

放射線リスク・防護研究基盤運営委員会報告書

令和 5 年 3 月

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構

放射線医学研究所

放射線リスク・防護研究基盤運営委員会

目次

1 章 背景及び本報告書の目的	1
2 章 国際状況	4
2-1 ICRP 次期勧告に向けた検討課題	4
2-2 国際機関等から提案されている今後の低線量研究課題	9
2-2-1 UNSCEAR	9
2-2-2 OECD/NEA	10
2-2-3 MELODI	14
2-2-4 NCRP	16
2-2-5 NASEM	19
3 章 放射線リスク・防護研究基盤の 2017～2022 年度における活動	21
3-1 放射線安全規制研究戦略的推進事業	21
3-2 動物実験線量率効果検討ワーキンググループの設置と活動	22
3-3 国内・国際学会等における発表・報告	24
4 章 低線量研究ロードマップの改訂と研究課題の提言	26
4-1 日本における低線量研究関連課題と成果	26
4-2 ロードマップに取り入れる今後の研究課題	39
5 章 今後の活動について	46
5-1 新しいワーキンググループについて	46
参考資料	48
1. 開催委員会	48
2. 委員名簿	50
3. 附属資料	52
低線量・低線量率放射線研究国際ミニワークショップ	
～現状と今後の展望～ 概要	52
PLANET ロゴマーク	64

1 章 背景及び本報告書の目的

現行の放射線防護体系においては、低線量・低線量率放射線被ばく（100 mGy、0.1 mGy/min よりも低い被ばく）を主に対象としている。その基礎にあるリスク評価は高線量率放射線被ばくである原爆被爆者の疫学調査を基にしたものであり、100 mGy 以下のリスクを検出することは統計的な限界があることから、低線量・低線量率放射線被ばくのリスクを定量的に評価することは未だ困難となっている。しかしながら、東京電力福島第一原子力発電所事故（東電福島原発事故）や、医療における放射線の多様な利用の増加により、低線量・低線量率放射線被ばくの科学的なリスク評価が、放射線規制やその社会的な合意形成のために益々必要とされている。

この問題に対する方策の一つとして、規制当局を含めた関係者間の連携を促進するアカデミアや研究機関のオールジャパンネットワークを構築し、低線量・低線量率放射線に関する研究課題の設定と実施をすることが有効と考えられる。国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構（QST）放射線医学総合研究所（現・同機構放射線医学研究所）（放医研）は、平成 28（2016）年度にこのようなネットワークに関する準備委員会を設置して報告書 [1] をまとめた（ネットワークの名称は、放射線リスク・防護研究基盤（Planning and Acting Network for Low Dose Radiation Research、略称 PLANET））。PLANET は、研究ニーズに我が国のポテンシャルを考慮した優先順位を付け、低線量・低線量率の放射線リスクの推定を改善するための戦略を提案し、国内の関連研究者や研究機関との協力・共同研究の支援体制を提案すると共に、国際機関との連携を推進することを目指している。

PLANET の運営委員会が平成 29（2017）年度に設置され、準備委員会で示された 5 つの優先的課題（低線量・低線量率放射線の健康影響の疫学研究、生物学的機構の解明、動物実験と疫学の橋渡し、年齢・性・遺伝素因・ライフスタイルの修飾効果、およびデータのアーカイブ化）に関して具体的な研究課題について検討することとした。疫学データは、ヒト集団の線量・線量率効果係数（DDREF）の推定に大きく貢献してきたが、その一方、動物モデルを使用した研究は、生物学的機構の考察を含む定性・定量的データを提供することに大きく貢献して来ている。そこで PLANET 運営委員会は、特に動物実験の結果から線量率効果に関する知見を抽出しまとめることを目的として、動物実験線量率効果検討ワーキンググループ（WG1）を設置した。

WG1 は、放医研と公益財団法人環境科学技術研究所（環境研）から報告された、Cs-137 γ 線に慢性的および急性的に被ばくした B6C3F1 雌マウスのがん死亡率データの統合解析を行い、動物実験データから統計解析モデルを用いて線量率効果係数（DREF）を推定することが可能である事を示した。また、動物モデルでの低線量率影響研究に関する論文のレビューも行い、がん発生に関連する動物モデル研究について調べ、発がんの根底にある生物学的機構が、放射線による発がんの線量率効果にどのように関与しているのかに注目して知見を整理した。

その結果、幹細胞生物学を含む研究や最近の生物学における最先端技術を用いた研究が進展し、放射線による影響の生物学的機構が細胞・分子レベルで明らかにされてきており、その成果が個体レベルの影響発症機序の解明のために利用されてきていることが示された。今後、それらの基礎研究の多くの研究成果が、今後疫学研究を補完すべき放射線生物学研究として、ヒトの低線量・低線量率放射線被ばくによるリスク評価に結びつくようになることが期待されるだろう。

国際放射線防護委員会（ICRP）は、2030 年代初頭の公表を目標に、ICRP Publication 103 の 2007 年主勧告における放射線防護体系の見直しを開始しており、その計画の中で「放射線防護を支援するために必要な研究を特定し、奨励する」という優先事項を盛り込んでいる。

低線量・低線量率放射線リスクに関する研究戦略に対する国際的な動きとして、先ず欧州委員会が 2008 年に高度専門家グループ（HLEG）を設置して報告書をまとめ、それに基づいて学際的欧州低線量イニシアチブ（MELODI）が 2009 年に設立され、戦略的研究計画策定と更新のための議論を継続して行っている。2022 年には、低線量放射線の健康影響研究について線量・線量率を考慮することの重要性を指摘し、優先的な研究課題をとりまとめた報告書を出した。原子放射線の影響に関する国際連合科学委員会（UNSCEAR）2020/2021 年報告書でも、低線量・低線量率のがんリスクの機序に関して、生物学的機構への影響と発がんとの関連性や、疫学的証拠との関連付けに関する問題について、研究論文の調査により回答を提示すると共に、今後の研究展望を示した。また、経済協力開発機構/原子力機関（OECD/NEA）は、2019 年に低線量放射線研究に関する専門家グループ（High-Level Group on Low-Dose Research:HLG-LDR）を設立し、低線量および低線量率放射線研究の分野における科学的不確実性の問題に対処するための活動を開始している。さらに、全米科学・工学・医学アカデミー（National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine:NASEM）は、2022 年に米国議会からの諮問に対して、低線量放射線の健康影響の研究戦略等に関する報告をまとめている。

本報告書では、前準備委員会報告書から 6 年間が経過したことから PLANET のこれまでの活動をまとめると共に、上述した低線量研究に関する最新の国際的動向とそれらが提案する研究課題を調査してまとめ、ICRP の次期主勧告に反映するためにも、今後我が国で優先して進めるべき低線量・低線量率放射線のリスク評価に資する研究項目・課題を改訂し提示する。また、その研究課題の一部について特に重要な課題について PLANET に三つのワーキンググループを設置し、具体的に検討するワーキンググループの提案を行う。

[1] 放射線リスク・防護研究基盤準備委員会報告書（2017）

<https://www.qst.go.jp/uploaded/attachment/2910.pdf>

2 章 国際状況

2-1 ICRP 次期勧告に向けた検討課題および研究課題

ICRP は、2030 年代初頭の公表を目標に、ICRP Publication 103 の 2007 年主勧告における放射線防護体系の見直しを開始している[1]。ICRP 次期勧告に向けた第 1 委員会関連の 9 つの検討課題として(1)放射線誘発影響の分類、(2)放射線デトリメント、(3)組織反応、(4)組織反応の線量とリミット、(5)低線量および低線量率でのがん、(6)ヒトの個別反応、(7)異なる影響に関する放射線の重み付け、(8)遺伝性影響、(9)人間以外の生物相と生態系における影響とリスクを挙げており、それぞれの課題に対して現在検討を行っているタスクグループ(TG)およびワーキングパーティー(WP)と、検討内容・現状等を表 1 にまとめ、放射線防護体系への影響に関する評価を記述した。

ICRP はまた、その計画に「放射線防護を支援するために必要な研究を特定し、奨励する」という優先事項を盛り込んでおり、放射線防護体系を支援するための研究分野に関する ICRP のビジョンを 2021 年に更新し、「Areas of research to support the system of radiological protection」[2]として論文としてとりまとめた。この論文での研究項目は、3 つの主要な領域、すなわち 1)放射線リスク評価を支援するための研究、2)線量測定を支援するための研究、そして 3)放射線防護体系の適用と実施を支援するための研究に分類されており、またそれぞれ、短期および中期(ICRP の次期主勧告を支援するため)と長期(10 年を超える)で必要な研究が区別され、更に詳しい研究項目と課題が網羅的に列挙され、次期主勧告の改訂に必要な研究項目を決めていく上で重要な参考資料となっている。ここでは低線量放射線の健康影響研究について重要と考えられる、放射線リスク評価を支援するための研究と線量測定を支援するための研究に関する研究課題について抜粋し、それぞれの表 2 にまとめた。

低線量放射線の健康影響を理解するためには、線量率の役割について解明を進めることが重要であるが、まだ多くの不確実性が残っている。そこで ICRP では、線量率の影響について調べたこれまでの研究をレビューし、重要な発見と最近の進歩をまとめた論文を発表している[3]。この論文は、放射線影響に対する線量率効果に関する現在の証拠を要約しており、線量・線量率効果係数(DDREF)に関する実験研究(in vitro と in vivo)、および疫学研究が含まれている。また現在の放射線防護システムにおける低線量(率)での被ばくを対象に重点を置いている(すなわち、ICRP が推奨する放射線防護スキームでの低線量[低線エネルギー付与(LET)放射線で 100 mGy 未満]、または、低線量率[低 LET 放射線で 0.1 mGy/min 未満、約 1 時間にわたって平均した場合、約 5 mGy/h]での被ばく)。なお、放射性核種による内部被ばくの場合、関与する放射性核種の物理的および生物学的半減期により時間の経過とともに線量率がさまざまな程度で減少するため、結果の解釈が複雑になるので、低 LET 放射線の外部被ばくに限定している。さらに、各研究の限界と利点が議論され、将来の研究の要件と方向性についての展望と推奨事項が提供されている。

今後の方向性として以下の点が述べられている。

- 1) これまでの細胞 (in vitro) 実験では線量率が高めであったため、環境レベルに近いより低い線量率を使用する。
- 2) 動物 (in vivo) 実験では、さまざまな動物種を考慮し、遺伝的背景や年齢による効果の変動に特に注意を払う必要がある。線量率依存性があると思われる胚発生に関する研究も含まれる。
- 3) ロシア、カナダ、日本、韓国での大規模な動物研究から得られた既存の大規模データベースを、米国と EU のデータベースに将来追加することは、この分野に大きな利益をもたらす。
- 4) 動物実験より得られたより大きなデータセットを使用した DDREF、DREF、および LDEF に関する継続的な研究は、ヒトでの結果を考慮するうえで価値がある。そこで得られた DDREF は、放射線障害の推計において、ヒトのがんの生涯リスクに適用されうる。動物実験におけるがんの発生に特に注意を払い、より直接的に比較可能なエンドポイントを考慮する。
- 5) 低線量率放射線が炎症を含む非がん効果に重大な影響を及ぼし、有害または有益である可能性があることを示唆する証拠がある。心血管疾患、中枢神経系障害、白内障などのエンドポイントへの線量率効果の寄与、および対応するメカニズムの不確実性については、さらに詳しく調べる必要がある。
- 6) 疫学に関しては、さまざまな放射線被ばくパターンを持つ集団で質の高い研究を実施することが、健康リスクに対する線量率の影響に関する知識を増やす。多くの研究が進行中であり、新しい参加者を含めること、線量再構成の改善、および追跡期間の延長が、結果の解釈を改善するための鍵となる。
- 7) 疫学と放射線生物学のアプローチを統合することは、線量率の影響について強力な結論を出すために不可欠であり、それらは互いに補完し合う必要がある。

表1 ICRP 次期勧告に向けた検討課題（第1委員会関連）

No	検討課題	ICRP TG/WP	検討内容・現状等	放射線防護体系への影響に関する評価
1	Classification of radiation-induced effects 放射線誘発影響の分類		・他の検討課題(特に3,5,8等)の成果を踏まえて、現在の確率的影響・組織反応等の分類を見直し、これを、デトリメントの検討に反映する等により、放射線防護体系の見直しの基盤となる要素と考えられる。	・大きな枠組みの変更に繋がる可能性があり、影響は極めて大きい。 ・他の検討課題の検討結果を踏まえた検討になると考えられ、それらの内容にしたがって方向性が決まるものと考えられる。
2	Radiation detriment 放射線デトリメント	102(計算手法) WP(がんのlethality) 後継プロジェクト	・他の検討課題(特に1,3,5,8等)の成果を踏まえて、放射線防護のためのリスク評価体系を検討する要素であると考えられる。	・線量限度等の規制値の基礎となるため、影響は大きい。 ・他の検討課題の検討結果を踏まえた検討になると考えられ、それらの内容に従って方向性が決まるものと考えられる。
3	Tissue reactions 組織反応	119(循環器疾患) 118(RBE,Q,wR)	・循環器疾患の線量率効果、線量応答関係の検討により、循環器疾患の分類や、リスク評価の在り方に反映する要素と考えられる。 ・対象とする疾患の標的組織を明らかにして防護の対象を明確化するとともに、そのエンドポイント（がん、組織反応等）ごとの線質等の違いによる影響を検討することで、放射線防護のための線量について検討する要素と考えられる。	・循環器疾患の「デトリメント」への反映は <u>リスクを最大で倍近くに増加させる可能性がある</u> 。現状の重要な根拠の一つが、疫学知見をベースにした線量率効果がないとする知見であるが、 <u>疫学と生物学のギャップ</u> がある。 ・標的組織の知見は、防護の対象を決めるために不可欠であるが、現状はcontroversialである。特に循環器疾患で <u>疫学と生物にギャップ</u> がある。 (eg. 心血管疾患誘発は、疫学では心臓線量で説明がつくが、生物学的には大きな血管も示唆)
4	Dose quantities and limits for tissue reactions 組織反応の線量とリミット	79(実効線量)後継? 118(RBE,Q,wR)	・TG79はPubl 147をまとめて検討を終了したが、今後3の成果を踏まえた検討が必要と思われる。 ・組織反応に対しては実効線量を適用しない方向で、RBEを含めた体系の構築に向かう方針が示されている。吸収線量限度が課題。	・具体的な方向性は不明
5	Cancer at lower doses and dose rates 低線量および低線量率でのがん	91(低線量・低線量率)	・感度解析においてリスク評価に与える最も影響が大きい因子の一つであることが示されているDDREF（LDEF、DREF）について、その扱いを検討し、リスク評価に反映する。 ・TG91ではLDEFとDREFを分ける、DDREF> 1という結論まで。	・DDREFを単純に廃止することで、推定される <u>リスクを最大で倍近くに増加させる可能性がある</u> 。 ・TG91の検討においても <u>疫学と生物学のギャップ</u> が残る。 ・TG91の場合等で、原爆被爆者で線量低い方が傾きが大きい(LDEF<1)かもという議論もなされている模様。
6	Individual response of people ヒトの個別反応	111(個人感受性)	・がんと非がん（眼、循環器、神経）についての文献レビューを行っている段階と考えられる。 ・主な検討対象は性別、年齢である模様。遺伝的背景による個人差を防護に反映することについては倫理面の課題が指摘されている。 ・知見が高線量・高線量率が中心であるため、医療被ばくや緊急時被ばく状況を想定した議論が中心である模様だが、計画・現存被ばく状況への適用の可能性は排除されていない。	・ <u>ミナルのアプローチが再考されれば影響は大きい</u> （性別、年齢別のリスク係数等）。 ・計画・現存被ばく状況への適用は、リスクの大きさに比して管理面での負荷（煩雑化等）が大きいことが指摘されている。 ・現状では <u>疫学とか生物のギャップは小さい</u> と思われ、この検討により現在の科学的根拠の理解に対して大きな変更を加える可能性は少ないとも考えられる。
7	Radiation weighting for different effects 異なる影響に関する放射線の重み付け	118(RBE,Q,wR)	・1,3,4,5,8等の成果を踏まえつつ、がん、眼、循環器等の影響別に加重のかけ方を検討する要素と考えられる。	・wR単独ではない方向と思われるが、現状では方向性は不明
8	Heritable effects 経世代影響	C1 WP	・20年くらいレビューされてないため再検討が必要との認識と考えられる。	・方向性は不明だが、現状科学的知見に大きな変更がなく、 <u>大きなインパクトはない</u> 可能性が高い。
9	Effects and risks in non-human biota and ecosystems 人間以外の生物相と生態系における影響とリスク	99/105(環境防護) 110(獣医学)	・主に放射線生態学・獣医学等の課題となる。	・ヒトの防護体系を大きく変更するものとならないかを注視する必要がある。
C4	Reasonableness, tolerability	TG114	・C4関連のbuilding blockだが、次期主勧告検討の理念検討における最重要課題と考えられる。	・勧告全体の思想的基盤をなすものであり、影響は極めて大きい。

表 2 放射線防護体系を支援するための研究分野と研究課題 (Laurier, 2021 [1] 抜粋)

