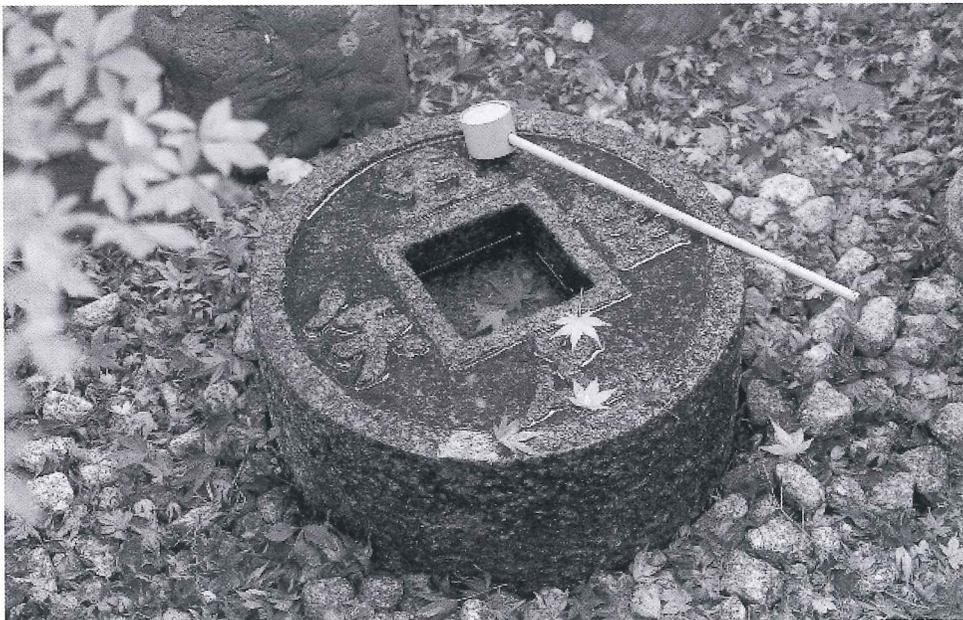


CONTENTS

1. 放射線発がん機構に関するパラダイムシフト
2. 高い放射線耐性をもつ動物「クマムシ」
3. ラドンによる被ばくの防護に関する国際動向
4. 新公益社団法人への移行をめざして
5. 「日本アイソトープ協会」ご入会のお誘い



金福寺(こんぶくじ)知足の躰(つくばい) (撮影者: 鈴電(すずでん)氏)



Japan Radioisotope Association

社団法人 日本アイソトープ協会

放射線発がん機構に関するパラダイムシフト



広島大学原爆放射線医科学研究所
国際緊急被ばく医療研究分野

鈴木文男

1. 細胞レベルで見られる放射線生物影響

放射線生物学の特徴は、最初に標的理論という抽象的な概念を確立したところにあります。即ち、細胞には放射線に敏感な構造体(標的)があり、そこに放射線がヒットする(障害を与える)と細胞の機能が失われるとする考えであり、Lea(1946年)によって標的物質は細胞内核酸であることが証明されました。さらにPuckとMarcus(1956年)は、大腸菌などの微生物で用いられているコロニー形成法を培養哺乳類細胞に適用し、放射線による細胞の線量-生存率曲線が標的理論で説明できることを報告しました。同様の手法を用いてElkindとSutton(1960年)は、分割照射法により「細胞には放射線損傷に対する回復能を有する」ことを示しました。

次に、YamadaとPuck(1961年)はHeLa細胞に種々の線量のX線を照射し、その後の細胞増殖の変化に加え分裂期細胞や³H-thymidine標識細胞の出現率などを詳細に調べることにより、放射線が細胞周期進行を一時的にブロック(G2期ブロック)することを見つめました。さらに、TerasimaとTolmach(1963年)は、独自に開発した分裂期細胞採取による同調培養法を用いて、細胞周期の各期において放射線感受性が大きく異なることを初めて報告しました。このような放射線照射による細胞周期進行抑制や細胞周期に依存した感受性変化は、外来のストレスに対する細胞自体が有する防御反応の現れであり、DNA損傷に対して細胞がどう反応するかを理解する上でも貴重な情報を提供するものです。

本稿で記載している放射線とは、電離作用のある粒子線や高エネルギー電磁波(γ 線やX線)であ

り、正式には電離放射線というべきものです。荷電を有しない γ 線やX線でも、吸収物質内で光電効果やコンプトン散乱及び電子対生成を引き起こし、直接的にDNA鎖切断を誘発する能力があり、時には塩基部分を切断して脱プリンや脱ピリミジン部位を作ります。しかし、酸素存在下で生存する細胞は種々の活性酸素にさらされており、生理的にも同様の塩基損傷が生じるので、本来細胞にはDNA損傷を回避する修復機構が備わっているものと考えられます。

表1は、1 Gyの低LET放射線(X線や γ 線)で照射された細胞に生じる損傷と細胞に対する効果をまとめたものです。この表から、1 Gy照射でDNA分子内に約2,000個の電離が生じ、その後の生化学的反応を経てDNA一本鎖切断が1,000ヶ所、全塩基損傷が950個、そして致命的な傷であるDNA二本鎖切断が40個生成されることが分かります。しかし、このように多量の損傷ができて、実際には1/5(20%)から4/5(80%)の細胞は生存し続けることができるので、細胞のDNA損傷修復能はかなり高いものと思われます。ただし、1 Gyの低LET放射線被ばくを受けると1遺伝子座あたり 10^{-5} の突然変異が誘発されるように、DNA損傷修復にはエラーが伴います。すなわち、図1に示すように、放射線の生物影響は細胞内標的分子に誘発されたDNA損傷量とその修復の結果として現れるとする考え(古典的モデル)が成り立ちます。

*** 初期損傷(物理的過程)**

細胞核内の電離	~100,000
DNA分子内での電離数	~2,000
DNA分子内での励起数	~2,000

*** DNA分子に対する損傷(生化学反応過程)**

DNA一本鎖切断	1,000
塩基損傷	950
DNA二本鎖切断	40

*** 細胞に対する効果**

細胞致死	0.2~0.8
染色体異常	~1
突然変異(<i>hprt</i> mutations)	~10 ⁻⁵

(Goodheadの原著^{*)}、Int. J. Radiat. Biol., 1994年を基に作表)

表1 低LET放射線照射の効果

(1.0 GyのX線又はγ線を照射した細胞に生じる損傷と生物学的効果)

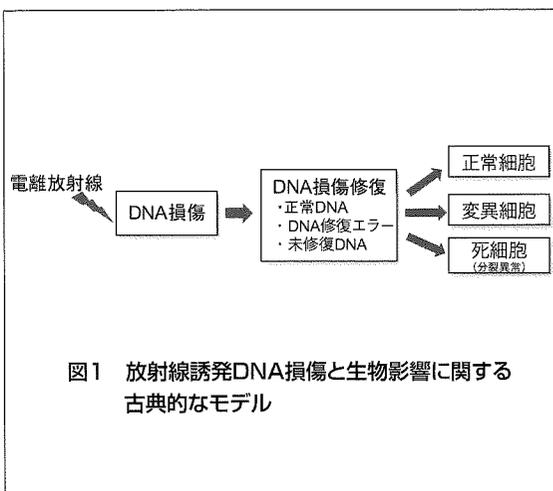


図1 放射線誘発DNA損傷と生物影響に関する古典的なモデル

2. 放射線生物研究の新しい流れ

放射線により生じたDNA損傷のうち、二本鎖切断は最も重篤な損傷として知られています。これに対して生物は進化の過程で巧妙な修復系を発達させ、ヒトを含む高等動物は主としてDNA相同組換え(Homologous Recombination: HR)とDNA非相同末端結合(Non-Homologous End-Joining: NHEJ)能を有します。分子生物学を中心とした精力的な研究により、両修復系に関与する因子が次々と同定され、まず生じたDNA二本鎖切断を感知するステップとして、HRでは複合タンパク質MRN(Mre11/Rad50/NBS1), NHEJではKu70/Ku80ヘテロダイマーが機能していることが証明されています。さらに、HRではDNA切断端の切除反応(replication protein A: RPAが関与)を経て、組換え修復に関与するRad51, Rad52, Rad54, XRCC2などのタンパク質が働き、NHEJではDNA-PKcs, XRCC4及びligaseIVによってDNAの再結合が完了することが分かってきました。

