

Radiological Sciences

放射線科学

2010.06

Vol.53

第53巻 第06号



印象記

Forum for Nuclear Cooperation in Asia (FNCA:アジア原子力協力フォーラム)の放射線腫瘍学ワークショップ

印象記

米国放射線防護測定審議会(NCRP)の第46回年次会合に参加して

連載/研究のあゆみ

私の研究遍歴

ISSN 0441-2540



▲ 2010年1月18～21日、マレーシア・クチン市に於いて、アジアの9カ国が参加して開催された"アジア原子力協力フォーラム (FNCA:Forum for Nuclear Cooperation in Asia)"の放射線腫瘍学に関する2009年度ワークショップ会合の様子



▲ "アジア原子力協力フォーラム (FNCA)"放射線腫瘍学ワークショップの会合における放医研辻井理事の挨拶



▲ 2010年3月8日～9日、米国・メリーランド州ベセスダに於いて開催された"米国放射線防護測定審議会(NCRP)の第46回年次会合"の様子。本会合は、意思決定における放射線の便益とリスクのコミュニケーションをテーマとし開催されました



新緑のケヤキ並木に囲まれ放医研の正門

Contents

- 04 **印象記**
Forum for Nuclear Cooperation in Asia
(FNCA:アジア原子力協力フォーラム)の
放射線腫瘍学ワークショップ

重粒子医科学センター病院
治療課 第一治療室
加藤 真吾



- 08 **印象記**
Attendance at the 46th Annual Meeting of
the National Council on Radiation Protection
and Measurements
米国放射線防護測定審議会(NCRP)の
第46回年次会合に参加して

放射線防護研究センター
規制科学総合研究グループ
放射線疫学統計解析チーム
吉永 信治



- 16 **連載/研究のあゆみ**
My Research Travels
through Cytogenetics
私の研究遍歴

放射線防護研究センター
生体影響機構研究グループ
発がん修飾因子研究チーム
辻 秀雄



- 26 **随想**
市川 龍資

- 27 **編集後記**

印象記

Forum for Nuclear Cooperation in Asia (FNCA: アジア原子力協力フォーラム)の放射線腫瘍学ワークショップ

重粒子医科学センター病院
治療課 第一治療室長
加藤 真吾



加藤 真吾 (Shingo Kato)

Forum for Nuclear Cooperation in Asia (FNCA: アジア原子力協力フォーラム)とは日本政府が主導するアジア地域における原子力の平和利用協力の枠組みで、その中に「放射線育種」、「放射線治療」、「研究炉基盤技術」など主要11プロジェクトがあります。放射線治療プロジェクトは、アジア地域で頻度の高いがんに対する最適な治療方法を確立し、その治療成績を向上させ、アジア諸国の医療と福祉に貢献することを目標に、1993年に活動が開始されました(現在プロジェクトリーダーは放医研辻井博彦理事)。現在本プロジェクトには、バングラディシュ、中国、インド

ネシア、日本、韓国、マレーシア、フィリピン、タイ、ベトナムの9か国が参加しています。

子宮頸癌および上咽頭癌は東～東南アジアの発展途上国で発生頻度が高く、かつ多くは進行癌の状態で見られるため、死亡率も極めて高い疾患です。したがってその対策は東～東南アジア諸国の医療・福祉上重要な課題となっています。進行子宮頸癌および上咽頭癌に対する標準的な治療方法は、欧米では多くの多施設共同臨床試験の結果、放射線治療と化学療法(抗癌剤による治療)の同時併用療法(化学放射線治療)となっています。しかしアジア地域では、患者の状態、

診断方法、放射線治療方法、使用可能な抗癌剤、補助療法などが欧米と大きく異なっているため、欧米の治療方法をそのまま適応することはできません。一方、これらの疾患に対するアジアでの臨床試験は、一部の先進施設以外ではほとんど行われていないため、患者の多いアジア地域での最適な治療法は未だ確立されているとは言い難い状況です。

このためFNCAの放射線治療プロジェクトでは、上記9か国の放射線治療施設(各国1～3施設)による共同臨床研究組織を構築しました。そして1996年以降、子宮頸癌および上咽頭癌に対する放射線治療と化学療法に関する国際的な多施設共同臨床試験を行ってきました(図1)。放医研は本プロジェクトに開始当初から参加しており、臨床試験のプロトコルを立案し、また試験の事務局として各国の臨床データをまとめて解析し、試験治療の安全性と有効性を評価するなど中心的な役割を担っています。また医学物理士のグループは、各国の臨床試験参加施設の放射線治療機器の線量測定など、放射線治療の物理学的な品質保証・品質管理(QA/QC)を行っています。これらの臨床試験やQA/QCのデータは、毎年開催

される放射線腫瘍学ワークショップで発表され、その内容が討議されます。

2009年度のワークショップは、2010年1月18～21日にマレーシアのクチン市で開催されました。ワークショップには各国の代表が参加し、日本からは放医研、群馬大学、大阪大学、埼玉医科大学から計6名が参加しました(写真1)。クチン市はボルネオ島西部にあり、マレーシアのサワラク州の州都です。クチンはマレー語で猫を意味するようで、街の中心部のロータリーには猫の彫像があります。市内中心部には近代的なビルが立ち並び、街並みは整然としていましたが、郊外にはジャングルが広がっていました。1月は雨季にあたり、会期の前半には猛烈なスコールがありましたが、後半は晴れて南国の強い日差しが照りつけました。

ワークショップではまず子宮頸癌に対する化学放射線治療の臨床試験の結果が報告されました。この臨床試験にはアジア各国から進行子宮頸癌の患者120人が登録され、同一のプロトコルで治療が行われました。その治療成績は、欧米の大規模な臨床試験と比較しても遜色のない良好な結果でした。また治

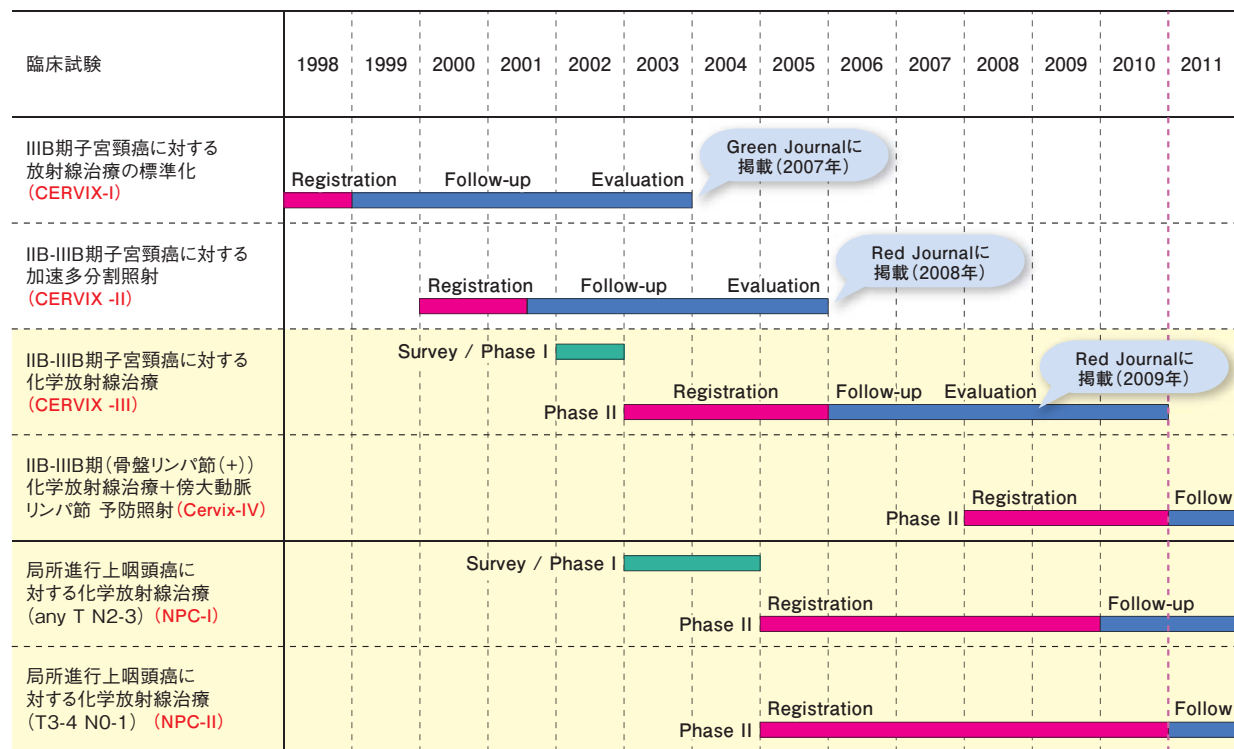


図1: 子宮頸癌および上咽頭癌に対するFNCAの多施設共同臨床試験



写真1: FNCA放射線腫瘍学ワークショップ

療による遅発性有害事象（副作用）は許容範囲内でした。以上の結果から、本プロトコルはアジア地域の進行子宮頸癌患者にとって安全かつ有効であることが示されました。この結果をうけて、本プロトコルは進行子宮頸癌に対する標準治療としてアジア各国で広く用いられるようになってきています。さらに本臨床試験の解析から、骨盤リンパ節転移がある症例の予後が不良であることが示されたため、骨盤リンパ節転移症例を対象とした新たな臨床試験が現在進行中です。

次に上咽頭癌に対する化学放射線治療の臨床試験について討議されました。上咽頭癌とは咽頭（のど）の上の方で鼻の奥の部分に発生する腫瘍です。この腫瘍は日本には少ないのですが、中国南東部から東南アジアは好発地域として有名で、ボルネオ島もその一つです（写真2）。上咽頭癌は進行すると頸部のリンパ節に広範に転移したり、上咽頭の周囲の副鼻腔や頭蓋底に進展します。このためFNCAでは、広範な頸部リンパ節転移のある症例および副鼻腔や頭蓋底への進展症例に対して、それぞれ臨床試験を行っています。どちらの臨床試験も現在までのところ治療成績は良

好であり、かつ急性の有害事象の発生頻度は許容範囲内であることが報告されました。

ワークショップの中日にはサラワク州立病院を訪問しました（写真3）。この病院は同州のがんセンターで、広大な州の中で放射線治療ができるのはこの病院のみです。病院内は清潔で洗練された環境で、途上国の病院でよく見かける雑然とした雰囲気はありませんでした。放射線治療部のスタッフの活動性は高く、治療のみならず、上咽頭癌の早期発見のための市民への啓蒙活動や、終末期患者のための緩和医療も行っています。施設見学の後、この病院で地域の医療スタッフや医学生らを対象に公開講座が開催され、各国の委員が放射線治療に関する最新の話題について講演しました。

風俗習慣が異なるアジア地域で共同臨床研究を行うことは、ルールの遵守や追跡調査などで困難なことが少なくありません。しかし本プロジェクトでは10年以上にわたって共同研究を続けてきた結果、質の高い臨床試験を行えるようになりました。子宮頸癌に対してこれまでに行われた3つの臨床試験の結果は、放射線医学の国際誌に掲載されています。上

述したように多施設共同臨床試験で良い治療成績が得られたため、FNCAのプロトコルはアジア各国で子宮頸癌および上咽頭癌に対する標準治療として広く用いられるようになってきています。またこのプロトコルは一部の国では医学生や若手の放射線治療医のための教育プログラムに用いられ、IAEA-RCAの放射線治療のトレーニングコースでも紹介されるようになりました。このようにFNCAの医学利用プロジェクトの活動は大きな成果を生み出していると考えられます。

文献

- 1) Nakano T, Kato S, Satou S, et al. A regional cooperative clinical study of radiotherapy for cervical cancer in east and south-east Asian countries. *Radiother Oncol* 84 : 314-319, 2007.
- 2) Ohno T, Nakano T, Kato S, et al. Accelerated hyperfractionated radiotherapy for cervical cancer : Multi-institutional prospective study of Forum for Nuclear Cooperation in Asia among eight Asian countries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 epub ahead of print.

