

細胞実験研究に関する研究動向 ～IARCモ/グラフを中心として～



京都大学・生存圏研究所
宮越 順二



2014年7月14日

第3回 生体電磁環境に関する検討会生体電磁環境に関する
中間報告書ワーキンググループ構成委員会

～IARC—電波の発がん性評価会議～

International Agency for Research on Cancer



IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

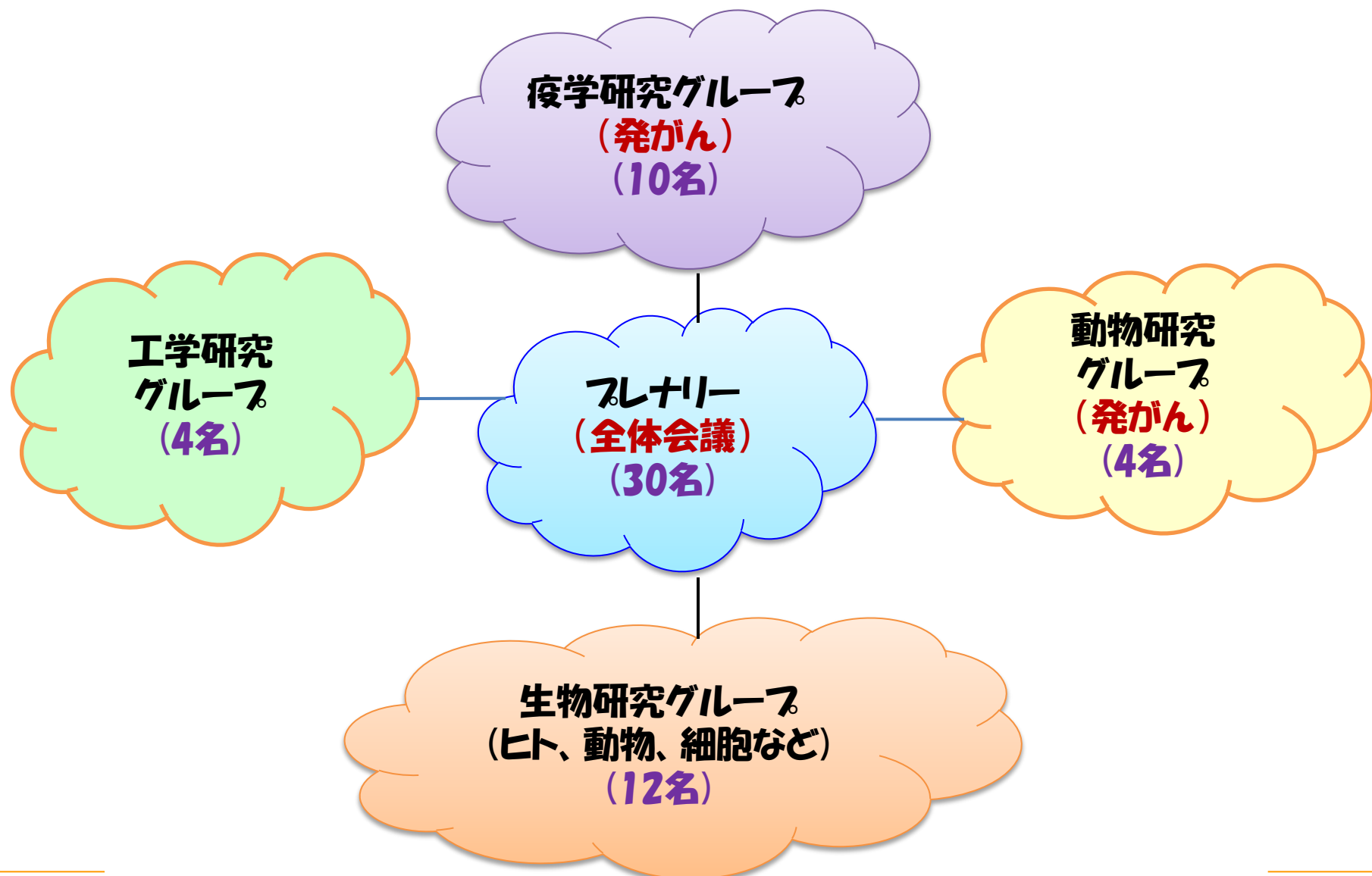
**Volume 102: Non-Ionizing Radiation, Part II: Radiofrequency
Electromagnetic Fields [includes mobile telephones, microwaves, and radar]
Lyon, 24-31 2011**

