

研究会番号：YITP-W-19-03

放射線の生体影響解明への分野横断による挑戦

研究会報告



この研究会は異分野の研究者が同じテーマで議論し、啓発し合うという趣旨で行われました。そして研究会終了後も、様々な形で交流が行われ、新しいプロジェクトを組織するという動きや、さまざまな各分野の状況についてのレポートもいただいております。研究会報告も、かなり質疑応答を取り入れ更新されたもので、かなりの追加や議論の進展も掲載されています。

今後この分野に興味を持たれる方々に参考にしていただければと思います。

基礎物理学研究所 HP：<https://www.yukawa.kyoto-u.ac.jp/seminar/s52544>

当研究会 HP：<https://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~manabe/cebe2019.html>

尚研究会後の議論は今も続いておりますが、その詳細は、

<http://radi.rirc.kyoto-u.ac.jp/radibio/>

にて、続けることにしておりますので、どうぞご覧の上、ご意見なども寄せていただければさらに充実すると思います。なお、ここでもの研究会報告は、プログラム通りではなく、テーマごとに関心のあるポスター発表も追加して掲載しています。

プログラムと参加者名簿はここから見られます。

趣旨ならびにプログラムに当日発表の PPT がリンクされています。

ただし、まだ論文になっていない発表は、掲載されておりません。

目 次

オープニング：挨拶	坂東昌子	1
プログラム		4
LNT 仮説の克服を目指して・・・実験科学から	小野哲也	6
低線量率放射線による造血幹細胞の活性低下とその分子機序	大野芳典	10
DNA 修復機構の欠損マウスを用いた自然突然変異の解析	大野みずき	14
LNT 仮説の克服を目指して（生物実験 2）	真木寿治	19
生物学的視点からみたマウス突然変異検出の現状と今後の展望	権藤洋一	23
細胞の放射線応答・防御-活性酸素の観点から	秋山（張）秋梅	32
低線量率放射線生物影響における酸化ストレス・ミトコンドリア応答の役割	小林純也	36
放射性粒子による生物影響解明に向けた異分野融合研究の必要性	鈴木正敏	39
放射線誘発ゲノム不安定性抑制への OXR1 の寄与	松井亜子	44
DNA 損傷・修復の観点から見た低線量率放射線影響	松本義久	47
位置情報を用いた変化係数にもとづく回帰分析手法の実装について	佐藤健一	54
放射線被ばくに関する代表的な疫学研究	田中司朗	58
放射線により損傷する細胞プールの細胞競合による維持に関する数理モデル	内之宮光紀	66
Phase structure of an idealized adaptive immune system with regulatory T cells.	寺口俊介	68
動的平衡を考慮した線量率応答モデル WAM model による遺伝的影響予測	角山雄一	71
マウスに対する放射線の寿命短縮の解析	衣川哲弘	75
医療における放射線利用の最適化に向けての課題	米倉義晴	77
アルファ線核医学治療の薬剤開発 - 臨床試験に向けた安全性基準構築への考察 -	長谷川功紀	80

医学物理セッション	古徳純一	84
低線量放射線とストレス、どちらががんリスクを上げるか	宇野賀津子	85
Evaluation of ionizing radiation induced DNA damage on a cell by integrated Monte Carlo simulations using Geant4 DNA	坂田洞察	90
自然環境中のトリチウム生成のシミュレーションとその評価	水野義之	93
総合討論セッション	和田隆宏	99
Assessment 科学への思い	土岐博	101
放射線科学基盤機構の概要と構想	篠原厚	105
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	中島裕夫	109
この分野の研究に期待すること	松田慎三郎	115
特別報告：松田・坂東メール交換の紹介		119
おわりに	坂東昌子	123

オープニング：挨拶

坂東昌子

基礎物理学研究所 協力研究員

NPO あいんしゅたいん付置基礎科学研究所

この研究会は、基礎物理学研究所の研究会ですが、基研主催のほとんどの研究会は、物理学の専門分野のテーマに的を絞って行われます。ところが、今回のこの研究会は、少し性格が異なっています。いわば物理学の枠を超えて、生物学、医学の分野にも軸足を伸ばしています。しかし、基礎物理学研究所の諸新の精神にも続けば、光子大群や横断的な研究会を伝統的に受け入れるに着手したことが、この基礎物理学研究所の特徴です。初代の湯川所長は、研究所の名前を狭い「素粒子原子核物理学研究所」とはしないで、「基礎物理学研究所」と名付けました。この思想は、物理学に基礎を置きつつ広くあらゆる自然現象（時には社会現象も）をターゲットにして、現象を極め、法則を明らかにするという科学の心を背景に、国際的な視野を持ちながら、大学の枠を超え、専門の枠を超えて議論できる場を構築する場、それがこの基礎物理学研究所だったのだと思います。

現在の科学社会の状況を見渡すと、必ずしもこうした分野横断の研究に寛容な場というものはありません。その中では物理屋は、むしろどの分野でも興味を持つ人種の多いところであると思います。それは他分野と交流してみると痛感します。もちろん、基礎物理学研究所の中にも、「医学や生物と一緒にやるのなら、そちらの分野でやればいい」という空気もないわけではありません。私たちはそれも視野に入れつつ、今回は物理という観点から、異分野交流を通じてあらゆる現象を明らかにしたいということで、このようなテーマで研究会を開くことにしました。医療の観点から、また生物という観点からの研究会はその発展の上に近いうちに企画することになると思いますが、まずは先陣を切った基研研究会を開催させていただきました。このような提案を受け入れてくださったことに対して感謝したいと思います。

もちろん、こういう形で始まったとしても、その方向性は、独自の領域を構築し、様々な機会に計画を多くの皆様に認めていただけるよう実績を積むことを目標にしています。そこには、熱意とテーマを遂行する事の意義を確認しながら、この分野を立ち上げることは、日本の科学者としての義務だとも思ったからです。

当課題を遂行するにあたって、最も重要であり必須である条件は、分野横断型研究者の連携であると思います。さらに、重要なことは、この分野に関連する研究者、特に当研究課題は、社会的・行政の方向性を決定するための基礎的知見を提供するというニーズに応える必要があるのです。

残ながら、現存する放射線防護関連の研究者や、放射線規制に携わる技術開発を進める専門家、どうしても現存する規則の枠内でいかに技術的にクリアするか、目前の社会的要請に応じて、いかに社会に適合する行政措置を決定するかという深刻な問題に直面せざるを得なく、そういう方向に重点があります。しかも、放射線防護について、国連のもとにあつて科学的知見を明らかにする UNSCEAR と、民間団体で防護の実際的アドバイスの指針を提案する ICRP という権威のある機関が存在するのですが、この2つの性格分離が正しくなされていないきらいがあり、制度的な分離がなされないまま今日に至っているということ、この分野の研究を始めてから痛感しました。実際、前者は純粋に科学的知見をまとめ上げる役割、後者はそれに基づいて社会的合意形成のための指針と方向性を示唆する組織のはずなのですが、現状では、両者のメンバーに重なりが多く、少数の科学者だけで構成されているように見受けられます。もちろんそれはこの分野の人材が不足しているせいもあるかもしれませんが、しかし、後者が、行政的社会的判断への道筋を明らかにする組織であるとすれば、社会科学者や人文科学者、特に法学・政治学・コミュニケーション分野の科学者の参画が必要ははずです。なにゆえに自然科学者、放射線防護のプロだけで構成しているのでしょうか。また、前者は科学的知見を客観的に明らかにするという重要な役割をもちながら、後者とメンバーが重なるためもあり、科学という柱からはみ出た問題に多くに時間を割いているように見受けられ、これでは基礎科学からのしっかりした研究がどうしても軽視されるのではと思わざるを得ません。

こうした状況の中で、わが国は福島原子力発電所（TEPCO）の事故に遭遇しました。放射線防護のプロたちは懸命になって防護の方針に沿って市民に説明し、指導を試みましたが、私たちも、異分野の皆さんと一緒に当時、この分野の勉強をし、議論を開始したのですが、それは全国の多くの物理屋さんにも尾ないだったと思います。こと、科学的裏付けの希薄な基準をめぐることは、科学者間の評価の違いがそのまま市民に晒され、放射線知識の希薄だった社会の中で、行政的な決断も左右に揺れ、市民を混乱に陥りました。このような状況の中で、科学者間でも極端な安全派、危険派がマスコミも巻き込んで混乱を招き、市民は何を信じていいのかわからず、挙句の果ては、科学者への不信感、そしてそれはまた科学への不信にまで広まっていったのです。

顧みるに、ほぼ1世紀近くにならな、放射線の生体影響、特に長期にわたる低線量率による被ばくの影響については、科学的根拠の希薄なLNT、あるいはその改善版と言われるLQモデルが、放射線防護の基礎指針として採用されてきましたが、この再検討が今や、放射線医療や放射線利用、原子力エネルギーの活用や放射性廃棄物処理などの課題と連動して、見直しが迫られています。

すでに、ヨーロッパでは、EUをあげて、まだ十分に解明されていない低線量・低線量率放射線の影響についての総合的分野横断的プロジェクト（JMELODI）が2010年から動き出し、疫学サイドから、また動物実験や分子生物学的立場からの検討を含めて総合的な研究戦略を策定し、若手奨励賞を設けるなど後継者育成も視野に入れて始まっています。そして、MELODI Workshopは2016年から、ERPW（European Radiological Protection Week）として他の放射線防護関係を糾合した組織と共同開催となり、参加者は大幅に増え続けています。また、2017年からは医療分野（EURAMED）とも連携し、Bonn宣言でアピールして、医療と放射線防護の研究との連携を歌っています。この動きは米国でもかなり進展しており、IDEA Workshop（International Low Dose Alliance）が2016年から開催されています。一方、米国のEPAがLNT批判を正式に宣言しているのですが、その根拠がホルミシス効果の存在の主張一点張りのように見えます。また、ランプ大統領もこれに着目して議会に参考人を招いているという状況も見聞きます。ホルミシス効果だけが宣伝するのは、一部のデータだけに着目しており、全面的な検証できた段階ではないと思われる節もあり、実際に、こういう効果が見られないデータも存在するという状況です。確かに一部のデータは存在するのですが、どういう条件でどういう対象についてホルミシスが成立するかを明確にすることなしには、科学として確立できないと思う次第です。

こうした状況の中で、分野を横断した科学者を結集してこの課題に取り組むことは、福島事故を起こした日本の果たすべき、人類の未来に対する責務ではないでしょうか。このためには、深くこの問題にかかわってきた放射線防護の専門家も、防護という狭い枠を超えて、この問題に取り組む基礎的研究や疫学・動物実験を含めた広い研究者と連携して、科学的知見を明確にする義務があると痛感するようになりました。実際、日本では、放射線の生体影響について、高線量の場合は、被爆した広島長崎のコホート調査やJCO事故、また、低線量放射線の動物実験ができる環境研究所や量研を持ち、多くのすぐれた実験データの蓄積がある。これらの情報と経験を結集して、明確な知見をうるための基礎科研究者を含めたプロジェクトを立ち上げることが喫緊の課題だという認識に至ったのです。

この課題は、アービン・ワインバークに言わせると、トランスサイエンスの領域の問題として挙げられていて、「科学ではすぐ答えがでない難しい問題」の筆頭に挙げられているのですが、本当でしょうか？今や、医療ですら「Precision Madison」の時代へと突入しています。科学者は、いつも、様々な道具や方法論を駆使して、見えないものを可視化し、微生物の存在を見る事ができるようになりました。この宇宙の始まりなんてSFの世界だったと思っていたのに、物理学者はマイクロな世界を見ると同時に遠くの宇宙の果ての姿を理論で追い、そして1960年代にはその証拠となる宇宙の背景放射を発見して、今は、誰もが、ビッグバンというはるかに昔の事件を語り合うようになっています。人類が生まれていなかった昔の生物を化石や今ではそこから取り出したDNAで進化の歴史を辿る

ことができているではありませんか。この基研でも星や太陽の観察から始まった天文学の分野で、ミクロな素粒子原子核の法則と結びつけて星の進化を解明した歴史（林忠四郎）もあります。

この課題も、単に放射線防護という観点だけでなく、生命とは何かという本質を見極める方向や、人類の未来への宇宙への進出、もっと身近に言えば放射線という非破壊的方法で生物の体や建造物などの内部を調べることができるツールを駆使する道具も作られ、がん治療では切らずに治療する方向も発展してきました。こうした世界に広がりを持つ放射線の性質を見極め、そのリスクとメリットをしっかりと評価することが必要なのです。そういう意味では、若い人たちも、もっと様々な夢をもって研究に飛び込んでほしいと思うのです。とはいえ、それを実現するには、この分野をしっかりと立ち上げ、学問分野として確立することが必要です。その始まりが、この研究会から生まれてくるという期待をもって、この研究会をささやかでも意味あるものになりたいと考えています。

もちろん、この試みは、今急に始まったわけではありません。この基研でも、すでに、

- 基研研究会（1回目）原子力・生物学と物理」2012年8月8-10日（原子力との連携）
- 基研研究会（2回目）生物・医学を物理する（医学物理との連携）
放射線と物理、医療を物理する、生命システムのモデリング（2015年11月）

と、開催しており、今回が、基研研究会としてはこの種の研究会は、3回目となります。

また、この4月には、すでに、学術振興会の産学連携委員会、「射線の利用と生体影響第195委員」（委員長：米倉義晴 元 UNSCEAR 議長）が活動を開始しているのです。これにつなげて、この基研の研究会がその最初の機動力になるといいなと思っています。

こうしたなかで、LNT、LQM を乗り越える新しい突破口を作り、これを完成させるといくことが望めます。その基礎的な検討の方向と、具体的研究方針を、この基研の研究会で議論できればと思います。

また医療関係までは、この度は深くはテーマを広げておりませんが、近い将来、医療と物理・生物を繋ぐ研究会も企画していきたいと思っており、基研だけでなく様々な機関や組織と連携していくつもりであります。

このプログラムを見てお分かりと思いますが、物理学、生物学、医学、統計学、疫学の立場から多くの講演が企画されています。ポスターセッションにも沢山の意欲的な報告が見られます。異分野が集まると、テクニカルタームもよくわからず、戸惑うことが多いのですが、素朴な質問もしっかりうけとめていただき、丁寧に説明願うことをお願いします。朝永信一郎先生は「グ間の会」というのを企画されたそうですし、湯川先生は、「混沌の会」を主宰され、自らわからないことを、相手が若手であろうとも、質問されていました。こうした中から、新しい発見や思いがけない交流の若ができいくのだと思います。難しいことを難しくしゃべるのは簡単ですが、難しいことを易しく語るの方がずっと難しいです。でも、これができることは、本当にものがわかっているときなのではないでしょうか。それにこういうことを心掛けていると、思いがけない発見につながったり、理解が深まったりすると思います。

この研究会が活発な議論のできる場でありますようにと願ってはじめの挨拶といたします。

基研研究会 放射線の生体影響解明への分野横断による挑戦

2019年5月23-25日 京都大学基礎物理学研究所 研究棟 K206

プログラム

5月 23日(木)

12:40 - 13:10	坂東昌子(京都大学、大阪大学) オープニング
生物実験1 (13:10-15:10)	セッション責任者:小野哲也(環境科学技術研究所)
13:10 - 13:25	小野哲也(環境科学技術研究所) 「LNT 仮説の克服を目指して」
13:25 - 14:00	田中聡(環境科学技術研究所) 「環境研における低線量率放射線長期照射影響研究」
14:00 - 14:35	大野芳典(広島大学) 「低線量率放射線による造血幹細胞の活性低下とその分子機序」
14:35 - 15:10	大野みずき(九州大学) 「マウスを用いた生殖細胞および体細胞突然変異の解析」
ポスターセッション & コーヒーブレイク: 15:10 - 15:40	
生物実験2 (15:40-17:40)	セッション責任者:真木寿治(奈良先端大学)
15:40 - 16:20	権藤洋一(東海大学) 「微量変異原のリスク評価を可能とする高速鋭敏なマウス生殖細胞系列変異の 開発と SLT 法の比較」
16:20 - 17:00	阿部知子(理化学研究所) 「重イオンビーム照射により誘発したシロイヌナズナ変異の特徴」
17:00 - 17:20	小林純也(京都大学) 「低線量率放射線生物影響における酸化ストレス・ミトコンドリア応答の役割」
17:20 - 17:40	鈴木正敏(東北大学) 「不溶性セシウム粒子による細胞影響解析」

5月 24日(金)

疫学 (9:30-11:30)	セッション責任者:佐藤健一(滋賀大学)
9:30 - 10:30	田中司朗(京都大学) 「放射線被ばくに関する代表的な疫学研究」
10:30 - 11:30	佐藤健一(滋賀大学) 「放射線被ばくデータに使われる統計解析手法とその解釈」
ランチ: 11:30 - 13:00	
数理モデルによる放射線影響の記述 (13:00-15:00)	セッション責任者:真鍋勇一郎(大阪大学)
冒頭	真鍋勇一郎(大阪大学) 「数理モデルによる放射線影響の記述」
13:00 - 13:40	松本義久(東京工業大学) 「DNA 損傷・修復の視点から見た低線量率放射線影響と生存率に注目したモデル」
13:40 - 14:20	内之宮 光紀(電力中央研究所) 「放射線により損傷する細胞プールの細胞競合による維持に関する数理モデル」
14:20 - 15:00	角山雄一(京都大学) 「動的平衡を考慮した線量率応答モデル WAM model による遺伝的影響予測」
ポスターセッション & コーヒーブレイク: 15:00 - 15:30	
医療における放射線利用の最適化 (15:30-17:10)	セッション責任者:米倉義晴(日本アイソトープ協会)
15:30 - 15:50	米倉義晴(日本アイソトープ協会) 「医療における放射線利用の最適化に向けての課題」
15:50 - 16:30	長谷川 功紀(京都薬科大学) 「アルファ線核医学治療の薬剤開発～臨床試験に向けた安全性基準構築への 考察～」
16:30 - 17:10	佐藤達彦(大阪大学・日本原子力研究開発機構) 「マイクロ線量に基づく放射線治療効果推定モデルの開発～核医学治療・BNCT の高度化を目指して～」
懇親会: 18:00 - 20:00	

5月 25日(土)

医学物理 (9:30-11:30)	セッション責任者: 古徳純一(帝京大学)
9:30 - 10:10	坂田洞察(量子科学技術研究開発機構) 「Evaluation of ionizing radiation induced DNA damage on a cell by integrated Monte Carlo simulations using Geant4-DNA」
10:10 - 10:50	佐藤達彦(大阪大学・日本原子力研究開発機構) 「PHITS の概要とその応用」
10:50 - 11:10	櫻井良憲(京都大学) 「ゲル線量計を用いた中性子照射場における生物学的効果評価の可能性」
ランチ: 11:10 - 12:30	
総合討論のための導入講演 (12:30-14:10)	セッション責任者: 真鍋勇一郎(大阪大学)
12:30 - 13:20	土岐博(大阪大学) 「アセスメント科学～社会が要請する課題を対象とする科学～」
13:20 - 13:45	永松愛子(宇宙航空研究開発機構) 「国際宇宙探査に向けた JAXA ミッションについて」
13:45 - 14:10	宇野賀津子(ルイ・パスツール医学研究センター) 「放射線以外の影響との比較」
ポスターセッション & コーヒーブレイク: 14:10 - 14:40	
総合討論のための導入講演および総合討論(14:40-18:00)	セッション責任者: 和田隆宏(関西大学)
14:40 - 15:20	篠原厚(大阪大学) 「放射線科学基盤機構の紹介」
15:20 - 16:00	中島裕夫(大阪大学) 「放射線科学基盤機構における放射線影響グループの役割」
16:00 - 16:40	松本義久(東京工業大学) 「新学術領域申請に向けて一学術調査官などの経験を踏まえて」
16:40 - 18:00	総合討論

ポスターセッション

1. 秋山(張)秋梅(京都大学): 「細胞の放射線応答・防御-活性酸素の観点から」
2. 宇野賀津子(ルイ・パスツール医学研究センター): 「放射線以外の影響との比較」
3. 衣川哲弘(大阪大学): 「マウスに対する放射線の寿命短縮の解析」
4. 斎藤 武(関西学院大学): 「PET の問題点」
5. 鷹野典子(九州大学): 「Mutyh 欠損マウスにおける酸化ストレスによる消化管腫瘍発生頻度上昇と特異的体細胞 変異シグネチャーの解析」
6. 寺口俊介(大阪大学): 「Phase structure of an idealized adaptive immune system with regulatory T cells.」
7. 角山雄一(京都大学): 「WAM model simulator」
8. 松井亜子(京都大学): 「放射線誘発ゲノム不安定性抑制へのOXR1 の寄与」
9. 松田慎三郎(東京工業大学、東北大学): 「この分野の研究に期待すること」
10. 水野義之(京都女子大学): 「自然環境中のトリチウム生成のシミュレーションとその評価」

