

第 39 回科学諮問委員会報告

2012 年 3 月 5－7 日、広島研究所

科学諮問委員

酒井 一夫（共同座長） 独立行政法人放射線医学総合研究所放射線防護研究センター長

Sally A. Amundson（共同座長） 米国コロンビア大学メディカルセンター放射線医学研究センター放射線腫瘍学担当
准教授

徳永 勝士 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻人類遺伝学分野教授

宮川 清 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター放射線分子医学部門教授

田島 和雄 愛知県がんセンター研究所所長

山下 俊一 福島県立医科大学副学長

Marianne Berwick 米国ニューメキシコ大学疫学部長兼教授、集団研究プログラム副研究責任者

John J. Mulvihill 米国オクラホマ大学保健科学センター小児医学研究所 Kimberly V. Talley 記念遺伝教授、小児科学
教授、遺伝科長

Michael N. Cornforth 米国テキサス大学医学部放射線腫瘍学部門生物学部教授兼部長

David G. Hoel 米国サウスカロライナ医科大学医学部殊勲教授／Exponent 社主任研究員

特別諮問委員

小野 哲也 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻細胞生物学講座ゲノム生物学分野教授

須田 年生 慶應義塾大学医学部坂口光洋記念講座発生・分化生物学教室教授

William F. Morgan 米国 Pacific Northwest 国立研究所生物科学部門放射線生物学・生物物理学部長

緒言

科学諮問委員会（専門評議員会から改名）が、2012 年 3 月 5 日から 7 日まで広島で開催された。科学諮問委員会の任務は例年通り、放射線影響研究所（放影研）の研究プログラムを審査することであった。今年は放射線生物学／分子疫学部（放生／分子疫学部）と遺伝学部について詳細にわたり評価を行った。両部において多くの研究員が定年退職を迎えるため、このまれな機会を利用して実施できるかもしれない再編成や採用の選択肢について検討するために通常の科学諮問委員会の後に別の会議が開催された。この焦点を更に絞った会議を配慮して、科学諮問委員会は、現在および今後の欠員に関する具体的なコメントおよび勧告を控えた。両部の詳細な評価に焦点を当てるために、今年は 3 人の特別諮問委員（William Morgan 博士、小野哲也博士、須田年生博士）が加わった。科学諮問委員会にとってこれら研究者の参加は極めて有益であり、このような優れた研究者と共に審査に携われたことは大きな喜びであった。科学諮問委員の一人である Michael Cornforth 博士が今年の会議に出席することができなかったが、科学諮問委員会は同博士の欠席を残念に思う。久留米大学の柳川 堯博士の退任に伴い、福島県立医科大学の山下俊一副学長が科

学諮問委員に就任した。

3 月 5 日の朝、放影研の大久保利晃理事長が、第 39 回科学諮問委員会の開会の辞を述べ、すべての出席者を温かく歓迎した。理事長は、今回の科学諮問委員会が放生／分子疫学部と遺伝学部の評価に焦点を当てることと、放影研の職員にとって科学諮問委員会の評価がいかに重要であることを強調した。また、放影研の公益財団法人移行に伴い改定された寄付行為について基本的な説明をした。専門評議員会は名前が変わり科学諮問委員会となったが、引き続き放影研の研究プログラムを審査し、その勧告を理事会と評議員会に報告する。

大久保理事長のあいさつの後、Roy Shore 副理事長兼業務執行理事（研究担当）が放影研の研究の現状の概要を説明した。まず昨年の専門評議員会の勧告に対する詳細な対応について述べた後、2011 年の放影研の主要な成果について説明した。注目すべきは、寿命調査（LSS）のがんおよびがん以外の疾患による死亡率の最新報告書の発表、腫瘍登録データの 2007 年までの更新、および被爆二世（F₁）データと動物モデルの両方に基づく遺伝リスクの研究である。また Shore 副理事長は、データベース・試料収集・保存を一元化・統合してサポートするために現在行っている

重要な取り組みについて説明した。

Shore 副理事長の説明の後、遺伝学部と放生／分子疫学部の両部長と数人の研究員から詳細な発表があった。それに続き、臨床研究部、疫学部および統計部の活動の概要について発表があった。この発表では、昨年の専門評議員会の勧告に対する対応が示され、2011 年の主要な成果と将来計画が報告された。

Shore 副理事長から科学諮問委員会に対し、研究委員会およびワーキンググループの活動に関する最新報告があった。現在マスコミの関心を集めているのは残留放射線と「黒い雨」の問題である。この問題に取り組む小委員会は、データが逸話的でかつ欠測していることに直面したが、脱毛データに基づくと放射性降下物による大きな被曝があったという証拠は今のところ見られていない。しかし、利用可能なデータのコード化と解析を更に進めることは検討中である。データベースの統合およびデータセットの管理を進める上で IT グループが直面する問題の一部についても討議された。最後に寺本隆信業務執行理事より広報関連の進捗と成果について最新報告があった。福島原子力発電所事故を受けて一般市民が放射線リスク情報にアクセスできるよう過去 1 年間に素晴らしい努力が重ねられており称賛に値する。

3 月 6 日の会議の冒頭で大久保理事長が、放影研の将来計画の策定プロセスについて概要説明した。大久保理事長が、即時実行分野・長期計画分野・基盤分野という三つの分野について所内研究員・科学諮問委員会・理事会から毎年提案を要請するという新たな計画について発表した。所内から寄せられた提案が配布されたが、討議はされなかった。所内から寄せられたコメントに目を通す機会があった諮問委員らは、寄せられたコメントの見識の高さに感心させられた。何時においても予め計画を立てるのは良いことであり、この新たな取り組みを歓迎し、良いスタートを切ったと考える。内容に関するコメントはしないが、科学諮問委員会は当該プロセス（経営企画の専門家やその他の利害関係者を含めることも可能だろう）を促進したいと考える。このような意欲的な計画にかかわる費用を特定する必要があり、寄付行為が改定されたので、公益財団法人の寄付や慈善事業から資金を得る可能性も考えられる。

全体会議は児玉和紀主席研究員による福島原子力発電所事故に対する放影研の活動についての特別発表で終了した。幾人かの放影研職員は、科学的側面、調査デザイン、ホームページの情報提供において福島原子力発電所事故に迅速に対応した。放影研の使命、保有する技術および経験が福島の原子力発電所事故に直接的に関連することは明らかで

ある。今後も引き続き支援できる研究分野において放影研は明らかに強みを発揮できる。例えば、特定の放影研研究員による専門家会議や委員会への参加、疫学コホート研究のデザイン、低線量影響の研究（試験管内および動物研究を含む）、生物試料の管理および渉外活動である。福島健康調査活動を支援するためのこのような付加的な活動は、現行の放影研の予算ではなく追加的補助資金によって支援される必要がある。

児玉主席研究員の福島原子力発電所事故に関連する活動に関する発表に続き、審査対象となった放影研の研究部と科学諮問委員とのインフォーマル会議が開かれた。会議において科学諮問委員会は終始、放影研の活動について提供された情報について審査し討議した。火曜日には若手研究員との昼食会も持った。

