表的な学会発表

（国内・シンポジウム）

1. 森亮一
   空間マルチオミクス解析を用いた皮膚創傷治癒及び病態解析
   第 98 回日本生化学会大会，2025 年 11 月 4 日
2. 森亮一
   空間 x 1 細胞オミクスが切り拓く皮膚創傷治癒研究の新パラダイム
   第 66 回日本組織細胞化学会総会・学術集会，2025 年 10 月 26 日
3. 進藤岳郎
   血液内科からみた臓器移植：HLA eplet と抗体関連拒絶
   第 61 回日本移植学会総会（臓器横断的シンポジウム），2025 年 10 月 10 日

（国内・ポスター発表）

1. 今道祥二，森亮一
   Exploration of the biological effectiveness values of neutron beam and early biomarkers for the therapeutic efficacy of BNCT
   第 9 回放射線災害・医科学研究拠点　国際シンポジウム
2. Takumu Tsuchida, Takashi Ushiki, Hajime Ishiguro, Miho Yoshiike, Hikaru Kanome, Tatsuya Suwabe, Takayuki Katagiri, Kyoko Fuse, Yasuhiko Shibasaki, Takero Shindo, Keiichi Inoue, Tomotake Kanki, Hirohito Sone, Masayoshi Masuko.
   NIX-mediated inhibition of mitophagy leads to activation and differentiation of T lymphocytes.
   第 87 回日本血液学会学術集会，2025 年 10 月 10 日

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：高村　昇　　（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
久保田　明子（広島大学原爆後障害医療研究所：特命准教授）

研究目的

原爆被爆に関する多様多種な資料の概要を把握し、そのなかでの学術的、医学的な原爆被災・被ばくに関する調査や記録に関する資料について調査し、併せて現在それらの資料がどのような状況にあるのか（廃棄されたか、保存されているか、公開・非公開の状況など）を確認する。特に、被爆地の大学（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）を中心に、類縁研究機関や地元の医師やその組織などの資料にも留意し、現時点での状況を明らかにする。また、視座としては、福島第一原発事故に関するアーカイブズへのコンテキストも探る。

研究実施内容

原爆投下から 80 年の 2025 年と福島第一原発事故から 15 年の 2026 年 3 月を迎えることとなった本年は、本研究においては非常に重要な機会となった。キーワードは「周年」である。

特に原爆は、80 年という長さによる被爆者の高齢化から例年以上に注目を集める状況であった上、2024 年の日本被団協のノーベル平和賞受賞や核兵器使用が危ぶまれる不安定な国際情勢も後押しする形で、非常に多く話題に上がった。こういった話題性の高まりは、新しく資料が発見される機会となった。例えば、連日のようにされる報道などでリマインドされた被爆地、被爆者、またその家族や関係者などは、これまであまり関心を持たずにしまっておいた被爆の資料について、「もしかしたら価値があるのではないか」と被爆資料へのリマインドを促される。これは実際、報告者が体験している。本年度は、大なり小なり、被爆資料に関する問い合わせが多く見られた。個人資料の場合もあるが、例えば、広島原爆関連で言えば、報告者が調査を実施したのは、広島にあった陸軍関係の病院のカルテである。調査中であり、守秘義務があるため、具体的には書けないが、少し様相を記す。

軍都であった広島には戦前から多くの軍関係者が一時的／中長期の滞在があり、そのため多くの重要な軍病院が建設されていた。例えば、広島赤十字病院（現在、広島赤十字･原爆病院）は 1939 年に設立されたが、被爆地に近いところにあったにも関わらず、コンクリート製の病院は残り、被爆直後から重要な救護所として機能した。この、広島赤十字病院を含むその他の陸軍病院の、戦前から始まり、被爆を経験し、戦後まで続く、外来や入院のカルテの存在が確認された。これは現在、広島県内には無く、報告者は原所蔵地への調査を実施し、且つ関連の調査を行った。

軍病院は一見、学術機関との関係がわかりづらいが、軍病院に配置される軍医は、当時の帝国大学系の医学部で研究に従事した、高度な技術や知見を持った医師が多い。特に軍病院は戦時を想定した研究を行い、戦前期には欧米各国に留学した医師が多くいた。そして彼らは、軍医になってからも、母校かどうかに関わらず、帝国大学系医学部への出入りがあったことが確認される。例えば、広島に関して言えば、京都帝国大学、九州帝国大学といったところにある意味籍を持つ医師が多くいた。また、軍部であることから、その医療記録の厳密な点は、記録性、エビデンスとしての信頼性も高い。そこに優秀な軍医の所見がある、また被爆前から被爆後まで連続した医療記録がある、ということは、原爆被爆の医療について、これから新しく、多くの知見を見出せる可能性が高い。そういった点で、これらの資料は重要であると考え、可能な限り調査を行った。

なお、「原爆の被災者の人数」というのは、ずっと問われる、社会的関心がとても高い問いであるが、これはまた、明確な答えを出すことは恐らく難しい。特に把握できていないのが、県外からやってきた一時滞在の軍関係者の被災状況である。広島市や広島県内に戸籍を持たない彼らに関する被災状況、医療状況の把握は大変困難であるが、上記の軍病院のカルテ等記録類は、この未解明の部分に少し具体的な事実を示すことができると考える。原爆は被爆地だけの被害ではなく、戦争はセンチだけのものではない、ということの重要な根拠にもなり得ると考える。

この広島の事例を調査するなか、長崎の大村海軍病院の重要性にも気が付いた。長崎市から離れた大村にある軍関係の

病院であるが、多くの被爆者が運び込まれたこと、またほぼ爆心地で被災した長崎医科大学（現・長崎大学医学部）が被爆直後に移転した点でも重要である。ただ、本年度はこの問題に取り組めなかったので、次年度に調査を開始したい。

なお、以下は、別のトライアングルプロジェクトの研究課題（原爆被爆者の医療統合アーカイブズの構築に関する研究）に深く関連する課題ではあるが、本研究にも関連するので、触れておきたい。

本年度の被爆 80 年を受け、以前からあたためていた、広島と長崎の双方の協力による取り組みを、本年は実施した。内容は、広島大学原爆放射線医科学研究所附属被ばく資料調査解析部の報告者と、長崎大学後障害医療研究所資料収集保存センターの横田賢一先生、三根眞理子先生との協同による資料展示「グビロか丘の祈り、フェニックスの誓い」である。これは、本研究のテーマに掲げる、「学術研究機関における資料問題」に密接に関係する。



本展示の主なコンセプトは、

（1）原爆被爆の医学的課題について、広島と長崎を合わせて検討し、社会発信する

（2）被爆地の大学（研究機関）が、被爆後からどのように被災者・被爆者と向き合い、どのような研究調査を行って成果を求めたか、をわかりやすく示す。

（3）特に、あまり取り上げられる機会がない、被爆者に関する情報の蓄積と保存の問題、被爆者に関するデータベースについて展示し、多くの皆様に知っていただく機会を設ける。

であるが、本研究では特に、（2）と（3）に関連がある。

この展示の企画・運営のなかで、テーマに合わせて、改めて、広島大学（原爆放射線医科学研究所）と長崎大学（原爆後障害医療研究所）に所蔵される資料の調査や分析を行い、普段は一般にあまり説明しない被爆者に関するデータベースについて、わかりやすく説明することを模索した。なお、その分析等は、報告者にはその学術がないため、報告者と所属が同じの、計量生物分野の吉永信治教授にお願いした。

この展示の企画・運営は、本研究においても重要な影響があったと考える。

まず、これまでの医学的な調査研究において、広島だけ、長崎だけ、といった発想を取り払い、広島と長崎で共通するもの、協同したもの、異なるもの、それぞれに特徴的なもの、といった点に留意して、資料を中心とした調査を行った。

また、ふだん並べてみることが無い、原爆投下直後、初期の被爆者調査票において、広島の調査票（「京大資料」（京都帝国大学医学部による、被爆直後に広島で行った調査の際の個票類））と長崎の調査票（長崎医科大学教授の調来助による調査票、1945 年秋、長崎にて実施）の質問項目に共通点、類似点があることに改めて気が付いた。この共通点、類似点は、当時のアメリカでの医学的観点が含まれている可能性が高いことが予測される。広島のほうは、実施が、1945 年 8 月末（占領前）からのもので、敗戦確定後にアメリカの影響をうけたとは考えにくい。長崎は占領後のもので、恐らくアメリカの指令のもとで実施されたと考えられるので、同国の影響があることは自然である。しかしながら、こういった事情の異なる 2 つの調査票に似た形があるという点は、当時の学術研究の日本のレベルなどからいっても興味深い。こういった発見は、今回、広島と長崎の学術的な調査票を並べるまで気が付かなかった。この経験から、こういった視点でみることは、本研究の主題として重要であると考える。今後は、この件の調査を進めるとともに、まだほかにもこういったことが無いか、調査を続ける予定である。

上記（3）については、展示の企画・運営を一通りこなしたところで気が付いたことがあった。つまり、被爆地の大学の役割の重要性が、この、被爆者調査の蓄積、データベースの構築と運営にこそある、という点である。

被爆者の問題は、医学的な分野でも、特に疫学的な調査が基盤となるが、一方で、あまりにも大きい過酷な被害であったため、まず、原爆投下の日の状況を研究のために把握することが難しい。それには、長い時間と地味であるが、途切れ

ずに行うデータ入力やその確認作業などがある。いわば、「研究体制を整備するための準備と、それを可能とする調査研究」である。

被爆者・被災者の生涯にわたる医学的な情報の収集とデータ化も医学の研究において重要である。これは、被爆者との正しいコミュニケーションの継続を第一に、皆様から頂いた情報を正しく格納し、例えば移り変わるコンピューターや周辺機器の適切な媒体変換を実施する努力を絶え間なく、長くやっていく必要がある。

いわば、こういった被爆者の方々からいただく貴重な情報・データを、現代や今後に生かすため、「適切に」、「媒体等の不具合を防ぎ」、「日々増加する、大量の情報の保全」を「学術的正しさ」を背景に、「長期に運営する」ということが重要であるが、こういったことができるのは、大学・研究機関が担うしかないと考えるし、あるいは、これは被爆地の学術研究機関の責務である、と考える。

原爆被爆者に関する情報・データを収集し、データベースを構築することは、個人情報、プライバシーの保護は言うまでもなく重要な問題となる。それは場合によっては「秘密主義」のようなネガティブな観点で見られる。また、一般的に多く活用されないので、社会の理解を得ることがときに難しい場合がある。歴史的にいくつかの過酷な放射線による被害を経験している日本では、そもそも、放射線の問題に敏感な側面がある。当然ながら、多くの利益を得るような仕組みは基本的に無し、そういった、その学術に社会的評価を得るには難しい部分があるところを担うのは、やはり、公正で公的な態度を持つ大学・研究機関に期待されると考える。そしてそれはまた、国などの支援をうけなければ、その継続は難しい。

そういった、重要ではあるけれども、非常に難しい上記のような状況を担保していくことができ、且つ、社会発信の方法を提供できるのが、研究機関における原爆被ばく学術資料であるのではないか、と考えた。

今後の展望

本年度は、通常とは違う周年の 1 年であり、得ることが多かったことは既に述べたが、一方で、資料展示活動などに多くの時間を割いたり、多くの問い合わせに対応することで、座学的研究（収集した資料の物的な部分を含めた調査の実施、関連の調査、関連文献・記録の調査など）といったことは不十分であったと反省している。また、2025 年度に新たに分かったこと、知見などの分析も十分にこなしているとは言えない部分がある。

そのため、今後は、上記の状況を改善すべく、座学的研究の時間を増やし、得た知見や資料、情報の整理に努める。

また、一方で、本年度で新たに分かった点を発展させるべく、今後も長崎大学、原爆後障害医療研究所等との共同調査研究を推進していきたい。

可能であれば、資料に関する概要的な目録データ作成の計画にも着手したい。

発表論文

久保田明子「原爆研究におけるアーカイブズ問題 :「 被爆地の学知」形成の課題」『立命館生存学研究』9，2025 年，129-133

代表的な学会発表

久保田明子「ヒロシマ医師の被爆 80 年」第 65 回原子爆弾後障害研究会　シンポジウム，2025 年

久保田明子「被爆地における原爆被災の医学研究とデータベースの構築」第 65 回原子爆弾後障害研究会，2025 年

久保田明子「ELSI, Hiroshima University, and the Atomic Bomb」第 275 回原医研セミナー，2025 年

久保田明子「被爆 80 年で検討した広島の原爆医学」第 9 回　広島医史学研究会・岡山医学史研究会　合同学術集会，2026 年 1 月

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

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：センター長）
吉永　信治（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）
廣田　誠子（広島大学原爆放射線医科学研究所：助教）
協　　力　　者：中山　千尋（福島県立医科大学医学部公衆衛生学講座：博士研究員）

研究目的

本研究は、福島第一原子力発電所事故後に継続して存在する放射線に関連する不安について、その背景要因を明らかにし、不安の軽減に資する情報提供のあり方を検討することを目的とする。

放射線に関する不安には、実際の健康影響に対する懸念だけでなく、遺伝的影響や社会的影響に関する認識が含まれる。これらの不安の一部は、科学的知見によって裏付けられたリスクを超えて形成されている可能性があり、個人の健康や社会的活動に影響を与えるだけでなく、風評被害の一因ともなり得る。

これまでの研究から、放射線に関する知識と不安との関連が示されているが、単なる知識量ではなく、特定の事項に関する誤った理解が不安と関連する可能性が示唆されている。本研究では、知識、情報源、メディア利用、心理的特性等を統合的に捉え、不安の形成過程をモデル化することを目指す。

さらに、郵送調査とインターネット調査を組み合わせたデータ、および追跡調査データを用いることで、不安の分布だけでなく、その変化可能性についても検討し、効果的な介入方策の提案につなげる。

研究実施内容

(1) 既存データの活用

本研究では、2016 年に実施された「健康と情報についての調査」を既存データとして活用している。本調査には、放射線に関する知識、不安（複数項目）、情報源、メディア利用、および自由記述欄が含まれており、放射線不安の背景要因を多面的に検討可能なデータである。

これまでに当該データを用いた解析により、次世代影響への不安と放射線に関する知識との関連について検討を行い、特に誤った理解が不安と関連する可能性が示唆されていることを報告している（廣田ら，2023）。また、「わからない」とする回答は不安の程度と明確な関連を示さず、関心の低さを反映している可能性が考えられる。

さらに、情報源の信頼およびメディア利用と不安との間にも関連がみられ、特にインターネットを中心とした情報取得との関連が示唆されるとともに、公的機関や専門家への信頼が不安の低さと関連する傾向が認められた。

加えて、自由記述欄の分析からは、不安の強い回答者ほど記述量が多く、不安の内容として将来への懸念や不信感などが表出する傾向がみられ、不安の質的側面の把握に有用であることが示唆された。

一方で、これらを統合的に捉えた解析は未だ十分とはいえず、放射線不安の形成過程を統合的に理解するための検討を引き続き進めていく。

(2) 新規調査の実施と解析状況

本研究では、2024 年度に新たに郵送調査（対象者 3000 名、回収数 1671 名、対象地域：福島、関東、関西）およびインターネット調査（回答者 940 名、対象地域：福島、関東、関西）を実施し、放射線に関連する不安およびその背景因子に関するデータを収集した。この調査は、既存調査の内容を踏まえつつ、放射線に関する不安（複数項目）、知識、情報源、メディア利用、ビッグファイブに基づく心理的特性等を含めた設計とし、不安の形成に関わる要因を包括的に把握可能な質問票を開発し実施した。

収集したデータについては、今年度にデータクリーニングおよび変数整理を行い、回答者の年齢層、居住地域、家族構成等の分布を整理し、調査対象集団の基本的な構成を把握した。インターネット調査では若年層や単身世帯の割合が高い

一方、郵送調査では比較的高年齢層や家族世帯の割合が高いなど、調査モードによる集団特性の違いが認められた。また、福島と都市部との間でも世帯構成や年齢構成に差がみられた。さらに、教育水準や科学リテラシーに関しても調査モードや地域による違いがみられ、データの解釈においてこれらの特性を考慮する必要があることが確認された。

現時点では、主に記述統計による基礎的な集計およびデータ構造の確認を行っており、今後、不安と各背景因子との関連についての本格的な解析を進める予定である。

(3) 追跡調査の実施（2025 年度）

本研究では、2025 年度に同一対象者に対する追跡調査を実施し、約 250 名から 1 年後の再回答を得た。本調査により、同一個人における放射線に関連する不安および背景因子の変化を検討可能なデータを構築した。