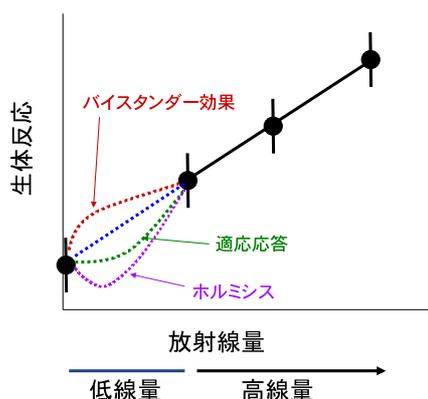
LNT 仮説の克服を目指して・・・実験科学から

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る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。

低線量率放射線による造血幹細胞の活性低下と その分子機序

大野 芳典¹, 竹立 恭子¹, 郭 芸², 菅野 雅元², 白須 直人³,
安永 晋一郎³, 大坪 素秋⁴, 瀧原 義宏^{1,5}

Yoshinori Ohno¹, Kyoko Suzuki-Takedachi¹, Yun Guo², Masamoto Kanno², Naoto Shirasu³, Shin'ichiro Yasunaga³, Motoaki Ohtsubo⁴, Yoshihiro Takihara^{1,5}

¹ 広島大・原医研・幹細胞機能学

² 広島大・医歯薬保健学研究院・免疫学

³ 福岡大・医学部・生化学

⁴ 別府大・食物栄養科学部・発酵食品学科

⁵ 日赤・大阪府赤十字血液センター

1. Dept. Stem Cell Biol., RIRBM, Hiroshima Univ.

2. Dept. Immunol., Grad. Sch. Biomed. Sci., Hiroshima Univ.

3. Dept. Biochem., Facul. Med., Fukuoka Univ.

4. Dept. Food and Ferment. Sci., Beppu Univ.

5. Japanese Red Cross Osaka Blood Center.

緒言

放射線被ばくによる急性及び晩発性障害において造血組織は最も影響を受け易い組織の一つとして知られており、急性放射線障害においては造血不全が問題となり、晩発性放射線障害では白血病や骨髄異形成症候群などの発症が危惧される。そのため、従来から造血システムに対する被ばくの影響について多くの解析がされており、造血システムについての放射線感受性を規定する分子基盤についてマウスやヒトで明らかにされてきた。しかし、造血システムに対する放射線被ばくの影響についての多くの研究が高線量・高線量率放射線被ばくについてであり、低線量・低線量率放射線被ばくの造血システムに対する影響については充分には解明されていない。東電福島第一原子力発電所事故による放射性物質汚染の問題から低線量放射線被ばくによる健康被害について世界的に注目が集まっており、低線量放射線被ばくの研究は急務を要する。そこで当研究グループでは低線量放射線被ばくが造血システムにどのような影響を及ぼすのかについて細胞レベルから分子レベルまでの包括的な研究を行うことを計画した。

対象と方法

C57BL/6Njcl (B6) マウスを低線量率放射線被ばく (100 mGy/day、Fig1) 環境化で7日から2ヶ月まで飼育した。飼育後、全自動血計数装置を用いて末梢血における白血球と赤血球、血小板の割合に対する低線量率放射線被曝の影響を解析した。さらに詳細に解析するために、末梢血細胞と骨髄細胞を採取して表面抗原を染色し、低線量・低線量率被ばくが造血幹細胞 (CD150⁺CD48⁻CD34⁻KSL) や前駆細胞 (c-Kit⁺Sca1⁻Lineage⁻)、各種分化細胞 (血小板や赤血球、顆粒球など) に及ぼす影響を、フローサイトメーターを用いて解析した (文献 1, 2)。また、低線量率放射線被ばく環境化で飼育した B6 マウスの骨髄細胞を用いてコロニー解析を行い、低線量率放射線被ばくが造血活性に及ぼす影響を解析した。さらに、5 系統の血球細胞系譜を追跡することのできる humanized Kusabira Orange トランスジェニック (Ku0) マウス (文献 3) に低線量率放射線を照射し、未分化造血細胞である KSL (c-Kit⁺Sca1⁺Lineage marker⁻) 細胞を採取して野生型マウスに移植し、低線量率放射線被ばくが造血幹細胞の活性に及ぼす影響を解析した。また、2 次移植を行い造血幹細胞の自己複製能を評価した。そして、造血システムに影響を及ぼす原因を同定するために、細胞内の活性酸素種 (ROS) やミトコンドリア由来の ROS、ミトコンドリアの活性について解析を行った。さらに、この結果ら防護法や治療法について検討した。

	低	中	高	
線量	< 200 (< 100)	200~2,000	>2,000	(mGy)
線量率	< 0.1 (< 0.06)	0.1~100	>100	(mGy/minute)
	<144 (< 86.4)	144~144,000	>144,000	(mGy/day)

UNSCEAR 1993 2010
(UNSCEAR 2006)

UNSCEAR : United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation

Fig.1 放射線量率の定義

結果

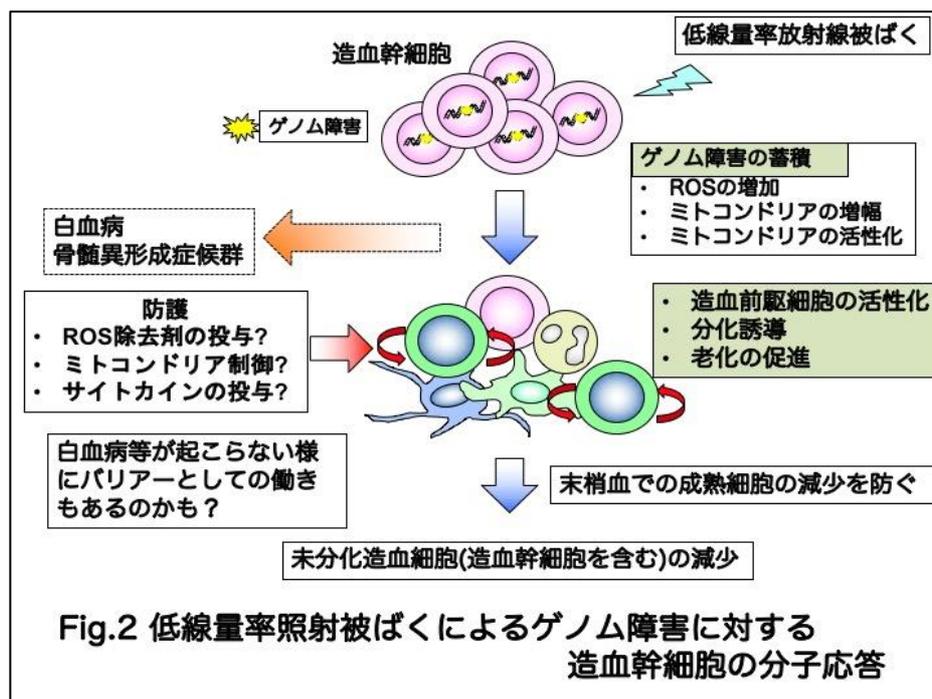
末梢血の解析によって、末梢血における白血球や赤血球、血小板の割合はあまり影響を与えていなかった。次に、フローサイトメーターを用いた解析から、末梢血や造血前駆細胞に対して低線量率放射線照射は有意な影響を及ぼさないが、未分化造血細胞である KSL 細胞や造血幹細胞が特異的に減少することを明らかにした。コロニー解析の結果、骨髄中に含まれる造血先駆細胞の数が低線量率放射線被ばく減少

しているが、造血前駆細胞の分化増殖能が活性化していることを明らかにした。さらに、Ku0 マウスを用いた解析結果から、低線量率放射線被ばくが造血幹細胞の骨髄再構築能に対して影響を与える事を明らかにし、特にリンパ球系細胞の分化が低下することを明らかにした。また、2次移植から造血幹細胞の自己複製にも低線量率放射線被ばくは影響することを明らかにした。さらに、低線量率放射線被ばくが造血システムにおいてミトコンドリアに影響を及ぼすことを明らかにした。そして、ミトコンドリアを標的とした防護法が有効であることを明らかにした。

考察

我々は低線量率放射線被ばくが造血システムに与える影響とその分子応答を明らかにすることを目的に低線量率放射線照射下で飼育したマウスを用いて解析を進めた。解析の結果、低線量率放射線被ばくによって未分化上位造血細胞の特異的な減少を明らかにしたが、この原因として低線量率放射線被ばくによるミトコンドリアの活性に対する影響が考えられた。つまり、低線量率放射線被ばくによって造血システムにミトコンドリアの活性に影響を与え、ミトコンドリア由来の ROS の産生が促されることで、未分化造血細胞のゲノムの損傷や分化が引き起こされていることを明らかにした (Fig. 2)。また、この結果からミトコンドリアの活性を抑制する脱共役剤などが防護として有効であることを明らかにした。

そこで今後は、造血システムで起きている現象を分子レベルで解明するために、単1細胞レベルでの遺伝子発現について詳細な解析を進める計画である。



結語

本研究により、低線量率放射線被ばくが造血幹細胞を含む未分化造血細胞を特異的に減少させるとともに、その機能不全も引き起こすことを明らかにした。その原因が、ミトコンドリアの機能不全にあることを導き出した。今後は、この現象を詳細に解析するために、単1細胞レベルでの解析を進めていく。

文献

1. Polycomb-group complex 1 acts as an E3 ubiquitin ligase for Geminin to sustain hematopoietic stem cell activity. Ohtsubo M, Yasunaga S, Ohno Y, Tsumura M, Okada S, Ishikawa N, Shirao K, Kikuchi A, Nishitani H, Kobayashi M, Takihara Y. Proc Natl Acad Sci U S A. 29;105(30):10396-401. 2008.
2. Hoxb4 transduction down-regulates Geminin protein, providing hematopoietic stem and progenitor cells with proliferation potential. Ohno Y, Yasunaga S, Ohtsubo M, Mori S, Tsumura M, Okada S, Ohta T, Ohtani K, Kobayashi M, Takihara Y. Proc Natl Acad Sci U S A. 107(50):21529-34. 2010.
3. Generation of transgenic mouse line expressing Kusabira Orange throughout body, including erythrocytes, by random segregation of provirus method. Hamanaka S, Ooehara J, Morita Y, Ema H, Takahashi S, Miyawaki A, Otsu M, Yamaguchi T, Onodera M, Nakauchi H. Biochem Biophys Res Commun. 14;435(4):586-91. 2013.

DNA 修復機構の

欠損マウスを用いた自然突然変異の解析

大野みずき（九州大学 医学研究院 基礎放射線医学分野）

自然突然変異の解析

ゲノムとはその生物の全遺伝情報の最小セットを意味し、DNA はその遺伝情報を担う物質である。DNA を安定に維持し、遺伝情報を正確に娘細胞へ伝えることは正常な個体の機能を保つために重要である。しかし、放射線や化学物質等の外的要因により、あるいは細胞の生命活動の過程で副産物的に生じる活性酸素種等の内的要因により日々多くの DNA 損傷が生じている (Ames et al., 1995, PNAS)。そのため、大腸菌からヒトまでほぼ全ての生物には DNA 損傷の種類に対応して複数の DNA 修復機構が備えられており、損傷を受けた DNA は効率的に修復される。突然変異の発生頻度はその細胞での「DNA 複製の正確さ」に加えて「DNA 損傷の発生頻度と DNA 修復の効率」に影響されると考えられるが、通常的生活環境下で自然に発生する突然変異の頻度や種類に後者がどの程度寄与しているのかは不明であり、また、生物種、生存環境、細胞や臓器の種類などによって変化することも予測される。

そこで我々の研究グループでは、哺乳類での自然突然変異の発生と抑制のメカニズムを明らかにし、発がんや次世代への影響を解析するために、特定の DNA 修復機構を欠損させたマウスを複数系統作成し、体細胞と生殖細胞に生じる突然変異の研究を行なっている。これまでに変異原物質の暴露がなくても、酸化 DNA 修復機構の不全により自然発がん頻度が上昇することを明らかにしており、このことは生体内で自然発生する活性酸素種によって恒常的に酸化 DNA 損傷が発生していること、酸化 DNA 損傷が自然突然変異の原因の一つである可能性を示した (Tsuzuki et al., 2007, Cancer Science, Ohno et al., 2006, Genome Res., Ohno et al., 2014, Sci. Rep.)。変異原の暴露や DNA 修復機構の不全による高い変異率の元では遺伝情報の変化が起きやすく、細胞機能の破綻を招き、結果として体細胞ではがんや老化を引き起こし、生殖細胞では生殖効率の低下や遺伝病の発生原因となると考えられる。DNA 修復機構不全マウスを用いると、通常野生型マウスでは観察できない低いレベルの変異原の影響を可視化でき、DNA 損傷の種類や生体影響に関する基礎データが得られるという

利点がある。

生殖細胞ゲノムでの変異

ゲノムの変異には、塩基の置き換わり（塩基置換）、塩基の欠失/挿入、特定の配列の繰返し数の変化（マイクロサテライト配列など）、さらに染色体の構造的変化や数的変化などが含まれる。塩基置換や小さな変異は主に DNA 複製時のエラー、DNA 損傷、およびその修復の過程で生じると考えられる。体細胞でのゲノム変異はその個体の健康に悪影響を及ぼすが子孫には伝わらない。生殖細胞ゲノムに生じた変異だけが配偶子を経て後世の子孫に伝わる可能性がある。体細胞分裂の際には遺伝情報を正確に複製する事が最も重要であるが、新しい個体を生み出す過程では遺伝情報の安定維持とともに多様性の獲得もまた要求されている。ほ乳類では、配偶子形成過程での相同染色体組換えやその後の受精により、親とは異なった塩基配列の組み合わせを生み出し、積極的に多様性を確保している。生物にとって、ゲノムに多様性を持たせ個体間での差を生み出す事は、環境の変化に対応し種を維持する手段として重要な意味を持っている。

近年の塩基配列解析技術の進歩によりヒトゲノムの全容が明らかになった。複数の個体由来の配列情報を比較すると、塩基配列が高度に保存されている領域が検出される一方で、個人によって塩基配列に相違が認められる領域が約 0.1%程度存在することがわかった。これらの配列の相違は、個人間での表現型や性質の違いを生み出す要因となっており、病気との関連や薬に対する感受性を知る上で重要な情報となっている。このような個人間での塩基配列の違いはいつどこで生じたのか？たとえばヒト集団中に存在するある塩基多型の発生源を祖先を遡ってたどり、変異を片方のアレルに持つ最初の 1 個体を同定することができた場合、その個体の元になる配偶子が親の体内で形成される過程のどこかで変異が新たに生じたと考えられる。このように新たに生殖細胞で生じ、子に伝わった変異を *de novo germline mutation* (dGM) と言い、現在の次世代シーケンス解析では親子のゲノムを比較解析し、親の体細胞ゲノム中には存在せず、子のゲノムでのみ見つかる塩基配列の違いとして抽出することができる。

ヒトでは dGM 率は 1.2×10^{-8} /塩基/世代で、毎世代ごとに約 70 個程度の新たな塩基置換型変異が子で生じる計算となる (Kong A, *Nature*, 2012)。近年の

報告では dGM 率(/塩基/複製)は、体細胞変異率(/塩基/複製)に比較してほぼ一桁低い値を示す事、また体細胞と生殖細胞では、変異のスペクトルや変異サイトに差があることが示された (Milholland B, et al., *Nat Commun.* 2017)。しかし例えば、複製エラー以外にも生殖細胞特異的な変異誘発原因はあるのか、またどの DNA 修復系が生殖細胞で優位に働くかなど、依然として dGM 率を規定する機構には不明な点が多いため、dGM の発生と抑制に関する分子メカニズムを哺乳動物の個体レベルで理解する必要がある (Ohno M., *Genes Genet.* 2019)。

DNA 損傷の種類によって異なる DNA 修復機構が働く

DNA 修復機構は「塩基除去修復」「DNA ミスマッチ修復」「ヌクレオチド除去修復」さらに「DNA 鎖切断の修復」に大別される。塩基除去修復は酸化、アルキル化、メチル化などの修飾塩基や脱塩基部位を修復対象とする。DNA ミスマッチ修復は主に DNA 複製の際に生じたミスマッチ塩基対と繰り返し配列でのスリッページにより生じた小さなループ構造を認識し修復する。ヌクレオチド除去修復は紫外線によるピリミジンダイマーや種々の化学物質による比較的大きな損傷や架橋を対象とする。DNA 鎖切断の修復には複数の修復系が存在し、単鎖切断と二重鎖切断、または細胞周期のちがいなどによって異なる機構が働く。異なる変異原は異なる DNA 損傷を誘発し、結果として特徴的な変異のパターンを示すことがあるため、近年ではヒトのがん細胞での体細胞変異のパターンを解析し、がん細胞の成長過程のヒストリーを推測するためのフットプリントとしても利用されている (Alexandrov et al., *Nature*, 2014)。

放射線や化学物質による生体影響を解析する際には、変異原の種類や効果による DNA 損傷タイプ、対応する DNA 修復機構、DNA 損傷応答 (細胞死経路の活性化)、及びその帰結を総合的に理解した上で適切な解析系を用いることが重要である。

酸化 DNA 損傷の修復機構を欠損したマウス家系を用いた dGM の検出と解析の例

我々はこれまでに、哺乳動物での自然突然変の原因として、活性酸素による酸化 DNA 損傷に注目し研究を行っており、その一例を紹介する。DNA 中の 4 種の塩基のうちグアニンは最も酸化還元電位が低く (すなわち酸化されやすい)、内在性または外因性の活性酸素種により容易に酸化され 8 位の炭素に酸

素が付加した 8-オキソグアニンが生じる。8-オキソグアニンは比較的安定に DNA 中に存在し、DNA 複製の過程でシトシンだけでなくアデニンとも対合する。これが修復されなければ次の複製の際にアデニンに対してチミンが取り込まれ、結果的に G から T へのトランスバージョン変異が誘発される。このことはすでに大腸菌のミューテーター株の解析や哺乳類の培養細胞の実験系でも明らかになっていたが、個体レベルでの遺伝的影響に関しては解析例がなかった。そこで 8-オキソグアニンの修復と変異抑制に関わる 3 つの遺伝子 Mth1, Ogg1, Mutyh を全て欠損させたマウス (TOY-KO) を作出し、自然に発生する酸化損傷塩基によって誘発される生殖細胞突然変異と家系内で発生する種々の変異表現型の解析を行なった。TOY-KO マウス家系ではがんや遺伝病 (水頭症、目の形態異常、毛色変異) などが高頻度に発生し、産仔数が減り、出生後死亡率が上がり 8 世代目で家系の維持ができなくなった。このマウス家系ではゲノム中の 8-オキソグアニン : アデニンの誤対合に起因する G→T トランスバージョン変異の頻度が選択的に上昇していた。dGM 率 / bp / 世代は野生型マウスの約 37 倍にも達し、配偶子形成過程で内在性の酸化ストレスによって多くの突然変異が発生していること、酸化 DNA の修復機構が配偶子ゲノムの安定維持に重要であること、突然変異率の上昇により生殖効率の低下や変異表現型の発生頻度が増加することが実験的に示された。

放射線の生体影響、特に次世代影響評価への応用の可能性

我々は酸化 DNA 損傷の修復機構以外にも複数の DNA 修復機構を欠損させたマウス系統を維持しており、それらは効率的な変異検出系の構築や環境変異原物質などの遺伝的世代影響評価において有効に利用できると考えている。受精卵から配偶子に至る分化や増殖の過程で、核ゲノムの状況 (例えば、遺伝子発現、DNA メチル化、クロマチン、ヒストン修飾、DNA 複製、DNA 修復などの状態) は劇的に変化する。それぞれの段階では変異の発生要因、変異抑制の機構が異なることが予測される。DNA 修復機構欠損マウスを利用した親仔ゲノム解析により、配偶子形成過程における環境変異原への感受性の差などを理解することができるかもしれない。また、ごく低頻度な体細胞変異を定量的に検出するための有効な手段として権藤博士と真木博士が開発した *rpsL* レポーター遺伝子のトランスジェニックマウスを用いた解析系が挙げられるが (当該マウスは当研究室で維持している)、この系と次世代シーケンサーを併用した変異解析パイ

プラインを構築することにより、低線量・低線量率放射線の生体影響の理解へ向けた実験的解析が可能になるのではないかと考えている。

「放射線の生体影響解明への分野横断による挑戦」研究会 報告

LNT 仮説の克服を目指して（生物実験 2）

奈良先端科学技術大学院大学

真木寿治

前のセッションに引き続いて、放射線リスクに関係する生物実験の研究について4グループから報告があった。このセッションでは、放射線による発がんや組織・細胞レベルなどでの生物影響の原因となる突然変異やDNA二重鎖切断(DSB)の発生に焦点をあて、最初の2つの報告ではマウス、植物の個体レベルでの突然変異の研究、後半の2つの報告ではヒト培養細胞を用いた細胞レベルでの研究が紹介された。

