

第 2 章

2

低線量放射線の影響の
正しい理解へ向けて

第2章 低線量放射線の影響の正しい理解へ向けて 目次

原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 副センター長 上席研究員 酒井 一夫
 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 主任研究員 岩崎 利泰
 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 主任研究員 野村 崇治
 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 主任研究員 星 裕子
 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 研究員 大塚 健介
 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 上級特別契約研究員 小穴 孝夫

2 - 1	低線量率放射線長期照射の生体影響 動物実験から	19
2 - 2	低線量・低線量率放射線の生体影響の機構解明	30
2 - 3	低線量・低線量率放射線の生体影響 ヒトの場合：疫学調査から	39
2 - 4	総合評価	43
コラム1	放射線の単位	26
コラム2	生物の不思議な行動 放射線の強さを感じている？	29
コラム3	バイスタンダー効果	37

酒井 一夫（8 ページに掲載）



岩崎 利泰（1995年入所）
 低線量および低線量率の放射線が生物に与える影響について、遺伝子のレベルでの生体の反応、放射線によるDNA損傷とその修復、細胞間情報伝達などの観点から、主に細胞・分子レベルの検討を行ってきた。今年度は放射線感受性の個人差に関する英国HPA-PRとの共同研究に従事。専攻分子生物学。



野村 崇治（1999年入所）
 糖尿病や脂肪肝など様々な疾患モデルマウスを扱い、放射線照射で生体内に存在するカタラーゼやグルタチオンなどの抗酸化物質の変動から、生物影響を評価している。放射線影響も病気の発症も未解明の部分が多いが、これら疾患の改善や寿命延長など目に見える成果が心の支えと従事している。

星 裕子（8 ページに掲載）



大塚 健介（2003年入所）
 入所以来、低線量放射線で生じるDNA損傷の評価や、損傷に対するDNAの防護機構などから、低線量放射線に特有の現象である放射線適応応答の機構解明を目指してきた。現在は、放射線防護とヒトとの接点となりうる造血機能を指標とした適応機構の研究に従事している。



小穴 孝夫（2003年入所）
 ショウジョウバエを使った変異原性試験により放射線の変異原性にしきい値があり、その形成にDNA修復機能がかかっていること、しきい値は線量率によって異なることなどを明らかにしてきた。

2 - 1 低線量率放射線長期照射の生体影響 動物実験から

2-1-1 発がんの抑制

高線量の放射線によってがんが生じることは、広島・長崎の原爆被爆者を対象とした調査研究や動物実験などで明らかにされている。しかしながら、低い線量の場合についてははっきりとした情報は乏しい。

放射線による発がん率は低く、特に低線量の放射線による発がんを定量的に評価するためには膨大な数の動物を用いる必要がある。そこで、低線量率放射線が発がんの過程に及ぼす影響を調べるために、化学発がん剤や高線量の放射線など、あらかじめがんが高頻度で生じるような処置を施して、低線量率放射線の影響を調べることにした。

(1) メチルコラントレン誘発皮下がん

メチルコラントレンはタールの中に含まれる発がん成分であり、マウスの皮下に注射することによって皮膚がんを生じさせる⁽¹⁾。

一群 35 匹の ICR 系統のマウス（5 週齢・メス）に、低線量放射線長期照射室で 3.0、1.2、あるいは 0.35 mGy/hr の線量率で 35 日間照射を行った。その後マウスの右そけい部にメチルコラントレンを 0.5 mg 注射し、引き続き同じ線量率で照射を続けながら経過観察を行った（図 2-1-1）。腫瘍発生を時間経過を図 2-1-2 に示す。メチルコラントレンを注射してあるので、95% の高率で腫瘍発生が認められた。0.35 mGy/hr あるいは 3.0 mGy/hr の線量率で照射した群では、非照射対照群との間に腫瘍（がん）発生率に有意な差はなかった。しかし、1.2 mGy/hr で照射した群では統計学的に有意な腫瘍発

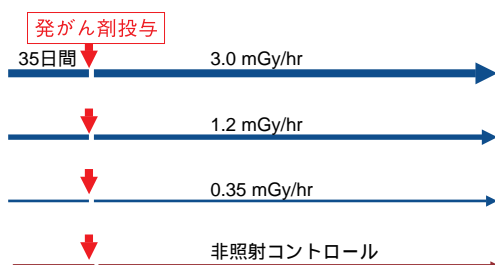


図2-1-1 低線量率放射線による発がん抑制の実験方法

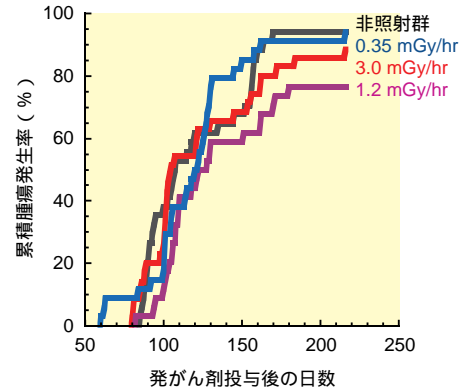


図2-1-2 低線量率照射によるICRマウス皮下がんの抑制

生率の低下が認められた^(2,3)。

メチルコラントレン投与後 216 日目の累積腫瘍発生率と線量率との関係を図 2-1-3 に示す。興味深いことに、線量率が高いほど効果が大きいわけではなく、1.2 mGy/hr がもっとも効果的で、これよりも線量率が高くても、低くても抑制の程度は小さかった。これまでに低線量放射線による放射線抵抗性の獲得などにおいても、有効線量が限られている⁽⁴⁾ことが認められており、「ウィンドウ効果」と呼ばれている。本研究で見られた最適線量率の存在も、発がん抑制をもたらす機能の増強にウィンドウ効果があることの反映と考えられる。これは低線量放射線の生体影響を考える上で重要なポイントの一つである。

ICR マウスで見られた腫瘍発生の抑制が他のマウスで

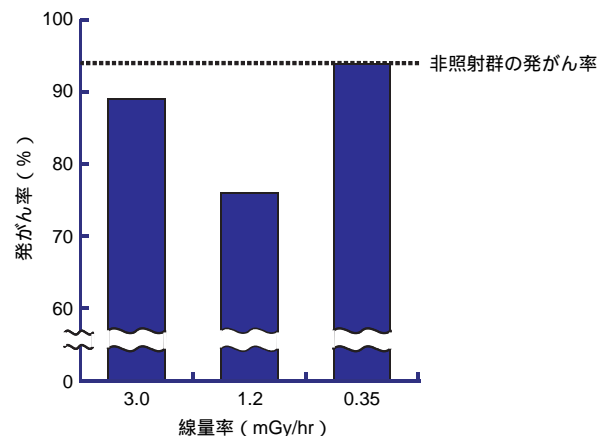


図2-1-3 低線量率照射による発がん抑制効果の線量率依存性

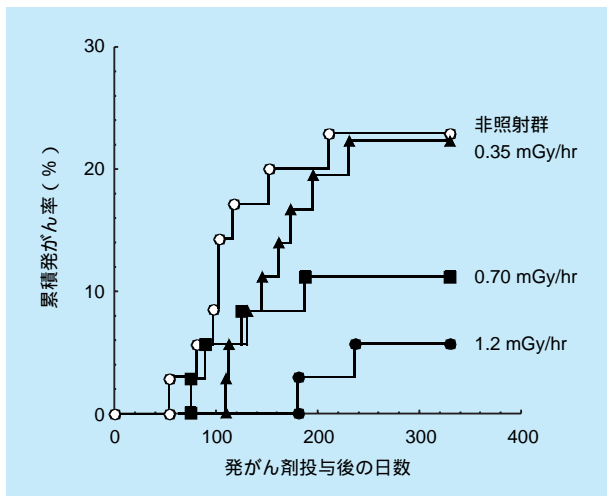


図2-1-4 C57BL/6Nマウスにおける低線量率照射による皮下がんの抑制

も見られるかどうかを調べるとともに、免疫系の関与の検討を視野に入れて、免疫研究に多用される C57BL/6N マウスを用いて同様の検証を行った。その結果、この場合には 1.2 mGy/hr で有意な発がんの抑制が認められた (図 2-1-4)。

(2) 放射線誘発胸腺リンパ腫

高線量の放射線を何回かに分けて照射すると、高率に胸腺リンパ腫が生じることが知られており、放射線発がんモデルの一つとして広く研究されている^(5,6)。

メチルコラントレン誘発皮膚がんの場合と同じように低線量率照射によって胸腺リンパ腫の抑制が起こるかどうかを検証するために、高線量率照射と低線量率照射を組み合わせる照射した⁽⁷⁾。

C57BL/6N マウス (5 週齢・メス) に、高線量率 (2.0Gy/min) の X 線 1.8Gy を週に 1 回ずつ 4 回照射した。15 週齢頃より立毛や呼吸不全が認められた。照射開始 110 日頃から、胸腺リンパ腫が確認され、330 日後に罹患率は 90% を超えた (図 2-1-5a)。

これに対し、X 線 4 回の照射と 1.2mGy/hr の低線量率ガンマ線を 5 週齢から持続的に照射した場合には、胸腺リンパ腫の発症は有意に低かった (図 2-1-5b)。

低線量率照射のみを行った群においては、照射開始後 230 日を経過して総線量が 7.2Gy に達しても、さらに 450 日経過して 12.6Gy に達しても胸腺リンパ腫の発症は 1 例も見られなかった (図 2-1-5c)。

胸腺重量を比較すると、放射線を照射しなかった非照

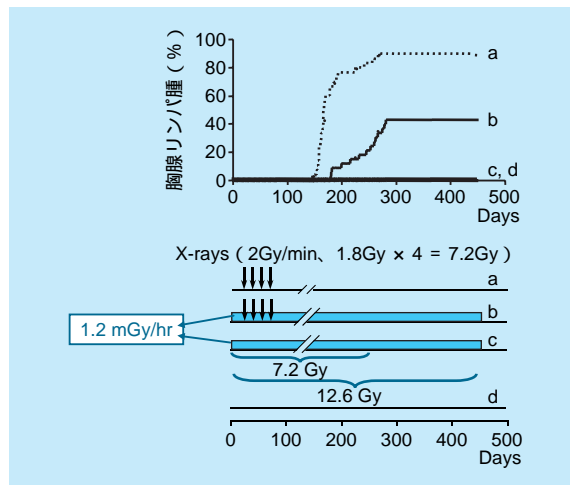


図 2-1-5 低線量率照射による放射線誘発胸腺リンパ腫の抑制

射対照群の重量は約 50 mg であったのに対し、高線量率照射群は異常なリンパ球が増加したことにより有意に増加し約 550mg であった (図 2-1-6)。低線量率照射群は非照射対照群と同様の値で、胸腺の重量に影響を及ぼしたのは高線量率の放射線のみであった。

図 2-1-7 に胸腺のヘマトキシリン・エオシン染色をした病理標本を示す。濃い紫色が密であるほどリンパ腫が進行していることを示している。

この病理観察においても、高線量率照射群の胸腺はリンパ腫に特徴的な病理組織像が認められたのに対し、非照射対照群や低線量率照射群においては正常の組織が観察された。また他の組織においても腫瘍や炎症などの所見は観察されなかった。

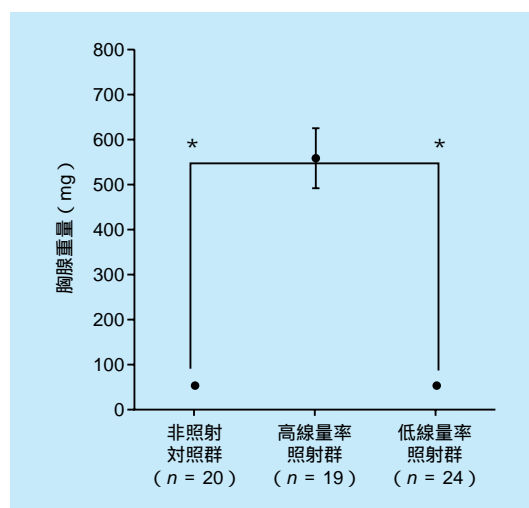


図 2-1-6 照射による胸腺重量の比較

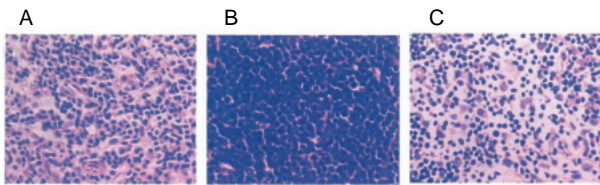


図2-1-7 マウス胸腺の病理写真
(A)非照射群、(B)高線量率照射群、(C)低線量率照射群

以上の結果は、高線量率照射による胸腺リンパ腫の誘発を、低線量率照射が抑制すること、および、同じ線量であっても、線量率が低い場合にはその影響の現われ方が大きく異なること（線量率効果）をはっきりと示している。

2-1-2 各種疾患の抑制・症状軽減

前項で見たように、低線量率照射によってマウスにおける発がんが抑制されることが明らかとなった。これは、マウスの体内でがん化に対する抵抗性が高められたことを示唆している。そこで、他の疾患に対する影響を検証した。

(1) II型糖尿病

II型糖尿病は、過食・運動不足によってもたらされるインスリン非依存性の糖尿病で、いわゆる生活習慣病として広く国民に知られており、またこの糖尿病の予備軍の増加が社会問題にもなっている。

通常、食事により血液中の糖（グルコース）濃度が増加すると、その血糖値を下げるホルモン（インスリン）の働きによって、糖分は肝臓や筋肉中に取り込まれ、正常レベルとなる。しかしインスリンの機能を上回る高血糖の状態が続くと、やがて糖尿病の初期段階となる。その後、高血糖の状態が改善されず、インスリンを分泌し続けると、インスリンを産生する臓器の膵臓が疲弊し、インスリンの枯渇が生じ、糖尿病の症状が悪化する。さらに糖尿病の症状が悪化すると、血液中の糖が反応性の高い物質であるラジカル化（グルコースラジカル）となり、膵臓を始めとした臓器や血管などを損傷させ、インスリンの産生能力を失うばかりでなく、合併症状を引き起こす。

