

低線量放射線の生物への影響について
—動物実験から人への影響を推定する—

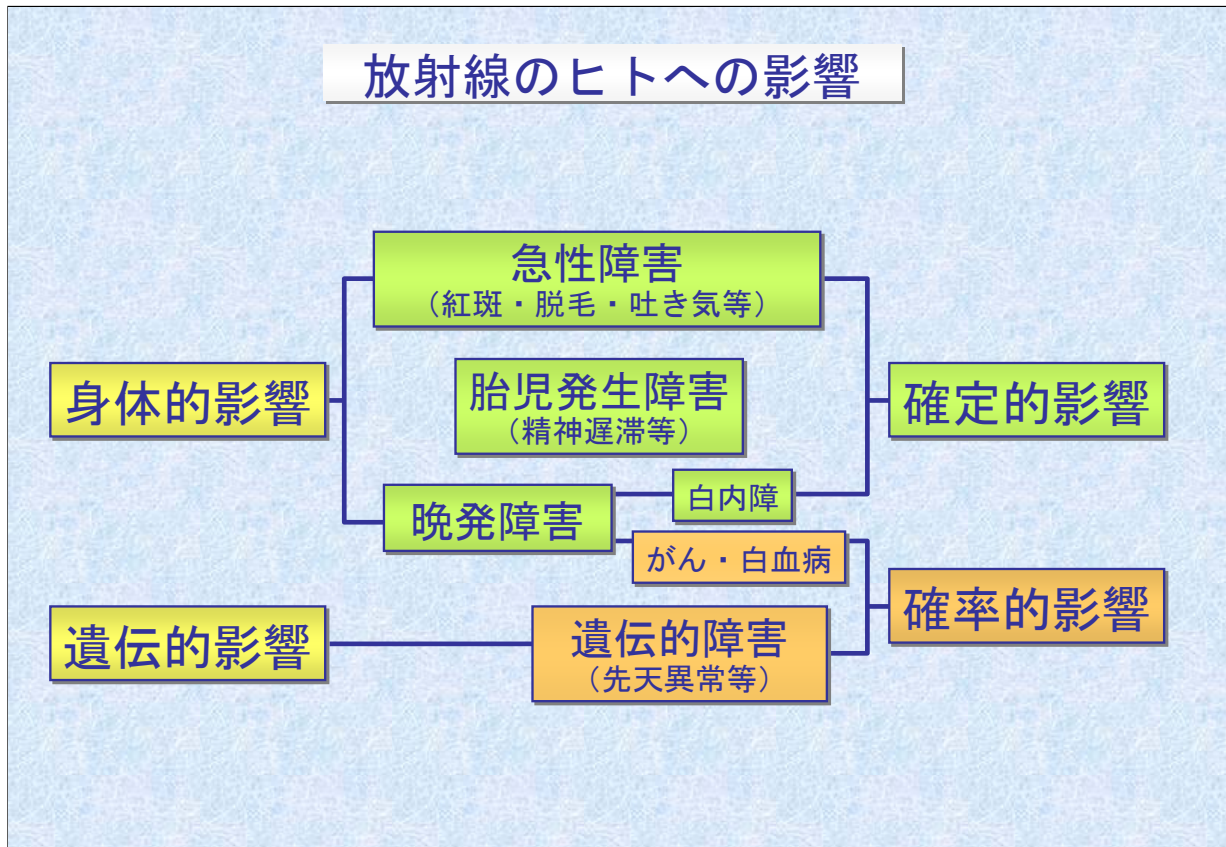
構 成

- 2.1 低線量率放射線の生物影響
- 2.2 低線量率放射線被ばくと発がん
—染色体異常とがん遺伝子変異—
- 2.3 染色体異常頻度から被ばく線量を推定する
—生物学的線量評価—

低線量率放射線の生物影響

(財) 環境科学技術研究所
生物影響研究部
小木曾洋一

放射線のヒトへの影響



1. 人体が高線量(多量)の放射線に被ばくした場合に現れる影響については、原爆被爆者、線源取り扱いの過誤等事故による被ばく者等の調査に基づいて分類されている。
2. 国際放射線防護委員会(ICRP)による放射線防護基準等に関する勧告の基本概念である。
3. 放射線被ばくを受けたヒトに現れる「身体的影響」と、その子孫(次世代)に現れる「遺伝的影響(継世代影響)」とに大別される。
4. 身体的影響のうち、急性障害、胎児発生障害、および白内障のような晩発障害は、ある一定量(しきい値)以上の放射線被ばくにより現れる影響であることから、「確定的影響」と云う。
5. 一方、身体的影響のうち、がんや白血病等の晩発障害と、遺伝的影響については、低線量(微量)の放射線被ばくでも、受けた線量に依って、ある確率で現れる影響と考えられており、「確率的影響」と云う。
6. 低線量放射線被ばくでは「確率的影響」が大きな関心事であるが、どの位の低線量放射線で生じるのか、放射線防護と医療等放射線利用に携わる人々、あるいは研究者の間でも議論が多い。

[用語解説]

- * 急性障害: 被ばく後数日から数週間以内に、皮膚、消化器、造血組織等に現れる障害。
- * 晩発障害: 被ばく後数年から数十年後に現れる障害。

低線量率と低線量

	低	中	高
線量率 (mGy/分)	< 0.1	0.1~99	100 ≤
(mGy/日)	< 144	144~144,000	144,000 ≤
線量 (mGy)	< 200	200~2,000	2,000 ≤

(国連科学委員会1993年報告)

1. ある単位時間(1分、1時間あるいは1日あたり)に受ける放射線の量を「線量率」、それを何分間、何時間、あるいは何日間にわたって受けた放射線の総量を「線量」と云う。
2. この放射線量の高・低については、現在、国連科学委員会(UNSCEAR)が定義したものが一般的に用いられている。
3. それによると、低線量率放射線は、1分あたり0.1 mGyまたは1日あたり144 mGy未満、低線量放射線は、200 mGy未満と、それぞれ定義される。
4. 近年、低線量放射線の精確な測定や実験が可能となり、新しいデータが得られつつあることを踏まえて、低線量の範囲を100 mGy以下とする報告書(米国科学アカデミー報告、フランス科学・医学アカデミー報告等)が多い。

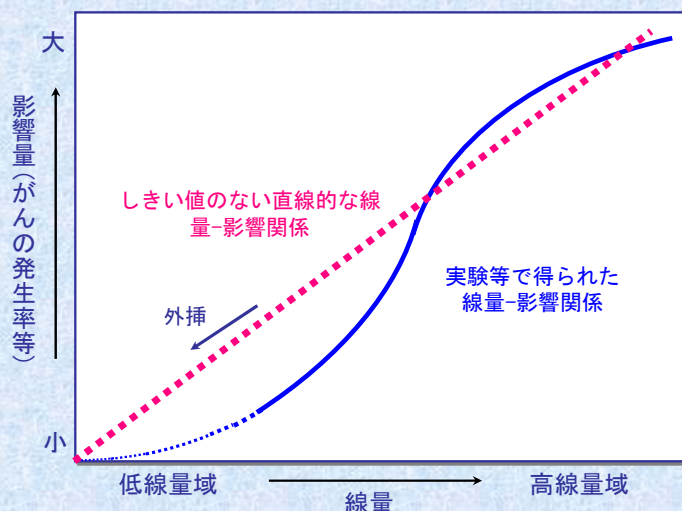
[用語解説]

* Gy(グレイ): 生体組織に吸収された放射線のエネルギー(吸収線量)を表す単位

しきい値のない直線(LNT)モデル

仮定

- ① 高線量放射線被ばくと低線量放射線被ばくでは、生体の反応は質的に同じ
- ② 高線量率放射線被ばくと低線量率放射線被ばくでは、生体の反応は質的に同じ



1. 放射線によるがんの発生率等「確率的影響」と放射線量との関係(線量-影響関係)は、原爆被爆者等の調査結果や動物実験等から図の青い曲線で表される(低線量域では実際にデータがないので点線で示されている)。
2. 低線量域での影響を推定するため、高線量放射線被ばくと低線量放射線被ばく、または高線量率放射線被ばくと低線量率放射線被ばくではそれぞれ生体の反応は質的に同じであるという仮定に基づいて、高線量域での影響量から、低線量域に外挿した線量-影響関係(赤い点直線)が「しきい値のない直線(LNT)モデル」と云われるものである。
3. この「LNTモデル」は、国際放射線防護委員会(ICRP)の放射線防護に関する勧告の根幹をなす基本理念である(ALARA: 確率的影響については、合理的に達成できる限り低く線量限度を保つべきである)。
4. 近年、低線量域での放射線を動物や細胞に照射する実験が多く行われるようになり、LNTモデルに必ずしも合致しないような知見が得られている。
5. まだ明らかにされていない低線量率・低線量放射線による生物影響とその機構を実験的に明らかにしてゆく必要がある。

[用語解説]

- * 線量-影響関係: 放射線量(線量)と影響量との関係(線量効果関係とも云う)。
- * LNT: 放射線の影響がそれ以下では認められないが、それ以上では認められるような線量(しきい値)がなく、線量の高低に応じて直線的に増減する(Linear No-Threshold)という意味。
- * ALARA: 合理的に達成できる限り低く(As Low As Reasonably Achievable)の意味。

低線量率放射線長期連続照射の影響 (寿命試験)



