

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(A) (海外学術調査)

研究期間：2013～2015

課題番号：25257508

研究課題名(和文) チェルノブイリ原発事故後の放射線発がんリスク分子疫学調査研究

研究課題名(英文) Molecular Epidemiological Study on Risk of Radiation-associated Cancer after the Chernobyl Nuclear Power Plant accident

研究代表者

山下 俊一 (YAMASHITA, Shunichi)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授

研究者番号：30200679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,300,000円

研究成果の概要(和文)：チェルノブイリ周辺の海外連携研究拠点を中心に、放射線誘発甲状腺がんの分子疫学調査を継続し、共同シンポやワークショップを開催した。チェルノブイリ甲状腺がん関連の英語単行本を共同出版し、各種招聘事業と被ばく医療研修指導を行なった。放射線誘発甲状腺がんの感受性候補遺伝子群のSNPs解析を中心に、分子疫学調査と分子病理解析を行い新知見を報告した。これらの成果を、福島原発事故後の県民健康調査事業における甲状腺検査の結果解釈に応用し、福島とチェルノブイリの甲状腺癌の違いを臨床像や分子遺伝学的見地から明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Molecular epidemiological study has been successfully implemented at the overseas' joint research offices around Chernobyl, focusing on radiation-associated thyroid cancer, and various joint symposia and workshops were organized in Japan and abroad. The English monograph related to Chernobyl Thyroid Cancer was published jointly and many researchers from abroad were invited to Japan for training of radiation disaster medicine. Several new research findings about SNPs analysis of disease-susceptibility genes were reported using molecular epidemiological and pathological methods. These results have been applied how to interpret the data obtained from the thyroid ultrasound examination within the official framework of the Fukushima Health Management Survey, indicating the different characteristics of thyroid cancer between Chernobyl and Fukushima.

研究分野：内分泌学、分子疫学、放射線災害医療学

キーワード：チェルノブイリ 甲状腺がん 分子疫学調査 がん組織バンク 放射線影響

## 1. 研究開始当初の背景

### (1)国際共同研究の必要性

混乱の極みにある福島原発事故を鑑みても、低線量域の放射線発がんリスクの解明は、放射線防護ならびに補償課題の根幹をなす重要研究課題であり、特に内部びばくと外部被ばくの甲状腺発がんリスク評価を推進する国際的研究組織は、我々のチェルノブイリと原爆被爆者を対象とした大規模コホート調査比較研究のみである。国際連携の下で Chernobyl Tissue Bank (申請者が科学委員会委員長)を創設運営し、3000件を超す登録数と手術組織・血液サンプルを情報公開の上活用し、更にベラルーシ共和国ミンスク市に新設した海外拠点を足場に、連携研究者らと術後甲状腺がん患者約1000例のコホート長期追跡調査を開始している。

### (2)チェルノブイリから福島へ

チェルノブイリ現地対照コントロールサンプルを収集し、サンプルを活用した網羅的遺伝子解析や、DNA損傷修復遺伝子群や細胞周期調節因子群に関する遺伝子多型SNPs解析を国際共同として推進する。確立して来た海外学術共同研究の研究基盤での活動を活かし、社会のニーズに応じて新たに福島での県民健康管理調査事業と連携した放射線発がんリスクの評価研究へと発展させる。

## 2. 研究の目的

チェルノブイリ原発事故における放射能汚染地域において放射性降下物(短半減期放射性ヨウ素事故直後経口摂取と中長期体内放射性セシウム内部被ばく)の発がんリスクを評価する為、放射線感受性・発がんに関わる素因と交絡因子を分子疫学的に明らかにし、放射線被ばくで生涯続く晩発性甲状腺発がん関連遺伝子群を明らかにすることが研究目的である。福島原発事故の健康管理調査事業における集団リスク評価による放射線防護基準の妥当性の検討に加えて、放射線個人健康リスク評価に向けた新手法を開発する。

