

DENCHUKEN REVIEW

低線量放射線生体影響の評価

電中研レビュー No.53 2006.3



編集担当 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター

重点課題責任者 副センター長 酒井 一夫

巻頭言	京都大学原子炉実験所教授 渡邊 正己	2
電中研「低線量放射線の生物影響研究」のあゆみ		4
はじめに	低線量放射線研究センター長 石田 健二	6
第1章 電中研の取り組み		7
1-1 低線量率放射線照射のために		9
1-1-1 低線量率放射線長期照射施設		9
1-1-2 照射室内の線量評価		10
1-2 連携研究体制の強化		13
1-3 低線量放射線研究センターの設置		15
第2章 低線量放射線の影響の正しい理解へ向けて		17
2-1 低線量率長期照射の生体影響 動物実験から		19
2-1-1 発がんの抑制		19
2-1-2 各種疾患の抑制・症状軽減		21
2-1-3 突然変異の誘発		23
コラム1：放射線の単位		26
2-1-4 放射線抵抗性の獲得		27
コラム2：生物の不思議な行動－放射線の強さを感じてる？		29
2-2 低線量・低線量率放射線の生物影響の機構解明		30
2-2-1 抗酸化機能		30
2-2-2 DNA 損傷修復能		31
2-2-3 アポトーシス		32
2-2-4 免疫機能		33
2-2-5 情報伝達		35
コラム3：バイスタンダー効果		37
2-2-6 遺伝子応答		38

2-3	低線量・低線量率放射線の生体影響ーヒトへの影響：疫学調査から...	39
2-3-1	原爆被爆者	39
2-3-2	高自然放射線地域住民	41
2-4	総合評価	43
2-4-1	線量・線量率マップ	43
2-4-2	放射線に対する生体応答ネットワーク	43
第3章	低線量研究の成果の活用と今後の展開	45
3-1	放射線防護への反映	47
3-1-1	LNT 仮説とその根拠	47
3-1-2	がんに至る多くのステップと生体防御機能	47
3-1-3	生体防御機能によるリスクの低減	48
3-1-4	線量率効果	48
3-1-5	まとめ	49
3-2	医学への適用	49
3-3	情報発信活動	51
3-3-1	低線量放射線影響情報ネットワークシステム	51
3-3-2	広報キャラバン活動	52
3-4	今後の展開	53
おわりに	原子力技術研究所長 横山 速一	54
引用文献・資料等		55

表紙絵：縦12m・横9m・高さ5mの広さで、約370GBqおよび37GBqのCs-137を線源を有する低線量率放射線長期照射室内部。フィルタを通した清浄な環境で長期間マウスが飼育（中央右側の飼育柵）でき、施設内別室の飼育室とあわせて最大1800匹程度を飼育可能である。また同時に細胞も培養できる（中央炭酸インキュベータ）。飼育柵や培養装置を移動することで線量率を変えられる。この施設を用いて多様な線量・線量率による実験をおこなっている。

低線量放射線生体影響研究に懸ける夢



レントゲンのX線発見を契機に、人類が放射線の存在を知ったのは、高々100年前にすぎません。しかし、発見から数10年経たない間に、科学者は、原子力の源がエネルギーであること、すなわちエネルギーが宇宙万物の源であることを明らかにしました。人類が辿った科学の歴史を振り返ると、この数十年間の原子力研究ほど、科学者が純粋な熱い思いを輝やかせて取り組み、人々が原子力に無限の夢を感じた科学技術はないと思えます。この活動によって、私たちは、人も植物も鳥も星も宇宙にあるあらゆるものが同じものでできていることを知ることができました。そのことは $mc^2 = h$ の公式で示されます。簡単に言えば、形ある物質は光に、光は形ある物質に相互に変換できるという

ことです。その意味で、質量のある物質を“色”、質量のない光（エネルギー）を“空”と表した般若心経の一説は最先端の原子物理学そのものといえます。“色即是空”は、万物が光と物質の間を行き来するエネルギーだということを示した言葉であるとともにビックバンに始まりブラックホールに終える宇宙の一生を表しているのです。古きに自分を見つめた賢人がその思考のなかで辿り着いた結論と近代的実証科学の結論が同じであったことに感動を覚えます。

この原子力を巡る研究の流れは、科学をすることの意味を示す好例でしょう。そして、生命の存在の仕組みを理解するうえで極めて重要な知見です。哲学者が命題とする“私はなに？”という単純な疑問は、最先端の生命学者が持つ疑問“生命はなに？”と全く同じものと言えるでしょう。それに対する解答は、“生命はエネルギーそのものである”と答えることができます。エネルギーは、原子を作り、原子は分子を作り、分子は様々な物質を作っており生命もその例からもれません。そして生命が尽きると生体は、分子、原子と分解しエネルギーに戻ってゆきます。生命が存在するということは、一連のエネルギーの流れのなかでエネルギーの存在形態が物質化しているに過ぎないことが理解できるのではないのでしょうか。

生命は、地球上に生まれ36億年の間、温度、圧力、放射線といった様々な物理化学的要因に満たされた環境で生き進化してきました。それらのストレスから切り離されて存在したことはありません。言い換えれば、そうした“環境要因との間でエネルギーのやり取りをする営み自体が生きている”ことにほかならないでしょう。とすれば、生命が存在するという事は、様々な周囲の要因とのエネルギーのやり取りであると言えます。もっとも、生命は細胞膜で囲まれた極めて狭い空間に宇宙の法則に逆らった自立的な環境を作り出すために様々な進化を遂げてきたと理解できます。しかし、未だその能力を獲得できていません。おそらく永遠に到達できない望みであると思います。しかし、こうした意味から考えると放射線（エネルギー h ）と生命（物質 mc^2 ）は互いに切り離せない存在であり、生命の本質を知るためには、恐らく原子核物理や宇宙科学と同じように量子生物学といった視点での解析が必要になると思います。

このことを理解すると、自然放射線レベルに近い低線量放射線の生体影響研究は、21世紀に発展が期待される極めて重要な研究動向であることが実感できます。低線量の放射線に対する生体の応答反応の仕組みは、生命現象そのものと捉えるべきでしょう。そうすることによって、初めて、最近の低線量放射線影響研究で注目されながら、これまでの放射線生物学の常識で説明がつかないバイスタンダー効果や遅延的効果などの仕組みに解答が得られると思います。勿論、得られた成果は低線量放射線の生体影響の本当の姿を理解するために大いに役立ちますが低線量放射線を生命に対するリスク要因として切り出すことに大きな意味はないといえます。

今回纏められたこのレビューには、電力中央研究所の低線量放射線影響研究グループの最近10年間の研究の動向が報告されています。これによって、ある意味で、我が国は、この分野の研究で世界をリードしてきたことがわかっていただけのものと思います。私は、100年余り前に、キャベンディッシュ研究所を中心にした欧州が原子力研究の拠点として科学者の純粋な夢で熱く輝いたように、我が国が、低線量放射線生体影響研究の拠点として、“生命の基本的仕組みに迫る”という“科学者の夢の舞台”になることを大いに期待しています。

京都大学原子炉実験所
放射線生命科学部門 教授

渡 邊 正 己

電中研「低線量放射線の生物影響研究」のあゆみ

西 暦	当 研 究 所 の 状 況	国 内 外 の 状 況
1895		・ X線の発見 (Roentgen)
1928		・ 国際 X 線ラジウム防護委員会 (IXRP) 設立
1950		・ IXRP が国際放射線防護委員会 (ICRP) と改称
1958		・ ICRP の Publ. 6 に LNT 仮説が採用される。
1977		・ ICRP 1977 年勧告「Publ. 26」
1985	・ 低線量効果研究会が発足	・ 第 1 回ホルミシス国際会議 (オークランド) 開催
1987	・ 培養研究としてホルミシス研究を開始 ・ 放射線ホルミシス研究会 (当所研究方針の策定に関する検討会) が発足	・ 第 2 回ホルミシス国際会議 (フランクフルト) 開催
1988	・ フェーズ 研究 (研究方向の明確化) を開始	・ ICRP 勧告 Publ. 26 の国内法令への導入
1990	・ ホルミシス研究委員会 (所外専門家による研究支援体制) が発足	・ ICRP 1990 年新勧「Publ. 60」 ・ BEIR (米国科学アカデミー・電離放射線の生物学的影響に関する委員会) が「低線量電離放射線被ばくの健康影響に関する報告書 (BEIR)」を発表
1991	・ 「放射線と人間の係わりについて考える」(札幌) 主催 ・ 放射線による「遺伝と発ガン」特別講演会 (東京) 開催	
1992	・ 放射線ホルミシス研究プロジェクトが発足 ・ 「自然放射線によるホルミシス」特別講演会 (東京) 主催	・ 第 3 回ホルミシス国際会議 (京都) 開催
1993	・ フェーズ 研究 (ホルミシス効果の検証とメカニズム仮説の提案を目的としたプロジェクト研究) を開始 ・ 「低線量放射線による生体防御機能の活性化」に関する研究のとりまとめ	・ 第 4 回ホルミシス国際会議 (長春) 開催
1994	・ 「低線量放射線の健康影響」(東京) 主催	
1995	・ 低線量放射線研究プロジェクト研究発表会 (狛江) 主催	・ 第 5 回ホルミシス国際会議 (ビュルツブルグ) 開催
1996	・ 「放射線に対する生体の防御機構」特別講演会 (東京) 主催	
1997	・ フェーズ 研究 (ホルミシス効果の検証および機構解明) を開始	

西 暦	当 研 究 所 の 状 況	国 内 外 の 状 況
1998	<ul style="list-style-type: none"> ・低線量放射線長期照射設備設置（狛江） 	
1999	<ul style="list-style-type: none"> ・7th ICON（原子力工学国際会議）の低線量放射線影響に関する公開シンポジウム「放射線と健康」(東京) 後援 ・低線量放射線影響に関する国際ワークショップ（静岡）後援 	<ul style="list-style-type: none"> ・11th ICRR（国際放射線研究会議）のサテライトミーティングとして「低線量放射線の生物影響」(アイルランド) 開催
2000	<ul style="list-style-type: none"> ・企画部内に低線量放射線研究総合推進準備室を設置 ・低線量放射線研究センター（Low Dose Radiation Research Center：LDRC）設立 	<ul style="list-style-type: none"> ・UNSCEAR2000にAnnex Gとして低線量放射線の生物学的影響が盛り込まれる ・10th IRPA（国際放射線防護学会）にてICRP Clarke委員長より新勧告のドラフト開示
2001	<ul style="list-style-type: none"> ・ICRP Clarke委員長を招聘して、センター設立記念国際シンポジウム「低線量放射線防護の科学的根拠を求めて」(東京) 開催 ・放射線の正しい理解を目指し、全国の原子力施設訪問による研究紹介活動を開始 ・低線量放射線研究センター Web サイト開設 	<ul style="list-style-type: none"> ・ICRP 勧告 Publ. 60 の国内法令への導入 ・2nd WONUC（世界原子力作業従事者会議）「作業従事者の健康管理に関する国際会議」(アイルランド) 開催 ・放射線とホメオスタシスに関する国際シンポジウム（京都）開催
2002	<ul style="list-style-type: none"> ・ICRP 第1専門委員会 Cox委員長を招聘して「低線量生物影響研究と放射線防護の接点を求めて」(東京) 主催 ・低線量放射線論文データベース運用開始 	
2003	<ul style="list-style-type: none"> ・低線量放射線生物影響の評価（フェーズ1）(低線量・低線量率放射線に特有な生体応答現象の定量的解析と機構解明) 研究開始 ・疫学研究の権威であるDoll博士、Matanoski博士を招聘して「疫学と放射線生物学の接点を求めて」(東京) 主催 	<ul style="list-style-type: none"> ・International Journal of Low Radiation 創刊 ・12th ICRRのワークショップとして「低線量・低線量率放射線と発がん」(オーストラリア) 開催
2004	<ul style="list-style-type: none"> ・低線量放射線研究成果発表会「線量率効果を考える」(狛江) 開催 	<ul style="list-style-type: none"> ・11th IRPAにてICRP新勧告の見通しの必要性が論議される
2005	<ul style="list-style-type: none"> ・成果発表と講演の会「線量率放射線研究～10年の成果と今後の展開～」(東京) 開催 	<ul style="list-style-type: none"> ・BEIRが「低線量放射線の健康リスクに関する報告書（BEIR Ⅴ）」を発表 ・フランス医学アカデミーと科学アカデミーによる共同報告書「低線量電離放射線による発がん効果の評価と線量効果関係」発表 ・ICRP新勧告策定の延期

はじめに

低線量放射線研究センター長 石田 健二



電力中央研究所が、低線量放射線の影響研究に着手したのは1988年であり、それから約15年を経過したいま、わが国における重要な研究拠点のひとつになったと言ってもよいのではないのでしょうか。

思い起こせば、その当時、放射線ホルミシス効果という言葉に刺激を受けて数人の工学系の職員が大胆にも自らの手でこのホルミシス効果を確かめたいと思ったことが、当所における低線量研究の始まりでした。

その後、大学などとの連携研究（プロジェクト）を立ち上げ、短期間で多くの研究成果をあげることができました。1996年3月には、電中研レビュー「放射線ホルミシス - 研究の意義と取り組み - 」を刊行し、研究成果を広く発信いたしました。

主要な成果を見てみますと、まず疫学の分野では、低線量域の原爆被ばく者のデータを、直線モデルに当てはめることなくあるがままに分析することによって、放射線のリスクは下がることを明らかにいたしました。

また、低線量被ばくの場合には生体が様々な防御機能を増強させるという“絶妙な応答”を裏付けるデータを集積しました。そして、このような生体応答の引き金が、DNAではなく細胞膜であるかもしれないという仮説をたて、放射線の影響はDNAの損傷に始まるという従来の定説（パラダイム）に問題を提起しました。

さらに、同じ線量であっても短時間のうちに与えられた場合と長時間にわたって与えられた場合とでは、生物に及ぼす影響が大きく異なることを多くの動物実験で確認し、今後は“低線量率長期照射効果”の解明が重要な課題になると予測いたしました。

このような当所の活動は外部からも注目され、わが国ばかりではなく国外に対しても“低線量放射線の影響を見直す機運の高まり”に重要な役割を果たしたものと思っています。

このような流れをさらに大きくするため、2000年10月に「低線量放射線研究センター」を設立し、低線量・低線量率放射線の生物影響に関する研究を自ら推進すると同時に国内外の研究をプロモートし、得られた成果を社会に発信していく体制を整えました。

当センターでは、原子力の開発利用がますます重要となる21世紀を見据えて、人々の放射線影響に対する正しい理解が一層進むように、また、合理的な放射線防護基準を見直す動きへの寄与、さらには医療への応用を目指して鋭意研究を進めてまいります。

第 1 章

1

電中研の取り組み

第 1 章 電中研の取り組み 目次

原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 副センター長 上席研究員 酒井 一夫
原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 主任研究員 星 裕子

1 - 1 低線量率放射線照射のために	9
1 - 2 連携研究体制の強化	13
1 - 3 低線量放射線研究センターの設置	15



酒井 一夫（1999年入所）
高線量放射線、温熱などによるストレス蛋白、DNA 損傷についての知見を活かし、低線量率放射線による生体影響研究を精力的にプロモートしている。低線量率放射線に対して生物が巧妙に応答する事例を「線量・線量率マップ」で目に見える形で示すことを提唱している。



星 裕子（1993年入所）
低線量放射線の生物影響解明のために酵母や細胞といったレベルでの放射線感受性についての研究を経て、現在はマウスを用いて発がん抑制に関わる低線量率放射線の影響解明実験に従事している。様々な分野の方との交流を通して研究の成果を分かり易く伝えることの重要性を再認識中である。

1-1 低線量率放射線照射のために

低線量の放射線による生物影響に着目してから最初の10年は、主にX線を線源としたいわゆる高線量率・低線量が用いられてきた。このことにより、それまで知られていた高線量放射線によって引き起こされる生体応答とは異なるユニークな生体の応答が低線量放射線により起こることが数々発表されてきた。これによって、興味はさらに、線量率の低い、低線量率・低線量での応答に広がってきた。私たちヒトを含む生物は、意識せずとも自然放射線と呼ばれる少量の放射線をいつでも受けている。この放射線は、年間平均(世界)で2.4 mSvという線量になる。これは、いうまでもなく極低線量率の放射線である。私たちヒトが放射線を受けるのは、事故などのように一度に高線量率で受けるもの、X線診断に代表されるそれよりも低い線量・低い線量率の医療によるもの、そしてこの自然放射線によるものである。私たちが放射線による影響を考えると、自然放射線に近いもののそれよりは高い線量率での被ばくにより何が起きているのかを知ることが、通常生活している私たちへの影響を探る方法であると考えた。

1-1-1 低線量率放射線長期照射施設

これまでの低線量放射線生物影響研究はX線を線源とした高線量率・低線量が主体であった。低線量率放射線の影響を見るには、低線量率で照射し、なおかつある程度の期間照射し続ける場が必要である。そのため、低線量放射線研究センターでは、実験動物等に、長期にわたって低線量率の放射線を照射することのできる低線量率放射線長期照射室を構築した(図1-1-1)¹⁾。低線量率放射線照射施設は、この低線量率放射線長期照射室のほか、X線照射室、マウス飼育室を備えている(図1-1-2)。

低線量率放射線長期照射室は、図1-1-1に示すように9 m × 12 m (高さ5 m)の広さで遮蔽のために60 cmの厚さのコンクリートに囲まれている。37GBqと370GBqのCs-137を線源として備え、どちらか一方を用いる(現在は370GBqを使用中)。この線源からの距離によって線量率を変化させて使用することを想定している。

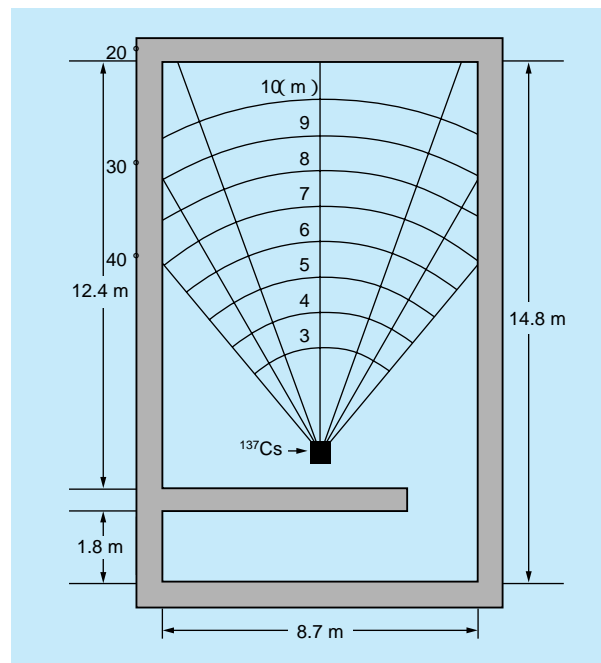


図1-1-1 照射室内平面図

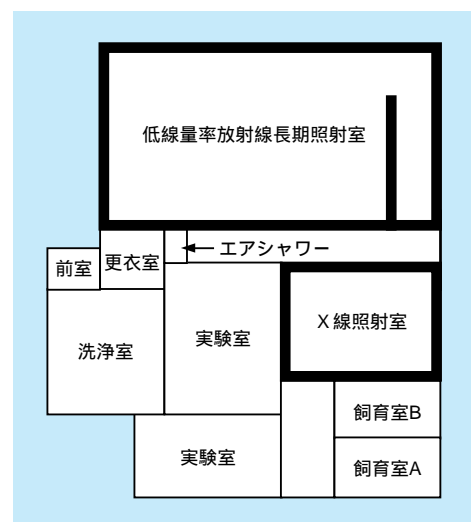


図1-1-2 低線量率放射線照射施設平面図

さらに、同一の線源を使用して、線量率の異なる実験を平行して行うために、照射野は線源を中心とした扇状にマウスの飼育棚を設置するような配置を取っている。線源格納容器の照射口は横方向に角度がついているので、左右40°までが照射野となっている。

この照射室の特徴は、前述のように線源からの距離に

よって線量率を変えることができる点にある。このこと
 によって、0.35・3.0 mGy/hrの線量率域を同時に使用し
 ている。もうひとつの特徴は、飼育室自体が低線量率の
 放射線を照射し続けることのできる照射室になってい
 ることにある。照射室をかねていることから、通常のマウ
 ス飼育に用いられるような金属性飼育棚ではなく、遮蔽
 と散乱を極力抑えるために木材とプラスチックを主材料
 とした飼育棚を用いている。そのため、照射飼育室内の
 線量分布のばらつきは約10%以内におさえられ、均一
 性が保たれている（図1-1-3）。また、マウス以外に細胞
 を被照射体として用いるために照射野にはプラスチ
 ックを主材料にしたインキュベータを設置している（図
 1-1-4）。これにより、細胞も長期にわたって低線量率放
 射線を当て続けながら培養することができる。

また、X線照射室に設置されている照射装置は最大
 320kVでのX線発生が可能であり、これまで用いてい
 た150kVのもの（別実験室に設置）とあわせることに



図1-1-5 X線照射装置

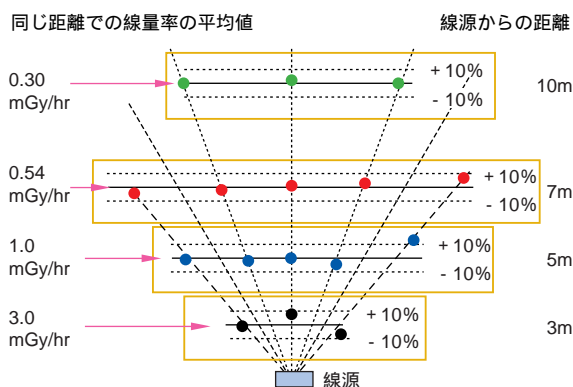


図1-1-3 照射野内の線量率のばらつき



図1-1-4 照射野内のインキュベータとマウス飼育棚

より、用いることのできる線量率域がさらに広がった
 （図1-1-5）。これにより、大線量の放射線を当てる場合
 にかかっていた時間を短縮することも可能となった。

これらの施設の中では、照射室、飼育室あわせて、最
 大1800匹程度のマウスを飼育することが可能となっ
 ている。

1-1-2 照射室内の線量評価

放射線による生体影響を調べるときに、重要なこと
 のひとつに線量評価がある。低線量率放射線の影響を明ら
 かにすることを目的とする研究ではこれまで行われてき
 た放射線影響研究に比較して、照射期間が長くなってい
 る。そのため、動物飼育に関わる器具などによる放射線
 の吸収・遮蔽・反射、あるいは、実験動物自体の姿勢や
 位置の変化によって動物が受ける放射線量が変動するこ
 とも考えられる。そのため、実験動物の体内に線量計を
 埋め込み、動物の動きに伴う体内での吸収線量を実測す
 る方法が有効であると判断した。従来、動物体内の吸収
 線量の測定には、大きさの制約から熱ルミネッセンス線
 量計（TLD）が用いられることが多かった⁽²⁻⁵⁾。しか
 しながら、熱ルミネッセンスという性質上、フェイディ

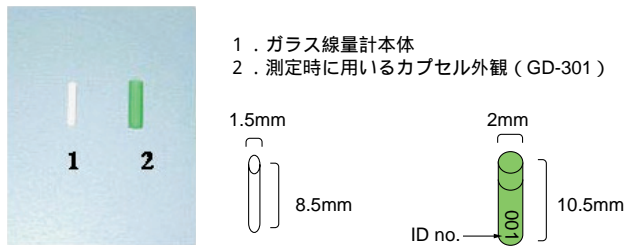


図1-1-6 ガラス線量計

ングが大きく、長期の測定には向かないといった欠点があった。これに比べ、改良された銀リン酸塩ガラスからなるガラス線量計（図1-1-6）にはこのフェイディングがなく、ばらつきも小さいとの報告がある^(6・8)。その測定原理は、吸収した放射線のエネルギー量に応じて蛍光中心が形成され、紫外線励起によるガラスからの蛍光量が変動する。その蛍光量を測ることにより吸収放射線量を定量するものである。我々は、このガラス線量計で低線量率放射線長期照射施設およびX線照射装置によるマウス、細胞の照射実験における吸収線量を測定評価した。

リン酸蛍光ガラス線量計（旭テクノグラス）のうち、小型のもの（GD・301 type）を用いた（図1-1-6）。また、X線測定には低エネルギー線源用としてエネルギー補償Snフィルタ（3 mm × 1.5 mm）を装着した。麻酔下で清浄な線量計をマウス腹腔内に埋め込み、照射の後線量計を摘出した。