近年の分子生物学を中心とした研究の進歩により、放射線の生物影響は単に生じたDNA損傷とその修復の結果として現れるのではなく、DNA損傷に対する細胞応答(DNA-damage response: DDR)反応が深く関わっていることが明らかになってきました。実は、放射線の生物影響がDNA損傷修復だけで語れないことは、30年前にヒト放射線高感受性遺伝病である毛細血管拡張性運動失調

症(ataxia telangiectasia: AT)患者由来細胞を用いて行われたPainterとYoung(1980年)の研究結果から示唆されていました。彼らは、患者由来のAT細胞が正常細胞に比べて低いX線生存率曲線を示す反面、放射線照射によるDNA合成抑制効果に対しては抵抗性であることを見つけています。また、その後ATの原因遺伝子(ATM)がクローニングされましたが、ATM(ataxia telangiectasia-mutated protein kinase)はDNA損傷修復酵素ではなくDNA損傷により活性化される主要な細胞内シグナル因子でした。後にHartwellとWeinert(1989年)が提唱した「細胞周期チェックポイント」の概念を取り入れ、この現象はAT細胞の細胞周期進行制御に異常があるため結果的に放射線高感受性になっているものと解釈されています。

ここ数年の精力的な研究により、DNA損傷により活性化される種々の因子が同定され、DDRに関わる細胞内シグナル伝達経路の全体像が明らかとなってきました(図2)。即ち、放射線などによってDNA損傷が生じると、それがトリガー(開始信号)となってDNA損傷センサー(感受因子)やメディエーター(仲介因子)が活性化され、種々の細胞内情報伝達因子(トランスジューサー:変化因子)を経由して、遺伝子転写因子やクロマチン構成因子などのエフェクター(作動因子)に情報が伝わり、その結果、特定の遺伝子発現の変化やクロマ

チン再構成及びRNAのプロセシングの変動が起こると考えられています。現在では、細胞には巧妙なDNA損傷修復機構が備わっており、修復を効率的に行うために細胞周期進行を一時的に止めたり、どうしても損傷が修復されなかった場合は、細胞応答反応としての老化形質発現やアポトーシス誘発によって変異細胞の蓄積を防止しているとの考えが定着しています(図3:細胞応答反応を加味したモデル)。

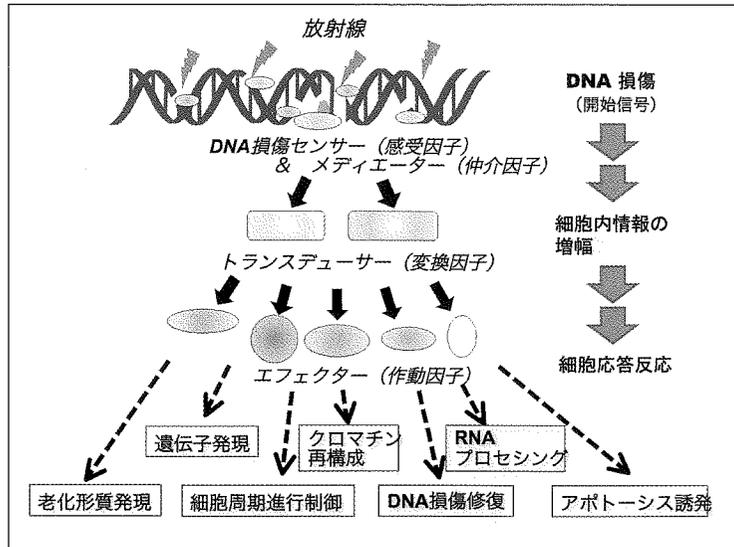


図2 DNA損傷をトリガーとする細胞内シグナル伝達経路と形質発現(モデル)

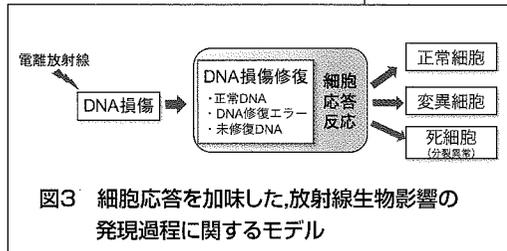


図3 細胞応答を加味した放射線生物影響の発現過程に関するモデル

3. 細胞防御機構としてのDNA損傷応答(DDR)

細胞は生理的条件下でシトシンの脱アミノ化が100個/細胞/日、DNA脱プリンが5,000個/細胞/日、DNA脱ピリミジンが100個以上/細胞/日が生じると推定されています。また、Amesら(1993年)の報告によりますと、生体内の細胞はエネルギー産生に酸素を利用しているため、一日当たり低LET放射線にして約10 Gy照射に相当する膨大な量の酸化DNA損傷(推定値は10,000個/細胞/日)が作られます。こういったDNA損傷の殆どは、細胞が有するDNA損傷修復機構で取り除かれますが、DNA複製過程において重篤なDNA二本鎖切断として固定化される可能性があります。つまり、DNA複製が強制的に止められる(DNA replication stress: DNA複製ストレス)ことによって複製フォーク部位にDNA一本鎖部位が形成され、RPAを介してATR(ATM- and Rad-3-related protein kinase)が活性化されるとともに、さらにDNA消化酵素(nucleases)が一本鎖

DNAを切断することによってDNA二本鎖切断が形成されます。

ところで、原爆被爆者の疫学的データ解析では、固形がん発症の線量・効果関係に直線関係が成り立つことが報告されています(Prestonら: 2007)。しかし、細胞は放射線障害に対する回復能を有し、分子レベルでも巧妙なDNA損傷修復機構を持っているだけでなく、生じたDNA損傷に対して速やかに応答し、細胞周期チェックポイントやアポトーシス機能を働かせることによって変異細胞の蓄積を防止しています。低線量放射線の生物影響を考える場合、内在性のDNA損傷とDDR反応の関わりが無視できなくなる可能性が高くなりますので、生じたDNA二重鎖切断に対してどの程度のDNA損傷応答(DDR)が働き、さらにどういった細胞内シグナル伝達経路が活性化されるかを含め、新しい視点から「固形がん発症の線量・効果関係」を慎重に検討する必要があります。

4. DNA 損傷応答 (DDR) と発がん

がんは遺伝子病であることが確定しています。体を構成する一部の細胞(体細胞)が異常増殖し、種々の悪性形質を発現することによってがん細胞が生まれます。特に固形腫瘍の場合は、同じ臓器にできたがんでもその進行度によって病理像が異なり、各段階でがん遺伝子やがん抑制遺伝子、さらには細胞周期調節や遺伝子安定性に関わる遺伝子の変異が積み重なり、最終的に転移能をもった悪性ながん細胞が出現します。

