

RBC 放生研ニュース NEWSLETTER



放生研 CEA ワークショップ報告

第2回 放生研-CEAワークショップ開催!

フランス原子力・代替エネルギー庁 (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives、以下 CEA) は、原子力関連の技術開発や基礎研究を統括しており、潤沢な予算と高い研究ポテンシャルを持つ政府機関です。その淵源はジョリオ＝キュリーに率いられた原子力委員会と、パリ郊外 Fontenay-aux-Roses でのフランス最初の原子炉 Zoe を含む研究施設にあるようです。その支局である CEA ライフサイエンス局は、当該分野で世界的に見ても国際競争力のある一流研究機関であると言えるでしょう。

放射線生物研究センター（以下放生研という）は、この CEA ライフサイエンス局からの数度の訪問を受け、協議の結果、2014年7月に研究連携協定を締結し、具体的な研究連携に入りました。2015年の4月には、パリ郊外 Fontenay-aux-Roses で共同ワークショップを実施し、まず4件の連携共同研究プログラムを開始しています。

昨年、フランス CEA ライフサイエンス局との「連携研究プロジェクト推進経費」が京大本部から措置されたことをう

ミニレビュー

低線量率放射線長期被ばくの生物影響

1. 低線量問題

放射線の生体への影響研究のなかで残されている大きな課題の一つに低線量の問題がある。放射線量が少ない時の被ばく影響が現在採用されている linear non-threshold model (閾値なし直線仮説) で正しく推測されているのかどうかという問題である。高い線量では一部の細胞が死に、そのスペースは残された細胞が再生することにより元に戻されるかあるいは線維化など細胞外物質によって充填される。その際、細胞のがん化の確率が上ったり寿命短縮につながるような変化が起きると考えられる。ただし線量が低くなると細胞死は起らない。さらに、数 mGy 以下の線量では一部の細胞が1トラックの放射線を受けるが他の細胞は全く被ばくしない状況になる。このような条件下では bystander 効果により直線で予想される量より多い損傷が生じる可能性がある。反対に、低線量では適応応答やホルミシスが起るとい説もあり、線量—効果関係がよく分かっていない (図1)。この問題についての環境科学技術研究所 (環境研) の取り組みについて紹介する。

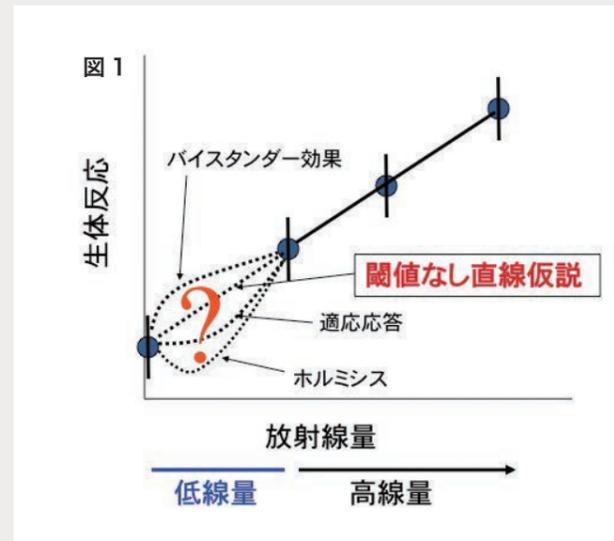


図1：線量—効果関係の模式図。

低線量放射線に対する生体の反応が、高線量での反応を直線的に外挿する「閾値なし直線仮説」で正しいかどうかについては確かな証拠がない。バイスタンダー効果、適応応答、ホルミシスといったものが個体レベルでどれほど働いているかについてもまだよく分かっていない。

2. 環境研での取り組み

実際の生活でヒトが被ばくする低線量放射線には以下のようなものがある。

- a. 放射線診断 (0.01 ~ 100 mSv, 高線量率)
- b. 宇宙飛行士 (200 ~ 400 mSv/年、低線量率)
- c. 放射線作業従事者の線量限度 (20 mSv/年、100 mSv/5年、多くは低線量率)
- d. 一般公衆の線量限度 (1 mSv/年、多くは低線量率)
- e. 自然放射線 (1 ~ 10 mSv/年、低線量率)

