

第1回「低線量被ばくによる生体影響に関する細胞遺伝学的評価手法の開発」
に関する検討委員会

日 時： 平成25年2月14日（木） 16:30～18:00
場 所： 東京八重洲ホール4F 414会議室
〒103-0027 東京都中央区日本橋3丁目4番13番

議 事 次 第

1. 委員会の目的 （資料-1）
2. 環境省委託事業「低線量被ばくによる生体影響に関する細胞遺伝学的評価手法の開発」の事業概要 （資料-2、3、4）
3. 染色体解析 （資料-5）
4. 日本人における染色体異常に関する疫学調査 （資料-6）
5. 総合自動高速解析プロトコールのマニュアル化 （資料-7）
6. 総合討論

「低線量被ばくによる生体影響に関する細胞遺伝学的評価手法の開発」に関する検討委員会の設置について

平成25年2月13日
福島復興支援本部長決定

(目的)

第1条 環境省の委託事業「平成24年度原子力災害影響調査等事業（低線量被ばくによる生体影響に関する細胞遺伝学的評価手法の開発）」（以下「委託業務」という。）において、委託業務の円滑な実施を図るため、検討委員会（以下「委員会」という。）を設置する。

(所掌業務)

第2条 委員会は、次の各号に掲げる事項について審議する。

- (1) 委託業務の研究推進方法に関すること
- (2) 研究結果の取り纏め方法に関すること
- (3) その他、委託事業の効果的な推進に関し、委員長が必要と認めたこと

(構成)

第3条 委員会は、理事長が指名または委嘱する委員長及び委員をもって構成する。

(開催)

第4条 委員長は、必要があると認めるときは、委員等を招集し、会議を開催する。

(任期)

第5条 委員長及び委員の任期は、平成25年3月31日までとする。

(庶務)

第6条 本委員会に関する庶務は、福島復興支援本部被災者健康管理・調査プロジェクト室において行う。

(報 告)

第7条 委員長は、審議の内容について、福島復興支援本部長に報告するものとする。

(雑 則)

第8条 この規程に定めるもののほか、委員会に係る必要な事項は、委員長が委員会にはかって定める。

附 則

この決定は平成25年2月13日から施行する。

平成24年度 原子力災害影響調査等事業（低線量被ばくによる生体影響に関する細胞遺伝学的評価法の開発）に係る仕様書

1. 件名

平成24年度 原子力災害影響調査等事業（低線量被ばくによる生体影響に関する細胞遺伝学的評価法の開発）

2. 事業目的

東京電力福島第一原子力発電所の事故の影響によって、福島県を中心とした住民（以下、住民と略す）は、放射線による健康影響への不安を抱えた状況にある。現在福島県においては、行動調査を利用した外部被ばく線量の推計等が進められている。このような被ばく線量の把握に加えて、長期にわたる低線量被ばくの生体影響を調査・把握することで、不安の軽減にも資することが出来ると考えられる。

ヒト細胞の染色体は、放射線の生体影響を反映する指標として古くから研究されており、異常な染色体の発生頻度を調査することで長期的な被ばくの影響を直接的に調べることができると期待される。ただ染色体異常頻度は、年齢・喫煙等の影響も受けるため、これらの寄与を考慮しつつ評価することが必要となる。

そこで本事業では、将来的に住民の健康管理及び健康不安解消に資するための調査手法を開発することを目的として、国際標準に則った高速高精度な細胞遺伝学的解析手法を開発する。具体的には、日本人の染色体の標準的な状況を把握し、自動測定に必要となる画像解析プログラムを開発する。

3. 事業内容・実施方法

（1）試料の用意

- ・日本人健常者70人程度の生体試料（血液試料等）の提供を受けること。
- ・生体試料の提供者については、統計学および疫学的知見に基づき、性別、年齢、喫煙の有無等の各条件を考慮すること。なお、試料提供者の匿名性に配慮すること。

（2）高速高精度な細胞遺伝学的解析手法の開発

- ・個々の生体試料における染色体レベルの指標を性別や年齢、喫煙、医療被ばく等の関係性において把握することで、日本人の標準的な状況を把握すること。
- ・解析する染色体レベルの指標は、二動原体等とし、ギムザ染色法等の適切な方法を用いて解析すること。
- ・染色体異常頻度の自動測定に必要となる画像解析を行うプログラムを開発すること。

- ・解析手法は、国際標準に準拠し大量の試料分析も可能とする高速高精度なものであること。

(3) 開発した手法の普及、結果の情報発信等

- ・開発した手法については、マニュアル化等を行い、技術的支援に向けた基盤を構築すること。
- ・研究成果については、住民の健康管理方針に関わるものであり、本事業専用のホームページ等を開設し積極的に情報発信すること。その際、一般市民にも細胞遺伝学的評価の意義が理解されるように工夫すること。

(4) 実施報告書の作成

事業内容に関する調査研究結果を踏まえ、報告書を作成する。報告書には、調査内容や成果についての要約を添付すること。なお、報告内容は、調査・検討結果について、体系的に整理・分析し、図表・イメージ図等を用いて分かりやすいものとするよう努めること。

(5) その他

本事業は、環境省総合環境政策局環境保健部放射線健康管理担当参事官室の指示に基づき、国内主要関係機関・組織との連携や専門家同士の意見交換を行うとともに、必要に応じ、国際的な機関と連携し、適宜改善しながら事業を進めること。また、手法の開発については国際的な学会等による指導を受けつつ進めていくことが望まれる。

4. 事業実施期間

委託契約締結日から平成25年3月29日まで

5. 成果物（電子媒体（CD-R又はDVD-R））

電子媒体：報告書の電子データを収納した電子媒体 8セット


提出場所 環境省総合環境政策局環境保健部放射線健康管理担当参事官室

※以下については、委員会に不要な情報につき、事務局の判断で略す

平成24年度原子力災害影響調査等事業
(低線量被ばくによる生体影響に関する細胞遺伝学的評価手法の開発)
に係る提案書

提案書作成責任者

独立行政法人 放射線医学総合研究所 福島復興支援本部 被災者健康管理・調査プロジェクト準備室 原田良信

電話番号：043-206-4616、FAX 番号：043-206-3263、メールアドレス：

はじめに

本書は、平成24年度原子力災害影響調査等事業（低線量被ばくによる生体影響に関する細胞遺伝学的評価手法の開発）に関する企画書作成のための仕様書に基づき、その実施方法等に関する提案を行うものである。本調査の実施に当たっては、同仕様書を遵守し、本提案書をその実施計画書の一部と位置づけて行うものとする。

なお、本書の提出にあたり、暴力団排除に関する誓約事項に誓約する。

1. 業務の基本方針

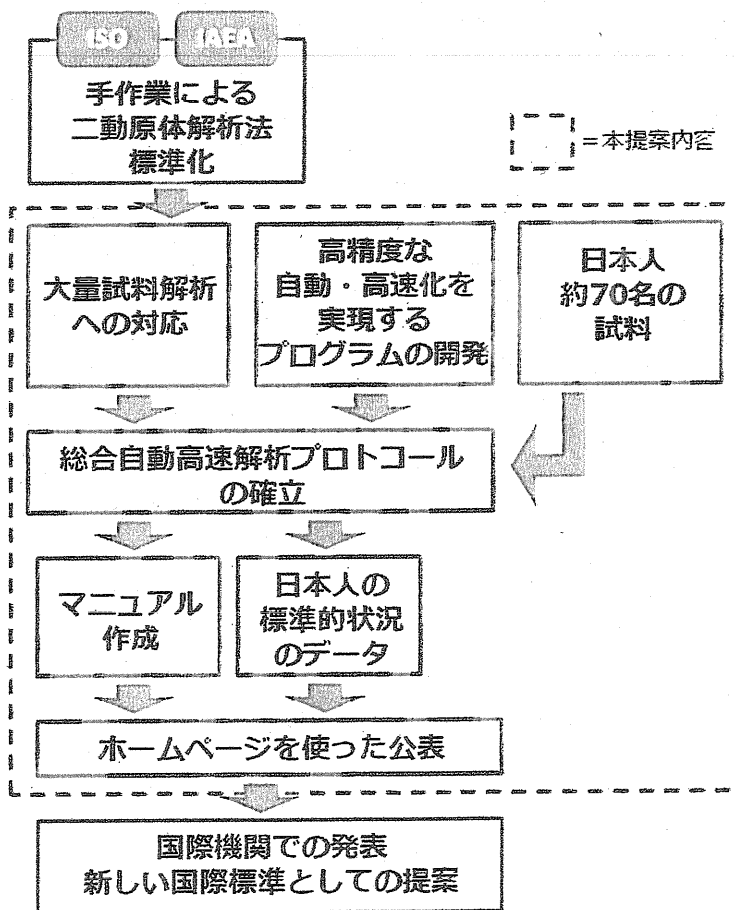
東京電力（株）福島第一原子力発電所の事故から1年8ヶ月以上が経過したが、福島県を中心に放射線の健康への影響を心配する一般住民は少なくない。福島県は、この事故から約4ヶ月間の外部被ばく線量を一般住民の行動調査等から推定しているが、100ミリシーベルトを超えるような大きな被ばく例の報告は無く、健康への直接的な影響はないものと推定されている。しかしながら、放射線影響の有無を生体試料を用いて直接調べた調査は、現時点ではほとんど無い。

ヒト細胞の染色体は、強い放射線を受けると異常な染色体へと変化するが、二動原体染色体などの異常な染色体の発生頻度は、放射線の生体影響を反映する指標として、古くから研究されてきている。この染色体を用いた放射線の生体影響調査は、一般住民にも適用可能であると思われるが、実際に調査を行う場合は、大規模かつ長期的な調査になることが想定される。そのため、複数の施設での解析や長期のフォローアップ、別の調査との比較などが必要になることから、世界的に統一化された手法で実施されることが望ましい。染色体の解析手法については、国際標準化機構 ISO のスタンダード 19238（2004年版）および国際原子力機関 IAEA のマニュアル（2001年版、2011年改訂版）において、ギムザ染色による二動原体の頻度観察の方法が標準化されたが、自動化・高速化に関する手法は確立されていない。

染色体異常の頻度の観察は、従来、プレパラート上に散在する染色体を人が顕微鏡でひとつひとつ観察していくことによって行われてきたが、近年、顕微鏡とコンピュータを組み合わせた染色体画像解析システムが開発され、染色体像の検出や二動原体染色体の判定を自動化・高速化することが可能となってきている。現時点では、誤って判定する確率が無視できないほど高いものの、上記で述べたような大規模な調査を想定した場合、この自動化・高速化されたシステムの有用性は極めて高い。

そこで本事業では、将来一般住民を対象とした大規模な染色体調査が実施されることを想定し、現在の国際標準である ISO の基準に則りつつ、試料の取得から結果の判定に至るまでの作業工程を確定する。また、比較的低線量の放射線被ばくを念頭に、自動化・高速化された染色体解析システムの精度を高めるためのプログラム開発を行い、これを上記の作業工程に組み込むことにより、総合自動高速解析プロトコルを確立し、マニュアル化する。さらに、この総合自動高速解析プロトコルを用いて原発事故の影響をほとんど受けていないと考えられる日本人約 70 名を調査し、日本人の標準的な状況（異常染色体の頻度）を調査する。これにより、各年齢層での一般的なバックグラウンドの値や正常な範囲のばらつきを定量的に求めることができ、被災した一般住民における生体影響の有無を判断する科学的根拠となる。

本事業は、染色体解析の専門家のみならず放射線被ばくやリスクコミュニケーションなどの専門家が参加した委員会の下で、事業を推進することとする。また、本事業によって開発された手法については、事業終了時頃に予定されている国際的な会議等において発表し、ISO の基準に準拠しつつ自動・高速化した染色体解析手法として ISO 専門家委員会において提案する。