東海大学医学部の権藤洋一は、マウスの自然突然変異頻度の正確で迅速な測定法の開発について最新の成果を報告した。放射線の生物影響を検討する上で、突然変異頻度が放射線照射によってどのように上昇するかが重要であるが、放射線を全く照射していない生物群の突然変異頻度（自然突然変異頻度）を正確に決定しない限りは低レベルの放射線の影響を議論することは不可能である。しかし、ヒトを含めて多くの生物種での自然突然変異頻度は極めて低頻度であるため、過去のショウジョウバエやマウスの自然突然変異頻度の測定実験では100万匹程度の生物集団を用いた場合でも正確な変異頻度の測定は困難であった。また、実験のための飼育設備や資金が膨大であったことに加えて、交配を多数回繰り返すことによる実験期間の長さも問題であった。これに対して、権藤氏のグループは、全ゲノムDNA配列決定実験を用いることにより、これまで行われてきた可視変異の検出ではなく、全ての突然変異をDNA配列変化として検出するアプローチを取っている。29匹のマウスからスタートして4世代の交配の後に生まれた149匹の個体の全ゲノム配列決定を行って、455の変異を同定した。この実験から得られた自然突然変異率は 5.46×10^{-9} /bp/世代である。ゲノムの大きさ（塩基数）が膨大であることが極低頻度の突然変異発生のゆらぎを統計的に補完して、正確な変異頻度の決定を可能にしたと考えることができる。実験に要した期間はおよそ1年間であるが、今回の研究により、交配の規模

や回数を少なくすることが可能であることも分かったので、さらに短期間での測定でも十分に正確な変異頻度や変異率を得ることができる。これにより、低レベルの放射線や各種の変異原の遺伝的影響を正確に解析することが可能になったと言える。LNTモデルの妥当性、問題点を確度高く検討する上で極めて有力な方法を確立できたものと考えられる。実験用マウスは、発がん実験などの利便性から、変異原による誘発変異が起きやすいものが選抜されて使われてきた。科学実験に耐えうる遺伝的均一性を持たせた野生マウス集団を材料にしての研究も期待される。全ゲノム配列の解析では、これまでは塩基置換変異に絞って研究を行ってきたが、今後は、ゲノム配列データの分析により、染色体異常の発生頻度についても測定する予定とのことである。遺伝的变化に及ぼす低レベル放射線の影響を考える上では、染色体異常の発生頻度の解析も極めて重要であるので、今後の研究の進展が期待される。

前のセッションで報告された九州大学の犬野みずきらの研究では、マウスのDNA修復欠損系統、特に変異原性が強い酸化DNA損傷である8-oxoGの修復欠損系統が用いられており、放射線非照射下での高い自然突然変異頻度の解析がなされている。変異頻度の測定や変異解析の手法は異なるが、権藤らのアプローチと組み合わせることにより、DNA損傷の発生頻度とDNA修復が働いた後の変異頻度の比較が可能となり、低レベル放射線を照射した際のDNA損傷の発生とその後の修復プロセス、さらに変異の誘発の全体像を把握することが期待される。これらの詳細で正確なデータは、理論的なアプローチを行なっている研究グループの研究にも大きく役立つものと思われる。マウスを用いた実験系のグループに理論系の研究グループが密接に連携して研究を進めていくことが望まれる。

理化学研究所の阿部知子は、モデル植物のシロイヌナズナ種子に重イオンビームを照射した際に誘発される突然変異についての成果を報告した。まず、Linear energy transfer (LET：線エネルギー付与)の大きさが変異誘発に及ぼす影響を調べ、生存率に影響せず変異誘発が最大になるLETが30 keV/ μ mであることを明らかにし、このレベルで誘発される変異は点突然変異や小さな欠失が大部分を占めることを示した。それに対し、約10倍大きいLETでは生存率の大幅な減少と共に、点突然変異や小さな欠失の割合が減少して大きな欠失と染色体再編が大部分を占めるようになる。LETの違いにより、DNAに対する影響、

特に DNA 損傷の種類や正確が大きく異なることが判明したわけである。以上の結果は、重イオンビーム照射後の可視変異の検出とそれらの原因遺伝子の塩基配列決定により行われたが、可視変異によらず、照射後に種子から発芽した個体の全ゲノム DNA 配列解析でも同様の結論が得られている。重イオンビーム照射は変異誘発効果が大きいため、生物育種の方法としても有効であり、阿部氏のグループでは有用な変異生物体の育種に成功を収めている。放射線の生体影響を考える上では、電離放射線だけでなく重粒子線の作用機序、DNA に与える影響も重要な課題である。また、育種実験は生殖細胞で生じた遺伝的変化を解析するものであることから、権藤らのマウスの交配実験を基盤とした変異解析と組み合わせることにより、低レベル LET および中程度のレベルの LET での DNA に与える影響を更に詳細に検討することが可能となると思われる。

京都大学の小林純也は、ヒト培養細胞に対する低線量率放射線の影響を活性酸素種 (ROS) の産生とミトコンドリアの関与の観点から解析した研究を報告した。まず、ヒト正常繊維芽細胞 48BR に低線量率ガンマ線照射 (1 mGy/min, 総線量 3Gy) を行くと、ミトコンドリア性 ROS が増加し、照射終了後も 1 日間は継続することを見いだした。高線量率照射 (0.9 Gy/min) ではミトコンドリア性 ROS の増加は見られなかった。また、低線量率照射条件では酸化ストレス応答因子の活性化も確認できるので、細胞内で誘発された ROS が核内 DNA にも影響していることが予想される。さらに、ATM キナーゼ阻害剤存在下で低線量率放射線を照射すると、微小核形成の著しい増加が見られたので、低線量率放射線により誘発された ROS が核内で二重鎖切断を引き起こすことが示唆される。これらのことから、低線量率放射線の生物影響は高線量率放射線の影響とは異なるメカニズムによることが考えられ、低レベル放射線の生物影響を考える上でたいへん興味深い。

細胞レベルの研究としては、京都大学の秋山秋梅らのポスター発表の内容も小林らの研究結果と関連が強い。実験材料や方法は大きく異なるが、両者のアプローチを重ねることにより (各種の修復欠損細胞を用いて低レベル放射線の DNA レベルでの影響を調べるなど)、放射線照射と ROS の発生および酸化 DNA 損傷の発生の関係性を明確に議論できる可能性が考えられる。また、九州大学の鷹野典子のポスター発表で報告されたように、8-oxoG 修復欠損マウスを用いた酸化剤

投与での発がん実験とがん組織の変異解析のアプローチも考慮すると、8-osoG 修復欠損マウスに低レベル放射線を連続照射した際の発がん解析なども興味深い研究の方向と思われる。別々の問題意識や問題解決の方向を持つ研究グループ同士が大きな枠組みでの共同作業を行うことで、これまでにない新たな発展が得られることを期待して止まない。

このセッションの最後の報告者である東北大学の鈴木正敏は、福島原発事故によって拡散した不溶性セシウム粒子によるヒト細胞への影響についての研究成果を報告した。ヒト上皮細胞を不溶性セシウム粒子と一緒に培養を始めると、24時間以内に粒子近傍の細胞が細胞分裂を停止する一方、離れた場所では細胞増殖の影響が見られなかった。また、粒子から1 cm 以内の細胞ではDNA 二重鎖切断が誘導され、時間と共にその量が増加・蓄積していくことが分かった。今回の実験を粒子・重イオン輸送モンテカルロ計算コードの PHITS 上で再現し、放射性粒子周辺細胞の吸収線量を評価したところ、粒子から1 cm 離れた場所で予想されたDNA 損傷よりも実際に検出された二重鎖切断の数は多かった。いわゆるバイスタンダー効果の可能性を今後検証する必要がある。

生物学的視点からみたマウス突然変異検出の現状と今後の展望

東海大学医学部分子生命科学 権藤洋一

序

低線量放射線やごく微量の変異原の生物へのリスクはいまだわからない。ゲノムに誘発された変異はほとんど有害であるという見地から、さまざまな誘発変異検出系が開発され、変異原リスク評価に利用されてきた。しかし、ゲノムには変異原が無くとも自然に変異が生じる（表1）。低線量放射線や極微量変異原では、この自然に生じた変異と、変異原によって誘発された変異との区別が困難なため、評価ができなかった。そもそも表1に示す自然変異検出と解析は、2005年ころから利用が広がった次世代シーケンシング（Next-Generation Sequencing; NGS）技術によってようやく明らかとなってきたばかりである。本稿では、生物学的な角度からマウスをモデルとする系を中心に細胞分裂と変異の挙動を概観し、そのうえで最新技術を用いた変異検出系の現状と今後の微量変異原リスク評価の方向性や可能性を検討する。

表1. 次世代シーケンサー(NGS)を用いた世代間における自然変異率推定

Species		Mutation Rate
Human ¹	parents-children	12 ×10 ⁻⁹ /bp/generation
Chimp ²	parents-children	12 ×10 ⁻⁹ /bp/generation
Mouse (B6J) ³	sib mating	5.4 ×10 ⁻⁹ /bp/generation
Mouse (B6Jcl) ⁴	complete outbreeding	5.5 ×10 ⁻⁹ /bp/generation
Mouse (MSM/Ms) ⁴	sib mating	4.4 ×10 ⁻⁹ /bp/generation
Drosophila/SNV ⁵	parents-children	2.8 ×10 ⁻⁹ /bp/generation
Drosophila/indel ⁵	parents-children	1.2 ×10 ⁻⁹ /bp/generation

マウスの細胞分裂と生活環において生じる変異の動態

図1にマウスの発生と世代交代を示す。雌雄ペアの卵および精子が受精した1細胞胚（受精卵）が、つぎつぎと細胞分裂を繰り返し、生後8週令ほどで成体となり交配が可能となり世代交代していく。受精、出産、離乳、性成熟から老化まで、マウスはヒトの短縮版とも見ることができ、変異原研究に用いられてきた他のモデル系と比較してヒトにもっとも近い。おおよそ、マウス8週令がヒトの20歳に、1年齢が50歳に、2年齢が100歳相当するとみることができる。この類似性から、成熟老化して行く過程で、どの臓器のどの細胞にどういった変異がいつ生じるか、飲水、摂食、生活習慣など環境の効果も含めて、マウスをモデルとして解析できる。60kgのヒト成人は37.2兆の細胞からなると推定され⁶、そのまま体重で比例配分すれば30gのマウス成体は186億細胞からなる。（註、文献6ではさまざまな細胞の数と重さから有効数字3桁でヒト細胞数を報告しているため本稿でも有効数字3桁を用いた。）

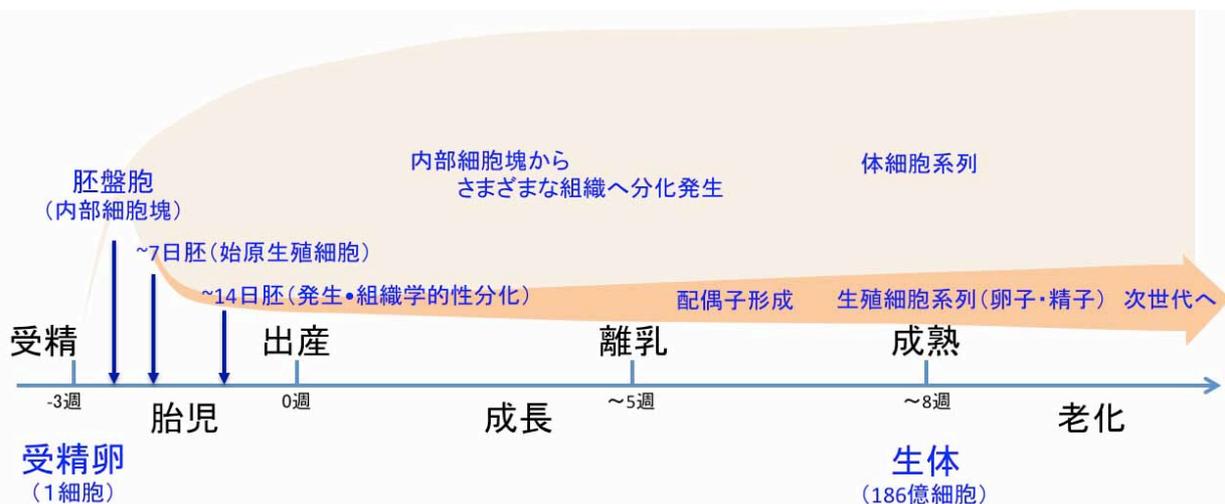
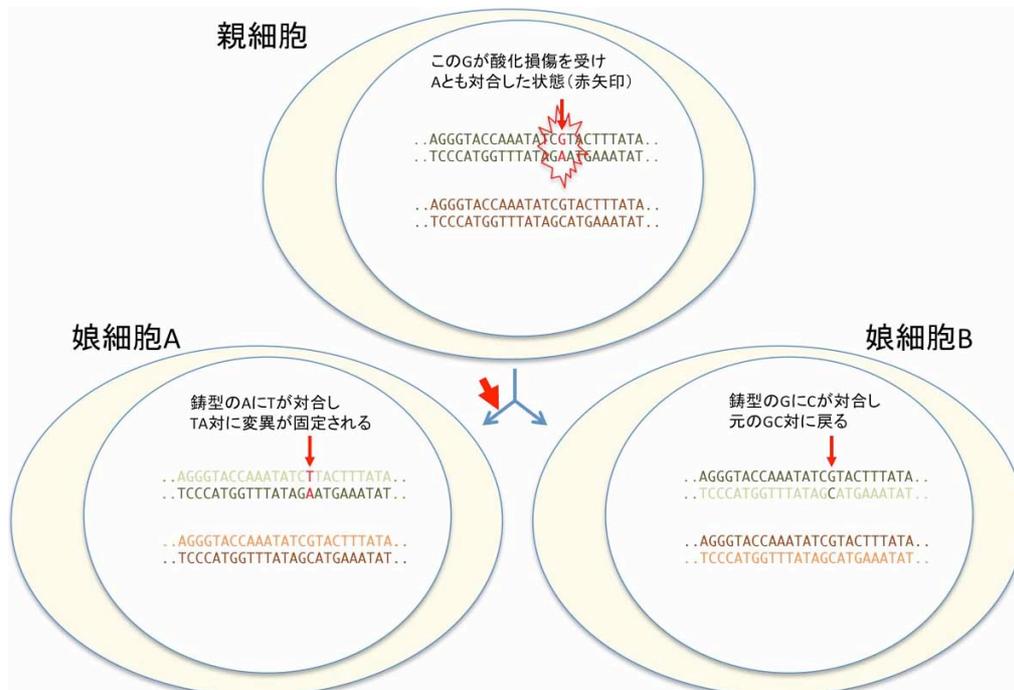


図1. マウスの発生分化における細胞数の増加と変異の蓄積。受精卵1個の祖先細胞から、細胞分裂と発生分化を繰り返し、細胞数が増加しつつさまざまな組織・臓器・器官が形成され、受精後20日目に生まれ（生後0週）おおよそ8週令で成体となり交配によって新たな受精卵として次世代につながる。細胞分裂のたびにユニークな変異がヘテロ接合として30億塩基対2セットからなる二倍体ゲノム60億塩基上に次々と固定され（図2）蓄積され（図3）、成体ではおおよそ186億細胞へと分化増殖する。細胞分裂数、変異率、ゲノムサイズを考慮すると、受精卵と完全に同じ60億塩基対ゲノム配列をもつ細胞は皆無となっていく。ただし、一度生じた変異は失われることはないので、図3に示すようにその細胞系譜のマーカーとなる。この186億細胞からなるヘテロな細胞集団のうち、次世代につながる細胞は、卵および精子の配偶子細胞だけである。受精卵から配偶子に至る細胞系譜を生殖細胞系列と呼ぶ。発生的には、7日胚ころに生じる始原生殖細胞と呼ばれるわずかな細胞集団にすべての生殖細胞系列は由来する。生殖細胞系列以外の細胞は体細胞系列と呼ばれ個体死とともに消滅する。（体細胞から作製したiPS細胞や骨髄移植などは例外である。）さまざまなヘテロ変異を有する186億個の種々雑多な細胞集団から、1個の卵と1個の精子の30億塩基対2セットの1受精卵細胞状態にリセットされ、また改めて細胞分裂と分化を繰り返す。186億の成体細胞が、すべてこのリセットされた1個の受精卵に由来するクローン細胞集団であることが、突然変異解析には大きな利点となる（テキスト参照）。

当然ながらヒトとマウスは異なる点も多く、ヒト細胞を用いて変異解析をする方が、ヒトに対する変異原リスク評価としては正しい結果を得られるはずである。しかしながら、ヒト個体を用いる実験はできないため、ヒト細胞における変異検出実験を行なう場合、材料として体外で解析できる血球細胞や、ヒト細胞に由来する培養細胞株などを用いる系が開発されてきた。生きたマウス個体をモデルとして変異検出解析を行なう方法と、ヒト培養細胞など基本的に無限に増殖する体細胞を用いて変異検出解析をする方法の比較を行なうために、変異が細胞内に生じて固定され細胞集団に広がる過程を概略する。

細胞分裂における変異の固定

ゲノム情報は DNA 二重らせん分子の塩基配列としてコードされている。DNA 複製において、この二重らせんを形成する塩基対が、A は T と、G は C と正確に対合するという特性によって、半保存的に変化することなく細胞から細胞へ、親から子へと正確にそのまま伝わる。変異が生じる大きな要因のひとつが、DNA 塩基対の対合エラーである。細胞内では DNA 複製時でも、複製されていないときでもさまざまな対合エラーが生じる。しかし、生命の維持を基本的に脅かす変異が生じることを防ぐため、「DNA 修復系」や「DNA 組換え系」などの遺伝子群が何重にも張り巡らされ、結果として自然に生じる変異は表 1 に示す程度に留まっている。塩基対合エラーの段階では修復されるが、元の DNA 配列とは異なった塩基対合配列に「固定」されてしまうと、もはや DNA 修復系では認識できず、固定された配列が正しい配列として以後の DNA 複製と細胞分裂ではそのまま正確にそのまま伝えられて



行く。これが通常の変異解析で検出される変異である。図 2 に模式的に示す。

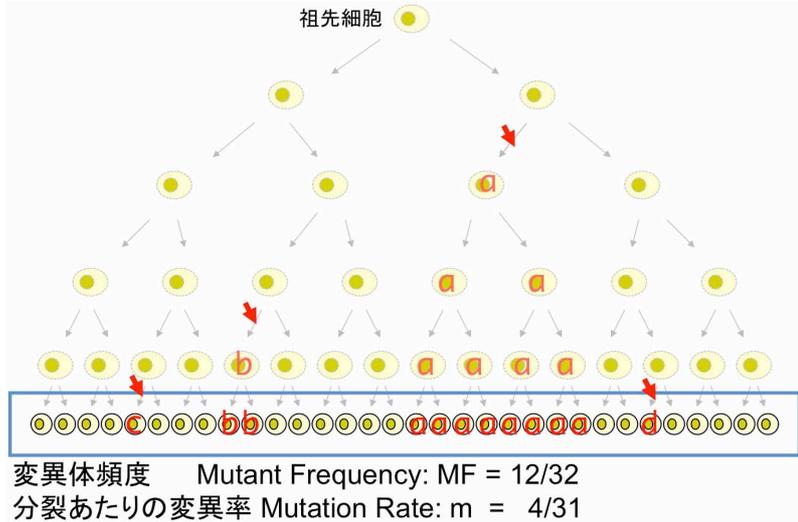
図 2. 塩基対合エラー・DNA 複製・細胞分裂と変異の固定の例。マウスでは、卵を通して母方から 30 億塩基対を 20 本の染色体 DNA 分子として受け継ぐ。同じく、相同な 20 本の染色体 DNA 分子を精子からも受け継ぎ、計 2 セット 60 億塩基対の 2 倍体ゲノムとして全情報が受精卵 1 細胞に受け継がれる。模式図では、緑系色で母方由来、茶系色で父方由来の

2 倍体の相同な 25 塩基対部分のみを示す。親細胞では、赤で囲んだ(元は GC 対合していた塩基対が) GA という対合エラーを持っているとした。ちなみに、GA 対合エラーは、G が酸化損傷により 8-オキシグアニンに変化したときに生じやすい。通常は、親細胞が発現するさまざまな DNA 修復酵素群によってこういった対合エラーは速やかに修復される。ところが、ごくまれに修復されないまま、濃緑鎖 2 重らせんも濃茶鎖 2 重らせんもそのまま 4 本の 1 本鎖 DNA 鋳型となり、半保存的に複製され、新たに薄緑鎖および薄茶鎖が合成され、再び二重らせん DNA 分子に複製されることがある。その後の細胞分裂によって、2 つの娘細胞に正確に分配されると、図のように、娘細胞 A では GA の対合エラーの A を鋳型として複製したため、新しく合成された薄緑鎖に新しく T が組み込まれ、元の GC 塩基対から TA 塩基対へとトランズバージョン変異が固定されるという結果に至る。一方で、娘細胞 B では G をもつ濃緑 DNA を鋳型として正確に C が対合して複製され、元の GC 塩基対に戻り、変異は生じない結果となった。娘細胞 A における TA に変異した対合も(親細胞に見られる GA 対合とは異なり)正しい対合であるため、DNA 修復系はもはや認識できず、以降の DNA 複製および細胞分裂では、A 細胞系譜では TA 塩基配列で正確にそのまま伝わっていく。親細胞における GA 対合エラーは極めて不安定で DNA 修復系などで速やかに除去されるが、一旦、TA のように正しい塩基対に固定されれば安定になり、正確に複製され遺伝していく。変異が固定される確率は、表 1 に示すように塩基対当たり極めて低いので、相同染色体の同じ箇所と同じ塩基置換が生じてホモ接合となることはない。図 2 の例で言い換えると、娘細胞 A の緑鎖に生じた TA 対への塩基置換が、茶鎖の同じ位置に生じてホモ接合となる確率はゼロとみなせる。また、一度、固定された変異(この場合 TA 塩基対)が元の配列に復帰突然変異する(この場合 A 細胞が分裂して GC 塩基対に戻る)確率もゼロとみなせる。すなわち、細胞に生じた新しい変異は、必ずその細胞集団においてユニークなヘテロ接合として検出され、また、一度、固定されるとその細胞系譜では消失することなくその細胞系譜に綿々と伝わっていく。

