



放射線衛生管理学カンファレンス

令和5年2月17日（金）

産業医科大学

ラマツィーニ小ホール



産業医科大学 産業生態科学研究所

放射線衛生管理学研究室

産業医科大学 放射線衛生管理学研究室カンファレンス

ご挨拶

当研究室は、福島第一原子力発電所の事故ののち、産業医科大学で福島原発の放射線影響や労働者の放射線管理に対してサポートするべく、平成24年4月に放射線健康医学研究室として開設され、平成25年より実働しております。令和2年より放射線衛生管理学研究室に改名しています。

このカンファレンスは平成26年から、当研究室独自のものです。福島原発の影響を様々な視点から情報を共有するべく開催して参りました。平成27年から5年間は、「東電福島第一原発緊急作業員に対する疫学的研究」の研究班のメンバーでしたので、この研究班の研究を深める目的で行って参りました。令和2年は6名の講師をお招きして開催する予定でしたが、新型コロナの流行によりやむなく中止しました。今回、3年ぶりのカンファレンスの開催です。

福島原発事故から11年が経とうとしています。福島県内では、未だ帰還困難区域があり、特に福島原発構内では放射線の低線量に被ばくは続きます。また、福島原発構内では、 α 核種や中性子の被ばくの問題が現実化しようとしています。長期的な放射線影響、特に低線量影響の科学的評価や証明は非常に難しく、放射線生物学研究者の長きにわたる課題と考えます。

今回、放射線影響に関わるDNA損傷の解析を、中野 敏彰先生（量子科学技術研究開発機構）と吉岡 研一先生（国立がん研究センター研究所）に、マウスモデルでの低線量影響を田中 イグナシャ先生（環境科学技術研究所）に、さらに福島の被災動物にまつわる研究を鈴木 正敏先生（東北大学）にご講演を賜る運びとなりました。単に放射線影響だけでなく、基礎研究分野にも通じる内容と考えております。ご講演いただく先生方には、年度末のお忙しい中、北九州までお越しいただき、誠に感謝申し上げます。

参加者の皆様にとっても、有意義なカンファレンスとなることを祈念しております。

令和5年2月17日

産業医科大学 産業生態科学研究所 放射線衛生管理学研究室
教授 岡崎 龍史

追伸：2024年9月25日より27日まで日本放射線影響学会第67回大会、並びに28日日本放射線事故災害医学会を主催します。万象繰り合わせの上、ご参加下さい。

「産業医科大学 放射線衛生管理学的研究室カンファレンス」開催

日 時 : 2023 年 2 月 17 日(金)13:00~17:00

場 所 : 産業医科大学 ラマツィーニ小ホール

参加費 : 無料

プログラム

- 13:05~14:00 中野 敏彰 先生 (量子科学技術研究開発機構, 量子生命科学研究所)
「放射線照射により生じる DNA 損傷の顕微鏡を用いた可視化方法の確立」
- 14:00~14:55 吉岡 研一 先生 (国立がん研究センター研究所)
「放射線ばく露で生じる DNA 損傷とゲノム不安定性のリスク影響」
- 14:55~15:05 休憩 (10 分)
- 15:05~16:00 田中 イグナシヤ 先生 (環境科学技術研究所)
「Experimental studies on the biological effects of chronic low dose-rate radiation exposures in mice」
- 16:00~16:55 鈴木 正敏 先生 (東北大学, 災害科学国際研究所)
「被災動物の包括的線量評価事業
～福島第一原子力発電所事故後の放射線被ばくによる生物影響解析～」
- 16:55~17:05 閉会の挨拶
- 18:00 意見交換会(かねやす芦屋店 <http://kaneyasu-asiya.jp/>、金額 6 千円)

「放射線照射により生じる DNA 損傷の顕微鏡を用いた可視化方法の確立」

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 関西光科学研究所
量子生命・医学部門 量子生命科学研究所 DNA損傷化学研究チーム

