

自己評価報告書

平成23年4月10日現在

機関番号：15401
研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2008～2012
課題番号：20406030
研究課題名（和文） 旧ソ連邦セミパラチンスク核実験場周辺住民に多発する顎顔面口腔疾患の分子疫学的研究
研究課題名（英文） A Molecular-epidemiological study of oral and maxillofacial disease among the residents living in Semipalatinsk nuclear test site in Kazakhstan
研究代表者
岡本 哲治（OKAMOTO TETSUJI）
広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：00169153

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系歯学

キーワード：セミパラチンスク核実験場、顎口腔顔面疾患、分子疫学、口唇口蓋裂、放射線影響、低線量被ばく、核実験、カザフスタン共和国

1. 研究計画の概要

1949年から1989年の間に、旧ソ連（現カザフスタン共和国）セミパラチンスク核実験場（SNT）において458回の核実験（地上30回、大気中88回、地下340回）が行われ、SNT地域住民に急性・慢性の放射能被曝をもたらした。高い頻度で造血系、循環器系、腫瘍性疾患等が発症している。

私たちは既に、SNT周辺の高線量被曝地域（HIR（1.0Sv以上））における唇顎口蓋裂発症率および口腔疾患罹患率は中等度被曝地域（MIR（0.5-1.0Sv））や対照地域（CON）と比較して有意に上昇していること、HIRの欠損歯数、口腔疾患罹患率、全身疾患罹患率はCONと比較して有意に上昇していることを明らかにした。また、核実験場周辺住民から採取した血液および唾液・歯垢由来のDNAを用いて、CONとHIRの成人で、因子A [IL-1 α （889）, IL-1 β （-511）遺伝子多型]と因子B [地域差]を従属変数、喪失歯数（CON:10.37本、HIR:15.43本）を目的変数として、二元配置法による分散分析を行い、遺伝子多型により喪失歯数の違いがみられ（ $p < 0.01$ ）、地域差がより大きな喪失歯数への影響因子と考えられ、その因子として放射線の影響が最も強く疑われた。

2. 研究の進捗状況

本研究では、平成16-18年度に核実験場周辺住民から採取した血液および唾液・歯垢由来のDNAを用いて、口腔常在菌ならびに *Helicobacter pylori*:*H.p* についてPCR法を用いて検討するとともに、日本人患者及び健康人における口腔常在菌ならびに *H.p* についてもPCR法を用いて検討し、カザフスタン

と日本での比較検討を行った。その結果、SNTS周辺住民における歯周病原菌の検出頻度と歯周病態は相関しており、歯周病発症に関与する細菌叢の成立には特に *A.a*, *T.d.*, *P.i* 菌の3菌種が深く関わっていることが示唆された。また小児期から *P.g* を高頻度に認めた。このことから、日本人に比べ歯周病発症のリスクが高いと考えられた。*H.p* 感染率は欧米などでは低く、アジア・アフリカでは高いことが明らかとなっているが、SNTS周辺住民の感染パターンはザイールと類似していた。したがって、HIR地域住民における高い喪失歯数は、口腔内細菌叢の変化ではなく環境因子や宿主側因子に起因することが裏付けられた。

さらに、カザフスタン共和国セミパラチンスク核実験場（SNTS）周辺在住の住民の大白歯のエナメルを用いて、electron spin resonance (ESR)法で各個体の吸収線量評価を行った。対象は、1949年に旧ソ連邦により行われた最初の核実験で最も汚染された、爆心地から100kmに位置するDolon地域の住民である。歯周病などのため抜歯された51本の大白歯が用いられた。このうち8本は核実験場から400kmはなれた、核実験の影響を受けていない対照地域であるKokpekty地域の住民由来である。その結果、自然被曝線量を差し引いて、Dolon地域の核実験の開始前にエナメル質が形成された大白歯では、最大450 mGyの被曝線量を認めた。一方、核実験後にエナメル質が形成された大白歯では100 mGy以下を示した。これらのデータは、今までの線量評価とよく一致しており、本方法は放射線被曝後40年以上経過しても被曝線量評価が可能な、有用な方法であることが明らかとなった。今後さらにSNT周辺の他の被曝地域も対象に本方法を用いて評価する予定である。