研究区分	研究期間	研究項目	研究課題
放射線リスク評価を支援するための研究	短期 / 中期研究	組織反応のより良い特徴付け(特性評価)	組織反応、個人間のそれらの変動、および線量と影響の発生確率または重篤度との関係をよりよく理解し、しきい(閾値)線量の決定の基礎を形成するための研究が必要である。
		確率的影響と放射線デトリメント	リスクモデルは、性別、被ばく時年齢、被ばくからの時間などの修飾要因を組み込んでおり、多くのがん部位で利用できるが、低線量での放射線誘発リスクおよび線量リスク関係の形状に関して、大きな不確実性がまだ残っている。異なる集団間でのリスク推定値のトランスファー(転換)についても、まだ不確実なところがある。
		線量率効果とがん	がんリスクの線量率依存性に関する研究は、がん発生のメカニズムに関する放射線生物学的研究に裏打ちされた、ヒトのコホート間の疫学研究に焦点を合わせて、引き続き重要である。
		デトリメントの計算における放射線以外の因子の影響	これらの要因は、ライフスタイルの変化、診断技術やがん治療の進歩、医療制度の状況に依存するため、定期的な更新が必要である。放射線誘発のデトリメントを計算し、重篤度を調整するための代替アプローチを検討する必要がある、さらなる研究が必要である。
		循環器系の疾患が放射線デトリメントに及ぼす潜在的な影響	低から中程度の線量および線量率での電離放射線による被ばく後の循環器系の疾患のリスク増加の証拠が、過去10年間の疫学研究から蓄積されてきている。これらの結果は、重篤度に変化がなく、線量とともに発生する確率が増加することを示している。疫学的証拠の一部は明確化が必要であり、生物学的メカニズムは依然として不明であり、低線量でのリスクは大きな不確実性を伴っている。
		胎内被ばくによる放射線の影響	動物研究と限られた疫学データに依存しているが、近年、いくつかの新しい結果が発表され、出生時の頭と胸のサイズが小さく、小児白血病とがんのリスクが高く、思春期の収縮期血圧が高く、成人期後半の女性におけるがんのリスクが高いことを示している。胎内低線量被ばくによる長期的な健康への影響を理解するには、さらなる研究が必要である。
		子孫および次世代に対する放射線の遺伝性影響	今日まで、疫学研究から、ヒトの放射線被ばくに起因する遺伝性の有害作用の存在を示唆する証拠はほとんど無いが、遺伝リスクは、実験動物における証拠に基づいて、確率的リスク全体の中に含まれている。「可能性のある放射線誘発遺伝性疾患、特に、晩年に主に現れる多因子性疾患」の基本的なメカニズムについての知識、有害な結果 (adverse outcomes) におけるエビジェネティックなプロセスの関与についての知識は、まだ不足している。遺伝学、エビジェネティクス、放射線生物学、毒性学、および疫学において、ヒトと非ヒト種に存在する潜在的な遺伝的影響をよりよく特徴付け、定量化するために、さらなる研究が必要である。
		不確実性の解析	低線量レベルから中線量レベルでの放射線誘発リスクの推定は、大きな不確実性を伴っている。不確実性の原因を特定することはできるが(例えば、研究計画(実験デザイン)、選択された集団、被ばく評価、線量評価、健康影響評価、交絡因子、統計的手法、およびモデリング方法など)、リスク推定値においてそれらの複合的な影響が定量化されることはほとんど無い。放射線デトリメントを定量化するプロセスでは、現在、その根底にある不確実性を考慮していない。電離放射線の被ばくによる健康リスクを推定するために、関連する不確実性を組み込んだ方法を今後開発する必要がある、同様に放射線防護体系の基礎となる仮定として使用されるリスク推定値において、これらの不確実性を取り入れるアプローチが必要である。
		放射線に対する個人反応	性別、被ばく時年齢、および到達年齢は、線量とがんまたは非がんリスクとの関係の重要な修飾因子となり得る。喫煙などのいくつかのライフスタイルの特性による違いも観察されており、電離放射線が他のリスク因子とどのように相互作用するかという普遍的な問題が生じてくる。この問題は、バックグラウンドのがん発生率が異なる集団間でリスクを転換するための根本となる。個人の感受性を決定する際の遺伝的およびエビジェネティックな差異の役割も、放射線防護に大きな影響を与える可能性があるため、さらなる研究が必要である。
		ヒト以外の生物相に対する放射線の影響	自然環境におけるヒト以外の生物相の防護の焦点は、生殖能力の全体的な障害や将来の世代への影響など、個体群(集団)の生存能力(存続)にあてられる。生物とライフステージ間の感受性の違いを考慮し、ヒト以外の生物相に関して、被ばく、線量、および集団生存率への影響を関連付けるために、さらなる研究が必要である。長期的には、電離放射線が生態系の構造と機能に及ぼす影響についての追加の知識も必要になる可能性があり、これは生物多様性と生態系維持の両方に関するより包括的な考察につながる可能性がある。
線量測定を支援するための研究	短期 / 中期の研究	基礎研究	分子、細胞、および組織レベルでの低線量影響のメカニズムに関するさらなる研究が必要であり、これらのメカニズムを考慮に入れた線量反応モデルの開発を伴う必要がある。疫学および実験研究において採取された正常組織および病変組織の生物学的サンプルは、組織、細胞、および細胞内レベルでの変化を健康影響に関連付けることを可能とする。特定のがんの放射線シグネチャーの同定に関連する研究、およびバイオマーカーの特定や非標的メカニズムの特性評価(特徴付け)に特化した研究を継続する必要がある。 データをシステム生物学などのマルチレベルの解析アプローチと組み合わせ、放射線の影響についての理解を深める。有害転帰経路(AOP:生物が物質に曝露されたときに毒性効果を発現するために必要な一連の事象を特定するアプローチ)などのアプローチ方法を統合することにより、電離放射線による被ばくと疾病の間の因果関係を特定するのに役立てる。
		複合被ばく(曝露)の影響	我々を取り巻く環境全体の文脈で放射線の影響を考慮する必要がある、一例として、放射線と喫煙への曝露の複合効果をよりよく定量化することがあげられる。エクスポソーム(ヒトの健康に影響を与える環境曝露全体、例えば、3つの主要な要素として大気汚染物質、身体活動、食事)を検討するためのアプローチ方法が放射線分野で開発される必要がある、それにより他の要因との潜在的な相互作用をよりよく検討できるようになる。この研究には、放射線学と化学の分野間における毒性学の専門知識のすり合わせが必要である。また、異なる線質の電離放射線による複合被ばくの影響についても、さらに調査が必要である。
	長期的な研究	生物学的効果比、線質係数、および放射線加重係数	RBEは、基準とする放射線と実験で照射された線量の影響も受ける。エンドポイントとして、遺伝的变化(遺伝子変異)だけでなく組織反応も含むようにデータを拡張することが推奨される。さらに、生体組織への透過性が非常に低い、軟ベータ粒子などの低エネルギー電子、低エネルギー光子によって生成される電子、およびオージェ電子のような低エネルギー電子を放出する放射性核種が細胞に取り込まれると、細胞の死滅や細胞の突然変異を誘発するのに効果的であるような、細胞内に不均一なエネルギーの付与が誘発される可能性があるので特に注意を払う必要がある。現在利用可能なRBEデータについて、電子エネルギーの範囲をカバーするように拡張する必要がある。 ヒト以外の生物相に関するRBEデータは、アルファ粒子を放出する放射性核種トリチウムベータ粒子の特定のケースについて、そして動植物に関連するエンドポイントに関して導き出されている。ヒトに使用されるRBEデータが主に動物実験から得られたものであることを考慮すると、これらのデータを拡張し、さまざまなエンドポイント(確率的影響、組織反応、および生物相集団と生物多様性への影響)を考えに入れて、ヒトとヒト以外の生物相の両方の放射線加重係数の導出を可能にする統一的なアプローチ方法の採用を検討する。
		医療およびその他の用途に適した線量測定量	医学用途等では、年齢、性別、体のサイズ、および代謝機能(核医学における放射性医薬品の生物動力学に関して重要)などの点で、標準人と大きく異なるようなグループにおいて、実効線量を適用できない場合がある。これは、臓器機能障害のある患者や臓器切除(甲状腺など)のある患者、および特定の性別の患者に対してのみ実施される一部の検査(マンモグラフィや前立腺がんの診断など)の場合に当てはまる。患者の線量評価やその他の被ばく状況で使用するための実効線量の最良の策定方法の研究が必要である。
		緊急事態における線量評価	緊急事態で放射線評価を実行するためには、現在のシステムを拡張する必要がある。このような状況では、個々人の前向きおよび後ろ向きの線量評価、ならびに集団グループの評価に焦点が当てられる。確率的影響と組織反応の両方、甲状腺の防護や汚染された創傷などのその状況に特異的な状態、および個々の特性(たとえば、影響を受けた地域でのヨウ素欠乏食など)を考慮したアプローチ方法を決定することが要求される。 加えて、急性被ばく線量と遅延した外部および内部被ばく線量を考慮して、重度の組織反応を適切に回避する被ばくレベルを設定することである。組織反応に関連して、適切な標的組織および組織内の領域を考慮する必要もあり、適切なアプローチ方法と対応できるシステムを開発するための研究が必要である。
		臓器および組織における線量測定標的(ターゲット)の定義	人体のさまざまな組織または臓器における吸収線量を平均化することは、低線量での確率的影響を制限するために使用される防護線量を定義する上で基礎となる。平均吸収線量が局所吸収線量を代表する程度は、体内への入射放射線の透過性、臓器の構造、放射線源と感受性細胞の分布など、いくつかの要因に依存して変化する。透過率が低いか到達範囲が限られている電離放射線(低エネルギー光子、荷電粒子)の場合、生体組織へのエネルギー付与は非常に不均一である可能性があるため、損傷の誘発に関与する標的細胞を特定する必要がある。 確率的影響の場合、標的細胞は、特定の細胞層への線量が計算されるヒトの呼吸気道、消化管、膀胱、骨格、および皮膚の場合を除いて、ほとんどの臓器に均一に分布していると定義される。核医学への応用をも考えて、複雑な内部構造を持つ他の臓器(内側の髄質と周囲の皮質からなる腎臓、副腎、精巣、前立腺、脳の灰白質など)について、このリスト(呼吸気道、消化管、膀胱、骨格、皮膚)に補足する必要性を調査する。また、「標的」の概念を再検討して、がんの発生における非標的メカニズムの考えられる寄与をよりよく反映するための研究が必要になる。 一部の組織反応に関しては、標的細胞の位置は線量測定の目的ではまだ定義されていない。線量測定のための標的は、組織、性別、年齢依存性を考慮して、開発中のファントムにおいて、より適切に同定および特定される必要がある。循環器系の疾患など、複数の臓器が関与する疾患については、生物学的メカニズムに関する知識の進展に基づいて、複数の標的の関与を検討する。
		環境防護のための線量測定の標的と方法論の強化	現在、環境防護では、限定された標準動植物(RAP)と誘導考慮参考レベル(DCRL)を組み合わせ対応しており、後者は、静止状態を想定した生物相への有害な影響に関連する電離放射線被ばくの線量率の範囲を表す。線量率は、球体および楕円体として記述される非常に単純化された体型を使用し、平衡濃度係数を使用して最も単純な生物動力学の考察が行われて、生物個体全体の平均として計算される。現実的な被ばく条件下での関心のある生物に関して、その生物の現実的な行動を考慮しながら、特定の臓器または組織の線量を評価する必要がある。このような状況に対する放射線防護基準を確立するには、より現実的な線量測定および生物動力学モデルのさらなる開発を必要とする。 また、RAPに大型動物を加えてそのセットを拡張し、環境の効果的な放射線防護のために要求される被ばく状況を大型動物にも対応するように拡大する必要がある。環境中の放射性核種の移動、外部放射線フィールドと被ばく群の関連状況、および生物と環境の間の放射性核種濃度比を考慮して、ヒト以外の生物相の線量評価を改善するための研究が必要である。
		ヒト組織中の放射性核種と放射性物質の体内動態(生物動力学)モデル	体内動態モデルは、体内の放射性核種の時間依存的な吸収、分布、および滞留(残留)を描写し、その生体動態データは、臓器や組織への線量を計算し、次に実効線量を計算するために使用される。ICRPは、ヒトの消化管とヒトの呼吸気道における放射性核種の沈着と吸収、およびそれらの体内での分布と滞留(残留)を説明する一連のモデルを長年にわたって開発してきており、最新のモデルは、元素のリサイクルを考慮して、以前よりも生理学的に現実的なものとなっている。またこれらのモデルは、年齢に依存する生体動力学のパラメータを定義し、労働者および一般市民での実効線量の計算を可能にしている。 医療分野では、改良された動的モデルにより、新しい放射性医薬品からの線量の推定が容易になる。 放射性核種の母親から胎児への移行、および母乳を介した新生児、乳児、幼児への移行を説明するための新しいデータセットはまだ作成されておらず、これらの移行プロセスをより正確に説明する新しいデータによって完成させる必要がある。

- [1] Keeping the ICRP recommendations fit for purpose. Clement C, Rühm W, Harrison JD, Applegate KE, Cool D, Larsson, CM, Cousins C, Lochard J, Bouffler SD, Cho K, Kai M, Laurier, D, Liu S, Romanov SA, J. Radiol. Prot., 41, 1390-1409, (2021)
<https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac1611>
- [2] Areas of Research to Support the System of Radiological Protection. Dominique Laurier, Werner Ruehm, Francois Paquet, Kimberly Applegate, Donald Cool, Christopher Clement, Radiat. Environ. Biophysics, 60, 519-530, (2021)
<https://doi.org/10.1007/s00411-021-00947-1>
- [3] Radiation dose rate effects: what is new and what is needed? Donna Lowe, Laurence Roy, Maria Antonella Tabocchini, Werner Rühm, Richard Wakeford, Gayle E. Woloschak, Dominique Laurier, Radiat. Environ. Biophysics, 61, 507-543, (2022)
<https://doi.org/10.1007/s00411-022-00996-0>

2-2 国際機関等から提案されている今後の低線量研究における課題

現在、低線量・低線量率放射線被ばくに関して、関係する国際機関等から報告書が出されている。これらの内容から今後の研究課題の検討に重要な課題について抽出しまとめて報告する。

2-2-1 UNSCEAR

UNSCEAR 2020/2021 年報告書附属書 C [1] は、体系的文献検索を実施し、低線量・低線量率のがんリスクの機序に関する 5 つの問い—(1) 低線量・低線量率における様々な生物学的機構への影響の証拠にはどのようなものがあるか、(2) これらの証拠と低線量・低線量率での発がんとの関連は何か、(3) 生物学的証拠と疫学的証拠の関連付けは可能か、(4) 放射線発がんの組織特異性の機序は何か、(5) 高 LET 放射線による発がんの特徴的な機序は何か—への回答を提示して、これに基づいて今後の研究展望を示した (表 3)。

表 3 UNSCEAR 2020/2021 年報告書で示された主な低線量研究課題

研究領域	研究課題
DNA 損傷	複雑 DNA 損傷とその頻度の定量データ
	DNA 二本鎖切断の物理的定量の高感度化
	活性酸素によるミトコンドリア損傷やその標的の理解
DNA 損傷シグナル、エピジェネティック作用とクロマチン再構成	エピジェネティック変化の線量・線量率・線質依存性
	翻訳後修飾の動態とそれによる細胞運命の決定
	低線量で起こるエピジェネティック変化の部位/遺伝子
放射線応答性の遺伝子・タンパク質発現	再現性と実験間相互比較可能性の向上、疾患との関連解明
DNA 修復と体細胞への影響	mGy レベルでの残存 DNA 損傷とそれを持つ細胞の運命
	染色体粉砕の線量反応
	生理的低酸素環境での活性酸素生成とその細胞影響
	ゲノムへの DNA 断片組込み (染色体粉砕の理解)
非標的効果	ゲノム不安定性の閾値及び in vivo 発がんとの関係の解明
	バイスタンダー効果とヒト発がんの関係の解明
	適応応答と他のリスク因子の相対的重要性の比較
免疫系への影響	In vivo での低線量・低線量率での炎症・免疫機能への影響及びそのがんリスクとの関連
発がん過程	ヒト、動物、オルガノイド培養系の発がん前におけるがん化関連事象 (バイオマーカー) の線量・線量率依存性の解明
	低線量・低線量率における発がん後期事象 (血管新生、腫瘍転移等) への影響
幹細胞	線量分布が不均一となる mGy 程度以下での幹細胞の競合
放射線生物学・疫学・数理モデルの学際協力	生物学的機序の知見を活用したリスク予測モデル開発に資するデータ生成

[1] Sources, Effects and Risk of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2020/2021 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, VOLUME III, Scientific Annex C (2021)

https://www.unscear.org/unscear/uploads/documents/unscear-reports/UNSCEAR_2020_21_Report_Vol.III-CORR.pdf

2-2-2 OECD/NEA

OECD/NEA は、加盟国の低線量研究プログラム実施を支援するために、放射線防護および公衆衛生委員会（CRPPH）の勧告の下、2019 年 6 月に HLG-LDR を設立し、第 1 回会議を開催した。HLG-LDR は、低線量および低線量率放射線研究の分野における残された科学的不確実性の問題に対処するため、国際的なネットワークを構成し、低線量研究の状況を分析して進行中および将来の低線量研究プロジェクトを調整し、結果的に放射線防護の方針、規制、および実施をサポートすることを目的としている。QST の PLANET 運営委員会は、設立当初からオブザーバーの立場で HLG-LDR に参加している。

HLG-LDR は第 2～4 回会議において予備的な作業内容と計画をまとめ、2020 年の第 78 回 CRPPH 会議で承認されて公式な CRPPH ワーキンググループとなった。議長はフランス放射線防護・原子力安全研究所（IRSN）の Dominique Laurier 博士、事務局は OECD/NEA の Jacqueline Garnier-Laplace 博士が務めている。HLG-LDR は 2021 年 3 月 23 日に第 5 回会議を開催し、進行中の作業について話し合い、今後 3 年間のロードマップを作成した。具体的な作業は、(1) 低線量研究データベースの作成、(2) 低線量・低線量率研究分野における有害転帰経路（AOP: adverse outcome pathway）の適用に関する調査、(3) 政策指向のプロモーションコミュニケーション戦略の開発であり、その作業プログラムを実施する 3 つのトピカルグループ（ToG）を作って作業を進めることとした [1]、[2]。

2022 年 6 月 28、29 日には第 6 回本会議が開催され、3 つの ToG の進捗状況の報告、上部組織である CRPPH への最新の成果の通知、国際的研究機関・組織（米国国立科学アカデミー、カナダ放射線被ばくによる健康影響に関する機関（COHERE）、米国 International Dose Effect Alliance（IDEA）、放射線防護研究のための欧州パートナーシップ（PIANOFORTE）、欧州放射線防護研究包括プラットフォーム（MEENAS））、および PLANET からの活動報告があり、今後 HLG-LDR の活動と連携させるための議論を開始している。

1) 低線量研究データベースグループ

本グループは、各国で進行中および計画中の低線量研究プロジェクトのオンラインデータベースを確立し、国際的なネットワークを通じて、研究の有効性と効率を改善することを目的とする。そのデータベースは、研究者に共同研究の機会を与え、研究内容の不必要な重複を回避し、低線量研究の分野での国際的な研究協力を奨励するための効率的なツールとなる。各国の研究者にデータベースに関するアンケート調査を行い、2022 年に Global Register の名称でホームページを立ち上げている [3]。

Global Register は、対象となる分野として、放射線生物学、生態毒性学、疫学、線量測定、医療被ばく、社会科学等、幅広くカバーする。世界中で進行中および計画中の低線量研究プロジェクトを参照するためのオンライン登録簿となり、研究の実施と研究資金の調整に役立ち、低線量研究の分野における国際協力を促進することを目指している。

2) 放射線・化学有害転帰経路 (Rad/Chem AOP) グループ

本グループは、化学毒性学分野で利用されている AOP フレームワークについて、放射線研究における AOP の使用と、ハザードおよびリスク評価への AOP の実装について、調査、検討することとなった。このグループの目的は、(1) ヒトの健康と環境の保護に関連する知識を整理および評価し、(2) 低線量/低線量率放射線の影響に関する研究ニーズとこれまでのデータの不足分を特定し、(3) 放射線関連の具体的なケーススタディを提示することにより、放射線研究における AOP の開発を促進し、リスク評価への適用をサポートすることである。このグループの概要や活動計画については論文にまとめられている [4]、[5]。

このグループの活動の一部として、AOP フレームワークが放射線研究と規制における課題にどのように対処できるかを調べるホライズンスタイル調査 (horizon-style exercise:HSE) が行われ、放射線研究領域に関連する最も重要な研究および規制上の質問を特定することとなった。PLANET 運営委員会としては、候補質問をまとめて提出し、他の研究機関からの質問も合わせて表 4 の「25 の重要な質問」に絞り込まれ、論文化されている [6]。