中野敏彰

略歴

2005 年 広島大学大学院理学研究科 博士（理学）
2005 年 広島大学大学院 理学研究科 数理分子生命理学専攻（博士研究員）
2008 年 広島大学大学院 理学研究科 数理分子生命理学専攻（助教）
2017 年 米国 ヴァーモント大学（分子遺伝学科 客員研究員）
2018 年 量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究部 主幹研究員

アズストラクト

重粒子線を用いた放射線治療では、高いブラックピークを利用する事で従来の X 線、 γ 線と比べて患部以外の正常細胞への影響を軽減することができるため治療効果が高いと言われている。その主な理由は、高 LET 放射線によって生じる細胞への損傷、とりわけ DNA 分子に対する複雑な損傷は修復されにくく細胞死を誘導しやすいことにあると考えられるが、具体的な知見はまだ少ない。高 LET 放射線ではクラスター損傷部位(DNA の 1-2 ヘリカルターンに 2 つ以上の損傷が存在する)や 2 本鎖切断(DSB、クラスター損傷の一種)、インターストランドクロスリンク損傷(DNA 鎖間で共有結合)が生じやすいとされているが、実際に放射線、特に重粒子線、で生じる DNA 損傷がどのように誘発されるのか、またクラスター損傷領域の損傷数、化学構造・立体構造・屈曲運動性などの静的・動的な実体については殆ど明らかにされていなかった。

そこで、これまでの研究により、AFM(原子間力顕微鏡)によるクラスター損傷の「可視化」する事で分子レベルでの DNA 損傷の特定方法を確立した。まずこの方法を用いて、プラスミドに放射線照射(X-ray, Fe-ion beams)した DNA 損傷の可視化を行なった。その結果、X 線と Fe-ion beams 照射それぞれで、孤立塩基損傷、クラスター損傷、DSB 末端に塩基損傷が含まれるフランキング DSB の損傷を観察できた。また、X 線と Fe-ion beams 間での違いにより生じる DNA 損傷の割合は大きく違いがないものの、Fe-ion beams では Xray に見られないような複雑度の高い DNA 損傷を確認した。このことから、クラスター損傷は LET の増加に比例してクラスター損傷の複雑度が高くなると結論づけた。次に放射線を照射した細胞から DNA を抽出して、そこに含まれる DNA 損傷を解析し、生じる DNA 損傷の解析を行った。その結果、プラスミドの結果と同様に Fe-ion 線では X 線ではみられなかった複雑度の高い DNA 損傷が確認された。照射後のポストインキュベーションを行う事によって、修復されにくいタイプの DNA 損傷を特定した。その結果、DSB の末端に多数の塩基損傷が結合したタイプの DNA 損傷が修復されにくく照射後 18h 後でもこのタイプの DNA 損傷が残存している事がわかり、長期に細胞に影響を及ぼ

すであろう DNA 損傷を特定した。

本研究ではこれら損傷毎の致死効率を詳細に明らかにする事で、DNA 損傷と線質の関わりおよび粒子線を含んだ放射線治療(癌治療)への影響解析へつなげ、重粒子線はなぜ高い治療効果をもつのかを分子レベルで説明する科学的根拠を得ることを目的とする。

放射線ばく露で生じる DNA 損傷とゲノム不安定性のリスク影響

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
吉岡 研一

要旨 放射線ばく露は“がんのリスク要因”である。そのリスクは、DNA 損傷に起因すると考えられてきたが、『放射線で生じる“様々なタイプの DNA 損傷”の中で、どの損傷が、どの様に“がん化の促進”に関わるのか？』、詳細な機構には不明な点も多い。また、放射線発がんにはゲノム不安定性を伴うが、ゲノム不安定性誘導との関係も明確でない。これまでに我々は、ゲノム不安定性のリスク要因や誘導機構を研究し、『ゲノム不安定性は DNA 複製ストレスに伴う DNA 二重鎖切断 (DSB) を引き金として生じ、これに起因して変異細胞のクローン進化が誘導される^{1,2}』こと、『正常細胞はヒストン H2AX の低下に伴って増殖停止するが、この背景で複製ストレスに晒された場合、DSB が蓄積し、ゲノム不安定性のリスクが上昇する³』ことなどを見出してきた。この中で、『H2AX の低下した背景での“放射線損傷応答”は？』、『放射線ばく露によるゲノム不安定性誘導への影響は？』など、疑問点が明確になった。そこで特に、これらの問題解決を目指した。

