

生物実験 1
セッション責任者：
小野哲也
(環境科学技術研究所)

生物実験 1 —LNT 仮説の克服を目指して

環境科学技術研究所

小野哲也

低線量放射線の生体影響がどの程度なのかについては未だ分かっていないので、それを推測するために「高線量域で見られるほぼ直線的な線量効果関係が低線量域まで外挿できる」とする LNT 仮説 (linear no-threshold model, 閾値なし直線モデル) が提唱されている。しかしこの仮説にはいくつかの問題点がある。具体的には低線量放射線照射に特異的な現象として bystander (傍観者) 効果、適応応答、ホルミシスといったものが報告され、直線的な外挿が適切かどうかについて疑義が持たれている。また、生体物質に対する放射線の物理化学的な初期過程 (電離や励起、直接効果と間接効果、DNA 損傷など) は線量に比例するが、それらに対する細胞の応答は高線量の場合と低線量の場合では異なる。例えば、高線量では細胞死が大きな問題になるが低線量ではそのような反応は現れない。細胞死が起これば生体は生き残った被ばく細胞の再生あるいは組織の繊維化などにより修復をするが、その後長期間を経た後生体影響が現れる (晩発効果)。他方、線量が低く細胞死が起こらなければ被ばく細胞は緊急の細胞分裂や周囲の環境の変化もなく生き残り、やはり長期間を過ぎた後生体に何らかの影響を及ぼす。ここでの「長期間」は個体の老化や寿命という長さを意味し、その間の変化については未だ大部分が解明されていない領域である。さらに低線量放射線による生体分子の損傷の量は少なく、放射線以外の要因による損傷量と区別が困難になる領域があると推測される。それが閾値になると思われるが、そのレベルがどのくらいの量の放射線になるかは分かっていない。

このセッションでは低線量あるいは低線量率放射線の生体影響についてどのくらいまで分かっているのか、あるいは分かっていないのかについて議論し、LNT 仮説を超えるにはどうしたら良いかについて考えたい。

環境研における低線量率放射線長期照射影響研究

田中 聡（（公財）環境科学技術研究所 生物影響研究部主任研究員）

（公財）環境科学技術研究所 生物影響研究部は、20 年以上に渡りマウスへの低線量率放射線の長期照射による生物学的影響の調査に焦点を当て研究を続けている。我々は、様々な系統のマウスに 0.05、1 および 20 mGy/日の 3 つの低線量率放射線を 400 日間連続照射し（それぞれの総線量は 20、400 および 8,000 mGy となる）その影響を調査した。

成体マウスに低線量率放射線を長期連続照射し、寿命、腫瘍発生率、抗腫瘍免疫、体重、染色体異常、遺伝子変異、mRNA およびタンパク質レベルの変化及び継世代影響を調査した。その結果、20 mGy/日照射群では、照射オスマウスの仔における腫瘍発生率以外すべてのパラメータで明確な変化が見られ、1 mGy/日照射群においても、寿命、腫瘍発生率、染色体異常および遺伝子発現においてわずかな変化が観察された。一方、0.05 mGy/日を長期連続照射したマウスでは、C57BL/6J 雄マウスにおいて幾つかの遺伝子の mRNA レベルの一過性変化と、B6C3F1 マウスの肝腫瘍発生率の増加が示された。また、20 mGy/日長期連続照射は腫瘍移植性を有意に増加させ、抗腫瘍免疫能の抑制を起こすことが示された。さらに、20 mGy/日照射群では非照射対照群と比べ早期に腫瘍が発生あるいは進展したかを明らかにするために、8 週齢の SPF メス B6C3F1 系統マウスに、低線量率（20 mGy/日）ガンマ線を連続照射し、100 日毎に同日齢の非照射対照群と同時に剖検、病理学的検索を実施した。その結果、非腫瘍性病変では、副腎の被膜下細胞過形成、肝臓の脂肪変性および卵巣の萎縮と菅間質細胞過形成以外の病変については照射群と非照射群との間に差は見られなかった。一方、腫瘍性病変では、照射群において悪性肝腫瘍、良性肝腫瘍、良性肺腫瘍及びハーダー腺腫瘍発生率の増加が認められ、一部の腫瘍について発生の早期化が見られた。1 匹あたりの腫瘍種類数は照射群で照射開始後 400 日から 700 日目および終生飼育群において有意に多く認められた。これらの結果より、メス B6C3F1 マウスへの低線量率放射線の連続照射は、腫瘍潜伏期の短縮および腫瘍発生のプロモーション/プログレーションに影響を及ぼし、その影響は臓器・組織によって大きく異なることが確認された。また、胎仔（妊娠 0 日～18 日）に低線量率（20 mGy/日）および中線量率（200 および 400 mGy/日）放射線を連続照射する実験を行なった。その結果、胎齢 18 日目胎仔では、中線量率照射群において体長と体重の有意な減少および骨化遅延を示したが、10 週齢時では、生存率への影響は見られなかった。中線量率連続照射群においては、体重並びに生殖腺重量の有意な減少が見られた。

参考文献

Tanaka, I.B. III., et al. *Int. Radiat. Biol.*, 94(5), 423-433 (2018).

Gulay, K. C. M., et al. *Radiat. Res.*, 189, 425-440 (2018).

Tanaka, I.B. III., J. Komura and S. Tanaka. *Radiat. Res.*, 187(3), 346-360 (2017).

低線量率放射線による造血幹細胞の活性低下とその分子機序

大野 芳典（広島大学・原爆放射線医科学研究所・幹細胞機能学研究分野助教）

放射線被ばくにおいて造血組織は最も影響を受け易い組織の一つとして知られているが、そのほとんどは高線量・高線量率放射線被ばくについてであり、低線量・低線量率放射線被ばくの造血システムに対する影響に関しては充分には解明されていない。東電福島第一原子力発電所事故による放射性物質汚染の問題から低線量放射線被ばくによる健康被害について世界的に注目が集まっており、低線量放射線被ばくの研究は急務を要する。そこで当研究グループでは低線量率放射線被ばくが造血システムにどのような影響を及ぼすのかについて解析を進めた。まず、マウスを低線量率放射線照射化(20 mGy/day～100 mGy/day)で飼育し、低線量率被ばくが造血システムに及ぼす影響を解析した。さらに、低線量率放射線飼育し他マウスから未分化造血細胞である KSL 細胞を採取して移植し、低線量率被ばくが造血幹細胞の活性に及ぼす影響を解析した。その結果、末梢血や造血前駆細胞に対して有意な影響を及ぼさないが、造血幹細胞を含む未分化造血細胞が特異的に減少することが解った。さらに移植実験の解析結果から、低線量率放射線被ばくが造血幹細胞の多分化能に対して影響を与え、特にリンパ球系細胞への分化が低下することを明らかにした。これらの結果から、低線量率放射線被ばくは造血幹細胞の数を減少させるだけでなく、その機能不全を誘発し、特に免疫担当細胞の産生に対しては顕著な影響を及ぼすことが解った。そこで現在、低線量放射線被ばくが造血幹細胞の機能低下を起こす分子機序について解析を進めている。また、この分子機序に基づいた機能低下に対する防御法や治療法の開発も試みている。本学会では、低線量率放射線被ばくが造血幹細胞の機能低下を引き起こす分子機序について議論したい。

マウスを用いた生殖細胞および体細胞突然変異の解析

大野みずき¹、鷹野典子^{1,2}、作見邦彦³、中別府雄作³、中津可道¹、續輝久^{1,4}

- 1) 九州大学・医学研究院・基礎放射線医学分野
- 2) 九州大学・芸術工学部（現所属）
- 3) 九州大学・生体防御医学研究所・脳機能制御学分野
- 4) 九州大学名誉教授（現所属）

近年、原子力発電所の事故や宇宙での有人飛行の長期化に伴い、放射線の生体影響をより正確に知る必要性が高まっている。特に生殖細胞に生じたゲノム変異は後の世代の人類にまでも影響する可能性があることから早急に対処すべき問題である。これまで哺乳動物での放射線や化学物質による遺伝性変異の発生頻度を知るための方法として、①可視的な表現型の変化を目安にする、②反復配列などの特定の配列変化を指標にする、③薬剤感受性遺伝子を利用する等が用いられ、それらの結果から推定・算出された変異頻度は重要な基礎データとなっている。しかし一方でこれらの方法では限られた領域の限られたタイプの変異しか検出できないことから、新たな解析・評価系の開発が望まれている。