概 要

これまでと同様に科学諮問委員会は、放影研が世界の放射線リスク研究において卓越したリーダーであり、他の機関では実施できない有益な調査を行うのに必要な専門知識・集団・データセットを有していると現在でも確信している。日本の厚生労働省（厚労省）および米国エネルギー省（DOE）による支援と援助、ならびに米国学士院（NAS）による研究上の助言は放影研の使命遂行にとって引き続き不可欠である。このような支援および原爆被爆者とその家族の方々の協力がなければ、現在のように世界中に大きな影響力を持つ研究を放影研が実施することは不可能であろう。

昨年の専門評議員会の会議から約 1 週間後に発生した東日本大地震と津波、および福島第一原子力発電所の原子力事故によって、放射線被曝および被曝による健康影響に関する問題に世界の関心が集中した。福島の原子力発電所事故により放影研の使命の重要性は著しく強調された。世界における電力需要の増大・医用放射線利用の増大・放射性物資や核によるテロリズムの脅威の増大という理由から放影研の使命はその重要性を更に増している。システム生物学およびコンピュータ生物学の開発によりヒトのリスク評価に基礎研究の所見を組み入れる機会が新たに提供されるようになり、ヒトへの放射線の影響に対する理解を深める研究上の機会も広がっている。高速コンピュータを用いた高度な統計的方法により、測定およびモデルの不確実性を組み込む必要性に対処することも含め、より洗練されたモデル開発が可能となっている。放影研は、この環境下で定量的放射線リスク評価において大きく躍進するのに良い立場にある。放射線の健康影響を理解するための科学的機会

と社会的ニーズが共に増大しているので、日本の厚労省と米国の DOE がその刺激を受け、政府の研究予算が持続的に減少している環境下であっても放影研に対する財政支援の増大、または少なくとも現状を維持することを科学諮問委員会は期待する。

科学諮問委員会は、大久保理事長と Shore 副理事長が持続して優れた指導力を発揮しているので放影研の研究の将来は明るいと期待する。ここ 1 年の間に両者は放影研の使命に関する論文の筆頭著者を務めている。医用放射線使用の急増および世界的な原子力発電の増大を考えると、放影研が独自に実施できる重要な放射線の健康影響調査を今こそ更に拡大すべきである。科学諮問委員会は現在の財政緊縮の折りにおいても支援政府機関からの財政支援が十分に保護されていることを高く評価する。

全般的勧告

科学諮問委員会は、三つの全般的勧告に加え、七つの特定事項に関する勧告をする。

- **研究の優先順位**：現在の研究プログラムの一部に関する正当性・優先順位・全体的な質について引き続き全般的懸念がある。研究計画書（RP）の審査の効率化および活動のない RP の中止についてはある程度の進捗が見られたが、引き続き対処していく必要がある。
 - RP の作成および優先順位付けを促進するために、放影研の全般的な目標達成に寄与する明確に表現された検証可能な仮説について取り組むべきである。
 - 新たな技術の導入（動物モデルやグローバルシーケンスなど）を称賛するとともに奨励するが、このような実験は適切な方法で優先順位の高い課題について取り組むために計画するよう注意を払うべきである。
 - 試料の最適利用を確実にし、確固たる実験デザインに基づき最も重要な生物学的課題に取り組むために使用されることを保証する透明性のある意思決定プロセスが存在すべきである。
 - RP の評価・選択に関する透明性のある双方向性の討議の機会を若手研究員の教育・研修目的に活用すべきである。
 - 部ごとにそれぞれの RP に関して年間出版物の尺度を示す併合表またはスプレッドシートがあれば、科学諮問委員会の審査や現在進行中の RP の評価・優先順位付けにおいて有益と考える。既に書式を放影研指導陣に提案している。
- **福島について**：科学諮問委員会は福島に関する放影研の支援活動を称賛する。放影研の科学的知識および研究手

順についての知識（例：長期追跡調査の検討）を新たに差し迫った一般の関心事に応用できることを示すという点において、これは放影研の「成果」を社会に還元する機会を示す理想的な例である。科学諮問委員会は、放影研が更に貢献を続けるために外部からの運営・財政支援を得るよう奨励する。福島の事故により、低線量放射線の機序研究や健康への影響の重要性も更に強調される。

- **生物試料の保存**：放影研の最も重要かつ価値の高い科学的財産の一つが保存生物試料である。新たに収集される試料の保存スペースが近いうちにいっぱいになる。放影研は、これら貴重な生物試料が安全かつ利用しやすい状況で保存できるよう保存スペースの改築または再配分に高い優先順位を与えるべきであり、試料の同定情報や保存場所などの情報へのアクセスを可能にするデータベースの構築を最優先事項とすべきである。

特定事項に関する勧告

- 1) 科学諮問委員会は、研究対象者の情報や生物試料に関する多くの多岐にわたるデータベースを中央データベースに統合し、すべての研究部の研究員が使用できるようにするよう昨年に引き続き強く勧告する。ABCC－放影研を通じてこれまでかかわりのあったすべての対象者に関するデータすべてを簡単に検索できるようにすべきである。このような取り組みは、放影研の中核的使命にとって重要である。上記統合に向けて既に取り組みがされていると理解しており、次の会議において詳細な報告が聞けると期待している。
- 2) 研究代表者は内部の研究資金のみに頼るのではなく、文部科学省（文科省）などから競争的外部資金を得るよう引き続き努力すべきである。
- 3) 科学諮問委員会は、線量推定に対する黒い雨の影響の可能性に関する問題および現在一般の関心が高まっている黒い雨と健康影響の関係の問題の解決に向けて努力が傾注されていることを高く評価する。科学諮問委員会は、データの不確実性が高いためにこれらの問題を完全に解決することは可能ではないかもしれないことは理解しているが、放影研が可能な限り適切な解析を実施していることを確信しており、所見を発表することを勧める。
- 4) ハイスループット技術が基礎研究および疫学研究に取り入れられるにつれ、将来のバイオインフォマティクスのニーズについて考えなければならない。このニーズは現在の統計部の能力を超えるものである。統計部は採用の必要性について考える前に外部共同研究者と

の関係形成の可能性について探るべきである。

- 5) 科学諮問委員会は、部間および部内の交流やセミナーについて現在取り組みがされていることを称賛する。恐らくこのような取り組みは、研究の取り組みの断片化を低減化するために、免疫老化プログラムの例に見られるような、より焦点を絞った少数の研究分野の立ち上げのために活用できるであろう。若手研究者を対象とした専門能力開発セミナーを継続して行うことも有益であると考えます。
- 6) 科学諮問委員会は、外部機関と現在進行中の共同研究は称賛に値すると考えるが、現行および新規の共同研究について放影研の労力を支える支援をある程度含める（例えば下位契約を結ぶ）努力をすることを提案する。
- 7) 放影研が今後も引き続き成功していくためには、質の高い学術誌への発表を増やすことが必須である。