本データは、横断的な関連にとどまらず、時間的変化を含めた検討を可能とする点に特徴があり、放射線不安の変化過程やその規定要因を明らかにする上で重要な基盤となるものである。

現時点では、前後比較のためのデータ整備および変数定義を進めている段階であり、今後、個人内での不安の変化とその関連因子についての解析を進める予定である。

(4) 外部情報および補助的データの収集

本研究では、放射線に関連する情報環境の変化を把握するため、新聞記事データの収集を行った。具体的には、「放射線」に関連する語が見出しまたは本文中に含まれる記事について、2001 年から 2023 年までの期間を対象に、新聞社別および年次ごとの記事数を整理した。

あわせて、記事の分野分類および共起するキーワードについても抽出を行い、放射線に関連する報道内容の変遷を把握可能なデータを構築した。

現在、これらのデータの整理および集計を進めており、個人の認識や不安との関連について検討可能な基盤を整備している。

さらに、補助的検討として、放射線に関する教育内容および理解状況に関する小規模なインターネット調査（対象者 62 名、回収数 58）を実施した。先行して放射線に関する学習経験に関する質問（回答者 650 名）を行い、内容を記憶していると回答した者を対象に具体的な理解内容を収集した。

その結果、放射線に対する興味は授業後に一定程度高まる傾向が認められた一方で、授業内容の理解や記憶の定着にはばらつきがあった。特に、授業を行った主体や内容に関する記憶が不明確な回答が一定数を占め、放射線に関する個別の概念や印象に残った事項について断片的に言及する回答は一部にとどまった。

これらの結果は、放射線に関する情報提供や教育のあり方を検討する上での補助的知見として、主たる調査結果の解釈に活用する予定である。

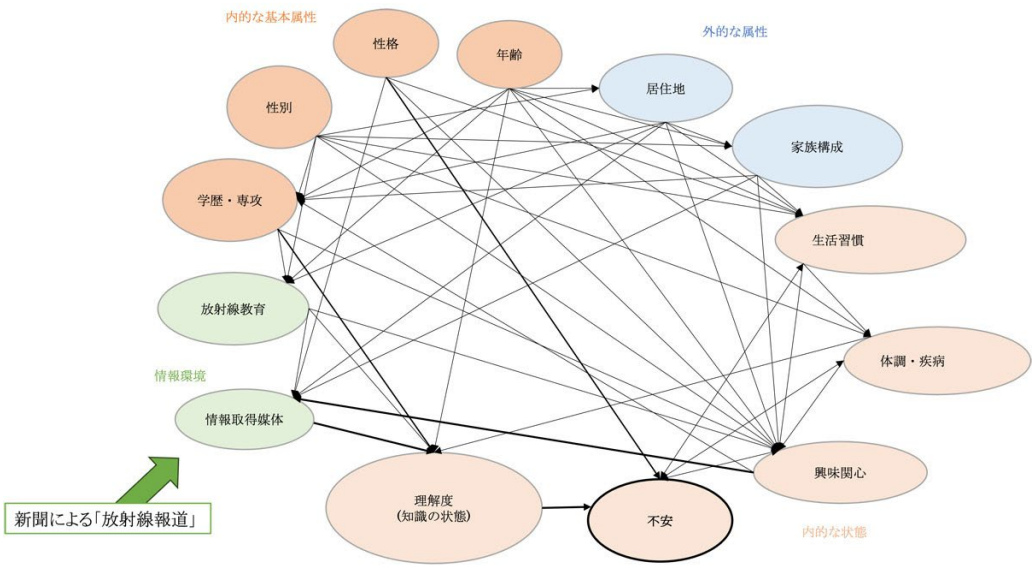


図 1　放射線不安の形成過程に関する概念図

本研究における放射線不安の形成過程の概念枠組みを図 1 に示す。

なお、今年度前半は産前・産後休業および育児休業期間にあたるため研究活動は限定的であったが、復帰後に新規調査データの整理および基礎的集計を進めるとともに、追跡調査を実施した。

今後の展望

(5) 今後の展望

今後は、これまでに整備した既存データおよび新規調査データを用いて、放射線に関連する不安の形成過程について図 1 に示す概念枠組みに基づき統合的な解析を進める。

まず、基本属性やビッグファイブに基づく心理的特性といった個人の基盤的要因に着目し、放射線に関する知識や理解の状況（誤答および「わからない」回答を含む）との関連を整理し、不安との関係を明らかにする。

次に、メディア利用、情報源の信頼、放射線に関する学習経験等を含む情報環境に着目し、これらが不安の形成に与える影響を検討する。

さらに、新聞記事データ（2001 年～ 2023 年）を用いて、放射線に関連する報道量やトピックの変化を整理し、個人の認識や不安との関連を外部環境の観点から検討する。

また、既存調査における自由記述欄については既にテキスト解析を実施しており、不安の質的側面の把握に活用する。

加えて、補助的に実施した小規模なインターネット調査の結果から、放射線に関する理解や記憶の定着にはばらつきがあることが示唆されており、これらの知見も踏まえ、調査結果の解釈を補強する。

さらに、追跡調査データを用いて、同一個人における不安の変化とその関連因子を分析し、どのような条件下で不安が変化または維持されるかを明らかにする。

これらの結果を統合することで、放射線に関連する不安の形成過程を多面的にモデル化し、対象集団の特性や情報環境に応じた効果的な情報提供方策の提案につなげることを目指す。

発表論文

なし

代表的な学会発表

Correlates of Radiation Anxiety: The Influence of Personality, Educational Background, and Information Source Preferences in Fukushima and Two Central Urban Areas., 廣田誠子，中山千尋，吉永信治，安村誠司，日本放射線影響学会第 68 回大会 / 第 6 回アジア放射線研究会議，2025 年 10 月 23 日，通常，英語，日本放射線影響学会，広島

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：准教授）
折田　真紀子（長崎大学原爆後障害医療研究所：准教授）
保田　浩志　（広島大学原爆放射線医科学研究所：教授）

研究目的

本研究の目的は EU 主導による「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、福島第一原子力発電所事故における福島県内の帰還を進めている自治体の自治体住民を保健医療従事者が支援を円滑に実施するために、我々は支援に活用できるデジタルツールの開発を進めている。福島県内の帰還を進めている自治体住民と保健医療従事者の双方がこのデジタルツールを活用することにより、円滑で迅速な支援を可能にする事を目指している。

研究実施内容

【背景と目的】

本研究は、2017 ～ 2020 年度にかけて、原子力災害に関する住民支援を目的とした SHAMISEN-SINGS プロジェクト（EU からの研究費）と協力して、原子力災害と関連するステークホルダー（利害関係者）と住民を結びつけるデジタルツールの推奨事項を示してきた[1)]。SHAMISEN-SINGS プロジェクトの推奨事項として、デジタルツールの機能は放射線防護と健康管理の項目の重要性だけでなく、デジタル上のコミュニケーションや情報セキュリティの問題性が挙げられた。さらに、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、原子力災害における住民のデジタルツールに関するニーズ調査を実施するとともに、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[2–7)]。このような流れを受けて、本研究の開発したアプリは、「みまもる健康アプリ」として、放射線記録と日記機能を含む健康記録の 2 つの機能を含んでいた。このように、放射線と健康を 1 つのアプリとして示したのは、国内においては先端的、独創的な研究であった。そして、本研究は、パイロットスタディとして、2021 年度～ 2023 年度にかけて、地域住民にユーザーとして参加してもらい、アプリの機能を評価してきた[8)]。ここから、本研究は、帰還住民、保健関係者や医療従事者などの支援者より意見を聴取して、帰還住民へどのようなフィードバックが実施可能なのかアプリ利活用に関する具体的な方針を、パイロットスタディを通して実施してきた。

さらに、2021 年度～ 2023 年度のアプリへの改善点を参加者から募り、2024 年度には、アプリの大規模な改修を実施した。従って、2023 年度までのパイロットスタディ時の使い勝手は、アプリ改修以降、大きく変わっている可能性がある。

よって、本報告は、「みまもる健康アプリ」の改修前後における参加者の参加者の属性に関するアンケート調査の項目とアプリ機能の利用傾向を比較して、アプリ改修の参加者への影響を把握することを目的とする。ただし、本報告までのアプリ改修後のパイロットスタディの実施期間は短いため、予備的な段階の解析結果となる。今回の解析結果は、2026 年度の本研究の方向性を検討するための情報提供となる。

【方法】

本研究の「みまもる健康アプリ」のパイロットスタディは 2021 年 4 月から 2025 年 3 月まで実施された。そのうち、2021 年 4 月から 2024 年 3 月まではアプリ改修前として、2025 年 1 月から 2026 年 3 月までをアプリ改修後と期間を 2 つに分けた。2024 年 4 月から 12 月までは、我々のアプリの改修期間として、パイロットスタディを休止した。

全期間において、我々のパイロットスタディの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も本アプリのパイロットスタディの参加者とした。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、学歴、健康アプリの利用経験であった。加えて、我々は「みまもる健康アプリ」のパ

イロットスタディの参加者へ５段階にて、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。

本研究の改修されたアプリは、図１の通りで、カレンダー機能を最上段に設置する事で、日記機能や健康関連の記録の機能へ簡単に移動できるよう工夫した。実際に、放射線記録の機能は４項目あったが、放射線記録の大項目アイコンを作成した。これにより、このアイコンをタップすることにより、放射線記録機能の４項目を選択できるように変更した。



図１　みまもる健康アプリ改修後のアプリ機能一覧

また、図１の体調の生活の機能は、主要な項目のみ画面にアイコンを設置して、マイナーな項目は一つのアイコンへ集約した。このように変更することで、スクロールして目的の機能へ移動する手間を省き、ユーザーにとって、利便性の高い画面配置へ改修した。加えて、改修前の意見から、服薬の記録の機能を新規で追加した。

本研究では、我々は各々の参加者へ図１の「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）端末を貸し出し、利用日数を算出した。「みまもる健康アプリ」の機能は、大きく分けて３項目であり、放射線記録、体調と生活の記録、連絡と通知になる。本報告での「みまもる健康アプリ」の利用傾向について、放射線記録の件数の定義として、外部被ばく線量検索件数と内部被ばくの記録件数の２項目を総合した。また、体調と生活の記録件数の定義として、体重の記録と血圧の記録、体温の記録、服薬状況の記録、運動の記録、睡眠の記録、日記（よかったこと）の７項目を総合した。「みまもる健康アプリ」の利用件数は、下記の式１、式２の通りに参加者毎に算出した。

放射線記録の件数の定義

放射線記録の件数（件 /30 日 /1 項目）

＝アプリ各項目の利用件数÷スマホ端末の利用日数÷ 2 項目× 30 日・・・・・・(式 1)

体調と生活の記録件数の定義

体調と生活の記録件数（件 /30 日 /1 項目）

＝アプリ各項目の利用件数÷スマホ端末の利用日数÷ 7 項目× 30 日・・・・・・(式 2)

統計解析として、参加者の属性毎における改修前後の比較では、χ^2 検定を利用した。また、参加者のアプリの利用日数、アプリ改修前後の放射線記録の件数や体調と生活の記録件数の２群間比較では、ウィルコクソンの順位和検定を用いた。

統計解析ソフトは JMP v14.3.0（JMP Statistical Discovery LLC, NC, USA）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）。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】

全参加者数は 75 名であった。参加者のアプリの利用日数（中央値［25 パーセンタイル -75 パーセンタイル ］）は、13.0［5.0-24.0］日であった。そのうち、改修前後における参加者のアプリの利用日数は、改修前が N=61 で 16.0［5.5-25.5］日、改修後が、N=14 で、4.0［1.0-24.5］日であった。この傾向は、ウィルコクソンの順位和検定で p=0.004 であり有意差が認められた。つまり、改修前後における参加者のアプリの利用日数は、改修後で有意に短い傾向にあった。

次に、表 1 には、参加者における参加者の改修前後における属性と放射線と健康に関する不安に関する傾向を示す。改修前後において、福島県浜通り地方の居住地域の参加者は改修前の方が、改修後よりも χ^2 検定で有意に割合が多かった（p=0.004）。しかし、それ以外の 6 項目（性別、年代、学歴、健康アプリの利用経験、自身の放射線に関する不安、自身の健康に関する不安）において、改修前後で割合に有意な傾向がみられなかった。

表 1　参加者の改修前後における属性と放射線と健康に関する不安に関する傾向

項目		改修前 N（%）	改修後 N（%）	p 値
	参加者数（75 名）	61（81.3）	14（18.7）	−
居住地域	福島県中通り地方と会津地方	17（27.9）	10（71.4）	0.004
	福島県浜通り地方	44（72.1）	4（28.6）	
性別	男性	26（42.6）	9（64.3）	0.234
	女性	35（57.4）	5（35.7）	
年代	20 歳代～ 40 歳代	35（57.4）	5（35.7）	0.234
	50 歳代以上	26（42.6）	9（64.3）	
学歴	高校、短大、専門学校	35（57.4）	7（50.0）	0.767
	大学、大学院	26（42.6）	7（50.0）	
健康アプリの利用経験	なし	34（55.7）	8（57.1）	1.000
	あり	27（44.3）	6（42.9）	
自身の放射線に関する不安	ない、あまりない	47（77.1）	11（78.6）	1.000
	どちらとも言えない、少しある、ある	14（22.9）	3（21.4）	
自身の健康に関する不安	ない、あまりない	25（41.0）	9（64.3）	0.143
	どちらとも言えない、少しある、ある	36（59.0）	5（35.7）	

図 2 には、参加者の改修前後におけるアプリ機能で放射線記録と体調と生活の記録の 30 日間当たりの利用件数（件 /30 日間 1 項目）を示す。図 2 の参加者数は、改修前が 61 名、改修後が 14 名であった。放射線記録において、改修前の 30 日間の利用件数が、改修後の利用件数よりも有意に高い傾向を示した（p=0.001）。しかし、健康の記録では、改修前後で 30 日間の利用件数で有意な傾向を示さなかった。

【考察】

本報告は、アプリ改修後のパイロットスタディの実施期間が短く、対象者数も少ない上に属性も異なるため、予備的な段階の解析結果となる。従って、今回の結果のみでアプリ改修前後を比較して改修の有用性を評価することはできない。本報告は、2026 年度のパイロットスタディの方向性を検討するための情報を提供するという位置づけである。

結果から、福島県浜通り地方の参加者数がアプリ改修前と比較して改修後で少なく、放射線記録の利用が少ない傾向にあることが分かった。先行研究で、福島第一原発周辺の自治体の住民は空間放射線量の情報を、他の地域の住民よりも重要視している点が明らかになっている[4]。よって、アプリ改修後のパイロットスタディの方針として、2026 年度以降は福島県浜通り地方に居住をしている参加者のより積極的なリクルートが必要である。

また、本報告ではアプリ改修前後の使い勝手の数値的な評価の解析はしていないが、改修前のアプリ機能の使い勝手の数値的な評価として、2021 年度から System Usability Scale（SUS）スコアを使用してきた。SUS は、システムの使い勝

手を簡単かつ定量的に評価する、10 個の定められた質問を提示し回答してもらう方法である[9]。SUS スコアは 100 点満点でシステムの使い勝手を点数化する。今後の検討では SUS スコアを用いて、アプリ改修の効果として、使い勝手の変化を評価する。

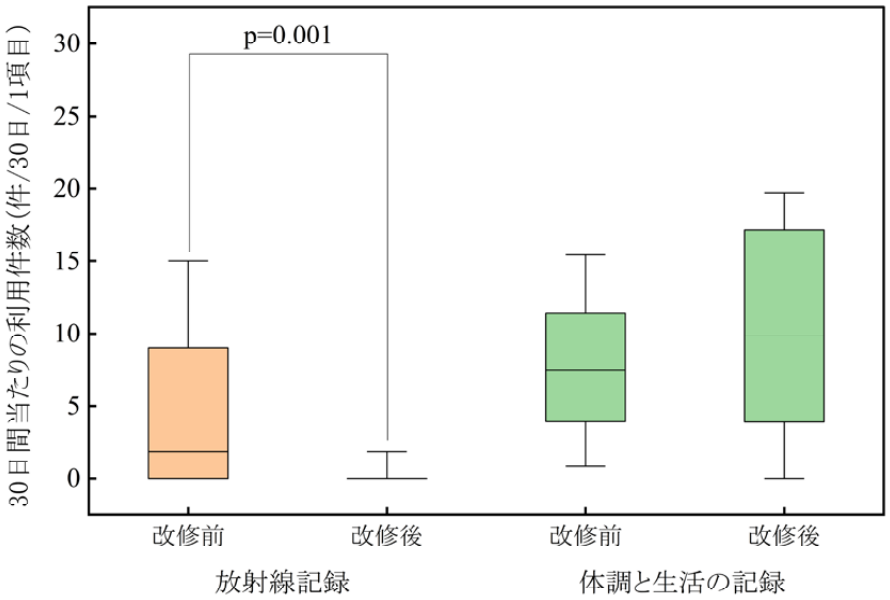


図 2　参加者の改修前後におけるアプリ機能ごとの 30 日間当たりの利用件数

今後の展望

本研究は、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、新たな支援のアプローチの提供を目標とする。そのため、2021 年度から 2023 年度のパイロットスタディでの参加者からのアプリ機能に関する意見を集約して、アプリを改修した。本報告は予備的な段階の解析結果となる。今後は、対象者のリクルートを浜通りに、評価をアプリ改修後の使い勝手にフォーカスを当て、パイロットスタディを継続していく予定である。最終的に、「みまもる健康アプリ」の効果的な利用方法を提案していきたいと考える。

発表論文

Ohba T, Goto A, Nakano H, Koyama Y, Honda K, Fujita Y, Hirofuji Y, Yoshida K, Nollet KE, Murakami M, and Tanigawa K., Promoting digital tool usability for supporting everyday life in reconstruction areas after the Fukushima Daiichi nuclear power station accident: results of a pilot study. Ann ICRP (Proceedings of the ICRP2023), accepted, 2025.

