

特別講演

放射線発癌研究の最近の動向

— ICRPの線量限度に科学的根拠があるか —

京都大学放射線生物研究センター

教授 丹羽太貫

1940年代にさかのぼる放射線生物学は、放射線による物理的な素過程に対して生命体は受動的な標的であるとの認識の上に構築されて来ました。この立場からすれば、高線量域で生じる生物影響は程度の差こそあれ低線量域においても成立すると予想されます。一方、近年の生命科学の発展は生命のもつ動的な側面を分子レベルで明らかにしつつあります。最近になり生命体は放射線をストレスとして感知し、線量に応じて異なる反応を示すことが示されました。このような放射線の感知と引き続いて起こる生体側の反応は、突然変異や癌など最終的にもたらされる放射線の影響を大きく左右します。放射線影響、とりわけ低線量の影響を理解するためには、従来の機械的・還元主義的な立場はすでに意味を失いつつあり、生物側の要因を考慮しなければなりません。

本日、私がお話する講演のタイトルには「ICRPの線量限度に科学的根拠があるか」という物騒な副題がついています。管理の現場における事情には疎いのですが、私自身が安全基準などに何か言えるとすれば、発癌機構に基づいた視点であります。広島に長くいた間に、放射線発癌の現状を具にみる機会を得ました。そのような中から放射線発癌の分子機構というのは非常におもしろい生物過程を含んでいることに気付きました。それから翻って例えば現行の安全基準にはどのような問題点を抱えているかということ個人的に考えるに至りました。

本講演では、最初に現行の放射線安全基準というものを私自身がどう考えているか、それから安全基準では発癌リスクが一番問題になっているので、癌はどのような疾病であるか及び癌の分子機構について述べます。次に、その癌を放射線がどのように起こすと現在考えられているか、それから考えた現行のリスク体系、放射線影響研究がこれらの中でどのような役割を果たしているかということ、最後に、これは私の持論ですが、「機構に基づいたリスク評価体

系を作ることが一番大事なのではないか」というところまで話を展開することにします。

1 現行の放射線安全基準と放射線影響研究

現行の放射線安全基準は、遺伝的リスクも考慮にいられておりますが、特に発癌リスクというものを基に作られています。その発癌のリスクについては「どのような低い線量であってもリスクはゼロにはならない。線量効果関係は直線でしきい値がない」という仮説（「直線・しきい値なし仮説」）を基にしています。

まず、放射線が細胞に対してなすことが2つあります。すなわち、①DNA損傷を介して細胞を殺すということ、②そのDNA損傷を介して突然変異を誘発すること、の2つです。高線量域で「細胞を殺す効果」が余りに強すぎると、いわゆる急性障害を起こし、炎症に始まって骨髄障害や腸管障害で死に至ります。低線量域や中線量域で一番大きな問題となるのが、晩発障害と言われる発癌、それから次世代に出てくる遺伝的影響です。

発癌の障害に関しては、広島・長崎の原爆被曝者で1シーベルトぐらい被曝した人は全癌での相対リスクが1.3程度になります。一方、遺伝的影響はこれまで広島・長崎で二世を調べた限りでは見つかっていません。ただ、遺伝的影響が無いかというとは別な話であり、もっと沢山の被曝二世についてさらに多くの遺伝子を調べたら、出てくるかも知れません。一方、チェルノブイリで生まれた子供で遺伝的影響があるという論文も既に出ています。しかし、その論文は放射線非被曝群の取り方に問題があるとの批判を受けており、研究者仲間ではいろいろと取り沙汰されているということも付け加えておきます。

それで安全基準ですが、国として放射線行政における安全基準を設定しなければならないことは、自明であります。そして現在の安全基準の基になっている「直線・しきい値なし仮説」は、決して厳密な意

味の科学的根拠に基づいているわけではないことは、最近になり多くの研究者が口にしております。「直線・しきい値なし仮説」の根拠は、広島・長崎の発癌、特に固形腫瘍発症について「線量と発癌頻度の関係は直線である」という疫学データであります。

「直線・しきい値なし仮説」のもう1つの根拠は、ICRPの1990年勧告にも書いてあるのですが、「いかなる低い線量であっても放射線はクラスター損傷と言われるものを与え、これはDNAの2重鎖切断のような重篤な損傷をもたらす。だから危険である」ということです。このクラスター損傷は主に英国の理論家のグッドヘッドらがモンテカルロ法で放射線のトラックに沿って電離がどのように起こるかという計算をさせて推論したものです。トラックに沿って局所に複数の電離が起こるといふイベントがみられ、これをクラスター損傷と呼びました。クラスター損傷がDNAの上に起こったら2重鎖切断を引き起こします。クラスター損傷があり、それは危険な損傷なのだから、どんなに低い線量でも危険だということになります。このようにして「直線・しきい値なし仮説」の理論的根拠は、疫学的データと理論的根拠の2つに準拠していると理解されます。