各部の審査

放射線生物学／分子疫学部

概要

放射線生物学／分子疫学部（放生／分子疫学部）は、それぞれ独立しているが互いに補完する調査を行っている細胞生物学研究室と免疫学研究室という二つの研究室から成っている。放生／分子疫学部の主な焦点は、免疫老化と疾患発生のエピジェネティックな機序に焦点を置き、放射線が誘発した悪性および非悪性疾患の分子の機序を解明することである。楠部長は、この二つの分野をまとめ、部内の研究員が生産性を高める方法でコミュニケーションを取れるようにしており、称賛に値する。米国国立アレルギー感染症研究所（NIAID）プロジェクトの研究代表者であり 4 年前に定年退職するまで放生／分子疫学部の部長を務めた中地顧問もインフォーマル会議に出席した。中地顧問の経験および関与は、放生／分子疫学部および NIAID プロジェクトの今後の成功のために重要であると考えられる。両者ともに強固なリーダーシップを提供しており、今後も放生／分子疫学部を効果的に指導していくであろう。

提案された研究のほとんどに放影研独自のリソースである成人健康調査（AHS）の保存組織が必要である。この研究は放影研にとり重要であり、適切かつ有意義である。当該研究の結果が AHS データの他の解析にどのような影響を与えることになるのかを放生／分子疫学部が明確に示すことを勧告する。

提案されているメチレーション研究は、漠然としており焦点が絞られておらず明確な仮説もない。メチレーション

や遺伝子型との関連および炎症バイオマーカーなどに関して示された予備データを明確に優先順位付ける必要がある。放生／分子疫学部は限られた人数の研究員から成る比較的多様な小規模のグループで構成されている。提案されたプロジェクトはかなり野心的であり複雑である。すべてに可能性を感じるが、科学諮問委員会は当該プロジェクトについても研究から得られたデータが AHS に与える影響について考慮し、それに従って今後の研究に優先順位を付けることを勧告する。

研究活動としての取り組みの一部は試料の収集・保存・検索に関するものである。このような活動は放影研の使命にとり非常に重要ではあるが、この種の活動は研究部ではなく専門の支援部門により実施することが可能である。保存組織の精度管理に取り組むことや新しい技術を開発・適用することに重点を置くことは重要である。試料収集、および試料の保存場所や保存形態などに関する情報を収めた詳細なデータベースに関して統合した手順をできるだけ早く定めることを勧告する。これは、放影研だけでなく世界中の研究者・団体にとって非常に重要かつ有益である。

評価および批評

インフォーマル会議で発表されたほとんどのプロジェクトで保存組織試料が用いられることが報告され非常に心強く感じた。保存ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いる分子解析に関する多賀研究員のプロジェクトは最先端の技術であり、順調に進んでいる。甲状腺がんの遺伝子変化を特徴付ける濱谷研究員のプロジェクトは目下注目されている分野であることは明らかであり、世界中の多くの研究者が *RET* 遺伝子の変化について研究しているので、*ALK* 遺伝子の再配列に焦点を当てるよう勧告する。提案されている甲状腺乳頭癌に関連する遺伝子のメチル化の研究は興味深く時宜にかなっているが、再配列 *ALK* 遺伝子を持つ甲状腺乳頭癌の形態学的特徴付け、再配列 *ALK* 遺伝子・*RET* 遺伝子の腫瘍形成能、および提案されているメチレーション研究に必要な限られたリソースを考慮しつつ当該プロジェクトのニーズに優先順位付けをする必要がある。循環造血幹細胞中の DNA 損傷（フォーカス形成の測定による）に関する梶村研究員の研究は、仮説に基づくものではあるが、AHS に関連付けて得られた結果が AHS にどのように応用できるか、またその可能性の観点から考慮する必要がある。同様に林副部長のインフルエンザワクチン研究および原爆被爆者の試料を用いる胸腺の研究も仮説に基づき、よく考えられた研究であり、興味深い。しかし、得ら

れた結果が AHS にどのような影響を及ぼすのかが明確に示されていない。胸腺研究では、古い保存組織が用いられているにもかかわらず免疫組織化学的解析の質は素晴らしく、吉田研究員が行っている分子解析とうまく補完し合っている。高橋研究員らが提案するラットを使った心血管疾患研究に対して相当な熱意が示された。これは潜在的に関心が高いモデルシステムであり、AHS の研究にも関連する。測定する末梢血中のバイオマーカーを過去の AHS データに基づき選ぶことは重要である。AHS に相当する更に低い線量について検討し、将来的には（測定ではなく）機序に関する研究を提案することを奨励する。

2011 年に放生／分子疫学部メンバーが英語の学術誌に掲載または印刷中の論文数は 8 件である。そのうちの 5 件が放影研の RP に関連している。8 件の論文のうち、3 件のみについて放生／分子疫学部の研究員が筆頭著者または最終著者を務めており、この 3 件すべてが RP に関連している。加えて 6 件の論文（すべてにおいて放生／分子疫学部の研究員が筆頭著者または最終著者を務めており、1 件を除くすべてが RP に関連している）が 2011 年に投稿され審査を受けている。絶対数から見れば、昨年度の発表論文数の減少から少し巻き返しているが、国際的な学術誌に筆頭著者論文を掲載することが重要であることを強調する必要性が依然としてある。放生／分子疫学部には 28 件の外部共同研究があり、7 件を除くすべてが RP に関連している。過去 1 年間に於いて放生／分子疫学部の研究員は、国内および海外の会議において 12 件の発表をした（注目度の高い米国がん学会 [AACR] や Keystone シンポジウムでの発表を含む）。このような活動は、意見の交換、および放影研やその使命の国際的認知度の維持のために重要である。

勸告

1. 放生／分子疫学部は発表論文数の維持および増加一特に英語の学術誌への筆頭著者論文の発表—に重点を置くべきである。
2. 引き続き部をまとめるべきである。部内の活発な研究員間のコミュニケーションは、生産性および相乗的な協力の両方に必要であり、このようなコミュニケーションの枠を広げて統計部・臨床研究部・疫学部を含めることにより多くの情報を得ることができ、放生／分子疫学部の強化につながる。
3. AHS に与える影響の観点から実験研究のより明確な実施理由を示すことは有益であろう。
4. 提案されたメチレーション研究を AHS の観点から焦点を絞り込むべきである。一部の選択された遺伝子に

ついてメチレーション解析を行う仮説を明確に示すべきである。エピジェネティックな変化が放射線に関連した疾患の発生において役割を果たしているようであるが、現在の測定は放射線生物学研究で調査されてきた所見に基づいていない。エピジェネティックな変化と放射線の関係を放射線生物学の観点からも調べるべきである。

5. 免疫ゲノム研究における表現型と遺伝子型の関連解析は、免疫系に対する放射線影響を調べるために免疫・炎症関連遺伝子に主に焦点を当てている。放射線の影響を受ける細胞機能に直接的または間接的に関与する遺伝子の解析に重点を置くべきである。
6. 放生／分子疫学部が保存組織に焦点を当てているのは適切であり、称賛に値する。しかし、試料の収集・保存・管理・場所などの差は、得られる結果やその信頼性にも影響を与える可能性がある。サブグループ（できれば独立した支援グループ）に保存場所・試料の質・保存形態・正確な組織試料・試料の古さ・収集日などを確認してもらい、当該情報をまとめて電子的に利用可能にしてもらうべきである。
7. これら保存組織についての手順に若干の標準化を行うべきであり、行わなければならない。これには、解析用試料の処理に関する詳細な手順（例：核酸分析や組織学）および試料解析に関する精度管理基準が含まれる。
8. ラットを使った心血管疾患研究を継続すべきであるが、照射後に観察される可能性のある影響を評価するために確立された「対照」または「ベースライン」を確保すべきである。