自然突然変異の発生頻度やスペクトルは、細胞の増殖率、DNA 複製の正確性、DNA 修復系の寄与率、さらには環境要因によって変動し、がんや遺伝病の発生リスクに影響すると考えられる。特に低線量・低線量率放射線の影響を解析するためには、恒常的に発生している規定レベルの自然突然変異の発生原因を理解し、その頻度やスペクトルの正確な検出が重要である。そこで我々はこれまでに、異なる DNA 修復機構を欠損させた複数のマウス系統を用いて、生殖細胞および体細胞での自然および誘発突然変異を解析してきた。レポーター遺伝子による変異検出系と次世代シーケンサーによるゲノムワイドな検出系を併用し定性的かつ定量的な解析を行うことで既存データとの関連性を保ちつつ新たな情報を提供できると考えている。本研究会では、新規生殖細胞ゲノム変異の解析例およびヒト遺伝性大腸がんモデルマウスを用いた体細胞変異と発がんの解析例などの我々の最近の研究成果の一部を紹介しながら、生体影響研究の現状や問題点を議論したい。

生物実験 2
真木寿治
(奈良先端科学技術
大学院大学)

微量変異原のリスク評価を可能とする
高速鋭敏なマウス生殖細胞系列変異の開発と SLT 法の比較

東海大学医学部分子生命科学 権藤洋一

環境変異原が次世代に及ぼすリスク評価を行なうため、ヒトとおなじほ乳類であるマウスを用いた特定遺伝子座試験(Specific Locus Test; SLT)が、Russell らによって 1970 年代を中心に大規模に展開された。リスク評価を正確に行なうには、まず、変異原ゼロにおける変異率を高精度に知る必要がある。7 遺伝子座における可視変異を指標とする SLT から、自然発生突然変異率が約 1×10^{-5} /遺伝子座/世代であることが分かった。この値は、テスター一個体に披検個体を交配して得られる F1 マウス 14,000 余のマウス成体を観察してようやく 7 遺伝子座のいずれかひとつに変異が検出できることを意味する。1 ペアの交配から 7 匹の F1 が得られるとしても、1 変異検出には 2000 交配が必要となる。HiSEQ など超高速シーケンサーが利用可能となり、さらに高速鋭敏な変異検出系として、われわれは、潜性(劣性)有害変異も淘汰されることなく蓄積できる「完全遠縁交配法 Complete Outbreeding Method」を考案した。実際に、29 匹の C57BL/6JJcl マウスから交配を開始し、独立な 8 家系に 4 世代分自然突然変異を蓄積後、全ゲノムシーケンシングによって各家系に蓄積された変異検出を行なった。最初の交配から蓄積個体のゲノム DNA 抽出まで 1 名のテクニカルスタッフと 12 ヶ月を要し、総数 73 交配による 149 の産出個体から、非反復ゲノム領域上に、総数 455 変異を検出した。すなわち、平均 0.160 交配($=73/455$)と 0.327 個体($=149/455$)から 1 変異が検出できた計算になる。1 家系からは平均 56.9 変異($=455/8$)が検出され、世代あたり塩基対あたりに換算すると 5.46×10^{-9} /bp/世代の自然発生突然変異率が得られた。SLT 法と完全遠縁交配法を比較すると、交配数でみると 12,000 倍以上($=2000/0.160$)、個体数では 4 万倍以上($=14,000/0.327$)に変異検出効率が上がったことになる。また、SLT 法では、得られた可視表現型が 7 遺伝子座の変異かアレリズム試験を行なって始めて確証が得られるが、全ゲノムシーケンシング法で検出した 455 変異はすべて個別に Amplicon-seq 法で実験的にすでに確証が得られたものであり偽陽性は全く含まれない。また、塩基レベルにおいて変異を検出しているので、どういった塩基置換が生じたか、DNA 配列レベルにおけるスペクトル解析結果も同時に得られるため、変異原リスク評価として質と量の両面において遥かに多くの情報量が得られるのと特長となっている。今回検討した完全遠縁交配法では、初代交配は共通ながら 2 世代目以降は完全に独立であるので、8 つの異なる条件(例えば変異原の投与量など)において比較検討できる。これをさらに簡便にする試みとして、交配中に変異がホモ接合になる可能性があるものの、毎世代 2 個体のみ必要な兄妹交配法を用いた自然発生突然変異検出も行なっており、あわせて、報告する。

重イオンビーム照射により誘発したシロイヌナズナ変異の特徴

阿部知子、石井公太郎、風間祐介*、平野智也**

(理研・仁科センター、*福井県立大学、**宮崎大学)

理研 RI-Beam Factory (RIBF) の生物照射実験室には、生物自動照射装置（レンジシフターと自動試料交換装置）がある。レンジシフターは、様々な厚さのアルミ製エネルギー減衰板にビームを通し、ビームエネルギーを減少することにより Linear energy transfer (LET：線エネルギー付与) を調整することができる（1）。C・N・Ne イオンはこれを用いて、Ar・Fe イオンは素通しで、モデル植物であるシロイヌナズナ種子に照射し、生存率や変異率などに対する LET の影響を調査した。その結果、稔性が低下せず変異効果が高い LET (LETmax) は 30 keV/ μm であり、致死効果が高いのは 290 keV/ μm であった（2, 3。2 つの LET 照射区より既知変異体を選抜しその原因遺伝子を解析したところ、30 keV/ μm では点突然変異と数 bp から数十 bp の小欠失変異の割合が高いが（4、290 keV/ μm ではこれらの割合は低下し数百 bp 以上の大欠失変異や染色体再構築が検出された（5, 6。

2016 年に Illumina HiSeq X による安価な全ゲノム解析がヒト以外にも使用可能となり、リファレンス配列が整備されたモデル生物では、全ゲノム情報を用いた変異解析が身近となった。そこで、LETmax 照射区と致死効果の高い 290 keV/ μm 照射区のそれぞれ 8 変異体についてその変異特性を全ゲノム解析で比較したところ、LETmax では点突然変異と小欠失がほとんどであったが、致死効果が高い LET では大欠失や逆位・転座・重複などの染色体再構成の発生が増加した（7。既知変異体の原因遺伝子解析では検出できる変異は 1 遺伝子領域であったが、例えば、シロイヌナズナ LETmax・400Gy 照射区の変異体から全ゲノム解析で検出できる変異は 60 箇所程度であり、1 個体から多数の変異情報を収集することができる。現在、開発した変異検出パイプラインを用いて（8、全ゲノム解析データから変異誘発に最適な照射条件を推定する方法を検討している。

引用文献

1. H. Ryuto et.al, J. Biomed. Nanotech. 2 (2006) 88
2. Y. Kazama et.al, Plant Biotechnol. 25 (2008) 113,
3. Y. Kazama et.al, Plant Biotechnol. 29 (2012) 441
4. Y. Kazama et.al, BMC Plant Biol. 11 (2011) 161
5. T. Hirano et al, Mutat. Res. 735 (2012) 19
6. T. Hirano et al, Plant J. 82 (2015) 93
7. Y. Kazama, Plant J. 92 (2017) 1020
8. K. Ishii et al, G3: Genes Genet. Sys. 91 (2016) 229

低線量率放射線生物影響における酸化ストレス・ミトコンドリア応答の役割

小林純也（京都大学大学院生命科学研究科）

細胞が電離放射線に曝露した場合、ゲノム DNA に二本鎖切断(DSB)をはじめとする様々な DNA 損傷が発生するとともに、活性酸素種(ROS)の細胞内蓄積が増加することが知られている。高線量（率）放射線被ばく時の ROS 蓄積にはミトコンドリアの関わりが報告される一方で、低線量（率）放射線被ばくではその関係についてほとんど報告がない。しかし、低線量率放射線被ばくでは DSB 損傷発生がわずかとなる一方で、ROS 蓄積による酸化ストレス影響が相対的に高まると考えられることから、我々は低線量率ガンマ線被ばく時の ROS 産生とミトコンドリア影響との関係、さらに酸化ストレス応答の生体影響への可能性について、ヒト正常細胞を中心に検討を行ってきた。