この仮説に基づきICRP勧告の線量限度は、実測による線量(あるいは濃度)をゼロまで外挿して安全限度、すなわち線量限度を決定しております。問題は癌がこの直線仮説で説明できるのかという点です。これを述べる前に癌というものがどういう病気かについて簡単に説明します。

2 疾病としての癌と人類の歴史

癌は高齢化社会の病気であるといってもよいでしょう。癌は増えていると言いますが、年齢で調整した癌死亡率というのは、ここ10年くらい男性では横

ばいで、女性は下がりぎみであり、これは年齢で調整すると癌は増えていないことになります。ただ、癌死亡そのものは増えています。これは高齢化社会のもたらしたものです。病理学の教科書の最初に、すべての病気は外因と内因の足し算で起こるといふことが書いてあります。それから考えると、図1に示したように、病気の発症における外因と内因の寄与の割合は、文明の発達とともに変化し、疾病構造そのものが変わってきております。大昔は当然ながら外因が非常に大きい意味をもっておりました。例えば、採集経済にたよっていた古代においては、飢餓はもっとも恐ろしい外因でした。文明が進んで農業経済が始まると、飢餓は相当に軽減されましたが、感染症等が外因として登場します。感染症については、かかりやすい人とかかりにくい人がおり、その差は遺伝的に決定されている体質によります。すなわち内因がその役割を果たし始めました。そして近代になり、衛生面あるいは抗生物質で押さえられると、内因の割合が大きくなります。最近では、内因の中でも遺伝子が病気の重要な要因を占めます。このように、昔と現在ではその疾病構造が変化してきています。

厚生省から出ている統計でいつも驚くのは、昭和20年代の男性は平均で24歳、女性は37歳で死亡していたという点です。死亡で最も多いものは新生児死亡と思春期での結核によるものです。これに対して現在では、オギャーと生まれて放ったらかしていても男性で77歳、女性で84歳というすさまじい寿命の延びになりました。この間の疾病構造の変化について考えると、昭和20年の終戦の年は結核が主であったのが、その後結核が減少して思春期から20-30代では死ななくなり、脳血管疾患といった40代で死ぬ病気が頭をもたげてきます。本当かどうかはわかりませんが、

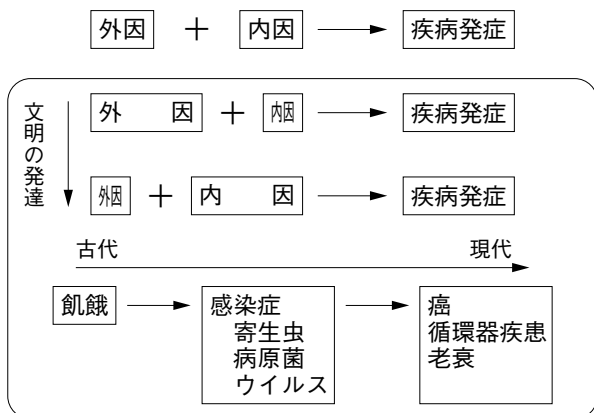


図1 人類の歴史と疾病構造の変遷

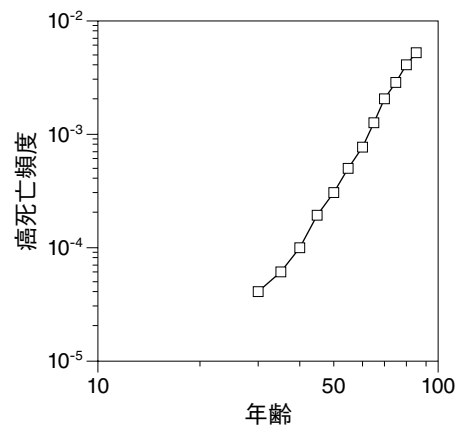


図2 日本人の癌死亡頻度と年齢の関係

1970年前後にアルミサッシが入って家が暖かくなったこと、食事が西洋化したことにより、脳血管疾患による死亡が少なくなったと聞きます。そしてこの状況で癌が伸びてきました。癌は老化の病気であって、もっと如実に表しているのが図2です。横軸を年齢、縦軸に癌の頻度(両対数目盛)にとると、癌の頻度は年齢の5乗で上がっています。だから日本人の癌は年齢の5乗で増えるということになります。

