

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24600029

研究課題名(和文) こどもの健康に対する放射線被ばくの蓄積性についての検討

研究課題名(英文) Accumulation of repeated irradiation on children's health

研究代表者

島田 義也 (Shimada, Yoshiya)

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・副センター長

研究者番号：10201550

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年の放射線診療において「こどもの反復被ばく」による健康影響についての関心が高くなってきている。そこで、マウスを使って「反復被ばく」による寿命短縮とTリンパ腫発生率を調べた。その結果、1週齢被ばくの場合、1回照射と反復照射、反復の場合は照射の間隔によって影響の大きさが異なった。7週齢被ばくは、影響は照射方法に関係しなかった。反復被ばくの効果は年齢に依存することを明らかにした。また、小児のCT撮影の実態調査を行ったところ、撮影線量は、国際的な診断参考レベルとほぼ同値であった。調査の一部は、我が国の診断参考レベルとして採用された。今後、個人の撮影の追跡が必要であると思われた。

研究成果の概要(英文)：Children are known to be susceptible to radiation-associated health effects. Recent public concern is focused on the repeated CT examination, especially to children. In this study, the effect of repeated exposure was compared to acute exposure in both infant (1 week of age) and adult (7 week of age) mice. It turned out that the effect of radiation on lifespan shortening and T-cell lymphoma development in infant mice was dependent on the interval of each exposure: the daily exposure was more effective than weekly exposure and acute exposure. On the other hand, the effect on adult mice showed no dependence on exposure regimen.

The local survey for childhood CT exposure was conducted. As a result, CTDI and DLP were almost comparable to international DRL. The numerical values of various CT examinations after nationwide survey were adopted as Japan national DRL.

研究分野：放射線発がん

キーワード：放射線 発がん 子ども

1. 研究開始当初の背景

近年、病院での放射線を利用した診療が多くなるにつれ、放射線被ばくによる発がんリスクに対する関心が高くなってきた。これは、2004年にCT検査が、我が国のがんの3%を占めるという内容の記事が報道されたのを契機とする。また、2012年から続けて、CT検査による子どものがんリスクの増加の可能性に関する論文が報告された。一方、小児がん治療に放射線が適用することがある。近年の機器や技術の発展によって小児がんの生存率は80%前後と高くなってきた。しかし、治療の場合は、線量が高くなり、発がんを含む晩期合併症のリスクが高くなることが報告されている。

医療における放射線の利用は、診断・治療においてなくてはならない技法であるが、将来の発がんリスクを正しく評価することが、正当化の基礎情報となる。

放射線の影響は、被ばくの形態にかかわらず、被ばくの総線量に比例すると考えられている。しかし、線量率が下がれば単位線量あたりのリスクは小さくなることが知られている。一方、診断(検診や病気のフォローアップなど)や治療においては、被ばくは反復被ばくの形態をとる。反復被ばくが1回の被ばくに比べ、リスクがどれくらい小さくなるかについては利用できるデータが少ないのが現状である。

2. 研究の目的

「反復被ばく」のリスクが、反復の間隔によってどれくらい影響を受けるかをマウス実験によって定量的に検討する。

また、近年小児CTによる発がんリスクに関心が高まっていることに鑑み、我が国の小児CTの撮影が最適化されているのかについて、千葉の複数の病院の協力を得て実態調査を行った。

3. 研究の方法

3.1. 反復照射実験

B6C3F1雌マウス(チェールズリバー社)を生後1週目(乳児期)もしくは7週目(青年期)から、0.125Gy、0.25Gy、0.5Gy、1.0Gyを毎日4日間連続で反復照射し(各群50匹)、生涯飼育した(継続中)。毎日観察を行い、瀕死の症状を示した時に、安楽死させ、解剖し、全ての臓器の病理標本を作成した。(継続中)

照射は、線(137Cs、ガンマセル)で線量率は0.6Gy/分で行った。

その結果を以前行った、1週間間隔の4階照射実験と1回照射実験の結果と比較した。

3.2. 小児のCTの実態調査

小児専門病院における2008年から2011年までの4,801例のCT検査について、撮影部位、撮影線量(CTDI、DLP)を年齢別に解析した。また、1人の患者がこの期間に何度撮影したかも合わせて調べた。

4. 研究成果

反復照射の寿命短縮ならびにTリンパ腫発生における被ばく時週齢依存性

実験は途中段階である。線量の低い実験群はまだ、生存している個体が多いので、生存している個体の少ない1Gy照射反復(毎日照射、4日連続)実験について解析した。

7週齢(成体期)照射の場合、3つの実験群、即ち、(i)4Gyx1回、(ii)1Gyx4回(毎日)、(iii)1Gyx4回(1週間間隔)の間で、寿命短縮効果に大きな差はなかった。