まず、線源から10 mの位置に設置した飼育棚で、ひとつのケージにつき5匹ずつ飼育した。24.5、46.5時間照射を行い、マウス腹腔内から取り出したガラス線量計より吸収線量を読取った。その結果、図1-1-7に示すとおりガラス線量計においては同条件のマウス5匹間の吸収線量にばらつきが小さいことが示された。また、照射期間を変えて線量測定を行った⁽⁹⁾。すなわち、ガラス線量計を2本ずつマウス腹腔内に埋め込み、1ケージに5匹飼育し、それぞれ1、3、8、24時間、あるいは1、2、7、30日照射した時点で1匹ずつ非照射野に移し、24時間、あるいは30日後にすべての線量計をマウスから回収し、線量の測定を行った。この結果、短期照射（24時間、図1-1-8a）において照射時間と吸収線量の間には完全な比例関係が認められた。また、2本の線量計はほぼ同じ線量を示し、ここでもばらつきの小さが示された。長期照射（30日間、図1-1-8b）におい

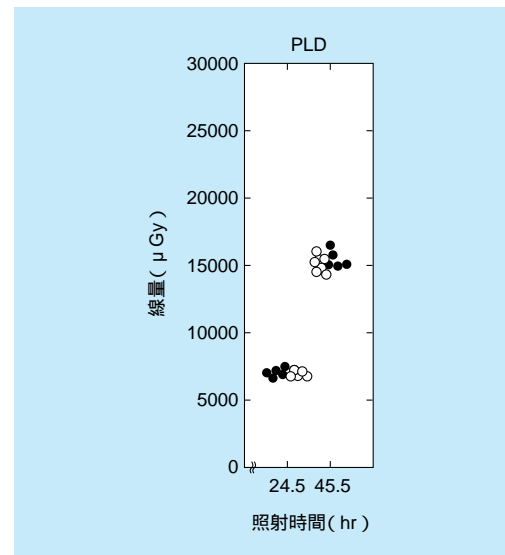


図1-1-7 ガラス線量計により測定されたマウス体内における吸収線量のばらつき、は2回の実験での各マウスにおける線量を示す

ても、ほぼ直線関係が認められた。これにより、ガラス線量計による線量測定においてはフェイディングが少なく、長期の線量測定にも使用可能であることが示された。

実際の照射野の線量評価は、このガラス線量計を用いて行った。

電離箱による照射線量は、長期照射設備完成時（1998.11）に室内に何も無い状態で、照射野の数箇所（床上1.5 m）について測定された。ガラス線量計での測定は、照射実験が開始された後、空間線量として、線量計をマウス飼育棚の亚克力戸（床上1.51 m）の外側に設置し、測定した。その結果、これらの測定による値は測定時からの減衰を換算するとよく一致した⁽¹⁾。このときの低線量率放射線長期照射室の線源から3、5、7、10 mの位置におけるガラス線量計により測定された吸収線量率は3.5、1.2、0.66、0.35 mGy/hrであった。

急性の低線量照射で用いるX線照射装置 MBR-320R（図1-1-5）でのマウス体内における吸収線量を測定した。本X線照射装置では被照射体位置での照射線量を設定し照射を行う。このとき、照射時間が表示されるので、ガラス線量計で測定された線量とこの照射時間より線量率を算出した。この結果、ガンマ線照射と同様に照射線量と比較すると、マウス腹腔内での吸収線量は71 - 79%になることが明らかとなった。

低線量率放射線照射室には、細胞に照射しながら培養

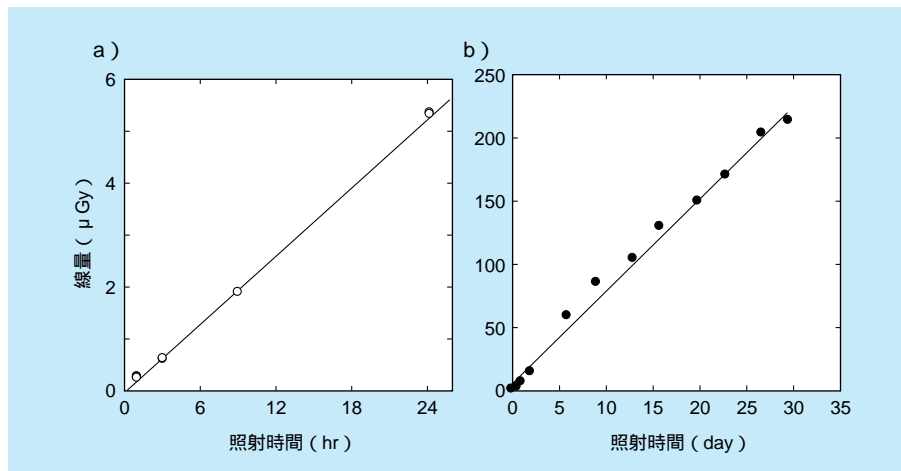


図1-1-8 照射時間とガラス線量計により測定されたマウス体内における吸収線量の関係

- a) 24時間まで(短期)の照射におけるマウス体内の吸収線量。各測定ポイントは2匹のマウスの体内にそれぞれ埋め込んだ線量を示すが、すべてのポイントで二つの値はほぼ同値を示しマークが重なっている。
- b) 30日間(長期)の照射におけるマウス体内の吸収線量

するためにCO₂インキュベータを線源から5 mの位置に設置されている(図1-1-4)。このインキュベータ内に25 cm²の培養フラスコを並べてフラスコ内での吸収線量を測定した。実験の際は、インキュベータの上段(床上80 cm)と、下段(床上57 cm)を使用した。その結果、インキュベータ内における線量率は0.80・1.18 mGy/hrであり、ほぼ均一な線量率であることを確認した。

低線量放射線、あるいは低線量率放射線の生物影響研究において要求されている線量・線量率の範囲は広いが、これまで報告された線量・線量率の範囲は限られてきた。

当センターに設置されている各種の照射装置はこれまでカバーしきれなかった範囲をカバーしうることが線量測定の結果より明らかとなり、低線量率域での幅広い線量率での照射が可能であることが示された。さらにX線照射装置を用いることで約1.5 Gy/min (90 Gy/hr)の照射も可能である。また、細胞への照射についてはこれまで不可能であった継代しながらの照射(今回実験に用いたインキュベータでは1 mGy/hr程度の線量率)が可能となり、放射線生物研究の新しい展開が期待されている。

1 - 2 連携研究体制の強化

電力中央研究所では、低線量放射線の影響研究に取り組み始めた初期の段階から、外部研究機関との連携体制を取ってきた。1993年には、本格的なプロジェクト研究を開始し、共同研究のプロモートと研究のコーディネートを進める体制を確立した（表1-2-1）。これまでに連携を行ってきた機関は30を超える（表1-2-2）。この中には、カナダのオタワ大学や、チョークリバー研究所など国外の研究機関も含まれている。

連携研究は、多岐にわたる低線量放射線研究の分野をカバーする上で重要な位置を占め、その成果は1999年の第11回国際放射線研究会議（ダブリン）におけるサテライトミーティングの開催、2003年第12回同会議（プリズベン）におけるシンポジウムの開催、日本放射線影響学会における低線量ワークショップの開催など、低線量研究のネットワークの拡充にも貢献してきた。

表1-2-1 1993年に開始された低線量放射線の生物影響に関する連携研究プロジェクト

1. 発がん抑制効果の検証		
(1) 細胞がん化とその抑制	長崎大・薬	渡邊教授
(2) 抗がん効果と免疫活性	東北大・医	坂本教授
(3) がん抑制遺伝子の活性	奈良県立医大	大西教授
2. 老化抑制効果の検証		
(1) 代謝酵素活性と関連遺伝子	大阪市立大学・医	井上教授
(2) 活性酸素病態軽減効果	倉敷成人病センター	内海所長
(3) 大脳細胞の老化と関連物質	愛媛大・医	植田教授
3. 遺伝子損傷修復機構活性の検証		
(1) DNAの損傷とその修復	京都教育大	生島教授
(2) 体細胞の突然変異	東北大・医	小野教授
4. 生体防御機構活性の検証		
(1) 化学的生体防御機構の活性化	横浜市立大・医短	松原教授
(2) 細胞の自爆死	東京歯科大	木崎教授
(3) 細胞交代機能活性と神経系	東邦大・医	山田教授
(4) 免疫機能活性とその機構	産業医大	法村教授
(5) 放射線抵抗性の獲得	大阪府立大・先端研	米澤助教授
(6) 腸組織の活性化現象	東大・RIセンター	井尻助教授
(7) 老化促進マウスの応答	長崎大・医	奥村教授
(8) 生体膜の代謝調整	岡山大・医	森教授
5. 疫学調査		
(1) 長崎被災者の疫学調査	長崎大・医	奥村教授

表1-2-2 その後の低線量放射線生物影響研究連携体制（所属および肩書きは連携時のもの）

分子・細胞レベルの解析	
放射線によって誘発される長寿命ラジカルに関する研究	名古屋大・工 宮崎助教授
低線量放射線に対する細胞の応答と細胞内情報伝達に関する研究	京都大・放射線研究センター 佐々木教授
p53を介した低線量放射線に対する細胞応答と影響発現の制御	奈良県立医科大 大西教授
低線量放射線の連続照射による免疫疾患の改善効果	東京理科大・薬 小島教授
低線量放射線によるEGF受容体の活性化の機構解明	東京大 疾患生命工学研究センター 細井助教授
低線量による細胞膜からの細胞内情報伝達系の活性化と放射線応答における役割	京都大・原子炉実験所 渡邊教授
放射線によるT細胞白血病誘発に関する感受性の解析	英国放射線防護庁 Bouffler部長
個体レベルでの解析	
マウスにおける突然変異誘発を指標とした線量率効果	産業医科大・医 法村教授
低線量放射線による放射線抵抗性の獲得の機構解明	大阪府立大 先端科学イノベーションセンター 児玉教授 大阪府立大 米澤教授
低線量・低線量率放射線照射による型糖尿病改善効果の機構解明と加齢に及ぼす影響評価	産業創造研究所 川上部長
低線量放射線の健康リスクに関する実験研究	産業創造研究所 川上部長
低線量放射線に対するダンゴムシの行動・ショウジョウバエの発生、分化に関する研究	東邦大・医 宮地助手
微量放射線照射の中樞神経系への影響	東邦大・医 宮地助手
低線量放射線によるp53変異マウスにおける発がんおよび突然変異の抑制	チョークリバー研究所 Mitchel主任研究員
疫学調査	
原爆被爆者の発がん・がん死亡統計におけるしきい値	長崎大・医 三根助教授 長崎大・医 奥村教授
三朝ラドン温泉適応症の機構に関する基礎検討	岡山大・医 山岡教授
ラドン温泉熱気浴時の線量推定	放射線医学総合研究所 山田グループリーダー
高自然放射線地域住民の疫学調査	体質研究会 菅原理事長
データベース構築	
低線量・低線量率放射線リスク評価のための動物発がんデータ集約データベースの構築	オタワ大学 Duport教授

1 - 3 低線量放射線研究センターの設置

電力中央研究所では、それまでの低線量放射線影響研究の成果を踏まえ、その重要性を再認識するとともに、放射線と人類との関わりがますます重要になることを見据えて、2000年10月に低線量放射線研究センターを設立した。

低線量放射線研究センターは研究部門と情報発信・交流部門とからなる。研究部門では、(1)低線量放射線の影響の正しい理解、(2)放射線防護基準の見直し、および(3)医療への適用可能性の探索、を研究の柱(図1-3-1)に設定し、低線量率放射線長期照射設備を駆使して、動物個体、組織・細胞および分子・遺伝子のレベルで独自の研究を進めている。また、外部研究機関との連携ネットワークの拠点として、低線量放射線の生物作用の正確な理解とその応用につながる情報の収集に努めている(図1-3-2)。

研究部門に加え、情報発信・交流部門を併設したことがLDRCの大きな特徴のひとつである。情報発信・交

流部門では研究の成果および関連情報を、キャラバン活動、ホームページ、データベースなどを駆使して発信し、専門家および一般への情報発信活動を展開している(3-3参照)。

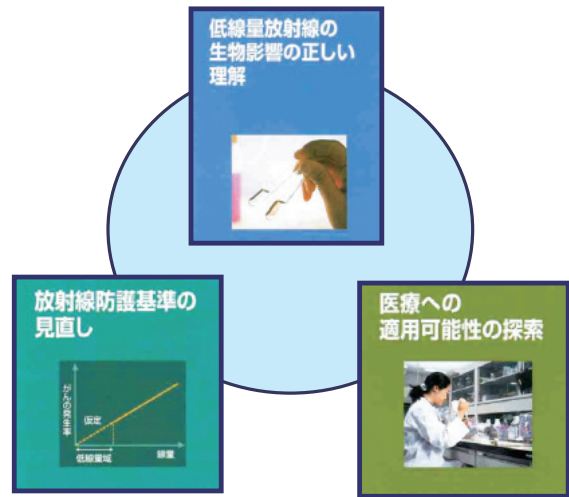


図1-3-1 低線量放射線研究センターの研究目標

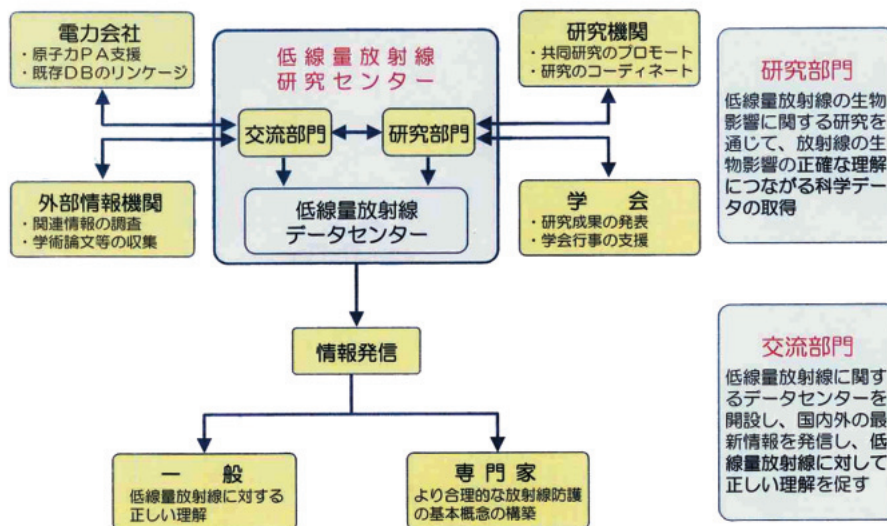


図1-3-2 低線量放射線研究センターの機能とその展開

第 2 章

2

低線量放射線の影響の
正しい理解へ向けて

第2章 低線量放射線の影響の正しい理解へ向けて 目次

原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 副センター長 上席研究員 酒井 一夫
 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 主任研究員 岩崎 利泰
 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 主任研究員 野村 崇治
 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 主任研究員 星 裕子
 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 研究員 大塚 健介
 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 上級特別契約研究員 小穴 孝夫

2 - 1	低線量率放射線長期照射の生体影響 動物実験から	19
2 - 2	低線量・低線量率放射線の生体影響の機構解明	30
2 - 3	低線量・低線量率放射線の生体影響 ヒトの場合：疫学調査から	39
2 - 4	総合評価	43
コラム1	放射線の単位	26
コラム2	生物の不思議な行動 放射線の強さを感じている？	29
コラム3	バイスタンダー効果	37

酒井 一夫（8 ページに掲載）



岩崎 利泰（1995年入所）
 低線量および低線量率の放射線が生物に与える影響について、遺伝子のレベルでの生体の反応、放射線によるDNA損傷とその修復、細胞間情報伝達などの観点から、主に細胞・分子レベルの検討を行ってきた。今年度は放射線感受性の個人差に関する英国HPA-PRとの共同研究に従事。専攻分子生物学。



野村 崇治（1999年入所）
 糖尿病や脂肪肝など様々な疾患モデルマウスを扱い、放射線照射で生体内に存在するカタラーゼやグルタチオンなどの抗酸化物質の変動から、生物影響を評価している。放射線影響も病気の発症も未解明の部分が多いが、これら疾患の改善や寿命延長など目に見える成果が心の支えと従事している。

星 裕子（8 ページに掲載）



大塚 健介（2003年入所）
 入所以来、低線量放射線で生じるDNA損傷の評価や、損傷に対するDNAの防護機構などから、低線量放射線に特有の現象である放射線適応応答の機構解明を目指してきた。現在は、放射線防護とヒトとの接点となりうる造血機能を指標とした適応機構の研究に従事している。



小穴 孝夫（2003年入所）
 ショウジョウバエを使った変異原性試験により放射線の変異原性にしきい値があり、その形成にDNA修復機能がかかっていること、しきい値は線量率によって異なることなどを明らかにしてきた。

2 - 1 低線量率放射線長期照射の生体影響 動物実験から

2-1-1 発がんの抑制

高線量の放射線によってがんが生じることは、広島・長崎の原爆被爆者を対象とした調査研究や動物実験などで明らかにされている。しかしながら、低い線量の場合についてははっきりとした情報は乏しい。

放射線による発がん率は低く、特に低線量の放射線による発がんを定量的に評価するためには膨大な数の動物を用いる必要がある。そこで、低線量率放射線が発がんの過程に及ぼす影響を調べるために、化学発がん剤や高線量の放射線など、あらかじめがんが高頻度で生じるような処置を施して、低線量率放射線の影響を調べることにした。

(1) メチルコラントレン誘発皮下がん

メチルコラントレンはタールの中に含まれる発がん成分であり、マウスの皮下に注射することによって皮膚がんを生じさせる⁽¹⁾。

一群 35 匹の ICR 系統のマウス（5 週齢・メス）に、低線量放射線長期照射室で 3.0、1.2、あるいは 0.35 mGy/hr の線量率で 35 日間照射を行った。その後マウスの右そけい部にメチルコラントレンを 0.5 mg 注射し、引き続き同じ線量率で照射を続けながら経過観察を行った（図 2-1-1）。腫瘍発生を時間経過を 図 2-1-2 に示す。メチルコラントレンを注射してあるので、95% の高率で腫瘍発生が認められた。0.35 mGy/hr あるいは 3.0 mGy/hr の線量率で照射した群では、非照射対照群との間に腫瘍（がん）発生率に有意な差はなかった。しかし、1.2 mGy/hr で照射した群では統計学的に有意な腫瘍発

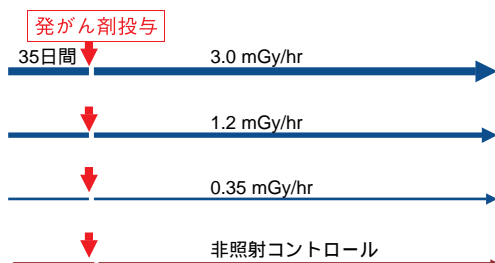


図2-1-1 低線量率放射線による発がん抑制の実験方法

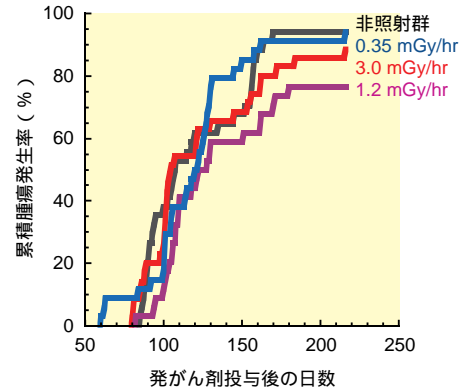


図2-1-2 低線量率照射によるICRマウス皮下がんの抑制

生率の低下が認められた^(2,3)。

メチルコラントレン投与後 216 日目の累積腫瘍発生率と線量率との関係を 図 2-1-3 に示す。興味深いことに、線量率が高いほど効果が大きいわけではなく、1.2 mGy/hr がもっとも効果的で、これよりも線量率が高くても、低くても抑制の程度は小さかった。これまでに低線量放射線による放射線抵抗性の獲得などにおいても、有効線量が限られている⁽⁴⁾ことが認められており、「ウィンドウ効果」と呼ばれている。本研究で見られた最適線量率の存在も、発がん抑制をもたらす機能の増強にウィンドウ効果があることの反映と考えられる。これは低線量放射線の生体影響を考える上で重要なポイントの一つである。

ICR マウスで見られた腫瘍発生の抑制が他のマウスで

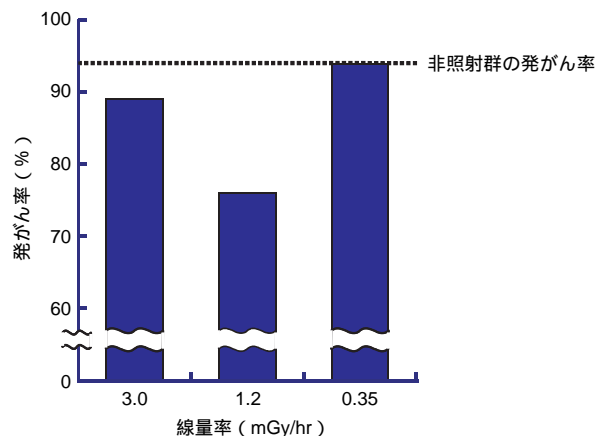


図2-1-3 低線量率照射による発がん抑制効果の線量率依存性

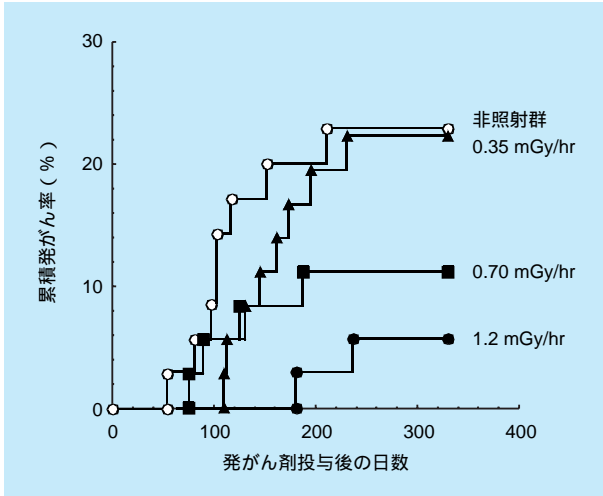


図2-1-4 C57BL/6Nマウスにおける低線量率照射による皮下がんの抑制

も見られるかどうかを調べるとともに、免疫系の関与の検討を視野に入れて、免疫研究に多用される C57BL/6N マウスを用いて同様の検証を行った。その結果、この場合には 1.2 mGy/hr で有意な発がんの抑制が認められた (図 2-1-4)。

(2) 放射線誘発胸腺リンパ腫

高線量の放射線を何回かに分けて照射すると、高率に胸腺リンパ腫が生じることが知られており、放射線発がんモデルの一つとして広く研究されている^(5,6)。

メチルコラントレン誘発皮膚がんの場合と同じように低線量率照射によって胸腺リンパ腫の抑制が起こるかどうかを検証するために、高線量率照射と低線量率照射を組み合わせる照射した⁽⁷⁾。

C57BL/6N マウス (5 週齢・メス) に、高線量率 (2.0Gy/min) の X 線 1.8Gy を週に 1 回ずつ 4 回照射した。15 週齢頃より立毛や呼吸不全が認められた。照射開始 110 日頃から、胸腺リンパ腫が確認され、330 日後に罹患率は 90% を超えた (図 2-1-5a)。

これに対し、X 線 4 回の照射と 1.2mGy/hr の低線量率ガンマ線を 5 週齢から持続的に照射した場合には、胸腺リンパ腫の発症は有意に低かった (図 2-1-5b)。

低線量率照射のみを行った群においては、照射開始後 230 日を経過して総線量が 7.2Gy に達しても、さらに 450 日経過して 12.6Gy に達しても胸腺リンパ腫の発症は 1 例も見られなかった (図 2-1-5c)。

胸腺重量を比較すると、放射線を照射しなかった非照

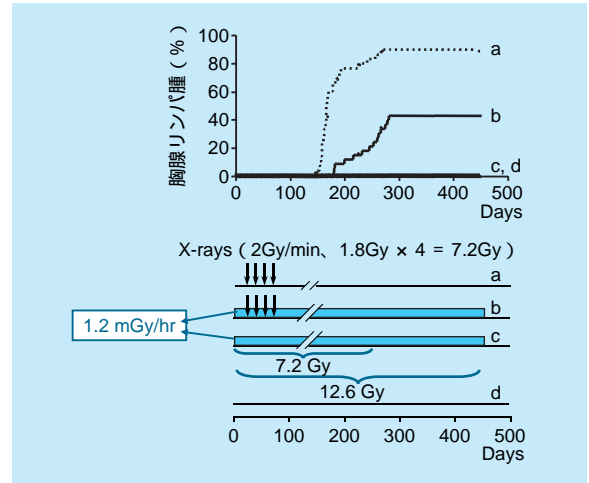


図 2-1-5 低線量率照射による放射線誘発胸腺リンパ腫の抑制

射対照群の重量は約 50 mg であったのに対し、高線量率照射群は異常なリンパ球が増加したことにより有意に増加し約 550mg であった (図 2-1-6)。低線量率照射群は非照射対照群と同様の値で、胸腺の重量に影響を及ぼしたのは高線量率の放射線のみであった。