Phys 70 : 1522-1529, 2008.

- 3) Kato S, Ohno T, Thephamongkhon K, et al. Multi-Institutional phase II clinical study of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer in east and southeast Asia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 epub ahead of print.



写真2:ボルネオ島の少数民族のピダユウ族
上咽頭癌の発生には、EBウイルスの感染、遺伝的素因、生活環境等との関連が指摘されている。上咽頭癌はサラワク州ではこの部族に多く発生しており、マレーシアの医師は、この部族の生活環境（塩蔵魚をよく食べること、換気の悪い住居：蚊の対策として室内に囲炉裏があることなど）との関連を強調している。

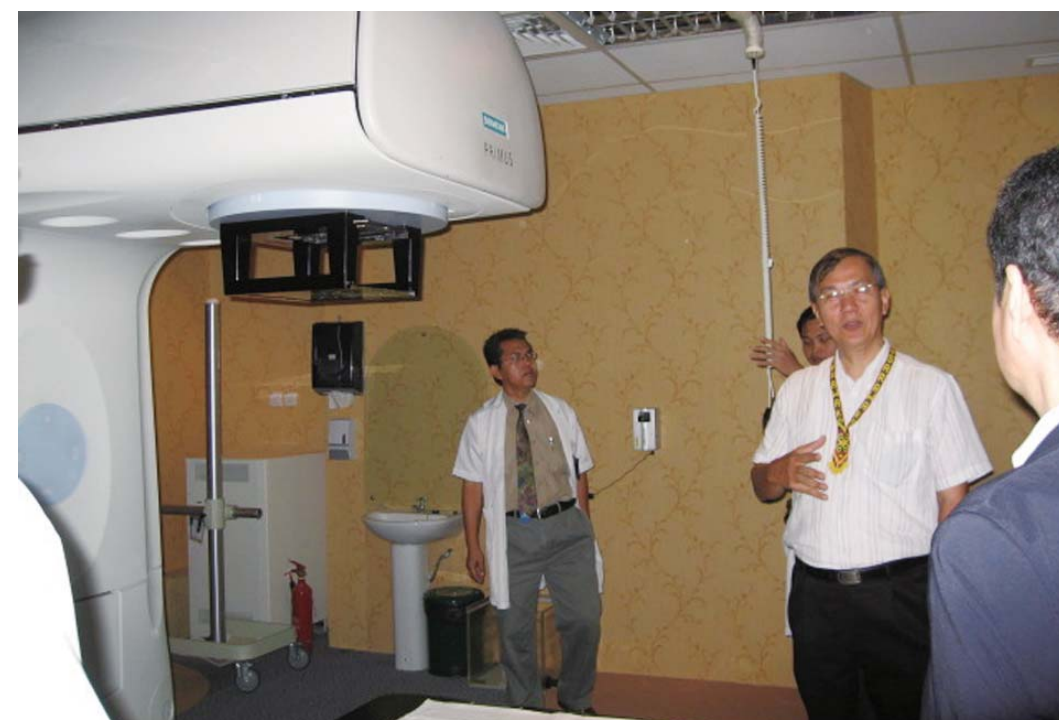


写真3:サラワク州立病院施設見学

印象記

米国放射線防護測定審議会(NCRP)の第46回年次会合に参加して

放射線防護研究センター
 規制科学総合研究グループ
 放射線疫学統計解析チーム チームリーダー
 吉永 信治



吉永 信治 (Shinji Yoshinaga)

1.はじめに

原子力や放射線の利用に伴う便益とリスクに関する情報の正しい伝達や理解が益々重要となってきた社会的背景を受け、米国放射線防護測定審議会(National Council on Radiation Protection and Measurements; NCRP)は、意思決定における放射線の便益とリスクのコミュニケーションをテーマとして、2010年3月8日～9日に米国・メリーランド州ベセスダで第46回年次会合を開催しました(写真1)。

この会合では、放射線に関わる規制当局、医療分野、産業界、研究・教育機関などから多くの参加者が集い、様々な視点からの講演および議論がなされました。筆者は本会合に参加する機会を得ましたので、その内容をここに紹介します。会合のプログラムや特別講演のスライドは、NCRPのウェブサイト(<http://www.ncrponline.org/>)に掲載されていますので、興味のある方はご覧ください。



写真1:会場となったホテル

2.会合の概要

NCRPは、放射線の影響や防護に関わるトピックスをテーマとして毎年春に年次会合を開催しています(表1)。2010年の会合では、放射線のリスクコミュニケーションに関連した重要な課題、現在の論争、新たなツールと知見に関して吟味することを目的に、医療、原子力、感染症流行、テロ、事故などの幅広い状況における意思決定のためのリスクコミュニケーションについて多くの講演と議論がなされました。

今回の会合では、開会セッションでNCRP会長のThomas S. Tenforde氏が開会の挨拶をした後、2つの特別講演(第7回Sinclair基調講演、第34回Taylor記念講演)および、5つのセッション(有効なリスクコミュニケーションの基礎概念と実例、コミュニケーション・テロ・自国の安全、医療放射線の便益とリスクのコミュニケーション、小児の画像診断とCTに関するコミュニケーション、意思決定における放射線の便益とリスクのコミュニケーション)

が組み立てられていました。参加者は米国内の専門家を中心に300人を上回り、日本からも10数人が参加しました。

会場内では無料の無線LANが利用でき、ウェブサイト開設された専用のブログを用いてフロアからの質問をリアルタイムで受け、パネルディスカッションでの討論の題材とするなど、NCRP会合としても新たな試みが導入されていました。

3.特別講演の概要

1) 第7回Sinclair基調講演

NCRP二代目会長のWarren K. Sinclair氏の名を冠した第7回Sinclair基調講演として、リスクコミュニケーションセンターのVincent T. Covello氏が、「放射線の緊急時およびその前後における有効なリスクコミュニケーション:課題、指針、戦略およびツール」と題した講演を行いました(写真2)。Covello氏は、リスクの定義やリスク認知に影響を及ぼす要因を解

表1:2000年以降に開催されたNCRP年次会合

大会	開催日	テーマ
第36回	2000年4月5-6日	21世紀における電離放射線の科学と防護
第37回	2001年4月4-5日	大気核実験のフォールアウト:科学と社会への影響
第38回	2002年4月10-11日	新たな生物学はどこで疫学と合するか:放射線リスク推定値への影響
第39回	2003年4月9-10日	21世紀初頭の放射線防護
第40回	2004年4月14-15日	放射線テロ事件対策における進展
第41回	2005年3月30-31日	低レベル放射性物質処分の問題
第42回	2006年4月3-4日	チェルノブイリ事故から20年
第43回	2007年4月16-17日	医療における放射線防護の進展
第44回	2008年4月14-15日	低線量・低線量率放射線の影響とモデル
第45回	2009年3月2-3日	世界の原子力の将来:安全・健康・環境
第46回	2010年3月8-9日	意思決定における放射線の便益とリスクのコミュニケーション
第47回	2011年3月7-8日(予定)	治療と宇宙ミッションの粒子放射線における科学および政策の課題

説した上で、リスクコミュニケーションについては、情報をよく知らせた上での意思決定が重要である一方で、人々がストレスを感じる時や不安を持つ時は、情報を得ることや理解することが難しいことなどを指摘しました。この講演では、リスクコミュニケーションに関わる事例として、例えば、乳房のシリコン注入に関わるタウンミーティングの様子をビデオで紹介し、それらの問題に関して聴衆にグループ討論をさせるなど工夫がこらされていました。また、ユーモアあふれる講演で、質疑応答を適宜交えるなど、巧みに聴衆を引きつけていました。

2) 第34回 Taylor 記念講演

NCRP 初代会長の Lauriston S. Taylor 氏の名を冠した第34回 Taylor 記念講演として、米国国立がん研究所 (NCI) を2009年に退職した Charles E. Land 氏が、「不確かな世界における放射線防護と公衆の政策」と題した講演を行いました(写真3)。この講演では、原爆被爆者の寿命調査の概要が紹介された後、それらの調査結果に基づくがんリスク推定値を他の集団に適用する際に問題となる不確かさについて統計学者の立場から説明がなされました。また、放射線

リスクの不確かさの定量化のためのアプローチである定量的不確かさ解析の重要性が、原因確率に関する NCI の報告書、低線量放射線リスクの外挿に関する国際放射線防護委員会(ICRP)の Publication 99 などの例を交えて紹介されました。さらに、これらの不確かさを考慮したリスク計算のプログラムが利用可能になっていることが紹介され、計算したリスクに基づく放射線防護が望ましいと提案されました。

4.各セッションの概要

1) セッション:有効なリスクコミュニケーションの基礎概念と事例

リスクコミュニケーションの基礎概念と事例について、3つの講演およびパネル討論がありました。最初に、ラトガース大学の Mark A. Aakhus 氏が、「相互作用を形成する: 科学と政策におけるコミュニケーションについて変わりゆく仮定」と題し、コミュニケーションが情報を与えることから、説得することへ、さらに、公衆を含めたステークホルダー間で互いに影響を与えあうことへと変わってきたことを説明しました。

続く、カリフォルニア大学バークレー校の Thomas E. McKone 氏による「リスク評価における透明性、公

開性、説明責任: 米国科学アカデミーの科学と意思決定の報告書からの教訓」と題した講演では、米国研究評議会(NRC)が2008年に出版した科学と意思決定に関わる書籍を引用して、リスク評価に関する歴史、実践、現状が紹介されました。McKone 氏は、研究からの知見は不確かさを伴うもので、それが意思決定に直接役立つことは稀であるが、リスク評価においては、透明性、公開性、説明責任が今後の課題であると述べました。

さらに、米国疾病管理対策センター(CDC)の Janice Nall 氏は、「社会のネットワーク化: 公衆衛生に関わるコミュニケーションを改善するためにどのように用いることが出来るか」と題し、CDC がリスクコミュニケーションのために用いているツイッター、仮想社会、ブログ、モバイルヘルスなど様々なツールを紹介し、公衆衛生上の危機の際には社会メディアが果たす役割が大きいことを説明しました。

パネル討論「メッセージの発出」では、まず、Todd Martin 氏が「ハンフォードでのステークホルダー関与についての見解」と題し、ハンフォードの環境汚染問題に関わる経験から、ステークホルダー関与の原則とそのアプローチについての教訓を説明しました。

続いて、米国 CDC の Jay M. Bernhardt 氏が「コミュニケーション 2.0: 新たなメディアと公衆の関与を通じた情報の到達範囲と影響の増大」と題し、健康に関する情報が氾濫している現代の問題点を指摘した上で、CDC が消費者にウェブサイト上で情報を提供するために公開しているいくつかのツールについて、新型インフルエンザの流行の際に適用した経験を交えて紹介しました。さらに、ABC ニュースの Terry Moran 氏が「正確なニュース報告における科学の重要性: ジャーナリストの展望」と題し、報道記者としての長い経験に基づき、科学報道には概念を理解すること、不確かさについて情報伝達することなどが重要であると述べました。