しかし、1週齢の場合、1Gyx4回(1週間間隔)は、1回照射より寿命短縮効果が小さかったが、毎日照射は、1回照射よりその影響が大きくなった。Tリンパ腫発生においても、同様の結果となった。

以上の結果は、反復被ばくにおける照射の間隔は成体では認められないが、幼若期では間隔が長くなるほど放射線の効果は小さくなることを示し、被ばく時年齢依存性があることを示唆している。2次がんリスクのことを考えれば、小児がん治療のプロトコルを再検討する必要があることを示唆している。

小児のCT検査の実態調査

小児の撮影部位として最も多いのは頭部(52%)で、心臓、側頭骨(耳)、腹部、胸部と続く。約3分の1の患者は2回以上撮影していた。撮影線量であるCTDIとDLPは年齢とともに高い値を示した。国際的なDRL(診断参考レベル)と比較して、頭部の線量はやや高いものの、胸部と腹部は低値であった。この結果は、この病院では、CTの撮影は最適化されているということを示している。この結果は、論文として報告した(文献15)。

また、医療被ばく研究ネットワークに協力して、全国的な調査を行い、我が国初のDRLを発表した。

小児の放射線検査のパンフレット

小児の放射線診断の知識の普及として、子どもを持つ母親向けにパンフレットを作成した。(読売新聞に掲載)

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17件)

- 1) Imaoka T, Hisatune H, Sakanishi Y, Nishimura Y, Nishimura M, Shimada Y. (2012) Progesterone stimulates proliferation of a long-lived epithelial cell population in rat mammary gland. *J Endocrinol Invest.* 35(9):828-834. 【査読有り】
- 2) Hirano S, Kakinuma S, Amasaki Y, Nishimura M, Imaoka T, Fujimoto S*, Hino O, Shimada Y. (2013) Ikaros is a critical target during simultaneous exposure to X-rays and N-ethyl-N-nitrosourea in mouse T-cell lymphomagenesis. *Int J Cancer* 132(2):259-268. 【査読有り】
- 3) Imaoka T, Nishimura M, Daino K, Kokubo T, Doi K, Iizuka D, Nishimura Y, Okutani T, Takabatake M, Kakinuma S, Shimada Y. (2013) Influence of age on the relative biological effectiveness of carbon ion radiation for induction of rat mammary carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85(4):1134-1140. 【査読有り】
- 4) Iizuka D, Imaoka T, Nishimura M, Kawai H, Suzuki F, Shimada Y. (2013) Aberrant microRNA expression in radiation-induced rat mammary cancer: the potential role of miR-194 overexpression in cancer cell proliferation. *Radiat Res.* 179(2):151-159. 【査読有り】
- 5) Iwata K, Yamada Y, Nakata A, Oghiso Y, Tani S, Doi K, Morioka T, Blyth B, Nishimura M, Kakinuma S, Shimada Y. (2013) Co-operative Effects of Thoracic X-ray Irradiation and N-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine Administration on Lung Tumorigenesis in Neonatal, Juvenile and Adult Wistar Rats., *Toxicol Appl Pharmacol.* 267(3):266-275. 【査読有り】
- 6) Homma-Takeda S, Kokubo T, Terada Y, Suzuki K, Ueno S, Hayao T, Inoue T, Kitahara K, Blyth B, Nishimura M, Shimada Y. (2013) Uranium dynamics and developmental sensitivity in rat kidney. *J Appl Toxicol.* 33(7):685-694. 【査読有り】
- 7) Imaoka T., Nishimura M, Doi K, Tani S, Ishikawa K, Yamashita S, Ushijima T, Imai T, Shimada Y. (2014) Molecular characterization of cancer reveals interactions between ionizing radiation and chemicals on rat mammary carcinogenesis, *Int J Cancer* 134: 1529-1538. 【査読有り】
- 8) Daino K, Imaoka T, Morioka T, Tani S, Iizuka D, Nishimura M, Shimada Y. (2013) Loss of the BRCA1-interacting helicase BRIP1 results in abnormal mammary acinar morphogenesis, *PLoS ONE* (Online only:URL:http://www.plosone.org), doi: 10.1371/journal.pone.0074013(2013-09-06), 8(9):e74013. 0074013. 【査読有り】
- 9) Ariyoshi K, Takabatake T, Shinagawa M, Kadono K, Daino K, Imaoka T, Kakinuma S, Nishimura M, Shimada Y. (2013) Age dependence of hematopoietic progenitor survival and chemokine family gene induction after gamma-irradiation in bone marrow tissue in C3H/He mice. *Radiat Res*, 181(3):302-13. 【査読有り】
- 10) Nakano M, Nishimura M, Hamasaki K, Mishima S, Yoshida M, Nakata A, Shimada Y, Noda A, Nakamura N, Kodama Y. (2013) Fetal irradiation of rats induces persistent translocations in mammary epithelial cells similar to the level following adult irradiation, but not in hemato-lymphoid cells. *Radiat Res*, 181(2):172-6. 【査読有り】
- 11) Shang Y, Kakinuma S, Yamauchi K, Morioka T, Kokubo T, Tani S, Takabatake T, Kataoka Y, Shimada Y. (2014) Cancer prevention by adult-onset calorie restriction after infant exposure to ionizing radiation in B6C3F1 male mice. *Int J Cancer.* 135(5):1038-47. 【査読有り】
- 12) 竹井泰孝、鈴木昇一、宮寄治、松原孝祐、村松禎久、島田義也、赤羽恵一、藤井啓輔 (2014) :我が国の小児CTで患者が受ける染料の実態調査の概要 日本放射線技術学会雑誌 70, 562-568. 【査読有り】
- 13) Imaoka T, Okutani T, Daino K, Iizuka D, Nishimura M, Shimada Y. (2014) Overexpression of NOTCH-regulated ankyrin repeat protein is associated with breast cancer cell proliferation. *Anticancer Res.* 34(5):2165-71. 【査読有り】
- 14) Morioka T, Miyoshi-Imamura T, Blyth BJ, Kaminishi M, Toshiaki Kokubo T, Nishimura M, Kito S, Tokairin Y, Tani S, Murakami-Murofushi K, Yoshimi N, Shimada Y, Kakinuma K (2015) Ionizing radiation, inflammation, and their interactions in colon carcinogenesis in Mlh1-deficient mice. *Cancer Sci*, doi: 10.1111/cas.12591, in press. 【査読有り】
- 15) Nakada Y, Fujiwara M, Yakami M, Yokoyama T, Shirayama A, Yamamoto H, Nabatame K, Obara S, Akahane K, Blyth