(※) A4版2枚以内とする。

2. 業務の実施方法

2. 1 試料の用意

事項名	日本人の染色体の標準的状況を調査するための血液試料の収集
-----	------------------------------

検討が必要な事項：

- ① 専門家との意見交換および実施方針の決定
- ② 日本人の染色体の標準的状況を調査するための、試料収集方法と試料提供者の選定方法
- ③ 研究倫理上の問題の有無に関する確認と、試料提供者の匿名性の確保

検討に必要な手順、資料等：

① 本事業は、細胞遺伝学的評価手法の開発を目的としているが、その背景には東京電力（株）福島第一原子力発電所事故の影響があり、また多くの市民が不安を感じている状況がある。よってこれらを踏まえ、放射線医学総合研究所の内外から染色体解析の専門家のみならず、放射線被ばくやリスクコミュニケーションなどの分野からも専門家を集めて委員会を作り、様々な見地からの意見を求め、その実施方針の下に事業を行う。

② 試料提供者は、原発事故の影響がほとんど無いと考えられる東京都内またはその以西に在住する一般市民70名程度を対象とする。

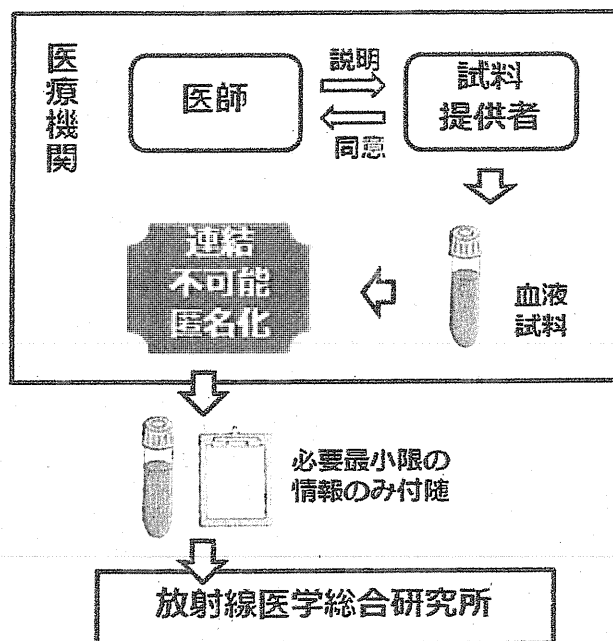
医療機関において、本事業に参加を希望する市民を募集する。募集するのは、まず第1群として、10歳代、20歳代、30歳代、40歳代、50歳代、60歳代の男女各4名で、喫煙歴、抗がん剤等の薬物投与歴、X線CTによる放射線診断歴など、染色体異常に影響を及ぼすと考えられる事項が無い者である（合計48名）。喫煙は広く一般的な習慣であり、染色体異常に影響を与えると考えられていることから、第2群として20歳代、30歳代、40歳代の男女各4名で、日常的に喫煙しているが、染色体異常に影響を及ぼすと考えられるその他の事項が無い者を募集する（合計24名）。なお、事業期間が比較的短いことに鑑み、状況に応じて年代毎の人数や男女比が若干増減する可能性がある。また、10歳代と20歳代については統合し、20歳代前半と20歳代後半に分けることも検討する。

当該医療機関において試料提供者のインフォームドコンセントを得た後、医師の問診により、喫煙歴および染色体異常に影響を及ぼすと考えられる事項の有無を確認し、採血を行う。

得られた血液試料は、当該医療機関において約4℃で保管することとし、原則として48時間以内に放射線医学総合研究所に冷蔵輸送する。試料の到着後は、速やかに染色体解析に必要な処理を行い、保管する。

③ 試料を収集する医療機関が持つ倫理審査委員会において、本事業の内容や方法を審査し、研究倫理上の問題がないことを確認し、承認する。血液試料は医療機関から放射線医学総合研究所

に渡される段階で連結不可能匿名化を行う。これにより、血液試料には、年齢、性別、喫煙歴等の必要最小限の情報のみが付されることになり、放射線医学総合研究所においては試料提供者の匿名性は完全に確保される。なお、残余試料については、本事業終了後速やかに廃棄するものとする。



2. 2 高速高精度な細胞遺伝学的解析手法の開発

事項名 総合自動高速解析プロトコールの開発と標準的日本人の調査

検討が必要な事項：

- ① 大規模な染色体調査を想定し、国際基準に則った解析手法の確立
- ② 自動化・高速化に必要なプログラムの開発
- ③ 標準的日本人における異常染色体頻度の調査

検討に必要な手順、資料等：

① ISO 等によって、ギムザ染色による二動原体の頻度観察の方法は標準化されている。しかしながら、これは人が直接観察する方法であり、自動化・高速化されたものではない。また、大量の試料処理を想定した場合、場合によっては受け入れ施設のキャパシティを超える試料が集まる場合も考えられ、試料を一時的に保管するなど、特別な操作が必要になることがある。そこで本事業では、ISO 基準に則った解析手法に、自動化・高速化されたシステムを追加し、総合自動高速解析プロトコールとして、確実に染色体異常を検出することを確認する。また試料輸送に最大 48 時間かかる場合を想定し、血液の抗凝固剤濃度や温度の条件等を検討する。さらに、これらによって確立された染色体解析手法について、本事業で得られた様々なノウハウや実際に用いた試薬の型番等を付加し、マニュアル化する。

② 現在被ばく事故における線量評価やその長期影響の調査などについて染色体解析を行っている世界の主要な研究機関では、高速自動メタフェーズ検出機能付き顕微鏡画像解析システムが採用されており、このシステムが事実上の世界標準となっている。このシステムには、二動原体染色体判定機能も付属しているが、正しく判定する率が 90%以下であり、また異常染色体の頻度を過小評価する傾向があるなど、より高精度なプログラムの開発が必要である。よって本事業では、比較的低線量の被ばくを想定し、様々なパラメーターの最適化などを行い、自動化・高速化に必要なプログラムを開発する。このプログラムを搭載したシステムを、上記の総合自動高速解析プロトコールに組み込み、大規模な染色体調査にも対応した手法を確立する。

③ あるひとりの一般住民について、染色体異常の頻度が判明したとしても、その頻度が比較的高いのか、それとも平均的なのかについては、標準的な日本人の状況が判っていなければ判断することができない。上記①と②で確立された総合自動高速解析プロトコールが普及するためには、標準的な日本人の状況をこの手法によって調査し、プロトコールとセットで提供しなければ意味が無い。よって、本事業で確立した手法を用いて、前項「2. 1 試料の用意」で収集された全ての試料について、解析を実施する。

一方、本事業で収集されたヒト試料は、前述の目的のために収集されるものであるが、各年齢層か

ら網羅的に収集すると共に、喫煙者と非喫煙者を分けるなど、非常に貴重な試料である。そこで、本事業では、これらの試料について、従来法、すなわち研究者・技術者が画像データを確認し、染色体異常の頻度を算出する。これは、現在の標準的日本人の状況を調査した貴重なデータであり、これを公表することにより、今後様々な染色体研究等に寄与するものと期待される。なお、従来法による調査は非常に多くの時間と労働力を必要とするため、調査する試料の数は事業期間内に実施可能な範囲内とする。

2. 3 開発した手法の普及、結果の情報発信等

事項名 開発した手法のマニュアル化と成果の発信

検討が必要な事項：

- ① 開発した解析手法のマニュアル化
- ② ホームページを用いた研究成果の発信方法

検討に必要な手順、資料等：

① 本事業の主な研究目的は、ISO 標準に則った染色体解析法（ギムザ染色による二動原体染色体分析）を基本とし、高精度な自動化、高速化を実現すると共に、開発された総合自動高速解析プロトコールを普及させるための基盤を作ることである。その為には、一定の基礎知識を持った技術者・研究者であれば直ちに実行可能になるための判りやすいマニュアルが必要である。またこのマニュアルは、単に技術的な要点を記載するのみではなく、試料の収集から被験者への説明方法までを網羅した、総合的なマニュアルであるべきである。

本提案では、総合自動高速解析プロトコールのマニュアルとして、冊子体を作成する。記載する内容の概略は以下を予定している。

1) 試料の採取と輸送・保管、2) 試料の調整と保管、3) 染色体解析法、4) データ解析、5) 被験者への説明、6) 継続的な検査、7) その他

マニュアル作成にあたっては、平易な文章を用いると共に、試薬などの材料やその調整方法等を可能な限り写真付きで掲載することにより、直ちに活用できるものとする。

② 上記のマニュアルは、採血から輸送までを担当する医療関係従事者等と、染色体解析を実施する専門家向けのものであるが、本事業の最終目的は福島県をはじめとする一般市民の安全・安心のためのものであり、わかりやすい説明と情報提供が重要である。放射線医学総合研究所は、長年にわたり放射線の安全と人体影響について研究を行ってきた研究機関であり、また染色体解析についても他機関とは比較にならないほどの知見や情報、実践、またそれらを判りやすく説明する人材を有している。

本提案では、事業に特化した専用のホームページを開設する。一般市民向けとして各ページに掲載する内容の概要は以下の通りである。

1) 染色体とは、2) 染色体と放射線被ばくの関係、染色体を検査する意義、3) 染色体検査の手法、4) 現在までに判明している結果、5) 染色体検査法の活用、6) 染色体検査 Q&A

なお、本ホームページに一部専門家向けページ（登録制）を設け、上記マニュアルの電子版を掲載するとともに、環境省との協議を経て同マニュアルのダウンロードも検討する。

2. 4 実施報告書の作成	
事項名	実施報告書の内容
<p>検討が必要な事項：</p> <p>①実施報告書における記載内容</p> <p>検討に必要な手順、資料等：</p> <p>①実施報告書には以下の内容を記載する。なお、研究成果の進展により、掲載順序の変更や項目の統合や分割等を行う場合がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) はじめに（本業務の意義等） 2) 委員会の設置と活動状況 3) 業務体制と実施者 4) 研究内容と成果 <ol style="list-style-type: none"> 4-1 試料提供者の選定と試料の収集 4-2 大量の試料解析に対応する作業工程の確定 4-3 自動化・高速化に必要なプログラムの開発 4-5 総合自動高速解析プロトコルの確定 4-4 開発された解析手法による標準的日本人の染色体の状況 4-5 従来法による標準的日本人の染色体の状況 5) マニュアルの作成 6) ホームページを用いた情報発信 7) 開発された解析手法の運用と今後の課題に関する考察 8) 謝辞 	

2. 2 追加的業務の提案

本事業の事業期間内に行うものではないが、本事業による成果を発展させ、さらなる住民の安全と安心につながる成果へと結びつく研究事業として、以下を提案する。

(1) 技術的支援

本事業における染色体解析技術は、放射線医学総合研究所が中心となって、今後も改良が加えられていくものであり、本染色体解析総合マニュアルは、委託期間終了後も逐次改訂し、公表していく予定である。また東京電力（株）福島第一原子力発電所事故に関連して大規模な調査が行われる際には、放射線医学総合研究所はその機関に対して技術的指導をおこなうものとする。

(2) 染色体異常頻度に影響を与える要因調査

本提案では時間的制約上調査を実施できないが、抗がん剤などの投薬、CTなどの医療上の放射線検査や職業被ばくは染色体異常の頻度に影響している可能性が高い。よって、影響を与える要因を抽出し、要因毎にその影響の度合いを調査する。これにより、年齢や喫煙以外の影響についてもデータを取得し、今後想定される住民の調査に備える。