表2は、ウラン鉱夫などの放射線被ばく者集団39例と一般集団897例の肺がんについてがん抑制遺伝子 *p53* の変異を調べ、その結果をまとめたものです。*p53* は代表的ながん抑制遺伝子であり、ヒトがんの50%以上に遺伝子産物 *p53* が失活していることが判明しています。この表から、*p53* 遺伝子の塩基置換頻度が、どのタイプにおいても一般集団とウラン鉱夫との間で差が認められないことが分かります。また、ウラン鉱夫は、粉じんの吸入により肺臓組織が特異的に高LET放射線(α 線)の被ばくを受ける可能性が高く、DNA鎖欠失タイプの変異の割合が多くなると考えられます。しかし、肺がん細胞では10.2%と一般集団の値に比べてむしろ低い値を示しています。つまり、この結果はウラン鉱夫や原爆被爆者などの放射線誘発肺がんは自然発がんのものと非常に似通っていることを意味しています。

近年、Bartkovaら(2005年)及びGorgoulisら(2005年)の研究グループは、ヒト膀胱、乳房、肺そして大腸組織の良性から悪性段階の腫瘍からとった臨床検体について、DNA損傷に応答する各種のシグナル伝達因子の変化を調べ、正常組織では発現は見られないのに初期の病変部ではDNA損傷応答因子が活性化(pS-ATM, pT-Chk2, pS-p53の発現)していることを見つけました。この研究では、ヒト培養細胞や皮膚移植片に細胞増殖促進(サイクリンEや線維芽細胞増殖因子)遺伝子を取り込ませ発現させても、同様のDNA損傷応答(DDR)因子の活性化が検出されませんでした。この場合、抗酸化剤を処理しても変化が見られないことから、細胞増殖促進がDNA複製制御異常(DNA複製ストレス)を誘起し、その結果生じたDNA二

集団	Total (No)	塩基置換 (%)						欠失 /挿入 (%)
		G:C→			A:T→			
		A:T	T:A	C:G	T:A	G:C	C:G	
一般集団	897	24	40	9	7	5	3	11
放射線被ばく集団	39	20.5	59	5.1	2.6	2.6	0	10.2

(「放射線発がんにおける機構研究の意義」丹羽太貴著、(財)原安協より改写)

表2 ヒト肺がん検出された*p53*遺伝子変異

本鎖切断がこれらのシグナル伝達因子を活性化したのと思われます。これまで細胞周期チェックポイント制御やアポトーシス誘発といった細胞応答反応は、がん細胞に共通した染色体不安定性の誘導(腫瘍細胞の悪性化)に関係しているものと考えられてきましたが、これらの研究結果により、DDRが悪性形質発現の段階よりむしろ細胞がん化の初期段階に関わっていることが明らかとなりました。

5. まとめ

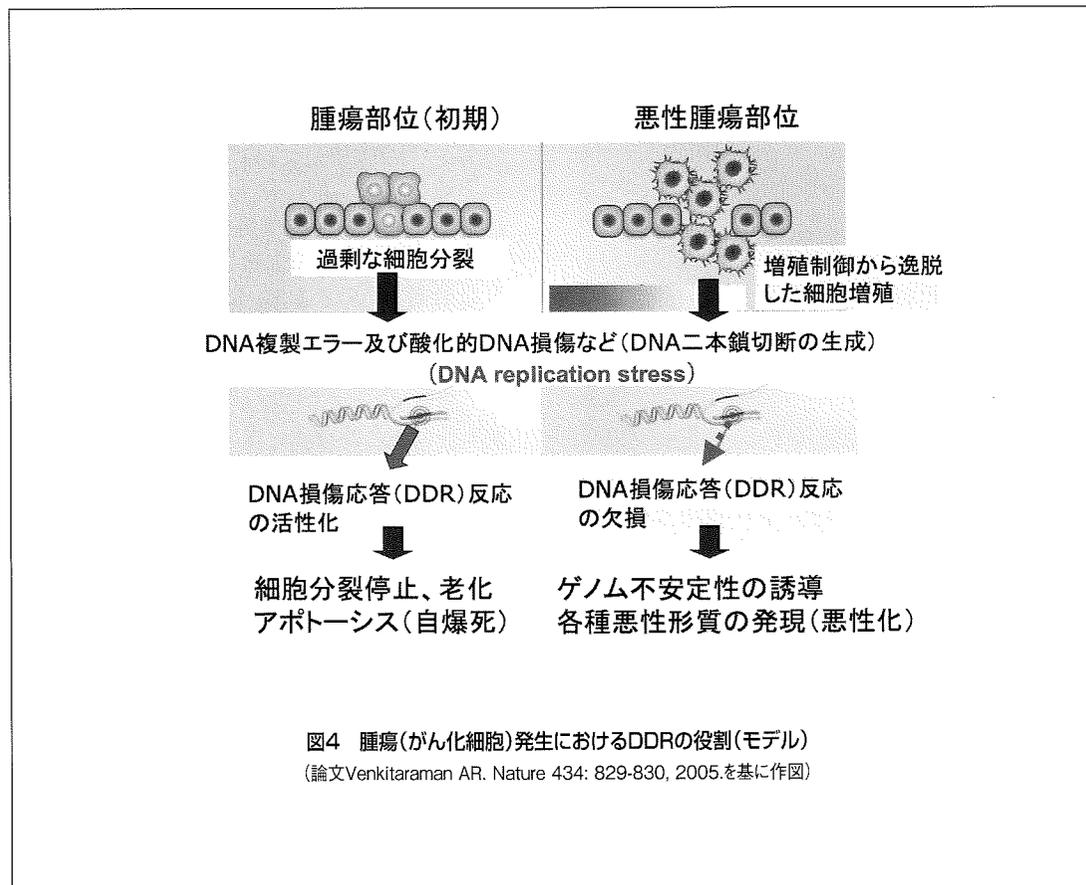
ゲノム科学を中心とした分子生物学的研究手法の急速な進歩により、分子レベルで放射線による生物影響やがん発症機構の解析が可能となっています。一方、放射線生物学創生期において行われた研究とその成果は、生物学や生化学及び基礎・臨床医学を含む幅広い生命科学の分野に多大な影響を及ぼしてきました。しかし、他の分野に比べて現象にとどまる研究が多く、過去20～30年間の放射線生物研究は派生的な研究課題に終結していたと言っても過言ではありません。実際、過去の放射線生物研究で得られた基本的な生物現象(分割照射効果(SLDR)、潜在致死損傷修復(PLDR)、適応応答反応、バイスタンダー効果など)がどう「分子生物学などの分野で蓄積された最新の研究成果」で説明できるかについては、ほとんど解析が進んでいません。

放射線の生物影響の特徴は、ゲノムDNAに特異的に損傷を与えるところにあり、その機構を解明するにはDNA損傷修復やDNA損傷応答(DDR)反応といった分子生物学の分野で盛んに行われている先端的な研究が不可欠です。特に

DDRの結果としての細胞応答反応は、種々の外来のストレスに対する防御機構として細胞が進化の過程で獲得してきた基本的な生命維持(遺伝子の恒常性維持)システムであり、放射線影響の立場から細胞応答反応機構を解析することは、ゲノム損傷に起因するヒト疾患の診断・治療開発に貴重な情報を提供するものと思われます。

原爆被爆者の方々にどうして後年になって種々の固形がんが発症するかについては、依然として明確な回答が得られていません。がん化した細胞の共通した性質は、制御を逸脱して増殖し続けることです。また、最近の研究結果により、異常増殖した過形成組織においてDNA損傷が誘発され、それに伴いDDRシグナル伝達因子が活性化されることが明らかとなってきました。確かに、生体内の細胞は生理的に種々のDNA損傷を作るととも

