

長崎大学21世紀COEプログラム『放射線医療科学国際コンソーシアム』 ～ 具体的成果とさらなる課題～

COE 拠点リーダー 朝長万左男

日本で初の試みである『放射線医療科学国際コンソ - シアム』の形成は、長崎大学を中心とする原爆被爆医療研究の実績を基盤として、旧ソ連核汚染各地域への医療協力・疫学調査研究（放射線被ばく医療・疫学コンソ - シアム）と、低線量の人体影響を解明する放射線生物学的先端科学研究（放射線生命科学コンソ - シアム）の2大研究組織の下で、東西の海外研究拠点と国際共同研究ネットワークを構築することができた。世界の18研究機関・大学と連合し、学際・複合・新領域である「放射線生命科学」の創生へ向けた革新的な取組みにより、この5年間で様々な科学的知見を生み出した。その中で本事業成果報告書では、「放射線生物学・生命科学」、「原爆被爆者医療・疫学調査」、「国際医療協力・分子疫学」、「緊急被ばく医療・再生医療・環境放射線」の4分野14課題について取り纏められた。個別の研究成果以外に、国際および国内シンポジウムの主催から、ポストドク育成、若手研究者の双方国際人材交流、e-Learning Systemの構築など教育プログラム面でも大きな成果をあげた。

以上の成果から、今後は5年間で形成された『放射線生命科学』分野における国際コンソ - シアム研究プロジェクトの継続推進と、地球規模における『被ばく医療学』の構築に向けた新しい教育研究戦略拠点化が必要不可欠である。

成 果

旧ソ連の放射線疫学調査研究と欧米の放射線生命科学研究の異なる基礎、臨床分野の統合ネットワークの形成を目的とし、放射線生命科学の推進、国際ヒバクシャ情報ネットワークの構築、そして放射線被ばく者医療研究の推進を目指した（図1）。特に放射線被ばく者医療研究の推進を目指した（図1）。特に放射線被ばく者医療研究の推進を目指した（図1）。特に放射線被ばく者医療研究の推進を目指した（図1）。

査研究を推進し、低線量被ばくの人体影響解明と放射線医療科学分野における幅広い指導的研究者の育成と人材供給に努めてきた。その結果、最終的に18の海外研究拠点（旧ソ連圏8拠点；ベラルーシ医科大学、ゴメリ医科大学、オプニンスク医学放射線研究所、ウクライナ放射線医学研究所、ウクライナ内分泌代謝研究所、アルタイ医科大学、カザフ環境放射線医学研究所、セミパラチンスク医科大学、欧米10拠点；グレイがん研究所、ロンドンカレッジ大学、南西ウェ - ルスがん研究所、ライデン