糖尿病の症状を緩和するためには、ごく初期の段階は

食事療法や運動などで、インスリンの枯渇などによる血中インスリン量の低下はインスリン注射を行い対処する。グルコースラジカルによる障害を軽減させるために、抗酸化機能の増強も必要と考えられる。

これまで我々は、様々なマウスに対し低線量・低線量率照射すると、肝臓や膵臓など種々の臓器で抗酸化物質が増強されることを明らかにしてきた⁽¹⁻³⁾。そこでこの糖尿病をモデルとするマウス（II型糖尿病モデルマウス：BKS.Cg・+ *Lepr^{db}* / + *Lepr^{db}* / Jcl、以下dbマウス）を用いて低線量率照射を行い糖尿病の改善効果の有無などを調べた⁽⁴⁾。

dbマウスもインスリン非依存性の糖尿病を発症し、過食によって健常マウスの2～3倍程度の重量で約55g程度となり、また生後10週齢頃には尿糖値が500mg/dlを越す重篤な糖尿病となる。

このマウスにCs-137を線源とする低線量率のガンマ線（線量率：0.70 mGy/hr）で生後10週齢から生涯、照射しながら飼育した。尿糖値の変化は専用の試験紙を用いて、尿中に含まれるグルコース量をその濃度に応じたレベルで表し測定した。尿糖値の変化の結果を図2-1-8に示す。レベル+4は最も重篤な状態であり、以下数値が下がるにつれて尿中グルコース濃度は低下し、最小はレベル+1である。正常の場合は検出されずマイナス（陰性）で表される。

24匹中3匹が尿糖値の低下を示したが、いずれも照射群であった。最も早いマウスで30週齢過ぎより低下

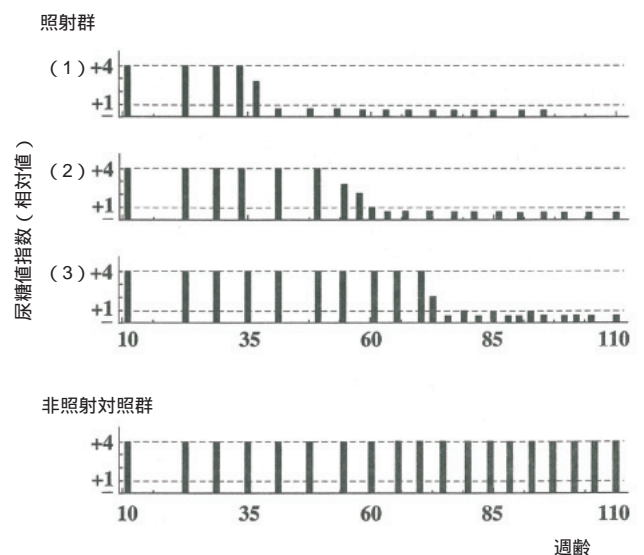


図2-1-8 10週齢から照射したときの尿糖値の変化

し始め40週齢前には陰性となった。最も遅いマウスは60週齢頃から徐々に低下し、しばらくは陰性と弱陽性(+1)の間で推移していたが、80週齢以降陰性となった。このような尿糖値の改善は非照射対照群では全く認められず、尿糖値の改善に低線量率照射の関与が示唆された。

尿糖値の改善は照射群全てに見られたわけではないが、死亡率や外見には大きな違いが認められた。図2-1-9に死亡曲線を示した。非照射対照群が40週齢で死亡マウスが出始めたのに対し、照射群では70週齢過ぎであった。また照射群の死亡タイミングは非照射対照群より遅く、つまり同一週齢において照射群の生存数が非照射対照群より多い状態であった。さらに最長寿命のマウスも照射群であった。平均寿命は非照射対照群の89週齢に対し照射群は104週齢であった。

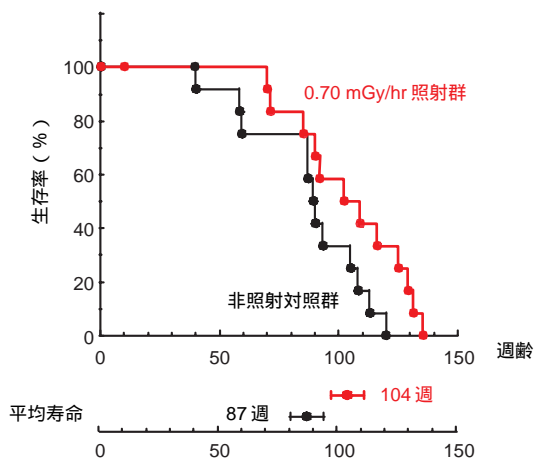
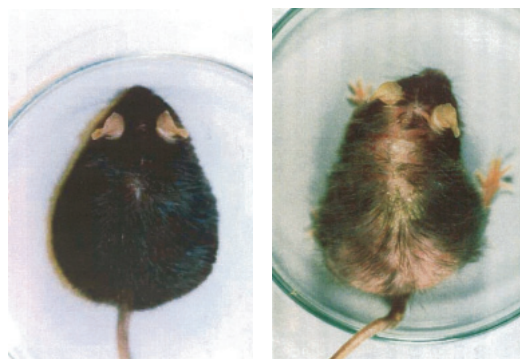


図 2-1-9 低線量率照射による寿命の延長 (糖尿病モデルマウス)



(A)照射マウス (B)非照射マウス

図 2-1-10 90 週齢のときの外見

90 週齢の時点でマウスの外見を比較したところ、照射群では毛並みも、皮膚や尾の柔軟性も良好に保たれていた (図 2-1-10)。また照射群は非照射対照群に比べ活動的であった。

(2) 老化症候群

糖尿病モデルマウスにおいて死亡時期の遅れが認められたため、低線量率照射が加齢促進マウスに及ぼす影響を調べた。

ヒト早発性老化症候群モデルマウス (klotho マウス) は、老化抑制遺伝子 *klotho* が破壊されているために、骨粗鬆症、動脈硬化、皮膚萎縮、肺気腫など様々なヒト老化症が発症する^(5,6)。この様な老化症状が発症するため、このマウスの寿命は生後 60 ~ 70 日程度である。

このマウスに対し、生後 28 日目から低線量率のガンマ線 (線量率: 0.35 mGy/hr) を持続的に照射した。生後 50 日頃までは非照射対照群と照射群の死亡曲線に差は認められなかった (図 2-1-11)。しかしその後、非照射対照群が全て死に至った後にも、照射群では生き残るマウスが見られ、これまで報告がなかった 100 日を越える寿命のマウスも認められた。

加齢の機構はまだまだ明らかになっていないが、体内で生じた活性酸素が各種臓器・組織に障害を与えるというのが有力な説のひとつである。ここで見られた加齢抑制作用には、低線量率照射による抗酸化機能の増強が関与しているかもしれない。

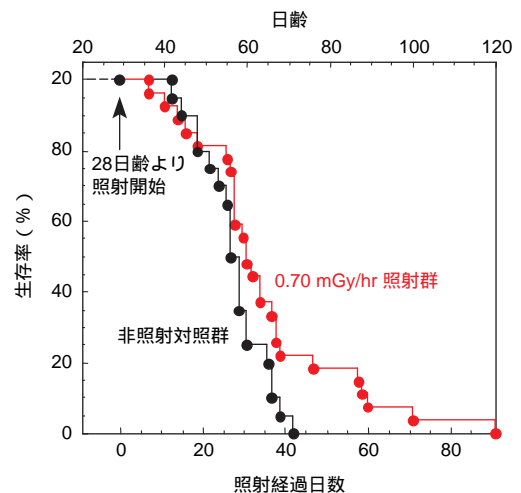


図 2-1-11 低線量率照射した時の klotho マウスの死亡曲線

2-1-3 突然変異の誘発

放射線による突然変異誘発には線量率効果のあることが広く認められている。同じ線量の放射線でも低い線量率で長時間かけて照射した場合と高い線量率で一気に照射した場合とは突然変異の誘発頻度に違いがある。ラッセル等の論文⁽¹⁾でも線量率を72～90R/minとした場合と0.8R/minとした場合ではマウスの精原細胞に誘発される突然変異頻度にほぼ3倍の違いのあることが記されている。ただしこの論文では線量率をいくら低くしても変異頻度がゼロに近づくことはなく、係数が違うだけで変異率が線量に比例することに変わりはないとして、しきい値なし直線(LNT)モデル(3-1-1参照)を確立したのである。ところが最近、DNA修復やアポトーシス(損傷を受けた細胞に自爆を促して排除する機構)が線量率効果に係わっていることが明らかになってきた。そしてこれらの機能が完全である場合には線量率を下げると変異頻度がゼロに近づくことがわかってきた⁽²⁾。

(1) 線量率効果

成熟Tリンパ球は細胞表面にCD3抗原を有しているが、この分子はTCR遺伝子産物と複合体を形成しないと細胞膜表面に現われないため、TCR遺伝子に突然変異をきたした場合にはCD3陰性でCD4陽性という異常な表現型を持つTリンパ球が検出される。その頻度を二重抗体染色によって測定した結果がTCR遺伝子突然変異頻度となる。この頻度に対する線量率の影響を調べてみた。

・突然変異の線量率依存性

アポトーシス機能の正常なマウス個体にCs-137から放射されたガンマ線を高い線量率(1020mGy/min)あるいは低い線量率(1.2mGy/min)で0～3Gy全身照射してTCR遺伝子の突然変異頻度を測定した。その結果、高い線量率では変異頻度は線量に比例して増加したが、線量率が低い場合には線量を増やしても全く増加せず、突然変異の誘発率はゼロに近づいた(図2-1-12)。

・p53遺伝子

がん抑制遺伝子p53は、DNAが放射線によって損傷したという信号を受け取ると、p21^{waf1}と呼ばれる遺伝子を介して細胞が分裂する速度を遅らせ、修復のために充

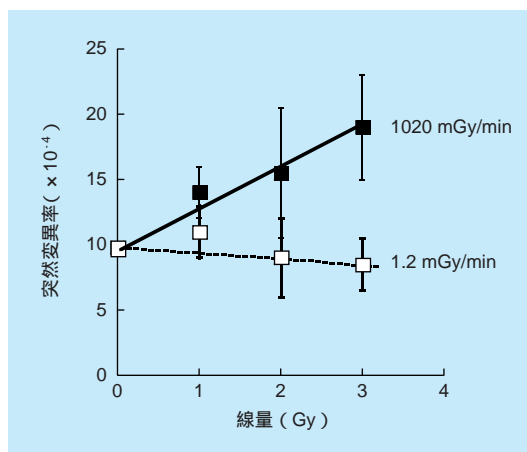


図2-1-12 マウスリンパ球における突然変異誘発率

分な時間を確保する。また、GADDと呼ばれる遺伝子を介してDNAの修復能を活性化する。一方ではBAXと呼ばれる遺伝子を介して細胞を自爆(アポトーシス)に導き、これにより十分な修復を受けることのできなかった細胞を排除する。

p53は、これらの3つの作用を司る重要な遺伝子と見られている(図2-1-13)。

・p53正常マウスと欠損マウス

p53遺伝子の正常なマウスを“p53(+/+)”で表す。また、遺伝子欠損マウスを“p53(-/-)”で表すものとする。

それぞれのマウスの全身にCs-137からのガンマ線を種々の線量率で照射して脾臓を取り出し、その中にある免疫に関係するTリンパ球に含まれるTCR遺伝子の突然変異の発生頻度を測定・評価した。図2-1-14に結果の一例を示す。同図から明らかなように、p53正常マウ

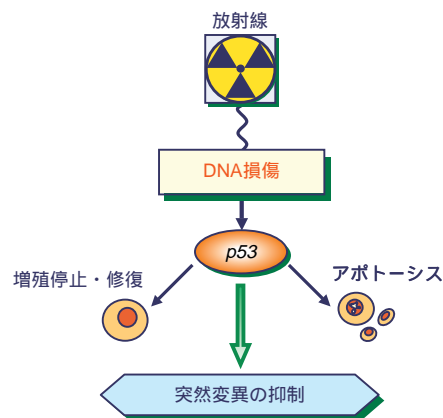


図2-1-13 p53を介した突然変異の抑制

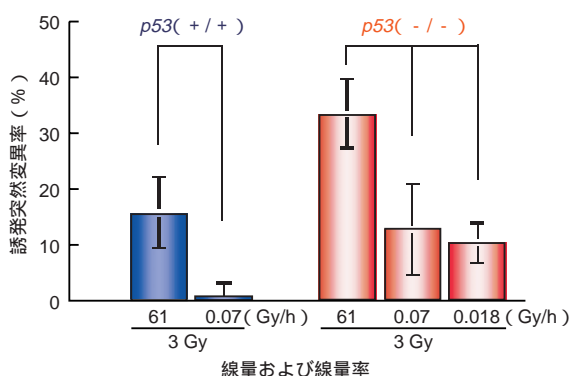


図2-1-14 p53正常マウス(■)と欠損マウス(■)において放射線により誘発される突然変異率

スでは、線量率を下げるとTCR遺伝子の突然変異は限りなくゼロに近づくが、p53欠損マウスではゼロにならずに飽和する傾向が認められた。

また同時に脾臓、および胸腺中のリンパ球で生じるアポトーシスの頻度を計測してみると図2-1-15に見られる通り、p53遺伝子欠損マウスでは正常マウスに比べてどちらの臓器に対してもその発生頻度は著しく低く、p53によってアポトーシスが促進されることが裏付けられた。