図 2-1-7 に胸腺のヘマトキシリン・エオシン染色をした病理標本を示す。濃い紫色が密であるほどリンパ腫が進行していることを示している。

この病理観察においても、高線量率照射群の胸腺はリンパ腫に特徴的な病理組織像が認められたのに対し、非照射対照群や低線量率照射群においては正常の組織が観察された。また他の組織においても腫瘍や炎症などの所見は観察されなかった。

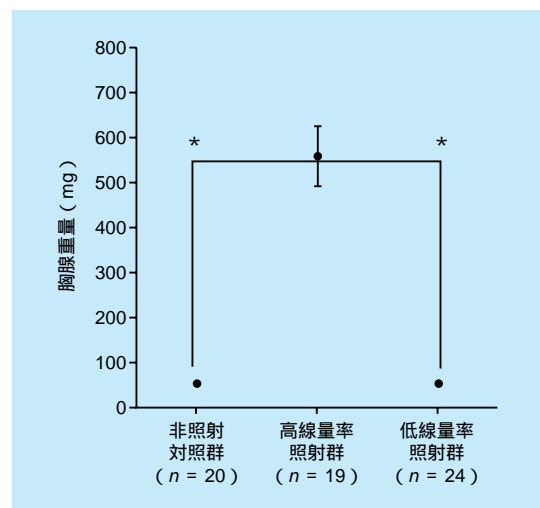


図 2-1-6 照射による胸腺重量の比較

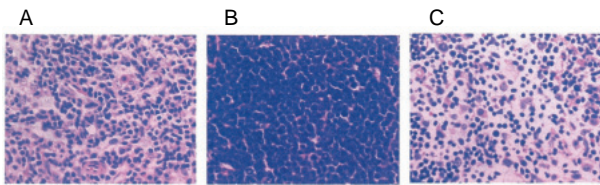


図2-1-7 マウス胸腺の病理写真
(A)非照射群、(B)高線量率照射群、(C)低線量率照射群

以上の結果は、高線量率照射による胸腺リンパ腫の誘発を、低線量率照射が抑制すること、および、同じ線量であっても、線量率が低い場合にはその影響の現われ方が大きく異なること（線量率効果）をはっきりと示している。

2-1-2 各種疾患の抑制・症状軽減

前項で見たように、低線量率照射によってマウスにおける発がんが抑制されることが明らかとなった。これは、マウスの体内でがん化に対する抵抗性が高められたことを示唆している。そこで、他の疾患に対する影響を検証した。

(1) II型糖尿病

II型糖尿病は、過食・運動不足によってもたらされるインスリン非依存性の糖尿病で、いわゆる生活習慣病として広く国民に知られており、またこの糖尿病の予備軍の増加が社会問題にもなっている。

通常、食事により血液中の糖（グルコース）濃度が増加すると、その血糖値を下げるホルモン（インスリン）の働きによって、糖分は肝臓や筋肉中に取り込まれ、正常レベルとなる。しかしインスリンの機能を上回る高血糖の状態が続くと、やがて糖尿病の初期段階となる。その後、高血糖の状態が改善されず、インスリンを分泌し続けると、インスリンを産生する臓器の膵臓が疲弊し、インスリンの枯渇が生じ、糖尿病の症状が悪化する。さらに糖尿病の症状が悪化すると、血液中の糖が反応性の高い物質であるラジカル化（グルコースラジカル）となり、膵臓を始めとした臓器や血管などを損傷させ、インスリンの産生能力を失うばかりでなく、合併症状を引き起こす。

糖尿病の症状を緩和するためには、ごく初期の段階は

食事療法や運動などで、インスリンの枯渇などによる血中インスリン量の低下はインスリン注射を行い対処する。グルコースラジカルによる障害を軽減させるために、抗酸化機能の増強も必要と考えられる。

これまで我々は、様々なマウスに対し低線量・低線量率照射すると、肝臓や膵臓など種々の臓器で抗酸化物質が増強されることを明らかにしてきた⁽¹⁻³⁾。そこでこの糖尿病をモデルとするマウス（II型糖尿病モデルマウス：BKS.Cg・+ *Lepr^{db}* / + *Lepr^{db}* / Jcl、以下dbマウス）を用いて低線量率照射を行い糖尿病の改善効果の有無などを調べた⁽⁴⁾。

dbマウスもインスリン非依存性の糖尿病を発症し、過食によって健常マウスの2～3倍程度の重量で約55g程度となり、また生後10週齢頃には尿糖値が500mg/dlを越す重篤な糖尿病となる。

このマウスにCs-137を線源とする低線量率のガンマ線（線量率：0.70 mGy/hr）で生後10週齢から生涯、照射しながら飼育した。尿糖値の変化は専用の試験紙を用いて、尿中に含まれるグルコース量をその濃度に応じたレベルで表し測定した。尿糖値の変化の結果を図2-1-8に示す。レベル+4は最も重篤な状態であり、以下数値が下がるにつれて尿中グルコース濃度は低下し、最小はレベル+1である。正常の場合は検出されずマイナス（陰性）で表される。

24匹中3匹が尿糖値の低下を示したが、いずれも照射群であった。最も早いマウスで30週齢過ぎより低下

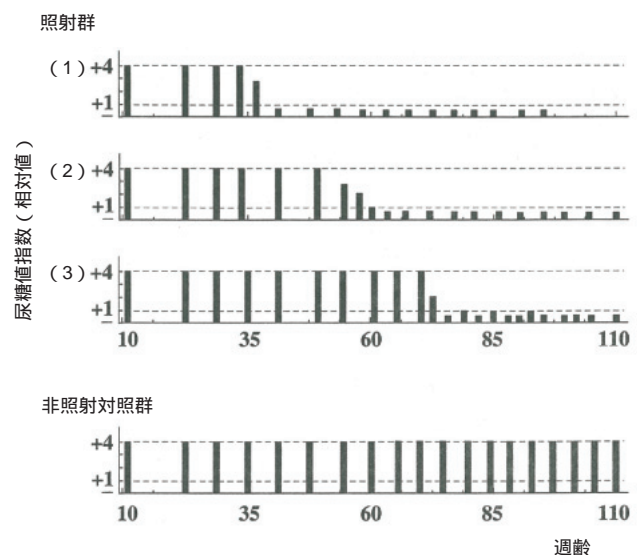


図2-1-8 10週齢から照射したときの尿糖値の変化

し始め40週齢前には陰性となった。最も遅いマウスは60週齢頃から徐々に低下し、しばらくは陰性と弱陽性(+1)の間で推移していたが、80週齢以降陰性となった。このような尿糖値の改善は非照射対照群では全く認められず、尿糖値の改善に低線量率照射の関与が示唆された。

尿糖値の改善は照射群全てに見られたわけではないが、死亡率や外見には大きな違いが認められた。図2-1-9に死亡曲線を示した。非照射対照群が40週齢で死亡マウスが出始めたのに対し、照射群では70週齢過ぎであった。また照射群の死亡タイミングは非照射対照群より遅く、つまり同一週齢において照射群の生存数が非照射対照群より多い状態であった。さらに最長寿命のマウスも照射群であった。平均寿命は非照射対照群の89週齢に対し照射群は104週齢であった。

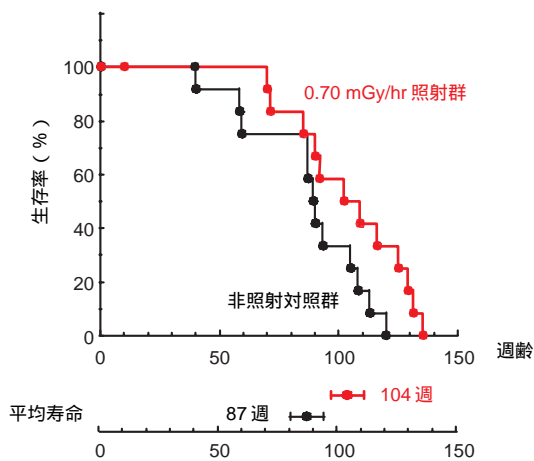
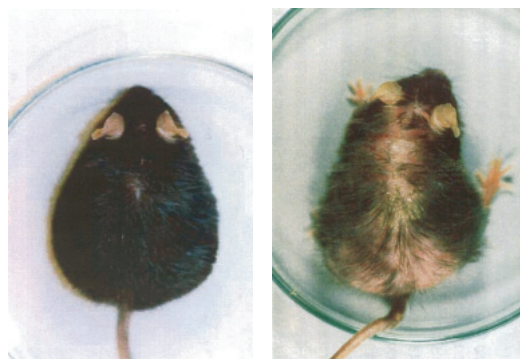


図2-1-9 低線量率照射による寿命の延長 (糖尿病モデルマウス)



(A)照射マウス (B)非照射マウス

図2-1-10 90週齢のときの外見

90週齢の時点でマウスの外見を比較したところ、照射群では毛並みも、皮膚や尾の柔軟性も良好に保たれていた(図2-1-10)。また照射群は非照射対照群に比べ活動的であった。

(2) 老化症候群

糖尿病モデルマウスにおいて死亡時期の遅れが認められたため、低線量率照射が加齢促進マウスに及ぼす影響を調べた。

ヒト早発性老化症候群モデルマウス(klothoマウス)は、老化抑制遺伝子klothoが破壊されているために、骨粗鬆症、動脈硬化、皮膚萎縮、肺気腫など様々なヒト老化症が発症する^(5,6)。この様な老化症状が発症するため、このマウスの寿命は生後60~70日程度である。

このマウスに対し、生後28日目から低線量率のガンマ線(線量率:0.35mGy/hr)を持続的に照射した。生後50日頃までは非照射対照群と照射群の死亡曲線に差は認められなかった(図2-1-11)。しかしその後、非照射対照群が全て死に至った後にも、照射群では生き残るマウスが見られ、これまで報告がなかった100日を越える寿命のマウスも認められた。

加齢の機構はまだまだ明らかになっていないが、体内で生じた活性酸素が各種臓器・組織に障害を与えるというのが有力な説のひとつである。ここで見られた加齢抑制作用には、低線量率照射による抗酸化機能の増強が関与しているかもしれない。

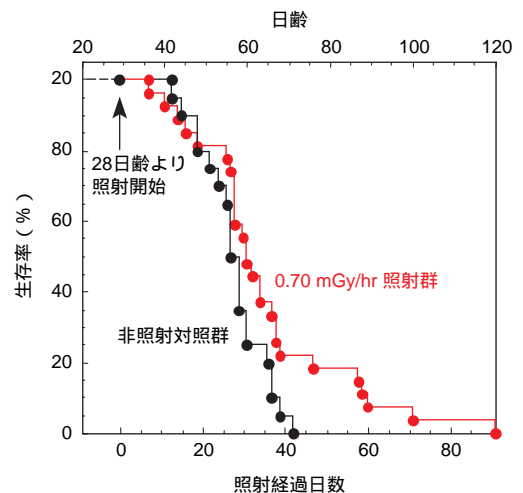


図2-1-11 低線量率照射した時のklothoマウスの死亡曲線

2-1-3 突然変異の誘発

放射線による突然変異誘発には線量率効果のあることが広く認められている。同じ線量の放射線でも低い線量率で長時間かけて照射した場合と高い線量率で一気に照射した場合とは突然変異の誘発頻度に違いがある。ラッセル等の論文⁽¹⁾でも線量率を72～90R/minとした場合と0.8R/minとした場合ではマウスの精原細胞に誘発される突然変異頻度にほぼ3倍の違いのあることが記されている。ただしこの論文では線量率をいくら低くしても変異頻度がゼロに近づくことはなく、係数が違うだけで変異率が線量に比例することに変わりはないとして、しきい値なし直線(LNT)モデル(3-1-1参照)を確立したのである。ところが最近、DNA修復やアポトーシス(損傷を受けた細胞に自爆を促して排除する機構)が線量率効果に係わっていることが明らかになってきた。そしてこれらの機能が完全である場合には線量率を下げると変異頻度がゼロに近づくことがわかってきた⁽²⁾。

(1) 線量率効果

成熟Tリンパ球は細胞表面にCD3抗原を有しているが、この分子はTCR遺伝子産物と複合体を形成しないと細胞膜表面に現われないため、TCR遺伝子に突然変異をきたした場合にはCD3陰性でCD4陽性という異常な表現型を持つTリンパ球が検出される。その頻度を二重抗体染色によって測定した結果がTCR遺伝子突然変異頻度となる。この頻度に対する線量率の影響を調べてみた。

・突然変異の線量率依存性

アポトーシス機能の正常なマウス個体にCs-137から放射されたガンマ線を高い線量率(1020mGy/min)あるいは低い線量率(1.2mGy/min)で0～3Gy全身照射してTCR遺伝子の突然変異頻度を測定した。その結果、高い線量率では変異頻度は線量に比例して増加したが、線量率が低い場合には線量を増やしても全く増加せず、突然変異の誘発率はゼロに近づいた(図2-1-12)。

・p53遺伝子

がん抑制遺伝子p53は、DNAが放射線によって損傷したという信号を受け取ると、p21^{waf1}と呼ばれる遺伝子を介して細胞が分裂する速度を遅らせ、修復のために充

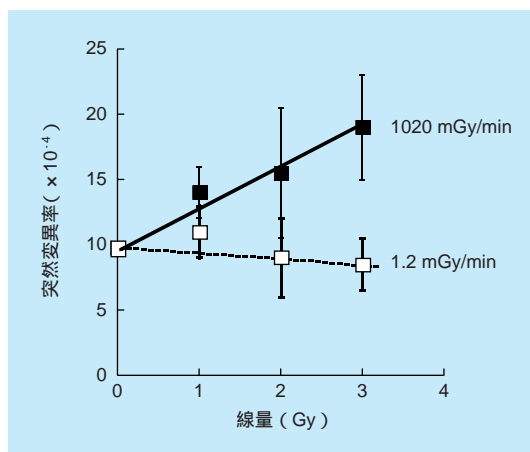


図2-1-12 マウスリンパ球における突然変異誘発率

分な時間を確保する。また、GADDと呼ばれる遺伝子を介してDNAの修復能を活性化する。一方ではBAXと呼ばれる遺伝子を介して細胞を自爆(アポトーシス)に導き、これにより十分な修復を受けることのできなかった細胞を排除する。

p53は、これらの3つの作用を司る重要な遺伝子と見られている(図2-1-13)。

・p53正常マウスと欠損マウス

p53遺伝子の正常なマウスを“p53(+/+)”で表す。また、遺伝子欠損マウスを“p53(-/-)”で表すものとする。

それぞれのマウスの全身にCs-137からのガンマ線を種々の線量率で照射して脾臓を取り出し、その中にある免疫に関係するTリンパ球に含まれるTCR遺伝子の突然変異の発生頻度を測定・評価した。図2-1-14に結果の一例を示す。同図から明らかなように、p53正常マウ

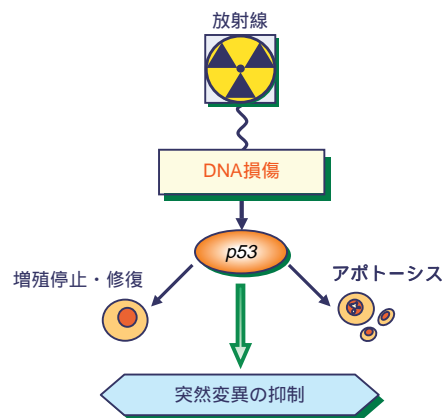


図2-1-13 p53を介した突然変異の抑制

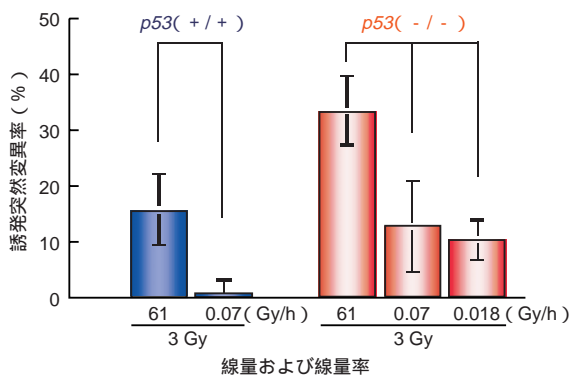


図2-1-14 p53正常マウス(■)と欠損マウス(■)において放射線により誘発される突然変異率

スでは、線量率を下げるとTCR遺伝子の突然変異は限りなくゼロに近づくが、p53欠損マウスではゼロにならずに飽和する傾向が認められた。

また同時に脾臓、および胸腺中のリンパ球で生じるアポトーシスの頻度を計測してみると図2-1-15に見られる通り、p53遺伝子欠損マウスでは正常マウスに比べてどちらの臓器に対してもその発生頻度は著しく低く、p53によってアポトーシスが促進されることが裏付けられた。

以上の結果から、p53依存性アポトーシスが、重篤な障害を受けた細胞において、エラーを起こしやすいDNA修復のリスクを回避し、それによって異常な細胞の生き残りを阻止する組織レベルの生体防御機構であることを示している。p53依存性アポトーシスを介した組織修復がDNA修復機構とうまく協調して働けば、低線量・低線量率放射線によるわずかな遺伝子損傷は効率的

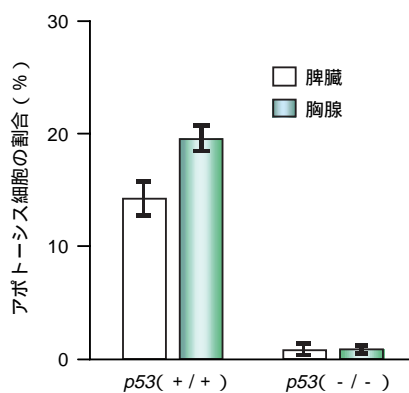


図2-1-15 脾臓および胸腺中のリンパ球におけるアポトーシス頻度

に排除され、その蓄積は起こらないと考えられる。

(2) 突然変異誘発におけるしきい値

現在の放射線防護基準の前提は、発がん性や変異原性などの確率的影響にはしきい値がなく、線量に比例した影響があるという「しきい値なし直線(LNT)」仮説である(3-1-1参照)。この仮説は一般には1982年のいわゆるメガマウスプロジェクトの報告(1)において初めて提唱されたかのように思われているが、実はそれよりも50年以上も昔、Oliverによるショウジョウバエの成熟精子を用いた伴性劣性致死突然変異試験の論文(3)に初めて記載されたものである。その後1970年代まで多くの追試がショウジョウバエを用いてなされたが(4)、低線量域でしきい値を調べる実験はきわめて大規模にならざるを得ないため、統計的にははっきりとしきい値の有無を結論づけることはできなかった。

ところがショウジョウバエ体細胞突然変異を指標とした我々の試験結果(5,6)では明確なしきい値が認められた。この試験は1984年に開発された「翅毛スポットテスト」とよばれる試験である(図2-1-16)。翅の表面に生えている毛の形態を変える突然変異が第三染色体上にあることを利用して、組換え、欠失、点突然変異などあらゆる事象に由来するヘテロ接合性喪失の頻度を計測するものである。ヘテロ接合性喪失は他段階発がんの中で最も重

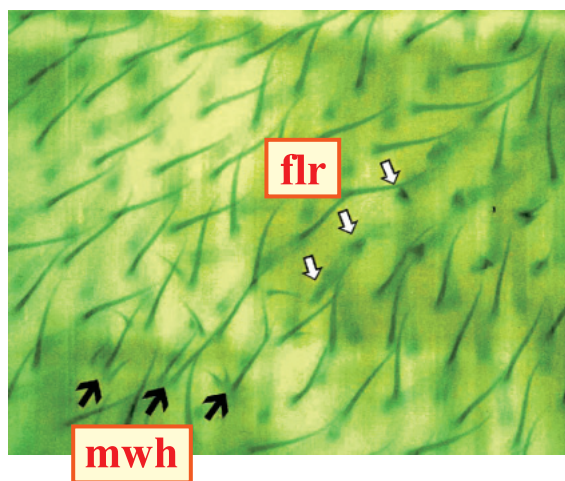


図2-1-16 翅毛スポットテストで検出された体細胞組換えに由来する変異スポット

炎毛(fl r)と多翅毛(mwh)とをヘテロに持つ幼虫(fl r + / + mwh)をX線照射し、その個体が成虫となった後に翅を切り取って顕微鏡観察し、ヘテロ接合性喪失によって変異形質を発現しているスポットを観察する。

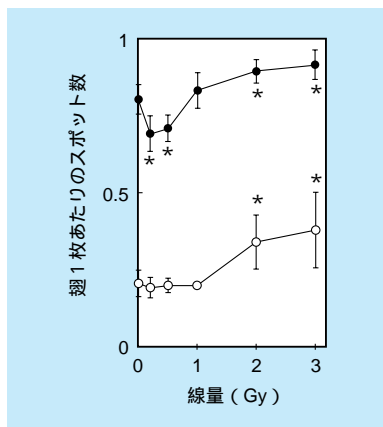


図2-1-17 X線照射による体細胞突然変異の誘発頻度
体細胞組換え(●) 染色体不分離および
末端欠失(○)とも1Gy付近にしきい
値が認められる。

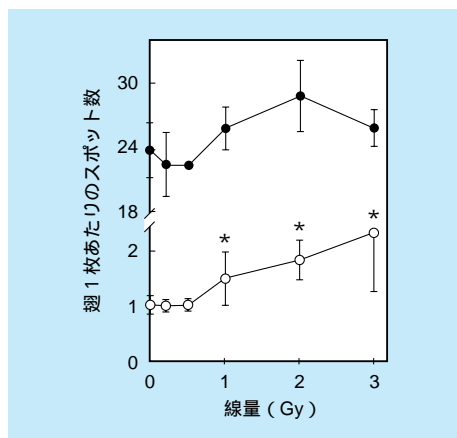


図2-1-18 DNA修復欠損系統での線量依存性
体細胞組換え(●)は1Gyで有意
に高く、修復機能の正常な系統の
図(図2-1-17)に比べてしきい値
が小さくなっている。

要なステップと考えられているものである。

この試験法を用いて、X線照射とヘテロ接合性喪失頻度との間の線量・効果関係を調べたところ、体細胞組換えは1Gyまでの照射では全く増加せず2Gy以上では直線的に増加した(図2-1-17)。また染色体不分離や末端欠失は0.2Gyおよび0.5Gy群で非照射群よりも有意に低く、これも1Gy付近にしきい値の存在することが確認された(図2-1-17)。一方、点突然変異は3Gy照射群においても全く増加が見られなかった。

またDNA修復欠損系統では、野生型系統に比べてしきい値が小さくなることが判明した(図2-1-18)。このことから、しきい値の形成にはDNA修復機能がかか

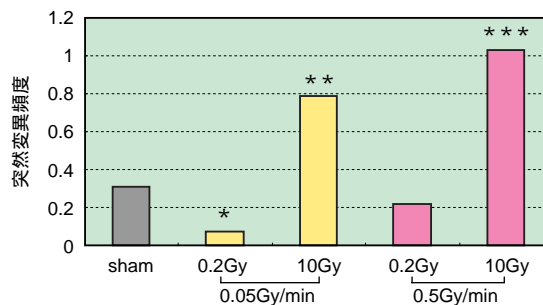


図2-1-19 突然変異誘発に対する線量・線量率効果
低線量(0.2Gy)では非照射(■)よりも
変異頻度が低く、特に低線量率(□、0.2
Gy)では有意差がある。

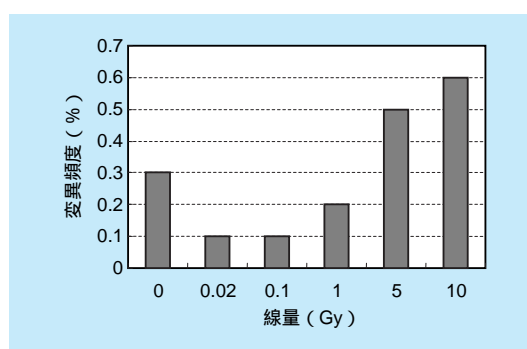


図2-1-20 低線量率ガンマ線照射による突然変異誘
発の線量依存性
J字形の曲線はしきい値の存在を示して
いる。

わっており、修復機能が失われるとしきい値が小さくなる
ことが示唆された。体細胞と異なり精子は減数分裂以
後、成熟にともなってほとんど全ての細胞質を失い、そ
れと同時にDNA修復機能も失う。したがってOliverの
実験では成熟精子のみを用いているのでしきい値が見ら
れなかったが、DNA修復機能を失う前の未熟な段階の
精子を用いればしきい値があるかもしれないことが推測
される。