3 癌化の分子機構

1957年に既に先見の明があって、同じようなことを報告した研究者がおります。ArmitageとDollというイギリス人です。彼等のデータで図3は、癌によって傾きが全部違うことを示しています。傾きが非常にきついのが前立腺癌、緩いのが皮膚癌です。皮膚癌発症頻度と年齢の関係では、傾きが3程度になります。これからArmitageとDollは、「癌は年齢とともに増加する何らかのヒットの集積の結果生じる」と提唱しました。すなわち、1950年代に既に癌はマルチヒットイベント、すなわち多段階であるということ仮説を出しています。これは大変な先見の明であったと思います。現在では、癌の多段階説は説ではなく事実であるということで全世界の研究者の支持を受けています。その多段階の各々の段階は突然変異です。

突然変異がどういう遺伝子に起これば癌になるかという、癌遺伝子あるいは癌抑制遺伝子であることが明らかにされております。癌遺伝子、癌抑制遺伝子は細胞の増殖、分化、死に関係する遺伝子群であります。癌遺伝子は、自動車というならばアクセルにたとえられる機能を持っており、細胞の増殖を盛んにします。これに機能亢進をもたらす突然変異が生じると、細胞が止めどなく増殖するようになります。一方、癌抑制

遺伝子は、増殖に対するブレーキ役を担っており、一般に細胞の増殖抑制、分化、死を司っています。この遺伝子が突然変異により機能喪失を起こすと、細胞の増殖にブレーキが効かなくなります。

例えば大腸癌では、正常の粘膜で癌抑制遺伝子APCに突然変異が起こると小さな腺腫になります。この場合、2倍体の細胞では特定の癌抑制遺伝子について2つコピーがありますので、この両方が突然変異を起こさねばなりません。次に、小さな腺腫に癌遺伝子のrasの突然変異が生じると、これは細胞分裂を盛んにさせ、腺腫はより大きくなります。それにp53という癌抑制遺伝子の2つのコピーでの突然変異が加わると、悪性の大腸癌になることになります。ということで、大腸癌になるためには、単純に考えても少なくとも5つの遺伝子の突然変異が必要です。

多段階発癌仮説は、正常から悪性腫瘍までN個の突然変異が必要であると仮定します。このN個は図2でみたように日本人の一般集団では5つです。その5つの突然変異がどのようにして生じるかというのが、次の問題になります。まず我々は、何にも外的影響を受けなくても自然に突然変異を起こします。それは空気を吸っている以上、空気中の酸素が代謝されて活性酸素になり、これがDNA損傷をもたらします。すなわち、生きているだけで自然突然変異が起こるわけです。さらに放射線によっても突然変異が誘発されます。そのため、自然突然変異と誘発突然変異の両方でN個の変異ができた時に癌化が生じると考えられます。

癌化に必要なN個の突然変異が自然突然変異だけで賄われる場合を考えると、年齢のN乗で癌が増加します。誘発突然変異だけで癌を起こそうと考えると、線量の1乗で突然変異が起こるわけですから、

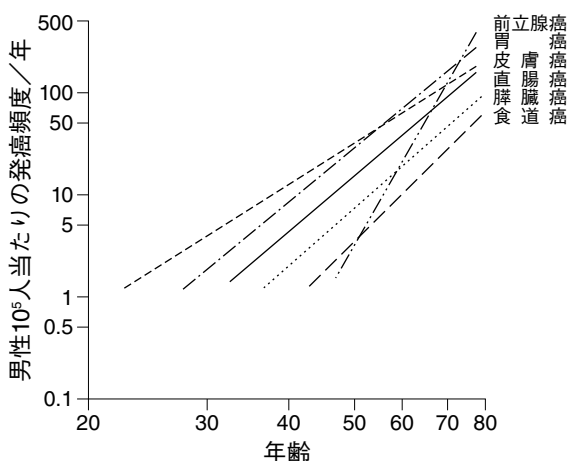


図3 男性における発癌頻度の年齢分布

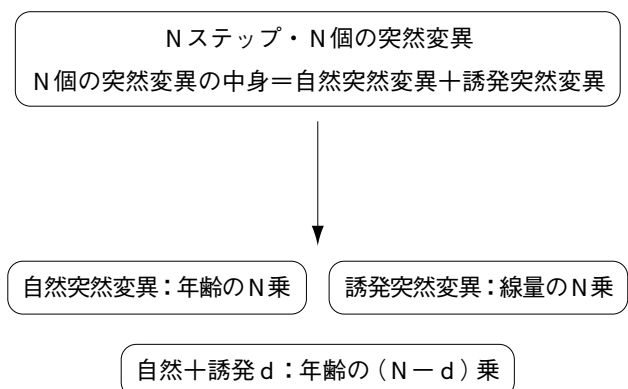


図4 多段階発癌と多ヒットカーブ

癌化は線量のN乗で増加します。誘発・自然のいずれにしても、両対数でプロットしてやるとNの傾きをもつ直線、普通目盛でプロットしてやるとN次曲線で癌化頻度が表せます。通常は自然プラス誘発で癌化が起こるわけですから、被曝などでd個の誘発突然変異が生じた集団においては、年齢の(N-d)乗でその後の癌化が生じると考えられます(図4)。