以上の結果から、p53依存性アポトーシスが、重篤な障害を受けた細胞において、エラーを起こしやすいDNA修復のリスクを回避し、それによって異常な細胞の生き残りを阻止する組織レベルの生体防御機構であることを示している。p53依存性アポトーシスを介した組織修復がDNA修復機構とうまく協調して働けば、低線量・低線量率放射線によるわずかな遺伝子損傷は効率的

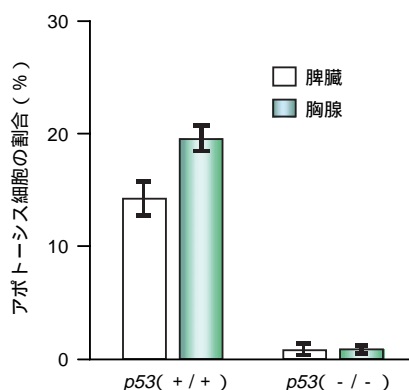


図2-1-15 脾臓および胸腺中のリンパ球におけるアポトーシス頻度

に排除され、その蓄積は起こらないと考えられる。

(2) 突然変異誘発におけるしきい値

現在の放射線防護基準の前提は、発がん性や変異原性などの確率的影響にはしきい値がなく、線量に比例した影響があるという「しきい値なし直線(LNT)」仮説である(3-1-1参照)。この仮説は一般には1982年のいわゆるメガマウスプロジェクトの報告⁽¹⁾において初めて提唱されたかのように思われているが、実はそれよりも50年以上も昔、Oliverによるショウジョウバエの成熟精子を用いた伴性劣性致死突然変異試験の論文⁽³⁾に初めて記載されたものである。その後1970年代まで多くの追試がショウジョウバエを用いてなされたが⁽⁴⁾、低線量域でしきい値を調べる実験はきわめて大規模にならざるを得ないため、統計的にははっきりとしきい値の有無を結論づけることはできなかった。

ところがショウジョウバエ体細胞突然変異を指標とした我々の試験結果^(5,6)では明確なしきい値が認められた。この試験は1984年に開発された「翅毛スポットテスト」とよばれる試験である(図2-1-16)。翅の表面に生えている毛の形態を変える突然変異が第三染色体上にあることを利用して、組換え、欠失、点突然変異などあらゆる事象に由来するヘテロ接合性喪失の頻度を計測するものである。ヘテロ接合性喪失は他段階発がんの中で最も重

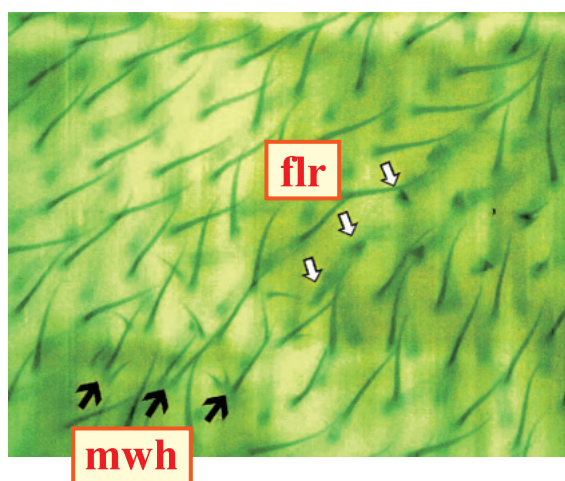


図2-1-16 翅毛スポットテストで検出された体細胞組換えに由来する変異スポット

炎毛(fl_r)と多翅毛(mw_h)とをヘテロに持つ幼虫(fl_r+/+mw_h)をX線照射し、その個体が成虫となった後に翅を切り取って顕微鏡観察し、ヘテロ接合性喪失によって変異形質を発現しているスポットを観察する。

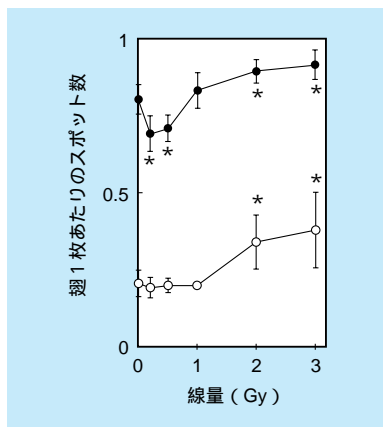


図2-1-17 X線照射による体細胞突然変異の誘発頻度
体細胞組換え(●) 染色体不分離および
末端欠失(○)とも1Gy付近にしきい
値が認められる。

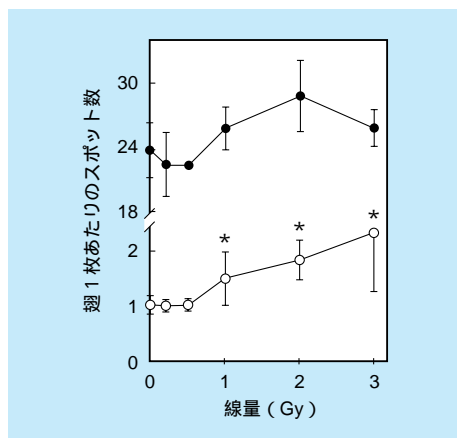


図2-1-18 DNA修復欠損系統での線量依存性
体細胞組換え(●)は1Gyで有意
に高く、修復機能の正常な系統の
図(図2-1-17)に比べてしきい値
が小さくなっている。

要なステップと考えられているものである。

この試験法を用いて、X線照射とヘテロ接合性喪失頻度との間の線量・効果関係を調べたところ、体細胞組換えは1Gyまでの照射では全く増加せず2Gy以上では直線的に増加した(図2-1-17)。また染色体不分離や末端欠失は0.2Gyおよび0.5Gy群で非照射群よりも有意に低く、これも1Gy付近にしきい値の存在することが確認された(図2-1-17)。一方、点突然変異は3Gy照射群においても全く増加が見られなかった。

またDNA修復欠損系統では、野生型系統に比べてしきい値が小さくなることが判明した(図2-1-18)。このことから、しきい値の形成にはDNA修復機能がかか

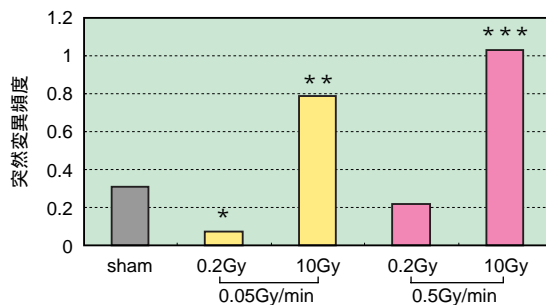


図2-1-19 突然変異誘発に対する線量・線量率効果
低線量(0.2Gy)では非照射(■)よりも
変異頻度が低く、特に低線量率(□、0.2
Gy)では有意差がある。

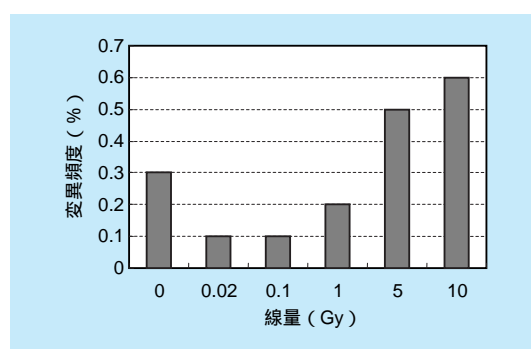


図2-1-20 低線量率ガンマ線照射による突然変異誘
発の線量依存性
J字形の曲線はしきい値の存在を示して
いる。

わっており、修復機能が失われるとしきい値が小さくなる
ことが示唆された。体細胞と異なり精子は減数分裂以
後、成熟にともなってほとんど全ての細胞質を失い、そ
れと同時にDNA修復機能も失う。したがってOliverの
実験では成熟精子のみを用いているのでしきい値が見ら
れなかったが、DNA修復機能を失う前の未熟な段階の
精子を用いればしきい値があるかもしれないことが推測
される。

そこで3齢幼虫の未熟な精子(まだ修復機能をもつて
いるもの)を用いてOliverと同様の試験をしてみたところ、
野生型では低線量・低線量率照射により変異頻度が非照
射よりも減少し、生殖細胞系においてもしきい値の存在
することが確認された(図2-1-19)。この減少は修復機能
欠損系統では見られない。

同様の結果はさらに低線量率(22 mGy/hr)のガンマ
線を用いた試験でも得られている(図2-1-20)。

コラム1：放射線の単位

放射線の「量」は、目的に応じて様々な単位で表される（表）。照射線量とは、放射線が物質を電離するという性質に基づくものである。吸収線量は物質に吸収されるエネルギーを意味する。等価線量および実効線量の「シーベルト」は人の放射線防護を目的として作られた単位である。等価線量は、吸収線量（Gy）が同じでも線質によって体内での影響が異なることを反映させている。実効線量は、さらに人体組織の放射線感受性が異なることを重み付けた値で、放射線防護の基準として規制に用いられている。放射線の単位は、現在は国際単位系（SI）に統一されているが、以前用いられていた単位との換算も表に示した。

以上の放射線に関する単位とは別に、放射能の単位としてベクレル（Bq）がある。1ベクレルは1秒当たり1壊変する放射能と定義される。放射性核種によって放出される放射線の種類とエネルギーが異なるので、核種を特定しないとベクレルをシーベルトには換算することはできない。ラドンの線量換算係数から実効線量を推定すると、1 Bq/m³の空气中ラドンからもたらされる実効線量は、25 μSv/年になると見積もられている（UNSCEAR 1993）。

表 放射線の SI 単位と旧単位との換算

量	SI 単位名 (記号)	意味	旧単位との換算
照射線量	クーロン/キログラム (C/kg)	空気 1 kg を電離して 1C の電荷を生じる線量。	1 R (レントゲン) = 2.58×10^{-4} C/kg 空気中ではコバルト・60 やセシウム・137 のガンマ線などの場合 1 R = 8.8 mGy
吸収線量	グレイ (Gy)	照射された物質の単位質量あたりに吸収されるエネルギー量	1 Gy = 1 J/kg 1 rad (ラド) = 0.01 Gy
等価線量	シーベルト (Sv)	等価線量 = 吸収線量 × 放射線荷重係数	1 rem (レム) = 0.01 Sv
実効線量	シーベルト (Sv)	実効線量 = (等価線量 × 組織荷重係数) のすべての組織についての和	1 rem (レム) = 0.01 Sv

2-1-4 放射線抵抗性の獲得

マウスにあらかじめ低線量の放射線を照射すると、その後高線量の放射線を受けた場合に事前照射を受けていないマウスよりも生き残る割合が高くなる現象（放射線適応応答）がある。これまで適応応答の報告の殆どは低線量放射線の急性照射によって見出されてきた。しかし、人における放射線のリスク評価においては低線量率の長期被ばくによる影響が重要である。そこで、低線量率長期照射による放射線適応応答の誘導について検討を行った。

(1) 低線量率長期照射における適応応答

あらかじめ低線量放射線を照射することによって、後に高線量放射線を照射したマウスの30日生存率が高まり、放射線に対する抵抗性が獲得されることが見出されている⁽¹⁾（図2-1-21）。さらにこれらの抵抗性獲得はマウスの造血幹細胞数（内因性脾コロニー数）と相関していることが示唆された（図2-1-22）。そこで、同様のことが低線量率長期照射でも誘導されるかを調べるため、電中研の低線量率長期照射施設にて検討を行った。

C57BL/6N マウスを1.2 mGy/hrの線量率で30、50、60、70、90日連続照射した直後、6.0 GyのX線を照射

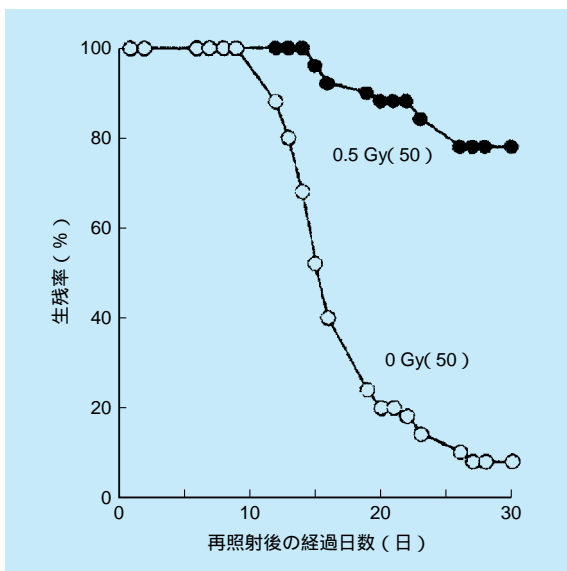


図2-1-21 骨髄死線量照射後のマウスの生存日数⁽¹⁾
0.5Gy照射してから2週間後に骨髄死線量を照射すると、事前照射がない個体と比べ生存率が顕著に高くなった。

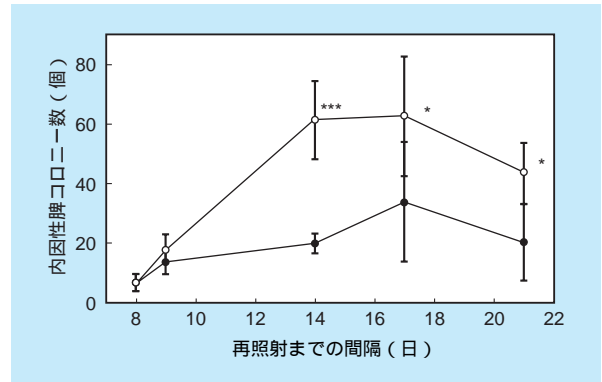


図2-1-22 事前照射の有無による内因性脾コロニー数
低線量(0.45Gy)照射群(●) 低線量非照射群(○)
低線量照射後14日では、内因性脾コロニー数が顕著に増加しており、14日後に個体死が顕著に抑制された現象と一致する。

