

## 【事業名】微量血液での迅速・簡便な放射線被ばく線量推定法の開発

### 現状

- 偶発的かつ不特定多数の放射線被ばく事故のような場合、**正確で迅速な線量推定が大きな課題**である。
- 世界的標準法である**染色体異常解析**には、**高い専門性と数日の時間を要し、低線量域での評価や多数傷病者への対応に難がある**。
- 日本では放射線が関与する事故や災害に対する事態対処医療が脆弱である。

### 課題

個体が放射線被ばくしたかどうかを短時間で評価することが可能な、染色体異常解析に代わる信頼性の高い方法や生体内分子の確立が急務である。

### 受益者

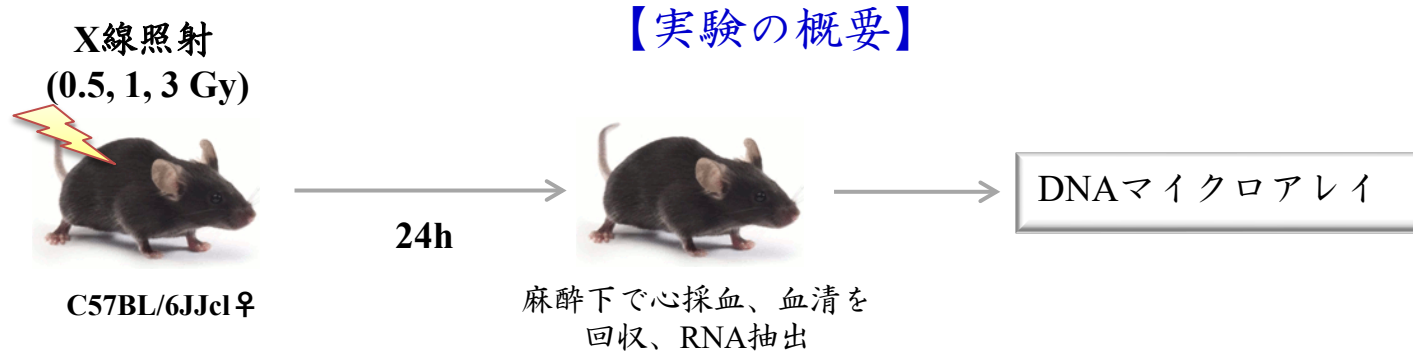
**放射線・原子力災害で不特定多数の傷病者が発生した場合は、迅速なトリアージ（重症度判定）が重要である。**また、グローバル化が進む日本は今後テロなどの標的になり易く、**放射線被ばくを受けたもしくは被ばくした恐れのある人々**に対して、本事業成果が公共の場における安全対策の一環として期待できる。

### ニーズ

今後の原子力の安全利用や福島第一原発を含めた老朽炉の廃炉作業、宇宙開発や核テロの脅威等、**放射線被ばくへの適切な医療安全対策は国民の安心・安全に直結する重要な課題**である。また、急激なエネルギー需要に対処する為にアジア諸国では原子力発電所建設を計画しており、大きな国際貢献にも繋がる。