細胞分裂と細胞系譜における変異の固定とエクスペンション

図 2 に示した変異の固定が、細胞集団に広がって行く仮想的な過程を図 3 に示す。どの細胞も 1 つの細胞が 2 つに分裂して生じるので、元をたどれば必ず一つの祖先細胞に行き着く。自然界では、受精卵がその個体の全ての細胞の祖先細胞である。培養細胞系では、クローニングによって 1 細胞から広げた場合、クローンした最初の 1 細胞が祖先細胞である。ちなみに、1 細胞には、二倍体それぞれの相同染色体に 1 分子の DNA しかなく、いかに次世代シーケンシング技術の利用が可能となった今日でも 1 細胞や 1 分子 DNA を用いて変異を検出同定することは極めて困難な作業であることを付記する。そこで、通常は、こういった由来の明確な細胞系譜集団を試料として、そのなかから変異を検出する。図 3 では、1 つ祖先細胞が分裂を 5 回ずつ繰り返し $2^5 = 32$ 細胞となった細胞集団から変異を検出する仮想系を示している。

図 3. 細胞分裂過程において生じてくる変異の動態の模式図。1 つの祖先細胞が分裂し 2 つの娘細胞となる。全ての細胞が 5 回ずつ分裂すれば $2^5 = 32$ 個の細胞集団となる。変異が最初に生じ固定した時点では、すべて、ユニークヘテロ接合である。図 2 および本文で説明したように、一度生じたユニークヘテロ接合変異が、独立に二度生じる確率はゼロである。すなわち、ヘテロ接合変異が細胞分裂を重ねることでホモ接合になることはない。由来を異にする同じ変異が検出されることもない。一方で、一度ヘテロ接合で生じた変異が復帰突然変異する確率もゼロである。そのために、細胞分裂によって増殖するたびにユニークヘテロ接合も二倍に増えていく。決して消失することはない。この細胞系譜では、赤い矢印で示した細胞分裂時に変異の固定が生じている。



例えば、祖先細胞から 2 回目の細胞分裂時に固定した変異 a の場合、そのあと 3 回分裂して細胞集団中 $2^3 = 8$ 個に増える。一度ゲノムに生じたユニークヘテロ接合変異が細胞分裂ごとに倍増して集団に広がる現象を「クローナルエクスペンション」と呼ぶ。さて、1 細胞を用いて変異検出を行なうことはほぼ不可能なため、細胞集団を試料として変異検出を行なう。古典的な変異検出方法では変異の有無だけを細胞レベルにおいて検出する方法が一般的であったため、図に示す a, b, c, d を区別できなかった。言い換えると、32 細胞のうち 12 細胞が変異をもつことだけがわかる。細胞集団中に変異体が含まれるこの頻度を変異体頻度 Mutant Frequency (MF) と呼ぶ。図からも明らかのように MF そのものは、直接、変異率 mutation rate を示さない。細胞分裂あたりの変異率は、全細胞分裂数（図ではのべ 31 回）のうちいくつの細胞分裂で変異が固定したか（赤矢印で示した 4 回）で表す。すなわち、 $4/31$ が細胞分裂あたりの変異率となる。近年、DNA シーケンシングが可能となり、変異の有無だけでなく、その配列箇所や塩基置換まで同定できるようになり、a, b, c, d の違いを DNA 配列から識別可能となった。ただし、DNA レベルでの解析する場合、変異率や変異体頻度推定に次の注意が必要となる：細胞レベルで解析した場合、細胞数 32 が母数となるのは自明である。一方で、DNA レベルで解析する場合、細胞を破壊して DNA 分子を抽出して行なう。1 細胞には母方由来の DNA 分子（図 2 の緑系二重鎖）と父方由来の DNA 分子（図 2 の茶系 DNA 分子）の 2 コピーが存在する。すなわち、DNA 分子レベルでは 32 細胞からは 64 本の DNA 分子が母数として得られることになる。この DNA を次世代シーケンシングで解析すると、図 3 の変異 a, b, c, d の配列は、それぞれ、64 回の DNA 配列リード毎に平均的に 8 回、2 回、1 回、1 回得られる。すなわち、DNA レベルの解析では、MF が見かけ上、半減する。すなわち、2 倍に補正する必要が生じるので注意されたい。

培養細胞を用いた変異検出解析系の課題

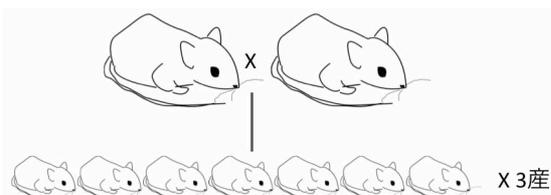
細胞分裂では、親細胞が 2 つの娘細胞になる。言い換えると、分裂後、親細胞は存在しない。図 3 では、1 つの祖先細胞がのべ 5 回目分裂した結果、長方形で囲んだ 32 個の娘細胞群だけが物理的に存在し、それまでの親細胞群はすべて消失する。用いた細胞集団の祖先細胞も 4 回目の分裂までの親細胞も物理的に存在せず、元の細胞に戻って実験検証することは不可能となる。図 3 では存在しなくなった細胞は破線で示し、解析試料として物理的に利用できる細胞だけ実線で示した。この試料を用いて検出した変異が、親細胞に存在するかどうかの実験検証も、また、検出変異の起源となった元細胞のトレース実験も、細胞が物理的に存在しないため不可能である。

さらに、培養細胞の保存保管は、通常、少なくとも数 1000 個の細胞を 1 チューブに入れ凍結保存する。そこから 1 細胞だけ祖先細胞として取り出し増殖して実験材料とすることは現実的ではない。すなわち、それぞれ個別の変異をもつ数 1000 の祖先細胞を増殖させ材料として用いる。そこに、さまざまなユニークヘテロ変異が新たに生じ、分裂頻度に応じてクローナルエクスペンションが加わる。そうすると、変異を検出しても、元々の祖先細胞に存在していた変異か、新たに増殖分裂して生じた変異か区別できない。細胞数を多くして変異検出精度を高めることも難しい。なぜならば、細胞数を増やすには、もともとの祖先細胞の数を増やすか、細胞分裂数をさらに増やすしかなく、結果として、

細胞数を多くすればするほど実験材料がもともと有する変異が複雑に比例して増加するので、細胞数を増やしてもノイズが増えるだけで基本的には変異検出精度の向上にはつながらない。このジレンマは、誘発頻度が極めて低くなる低線量放射線のリスク評価において、より顕著な問題となる。変異原のリスク評価においては、材料を変異原投与群（実験群）と非投与群（コントロール群）に分けて行ない、その差を検出することで変異原リスク評価を行う。この比較は、実験群とコントロール群が本質的に同一サンプルでなければ意味をなさない。仮に1細胞に由来する図3のような細胞系譜集団を細胞増殖によって均一な細胞集団として、図3の右半分を投与実験群に、左半分を非投与コントロール群として用いたとしよう。図3から明らかなように、右半分の細胞と左半分の細胞は質的に大きく異なった細胞集団であり、厳密にはコントロール群にはなりえない。細胞分裂を重ねれば重ねるほど、さまざまな変異が「投与実験の前に」固定されクローナルエクспанションした細胞集団を2分したに過ぎず、材料そのものには投与前の種々雑多な自然変異を多数有している。そういった材料に、微量な変異原を投与してもわずかな変異が上乘せになるだけであり、微量変異原のリスク評価は実質的に不可能となる。検出精度が格段に高くなった次世代シーケンシング法を用いてもこの問題は解決しない。確かに次世代シーケンシングを用いることで、検出される変異数そのものは格段に多くなり、図3に示すa, b, c, d変異の違いも識別できる。しかしながら、その検出された膨大な変異量と変異スペクトルは、ほとんどが投与前の変異のものである。そこにごくわずかな誘発変異が、微量変異原投与で加わっても、投与前の膨大な数の変異と識別する方法はない。すなわち、投与実験前にすでに蓄積エクспанションした異なる変異群が、実験群とコントロール群にそれぞれ内在しているため両群からさまざまな変異がノイズとして大量に検出され、微量変異原投与によって新たに加わったわずかな変異を統計的に検出することも、また、シーケンシングによって配列の違いから質的に識別することも現在の技術ではできないのが現状である。高線量放射線や高濃度変異原投与実験では、こういったノイズに比べ、誘発変異が10倍以上、ときには1000倍以上生じるので変異原リスク評価が可能である。この問題は、低線量放射線リスク評価の難しさの根源とも言える。

マウス個体と交配を用いた変異検出系の利点

図3は、自然界の生物個体にも同様に適用できると上述した。すなわち、すべての生物個体は1個の受精卵を祖先細胞として細胞増殖する。すなわち、個体を用いる場合、すべての体細胞は受精卵という1個の祖先細胞に由来すること自体が、変異検出系において大きな利点となる。ヒトでは受精卵から発生成長し老化していく過程で、様々な変異が図3のように、ある細胞分裂時に固定され、引き続く細胞分裂によってクローナルエクспанションし、37.2兆の成体細胞集団に広がり蓄積されている。マウスでは総細胞数が186億に減るだけで、変異の固定、エクспанション、蓄積は同じように生じると考えてよい。このことを考慮すると、培養細胞を用いた変異検出実験の課題はそのままマウス個体を用いた変異検出系にもそのままあてはまるはずである。実際に、図1に示した体細胞系列の細胞における変異検出は同じ課題を抱えており、体細胞群において、低線量放射線などの微量変異原



がどのくらい変異を誘発するか、次世代シーケンシング法でも高精度に解析する方法はいまだ確立されていない。一方で、卵および精子が受精して次世代でどのくらい変異が生じたか、生殖細胞系列レベルで、世代間における変異解析を行なう場合には、微量な変異原リスク評価も現実的かつ効果的に実施できる。

図4. マウスを用いた拡張トリオ交配。両親のゲノムと生まれた子ゲノムを次世代シーケンシングで解読し、親ゲノムではなく、子ゲノムだけに検出される変異から新たに世代間に生じた変異を同定する方法が「トリオ解析」である。ヒトでは一回の出産では通常一人だけ産まれる少産系である。兄弟が二人以上いる家庭も少なくないものの、ヒトゲノムの解読は、個人情報の保護や事前に同意を得る必要があるなどの理由で、多数のゲノムを解読することは容易ではないのでトリオ解析はよく行なわれる。一方で、マウスをモデルとした系では、1産あたり平均7産仔得られ、1雌雄ペアから3産させることも容易なので、20匹ほどの産仔を雌雄1ペアから得ることができる。これを「拡張トリオ交配法」と呼ぶ。細胞分裂時に固定される変異と同様に、世代間で新たに生じる変異率は極めて低いため、図2や図3で示したように、新たに生じた変異は仔マウス集団中でユニークヘテロ接合としてのみ検出される。通常のトリオ解析では親ゲノムと子ゲノムすべて解読しないと新たに生じた変異か、親がすでに有していた変異か識別できない。一方で、図のように7匹ずつ3産して総数21匹の産仔が得られ、そのうちの1匹にだけヘテロ接合で見つかるだけで、親には無い新たに生じた変異である可能性が高い。ユニークヘテロ変異フィルターにかける産仔数が多ければ多いほど、検出されたユニークヘテロ変異が新たに生じた変異である確率は、より高くなる。逆に、20匹までは1産仔にしか見つからずとも21匹目に再度同じ変異が検出されれば、少なくともどちらかの親がすでにその変異を有していたことになり、新たに生じた変異ではないと判断される。またどれか1匹にでもホモ接合で見つければ、両親ともその変異を持っていたこととなり、これも新たに生じた変異候補から除外される。産仔数が多ければ多いほど、ユニークヘテロ接合という一次スクリーンは、親がすでに持っている変異、すなわちノイズを除外するための有効なフィルターとなる。ただし、ユニークヘテロ接合として発見されることは新たに生じた変異であるための必要条件に過ぎないので、最終的にはその変異が両親に存在しないことを検証する必要がある。培養細胞や体細胞系列と異なり、世代間における生殖細胞系列解析では、その祖先細胞野材料としての親DNAが物理的にしかも大量に存在し使えるのが大きな利点である。

その一例として拡張トリオ交配法を図4に示した。

細胞分裂当たりの変異率と世代当たりの変異率

図2や図3では、細胞分裂当たりの変異率に着目して議論した。一方で、図1や図4では、世代当たりの変異率に基づいて議論している。とくに、表1のトリオ解析などから明らかになった変異率は、世代当たりの変異率である。ここで、両者の違いを考察する。まず、図3に細胞分裂当たりの変異率推定の基本原理を示した。変異が固定される分裂総数を母数として、実際に変異が固定した分裂の率 m として表される。一方で、世代当たりの変異率は、親がその受精卵として二倍体ゲノムとなった時点ではなかった変異が、分裂を繰り返し、生殖細胞系列へ、さらに卵もしくは精子となり交配によって次世代の受精卵となった時点で新たな変異が生じる率で表される。世代当たりの変異率は、受精卵から次の配偶時(卵もしくは精子)が形成されるのによる細胞分裂分の変異の累積となるので、どの細胞でもどの細胞分裂でも分裂当たりの変異率が一定であれば：

$$\text{世代当たりの変異率} \gg \text{細胞分裂当たりの変異率}$$

は自明である。ここで、同じ変異が独立に二回生じることはなく、復帰突然変異して元に戻ることはないことを説明した。そのために、一度生じた変異はその細胞系譜では何回分裂を繰り返しても失われることはない。言い換えると、変異は細胞分裂するたびに変異率に比例して加算的に増加することになる。図3で言うと、どの細胞分裂においても変異が固定される確率は等しく m である。このことから、ある細胞が n 回分裂したあとの変異率 M は

$$M = n \times m \quad \dots \quad (1)$$

となる。もし、受精卵から成体へと細胞分裂して卵や精子を形成する過程でも、細胞分裂当たりの変異率が一定であれば、受精卵から卵や細胞ができるまでに何回分裂したかわかれば、世代当たりの変異率から細胞分裂当たりの変異率を式(1)から推定できる。逆も真で、細胞分裂当たりの変異率から世代当たりの変異率も推定できる。

表1からすでに世代当たりの変異率が推定されているので、細胞分裂当たりの変異率を推定してみよう。表1のマウスを例にとり、世代当たりの変異率 M を 5×10^{-9} とする。ここで M とせず、 \mathbf{M} としたのは、これまでの細胞分裂当たりの変異率などは1細胞あたり1細胞分裂当たりの変異率 m に基づいて、 n 回分裂したあとの1細胞あたりの変異率 M を求めたが、表1に示された変異率は1細胞あたりではなく、塩基対 (bp) あたりの変異率に換算された値のため、これを \mathbf{M} とした。ヒトもマウスも1細胞には卵から30億塩基対、精子から30億塩基対、計60億塩基対 (6×10^9 bp) のゲノムDNAがある。すなわち：

$$\begin{aligned} M &= \mathbf{M} \times 6 \times 10^9 \\ &= 5 \times 10^{-9} \times 6 \times 10^9 = 30 \quad \dots \quad (2) \end{aligned}$$

となる。すなわち、新たに受精したマウス受精卵細胞には、総数30個の新しい変異が自然に生じている。また、卵にも精子にも等しい変異が生じていると仮定すると、卵から15個、精子から15個、平均して遺伝していることも推定される。ちなみに、ヒトの世代間変異率はマウスより約2倍高くゲノムサイズはほぼ同じであるため、ヒト受精卵には平均60個ほど新しい変異が生じていることが表1からわかる。(註1、ヒトもマウスも2万強のタンパク質をコードする遺伝子座があると推定されている。また、タンパク質をコードする配列は全ゲノムの1.2%程度と推定されている。言い換えるとSLT法で用いる7遺伝子座は、マウスゲノム30億塩基対の1.2%の7/20000に生じる機能変化をもたらす変異だけを解析対象としている。一方で、次世代シーケンシングでは機能変化に関わらず全ゲノム30億塩基対を変異検出の対象としている。SLT法と次世代シーケンシング法では、質的にも量的にも解析対象が大きく異なっている。)

さて、この M の値から、さらに細胞分裂当たりの変異率 m を推定してみよう。そのためには、受精卵から卵や精子が形成されるまで何回分裂したかわかれば単純にその数で割ればよい。ここでマウスは186億細胞、ヒトは37.2兆細胞からなることを示した(図1)。受精卵は、分裂して2倍に増え死ぬことなく成体に成長すると仮定した場合、マウスでは少なくとも31回の分裂で、ヒトでは36回の分裂でこの細胞数を越える。ここで、卵形成と精子形成の過程を概略する。図1における7日胚あたりで分化する少数の始原生殖細胞群から卵も精子も発生するが、発生組織学的な雌雄の性分化は13日胚までは生じず雌雄どちらにも分化できる状態にある。(註：遺伝学的には受精時にY染色体を受け継ぐか

否かで雌雄が決定されている。) 14 日胚あたりから XX 個体では卵巣などの、XY 個体では精巣などの内性器が形成されていく。卵は、この胎児期に卵巣のなかで卵原細胞が有糸分裂したあと一生の間に排卵する数を遥かにこえる卵母細胞へと分化し減数分裂の途中で細胞分裂を排卵まで休止する。受精してこの休止にいたるまでおおよそ 20 回程度細胞分裂していると想定される。そして性成熟して排卵し受精すると最後の減数分裂が生じ第 2 極体を放出して受精卵になるといわれる。一方で、精子形成は、精原細胞が有糸分裂して増加するものの、減数分裂して成熟精子を形成するのは生後 6 週令あたり以降である。生後 6 週令といえば細胞数的にはほぼ成体と同等なので、ここまでに平均 30 回の細胞分裂があったと想定される。さらに、オスの場合には精原細胞の細胞分裂と成熟精子形成は妊性がある限り一生継続されるので 1 年を越えたオスの成熟精子では 50 回以上細胞分裂が経過している可能性もある。性成熟してから妊性が失われるまで平均すると 40 回ほど細胞分裂しているとみてよいだろう。すなわち、受精から成熟卵と成熟精子が形成されるまでの細胞分裂数はおおよそ 2 倍ほど異なることになる。

実際に検出された変異の詳細な解析から、ヒトでは精子由来の変異数が、卵由来の変異数が約 2 倍高いことや、父親が歳を取ってからの子の方が受け継ぐ変異数が多いことなどがわかりつつあり、この卵形成や精子形成にいたる細胞分裂数、および、細胞分裂あたりの変異率と、世代あたりの変異率についての議論をサポートしている。とは言うものの、実際の卵や精子形成において、細胞分裂あたりの変異率が一定かどうか、また、細胞分裂数の実態など、詳細は不明である。今後、直接、実験検証することで、女性男性ごとの低線量放射線被ばくに対するリスクの違いをこういった視点から解明していくことも重要な課題である。

生殖細胞系列と体細胞系列における変異原感受性の評価

低線量被ばくによって被ばくした個体自身の発がんリスクがどのくらいあるかという評価は、それぞれの体細胞・臓器によって、細胞分裂能、細胞分裂速度が大きくことなり、また、誘発される塩基対エラーなどの DNA 修復能も大きく異なっている可能性もあり、臓器別に実験検証する必要がある。例えば、図 1 に示すように発生分化の過程でさまざまな臓器へと細胞は分化していく。初期発生のはじめは極めて細胞分裂が激しく急激に細胞数が増える。すべての胎児細胞の元となる内部細胞塊を体外培養すると平均 9 時間で倍増する。これが ES 細胞である。一方で大人から組織の一部を生検して体外培養するともっとも分裂能の高い繊維芽細胞が培養細胞として樹立されることが多い。繊維芽細胞は平均して 24 時間で倍増する。また、神経細胞や心筋細胞などは大人では細胞分裂しないと言われる。幼児期までは神経細胞も分裂しており、希少疾患として神経芽細胞腫というがんはまれに報告される。しかし、大人において、神経細胞がんや心筋細胞がんの報告がないのは細胞分裂しないためとも言われる。発がんリスクそのものが臓器によって大きく異なるということは、低線量放射線が被ばく個体に直接及ぼすリスクを評価するうえで重要な鍵である。すなわち、同じ個体でも臓器ごとに低線量被ばくへの感受性が大きく異なっていることを強く示唆するからである。

