

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2015

課題番号：24651050

研究課題名(和文)放射性ヨウ素による内部被ばく影響の分子イメージングによる解析・評価

研究課題名(英文)Evaluation of health risk of internal exposure with radioactive iodine by molecular imaging

研究代表者

松田 尚樹 (MATSUDA, Naoki)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授

研究者番号：00304973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：放射性ヨウ素による内部被ばくの影響を検出する新しい評価系の開発をin vitro、in vivoの両面から試み、その結果を住民とのリスクコミュニケーションを通して不安緩和に随時応用した。In vitroではI-131を取り込んだラット甲状腺培養細胞の生存率、DNA損傷、シグナル系が急性照射とは異なる応答を示す結果を得た。In vivoでは、I-131を用いるSPECTの実現可能性は確認されたものの、内部被ばく検出とその健康リスク評価については、さらに複数の核種、プローブを駆使して開発を進める必要が残された。このような実験結果は、リスクコミュニケーションを進める上での重要な素材となった。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to establish an evaluation method of the health effect of internal exposure with radioactive iodine both in vitro and in vivo. Cultured cells isolated from rat thyroid showed several responses to influx of I-131, including cell survival, DNA damage/repair, and signal transduction, in a different manner from that to external exposure with Cs-137 source. Although the SPECT imaging of mouse thyroid was possible by I-131, the quantitative detection of internal exposure for health risk assessment needs further development using additional radio-probes. These results were preliminary but effective in risk communication situation with residents.

研究分野：放射線生物・防護学

キーワード：内部被ばく 放射性ヨウ素 分子イメージング 福島原発事故 リスクコミュニケーション

## 1. 研究開始当初の背景

東京電力福島第一原子力発電所事故では、初期に大量の放射性核種が環境中に放出され、高い空気中放射能濃度が検出された。とりわけ、I-131 は放出量が多く揮発性も高いため、吸入摂取による将来の健康リスクが危惧される。特に小児甲状腺がんのリスクが疑われるが、その吸入から発症にいたる病態変化はよく知られていないため、健康リスクを早期に評価することはできない。我々は、事故後直ちに緊急被ばく医療チームとして現地入りし、その後も住民を含む福島県内滞在者のホールボディカウンタによる内部被ばく線量の測定、評価、解説を継続して実施していた。そのような活動の中で、住民の健康リスクに対する不安、特に小児の甲状腺に対する影響の不安に対し、科学的なエビデンスを与える社会的意義を認めた。

## 2. 研究の目的

I-131 による健康リスク評価には、正確な生物応答の検出と線量測定に基づく内部被ばく影響の統合的な評価、解析することが極めて重要である。しかしながら、放射線内部被ばくの影響の実験科学的な解明は非常に立ち後れている。その理由の一つとして、in vivo では放射性ヨウ素の局在化および組織線量と病態変化を経時的に追うことが困難であることが挙げられる。そのブレイクスルーの手段として、同一個体で非侵襲的に経時変化を観察することのできる分子イメージングは極めて有用である。本研究では、in vitro 細胞生物学的手法と in vivo 小動物分子イメージングを用いて、新たな内部被曝影響評価系の確立を目指した。さらに、その結果を住民との対話、リスクコミュニケーションを通して、住民の不安緩和にも随時応用することを試みた。

## 3. 研究の方法

### (1) in vitro

ラット甲状腺由来 PCCL-3 細胞を、 $^{131}\text{I}$ NaI (初期比活性 644.93GBq/mg、37kBq/ml) 存在下で種々の時間培養し、I-131 の細胞内への取り込み (influx)、細胞からの放出 (efflux) および細胞致死作用を検討した。なお、培養液は TSH (1mIU/ml)、insulin (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )、apo-transferrin (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )、hydrocortisone (1nM) および 5%FBS を含んだ Coon / F12 を用いた。

#### Influx

PCCL-3 細胞を  $^{131}\text{I}$ NaI 存在下で 5、15、30、60、120、240 分培養後、回収した細胞内の放射能をカウンタにて測定した。このとき、ナトリウム・ヨウ素シンポーター阻害剤の KClO<sub>4</sub> を加えることによって得られた非特異的な取り込みを差し引き、Influx 量とした。

#### Efflux

PCCL-3 細胞を  $^{131}\text{I}$ NaI 存在下で 30 分培養後、 $^{131}\text{I}$ NaI を除去した培養液に交換し、その後 5 分毎に培養液を回収し、培養液に放出された放射能をカウンタにて測定し、Efflux 量とした。

#### 細胞致死作用

PCCL-3 細胞を  $^{131}\text{I}$ NaI (1.735MBq/ml) 存在下で 16 日間培養 (総線量 1.6Gy) 後に形成したコロニー数により細胞の生存率を調べた。また、DNA2 本鎖切断を免疫系光線色による H2A.X と 53BP1 の共局在で、シグナル伝達系の変化を p53 と MAPK のリン酸化で調べた。

#### 線量評価

細胞への照射線量は、培養液中に置かれたガラスチップの radiophotoluminescence により計測した。

### (2) in vivo

分子イメージングによる甲状腺の可視化  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ perchnetate 及び  $^{123}\text{I}$ NaI をプローブとして甲状腺 SPECT イメージングを行った。