4 放射線の作用と低線量の定義

放射線の人体影響では、特に低線量によるものが問題になります。低線量といっても放射線は量子化されたエネルギーの塊ですから、その量子化エネルギーには下限があります。図5は、低LETの放射線あるいは高LETの陽子線がある空間に入射した場合に生じる電離を表しております。黒いドットがイオン化であり、ドットの数はいずれも両者同数にしてあります。低LETの場合、例えばイオン化の数を20とすれば、入射トラックあたりの電離の頻度が低いので、この20個はランダムに分布(均等に分布)します。ところが同じ20でも陽子線は入射した放射線のトラック1本で20個を使い果たしてしまいます。だから「トラックあたりのイオンのイオン化の数」というのは、低LETでは少なく、陽子線では多い」ということで、これは低線量の定義に非常に大きく関わってきます。

我々の研究センターの佐々木先生が計算されたのですが、例えば γ 線で細胞を照射する場合、細胞というのはある一定の大きさをもっていますから、そこに γ 線が入射してくると、その大きさに応じてエネルギーが蓄積されます。ヒットされた細胞の割合を%でプロットします。そうすると γ 線の場合では、例えば1センチグレイまではだいたい均等にヒットされますが、それ以下ではヒットされる細胞とされない細胞に分かれてきます。そしてこの場合にヒッ

トされた細胞がどれだけ線量を受けるかという点、 γ 線の場合は、0.2センチグレイすなわち2ミリグレイであります。すなわち γ 線では、当たった細胞にとっては2ミリグレイ以下の低線量はあり得ません。5 MeVの α 線で同じようなことをやると20センチグレイとなります。だから α 線照射の場合は20センチグレイ以下の低線量はあり得ません。従って、いかに線量を下げても組織のなかでヒットされる細胞の数が少なくなるだけで、やられた細胞にとっては一定以上の威力のあるパンチを食らったことになり、全然変わらないということになります。これが低線量の実情であると理解して下さい。

それでは、このような放射線でヒットされた場合のDNAの損傷はどうでしょうか。放射線によるDNA損傷は大まかに分類して、3つに分けられます。①塩基が損傷を受けたり消し飛んだ場合は、DNAは2重鎖ですから片方のコピーが正常である限りはまったく問題はない、ということで非常に修復しやすい損傷です。②もう1つは鎖が切れたという場合は片方のコピーがちゃんとしていればこれも非常に修復しやすい。③問題なのは2重鎖切断であり、情報が両方の鎖で失われると非常に危険です。この2重鎖切断がいろいろな諸悪の根源であると、理解されています。そしてこの2重鎖切断は、いかなる低線量であっても線量に応じた一定の割合で生じると考えられております。

5 放射線発癌の実体と予想される分子機構

このような放射線の作用が、どのような道筋で実際の癌まで導くのかについては、実はほとんどわかっていません。放射線照射のDNA上で起こるイベントは、マイクロセカンド(10^{-6} 秒)かピコセカンド(10^{-12} 秒)で完了することであって、一方の癌は数年から数十年のオーダーで起こります。放射線発癌の過程はどういうものなのか、それからどのような分子機構が予測されるのであるかということが問題となります。

広島・長崎の原爆被曝者にみられる放射線関連癌というのは、頻度、線量効果関係の形、潜伏期でだいたい2パターンに分けられます。これらの2つは、非常に異なる2種類の癌により代表されます。そしてその内の片方は、多分放射線の直接的な影響によるもので、もう片方は間接的な影響によるものだろうと考えられます。