し、内因性脾コロニー数を計数した。すると、図2-1-23のように、照射日数が60日の時点で内因性脾コロニー数の有意な増加が認められた⁽²⁾。

この結果は、事前照射が急性照射のみならず、長期照射によっても個体が放射線抵抗性を獲得することを示している。低線量率のような慢性的な照射条件にあって60日だけに顕著な増加を示すという反応の特異性の原因については未だ明らかでなく、低線量率で誘導される適応応答の機構が急性照射の場合と全く同じであるかは分からない。今後は、この特異的な増加が放射線影響の蓄積によるものなのか、照射期間に依存するものか、あるいはその両方であるのかという観点から解析を行い、低線量率放射線による応答現象の解明をめざす。

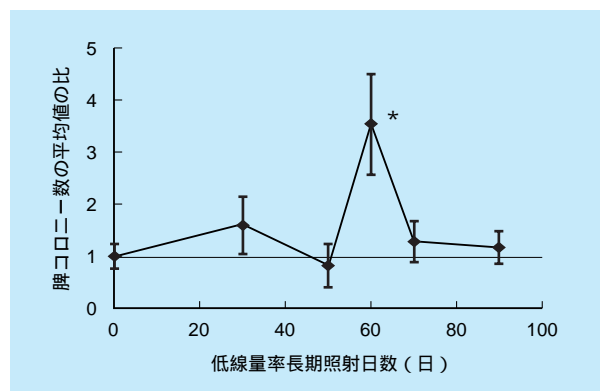


図2-1-23 低線量率長期照射で誘発される脾コロニー数
照射が60日に達すると顕著な増加が見られた。

(2) 致死を免れたマウスの寿命

生存率を指標とした適応応答の実験では、その効果を確認するために致死（骨髄死）線量を照射する。そのため、ほとんどの個体が30日以内に死亡する一方で、低線量放射線を照射したマウスでは致死線量被ばくから30日後の生残率が高かった⁽¹⁾（図2-1-21）。従って、残された課題は適応応答によって死を免れたこれらのマウスは、生存したがために放射線がんを発症し寿命が短くなるのではないかという点であった。そこで、照射30日後に生き残ったマウスを起点にさらに継続飼育して、その後の寿命に変化があるかを調べた（図2-1-24）。その結果、0.5 Gyの事前照射を行ったマウスと事前照射を行わなかったマウスの6 Gy照射後の死亡曲線を比較しても統計的な有意差は見られず、事前に0.5 Gyを被ばくすることが寿命の短縮をもたらすことはなかった。

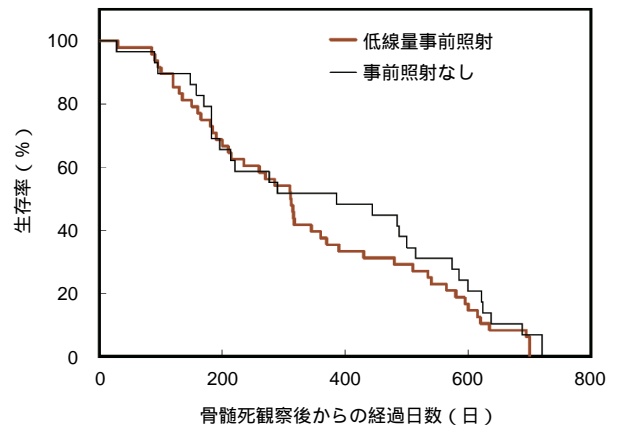


図2-1-24 骨髄死を免れたマウスの寿命比較
骨髄死線量照射から30日目を0日とした。

コラム2：生物の不思議な行動 放射線の強さを感じている？

私たち人間は普通放射線を見ることも感じることもない。しかし、人間以外の生物のなかには放射線を照射されたとき、照射野から逃げ出すという報告例が多数ある。東邦大学・宮地らはそういった生物の行動に着目した。ダンゴムシでは放射線源をおかない群は、不規則な行動をしていたが、自然放射線の15倍の照射群においては、時間が経つに従って線源のある一端に集まる傾向があることを発見した⁽¹⁾。また、自然放射線の30倍の群になると逆の反応が見られた。つまり、ダンゴムシは、弱い放射線源に対しては、逃げるところか集まり、放射線が強い場合には逃れようとしたのである。さらに放射線の強弱を触角で見分けることも示された。ダンゴムシにとって触角は嗅覚にあたりと考えられている。以前、マウスでも放射線を嗅覚が感じていることが報告されている。ダンゴムシと同様の効果が、ショウジョウバエでも観

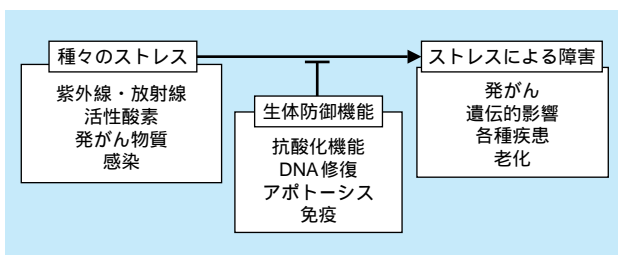
察された。

ショウジョウバエの行動についての実験中、X線照射を受けた卵（幼虫）は、早く羽化することを発見した。産卵開始後、168時間目に0.5Gyを照射した群は、非照射対照群より40時間早く羽化し、羽化したハエの数も著しく増加した⁽²⁾。また、産卵開始後240時間目に0.3、0.5Gy照射した群においては、非照射対照群より24時間早く羽化した。しかし、0.15Gy照射群、あるいは1Gy照射群においては、この早期羽化効果は見られなかった。線量は0.5Gyのまま、照射時期をさらに遅くし、羽化予定日24時間前に照射した群でも、対照群との間に差は見られなくなった。

このように、私たち人間は通常、放射線を見たり、感じたりすることはできないが、生物によっては、その線量によって生体の応答だけでなく、放射線を感じ行動まで変わることがある。

2-2 低線量・低線量率放射線の生体影響の機構解明

前節では、主として低線量・低線量率放射線が生体に及ぼす影響の現象論的な側面を中心にまとめた。しかしながら、その現象を理解し、動物実験の結果をヒトに適用しようとする際には、現象の背景にある機構の理解が欠かせない。一般に生体には、様々な種類のストレスに対処する「生体防御機能」が備わっており、ストレスによる障害の発生を防止する役割を果たしている。



2-2-1 抗酸化機能

喫煙・薬品・紫外線・照射線の他に呼吸などの生命活動など様々な要因により、生体内で反応性の高い酸素、すなわち活性酸素が絶えず生成されている。またウイルスなど異物を排除するため、免疫細胞からも活性酸素は放出され、体を守っている。しかし活性酸素の反応には特異性を持たないため、生体にとっては諸刃の剣である。この活性酸素を無毒化とするため、あらゆる臓器・組織・器官にカタラーゼ (catalase) や、スーパーオキシドジスムターゼ (superoxide dismutase、以下SOD)、グルタチオンなど多くの抗酸化物質が存在している。これらの働きによって我々の体は維持されている。そしてこのバランスが崩れ、活性酸素が消去されない状況が続くと、細胞やDNAなどの生体を維持するための機能が損なわれ、細胞死や組織障害、がんや慢性リウマチなど種々の疾患に罹病し、時には死に至ることがある。

(1) 型糖尿病の発症機序

活性酸素関連疾患であり、また自己免疫疾患として知られているI型糖尿病モデルマウス (NOD マウス) に、放射線を照射したときの抗酸化物質の変動を調べた⁽¹⁾。

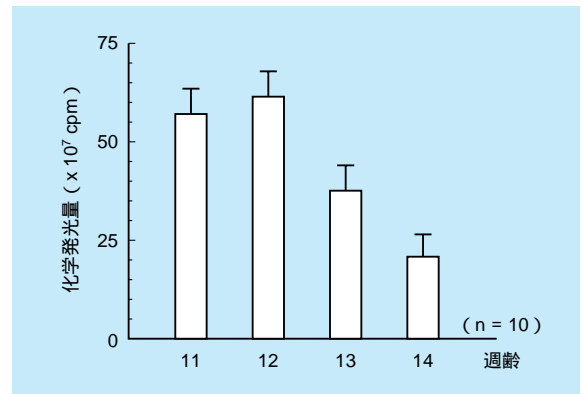


図2-2-1 異なる週齢における脾臓細胞の活性酸素生成能

このマウス (メス) は、15週齢頃から尿糖値の値が高く、つまり糖尿病を発症し始め、20週齢を過ぎる頃には70%以上のマウスが発病する。この疾患の発症機序は、免疫細胞が膵臓のインスリン生産細胞である細胞をスーパーオキシドという活性酸素を放出して攻撃する。これにより細胞は障害受け、インスリンの生成ができなくなり、その結果、インスリンの枯渇により糖尿病を引き起こす。このマウスの脾臓細胞の活性酸素生成能を測定したところ、12週齢で最高値を示した (図2-2-1)。

脾臓細胞にはマクロファージなどの免疫細胞が存在しており、この細胞の活性酸素生成能を測定することで、免疫細胞の自己組織に対する攻撃性の指標となる。

(2) 照射による抗酸化機能の変化

NOD マウスの12週齢のときに0.25 Gyまたは0.5 Gy、1.0 Gyのいずれかの線量でX線 (300 kV、10 mA、1 mm Al+0.5 mm Cu フィルタ、線量率1.57 mGy/min) を全身に1回照射し、スーパーオキシドの除去能を持つ酵素SODの活性の変動を調べた。

結果を図2-2-2に示す。0.5 Gyの照射で時間経過に依存して活性は増加した。0.25 Gy照射群は明らかな変動はなく、また1.0 Gy照射群は徐々に減少した。

細胞膜と活性酸素の反応によって生じる過酸化脂質量を測定した。この値が高い程、酸化的損傷が大きいとい

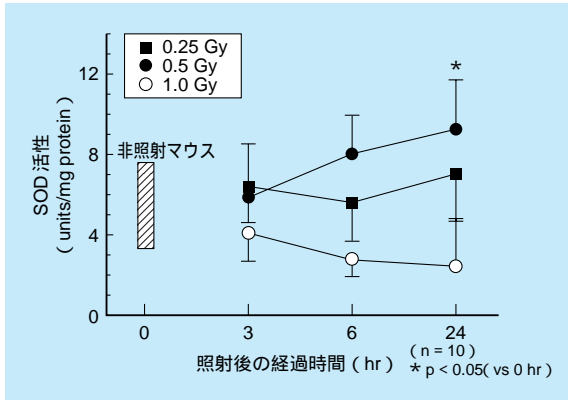


図2-2-2 12週齢NODマウス脾臓のSOD活性の変化

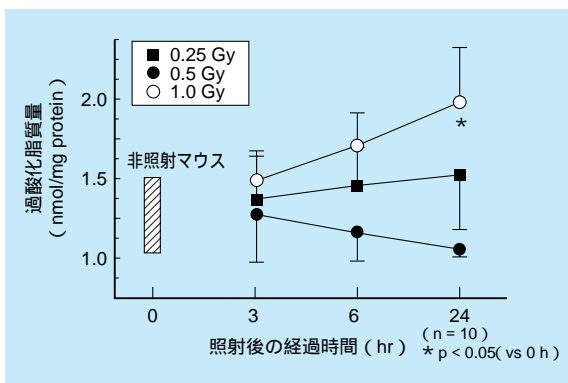


図2-2-3 12週齢NODマウス脾臓の過酸化脂質量の変化

える。照射により0.5Gy照射群は減少した(図2-2-3)。他の照射群はSOD活性の変化と反比例する変化を示し、1.0Gy照射群は増加し、0.25Gy照射群は明らかな変動は認められなかった。

(3) 低線量照射による糖尿病の発症抑制

これまでの結果から、糖尿病を発病する15週齢以前

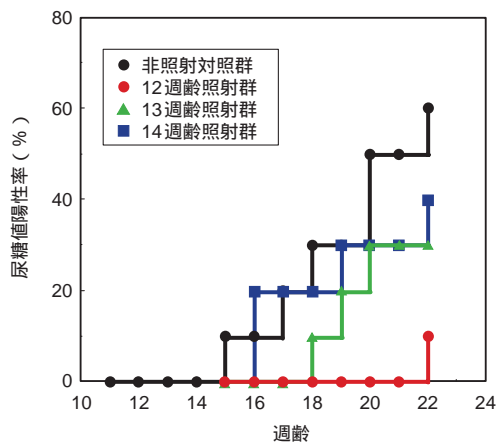


図2-2-4 0.5Gy照射したNODマウスの尿糖値の変化

の12週齢から14週齢までの間に1回、0.5Gyの照射を行った(図2-2-4)。

照射群は糖尿病の発症を遅らす傾向を示した。また22週齢の時点で照射群は糖尿病の発症率を低下させた。特に、免疫細胞からの活性酸素生成能が最も高い時期に照射した12週齢照射群で顕著な発症抑制効果が認められた。

以上の結果から、低線量の放射線照射で抗酸化物質を増強し、それにより活性酸素関連疾患の症状を抑制する効果があることが示された。

2-2-2 DNA 損傷修復能

DNAは生命の設計図である遺伝情報を担う重要な分子である。細胞の中では放射線を含めた外的な要因あるいは酸素呼吸の副産物として生じる活性酸素などの内的な要因によって攻撃され、常に損傷が生じている。DNAの損傷はその数と種類に応じて細胞死や発がんなどの原因となることがあるが、細胞の側にはこれらの損傷を修復する能力が備わっている。低線量・低線量率照射の場合にDNA損傷修復能がどのような働きをしていることを把握することは低線量放射線の生物影響を理解する上で重要である。