2) セッション: コミュニケーション、テロ、自国の安全

2つのパネル討論が行われ、ともに4人のパネリストによる短い発表があった後、フロアを交えた討論が行われました(写真4)。

最初のパネル討論「新たな研究、最近の経験、出てきた課題」では、まず英国のキングス・カレッジ・ロンドンの G. James Rubin 氏が「ロンドンのポロニウム事件: リスクコミュニケーションのための教訓」と



写真2: Covello氏による基調講演の様子



写真3: Land氏による記念講演の様子



写真4: 会場の様子

題し、ポロニウム事件に関連して英国のHPAが行ったリスクコミュニケーションの実例を紹介しました。Rubin氏は、被ばくした集団に対しては情報を提供すること、検査の内容と結果を説明することなどが重要であり、また、一般公衆に対してはリスクがない場所を伝えることなどが重要であると説明しました。

次に、ハーバード大学のGillian K. SteelFisher氏が、「テロその他の脅威についての米国人の考え：公衆の迅速な緊急世論調査から何が学べるか」と題し、米国の緊急世論調査によって公衆の考えを知ることの強みと限界について説明しました。この講演では、新型インフルエンザ流行の際の調査経験および炭疽菌によるテロ発生を想定した訓練経験に基づき、不安の程度により行動に違いが出てくること、政府への信頼がコンプライアンスに影響を与えることなどが紹介されました。

さらに、カリフォルニア大学ロスアンゼルス校のDeborah C. Glik氏が、「弱い集団とのリスクコミュニケーション：最善のやり方」と題して、健康や災害などに関して危害を受けやすい集団は往々にして読み書きの能力が十分でないことが説明され、彼らとのリスクコミュニケーションの課題として、メッセージは単純で行動可能なものにする、複雑な行為には人と人とのコミュニケーションが重要であることなどが挙げられました。

最後に、アラバマ大学バーミングハム校のSteven M. Becker氏が、「リスクコミュニケーションと放射線/核テロ：戦略的見解」と題して、放射性物質を用いたテロの脅威に関するリスクコミュニケーションについて、脅威を認識することから始まり、研究、研究成果の利用など段階に応じたやり方で改善する重要性を説明しました。

2つ目のパネル討論「新たなアプローチ、プロジェクト、イニシアチブ」では、最初に米国CDCのM. Carol McCurley氏が、「放射線の緊急時およびその他の公衆衛生上の危機に対する連邦政府機関の相互のコミュニケーション戦略」と題し、公衆衛生上の危機においてはコミュニケーションが重要であると指摘した上で、連邦機関からの代表者が集まって2009年1月に開催されたテロの脅威に対処するための円卓会議の概要を紹介しました。

続いて、米国科学技術政策局のTammy P. Taylor氏が、「核および放射線のテロへの地域社会の備えのための連邦計画」と題し、核爆発を伴う緊急時の計画

指針について、2009年に出版された第一版と2010年に出版予定の第二版の概要を紹介し、破壊的な事象の後には人命救助が優先されること、また、緊急時対応のために連邦政府機関間でコンセンサスの得られた勧告が策定されてきたことなどを説明しました。

そして、放射線管理計画指導者会議(Conference of Radiation Control Program Directors)のAdela Salame-Alfie氏が、「テロ行為における有効なコミュニケーションに関する国家の展望」と題し、テロ行為による緊急時への対応として、それらが起きた後だけでなく、起きる前のコミュニケーションも有効であると説明しました。

最後に、イスラエル保健省のBruria Adini氏が、「公衆に緊急時対応の努力を知らせて実施させること：イスラエルの経験」と題して、緊急時対応のためには準備段階、発生段階、回復段階の3段階のそれぞれに応じて公衆を関与させる方法が異なることなどを、イスラエルで起きたいくつかのテロ攻撃やその脅威の経験に基づいて述べ、緊急時の発生前にも公衆を教育・訓練することなどが重要であることを説明しました。

3) セッション： 医療放射線の便益とリスクをコミュニケーションする

放射線の診断や治療に携わっている5人の医師による講演がありました。まず、座長のJulie K. Timins氏が、「医療のコミュニケーションの変化：歴史的展望」と題し、放射線障害とその防護に関する歴史の変化とともに医療放射線に関わる便益とリスクのコミュニケーションの重要性が増してきたことを説明し、FDAなど様々な機関・団体でその取り組みが行われていることを紹介しました。

次に、テキサス大学のLouis K. Wagner氏が、「医療放射線の便益とリスクの提示における全体論的アプローチに向けて」と題し、放射線診断の便益とリスクに対する見解が医療現場の専門家とリスクの専門家で異なっているという問題点を指摘するとともに、便益とリスクを有効にコミュニケーションするためには、リスクを強調することを避け、便益とリスクをともに伝えることが推奨されると述べました。

続いて、ノースカロライナ大学のLawrence B. Marks氏が、「放射線治療の便益とリスクをコミュニケーションする：状況、考え方、安心を維持する」と題し、放射線治療医の立場から、放射線治療による代表的な事例を紹介するとともに、放射線治療の際

は患者の信頼および安心を得るために、その手技の目的と効果、放射線のリスクなどについて説明することが重要であると述べました。

さらに、ハーバード大学のDaniel B. Kopans氏が、「まさしく事実だ：成熟した乳房への放射線リスクはあったとしても小さく、マンモグラフィーは生命を救う」と題し、分化した乳房に対しては放射線リスクが小さいことを解説した上で、マンモグラフィー検診が乳がんあるいは全がんの死亡率の低下という便益をもたらしたことを示す研究結果を紹介しました。

本セッション最後の講演では、「患者とのコミュニケーションにおける法的側面」と題して、ラッシュ大学のLeonard Berlin氏が、診断用放射線による低線量被ばくの影響については明らかになっていないことを認識した上で、患者にはその不確かさを伝えることが重要であると指摘するとともに、医療被ばくによる影響の訴訟の観点から放射線リスクについてコミュニケーションする重要性を説明しました。

4) セッション： 小児の画像診断とCTに関するコミュニケーション

小児の放射線診断に関連したコミュニケーション

に焦点を当て、冒頭でニューメキシコ大学のFred A. Mettler氏が「CTによる放射線と集団線量」と題し、米国におけるCTや核医学の診断用放射線による医療被ばくの頻度や線量が急速に増加してきたことを紹介するとともに、便益とリスクのコミュニケーションの重要性を指摘し、その後、5つの講演が行われました。

シンシナチ小児病院のMarilyn J. Goske氏は、「イメージジェントリー：小児の放射線防護を促進するためのソーシャル・マーケティングの使用」と題して、小児の放射線防護に関わる意識と唱道を目指して行われているイメージジェントリー・キャンペーンの概要を紹介した上で、同キャンペーンでウェブサイト、ポスターなどのソーシャル・マーケティングを用いることが有効であることを説明しました。

続くエモリー大学のKimberly E. Applegate氏による講演もイメージジェントリーに関する内容で、「国際的なイメージジェントリー：コミュニケーションの間答」と題して、その活動が米国以外の国や国際機関に広がっている状況を紹介し、コミュニケーションの際はその国や地域の文化・言語・関心などの程度を考慮したメッセージを出す必要があると説明しました。

続いて、カリフォルニア大学サンフランシスコ校



写真5:パネル討論の様子

のRebecca Smith-Bindman氏による「CTについてコミュニケーションする：課題と不確かさ」では、CTによる線量が検査の種類、機器、施設、個人によって変動することが自らの研究結果を用いて説明された上で、線量の情報伝達は医療記録に基づく必要があること、CTの便益の理解や定量化のためのデータは極めて限られていることなどが指摘されました。

次に、南ニューハンプシャー医療センターのSteven Birnbaum氏による「らせんCTの時代における放射線安全：地域社会の病院の状況で患者の被ばくを低減する方法」と題した講演では、ニューハンプシャー州の2つの小さな地域病院で患者のCT診断の履歴を記録している試行的なプログラムがCT診断の不要な繰り返しの減少に役立っていることなどを紹介しました。

さらに本セッション最後に、「診断用放射線による不必要な被ばくを低減するためのイニシアチブ」と題した短い発表がありました。この発表は、当初プログラムに予定されていなかったのですが、医療被ばくを低減するために2010年2月にFDAで始められた取り組みについて紹介がありました。

5) セッション： 意思決定における放射線の便益とリスクのコミュニケーション

本大会と同じテーマを掲げて、7つの講演とパネル討論が行われました。まず、セネスオークリッジ社のOwen F. Hoffman氏が、「線量評価を越えて：公衆および科学的なコミュニケーションでリスクの不確かさを十分に知らせる」と題し、線量だけの情報に基づくコミュニケーションには限界があること、また、リスクには様々な指標があることなどを説明した上で、リスクコミュニケーションにおいてリスクの不確かさを提示することの重要性を指摘しました。

続くC. Rick Jones氏による「国際放射線防護学会の指針原則：維持可能な実行のために理論を実践にうつす」と題した講演では、ステークホルダー関与の重要性について、国際放射線防護学会が出版した、放射線防護の専門家のためのステークホルダー関与の指針原則の紹介を交えて説明されました。

また、デザート研究所のWilliam T. Hartwell氏による「地域環境モニタリング計画：公衆の教育および放射線モニタリングへの関与の事例研究」と題した講演では、1981年に始まった地域環境モニタリング計画が紹介され、ステークホルダーを環境モニタリ

ングに直接関与させることがネバダ核実験場のフォーラムアウトによる環境問題に関するコミュニケーションで役立ってきたことが説明されました。

そして、ユタ州立大学のSusan E. Dawson氏による「ウランの採掘と精錬がナバホに与えた心理的および健康の影響」の講演では、アメリカンインディアンのナバホ族が住む地域でのウラン採掘や精錬に関わるリスクコミュニケーションが、言語や文化あるいは教育水準の違いなどから難しかった事例が紹介されました。

次に予定されていた核評価防護センターのThierry Schneider氏による「ベラルーシのETHOS計画におけるステークホルダーの関与」と題した講演は、同氏が参加できなかったため、代理でスライドが紹介されました。チェルノブイリ事故による環境汚染の問題を住民とともに取り組むプログラムから、汚染地区においてはその問題解決へ集団を直接関与させることが実施可能かつ必要なアプローチだと結論されるという内容でした。

その後、Don M. Curry氏を加えた6人によってパネル討論が行われました(写真5)。このパネル討論では、ステークホルダー関与の重要性と困難性等について意見が交わされ、特に意思決定の際のリスクコミュニケーションの際には、ステークホルダーの文化的背景、教育的背景、社会的背景等を考慮する重要性が指摘されました。

パネル討論終了後に、核評価防護センターのJacques Lochard氏が、「ICRP 第四専門委員会の将来の方向性：ICRP 勧告の取り入れ-ステークホルダー関与から自助的防護行動」と題した講演で、ICRP 勧告の取り入れのためにはステークホルダーの関与が重要であると広く認識されている一方で、将来的には、ICRP Publication 111で扱った概念である「防護のための自助行動」が重要となってくることなどを説明しました。

続いて、本大会のプログラム委員長を務めたジョンズホプキンス大学のPaul A. Locke氏が、「放射線の便益とリスクをコミュニケーションする：得られた教訓」と題して、本大会の各セッションでの講演および議論を総括し、さらに、NCRP会長のTenforde氏が、本大会の成功に対し、講演者を始めとした参加者および関係者に感謝の意を表し、本大会は閉会しました(写真6)。