ヒト正常繊維芽細胞 48BR 及び骨肉腫由来 U2OS 細胞で検討すると、低線量率ガンマ線照射（1 mGy/min, 総線量 3Gy）時に正常繊維芽細胞ではミトコンドリア性 ROS の増加がみられ、照射終了 1 日後まで持続した。一方、高線量率照射（0.9 Gy/min）では増加は観察されず、U2OS 細胞では低線量率、高線量率ともに見られなかった。このような照射条件では ROS 蓄積と相関し、48BR 細胞で低線量率照射でのみ、ミトコンドリア量及び形態の変化がミトトラッカー染色で観察され、照射終了後も持続した。また、低線量率照射時は酸化ストレス応答因子の活性化がウェスタンブロット解析で明らかとなった。近年、ATM キナーゼは放射線誘発 DSB 損傷発生時とともに、酸化ストレスによっても活性化することが知られるが、ATM キナーゼの特異的阻害剤 KU55933 培地に添加した状態で、48BR 細胞に低線量率照射を行うと微小核形成が著しく増加した。これらの結果から、低線量率被ばく時はミトコンドリア影響に端を発したミトコンドリアから細胞質への ROS 漏えいが細胞影響につながる可能性が考えられ、その機構のさらなる解明、さらには ATM の役割を明らかにすることが重要であると考えられる。

不溶性セシウム粒子による細胞影響解析

鈴木正敏¹、遠藤暁²、松谷祐輝²、二宮和彦³、佐藤志彦⁴、末木啓介⁵、福本学^{6,7}

¹東北大学災害科学国際研究所、²広島大学大学院工学研究科、³大阪大学大学院理学研究科、
⁴原子力機構廃炉国際共同センター、⁵筑波大学アイソトープ環境動態研究センター、⁶理化学研究所革新知能統合研究センター、⁷東北大学

福島原発事故によって拡散した放射性核種の中に、不溶性粒子の形状で放出された放射性セシウムが含まれている。この不溶性セシウム粒子が再浮遊して体内に取り込まれると、水溶性と比べて長い時間、局所的な内部被ばくの要因となることが予想される。本研究では、不溶性セシウム粒子周辺の正常ヒト細胞における DNA 二重鎖切断の誘発について検討した。

無限増殖能を獲得した正常ヒト二倍体上皮細胞 (RPE1-hTERT) と、旧警戒区域内で採取した土壌から抽出した不溶性セシウム粒子を共培養し、細胞増殖に及ぼす影響を生細胞イメージングで解析した。対照実験には不溶性セシウム粒子と類似した組成をもつ非放射性模擬粒子を人工的に作成し、検討に用いた。不溶性セシウム粒子を使用し、共培養開始 48 時間の解析を行ったところ、イメージング開始後 24 時間が経過すると、粒子に近い領域で分裂期細胞の出現頻度が低下し、48 時間後には細胞が存在しない空間が観察された。粒子から離れた領域や、非放射性模擬粒子付近の細胞は、48 時間が経過すると分裂・増殖を繰り返して高密度状態になったことから、不溶性セシウム粒子に近接する領域では細胞増殖が抑制されていることが示された。放射線照射による細胞増殖抑制には DNA 二重鎖切断 (DSB) が関与することから、粒子近傍細胞における DSB の誘発について 53BP1 を指標に検討した。使用した放射性セシウム粒子から少なくとも 1cm 以内の範囲にある細胞で DSB が誘導されていた。また、共培養後 72 時間までは、培養時間とともに細胞ごと誘発される DSB 数が増加した。放射線単回照射では、照射 30 分・1 時間後に DSB が最も多く観察され、その後の時間経過とともに DSB は修復されて減少する。一方、不溶性セシウム粒子付近の細胞では培養時間とともに DSB 数が増加したことから、今回使用した不溶性セシウム粒子によって周辺の細胞に DSB が蓄積した結果、細胞増殖が抑制されたと考えられる。今回実施した実験系を粒子・重イオン輸送モンテカルロ計算コードの PHITS 上で再現し、放射性粒子周辺細胞の吸収線量を評価した。放射性セシウム粒子から 1 cm 離れた領域では極めて低い線量率であったが、実際には線量評価結果から推定される損傷数よりも多い DSB が検出された。放射性セシウム粒子による線量分布は一様でないために、比較的高い線量を被ばくした細胞が周辺細胞に何らかの影響、いわゆるバイスンダー効果の可能性について、今後検証する必要があると考えられた。

疫学

セッション責任者：

佐藤健一（滋賀大学）

放射線被ばくに関する代表的な疫学研究

田中司朗（京大）

放射線疫学は、ひとつひとつの研究結果の不確実性が高い分野である。そのため、分野全体を見渡し、研究ごとの限界や偏りを対比して論じる考え方が有効である。放射線に関する疫学研究は、大まかに原爆、原発事故、医療被ばく、環境被ばくに分類でき、それぞれ被ばく線量、対象集団、データの集め方が異なる。本講演では、これらの違いを明らかにするため、広島・長崎の Life Span Study (Preston, et al. Radiat Res 2007)、オーストラリアの CT スキャン研究 (Mathews, et al. BMJ 2013)、原発作業者を対象とした INWORKS 研究 (Richardson, et al. BMJ 2015) を取り上げる。これらを比較することで、放射線疫学の課題は、コントロール（比較対照）をどう設定するか、がんなどの疾患発症をどのように追跡するか、の二点につきること、研究に限界はあるが linear no-threshold 仮説と大きく矛盾する結果は得られていないことが示される。

放射線被ばくデータに使われる統計解析手法とその解釈
滋賀大学データサイエンス教育研究センター 佐藤健一

横軸に放射線量、縦軸に健康リスクをとった散布図などに対して、回帰分析を行い放射線の効果を定量化するための統計解析手法について説明し、その解釈や注意点について述べる。統計解析ソフトとしては、フリーウェアの「R」を利用し、そのスクリプトなども紹介する。

数理モデルによる放射線 影響の記述

セッション責任者：

真鍋勇一郎（大阪大学）

DNA 損傷・修復の視点から見た低線量率放射線影響と生存率に注目したモデル

松本 義久（東京工業大学）

総線量は同じであっても、高線量率での短時間照射に比べ、低線量率での長時間照射の影響は一般に小さくなる（線量率効果）。これは照射中に亜致死損傷（SLD）回復が行われるためと考えられている。SLD 回復の実体は DNA 二重鎖切断（DSB）修復であると考えられている。しかしながら、線量率効果と DSB 修復の関係は必ずしも明らかではない。我々は DNA 修復遺伝子欠損細胞を用いて、低線量率、高線量率照射後の細胞生存率をコロニー形成法で調べた。その結果、DSB 修復の非同源末端結合（NHEJ）経路に関わる遺伝子の欠損細胞の一部が、高線量率放射線より低線量率放射線に高い感受性となり、いわゆる線量率効果とは逆の結果を示した。この結果を元に、低線量率放射線の影響を DNA 修復機構、細胞周期と関連づけて考察する。さらに、細胞周期を 1 つの区切りと考えることにより、低線量率放射線の細胞生存率に与える影響を定式化すること、低線量率放射線影響と化学物質影響を統合することを試みているので、ここで紹介し、議論したい。

放射線により損傷する細胞プールの細胞競合による維持に関する数理モデル

内之宮光紀^a、吉田和生^a、近藤雅裕^b、富田雅典^a、岩崎利泰^a

^a 一般財団法人 電力中央研究所、^b 国立研究開発法人 産業技術総合研究所

被ばくした放射線の集積線量が同じであっても、高線量率で短時間の照射を受けた場合に比べて、低線量率で長時間照射を受けた場合に影響が小さくなることは、線量率効果として知られている。国際放射線防護委員会 (ICRP) の Publ. 131 では、低線量・低線量率被ばくにおいては、幹細胞競合によって放射線発がんリスクが低減される仮説が示されている。幹細胞競合は、組織などの常に一定数の幹細胞集団から構成される幹細胞プール中に異常な幹細胞が生じた際に、幹細胞同士の相互作用によって一方が排除される現象である。低線量・低線量率長期被ばくの場合は、幹細胞プール中に放射線の影響を受けた幹細胞と受けていない幹細胞が混在すると考えられ、影響を受けた幹細胞が競合によって排除されれば放射線の影響は抑えられると考えられる。