遺伝学部

概要

この名高い部には長い研究の蓄積があり、電離放射線に起因するヒト生殖細胞突然変異頻度を実証するという任務を担い、放影研の研究の主要な機動力となっている。

遺伝学部には細胞遺伝学研究室と遺伝生化学研究部の二つの研究室があり、年度末の時点の研究員数は 7 人であったが、退職年齢を超えているか、またその年齢に近い研究員が 4 人いる。これは、多くの経験者を失うことを意味するが、同時に新たな採用の可能性が増えるということも意味する。詳細な理由は不明だが、高橋研究員が遺伝学部から放生／分子疫学部に異動した。同研究員は両部の協働の向上に貢献できるかもしれない。2011 年の発表論文数は合計 11 件であり、そのうち 5 件が発表済み、6 件が印刷中で

ある。これら発表論文のうち、遺伝学部の研究員が筆頭著者を務めているものが5件、2件は日本語の論文、9件は少なくとも1件のRPに関連している。本格RPが18件(2010年と2011年のものが5件、20世紀のものが5件)であり、タイプAのRPが1件ある。1件の文献が遺伝学部の実行中のRPリストに記載されていないRPを挙げており、12件のRPには発表論文がない。菌を使った電子スピン共鳴法による生物線量測定、染色体異常頻度、GFPマウスの突然変異検出、およびEBウイルスにより形質転換されたリンパ球における異常のアレイ比較ゲノムハイブリダイゼーションに関する論文が発表された。文科省、日本化学工業協会など外部資金は6件あり、研究の一部を支援している。11件の外部共同研究はすべて少なくとも1件のRPに関連している。過去1年間に遺伝学部の研究員は、国内の会議で9件の発表を、国際放射線研究会議で1件の発表を行った。このような研究発表は、意見の交換および放影研とその使命の国内外における認知度を維持するためにも重要である。科学諮問委員会は、国際的な放射線会議において更に存在力を高めることを昨年に引き続き勧める。遺伝学部のメンバー1人が福島の実験活動に参加し、その経験を地元の医学雑誌に発表した。線量推定担当部署は福島からの試料を受け入れる準備はあったが、実際には送られてこなかった。

初日の全体会議での概要発表に加え、インフォーマル会議では現在のプロジェクトの進捗状況を報告するために科学諮問委員に対して七つの短い発表が行われた。児玉部長が、原爆被爆者の子どもに対する遺伝的影響を検出するために様々な方法によりこれまで実施されてきた遺伝調査について概要説明をした。これまで実施されたすべての調査において遺伝的影響は見られていない。小平研究員が、比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)を用いたマウス研究について最新の結果を発表した。この研究では、放射線照射マウスから生まれた仔マウスで九つのコピー数変異(CNV)が、また対照群で12個のCNVが検出された。対照群よりも照射群の方がCNVは大きいようであるが、イベント数が少なすぎるために有意性を決定付けることはできない。イベント頻度が同時に増加することなく放射線照射された親マウスから生まれた仔マウスに発生するイベントの種類に違いが発生するのであれば、これは重要で関心の高い所見である。佐藤研究員が、理化学研究所との共同研究について発表した。この共同研究では、民間のゲノムシーケンスサービスを利用して、放射線照射したクローンのDNA塩基配列を照射していない元の細胞株の塩基配列と比較する。放影研が理化学研究所の技術支援を受けて

シーケンスデータ解析を行い、解析データを同じクローンから得られたCGHデータと比較する。これに関連して、浅川研究員が次世代シーケンシングによるゲノムDNAにおける欠失の検出精度を検討する研究の発表をした。野田副部長は、増殖が止まった細胞において最低1年間未修復のままの持続性修復蛋白質のフォーカスに関する研究について発表した。この蛋白質のフォーカスは、未修復の二重鎖切断を示していると考えられ、加齢(プロジェリン)や不死化(hTert)に関連する蛋白質の発現レベルに影響されるようである。これは、加齢や放射線に促進された加齢との関連を示している可能性がある。濱崎研究員が、胎内で放射線照射したマウスの転座に関して異なる組織の感受性について調べた研究を発表した。

インフォーマル会議では、生物線量推定のエンドポイントをDS02線量推定と比較した発表も2件あった。児玉部長が、細胞遺伝の技術と蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション(FISH)を用いた転座測定の改善(一部の被爆者についてはDS02線量推定との間に依然として若干の差があることが示されている)について概要を説明した。平井研究員は、電子スピン共鳴法による同様の研究について発表した。こちらの方は、DS02による線量推定値よりも細胞遺伝学的測定値とよく一致した。昨年以來この分野においては、新たな結論は出ていないようだ。

評価

略言すると、研究活動が断片的で焦点が絞り切れておらず、昨年と比較して今年の生産性は劣る。このことは、インフォーマル会議で発表された七つの短い発表について特に言える。科学諮問委員会は、昨年の勧告に対する対応は(リーダーシップ・優先順位・全ゲノムシーケンシングへの移行について)「ブレンストーミング(従来の考え方に捕われない自由な発想)」であったが、その結果が出ていないと感じる。ある意味、遺伝学部について別に諮問するというのは運営陣から出された対応の一部であった。その理由から、遺伝学部は今回の詳細な審査の対象研究部の一つではあったが、放影研の使命および組織における遺伝学部の将来の役割に関する変更の可能性について討議するために科学諮問委員会の終了後、より包括的な審査が行われると科学諮問委員会は理解している。

勧告

遺伝学部は、生物学・医学・生物医学すべての基盤である。放影研全体の遺伝分野のアドバイザーとしての役割において、遺伝学部の研究員は、他の部に対しての教育や最

新の遺伝学のツールの紹介について積極的に取り組むべきである。現時点で遺伝学部がすべきことは、早急かつ迅速に部内で徹底的な討議をし、その後で他の部や運営陣と共に放影研がゲノムシーケンスを現在と将来のツールとして使用することについて話し合うべきである。

- このような話し合いおよびそれによる決定により第三世代シーケンシングで最もよく取り組むことが可能な仮説を打ち立てることが可能となる。放影研がどのような形で当該技術を導入するかについては慎重に考える必要がある。
- 話し合う内容としては、被爆者の子どもにおける遺伝影響の問題、放射線発がんの分子・突然変異の機序、放射線誘発がんのシグネチャーの可能性、放射線影響に対するエピゲノムの寄与についての明確な取り組みが考えられる。
- 「ポストゲノム時代の放射線研究」、または「ゲノムシーケンシングによる生殖細胞突然変異の検出」といった焦点を絞込んだテーマについて放影研ワークショップを開催することも可能であろう。科学諮問委員会の一人のメンバーから議題の案が提供された。
- 大規模機器やバイオインフォマティクス技術、またはその両方について投資すべきかの決定を、放影研がこの 10 年間で最も重要な遺伝ツールが提供する機会を逸してしまわないように、今年行うべきである。