# 放射線被ばく線量マーカーの探索



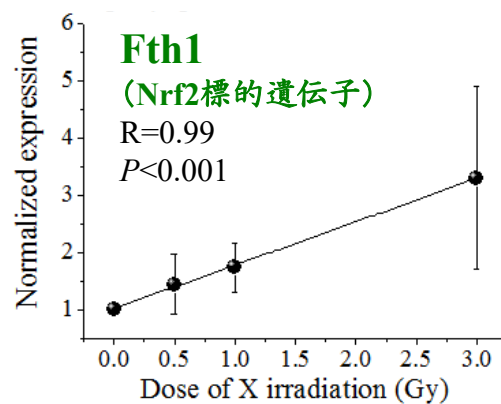
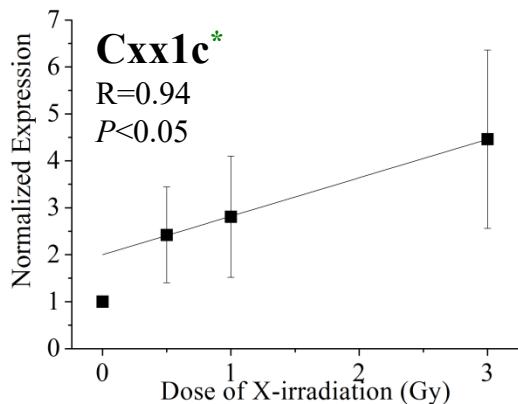
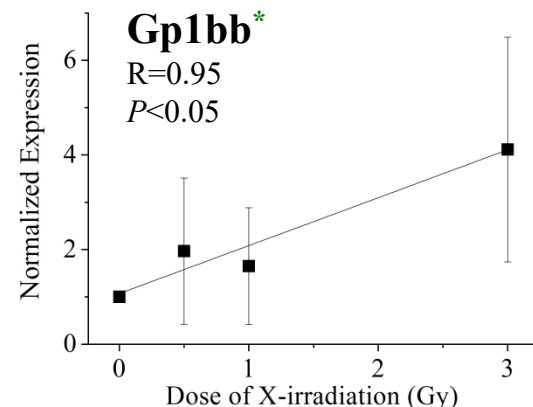
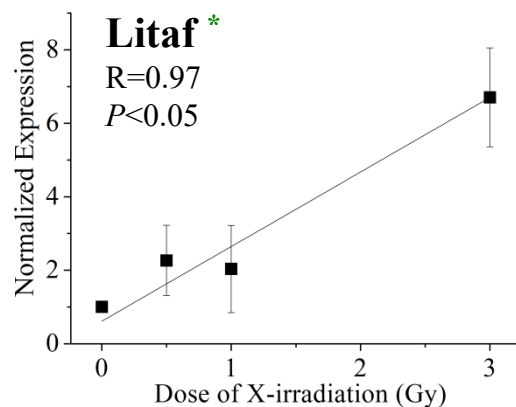
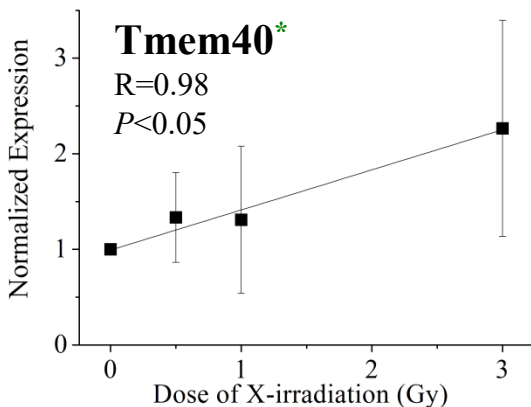
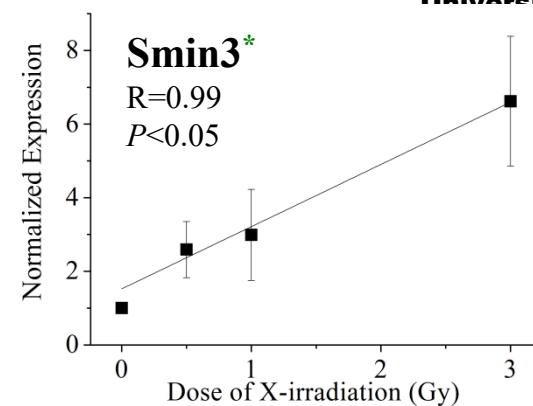
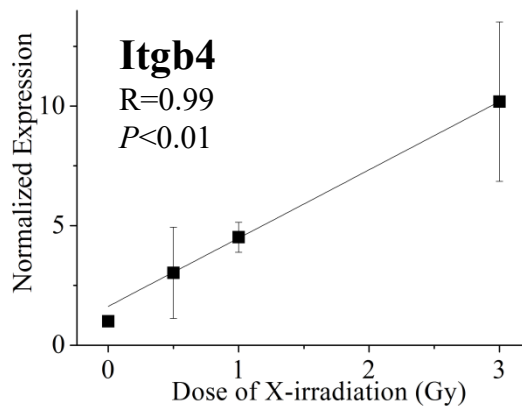
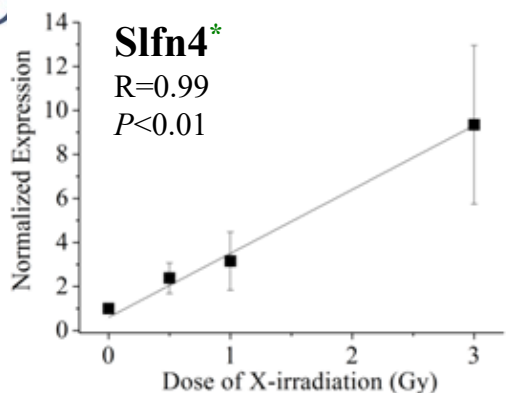
放射線線量の増加に伴って発現が増大する遺伝子を昇順にソートして、線量依存的に発現が変動する遺伝子を順にランキング。