マウスに3つの異なる低線量率ガンマ線を長期間連続照射して生涯飼育し、非照射(対照)マウスと比べたときの寿命や死因等に及ぼす影響を調べる

連続照射室とマウス飼育ケージ

1. 低線量率の放射線を長期間連続して照射したときの影響をマウスを使って実験的に調べるため、環境研では、 ^{137}Cs のガンマ線線源を中央に配備し、周囲にプラスチックのケージに收容したマウスを配置して毎日照射ができる動物実験施設(低線量放射線生物影響実験棟)を整備し、長期にわたる照射と飼育中における感染症等の影響を防ぐため、使用するマウスをはじめ動物飼育区域内全てをクリーンな微生物学的統御(SPF)条件下で実験を行った。
2. 3つの異なる低線量率ガンマ線をそれぞれ約400日間(マウスの寿命の約半分で照射中の死亡がほとんどない期間)連続照射して生涯飼育し、非照射(対照群)マウスと比べて寿命や死因等に及ぼす影響を調べる調査(各照射群と非照射群それぞれオスマウス500匹とメスマウス500匹、合計4000匹)を平成7年度から15年度まで行った。

[用語解説]

* SPF: 特定の病原体のいない(Specific-Pathogen-Free)微生物学的統御条件

寿命試験で用いた線量率・線量

線量率 (mGy/22時間/日)	総線量 (mGy)	総線量のレベル
0.05	20	自然放射線レベルの約20倍 職業人の年平均線量限度に相当
1.0	400	原爆被爆者の平均被ばく線量 の範囲に相当
20	8,000	発がん等影響が確実に現れる と予測される線量

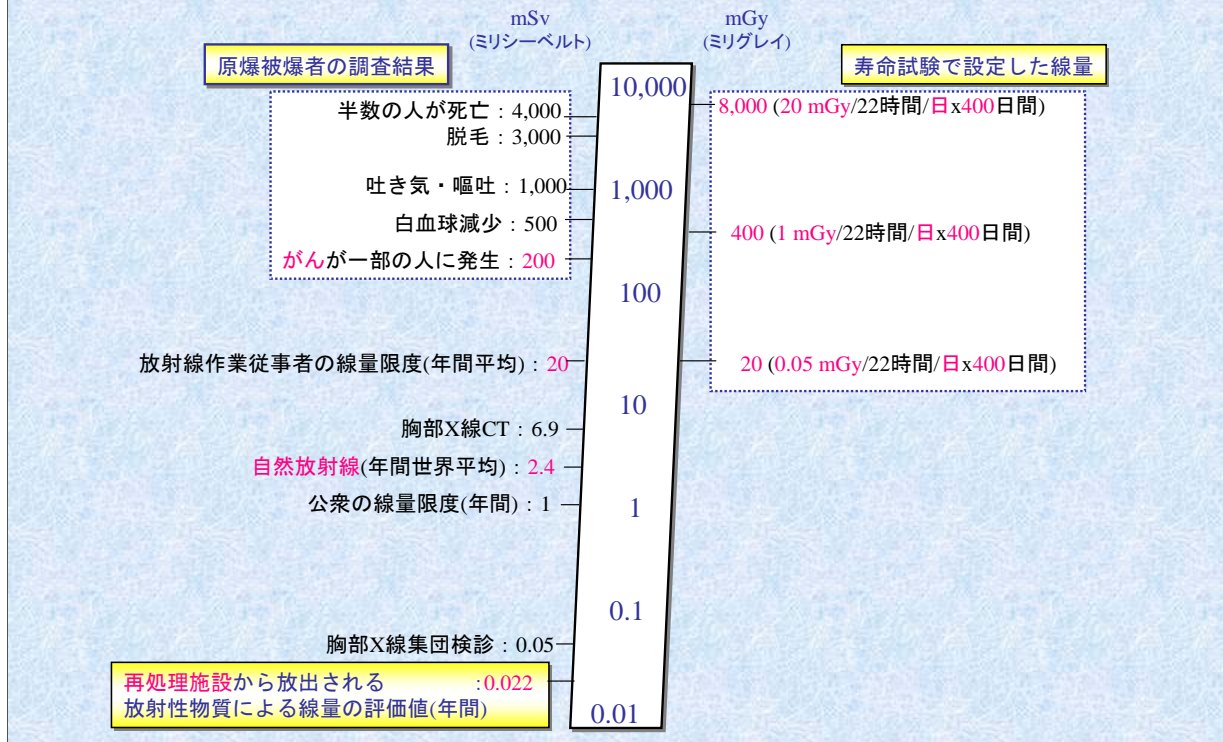
*照射期間は約400日間

1. 寿命試験で用いる線量率と約400日間連続照射したときにマウスが受ける総線量を表のように設定した。線量率は1日あたりの線量であるが、マウスの飼育作業等で照射室に入る時間を毎日2時間とっているため、一日あたりの実際の照射時間は22時間である(以降特に断りがない場合を除き、全てmGy/日と略記)。
2. 以降、最も低い低線量率(0.05 mGy/日)を”低-低線量率”、その20倍高い低線量率(1.0 mGy/日)を”中-低線量率”、最も高い低線量率(20 mGy/日)を”高-低線量率”と呼び、区別する。

[用語解説]

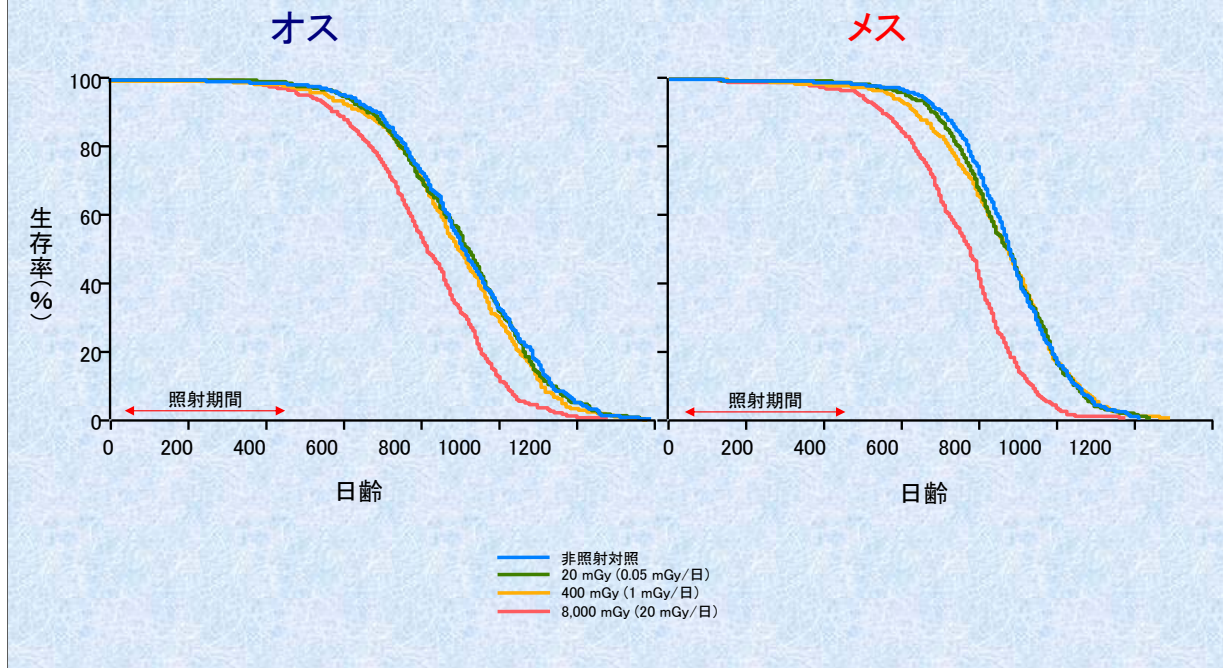
- * 線量限度:放射線防護基準では、放射線作業従事者等放射線を取り扱う職業人や公衆(一般人)が被ばくする放射線量の限度を定めており、職業人では年最大50 mSv、5年間で100 mSv(ガンマ線で100 mGy)、すなわち年平均線量限度が20 mSv(ガンマ線で20 mGy)、公衆の年平均線量限度は職業人の1/20、すなわち1 mSv(ガンマ線で1 mGy)とされている。
- * Gy(グレイ):生体組織に吸収された放射線のエネルギー(吸収線量)を表す単位
- * Sv(シーベルト):ヒトへの影響の程度(大きさ)を表すのにシーベルト(Sv)という単位を用いる。吸収線量(単位Gy:グレイ)に、放射線の種類による影響の大きさの違いを表す”放射線荷重係数”を掛けたものを「等価線量」、等価線量にヒトの組織の違いによる影響の受けやすさ”組織荷重係数”を掛けたものを「実効線量」と呼び、共にSv単位で表す。ガンマ線の場合には吸収線量(Gy)と実効線量(Sv)はほぼ同等と考えられている。

寿命試験の線量と再処理施設の放出線量評価値



1. 寿命試験で設定した線量域が六ヶ所村にある大型核燃料再処理施設から放出される放射性物質による線量評価値や、自然放射線、線量限度あるいは被爆者の調査結果等と比べてどのようなレベルにあるのかを示す。
2. 最も低い線量(20 mGy)でも、再処理施設の線量評価値(0.022 mSv)の約1,000倍高いが、この線量で影響がみられるかどうかを実証することが重要。