## 3. 研究の方法

(1)チェルノブイリ周辺の海外連携研究拠点並びに欧米共同研究機関と共に放射線誘発甲状腺がんの分子疫学調査を継続推進する。

(2)チェルノブイリ周辺3ヶ国での甲状腺がん検診、術後患者の症例掌握と整体資料収集管理を推進する。関与する人材交流、現地研究者招聘訓練を行う。

(3)共同シンポやワークショップを開催する。

(4)最終年度には解析されたSNPs研究成果をIAEAやWHOジュネーブ本部と共同で公表し、放射線被ばくによる甲状腺以外の他の発がんリスク評価の準備を行う。

(5)研究協力国は、ベラルーシ(ベラルーシ

医科大学、卒後医学教育アカデミー、甲状腺がんセンター、ゴメリ医科大学、診断センターその他)、ロシア(オブニンスク医学放射線研究所、サンクト・ペテルブルグ北西大学、クリンシー診断センター)、ウクライナ(キエフ内分泌研究所、放射線医学研究所、コロステン診断センター)、イギリス(ハマースミス病院がん登録センター分子病理部門)、ドイツ(ビルツブルグ大学病院核医学研究所)、スイス(世界保健機関WHO「環境と保健局」放射線関連部門)、オーストリア(国際原子力機関IAEA「人間健康部部門」)、フランス(国際がん研究所「放射線疫学研究調査部門」)の各機関とする。

(5)本成果と福島原発事故後の健康管理調査事業の連携を構築する。

## 4. 研究成果

(1)ウクライナ放射線医学研究所との共同研究において甲状腺被ばく線量の予備的再評価が終了し、疫学以外に他の臨床病理学的知見と分子遺伝的知見を総合的に網羅した「THYROID CANCER IN UKRAINE AFTER CHERNOBYL; dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology, 2014」の英語単行本を共同出版することに成功した。

(2)放射線誘発甲状腺がんの感受性候補遺伝子群のSNPsを中心に分子疫学調査を国際レベルで推進し、特に散発性自然発症甲状腺がんの感受性遺伝子型候補であるFOXE1に着目し、その病理組織発現の特徴について解析し新知見を得た。

(3)甲状腺乳頭癌の比較的高いがん遺伝子の一つであるBraf遺伝子の突然変異に着目し、53BP1との関係を明らかにした。

(4)チェルノブイリ周辺の海外連携拠点並びに欧米共同研究機関と共に、放射線誘発甲状腺がんの分子疫学調査を継続して推進し、現地甲状腺検査への支援と生体試料収集保存管理のバイオバンクを維持運営し、新たに内部被ばく線量評価を現地と共同で再構築を進めた。

(5)ロシアのオブニンスク医学放射線研究所より、所長、副所長が来日し、今後の連携事業として、現地における甲状腺超音波検査のスクリーニング効果の影響について新たな共同研究協議を行った。他、ベラルーシ、ロシア、ウクライナ3か国より若手人材の招聘指導を夏期のNASHIM研修に合わせて行った。

(6)ベラルーシ、イギリス、オーストリアの共同研究機関を訪問し、専門家会議等に参加した。平成27年11月には「甲状腺がん研究の最前線;チェルノブイリ、福島から」をテーマに国際研究集會を主催し、引き続き、

IAEA と長崎大学主催で、広島大学と国立シンガポール大学協力、外務省後援の第二回国際専門家会議「核医学、放射線、健康に関する科学技術社会学の展望；アジアからの視点」を開催した。

(7)平成 27 年 1 月には WHO-ITB 専門家会議で原発事故の対策を協議した。最終年度として、SNPs 研究成果を IAEA や WHO ジュネーブ本部と共同で公表し、放射線被ばくによる甲状腺がん以外の発がんリスク評価の準備を行った。

(8)福島原発事故の健康管理調査事業における集団リスク評価による放射線防護基準の妥当性の検討に加え、放射線個人健康リスク評価に向けた新手法を開発、福島との分子疫学や病理の比較を行い、現地及び国内において開催された国際チェルノブイリ甲状腺がん会議から得られた情報の公開と論文発表を促進した。

(9)日本学術会議や日本科学技術振興会先導的開発研究委員会などでの放射線関係委員会を立ち上げ放射線リスクに関する多方面の議論を主導し、各種提言等をまとめた。

#### 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 19 件)

Suzuki S, Yamashita S(18 番目) 他 16 名: Comprehensive Survey Results of Childhood Thyroid Ultrasound Examinations in Fukushima in the First Four Years After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. *Thyroid* 査読有, 印刷中 DOI:10.1089/thy.2015.0564

Yamashita S: Radiation Medical Science Center for the Fukushima Health Management Survey: Comprehensive Health Risk Management after the Fukushima Nuclear Power Plant Accident. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 28(4): 255-262, 2016 査読有 DOI: 10.1016/j.clon.2016.01.001