↓  
14候補遺伝子を抽出



#	Gene Symbol	Gene Title
1	Slfn4	schlafen 4
2	Itgb5	integrin beta 5
3	Smim3	small integral membrane protein 3
4	Cxx1c	CAAX box 1C
5	Slamf1	signaling lymphocytic activation molecule family member 1
6	Cd151	CD151 antigen
7	Tmem40	transmembrane protein 40
8	Pttg1ip	pituitary tumor-transforming 1 interacting protein
9	Ipo11	importin 11
10	Stx11	syntaxin 11
11	Gchfr	GTP cyclohydrolase I feedback regulator
12	Gp1bb	glycoprotein Ib, beta polypeptide
13	Litaf	LPS-induced TN factor
14	Lamp2	lysosomal-associated membrane protein 2

# 放射線ばく露個体末梢血中の放射線応答遺伝子の発現変動



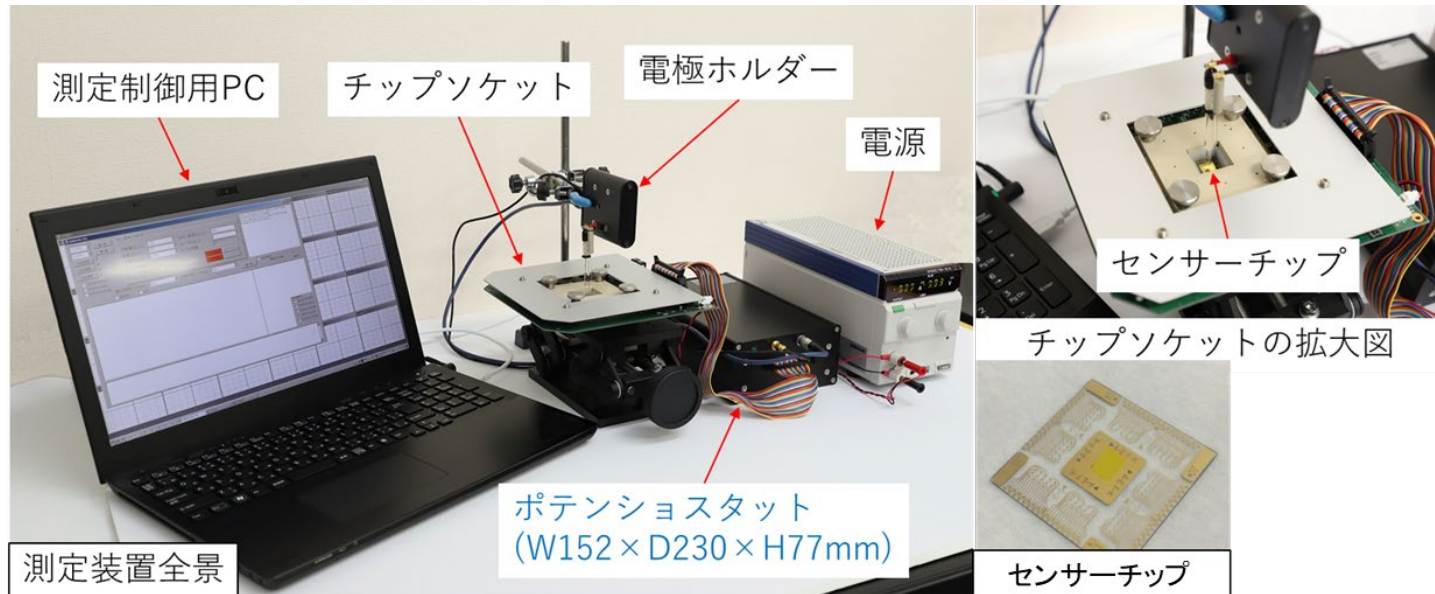
Yamaguchi *et al. Radiat Res*, 2020.