寿命試験-マウスの生存率

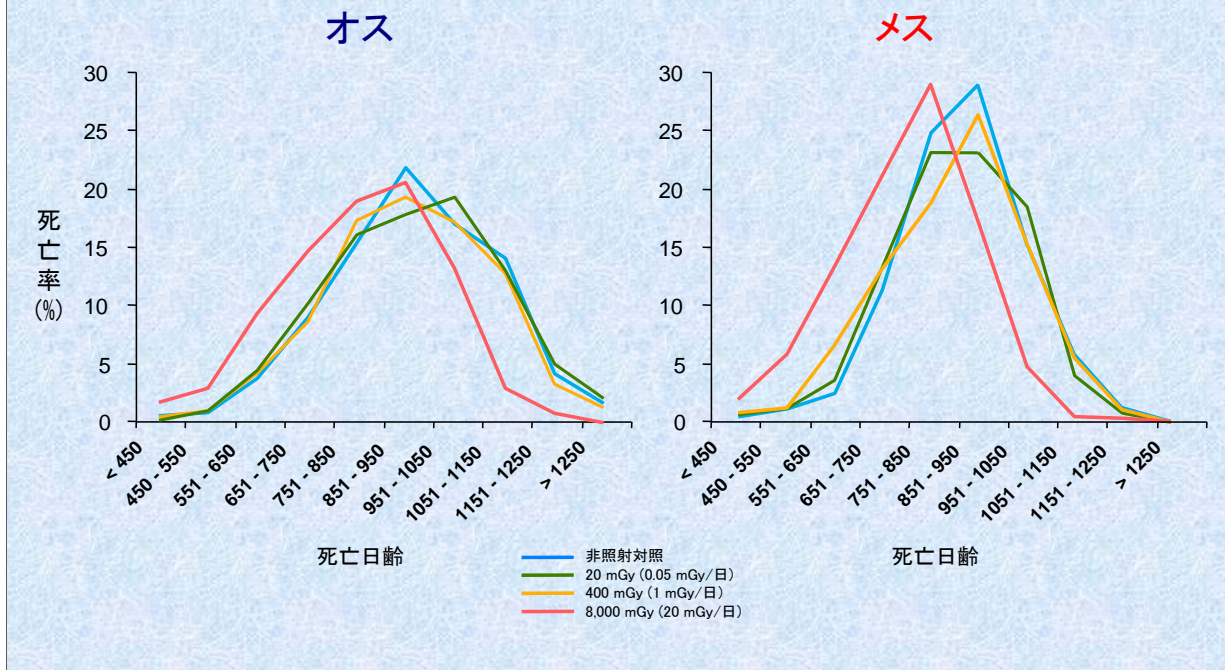


1. 寿命試験結果のうち、マウスの生存率の日齢推移を示す。非照射対照群(青曲線)と比べて、実験に用いた低線量率の中では最も高い、高-低線量率(20 mGy/日)・高線量(8,000 mGy)照射群(赤曲線)はオスで約100日、メスで約120日それぞれ生存日数(寿命)が短くなった。
2. メスの中-低線量率(1 mGy/日)・中線量(400 mGy)照射群(黄曲線)でも約20日生存日数(寿命)が短くなった。
3. しかし、最も低い低-低線量率(0.05 mGy/日)・低線量(20 mGy)照射群(緑曲線)ではオス、メスとも変化がみとめられなかった。

[用語解説]

- * 生存率:放射線を照射したマウスのうち生存(生残)している割合(%)。横軸(X軸)に時間(この場合日齢)をとり、縦軸(Y軸)に生存率をプロットしたグラフを生存率曲線という。

寿命試験-マウスのがん死亡率



1. 寿命試験結果のうち、死因を調べると約90%が悪性リンパ腫や血管肉腫等の腫瘍(がん)によるものであった。
2. がんによるマウスの死亡率の日齢推移を実験群ごとに示す。非照射対照群(青曲線)に比べて、高-低線量率(20 mGy/日)・高線量(8,000 mGy)照射群(赤曲線)では、オス、メスとものがんによる死亡が早くみとめられた。
3. このがんによる早期の死亡が寿命短縮に関わっていると考えられた。

寿命試験-まとめ

照射マウス	寿命の長さ	寿命短縮に関わるがん死	発生率の高いがん	体重増加
オス				
・低-低線量率(0.05 mGy/日) 低線量(20 mGy)	変わらず	なし	なし	なし
・中-低線量率(1 mGy/日) 中線量(400 mGy)	変わらず	なし	なし	あり
・高-低線量率(20 mGy/日) 高線量(8000 mGy)	短縮 (約100日)	悪性リンパ腫・ 肺腫瘍・血管肉腫	骨髄性白血病・ 血管肉腫	なし
メス				
・低-低線量率(0.05 mGy/日) 低線量(20 mGy)	変わらず	なし	なし	なし
・中-低線量率(1 mGy/日) 中線量(400 mGy)	短縮 (約20日)	悪性リンパ腫	なし	なし
・高-低線量率(20 mGy/日) 高線量(8000 mGy)	短縮 (約120日)	悪性リンパ腫・軟部 組織腫瘍・血管肉腫	卵巣腫瘍・軟部 組織腫瘍・血管肉腫	あり

1. 寿命試験で得られた結果の概要を、非照射対照群と比べて変化や違いがあるのかについてまとめた。
2. 寿命短縮がオス・メスマウスいずれも高線量(8000 mGy)照射群でみとめられ、それに関わる死因として性差はあるが、悪性リンパ腫や固形腫瘍による早期のがん死が考えられた。
3. 中線量(400 mGy)照射メスマウスでも寿命の短縮と悪性リンパ腫による早期のがん死がみとめられた。
4. また、オス・メスマウスいずれも高線量(8000 mGy)照射群では発生率の高いがんがそれぞれみとめられた。
5. 中線量(400 mGy)照射オスおよび高線量(8000 mGy)照射メスマウスでそれぞれ体重の増加がみとめられた。
6. 最も低い低線量照射群(20 mGy;自然放射線レベルの約20倍、再処理施設放出線量予測値の約1000倍)では、調べた全ての検査項目について非照射群と変わらず、影響がみられなかった(初めて実証された知見)。

寿命試験の結果からヒトへの影響を推定する

寿命試験結果



同じような機能をもつ遺伝子と細胞への影響の仕組み

- 寿命短縮と早期のがん死は何故起きるのか
- がんの発生率に線量・線量率効果はあるのか
- 低線量率・低線量放射線に対する特異的応答はあるのか

低線量率・低線量放射線に対する応答の仕組み



ヒトへの影響

1. 寿命試験で得られた結果から、低線量率・低線量放射線のヒトへの影響を推定するためには、マウスとヒトに備わっている同じような機能をもつ遺伝子と細胞に対する影響と、低線量率・低線量放射線に対する遺伝子や細胞応答の機構(仕組み)について、以下のような実験研究が必要であると考えている。
 - 寿命短縮と早期のがん死は何故起きるのかについて: 加齢やがんの発生時期との関係を含めて、がん遺伝子変異や生体防御機能の変化を調べる
 - がんの発生率に線量・線量率効果はあるのかについて: 照射開始時期や照射時間等による違いも含めて、同じ線量での異なる線量率による違いを調べる
 - 低線量率・低線量放射線に対する特異的応答はあるのかについて: 染色体、遺伝子、タンパク質の各レベルや細胞シグナル伝達等の特徴を調べる

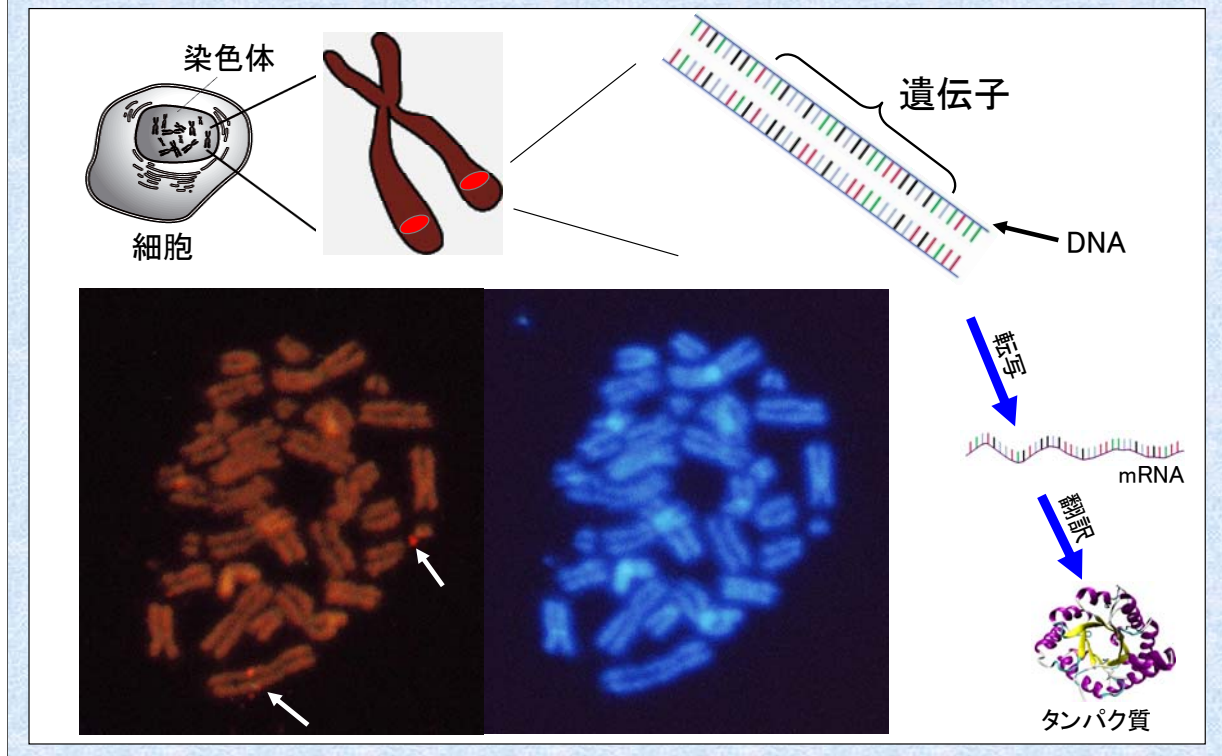
[用語解説]

