“じわじわ”被ばくの乳癌リスク —線量率の効果と，大人・子供の違い—

今岡　達彦，西村まゆみ，臺野　和広，細木　彩夏，高畠　　賢，西村由希子，小久保年章，森岡　孝満，土居　主尚，島田　義也，柿沼志津子

Imaoka Tatsuhiko, Nishimura Mayumi, Daino Kazuhiro, Hosoki Ayaka, Takabatake Masaru, Nishimura Yukiko, Kokubo Toshiaki, Morioka Takamitsu, Doi Kazutaka, Shimada Yoshiya, Kakinuma Shizuko

1. はじめに

乳癌は，高線量率の放射線被ばく後に，リスクの増加が鋭敏に検出される病気の 1 つである。筆者らは最近，ラットを用いた連続γ線照射実験によって，どのような線量率で乳癌のリスクが高くなるか，思春期前後の年齢でそのリスクが異なるかどうかを調べ，年齢別の線量率効果係数を推定した[1]。本稿では，その研究の概要を紹介したい。

2. 背景

乳癌を対象にした，最新の原爆被爆者疫学調査の解析[2]によると，そのリスクは線量が 0～250 mGy の範囲で，線量に依存して統計学的に有意に増加する（0～150 mGy では非有意）。また，原爆被爆時の年齢別に見ると，初経前後に被爆した人々で特にリスクが高いと報告されている。

一方，低線量率被ばく（長期間にわたる反復的被ばくや連続的被ばく）を受けた集団を対象として，乳癌リスクを調べた疫学研究も，数多く存在する。そこで，高線量率と低線量率の被ばくリスクを比較すると，低線量率の方が低くなることが，予想される。ところが，統計学的検出力が不十分であったり，放射線の種類や対象集団の民族が調査間で異なっていたりすることもあってか，低線量率被ばくのリスクの方が低いという結論は導かれていない。また，低線量率被ばくの場合，高線量率と同じように初経前後の被ばくのリスクが特に高いのかどうかも，分かっていない。

疫学研究から得られない情報は，動物実験等の生物学的研究によって補うことが可能である。動物実験では，γ線や X 線の反復的被ばくによる乳癌のリスクが，同じ線量を 1 回で受けた場合のリスクと同等であることが，ラットを用いて示されている。一方，連続的被ばくによる乳癌のリスクを調べた実験は数が少ない。しかも，その実験は，連続的被ばくの方が 1 回の被ばくより低いリスクとなることを示唆しているが，線量率の範囲が限られ（1～16 mGy/ 時），思春期後の動物のみを用いているため，どのくらいの線量率からリスクが低くなるのか，年齢による違いはあるのか，といった課題が残っていた。更に，国際放射線防護委員会（ICRP）のタスクグループでは，動物実験データを新たな統計モデルによって再解析し，線量率効果係数（高線量率での線量効果関係の傾きを低線量率での傾きで割った値）が推定されているが，ラット乳癌誘発の線量率効果係数を推定した研究はない。