#### マウス内部被ばくモデル

マウスに  $^{131}\text{I}$ NaI を尾静脈投与し、体内に埋め込んだガラスチップにより、甲状腺線量を計測し、その後長期飼育した。

#### 分子イメージングによる甲状腺 I-131 の検出とがんの検出

$^{131}\text{I}$ NaI を投与したマウスの甲状腺の SPECT による検出を試みた。また発がん部位を  $^{18}\text{F}$ FDG の PET により検索した。

### (3) リスクコミュニケーション

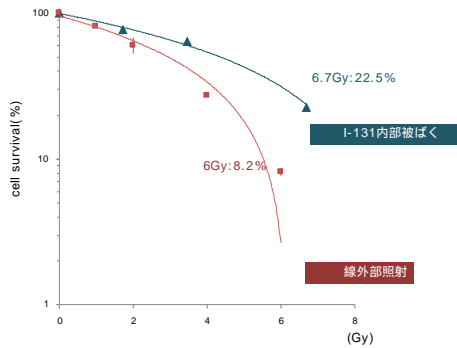
事故発生当時に福島県内に居住し、その後、九州に避難している方々 (男性 20 名、女性 25 名、年齢は 9 歳から 80 歳) に対して、ホールボディカウンタを用いて体内放射能を測定し、その結果、および in vitro、in vivo の予備結果に基づき対話を行った。

## 4. 研究成果

### (1) in vitro

I-131 の influx は、I-131 存在下培養後速やかに TSH 濃度依存的に増加し、30 分培養後にピークに達し、その後、徐々に減少した。甲状腺細胞の対照として用いたヒト表皮由来 HaCaT 細胞では、I-131 取込みは確認されなかった。一方、efflux は放出開始 5 分後に 50%、10 分後には 80% が放出されていた。これにより、本実験条件では influx と efflux が短期間に同時に起こりつつ細胞が被ばくしていることが示された。この条件で長期間培養し、積算線量が 6.7Gy となった細胞の生存率は、6Gy の Cs-137 密封線源による外部急性被ばくによる生存率よりも高かった。DNA 損傷も経時的に増加する傾向が見られたが、積算線量 4Gy 程度から一定となり、6.7Gy 時

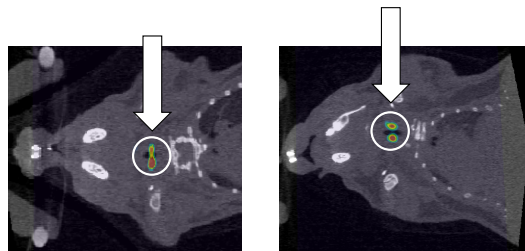
には急性照射よりも明らかに低かった。シグナル系では p53ser15 のリン酸化と ERK、JNK のリン酸化が確認されたが、その程度は急性照射よりも顕著に低かった。



## (2) in vivo

新規導入した PET/SPECT/CT の初期調整、校正、SPECT/CT 撮像条件検討の後、マウス甲状腺 SPECT を行ったところプローブとして、 $^{99m}\text{Tc}$ perchnetate、 $^{123}\text{I}$ NaI を用いたいずれの場合にも良好な甲状腺像が得られた。

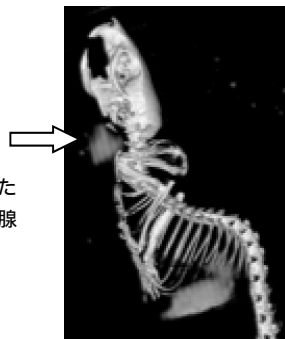
線外部照射 (10Gy) 直後にもこの像に変化は見られなかった。



$^{99m}\text{Tc}$ -perchnetate 95MBq

$^{123}\text{I}$ -NaI 33MBq

Cs-137 線の全身急性照射 (設定線量 1-10Gy) を背部より受けたマウスの体内線量より、設定線量に対する甲状腺線量の換算係数は 0.95~0.99 が得られ、設定線量とは大差ないことが示された。次に、 $^{131}\text{I}$ NaI を尾静脈投与したマウスの甲状腺線量を同様に測定したところ、約 0.05Gy/MBq・day の初期 1 日累積線量が得られた。そこで、1.85MBq を投与し長期飼育を行った。同時に SPECT 撮像も試みたが、この投与量では明瞭な像を得ることができなかつたため、そこで、長期における甲状腺機能の変化と発がんを、上記  $^{99m}\text{Tc}$ perchnetate、 $^{123}\text{I}$ NaI による SPECT と  $^{18}\text{F}$ FDG による PET で経月的に観察したが、両者ともに変化を見出すことはできなかつた。



内部被ばくモニタリングのための I-131 による甲状腺 SPECT

た。

最後に、エネルギーが通常の SPECT 核種よりも高いため撮像の困難な  $^{131}\text{I}$ NaI による SPECT イメージングの最適化を行った。その結果、10MBq の投与量で甲状腺に蓄積した I-131 と、その後の消長を示す像が得られ、今後の内部被ばくの直接、反復検出によるモニタリングが可能であることが示された。

