

福島原発事故による周辺生物への影響に関する専門研究会
2015年8月10日、11日（京大原子炉研究所）

セシウム 137 の慢性的経口摂取で多世代にわたり低線量・低線量率 内部被ばくを続けた子孫マウスでの生理的、遺伝的影響

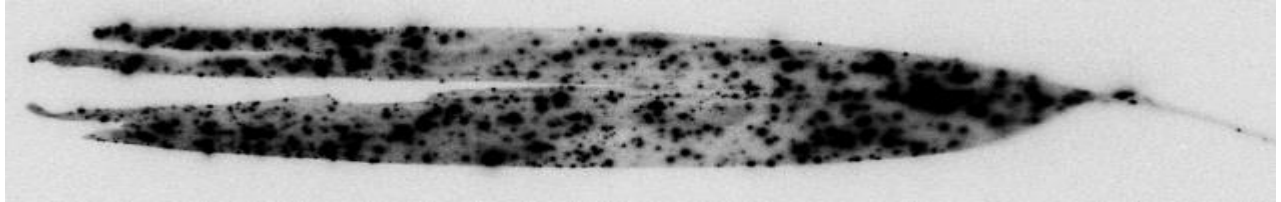
大阪大学大学院
医学系研究科放射線基礎医学
中島裕夫



飯舘村の植物放射能レベルの変遷

福島原発事故

2ヶ月後 2011年
5月



1年後 2012年
4月



3.5年後 2014年
10月



4年後 2015年
6月

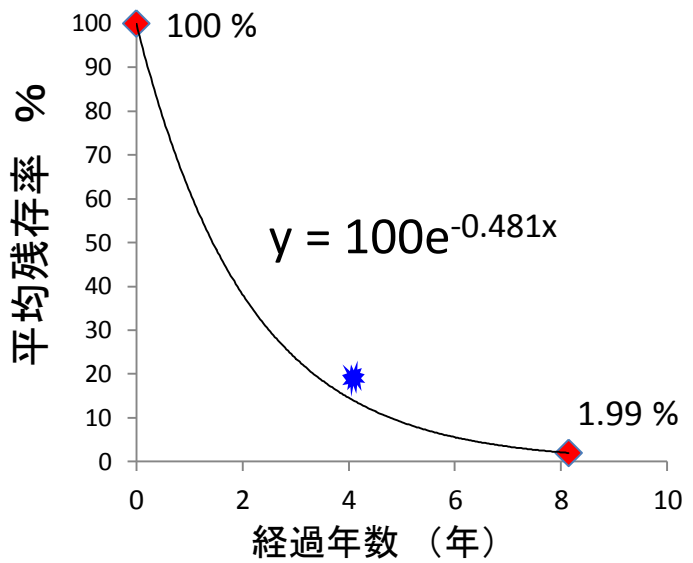


日本放射線影響学会2011年第54回大会(神戸)