H2AX は DSB 応答・修復を介在することから、まず、H2AX レベルの低下した背景でのゲノム不安定性リスクと放射線応答を解析した。その結果、『直接に生じた DSB は一過的な H2AX 発現 (ATM・SIRT6 に依存的) に伴って修復される⁴』のに対し、『修復され難い DSB は次の S 期に複製ストレスに伴って生じる⁵』ことを見出した。重要なことに、『複製ストレスに伴う DSB はゲノム不安定性誘導を伴うため、結果的に“変異細胞のクローン進化”が促進される⁶』ことが示された。また、『直接に生じる DSB とは異なり、複製ストレスに伴う DSB は広い線量 (0.5-2 Gy)・線量率 (1.39-909 mGy/min) で現れ、これに伴ってクローン進化誘導も広い線量・線量率で促進する⁶』ことが示された。これらの結果から、『放射線リスクには、複製ストレスに伴う DSB に起因した“ゲノム不安定性リスク”が含まれる』と考えられる。

ゲノム不安定性に伴ってクローン進化誘導された変異細胞では、様々な染色体構造変異体 (SV) や塩基置換変異体 (SNV) が生じている。そこで、SV・SNV 誘導に対する放射線ばく露の影響を解析した。まず、『SV は、その導入部位にも数にも、放射線による違いが現れない⁶』ことを認めた。この結果からは、『放射線による SV のリスクは、直接に生じる DNA 損傷とは無関係で、間接的に現れる複製ストレス (ゲノム不安定性) のリスクに伴う』との可能性が考えられる。一方で、『SNV は、放射線照射によって“A:T 塩基対”に対して増加する (一定の SBS シグネチャー誘導に関わる)⁷』ことが示された。興味深いことに、『SV と SNV は異なる機構で生じる (前者は DSB 修復エラー、後者は複製エラー) にも関わらず、相関して誘導される⁶』ことが、放射線照射の背景に関わらず示された。この結果を併せ、『放射線ばく露のリスクには、複製ストレスに伴う DSB 誘導に起因した“ゲノム

不安定性リスク”の促進が含まれ、ゲノム不安定性(SV・SNV 誘導)に起因して“変異細胞のクローン進化”に至る』と考えられる。重要なことに、『広くヒトがん細胞でも、この SV と SNV の相関は認められる⁷』ことから、『広くヒトのがんも、ゲノム不安定性がリスク要因になっている』と考えられる。

我々の研究からは、『主な放射線発がんのリスク要因は、複製ストレスに伴う DSB 誘導に起因した“ゲノム不安定性のリスク”』と考えられる。重要なことに、この知見からは、『放射線発がんは、ゲノム安定性の保持によって抑制できる』との魅力的な可能性が考えられる。しかし、その“リスク抑制”の実現には、『どの様に“ゲノム不安定性(大規模な修復エラー)”のリスクが上昇するのか?』『そのリスクは制御が可能か?』など、様々な問題解明が必要である。

