

低線量率被ばく後の発がん影響—動物実験において—



柿沼 志津子 鶴岡 千鶴

Kakinuma Shizuko Tsuruoka Chizuru

((国研)量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所 放射線影響研究部)

1 はじめに

2011年3月に発生した東京電力(株)福島第一原子力発電所の事故後、それまで以上に放射線による健康影響に関する正しい理解が求められるようになってきている。この事故により、物理学的半減期の長い¹³⁷Csが環境中に放出された。そのため、長期にわたり少しずつ被ばく(低線量・低線量率被ばく)した後に現れてくる晩発影響、特に発がん影響に対する関心が高まっている。本稿では、これまでに明らかになっている低線量率被ばく後の発がん影響を疫学及び動物実験の両側面から示すと共に、昨年筆者らが報告をした「低線量・低線量率被ばくに起因する発がんリスクを直接的に評価」について解説する。また今後の低線量・低線量率被ばく影響をより正しく分かりやすく評価するために必要なことを考察する。

2 低線量率被ばく後の影響

2.1 人の疫学研究から

人への低線量・低線量率放射線による被ばくの影響を考える際にまず高線量・高線量率被ばく影響を理解することが大切である。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の長期フォローアップによる大規模な研究がある¹⁾。高線

量率被ばく後のがん死亡の過剰相対リスク(被ばくしていない集団に比べ、被ばくした集団ではがんによる死亡が増加したかを示す値)は、線量依存的に増加をする(図1)。またこのリスクは、被ばく線量だけではなく、性別、被ばく時年齢、被ばく後の年齢(到達年齢)によっても変動する。そして100 mGy以下の低線量域におけるリスクは、高線量域と同様に比例関係にあるのか、それとも実質的な閾値^{しきい}が存在するのか、あるいは別の相関があるのか定かではない。

低線量・低線量率被ばくによる代表的な疫学研究として、高自然放射線地域(インド・ケララ、中国・陽江等)の住民健康調査がある^{2,3)}。がん発症及び

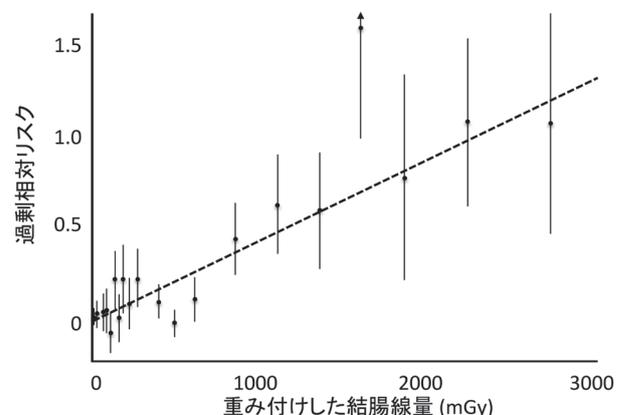


図1 原爆被爆者における固形がんの線量効果関係 (文献1より改定)