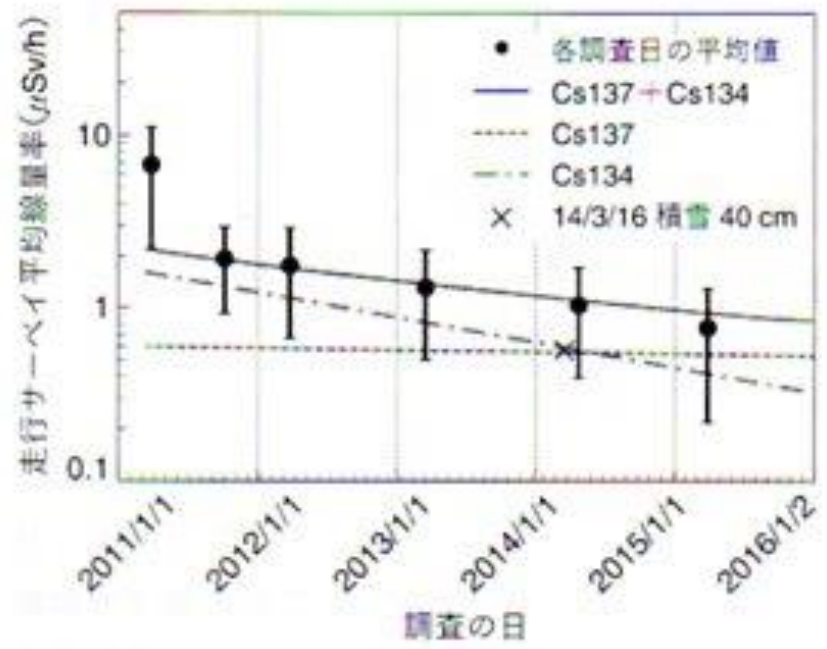
生態系小動物における放射得性セシウムの 生態学的半減期 **1.44年**

科学 vol 85, 2015

この4年間の飯舘村放射能汚染調査の報告



今中哲二
遠藤 暁
菅井益郎
林 剛平
市川克樹
小澤祥司



チェルノブイリ 1997 2005
福島 2011 2015 2019

図3—走行サーベイによる車内放射線量率平均値と放射性セシウムの寄与の推移

福島では最初の5年で $\frac{1}{8}$ 以下になる

2011年 → 2015年
4年間で平均空間線量は $\frac{1}{10}$

放射性セシウム 1年半で半減

野生動物、餌で毎日食べても……

東京電力福島第一原発事故直後に野生動物に大量に取り込まれた放射性セシウム¹³⁷の量は、動物が原発周辺の食物を摂取していても約1年半ごとに半減し、最初の5年間で8分の1以下になる可能性が高いことを大阪大学の中島裕夫助教が突き止めた。原発周辺地域の野生動物や住民の内部被曝の状況などを知る手がかりになるもので、17

住民内部被曝の手がかりに

日、神戸市で開かれている日本放射線影響学会で発表した。中島助教は、マウスに半減期が約30年のセシウム¹³⁷を含んだ水(体重1g当たり1μg・¹³⁷Cs—1匹当たり28μg・¹³⁷Cs)を一回だけ飲ませた後、時間経過とともに体内に残る量を調べた。心臓や腎臓など大半の臓器では、摂取後すぐにピークを

迎えたが、1週間後には25分の1以下になった。しかし、筋肉では減り幅が小さく、約2週間後でも4分の1程度残ることがわかった。この結果をもとに、原発周辺のイノシシなど野生動物が毎日、セシウムを含んだ食物を摂取した場合を計算すると、体内のセシウム濃度は最初の5年間、約1年半ごとに半減した。

放射性セシウム

1年半で半減

野生動物、食物で摂取

東京電力福島第一原発事故直後に野生動物に大量に取り込まれた放射性セシウム¹³⁷の量は、動物が原発周辺の食物を摂取していても約1年半ごとに半減し、最初の5年間で8分の1以下になる可能性が高いことを大阪大学の中島裕夫助教が突き止めた。原発周辺地域の野生動物や住民の内部被曝の状況などを知る手がかりになるもので、17日、神戸市で開かれている日本放射線影響学会で発表した。

大阪大助教 マウス実験で予想

中島助教は、マウスに半減期が約30年のセシウム¹³⁷を含んだ水(体重1g当たり1μg・¹³⁷Cs—1匹当たり28μg・¹³⁷Cs)を一回だけ飲ませた後、時間経過とともに体内に残る量を調べた。心臓や腎臓など大半の臓器では、摂取後すぐにピークを迎えたが、1週間後には25分の1以下、2週間後には120分の1以下になった。しかし、筋肉では減り幅が小さく、約2週間後でも4分の1程度残ることがわかった。この結果をもとに、原発周辺のイノシシなど野生動物が毎日、セシウムを含んだ食物を摂取した場合を計算すると、体内のセシウム濃度は最初の5年間、約1年半ごとに半減した。

日本放射線影響学会
第54回大会(神戸)2011年

チェルノブイリ事故後5年間の魚、植物、水における ^{137}Cs 残存量の変化

The persistence of ^{137}Cs radioactivity in the first five years after Chernobyl