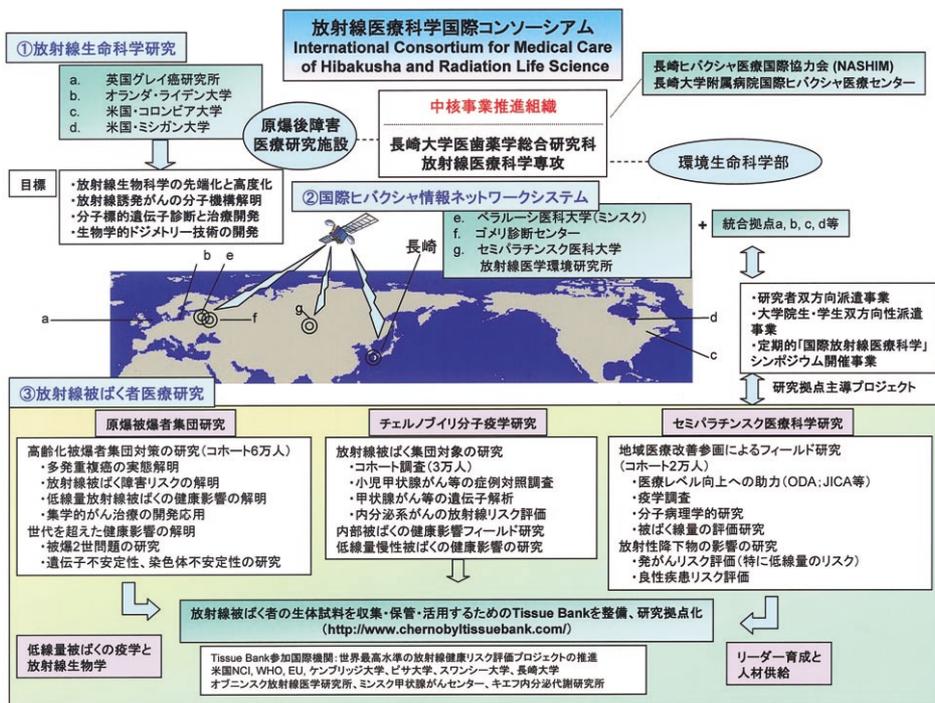


図1. 平成14年度採択21世紀COEプログラム『放射線医療科学国際コンソ - シアム』の研究組織とプロジェクトの概略図

大学、ピルツブルグ大学、コロンビア大学、ミシガン州立大学、コロラド州立大学、ケ-スウェスタンリザ-ブ大学、テキサス大学)と学術共同研究協定書が締結され、順調に研究業績(英文原著論文479編)、人事交流(海外派遣研究者84名、海外受入れ招聘研究者87名)がこの5年間で達成された。同時に、放射線の健康影響に関する世界保健機関WHOとの画期的な連携プロジェクトも実施され(http://www.jstage.jst.go.jp/browse/amn/50/Supplement2/_contents),多方面での国際ネットワークが構築された。

主たる学術出版など英文原著論文業績は巻末に添付されている。また本プログラムの詳細な研究組織図や各プロジェクト、さらに採択後の活動実績については大学COEのhomepage(http://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/coe/index_j.html)で順次情報公開されている。当初計画された旧ソ連ならびに欧米における東西両コンソ-シム構想と海外拠点との7共同研究プロジェクト(それぞれ国際医療協力・疫学調査、被爆者医療・疫学調査、緊急被ばく医療、放射線生物学、放射線障害・再生医療、環境放射線、e-Learning)は再編集約されて、平成19年3月1日に開催された本COE最終報告会では、「放射線生物学・生命科学」、「原爆被爆者医療・疫学調査」、「国際医療協力・分子疫学」、「緊急被ばく医療・再生医療・環境放射線」の4分野13課題についてそれぞれの活動成果が取り纏められた。

以下、その科学的成果を中心に5年間の特筆すべき新見を紹介し、事業推進の実績から将来展望を俯瞰することで最終事業成果報告とする。

1. 放射線発癌リスクの生涯持続性

長崎の原爆被爆者フィールドでは、半世紀以上を経てもなお癌リスクが持続し、特に個々の近距離被爆者では近

年多重癌のケースが増加しつつあり、癌検診の重要性が改めて確認された。白血病類縁疾患である骨髄異形成症候群(MDS)も固形癌と同様のリスク上昇が示唆され、近距離被爆者における造血幹細胞疾患として注目される。一方、チェルノブイリ原発事故の小児被ばく者においても、事故20年後、成人に達してもなお甲状腺癌のリスク持続性が確認され、原爆被爆者における観察を後追いしている。

原爆被爆者の場合、骨髄細胞あるいは造血前駆細胞およびリンパ球において被ばく線量に比例して安定型染色体異常が現在なお観察されるが、このような所見と発癌リスクの生涯持続との関連が追及されなければならない。

2. 若年甲状腺癌と成人甲状腺癌の異なる遺伝子変異

旧ソ連諸国において腫瘍登録制度が確立され、チェルノブイリ原発事故前後からの甲状腺がん手術登録が調査可能なベラルーシ共和国においては、今日まで甲状腺がんの年齢別発生頻度が経年的に評価可能である(図2)。その結果、事故当時の乳幼児被ばく(おそらく短半減期の放射性ヨウ素類による内部被ばく)によって放射線誘発甲状腺がんの増加したことが判明している。

チェルノブイリ原発事故時に10歳未満であった小児被ばく者が15歳までに発症した甲状腺癌の多くがRET/PTC遺伝子再構成を保有するのに対して、成人の発症例ではBRAF遺伝子の点突然変異が多くなっていく。これは自然発症の甲状腺癌においてもRET/PTC再構成は小児例に、BRAF変異は成人例に多いことに対比できる。このように発症までの潜伏期間すなわち発症時の年齢因子が、発癌プロセスにおいて大きな影響をもっている。原爆被爆者で最も典型的に早期に発症した慢性骨髄性白血病(CML)でも、BCR/ABL遺伝子再構成