そこで3齢幼虫の未熟な精子(まだ修復機能をもつて
いるもの)を用いてOliverと同様の試験をしてみたところ、
野生型では低線量・低線量率照射により変異頻度が非照
射よりも減少し、生殖細胞系においてもしきい値の存在
することが確認された(図2-1-19)。この減少は修復機能
欠損系統では見られない。

同様の結果はさらに低線量率(22mGy/hr)のガンマ線
を用いた試験でも得られている(図2-1-20)。

コラム1：放射線の単位

放射線の「量」は、目的に応じて様々な単位で表される（表）。照射線量とは、放射線が物質を電離するという性質に基づくものである。吸収線量は物質に吸収されるエネルギーを意味する。等価線量および実効線量の「シーベルト」は人の放射線防護を目的として作られた単位である。等価線量は、吸収線量（Gy）が同じでも線質によって体内での影響が異なることを反映させている。実効線量は、さらに人体組織の放射線感受性が異なることを重み付けた値で、放射線防護の基準として規制に用いられている。放射線の単位は、現在は国際単位系（SI）に統一されているが、以前用いられていた単位との換算も表に示した。

以上の放射線に関する単位とは別に、放射能の単位としてベクレル（Bq）がある。1ベクレルは1秒当たり1壊変する放射能と定義される。放射性核種によって放出される放射線の種類とエネルギーが異なるので、核種を特定しないとベクレルをシーベルトには換算することはできない。ラドンの線量換算係数から実効線量を推定すると、1 Bq/m³の空气中ラドンからもたらされる実効線量は、25 μSv/年になると見積もられている（UNSCEAR 1993）。

表 放射線の SI 単位と旧単位との換算

量	SI 単位名 (記号)	意味	旧単位との換算
照射線量	クーロン/キログラム (C/kg)	空気 1 kg を電離して 1C の電荷を生じる線量。	1 R (レントゲン) = 2.58×10^{-4} C/kg 空気中ではコバルト・60 やセシウム・137 のガンマ線などの場合 1 R = 8.8 mGy
吸収線量	グレイ (Gy)	照射された物質の単位質量あたりに吸収されるエネルギー量	1 Gy = 1 J/kg 1 rad (ラド) = 0.01 Gy
等価線量	シーベルト (Sv)	等価線量 = 吸収線量 × 放射線荷重係数	1 rem (レム) = 0.01 Sv
実効線量	シーベルト (Sv)	実効線量 = (等価線量 × 組織荷重係数) のすべての組織についての和	1 rem (レム) = 0.01 Sv

2-1-4 放射線抵抗性の獲得

マウスにあらかじめ低線量の放射線を照射すると、その後高線量の放射線を受けた場合に事前照射を受けていないマウスよりも生き残る割合が高くなる現象（放射線適応応答）がある。これまで適応応答の報告の殆どは低線量放射線の急性照射によって見出されてきた。しかし、人における放射線のリスク評価においては低線量率の長期被ばくによる影響が重要である。そこで、低線量率長期照射による放射線適応応答の誘導について検討を行った。

(1) 低線量率長期照射における適応応答

あらかじめ低線量放射線を照射することによって、後に高線量放射線を照射したマウスの30日生存率が高まり、放射線に対する抵抗性が獲得されることが見出されている⁽¹⁾（図2-1-21）。さらにこれらの抵抗性獲得はマウスの造血幹細胞数（内因性脾コロニー数）と相関していることが示唆された（図2-1-22）。そこで、同様のことが低線量率長期照射でも誘導されるかを調べるため、電中研の低線量率長期照射施設にて検討を行った。

C57BL/6N マウスを1.2 mGy/hrの線量率で30、50、60、70、90日連続照射した直後、6.0 GyのX線を照射

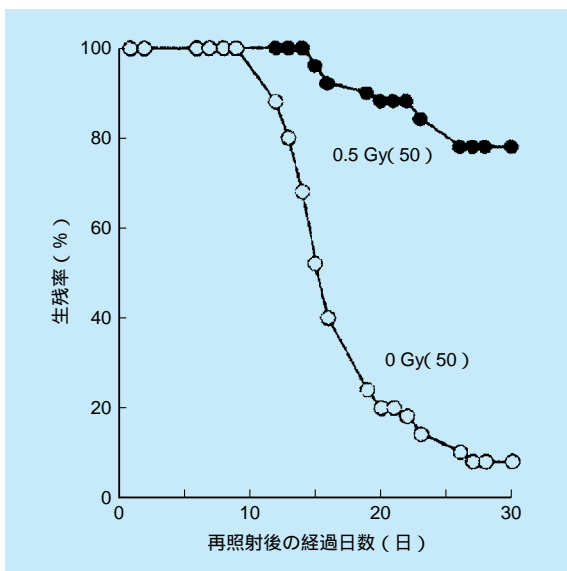


図2-1-21 骨髄死線量照射後のマウスの生存日数⁽¹⁾
0.5Gy照射してから2週間後に骨髄死線量を照射すると、事前照射がない個体と比べ生存率が顕著に高くなった。

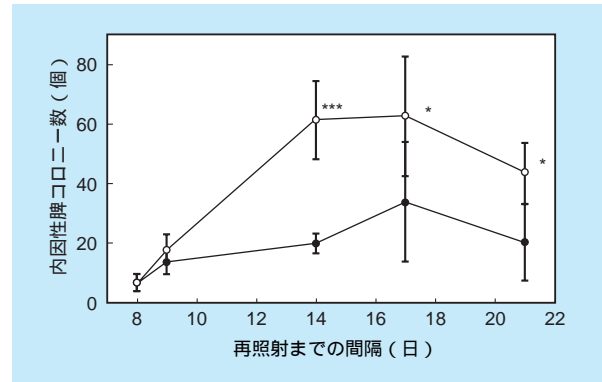


図2-1-22 事前照射の有無による内因性脾コロニー数
低線量(0.45Gy)照射群(○) 低線量非照射群(●)
低線量照射後14日では、内因性脾コロニー数が顕著に増加しており、14日後に個体死が顕著に抑制された現象と一致する。

し、内因性脾コロニー数を計数した。すると、図2-1-23のように、照射日数が60日の時点で内因性脾コロニー数の有意な増加が認められた⁽²⁾。

この結果は、事前照射が急性照射のみならず、長期照射によっても個体が放射線抵抗性を獲得することを示している。低線量率のような慢性的な照射条件にあって60日だけに顕著な増加を示すという反応の特異性の原因については未だ明らかでなく、低線量率で誘導される適応応答の機構が急性照射の場合と全く同じであるかは分からない。今後は、この特異的な増加が放射線影響の蓄積によるものなのか、照射期間に依存するものか、あるいはその両方であるのかという観点から解析を行い、低線量率放射線による応答現象の解明をめざす。

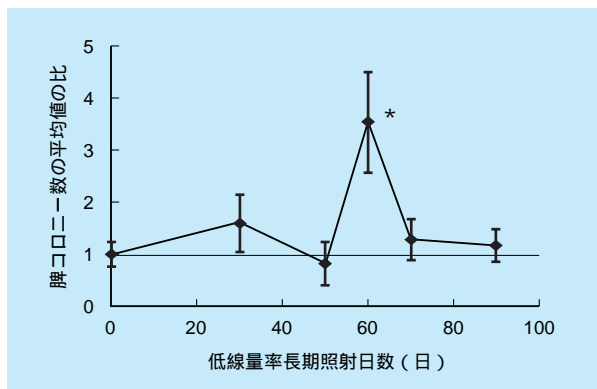


図2-1-23 低線量率長期照射で誘発される脾コロニー数
照射が60日に達すると顕著な増加が見られた。

(2) 致死を免れたマウスの寿命

生存率を指標とした適応応答の実験では、その効果を確認するために致死（骨髄死）線量を照射する。そのため、ほとんどの個体が30日以内に死亡する一方で、低線量放射線を照射したマウスでは致死線量被ばくから30日後の生残率が高かった⁽¹⁾（図2-1-21）。従って、残された課題は適応応答によって死を免れたこれらのマウスは、生存したがために放射線がんを発症し寿命が短くなるのではないかという点であった。そこで、照射30日後に生き残ったマウスを起点にさらに継続飼育して、その後の寿命に変化があるかを調べた（図2-1-24）。その結果、0.5 Gyの事前照射を行ったマウスと事前照射を行わなかったマウスの6 Gy照射後の死亡曲線を比較しても統計的な有意差は見られず、事前に0.5 Gyを被ばくすることが寿命の短縮をもたらすことはなかった。

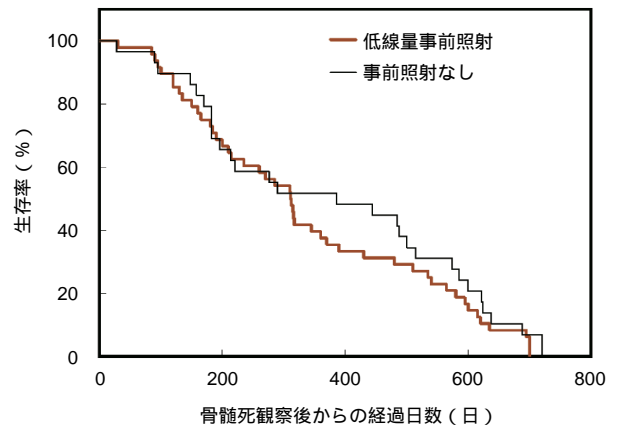


図2-1-24 骨髄死を免れたマウスの寿命比較
骨髄死線量照射から30日目を0日とした。

コラム2：生物の不思議な行動 放射線の強さを感じている？

私たち人間は普通放射線を見ることも感じることもない。しかし、人間以外の生物のなかには放射線を照射されたとき、照射野から逃げ出すという報告例が多数ある。東邦大学・宮地らはそういった生物の行動に着目した。ダンゴムシでは放射線源をおかない群は、不規則な行動をしていたが、自然放射線の15倍の照射群においては、時間が経つに従って線源のある一端に集まる傾向があることを発見した⁽¹⁾。また、自然放射線の30倍の群になると逆の反応が見られた。つまり、ダンゴムシは、弱い放射線源に対しては、逃げるところか集まり、放射線が強い場合には逃れようとしたのである。さらに放射線の強弱を触角で見分けることも示された。ダンゴムシにとって触角は嗅覚にあたりと考えられている。以前、マウスでも放射線を嗅覚が感じていることが報告されている。ダンゴムシと同様の効果が、ショウジョウバエでも観

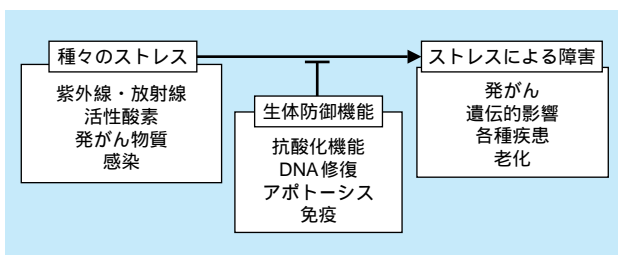
察された。

ショウジョウバエの行動についての実験中、X線照射を受けた卵（幼虫）は、早く羽化することを発見した。産卵開始後、168時間目に0.5Gyを照射した群は、非照射対照群より40時間早く羽化し、羽化したハエの数も著しく増加した⁽²⁾。また、産卵開始後240時間目に0.3、0.5Gy照射した群においては、非照射対照群より24時間早く羽化した。しかし、0.15Gy照射群、あるいは1Gy照射群においては、この早期羽化効果は見られなかった。線量は0.5Gyのまま、照射時期をさらに遅くし、羽化予定日24時間前に照射した群でも、対照群との間に差は見られなくなった。

このように、私たち人間は通常、放射線を見たり、感じたりすることはできないが、生物によっては、その線量によって生体の応答だけでなく、放射線を感じ行動まで変わることがある。

2-2 低線量・低線量率放射線の生体影響の機構解明

前節では、主として低線量・低線量率放射線が生体に及ぼす影響の現象論的な側面を中心にまとめた。しかしながら、その現象を理解し、動物実験の結果をヒトに適用しようとする際には、現象の背景にある機構の理解が欠かせない。一般に生体には、様々な種類のストレスに対処する「生体防御機能」が備わっており、ストレスによる障害の発生を防止する役割を果たしている。



2-2-1 抗酸化機能

喫煙・薬品・紫外線・照射線の他に呼吸などの生命活動など様々な要因により、生体内で反応性の高い酸素、すなわち活性酸素が絶えず生成されている。またウイルスなど異物を排除するため、免疫細胞からも活性酸素は放出され、体を守っている。しかし活性酸素の反応には特異性を持たないため、生体にとっては諸刃の剣である。この活性酸素を無毒化とするため、あらゆる臓器・組織・器官にカタラーゼ (catalase) や、スーパーオキシドジスムターゼ (superoxide dismutase、以下SOD)、グルタチオンなど多くの抗酸化物質が存在している。これらの働きによって我々の体は維持されている。そしてこのバランスが崩れ、活性酸素が消去されない状況が続くと、細胞やDNAなどの生体を維持するための機能が損なわれ、細胞死や組織障害、がんや慢性リウマチなど種々の疾患に罹病し、時には死に至ることがある。

(1) 型糖尿病の発症機序

活性酸素関連疾患であり、また自己免疫疾患として知られているI型糖尿病モデルマウス (NOD マウス) に、放射線を照射したときの抗酸化物質の変動を調べた⁽¹⁾。

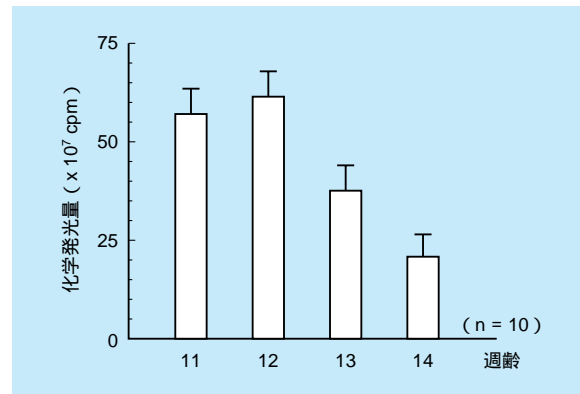


図2-2-1 異なる週齢における脾臓細胞の活性酸素生成能

このマウス (メス) は、15週齢頃から尿糖値の値が高く、つまり糖尿病を発症し始め、20週齢を過ぎる頃には70%以上のマウスが発病する。この疾患の発症機序は、免疫細胞が膵臓のインスリン生産細胞である細胞をスーパーオキシドという活性酸素を放出して攻撃する。これにより細胞は障害受け、インスリンの生成ができなくなり、その結果、インスリンの枯渇により糖尿病を引き起こす。このマウスの脾臓細胞の活性酸素生成能を測定したところ、12週齢で最高値を示した (図2-2-1)。

脾臓細胞にはマクロファージなどの免疫細胞が存在しており、この細胞の活性酸素生成能を測定することで、免疫細胞の自己組織に対する攻撃性の指標となる。

(2) 照射による抗酸化機能の変化

NOD マウスの12週齢のときに0.25 Gyまたは0.5 Gy、1.0 Gyのいずれかの線量でX線 (300 kV、10 mA、1 mm Al+0.5 mm Cu フィルタ、線量率1.57 mGy/min) を全身に1回照射し、スーパーオキシドの除去能を持つ酵素SODの活性の変動を調べた。

結果を図2-2-2に示す。0.5 Gyの照射で時間経過に依存して活性は増加した。0.25 Gy照射群は明らかな変動はなく、また1.0 Gy照射群は徐々に減少した。

細胞膜と活性酸素の反応によって生じる過酸化脂質量を測定した。この値が高い程、酸化的損傷が大きいとい

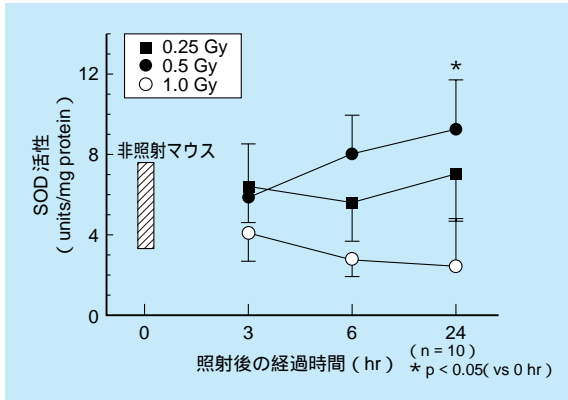


図2-2-2 12週齢NODマウス脾臓のSOD活性の変化

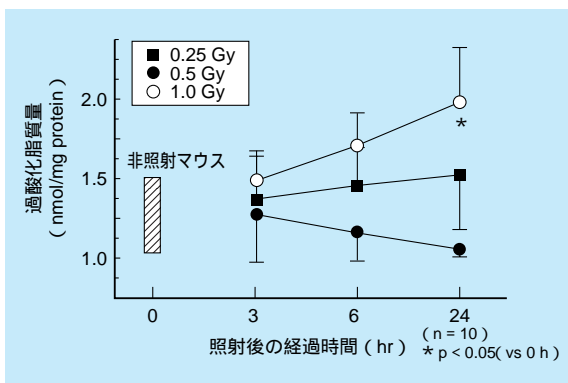


図2-2-3 12週齢NODマウス脾臓の過酸化脂質量の変化

える。照射により0.5Gy照射群は減少した(図2-2-3)。他の照射群はSOD活性の変化と反比例する変化を示し、1.0Gy照射群は増加し、0.25Gy照射群は明らかな変動は認められなかった。

(3) 低線量照射による糖尿病の発症抑制

これまでの結果から、糖尿病を発病する15週齢以前

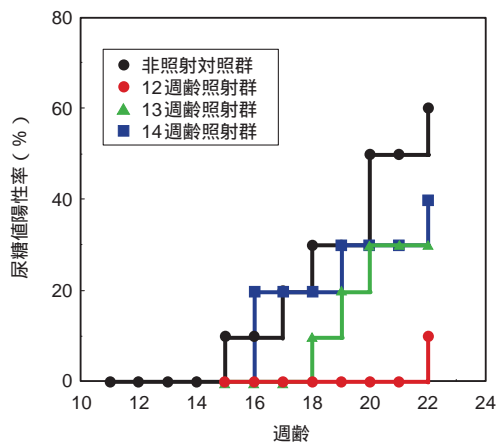


図2-2-4 0.5Gy照射したNODマウスの尿糖値の変化

の12週齢から14週齢までの間に1回、0.5Gyの照射を行った(図2-2-4)。

照射群は糖尿病の発症を遅らす傾向を示した。また22週齢の時点で照射群は糖尿病の発症率を低下させた。特に、免疫細胞からの活性酸素生成能が最も高い時期に照射した12週齢照射群で顕著な発症抑制効果が認められた。

以上の結果から、低線量の放射線照射で抗酸化物質を増強し、それにより活性酸素関連疾患の症状を抑制する効果があることが示された。

2-2-2 DNA 損傷修復能

DNAは生命の設計図である遺伝情報を担う重要な分子である。細胞の中では放射線を含めた外的な要因あるいは酸素呼吸の副産物として生じる活性酸素などの内的な要因によって攻撃され、常に損傷が生じている。DNAの損傷はその数と種類に応じて細胞死や発がんなどの原因となることがあるが、細胞の側にはこれらの損傷を修復する能力が備わっている。低線量・低線量率照射の場合にDNA損傷修復能がどのような働きをしていることを把握することは低線量放射線の生物影響を理解する上で重要である。

(1) 小核形成を指標としたDNA修復能の活性化

小核試験とはDNA損傷修復能を評価するための確立された手法⁽¹⁾である。DNAが放射線によって損傷して断片化した際に、この断片が小核(微小核)となって表れる場合がある(図2-2-5)。小核は、細胞内でDNA上の損傷が修復されずに残った場合に生ずるものであり、細胞のDNA損傷修復能力を反映する。これまでに、低線量放射線を照射することによって細胞のストレス応答

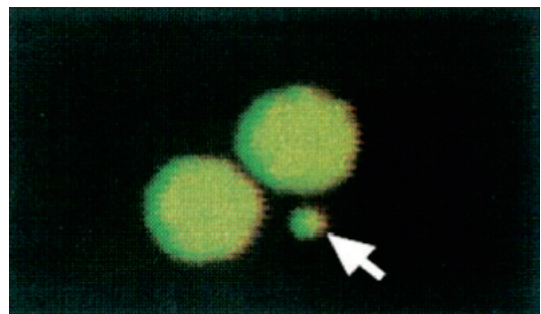


図2-2-5 小核の典型例(矢印)

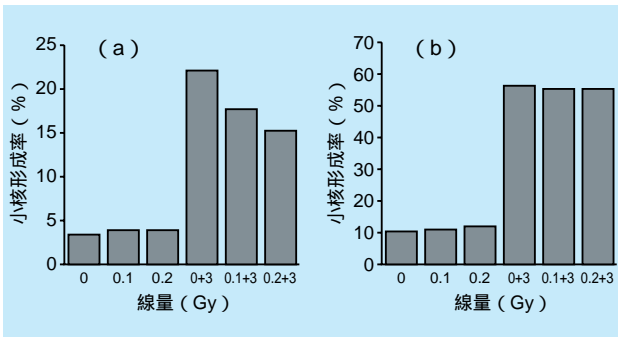


図2-2-6 放射線適応応答が見られたV79細胞(a)と見られないA7細胞(b)⁽¹⁾
 V79細胞では事前照射によって小核形成率が低下したが、A7では低下は見られなかった。

を変化させると、DNA損傷能力が活性化し、小核の形成率が低下することが知られていた。しかしながら、その機構が全ての細胞において普遍的に誘導されるかについては未解明のまま残されていた。そこで、放射線によるDNA損傷研究でよく用いられるチャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞(V79)およびヒト皮膚メラノーマ由来のがん細胞(A7)を用いて、放射線照射後の小核形成頻度を調べ、その細胞応答の違いからDNA修復能力の定量化を試みた。

V79細胞(図2-2-6a)では、低線量のX線を予め照射することにより小核形成率が低下した。しかしA7細胞(図2-2-6b)では小核形成率に差は認められなかった⁽²⁾。これは細胞ががんに変異したことでDNA修復機能の異常をもたらした可能性が考えられる。

DNA修復能は単細胞からヒトのような高等生物にまで広い種にまたがって存在する共通機構であり、生命活動における重要性を象徴している。この機構が低線量放射線によって活性化し、その後の放射線被ばくのリスクを軽減することが明らかとなったことで、現在の放射線防護の基本的概念である、しきい値なし直線仮説(3-1-1参照)から予想されるよりも実際のリスクが低いことの根拠となりうるかもしれない。将来の放射線防護の基本的な考え方に反映させるためにはさらなる機構の解明が必要である。

2-2-3 アポトーシス

生体には不要な細胞を能動的に除去する機構があり、

アポトーシス⁽¹⁾と呼ばれる。もともとは、オタマジャクシがカエルになるときに尻尾の細胞が失われるように、発生や成熟の過程で「不必要になった細胞」を除去するための仕組みであるが、同じ仕組みが、DNAに著しい損傷をもった細胞を除去する場合にも機能している。

(1) アポトーシスとは

細胞内のDNAは放射線によって損傷を受けるが、損傷のほとんどは前節で述べたDNA修復機構によって除去される。ところが、損傷が著しく全てが完全に修復されない場合、細胞はいわば壊れたDNAを持っているために、突然変異やがんの原因となり得る。細胞自爆機構(アポトーシス)は、このような変異の原因となる細胞を能動的に除去する機構であり、この働きのおかげで個体としての恒常性が保たれる(図2-2-7)。

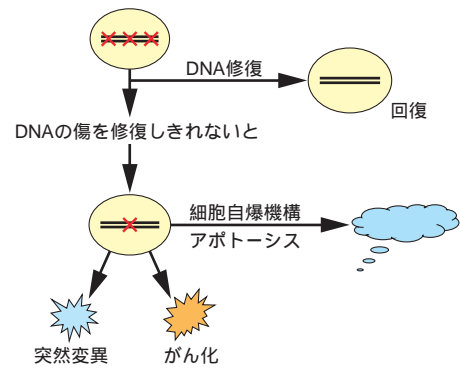


図2-2-7 アポトーシスの模式図

(2) 低線量放射線によるアポトーシスの促進

ヒトリンパ性白血病由来のMOLT 4と呼ばれる細胞は、放射線照射により速やかにアポトーシスを起こすことで知られている。この細胞に5 GyのX線を照射した場合には、照射後6時間以降にアポトーシスの誘導が認められ、24時間後にはアポトーシス細胞の割合は約90%に達した(図2-2-8、)。5 Gy照射の12時間前に0.2 Gyを照射しておく、5 Gy照射後のアポトーシス細胞の出現が早まり、照射4時間後の時点でアポトーシス細胞の出現が認められた⁽²⁾(図2-2-8、)。