本研究では、低線量率長期被ばくを単純化した条件において、放射線生物影響における細胞競合の重要性を、数理モデルを用いて検証した。無傷の正常細胞が、放射線の影響を受けることで競争力などが異なる損傷細胞に遷移すると仮定し、細胞プール中の損傷細胞の割合が時間とともにどのように変化するかを調べた。細胞プール中の損傷細胞の割合は時間とともに増加したが、線量率が低く、損傷細胞の増殖が遅く、排除されやすいほど増加が抑えられることを確認した。次に損傷細胞の割合が細胞プールの半分になるまでの時間を計算し、細胞競合が存在せずにランダムに細胞が排除される場合と比較した。線量率が低い場合には損傷細胞が排除されやすく、細胞プールの総細胞数が多いほどより長い時間が必要であったが、線量率が高い場合には細胞競合の有無による違いはほとんど見られなかった。これらの結果は ICRP の報告書で述べられた仮説を支持するものであり、低線量率では放射線影響の蓄積性排除における細胞競合の役割がより重要になることを確認した。

動的平衡を考慮した線量率応答モデル WAMmodel による遺伝的影響予測

角山雄一^a、尾上洋介^b、鈴木和代^c、真鍋勇一郎^d、高西康敬^e、佐藤丈^e、和田隆宏^f、
土岐博^g、坂東昌子^g

^a 京都大学環境安全保健機構放射性同位元素総合センター、^b 日本大学文理学部情報科学科、
^c 京都大学医学部附属病院、^d 大阪大学工学研究科、^e 埼玉大学理工学研究科、^f 関西大学シス
テム理工学部物理・応用物理学科、^g 大阪大学核物理研究センター

生物は分子レベルでの損傷と修復、あるいは細胞の新生と消去などを常に繰り返しながら個体としての恒常性を保っているが、直線しきい値なし (LNT) モデルや直線・二次曲線 (LQ) モデルは、こういった生物の動的平衡状態を全く考慮していない。低線量・低線量率被ばくにおいては、線量率に応じて放射線影響が変動する「線量率効果」を示すことが様々な実験事実により明らかにされているが、LNT あるいは LQ モデルでは効果を打ち消す側の評価がされないため、線量率依存的な生物影響の推定が不可能である。また、放射線防護の分野では、線量・線量率効果係数 (DDREF) が参照される場合がある。しかし DDREF も線量率効果を正確に表現しておらず、たとえば具体的な線量率から DDREF の値を求めることはできない。

原発事故後、我国の理論物理学者たちが線量率に応じた変異発生頻度の変動を表現する WAM (Whack-A-Mole) モデルを提案してきた¹⁻³⁾。このモデルでは動的平衡状態にある変異細胞のプールを想定する。遺伝的影響においては生殖細胞における変異細胞の発生と消失の差し引きの結果として変異個体が現れると仮定する。WAM モデルによる変異発生頻度の推定値は、種々の動植物への放射線照射実験で得られている実験値と極めて良く一致した^{1,4)}。

本発表では、WAM モデルを用いた放射線照射影響に関する種々の推定について、最新の知見を紹介する。

- 1) Manabe Y. *et al.*, Journal of the Physical Society of Japan, 84: 044002. (2015)
- 2) Wada T. *et al.*, Journal of Nuclear Science and Technology, 53:1824-1830. (2016)
- 3) Bando M. *et al.*, International Journal of Radiation Biology, (2019) accepted
- 4) Tsunoyama Y. *et al.*, International Journal of Radiation Biology, (2019) in press
<https://doi.org/10.1080/095553002.2019.1569772>

医療における
放射線利用の最適化
セッション責任者：
米倉義晴（大阪大学）

アルファ線核医学治療の薬剤開発～臨床試験に向けた安全性基準構築への考察～

長谷川功紀¹⁾、佐藤達彦^{2),3)}、蜂須賀暁子⁴⁾、深瀬浩一⁵⁾、平林容子⁶⁾、矢野恒夫³⁾

1) 京都薬科大学 共同利用機器センター、2) 日本原子力研究開発機構 原子力基礎工学研究センター、3) 大阪大学 核物理研究センター アルファ線核医学治療研究、4) 国立医薬品食品衛生研究所 生化学部、5) 大阪大学大学院理学研究科化学専攻、6) 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター

ドイツ・ハイデルベルグ大学から去勢抵抗性前立腺癌の全身転移例において²²⁵Ac-PSMA-617を用いたアルファ線核医学治療の著効例が2016年に報告された。それ以降を端を発し、世界中でアルファ線核医学治療に向けた研究が加速している。本邦においても大阪大学核物理研究センターを中心に、医理核連携で、健康長寿社会実現のためのアルファ線核医学治療の開発が進められている。すでに薬剤候補としてCD20抗体あるいはLAT1選択的アルファ線核医学治療薬が合成され、動物実験にも成功している。薬剤開発の過程において、前臨床試験、すなわち試験管やモデル動物を用いた治療実験を経た後、臨床試験を行う。次の過程としてFirst-in-Human臨床試験を行う必要がある。しかし、臨床試験ではヒトに投与した際の安全性担保が必須となる。つまりはあらかじめ前臨床試験で得られたデータをもとに、投与量の設定、分布組織の予測、放射線による生物学的影響、毒性など様々なことを考察し安全性を担保する必要がある。しかし、安全基準の理論的構築を目指しているが、アルファ線による生物学的影響に関してもまだ不明な点も多い。そこで我々は、放射性医薬品学、核物理学、生化学、化学、毒性病理学など様々な専門家と協議し、また先行して行われた海外の研究成果を調査し、アルファ線核医学治療に向けた薬剤の安全性基準構築に向けて、今ある知識・情報で、最大限の考察を行ってきた。本公演では、我々の考察したアルファ線の生物学的影響の評価法のうち、分子イメージングによる体内動態解析、シミュレーションによる重要臓器での被曝線量推定、組織切片による影響組織の解析を紹介する。そして本公演に参加された様々な分野の方から御意見を伺い、さらに強固で、理論的な安全性基準の構築を目指す。

マイクロ線量に基づく放射線治療効果推定モデルの開発
～核医学治療・BNCTの高度化を目指して～

佐藤達彦^{1,2}

1. 大阪大学 RCNP, 2. 原子力機構

核医学治療やホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の治療効果は、同じ核種・吸収線量でも薬剤の種類や濃度によって異なることが知られている。これは、薬剤によって取り込まれやすい細胞部位が異なるため、マクロで見れば同じ吸収線量でもミクロで見れば局在性があるためと考えられている。そこで我々は、これまで重粒子線治療用に開発してきた治療効果推定モデル Stochastic Microdosimetric Kinetic (SMK)モデル[1]をBNCTにも適用できるように改良し、細胞内や細胞間での薬剤濃度の不均一性を考慮して治療効果を推定する新たな計算モデルを開発した[2]。得られた結果は、増永らによる担がんマウス実験結果[3]を用いて検証した。検証結果の例として、BPA 及び BSH を注入したマウスとコントロールマウスをそれぞれ中性子で照射した場合の X 線治療と比べた治療効果比を図 1 に示す。図より、計算値は測定値の薬剤依存性や線量依存性をよく再現できていることが分かる。開発したモデルの特徴として、①BNCT のみならず核医学治療の治療効果推定にも適応可能な点、②薬剤の細胞内や細胞間での濃度分布を与えれば、未知の薬剤に対してもその治療効果を推定できる点がある。これらの特徴により、開発したモデルは、核医学治療や BNCT の治療計画のみならず、その創薬研究にも多大に貢献できると考えている。

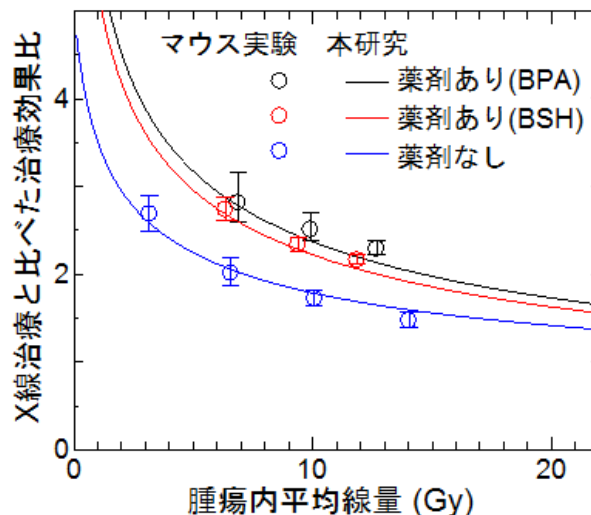


図 1 2 種類のホウ素薬剤（BPA 及び BSH）と薬剤を投与しない場合の BNCT 治療効果比

[1] T. Sato and Y. Furusawa, Radiat. Res. 178, 341–356 (2012).