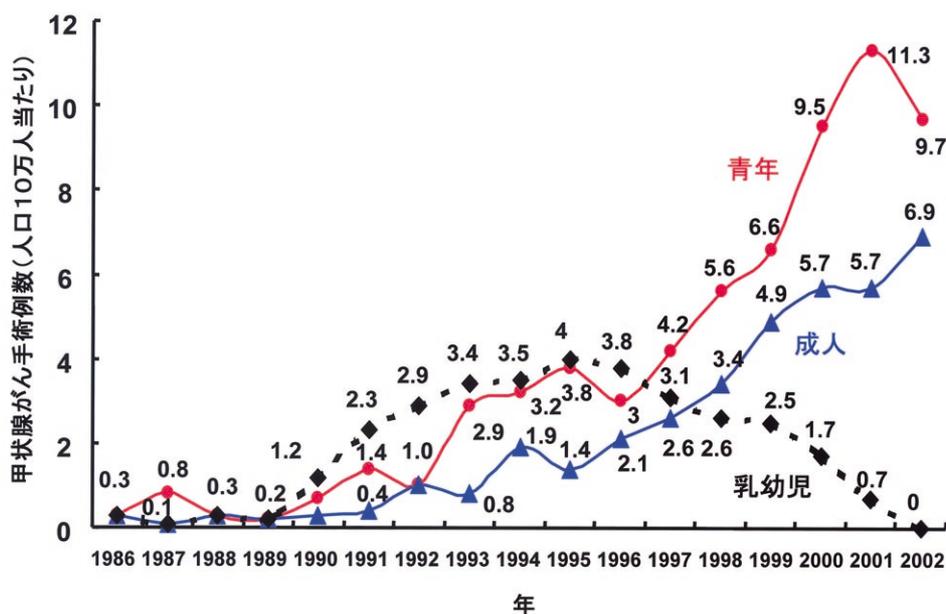


図2. ベラルーシ共和国における甲状腺がん手術例数(人口10万人当たり)の手術時年齢別年次推移。乳幼児:手術時年齢が15歳未満の者。青年:手術時年齢が15歳以上18歳未満の者。成人:手術時年齢が18歳以上30歳未満の者。

(融合遺伝子の発現)が発見されており、放射線誘発癌における融合(キメラ)遺伝子の誘発機構の解明は今後の大きなテーマとなってくる。またCMLではすでに融合遺伝子産物のp210チロシンキナーゼに対するインヒビターとしてimatinibがすでに開発され、患者の95%に完全寛解と長期生存をもたらしており、放射線誘発癌の分子標的治療の可能性を示唆している。

放射線によって染色体クロマチン等の損傷(刻印)の修復過程から生じるとされる染色体不安定性が、ひいては遺伝子不安定性に至り、発癌まで結びつくプロセスの詳細はまだ明らかになっていない。上述の2大放射線被ばく集団である原爆被爆者とチェルノブイリ被災者における分子疫学研究は今後、発癌に至るプロセスにおいて再現性をもって観察される染色体異常の誘発過程を明らかにしていくものと思われる。

3. 放射線非標的細胞(Non-targeted cells)におけるBystander effectの証明

本プログラムにおいて最も重点をおいたプロジェクトのひとつが軟X線照射マイクロビームの英国グレイ癌研究所技術陣との共同作製であり、多くの困難を乗り越え、細胞1個1個に、1ミクロン以内のマイクロ照射を行うことが可能となった。本装置を用いて、グレイ癌研究所の放射線生物研究グループとの共同研究によって、照射された細胞の近傍にある細胞においても遺伝子変異を生じることが証明された(図3)。この場合照射の標的となった細胞から数日にわたりDNA障害性の液性因子が分泌されていることが示唆された。低線量域で観察されたこれらの現象は、低線量の人体影響研究に大きな武器

となるものと期待される。

4. 緊急被ばく医療ネットワーク構築と高線量放射線臓器障害に対する再生医療研究

我が国において2005年にスタートした東西2ブロックにおける全国緊急被ばく医療ネットワークにおいて、長崎大学は西日本センターである広島大学と連携し、主として九州地区の緊急被ばく医療を担う体制が整備されつつある。すでに多くの緊急被ばく医療教育プログラムを作成し国内および海外緊急被ばく医療の教育研修プログラムを主導している。

高線量被ばく者の重症臓器障害は再生医療によってのみ救命できることが、チェルノブイリ事故などの骨髄移植の効果などを教訓として確立している。大学病院血液内科では、10数年の実施経験を持つ骨髄幹細胞移植を、臓器障害再生医療に利用する計画を立案し、最も有効性が高いと思われる血管再生医療を開発することにした。心臓血管外科・輸血部・血液内科のチームを編成して、すでに一方の患肢の切断を受けているBurger病の3例に対して、残る患肢に自家骨髄細胞移植を実施し、3例とも十分な血管再生がみられ成功した。放射線臓器障害の根幹には血管内皮細胞の障害があるとされており、今後さらに本臨床試験を継続して、臓器レベルの内皮細胞障害への応用を試みる予定である。

