

プルトニウムの吸入被ばくによる 発がん等生物影響

—動物実験でどこまで明らかにされたか—

小木曾 洋一

Oghiso Yoichi

1. はじめに

核燃料物質プルトニウム (Pu) は体内に入って肺や骨等に沈着すると長期にわたり滞留し、高エネルギーの α 粒子を放出し続けるため、照射された細胞からがんが発生するリスクが大きい。この Pu 化合物の吸入被ばくによる放射線毒性を明らかにするため、アメリカでは 1950 年代以降、Pacific Northwest Laboratory (PNL) や Inhalation Toxicology Research Institute (ITRI) 等が中心となってビーグル犬等を用いた吸入曝露実験が、やや遅れて 1970 年代から欧州諸国でもラット、マウス等を用いた α 放射体の吸入曝露実験が行われた。我が国でも、1990 年以降、筆者らが(独)放射線医学総合研究所(放医研)で、ラット、マウス等小動物を用いて、Pu の吸入曝露等による発がんの実験研究を行った。その後、予算削減等もあり、これらの動物実験はいずれも終結あるいは中断を余儀なくされている。

ところで、1990 年代までは Pu 内部被ばくの人体例についての情報は、アメリカの超ウラン元素国家登録 (USTUR) に登録されている作業者の事故被ばくの事例に限られていたが、2000 年代に入って、旧ソビエト連邦の Mayak 核兵器工場作業者の Pu 酸化物吸入被ばくによる肺、骨、肝臓などのがん死や、心血管疾患あるいは女性作業者の胎内被ばく等に関する調査報告¹⁻³⁾ が相次ぎ、ヒトデータに基づく線量評価モデル構築と、がん等のリスク推定が試みられるようになってきた。こうした背景もあって、かつてアメリカで行われたビーグル犬の実験データをヒトの事例と比較し、また、すべて

のデータを詳細に解析し、リスク評価を行った論文が 2012 年に発表された^{4,5)}。これらの論文では、国際放射線防護委員会 (ICRP) の勧告で提唱されている肺モデル⁶⁾ の妥当性の問題や、近年 ICRP の出版物や国連科学委員会 (UNSCEAR) の報告書等^{7,8)} でも取り上げられている心血管疾患等非がん疾患のリスク等に関しても新たな知見を提示している。そこで、本稿では、特に重要な被ばく様式の 1 つである吸入被ばくによる肺がん等生物影響に絞って動物実験でこれまでに明らかにされた知見をレビューし、未解決の問題等を整理してみた。

2. 最近発表された論文の要点

2012 年に発表された 2 つの論文は、いずれも PNL で行われた Pu 化合物のビーグル犬への吸入曝露実験で、呼吸気道における微粒子の挙動、線量分布及び肺腫瘍等生物影響について仔細に解析し、Pu 吸入被ばくの影響リスク評価における問題点を提起しているので紹介したい。

まず、Nielsen らが発表した論文⁴⁾ では、硝酸 Pu [$^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$] の微粒子を吸入曝露したビーグル犬の肺組織と、USTUR に登録、献体された硝酸プルトニウム事故被ばく症例 (Human Case 0269)⁹⁾ の肺組織とをオートラジオグラフで比較解析し、いずれも Pu 粒子の不均衡分布と胸膜下の線維性癒痕組織による粒子の被包 (結合型 Pu) が認められ、更に凝集した粒子の気管支リンパ節への移行という、これまでは不溶性の酸化物 ($^{239}\text{PuO}_2$) の特徴と考えられていた沈着と分布のパターンが可溶性の硝酸塩でも

認められたことから、ICRP Publication 66 (1994)の肺モデルで提唱されている、可溶性の硝酸塩は均等に分布するという様式とは異なっていることを示した。これは吸入被ばくで肺に沈着したPuから放出される α 粒子による肺がんのリスクを推定する上で極めて重要な知見である。

また、Parkらが発表した論文⁵⁾では、酸化Pu($^{239}\text{PuO}_2$)を吸入曝露したすべてのビーグル犬のデータに基づき、肺、気管支リンパ節、肝臓、骨への沈着と移行、各臓器での吸収線量の算定、生存率と死因、肺腫瘍発生率の線量効果、その他肝臓、骨等の腫瘍発生並びに放射性肺炎や肺線維症あるいは末梢血白血球減少症等の非腫瘍性病変の所見等が詳細に記載されており、非腫瘍性病変はいずれも、ICRPやアメリカの放射線防護評議会(NCRP)が提唱している“確定的影響”に相当すると結論付け、肺腫瘍とともに、それぞれが起きるのに必要な初期沈着量と吸収線量の推定値を提示している。考察では酸化Pu吸入曝露ラットの肺腫瘍発生機構に関する我々の論文¹⁰⁾も引用され、Pu酸化物の吸入被ばくによる影響のリスクとその機構等について考証を行っている。