国際がん研究機関 (IARC) のヒトへの発がん性評価モノグラフ

**第102巻： 非電離放射線 (Part II):
〈高周波 (Radiofrequency) 電磁波〉**

2011年5月24日～31日 (リヨン、フランス)

～ IARC, RF発がん性評価専門家グループの構成 (ワーキンググループ) ～



～作業部会参加専門家リスト～ (15ヶ国、30人)



第4グループ(細胞など、疫学・動物の発がん以外)メンバー

Members

Bruce Armstrong (Australia)
Malcolm Sim (Australia)

Luc Verschaeve (Belgium)
Etienne Degrave (Belgium)

James McNamee (Canada)
Jack Siemiatycki (Canada)

Jukka Juutilainen (Finland)
Dariusz Leszczynski (Finland)

René de Seze (France)
Jean-François Doré (France)

Maria Blettner (Germany)
Clemens Dasenbrock (Germany)

Tomoyuki Shirai (Japan)
Junji Miyakoshi (Japan)

Nam Kim (Korea)

(Stanislaw Szmigielski (Poland))*

Igor Y. Belyaev (Slovak Republic)

Elisabeth Cardis (Spain)

Lennart Hardell (Sweden)

Meike Mevissen (Switzerland)

Simon Mann (United Kingdom)

Jonathan M. Samet (USA) (Overall Chair)

Carl F. Blackman (USA)

Peter D. Inskip (USA)

David L. McCormick (USA)

Ronald Melnick (USA)

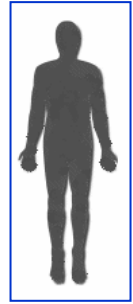
Christopher J. Portier (USA)

David B. Richardson (USA)

Martin Röösli (USA)

Vijayalaxmi (USA)

～生物学的研究と疫学研究の特徴～



(ヒト)

ヒトへの
影響評価

(高)

実験条件や
環境(精度)

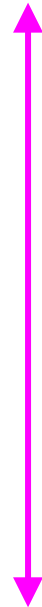
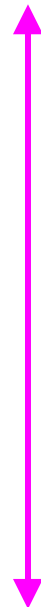
(低)

研究期間

(長)

発表論文数

(少)



(低)

(高)

(短)

(多)



(動物)



(細胞)

～ IARCの発がん性評価の意味～

IARC(国際がん研究機関)の発がん性評価は、対象となる作用因子(物理的因子、化学的因子、特殊な環境的因子など)による発がんの性質(ハザード)の程度をグループ別に分類するものであり、定量的な(リスク)評価をす
るものではない。

～疫学研究の評価(その1)～ 無線電話使用と神経膠腫(Glioma)

1. コホート研究(デンマーク)*:

- 期間: 1982～1995年
- 結果: 無線電話使用者の神経膠腫の発生率は全国平均と差はない。

2. 症例-対照研究(初期の3件)**:

- 結果: 時間-傾向分析で、携帯電話使用者の脳腫瘍増加については、認められない。

- ばく露評価の不正確さや携帯電話の使用頻度が低いことなどから、ワーキンググループは、評価のための情報不足と判断した。

* Schuz J, Jacobsen R, Olsen JH, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Johansen C. Cellular telephone use and cancer risk: update of a nationwide Danish cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1707-13.

**

1. Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, et al. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 2000; 284: 3001-07.
2. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, et al. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med* 2001; 344: 79- 86.
3. Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, Koskela RS. Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. *Epidemiology* 2002; 13: 356-59.