(3) アポトーシス促進の機構

アポトーシスには様々な遺伝子が関与していることが分かっているが、中でもp53はDNA修復が不完全な場合に活性化し、アポトーシスの機構を起動する上で重要

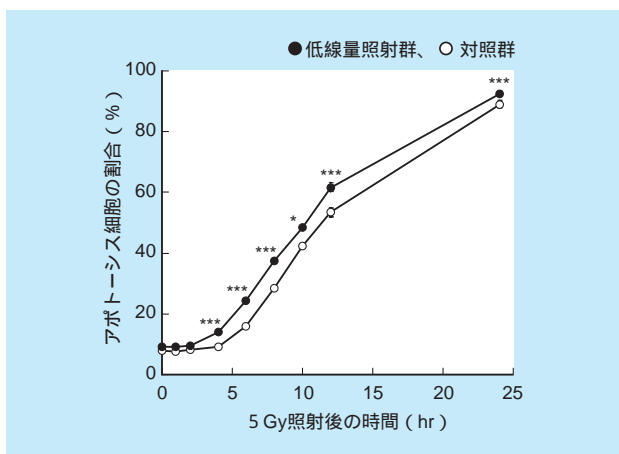


図2-2-8 低線量放射線によるアポトーシスの促進

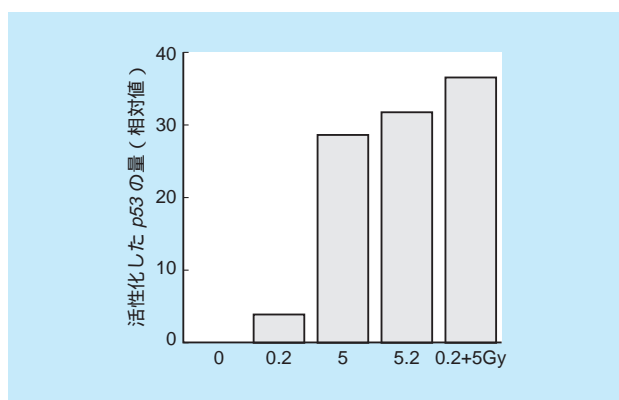


図2-2-9 低線量の事前照射による p53 の活性化

な役割を果たすとされている (2-1-3 参照)。先の MOLT4 細胞照射後の活性化された p53 遺伝子の量を解析したところ、あらかじめ 0.2Gy を照射された細胞に 5Gy の高線量を照射すると、活性化した p53 の量は単純な線量の合計 (5.2Gy) よりもさらに高まることがわかった⁽²⁾ (図2-2-9)。

2-2-4 免疫機能

メチルコラントレンを用いた発がん実験により低線量率放射線照射が発がんに対して抑制あるいは遅延させる方向に働くことが確認された^(1,2)。そもそもがん化した細胞は、細胞増殖が制御されなくなることにより、無秩序の増殖が起こり、「がん」になると考えられる。このがん細胞ができてしまってから増殖し続ける間に、生物は免疫機能によってこのがん細胞を排除しようと働く。

この免疫機能に対する低線量率放射線の影響について調べた。

(1) 腫瘍細胞排除能

まず、化学発がん剤による発がんを低線量率放射線が抑制したという事象において、この腫瘍細胞を排除する生体の防御機構が関与しているのかに着目し、実験を行った。

このマウス個体の腫瘍細胞に対する排除能を解析する手段のひとつとして TD50 (Tumor Dose 50) 法がある⁽³⁾。TD50 法とは腫瘍放射線生物学の実験では、腫瘍細胞の移植によって腫瘍が形成されるのに必要な腫瘍細胞数や、*in vivo* (体内)、*in situ* (その場) で照射された腫瘍を形成する腫瘍細胞の生存率を求めるために用いられる方法であり、求められた TD50 値は、腫瘍細胞を移植された動物の 50% に腫瘍を生じさせるのに必要な腫瘍細胞数を示す (図2-2-10)。

この手法は元来腫瘍細胞に放射線を照射し、腫瘍細胞自身への放射線の影響 (感受性) を求めるために用いられてきた。

今回我々は、この TD50 法を腫瘍細胞ではなくマウスの方にあらかじめ低線量率放射線を照射し、そのマウスに非照射の腫瘍細胞を移植し、TD50 値の変動を検討することにより、マウス個体に対する低線量率放射線の影響を見るという手法として用いた (図2-2-11)。

その結果、興味深いことに通常の免疫システムを持つ

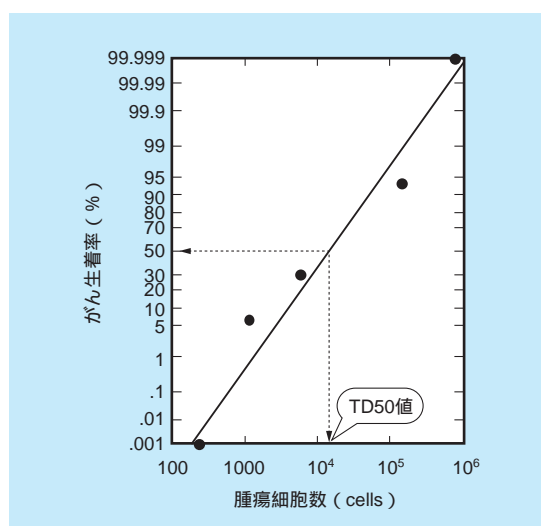


図2-2-10 腫瘍細胞排除能の指標 (TD50 値) 腫瘍細胞を移植された動物の 50% に腫瘍を生じさせるのに必要な細胞数

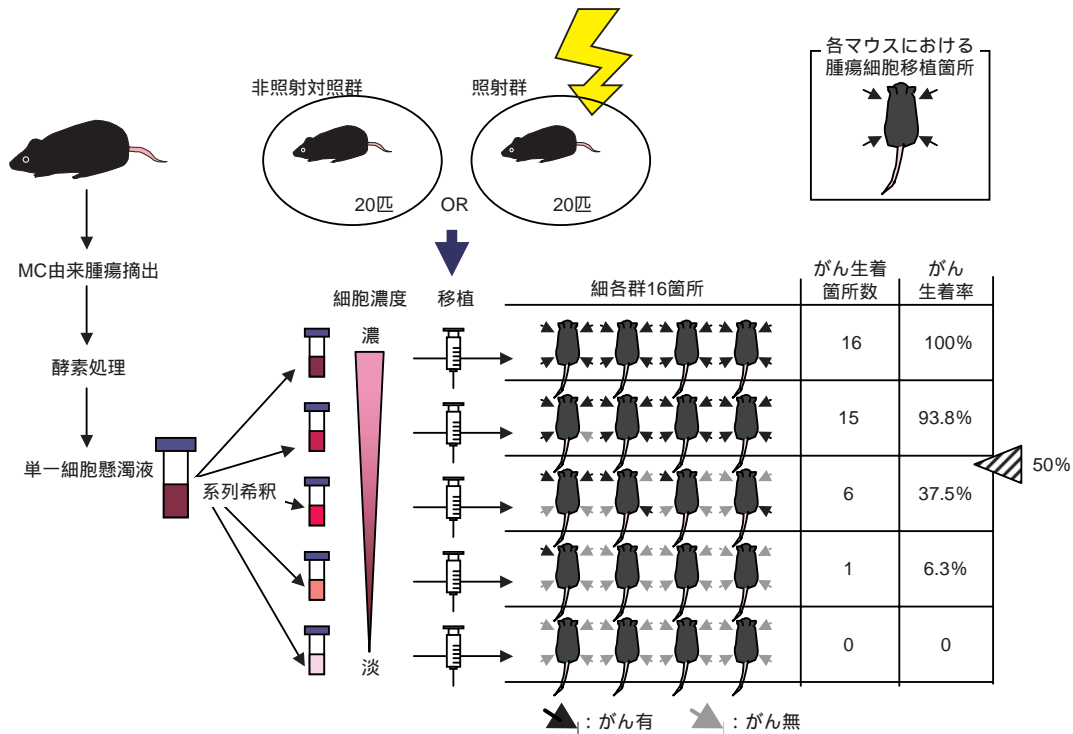


図2-2-11 TD50法のプロトコール

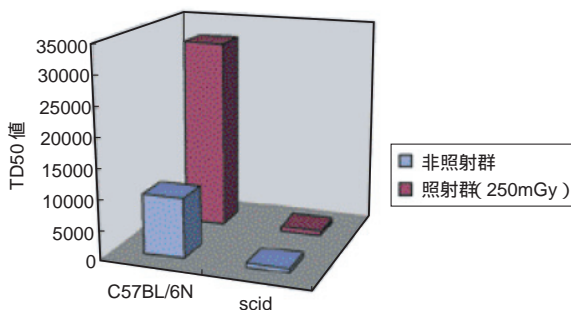


図2-2-12 C57BL/6Nマウスと細胞免疫系欠損scidマウスにおけるTD50値の変動

マウスでは、低線量率放射線の照射により、TD50値が上昇し、腫瘍排除能が上昇することが明らかになった⁽⁴⁾。しかし、細胞性免疫を担う機能性T細胞、B細胞を欠如したマウスにおいては非照射群のTD50値は非常に低く、さらにTD50値の上昇は観察されなかった(図2-2-12)。これは、腫瘍細胞を排除するシステムには、免疫システムが関与していることを示唆するものである。

(2) 免疫担当細胞の分子細胞レベルの検討

一方、低線量率放射線で照射されたマウスについて、その免疫担当細胞の分子細胞レベルからの解析を行っている⁽⁵⁾。免疫実験に汎用されるC57BL/6Nマウスを用い、

低線量率長期照射室内で1.2mGy/hrの線量率で照射を行い、照射後、骨髄、胸腺、脾臓などから細胞を単離し、細胞集団、細胞表面分子の解析をフローサイトメトリー法にておこなった。低線量率照射を3週間行なったマウスにおける胸腺CD4CD8両陽性細胞のCD8分子の発現量の変化を図2-2-13に示す。

これは典型例であるが、非照射対照群に比べて低線量率照射群で著しい増加を示している。

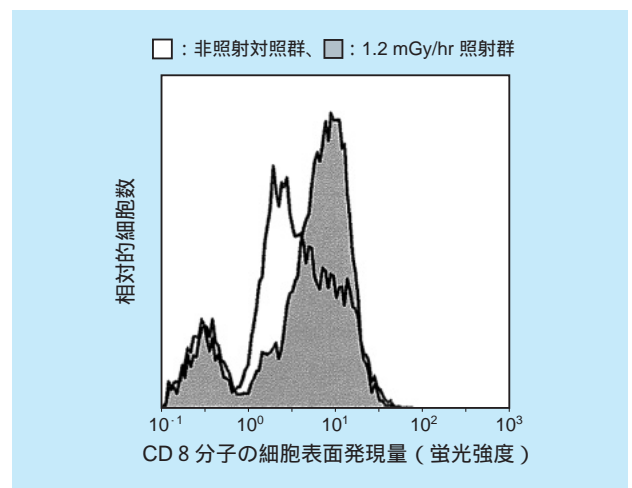


図2-2-13 3週間の低線量率照射後におけるCD4CD8両陽性T細胞のCD8発現量の増加

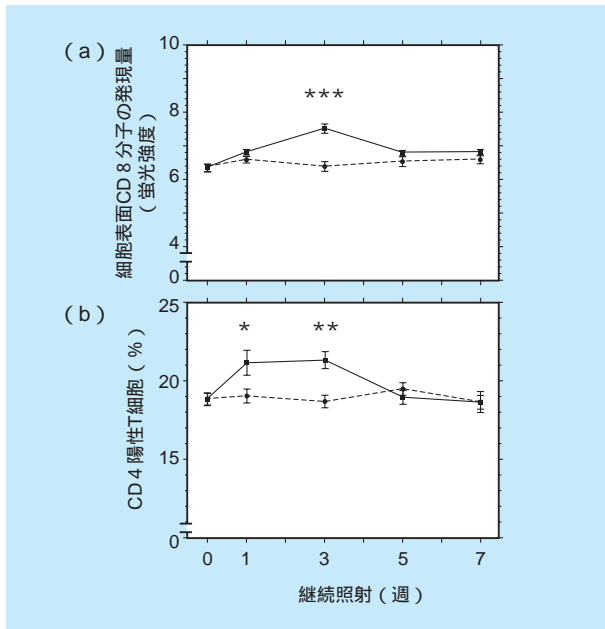


図2-2-14 低線量率で継続照射した際の脾臓における
(a)CD8陽性T細胞のCD8分子発現量、
(b)CD4陽性T細胞数

また、脾臓においても、CD8陽性T細胞（ウイルス感染細胞などを特異的に殺すキラーT細胞）でCD8分子発現量が有意な増加を示し、照射5週間以降では非照射対照群のレベルに戻っている（図2-2-14a）。

これらはいずれも高線量率照射では見られない現象である。ここでみられた発現上昇は、通常ある種の細菌の感染時に起こる、免疫機能を効率よく活性化させるためのあらかじめの反応である。低線量率照射により、上昇が見られたということは、病原体などの抗原による刺激なしでも活性化のスイッチが入る事を意味しているとともに、これが上昇し続けることなく、対照群のレベルまで戻ることにより、暴走することなく免疫機能を維持していることを示している。同様な結果はCD4陽性T細胞（ヘルパーT細胞）の数の増加でも観察された（図2-2-14b）。

以上のことより、低線量率の放射線は、高線量率の場合とは異なり、炎症や自己免疫疾患様の症状、変異型細胞の出現などに見られる放射線による傷害を引き起こすことがなく、生体内の免疫機能を活性化し、防御状態を効率的に誘導しうることが示された⁽⁵⁾。

2-2-5 情報伝達

細胞は外部からストレスを受けるとこれに対して種々の応答を示す。このような応答の背景には、新たな遺伝子の起動がある。ストレスの検知から遺伝子の発現にいたる過程のことを情報伝達系と呼ぶ。放射線によって起動される情報伝達系には、DNA損傷を起点にするものと、細胞膜の変化を起点にするもののあることがわかっている⁽¹⁾が、高線量の場合の放射線の生物作用の標的がDNAであると考えられてきたこともあって、情報伝達系の起動においてもDNAが主要な役割を果たすものと考えられてきた。ところが、低線量照射後の情報伝達系を詳細に調べてみると、DNAを起点とする情報伝達系が起動されないような線量でも細胞膜を起点とする伝達系が起動される場合のあることがわかってきた。

(1) 細胞内情報伝達系の仕組み

細胞内の情報伝達においてはタンパク質のリン酸化が重要な役割を果たす場合が多い。概要を図2-2-15に示す。DNA損傷あるいは細胞膜の変化という形でストレスが検知されると、まずDNAに結合した、あるいは細胞膜上に存在するリン酸化酵素が活性化される。活性化されたリン酸化酵素が、遺伝子の発現を制御する「転写因子」と呼ばれるタンパク質をリン酸化して、活性化する。次いで活性化された転写因子がそれまで発現していなかった遺伝子の発現を誘導する。こうして新たに発現

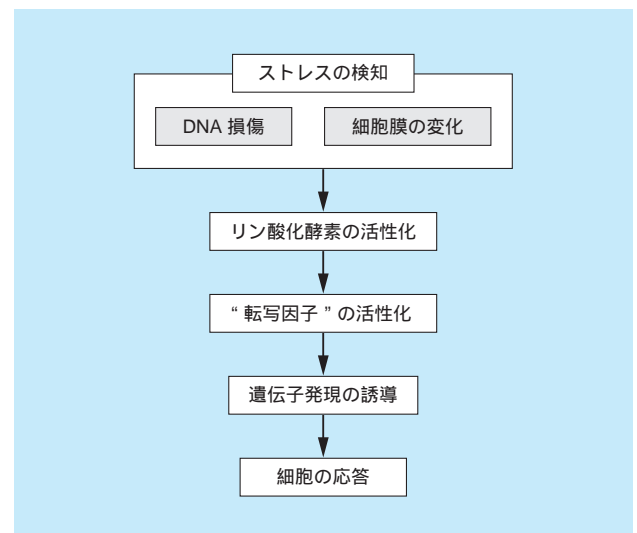


図2-2-15 情報伝達系 ストレスの検知から細胞の応答まで

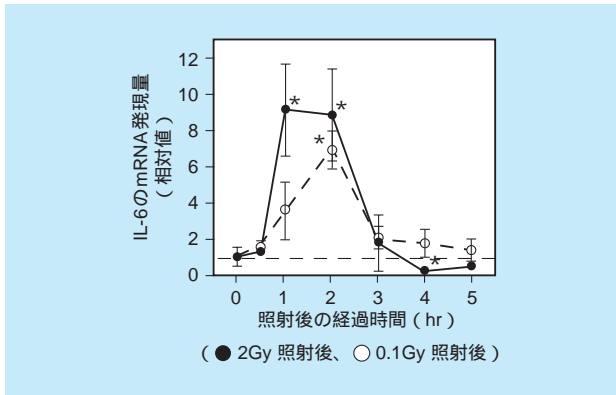


図2-2-16 マウス腹腔マクロファージのIL-6のmRNA発現量

した遺伝子から作られたタンパク質の性質に応じて、酸化機能の増強、DNA修復機能の増強、アポトーシス、免疫機能の増強などを含む様々な応答が引き起こされる。

(2) サイトカインの誘導 - 細胞膜を起点とする遺伝子発現の誘導

サイトカインとはごく微量で細胞表面の特異的受容体を介して生理活性を示すタンパク因子の総称であり、免疫、抗腫瘍作用、細胞増殖・分化の調節において重要な役割を果たしている。

マウス腹腔マクロファージにX線を照射すると、照射後数時間でIL-6と呼ばれるサイトカインの遺伝子発現量が高まることが分かった(図2-2-16)。0.1Gyという低線量においても顕著に発現増強が見られた。IL-6は抗腫瘍作用などの働きを持つサイトカインであることが知られており、低線量放射線が抗腫瘍作用に働くことが考えられる。

細胞内情報伝達に關する酵素を阻害するとサイトカインの遺伝子発現が抑制される⁽²⁾ことから、サイトカインの増強はシグナル伝達を介した応答であることがわかる。さらに、細胞膜上の変化をに応じて活性化される

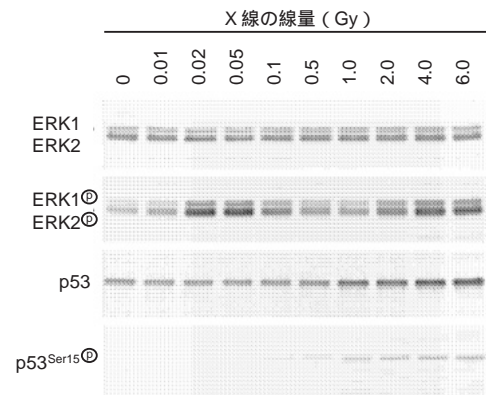


図2-2-17 放射線によるERKおよびP53のリン酸化⁹⁾

タンパク質リン酸化酵素を阻害した場合にもIL-6の発現が抑制される⁽³⁾ことから、細胞膜を起点とする情報伝達の関与が示されている。

(3) 膜を起点とする情報伝達系

細胞膜上の変化を受けてリン酸化され、リン酸化されることによって自身も別のタンパク質をリン酸化するERKという酵素がある。これに種々の線量のX線を照射してリン酸化の様子を調べた。図2-2-17では、バンドの濃さはリン酸化の程度を示している。ERK 1あるいはERK 2のバンドは0.02Gyではっきりとしたリン酸化が起こっていることを示している。図2-2-17にはp53のリン酸化の様子も示されているが、こちらのリン酸化は0.5Gyの線量が必要であることを示している。

このように、細胞膜を起点とした情報伝達系は、DNA損傷を起点とした情報伝達系よりも低い線量で機能していることが示され、高線量の生物作用と低線量の生物作用とが本質的に異なることを明確に示すものといえよう。

コラム3：バイスタンダー効果

高線量の放射線の影響と、低線量の放射線の影響の違いを考える上で重要なポイントの一つに「ヒットの有無についての不均一性」がある。高線量の場合には、多かれ少なかれ、すべての細胞を放射線が通過する（ヒットを受ける）。ところが、線量が低くなると、細胞集団の中にヒットを受けた細胞と、受けていない細胞とが生じることになる（図1）。

これまでの伝統的な放射線生物学では大前提として、「ヒットされた細胞のみが影響を受ける」と考えられてきた。この、当然とも思える大前提に見直しを迫る現象が、低線量放射線の研究の中で発見された。細胞集団の細胞集団のうち1%にしかアルファ線が通過しないような低線量の照射条件で、30%の細胞の染色体に異常が見られたのである⁽¹⁾。この現象は、放射線にヒットされなかった細胞にも、照射の影響が現われたと考えなければ説明がつかない。照射された細胞の近傍の細胞（バイスタンダー）にも影響が現われるという意味で、バイスタンダー効果と呼ばれている。

これまでのところ、バイスタンダー効果の解析の中では、DNA 損傷や、染色体異常や突然変異など、ゲノムの安定性を損ない、発がん過程に関与するような指標が採用されている場合が多いために、この効果が発がんのリスクを上昇させる要因として議論されることが多い（図2、の経路）。とはいえ、疫学的な調査研究や動物を用いた発がん実験などから得られる発がんリスクに関する情報は、バイスタンダー効果を含んだものであるため、この現象が見つかったからといってリスクが急に高くなるわけではない。

一方、本レビューを通して検証しているように、微量の放射線が生体防御機能を増強することがあるとすると、バイスタンダー効果が最終的にがんのリスクを低減させることも考えられる（図2、の経路）。

いずれにしても、低線量放射線の生物影響の機構を考える上で非常に重要な問題である。

近年、照射技術の進展とともに、バイスタンダー効果を解析する上で非常に強力な技術が開発された。単一の細胞を「狙い撃ち」することのできる

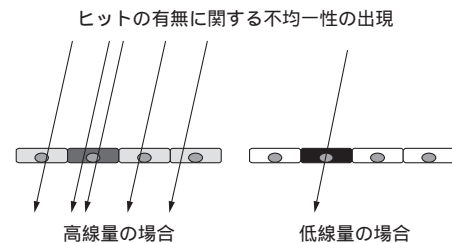


図1 低線量被ばくの特徴

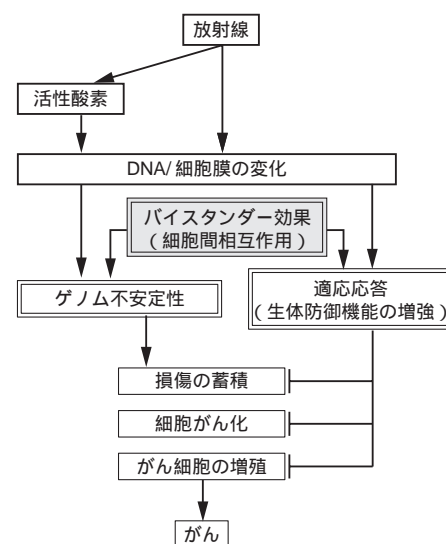


図2 発がんにおけるバイスタンダー効果の意義

マイクロビーム照射装置である。

これは、従来の照射装置の照射野を絞り、狙いを定めた細胞に必要な応じた個数の粒子を打ち込む装置である。最初が開発されたのはアルファ線をはじめとする粒子線であったが、その後、X線でも同様の装置が開発されている。

電力中央研究所では、独自のX線マイクロビーム照射装置の導入を計画しており、近い将来、バイスタンダー効果の理解につながる成果が得られるものと期待している。

2-2-6 遺伝子応答

放射線照射によって、生命の基本単位である細胞レベルで様々な反応を示すことが分かってきた。細胞レベルの反応は遺伝子の活性化あるいは抑制の働きによって制御されていることが明らかとなっている。現在は高線量放射線による遺伝子の活性化については多数の研究が進んでいるが、果たして低線量・低線量率放射線でも高線量・高線量率放射線による生物反応と同様に生じるのであろうか。

(1) 低線量率長期照射による p21 の応答

図 2-2-18 には高線量・高線量率放射線によって誘導される DNA 損傷シグナル伝達の模式図を示す。DNA 損傷が生じた部位では ATM という分子が活性化し、その活性化によって様々なタンパク質が活性化する。特に、p53 が活性化されると、DNA 修復に關与する GADD や細胞周期停止に關与する p21、アポトーシスに關与する BAX などが活性化される。