原爆が落ちて最初の5年ぐらいで白血病が出現し始めましたが、その頻度は被曝後10年をピークにどんどん下がって来ました。もう一方の固形腫瘍の方

放射線の通過に伴う物質中でのランダムな電離とその空間分布

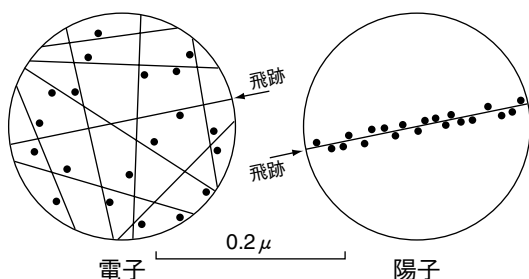


図5 放射線の生物影響の確率的、直線的取り扱い

は被曝後にはほとんど出なくて、ずいぶん後になって出現します。すなわち片方は潜伏期が短く、もう片方は非常に潜伏期が長い、という特徴を持っています。また、潜伏期の短いものとしてチェルノブイリの小児甲状腺癌があり、事故後3～5年と早期に出現してその後急速に頻度が低下しています。だから小児の甲状腺癌は原爆による白血病とオーバーラップする部分があるということを念頭において下さい。図6は白血病の線量効果関係を示していますが、線量に対して下に凸の曲線です。先ほどの話で放射線による誘発突然変異だけで癌を起こす場合には、線量のN乗のパターンにならなければなりません、白血病は下に凸であるということで、このような期待と合致します。しかも誘発突然変異でN個のヒットが完了している場合は、細胞はすでに癌化してしまったわけですから、後はそれが癌として目に見えるまで成長することだけになり、これが3～5年という短い潜伏期と理解できます。だから、白血病は、放射線の突然変異誘発作用の結果として生じると考えても無理なく説明できます。

白血病というのは、癌全体のなかで数パーセントという頻度の低いものです。日本人の全死亡の死因の30%が癌で死亡しますが、このほとんどは固形腫瘍です。この固形腫瘍は上のような説明ではうまく行きません。原爆被曝者でみられる癌の大部分を占める固形腫瘍の線量効果関係は、図7に見られるように直線です。0.2シーベルトまでの線量で直線性が認められております。しかし、これは非常に奇妙な話であります。というのは、先ほどのヒット仮説で考えると、誘発突然変異だけで癌になるとすれば線量のN乗で曲がらなければいけないのに、全然曲が

らない。さらにもう1つ説明に困ったことがあります。図8は、被曝時年齢毎に被曝者(被曝線量が約1グレイ)と非被曝者の方の固形腫瘍の出方を比較してみたものです。ただし、癌の頻度は両者ともに100%に標準化してあります。このようにすると、被曝者は癌が多いにもかかわらず、早く発症するわけではないことがはっきりします。すなわち、被曝しても固形腫瘍潜伏期は絶対に短くなりません。ただし1つだけ例外があって、0～9歳の集団の若年被曝の場合は、潜伏期間が明らかに短縮しています。これは非常に不思議なことで、もしも、先ほどのストーリーが正しければ本当に放射線が直接関与してヒットを与えたらヒットに呼応した数だけカーブが前にずれなければなりません。この関係を両対数プロットでもう少し視覚的にみると、図9になります。前述の日本人集団の5ヒットの直線が、例えば被曝により1ヒット与えられたとすると、残りは4ヒットですので、図にあるようなより傾きのゆるい直線が期待されます。この場合被曝者の非被曝者に対する相対リスクは、最初高くて被曝後の年数が経てばたつほど1に集束して行くと期待されます。しかし固形腫瘍では相対リスクは被曝後の年数に対して一定であるので、これは直線の上への平行移動となり、ヒット数は全然変わりません。だから被曝集団でも、自然突然変異により同じ5つのヒットを与えられなければ癌は起こらないことになります。ただ、直線の上への平行移動は、この集団で突然変異が起りやすくなっていることを示しています。すなわち、原爆の放射線は、癌化にかかわるヒットを直接与えるのではなく、ヒットを起りやすくしているだけである、ということになります。

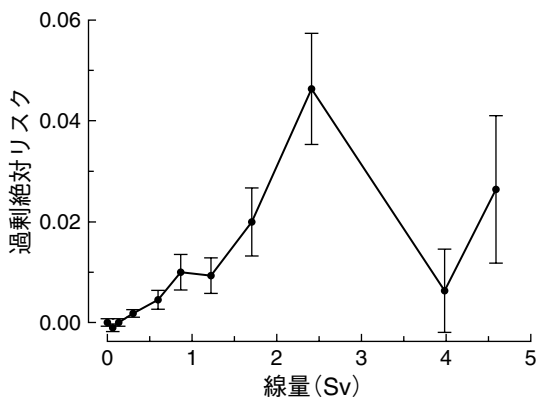


図6 原爆被曝者における白血病発症の線量効果関係 (Pierce DA et al : Radiat Res 146, 1, 1996より)