[2] T. Sato et al. Sci. Rep. 8, 988 (2018).

[3] S. Masunaga et al. Springerplus 3, 128 (2014).

医学物理

セッション責任者：
古徳純一（帝京大）

Evaluation of ionizing radiation induced DNA damage on a cell by integrated Monte Carlo simulations using Geant4-DNA

Dousatsu Sakata for the Geant4-DNA collaboration National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, National Institute of Radiological Sciences (NIRS)

Monte Carlo (MC) mechanistic simulations are a promising tool for the modeling of early DNA damage induction by ionizing radiation. They indeed provide functionalities which allow simulations not only for physical interactions but also for chemical processes in combination with simplified geometries of biological targets to predict such ionizing radiation induced DNA damage. In the last decades, several MC codes were developed to predict DNA damage, like KURBUC [1,2], PARTRAC [3,4] and Geant4-DNA [5,6]. Recently, Geant4-DNA has demonstrated the possibility to evaluate early DNA damage in an *E. coli* bacterium [7] and in a fibroblast cell nucleus [8] irradiated by protons. In this presentation, as a milestone of the 10 years developments, we describe for the first time the combination of such features (physics, chemistry and biological geometry) in a single Geant4-DNA application for the modelling of early DNA damage induction in a cell, irradiated with protons in the incident energy range (0.1 – 50 MeV). Results are compared to the experimental data and the past simulations which are available in the literatures.

- [1] S. Uehara et al, “Cross-sections for water vapour for the Monte Carlo electron track structure code from 10 eV to the MeV region”, *Phys Med Biol.* 1993;38(12):1841–1858.
- [2] H. Nikjoo et al, “Computational approach for determining the spectrum of DNA damage induced by ionizing radiation.”, *Radiat Res.* 2001 Nov;156(5 Pt 2):577-83.
- [3] W. Friedland et al, “Track structures, DNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC.”, *Mutat Res-Fund Mol M.* 2011; 711: 28–40
- [4] W. Friedland et al, “Comprehensive track-structure based evaluation of DNA damage by light ions from radiotherapy-relevant energies down to stopping”, *Sci. Rep.*, 2017; vol 7: 45161
- [5] S. Incerti et al, “Comparison of Geant4 very low energy cross section models with experimental data in water”, *Med. Phys.*, 2010; 37: 4692-4708
- [6] M. A. Bernal et al, “Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit”, *Phys. Med.*, 2015; 31: 861-874
- [7] N. Lampe et al, “Mechanistic DNA Damage Simulations in Geant4-DNA Part 2: Electron and Proton Damage in a Bacterial Cell”, *Phys. Med.*, 2018; 48: 146-155
- [8] S. Meylan et al. “Simulation of early DNA damage after the irradiation of a fibroblast cell nucleus using Geant4-DNA”, *Sci. Rep.*, 2017; 7: 11923

PHITS の概要とその応用

佐藤達彦^{1,2}, 甲斐健師¹, 松谷悠佑¹

2. 原子力機構, 2. 大阪大学 RCNP

粒子・重イオン輸送計算コード PHITS[1]は、任意の 3 次元空間における様々な放射線挙動を解析可能なため、工学・理学・医学の多様な分野で 4,000 名以上の研究者・技術者に利用されている。その主な使用用途は、放射線施設設計、医学物理・放射線防護計算、宇宙線研究など巨視的な体系内における放射線挙動解析である（図 1 参照）。一方、近年、放射線生物研究分野では、DNA や細胞などよりミクロな体系内における放射線挙動解析の必要性が高まっている。本発表では、PHITS に含まれる物理モデルの概要やその応用例を紹介するとともに、PHITS をよりミクロな領域に対応させるために新たに導入した個々の電離や励起イベントの発生を模擬する計算モード（飛跡構造解析モード）について解説する。



図 1 PHITS の概要 (PHITS ホームページ <https://phits.jaea.go.jp/indexj.html> より抜粋)

[1] T. Sato et al. J. Nucl. Sci. Technol. 55, 684-690 (2018).

ゲル線量計を用いた中性子照射場における生物学的効果評価の可能性

櫻井良憲

京都大学複合原子力科学研究所

京都大学複合原子力科学研究所(KURNS)では、京都大学研究炉(KUR)重水中性子照射設備を用いて、特殊な放射線治療である「硼素中性子捕捉療法(BNCT)」の臨床研究が行われている。悪性・難治性の脳腫瘍、頭頸部腫瘍、肝腫瘍、中皮腫等を対象に、2019年4月現在で総計577例のBNCTが実施されている。また、2008年には、BNCT用サイクロトロン照射システム(C-BENS)が設置され、本システムを用いた脳腫瘍に対する治験が2012年10月～2018年4月に実施された。現在、国内外で様々なタイプのBNCT用加速器ベース照射場が開発中であるが、BNCTのさらなる高度化・一般化のために整備すべき課題が多々残されている。「中性子照射場における生物学的効果の評価」が重要課題の一つとなっている。

BNCT用の中性子照射場は、熱中性子、熱外中性子、高速中性子、 γ 線の混在場となっており、生物学的効果が成分により異なっている。特に、高速中性子成分の混在割合やエネルギースペクトルは、照射装置の「個性」が最も大きく出るところであり、この成分の生物学的効果は照射装置ごとに評価する必要がある。また、BNCT時の生体内での線量は、B10と熱中性子との反応に起因する「硼素線量」、窒素と熱中性子との反応に起因する「窒素線量」、高エネルギー中性子の弾性散乱により反跳される水素による「水素線量」、そして「 γ 線量」の4成分に分けられる。これら4成分の生物学的効果も異なる。

このように、BNCT用の中性子照射場では、様々な成分の生物学的効果を評価することが重要であり、そのために細胞や小動物を用いた生物実験が行われている。また、この生物実験の横軸「物理線量」を確定するために、様々な手法による評価が行われている。我々は、生物学的効果と物理線量の橋渡しである「化学的作用」を評価することで、中性子照射場における生物学的効果をより明確に説明できるのではと考えている。そこで、化学線量計、特にゲル線量計を線量評価・生物学的効果評価の両面で利用することを考えている。ここでは、ゲル線量計を用いた中性子照射場における生物学的効果評価の可能性について、これまでに得られた研究成果を用いて紹介する。

ゲル線量計の中でも「ポリマーゲル線量計」は生体に近い組成で作成できる。しかしながら、ポリマーゲル線量計の応答は線エネルギー付与(LET)ならびに線量率に依存する。まず、ポリマーゲル線量計の中性子照射に対する基礎的な応答の評価を行った。モノマーとしてメタクリル酸(5wt%)、ゲル化剤としてゼラチン(8wt%)、脱酸素剤としてTHPC(2 mM)および水(87wt%)からなるMAGATと呼ばれるポリマーゲル線量計を作成した。線量および線質を変化させるため、25 mMのホウ酸および5 mMの硫酸リチウム(96% Li-6)を加えた線量計を作成し、応答を比較した。中性子照射はKUR重水中性子照射設備において行った。ゲル線量計の応答強度は、MRI測定によって得られる横緩和速度を指標として

評価した。線量計算には汎用粒子輸送計算コード PHITS2.88 を用い、生成される 2 次荷電粒子ごとに線量および LET 分布を計算した。

リチウムおよびホウ素の添加により、線量率ならびに平均 LET が増大することが確認された。添加による線量の増大は、リチウムでもホウ素でも同程度であり、標準組成の MAGAT のおよそ 4 倍であった。平均 LET は、標準組成、ホウ素およびリチウム添加についてそれぞれおよそ 20、90 および 170 keV/μm である。これらの時間的・空間的なエネルギー付与の密度の影響を統一的に評価するため、LET で荷重した線量率と線量計の感度の関連性を評価した。ポリマーゲル線量計の感度は LET 荷重線量率の関数として表せることが確認された。

生物学的効果は LET と関連づけられている。すなわち、ポリマーゲル線量計の応答の LET 依存性を評価することは、中性子照射場の生物学的効果評価に繋がると考えている。

総合討論のための 導入講演

国際宇宙探査に向けた JAXA ミッションについて
永松愛子（宇宙航空研究開発機構（JAXA）研究開発部門）

JAXA では、2018 年 4 月から始まった第 4 期中長期計画にて、宇宙探査活動が JAXA 事業の 4 つの柱の一つとして位置づけられたことを踏まえ、宇宙探査活動を本格的に進めていくための新たな組織「国際宇宙探査センター」を 2018 年 7 月に設置した。現在、国際的な枠組みで行う月・火星の宇宙探査（国際宇宙探査）活動への参加に向け、様々な国際協力による検討を進めている。