参考文献

- 1, Matsuno, Y., Atsumi, Y., Shimizu, A., Katayama, K., Fujimori, H., Hyodo, M., Nakatsu, Y., Kaneko, S., Hamamoto, R., Shimamura, T., Miyano, S., Tsuzuki, T., Hanaoka, F., and Yoshioka, K. Replication stress triggers microsatellite destabilization and hypermutation leading to clonal expansion in vitro. *Nature Communications*, 10 (2019) 3925.
- 2, Matsuno, Y., Atsumi, Y., Alauddin, M., Rana, M.M., Fujimori, H., Hyodo, M., Shimizu, A., Ikuta, T., Tani, H., Torigoe, H., Nakatsu, Y., Tsuzuki, T., Komai, M., Shirakawa, H., and Yoshioka, K. Resveratrol and its Related Polyphenols Contribute to the Maintenance of Genome Stability. *Scientific Reports*, 10 (2020) 5388.
- 3, Yoshioka, K. and Matsuno, Y. Genomic Destabilization and its Associated Mutagenesis Increase with Senescence-Associated Phenotype Expression. *Cancer Science*, 112 (2021) 515–522.
- 4, Atsumi, Y., Minakawa, Y., Ono, M., Dobashi, S., Shinohe, K., Shinohara, A., Takeda, S., Takagi, M., Takamatsu, N., Nakagama, H., Teraoka, H., and Yoshioka, K. ATM and SIRT6/SNF2H mediate transient H2AX stabilization when DSBs form by blocking HUWE1 to allow efficient γ H2AX foci formation. *Cell Reports*, 13 (2015) 2728-2740.
- 5, Minakawa, Y., Atsumi, Y., Shinohara, A., Murakami, Y., Teraoka, H., and Yoshioka, K. Gamma-irradiated quiescent cells repair directly induced double-strand breaks but accumulate persistent double-strand breaks during subsequent DNA replication. *Genes Cells*, 21 (2016) 789-797.
- 6, Matsuno, Y., Hyodo, M., Suzuki, M., Tanaka, Y., Horikoshi, Y., Murakami, Y., Torigoe, H., Mano, H., Tashiro, S., and Yoshioka, K. Replication Stress-Associated DSBs Arisen by Ionizing Radiation Risk Genomic Destabilization and the Associated Clonal Evolution. *iScience*, 24 (2021) 102313.
- 7, Matsuno, Y., Kusumoto-Matsuo, R., Manaka, Y., Asai, H., and Yoshioka, K. Echoed Induction of Nucleotide Variants and Chromosomal Structural Variants in Cancer Cells. *Scientific Reports*, 12 (2022) 20964.

略歴	1994年3月	東京理科大学	卒業	
	1999年3月	東京理科大学大学院	修了	博士(工学)
	1999年4月	神奈川科学技術アカデミー(横浜市立大学医学部)		研究員(客員研究員)
	2000年9月	フランス ナント大学/CNRS		Post-doc fellow
	2001年11月	東京医科歯科大学		Post-doc fellow
	2002年4月	アメリカ NIH/NIDDK		Post-doc fellow
	2006年6月	アメリカ NIH/NIDDK		Staff scientist
	2007年3月	東京医科歯科大学		助教
	2009年4月	国立がん研究センター研究所		主任研究員
	2020年4月	国立がん研究センター研究所		ユニット長
	2021年4月	東京理科大学大学院先進工学研究科		客員教授(兼務)

TANAKA, Ignacia (or Ignacia Syjuco Braga-Tanaka III)

Title: **Experimental studies on the biological effects of chronic low dose-rate radiation exposures in mice**

Since its establishment, the Department of Radiobiology at the Institute for Environmental Sciences (IES) investigated the biological effects of long-term low dose-rate radiation exposure in mice. Different strains of mice were chronically exposed to gamma rays at low dose-rates (LDR) of 0.05 (comparable to the dose limit for radiation workers), 1 or 20 mGy/day for 400 days to total doses of 20, 400 or 8000 mGy, respectively.

The effects of chronic low-dose radiation exposure on lifespan, neoplasm incidence and multiplicity, anti-tumor immune response, body weight, chromosome aberration(s), gene mutation(s), alterations in mRNA and protein levels, and trans-generational effects were examined in adult mice (including progeny of irradiated males). All biological endpoints examined were significantly altered at chronic exposures to 20 mGy/day, except for neoplasm incidence in the progeny of irradiated male mice. Mice chronically exposed to 1 mGy/day also showed significant changes in lifespan and neoplasm incidences.