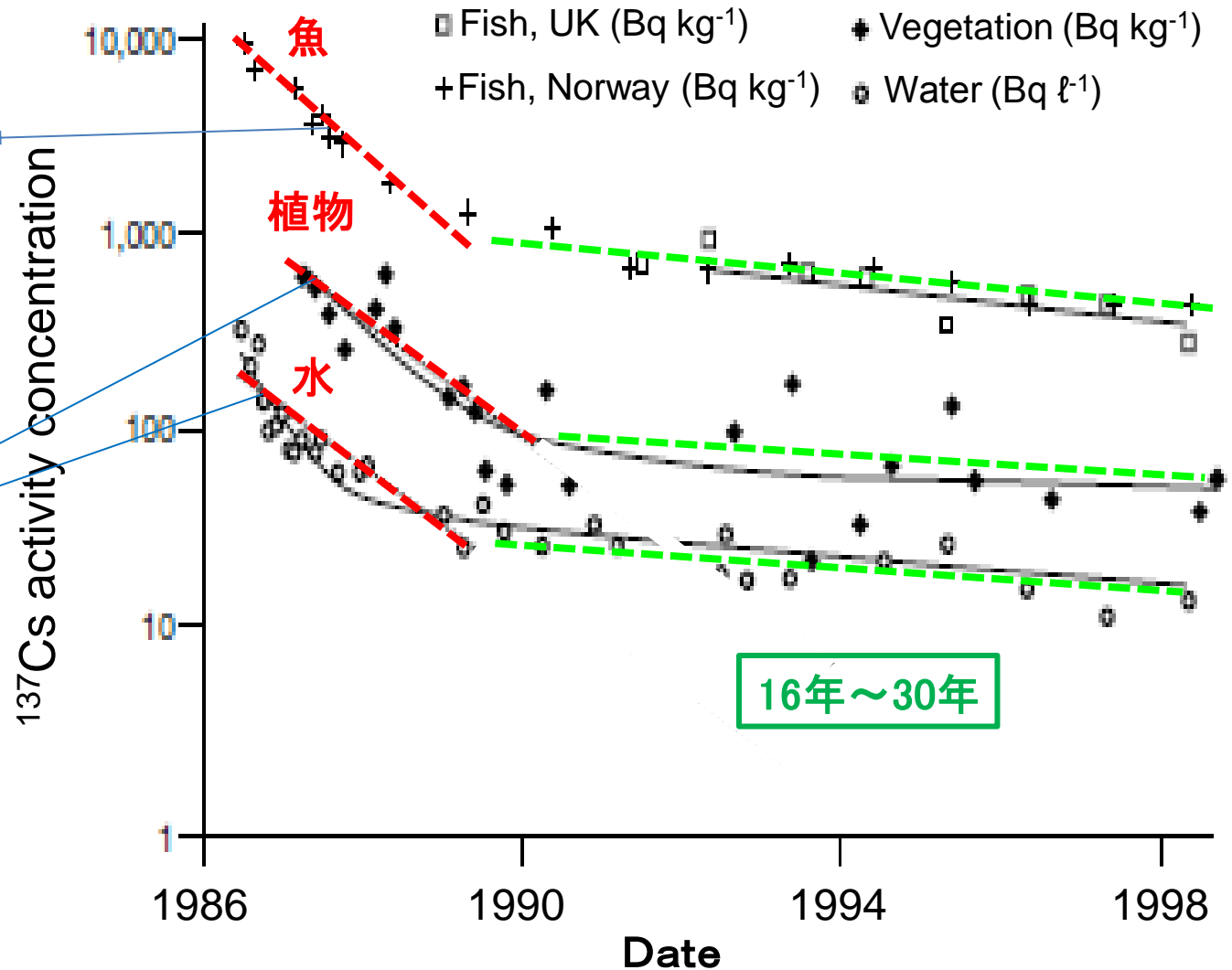
生態学的半減期

1 ~ 1.5 年

Elliott, J.M. *et al.*
Ann.Limnol. 29,79-98, 1993

1 ~ 4 年

Smith, J.T. *et al.*
Nature 405,141, 2000



低線量放射線影響の研究意義

低線量放射線被曝の懸念

発がんと次世代への遺伝影響の存否

低線量の安全域とは
「受け入れられないリスク」がない領域

ゼロリスクは存在しない
受け入れられるリスクの社会的合意
(リスクコミュニケーション)

Regulatory Science としての低線量影響研究

低線量影響の定量的評価

膨大なサンプルを以てしても統計学的に活路を見出しにくい低線量影響

- ・検出感度のUPと新検出方法の開発
- ・数理モデル構築とパラメーターの設定

テーマ

- ・低線量における突然変異率の矛盾(単位は物理学的時間か世代か)