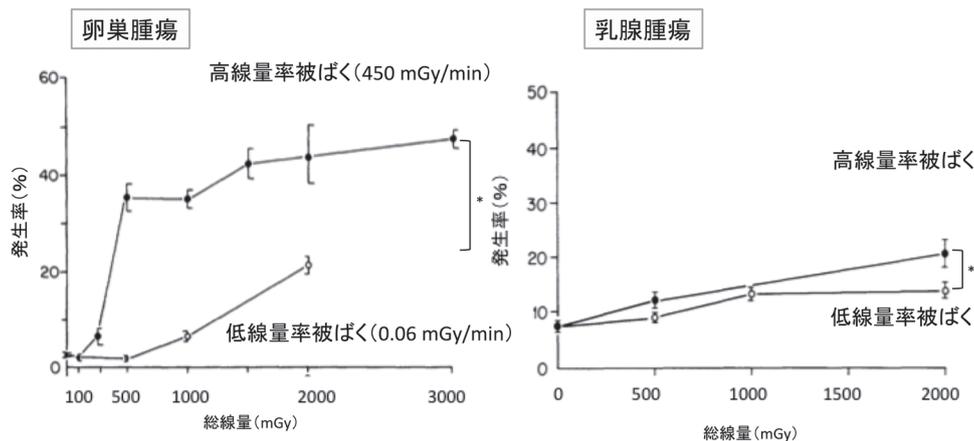


図2 マウス卵巣腫瘍及び乳腺腫瘍発生率の線量効果関係
(文献4より改定) *有意差あり

死亡についての過剰相対リスクは、蓄積線量が数百 mSv になっても増加は観察されていない。これらの調査と先に示した高線量率被ばくの原因被爆者のデータをまとめて考えると低線量率被ばくは高線量率被ばくよりもリスクは小さくなると考えられるが異なる集団であることや調査方法が異なることから、決定的な証拠とならない。

ICRP（国際放射線防護委員会）では、原爆被爆者の研究結果をもとに低線量率被ばくに対するリスクを推定している。大人も子どもも含めた集団において 100 mSv 当たり 0.5% がん死亡率が増加するとして防護を考えることにしている。しかし、がんは年齢、性別によって、更には地域によっても変動する。また、病理診断等の方法によってがんの原因が放射線被ばくによるものかを確認する方法は確立しておらず、100 mSv（1,000 人中 5 人）のリスクを実際に検出することは今日の技術では困難である。

2.2 動物実験から

動物実験では、1979 年 Ullrich らの低線量率被ばくによるマウス発がん研究がある⁴⁾。臓器によって発がん率の違いはあるが、卵巣腫瘍、乳腺腫瘍、リンパ腫、肺腺癌等観察されたほぼすべての腫瘍において高線量率被ばく後に比べて低線量率被ばく後ではがん発生率が低くなることが示されている。しかし、高線量率被ばく 100 mGy、低線量率被ばく 500 mGy 以下では非照射時に比べ増加は認められないことから、低線量域での放射線による発がん影響を評価することはできない（図 2）。

前述と同様な低線量率被ばくによる大規模動物研究として（財）環境科学技術研究所のマウスを用いた研究がある。この研究では、長期飼育中に放射線以外の要因（細菌やウイルス感染等）によってマウスが死亡することを防ぐために、これら特定の病原微生物がない SPF（Specific Pathogen Free）環境下で低線量率被ばくを行い、寿命と疾患の解析を行っている^{5,6)}。¹³⁷Cs γ 線源を使用し 0.05, 1.1, 21 mGy/日の 3 種類の線量率でマウスに 400 日間被ばくさせた。結果として総線量は 20, 400, 8,000 mGy であった。雄では 21 mGy/日被ばく群のみ、雌では 1.1 及び 21 mGy/日被ばく群で寿命が短縮した。そしてこの寿命の短縮は、白血病や種々の固形腫瘍の発生によるものであった。これら大規模動物実験であっても数百 mGy 以下の発がんリスクは明らかにできていないことから、低線量率被ばく（総線量 100 mGy）を被ばくした時の発がんリスク推定値は極めて小さいことが予想される。しかしながら、放射線ががんを発生させるのか否かは定かではない。そこで発生した「がん」を調べて、被ばくが原因で発生したか、それともそれ以外の要因によって発生したかを区別できる実験方法を動物実験において見出すことができれば、低線量・低線量率被ばくにおける発がんリスクを明らかにすることができるのではないかと考えた。