(1) 小核形成を指標としたDNA修復能の活性化

小核試験とはDNA損傷修復能を評価するための確立された手法⁽¹⁾である。DNAが放射線によって損傷して断片化した際に、この断片が小核(微小核)となって表れる場合がある(図2-2-5)。小核は、細胞内でDNA上の損傷が修復されずに残った場合に生ずるものであり、細胞のDNA損傷修復能力を反映する。これまでに、低線量放射線を照射することによって細胞のストレス応答

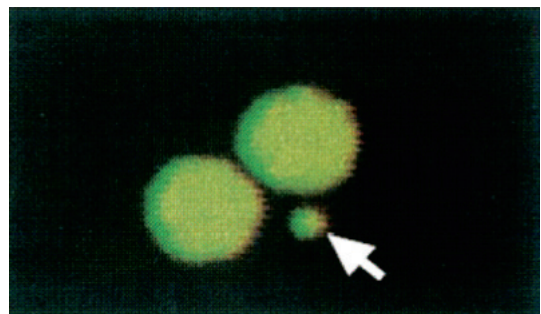


図2-2-5 小核の典型例(矢印)

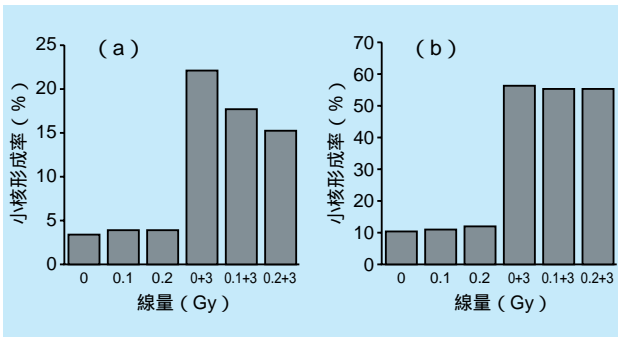


図2-2-6 放射線適応応答が見られたV79細胞(a)と見られないA7細胞(b)⁽¹⁾
 V79細胞では事前照射によって小核形成率が低下したが、A7では低下は見られなかった。

を変化させると、DNA損傷能力が活性化し、小核の形成率が低下することが知られていた。しかしながら、その機構が全ての細胞において普遍的に誘導されるかについては未解明のまま残されていた。そこで、放射線によるDNA損傷研究でよく用いられるチャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞(V79)およびヒト皮膚メラノーマ由来のがん細胞(A7)を用いて、放射線照射後の小核形成頻度を調べ、その細胞応答の違いからDNA修復能力の定量化を試みた。

V79細胞(図2-2-6a)では、低線量のX線を予め照射することにより小核形成率が低下した。しかしA7細胞(図2-2-6b)では小核形成率に差は認められなかった⁽²⁾。これは細胞ががんに変異したことでDNA修復機能の異常をもたらした可能性が考えられる。

DNA修復能は単細胞からヒトのような高等生物にまで広い種にまたがって存在する共通機構であり、生命活動における重要性を象徴している。この機構が低線量放射線によって活性化し、その後の放射線被ばくのリスクを軽減することが明らかとなったことで、現在の放射線防護の基本的概念である、しきい値なし直線仮説(3-1-1参照)から予想されるよりも実際のリスクが低いことの根拠となりうるかもしれない。将来の放射線防護の基本的な考え方に反映させるためにはさらなる機構の解明が必要である。

2-2-3 アポトーシス

生体には不要な細胞を能動的に除去する機構があり、

アポトーシス⁽¹⁾と呼ばれる。もともとは、オタマジャクシがカエルになるときに尻尾の細胞が失われるように、発生や成熟の過程で「不必要になった細胞」を除去するための仕組みであるが、同じ仕組みが、DNAに著しい損傷をもった細胞を除去する場合にも機能している。

(1) アポトーシスとは

細胞内のDNAは放射線によって損傷を受けるが、損傷のほとんどは前節で述べたDNA修復機構によって除去される。ところが、損傷が著しく全てが完全に修復されない場合、細胞はいわば壊れたDNAを持っているために、突然変異やがんの原因となり得る。細胞自爆機構(アポトーシス)は、このような変異の原因となる細胞を能動的に除去する機構であり、この働きのおかげで個体としての恒常性が保たれる(図2-2-7)。

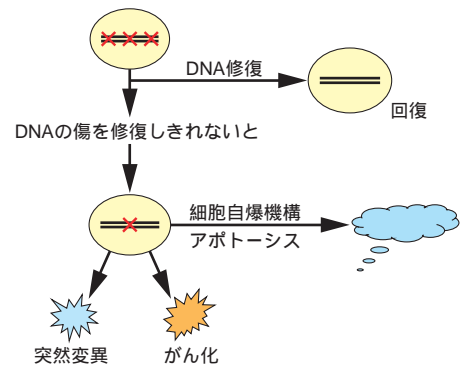


図2-2-7 アポトーシスの模式図

(2) 低線量放射線によるアポトーシスの促進

ヒトリンパ性白血病由来のMOLT 4と呼ばれる細胞は、放射線照射により速やかにアポトーシスを起こすことで知られている。この細胞に5 GyのX線を照射した場合には、照射後6時間以降にアポトーシスの誘導が認められ、24時間後にはアポトーシス細胞の割合は約90%に達した(図2-2-8、)。5 Gy照射の12時間前に0.2 Gyを照射しておく、5 Gy照射後のアポトーシス細胞の出現が早まり、照射4時間後の時点でアポトーシス細胞の出現が認められた⁽²⁾(図2-2-8、)。

(3) アポトーシス促進の機構

アポトーシスには様々な遺伝子が関与していることが分かっているが、中でもp53はDNA修復が不完全な場合に活性化し、アポトーシスの機構を起動する上で重要

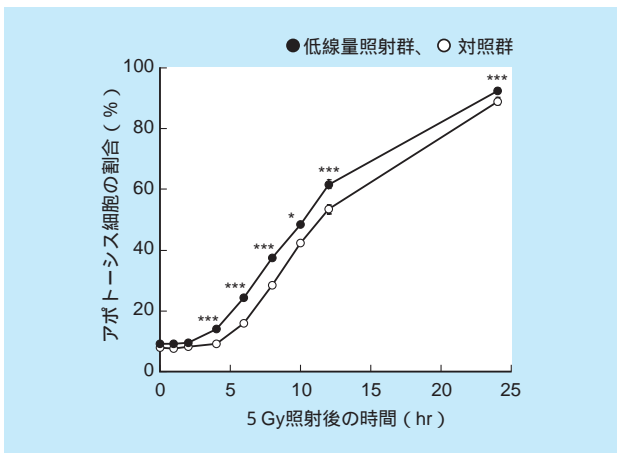


図2-2-8 低線量放射線によるアポトーシスの促進

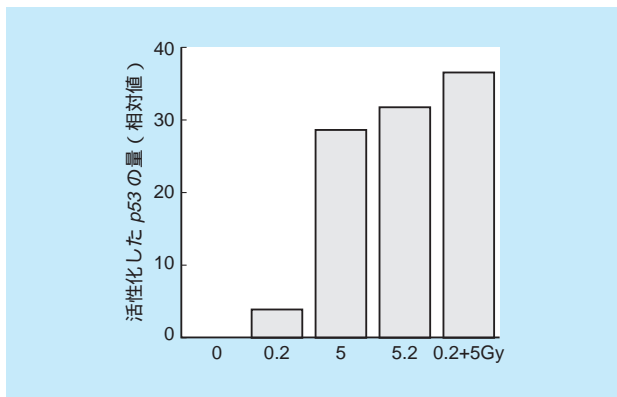


図2-2-9 低線量の事前照射による p53 の活性化

な役割を果たすとされている (2-1-3 参照)。先の MOLT4 細胞照射後の活性化された p53 遺伝子の量を解析したところ、あらかじめ 0.2Gy を照射された細胞に 5Gy の高線量を照射すると、活性化した p53 の量は単純な線量の合計 (5.2Gy) よりもさらに高まることがわかった⁽²⁾ (図2-2-9)。

2-2-4 免疫機能

メチルコラントレンを用いた発がん実験により低線量率放射線照射が発がんに対して抑制あるいは遅延させる方向に働くことが確認された^(1,2)。そもそもがん化した細胞は、細胞増殖が制御されなくなることにより、無秩序の増殖が起こり、「がん」になると考えられる。このがん細胞ができてしまってから増殖し続ける間に、生物は免疫機能によってこのがん細胞を排除しようと働く。

この免疫機能に対する低線量率放射線の影響について調べた。

(1) 腫瘍細胞排除能

まず、化学発がん剤による発がんを低線量率放射線が抑制したという事象において、この腫瘍細胞を排除する生体の防御機構が関与しているのかに着目し、実験を行った。

このマウス個体の腫瘍細胞に対する排除能を解析する手段のひとつとして TD50 (Tumor Dose 50) 法がある⁽³⁾。TD50 法とは腫瘍放射線生物学の実験では、腫瘍細胞の移植によって腫瘍が形成されるのに必要な腫瘍細胞数や、*in vivo* (体内)、*in situ* (その場) で照射された腫瘍を形成する腫瘍細胞の生存率を求めるために用いられる方法であり、求められた TD50 値は、腫瘍細胞を移植された動物の 50% に腫瘍を生じさせるのに必要な腫瘍細胞数を示す (図2-2-10)。

この手法は元来腫瘍細胞に放射線を照射し、腫瘍細胞自身への放射線の影響 (感受性) を求めるために用いられてきた。

今回我々は、この TD50 法を腫瘍細胞ではなくマウスの方にあらかじめ低線量率放射線を照射し、そのマウスに非照射の腫瘍細胞を移植し、TD50 値の変動を検討することにより、マウス個体に対する低線量率放射線の影響を見るという手法として用いた (図2-2-11)。

その結果、興味深いことに通常の免疫システムを持つ

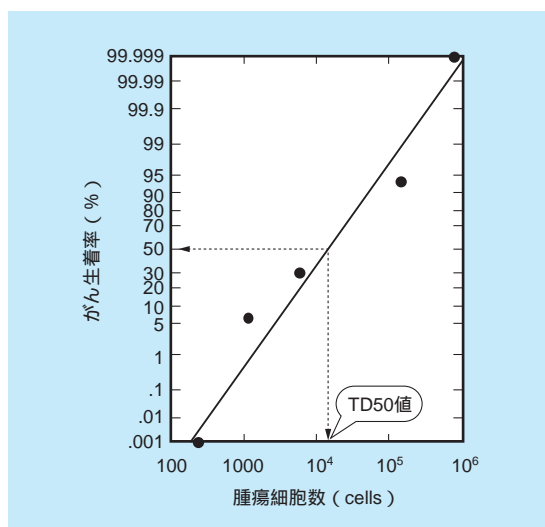


図2-2-10 腫瘍細胞排除能の指標 (TD50 値) 腫瘍細胞を移植された動物の 50% に腫瘍を生じさせるのに必要な細胞数

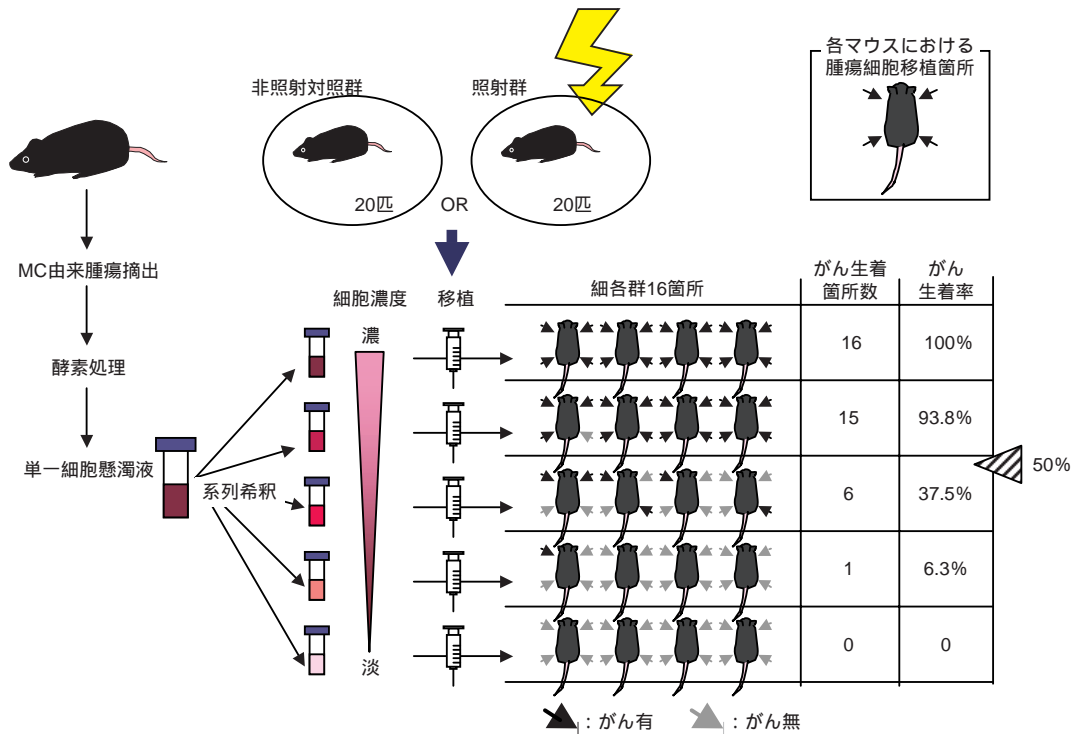


図2-2-11 TD50法のプロトコール

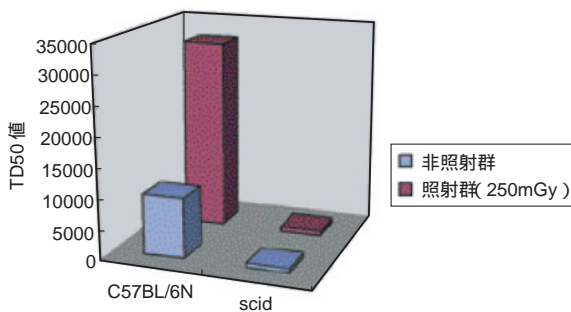


図2-2-12 C57BL/6Nマウスと細胞免疫系欠損scidマウスにおけるTD50値の変動

マウスでは、低線量率放射線の照射により、TD50値が上昇し、腫瘍排除能が上昇することが明らかになった⁽⁴⁾。しかし、細胞性免疫を担う機能性T細胞、B細胞を欠如したマウスにおいては非照射群のTD50値は非常に低く、さらにTD50値の上昇は観察されなかった(図2-2-12)。これは、腫瘍細胞を排除するシステムには、免疫システムが関与していることを示唆するものである。