～疫学研究の評価（その2）～

携帯電話使用と神経膠腫 (Glioma)

1. インターホン研究(The INTERPHONE study)*:

- 症例-対照研究: 携帯電話使用者 / 非使用者のオッズ比(OR)は0.81 (95% CI: 0.70 - 0.94)
- 通話時間: 最長群(> 1640時間)において、ORは1.40 (95% CI: 1.03 - 1.89)

2. スウェーデン研究のプール分析**:

- 症例-対照研究: 1年以上の携帯電話使用者 / 非使用者のORは1.3 (95% CI: 1.1 - 1.6)
- 使用時間: 最長群(> 2000時間)において、ORは3.2 (95% CI: 2.0 - 5.1)
- これらの結果は、バイアス*の可能性を完全には排除できないが、RFばく露と神経膠腫の因果関係を示唆している。

*バイアス: 電波以外の影響による効果

* Cardis E, Armstrong BK, Bowman JD, et al. Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones—results from five Interphone countries. *Occup Env Med* 2011; published online June 9. DOI:10.1136/oemed-2011-100155.

** Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Pooled analysis of case-control studies on malignant brain tumours and the use of mobile and cordless phones including living and deceased subjects. *Int J Oncol* 2011; 38: 1465-74

～疫学研究の評価（その3）～ 携帯電話使用と聴神経鞘腫(acoustic neuroma)

1. インターホン研究 (The INTERPHONE study)*:

- グリオーマの結果とほぼ同様の傾向（通話期間が最大5年に渡り、通話時間最長群（>1640時間）においてのみ、聴神経鞘腫の有意な増加）を示している。

2. スウェーデン研究のプール分析**:

- グリオーマの結果とほぼ同じ。長期携帯電話使用者の聴神経鞘腫が増加している。

3. 日本の疫学研究***:

- 携帯電話使用と同側において、聴神経鞘腫の増加を示している。

- 1日20分以上の通話時間（診断1年前）：ORは2.74（95%CI: 1.18-7.85）
- 1日20分以上の通話時間（診断5年前）：ORは3.08（95%CI: 1.47-7.41）
- 1日20分以下の通話時間 → 有意な聴神経鞘腫の増加は認められない。

- 症例数はグリオーマに比べ少ないが、上記の疫学研究結果は聴神経鞘腫と携帯電話使用との因果関係を示唆している。ただし、聴神経鞘腫と携帯電話使用の関連性に、否定的な疫学研究もある。

* Cardis E, Armstrong BK, Bowman JD, et al. Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones—results from five Interphone countries. *Occup Env Med* 2011: published online June 9. DOI:10.1136/oemed-2011-100155.

** Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Pooled analysis of case-control studies on malignant brain tumours and the use of mobile and cordless phones including living and deceased subjects. *Int J Oncol* 2011: 38: 1465-74.

*** Sato Y, Akiba S, Kubo O, Yamaguchi N. A case-case study of mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Bioelectromagnetics* 2011: 32: 85-93.

～疫学研究の評価（その4）～

〈携帯電話使用とその他の腫瘍〉

髄膜腫 (meningioma), 耳下腺腫瘍 (parotid-gland tumours), 白血病 (leukemia), リンパ腫 (Lymphoma), その他の腫瘍については、携帯電話使用との因果関係を示す証拠は“不十分”であると判断した。

〈職業ばく露と発がん性〉

職業的なRFばく露と脳腫瘍、白血病、リンパ腫、目の黒色腫 (uveal melanoma) および精巣 (testis) がん、乳 (breast) がん、肺 (lung) がん、皮膚 (skin) がんについても、方法論的境界 (ばく露評価、交絡因子など) により、RFばく露との因果関係を示すには“不十分”であると判断した。

〈環境ばく露(ラジオ、テレビ、基地局などからの電波)と発がん性〉

証拠は“不十分”であると判断した。

～疫学研究の評価（その5）～

これまでの疫学研究結果を総合すると、一部の“陽性結果”を判断材料の基礎として、ワーキンググループは、

「限定的証拠(Limited evidence in humans)」と評価した。

なお、ワーキンググループの数人のメンバーからは、現時点での、ヒトにおける発がん性の証拠は「不十分(insufficient)」であるとの意見も出された。

～実験動物研究の評価（その1）～

1. ラットやマウスの2年間ばく露による発がん研究では、（陽性1件：陰性6件）RFばく露による発がんを示す証拠は認められない。
2. 発がんしやすい動物を用いた研究や、（陽性2件：陰性10件）イニシエーション・プロモーションモデルを用いた研究（陽性1件：陰性17件）では、RFばく露が発がんを増加するという一致した証拠は認められない。
3. 複合的発がん研究（Co-carcinogenesis studies）では、6件中（陽性4件：陰性2件）、4件（ENU, MX, BPとの複合）*において発がんの増加が報告されており、ワーキンググループはRFばく露と発がんの因果関係を支持する証拠とした。