に、外的な増殖シグナルによりDNA複製ストレスが誘発され、DNA複製異常や合成エラーを介してDNA二本鎖切断が生じる可能性があります。また、正常細胞はこのようなDNA損傷に敏感に反応し、細胞周期チェックポイント制御やアポトーシス誘発機能を働かせることによって異常細胞を除去するが、がん化した細胞ではDDR反応が欠損しているので変異が積み重なり、最終的にはゲノム不安定性を介して各種悪性形質を発現することが予想されます(図4)。真の放射線発がんの分子機構を解明するには、従来の標的説に基づく固定的な考えでなく、「DDRと細胞応答」の観点からの研究が益々重要になるものと思われます。



高い放射線耐性をもつ動物「クマムシ」

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻
堀川大樹、國枝武和

1. はじめに

一般に、微生物に比べて多細胞生物は放射線に対する感受性が高い。その理由は、ゲノムサイズの大きな生物ほど放射線の影響を受けやすいためとされている¹⁾。しかし、多細胞生物の中にも極めて高い放射線耐性を示すものがあり、その代表にクマムシがある。

クマムシは緩歩動物門(Tardigrada)を構成する動物群の総称であり、昆虫などを含む節足動物門とは異なる分類体系に位置する。クマムシは4対の肢を持ち、多くは成体でも体長が0.1~1mmほどである(図1A)。現在、クマムシの種数は1,000以上を数え、その分布域は世界中に広がっている。また、生息環境は深海から高山に至るまで様々であるが、市街地の道路上のコケなど身近な場所にも生息している。陸地に生息しているクマムシは、周囲の水がなくなると体を樽型に収縮させながら脱水し、乾眠“anhydrobiosis”とよばれる無代謝状態に移行する(図1B)。乾眠状態のクマムシは、体内の水分含量が活動状態時のおよそ1~4%にまで低下しており^{2,3)}、一切の生命活動を示さない。だが、水が与えられると吸水し、活動を再開できる。これまでに、乾眠状態のクマムシが9年間生きながらえたという記録もある⁴⁾。

乾眠状態のクマムシにおける大きな特徴として、

極限環境に対する耐性があげられる。例えば、乾眠状態のクマムシは、-273℃から151℃の温度、真空、12,000気圧、アルコールなどの有機溶媒、他種々のストレスを受けても、水を与えられると活動状態に復帰できる^{5,6)}。放射線に対しては、通常の活動状態でも乾眠状態と同等の耐性能力を持ち、ヒトの致死線量のおよそ1,000倍の5,000 GyのX線やγ線を照射されても生存できる^{3,7,8)}。

しかし、前記のほとんどの研究では、環境暴露後から最長で3日間までの個体の生存を観察しただけであり、生存期間(寿命)や繁殖能への影響といった種の存続にとってより本質的な耐性能力については満足に調査されてこなかった。これは、実験室下でのクマムシの飼育法が大変な労力を要する不安定なもので、継続的な観察が困難であったためと考えられる。最近、著者らはクマムシの一種、*Ramazzottius cf. varieornatus*(ヨコヅナクマムシ)の簡便な継代飼育法を確立することに成功し、実験室内飼育による長期観察を可能にした。本稿では、X線やγ線に比べて生物学的効果の高いイオンビーム(⁴He)照射がヨコヅナクマムシの生存期間と繁殖能に与える影響を明らかにした研究成果を紹介する。

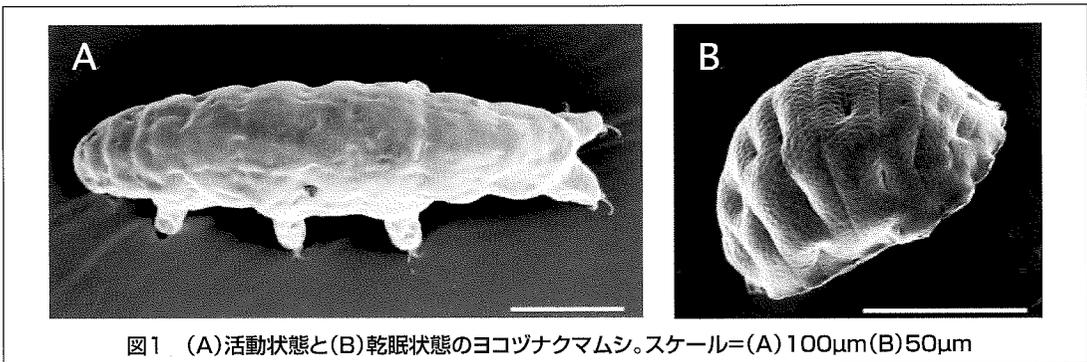


図1 (A)活動状態と(B)乾眠状態のヨコヅナクマムシ。スケール=(A)100μm(B)50μm

2. He イオン照射後のヨコヅナクマムシの生存期間

活動状態および乾眠状態の幼体(7日齢)に対し、500 Gyあるいは5,000 GyのHe イオンを照射した。照射後、クマムシに蒸留水を与えて培地に移し、25°Cで飼育した。観察は、すべての個体が死ぬまで毎日行い、暴露後の生存期間を記録した。500 Gyあるいは5,000 Gyで照射した個体を1日後に観察すると、乾眠状態または活動状態にて照射されたどちらの場合でも、ほぼすべての個体が生存していた。ところが、最終的な生存日数は、乾眠状態と活動状態のどちらの場合でも、線量依存的に減少することがわかった(図2A)。また、500 Gyの照射においては、活動状態の方が有意に生存日数が長かったが、5,000 Gyの照射では、逆に乾眠状態の方が有意に長い生存日数を記録した。この原因については、現在のところ良く分かっていない。いずれにせよ、乾眠状態でも活動状態でも被照射個体の寿命が短縮したことから、500 Gy以上の照射は、クマムシに対して正常な生命活動を阻害するような損傷を与えると考えられる。

3. He イオン照射後のヨコヅナクマムシの繁殖能

He イオン照射後の個体を飼育観察し、産卵が見られるかを確認したところ、乾眠状態の場合では、500Gyと5,000Gyの両方の線量で照射された個体から卵が産み落とされていた。一方、活動状態の場合は、500Gyで照射された個体のみが産卵しているのを確認した。産み落とされた卵は、いずれの場合においても孵化が見られ、次世代の個体が生じた。しかし、次世代の個体数は、乾眠状態と活動状態のいずれの場合も線量依存的に減少した(図2B)。He イオンはクマムシの生殖腺に対し、直接的あるいは間接的に損傷を与えたため、正常な生殖細胞の形成や胚の発生が阻害されたものと思われる。しかし、ここで注目したいのは、ヨコヅナクマムシが5,000 GyものHe イオン照射を受けた後でも次世代の個体を残したということである。このような高線量のイオンビームを照射された動物が仔を残したという報告はこれまでになく、本研究が初めての例である。別種のクマムシであるオニクマムシについても、以前、著者がγ線照射後の繁殖能を調査し、1,000Gy以上の線量の照射で完全

