

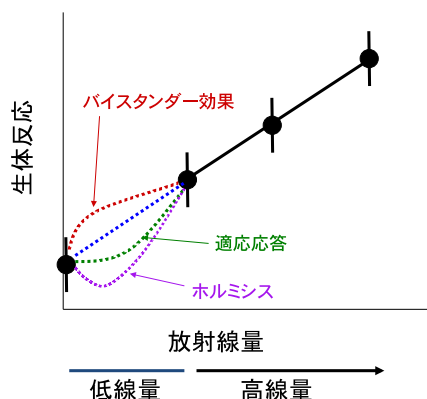
## LNT 仮説の克服を目指して・・・実験科学から

環境科学技術研究所 小野哲也

### はじめに

低線量放射線の生体影響がどの程度なのかについては未だ分かっていないので、それを推測するために「高線量域で見られるほぼ直線的な線量効果関係が低線量域まで直線で外挿できる」とするLNT仮説 (linear no-threshold model, 閾値なし直線モデル) が提唱されている。しかしこの仮説にはいくつかの問題点がある。具体的には低線量放射線照射に特異的な現象としてbystander (傍観者)効果、適応応答、ホルミシスといったものが報告され、直線的な外挿が適切かどうかについて疑義がもたれている (下図参照)。ここでいうbystander 効果や適応応答は主に分子、細胞レベルでの現象であり、ホルミシスは個体レベルでの現象を指していることが多い。それぞれの関連性は未だ不明である。

### 放射線影響の線量一効果関係



また、生体を構成する物質に対する放射線の物理化学的な初期過程 (電離や励起、直接効果と間接効果、DNA損傷など) は線量に比例するが、それらに対する細胞の応答は高線量の場合と低線量の場合では異なる。例えば、高線量では細胞死が大きな問題になるが低線量ではそのような反応は現れない。もし細胞死が起これば生体は生き残った被ばく細胞の再生あるいは組織の繊維化などにより修復をするが、その後長期間を経て何らかの生体影響が現れる (晩発効果と呼ばれる)。他方、線量が低く細胞死が起これなければそれを補う細胞分裂は行われぬ。ただし、やはり長期間を過ぎた後生体に何らかの影響が現れる。ここでの「長期間」は個体の老化や寿命という長さを意味し、その間の変化の実態については未だ大部分が解明されていない領域であるが、初期の放射線影響の直線性がそ

のまま維持されるとは考えにくい。なぜなら、初期反応は身体中の全ての細胞にほぼ均一に起こると想定されるが、晩発影響は限られた臓器にしか現れないからである。

さらに、放射線量が少ない時はそれによる生体分子の損傷の量は少なく、放射線以外の要因（食物に含まれる微量な毒物や皮膚に障害を与える紫外線、生体内の代謝や免疫細胞によって生産される活性酸素など）による損傷と区別が困難になる領域があると推測される。それが閾値になると思われるが、そのレベルがどのくらいの量の放射線になるかはまだ分かっていない。

これらの理由から低線量放射線の生体影響を定量的に解明する必要に迫られているが、それに対する一つのアプローチは実際に低線量放射線をヒトのモデル動物に照射しその影響を解析するという実験的手法がある。ただこの手法の問題点は予想される影響が少ないので、それを検出するために多数の動物を扱わねばならず、また出来るだけ検出感度の高い手法を用いる必要がある。さらに、そこで得られた結果がヒトに外挿出来るかどうかについての検討も不可欠となる。

このセッションでは低線量あるいは低線量率放射線の生体影響についてどのくらいまで分かっているのか、あるいは分かっていないのかについて具体的な解析結果を紹介してもらい、それにもとづいて LNT 仮説を超えるにはどうしたら良いかについて議論した。

## セッションの内容

はじめに世話人から LNT 仮説の問題点と生物影響を理解するときに必要な自然放射線量、素線量、それによる化学変化、線量率効果について簡単な説明があった。その後、低線量率放射線長期被ばくの影響をマウスを使って解析している2つのグループから報告があり、さらに3番目にマウスの臓器 DNA に起こっている自然突然変異の特性についての解析結果が紹介された。

### ①田中聡

環境科学技術研究所の田中聡氏はマウスが1日当たり 0.05 , 1, 20 mGy の連続被ばくを 400 日間続けられた時の生体影響について紹介した。総線量としては、それぞれ 20, 400, 8,000 mGy となる。寿命、がんの頻度、染色異常頻度、DNA 変異頻度、mRNA やタンパク質の変化などについて解析した結果、20 mGy/日ではほとんどの指標で統計的に有意な変化が見られたが、1 mGy/日で変化の見られたのは一部の指標となり、0.05 mGy/日では雄での肝腫瘍頻度のわずかな増加と肝臓の mRNA の一時的な変化が見られるだけとなった。ホルミシスのような反応は見られていない。さらに 20 mGy/日での照射を続けた時に生体内にどのような病変がいつ頃どの程度発生するかについて病理学的手法を用いて解析すると、卵巣