- ENU: N-ethylnitrosourea
- MX: 3-chloro-4-(dichloro methy)-5-hydroxy-2(5H)-furanone
- BP: benzo(a)pyrene

～実験動物研究の評価(その2)～

これまでの実験動物研究の結果を総合すると、陰性の結果が多いものの、一部の複合的発がん研究の“陽性結果”は発がんの証拠として認められ、ワーキンググループは、「限定的証拠 (Limited evidence in experimental animals)」と評価した。

～IARCによる発がん性の分類基準～

発がん性の分類及び主な分類基準	
グループ1：発がん性がある (Carcinogenic to humans)	ヒトへの発がん性を示す十分な証拠がある場合に用いる
グループ2A：おそらく発がん性がある (Probably carcinogenic to humans)	ヒトへの発がん性を示す証拠は限定的であるが、動物への発がん性に対して十分な証拠がある場合に用いる
グループ2B：発がん性があるかもしれない (Possibly Carcinogenic to humans)	ヒトへの発がん性を示す証拠が限定的であり、動物実験での発がん性に対して十分な証拠が無い場合に用いる
グループ3：発がん性を分類できない (Unclassifiable as to carcinogenicity to humans)	ヒトへの発がん性を示す証拠が不十分であり、動物実験での発がん性に対しても十分な証拠が無い場合に用いる
グループ4：おそらく発がん性はない (Probably not carcinogenic to humans)	ヒト及び動物実験において発がん性がないことを示唆する証拠がある場合に用いる

～IARCのRF電磁波発がん性一総合評価～

ヒトの疫学研究および実験動物の発がん研究について、それぞれ「限定的証拠」と評価した。細胞研究などの「メカニズムとしての弱い証拠」も含めて、ワーキンググループのRF発がん性総合評価は、

「グループ 2 B (Possibly carcinogenic to humans) (発がん性があるかもしれない)」と決定した。

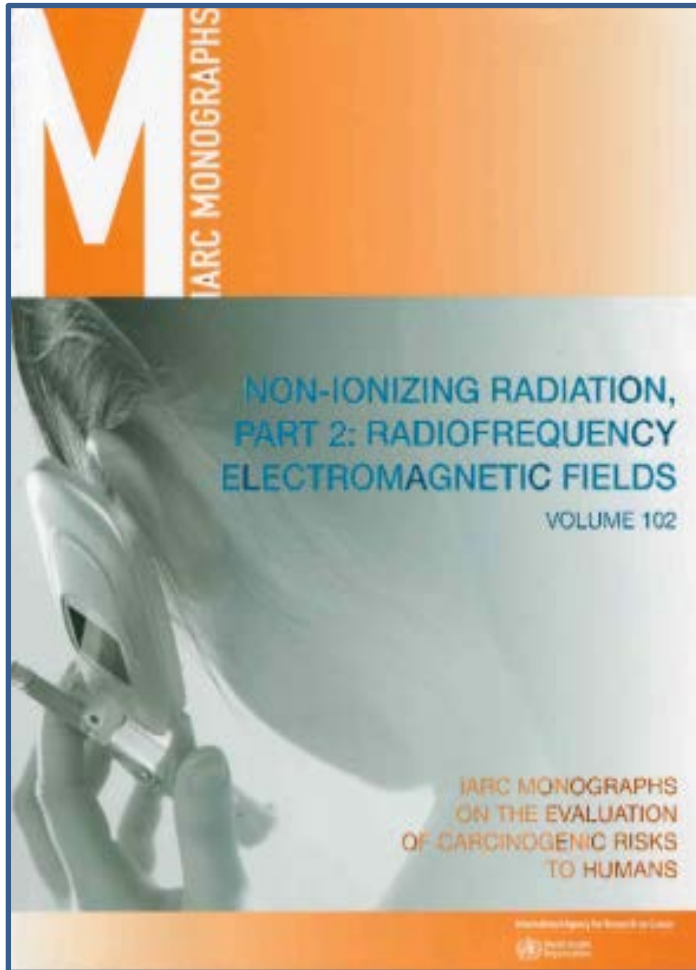
なお、この評価結果は大多数のワーキンググループメンバーより支持されたものである。