これ等の放射線によって生体がどのような影響をどれほど受けるのか。ヒトの疫学調査による解明が不十分である状況ではモデル動物を用いた実験的解析が一つの有効なアプローチになる。

環境研は1990年に設立され、放射性物質の環境への影響と低線量放射線の生体への影響を主な研究テーマとしてきた。低線量放射線影響については、上記の様々な被ばく形態の中からbとcに注目して解析してきた。具体的には0.05, 1, 20 mGy/日の線量率で400日間の連続照射により、総線量が20, 400, 8,000mGyになるような照射室を作り、各部屋で同時に約500匹のマウスを照射できるようにした。線源はCs137からのγ線を用い、SPF (マウスの健康に害を与える特定の細菌、ウイルスなどがいない) 条件下で飼育した。毎日10:00~12:00には線源を落とし、マウスの健康のチェック、餌、水等の取り替えを行った。用いられた線量率と総線量は、それぞれ、放射線作業従事者の線量限度に近いレベル、宇宙ステーションでの被ばくに近いレベル、何らかの放射線影響が期待される線量レベル (positive control) である。照射はマウスが成獣に達した8週齢から始めた。

これまでに7種類の指標について調べた結果を表1に示す。

寿命と腫瘍については各照射群で雄雌各500匹ずつを調べている。総線量が8,000mGyの被ばくでは雄で約100日、雌で約120日の寿命短縮がみられた。総線量400mGyでは雌でだけ約20日の寿命短縮がみられた。総線量20mGy

指標	20 mGy (0.05 mGy/日)	400 mGy (1 mGy/日)	8000 mGy (20 mGy/日)	Ref.
寿命	-	メスのみ短縮	短縮	1
腫瘍	-	-	増加	2, 3
抗腫瘍免疫	-	-	低下	4, 5
染色体異常	(-)	増加	増加	6-8
DNA突然変異	-	-	増加	9
mRNA発現	変化あり	変化あり	変化あり	10, 11
タンパク質発現	-	変化あり	変化あり	12

表1：環境研のマウス実験で得られた低線量率長期被ばくの影響

では寿命短縮も寿命の延長もみられなかった。腫瘍については、終生飼育して自然に死亡したマウスの病理解剖をすることにより、死因となったものとそうでないものについて分けて解析した。調査したB6C3F1マウスでは約90%の死因は腫瘍であった。腫瘍の中では悪性リンパ腫の頻度が最も高く、雄で33%、雌で55%であった。これらの数字は被ばくによって変化しないが、死因としての悪性リンパ腫がいつ出てくるかを調べると被ばく群では100日位早かった。従って、総線量で8,000mGy被ばくした時に生じる早期死は悪性リンパ腫が早期に発生することが最大の原因であると推測された。ただしこの推測は、連続照射中経時的にマウスを解剖してリンパ腫の発生時期を実際に調べてみると間違っていることが分かっている。発生時期は非照射群と同じで、照射群ではその後の腫瘍の増殖が早まっていることが分かっている (田中ら、未発表)。抗腫瘍免疫能については移植した癌細胞の生着率によって判別した。染色体異常は全染色体を異なる色で染め分けて解析した。その結果、総線量400mGyでも有意な増加がみられた。ただし、総線量20mGyでは有意な増加は見られていない。DNA突然変異はgpt-deltaマウスを用いSpiアッセイにより欠失型変異を解析した。mRNAとタンパク質の量的変化については、雄の肝臓を用い、マイクロアレイ、二次元電気泳動、タンパクアレイ解析などを行った。mRNAについては、総線量20 mGyの被ばくで3種類、400mGyで11種類、8,000mGyで20種類に有意な変化がみられ、タンパク質については rhodanese (ミトコンド

リアのタンパクで活性イオウ分子の解毒に関与しているのではないかと推測されている)の増加がみられている。ただしこれ等の変化は400日間連続照射をした直後にみられたもので、その後の時間経過に伴う変化を調べると数日から数ヶ月の間に非照射群との差が消失してしまう。つまり見出された変化は一時的なもので、永続的なものではなかった。従って生体機能の変化につながっているかどうか分からない。