表4 国際的なホライゾンスタイル調査（HSE）がまとめた 25 の質問
（文献[6]図6より引用）

1	AOPは、現在の放射線リスク評価方法にどのように価値を付加できるか？
2	低線量および低線量率の影響に関連する不確実性を低減するために、放射線分野で優先すべき有害転帰（有害な結果）（AOs）はどれか。
3	放射線AOPについて考慮する必要のある関連する分子開始イベント（MIEs）は何か？その理由は？
4	AOPネットワークは、有害転帰（AO）につながる高分子および多臓器応答の関連性をどのように正確に表すことができるか？
5	生物学的損傷の複雑さは、時間効果、線量範囲、および被ばくの線量率にどのように相関して、AOPにおいて効果的に捉えることができるか？
6	AOPを構築する際に、放射線被ばくと有害転帰（AO）の発生との間の潜伏期間をどのように描写できるか？
7	AOPフレームワークは、さまざまな線質（アルファ、ベータ、ガンマ、中性子など）の放射線の影響をどのように正確に反映できるか？
8	複雑な個体の生物学的プロセス（免疫、内分泌反応、代謝記憶など）の場合、重要なキーイベント（KE）は何か？
9	AOPフレームワークは、さまざまな被ばく時間パターン（急性、分割、慢性の放射線被ばくなど）とさまざまな照射（内部、外部、局所、または全身）による放射線の影響をどのように正確に反映できるか？
10	AOPフレームワークは、有害転帰（AO）の交絡変数/修飾因子（例えば、食事状態、喫煙、ライフステージ/年齢、性別、および個々の遺伝的および後成的変異）にどのように対応できるか？
11	AOPフレームワークは、さまざまな放射線誘発現象（バイスタンダー効果、ゲノム不安定性、適応応答など）にどのように対応できるか？
12	AOPは、複数の年代層および継世代の放射線の影響の可能性についての理解を深めるためにどのようにサポートできるか？
13	生物学的階層のさまざまなレベル（分子、細胞、組織、個体、集団など）からのすべての関連するデータをAOPに最適に統合するにはどうすればよいのか？
14	定量的AOP開発に適したアプローチはどれか？ また、これらを実際に使用するにはどうすればよいのか？
15	AOP開発におけるエビデンスの重要性の考慮をサポートするための、最も関連性の高い研究を特定するために、どのような基準および/またはアプローチを使用する必要があるか？
16	AOPフレームワークをどのように適用して、複数のストレスへの曝露による有害転帰（AO）の因果関係を描写または解釈できるか？
17	AOPを使用して、化学的および放射性的の両方の特性を持つストレスの毒性をどのように解釈または識別できるか（たとえば、ウラン、診断および治療用放射性医薬品などの放射性元素）？
18	AOPは、情報に基づいた支持される意思決定のために、利害関係者（一般の人々を含む）との関与とコミュニケーションの対話をどのようにサポートできるか？
19	AOPの共同開発には、どのようなプロセス（自主組織化、ワークショップ、トレーニングなど）とツール（AOPハンドブック、テンプレート、一般的なレビューツールなど）を検討する必要があるか？
20	どのような構想実証の例および/または承認プロセスが、研究提案における有利な点として、AOPを採択する資金提供機関の関心と意欲を高めることができるか？
21	AOPを他のアプローチおよび/または技術（生物学に基づく経路のモデリング、ベンチマークドーズモデリングなど）とどのように統合して、定量的リスク推定の不確実性を低減する用量応答モデルの定式化をサポートできるか？
22	AOPフレームワークは、被ばく線量、線量率、線質に不確実性がある場合の事故時または意図的な被ばくにおける、ヒトの健康影響の予防/緩和および/またはフィールドモニタリング（例：バイオドシメトリー）の戦略をどのようにサポートできるか？
23	AOPアプローチを使用して、放射線感受性の主要な要因を理解し、個人（ヒト）および種（生物相）の放射線リスク評価をサポートするにはどうすればよいのか？
24	科学ジャーナルを含む科学および規制コミュニティは、AOPの開発に使用される関連データの収集と、研究および規制の枠組みへの普及と実施のための実行可能な形式でのAOPの紹介をどのようにサポートできるか？
25	AOPは、既存の方法（系統的レビュー、専門家パネル、国際報告など）と比較して、どのように研究ギャップを特定するのに役立つのか？

3) 政策志向のコミュニケーション戦略に関するグループ

本グループは、複雑な科学を理解可能なメッセージに置き換える方法を特定し、主要な研究結果の重要性の理解を助け、研究コミュニティ、政策立案者、規制当局、および実務家の間のさらなるつながりを促進することを目的とし、以下の2点について提案している。

- (1) 低線量のリスクと不確実性に関するコミュニケーションを改善し、それを対象者に適応させること。そのため、a) HLG-LDR の Global Register を促進し、AOP アプローチが研究、政策立案、科学に基づく規制を支援するためにどのように付加価値をもたらしたかを広める、b) より明確なコミュニケーションに値する低線量領域の懸念事項を特定する（しきい値なし直線（LNT）理論の意味、科学と判断の分離、リスクの社会的側面（合理性、忍容性、受容性）など）、c) コミュニケーションをより効率的にするための支援を行う（技術的な結果を政策指向のメッセージに変換する方法を実行する。研究結果と科学に基づく政策および規制の間の橋渡しをする。さまざまな多国間組織の健康に関するコミュニケーショングループと経験を共有する、など）。
- (2) 資金提供組織の関与を促進すること。そのため、a) 国または地域の資金提供組織を関与させるためのコミュニケーション戦略を特定する、b) AOP と低線量研究データベースを使用して、研究ギャップを特定するための戦略を開発する、c) 共同研究プロジェクトを実施するための多国間協力を促進する [7]。

HLG-LDR の 3 つの ToG は、低線量および低線量率に関連する健康リスクの不確実性を低減するという包括的な目標を持って、調和のとれた補完的な作業を進める予定である。最終的にリスク情報社会に貢献するために、放射線生物学、疫学、社会科学の間の交流も促進する。

[1] Global co-ordination on low-dose radiation research. https://www.oecd-neo.org/jcms/pl_58201/global-co-ordination-on-low-dose-radiation-research

[2] Improving global networking in low-dose radiation research. https://www.oecd-neo.org/jcms/pl_59579/improving-global-networking-in-low-dose-radiation-research

[3] The Global Register on Low Dose Research Projects. <https://www.oecd-neo.org/ldr/>

[4] Adverse Outcome Pathway: A Path towards better Data Consolidation and Global Co-ordination of Radiation Research. Vinita Chauhan, Danielle Beaton, Nobuyuki Hamada, Ruth Wilkins, Julie Burtt, Julie Leblanc, Donald Cool, Jacqueline Garnier-Laplace, Dominique Laurier, Yevgeniya Le, Yukata Yamada, Knut Erik Tollefsen, Intl. J. Radiat. Biol., 98, 1694-1703, (2022)

[5] A high-level overview of the OECD AOP Development Programme. Vinita Chauhan, Nobuyuki Hamada, Ruth Wilkins, Jacqueline Garnier-Laplace, Dominique Laurier, Danielle Beaton, Knut Erik Tollefsen, Intl. J. Radiat. Biol., 98, 1704-1713, (2022)

[6] Radiation Adverse Outcome Pathways (AOPs) are on the Horizon: advancing radiation protection through an international Horizon-Style exercise. Julie J. Burtt, Julie Leblanc, Kristi Randhawa, Addie Ivanova, Murray A. Rudd, Ruth Wilkins, Edouard I. Azzam, Markus Hecker, Nele Horemans, Hildegard Vandenhove, Christelle Adam-Guillermine, Olivier Armant, Dmitry Klovov, Karine Audouze, Jan Christian Kaiser, Simone Moertl, Katalin Lumniczky, Ignacia B. Tanaka III, Yutaka Yamada, Nobuyuki Hamada, Isaf Al-Nabulsi, R. Julian Preston, Simon Bouffler, Kimberly Applegate, Donald Cool, Danielle Beaton, Knut Erik Tollefsen, Jacqueline Garnier-Laplace, Dominique Laurier & Vinita Chauhan, Intl. J. Radiat. Biol., 98, 1763-1776, (2022)

[7] Establishing a communication and engagement strategy to facilitate the adoption of the adverse outcome pathways in radiation research and regulation. Vinita Chauhan, Nobuyuki Hamada, Jacqueline Garnier-Laplace, Dominique Laurier, Danielle Beato, Knut Erik Tollefsen, Paul A Locke, Intl. J. Radiat. Biol., 98, 1714-1721, (2022)

2-2-3 MELODI

MELODI は、2022 年に「Strategic Research Agenda of the Multidisciplinary European Low Dose Initiative (MELODI) - 2022」[1]として研究課題をとりまとめた。この報告書では、低線量放射線の健康影響研究について線量・線量率を考慮することの重要性を指摘した上で、戦略的研究アジェンダとして、(1)がんリスクの線量・線量率依存性、(2)非がん影響、(3)リスクの個人差、及び(4)線量付与の空間的・時間的变化の影響のそれぞれについて、優先的な研究課題を示している。また、2022-2027 期における優先すべき研究課題を MELODI 声明として以下のように述べている。

- 1) 実験データと疫学データを統合し、生物学的リスクモデルを適用することにより、不均等被ばく、内部被ばくを含む様々な放射線の健康影響、急性被ばくと慢性被ばくによるリスクの違いを理解すること。不均等な場にさらされた患者の観察や器官型組織モデルを用いた実験を通して、臓器内線量分布の影響に関する理解を深めること。

- 2) 組織反応と確率的健康影響（がんやその他の疾患）との関連：遺伝的およびエピジェネティックな要因、性別、併存疾患、環境およびライフスタイル要因、同時被ばく、ならびに線量レベルによるこれらの相互作用を含む宿主要因による集団サブグループ／個人間の反応およびリスクのばらつきの特性評価と数量化。
- 3) 低・中線量レベル（100-500 mGy 以下）におけるがん以外の疾患のリスク、および線量反応・線量率反応関係を評価すること（特に心血管系、神経認知系、免疫系の影響）。
- 4) 低線量・低線量率被ばく後の関連する標的幹細胞／前駆細胞集団におけるがん発生に寄与する過程を明らかにすること。例えば、単一および複数のストレス要因の被ばく状況における微小環境の役割、(ICRP Publication 131 に記載されている) 細胞間相互作用、エピジェネティックスの役割、代謝状況、加齢、免疫老化などが含まれる。
- 5) 被ばく、がんやがん以外の疾患の早期および後期影響、感受性の変化に関するバイオマーカーを同定、開発、検証し、実行可能な場合には、その利用を実現すること。これらの放射線バイオマーカーと、様々な病態生理学的過程や健康転帰の新たなバイオマーカーとの関係を検討し、探求する必要がある。
- 6) 職業、医療、その他のコホートにおける低線量・低線量率被ばく後のがんのリスク推定を引き続き精緻化すること。このような定量的リスク推定は、急性、慢性、非均一な被ばくによるリスクに関する判断に必要であり、後述する定量的機構論的リスクモデルや AOP の開発に重要な情報を提供することになる。
- 7) 放射線誘発健康影響に関する AOP を同定、探索、定義し、低線量・低線量率で機能する AOP が高線量被ばくの場合と同じかどうか、また AOP の始動が正常な恒常性を乱し病態を引き起こすのに十分なのはどのような場合かを明らかにすること。

現在および過去の MELODI 声明は、特定の公募に対する短期的な研究優先順位に関する情報を提供するものであり、MELODI ウェブサイト上[2]で公開されている。中長期的な研究優先順位の定義は、放射線防護研究統合のための欧州共同計画である CONCERT の共同ロードマップ[3]に記載されている。

MELODI は、適切な場合には、(1) EU が資金提供した過去の研究からの生物試料を利用すること、(2) 経験豊富な研究室ネットワーク（例：欧州における生物学および遡及的物理線量測定ネットワーク (RENEB)）の統合、(3) 重要な疫学研究（放射線および非放射線）の統合と利用（可能な場合）、(4) 従来の放射線研究分野以外からの専門家の統合、(5) 共有インフラの利用、および (6) 技術的スキルを共有し広めるための的を絞った教育・訓練機会（学生移動支援など）の継続利用を推奨している。

[1] S. Bouffler et al., Strategic Research Agenda of the Multidisciplinary European Low Dose Initiative (MELODI) - 2022, <https://melodi-online.eu/wp-content/uploads/2022/10/MELODI-SRA-2022-Consultation-draft.pdf>

[2] <https://melodi-online.eu/>

[3] <https://melodi-online.eu/concert/>

2-2-4 NCRP

米国放射線防護審議会（NCRP）は、最近の低線量放射線影響に関わる情報について、「Commentary No. 24 - Health Effects of Low Doses of Radiation: Perspectives on Integrating Radiation Biology and Epidemiology (2015)」[1]、「Commentary No. 27 - Implications of Recent Epidemiologic Studies for the Linear-Non threshold Model and Radiation Protection (2018)」[2]を解説書として、また「Report No. 186 - Approaches for Integrating Information from Radiation Biology and Epidemiology to Enhance Low-Dose Health Risk Assessment (2020)」[3]を報告書としてとりまとめた。また報告書 186[3]のレビューとして、「Adverse Outcome Pathways, Key Events and Radiation Risk Assessment (2021)」[4]を出している。これらの報告で特に重要なこととして指摘されているのは、ヒト健康影響に関するエンドポイントの線量反応の形状を解明することと、線量率が増加することによる線量反応への修飾効果を解明することであるとしている。それらを解明するための鍵は放射線生物学と疫学の統合であり、そのための研究課題として、(1)放射線関連の有害な健康影響に至る経路(AOP)とこれらの特徴づける重要事象(KE)を、分子、細胞、個体レベルで同定する研究、(2)生物学的線量反応モデルの使用を進展するための研究(関連する生物学の理解を深める、モデルのパラメータを決めるための十分なデータを得る、数理モデルを開発する)などを挙げている。生物学的メカニズムのデータを疫学データと統合して、放射線誘発性の健康への悪影響に関する全体的な線量反応曲線を作成することができ、低線量および低線量率の電離放射線の被ばく後の推定リスクの不確実性を低減し、リスク評価プロセスを強化することができるとしている。以下に、主に報告書 186 より、具体的な研究課題の必要性について記述する。

1) ヒト生体試料とそのレポジトリを用いた研究

放射線疫学研究コホートの一部からの生体サンプルについて、以下のように、有用な生物指標の発見に利用できる可能性がある。

- (1) 遺伝子発現プロファイルが、放射線被ばくの晩期障害（がん及び非がん病変）の長期的な変化や放射線の影響に対する感受性の違いを示すマーカーとなる可能性がある。
- (2) ヒトにおける長期放射線影響のプロテオミクスおよびメタボロミクス分析に対する課題は重要であり、放射線と疾患転帰との間の生物学的経路における、重要なイベントを示すプロテオミクスおよびメタボロミクス マーカーを中程度から高線量の研究で特定

し、その後、これらの変化が低線量または低線量率でも有用であるかどうかを調査する必要がある。

- (3) エピジェネティックな変化として、放射線被ばくとがんの診断前 DNA メチル化マーカーの関連を調べる必要がある。
- (4) がんの診断、予後、および治療のために採血される患者の血液中の循環 DNA バイオマーカーを、放射線に曝露されたグループの研究に適用することにより、放射線疫学調査に役立つ可能性がある。

2) 実験生物学の研究

低線量・低線量率放射線によるがんリスクのモデル化に重要な生物学的情報は、放射線被ばくによって変化する発がんの主要な律速段階の特定と、これらの事象が発生する細胞の特定である。これにより、「適切な細胞タイプにおけるこれらの律速段階の線量反応を決定するための」、そして「これらの律速段階が細胞の増殖または損失をどのように変化させ、その後の重要なイベントの変化を定量化するための」アッセイ方法の開発が可能になる。

その生物学的情報を得てリスクを定量化するアッセイ方法を開発するために、以下の事項に関する実験研究を必要とする

- (1) 重要事象の特定。放射線照射により誘発した腫瘍における細胞遺伝学的異常やエピジェネティックな変化を調べ、重要事象を特定する。ただし、放射線誘発性腫瘍と自然発生腫瘍を区別する放射線シグネチャを特定する必要がある。
- (2) 標的細胞の同定。腫瘍細胞の転写プロファイルまたは細胞特異的マーカー（例えば、分化マーカー）を標的細胞と思われるものと比較することによって推定する。
- (3) バイオマーカーとバイオインジケータの線量反応解析。実験データを取得することにより、リスクモデルのパラメータの一部を設定することができる。これらのデータには、細胞の増殖と損失、再増殖、競合、ゲノムの不安定性、特定の突然変異の獲得、エピジェネティックな変化、DNA 損傷の修復、およびがん関連遺伝子とタンパク質の発現が含まれる。形質転換をする細胞を用いて、潜在的な重要事象に対する線量反応を確立する。
- (4) 一連の事象における個々の事象の分離。特定の事象が発生する頻度は、先行する事象が発生したかどうかによって異なるため、標的細胞が不活化する遺伝的病変を有する実験動物系や選択した時点で特定の遺伝的病変を導入できる実験動物系を開発し、連続して発生する個々の事象に関するデータを切り分けて収集する。
- (5) モデル開発のための生物学的基盤。ある特定のタイプの放射線誘発性腫瘍は、生物学に基づくリスクモデルの開発に特に好都合なため、そのような放射線により腫瘍を誘発する動物実験系について実証研究を行うことによりデータを入手する。
- (6) 個人の感受性。モデルで評価されるリスクは、個人のリスクではなく集団のリスクであるが、少なくとも以下の 3 つの理由から個人のリスクを考慮することも重要である。

a) 個人差の根底にある遺伝子配列変異は、有害転帰経路で機能する遺伝子と重複する可能性も高く、これらの遺伝子が特定されると、どの有害転帰経路が放射線影響に関連しているかが明らかになる。b) モデルの予測能力をテストする場合、異なるリスクを持つ集団（例えば、異なる感受性を持つ集団）でモデルを比較することができる。c) 放射線反応は個人によって異なるため、バイオマーカーとバイオインジケータの線量反応に関するデータは、複数の個人または複数の個人に由来する細胞から作成する必要がある。

3) 機構モデリングの今後の展開

放射線リスク評価で強い関心が寄せられている分野は、低線量・低線量率の放射線による有害な結果（がん、循環器疾患など）の予測である。非常に大規模な疫学的データセットであっても、発生率または死亡率において、大きなバックグラウンドと比較して放射線誘発性の小さな変化を検出することは困難である。この問題に対処し、リスク評価機能をさらに強化するための可能性の高い解決策は、放射線誘発がん（肺、乳房、結腸など）、さらには放射線誘発循環器疾患（IHD、CeVD など）に関する信頼できる指標を特定することである。そして発がんと循環器疾患に関する作用機序に基づく数学モデルにより、高線量でのデータから一連の生物学的に妥当な仮定に基づいて低線量のリスクを予測することにより、このギャップを埋めることが可能である。次の方法によるモデルの改善が考えられる。

- (1) がんゲノムの配列決定とがん発生率データの適合。がんゲノムの配列決定により、さまざまながんにおけるドライバー変異の数と種類を特定することができる。たとえば、モデルにおけるステージ数に関する推論は、モデルをがん発生率データに適合させることから行うことができる。
- (2) モデル間の違いを対象とする実験の設計。異なる構造や仮定を持つモデル間の差異を比較する実験は、モデルの改善を行うために重要であり、モデル化理論の新しい方向性を促進し、新しい洞察につながる可能性がある。
- (3) モデル選択とマルチモデル推論に最先端の技術を使用。機構的にもっともらしいモデルより候補モデル（放射線発がんなど）を慎重に選択することが重要であり、1 つのデータセットに適合させてから、別の独立したデータセットでテストすることにより評価する。データが候補モデルの 1 つを強力にサポートしている場合そのモデルだけを使用する。マルチモデル推論を候補モデルの選択に利用する。

4) モデルの開発とテスト

リスクモデルの予測値は、実験動物を用いた実験系でテストできる。しかし、リスクをモデル化する主な理由は、低線量でのがんリスクを予測することであり、膨大な数の実験動物を必要とする低線量発がん研究を通じてモデルを検証するにはリソースの制約がある。そこで、機械論的数学モデルについて、放射線誘発腫瘍発生率が異なる可能性がある実験動物のコホート間のリスクをモデルがどの程度うまく予測するかを判断することにより、統計

上の理由から放射線誘発リスクの直接測定が困難な低線量でのモデルベースの予測を行うことができる。腫瘍発生率が異なる可能性があるコホートの例としては、急性の低 LET 放射線の全身被ばくに比較して、低線量率被ばく、部分被ばく、または高 LET 放射線被ばくした実験動物がある。

疫学データが直接的に得られない線量および線量率レベルでのリスクの推定を改善するのに十分な予測力を提供する、放射線誘発がんの発生における重要な事象の定量的側面に関する十分なデータを備えたモデルを開発することを目指す。

[1] Commentary No. 24 - Health Effects of Low Doses of Radiation: Perspectives on Integrating Radiation Biology and Epidemiology (2015)

[2] Commentary No. 27 - Implications of Recent Epidemiologic Studies for the Linear-Nonthreshold Model and Radiation Protection (2018)

[3] Report No. 186 - Approaches for Integrating Information from Radiation Biology and Epidemiology to Enhance Low-Dose Health Risk Assessment (2020)

[4] Adverse Outcome Pathways, Key Events and Radiation Risk Assessment. R. Julian Preston, Werner Rühm, Edouard I. Azzam, John D. Boice, Jr, Simon Bouffler, Kathryn D. Held, Mark P. Little, Roy E. Shore, Igor Shuryak, Michael M. Weil, Intl. J. Radiat. Biol., 97, 804-814, (2021)

2-2-5 NASEM

NASEM は、2022 年に米国議会からの諮問に対して、低線量放射線の健康影響の研究戦略等に関する報告を行った[1]。その報告書では、優先順位を定めた包括的な戦略研究アジェンダを設定しており、そこで示された優先的研究課題は以下の通りである。

1) 疫学研究の優先課題

放射線疫学分析のためのツールの開発・配備。すなわち、正確な線量、医療情報、生体試料を備えた、医療・職業・環境放射線を受けた大きな米国人の集団コホートの設定。

低線量・低線量率の外部・内部放射線被ばくによるがん及び非がん疾患のリスク推定の改善。具体的には、代替バイオマーカーによる他の要因の影響の排除、線量推定の改善、交絡要因・修飾要因の同定と調整等。

低線量・低線量率放射線に関連する健康影響を修飾する因子の決定。具体的には、遺伝的

素因、エピゲノム、DNA 修復能、併存疾患、他の曝露、生活習慣・心理社会的要因、免疫学的状態による修飾効果の解明。

2) 放射線生物学研究の優先課題

低線量・低線量率放射線による健康影響研究のための適切なモデルシステムの開発。すなわち、分子・細胞・病理学的にヒト病態を模した実験モデルの同定。

放射線による健康影響のバイオマーカーの開発。ここでは、上記モデルシステムにおいて健康影響の原因（機序の一部）となる分子・細胞レベルの変化を利用する。

10 mGy および 5 mGy/h 付近での健康影響の線量反応の解明。分子・細胞レベルのエンドポイントや、疾患に関連する早期病態、あるいは疾患そのものに着目する。

放射線による健康影響のリスクの修飾要因、あるいは解析における交絡要因の同定。遺伝的素因、エピゲノム、DNA 修復能、併存疾患、他の曝露、生活習慣、免疫学的状態を含み、分子・細胞レベルエンドポイントも利用する。

3) 研究インフラに関する優先課題

細胞や組織の異常な状態を高感度に検出し、その特徴を正確に把握するためのツール（通常のあるいはシングルセルのオミクス、画像解析、計算解析ワークフロー等）

生物学および疫学的研究を支援するための調和されたデータベース（ヒト集団及び実験モデルの被ばく情報や分子・細胞・健康影響に関するもの）

低線量・低線量率被ばくのための線量測定法（内部被ばく、損傷や応答の直接測定、解剖学・生理学的に忠実度の高い評価法の開発、線量再構築の高度化）

低線量・低線量率実験の施設（アクセスの確保、内部被ばく実験、新規施設等）

[1] Leveraging Advances in Modern Science to Revitalize Low-Dose Radiation Research in the United States, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, (2022).