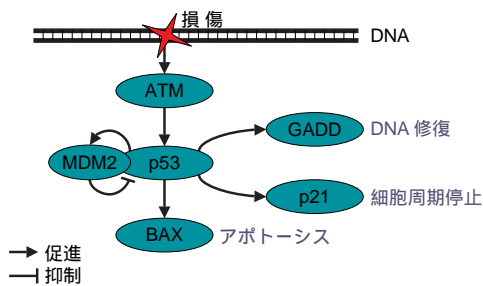


図 2-2-18 高線量放射線で活性化される p53 関連遺伝子

これらの p53 関連遺伝子は全て高線量率放射線で活性化される遺伝子であるが、低線量率放射線を照射した場合にも同様にこれらの分子が活性化されるかを実験した。

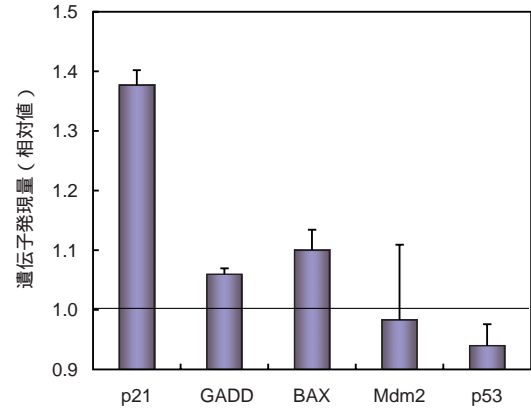


図 2-2-19 低線量率照射による p53 関連遺伝子の発現⁽¹⁾

遺伝子発現量とは、照射をしない場合(これを 1 とする)に比べて活性化した遺伝子の比を意味する。

ヒトリンパ芽球白血病由来細胞 MOLT-4 に、低線量率放射線 (Cs-137, 1 mGy/hr) を照射しながら 18 日間培養した後、p21、GADD、BAX、MDM2、そして p53 の活性度を調べた。その結果、p21 のみに特異的な発現増強が見られた (図 2-2-19)。高線量率放射線ではこれら全ての分子が活性化するのにに対し、特定の分子のみが増強することは遺伝子レベルで線量率効果が見られることを示唆している。

また、これらの結果は遺伝子発現量には誘導されるためのしきい値が存在することを示唆し、これは特に低線量率による生物影響を考慮する上で、重要な概念である。

遺伝子発現量に差が見られるという結果は、これまで高線量率の場合に観察されてきた現象が低線量率では単に縮小するというだけでは説明ができないかもしれない。活性化される分子とその活性度が異なれば、高線量率の場合とは全く異なる生物応答を示すことがありえる。高線量率の場合とあわせて、低線量率における遺伝子発現のネットワークの構築をめざすことが急務であろう。

2 - 3 低線量・低線量率放射線の生体影響 ヒトの場合：疫学調査から

放射線の生体影響研究の最終的な目的は、放射線がヒトに及ぼす影響を理解することにある。しかしながら、ヒトを対象として実験をすることができないので、動物実験を行い、機構解明を通してヒトへの影響を推し測ることになる。現実のヒトへの影響に関する情報は疫学的調査研究によってもたらされる。

2-3-1 原爆被爆者

原爆放射線のヒトへの影響は被ばく者集団の疫学調査にもとづいて研究されている。これまでに行われてきた疫学調査のなかで最大規模かつ長期に行われている調査は1950年から55年に亘り追跡調査されている放射線影響研究所（RERF）寿命調査集団（LSS）の追跡調査である。このデータは一般にも公開されている。原爆被爆者の疫学調査からも高い線量の部分では、確かにリスクの上昇があり、それがヒトの放射線影響を考えるとときにもっとも重要視されている。そのため、固形がんについては直線モデルがもっとも適切とされている^(1,2)。この直線モデルがICRPでも放射線防護の立場から採用されているために、低線量であってもリスクがあるかのように思われている。しかし、長崎の男性被ばく者のうち、低線量被ばく群で死亡率が低いこと⁽³⁾などが報告され、低線量域での被ばく者のデータについては検討が必要と考えられる。

電力中央研究所では1990年から長崎大学の三根らと共同で、モデルをあてはめるのではなく、データがあるがままに見るという姿勢で解析を行ってきた。

(1) 固形がんについて

肺がんの発生（観察期間1958 - 1987）・死亡（同1950 - 1990）の被ばく線量別相対リスクを見ると死亡相対リスクは0.2Sv未満でほぼ1であり、有意な差は認められなかった。また、発生相対リスクも同様な結果を示した。0.5Sv以上被ばく群では双方とも有意に上昇した。肺がん以外の固形がんについても膀胱がんを除き、発生と死亡において有意となる線量域は一致していた。

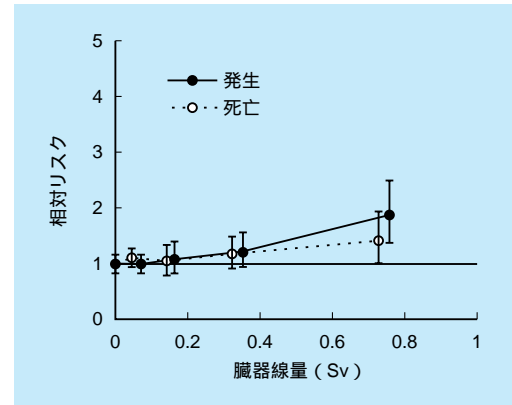


図2-3-1 肺がんの死亡および発生の相対リスク

表2-3-1 相対リスクが有意となる最低線量領域

癌の種類	有意となる最低線量領域 (Sv)	
	発生	発生
固形癌	0.2 - 0.5	0.2 - 0.5
胃	0.2 - 0.5	0.2 - 0.5
肺	0.5 - 1.0	0.5 - 1.0
肝臓	1.0 - 2.0	1.0 - 2.0
結腸	1.0 - 2.0	1.0 - 2.0
食堂	N.S.	1.0 - 2.0
胆嚢	N.S.	*
乳房	0.2 - 0.5	0.2 - 0.5
卵巣	0.5 - 1.0	0.5 - 1.0
膀胱	0.5 - 1.0	0.2 - 0.5
甲状腺	0.2 - 0.5	-
白血病	0.2 - 0.5	0.2 - 0.5

N.S. : not significant、- : データが未公開、
* : ばらつきあり

発生、死亡ともに0.2Sv未満で相対リスクが有意となるがんはなく、相対リスクが有意となる最小線量域は胃がん、乳がん0.2 - 0.5Sv、肺がんと卵巣がん0.5 - 1.0Svであった。また、肝臓がんや結腸癌では発生、死亡ともに1Sv未満では有意とならなかった。以上のようにこれまで、がん死亡においては線量依存性が示唆されてきたが、低線量においては、有意差がないことを示した。

がんの種類別に臓器線量で発生率・死亡率を調べると図2-3-2のようにプロットされる。このグラフを見ても、低線量域においては線量とがんの発生率にはっきりとした線量依存性は認められない。

ここ数年、RERFのデータが長期にわたってきたこともあり、被ばく後の1967年を境にその前後でのリスク

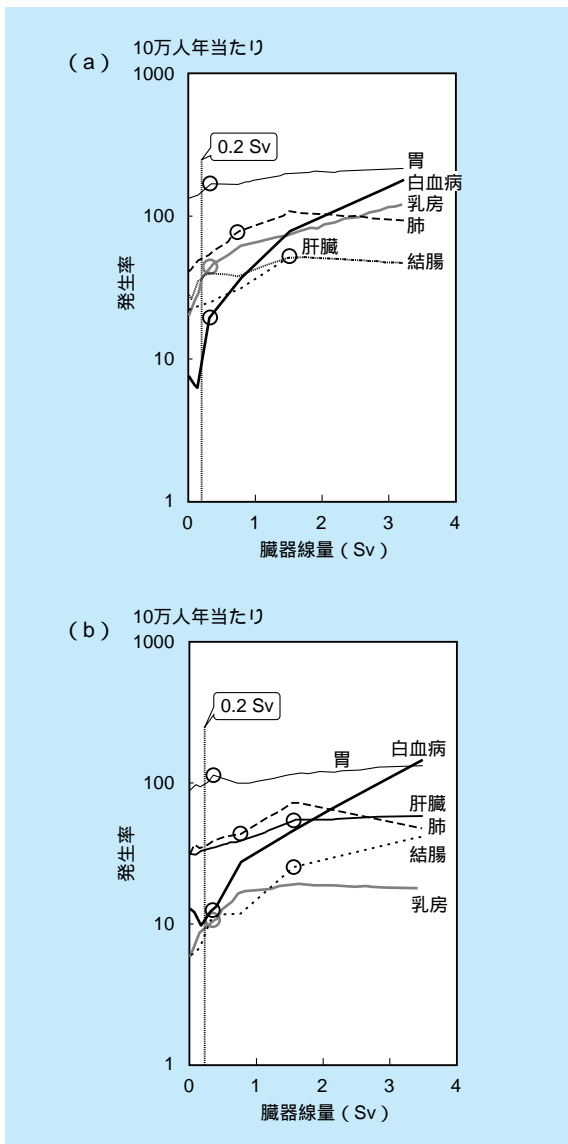


図2-3-2 がんの種類・臓器線量別発生率 (a)、死亡率 (b)

の変移があるのかについても検討が行われている。これによると固形がん全体で見たときに、1967年以前では死亡相対リスクは0.5Sv未満での増加は見られなかった

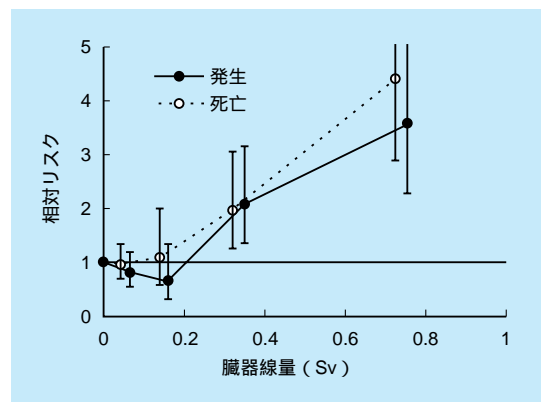


図2-3-3 白血病死亡および発生の相対リスク

が、1967 - 1997年では、0.2Sv未満で相対リスクが低下しているが、0.2Sv以上で増加が見られるようになった。がんの種類別の解析などが待たれる。

(2) 白血病について

白血病発生については、1 Svあたりの過剰相対リスクは急性リンパ性白血病で9.1、慢性骨髄性白血病で6.2と報告されている⁽⁴⁾。長崎大学では、シーベルトあたりのリスクではなく、線量区分における相対リスクを検討した。発生および死亡の被ばく線量別相対リスクを図2-3-3に示す。

発生相対リスクでは0.2Sv以上被ばく群になると死亡相対リスク、発生相対リスクともに有意に高かったが、0.2Sv未満では有意なリスク上昇は見られず、0.1-0.19Sv被ばく群において1より小さく、0.65となった。

(3) 非がんについて

1950年から1990年の被ばく線量・死因別死亡数を表2-3-2に示す。

死亡相対リスクの解析を行うと0.1-0.19Sv被ばく群で

表2-3-2 被ばく線量別死因別死亡数

結腸線量 (Sv)	がん以外	脳血管疾患	心疾患	消化器疾患	呼吸器疾患	感染症	その他
0 - 0.1	8,178	2,316	2,045	842	908	516	1,551
0.1 - 0.2	13,599	3,991	2,290	1,358	1,640	852	2,368
0.2 - 0.5	174	497	450	184	213	103	296
0.5 - 1.0	2,635	772	706	252	273	165	467
1.0 - 2.0	641	196	152	67	85	48	93
2 -	321	87	83	39	44	21	47
計	27,227	7,859	6,826	2,742	3,163	1,705	4,822

表2-3-3 被ばく線量・死因別相対リスク (RR)

結腸線量 (Sv)	がん以外		脳血管疾患		心疾患		消化器疾患		呼吸器疾患		感染症		その他	
	RR	p	RR	p	RR	p	RR	p	RR	p	RR	p	RR	p
0 - 0.1	1		1		1		1		1		1		1	
0.1 - 0.2	0.94	**	0.97		0.93	**	0.92	+	1.02		0.97		0.86	**
0.2 - 0.5	0.91	**	0.91	+	0.93		0.96		1.03		0.98		0.8	**
0.5 - 1.0	0.96		0.99		1.02		0.9		0.91		1.02		0.88	*
1.0 - 2.0	0.94		1.03		0.91		0.93		1.13		1.02		0.73	**
2 -	1		0.97		1.05		1.13		1.26		0.94		0.76	+

** : p < 0.01 * : p < 0.05 + : p < 0.10

0.94であり、有意に低かった(表2-3-3)。

また、0.2-0.5Sv域で0.91、1.0-2.0Svで0.94と全体的に低い傾向が見られている。非がん全体の傾向は脳血管疾患および心疾患の傾向を反映しているように見える。

(4) まとめ

現在のところ、RERFのデータを直線モデルなどにあてはめず、あるがままに解析してみると、がん、あるいは非がんにおいて、低線量域では、高線量域に見られるような線量依存性に関する有意差は見られていない。原爆被爆者のデータは最大規模の集団であるが、性、年齢、がんの種類などで分類するとデータは少数であることは否定できない。そのため、長期間のデータ蓄積は非常に重要な意味を持つ。これは解析のための、人年(対象者数×追跡年数)が大きくなるだけでなく、被ばく後の経年に関する解析も行えるためである。今後も、このデータ解析を続け、調査し続けることが必要であると考えている。

2-3-2 高自然放射線地域住民

これまでに行なわれてきた疫学調査のなかで最も大規模なものは広島・長崎の原爆被爆者を対象とした調査である。疫学調査は規模(人年)が大きいかほど結果の信頼性が高まるから、被ばく者12万人の生涯追跡調査の結果はもっとも信頼性が高いと考えられる。しかしながら、この集団の場合は、線量率が高いこと、原爆投下直後の身体的・精神的な大きなストレスが交絡因子として避けられないことなど、平常時の低線量率放射線のリスクにつなげる上では問題もある。

職業的な被ばく集団、例えば放射線科医や原子力作業従事者を対象とした調査もあるが、このような集団では、

年齢や性別に偏りがあり、老人や子供、あるいは女性への影響を評価できないという問題がある。

これに対して高自然放射線地域の住民を対象とした調査は男女両性の、幅広い年齢層を含み、通常の生活を送っているために特殊なストレスを受けていない人々が対象であるという特徴がある。しかも、低線量率で長期(生涯)にわたる被ばくである。

ただし高自然放射線地域として知られている場所は世界的に見てもそう多くあるわけではない。その中で定住生活者が多く、疫学調査に適する地域となると数えるほどしかない。そのような地域のひとつとして、中国広東省陽江地区がある(図2-3-4)。この地区で自然放射線が通常の約3倍の高自然放射線地域、およびこれに隣接

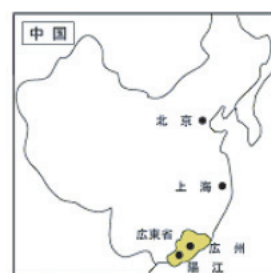


図2-3-4 広東省陽江地区の高自然放射線地域(HBRA)およびコントロール地域(CA)

表 2-3-4 中国高自然放射線地域 (HBRA) における死因別相対リスク (RR)

死因	死亡数		RR (95%CI)
	対照 (CA)	陽江地区 (HBRA)	HBDR vs CA
全死亡	3,539	8,905	1.04 (0.997-1.08)
非がん死 (全死亡 - 事故死 - がん死)	2,847	7,191	1.05 (1.01-1.10)
全がん	347	855	1.00 (0.89-1.14)
循環器系疾患	1,516	3,765	1.03 (0.97-1.09)
腫瘍	349	861	1.01 (0.89-1.14)
事故および中毒死	345	860	0.95 (0.84-1.08)
呼吸器系疾患	363	899	1.03 (0.91-1.17)
伝染性疾患および寄生虫病	378	850	0.92 (0.82-1.04)
消化器系疾患	199	620	1.30 (1.10-1.52)
泌尿生殖器系疾患	81	235	1.20 (0.93-1.55)
精神障害	62	123	0.80 (0.59-1.09)
その他	37	112	1.17 (0.81-1.70)

し、似たような自然環境であって自然放射線が通常地域の住民あわせて約 12 万人を対象として 1987 年からコホート調査がおこなわれてきた⁽¹⁾。

その規模は現在までで 200 万人年を超えている。これまでにまとめられた結果では、全がん死亡についての相対リスク (Relative Risk = RR) は 1.00 (95 % CI 0.89-1.14) であり、高自然放射線地域と対照地域でがん死亡のリスクに全く差のないことが明らかになった。

がん死と非がん死を合せた全死亡については 1.04 (0.997-1.08) で有意差は認められなかったが、非がん死のみの比較では高自然放射線地域のほうがわずかながら有意に多かった (表 2-3-4)。部位別に見ると消化器系疾患で有意差が見られたが、これらの疾病と放射線との関連を合理的に解釈しにくいと、生活習慣の違いが影響しているか、あるいは死亡数が少ないための誤差と考えるのが妥当であろう。

結核は逆に高自然放射線地域で少ないうえ、線量率あるいは累積被ばく線量の増加とともに減少が顕著となり線量依存性が出ている。このことは低線量率被ばくによる免疫系の活性化を示唆している。実際、IL-2 分泌細胞の割合は高自然放射線地域で高くなっていてこの仮説を裏付ける。

一方、インドのケララ州カルナガバリ地区は自然放射線が陽江地区よりもさらに高く、通常の 3 ~ 10 倍に達

する。この地域でも住民約 18 万人を対象に、98 年以来コホート研究が行なわれている。この研究ではがん死亡ではなくがん罹患を指標としている点が陽江地区とは異なっている。また対象者全員の生活習慣調査や全家屋での線量測定が行なわれている点も特徴である。追跡年数がまだ短く、現在の結果は予備的なものではあるが、全がん罹患率に差はなく、陽江地区での結論を支持するものであった。これらの結果から、自然放射線の 10 倍程度以下の放射線によってがんリスクが上昇することはないと考えられる。

中国では死亡調査と同時に、住民の血液検査を実施し、リンパ球における染色体異常の観察も行なった。その結果、細胞死を惹き起こす不安定型染色体異常が被ばく線量とともに増加するが、がん化につながる安定型の異常は増加しないことが判明した。また不安定型のうち二動原体染色体には通常の放射線誘発異常と異なり断片を伴わないものが多い。これは染色体の大きな欠失 (0.4Mb 以上) にともなうテロメア不安定化による遅延型の染色体異常と共通である。そこで、自然放射線の 3 倍程度の線量率であっても誘発される欠失は大きく、遅延型の染色体異常をおこすために断片をとまなわない二動原体染色体を生じると結論される。これらの結果からも自然放射線の 3 倍程度の放射線によるがん (白血病) リスクの上昇はないことが示唆される。

2 - 4 総合評価

2-4-1 線量・線量率マップ

これまでに見たように、放射線の生物作用は、線量だけでなく線量率によっても大きく影響を受けることがわかった。したがって、放射線の生物影響の全容を眺めようとすると、従来の「線量効果関係」だけでは不十分で、線量率も考慮したとりまとめが必要である。そこで、本レビューで紹介した成果も含めて、報告されている結果を横軸に線量を、縦軸に線量率をとってプロットした(図2-4-1)。これを「線量・線量率マップ」と称している。このマップには、何らかの意味で障害が見られる場合を赤のシンボルで、逆に、生体防御機能の増強あるいは適応応答が認められる場合を青で、特に影響が認められない場合を黄色で表した。

マップの右上、すなわち高線量率で、総線量も大きい領域では障害がおこり、左下の低線量率・低線量の領域では放射線の作用が見られないことがわかる。また、両者の間の比較的狭い範囲に生体防御機能を活性化する領域のあることがわかる。図2-4-1の中には、自然放射線のレベルに基づいて、1年から50年の間に被ばくする線量を緑色で記載したが、この領域は黄色の領域の中に入る。このことは、高自然放射線地域住民の健康影響調

査の結果、がん死亡などを含めた障害が認められないことと対応していると考えられる。

今後、このマップをさらに充実させることにより、様々な作業環境、照射条件の生体影響を評価できるようなものにしていきたいと考えている。

2-4-2 放射線に対する生体応答ネットワーク

低線量・低線量率放射線の生体影響の背後にある現象を探る中で、細胞が放射線に対して、分子・遺伝子レベルから始まり、細胞レベル、組織レベルを経て個体のレベルにいたる様々な段階で種々の応答を示すことが明らかとなった。このような生体応答の結果として、一方ではがんの発生を抑制し、他方では種々の疾患の軽減や寿命の延長をもたらすことは第2章の前半で見たとおりである。

このような様々な応答を一連のネットワークとしてまとめようと試みたのが図2-4-2である。

ここには、様々な材料を用いて個別に見出された現象もひとまとめにしてある。また、それぞれの現象についての線量に関する情報は盛り込まれていない。線量ある

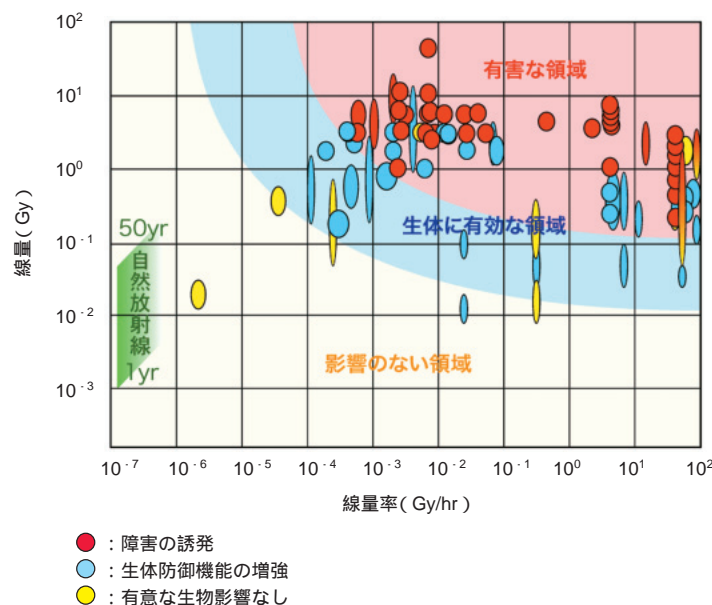


図2-4-1 放射線の生物影響に関する線量・線量率マップ

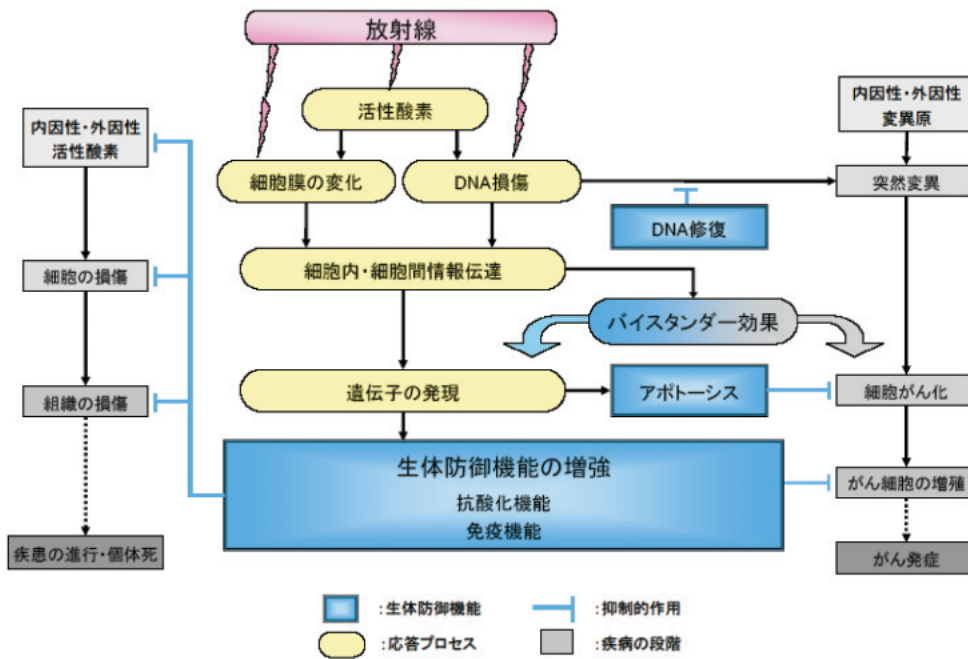


図2-4-2 放射線に対する生体応答ネットワーク

いは線量率を変化させることによって、顕著に見えてくる現象もあろうし、また、見えなくなる現象もあると思われる。生体の中で、どのような被ばく条件のときに、ネットワークがどのように機能しているかを明らかにすることができれば、放射線の影響を理解することができるものと考ええる。