ショウジョウバエ、マウス、ヒトの1世代あたりの突然変異率はほぼ同じ、生殖年齢までの物理的時間は1000倍ほどちがう

- ・低線量における発がん(F_0)と継世代影響(F_1 以後)のちがい
- ・自然放射線レベルではなぜ継世代的影響が見えないのか

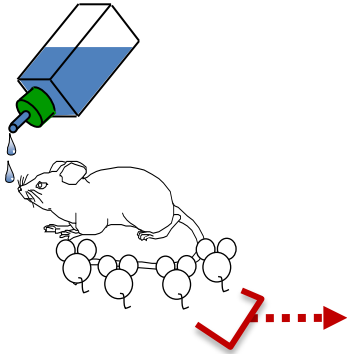
マウス多世代慢性的内部被曝実験

世代交代を繰り返す

子孫での影響を調べる

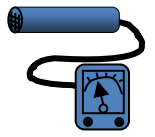
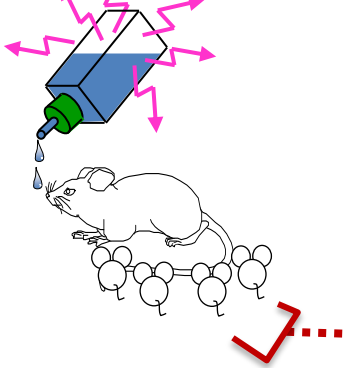
A/J JmsSlc mice

Control
0
Bq/ml



10世代以上

¹³⁷Cs
100
Bq/ml



全臓器の ¹³⁷Cs 含有量
(Gamma scintillation counter)



肺腫瘍 発生率
増殖速度



心臓 メタボローム解析
肝臓



血漿中の酸化ストレス
抗酸化物質



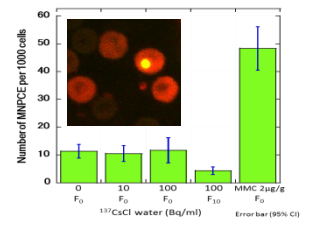
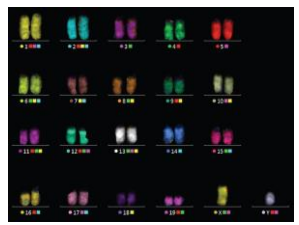
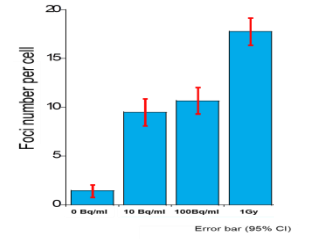
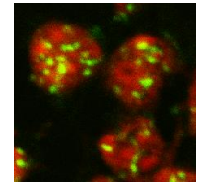
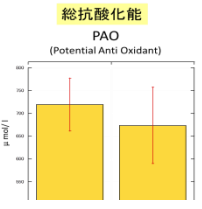
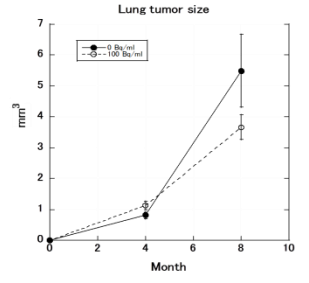
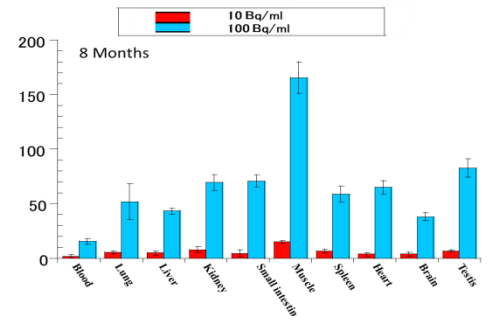
肝臓のDNA2本鎖切断
 γ -H2AX Foci count