放射線生物学の幾つかの課題にとって極めて重要である動物モデルの選択および使用について、同様に精密な審査を遺伝学部内および外部共同研究者と共同で行う必要がある。

- メス生殖細胞の突然変異誘発に関する研究にはラットモデルを、またオスの生殖細胞の突然変異誘発に関する研究にはマウスを選択している理由が科学諮問委員会にはよく分からず、説明されていないが、単純な説明で説明される問題かもしれない。
- 体細胞および生殖細胞の突然変異を GFP 変異マウスの体外移植組織や *in vivo* の画像で見ることができるとは驚きであり素晴らしい。しかし、現在使用されている X 連鎖マーカーに常染色体遺伝子を更に追加することに関心が示された。
- 動物研究において的を絞って取り組む課題は、発がんにおける体細胞突然変異の問題（別の方法の方が適している）ではないようである。むしろ、生殖細胞突然変異の方が向いており、生殖細胞突然変異に関する放射線の倍加線量の推定においてマウスに比べてヒトではおろそかにされてきた。

にされてきた。

臨床研究部

概要

臨床研究部には 9 人の研究員（5 人が広島、4 人が長崎）がおり、所定の臨床業務および基盤研究に係る業務で多忙にもかかわらず、独自の研究において非常に高い生産性を示している。研究所全体にとって掛け替えのない部長である藤原部長が退職してしまうため、広島の臨床研究部は課題を抱えている。退職後藤原部長は原爆被爆者の健診に従事するので、今後も放影研と相互協力ができることを期待する。適任者が後任の部長として迅速に従事できるようにすべきである。2011 年の発表論文数は 26、印刷中が 6 件あり、合計は 32 件となる。そのうち 12 件は臨床研究部の研究員が筆頭著者を務め、6 件は日本語、20 件は RP に関連している。本格 RP が 28 件（2010 年と 2011 年が 7 件、20 世紀のものは 6 件のみ）、タイプ A の RP と試行調査が 10 件ある。少なくとも 8 件の文献が臨床研究部の活動中の RP のリストに掲載されていない RP を挙げており、25 件の RP には発表論文がない。恐らく RP に関しては若干の選別作業が必要であろう。臨床研究部研究員が行った 25 件の発表のうち、6 件は海外での発表であった。藤原部長の技術と経験を賢明に活用する多角的な研究における同部長の役割を反映する発表論文が数件あり、放影研の評判に良い影響を与えている。主に厚労省と文科省、また加齢研究に関しては国立長寿医療研究センターから 11 件の外部資金を獲得している。

昨年度の勧告に依って、本会議の発表およびインフォーマル会議での五つの短い発表においても仮説と根拠が示され昨年よりも明確な発表であった。また臨床医との極めて重要な共同関係が新たに構築された。2 型糖尿病・慢性腎臓病・肝炎と肝がんなど一般的な疾患に関心が向けられてきたが、QT 短縮症候群やブルガダ症候群といったまれな疾患にも関心が向けられている。

AHS、被爆二世臨床調査（FOCS）および若年被爆者集団の拡大といった主要な基盤研究が順調に進んでいる。FOCS の受診率が 69% という点が懸念材料ではあるが、この点についての討議はなかった。今後引き続き調査に参加することを拒んだ対象者数は一桁台であり、遺伝研究のために血液を使用することを拒んだ対象者は数人しかいなかったのも、成功の兆しが見られる。

ようやく収集されるようになった家族歴の解析、および新たな発見の公算を高めることを目的とする全ゲノム・エキソームシーケンス（遺伝子マーカーに取って代わる）

の利用の可能性について検討するために遺伝学部やその他の研究部との交流を更に深めることを奨励する。

昨年の議論の中心であった白内障の組織収集の継続については取り上げられなかった。多くの費用をかけるにもかかわらず目的が確固としていない甲状腺の手術標本の収集方法や新しい RP に関して今年も同じような懸念が示された。より確固とした理由付けが必要である。

科学諮問委員会は、若手の医師は現在の仕事に満足しているようだが、これまでよりも正式な研修を切望していると感じた。別の研究機関の専門能力開発プログラムによって対応できるのではないだろうか。

勸告

1. 発表論文数（特に英語の国際学術誌に掲載する筆頭著者論文）の維持および増加に努めるべきである。
2. 臨床研究部とその他の研究部の研究員間の共同研究を更に増やすことを勧告する。国内および国外の共同研究を更に増やすことを考慮すべきである。
3. 若手研究員を採用して放射線とがん以外の疾患に関する研究を継続し、強化すべきである。
4. 放射線量と肥満指数（BMI）の間の負の関係に関する記述的な所見については、測定された様々なマーカーを用いてインスリン抵抗性の有無など機序の観点から明確にしていくべきである。これ以外の放射線による加齢促進の現象と同様に、メタボリックシンドロームと BMI の負の相関の間の相互作用について解明すべきである。
5. 放射線量と共に減少する網膜の静脈径に関するメルボルン大学との共同研究については、慎重に解析を行い、理論的な説明をすべきである。
6. 原爆被爆者における心血管疾患罹患調査および慢性腎臓病と心血管疾患リスク因子との関連調査を更に強化し、本格的な論文としてまとめるべきである。幾つかの層では症例数が少ないため、より一般的に見られる表現型（例：脳卒中・心臓発作・多発性嚢胞腎などの腎不全）の明確な病因である可能性があるまれな疾患を見分けることは非常に重要である。
7. 臨床研究部の通常業務の支援体制の改善や評価について考慮すべきである。
8. 研究活動を更に強化するために、定期討議や内部審査を頻繁に行い、部間協力も進めるべきである。

疫学部

概要

疫学部は引き続き放影研の中心的存在であり、放射線の役割およびその健康への影響について理解する研究を行っている。放影研では四つの主要なコホート集団が追跡調査されており、放射線の線量反応を理解することを目的に、心血管疾患・骨髄異形性症候群・肝疾患・甲状腺疾患などがん以外の結果やがんの罹患や死亡を調査するには非常に重要である、正確なデータを構築する上で重要な役割を疫学部は果たしている。LSS 集団の対象者数は 12 万人、AHS 集団は 18,611 人、胎内被爆者集団は 3,600 人、そして原爆被爆者の子どもで構成される F₁ 集団には約 77,000 人の対象者がいる。現在は 20 万人を超える対象者に対して追跡調査を行っている。

LSS 集団の追跡調査は 1950 年から 2003 年まで行われており、現在は 2007 年の追跡調査データを解析中である。2007 年末の時点で LSS 対象者の約 37% が存命している。胎内被爆者集団の約 89% および F₁ 集団の 90% が存命している。2011 年の専門評議員会の勧告を受け放影研は各集団の線量別の割合を比較した図表を作成し発表した。この図表は疫学ツールとして非常に有益であり、線量影響を比較するためにこの図表を更に展開して論文発表を行うことが可能であろう。

小笹部長の指導の下で明らかに成果が上がっていることが見て取れるが、それに加え福島原子力発電所事故により疫学部が負担する責任が増した。疫学部では外交的かつ精力的にこの責務に対応している。放影研は、疫学部の有用性およびプロ意識を誇りに思っており、よいだろう。

疫学部はこの 1 年間に多様な活動に従事した。論文発表数は見事に増加した（国際的な学術誌に 30 件：14 件が掲載、9 件が印刷中、7 件が投稿済み）。それに加え、国際がん研究機関（IARC）の出版物である「五大陸のがん」など国際的なデータ収集にも貢献している。発表論文の中には *Journal of Clinical Oncology* などの一流学術誌や幅広い読者を持つ学術誌に掲載されたものもある。更に、過去 1 年の間に疫学部の研究員は 20 の会議において 27 件の発表をしており、高い生産性の証であると言える。