(3) 転座染色体の解析法の開発

転座染色体は染色体異常のひとつであり、二動原体解析と同様に放射線被ばくの有無を検出する指標として有用である。しかしながら、その解析方法を確立するには様々な研究を推進する必要があり、ISO委員会でも今後の課題として議論されているところである。放射線被ばくの生体影響指標として、転座染色体の解析法を開発する。

(4) 放射線ハイバックランド地域との比較調査

世界には日本の平均の10倍以上の自然放射線を被ばく（外部被ばく）する地域（放射線ハイバックランド地域）があり、それらの地域にも住民が居住している。これまでの調査により、健康への影響は確認されていないものの、場合によってはこれら住民の染色体異常の頻度が上昇していることが知られている。原発事故の影響により、年間数ミリシーベルトを被ばくするケースも想定されており、生体への影響をより詳細に把握するため、これらの住民と放射線ハイバックランド地域の住民とを比較する調査研究を実施する。

(※) 各提案ごとにA4版1枚以内とする。

3. 業務の実施計画

作業進行予定表

時 期	内 容
平成24年12月	第1回検討会の開催、血液試料の受け入れ準備（試薬等調達、受け取りまでに24時間以上かかる場合の最適な採血・保管条件の決定、医療機関との連絡方法の確認）、放射線医学総合研究所が所有する既存の実験材料を用いた自動化・高速化に適したパラメータの取得開始等
平成25年1月	試料受け入れ開始（採血、輸送、受け取り、培養、標本作製）試料の情報整理、自動化・高速化に適したパラメータの最適化とプログラムへの反映、マニュアルの原稿作成開始等
平成25年2月 前半	染色体解析（二動原体分析、二動原体判定細胞のダブルチェック）、プログラムの修正、従来法による染色体解析の開始、マニュアル原稿修正、ホームページコンテンツの編集等
平成25年2月 後半	データ解析（バックグラウンド値、個体差・性差・年齢差、喫煙歴の影響）、従来法による染色体解析、総合自動高速解析プロトコルの編集、マニュアルの編集、ホームページコンテンツの確定等
平成25年3月	第2回検討会、総合自動高速解析プロトコルの確定、従来法による染色体解析、マニュアルの校了と印刷、報告書提出等 海外での発表※ 1) WHO BioDoseNet 会議・EPR BioDose 2013学会（3月28日頃、数藤らが出席）の招待講演で事業を紹介 2) ISO委員会（3月28日～4月2日頃、数藤らが出席）の自動化標準化検討部会で日本から提案 ※海外発表は主催者側の事前の承認を前提とする。

(※) A4版1枚以内とする。

4. 業務の実施体制

4. 1 執行体制、役割分担等

本業務を遂行するにあたり、以下のような執行体制を組む。5名の人員の内、4名は放射線生物学を熟知した研究者であり、博士号取得者である。原田はゲノムプロジェクトの遂行や大型委託事業のマネジメントを行った実績から、事業全体を統括すると共に、生体試料の取得等に関与する。数藤、穂山は染色体解析の専門家として、プログラム開発やプロトコルの立案など、本事業のコアとなる業務を担当する。特に数藤は、染色体解析に関して日本を代表する立場にあり、極めて高い見地から様々な開発にあたる。斎藤はライフサイエンス分野でデータベース等を開発してきた経験から、試料の管理や技術のマニュアル化を担当する。米原はISO国内対策委員会の委員長であると共に放射線安全の規制等については国内外で活躍する我が国でも屈指の研究者であり、国際的な視点から必要な助言・指導を行い、効果的な技術開発と普及を担う。

具体的な氏名、役職、役割分担は以下のとおり。

氏名	所属・役職	役割分担
原田 良信 (主たる担当者)	放射線医学総合研究所 福島復興支援本部 被災者健康管理・調査プロジェクト準備室 室長	<ul style="list-style-type: none"> ・事業マネジメント ・委員会開催 ・医療機関との調整、生体試料の取得管理 ・派遣職員勤務管理 ・情報発信
数藤 由美子	放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター 被ばく線量評価部生物線量評価室 室長	<ul style="list-style-type: none"> ・染色体解析手法開発 ・自動化プログラム開発 ・データ解析 ・マニュアル記述 ・派遣職員指導 ・国際会議発表
穂山 美穂	放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター緊急被ばく医療研究プログラム 准技術員	<ul style="list-style-type: none"> ・染色体解析手法開発 ・自動化プログラム開発 ・データ解析 ・マニュアル記述 ・派遣職員指導
斎藤 俊行	放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター融合治療診断研究プログラム 主任研究員	<ul style="list-style-type: none"> ・生体試料収集、調整 ・自動化プログラム開発 ・マニュアル制作管理 ・ホームページ制作管理
米原 英典	放射線医学総合研究所 放射線防護研究センター規制科学研究プログラム プログラムリーダー	<ul style="list-style-type: none"> ・福島における被ばく状況の情報収集 ・ISO国内対策委員会との調整 ・リスクコミュニケーション研究に基づく住民説明手法の開発

4. 2 従事者の実績、能力、資格等

(1) 本業務に従事する主たる担当者

氏名	原田良信	生年月日	██████████
所属・役職	放射線医学総合研究所 福島復興支援本部 被災者健康管理・調査プロジェクト準備室 室長	経験年数（うち本業務の類似業務従事年数）	14年（14年）
専門分野	放射線生物学、分子生物学、実験動物学		
所有資格	なし		
経歴（職歴／学位）	██████████ 名古屋大学大学院農学研究科博士課程後期課程修了（農学博士） ██████████ 放射線医学総合研究所 遺伝研究部 研究員 ██████████ 放射線医学総合研究所 遺伝研究部 主任研究員 ██████████ 科学技術庁 原子力関係在外研究員 ██████████ 放射線医学総合研究所 放射線感受性遺伝子プロジェクト グループリーダー ██████████ 科学技術振興機構 研究開発戦略センター(CRDS) 臨床医学グループ シニアフェロー ██████████ 放射線医学総合研究所 福島復興支援本部 被災者健康管理・調査プロジェクト準備室 室長		
所属学会	日本放射線影響学会、日本実験動物学会、日本癌学会		
類似業務の実績			
業務名	業務内容	履行期間	
放射線感受性遺伝子プロジェクト他	放射線医学総合研究所入所以来、放射線生物学をベースとした研究開発に取り組んできた。特に左記の放射線感受性遺伝子プロジェクトでは、放射線被ばくによる生体影響について、遺伝的多型性の影響を観察するため、ヒト生体試料（血液）の取得とその管理に取り組むと共に、様々な細胞を使い、放射線が細胞の生存に及ぼす影響を解析した。また、経験年数にはカウントしていないが、大型研究の研究マネジメントについても3年以上経験しており、大型の委託業務の遂行に必要な能力を併せ持っている。 【別添資料1参照】	研究： 1990年 4月～2000年3月 2001年 4月～2005年4月 2012年 5月～ 研究マネジメント： 2005年 5月～2008年8月	
主な手持ち業務の状況（平成24年11月27日現在 0件）			
業務名	業務内容	履行期間	
		年 月～ 年 月	

(※) 手持ち業務の欄は契約金額が500万円以上のものを対象とし、業務内容の欄は概要を記入する。

(2) 主たる担当者以外であって本業務に従事する者

氏名	業務分担に関連する従事実績や能力等	類似事業 従事年数
数藤 由美子	<p>東京大学理学部卒業、同大学院理学系研究科修了、博士（理学）。日本人類遺伝学会認定 臨床細胞遺伝学認定士、同指導士。細胞遺伝学・人類遺伝学を専門とし、東京大学理学部助手、東京女子医科大学医学部助手などを経て、2010年4月より現職。ヒトの染色体およびゲノムの多様性・疾患・環境変異原（特に放射線）の影響に関して細胞遺伝学的研究およびゲノム解析を行ってきた。2010年度以降、国際的な委員会の委員（ISO委員、IABERD委員）、WHO BioDoseNet会員などを務め、また日本の被ばく医療における生物線量評価を担う染色体ネットワーク会議の委員長として、本事業の関連分野において<u>日本を代表する立場にある</u>。所属研究室ではIAEA-CCおよびCRPの指導ラボ・日本人類遺伝学会 臨床細胞遺伝学認定士制度研修施設（2010年4月1日承認）として国内外の研究者・検査技師を指導している。</p> <p>【別添資料2参照】</p>	23年
穠山 美穂	<p>人類細胞遺伝学分野のエキスパートとして、<u>長年にわたり染色体解析分野の研究・業務に携わっている</u>。臨床検査技師の資格を有すると共に（1997年4月取得）、日本人類遺伝学会認定の臨床細胞遺伝学認定士（2003年4月～）である。臨床検査会社在职時の4年間には、月間300名程度の染色体解析を実施した実績を持つ。放射線医学総合研究所に移籍後は、緊急被ばく医療研究センターに所属し、主に染色体解析研究の一員として研究および被ばく医療受け入れ患者の検査業務を行っている。</p> <p>【別添資料3参照】</p>	13年

齋藤 俊行	<p>医学博士。ヒトDNA除去修復欠損遺伝病および電離放射線感受性遺伝病ataxia telangiectasia原因遺伝子に関する研究、高精度大規模遺伝子発現解析、および新規メチル化解析の技術開発を行うと共に、がん幹細胞の「stemness」研究および疾患の末梢血バイオマーカー研究に従事している。並行して転写制御ネットワークの数理解析研究を行いながら、遺伝子多型データベース(http://dbprop.nirs.go.jp/)、発現制御ネットワークデータベース(http://debe-db.nirs.go.jp/)の開発者などを務め、インフォマティクス研究にも従事。【別添資料4参照】</p>	15年
米原 英典	<p>医学博士。滋賀医科大学医学部放射線基礎医学講座助手を皮切りに、放射線医学総合研究所環境衛生研究部主任研究官として、放射線影響研究に従事する。また平成13年には、文部科学省科学技術・学術政策局原子力安全課の放射線安全企画官として、放射線安全基準策定に関する業務に従事した。平成15年からは、放射線医学総合研究所において、ラドン影響研究や規制科学研究に従事し、現在は規制科学研究プログラムリーダーである。その他、日本原子力学会 保健物理・環境科学部会長（平成20年度・平成21年度）、原子力安全委員会原子炉安全専門審査会審査委員（平成17年～平成23年度）、放射線審議会専門委員（平成21年度～平成23年度）などを歴任する。</p> <p>国際標準化機構（ISO）における標準化に関する課題は、技術委員会 TC（Technical committee）で検討されるが、原子力と放射線防護に関する技術委員会はTC85である。そのTC85の下にSC2（放射線防護）が設置されているが、現在その国内対策委員会の委員長として、活動の統括を担うとともに、SC2の下に設置された諮問委員会や、WG14（空気管理とモニタリング）も担当し、ISOの当該分野における日本の代表として、日本における方法が国際的な標準との整合が取れるように取り組んでいる。</p> <p>【別添資料5参照】</p>	27年

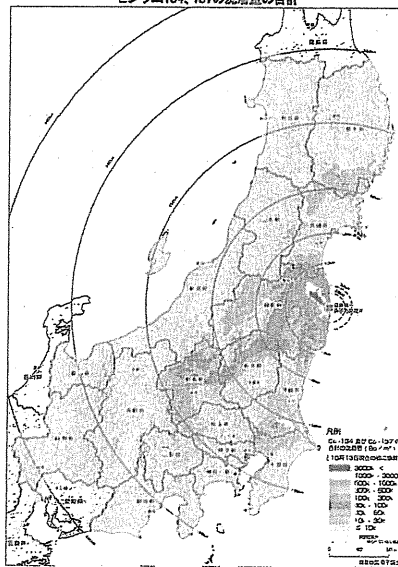
※以下については、委員会には不要な情報であり、略す（事務局）

第1回「低線量被ばくによる生体影響に関する細胞遺伝学的評価手法の開発」
に関する検討委員会

2. 環境省委託事業「低線量被ばくによる生体影響に関する細胞遺伝学的評価手法の開発」の事業概要
(資料-2、資料-3、資料-4)

