

# 低線量 CT 被ばくの人体影響

田代 聡      坂根 寛晃      栗井 和夫  
*Tashiro Satoshi      Sakane Hiroaki      Awai Kazuo*

## 1. はじめに

現在の日本人の死亡原因で最も多いのがんであり、このうち肺癌による死亡が最も多く全体の約20%を占めている。米国や欧州の重喫煙者を対象とした臨床試験では、低線量CTを用いた肺癌スクリーニングが肺癌死亡率を低下させることが示され、注目されている<sup>1,2)</sup>。しかし、CT検査は単純X線検査より高線量の放射線被ばくを伴うため、CT検査のための放射線被ばくによる健康被害の発生について懸念されている。

本稿では、筆者らが最近開発したヒト染色体のハイスループット解析技術であるPNA-FISH法等を用いて行った低線量CTによる放射線被ばくの生物学的影響評価を中心に、CT検査の放射線人体影響についての知見を紹介する。

## 2. 肺癌検診とCT検査

世界の悪性腫瘍による死亡の中で、最も死亡数が多いのは肺癌である。日本においても、がんで2019年に死亡した37万人のうち肺癌による死亡は7.5万人と最も多く、全がん死亡の約20%を占めていた<sup>3)</sup>。このため、がん医療では、肺癌による死亡を早期発見により減少させることが期待される肺癌検診の意義は非常に大きい。

日本では、近年人間ドック等の任意型検診において低線量CTを利用した肺癌スクリーニングが行われるようになってきた。2011年に発表された肺癌検

診の大規模な無作為化比較試験であるNLST(National Lung Screening Trial)では、米国の喫煙者5.3万人を低線量CT群と胸部X線群に無作為に割り付け、約6年の追跡調査の後に肺癌死亡率の比較が行われた<sup>1)</sup>。その結果、低線量CT群は胸部X線群と比較して肺癌死亡率が20%低下し、すべての原因による死亡率も6.7%減少した。更に、2020年には、オランダ・ベルギーの喫煙男性1.3万人を対象とした低線量CTによる肺癌スクリーニングについての同様の研究(NELSON(Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings On-derzoek)試験)でも、10年間の追跡調査により低線量CTによるスクリーニングを受けたグループで有意な死亡率の低下が報告されている<sup>2)</sup>。これらの試験から、低線量CT撮影による肺癌検診の有効性は強く示されている。

一方で、低線量CT検診では、放射線被ばくによる健康被害の可能性が示唆されている。胸部レントゲン撮影と比較して、低線量CT撮影では10倍～30倍の放射線被ばくを伴う。低線量CT撮影による「がんリスク」は、50歳の女性喫煙者が75歳まで年1回の低線量CT検診を受けると放射線被ばくにより肺癌発症リスクが0.85%増加するとされている<sup>4)</sup>。更に、2,500人が低線量CT検診を受けると8人の肺癌死亡が予防されるが、1人は放射線被ばくによる発がん死亡するとの報告もなされている<sup>5)</sup>。これらの報告は、100mSv以下の低線量放射線被ばくでも、原爆被爆者の疫学調査等から明らかになっている高線量の被ばくと同等の影響があると仮定するLNT仮説に基づいて推定されたものであ

り<sup>6)</sup>、低線量放射線被ばくによる影響は疫学的研究では未だ明確にされていない。

### 3. 放射線被ばくと染色体異常

放射線被ばくによる生物学的な影響として、染色体 DNA の損傷や染色体異常が誘導されることが知られている。放射線被ばくにより誘導される染色体 DNA の損傷で最も重篤なものは、DNA 二本鎖切断 DNA double strand breaks (DSBs) である。DSBs の誘導により活性化された ATM 等の DNA 損傷シグナル因子であるリン酸化酵素により、切断部位付近のクロマチンに含まれるヒストンタンパク質 H2AX がリン酸化され (gamma-H2AX)、顕微鏡による観察では gamma-H2AX フォーカスと呼ばれる細胞核内の高次構造体が形成される<sup>7)</sup>。gamma-H2AX フォーカスの数は DSBs 損傷数と一致すると考えられ、放射線被ばくによる DNA 損傷の定量的解析に用いられる<sup>8)</sup>。

gamma-H2AX 等による DNA 損傷依存的なクロマチン構造の変化は、その後に続く DNA 修復機構の活性化に繋がる。一方、DSBs の修復過程でエラーが生じ、間違った DNA 断端が結合されることで、染色体転座等の染色体の構造異常が形成される。これらの修復エラーは、一定の頻度で発生すると考えられる。このため、被ばく線量が不明な被ばく傷病