疫学部は LSS の郵便調査を完了しており、回答率は 77% であった。死亡情報を取得した。軟組織腫瘍と甲状腺がんについて病理レビューが完了している。2007 年までの LSS 死亡データと 2007 年までの地域がん登録データが完成した。加えて、1947 年から 1960 年代までの LSS のベースライン情報を記載する 25 万枚の文書をスキャンした。

昨年、疫学部は詳細な審査の対象であった。その際出さ

れた勧告は、(1) プロジェクトの優先順位付け、(2) 罹患調査のための分母の性質をより正確に明らかにすること、(3) 集団ごとの詳細な線量分布を示す表、(4) 筆頭著者／最終著者の論文数の増加、(5) 遺伝リスク・他の日本人集団との罹患率と死亡率の比較・医用放射線被曝の評価に焦点を当てるなど、方法論の詳細にわたる検討、(6) 他との協力強化であった。疫学部はこれら勧告を慎重に検討し、そのほとんどに見事に対応した。現在疫学部では 22 件の本格調査、10 件の予備・試行調査が行われている。これらすべての調査は思慮深く検討され、外部研究機関の共同研究者らの協力によって実を結び、発展している。更に、統計部や臨床研究部など他の研究部と疫学部の協力が強化されたことを明らかに示す証拠も見られた。

これ以外の共同研究（例：ワシントン大学、アジアコホートコンソーシアム、米国国立がん研究所（NCI）、久留米大学、九州大学、放射線医学総合研究所、広島大学、長崎大学、地元病院）も成果を挙げている。

評価および批評

疫学部は昨年の批評に対しておおむね見事に対応している。共同研究は充実してきており生産性も上がってきている。データベース作業も継続しており、この作業は明らかに優先事項である。

勧告

1. 進歩が見られているので、プロジェクトの優先順位付けと統合が行われていると思われる。しかし、疫学部の作業量は非常に多いので、更に優先順位付けを進めることは疫学部のためになると考える。
2. 疫学部が遺伝リスクについて研究することは理にかなっている。そのために遺伝因子について調べている遺伝学部や放生／分子疫学部など他の研究部との協力を強化することは有益だと考える。唾液試料収集の障害となっている要因を理解するために LSS 対象者でのフォーカスグループを実施することは疫学部にとって有益だろう。
3. 対象者の医用画像による放射線被曝について引き続き追跡調査すべきである。当該データについては 2008 年の郵便調査から相当量のデータが利用可能であり、同じ集団の現在の推定線量に付加することは極めて適切である。
4. 従来の地図および航空写真の再評価に基づき、DS02 線量体系による LSS 対象者の被曝位置や遮蔽を調整する必要があるが、この作業をできるだけ早く完了する

ことを勧告する。

5. 年齢の低い対象者の「イベント」数は少なく、長期間の追跡が必要であるので、高い参加率の維持および追跡不能となる対象者数の低減を目的に努力する必要がある。また、集団調査について最新の分母を得る努力も継続すべきである。
6. より迅速な論文発表に向けて調査を推し進める必要があることは明らかである。例えば、2007 年の追跡情報が収集されている LSS・胎内被爆者・F₁ 集団についてはできるだけ早く論文発表を行うべきである。胎内被爆者集団の白血病に関する解析と結果についても同様である。

要約すると、生産性が高くなっており、前年度からの約束が果たされている。科学諮問委員会は、今後も上向きの状態が継続すると期待している。

統計部

概要

統計部は放影研の他の研究部の研究員に対し統計的コンサルティングと協力を提供し、放影研において実施される調査研究のデザインおよび解析の理解を高め強化するために統計的手法に関する調査を独立して独自に行っている。統計部は Harry Cullings 部長により上手く管理されている。統計部には 8 人の研究員がいたが、2011 年 8 月に 1 人が退職し、今月もう 1 人退職することになっている。統計部には 2 人の研究助手もいる。

本格 RP が 1 件あり、8 件のタイプ A の RP と試行調査がある。英語の学術誌に 17 件の論文が掲載され、8 件が印刷中、そして投稿中の論文が 8 件ある。しかし掲載された論文のうち、統計部の研究員が筆頭著者を務めるのは 1 件しかない。印刷中の論文のうち 3 件、また 8 件の投稿済みの論文のうち 5 件については、統計部の研究員が筆頭著者を務める。17 件の出版論文のうち 7 件が、また 8 件の印刷中の論文のうち 7 件が疫学部との共同によるものである。昨年の審査時に述べられた放影研内の活動における高いレベルの統計部の関与は依然として明確に見て取れ、疫学部との協力で重点を置いていることが明確である。

評価および批評

組織的に統計部は円滑に機能しているようである。基本的に統計部は今の軌道を踏襲し昨年の勧告に引き続き従っていくべきである。

- 引き続き統計的協力（特に疫学部との協力）に重点を置くべきである。

- 引き続き方法論の研究に努力を傾注すべきである。
- 引き続き学術的アウトリーチを支援すべきである。これには外部研究機関の専門家との共同研究や統計学会での発表を増やすことが含まれる。
- 引き続きコンサルティング、若手研究員の指導、統計部職員のキャリア開発を支援すべきである。

統計部で最も重要なニーズは、米国に帰国した2人の主任研究員の後任を採用することである。この2人の研究員のうち、この2年間で投稿した論文数は、1人の研究員が2件、もう1人はゼロであったので、現在の統計部研究員と少なくとも同じレベルの論文数を発表できるような生産性の高い研究員を採用すべく注意を払うべきである。

統計部の最も重要な調査活動の一つに「遮蔽調査および線量調査」という RP に基づく調査がある。放影研は全所的に最も正確な線量推定情報が利用できることを頼みとしている。この重要な分野において統計部が発表してきた論文数を見ると心強い限りであり、線量推定に引き続き高い優先順位を与えることは重要である。

全体的に、放影研の研究テーマに当てはまる共同研究と基本的な方法論の開発のいずれにおいても統計部は高い生産性を示してきた。Cullings 部長は統計部で効果的な指導を行っており、統計部が今後も成功の道をたどることを望む。

勸告

統計的方法論

放影研の他の部との共同研究のために独自の統計解析モデルを構築するなど、過去数十年にわたり統計部は生物統計研究の発展において世界的なリーダーである。多くの独自の論文を発表してきているが、原爆放射線被曝の実践的な評価に貢献できるような統計解析モデルを新たに構築するための RP を作成することを勧告する。新たに開発する統計モデルは、統計部自身の RP だけでなく、放影研の他の部の RP から生まれる可能性がある。

学際的な共同研究

これまで統計部は多くの RP（特に疫学部・遺伝学部・放生／分子疫学部）の作成に貢献してきた。最近、他の部との協力および相談がますます必要になっている。臨床研究部に関しては、低線量の医用放射線被曝および原爆放射線被曝の生物学的な線量推定値を更に正確に評価することが可能であろう。