以上の結果を要約すると

- a. 年間8,000 mGyレベルの被ばくではさまざまな健康影響の起ることが予測される。
- b. 宇宙飛行士レベルでの被ばくでは、僅かだがなんらかの影響が予測される。
- c. 放射線作業従事者の線量限度レベルでの被ばくでは、この実験規模で検出できるような影響はみられない。

3. 現在進行中の研究

低線量率放射線長期被ばくの影響について現在進行中の主なテーマは以下の4つである。

- a. 母体内被ばくの影響解析；胎内被ばくの影響には閾値があるとされおり、もしそうであれば低線量率被ばくでは影響のないことが推測される。しかし、実際に寿命や発がん率への影響を調べたものはほとんどない。
- b. 継世代影響解析；遺伝子の変異についてはRussellらを始めとしたいくつかのグループにより調べられているが、発がん率や寿命といった現象への影響についての解析結果はまだ controversial である。環境研で総線量8,000 mGyを雄親に照射したときの仔への影響を調べた結果では発がん率に影響はないものの寿命は短縮していた。これを確認するとともに線量率効果についても解析を行っている。
- c. 影響の起きるメカニズムの解析；培養細胞では3.6mGy/分という低い線量率になると総線量25Gyを照射しても細胞死は起らない⁽¹³⁾。しかし、これまでのマウスでの解析から、卵巣の放射線感受性は非常に高く、15 μ Gy/

分 (20mGy/日) という低線量率照射であっても、総線量に比例して卵細胞が減少し、総線量が 3Gy になると卵細胞が枯渇 (卵巣萎縮の早期化) してしまうことが分かっている (中村ら、未発表)。これは細胞の種類によって感受性に大きな違いがあること、また個体内での放射線影響には、細胞死だけでなく卵巣ホルモンを介した影響もあり得ることを示しており、広い視野からのアプローチが不可欠である。

d. カロリー制限の影響解析：個体レベルで放射線の影響を軽減化できることがはっきりしているのはラジカル捕獲剤の投与と骨髄幹細胞の移植、カロリー制限であろう。この内カロリー制限のメカニズムはまだ分かっておらず、その解明が待たれる。メカニズムが分かれば予防薬も開発できる。その方向をめざした研究も重要と考えている。

● 引用文献

1. S. Tanaka et al., *Radiat. Res.* 160, 376-379 (2003).
2. I. B. Tanaka III et al., *Radiat. Res.* 167, 417-37 (2007).
3. I. B. Tanaka III et al., In Fukushima Nuclear Accident-Global Implications, Long-Term Health Effects and Ecological Consequences. Ed. S. Satou, (2014) pp.135-153, Nova Publications, NY.
4. D. Takai et al., *Int. J. Radiat. Biol.* 87, 729-735 (2011).
5. D. Takai et al., *J. Radiobiol.* 2 (2) 24-29 (2015).
6. A. Kohda and K. Tanaka, Unpublished results.
7. K. Tanaka et al., *Radiat. Res.* 171, 290-301 (2009).
8. K. Tanaka et al., *Radiat. Protect. Dosimetry*, 159, 38-45 (2014).
9. N. Okudaira et al., *Radiat. Res.* 173, 138-147 (2010).
10. K. Taki et al., *J. Radiat. Res.* 50, 241-252 (2009).
11. Y. Uehara et al., *Radiat. Res.* 174, 611-617 (2010).
12. T. Nakajima et al., *J. Radiat. Res.* 49, 661-666 (2008).
13. J. S. Bedford and J. B. Mitchell, *Radiat. Res.* 54, 316-327 (1973)
14. S. Nakamura et al., *Radiat. Res.* 173, 333-341 (2010).

4. 最後に

低線量放射線の影響を考えるうえで DNA の損傷や修復の誤り (変異)、損傷の残存などはたとえ量は少なくとも重要な要素であることには変わりないであろうが、個体内に於いてはさらに体全体の体制を維持するためのホルモン、神経、免疫、血液等の関与も大切なのではないかと考える。20 mGy/日の連続照射では卵巣が早期に萎縮することは前述したが、他にも卵巣腫瘍の増加、副腎での過形成の増加 (田中ら、未発表)、脂肪肝の増加や血中レプチン量の増加等⁽¹⁴⁾も明らかになっている。