者等では染色体解析が放射線被ばく線量の生物学的な線量評価に用いられている<sup>9)</sup>。しかし、正確な染色体解析を行うには高度のトレーニングが必要である上に、熟練した技術員にとっても非常に手間のかかる検査となっている。また、低線量放射線被ばくの場合は、誘導される染色体異常も極めて少なく、1,000 細胞以上での染色体解析が必要とされている。筆者らは、この問題を解決するために染色体のセントロメア (中央部分) とテロメア (末端部分) を蛍光色素で標識する PNA-FISH 法を開発し、ハイスループットに染色体解析を行うシステムを構築し、通常の CT 検査程度の低線量放射線被ばくの影響を検出することが可能となった<sup>10,11)</sup>。

### 4. 低線量 CT 検査による生物学的影響評価

造影 CT 撮影では、2 mSv 以下の低線量 CT 撮影によっても DNA 二本鎖切断の増加を認めたと報告されていた<sup>12,13)</sup>。しかし、造影剤は、放射線被ばくによる DNA 損傷を増強する可能性が示唆されており<sup>14)</sup>、単純低線量 CT 撮影による DNA 二本鎖切断の増加は不明である。また、小児では造影剤を使用しない低線量 CT 撮影でも、DNA 二本鎖切断が有意に増加したと報告されているが<sup>15)</sup>、成人での研究はなされていない。

そこで、筆者らは PNA-FISH 法による染色体解析

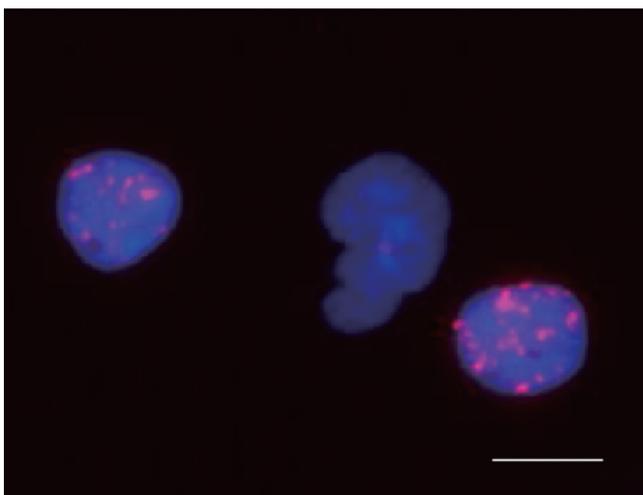


図1 gamma-H2AX フォーカスの検出

放射線照射後の末梢血リンパ球で、抗 gamma-H2AX 抗体を用いた免疫蛍光抗体法により gamma-H2AX フォーカス (赤) を検出した。染色体 DNA (青)、Scale bar = 10 $\mu$ m

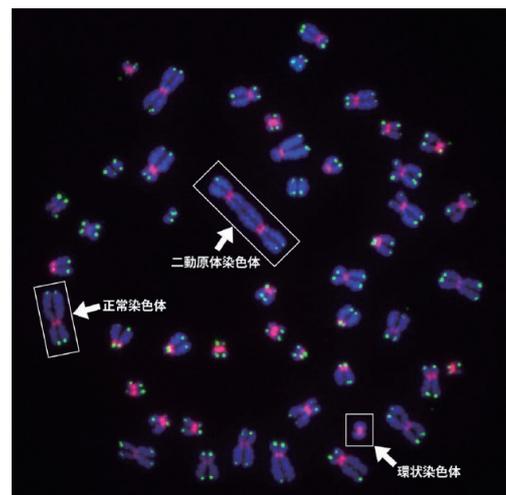


図2 PNA-FISH 法を用いた染色体異常の検出

放射線照射後の末梢血リンパ球を培養し、作成した染色体標本について、PNA-FISH 法によりセントロメア (赤)、テロメア (緑)、染色体 (青) を染色した。放射線照射により誘導された二動原体染色体と環状染色体が観察される

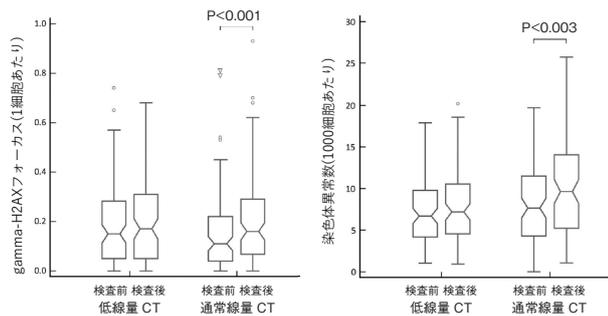


図3 通常線量と低線量 CT 検査の被ばく影響の比較

通常の CT 検査と低線量 CT 検査の前後で、PNA-FISH 法を用いて末梢血リンパ球の gamma-H2AX フォーカス数 (左) と染色体異常数 (右) を比較した。通常線量 CT 検査では、gamma-H2AX フォーカス数と染色体異常数はともに有意に増加していたが、低線量 CT 検査では有意な増加は認められなかった