<https://nap.nationalacademies.org/catalog/26434/leveraging-advances-in-modern-science-to-revitalize-low-dose-radiation-research-in-the-united-states>

3 章 放射線リスク・防護研究基盤の 2017～2022 年度における活動

3-1 放射線安全規制研究戦略的推進事業への参加

平成 29 年度（2017 年度）の原子力規制委員会委託事業「放射線安全規制研究戦略的推進事業費（放射線防護研究分野における課題解決ネットワークとアンブレラ型統合プラットフォームの形成）」を放医研が受託し、放射線安全規制研究の重点テーマの提案や、産学連携による放射線防護の課題解決に向けた調査や議論を行うためのネットワークを立ち上げ、各ネットワークのアウトプット創出を支援するとともに、異分野間での議論を可能にするアンブレラ型統合プラットフォーム（以下アンブレラ）を形成することとなった。

PLANET 運営委員会は、放射線影響・防護関連学会（“放射線防護アカデミア”）として参加し、本事業に関する放射線安全規制研究課題を検討する事を目的として、「放射線安全規制研究課題検討委員会」を設置し、提案課題をまとめて報告することとした。

まず検討委員会では、低線量・低線量率放射線のリスク評価において重要な DDREF について、メタアナリシスの有効性、光子のエネルギーの違いによる効果、線量率効果や年齢効果等が影響している可能性があり、より丁寧に考察する必要があると指摘された。また動物実験は、放射線影響に対する修飾効果（線質や線量率、エピジェネティックな変化等）をコントロールできるメリットがあり、動物モデルとヒトのモデルにおいて、各臓器の疾病に類似性があれば関連付けることもでき、動物モデルをヒトモデルへ適用する有用性について議論した。検討委員会は、動物実験で得られた知見をヒトのリスク評価に結びつける方法論を組み立てるために、DDREF を題材として生物的視点から分析する新たな方法を提示していくという研究課題にすることとした。

運営委員会においては、検討委員会での議論を踏まえて研究課題についてさらに検討を加えた。ヒトと実験動物における発がんの共通性や、幹細胞による線量率効果に関する知見が有用であり、疫学との整合性をとるための方法論を見いだすことが必要で、疫学の仮説形成に生物学の知見を生かすことの重要性が確認された。結論として、規制の関心が高く、かつ疫学の不確実性が大きい線量率効果、年齢依存性、低線量域における生物影響など、疫学の知見で不足している点について動物実験データ解析結果と疫学研究結果とを合理的・整合的に解釈することを目的とした課題にすることを決定した。すなわち「動物実験をリスク推定につなげる方法論を組み立てるため、DDREF 等を事例にして生物学的視点から分析し、新たな統合的解析方法を提示する」という観点から、提案課題を「動物実験と疫学研究結果の放射線防護基準への統合的適用の検討」とした。

[1] 平成 29 年度放射線安全規制研究戦略的推進事業費（放射線防護研究分野における 課題解決型ネットワークとアンブレラ型統合プラットフォームの形成） 放射線安全規制研究の重点テーマについて 放射線防護アカデミアからの提案

https://www.nirs.qst.go.jp/usr/umbrella-rp/H29theme_report.pdf

3-2 動物実験線量率効果検討ワーキンググループの設置とその活動

放射線リスク・防護研究基盤運営委員会の下位組織として、動物実験における線量率効果などについて検討するために、WG1 が設置された。具体的な活動としては、①動物実験における線量率効果検討の基盤となる生物学的メカニズムに係わる文献のレビュー、および、②動物実験データに基づく推理モデルの構築と解析、を行った。

低線量率・低線量放射線の影響は、DDREF を用いて推定されるが、近年、欧米の過去の動物実験の再解析により、DDREF 値の再評価が行われている。動物実験で得られる知見を疫学に橋渡しするためにも、線量率効果の背景になる生物学的メカニズムの理解が必要不可欠である。そこで、WG1 では、放射線発がんの代表的な標的臓器である、乳腺、消化管、造血組織、肺、肝臓を対象に、動物発がん実験モデルでの線量率効果に関する論文の網羅的レビューを実施し、詳細なデータの取りまとめを目指した。また、線量率効果の背景となる生物学的メカニズムを理解するために、各臓器・組織において、DNA 損傷（特に DNA 二重鎖切断）の挙動に係わる線量率依存性や、発がんに係わる AOP や、重要事象についての議論も行い、その結果を、2 報の論文として Journal of Radiation Research 誌において発表した [1, 2]。

パート I では、まず、動物実験とヒト疫学との比較を行い、互いの長所と短所を補完する橋渡しとして何が必要であるかの議論を行った。次に、in vitro における DNA 損傷（特に DNA 二重鎖切断：DSB）誘発の線量率依存性の議論とともに、in vivo での DSB 誘発の線量依存性を、組織における DSB の蓄積の観点から議論した。さらに、乳腺および消化管の発がんにおける線量依存性を、各臓器・組織の構造機能、あるいは組織幹細胞動態の視点や、多様な AOP と重要事象の議論とともに取りまとめた。これまで報告されている論文でも、いくつかの経路が AOP として取り上げられ、議論されてきたが、本レビューでは、独自の AOP として、(1)物理・化学的变化、(2)分子・生化学的变化、(3)分子・細胞学的変化、(4)組織・臓器レベルでの変化、(5)有害事象、を定義し、クロマチン損傷やエピジェネティック変化、細胞老化や幹細胞競合など、最新の放射線生物学や幹細胞生物学の知見を重要事象として取り込み、線量率効果の生物学的理解の深化を追求した。

パート II では、造血組織、肺、肝臓の発がんにおける線量依存性を詳述し、背景になる生物学的メカニズムを、AOP や KE の視点で議論した。さらに、発がんの線量依存性を理解する上で重要になる、最新の生物学的知見についても取りまとめを行い、組織における老化様細胞死や、炎症性サイトカインなどのバイスタンダー因子の分泌による組織微小環境の変化から、放射線による発がんの早期化に係わる炎症反応の惹起を考察した。これら、AOP や重要事象の線量率依存性の理解こそが、放射線影響の線量率効果の全貌解明につながる鍵になるとして、今後の研究に必要とされる研究テーマを提案した。

また、これら論文レビューと平行して、動物実験データに基づいた DREF の推定として、QST 放医研と環境研から報告された、マウスのがん死亡率データの分析を実施した。これらは、Cs-137 由来 γ 線に異なる線量率で単回照射した放医研のデータと、異なる低線量率で

長期連続照射を行った環境研の B6C3F1 雌マウスのがん死亡率データを、統合的に解析したもので、得られた成果は Radiation Research 誌に発表した [3]。

さらに、一般的にリスクの増加として解釈されてきた発がん影響が、発症を時間的に前倒しする早期化という視点でも解釈できるとの提案がなされたのを受け、従来の統計解析モデルとともに、発がんまでの時間の伸び縮みをモデル化する加速モデルも合わせて動物実験データの解析を行っている。また、動物実験において、放射線誘発がん関連遺伝子変異が多数報告されていることに鑑み、遺伝子変異による発がんの誘導が、放射線照射による発がんの時間的前倒しと整合するかどうかを、数理モデルによって検証している。

[1] Molecular and cellular basis of the dose-rate-dependent adverse effects of radiation exposure in animal models. Part I: Mammary gland and digestive tract. Keiji Suzuki, Tatsuhiko Imaoka, Masanori Tomita, Megumi Sasatani, Kazutaka Doi, Satoshi Tanaka, Michiaki Kai, Yutaka Yamada and Shizuko Kakinuma, J. Radiat. Res., 64, 210-227, (2023). <https://doi.org/10.1093/jrr/rrad002>

[2] Molecular and cellular basis of the dose-rate-dependent adverse effects of radiation exposure in animal models. Part II: Hematopoietic system, lung and liver. Keiji Suzuki, Tatsuhiko Imaoka, Masanori Tomita, Megumi Sasatani, Kazutaka Doi, Satoshi Tanaka, Michiaki Kai, Yutaka Yamada and Shizuko Kakinuma, J. Radiat. Res., 64, 228-249, (2023). <https://doi.org/10.1093/jrr/rrad003>

[3] Estimation of Dose-Rate Effectiveness Factor for Malignant Tumor Mortality: Joint Analysis of Mouse Data Exposed to Chronic and Acute Radiation
Kazutaka Doi, Michiaki Kai, Keiji Suzuki, Tatsuhiko Imaoka, Megumi Sasatani, Satoshi Tanaka, Yutaka Yamada and Shizuko Kakinuma, Radiat. Res., 194, 500-510, (2020).

3-3 国内・国際学会等における発表・報告

PLANET の活動について、平成 29 (2017) 年度以降、国内学会において 6 件「2, 4, 5, 6, 7, 8」、および国際集会等において 4 件「1, 3, 9, 10」の発表と報告を行った。これらの学会、集会で PLANET の活動を紹介し、国内外の放射線防護及び関連研究の動向に関する情報を得ると共に、今後の低線量研究の課題と問題を議論し関連研究機関や研究者と連携していくための方策を検討した。

また、令和 4 (2022) 年 10 月には、「低線量・低線量率放射線研究国際ミニワークショップ ～現状と今後の展望～ (International Mini Workshop on Low Dose and Low Dose Rate Radiation Research: Current Status and Future Prospects)」を Web 開催した (詳細は参考資料の「3. 付属資料」参照)。PLANET 及びワーキンググループの活動紹介、若手研究者による低線量研究に関するポスター発表、ICRP 委員の Gayle Woloschak 博士 (米国ノースウエスタン大学) による、放射線生物学の観点からの線量率効果に関する問題と放射線リスク評価への対応に関する最近の状況に関する特別講演を行い、今後の PLANET 活動の展開や次期 ICRP 勧告に対する提案等について検討した。

[1] A Plan of New Network for Low Dose Radiation Research in Japan: PLANET, Yutaka Yamada, Shizuko Kakinuma, Tatsuhiko Imaoka, Kazuhiro Daino, Takamitsu Morioka, Mayumi Nishimura, Tetsuo Nakajima, Michiya Sasaki, Yoshiya Shimada, The 4th International Symposium on the System of Radiological Protection and the 2nd European Radiological Protection Research Week, Paris, France, (2017).

[2] 低線量放射線影響研究の課題と放射線リスク・防護研究基盤の概要 (シンポジウム 3、低線量の人体への影響)、山田 裕、柿沼志津子、今岡達彦、臺野和広、森岡孝満、西村まゆみ、中島徹夫、飯塚 大輔、佐々木道也、島田義也、日本放射線腫瘍学会 第 31 回学術大会、京都 (2018).

[3] The latest activity of network for low dose radiation research in Japan: PLANET, Keiji Suzuki, Yutaka Yamada, Michiya Sasaki, Toshiyasu Iwasaki, Kazuo Yoshida, Yoshiya Shimada, Kotaro Ozasa, Michiaki Kai, Junya Kobayashi, Kazuo Sakai, Megumi Sasatani, Takashi Sugihara, Hiroshi Tauchi, Satoshi Tanaka, Kazutaka Doi, Masanori Tomita, Hiroshi Yasuda, Tatsuhiko Imaoka, Shizuko Kakinuma, The 5th International Symposium on the System of Radiological Protection, Adelaide, Australia (2019).

[4] Estimation of dose-rate effectiveness factor for malignant tumor mortality: Joint analysis of the data of mice exposure chronically and acutely to radiation. Kazutaka Doi, Michiaki Kai, Keiji Suzuki, Tatsuhiko Imaoka, Toshiyasu Iwasaki,

Kotaro Ozasa, Kazuo Sakai, Takashi Sugihara, Junya Kobayashi, Megumi Sasatani, Hiroshi Tauchi, Satoshi Tanaka, Masanori Tomita, Hiroshi Yasuda, Michiya Sasaki, Yutaka Yamada, Shizuko Kakinuma, 日本放射線影響学会第 62 回大会, (2019)

[5] 放射線リスク・防護研究基盤 (PLANET) の最近の取り組みについて

山田 裕, 佐々木 道也, 甲斐 倫明, 鈴木 啓司, 田中 聡, 土居 主尚, 柿沼 志津子, 第 2 回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会 (日本保健物理学会第 52 回研究発表会), (2019).

[6] 放射線リスク・防護研究基盤 (PLANET) の取り組みと展望 PLANET 設立の背景と取組

山田 裕, 飯塚 大輔, 臺野 和広, 今岡 達彦, 佐々木 道也, 岩崎 利泰, 甲斐 倫明, 鈴木 啓司, 田中 聡, 土居 主尚, 柿沼 志津子
日本保健物理学会第 53 回研究発表会, (2020).

[7] 「動物実験線量率効果検討ワーキンググループ」の最近の活動

今岡 達彦, 鈴木 啓司, 笹谷 めぐみ, 田中 聡, 土居 主尚, 富田 雅典
日本保健物理学会第 53 回研究発表会, (2020).

[8] Analysis of the early-onset effect of radiation on cancer mortality in lifespan mouse experiments and the LSS cohort using a multistage carcinogenesis model.

Imaoka Tatsuhiko, Tanaka Satoshi, Tomita Masanori, Doi Kazutaka, Sasatani Megumi, Suzuki Keiji, Yamada Yutaka, Kai Michiaki

日本放射線影響学会第 65 回大会, (2022)

[9] PLANET- Planning and Acting Network for Low Dose Radiation Research in Japan,

Yutaka Yamada, Tatsuhiko Imaoka, Daisuke Iizuka, Michiya Sasaki, Shizuko Kakinuma, The Sixth Plenary Meeting of the High-Level Group on Low-Dose Research (HLG-LDR), OECD/NEA, (2022).

[10] Low Dose Research in QST-NIRS and PLANET, Yutaka Yamada, Tatsuhiko Imaoka,

Daisuke Iizuka, Michiya Sasaki, Shizuko Kakinuma, International Dose Effect Alliance Workshop 2022, Electric Power Research Institute, (2022).

4 章 低線量研究ロードマップの改訂と研究課題の提言の改訂

4－1 日本における低線量研究関連課題と成果

2016 年に PLANET 準備委員会報告書を公表してから、日本における低線量研究が進展して重要な成果が得られてきている。ここでは、準備委員会報告書に挙げられた五つの研究項目別に主に直近 7 年間(2017-2023)の日本における主な低線量研究関連課題と成果を表 5 にまとめた。