3 Ptch1 遺伝子ヘテロ欠損マウスを用いた研究

Ptch1 遺伝子ヘテロ欠損マウスは、がん抑制遺伝子

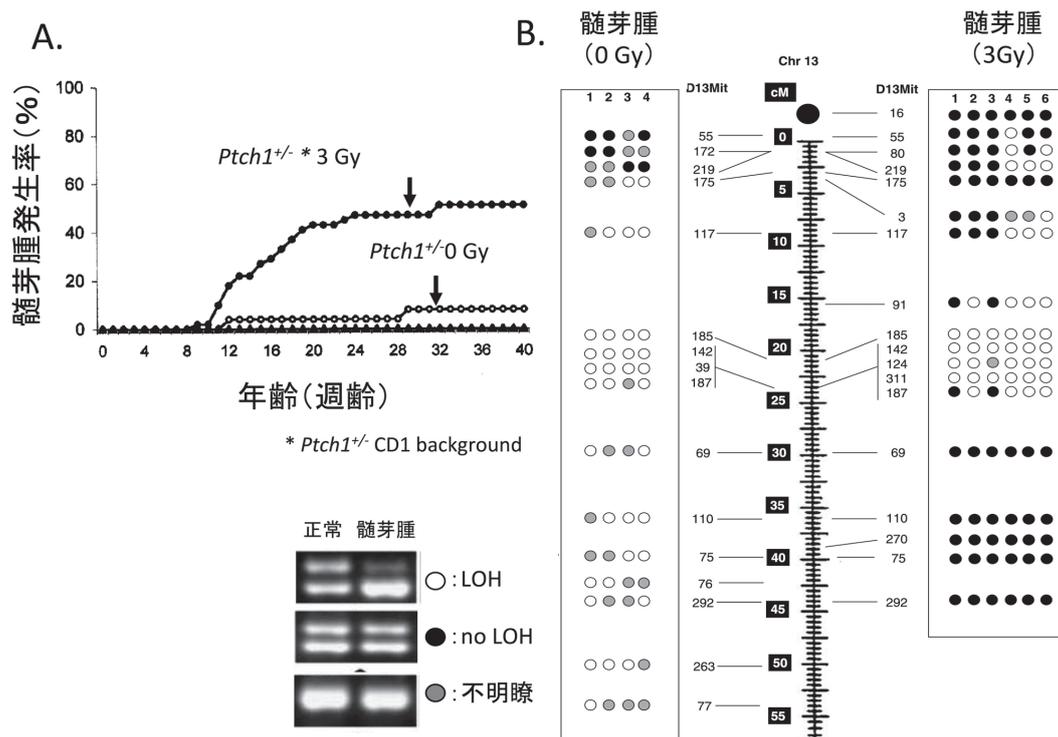


図3 $Ptch1$ 遺伝子ヘテロ欠損マウスによる髓芽腫発生率及び LOH

A. 生後4日齢照射の髓芽腫発生率 (文献10より改定)

B. 髓芽腫の LOH 解析 (文献11より改定)

である $Ptch1$ 遺伝子の片方のアレルに変異が生じている遺伝子改変マウスである。この $Ptch1$ 遺伝子は、細胞の増殖・分化、形態形成等を制御するために重要であるヘッジホックシグナル伝達経路の遺伝子であり、両アレルに変異を生じている ($Ptch1$ 遺伝子ホモ欠損マウス) と胎生9日目で死亡する⁷⁾。 $Ptch1$ 遺伝子ヘテロ欠損マウスは、骨格異常 (多肢、肋骨欠損等)、横紋筋肉腫、基底細胞癌、小脳のがんである髓芽腫等を発症することが報告されている⁷⁻⁹⁾。

3.1 高線量率被ばくによる影響

2002年 Pazzaglia らは、生後4日齢の $Ptch1$ 遺伝子ヘテロ欠損マウスに X 線 3 Gy (高線量・高線量率) を被ばくさせると 38 週齢時までに髓芽腫が 51% 誘発されることを報告した (図3)¹⁰⁾。またその放射線で誘発された髓芽腫及び自然に発生した髓芽腫のほとんどで、 $Ptch1$ 遺伝子の正常アレルが消失していることを示した。また彼女らは 2006 年に放射線で誘発された髓芽腫と自然に発生した髓芽腫について、 $Ptch1$ 遺伝子座を含む 13 番染色体のヘテロ接合性の消失 (LOH) 解析によって詳細に調べた結