\* 放射線に関する報告なし

# 『PCRを必要としない超高感度な遺伝子判定装置の開発』



## 東京家政大学・池田壽文教授との共同研究

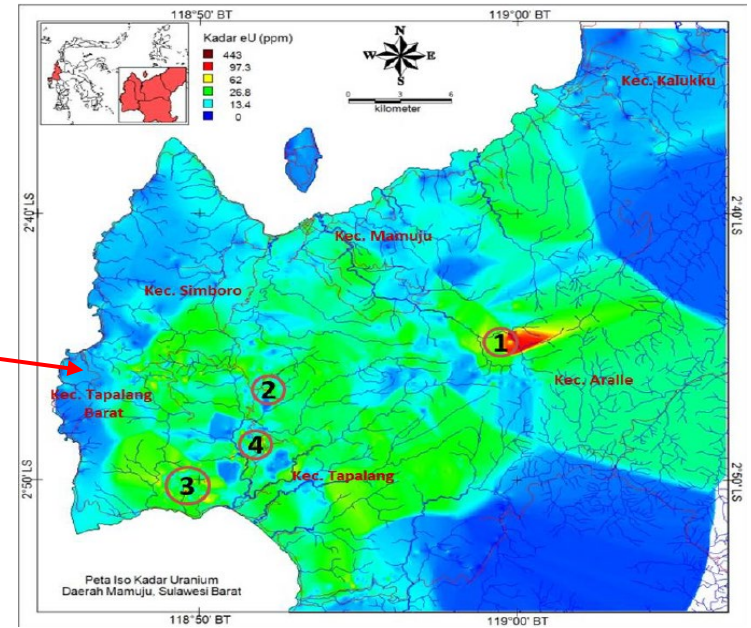


- センサーチップ上に120個の微小電極を搭載し、目的に合わせて設計変更可能
- 微小電極の直径は67 $\mu$ m以外に複数設計
- 遺伝子のみが標的ではなく、生体高分子にも転用可能



- ・ 電気化学的分析手法は、生体由来試料を蛍光標識化が不要
- ・ プロトタイプシステムは、将来的に一体型/小型軽量化が可能

# 新たに見出された高自然放射線地域 インドネシア・スラウェシ島マムジュ地区



★自然放射線の世界平均 2.4 mSv/y

★インドネシア・スラウェシ島 マムジュ地区

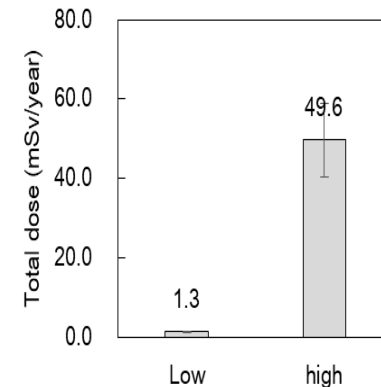
- ① Tande tande : 33.5 – 60.5 mSv/y, Avg=**49.6 mSv/y**
- ② Botteng Village : 2.93 – 14.89 mSv/y
- ④ Takandeang Village : 4.14 – 5.87 mSv/y

