



# 展 TENBO 望

## 子供の被ばく影響研究



柿沼 志津子  
Kakinuma Shizuko

今岡 達彦 西村 まゆみ 島田 義也  
Imaoka Tatsuhiko Nishimura Mayumi Shimada Yoshiya  
(独)放射線医学総合研究所 放射線防護研究センター

### 1 はじめに

東京電力(株)福島第一原子力発電所の事故後、一般の人が放射線による健康影響について考えるようになり、放射線についての正しい情報が求められています。事故後に開始した(独)放射線医学総合研究所の“放射線被ばくの健康相談窓口(電話相談)”には、放射線被ばく影響に関する1万8,000件以上の相談が寄せられ、特に子供に対する放射線の影響についての関心が強いことを改めて認識しました。

事故から2年7か月(2013年10月17日の段階で)が経過した現在の被ばくは、物理的半減期の長い放射性Csによる環境からの低線量・低線量率の長期外部被ばくが中心となります。このようなレベルの放射線影響として考慮されるのは主に発がんであり、特に放射線被ばくのリスクが大きいと考えられている子供への影響が懸念されています。

### 2 これまでに明らかになっている子供の被ばく影響

#### 2.1 人の疫学研究から

人への放射線被ばく影響については、広島・長崎の原爆被爆生存者についての長期のフォローアップによる疫学研究が参考になります。放射線被ばくの影響は、被ばく線量、性別、被ばく時年齢、被ばく後の年齢(到達年齢)により変動することが分かっています。福島第一原発の事故後、放射線の健康影響の説明に、線量とがんの罹患リスクの関係を解析したPrestonらの報告<sup>1)</sup>(図1)、又は死亡リスクとの関係を解析した小笹らの報告<sup>2)</sup>が多く引用されています。この図1は30歳で被爆した人が70歳でがんを発症する過剰相対リスクを示しています。線量が100 mGyを超えると発がんリスクの有意な増加が認められ、線量の増加に伴って発がんリスクがほぼ増加することが分かります。しかし、このグラフからは、子供の時に被爆した

場合の発がんリスクを知ることはできません。それでは、原爆被爆者の調査で子供の被爆に着目した研究結果について見てみましょう。小笹ら<sup>2)</sup>は、様々な被爆時年齢、線量、性別の混ざった集団で到達年齢によるがん死亡リスクを数学的モデルを使って解析し、被爆時年齢が若いほど同じ到達年齢における発がんリスク（過剰相対リスクと過剰絶対リスク）が高くなることを示しました（図2）。

また、Prestonら<sup>3)</sup>は、被爆時年齢、線量及び性別で区切った集団について到達年齢70歳の時のリスクを解析し、高い線量（1~4 Gy）

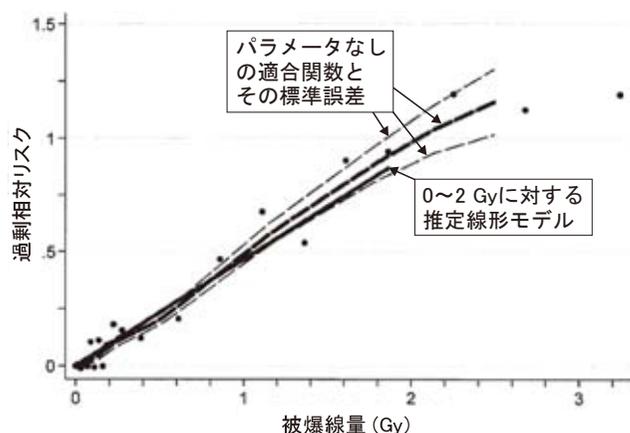


図1 原爆被爆後のがんの発症リスク（文献1）より改定

を被爆した集団では、被爆時年齢が若い方ほどリスクの値は大きくなり、子供は大人より放射線のリスクが2~3倍大きいことを示しました。同時に、女性の方が男性よりリスクが大きいことも示しました。ところが、低い線量（0.005~0.5 Gy）を被爆した集団では、被爆時年齢にかかわらずリスクの値は小さく、発がんリスクの有意な増加は認められません。すなわち、低い線量の被爆の場合は子供においてもリスクは統計学的には認められないほど小さいことが分かります。ただ、最終的にはあと20年ほどフォローアップしないと結論が出ません。さらに、子供期の被爆後の50歳での発がん過剰相対リスクは、男女平均して1.7と大きいですが、胎児期被ばくでは0.42と前者の4分の1であり<sup>3)</sup>、胎児期被ばくは、子供期被ばくに比べてリスクが小さいことが推測されました。