(2) 免疫担当細胞の分子細胞レベルの検討

一方、低線量率放射線で照射されたマウスについて、その免疫担当細胞の分子細胞レベルからの解析を行っている⁽⁵⁾。免疫実験に汎用されるC57BL/6Nマウスを用い、

低線量率長期照射室内で1.2mGy/hrの線量率で照射を行い、照射後、骨髄、胸腺、脾臓などから細胞を単離し、細胞集団、細胞表面分子の解析をフローサイトメトリー法にておこなった。低線量率照射を3週間行なったマウスにおける胸腺CD4CD8両陽性細胞のCD8分子の発現量の変化を図2-2-13に示す。

これは典型例であるが、非照射対照群に比べて低線量率照射群で著しい増加を示している。

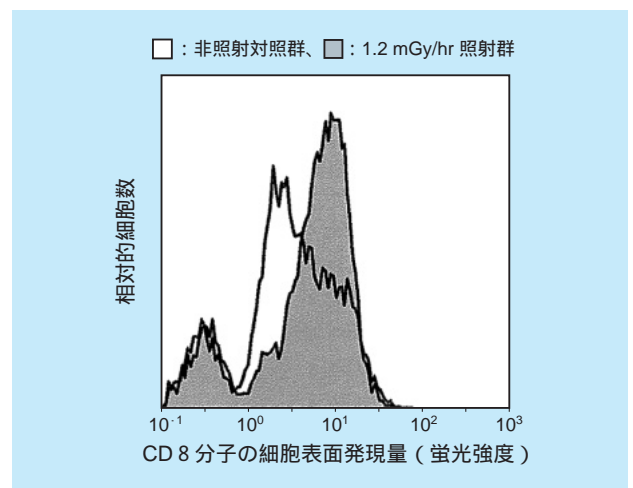


図2-2-13 3週間の低線量率照射後におけるCD4CD8両陽性T細胞のCD8発現量の増加

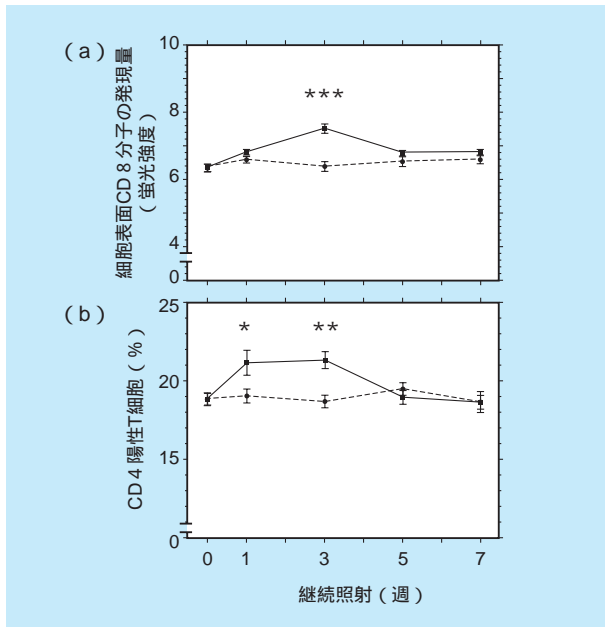


図2-2-14 低線量率で継続照射した際の脾臓における
(a)CD8陽性T細胞のCD8分子発現量、
(b)CD4陽性T細胞数

また、脾臓においても、CD8陽性T細胞（ウイルス感染細胞などを特異的に殺すキラーT細胞）でCD8分子発現量が有意な増加を示し、照射5週間以降では非照射対照群のレベルに戻っている（図2-2-14a）。

これらはいずれも高線量率照射では見られない現象である。ここでみられた発現上昇は、通常ある種の細菌の感染時に起こる、免疫機能を効率よく活性化させるためのあらかじめの反応である。低線量率照射により、上昇が見られたということは、病原体などの抗原による刺激なしでも活性化のスイッチが入る事を意味しているとともに、これが上昇し続けることなく、対照群のレベルまで戻ることにより、暴走することなく免疫機能を維持していることを示している。同様な結果はCD4陽性T細胞（ヘルパーT細胞）の数の増加でも観察された（図2-2-14b）。

以上のことより、低線量率の放射線は、高線量率の場合とは異なり、炎症や自己免疫疾患様の症状、変異型細胞の出現などに見られる放射線による傷害を引き起こすことがなく、生体内の免疫機能を活性化し、防御状態を効率的に誘導しうることが示された⁽⁵⁾。

2-2-5 情報伝達

細胞は外部からストレスを受けるとこれに対して種々の応答を示す。このような応答の背景には、新たな遺伝子の起動がある。ストレスの検知から遺伝子の発現にいたる過程のことを情報伝達系と呼ぶ。放射線によって起動される情報伝達系には、DNA損傷を起点にするものと、細胞膜の変化を起点にするもののあることがわかっている⁽¹⁾が、高線量の場合の放射線の生物作用の標的がDNAであると考えられてきたこともあって、情報伝達系の起動においてもDNAが主要な役割を果たすものと考えられてきた。ところが、低線量照射後の情報伝達を詳細に調べてみると、DNAを起点とする情報伝達系が起動されないような線量でも細胞膜を起点とする伝達系が起動される場合のあることがわかってきた。

(1) 細胞内情報伝達系の仕組み

細胞内の情報伝達においてはタンパク質のリン酸化が重要な役割を果たす場合が多い。概要を図2-2-15に示す。DNA損傷あるいは細胞膜の変化という形でストレスが検知されると、まずDNAに結合した、あるいは細胞膜上に存在するリン酸化酵素が活性化される。活性化されたリン酸化酵素が、遺伝子の発現を制御する「転写因子」と呼ばれるタンパク質をリン酸化して、活性化する。次いで活性化された転写因子がそれまで発現していなかった遺伝子の発現を誘導する。こうして新たに発現

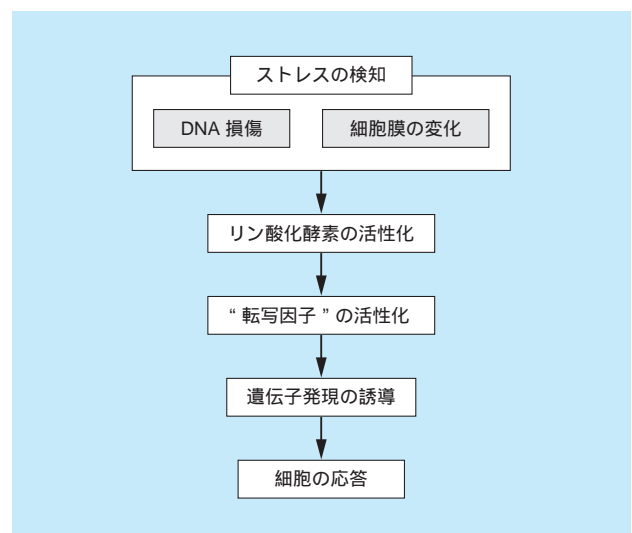


図2-2-15 情報伝達系 ストレスの検知から細胞の応答まで

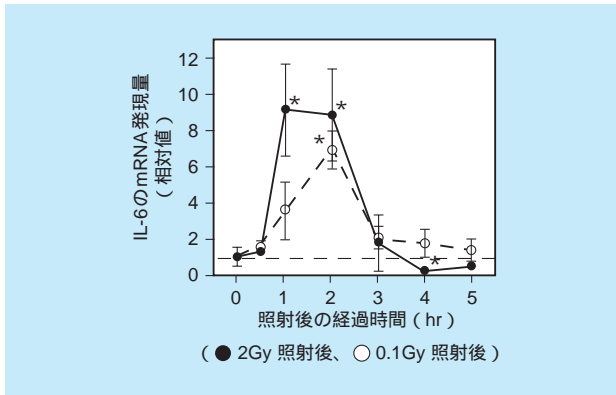


図2-2-16 マウス腹腔マクロファージのIL-6のmRNA発現量

した遺伝子から作られたタンパク質の性質に応じて、酸化機能の増強、DNA修復機能の増強、アポトーシス、免疫機能の増強などを含む様々な応答が引き起こされる。

(2) サイトカインの誘導 - 細胞膜を起点とする遺伝子発現の誘導

サイトカインとはごく微量で細胞表面の特異的受容体を介して生理活性を示すタンパク因子の総称であり、免疫、抗腫瘍作用、細胞増殖・分化の調節において重要な役割を果たしている。

マウス腹腔マクロファージにX線を照射すると、照射後数時間でIL-6と呼ばれるサイトカインの遺伝子発現量が高まることが分かった(図2-2-16)。0.1Gyという低線量においても顕著に発現増強が見られた。IL-6は抗腫瘍作用などの働きを持つサイトカインであることが知られており、低線量放射線が抗腫瘍作用に働くことが考えられる。

細胞内情報伝達に關する酵素を阻害するとサイトカインの遺伝子発現が抑制される⁽²⁾ことから、サイトカインの増強はシグナル伝達を介した応答であることがわかる。さらに、細胞膜上の変化をに応じて活性化される

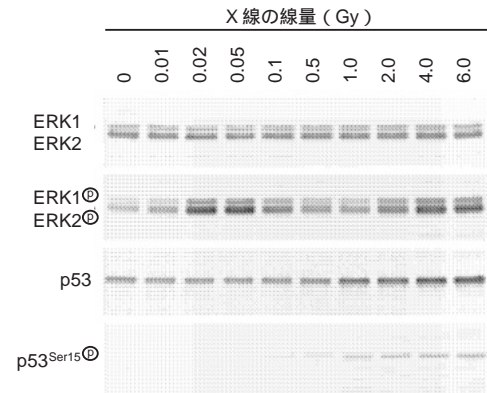


図2-2-17 放射線によるERKおよびP53のリン酸化⁹⁾

タンパク質リン酸化酵素を阻害した場合にもIL-6の発現が抑制される⁽³⁾ことから、細胞膜を起点とする情報伝達の関与が示されている。

(3) 膜を起点とする情報伝達系

細胞膜上の変化を受けてリン酸化され、リン酸化されることによって自身も別のタンパク質をリン酸化するERKという酵素がある。これに種々の線量のX線を照射してリン酸化の様子を調べた。図2-2-17では、バンドの濃さはリン酸化の程度を示している。ERK1あるいはERK2のバンドは0.02Gyではっきりとしたリン酸化が起こっていることを示している。図2-2-17にはp53のリン酸化の様子も示されているが、こちらのリン酸化は0.5Gyの線量が必要であることを示している。

このように、細胞膜を起点とした情報伝達系は、DNA損傷を起点とした情報伝達系よりも低い線量で機能していることが示され、高線量の生物作用と低線量の生物作用とが本質的に異なることを明確に示すものといえよう。

コラム3：バイスタンダー効果

高線量の放射線の影響と、低線量の放射線の影響の違いを考える上で重要なポイントの一つに「ヒットの有無についての不均一性」がある。高線量の場合には、多かれ少なかれ、すべての細胞を放射線が通過する（ヒットを受ける）。ところが、線量が低くなると、細胞集団の中にヒットを受けた細胞と、受けていない細胞とが生じることになる（図1）。

これまでの伝統的な放射線生物学では大前提として、「ヒットされた細胞のみが影響を受ける」と考えられてきた。この、当然とも思える大前提に見直しを迫る現象が、低線量放射線の研究の中で発見された。細胞集団の細胞集団のうち1%にしかアルファ線が通過しないような低線量の照射条件で、30%の細胞の染色体に異常が見られたのである⁽¹⁾。この現象は、放射線にヒットされなかった細胞にも、照射の影響が現われたと考えなければ説明がつかない。照射された細胞の近傍の細胞（バイスタンダー）にも影響が現われるという意味で、バイスタンダー効果と呼ばれている。

これまでのところ、バイスタンダー効果の解析の中では、DNA 損傷や、染色体異常や突然変異など、ゲノムの安定性を損ない、発がん過程に関与するような指標が採用されている場合が多いために、この効果が発がんのリスクを上昇させる要因として議論されることが多い（図2、の経路）。とはいえ、疫学的な調査研究や動物を用いた発がん実験などから得られる発がんリスクに関する情報は、バイスタンダー効果を含んだものであるため、この現象が見つかったからといってリスクが急に高くなるわけではない。

一方、本レビューを通して検証しているように、微量の放射線が生体防御機能を増強することがあるとすると、バイスタンダー効果が最終的にがんのリスクを低減させることも考えられる（図2、の経路）。