5. 所感

筆者がNCRP 会合に参加したのは今回で3回目でしたが、これまでの会合と同様、通常の学会等では感じられない格調高い雰囲気をひひしと感じました。それは、このNCRP 会合が放射線防護に関わる一大イベントとして定着し、米国を代表する多くの専門家が集結しているためかもしれません。今回の会合は、幅広い分野のリスクコミュニケーションが主テーマであったため、放射線の分野以外からも多くの専門家が講師あるいは聴衆として参加していました。放射線防護を取り巻く諸問題を解決するためには、放射線の専門家だけで議論することには限界があり、放射線以外の他分野の専門家やメディア、一般公衆との対話を通して学ぶことが多く残されていることを改めて実感いたしました。

今回の会合参加を通し印象的だったのは、前述したように、質疑応答のために専用のブログを立ち上げ、フロアから即座に質問を寄せることが出来るような仕組みを整えていたことです。この仕組みは、パソコンを会場に持ち込んでいる人には好評だったようです。しかし、パソコンやインターネットを経由した議論が便利な一方、生の声で熱い意見を交わすこれまでの議論の様式がすたるとはならないでしょう。

6. おわりに

放射線や原子力の利用を取り巻く様々な状況における意思決定に関わるステークホルダーとしては、放射線や原子力の利用者、事業者、規制当局、マスメディアなど幅広い人々や団体を含んでいます。特に、最近利用が急速に拡大している社会メディアが有効なリスクコミュニケーションのツールとして役立っているようです。

しかしながら、診断用放射線などに関連した低線量放射線被ばくが健康に与えるリスクについては、他の生活習慣等の因子による健康リスクに比べれば大きくないものの、現代の科学から明らかにされていることは限られています。このような状況においては、その事実をステークホルダーにいかにも正しく伝えるかの責任が専門家に問われてきます。

リスクコミュニケーションが意思決定に果たす役割は今後も引き続き重要で、その際は、説明責任に加え、透明性、公開性が専門家に問われてきます。特に低線量放射線被ばくによる健康リスクについては不確かさが大きく、不明な点が残されている事実を正しく伝え、理解を得ることが、放射線防護に関わる意思決定のために有用であると考えられます。



写真6: Tenforde会長による閉会の挨拶

連載/研究のあゆみ

私の研究遍歴

放射線防護研究センター
生体影響機構研究グループ
発がん修飾因子研究チーム 専門業務員
辻 秀雄



辻 秀雄 (Hideo Tsuji)

はじめに

30年はあっという間に過ぎたように思います。3月19日に生体影響機構研究グループの皆様へ「退職のお祝い会」(写真2)を開いていただき、その時のご挨拶に手を加え、本誌に掲載していただくことになりました。下手の横好きですが、私の趣味は囲碁とサイクリングです。サイクリングは10年前から始めました。皆様から新しい自転車を「お祝い」でいただき、早速サイクリングに出かけています。ご存知の方もおられると思いますが、花見川沿いにサイクリングコースがあり、海岸から西印旛沼を経て、北印旛沼から利根川までのびています。自宅から西印旛沼の風車のある公園までが約2時間、利根川までだとその倍の

時間がかかります。花見をしながら走るのとはとても気持ち良く、爽快感はたまりません。日頃の疲れも忘れ、開放感に包まれます。少しスピードをあげると自分も風になります。さて、私の30年の研究遍歴を肩の凝らない読み物としてまとめました。

高校での生物学者に対するあこがれ

そもそも私が研究者に憧れたのは、高校の生物の授業で先生が植物(稲)の品種改良の楽しい話をしていた時だと思います。「葉緑体を持たない稲の白子を圃場でみつけ、新発見と大喜びしたが、それは地下茎で普通の稲と繋がっていて、残念だった。交雑や放射線をかけて新しい品種を作った。世に出て、

食物となるのを望んでいる。」との話に非常に興味を持ち、自分も世の中に無い only one の植物を作りたい、という強いあこがれを持ちました。「三つ子の魂100まで」で、今もそのあこがれで仕事をしているように思います。品種改良をしている大学は千葉大学の園芸学部と聞き、そこに行きたかったのですが、家庭の事情で先生に紹介してもらった地元大学の同じような研究をしている生物学科に入りました。

大学での研究

染色体講座に入り、それ以降、染色体の構造と機能の研究に専念するようになりました。古い奴だと皆様お思いでしょうが、今もやっていることはほとんど変わりません。「たかさぶろう」というキク科の植物があります。この植物ははじめじめしたところに育ちますが、クロマチンが核内でも染色体の形をしていてもヘテロクロマチン(異質染色質;凝縮しており、遺伝子の数は少ない)とユウクロマチン(真正染色質;ほどけた染色質で遺伝子の数は多いと言われている)の区別がはっきりした植物です。種子が発芽して暫くして根にトリチウムチミジンを取り込ませて両者のクロマチンの複製時期を染色体レベルで研究

しました。当時、ヘテロクロマチンはDNA合成期の後半で複製するとの知見がありましたが、それと同じ結果が得られました。研究の過程で、分裂した娘細胞に古いDNAと新しく複製されたDNAが別々に分離する現象を見つけました。今で言うDNAの保存的分配です。これは既に報告されていましたが、時々古いDNAで構成される細胞に新しいDNAが混じることも見いだしました。当時文献を調べると、J.H. Taylor(写真1)と彼の共同研究者が1957年と58年に染色体の半保存的複製と同時に姉妹染色分体交換を世界で初めて発見していました。この新旧のDNAの混在は姉妹染色分体交換によるものと解釈されます。前半の15年間は姉妹染色分体交換の仕事をしてきた訳ですが、この現象を発見したTaylorを私は非常に尊敬しています。

大塚製薬の3年間

染色体講座の田中隆荘先生は博士課程に進学するよう進めてくださったのですが、新しい世界に飛び込みたくてオロナミンCで有名な大塚製薬に就職しました。大塚製薬では新薬の遺伝毒性を検査する仕事を行いました。徳島の片田舎にあった大塚製薬は会社



写真1:1983年12月にブルックヘブン国立研究所で姉妹染色分体交換の国際シンポジウムが開かれた。写真はシンポジウムの委員と基調講演者。前列右端がJ. H. Taylor博士、その隣が共同研究者のW. L. Hughes博士、後列右端が留学先のS. A. Latt博士。シンポジウムに参加し、憧れのTaylor博士にお会いできた。



写真2:生体影響機構研究グループでの定年退職の会の集合写真。仲間に囲まれ、楽しい会であった。

内に空き地が多く、春にはヒバリが鳴くのどかな土地でした。多くの女性が徳島近辺の大学から就職しており、彼女達との清らかな交流もあって大変楽しい3年間でした。染色体異常を使って遺伝毒性を調べるのですが、私は植物出身で、マウスを使って染色体異常を調べることがなかったため、半年間国立遺伝学研究所に研修に行きました。

遺伝研での研修

細胞遺伝部で研修しました。当時部長は吉田俊秀先生、室長が森脇和郎先生、主任研究員が加藤旌夫先生、研究員が今井弘民先生でした。その時、加藤先生から姉妹染色分体交換の方法を学びました。培養細胞(チャイニーズハムスターのDon細胞)に2回の細胞分裂の間チミジンの類似物質である5-bromodeoxyuridine (BrdU)を取り込ませ、染色体標本を作ります。アクリジンオレンジという蛍光色素で染めて、蛍光顕微鏡で見ていると徐々に分染されてきて、初めて見た時はあまりの美しさに驚きました。一方の染色分体が明るい黄橙色に、もう片方の染色分体が暗い橙色に分染されるのです。姉妹染色分体交換が起きるとその分染パターンが入れ替わります。加藤先生は北海道大学染色体研出身で、佐々木正夫先生と双壁と言われ、とても魅力的な先生でした。お一人で仕事をされている時、よく口笛を吹いておられました。友人はだして結婚前はその口笛に若い女性はうっとりしていたとある先生から聞いたことがあります。論文を書かれる時、暫くタバコをくゆらせていたと思ったら突然ぱりぱりと手打ちタイプを打っておられる、その早さはまさに機関銃のようでした。先生はNatureやJ. Natl. Cancer Inst.等にたくさん著名な論文を発表しておられます。よく森脇先生とお二人で土曜の午後2-3時間discussionをしておられて、一緒にその話を聞かせていただきました。問題の把握の深さ、実験方法の吟味、まとめ方等実験をやる前からその方向が極めてはっきりしていたのを思い出します。いかに研究が魅力にあふれた仕事であるか、染色体研究の核心的問題は何かをお教えいただき、本質に迫る研究の大事さを学びました。残念ながら先生は私が研修に行った4年後に亡くなりました。この遺伝研での半年が私の研究の方向を決めた決定的な時期だったと思います。

大塚製薬に戻り、密かに姉妹染色分体交換の研究を行いました。培養細胞を3回の細胞分裂の間BrdUで処理すると染色分体は濃く染まる染色分体、中程度

に染まる染色分体、薄く染まる染色分体に分染され、半分の染色体は濃い染色分体と中程度の染色分体とで構成され、残りの半分の染色体は中程度の染色分体と薄い染色分体とで構成される現象を見つけました(図1a)。早速加藤先生に相談に行きましたら、先生は即座にBrdUの取り込み量が細胞周期によって異なることを看破されました。この3段分染法(図2)を用いると、それぞれの細胞周期で起きた姉妹染色分体交換の頻度を別々に調べることが出来ます。

研究がやりたくて、加藤先生や森脇先生にお頼みして、懇意だった当時の放医研遺伝研究部部長の中井斌先生を紹介していただき、こちらに来ることが出来ました。

放医研遺伝研究部

遺伝研究部に所属して最初に行った仕事は、戸張巖夫先生の指導を受けてショウジョウバエで姉妹染色分体交換を調べることでした(図1b)。当時BoydとかCarpenterなどのショウジョウバエ研究の大御所が減数分裂の組換え欠損体や突然変異原感受性のmutantをたくさん取っていて、その遺伝解析をしていました。mei 9とかmei 41とかmus(mutagen-sensitive mutant)などです。私もショウジョウバエを突然変異原のMMSで処理して、MMS-sensitive mutantを作ったのを思い出します。姉妹染色分体交換の方法は3令幼虫をBrdUが入った餌で飼い、神経節の染色体標本を作って調べます。方法は簡単ですが、ショウジョウバエのin vivoで姉妹染色分体交換の検出方法を初めて作ったと喜んでいたら、同じ研究をやっている研究者が論文を先を越されてしまいました。当時、姉妹染色分体交換はin vivoで自然に(BrdUの効果ではなく)起きるのが問題になっていました。BrdUの処理濃度を変えてin vivoと器官培養で濃度効果関係を調べて、姉妹染色分体交換は自然に起きる現象であることを見つけました。ショウジョウバエは6本の常染色体と2本の性染色体XYで構成され、そのDNA量はマウスの1/10量です。ゲノム量に比例して姉妹染色分体交換は起きることが判りました。ショウジョウバエは交雑が出来ないと研究が出来ず、専門家ではない私は限界を感じて3年間であきらめてしまいました。今振り返ってみると、ショウジョウバエは遺伝学だけでなく細胞遺伝学にとっても宝の山で、何故それに気がつかなかったのかと悔やまれます。あきらめないでやっていたら染色体研究はずいぶん進んだだろうと思います。