日本の国際宇宙探査は、2021 年打上げ予定の「SLIM」小型月着陸実証機プロジェクトを皮切りに、将来的に月移動探査、月広域・回収探査、月の本格的探査・利用を目指し、その過程でさまざまな技術の進展を、各国や民間企業と協力しながら推進する。米国 NASA 主導の「Gateway」（月近傍有人拠点）と呼ばれる、月の近くに有人拠点を構築する国際計画への参画について、日本の国際的プレゼンスの維持・向上を図るために、日本の強みのある分野で積極的な貢献をするための方向性検討も進めている。また、火星衛星探査機（MMX）プリプロジェクトでは、火星の 2 つの衛星フォボスとダイモスを観測し、うち 1 つの衛星からサンプルを採取して地球に帰還することを目指し、2024 年の打上げに向け開発検討が進んでいる。

本研究会では、日本の国際宇宙探査に向けた取り組みや、月探査・火星探査をめぐる各国の動向について話題提供をさせて頂くとともに、低線量放射線環境である低地球軌道（ISS、Gateway、商業衛星等）、月・火星（惑星間移動・周回軌道、表面）での有人宇宙活動に必要な被ばく管理や、それぞれの環境で行われるライフサイエンス実験（宇宙医学、生物学実験を含む）での宇宙放射線の生体影響を調べるために必要な計測機器や線量評価について、ご意見を頂戴したい。

低線量放射線とストレス、どちらががんリスクを上げるか (公財) ルイ・パストゥール医学研究センター 宇野賀津子

はじめに

2011 年 3 月 11 日の福島第一原発事故により放出された放射線の健康影響が懸念された。私は福島の放出放射線量がチェルノブイリ事故を超えないと確認した後は、影響があるとすればがんリスクの上昇と老化促進への影響かと考え、事故直後から NPO あいんしゅたいんの HP や福島県内での学振や日赤の講演会で免疫と食の重要性について訴えてきた。同時にストレスや恐怖の方が、将来の発がんやがんの進展に影響を与えようと考えた。低線量放射線やストレスの免疫系および発がんへの影響は何処まで学問的に明らかにされているか、現時点での学問的到達点を整理することは免疫学を専門とするものの役割と考え、この機会に再度文献的考察を行った。

低線量放射線とストレスのがんリスク

広島長崎の寿命調査 (LSS) 集団 (対象 120,321 人) を対象とした研究が、各人の被曝線量評価もなされ信頼度が高い。これによると 1Sv 急性被曝によるがんの過剰リスクはがん全体で 1.5 倍である。100mSv 被ばくによるがん死亡リスクを調べても、自然発生のがん死亡リスクを有意に越えてはおらず、統計的には 125mSv を超えて始めて有意差が認められている。これらの結果から考えると、広島長崎の被曝の死亡率への影響は無視できないものであるが、喫煙 (1.6) や受動喫煙 (1.03)、肥満 (BMI>30 の場合 1.22) ややせ (BMI<19 の場合 1.29) もまた健康リスクとしては大きいとされている。低線量放射線とストレスの影響を同時に比較して明らかにした研究はないが、Riley¹ 等の C3H/HeJ における乳がんの自然発生率におよぼす慢性的ストレスの影響実験では通常飼育と低ストレス飼育で飼育したマウスを比較し、後者では乳がんの発症が大きく遅れることを明らかにしている。島田等²が低線量率放射線連続照射の幾つかの論文の結果のまとめは、1*10mGy/日の低線量被曝では少なくとも寿命短縮は認められていない。比較的最近の Tanaka 等³の論文では 1.1mGy/日でわずかながら寿命短縮が認められていた。

低線量放射線と食生活

広島・長崎の被曝者の調査でも、野菜・果物を毎日食べているの方が、がん死亡率が低いことが示された Sauvaget⁴の報告がある。また Yosihda 等⁵はマウスの実験で、摂取カロリーを 80%に制限することにより、放射線誘発白血病が 50%に抑えられることを示している。このように、食生活もまた放射線の影響に大きく影響する。

まとめ

動物実験で被ばく影響ありとする低線量は低線量と言ってもかなりの線量である。一方ストレスと癌に関しては多くの報告がある。近年の免疫学の成果を取り込み、発がん、低線量放射線の影響や、ストレスの影響、老化の研究等幅広い分野の研究を炎症という共通項から現象をとらえ、放射線、老化、慢性的ストレス、がんや心疾患で共通して上昇する IL-6 をはじめとした炎症性サイトカインや急性期蛋白の CRP(炎症反応指標)の上昇などを指標に、リスクを比較できないか、検討中する試みについて問題提起し、多くの方の意見をもとめたい。

*公演時間が 10 分と短いので、同じ内容をポスターセッションでも発表していただきます。

「放射線科学基盤機構の設置理念」

大阪大学大学院理学研究科・放射線科学基盤機構

篠原 厚

大阪大学では、放射線科学関連の新しい研究教育や課題解決が部局横断で機動的に行えるよう、平成 30 年 4 月 1 日に全学の 17 の放射線関連施設を一元化する組織として「大阪大学放射線科学基盤機構」を発足しました。これは、放射線安全管理の全学体制の充実と合理化、当該分野の教育研究や人材育成の機能強化を図り、放射線や RI の産学官共創を進めるための組織です。本機構は、3 部門と 1 附属センターからなり、現在、専任教職員（特任等を含む）13 名、14 関連部局からの兼任教職員 126 名を擁しています。

講演では、まず、本機構の設立の理念と組織の概要を簡単に紹介した後、設置後 1 年を迎えた機構の現状を報告し、各部門の課題と今後の計画・構想について述べ、意見交換できればと考えている。また、後半では、特に科学部門で進めているアルファ線核医学治療法開発プロジェクトについて紹介する。本プロジェクトは、組織整備の概算要求「放射線科学基盤機構設置による新規医療イノベーションの推進」（H30-34）の主要テーマであり、同時に大阪大学で進めている JST 産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム OPERA の 2 本柱の一つでもある。講演では、そのプロジェクトの概要と現状、更に可能な範囲で最近の成果の一端を紹介する。最後に、今後大きな課題になる、本研究会のテーマでもある放射線影響、特にアルファ線の生物学的効果について問題提起したい。

放射線科学基盤機構における放射線影響研究グループの役割

中島裕夫（大阪大学 放射線科学基盤機構）

放射線や化学物質による生物影響の益害は、表と裏がないメビウスの帯と同様に表裏一体でどちらか一方だけ存在することが殆どない。とりわけ、医療では益となる治療効果に付随する害である副作用の低減化が重要な課題となっているが、副作用をなくせば、治療効果もなくなることが常である。従って、副作用となる状況をよく研究し治療効果を優位に、副作用を劣位に管理する方法を見出すことが肝要である。

放射線科学基盤機構の影響研究グループでは、放射線診断や新たな放射線治療（ α 線核医学治療など）、そして原発事故後の復興に資するために、線質の異なる低線量放射線の益害の存否について定量的な検討を行い、低線量放射線リスクの許容と拒否の境界（安心と不安の境界）を見つけることを目的としている。

主な研究テーマとして

1. α 線、 β 線、 γ 線、X線、陽子線、中性子線の内部・外部被ばくによる生体反応の基礎からの解明を分野（物理、化学、生物、医学、薬学）横断的に行い、低線量放射線の分子、細胞、組織、個体レベルでの放射線感受性因子と影響発生機構の解明
2. 内部被ばくと外部被ばくの相同性（ S_v の妥当性）の評価
3. α 線による新たな治療法の開発と安全性の確保のためのデータ収集

これらの研究が成就されることで、以下のような発展的研究が期待できる。

1. 新たながん治療法の臨床応用開始
2. ICRP 勧告や国内法の設定した線量の妥当性を検証し、今後の空間や食品の線量規準値の安心度を担保するための参考資料として放射線診断や福島復興に資する。
3. 低線量影響推定のための数理モデル開発
4. 新たな内部被ばく評価のための単位の提案
5. 放射線高感受性人の検出法と余剰被ばく回避マニュアルの作成
6. 医療検査、航空パイロット、放射線従事者の低線量影響の分子レベル予測シミュレーションソフトウェア開発
7. 宇宙における惑星間移動時の被曝影響予測
8. 放射線生物反応の他への応用（医療産業、農業、漁業、畜産、社会などの分野）