代表的な学会発表

特記事項無し

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

【謝辞】

本研究は、拠点機関研究者の先生方だけでなく、福島県立医科大学　総合科学教育センター　特任教授の後藤あや先生と福島県立医科大学　放射線医学県民健康管理センター　准教授の中野裕紀先生からの多大なご指導、ご尽力をいただき、実施されている。心から感謝申し上げる。

【参考文献】

1) Liutsko, L, Oughton, D, Tomkiv, Y, et al. Resilience after a nuclear accident: readiness in using mobile phone applications to measure radiation and health indicators in various groups (SHAMISEN SINGS project). J. Radiol. Prot. 2023; 43(4): 041511.

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, 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.

4) 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.

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) 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.

8) Ohba, T, Goto, A, Nakano, H, et al. Promoting digital tool usability for supporting everyday life in reconstruction areas after the Fukushima Daiichi nuclear power station accident: results of a pilot study. Ann. ICRP (Proceedings of the ICRP2023). 2025; Accepted.

9) Kortum. PT, Bangor. A. Usability ratings for everyday products measured with the system usability scale. Int. J. Hum–Comput. Int. 2013; 29(2): 67–76.

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：特命助教）
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

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

これまで、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。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。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は寄与できないが、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の推測ができる。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してい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ことが示唆された。

今年度は死亡の観察期間が 3 年から 8 年に延びたことから再解析を行うこととした。社会参加に関連すると思われる生活能力に関して手段的日常生活能力や主観的健康度を含む各項目の性差を評価し、性別や主観的健康度を考慮した社会参加の死亡率低減効果について検討を行った。

1．はじめに

2013 年、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が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 7 年（2025 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 86.1 歳と発表されている[6)]。

これまで長崎市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)]。さらに 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した[8)]。

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。

健康長寿の 3 本柱は①栄養、②運動、③社会参加といわれている。これらに関する研究対象は、80 歳未満であることが多い。高齢者のフレイル対策のひとつには社会参加の活用が期待されている。社会参加と 3 年後のフレイル発症リスクを検証した研究では社会参加をしている高齢者はフレイル発症リスクが低い傾向が確認されたとしている[9]。長崎大学は 2003 年調査当時の調査参加者の中から 2016 年に生存していた 85 歳以上の超高齢者に焦点をあてた調査を実施した。本研究では、85 歳以上の超高齢者の特徴を洗い出し、社会参加と生命予後との関連について検討することを目的とした。

2. 対象と方法

長崎大学は長崎市が 2003 年に行った調査での回答者 35,035 人（56-106 歳）のうち、2016 年 1 月 1 日現在、長崎市に在住していた 85 歳以上の 2,931 人を対象に自記式調査票の郵送調査を実施した。2016 年 2 月 1 日から同年 2 月 25 日の間に 1,469 人（男 463 人、女 1,006 人）から回答が得られた（回答率 50.1%）。回答者の調査時年齢は 85 歳から 95 歳で男女別の平均年齢は男 87.3 歳、女 88.6 歳であった。調査項目は婚姻、同居の状況、主観的健康感、生活習慣病への罹患、治療の状況のほか、日常の移動能力、日常生活動作（ADL）、健康維持への心がけ、手段的日常生活動作能力（IADL13 項目）、外出頻度、精神心理 WHO-5 項目、QOL-15 項目、飲酒・喫煙・運動などの生活習慣、食事多様性、社会参加としての地域活動の種類と頻度などとした。

本研究では、当該調査結果のうち死亡との関連が考えられる性別、調査時年齢、主観的健康感、ADL（介助の有無）、IADL スコア（0-13 点）を調整要因として社会参加の有無と死亡との関連を解析することとした。性別（男と女）、調査時年齢（1 歳ごと）、主観的健康感（良いと良くない）、ADL（介助ありと介助なし）、IADL スコア（0-13）とし、社会参加（有無）がその死亡に与える効果を多変量 Cox 比例ハザードモデルにより解析した。解析には、主観的健康感は、非常に健康から普通までを「良い」とし、あまり健康ではない、健康ではないを「良くない」とした。ADL は介助に関する 5 項目のうち、いずれかに介助を要する場合を「介助あり」、それ以外を「介助なし」、IADL は 13 項目のうち、「できる」を 1 点とし合計点をスコアとした。社会参加はボランティア、趣味サークル、町内会などへの参加があれば「あり」とし、それら以外を「なし」とした。

死亡は、2016 年 4 月 1 日から 2024 年 3 月 31 日までの 8 年間を観察期間とし、この間の全死因を追跡した。なお、対象は原爆被爆者であるが、長崎の生存する原爆被爆者全体ではその放射線被曝線量が最大見積もりでも 8 割以上は放射線影響が考えにくい線量であるため本研究では対象を一般の高齢者集団として放射線の影響は考慮せず扱った。解析ソフトウエアは SAS 9.4 を用いた。

3. 結果

(1) 性差による傾向

男女別の調査と死亡追跡の結果を表 1 に示す。調査時年齢は 90 歳以上の高齢者の割合は女に多い（男 8.9%、女 29.8%）が、観察期間中の死亡は男に多い（男 59.8%、女 51.0%）。被爆状況には男女差はなく、結果は示していないが被爆状況による主観的健康感に違いは見られなかった。同様に主観的健康感に男女差はなかった。社会参加は男が多く（男 39.8%、女 27.9%）、特に町内会の参加、趣味・スポーツの参加ボランティアの参加は男に多い傾向がみられた。食事の多様性では男女差はなく、介助を必要としていたのは高齢者が多い女において要介助が多かった（男 25.2%、女 42.2%）。IADL についても高齢者が多い女において、低スコアのほうに分布していた（0-5 点 : 男 21.3%、女 38.8%）。

(2) 死亡率

a. 主観的健康感、社会参加と生存率

特に主観的健康感、社会参加については、死亡との単変量による関連を生存率により評価した。主観的健康感が良いとする群（健康群）と良くないとする群（不健康群）のカプランマイヤー法による生存率曲線を図 1 に示す。不健康群は健康群に比べ統計的有意に生存率が低いことが示された。図 2 に社会参加する群としない群の生存率曲線を示す。社会参加しない群の生存率は有意に低かった（ログランク検定の結果はいずれも $P<0.001$）。

b. 死亡ハザード比の多変量解析

多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて性、年齢、主観的健康感、介助の有無、IADL を調整要因として社会参加の死亡に対するハザード比を求めた。解析結果を表 2 に示す。社会参加ありに比べ、社会参加なしの死亡ハザード比は 1.25

倍（95% 信頼区間 1.02-1.53）と統計的に有意に高い死亡リスクとなっていた。介助を要することおよび IADL スコアが低いことも有意なリスク要因であった。主観的健康感は当該モデルでの解析では有意なリスク要因ではなかった。

表 1. 調査と死亡追跡の結果

項目	カテゴリー	人数	%	男	%	女	%
性	男	1461	100.0	460	31.5	1001	68.5
調査時年齢（ 2016 年）	85-89	1124	76.9	419	91.1	705	70.4
	90+	339	23.2	41	8.9	298	29.8
生死（2024 年 3 月）	生存	673	46.1	184	40.0	489	48.9
	死亡	786	53.8	275	59.8	511	51.0
	不明	2	0.1	1	0.2	1	0.1
被爆状況	2.5 k 未満	381	26.1	130	28.3	251	25.1
	2.5 k 以上	1080	73.9	330	71.7	750	74.9
主観的健康感	良い	684	46.8	222	48.3	462	46.2
	良くない	765	52.4	237	51.5	528	52.7
	無回答	12	0.8	1	0.2	11	1.1
1）町内会	参加	310	21.2	127	27.6	183	18.3
	不参加	1090	74.6	318	69.1	772	77.1
	無回答	61	4.2	15	3.3	46	4.6
2）老人クラブ	参加	196	13.4	65	14.1	131	13.1
	不参加	1201	82.2	379	82.4	822	82.1
	無回答	64	4.4	16	3.5	48	4.8
3）趣味・スポーツ	あり	252	17.2	98	21.3	154	15.4
	なし	1151	78.8	351	76.3	800	79.9
	無回答	58	4.0	11	2.4	47	4.7
4）ボランティア活動	参加	57	3.9	30	6.5	27	2.7
	不参加	1350	92.4	417	90.7	933	93.2
	無回答	54	3.7	13	2.8	41	4.1
社会参加	参加	462	31.6	183	39.8	279	27.9
1)～ 4）のいずれかに参加	不参加	999	68.4	277	60.2	722	72.1
食事の多様性	1 ～ 3 点	546	37.4	173	37.6	373	37.3
	4 ～ 8 点	594	40.7	198	43.0	396	39.6
	9 点以上	107	7.3	29	6.3	78	7.8
	無回答	214	14.6	60	13.0	154	15.4
ADL（介助）	必要	538	36.8	116	25.2	422	42.2
	自立	908	62.1	340	73.9	568	56.7
	無回答	15	1.0	4	0.9	11	1.1
IADL		1256	100.0	404	100.0	852	100.0
0 ～ 5 点		417	33.2	86	21.3	331	38.8
6 ～ 10 点		435	34.6	145	35.9	290	34.0
11 ～ 12 点		240	19.1	114	28.2	126	14.8
13 点		164	13.1	59	14.6	105	12.3

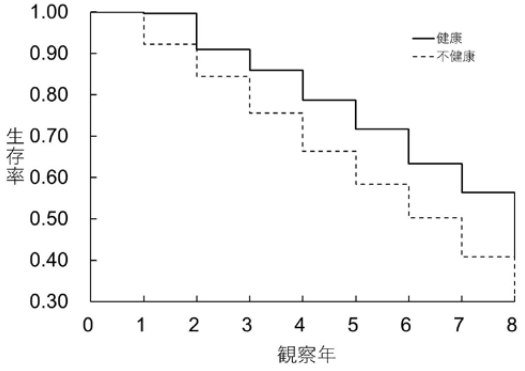


図 1. 主観的健康度と生存率

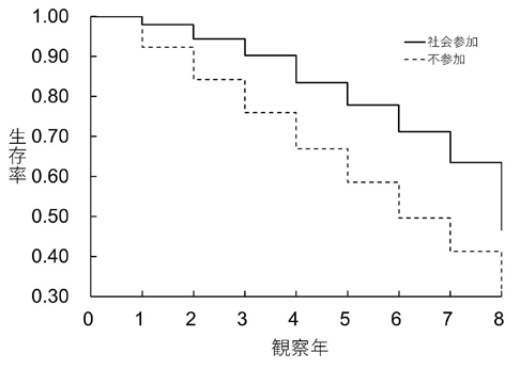


図 2. 社会参加と生存率

表 2. 死亡に対するハザード比

要因	ハザード比	信頼区間
性別　女 / 男	0.46	0.38-0.54
年齢　1 歳ごと	1.07	1.03-1.10
主観的健康度　良い / 良くない	1.09	0.92-1.29
介助　なし / あり	1.25	1.01-1.53
IADL（得点が高いほどよい）	0.90	0.87-0.92
社会参加　なし / あり	1.25	1.02-1.53

4. 考察

表 1 に示す主観的健康感には男女差がみられなかった。一般的には男が自己の健康状態を女より高く評価する傾向にあることが先行研究で指摘されている。また、健康と思う者の割合は高齢層でその率が高い傾向を示すとされており、その理由として「その年まで生きながらえてきた自信」や「社会的に要求される行動レベルが低い」などがあげられている[10]。本研究の対象は超高齢者であり、男女差がみられなかった理由のひとつかもしれない。

死亡には主観的健康感、介助の状態（ADL）、手段的日常生活動作能力（IADL）は密接に関連していると考えられる。そのなかで社会参加がこれらの要因を調整しても死亡率低減に効果があることが今回の解析から得られた。主観的健康感や介助の有無等は介入が難しいが社会参加は介入の余地があると考えられる。超高齢者に適した社会参加のあり方を提供することでより良い健康長寿が得られることが期待される。

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 7 年度版爆被爆者対策事業概要，長崎市，2025
7) 長崎市原爆被爆対策部：原子爆弾被爆者健康調査報告書，長崎市，1998.
8) 長崎市原爆被爆対策部：健康意識調査報告書，長崎市，2004.
9) 竹内寛貴，井手一茂，林孝弘，阿部紀之，中込敦士，近藤克則：高齢者の社会参加とフレイルとの関連：JAGES2016-2019 縦断研究．日本公衛誌　70(9), 2023
10) 古谷野亘，柴田博，中里克治，芳賀博，須山靖男：地域老人における活動能力指標の測定―老研式活動能力指標の開発．日本公衛誌　34, 109-114, 1987

今後の展望

長崎の原爆被爆者の平均年齢は 2025 年 3 月末で 86.1 歳となっており多くが超高齢者の集団となっている。原爆被爆者は被爆を体験したことから一般の人よりも総じて自身の健康に関心が高い。このため壮年期頃より毎年実施される定期健診を受診している者も多く、疾病の早期発見、治療という健康管理の効果がでているものと考えられる。福島の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く。

発表論文

Yokota K, Mine M, Takamura N, Miyazaki Y : Identifying radiation-induced symptoms from an interview survey. J. Rad. Res. 66(3):212-226, 2025 May

代表的な学会発表

1） 久保田明子，横田賢一，他：被爆地における原爆被災の医学研究とデータベースの構築：被爆 80 年広島・長崎合同展示『グビロが丘の祈り、フェニックスの誓い』を通じての考察
第 65 回原爆後障害研究会，広島市，2025 年 10 月 26 日

2） 相川忠臣，岩永正子，他：臨床データを具備した長崎原爆被爆者研究集団構築とその活用：長崎原爆の幼少時被爆の前立腺がんと尿路上皮がんの有病率への影響
第 65 回原爆後障害研究会，広島市，2025 年 10 月 26 日

3） Kenichi Yokota, Mariko Mine: Confounding of external injuries and burns in the development of radiation-induced acute symptoms in the interview study immediately after the atomic bombing
日本放射線影響学会第 67 回大会，第 6 回アジア放射線研究会議，広島市，2025 年 10 月 23 日～ 26 日

4）Kenichi Yokota：Follow-up of health management for atomic bomb survivors in a database at Nagasaki University
第 36 回日本疫学会学術総会・第 3 回国際疫学会西太平洋地域合同学術集会，長崎市，2026 年 1 月 28 日～ 30 日

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

放射線リスクコミュニケータ育成のための能動的学習手法に関する研究

研究組織
拠点機関研究者：横山　須美（長崎大学原爆後障害医療研究所：教授）
大葉　隆　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：准教授）
協　力　者：広藤　喜章（福島県立医科大学保健科学部　診療放射線科学科：講師）

研究目的

東京電力福島第一原子力発電所事故以降、放射線や放射線の健康への不安軽減のために放射線関連の基礎知識を取りまとめた資料等が多数発表されており[1)]、対話の手段として放射線リスクコミュニケーションが実施されている[2,3)]。放射線リスクコミュニケーションでは、情報の送り手が不安を抱く者（情報の受け手）に対して放射線リスクについての正しい知識・情報を提供するだけでなく、受け手の気持ちに配慮した双方向コミュニケーションが行うことが重要である。情報の送り手がたとえ放射線に関する知識を持った者であっても、原子力・放射線災害時にこのようなコミュニケーションを実施することは難しい。平時からその能力を習得するための学習の場が必要である。