福島原発事故による汚染

文部科学省がこれまでに測定してきた福島(2011年)及び岩手県、静岡県、長野県、山梨県、岐阜県、及び富山県内の地表面へのセシウム134、137の沈着量の合計



平成23年9月29日
文部科学省発表

セシウム134,137
の沈着量

凡例
Cs-134及びCs-137の
合計の沈着量 (Bq/m²)
[9月12日現在の値に換算]
3000: <
1000: 3000:
600: 1000:
300: 600:
100: 300:
60: 100:
30: 60:
10: 30:
≤ 10:
資料提供
文部科学省

福島の状況

© 2013 読売新聞社

2012年2月20日(月) 読売新聞(夕刊) 1面

福島県民94%が5ミリシーベルト未満

事故後4か月 推定被曝線量

福島県は20日、東京電力「た。57.8%は、一般の年間被曝線量の目安とされる1ミリシーベルト未満だった。放射線業務従事者を除く県民のうち、20%が超えたのは2人で、3か月を超えて計画的避難区域内に滞在し、放射線業務従事者など放射線業務従事者(除く)を除く調査対象9万4747人のうち94.6%が、事故発生前から4か月の推定被曝線量は5ミリシーベルト未満だった。20歳未満(1693人)については、99.9%が10ミリシーベルト未満に収まり、18歳未満(43万1720人)は、1ミリシーベルト未満の人が1人いた。放射線業務従事者経験者の中には、最大で47.2ミリシーベルトを被曝した人がいた。県は「これまでの疫学調査で、100ミリシーベルト以下で明らか健康への影響は確認されておらず、今回の結果で放射線による健康への影響は考えにくい」としている。

94.6%が
5 mSv以下

57.8%が
1 mSv以下

県民健康管理調査は、1月未だに43万1720人

福島県県民健康管理調査による 外部被ばく線量の推計（当初4ヶ月）

福島県のホームページより

H24.12.5現在

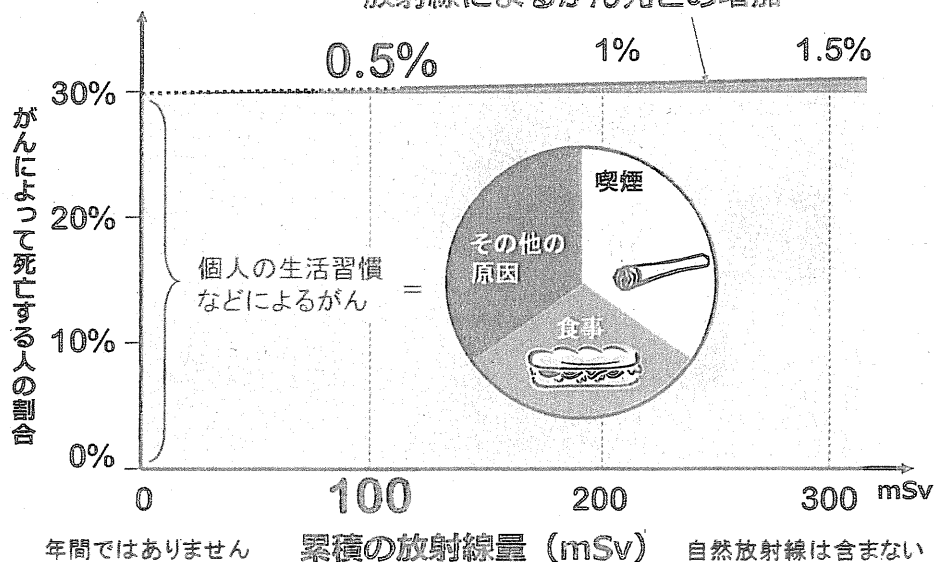
	男性	左の線量別割合(%)	女性	左の線量別割合(%)		
～1未満	102,054	64.6	132,875	67.5	234,929	66.2
～2未満	46,116	29.2	55,622	28.3	101,738	28.7
～3未満	8,234	5.2	7,230	3.7	15,464	4.4
～4未満	673	0.4	449	0.2	1,122	0.3
～5未満	282	0.2	245	0.1	527	0.1
～6未満	200	0.1	193	0.1	393	0.1
～7未満	125	0.1	95	0.0	220	0.1
～8未満	60	0.0	50	0.0	110	0.0
～9未満	40	0.0	36	0.0	76	0.0
～10未満	24	0.0	15	0.0	39	0.0
～11未満	28	0.0	12	0.0	40	0.0
～12未満	17	0.0	12	0.0	29	0.0
～13未満	8	0.0	8	0.0	16	0.0
～14未満	8	0.0	3	0.0	11	0.0
～15未満	6	0.0	4	0.0	10	0.0
15以上～	10	0.0	2	0.0	12	0.0
計	157,885	100.0	196,851	100.0	354,736	100.0

99.7%

※割合(%)は線量別に端数処理を行っている

放射線被ばくの影響

放射線によるがん死亡の増加



年間ではありません

累積の放射線量 (mSv)

自然放射線は含まない

© 放射線医学総合研究所

福島県災害対策本部

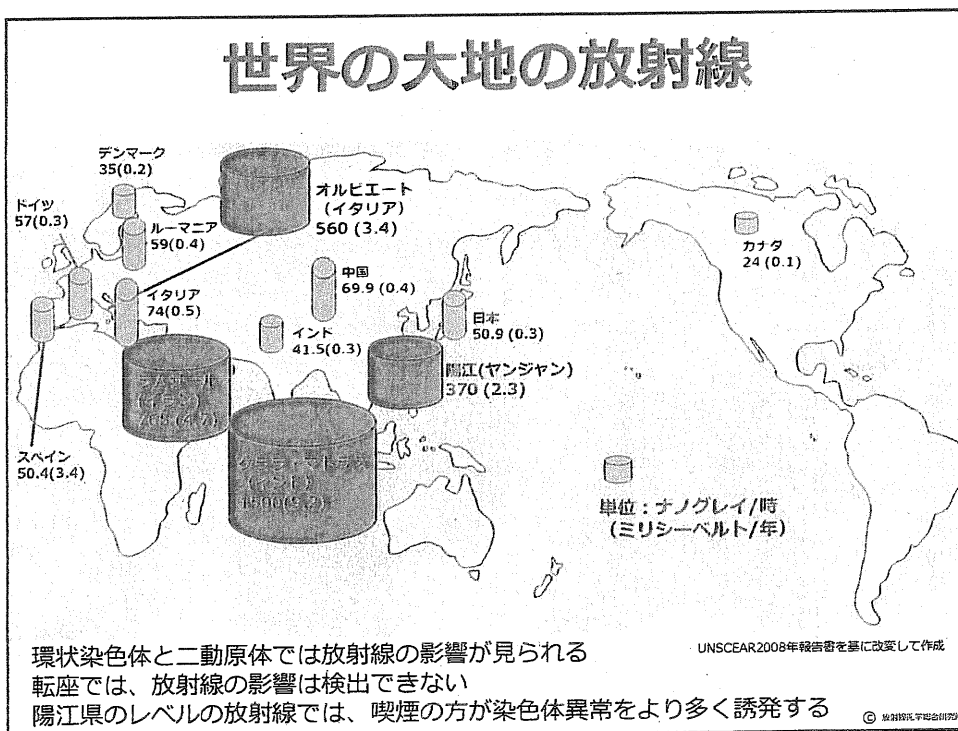
福島県内各地方 環境放射能測定値(暫定値) (第12358報) 平成25年2月13日 11時現在

単位: $\mu\text{Gy/h} \approx \mu\text{Sv/h}$ (マイクログレイ/時間 \approx マイクロシーベルト/時間)

月日	測定時刻	県北地方	県中地方	県南地方	会津地方	南会津地方	相双地方	いわき地方
		東北保健福祉事務所 北側駐車場 (福島市)	郡山合同庁舎 南側駐車場 (郡山市)	白河合同庁舎 駐車場 (白河市)	会津若松合同 庁舎駐車場 (会津若松市)	南会津合同 庁舎駐車場 (南会津町)	南相馬合同 庁舎駐車場 (南相馬市)	いわき合同 庁舎駐車場 (いわき市)
平常値		0.04	0.04-0.06	0.04-0.05	0.04-0.05	0.02-0.04	0.05	0.05-0.06
2月13日 (水)	11:00	0.49	0.49	0.18	0.07	0.06	0.31	0.09
測定装置		可搬型MP	可搬型MP	可搬型MP	可搬型MP	可搬型MP	可搬型MP	固定型MP
福島第一原発からの 方向及び距離		北西 約63km	西 約58km	西南西 約81km	西 約98km	西南西 約115km	北 約24km	南南西 約43km

単純計算すると、年間2.4mSv程度が追加される
(木造家屋に16時間滞在すると仮定)

ただし、個人線量計と大きく異なるデータが出る場合も



事業の背景と目的

- 外部被ばく線量の推定はされているものの、生体試料を用いた調査はほとんど無い
- 今後、住民の帰還事業が進むと思われ、継続的に健康管理をしていく必要がある
- 異常染色体の頻度を調べる事により、被ばくの影響を直接把握することができる可能性がある
- 数百人～数千人規模の調査を想定すると、大量の試料に対応する必要があり、染色体の観察を自動化、高速化する必要がある
- 住民調査の解析が複数の機関で行われる可能性があり、機関毎の差を最小限にしたい
- 過去や今後行われる調査との比較することも重要