こういった検証は、それぞれの臓器から培養細胞株を樹立して個別に実施するのは困難である。一方で、受精から生殖細胞系列へ、さらには、さまざまな体細胞系列へと発生分化成長し老化にまで至るマウス個体は、ヒトの生から死までの縮図であると同時に、すべての臓器の違いまで 1 匹で完結している。生きたマウスをモデルとする変異原感受性解析は、次世代シーケンシングの利用が可能となった今日、低線量放射線のリスク評価を解明するにあたり、より重要性を増しているといつてよいであろう。

マウス個体を用いた変異検出解析を概観する。図 1 に示すように、受精後 3～4 日で胚盤胞となりそのなかに分化した内部細胞塊からすべてのマウス個体の細胞が発生する。さらに 7 日目以降に、ごく一部の細胞が始原生殖細胞としてニッチェを確立し、すべての卵子や精子はこの始原生殖細胞に由来する。遺伝学的な性決定は Y 染色体を精子から受け継ぐか否かで受精時に決まっているものの、生物学的な雌雄の生殖器および生殖細胞の発生分化は 14 日目以降に生じる。この発生分化の過程で、卵および精子に至る系譜を生殖細胞系列と呼び、それ以外の細胞は体細胞系列である。次世代にゲノム配列を伝えていくのは生殖細胞系列だけである。生殖細胞系列における変異検出は、低線量放射線被ばくにおいては、数 10 年から数 100 年といった将来のヒト集団に及ぼす影響を知るうえで極めて重要な課題である。ヒトもふくめトリオ解析を中心に生殖細胞系列における変異検出と変異率推定が表 1 にも紹介したようにすでに始まっている。とくに、マウスにおいては、多産系であり、かつ、雌雄 1 対を用いて 1 年間に 3 回出産させることも可能である。得られる 20 産仔を投与群と非投与群 2 群に分けた解析は実施可能である。さらに、この非投与群に含まれる雌雄ペアからさらに 3 産 20 産仔を得て継続して変異原リスク評価を繰り返すことが可能である。この場合、親ペアはすでに全ゲノム解読された個体であり、変異検出の精度が飛躍的に高まる。また、投与群産仔から得た産仔にさらに投与すれば、世代で連続して被ばくした場合のリスク評価も可能である。この拡張トリオ解析は、変異原リスク評価にとってはこのようにさまざまな解析が可能な柔軟性の高い交配システムとなっている。実際に、われわれは ENU という化学変異原を投与して拡張トリオ交配と次世代シーケンシングによる

変異検出に成功し共同研究として報告している^{7,8}。

一方で、図 1 に示すように、生物個体を占める大多数は体細胞である。体細胞は、時間軸においても空間軸においてもさまざまな組織臓器へと分化し種々雑多な細胞集団となる。放射線被ばくした個体そのものへの影響を評価するには、それぞれ異なった特徴をもつ体細胞群（＝臓器や組織）ごとに変異率を解析する必要がある。すなわち、マウス個体全体を用いて、変異が網羅的にどの細胞からも検出できれば、発がんリスクをはじめ、成長過程で（時間軸で）また臓器毎で（空間軸で）の低線量放射線に対する直接のリスクが解明され、現在のヒト集団（またすべての生物集団）への重要な情報となる。

図 3 では、説明をわかりやすく概観するため、実際の変異体頻度 MF や変異率 m よりも遥かに高い率を設定して仮想実験を説明した。実際の m は、式(2)における $M=30$ という値と、上記のとおりマウスではおおよそ 30 回どの臓器も（生殖細胞系列も体細胞系列も）細胞分裂するとして、 $n=30$ という値を式(1)に与えると：

$$\text{マウスにおける細胞分裂当たりの平均変異率 } m = 1 \quad \dots \quad (3)$$

が得られる。これは細胞あたりの変異率であることを再度強調しておく。すなわち、どの細胞にも親細胞と異なる変異箇所が二倍体全ゲノム 60 億塩基対のどこかに 1 カ所生じている計算になる。このことから、マウスでもヒトでも 1 個の受精卵から発生して大人に成った 186 億の細胞はすべて異なった細胞であると結論した。（注：厳密な議論をすると、親細胞に比べ、娘細胞には平均 1 個、ランダムに変異が生じるので、ポアソン分布から 30%強の娘細胞には 1 個も変異は入っていない。しかし、30 回分列しても 1 個も入らない確率は $(1-30\%強)$ の 30 乗で与えられ、ゼロと見てよい。）

さてここで、新たに細胞分裂あたり塩基対あたりの突然変異率 μ を求める。これは単純に式(1)の拡張で、

$$M = n \times \mu \quad \dots \quad (1)'$$

で与えられる。

表 1 に具体的な値がさまざまな NGS 解析によって明らかとなっている。しかし、これはあくまで生殖細胞系列において実験検証された推定値である。ここで一次近似として、この生殖細胞系列で得られた変異率 M がすべての体細胞にあてはまり、また、平均細胞分裂数も 30 と一次近似すると、マウスでは：

$$\begin{aligned} \mu &= M / n \\ &= 5 \times 10^{-9} / 30 = 1.7 \times 10^{-10} \end{aligned}$$

となる。

これがマウス成体を構成するすべての細胞における細胞分裂あたり塩基対あたりの推定平均変異率である。では、こういう条件下で体細胞レベルの変異検出を次世代シーケンシングで行なった場合、変異検出が可能かどうか検討してみよう。図 3 の仮想実験では、a, b, c, d は、次世代シーケンシングによって、それぞれ、8/64、2/64、1/64、1/64 の頻度で検出される計算になった。通常、次世代シーケンシングを用いた全ゲノム解読は 30×カバレッジで実施するのを最小限度としているので、その 2 倍実施すれば、1/64 の頻度でも 1 リードは変異配列として検出できるが、これでは実験エラーとの識別ができない。少なくともこの 5 倍、すなわち、300×カバレッジで解読する必要がある。不可能な数字ではないが、これを投与群 vs 非投与群など複数回実施するにはかなり厳しい。以上は図 3 の仮想実験系の計算であり、現実を得られた $\mu=1.7 \times 10^{-10}$ という値から、実際の細胞集団に置ける変異体頻度 MF を考えてみる。仮に、MF 値が μ の 100,000 倍という非現実的なクローナルエクspansion を想定してみる。それでも $MF=1.7 \times 10^{-5}$ に過ぎない。すなわち $10^6 \times$ カバレッジで全ゲノム解読を行なってやっと 1.7 回変異リードが出現するという計算になる。これは費用面だけでなく解読に要する時間ともあわせて実施不可能な実験である。これが、次世代シーケンサーを用いても体細胞系列や培養細胞系ではまだ変異検出ができない本質的な理由である。

ここでもうひとつ培養細胞がもつ大きな課題を指摘する。細胞のがん化を考慮してみよう。細胞はがん化すると細胞増殖が止まらなくなる。また、細胞分裂の頻度が高くなる。細胞の増殖能が高まることのがん細胞の大きな特徴であり、がん化の一つのマーカーでもある。培養細胞系において、ある細胞ががん化すると、他の細胞より分裂速度が速いため、細胞集団中で、他の細胞より多く占めるようになる。ダーウィンの進化論にそって多く増えることが適応度が高いとすれば、がん化は、一見、適応に有利な正の選択をもつ変異の出現によって生じることになる。さらに、生物個体か臓器を取り出して培養細胞化しようとしてもなかなか増殖しない。仮に細胞分裂してもその分裂回数が限られ無制限に分裂を続けることはない。一方で、がん化した細胞は容易に培養細胞化できるだけでなく、多くの場合、無限に増殖する性質を有する。その典型例が HeLa 細胞である。1950 年代にあるがん組織から樹立されたこの細胞株は 2019 年の今日でも分裂を続けているばかりか、世界中でヒト培養細胞とし

て実験に広く利用されている。これも一見、正の選択がかかる適応生存に有利な変異が蓄積した結果に見える。しかし生きた生物個体内で細胞ががん化すると異なった結果となる。すなわち、無制限にがん細胞が増殖し悪性化して転移し最終的には個体死をもたらす。すなわち、細胞レベルでは一見選択淘汰に有利に見える変異が、個体レベルでは選択淘汰に不利な変異という逆の結果をもたらすのである。一度固定した変異は修復酵素によって認識されず、その細胞系譜から消えることはないと説明した。じつは、生物個体レベルでは、こういったがん化をもたらすような変異が生じた場合、固定されたあとでも、プログラム細胞死といった系によって自爆死して個体内からその細胞系譜そのものが消滅する防御機構を持っている。この機構をすり抜けて、実際に細胞ががん化したあとでも、免疫機構によってがん化した細胞を体内から除去する機構も張り巡らしている。こういった細胞レベルにおける変異を有する細胞群の除去は、培養細胞系では通常起こらない。そのためにがん細胞に由来する HeLa 細胞はいまでも世界中で利用することができる。ヒトにおける低線量放射線評価を、培養細胞ではなく、マウス個体そのもので実施する一番のメリットは、こういった生物個体全体が有する変異生成と除去機構も含めて、すべてのシステムを包含したヒトそのものに近い系で、最終的にどういった変異が自然に生じ、また、変異原暴露によって誘発されるか、高精度に評価できることが一番大きいといっても過言ではない。

培養細胞および体細胞系列における変異検出と解析

次世代シーケンサーでは、培養細胞系や体細胞系列における変異検出はまだまだ無力であることを紹介した。じつは、大腸菌系などで数十万の DNA 分子に一つ変異があっても検出できるモニター遺伝子を、マウスに導入したトランスジェニックマウスを用いることですでに実用化された系がいくつも確立されている。

最初に確立されたのは、大腸菌 lacZ 遺伝子を導入した MutaMouse 系⁹である。トランスジェニックマウスというのは、人工的に外来性の遺伝子をマウス受精卵のゲノムに組み込んだ系統である。受精卵に組み込むので図 1 に示すマウスゲノムと同様に生殖細胞系列にも体細胞系列にもすべての細胞に、マウスゲノムの一部として伝わる。ほ乳類ゲノムでは、タンパク質をコードしている配列は 1.2%に過ぎず、外来性の遺伝子を導入しても、タンパク質をコードする遺伝子を破壊する確率は低い。実際に、トランスジェニックマウスを確立後、そのマウスに何ら異常が見られないことを実際に検証する。導入した遺伝子にはほ乳類細胞で発現するのに必要なプロモーター配列など一切ないので、導入後は、トランスジェニックマウスにおいて基本的に発現せず、マウスゲノムの一部として（いわゆるジャンク DNA のように）挙動する。もしそのマウス個体に変異原に曝されれば、導入遺伝子配列には、他のマウスゲノム配列と全く等価に変異が誘発される。そこで、さまざまな変異原をこのトランスジェニックマウスに投与後、リスクが高まったと思われる臓器からゲノム DNA を抽出し、導入遺伝子を大腸菌に戻す。MutaMouse の場合には lacZ 遺伝子を大腸菌系に戻して形質転換する。大腸菌系で発現するプロモーターも含まれており、形質転換された大腸菌は lacZ を発現する。導入した野生型 lacZ 配列が発現した場合、Xgal という試薬を含む培地に形成する大腸菌コロニーは青色に染まる。もし、マウスゲノムが複製して行く過程で導入した lacZ 配列に変異が誘発され機能が失われると、大腸菌に戻して形質転換しても青くならない。（実際には形質転換に用いるベクターは λ フェージという大腸菌を溶かしてブランクを形成する。野生型 lacZ で出来るブランクは青色に、変異が生じると透明色のブランクが大腸菌を敷き詰めたプレート上に形成される。）大きなプレートを用いて大量の大腸菌を形質転換して数十万から数百万のブランク形成も容易なのでそのなかにもどのくらい透明なブランクが現れるかで変異体頻度 MF が推定できる。これがトランスジェニックマウスにモニター遺伝子を導入して体細胞変異を検出する原理である。このグループは膨大な青色のブランク中に透明なブランクを検出するのが見落としやすいため、改良も行なった。lacZ ではなく lacZ のレプレッサー遺伝子である lacI を導入したトランスジェニックマウス BigBlue¹⁰を開発した。このモニター遺伝子のマウス内での挙動は全く同じである。違いは大腸菌に戻して形質転換したときに、lacZ モニター遺伝子と逆の色の変化が生じる。lacI は lacZ のレプレッサーなので変異がなければ宿主大腸菌がもつ lacZ 発現が抑制され透明なブランクが形成される。マウス個体内で lacI モニター遺伝子に変異が誘発されるとレプレッサー機能が失われるので大腸菌に戻した時に宿主の lacZ 発現を抑制できず、その大腸菌ブランクは青くなる。すなわち透明なブランクが密集するなかでポツンとひとつだけ青色に染まるブランクが生じるので変異を見落としにくくなるという利点がある。

さらに、数十万も数百万もブランクを形成させるとひとつひとつのブランクはどんどん小さくなってしまい色の異なるブランクを検出する限界となる。そこでわれわれは大腸菌系で生じた変異だけを検出するために真木寿治博士が利用したストレプトマイシン耐性コロニーとして変異を検出できる大腸菌遺伝子 rpsL に着目し、rpsL をモニター遺伝子として導入したトランスジェニックマウスを開発した¹¹。HITEC マウスとしていろいろな研究室で利用されている系統である。同様に、能美健彦博士らは 6-TG 薬剤耐性として変異を検出できる大腸菌遺伝子 gpt をモニター遺伝子として導入したトランスジ

エニックマウス gpt Δ 系統¹²を確立し体細胞の変異原解析に利用できる。

結語

以上を踏まえ、図 4 に示す拡張トリオ解析を、低線量放射線などの微量変異原のリスク評価系をこれから異分野間の融合研究として大規模に展開していくたたき台として提案したい。また、変異検出には、次世代シーケンシング法が 1 塩基置換や小さな indel 変異検出には有効に活用できる。一方で、大きな欠失、挿入、逆位、転座、重複、コピー数変動といった構造変異検出には課題が残されており、近年、精度が向上し利用が進んでいる 1DNA 分子レベルで 10kb 以上の長鎖 DNA 解読が可能な Pacific Bio や Oxford Nanopore などの新しい DNA シーケンシングシステムを積極的に取り入れた構造変異検出系の開発も同時に進めていくことを提言する。

謝辞

本研究の一部は、JSPS 科研費 JP07554043, JP21240043, JP25241016, JP17H00789 の助成を受けたものです。

引用文献

1. Kong A, et al. Nature 488: 471–475, 2012.
2. Venn O, et al. Science 344: 1272–1275, 2014.
3. Uchimura A, et al. Genome Res 25: 1125-1134, 2015
4. Fukumura R, Gondo Y, et al. in preparatration
5. Keightley PD, et al. Genetics 196: 313–320, 2014.
6. Bianconi E, et al. Ann Hum Biol 40: 463-471, 2013.
7. Masumura et al. Genes Environ 38: 10, 2016
8. Masumura et al. Mutat Res 10: 30-39, 2016.
9. Short J, et al. Fed Proc 8515a. 1988; Gossen JA, et al. Proc Natl Acad Sci USA 86: 7971-7975, 1989.
10. Kohler SW, et al. Environ Mol Mutagenesis 18: 316-321, 1991.
11. Gondo Y, et al. Mutat Res 360: 1-14, 1996.
12. Nohmi T, et al. Environ Mol Mutagenesis 28: 465-470, 1996.

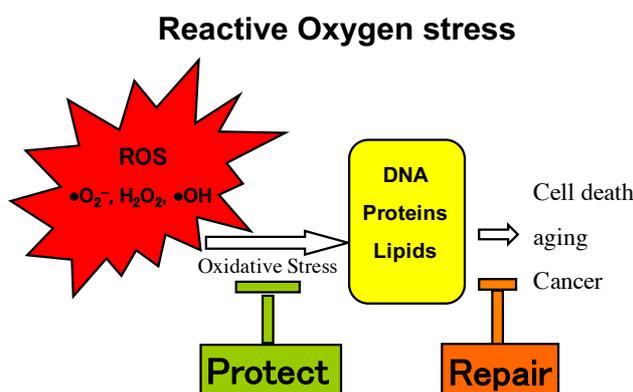
細胞の放射線応答・防御-活性酸素の観点から

秋山(張)秋梅、Zhao TingYi、松井亜子

京都大学大学院理学研究科生物科学専攻

はじめに

電離放射線は細胞成分に直接損傷を与える作用と、大量に生成する活性酸素種 (ROS) の反応によって細胞に強い酸化反応を引き起こす作用がある。放射線照射や ROS は DNA 鎖切断、様々な塩基酸化体、タンパク質や脂質の酸化を生じさせる。細胞には活性酸素の消去、酸化された分子の還元、損傷 DNA の修復などの防御機構が備

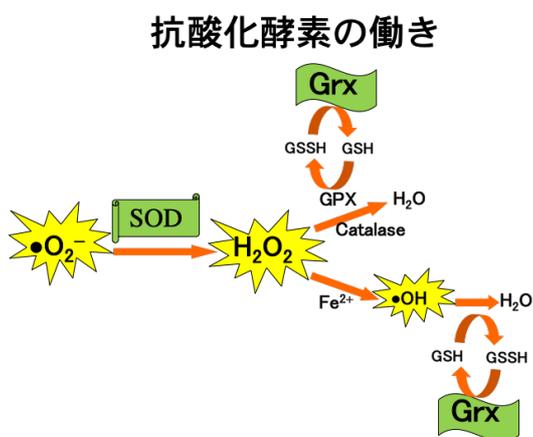


わっている。これらの機構が破綻すると、細胞死、突然変異、がん化、早期老化、発生異常や神経疾患などの様々な病態が起こる。これまでに放射線誘発二重鎖切断に関わる因子についての多くの研究が報告されているが、放射線に対する細胞応答の機構、とくに低線量(率)放射線の生物影響の分子機構、細胞内防御のネットワークについては未解明の部分が多い。

本報告書では、下記の2つの側面から放射線の影響を明らかにした内容の論文を紹介させていただきます(1, 2)。

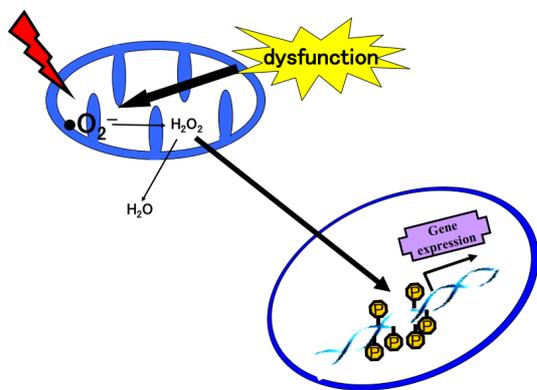
1. ミトコンドリア局在型スーパーオキシドジスムターゼ (SOD2) は放射線抵抗性と放射線ストレス応答を調節する

ROS は、電離放射線による細胞障害の媒介物質として作用する。以前の研究では、MnSOD (SOD2)が哺乳動物細胞における電離放射線に対する防護において重要な役割を果たすことが示されていた (3-5)。本研究では、SOD2 による放射線防護の基礎となるメカニズムを解明するために、SOD2 を過剰発現する2種類の安定的な HeLa 細胞株、HeLa S3 / SOD2 と T-REx HeLa / SOD2 を構築した(1)。ミトコンドリア



アにおける SOD2 過剰発現は、 γ 線照射後の HeLa S3 および T-REx HeLa 細胞の生存を

増強した。二本鎖切断の指標としての γ H2AX のレベルは、HeLaS3/ SOD2 および T-Rex HeLa S3/SOD2 細胞では対照細胞と比較して有意に減少した。 MitoSoXTM Red アッセイによって、両方の系統の SOD2 発現細胞で、ミトコンドリアにおけるスーパーオキシド生成が抑制されることが示された。さらに、蛍光プローブ (2', 7'-ジクロロフルオロセイン) を用いたフローサイトメトリー解析では、照射後の培養中に、HeLa S3 細胞において ROS の細胞レベルが増大することが明らかにされたが、その増大は HeLa S3 / SOD2 細胞において著しく減衰した。遺伝子発現について DNA マイクロアレイ法で分析すると、分析した 47,000 プローブセットのうち、117 および 166 プローブが、対照および HeLaS3 / SOD2 細胞においてそれぞれ 5.5Gy の γ 線照射後に 2 倍を超える変化を示すことが明らかになった。

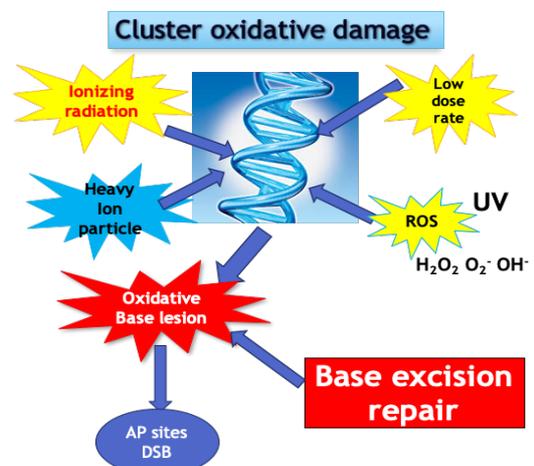


経路分析からは、照射された対照細胞と照射された SOD2 過剰発現細胞において異なる発現プロファイルが明らかになった。これらの結果は、SOD2 がミトコンドリアで生成された ROS によって引き起こされる照射細胞の酸化ストレスを抑制すること、および電離放射線に対する防護において重要な役割を果たす遺伝子の発現を調節することによって、 γ 線の細胞作用から HeLa 細胞を防護することを示している(1)。