令和４年から６年度には環境省の事業において放射線リスクコミュニケータ育成のための教育ツールである対面型ロールプレイ双方向放射線リスクコミュニケーションゲームの開発と検証を実施した[4-6)]。これらの結果、参加者が放射線や被災地への理解とその伝達に対して自信を獲得できることが確認されている。ゲーム形式での実施は、参加者が楽しみながら、チームで協力し、競い合うことで、状況を疑似体験でき、効果的な理解促進につながるものと考えられる。さらに、令和６年度には、このゲームを実践的に教育の場で活用できるようにするため、少人数で運営できるようにゲームシステムの開発とその確認のための試行実験を実施した[7)]。

令和７年度は本ゲームが放射線リスクコミュニケーション教育のためのより効果的なツールとなるよう、福島住民、被災地及び放射線についてより深く考えることができるようにゲーム構成の見直しを行い、試行実験を実施した。

研究実施内容

1. 放射線リスクコミュニケーションゲームの方法

検討に使用した放射線リスクコミュニケーションゲームは、令和４年度から令和６年度に開発と検証され、令和６年度に入力・表示システムを追加したものである[4-6)]。本研究ではゲーム構成を見直した。使用するカードの内容や基本的な実施方法については変更していない。

ゲームは運営者によって提示した仮想設定（最近福島県の浜通りエリアに移住を計画している家族に関する物語）において参加者が登場人物（子どもを持つ主婦と質問に答える専門家）の役になり、コミュニケーションを実施するというものである。子どもを持つ主婦役（質問グループ）には「知りたいことカード」を、専門家役（回答グループ）には「情報カード（基本情報カードと付加情報カード）」を準備して、グループ内の話者役の参加者同士でカードを使用してコミュニケーションを実施してもらう。各グループが獲得したカードの枚数、正確性、質問者が評価した有効性と感情を得点化してグループで競い合う。グループは複数名で構成され、うち１名が話者となり、それ以外の者が協力者として話者をサポートする。

本研究では令和６年度に開発したゲームを使用した。このゲームのカードは、難易度と内容（放射線の基礎知識、用語、応用１及び２（原子力災害に関する一般的な情報含む）、被災地関連情報１及び２）により６つに分類される。ゲームの参加者や目的等に応じて、運営者がカードの組み合わせを変更して実施できる。ゲームの概要を図１に示す。参加者にゲーム開始前とゲーム終了後にアンケートを実施する。この内容も後述する討論後のアンケートを除いて令和６年度版ゲームと同様である。

以下にゲーム構成の主な変更点について説明する。ゲーム全体にかかる時間は昨年度と同様に約３時間としたが、ゲームの実施回数を３回から２回に減らした。加えて２回目終了後に回答入力システムに表示された自分たちの回答とその正

誤（回答と正誤のみ表示。誤答の場合、正答は表示されない。）を確認してもらい、自分たちが行ったコミュニケーションの改善点をグループで討論する。グループで討論した内容は各グループでまとめて紙媒体で提出する。グループ討論終了後には、アンケートを実施し、コミュニケーションの改善点について個人の意見を収集した。なお、カードはゲーム1回目が放射線基礎、応用1及び用語カード（知りたいことカード：15枚、情報カード：45枚、用語カード：15枚）を使用し、ゲーム2回目はこれらのカードに応用2カード（知りたいことカード6枚、情報カード23枚）を追加した。

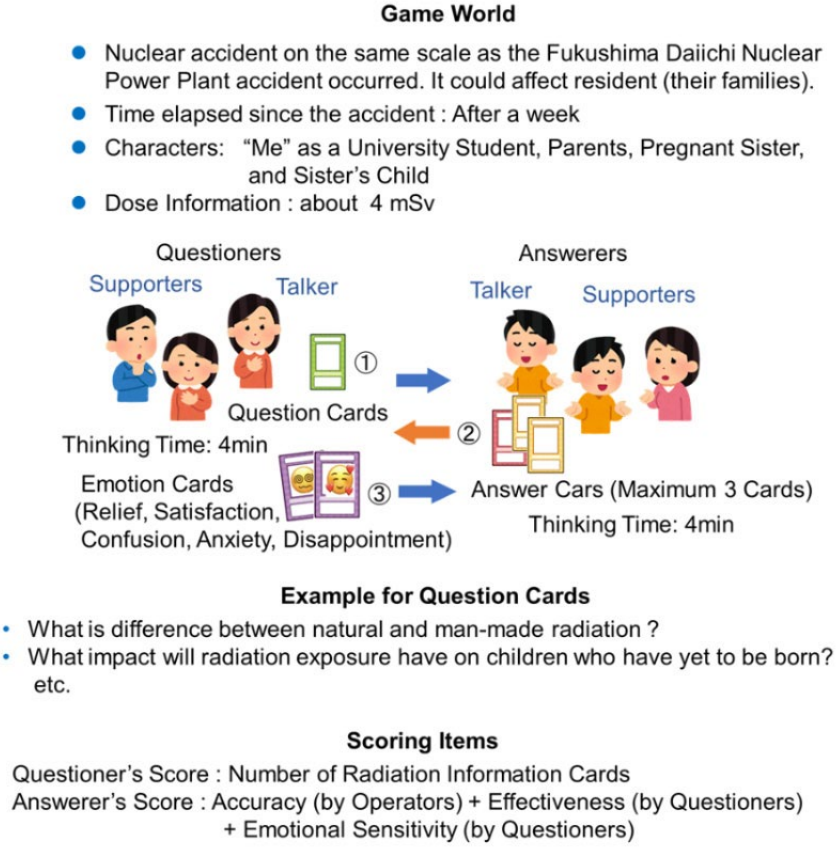


図1　イングループ放射線リスクコミュニケーションゲームの概要

2. 放射線コミュニケーションゲームの試行結果

構成変更の効果を調べるための試行ゲームへの参加者人数は20名で看護学生（大学2年生）であった。参加者を3班に分け、さらに、1グループを3名または4名で構成された主婦役（質問グループ）と専門家役（回答グループ）に分かれ、それぞれに与えられたカードを用いてコミュニケーションを実施してもらう。参加者にはゲーム開始前及び各ゲーム終了後（1回目及び2回目終了後）及びグループ討論後にアンケートを実施した。アンケートの内容は、被災地のイメージ（ゲーム1回目終了時には実施しない。15項目）、現時点での放射線知識の理解度（12項目）とこれらの伝達能力（質問項目は理解度と同じ12項目）、ゲームの感想である。アンケートの有効回答数は19であった。

2.1　被災地イメージの変容

ゲーム開始前及び2回目のゲーム終了後に行った福島（被災地）のイメージに関するアンケートの結果を図2に示す。対立するイメージ（形容詞）を両端に記載した15項目（令和6年度のアンケート項目及び「緊張した / ゆるんだ」及び「非日常な / 日常的な」を追加）に対して7段階で回答してもらった。ゲーム前後での被災地のイメージの変容を見るため、ウィルコクソンの符号付き順位検定を実施した。この結果、「弱い / 強い」、「暗い / 明るい」、「冷たい / 暖かい」、「不活発な / 活発な」、「静的な / 動的な」については、ゲーム開始前とゲーム開始後の回答に有意な差は見られなかったが、それ以外の10項目については、ゲーム終了後の方が開始前よりもポジティブな方向に有意にイメージが変化した（「はげしい / おだやかな」は $p < 0.05$、それ以外は $p < 0.01$）。被災地関連情報カードは使用しなかったが、令和6年度に実施した被

災地関連情報を含むゲーム使用した場合と同様に、ゲーム開始前よりゲーム終了後の方が被災地のイメージが向上している。物語中で人物を演じることで、被災地を想像しながらゲームを実施できたと考えられる。

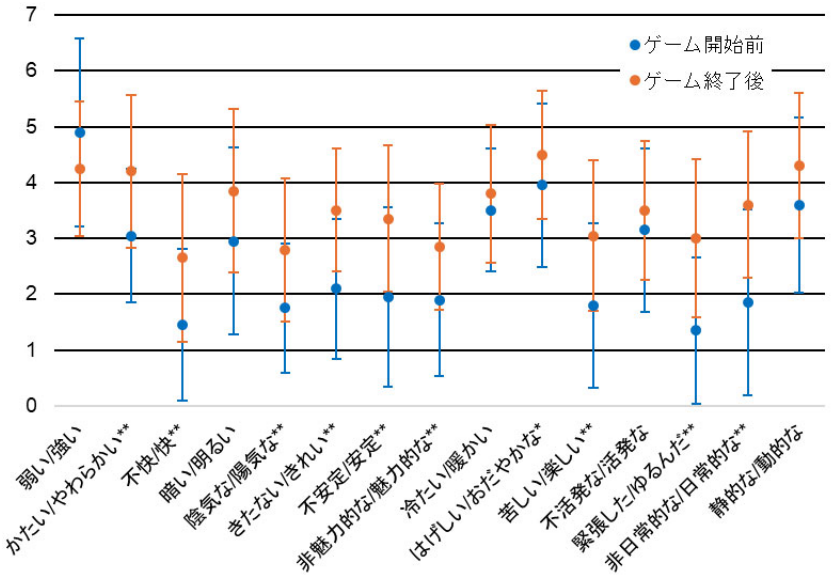


図２　ゲーム前後の福島の被災地に対するイメージの変容（*:p<0.05, **:p<0.01）

2.2　知識及び伝達能力に対する意識の変化

ゲーム開始前及び各ゲーム終了後に参加者自身の現時点での放射線及び被災地に関する知識（放射線知識について７項目、被災地情報について５項目）及びその伝達能力（知識に関する質問項目と同じ）について質問した。ゲーム前後の放射線知識と被災地情報の平均値を比較するためにフリードマン検定を実施した。この結果、放射線知識及び被災地情報の両方でゲーム開始前よりもゲーム終了後の得点が有意に高かった（$p<0.05$）。

2.3　コミュニケーション内容の調査

ゲーム参加者が使用したカードからどのような内容についてコミュニケーションをしたのかを調査した。グループによる差が大きいものの、放射線の基礎知識に関するものが 42%、応用的な内容に関するものが 36%、用語が 22%であった。意味内容としては、内部被ばくに関する質問が全体で７回と最も多く、子どもへの影響（４回）、不妊（４回）、被ばく防護（３回）、健康影響のメカニズム（３回）、線量測定（３回）、除染（３回）等に関してコミュニケーションがなされた。食や子どもへの影響への関心が高い傾向にあるといえる。

今後の展望

本研究の結果から、被災地の直接的な情報をやり取りしなくても、本ロールプレイングゲームを通して、被災地のことを想像することが可能であることが示唆された。このため、これまであまり放射線に関する情報に触れることがなかった人々に対しては、まずは基本的な放射線情報を取得してもらうことにとどめておくことで、情報過多にならず、参加者の記憶に放射線関連情報が定着しやすいのではないかと考える。さまざまな手法で、放射線や被災地の情報を獲得した後、再び本ゲームを使用してよりリスクコミュニケーションスキルを獲得してもらうことで更なる記憶の定着とスキル向上が期待できる。

参考文献

1)　放射線による健康影響等に関する統一的な基礎資料（令和５年度版）など
https://www.env.go.jp/chemi/rhm/current/kisoshiryohtml.html
2)　NPO 法人福島ダイアログホームページ

https://fukushima-dialogue.jp/archives/dialogue/page/4
3） Orita M et al., Radiation Protection Dosimetry, 156(3), 383-385 (2013) など
https://doi.org/10.1093/rpd/nct082
4） 竹西亜古他，環境省放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和 4 年度研究報告書
https://www.env.go.jp/content/000195663.pdf
5） 竹西亜古他，環境省放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和 5 年度研究報告書
https://www.env.go.jp/content/000250177.pdf
6） 竹西亜古他，環境省放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和 6 年度研究報告書
https://www.env.go.jp/content/000337267.pdf
7） 令和 6 年度トライアングルプロジェクト「放射線リスクコミュニケータ育成のための能動的学習手法に関する研究」報告書

発表論文

なし

代表的な学会発表

なし

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

原爆被爆者の医療統合アーカイブズの構築に関する研究

研究組織

拠点機関研究者：三根　眞理子（長崎大学原爆後障害医療研究所：客員教授）
横田　賢一　（長崎大学原爆後障害医療研究所：特命助教）
吉永　信治　（広島大学原爆後障害医療研究所：教授）
久保田　明子（広島大学原爆後障害医療研究所：特命准教授）

研究目的

原爆被爆に関しての資料は様々なタイプがあり、被爆地の様々な機関で保存・活用がされているが、専門性が高く、個人情報・プライバシーの問題から、医学・医療関連資料は、利活用においてハードルが高く、医学的な調査票（個票）等に関して言えば物量も膨大となり、その管理は難しい。

しかしながら、こういった資料を利用して、被爆直後から、多くの医学分野で統計的分析がなされ、データベースが構築され、それは、放射線災害の医療分野の基盤とおり、重要である。また、研究組織のメンバーの所属先（広島大学原医研、長崎大学原研）には、その性格から、そういった資料が多く残り、データベースを継続して運営している。

そこで、本研究では、広島大学原研、長崎大学原研に保存されている、被爆者医療の基盤を支え、データベース運営に不可欠であった資料群の現状を確認し、状況を明らかにすることを目的とする。

更に、それらを、広島と長崎を別々に扱うのではなく、互いを意識し、レファレンスを可能とするような、医療統合アーカイブズの構築を模索する。本研究の組織は、広島と長崎でそういった資料を収集・保存し解析する部署の研究者、および疫学研究者で構成し、専門性の高い医学研究を参照しながら、社会に還元しうる原爆被爆者に関する医療アーカイブズとは何か、を検討する。

研究実施内容

原爆被爆者の医療関連資料は、米国陸軍病理学研究所（AFIP）の返還資料をはじめ、被爆直後の診療記録、被爆者の生活や健康状況に関する調査結果、死亡原因などと、その基盤となる人口をカバーする被爆者健康手帳の基本データがあり、個々の被爆者についてこれらの情報を連結し、被爆から死亡までの動態や健康状況の追跡を行う努力が続けられている。そしてそれらは、広島大学原医研、長崎大学原研の 2 施設でデータベースが整備され、疫学研究の基盤として活用されてきた。



本研究では、当該資料を中心に、研究資料として永年保存すべき資料のアーカイブズ化を目指し、資料目録の作成や保存方法について、協同で検討を行う。また、これまでの実績を踏まえた将来の活用方法についても模索する。広島と長崎を、どれほど共通で認識できるか、あるいはできないかを検証することは、原爆被害への単一的な見解を避け、被爆の実相をより明確で総合的に描き、伝えることを可能とする。

2025 年度は、原爆被爆から 80 年となる周年であった。社会や人々の関心が高まるこのタイミングを受けて、「科学研究の社会発信はどうあるべきか」という検討をすることを目的に、特別資料展示を企画し、運営することとした。

また、広島と長崎の両方の研究者で構成している特性を生かし、その展示は、広島と長崎を単独に扱うのではなく、また統合するのでもなく、互いの被爆地での、違い、共通点、類縁点、協同、とい

うような様々な研究の形や特徴を意識して、決して簡単ではない医学の研究について、一般の方々になるべくわかりやすく展示する方法などを議論した。そのなかで、所蔵資料について、プライバシーや個人情報の保護に留意しながら、どう展示を行うかを実践していくこととした

展示の名称は、それぞれの被爆地（大学）を象徴する言葉を交え、『グビロが丘の祈り、フェニックスの誓い』とした。

グビロが丘は、ほぼ爆心地となった長崎大学医学部にある丘のことで、グビロ（＝虞美人草が咲く学生の憩いの場が、原爆被爆の犠牲者の遺骨を集め碑を建立し、追悼の場となったことに由来する。広島大学医学部の成立は原爆投下日前日の 1945 年 8 月 5 日であったことから、打撃をうけつつも即時に避難・疎開をしたが、戦後は“不死鳥（フェニックス）のようによみがえり、学問的復興を目指す”として制定された学章に由来する。由来はしっかりしているものの少しわかりにくいこの名称は、敢えての名づけでもある。つまり、「これは何だろう？」といった疑問を持ってもらうことで、少し難しいと構えられがちな医学、被爆者医療の問題に誘う効果を考えた。