☆住民からの採血

- Topoyo (低線量地帯, NBRA) 2019年7月4日、26人
- Tande tande (高線量地帯, HBRA) 7月5日、26人



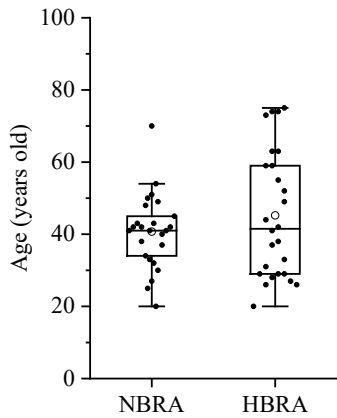
総被ばく線量



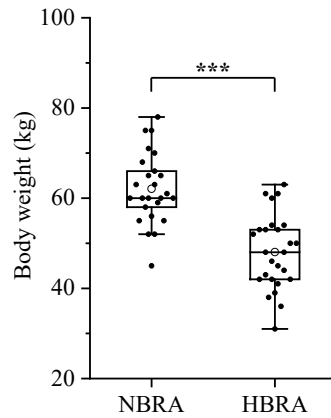
# インドネシアスラウェシ島マムジュ地区住民からの採血(2019年)



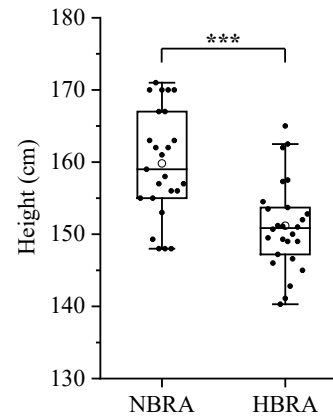
## 年齢



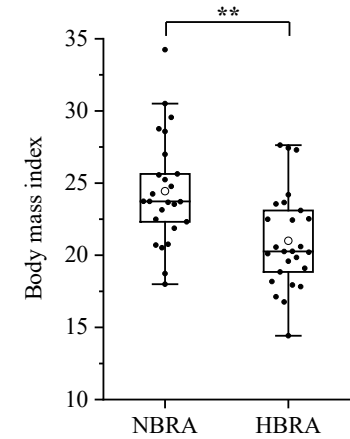
## 体重



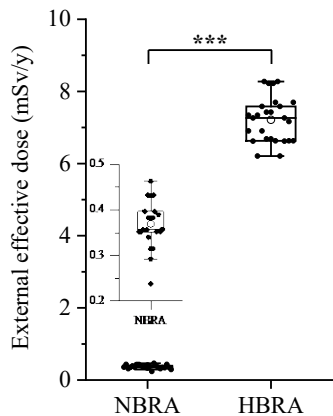
## 身長



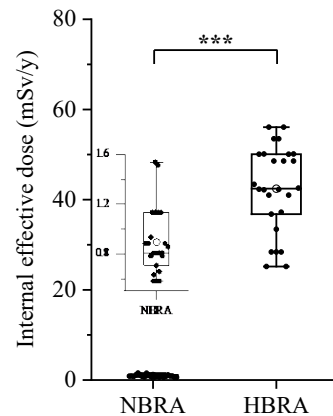
## BMI



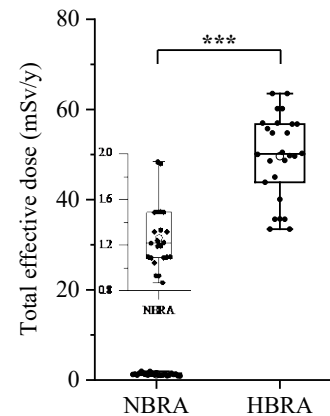
## 外部被ばく線量



## 内部被ばく線量



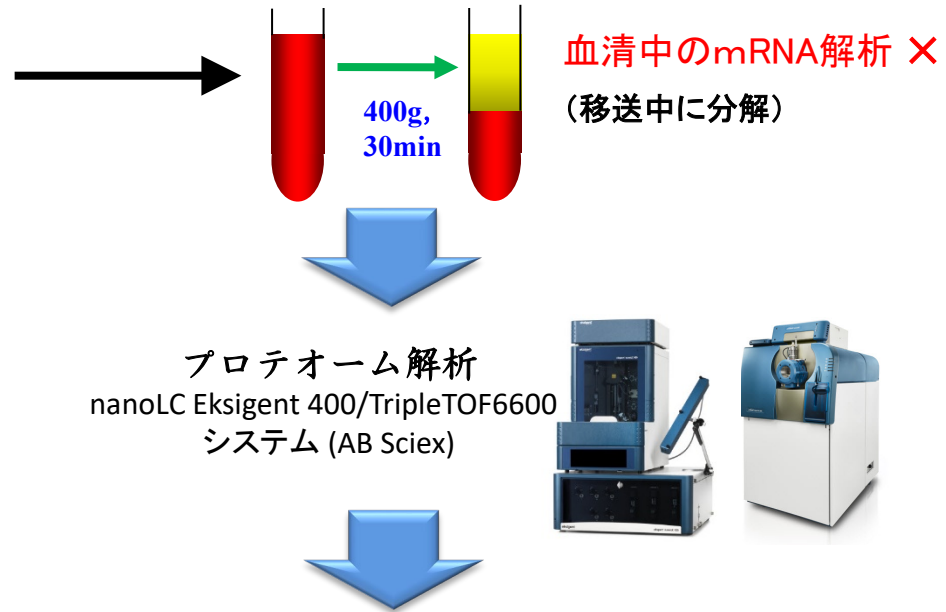
## 総被ばく線量



年齢、性別などの調整なし



# 血清成分の解析



- 血清蛋白質の解析
- 血清アルブミンの酸化修飾解析