3. Pu吸入被ばくによる生物影響

Pu吸入被ばくによる生物影響が化合物の溶解度と同位体の違いによって異なることがPNLのDagleらの実験によって明白に示されている¹¹⁾。すなわち、溶解度が最も高い硝酸塩 $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$ は肺にはほぼ均等に分布し、速やかに血液移行して肝臓、更には骨格に沈着し、肺腫瘍のみならず、肝臓と骨の腫瘍をも誘発するため、生涯リスクが最も高い。一方、溶解度の低い酸化物($^{239}\text{PuO}_2$)は、肺に長期にわたって滞留、凝集して不均等に分布し、一部は気管支リンパ節へリンパ液を介して移行、沈着するが、肝臓や骨への移行率は極めて低く、肺腫瘍のみが発生する。同じ酸化物でも半減期が短く高線量率で反跳原子(hot atom)効果の強い ^{238}Pu 同位体の酸化物($^{238}\text{PuO}_2$)は、自己分解

の結果、粒子サイズが小さくなり、血液を介して肝臓や骨に移行しやすくなり、肝や骨の腫瘍も発生する。また、粒子径の違いによる酸化物の気道内分布の違いについても大きさの異なる微粒子吸入曝露実験により実証された¹²⁻¹⁴⁾。すなわち、放射能中央径(AMAD)が $3\mu\text{m}$ 以上の大きな粒子は鼻・咽喉頭部から気管支の分岐に到る上部気道に、 $1.5\mu\text{m}$ 程度の粒子は気管支枝から細気管支に到る下部気道に、さらに $0.75\sim 1.0\mu\text{m}$ 以下の小さな粒子は深部の肺胞部に沈着する割合が大きい¹⁴⁾。また、時間の経過とともに凝集した粒子は気管支リンパ節に移行し、溶解度の大きな粒子は肝臓や骨等に移行していく¹³⁾。これらの気道各部位への沈着率と他臓器への移行率等の代謝パラメータはICRP Publication 66の肺モデル⁶⁾の基礎データとなっている。このような粒子径の違いによる肺への α 線量の算定もオートラジオグラフを用いて行われ、AMADが $2.8\sim 3.0\mu\text{m}$ の大粒子では、 $0.72\sim 0.75\mu\text{m}$ の小粒子に比べて、吸収線量が約2倍高いと推定されたが、均等分布を仮定しての平均の組織吸収線量推定値であり、 α 粒子が実際に標的細胞に与える線量は正確には分かっていない^{15,16)}。

Puの吸入曝露による肺腫瘍の発生については、ビーグル犬のみならず、多数の個体を実験に用いることができるラットでも盛んに行われた。PNLでは異なる粒子径分布を示す多分散(AMAD= $1.5\sim 3.0\mu\text{m}$)の、またITRIでは単一の粒子径分布を示す単分散(AMAD= $0.75, 1.0$ あるいは $1.5\mu\text{m}$)の $^{239}\text{PuO}_2$ 微粒子をそれぞれラットに吸入曝露した結果、いずれも肺吸収線量が約1 Gy以上で悪性の肺腫瘍が有意に発生した^{17,18)}。これに対して放医研で多分散(AMAD= $0.3\sim 0.4\mu\text{m}$)の $^{239}\text{PuO}_2$ 微粒子を吸入曝露したラットでは、肺吸収線量が 0.16 Gy 未満では悪性の肺腫瘍発生は認められないが、 0.7 Gy 以上で発生率が有意に上昇し、これに伴って良性の肺腫瘍の発生率は減少した¹⁹⁾(図1)。このように腫瘍を有意に誘発する最低の線

