

JAEA-Review 2021-028 DOI:10.11484/jaea-review-2021-028

ラドンを代表としたアルファ核種の吸入による 内部被ばくの横断的生体影響評価 (委託研究)

- 令和2年度 英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業-

Interdisciplinary Evaluation of Biological Effect of Internal Exposure by Inhaling Alpha-ray Emitting Nuclides Represented by Radon (Contract Research) -FY2020 Nuclear Energy Science & Technology and Human Resource

Development Project-

福島研究開発部門 福島研究開発拠点 廃炉環境国際共同研究センター 岡山大学

> Collaborative Laboratories for Advanced Decommissioning Science, Fukushima Research Institute, Sector of Fukushima Research and Development Okayama University

November 2021

Japan Atomic Energy Agency

日本原子力研究開発機構

本レポートは国立研究開発法人日本原子力研究開発機構が不定期に発行する成果報告書です。 本レポートはクリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 ライセンスの下に提供されています。 本レポートの成果(データを含む)に著作権が発生しない場合でも、同ライセンスと同様の 条件で利用してください。(<u>https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ja</u>) なお、本レポートの全文は日本原子力研究開発機構ウェブサイト(<u>https://www.jaea.go.jp</u>) より発信されています。本レポートに関しては下記までお問合せください。

国立研究開発法人日本原子力研究開発機構 JAEA イノベーションハブ 研究成果利活用課 〒 319-1195 茨城県那珂郡東海村大字白方 2 番地 4 電話 029-282-6387, Fax 029-282-5920, E-mail:ird-support@jaea.go.jp

This report is issued irregularly by Japan Atomic Energy Agency. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<u>https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.en</u>). Even if the results of this report (including data) are not copyrighted, they must be used under

the same terms and conditions as CC-BY.

For inquiries regarding this report, please contact Institutional Repository and Utilization Section, JAEA Innovation Hub, Japan Atomic Energy Agency.

2-4 Shirakata, Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki-ken 319-1195 Japan

Tel +81-29-282-6387, Fax +81-29-282-5920, E-mail:ird-support@jaea.go.jp

© Japan Atomic Energy Agency, 2021

ラドンを代表としたアルファ核種の吸入による内部被ばくの横断的生体影響評価 (委託研究)

-令和2年度 英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業-

日本原子力研究開発機構 福島研究開発部門 福島研究開発拠点 廃炉環境国際共同研究センター

岡山大学

(2021年9月7日受理)

日本原子力研究開発機構(JAEA)廃炉環境国際共同研究センター(CLADS)では、令和2年度英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業(以下、「本事業」という)を実施している。

本事業は、東京電力ホールディングス株式会社福島第一原子力発電所の廃炉等をはじめとした 原子力分野の課題解決に貢献するため、国内外の英知を結集し、様々な分野の知見や経験を、従 前の機関や分野の壁を越えて緊密に融合・連携させた基礎的・基盤的研究及び人材育成を推進す ることを目的としている。

平成 30 年度の新規採択課題から実施主体を文部科学省から JAEA に移行することで、JAEA とア カデミアとの連携を強化し、廃炉に資する中長期的な研究開発・人材育成をより安定的かつ継続 的に実施する体制を構築した。

本研究は、研究課題のうち、平成30年度に採択された「ラドンを代表としたアルファ核種の吸入による内部被ばくの横断的生体影響評価」の平成30年度から令和2年度の研究成果について取りまとめたものである。本課題は令和2年度が最終年度となるため3年度分の成果を取りまとめた。

本研究は、廃炉工程で発生する α ダスト対策に係る被ばく影響評価を目的としている。すでに 先行研究の多い α 線放出核種のラドンを用い、体内で α 線を放出した際に周辺細胞に与える影響 の推定と組織レベル・個体レベルでの生物学的応答を検討する。研究組織の分野横断的な有機的 連携により、 α 線放出核種の内部被ばくによる健康影響評価モデルの構築を目指す。

本報告書は、日本原子力研究開発機構の英知事業における委託業務として、岡山大学が実施した成果を取りまとめたものである。

廃炉環境国際共同研究センター:〒979-1151 福島県双葉郡富岡町大字本岡字王塚 790-1

i

Interdisciplinary Evaluation of Biological Effect of Internal Exposure by Inhaling Alpha-ray Emitting Nuclides Represented by Radon (Contract Research)

- FY2020 Nuclear Energy Science & Technology and Human Resource Development Project -

Collaborative Laboratories for Advanced Decommissioning Science, Fukushima Research Institute, Sector of Fukushima Research and Development Japan Atomic Energy Agency Tomioka-machi, Futaba-gun, Fukushima-ken

Okayama University

(Received September 7, 2021)

The Collaborative Laboratories for Advanced Decommissioning Science (CLADS), Japan Atomic Energy Agency (JAEA), had been conducting the Nuclear Energy Science & Technology and Human Resource Development Project (hereafter referred to "the Project") in FY2020.

The Project aims to contribute to solving problems in the nuclear energy field represented by the decommissioning of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Station, Tokyo Electric Power Company Holdings, Inc. (TEPCO). For this purpose, intelligence was collected from all over the world, and basic research and human resource development were promoted by closely integrating/collaborating knowledge and experiences in various fields beyond the barrier of conventional organizations and research fields.

The sponsor of the Project was moved from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology to JAEA since the newly adopted proposals in FY2018. On this occasion, JAEA constructed a new research system where JAEA-academia collaboration is reinforced and medium-to-long term research/development and human resource development contributing to the decommissioning are stably and consecutively implemented.

Among the adopted proposals in FY2018, this report summarizes the research results of the "Interdisciplinary evaluation of biological effect of internal exposure by inhaling alpha-ray emitting nuclides represented by radon" conducted from FY2018 to FY2020. Since the final year of this proposal was FY2020, the results for three fiscal years were summarized.

The present study aims to evaluate the influence of radiation exposure to alpha-ray emitting dusts generated in decommissioning of the nuclear reactors. Radon is used here as a surrogate nuclide because it is an alpharay emitter and there have been extensive studies on it so far. The effect of alpha-ray emitted from a certain cell on its surrounding cells is estimated, and also biological response to alpha-ray exposure is investigated at the tissue and individual levels. From the obtained results, a model to evaluate the effect of internal exposure to alpha-ray emitting nuclides on health is constructed. Through these studies, we aim to form a research base by the interdisciplinary organic collaboration among research organizations.

Keywords: Alpha-ray Emitting Nuclide, Radon, Hydrogen Peroxide, Antioxidant Substances, Oxidative Stress, Microdosimetry, Metabolomics, Machine Learning

This work was performed by Okayama University under contract with Japan Atomic Energy Agency.

目次

1.	英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業の概要	1
2.	平成 30 年度 採択課題	2
3.	令和元年度 採択課題	5
4.	令和2年度 採択課題	8
付	録 成果報告書	11

Contents

1.	Outline of Nuclear Energy Science & Technology and Human Resource Development Project	5
		l
2.	Accepted Proposal in FY2018	2
3.	Accepted Proposal in FY2019	5
4.	Accepted Proposal in FY2020	3
App	endix Result Report	1

This is a blank page.

1. 英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業の概要

文部科学省では、「東京電力(株)福島第一原子力発電所の廃止措置等研究開発の加速プラン(平 成26年6月文部科学省)」等を踏まえ、平成27年度から「英知を結集した原子力科学技術・人材 育成推進事業」(以下、「本事業」という。)を立ち上げ、「戦略的原子力共同研究プログラム」、「廃 炉加速化研究プログラム」及び「廃止措置研究・人材育成等強化プログラム」を推進している。

具体的には、国内外の英知を結集し、国内の原子力分野のみならず様々な分野の知見や経験を、 機関や分野の壁を越え、国際共同研究も含めて緊密に融合・連携させることにより、原子力の課 題解決に資する基礎的・基盤的研究や産学が連携した人材育成の取組を推進している。

一方、日本原子力研究開発機構(以下、「JAEA」という。)では、平成27年に廃炉国際共同研究 センター(以下、「CLADS」という。現:廃炉環境国際共同研究センター)を組織し、「東京電力ホ ールディングス(株)福島第一原子力発電所の廃止措置等に向けた中長期ロードマップ」等を踏 まえ、東京電力ホールディングス株式会社福島第一原子力発電所廃炉(以下、「1F廃炉」という。) に係る研究開発を進めている。

また、平成 29 年 4 月に CLADS の中核拠点である「国際共同研究棟」の運用を開始したことを踏 まえ、今後は CLADS を中核に、廃炉の現場ニーズを踏まえた国内外の大学、研究機関等との基礎 的・基盤的な研究開発及び人材育成の取組を推進することにより、廃炉研究拠点の形成を目指す ことが期待されている。

このため、本事業では平成 30 年度の新規採択課題から実施主体を文部科学省から JAEA に移行 することで、JAEA とアカデミアとの連携を強化し、廃炉に資する中長期的な研究開発・人材育成 をより安定的かつ継続的に実施する体制を構築することとし、従来のプログラムを、①共通基盤 型原子力研究プログラム、②課題解決型廃炉研究プログラム、③国際協力型廃炉研究プログラム、 ④研究人材育成型廃炉研究プログラム(令和元年度より新設)に再編した。

- 1 -

2. 平成 30 年度 採択課題

平成30年度採択課題については以下のとおりである。

課題数:19課題

共通基盤型原子力研究プログラム	11 課題	(若手研究6課題、	一般研究5課題)
課題解決型廃炉研究プログラム	6 課題		
国際協力型廃炉研究プログラム	2 課題	(日英共同研究)	

平成 30 年度 採択課題一覧

共通基盤型原子力研究プログラム

【若手研究】

課題名	研究代表者	所属機関
被災地探査や原子力発電所建屋内情報収集のための 半自律ロボットを用いたセマンティックサーベイマ ップ生成システムの開発	河野 仁	東京工芸大学
汚染土壌の減容を目的とした重液分離による放射性 微粒子回収法の高度化	山﨑 信哉	筑波大学
ラドンを代表としたアルファ核種の吸入による内部 被ばくの横断的生体影響評価	片岡 隆浩	岡山大学
炉心溶融物の粘性及び表面張力同時測定技術の開発	大石 佑治	大阪大学
iPS 細胞由来組織細胞における放射線依存的突然変 異計測系の確立	島田 幹男	東京工業大学
レーザー共鳴イオン化を用いた同位体存在度の低い ストロンチウム 90 の迅速分析技術開発	岩田 圭弘	東京大学

共通基盤型原子力研究プログラム

【一般研究】

課題名	研究代表者	所属機関
放射性核種の長期安定化を指向した使用済みゼオ ライト焼結固化技術の開発	新井 剛	芝浦工業大学
燃料デブリ取り出しを容易にするゲル状充填材の 開発	牟田 浩明	大阪大学
レーザー蛍光法を用いた燃料デブリ変質相の同定	斉藤 拓巳	東京大学
過酷炉心放射線環境における線量測定装置の開発	岡本 保	木更津工業 高等専門学校
レーザー加工により発生する微粒子の解析と核種 同定手法の開発	長谷川 秀一	東京大学

課題解決型廃炉研究プログラム

課題名	研究代表者	所属機関
合金相を含む燃料デブリの安定性評価のための基 盤研究	桐島 陽	東北大学
ガンマ線画像スペクトル分光法による高放射線場 環境の画像化による定量的放射能分布解析法	谷森 達	京都大学
燃料デブリ取出し時における放射性核種飛散防止 技術の開発	鈴木 俊一	東京大学
アルファダストの検出を目指した超高位置分解能 イメージング装置の開発	黒澤 俊介	東北大学
ナノ粒子を用いた透明遮へい材の開発研究	渡邉 隆行	九州大学
先端計測技術の融合で実現する高耐放射線燃料デ ブリセンサーの研究開発	萩原 雅之	高エネルギー 加速器研究機構

国際協力型廃炉研究プログラム(日英共同研究)

課題名	研究代表者	所属機関
放射性微粒子の基礎物性解明による廃炉作業リスク 低減への貢献	五十嵐 康人	茨城大学
放射線耐性の高い薄型 SiC 中性子検出器の開発	三澤 毅	京都大学

3. 令和元年度 採択課題

令和元年度採択課題については以下のとおりである。

課題数:19課題

共通基盤型原子力研究プログラム7 課題(若手研究2課題、一般研究5課題)課題解決型廃炉研究プログラム4 課題国際協力型廃炉研究プログラム4 課題(日英共同研究2課題、日露共同研究2課題)研究人材育成型廃炉研究プログラム4 課題

令和元年度 採択課題一覧

共通基盤型原子力研究プログラム

【若手研究】

課題名	研究代表者	所属機関
ウラニル錯体化学に基づくテーラーメイド型新規海 水ウラン吸着材開発	鷹尾 康一朗	東京工業大学
動作不能からの復帰を可能とする多連結移動ロボッ トの半自律遠隔操作技術の確立	田中 基康	電気通信大学

共通基盤型原子力研究プログラム

【一般研究】

課題名	研究代表者	所属機関
ー次元光ファイバ放射線センサを用いた原子炉建 屋内放射線源分布計測	瓜谷 章	名古屋大学
低線量・低線量率放射線被ばくによる臓器別酸化ス トレス状態の検討	鈴木 正敏	東北大学
単一微粒子質量分析法に基づくアルファ微粒子オ ンラインモニタリングに向けた基礎検討	豊嶋 厚史	大阪大学
幹細胞動態により放射線発がんを特徴付ける新た な評価系の構築	飯塚 大輔	量子科学技術 研究開発機構
耐放射線性ダイヤモンド半導体撮像素子の開発	梅沢 仁 ^(令和元年度まで) 大曲 新矢	産業技術総合 研究所

課題解決型廃炉研究プログラム

課題名	研究代表者	所属機関
Multi-Physics モデリングによる福島 2・3 号機ペデ スタル燃料デブリ深さ方向の性状同定	山路 哲史	早稲田大学
燃料デブリ取出しに伴い発生する廃棄物のフッ化 技術を用いた分別方法の研究開発	渡邉 大輔	日立 GE ニュークリ ア・エナジー
アパタイトセラミックスによる ALPS 沈殿系廃棄物 の安定固化技術の開発	竹下 健二	東京工業大学
拡張型スーパードラゴン多関節ロボットアームに よる圧力容器内燃料デブリ調査への挑戦	高橋 秀治	東京工業大学

国際協力型廃炉研究プログラム(日英共同研究)

課題名	研究代表者	所属機関
高い流動性および陰イオン核種保持性を有するア ルカリ刺激材料の探索と様々な放射性廃棄物の安 全で効果的な固化	佐藤 努	北海道大学
再臨界前の中性子線増に即応可能な耐放射線 FPGA システムの開発	渡邊 実	静岡大学 ^(令和2年度 まで) 岡山大学

国際協力型廃炉研究プログラム(日露共同研究)

課題名	研究代表者	所属機関
燃料デブリ取出し臨界安全技術の高度化	小原 徹	東京工業大学
微生物生態系による原子炉内物体の腐食・変質に 関する評価研究	金井 昭夫	慶應義塾

研究人材育成型廃炉研究プログラム

課題名	研究代表者	所属機関
燃料デブリ取り出し時における炉内状況把握のた めの遠隔技術に関する研究人材育成	淺間 一	東京大学
化学計測技術とインフォマティックスを融合した デブリ性状把握手法の開発とタイアップ型人材育 成	高貝 慶隆	福島大学
放射線・化学・生物的作用の複合効果による燃料デ ブリ劣化機構の解明	大貫 敏彦 ^(平成 30 年度まで) 竹下 健二	東京工業 大学
燃料デブリ分析のための超微量分析技術の開発	永井 康介	東北大学

JAEA-Review 2021-028

4. 令和2年度 採択課題

令和2年度は、2つのプログラムにおいて、研究課題の採択を決定した。 公募の概要は以下のとおりである。

公募期間: 令和2年3月17日~令和2年5月14日(課題解決型) 令和2年5月13日~令和2年7月15日(国際協力型)

課題数:10課題

課題解決型廃炉研究プログラム	8 課題	(若手研究2課題、	一般研究6副	果題)
国際協力型廃炉研究プログラム	2 課題	(日英共同研究)		

これらの提案について、外部有識者から構成される審査委員会において、書面審査及び面接審 査、日英共同研究については二国間の合同審査を実施し、採択候補課題を選定した。

その後、PD(プログラムディレクター)・PO(プログラムオフィサー)会議での審議を経て、採 択課題を決定した。

令和2年度 採択課題一覧

課題解決型廃炉研究プログラム

【若手研究】

課題名	研究代表者	所属機関
燃料デブリにおける特性の経年変化と環境劣化割れ の調査	楊 会龍	東京大学
健全性崩壊をもたらす微生物による視認不可腐食の 分子生物・電気化学的診断及び抑制技術の開発	岡本 章玄	物質・材料 研究機構

課題解決型廃炉研究プログラム

【一般研究】

課題名	研究代表者	所属機関
遮蔽不要な臨界近接監視システム用ダイヤモンド 中性子検出器の要素技術開発	田中 真伸	高エネルギー 加速器研究 機構
α / β / γ 線ラジオリシス影響下における格納 容器系統内広域防食の実現:ナノバブルを用いた 新規防食技術の開発	渡邉 豊	東北大学
β、γ、X線同時解析による迅速・高感度放射性核 種分析法の開発	篠原 宏文	日本分析 センター
合理的な処分のための実機環境を考慮した汚染鉄 筋コンクリート長期状態変化の定量評価	丸山 一平	東京大学
溶脱による変質を考慮した汚染コンクリート廃棄 物の合理的処理・処分の検討	小崎 完	北海道大学
マイクロ波重畳 LIBS によるデブリ組成計測の高 度化と同位体の直接計測への挑戦	池田 裕二	アイラボ

国際協力型廃炉研究プログラム(日英共同研究)

課題名	研究代表者	所属機関
革新的水質浄化剤の開発による環境問題低減化技 術の開拓	浅尾 直樹	信州大学
無人航走体を用いた燃料デブリサンプルリターン 技術の研究開発	鎌田 創	海上・港湾・ 航空技術 研究所

本報告書は、以下の課題の平成30年度から令和2年度の研究成果を取りまとめたものである。本課題は令和2年度が最終年度となるため3年度分の成果を取りまとめている。

共通基盤型原子力研究プログラム

課題名	研究代表者	所属機関
ラドンを代表としたアルファ核種の吸入によ る内部被ばくの横断的生体影響評価	片岡 隆浩	岡山大学

研究成果を取りまとめた成果報告書を付録として添付する。

付録

成果報告書

This is a blank page.

令和2年度

日本原子力研究開発機構

英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業

ラドンを代表としたアルファ核種の吸入に

よる内部被ばくの横断的生体影響評価

(契約番号 R02I018)

成果報告書

令和3年3月 国立大学法人岡山大学

本報告書は、国立研究開発法人日本原子力研究開発機構の 「英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業」によ る委託業務として、国立大学法人岡山大学が実施した「ラ ドンを代表としたアルファ核種の吸入による内部被ばくの 横断的生体影響評価」の平成30年度から令和2年度の研究 成果を取りまとめたものです。本課題は令和2年度が最終 年度となるため3年分の成果を取りまとめています。

E	次

概略 · · · · ·	····· vi
1. はじめ	1-1
2. 業務計	······2-1
2.1 全体	計画
2.1.1	体内での活性酸素種産生,抗酸化機能の役割,DNA 損傷の検討・・・・・・2-1
2.1.2	α線のマイクロドジメトリに関する研究 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
2.1.3	メタボローム解析に関する研究 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
2.2 各年	度の成果の目標および業務の実施方法 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
2.2.1	体内での活性酸素種産生,抗酸化機能の役割,DNA 損傷の検討・・・・・2-3
2.2.2	α線のマイクロドジメトリに関する研究 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
2.2.3	メタボローム解析に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
2.3 実施	体制
3. 業務の	実施内容および成果・・・・・・3-1
3.1 体内	での活性酸素種産生,抗酸化機能の役割,DNA 損傷の検討・・・・・・・・・・・3-1
3.1.1	ラドンの曝露実験と分析試料の調整【平成 30 年度~令和元年度】3-1
3.1.2	活性酸素種産生,抗酸化機能,DNA 損傷・修復の分析の解析【平成 30 年度~
	令和2年度】
3.2 α線	のマイクロドジメトリに関する研究(再委託先:原子力機構)【平成 30 年度~
令和	2年度】
3.2.1	マイクロドジメトリ ・・・・・・3-10
3.2.2	ラドン吸入によるα線のマイクロドジメトリに関する検討 ・・・・・・・・・・3-10
3.2.3	方法
3.2.4	結果と考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
3.2.5	まとめ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3-13
3.3 メタ	ボローム解析に関する研究(再委託先:原子力機構)【平成 30 年度~令和 2 年
度】	
3.3.1	メタボローム解析 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
3.3.2	マウスへのラドン曝露・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3-15
3.3.3	サルファーインデックス解析 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
3.3.4	結果と考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3-16
3.3.5	まとめ
3.4 研究	推進
3.4.1	平成 30 年度
3.4.2	令和元年度 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
3.4.3	令和2年度 ····································
3.4.4	成果発表
4. 結言…	
参考文献・	

執筆者リスト

事業代表者	国立大学法人岡山大学	准教授	片岡隆浩
再委託先	国立研究開発法人日本原子力研究開発機構	研究副主幹	迫田晃弘
		研究員	神﨑訓枝

表一覧

表 2-1	全体計画・・・・・・2-7
表 2-2	令和2年度の計画・・・・・2-8
表 3-1	ラドン吸入によるグループ別臓器中の各指標の相関係数の比較・・・・・・・・3-9

図一覧

図 2-1	実施体制図・・・・・・2-6
図 3-1	主成分分析および相関性検定を用いたマウス正常組織のレドックス状態の評価
図 3-2	y 分布とz 分布の概念図 ······3-13
図 3-3	PHITS で設定した体系の一例 ······3-14
図 3-4	主成分分析による解析結果・・・・・3-18
図 3-5	SOM による解析結果 ····································
図 4-1	本研究課題で得られた成果の概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・-4-2

```
略語一覧
```

CAT	:	Catalase	(カタラーゼ)
$CC1_4$:	Carbon tetrachloride	(四塩化炭素)
CLADS	:	Collaborative Laboratories for Advanced	Decommissioning Science
			(廃炉環境国際共同研究センター)
GPx	:	Glutathione peroxidase	(グルタチオンペルオキシダーゼ)
GSH	:	Glutathione	(還元型グルタチオン)
H_2O_2	:	Hydrogen peroxide	(過酸化水素)
LET	:	Linear Energy Transfer	(線エネルギー付与)
LPO	:	Lipid peroxide	(過酸化脂質)
0GG1	:	8-Oxoguanine DNA Glycosylase	(8-オキソグアニングルコシラーゼ)
0_2^{-}	:	Superoxide anion	(スーパーオキシドアニオン)
PC1	:	Principal Component 1	(第1主成分)
PC2	:	Principal Component 2	(第2主成分)
PHITS	:	Particle and Heavy Ion Transport code S	ystem
			(粒子・重イオン輸送計算コード)
RBE	:	Relative Biological Effectiveness	(生物学的効果比)
ROS	:	Reactive Oxygen Species	(活性酸素種)
SEM	:	Standard Error of the Mean	(標準誤差)
SOD	:	Superoxide dismutase	(スーパーオキシドジスムターゼ)
SOM	:	Self-organizing maps	(自己組織化マップ)
STZ	:	Streptozotocin	(ストレプトゾトシン)
t-GSH	:	Total glutathione	(総グルタチオン)
1F	:	Fukushima Daiichi Nuclear Power Station	L
			(東京電力ホールディングス株式会社
			福島第一原子力発電所)
8-0HdG	:	8-hydroxy-2'-deoxyguanosine	(8-ヒドロキシデオキシグアノシン)

概略

原子力損害賠償・廃炉等支援機構の6つの重要研究開発課題のひとつとして、「廃炉工程で発生 する放射性飛散微粒子挙動の解明(αダスト対策を含む)」が挙げられており、αダストの物理的 化学的性質等の性状把握やその閉じ込め対策の検討が進められ、燃料デブリ取り出し時の安全確 保が図られている。廃炉作業者の健康を守るためには、東京電力ホールディングス株式会社福島 第一原子力発電所(以下、「1F」)廃炉に向けたα核種の吸入による生物学的影響評価を進めてい くことが重要である。

本研究の目的は、α核種の吸入による生物学的影響をマイクロドジメトリ、組織レベル、生体 レベルで横断的に検討することである。目標を達成するために、以下の4つを検討する。①ラド ンまたはプルトニウムから放出されたα線がヒットした細胞が受ける線量、および、バイスタン ダー効果による周辺細胞への影響を考慮した生物学的効果比(以下、「RBE」)を定量的に算出する。 ②生体内でα線が放出された際に起こる物理的反応により生じる活性酸素種(以下、「ROS」)の測 定と、それを消去する抗酸化機能の測定、ROSにより生じた DNA の酸化損傷、および、ラドンから のα線と廃炉に伴うαダストの作業環境での挙動、体内での挙動などの文献調査により、ラドン をモデルとしたα核種の被ばく影響の推定の課題を検討するとともに、1F 周辺のα核種の文献調 査結果を本課題の結果と関連付け、より実際に近い生物学的影響の推定に寄与する。③網羅的な 生体内代謝物の変動を調査し、被ばく影響評価をすることで、将来的には放射線防護剤となり得 る薬剤の探索を行う。④専門分野が異なる研究組織であり分野横断的であるが、研究推進のため、 互いの研究成果報告会を実施する。

これまでのラドンに関するマイクロドジメトリの研究では、ラドンの肺がんリスクを懸念して、 呼吸器の構造に注目したラドン子孫核種による線量評価が行われていた。上記①では、吸入した ラドンが肺のガス交換により血液によって全身へ運ばれた場合の諸臓器中での内部被ばくについ て検討するため、細胞の大きさや線源(ラドン)の位置を細かく設定したマイクロドジメトリが 必要であるとわかった。そこで、本研究では、Particle and Heavy Ion Transport code System (粒子・重イオン輸送計算コード、以下、「PHITS」)を用い、3次元的にH₂0 で満たした細胞を配 置して、線源の位置による微小空間の線量不均一性の違いを検討した。

上記②では、α核種であるラドンをマウスに吸入させ、酸化ストレスに着目し、生体影響につ いて評価した。平成 30 年度では、1 kBq/m³または 10 kBq/m³を1 日吸入させた結果、ラドン吸入 により肝臓中と心臓中の過酸化脂質(以下、「LPO」)量が有意に減少したことから、ラドン吸入は 酸化ストレスを軽減することが示唆できた。他方,高濃度のラドンを吸入した場合,肺中のLP0量 が有意に増加したことから、酸化ストレスを誘導することが示唆できた。これは、ラドンが気体 であり, 呼吸を介して体内に取り込まれるためだと考えられた。実際に, 肺中の過酸化水素 (H₂0₂) の産生量が約20%増加したことからも裏付けられた。また、プルトニウムの体内動態、吸入投与 実験,発がん実験,線量評価,リスク低減などの文献調査をすることで,ラドンとの違いについ て調査した。その成果を踏まえ、令和元年度では、2 kBq/m³または 20 kBq/m³を1・3・10 日吸入 させた。その結果,膵臓中の LPO 量は有意に減少,腎臓では増加することがわかった。また,チ オール基をもつグルタチオンは他の抗酸化酵素に比べ酸化を受けやすいこともわかった。さらに, DNA の酸化損傷の指標である 8-ヒドロキシデオキシグアノシンは対照群のみ検出できたが、その 他の群については検出できないほど少なかった。これは, 抽出した DNA 量が少ないことが影響し たと考えられた。2 kBq/m³または 20 kBq/m³を1・3・10 日吸入させた結果, 脳中のH₂O₂量は, 20 kBq/m³の場合、ラドン吸入時間が長くなるにつれ増加する傾向のあることがわかった。他方、肝 臓中のH202量はラドン吸入時間が長くなるにつれ減少することがわかった。脳や肝臓ではスーパ

ーオキシドジスムターゼ活性とカタラーゼ活性のバランスが変化したためと考えられた。令和 2 年度では、DNA の酸化損傷・修復に適した組織を決定するため、まず、無処置のマウスの各組織の レドックス状態の特徴を、主成分分析を用いて評価した。その結果、1) 肝臓と腎臓は抗酸化機能 が高く、2) 脳・膵臓・胃は抗酸化能が低く、LPO 量の少なく、3) 肺・心臓・小腸・大腸は抗酸化能 が低く、LPO 量が多いことがわかり、正常組織のレドックス状態は、抗酸化能と LPO 量の特徴か ら、3 つのグループに大きく分類できることがわかった。

上記③では、α核種であるラドンをマウスに吸入させ、抗酸化物質の一つであるグルタチオン を含むイオウ代謝物に注目し、メタボローム解析を行った。平成30年度では、1 kBq/m³または10 kBq/m³を1日吸入させた。その結果、血清および脳中で検出された化合物の中から、ラドン吸入 によって有意に変化する化合物を複数見出した。また、その網羅的な分析結果を、主成分分析、 ウォード法によるクラスタ分析、機械学習でデータ解析し、本研究のメタボローム解析に有効な データ解析手法を比較検討した。それらの成果を踏まえ、令和元年度では、2 kBq/m³または20 kBq/m³を1・3・10日吸入させた。その結果、脳中のラドン吸入によって有意に変化した複数の化 合物を検出した。また、本研究のメタボローム解析に有効なデータ解析手法を検討した。網羅的 なイオウ代謝物の分析結果を機械学習の一種である自己組織化マップを用いてクラスタリングし たところ、曝露条件によるクラスタが見出された。令和2年度では、令和元年度のデータ解析を 引き続き行い、肝臓について令和元年度と同様の実験を行った。

実験の実施に直接関連のある打合せは各年度,7回,3回,4回(平成30年度,令和元年度,令和2年度)それぞれ行った。特に,実験がスムーズに進行できること,および,得られた結果の 情報共有が中心であった。

従来は、ラドン被ばくのリスク評価は呼吸器系のみで、肺がんに着目した研究がほとんどであった。しかし、我々は、肺のガス交換によりラドンが全身に分布すること、また、その時の吸収線量などを明らかにしており、体内に取り込んだラドンから放出されるα線の影響も検討できる実験系を確立させてきた。その知見を他のα粒子の影響評価に応用することで、原子力基盤技術を安全最優先で進めるための貴重な知見が得られることが期待される。

1. はじめに

原子力損害賠償・廃炉等支援機構の 6 つの重要研究開発課題のひとつとして,「廃炉工程で 発生する放射性飛散微粒子挙動の解明(αダスト対策を含む)」が挙げられており, αダストの 物理的化学的性質等の性状把握やその閉じ込め対策の検討が進められ,燃料デブリ取り出し時 の安全確保が図られている。それと同時に, プルトニウムのようなα核種の吸入による生物学 的影響評価も重要と言えるが, その体内動態や特に低線量での健康影響は不明な点が多く, 課 題も山積されている。

ところで、ラドンはα線放出核種であり、タバコに次ぐ肺がんのリスク因子として知られ、 疫学調査や動物実験で多くの肺がんに関する研究が実施され、その体内動態や吸入ラドンから 受ける各臓器の吸収線量なども明らかとなっている。したがって、α線の内部被ばくによる健 康影響を評価するために、ラドンの活用の可能性が考えられる。我々はこれまで、マウスを用 い、ラドン吸入による超低線量での各臓器への影響を調査してきた。推定された吸収線量を検 討しても、ラドンの生体影響は、X線などのそれよりも大きく表れ、線エネルギー付与(以下、

「LET」)が大きいα核種では各臓器での付与エネルギーが不均一であることがその一因である と予測できた。しかし、この機構は完全に明らかになっておらず、廃炉作業者の健康を守るた めには、1F 廃炉に向けたα核種の吸入による生物学的影響評価を進めていくことが重要であ る。

本研究の目的は, α核種の吸入による生物学的影響をマイクロドジメトリ, 組織レベル, 生 体レベルで横断的に検討することである。目標を達成するために,以下の4つを検討する。① ラドンまたはプルトニウムから放出されたα線がヒットした細胞核が受ける線量、および、バ イスタンダー効果などによる周辺細胞への影響を考慮した RBE の定量的算出の検討をする(担 当者:迫田晃弘(日本原子力研究開発機構,以下,「原子力機構」))。さらに,②生体内でα線 が放出された際に起こる物理的反応により生じる ROS の測定と、それを消去する抗酸化機能の 測定, ROS により生じた DNA の酸化損傷, および, ラドンからのα線と廃炉に伴うαダストの 作業環境での挙動,体内での挙動などの文献調査により,ラドンをモデルとしたα核種の被ば く影響の推定の課題を検討するとともに、現地の大気中のラドンの測定や、1F周辺のα核種の 文献調査結果を本課題の結果と関連付け、より実際に近い生物学的影響の推定に寄与する(担 当者:片岡隆浩(岡山大学))。③網羅的な生体内代謝物の変動を調査し、被ばく影響評価をす ることで、将来的には放射線防護剤となり得る薬剤の探索を行う(担当者:神﨑訓枝(原子力 機構))。④専門分野が異なる研究組織であり分野横断的であるが,互いの研究成果報告会を実 施することで研究推進をしていく。生化学分析などのサンプルの鮮度を保つために迅速に分析 をしなければならない時は大学院生などにも研究協力を依頼し、また、シニア研究者(教授ク ラス)にも参画を依頼して適切な助言をお願いするなど、効果的な研究推進に努める。

従来は、ラドンの被ばくのリスク評価は呼吸器系のみで、肺がんに着目した研究がほとんど であった。しかし、我々は、肺のガス交換によりラドンが全身に分布すること、また、その時 の吸収線量などを明らかにしており、体内に取り込んだラドンから放出されるα線の影響も検 討できる実験系を確立させてきたが、その知見を他のα粒子の影響評価に応用することで、原 子力基盤技術を安全最優先で進めるための貴重な知見が得られることが期待できる。マイクロ ドジメトリや生物学的反応からの総合的な影響評価により、α核種の内部被ばくによる健康影 響評価モデルの構築を目指す。また、メタボローム解析では、近年、生物学的効果を網羅的に 調べるオミックス解析分野が発展しつつあり、情報工学的手法による効果的なデータ解析手法 の確立が見込まれる。

- 2. 業務計画
- 2.1 全体計画

本業務の全体計画を表 2-1 に,また令和 2 年度の計画を表 2-2 に示す。それぞれの概要については,以下に示す。

2.1.1 体内での活性酸素種産生,抗酸化機能の役割,DNA 損傷の検討

① 平成 30 年度

ラドンをマウスに曝露させ、サンプルを採取した。具体的には、マウスにラドンを1 kBq/m³・10 kBq/m³をそれぞれ1日曝露させ、マウスの脳・肺・心臓・肝臓・膵臓・胃・腎 臓・小腸・大腸・血液を採取する。ROS として生体内で産生された過酸化水素(H₂O₂)を測 定する。生体内のH₂O₂の測定は、サンプル採取後速やかに行う必要があるため、サンプル 採取直後に分析を実施する。抗酸化酵素や酸化的DNA損傷の分析は、サンプルを-80 ℃で 凍結保存後、令和元年度以降に実施する。

²³⁹Pu, ²³⁸Pu, ²⁴¹Am に関するα線の健康影響に関する文献調査をする。それらの体内動態 などについても調査をする。その際, ラドンの健康影響および体内動態との違いについて も検討する。

② 令和元年度

平成 30 年度に得られた結果等を基に、ラドン濃度とラドン吸入時間を変化させて、マト リックス的に実験条件を設定し、ラドンに曝露させたマウスの脳・肺・心臓・肝臓・膵臓・ 胃・腎臓・小腸・大腸・血液を採取する。その後、ROS 産生、抗酸化機能の役割、DNA 損傷 等を分析するための試料を調整する。

調整した組織からいくつかの組織を使って ROS として生体内で産生された過酸化水素の 量を詳細に検討する。また、抗酸化酵素・物質等についても分析する。

③ 令和2年度

平成 30 年度, 令和元年度で得られたデータをもとに, 論文の執筆を行う。なお, データ が不足した場合, 追加実験が必要となった場合は, 令和 2 年度に実験を実施することもあ りうる。

また,文献調査で得られた知見を元に,ラドンをα線源としたαダストの健康影響評価 についての展望について解説を執筆・投稿する。

得られた成果は国内外の学会で発表する。

- 2.1.2 α線のマイクロドジメトリに関する研究
 - ① 平成 30 年度

既存研究を参考に、バイスタンダー効果および適応等の数理モデルに関する情報を中心 にまとめ、本研究で行うマイクロドジメトリの条件を当てはめて応用できるか検討する。 また、令和元年度の体系構築とシミュレーションの実験準備として、基礎的検討を行う。

② 令和元年度

平成 30 年度にまとめた情報を基に仮説や定義を立て、マイクロドジメトリのための体系 構築とシミュレーションを行う。球体の細胞核を内包する球体の細胞を 3 次元で格子状に 配置し, α粒子が細胞核・細胞質・細胞外で発生するパターンについて, 沈着エネルギー の分布を計算する。PHITS を用い, 微小空間での不均一性を表現する y 分布と z 分布を計 算し, 結果を考察する。

③ 令和2年度

これまでに得られたデータを用いて岡山大学でのマウスの酸化ストレスや DNA 損傷の状態に関する結果を考察して,得られた研究成果は外部に向けて発表する。

- 2.1.3 メタボローム解析に関する研究
 - ① 平成 30 年度

ラドンをマウスに曝露させ、サンプルを採取し、代謝物の変化を調べる。具体的には、 マウスにラドン1kBq/m³・10kBq/m³をそれぞれ1日曝露させ、マウスの血液、脳、肝臓を 採取する。採取した血液は、遠心分離し、血清を抽出して、-80 ℃で凍結保存する。メタ ボローム解析での分析は外注し、得られたデータを機械学習などで解析し、メタボローム 解析のデータ解析手法を検討する。なお、ポジティブコントロールで代謝物の変化が全く 見られない場合には、ラドン曝露の濃度や時間を検討し直し、追実験を行う可能性もある。

② 令和元年度

平成 30 年度に得られた結果等を基に、ラドン濃度と吸入時間を変化させて、マトリック ス的に実験条件を設定し、生体サンプルを採取し、メタボローム解析を行う。網羅的に探 索された代謝物の変化の傾向をつかみ、多種多様な代謝物の関係性等を把握するため、古 典的な統計手法だけでなく、機械学習(自己組織化マップ)等の情報工学的手法を適用で きるか検討し、メタボローム解析に最適なデータ解析手法を検討する。

③ 令和2年度

メタボローム解析への機械学習の適用について検討する。また、本研究全体で得られた 結果を総合的に評価して、α核種の内部被ばくによる生体内での代謝物の変化を考察する。 なお、データが不足した場合は、令和2年度に実験を実施することもありうる。得られた 成果は外部に向けて発表する。

2.2 各年度の成果の目標および業務の実施方法

それぞれの概要については、以下に示す。

2.2.1 体内での活性酸素種産生,抗酸化機能の役割,DNA 損傷の検討

- ① 平成 30 年度
- (1) 動物実験

マウスへのラドン曝露は岡山大学三朝地区(鳥取県)に設置した小動物用ラドン曝露装置を使用する。本装置は低濃度から高濃度のラドンを安定的に小動物に曝露できる装置である。ラドンをマウスに曝露させた後にサンプルを採取する。具体的には、マウスにラドンを1 kBq/m³, 10 kBq/m³をそれぞれ1日曝露させ、マウスの脳、肺、心臓、 肝臓、膵臓、胃、腎臓、小腸、大腸、血液を採取する。

(2) 被ばく後の生体内過酸化水素および抗酸化機能関連物質の測定

動物実験により摘出したサンプル中のROSとして生体内で産生されたH₂O₂の測定を行う。 生体内のH₂O₂の測定は、OxiSelect[™] 過酸化水素測定アッセイキットを使用する。また、カ タラーゼ(以下、「CAT」)、スーパーオキシドジスムターゼ(以下、「SOD」)、総グルタチオン (以下、「t-GSH」)、LPOなどの抗酸化機能関連物質についても分析する。

- ② 令和元年度
- (1) ラドンの曝露実験と分析試料の調整

ラドンをマウスに曝露させた後にサンプルを採取する。平成30年度では、ラドン濃度依存性について検討した。令和元年度では、ラドン吸入時間依存性についても検討する。具体的には、マウスにラドンを sham (擬似吸入)、2 kBq/m³、20 kBq/m³をそれぞれ1・3・10日曝露させ、マウスの脳・肺・心臓・肝臓・膵臓・胃・腎臓・小腸・大腸・血液を採取する。

(2) ROS 産生, 抗酸化機能, DNA 損傷・修復の分析の解析

動物実験により摘出したサンプル中のROSとして生体内で産生されたH₂O₂の測定を行う。 また,CAT,SOD,t-GSH,LPOなどの抗酸化機能関連物質についても分析する。また,肝臓 中のDNAの酸化損傷の指標である 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)とDNAの酸化損 傷の修復に関与する 8-Oxoguanine DNA Glycosylase (0GG1)についても分析する。

(3) 文献調査

²³⁹Puに関するα線の健康影響に関する文献調査をする。それらの体内動態などについて も調査をする。その際、ラドンの健康影響および体内動態との違いについても検討する。

- ③ 令和2年度
- (1) ラドンの曝露実験と分析試料の調整

令和元年度の結果の中について、データのばらつきや欠損など精査し、過酸化水素・抗酸化酵素・物質(SOD, CAT, t-GSH)やLPO量の追加実験の必要性を検討する。その結果、必要な場合には追加でラドン曝露実験を実施する。

(2) ROS 産生, 抗酸化機能, DNA 損傷・修復の分析の解析

令和元年度の予備試験で得られたデータ等を基に,各組織のレドックス状態の特徴を抽 出する。

2.2.2 α線のマイクロドジメトリに関する研究

- ① 平成 30 年度
- (1) パラメータの検討
- 1) 文献調査

気管支でのラドン子孫核種の不均一な分布の検討や PHITS を用いたマイクロドジメトリ での RBE 算出等の既存研究を参考にし、バイスタンダー効果や適応応答に関する数理モデ ルの情報を中心にまとめ、本研究に当てはめて応用できるか検討する。

2) 実験準備

細胞は、種類・部位・機能等によって大きさが違うため、本研究では、細胞核の半径を3 µm~7µmの球体とし、細胞を細胞核の1.5倍、2倍、3倍の大きさの球体に設定し、細胞の 主成分である H₂0 で満たす。α線は水中での飛程は数+µmと短く、細胞数個分程度の外周 の細胞までにしか影響を与えないはずであるが、ブラッグピークを持つため、α核種が存 在する細胞とブラッグピーク付近の細胞ではエネルギー付与に差異があると予想できる。 令和元年度の体系構築とシミュレーションの実験準備として、このような基礎的な部分の 検証を、PHITS を用いて計算する。

- ② 令和元年度
- (1) パラメータの検討

希ガスであるラドンは、細胞の内外へ侵入すると考えられる。そのため、マイクロドジ メトリで用いるパラメータを検討し、PHITSを用い、線源(ラドン)の位置(細胞核・細胞 質・細胞外)による微小空間の線量の違いを明らかにすることが目的である。文献調査や 予備実験により、細胞の大きさ、形状、構成する物質、その配置、線源のパラメータなど について検討する。

(2) シミュレーション

マイクロドジメトリのための体系構築とシミュレーションを行う。前節で検討したパラ メータを参考に、PHITS コードを用い、体系を構築して、α粒子が細胞核・細胞質・細胞外 で発生するパターンについて、沈着エネルギーの分布を計算する。y 分布と z 分布を計算 することで、それぞれの線源位置による微小空間の線量不均一性の違いを考察する。

- ③ 令和2年度
- シミュレーション
 令和元年度に得られた結果を基に PHITS コードによるシミュレーションを行う。
- 2.2.3 メタボローム解析に関する研究
 - ① 平成 30 年度
 - (1) ラドンの曝露実験と分析試料の調整

マウスへのラドン曝露は岡山大学三朝地区(鳥取県)に設置した小動物用ラドン曝露装置を使用し、サンプルを採取する。具体的には、マウスにラドンを1 kBq/m³, 10 kBq/m³, 10 kBq/m³をそれぞれ1日曝露させ、血液を採取する。採取した血液は、遠心分離し、血清を採取して、-80 ℃で凍結保存する。

(2) メタボローム解析

データ解析のテストデータを得るため、ポジティブコントロールとなると予想できる100 kBq/m³の一部サンプルのみ外注でメタボローム解析を行う。ここで得られたテストデータ から網羅的に探索された代謝物の変化の傾向をつかみ、令和元年度に行うデータ解析手法 の候補となる古典的な統計手法と先進的な機械学習などの情報工学的手法の検討を行う。

なお、メタボローム解析は、すでにメタボローム解析で実績をあげている外部専門家に 助言を頂き、効率的に実験を進める。しかし、本研究のようなラドン吸入による超低線量 での内部被ばくは複雑な生体反応を示すため、もし代謝物の変化が全く見られない場合に は、ラドン曝露の濃度や時間を検討し直し、追実験を行う可能性もある。

- ② 令和元年度
- (1) ラドンの曝露実験と分析試料の調整

メタボローム解析の分析試料を得るため、マウスへのラドン曝露は岡山大学三朝地区(鳥 取県)に設置した小動物用ラドン曝露装置を使用し、マウスにラドンを sham (擬似吸入)、 2 kBq/m³・2 kBq/m³・20 kBq/m³をそれぞれ1・3・10 日曝露させ、マウスの脳・肝臓を採取 する。

(2) メタボローム解析

ラドン曝露による代謝物の変化の検討を目的とし、代謝物の網羅的分析とデータ解析を 行う。代謝物の網羅的分析では、グルタチオンを含むイオウ代謝物に注目したサルファー インデックス解析を実施し、データ解析では、機械学習(自己組織化マップ)を用い、ク ラスタリングを行って、ラドン濃度と吸入日数による変化を検討する。

- ③ 令和2年度
- (1) メタボローム解析

令和元年度までに得られたデータを解析し、データのばらつきや欠損など精査し、追加 実験の必要性を検討する。また、機械学習による総合的な評価を実施して、放射線防護剤 となりうる薬剤を検討する。

2.3 実施体制図

本業務の実施体制図を図 2-1 に示す。



図 2-1 実施体制図

全体計画	
表 2-1	

年度別全体計画 「ラドンを代表としたアルファ核種の吸入による内部被ばくの横断的生体影響評価」 題日

	平成30年度	令和元年度	令和 2 年度	
 (1)体内での活性酸素種産生,抗酸化機能の役割, DNA損傷の検討(岡山大学) (1)ラドンの曝露実験と分析試料の調整 ②活性酸素種,抗酸化能,DNA損傷・修復の解析 	動物実験 ● ROS分析]物実験 ▲ ● ROS・抗酸化機能,	」 本 型 の の 和 し 和 の の し 和 の の し の の の し い の し い の の し い の し の の の し の の の し の の の の の し の の の の の の の の の の の の の	また 8 も で め
 (2) α線のマイクロドジメトリに関する研究 (原子力機構) ①文献調査, パラメータの検討 ②シミュレーション 	文献調査	パラメータ の決定 ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●		」まとめ・ て投稿
 (3)メタボローム解析に関する研究 (原子力機構) ()ラドンの曝露実験と分析試料の調整 ②メタボローム解析 	動物物量 ●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●	動物実験 動物実験 本 タボローム 発育 一 の 和 市 大 の が に し 人 一 人 一 本 の が し し 人 し 人 し し し し し し し し し し し し し	で 「 「 「 「 」 「 」 「 」 「 」 「 」 「 」 「 」 「 」	ま投 と精 ・
(4)研究推進	単端・ゆうま	研究実施計画推進会議の開催 Δ Δ Δ Δ Δ = まとめ・評価		や い ず し

	3 月				•	Ť	پ ې
別年間計画							#6
	2		諸	搞	電		
			部文坊	、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、	() () () () () () () () () () () () () (
	-		(Q7)	- 69 -	ちょう		⊲
	Щ		取りま	取りま	围 王 王 王 王 王 王 王 王 王 王 王 王 王 王 王 王 王 王 王	進	
щ	12 .					議の	
自	町						
響討	=		,	,			
題目 令和2年度「ラドンを代表としたアルファ核種の吸入による内部被ばくの横断的生体影	町	↑			. .	が、	
	10					臣	
	町						4
	ര	杵					
	町	復の第) 1 1			
	00	調 整 後		»، د د			
	町	武料の DNA損		н ш у			
	7	<u> </u>		4 ペ	解		
	町	実験と 11酸1		HITSIC	بز 1		
	9	横線		ά			
	町	ちたした					
	വ						4
	町						
	ц Ч		5			•	¥
	項目	 (1)体内での活性酸素種産生、抗酸化機能の役割、 DNA損傷の検討(岡山大学) ①ラドンの曝露実験と分析試料の調整 ①ラドンの曝露実験と分析試料の調整 	④は1年段糸性、1/L段1F1E、DNA1月筒・1~1~1を1を07時か	(2) α線のマイクロドジメトリに関する研究 (原子力機構)	(3) メタボローム解析に関する研究	(原十刀做有) (4)研究推進	研究打ち合わせ

令和2年度の計画 表 2-2 3. 業務の実施内容および成果

3.1 体内での活性酸素種産生,抗酸化機能の役割,DNA 損傷の検討

- 3.1.1 ラドンの曝露実験と分析試料の調整【平成 30 年度~令和元年度】
 - ① はじめに

ラドン療法の機構解明のため,我々はいくつかの小動物用ラドン吸入装置を研究開発した[1][2][3]。本研究のラドン吸入曝露は、岡山大学三朝地区に設置された「三朝ラドン効 果研究施設」で行った。本施設は岡山大学動物実験規則に則り設備されている。本施設の 全体概要は既報[2]で詳しく紹介している。

② ラドン吸入

令和元年度の結果の中について、データのばらつきや欠損等精査し、過酸化水素・抗酸 化酵素・物(SOD, CAT, t-GSH)やLPO量の追加実験の必要性を検討した。その結果、令和 2年度にはラドン吸入実験を実施しなかった。

- 3.1.2 活性酸素種産生,抗酸化機能,DNA 損傷・修復の分析の解析 【平成 30 年度~令和 2 年度】
 - ① 抗酸化機能, DNA 損傷・修復の分析の解析
 - (1) はじめに

低線量放射線による生体への影響についての検討は明確な応答を示さなかったため,高 線量域における影響を低線量域に直接外挿し,低線量であっても生体に害をもたらすとい う直線モデル説が一般的に受容されていた。我々は今までに,低線量放射線照射は抗酸化 機能や免疫機能などの生体防御機構を活性化することを報告してきた。例えば,低線量 X 線照射により脳,肝臓,胸腺,脾臓,骨髄の SOD 活性が増加し,酸化ストレスの指標であ る LPO 量が減少することが報告されている。これら抗酸化機能の亢進は照射直後からみら れ,数週間持続する[4]。また,脾臓中のグルタチオンペルオキシダーゼ(以下,「GPx」)活 性は放射線感受性の高い BALB/c マウスでも,放射線抵抗性の C57BL/6NJc1 でも低線量 X 線 照射により増加することから,放射線感受性に依存しない普遍的な現象であること,GPx 活 性の増加は賦活化ではなく誘導合成であることもわかった[5]。さらに,肝臓中の還 元型 グルタチオン(GSH)量は低線量 y 線照射により増加することも報告されている[6]。これ らの結果より,低線量放射線照射は多くの臓器で抗酸化酵素や抗酸化物質を増加させるこ とが示唆された。

他方,活性酸素を含むフリーラジカルにより生体に酸化障害が生じ,それが老化,癌を 含む生活習慣病の遠因となることが明らかになるにつれ,フリーラジカルによる生体の障 害とその防御が広い分野から注目されている[7][8]。すなわち,薬物,金属,ストレスな どの種々の引き金によって生成した活性酸素やフリーラジカルが脂質,タンパク質,糖, DNA などを攻撃し,脂質,糖質の酸化,タンパク質の変性,酵素の不活性化,あるいはDNA の主鎖切断,塩基の修飾を起こす。その結果,生体膜の損傷,遺伝子の傷害が生じ,その 蓄積が老化や生活習慣病などを生じさせる。これに対し,生体は酸素を利用する過程で生 成される活性酸素による障害を防御するために生体は様々な化学的防御機構をもっている。 この防御機構は適度な酸化ストレス,すなわち少量の活性酸素を生体内に発生させる環境 下では活性化する可能性があり,注目されている。 実際に、低線量放射線照射による抗酸化機能の亢進により、各種酸化ストレスが抑制されるか否かについての報告も多くある。例えば、鉄ニトリロ三酢酸誘導[9]または四塩化炭素(CC14)誘導肝障害[10]は、各々投与前に低線量X線照射することにより抑制された。これは、低線量X線照射により肝臓中の抗酸化機能が亢進することで、鉄ニトリロ三酢酸やCC14投与により生じたROSやフリーラジカルを抑制したためと示唆された。特にCC14肝障害に対し、事後の低線量照射は鉄ニトリロ三酢酸[11]またはCC14誘導肝障害[12]からの回復を促進する作用のあることが明らかとなり、ROSやフリーラジカルに由来する疾患に対し予防や治療効果のあることが示唆された。他方、CC14投与後に低線量または高線量照射した場合、低線量照射ではCC14誘導肝障害からの回復を促進するものの、高線量照射では回復しないことも示唆された[13]。このように、酸化ストレスに対する低線量放射線と高線量放射線の作用は異なると考えられる。

肝臓の他に、1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine 誘導の脳の酸化ストレス が低線量 γ 線照射により[14]、また、凍結脳損傷による脳浮腫は低線量 X 線照射により抑 制されることや[15]、1型糖尿病[16]、虚血-再灌流障害に伴う浮腫[17]が抑制されること なども報告されており、低線量 X 線または γ 線照射は脳、肝臓、膵臓への酸化ストレスに 関し効果のあることが示唆された。いずれも ROS やフリーラジカルにより誘導される疾患 であることから、低線量 X 線、 γ 線照射による抗酸化機能の亢進がそれらの予防に寄与し ていると考えられている。

他方、ラドン(α線放出核種、気体)を活用した医療は、欧州や日本で古くから行われ ており、医学的効果のあることが報告されていた。我々は以前、ドイツ語で執筆されたラ ドン療法に関する論文を翻訳し、総説として紹介した[18]。すなわち、欧州では強直性脊 椎炎などの疼痛関連疾患患者に対して坑道内に充満したラドンを吸入、またはラドン温泉 を活用した医療が実施されている。強直性脊椎炎は、脊椎、仙腸関節、股関節、肩関節な どに炎症(痛みや腫れなど)が生じる脊椎関節炎の中の代表的な疾患であり、ドイツでは 成人の1%が発病するが、日本人はその20分の1と少ない[19]。強直性脊椎炎患者にラド ン療法を実施した結果、ラドン群の疼痛の緩和効果が約 1 年間持続することがわかった [20]。その後も108名の患者について12年間の追跡調査がされ、定期的なラドン療法は鎮 痛薬の服用を持続的に軽減させ、完全に停止する場合もあった[21]。ラドン温熱治療、サ ウナ療法,対照は自宅からの外来診療(週1回)がそれぞれ実施された結果,ラドン温熱 治療と温熱治療は開始1ヵ月後に、さらにラドン温熱治療は開始4、7ヵ月後に、それぞれ 有意な改善効果があった。これより、ラドン温熱治療のみに持続的な改善効果のあること が明らかになった[22]。また、ラドン療法により4ヵ月後に変形性脊椎症と変形性関節症 の痛みが有意に緩和すること[23],関節リウマチ患者へのラドン療法により治療終了6ヵ 月後以降,疼痛強度と機能障害が有意に改善すること[24],ラドン療法終了から1年間, 抗炎症薬・鎮痛薬の服用量が減少することも報告されている[25]。

他方,三朝温泉(鳥取県)では、ラドン温泉を活用した温泉療法が実施されてきた。適応症には、疼痛性疾患(関節リウマチ、変形性関節症[26]など)、呼吸器疾患(気管支喘息[27]、特に重症難治性喘息など)、消化器疾患(慢性膵臓炎、消化性潰瘍、胃腸炎など)、慢性退行性疾患(高血圧、動脈硬化、糖尿病など)などがあり、"若返りの湯"とも言われている。例えば、変形性関節症の患者に対し、旧岡山大学病院三朝医療センターのラドン高濃度熱気浴室(2,080 Bq/m³,42 ℃,90 %湿度)において1日1回40分の治療を隔日に施している。その結果、抗酸化機能の亢進、酸化障害の緩和、免疫機能の亢進、組織循環の

促進,疼痛を寛解させるなどの効果があるとの報告がある[26]。欧州,日本のラドン療法 ともに疼痛関連疾患への効果,治療方法,治療期間など共通する点が多いものの,治療に 使用するラドン濃度は欧州の方が三朝に比べて1桁高く,ラドン療法の機構に関し不明な 点は多い。

上述のごとく,低線量 X 線または y 線照射によりマウス諸臓器中の抗酸化機能が亢進す ることで ROS やフリーラジカル誘導の各種疾患が抑制することが報告されている。そこで, 三朝温泉を活用したラドン療法のラドン濃度を参考に,ラドン吸入によるマウス諸臓器中 の抗酸化機能の亢進について検討した。その結果,臓器により特性の違いはあるものの, ラドン吸入開始 1~2 日後に抗酸化機能が亢進することが明らかとなった[28]。これより, ラドン療法の有益効果には,抗酸化機能の亢進が関与していることが示唆できた。

そこで、酸化ストレス誘導の各種疾患モデルマウスを作製し、ラドン吸入によるそれら の抑制効果について検討した。例えば、一過性脳虚血による脳の神経細胞の障害は、Mn-SOD により抑制されることが報告されていることから[29],一過性脳虚血による障害はスーパ ーオキシドアニオン(02) などの ROS が関与していると考えられる。そこで、ラドン吸入 による一過性脳虚血に伴う細胞障害の抑制効果について検討した。その結果、ラドン吸入 により脳中の SOD 活性が増加し、一過性脳虚血誘導の神経細胞障害が抑制することがわか った[30]。同様の効果はアスコルビン酸(ビタミンC)投与でも確認できたことから、ラド ン吸入はアスコルビン酸投与と同様の効果のあることも示唆できた[31]。また、ラドン吸 入により肝臓中の抗酸化機能が亢進することで CC1₄誘導肝障害[32][33]や急性アルコール 肝障害[34][35],なども抑制されたことから,低線量 X 線や y 線照射と同様の効果のある ことが明らかとなった。さらに、ラドン吸入によるストレプトゾトシン(STZ)誘導1型糖 尿病の抑制効果についても検討した[36]。STZ は ROS の産生とアルキル化を介して膵臓内 β細胞を特異的に破壊・萎縮させ、インスリン分泌を抑制することで1型糖尿病を誘導す る[37]。これに対し、ラドン吸入により膵臓中の抗酸化酵素・物質が増加したことで ROS が 消去され、これに伴いβ細胞の萎縮が抑制され、インスリン分泌も正常値に近づくととも に血糖値が有意に減少することが明らかにできた。その他, CC14 誘導肺, 心臓の酸化スト レス[38], CC14 誘導腎障害[32][39]などの酸化ストレスに対しラドン吸入が有用であるこ とを報告してきた。

また、ラドン温泉の飲水によるオキソン酸カリウム誘導高尿酸血症[40]、アルコール誘 導胃粘膜障害[41]の抑制効果についても報告されている。例えば、ラドン温泉水、ラドン 脱気温泉水、蒸留水を2週間継続して自由経口摂取させた後に、アルコールを胃に直接投 与し胃粘膜障害を誘導した。その結果、飲泉は抗酸化機能を亢進させることによりアルコ ール投与に伴う胃粘膜障害を抑制したが、脱気温泉水の飲泉の場合も抑制されたことから ラドン温泉水の化学成分が関与していることも報告されている[41]。

さらに、ラドン吸入はカラゲニン誘導炎症性足浮腫[3]、デキストラン硫酸ナトリウム誘 導大腸炎[42]、ホルマリン誘導炎症性疼痛[43]などの炎症を抑制することが報告されてい る。マウス後肢にホルマリンを投与した場合、血清中の tumor necrosis factor-α値と一 酸化窒素値が有意に増加し、炎症性疼痛を誘導することが報告されている。これに対し、 ラドン吸入により炎症関連物質や疼痛様行動が有意に減少した。すなわち、ラドン吸入に より抗炎症作用が生じることが示唆できた[43]。その上、ラドン吸入は抗酸化機能亢進す ることで神経障害性疼痛を緩和することなども示唆した[44][45]。 ラドン吸入による抗酸化力を明らかにするため、CC1₄ 誘導マウス肝障害に対するラドン 吸入とアスコルビン酸投与または α -トコフェロール(ビタミンE)投与による肝障害の抑 制効果を比較した。その結果、肝機能・酸化ストレス量・肝細胞の壊死の抑制効果の程度 からラドン濃度が1,000 Bq/m³または2,000 Bq/m³で24時間吸入した場合の抑制効果は、 概ねアスコルビン酸 500 mg/kg体重投与、 α -トコフェロール 300 mg/kg体重投与のそれ に相当することがわかった[33]。また、一過性脳虚血の場合は2,000 Bq/m³で24時間のラ ドン吸入と 500 mg/kg体重アスコルビン酸投与が[31]、CC1₄誘導マウス腎障害の場合は 2,000 Bq/m³で24時間のラドン吸入と 300~500 mg/kg体重の α -トコフェロール投与が [39]それぞれ等しいことも明らかにできた。さらに、神経障害性疼痛に対するラドン吸入 と疼痛治療薬プレガバリンの疼痛緩和効果を比較した場合、1,000 Bq/m³で24時間のラド ン吸入は 1.4 mg/kg体重プレガバリン投与の抑制効果に相当することがわかった[45]。

さらに、ラドン吸入と抗酸化物質などとの併用効果について検討した。急性アルコール 肝障害に対するラドン吸入とアスコルビン酸投与またはα-トコフェロール投与の併用は、 それぞれ単独で処理した時よりも肝機能の改善の程度が大きいこと[35],1,000 Bq/m³で 24 時間のラドン吸入と3 mg/kg 体重プレガバリン投与の併用は、プレガバリン約4.1 mg/kg 体重に相当することもわかった[45]。

SOD には、活性中心となる金属により Cu/Zn-SOD, Fe-SOD, Mn-SOD のアイソザイムがあ る。また、Cu/Zn-SOD は細胞質に、Mn-SOD はミトコンドリアに多く局在している。我々は、 この SOD に関してラドン吸入によりミトコンドリア分画では増加したものの、細胞質分画 では変化しないことを明らかにした。また、同様に Mn-SOD 量は増加し Cu/Zn-SOD 量は変化 しないことがわかった。これは、ラドン吸入による酸化ストレスを介して Mn-SOD が合成さ れることについても明らかにした[46]。

本研究課題の目的はα核種の吸入による内部被ばくの横断的生体影響評価であるが、ラ ドンによる生体影響を議論する上で、ラドンの体内挙動と各組織・臓器への吸収線量を定 量的に評価することは欠かせない。ラドンの基本的な特性として次のようなものがあると される[47]。ラドンは希ガスで化学的に不活性なため、どの身体構成成分とも反応しない。 皮膚吸収、飲水、および肺でのガス交換の原理で血液へ溶解し、血流により全身の各組織・ 臓器に供給される。ラドンから放出されるα線のエネルギーは5.49 MeV、物理学的半減期 は 3.8 日である。生物学的半減期は個人の活動レベル(血流量や呼吸量)などの違いに影 響される。例えば Gosink らは、飲水によって取り込まれたラドンの生物学的半減期に関し、 被験者が通常の活動状態では 45~65 分、安静状態(睡眠中)では 11.2 時間であったと報 告している[48]。

ラドンは肺がんのリスク因子であることは広く知られているが,我々は,肺以外の諸臓器中の抗酸化機能の亢進と酸化ストレス関連疾患の抑制効果,疼痛緩和効果などの報告しており,ラドンが肺以外の組織に及ぼす影響も評価できた。²³⁸Puと²⁴¹Amが放出するα線のエネルギーはそれぞれ主に5.499 MeV, 5.486 MeV であり,ラドンとほぼ同じであることから,ラドンが²³⁸Puや²⁴¹Am のようなα核種の内部被ばくを検討する基礎的なデータとなりうると考えられる。しかし,肺以外の組織でラドンが生体内で産生する ROS やそれによる DNA 損傷の程度の報告はない。そのため,プルトニウムのようなα線放出核種の体内での ROS 産生,抗酸化機能の役割,DNA 損傷の検討のため,ラドンの活用の可能性が考えられた。そこで,本研究課題では、ラドン吸入による各組織中の抗酸化機能と DNA 損傷・修復について検討した。

(2) 分析方法

8-OHdG の分析のため、まず、DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN, Hilden, Germany) を用い、脳・腎臓・小腸のサンプルから DNA を抽出した。20-25 mg の各組織に ATL バッフ アーを加えてホモジナイズした後に 20 µl の proteinase K を加えた。抽出は取り扱い説明 書に従い実施した。DNA 濃度は nanodrop を用いて測定し、-80 °Cで凍結保存した。次に、 8-OHdG 分析のための前処理は、各組織サンプルの DNA 濃度が同じになるように希釈した後 に、8-OHdG 測定前処理試薬セット(富士フイルム和光純薬株式会社、大阪)を用いて行っ た。得られたサンプルを、高感度 8-OHdG Check キット(日研ザイル株式会社日本老化制御 研究所、静岡)を用いて 8-OHdG 濃度を測定した。

脳・腎臓・小腸 50 mg に対し 150 µL の Radioimmunoprecipitation 溶液を入れてホモジ ナイズした。これを氷上で 30 分間インキュベートした後,遠心分離(4 ℃, 10,000×g, 10 分)を 2 回繰り返した。この上清のタンパク濃度を,Lowry 法を用いて分析した。全て のサンプルのタンパク濃度が同じになるよう希釈し,サンプルバッファーと 2-メルカプト エタノールを加え,100 ℃で 3 分間インキュベートした。得られたサンプルは-80 ℃で凍 結保存した。

(3) 統計処理

各測定値は、関係図表中に平均値(Mean) ±標準誤差(SEM)で表した。多重比較のため にテューキーの検定を用いた。P値はP<0.05の際に有意差ありとした。また、各組織のレ ドックス状態を検討するため、統計ソフト R を用いて主成分分析を行った。また、相関係 数は Excel®を用いて求め、相関の有意差検定は統計ソフト R を用いた。

- (4) 結果と考察
 - 1) 平成 30 年度の成果

本研究では、ラドン吸入による酸化ストレスの評価のため、マウスの脳、肺、心臓、 肝臓,膵臓,胃,腎臓,小腸,大腸のLP0量について検討した。その結果,1 kBq/m³と 10 kBq/m³のラドン吸入により肝臓中の,1 kBq/m³のラドン吸入により心臓中の LPO 量が 有意に減少したことから、ラドン吸入は酸化ストレスを軽減することが示唆できた。他 方,10 kBq/m³のラドンを吸入した場合,肺中のLP0 量が有意に増加したことから,高濃 度のラドン吸入は肺に酸化ストレスを誘導することが示唆できた。これは、ラドンが気 体であり, 呼吸を介して体内に取り込まれるためと考えられた。他の臓器では, LP0 量が 有意に増加した臓器はないことから、本実験条件でのラドン吸入は酸化ストレスを誘導 しないことも示唆できた。また、肝臓中の SOD 活性は1 kBq/m³のラドン吸入により有意 に減少したことから,H2O2の産生が減少したと考えられた。他方,肝臓中の t-GSH 量は 10 kBq/m³のラドン吸入により有意に減少したことから,H₂O₂などの不均化反応により消 費されたと考えられた。結果として,ROS による障害を予防したと考えられた。他方,1 kBq/m³のラドン吸入により心臓中の t-GSH 量が有意に増加したことから、H₂O₂の除去能 力が高まったものと考えられた。他方、カタラーゼ活性はいずれの臓器でも有意な変化 がなかった。その他,今回測定していないチオレドキシンなどの抗酸化機能関連物質も あり、肺を除き、ラドン吸入はトータルとして酸化ストレスを誘導しない、または軽減 することが示唆できた。 また, 肺中 LPO 量は 10 kBq/m³のラドン吸入により有意に増加 したことから、ラドン吸入により生じた ROS を消去しきれなかった、すなわち、生体内 に備わっている抗酸化系で消去しきれない ROS が産生されたものと考えられた。

2) 令和元年度の成果

本研究では、ラドン吸入による酸化ストレスの評価のため、マウスの脳、肺・心臓・ 肝臓・膵臓・胃・腎臓・小腸・大腸のLP0量について検討した。その結果、膵臓中のLP0 量は、2 kBq/m³の10日吸入と20 kBq/m³の3日吸入で有意に減少したことから、ラドン 吸入は酸化ストレスを軽減することが示唆できた。他方、腎臓中のLP0量は、20 kBq/m³ のラドンを1日または10日吸入で有意に増加したことから、高濃度のラドン吸入は腎臓 に酸化ストレスを誘導することが示唆できた。8-OHdGはDNAの酸化損傷の指標として用 いられている。8-OHdGは対照群のみ検出できたが、その他の群については検出できなか った。すなわち、本実験条件下でのラドン吸入により肝臓中の8-OHdGが減少した可能性 が推察されるが、本実験で抽出したDNA量は、8-OHdGの分析に十分な量ではなかったこ とが考えられた。

3) 令和2年度の成果

DNA 損傷・修復の解析に適した組織を決定するために,正常マウスの各組織のレドック ス状態の特徴を,主成分分析を用いて評価した。各々の指標は第1主成分(以下,「PC1」), 第2主成分(以下,「PC2」)に対して特徴を示しており,SODとCATはPC1に大きく寄与 し,LP0はPC2に大きく寄与していることがわかった。すなわち,抗酸化能をPC1,酸化 ストレスをPC2に対応したグラフを得ることができた。次に,各組織でPC1とPC2への 寄与が異なることがわかった。すなわち,肝臓と腎臓(Group 1)はPC1軸の正の方向に 分布したことから,抗酸化能が高い組織であることがわかった。脳・胃・膵臓(Group 2) はPC1軸の負の方向にPC2軸の正の方向に各々分布したことから,抗酸化能が低くLP0 量の少ない組織であることがわかった。また,肺・心臓・小腸・大腸(Group 3)はPC1 軸の負の方向にPC2軸の負の方向に各々分布したことから,抗酸化能が低くLP0量の多 い組織であることがわかった(図 3-1)。

次に、これらのグループ毎にそれぞれ相関係数を求め、ラドン吸入による各臓器中の レドックス状態の変化を検討した。このとき、sham 吸入と比較し、ラドン吸入により有 意差有りから無し、有意差無しから有りに変化した相関係数を、ラドン吸入により影響 を受けたものとした。Group 1 では、2 kBq/m³の吸入 3 日間で LPO 量が、同 10 日間で H₂O₂ 量が、各々相関係数が大きく変化していることがわかった。また同様に、Group 2 では 20 kBq/m³・10 日間で、Group 3 では 2 kBq/m³・1 日間で、各々SOD 活性の相関係数が大 きく変化したこともわかった(表 3-1)。

- ② ラドン曝露後の ROS 産生の解析
- (1) 平成 30 年度のまとめ

1 kBq/m³または 10 kBq/m³を1 日吸入させた結果, 肝臓と肺中の H₂0₂量が約 20 %増加することがわかった。その結果, 肺中 LP0 量が増加したが, 肝臓中 LP0 量は増加しなかった。これは, 肺, 肝臓中の H₂0₂ 量や CAT 活性の違いが影響しているものと考えられた。また, ラドン吸入により心臓中の H₂0₂ 量は約 20 %減少した。これは, t-GSH により H₂0₂が消去されたことで LP0 量が減少した可能性が示唆できた。

(2) 令和元年度のまとめ

2 kBq/m³または 20 kBq/m³を1・3・10 日吸入させた結果, 脳中の H₂O₂量は, 20 kBq/m³ の場合, ラドン吸入時間が長くなるにつれ増加する傾向のあることが示唆できた。他方, 肝臓中の H₂O₂量はラドン吸入時間が長くなるにつれ減少することが示唆できた。脳や肝臓 では SOD と CAT のバランスが変化したためと考えられた。

③ 文献調査

(1) 平成 30 年度のまとめ

ラドンを代表としたα核種の吸入による影響をマイクロドジメトリ,組織レベル,生体 レベルでの観点から検討したが,その影響とプルトニウムの内部被ばくの影響との違いを 明らかにするためにプルトニウムの体内動態,吸入投与実験,発がん実験,線量評価,リ スク低減化などに関する文献調査を実施した。その結果,低温焼結(400 ℃)の方が肺か ら他臓器への移行や排泄率が高いこと,クエン酸プルトニウム投与24時間後の受胎産物中 のプルトニウムは妊娠後期で高く,妊娠後期の卵黄嚢の平均線量は母体の肝より高くなる ことがわかった。プルトニウムエアロゾル吸入により,肺分葉ごとのマクロな分布で均一 に沈着するが,化合物の溶解度と同位体の差や粒子径により分布する臓器や沈着部位が異 なることもわかった。これらプルトニウムは,初期沈着放射能の77 %が半減期53日で,残 りの23 %は半減期794日でクリアランスされ,また,測定の容易な²⁴¹Amをトレーサーと することにより,プルトニウムの肺負荷量を推定できることなどもわかった。酸化プルト ニウムエアロゾル吸入暴露による肺腫瘍に関して平均肺吸収線量が1 Gy 以下の吸入群で 良性肺腫瘍が35 %まで増加,1 Gy を超えると悪性肺腫瘍が急増,6~7 Gy で最高 97 %とな る線量効果関係が見られたことや,プルトニウム摂取後の迅速な体外除去や臓器沈着阻止 の検討もされていることもわかった。

(2) 令和元年度のまとめ

令和元年度では,主に²³⁹Pu02曝露による肺への影響を中心に文献調査をした。その結果, 肺の発がんリスクは²³⁹Pu曝露の方がX線照射より大きいことが示され、プルトニウム曝露 はX線よりもリスクの高い可能性が示唆された。また、十分なサンプル数でないものの、 突然変異の頻度はPu誘導肺腫瘍では13%、Np誘導肺腫瘍では5%であるが、Rn誘導肺腫 瘍では0%であると計算されたが、リスクの推定に必要な線量の評価が十分ではなかった。

④ まとめ

マウス正常組織のレドックス状態を主成分分析により解析した結果,抗酸化能の高い肝 臓と腎臓,抗酸化能が低くLPO量の少ない脳・膵臓・胃,抗酸化能が低くLPO量の多い心 臓・肺・小腸・大腸に分類することができた。また,正常組織のレドックス状態の違いは, ラドン吸入が各組織に与える酸化ストレスに影響を及ぼすことも示唆できた。特に,抗酸 化能の低い組織は,その不足分をSODが補完していると考察できた。また,ラドン吸入が DNAの酸化損傷に及ぼす影響を検討した結果,本実験条件下でのラドン吸入は肝臓中のDNA の酸化損傷を低下させることが示唆できた。ラドンは肺がんのリスク因子として広く知ら れているため,ラドンの吸入量を多くすれば肺がんの兆候などが観察できたかもしれない が,本実験条件下でのラドン吸入量は肺がんのリスクを評価するに少なすぎると考えられ た。



図 3-1 主成分分析および相関性検定を用いた マウス正常組織のレドックス状態の評価[49]

表 3-1 ラドン吸入によるグループ別臓器中の各指標の相関係数の比較 *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

(塗りつぶしはラドン吸入が sham 吸入と比較して有意差が変化した指標) [49]

Group 1	Sham	(肝臓,胃	腎臓)			Group 2	Sham	(膵臓,脂	á, 胃)			Group 3	Sham	(肺,小朋	鳥,大腸,	心臓)	
(抗酸化)	もが高い)					(抗酸化能	Eが低くLP	0も低い)				(抗酸化前	言が低いが	LP0は高い)		
	SOD	CAT	GSH	$H_{2}O_{2}$	LP0		SOD	CAT	GSH	${\rm H}_{2}{\rm O}_{2}$	LP0		SOD	CAT	GSH	H_2O_2	LP0
SOD	1					SOD	1					SOD	1				
CAT	0.695**	1				CAT	0.828***	1				CAT	0.408*	1			
GSH	0.983***	0.726	1			GSH	0.706***	0.705***	1			GSH	0.172	-0.206	1		
H202	0.165	0.395	0.298	1		H202	-0.166	0.322	0.053	1		H202	-0.314	0.320	-0.231	1	
LPO	-0.337	0.015	-0.195	0.653*	1	LPO	0.434*	0.725***	0.525*	0.675***	1	LPO	0.413*	0.680***	-0.157	0.012	1
Group 1	2 kBq/m^3	1 日				Group 2	2 kBq/m ³	1 日				Group 3	2 kBq/m ³	1 日			
	SOD	CAT	GSH	H_2O_2	LP0		SOD	CAT	GSH	${\rm H}_{2}{\rm O}_{2}$	LP0		SOD	CAT	GSH	H_2O_2	LP0
SOD	1					SOD	1					SOD	1				
CAT	0.974***	1				CAT	0.939***	1				CAT	0.131	1			
GSH	0.961***	0.969***	1			GSH	0.842***	0.673***	1			GSH	0.394*	-0.734**	*1		
H ₂ O ₂	0.445	0.409	0.466	1		$H_{2}O_{2}$	-0.377	-0.160	-0.691**	1		$H_{2}O_{2}$	-0.446*	0.322	-0.594**	*1	
LPO	0.321	0.370	0.298	-0.023	1	LPO	0.781***	0.813***	0.579**	-0.274	1	LPO	0.190	0.488*	-0.392*	-0.135	1
Group 1	2 kBq/m^3	3 日				Group 2	2 kBq/m ³	3 day				Group 3	2 kBq/m ³	3 日			
	SOD	CAT	GSH	$H_{2}O_{2}$	LP0		SOD	CAT	GSH	$H_{2}O_{2}$	LP0		SOD	CAT	GSH	$H_{2}O_{2}$	LP0
SOD	1					SOD	1					SOD	1				
CAT	0.688**	1				CAT	0.926***	1				CAT	0.402*	1			
GSH	0.986***	0.698**	1			GSH	0.706***	0.613**	1			GSH	0.221	-0.680**	*1		
H202	-0.391	-0.468	-0.331	1		H202	0.014	0.180	-0.450*	1		H ₂ O ₂	-0.367	0.326	-0.653**	*1	
LPO	0.598**	0.495*	0.647*	0.007	1	LPO	0.758***	0.787***	0.437	-0.083	1	LPO	0.257	0.744***	-0.551**	0.323	1
Group 1	2 kBa/m ³	10 日				Group 2	2 kBa/m ³	10 日				Group 3	2 kBa/m^3	10 日			
oroup 1	SOD	CAT	GSH	H_0_	LP0	or oup a	SOD	CAT	GSH	H_0_	LP0	oroup o	SOD	CAT	GSH	H_0.	LP0
SOD	1	0.111	0011	11202	14 0	SOD	1	0.111	0011		110	SOD	1	0.111	0011	1202	21.0
CAT	- 0 863***	1				CAT	- 0 639**	1				CAT	0 657***	< 1			
GSH	0 994***	0 892***	1			GSH	0.916***	0 423	1			GSH	0.093	-0.210	1		
HO	-0 689**	-0 624*	-0 686**	1		HO	0.111	0.621**	-0 162	1		HO	-0 286	0.210	-0.271	1	
1202	0.007	0.162	0.000	-0.245	1	1202	0.679**	0.021	0.102	0.242	1	1202	0.477*	0.770+++	-0.221	0 140	1
LI 0	0.051	0.105	0.005	0.040	1	110	0.012***	0.000	0.4524	0. 542		LIU	0. 111*	0.115444	0.231	0.140	1
Group 1	20 kBa/m	³ 1 日				Group 2	20 kBa/m	³ 1 日				Group 3	20 kBa/m	³ 1 ⊟			
oroup 1	SOD	CAT	GSH	H_0_	LPO	or oup a	SOD	CAT	GSH	H _a O _a	LPO	oroup o	SOD	CAT	GSH	H _a O _a	LPO
SOD	1			2-2		SOD	1			2-2		SOD	1			2-2	
CAT	- 0 760**	1				CAT	0 889***	1				CAT	0 442*	1			
GSH	0 995***	0 783***	1			GSH	0.622**	0 323	1			GSH	0.286	-0 503**	1		
H 0	0.160	0.161	0 127	1		H 0	-0.076	0. 223	-0 574**	1		H 0	-0.258	0.473*	-0 601**	*1	
1202	-0 551	-0 578*	-0.570	-0.197	1	1202	0.010	0.201	0.011	-0.076	1	1202	0.177	0.655***	-0.444*	0.278*	1
LFU	-0.331	-0.010*	-0. 570	-0.107	1	LFU	0.042***	0. 100***	0.000	-0.070	1	LFU	0.177	0.000***	-0.444*	0.310*	1
Cnown 1	90 l-P - /	3 0 11				Crown 9	90 l-P - /	3 o 🗆				Cnown 2	90 I.D. /-	3 0 11			
Group 1	20 KBq/m	3 ⊟ CAT	CEIL	11.0	I DO	Group 2	ZU KBq/m	3 H	CEU	11.0	L DO	Group 3	20 KBq/I		CEIL	11.0	I DO
COD	1	CAI	өзп	п ₂ 0 ₂	LPU	COD	1	CAI	өзп	n ₂ 0 ₂	LFU	COD	30D	CAI	боц	п ₂ 0 ₂	LPU
500	1					50D	1	1				50D	1				
CAT	0.680**	1				CAT	0.841***	1				CAT	0.194	1			
GSH	0.988***	0.699**	1			GSH	0.736***	0.386	1			GSH	0.182	-0.294	1		
$H_{2}O_{2}$	-0.231	-0.317	-0.182	1		$H_{2}O_{2}$	0.234	0.524*	-0.249	1		$H_{2}O_{2}$	-0.314	0.205	-0.319	1	
LPO	0.207	0.143	0.183	-0.262	1	LPO	0.629**	0.735***	0.323	0.063	1	LPO	-0.023	0.770***	-0.314	0.047	1
C	00.1P (3 10 1				C 5	00.15 (3 10 1				C C	00.15	3 10 ₽			
Group 1	20 kBq/m	10 日 CAT	CEIL	11.0	L DO	oroup 2	20 kBq/m	10 日 CAT	CEU	11.0	L DO	eroup 3	20 kBq/n	1 10 日 CAT	CEIL	11.0	LDO
200	500	CAT	GSH	H ₂ U ₂	LPU	COD	500	CAT	GSH	H ₂ U ₂	LPU	COD	SUD	CAI	GSH	H ₂ U ₂	LPU
SUD	1					300	1					300	1				
CAT	0.561*	1				CAT	0.343	1				CAT	0.504**	1			
GSH	0.940***	0.719**	1			GSH	0.890***	0.048	1			GSH	-0.061	-0.511**	1		
$H_{2}O_{2}$	-0.213	-0.386	-0.234	1		$H_{2}O_{2}$	-0.503*	0.420	-0.699**	1		$H_{2}O_{2}$	-0.006	0.239	-0.658**	*1	
LPO	-0.125	-0.154	-0.307	0.089	1	LP0	0.338	0.569*	0.166	0.255	1	LPO	0.190	0.686***	-0.520**	0.128	1

- 3.2 α線のマイクロドジメトリに関する研究(再委託先:原子力機構)
 【平成 30 年度~令和2年度】
 - 3.2.1 マイクロドジメトリ

放射線の生体に対する作用には「質量当りに吸収されるエネルギーの総量 Gy (J/kg)」や 「単位距離あたりの平均付与エネルギーを表す LET (keV/µm)」が用いられるが,生体作用は 複雑な現象が重なった結果であることが明らかになるにつれ,この LET の値と生体作用の程 度が必ずしも一定の関係を持つとは限らないとわかり「ある反応を起こすのに必要な標準と なる放射線の吸収線量に対するある放射線でそれと同じ反応を起こすのに必要な吸収線量の 比 RBE」が定義された。ただし、高エネルギー荷電粒子では、同じ LET を持つ低エネルギー荷 電粒子と比べて細胞スケールのミクロな視点で見た場合にその飛跡周辺の電離密度が低くな るため、一般的な RBE では正確に表現できないという問題があった。一般的なマクロスケー ルでの線量評価では、広い範囲で実際にエネルギーが沈着していない部分も含めた線量評価 となるのに対し、マイクロドジメトリでは、微小領域ごとに実際にエネルギーが沈着した部 分を評価できる。微小領域に付与されるエネルギー分布を計算するマイクロドジメトリを用 いることで、放射線の違いによる細胞スケールで見た際のトラック構造の違いを考慮した RBE の推定が可能になる[50]。

マイクロドジメトリに用いる物理量としては微小空間におけるエネルギー密度を考慮した 「µm オーダーでの単位距離当たりの線エネルギー(Lineal Energy, y)」や「µm オーダーで の質量当たりの比エネルギー(Specific Energy, z)」がある。yは1イベントでサイト内に 付与されたエネルギーをそのサイトの平均弦長で除した値, z はサイト内に付与されたエネ ルギーをそのサイトの質量で除した値で定義され, y 分布や z 分布は図 3-2 で示した式で算 出される。ここで, y は線エネルギー, z は比エネルギー, ϵ 'は1回のエネルギー沈着事象で の付与エネルギー, ϵ は微小領域への付与エネルギーの和, d は微小領域の平均弦長, m は微 小領域の質量である。図中の点線で囲んだ部分は, それぞれの値を得るのに考える微小領域 を示している。

3.2.2 ラドン吸入による α 線のマイクロドジメトリに関する検討

ラドンの体内動態については、吸入されたラドンは呼気によってほとんどが体外へ排出さ れるが、一部は肺のガス交換によって血中に入り、全身の諸臓器中へと運ばれる。例えば、 我々は、これまでに、ラドンを吸入したときのマウス、ラット、ヒトの諸臓器の吸収線量は、 0.04~1.4 nGy/(Bq/m³)/dayであることを報告した[51]。また、マウスに 2,000 Bq/m³のラ ドンを 24 時間吸入させ、抗酸化機能が亢進することも報告したが、主要臓器の被ばく線量は 数百 nGy に過ぎず、極めて低い被ばくによる影響であると言える[52]。このような低い被ば く線量による生体影響評価は、細胞レベルの微小空間に注目して、局所的な細胞への影響か らラドンの生体影響を検討すれば、ラドンによる超低線量のα線被ばくが生体に与える影響 の一端を明らかにできると考えられる。文献調査については後述するが、ラドンのマイクロ ドジメトリで行われている研究は、ラドンの肺がんリスクを懸念して、呼吸器の構造に注目 したラドン子孫核種による線量計算を中心に行われていた。本研究では、吸入したラドンが 肺のガス交換により血液によって全身へ運ばれた場合の諸臓器中での内部被ばくについて検 討するため、異なる視点からのマイクロドジメトリの検討が必要となる。 ヒトの血液細胞の大きさは、白血球は 7~20 μm、赤血球は 6~9 μm、血小板は 2~5 μm と 言われている。脳は 5~100 μm、肝臓ではおよそ 20 μm とされており、細胞の種類により 2 μm から 100 μm までの大きな差がある。また、細胞核と細胞の大きさの比率は決まっているもの もあるが、細胞分裂のタイミング等によって、その比は様々だと言われている。本研究で対 象とする α線の水中での飛程は数+μm と短く、線源周辺の細胞にしか影響を与えないと考え られるが、ブラッグピークを持つため、エネルギーが付与された細胞への影響は、線源から の距離により各々の特徴があると推測される。そのため、細胞の大きさによる影響の差を検 討する必要がある。また、希ガスであるラドンは、細胞外から細胞内へ侵入すると考えられ る。そこで、本研究では、PHITS[53]を用い、細胞の大きさ、線源の位置を変えた y 分布や z 分布を算出し、その差を検討した。

3.2.3 方法

文献調査,マイクロドジメトリのシミュレーションを行った。シミュレーションには PHITS を用い,細胞の大きさ,線源の位置を変えた y 分布と z 分布を算出して,その差を検討した。

平成 30 年度には、文献調査を行うと同時に、計算環境の整備を進め、細胞の大きさに注目 したシミュレーションを行った。細胞核を半径 3 µm、5 µm、7 µmの球体、細胞を細胞核のそ れぞれの大きさに対して 1.5 倍、2.0 倍、3.0 倍の球体とした。細胞は、11×11×11 の格子構 造の立方体に収まるよう細胞同士を隣接させ、3 次元的に並べ細胞の主成分である H₂0 で満た した。線源は、中央の細胞核内にラドン(²²²Rn)が 1 個あることとした。線源からの位置で、 その格子を 10 グループに分け、各グループについて、y 分布や z 分布を算出した。ヒストリ を 10,000 回で計算して、体系と α 線の飛跡を確認した後、グループ毎の y 分布と z 分布を PHITS のマイクロドジメトリ機能を用いて確率密度分布を計算した。

令和元年度には、線源の位置に注目した実験を実施した。細胞は、半径 11 µm の球体とし、 11×11×11 の格子構造の立方体に収まるよう細胞同士を隣接させ、H₂0 を満たして 3 次元的 に並べた。細胞核は、細胞中央に半径 5 µm の球体で配置し、厚さ 5 µm の細胞質と厚さ 1 µm の細胞膜で包み込んだ(図 3-3)。線源は、中央の立方体の中の細胞核内、細胞質内、細胞外 内にラドン(²²²Rn)があり、子孫核種と放射平衡にある状態を想定した。すなわち、²²²Rn、 ²¹⁸Po、²¹⁴Po が放出する α 線を線源とした。²²²Rn、²¹⁸Po、²¹⁴Po の α 線の飛程は最大でも 70 µm 以下であるため、中央にある線源から細胞 3 個分離れた細胞核までしか α 線は到達しない。 令和元年度の同様にグループ分けをして、 α 線の届いたグループ 4 までを検討した。y 分布 は、微小領域の直径を 1 µm とし、y の Lineal Energy [keV/µm]について、PHITS のマイクロ ドジメトリ機能を用いて確率密度分布を計算した。z 分布は、PHITS のマイクロドジメトリ機 能で求められるのは単一イベントに基づく z であるため、PHITS の標準機能により、微小領 域の半径を 10 µm (細胞核 1 個分)とし、z の Specific Energy [MeV]の確率密度分布を計算 した。

令和2年度は、これまで得られた結果を基に、シミュレーションを進め、細胞の大きさ、 線源の位置による差異をまとめた。

3.2.4 結果と考察

① ラドンのマイクロドジメトリに関する文献調査

タイトルに「radon」と「microdosimetry」を含む文献を Google Scholar で検索すると, 20 件の報告がヒットした。そのうち,重複して検索された報告や会議録等を除くと 10 報 に絞られ,国際的な雑誌に掲載されたものは9報であった。

いずれもラドンのリスクの観点から研究を進めており,ラドン自身ではなく,気道沈着 した短寿命子孫核種のマイクロドジメトリであった。1990年には3報あり,R.S. Caswell らは,ラドン子孫核種のうちα線放出核種である²¹⁸Po と²¹⁴Po についてマイクロドジメト リを行った[54]。D.J. Brenner は,ラドン子孫核種について,上皮の深さに関して発がん を考慮した荷重係数を計算し,低線量での相対効果の推定を行った[55]。T.E. Hui らは, 吸入したラドンとその子孫核種による気道上皮の細胞核のマイクロドジメトリの確立を目 的とし,37 Bq/m³を 30 日吸入暴露した場合は細胞核の約 0.3 %,37 Bq/m³を 30 日吸入暴 露した場合は細胞核の約 10 %にα粒子がヒットすると試算した[56]。続いて,平成4年と 平成6年には,W. Hofmann らが,ヒト気管支上皮に関して,細胞死,突然変異,形質転換 を考慮して,細胞核の線エネルギースペクトルの確率分布を求めた[57][58]。その後,平 成17年~平成20年にかけて,同研究チームにより,気道内の不均一なラドン子孫核種の 分布から見たマイクロドジメトリ研究が進められた。他方,ラドン以外の近年のマイクロ ドジメトリ研究の動向を調査すると,細胞内での不均一性に注目した報告や被ばくした細 胞の周辺の細胞も影響を受けるバイスタンダー効果を考慮した報告が見つかった[59]。

ラドンのマイクロドジメトリで行われている研究は、ラドンの肺がんリスクを懸念して、 呼吸器の構造に注目したラドン子孫核種による線量計算を中心に行われていた。本研究で は、吸入したラドンが肺のガス交換により血液によって全身へ運ばれた場合の諸臓器中で の内部被ばくについて検討するため、臓器間での細胞の大きさの違いや線源(ラドン)の 位置の変化に注目したマイクロドジメトリが必要であるとわかった。

② 平成 30 年度の成果

文献調査から計算するパラメータを検討し,計算環境の整備とモデル作製を実施した。 体系やα線の飛跡からもわかるように、ラドンのα線の飛程はおよそ45 µm であり、細胞 の大きさによるが、線源(ラドン)から細胞数個分までしかα線は到達しないことが分か った。y 分布および z 分布は、水中でのイベントごとの最少イオン化エネルギー、イオンの 直接的な電離、デルタ線による間接的な電離の3つのピークが示された。詳細は、平成30 年度の報告書に記した。

令和元年度の成果

平成 30 年度の結果を基に、細胞の大きさを一定にし、線源の位置に注目した計算を実施 した。y 分布については平成 30 年度と同じ計算のため、グラフのピークは、左から順に、 水中でのイベントごとの最少イオン化エネルギー、イオンの直接的な電離、デルタ線によ る間接的な電離の 3 つのピークが示された。z 分布については、単一イベントに基づく計 算を避けて標準機能を用いたことにより、イオンの直接的な電離のピークしか示されなか ったが、線源の位置とターゲットの位置(グループ)によってピークが1~2 つ現れた。詳 細は、令和元年度の報告書に示した。

令和2年度の成果

これまでの結果を基に、データの取りまとめを行った。細胞核の半径や細胞の大きさに よる違いはほとんど見られず、線源の位置によって確率密度分布のピーク位置に差がある ことがわかった。y分布では、ラドン線源が細胞核内にある場合に比べ、細胞質や細胞外に あると、イオンによる直接的な電離が起こる確率は低いが、そのピークの線量は高くなっ た。z分布では、細胞核、細胞質、細胞外の順に確率が下がり、ピークの線量は変わらなか った。

3.2.5 まとめ

本研究は、吸入したラドンが血液を介して全身に回って内部被ばくすることで起こる生体 影響に関する研究であるが、これまでのラドンのマイクロドジメトリ研究では、肺がんリス クを懸念して、呼吸器の構造に注目したラドン子孫核種による線量計算が中心であった。そ こで、本実験では、ラドン吸入時の以下の2点の可能性を想定し、文献調査の結果を参考に、 いくつかのパターンで PHITS を用いたマイクロドジメトリのシミュレーション計算を行った。

- 1) ラドンは全身の多種多様な細胞の中に存在する → 細胞の大きさは様々
- 2) ラドンは細胞外から細胞内へ侵入する → 線源の位置が変わる

エネルギー沈着の空間分布を確認したところ、ラドンからの α線の飛程が数十 µm であるこ とから、エネルギーが付与されるのは線源(ラドン)から細胞数個程度であり、ブラッグピ ーク周辺で付与されるエネルギーが高くなることを確認した。そして、細胞の大きさによる 違いはほとんど見られず、線源の位置によって確率密度分布のピーク位置に差があることを 明らかにした。

一般的なマクロスケールでの線量評価では、広い範囲で実際にはエネルギーが沈着してい ない部分も含めた線量評価となるのに対し、マイクロドジメトリでは、微小領域ごとに実際 にエネルギーが沈着した部分を評価できる。これにより、細胞内の不均一性を考慮した検討 をすることが可能となる。ラドン以外のマイクロドジメトリ研究では、近年、細胞内の不均 一性に注目した報告や被ばくした周辺細胞への影響などの研究が進められており、ラドンに 関しても引き続き検討が必要であると考える。





3-13 - 43 -



図 3-3 PHITS で設定した体系の一例

3.3 メタボローム解析に関する研究(再委託先:原子力機構)【平成30年度~令和2年度】

3.3.1 メタボローム解析

近年,生体内の物質を網羅的に調べるオミックス解析が可能となってきた。オミックス解 析のひとつに,代謝物を対象としたメタボローム解析がある。その他のオミックス解析では ゲノムやタンパクの生体機能を探索するのに対し,メタボローム解析では,それらの実行結 果による代謝物を調べることにより,より生体の生理的性質を表す表現型が明らかにできる。 代謝物を対象にしたメタボローム解析は,オミックス解析の中でも新しい分野で,近年,注 目を集めている[60]。メタボローム解析では質量分析法が最もよく用いられるが,多検体に 対して多種多様な構造・物性を有している膨大な数の代謝物を網羅的に分析するための高速 化や高精度化が課題となっている。質量分析法により得られたクロマトグラムのピークを同 定し,説明変数は代謝物名,従属変数は各代謝物のピーク面積としてピーク面積を積分する ことにより,データ解析可能な多次元の数値データに変換する。その後,得られた定量デー タを用いて,多変量解析等のデータマイニングが行われる。データマイニングの手法は,重 回帰分析,判別分析,クラスタ分析,主成分分析,因子分析等が候補として考えられるが, 研究の目的により使い分ける必要がある。自己組織化マップ (Self-organizing maps,以下, 「SOM」)は,機械学習の中でもデータの類似度を視覚的に表現するデータ解析手法で,比較

的精度が高いと言われている[61]。

放射線生物学分野でも、バイオマーカーの探索やより詳細な機構解明のため、被ばく後の メタボローム解析が行われている[62]。しかし、我々の知る限りでは、ラドン吸入後のメタ ボローム解析に関する報告は無い。そこで、本研究では、ラドン吸入による血液、脳、肝臓 の代謝物の変化を検討した。我々は、マウスがラドンを吸入することで抗酸化機能が亢進す ることを報告してきたため[63]、抗酸化物質のひとつであるグルタチオンを含むイオウ関連 化合物に注目したメタボローム解析の一種であるサルファーインデックス解析を行った。

3.3.2 マウスへのラドン曝露

小動物用ラドン曝露装置を用いて、8 週齢・雄の BALB/c 系マウスにラドンを含んだ空気を 吸入させた。平成 30 年度は、ラドン 1,000 Bq/m³, 10,000 Bq/m³を 24 時間曝露させたときの 血清と脳を採取した(実験 1)。令和元年度は、ラドン 200 Bq/m³、2,000 Bq/m³、20,000 Bq/m³ をそれぞれ 1 日間、3 日間、10 日間曝露させたときの脳と肝臓を採取した(実験 2)。分析サ ンプルは、ラドン吸入直後に炭酸ガスの過剰吸入により安楽死させて、血液や脳、肝臓を採 取した。血液は心臓から採血し、常温で 90 分以上静置した後、4 ℃で 5 分間 3,000×g で遠 心した上澄みを血清として採取した。脳は、摘出後速やかに蒸留水で軽く洗って水気をふき 取り、左前頭葉の一部を取得した。肝臓は、摘出後速やかに蒸留水で軽く洗って水気をふき 取り、その一部を取得した。分析までの間は、血清、脳、肝臓を入れたチューブは液体窒素 で急冷し、-80 ℃で保存した。

3.3.3 サルファーインデックス解析

取得した血清または臓器に内部標準物質を含むメタノール抽出液を加えて懸濁し,脳組織 および肝臓組織はペッスルですり潰して,遠心分離を行って上澄みを採取した。硫黄化合物 標識試薬を添加し,再懸濁後,遠心分離し,上澄みを遠心型エバポレーターで乾固した。水 に再懸濁後,遠心分離した上澄みを分析サンプルとした。調整した分析サンプルに含まれる 硫黄化合物は、サルファーインデックスメソッドにより、超高速トリプル四重極型 LC/MS/MS システム LCMSMS8040 または LCMSMS8050(株式会社島津製作所製)を用いて分析した。そし て、各分析サンプルの内部標準化合物で標準化した相対値を得た。データ解析では、相対値 を標準化した値を用いた。

3.3.4 結果と考察

平成 30 年度の成果

実験1を行い、サルファーインデックス解析を行ったところ、血清においては、24種の 代謝物が検出された。脳においては、27種の代謝物が検出された。

血中では、検出された化合物のうち、ラドン 1,000 Bq/m³の吸入により、エルゴチオネイン、システイン、システインモノスルフィド、グルタチオンモノスルフィド、グルタチオンジスルフィド、グルコース、乳酸が有意に減少した。また、ラドン 10,000 Bq/m³の吸入では、尿素、グルコースが有意に減少し、S-メチルシステイン、S-グルタミンシステインが有意に増加した。

脳中では、1,000 Bq/m³の吸入により、尿素、酸化型グルタチオンモノスルフィドが有意 に減少し、ヒスチジン、S-メチルシステイン、メチオニン、S-アデノシルホモシステイン、 エルゴチオネイン、システイン、酸化型グルタチオンジスルフィド、S-グルタミルシステ イン、グルタチオンジスルフィド、乳酸、亜硫酸イオン、硫化物イオンが有意に増加した。 また、ラドン 10,000 Bq/m³の吸入では、尿素、S-メチルシステイン、メチオニン、システ ニルグリシン、システイン、酸化型グルタチオンジスルフィド、S-グルタミルシステイン、 硫化物イオンが有意に増加した。

多変量解析を行った結果,血清のデータは,主成分分析では注目する結果は得られなかった。しかし,SOMでは想定したクラスでデータがある程度まとまって表示されており,理想的なデータ配置であったことから,本研究のサルファーインデックス解析に SOM が応用できることがわかった。詳細は,平成30年度の報告書に記した。

令和元年度の成果

実験2を行い、サルファーインデックス解析を行ったところ、脳中の27種類の代謝物を 検出した。例えば、実験2で設定したラドン条件の全曝露群でメチオニンが有意に増加し、 尿素とグルタチオンは有意に減少すること等がわかった。肝臓では、どのような化合物が 検出されるか令和2年度の予備試験として3サンプルのみ分析し、33種類の化合物を検出 した。

得られた脳のデータを用いて, SOM によるデータ解析を行った結果,(1) Sham 群のクラス タ,(2) 200 Bq/m³の1日群,200 Bq/m³の3日群,2,000 Bq/m³の1日群,200 Bq/m³の10 日群の一部のクラスタ,(3) 200 Bq/m³の10日群の一部,2,000 Bq/m³の10日群,20,000 Bq/m³の1日群,20,000 Bq/m³の10日群,2,000 Bq/m³の3日群のクラスタ,(4) 20,000 Bq/m³の3日群のクラスタの4つのクラスタに分かれることがわかった。これより,おおよ そラドン濃度と吸入日数に従って,代謝物に変化があることがわかった。SOM によって,ラ ドン濃度および日数に依存したクラスタの抽出ができることが明らかになった。詳細は, 令和元年度の報告書に記した。 令和2年度の成果

前年度までに得られたデータを解析し、データのばらつきや欠損等を精査し、追加実験 の必要性を検討した。その結果、追加の動物実験は必要ないと判断し、論文化を目指した データの取りまとめを進めた。

実験2 で取得した肝臓の分析サンプルを分析した結果、トリパノチオンジスルフィド、 チアミン, S-アデノシルメチオニン, ヒスチジン, ヘルシニン, シスタチオニン, ランチ オニン,システイン,セリン,ホモセリン,タウリン,ヒポタウリン,尿素,0-アセチル セリン,ホモシステイン, S-メチルシステイン,メチオニン, S-アデノシルホモシステイ ン, 0-スクシニルホモセリン, N-アセチルセリン, 5-グルタミル-S-ヘルシニル-システイ ンスルホキシド、L-システイン酸,酸化型グルタチオン、システニルグリシン(ラベル化), 酸化型グルタチオンモノスルフィド,エルゴチオネイン(ラベル化),システイン(ラベ ル化),酸化型グルタチオンジスルフィド,ホモシステイン(ラベル化),システインモ ノスルフィド (ラベル化), グルタチオン (ラベル化), 5-グルタミルシステイン (ラベ ル化), グルタチオンモノスルフィド (ラベル化), グルタチオンジスルフィド (ラベル 化), 3-メチル-2-ブテン-1-チオール(ラベル化), グルコース, 乳酸, S-スルホシステ イン,アデノシン-3',5'-ビスリン酸,アデノシル5'-ホスホスルフェート,亜硫酸イオン (ラベル化), 硫化物イオン(ラベル化), チオ硫酸イオン(ラベル化)の43種類の代謝 物が検出された。分散分析 (analysis of variance: ANOVA) を行ったところ, ヘルシニン, ヒポタウリン,エルゴチオネイン (ラベル化),酸化型グルタチオン,ホモシステイン,S-アデノシルホモシステイン,アデノシル5'-ホスホスルフェート,乳酸,グルタチオンジス ルフィド (ラベル化),酸化型グルタチオンジスルフィド, S-スルホシステイン,酸化型グ ルタチオンモノスルフィドの12種類の代謝物で有意に差があった。また、Tukeyの方法で 多重比較検定を行った結果、グルタチオン関連の物質の変化が多く見つかった。また、酸 化ストレスの指標であるグルタチオンと酸化型グルタチオンの割合の変化を見ると、酸化 型グルタチオンが減っており、ラドン吸入によって酸化ストレスが緩和された可能性が示 唆された。

多変量解析では、主成分分析を行った結果、PC1の寄与率が0.24、PC2 までの累積寄与率が0.43と、精度の良い結果は得られなかった(図3-4)。ラドン濃度および日数に依存したクラスタも見られなかった。SOM によるデータ解析では、似ているデータが近くに配置され、特徴的なクラスタがあれば濃い色でデータの境目が表れるはずだが、出力マップからはラドン濃度および日数に依存したクラスタを見つけることはできなかった(図3-5)。

3.3.5 まとめ

本研究では、マウス血清、脳、肝臓のイオウに注目したメタボローム解析を行い、ラドン 吸入による影響を検討した。血清では24種類、脳では27種類、肝臓においては33種類また は43種類(実施年度が異なり、分析装置も変わったため)の代謝物を検出した。その結果、 ラドン吸入によって、血液、脳、肝臓中の代謝物が変化することがわかった。多変量解析を 行うと、血清や脳では、それら代謝物のデータから精度良くクラスタリングをすることは不 可能であったが、脳では、ラドン濃度および日数に依存したクラスタの抽出することができ た。今後、動物実験の実施方法やデータの前処理方法を見直し、改善が見込めると考えてい る。さらに、本研究結果から、ラドン吸入により、主にチオール基(-SH)を持つグルタチオ ンに関連した代謝物が変化していることがわかった。特に、チオール基にイオウが過剰に結 合したイオウ活性分子種の割合の増加等が見られており,その役割についても今後検討して いきたいと考えている。



図 3-4 主成分分析による解析結果 (A:主成分得点のプロット,B:主成分負荷量のプロットであり, 第1主成分 (PC1) はホモセリン等が寄与, 第2主成分 (PC2) はアデノシル 5'-ホスホスルフェート (APS) 等が寄与している。)

3-18



図 3-5 SOM による解析結果

3.4 研究推進

3.4.1 平成 30 年度

打合せは全7回行った。そのうち、実験の実施に直接関連のある打合せが計5回、分析に関する打合せが1回、廃炉環境国際共同研究センター(CLADS)との打合せを1回実施した。

3.4.2 令和元年度

実験の実施に直接関連のある打合せは全3回行った。特に,実験がスムーズに進行できること,および,得られた結果の情報共有が中心であった。

3.4.3 令和2年度

打合せは全4回行った。いずれも、実験の進捗状況に関する情報交換であった。

3.4.4 成果発表

【原著論文】

 Kataoka, T., Kanzaki, N., Sakoda, A., Shutou, H., Yano, J., Naoe, S., Tanaka, H., Hanamoto, K., Terato, H., Mitsunobu, F., Yamaoka, K., Evaluation of the Redox State in Mouse Organs Following Radon Inhalation, Journal of Radiation Research, vol. 62, no. 2, 2021, pp. 206-216.

【学会発表】

- 片岡隆浩,神崎訓枝,迫田晃弘,首藤妃奈,矢野準喜,直江翔太,田中裕史,花元克巳, 寺東宏明,光延文裕,山岡聖典,主成分分析を用いたラドン吸入によるマウス諸臓器中の 酸化ストレスの評価,第45回中国地区放射線影響研究会,2020.8.7,オンライン.
- 2. 片岡隆浩,神崎訓枝,迫田晃弘,首藤妃奈,矢野準喜,直江翔太,石田毅,田中裕史,花 元克巳,寺東宏明,光延文裕,山岡聖典,マウス諸臓器中のレドックス状態の違いはラド ン吸入による抗酸化機能の亢進に影響する,日本原子力学会 2020 年秋の大会, 2020.9.16-18,オンライン.
- 3. 片岡隆浩,神崎訓枝,迫田晃弘,首藤妃奈,矢野準喜,直江翔太,石田毅,田中裕史,花 元克巳,寺東宏明,光延文裕,山岡聖典,ラドン吸入がマウス脳・肝臓に及ぼす酸化スト レスの変化特性,第73回日本酸化ストレス学会学術集会,2020.10.6-7,オンライン.
- 4. 片岡隆浩,神崎訓枝,迫田晃弘,首藤妃奈,矢野準喜,直江翔太,石田毅,田中裕史,花 元克巳,寺東宏明,光延文裕,山岡聖典,ラドン吸入によるマウス諸臓器中のレドックス 状態の評価,日本放射線影響学会第63回大会,2020.10.15-16,オンライン.
- 5. 神崎訓枝, 迫田晃弘, 片岡隆浩, 田中裕史, 山岡聖典, 機械学習を用いたメタボローム解 析によるラドン吸入の生物学的影響データの総合的な解釈, 日本放射線影響学会第 63 回 大会, 2020.10.15-16, オンライン.
- 6. 矢野準喜,片岡隆浩,神崎訓枝,迫田晃弘,首藤妃奈,直江翔太,田中裕史,花元克巳, 寺東宏明,光延文裕,山岡聖典,ラドン吸入による諸臓器中のレドックス状態の変化特性 に関する比較検討,日本原子力学会中国・四国支部第14回研究発表会,2020.12.12,オ ンライン.
- 7. Kataoka, T., Kanzaki, N., Sakoda, A., Shutou, H., Yano, J., Naoe, S., Tanaka, H., Hanamoto, K., Terato, H., Mitsunobu, F., Yamaoka, K., Alteration of Redox State

Following Radon Inhalation Depends on the Antioxidant Capacity of Organs, 20th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International, Online, 2021.3.15-18. 4. 結言

本研究課題では、廃炉工程で発生するプルトニウムなどの α ダストの生物学的影響評価を、す でに先行研究の多い α 線放出核種のラドンを用い、体内で α 線を放出した際に周辺細胞に与える 影響の推定と組織レベル・個体レベルでの生物学的応答について検討した。その結果、以下のこ とがわかった(図 4-1)。

²³⁸Pu と²⁴¹Am が放出する α線のエネルギーはそれぞれ主に 5.499 MeV 5.486 MeV であり, ラド ンとほぼ同じであることから, α線がヒットした細胞の影響はほぼ同じと考えられた。次に, プ ルトニウムの体内動態を調査した結果, 一般に, 溶解性の高いプルトニウムは肺から他臓器へ 移行しやすく, 体外への排泄もされやすいが, 低温焼結の方が肺から他臓器への移行が速いこと がわかった。他方, ラドンは希ガスであるため, 化学反応に対して不活性であること, 肺のガス 交換を通して全身に分布し, 脂溶性であることから骨髄や脂肪組織に集積しやすいなどの特徴が あり, プルトニウムとラドンの特性の違いが明らかになった。²³⁹PuO₂ 曝露による肺への影響に関 する文献調査をした結果, 肺の発がんリスクは ²³⁹Pu 曝露の方が X 線照射より大きいことが示さ れ, プルトニウム曝露は X 線よりもリスクの高い可能性が示唆された。また, 十分なサンプル数 でないものの, 突然変異の頻度は Pu 誘導肺腫瘍では 13 %, Np 誘導肺腫瘍では 5 %であるが, Rn 誘導肺腫瘍では 0 %であると計算されたが, リスクの推定に必要な線量の評価が十分ではなかっ たことから, 課題が残った。

マイクロドジメトリの実験では、細胞の大きさ、線源の位置を変え、シミュレーションを行った。エネルギー沈着の空間分布を確認したところ、ラドンからのα線の飛程が数十µmであることから、エネルギーが付与されるのは線源(ラドン)から細胞数個程度であり、ブラッグピーク 周辺で付与されるエネルギーが高くなることを確認した。細胞の大きさによる違いはほとんど見られず、線源の位置によって確率密度分布のピーク位置に差があることもわかり、ラドンのα線による微小空間における線量不均一性を明らかにした。

マウス各組織の抗酸化酵素・物質,LPO 量,H₂O₂量の測定結果を主成分分析した結果,ラドン吸入によりレドックス状態が変化したことから,酸化ストレスを受けていることがわかった。特に, 正常組織のレドックス状態の違いにより,ラドンに対する応答が異なることも明らかとなった。 さらに,本実験条件下でのラドン吸入では,例えば肝臓中のDNAの酸化損傷を抑制することも示 唆できた。また,ラドンから放出されるα線によりROSが産生される様子をより詳細に検討する ために,細胞を用いた実験が必要であることもわかった。

マウス血清, 脳, 肝臓のイオウに注目したメタボローム解析を行った結果, ラドン吸入によっ て, 血液, 脳, 肝臓中の代謝物が変化することがわかった。本研究結果から, ラドン吸入により, 主にチオール基(-SH)を持つグルタチオンに関連した代謝物が変化していることがわかった。 特に, チオール基にイオウが過剰に結合したイオウ活性分子種が関与している可能性が示唆され た。また, 多変量解析を行うと, 血清や肝臓については精度の良いクラスタリングができなかっ たが, 脳のデータでは, ラドン濃度および日数に依存したクラスタの抽出することができた。多 変量解析により, ラドン吸入による影響の一部を定性的に理解することができた。



図 4-1 本研究課題で得られた成果の概要

参考文献

- [1] 中川慎也他, ラドン吸入試作装置によるマウス諸臓器中の抗酸化機能の亢進に関する研究, Radioisotopes, vol. 57, no. 4, 2008, pp. 241-251.
- [2] Ishimori, Y. et al., Development of a Radon Test Facility for Small Animals, Jpn. J. Health Phys., vol. 45, 2010, pp. 65-71.
- [3] Kataoka, T. et al., Protective Effects of Radon Inhalation on Carrageenan-induced Inflammatory Paw Edema in Mice, Inflammation, vol. 35, 2012, pp. 713-722.
- [4] Yamaoka, K. et al., Increased SOD Activities and Decreased Lipid Peroxide Levels Induced by Low Dose X Irradiation in Rat Organs, Free Radic. Biol. Med., vol. 11, no. 3, 1991, pp. 299-306.
- [5] Yamaoka, K. et al., Change of Glutathione Peroxidase Synthesis along with That of Superoxide Dismutase Synthesis in Mice Spleens after Low-dose X-ray Irradiation, Biochim. Biophys. Acta, vol. 1381, no. 2, 1998, pp. 265-270.
- [6] Kojima, S. et al., Induction of mRNAs for Glutathione Synthesis-related Proteins in Mouse Liver by Low Doses of γ-rays, Biochim. Biophys. Acta, vol. 1381, no. 3, 1998, pp. 312-318.
- [7] 石井直明,老化における酸化ストレスの役割,日本老年医学会雑誌,vol. 38, no. 6, 2001, pp. 763-765.
- [8] 國友勝, 酸化ストレスと動脈硬化, Yakugaku Zasshi, vol. 127, no. 12, 2007, pp. 1977-2014.
- [9] Yamaoka, K. et al., Inhibitory Effects of Prior Low Dose X-ray Irradiation on Fe³⁺⁻ NTA-Induced Hepatopathy in Rats, Physiol. Chem. Phys. Med. NMR, vol. 30, no. 1, 1998, pp. 15-23.
- [10] Kojima, S. et al., Elevation of Mouse Liver Glutathione Level by Low-dose γ-ray Irradiation and Its Effect on CCl₄-induced Liver Damage, Anticancer Res., vol. 18, no. 4A, 1998, pp. 2471-2476.
- [11] Yamaoka, K. et al., Inhibitory Effects of Post Low Dose γ-ray Irradiation on Ferric-nitrilotriacetate-induced Mice Liver Damage, Free Radic. Res., vol. 32, no. 3, 2000, pp. 213-221.
- [12] Nomura, T. et al., Low-dose γ -ray Irradiation Reduces Oxidative Damage Induced by CCl₄ in Mouse Liver, Free Radic. Biol. Med., vol. 27, no. 11-12, 1999, pp. 1324-1333.
- [13] Kataoka, T. et al., Effects of Post Low-dose X-ray Irradiation on Carbon Tetrachloride-induced Acatalasemic Mice Liver Damage, Physiol. Chem. Phys. Med. NMR, vol. 37, no. 2, 2005, pp. 109-126.
- [14] Kojima, S. et al., Elevation of Antioxidant Potency in the Brain of Mice by Lowdose Gamma-ray Irradiation and Its Effect on 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6tetrahydropyridine (MPTP)-induced Brain Damage, Free Radic. Biol. Med., vol. 26, no. 3-4, 1999, pp. 388-395.
- [15] Yoshimoto, M. et al., Inhibitory Effects of Prior Low-dose X-irradiation on Coldinduced Brain Injury in Mouse, Inflammation, vol. 35, no. 1, 2012, pp. 89-97.

- [16] Takahashi, M. et al., Prevention of Type I Diabetes by Low-dose Gamma Irradiation in NOD Mice, Radiat. Res., vol. 154, no. 6, 2000, pp. 680-685.
- [17] Kataoka, T. et al., Inhibitory Effects of Prior Low-dose X-irradiation on Ischemiareperfusion Injury in Mouse Paw, J. Radiat. Res., vol. 48, 2007, pp. 505-513.
- [18] 大和恵子他, ラドン療法に関する最近の研究動向: 鎮痛効果に着目して, 放射線生物研究 会, vol. 48, no. 1, 2013, pp. 66-81.
- [19] Hukuda, S. et al., Spondyloarthropathies in Japan: Nationwide Questionnaire Survey Performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society, J. Rheumatol., vol. 28, no. 3, 2001, pp. 554-559.
- [20] Lind-Albrecht, G. Radoninhalation Bei Morbus Bechterew. In: P. Deetjen, A. Falkenbach (ed.), Radon und Gesundheit, pp. 131-137, Frankfurt am Main, Peter Lang, 1999.
- [21] Lind-Albrecht, G. et al., Reduktion des Gastrointestinalen Risikos in Parallelität Zur Verminderten Schmerzmedikation Nach Wiederholter Radonstollen-therapie Bei Spondylitis Ankylosans-12-jahres-follow-up Einer Kontrollierten Prospektiven Studie, J. Miner. Stoffwechs., vol. 14, 2007, pp. 147-149.
- [22] van Tubergen, A. et al., Combined Spa-exercise Therapy is Effective in Patients with Ankylosing Spondylitis: a Randomized Controlled Trial, Arthritis Rheum., vol. 45, no. 5, 2001, pp. 430-438.
- [23] Pratzel, H. G. et al., Schmerzstillender Langzeiteffekt Durch Radonbäder Bei Nicht Entzündlichen Rheumatischen Erkrankungen, In: P. Deetjen, A. Falkenbach (ed.), Radon und Gesundheit, pp. 163-182, Frankfurt am Main, Peter Lang, 1999.
- [24] Franke, A. et al., Long-term Efficacy of Radon Spa Therapy in Rheumatoid Arthritisa Randomised, Sham-controlled Study and Follow-up, Rheumatology, vol. 39, no. 8, 2000, pp. 894-902.
- [25] Franke, A. et al., Long-term Benefit of Radon Spa Therapy in the Rehabilitation of Rheumatoid Arthritis: a Randomised, Double-blinded Trial, Rheumatol. Int., vol. 27, 2007, pp. 703-713.
- [26] Yamaoka, K. et al., Study on Biologic Effects of Radon and Thermal Therapy on Osteoarthritis, J. Pain, vol. 5, no. 1, 2004, pp. 20-25.
- [27] Mitsunobu, F. et al., Elevation of Antioxidant Enzymes in the Clinical Effects of Radon and Thermal Therapy for Bronchial Asthma, J. Radiat. Res., vol. 44, no. 2, 2003, pp. 95-99.
- [28] Kataoka, T. et al., Study of the Response of Superoxide Dismutase in Mouse Organs to Radon Using a New Large-scale Facility for Exposing Small Animals to Radon, J. Radiat. Res., vol. 52, no. 6, 2011, pp. 775-781.
- [29] Keller, J. N. et al., Mitochondrial Manganese Superoxide Dismutase Prevents Neural Apoptosis and Reduces Ischemic Brain Injury: Suppression of Peroxynitrite Production, Lipid Peroxidation, and Mitochondrial Dysfunction, J. Neurosci., vol. 18, no. 2, 1998, pp. 687-697.
- [30] Kataoka, T. et al., Radon Inhalation Protects against Transient Global Cerebral Ischemic Injury in Gerbils, Inflammation, vol. 37, 2014, pp. 1675-1682.

- [31] Kataoka, T. et al., Evaluating the Protective Effects of Radon Inhalation or Ascorbic Acid Treatment after Transient Global Cerebral Ischemic Injury in Gerbils, J. Nucl. Sci. Technol., vol. 53, no. 11, 2016, pp. 1681-1685.
- [32] Kataoka, T. et al., Radon Inhalation Protects Mice from Carbon-tetrachlorideinduced Hepatic and Renal Damage, Inflammation, vol. 34, no. 6, 2011, pp. 559-567.
- [33] Kataoka, T. et al., Comparative Study on the Inhibitory Effects of Antioxidant Vitamins and Radon on Carbon Tetrachloride-induced Hepatopathy, J. Radiat. Res., vol. 53, no. 6, 2012, pp. 830-839.
- [34] Toyota, T. et al., Inhibitory Effects of Pretreatment with Radon on Acute Alcoholinduced Hepatopathy in Mice, Mediat. Inflamm., vol. 2012, 2012, 10p.
- [35] Etani, R. et al., Combined Effects of Radon Inhalation and Antioxidant Vitamin Administration on Acute Alcohol-induced Hepatopathy in Mice, J. Nucl. Sci. Technol., vol. 52, no. 12, 2015, pp. 1512-1518.
- [36] Nishiyama, Y. et al., Suppression of Streptozotocin-induced Type-1 Diabetes in Mice by Radon Inhalation, Physiol. Res., vol. 62, no. 1, 2013, pp. 57-66.
- [37] Lenzen. S., The Mechanisms of Alloxan-and Streptozotocin-induced Diabetes, Diabetologia, vol. 51, 2008, pp. 216-226.
- [38] Nishiyama, Y. et al., Inhibitory Effects of Pre and Post Radon Inhalation on Carbon Tetrachloride-induced Oxidative Damage in Mouse Organs, Radioisotopes, vol. 61, no. 5, 2012, pp. 231-241.
- [39] Kataoka, T. et al., Comparative Study on the Inhibitory Effects of α-tocopherol and Radon on Carbon Tetrachloride-induced Renal Damage, Renal Fail., vol. 34, no. 9, 2012, pp. 1181-1187.
- [40] Etani, R. et al., Difference in the Action Mechanism of Radon Inhalation and Radon Hot Spring Water Drinking in Suppression of Hyperuricemia in Mice, J. Radiat. Res., vol. 57, no. 3, 2016, pp. 250-257.
- [41] Etani, R. et al., Protective Effects of Hot Spring Water Drinking and Radon Inhalation on Ethanol-induced Gastric Mucosal Injury in Mice, J. Radiat. Res., vol. 58, no. 5, 2017, pp. 614-625.
- [42] Nishiyama, Y. et al., Suppression of Dextran Sulfate Sodium-induced Colitis in Mice by Radon Inhalation, Mediat. Inflamm., vol. 2012, 2012, 11p.
- [43] Yamato, K. et al., Antinociceptive Effects of Radon Inhalation on Formalin-induced Inflammatory Pain in Mice, Inflammation, vol. 36, no. 2, 2013, pp. 355-363.
- [44] Yamato, K. et al., Preventive and Curative Effects of Radon Inhalation on Chronic Constriction Injury-induced Neuropathic Pain in Mice, Eur. J. Pain, vol. 17, no. 4, 2013, pp. 480-492.
- [45] Kataoka, T. et al., Activation of Antioxidative Functions by Radon Inhalation Enhances the Mitigation Effects of Pregabalin on Chronic Constriction Injury-induced Neuropathic Pain in Mice, Oxid. Med. Cell Longev., vol. 2016, 2016, 8p.
- [46] Kataoka, T. et al., Radon Inhalation Induces Manganese-superoxide Dismutase in Mouse Brain via Nuclear Factor- κ B Activation, J. Radiat. Res., vol. 58, no. 6, 2017, pp. 887-893.

- [47] 西山祐一他, ラドンの健康影響に関する一考察 ラドン療法の効果と機構に関する最近の研 究動向, 日本原子力学会和文論文誌, vol. 12, no. 4, 2013, pp. 267-276.
- [48] Gosink, T. A. et al., Radon in the Human Body from Drinking Water, Health Phys., vol. 59, no. 6, 1990, pp. 919-924.
- [49] Kataoka, T. et al., Evaluation of the Redox Atate in Mouse Organs Following Radon Inhalation, J. Radiat. Res., vol. 62, no. 2, 2021, pp. 206-216.
- [50] Booz, J., Braby, L., Coyne, J., Kliauga, P., Lindborg, L., Menzel, H-G., Parmentier, N., Microdosimetry, ICRU Report 36, vol. os19, Issue 1, 1983.
- [51] Sakoda, A. et al., Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Inhaled Radon to Calculate Absorbed Doses in Mice, Rats, and Humans, J. Nucl. Sci. Technol., vol. 47, no. 8, 2010, pp. 731-738.
- [52] Kataoka, T., Study of Antioxidative Effects and Anti-inflammatory Effects in Mice due to Low-dose X-irradiation or Radon Inhalation, J. Radiat. Res., vol. 54, no. 4, 2013, pp. 587-596.
- [53] Sato, T. et al., Features of Particle and Heavy Ion Transport Code System (PHITS) version 3.02, J. Nucl. Sci. Technol., vol. 55, no. 6, 2018, pp. 684-690.
- [54] Caswell, R. S. et al., Microdosimetry of Radon and Radon Daughters, Radiat. Prot. Dosim., vol. 31, 1990, pp. 395-398.
- [55] Brenner, D. J., The Microdosimetry of Radon Daughters and Its Significance, Radiat. Prot. Dosim., vol. 31, no. 1-4, 1990, pp. 399-403.
- [56] Hui, T. E., et al., The Microdosimetry of Radon Decay Products in the Respiratory Tract, Radiat. Prot. Dosim., vol. 31, 1990, pp. 405-411.
- [57] Hofmann, W. et al., Microdosimetry of Inhaled Radon Progeny, Radiat. Prot. Dosim., vol. 45, no. 1-4, 1992, pp. 681-683.
- [58] Hofmann, W. et al., Microdosimetry and Cellular Radiation Effects of Radon Progeny in Human Bronchial Airways, Radiat. Prot. Dosim., vol. 52, no. 1-4, 1994, pp. 381-385.
- [59] Sato, T. et al., Microdosimetric Analysis Confirms Similar Biological Effectiveness of External Exposure to Gamma-Rays and Internal Exposure to ¹³⁷Cs, ¹³⁴Cs, and ¹³¹I, PLoS ONE, vol. 9, no. 6, 2014, e99831.
- [60] 草野都他,メタボロミクスの考え方と解析の概要,化学と生物,vol. 43, no. 2, 2005, pp. 101-108.
- [61] Kohonen, T., Self-organized Formation of Topologically Correct Feature Maps, Biol. Cybern., vol. 43, 1982, pp. 59-69.
- [62] Sun, L. et al., Metabolic Analysis of Radioresistant Medulloblastoma Stem-like Clones and Potential Therapeutic Targets, PLoS ONE, vol. 12, no. 4, 2017, e0176162.
- [63] Kanzaki, N. et al., Knowledge Discovery of Suppressive Effect of Disease and Increased Anti-oxidative Function by Low-dose Radiation Using Self-Organizing Map, Radioisotopes, vol. 67, no. 2, 2018, pp. 43-57.

This is a blank page.