

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：82602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282015

研究課題名(和文) 携帯周波域の電磁界曝露による生体影響評価

研究課題名(英文) Assessment of biological effects of in vivo exposure to radio-frequency electromagnetic fields (RF-EMF) in mice.

研究代表者

櫻田 尚樹 (KUNUGITA, Naoki)

国立保健医療科学院・生活環境研究部・部長

研究者番号：90178020

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：携帯周波域電磁界の曝露装置を作成し、各発達ステージのマウスに曝露を行った際の生体影響について検討した。

妊娠マウスの仔の器官形成期である胎齢7日～17日に毎日1時間、2.14GHz電波(全身平均比吸収率SAR, 最大4W/kg)を曝露した。一部は4週齢時点から同様の追加曝露を実施した。海馬における神経免疫バイオマーカーの遺伝子発現を調べた結果、曝露群で対照群と比べ、有意に増加するものが認められた。6週齢で新規物体認識試験(Object Recognition Test; ORT)を行った結果、胎児期、幼若期の曝露が視覚的物体認識記憶に影響を及ぼさなかった。

研究成果の概要(英文)：Pregnant C57BL/6J mice were exposed to RF-EMF (2.14 GHz, SAR; 4W/kg, 0.4W/kg) for one hour per day from day 7 to 17. Some mice were exposed again to RF-EMF from postnatal week 4 to 8.

We found that inflammatory markers (TNF-alpha, COX2), apoptosis markers (Bcl2) and oxidative stress markers (HO-1) mRNA expressions in the hippocampus were increased significantly in mice exposed to RF-EMF during organogenesis and adolescent periods. Moreover, we also examined the memory function related genes NMDA receptor subunits (NR1, NR2A and NR2B) expressions in the hippocampus and we did not find any significant changes between the control and exposure groups. Regarding novel object recognition test, we found that RF-EMF exposure did not affect novel object discrimination ability in RF-EMF exposed mice. Our results show that RF-EMF exposure during both developmental periods may induce inflammatory response in brain via modulation of apoptotic gene and oxidative stress markers.

研究分野：放射線衛生学, 衛生学・公衆衛生学

キーワード：携帯電話 電磁界 マウス 中枢神経系 行動試験

1. 研究開始当初の背景

電磁界曝露による生体影響については、社会的にも関心が高く懸念を抱く人も多い。携帯電話に使用される高周波電磁界への懸念も高く、平成23年5月31日に国際がん研究機関(IARC)は、携帯電話などで使用する無線周波数電磁界を「ヒトに対して発がん性があるかもしれない」(グループ2B)と評価する結果を発表した。

電磁界曝露の生体影響は周波数に依存する。携帯電話に関連する高周波電磁界に関しては、WHOは2006年「ファクトシート No.304」において、基地局および無線ネットワークからの弱いRF信号(ラジオ波)が健康への有害な影響を起こすという説得力のある科学的証拠はありません、としている。また2011年に携帯電話からの高周波電磁界の健康影響に関して「ファクトシート No.193」の改訂版を発行し、短期的影響として、携帯電話使用における脳またはその他の器官での温度上昇は無視しうる程度であり、健康への悪影響について、研究による一貫性のある証拠は示唆されていないとしている。長期的影響に関しては、IARCにより調整、デザインされた大規模の成人を対象とした後ろ向き症例対照研究であるINTERPHONE研究においても10年以上の携帯電話使用に伴う神経腫瘍および髄膜腫のリスク上昇は見られなかった。脳腫瘍のリスク上昇は確認されなかったものの、携帯電話使用の増加と15年より長い期間の携帯電話使用についてのデータがないことから、携帯電話使用と脳腫瘍リスクのさらなる研究が必要であり、特に、最近の若年者における携帯電話使用の普及と、それによる生涯曝露の長期化に伴い、WHOは若年者グループに関する今後の研究を推進しているところである。

2. 研究の目的

上記の背景の元、携帯周波電磁界曝露の生体影響について、発がんにつながる変異原性の有無、中枢神経系における影響に関して特に記憶・学習機能との関連から遺伝子発現、および学習行動等の機能的な変化の誘導の有無といった2つの点から評価を実施し、携帯周波電磁界曝露の安全性について検証し、曝露による健康リスク評価に資する科学的根拠を提供することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 携帯周波電磁界(RF-EMF)曝露方法

工学系研究者と共同で動物曝露実験装置を開発、作成し、現行の国内・国際ガイドラインを大きく越える強さの体内誘導量を発生、曝露実験に供した。反射箱型曝露装置を用いて周波数2.1GHz(W-CDMA方式)とし、曝露の強度は、全身平均比吸収率(Specific Absorption Rate: SAR)が4W/kg(ガイドラインの10倍)およびガイドラインレベル