ヒト血清アルブミン上に1155箇所の修飾を同定し、このうち酸化修飾は270箇所。その4種ペプチドは高レベル地域と低レベル地域とで有意差が認められた。

血清アルブミンのアミノ酸配列は、慢性腎不全、肝不全、原発性肝癌、1型糖尿病患者等の疾患や加齢に伴い修飾変化が起こる事は報告されているが、放射線での修飾応答は世界初の発見である。特に低線量域( $<0.1$  Gy)での生物学的線量評価の可能性を示唆した意義は極めて大きい。現在の世界標準は「染色体異常解析」で特殊技術や時間が必要で $>0.5\sim 1$  Gy。

この知見の活用で、迅速かつ精確に被ばく線量を把握するハイスループトな生物学的線量評価法の開発が期待される。



# 特許出願

特開2020-80781(公開日 令和2年6月4日)

特願2018-223161(出願日 平成30年11月29日)

【発明の名称】『放射線被ばくの検出方法(線量応答遺伝子の活用)』

【発明者】 柏倉幾郎、中井雄治、山口平 ; 【特許出願人】 弘前大学

整理番号:HIRO-P002 特願2020-125736 (Proof) 提出日:令和 2年 7月22日 1

【書類名】 明細書

【発明の名称】 放射線被ばくを検出するためのバイオマーカー

【技術分野】 (血清アルブミンの酸化修飾応答の活用)