～IARCによる発がん性の分類と その主な例～

分類	これまでの評価結果の例[970種]
グループ 1:発がん性がある	アルコール飲料、喫煙、受動喫煙、無煙たばこ、 電離放射線(全種類) 、 太陽光 、 紫外線(波長 100～400nm) 、 紫外線を照射する日焼け装置 、アスベスト(全形態)、カドミウム及びカドミウム化合物、 アフラトキシン35 、ベンゼン、ホルムアルデヒド、ディーゼルエンジン排ガス、 トリクロロエチレン37 、屋外大気汚染、粒子状物質など [合計 113 種]
グループ 2A:おそらく発がん性がある	アクリルアミド38、無機鉛化合物、熱いマテ茶、日内リズムを乱す交代制勤務、マラリア、 テトラクロロエチレン 37 、木材などのバイオマス燃料の室内での燃焼など [合計 66 種]
グループ 2B:発がん性があるかもしれない	鉛、重油、ガソリン、コーヒー39、漬物、メチル水銀化合物、クロロホルム、 超低周波磁場 、ガソリンエンジン排ガス、 高周波電磁波 (ワイヤレス式電話からのもを含む) など [合計 285 種]
グループ 3:発がん性を分類できない	静電場 、 静磁場 、 超低周波電場 、 蛍光灯 、原油、軽油、カフェイン、お茶、マテ茶、水銀及び無機水銀化合物、有機鉛化合物、など [合計 505 種]
グループ 4:おそらく発がん性はない	カブロラクタム40 [1 種]

(2014年2月現在)

～2013年4月に発刊されたIARCモノグラフVol. 102 「RF電波の発がん性評価」表紙～



CONTENTS

1. EXPOSURE DATA
2. CANCER IN HUMANS
3. CANCER IN EXPERIMENTAL ANIMALS
4. OTHER RELEVANT DATA
5. SUMMARY OF DATA REPORTED
6. EVALUATION

～IARCの評価に関するコメント～

1. 一部の疫学研究で陽性効果と認められた脳腫瘍(神経膠腫、聴神経鞘腫)の増加、さらに、一部の動物研究(複合ばく露)で報告された発がんの増加、それぞれについては、**IARCの多くの評価委員が認めたものである。**
2. IARCの発がん性評価は、あくまで質的(量的ではない!)なものである。このことを解りやすく、**リスクコミュニケーション**のなかで、伝えていくことが重要である。
3. 携帯電話が世界的に汎用(一般的)になった現在、**上記の発がん性に加えて、免疫機能など、発がん以外の健康影響**についても、さらなる研究進めることが必要と考える。
4. 電磁過敏症に関する課題は全体会議で取り上げられなかったが、個々の評価委員の議論の中で課題となっていた。**科学的評価を行うには、作用機構の有無を含んだ分子遺伝学的な検索研究を推進しなければならない**と考える。