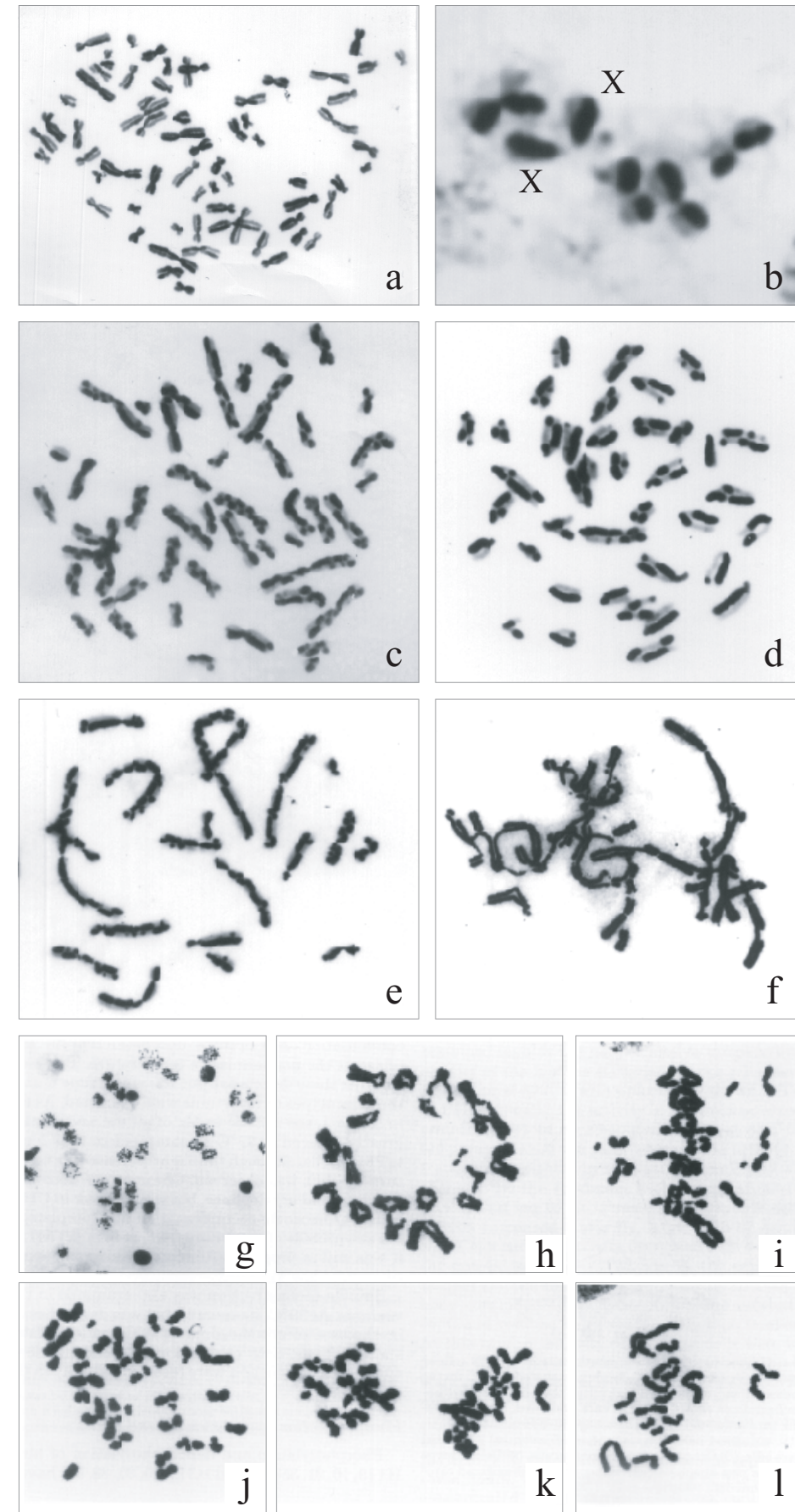


図1: (a) 3段分染されたHeLa染色体。BrdUで3細胞周期処理。図2に示されるように、最初の細胞周期のDNA合成期(S)でのBrdUの取り込み量が次の周期での取り込み量より多いと染色体は3段に分染される。(b) キロショウジョウバエの姉妹染色分体の分染。雌(XX)の3令幼虫を2細胞周期BrdUで処理。この写真では姉妹染色分体交換は起きていない。(c) Bloom症候群の細胞の多発性姉妹染色分体交換。(d) aphidicolin耐性mutant AC12細胞。多くの姉妹染色分体交換が起きるmutant。(e) 温度感受性で、姉妹染色分体交換を好発するmutant。(f) 温度感受性で、染色体異常を好発するmutant。多くの染色分体型のギャップ、切断、交換が起きている。(g-l) 39度で細胞分裂の分裂期の終了が遅延するmutant tsTM13細胞。分裂期に細胞は集積し(g)、染色体の分配は遅延し(h-j)、染色体の分配が終了して2つの娘細胞に分かれた後も染色体の脱凝縮は起こらない(k, l)。

培養細胞の mutant やヒトの遺伝性疾患の血球細胞を使って、染色体の研究に入りました。ヒト遺伝性疾患 Bloom 症候群は高発がん性で、今では RecQ 遺伝子の突然変異であることが判っています。Bloom 症候群の細胞遺伝学的特徴は姉妹染色分体交換 (図 1c) や相同染色体間の染色分体交換 (その結果、4 放射状染色分体交換ができる。健常人ではほとんど起きない。) を良く起こすことです。当時、Bloom 症候群の高発性姉妹染色分体交換は自然に起きたものか、あるいは処理に使う BrdU の作用に依るのかが論争になっていました。もし姉妹染色分体交換が BrdU によって誘発されたものならば、取り込み量の違う細胞周期ごとの頻度は異なるはずですし、自然に起きたものならばそれらの頻度は取り込み量が違って同じはずです。千葉大学小児科の児島孝之先生と共同研究で日本の姉妹の患者さんの末梢血を BrdU の入った培養液で 3 細胞周期処理し、染色体を 3 段分染し、細胞周期ごとの姉妹染色分体交換の頻度を調べました。その結果、DNA への BrdU の取り込み量が異なっても、細胞周期ごとの頻度は変わりません

でした。Bloom 症候群の姉妹染色分体交換は DNA に取り込まれた BrdU の効果によってではなく、自然に起きた現象であることをこの結果は示しています。BrdU を使っている以上、その効果を無視することは出来ません。そこで、原子力留学制度でポストンのハーバード大学の小児病院におられた姉妹染色分体交換の専門家である S.A. Latt 教授 (写真 1) の元に留学し、蛍光抗体法を使って Bloom 症候群の姉妹染色分体交換を調べました。BrdU で 1 細胞周期処理した後、BrdU を除いてもう 1 回細胞分裂させ、染色体を蛍光のついた BrdU 抗体で染色する方法です。この方法は通常のギムザ染色の 10 倍の感度で姉妹染色分体を分染することが出来ます。その結果、BrdU の処理濃度を通常の染色の限度濃度の 1/10 に減らしても、姉妹染色分体交換は高頻度で起きていました。このように、調べられる BrdU の限界濃度を用いても高頻度に姉妹染色分体交換は起きていることから、Bloom 症候群の高発性姉妹染色分体交換は自然に起きている現象と結論しました。

さらに培養細胞を使って染色体研究を続けました。

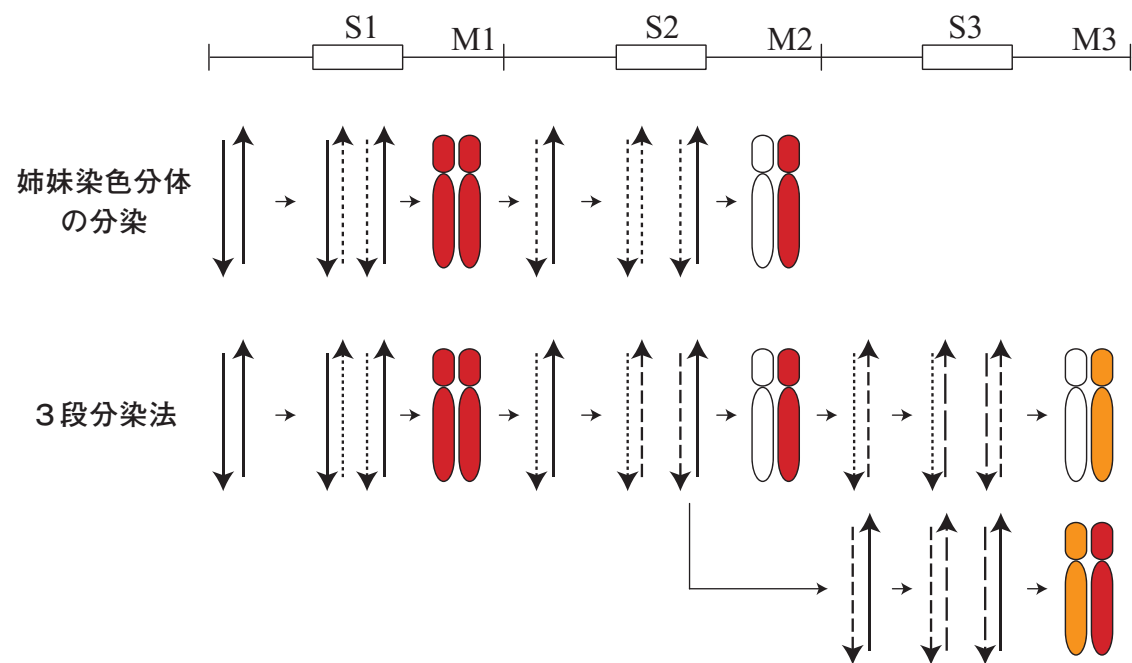


図2: 姉妹染色分体の分染法。上の図。2回の細胞周期をBrdUで処理すると、2回目の分裂期(M2)の染色体はDNA2本鎖ともにBrdUで置換された染色分体と1本鎖のみ置換された染色分体で構成される。染色体をHoechst 33258という蛍光色素で染め、65度でBlack lightに10分程度あてた後ギムザ染色すると、BrdUの取り込み量の差異により染色体を濃淡に分染することが出来る。下図。3段分染法。最初の細胞周期と次の細胞周期でBrdUの取り込み量が異なると、3回目の細胞周期で染色体は3段に分染される。この図ではBrdUの置換率がS1>S2の場合を示している。