【0001】

本発明は、放射線被ばくを検出するためのバイオマーカー、前記バイオマーカーを利用する放射線被ばくの検出方法および前記方法を実行するためのキットに関する。

【発明者】

弘前大学：柏倉幾郎，床次眞司，三浦富智，細田正洋，山口平，多田羅洋太

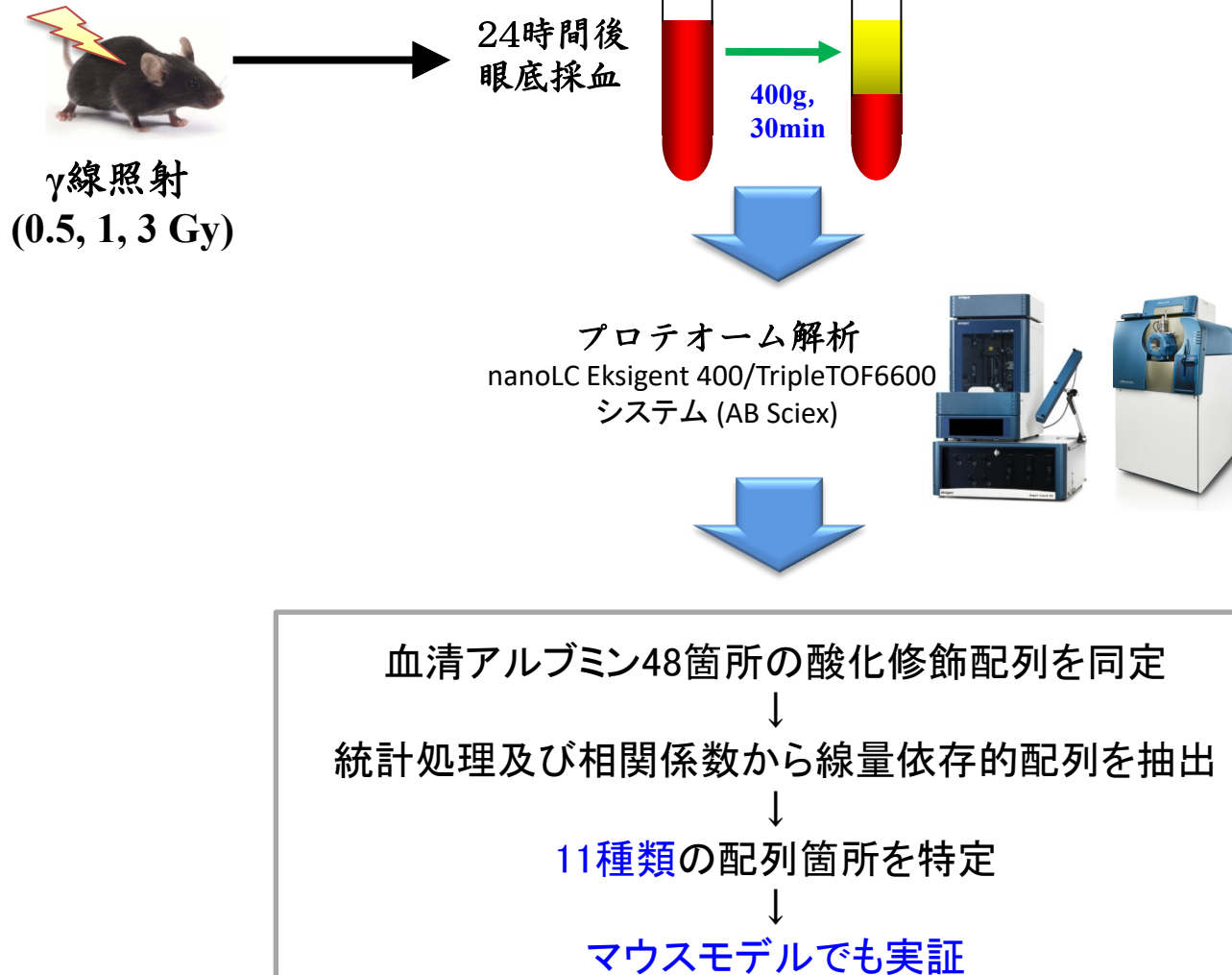
インドネシア原子力庁：ムク・サイフディン，ドウィ・ラマダーニ，エカ・ ジャトニカ・ヌグラハ