量域レベルは異なるものの、いずれの実験でも“しきい様線量のあるシグモイド型”の線量効果関係が得られている。しかし、悪性肺腫瘍のタイプは異なり、PNLやITRIでは気管支、細気管支等上部気道の扁平上皮癌が、放医研では細気管支-肺胞部（下部気道）に発生する腺癌がそれぞれ優勢に認められた（図2）。これらの知見とICRPの肺モデル⁶⁾とを照合してみると、吸入され、気道に沈着・分布するPu微粒子のサイズによって悪性肺腫瘍のタイプと起こりやすさが異なるのではないかと推測されるが、粒子径による気道への沈着パターンと肺腫瘍の起こりやすさに動物種差があるかどうかは分かっていない。Pu酸化物を吸入曝露したラットで肺腫瘍の発生しやすさには系統差（すなわちF344系統では発生率が高い）が見られるという報告²⁰⁾があるが、ビーグル犬とラットいずれも性差や被ばく時年齢（吸入曝露時の年齢）による差は明確には認められていない。

がん以外の非腫瘍性病変については、Pu酸化物（²³⁹PuO₂）を吸入曝露したビーグル犬で認められている末梢血リンパ球の長期的減少、急性の放射性肺炎及び慢性の肺線維症が特に注目される^{5,14)}。いずれも10~20 Gy以上の肺吸収線量で起きるが、リンパ球減少症は、前述したように凝集したPu粒子が肺からリンパ液を介して気管支リンパ節に移行、再沈着することで、リンパ組織が萎縮あるいは線維化してリンパ球の増殖と分化が減じるために起きると考えられており、その結果、免疫機能、特に司令塔のT細胞機能の低下が見られることが報告されている^{21,22)}。しかしながら、このようなリンパ組織の損傷と免疫機能低下にもかかわらず、リンパ性白血病やリンパ腫のようなリンパ性腫瘍の有意な発生は認められていない²¹⁾。

Pu酸化物を吸入曝露したビーグル犬に起きる放射線肺炎と肺線維症は、初期沈着量（3.9~5.3 kBq/kg 体重以上）及び肺吸収線量（22 Gy以上）が大きい場合にのみ認められることから“しきい線量”が明らかであるが、1回吸

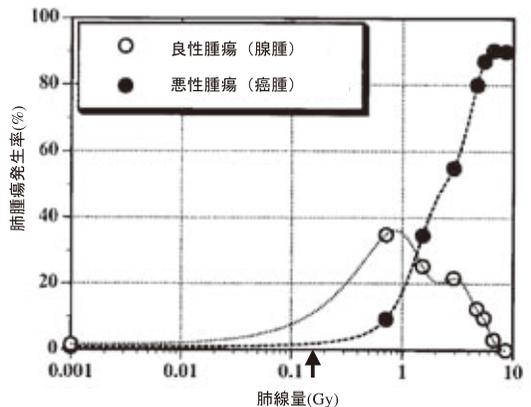


図1 プルトニウム吸入曝露ラットに発生した肺腫瘍の線量効果
悪性腫瘍（癌腫）は、0.16 Gy未滿（矢印）の肺線量では有意の発生は見られない

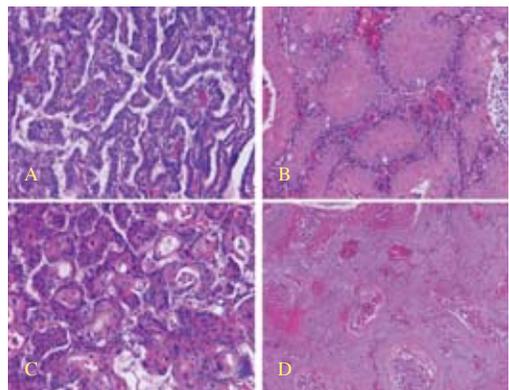


図2 プルトニウム吸入曝露ラットに発生した肺腫瘍の組織像
A. 良性腫瘍（腺腫）、B. 悪性腫瘍（腺癌）、C. 悪性腫瘍（腺扁平上皮癌）、D. 悪性腫瘍（扁平上皮癌）

入曝露と反復吸入曝露で発生率に差が認められないことから、線量率効果はほとんどないと考えられている²³⁾。なお、これらの肺の非腫瘍性病変は直接の死因になることから、死亡したビーグル犬では肺腫瘍病変は見つかっていない。

Pu酸化物（²³⁹PuO₂）の吸入曝露による肺腫瘍誘発の発生機構については、主にラットで多くの報告が見られる。吸入曝露後に起きる肺の細胞の形態変化（多核巨細胞の出現等）、炎症メディエーター（TNF α や酸化窒素等）の産生、