いずれにしても、低線量放射線の生物影響の機構を考える上で非常に重要な問題である。

近年、照射技術の進展とともに、バイスタンダー効果を解析する上で非常に強力な技術が開発された。単一の細胞を「狙い撃ち」することのできる

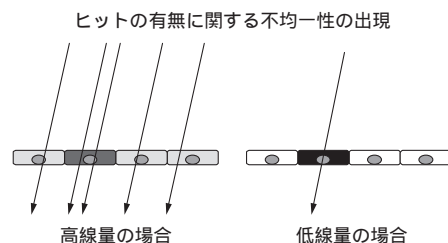


図1 低線量被ばくの特徴

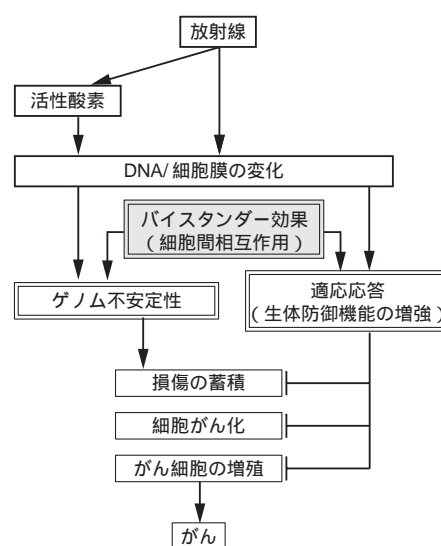


図2 発がんにおけるバイスタンダー効果の意義

マイクロビーム照射装置である。

これは、従来の照射装置の照射野を絞り、狙いを定めた細胞に必要な応じた個数の粒子を打ち込む装置である。最初が開発されたのはアルファ線をはじめとする粒子線であったが、その後、X線でも同様の装置が開発されている。

電力中央研究所では、独自のX線マイクロビーム照射装置の導入を計画しており、近い将来、バイスタンダー効果の理解につながる成果が得られるものと期待している。

2-2-6 遺伝子応答

放射線照射によって、生命の基本単位である細胞レベルで様々な反応を示すことが分かってきた。細胞レベルの反応は遺伝子の活性化あるいは抑制の働きによって制御されていることが明らかとなっている。現在は高線量放射線による遺伝子の活性化については多数の研究が進んでいるが、果たして低線量・低線量率放射線でも高線量・高線量率放射線による生物反応と同様に生じるのであろうか。

(1) 低線量率長期照射による *p21* の応答

図2-2-18には高線量・高線量率放射線によって誘導されるDNA損傷シグナル伝達の模式図を示す。DNA損傷が生じた部位ではATMという分子が活性化し、その活性化によって様々なタンパク質が活性化する。特に、*p53*が活性化されると、DNA修復に關与するGADDや細胞周期停止に關与する*p21*、アポトーシスに關与するBAXなどが活性化される。

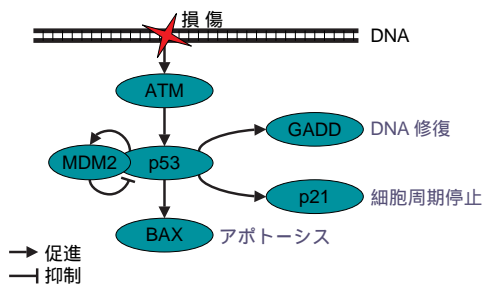


図2-2-18 高線量放射線で活性化される *p53* 関連遺伝子

これらの *p53* 関連遺伝子は全て高線量率放射線で活性化される遺伝子であるが、低線量率放射線を照射した場合にも同様にこれらの分子が活性化されるかを実験した。

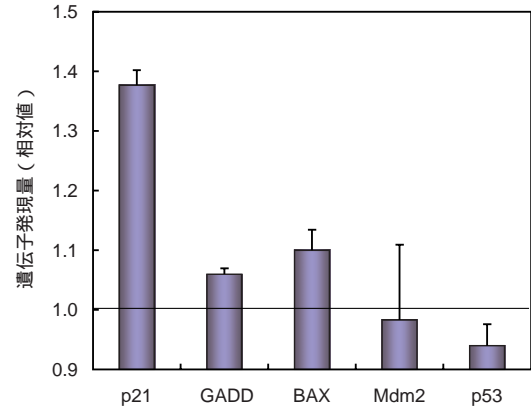


図2-2-19 低線量率照射による *p53* 関連遺伝子の発現⁽¹⁾

遺伝子発現量とは、照射をしない場合(これを1とする)に比べて活性化した遺伝子の比を意味する。

ヒトリンパ芽球白血病由来細胞 MOLT-4 に、低線量率放射線 (Cs-137, 1 mGy/hr) を照射しながら 18 日間培養した後、*p21*、GADD、BAX、MDM2、そして *p53* の活性度を調べた。その結果、*p21* のみに特異的な発現増強が見られた (図2-2-19)。高線量率放射線ではこれら全ての分子が活性化するのにに対し、特定の分子のみが増強することは遺伝子レベルで線量率効果が見られることを示唆している。

また、これらの結果は遺伝子発現量には誘導されるためのしきい値が存在することを示唆し、これは特に低線量率による生物影響を考慮する上で、重要な概念である。

遺伝子発現量に差が見られるという結果は、これまで高線量率の場合に観察されてきた現象が低線量率では単純に縮小するというだけでは説明ができないかもしれない。活性化される分子とその活性度が異なれば、高線量率の場合とは全く異なる生物応答を示すことがありえる。高線量率の場合とあわせて、低線量率における遺伝子発現のネットワークの構築をめざすことが急務であろう。

2 - 3 低線量・低線量率放射線の生体影響 ヒトの場合：疫学調査から

放射線の生体影響研究の最終的な目的は、放射線がヒトに及ぼす影響を理解することにある。しかしながら、ヒトを対象として実験をすることができないので、動物実験を行い、機構解明を通してヒトへの影響を推し測ることになる。現実のヒトへの影響に関する情報は疫学的調査研究によってもたらされる。

2-3-1 原爆被爆者

原爆放射線のヒトへの影響は被ばく者集団の疫学調査にもとづいて研究されている。これまでに行われてきた疫学調査のなかで最大規模かつ長期に行われている調査は1950年から55年に亘り追跡調査されている放射線影響研究所（RERF）寿命調査集団（LSS）の追跡調査である。このデータは一般にも公開されている。原爆被爆者の疫学調査からも高い線量の部分では、確かにリスクの上昇があり、それがヒトの放射線影響を考えるとときにもっとも重要視されている。そのため、固形がんについては直線モデルがもっとも適切とされている^(1,2)。この直線モデルがICRPでも放射線防護の立場から採用されているために、低線量であってもリスクがあるかのように思われている。しかし、長崎の男性被ばく者のうち、低線量被ばく群で死亡率が低いこと⁽³⁾などが報告され、低線量域での被ばく者のデータについては検討が必要と考えられる。

電力中央研究所では1990年から長崎大学の三根らと共同で、モデルをあてはめるのではなく、データがあるがままに見るという姿勢で解析を行ってきた。

(1) 固形がんについて

肺がんの発生（観察期間1958 - 1987）・死亡（同1950 - 1990）の被ばく線量別相対リスクを見ると死亡相対リスクは0.2Sv未満でほぼ1であり、有意な差は認められなかった。また、発生相対リスクも同様な結果を示した。0.5Sv以上被ばく群では双方とも有意に上昇した。肺がん以外の固形がんについても膀胱がんを除き、発生と死亡において有意となる線量域は一致していた。

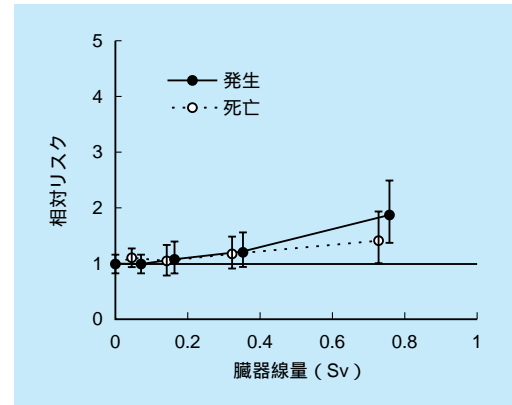


図2-3-1 肺がんの死亡および発生の相対リスク

表2-3-1 相対リスクが有意となる最低線量領域

癌の種類	有意となる最低線量領域 (Sv)	
	発生	発生
固形癌	0.2 - 0.5	0.2 - 0.5
胃	0.2 - 0.5	0.2 - 0.5
肺	0.5 - 1.0	0.5 - 1.0
肝臓	1.0 - 2.0	1.0 - 2.0
結腸	1.0 - 2.0	1.0 - 2.0
食堂	N.S.	1.0 - 2.0
胆嚢	N.S.	*
乳房	0.2 - 0.5	0.2 - 0.5
卵巣	0.5 - 1.0	0.5 - 1.0
膀胱	0.5 - 1.0	0.2 - 0.5
甲状腺	0.2 - 0.5	-
白血病	0.2 - 0.5	0.2 - 0.5

N.S. : not significant、- : データが未公開、
* : ばらつきあり

発生、死亡ともに0.2Sv未満で相対リスクが有意となるがんはなく、相対リスクが有意となる最小線量域は胃がん、乳がん0.2 - 0.5Sv、肺がんと卵巣がん0.5 - 1.0Svであった。また、肝臓がんや結腸癌では発生、死亡ともに1Sv未満では有意とならなかった。以上のようにこれまで、がん死亡においては線量依存性が示唆されてきたが、低線量においては、有意差がないことを示した。

がんの種類別に臓器線量で発生率・死亡率を調べると図2-3-2のようにプロットされる。このグラフを見ても、低線量域においては線量とがんの発生率にはっきりとした線量依存性は認められない。

ここ数年、RERFのデータが長期にわたってきたこともあり、被ばく後の1967年を境にその前後でのリスク

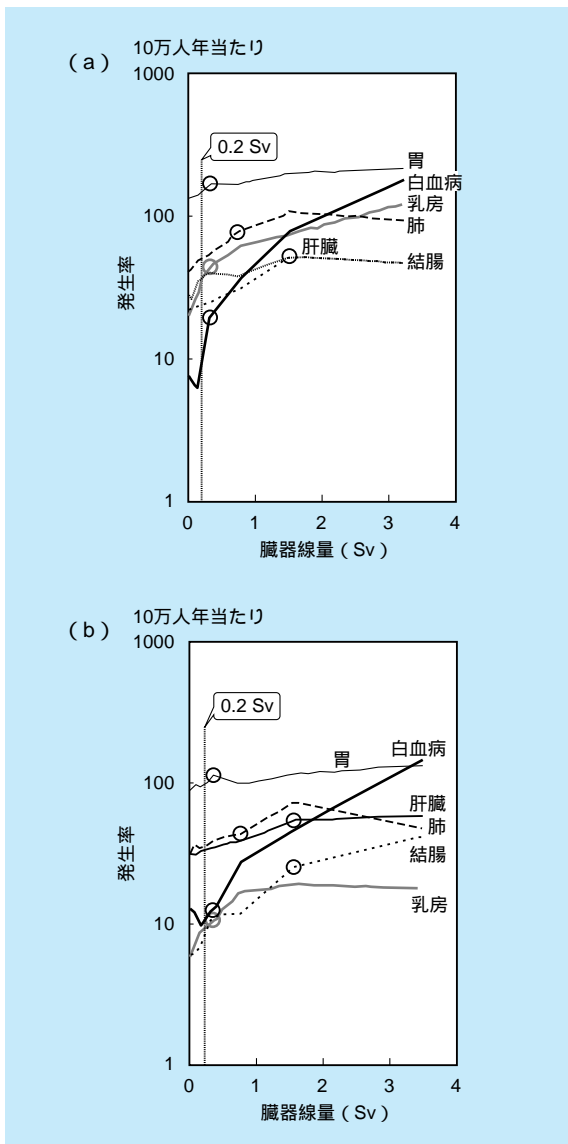


図2-3-2 がんの種類・臓器線量別発生率 (a)、死亡率 (b)

の変移があるのかについても検討が行われている。これによると固形がん全体で見たときに、1967年以前では死亡相対リスクは0.5Sv未満での増加は見られなかった

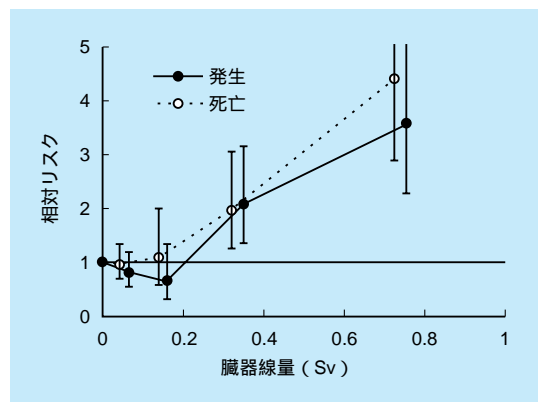


図2-3-3 白血病死亡および発生の相対リスク

が、1967 - 1997年では、0.2Sv未満で相対リスクが低下しているが、0.2Sv以上で増加が見られるようになった。がんの種類別の解析などが待たれる。

(2) 白血病について

白血病発生については、1 Svあたりの過剰相対リスクは急性リンパ性白血病で9.1、慢性骨髄性白血病で6.2と報告されている⁽⁴⁾。長崎大学では、シーベルトあたりのリスクではなく、線量区分における相対リスクを検討した。発生および死亡の被ばく線量別相対リスクを図2-3-3に示す。

発生相対リスクでは0.2Sv以上被ばく群になると死亡相対リスク、発生相対リスクともに有意に高かったが、0.2Sv未満では有意なリスク上昇は見られず、0.1-0.19Sv被ばく群において1より小さく、0.65となった。