の萎縮やがん化、副腎での細胞過形成、がん化、脂肪肝、肝がん、肺腫瘍、ハーダー腺腫瘍などの早期化あるいは多発化が見られた。他の多くの臓器では変化が見られていない。これらは放射線の生体影響には強い組織/臓器依存性のあることを示し、被ばく初期の物理化学的な効果から生体影響を推測することの難しさを示唆している。

次に、20 mGy/日をマウスの受精時から出生直前までの18日間（母体内の期間）、連続被ばくさせた時の影響を調査しているが、今のところ影響は見られていない。ただし、200 mGy/日の線量率になると生殖組織の萎縮などの影響が見られる。

## ②大野芳典

広島大学、原爆放射線医学研究所の大野芳典氏は放射線感受性の高いことが知られている造血組織（骨髄）に注目し、20～100 mGy/日の低線量率放射線を56日間連続照射した時の影響について解析した結果を紹介した。血液中に存在する赤血球、白血球、リンパ球、血小板といった機能細胞は骨髄にある幹細胞の分裂・分化によって生まれる前駆細胞がさらに分裂・分化をへて生成されるが、上記放射線の影響は機能細胞と前駆細胞では見られないものの幹細胞の数を減少させ、さらに生き残った幹細胞の特性も変化させることを見出した。その変化はミトコンドリアでのROS（活性酸素）の増加、膜電位の増加、細胞の老化や分化に関連していることが知られているタンパク質の量の変化などである。最も線量率の低い20 mGy/日では、造血幹細胞の数に変化は見られないが造血幹細胞の活性に影響が見られた。また、ミトコンドリアでのROSの上昇はラジカル捕獲剤であるNACの投与によって抑制されることも見出している。今後は幹細胞の特性変化の分子機構についてさらなる解析を目指している。もし、低線量率放射線被ばくによって誘発される細胞内の変化が高線量率放射線によって誘発されるものとは質的に異なるとなると、LNT仮説でいう直線的な外挿に対して疑問を投げかけることになる。

## ③大野みずき

九州大学基礎放射線医学分野の大野みずき氏は低線量放射線の生体影響を考える上で最も重要な要因の一つになると思われるDNAの変化（突然変異）について調べるための基本となる自然突然変異の特性についての研究結果を紹介した。哺乳類の生体内で生じた体細胞突然変異を効率的に検出するために、レポーター遺伝子をゲノムの中に組み込んだマウスを用いての実験結果を紹介した。自然突然変異は様々な要因で発生するが、酸化DNA損傷が引き起こす突然変異とその抑制機構に注目した研究成果を紹介した。酸化ストレスにより誘発される変異はDNA上のどの塩基でも同じ頻度で変異が起きる訳ではなく、G:Cの塩基対がT:Aに変化する頻度が高い。その理由としては、G（グアニン）が活性酸素によって酸

化され 8 オキソグアニン (8-oxoG) となり、それが 8-oxoG:A という誤った対合を起こしさらに DNA 複製を経て T:A に変化することが原因と考えられている。酸化ストレスと突然変異、発がんの因果関係を明らかにする為に、8-oxoG:A を修復する *MutYh* 遺伝子を欠損させたマウスに酸化剤を投与する実験を紹介し、G:C から T:A への変異と腫瘍の発生頻度が酸化剤の投与量依存的に増加するという結果を紹介した。また、次世代シーケンスサーを用いて *MutYh* 欠損マウスの腫瘍から全エクソンを対象にしたシーケンス解析を行い、体細胞変異の検出とその特徴を紹介した。それらの結果は *MUTYH* 遺伝子に変異を持つヒトの遺伝性大腸ガン家系におけるがんゲノム解析結果と相関があることから、マウスとヒトで共通の体細胞変異と発がんの制御システムを持つことが示された。現在、体細胞組織で見られた自然突然変異の特性が生殖細胞でも同じかどうかについての解析を進めている。これらの知識が、低線量、低線量率放射線照射の影響を探る時の基礎となる。今後は DNA 塩基配列の変化だけでなく、DNA メチル化の変化やクロマチンの高次構造変化によるエピジェネティックな変異も重要な研究課題になると思われる。

## おわりに

これまでの様々な解析結果からは 1 日 20 mGy あるいは 1 mGy の放射線を 400 日間連続被ばくすると僅かではあるが何らかの生体影響の出ることが分かった。しかし、1 日 0.05 mGy (総線量 20 mGy) ではまだ明確な影響は捉えられていないというのが現状である。今後はこのレベルでの被ばく影響についてより詳細な解析が望まれる。特に分析技術の進歩が著しい分子レベル、細胞レベルでの解析が待たれる。無論、様々な解析をしても影響は見られないという結論もありうる。

環境科学技術研究所で行われているマウスへの低線量率放射線長期照射の影響調査では被ばくしたマウスの多くの組織がホルマリン保存あるいは冷凍保存されているので、それらを利用した研究も有用ではないかと考える。

今回の会議では提案されなかったが、低線量放射線影響で大きな問題とされているものに線量率効果がある。放射線の線量率が低くなるとほとんどの生体指標で影響が減少するが、その程度は指標によって異なり、2～5分の1になる例が多い。ヒトのがん誘発に関しては1～2分の1と推測されているがその根拠は弱く議論が続いている。この問題についても線量率効果のメカニズムを踏まえた議論ができるようにする必要がある。