～細胞研究動向～

これまでの細胞研究動向

~IARC RFモ/グラフで引用された 我が国の細胞研究論文リスト(その1)~

1. Fu-Rong Tian, Takehisa Nakahara, Kanako Wake, Masao Taki and Junji Miyakoshi: Exposure to 2.45GHz electromagnetic fields induces hsp70 at a high SAR of more than 20 W/kg, but not at a lower SAR of 5W/kg, in human glioma M054 cells. *International Journal of Radiation Biology*, **78**, 433-440 (2002) *
2. Junji Miyakoshi, Masami Yoshida, Yoshiaki Tarusawa, Toshio Nojima, Kanako Wake and Masao Taki: Effects of High-Frequency Electromagnetic Fields on DNA Strand Breaks Using Comet Assay Method. *Electrical Engineering in Japan*, **141**, 9-15 (2002)
3. Junji Miyakoshi, Masami Yoshida, Yoshiaki Tarusawa, Toshio Nojima, Kanako Wake and Masao Taki: Effects of High-Frequency Electromagnetic Fields on DNA Strand Breaks Using Comet Assay Method. *Electrical Engineering in Japan*, **141**, 9-15 (2002)*
4. Shin Koyama, Takehisa Nakahara, Kanako Wake, Masao Taki, Yasuhito Isozumi and Junji Miyakoshi: Effects of High Frequency Electromagnetic Fields on Micronucleus Formation in CHO-K1 Cells. *Mutation Research*, **541**, 81-89 (2003)*
5. Shin Koyama, Yasuhito Isozumi, Yukihiisa Suzuki, Masao Taki and Junji Miyakoshi: Effects of 2.45 GHz electromagnetic fields with a wide range of SARs on micronucleus formation in CHO-K1 cells. *The Scientific World Journal*, **4**, 229-40 (2004)*

*総務省・生体電磁環境研究推進委員会の研究成果

～IARC RFモ/グラフで引用された 我が国の細胞研究論文リスト(その2)～

6. Yoshiaki Komatsubara, Hideki Hirose, Tomonori Sakurai, Shin Koyama, Yukihiisa Suzuki, Masao Taki, Junji Miyakoshi: Effect of high-frequency electromagnetic fields with a wide range of SARs on chromosomal aberrations in murine m5S cells. *Mutation Research*, **587**, 114-119 (2005)*
7. Hideki Hirose, N. Sakuma, N. Kaji, T. Suhara, Masaru Sekijima, Toshio Nojima and Junji Miyakoshi: Phosphorylation and gene expression of p53 are not affected in human cells exposed to 2.1425 GHz band CW or W-CDMA modulated radiation allocated to mobile radio base stations. *Bioelectromagnetics*, **27**, 494-504 (2006)
8. Jin Wang, Shin Koyama, Yoshiaki Komatsubara, Yukihiisa Suzuki, Masao Taki and Junji Miyakoshi: Effect of a 2450 MHz high-frequency electromagnetic field with a wide range of SARs on the induction of heat-shock proteins in A172 cells. *Bioelectromagnetics*, **27**, 479-486 (2006) *
9. N. Sakuma, Yoshiaki Komatsubara, Hiroshi Takeda, Hideki Hirose, Masaru Sekijima, Toshio Nojima and Junji Miyakoshi: DNA Strand Breaks Are Not Induced in Human Cells Exposed to 2.1425 GHz Band CW and W-CDMA Modulated Radiofrequency Fields Allocated to Mobile Radio Base Stations. *Bioelectromagnetics*, **27** , 51-57 (2006)

*総務省・生体電磁環境研究推進委員会の研究成果

～IARC RFモ/グラフで引用された 我が国の細胞研究論文リスト(その3)～

10. Shin Koyama, Yoshio Takashima, Tomonori Sakurai, Yukihiisa Suzuki, Masao Taki and Junji Miyakoshi: *Effects of 2.45 GHz Electromagnetic Fields with a Wide Range of SARs on Bacterial and HPRT Gene Mutations*. *Journal of Radiation Research*, **48**, 69-75 (2007)*
11. Shin Koyama, Yoshio Takashima, Tomonori Sakurai, Yukihiisa Suzuki, Masao Taki, Junji Miyakoshi: *Effects of 2.45 GHz electromagnetic fields with a wide range of SARs on bacterial and HPRT gene mutations*. *Journal of Radiation Research*, **48**, 69-75 (2007)*
12. Masaru Sekijima, Hiroshi Takeda, Katsuaki Yasunaga, Sakuma N, Hideki Hirose, Toshio Nojima, Junji Miyakoshi: *2-GHz band CW and W-CDMA modulated radiofrequency fields have no significant effect on cell proliferation and gene expression profile in human cells*. *J Radiat Res (Tokyo)*. **2010**: 51(3):277-84. Epub 2010 Mar 9.
13. Tomonori Sakurai, Tomoko Kiyokawa, Eijirou Narita, Yukihiisa Suzuki, Masao Taki and Junji Miyakoshi: *Analysis of gene expression in a human-derived glial cell line exposed to 2.45 GHz continuous radiofrequency electromagnetic fields*. *Journal of Radiation Research*, (Tokyo) **52**:185-192 2011.*