Suzuki S, Yamashita S(2 番目) 他 11 名: The protocol and preliminary baseline survey results of the thyroid ultrasound examination in Fukushima. [Rapid Communication] *Endocr J* 63(3): 315-321, 2016 査読有 DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0726

Yoshida K, Yamashita S(13 番目), Takamura N(14 番目) 他 11 名: Changes in radiological imaging frequencies in children before and after the accident at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant in Fukushima Prefecture, Japan. *Jpn J Radiol* 33(10): 619-626, 2015 査読有 DOI: 10.1007/s11604-015-0464-8

Ohtsuru A, Takamura N(5 番目), Yamashita S(8 番目) 他 8 名: Nuclear disasters and health: lessons learned, challenges,

and proposals. *Lancet* 386(9992): 489-497, 2015 査読有 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60994-1

Hasegawa A, Yamashita S(14 番目) 他 13 名: Health effects of radiation and other health problems in the aftermath of nuclear accidents, with an emphasis on Fukushima. *Lancet* 386(9992): 479-488, 2015 査読有 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61106-0

Yamashita S, Takamura N: Post-crisis efforts towards recovery and resilience after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident. *Jpn J Clin Oncol* 45(8): 700-707, 2015 査読有 DOI: 10.1093/jjco/hyv076

Francis GL, Yamashita S(14 番目) 他 12 名: Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 25(7): 716-759, 2015 査読有 DOI: 10.1089/thy.2014.0460

Orita M, Yamashita S(8 番目), Takamura N(9 番目) 他 6 名: Bipolarization of Risk Perception about the Health Effects of Radiation in Residents after the Accident at Fukushima Nuclear Power Plant. *PLoS one* 10(6): e0129227, 2015 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0129227

Fukushima T, Yamashita S(9 番目) 他 8 名: Prevalence of ectopic intrathyroidal thymus in Japan: The Fukushima Health Management Survey. *Thyroid* 25(5): 534-537, 2015 査読有 DOI: 10.1089/thy.2014.0367

Orita M, Yamashita S(8 番目), Takamura N(9 番目) 他 6 名: Measurement of Individual Doses of Radiation by Personal Dosimeter is Important for the Return of Residents from Evacuation Order Areas after Nuclear Disaster. *PLoS One* 10(3): e0121990, 2015 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0121990

Hayashida N, Yamashita S(16 番目), Takamura N(17 番目) 他 14 名: Thyroid ultrasound findings in a follow-up survey of children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi, and Nagasaki. *Sci Rep* 5: 9046, 2015 査読有 DOI: 10.1038/srep09046

Suzuki K, Mitsutake N, Saenko V, Yamashita S: Radiation signatures in childhood thyroid cancers after the Chernobyl accident: possible roles of radiation in carcinogenesis. *Cancer Sci* 106(2): 127-133, 2015 査読有 DOI: 10.1111/cas.12583

Ito M, Saenko V(3 番目), Mitsutake N(5 番目), Nakashima M(8 番目), Yamashita S(9 番目) 他 4 名: Morphological difference in adult thyroid papillary carcinoma between Japan and Ukraine. *Endocr J* 61(12): 1221-1228, 2014 査読有 DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0239

Tronko MD, Saenko V(2 番目), Yamashita S(6 番目) 他 3 名: Age distribution of childhood thyroid cancer patients in Uk

raine after Chernobyl and in Fukushima after the TEPCO-Fukushima Daiichi NPP accident. *Thyroid* 24(10): 1547-1548, 2014 査読有 DOI: 10.1089/thy.2014.0198

Yamashita S: Tenth Warren k. Sinclair keynote address-the Fukushima nuclear power plant accident and comprehensive health risk management. *Health Phys* 106(2): 166-180, 2014 査読有 DOI: 10.1097/HP. 0000000000000007

Hayashida N, Yamashita S(15 番目), Takamura N(16 番目) 他 13 名 for the Investigation Committee for the Proportion of Thyroid Ultrasound Findings: Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamana shi and Nagasaki. *PLoS One* 8(12): e83220, 2013 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0083220

Yamashita S, Suzuki S: Risk of thyroid cancer after the Fukushima Nuclear Power Plant accident. *Respir Investig* 51(3): 128-133, 2013 査読有 DOI: 10.1016/j.resinv.2013.05.007