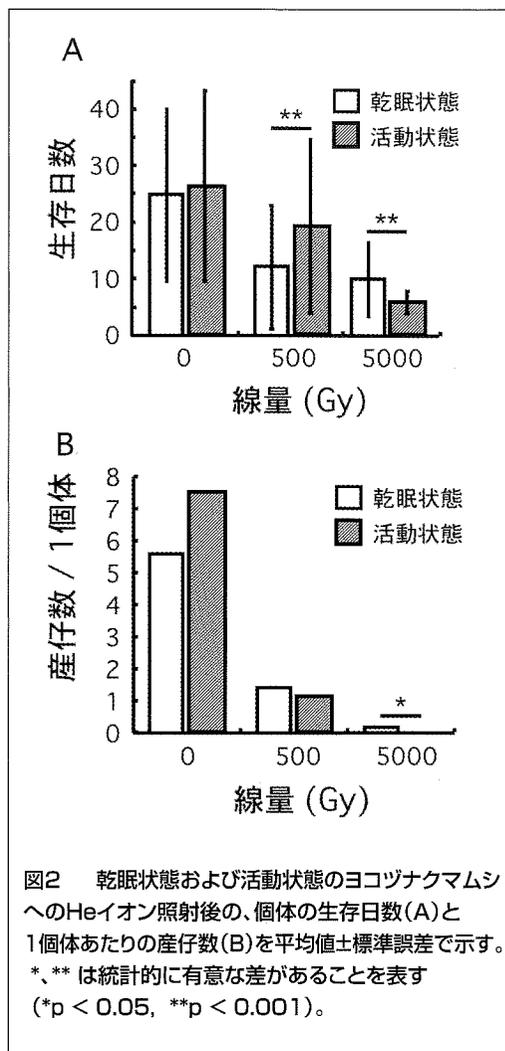


図2 乾眠状態および活動状態のヨコヅナクマムシへのHeイオン照射後の、個体の生存日数(A)と1個体あたりの産仔数(B)を平均値±標準誤差で示す。*、**は統計的に有意な差があることを表す(*p < 0.05, **p < 0.001)。

に不妊化することを報告した³⁾。このことから、ヨコヅナクマムシはオニクマムシよりも高い放射線耐性を持つことが伺える(放射線などへの耐性の強さがヨコヅナの名の由来である)。今回、被照射個体から得られた仔を飼育観察したところ、その次の世代、つまり孫の世代の個体が生じ、被照射個体の仔は正常な繁殖能を有していることが分かった。

4. おわりに

放射線照射後の生存期間と繁殖能を耐性の指標とした本研究により、ヨコヅナクマムシは線量依存的に損傷を受けるものの、多細胞生物としてはきわめて強い放射線耐性を有することが明らかになった。通常、高線量の放射線を照射されるとDNAの二重鎖切断が生じる。一方、乾燥ストレスもDNAの二重鎖切断を引き起こすことが知られている^{9,10}。クマムシは乾燥しても復活できるため、乾燥により生じた二重鎖切断を修復する能力がもともと備わっており、これが高い放射線耐性を支える一因になっているものと推定される。現在、ヨコヅナクマムシのゲノム解読が進行中であり、二重鎖切断の修復系を含め、どのようなシステムがクマムシに存在するか解析中である。近い将来、クマムシの解析から、多細胞生物における放射線耐性や乾燥耐性の分子基盤が解明されることが期待される。

最後に、本稿に記載した研究成果の一部は、日本原子力研究開発機構平成18年度黎明研究から助成を得て、同機構マイクロビーム細胞照射研究グループの協力のもとになされたものであり、この場を借りて謝意を表する。

参考文献

- 1) Sparrow, A.H., Underbrink, A.G., and Sparrow R.C., Chromosomes and cellular radiosensitivity. *Radiation Research* **32**, 915-945(1967) .
- 2) Crowe, J.H., Evaporative water loss by tardigrades under controlled relative humidity. *Biological Bulletin* **142**, 407-416(1972) .
- 3) Horikawa, D.D., Sakashita, T., Katagiri, C., Watanabe, M., Kikawada, T., Nakahara, Y., Hamada, N., Wada, S., Funayama, T., Higashi, S., Kobayashi, Y., Okuda, T., and Kuwabara, M., Radiation tolerance in the tardigrade *Milnesium tardigradum*. *International Journal of Radiation Biology* **82**, 843-848(2006).
- 4) Guidetti, R. and Jönsson, K.I., Long-term anhydrobiotic survival in semi-terrestrial micrometazoans. *Journal of Zoology* **257**, 181-187 (2002).
- 5) Wright, J.C., Cryptobiosis 300 years on from van Leuwenhoek: what have we learned about tardigrades? *Zoologischer Anzeiger* **240**, 563-582 (2001).
- 6) Horikawa D.D., Iwata K., Kawai K., Koseki S., Okuda T. and Yamamoto K., High hydrostatic pressure tolerance of four different anhydrobiotic animal species. *Zoological Sciences* **26**(3), 238-242(2009).
- 7) May, R.M., Maria, M., and Guimard, M.J., Action différentielle des rayons x et ultraviolets sur le tardigrade *Macrobotus areolatus*, a l' état actif et desséché. *Bulletin Biologique de la France et de la Belgique* **98**, 349-367(1964).
- 8) Jönsson, K.I., Harms-Ringdahl, M., and Torudd, J., Radiation tolerance in the eutardigrade *Richtersius coronifer*. *International Journal of Radiation Biology* **81**, 649-656(2005).
- 9) Mattimore, V. and Battista J.R., Radioresistance of *Deinococcus radiodurans*: functions necessary to survive ionizing radiation are also necessary to survive prolonged desiccation. *Journal of Bacteriology* **178**, 633-637(1996).
- 10) Neumann S., Reuner A., Brümmer F. and Schill R.O. DNA damage in storage cells of anhydrobiotic tardigrades. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A Molecular Integrative Physiology* **153**(4), 425-429(2009).

ラドンによる被ばくの防護に関する国際動向



東京大学環境安全本部

飯本 武志

1. はじめに

公衆の自然被ばく源として過半の割合を占める「ラドン」。放射線防護に関連した過去の大きな動きには、1980年代に、たとえば米国で、テレビやラジオの広告宣伝の枠組みを使って、政府機関が「ラドンと肺がんには強い因果関係がある。まずは住居や職場のラドン濃度を測定しよう!」との大キャンペーンを打った例がある。当時すでに、鉱山労働者を対象とした多くの疫学研究から、気中に存在する高濃度のラドンとその壊変生成物の吸入被ばくで肺がんのリスクが有意に増加する、という知見が得られていたからである。その後、国連科学委員会(UNSCEAR)が2006年報告書(第2巻附属所E)のなかで、それまでの調査結果を包括的に整理し、ラドンに関する線源の評価から、線量の評価、疫学研究の成果、さらにはリスク評価に関する解説までのレビューをしている。この頃から国際的な組織や機関が再びラドンの被ばくについて強い関心を持ち始め、相互に情報を交換しつつ活動し、現在にいたっている。いくつかの大きな論点が残り、今後明らかにすべき課題がまだまだ多いことも事実である。本稿では、UNSCEAR 2006年報告書の記述の紹介からはじめ、その前後から現在にいたる国際組織、機関の動向について概説し、最後に論点を整理したい。

2. 国連科学委員会 (UNSCEAR)

UNSCEARが「2006年報告書」に、欧米における住居環境のラドンと肺がんに関する症例・対照研究のデータをプール解析した結果を掲載した。プール解析とは、データ数が小さいために疫学としては検出力が十分でなかった問題を解決するため