遺伝子と環境の交互作用

統計部は現在疫学調査の適切なデザインに関する重要な研究を遂行しており、これは高い評価を受け奨励されるも

のである。遺伝子解析の技術は現在急速に進んでおり、近い将来、全ゲノム解析が医学研究に適用可能となるだろう。同時に、ゲノム技術の急速な進展により、生物統計学およびバイオインフォマティクス用のコンピュータ技術も進んでいる。通常の生物統計学およびバイオインフォマティクスも今後の解析において引き続き重要な役割を果たすだろう。

炎症

放射線が免疫系に影響を及ぼした結果生ずる炎症およびその後の心臓血管系への影響は放影研で少なからぬ注目を集めている。統計部は、その他の放射線に関連するかもしれないエンドポイントのための特定の統計モデルを用いてこの経路を模索している。臨床研究部の研究員と緊密に協力をするよう奨励する。

線量

統計部は、幾つかの出版物と広範な共同研究により、LSS の基本的線量推定を評価している。疫学部による当初の地図と航空写真の再評価に基づいて DS02 方式に必要な調整をできるだけ早急に行うよう推奨する。

バイオインフォマティクス

膨大なデータベース管理および解析の専門家として、統計研究員に、他の研究部、特に遺伝学部を参加させて、バイオインフォマティクス分野の専門的知識を強化するニーズを検討するよう強く推奨する。

広報

恐ろしい福島原子力発電所事故により、広報担当職員は前例のない試練に直面したが、放影研の事業全体の科学のおよび公共的価値が例証されるという有益な結果ももたらした。一般市民やマスコミからの正確な情報提供の求めに応じるために、新しい放影研ホームページが立ち上げられた。200 万件のホームページへのアクセス、Eメールの洪水（すべて専門職員により回答された）、*Nature* や *Science* での報道により、既に高かった放影研とその研究員の名声が更に高められた。

広報担当者らは放影研の研究員が一流の査読学術誌に新しい所見を発表する際に最善を尽くしているので、放影研研究員は主要な論文の発表を毎年、また主要な生物医学雑誌での包括的総説の発表を4年ごとに行うよう努めるべきである。

勸告

- 国家的緊急時にハードサイエンスを伝えるというユニークな経験と実務的教訓について、関連する文献で報告す

るとよいかもしれない。

- 広報担当者は、NAS、DOE、NIAID、NCI、厚労省などの放影研への主な資金提供機関や学術協力関係にある広島大学、長崎大学、久留米大学などの広報専門家と生産的に交流するとよいかもしれない。
- 医学生、開業医、その他の医療従事者、放射線医学や放射線治療を研修中の医師、生物医科学の大学院生などを対象とした、放射線の健康影響に関する 15 分と 50 分のスライド講演を含むカリキュラムの模範例を作成して、様々な言語でホームページに掲載するとよいかもしれない。継続教育履修単位を必要としている医療従事者を対象に、インターネット独学システムによりそういった単位を与える可能性を模索する価値があるかもしれない。
- 展示資料を翻訳して海外の博物館に送るとよいかもしれない（当該博物館の経費負担によって）。
- フェイスブック、ツイッター、リンクトイン (LinkedIn) などのソーシャルメディアを結集して、放影研のメッセージや使命を発信するとよいかもしれない。携帯電話用の PM コードなどの革新的な方法も有益だろう。
- 日本放射線影響学会総会は、地元の大学生や高校生に放射線研究の壮大さや興奮を伝える良い機会かもしれない。市民公開講座を広島、長崎以外の主要都市で開催するとよいかもしれない。
- 「ヒロシマの黒い太陽」の番組に英語や他の言語の字幕を付け、世界中の様々な地域にテレビ、映画、DVD などの形で配給するとよいかもしれない。2013 年の科学諮問委員会レセプションでフランス語版を背景映像として流す可能性を検討すべきである。
- 新公益財団法人としての立場を活用して、個人や法人の放影研支援者や放影研元職員からの慈善寄付を受け付ける、更には募ることをしてもよいかもしれない。

放影研国際ワークショップ「組織および生殖幹細胞への被曝影響」

2012年1月18-19日 広島研究所

遺伝学部副部長 野田朝男

上記の国際ワークショップが2012年1月18-19日、放影研広島研究所で開催された。

体の中で、常に新しい細胞を供給し続ける源である細胞を幹細胞と呼ぶ。幹細胞が元気である限り、私たちの体の中で古い細胞は新しい細胞に取って代われ、組織の恒常性が保たれる。体組織や生殖細胞に存在する幹細胞に関する研究は急速に進歩しており、そのような幹細胞への放射線の影響を調べることは人体への被曝影響を考える上で重要である。そこで本ワークショップは、最近の幹細胞研究について、また放射線の幹細胞に及ぼす影響について議論することを目的とし、国外から4名、国内から5名の幹細胞研究の専門家（小腸、皮膚、精巣、骨髄）を招待して行われた。

会議は、Catherine Booth 博士（英国エピステム社）の基調講演に続いて、David T. Breault 博士（米国ハーバード大学）、国際放射線防護委員会（ICRP）委員の Jolyon H. Hendry 博士（英国クリスティ病院 NHS 財団トラスト）、須田年生博士（慶応大学）、篠原隆司博士（京都大学）、Claudia E. Ruebe 博士（ドイツ、ザールラント大学）、西村栄美博士（東京医科歯科大学）、三谷啓志博士（東京大学）、放影研の野田朝男遺伝学部副部長および中村 典主席研究員、丹羽太貫博士（京都大学名誉教授）による講演が行われ、最後に締めくくりとして、幹細胞への被曝影響のデータが、放影研で行われているがんリスク評価研究にどう貢献するかについて総合討論が行われた。

本ワークショップにて提供された話題、参加者全員で共有できた問題意識について整理しておく。

- (1) 典型的な細胞交代性の組織において、組織幹細胞はどこに位置し、機能しているか。組織幹細胞を特徴付けして組織内で「ここに幹細胞がいる」と定義できるか。
- (2) 組織幹細胞を支える組織内微小環境（stem cell niche）はどのような特徴を持っているのか。
- (3) 放射線被曝は幹細胞にどのような影響を及ぼすか、あるいは、幹細胞は放射線被曝に応じてどのような挙動をするのか。
- (4) 幹細胞の放射線応答が組織の放射線感受性や被曝からの回復にどのような影響を及ぼすのか。
- (5) 幹細胞の機能低下が老化の原因であると考えられる

が、この組織学的（病理学的）変化をうまく見ることができるか。放射線被曝は組織の老化に影響を及ぼすか。

- (6) 組織幹細胞の挙動で、胎児や小児期被曝のリスクが説明できるか。
- (7) 放射線発がんのリスクは組織幹細胞の感受性で説明できるか。

以上の論点について、講演者の発表も踏まえて考えてみた。

小腸は放射線影響の標的器官である。小腸は体の中で最も細胞分裂が盛んな組織であり、小腸絨毛で新たに生まれた消化吸収細胞は約5日間でその役割を終えて新しい細胞に取って代われる。この小腸基底膜には腸陰窩（intestinal crypt）構造があり、crypt 内に小腸幹細胞が潜んでいる。Booth 博士はこれまでの小腸幹細胞研究をまとめ、Breault 博士が最新の知見を加え、crypt 基底部から +4 の位置に存在し、非常にゆっくりと分裂している Tert(+) 細胞が本当の幹細胞（multi-potent intestinal stem cells; ISC）であろうと結論付けた。小腸の放射線感受性や、個体レベルで見られる放射線急性症状を ISC の放射線感受性で説明できるか否かが今後の課題であろう。

