

プルトニウムの内部被ばくと 発がん

—プルトニウム注射投与による実験発がん—

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、体内に入ると長期にわたって肺や骨等に沈着、滞留し、高エネルギーのアルファ (α) 粒子を放出し続けるため、照射された細胞 (標的) からがんが発生するリスクが大きい。とりわけ酸化物や硝酸塩等、Pu 化合物が飛散した場合には、微粒子の吸入被ばくによって第一の標的である呼吸気道に沈着して肺がんの生じる確率が増す。また同位体の違いや化合物の物理化学的性状によっては、一旦気道に沈着した後、血液を介して骨に移行・沈着して、骨のがんを生じることが知られている¹⁾。このことは、以前本誌2013年7月号「TRACER 欄」(No.711) に紹介した²⁾。では、血液に入った Pu は、その他のがん、特に、 γ 線や中性子線等を外部照射した実験動物でしばしば認められる白血病やリンパ腫等の血液のがんを引き起こすことはないのだろうか? この問題について、過去に行われた実験研究結果を巡って様々な議論がなされたが、明白な結論は得られていない。本稿では、筆者の実験も含めてこれらの論文をレビューし、実験動物に注射投与され、血行性に骨等に沈着した Pu による発がんの特徴をまとめるとともに、血液腫瘍の有無について、メカニズムとリスクの側面からの考察を試みた。

2. Pu を注射投与した動物に発生する骨腫瘍 Pu は、血液を介して骨格に沈着する骨親和

性 (向骨性) 放射性核種 (bone-seeking radionuclide) であり、注射投与すると、いずれの動物種でも骨腫瘍、特に悪性の骨肉腫 (osteosarcoma) が高頻度に発生する (図 1)。同様に骨親和性で骨腫瘍誘発性の β 線放出核種ストロンチウム (^{90}Sr) や α 線放出核種ラジウム (^{226}Ra) が骨基質 (mineral) に親和性 (volume-seekers) であるのに対して、 α 線放出核種の Pu (^{239}Pu) は骨内膜 (endosteum) に親和性 (surface-seeker) である³⁾。ビーグル犬に注射投与されたこれらの骨親和性放射性核種の骨肉腫誘発性 (carcinogenicity) は異なっており、 ^{226}Ra は ^{90}Sr の約 60 倍、 ^{239}Pu は ^{226}Ra の約 16 倍 (すなわち ^{239}Pu は ^{90}Sr の約 960 倍)、それぞれ 10^6 頭・骨吸収線量 1 Gy 当たりの骨肉腫発生リスクが大

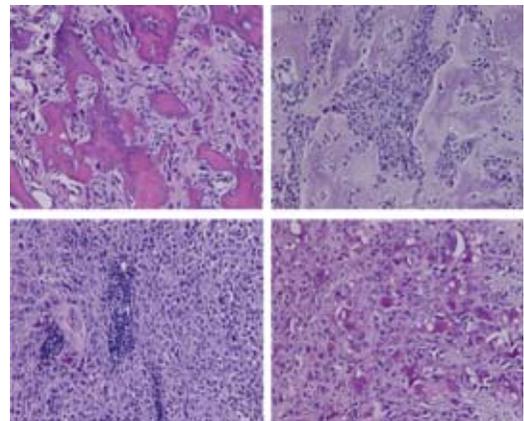


図 1 クエン酸プルトニウム (^{239}Pu) を注射投与したマウスに発生した骨肉腫の組織像

きいことが示されている (図 2)⁴⁾。Mays らは、特に α 線放出核種間における骨肉腫誘発性の違いを ^{226}Ra による骨肉腫誘発リスクを 1 としてそれに対する毒性比 (toxicity ratios) で比較することを提唱した⁵⁾。表 1 に ^{226}Ra 等、代表的な α 線放出核種を注射投与したビーグル犬における骨肉腫発生リスクの比較を示すが、これらの骨親和性放射性核種による骨腫瘍誘発リスクの違い (毒性比) は、イヌだけでなく、ラットやマウスなどの実験小動物でもほぼ同等であることが実証されており⁶⁾、

近年 Mayak の核兵器工場作業員における Pu 化合物の吸入曝露による骨腫瘍のデータ⁷⁾ が公表されるまでは、ヒト (^{226}Ra を含む夜光塗料を塗布した時計文字盤女工) で分かっている ^{226}Ra による骨肉腫の発生リスクから、ビーグル犬の実験で得られた $^{239}\text{Pu} : ^{226}\text{Ra}$ の毒性比 (≈ 16) を使って推定されたこともある。なお、 ^{239}Pu 注射投与による骨肉腫誘発性には、動物種差のみならず、系統差がほとんど見られないことも分かっている⁸⁾。これらの事実は、骨内膜に沈着した Pu の放出する α 線に内部照射された骨芽細胞からの腫瘍発生のしやすさ (=感受性; susceptibility to tumorigenesis) は、ヒトも含めた哺乳動物種に共通であることを示すものであり、骨腫瘍は Pu によって特異的に発生する主要な原発性腫瘍と考えてよいであろう。