に、幾つかの研究を集めてデータ数を大きくして、関連性の有無やその程度を推定する統計手法のことである。1990年代から関連の症例・対照研究が活発になり、21世紀に入る頃からプール解析などの手法が駆使されるようになった。その結果、比較的濃度の低い、住居環境レベルのラドンによっても肺がんのリスクが有意に増加する、との研究成果が公表されはじめたのである。2006年報告書では、欧州19か国、13の疫学データ(S. Darby博士ら、2004年発表)を基盤としたプール解析の結果が重視され、100 Bqm⁻³の住居内ラドン環境で長期間生活することで、肺がんのリスクが約16%増加すると評価されている。鉱山労働者の疫学研究に基づくラドンのリスクを、そのまま住居環境レベルのラドンに関するリスクへ外挿する際には大きな不確実性があることを十分に認めている一方で、鉱山労働者と住居環境ラドンの疫学研究結果を比べると、ラドン濃度あたりの肺がんリスクが、結果としてほどよく一致すると結論している。

3. 世界保健機関 (WHO)

WHOが国際ラドンプロジェクトを立ち上げたのは2005年1月。前述の欧州における13の疫学調査に基づくプール解析の結果が、このプロジェクト開始の引き金となっている。約3年間の活動の成果として、2009年9月「屋内ラドンに関するハンドブック(WHO HANDBOOK ON INDOOR RADON—A PUBLIC HEALTH PERSPECTIVE—; http://www.who.int/ionizing_radiation/env/radon/en/index1.html)」が刊行された。このハンドブックには、ラドンの健康影響、測定手法、低減策、管理の

費用対効果、リスクコミュニケーション、国レベルでの対応の考え方が述べられている。WHOはこの活動の結論のひとつとして、屋内ラドンの被ばくによる健康被害を最小にするために、「参考レベル」として 100 Bqm^{-3} (最大で、年 10 mSv 相当となる 300 Bqm^{-3})を提案している。参考レベルは、住居における年平均のラドン濃度で表現され、容認される値の最大値として規定されるものである。参考レベルを超えた住居には、規制当局により何らかの改善策が推奨されたり、要求されたりする可能性がある。もちろん、各国が参考レベルを実際に数値設定する際には、ラドンの分布、ラドン濃度の高い既存家屋の数、屋内ラドン濃度の算術平均値、(肺がんリスクと極めて強い相関を示す)喫煙率など、その国の事情、情報を精査し、それらを十分に考慮にいれなければならない、との趣旨の記述もある。

4. 国際放射線防護委員会 (ICRP)

ICRPは2009年11月に「ラドンに関するICRP声明(International Commission on Radiological Protection Statement on Radon; http://www.icrp.org/icrp_radon.asp)」を発表した。この声明では、それ以前の、たとえばPublication 65(家庭と職場における ^{222}Rn に対する防護)やPublication 103(ICRP 2007年勧告)の考え方を踏襲しつつも、いくつかの大きな変更と主張をしている。

大きな変更点は、壊変生成物と平衡状態にあるラドンの名目リスク係数を $8 \times 10^{-10} (\text{Bq h m}^{-3})$ に引き上げたことである。 $5 \times 10^{-4} \text{ WLM}^{-1}$ 相当となるこの変更は、Publication 65に基づく $2.8 \times 10^{-4} \text{ WLM}^{-1}$ の従前の値に比べて約2倍となっている。WL(ワーキング・レベル)とはWorking Levelのことで、ラドン濃度を表現する単位のひとつである。 1 m^3 の空气中に存在する ^{222}Rn の壊変生成物が ^{206}Pb になるまでに放出する総ての α 線のエネルギーの総和が $2.08 \times 10^{-5} \text{ J}$ であるときの状態を1 WLと定義している。WLM(ワーキング・レベル・マンズ)は、そのようなラドン環境の中でどのくらい(単位はMonth(月))滞在したか、月数を乗ずることで得られる、被ばく線量を表す単位のひとつである。1 WLの被ばく環境で170時間滞在する場

合の積算内部被ばく線量が1 WLMと定義されている。この声明に基づいて、近い将来に、ICRPがラドンの実効線量換算係数をいままでの約2倍の値に修正することが見込まれているが、それが提示されるまでは、従前どおりの線量換算規約を用いて良いとの記述もある。このラドンの名目リスク係数の変更により、居住環境のラドンに対する参考レベルの濃度換算値も変更された。居住環境のラドンによる被ばくが現存被ばくの状況に区分されることはPublication 103に勧告された通りで変更なし、参考レベルも線量表現では年 10 mSv 相当で変更なしではあるが、その年線量に相当する居住環境のラドンの濃度が、 600 Bqm^{-3} から 300 Bqm^{-3} に引き下げられることになった。さらにICRPは、職場環境についても言及している。約 $1,000 \text{ Bqm}^{-3}$ の職場環境のラドン濃度を「職業被ばくに対する放射線防護の要件を適用するための入口(entry point)である」と、この声明の中で勧告した。このレベルを超えている職場環境については、管理のための区分を、現存する被ばく状況ではなく、計画被ばく状況として扱う可能性までも示唆している。

もうひとつ、直近の2010年7月27日付で、意見募集のためにWeb公開されたICRPの新勧告の草稿「ラドンとその子孫核種の肺がんリスク(Lung cancer risk from radon and progeny; http://www.icrp.org/draft_lung.asp)」についてもここで簡単に触れたい。この新勧告は前述のICRPラドン声明にいたる過程と根拠を整理したものを考えてよい。居住環境及び鉱山におけるラドンと壊変生成物に関連した肺がんリスクの疫学データが示され、ラドンと壊変生成物による損害が評価されている。最近の鉱山労働者のデータに基づき、損害で調整された名目リスク係数を $5 \times 10^{-4} \text{ WLM}^{-1}$ に修正することが勧告案に記述されている。また、疫学研究のプール解析によれば、年平均のラドン濃度で 200 Bqm^{-3} 未満の居住環境でも、肺がんのリスクが統計学的に有意に増加していると強調されている。従前、ラドンの線量評価には鉱山労働者の疫学に基づいてPublication 65に示された線量換算規約が用いられてきたが、新勧告案ではこの線量換算規約の使用をやめ、今後はラドンも他の放射性核種と同様の手続きで線量評価をする

ことが提案されている。ICRPの防護システムで使用される線量学的モデルにより計算された、ラドンの線量係数に関する将来の刊行物も示唆されている。この新勧告案に対する意見は、2010年9月末日まで受け付けられているので是非とも適切に反応したい。

5. 国際原子力機関 (IAEA)

IAEAは、1996年の国際基本安全基準(BSS)の中で、 $1,000 \text{ Bqm}^{-3}$ を超えるような職場における労働者のラドン被ばくについて、職業被ばくとして管理することを要件として規定した。一方、住居環境については対策レベル(ICRP Publication 103で「参考レベル」の枠組で整理されたもの)は規定してはなかった。現在、このBSS全体の改定作業が急ピッチで進められている。草稿としては、ドラフト3.0(2010年1月。International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources. Draft Safety Requirements DS379)が最新の公開版である。IAEAにおける関連の進捗状況は、<http://www-nis.iaea.org/committees/rassc/default.asp?lg=a&fd=882&dt=0>で確認することができる。「免除とクリアランス」「最適化と拘束値」「医療被ばく」「環境の防護」など、幅の広いキーワードの中で、「ラドン」も重要な検討の対象と位置づけられている。このBSSの全体改定にかかる本格的な作業は2007年1月には着手されたが、その後、同年7月に開催された技術会合を受け草稿を作成、翌2008年1月にはドラフト1.0に対する意見が約1,200件、ドラフト2.0(2009年5月)に約500件、ドラフト2.5(2009年9月)に約1,000件、そして最新の3.0には、2010年1月までに約1,500件の意見が寄せられ、その情報だけでも新BSSは大変な難産の状態にあるようである。2010年9月にはケニアでBSSワークショップを開催し、ドラフト4.0を公開、継続的に議論される予定で、2011年3月の承認を目指しているとのことである。大きな流れとしては、住居環境に対する参考レベルとしてラドン濃度 300 Bqm^{-3} が規定され、職場環境に対しては、原則的には現存被ばくの状況として扱一方、 $1,000 \text{ Bqm}^{-3}$ より下にラドン濃度を低減できないような場合に