## (3) リスクコミュニケーション

被験者との対話は、ガンマ線スペクトルと放射能定量値を紹介し、K-40 および消滅放射線のピークが存在するが、Cs-134/137 のピークはないことを示す 対象として、原発事故直後に I-131 と Cs-134/137 の検出されたガンマ線スペクトル例を示し、違いを認識していただく。事故後の福島滞在期間と滞在場所について間違いがないか確認し、類似した行動をとった場合の結果例を、約 1100 例の事故後これまでの検査結果より引用し、事故当初に放射能を体内摂取していた可能性と、その場合の体内放射能の推定量を示す。

内部被ばくと外部被ばくの影響の違い、ヨウ素の可視像について本研究のデータを示し、科学的背景を説明する、の順で実施した。対話の内容は被験者が不安を持っている健康リスク関連情報の中の一つに過ぎない。しかし、多くの実測値を示しつつもそれ以上に多くを話していただき、1 対 1 あるいは 1 対 2 の対話を行うことは、より深いコミュニケーションに繋がっているものと感じた。内部被ばくに関する自身の実験結果は、リスクコミュニケーションを進める上での重要な素材になるものと考えられた。

以上より、in vitro では内部被ばくに対する細胞の応答性を予定通り検出することができたが、in vivo における分子イメージングによる内部被ばく検出と、その健康リスク評価については、I-131 を用いる SPECT の実現可能性は確認されたものの、さらに複数の核種、プローブを駆使して開発を進める必要が残された。また、長期持続的被ばくに対する不安に応えるための経時的観察を実現させるには、引き続き発がんに至る I-131 の投与量依存性と撮像の可能な投与量とのバランスを検討しなければならないことが明らかとなった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

Miura M, Ono K, Yamauchi M, Matsuda N: Perception of radiation risk by Japanese radiation specialists evaluated as a safe dose before the Fukushima Nuclear Accident. Health Phys 110, 558-562 (2016). 査読有  
Tullayakorn P, Matsuda N, Karbwang J, Viyanant V, Hirayama K, Na-Bangchang

K: Anticancer activity of *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC in a hamster model and application of PET-CT for early detection and monitoring progression of cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 16, 6279-6284 (2015). 査読有

Lukmanul Hakkim F, Miura M, Matsuda N, Alharassi AS, Guillemin G, Yamauchi M, Arivazhagan G, Song H: Plant-derived natural product chemicals could offer protection to the skin from the harmful effects of gamma radiation during cancer radiotherapy. *Int J Low Radiation* 9, 305-316 (2014). 査読有  
Ihara M, Takeshita S, Okaichi K, Okumura Y, Ohnishi T. Heat exposure enhances radiosensitivity by depressing DNA-PK kinase activity during double strand break repair. *Int J Hyperthermia*. 30: 102-9 (2014). 査読有

Matsuda N, Morita N, Miura M, Yamauchi M, Kudo T, Usa T: Internal radioactivity of temporary residents in Fukushima within one year after the radiological accident. *J Environ Occup Sci* 2, 123-130 (2013). 査読有

〔学会発表〕(計 12 件)

山内基弘, 鈴木啓司, 柴田淳史, 新美敦子, 鈴木正敏, 近藤久義, 三浦美和, 平川美弥子, 山下俊一, 松田尚樹: ATM と DNA-PKcs による DNA 二本鎖切断同士の会合の抑制. 第 38 回日本分子生物学会年会、2015 年 12 月 3 日, 神戸商工会議所 (神戸市).

西弘大, 松田尚樹, 三浦美和, 林田りか, 山内基弘, 高尾秀明, 工藤崇: 小動物分子イメージングの放射線施設への導入効果. 日本放射線安全管理学会第 14 回学術大会、2015 年 12 月 4 日, 筑波大学(つくば市).

Fukuda N, Matsuda N. History of internal radiocesium in human body by direct measurements with a whole body counter in Nagasaki University. 15th International Congress of Radiation Research, 2015 年 5 月 27 日, 京都国際会館 (京都市).

Matsuda N. Assessment of internal exposure doses after the Fukushima nuclear power plant accident by a whole body counter in Nagasaki. 15th International Congress of Radiation Research, 2015 年 5 月 26 日, 京都国際会館 (京都市).

三浦美和, 花谷拓哉, 高尾秀明, 吉田正博, 松田尚樹: ラット甲状腺由来 PCCL-3 細胞による [131I]NaI 取込みとその作用

について. 日本放射線安全管理学会第 11 回学術大会, 2012 年 12 月 5 日, 大阪大学 (吹田市).

〔図書〕(計 件)

なし

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 尚樹 (MATSUDA, Naoki)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授

研究者番号: 00304973

(2) 研究分担者

工藤 崇 (KUDO, Takashi)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授

研究者番号: 60164373

中山 守雄 (NAKAYAMA Morio)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号: 60164373

井原 誠 (IHARA, Makoto)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・助教

研究者番号: 60175213

岡市 協生 (OKAICHI, Kumio)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・准教授

研究者番号: 80124874