

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：11201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26511002

研究課題名(和文) 福島県の帰還困難区域内でみられる牛の皮膚多発性白斑の病態解明

研究課題名(英文) Vitiligo Vulgaris of Japanese Black Cattle living in the restricted area of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident

研究代表者

佐々木 淳 (SASAKI, JUN)

岩手大学・農学部・助教

研究者番号：60389682

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：東日本大震災による東京電力福島第一原子力発電所の事故から1年が経過した頃より、福島県の帰還困難区域内で飼育・維持されている黒毛和牛の皮膚に白斑がみられはじめ、放射線被ばくの影響が懸念されたことから、その原因究明のため調査・研究を行った。白斑は頭頸部、体幹部、四肢などほぼ全身で認められた。白斑の大きさは直径1cm程度であり、白斑部では被毛の白色化とともに皮膚が肌色に退色しているものもみられた。皮膚生検による組織学的検索では、病変部に一致してメラニン色素の減少・消失とメラノサイトの減数が認められた。本研究結果より本病変は尋常性白斑と診断され、原因はメラノサイトの減少と活性低下の可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident released a large quantity of radioactive materials into the environment after the Great East Japan Earthquake and Tsunami on March 11, 2011. After about one year from disaster, white spots has been appears in Japanese black cattle. White spots was recognized in the head, neck, trunk and four limbs. The size of white spot was about 1 cm in diameter, and discoloration of skin also observed. Histologically, decrease and disappearance of melanin pigment and reduction of melanocyte was confirmed. Based on these findings, the lesion was diagnosed as vitiligo vulgaris, and the cause suggested that the possibility of decreased melanocyte and decreased activity.

研究分野：獣医病理学

キーワード：黒毛和種牛 皮膚 白斑 尋常性白斑 メラノサイト 福島 東電福島第一原発事故

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 2011年3月11日に東日本を襲った大地震と大津波によって東京電力福島第一原子力発電所1号機の水素爆発事故が発生し、大量の放射性物質が大気中および海水中に放出され、人、家畜、野生動物をはじめとする自然界すべての生物が汚染された。農林水産省によると、福島第一原発から半径20キロメートルの帰還困難区域(旧警戒区域)における事故当時の家畜数は、牛が約3,400頭、豚が31,500頭、鶏が63万羽で、2011年5月12日に原子力災害対策本部が「警戒区域内の家畜の取扱いについて」を公示し、所有者の同意を得た上で国及び県は取り残された全ての家畜の安楽死処分を決定した。しかし、牛の所有者の一部は政府の方針に反してこれらの家畜を生かすことに意味を見出したいと訴え、震災から6年が経過した現在も帰還困難区域の牧場には数百頭の牛が飼育・維持されている。

(2) 生物における放射線の影響は、一度に多量の放射線を受けることによって発生する急性放射線障害と、少量の放射線を長期間にわたって被ばくした影響、すなわち晩発性障害に区別される。急性放射線障害の死亡原因は骨髄、腸上皮、中枢神経系に発生する障害である。晩発性障害としては、固形癌をはじめとする様々な癌の誘発、白内障、寿命の短縮などが挙げられており、広島、長崎の原爆被ばく者では被ばく数年後から白血病が過剰発生したことが報告されている。一方で、牛をはじめとする大型ほ乳類では、チェルノブイリ原発事故の例も含め、長期間にわたる低線量被ばくの影響を調査・研究した報告はこれまでほとんどない。

## 2. 研究の目的

(1) 福島県の帰還困難区域で飼育・維持されている黒毛和種牛において、原発事故から1年が経過した頃より、体毛および皮膚がスポット状に白色となる、いわゆる白斑が認められるようになった。黒毛和種牛における白斑は、本邦では尋常性白斑(迫ら1983、林ら1989)としてわずかに報告されているのみであるが、これまでの報告ではその発生部位のほとんどは無毛部皮膚であり、いずれも原因は特定されていない。一方、帰還困難区域の白斑例はほとんどが有毛部皮膚であり、さらに発生部位は頭頸部、体幹部ならびに四肢の末端にまで広域に認められた。本症の原因が被ばくによるものかどうか、その病理発生の解明を目的として本研究を開始した。