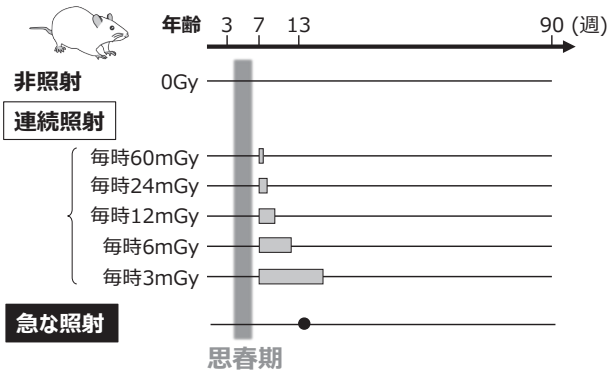

図 1　様々な線量率の影響を調べる実験。合計 4 Gy を，様々な線量率で照射した。「急な照射」は毎時 30 Gy

そこで筆者らは，ラット乳癌モデルを用いて，より広範囲の線量率の影響及び被ばく時の年齢の影響

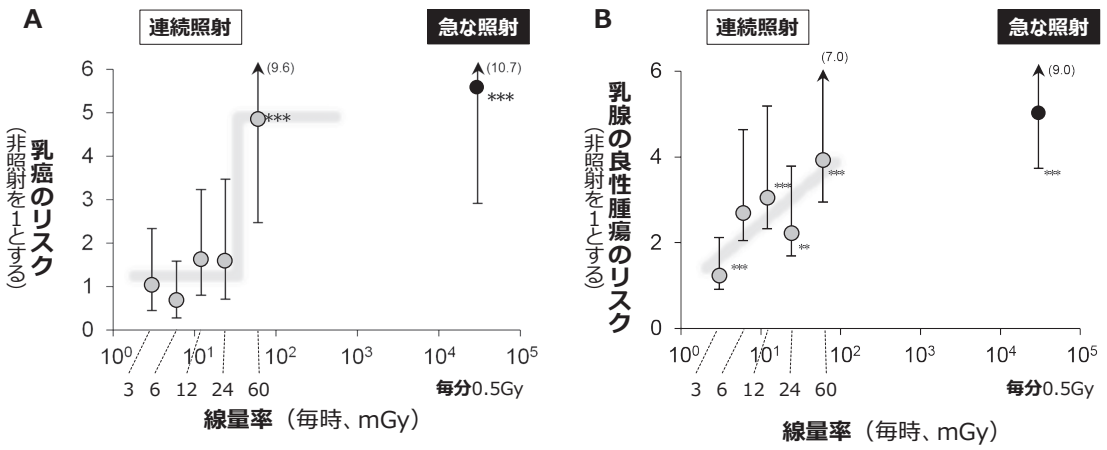

図 2　様々な線量率で照射した後のラットの乳癌（A）及び乳腺の良性腫瘍（B）のリスク（ハザード比）。
**** P < 0.01，*** P < 0.001（非照射群と比較して）。縦棒は 95% 信頼区間（かっこ内の数値は上限値）**

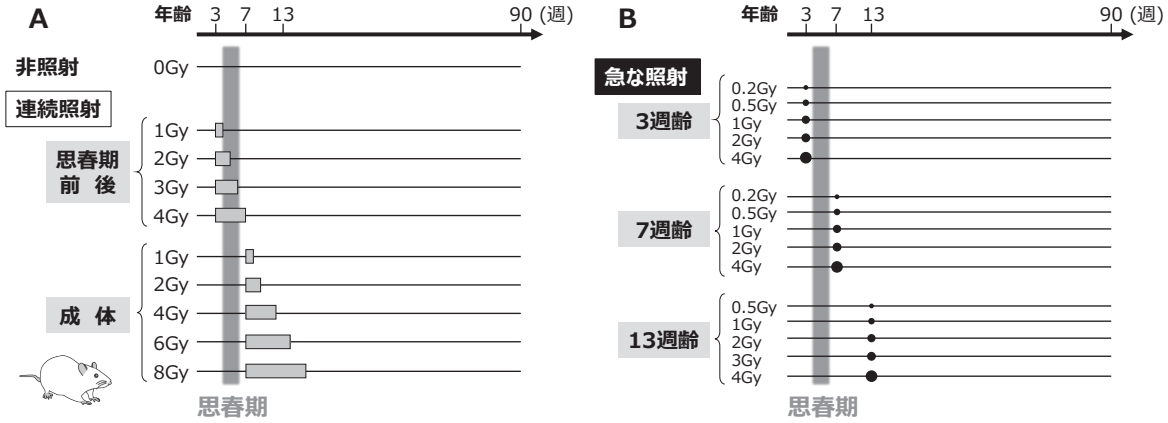

図 3　思春期前後あるいは成体における，連続照射及び急照射の実験
（A）連続照射を思春期前後あるいは成体で行った。（B）対応する時期の急照射も行った。3 及び 7 週齢の急照射は過去のデータ（Imaoka, *et al.*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **85**, 1134–1140（2013）及び Takabatake, *et al.*, *Sci Rep.*, **8**, 14325（2018）

を評価し，線量率効果係数を推定することを目的として，次の研究を行った。

3. 様々な線量率での照射

実験 1 では，様々な線量率の照射が乳がんリスクに及ぼす影響を調べるため，7 週齢（思春期後）の雌ラットに 3～60 mGy/ 時の線量率で累積 4 Gy の ^{137}Cs γ 線を照射し，90 週齢まで毎週の触診による乳腺腫瘍の発生率の観察と，剖検時の病理学的検査を行って，乳癌リスク（ハザード比）を統計モデルによって求めた（**図 1**）。

その結果，60 mGy/ 時で累積 4 Gy を照射した場合と，高線量率で 4 Gy を照射した場合に，乳癌リスクは非照射群と比較して有意に増加した。一方，3～24 mGy/ 時で同じ累積線量を照射したラットでは，有意な乳癌のリスク増加は観察されなかった（**図 2 A**）。乳腺の良性腫瘍に関しては，6～60 mGy/ 時でリスクの有意な増加が観察され，3 mGy/ 時では観察されなかった（**図 2 B**）。

4. 思春期前後と成体期での照射

実験 2 では，思春期前後の年齢で低線量率照射による乳癌リスクがどのように異なるかを調べるため，3 週齢（思春期前）又は 7 週齢の雌ラットに 6 mGy/ 時の線量率でそれぞれ累積 1～4 Gy 又は 1～8 Gy を照射し，同様に観察した（**図 3 A**）。これらを高線量率と比較するために，13 週齢の雌ラットに 30 Gy/ 時の線量率で累積 0.5～4 Gy を照射して同様に観察し，また，3 週齢又は 7 週齢の雌ラットに同じ線量率で累積 0.2～2 Gy を照射して同様に