血行性の Pu が沈着しやすいもう 1 つの臓器である肝臓での腫瘍発生については、Mayak 核兵器工場作業員で骨及び肺腫瘍とともに Pu の内部被ばくによる過剰リスクが報告されている⁹⁾ が、Pu を注射投与した動物では、肝細胞癌、胆管癌あるいは血管肉腫等、肝臓での腫瘍の有意の発生や、それらと投与量・線量との関係については報告がない。この理由として、

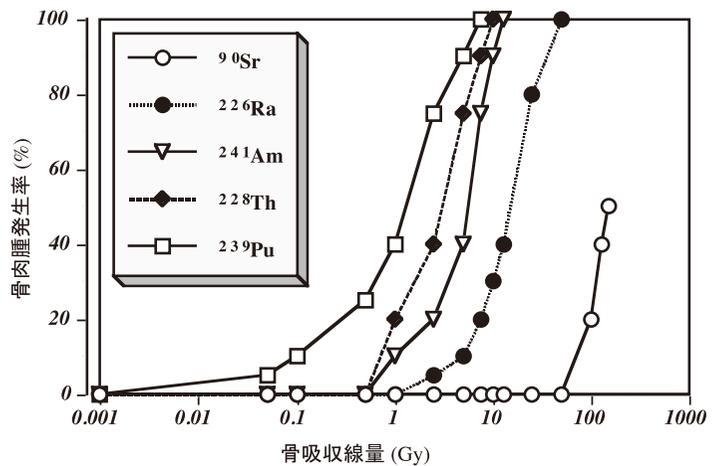


図 2 骨親和性放射性核種を注射投与したビーグル犬の骨肉腫誘発性の比較 [Mays, et al. (1969)³⁾ より改変]

表 1 α 線放出核種を注射投与したビーグル犬の骨肉腫発生リスクの比較 [Mays, et al. (1986)⁴⁾ より改変]

α 線放出核種	骨肉腫発生リスク (10 ⁶ 頭・1 Gy 当たりの発生数)	毒性比 (^{226}Ra に対する比)
^{226}Ra	4.56±0.91	1.0
^{241}Am	24.8±5.60	5.4±1.6
^{228}Th	38.6±7.40	8.5±2.3
^{239}Pu	75.7±13.8	16.6±4.5

Pu 注射投与マウスでは、骨腫瘍の有意の発生が認められる線量域 (2.9~6.9 Gy) において肝臓その他の固形腫瘍の発生率は極めてわずかであることから¹⁰⁾、異なるタイプの腫瘍間で発生の競合 (tumorigenic competition) が起こったと考えるのが妥当と思われる。

3. Pu を注射投与されたマウスで発生が認められる血液腫瘍

前述したように、骨内膜表面に常在する骨芽細胞が沈着した Pu の α 線による内部照射の標的となるが、同時に、骨内膜に接する類洞血管の内皮細胞や、骨髄の造血幹細胞 (hematopoi-

ic stem cell ; HSC) とその微小環境 (ニッチ niches) を構成する細胞にも α 線の飛跡は到達する¹¹⁾。また酸化 Pu など粒子状の化合物は、血液に入ると骨だけでなく、肝臓、脾臓、リンパ組織等の網内系細胞 (マクロファージや内皮細胞) にも取り込まれ、造血系の細胞やリンパ様細胞等周囲の細胞にも α 線の照射が及ぶ可能性がある。したがって、Pu を注射投与した動物でも、骨腫瘍以外の腫瘍、特に骨髄性やリンパ性の白血病、骨髄腫あるいはリンパ腫等、血液腫瘍が発生する可能性はかなりあると考えられる。