本会議では、これまでに行ってきたセシウム 137 による低線量放射線影響研究を基に低線量放射線研究や α 線核医学療法などのヒトへの応用のために分野横断的研究によって越えなければならない種々のハードルについて話題提供したい。

ポスター

細胞の放射線応答・防御-活性酸素の観点から

秋山(張)秋梅、Zhao TingYi、松井亜子

京都大学大学院理学研究科生物科学専攻

電離放射線は細胞成分に直接損傷を与える作用と、大量に生成する ROS の反応によって細胞に強い酸化反応を引き起こす作用がある。放射線や活性酸素は細胞に強い酸化反応を引き起こし、DNA 鎖切断、様々な塩基酸化体、タンパク質や脂質の酸化を生じさせる。細胞には活性酸素の消去、酸化された分子の還元、損傷 DNA の修復などの防御機構が備わっている。これらの機構が破綻すると、細胞死、突然変異、がん化、早期老化、発生異常や神経疾患などの様々な病態が起こる。これまでに放射線への二重鎖切断修復因子検出の研究が多く報告されているが、放射線への細胞応答の機構、とくに低線量（率）放射線の影響の分子機構、細胞内防御のネットワークについては未解明の部分が多い。私たちは以下の 3 つの側面から放射線の影響を明らかにしようとしている。(1)ミトコンドリアは細胞内エネルギー代謝を司るとともに、 O_2^- を産生する器官でもある。 O_2^- 消去酵素 SOD2 をミトコンドリアで過剰発現する細胞は放射線抵抗性を示すこと、その分子機構としてはミトコンドリアの機能維持が重要で、その破綻から漏出した活性酸素が細胞核に至ることによって細胞死を引き起こすことが分かった。(2) 放射線や過剰な活性酸素が DNA に cluster 損傷を引き起こす。その損傷部位で産生された酸化塩基 8-oxoG の過剰修復が二重鎖切断を産生し、細胞死を導いたと考えられる。この仮説は 8-oxoG を修復する酵素 OGG1 の過剰発現細胞を用いて証明できた。さらに、低線量率放射線の細胞への影響は不明な点が多いが、OGG1 過剰発現細胞が低線量率放射線にも高い感受性を示したことから、酸化 DNA 損傷が低線量率放射線によっても生じていることを実証できた。(3) 細胞中のタンパク質も容易に酸化され細胞死の要因となる。GRX 酵素は酸化されたタンパク質の還元に貢献している。細胞質局在型 GRX1 遺伝子 Knockout 細胞株を樹立し、この細胞はガンマ線や H_2O_2 、熱など様々な酸化ストレス処理に対して高い感受性を示すことを見出した。我々は、ミトコンドリア→細胞質→細胞核に及ぶ ROS の影響、およびそれに対する防御ネットワークの機構解明を目指してさらに研究を進めている。特に低線量率放射線影響の検出・解析、細胞の防御機構について明らかにしたいと考えている。

「放射線の生体影響解明への分野横断による挑戦 研究会」

2019年5月23-25日京都大学

マウスに対する放射線の寿命短縮の解析

衣川 哲弘¹、真鍋 勇一郎¹、和田 隆宏²、坂東 昌子³

大阪大学 工学研究科 環境・エネルギー工学専攻¹
関西大学 システム理工学部 物理・応用物理学科²
大阪大学 核物理研究センター³

1. 緒言

(公財)環境科学技術研究所で行われた、低線量 γ 線連続照射下におけるマウスの平均がん数と生存率の実験データ[1]を基にマウスのがん発生とそれによる死亡を関係づける数理モデル(以下、寿命モデル)を開発している。寿命モデルでは平均がん数より寿命曲線を算出し、がん増加と寿命短縮の関係を記述する。

2. 理論

時刻 t においてがんを持っていないマウスの割合 $F_{NC}(t)$ は、がんの増加率 $\lambda(t)$ を用いて以下の式で表される。

$$\frac{dF_{NC}}{dt}(t) = -\lambda(t)F_{NC}(t) \quad (1)$$

$\lambda(t)$ は生きているマウスのもつ平均がん数 $f_c(t)$ より以下のように計算される。

$$\lambda(t) = \frac{df_c}{dt}(t) \quad (2)$$

ここで、 $F_{NC}(t)$ を生存率 $F_S(t)$ と関係づけるため以下の仮定を置く。

1. マウスの死因はがんのみである。
2. マウスにがんが発生し、その後死亡するまでの時間にはばらつきが存在する。

これらの仮定により $F_S(t)$ を以下の式で算出可能である。

$$F_S(t) = 1 - \int_0^t P_D(t, t') \left(-\frac{dF_{NC}}{dt}(t') \right) dt' \quad (3)$$

$P_D(t, t')$ は時刻 t' にがんが出来たマウスのうち、時刻 t までに死亡している割合である。

参考文献

- [1] Tanaka III, I. B., *et. al.* (2017) *Radiat. Res.* 187(3): 346–360.

PET の問題点

斎藤 武（関西学院大学理工学部非常勤講師）

現在の PET は ^{18}F FDG(半減期 110 分)を用いるのが主流で、 ^{11}C -G(半減期 20 分)は実用化されてないという現状を訴える。放射線 damage の面からこれは望ましくない。前者は Sokoloff-Phelps の 3-compartment model に基づき局所糖代謝率が求められているが、後者は Saito-Oki の 5-compartment model によって得られることが議論される。

Mut^{yh} 欠損マウスにおける酸化ストレスによる消化管腫瘍発生頻度上昇と特異的体細胞変異シグネチャーの解析

鷹野典子（九州大学）

放射線などの様々な外的要因により生体内で発生した活性酸素種は、核 DNA を損傷して突然変異を引き起こし、発がんの誘発要因になると予測される。*MUTYH* は、酸化損傷塩基に起因する突然変異を抑制する塩基除去修復の DNA グリコシラーゼをコードしており、*MUTYH* 関連大腸腺腫症 (MAP) の原因遺伝子である。我々はこれまでに、*Mut^{yh}* 遺伝子のホモ欠損 (*Mut^{yh}-KO*) マウスに酸化剤を 16 週間連続で飲水投与すると、誘発された小腸腫瘍の数は用量依存的に増加することを報告している。そこで今回、体細胞突然変異の解析用レポーター遺伝子を持つ野生型と *Mut^{yh}-KO* マウスに腫瘍解析実験と同様の濃度で酸化剤を 4 週間投与し、腫瘍発生以前の小腸組織における突然変異頻度と変異スペクトラムの解析を行った。*Mut^{yh}-KO* マウスの突然変異頻度は酸化剤投与量に依存して増加しており、この増加分は主に 8-オキシグアニンに起因すると考えられる G→T トランスバージョン型変異であった。さらに酸化剤を投与した *Mut^{yh}-KO* マウスに生じた小腸腫瘍の全エクソーム解析をおこなったところ、G→T トランスバージョン型変異が多く検出され、腫瘍発生以前の正常小腸組織と類似した体細胞変異シグネチャーを示した。*Mut^{yh}-KO* マウスでは、酸化ストレス負荷後の早い段階から小腸組織に、酸化ストレス特異的な変異が蓄積し、その結果腫瘍発生頻度の上昇につながるのではないかと考えられた。今回検出された *Mut^{yh}-KO* マウスの体細胞変異シグネチャーはヒトの MAP 患者の腫瘍における体細胞変異シグネチャーと酷似しており、我々のマウスがヒトの MAP のモデルとなることが示された。

Phase structure of an idealized adaptive immune system
with regulatory T cells.