まとめ: ミトコンドリアは細胞内エネルギー代謝を司るとともに、 O_2^- を産生する器官でもある。 O_2^- 消去酵素 SOD2 をミトコンドリアで過剰発現する細胞は放射線抵抗性を示すこと、その分子機構としてはミトコンドリアの機能維持が重要で、その破綻から漏出した活性酸素が細胞核に至ることによって細胞死を引き起こす要因になることが分かった。

2. 低線量率放射線は活性酸素を誘導するのか？

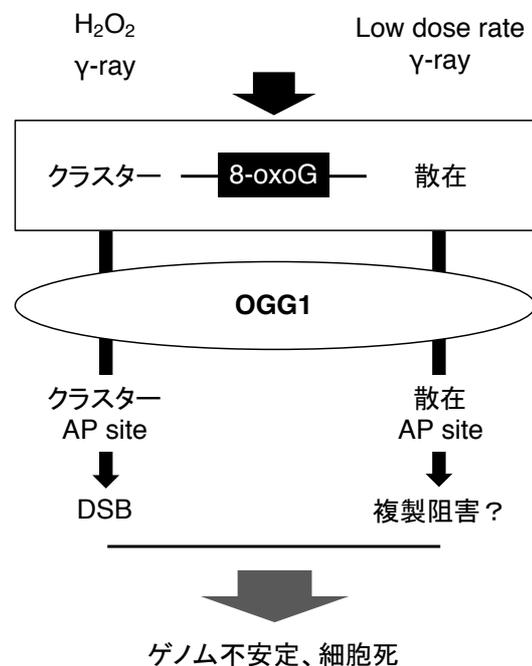
X線および γ 線のような電離放射線は直接的または間接的に DNA にクラスター化または多数の損傷を生じさせることがある。以前の研究は、大腸菌およびヒトリンパ芽球細胞における DNA グリコシラーゼの過剰発現が、 γ 線および X 線照射に対する感受性を増加させることを明らかにしている(6-8)。しかし、低線量率放射線、重イオ



ンビーム、過酸化水素 (H_2O_2) では、その影響とメカニズムはまだよく分かっていない。本研究では、ヒト 8-オキソグアニン (8-oxoG) -DNA N-グリコシラーゼ 1 (hOGG1) タンパク質を安定的に過剰発現する HeLaS3 細胞株を構築した(2)。紫外線、重イオンビーム、 γ 線、 H_2O_2 に曝された HeLaS3 と HeLaS3 / hOGG1 細胞の生存率を調べた。結果は、hOGG1 を過剰発現している HeLaS3 細胞は、対照 HeLaS3 よりも、 γ 線、OH (\bullet)、および H_2O_2 に対してより高感受性であることを示した。さらに、DNA 中の γ -H2AX フォーサイ形成を検出することによって、8-oxoG フォーサイおよび染色体二本鎖切断 (DSB) のレベルを決定した。その結果、 γ 線および H_2O_2 の両方が、HeLaS3 細胞において 8-オキソグアニン (8-oxoG) フォーサイ形成を誘導することを実証した。hOGG1 過剰発現細胞は、HeLaS3 対照細胞と比較して、 γ -H2AX フォーサイの量が増加し、8-oxoG フォーサイの量が減少した。これらの結果は、過剰な hOGG1 が DNA の酸化損傷である 8-oxoG をより効率的に除去し、その結果としてより多くの DSB を生成することを示唆する。微小核形成もこの結論を支持した。さらに、低線量率の γ 線効果も調べた。本研究は最初に、hOGG1 の過剰発現も低線量率 γ 線照射に対する感受性の増大を引き起こすことを見出した。微小核形成率は、低線量率照射がゲノム不安定性を増大させるという考えを支持した(2)。

まとめ：放射線や過剰な活性酸素が DNA にクラスター損傷を引き起こす。その損傷部位で生成した酸化塩基 8-oxoG の過剰修復が二重鎖切断を産生し、細胞死を導いたと考えられる。この仮説は 8-oxoG を修復する酵素 OGG1 の過剰発現細胞を用いても証明できた。さらに、低線量率放射線の細胞への影響は不明な点が多いが、OGG1 過剰発現細胞が低線量率放射線にも高い感受性を示したことから、酸化 DNA 損傷が低線量率放射線によっても生じていることが実証できた。

我々は、ミトコンドリア→細胞核に及ぶ ROS の影響、およびそれに対する防御ネットワークの機構解明を目指してさらに研究を進めている。とくに低線量率放射線影響の検出・解析を進め、細胞の防御機構について明らかにしたいと考えている。



引用文献

1. Hosoki A, Yonekura S, Zhao QL, Wei ZL, Takasaki I, Tabuchi Y, Wang LL, Hasuike S, Nomura T, Tachibana A, Hashiguchi K, Yonei S, Kondo T, Zhang-Akiyama QM. Mitochondria-targeted superoxide dismutase (SOD2) regulates radiation resistance and radiation stress response in HeLa cells. *J Radiat Res.* 2012. 53(1):58-71. (2014 JRR terajima award)
2. Yoshikawa Y, Yamasaki A, Takatori K, Suzuki M, Kobayashi J, Takao M, Zhang-Akiyama QM. Excess processing of oxidative damaged bases causes hypersensitivity to oxidative stress and low dose rate irradiation. *Free Radic Res.* 2015. 49(10):1239-48. doi: 10.3109/10715762.2015.1061186.
3. Motoori S, Majima HJ, Ebara M, Kato H, Hirai F, Kakinuma S, Yamaguchi C, Ozawa T, Nagano T, Tsujii H, Saisho H. Overexpression of mitochondrial manganese superoxide dismutase protects against radiation-induced cell death in the human hepatocellular carcinoma cell line HLE. *Cancer Res.* 2001. 61(14):5382-8.
4. Guo G, Yan-Sanders Y, Lyn-Cook BD, Wang T, Tamae D, Ogi J, Khaletskiy A, Li Z, Weydert C, Longmate JA, Huang TT, Spitz DR, Oberley LW, Li JJ. Manganese superoxide dismutase-mediated gene expression in radiation-induced adaptive responses. *Mol Cell Biol.* 2003. 23(7):2362-78.
5. Epperly MW, Bernarding M, Gretton J, Jefferson M, Nie S, Greenberger JS. Overexpression of the transgene for manganese superoxide dismutase (MnSOD) in 32D cl 3 cells prevents apoptosis induction by TNF-alpha, IL-3 withdrawal, and ionizing radiation. *Exp Hematol.* 2003. 31(6):465-74.
6. Blaisdell JO, Wallace SS. Abortive base-excision repair of radiation-induced clustered DNA lesions in Escherichia coli. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001. 98(13):7426-30.
7. Chang PW, Zhang QM, Takatori K, Tachibana A, Yonei S. Increased sensitivity to sparsely ionizing radiation due to excessive base excision in clustered DNA damage sites in *Escherichia coli*. *Int J Radiat Biol.* 2005 Feb;81(2):115-23.
8. NingYangM. AhmadChaudhry. Susan S.Wallace. Base excision repair by hNTH1 and hOGG1: A two edged sword in the processing of DNA damage in γ -irradiated human cells. *DNA Repair.* 2006, 5(1):43-51

「放射線の生体影響解明への分野横断による挑戦 研究会」

2019年5月23-25日京都大学

低線量率放射線生物影響における酸化ストレス・ミトコンドリア応答の役割

小林純也

京都大学大学院生命科学研究科附属放射線生物研究センター

生物の遺伝情報が納められているゲノム DNA は紫外線、放射線、活性酸素種 (ROS) など様々な環境ストレスにより絶えず障害を受けている (DNA 損傷)。特に高線量放射線に曝露すると DNA 二本鎖切断損傷 (double-strand break: DSB) が誘発され、それら DSB 損傷が少数でも残存すると細胞死、遺伝子変異・発がんへとつながりうることから、細胞は DSB 損傷を検知し、細胞周期チェックポイントで細胞周期進行を停止し、DSB 損傷を修復する機構を備えている。高線量放射線曝露は一方、ROS の細胞内蓄積も誘導することが知られている。ROS 蓄積の一経路としては、ガンマ線や X 線などの低 LET 放射線に曝露した場合、水分子にエネルギーを与えられることにより励起を誘導し、それで生じたヒドロキシラジカルが酸素分子と反応して、ROS の一種を生成するが、 10^{-5} 秒未満で細胞構成分子とさらに反応するため、その存在時間は非常に短い。一方、高線量放射線では急照射で曝露数時間後以降に細胞内 ROS が一過的に増加することが知られているが、その時間変化と相関してミトコンドリア形態や膜電位への影響が見られる。放射線によるミトコンドリアへの影響と ROS 増加の関係を明らかにするために、Zhang らはアルファ線マイクロビーム照射装置を用いて、細胞核あるいはミトコンドリアが存在する細胞質、それぞれで局所照射を行い、ミトコンドリアの形態変化 (断片化) 及びミトコンドリア性 ROS (スーパーオキシド) の一過性の増加を観察し、放射線のミトコンドリアの損傷が ROS 増加の起因であることを示した。損傷したミトコンドリアはミトコンドリア内で生成する ROS を細胞質へ漏えいさせ、生体構成成分に酸化損傷を引き起こしうることから、このような損傷ミトコンドリアがオートファジーで除去されることが近年知られるようになった (ミトファジー)。高線量放射線曝露でもミトファジーの活性化が報告されており、放射線はミトコンドリアに損傷を引き起こして、ROS の漏えい・細胞内蓄積を誘導するが、そのような損傷ミトコンドリアはミトファジー機構で除去されるため、ROS の増加は一過性になると考えられている。

一方、低線量率放射線長期曝露 (緩照射) では、ROS 蓄積、ミトコンドリアへの影響についてはほとんど研究されていない。1Gy の急照射条件では 1 細胞核あたり 40 個程度生成する DSB 損傷は、緩照射ではごく少数の生成が想定され、ROS 蓄積による酸化ストレスによる細胞影響の方が緩照射においては相対的に高まることが示唆される。それ故、我々は低線量率放射線長期曝露の細胞影響、を明らかにしてしたいと考え、以

下の検討を行ってきている。①低線量（率）被ばくにおける ROS 蓄積とそのメカニズム（ミトコンドリアのかかわり）を明らかにする。②低線量（率）被ばくにおける DNA 損傷応答と酸化ストレス応答の相互作用を明らかにする。③低線量（率）被ばくで ROS 蓄積依存的に誘発されるマーカー因子を探索する。なお、これらの研究には京都大学大学院生命科学研究所附属放射線生物研究センターが所有する低線量放射線長期照射装置（ ^{137}Cs 線源でガンマ線低線量率照射、線量率 1 mGy/min）および急照射装置であるガンマセル（ ^{137}Cs 線源でガンマ線高線量率照射、線量率 900 mGy/min）を用いて行っている。

ヒト正常繊維芽細胞 48BR 及び骨肉腫由来 U2OS 細胞で低線量率および高線量率照射で ROS 特異的蛍光プローブで染色して検討すると、低線量率照射では正常繊維芽細胞でのみミトコンドリア性 ROS の増加がみられ、その増加は照射終了 1 日後でも持続した。一方、高線量率照射（0.9 Gy/min）では正常繊維芽細胞、U2OS 細胞ともに ROS の増加は観察されなかった。このとき、ヒト正常繊維芽細胞で低線量率照射時には酸化ストレス応答が活性介していること、DSB マーカーである γH2AX の増加が見られないことが、ウェスタンブロット解析で明らかとなった。さらに、PI 染色法でフローサイトメーターにより細胞周期分布解析を行うと、高線量率照射では正常細胞、U2OS 細胞ともに G2 期への蓄積が観察されたが、低線量率照射では正常細胞でのみ照射終了時 G1 期への蓄積が見られ、終了 1 日後もその蓄積は持続していた。

次にミトトラッカー染色液でミトコンドリアを可視化すると、非照射時にはミトコンドリアが鎖状に連結したファイバー構造が細胞核周辺から 2 方向で細胞質内で広がる顕微鏡像が観察されるが、正常細胞を低線量率照射したときにはファイバー構造の短小化（断片化）およびファイバー構造の広がりが多方向化する変化が見られた。次にミトトラッカー染色後にフローサイトメーターを用いて検討すると、細胞あたりのミトコンドリア量が正常細胞では低線量率照射終了時に増加し、1 日後もその増加は持続していたが、U2OS 細胞では増加自体観察されず、高線量率照射では両細胞ともに増加しなかった。このようなミトコンドリアの変化はミトコンドリア性 ROS 蓄積の増加と相関しており、ヒト正常繊維芽細胞では低線量率慢性照射によりミトコンドリアが損傷し、継続的にミトコンドリア性 ROS が漏えい・蓄積すると考えられる。これまでの高線量率照射影響の解析では、損傷ミトコンドリアはミトファジーで除去すると考えられているが、低線量率慢性照射では継続的にミトコンドリアが損傷を受け、何らかの影響でミトファジーの活性に異常をきたし、その結果、残存した損傷ミトコンドリアが継続的に ROS を漏えいしていることが考えられる。低線量率照射のミトファジー機構への影響を、今後詳細に明らかにする必要がある。

ATM は放射線高感受性遺伝病の原因遺伝子として 1995 年に同定された遺伝子である。*ATM* を欠損した遺伝病 (ataxia telangiectasia : AT) は患者由来細胞は放射線高感受性、放射線抵抗性 DNA 合成、染色体不安定性を示し、臨床症状では進行性小脳失調、免疫不全、高発がん性を呈する。原因遺伝子産物 *ATM* はタンパク質リン酸化酵素であり、放射線などで DSB 損傷が発生すると速やかに活性化し、癌抑制遺伝子 p53 をはじめ、様々なタンパク質のリン酸化を通して、細胞周期チェックポイントの活性化に機能することが明らかとなり、このような DSB 損傷発生に依存したタンパク質リン酸化酵素機能の欠損が AT の細胞学的特徴につながると考えられている。一方、臨床学的特徴である進行性小脳萎縮の要因は長年不明であったが、脳組織の元となる神経幹細胞では ROS に高感受性であることから、*ATM* が酸化ストレス応答に機能することが予想されてきた。2010 年に Gao らによって *ATM* が過酸化水素処理など酸化ストレス誘導で活性化しうることが明らかにされた。また、*ATM* はミトコンドリアやペルオキシソームなどの細胞質内で酸化損傷が蓄積しやすい細胞器官に存在することが報告され、*ATM* はこのような細胞器官で酸化損傷の蓄積を防ぐ役割を持つことと考えられている。われわれは低線量率照射時の細胞影響に対する *ATM* の役割を明らかにするために、*ATM* タンパク質リン酸化酵素特異的阻害剤 KU55933 を培地に添加して低線量率照射を行って検討すると、阻害剤添加による酸化ストレス応答が増加することが観察され、低線量率放射線曝露状況下で *ATM* が酸化ストレスへの対抗機能を持つことが示唆された。放射線や酸化ストレス (過酸化水素処理) は微小核 (染色体断片、あるいは異常分離して細胞質に残された染色体が、間期に形成する細胞質内の小核) が誘導されることが知られるので、低線量率照射時で検討すると *ATM* 阻害剤添加時にのみ、顕著な微小核形成が観察された。以上の結果から、低線量率放射線曝露ではミトコンドリア障害に端を発した細胞質への ROS 漏えいが細胞影響につながる可能性が考えられ、その防御機構として *ATM* が重要な役割を果たす可能性が示唆される。

参考文献

1. Kawamura K, Kobayashi J, et al. Potential relationship between the biological effects of low-dose irradiation and mitochondrial ROS production. *J Radiat Res* 59(suppl_2):ii91-ii97, 2018.
2. Nishigori C, Sugawara K, Kobayashi J, et al. *DNA repair disorder*, Springer, 2019.
3. Kobayashi J, et al. Increased oxidative stress in AOA3 cells disturbs ATM-dependent DNA damage responses. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 782, 42-50, 2015.

放射性粒子による生物影響解明に向けた異分野融合研究の必要性

東北大学災害科学国際研究所・鈴木正敏

1. はじめに

福島第一原子力発電所事故（福島原発事故）後に放射活性を持つ粒子（放射性粒子）が環境中で発見されており、Cs-134/Cs-137 比から福島原発事故に起因することが判明している。福島原発事故以前には核実験やチェルノブイリ原発事故などで、高い放射能を有する放射性粒子のホットパーティクルが環境中に放出された。ホットパーティクルとは対照的に、福島原発事故で放出された放射性粒子に含まれる放射エネルギーは低く、福島原発事故による放射性粒子がおよぼす生物影響についての知見が必要とされている。生物影響の解明に向けて、粒子の性状に基づく体内分布予測と局所被ばく線量評価、および不均等な線量分布による細胞や組織への影響評価が必要となる。このため、福島原発事故の放射性粒子による影響解析には異分野研究の融合による包括的な検討が必須となる。

2. 放射性粒子

核実験や原発事故などによって放射性物質がガス状あるいは粒子状の形態で放出されると、空気中を拡散し、降雨・降雪によって地表面に沈着する。放射性物質はイメージングプレートを用いたオートラジオグラフィによって可視化され、放射性粒子は黒い濃集点として判別される。これまでに、土壌、樹皮、水中堆積物やエアロゾル補集フィルターなどの試料を用いたオートラジオグラフィによって濃集点が検出されており、放射性粒子が陸域、水域、空域に広く存在することが示されてきた。ガス状に放出された放射性物質が粒子に付着した場合でも濃集点は観察されるが、付着している放射性物質は溶出しやすい。一方で、水域でも放射性粒子が発見されていることから、放射性物質が粒子に固着して溶出しにくい、不溶性の放射性粒子が存在することを示唆している。不溶性の放射性粒子が体内に取り込まれると、水溶性の放射性物質より体内に長く留まることが予想される。このため、不溶性の放射性粒子は局所的かつ長期の内部被ばく要因となり、健康リスクにおよぼす影響が懸念される。本項では、このような不溶性の放射性粒子について概説する。

ホットパーティクルには核燃料の断片に起因する粒子と、放射化生成物を含む粒子に大別されている[1]。前者はウラン酸化物やプルトニウム酸化物で α 線放出核種、 β 線放出核種、 β/γ 線放出核種の複数の核分裂生成物が同定されている。後者の粒子は、原子炉内にある構造材の中で主に合金中の原子が中性子との反応によって生成する ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 ^{60}Co 、 ^{54}Mn 、 ^{59}Fe 、 ^{51}Cr を含んでいる。粒子の大きさは数 μm から数 mm 、粒子あたりの放射能は40 Bqから20 MBqの範囲で報

告されている。チェルノブイリ原発事故後に環境中で発見されたホットパーティクルはウラン酸化物に ^{95}Zr 、 ^{95}Nb 、 ^{103}Ru 、 ^{106}Ru 、 ^{141}Ce 、 ^{144}Ce が含まれており、粒子の大きさは数 μm から 100 μm 、粒子当たりの放射能は 30 Bq から 1 MBq の範囲であった。

福島原発事故に関連する放射性粒子は、茨城県つくば市でエアロゾルを継続的に捕集したフィルターの解析を通じてはじめて明らかになった[2]。大気輸送シミュレーションの結果より、福島原発事故によって放出された放射性物質が3月15-16日と3月21日以降の数日の2期間に集中して地表に沈着したことが推定されている[3]。つくば市のエアロゾルフィルターの解析結果より、3月14-15日、および3月20-21日に捕集したフィルターで高い放射能(大気 1m^3 あたり最大 40 Bq)が測定されており、シミュレーションによって推定された放射性物質沈着期間と類似する測定結果が得られている。オートラジオグラフィでフィルターを観察すると、前者の期間では多数の濃集点が観察され、エアロゾル中に放射性粒子が含まれていたことが示された。この期間につくば市では雨が降っていなかったために、観察された放射性粒子は乾式沈着したと考えられる。一方で、同程度の放射能が測定された後者のフィルターでは濃集点は少なく、フィルター全面に均一の濃度で放射性物質が検出された。このため、該当する期間の放射性プルームには粒子状よりもガス状、あるいは水溶性の形態による放射性物質が含まれており、降雨によって湿式沈着したと考えられる。3月14-15日に捕集された放射性粒子を解析すると、Cs-134とCs-137放射能比が約1であったので、福島原発事故によって放出された放射性粒子と考えられている。粒子の大きさは約3 μm の球形で、同定された γ 線放出核種は放射性セシウムのみ、2011年3月に減衰補正したCs-134とCs-137の放射能の合計が約6.6 Bqであった。福島原発事故による放射性粒子が最初に報告されて以降、複数の研究グループから粒子の物理化学性状が報告された。多くの粒子で共通して検出された元素は酸素、ケイ素、鉄、亜鉛、セシウムであり、福島原発事故で放出された放射性粒子の主成分はケイ酸塩ガラスと報告された。放射性粒子に含まれる微量元素としてマンガン、ルビジウム、スズ、テルル、クロム、モリブデン、銀、ジルコニウム、バリウム、ウランなどが検出されているが、粒子ごとに検出される微量元素が異なっていた。微量元素の有無については検出機器の感度に依存する可能性が指摘されており、今後の解析結果とあわせて微量元素の詳細が明らかになることが期待される。元素分析の結果より、福島原発事故で放出された放射性粒子には核分裂生成物の元素と核燃料以外の原子炉内の構造物に起因すると考えられる元素が含まれていることが示された。過去に報告されたホットパーティクルの主成分と異なり、福島原発事故特有の生成メカニズムで放射性粒子が形成されたことが予想される。球形の放射性粒子以外に、不定形の放射性粒子が