また、これまで環境研では低線量率放射線長期被ばくで何が起きるかに注目して調べてきたが、その時の線量率効果についてはほとんど解析出来ていない。生体の持つ修復力、回復力が実行されるには一定の時間が必要である。従って線量率効果はあって当然だが、生体のさまざまな指標についてその実態を理解する必要がある。線量率効果がみられなくなる線量率が分かれば、メカニズムの推測にも役立つだろう。今後の課題である。



小野 哲也
環境科学技術研究所
理事長

国際シンポジウム “Growing Edge of Radiation Biology, from principles to applications” 開催のお知らせ

放射線生物研究センターでは、共同利用・共同研究拠点の活動の一環として、本年9月1-2日(木、金)に国際シンポジウムを開催することになりました。特に狭い領域に限らず、ゲノムサイエンス、ストレス応答等、広範な話題を提供しようと考えております。開催場所は京都コープイン (<http://www.coopinn.jp/>) です。一般参加に加えて、ポスター発表希望者も募る予定です。参加申込の受付開始は7月初旬を予定しています。奮って御参加ください。

■ 5月6日現在の招待講演者は下記の通りです (敬称略)

Xingzhi (Xavier) Xu

Beijing Key Laboratory of DNA Damage Response
Capital Normal University

Peter CARLTON

京都大学大学院生命科学研究所

石川 冬木

京都大学大学院生命科学研究所

Kyungjae Myung

Institute for Basic Science
Ulsan National Institute of Science and Technology

松田 道行

京都大学大学院生命科学研究所

Junye Liu

Department of Radiation Medicine
Fourth Military Medical University

舩本 寛

かずさ DNA 研究所

Zhongjun Zhou

School of Biomedical Sciences
Li Ka Shing Faculty of Medicine
The University of Hong Kong

益谷 央豪

名古屋大学環境医学研究所

Paul-Henri Romeo

Institut de Radiobiologie Moléculaire et Cellulaire (CEA)

荻 朋男

名古屋大学環境医学研究所

Stéphane Marcand

Institut de Radiobiologie Moléculaire et Cellulaire (CEA)

西 良太郎

立命館大学生命科学部生命医科学科

柴田 淳史

群馬大学先端科学研究指導者育成ユニット

平成28年度 新人紹介



小林 稔
ゲノム動態研究部門
研究員

本年4月より、放生研に異動してきたポストドクの小林 稔と申します。和歌山県和歌山市の出身で、大学、大学院時代は北海道大学に在籍、大学院修了後、原田先生の下でポストドクをしており、今回原田先生の教授就任に伴い、放生研に異動してきました。

大学院時代は免疫学の研究をしており、病態モデルの解析や、がん免疫療法などについて学んでいました。現在は原田先生の下で、低酸素応答の制御機構や腫瘍内微小環境などについて研究を行っています。

まだまだ未熟ものですが、どうぞよろしくお願いいたします。



森嶋 章代
ゲノム動態研究部門
研究員

4月からゲノム動態部門のメンバーとしてお世話になっております、森嶋（もりにぶ）章代です。出身は広島県尾道市です。最近、地元愛が年々強くなっていて、休暇のほとんどは尾道で過ごしています。

わからないことだらけで、ご迷惑をおかけすると思っておりますがよろしくお願いいたします。



中島 良太
ゲノム動態研究部門
大学院生（博士）

京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学講座 大学院博士課程4年生の中島良太です。この度、原田教授と共に、今年の4月より放射線生物研究センターに研究場所を移させて頂くことになりました。趣味はお酒を嗜むことで、時間があるときにはランニングやサイクリングなどもします。専門はがんに対する放射線治療ということもあり、放射線治療抵抗性メカニズムの研究を行っております。知識も経験も少なく、未熟ではありますが、精一杯努力して参りますので、ご指導、ご鞭撻の程宜しくお願い申し上げます。



和田 佳子
ゲノム動態研究部門
事務補佐員

5月1日より原田研究室の秘書を担当させていただきます和田です。京都生まれの京都育ち、怖い京都人ではないつもりですので京都の事なら色々お尋ねいただければと思います。

私は放生研の南側にありますE棟で長年在籍しておりましたが、その時に在籍されておりました原田先生とのお縁から放生研で働く事になりました。放生研については分からない事が一杯ありますのでご指導をよろしくお願いいたします。