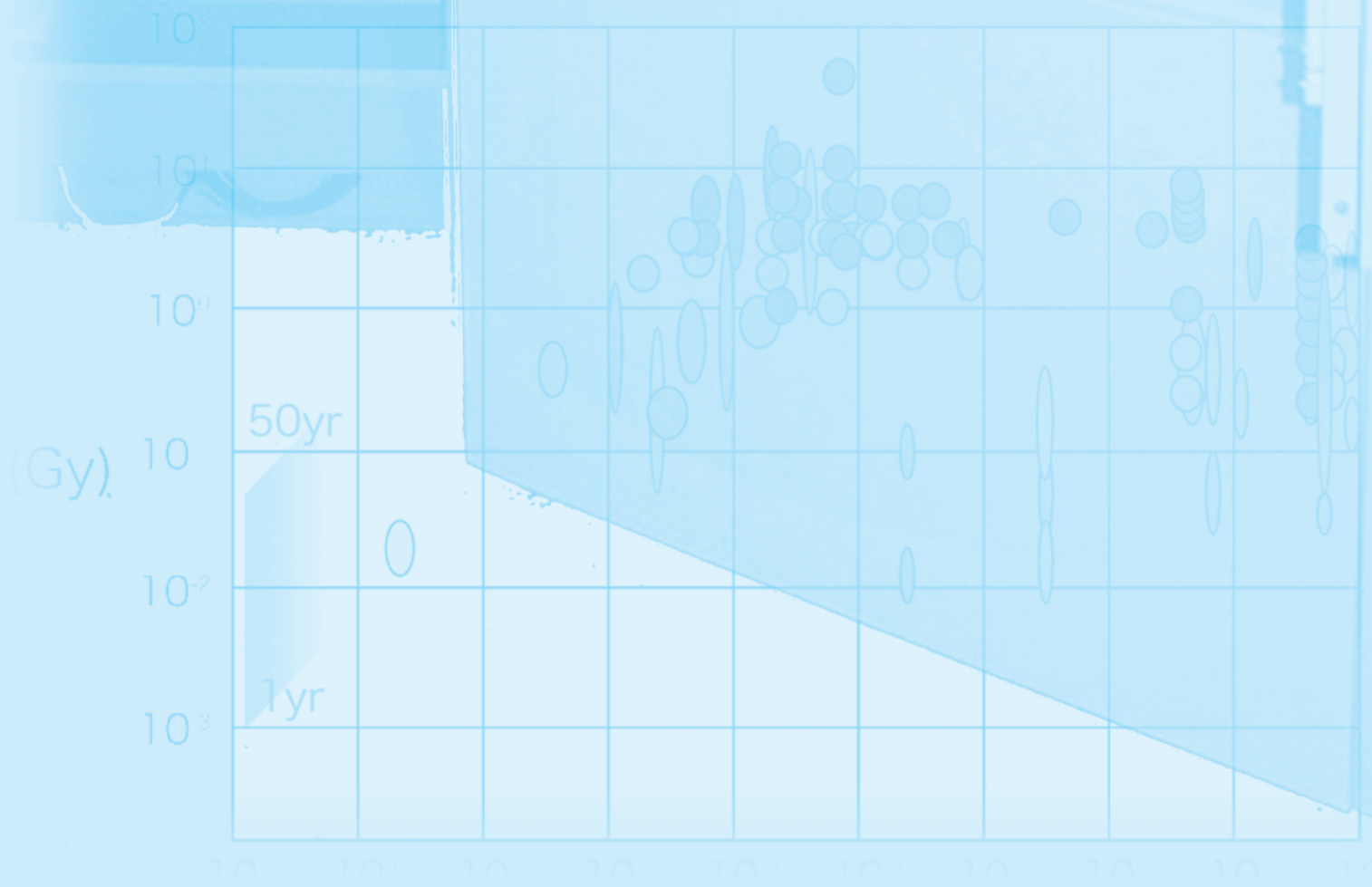
図2-4-2の中にある「バイスタンダー効果」(コラム3参照)は、現状では放射線のリスクを高める現象として議論されることが多いが、これによって周囲の細胞の防御機能が増強する可能性のあることも考えられる。新たに見出される現象をこのネットワークの中につけ加えることによって、総合的な理解が進むものと考ええる。

第

章

3

低線量研究の成果の 活用と今後の展開



第3章 低線量研究の成果と今後の展開 目次

原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 副センター長 上席研究員 酒井 一夫
原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 上席 柳 宣芳
原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 主任研究員 野村 崇治

3 - 1 放射線防護への反映	47
3 - 2 医学への適用	49
3 - 3 情報発信活動	51
3 - 4 今後の展開	53

酒井 一夫（8ページに掲載）



柳 宣芳（2000年東京電力より派遣）
低線量放射線の生物影響について、国内外の最新情報をWebサイトを使って発信するとともに、これらの科学的データをわかりやすく解説し、身近にある放射線の危険性や有益な面について、正しく理解していただくための広報・公聴活動に取り組んでいる。

野村 崇治（18ページに掲載）

第2章で見たように、低線量率放射線の生物作用は、高線量・高線量率放射線の場合と様相が大きく異なることが明らかとなった。この中でクローズアップされた生体防御機能の存在は、放射線のリスク評価に大きな影響を与える可能性がある。また、さらにこの生体防御機能が低線量の放射線によって増強される場合があるという事実は、放射線の医学利用の分野の新たな展開を期待させるものがある。

3 - 1 放射線防護への反映

3-1-1 LNT 仮説とその根拠

放射線防護の分野では放射線によるリスクを評価するにあたって「しきい値なし直線（Linear No-Threshold ; LNT）仮説」が採用されている。LNT 仮説（図3-1-1）は、高い線量域で得られている知見を低線量域にまで外挿して、低線量放射線のリスクを評価しようとする考え方であり、「どんなに微量であっても放射線は有害である」との主張の根拠ともなり、また一般の放射線に関する不安や懸念の一因となっている。

LNT 仮説の根拠とされるのが、発がんに関する単純なモデルと、高い線量で得られたDNA 損傷に関する知見である（図3-1-2）。20世紀の生物学の進展の中で、がんという病気が、身体を構成する細胞の突然変異が原因であるということ、突然変異は生物が持っている遺伝情報が変化してしまうことであり、遺伝子（DNA）の損傷が原因であることなどが明らかにされた。一方、放射線生物学の分野では、放射線の様々な生物作用の標的がDNA分子であり、DNA分子には線量に比例して損傷が誘起されることが明らかにされた。こうして、「DNA 損傷」と「突然変異」とを仲立ちとして、放射線とがんのリスクを直線的に結びつける考え方が成立するに至った。

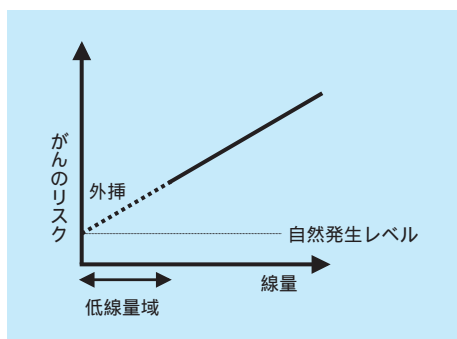


図3-1-1 しきい値なし直線仮説

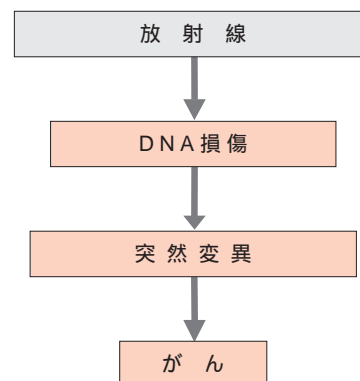


図3-1-2 LNT仮説の根拠である単純化された発がん機構

3-1-2 がんに至る多くのステップと生体防御機能

しかし、発がんの機構の詳細がわかり始めると、がんに至る過程には、多くのステップが存在することや、それぞれのステップにおいて、発がんへの過程を抑制するような「防御機能」が生体に備わっていることが明らかとなった（図3-1-3）。

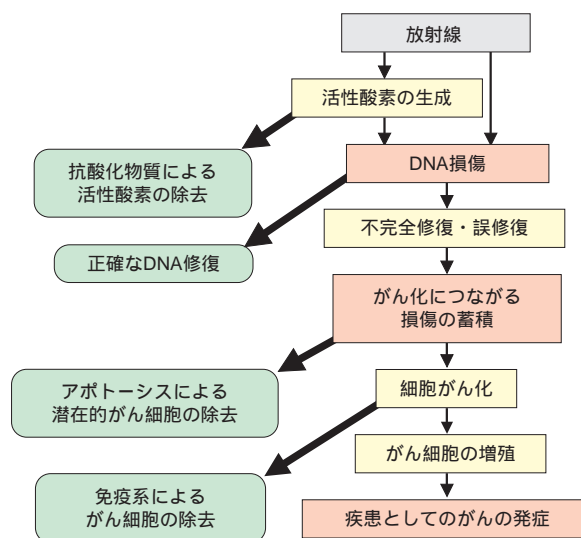


図3-1-3 発がんまでの多くのステップと生体防御機能

発がんの過程はDNA 損傷に始まる。放射線は直接 DNA に損傷を与える場合（直接作用）と、まずは細胞内の水分子にエネルギーを与えて化学的な変化を引き起こし、生じた活性酸素などが二次的に DNA 損傷を与える場合（間接作用）がある。活性酸素は、酸素分子を含む反応性の高い一群の分子のことを指すが、酸素呼吸の副産物として、体内で日常的に生じている。これに対して抗酸化物質と呼ばれる物質が存在し、活性酸素を除去する役割を果たしている（2-2-1 参照）。

細胞にはまた、損傷を受けた DNA を修復する仕組みがある（2-2-2 参照）。数十にも及ぶとされる「DNA 修復関連タンパク」が関与する複数の修復経路が知られている。DNA の損傷はそのほとんどが正しく修復されると考えられているが、ここで損傷を直しきれなかったり、修復の過程で誤りが起こったりすると、遺伝情報の変化につながり、突然変異が生じることになる。

がんの原因は突然変異であると述べたが、単一の変異でがんになるわけではなく、複数の変異が蓄積した結果として、正常の細胞が、増殖の制御を逸脱して増え続ける性質を獲得してしまう。これを細胞のがん化と言うが、これに対しては、修復しきれないほどの損傷を持った細胞を死に至らしめる巧妙な仕組みのあることが知られている。この仕組みはアポトーシスと呼ばれ、遺伝子に傷を持った細胞が生き残ってがん化することを抑える上で有効に機能している（2-2-3 参照）。

免疫機能は、外部からの異物を処理する仕組みだが、身体の中に生じた変異細胞の処理にも役立っている（2-2-4 参照）。

3-1-3 生体防御機能によるリスクの低減

以上のように、何重もの「防御機能」が発がん過程の中で抑制的にはたらいっている。それにもかかわらず個体に障害が現われるような場合は、この生体防御能力で対処しきれなかった分が影響を及ぼしたものと見える。このことを図3-1-4 に模式的に示す。高線量の放射線によって生体に起こりうる正味の障害は、生体防御能力を超えた黒塗りの部分であると考えられる。一方、放射線の量に関わらず生体防御能力は同じであるため、低線量の場合に起こりうる正味の障害は極めて低くなる。低線量の放射線による障害の現れ方は、単純に線量に比例したも

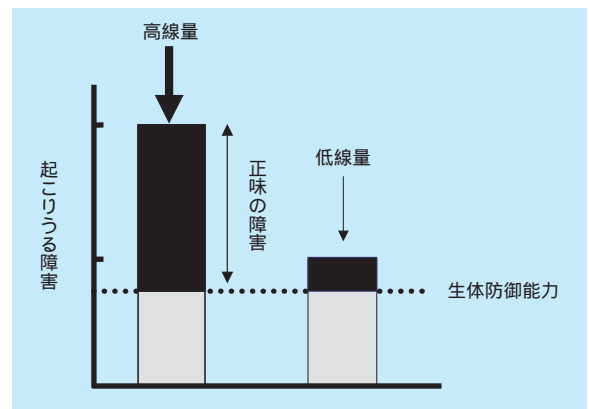


図3-1-4 生体防御機能による障害の軽減

のではないことがわかる。

3-1-4 線量率効果

同じ線量の放射線であっても、短期間のうちに与えられた場合と、長期間にわたってじわじわと与えられた場合とでは、生物作用の現れ方が異なり、一般に線量率が低くなると、作用が小さくなることが知られている。この現象を「線量率効果」と呼ぶ。線量率効果も生体防御能力によって説明することができる（図3-1-5）。すなわち、一挙に高線量を被ばくした場合には防御能力を越える損傷が与えられるので、正味の障害が大きくなる（図3-1-5 上段）。ところが、低線量率でじわじわと被ばくした場合には、その時点、その時点で生体防御能力によって対処されるため、実際に生じる障害は少なくなる（図3-1-5 下段）。線量率が極めて低くなれば、もはや障

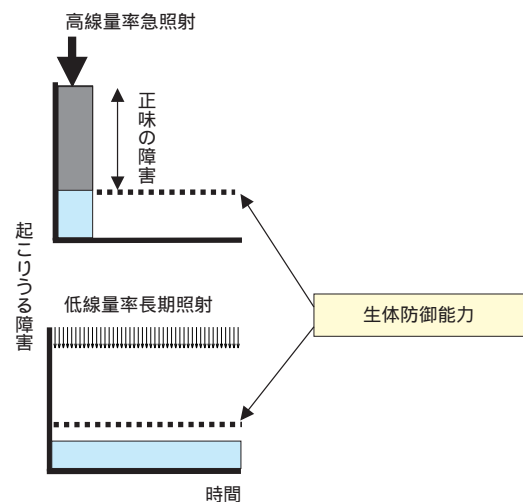


図3-1-5 生体防御機能と線量率効果

害は生じなくなるということも考えられる。

3-1-5 まとめ

低線量・低線量率放射線の生物影響に関してこれまでに得られている知見を「線量・線量率マップ」(2-4-1参

照)としてまとめたが、これからも明らかなように、LNT仮説から予想されるよりもリスクが小さいと考えるのが妥当と思われる。

より合理的な放射線防護体系を構築し、放射線管理のあり方を考える上では、これら、低線量・低線量率の放射線の生物影響の実態を考慮することが重要であろう。

3 - 2 医学への適用

医療の分野における放射線利用は大きく診断と治療に分類できる(表3-2-1)。診断は放射線の透過作用を利用したもので、初期のX線撮影に始まり、現在ではコンピュータ断層撮影(CT)やポジトロン放出断層撮影(PET)として幅広く利用されている。放射線診断による被ばく線量は、X線単純撮影の場合は0.05mGy、CTの場合に数mGyである。一方、治療目的のためには、高線量放射線の細胞致死効果が利用され、総線量で数十Gyに達する。

こうしてみると現状では、診断が低線量、治療が高線量と分類できる。第2章で見たように、低線量・低線量率放射線が生体防御機能の増強をもたらすとすると、現在の医療において空白となっている部分すなわち、低線量放射線を用いた治療という可能性が開けてくる。

表3-2-1 放射線の医学利用

	診断	治療
高線量		細胞致死効果
低線量	透過作用 写真作用	生体防御機能の増強 恒常性維持機能の増強

詳細な機構については今後の研究を待たなくてはならないが、低線量放射線を利用した医療として「ラドン療法」が知られている。電力中央研究所では、ラドン熱気浴に取り組んでいる岡山大学三朝医療センター(鳥取県・三朝温泉)と連携して、ラドン熱気浴の効果に関する基礎的な検討を進めてきた。

三朝医療センターでは、放射能泉を利用して呼吸器系疾患、関節リウマチ・神経痛などの疾患、消化器疾患、高血圧・動脈硬化・糖尿病などの疾患、老年医学領域の疾患などに対する治療を行っている。

温泉療法として、三朝温泉の重曹食塩放射能泉という泉質を利用し、1. 入浴療法、2. 温泉プールによる療法、3. 鉱泥湿布療法、4. 吸入療法、5. 飲泉療法、6. 熱気浴療法が行われている。症例数は統計学的に有意な値が得られるほどにはいたっていないが、入院病床稼働率が約90%、内科外来が1日平均100人を越す規模で治療が行われている。

治療対象のひとつ、変形性関節症は活性酸素関連疾患の一つと言われ、この疾患患者の血液中の抗酸化機能、活性酸素病関連指標、免疫機能などに着目してラドン高濃度熱気浴反復治療に伴う変化特性を調べた。20~70歳台の患者総計20名に対し当該浴室(ラドン濃度2,080 Bq/m³、室温42℃)において1日1回40分、高湿度下の治療を隔日に施した。1回目の治療前(対照)治療後、治療開始2、4、6週間目のそれぞれの治療後に採血し分析した。その結果、次に掲げるような、ラドン温泉浴の治療効果を示唆する結果が得られている。

1. 活性酸素を消去する抗酸化物質の一つであるSODの活性の有意な増強(図3-2-1a)および、活性酸素によってもたらされる酸化的損傷の指標である過酸化脂質は減少し(図3-2-1b)、活性酸素関連疾患による酸化的障害を軽減した。
2. ConA幼若化反応(図3-2-1c)が有意な増強を示し、免疫機能の亢進が示された。
3. 神経末端から分泌され痛覚の制御に関与する -E

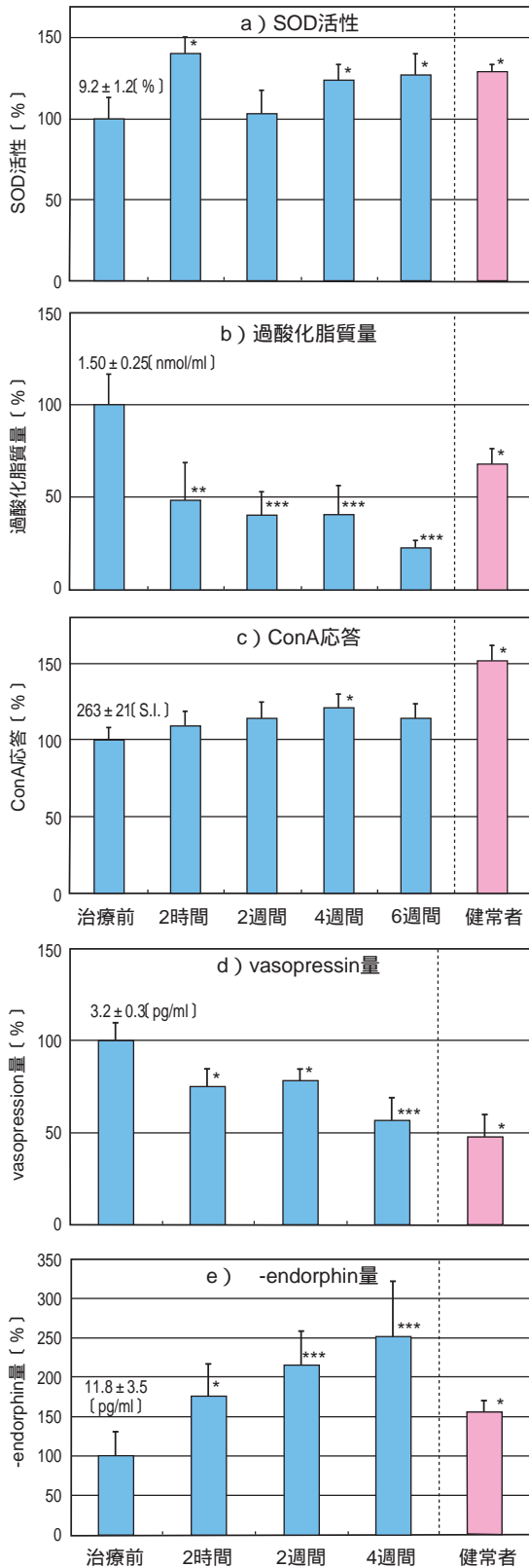


図3-2-1 三朝温泉の熱気浴反復治療による変形性関節疾患者の血液成分の変化

ンドルフィンの値が有意に増加した(図3-2-1d)、疼痛の寛解に参与していると考えられる。

4. 毛細血管・細動脈を収縮させ血圧上昇作用を示すバソプレッシンの値が有意に減少した(図3-2-1e)、組織血流の循環の促進の機構に参与するものと思われる。

ここに示した治療例は決して多数とは言えないが、ラドン温泉の治療効果を示している。高線量放射線の細胞致死効果を利用したがん治療とは異なる、低線量放射線の生体防御機能の増強を利用した新たな治療法の可能性を示すものと考えられる。

今後、このような基礎的な情報の積み重ねと、治療効果の機構、特にこの治療による線量との関係を明らかにすることにより、低線量放射線の生物作用を、医療に積極的に利用するという展望が開けるものと期待される。

3 - 3 情報発信活動

3-3-1 低線量放射線影響情報ネットワークシステム

放射線の影響をわかりやすく紹介する広報戦略の一環として、低線量放射線が生物に及ぼす影響の正しい理解の促進に資することを目的として、平成13年度から「低線量放射線研究情報ネットワークシステム」(図3-3-1)を構築し、平成14年5月から運用を開始した。

本システムの特徴は低線量放射線の生物影響に関する国内外の研究論文を広い範囲にわたって収録するとともに、

当低線量放射線研究センターと共同で研究を進める外部機関(低線量放射線に应答する生体機能に関する研究のワーキンググループ)の活動状況も入力し、専門家を対象とした実効的な情報提供を行うとともに、一般人には放射線に対する不安を払拭出来るような情報として放射線豆知識・研究動向・イベント報告・質問や施設見学の依頼等を下記のホームページで紹介している。

<http://criepi.denken.or.jp/jp/ldrc/event/caravan/index.html>

http://criepi.denken.or.jp/jp/ldrc/event/event_report.html

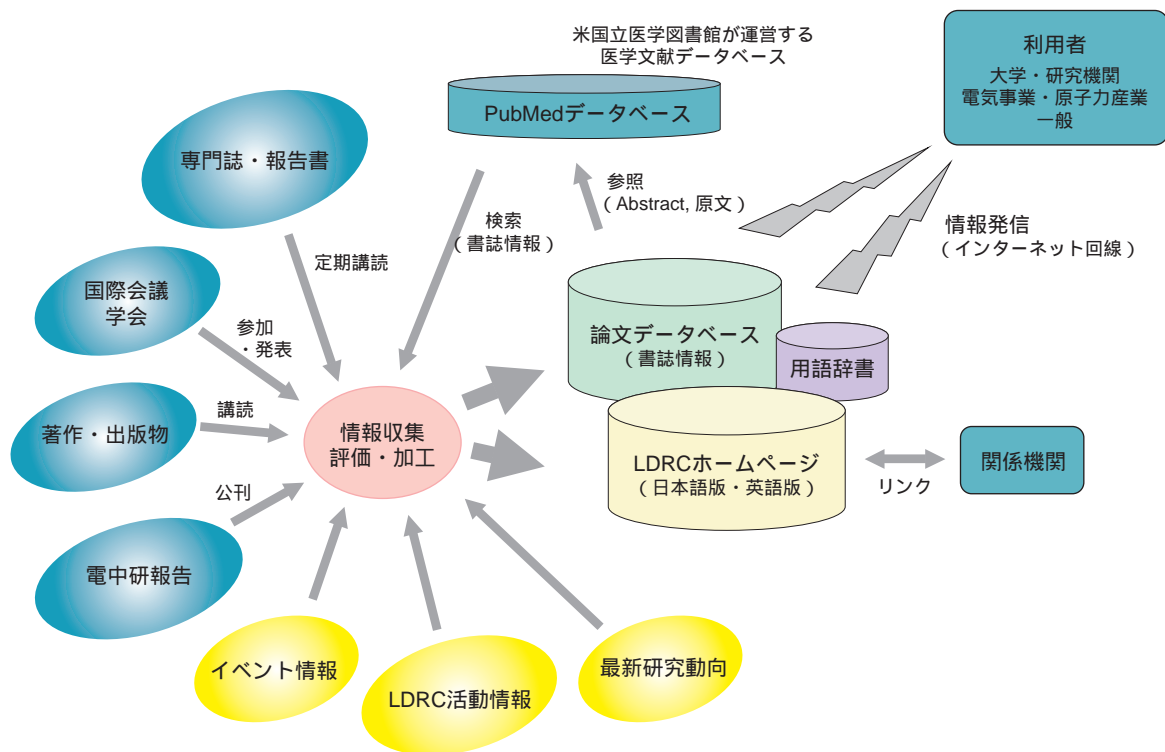


図3-3-1 低線量放射線情報ネットワークシステムの概要

低線量放射線ネットワークシステム(略称:LINS)には様々な情報源から収集した低線量放射線に関する情報を評価・加工して入力しています。低線量放射線に関連するキーワードにより、研究論文、論説等を日本語および英語で容易に検索することができます。