存在することも報告されている[4]。不定形の放射性粒子は粒径 100 μm を超える粒子、粒子に含まれる放射能が 100 Bq を超えるなど、球形の放射性粒子と比べて大きく、高い放射能を有しているが、主成分がケイ酸塩ガラスで共通している。原発事故時に減衰補正した Cs-134 と Cs-137 の放射能比は球形の粒子で 1.05 程度、不定形の粒子で 0.94 程度となり、それぞれの比率から球形粒子は 2 号炉、3 号炉由来の粒子で、不定形粒子は 1 号炉由来の粒子である可能性が考えられている。このように球形と不定形の粒子では特徴や発生源が異なっていることから、前者をタイプ A、後者をタイプ B と区別されている。福島原発事故による放射性粒子で高い放射エネルギーを有するタイプ B の粒子であっても、チェルノブイリ原発事故で放出されたホットパーティクルと比べると粒子が有する放射エネルギーは低い。これまでの解析では放射性セシウムが主に計測されているが、体内への摂取を検討する際には特に α 線や β 線放出核種の有無に関する知見が必要となる。

3. 放射性粒子による被ばく影響解明に向けて

不溶性の放射性粒子は、水溶性と比べて体内にとどまる期間が長くなるために、特に体内摂取後の内部被ばく影響についての検討が重要になる。 γ 線と比べて飛程が短い α 線や β 線を放出する核種が不溶性粒子に含まれると、粒子近傍の線量が高くなり、空間的に不均等な線量分布が生じる原因となる。平均化した線量が等しくなる領域で比較すると、外部照射による均等被ばくで誘発される生物影響の程度を超えるような不均等被ばくの知見は得られていない。このため、平均化線量を指標として外部被ばくの生物影響から不均等被ばくの影響を保守的に推定する考え方が一般的に受け入れられている。分子マーカーなど分子生物学的解析手法やツールが進展した現在では局所被ばくによる生物反応を細胞レベルで詳細に検討することが可能となっており、均等被ばくと不均等被ばくの比較を細胞生物学的に明らかにすることが今後の放射線生物学分野の課題となる。

その中で、致命的損傷である DNA 二重鎖切断の分布を均等被ばくと不均等被ばくで比較することが可能となっている。DNA 二重鎖切断の認識や修復に関連する分子機構解明の進展はめざましく、多くの分子が系統的に関与することが明らかにされてきた。そのような分子の中で、DNA 二重鎖切断の生成初期から再結合まで DNA 二重鎖切断部位に集積する分子を可視化することで、個別の細胞で DNA 二重鎖切断を定量する手法が確立されている。このため、放射性粒子近傍の細胞で DNA 二重鎖切断の分子マーカーを検出することで、損傷が誘発される領域や平均化線量によって生じる致命的な損傷数を比較することが可能となる。

福島原発事故で生じた放射性粒子に含まれる放射エネルギーは少ないため、粒子近傍領域でも放射線が直接ヒットする細胞と、ヒットしない細胞が混在する可能

性が考えられる。この場合、放射線が直接照射された細胞が非照射細胞に分泌因子などを介して影響を及ぼす、バイスタンダー効果が知られている[5]。バイスタンダー効果の一つとして周辺細胞にDNA損傷を誘発することが知られており、不溶性粒子による長期被ばく期間におけるバイスタンダー効果を介したDNA損傷の増強の有無や、その結果として平均化線量よりもDNA損傷数が多くなる可能性を、前述の分子マーカーを用いる検討で明らかにすることができる。バイスタンダー効果は、周辺細胞の致死効果を抑制し、防護的に作用することも報告されている。バイスタンダー効果の作用の違いについては不明であるが、実験に使用した細胞の動物種、由来組織、組み合わせによって効果が異なるため、評価の目的に合わせた細胞の組み合わせによる検証や情報整理が必要となる。バイスタンダー効果と同様に分泌因子を介する反応として、老化様増殖停止の形態で細胞死が誘発される細胞が関与するメカニズムが考えられる。生体内では異なる種類の細胞が混在しており、分泌性因子を介して細胞間の制御を行う微小環境が知られている。線維芽細胞が分泌する増殖因子によって上皮細胞の増殖を制御することは、微小環境の一例である[6]。上皮細胞や線維芽細胞は致死線量の放射線被ばくによって不可逆的増殖停止などを特徴にもつ老化様増殖停止の細胞死形態が誘発される。この細胞死が誘発されると、細胞形態が肥大化・扁平化して排除されることなく留まっている[7, 8]。老化様増殖停止が誘導される細胞は、細胞外にタンパク質を分泌する能力が上昇して周辺の細胞へ影響を及ぼす、微小環境を変化させる要因となる。老化様増殖停止細胞が関与する微小環境の変化によって、変異をもつ細胞の増殖を促進することが知られている。老化様増殖停止が誘導された細胞自体ががん化する可能性は低いと考えられるが、分泌因子を介して変異細胞の増殖を刺激する微小環境を形成する可能性が考えられる。福島原発事故によって放出されたタイプAの放射性粒子は肺胞まで到達することが予想されるため、肺胞を構成する細胞を用いた影響評価が望まれる。

4. 最後に

福島原発事故によって生じた放射性粒子の物理化学性状解析が進み、共通する主成分が報告された一方で、粒子の大きさや放射エネルギー、微量元素の組成など粒子ごとに特徴が異なることも示されてきた。生物影響を検討するうえで、 α 線や β 線放出核種の有無とその放射エネルギーは非常に重要な情報となり、今後の解析結果が望まれる。また、粒子の密度は体内挙動を推定する上で重要な情報である。不均一な内部構造をもつ粒子の知見も得られ始めており、粒子の密度について詳細な情報が必要となっている。

福島原発事故によって放出された粒子の体内取り込みは、最も重要な関心事である。我々の研究グループでは、旧警戒区域の家畜や野生動物を収集し、解析

資料と用途ごとに調整した試料を長期保管する福島原発事故被災動物の資試料アーカイブを構築している。福島原発事故による生物影響の解明を目的とした利用ができる一方で、放射性粒子の体内取り込みの有無を検討する試料として今後解析を進めていく予定である。以上のように、放射性粒子の生物影響解明には異分野研究の情報を集約することが重要であり、今後も専門分野にとらわれない分野横断的な情報交換の場が必要となる。

1. Biological effects and exposure limits for “hot particles”. NCRP REPORT No.130, 1999
2. Adachi, K. *et al.*, Emission of spherical cesium-bearing particles from an early stage of the Fukushima nuclear accident. *Sci Rep*, 3, 2554, 2013
3. Chino, M. *et al.*, Preliminary Estimation of Release Amounts of ¹³¹I and ¹³⁷Cs Accidentally Discharged from the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant into the Atmosphere. *J Nucl Sci Technol*, 48, 1129-1134, 2011
4. Igarashi, Y. *et al.*, A review of Cs-bearing microparticles in the environment emitted by the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant accident. *J Environ Radioactiv*, 205-206, 101-118, 2019
5. Sowa Resat, MB. *et al.*, Radiation-induced genomic instability: a role for secreted soluble factors in communicating the radiation response to non-irradiated cells. *J Cell Biochem* 92, 1013-1019, 2004
6. Rijal, G. *et al.*, Native-mimicking in vitro microenvironment: an elusive and seductive future for tumor modeling and tissue engineering. *J Biol Eng* 12, 20, 2018
7. Suzuki, K. *et al.*, Radiation-induced senescence-like growth arrest requires TP53 function but not telomere shortening. *Radiat Res* 155, 248-253, 2001
8. Suzuki, M. *et al.*, Stress-induced Premature Senescence (SIPS) -Influence of SIPS on Radiotherapy-. *J Radiat Res* 49, 105-112, 2008

放射線誘発ゲノム不安定性抑制への OXR1 の寄与

松井亜子¹, 小林純也², 菅野新一郎³, 橋口一成⁴, 鈴木雅雄⁵, 秋山(張)秋梅¹

¹京都大学大学院 理学研究科 生物科学専攻, ²京都大学大学院 生命科学研究科 放射線生物研究センター, ³東北大学 加齢医学研究所, ⁴福岡歯科大学 生化学分野, ⁵放射線医学総合研究所

ゲノム不安定性は、がんや神経変性疾患の発症または進行の原因と考えられている¹。放射線照射により細胞内の ROS 産生が増加し酸化ストレスが生じる²。酸化ストレス条件下では、ROS による DNA 損傷が蓄積しやすいことがゲノム不安定性につながり得る^{1,2}。これに対し、細胞内には DNA 修復や細胞周期 arrest を誘導することでゲノム不安定性を抑制する機構が備わっている¹。

Oxidation Resistance 1 (OXR1)は真核生物に高度に保存されている遺伝子で、細胞内の酸化ストレスを抑制している³。運動失調モデルマウスである OXR1 欠損マウスでは、生後早期に小脳における 8-oxoG の蓄積がみられる⁴。また、大腸菌におけるヒト OXR1 の発現は酸化 DNA 損傷由来の突然変異を抑制する⁵⁻⁷。これらのように、OXR1 はゲノム安定性維持に寄与しているが、その分子メカニズムは未解明である。本研究では、OXR1 によるゲノム安定性防御メカニズムを明らかにすることを目的とし、OXR1 発現抑制 HeLa 細胞株を樹立し、ガンマ線照射後のゲノム不安定性およびそれに関する指標を調べた。

OXR1 発現抑制により細胞内 ROS レベルが増加することが知られている。本研究では、OXR1 発現抑制細胞ではコントロール細胞と比較し、10 Gy ガンマ線照射から 4 時間後のスーパーオキシドレベルが増加することが明らかとなった。放射線照射された細胞内で、OXR1 がゲノム不安定性抑制に貢献しているかを調べるために、染色体不安定性の一つである微小核 (MN) を観察した。10 Gy 照射後に、OXR1 発現抑制により MN 形成率が増加し、この MN 形成増加は、抗酸化剤である N-acetyl-L-cysteine (NAC) により部分的に緩和されたことは、OXR1 発現抑制によって ROS 依存的なゲノム不安定性が増加することを示している。これらの結果から、OXR1 は ROS 産生を抑制することで、ゲノム安定性を防御していることが示唆される。

放射線照射後、細胞周期が arrest を乗り越えることで MN が形成される⁸。OXR1 発現抑制細胞における放射線照射後の細胞周期を観察したところ、G2/M arrest 維持期間が短縮していた。MN 形成を部分的に緩和する効果のあった条件の NAC 処理で、OXR1 発現抑制細胞の G2/M arrest 短縮は回復しないことが確認された。ガンマ線照と同時に DNA 損傷応答阻害剤である Caffeine で処理することにより OXR1 発現抑制細胞とコントロール細胞の

G2/M arrest を抑制すると、これらの細胞の間にみられていた MN 形成率の差がみられなくなった。以上の結果は、OXR1 発現抑制細胞では G2/M arrest 短縮が MN 形成増加の原因であることを示している。尚、OXR1 発現抑制による G2/M arrest の短縮と MN 形成増加は、高 LET の重粒子線照射後でもみられる。OXR1 は、ガンマ線と重粒子線で共通する要因に対しゲノム安定性を防御していると考えられる。

G2/M arrest の制御には、細胞周期 arrest の誘導、維持、解除が含まれる⁹。OXR1 発現抑制細胞では G2/M arrest は誘導されるが、持続期間が短いことから、維持または解除に欠陥があると推測される。DNA 損傷応答機構では、MAPKAP kinase 2 がリン酸化されることが G2/M arrest を維持する^{10,11}。ガンマ線照射後の MK2 リン酸化レベルを調べたところ、OXR1 発現抑制細胞とコントロール細胞との間に違いはみられなかった。次に、細胞周期を進行させる因子をみると、cyclin D1 の発現が放射線照射後の G2 arrest 維持期間を短縮させることが報告されている¹²。Cyclin D1 のタンパク質発現を調べたところ、OXR1 発現抑制細胞株ではコントロール細胞と比較し、ガンマ線照射から 1 時間後の cyclin D1 発現レベルが高いことが明らかとなった。さらに、OXR1 結合因子候補の中に、cyclin D1 発現制御因子である Glycogen synthase kinase-3 や Beta-catenin が含まれていることも見出されている。これらは、OXR1 が cyclin D1 発現制御に貢献していることを示唆している。OXR1 は cyclin D1 発現制御を介して G2/M arrest を維持している可能性がある。

以上から、本研究では、ガンマ線照射された細胞内において、OXR1 は酸化ストレス抑制だけでなく、G2/M arrest 維持を介してゲノム安定性維持に貢献していることが示された(下図)。

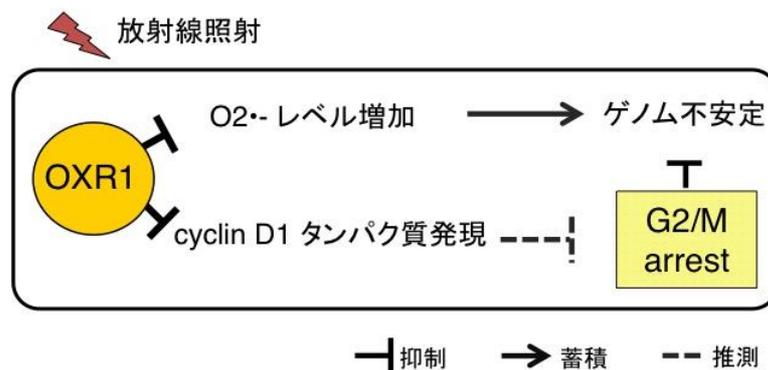


図. OXR1 による放射線照射誘発ゲノム不安定性抑制機構

引用文献

1. Ciccia, A. & Elledge, S. J. The DNA Damage Response: Making It Safe to Play with Knives. *Mol. Cell* **40**, 179–204 (2010).
2. Sies, H., Berndt, C. & Jones, D. P. Oxidative Stress. *Annu. Rev. Biochem.* **86**, 715–48 (2017).

3. Finelli, M. J. & Oliver, P. L. TLDC proteins: new players in the oxidative stress response and neurological disease. *Mamm. Genome* **28**, 395–406 (2017).
4. Oliver, P. L. *et al.* Oxr1 Is Essential for Protection against Oxidative Stress- Induced Neurodegeneration. *PLoS Genet.* **7**, (2011).
5. Volkert, M. R., Elliott, N. A. & Housman, D. E. Functional genomics reveals a family of eukaryotic oxidation protection genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97**, 14530–14535 (2000).
6. Murphy, K. C. & Volkert, M. R. Structural/functional analysis of the human OXR1 protein: identification of exon 8 as the anti-oxidant encoding function. *BMC Mol. Biol.* **13**, 1 (2012).
7. Sanada, Y. *et al.* Oxidation resistance 1 is essential for protection against oxidative stress and participates in the regulation of aging in *Caenorhabditis elegans*. *Free Radic. Res.* **48**, 919–928 (2014).
8. Fenech, M. *et al.* Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis* **26**, 125–132 (2011).
9. Kousholt, A. N., Menzel, T. & Storgaard Sørensen, C. Pathways for Genome Integrity in G2 Phase of the Cell Cycle. *Biomolecules* **2**, 579–607 (2012).
10. Reinhardt, H. C., Aslanian, A. S., Lees, J. A. & Yaffe, M. B. p53-Deficient Cells Rely on ATM- and ATR-Mediated Checkpoint Signaling through the p38MAPK/MK2 Pathway for Survival after DNA Damage. *Cancer Cell* **11**, 175–189 (2007).
11. Reinhardt, H. C. *et al.* DNA Damage Activates a Spatially Distinct Late Cytoplasmic Cell-Cycle Checkpoint Network Controlled by MK2-Mediated RNA Stabilization. *Mol. Cell* **40**, 34–49 (2010).
12. Martin, J. M. C. *et al.* Cyclin D1 Overexpression Enhances Radiation-induced Apoptosis and Radiosensitivity in a Breast Tumor Cell Line. *Cancer Res.* **59**, 1134–1140 (1999).

DNA 損傷・修復の観点から見た低線量率放射線影響

松本 義久

(東京工業大学科学技術創成研究院先導原子力研究所)

1. 低線量率放射線影響についての現状

放射線の生物影響は線量に依存するが、線量が同じであっても、時間あたりの線量、つまり線量率が小さくなれば影響は小さくなる傾向がある。これは「線量率効果」と呼ばれる。その理由は、照射中に「亜致死損傷(Sub-lethal damage、以下 SLD)」の回復が起こるためと考えられている。SLD とは単独では致死とされないが、累積すると致死となるような損傷である。元々、Elkind と Sutton による培養細胞に対する分割照射実験から示された概念である(1)。同じ線量でも 1 回で照射した場合より、2 回に分けて照射した場合の方が細胞生存率が高くなる。この結果を、Elkind と Sutton は 1 回目の照射でできた傷の中に SLD があり、分割照射すると 2 回目の照射までの間に回復が起こるためであると説明した。低線量率照射は、1 回あたりの線量を小さくし、分割の間隔を短くした

極限であると考えられる。

このような知見が積み重ねられたのは、主に、放射線生物学の黎明期で、DNA 修復機構の実体が知られていなかった。1990 年代になり DNA 修復遺伝子群が 続々同定され、さらにそれらの遺伝子の欠損細胞も多数発見、あるいは作製された。これにより、SLD 回復や線量率効果の分子メカニズムの詳細な解析が可能 となった。しかしながら、DNA 修復遺伝子の発見以来、その機能や相互関係の 解明に研究の中心がシフトした。そのため、SLD 回復や線量率効果のメカニズ ムについての研究は十分に行われたとは言い難く、課題も多く残されているの が現状と言えよう。

2. DNA 損傷と修復

DNA 損傷、修復と一口に言っても様々な種類の損傷に対する修復機構がある。 正常ヒト 2 倍体細胞では、X 線あるいは γ 線 1 Gy あたり、塩基損傷が約 500 個、 DNA-タンパク質架橋が約 150 個、一本鎖切断が約 1000 個、二重鎖切断が約 40 個生ずるとされている(2)。この中で、DNA 二重鎖切断(Double-strand break、 以下、DSB)は最も重篤で、種々の生物作用の主因であると考えられている。DSB

の修復機構には、非相同末端結合(Non-homologous end joining、以下、NHEJ)と相同組換え(Homologous recombination、以下、HR)の2つの主要な機構がある。さらに、古典的/標準的な NHEJ(Classical/Canonical NHEJ、以下、C-NHEJ)に加え、非標準的/代替的な NHEJ(Atypical/Alternative NHEJ、以下、A-NHEJ、別名 Polymerase theta-mediated end joining; TMEJ)の存在とその機構が近年明らかになってきた(図1)。ただし、反応機構としては、A-NHEJはC-NHEJよりもHRと共通部分を持っている。