- BJ, Miyazaki O, Date H, Yagi K, Hoshioka A, Shimada Y. (2015) Optimized pediatric CT dose at a tertiary children's hospital in Japan: a 4-Y single centre analysis. *Radiat Prot Dosimetry*. 2015 pii: ncv004. 【査読有り】
- 16) Sunaoshi M, Amasaki Y, Hirano-Sakairi S, Blyth BJ, Morioka T, Kaminishi M, Shang Y, Nishimura M, Shimada Y, Tachibana A, and Kakinuma S. (2015) The effect of age at exposure on the inactivating mechanisms and relative contributions of key tumor suppressor genes in radiation-induced mouse T-cell lymphomas. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. In press. 【査読有り】
- 17) Blyth BJ, Kakinuma S, Sunaoshi M, Amasaki Y, Hirano-Sakairi S, Ogawa K, Shirakami A, Shang Y, Tsuruoka C, Nishimura M and Shimada Y (2015) Genetic Analysis of T Cell Lymphomas in Carbon Ion-Irradiated Mice Reveals Frequent Interstitial Chromosome Deletions: Implications for Second Cancer Induction in Normal Tissues During Carbon Ion Radiotherapy. *PLOS ONE*, in press. 【査読有り】
- 〔学会発表〕(計 89 件)
- 1) Aberrant DNA methylation in radiation-induced rat mammary carcinogenesis. 臺野和広, 西村まゆみ, 森岡孝満, ショウラー恵, 今岡達彦, 高島賢, 細木彩夏, 島田義也 Aberrant DNA methylation in radiation-induced rat mammary carcinogenesis. ICRR2015 (15th International Congress of Radiation Research), Radiation Research Society, 2015-05-28 (京都市)
- 2) Discovering the role of Pten in protecting from tumours induced by childhood irradiation. Blyth Benjamin, Takamitsu Morioka, Chizuru Tsuruoka, Yoshiya Shimada, Shizuko Kakinuma. ICRR2015, 2015-05-28 (京都市)
- 3) Modification of radiation-related molecular signatures by age at exposure in murine tumors. Yoshiya Shimada, Mayumi Nishimura, Masaru Takabatake, Masaaki Sunaoshi, Yoshiko Amasaki, Yuka Ishida, Yutaka Yamada, Takashi Takabatake, Kazuhiro Daino, Tatsuhiko Imaoka, Shizuko Kakinuma. ICRR2015 Symposium, ICRR, 2015-05-28 (京都市)
- 4) The Molecular Mechanisms Underlying The Induction of T-cell Lymphomas by Combined Exposure to Ionizing Radiation and A Chemical Carcinogen in B6C3F1 Mice. Shizuko Kakinuma, Yoshiko Amasaki, Yi Shang, Shinobu Sakairi, Chizuru Tsuruoka, Masaaki Sunaoshi, Benjamin Blyth, Tomoko Sawai, Kazumi Yamauchi, Takamitsu Morioka, Mayumi Nishimura, Yoshiya Shimada. ICRR2015, 2015-05-27(京都市)
- 5) Critical age at exposure and underlying biological mechanisms for radiation carcinogenesis in experimental animal models. Yoshiya Shimada, ICRR2015, JRRS Award Lecture 2015, ICRR2015, 2015-05-26 (京都市)
- 6) 小児の放射線被ばく：線量とリスク. 島田 義也. 日本放射線技術学会第 71 回総会学術大会, 日本放射線技術学会, 2015-04-18 (横浜市)
- 7) Stem cell characteristics during critical age windows for radiation carcinogenesis in experimental animal models. Yoshiya Shimada, Mayumi Nishimura, Tatsuhiko Imaoka, Kazuhiro Daino, Yutaka Yamada, Kentaro Ariyoshi, Chizuru Tsuruoka, Shizuko Kakinuma. Stem cell characteristics during critical age windows for radiation carcinogenesis in experimental animal models. 広島大学原爆放射線医科学研究所第 5 回国際シンポジウム, 2015-03-02 (広島市)
- 8) 低線量放射線の発がんリスクに関するエビデンス. 島田義也. 低線量放射線の発がんリスクに関するエビデンス. JRC2014 (日本放射線医学会、日本放射線技術学会、日本医学物理学会) 2014-04-12 (横浜市)
- 9) Age related differences in susceptibility to radiation-induced mammary carcinogenesis in rats. Yoshiya Shimada, AACR Annual meeting 2014, AACR, 2014-04-07(サンディエゴ、米国)
- 10) Age dependence of radiation carcinogenesis in animal models. Yoshiya Shimada, Mayumi Nishimura, Kentaro Ariyoshi, Shusuke Tani, Yuka Ishida, Chizuru Tsuruoka, Tatsuhiko Imaoka, Yutaka Yamada, Shino Takeda, Yoshiko Amasaki, Yi Shang, Tomoko Sawai, Shinobu Sakairi, Ken-ichi Iwata, Ayaka Hosoki, Takamitsu Morioka, Shizuko Kakinuma. A International workshop on the biological effects of low dose radiation, Institute of Environmental Sciences, 2013-10-21 (東京)