子安 翔
ゲノム動態研究部門
研究員

4月よりゲノム動態部門に博士研究員として参加させていただきました、子安翔です。博士課程では放射線医学講座で腫瘍間質、低酸素のイメージングをしていましたが、もう少しバイオロジーを学びたいと思い今に至ります。生まれは名古屋ですが、4歳くらいで関西に引っ越し、以降は大阪、京都、神戸などで過ごしました。昔はいろいろ趣味があったはずなのですが、今は、食べる、飲むくらいでしょうか。わからないことばかりですが頑張ろうと思っております。どうぞご指導のほどよろしくお願いいたします。



堤 ゆり江
ゲノム動態研究部門
大学院生（博士）

本年4月から原田研が放生研へ異動するのに伴いお世話になっております、博士課程4回生の堤 ゆり江と申します。出身は大阪です。放射線治療専門医として京大病院や静岡がんセンターで臨床経験を積んだ後、大学院に進学しました。放射線治療後の再発と低酸素の関係をテーマに研究しています。

新たな環境でわからないところも多く、ご迷惑をおかけすると思っておりますが、よろしくお願いいたします。



河村 香寿美
ゲノム動態研究部門
大学院生（博士）

今年の4月から摂南大学より博士課程に進学しました河村香寿美です。出身は山口県です。修士までショウジョウバエを用いてRecQ5というDNAヘリカーゼの発現制御を研究していました。まだまだわからないことが多く、ご迷惑をおかけすることもあるかと思いますが、精一杯楽しんで研究していきたいと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。



有澤 彩也香
晩発効果研究部門
大学院生（修士）

本年4月から、神戸女学院大学より修士課程に進学しました、有澤彩也香と申します。

学部では、食品機能科学について研究していました。出身は大阪府です。

初めてのことばかりで、ご迷惑をおかけしますが、精一杯頑張りますので、どうぞご指導のほどよろしくお願いいたします。



香取 就美

晩発効果研究部門
大学院生（修士）

4月より、東京農工大学から人間・環境学研究科修士課程に進学しました香取就美と申します。出身は千葉県船橋市です。旅行や散歩が好きなので、京都での生活が非常に楽しみです。至らない点が多々あるかと思いますが、精いっぱい頑張りますのでよろしくお願い致します。



樊 芃

晩発効果研究部門
事務補佐員

はじめまして、4月より晩発効果研究部門と突変変異機構研究部門における事務作業を担当しております。樊芃（ハンホウ）と申します。

出身は中国の吉林省です。冬が北海道のように寒いところです。日本へ来て5年半になりました。広島大学で修士の学位を取りました。これから放生研で働けてとてもうれしいです。皆様のお役にたてるように精一杯努力したいと思います。

どうぞよろしく申し上げます。

転出された方々

H28年3月 転出



加藤 晃弘さん

ゲノム動態研究部門
研究員

長い間放生研の皆様には大変お世話になり感謝申し上げます。また、以前放生研でお世話になった皆様にもこの場を借りて御礼申し上げます。3月末をもちまして放生研を退職し、東北医科薬科大学医学部に赴任することになりました。これまでは研究一筋の生活でしたが、今後は医学部学生の教育にも邁進して参りたいと思います。新設医学部で大変なことも多いかと思いますが、新しいがゆえにやりがいも感じています。引き続き放射線生物研究に携わってまいりますので、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。



白岩 善治さん

放射線システム生物学研究部門
研究員

放射線システム生物学研究部門をはじめ、皆様には大変お世話になりました。研究のことのみならず、放生研では特に若い人達から多くを学ぶことが出来たと感じております。この貴重な経験を生かして新天地でも頑張ります。



福井 哲也さん

晩発効果研究部門
技術補佐員

この度、3月31日付で放生研を退職することとなりました。私は夜間の専門学校に通っており、その紹介で放生研に来ました。1年という短い間でしたが、多くのことを学ばせていただき有り難く思います。また、様々な面で配慮していただいたり気遣っていただいたこともあり、高田教授、石合准教授をはじめ多くの方々には感謝せずにおれません。放生研で学んだことをこれからに生かして頑張りたいと思っております。本当にお世話になりました。