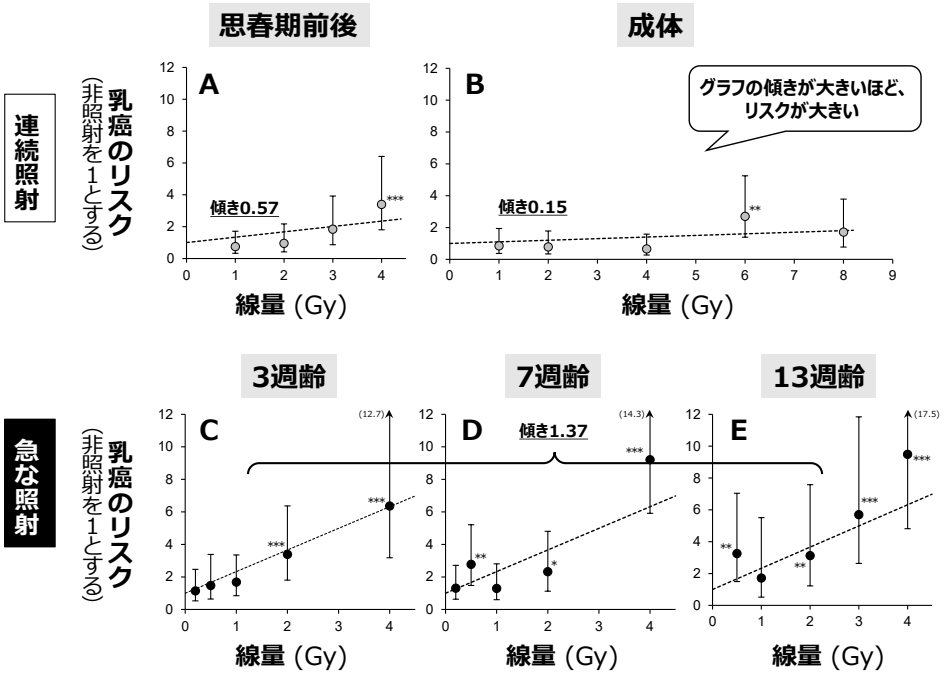

図 4　思春期前後あるいは成体のラットに毎時 6 ミリグレイで様々な線量を照射した後の乳がんリスク（ハザード比。それぞれ A 及び B）と，3，7 あるいは 13 週齢のラットに急照射を行った後のリスク（それぞれ C，D 及び E）。
*** P < 0.05，** P < 0.01，*** P < 0.001（非照射群と比較して）。縦棒は 95%信頼区間（かっこ内の数値は上限値）**

観察した過去の実験データも使用した（**図 3 B**）。各群の腫瘍発生率やその線量，線量率，年齢による修飾は統計モデルによって解析した。

その結果，低線量率照射後の乳癌リスクの線量効果関係は，直線しきい値なしモデルを当てはめた場合の直線の傾き（すなわち線量当たりのリスクの増加）が，3 週齢群では 7 週齢群と比較して大きかった（**図 4 A** 及び**図 4 B**）。乳腺の良性腫瘍に関しては，閾値（しきい）や年齢による違いを示唆する証拠は認められなかった。高線量率照射後の乳癌リスクの線量・効果関係は，年齢間でほとんど同等だった（**図 4 C-E**）。

統計モデルを用いて，高線量率照射した 3, 7, 13 週齢群の乳癌リスクの線量効果関係を解析すると，その傾きは年齢によらず一定であることが支持された。統計モデルを用いて線量率効果係数を推定すると，3 週齢では 2.4（95 % 信頼区間は 1.4-11），7 週齢では 9.4（同 4.1- ∞）という値が得られた。

5. まとめと今後の展望

以上の成果は，低線量率連続γ線照射による雌ラットの乳癌リスクが，高線量率照射によるリスクよりも低いこと，思春期前後の年齢に依存して変動することを示している。実際の放射線防護体系において，実効線量等の防護量の計算のために用いられる係数は，放射線リスクに関する疫学データや動物実験データを様々な放射線防護関連機関がまとめた知見を元に，ICRP 等の組織が決定している。そのため，本研究のような動物実験データは，放射線防護の基礎に重要な知見を提供するものである。

また，動物実験の成果をヒトに適用するにはメカニズムの理解が必要である。そのため，線量率によってラットの乳癌リスクが変化するメカニズムを，発がんの起源と考えられる組織幹細胞等の動態やそのゲノム変異に注目しつつ，分子細胞生物学，数理生物学，更には，量子生命科学[3]等の観点を総合して解明していくことが，今後の重要な課題である。

参 考 文 献

1）Imaoka, *et al., Radiat Res*., **191**, 245-254（2019）
2）Brenner, *et al., Radiat Res*., **190**, 433-444（2018）
3）藤巻 , 他 , アトモス ,**61**（6）, 43-47（2019）

（（国研）量子科学技術研究開発機構）