(2) 人では放射線被ばくの影響として様々な疾患の発生が知られているが、牛をはじめとする大型ほ乳類における長期間にわたる低線量被ばくの影響を調査した研究はこれまで一切ない。そこで、2013年5月から帰還困難区域で飼育・維持されている黒毛和種牛

の病理解剖を行い、被ばくの影響の有無を病理学的に検索した。

## 3. 研究の方法

(1) 白斑発症牛の経時的な観察を行うとともに、白斑牛の疫学的調査として原発事故直後から現在までの管理・飼育状況、食餌等について聞き取り調査を行った。白斑の病理学的検索として、鎮静および麻酔下で皮膚生検を実施してサンプルを採取し、病理組織標本を作製して皮膚の組織構築の異常や炎症の有無などを詳細に検索した。さらにマッソン・フォンタナ染色、DOPA法などの特殊染色により表皮および毛包などに局在しているメラノサイトの形態学的特徴、分布、数、保有しているメラニン色素量などを比較検討した。さらに、電子顕微鏡によって、メラノサイトの超微形態学的検査と成熟したメラニン顆粒および未分化なメラノゾームの有無、形状等を検索した。

(2) 調査対象牧場で飼育・維持されている牛の病理解剖の機会を得て、全身諸臓器の病理学的検索を行った。特に、甲状腺については腫大の有無、肉眼および組織学的構造を詳細に検討した。

## 4. 研究成果

(1) 2014年度は、福島県の帰還困難区域で飼育・維持されている39例の黒毛和種牛について病理学的に検索した。症例はHR牧場(24例)、O牧場(10例)、HG牧場(4例)、I牧場(1例)の合計39例で、年齢は原発事故後に生まれた2歳未満から11歳までであった。去勢雄が18例、雌が21例であった。これらのうち、皮膚に多発性白斑がみられたのは、HG牧場の3例のみであった。その他の臨床症状として、O牧場の2例とI牧場の1例が起立困難を呈していたが、その他の症例には著変は認められなかった。

肉眼所見として、HG牧場でみられた皮膚の多発性白斑例では、3例ともに直径約1cm程度の被毛の脱色とともに皮膚も円形状に退色していたが、その他の臓器・組織では有意な病変は認められなかった。後躯麻痺を示したO牧場の2例とI牧場の1例において、脊髄の硬膜外における肌色から白色を呈する不整な腫瘤が多発性に認められた。I牧場の1例では、心臓の心耳や心筋、第四胃壁および尿管などにおける腫瘍浸潤と、腸間膜リンパ節をはじめとするほぼ全身リンパ節の腫瘍化がそれぞれ認められた。甲状腺の腫大は、O牧場の1例(81.3g)、HR牧場の1例(82.6g)の2例でそれぞれ認められた。

組織学的に、皮膚の白斑病巣では、表皮や毛におけるメラニン色素の減少や消失が限局的に認められた。O牧場の2例とI牧場の1例の脊髄硬膜外などに認められた腫瘤は、B細胞性リンパ腫と診断した。免疫組織化学的に腫瘍細胞はCD20に陽性、CD3に陰性、Ki-67

にはほとんどの腫瘍細胞が陽性を示したことから、牛のウイルス感染症の一つである地方病性牛白血病と診断した。甲状腺の腫大が認められた2例では、いずれも異型性に乏しい上皮性細胞により構成される濾胞構造のびまん性増殖が認められ、濾胞内には好酸性均質なコロイド物質が貯留していたことから、甲状腺腫と診断した。