- 11) 妊娠と放射線. 島田義也, 仲田佳広, 小原哲, 青天目州晶, 盧暁光. 妊娠と放射線. 第69回日本放射線技術学会, 2013-04-14 (横浜市)
- 12) AGE DEPENDENCE OF RADIATION CARCINOGENESIS IN MOUSE AND RAT MODELS. Yoshiya Shimada, Mayumi Nishimura, Kazuhiro Daino, Tatsuhiko Imaoka, Yutaka Yamada, Shino Takeda, Yi Shang, Yoshiko Amasaki, Tomoko Sawai, Ken-ichi Iwata, Toshiaki Kokubo, Yuka Ishida, Shizuko Kakinuma. The 25th International Symposium Foundation for Promotion of Cancer Research "Radiation and Cancer", 財団法人がん研究振興財団, 2012-12-08 (東京)
- 13) Effect of radiation on children. Yoshiya Shimada, The 3rd workshop of science and values in radiological protection decision making, OECD/NEA, 2012-11-08 (東京)
- 14) Radiation-induced carcinogenesis of the mammary gland. Tatsuhiko Imaoka, Kazuhiro Daino, Mayumi Nishimura, Yoshiya Shimada, The Sugahara Memorial International Symposium, 京都大学, 2012-01-26 (京都市)

他 75 件

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

島田義也 (SHIMADA Yoshiya)

国立研究開発法人 放射線医学総合研究所・放射線防護研究センター・副センター長

研究者番号：10201550

(2) 研究分担者

西村まゆみ (NISHIMURA Mayumi)

国立研究開発法人 放射線医学総合研究所・放射線防護研究センター・主任研究員

研究者番号：70218204

(3) 連携研究者

なし