Matsuda N, Takamura N(8 番目), Yamashita S(9 番目) 他 6 名: Assessment of Internal Exposure Doses in Fukushima by a Whole Body Counter Within One Month after Nuclear Power Plant Accident. *Radiat Res* 179(6): 663-668, 2013 査読有 DOI: 10.1667/RR3232.1

〔学会発表〕(計 11 件)

Valentina M: The combined influence of nitrates in drinking water and radiation on incidence of childhood thyroid cancer in Belarus after the Chernobyl accident. Global Summit and Medicare Expo on Head & Neck Surgery, 2015 年 11 月 30 日~12 月 1 日, San Antonio(USA)

山下俊一: 原発事故と医療人; チェルノブイリと福島の実験から. 第 115 回九州医師会総会・医学会, 2015 年 11 月 14 日~15 日, ホテルニュー長崎(長崎県・長崎市)

山下 俊一: 原発事故と医療人; チェルノブイリと福島の実験から. 第 47 回日本小児感染症学会総会・学術集会, 2015 年 10 月 31 日, ザ・セレクトン福島(福島県・福島市)

Shunichi Yamashita: Medical Consequences of the Fukushima Nuclear Power Plant Accident. 6th LANGENDORFF-Congress Personalized Medicine in Radiation Oncology, 2015 年 10 月 9 日~10 日, Freiburg(Germany)

山下俊一: Lessons learned from Radiation Health Risk Management around Chernobyl and in Fukushima. 15th International Congress of Radiation Research, 2015 年 5 月 25 日~29 日, Kyoto International Conference Center(京都府・京都市)

Ito M, Yamashita S: Chernobyl Thyroid Tissue Bank. The 1st International Workshop on Sample/Tissue Archiving of Radiobiology, 2015 年 5 月 24 日~25 日, Shirankaikan Annex(京都府・京都市)

山下俊一: 放射線被ばくと甲状腺がんリスク. 第 29 回日本医学会総会 2015 関西, 2015 年 4 月 10 日~13 日, 国立京都国際会館(京都府・京都市)

山下俊一: 放射線と甲状腺; チェルノブイリと福島の比較. 第 57 回日本甲状腺学会学術集会, 2014 年 11 月 15 日, ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター(大阪府・大阪市)

山下俊一: Risk of thyroid cancers: Lessons learned from Chernobyl and Fukushima. World Congress of Internal Medicine 2014, 2014 年 10 月 24 日~28 日, COEX(韓国)

山下俊一: チェルノブイリと福島. 放射線災害医療サマーセミナー2014, 2014 年 8 月 20 日, 福島県立医科大学(福島県・福島市)

Saenko V: Molecular epidemiology study of Chernobyl thyroid cancer from Belarus and Ukraine. European Thyroid Association, 37<sup>th</sup> Annual Meeting, 2013 年 9 月 7 日~11 日, City Music Hall(オランダ)

〔図書〕(計 2 件)

Suzuki K, Yamashita S: Perspective: Health-Risk Implications of the Fukushima Nuclear Power Plant Accident. (Sutoh S, eds: Fukushima Nuclear Accident: global implications, long-term health effects, and ecological consequences, Nova Science Publishers, New York, pp1-25) 2015

Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtarov I, Yamashita S: THYROID CANCER IN UKRAINE AFTER CHERNOBYL dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. 長崎・ヒバクシャ医療国際協力会(Nagasaki Association for Hibakusha's Medical Care:NASHIM), 175 ページ, 2014

〔その他〕

長崎大学 原爆後障害医療研究所 放射線リスク制御部門 放射線災害医療学研究分野ホームページ

<http://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/drms/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山下 俊一(YAMASHITA Shunichi)  
長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授  
研究者番号: 30200679

### (2) 研究分担者

高村 昇(TAKAMURA Noboru)  
長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授  
研究者番号: 30295068

中島 正洋(NAKASHIMA Masahiro)  
長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授  
研究者番号: 50284683

サエンコ ウラジミール (SAENKO  
Vladimir)  
長崎大学・原爆後障害医療研究所・准教授  
研究者番号： 30343346

光武 範吏 (MITSUTAKE Norisato)  
長崎大学・原爆後障害医療研究所・准教授  
研究者番号： 50404215