また、カザフスタン共和国セミパラチンスク核実験場(SNTS)から北東に400km離れ、中国のロプノール核実験場からは1000km離れている、中国国境に近いカザフスタン共和国のマカンチ、ウルザール、タスケスケ地域在住の住民の、歯周疾患などで抜歯した歯のエナメルを用いて、electron spin resonance (ESR)法で各個体の吸収線量評価を行った。対象は、1966年から1981年までこれら地域に住んでいた住民より歯科疾患で抜歯した大白歯(11本)、小白歯(10本)、切歯(1本)であった。また、SNT核実験場から400kmはなれた、核実験の影響を受けていないコクペッティ地域住民由来の11本の歯が対照として用いた。その結果、自然被曝線量を差し引いて、マカンチ地域では $62 \pm 28 \text{mGy}$ 、ウルザール地域では $64 \pm 30 \text{mGy}$ 、タスケスケ地域では $49 \pm 27 \text{mGy}$ であり、対照地域では $19 \pm 36 \text{mGy}$ の外部被曝線量を認めた。以上の結果、これら地域ではロプノールでの核実験の影響を受けている可能性が考えられた。さらに、本方法は放射線被曝後かなりの時間が経過しても有用な方法であることが明らかとなった。今後さらにSNT周辺の他の被曝地域も対象に本方法を用いて評価する予定である。

3. 現在までの達成度

研究計画は、②おおむね順調に進展していると思われる。セミパラチンスク地域以外の、中国のロプノール核実験場に関する報告もすることができた。

4. 今後の研究の推進方策

SNTS周辺地域で現在までに調査・検診・治療した住民のfollow up studyを開始したい。また、本研究成果を福島第一原発の事故による低線量放射線被ばく医療にも生かしたいと考えている。

5. 代表的な研究成果

(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8件)

1. Kobayashi M, Huang Y, Okamoto T, Wang, F, McKeehan WL., et al., FGFR1 abrogates inhibitory effect of androgen receptor concurrent with induction of androgen-receptor variants in androgen receptor-negative prostate tumor epithelial cells. Prostate, doi:10.1002/pros.21386., Mar 28, 2011. [Epub ahead of print]. 査読有

2. Mimura S, Kimura N, Okamoto T, et al., Growth factor-defined culture medium for human mesenchymal stem cells. Int J Dev Biol., Feb 3., 2011. [Epub ahead of print]. 査読有

3. Zhumadilov K., Okamoto, T., Hoshi-M., et al.,

The Influence of The Lop Nor Nuclear Weapons Test Base To The Population of The Republic of Kazakhstan, Radiation Measurements. 46: 425-429, 2011. 査読有

4. Matsumoto, S., Okamoto, T., Kikuchi, A. et al., Binding of APC and dishevelled mediates Wnt5a-regulated focal adhesion dynamics in migrating cells., The EMBO Journal, 29, 1192-1204, 2010. 査読有

5. Zhumadilov K, Okamoto T., Hoshi, M. et al., ESR dosimetry study on population of settlements nearby Ust-Kamenogorsk city, Kazakhstan., Radiat Environ Biophys., Nov:48 (4): 419-425, 2009. 査読有

6. Zhumadilova A., Sakamoto A., Yoshioka Y., Hoshi M., Okamoto, T. et al., High prevalence of cleft lip and palate deformities among the residents of the Semipalatinsk nuclear test site area in Kazakhstan. Indian Journal of Radiation Research (IJRR) Volume: 5, No.: 1-2, 2008, ISSN:0449-3060. 査読有

7. Furue, MK., Na J., Jackson JP, Okamoto, T., et al., Heparin promotes the growth of human embryonic stem cells in a defined serum-free medium. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, Sep9;105 (36) 13409-14, 2008. 査読有

8. Abe S, Kabashima K, Sakabe J, Shimauchi T, Yan Z, Okamoto T, Tokura Y., Coincident two mutations and one single nucleotide polymorphism of the PTCH1 gene in a family with naevoid basal cell carcinoma syndrome. Acta Derm Venereol, 88(6) 635-6, 2008. 査読有

[学会発表] (計2件)

1. Okamoto, T., Neuroectodermal Differentiation from embryonic stem cells in *Xenopus*, *Mouse*, and *Human* in serum-free defined culture, The 32nd Annual Scientific Meeting of Association for Dental Sciences of the Republic of China (ADS-ROC), Invited Speaker, Nov. 28, 2009, Kaohsiung, Taiwan

2. 岡本哲治, 口腔癌に対する細胞治療: 基礎研究から臨床研究へ. 台湾歯科医学会総会招待講演, 2008年11月30日台北市

[図書] (計1件)

白砂兼光、古郷幹彦、他, 医歯薬出版, 口腔外科学, 総ページ数815, 2008.

[その他]