- * 加齢: 年齢を重ねると現れてくる現象を云う場合に用いる。
- * がん遺伝子: 正常の細胞にも存在する遺伝子で、細胞の増殖等の調節をしているが、変異が生じると細胞ががん化する。
- * 免疫系: 病原体やがん細胞等、自己とは異なる異物を攻撃し、排除する生体の防御システム。リンパ球、マクロファージ等の免疫細胞とそれらの細胞が作る免疫グロブリンや生理活性物質(サイトカイン等)が免疫系ネットワークを形成している。
- * シグナル伝達: 遺伝子が作るタンパク質にのみ結合するレセプターやアダプターを介して、細胞の増殖や生理活性物質を作るのに必要な情報(シグナル)がDNAに伝わるまでの分子プロセス。

低線量率放射線被ばくと発がん
—染色体異常とがん遺伝子変異—

(財) 環境科学技術研究所
生物影響研究部
田中 公夫

染色体と遺伝子

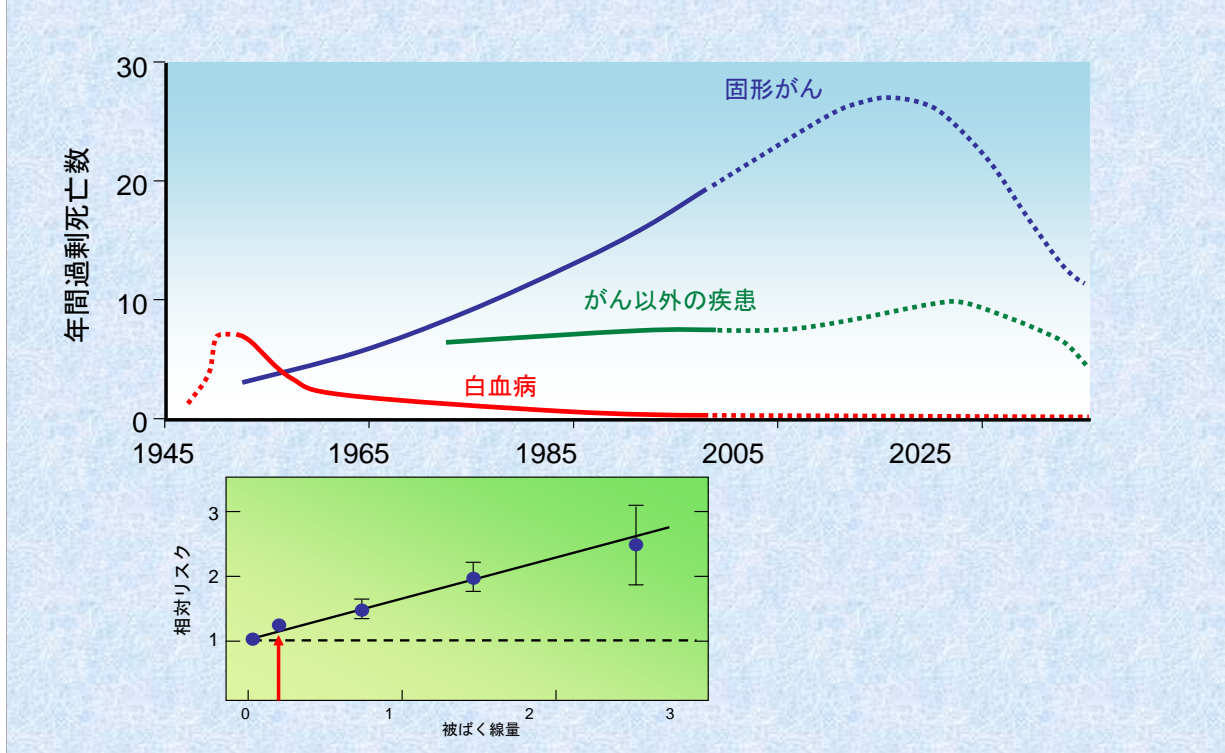


1. 細胞の核の中に染色体が積み込まれて存在している。分裂中の細胞では、スライドに示すような染色体を観察することができる。ヒトでは23対で46本の染色体が、マウスでは20対で40本の染色体がある。
2. この染色体(引出し)の中にDNA(デオキシリボ核酸)が収納されており、そこに遺伝子が散在している。
3. 染色体上に存在する遺伝子はFISH(フィッシュ)法を用いることで視覚化して見ることができる(左下写真: 同じヒト染色体を異なる蛍光色素で染めたもの。図中の矢印は遺伝子の部位を示す。)
4. DNA上の遺伝情報はmRNA(メッセンジャーリボ核酸)に写しとられ(転写という)、さらに翻訳されてタンパク質として機能する。
5. DNAが傷つくとmRNAに転写された情報が変化し、異常なタンパク質ができたり、タンパク質の量が変化して、機能が異常な細胞(前がん細胞になることもある)が生じる。

[用語解説]

* FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法: フィッシュ法と読む。赤色や緑色を発色する蛍光物質で標識した遺伝子(DNA)の断片を、作製した染色体標本上の染色体のDNAとハイブリダイズ(1本鎖DNAにしたDNA同士を相補的な遺伝子配列を持つ領域で結合させること)させて、染色体上の遺伝子の位置を同定したり、染色体を赤色、緑色に着色して、蛍光顕微鏡で観察する方法。

原爆被爆者にみられたがんの発生頻度と、被ばく後年数・被ばく線量との関係



原爆被爆者集団でのがん発生の特徴

1. 原爆被爆者ではがんが多いことがわかっており、特定の臓器のがんが増えている。白血病は最初の10年間で増加したが、以降、甲状腺がん、乳がん、大腸がん、胃がんなどの固型がんによる死亡が増加している。
2. これらのがんは被ばく線量に依存して増えている。
3. 200 mSv(ミリシーベルト; 下図の赤矢印)以上の線量に被ばくした場合にがんによる死亡リスクが高い。
4. 被ばく時年齢が若いほど、白血病による死亡リスクが高い。
5. がん以外の疾患(白内障、心臓病、甲状腺の良性腫瘍、脳卒中など)も高線量被ばく者で増加している。

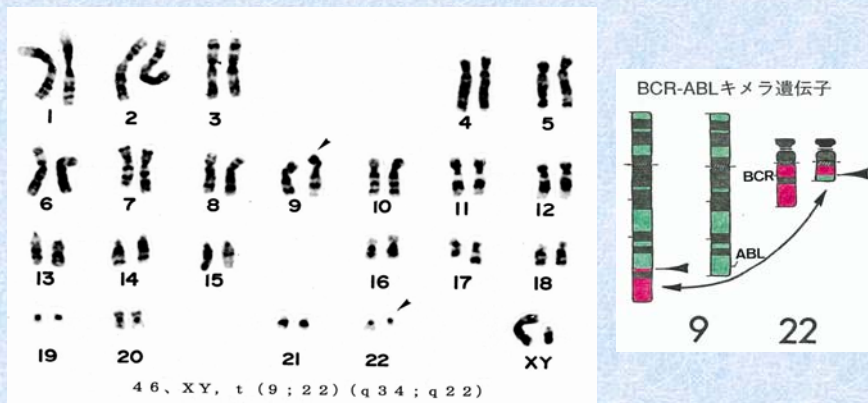
[用語解説]

- * 年間過剰死亡数: 被ばく集団における1年間のがん等による死亡数が、放射線に被ばくしていない集団における1年間のがん等による死亡数と比べてどれだけ過剰かを示す。
- * 相対リスク: 被ばく集団における発生率と被ばくしていない集団における発生率の比で表される。

ヒトのがん細胞で見られる染色体異常とがん遺伝子変異

慢性骨髄性白血病	<u>t(9;22) 転座</u>	ABL遺伝子が関与
急性骨髄性白血病	<u>t(8;21) 転座</u>	AML1遺伝子
	t(15;17) 転座	PML遺伝子
	<u>t(9;11) 転座</u>	MLL遺伝子
	<u>inv(16) 逆位</u>	PEBP2b遺伝子
甲状腺乳頭癌	<u>inv(10)逆位</u>	RET遺伝子
		等

下線部: 被爆者にも見られる染色体異常

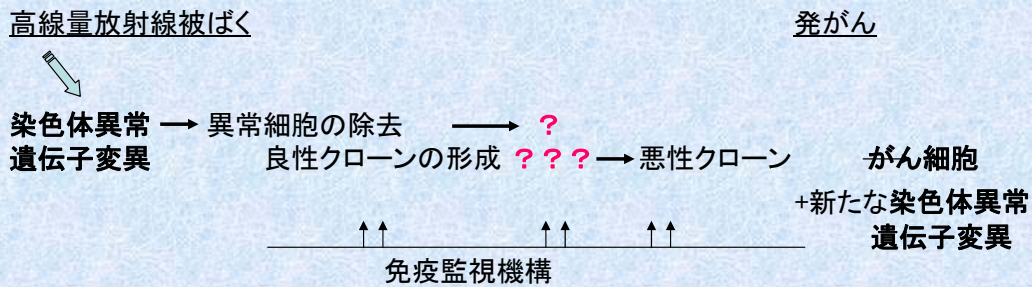


1. ヒトのがん細胞に見られる染色体異常を詳しく調べることによりがん遺伝子が発見されてきた。
2. 原爆被爆者のがんでもみられる染色体異常に下線を付けた。これ以外にも被爆者のがんでもよく見られる染色体異常や遺伝子変異がある。
3. 特に白血病では、疾患に特異的な染色体異常が多く見つかった。
4. 染色体異常の生じる染色体上の切断領域には、スライドに示すようにがん遺伝子が存在し、染色体が転座、逆位を起こすことにより他の遺伝子と融合してキメラ(融合)遺伝子を作っていることがわかっている。
5. 下左は慢性骨髄性白血病に見られる9;22転座t(9;22)の染色体異常、下右は9;22転座の模式図で、9番染色体と22番染色体の転座結合領域ではABL遺伝子とBCR遺伝子がキメラ遺伝子を作っている。
6. このキメラ(融合)遺伝子は正常の遺伝子とは全く異なる発現をするため、がん細胞の増殖に関与している。
7. 転座や逆位以外にも、染色体欠失、染色体1領域の増幅、遺伝子内の突然変異などが生じることによって、がん細胞の増殖が起きる。

[用語解説]

- * **がん遺伝子**: 正常な細胞では、細胞の増殖、分裂、細胞死などの制御に関わる働きをしているが、遺伝子に異常が生じると、正常な制御ができなくなってがん細胞の増殖を引き起こす。がん細胞のがん遺伝子を調べてみると様々な型の変異が見つかる。
- * **転座**: 2本かそれ以上の本数の染色体の一部が交換して生じる。例えば9番と22番染色体間の転座はt(9;22)と記載する。
- * **逆位**: 1本の染色体内で交換して生じる。例えば16番染色体内の逆位はinv(16)と記載する。

放射線により生じた染色体異常、遺伝子変異と発がんとの関係



ヒト 寿命は男78歳、女85歳

白血病 約5～7年

固型がん 約20～30年

マウス 寿命は約800日

白血病 約3ヶ月～5ヶ月

固型がん 約5ヶ月～11ヶ月

1. 染色体異常や遺伝子の変異は放射線のみでなく、化学物質でも生じ、また健康な人にも頻度は低いが見られる。
2. 放射線により生じた染色体異常や遺伝子の変異が残存・蓄積して、そのままがん細胞になるのではなく、様々な過程を経てがんが起きると最近では考えられている。
3. ヒトでもマウスでも、放射線により生じた染色体異常や遺伝子の変異を持つ細胞の多くは、細胞の寿命や細胞死のために除去されるが、ごく一部の細胞が生き残り増殖してクローンを形成する。
4. ヒトの白血病はがんのもととなる細胞が生じて約5～7年で白血病の症状が現われ、固型がんでは約20年～30年で現われると言われている。マウスの寿命はヒトより短く、がんもヒトと比べて早期に生じる。

[用語解説]

- * クローン: 同じ型の染色体異常や遺伝子変異を持つ細胞で、一個の起源となる細胞が分裂・増殖して生じたもので、がん化の極最初の段階と考えられる。悪性化しない良性クローンとがん化に繋がる悪性クローンがある。

低線量率放射線長期被ばくの研究・調査

疫学研究・調査

- ・原子力関連施設作業員、医療放射線技師、高自然放射線地域居住住民（中国の広東省、インドのケララ州）など
- ・チェルノブイリ原子力発電所事故汚染除去作業員と近隣住民、マヤック核施設の近隣住民、台湾放射線汚染建材アパート住民、セミパラチンスク核実験場近隣住民など

<問題点>

- ・調査対象集団の規模
- ・極めて低い遺伝子変異や染色体異常頻度
- ・タバコ、食物、環境汚染物質などの影響

→ マウスを用いた低線量率放射線長期被ばく実験により生物に及ぼす影響を調べて、ヒトへの影響を推定することが必要である。

1. 低線量率放射線長期被ばくの集団についての調査は少ない。原子力施設作業員、医療技術者などは、放射線防護基準で定められた線量限度以下(極低線量率放射線)の環境下で働いているが、その他に事故等により被ばくした集団もある。
2. しかしこれらの多くの集団のサイズは小さいために、さらに生じる遺伝子変異や染色体異常頻度が極めて小さく、タバコなどの化学物質の影響もあるために、ヒトの疫学調査により放射線によって生じる影響について有意な差を検出するには限界がある。
3. 従って、マウスを用いた実験から生物に及ぼす影響を調べ、ヒトへの影響を推定することが必要である。

[基礎知識]

- * チェルノブイリ原子力発電所事故: 旧ソ連から独立したウクライナで1986年に発生した。ウクライナと北側の国のベラルーシで被ばく地から合計11万人にのぼる強制移住が行われた。
- * マヤック核施設: 旧ソ連(今はロシア共和国)のチェルビンスクにあった核施設。プルトニウムに作業員が被ばくするとともに、プルトニウムなどが近くのテチャ川に流入し、周辺の住民が長期間被ばくした。
- * セミパラチンスク核実験場: 旧ソ連のもっとも大きな核実験場で、カザフスタン共和国の東側砂漠地帯にある。1960~1970年代に400回以上もの核実験が行われた。

低線量率放射線長期照射マウスを用いた がん遺伝子変異の研究・調査でわかったこと

- 1 高-低線量率・高線量放射線照射群(20 mGy/日, 400日間、線量8000 mGy)と非照射群にみられた悪性リンパ腫の比較すると、異なる染色体領域でゲノムが増減していた。
- 2 ヒトの悪性リンパ腫に見られるものと同じがん遺伝子の変異がマウス悪性リンパ腫でも多く見られた。



放射線によりがんの生じる仕組みはヒトとほぼ共通している(マウスとヒトゲノムの構造に類似性がある。機能もほぼ同じ)



ヒトの発がんリスク推定に役立つ。

1. 寿命試験で認められた悪性リンパ腫についてがん遺伝子変異を調べたところ、二つの重要な知見が得られた。
 - ・最も高い、高-低線量率で高線量の放射線長期照射(20mGy/日、約400日、8000 mGy)したマウスに生じた悪性リンパ腫を非照射マウスの悪性リンパ腫と比較してみると、ゲノムが増えたり減ったりしていた染色体領域は照射と非照射のもので異なっていた。
 - ・マウス悪性リンパ腫にもヒトの悪性リンパ腫で見られるのと同様のがん遺伝子に変異がみつかった。
2. マウスとヒトで放射線によるがんの発生の仕組みはほぼ共通している(マウスとヒトゲノムの構造に類似性がある。機能もほぼ同じ。)
3. マウスとヒトの遺伝子の働きをもっと詳しく調べて機能に類似性があることを確認できればマウスの結果からヒトの発がんリスクの推定に役立つと考えられる。

[用語解説]

- * ゲノム:ヒトでは23対で46本の染色体が、マウスでは20対で40本の染色体がある。この半数は父親から、残り半分は母親から同数受け継がれる。ヒトではこの半数の23本の染色体をゲノムと呼ぶ。さらにこの23本の染色体を構成しているDNAの塩基配列に関する情報もゲノムと呼ばれている。

[基礎知識]

* ヒトゲノム計画

ヒトゲノム計画は2001年に低精度の、2003年には高精度の解読が完了した。現在は各染色体ごとに機能を調べるための国際共同研究が行われている。マウスゲノム計画は2003年に低精度の解読が完了した。国際雑誌のNature(2002年)によるとヒトとマウスの遺伝子数はともに類似しており、約24,000個位である。機能している遺伝子の99%がマウスとヒトで相同のものがあり、また約80%では遺伝子の構造が全く同じであった。このことからマウスとヒトでは遺伝子の働く仕組みもかなり類似していると考えられる。

染色体異常頻度から被ばく線量を推定する
—生物学的線量評価—

(財) 環境科学技術研究所
生物影響研究部
田中 公夫

生物学的線量評価の有用性

1. 個人の被ばく線量
2. 物理学的線量評価で得られた値の確定
3. 物理学的線量評価では計算しにくい場合
4. 事故被ばく時の診断・治療判定に必要な被ばく線量の推定
5. 部分被ばくか全身被ばくであるかの推定
6. 被ばく後長年月を経た場合
7. 低線量率放射線長期被ばくで使用できる可能性。
8. 転座型染色体異常頻度から、がんなどの健康影響リスク推定の可能性

7, 8については(財)環境科学技術研究所で現在、調査・研究を行っている。

<問題点>

1. 染色体異常の観察に経験を要する。
2. 結果が出るまで数日を要する。

生物学的線量評価には物理学的線量評価と比べて以下の利点がある

1. 個人の被ばく線量がわかる。
2. 東海村の事故では放射化されたNa(ナトリウム)からの放射線量より推定された物理学的線量の値の正しいことを確定することができた。
3. 原爆被爆者の地下壕などでの遮蔽やゴイアニア(ブラジル)の放射線線源放置事故の被ばく者のように場所を移動するなど物理学的線量評価が行えない場合などでも可能である。
4. 高線量被ばく事故時には、被ばく線量が1 Gy以上か否か、また早急な診断・治療を必要とする2 Gy以上かどうかについて、さらに低線量被ばく時には被ばく線量が心理面のケアに必要な200 mGy以上か否かについてそれぞれわかる。
5. 部分被ばくか全身被ばくかを推定できる。
6. 原爆被爆者など被ばく後50年を経た後でも被ばく線量がわかる。
7. 低線量率放射線長期被ばくの場合にも使用できる可能性がある。
8. クローンを生じやすい転座型異常の頻度から線量を調べることで、がんなどの健康影響評価に使用できる可能性がある。

さらに、現在使用している染色体解析法は経験が必要、あるいは長い解析時間を要するという問題点もあるので、染色体異常の迅速な検出法や、細胞培養ロボットなどの技術開発も行われている。

[用語解説]

- * クローン: 染色体観察では同じ切断部位に異常を持つ細胞が3個以上観察された場合にクローンがあるという。一つの起源となる細胞が分裂・増殖して生じたもので、がん化の極初期の段階と考えられる。

[基礎知識]

- * 高線量被ばくして長い年月後に生物学的線量評価を使用した例
原爆被爆者、マヤック核実験施設作業員、トロント症候群患者、子宮がん、乳がんや強直性脊髄炎患者など放射線治療患者、チェルノブイリ原子力発電所事故汚染除去作業員、ブラジルのゴイアニア被ばく事故
- * 低線量率放射線長期被ばくヒト集団に生物学的線量評価を使用した例
 - ・原子力船ドック作業員など原子力関係施設従事者、医療放射線技師、高自然放射線地域住民(中国の広東省、インドのケララ州、イランのラムサールなど)など
 - ・チェルノブイリ原子力発電所近隣居住住民、マヤック核施設近隣居住住民、台湾放射線汚染建材アパート住民、セミパラチンスク核実験場近隣居住住民、など事故に関係したもの

生物学的線量評価（バイオドシメトリ）に 使用可能な生体試料

1. 末梢血中の白血球数・リンパ球数
2. 末梢血リンパ球の染色体異常

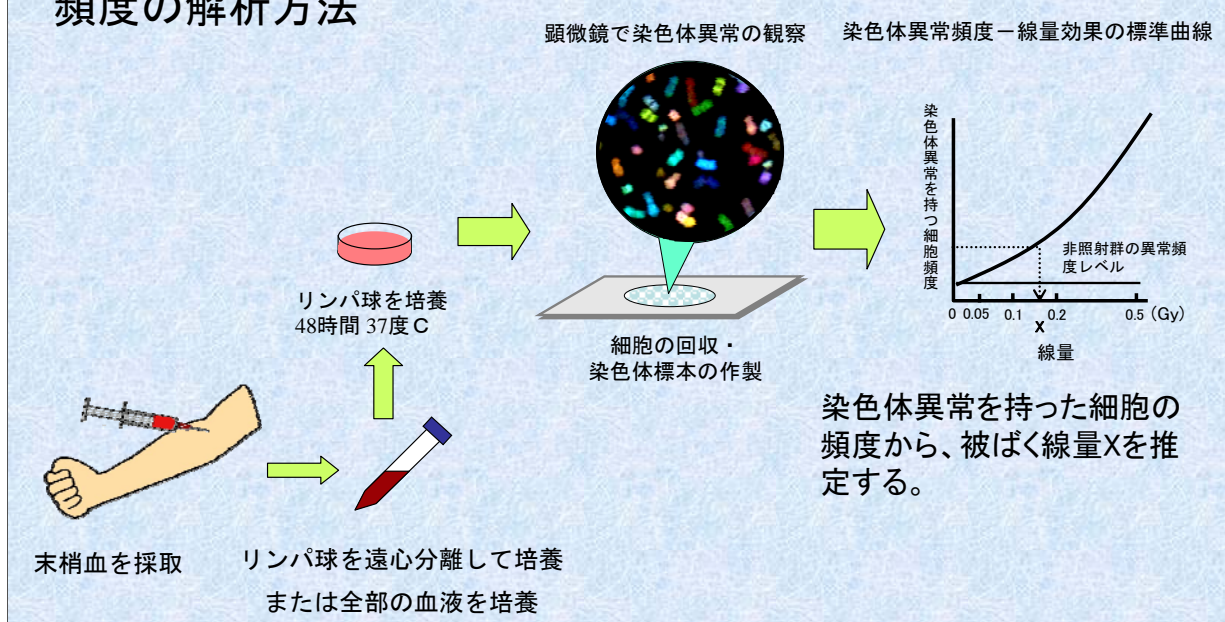
1. 3～10 Gyの高線量被ばく時には末梢血中の白血球とリンパ球は、被ばく後2時間で急激に減少する。また1～2 Gyでは3時間以内に中程度の減少が見られる。このように線量の大きさによって変化するのでおよその被ばく線量を推定するのに使用されている。
2. 採血で簡便に得られる末梢血リンパ球の染色体異常は、最も感度、精度が良い優れた指標である。

[用語解説]

- * 生物学的線量評価（バイオドシメトリ）：生体の放射線に対する反応（影響）の種類と程度から被ばく線量を推定すること。

スライド上に指摘した生体試料以外に、前歯エナメル質の電子スピン共鳴法（ESR）、尿-DNA分解によるデオキシシチジン誘導体など、毛髪の染色体異常血清中のタンパク質、唾液腺から出る血液中のアミラーゼ、末梢血リンパ球の小核、脳波測定、赤血球中のグリコフォリン（GPA）遺伝子変異、末梢血Tリンパ球のT細胞レセプター（TCR）遺伝子変異、皮膚の染色体異常 等も指標として用いられたこともあるが、前歯エナメル質の電子スピン共鳴法以外は実用例が少ない。

高線量放射線及び低線量・ 低線量率放射線長期被ばく者 のリンパ球の染色体異常 頻度の解析方法

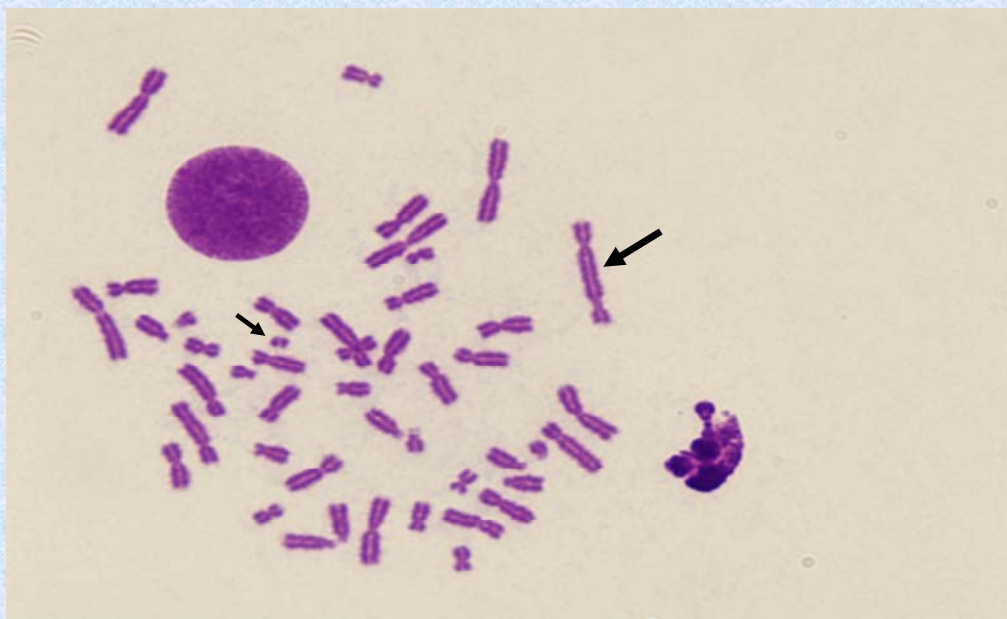


被ばく者から採血してリンパ球の染色体異常を観察する方法を示す。

1. 末梢血を5～10ml採血する。
2. 血液からリンパ球を分離して培養液に血清を入れて37度°Cで48時間培養する。
または分離しないで、全血を培養する。
3. 細胞を回収後、染色体標本を作製する。
4. 染色体標本をギムザ法や、FISH法にて染色し、顕微鏡下で観察して、二動原体異常などの頻度を求める。
5. 染色体異常頻度—線量効果の標準曲線より、得られた異常頻度から線量を求める。
6. この方法により数十(ミリグレイ、mGy)の被ばく線量まで推定可能である。

ヒト末梢血リンパ球に実験的に γ 線を0.5Gy照射して生じた二動原体染色体(ギムザ法)

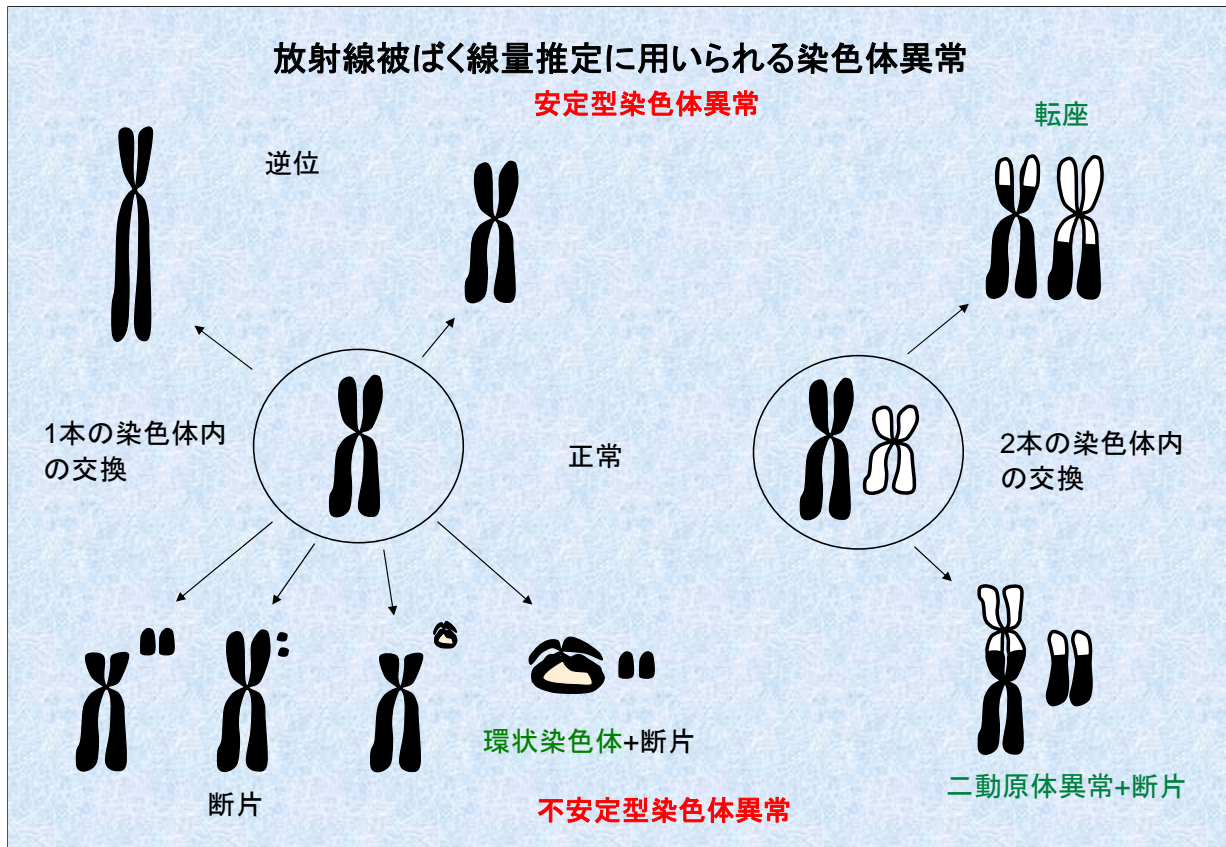
長い矢印:二動原体染色体 短い矢印:断片



1. 二動原体異常をギムザ法という方法で染色した顕微鏡像
(長い矢印:二動原体染色体異常、短い矢印:断片)

[用語解説]

- * 二動原体異常:通常は一本の染色体に一個の動原体しか持たないが、二個の染色体が交換してできた二つの動原体を持つ染色体で被ばく直後の線量評価によく用いられる。被ばく直後のものは断片を常に伴う。
- * ギムザ(染色)法:染色体標本をギムザ液で染色して観察する方法。



1. 生物学的線量評価に使用する染色体異常

下段が不安定型染色体異常で、上段が安定型染色体異常。

[用語解説]

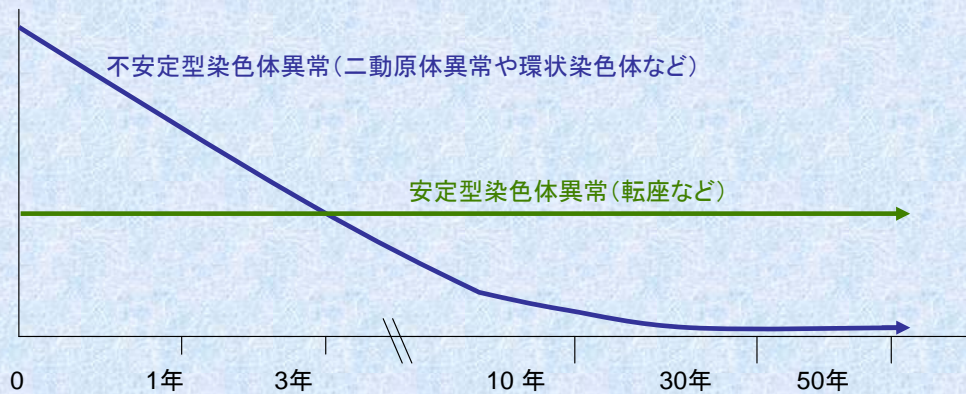
- * 不安定型染色体異常: 被ばく後、二動原体異常、環状染色体あるいは断片などの異常を持つ細胞は細胞分裂時に染色体の分配がうまくいかないため約半数の細胞で異常が除去されていくことから不安定型染色体異常といわれる。被ばく直後の線量評価に使用される。
- * 安定型染色体異常: 被ばく後、転座や逆位などの異常を持つ細胞は、細胞分裂時にも二つの細胞に分配されていくので、被ばく後も安定して同じ異常頻度の細胞が残存する。被ばく長時間後の線量評価に用いられる。

放射線被ばく線量推定に用いる染色体異常の性質 (原爆被爆者や放射線治療患者の調査から)

1回の高線量率放射線急性被ばく



染色体
異常頻度

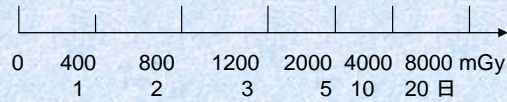


1. ヒトリンパ球にみられる二動原体異常など不安定型異常は、細胞分裂ごとにほぼ半減するので、被ばく後約3年目には異常頻度が約2分の1になる。
2. 転座型異常頻度は、被ばく後から長期間経過しても殆ど除去されず異常頻度はほぼ同じである。原爆被爆者にみられる異常は殆どがこの転座型異常である。

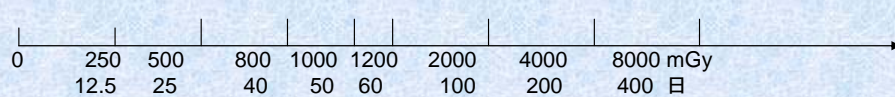
低線量率放射線長期照射マウスの染色体異常解析実験

・8週齢(56日齢)の C3H/HeN Jcl メスマウス脾臓細胞を使用
890 mGy/分:高線量率照射群 0, 250 500, 1000, 2000, 3000 mGy

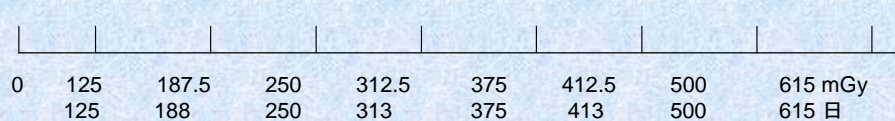
400 mGy/日:中線量率照射群



20 mGy/日:高-低線量率照射群



1 mGy/日:中-低線量率照射群

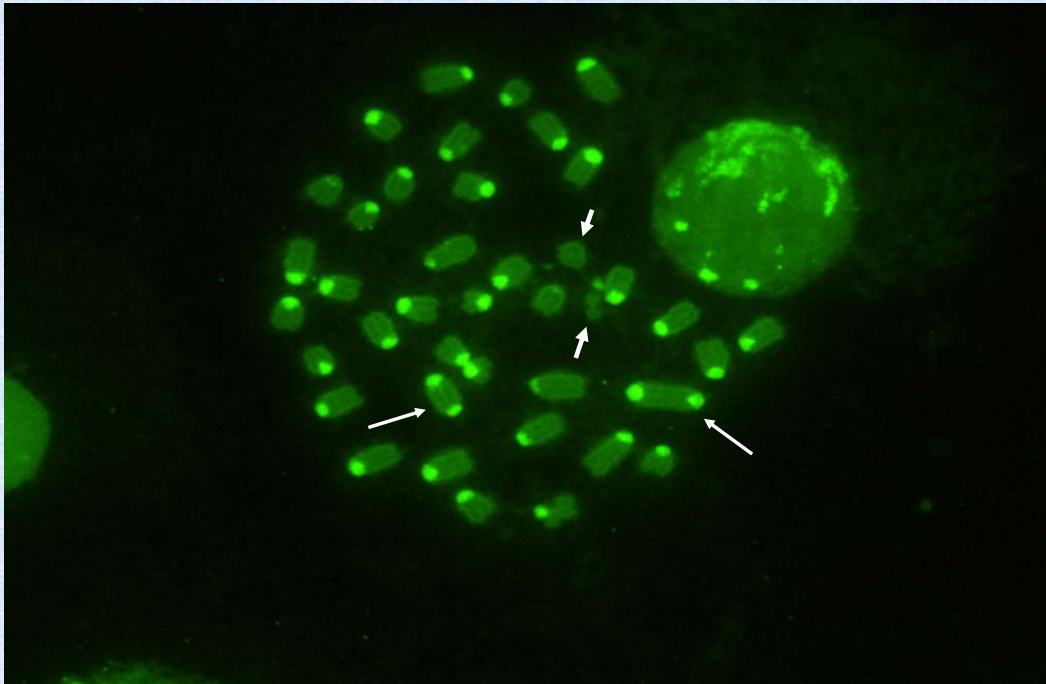


非照射対照群

8週齢マウスと照射終了時と同じ年齢の非照射マウス

1. 原子力施設作業員や医療技術者は、放射線防護基準で定める線量限度以下の被ばくとはいえ、極低線量率放射線長期被ばくを受ける可能性がある。これまで、染色体異常頻度と線量(照射時間)との関係、さらに線量率との関係は明確にされていない。
2. ヒトでは極低い被ばく線量であること、タバコなどの環境汚染物質等の影響を受けているので、染色体異常頻度と線量との間に明確な関係がみえにくい。
3. 低線量率放射線長期照射の影響についてマウスを用いた実験によりヒトへの影響を推定することが必要である。
4. 中線量率(400 mGy/日)放射線照射を20日まで、高-低線量率(20 mGy/日)と中-低線量率(1 mGy/日)の放射線の長期照射をそれぞれ400日と615日まで行い、それぞれ経過時間ごとにマウスから脾臓を採取して染色体異常頻度を比較した。非照射群は照射マウスと同年齢のマウスとした。
5. 高-低線量率(20 mGy/日)では不安定型異常頻度(二動原体異常等)と転座型異常頻度を観察した。他の線量率では不安定型異常頻度のみを観察した。

FISH法で観察したマウスの二動原体染色体異常(長い矢印)



1. 動原体プローブを用いたFISH法により観察した。動原体部は明るい緑色に光っている。
2. マウスに20 mGy/日の高-低線量率で400日間、総線量8000 mGyを照射した時に観察された二動原体染色体異常等。長い矢印はマウスの二動原体染色体異常で、短い矢印は断片である。ヒト染色体とは染色体数と染色体の形が異なる。

