

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670460

研究課題名(和文) 甲状腺癌の原因物質の同定に向けた挑戦的疫学調査研究

研究課題名(英文) Provocative epidemiological study on identification of factor of thyroid carcinogenesis

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) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：チェルノブイリ原発事故後、放射線ヨウ素内部被ばくによる甲状腺発癌リスク以外に、ニトロソアミン系における発癌動物モデルが証明され、近年の環境汚染問題でヒトにおいてもその可能性が報告されている。そこで、ベラルーシの甲状腺癌症例の地域別分布と放射線ヨウ素被ばく状況、大量有機農薬使用による水質汚染に着目し、その関連性について包括的なデータの検証と共同論文発表を行なった。これに合わせて、福島原発事故後の甲状腺超音波検査の解析結果から、スクリーニング効果以外の甲状腺癌発見増加の原因として、川内村の異なる水源の飲用水中の硝酸・亜硝酸動態を測定し、その因果関係を検討したが、有意な関係性は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：Besides the risk of thyroid cancer due to internal exposure of radioactive iodine, clarified after the Chernobyl NPP accident, nitrate and nitrite are potent carcinogens that cause cancers and suggests to be related to increased incidence of thyroid cancer in the world. Therefore, we have analyzed the data obtained from Belarus such as geographical distribution of thyroid cancer, radioiodine contaminated map together and nitrate concentration in drinking water, which results are jointly published as the English review paper.

In Fukushima after the NPP accident, a high detection rate of thyroid abnormalities screened by thyroid ultrasound may be linked to such level of nitrates but after measurement in Kawauchi village, where are all inhabitants use their own private well as the main source of drinking water, all samples showed no abnormal finding. Our preliminary data suggest that nitrate in drinking water dose not contribute significantly to thyroid disorders in Kawauchi village.

研究分野：内分泌学

キーワード：環境 放射線 内分泌学 甲状腺癌

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) チェルノブイリでの甲状腺癌増加

チェルノブイリ原発事故後、25年にわたり現地での医療協力と国際学術共同研究を通じて、放射線ヨウ素による食(ミルク)の汚染を介した内部被ばくに起因すると考えられる小児甲状腺癌の国際分子疫学的調査研究を主導し、成果を挙げてきた。従来の放射線外部被ばくによる甲状腺発癌リスク増加の証明以外に、放射線ヨウ素内部被ばくの線量依存的に惹起される甲状腺発癌リスクは、乳幼児から若年期の被ばくでそのリスクが高く、生涯そのリスクが継続する。しかし、近年の環境汚染問題では種々の化学物質、とりわけニトロソアミン系における甲状腺発癌モデルが証明されている。ベラルーシにおける環境汚染問題の代表として飲用水中の硝酸・亜硝酸動態に着目して共同研究を推進する必要がある。

### (2) 放射線以外の甲状腺癌発がん因子

ヒトでは米国アイオワ州での20,000人を超す女性コホート30年間追跡調査の結果、水道水の硝酸濃度から計算した摂取量と甲状腺癌の発症リスクが初めて報告された。そこで、ベラルーシの甲状腺癌症例の地域別分布と放射線ヨウ素被ばく状況、並びにコルホーズ・ソホーズ時代からの大量有機農薬使用による水質汚染の結果に着目し、これに合わせて、福島甲状腺超音波検査36万人対象(事故時年齢0~18歳)の詳細な甲状腺所見の解析結果を活用し、甲状腺癌の疫学研究を推進する着想に至った。

### (3) 挑戦的課題

チェルノブイリと福島では、両者の甲状腺被ばく線量は大きく異なるにも関わらず、福島でも高い異常所見が発見され、高い嚢胞や結節の頻度、さらに甲状腺癌の頻度を科学的に説明できる原因の同定は喫緊の課題である。まずは、水道水における硝酸・亜硝酸濃度と甲状腺画像所見異常の関係について萌芽的研究に挑戦し、その結果次第で分子疫学調査へと発展させる予定である。

## 2. 研究の目的

甲状腺癌、特に乳頭癌の世界的増加傾向は、「臨床現場における超音波画像診断の汎用によるものだけではなく、生活環境の変化に伴う二次的な甲状腺濾胞細胞変性の増加に第一義的な原因がある」との仮説を検証する為に、萌芽的調査研究計画をベラルーシと日本で実践し、両者の結果を比較する。研究の目的は、甲状腺癌の成因を明らかにすることで発がん予防策の一つを提言することである。

## 3. 研究の方法

(1) 水道水の硝酸・亜硝酸性窒素濃度測定  
チェルノブイリにおける甲状腺癌多発地域

における放射線被ばく、肥満、高齢化、性差、ヨウ素摂取量などの発がんリスク以外に、硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素との因果関係の有無に焦点を絞り、ベラルーシの研究者らと共同で利用可能なデータの包括的な検証と論文作成を行う。