表 5 日本における低線量研究関連課題と成果

	準備委員会報告書(2016)研究項目	日本における主な成果
1	リスク評価のために適切にデザインされた低線量・低線量率放射線の疫学研究 (低線量・低線量率影響を調べる疫学研究・集団の検討・被ばく線量推定・健康影響の把握・曝露情報(線量率、生活習慣等)の組み込み)	1) 放射線影響研究所(放影研) 寿命調査(男女の固形がん罹患線量応答に違いが認められた(喫煙の調整)[1, 2]) 2) 放影研寿命調査(主要部位別がんリスクを示す。食道・胃(喫煙、飲酒の調整)[3]、結腸・直腸(喫煙、飲酒、肉類摂取頻度、BMIの調整)[4]、肝・膵(喫煙、飲酒、BMIの調整)[5]、肺(喫煙の調整)[6]、乳房(喫煙、BMI、初潮、閉経、妊娠出産の調整)[7]、子宮体・頸(喫煙、初妊娠、BMI、妊娠出産、閉経の調整)[8]、尿路・膀胱・腎(喫煙の調整)[9]、前立腺[10]、中枢神経系[11]、卵巣[12]) 3) 放射線影響協会(放影協) 放射線疫学調査(Japanese epidemiological study on low-dose radiation effects: J-EPIISODE)(喫煙を調整した場合に、過剰相対リスク(ERR)が大きく減少すること、低線量放射線リスクはあったとしても喫煙リスクより小さいであろうことを示す[12-19]) 4) 東電福島第一原子力発電所事故による放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究(Nuclear energy workers' support: NEWS)(労働安全衛生総合研究所、放影研、大阪大、JAEA、広島大、量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所(放医研)など)(調査中[20, 21])
2	低線量・低線量率放射線のリスク評価のための機構解明	
	1) 放射線誘発疾患に関わる幹細胞の低線量率放射線に対する反応とその動態解析	1) 若齢期のラット乳腺幹細胞は放射線感受性が高い[22] 2) マウス肝細胞の細胞周期が若齢期の肝がんリスクに関係し、幹細胞の放射線感受性と動態が発がん率に関与することを示す[23] 3) 腸管幹細胞における放射線による幹細胞競合誘発の可能性を示す[24] 4) 放射線照射により小腸よりも大腸で細胞が消失するのは、腸管幹細胞における放射線感受性の差による[25]
	2) 放射線誘発疾患の初期段階を捉えるバイオインディケーターの探索	1) 周産期のマウス脳腫瘍(Ptch1マウス)は50mGyで生じ、放射線特異的突然変異を示すが低線量率照射では見られず、低線量・低線量率放射線リスクの評価に利用できることを示す[26, 27] 2) ラット腎がん(Ekerラット)において放射線特異的な遺伝子変異が見られる[28] 3) ラット乳がんにおいて放射線特異的な遺伝子変異[29, 30]、エピゲノム変化[31]が見られる 4) マウス肺がんにおいて放射線照射で過剰な蛋白リン酸化が生じる[32] 5) マウス消化管腫瘍(Minマウス)において放射線特異的な遺伝子変異が見られる[33] これら(1-5)の結果は、低線量・低線量率放射線リスクの評価にバイオインジケーターとして利用できる可能性を示した 6) マウス低線量率連続照射実験において、寿命、腫瘍発生率、抗腫瘍免疫、体重、染色体異常、遺伝子突然変異、mRNAおよびタンパク質レベル変化、および継世代影響の調査[34] 7) 胎仔期マウスへの低線量率連続照射により、胎齢18日目では生殖細胞数がやや減少する[35]が、10週齢時にはその影響は見られない[36] 8) 低線量率連続照射メスマウスでは、血圧が下がる日齢が早期化する[37] これら(6-8)の結果は、低線量率放射線の慢性的な被ばくによっても生物学的影響を誘発する可能性があることを示す 9) 循環器疾患の前病変となる構造・機能変化に着目し、マウスにおいて特に高線量率では、大動脈に損傷・炎症・線維化・血管壁の硬化等が生じ、分割・線量率によって影響が異なる[38-40] 10) ヒト線維芽細胞では低線量率照射でミトファジーの低下がROS蓄積の原因と考えられ、ミトファジー関連因子群の発現が低下していた[41] 11) ヒト血管内皮細胞における低線量率照射で微小核が増大し、プロテオミクス解析では微小核制御にかかわる因子群の減少が確認されるとともに、低線量率照射特異的に増加する30以上の因子も同定した[42]
3	生物実験データを疫学研究の解釈に用いるための橋渡し	
	1) 疫学および機構解析結果に基づく数理モデル構築と評価手法の開発	1) 幹細胞競合を考慮した変異蓄積性数理モデル構築[43] 2) 放射線発がんの早期発症モデル[44, 45]
	2) モデルにおけるパラメーターの抽出と実測	1) マウス放射線誘発固形がんリスクのカロリー制限による減少は、発がんモデルにおけるステップ数の増加とフィットすることから、発がんリスクモデルのパラメータの一つを決定する[46]
4	3) 低線量・低線量率放射線のリスク評価手法の検証	1) 累積線量を用いる低線量・低線量率放射線のデータ解析における年齢感受性を考慮できる統計解析モデルの開発、および放医研と環境研の動物実験データを用いて実証[47] 2) 医療被ばく(CT)におけるヒト末梢血のDNA二重鎖切断と突然変異の解析[48]
	年齢、性、遺伝素因、ライフスタイルと放射線リスクとの関連	
	1) 疫学で不確かさの原因となる個人差	1) ラット肺がんリスクは新生児で低い[49] 2) ラット乳がんリスクは思春期でリスクが高い[50] 3) マウス脳腫瘍(Ptchマウス)発生率は周産期で高い[26] 4) マウス胸腺リンパ腫[51]、B細胞リンパ腫[52]リスクは若齢で高い 5) マウス消化管腫瘍(Minマウス)発生率は乳仔で高い[53] これら(1-5)の結果は、発がんリスクには照射時年齢依存性が認められる場合があり、臓器により異なることを示す 6) 妊娠によりラット乳がんリスクは低下する[54] 7) ラットにおける放射線誘発性乳がんの原因となる遺伝子探索[55]
5	2) ストレス、ライフスタイル等に依存した放射線リスクに対する修飾要因の生物学的機構	1) ラットにおける高脂肪食による肥満は放射線誘発乳がんの発生時期を早める[56] 2) カロリー制限は、放射線誘発胸腺リンパ腫[57]、消化管腫瘍(Minマウス)[58]のリスクを低減する 3) マウスへの低線量率連続照射による寿命短縮効果は、摂取カロリー制限[59]により軽減される 4) 飼育環境のエンリッチメントは、マウス消化管の幹細胞/前駆細胞の放射線誘導アポトーシスを促進し[60]、放射線誘発DNA損傷に対する応答性と基礎免疫を改善し、慢性炎症反応を抑制する[61] 5) マウスにおいて対面ストレスにより放射線照射後の急性死が促進する[62] 6) ラット乳がんにおいて、放射線と化学発がん(突然変異)物質は、イニシエーションには相乗的、発生率には相加的に作用する[55] これら(1-6)の結果は、食餌、運動等が放射線によるリスクを修飾することを示す
	ネガティブデータを含むデータ収集とデータベース化 (生物学的機構に裏付けられたリスク評価モデルの適用性を検討)	1) 放影研 バイオサンプル研究センター 健康診断における血液、尿、リンパ球などの生体試料、および試料の情報のデータベース[63] 2) 長崎大学 原爆後障害医療研究所 長崎原爆被爆者腫瘍組織バンク 放射線被ばくが発がんに及ぼす長期的な影響を調べるための遺伝子および分子解析研究のための腫瘍組織等[64] 3) 放医研 Japan-Storehouse of Animal Radiobiology Experiments: J-SHARE 動物実験データのデータベースと試料アーカイブ[65] 4) 広島大学 原爆放射線医科学研究所 被爆者スライド標本データベース 被爆後早期に亡くなられた被爆者のスライド標本画像、医学記録、被爆状況などの情報[66]

[1] Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. Eric J Grant, Alina Brenner, Hiromi Sugiyama, Ritsu Sakata, Atsuko Sadakane, Mai Utada, Elizabeth K Cahoon, Caitlin M Milder, Midori Soda, Harry M Cullings, Dale L Preston, Kiyohiko Mabuchi, Kotaro Ozasa, *Radiat Res.*, 187(5):513–537, (2017) doi: 10.1667/RR14492.1.

[2] Comparison of All Solid Cancer Mortality and Incidence Dose-Response in the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors, 1958–2009. Alina V Brenner, Dale L Preston, Ritsu Sakata, John B Cologne, Hiromi Sugiyama, Mai Utada, Elizabeth K Cahoon, Eric J Grant, Kiyohiko Mabuchi, Kotaro Ozasa, *Radiat Res.*, 197(5), 491–508, (2022) doi: 10.1667/RADE-21-00059.1.

[3] Radiation-Related Risk of Cancers of the Upper Digestive Tract among Japanese Atomic Bomb Survivors. Ritsu Sakata, Dale L Preston, Alina V Brenner, Hiromi Sugiyama, Eric J Grant, Preetha Rajaraman, Atsuko Sadakane, Mai Utada, Benjamin French, Elizabeth K Cahoon, Kiyohiko Mabuchi, Kotaro Ozasa, *Radiat Res.*, 192(3), 331–344, (2019) doi: 10.1667/RR15386.1.

[4] Radiation risk of incident colorectal cancer by anatomical site among atomic bomb survivors: 1958–2009. Hiromi Sugiyama, Munechika Misumi, Alina Brenner, Eric J Grant, Ritsu Sakata, Atsuko Sadakane, Mai Utada, Dale L Preston, Kiyohiko Mabuchi, Kotaro Ozasa, *Int J Cancer.*, 146(3), 635–645, (2020) doi: 10.1002/ijc.32275.

[5] Radiation and Risk of Liver, Biliary Tract, and Pancreatic Cancers among Atomic Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki: 1958–2009. Atsuko Sadakane, Benjamin French, Alina V Brenner, Dale L Preston, Hiromi Sugiyama, Eric J Grant, Ritsu Sakata, Mai Utada, Elizabeth K Cahoon, Kiyohiko Mabuchi, Kotaro Ozasa, *Radiat Res.*, 192(3), 299–310, (2019) doi: 10.1667/RR15341.1.

[6] Lung, Laryngeal and Other Respiratory Cancer Incidence among Japanese Atomic Bomb Survivors: An Updated Analysis from 1958 through 2009. Elizabeth K Cahoon, Dale L Preston, Donald A Pierce, Eric Grant, Alina V Brenner, Kiyohiko Mabuchi, Mai Utada, Kotaro Ozasa, *Radiat Res.*, 187(5), 538–548, (2017) doi: 10.1667/RR14583.1.

[7] Incidence of Breast Cancer in the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors:

1958–2009. Alina V Brenner, Dale L Preston, Ritsu Sakata, Hiromi Sugiyama, Amy Berrington de Gonzalez, Benjamin French, Mai Utada, Elizabeth K Cahoon, Atsuko Sadakane, Kotaro Ozasa, Eric J Grant, Kiyohiko Mabuchi, *Radiat Res.*, 190(4), 433–444, (2018) doi: 10.1667/RR15015.1.

[8] Radiation Risks of Uterine Cancer in Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. Mai Utada, Alina V Brenner, Dale L Preston, John B Cologne, Ritsu Sakata, Hiromi Sugiyama, Atsuko Sadakane, Eric J Grant, Elizabeth K Cahoon, Kotaro Ozasa, Kiyohiko Mabuchi, *JNCI Cancer Spectr.*, 2(4):pky081, (2018) doi: 10.1093/jncics/pky081.

[9] Radiation Risks for the Incidence of Kidney, Bladder and Other Urinary Tract Cancers: 1958–2009. Eric J Grant, Mariko Yamamura, Alina V Brenner, Dale L Preston, Mai Utada, Hiromi Sugiyama, Ritsu Sakata, Kiyohiko Mabuchi, Kotaro Ozasa, *Radiat Res.*, 195(2), 140–148, (2021) doi: 10.1667/RADE-20-00158.1.

[10] Risk of Prostate Cancer Incidence among Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. Kiyohiko Mabuchi, Dale L Preston, Alina V Brenner, Hiromi Sugiyama, Mai Utada, Ritsu Sakata, Atsuko Sadakane, Eric J Grant, Benjamin French, Elizabeth K Cahoon, Kotaro Ozasa, *Radiat Res.*, 195(1), 66–76, (2021) doi: 10.1667/RR15481.1.

[11] Radiation risk of central nervous system tumors in the Life Span Study of atomic bomb survivors, 1958–2009. Alina V Brenner, Hiromi Sugiyama, Dale L Preston, Ritsu Sakata, Benjamin French, Atsuko Sadakane, Elizabeth K Cahoon, Mai Utada, Kiyohiko Mabuchi, Kotaro Ozasa, *Eur J Epidemiol.*, 35(6), 591–600, (2020) doi: 10.1007/s10654-019-00599-y.

[12] Radiation Risk of Ovarian Cancer in Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. Mai Utada, Alina V Brenner, Dale L Preston, John B Cologne, Ritsu Sakata, Hiromi Sugiyama, Naohiro Kato, Eric J Grant, Elizabeth K Cahoon, Kiyohiko Mabuchi, Kotaro Ozasa, *Radiat Res.*, 195(1), 60–65, (2021) doi: 10.1667/RADE-20-00170.1.

[13] The Adjustment Effects of Confounding Factors on Radiation Risk Estimates: Findings from A Japanese Epidemiological Study on Low-Dose Radiation Effects (J-EPIISODE). Shin’ichi Kudo, Jun’ichi Ishida, Keiko Yoshimoto, Sumio Ohshima, Hiroshige Furuta, Fumiyoshi Kasagi, *J. Mol. Genet. Med.*, 11, 275, (2017) doi:10.4172/1747-0862.1000275.

- [14] Direct adjustment for confounding by smoking reduces radiation-related cancer risk estimates of mortality among male nuclear workers in Japan, 1999–2010. Shin’ichi Kudo Jun’ichi Ishida, Keiko Yoshimoto, Shoichi Mizuno, Sumio Ohshima, Hiroshige Furuta, Fumiyoshi Kasagi, *J Radiol Prot.*, 38(1), 357–371, (2018) doi: 10.1088/1361-6498/aaa65c.
- [15] Occupational Radiation Exposure and Leukemia Mortality among Nuclear Workers in Japan: J-EPISODE, 1991-2010. Shin’ichi Kudo, Keiko Yoshimoto, Hiroshige Furuta, Kazumasa Inoue, Masahiro Fukushima and Fumiyoshi Kasagi, *Jpn. J. Health. Phys.*, 53, 146–153, (2018) doi: 10.5453/jhps.53.146
- [16] Direct Risk Comparison between Radiation and Smoking on Cancer Mortality among Nuclear Workers in Japan (J-EPISODE). Shin’ichi Kudo, Akemi Nishide, Jun’ichi Ishida, Keiko Yoshimoto, Hiroshige Furuta and Fumiyoshi Kasagi, *Jpn. J. Health Phys.*, 55, 32–39, (2020) doi: 10.5453/jhps.55.32
- [17] Reanalysis of cancer mortality using reconstructed organ-absorbed dose: J-EPISODE 1991–2010. Hiroshige Furuta, Shin’ichi Kudo, Noboru Ishizawa, Shin Saigusa, *J Radiol Prot.*, 42(1), (2022) doi: 10.1088/1361-6498/ac3bc5.
- [18] A Risk Comparison between Lifestyle, Socioeconomic Status, and Radiation: A Cohort Study of Cancer Mortality among Japanese Nuclear Workers (J-EPISODE). Shin’ichi Kudo, Akemi Nishide, Hiroshige Furuta, Noboru Ishizawa, Shin Saigusa, *Health Phys.*, 122(4), 469–479, (2022) doi: 10.1097/HP.0000000000001525.
- [19] A Risk Comparison of Non-cancer Mortality between Lifestyle, Socioeconomic Status, and Radiation among Japanese Nuclear Workers (J-EPISODE). Shin’ichi Kudo, Yoshie Miwa, Hiroshige Furuta, Shin Saigusa, *Health Phys.*, 123(6), 464–475, (2022) doi: 10.1097/HP.0000000000001613.
- [20] Epidemiological Study of Health Effects in Fukushima Nuclear Emergency Workers-Study Design and Progress Report. Hiroko Kitamura, Toshiteru Okubo, Kazunori Kodama, Nuclear Emergency Workers Study Group, *Radiat Prot Dosimetry.*, 182(1), 40–48, (2018) doi: 10.1093/rpd/ncy136.

[21] Longitudinal Factors Associated with Increased Alcohol and Tobacco Use in Fukushima Nuclear Power Plant Workers 32 Months After the Nuclear Disaster: The Fukushima News Project Study. Hazuki Komuro, Jun Shigemura, Sayuri Uchino, Sho Takahashi, Masanori Nagamine, Masaaki Tanichi, Taku Saito, Hiroyuki Toda, Mie Kurosawa, Kazumi Kubota, Toshihiro Misumi, Satomi Takahashi, Soichiro Nomura, Kunio Shimizu, Aihide Yoshino, Takeshi Tanigawa; Fukushima NEWS Project Collaborators, *J Occup Environ Med.*, 61(1), 69–74, (2019) doi: 10.1097/JOM.0000000000001483.

[22] Dose rate effect of radiation on rat mammary carcinogenesis and an emerging role for stem cell biology. Tatsuhiko Imaoka, Mayumi Nishimura, Kazuhiro Daino, Ayaka Hosoki, Ken-ichi Kudo, Daisuke Iizuka, Kento Nagata, Masaru Takabatake, Yukiko Nishimura, Toshiaki Kokubo, Takamitsu Morioka, Kazutaka Doi, Yoshiya Shimada, Shizuko Kakinuma, *Radiation Protection Dosimetry*, 198(13–15), 1036–1046, (2022) doi:10.1093/rpd/ncac050

[23] Radiation exposure enhances hepatocyte proliferation in neonatal mice but not in adult mice. Yi Shang, Yurika Sawa, Benjamin Blyth, Chizuru Tsuruoka, Hiroyuki Nogawa, Yoshiya Shimada, Shizuko Kakinuma, *Radiat Res.*, 188(2), 235 – 241, (2017) doi:10.1667/RR14563.1

[24] Ionizing radiation alters organoid forming potential and replenishment rate in a dose/dose-rate dependent manner. Yuki Fujimichi, Kensuke Otsuka, Masanori Tomita, Toshiyasu Iwasaki, *J Radiat Res.*, 63(2), 166–173, (2022) doi: 10.1093/jrr/rrab120.

[25] Cellular responses and gene expression profiles of colonic Lgr5+ stem cells after low-dose/low-dose-rate radiation exposure. Kensuke Otsuka, Keiji Suzuki, Yuki Fujimichi, Masanori Tomita, Toshiyasu Iwasaki, *J Radiat Res.*, 59(suppl_2), ii18–ii22, (2018) doi: 10.1093/jrr/rrx078.

[26] Sensitive Detection of Radiation-Induced Medulloblastomas after Acute or Protracted Gamma-Ray Exposures in Ptch1 Heterozygous Mice Using a Radiation-Specific Molecular Signature. Chizuru Tsuruoka, Benjamin J Blyth, Takamitsu Morioka, Mutsumi Kaminishi, Mayumi Shinagawa, Yoshiya Shimada, Shizuko Kakinuma, *Radiat Res.*, 186(4), 407–414, (2016) doi: 10.1667/RR14499.1.

[27] High Relative Biological Effectiveness of 2 MeV Fast Neutrons for Induction of Medulloblastoma in Ptch1+/- Mice with Radiation-specific Deletion on Chromosome 13. Chizuru Tsuruoka, Mutsumi Kaminishi, Mayumi Shinagawa, Yi Shang, Yoshiko Amasaki, Yoshiya Shimada, Shizuko Kakinuma, *Radiat Res.*, 196(2), 225-234, (2021) doi: 10.1667/RADE-20-00025.1.

[28] Interstitial chromosomal deletion of the tuberous sclerosis complex 2 locus is a signature for radiation-associated renal tumors in Eker rats. Tatsuya Inoue, Toshiaki Kokubo, Kazuhiro Daino, Hiromi Yanagihara, Fumiko Watanabe, Chizuru Tsuruoka, Yoshiko Amasaki, Takamitsu Morioka, Shino Homma-Takeda, Toshiyuki Kobayashi, Okio Hino, Yoshiya Shimada, Shizuko Kakinuma, *Cancer Science*, 111(3), 840-848, (2020) doi:10.1111/cas.14307

[29] Exome of Radiation-induced Rat Mammary Carcinoma Shows Copy-number Losses and Mutations in Human-relevant Cancer Genes. Hitomi Moriyama, Kazuhiro Daino, Atsuko Ishikawa, Tatsuhiko Imaoka, Mayumi Nishimura, Yukiko Nishimura, Masaru Takabatake, Takamitsu Morioka, Kazumasa Inoue, Masahiro Fukushima, Yoshiya Shimada, Shizuko Kakinuma, *Anticancer Res.*, 41(1), 55-70, (2021) doi: 10.21873/anticancer.14751.

[30] Analysis of genes involved in the PI3K/Akt pathway in radiation- and MNU-induced rat mammary carcinomas. Kaye Showler, Mayumi Nishimura, Kazuhiro Daino, Tatsuhiko Imaoka, Yukiko Nishimura, Takamitsu Morioka, Benjamin J Blyth, Toshiaki Kokubo, Masaru Takabatake, Maki Fukuda, Hitomi Moriyama, Shizuko Kakinuma, Masahiro Fukushima Yoshiya Shimada, *J Radiat Res.*, 58(2), 183-194, (2017) doi: 10.1093/jrr/rrw097.

[31] Epigenetic dysregulation of key developmental genes in radiation-induced rat mammary carcinomas. Kazuhiro Daino, Mayumi Nishimura, Tatsuhiko Imaoka, Masaru Takabatake, Takamitsu Morioka, Yukiko Nishimura, Yoshiya Shimada, Shizuko Kakinuma, *Int J Cancer.*, 143(2), 343-354, (2018) doi: 10.1002/ijc.31309.

[32] Lung-Cancer Risk in Mice after Exposure to Gamma Rays, Carbon Ions or Neutrons: Egfr Pathway Activation and Frequent Nuclear Abnormality. Kenshi Suzuki, Shunsuke Yamazaki, Ken-Ichi Iwata, Yutaka Yamada, Takamitsu Morioka, Kazuhiro Daino, Mutsumi Kaminishi, Mari Ogawa, Yoshiya Shimada, Shizuko Kakinuma, *Radiat Res.*, 198(5), 475-487, (2022) doi: 10.1667/RADE-21-00192.1.