現在、日本人の死因の1位はがんで、約30%の方ががんで亡くなっています。アメリカにおける発がんの原因を解析したデータによると、30%はたばこ、30%は食生活や肥満が原因であることが報告されています<sup>4)</sup>。また、日本では、タバコが20%、ウイルス感染が20%と高い割合で寄与す

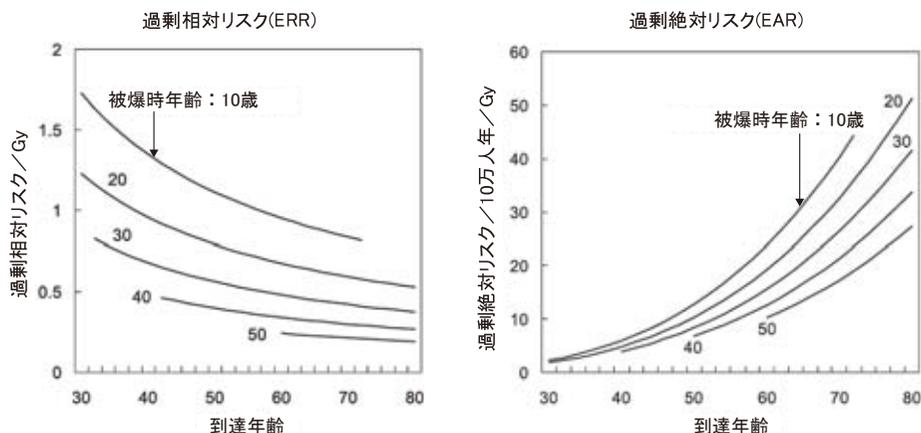


図2 発がんによる死亡リスクの被爆時年齢依存性（文献2）より改定

ることが報告されています<sup>5)</sup>。すなわち、原爆被爆などの疫学調査の結果には放射線以外の生活環境要因による交絡因子を考慮する必要があります。

一方、実験動物を用いた実験は、飼育環境、被ばく線量、被ばく時年齢、性別をコントロールできるためこのような交絡因子を排除し、放射線の影響を抽出することができるので重要知見となります。

## 2.2 動物を用いた影響研究

胎児期に着目した研究として、Uma Devi ら<sup>6)</sup>の古くから各種実験に用いられている Swiss albino マウスを用いた研究があります(図3)。胎生14日又は17日(ヒトで言うと同胎児期中～後期)に $\gamma$ 線を照射し、がんの発生を観察したところ、線量に応じてがんの発生率が増加すること、雌の方が雄よりがんの発生率が高いことを示しました。この系統のマウスでは、卵巣癌や子宮癌が雌で有意に発生し、肝癌が雌雄両方で有意に発生しました。この結果は、胎生期の被ばくが特定のがんの発生率を増加させることを示していますが、子供期や成体期の照射に比べてどのくらいリスクが高いのかを知ることができません。一方、佐々木らは、早くから胎児や子供期の被ばくの影響について着目し、毒性研究によく使用される B6C3F1 雌マウスを用いて胎児期から成体期の幅広い被ばく時年齢について終生飼育を行い検討しました(図4)<sup>7)</sup>。その結果、新生児が最も寿命短縮率や発がんリスク(肝癌、卵巣腫瘍など)が大きく、胎児期が低いことを示しました。寿命短縮は、いろいろな臓器の発がんリスクを総合して見ることができる指標になります。

また、当研究所では、B6C3F1に加えてその親系統である C57BL/6, C3H マウスを用いて、 $\gamma$ 線による寿命短縮や発がんの被ばく時年齢依存性、線量率効果、発がん機構の研究