### (2) 福島県川内村でのフィールド調査

原発事故後の甲状腺超音波検査の結果にリンクした福島県内の水質汚染実態調査を行い、そのモデルケースとして各家庭の水道水が異なる井戸水を利用している川内村(人口約2700人)を対象に、同意を得られた世帯108家庭から合計133検体の井戸水もしくはは沢水を採取した。個別訪問により合意を得て採取した検体からNO3-N、NO2-Nを吸光光度法で測定した。その他一般的な水質調査についても測定を行なった。本学研究科の倫理委員会の承認(14112550)を受けている。

## 4. 研究成果

### (1) ベラルーシの総合的評価

報告されているベラルーシの飲料水中の硝酸態窒素動態は極めて高値であり、実際に日本へサンプルを運び測定したところ、5mg/L以上の割合が30%を占めていた。甲状腺癌多発地域での放射性ヨウ素との関係性と本硝酸態窒素動態との関係を解析したが、多変量解析で有意差は認めなかった。本解析結果を*PLoS One* 2015に報告した。

### (2) 福島県川内村での測定結果

福島県では、原発事故直後の放射線セシウム及びヨウ素の包括的空間線量率から、はま通り地域、中通り地域、会津地域の3つの区分に応じた甲状腺超音波所見の異常頻度を公表している。本調査では、事故当時0~18歳の県民すべて約36万人が対象であるが、これらの甲状腺検査データ解析の進捗状況と精度管理ならびに事故当時の住所別頻度も明らかにされている。福島県川内村の長崎大学復興支援拠点を活用した水質汚染実態調査をモデル事業として立ち上げた。結果は図1に示すように、すべてのサンプルで正常範囲の硝酸態窒素動態であり、甲状腺画像所見異常との頻度解析にまでは到らず、飲用水中の硝酸・亜硝酸動態と甲状腺異常との関係は否定的であった。133検体の詳細な測定結果は表1に示す。

【図1. 福島県川内村の井戸水の特徴と測定結果】

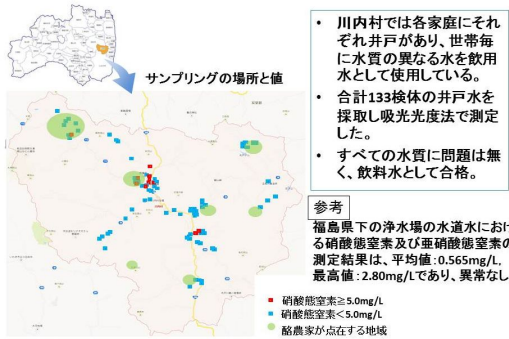


表1. 川内村での飲用水中の硝酸態窒素および亜硝酸態窒素の測定結果 (mg/L)

検体番号	硝酸態窒素	亜硝酸態窒素	検体番号	硝酸態窒素	亜硝酸態窒素	検体番号	硝酸態窒素	亜硝酸態窒素	検体番号	硝酸態窒素	亜硝酸態窒素
1	3.68	<0.015	54	1.70	<0.015	87	2.24	<0.015	120	2.35	<0.015
2	3.91	<0.015	55	1.94	<0.015	88	0.20	<0.015	121	3.32	<0.015
3	3.95	<0.015	56	0.20	<0.015	89	0.20	<0.015	122	0.20	<0.015
4	5.73	<0.015	57	0.20	<0.015	90	0.51	<0.015	123	3.76	<0.015
5	5.55	<0.015	58	0.20	<0.015	91	5.52	<0.015	124	0.20	<0.015
6	3.94	<0.015	59	0.20	<0.015	92	0.20	<0.015	125	0.82	<0.015
7	5.20	<0.015	60	0.20	<0.015	93	1.26	<0.015	126	0.20	<0.015
8	3.93	<0.015	61	0.20	<0.015	94	0.20	<0.015	127	0.20	<0.015
9	0.20	<0.015	62	0.20	<0.015	95	0.20	<0.015	128	0.42	<0.015
10	2.65	<0.015	63	0.20	<0.015	96	0.20	<0.015	129	1.08	<0.015
11	0.20	<0.015	64	0.20	<0.015	97	0.20	<0.015	130	1.84	<0.015
12	2.20	<0.015	65	0.20	<0.015	98	0.20	<0.015	131	0.24	<0.015
13	1.51	<0.015	66	0.59	<0.015	99	0.45	0.154	132	0.61	<0.015
14	0.20	<0.015	67	0.20	<0.015	100	0.20	<0.015	133	0.46	<0.015
15	1.10	<0.015	68	0.52	<0.015	101	0.27	<0.015	134	1.24	<0.015
16	1.90	<0.015	69	0.15	<0.015	102	3.65	<0.015	135	0.20	<0.015
17	1.54	<0.015	70	1.81	<0.015	103	0.20	<0.015	136	0.48	<0.015
18	2.02	<0.015	71	0.20	<0.015	104	0.20	<0.015	137	0.20	<0.015
19	6.20	<0.015	72	0.20	<0.015	105	0.20	<0.015	138	0.20	<0.015
20	0.97	<0.015	73	1.11	<0.015	106	0.20	<0.015	139	0.75	<0.015
21	1.90	<0.015	74	2.32	<0.015	107	0.20	<0.015	140	0.20	<0.015
22	0.20	<0.015	75	2.38	<0.015	108	0.20	<0.015	141	0.20	<0.015
23	0.22	<0.015	76	1.84	<0.015	109	0.75	<0.015	142	0.20	<0.015
24	0.34	<0.015	77	0.20	<0.015	110	1.61	<0.015	143	0.20	<0.015
25	0.76	<0.015	78	2.45	<0.015	111	0.20	<0.015	144	0.20	<0.015
26	0.20	<0.015	79	1.00	<0.015	112	0.20	<0.015	145	0.20	<0.015
27	0.20	<0.015	80	0.80	<0.015	113	0.61	<0.015	146	0.20	<0.015
28	2.01	<0.015	81	2.92	<0.015	114	1.27	<0.015	147	0.50	<0.015
29	0.27	<0.015	82	4.67	<0.015	115	0.38	<0.015	148	1.06	<0.015
30	1.58	<0.015	83	0.20	<0.015	116	0.20	<0.015	149	1.60	<0.015
31	0.20	<0.015	84	2.68	<0.015	117	0.20	<0.015	150	0.58	<0.015
32	2.61	<0.015	85	0.20	<0.015	118	0.20	<0.015	151	0.72	<0.015
33	0.20	<0.015	86	0.20	<0.015	119	0.20	<0.015	152	0.36	<0.015
									153	0.12	<0.015