[33] Interstitial deletion of the Apc locus in β -catenin-overexpressing cells is a signature of radiation-induced intestinal tumors in C3B6F1 ApcMin/+ mice. Yanagihara Hiromi, Morioka Takamitsu, Yamazaki Shunsuke, Yamada Yutaka, Tachibana Hirotaka, Daino Kazuhiro, Tsuruoka Chizuru, Amasaki Yoshiko, Kaminishi Mutsumi, Imaoka Tatsuhiko, Kakinuma Shizuko, Journal of Radiation Research (in press)

[34] Experimental studies on the biological effects of chronic low dose-rate radiation exposure in mice: overview of the studies at the Institute for Environmental Sciences. Ignacia Braga-Tanaka 3rd, Satoshi Tanaka, Atsushi Kohda, Daisaku Takai, Shingo Nakamura, Tetsuya Ono, Kimio Tanaka, Jun-Ichiro Komura, Int J Radiat Biol., 94(5), 423-433, (2018) doi: 10.1080/09553002.2018.1451048.

[35] Effects of Continuous in Utero Low- and Medium-Dose-Rate Gamma-Ray Exposure on Fetal Germ Cells. Rei Nakahira, Yoshiko Ayabe, Ignacia Braga-Tanaka, Satoshi Tanaka, Jun-Ichiro Komura, Radiat Res., 195(3), 235-243, (2021) doi: 10.1667/RADE-20-00093.1.

[36] Effects of Continuous Gamma-Ray Exposure in Utero in B6C3F1 Mice on Gestation Day 18 and at 10 Weeks of Age. Kevin Christian M Gulay, Ignacia Braga-Tanaka 3rd, Jun-Ichiro Komura, Satoshi Tanaka, Radiat Res., 189(4), 425-440, (2018) doi: 10.1667/RR14863.1.

[37] Chronic exposure to gamma irradiation at low-dose rates accelerates blood pressure decline associated with aging in female B6C3F1 mice. Daisaku Takai, Akiko Abe, Jun-Ichiro Komura, Int J Radiat Biol., 95(3), 347-353, (2019) doi: 10.1080/09553002.2019.1552808.

[38] Ionizing Irradiation Induces Vascular Damage in the Aorta of Wild-Type Mice. Nobuyuki Hamada, Ki-Ichiro Kawano, Farina Mohamad Yusoff, Kyoji Furukawa, Ayumu Nakashima, Makoto Maeda, Hiroshi Yasuda, Tatsuya Maruhashi, Yukihiro Higashi, Cancers (Basel), 12(10), 3030, (2020) doi: 10.3390/cancers12103030.

[39] Vascular Damage in the Aorta of Wild-Type Mice Exposed to Ionizing Radiation: Sparing and Enhancing Effects of Dose Protraction. Nobuyuki Hamada, Ki-Ichiro Kawano, Takaharu Nomura, Kyoji Furukawa, Farina Mohamad Yusoff, Tatsuya Maruhashi,

Makoto Maeda, Ayumu Nakashima, Yukihiro Higashi, *Cancers (Basel)*, 13(21), 5344, (2021) doi: 10.3390/cancers13215344.

[40] Temporal Changes in Sparing and Enhancing Dose Protraction Effects of Ionizing Irradiation for Aortic Damage in Wild-Type Mice. Nobuyuki Hamada, Ki-Ichiro Kawano, Takaharu Nomura, Kyoji Furukawa, Farina Mohamad Yusoff, Tatsuya Maruhashi, Makoto Maeda, Ayumu Nakashima, Yukihiro Higashi, *Cancers (Basel)*, 14(14), 3319, (2022) doi: 10.3390/cancers14143319.

[41] Possible relationship between mitochondrial changes and oxidative stress under low dose-rate irradiation. Qingmei Meng, Elena Karamfilova Zaharieva, Megumi Sasatani, Junya Kobayashi, *Redox Rep.*, 26(1), 160–169, (2021) doi: 10.1080/13510002.2021.1971363

[42] Relationship between micronucleus formation and oxidative stress in human vascular endothelial cells under low dose rate irradiation. Qingmei Meng, Ikue Hayashi, Kumiko Anno, Junya Kobayashi, *Fundamental Toxicological Sciences*, 9(2), 47–59, (2022) doi:10.2131/fts.9.47

[43] A Mathematical Model for Stem Cell Competition to Maintain a Cell Pool Injured by Radiation. Kouki Uchinomiya, Kazuo Yoshida, Masahiro Kondo, Masanori Tomita, Toshiyasu Iwasaki, *Radiat Res.*, 194(4), 379–389, (2020) doi: 10.1667/RADE-20-00034.1.

[44] A hypothesis: radiation carcinogenesis may result from tissue injuries and subsequent recovery processes which can act as tumor promoters and lead to an earlier onset of cancer. Nori Nakamura, *Br J Radiol.*, 93(1115), 20190843, (2020) doi: 10.1259/bjr.20190843.

[45] Mechanisms of Radiation Carcinogenesis: What is Really Induced? Nori Nakamura, *Radiat Prot Dosimetry.*, 198(13–15), 1090–1097, (2022) doi: 10.1093/rpd/ncac063.

[46] A Multi-stage Carcinogenesis Model to Investigate Caloric Restriction as a Potential Tool for Post-irradiation Mitigation of Cancer Risk. Shusuke Tani, Benjamin John Blyth, Yi Shang, Takamitsu Morioka, Shizuko Kakinuma, Yoshiya Shimada, *J Cancer Prev.*, 21(2), 115–20, (2016) doi: 10.15430/JCP.2016.21.2.115.

- [47] Estimation of Dose-Rate Effectiveness Factor for Malignant Tumor Mortality: Joint Analysis of Mouse Data Exposed to Chronic and Acute Radiation. Kazutaka Doi, Michiaki Kai Keiji Suzuki, Tatsuhiko Imaoka, Megumi Sasatani, Satoshi Tanaka, Yutaka Yamada, Shizuko Kakinuma, *Radiat Res.*, 194(5), 500-510, (2020) doi: 10.1667/RADE-19-00003.1.
- [48] Biological Effects of Low-Dose Chest CT on Chromosomal DNA. Hiroaki Sakane, Mari Ishida, Lin Shi, Wataru Fukumoto, Chiemi Sakai, Yoshihiro Miyata, Takafumi Ishida, Tomoyuki Akita, Morihito Okada, Kazuo Awai, Satoshi Tashiro, *Radiology*, 95(2), 439-445, (2020) doi: 10.1148/radiol.2020190389.
- [49] Effect of Age at Exposure on the Incidence of Lung and Mammary Cancer after Thoracic X-Ray Irradiation in Wistar Rats. Yutaka Yamada, Ken-Ichi Iwata, Benjamin J Blyth, Kazutaka Doi, Takamitsu Morioka, Kazuhiro Daino, Mayumi Nishimura, Shizuko Kakinuma, Yoshiya Shimada, *Radiat Res.*, 187(2), 210-220, (2017) doi: 10.1667/RR14478.1.
- [50] Prominent Dose-Rate Effect and Its Age Dependence of Rat Mammary Carcinogenesis Induced by Continuous Gamma-Ray Exposure. Tatsuhiko Imaoka, Mayumi Nishimura, Kazuhiro Daino, Ayaka Hosoki, Masaru Takabatake, Yukiko Nishimura, Toshiaki Kokubo, Takamitsu Morioka, Kazutaka Doi, Yoshiya Shimada, Shizuko Kakinuma, *Radiat Res.*, 191(3), 245-254, (2019) doi: 10.1667/RR15094.1.
- [51] Post-Irradiation Thymic Regeneration in B6C3F1 Mice Is Age Dependent and Modulated by Activation of the PI3K-AKT-mTOR Pathway. Masaaki Sunaoshi, Benjamin Blyth, Yi Shang, Chizuru Tsuruoka, Takamitsu Morioka, Mayumi Shinagawa, Mari Ogawa, Yoshiya Shimada, Akira Tachibana, Daisuke Iizuka, Shizuko Kakinuma, *Biology*, 11(3), 449, (2022) doi:10.3390/biology11030449
- [52] Early induction and increased risk of precursor B-cell neoplasms after exposure of infant or young-adult mice to ionizing radiation. Hirotaka Tachibana, Takamitsu Morioka, Kazuhiro Daino, Yi Shang, Mari Ogawa, Misuzu Fujita, Akira Matsuura, Yoshiya Shimada, Shizuko Kakinuma, *J of Radiat Res.*, 61(5), 648-656, (2020) doi:10.1093/jrr/rraa055

[53] Morphology dynamics in intestinal crypt during postnatal development affect age-dependent susceptibility to radiation-induced intestinal tumorigenesis in Apc Min/+ mice: possible mechanisms of radiation tumorigenesis. Megumi Sasatani, Tsutomu Shimura, Kazutaka Doi, Elena Karamfilova Zaharieva, Jianxiang Li, Daisuke Iizuka, Shinpei Etoh, Yusuke Sotomaru, Kenji Kamiya, Carcinogenesis. bgac100, (2022) doi: 10.1093/carcin/bgac100.

[54] Differential effect of parity on rat mammary carcinogenesis after pre- or post-pubertal exposure to radiation. Masaru Takabatake, Kazuhiro Daino, Tatsuhiko Imaoka, Benjamin J. Blyth, Toshiaki Kokubo, Yukiko Nishimura, Kaye Showler, Ayaka Hosoki, Hitomi Moriyama, Mayumi Nishimura, Shizuko Kakinuma, Masahiro Fukushima, Yoshiya Shimada, Scientific Reports, 8(1), 14325, (2018) doi:10.1038/s41598-018-32406-1

[55] Development of mammary cancer in γ -irradiated F1 hybrids of susceptible Sprague-Dawley and resistant Copenhagen rats, with copy-number losses that pinpoint potential tumor suppressors. Mayumi Nishimura, Kazuhiro Daino, Maki Fukuda, Ikuya Tanaka, Hitomi Moriyama, Kaye Showler, Yukiko Nishimura, Masaru Takabatake, Toshiaki Kokubo, Atsuko Ishikawa, Kazumasa Inoue, Masahiro Fukushima, Shizuko Kakinuma, Tatsuhiko Imaoka, Yoshiya Shimada, PLoS One, 16(8):e0255968, (2021) doi: 10.1371/journal.pone.0255968.

[56] Modifiers of radiation effects on breast cancer incidence revealed by a reanalysis of archival data of rat experiments. Tatsuhiko Imaoka, Mayumi Nishimura, Kazuhiro Daino, Shizuko Kakinuma, J Radiat Res., (in press)

[57] Calorie restriction alters the mechanisms of radiation-induced mouse thymic lymphomagenesis. Takafumi Nakayama, Masaaki Sunaoshi, Yi Shang, Mizuki Takahashi, Takato Saitoh, Benjamin Blyth, Yoshiko Amasaki, Kazuhiro Daino, Yoshiya Shimada, Akira Tachibana, Shizuko Kakinuma, PLOS ONE, 18(1), (2023) doi: org/10.1371/journal.pone.0280560

[58] Calorie Restriction Suppresses the Progression of Radiation-Induced Intestinal Tumours in C3B6F1 Apc Min/+ Mice. Takamitsu Morioka, Shunsuke Yamazaki, Hiromi Yanagihara, Masaaki Sunaoshi, Mutsumi Kaminishi, Shizuko Kakinuma, Anticancer Res., 41(3), 1365-1375, (2021) doi: 10.21873/anticancer.14894.

[59] Life-Shortening Effect of Chronic Low-Dose-Rate Irradiation in Calorie-Restricted Mice. Kazumi Yamauchi, Tetsuya Ono, Yoshiko Ayabe, Shun'ichi Hisamatsu, Manabu Yoneya, Yuki Tsutsumi, Jun-Ichiro Komura, *Radiat Res.*, 192(4), 451-455, (2019) doi: 10.1667/RR15385.1.

[60] Environmental Enrichment Increases Radiation-induced Apoptosis Not Spontaneous Apoptosis in Mouse Intestinal Crypt Cells. Shinya Yokomizo, Mayumi Nishimura, Takamitsu Morioka, Utako Enzaka, Chizuru Tsuruoka, Yi Shang, Yukiko Nishimura, Kazumasa Inoue, Masahiro Fukushima, Tatsuhiko Imaoka, Shizuko Kakinuma, Yoshiya Shimada, *In Vivo*, 36(2), 618-627, (2022) doi: 10.21873/invivo.12745.

[61] An Enriched Environment Alters DNA Repair and Inflammatory Responses After Radiation Exposure. Sae Sakama, Keisuke Kurusu, Mayu Morita, Takashi Oizumi, Shinya Masugata, Shohei Oka, Shinya Yokomizo, Mayumi Nishimura, Takamitsu Morioka, Shizuko Kakinuma, Yoshiya Shimada, Asako J Nakamura, *Front Immunol.*, 12:760322, (2021) doi: 10.3389/fimmu.2021.760322.

[62] Impacts of psychological stress on high dose-rate radiation acute effects in a mouse experimental model. Tetsuo Nakajima, Yasuharu Ninomiya, Keiko Unno, Takamitsu Morioka, Mayumi Nishimura, Shizuko Kakinuma, *J Radiat Res.*, 63(4), 602-608, (2022) doi: 10.1093/jrr/rrac028.

[63] 放射線影響研究所 バイオサンプル研究センター (2013)
<https://www.rerf.or.jp/about/organization/chart/bio/>

[64] 長崎大学 原爆後障害医療研究所 長崎原爆被爆者腫瘍組織バンク (2008)
<https://www.genken.nagasaki-u.ac.jp/pathology/tt-bank/index.html>

[65] Establishing the Japan-Store house of animal radiobiology experiments (J-SHARE), a large-scale necropsy and histopathology archive providing international access to important radiobiology data. Takamitsu Morioka, Benjamin J. Blyth, Tatsuhiko Imaoka, Mayumi Nishimura, Hiroshi Takeshita, Takeo Shimomura, Jun Ohtake, Atsuro Ishida, Paul Schofield, Bernd Grosche, Ulrike Kulka, Yoshiya Shimada, Yutaka Yamada, Shizuko Kakinuma, *Intl J Radiat Biol.*, 95(10), 1372-1377, (2019) doi.org/10.1080/09553002.2019.1625458

[66] 広島大学 原爆放射線医科学研究所 被爆者スライド標本データベース (2022)
<https://rbm.hiroshima-u.ac.jp>

4-2 ロードマップに取り入れる今後の研究課題

低線量・低線量率放射線のリスク評価の不確実性を改善するためには、生物学と疫学の連携により、疫学単独では困難な低線量・低線量率放射線のリスク評価を定量的に行うための課題を明確にすることである。社会的に大きな関心事は東京電力福島第一原子力発電所事故後の現存被ばく状況や、放射線作業員の職業被ばくにおける線量・線量率の放射線リスクを科学的に把握することだと考えられるが、これまでの生物学および疫学的方法では直接実証できないおそれがあると認識されている。このような中では、高線量・高線量率の知見が、防護の対象となる線量・線量率に対して連続的に外挿できるかが重要な課題の一つと言える。影響に連続性がない（直線的に高い線量での影響を外挿できない）とすると、リスクに繋がる指標を示すためには、動物実験を中心とする生物学的アプローチによって実証データを積み重ね、数理モデル等を活用して実際のリスク評価に繋げていくことが重要である。そのためには、まず放射線により誘導されると考えられる疾患について、将来的にその疾患の発症に繋がる生物指標（バイオインジケーター）や初期症状を同定し、疫学、生物学、数理モデルを連携させてデータを蓄積することが不可欠である。その実現のため、「放射線リスク・防護研究基盤準備委員会報告書（平成29年3月）」[1]では、「研究基盤で優先的に取り扱う研究課題の概要」として次の5項目を推奨していた。

1. リスク評価のために適切にデザインされた低線量・低線量率放射線の疫学研究
2. 低線量・低線量率放射線のリスク評価のための機構解明
3. 生物実験データを疫学研究の解釈に用いるための橋渡し
4. 年齢、性、遺伝素因、ライフスタイルと放射線リスクとの関連
5. ネガティブデータを含むデータ収集とデータベース化（アーカイブ化）

前報告書から6年間の経過したこと、前章までに述べた低線量研究に関する国際的な動向、及び日本における状況を考慮し、今回、我が国で優先して進めるべき低線量・低線量率放射線のリスク評価に資する研究項目・課題を改訂することとした。その結果、様々な研究が進められてきているものの、項目について大きな変更は無く、研究項目と課題をより具体的に提示して以下の4項目に整理することとした。

1. 低線量・低線量率放射線リスクの特性
2. 放射線感受性の個別化要因
3. 低線量・低線量率放射線影響の生物機構
4. 数理モデル解析による疫学と生物の統合

準備委員会報告書と今回の報告書でまとめた研究項目の関係を図1に示す。

現および次期研究課題項目の関連

放射線リスク・防護研究基盤準備委員会報告書
(平成29年3月)

「4. 研究基盤で優先的に取り扱う研究課題の概要」

次期低線量研究ロードマップの改訂にのせる
研究課題

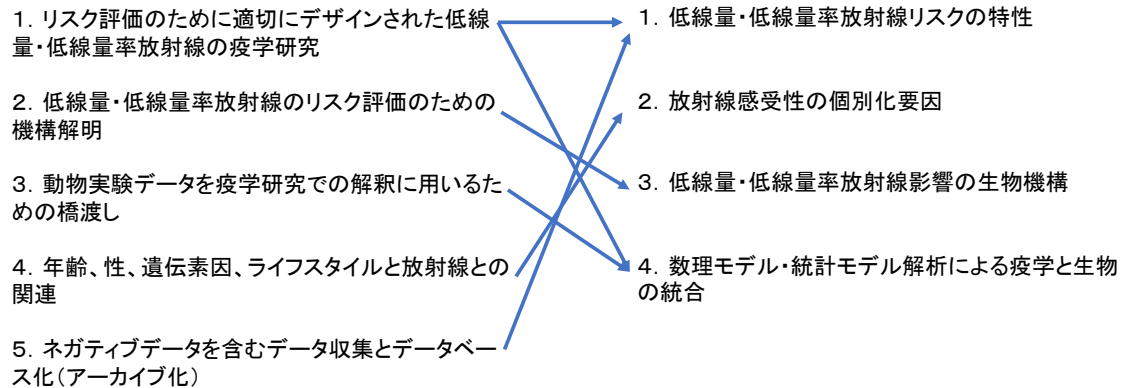


図1 現研究課題項目と次期研究課題項目の関連

各研究項目について、具体的な研究課題を研究期間、短期（2～4年）、中期（5～7年）、長期（8～10年）をそれぞれに付してまとめた（表6）。

1. 低線量・低線量率放射線リスクの特性

- 1) 細胞、染色体、分子レベルで放射線影響が観察される線量率効果と個体レベルの線量率効果との関係

個体レベルでの線量率効果と細胞から分子レベルでの線量率効果にギャップがあり、リスク評価に反映されにくい分子・細胞レベルでの放射線影響に見られる線量率効果と個体レベルでの影響の線量率効果がどのように関係するかを明らかにする。

2) 細胞集団の不均一な放射線エネルギー沈着が及ぼす生物影響

放射線による生物影響を考える上で、細胞集団の中でのエネルギー沈着の不均一性を考慮する必要があり、それが不均一である場合におよぼす生物影響の特異性について調べる。

3) 内部被ばく影響の評価とその生物学的機構

トリチウム摂取および不溶性粒子吸入：東電福島原発事故、核燃料再処理、核融合の実用化において問題となっているトリチウムの問題があり、主にトリチウム水の研究が行われてきたが、有機結合型トリチウム（Organically bound tritium (OBT)）の影響を解析する研究は、環境の影響の観点から最新の技術を用いた研究が行われていないため、今後の課題である。低エネルギーβ線が却って効果を高めているという可能性もあり、現在、放射線防