5. 国際シンポジウム開催と教育事業

初年度と最終年度に開催した2回のCOE国際シンポジウムでは、約100名の国内外から放射線基礎研究者と臨床医・疫学専門家が一堂に会し、放射線生命科学領域

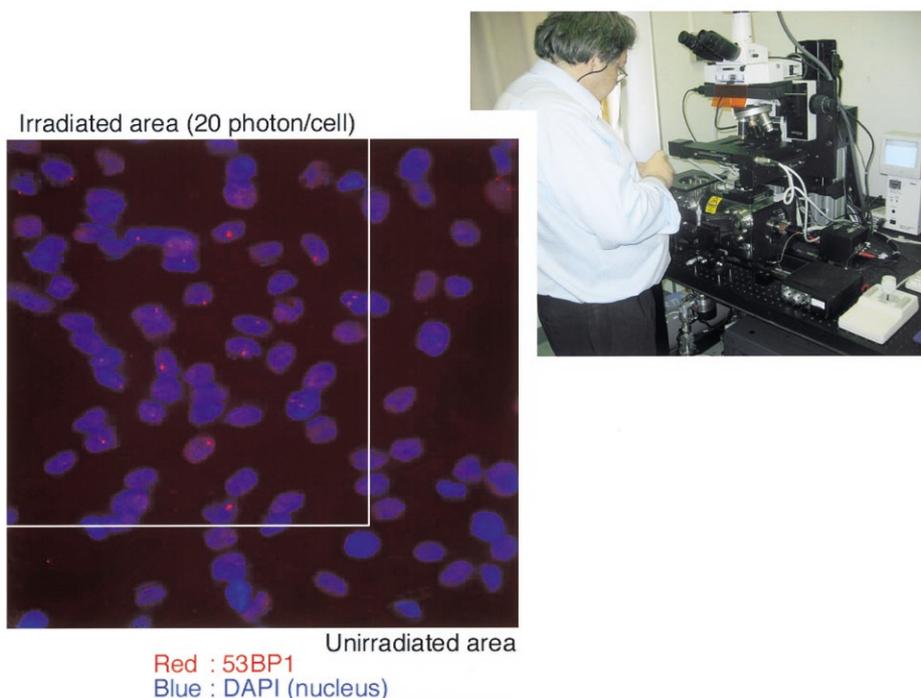


図3. グレイがん研究所と共同で開発し、長崎大学に導入された次世代軟X線マイクロビーム照射装置(右)と世界最小マイクロビーム照射後(ビーム幅1 μ m)の顕微鏡観察下の細胞群(左)。

の創生を目指して、活発な討議を行った。それらの成果は Elsevier 社から International Congress Series とし、No. 1258 Radiation and Humankind と No. 1299 Radiation Risk Perspectives とし出版され情報公開されている (図4)。その結果、放射線被ばく者フィールドからもたらされる諸知見の生物学的説明を試みる討議において、これまでほとんど不可能であった学際研究テーマの認識と、共同研究プロジェクトの発想がもたらされつつある。特に放射線によって細胞に生じる初期の染色体不安定性が、数年～数十年の潜伏期間を経て、実際の臨床的な癌発症に至るまでに存在するブラックボックスについての共通認識が生まれたことは大きな進歩である。今後挑むべき重要な領域として再現性のある染色体転座 (RET/PCR や BCR/ABL 融合遺伝子) や遺伝子変異 (BRAF 変異など) の発生プロセスと初期の放射線誘発性染色体不安定性をつなぐ分子病態の解明が喫緊のテーマとなる。

研究推進と同時に各種教育事業もほぼ計画通りに推進され、多くの若手研究者が1年～3か月の在外研究を経験し、海外研究拠点との間における共同研究の推進に大きな貢献を果たした。若手研究者と大学院生の海外派遣は5年間で84名、海外研究者受入れ87名の実績に加えて、事業推進分担者およびCOE研究協力者から4名の学外教授、1名の学内教授を輩出した。さらに本拠点で受け入れた海外の留学生や若手研究者から1名が海外連携大学の教授、2名が研究所部長に就任するなど、多くが海外拠点事業推進の中核研究者として活躍している。彼らの経験が今後のプログラムの継承と発展に大きな礎を与えるものと期待される。