ISOの基準に準じた解析方法に、観察を自動化高速化したシステムを追加した『総合自動高速解析プロトコール（仮称）』を開発して、マニュアル化する

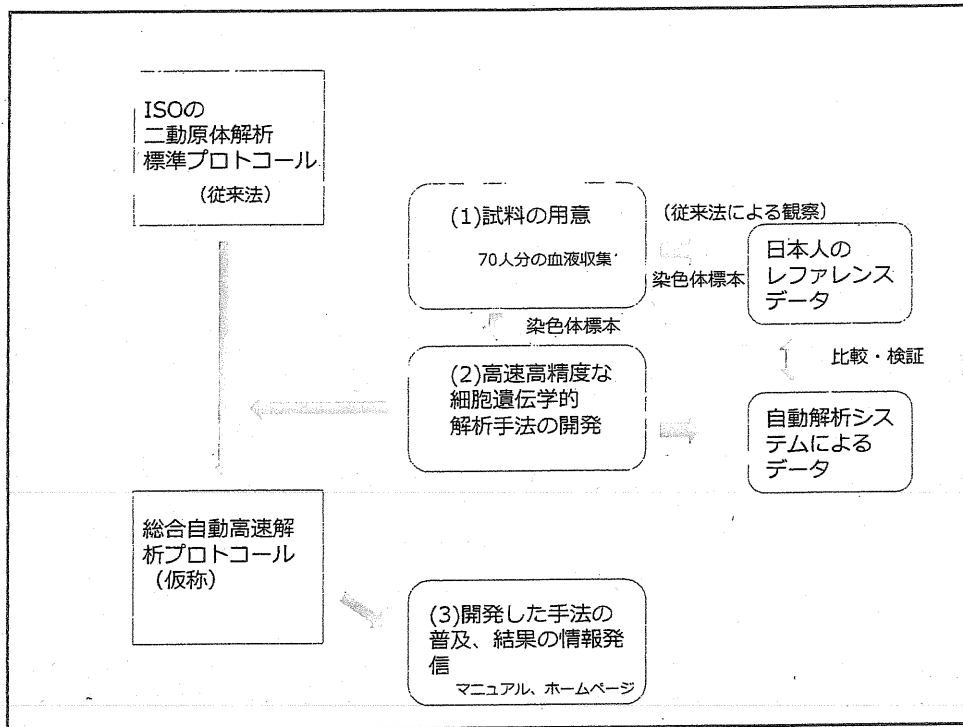
具体的には資料-2（仕様書）の『2. 事業目的』を参照

事業内容・実施方法

資料-2 仕様書参照

- (1) 試料の用意 「4. 日本人における染色体異常に関する疫学調査」
- ・ 日本人健常者70人程度の生体試料（血液試料等）の提供を受けること。
 - ・ 生体試料の提供者については、統計学および疫学的知見に基づき、性別、年齢、喫煙の有無等の各条件を考慮すること。なお、試料提供者の匿名性に配慮すること。
- (2) 高速高精度な細胞遺伝学的解析手法の開発 「3. 染色体解析」
- ・ 個々の生体試料における染色体レベルの指標を性別や年齢、喫煙、医療被ばく等の関係性において把握することで、日本人の標準的な状況を把握すること。
 - ・ 解析する染色体レベルの指標は、二動原体等とし、ギムザ染色法等の適切な方法を用いて解析すること。
 - ・ 染色体異常頻度の自動測定に必要な画像解析を行うプログラムを開発すること。
 - ・ 解析手法は、国際標準に準拠し大量の試料分析も可能とする高速高精度なものであること。
- (3) 開発した手法の普及、結果の情報発信等 「5. 総合自動高速解析プロトコールのマニュアル化」
- ・ 開発した手法については、マニュアル化等を行い、技術的支援に向けた基盤を構築すること。
 - ・ 研究成果については、住民の健康管理方針に関わるものであり、本事業専用のホームページ等を開設し積極的に情報発信すること。その際、一般市民にも細胞遺伝学的評価の意義が理解されるように工夫すること。

実施期間：平成24年12月4日～平成25年3月29日



染色体による線量評価

放射線医学総合研究所
被ばく線量評価部
数藤由美子



線量評価の基礎

被ばくの特殊性

- (1) 低頻度の事象
- (2) 被ばくしたかどうかがわからない
- (3) 症状がでるまでに時間がかかる
- (4) 放射線に対する専門的知識が必要
- (5) 放射性物質や放射線に対する不安
- (6) 放射線による被ばくや汚染の測定が可能
- (7) 滅菌・殺菌、中和ができない

微生物: 殺菌、滅菌、抗体など有効
化学物質: 中和

- (8) 社会的な影響が大きい

急性放射線症候群 (ARS)

被ばく

前駆期
(~48hr)

潜伏期
(0~3週)

発症期
(症状)

回復期
(死亡)

悪心、嘔吐、下痢、発熱、意識障害など

* 線量が高くなるほど発現が早く、重症

骨髄障害 (1Gy~)

消化管障害 (6Gy~)

肺障害 (20Gy~)

循環器障害

中枢神経障害 (20Gy~)

低

線量

高

重篤

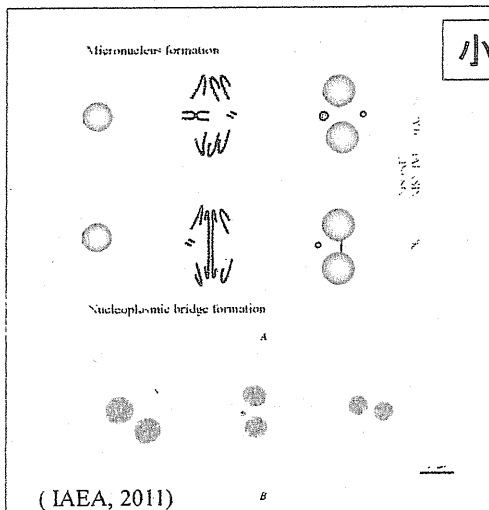
線量評価とは

- 放射線被ばく事故等の被災者（被ばく者）がどれくらいの放射線を浴びたかを推定すること。その目的は、
 - 治療計画の立案と予後の予測
 - 緊急医療措置のための患者の振り分け

【線量推定の方法】

- ◇ 物理学的線量推定（個人線量計、ホールボディカウンタ、環境放射能測定、電子スピン共鳴測定）
 - 測定困難であることが多く、可能であった場合でも他の方法で確認する必要がある。
- ◇ 生物学的線量推定（血算、染色体分析）
- ◇ 臨床症状からの推定（嘔吐、下痢、発熱、皮膚障害、意識障害など）

染色体分析による線量評価



小核法

PCC法

放射線被ばく

休止期 (G0 期) にある
末梢血リンパ球

リンパ球
幼弱化促進剤投与

間期 (G1)

分裂期

合成期

間期 (G2)

このタイミングの
細胞を標本にして
染色体を観察する

二動原体染色体法

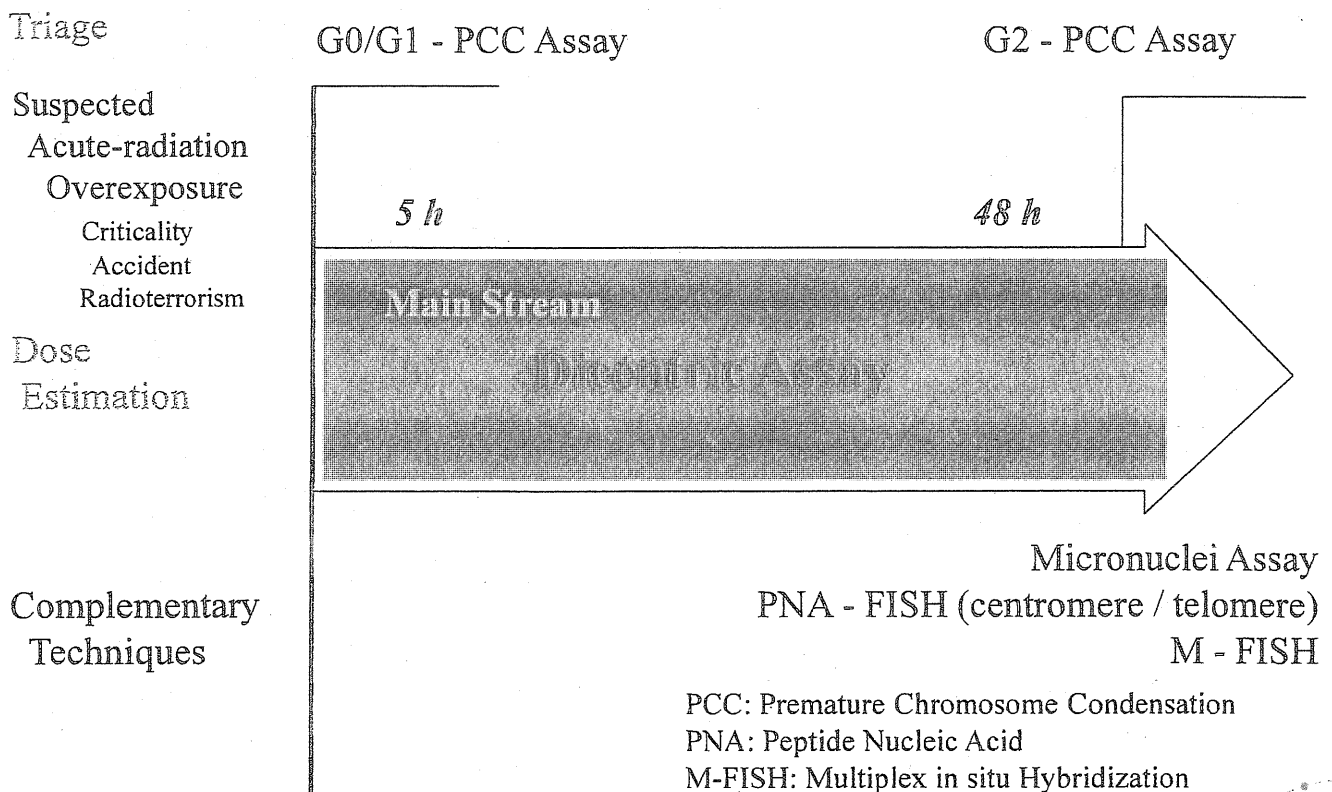
生物線量評価法(バイオドシメトリ)

可能な限り非侵襲的な試料を用い、放射線で誘発された生物学的変化を指標に線量評価(推定)を行う。

- * 二動原体分析 Gold Standard
- * MN分析 不安定
- * FISH分析 安定型異常(転座など)が指標
長期観測・モニタリングが可能
過去の被ばくの調査が可能
- * PCC分析 被ばく直後の調査が可能
高線量被ばくが得意
- * その他 開発中

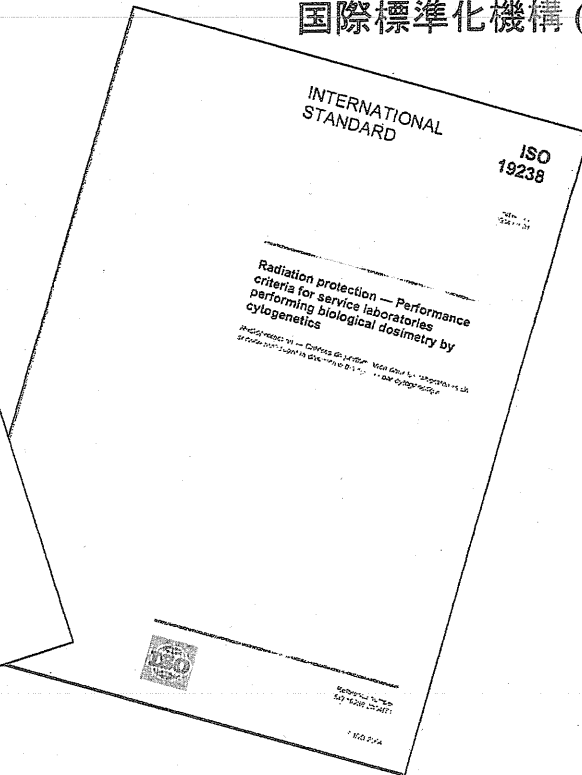
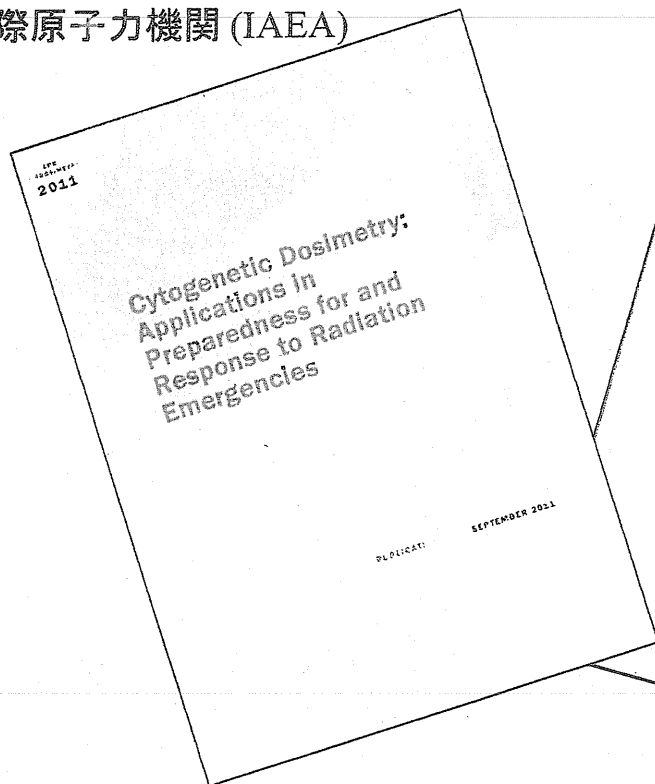