護上、RBE は 1 とされているが詳しい検討が必要である。また放射性セシウム不溶性粒子については福島原発事故において注目されている。不溶性粒子の吸入被ばくはかつて酸化プルトニウム粒子の実験動物の実験が行われてきたがセシウム粒子では行われていない。また、粒子状の放射性物質の場合は肺内で不均一分布をしており、外部被ばくにより均等に被ばくした場合と影響が同じになるのかは不明である。もし効果が異なる場合、発がん標的細胞での被ばく線量が被ばく形態により異なっていることが考えられ、影響を反映する被ばく線量評価方法を考える必要が出てくる。そのような方法を動物実験で検討することにより得られた知見を内部被ばくのヒトのリスク評価にも応用が可能となる。

4) 低線量・低線量率放射線リスクの推定の不確かさを考慮したリスクの表現

リスク評価の個別化に関連して、リスクに応じたグループ（クラス）分けする指標を新たに考える、あるいはもっと幅の広いリスク情報として適切に表現する方法を検討する。特に医療被ばく関係では定量化やリスク情報も要求される。また医療では個別化したリスク評価におけるバイオマーカーの利用も含まれる。名目リスク係数は男女および集団の平均値になっており、つまり標準人の設定にも係わるが、リスク情報を取りまとめて放射線防護に取り入れていくにはどのようなアプローチ方法が関連するかという課題にも展開できる。

5) ヒトおよび動物の継世代影響の検証

マウスへの高線量率放射線照射では系統により継世代影響が観察されるという報告があるが確立されたものではなく、メカニズムについても調べられていない。エンドポイントとしてはゲノムレベルと個体レベルで調べる必要がある。ゲノムレベルでは、次世代シーケンスという最新の解析技術により、継世代における変化を定量化して調べることができるようになっている。特に受精時の染色体への影響や細胞分化段階の違いによる影響のメカニズムも含めて調べる必要がある。ヒトではトリオ研究¹が計画されているが、結果が出るまではまだ時間がかかる。動物実験のメリットは、ゲノムレベルでの変化の線量・線量率依存性を定量化でき、かつメカニズムの研究も可能となる点である。

6) 低線量・低線量率放射線影響に関わるデータと試料のアーカイブ化

各研究機関で行われた放射線影響に関わる実験研究データと試料が各機関で保管されているが、その担当者の退職などで失われる恐れがある。ヒトの試料や大規模な動物実験によって得られた試料、およびそれらに関連するデータは、再び得ることが困難なことからも非常に貴重である。よって国内外の研究機関と協力して有効活用をはかる方策が必要である。

¹ 原爆被爆者（父親と母親）およびその子供から成る「トリオ」を対象としたゲノム解析研究で、親から受け継いだ被爆二世の DNA において、親の被ばく線量に応じて配列の変化の数が増加するか否かを明らかにすることを目的としている。

7) 生活習慣を考慮した放射線業務従事者の疫学研究

放射線業務従事者の疫学研究においては、喫煙、食習慣や運動などの生活習慣（後述研究課題 10 参照）を考慮した調整した放射線の影響を評価することが可能となる。我が国独自の疫学研究を目指す必要がある。

8) 我が国特有の医療被ばくに着目した放射線診療からの患者被ばくの疫学研究

放射線がん治療における二次がんリスク評価や、核医学内用療法における内部被ばく線量評価とその影響評価を含む我が国特有の医療被ばくに着目した放射線診療からの患者被ばくの疫学研究が必要である。

9) 宇宙空間における放射線影響とそのリスク評価

有人宇宙飛行の計画があり、宇宙に人間がでていくことが増えることになる。米国国家航空宇宙局（NASA）でも研究を進めており、ICRP の TG115 でも宇宙空間での被ばく影響研究の必要性を唱えている。宇宙空間での放射線被ばくは、0.5-1 mGy/day の低線量率になる。動物実験では、ストレスの影響や老化促進などが報告されているが、微小重力による影響との区分け、放射線と微小重力の複合効果、線質効果も含めたリスク評価が必要である。

2. 放射線感受性の個別化要因

10) 生活環境要因が関与する放射線影響とその線量率効果

生活環境要因としては、食事、特にカロリー摂取、喫煙、運動などがあり、これらの要因は免疫機能や代謝機能に密接に関与している。放射線照射によりこれらの機能もまた変化すると考えられ、結果的に放射線影響や線量率が異なるとどのように変化するのか調べる必要がある。またそれらの関与が分かれば運動や抗酸化物質の摂取等、リスクの低減方法についても示唆が得られると考えられる。また、放射線影響に関与する新しい要因についても検討することが可能になる。

11) 遺伝的要因が関与する放射線影響とその線量率効果

放射線感受性の個別化要因については遺伝的要因もあり、それが関与する放射線影響とその線量率効果を調べる必要がある。

12) 性と生殖内分泌系が関与する発がん過程の線量率効果

性別による放射線影響の違いも個別化の要因として考えられる。加えて、環境研における研究から 1 mGy/day の低線量率でも生殖器官への影響があり、それがホルモン等を介して全身の発がん等の影響にも関与していることが考えられることから、性と生殖内分泌系が関与する発がん過程の線量率効果について調べる必要がある。

13) 被ばく時年齢効果および線量率効果の感受性要因

動物実験及び疫学研究結果から放射線影響は被ばく時年齢により異なり、しかも臓器ごとに感受性が異なることが分かっている。しかしながら低線量率ではどのように変わるのか、また慢性被ばくになるとその初期、中期、後期のいつ頃に影響が出現したのか不明であり、一回照射のデータと比較する場合、どこを比較の対照ポイントとすればよいのかという問題がある。加えて被ばく時年齢により感受性が異なるメカニズムは臓器によって異なることも考えられる。さらに、例えば一般に若齢で各臓器における放射線発がん感受性が高いところ、肺がんは放射線発がん感受性が逆に低くなっており、そのメカニズムも明らかにする必要がある。

3. 低線量・低線量率放射線影響の生物機構

14) 機構研究・リスク推定に有効なバイオマーカーの探索

低線量率放射線の生体への影響、組織ごとの影響の差異を明らかにするためには、低線量・低線量率放射線による個々の組織の細胞応答活性化を評価できる指標・バイオマーカーの開発が重要と考えられる。照射した動物個体の組織試料や組織モデルとなりうる各種培養細胞を用いて、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム解析などの網羅的な解析で低線量・低線量率放射線に応答する候補因子の探索を行い、動物個体での応答性を調べ、リスク評価の指標としても活用できる可能性を検討する必要がある。

15) 組織幹細胞動態に起因する線量率効果の検証

低線量率効果を生じさせる重要なメカニズムは何か、幹細胞動態から検討し、実際に低線量率照射において機能しているかを検証する必要がある。

16) 低線量・低線量率におけるエピジェネティックな影響の特性

低線量率になると DNA 損傷が少なくなり、DNA 損傷以外の影響が関与する割合が大きくなる可能性が考えられる。その一つとしてエピジェネティックな機構にも着目して、放射線影響のメカニズムを検討する必要がある。エンドポイントとしては発がんとならない非がんも対象となる。エピジェネティックな変化は老化にも関連しており、低線量・低線量率で変化しやすいが、DNA 損傷と比較してどれだけ重要なのか定まっていない。また臓器組織ごとに DNA 損傷とエピジェネティックな変化の重要性も異なることが考える。よって低線量・低線量率放射線による影響においてエピジェネティックがどれだけ重要か検討する必要がある。

17) 組織間のクロストークが放射線リスクに与える影響

臓器間や組織間、および微小環境におけるクロストークには、炎症や老化反応、アブスコパル現象が含まれる。そのクロストークが放射線リスクにどのような影響を与えるのか、またその線量・線量率効果はどの程度なのか、検討する必要がある。この課題は新しいパラダ

イムの提案にも関係する可能性がある。

18) “分子・細胞と個体”及び“動物とヒト”の知見のパラログラムアプローチによる統合

動物の「分子・細胞」と「個体」の関係を、ヒトの「分子・細胞」と「個体」の関係に外挿してヒトでの影響を予測する方法がパラログラムアプローチである。このアプローチ方法を放射線影響研究に適用できるかどうかを検討する必要がある。

4. 数理モデル・統計モデル解析による疫学と生物の統合

19) 動物実験及び疫学データの数理モデル・統計解析モデルによる放射線発がん機構の分析とリスクモデル開発

現在提唱されている寿命短縮モデルの検討、動物実験データと疫学データの数理モデル解析による動物種特異的な機構や動物種を越えた機構の検討、ヒトで行われている他の集団へのリスクの転換方法を動物にも応用できるのかということの検討が必要である。

20) 低線量・低線量率放射線による生物影響のメカニズムを考慮に入れた線量反応モデルの開発

生物学的メカニズムを取り入れた数理モデルの開発が重要であり、メカニズムを簡略化したものとして考えられている AOP の線量反応モデルへの取り込みを検討する。また、生物学的メカニズムの線量率依存性を考慮した線量率区分の見直しの必要性についても検討する。

以上のような研究項目、及び研究課題について研究を進めることにより、低線量・低線量率放射線のリスク推定をする上で重要な知見を積み重ね、放射線防護に資する情報が得られると期待できる。今回提案した研究課題や方向性については、研究基盤の運営と議論を経て、適切かつ継続的に見直していく計画である。

表6 我が国で優先して進めるべき低線量・低線量率放射線リスク評価に資する研究項目・課題

研究項目	研究課題	研究期間
1. 低線量・低線量率放射線リスクの特性		
	1) 細胞、染色体、分子レベルで放射線影響が観察される線量率効果と個体レベルの線量率効果との関係	短期/中期
	2) 細胞集団の不均一な放射線エネルギー沈着が及ぼす生物影響	短期/中期
	3) 内部被ばく影響の評価とその生物学的機構：トリチウム摂取および不溶性粒子吸入	短期/中期
	4) 低線量・低線量率放射線リスクの推定の不確かさを考慮したリスクの表現	短期/中期
	5) ヒトおよび動物の継世代影響の検証	中期
	6) 低線量・低線量率放射線影響に関わるデータと試料のアーカイブ化	中期/長期
	7) 生活習慣を考慮した放射線業務従事者の疫学研究	長期
	8) 我が国特有の医療被ばくに着目した放射線診療からの患者被ばくの疫学研究	長期
	9) 宇宙空間における放射線影響とそのリスク評価	長期
2. 放射線感受性の個別化要因		
	10) 生活環境要因が関与する放射線影響とその線量率効果	短期/中期
	11) 遺伝的要因が関与する放射線影響とその線量率効果	短期/中期
	12) 性と生殖内分泌系が関与する発がん過程の線量率効果	短期/中期
	13) 被ばく時年齢効果および線量率効果の感受性要因	中期
3. 低線量・低線量率放射線影響の生物機構		
	14) 機構研究・リスク推定に有効なバイオマーカーの探索	短期/中期
	15) 組織幹細胞動態に起因する線量率効果の検証	短期/中期
	16) 低線量・低線量率におけるエピジェネティックな影響の特性	中期/長期
	17) 組織間のクロストークが放射線リスクに与える影響	中期/長期
	18) “分子・細胞と個体”及び“動物とヒト”の知見のバラレログラムアプローチによる統合	長期
4. 数理モデル・統計モデル解析による疫学と生物の統合		
	19) 動物実験及び疫学データの数理モデル・統計解析モデルによる放射線発がん機構の分析とリスクモデル開発	短期/中期
	20) 低線量・低線量率放射線による生物影響のメカニズムを考慮に入れた線量反応モデルの開発	中期/長期

[1] 放射線リスク・防護研究基盤準備委員会報告書（2017）

<https://www.qst.go.jp/uploaded/attachment/2910.pdf>

5 章 今後の活動について

5-1 新しいワーキンググループについて

研究課題の内特に重要な課題について PLANET に、以下三つのワーキンググループを設置し更に具体的に検討することとした。

1. 線量・線量率区分検討ワーキンググループ (WG2) (Dose and dose-rate mapping for radiation risk studies)

リスク推定に使用される線量・線量率の区分において、どのような影響がどのくらいの線量・線量率で発現するのかよくわかっておらず、その点を明らかにする必要がある。

目的：リスク推定に関連するヒトおよび生物研究が行われている線量と線量率の区分をレビューし、線量率効果の機構の観点から区分を再整理する。

- 1) 低線量影響（分子、細胞、個体レベル、すなわち初期反応、発がん（臓器別）、非がん、経世代）が観察されている線量と線量率の範囲を明確にする。
- 2) 線量と線量率の範囲に応じた線量率効果の生物学的意味及び今後の研究ニーズを再検討し、線量と線量率の区分を再整理する。

2. 動物種・臓器別線量率効果検討ワーキンググループ (WG3) (Species- and organ-specific dose-rate effects)

動物種や臓器ごとの幹細胞動態（細胞死や細胞周期）、およびそれらの差異が最近詳しく分かってきており、その知見を取り入れながら、それらが放射線影響にどのように関与しているのかを明らかにする必要がある。これは動物実験と疫学の橋渡しをメカニズムに関連させておこなうことを念頭にしている。

目的：発がんリスクの線量率効果の動物種や臓器別の違いについて、組織幹細胞のターンオーバーの観点から紐解くため、関連する研究を体系的にレビューして整理する。

- 1) 臓器別に低線量・低線量率放射線影響について、その種類と線量・線量率依存性を整理する。またそれに対する修飾要因について整理する。
- 2) 1) について動物データとヒトのデータをまとめて比較する。
- 3) 線量率効果が生じる機構について、動物種・臓器別に主に幹細胞の動態を考慮して検討し、レビューとしてまとめる。

3. 低線量率発がんプロセス検討ワーキンググループ (WG4) (Research mapping for radiation-related carcinogenesis)

現行の放射線発がんのパラダイムは突然変異仮説に基づいており、これが LNT 理論の基礎となっている。一方、非突然変異仮説、すなわち自然誘発変異によりイニシエーションを受けた細胞に対する微小環境変化等によるプロモーションのような、突然変異によらないプロセスがある事も分かってきており、特に低線量率放射線影響においてこのプロセスに注目した放射線発がんのパラダイムの整理が必要である。

目的：低線量率放射線影響のプロセスについて、AOP を用いた手法も利用してマッピングし、研究が不足しているところを特定する。

- 1) 低線量率放射線影響として、発がん影響（及び関連する非がん影響）のプロセスを整理する。
- 2) そのプロセスについて、高線量率放射線影響と比較することにより低線量率影響の特異性、特徴を調べる。
- 3) 低線量率放射線による発がん影響のプロセス全体を理解する上で、未解明な部分を明らかにし、必要な機構研究について検討する。
- 4) 低線量率放射線による発がん影響のプロセスについて、ヒトへの適用について検討し、レビューとしてまとめる。

ICRP は 2030 年代初頭に主勧告の公表を目標としており、それに反映するためには、網羅的なプロジェクトではなく、何を明らかにすればその議論に反映することができるかという観点で目的を絞った集中的なプロジェクトが必要である。本報告書では、集中すべき研究項目及び研究課題を提案し、それらの課題における問題点を更に検討するための三つのワーキンググループの設置を提示した。これらの研究課題と問題点について、国内において低線量研究を行っている研究機関、大学、関係学会においても議論を進めると共に、欧州の MELODI や米国 IDEA など放射線防護への反映を目的とした活動を続けているコンソーシアムとも情報の交換や連携を行うことが必要である。

参考資料

1. 開催委員会

平成 29 年度第 1 回放射線リスク・防護研究基盤運営委員会

日時 平成 30 年 1 月 12 日（金） 9：30－11：30

場所 量子科学技術研究開発機構 東京事務所会議室

平成 29 年度第 2 回放射線リスク・防護研究基盤運営委員会

（第 2 回放射線安全規制研究課題検討委員会と合同）

日時 平成 30 年 2 月 16 日（金） 16：00－18：00

場所 航空会館 504 会議室（東京都港区新橋 1-18-1）

平成 30 年度第 1 回放射線リスク・防護研究基盤運営委員会

日時 平成 30 年 8 月 6 日（月） 14：00－16：00

場所 量子科学技術研究開発機構 東京事務所会議室

平成 30 年度第 1 回動物実験線量率効果検討ワーキンググループ（WG）

日時 平成 30 年 9 月 27 日（木） 14：00－16：00

場所 量子科学技術研究開発機構 東京事務所会議室

平成 30 年度第 2 回放射線リスク・防護研究基盤運営委員会、動物実験線量率効果検討 WG 合同委員会

日時 平成 31 年 1 月 30 日（水） 14：00～16：00

場所 量子科学技術研究開発機構 東京事務所会議室

令和元年度第 1 回放射線リスク・防護研究基盤運営委員会、動物実験線量率効果検討 WG 合同委員会

日時 令和元年 6 月 27 日（木） 14：00～16：00

場所 量子科学技術研究開発機構 東京事務所会議室

令和 2 年度第 1 回放射線リスク・防護研究基盤運営委員会、動物実験線量率効果検討 WG 合同委員会

日時 令和 2 年 8 月 21 日（金） 13：30～15：30

場所 量子科学技術研究開発機構 Web 会議

令和3年度第1回放射線リスク・防護研究基盤運営委員会、動物実験線量率効果検討WG
合同委員会

日時 令和3年7月9日（金）13:30～15:30

場所 量子科学技術研究開発機構 Web 会議

令和3年度第2回放射線リスク・防護研究基盤運営委員会、動物実験線量率効果検討WG
合同委員会

日時 令和4年2月4日（金）10:00～12:00

場所 量子科学技術研究開発機構 Web 会議

令和4年度第1回放射線リスク・防護研究基盤運営委員会、動物実験線量率効果検討WG
合同委員会

日時 令和4年5月31日（火）～ 6月9日（木）

場所 量子科学技術研究開発機構 メール審議

令和4年度第2回放射線リスク・防護研究基盤運営委員会、動物実験線量率効果検討WG
合同委員会

日時 令和4年8月19日（金）10:00～12:00

場所 量子科学技術研究開発機構 Web 会議

令和4年度第3回放射線リスク・防護研究基盤運営委員会、動物実験線量率効果検討WG
合同委員会

日時 令和4年12月16日（金）13:30～15:55

場所 量子科学技術研究開発機構 Web 会議

令和4年度第4回放射線リスク・防護研究基盤運営委員会、動物実験線量率効果検討WG
合同委員会

日時 令和5年3月20日（月）～ 27日（月）

場所 量子科学技術研究開発機構 メール審議

2. 委員名簿（委員名：現所属（委員在籍期間））

放射線リスク・防護研究基盤（PLANET）運営委員会委員	
甲斐 倫明（主査）	日本文理大学（平成 29（2017）年度～ ）
今岡 達彦	量子科学技術研究開発機構（平成 29（2017）年度～ ）
岩崎 利泰	電力中央研究所（平成 29（2017）年度～ ）
小笹 晃太郎	放射線影響研究所（平成 29（2017）年度～令和 3（2021）年度）
工藤 伸一	放射線影響協会（令和 3（2021）年度）
小林 純也	国際医療福祉大学（平成 29（2017）年度～ ）
酒井 一夫	東京医療保健大学、放射線影響協会（平成 29（2017）年度～ ）
杉原 崇	環境科学技術研究所（平成 29（2017）年度～ ）
鈴木 啓司	長崎大学（平成 29（2017）年度～ ）
田内 広	茨城大学（平成 29（2017）年度～ ）
三角 宗近	放射線影響研究所（令和 4（2022）年度～ ）
保田 浩志	広島大学（平成 29（2017）年度～ ）
吉永 信治	広島大学（令和 4（2022）年度～ ）

動物実験線量率効果検討ワーキンググループ(WG1)委員	
鈴木 啓司（主査）	長崎大学（平成 30（2018）年度～ ）
今岡 達彦	量子科学技術研究開発機構（平成 30（2018）年度～ ）
笹谷 めぐみ	広島大学（平成 30（2018）年度～ ）
田中 聡	環境科学技術研究所（平成 30（2018）年度～ ）
土居 主尚	量子科学技術研究開発機構（平成 30（2018）年度～ ）
富田 雅典	電力中央研究所（平成 30（2018）年度～ ）