(3) 非がんについて

1950年から1990年の被ばく線量・死因別死亡数を表2-3-2に示す。

死亡相対リスクの解析を行うと0.1-0.19Sv被ばく群で

表2-3-2 被ばく線量別死因別死亡数

結腸線量 (Sv)	がん以外	脳血管疾患	心疾患	消化器疾患	呼吸器疾患	感染症	その他
0 - 0.1	8,178	2,316	2,045	842	908	516	1,551
0.1 - 0.2	13,599	3,991	2,290	1,358	1,640	852	2,368
0.2 - 0.5	174	497	450	184	213	103	296
0.5 - 1.0	2,635	772	706	252	273	165	467
1.0 - 2.0	641	196	152	67	85	48	93
2 -	321	87	83	39	44	21	47
計	27,227	7,859	6,826	2,742	3,163	1,705	4,822

表2-3-3 被ばく線量・死因別相対リスク (RR)

結腸線量 (Sv)	がん以外		脳血管疾患		心疾患		消化器疾患		呼吸器疾患		感染症		その他	
	RR	p	RR	p	RR	p	RR	p	RR	p	RR	p	RR	p
0 - 0.1	1		1		1		1		1		1		1	
0.1 - 0.2	0.94	**	0.97		0.93	**	0.92	+	1.02		0.97		0.86	**
0.2 - 0.5	0.91	**	0.91	+	0.93		0.96		1.03		0.98		0.8	**
0.5 - 1.0	0.96		0.99		1.02		0.9		0.91		1.02		0.88	*
1.0 - 2.0	0.94		1.03		0.91		0.93		1.13		1.02		0.73	**
2 -	1		0.97		1.05		1.13		1.26		0.94		0.76	+

** : p < 0.01 * : p < 0.05 + : p < 0.10

0.94であり、有意に低かった(表2-3-3)。

また、0.2-0.5Sv域で0.91、1.0-2.0Svで0.94と全体的に低い傾向が見られている。非がん全体の傾向は脳血管疾患および心疾患の傾向を反映しているように見える。

(4) まとめ

現在のところ、RERFのデータを直線モデルなどにあてはめず、あるがままに解析してみると、がん、あるいは非がんにおいて、低線量域では、高線量域に見られるような線量依存性に関する有意差は見られていない。原爆被爆者のデータは最大規模の集団であるが、性、年齢、がんの種類などで分類するとデータは少数であることは否定できない。そのため、長期間のデータ蓄積は非常に重要な意味を持つ。これは解析のための、人年(対象者数×追跡年数)が大きくなるだけでなく、被ばく後の経年に関する解析も行えるためである。今後も、このデータ解析を続け、調査し続けることが必要であると考えている。

2-3-2 高自然放射線地域住民

これまでに行なわれてきた疫学調査のなかで最も大規模なものは広島・長崎の原爆被爆者を対象とした調査である。疫学調査は規模(人年)が大きいかほど結果の信頼性が高まるから、被ばく者12万人の生涯追跡調査の結果はもっとも信頼性が高いと考えられる。しかしながら、この集団の場合は、線量率が高いこと、原爆投下直後の身体的・精神的な大きなストレスが交絡因子として避けられないことなど、平常時の低線量率放射線のリスクにつなげる上では問題もある。

職業的な被ばく集団、例えば放射線科医や原子力作業従事者を対象とした調査もあるが、このような集団では、

年齢や性別に偏りがあり、老人や子供、あるいは女性への影響を評価できないという問題がある。

これに対して高自然放射線地域の住民を対象とした調査は男女両性の、幅広い年齢層を含み、通常の生活を送っているために特殊なストレスを受けていない人々が対象であるという特徴がある。しかも、低線量率で長期(生涯)にわたる被ばくである。

ただし高自然放射線地域として知られている場所は世界的に見てもそう多くあるわけではない。その中で定住生活者が多く、疫学調査に適する地域となると数えるほどしかない。そのような地域のひとつとして、中国広東省陽江地区がある(図2-3-4)。この地区で自然放射線が通常の約3倍の高自然放射線地域、およびこれに隣接



図2-3-4 広東省陽江地区の高自然放射線地域(HBRA)およびコントロール地域(CA)

表 2-3-4 中国高自然放射線地域 (HBRA) における死因別相対リスク (RR)

死因	死亡数		RR (95%CI)
	対照 (CA)	陽江地区 (HBRA)	HBDR vs CA
全死亡	3,539	8,905	1.04 (0.997-1.08)
非がん死 (全死亡 - 事故死 - がん死)	2,847	7,191	1.05 (1.01-1.10)
全がん	347	855	1.00 (0.89-1.14)
循環器系疾患	1,516	3,765	1.03 (0.97-1.09)
腫瘍	349	861	1.01 (0.89-1.14)
事故および中毒死	345	860	0.95 (0.84-1.08)
呼吸器系疾患	363	899	1.03 (0.91-1.17)
伝染性疾患および寄生虫病	378	850	0.92 (0.82-1.04)
消化器系疾患	199	620	1.30 (1.10-1.52)
泌尿生殖器系疾患	81	235	1.20 (0.93-1.55)
精神障害	62	123	0.80 (0.59-1.09)
その他	37	112	1.17 (0.81-1.70)

し、似たような自然環境であって自然放射線が通常地域の住民あわせて約12万人を対象として1987年からコホート調査がおこなわれてきた⁽¹⁾。

その規模は現在までで200万人年を超えている。これまでにまとめられた結果では、全がん死亡についての相対リスク (Relative Risk = RR) は1.00 (95 % CI 0.89-1.14) であり、高自然放射線地域と対照地域でがん死亡のリスクに全く差のないことが明らかになった。

がん死と非がん死を合せた全死亡については1.04 (0.997-1.08) で有意差は認められなかったが、非がん死のみの比較では高自然放射線地域のほうがわずかながら有意に多かった (表2-3-4)。部位別に見ると消化器系疾患で有意差が見られたが、これらの疾病と放射線との関連を合理的に解釈しにくいと、生活習慣の違いが影響しているか、あるいは死亡数が少ないための誤差と考えるのが妥当であろう。

結核は逆に高自然放射線地域で少ないうえ、線量率あるいは累積被ばく線量の増加とともに減少が顕著となり線量依存性が出ている。このことは低線量率被ばくによる免疫系の活性化を示唆している。実際、IL-2分泌細胞の割合は高自然放射線地域で高くなっていてこの仮説を裏付ける。

一方、インドのケララ州カルナガバリ地区は自然放射線が陽江地区よりもさらに高く、通常の3～10倍に達

する。この地域でも住民約18万人を対象に、98年以来コホート研究が行なわれている。この研究ではがん死亡ではなくがん罹患を指標としている点が陽江地区とは異なっている。また対象者全員の生活習慣調査や全家屋での線量測定が行なわれている点も特徴である。追跡年数がまだ短く、現在の結果は予備的なものではあるが、全がん罹患率に差はなく、陽江地区での結論を支持するものであった。これらの結果から、自然放射線の10倍程度以下の放射線によってがんリスクが上昇することはないと考えられる。

中国では死亡調査と同時に、住民の血液検査を実施し、リンパ球における染色体異常の観察も行なった。その結果、細胞死を惹き起こす不安定型染色体異常が被ばく線量とともに増加するが、がん化につながる安定型の異常は増加しないことが判明した。また不安定型のうち二動原体染色体には通常の放射線誘発異常と異なり断片を伴わないものが多い。これは染色体の大きな欠失 (0.4Mb以上) にともなうテロメア不安定化による遅延型の染色体異常と共通である。そこで、自然放射線の3倍程度の線量率であっても誘発される欠失は大きく、遅延型の染色体異常をおこすために断片をとまなわない二動原体染色体を生じると結論される。これらの結果からも自然放射線の3倍程度の放射線によるがん (白血病) リスクの上昇はないことが示唆される。

2 - 4 総合評価

2-4-1 線量・線量率マップ

これまでに見たように、放射線の生物作用は、線量だけでなく線量率によっても大きく影響を受けることがわかった。したがって、放射線の生物影響の全容を眺めようとすると、従来の「線量効果関係」だけでは不十分で、線量率も考慮したとりまとめが必要である。そこで、本レビューで紹介した成果も含めて、報告されている結果を横軸に線量を、縦軸に線量率をとってプロットした(図2-4-1)。これを「線量・線量率マップ」と称している。このマップには、何らかの意味で障害が見られる場合を赤のシンボルで、逆に、生体防御機能の増強あるいは適応応答が認められる場合を青で、特に影響が認められない場合を黄色で表した。

マップの右上、すなわち高線量率で、総線量も大きい領域では障害がおこり、左下の低線量率・低線量の領域では放射線の作用が見られないことがわかる。また、両者の間の比較的狭い範囲に生体防御機能を活性化する領域のあることがわかる。図2-4-1の中には、自然放射線のレベルに基づいて、1年から50年の間に被ばくする線量を緑色で記載したが、この領域は黄色の領域の中に入る。このことは、高自然放射線地域住民の健康影響調

査の結果、がん死亡などを含めた障害が認められないことと対応していると考えられる。

今後、このマップをさらに充実させることにより、様々な作業環境、照射条件の生体影響を評価できるようなものにしていきたいと考えている。

2-4-2 放射線に対する生体応答ネットワーク

低線量・低線量率放射線の生体影響の背後にある現象を探る中で、細胞が放射線に対して、分子・遺伝子レベルから始まり、細胞レベル、組織レベルを経て個体のレベルにいたる様々な段階で種々の応答を示すことが明らかとなった。このような生体応答の結果として、一方ではがんの発生を抑制し、他方では種々の疾患の軽減や寿命の延長をもたらすことは第2章の前半で見たとおりである。

このような様々な応答を一連のネットワークとしてまとめようと試みたのが図2-4-2である。

ここには、様々な材料を用いて個別に見出された現象もひとまとめにしてある。また、それぞれの現象についての線量に関する情報は盛り込まれていない。線量ある

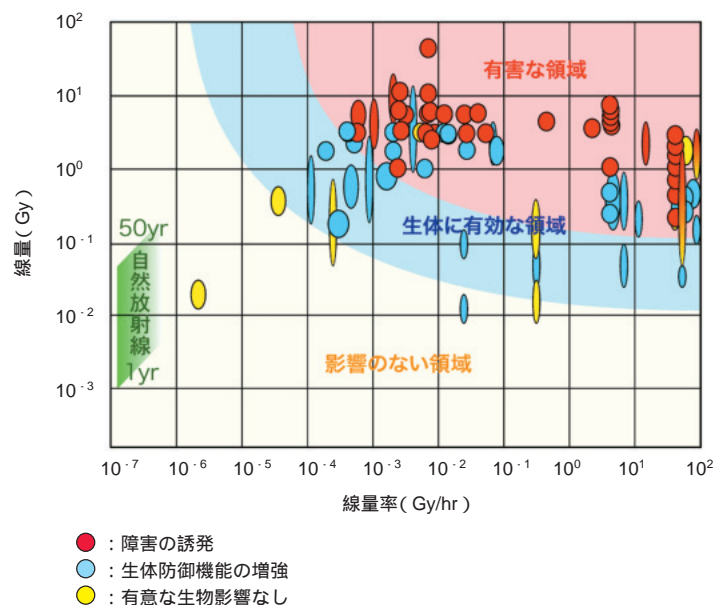


図2-4-1 放射線の生物影響に関する線量・線量率マップ

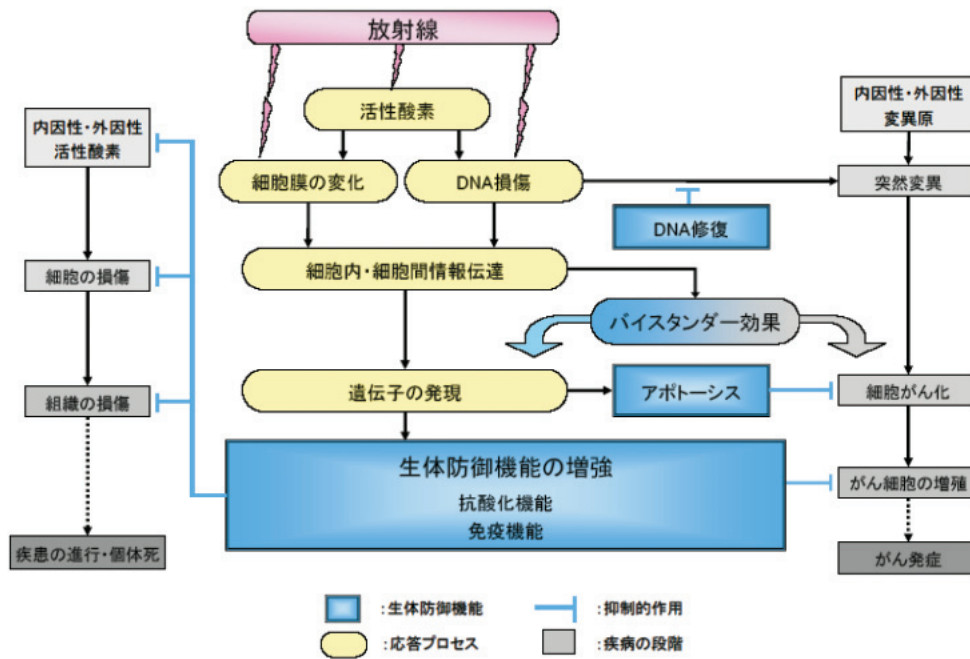


図2-4-2 放射線に対する生体応答ネットワーク

いは線量率を変化させることによって、顕著に見えてくる現象もあろうし、また、見えなくなる現象もあると思われる。生体の中で、どのような被ばく条件のときに、ネットワークがどのように機能しているかを明らかにすることができれば、放射線の影響を理解することができるものと考ええる。

図2-4-2の中にある「バイスタンダー効果」(コラム3参照)は、現状では放射線のリスクを高める現象として議論されることが多いが、これによって周囲の細胞の防御機能が増強する可能性のあることも考えられる。新たに見出される現象をこのネットワークの中につけ加えることによって、総合的な理解が進むものと考ええる。