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

寺口 俊介 (てらぐち しゅんすけ)

teraguch@ifrec.osaka-u.ac.jp

免疫系は自己と非自己を認識し、非自己を攻撃、排除することにより宿主を病原体から保護するシステムです。脊椎動物では、病原体において広く進化的に保存された病原体関連分子パターンを認識する自然免疫系と、特定の病原体が固有に持つ個別の抗原を学習、認識することで発動する適応免疫系という二系統の免疫システムを発達させており、これらが協調して働くことで宿主を病原体から防御しています。しかしながら、生体におけるこのような自己、非自己の認識は完璧ではありえません。そのため、非自己をもれなく検出しようとする、自己を誤って非自己として認識してしまう偽陽性の頻度が増えてしまうという感度と特異度のトレードオフが発生します。このような免疫系の破綻は、正常な自己組織に対して攻撃を行ってしまう自己免疫疾患として現れていると考えられます。

本研究では、適応免疫系の働きを理想化した数理モデルによって、この免疫系のジレンマを定式化し、解析しました。自己と非自己の認識は、個々の免疫細胞が分子レベルで行っているのに対し、最終的なアウトプットとして現れる自己免疫疾患や免疫不全のような病態は個体レベルの現象となります。そのため、本研究では、

1. 各 T 細胞による抗原提示細胞上での抗原認識
2. 各抗原提示細胞と相互作用する T 細胞の確率的ダイナミクス
3. システムレベルでの T 細胞の集団的ダイナミクス

をそれぞれモデル化し、それらの間のフィードバックを通じて、どのような状況でどのような免疫状態が実現するかを調べました。

解析の結果、このシステムの状態は実質的に二つの有効パラメータで特徴づけられ、これらのパラメータ空間上での相構造を通じてシステムを理解できることがわかりました。免疫の活性化を抑える働きを持つ制御性 T 細胞と抗原提示細胞との有効相互作用の程度の違いにより、認識のジレンマを解決した正常な免疫系が実現するのか、それとも、自己免疫疾患や免疫不全、あるいはその両方に陥るのかが決まります。このように適応免疫系における自己、非自己の認識のジレンマにおいて、制御性 T 細胞が決定的な役割を担っていることがあらためて示唆されました。

WAM model simulator

角山雄一^a、尾上洋介^b、高西康敬^c、坂東昌子^d

^a 京都大学環境安全保健機構放射性同位元素総合センター、^b 日本大学文理学部情報科学科、^c 埼玉大学理工学研究科、^d 大阪大学核物理研究センター

現在我々は、線量率に応じた生物影響を表現する数理モデル WAM (Whac-A-Mole) モデルのポータルサイトを整備中である。このサイトには遺伝的影響についてのシミュレータ (WAMS-HER) が実装される。

WAMS-HER については既にパイロット版が完成している。放射線照射時間および照射時の線量率を入力すると、WAM モデルによる変異発生頻度の推定結果が時間変化としてグラフ表示される仕様となっている。なお、デフォルトではマウスにおける放射線照射実験から求められた WAM モデルのパラメータセットが引用されるが、これらのパラメータは自在に変更可能である。また、放射線未照射時における変異発生頻度 (F_0) も任意に設定可能である。

なお、将来的にはこのポータルサイトに、WAM モデルの拡大利用事例のひとつとして、がん放射線治療に関するシミュレータ (WAMS-CAN) も公開される予定である。

本シミュレータを実際に操作することにより、さまざまな分野の方が WAM モデルの有用性を実感されることを願っている。

WAM モデル ポータルサイト (公開準備中)

URL : <http://radi.rirc.kyoto-u.ac.jp/wam/>



放射線誘発ゲノム不安定性抑制への OXR1 の寄与

松井亜子¹, 小林純也², 菅野新一郎³, 橋口一成⁴, 鈴木雅雄⁵, 秋山（張）秋梅¹

¹京都大学大学院 理学研究科 生物科学専攻, ²京都大学 放射線生物センター ゲノム動態研究部門, ³東北大学 加齢医学研究所, ⁴福岡歯科大学 生化学分野, ⁵放射線医学総合研究所

要旨

Oxidation Resistance 1 (OXR1) は酸化ストレスを抑制しており、個体の寿命の維持や神経変性疾患発症の抑制に寄与する。OXR1 がゲノム安定性を維持していることが報告されているが、そのメカニズムは明らかにされていない。本研究では、OXR1 によるゲノム安定性維持機構を明らかにするために、OXR1 発現抑制 HeLa 細胞株を樹立し、ガンマ線照射後の ROS レベル、微小核 (MN) 形成率を測定した。10 Gy ガンマ線照射後、OXR1 発現抑制細胞では、コントロール細胞と比較しスーパーオキシドレベルと MN 形成が増加していた。OXR1 発現抑制による MN 増加が非特異的抗酸化剤 NAC によって緩和されたことは、OXR1 発現抑制は酸化ストレス依存的な MN 形成を増加させることを示している。MN 形成は細胞周期進行に依存することが知られていることから、OXR1 発現抑制細胞の細胞周期を調べたところ、OXR1 発現抑制細胞では照射によって誘導される G2/M arrest の維持期間が短縮され、その G2/M arrest 短縮により MN 形成が増加していることが明らかとなった。OXR1 発現抑制によって、細胞周期進行で機能する因子である cyclin D1 のタンパク発現量が増加しており、OXR1 結合因子候補として cyclin D1 タンパク質発現制御因子が同定された。これらの結果は、OXR1 が cyclin D1 発現量の制御を介して G2/M arrest 維持に貢献している可能性を示している。以上から、本研究では、OXR1 は酸化ストレス抑制だけではなく、G2/M arrest の維持を介してもゲノム安定性に貢献していることが示された。

この分野の研究に期待すること

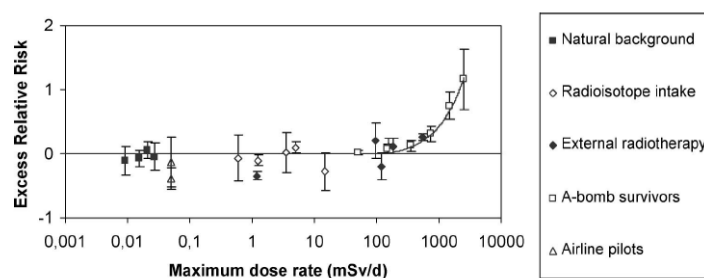
松田慎三郎（東工大先導原子力研究所研究員（非常勤）、東北大学特任教授）

一般市民との対話は分かりやすく、かつその背景にしっかりした科学的根拠が無ければならないと考えている。福島事故の人への影響の観点からは、避難住民が帰還したとき継続して浴びる放射線量に関する基準の科学的根拠が希薄であったこと、放射線の生体影響に関して原子力界で使ってきた「放射線はどんなに微量であってもその影響は蓄積する」という誤った考えを反省すべきであろう。その反例は高い線量率では早くからあったが低線量率での疫学データは極めて限られており、継続照射に対しては防護の観点から安全側の評価として曖昧な形で取り入れられてきた。しかし、この 20 年の目覚ましい研究の進展によって、放射線影響が低線量率の場合に有意な影響として現れていないことが、例えば青森県六ヶ所の環境科学技術研究所の田中聡らのマウス実験などによって明らかになってきている。

しかし、マウスと人では時間軸をどのように整理すれば良いか、合理的根拠となるような比較研究はみあたらない。市民からマウスと人では違うのではないかと反論されると定性的、相対的には説明できてもその先に進めない。

一方、線量率が重要との視点で O.Gregoire and M.R.Cleland による、人についてのあらゆる被ばくの癌化リスクの疫学統計調査では一日単位の積算線量（線量率）で整理すると連続照射から瞬時照射まで滑らかな曲線でつながることが示された。これは損傷に対する生体の修復や免疫機能の時間スケールについての重要な示唆であると考えるが、マウスなど生物での模擬実験と人に対する疫学調査とを関連付けて説明できるような研究の進展を期待する。

O.Gregoire et al., Int.J.Radiat. Biol.,82 (2006) 13-19



自然環境中のトリチウム生成のシミュレーションとその評価

水野義之（京都女子大学）

環境中のトリチウムは、高エネルギーの一次宇宙線と、大気中の原子核との核反応（核破碎反応）によって常時、生成されている。しかし宇宙線は非常に高エネルギーにまで及び、そのような核反応は複雑なため、その定量的理解は比較的困難である。今回、この理解の改善を目的として改めて自然環境中のトリチウム生成のシミュレーション計算を行なったので、その結果について報告する。

ここで用いたシミュレータは PHITS3.10（バージョン 2.52 以降の PHITS は少数核子系を生成する核反応の再現性が改善された。）である。また上空大気密度と宇宙線エネルギースペクトルには標準的なモデルパラメータを採用し、その上で近似計算を行なった。

この講演では、ここで用いたシミュレータとモデルパラメータを評価した上で、トリチウム生成率を算出し、実測値と比較する。その結果、大気中のトリチウム残存量（平衡値）の実測値は、このようなシミュレーションである程度は再現されること、従って環境中のトリチウムは定量的にも理解可能であることを示す。また今回のシミュレーションで新たに見出された今後の課題等についても議論する。