果を報告した¹¹⁾。自然発生髓芽腫は $Ptch1$ 遺伝子を含むテロメア側まで LOH になっていたのに対し、放射線誘発髓芽腫は、 $Ptch1$ 遺伝子の周辺部分だけが LOH になっていた (図3)。これらの結果は、放射線により誘発される髓芽腫の発生メカニズムは自然に発生する髓芽腫とは異なることを示唆している。

2010年筆者らは、これら LOH 解析に加えてゲノムアレイ CGH 解析を行うことによって、自然発生髓芽腫は LOH 領域においてゲノムが 2 コピー (2 アレル) 存在し、 $Ptch1$ 正常アレルは組換えにより消失していることを明らかにした。一方、放射線誘発髓芽腫の LOH 領域は、ゲノムが 1 コピー (1 アレル) になっていること、すなわち正常アレルが中間欠失により消失していることを示した¹²⁾。このように $Ptch1$ 遺伝子座を含む 13 番染色体のゲノム解析を行うことにより、放射線に起因した髓芽腫と自然に発生した髓芽腫を区別できることが分かった (図4)。更に、この放射線に起因したタイプ (中間欠失型) の髓芽腫は被ばく線量に依存して増加すること、X 線 0.05 Gy という低線量被ばくでも生じることを明らかにした (図5)。

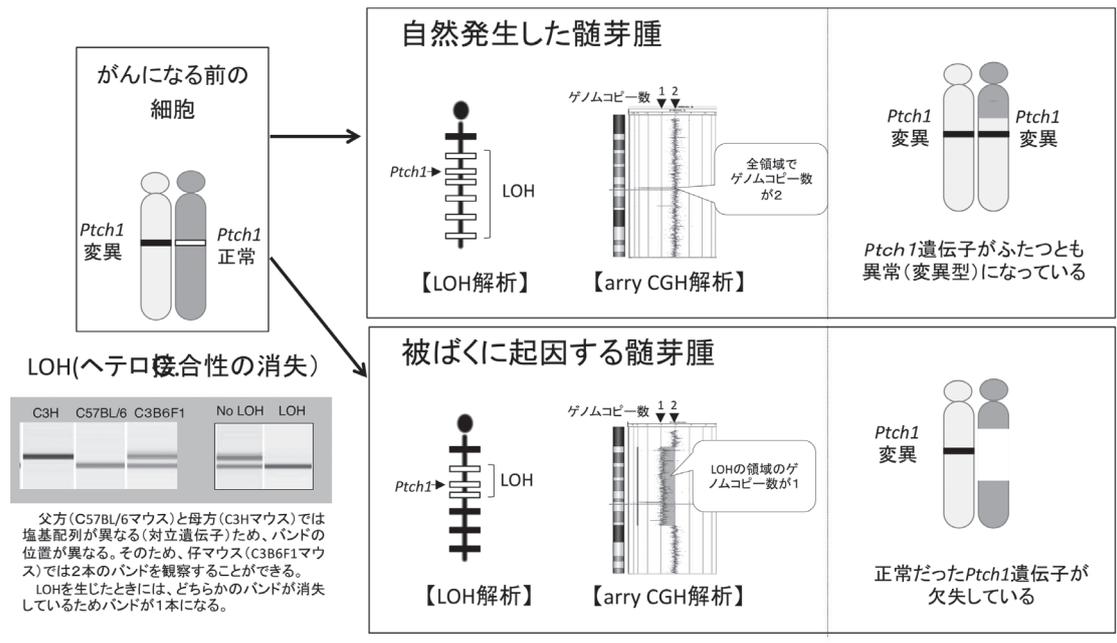


図4 自然に発生した髄芽腫と放射線に起因する髄芽腫の識別の原理

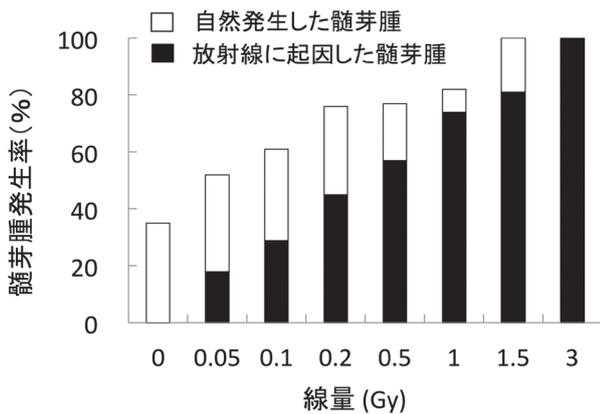


図5 被ばくに起因する髄芽腫の線量効果関係 (文献12より改定)