当時、佐藤弘毅先生がX線高感受性 mutant をマウスのL5178Y細胞から取っておられて、塩見忠博さんや稲葉浩子さんもUV感受性 mutant やMMC感受性 mutant を取っておられました。そこで、佐藤先生がお取りになった放射線感受性のM10細胞やUV感受性のQ31細胞等を用いて染色体不安定性を調べました。その結果、姉妹染色分体交換に複数の遺伝子が関与すること、それぞれの mutant の変異原誘発染色体異常や姉妹染色分体交換の感受性はそれらの生存率感受性に対応することを見つけました。この実験は私の目を開かせました。私の関心事は姉妹染色分体交換の機構を調べることであったのですが、もしかするとこのような mutant をたくさん取れば、姉妹染色分体交換を高頻度で起こす、あるいは全く起こさない mutant が取れるのではないかと思ったのです。初めに手がけたのは姉妹染色分体交換とDNA複製には密接な関係があるとの加藤先生の論文にヒントを得て、DNA polymerase α の阻害剤 aphidicolin 耐性の mutant をたくさん取って、すべての mutant の姉妹染色分体交換を調べました。その結果、2つの mutant が姉妹染色分体交換を親株のほぼ5倍の頻度で起こすことを見つけました (図 1d)。まさに Bloom 症候群の細胞のような性質を持った mutant です。この mutant は何故姉妹染色分体交換を起こしやすいのかを調べるにはその原因遺伝子を特定することが重要ですが、取った mutant はL5178Y細胞由来で、残念ながらL5178Y細胞はDNAの取り込みが悪く、遺伝子解析にはむかない細胞でした。そこで、外来DNAによる形質転換率が良いと言われていたチャイニーズハムスターのCHO細胞を突然変異原(MNNG)で処理し、千葉大学教育学部修士課程の学生だった松戸康さんと一緒に温度感受性(ts) mutant を取りました。MNNG処理した細胞を薄く寒天培地に撒き、コロニーが出来たらそれを2枚の寒天培地の同じ位置に楊枝で植え、片方のシャーレを39度で培養し、死滅するコロニーをts mutant とします。この mutant は34度では正常に増殖しますが、39度で培養すると細胞分裂が細胞周期のいろいろな時期(G1、S、G2、M期)で止まってしまう mutant です。ポリエチレングリコールで細胞融合を起こし、互いの変異の相補性を調べ、13の相補性群(それぞれの原因遺伝子は異なる)に分類しました。それらの染色体不安定性を調べますと(図 1e と f)、染色体異常を起こす mutant、姉妹染色分体交換を起こす mutant、両方を起こす mutant、染色体不安定性を示さない mutant が取れ

ました。染色体不安定性を示すほとんどの mutant では39度で細胞分裂がS期に止まり、DNA合成が低下することから、染色体不安定性はDNA複製と関連して生じる現象と考えられました。染色体不安定性の原因遺伝子は何でしょうか。遺伝子を特定するため、姉妹染色分体交換をたくさん起こすtsTM4細胞を選び、リン酸カルシウム沈殿法でヒトゲノムDNAを細胞に取り込ませ、相補する遺伝子を回収しました。放医研化学部から遺伝研究部に移って来られた三田和英さんと一緒に2年を費やし原因遺伝子を分離すると、それはRNA polymerase II largest subunit 遺伝子でした。この遺伝子はmRNA合成酵素なので、39度では転写の異常によりDNA複製の異常が生じ、それが姉妹染色分体交換を誘発すると思われる。これらの mutant は染色体構造の保持に複製等のDNA代謝がどう関わっているかを研究するのに良い材料です。その後は菅谷公彦さんが精力的に仕事をされて、tsTM4のRNA polymerase II largest subunit 遺伝子に突然変異があること、別の染色体不安定性 mutant のtsTM18の原因遺伝子がSmu1遺伝子であることなどを見つけておられます。

姉妹染色分体交換の機構を調べるには、それを起こさない mutant を取るのが決定的です。選択的にそのような mutant を取る方法が見つからず、変異原で処理した細胞を片っ端から調べましたが、結局取れませんでした。そのうち、京都大学の武田俊一先生と園田英一郎先生がニワトリのDT-40細胞を使ってRad51遺伝子等の相同組換えの mutant をたくさん取られました。佐々木正夫先生が調べられたところ、それらの mutant は姉妹染色分体交換をあまり起こしませんでした。現在では、姉妹染色分体交換はRad51等の遺伝子が関わる相同組換え修復そのものであると考えられています。

もう一つ、tsTM13という染色体不安定性を示し、細胞分裂が分裂期(M期)で停止する mutant があります。この mutant は39度で培養するとM期の細胞が30時間後には80% (図 1g) になる mutant で、染色体分配(図 1h-j)、染色体脱凝縮(図 1kとl)、紡錘体の消失が遅延します。これらの遅延のために染色体はなかなか両極に分配されず、2つの娘細胞に分裂した後も染色体構造はそのまま(図 1l)、紡錘体構造もそのまま維持される不思議な mutant です。通常染色体はM期で凝縮して染色体構造をとり、分裂期終期で娘細胞に分かれた後脱凝縮して核になります。ですから、この mutant は染色体の分配終了に必要

な一連の過程が欠損していると考えられます。細胞がM期に入る時、ヒストンH1やH3のリン酸化が促進され、そのリン酸化酵素cdc2 kinaseの活性が上がります。逆にM期が終了する時、cdc2 kinaseの低下によりH1やH3の脱リン酸化が起こります。tsTM13ではM期後期になってもヒストンH1やH3は高度にリン酸化されたままで、cdc2 kinaseの活性も上昇したままでした。従って、このmutantはM期の終了に伴い、cdc2 kinaseの活性を低下させる制御ネットワークに欠陥があると予想されます。いくつかの候補遺伝子はあるのですが、残念ながらまだ原因遺伝子を特定できていません。この研究は当時金沢大学におられた安田秀世先生および愛知がんセンターにおられた網代廣三先生との共同研究です。室長の堀雅明先生は郷里の徳島に帰られた高橋永一さん、千葉がんセンターにおられた村田紀先生と一緒にヒトの脆弱部位 (fragile site) の細胞遺伝学的研究をしておられました。脆弱部位があると誘発剤で処理した時、特定の染色体部位で切断が起きます。堀先生達はヒトの血液を培養し、脆弱部位を持つヒトを同定され、EB virusで形質転換されて多く

の細胞株を作っておられました。それらの細胞株を使って、その脆弱部位が組換えのホットスポットになっているかを調べました。もしホットスポットになっていれば、脆弱部位が染色体再編成の箇所になり得ることになり、その生物学的意味が増します。脆弱部位は姉妹染色分体交換のホットスポットでした。脆弱部位は3塩基の繰り返し配列で構成されています。この繰り返し配列はヒトのハンチントン舞踏病等の遺伝性疾患の原因でもあり、ヒトの白血病のAMLに認められる染色体逆位の切断点でもあります。このような繰り返し配列の染色体再編成に対する役割を調べるため、当時京都大学におられた伊藤嘉明先生から熊本大学の麻生範雄先生をご紹介いただき、麻生先生からAMLのDNAをいただき、その再編成の仕方をDNA配列レベルで調べました。その結果を学会報告しましたが、まとめきれず、麻生先生には大変申し訳ないことをしました。共同研究の責任の取りようは結果をまとめるということですから、研究者にあるまじき行為をしたことを深く反省しています。

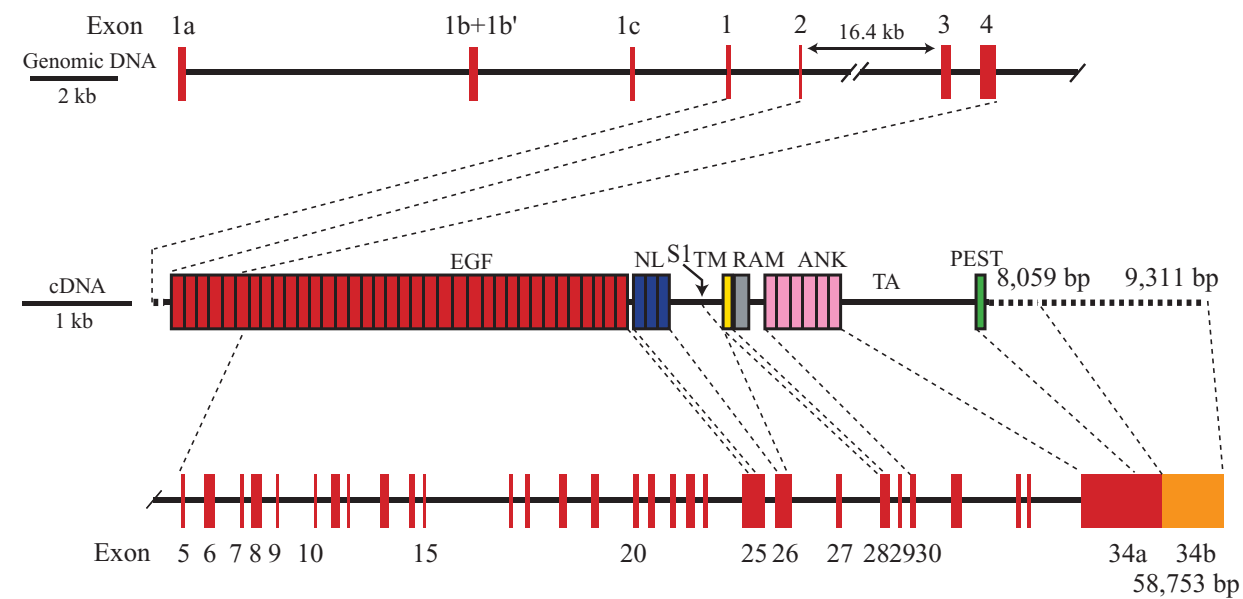


図3: がん遺伝子Notch1の遺伝子構造。Notch1タンパク質は膜貫通リセプターで細胞外にEGF様配列の36回繰り返し領域、NL (Notch, Lin) 領域、切断箇所のS1部位がある。膜貫通部位(TM)の内側にはRAMドメイン、アンキリン(ANK)配列の繰り返し6回、トランスアクティベーション(TA)ドメイン、PESTドメインがある。タンパク質はS1で切れて、切れた箇所に対合したheterodimerとして膜上に存在する。リガンドが結合すると膜貫通部位にある2つの切断箇所でも切れて、細胞内ドメインは離れ、核に移行し、転写因子として働く。ゲノム構造を調べると、エクソン1の上流に3つのエクソンが存在し、エクソン1aとエクソン3の間でalternative splicingが起こる。これらのエクソンを合わせて、37個のエクソンが59kbに渡って存在する。最後のエクソン34は終結点を少なくとも2つ持つ。エクソン1から主に転写されるが、エクソン1aからの転写も認められる。胸腺リンパ腫におけるNotch1遺伝子の変異はエクソン1aからエクソン3にかけて、膜貫通部位の5'側のS1部位の両側、およびPESTドメインを含む3つの領域にある。突然変異もS1の両側とPESTドメインに多く認められる。しかし、PESTドメインを除く細胞内ドメインには全く変異は見られない。その理由はその領域に変異があると転写因子の機能を失うためと考えられる。

発がん研究

ts mutantの仕事を取り出し、放射線発がんの専門家の萩生俊昭先生に誘われて、発がんグループに移動しました。門外漢の私にとってがんはとても手強い相手でした。私のテーマは胸腺リンパ腫の発生に関与するがん関連遺伝子を特定し、その変異を明らかにすることでした。DNAやmRNAのPCRを使い色々やってみました。最初の3年間はデータが出ず、気持ちが塞いでいました。気を取り直して、今までヒトのT細胞リンパ腫でがん遺伝子として働いている数種の候補遺伝子のサザンハイブリダイゼーション(ゲノムDNAを制限酵素で切断した後、電気泳動で分離し、それをナイロンフィルターに移して³²Pでラベルした遺伝子プローブを結合させ、変異を探す方法)を行い、Notch1遺伝子が多くの胸腺リンパ腫で変異していることを見つけました。マウスのNotch1遺伝子の遺伝子構造(図3)を決定したところ、エクソン1の上流に新たにエクソン1a、1b+1b'、1cの3つのエクソンがあり、エクソン1aからエクソン3の間でalternative splicingが起きることを見つけました。Notch1タンパク質は膜にあるリセプターで、リガンドが膜外ドメインに結合すると膜内ドメインが核に移行し、転写因子として働きます。Notch1ががん遺伝子である理由は、膜内ドメインの転写活性が高まって下流の遺伝子の産生を高めることです。胸腺リ