事務局			
飯塚 大輔	量子科学技術研究開発機構	放射線医学研究所	放射線影響研究部
今関 博子	量子科学技術研究開発機構	放射線医学研究所	放射線影響研究部
柿沼 志津子	量子科学技術研究開発機構	放射線医学研究所	放射線影響研究部
佐々木 道也	量子科学技術研究開発機構、電力中央研究所		
山田 裕	量子科学技術研究開発機構	放射線医学研究所	放射線影響研究部

3. 付属資料

低線量・低線量率放射線研究国際ミニワークショップ ～現状と今後の展望～

(International Mini Workshop on Low Dose and Low Dose Rate Radiation Research: Current Status and Future Prospects) 概要

1) 日 時： 令和4年10月20日（木） 9：35～12：55

2) 場 所： Web 会議

（国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学研究所
〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4丁目9-1）

3) 開催内容：

（1）全体参加者

・出席者：甲斐委員、今岡委員、岩崎委員、三角委員、吉永委員、酒井委員、保田委員、
笹谷委員、杉原委員、鈴木委員、田内委員、田中委員、土居委員、富田委員、
小林委員（放射線リスク・防護研究基盤(PLANET)運営委員会、動物実験線量率効果検討ワーキンググループ）

島田義也環境科学技術研究所理事長、Gayle Woloschak 氏（ノースウエスタン大学）

山下俊一所長、神田玲子副所長

（事務局）山田、柿沼、飯塚、佐々木、今関、中島徹夫、森岡孝満、臺野和広、
甘崎佳子

・上記出席者 28 名に加え、ポスター発表者として橘拓孝氏、鈴木健之氏、永田健斗氏、中村柚月氏、柳原啓見氏、天野健太氏、武内健大氏（以上量研）、中平嶺氏（環境研）、藤通有希氏（電力中央研究所）の 9 名と、事前参加登録者から 32 名（量研 7 名、海外 5 名含む）の参加があり、総勢 69 名であった。

・事前参加登録者数は 57 名（量研 9 名、海外 23 名含む）であった。

（2）プログラム内容

・山下所長による開会挨拶の後、島田座長によりセッションが進められ、甲斐委員から PLANET の最近の活動紹介、鈴木委員から動物実験線量率効果検討 WG においてまとめられた低線量率研究論文のレビューについて発表があった。

・ついで、三隅委員の座長により、上記 WG において行われた数理解析モデルに関する研究発表が土居委員及び今岡委員より行われた。

・ポスターセッションでは、田内委員の座長により、各 2 分間の口頭発表が行われた。

- ・岩崎委員の座長により、山田氏より動物実験と疫学の橋渡し方策に関する発表がおこなわれた。

- ・酒井委員の座長により、Woloschak 氏から、米国で行われた低線量・低線量率放射線に関する動物実験の概要が発表された。ノースウエスタン大学において構築している動物実験データと試料のアーカイブ、及びそれらを利用した線量率効果係数に関する研究成果について説明があった。

- ・ラウンドテーブルディスカッションでは、甲斐委員の座長のもと、吉永委員（疫学）、小林委員（分子・細胞生物学）、保田委員（線量評価）、杉原委員（分子・細胞生物学）より、各々の専門分野から低線量研究の今後の課題について問題が提起され、生物学と疫学の融合によって防護基盤となるリスク評価をどのように進めていくべきか討論が行われた。

- ・神田副所長により閉会挨拶があった。

（３）若手研究者によるポスター発表

- ・ポスターは、事前参加登録者がインターネットを介して 3 日前から閲覧できるようにした。

- ・優秀ポスター賞の選考審査を上記の 15 名の委員と島田座長に依頼した。審査の結果、永田氏、橘氏、柳原氏、中平氏、および鈴木氏が受賞した。

International Mini Workshop on Low Dose and Low Dose-Rate Radiation Research: Current Status and Future Prospects

October 20 (Thu), 2022

On Web meeting

National Institute of Radiological Sciences

National Institutes for Quantum Science and Technology, JAPAN

PROGRAM

09:00-09:05 JST

Welcome Address

Shunichi YAMASHITA (NIRS, QST)

Chair: Yoshiya SHIMADA (IES)

09:05-09:20 JST

PLANET – PLanning and Acting NETwork for Low Dose Radiation Research in Japan

Michiaki KAI (Nippon Bunri Univ.)

09:20-09:35 JST

Review of biological studies of low-dose/low-dose-rate radiation

Keiji SUZUKI (Nagasaki Univ.)

Chair: Munechika MISUMI (RERF)

09:35-09:50 JST

Estimation of dose-rate effectiveness factor for malignant tumor mortality: Joint analysis of the data of mice exposed chronically and acutely to radiation

Kazutaka DOI (NIRS, QST)

09:50-10:05 JST

Cross-species comparison of time to cancer mortality in the LSS cohort and the archival radiobiology data of NIRS and IES using a multistage carcinogenesis model

Tatsuhiko IMAOKA (NIRS, QST)

Break (10 min)

Chair: Hiroshi TAUCHI (Ibaraki Univ.)

Short oral presentations on posters by invited early-career researchers (2 min each)

10:15-10:45 JST

Lung cancer risk in mice after low dose and low-dose-rate irradiation

Kenshi SUZUKI (NIRS, QST)

Genomic profile of radiation-induced mouse B-cell lymphoma is similar to that of Philadelphia chromosome-like B-cell leukemia

Hiroataka TACHIBANA (NIRS, QST)

Genomic analysis of radiation-induced breast cancer in the *Brca*^{L63X/+} rat model

Yuzuki NAKAMURA (NIRS, QST)

Development of a method to discriminate radiation-induced intestinal tumors of C3B6F1 *Apc*^{Min/+} mice

Hiromi YANAGIHARA (NIRS, QST)

Cellular dynamics of luminal cells in rat mammary gland after exposure to low dose-rate radiation

Kento NAGATA (NIRS, QST)

Molecular analysis of precursor B-cell lymphoma developed in mice irradiated with gamma-rays and heavy-ions

Kenta AMANO (NIRS, QST)

Chemoprevention of radiation-induced intestinal tumors by *trans*-Resveratrol on C3B6F1

Apc^{Min/+} mice

Kenta TAKEUCHI (NIRS, QST)

Biological effects of low dose-rate radiation exposure *In Utero*

Rei NAKAHIRA (IES)

Evaluation of shifting toward a younger age of death by irradiation in mice and humans

Yuki FUJIMICHI (CRIEPI)

Chair: Toshiyasu IWASAKI (CRIEPI)

10:45-11:00 JST

Consideration on the bridge between animal experiments and epidemiology

Yutaka YAMADA (NIRS, QST)

Chair: Kazuo SAKAI (Tokyo Healthcare Univ., REA)

11:00-11:30 JST

Low-Dose and Low-Dose-Rate Radiation Effects from Long-Term Animal Studies

Gayle E. WOLOSCHAK (Northwestern Univ.)

Chair: Michiaki KAI (Nippon Bunri Univ.)

Round Table Discussion

11:30-12:10 JST

PLANET members and all participants

Short comments

Shinji YOSHINAGA (Hiroshima Univ.)

Junya KOBAYASHI (IUHW)

Hiroshi YASUDA (Hiroshima Univ.)

Takashi SUGIHARA (IES)

Poster Award Ceremony

12:10-12:15 JST

Closing Remarks

12:15-12:20 JST

Reiko KANDA (NIRS, QST)

PLANET – PLanning and Acting NETwork for Low Dose Radiation Research in Japan

Michiaki KAI
PLANET Chair,

PLANET was created based on the need to establish all-Japan network among regulators, academic and research institutes, and other stakeholders. It is expected to serve as a research platform to facilitate collaboration among related experts and research organizations. The role of PLANET is to propose strategies to improve quantitative estimation of health risk at low dose and low-dose rates. In the low-dose research topics, PLANET focuses on 1) low-dose epidemiology, 2) mechanistic studies, 3) integration of animal radiobiology and epidemiology, 4) identifying modifying factors and 5) database/archives construction. The working groups (WG) of PLANET have been conducting several works. The WG1 on dose-rate effects conducted joint analysis of the animal data to estimate the dose-rate effectiveness factor (DREF). The WG revealed the DREF of 3.0 (95%CI, 1.8-5.1) for 21 mGy/day using the model taking dependence on age-at-exposure into account. The WG1 also reviewed dose-rate dependence of the key events related to carcinogenesis, and concluded that more studies are still needed, especially those with experimental animal models, although a list of key events consisting adverse outcome pathway (AOP) could be made. New WGs will be created; WG2 on dose and dose-rate mapping for radiation risk studies aims to identify the range of dose and dose rates used for risk estimation, WG3 on organ-specific risk consideration aims to review studies for systematically organizing the difference in cell division and death in terms of stem cell turnover, and WG4 aims to develop the necessary future research mapping of radiation-related carcinogenesis for an input into AOP. Another role of PLANET is to foster young researchers who can continue low-dose research contributing to radiological protection issues. PLANET also intends to strengthen cooperation and collaboration among regulatory organizations, research institutions and the stakeholders in Japan, and to facilitate the development of human resources in the field of radiation risk and protection through joint research and research collaboration.

Review of biological studies of low-dose/low-dose-rate radiation

Keiji Suzuki¹, Tatsuhiko Imaoka², Masanori Tomita³, Megumi Sasatani⁴,
Kazutaka Doi², Satoshi Tanaka⁵, Michiaki Kai⁶, Yutaka Yamada², Shizuko Kakinuma²
¹Nagasaki Univ, ²QST-NIRS, ³CRIEPI, ⁴Hiroshima Univ, ⁵IES, ⁶Nippon Bunri Univ

While epidemiological data are available for the dose and dose-rate effectiveness factor for human populations, animal models have contributed significantly to providing quantitative data with mechanistic insights. In order to quantitatively assess low-dose and low-dose-rate radiation risks, the administration committee for PLANET has set the working Group for dose-rate effectiveness factor, and the WG is about to publish the review articles entitled "Biological mechanisms with respect to the dose-rate-dependent adverse effects of radiation exposure as studied in animal models". The aim of the review is to summarize both the in vitro experiments on dose-rate effects of DNA damage and repair, and the animal studies with reference to the dose-rate effects of cancer development. It has selected five tissues/organs, namely the mammary gland, digestive tract, hematopoietic tissue, lung, and liver, based upon the higher tissue weighting factor and the amount of available data for the dose-rate effect. The review focused on results concerning the underlying biological mechanisms and discuss their possible involvement in the process of radiation-induced carcinogenesis. In particular, as a systematic representation of current knowledge, the concept of adverse outcome pathway with key events is expected to facilitate evaluation of the biological basis of causation from the initial physical events to the cellular and tissue/organ events, and to the individual and population levels, so that it scrutinizes the dose-rate dependency of the key events, hoping that it will enable unification of the underlying critical mechanisms to connect animal experimental studies with human epidemiological studies. In this talk, an overview of this review will be presented.

Estimation of dose-rate effectiveness factor for malignant tumor mortality: Joint analysis of the data
of mice exposed chronically and acutely to radiation

Kazutaka Doi¹, Michiaki Kai², Keiji Suzuki³, Tatsuhiko Imaoka¹, Megumi Sasatani⁴,
Satoshi Tanaka⁵, Yutaka Yamada¹, Shizuko Kakinuma¹

¹QST-NIRS, ²Nippon Bunri Univ, ³Nagasaki Univ, ⁴Hiroshima Univ, ⁵IES

Since the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident, a crucial need arose to understand the effect of chronic exposure to low dose-rate radiation. Although several epidemiological studies of subjects exposed to low dose-rate radiation have been conducted, the current knowledge on the effects of low dose-rate radiation exposure is still limited because such studies often have uncertainties due to confounding factors. Animal experiments, where individual subjects are considered to be nearly identical and environmental factors are tightly controlled, can complement the limitations of epidemiological studies. Thus, we conducted a joint analysis of the previously published cancer mortality data of B6C3F1 female mice chronically and acutely exposed to ¹³⁷Cs γ -rays to estimate the dose-rate effectiveness factor. The chronic exposure experiment was conducted at the Institute for Environmental Sciences, and the mice were irradiated at dose rates of 0.05, 1.1 and 21 mGy per day for 400 days from 8 weeks of age. The acute exposure experiment was conducted at the National Institute of Radiological Sciences, and the mice were irradiated at 35, 105, 240 or 365 days of age at the dose of 1.9, 3.8 or 5.9 Gy at a dose rate of 0.98 Gy per minute. Because the preliminary analysis suggested that the risk was dependent on the age at exposure, a model was applied that took into account the risk difference depending on the age at exposure. The model analysis revealed a three-fold significantly decreased risk per Gy in mice exposed to 21 mGy per day compared to that in acutely irradiated mice. In the analyses at dose rates of 0.05 and 1.1 mGy per day, no clear conclusion can be suggested due to very wide confidence intervals. This resulted in a dose-rate effectiveness factor larger than that reported previously.

Cross-species comparison of time to cancer mortality in the LSS cohort and the archival radiobiology data of NIRS and IES using a multistage carcinogenesis model

Tatsuhiko Imaoka¹, Satoshi Tanaka², Masanori Tomita³, Kazutaka Doi¹,
Megumi Sasatani⁴, Keiji Suzuki⁵, Yutaka Yamada¹, Shizuko Kakinuma¹, Michiaki Kai⁶
¹QST-NIRS, ²IES, ³CRIEPI, ⁴Hiroshima Univ, ⁵Nagasaki Univ, ⁶Nippon Bunri Univ

Radiation-induced carcinogenesis has been interpreted as enhancement of a multistage process by addition of mutation(s). In the mathematical model of multistage carcinogenesis, an assumption of radiation-related increase in the mutation rate is expected to result in earlier onset of carcinogenesis. Herein, using a multistage carcinogenesis model as well as a conventional excess relative risk (ERR) model, we made a quantitative interspecies comparison of the cancer mortality data from the LSS cohort (Ozasa et al. *Radiat Res* 2012;177:229) and B6C3F1 mouse experiments of the National Institute of Radiological Sciences (NIRS, Sasaki *J Radiat Res* 1991;32:S73) and the Institute for Environmental Sciences (IES, Tanaka et al. *Radiat Res* 2007;167:417). As expected, the multistage model predicted that radiation shortens the time to cancer mortality after the end of exposure. In the LSS data, the dose response of the radiation-induced shortening of time was linear at doses <2 Gy (6.1 years/Gy, age 30 years at exposure) whereas that of ERR displayed a significant upward curvature. In the NIRS experiment of acute high-dose-rate exposure (0.98 Gy/min), the dose response of the shortening of time was again linear (0.16 years/Gy, age 35 days at exposure) whereas that of ERR exhibited a significant upward curvature. In the IES experiment of continuous low-dose-rate exposure (0.05, 1, 20 mGy/day), the shortening of time per Gy was significantly smaller than predicted from the acute exposure data, indicating a dose rate effectiveness factor (DREF) of 1.7 (95% confidence interval, 1.4–2.2). Part of the cross-species difference of the multistage model parameters is understandable in the light of the inversely proportional relationship between the spontaneous somatic mutation rate and the lifespan across mammals (Cagan et al. *Nature* 2022;604:517) and the radiation-induced mutation rate common to human and rodent cellular systems (Sankaranarayanan *Mutat Res* 1991;258:75). Thus, the present study demonstrates a linear dose response of the shortening of time to cancer mortality in both human and mice, with a DREF of 1.7 in mice, consistent with current knowledge on the spontaneous and radiation-induced mutation rate across species.

Consideration on the bridge between animal experiments and epidemiology

Yutaka Yamada, Iizuka Daisuke, Tatsuhiko Imaoka, Takamitsu Morioka,
Chizuru Tsuruoka, Shizuko Kakinuma
QST-NIRS

The epidemiological study has an advantage to handle human data directly, but there is difficulty in excluding the effect of confounding factors. On the other hand, the biological research by molecular, cellular, and animal experiments can investigate radiation effects and their underlying mechanisms. It is, however, usually difficult to apply the results from animal data to humans. Thus, these two approaches, the epidemiological study and the animal research, are complementary, and general understanding about the risk of the low-dose and low-dose-rate radiation will be reached via integration of the two approaches.

The following three elements are required to estimate the risk of the low-dose and low-dose-rate radiation: (1) epidemiological studies on low-dose and low-dose-rate radiation appropriately designed for risk evaluation, (2) mechanistic elucidation for estimation of risk from low-dose and low-dose-rate radiation, and (3) translational research to interpret the results of epidemiological study using animal experiment data. On the basis of the knowledge provided by the mechanistic studies of radiation effects, the translational research will need utilization of mathematical models.

It is necessary that the pathway by which the radiation exposure leads to biologically significant effects is clarified by the knowledge that these studies provide. In the ecotoxicology research field, the toxic effects of chemical substances are summarized, and adverse outcome pathways (AOPs) are devised as a conceptual framework to support risk assessment. Now, the AOP framework is being applied to the evaluation of the radiation effects. However, an adverse outcome (AO) may not always be related to the same set of key events (KEs), and the KEs relevant to low-dose and low-dose-rate radiation may be different from those relevant to high-dose radiation. Therefore, it is necessary to clarify the specific KEs and AOPs to the low-dose and low-dose-rate radiation.

Using medulloblastomas from irradiated *Ptch1*^{+/-} mice, we showed possibilities that the interstitial deletions on chromosome 13 (which harbors the *Ptch1* gene) are the signature of low-dose radiation exposure (Tsuruoka et al., 2016). The use of radiation signature allows for unique mechanistic insight into the action of radiation to induce DNA lesions with known causal relationship to a specific tumor type in low-dose and low-dose-rate radiation exposure. The accumulation of knowledges from the mechanistic studies and the construction of the AOP thereby can more accurately estimate the low-dose and low-dose-rate radiation effects.

Low-Dose and Low-Dose-Rate Radiation Effects from Long-Term Animal Studies

Gayle E. Woloschak, PhD,

Professor of Radiation Oncology, Northwestern University School of Medicine, Chicago IL 60611;

g-woloschak@northwestern.edu

The US Department of Energy embarked on the study of short- and long-term effects of ionizing radiation beginning from around 1940 until 1995 by examining life-shortening effects of radiation on burros, pigs, rats, mice, dogs, primates and other species. Of these many studies, data are available for most while tissues remain only from some rats, dogs, and mice. A total of over 120,000 animals were studied (and probably the number is much larger!). The experiments were done in a systematic way with tissues studied and archived, detailed pathologies and diseases recorded, and much of the information provided in database format. Many of the logistics of the experiments, data on each individual animal for a variety of endpoints, and available tissues from the animal can be found at the janus.northwestern.edu/wololab website. Experiments were done to evaluate the effects of radiation quality, dose and dose-rate, effects of in utero exposures, external beam and internal emitters, and many more. These datasets have been used in past and present research, particularly focusing on the effects of low dose and low dose rate effects. Ramifications for DREF and DDREF have been explored. In addition, the value of the tissues for further study is evident; this is particularly true for understanding the effects of exposure to a variety of different internal radionuclides in several animal species, most especially the dog.

放射線リスク・防護研究基盤 (PLANET) ロゴマーク

図 2



デザイン：吉田 和生氏（電力中央研究所）

放射線リスク・防護研究基盤運営委員会報告書

発行年月 2023 年 3 月

編集発行 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構

連絡先 〒263-8555

千葉県千葉市稲毛区穴川 4-9-1

放射線医学研究所 放射線影響研究部

TEL : 043-206-3200 Fax : 043-206-4138

E-mail : radiation.effect.research@qst.go.jp

URL : <http://www.qst.go.jp/>

<https://www.nirs.qst.go.jp/usr/radeff/>

©2023 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構

Printed in Japan

QST-M-41