を用いて、肺癌スクリーニングに用いられる低線量 CT 撮影による DNA 二本鎖切断及び染色体異常を指標とした人体影響の評価を行った<sup>16)</sup>。広島大学病院で通常線量の CT 検査 (約 5 mSv の被ばく) を受けた 102 人、及び低線量 CT 検査 (約 1.5 mSv) を受けた 107 人の計 209 人を対象に、CT 検査前後で採血を行い、末梢血リンパ球の DNA 二本鎖切断と染色体異常の解析を行なった。DNA 二本鎖切断については gamma-H2AX フォーカス解析 (図 1)、染色体異常は PNA-FISH 法 (図 2) を用いて検討した。その結果、通常 CT 検査後には DNA 二本鎖切断と染色体異常が増加することが確認されたが、低線量 CT 検査の前後では gamma-H2AX フォーカスと染色体異常の増加は認められなかった (図 3)。これらの結果から、低線量 CT 撮影によってもたらされる DNA 二本鎖切断や染色体異常は極めて少ないことが示された。

本研究では、造影剤は使用していない成人での低線量 CT 撮影による DNA 二本鎖切断と染色体異常の解析を行なっている。このため、ハイリスク成人について死亡率を約 20% 低下させる肺癌スクリーニングに低線量 CT 撮影を用いる正当性を生物学的に支持する結果が得られたと考えられる。

通常線量の胸部 CT に関しては、以前の報告でも撮影の前後で DNA 二本鎖切断が有意に増加したと報告されており、本研究結果と矛盾しない<sup>14)</sup>。ただし、CT 撮影前の gamma-H2AX フォーカス数や染色体異常数、CT 撮影後の増加量には個人差が大きく、今後は年齢等の背景因子を揃えた対象で検討する必要があると考えられた。更に、集団として見ると、

gamma-H2AX フォーカス数はおおむね線量に比例して増加しており、LNT 仮説に矛盾しない結果である可能性が高く、今後も被ばく低減の努力が重要であると思われた。

## 5. おわりに

今回の研究では、低線量 CT 検査の人体への影響は現在の技術では検出不可能なほど小さいことが示された。一方で、通常の CT 検査に伴う放射線被ばくでは僅かではあるが DNA 二本鎖切断と染色体異常の増加が認められ、被ばく線量を更に低減する必要があることが確認された。これらの知見から、医療放射線被ばくの人体影響を生物学的に評価することは、低線量 CT 検診等の新しい技術の安全性評価に貢献することでがん死亡率の減少に繋がると共に、次世代の医療放射線被ばく管理体制の構築に資することが期待される。

## 参考文献

- 1) T. National Lung Screening Trial Research, *et al.*, *N Engl J Med.*, **365**, 395-409 (2011)
- 2) H. J. de Koning, *et al.*, *N Engl J Med.*, **382**, 503-513 (2020)
- 3) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」人口動態統計によるがん死亡データ [https://ganjoho.jp/data/reg\\_stat/statistics/dl](https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/dl) (1958-2019)
- 4) D. J. Brenner, *Radiology*, **231**, 440-445 (2004)
- 5) P. B. Bach, *et al.*, *JAMA*, **307**, 2418-2429 (2012)
- 6) ICRP Publication **99** (2005)
- 7) E. P. Rogakou, *et al.*, *J Cell Biol.*, **146**, 905-915, (1999)
- 8) S. Grudzinski, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **107**, 14205-14210 (2010)
- 9) Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. IAEA-EPR IAEA (2011)
- 10) L. Shi, *et al.*, *Rad. Res.*, **177**, 533-538 (2012)
- 11) L. Shi, *et al.*, *Rad. Res.*, **190**, 424-432 (2018)
- 12) M. Brand, *et al.*, *Eur J Radiol.*, **81**, e357-362 (2012)
- 13) M. K. Cheezum, *et al.*, *Radiology*, **281**, 62-71 (2016)
- 14) E. I. Piechowiak, *et al.*, *Radiology*, **275**, 692-697 (2015)
- 15) C. Vandevoorde, *et al.* *Eur Radiol.*, **25**, 800-811 (2015)
- 16) H. Sakane, *et al.*, *Radiology*, **295**, 439-445 (2020)

(広島大学原爆放射線医科学研究所 細胞修復制御研究分野)