3.2 低線量率被ばくによる影響

前述のとおり、*Ptch1* 遺伝子ヘテロ欠損マウスは放射線感受性のマウスであり、かつゲノム解析によって放射線に起因する腫瘍と自然発生する腫瘍と区別することができるモデルマウスである。そこでこのマウスの特徴を用いることにより、未だ明らかとなっていない低線量率被ばくにおける放射線に起因する発がんリスクを直接的に解析することにした¹³⁾。

Ptch1 遺伝子ヘテロ欠損マウス ([C3H/He × C57BL/6J^{*Ptch1*+/-}])F1 の生後1日齢に高線量率 (540 mGy/分) のγ線を総線量 0.5 Gy ①又は 0.1 Gy ②照射した (図6)。一方、低線量率 (5.4 mGy/時間③、

又は 1.1 mGy/時間④) で、生後1~4日齢 (4日間) で総線量が 0.5 Gy ③又は 0.1 Gy ④になるように照射した (図6)。生後500日齢までに発生した髄芽腫を用いて図4に示すゲノム解析を行った。

髄芽腫の発生率 (図7) は、高線量率被ばくの 0.5 Gy 被ばく群①は非照射群に比べ増加したが、0.1 Gy 被ばく群②は非照射群と差がなかった。

一方、低線量率被ばくでは、0.5 Gy 被ばく群③、0.1 Gy 被ばく群④共に、非照射群に比べ発生率に差は認められなかった。ゲノム解析を行った結果、高線量率被ばく① (総線量: 0.5 Gy) では、発生した髄芽腫 (66%) の約半分 (34%) が「放射線に起因する髄芽腫」で、0.1 Gy 被ばく②では減少した (10%)。この結果より、高線量率被ばくにおいて「放射線に起因する腫瘍」の発生率は線量に依存することを示している。一方、低線量率被ばく③は総線量が 0.5 Gy と同じ高線量率被ばく①に比べて「放射線に起因する髄芽腫」の発生率が減少した (16%)。更に、線量率の小さい低線量率被ばく④の発生率は、非照射群との差は見られなくなった (1%)。これらの結果より、「被ばくに起因する髄芽腫」の発生率は被ばく線量及び線量率に依存することが示された。