FLOWCHART OF CYTOGENETIC DOSIMETRY



国際原子力機関 (IAEA)

国際標準化機構 (ISO)



染色体分析による線量評価
国際標準プロトコール

ISO 17099 (ドラフト): CBMN法
ISO 17136 (ドラフト): 検量線作成
ISO 19238: 二動原体分析法
ISO 21243: 大事故における二動原体分析に
よるトリアージ



染色体分析による線量評価

二動原体染色体分析

ヒト正常核型

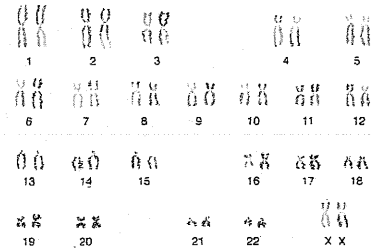
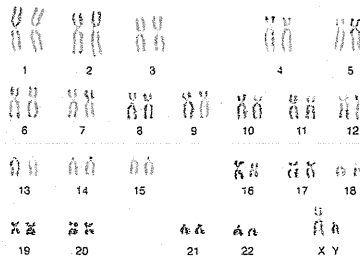
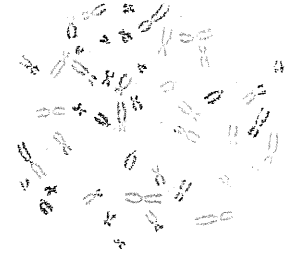
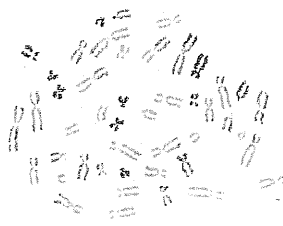
←テロメア

短腕

←動原体

長腕

←テロメア



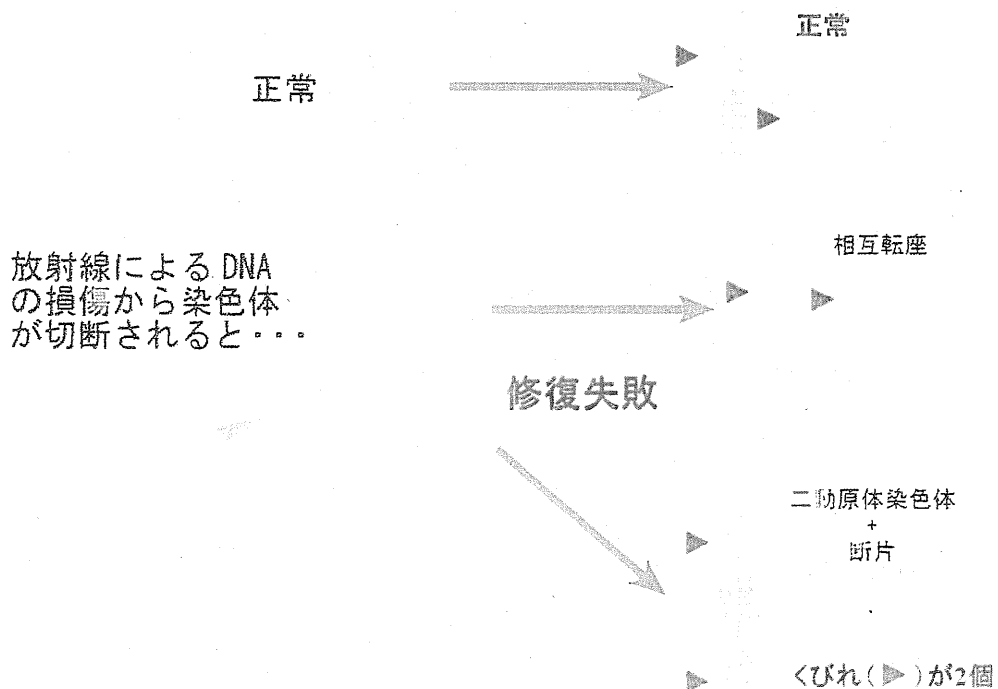
染色体の構造

Normal male
($2N=46, XY$)

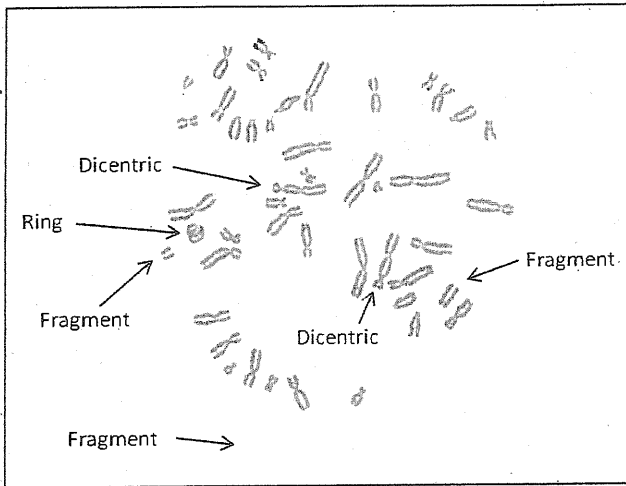
Normal female
($2N=46, XX$)



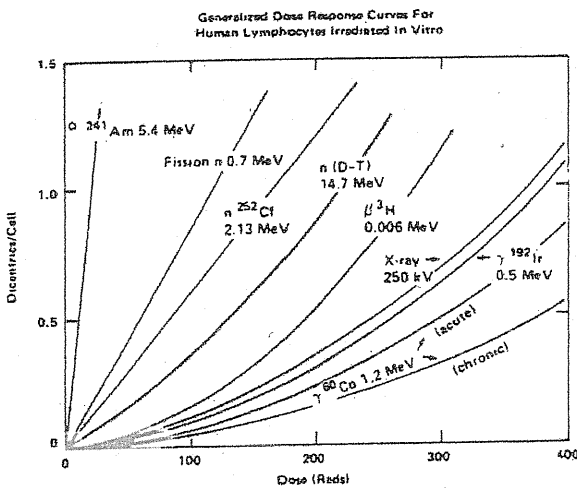
放射線被ばくによる染色体異常の形成



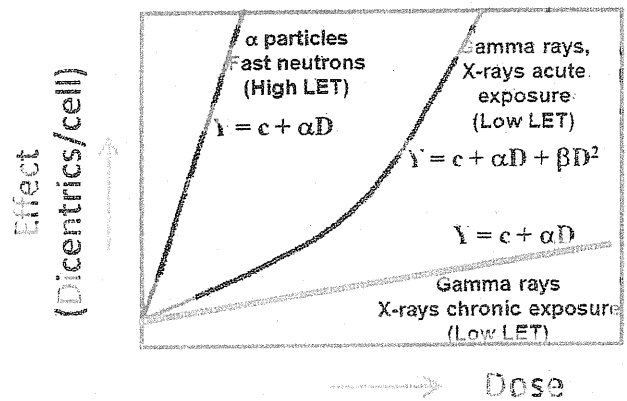
γ線照射リンパ球にみられる染色体異常



5 Gy照射(左)で観察された二動原体染色体、環状染色体、染色体断片。より高線量の照射(右)では、複数のセントロメアをもつ染色体が染色体断片とともに多数観察される。



線質の異なる放射線による二動原体染色体出現頻度 (R. J. Dufraim et al., 1980 より抜粋)



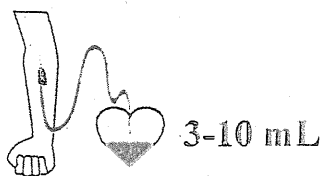
染色体異常の線量効果関係 IAEA-WHO 講義 (http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/eprmedt/Day_2/Day_2-8.pps) を改変

染色体異常の頻度と線量には数理的な関係がある。

→ あらかじめ細胞の in vitro 照射実験で検量線を作製しておけば、被ばく患者や医療被ばく・職業被ばくを受けた人の線量評価ができる。

二動原体染色体分析 (Dicentric Chromosome Analysis, DCA)

ヘパリン採血



リンパ球分離



培養

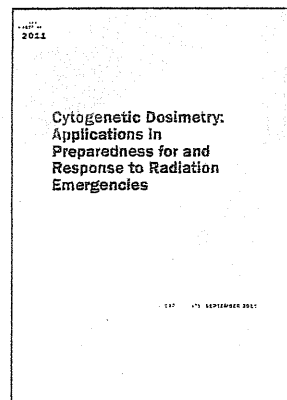


48時間 (第1回目分裂)