6. 事業推進のための運営体制

本コンソーシアムの事業推進は、10名のメンバーの他に個々の事業推進に当たる教官、若手研究者等が構成する国際コンソーシアム運営会議で計画の見直しや事業の推進が計られた。当初10名のメンバーの平均年齢が60歳

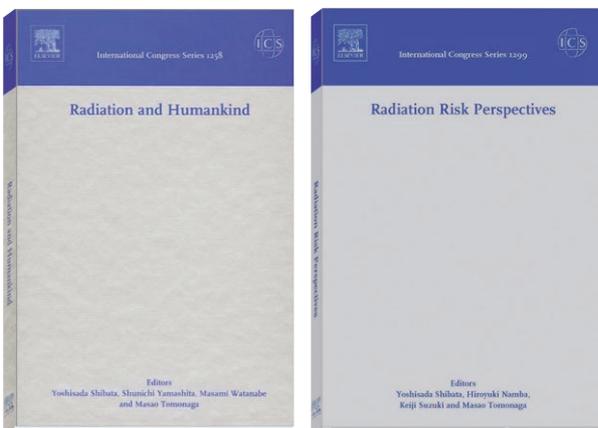


図4. 第1回放射線医療科学国際コンソーシアム長崎シンポジウムの学術成果プロシーディングの表紙(左)と第2回放射線医療科学国際コンソーシアム長崎シンポジウムの学術成果プロシーディングの表紙(右)。

を超すため、後継者育成を目指す体制づくりを行った。さら本事業の根幹をなす国際コンソーシアムの円滑な構築を図るために、放射線被ばく者の国際医療フィールドで培ってきた旧ソ連邦諸国の大学・研究所との連携を図る放射線被ばく医療・疫学コンソーシアムと、放射線生物学の基礎的研究領域で世界のトップレベルにある欧米諸国の大学・研究所との連携を図る放射線生命科学コンソーシアムの2部門体制を取り、その運営には国際コンソーシアム運営委員会(委員長:朝長万左男、放射線被ばく医療・疫学コンソーシアム責任者:山下俊一、放射線生命科学コンソーシアム責任者:渡邊正己から鈴木啓司へ変更)が個別に実効性を第一に迅速に対応した。その結果、各大学・研究所の責任者と具体的な折衝が円滑に進み、コンソーシアムへの参加の意思確認と、大学間学術交流協定の締結を18海外拠点との間で成功させた。次に両コンソーシアム部門間の学術交流は長崎大学を拠点として毎年開催するシンポジウム・ワークショップの場でその実現を果たすことができた。旧ソ連邦からの若手研究者・大学院学生にも長崎大学を介して、欧米の大学・研究所で研究する機会を与え、2005年には若手研究者主体による長崎シンポジウムが成功の中で開催された(http://www.jstage.jst.go.jp/browse/amn/50/Supplement1/_contents)。さらに、本研究推進に加え、平成15年度21世紀COEプログラムには『熱帯病・新興感染症の地球規模制御戦略拠点』が採択され、長崎大学本部には平成17年度から研究活動の国際展開と国際人材の育成を目指して新たに国際連携研究戦略本部が設立された。現在の海外研究拠点の拡充と円滑な管理運営に関しては、国際連携研究戦略本部の支援により、研究企画から、契約、資金管理、人材確保などのバックアップ支援体制が充実したものとなっている(<http://www.cicorn.nagasaki-u.ac.jp/>)。

結 語

21世紀COEプログラム『放射線医療科学国際コンソーシアム』は、実質4年半の事業推進期間であったが、高い中間評価を受けて世界レベルの海外研究拠点との共同研究推進ネットワーク形成が成功裏に終了した。特に、基礎から臨床まで、放射線の人体影響に携わる世界の放射線科学研究者により、学際・新領域「放射線生命科学」の創生が合意され、真に実行されたことが、大きな成果を生む原動力となった。20世紀の負の遺産とも言える地球規模の放射線被ばく者の発生は、21世紀においてもなお克服すべき人類的課題として続くものと思われる。

最後に本プログラムに参加し、御尽力いただいた全ての研究者に感謝の意を表するとともに、長崎大学の理念と使命を体現する『放射線医療科学国際コンソーシアム』がさらに継承され、放射線被ばく者の不安を完全に払拭して、地球規模で放射線と共存しうる時代が到来することを念願したい。