図1 白斑がみられた1例



図2 皮膚のスポット状白斑

(2) 2015年度も前年度から引き続き調査・研究を継続した。前年度より継続観察している白斑牛の症例は、Y牧場(4例)、I牧場(14例)の合計18例で、本年度はおよそ三カ月ごとの経時的観察に加えて、メラノサイトとメラニン色素の局在についてより詳細な検索を行うために、白斑牛4例の皮膚生検を実施した。この他、I牧場とO牧場では高度消瘦、食欲不振、眼球突出、リンパ節の腫大などの臨床症状を呈する症例が1例ずつ認められたことから、それぞれ病理解剖を実施して組織学的な検索を行った。

白斑の肉眼的および組織学的所見は、前年度の検索内容と同様であった。白斑病変部のメラノサイトの局在を明らかにし、さらにメラノサイト数を比較・検討する目的で皮膚の凍結組織を採材してDOPA法を実施したところ、メラノサイト数の有意な減少が明らかとなった。白斑の部位によってはメラノサイトの減少とともにメラニン色素も減少、消失し

ている領域があった。電子顕微鏡による超微形態学的観察では、メラノサイトの細胞質内においてメラニン色素の前駆体であるプレメラノゾームの局在を確認することができたことから、メラノサイトがメラニン色素を産生する機序は消失していないことが判明した。以上の検索結果より、白斑の病理発生にはメラノサイトの増殖能とメラニン色素合成能の双方の低下が関連していることが示された。病理解剖を行った2例は、リンパ節の腫瘍化や第四胃壁、腹腔内をはじめとするほぼ全身各所脂肪組織に腫瘍浸潤がみとめられた。組織学的には、Bリンパ球由来の異型リンパ球による腫瘍性増殖がみられたことから、リンパ腫と診断した。いずれの症例も末梢血液中の牛白血病ウイルス抗体価が陽性であったことから、病因学的には牛白血病ウイルスに起因する地方病性牛白血病と診断した。

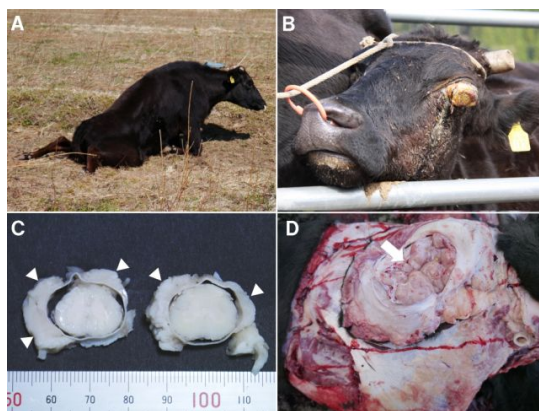


図3 白血病患者例の肉眼像

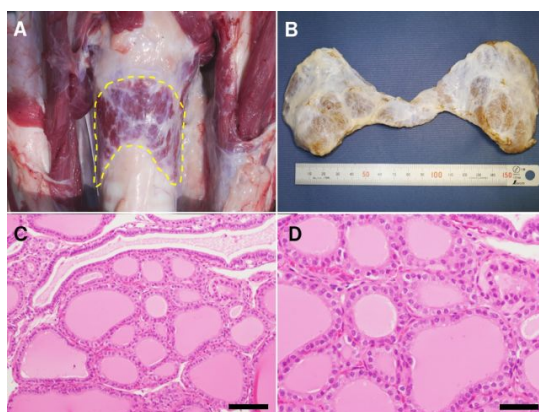


図4 甲状腺腫の肉眼および組織像

(3) 2016年度は、福島県帰還困難区域の2カ所の牧場(Y牧場、I牧場)で飼育・維持されている黒毛和種牛について、皮膚にみられる多発性白斑の経過観察とともに、帰還困難区域外でみられた白斑牛についても調査を行った。さらに、長期間にわたる低線量被ばくと疾病の因果関係を明らかにする目的