3-3-2 広報キャラバン活動

低線量放射線研究センターでは、低線量放射線研究の最新成果を紹介し、放射線の生物影響に対する正しい理解の促進を図るための研究紹介活動を行っている。

この研究紹介活動は、まず、全国の原子力にたずさわる電力・協力会社職員や地域医療関係者の方々を対象に「広報キャラバン」として実施し、平成13年2月以来すでに約20回実施しており、全国の原子力発電所立地点をほぼ一巡し、参加者は約1,200名に達している（図3-

3-2）。

最近、茨城県東海地区の女性住民を原子力技術研究所（狛江地区）に招いての交流会（講演・討論）や、中国電力のモニターを対象としたセミナーを実施するなど、対象を一般の方々に広げることに取り組んでいる。また所外の団体との協力も積極的に進めており、WIN（Women In Nuclear）JAPAN等を通じて、立地地域住民との交流会や、広報担当者のセミナー等に講師を派遣し、放射線の初歩から最新の研究成果まで幅広く紹介している。



原子力発電所での講演



病院での講演

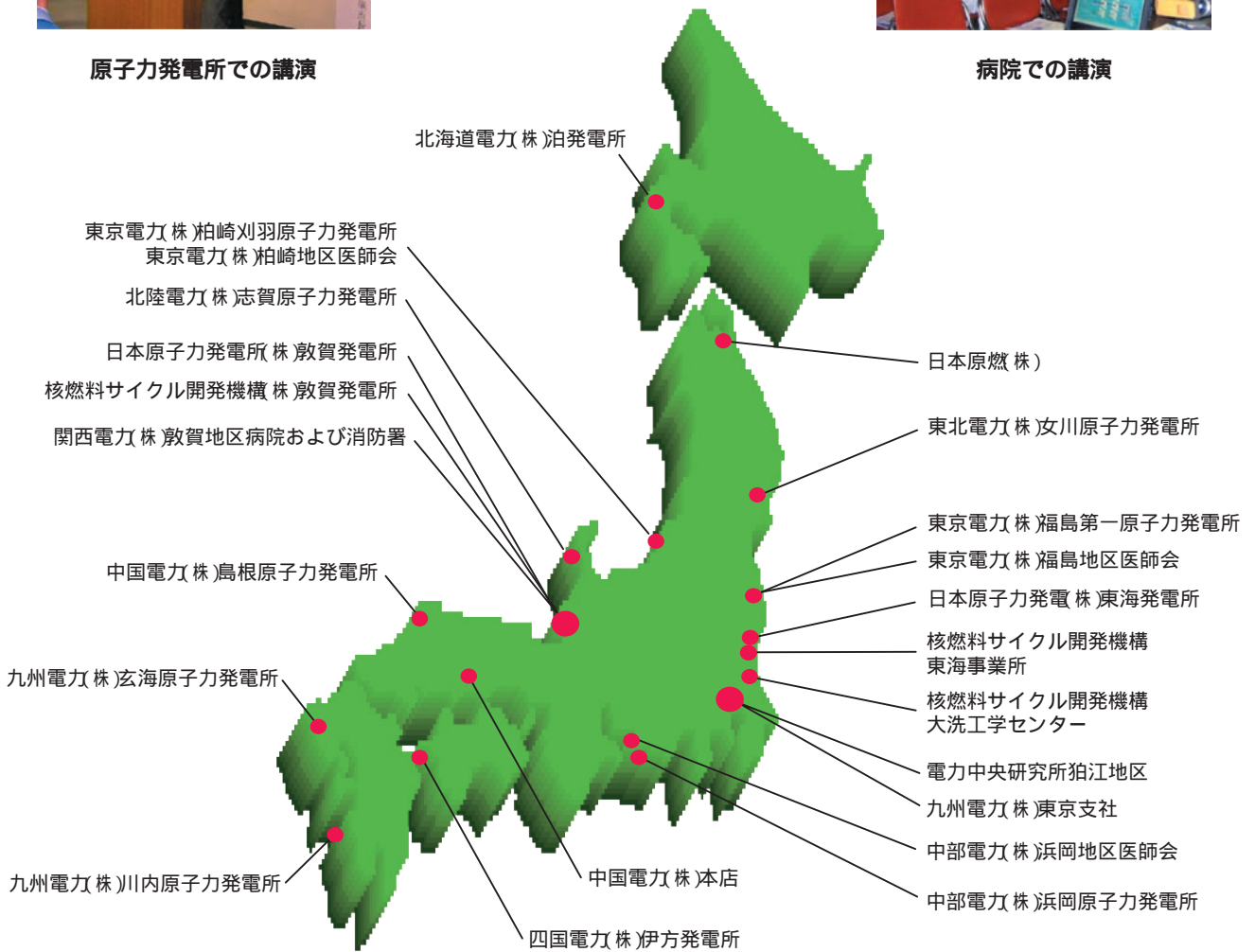


図3-3-2 平成18年1月現在の訪問地域

3 - 4 今後の展開

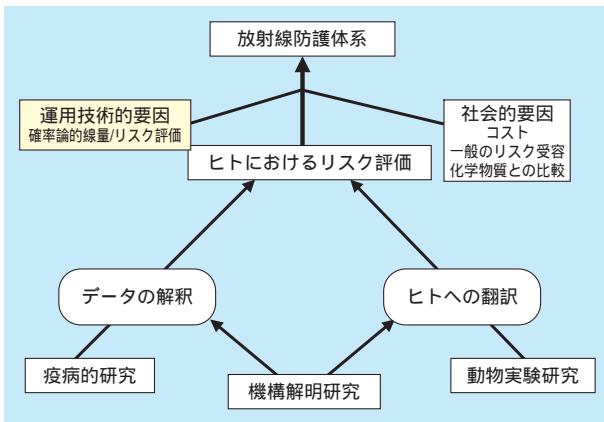
最近10年の研究の進展により、低線量・低線量率放射線の生物作用が、高線量・高線量率の場合とは大きく異なること、そしてその背景には生体防御機能のあることを生体応答ネットワークとしてまとめた。

また、放射線の生物作用が、線量だけでなく、線量率に大きく依存することを示し、線量率マップとして取りまとめた。

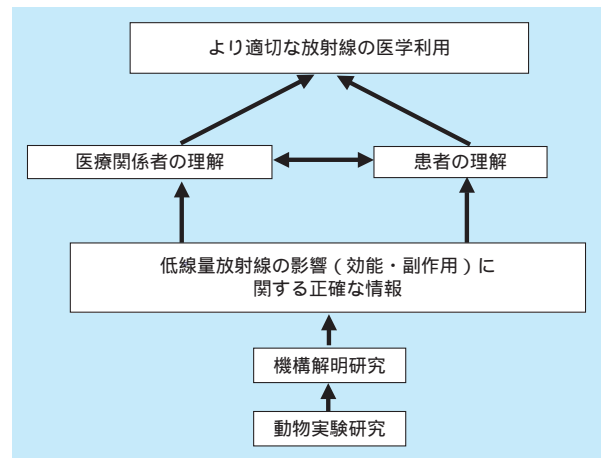
これらのとりまとめの結果、低線量・低線量率影響の研究成果は放射線防護や医療への適用の可能性を秘めた

ものであることが示された。

しかしながら、低線量影響の成果をこれらに実際に適用するためには、科学的なデータに基づいたそれぞれの分野の専門家の理解と、メリットとデメリットを踏まえた一般市民の社会的な合意が必要である。このためには、機構解明に基づく説得力のあるデータの蓄積や、その適切な情報発信が欠かせない。今後も放射線に関わる安全と安心のための貢献を目指したい。



より合理的な放射線防護体系の構築へ向けて



低線量放射線の医学利用へ向けて

お わ り に

原子力技術研究所長 横山 速一



放射線は私たちの周りに日常的に存在しています。レントゲン、非破壊検査、食品照射など、その存在無しには私たちの生活が成り立たないほどです。また、宇宙線は太古の昔から降り注ぎ、ラドンやラジウム温泉は、国内外で治療場として愛用されてきました。ただ、一般的には放射線は少し遠く怖い存在として認識されています。

私たちが生きることはリスクを採ると言うことです。自動車の運転、病院での手術、喫煙など私たちは多種多様のリスクに折り合いをつけて過ごしているわけですが、そのためにはその影響を正しく理解しなければならないと思われま

私たちの研究は放射線の影響を正しく理解するための科学的な知見を提供することです。特に、私たちが主な対象とする低線量放射線の生物影響評価研究では、高い線量（率）の放射線の場合とは異なる幾つかの現象を発見してきました。自然の放射線と共に生きてきた地球上の生物には、放射線に対する基本的な防御機能あるいは適度な放射線の影響を上手く活用する機能が備わっていると考えることは不思議なことではないでしょう。これらの研究を通じて、改めて、生物の環境への適応応答の見事さ、素晴らしさも感じているところです。研究は未だ始まったばかりですが、その懐の深さは私たちの好奇心を捉えて離しません。本報告書によって、一人でも多くの人が放射線に関する知識を身近に感じ、また若い研究者が低線量放射線による生物影響の研究の世界に幾分かでも魅力を感じて取り組むことがあれば、望外の喜びです。

本報告では、当所における低線量放射線研究の最近10年間の成果を中心に紹介させて戴きました。これらの成果は、各方面の暖かいご指導と関係者の弛みない努力によるものです。ここに、関係各位に深く感謝するとともに、今後とも益々のご指導、ご鞭撻をお願いするものです。

引用文献・資料等

第1章

1-1-1

- (1) Hoshi Y, Nomura T, Oda T, Iwasaki T, Fujita K, Ishikawa T, Kato A, Ikegami T, Sakai K, Tanooka H and Yamada T.: Application of a newly developed photoluminescence glass dosimeter for measuring the absorbed dose in individual mice exposed to low-dose rate ¹³⁷Cs γ -rays, J. Radiat. Res. 41, 129-137 (2000)
- (2) Shiragai A, Sato F, Kawashima N, Kobayashi S, Otsu H, Seki M and Maruyama T.: Absorbed dose estimates in a prolonged caesium-137 gamma irradiation facility for mice. J.Radiat.Res. 21, 118-125 (1980)
- (3) Shiragai A, Saito M, Kudo I, Kanaiwa-Kudo S, Matsumoto T, Furuse T, Yanai T, Ichinohe K, Sato F and Ohmomo Y.: Estimation of the absorbed dose to mice in prolonged irradiation by low-dose rate γ -rays from ¹³⁷Cs sources. RADIOISOTOPES 46, 904-911 (1997)
- (4) Turner JE.: Atoms, radiation, and radiation protection. John Wiley & Sons, Inc., New York (1995)
- (5) Barthe J, Blanc D, Commaney L, Teyssier JL and Francois H.: On the fluorescence decay of silver-activated glass dosimeters. Health Phys. 18, 573-575 (1970)
- (6) Piesch E, Burgkhardt B and Vilgis M.: Photoluminescence dosimetry: Progress and present state of art. Radiat. Protect. Dosimet. 33, 215-226 (1990)
- (7) Burgkhardt M, Vilgis M, Piesch E, Ishidoya T and Ikegami T.: Modern automatic readout system for phosphate glass dosimeters using UV laser excitation. Radiat. Protect. Dosimet. 34, 369-372 (1990)
- (8) Piesch E and Burgkhardt B.: Photoluminescence dosimetry: the alternative in personnel monitoring. Radioprotection 29, 39-67 (1994)

第2章

2-1-1

- (1) Tanooka H, Tanaka K and Arimoto H.: Dose response and growth rates of subcutaneous tumors induced with 3-methylcholanthrene in mice and timing of tumor origin. Cancer Res. 42, 4740-4743 (1982)
- (2) 酒井一夫, 岩崎利泰, 星 裕子, 野村崇治, 稲 恭宏, 山田 武, 田ノ岡 宏「マウスにおける低線量率長期照射の発がん抑制効果」電中研報告 G03007 (2003)
- (3) Sakai K, Hoshi Y, Nomura T, Oda T, Iwasaki T, Fijita K, Yamada T and Tanooka T.: Suppression of carcinogenic processes in mice by chronic low dose rate gamma-irradiation. Int.J.Low Radiat. 1, 142-146 (2003)
- (4) Yonezawa M, Misonoh J, Hosokawa Y.: Two types of

X-ray-induced radioresistance in mice: Presence of 4 dose ranges with distinct biological effects. Mutat.Res. 358, 237-243 (1996)

- (5) Kaplan HS and Brown MB.: A quantitative dose-response study of lymphoid-tumor development in irradiated C57 black mice. J.Natl.Cancer Inst. 13, 185-208 (1952)
- (6) Muto M, Sado T, Hayata I, Nagasawa F, Kamisaku H and Kubo E.: Reconfirmation of indirect induction of radiogenic lymphomas using thymectomized, irradiated B10 mice grafted with neonatal thymuses from Thy 1 congenic donors. Cancer Res, 43, 3822-3827 (1983)
- (7) 稲 恭宏, 野村崇治, 山田 武, 田ノ岡 宏, 酒井一夫「マウス放射線発がんの線量率依存性」電中研報告 G03005 (2003)

2-1-2

- (1) 野村崇治, 酒井一夫「型糖尿病モデルマウスの糖尿病発症および抗酸化物質に及ぼす線量率の効果」電中研報告 G03010 (2003)
- (2) 野村崇治, 山岡聖典, 森 秀治, 汪 達紘, 吉良尚平, 酒井一夫「低線量放射線が低カタラーゼマウスにおけるカタラーゼを含む抗酸化物質に及ぼす効果の検証」電中研報告 G03001 (2002)
- (3) 野村崇治, 酒井一夫「低線量の放射線照射による型糖尿病モデルマウスの糖尿病発症抑制効果の検証」電中研報告 G02001 (2002)
- (4) 野村崇治, 酒井一夫「発症機序の異なる2種類の型糖尿病モデルマウスに対する低線量率放射線の照射効果の検証」電中研報告 G03016 (2004)
- (5) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R and Nabeshima YI.: Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature 390, 45-51 (1997)
- (6) Yamashita T, Nifuji A, Furuya K, Nabeshima Y and Noda M.: Elongation of the epiphyseal trabecular bone in transgenic mice carrying a klotho gene locus mutation that leads to a syndrome resembling aging. J.Endocrinol. 159, 1-8 (1998)

2-1-3

- (1) Russell WL and Kelly EM.: Mutation frequency in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 79, 542-544 (1982)
- (2) Kato F, Kakihara H, Kunugita N, Ootsuyama A and Norimura T.: Role of p53 gene in apoptotic repair of genotoxic tissue damage in mice. J Radiat.Res. 43, S209-S212 (2002)
- (3) Oliver CP.: The effect of varying the duration of X-ray treatment upon the frequency of mutation. Science 121, 44-46 (1930)
- (4) Sankaranarayanan K and Sobels FH.: Radiation genetics. in The genetics and biology of Drosophila,

- vol. 1c (M. Ashburner and E. Novitski eds.)
Academic Press, London (1976)
- (5) Koana T, Takashima Y, Okada MO, Ikehata M, Miyakoshi J and Sakai K.: A threshold exists in the dose-response relationship for somatic mutation frequency induced by X irradiation of *Drosophila*. *Radiat.Res.* 161, 391-396 (2004)
- (6) 小穴孝夫、岡田美紀江、酒井一夫「X線誘発ショウジョウバエ体細胞突然変異の線量・効果関係におけるしきい値の存在」電中研報告G03014 (2004)
- 2-1-4
- (1) Yonezawa M, Misonoh J, Hosokawa Y.: Two types of X-ray-induced radioresistance in mice: Presence of 4 dose ranges with distinct biological effects. *Mutat. Res.* 358, 237-243 (1996)
- (2) 大塚健介「個体における放射線適応応答の時間軸」放射線生物研究 40、405-412 (2005)
- 2-2-1
- (1) 野村崇治、酒井一夫「低線量の放射線照射による型糖尿病モデルマウスの糖尿病発症抑制効果の検証」電中研報告G02001 (2002)
- 2-2-2
- (1) Muller-Tegethoff K, Kersten B, Kasper P and Muller L.: Application of the in vitro rat hepatocyte micronucleus assay in genetic toxicology testing. *Mutat.Res.* 392, 125-38 (1997)
- (2) 酒井一夫、岩崎利泰「培養細胞における小核形成を指標とした放射線適応応答」電中研報告 G03009 (2003)
- 2-2-3
- (1) 山田武「アポトーシス - プログラムされた細胞の死」日経サイエンス 23 (6)、18-23 (1993)
- (2) Chen Z and Sakai K.: Enhancement of radiation-induced apoptosis by preirradiation with low-dose X-rays in human leukemia MOLT-4 cells. *J.Radiat.Res.* 45, 239-243 (2004)
- 2-2-4
- (1) Sakai K, Hoshi Y, Nomura T, Oda T, Iwasaki T, Fujita K, Yamada T and Tanooka T.: Suppression of carcinogenic processes in mice by chronic low dose rate gamma-irradiation. *Int.J.Low Radiat.* 1, 142-146 (2003)
- (2) 酒井一夫、岩崎利泰、星 裕子、野村崇治、稲 恭宏、山田 武、田ノ岡 宏「マウスにおける低線量率長期照射の発がん抑制効果」電中研報告 G 03007 (2003)
- (3) Hewitt HB and Wilson CW.: A survival curve for mammalian cells irradiated in vivo. *Nature* 11, 1060-106 (1959)
- (4) 星 裕子、酒井一夫「低線量率放射線による腫瘍細胞排除能の変動 - メチルコラントレン誘発皮下がんを用いて - 」電中研報告G03011 (2003)
- (5) 稲 恭宏、酒井一夫「低線量率放射線による生体防御・免疫機構活性化 細胞集団および細胞表面機能分子・活性化分子の解析」電中研報告G03003 (2003)
- 2-2-5
- (1) Schmidt-Ullrich RK, Dent P, Grant S, Mikkelsen RB, Valerie K.: Signal transduction and cellular radiation responses. *Radiat Res.* 153, 245-257 (2000)
- (2) Hosoi Y, Miyachi H, Matsumoto Y, Enomoto A, Nakagawa K, Suzuki N and Ono T.: Induction of interleukin-1beta and interleukin-6 mRNA by low doses of ionizing radiation in macrophages. *Int J Cancer.* 96, 270-276 (2001)
- (3) Yang Z, Bagheri-Yarmand R, Wang RA, Adam L, Papadimitrakopoulou VV, Clayman GL, El-Naggar A, Lotan R, Barnes CJ, Hong WK and Kumar R.: The epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa) suppresses c-Src and Pak1 pathways and invasiveness of human cancer cells. *Clin.Cancer Res.* 10, 658-667 (2004)
- 2-2-6
- 岩崎利泰、酒井一夫「低線量率放射線が遺伝子発現量の変動に与える影響」電中研報告 G 03013 (2004)
- 2-3-1
- (1) Shimizu Y, Kato H and Shull WJ.: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86) . *Radiat.Res.* 121, 120-141 (1990)
- (2) Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M and Mabuchi K.: Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat.Res.* 146, 1-27 (1996)
- (3) Mine M, Okumura Y, Ichimaru M, Nakamura T and Kondo S.: Apparently beneficial effect of low to intermediate doses of A-bomb radiation on human lifespan. *Int.J.Radiat.Biol.* 58, 1035-1043 (1990)
- (4) Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsuo T, Matsuo T, et al.: Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat.Res.* 137, S68-S97 (1994)
- 2-3-2
- (1) Hayata I, Wang C, Zhang W, Chen D, Minamihisamatsu M, Morishima H, Yuan Y, Wei L and Sugahara T.: Chromosome translocation in residents of the high background radiation areas in southern China. *J Radiat.Res.* 41, S69-S74 (2000)
- コラム 2**
- (1) Kanao T, Miyachi Y, Yamada T.: Terrestrial isopods congregate under a low-level beta-emitter source. *J.Environ Radioact.* 63, 199-205 (2002)
- (2) Kanao T, Okamoto T, Miyachi Y and Nohara N.: Parental exposure to low-dose X-rays in *Drosophila melanogaster* induces early emergence in offspring, which can be modulated by transplantation of polar cytoplasm. *Mutat.Res.* 527, 1-6 (2003)
- コラム 3**
- (1) Nagasawa H, Little JB.: Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. *Cancer Res.* 52, 6394-6396 (1992)

既刊「電中研レビュー」ご案内

- NO. 38 「大気拡散予測手法」2000. 3
NO. 39 「新時代に向けた電力システム技術」2000. 6
NO. 40 「原子燃料サイクルバックエンドの確立に向けて」2000. 11
NO. 41 「需要家と電気事業のエネルギーをトータルで考える
需要家の特性解明と省エネ技術」2000. 11
NO. 42 「原子力発電所の人工島式海上立地」2001. 1
NO. 43 「酸性雨の総合評価」2001. 2
NO. 44 「石炭ガス化複合発電の実現に向けて
実証機開発の支援と将来への研究展開」2001. 10
NO. 45 「地球温暖化の解明と抑制」2001. 11
NO. 46 「微粉炭火力発電技術の高度化
環境性の向上と発電コストの低減」2002. 11
NO. 47 「商用周波磁界の生物影響研究」2002. 11
NO. 48 「送電設備の風荷重・風応答評価技術」2003. 2
NO. 49 「未利用地熱資源の開発に向けて
高温岩体発電への取り組み」2003. 3
NO. 50 「電気事業とIT 情報通信技術で変える・変わる」2003. 10
NO. 51 「燃料電池発電技術 MFCFC 実用化への挑戦」2004. 3
NO. 52 「コンクリートキャスク貯蔵技術
経済的な中間貯蔵実用化への挑戦」2006. 2

編集後記

電中研レビュー第53号「低線量放射線生体影響の評価」をお届けいたします。

原子力を含めた各種産業での放射線利用の展開、医療における放射線利用の拡大、さらには高い高度を飛ぶ航空機の利用の増大や宇宙空間への進出など、人間と放射線のかかわりがますます深くなる中で、今ほど低線量放射線の影響評価が求められた時代はかつてなかったかもしれません。

放射線が発見されて100年近くの間、人間は低線量の放射線の影響、低線量放射線に対する生体の応答を見過ぎてきました。しかし、調べれば調べるほど、巧妙な仕組みが備わっていることに驚きます。

放射線の影響に関する固定観念が揺らいできている様子、単に現象論だけではなく、そのメカニズムも明らかになりつつある様子、さらに、固定観念を越えた所に、放射線防護や放射線の医学利用といった非常に重要な問題に大きく貢献できる可能性が広がっていることを感じていただければと願っています。

本レビューに掲載されている成果は、低線量放射線研究センターの総力を上げて取りまとめたものですが、幅広い分野をカバーするために、数多くの国内外の研究者の方々に御協力をいただきました。お名前は第1章の(2)(p8)に掲載されていますが、ここで改めて感謝の意を表したいと思います。



電中研レビュー NO.53

平成18年3月27日

編集兼発行・財団法人 電力中央研究所 広報グループ
〒100-8126 東京都千代田区大手町1-6-1 [大手町ビル7階]
☎ (03) 3201-6601 (代表)
E-mail : www-pc-ml@criepi.denken.or.jp
<http://criepi.denken.or.jp/>
印刷・株式会社 ヨウワビジネス

本部 / CS推進本部 〒100-8126 東京都千代田区大手町1-6-1 ☎ (03) 3201-6601

狛江地区 : 社会経済研究所 / システム技術研究所 / 原子力技術研究所 / 材料科学研究所 (狛江オフィス) / 狛江運営センター / 事務センター
〒201-8511 東京都狛江市岩戸北2-11-1 ☎ (03) 3480-2111

我孫子地区 : 地球工学研究所 / 環境科学研究所 / 我孫子運営センター 〒270-1194 千葉県我孫子市我孫子1646 ☎ (04) 7182-1181

横須賀地区 : 電力技術研究所 / エネルギー技術研究所 / 材料科学研究所 / 横須賀運営センター 〒240-0196 神奈川県横須賀市長坂2-6-1 ☎ (046) 856-2121

赤城試験センター 〒371-0241 群馬県前橋市苗ヶ島町2567 ☎ (027) 283-2721 塩原実験場 〒329-2801 栃木県那須塩原市関谷1033 ☎ (0287) 35-2048



この冊子は大豆油墨で印刷されています



古紙配合率100%の再生紙を使用しています