が行われてきました<sup>8)</sup>。発達期被ばく影響研究プログラムでは、8年前からこれらの成果を基に、さらに、胎児期、子供期の放射線被ばくリスクを明らかにし、そのメカニズムを解明する必要があると考えました。 $\gamma$ 線に加えて、炭素線及び中性子線被ばくによる発がんリスクや、寿命短縮等への影響に関する情報を、雌雄の B6C3F1 マウスや幾つもの発がんモデル動物を用いて提供することを目的として研究に取り組んできました。炭素線や中性子線の結果は、次

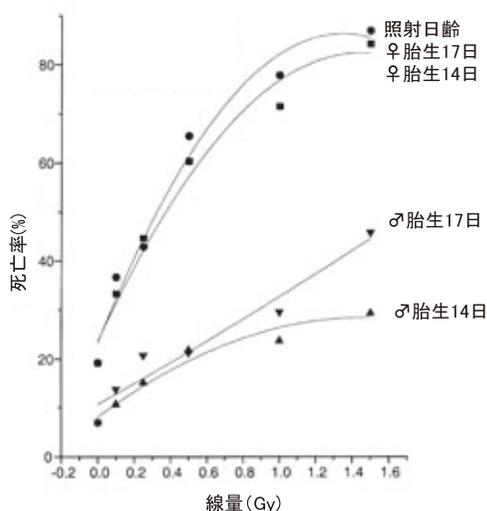


図3 胎児期被ばくの発がんリスク (文献6)より改定)

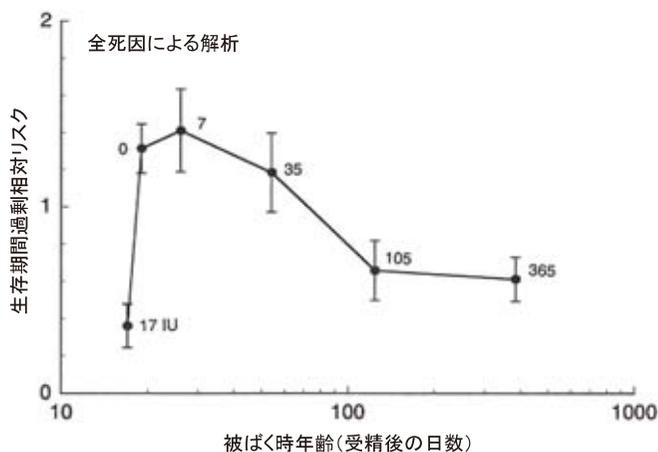


図4 発がんリスクの被ばく時年齢依存性 (文献7)より改定)

第に普及してきた重粒子線治療や強度変調放射線治療による2次がんリスク推定の基礎データとなります。ここでは、 $\gamma$ 線のデータを中心に、1) 寿命短縮に対する被ばく時年齢の影響、2) 臓器により放射線発がん感受性時期が異なること、3) 子供の細胞の放射線応答は大人とは異なることが明らかになってきましたので紹介します。

### 3 被ばく時年齢依存性の研究

#### 3.1 寿命短縮に対する被ばく時年齢依存性

B6C3F1 マウスの雄雌両方を用いて被ばく時年齢依存性を解析しました。被ばく時年齢は、胎児期として着床前の胎生3日、器官形成期後の胎生13日、そして妊娠後期の胎生17日の3ポイント、子供期は生後1週齢と3週齢、成体期として7週齢と15週齢の計7ポイントについて検討しました。線量は、胎生17日と1週齢及び7週齢については、0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 Gyの5つの線量について、その他は0.2 Gyと1.0又は2.0 Gyについて設定し、各々生涯飼育して非照射群に比べた寿命短縮率又は生存率に基づくハザード比を算出しました。この研究から分かってきたことは、以下の3点です。①成体期(7週齢)被ばくでは、雌は雄に比べてリスクが高い。②子供期(1週齢)被ばくは、ほかの週齢の被ばくに比べて最もリスクが高く、雌雄差は認められない。③胎児期後期の胎生17日被ばくは、最もリスクが小さく、特に1 Gy以下の線量では、非照射群と有意な差は認められませんでした。