英国の医学研究評議会 (MRC : Medical Research Council) では、古くから骨親和性放射性核種をマウスに注射して発生する骨腫瘍に加えて、白血病やリンパ腫の発生率及び発生メカニズムについての研究がなされており、可溶性の ^{90}Sr や ^{239}Pu の単回注射によって起こる未分化型芽球性リンパ腫の発生¹²⁾、 ^{239}Pu あるいは ^{224}Ra を単回ないし多数回分割注射して起きる骨髄性白血病の頻度上昇^{13,14)} 等が認められている。これらの造血系腫瘍を起こす放射能レベルの ^{239}Pu を注射投与したマウスで、造血細胞数、造血幹細胞 (CFU-S : colony forming units in spleen) 数の動態と、その自己再生能の変化を追跡¹⁵⁾ する一方、 ^{239}Pu 、 ^{241}Am 及び ^{233}U を投与したマウスで、沈着部位の骨内膜から骨髄への集積放射線量の分布の違いと急性骨髄性白血病のリスクとの関係を調べた実験がある^{16,17)}。それによると、平均骨格線量、骨内膜に隣接する骨髄への集積線量は、 ^{239}Pu で最も大きく、それに相応して骨肉腫及び骨髄性白血病の発生リスクも大きいと結論された。ただし、これらの実験に用いたマウスは、全て低 LET 放射線誘発の白血病を発症しやすい CBA/H 系のオスマウスであり、白血病の発生機構には、実験に用いる動物種と系統、更には性の違いが大きく関わっていると考えられる。白血病よりもリンパ腫になりやすい C57BL/6 系のマウスも含めた遺伝的背景の違いに加えて、がん遺伝子の活

性化の程度、炎症や発生上重要な homeobox 遺伝子等の欠失や再構成の有無¹⁸⁾、あるいは特定の染色体上にある遺伝子座でのヘテロ接合性の喪失 (LOH : loss of heterozygosity)¹⁹⁾ 等、X 線や γ 線の外部照射で誘発された白血病の分子的な発生機構が Pu から放出される α 線の内部照射による白血病とどう違うのかを決めることが、放射線誘発白血病の発生機構を解明するための重要なチャレンジとなるであろう。

4. Pu を注射投与したビーグル犬では白血病等悪性血液疾患は認められていない

前述したように、Pu を注射投与したビーグル犬や、マウス等の実験小動物では、ほぼ同等の骨肉腫誘発と線量効果関係が認められている。しかしながら、マウス (CBA/H 系オス) では白血病の有意な発生が認められているのに対し、これらのビーグル犬のデータ解析²⁰⁾ では、白血病及び非白血病性の悪性血液疾患 (MHD : malignant hematopoietic disease) と ^{239}Pu の被ばくとの間に統計的に有意の関連性は明らかにされておらず、 γ 線等放射線を外部照射したイヌでもリンパ腫を含めた血液腫瘍の有意な発生についての報告はない。マウスとの種差と言ってしまうと簡単であるが、標的となる造血系細胞の感受性の違い、あるいは α 線の骨内膜・骨髄内微細分布の差だけではその理由は説明できないと思われる。

Mayak 核兵器工場作業者の調査では、肺、肝、骨の固形腫瘍は主として Pu ($^{238}/^{239}\text{Pu}$) の吸入被ばくによるものであり、白血病は、 γ 線の外部被ばくによる寄与がほとんどであるとされている²¹⁾。これらの Pu 被ばく作業員集団、低 LET 放射線に被ばくしたヒト集団、Pu 以外の α 線放出核種に被ばくしたヒト集団、プルトニウムを含む α 線放出核種を曝露した動物における各調査結果から推定した、単位吸収線量 (1 Gy) 当たりの死亡率リスクは、肺がん (0.13)、肝臓がん (0.057)、骨髄 (白血病) (0.013)、骨がん (0.0013) とそれぞれ推定され

ている²²⁾が、放射線被ばくの様式の違い、動物種差、放射線の線質の違いを全て考慮したものではないので、単なる参考値と考えるべきであり、Puの被ばくによる白血病のリスクは依然不確実なままである。

5. Pu 被ばくと白血病発症の遺伝的影響リスクに関する論争

1990年、英国医学雑誌に英国セラフィールドの核燃料再処理施設で働く男性の作業従事者の子供に白血病が多いという論文²³⁾が発表され、白血病及び非ホジキンリンパ腫の相対リスクがセラフィールド近傍で生まれた子供、特に核施設に就業し、妊娠が分かる前に100 mSv以上の被ばく線量の記録がある父親の子供で高く、電離放射線の外部被ばくとの関連性があると結論した。この論文の内容が放射線生物学及び放射線防護上重要な意味を持っているため、その直後からNature誌上で種々の議論がなされた。とりわけ、論文では言及されていないPuの内部被ばくとの因果関係の有無について、生殖器官（精巣）への放射性核種の沈着の可能性、滞留率、吸収線量と生殖細胞突然変異との関連性等が議論された^{24,25)}。また子供の白血病の過剰相対リスクと、(親の)被ばく線量との関連を評価できるようなデータが不足しているとの指摘もなされた²⁶⁾。このように、統計処理上の問題や、どのようにして白血病発症が次世代に伝わるのかという構造的な未解決点等もあり、結論は得られていないが、Puの内部被ばくによる生殖器官への沈着・滞留と α 線の線量寄与の可能性、並びに遺伝的(継世代)影響が起きる可能性等、放射線の生物影響とその防護に関する従来の概念あるいはパラダイムに一石を投じた論争として注目された。