なお、展示は、長崎と広島の両地で巡回するように計画した。

2025 年 7 月の長崎を皮切りに実施をしたが、この流れの中で、長崎大学原爆後障害医療研究所の高村昇教授のご厚意により、高村先生が館長を務める、福島の東日本大震災・原子力災害伝承館でも展示を行うことができた。以下は、展示スケジュールと、展示の際の写真である。



年間これだけの展示を実施できたことは、非常に有意義であった。更に、それぞれの展示は、例えば、長崎大学医学部の被爆 80 年記念の企画とコラボさせて頂いたが、その際、ノーベル平和賞を受賞した日本被団協の田中熙巳氏などの訪問もあった。そのほか、広島と長崎のサッカーのピースマッチでのパネル展というような、若い世代が集まるイベントにも参加した。

2025 年は、国際的に反核運動を展開する国際会議が両被爆地で開催された。10 月には長崎で核戦争防止国際医師会議（IPPNW）世界大会が、11 月には広島でパグウォッシュ会議が開催されたが、この両会議にも展示を出展させていただ

いた。また、日本放射線影響学会というような学術的集会にも展示を実施したが、思った以上に参観者を得ることとなった。あるいは、放射線の問題に取り組む医学者・医師の皆様からは、「こういったことを知りたくても、まとまってみるような機会はなく、だから面白かった」との感想もいただき、なかには、ご自身の講義などで遣わして欲しい、というご相談もあった。

原爆被爆は80年も前の古い出来事ではあるものの、昨今の核兵器使用が危ぶまれる国際情勢もあって、特に2025年は話題となることが増えたと考える。そういう背景から、本展示は比較的受け入れやすい部分もあったが、特に、現在医学研究を遂行している若い世代の研究者たちも、知る機会があれば原爆のこと、その科学的分析などに関心がある、と言う様子がわかった。これは、資料展示と言う手法で科学研究を発信するうえで重要な点であり、またそういったことからも資料をアーカイブする（適切な環境で保存し、内容を把握し、利活用をし、研究のエビデンスとしても後世に残す）ことが不可欠であると考えた。

展示手法については、比較的精度の高い「複製資料（レプリカ）」の作成を試みた。これは、原本を触らせることができない（劣化予防）ことと、調査票等に書かれている、お名前や住所、家族情報、医療記録などといった個人情報、プライバシーを保護するためである（＝複製製作の際、データの段階で、機微な情報をマスキングすることで保護を実践する）。

その数は多くはなかったが、この複製資料も、予想以上の反響を得た。一般の方は、こういったタイプの資料を見ることはほぼ無く、数枚重ねた個票の冊子について、偽物とわかっていても、マスキングがあっても、じっくり読み込む姿が見られた。あるいは、科学者は、スキャンもコンピューターも無い時代の、医学調査やその記録類から統計を取ることについて、科学研究のこれまでの経緯を知るチャンスとなった。

また、企画者側にも示唆があった。広島と長崎の初期調査の複製資料を同時に見ることは今まで無かったが、今回はそれが叶い、両方を検証したところ、被爆の初期調査において、線量が始まる前の段階でもアメリカの影響があった可能性が見えて来た。これについては、今後また調査を進めるが、いわば、「過酷な災害時における医学記録の在り方、それらのデータ化のやり方」の歴史の一端を垣間見ることができよう。

このように、広島と長崎の初めてのコラボレーション企画は、多くの反響を得ることができた。

今後の展望

上記で述べたように、大学に所蔵される学術資料、原爆の医療記録による資料展示「グビロが丘の祈り、フェニックスの誓い」は、成功した。そしてまた、本研究においても、得ることが多くあった。今後は、まずは2025年度の研究成果を振り返って整理し、引き続き、広島と長崎で共同して調査研究を進めて行くこととする。

また、本展示についても、小規模化し、内容を追加するなどの工夫をしながら、引き続き、展示活動を行うこととした。具体的には、2026年6月に長崎で開催される第66回原爆後障害研究会での出展が決まっている。

調査、研究、資料展示、と、様々な形態を持つ本研究であるが、引き続き積極的に展開していくこととしたい。

発表論文

久保田明子「原爆研究におけるアーカイブズ問題：「 被爆地の学知」形成の課題」『立命館生存学研究』9，2025年，129-133

代表的な学会発表

久保田明子「ヒロシマ医師の被爆80年」第65回原子爆弾後障害研究会　シンポジウム，2025年

久保田明子「被爆地における原爆被災の医学研究とデータベースの構築」第65回原子爆弾後障害研究会，2025年

久保田明子「ELSI, Hiroshima University, and the Atomic Bomb」第275回原医研セミナー，2025年

久保田明子「被爆80年で検討した広島の原爆医学」第9回　広島医史学研究会・岡山医学史研究会　合同学術集会，2026年1月

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

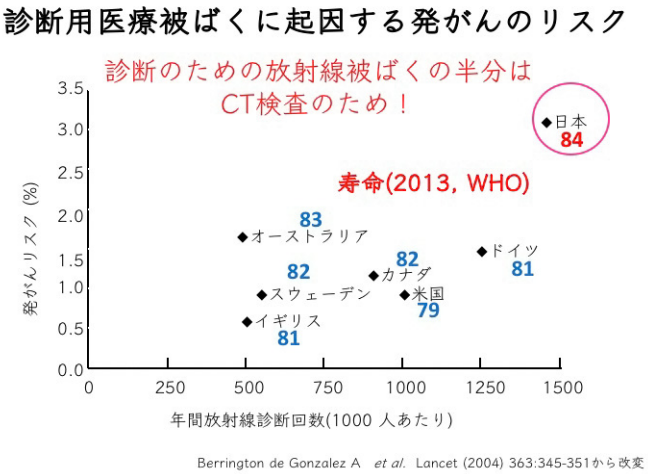
医療放射線被ばくの人体影響評価

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）放射線治療の副作用と染色体異常の関連の解析：

放射線治療の領域では、有害事象の発症、重篤度と物理学的線量指標に相関があることが知られている。しかし、物理学的線量指標が基準以下にも関わらず重篤な有害事象を来たす患者が存在することも認識されていた。このことには、内因性放射線感受性の個人差に加え、併用する薬物療法、年齢や合併症といった患者背景など多数の要因が複雑に影響していると考えられる。そこで、放射線治療による有害事象発症リスクを適切に評価するために、末梢血リンパ球の染色体異常と放射線治療の副作用との関連について検討を進めている。食道がんについては論文発表をすでにしており、肺がんについても食道がんと同様に末梢血リンパ球染色体異常と放射線治療の副作用との関連が示され、Radiation Research 誌に発表した。

2）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。広島大学病院と長崎大学病院において PET/CT 検査を受けた症例から血液採取を行い、FDG の投与は末梢血リンパ球染色体異常に影響を与えないが、CT は影響がある可能性が示唆された。CT と FDG の被ばく影響には相乗的な効果は認められず、PET-CT 検査では低線量 CT プロトコールの運用が支持される結果が得られた。現在、リバイスした論文を投稿したところである。

さらに、広島大学病院で腹部 CT 検査を受けた肝炎および肝臓がんの症例について末梢血リンパ球染色体異常の解析を行った結果、1）腹部 CT により染色体異常が増加すること、2）肝がん症例では CT 検査前から染色体異常数が高いこと、3）放射線治療を受けた肝がん症例は、CT 検査による低線量放射線被ばくについても放射線感受性が高いこと、などが明ら

かになった。これらの結果を JRR 誌に投稿し、受理されたところである。

今後の展望

本年度の研究の結果により、肺がんと食道がんについては、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。これらの研究成果は、放射線治療における副作用予測、個人の放射線感受性に基づく個別化治療の確立に繋がることが期待される。現在、その他の固形がんについても同様の臨床研究を進めている。

CT による放射線被ばくについては、被ばくにともなう遺伝子 / 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。また、肝臓がんのフォローアップのための腹部 CT 検査では、放射線治療を受けた症例ではより高い放射線感受性が認められ、今後累積する CT 検査による被ばく影響の評価を進める予定である。

発表論文

【田代】

1: Sudprasert W, Belyakov O, Tashiro S.
Development and clinical application of biological dosimetry technology: insights from the HICARE/IAEA 2025 international training course
J Radiat Res. 2026 Mar 25;67(2):318-326. doi: 10.1093/jrr/rrag003.

2: Ikura M, Furuya K, Horikoshi Y, Tashiro S, Shiraki T, Ikura T.
Acetylation-Dependent Histone H2AX Exchange Suppresses Pathological Senescence via MDC1 Degradation
Ikura M, Furuya K, Horikoshi Y, Tashiro S, Shiraki T, Ikura T.
Mol Cell Biol. 2026 Jan 6:1-21. doi: 10.1080/10985549.2025.2596729.

3: Liang L, Li H, Doi H, Jiang Y, Tashiro S, Sun J, Kawahara A, Oka S, Ito M, Ogawa-Ochiai K.
Integrated effects of Kampo treatment on gastrointestinal symptoms and stress in patients with functional dyspepsia: a preliminary prospective observational study.
Front Pharmacol. 2025 Nov 21;16:1685656. doi: 10.3389/fphar.2025.1685656. eCollection 2025.

4: Sakai C, Kobayashi Y, Takahashi M, Juri Y, Sakai K, Hirokawa T, Sotomaru Y, Tashiro S, Nakano Y, Ishida T, Ishida M.
DNA Damage Accumulation Impedes Cardiac Repair After Myocardial Infarction Because of Insufficient IL-10 Expression.
Int Heart J. 2025;66(5):883-894. doi: 10.1536/ihj.25-306.

5: Loy-Caraos G, Imano N, Nishibuchi I, Murakami Y, Mirkatouli N, Hirota S, Yoshinaga S, Kamimura Y, Kawashima Y, Sun J, Tashiro S.
PNA-FISH-based Chromosome Aberration Frequency and Serum IL-6 as Predictive Biomarkers for Radiation Therapy-induced Pneumonitis in Lung Cancer Patients.
Radiat Res. 2025 Aug 1;204(2):127-142. doi: 10.1667/RADE-25-00013.1.

【岡田】

1: Shigematsu H, Sasada S, Amioka A, Hashizume J, Sasada T, Goda N, Hiraoka E, Noma M, Kawamata A, Yoshiyama T, Sueoka S, Emi A, Itagaki T, Kajitani K, Okada M.

Combined ypT0 and ycN0 for Risk Stratification of ypN0 in Clinically Node-Positive Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy: A Multicenter Cohort Study.
Clin Breast Cancer. 2026 Mar 25;26(5):75-82.

2: Nomura A, Masuda T, Shimoji K, Takao S, Izumi Y, Araki Y, Takayama Y, Masuda K, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Iwamoto H, Senoo T, Shoda H, Ishikawa N, Yamasaki M, Hamada H, Okada M, Hattori N.
Effectiveness and safety of combination immunotherapy with or without ipilimumab according to PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a multi-center retrospective cohort study.
Transl Lung Cancer Res. 2026 Mar 23;15(3):59.

3: Shibaki R, Akamatsu H, Okada M, Murotani K, Osuga M, Nishino K, Murakami S, Wakuda K, Mitsudomi T, Tada H, Yoshimura K, Koh Y, Yamamoto N.
Atezolizumab Combined With Cisplatin Plus Vinorelbine as Adjuvant Therapy for Completely Resected NSCLC With EGFR Mutation (West Japan Oncology Group 11719L: ADJUST Study).
JTO Clin Res Rep. 2026 Feb 10;7(5):100967.

4: Tsuboi M, Wakelee H, Garassino MC, Gao S, Luft A, Chen KN, Spicer JD, Zhu Y, Saji H, Okada M, Vanakesa T, Chen H, Zhao G, Ikeda N, Jones DR, Weksler B, Huang CS, Jensen E, Keller SM, Samkari A, Liberman M.
A Subgroup Analysis of Perioperative Pembrolizumab in Clinical Stage II Non-Small-Cell Lung Cancer from the Randomized KEYNOTE-671 Study.
Eur J Cardiothorac Surg. 2026 Mar 10;68(3):ezag028.

5: Kitasaki N, Hamai Y, Hirohata R, Ohsawa M, Ibuki Y, Kurokawa T, Emi M, Okada M.
Prediction of Pathological Response and Prognosis After Surgery by Tumor Reduction During Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma.
Anticancer Res. 2026 Mar;46(3):1629-1638.

6: Kai A, Sasada S, Amioka AI, Shigematsu H, Okada M.
Prognostic Value of Metabolic Parameters on Dedicated Breast Positron Emission Tomography in Luminal Breast Cancer.
Anticancer Res. 2026 Mar;46(3):1677-1684.

7: Iijima N, Ishii Y, Nakamura S, Ikemoto J, Furukawa M, Yamashita Y, Nomura R, Ohtagaki S, Tanaka Y, Okada M, Hattori N, Takeno S, Hinata N, Tanaka A, Okamoto W, Ohdan H, Yanamoto S, Aikawa T, Yamaguchi K, Takahashi S, Ichinohe T, Murakami Y, Tsuge M, Oka S.
Clinical Characteristics and Predictive Factors of Immune-Mediated Cholangitis: A Large Single-Center Retrospective Observational Study.
Cancers (Basel). 2026 Feb 19;18(4):685.

8: Tsuchiya A, Utsunomiya H, Kamigaichi A, Tsutani Y, Hamada A, Takeuchi M, Hyodo Y, Mogami A, Takahari K, Ueda Y, Miyata Y, Okada M, Nakano Y.
Determinants and Mechanisms of Postoperative Effort Intolerance in Suspected Lung Cancer - An Exercise-Stress Echocardiography Study.
Circ J. 2026 Mar 25;90(4):376-387.

9: Sasada S, Takaya M, Suzuki K, Fujimoto M, Ikejiri H, Amioka AI, Shigematsu H, Arihiro K, Okada M.
Differences of HER2 Status by HercepTest and PATHWAY 4B5 Immunohistochemical Assays in Breast Cancer.
Anticancer Res. 2026 Feb;46(2):1123-1130.

10: Murakami K, Isaka T, Nagashima T, Adachi H, Shigefuku S, Kikunishi N, Shigeta N, Kudo Y, Miyata Y, Okada M, Ikeda N, Ito H.
A preoperative risk scoring system for survival prediction in clinical stage IB lung adenocarcinoma: a multicenter study.
Front Oncol. 2026 Jan 6;15:1712276.

11: Goss GD, Darling GE, Westeel V, Nakagawa K, Massutí B, Perrone F, McLachlan SA, Kang JH, Wu YL, Dingemans AC, Dziadziuszko R, Greillier L, Okada M, Audigier-Valette C, Sugawara S, Nadal E, Catino A, Toffart AC, Mitsudomi T, Whittom R, Domine M, Yamamoto N, Molinier O, Morin F, Bradbury PA, Stockler MR, Ding K, O'Callaghan CJ.
Adjuvant Durvalumab in Completely Resected Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer.
J Clin Oncol. 2026 Mar;44(7):553-564.

12: Ohsawa M, Nishi H, Hamai Y, Emi M, Ibuki Y, Komatsuzawa H, Kawaguchi H, Okada M.
Relationship Between the Oral Microbiome and Treatment Efficacy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma.
Ann Surg Oncol. 2026 Apr;33(4):3203-3213.

13: Tanaka F, Watanabe Y, Sugawara S, Okami J, Muto S, Okada M, Horio Y, Tsuboi M, Sato Y, Takamochi K, Horinouchi H, Tambo Y, Seike M, Okishio K, Coronado Erdmann C, Sathyanarayana P, Meadows-Shropshire S, Ito H.
Perioperative Nivolumab in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Subanalysis of Japanese Patients From CheckMate 77T.
Cancer Sci. 2026 Mar;117(3):759-768.

14: Okada M, Sugawara S, Watanabe Y, Saito H, Chen-Yoshikawa TF, Goto Y, Nishio W, Nakagawa S, Hayashi M, Kenmotsu H.
IMpower010: 5-Year Outcomes of Atezolizumab in Japanese Patients With Resected Stage IB-IIIA Non-Small Cell Lung Cancer.
Cancer Sci. 2026 Mar;117(3):749-758.

15: Aoe K, Kushitani K, Amatya VJ, Nakagiri T, Miyata Y, Okada M, Takeshima Y.
Merlin Immunohistochemistry Is Useful in the Differential Diagnosis of Epithelioid Mesothelioma and Reactive Mesothelial Hyperplasia.
Pathol Int. 2026 Jan;76(1):e70069.