得られた結果は、前述したヒトの疫学データを支持する結果となっています。特に、出生前後で放射線感受性が大きく変動することが明らかとなり、特に胎児期では放射線によって生じた傷を持った細胞が排除されるか、あるいは正確に修復できる可能性が示唆され、今後の胎児期後期で発がん感受性

が低いメカニズムの解明が発がん抑制への重要な基礎データとなる可能性があります。

#### 3.2 臓器によって放射線発がん感受性時期は異なる

前記のB6C3F1雌雄のマウスを用いた寿命試験や、幾つもの発がんモデル動物を用いた研究から、発生するがんの種類によって、発がん感受性を示す被ばく時年齢が異なることが明らかになってきました。その結果を図5にまとめました。

胎児期—新生児期タイプ：脳腫瘍モデルであるPtc1<sup>+/-</sup>マウス<sup>9)</sup>や、腎癌モデルであるEkerラット<sup>10)</sup>では、胎児期後期から新生児期に被ばくすると髄芽腫(脳腫瘍の一種)や腎癌の発生率が高いが、この時期を過ぎるとがんの発生率は著しく減少しました。

新生児期—幼若期タイプ：B6C3F1マウスのT細胞白血病や肝癌の発生、ヒト家族性大腸腺腫症(FAP)のモデルであるMinマウスの消化管腫瘍<sup>11)</sup>の発生は、新生児期から幼若期の被ばくの場合のみ発がん感受性が高くなりました。

成体期タイプ：C3Hマウスの急性骨髄性白血病は、成体期の放射線被ばくによるがんの発生率が高く、小児期の被ばくでは発がん感受性は低くなりました<sup>12)</sup>。

このような発がん感受性が狭い期間になるタイプのがんに対して、乳癌実験によく用いられるSDラットの乳癌は、胎児期被ばくでリスクは低く、リスクの高い時期は、線量によって幼

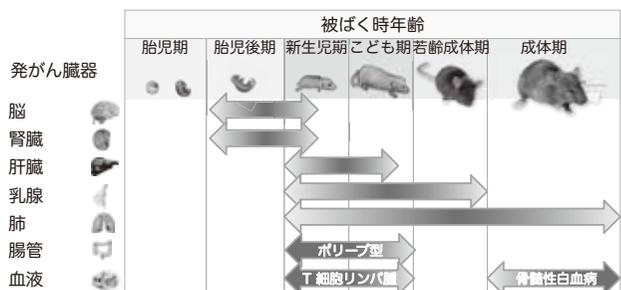


図5 被ばく時年齢依存性と発がん臓器

若期（1週齢）～成体期（7週齢）の間で異なることが認められましたが、週齢によるリスクの違いは統計的には有意ではありませんでした<sup>13)</sup>。また、これまで放射線誘発肺癌の研究に用いられている Wistar ラットの肺癌（3.8 Gy 胸部照射後 50 週齢までの解析）でも、新生児期に比べて成体期にリスクが高くなる傾向がありましたが、明らかな被ばく時年齢依存性は認められませんでした<sup>14)</sup>。興味深いことに、ラットの乳癌も肺癌も化学発がん物質の投与では子供期（2～3 週齢）が最も感受性が高く<sup>14,15)</sup>、放射線被ばくによる発がん感受性の期間と発がん化学物質による期間が異なることも分かりました。

### 3.3 子供の細胞の放射線応答は大人とは異なる

子供の放射線感受性が高い理由としては、細胞分裂が盛んなことが挙げられますが、それ以外にも被ばく時年齢依存性をもたらすメカニズムがあることが分かってきました。

Ptch1<sup>+/-</sup>マウスは、出生前後に放射線感受性を示しますが、この Ptch1 遺伝子は出生前後の脳の発生段階で重要な役割があり、この時期に Ptch1 遺伝子に異常があると細胞増殖にブレーキがかからなくなるため髄芽腫を発生します<sup>16)</sup>。すなわち、この時期までに Ptch1 遺伝子の機能欠失が起こると発がんに至りますが、脳が正常に発生した後で Ptch1 遺伝子の異常が起こっても脳腫瘍の原因とはならないと考えられます。原因遺伝子が発生段階の特定時期に重要な場合には、発がん感受性の時期が限定される例です。発達期と成体期における被ばく後の放射線応答の違いを、生体組織の中でも特に放射線感受性の高い腸管のアポトーシスを指標に比較しました（図 6）。その結果、成体期では、これまでに報告されているように DNA 損傷により p53 が活性化され Noxa の発現誘導に続き caspase の活性化（p53-Noxa-caspase 経路）によってア