6. おわりに

以上、Puを注射投与した実験動物に誘発される腫瘍の種類と、Puの放出する α 線被ばくに特異的な発がん効果の有無について考察し

た。このうち骨肉腫だけが、動物種や系統を問わず、全ての哺乳動物種でほぼ同等の骨肉腫誘発性と線量効果を示し、Puの内部被ばくに特異的に発生する腫瘍であるといえる。しかし、Puが沈着する肝臓等では有意な腫瘍発生が認められておらず、 γ 線や中性子線の外部被ばくではしばしば認められる白血病やリンパ腫等の造血系腫瘍は、一部好発系統のマウスを除いて、イヌやヒト(Mayak核兵器工場作業員等)でも認められていない。用いる動物の背景遺伝子やがん遺伝子・がん抑制遺伝子等の発現の違いなど、分子機構の面で適切な実験モデルの開発とそれらを使った詳細な検討が必要であろう。

参考文献

- 1) Dagle, G.E., *et al.*, *Radiat. Protect. Dosim.*, **26**, 173-176 (1989)
- 2) 小木曾洋一, 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—, *Isotope News*, No.711, 9-13 (2013)
- 3) Bleaney, B., In *Delayed Effects of Bone-Seeking Radionuclides*, eds. Mays, C.W., Jee, W.S.S., Lloyd, R.D., Stover, B.J., Dougherty, J.H., and Taylor, G.N., The University of Utah Press, Salt Lake City, Utah, pp.125-135 (1969)
- 4) Mays, C.W., *et al.*, In *Delayed Effects of Bone-Seeking Radionuclides*, eds. Mays, C.W., Jee, W.S.S., Lloyd, R.D., Stover, B.J., Dougherty, J.H., and Taylor, G.N., The University of Utah Press, Salt Lake City, Utah, pp.387-408 (1969)
- 5) Mays, C.W., Taylor, G.N., and Lloyd, R.D., In *Life-Span Radiation Effects Studies in Animals: What Can They Tell Us?* eds. Thompson, R.C. and Mahaffey, J.A., US DOE CONF-830951, pp.299-310 (1986)
- 6) Taylor, G.N., *et al.*, *Radiat. Res.*, **95**, 584-601 (1983)
- 7) Koshurnikova, N.A., *et al.*, *Radiat. Res.*, **154**, 237-245 (2000)
- 8) Oghiso, Y. and Yamada, Y., *Radiat. Res.*, **154**, 447-454 (2000)
- 9) Sokolnikov, M.E., *et al.*, *Int. J. Cancer*, **123**, 905-911 (2008)

- 10) Oghiso, Y. and Yamada, Y., *J. Radiat. Res.*, **44**, 125–132 (2003)
 - 11) Smith, J.M., Miller, S.C., and Jee, W.S.S., *Radiat. Res.*, **99**, 324–335 (1984)
 - 12) Loutit, J.F. and Carr, T.E.F., *Int. J. Radiat. Biol.*, **33**, 245–263 (1978)
 - 13) Humphreys, E.R., Loutit, J.F., and Stones, V.A., *Int. J. Radiat. Biol.*, **51**, 331–339 (1987)
 - 14) Humphreys, E.R., *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.*, **64**, 231–235 (1993)
 - 15) Schofield, R., *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.*, **49**, 1021–1029 (1986)
 - 16) Ellender, M., *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.*, **77**, 41–52 (2001)
 - 17) Lord, B.I., *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.*, **77**, 665–678 (2001)
 - 18) Janowski, M., Cox, R., and Strauss, P.G., *Int. J. Radiat. Biol.*, **57**, 677–691 (1990)
 - 19) Cleary, H.J., Wright, E., and Plumb, M., *Int. J. Radiat. Biol.*, **75**, 1223–1230 (1999)
 - 20) Lloyd, R.D., Taylor, G.N., and Miller, S.C., *Health Phys.*, **86**, 625–628 (2004)
 - 21) Shilnikova, N.S., *et al.*, *Radiation Res.*, **159**, 787–798 (2003)
 - 22) Grogan, H.A., Sinclair, W.K., and Voilleque, P.G., *Health Phys.*, **80**, 447–461 (2001)
 - 23) Gardner, M.J., *et al.*, *Br. Med. J.*, **300**, 423–429 (1990)
 - 24) Müller, W.A., *Nature*, **345**, 483–484 (1990)
 - 25) Newton, D., Warner, A.J., and Talbot, R.J., *Nature*, **347**, 521 (1990)
 - 26) Dunster, H.J., *Nature*, **344**, 98 (1990)
- ((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)