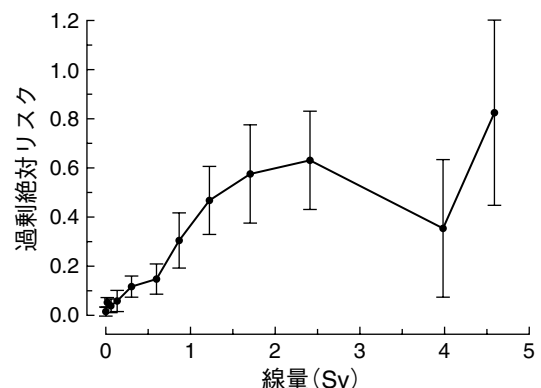


図7 原爆被曝者における固形腫瘍発症の線量効果関係 (Pierce DA et al : Radiat Res 146, 1, 1996より)

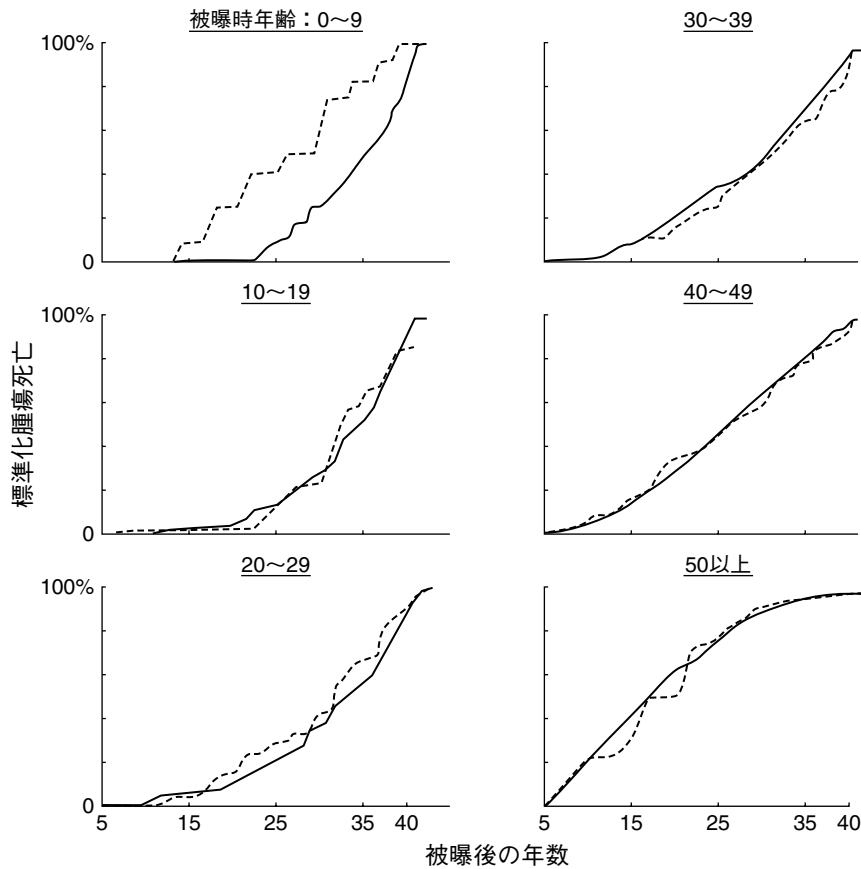
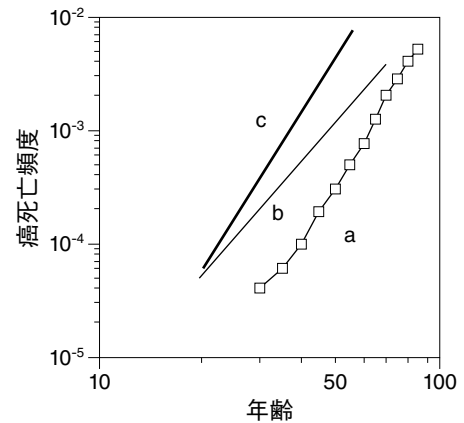


図8 固形腫瘍による死亡と被曝時年齢
(Shimizu Y et al : *Radiat Res* 121, 120, 1990より)

6 放射線発癌機構 —直接機構と間接機構—

ともあれ前節で述べたことは、非常に不思議です。これから、放射線発癌に関して2つの機構を考えざるを得ないことになります。「DNA損傷が突然変異を引き起こして、結果として癌になった」という非常に素直な、直線仮説の一番基本を成しているコンセプトは、白血病などでは当てはまる、と考えられます。ところが実際はヒトの癌の大部分を占める固形腫瘍については、間接的に関わる機構を考えなければなりません。その中身は何なのかよくわかっておりませんが、放射線を浴びたヒトにおいては長期にわたって突然変異頻度が上昇していて、そこで間接的に生じた突然変異が癌化をもたらす、ということが考えられます。

そのような長期にわたって突然変異頻度が上昇する機構(非遺伝的な機構)があるかという点、これには2つが今のところ考えられております。その第一は、被曝者の体内では慢性炎症が遷延して生じているとい