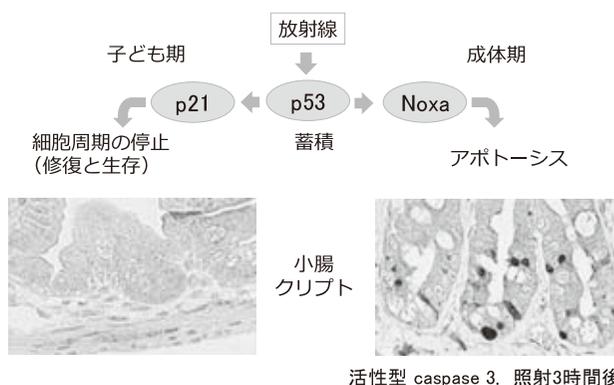


図 6 子供と大人の腸管の放射線応答の違い（文献 17）より改定

ポトーシスが高頻度に行われますが、発達期では、p53 の活性化によって p21 の発現誘導が起こり（p53-p21 経路）、それにより細胞増殖停止が起こり、アポトーシスは起こらないことが明らかになりました<sup>17)</sup>。傷ついた細胞が除去されないことが発がんのリスクを高めているのかもしれない。

## 4 展望

子供期の放射線発がん感受性についての研究を進めることで、子供期と成体期の放射線影響の違いが少しずつ明らかになってきました。今後は、そのメカニズムを明らかにすることで、放射線防護や被ばく後の発がんリスクを低減できる方策を提示できるように研究を進めていきたいと思います。

### 【謝辞】

本研究は、放射線医学総合研究所放射線防護研究センター・発達期被ばく影響研究プログラムを中心に進めてきた研究をまとめたものです。本研究に関わった当プログラムの全てのスタッフと放射線医学総合研究所の動物管理の方々の協力で深く感謝いたします。

## 参考文献

- 1) Preston, D.L., *et al.*, *Radiat Res*, **168**(1), 1–64 (2007)
- 2) Ozasa, K., *et al.*, *Radiat Res*, **177**(3), 229–243 (2012)
- 3) Preston, D.L., *et al.*, *J Natl Cancer Inst*, **100**(6), 428–436 (2008)
- 4) Harvard Report on Cancer Prevention, Volume 1: Cause of human cancer, **7**(Suppl.1), S3–S59 (1996)
- 5) Inoue, M., *et al.*, *Ann Oncol*, **23**(5), 1362–1369 (2012)
- 6) Uma Devi, P. and Hossain, M., *Int J Radiat Biol*, **76**(1), 95–99 (2000)
- 7) Sasaki, S. and Fukuda, N., *J Radiat Res*, **46**(1), 1–19 (2005)
- 8) Sado, T., *Proceedings of International Conferences on Radiation Effects and Protection*, 36–42 (1992)
- 9) Ishida, Y., *et al.*, *Carcinogenesis*, **31**(9), 1694–1701 (2010)
- 10) Kokubo, T., *et al.*, *Cancer Sci*, **101**(3), 616–623 (2010)
- 11) Okamoto, M. and Yonekawa, H., *J Radiat Res*, **46**(1), 83–91 (2005)
- 12) Ariyoshi, K., *et al.*, *Radiat Res*, in press
- 13) Imaoka, T., *et al.*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **85**(4), 1134–1140 (2013)
- 14) Iwata, K., *et al.*, *Toxicol Appl Pharmacol*, **267**(3), 266–275 (2013)
- 15) Imaoka, T., *et al.*, *Mol Carcinog*, **50**(7), 539–552 (2011)
- 16) Romer, J. and Curran, T., *Cancer Res*, **65**(12), 4975–4978 (2005)
- 17) Miyoshi-Imamura, T., *et al.*, *Radiat Res*, **173**(3), 310–318 (2010)