で、黒毛和種牛 8 例の病理解剖を行った。

Y 牧場では 6 月に 1 例の新たな白斑発症例を確認した。I 牧場の 14 例のうち、白斑が重度にみられた 1 例では白斑数の顕著な減少と色調の減弱が認められた。帰還困難区域外である福島県二本松市および長崎県小値賀町でそれぞれ 1 例ずつ白斑牛の存在を確認してその調査を行ったところ、いずれも帰還困難区域でみられる白斑と病変が一致していた。以上の検索結果より、白斑は可逆的変化であることが示され、さらに非被ばく牛でも白斑が認められていることから、白斑の発症には被ばくが直接的に関与している可能性は低いことが示唆された。

剖検を実施した 8 例のうち、4 例をリンパ腫と診断した。いずれの症例も末梢血液中の牛白血病ウイルス抗体価が陽性を示し、臨床的には起立困難、眼球突出などがみられた。肉眼的には、心臓、第四胃壁、脊髄硬膜外脂肪組織、眼窩内脂肪組織などに髄様腫瘍性病変が認められた。組織学的には、異型性を示すリンパ球様腫瘍細胞が病変部に充実に浸潤、増殖しており、それらは免疫組織化学的に BLA-36、CD20、CD5 に陽性を示し、CD3 に陰性であったことから、B 細胞性リンパ腫と診断した。これらの検索結果より、放射線誘発性白血病を否定し、従来報告されている牛白血病ウイルスに起因した地方病性牛白血病と診断した。その他、1 例では巨大な腎周囲膿瘍がみられたが、その他の 3 例では著変は認められなかった。いずれの症例にも被ばくの影響を示す病理学的な所見は一切認められなかった。

#### <引用文献>

迫 悟、山根 乙彦、浜本 國治、渡辺 大直、林 隆敏、細川 大、石川 啓作、坂口 啓、黒毛和種牛にみられた尋常性白斑 (Vitiligo vulgaris) の 3 例、日本獣医師会雑誌、36、1983、186-190

坂本 公一、高木 凡夫、渡辺 忠道、黒毛和種牛にみられた尋常性白斑の 3 例について、獣医畜産新報、759、621-623

#### 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 5 件)

Jun SASAKI, Kayoko HIRATANI, Itaru SATO, Hiroshi SATOH, Yoshitaka DEGUCHI, Hiroyuki CHIDA, Masahiro NATSUHORI, Takahisa MURATA, Kenji OCHIAI, Kumiko OTANI, Keiji OKADA, Nobuhiko ITO, Pathological findings of Japanese Black Cattle living in the restricted area of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident, 2013-2016, 査読有り, Animal Science Journal, Accepted.

Itaru SATO, Jun SASAKI, Hiroshi SATOH,

Takahisa MURATA, Kumiko OTANI, Keiji OKADA, Radioactive cesium and potassium in cattle living in the 'zone in preparation for the lifting of the evacuation order' of the Fukushima nuclear accident, 査読有り, Animal Science Journal, 2016 Nov 23. doi: 10.1111/asj.12749.

Itaru SATO, Jun SASAKI, Hiroshi SATOH, Yoshitaka DEGUCHI, Kumiko OTANI, Keiji OKADA, Distribution of radioactive cesium and its seasonal variations in cattle living in the "difficult-to-return zone" of the Fukushima nuclear accident, 査読有り, Animal Science Journal, 2016, 87, 607-611.

Itaru Sato, Masahiro Natsuhori, Jun Sasaki, Hiroshi Satoh, Takahisa Murata, Tatsuro Nakamura, Kumiko Otani, Keiji Okada, Local variation of soil contamination with radioactive cesium at a farm in Fukushima, 査読有り, Japanese Journal of Veterinary Research, 2016, 64, 95-99.

Itaru SATO, Keiji OKADA, Jun SASAKI, Hiroyuki CHIDA, Hiroshi SATOH, Kiyoshi MIURA, Kaoru KIKUCHI, Kumiko OTANI, Shusuke SATO, Distribution of radioactive cesium and stable cesium in cattle kept on a highly contaminated area of Fukushima nuclear accident, 査読有り, Animal Science Journal, 2014, 86, 716-720.