5. 考察

すでに福島県の既報データからは、はま通り地域における地下水の硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素の濃度が地下水で報告され(11~38mg/L)、その詳細を検討するために、現在の水質汚職防止法に基づく測定機関である福島県、福島市、郡山市、いわき市と協力し、概ね 10km 四方メッシュに区分した県下合計 113 メッシュを 5 年周期で調査を実施している現状の結果と比較しても、特別高値を示すサンプルは無く、ベラルーシの報告とは大きく異なることが判明した。引続きベラルーシにおける放射線被ばく以外の交絡因子の調査結果に着目し原因物質の探索を続ける必要がある。一方、福島における甲状腺画像所見異常(嚢胞、結節、がん等)の発見頻度の高さは、その自然史が初めて明らかにされたものと推測され、マスキング効果の現れそのものであると考えられた。本萌芽的研究成果からは、飲用水中の硝酸・亜硝酸動態濃度との因果関係は否定できあり、これらの超音波異常所見の原因については引続き内因性、外因性いずれの可能性をも検討する必要がある。

6. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Drozd VM, Saenko VA, Brenner AV,

Drozdovitch V, Pashkevich VI, Kudelsky AV, Demidchik YE, Branovan I, Shiglik N, Rogounovitch TI, Yamashita S, Biko J, Reiners C: Major Factors Affecting Incidence of Childhood Thyroid Cancer in Belarus after the Chernobyl Accident: Do Nitrates in Drinking Water Play a Role? PLoS One 10(9): e0137226, 2015 査読有 DOI:10.1371/journal.pone.0137226.eCollection 2015

Orita M, Iyama K, Hayashida N, Mitsutake N, Suzuki S, Yamashita S, Takamura N: Implication of nitrate in drinking water in Kawauchi village, Fukushima. Thyroid 25(9): 1064-1065, 2015 査読有 DOI: 10.1089/thy.2015.0161

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

Orita M, Hayashida N, Nakayama Y, Shinkawa T, Urata H, Fukushima Y, Endo Y, Yamashita S, Takamura N: 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

Orita M, Hayashida N, Taira Y, Fukushima Y, Ide J, Endo Y, Kudo T, Yamashita S, Takamura N: 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

〔学会発表〕(計 4 件)

山下俊一:放射線と甲状腺 震災から 4 年半を経過して. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会, 2015 年 11 月 5 日~7 日, 福島県文化センター(福島県・福島市)

井山慶大, 折田真紀子, 林田直美, 光武範史, サエンコ ウラジミール, ログノビッチ タチアナ, 高村 昇, 鈴木真一, ドロズド ワレンチナ, 山下俊一: 甲状腺腫瘍と硝酸・亜硝酸窒素動態との関係. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会 2015 年 11 月 5 日~7 日, 福島県文化センター(福島県・福島市)

折田真紀子, 林田直美, 新川哲子, 浦田秀子, 福島芳子, 遠藤雄幸, 山下俊一, 高村 昇: 福島県住民における発がんをはじめとするリスク認知について. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会 2015 年 11 月 5 日~7 日, 福島県文化センター(福島県・福島市)

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)

〔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

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

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