ンパ腫の変異はエクソン1を含む5'側、膜貫通部位の5'側、3'末端にありました。それらの変異により膜内Notch1タンパク質がたくさん作られ、転写活性が高まっていることから、これらの変異はNotch1遺伝子をがん遺伝子に変化させるのに働いていると予想されました。変異はほとんどが遺伝子内の欠失です。その欠失の切断箇所にはT細胞受容体のV(D)J組換えの際、Rag1/Rag2タンパク質が認識して切断する組換え信号配列(図4)がありました。すなわち、欠失はV(D)J組換えで起きていると考えられます。その他の変異機構として短い相同配列の対合による欠失や、レトロトランスポゾンのintracisternal A particleやmurine leukemia virusの挿入などがありました。Notch1遺伝子の代表的な変異機構であるV(D)J組換えが、T細胞受容体の再編成に関与するV(D)J組換え機構と同じものかどうかを、scidマウスやRag2^{-/-}マウスで調べると、V(D)J組換え頻度が低いscidマウスではNotch1遺伝子におけるV(D)J組換え頻度も低く、V(D)J組換えが全く起こらないRag2^{-/-}マウスではNotch1遺伝子のV(D)J組換えも全く起こりません。従って、V(D)J組換えと同一の機構でNotch1遺伝子に変異していると考えられます。これらの研究は動物実験を精力的にやられた同じチームの石井洋子さん、同じチーム員であった鶴飼英樹さん(現理化研)、勝部孝則さん(現生体影響機

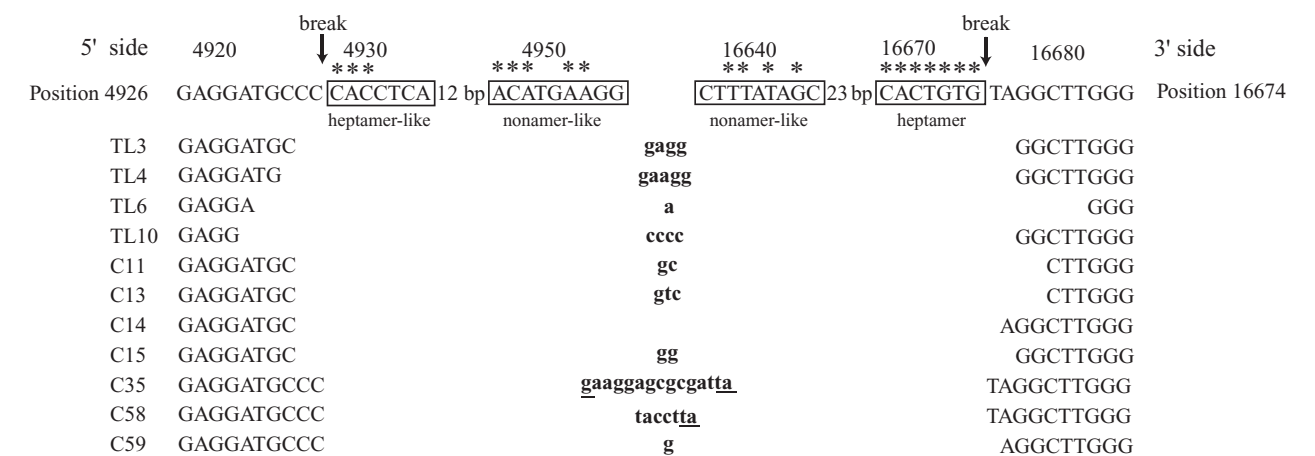


図4: Notch1遺伝子の5'側には変異のホットスポットがある。5'側の欠失の切断点の塩基配列を調べると、4926(エクソン1aの最初の塩基を1とする)と16674の位置に、V(D)J組換えの時Rag1/Rag2複合タンパク質が認識する組換え信号配列が存在する。その典型的配列はCACAGTG+12bpスペイサー(あるいは23bpスペイサー)+ACAAAACCである。それらの位置で切断された末端が結合し、欠失が生じる。太字は挿入された塩基配列。このような欠失が起きると、細胞内ドメインのみを持つ転写産物が多く産生される。

構研究グループ修復チーム)、萩生俊昭先生、そして、退職なさった相沢志郎さんとの協同研究です。

胸腺リンパ腫はどのような経路を使って発生するのでしょうか。当時、2つの経路が動物実験で確認されていました。scid マウスは胸腺リンパ腫を好発します。しかし、*Rag2* 遺伝子変異との二重変異にすると、全くリンパ腫を発生しなくなることから、scid マウスのリンパ腫は *Rag2* 遺伝子の作用、すなわち V(D)J 組換え作用により発生すると考えられていました。他方、ヒトの末梢血管拡張症で有名な *Atm* 遺伝子の欠損マウス *Atm*^{-/-} では *Rag2* 遺伝子との二重変異にすると、胸腺リンパ腫の発生頻度は半減します。すなわち、*Atm*^{-/-} マウスでは V(D)J 組み換えが働く経路と働かない経路の2つの経路を使ってリンパ腫が発生します。*p53* 変異マウスでは *Rag2* 遺伝子に関係なくリンパ腫は発生します。このような *Rag* 遺伝子依存性の背景にリンパ腫の発生に関与するがん関連遺伝子の変異様式が関係していると推測し、scid *Rag2*^{-/-} マウスや、古瀬健さん、野田攸子さん、巽絃一先生がお作りになった C57BL/6 背景の *Atm*^{-/-} マウスから *Atm*^{-/-} *Rag2*^{-/-} マウスを作り、それらの放射線誘発胸腺リンパ腫の発生頻度を石井さんが調べ、私は発生したリンパ腫の *Notch1* 遺伝子の変異様式を調べました。*Atm*^{-/-} *Rag2*^{-/-} マウスでは

Atm^{-/-} マウスの半分のリンパ腫しか発生せず、既報の結果と一致しました。しかし、scid マウスにおいては既知の結果に反して、二重変異にしてもほとんど同じ頻度でリンパ腫は発生しました。従って、*Atm*^{-/-} マウスではリンパ腫は2つの経路で発生するが、scid マウスでは主に *Rag2* 遺伝子に依存しない経路で発生すると考えられました(図5)。*Notch1* 遺伝子の変異様式はこれらのリンパ腫の発生頻度に対応していました。*Atm*^{-/-} マウスでは *Notch1* 遺伝子は V(D)J 組換えとそれ以外の変異機構で変異していましたが、*Atm*^{-/-} *Rag2*^{-/-} マウスではそれ以外の変異機構のみを使って変異していました。そのため、*Notch1* 遺伝子の変異頻度は低下し、二重変異マウスではリンパ腫の発生頻度が低くなると考えられます。scid マウスは V(D)J 組換えが不全で、それ以外の機構で *Notch1* 遺伝子は変異していましたが、*scid Rag1*^{-/-} 二重変異マウスでは V(D)J 組み換えによる変異は無くなりますが、V(D)J 組み換えによる変異は元々少ない訳ですから、scid マウスは *Rag2* 遺伝子非依存的にリンパ腫が発生するとの動物実験の結果を *Notch1* 遺伝子の変異様式は支持します。このように、がん関連遺伝子の変異様式はリンパ腫の発生経路の分子的基盤になっているのです(図5)。この研究により、胸腺リンパ腫の発生経路は少なくとも2つあることが確認さ

れ、それらの経路とがん関連遺伝子の変異機構との間に密接な関係があることが判りました。

この研究に付随して、*Rag2*^{-/-} マウスは胸腺リンパ腫を発生しやすいことを石井洋子さんが見つけました。*Rag2*^{-/-} マウスは *Rag2* 遺伝子を使ったリンパ腫の発生経路がないため、野生系統よりリンパ腫を起しにくいはずですが、この矛盾の原因は何でしょうか。それは、これらのリンパ腫発生経路とは違った経路があると考えれば説明できます。それではその経路は何でしょうか。*Rag2*^{-/-} マウスでは V(D)J 組換えが起きないため、ある時期 (CD4-CD8-) で細胞分化が止まり、それ以降の細胞増殖ができません。そのため、胸腺の細胞数は少なくなっています。放射線による胸腺リンパ腫の発生は胸腺の細胞の枯渇と関係しているとの知見があります。scid マウスでも V(D)J 組換えが起きにくいので細胞数は減りますし、*Atm*^{-/-} マウスも *Atm* 遺伝子が V(D)J 組換えを調節する遺伝子なので細胞数は少なめです。これらのマウスは自然に胸腺リンパ腫を好発します。このように見ると、枯渇を作る条件がリンパ腫を発生させると思われてきます。

上記と関連して、最後の4年間に行った仕事は放射線誘発非標的発がんです。放射線発がんは標的細胞にできた放射線誘発損傷により発がんすると考えられていて、これを標的発がんと言います。他方、当研究所におられた佐渡敏彦先生や武藤正弘先生が証明されたように、放射線発がんは放射線誘発体内環境変化によっても起こります。例えば、照射したマウスに非照射の胸腺を皮下に移植すると、移植した胸腺から胸腺リンパ腫が発生しますが、非照射のマウスに植えたのでは発生しません。これを非標的発がんと呼びます。石井洋子さんが動物実験を行い、非標的発がんの再確認、放射線感受性の scid マウスでは低線量照射で非標的発がんが起きること、骨髄移植で非標的発がんは抑えられること、非標的発がんの過程で前がん細胞ができることを見つけました。他方、全身照射により数週間後から活性酸素が産生され、胸腺細胞は染色体不安定性等の異常を数週間後より遅延して起こすことを見つけました。この非標的発がんは細胞の枯渇と関係しているようです。非標的発がんの機構を調べることは興味ある課題です。我々が行った一連の研究の詳細は規制科学グループのポータルサイトに掲載されていますので、興味をお持ちの方はそちらをご覧ください。

終わりに

放医研の最初の15年間は放射線の仕事に触れていませんが、佐藤弘毅先生がお取りになった放射線感受性の M10 細胞の染色体感受性を高橋栄一さんと調べました。中井斌先生の指導を受けてトリチウムの染色体異常誘発性を調べたり、佐々木正雄先生の班研究で人の B 細胞の放射線感受性に関する研究に参加させていただきました。また、上記の mutant の仕事は放射線感受性と染色体不安定性との関連を明らかにすることや、発がんの素因である染色体不安定性の機構解明にも役立っていると思います。また、後半の15年間の発がん研究を染色体の視点から行う「目」を養ってくれました。我々の行った発がん研究が放射線発がんの分子機構の解明に役立っているならばうれしかぎりです。

皆様に助けられ、お陰さまでなんとか研究を続けて来られました。振り返ってみますと、継続の大切さを改めて痛感します。研究に困難はつきものですが、あきらめずに続けていれば必ず道は開けます。研究は3つの時期に分けられるように思います。実験を始める前のアイデアを練り色々な準備をする時期、実験を行い正しい結果を出す時期、最後にそれをまとめて論文を書く時期です。その時期ごとに何度もなかなか突破できない壁にぶつかります。苦しくなりますから途中で放り出したくなります。皆様は違うかもしれませんが、私の場合は迷いと葛藤の日々でした。あきらめるにしても少なくとも5年間は続ける必要があるでしょう。皆様のご健闘を切に願いますし、また私に出来ることならば何なりと声をかけてください。出来るだけ応援させていただきます。