(0.4W/kg)とした(一部は8W/kg曝露)。曝露時間は1日1時間とした。4W/kgでは、熱作用により脳において一部の熱ショック蛋白質の上昇などが報告されている。

(2) 成獣マウスへの影響

成獣C57BL/6Jマウス(開始時7週齢)に対するRF-EMF曝露を、5週間(1h/day)行った。

体重変化および脾臓・胸腺重量の比較、またフローサイトメトリーによる脾細胞における各リンパ系表面マーカーの細胞分布を比較した。変異原性試験として、曝露前後の尾静脈より採血し赤血球小核試験を行った。加えて、脳神経系への影響を調べた。特に海馬における記憶と関連するNMDA受容体とその経路にかかわる遺伝子発現量をリアルタイムRT-PCR法で検討した。

(3) 胎児期、発達期に対する影響

妊娠マウス(C57BL/6J)の仔の器官形成期である胎齢7日~17日(E7~E17)までの毎日、SARが4W/kg(1h/日)となる曝露を、また対照として偽曝露群(ES群)を用意した。

生まれた仔は離乳時まで通常環境で飼育を行い、その後、雄に関して再度群分けし、4週齢時点から1日1時間、SAR4W/kgあるいは0.4W/kg、週5日の曝露を実施した。

幼若動物への曝露を継続しながら、幼若マウスが6週齢になった時点で新規物体認識試験(Object Recognition Test; ORT)を行った。

7週齢時に屠殺解剖し、成獣マウス同様に海馬における神経免疫バイオマーカーの各種遺伝子発現を比較するとともに、免疫組織染色により蛋白の発現量の変化を観察した。

4. 研究成果

(1) 成獣マウスへの影響

体重変化、臓器重量、細胞分画、小核試験において、顕著な差はみられなかった。これらより、成獣マウスに対するSAR8W/kgの継続的なRF-EMF曝露は、T細胞の活性化、単球・マクロファージ、B細胞、変異原性には影響を与えておらず、影響が少ないことが推測された。海馬におけるNMDA受容体、およびNMDAのリガンドであるグルタミン酸の代謝に関わる転写因子の遺伝子発現の変化が曝露群で認められた。

(2) 胎児期、発達期に対する影響

新規物体認識試験の結果、胎児期、幼若期の曝露が視覚的物体認識記憶に影響を及ぼさなかった。

胎児期曝露-幼若期高曝露群では、海馬における炎症性マーカーとなるTNF- α あるいはCOX2、およびアポトーシスに関連するBcl2、酸化ストレスマーカーのHO-1のmRNA発現は対照群と比べ、有意に増加したことが認められた。さらに海馬におけるNMDA受容体(NR1, NR2A and NR2B)の発現量の変化についても検討したが、有意な変化は認めなかった。また形態学的な変化、ミクログリアの活

性化なども観察されなかった。

以上の結果から、温度上昇を引き起こしうる、現行のガイドラインの 10 倍強度である 4W/kg の RF-EMF 曝露では、アポトーシス関連遺伝子、酸化ストレスなどを介して炎症反応を引き起こす可能性が示唆されたが、ガイドラインレベルの強度では器質的にも機能的にも有意な変化は観察されなかった。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

- [1] Ohtani S, Ushiyama A, Maeda M, Ogasawara Y, Wang J, Kunugita N, Ishii K. The effects of radio-frequency electromagnetic fields on T cell function during development. *J Radiat Res.* 2015;56(3):467-474. doi: 10.1093/jrr/rru126. 査読有
- [2] Win-Shwe TT, Ohtani S, Ushiyama A, Kunugita N. Early exposure to intermediate-frequency magnetic fields alters brain biomarkers without histopathological changes in adult mice. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(4):4406-21. doi: 10.3390/ijerph120404406. 査読有
- [3] 牛山明, 高周波電磁界健康影響に関する動物実験研究の動向, *保健医療科学*. 2015;64(6):555-562. <https://www.niph.go.jp/journal/data/64-6/201564060005.pdf> 査読有
- [4] 櫻田尚樹. 放射線や PM2.5 などが子どもに及ぼす影響などに関して PM2.5 をはじめとした環境因子とそれらの健康影響について一緒に考えてみよう. *小児保健研究* 2015;74(1):104-106. 査読無
- [5] Ushiyama A, Ohtani S, Suzuki Y, Wada K, Kunugita N, Ohkubo C. Effects of 21-kHz intermediate frequency magnetic fields on blood properties and immune systems of juvenile rats. *Int J Radiat Biol.* 2014; 90(12):1211-7. doi:10.3109/09553002.2014.930538 査読有
- [6] Ohtani S, Ushiyama A, Ootsuyama A, Kunugita N. Persistence of red blood cells with Pig-a mutation in p53 knockout mice exposed to X-irradiation. *J. Toxicol. Sci.* 2014, 2014;39(1):7-14. doi.org/10.2131/jts.39.7 査読有
- [7] Win-Shwe TT, Ohtani S, Ushiyama A, Fujimaki H, Kunugita N. Can intermediate-frequency magnetic fields affect memory function-related