16: Sumii M, Masuda T, Shimoji K, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Mimae T, Nakashima T, Iwamoto H, Miyata Y, Hamada H, Okada M, Miyata T, Hattori N.
Plasminogen Activator Inhibitor-1 Mediates Tolerance to Anti-PD-1 Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer.
Mol Cancer Ther. 2026 Mar 2;25(3):435-447.

17: Takamochi K, Endo M, Funai K, Haruki T, Okada M, Tsuboi M, Kitamura Y, Oh S, Nojiri S, Suzuki K; Advanced Clinical Trial Chest Surgery Group (ACTG).
Randomized Multicenter Trial of -8 cm H2O vs -15 cm H2O Intrathoracic Pressure Digital Thoracic Drainage for Air Leaks After Anatomic Pulmonary Resection.
Ann Thorac Surg. 2026 Apr;121(4):811-818.

【工藤】

1: Takazono T, Hosogaya N, Ideguchi R, Yoshida M, Takeda K, Ide S, Iwanaga N, Toya R, Kudo T, Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H.
Utility of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG-PET/CT) Imaging for Evaluating Treatment Efficacy in Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease.
Cureus 2025;17; e79891.: doi: 10.7759/cureus.79891

2: Nessipkhan A, Ideguchi R, Akazawa Y, Tanaka H, Uzbekov D, Kudo T.
Evaluation of the Prognostic Value of Quantitative and Visual Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG PET/CT) Parameters in Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma.
Cureus 2025;17; e96941.: doi: 10.7759/cureus.96941

3: Kudo T, Kuji I, Nakajima K, Fukushima K, Maruno H, Iguchi N, Kubo T, Takashio S, Izumiya Y, Taniguchi Y, Onoguchi M.
Nuclear Medicine Imaging for the Diagnosis of ATTR Cardiac Amyloidosis: Report of Japanese Society of Nuclear Cardiology Working Group.
Ann Nucl Cardiol 2025;11; 3-12.: doi: 10.17996/anc.25-001

4: Kawano H, Ueki N, Senoo A, Matsumaru I, Ohno C, Yoshimuta T, Miura T, Ueda M, Kudo T, Nakashima M, Maemura K.
Isolated Atrial Amyloidosis in a Patient with Aortic Regurgitation and Paroxysmal Atrial Fibrillation.
Intern Med 2025;64: ; 3-12. doi: 10.2169/internalmedicine.5049-24x

5: Ideguchi R, Toilybayeva A, Toya R, Yokoyama S, Kudo T.
Assessment of environmental radioactive contamination in radiation therapy rooms: comparison between therapy after Lu-177 DOTATATE and I-131.
Ann Nucl Med 2026 (ahead of print). doi: 10.1007/s12149-026-02183-3

【竹石】

1: Katahira M, Fukushima K, Endo K, Kawakubo M, Ukon N, Yamakuni R, Kiko T, Shimizu T, Ishii S, Oikawa M, Nagao M, Ito H, Takeishi Y.
Validation of in Vivo Myocardial Strain with PET Derived Feature Tracking: Direct Comparison with Tagging-Cine Magnetic Resonance.
Ann Nucl Cardiol. 2025;11(1):26-32.

2: Ikeda A, Fukushima K, Katahira M, Ukon N, Yamakuni R, Akama J, Shimizu T, Kiko T, Ishii S, Oikawa M, Ito H, Takeishi Y.

Simultaneous measurement of coronary sinus flow and myocardial flow reserve using hybrid ^{13}N-ammonia PETMR in patients with ischemic heart disease.
Int J Cardiovasc Imaging. 2025 Dec;41(12):2373-2381.

3: Tamura Y, Tamura Y, Takemura R, Taniguchi Y, Tsujino I, Inami T, Matsubara H, Shigeta A, Hatano M, Adachi S, Tahara N, Sakurai K, Horimoto K, Yaoita N, Abe K, Dohi Y, Kimura K, Kubota K, Kikuchi N, Yasuoka H, Baba Y, Shinke T, Amino M, Yamaguchi N, Ikeda S, Sato T, Ishida M, Sera F, Nakanishi N, Konishi H, Kinugawa K, Kashimura T, Dohi K, Nakamura K, Usui S, Tanaka S, Kubota S, Ikeda N, Yoshikawa M, Odagiri K, Tasaka S, Takeishi Y, Sugano T, Sugimura K, Tatsumi K, Kuwana M; Japan Pulmonary Hypertension Registry Network.
Immunosuppressive Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Diseases: Insights from Japanese Registry.
Adv Ther. 2025 Dec;42(12):6103-6117.

4: Endo K, Fukushima K, Katahira M, Kiko T, Ukon N, Yamakuni R, Shimizu T, Ishii S, Oikawa M, Ito H, Takeishi Y.
Kinetic Energy of Left Ventricular Blood Flow Under Pharmacological Stress: Analysis of 4D Flow and Myocardial Perfusion Using Hybrid PET/MR.
J Comput Assist Tomogr. 2026 Mar-Apr 01;50(2):209-216.

5: Nodera M, Kaneshiro T, Murota S, Yamada S, Oikawa M, Takeishi Y.
Impact of the Distance From the Cavotricuspid Isthmus to the Right Coronary Artery on First-Pass Conduction Block During Cryoablation for Atrial Flutter.
J Arrhythm. 2025 Jul 31;41(4):e70159.

6: Ohashi N, Sato Y, Yoshihisa A, Takeishi R, Misaka T, Yokokawa T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Nakazato K, Takeishi Y.
Nighttime Systolic Blood Pressure Determined by Pulse Transit Time Predicts Cardiac Events in Patients With Heart Failure.
J Am Heart Assoc. 2025 Aug 5;14(15):e039917.

7: Suzuki Y, Misaka T, Sato Y, Okochi S, Ogawara R, Ichimura S, Yokokawa T, Sato A, Shimizu T, Sato T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Yoshihisa A, Takeishi Y.
Association between serum potassium variability during hospitalization and clinical outcomes in patients with heart failure.
Eur J Intern Med. 2025 Nov;141:106408. doi: 10.1016/j.ejim.2025.07.004.

8: Nodera M, Kaneshiro T, Murota S, Yamada S, Oikawa M, Takeishi Y.
Posterior offset of inferior caval vein and its impact on cavotricuspid conduction block difficulty during cryoablation for common-type atrial flutter.
Heart Rhythm. 2026 Jan;23(1):123-130.

9: Anzai F, Isomatsu D, Misaka T, Sato Y, Muto Y, Sato Y, Sato A, Yokokawa T, Shimizu T, Oikawa M, Kobayashi A, Yoshihisa A, Takeishi Y.
Clinical impact of circulating calciprotein particles in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation.

Eur J Prev Cardiol. 2025 Dec 4;32(17):1806-1808.

10: Endo K, Fukushima K, Katahira M, Kiko T, Yamakuni R, Ukon N, Shimizu T, Ishii S, Oikawa M, Ito H, Takeishi Y.
Left ventricular diastolic inflow and myocardial flow reserve in patients with coronary artery disease: simultaneous analysis of 4D-Flow and myocardial perfusion using hybrid PETMR.
Int J Cardiovasc Imaging. 2025 Jun;41(6):1075-1083.

11: Kaneshiro T, Murota S, Nodera M, Yamada S, Oikawa M, Takeishi Y.
Feasibility of a 90-watt, 3-second radiofrequency application for superior vena cava isolation during atrial fibrillation ablation.
Europace. 2025 Mar 28;27(4):euaf056. doi: 10.1093/europace/euaf056.
Erratum in: Europace. 2025 Mar 28;27(4):euaf078. doi: 10.1093/europace/euaf078.

12: Sato Y, Yoshihisa A, Ohashi N, Takeishi R, Sekine T, Nishiura K, Ogawara R, Ichimura S, Kimishima Y, Yokokawa T, Miura S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Nakazato K, Takeishi Y.
Association of nighttime very short-term blood pressure variability determined by pulse transit time with adverse prognosis in patients with heart failure.
Hypertens Res. 2025 Apr;48(4):1305-1314.

13: Katahira M, Fukushima K, Endo K, Kawakubo M, Ukon N, Yamakuni R, Kiko T, Shimizu T, Ishii S, Yamaki T, Nagao M, Ito H, Takeishi Y.
Feasibility of position emission tomography derived endocardial wall strain: direct comparison with magnetic resonance using hybrid ^{13}N ammonia PETMR system.
Ann Nucl Med. 2025 Mar;39(3):285-294.

【石田】

1: Haga F, Oikawa M, Tani T, Yokokawa T, Misaka T, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Tachibana K, Otake T, **Ishida T**, Takeishi Y.
Development of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction Is Associated With Disease Progression in Breast Cancer.
Circ Rep. 2025 Nov 26;8(2):244-253.

2: Yamada S, Kaneshiro T, Nodera M, Amami K, Murota S, Oikawa M, **Ishida T**, Takeishi Y.
Atrial to brain natriuretic peptide ratio as a marker of atrial remodeling severity and post-ablation recurrence risk in atrial fibrillation patients with left atrial enlargement.
J Interv Card Electrophysiol. 2026 Jan;69(1):125-134.

3: Oikawa M, Haga F, Tani T, Yokokawa T, Miura S, Misaka T, Kaneshiro T, Yoshihisa A, **Ishida T**, Takeishi Y.
Clinical Significance of Cardiac Troponin I Elevation in Detecting Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis.
Circ Rep. 2025 Sep 4;7(10):948-955.

4: Nishiura K, Yokokawa T, Ichimura S, Miura S, Sato A, Shimizu T, Misaka T, Oikawa M, Yoshihisa A, Sugimoto K, Muto S, Suzuki H, Ueda K, Ikeda K, Nakazato K, **Ishida T**, Takeishi Y.

Targeting CSF1R Attenuates the Development of Pulmonary Arterial Hypertension through CCL2.
Am J Respir Cell Mol Biol. 2025 Sep 23. doi: 10.1165/rcmb.2025-0059OC. (Epub ahead of print).

5: Miura S, Misaka T, Sekine T, Ogawara R, Ichimura S, Tomita Y, Yokokawa T, Oikawa M, **Ishida T**, Takeishi Y.
Detyrosinated α-tubulin mediates mitochondrial dysfunction and diastolic impairment in heart failure with preserved ejection fraction.
FEBS Lett. 2025 Sep;599(17):2474-2490.

6: Muto Y, Isomatsu D, Sato Y, Sato A, Shimizu T, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yoshihisa A, Nakazato K, **Ishida T**, Sekino H, Fukushima K, Ito H, Takeishi Y.
The relationship between chronic expansion of self-expandable valves and paravalvular leakage in transcatheter aortic valve implantation.
Cardiovasc Interv Ther. 2025 Jul;40(3):669-678.

7: Tani T, Oikawa M, Ohara H, Yaegashi D, Sato Y, Yokokawa T, Miura S, Misaka T, Yoshihisa A, **Ishida T**, Takeishi Y.
Subclinical B-type Natriuretic Peptide Elevation 24 Months After Anthracycline-Containing Chemotherapy.
Int Heart J. 2025 Mar 31;66(2):279-284.

代表的な学会発表

田代聡
Chromosome research In Radiation Biology　放射線生物学における染色体研究
日本放射線影響学会第 68 回大会 / 第 6 回アジア放射線研究会議合同大会 (JRRS/ACRR2025)
2025 年 10 月 24 日

田代聡
被爆 80 年・IPPNW の活動と放射線医学について
第 13 回全国地方独立行政法人病院協議会総会　2025 年 11 月 17 日

田代聡
High-throughput chromosome analysis using PNA-FISH and its clinical applications　PNA-FISH 法を用いた高効率染色体解析技術とその臨床応用
Consultancy Meeting on the Future of Biological Dosimetry: Exploring Automation and AI Technologies for Radiation Dose Assessment (E35013)　2025 年 11 月 24 日

田代聡
放射線被ばくの健康影響について～原爆放射線から医療放射線まで、人体影響を考える～
原子爆弾被爆者指定医療機関等医師研究会 講演 YouTube 配信（令和 8 年 2 月 21 日～ 3 月 22 日）

Moldir Zhapparova，井手口怜子，工藤崇
Effect of standardization method on quantitative parameter of Amyloid PET.
日本放射線影響学会第 68 回大会 / 第 6 回アジア放射線研究会議合同大会（JRRS/ACRR2025）2025 年 10 月 24 日

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

なし

低酸素下乳がんにおける ERBB 制御と放射線応答

研究組織

拠点機関研究者：佐治　重衡（福島県立医科大学腫瘍内科学講座：教授）
谷本　圭司（広島大学原爆放射線医科学研究所：准教授）

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結果、ER 陽性、HER2（ERBB2）陰性の早期乳がん患者では、高 NEDD4 群は有意に予後不良であることが明らかとなった。NEDD4 ノックダウン培養細胞では、ERα の高発現が確認され、タモキシフェン処理またはエスト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、ERα 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。さらに、NEDD4 の類似分子 NEDD4L が、低酸素応答性転写因子 HIF-1 依存性に低酸素誘導される可能性を見出したため、NEDD4L が NEDD4 同様に ER 制御を介して乳がんの制御に関わっている可能性についても検討を開始している。そして、*EGFR* は低酸素環境下で発現が増加し、HIF1A や EPAS1 ノックダウンによりその発現増加が減弱すること、*HER2*（*ERBB2*）は低酸素環境下で発現が減少し、HIF1A や EPAS1 ノックダウンによりその発現減少が減弱することが明らかとなった。さらに、*HER3*（*ERBB3*）は低酸素環境下で発現が減少し、HIF1A や EPAS1 ノックダウンによりその発現そのものが大きく抑制されることを見出し、HER3 と HIF-1α の強い関連性が示唆された。そして、低酸素環境下で減少した HER3 発現は、ガンマ線照射により発現回復（増加）する可能性を見出しており、ホルモン療法耐性乳がんにおいて、低酸素応答と放射線応答がクロストークを介して治療効果に影響を与えている可能性が考えられた。

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、NEDD4L 遺伝子発現機構、関連タンパク質（遺伝子）機能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. Ogita M, Kumamaru H, Kubo M, Kinukawa N, Niikura N, Saji S, Toi M. Survival of patients with squamous cell carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma by biological subtype: A matched analysis of the Japanese national clinical database-breast cancer registry. Breast. 2025. 83:104567. doi: 10.1016/j.breast.2025.104567.
2. Mittendorf EA, Assaf ZJ, Harbeck N, Zhang H, Saji S, Jung KH, Hegg R, Koehler A, Sohn J, Iwata H, Telli ML, Ferrario C, Punie K, Qamra A, Dieterich M, Xu Y, Liste-Hermoso M, Shearer-Kang E, Molinero L, Chui SY, Barrios

CH. Peri-operative atezolizumab in early-stage triple-negative breast cancer: final results and ctDNA analyses from the randomized phase 3 IMpassion031 trial. Nat Med. 2025. doi: 10.1038/s41591-025-03725-4.

3. Yoshinami T, Takano Y, Ozaki Y, Kajiwara Y, Yamamoto M, Watanabe KI, Tsukabe M, Fujisawa F, Nagai SE, Shibata N, Oshiro C, Bando H, Tsunoda N, Yamagami K, Koizumi K, Takada M, Toriguchi N, Sekine N, Kawaguchi T, Saji S, Sagara Y, Morita S, Masuda N. Real-world evidence from Japan regarding survival outcomes and treatment sequence in patients receiving CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy as first- or second-line treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Breast Cancer. 2025. doi: 10.1007/s12282-025-01713-7.
4. Kimura T, Takami T, Piao Y, Wang M, Saji S. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer treated with chemotherapy: a large-scale data analysis using the Japanese claims database. Breast Cancer Res Treat. 2025. doi: 10.1007/s10549-025-07640-7.
5. Kimura-Tsuchiya R, Nagao M, Saji S, Hayashi F, Ohira T, Shimura H, Furuya F, Suzuki S, Suzuki S, Ishikawa T, Yokoya S, Ohto H, Yasumura S. Merging of the Fukushima Health Management Survey With the National and Local Cancer Registry to Refine the Detection of Thyroid Cancer Cases After the 2011 Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. Cancer Med. 2025. 14(3):e70610. doi: 10.1002/cam4.70610.
6. Takahiro Fukazawa, **Keiji Tanimoto***, Masato Kojima, Masami Kanawa, Nobuyuki Hirohashi, Eiso Hiyama. ADAM32 Oncogene in Hepatoblastoma is Regulated by IGFBP2. *Cancers* 2025, 17(11):1772. Doi: 10.3390/cancers17111772.
7. Shoichi Fumoto, **Keiji Tanimoto***, Takuya Noguchi, Jun Hihara, Eiso Hiyama, Keiko Otani, Megu Ohtaki, Yutaka Shimada, Masahiko Nishiyama, Keiko Hiyama. Unique Function in Cancer Stemness and Prognostic Significance of EMX2 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Biomedicine* 2025, 13(6):1373. doi: 10.3390/biomedicines13061373.
8. Yoko Hiyama, Akifumi Kanda, Takahiro Fukazawa, **Keiji Tanimoto**, Masato Kojima, Nagisa Morihara, Hiroaki Matsuo, Eiso Hiyama, Yusuke Sotomaru. Transgelin: a tumor suppressor candidate in neuroblastoma. *Carcinogenesis* 2026, 47, 1-11.