- a.非被曝者集団での死亡
- b.被曝により1ヒットが与えられた場合に期待される死亡
- c.被曝者の固形腫瘍による死亡

図9 原爆被曝者における癌死亡と年齢

うことを一生懸命言っている研究者がおられる。もう1つは、被曝者体内の細胞では与えられたDNA損傷により長期にわたって遺伝的不安定性が誘導されている可能性です。すなわち被曝した個体の組織の細胞は被曝を随分長いこと覚えていて、それで慢性的に遺伝的な不安定状態が続いて突然変異を生みつづける、という考えです。

機構はいずれにせよ、原爆被曝者の癌の発症パターンは2種類に分けられます。1つのタイプ(白血病発症)は潜伏期が決まっており、直接的機構に基づくものです。もう1つのタイプ(固形腫瘍発症)は潜伏期が決まってなくて癌年齢になってから出現し、間接的機構が関与します。なぜ違うのでしょうか。私は、これら2つの差は、その標的になっている組織の分裂増殖のパターンに依存しているものと考えております。そこでまず、成体の組織における分裂増殖のパターンについて見てみましょう。

我々は、細胞が分裂する場合、ひとつが2つになり、2つが4つ、8つ、とどんどん分裂すると考えます。これは均等分裂と呼ばれる増殖形式で、受精卵の卵割などはこれです。ここでは細胞は対数的に増殖します。均等分裂が成体で起こったら、我々はあっという間に巨大な身体を備えることになりませんが、成体の大きさは、中年太りは別として、まず一定を保ちます。その理由は成体組織では、不均等分裂による定常増殖形式をとるからです。

我々の成体組織では、幹細胞と呼ばれる細胞があり、その組織の細胞はすべてこの幹細胞が分裂してできたものです。成体における幹細胞は、不均等分裂といわれる分裂形式をとります。それは1個の細胞が2個に分裂する際に、2個の内の1個は前と同じ幹細胞なのですが、もう1個の方は分化段階がより進んだものになります。この細胞は分化した機能細胞となり、最終的には死んで体外に捨てられます。このために1個の幹細胞が2個に分裂しても、その内の1個のみが体内にとどまるため、体の大きさは一定に保たれるということになります。そのようなパターンを一番はっきり示しているのが我々の皮膚であり、あるいは腸上皮です。腸絨毛上皮の一番根っこのところにクリプトとよばれる陥没部位があり、そのところに幹細胞があります。ここで分裂した細胞は、上に押し上げられて最終的には腸の絨毛上皮の上先端から脱落して行きます。この場合、例えば人間が約10グレイの放射線を浴びるとこの幹細胞が分裂しなくなります。その場合でも、上からの脱落は変わらないから、絨毛上皮はどんどん短くなっ

て、5日から1週間ぐらいで上皮がなくなってしまいます。上皮が無くなるとそこから体液が失われ、下痢をして死亡する、ということになります。

ともあれ、固形腫瘍は、ぜんぜん分裂していない肝臓(非分裂組織)あるいは上皮組織のような不均等分裂による定常増殖型組織に発症することがその特徴です。白血病の母地組織は骨髄で、ここでも普段は定常増殖形式をとっています。しかし骨髄の幹細胞は非常に放射線感受性が高いので、その数がどんと減って、失われた細胞を回復するために不均等分裂から一時的に均等分裂に切り替えます。また、潜伏期がやはり短い小児の被曝においては、固形腫瘍の母地組織にある幹細胞が均等分裂により数を増やしている状況にあります。均等分裂をしている細胞に放射線が当たると、生じた2重鎖切断は修復される以前に複製の対象になり、これは大変に変異を生じやすい状況をつくります。すなわち均等分裂細胞では、損傷は速やかに突然変異として固定されると期待されます。しかし成体の不均等分裂組織では、幹細胞の分裂時間は通常数週間から数ヶ月にもなり、このような細胞では放射線による2重鎖切断の修復はいとたやすいことで、なかなか突然変異は起こりません。成体の非分裂組織では、修復はさらに容易です。というわけで、これらの組織では、放射線が直接突然変異を引き起こす作用よりも、間接に引き起こす機構の方が癌化を考える上で重要になります。ということで、放射線発癌には、2つの機構があると考えられます。