細胞の回収・低張液処理・固定



染色体標本作製・ギムザ染色
～顕微鏡画像解析へ



“The NIRS-DCA System”
based on IAEA Manual,
ISO 19238 and ISO 21243



線量評価

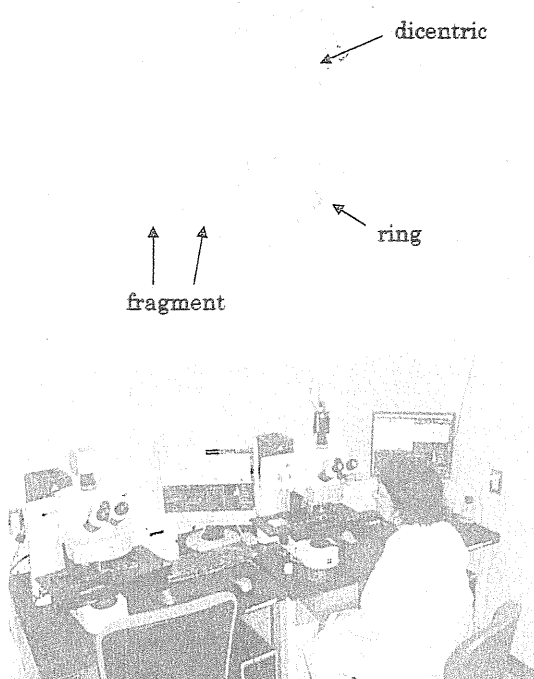
第1段階: 50細胞を判定

→ トリアージ

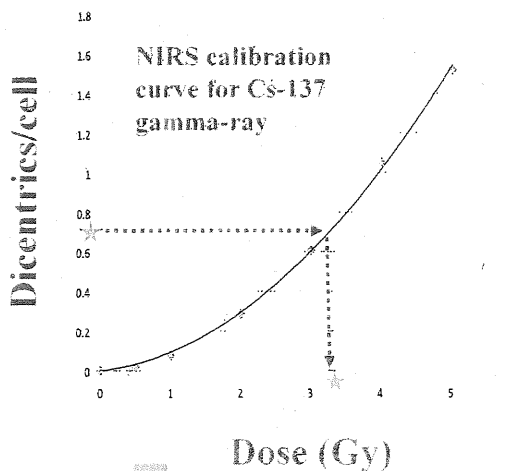
第2段階: 1,000細胞まで または

→ 線量算出

100個の二動原体染色体を数えるまで



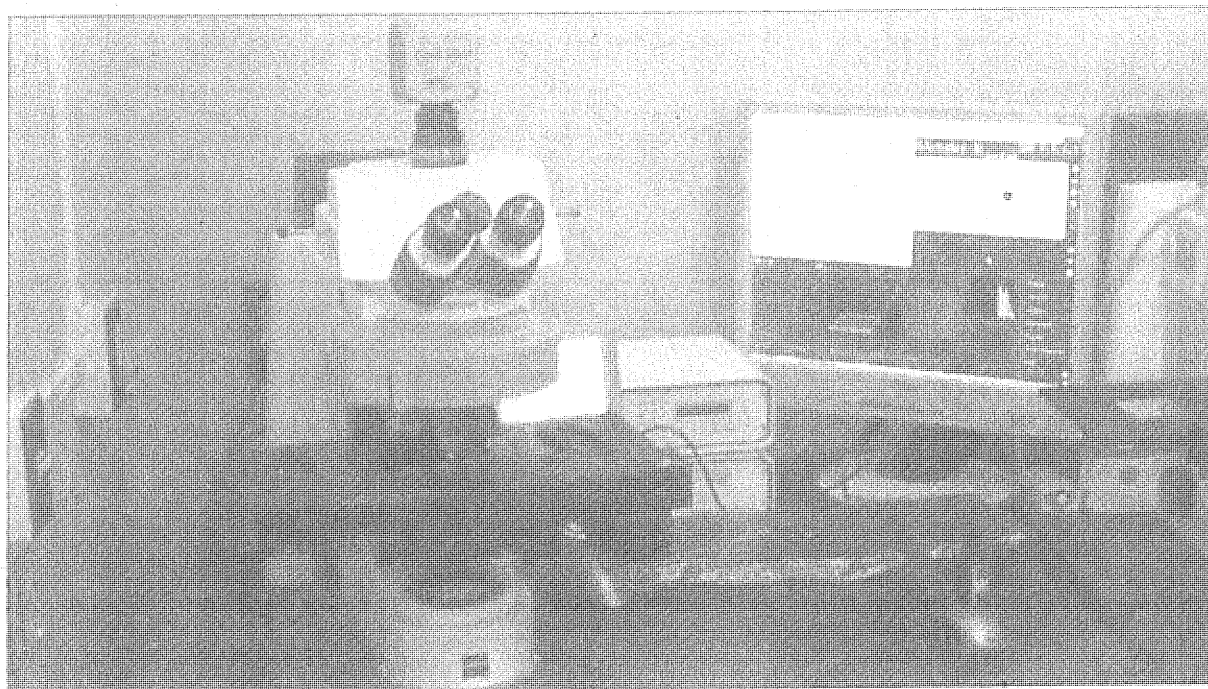
線量効果関係 (検量線)



患者の被ばく線量を評価



画像解析の自動化による高速化



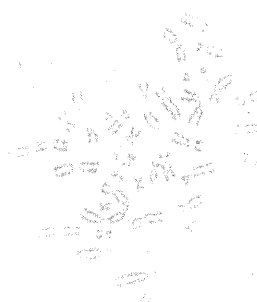
緊急被ばく医療研究センターの自動化された顕微鏡解析システム
(REMPAN e-Newsletter – Issue 3, WHO, 2011 より改変)



染色体像の例



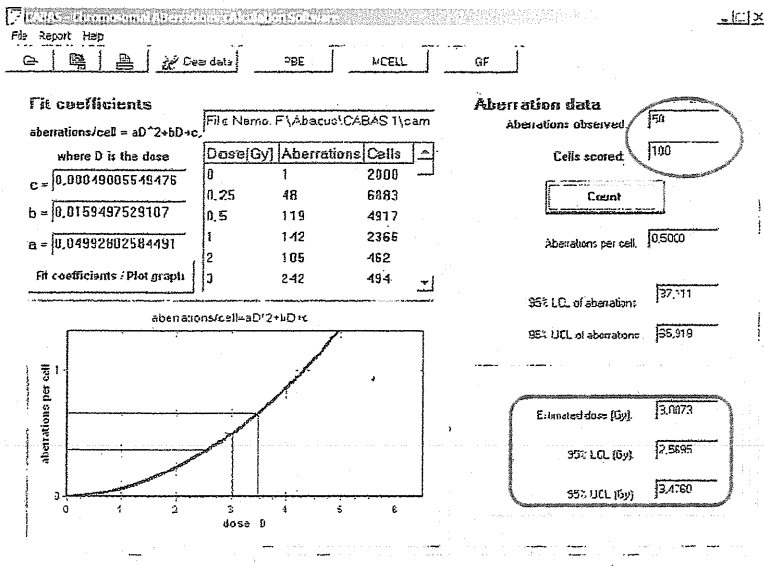
Dicentrics 無し



Dicentrics 有り



評価手順(4) 線量評価



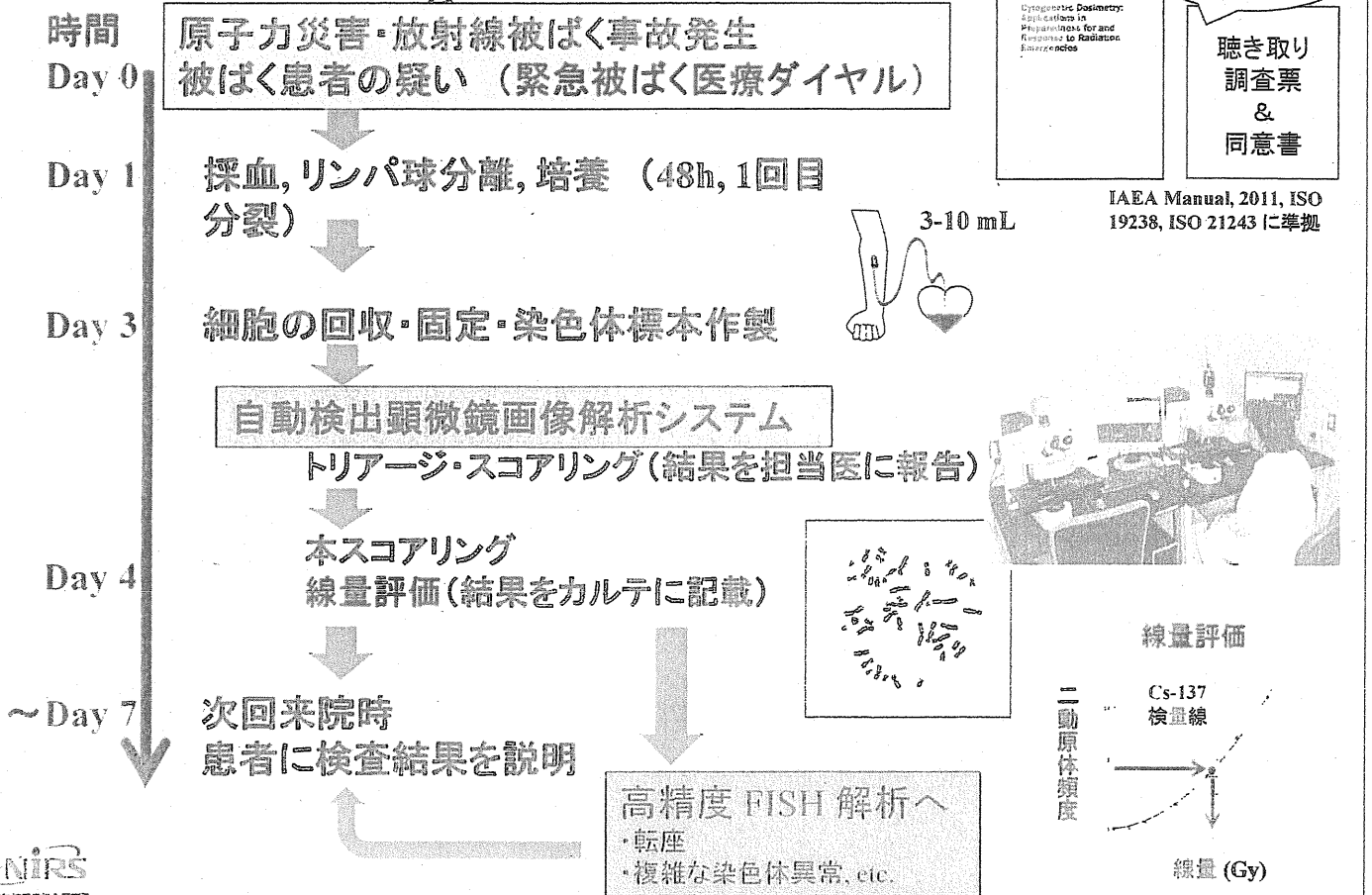
検量線からおこなう線量推定の例

Marta Szluńska et al. (2007) より抜粋。
使用プログラムはCABAS。

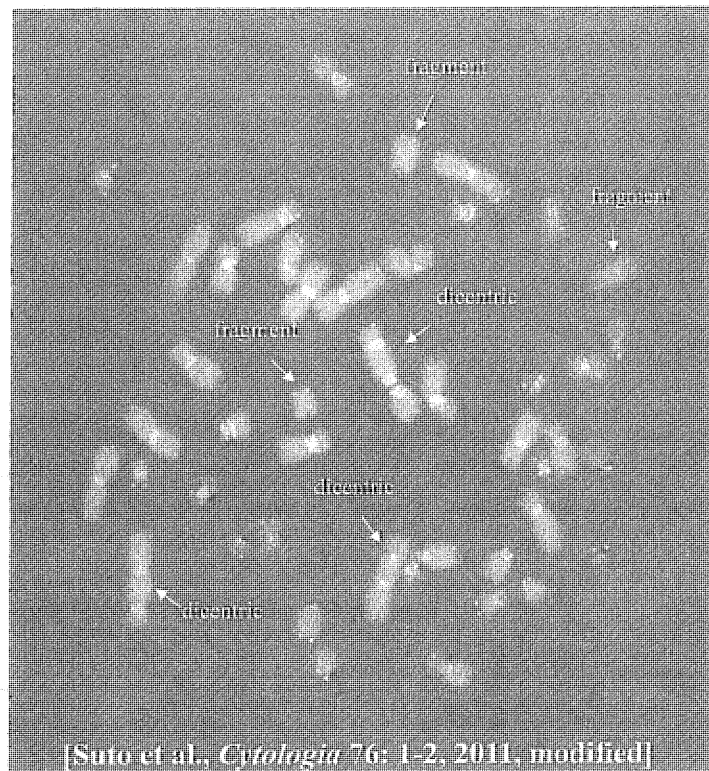
- あらかじめ作成した検量線に、測定データを当てはめて被ばく線量を推定する。
- 線質により同じ線量でも誘発される突然頻度は異なる。そのため放射線の種類によって検量線を使い分ける場合と、ガンマ線相当に換算して評価する場合がある。



放医研の生物線量評価システム

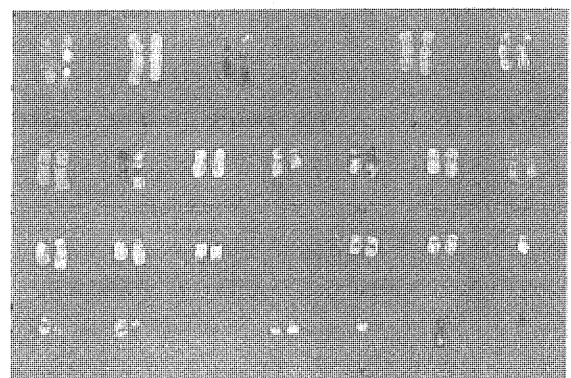
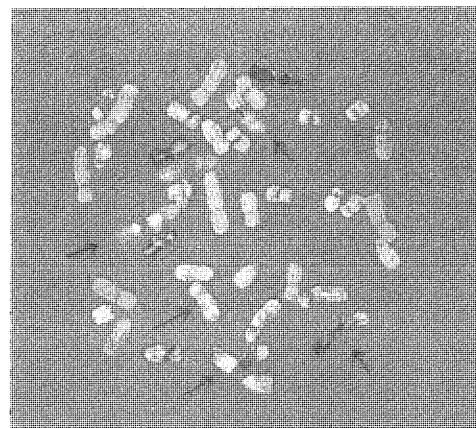
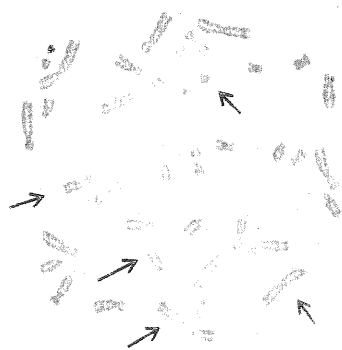