骨髄 染色体異常
小核試験

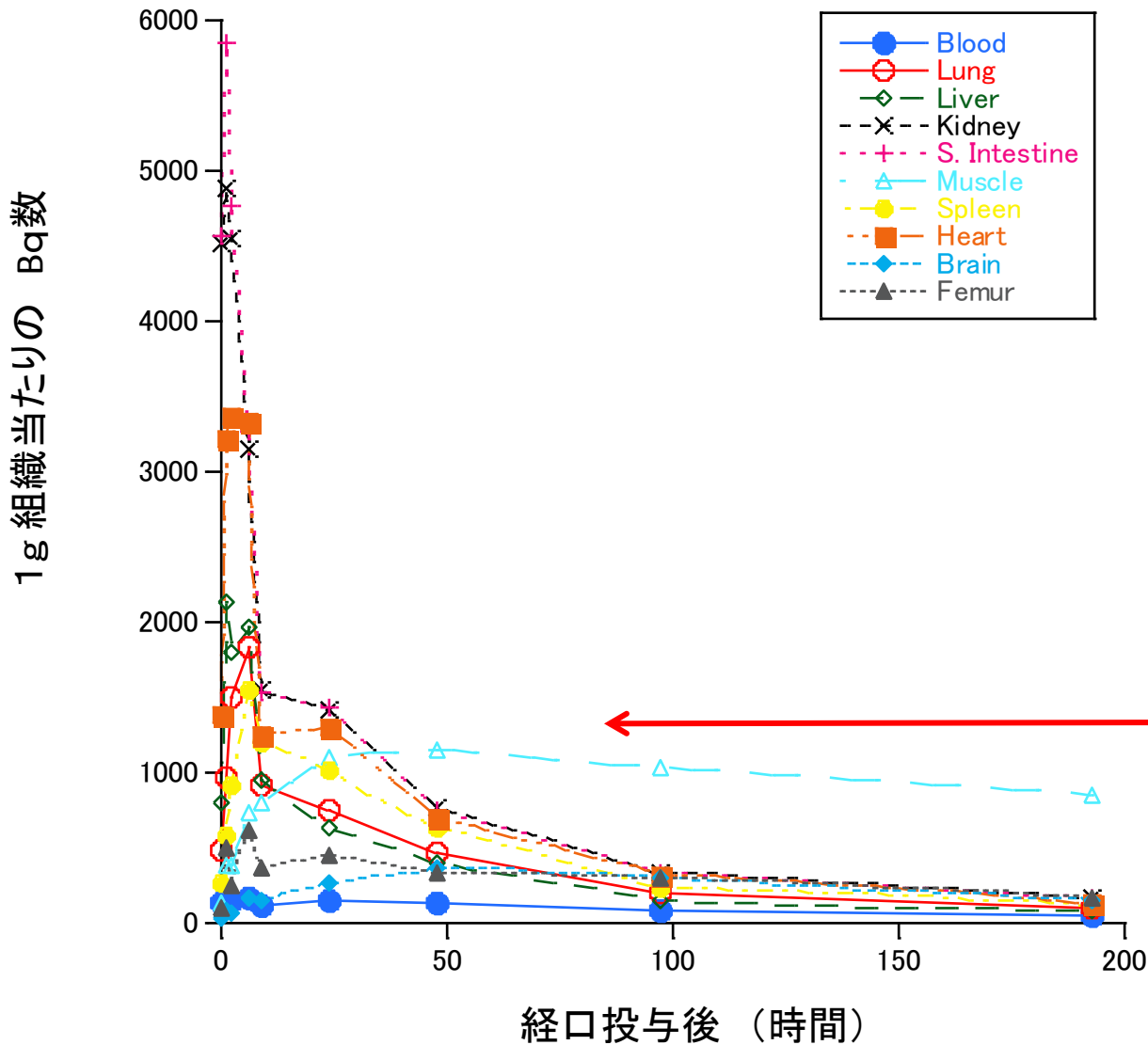


DNA塩基配列変異蓄積性の検出



^{137}Cs のマウス(A/J)体内動態

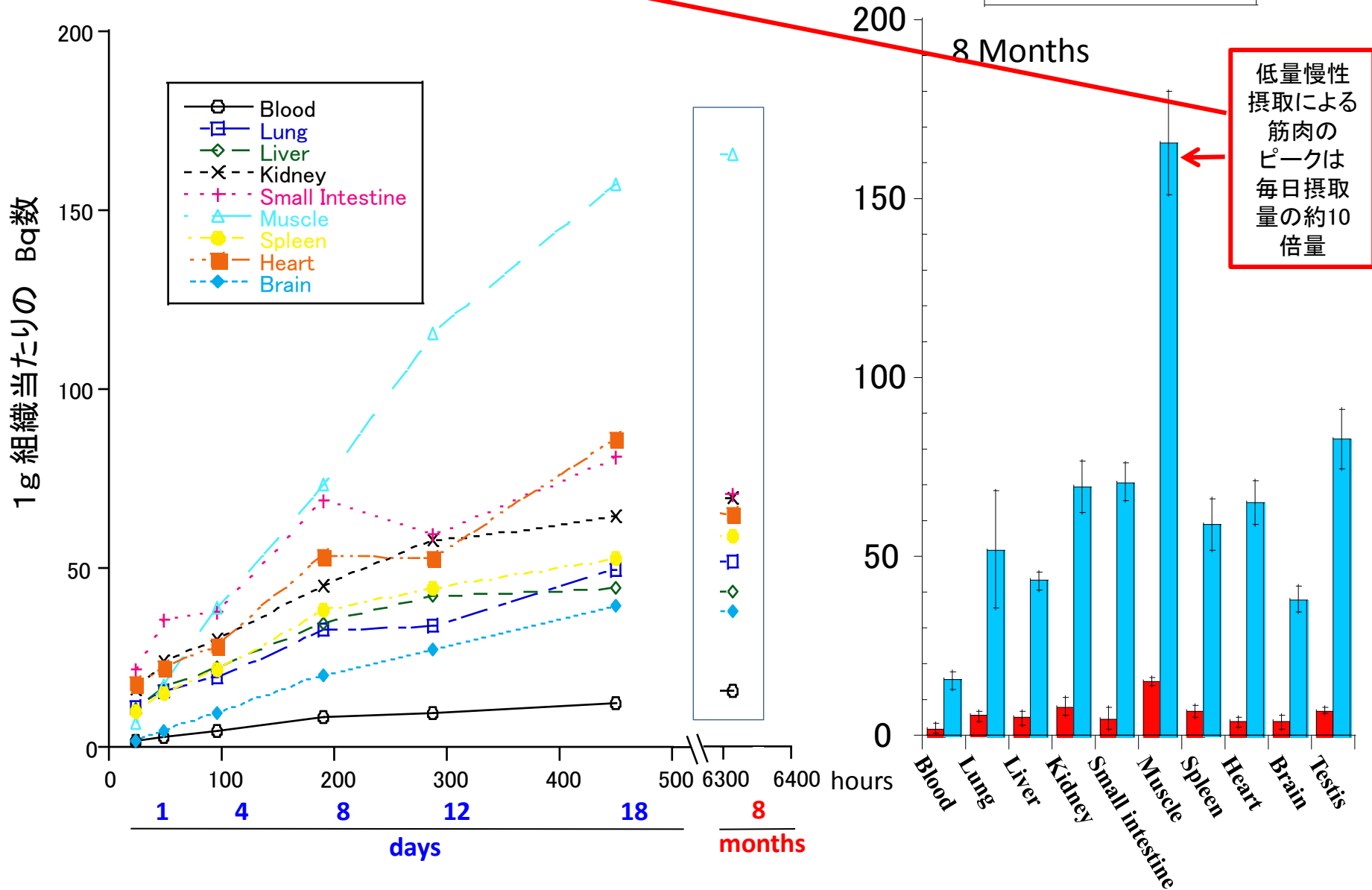
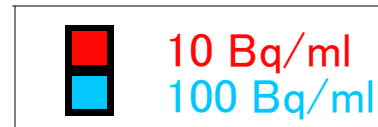
1000 Bq / g 体重量 単回経口投与 (約 28000 Bq/mouse)



単回投与による
筋肉のピークは
体重当たりの
投与量

毎日100 Bq/mlの¹³⁷CsCl水を自由飲水

(摂取量 **16 Bq /g 体重/日**、440 Bq/mouse/日)



現在までのマウス多世代慢性的内部被曝実験

マウス家系図

Cs-137
(100Bq/ml)

Control
(0Bq/ml)

♀ 2 ♂ 5

Start F1	100Bq/ml	60	66		58	64	RI-0 F1
F1CS100F1	100Bq/ml	6	8	F1	165	167	RI-0 F2
F1CS100F2	100Bq/ml	14	15	F2	173	175	RI-0 F3
F1CS100F3	100Bq/ml	18	21	F3	185	188	RI-0 F4
F1CS100F4	100Bq/ml	61	62	F4	241	242	RI-0 F5
F1CS100F5	100Bq/ml	86	87	F5	297	300	RI-0 F6
F1CS100F6	100Bq/ml	93	95	F6	329	330	RI-0 F7
F1CS100F7	100Bq/ml	118	121	F7	366	370	RI-0 F8
F1CS100F8	100Bq/ml	153	155	F8	424	427	RI-0 F9
F1CS100F9	100Bq/ml	167	169	F9	50	51	RI-0 F10
F1CS100F10	100Bq/ml	189	192	F10	71	72	RI-0 F11