もう一つ、研究は個人的性格が強いですが、一人でやっていると往々にして袋小路に入ってなかなか抜け出せなくなります。批判されることは嫌なものです。どうか胸襟を開いて discussion されることをお勧めします。discussion をして、ハッとすることが私自身たくさんありましたし、後で感謝することが多かったです。もう1年、生体影響機構研究グループにお世話になります。今までと同じように仲間に入れていただいで一緒に仕事ができますよう、どうぞよろしく申し上げます。

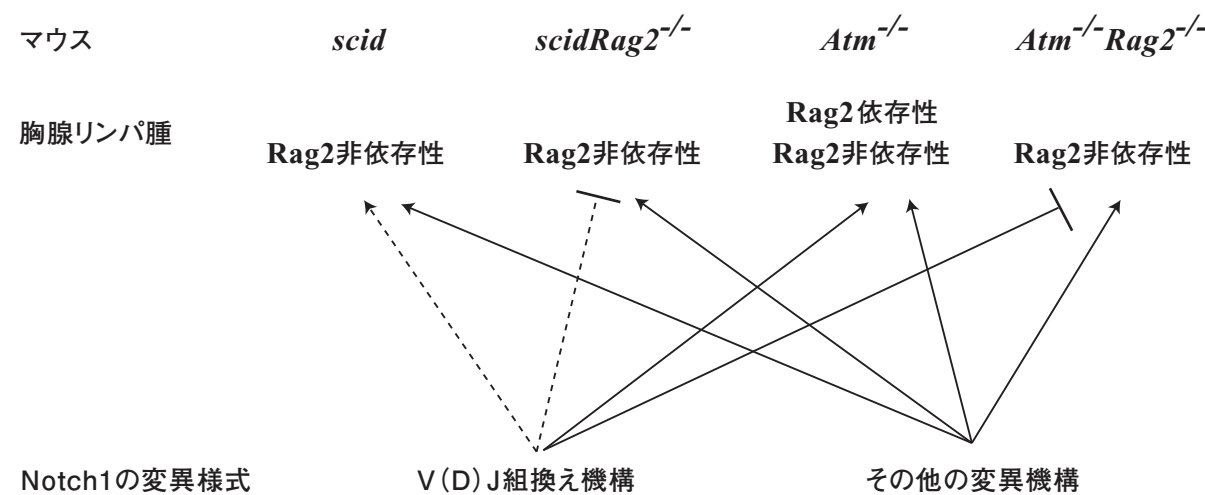


図5:scidマウスや*Atm*^{-/-}マウスの胸腺リンパ腫の発生とがん遺伝子*Notch1*の変異様式の関係。scidマウスとscid*Rag2*^{-/-}マウスの胸腺リンパ腫の発生頻度は変わらないので、scidマウスの胸腺リンパ腫は*Rag2*遺伝子が関与しない経路で発生すると考えられる。*Atm*^{-/-}マウスの胸腺リンパ腫は*Rag2*^{-/-}との二重変異にすると半減するので、*Atm*^{-/-}マウスでは*Rag2*遺伝子が働く経路と働かない経路の2つの経路により胸腺リンパ腫は発生すると考えられる。*Rag2*遺伝子をつぶしたscid*Rag2*^{-/-}マウスと同様に、scidマウスの*Notch1*遺伝子の変異は主にその他の変異機構により起こっている。*Atm*^{-/-}マウスでは*Notch1*遺伝子はV(D)J組換え機構とその他の機構を使って変異しているが、*Atm*^{-/-} *Rag2*^{-/-}マウスでは*Rag2*遺伝子が無いため、その他の機構のみを使って変異している。このように、胸腺リンパ腫の発生経路と*Notch1*遺伝子の変異機構は対応しているので、胸腺リンパ腫の発生経路はがん関連遺伝子の変異機構により説明できる。

江戸時代を生身で生きた杉浦日向子 市川龍資

NHK テレビで1995年から2004年まで続いて放映された時代劇コメディ「お江戸でござる」という番組があった。この題名を聞いて思い出される方も多であろう。この喜劇の背景は江戸時代で、一般庶民の生活を面白おかしく構成して見せたものである。それ故、舞台に出てくる人達は商家や長屋の男女、旅人、泥棒、岡っ引きなどが主体であった。思い違いによる喧嘩や借金の催促など庶民の生活そのままをおかしくつくってあった。こましゃくれた子役が出ていたのはやや気に入らなかったが、この番組の最後に、杉浦日向子さん（本名鈴木順子）という江戸庶民の人情、風俗に精通した和服姿の江戸文化研究家が招かれて、その日の劇の内容について江戸風俗に照らして誤りのある時はそれを指摘し、すべて適切だった時は誤りの無いことを告げた。また、その日のストーリーに合せて関連する江戸庶民の生き方など興味深い事柄を解説した。たとえば春のお花見にはどのようにして人々が楽しんだとか、着る物、食べ物、その他彼女の話題は豊富だった。いつも関連する絵を持ってきて見せてくれたのも良かった。残念なことに彼女は平成17年の夏に46歳という若さで夭折した。「お江戸でござる」の番組では急きょ石川英輔さんという江戸文化研究家を彼女の後継ぎにした。石川さんは江戸文化についての知識は豊富であったが、杉浦日向子さんは江戸の町に生身で生きていて、その時代の庶民と触れ合っていたような情感をただよわせていた。これが他の何びとにも真似のできない優れた特技だった。おとなしそうな可愛らしい顔をしていて遠慮勝ちに話すところも彼女の魅力を高めていた。

杉浦日向子さんの親友だった法政大学の教授の田中優子さんによれば、杉浦日向子さんはもともと漫画家の出身だそうで、彼女の漫画の全集を見ると、「そこには江戸の空や路地や土ほこりや汗まで見える」と述べている。

ほくは杉浦日向子さんの「江戸アルキ帖」という本を持っている。この本は右ページに文章、左ページに絵が描かれていて、昔の絵巻のような構成になっている。

最初のページは、「昭和四年八月四日（晴れ）綾瀬川」という題になっており、日記風に記述してある。「柳橋から猪牙（簡易水上タクシー）に乗って隅田川を北上した。千住辺でホラ貝の音がする。船頭に聞くと湯船のしらせだという。……黄昏の中、湯気が薄く立ちのぼっている。湯船だ。入って見たかったが、男ばかりなので気おくれした……。」左のページに水上の湯船（船の銭湯）が描かれている。漫画家出身だから絵は上手である。江戸の情緒がそのまま表現されている。

彼女はお酒が好きだそうで、町を歩いていて途中で昔風のそば屋を見つけると入って、そばと日本酒を注文し、そばを食べながらお銚子で少しずつ飲むそうである。おそらく彼女の近くの台には大工さんやかごやさん、そして傘張り浪人などがそばを食べているように感じながらひとときを過ごすのであろう。

彼女にもただ一度だけ結婚経験があった。しかし、わずか半年で離婚した。相手はあの有名な奇人荒俣宏だった。ほくもこの人の著書「稀書自慢 紙の極楽」という本を持っている。世界における珍しい古書を多数蒐集し、紹介している本で、これらの稀書に入っている挿し絵も多数収録している極めて興味深い本である。ノンフィクション作家の立花隆が述べているところによると、荒俣宏の生活は、本を漁るか、本を読むか、本を書くかで占められており、ほとんどの時間平凡社の内の一角にある彼の職場で、山と積まれた珍書、稀書、豪華本に埋れて本を読むか、原稿書きをしている。寝るのはほとんどその辺のソファの上という生活をしている「書狂」だそうである。「稀書自慢 紙の極楽」をほくは大層気に入っている。本人は極楽生活をしているに違いないが、それに対して結婚相手はたまったものではない。杉浦日向子さんは不運なめぐり合わせだったのである。彼女はあまりにも可哀そうである。彼女は今は天国で江戸の街を楽しんでいることと思われる。

ICHIKAWA RYUSHI（元放医研科学研究官）

編集後記

読者の皆さん、今日は。いつもご支援を頂き、ありがとうございます。“放射線科学”6月号をお届けします。新緑の中をさわやかな風が吹き抜ける頃になり、所内の木々なども生き生きとして美しい緑になっています。当所の周辺地域などでは、緑地が徐々に減り緑は貴重になっていますが、通勤途中などで見かける路肩の雑草も緑の一つと考えれば安らぎを感じることができるように思います。

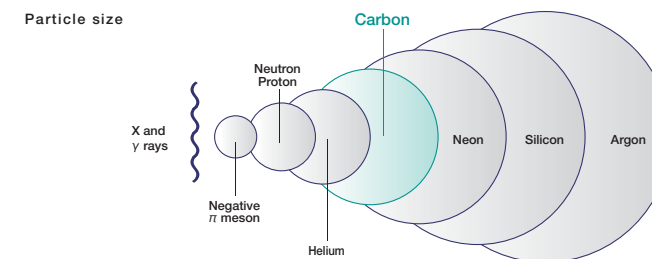
本6月号は、まず、アジアの9カ国が参加しマレーシアで開催された“アジア原子力協力フォーラム（FNCA）の放射線腫瘍学ワークショップ”会合について紹介しました。本会合は放射線の医学利用プロジェクトとして、アジア地域に高発のがんについて放射線治療手順（プロトコル）の確立のための取組を通して、アジアの人々の医療と福祉に貢献するために開かれましたが、当所のがん治療の取組にとっても重要な内容になっています。2つ目に、米国の放射線防護測定審議会（NCRP）が開催した第46回年次会合について紹介しました。意志決定のための放射線の便益とリスクのコミュニケーションをテーマとして開催され、放射線防護の視点から興味ある報告です。3つ目に、当所で長年進められた研究者の成果につき、温故知新として皆さんに紹介する連載記事です。本連載に関連した最近の掲載記事は09年8月号或いは07年11月号などがありますが、今後とも当所で得られた貴重な研究成果を随時紹介していきたく思います。（OM）



温室の前のわずかな緑地に自生し、開花したドクダミ

次号予告

特集 放射線生命科学に関する放医研国際シンポジウム
NIRS International Symposium on Radiation Life Sciences



《編集委員会》

委員長……酒井 一夫

委員……白川 芳幸 内堀 幸夫 高田 真志 玉手 和彦 金澤 光隆 小橋 元 長谷川 純崇
菊池 達矢 神田 玲子 石井 伸昌 立崎 英夫 鈴木 敏和 杉森 裕樹

事務局……岡本 正則

放射線科学 Radiological Sciences
Vol.53 No.06
2010

第53巻 第06号

2010年6月25日発行

《Editing and Publication 編集・発行》

National Institute of Radiological Sciences
Anagawa 4-9-1, Inage-ku, Chiba, Japan 263-8555
tel: +81-43-206-3026 fax: +81-43-206-4062 e-mail: info@nirs.go.jp
URL: http://www.nirs.go.jp/info/report/rs-sci/index.shtml
Copyright© 2010 National Institute of Radiological Sciences

独立行政法人 放射線医学総合研究所
〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4-9-1
電話 043(206) 3026 Fax.043(206) 4062 Eメール info@nirs.go.jp
本誌 URL: http://www.nirs.go.jp/info/report/rs-sci/index.shtml
(禁無断転載)



<http://www.nirs.go.jp>