動原体を染め分けるPNA-FISHによる 正確な二動原体分析



[Suto et al., *Cytologia* 76: 1-2, 2011, modified]

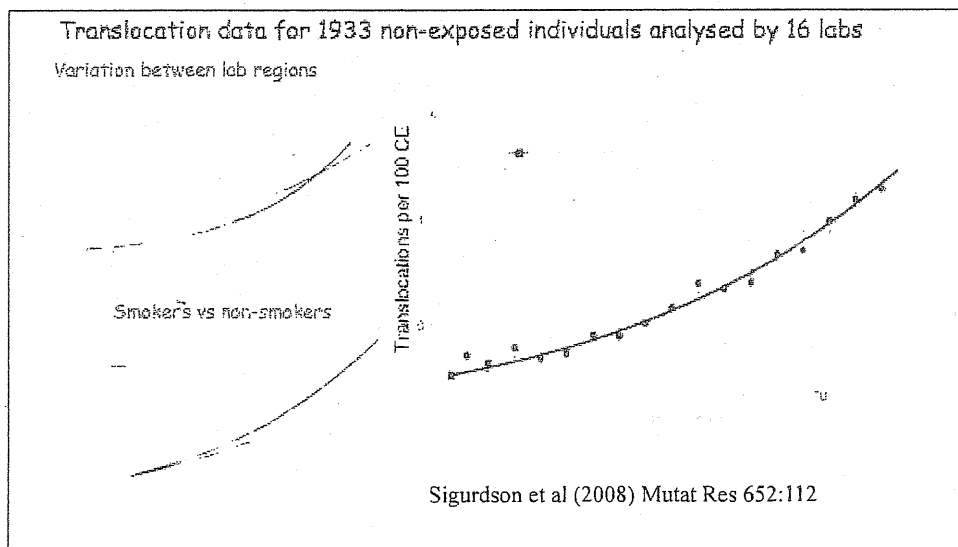
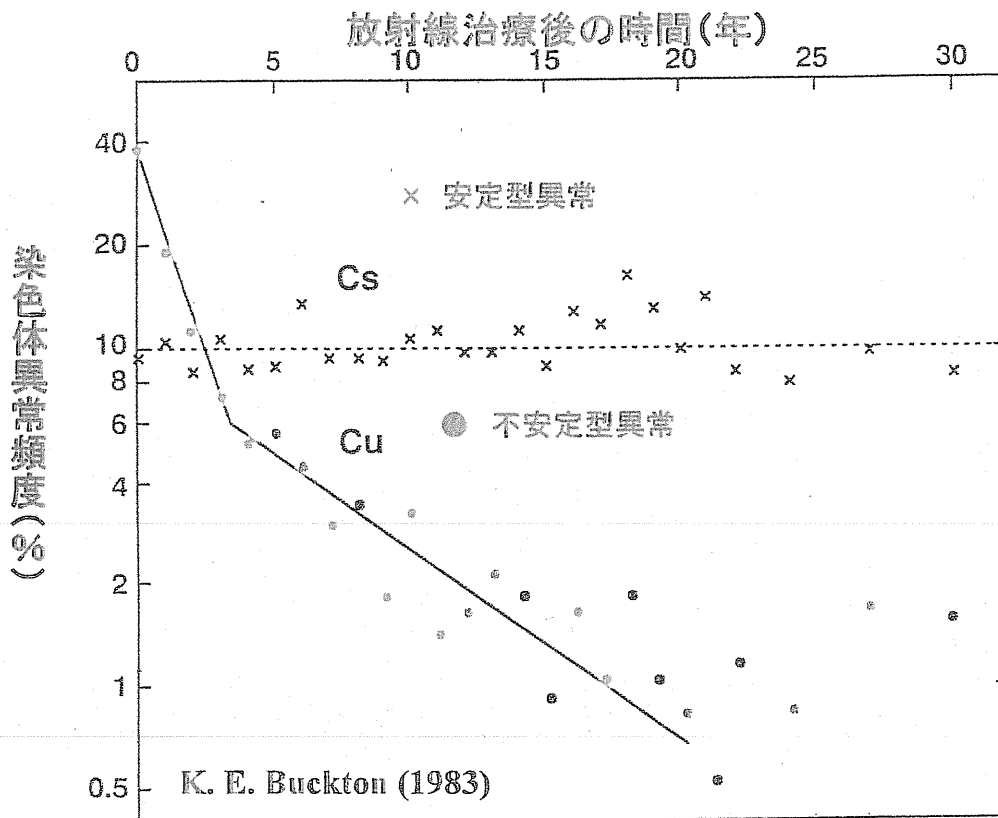
M-FISHによる安定型染色体異常の検出



M-FISH法

- すべての染色体を異なる色で着色する技法 (ヒトは1-22+XとYの24色)。
- どの染色体間で異常が生じても検出でき、交換型異常の検出に最も優れている。
- 追跡調査やレトロスペクティブな調査にも有

不安定型異常は時間経過とともに減少する



FISH法による転座染色体分析や小核法による線量評価では、放射線被ばく以外の影響(加齢、喫煙習慣など)もみられる。

様々な協力関係(ネットワーキング)



NIRS-IAEA Workshop on Cytogenetic Biodosimetry for Asia 2011 and NIRS-ISTC Workshop on Cytogenetic Biodosimetry in cooperation with WHO

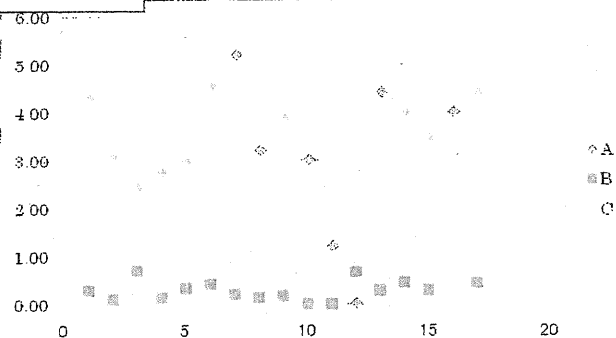
26-27 January 2011

Organized by National Institute of Radiological Sciences (NIRS), International Science and Technology Center (ISTC) and International Atomic Energy Agency (IAEA) in cooperation with World Health Organization (WHO)



Asia Inter-comparison Study in 2008

NIRS activity of
Global Networking
for Biodosimetry



⁶⁰Co-gamma ray (0.6 Gy/min)

Donor 1: 4.5 Gy (A) and 0.45 Gy (B), Donor 2: 4.5 Gy (C)

第1回「低線量被ばくによる生体影響に関する細胞遺伝学的評価手法の開発」
に関する検討委員会

4. 日本人における染色体異常に関する疫学調査 (資料-6)

目的

- ・ 標準的日本人の染色体異常（二動原体の頻度）に関する
レファレンスデータを取得する
- ・ 自動解析システムの精度を検証する

方法

被験者の設定

第1群:

10歳代*、20歳代、30歳代、40歳代、50歳代、60歳代の男女各4名で、喫煙歴、
抗がん剤等の薬物投与歴、X線CTによる放射線診断歴など、染色体異常に影響を
及ぼすと考えられる事項が無い者（合計48名）*16歳以上とする

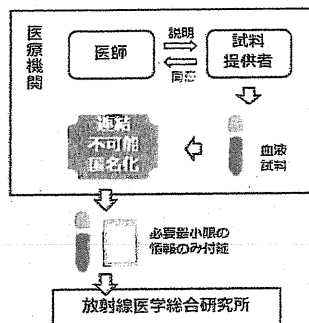
第2群:

日常的に喫煙をしている20歳代、30歳代、40歳代の男女各4名で、抗がん剤等
の薬物投与歴、X線CTによる放射線診断歴など、染色体異常に影響を及ぼすと考
えられる事項が無い者（合計24名）

方法

個人情報の保護：都内の医療機関より連結不可能匿名化を行った後に、放医研に搬入する

血液試料の取得方法



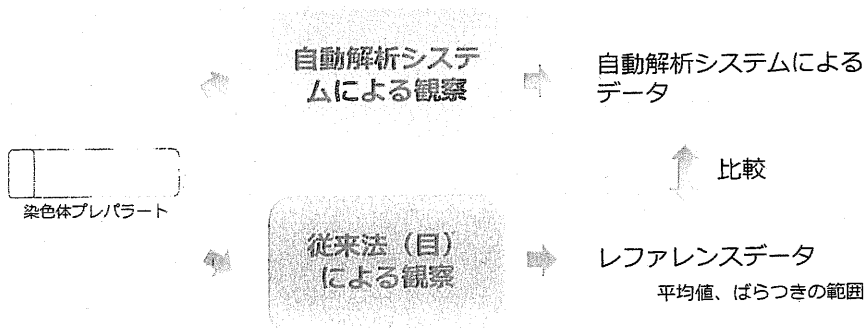
放医研が取得する情報

- ・ 試料識別番号
- ・ 同意取得日
- ・ 採血実施日時
- ・ 性別
- ・ 年齢
- ・ 放射線関連作業従事歴
- ・ 既往歴（前採血の4週間以内）
- ・ 服薬歴
- ・ 医療被ばくの有無（放射線治療歴、過去15年間のX線検査歴、IVR検査・治療歴）
- ・ 喫煙歴
- ・ 飲酒歴

放医研、医療機関共に、IRBの許可を得て、現在までに43試料が搬入済み

方法

ISO基準に則り染色体標本を作製し、2つの方法で観察を行う



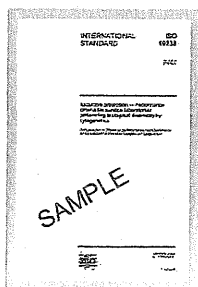
- ・ 自動解析システムの精度（絶対値、相対値）
- ・ 自動解析システムの実用化、さらなる課題の抽出

第1回「低線量被ばくによる生体影響に関する細胞遺伝学的評価手法の開発」
に関する検討委員会

5. 総合自動高速解析プロトコルのマニュアル化
(資料-7)

目的

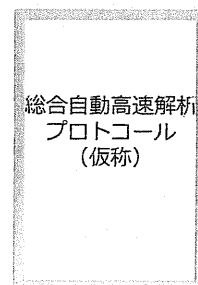
様々な機関で住民の染色体解析を行うことを想定し、総合自動高速解析プロトコル(仮称)を策定し、マニュアル化する



観察は従来法
内容はシンプル



自動解析システムによる観察方法



シンプルな内容

参考資料-1

「低線量被ばくによる生体影響に関する細胞遺伝学的評価手法の開発」に関する
検討委員会、委員名簿（オブザーバーを含む）

任 期：平成25年2月13日～平成25年3月31日

事務局：放射線医学総合研究所 福島復興支援本部
被災者健康管理・調査プロジェクト室

区 分	氏 名	所 属
委員長	木南 凌 ~研	新潟大学大学院医歯学総合研究科
委員	猪口 孝一	日本医科大学千葉北総病院
委員	岸 邦和	杏林大学大学院保健学研究科
オブザーバー	米原 英典	放射線医学総合研究所 放射線防護研究センター
オブザーバー	数藤 由美子	放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター
オブザーバー	斎藤 俊行	放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター