

## 放射線科学基盤機構における放射線影響研究グループの役割

大阪大学放射線科学基盤機構

中島裕夫

### 【背景と目的】

放射線や化学物質による生物影響の益害は、表と裏がないメビウスの帯と同様に表裏一体でどちらか一方だけ存在することが殆どない。とりわけ、医療では益となる治療効果に付随する害である副作用の低減化が重要な課題となっているが、副作用をなくせば、治療効果もなくなることが常である。従って、副作用となる状況をよく研究し利用価値のある治療効果を優位に、不要である副作用を劣位に管理する方法を見出すことが肝要である。

放射線科学基盤機構の影響研究グループでは、放射線診断や新たなる放射線治療（ $\alpha$ 線核医学治療など）、そして原発事故後の復興に資するために、線質の異なる低線量放射線の益害の存否について定量的な検討を行い、低線量放射線リスクの許容と拒否の境界（安心と不安の境界）を見つけることを目的としている。

主な研究テーマとして

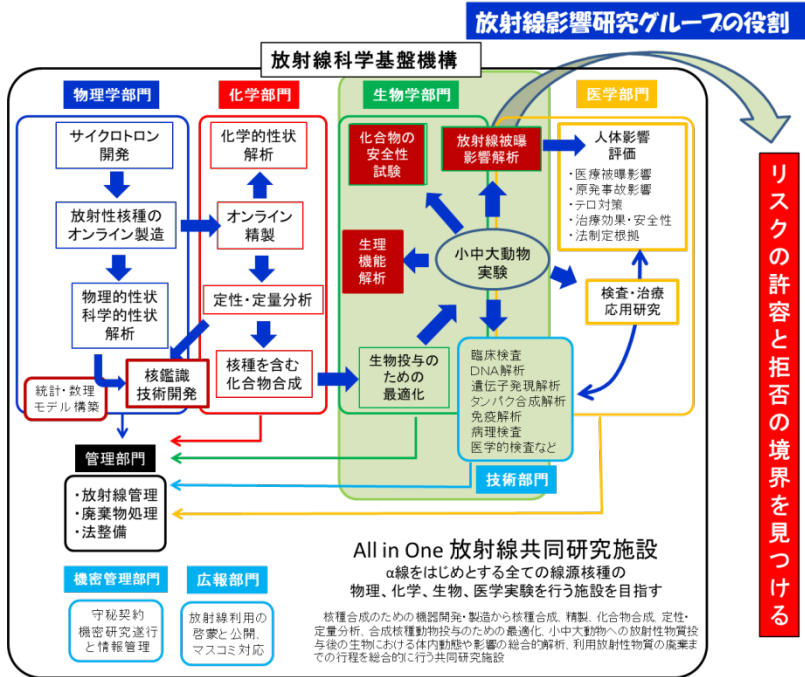
1.  $\alpha$ 線、 $\beta$ 線、 $\gamma$ 線、X線、陽子線、中性子線の内部・外部被ばくによる生体反応の基礎からの解明を分野（物理、化学、生物、医学、薬学）横断的に行い、低線量放射線の分子、細胞、組織、個体レベルでの放射線感受性因子と影響発生機構の解明
2. 内部被ばくと外部被ばくの相同性（ $S_v$ の妥当性）の評価
3.  $\alpha$ 線による新たな治療法の開発と安全性の確保のためのデータ収集

これらの研究が成就されることで、以下のような発展的研究が期待できる。

1. 新たなるがん治療法の臨床応用開始
2. ICRP 勧告や国内法の設定した線量の妥当性を検証し、今後の空間や食品の線量規準値の安心度を担保するための参考資料として放射線診断や福島復興に資する。
3. 低線量影響推定のための数理モデルの開発
4. 新たな内部被ばく評価のための単位の提案
5. 放射線高感受性人の検出法と余剰被ばく回避マニュアルの作成
6. 医療検査、航空パイロット、放射線従事者の低線量影響の分子レベル予測シミュレーションソフトウェア開発
7. 宇宙における惑星間移動時の被ばく影響予測
8. 放射線生物反応の他領域への応用（医療産業、農業、漁業、畜産、社会などの分野）

本稿では、これまでに行ってきたセシウム 137 による低線量放射線内部被ばく影響の研究を基に低線量放射線研究や $\alpha$ 線核医学療法などのヒトへの応用のために分野横断的研究によって越えなければならない種々のハードルについて話題提供したい。

【放射線科学基盤機構内における放射線影響研究グループの目標】



左図は、大阪大学放射線科学基盤機構の目的としている業務の概要を示している。その中で、リスクの許容と拒否の境を見つけることを担うのが放射線影響研究グループといえる。

前述のごとく医薬品の作用と副作用が裏表の関係ではないように放射線の影響も生体内では益と害の作用が同時に発生しており、どちらか一方のみを排除することは不可

能である。また、同じ生物作用でさえも、利用の仕方、悪用にも善用にもなる。

飛程が短く体外からの検知が難しいが細胞破壊力は非常に強いというα核種の特徴的な生物影響を生かした悪用例として、ポロニウム 210 による要人の暗殺事件がある。また、善用例として、アクチニウム 225 や阪大で研究が進められているアスタチン 211 による未確認転移がん病巣にも画期的な効果があるα線核医学治療法が挙げられる。どちらも同じα線の生物影響を利用した悪用と善用の例である。

このようにもろ刃の剣と成り得る放射線を利用することは安全性と利用の間でのバランスを確保することが非常に難しいことになる。

従って、微量放射線影響の研究目的は障害的な作用（副作用）を調べて危険性を強調し、排除するのではなく、放射線の量と作用の相関関係を定量的に調べて認知し、許容できる量と許容できない量の境目を見つけることである。このことは、状況、用途に合わせた投与量、投与方法を見極めるために、医薬品が世に出るまでにクリアしているハードルと同じハードルを放射線利用においても超えさせなければならないということである。

【超えなければならないハードルとは】

医薬品の安全確保のためには、必ず、前臨床試験、臨床試験（治験）、製造販売後臨床試験が行われている。前臨床試験は、齧歯類（マウス、ラットなど）、ウサギ、ビーグルなどの動物実験（微生物実験も含む）であり、臨床試験は、限られた条件のヒトでの治験、製造販売後臨床試験は、ある意味で医薬品販売後の疫学調査にあたる。

動物実験では、諸条件を任意に設定できる利点があるがいくつかの欠点もある。それは、

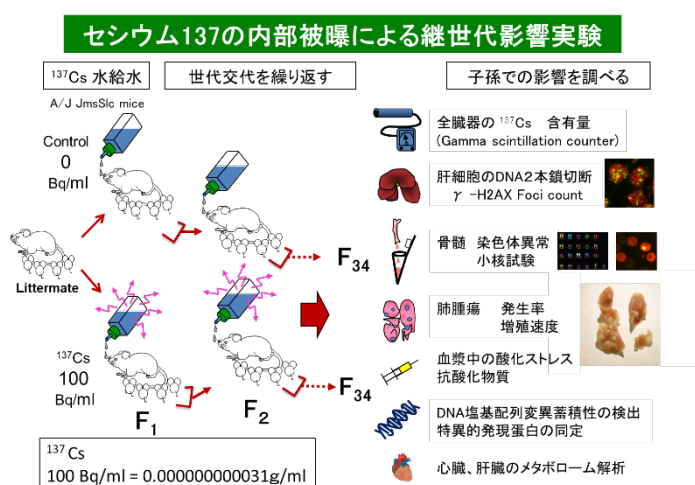
近交系マウスを何百匹実験してもマウスの1系統は、遺伝学的にヒト1個人に相当するものでヒトへのリスク推定には大きな危険を伴うこと。また、ヒトへのリスク推定でマウスなどのモデル動物を使う場合にヒトとの種差をどこまで共通化できるかが重要な点である。また、実験できる個体数も、せいぜい数百匹程度であるために、多くのサンプル数を必要とするような低用量影響の検出には、いろいろな工夫が必要となる。

一方、疫学調査は、数千～数十万、場合によっては、数百万を越える個体の調査が、動物飼育管理のような手間をかけずに可能であり、まれな薬物副作用などの検出にも貢献している。1例として、以前、抗インフルエンザ薬（タミフル）で販売開始から6年間で約3500万人が服用し、5人の異常行動による転落などの死亡例が認められたとされ、若年者への与薬の是非が問われたことがある。この場合、一人の異常を検出するのに700万人の服用が必要であったことになり、到底動物実験では行えないサンプル量で、疫学調査のすごさを物語るものである（ただし、現在では、この異常行動は、対照群にも認められることから否定されている）。

しかし、動物実験とは異なり、個々の個体に任意の条件を設定したり、遺伝的なバックグラウンドを均一にしたりすることは不可能で、解析において生活環境、習慣、嗜好、年齢などの交絡因子を適正に考慮しなければならず、サンプル間での大きなばらつきも結果に影響する欠点がある。

そこで、動物実験、治験、疫学調査を駆使して、それぞれの長短所を相補した形で医薬品の安全性試験が行われている。

低線量放射線による影響の懸念は、突き詰めるところ、発がんや遺伝性影響の存否に集約される。これらの懸念は、医薬品と同様な安全性試験をクリアさせることで一定のコンセンサスを得ることが出来ると考えられる。ゼロリスクではなく、受け入れられないリスクがない領域を確定するためには、定量的な検出方法によって、科学的根拠として社会的合意形成に資することができるデータを収集しなければならない。



### 【低線量放射線内部被ばくによる継代的影響の検出】

低線量影響を調べるのに、マウス個体を用いて、個体数を少なく、かつ、効果的に定量的な変異の検出を試みた工夫の一つとして、現在進行中の全DNA塩基配列を指標にした継世代影響の定量的検出を紹介する。

左図のように、同腹仔由来の2群の一方にセシウム137水

## 実験マウスの内部被ばく線量評価

内部被ばく評価法	$\mu\text{Gy/day}$	1世代平均積算 mGy (108日)
単純物理計算による $\beta$ 線+ $\gamma$ 線(寄与率5%として)	336.4	36.33
EGS5*	319.9	34.55
PHITS**	350.6	37.87

\*Electron Gamma Shower Version 5

(by Daiji Endoh, Rakuno Gakuen Univ.)

\*\*Particle and Heavy Ion Transport code System

(by Satoru Endo, Hiroshima Univ.)

くは合計 540mGy) において、セシウム 137 の臓器内分布、DNA の 2 本鎖切断、染色体異常、小核試験、腫瘍の発生頻度と増殖速度、血中の酸化ストレス物質と抗酸化物質、全 DNA 塩基配列異常などの定量を行った。

特に、全 DNA 塩基配列異常の定量は、約 30 億塩基対当たりの変異塩基数として定量ができ、低頻度の変異を高感度検出することが期待でき、Intron や Intergenic のような生存に影響しないと考えられる非コーディング領域での塩基変異は、世代を重ねるごとに蓄積することが予想され、少ないマウス個体でも高感度な変異の検出が期待できる。

(100Bq/ml) を自由摂取させ、他方を対照群として真水を与え、それぞれ世代交代させた。

常時、飲料水としてセシウム 137 を摂取させたこの実験系でのマウス内部被ばく線量は、左表に示すように、1 世代でおおよそ 36 mGy と線量評価された。

各世代で 36 mGy ずつ被ばくし続けた子孫マウス (15 世代で生殖細胞への被ば

## <sup>137</sup>Cs群と対照群の同世代子孫間を比較した結果

$\gamma$ -H2AXフォカスによるDNA2本鎖切断状況 A/J mouse liver	DNA2本鎖切断が100Bq/ml群で対照群より有意に多く発生していた。
マルチカラーFISH法による 第10世代目マウス染色体異常の解析 21XMouse Multicolor FISH Probe Kit (Meta System, Germany)	全ての細胞に共通した継代的染色体異常は認められなかった。
小核試験 Micronucleus Test	両群間で差はなかったが、F <sub>10</sub> では <sup>137</sup> Cs群の方の小核出現率が低かった。
1, 2, 5, 15 世代間における <sup>137</sup> Cs水 (100Bq/ml) 給水群と対照群の 一塩基変異数の比較 Whole genome sequence	いずれの世代の群間でも1塩基変異に大きな差は認められなかった。
ウレタン誘発、自然発生 肺腫瘍 Carcinogenicity	両群間で肺腫瘍の発生率には差がなかったが、 <sup>137</sup> Cs群の腫瘍増殖速度が抑制されていた。
抗腫瘍性免疫能 Antitumor immunity	加齢とともに減少する抗腫瘍免疫能が <sup>137</sup> Cs群では遅延していた。

## マウスが遺伝性影響の実験動物として使える理由

次世代自然突然変異率についてはヒトとマウスはほぼ同じである

	1世代当たりの 突然変異率	1世代、1塩基 あたりの 塩基変異率	1世代の 平均期間 (月齢)	遺伝子数	ヒトに対する 塩基配列の 相同性
ヒト	$3.6 \times 10^{-6}$ *	$1.2 \times 10^{-8}$ **	300	30,000	
マウス	$6.1 \times 10^{-6}$ *	$0.54 \times 10^{-8}$ ***	3	30,000	97 %
ショウジョウバエ	$1.8 \times 10^{-6}$		0.3	13,000	60 %

\* Drost JB et al. Environ Mol Mutagen. 25 Suppl 26: 48-64, 1995

\*\* Kong A et al. Nature 488: 471-475, 2012

\*\*\* Uchimura A et al. Genome Research 25:1-10, 2015

## 【これまでに得られた結果】

現在、論文執筆中につき、詳細データの表記を差し控えるが、左表が、これまでにを行った定量的検討の結果である。

本原稿の焦点である、全 DNA 塩基配列解析では、1, 2, 5, 15 世代目において検討した結果、セシウム 137 水摂取群と対照群の間で、世代が増えるごとに 1 塩基変異率は上昇したが、ヒトの 100,000Bq/kg に相当する内部被ばくを 15 世代続けても、対照群で自然に発生した塩基変異数とほとんど差はなく、偏った塩基変異の蓄積傾向は認められなかった。

左表に示すとおりマウスとヒトの 1 次世代での自然突然変異率はほぼ同じである。このことを考慮すると、自然状態におけるヒトでの継代的影響

をシミュレートしていることに値する。すなわち、低線量・低線量率内部被ばくを続けながらヒトが世代交代を繰り返した場合の子孫におけるDNA塩基対への影響がどれくらいであるのかを全塩基数（約30億塩基対）に対する変異塩基数として定量できたと考えられる。

この結果から、少なくとも本実験のセシウム137レベルより少ない内部被ばくでは、子孫への影響の憂慮はほとんどないと考えられた。

#### 【個体レベル実験が重要である理由】

分子レベル、培養細胞レベルの研究は、動物個体を扱うより大量のサンプル処理が可能であり、シンプルかつスマートなイメージから脚光を浴び、多くの研究者が携わっている。しかし、分子レベルでの研究は個体现象の説明をするためには大変有効であるが、個体の中で繰り返されているあまりにも多種多様な分子レベルの反応経路を繋ぎ合わせて、放射線被ばくした個体影響を予測することは、反応の選択枝が途方もなく多すぎるために不可能に近い。さらに、許容レベルを求める場合には、考えられる分子レベルのリスク経路が個体影響に繋がっているか否かを逐一確認しなければならず、無限に近い組み合わせの可能性を考えると分子レベルの手法で許容レベルの存否を確認することは不可能である。

エンドポイントとなる個体影響が予めわかっていなければ、分子レベルで予測する個体影響の可能性をいくらかでも示すことができるところは、2400年以上前のゼノンが提起した、アキレスは亀に追いつけないという「ゼノンのパラドックス」と同じである。ゼノンのパラドックスとは、亀より後にいるところからスタートしたアキレスは亀の居た位置に到着する時には、亀はさらに前方に進み、その前方の亀の居るところにアキレスが着く時には、亀はさらに前にすすむためにアキレスは、永遠に亀に追いつけないということである。

後年、アリストテレスが、この命題に「全体としての有限性と、部分における無限性」という二つの側面で答えたが、低線量での個体影響が判明している状況を有限性と考えると、分子レベルの種々の反応経路を基に無数の個体影響の予測をすることは、部分における無限性であり、低線量影響の問題も2つの側面を持っている。

動物実験では、ラッセルが行ったようなメガマウス実験を現在において行うことは不可能に近いが、全塩基配列解析や放射線に対する高感受性個体を用いるなどの工夫を凝らすことで個体レベルの研究を可能にすることが出来る。

まずは、疫学調査や動物実験などで個体レベルでの影響を確認してから、その原因追究に分子レベル研究を利用する形がベストと考えられる。そして、もし、統計学的なアプローチが難しいと予想される場合には、確認された個体影響を基に数理モデルを構築することで実測困難な範囲の予測を試みる事が重要な方法になると考えられる。

### 【分野横断的研究】

大阪大学放射線科学基盤機構は、物理学、化学、生物学、医学、薬学、工学、社会学などの分野がオールインワンとなっている分野横断的研究体制である。この研究体制の目標は、それぞれの分野の得手、不得手を相補的に補い合える点を確認しながら必要な放射性同位体を作り、その物理学的、化学的特性を調べるとともに、医学、生物学、薬学、工学、社会学などの見地から生体への影響や医療、産業での利用価値の研究を行うことである。その中で、放射線影響研究グループは、診断、治療、核災害などによる低線量放射線影響の研究を担い、問題解決の糸口を見つける部門であると考えられる。

本稿で紹介した研究の一部は、科研費 JP23310037, JP26253022, JP26550039、環境省委託事業「平成 27 年度、28 年度、29 年度、原子力災害影響調査等事業（放射線の健康影響に係る研究調査事業）」の助成による。