gene expressions in hippocampus of C57BL/6J mice? *J. Toxicol. Sci.* 2013;38(2):169-76. doi.org/10.2131/jts.38.169 査読有

[学会発表](計 25 件)

- [1] Kunugita N, Tin-Tin Win-Shwe, Ohtani S, Ushiyama A. Early Life Exposure to Intermediate-Frequency Magnetic Fields Alters Brain Biomarkers in Young Adult Mice. National Institute for Environmental Studies (NIES) and University of Public Health (UPH) Joint Symposium in 44th Myanmar Health Research Congress. 2016.1.5-9, Yangon, Myanmar. Programme and Abstracts. p.104.
- [2] Ohtani S, Ushiyama A, Maeda M, Hattori K, Kunugita N, Wang J, Ishii K. Effects of Radiofrequency Electromagnetic Fields on Body Temperature and Heat Shock Protein Gene Expression in Rats. Eighth 2015 Korea-Japan Joint Conference on EMT/EMC/BE (KJJC-2015), 2015.11.23-24, Sendai, Japan. Proceedings p.142-145.
- [3] Ushiyama A. Threshold evaluation on health effects of exposure to radio wave above 6GHz 2015 Global Coordination of Research and Health Policy on RF Electromagnetic Fields (GLORE-2015), 2015.11.19-20, Seoul, Korea. Abstract. DVD-ROM.
- [4] Ohtani S, Ushiyama A, Maeda M, Hattori K, Kunugita N, Wang J, Ishii K. Biological effects of 6 GHz radio frequency-electromagnetic field (RF-EMF) exposure in vivo. The annual meeting of Bioelectromagnetics society and European Bioelectromagnetics Association (BioEM2015), 2015.6.14-19, Asilomar, CA, USA, Abstract Book. p.244-246.
- [5] Ushiyama A, Ohtani S, Maeda M, Hattori K, Kunugita N, Ishii K. An Analysis of Radiofrequency Electromagnetic Fields Above and Below Guideline Levels on Gene Expression in Rat Brains. The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015), 2015 5. 25-29, Kyoto, Japan. Abstract DVD-ROM.
- [6] 牛山明, 櫻田尚樹. 電磁界の健康影響に関する研究およびリスク評価の動向について. 第 52 回全国衛生化学技術協議会年会; 2015.12.3-4; 静岡. 同講演集 p.188-189 .