【特許出願人】

国立大学法人弘前大学



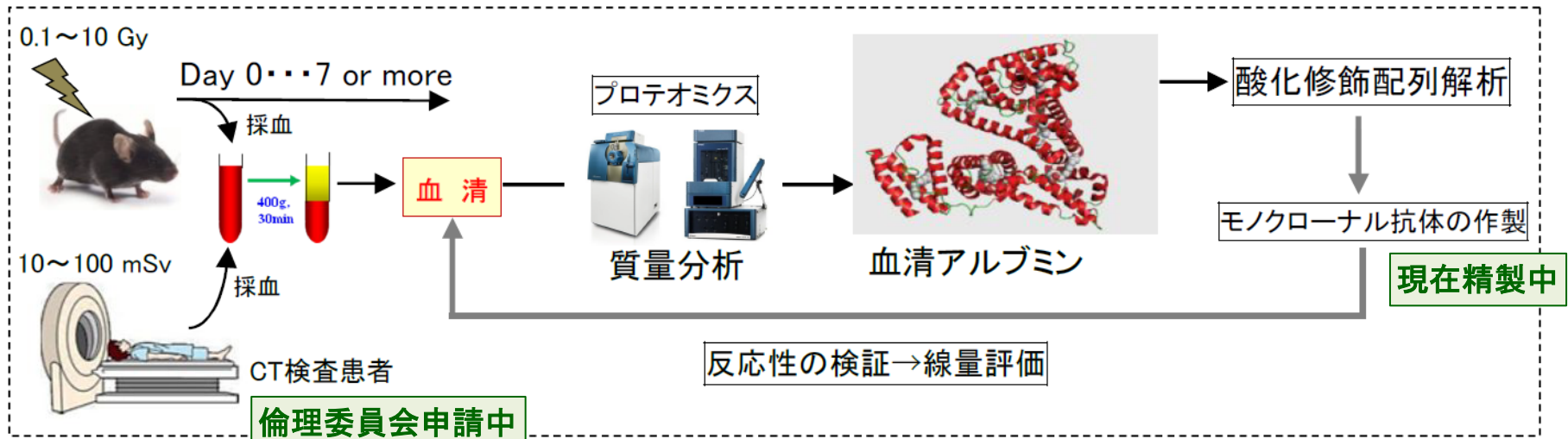
# 実験動物での検証





# 今後の研究計画と課題

科学研究費補助金・基盤研究B(令和3年度～5年度)  
『血清アルブミンの放射線による酸化修飾応答と線量・障害予測への応用』

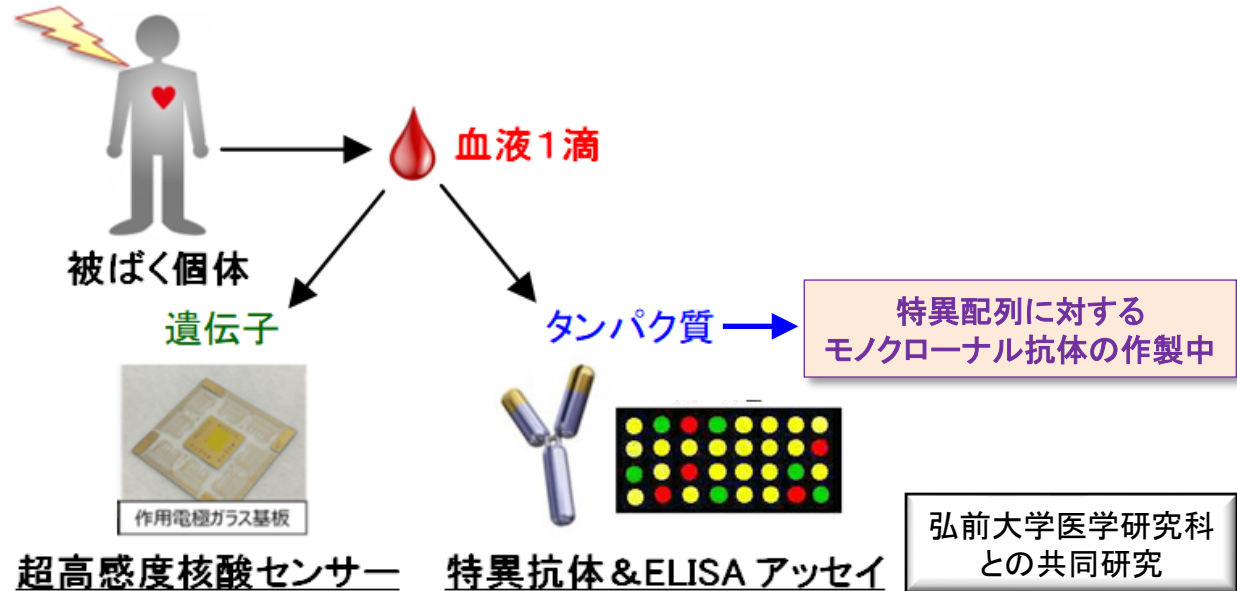


## 【今年度以降の研究計画と課題】

1. 科研費課題の遂行
2. 検体数の増加：年齢、性別等の影響評価のため現地での採血
3. 遺伝子解析：2019年の調査では血清中のmRNAが移送中に分解した為マイクロアレイの実施不可



# 目指す姿



迅速・簡便な生物学的線量評価デバイスの開発

## 【想定例】

- 原子力産業での安全対策、鉱山労働者や航空機乗務員などの職業被ばくや医療被ばく(CT検査等)の影響評価、核テロ対策への活用
- 国内より原子力発電所の建設が進む海外での展開も期待される。