DNA解析→

F1CS00F15	100Bq/ml	382	383	F15	335	338	RI-0F15
-----------	----------	-----	-----	-----	-----	-----	---------

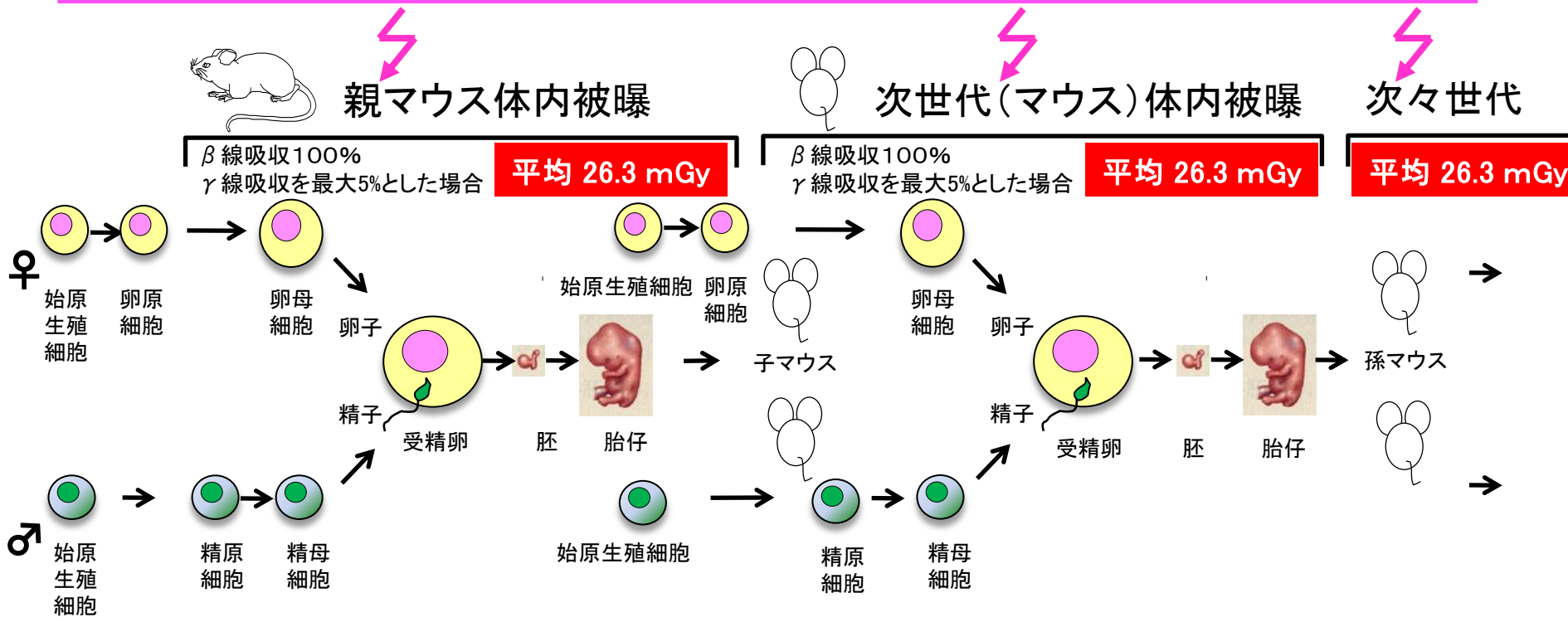
現在

F23

F23

^{137}Cs のマウス慢性的内部被曝のステージと線量

全ステージ(生殖細胞、受精卵、胎仔、新生仔、成体)にわたる慢性的被曝



低線量・低線量率内部被曝 ($93.5 \text{ Bq/g} = 93500 \text{ Bq/kg}$) (2313 Bq/マウス)
 によるマウス子孫(第15世代目)でのDNA配列への影響
 (ヒトでは、約300年の世代交代に相当)

^{137}Cs 水摂取8ヶ月マウス肝細胞のDNA二本鎖切断量 γ -H2AX foci formation in A/J mouse liver

論文作成中につき



0 Bq/ml



1 Gy (0.93Gy/min)
1 hr after external irradiation



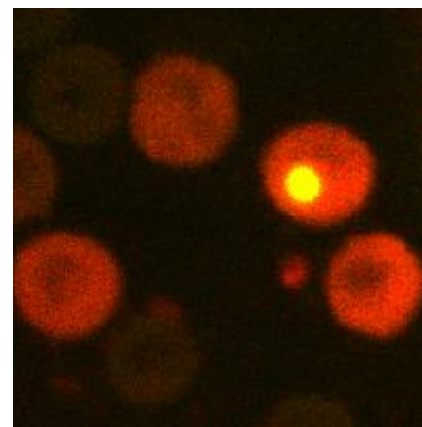
10 Bq/ml
8 months



100 Bq/ml
8 months

小核試験 Micronucleus Test

論文作成中につき



第10世代目マウス骨髄細胞の マルチカラーFISH染色体解析

21XMouse Multicolor FISH Probe Kit
(Meta System, Germany)

論文作成中につき

$^{137}\text{CsCl}$ water (100 Bq/ml) Drinking F₁₀ mouse (♂401 BM)



FISH



DAPI

マウスの次世代全ゲノム解析

^{137}Cs 群と Control 群の F_{18} マウスにおける変異ゲノム数の比較方法

Control群 (A/J) 、 ^{137}Cs 群 (A/J) のマウス全ゲノム解析:

HiSeq2000, cBOT (イルミナ社)

リファレンス配列へのマッピング:

リファレンス配列 (C57BL/6J) と Control 群 (A/J) の差異

リファレンス配列 (C57BL/6J) と ^{137}Cs 群 (A/J) の差異

マルチサンプルコーリング解析による SNV/InDel の検出:

理研ジェネシスのフィルタリング基準を利用

リファレンス配列との差異のうち Control 群と ^{137}Cs 群の共通の変異は系統差と考える

F_{15} における ^{137}Cs 被ばくによる SNV、InDel への影響

(^{137}Cs 群のリファレンスとの差) - (Control 群とリファレンスとの差)

F₁₅ A/J ♂マウスにおける全ゲノム塩基配列解析

HiSeq2000 (イルミナ社)

Control

¹³⁷Cs F₁₅

Initial Bases whole genome	2,647,537,787	2,647,537,787
Bases covered whole genome	2,633,482,728	2,633,781,084
Bases covered all exon	64,335,231	64,336,986
Fraction of whole genome covered with >= 15X	94.70%	95.71 %

論文作成中につき



Single-Nucleotide Variation Map in ¹³⁷Cs Treated Mouse(F₁₅)

Single-Nucleotide Variation Map in **Control** Mouse(F₁₅)

論文作成中につき



各染色体におけるSNVの相対的発生頻度

論文作成中につき



心筋ミトコンドリア変性 (A/J ♂マウス 12か月齢心筋透過電顕像)

Myocardium mitochondria (12 months A/J male mice)

Control

^{137}Cs

Recovery

100 Bq/ml

100 Bq/ml → 0 Bq/ml

12 months

2 months

10 months

論文作成中につき



まとめ

子孫マウスの全ゲノム解析で何を検出するか

Exsonにおける変異では次世代が生まれにくい確率が高いが

Exsonのsilent substitution

Intron、Intergenicにおける変異

Y染色体上の変異(雄のみに継承)

ミトコンドリア可変領域の変異(雌のみに継承)

世代間の蓄積

多世代慢性的低線量放射線内部被曝

蓄積DNA突然変異数/個体(世代)

- ・被ばく群と非被ばく群間で差異が生じるか
- ・雌雄間で継承されるDNA変異率に差があるか
- ・変異座位に特異性はあるか

形質発現による自然突然変異率(古典的遺伝学)

マウス $10^{-5} \sim 10^{-6}$ / 遺伝子座 / 配偶子

塩基配列の自然突然変異率(Intron, Intergenic)

マウス ? 塩基数 / 配偶子

? 塩基数 / 検査座位塩基数

低線量における外部被曝と内部被曝の影響の
定量と線量同等性の確認

継世代影響評価への応用が期待できる