In utero exposure at LDR (20 mGy/day) for the entire gestation period (18 days) show no significant effect on implantation rate and post-weaning survival to 10 weeks. No significant change in the life spans, tumor spectra and neoplasm incidences in mice exposed *in utero* to LDRs (0.05, 1 and 20 mGy/day) for the entire gestation period.

This study was performed under contract with the Aomori Prefectural Government, Japan.

Bibliography

- trained veterinarian (DVM, Doctor of Veterinary Medicine)
- graduated from the College of Veterinary Medicine, University of the Philippines, Diliman, Quezon City, Philippines
- **MS in Agriculture (Ruminant Nutrition)** from Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Obihiro, Japan
- **PhD in Veterinary Science (Comparative Pathology)** from Hokkaido University Graduate School of Veterinary Medicine, Sapporo, Japan
- previously worked on:
 - myotonic dystrophy in mutant Japanese quails (*Coturnix* spp.)
 - pre-clinical drug testing using non-human primates (*Cynomolgus* spp.)
 - joined the Pathology group of the Department of Radiobiology at the Institute for Environmental Science (IES) in 2002.

被災動物の包括的線量評価事業
～福島第一原子力発電所事故後の放射線被ばくによる生物影響解析～

鈴木正敏^{1,2}、千田浩一^{1,2}、福本学^{1,3}

- 1 東北大学災害科学国際研究所災害放射線医学分野
- 2 東北大学大学院医学系研究科放射線検査学
- 3 理化学研究所革新知能統合研究センター

福島第一原子力発電所（福島第一原発）事故後の環境放射能、および原子力災害による放射性物質汚染からの回復期において低線量・低線量率放射線へ持続的に被ばくする環境が形成される。一般的な生物実験で照射可能な線量・線量率範囲よりもさらに低い被ばく範囲であり、科学的知見が不足していることからその被ばく影響リスクに対して社会的関心が寄せられている。

福島第一原発事故による放射線被ばく影響に関連した分野横断の研究調査事業「被災動物の包括的線量評価事業」を立ち上げた。この事業は、東北大学の東日本大震災関連8プロジェクトの1つとして2011年4月に始動した。立ち入りが制限された旧警戒区域への入域が許可された2011年8月より現場での活動を開始し、当初は安楽殺処分された家畜のウシ、ブタを中心に現場で収集した試料を大学に持ち帰って測定や解析を行う活動を繰り返し継続してきた。現在は、有害鳥獣として駆除された後の野生ニホンザルの提供を受けて、これまでにウシ350頭、ブタ57頭、ニホンザル823頭の試料を収集してきた。収集した臓器試料を解析に用いる他、今後の解析に利用する目的で試料を長期冷凍保管し、個体情報や被ばく線量などの資料と紐付けて保管する資試料アーカイブ体制を整備している。

収集した試料の放射能測定・分析を通じて被ばく線量評価と生物影響解析を実施し、両者の相関から放射線被ばく影響を検討している。被ばく線量評価の結果、科学的知見が不足している線量・線量率範囲内で被ばくしていた動物個体試料を本事業で収集してきたこと、生物影響解析では骨髄や血液細胞で軽度な被ばく影響が検出されたこと、事故後の時間経過による回復、臓器中の酸化ストレスが誘発され始める線量・線量率が解析範囲に含まれることなど、軽度な変化であるが生体が放射線被ばくに応答している知見が得られてきた。本事業のこれまでの活動や現状について紹介する。

（略歴）

東北大学災害科学国際研究所災害放射線医学分野 講師

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科で学位取得後、2012年7月より福本学教授が主宰されていた東北大学加齢医学研究所病態臓器構築研究分野に赴任し、被災動物の包括的線量評価事業に参加した。現在は、現所属先で本事業の活動を継続している。