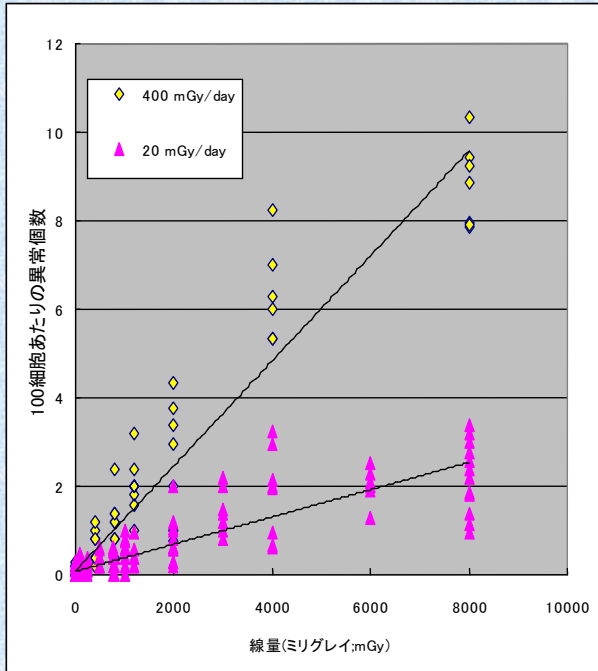
[用語解説]

- * 動原体: 染色体の端や中央部のくびれた領域で、2個の細胞に分裂する時に、染色体を分離させる装置(紡錘糸)が付着する場所。正常の染色体では1個のみ存在する。
- * プローブ: FISH法で遺伝子の染色体上の位置を同定したり、染色体を着色するための探査針。例えば動原体プローブとは、動原体の存在する領域にのみ見られる特殊な遺伝子配列を持ったDNA断片のことを指す。
- * FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法: フィッシュ法と読む。赤色や緑色を発色する蛍光物質で標識した遺伝子(DNA)の断片を、作製した染色体標本上の染色体のDNAとハイブリダイズ(1本鎖DNAにしたDNA同士を相補的な遺伝子配列を持つ領域で結合させること)させて、染色体上の遺伝子の位置を同定したり、染色体を赤色、緑色に着色して、蛍光顕微鏡で観察する方法。

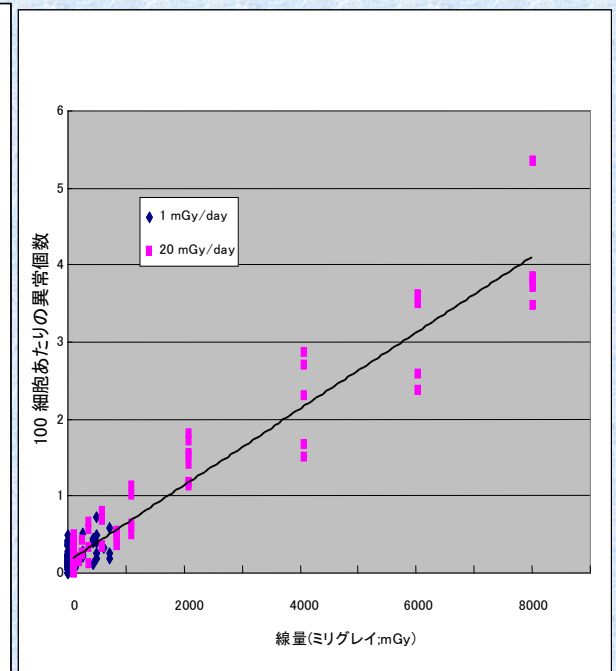
低線量率放射線長期照射マウスの不安定型染色体異常頻度と線量との関係

各点は1個体の値を示す

ギムザ法による二動原体染色体異常と環状染色体の和



FISH法による二動原体染色体異常

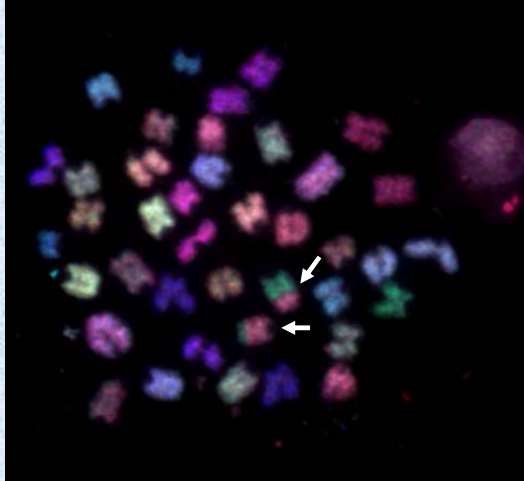


1. 左側のギムザ法で観察した二動原体異常と環状染色体の和と、右側のFISH法で観察した二動原体染色体異常の異常頻度は線量(照射時間)の増加とともにほぼ直線的に増加した。
2. 異常頻度は400 mGy/日~20 mGy/日, さらに20 mGy/日~1 mGy/日と線量率が下がるに従い、低下した。

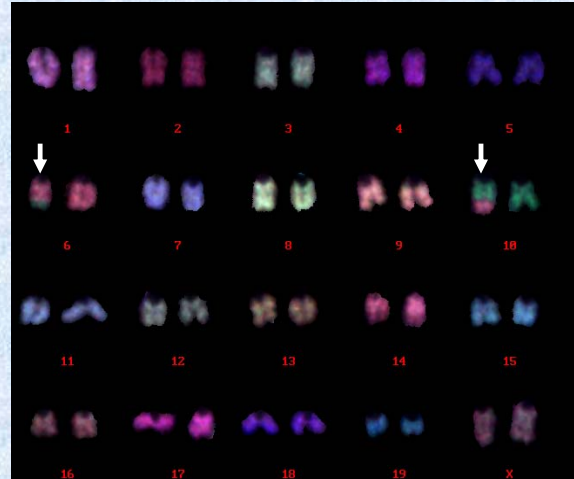
20 mGy/日、400日間、8000 mGyの照射をしたマウスの脾臓細胞の転座型染色体異常(M-FISH 法での観察)

マウス染色体分裂像

矢印は転座染色体



マウス染色体核型

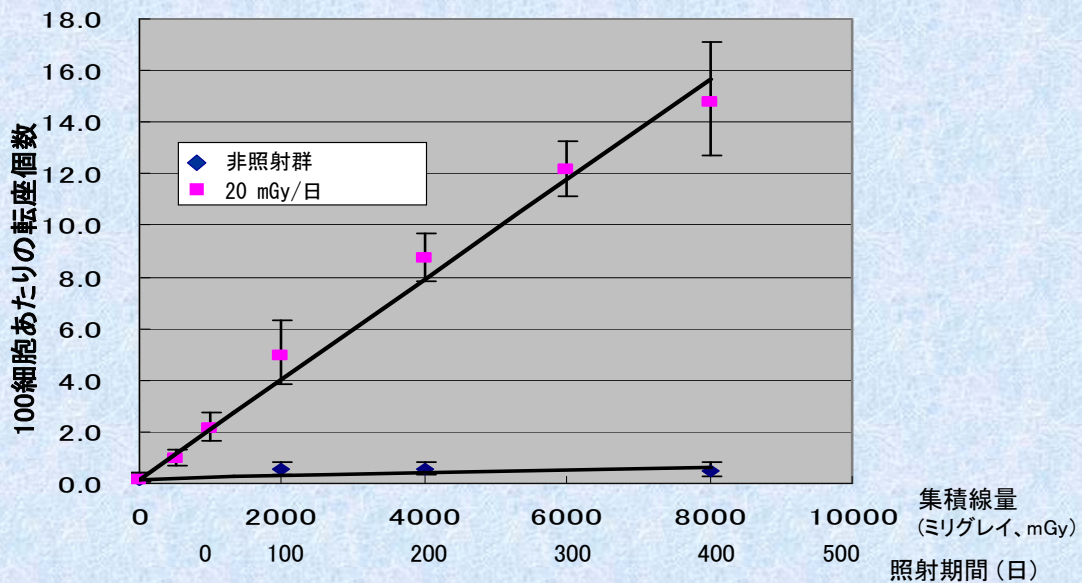


1. M-FISH法によりマウス脾臓細胞の染色体を観察した。矢印が転座を生じた染色体であり、6番と10番染色体間の転座である。

[用語解説]

- * M-FISH (multiplex fluorescence *in situ* hybridization) 法: 20対のマウス染色体40本を20個の異なる色で染め分け、異なる色が交換した転座染色体を検出できる。ヒトは23対で46本の染色体を染め分けできる。5個の蛍光色素の混合の仕方を変えることで20対の染色体を識別しコンピューターが自動的に染色体番号を認識して20色の擬似色をつける。
- * 染色体核型(カリオタイプ): マウスでは20対で40本の染色体を持つ。この20対の染色体には長さ、形で区別されて1番~20番染色体まで番号が付けられている。例えば1番染色体の2本の片方はオス親から来たもので、もう1本はメス親からきたものであわせて1対となる。右図のように1番~20番染色体まで順番に並べたものを核型という。

低線量率放射線長期照射（20 mGy/日，8000 mGyまで）マウスの転座型異常頻度と線量との関係



1. 20 mGy/日の高-低線量率放射線長期照射での転座型異常頻度は8000 mGyまでほぼ直線的に増加した。非照射群では400日までの年齢の増加に伴い転座型異常頻度は殆ど増加しなかった。
2. また図中には示していないが、転座型異常の観察から、4000 mGy以上の線量になると、クローンを持つ細胞が増加した。

[用語解説]

* クローン: 染色体観察では同じ切断部位に異常を持つ細胞が3個以上観察された場合にクローンがあるという。一個の起源となる細胞が分裂・増殖して生じたもので、がん化の極初期の段階と考えられる。