骨髄幹細胞は最も放射線の影響を受ける。これは貧血症を引き起こす。須田博士は骨髄幹細胞における幹細胞性質の維持機構について考察し、細胞休止状態（stem cell quiescence）を保つ仕組みとして niche 内の低酸素状態と、低酸素シグナリング（HIF-1 α signaling）が必須であると結論した。Hendry 博士は骨髄幹細胞の分化度と低酸素性、および放射線感受性に相関がある、すなわちより未分化で低酸素性細胞ほど放射線抵抗性であると述べた。以上の4氏の議論から、幹細胞における幹細胞性（stemness）には階層（ヒエラルキー）が存在し、より primitive な幹細胞ほど quiescent（slowly cycling）であり、放射線抵抗性である可能性が示唆された。これは従来の、「自己再生能（self-renewing）を持つ幹細胞は放射線感受性が高い」という単純な説明を越えた新しい展開であろう。

生殖幹細胞としての精原細胞は精子を造る源の細胞であるため、精原細胞の放射線影響は次世代への影響として表現される可能性がある。篠原博士はマウス精巣から取り出した精原細胞を、幹細胞としての性質を維持しつつ培養す

ることに成功した。今後、*in vitro* で減数分裂・精子形成を再現できるようになれば、放射線生物学への大きな貢献が期待される。放射線被曝後の精原細胞の回復過程（損傷修復）について調べた Ruebe 博士は、精原細胞の被曝応答の初期過程が他の体細胞とは異なることを報告した。

皮膚も生涯にわたり分裂を繰り返す細胞から成る組織で、幹細胞が存在する。また、放射線障害の標的器官であり、老化過程もよく観察できる。西村博士は皮膚色素幹細胞（melanocyte stem cells）の放射線被曝による老化促進機構について解析し、stem cell niche において、色素幹細胞が色素細胞に分化してしまうことが老化につながっているという結果を示した。niche 微小環境が色素幹細胞を幹細胞として維持できなくなることが皮膚の老化の始まりかと考えさせられる。

幹細胞被曝影響研究のためのモデルシステム作製について、三谷博士がメダカ、野田がマウスでの実験系の開発について述べた。いずれも幹細胞影響（細胞死や突然変異）を *in vivo* で可視化することを目指したものである。このシステムは将来、放射線発がんの体内起源を可視化観察できる可能性を秘めている。

成体被曝の影響は生涯残る場合があるが、胎児被曝の影響は生後の観察では消失している場合がある。中村主席研究員は、染色体異常を指標として観察される胎児被曝の影響が成体になった後のリンパ球には残っていないことを報告した。

最後に丹羽博士が、組織幹細胞とそれを取り巻く niche 環境が発生・成長・老化過程を通じて変化することを述べ、これが放射線発がんのリスクに影響を及ぼすことについて考察した。

本ワークショップは厚生労働省の支援を受けて、放影研遺伝学部の企画の下に多くの方の協力を得て実現したことに感謝いたします。なお、本ワークショップについての詳細な記事が *International Journal of Radiation Biology* 2012 (June); 88(6):501-6 (DOI: 10.3109/09553002.2012.683512) に掲載されている。

ープログラムー

2012 年 1 月 18 日

開会のあいさつ

大久保利晃（放影研）

初めに

児玉喜明（放影研）

本ワークショップの目的、放影研の遺伝学調査および体細胞遺伝学調査に関する簡単な紹介、演者紹介

第一部 組織の発生と再生、ならびに放射線傷害からの回復における幹細胞研究

座長：野田朝男（放影研）

基調講演「腸上皮に起こる放射線傷害における幹細胞の役割」

Catherine Booth（英国エピステム株式会社）

「テロメラーゼ陽性で、ゆっくり分裂している腸上皮幹細胞が放射線傷害応答に重要な働きをしている」

David T. Breault（米国ハーバード大学）

第二部 骨髄幹細胞研究：組織の発生と再生、ならびに放射線傷害からの回復

座長：吉田健吾（放影研）

「急性照射あるいは分割、慢性照射後の骨髄の再生」

Jolyon H. Hendry（英国クリスティ病院 NHS 財団トラスト）

「ニッチにおける造血幹細胞の維持」

須田年生（慶応大学）

第三部 生殖幹細胞：組織の特徴と、遺伝的影響に作用する放射線傷害からの回復機構

座長：佐藤康成（放影研）、濱崎幹也（放影研）

「雄性生殖細胞からの幹細胞株の樹立」

篠原隆司（京都大学）

「組織特異的な幹細胞に対する放射線の影響」

Claudia E. Ruebe（ドイツ、ザールラント大学）

「毛包における幹細胞制御と老化」

西村栄美（東京医科歯科大学）

第四部 今後の研究のためのデータとアイデア

座長：児玉喜明（放影研）

「p53 欠損成体メダカ (*Oryzias latipes*) 精巣における放射線誘発の分化転換」

三谷啓志（東京大学）

2012 年 1 月 19 日

「放射線の遺伝的影響研究を目的とする組換えマウスモデルの開発」

野田朝男（放影研）

「放射線被曝後の胎児期造血幹細胞の運命」

中村 典（放影研）

「今後の研究に関する意見：どのように幹細胞を年齢依存性の放射線発がんに対する感受性に関連付けるか？」

丹羽太貫（京都大学）

閉会のあいさつ

Roy E. Shore（放影研）

出席者

Catherine Booth 英国エピステム株式会社契約調査業務部門
創業者兼専務理事

Claudia E. Ruebe ドイツ、ザールラント大学医学部放射
線腫瘍学講座教授

David T. Breault 米国ハーバード大学医学部小児科学講座
教授

西村 栄美 東京医科歯科大学難治疾患研究所幹細胞医学
分野教授

三谷 啓志 東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生
命科学専攻動物生殖システム分野教授

Jolyon H. Hendry 英国クリスチ病院 NHS 財団トラス
ト顧問

丹羽 太貫 京都大学名誉教授

篠原 隆司 京都大学大学院医学研究科遺伝医学講座分子
遺伝学分野教授

須田 年生 慶應義塾大学医学部坂口光洋記念講座発生・
分化生物学教室教授

【放影研】

大久保利晃 理事長

Roy E. Shore 副理事長

Evan B. Douple 主席研究員

中村 典 主席研究員

藤原佐枝子 臨床研究部長（広島）

児玉 喜明 遺伝学部長

楠 洋一郎 放射線生物学／分子疫学部長

小笹晃太郎 疫学部長（広島）

Harry M. Cullings 統計部長

野田 朝男 遺伝学部副部長

Douglas C. Solvie 副事務局長

平井 裕子 遺伝学部細胞遺伝学研究室長

濱崎 幹也 遺伝学部細胞遺伝学研究室研究員

佐藤 康成 遺伝学部遺伝生化学研究室研究員

吉田 健吾 放射線生物学／分子疫学部免疫学研究室研究
員