それでは証拠はあるかということですが、トロトラストという血管造影剤を注入された方では、肝臓の癌が多発します。トロトラストはトリウムを用いており、これは α 線をだすので、この癌は放射線によるものと考えられます。この癌のp53の遺伝子を調べると、すべて点突然変異によるものです。でも点突然変異は、放射線が直接誘発するのが最も不得手な突然変異なのです。放射線が作るのは2重鎖切断から始まったlarge mutation, deletion, translocationなどであり、ところがそういう突然変異はトロトラストのような α 線でできたはずの癌でまったく見つかりません。そうすると、このような癌では、やはり放射線による間接的な突然変異誘発機構を考えなければなりません。同様に実験腫瘍においても、放射線で誘発したもので、間接的な突然変異によると思われる例が昨今見つかり出しております。ただ、これについては、まだコンセンサスがちゃんと得られているわけではないということだけをここで確認したいと思います。

7 現行のリスク評価体系とその問題点

現行のリスク評価体系というものは疫学データに基づいています。疫学は現象の記述ですが、現象には必ず限界があります。例えば線量限度が年間50ミリシーベルトであるという話は、もともとリスクが他の職業人と同じというところから始まっています。その時に云々される率は10のマイナス4乗オーダーです。そのリスクを取り扱えるだけの母集団はそれだけで1万人以上です。統計的有意が云々できるのは10万人、100万人のポピュレーションです。広島に被曝者集団は10万人です。それで当然その統計から出てくるデータは統計的な限界が厳然としています。マウスでやれば良いかという、10万匹のマウスの実験というのはまず不可能です。例えば動物飼育業者から同じ系統のものを買ってきますが、業者から供給されるマウスはたかだか1回で、例えば1,000匹であり、これを5年間供給を続けてもらうとすると、最初の1,000匹と最後の1,000匹は同じマウスではありません。だから実験不可能なのです。

ということで現象論は必ず限界があります。そのような限界にもかかわらず、安全基準は政策として必要ですから、決めなければならない。そのためには、必ずしも科学的ではない中線量域から低線量域への外挿で、話をつけねばならない。この点に現在の安全基準設定の問題点があります。放射線発癌には、今回述べた問題以外に、個体差遺伝的素因の問題があります。これについては本日時間の関係もあり申しませんが、そのような問題点があるということを指摘しておきます。

8 放射線影響研究の新しい展開

現在、放射線影響研究というのは非常に面白い展開をしています。ごちゃごちゃ書くのは面倒くさいので視覚的に、従来は横軸に線量をとって縦軸に損傷をとると、この関係は物理的法則に基づくものなので直線です。ところが細胞側から考えると、話が違ってきます。細胞がセンチグレイオーダーの放射線をあびると、適応応答反応をして修復系を立ち上げます。そのために損傷はより効率良く修復されます。もうちょっと線量が高くて、1グレイぐらまで浴びた細胞は細胞周期を止めて修復をする、あるいは損傷が多すぎて修復しかねると判断した場合、細胞は自爆(アポトーシス)します。この周期阻

害、アポトーシス、適応応答の3者は損傷を下げようとする働きで、とりわけアポトーシスは損傷を持っている細胞自身を排除しますから完全な修復といえます。ところがアポトーシスであまり沢山細胞が死にすぎると個体の生命に関わります。個体の方としては将来癌になるのは困るけど、なんとか生きたいのは当たり前の話で、それでサイトカインなどを出して、細胞に死ぬなと指令します。そうすると細胞は損傷を持ったまま分裂増殖しなければなりません。そのためには2つメカニズムがあります。1つは組替え機構であり、損傷の部分を切り取って、損傷のない部分と組替えるというやり方です。もう1つは損傷無視機構です。すなわち、損傷のところまでDNA複製機構が来ても、損傷を知らん振りして乗り越えるというやり方です。そのどちらかが立ち上がったとしても遺伝的に非常に不安定になります。この遺伝的不安定性は、放射線発癌を考える上で、今後ますます大きな意味をもつものと思われれます。

9 放射線発癌機構に基いたリスク評価体系の必要性

上記のようなことが今、いろいろな研究から明らかになりつつあります。そして放射線発癌の分子機構は、現在のところもっとも面白い局面にさしかかっております。そして放射線発癌の分子機構が明らかになれば、そのような機構がどの線量域で作動するかも明らかにし得るわけで、低線量は危ないとか危なくないとかの水掛け論に科学的な終止符を打つことができる日も遠くないと思われれます。このようなことから現行のリスクあるいは安全基準は決して我々のような基礎研究者が言っているサイエンスではなく、広島・長崎原爆の現象からの外挿であるために限界があります。だから基礎研究者としてはメカニズムを明らかにして、それによりようやく最終的な科学的なリスク評価体系ができるのではないかと考えられます。

(平成11年3月16日開催の大学等放射線施設協議会第2回北陸東海支部研修会における特別講演の講演録)

文献

- 1) 丹羽太貫:放射線発癌におけるDNA損傷の役割ー直接的関与と間接的関与ー. *Molecular Medicine* **35** (6), 728-737 (1998)