*総務省・生体電磁環境研究推進委員会の研究成果

～評価・検討された細胞研究の指標～

		評価指標
遺伝毒性	単独ばく露	小核形成、DNA鎖(切断)、染色体異常、染色分体交換、突然変異
	複合ばく露	化学物質(化学療法剤:マイトマイシンC、ドキシソルビシン;DNA損傷剤:メナジオン)、放射線、紫外線
非遺伝毒性		免疫システム、遺伝子発現(HSP、proto-oncogenes)、シグナル伝達、遺伝子解析(プロテオミクス、トランスクリプトミクス)、ROS(reactive oxygen species)、細胞増殖、細胞周期、アポトーシス

～研究に用いられている主な細胞の由来～

- 1. ヒト由来細胞:** 末梢血白血球(正常PBL)、脳腫瘍、子宮頸がん、皮膚、白血病、羊膜、レンズ、肺、精子など
- 2. 哺乳動物由来細胞:** 中国ハムスター(CHO)由来の卵巣(CHO-K1)や肺(V-79)、マウス由来白血病細胞、ラット由来ニューロンなど
- 3. その他:** 大腸菌、イーストなど

～細胞実験研究の対象となっている電波の周波数帯～

1. 800～2,000MHz
2. 2,450MHz
3. 7,000～9,000MHz

研究対象となっている電波のほとんど（～99%）は、800～2,000MHzおよび2,450MHzであった。7,700MHzと9,000MHzでそれぞれ1件ずつ遺伝毒性試験報告があった。

～IARC発がん性評価における細胞実験研究の評価*～

1. 遺伝毒性について、多くのネガティブ報告ではあるが、一部の陽性報告を考慮し、「**弱い証拠**」とした。ただ、突然変異については「**証拠なし**」とした。
2. 免疫機能については、遺伝毒性に比べ報告数も少なく、ネガティブ、ポジティブ共に報告があり、今後の研究推進を図る意味を込めて、「**不十分な証拠**」とした。
3. 遺伝子、タンパク発現、シグナル伝達については、ポジティブデータを支持する十分な追試報告もなく、「**弱い証拠**」とした。つまり、ヒトの発がんに関与するメカニズムとして、説明するには、**不十分**である。
4. その他、非熱的ばく露条件での酸化ストレスや、神経機能などへの影響については「**弱い証拠**」とした。

* 細胞研究の評価では、証拠として、①強い(Strong)、②中程度(Moderate)、③弱い(Weak)、④なし(No evidence)に分類する。

～細胞研究のまとめ～

1. 携帯電話に用いられている周波数帯(数100 MHz～2GHz)および、2.45GHzに関しては、相当数(数100編)の遺伝毒性を指標とした研究が論文発表され、**非熱的ばく露環境において、そのほとんどはネガティブである。**
2. 非遺伝毒性を指標とした研究では、免疫機能、ストレスタンパクの発現など、一部において陽性効果の報告はあるが、**精度の高い再現実験で確かめられてはいない。**
3. 上記に挙げた周波数帯以外(例えば中間周波、超高周波帯)では、現時点で、**細胞研究実績は極めて少ない。**

～細胞研究における今後の課題～

1. 研究方法として、短期ばく露(数10分～数時間)の実験が多く、**低レベルで長期ばく露(10時間～数日)**の研究が望まれる。
2. **超高周波**や急速な開発が進んでいる**ワイヤレス給電**で**使用される周波数帯**での研究などが極めて少なく、現在推進中の研究に加えて、**新たな研究を計画すべき**と考える。
3. 指標としては発がん性に関する遺伝毒性試験が多く、非電離放射線としては、むしろ、**DNA以外の細胞諸機能(免疫機能含む)**をターゲットとした研究推進の必要性が高いと考える。
4. 生活環境において、新たな電磁波利用が高まる中、**安全性評価の一環として、これらの細胞研究の推進が望まれる。**