郡司 未佳さん

放射線システム生物学研究部門
大学院生（修士）

放射線システム生物学研究部門で2年間お世話になりました郡司未佳です。古谷先生をはじめ、白岩さん、脇田君、放生研のみなさまのご指導のお陰で修士号を取得できました。ありがとうございます。放生研で過ごした2年間は楽しくもあり、辛くもありました。しかしみなさまのお陰で修了まで研究を続けられました。学んだことは関係ない職種に就き、もう研究を行うことはありませんが、研究以外に学んだことは多くありますので、今後に活かしたいです。

H28年5月 転出



二川 奈津美さん

放射線システム生物学研究部門
大学院生(修士)

放射線システム生物学部門の二川奈津美です。修士課程の2年間を放生研でお世話になりました。この二年間は、松本先生を始め、松本研の皆さまに本当にお世話になりました。研究でわからないことを質問すると、先輩方はいつも丁寧に答えて下さり、実験に関してのアドバイスもたくさんいただきました。皆さまの手助けがあったからこそ、この二年間を楽しく過ごし、無事に修了することが出来たと思っています。研究室以外でも、放生研の先生方、先輩方、事務の皆様には大変お世話になりました。放生研で学んだことを、これからの仕事に精一杯活かしていきたいと思っています。本当にありがとうございました。



尾崎 加奈子さん

放射線システム生物学研究部門
研究員

早いもので博士編入してから8年2ヶ月が経ちました。この度、無事に学位と共に次のステップに進むことができることに、とても大きな喜びを感じています。この間、松本先生をはじめ、卒業生を含めた松本研の皆さんの研究支援は、博士になる上で非常に未熟だった私を大きく成長させてくれました。また、放生研の先生方、事務や洗浄室のスタッフの皆さんにかけて頂いた温かい励ましの言葉の数々には、いつも、何度も救われてきました。この8年間、支援してくださった全ての人に対し、深く感謝しています。感謝の言葉だけでは言い表し尽くせません。今後、研究者として成長し続けることがこの感謝を形にする最善の方法だと考えています。本当にありがとうございました。

編集後記

- * H28年度を迎えて、放生研にも様々変化がありました。まず、新教授である原田浩先生が赴任されました。といっても、医学部から移動なので、距離的には赴任という感覚はありません。5月には引っ越しを終えられ、小松先生のあとの部屋に研究室をセットアップして、活発な研究活動がすでに始まっているようです。
- * 4月をもって、京大内部の機構改革として、教育研究組織のほかに、バーチャルな人事を担う組織として「学系」が、その学系を束ねる組織として「学域」が立ち上がりました。放生研の現教員7名は、「生命科学研究科」全体と「物質—細胞統合システム拠点 (iCeMS)」の一部の教員とともに「生命科学系」を構成、ないし、これに参加することになりました。生命科学系は、京大内部最大教員数を擁する「自然科学域」に含まれています。放生研の教員人事は、今後は放生研から発議し、「生命科学系」において行うこととなります。生命科学系の内規で選考委員会の設置のルールが定められ、そのメンバーは基本的に放生研教員が多数を占める形でおこなわれます。いままで、運営委員会で設置する推薦委員会で選考をおこなっていた形とはかなり異なりますが、少なくとも放生研から教員選考におけるイニシアティブが失われるわけではなく、安堵している次第です。
- * 昨年度のニュースレター発行が滞ってしまったため、昨年新たに放生研に参加した方たちの挨拶文の掲載ができませんでした。お詫びします。今号では、この年度がわりに退職や卒業で放生研から去った方たち、また、あらたに参加された方々の挨拶文と写真を掲載しました。本当は掲載されてない方もおられるのですが、「挨拶なしで」というご意向は尊重せざるを得ません。
- * 共同利用・共同研究拠点は、第三期となりこの4月から再スタートです。機器利用のみならず共同研究を推進すること、国際的なネットワーク形成推進をはかること、人材育成、福島における活動を中心とした社会貢献、などが重点的な目標となると思います。研究成果をあげることで、さらに高い評価につなげ、共同利用者、共同研究者にとってより良い研究環境の実現を目指したいと考えています。
- * 昨年度の拠点最終評価では、共同利用、共同研究者の増加をはかること、大型プロジェクトの核となって分野を牽引すること、などの宿題が出ています。皆さまのご協力をどうぞよろしく御願いたします。