更には前腫瘍細胞の出現に到る病理発生過程についての報告^{24,25)}、腫瘍細胞の起源について免疫組織学的にII型肺胞上皮細胞あるいは細気管支-肺胞部のClara細胞とする報告²⁶⁾、更には発生した肺腫瘍細胞で検出されるがん抑制遺伝子*p53*の変異や腫瘍細胞表面の上皮細胞増殖因子レセプター(EGFR)の変異と発現量の変化^{10,27,28)}等の報告がある。また、Puを吸入曝露したマウスでも肺のマクロファージの形態的・機能的変化に関する報告がある²⁹⁻³¹⁾。いずれも発がんに至る各段階での事象であり、それぞれがどのように関連し、結びついているのかについては、ほとんど分かっていない。

4. 未解決の問題等

このように、Puの生物影響については実験動物を用いて多くの研究成果が得られており、それらの知見はICRPやUNSCEARの報告書でも数多く引用され、記載されているが、まだ明らかにされていない事象や未解決の問題点等が多く残されている。

4.1 吸入されたPu化合物の代謝パラメータの精度と妥当性

Nielsenらの報告⁴⁾でも指摘しているように、溶解度や粒子径の異なるPu化合物それぞれの吸入曝露後の呼吸気道内への沈着、滞留、他臓器への血行性あるいはリンパ行性の移行、肺等各臓器へのPuの分配率等、体内代謝の諸パラメータの精度と妥当性、ICRPの肺モデル⁶⁾との整合性等については、見直して新たな肺モデルを構築する必要がある。

4.2 α 線量評価の精度並びに妥当性

これまでの呼吸気道内特に肺組織コンパートメントにおける α 線量の評価は、均等分布を仮定した組織吸収線量の算定によるものであった。しかし、がんになる標的細胞(気管支粘膜上皮の基底細胞、細気管支-肺胞管のClara細胞あるいは肺胞上皮細胞等)に対する α 線量の寄与については全く不明であり、解析評価法も含めて検討する必要がある。標的細胞レベル

での線量と、遺伝子及び増殖シグナル等分子レベルでのがん化機構の解明とを結びつけることで初めてリスク評価上意義のある知見が得られるであろう。

4.3 Pu微粒子の粒子径と線量率効果等

吸入された酸化物の粒子径と α 線量率とはほぼ3乗で相関していると考えられるが、必ずしもそうではない¹⁴⁻¹⁶⁾。これは α 線量が均等に周囲の細胞組織に及ぶという仮定に基づくためと考えられる。また、Lundgrenらは、同じ粒子径(1 μ m)の酸化物微粒子を反復吸入曝露したビーグル犬の肺腫瘍発生率が、1回吸入曝露に比べて低いという結果を報告しており¹⁸⁾、線量率効果の可能性が示唆される。一方、たった1個の大きな粒子があるだけで小さな粒子が均等に分布する場合より周囲に大きな生物効果が生じるというTamplinの“hot particle/hot spot”説を巡る大論争があったが、いまだ決着がついていない。これについては、最近、研究が進んでいる“バイスタンダー効果”の概念を導入すれば説明できるかもしれないが、粒子径、線量率及び線量率効果等に関連する問題は検討を要する。

4.4 Puの代謝及び影響を修飾する生体側要因

これまでPu化合物の吸入曝露後の動物側の代謝率及び肺腫瘍化等影響の程度や現れ方等に、動物種差、性差、被ばく(吸入曝露)時の年齢による差、あるいは加齢による違いなどは、報告されていないが、 γ 線や中性子線の外部被ばくでは発生するがんの種類や頻度等に生体側の要因による差が認められているので、内部被ばくでも差があるのか否かを決定する必要がある。

4.5 吸入曝露動物に発生する非腫瘍性病変と発がんとの関係

Parkらの論文⁵⁾等でも報告されているように、高い初期沈着量の酸化物(²³⁹PuO₂)を吸入曝露したビーグル犬では、末梢血リンパ球減少、放射線肺炎及び肺線維症といった非腫瘍性病変(確定的影響)が認められているが、これらの非腫瘍性病変によりイヌは早期に死亡する

ため、肺腫瘍の発生は認められていない¹⁴⁾。しかし、肺腫瘍発生が有意に認められる低～中程度の沈着量でも、これらの非腫瘍性病変がどの程度見られるのか、それらが肺腫瘍等のがん化過程に影響するののかについて検証することは、確定的影響の線量限度を決め、それに随伴する可能性のある確率的影響をできるだけ低く防止する上で重要な知見を提供すると思われる。