「放射線に起因する腫瘍」の中間部欠失は、照射によって生じたゲノムの傷を修復する際に生じていると考えられる。このゲノムの傷は被ばく線量に依

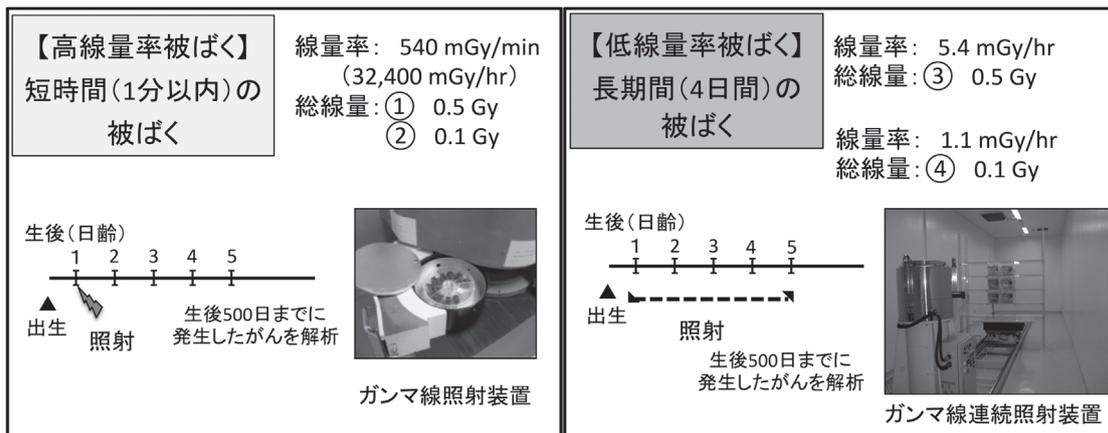


図6 高線量率及び低線量率の照射条件

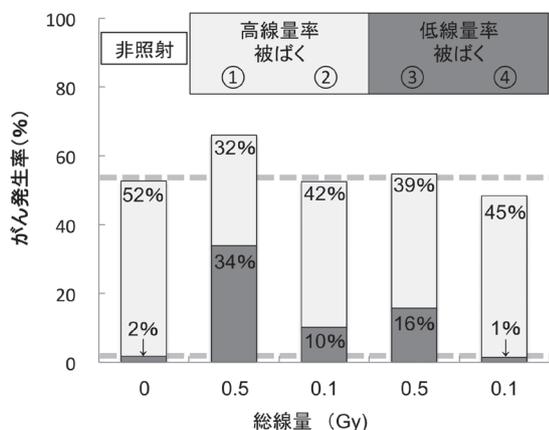


図7 髄芽腫の発生率

(文献13より改定)

存するため、被ばく総線量が同じであれば線量率に関係なく同数の傷を生じていると考えられる。しかし、線量率が異なると単位時間あたりに生じる傷の数が異なり、高線量率に比べ低線量率被ばくでは同時刻に生じる傷の数が少なくなる。この傷の数の違いが修復効率に違いを生じさせ、低線量率被ばくの時の方が高線量率被ばくの時よりも修復されやすく、結果放射線に起因する腫瘍が抑制されている可能性が示唆される。

4 今後の低線量率被ばく影響研究における展望

低線量率被ばくにおける健康調査に関しては、科学的なデータがまだ十分ではない。筆者らは放射線誘発がんをゲノム解析により明らかにすることがで

きる特殊なモデルマウスを用いることにより、低線量率の発がんリスクを直接的に示すことに成功した。低線量率による100 mGy被ばくの発がんリスクは、観察することはできないほど小さなものであった。

放射線被ばくによる発がんリスクは、被ばくする年齢、性別、がんの種類(臓器等)により異なる。今後は、小脳以外、例えば放射線感受性の高い臓器(乳腺、皮膚、消化管等)でがんが発症しやすい動物モデルを用い、同様の手法による研究を展開していくことで、低線量率被ばく影響のデータを蓄積していくことが重要である。

参考文献

- 1) K.Ozasa, et al., *Radiation Research*, **177** (3), 229-243 (2012)
- 2) RR.Nair, et al., *Health Physics*, **96** (1), 55-66 (2009)
- 3) Z.Tao, et al., *Health Physics*, **102** (2), 173-181 (2012)
- 4) RL.Ullrich, et al., *Radiation Research*, **80** (2), 325-342 (1979)
- 5) I.B.Tanaka III, et al., *Radiation Research*, **167** (4), 417-437 (2007)
- 6) I.B.Tanaka III, et al., *Radiation Research*, **187** (3), 346-360 (2017)
- 7) H.Hahn, et al., *Nature*, **4** (5), 619-622 (1998)
- 8) M.Aszterbaum, et al., *Nature*, **5** (11), 1285-1291 (1999)
- 9) C.Wetmore, et al., *Cancer Research*, **60**, 2239-2246 (2000)
- 10) S.Pazzaglia, et al., *Oncogene*, **21**, 7580-7584 (2002)
- 11) S.Pazzaglia, et al., *Oncogene*, **25**, 5575-5580 (2006)
- 12) Y.Ishida, et al., *Carcinogenesis*, **31** (9), 1694-1701 (2010)
- 13) C.Tsuruoka, et al., *Radiation Research*, **186** (4), 407-414 (2016)