- [7] Tin Tin Win Shwe, 牛山明, 櫻田尚樹. マウスの発達ステージにおける中間周波電磁界曝露による脳内バイオマーカーの変化. 室内環境学会・学術大会; 2015. 12.2-4; 沖縄. 講演要旨集. p.134-135.
- [8] Tin-Tin-Win-Shwe, Ohtani S., Ushiyama A., Nitta H., Kunugita N. (2014). Exposure to intermediate-frequency magnetic fields during developmental stages reversibly affects NMDA and related signaling pathways in the adult mice. International Conference of Asian Environmental Chemistry. Bangkok, Thailand. November 23-26. Abstract page 325.
- [9] Ushiyama A., Ohtani S., Maeda M., Hattori K., Kunugita N., Wang J, Ishii K. Effects of the exposure of 2.14GHz W-CDMA radiofrequency electromagnetic fields to rats on body temperature increase and heat shock proteins expression. XXXI URSI General Assembly and Scientific Symposium;2014.8.18-23;Beijing, China, Abstract CD-ROM.
- [10] Ohtani S., Ushiyama A., Maeda M., Hattori K., Kunugita N., Wang J, Ishii K. Thermal effects of high-power radio frequency-electromagnetic field (RF-EMF) exposure in vivo . BioEM2014 (Joint Meeting of The Bioelectromagnetics Society and the European BioElectromagnetics Association) ;2014.6.8-14;Cape Town, South Africa, Abstract book p.163-165.
- [11] 牛山明, 大谷真, 前田満智子, 服部研之, 王建青, 石井一行, 櫻田尚樹. 携帯電話周波数帯の強い電磁環境における熱的影響と熱ショック蛋白質の発現. 第 51 回全国衛生化学技術協議会年会; 2014.11.20-21; 大分. 講演集. p.254.
- [12] 櫻田尚樹, Tin-Tin-Win-Shwe, 大谷真, 牛山明. 電磁界ばく露による健康影響. フォーラム 2014 衛生薬学・環境トキシコロジー; 2014.9.19-20; つくば. 講演要旨集. p.128.
- [13] Tin-Tin-Win-Shwe, 大谷真, 牛山明, 櫻田尚樹. マウス発達期における中間周波電磁界曝露の神経毒性. フォーラム 2014 衛生薬学・環境トキシコロジー; 2014.9.19-20; つくば. 講演要旨集. p.137.
- [14] Kunugita N., Ohtani S., Ushiyama A. Role of p53 in Pig-a gene mutation of peripheral red blood cells in mice exposed to X-irradiation. 第 41 回日本毒性学会学術年会; 2014.7.2-4; 神戸. プログラム・要旨集. p.S356.
- [15] Ushiyama A., Ohtani S., Maeda M., Suzuki Y, Wada K, Kunugita N., Ohkubo C. Teratological study in pregnant rats being locally exposed to their abdomen of Intermediate frequency (21kHz) magnetic fields, Joint Workshop of URSI Commission K and ICNIRP; 2013.8.29-30; Paris, France, Abstract book p.37.
- [16] Ushiyama A., Ohtani S., Maeda M., Suzuki Y, Wada K, Kunugita N., Ohkubo C. Lack of teratological effects in pregnant rats being locally exposed to their abdomen of intermediate frequency magnetic fields. The 35th annual meeting of bioelectromagnetics society; 2013.6.10-14; Thessaloniki, Greece, Abstract book p.69-70.
- [17] 牛山明, 櫻田尚樹, 大谷真, 前田満智子, 鈴木敬久, 和田圭二, 大久保千代次. 妊娠ラットに対する中間周波電磁界腹部局所ばく露の発生毒性評価. 電気学会電磁環境研究会; 2014.3.10; 東京, 電気学会電磁環境研究会資料番号 EMC-14-017.
- [18] 牛山明, 大谷真, 前田満智子, 櫻田尚樹, 鈴木敬久, 和田圭二, 大久保千代次. IH 調理器で使用される中間周波電磁界の催奇形性に関する研究, 第 50 回全国衛生化学技術協議会年会;2013.11.21-22; 富山. 第 50 回全国衛生化学技術協議会年会講演集.2013.p.230-1.
- [19] 牛山明, 櫻田尚樹, 大久保千代次. 家庭用 IH 調理器で使用される中間周波電磁界ばく露による催奇形性に関する研究. 第 72 回日本公衆衛生学会総会, 2013.10.23-25. 津. 第 72 回日本公衆衛生学会総会抄録集 p.611.
- [20] ウィンシュイティンティン, 大谷真, 牛山明, 新田裕史, 櫻田尚樹. 発達ステージにおける中間周波電磁界曝露によるマウス海馬の脳神経・免疫バイオマーカーの可逆的变化. 第 20 回日本免疫毒性学会学術大会; 2013.9.12-13; 東京. 同抄録集, p77.
- [図書] (計 1 件)
- [1] 櫻田尚樹. 母子と生活環境 -物理的要因-. 我部山キヨ子, 武谷雄二, 編. 基礎助産学[3] 母子の健康科学. 東京: 医学書院; 2016. p. 1-18.
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)
- [その他]
- ホームページ等 無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榊田 尚樹 (KUNUGITA, Naoki)
国立保健医療科学院・生活環境研究部・部長
研究者番号：90178020

(2) 研究分担者

ティン・ティン ウィン・シュイ (Tin・
Tin Win・Shwe)
国立研究開発法人国立環境研究所・環境健
康研究センター・主任研究員
研究者番号：00391128

牛山 明 (USHIYAMA, Akira)
国立保健医療科学院・生活環境研究部・上
席主任研究官
研究者番号：60291118

(3) 連携研究者

岡村 和幸 (OKAMURA, Kazuyuki)
国立研究開発法人国立環境研究所・環境健
康研究センター・研究員
研究者番号：50736064

大谷 真 (OHTANI, Shin)
明治薬科大学・薬学部・特任研究員
研究者番号：70507483