5. おわりに

福島第一原子力発電所の事故以来、内部被ばくや低線量影響について多くの人々が感じている不安と疑問に対して科学的根拠に基づく説明が十分なされたとはいえず、一部の専門家による誤った情報が混乱を招いている。また、核燃料リサイクルを根幹とする我が国の原子エネルギー政策の是非について国民的な議論が必要であるが、それに向けた取り組みは十分とは言えない。このような時こそ、放射線・放射能の生物影響に関する基礎的研究を着実に進め、得られた成果を正しく説明し、行政に反映させ、社会に還元していくことが科学者の責務であり、国民から求められていると思われる。

【謝辞】

本稿の執筆を強く勧められ、本誌へのご紹介をいただいた放射線医学総合研究所前理事長並びに日本アイソトープ協会前専務理事 佐々木康人先生に厚くお礼を申し上げます。

参考文献

- 1) Sokolnikov, M.E., *et al.*, *Int. J. Cancer*, **123**, 905–911 (2008)
- 2) Azizova, T.V., *et al.*, *Radiat. Res.*, **174**, 155–168 (2010)
- 3) Schonfeld, S.J., *et al.*, *Radiat. Res.*, **178**, 160–165 (2012)
- 4) Nielsen, C.E. *et al.*, *Cancer Res.*, **72**, 5529–5536 (2012)
- 5) Park, J.F., *et al.*, *Radiat. Res.*, **178**, 447–467 (2012)
- 6) ICRP, “Human respiratory tract model for radiological protection”, *Annals of the ICRP*, **24** (1–3) (1994); Publication **66**
- 7) UNSCEAR, “Sources and effects of ionizing radiation”, *UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes* (2006)
- 8) ICRP, “Recommendation of the International Commission on Radiological Protection”, *Annals of the ICRP*, **37** (2–4) (2007); Publication **103**
- 9) James, A.C., *et al.*, *Radiat. Protect. Dosim.*, **127**, 449–455 (2007)
- 10) Yamada, Y., *et al.*, *J. Radiat. Res.*, **45**, 69–76 (2004)
- 11) Dagle, G.E., *et al.*, *Radiat. Protect. Dosim.*, **26**, 173–176 (1989)
- 12) Muggenburg, B.A., *et al.*, *Radiat. Res.*, **145**, 361–381 (1996)
- 13) Park, J.F., *et al.*, *Radiat. Res.*, **148**, 365–381 (1997)
- 14) Muggenburg, B.A., *et al.*, *Radiat. Res.*, **170**, 736–757 (2008)
- 15) Guilmette, R.A., *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.*, **45**, 563–581 (1984)
- 16) Guilmette, R.A., *et al.*, *Radiat. Res.*, **110**, 199–218 (1987)
- 17) Sanders, C.L., Lauhala, K.E., and McDonald, K.E., *Int. J. Radiat. Biol.*, **64**, 417–430 (1993)
- 18) Lundgren, D.L., *et al.*, *Radiat. Res.*, **142**, 39–53 (1995)
- 19) Oghiso, Y. and Yamada, Y., *J. Radiat. Res.*, **44**, 261–270 (2003)
- 20) Sanders, C.L. and Lundgren, D.L., *Radiat. Res.*, **144**, 206–214 (1995)
- 21) Weller, R.E., *et al.*, *Radiat. Res.*, **143**, 69–76 (1995)
- 22) Davila, D.R., *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.*, **61**, 123–133 (1992)
- 23) Diel, J.H., *et al.*, *Radiat. Res.*, **129**, 53–60 (1992)
- 24) Herbert, R.A., *et al.*, *Radiat. Res.*, **134**, 29–42 (1993)
- 25) Oghiso, Y. and Yamada, Y., *Radiat. Res.*, **154**, 253–260 (2000)
- 26) Oghiso, Y. and Yamada, Y., *J. Radiat. Res.* **43**, 301–311 (2002)
- 27) Kelly, G., Stegelmeier, B. L., and Hahn, F.F., *Radiat. Res.*, **142**, 263–269 (1995)
- 28) Gillett, N.A., *et al.*, *Vet. Pathol.*, **29**, 46–52 (1992)
- 29) Talbot, R.J., *et al.*, *Radiat. Res.*, **119**, 271–285 (1989)
- 30) Taya, A., *et al.*, *Radiat. Res.*, **136**, 366–372 (1993)
- 31) Kellington, J.P., *et al.*, *Environ. Health Perspect.*, **97**, 69–75 (1992)

((独)放射線医学総合研究所 名誉研究員,
(公財)環境科学技術研究所 相談役)