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

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：講師）
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（放射性同位元素：RI内用療法）の特徴として、治療効果の高いβ線またはα線を放出するRI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線は飛程が短く高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、病変組織以外の正常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。

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

本年度は^{211}Atの臨床SPECT装置であるPro.spectra（Siemens AG, Germany）におけるイメージングの検証を行った。^{211}Atは標的アルファ線治療（TAT）において有望なアルファ線放出放射性核種である。個別化線量測定には、画像に基づく正確な放射能推定が不可欠であるが、^{211}Atの撮像特性は、臨床用スキャナーにおいてまだ完全に最適化されていない。

幅広い放射能レベルにおける定量的性能を評価するため、2種類のファントムを用いた。円筒形ファントム（放射能範囲：0.54 ～ 68 MBq）を用いて、校正係数を決定し、システムの直線性を評価した。NEMA IECボディファントム（放射能範囲：2.1 ～ 111 MBq）を用いて、回収係数（RC）を評価した。NEMAファントムについては、臨床における腫瘍対バッ

クグラウンド（BG）の取り込みを模擬するため、ホットスフィアとバックグラウンド（BG）の放射能比を 10:1 に設定した。データは、79 keV（^{211}Po, KX 線）を中心とするエネルギーウィンドウで、低エネルギー高解像度（LEHR）コリメータおよび中エネルギー低透過（MELP）コリメータの両方を使用して取得した（Figure 1）。画像は、CT に基づく減衰補正、散乱補正、および解像度回復を組み込んだ Flash-3D アルゴリズムを用いて再構成した。円筒ファントムを用いた試験において、両コリメータとも 10 ～ 68 MBq の範囲で優れた直線性を示した（Figure 2）。NEMA ファントム試験（ホット領域とバックグラウンドの比が 10:1）において、視覚的評価により、直径 17 mm という小さな球体であっても、両コリメータで明確に識別できることが確認された（Figure 3）。MELP コリメータは LEHR コリメータと比較して、特に放射能レベルが低下するにつれて、より大きな定量的誤差を示し、Pro.specta システムは、^{211}At SPECT/CT において堅牢な定量性を有することが確認された。本研究で確立された校正係数は、臨床線量測定プロトコルで想定される低放射能レベルにおいても、^{211}At 標識放射性医薬品療法における吸収線量を算出可能であることが示唆された。

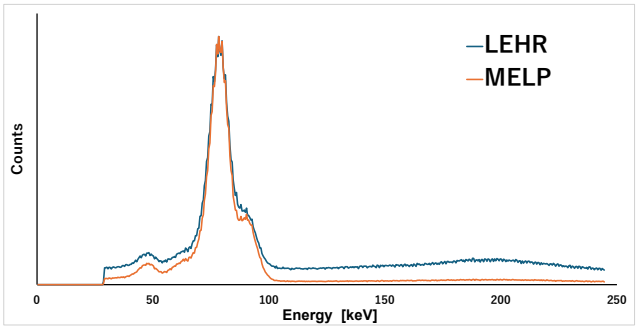


Figure 1.　Energy Spectrum

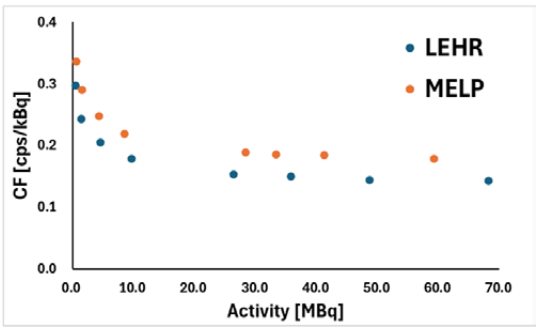


Figure 2. Calibration Factors

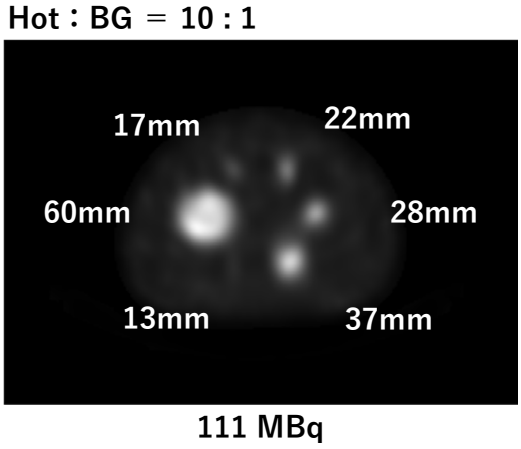


Figure 3. NEMA Phantom Imaging

今後の展望

今後の検討として、原子力機構が中心となって開発している粒子・重イオン輸送計算コード（PHITS）を用いてα線標識化合物が細胞核、細胞質、細胞膜、及び細胞外に局在した場合の細胞核に与えるエネルギーをそれぞれ詳細に計算する。さらにアルファカメラで得られた組織の分布から、α線標識化合物の細胞部位、組織部位の集積性を考慮し、組織全体の平均放射線量ではなく、細胞生存率により直接的な関係にある細胞核内に限定した放射線量の評価を行う。そこで得られた結果と、本年度の結果からマイクロ（SPECT）、マクロ（アルファカメラ）の両方の視点からその違いを生み出す点について考察することで、より事実に即した線量評価法の開発を行う。

発表論文

1.　Noriaki Miyaji, Kenta Miwa, Kosuke Yamashita, Yasuo Yamashita, Naoyuki Ukon, Matsuyoshi Ogawa, Takahiro

Konishi, Hironori Kojima, Tatsuhiko Sato, Naochika Akiya, Kaito Wachi, Arata Komatsu, Shu Kimura, Tensho Yamao, Masaki Masubuchi, Yukito Maeda, Masatoshi Morimoto, Akihiro Oishi, Takashi Norikane, Yuka Yamamoto, Yoshihiro Nishiyama, Shuhei Ohashi, Masatoshi Hotta, Takayuki Yagihashi, Taro Murai, Kohei Nakanishi, Yuto Kamitaka, Ryuichi Nishii. Inter-institutional variability in kidney dosimetry during 177Lu-DOTATATE therapy in Japan. Radiological physics and technology Dec 9, 2025.

2. Ayano Ikeda, Kenji Fukushima, Masataka Katahira, Naoyuki Ukon, Ryo Yamakuni, Joh Akama, Takeshi Shimizu, Takatoyo Kiko, Shiro Ishii, Masayoshi Oikawa, Hiroshi Ito, Yasuchika Takeishi. Simultaneous measurement of coronary sinus flow and myocardial flow reserve using hybrid ^{13}N-ammonia PETMR in patients with ischemic heart disease. The international journal of cardiovascular imaging 41(12) 2373-2381 Dec, 2025.
3. Taiki Joho, Songji Zhao, Ken-Ichi Nishijima, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Atsushi Yamashita, Komei Washino, Tatsuya Higashi, Masao Kobayakawa, Tohru Shiga, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito. Extended single-dose toxicity study of [^{211}At]meta-astatobenzylguanidine in normal mice in preparation for the first-in-human clinical trial of targeted alpha therapy for pheochromocytoma and paraganglioma. Annals of nuclear medicine 39(9) 994-1013 Sep, 2025.
4. Keiichiro Endo, Kenji Fukushima, Masataka Katahira, Takatoyo Kiko, Naoyuki Ukon, Ryo Yamakuni, Takeshi Shimizu, Shiro Ishii, Masayoshi Oikawa, Hiroshi Ito, Yasuchika Takeishi. Kinetic Energy of Left Ventricular Blood Flow Under Pharmacological Stress: Analysis of 4D Flow and Myocardial Perfusion Using Hybrid PET/MR. Journal of computer assisted tomography Sep 1, 2025.
5. Yuto Kondo, Taiki Joho, Shigenori Sasaki, Kazumasa Mochizuki, Naoko Hasegawa, Naoyuki Ukon, Ken-Ichi Nishijima, Kohshin Washiyama, Hiroshi Tanaka, Tatsuya Higashi, Noriko S Ishioka, Kazuhiro Takahashi. Production of ^{211}At and automated radiosynthesis of [^{211}At]MABG via electrophilic astatodesilylation. EJNMMI radiopharmacy and chemistry 10(1) 52-52 Aug 5, 2025.
6. Ryo Yamakuni, Mitsunari Abe, Naoyuki Ukon, Hiroshi Matsuda, Harumasa Takano, Nobukatsu Sawamoto, Atsushi Shima, Yuhei Mori, Hirofumi Sekino, Shiro Ishii, Kenji Fukushima, Toshiki Mizuno, Jin Narumoto, Takashi Hanakawa, Hiroshi Ito. Comparison and cutoff values of two amyloid PET scaling methods: centiloid scale and amyloid-β load. Annals of nuclear medicine 39(8) 799-812 Aug, 2025.
7. Seiichi Yamamoto, Koki Hasegawa, Taiki Joho, Kei Yaginuma, Naoyuki Ukon, Kohshin Washiyama, Kei Kamada, Masao Yoshino, Akira Yoshikawa. High resolution and energy resolved imaging of astatine-211 administered sliced mouse using a 1 mm size Si-PM based GGAG alpha particle imaging detector. Radiation Physics and Chemistry 232 Jul, 2025.
8. Keiichiro Endo, Kenji Fukushima, Masataka Katahira, Takatoyo Kiko, Ryo Yamakuni, Naoyuki Ukon, Takeshi Shimizu, Shiro Ishii, Masayoshi Oikawa, Hiroshi Ito, Yasuchika Takeishi. Left ventricular diastolic inflow and myocardial flow reserve in patients with coronary artery disease: simultaneous analysis of 4D-Flow and myocardial perfusion using hybrid PETMR. The international journal of cardiovascular imaging 41(6) 1075-1083 Apr 10, 2025.

代表的な学会発表

1. Evaluation of X-ray CT visibility of gold nanoparticle-containing microspheres by adsorption of X-ray contrast agents. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2025; Pacifichem 2025 (Honolulu), Koino Nakamura, Naoyuki Ukon, Kohshin Washiyama, Daichi Kuroiwa, Hirofumi Sekino, Hiroshi Ito, Yoshitaka Takagai. Dec. 2025.
2. ^{68}Ga-PSMA PET の臨床画像における物理学的指標を用いた至適撮像法の検討. 第 65 回日本核医学会学術総会（京都）, **右近直之**, 城寶大輝, 佐々木茂範, 近藤悠斗, 菅原茂耕, 岡本祥三, 西嶋剣一, 高橋和弘, 織内昇, 志賀哲, 伊藤浩. 2025 年 11 月.
3. Hybrid PET/MR Assessment of Left Ventricular Mechanical Synchrony and Intraventricular Blood Flow Energy

in Ischemic Heart Disease. American Heart Association Scientific Sessions 2025 (New Orleans),

4. Ayano Ikeda, Kenji Fukushima, Sachika Ishii, Keiichiro Endo, Masataka Katahira, Naoyuki Ukon, Ryo Yamakuni, Takatoyo Kiko, Takeshi Shimizu, Shiro Ishii, Masayoshi Oikawa, Hiroshi Ito, Yasuchika Takeishi. Nov. 2025.
5. Simultaneous assessment of myocardial strain and flow reserve under pharmacological stress in patients with preserved ejection fraction: hybrid analysis using 13N ammonia PETMR system. American Heart Association Scientific Sessions 2025 (New Orleans), Masataka Katahira, Kenji Fukushima, Naoyuki Ukon, Takeshi Shimizu, Shiro Ishii, Takayoshi Yamaki, Hiroshi Ito, Yasuchika Takeish. Nov. 2025.
6. Right Ventricular Strain Analysis with PET derived Feature Tracking under Pharmacological Stress: direct Comparison with Magnetic Resonance using Hybrid PETMR. American Heart Association Scientific Sessions 2025 (New Orleans), Masataka Katahira, Kenji Fukushima, Ayano Ikeda, Naoyuki Ukon, Masateru Kawakubo, Takatoyo Kiko, Takeshi Shimizu, Shiro Ishii, Masayoshi Oikawa, Michinobu Nagao, Hiroshi Ito, Yasuchika Takeish. Nov. 2025.
7. Development of Dual-Modality Microspheres Containing Gold Nanoparticles for Radioembolization: X-ray CT and SPECT-Visible. The 7th Asia-Pacific Symposium on Radiochemistry: APSORC25 (Matsue), Koino Nakamura, Naoyuki Ukon, Kohshin Washiyama, Daichi Kuroiwa, Hirofumi Sekino, Hiroshi Ito, Yoshitaka Takagai. Sep. 2025.
8. A multi-center analysis of ^{177}Lu-DOTATATE dosimetry variability in Japan. Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2025 (New Orleans), Noriaki Miyaji, Kenta Miwa, Kosuke Yamashita, Yasuo Yamashita, Naoyuki Ukon, Matsuyoshi Ogawa, Takahiro Konishi, Hironori Kojima. Jun. 2025.

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

特になし

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：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：講師）
　　阿部　悠　（長崎大学原爆後障害医療研究所：助教）
協　　力　　者：織内　昇　（福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター：教授）

研究目的

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ため、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、本学で医師主導治験を実施し現在最終段階にある。^{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るが、^{131}I-MIBGは悪性褐色細胞腫・パラガングリオーマの他、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、わが国でも治験が終了し、未承認薬・適応外薬検討委員会において小児神経芽腫への適応について、公知申請の妥当性が認められおり、上市に向けて進んでいくものと思われる。

^{211}Atや^{225}Acなどのα線核種は、^{131}Iや^{177}Luと異なりγ線を放出しないため放射線治療病室への隔離は不要である。小児の治療に適しているため、今後は小児腫瘍も対象となることが予想される。したがって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。

急性骨髄性白血病（AML）は、造血幹細胞移植に適応のない高齢者や*p53*変異のある患者の予後は不良で、抗がん剤治療で寛解しても多くの症例は再発を免れないため、治療法開発が大きな課題である。AMLの予後不良の主な原因は、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・治療抵抗性に関与していると考えられている。研究開発協力者の池添らは、抗がん剤治療後も骨髄に残存するLSC（$CD34^{+}/CD38^{-}$の白血病細胞集団分画）が正常造血幹細胞（hematopoietic stem cells: HSCs）に比較して、CD82抗原を高発現していることを突き止め（Ikezoe T, et al. Int J Cancer 2013）、CD82はSTAT5の活性を介して抗アポトーシス蛋白Bcl2L12の発現を誘導し、LSCの治療抵抗性の獲得や生存維持並びに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（Ikezoe T, et al.Leukemia 2015）。抗CD82抗体による治療として、抗CD82モノクローナル抗体（53H5）は、*in vitro*ではAML細胞に結合し細胞死を誘導するが、効果は不十分のため、^{211}At標識抗CD82抗体（^{211}At-CD82）による放射免疫療法を考案し、AML皮下移植マウスの腫瘍増殖抑制と骨髄移植マウスにおける治療効果を確認している。

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ため、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に起こすため二次がんのリスクが高い可能性がある」との仮説のもとに染色体異常の解析を行った。

以上のような学術的ならびに臨床的背景のもと、^{211}At-CD82の臨床応用に向けた基礎検討を行っていく中で、^{211}At-CD82による正常臓器障害のリスクや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ことが本研究の目的である。

研究実施内容

1. 方法

8 週齢の雄性 BALB/c マウスおよび NRG マウスを治療群と対照群に分け、治療群には ^{211}At-CD82 0.37 MBq/0.1ml を、対照群には生理食塩水（0.1ml）をイソフルラン麻酔下で尾静脈内に投与した。両群を 12 か月または 18 か月間飼育し、全身状態を定期的に観察し体重を測定した。372 日目に各群を安楽死させ、白血球数、赤血球数及び血小板数を測定し、主要臓器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、腎臓及び大腿骨については、リンパ球、腎細胞及び骨髄細胞を分離・培養し、分裂中期の細胞を固定・染色し染色体解析を行った（血液および脾臓に関しては BALB/c のみの解析）。染色体異常は、種類を問わず異常が観察されたものはすべて異常細胞と判定した。ランダムロスは、標本作製時の不可抗力で染色体が 1 本欠落したとみられる状態の細胞であり、欠落以外の異常が認められた場合は異常細胞にカウントし、それ以外は正常と異常以外の別枠としてカウントした。なお、染色体型の異常のみならず、染色分体型の異常についても可能な限り分類とカウントを行った。