は、計画被ばく状況における職業被ばくの要件が課されることになりそうである。2009年12月にウィーンで開催されたIAEA技術会合(写真)に著者も参加する機会を得たが、その席で日本側からIAEAに対し、居住環境や職場環境の管理の手法としてラドンの濃度のみを判断のパラメータとするのではなく、線量での規定も併記すべきであると強く主張した経緯がある。ラドン被ばくの要因は不活性ガスのラドンではなく、その壊変生成物の呼吸器官への沈着が主である。気中のラドン濃度が非常に高くても、平衡係数 F (=壊変生成物濃度(=平衡等価ラドン濃度 C_e)とラドン濃度 C_r の比(C_e/C_r))。屋内環境では代表値として $F=0.4$ が使用される。屋外では $F=0.8$ 。)がデフォルトよりも極めて小さい環境や、その場所での実際の滞在時間が居住環境に対する線量評価上のデフォルト値である24時間/日、職場環境の8時間/日より短いのであれば、実際の被ばく線量は想定される参考レベル(年 10 mSv 相当)よりも小さくなることが



あり得るからである。リスク低減を目的とする放射線防護の観点では、そのようなラドン環境まで含めて、一律に対策を課すことは合理的ではない。参考レベルを他の核種と同様に「線量」で示し(この場合は、一般的に測定するのに便利な「ラドン濃度」との併記がよい)、各国の規制当局が各国の状況を勘案して防護策をケースバイケースで選択できる余地を残したい。これが日本の主張の根拠である。それを受けてドラフト3.0では、参考レベル(ラドン濃度)に対応する線量が、脚注に表記されるに至っている。

6. 論点と課題

今後、引き続き詳細に検討すべき課題は多い。

そもそも住居ラドンを規制管理しようとする一連の国際的な動向の引き金となったプール解析の結論は、本当に科学的に妥当なのだろうか、との意見がある。プール解析の一般的な問題点は、研究毎にデータの集め方が異なることから、本質的に異質なデータを集めて、解析してしまう可能性が残る。データ収集に使用されたラドン濃度測定器材の種類、設置場所、測定期間など、極めて基礎的な情報を欠くデータも多く、濃度対症例の関係を示す図の、横軸(ラドン濃度)の不確かさが極めて大きいことが当初から示唆されていた。欧米でよく使用されている簡易測定器の多くは、ラドンとトロンを弁別評価が十分でないものが多いことが知られているため、データの使用には特段の注意を要すると言われている。調査対象者が滞在していた過去のすべての住居に対して、どの程度精密に追うことができたのか、適切な期間に亘り適切にラドン測定が実施されたか、得られたラドン濃度の値を過去の長期間の居住期間にさかのぼって横軸評価の中でどのように解釈するか、突き詰めると回答の難しい項目が山積している。

非喫煙者に対する喫煙者の発がんの過剰相対リスクは10倍以上、データによっては24倍とも評価されている一方で、ICRP声明での評価では、喫煙習慣とは無関係に、損害で調整された名目リスク係数をそのまま使用していることに対する反論の声もいまだ大きい。ICRPは従前、性や年齢、人種の差をまとめて扱い、放射線防護の規準を設定し

てきた経緯をもっている。喫煙もリスクを修飾するひとつの要因に過ぎないとの判断に基づき、今回の整理がなされている。しかし近年、特に住居環境のラドン問題は、公衆衛生的な視点で検討される傾向が強くなってきていることも事実である。ラドンの問題をどのように理解し、扱うのが妥当か、関連の議論は今後も続くであろう。

ICRPとILO(国際労働機関)の間に、職業被ばくの考え方に根本的な相違があることも明らかになった。ICRPは操業管理者の責任と合理的にみなせる状況の結果として職業上で受ける被ばくが職業被ばくとして考慮されると勧告しているのに対し、ILOの視点では労働すべてが職業被ばくの対象となる。現時点では、IAEA-BSSでは、職場環境のラドンの参考レベル、つまり数値規定についてはICRPの考え方を採用する一方で、職業被ばくの要件が適用される範囲としてはILOの考え方を採用しているので、解釈に幅と混乱が生じている。

7. おわりに

本稿では、ラドンによる被ばくの防護に関する国際動向について、UNSCEAR、WHO、ICRP、IAEAの活動と最近の公開情報について概説し、これらの論点を整理した。日本はIAEAメンバー国であり、かつ、放射線安全規制にあたっては、ICRPの勧告を原則的に尊重するとの立場をとってきている。どこでも、だれでも関係のあるラドンが対象であるが故に、様々な(個別の)思惑と背景の状況を抱えつつ、国際機関、国際組織がラドンの防護についてそれぞれの立場で発言をしている。世界的に見てラドン濃度が低い日本においては、居住環境、職場環境のいずれについても、現時点では規制はなされていない。国際機関や組織が提案するラドンに対する参考レベルの設定が日本の状況になじむか、その要否の検討、もし設定するならばその数値の検討、現実的で具体的な(不要な混乱を最小限にする)対応シナリオの検討が急務である。

新公益社団法人への移行をめざして



日本アイソトープ協会理事
東ヶ崎 邦夫

1. 公益法人制度改革

2100年には、日本の人口は、6,000万人台を割ることになるといわれる。税収が半減する中で、現在行政が担っている公共サービスは維持することすらも困難になる。さらに、個人の価値観が多様化し、社会のニーズが多岐にわたる中で、規則に従った対応が求められる行政部門、利益の最大化を目標に掲げる民間営利部門だけではこれらのニーズに合った公益サービスを実施することは困難な状況となってきた。

このような状況を背景に、「民」の立場で柔軟に、機動的に公益サービスを提供する非営利団体を経済社会システムの中に積極的に位置付け、その公益活動を促進するための制度を創設する必要が生じた。

2004年11月、政府は「公益法人制度改革に関する有識者会議報告書」を受け、翌年、公益法人制度改革の基本的枠組みと仕組みを次の通り閣議決定した。

- (1) それまでの公益法人の設立に係る許可主義を改め、法人格は公益性の有無にかかわらず、登記により簡単に取得できるものとする。
- (2) 内閣府に公益認定等委員会を設け、この民間人からなる合議制機関で公益性の有無を判断する。
- (3) 新制度に対応した税制の在り方を検討する。

2006年6月、公益法人制度改革関連3法、すなわち、①一般社団・財団法人法、②公益認定法、③整備法が公布された。民法制定以来100年以上を経て初めての大制度改革がなされ、それまでの公益法人は、2013年11月末までに新しい制度に移ることとなった。

アイソトープ(RI)協会の新公益法人への移行のメリットは、①認定後、説明なしでRIの利用・安全取扱技術の普及啓発活動をベースにした、RIの供給から廃棄物の集荷、処理・処分までのサイクルが公益事業として認められること、②税制上の優遇措置を受けられること、である。

2. 制度改革に内在する対立点

公益法人制度改革関連3法は、公布された時点では評価が高かったが、施行令、施行規則、公益認定等ガイドライン等が定まるにつれて、問題点が指摘されるようになった。それは、この制度改革が、2000年12月に閣議決定された「行政改革大綱」に端を発していることに内在するものであった。