#### [学会発表](計 9 件)

夏堀雅宏、佐藤至、佐々木淳、佐藤洋、岡田啓司、伊藤伸彦、他、福島県の旧警戒区域内で震災前より継続飼育されている黒毛和牛の健康状況と病理検査結果、平成 28 年度日本中獣医師会獣医学術学会年次大会、2017 年 2 月 25 日~26 日、金沢市アートホール(石川県金沢市)

小島貴文、夏堀雅宏、佐藤至、岡田啓司、佐々木淳、伊藤伸彦、他、福島県の旧警戒区域内で震災前より継続飼育されている黒毛和牛の外部被ばく状況、平成 28 年度日本中獣医師会獣医学術学会年次大会、2017 年 2 月 25 日~26 日、金沢市アートホール(石川県金沢市)

平谷佳代子、佐々木淳、岡田啓司、佐藤至、佐藤洋、夏堀雅宏、伊藤伸彦、他、福島県の帰還困難区域内における黒毛和牛の病理、福島第一原発時子による周辺生物への影響に関する研究会、2016 年 8 月 4 日、京都大学原子炉実験所(大阪府熊取町)

夏堀雅宏、佐藤至、岡田啓司、佐々木淳、伊藤伸彦、他、牛(黒毛和牛)における放射性セシウムの体内動態、福島第一原発時子による周辺生物への影響に関する研究会、2016 年 8 月 4 日、京都大学原子炉実験所(大阪府熊取町)

夏堀雅宏、佐藤至、岡田啓司、佐々木淳、伊藤伸彦、他、福島県警戒区域内で継続飼育される黒毛和牛の被ばく状況、福島第一原発時子による周辺生物への影響に関する研究会、2016年8月4日、京都大学原子炉実験所（大阪府熊取町）

佐藤至、岡田啓司、佐々木淳、伊藤伸彦、他、警戒区域内で震災前より継続飼育されている黒毛和牛の調査状況（1．健康状況）第53回アイソトープ・放射線研究発表会、2016年7月8日、東京大学弥生講堂（東京都文京区）

佐々木淳、岡田啓司、佐藤至、伊藤伸彦、他、警戒区域内で震災前より継続飼育されている黒毛和牛の調査状況（2．疾病状況と病理検査結果）第53回アイソトープ・放射線研究発表会、2016年7月8日、東京大学弥生講堂（東京都文京区）

夏堀雅宏、佐藤至、岡田啓司、佐々木淳、他、警戒区域内で震災前より継続飼育されている黒毛和牛の調査状況（3．被ばく線量評価）第53回アイソトープ・放射線研究発表会、2016年7月8日、東京大学弥生講堂（東京都文京区）

渡部大容、佐々木淳、岡田啓司、他、福島県の帰還困難区域内でみられた黒毛和種牛における皮膚の多発性白斑、第158回日本獣医学会学術集会、2015年9月7日、北里大学（青森県十和田市）

山本 幸男（YAMAMOTO, Yukio）  
渡部 典一（WATANABE, Fumikazu）

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

佐々木 淳（SASAKI, Jun）  
岩手大学・農学部・助教  
研究者番号：60389682

### (2)研究分担者

（ ）  
研究者番号：

### (3)連携研究者

岡田 啓司（OKADA, Keiji）  
岩手大学・農学部・教授  
研究者番号：60233326

佐藤 至（SATO, Itaru）  
岩手大学・農学部・教授  
研究者番号：60225919

佐藤 洋（SATO, Hiroshi）  
岩手大学・農学部・教授  
研究者番号：00726606

### (4)研究協力者

千田 広幸（CHIDA, Hiroyuki）  
大谷 久美子（OTANI, Kumiko）  
池田 光秀（IKEDA, Mitsuhide）  
池田 美喜子（IKEDA, Mikiko）