2. 研究結果

(1) BALB/c マウスおよび NRG マウスの臓器ごとの染色体異常の頻度

^{211}At を投与していない BALB/c マウスおよび NRG マウスの染色体異常細胞の割合を図 1 および図 2 に示す。染色体異常の頻度は個体間でばらつきはあるが臓器ごとにも違いがあり、BALB/c マウスでは骨髄 2.78 ± 3.61%、血液 6.67 ± 2.91%、脾臓 18.3 ± 1.67%、腎臓 8.33 ± 6.48% であった。骨髄の染色体異常は他臓器と比べて異常細胞の頻度が少なく、脾臓で染色体異常が多く観察された。NRG マウスは重度の免疫不全状態にあることからリンパ球の観察ができないため、骨髄および腎臓の解析のみとなっており、その頻度は骨髄 3.33 ± 3.33%、腎臓 100% であった。飼育マウス数の調整の都合および実験手技の影響により、腎臓の解析数が不足した結果、腎臓での染色体異常頻度が 100% となっている。

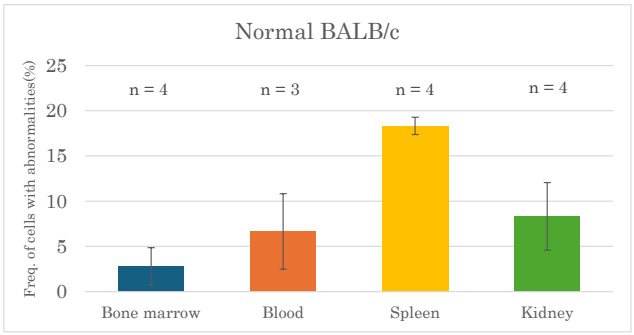


図 1　BALB/c マウスのベースラインにおける正常臓器細胞の染色体異常の頻度

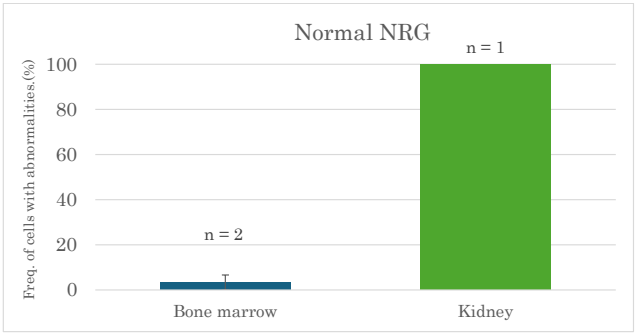


図 2　NRG マウスのベースラインにおける正常臓器細胞の染色体異常の頻度

(2) 時間経過による BALB/c マウスの染色体異常の解析結果

^{211}At を投与していない BALB/c マウスおよび ^{211}At 標識抗 CD82 投与群の 6 ヶ月後の染色体異常細胞の割合を下図 3 に示す。健常マウス群では骨髄 15.8 ± 9.17%、血液 18.2 ± 19.2%、腎臓 38.5 ± 13.7% であった。各臓器で実験開始時の

異常頻度と比較して、数倍の染色体異常頻度が観察された。実験開始時の群に比べて染色体異常頻度の増加が認められているが、そのほとんどが転座や欠失などの安定した染色体異常であった。放射線被ばくの指標である二動原体染色体はほとんど観察できなかった。

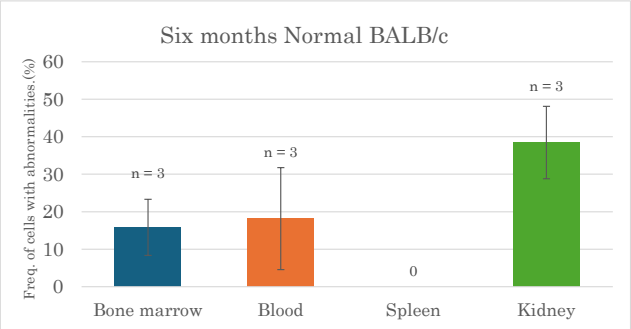


図 3　健常 BALB/c マウス飼育 6 ヶ月後の臓器別染色体異常頻度

(3) 時間経過による NRG マウスの染色体異常の解析結果

NRG マウス骨髄細胞の解析では、ベースラインでは染色体異常頻度が 3.33% ± 3.33% であるのに対して、6 か月後には 41.7 ± 41.7% と著明に増加し、時間変化（加齢）により染色体異常の増加が認められた（図 4）。これはヒットした DNA の切断に対する反応としての修復が加齢とともに低下することが要因と考えられた。

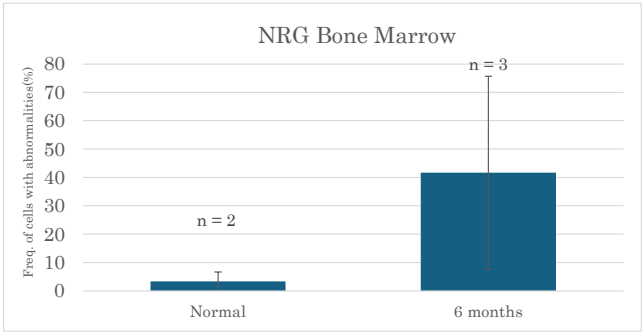


図 4　NRG マウス骨髄細胞の染色体異常頻度の変化

(4) ^{211}At 投与による BALB/c マウスの染色体異常の変化

^{211}At 標識抗 CD82 投与 BALB/c マウスの実験開始 6 ヶ月後の各臓器における染色体異常頻度は、骨髄 25.0 ± 8.33%、血液 21.1 ± 11.0%、脾臓 18.8%、腎臓 66.7 ± 13.3% であった。^{211}At 投与群でも実験開始時の異常頻度と比較して、脾臓以外の各臓器で増加傾向が認められた。骨髄および腎臓は非投与群よりも高い値を示したが、中でも腎臓は実験開始時の 8 倍近い値であった。

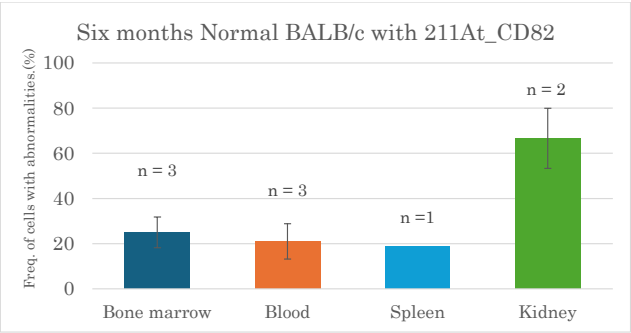


図 5　^{211}At 標識抗 CD82 投与 BALB/c マウス飼育 6 ヶ月後の臓器別染色体異常頻度

今回の標的臓器である骨髄細胞に着目すると染色体異常頻度は、ベースラインが 2.78 ± 3.61% であったのに対して、6 か月後には 15.8 ± 9.17% と増加し、さらに ^{211}At-CD82 投与群では 6 か月後の異常頻度が 25.0 ± 8.33% とより高い異常頻度を示した(図 6)。しかし ^{211}At-CD82 投与 24 時間後の染色体異常頻度 47.7 ± 2.27% と比較すると、6 か月の時間経過によって染色体異常頻度が半分近くまで低下していた（図 7)。これは放射線被ばくの指標としてしばしば用いられる二動原体染色体といった不安定型の異常が時間経過により消失したためと考えられるが、それでも非投与群より高い異常頻度を示した原因は ^{211}At-CD82 投与によって形成された転座や欠失など安定型の染色体異常が残存しているためと考えられる。

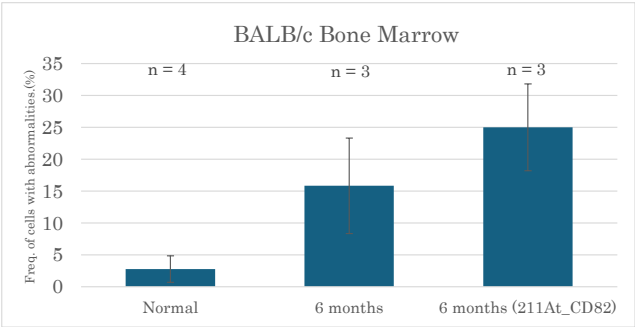


図 6　BALB/c マウス骨髄細胞の加齢および ^{211}At 投与による染色体異常頻度の変化

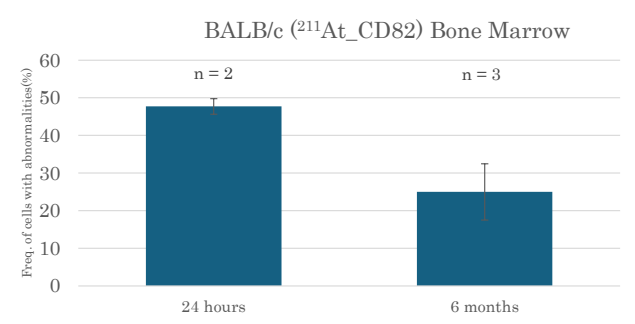


図 7　^{211}At 標識抗 CD82 投与後の時間経過による染色体異常の変化

(5) α 線による二次発がん

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 を投与した治療群の長期観察の結果、^{211}At-CD82 投与群でも肉眼的な腫瘤形成は認められなかった。

(6) 結果のまとめ

検討したマウスは少数であるが、^{211}At-CD82 投与後に腎臓および骨髄の細胞には染色体異常の増加が認められ、時間と共に増加する傾向がみられた。Preliminary な解析ではあるが、^{211}At-CD82 の投与によって、骨髄、腎臓の染色体異常を有する細胞数は、経時的に対照群より増えており、放射線特異性の高い二動原体染色体が認められたことから、α 線による影響の可能性が示唆された。

実験開始から 6 か月後の解析において、マウスの種別および ^{211}At-CD82 投与関係なく、染色体異常頻度が明らかに増加していたことから、加齢による DNA 修復能低下の影響が強く示唆されていた。また ^{211}At-CD82 投与群の 6 ヶ月後の骨髄や腎臓では、非投与群よりも高頻度に染色体異常が認められた。しかし、^{211}At-CD82 投与後 24 時間で観察された染色体異常頻度と比較すると 6 か月後の観察頻度は低下していた。これは始め観察されていた二動原体染色体のような不安定型の異常が消失し、転座や欠失など安定型の異常が多く観察されたことが原因と考えられる。

投与後 12 か月後までの飼育期間で、二次がんは肉眼的には認められなかった。標的臓器である骨髄や薬物排泄経路として最も重要な臓器であり、^{211}At-CD82 投与後の経過観察群で染色体異常頻度が高かった腎臓でも観察されなかった点を踏まえると、少なくとも今回の動物モデル、^{211}At-CD82 投与量での二次がんの発症は否定的であると考えられる。

今後の展望

わが国ではα線放出核種アスタチン（^{211}At）を用いた[^{211}At]NaAtによる甲状腺癌の治療や^{211}At-MABGによる転移性褐色細胞腫の治療が医師主導治験として国内で行われており、^{225}Ac標識PSMAによる前立腺がんの企業治験も行われようとしている。

筆者の機関では、造血器腫瘍を対象とした^{211}At-CD82による治療の実用化を目指した基礎検討を行っており、腫瘍移植モデル動物で腫瘍の縮小と生存期間の延長を明らかにしている。α線による遺伝子異常など正常細胞の障害の可能性を明らかにすることは、臨床応用を推進する上で重要である。これらのことから、α線放出核種治療による正常臓器障害の長期的なリスクを明らかにするため、α線による染色体異常と二次がんを解析する研究を継続していく必要がある。

発表論文

なし

代表的な学会発表

1. 趙松吉，粟生木美穂，趙景敏，**右近直之**，西嶋剣一，鷲山幸信，高橋和弘，伊藤浩，立花太郎，織内昇，池添隆之．ヒト化急性骨髄性白血病マウスモデルにおける血液および骨髄病理組織学的病態に基づく^{211}At-CD82の精密医療．第65回日本核医学会学術総会．2025年11月13－15日．京都
2. **Yu Abe**, Songji Zhao, Mitsuaki Yoshida, Noboru Oriuchi. Evaluation of long-term effects of alpha-ray emitting radionuclides on normal cells by chromosomal aberration analysis.JRRS/ACRR2025. Hiroshima. 10.23-26, 2025

その他（特許申請，新聞等広報，受賞，特記事項等）

特許申請

1. 発明者：池添隆之，趙松吉*，織内昇，西嶋剣一，髙橋和弘，鷲山幸信，**右近直之**，近藤悠斗（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），杉山暁（東京大学）　*研究代表者
   発明名称：ヒト化抗CD82抗体又はその断片
   出願日：2025年7月11日
   出願番号：特願2025-117536

≪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4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

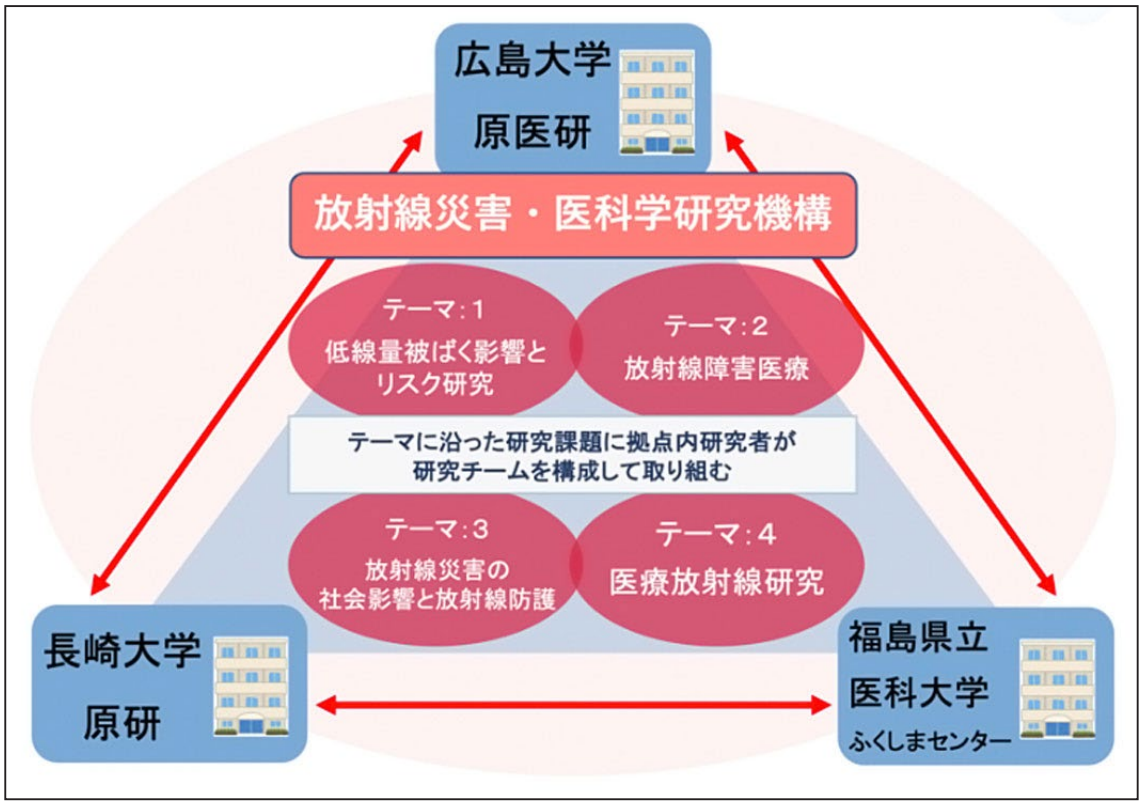
テーマ3）放射線災害の社会影響と放射線防護

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。2025年度は、テーマ1として11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6プロジェクト、テーマ4として4プロジェクトの合計29プロジェクトをトライアングルプロジェクトとして推進した。



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，線量評価

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

2025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　　2026年10月
編集発行　　放射線災害・医科学研究拠点
制　　作　　株式会社ニシキコネクト