「行政改革大綱」では、①国から公益法人が委託、推薦等を受けて行っている検査・検定・資格付与の事業、②国から公益法人に交付されている補助金、委託費、行政の関与の在り方、について厳しい見直しを行うこととした。その後の行政改革事務局の検討で、民間非営利部門の健全な発展を推進する必要性が指摘され、KSD事件*)等の公益法人をめぐる不祥事は公益法人制度そのものに起因するものとして捉えられたことから、政府としては、公益法人の基本制度について抜本的な見直しを行う必要があると認識した。端的にいえば、公益法人は悪であるとの立場に立って改革を行うということである。

これに対し、今回の制度改革は、準則主義で簡単に民間非営利法人を設立できるようにし、そのうち一定の要件を満たすものを公益法人として認

め、税制上の優遇措置を与えようというものである。多くの民間非営利法人が設立されれば、その中から、公益法人に移行する法人も増え、結果として公益活動が促進されるという考えが基礎にある。

これらの考え方の中で結局、ガイドライン等には「行政改革大綱」の考え方が色濃く打ち出され、公益認定基準として、①公益目的事業に係る収入がその実施に要する適正な費用を償う額を超えない(収支相償)、②総支出に対する公益目的事業の割合(公益目的事業比率)が50%以上、③用途を決めない財産(遊休財産)の保有制限などの基準が示された。これらの条件はRI協会のように公益事業の費用をその事業で賄っている法人には厳しい条件である。巷では、政府はこの不況下で税収を確保するため、税制優遇を受ける公益法人を極力減らそうとしているとの噂も広がった。しかし、今年4月、公益認定等委員会の第二期がスタートし、法人制度改革の本旨に立ち帰り、各法人の創意工夫や自主性をでき得る限り尊重し、民間人による合議制の機関らしく「温かく」審議に臨む旨のメッセージを發し、この噂が事実と異なることを明らかにしている。

3. 公益法人化と放射線取扱主任者部会

もう一つの問題は、公益目的事業の定義が、「認定法別表に掲げる事業」であって「不特定かつ多数の者の利益の増進に寄与するもの」と示されたことである。換言すれば、特定の者、グループ、会員のための活動は公益事業としないとしたことである。

RI協会は60年近くにわたって、会員の会員による会員のための社団法人として活動をしてきた。しかし、新法人に移行したのちは、会員が主体となって、RI協会の外の人々に対して、会員全員が協力して公益活動を行う団体に変身することになる。このパラダイムシフトを認め難い会員がいるかもしれないが、これが今回の制度改革なのである。

主任者部会に当てはめて考えてみるとどのようになるだろうか。名称からは、「主任者の主任者による主任者のための活動を行う部会」、公益活動を行う団体のような印象を受けないであろうか。「主

任者の地位向上」から「主任者部会は主任者のギルド」のようなイメージを持たれることはないであろうか。

幸い、主任者部会は、事業所内のRI管理・取り扱いに役立つ図書の編集、研修会、教育訓練講習会の開催、法定教育訓練の講師派遣、警察、消防機関との連携による緊急時教育訓練などを通して、放射線安全取扱技術のレベルを一定の水準に保ち、放射線事故、放射線障害を未然に防止し、放射線取扱者の安全はもとより、国民の安全を確保し、国民に安心を与える役割を担ってきた。この活動は、まさに不特定かつ多数の者の利益の増進に寄与する公益そのものではないか。

従来から、主任者部会の中で「主任者の地位の向上」が謳われてきたが、これにしても放射線安全を確保する上で、主任者の意見が管理者から十分尊重され、創意工夫だけでなく、予算を伴った安全のための施策がとれるように考えたものと思われる。

そうであるならば、「主任者部会」が共益団体の域を大きく踏み出し、公益に寄与していることを、定款、主任者部会の名称、主任者部会規程等を変更し、強くアピールすべきではないだろうか。

*) KSD事件は、財団法人「ケーエスデー中小企業経営者福祉事業団」(KSD)の創立者が、「ものづくり大学」設置を目指し、数々の政界工作を国会議員に対して展開したとされる汚職事件。

「日本アイソトープ協会」ご入会のお誘い

(社) 日本アイソトープ協会

社団法人日本アイソトープ協会はわが国の科学技術の振興に資するため、アイソトープの利用に関する技術の向上及び普及を図ることを目的として、その利用並びに放射線障害の防止に関する調査研究、関係専門分野間の連絡、知識、技術の普及・啓発、アイソトープの供給、廃棄物の廃棄受託など、関連する全分野にわたって活発な活動を展開しています。

アイソトープ協会では理工学部会、ライフサイエンス部会、医学・薬学部会及び放射線取扱主任者部会の4つの部会を置いて会員相互の研究連絡、普及啓発等の学術活動を行っています。

放射線取扱主任者部会は、アイソトープを安全に利用するための管理に携わっている者の団体です。社会に役立つ放射線利用のための安全管理を目指しています。最近の活動としては、1. 全国7支部における研究会、勉強会、見学会及び法定の教育訓練講習会の開催 2. 事業所内教育訓練のための講師派遣 3. 放射線管理に必要な情報の収集と広報等を行っています。

アイソトープ・放射線を取り扱われる方、放射線安全管理に携わられている方、アイソトープ利用・安全管理にご関心をお持ちの方、是非当協会にご入会下さいますようお願いいたします。

会員には個人正会員、団体正会員、賛助会員の3種類があります。

ご入会いただきますと下記の特典がございます。

- ① 広報誌“Isotope News”を毎月無料でお送りいたします。(個人正会員：1部 団体正会員：3部 賛助会員：5部) アイソトープの利用や放射線管理に関する最新のトピックス、行政の動きなど、実務に役立つ情報をお届けします。
- ② 学術誌“RADIOISOTOPES”を会員割引価格で購読(個人正会員)できます。団体正会員、

賛助会員の場合は、会費に購読料が含まれております。(団体正会員：2部 賛助会員：3部) 会員の投稿論文を主体とし、アイソトープ利用に関する全分野を網羅する学際的学術誌です。

年間購読料 会員6,000円 会員外11,000円

③ 出版物を会員割引価格(定価の約1割引)で購入できます。法令集、入門書、実務マニュアル、ICRP邦訳版等、関係者必携の図書を多数刊行しています。

④ 研修会、勉強会等に会員割引(法定の講習会を除く)で参加できます。入門者向け講習会、放射線業務従事者向け教育訓練、主任者研修会、学術講演・見学会などを随時開催しています。

⑤ “Isotope News”の求人・求職欄へ無料で掲載できます。

⑥ 協会図書室の資料を閲覧することができます。

入会金、年会費は下記のとおりです。

	入会金	年会費
個人正会員	1,000円	4,000円
団体正会員	10,000円	27,000円
賛助会員	20,000円	81,000円

ご紹介いたしましたほかにも特典がございますので、詳しくは下記にお問い合わせ下さい。

113-8941 東京都文京区本駒込2-28-45

社団法人 日本アイソトープ協会

管理本部総務部総務課会員係

TEL 03(5395)8021

FAX 03(5395)8051

E-mail kaiin@jrias.or.jp

ホームページ <http://www.jrias.or.jp>

発行日 平成22年9月1日

発行 (社)日本アイソトープ協会

〒113-8941 東京都文京区本駒込2-28-45

(連絡先)事業本部学術部学術課

電話 03-5395-8081 FAX 03-5395-8053

E-mail:gakujutsu@jrias.or.jp