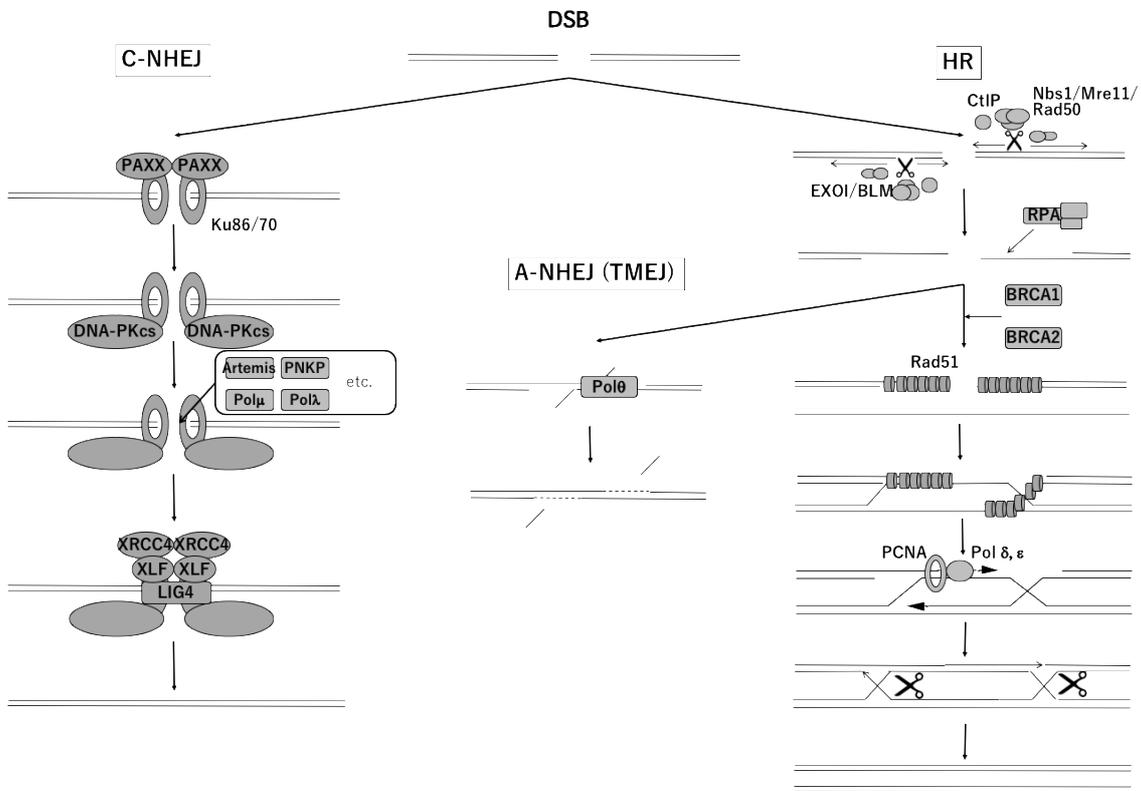


図1 DNA二本鎖切断(DSB)の修復機構

C-NHEJ は、空間的に近い DNA 末端同士を繋げる反応である。一方、HR は、DSB 周辺と相同な配列を探索し、これを鋳型として配列を復元する。相同な配列を探索するために一本鎖 DNA を作るが、これが誤って対合することにより、A-NHEJ が起こる。HR は C-NHEJ や A-NHEJ より正確で、また、C-NHEJ は A-NHEJ より正確であると考えられている。しかし、HR による修復は S 期中盤以降から G2 期に限定される。HR を行うためには相同な配列、すなわち相同染色体もしくは姉妹染色体が必要であるが、ヒトなど高等動物の細胞では相同染色体はほとんど鋳型として機能せず、複製後に近傍に存在する姉妹染色体のみが HR の鋳型として機能するためである。ヒトなどの高等動物細胞では、G1 期に HR の開始を抑制するような仕組みがいくつか知られている。細胞の放射線感受性は細胞周期の時期により異なる。姉妹染色体が存在し、HR が機能する S 期後半から G2 期にかけては放射線抵抗性となる。

3. 低線量率放射線影響の今後の課題

最初に述べた SLD 回復は分割照射の間に、DNA 損傷、特に、DSB が修復さ

れたことの現れであると考えられる。DSB が重なると誤修復の可能性(リスク)が高くなる。Utsumi らは、2001 年に HR に関わる Rad54 遺伝子欠損細胞が SLD 回復を示さないことを示した(3)。このことはつまり、SLD 回復の実体が HR であることを示唆している。

しかしながら、分割照射の効果にはさらに複雑な要素も絡んでくる。Elkind と Sutton は上記の論文の中で、全体的には 2 回の照射の間隔を長くすると細胞生存率が上がるが、ある間隔では細胞生存率が下がることが指摘されている。これは、細胞周期による感受性変化を反映していると考えられる。すなわち、1 度目の照射の際に、放射線抵抗性の S 期後半から G2 期にかけての細胞が多く生き残っている。この細胞集団が M 期にさしかかったときに 2 度目の照射を行うと、M 期細胞は放射線感受性が高いため多くの細胞が死に至ることになる。

また、2 回の照射の間隔をさらに長くすると、放射線照射の間に、DNA 損傷修復のみならず、細胞の増殖が起こることを考慮に入れる必要が生じてくる。たとえば、コロニー形成法と呼ばれる実験の場合、単一細胞を一定数播種し、増殖を繰り返して、肉眼で見えるほどの細胞塊(コロニー)になった割合を求める。この単一細胞という点が重要であるが、播種してから時間が経ち、細胞が増殖し

て2個になると、このうちどちらかが増殖を続ければよいので、見かけの生存率（コロニーの形成率）は高くなる。

低線量率照射の場合も、照射の間に DNA 損傷修復が行われるとともに、連続的に細胞の感受性が変化し、さらに、照射時間によっては細胞の増殖も起こることを考える必要がある。さらに、組織中の細胞の場合は、細胞分化、交替などの考慮が必要である。これらを定量的に明らかにするために、最新の分子生物学の知見や技術を取り入れた実験が求められる。たとえば、CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集によって DNA 修復遺伝子欠損細胞を体系的に作製し、これらを解析することで、複数の DNA 修復経路の役割や相互関係を明らかにすることができるであろう。また、細胞周期や DNA 損傷を生きたままの状態でも可視化する技術も確立されている。さらに、組織幹細胞とそのマーカーの同定、試験管内三次元組織培養系の確立などにより、組織中での幹細胞の増殖、分化、移動などを追跡することが可能となっている。このような実験的アプローチにシミュレーション、数理モデル構築など理論的なアプローチを組み合わせることによって、低線量率放射線影響の定量的、体系的な理解につながることを期待したい。

参考文献

1. Elkind MM, Sutton H. X-Ray Damage and Recovery in Mammalian Cells in Culture. *Nature* **184**, 1293–5 (1959).
2. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes Volume II: Effects. p.4.
3. Utsumi H, Tano K, Takata M, Takeda S, Elkind MM. Requirement for repair of DNA double-strand breaks by homologous recombination in split-dose recovery. *Radiat Res.* **155**, 680-6 (2001).

位置情報を用いた変化係数にもとづく回帰分析手法の実装について

滋賀大学 佐藤健一

1. はじめに

GIS(Geographical Information System)の普及により, 放射線の健康影響を評価するデータにも, 地理的な位置情報が付与される機会が増えている. ここでは, 簡単に線形重回帰モデル, いわゆる一般的な回帰モデルを利用した時空間データの統計解析手法を紹介する. 例として, 図1に示すカナダの35都市における1年間, 365日分の日平均気温データを扱う. このデータは統計ソフトRのfdaライブラリにCanadianWeatherとして含まれている. ここでの関心は, カナダの他の都市, あるいは任意の地点の365日の気温の予測にある.



図1. 365日の気温が観測されたカナダの35都市.

2. スプライン基底

カナダの最北に位置する Resolute の 365 日の気温データを図2に示す. 気温は1月1日から少しずつ上昇し, およそ200日後, つまり7月下旬頃に最も高くなり, また減少に転じる. 回帰分析では直線が仮定されることが多いが, このような非線形傾向には適さない. また, 初等数学で学習する多項式を利用した回帰を考えることも

できるが、高次の多項式は数値計算が破綻しやすいという短所がある。そこで、線形の枠組みの中で非線形曲線を表すことができるスプライン基底の利用を考える。

スプライン基底は、平たく言えば折れ線回帰であり、節点 κ をもつスプライン基底は $(t - \kappa)_+ = t - \kappa$ ($t - \kappa > 0$), 0 (otherwise), とかける。365 日の観測値に対して、時間に関する直線と、50 日から 300 日まで 50 日刻みで節点を配置すれば、非線形曲線を 8 個の基底からなる線形一次結合で表現できる。節点の尖りが気になる場合には、スプライン基底の 2 乗を考えればよい。

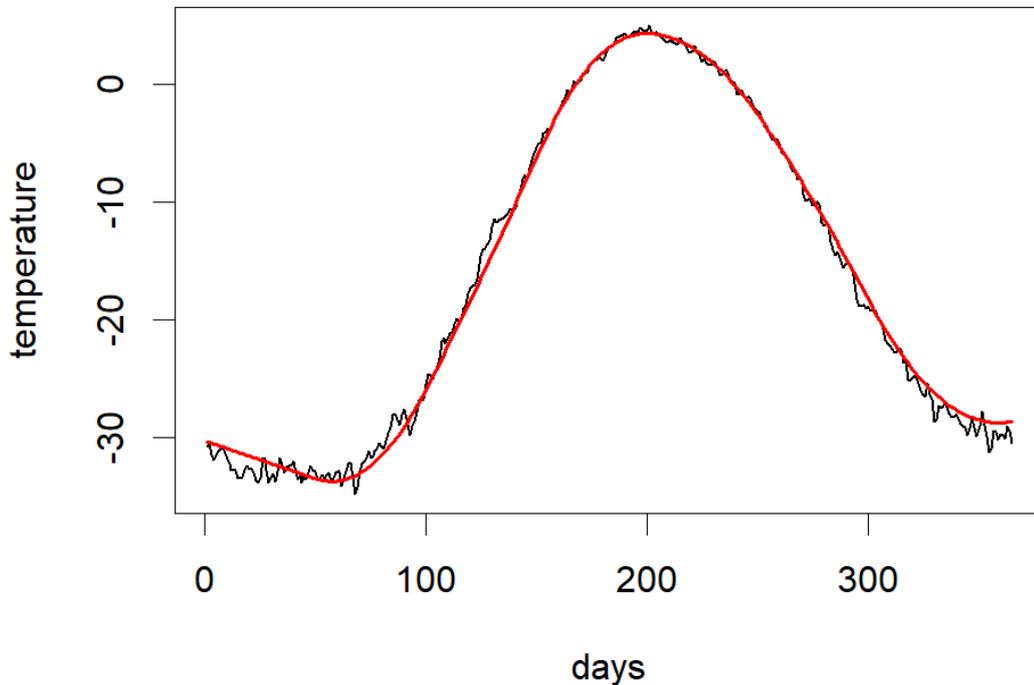


図 2. 最北に位置する都市 Resolute (西経-94.54, 北緯 74.41) における 1 月 1 日から 12 月 31 日までの 365 日の日平均気温. 黒い実線は観測値を, 赤い実線は重回帰モデルによる予測値を示す。

3. 変化係数

このようにして、35 都市それぞれの気温データに対して重回帰モデルを適用することは可能である。しかしながら、我々の目的は任意の地点における気温の予測であるため、位置情報を利用した重回帰モデルを構成したい。そこで、時間や位置によって回帰係数が変化することを許す変化係数の考え方をを用いる。すなわち、時間に関して仮定した 8 個の回帰係数 θ_j , $j = 1, \dots, 8$ が位置 (u, v) によって変化するとする。つまり、 $\theta_j = \theta_j(u, v)$ となる。さらに、 u と v についても線形性を仮定すれば、例えば、

$$\theta_j(u, v) = \beta_{j,0} + \beta_{j,1}u + \beta_{j,2}v + \beta_{j,3}uv$$

のように、 (u, v) 上で変化する曲面として表すことができる。今、非線形曲線の基底のうち、時間 t に関する直線に着目すれば、

$$\theta_1(u, v) + \theta_2(u, v)t = \beta_{1,0} + \beta_{1,1}u + \beta_{1,2}v + \beta_{1,3}uv + (\beta_{2,0} + \beta_{2,1}u + \beta_{2,2}v + \beta_{2,3}uv)t$$

となる。右辺の括弧を展開すれば時間 t と位置 (u, v) の積、あるいは交互作用項で書けることが分かる (Tonda and Satoh, 2017; Satoh and Tonda, 2016, Satoh and Tonda, 2014)。

4. 推定と変数選択

結果的に非常に沢山の説明変数と回帰係数を準備することになるが、R において交互作用項は次のように、用いるすべての説明変数の積として自動で生成されるため、容易に実装できる。実際、この場合は $8 \times 3 \times 3 = 72$ 個の

説明変数が使われる。

$$\ln(y \sim (1+t+sp50+sp100+sp150+sp200+sp250+sp300) * (1+u+I(u^2)) * (1+v+I(v^2)))$$

多くの説明変数を用いた場合には、現在の観測値に対する過剰適合が懸念される。これを防ぐために、回帰係数のパラメータ空間を縮小させるリッジ回帰, Lasso 回帰, あるいは Elastic Net 回帰などの罰則付パラメータ推定が使われる。ここでは、変量選択基準 AIC を使った変数減少法による変数選択によって説明変数そのものを、68 個まで減らした(Fujikoshi and Satoh, 1997, Satoh, Fujikoshi and Kobayashi, 1997; Satoh, 1997)。なお、68 個の説明変数も多く感じるが、この解析におけるデータ数は $365 \times 35 = 12,775$ と十分に多い。68 個のうち P 値が 0.1 以下の回帰係数は 64 個あった。また、観測値と予測値の相関係数の 2 乗となる重相関係数は 0.983, 自由度調整済重相関係数も 0.983 となっており、当てはまりは良好であった。推定された適合値は、35 都市の 365 日のデータを滑らかに説明する時空間曲面を構成する。図 2 に Resolute での経時曲線を示す。観測値との当てはまりも良いことが見て分かる。

また、図 3 に 1 月 1 日と 7 月 20 日における気温の空間曲面を等高線と色で示す。なお、この推定曲面は 365 日の任意の日にちにおいて、地図上の任意の地点に対して得られるものであり、解析の目的である任意の地点における 365 日の気温の予測を可能にする。

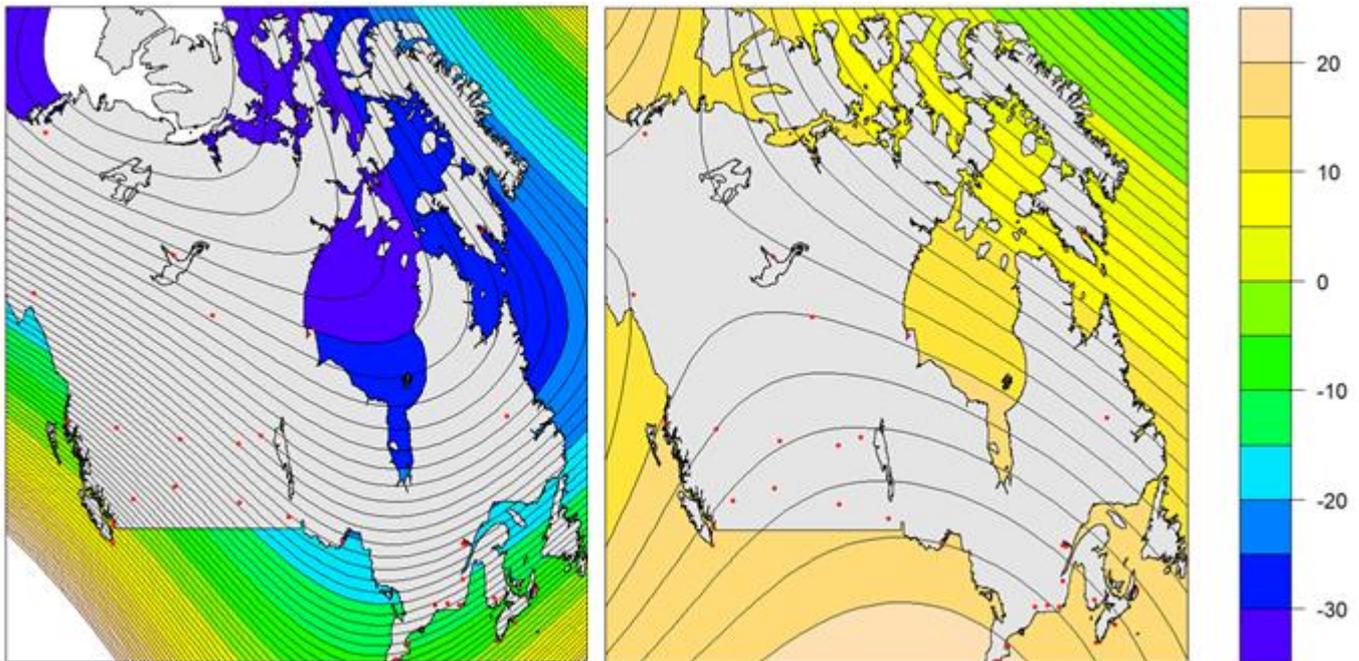


図 3. 重回帰モデルによって推定された（左）1 月 1 日、（右）7 月 20 日の気温の空間曲面。

5. おわりに

本手法以外でも、指定した地点における気温の予測は位置情報を用いた重み付平均などで実装できるが、線形回帰に比べると平面平滑化の作業はバンド幅の最適化などのなど計算機的な負荷も小さくない。また、このように位置情報を持つデータにおいては、近いほど観測値の相関係数が高くなることが知られており、これをバリアグラムとしてモデルに組み込むことがある。さらに、地点を固定した場合にも観測時点が近ければ、経時的にも相関係数が高くなることも知られており、これらも自己相関係数としてモデルに考慮されることがある。一方で、提案手法のように時間的および空間的に独立性を仮定した場合であっても、一般化推定方程式の理論によれば作業相関行列の与え方に依らず、回帰係数の推定量としては一致性を持つことが知られている。つまり、推定量が真の回帰係数に収束するスピードが遅いものの、収束すること自体が保証される。また、本稿では重回帰モデル

を用いて説明したが、変化係数を用いた空間的な回帰手法は適用範囲が広く、二値データを目的変数とするロジスティック回帰や、計数データに対するポアソン回帰、センサリングを含む生存時間データに対するコックス回帰などにも同様に利用できる(Tonda, Satoh and Kamo, 2015; Tonda, Satoh, et. al, 2012). 放射線のリスク評価においても、時間や空間の情報がある場合には、積極的に利用を試みたい。

参考文献

1. T. Tonda and K. Satoh: Estimating varying coefficients for a balanced growth curve model without specifying spatial-temporal baseline trend, *Journal of The Japan Statistical Society*, 47, 1-12, 2017.
2. K. Satoh and T. Tonda: Estimating regression coefficients for balanced growth curve model when time trend of baseline is not specified, *American Journal of Mathematical and Management Sciences*, 35(3), 183-193, 2016.
3. T. Tonda, K. Satoh and K. Kamo: Detecting a local cohort effect for cancer mortality data using a varying coefficient model, *Journal of Epidemiology*, 25 (10), 639-646, 2015.
4. K. Satoh and T. Tonda: Estimating semiparametric varying coefficients for geographical data in a mixed effects model, *Journal of The Japan Statistical Society*, 44(1), 25-41, 2014.
5. T. Tonda, K. Satoh, K. Otani, Y. Sato, H. Maruyama, H. Kawakami, S. Tashiro, M. Hoshi and M. Ohtaki: Investigation on circular asymmetry of geographical distribution in cancer mortality of Hiroshima atomic bomb survivors based on risk maps: analysis of spatial survival data, *Radiation and Environmental Biophysics*, 51(2), 133-141. 2012.
6. Y. Fujikoshi and K. Satoh: Modified AIC and Cp in Multivariate Linear Regression, *Biometrika*, 84, 707-716, 1997.
7. K. Satoh, Y. Fujikoshi and M. Kobayashi: Variable Selection for the Growth Curve Model, *Journal of Multivariate Analysis*, 60, 277-292, 1997.
8. K. Satoh: AIC-type Model Selection Criterion for Multivariate Linear Regression with a Future Experiment, *Journal of Japan Statistical Society*, 27, 135-140, 1997.

放射線被ばくに関する代表的な疫学研究

京都大学大学院医学研究科 臨床統計学
特定教授 田中司朗

1. はじめに

放射線疫学は、ひとつひとつの研究結果の不確実性が高い分野である。そのため、分野全体を見渡し、研究ごとの限界やバイアスを対比して論じる考え方が有効である。放射線疫学研究は、大まかに原爆、原発事故、医療被ばく、環境被ばくに分類でき、それぞれ被ばく線量、対象集団、データの集め方が異なる。そして考察すべき論点にも違いが生じる。

本論文では、これらの差異を明らかにするため、近年行われ、代表的な放射線疫学研究についてレビューする。2章では、本論文で取り上げる広島・長崎の Life Span Study¹、原発作業者を対象とした International Nuclear Workers Study (INWORKS)²、オーストラリアの CT スキャン研究³の概要を述べる。3章と4章では、Poisson 回帰と直線閾値なし (linear non threshold, LNT) モデルについて解説する。5章では、この3つの研究の限界と放射線疫学の課題について明らかにする。

表 1. 代表的な放射線疫学研究の概要

	Life Span Study ¹	INWORKS ²	CT スキャン研究 ³
セッティング	原爆被ばく者の コホート研究	原発作業者の コホート研究	CT スキャンへの 医療被ばく
地域	広島・長崎	仏・英・米	オーストラリア
人数	105444 人	308297 人	10939680 人 (CT 曝露 680211 人)
年齢・性別	女性 59%	女性 13%	0~19 歳・女性 49%
被ばく状況	0~4Gy	平均 12 年の労働 累積 0~1.3Gy (平均 20.9mGy)	平均 4.5mGy/スキャン 82%が 1 回だけ 59%が頭部
追跡期間	最長 51 年	最長 26 年	9.5 年 (曝露群) 17.3 年 (非曝露群)
追跡方法	健康診断・がん登録	死亡統計・死亡診断書	がん登録
がんの発生 または死亡	22538 件 (胃がんが多い)	17957 件 (がん死亡, 肺がんが多い)	3150 件 (曝露群) 57524 件 (非曝露群)

2. 研究事例の概要

2.1. Life Span Study

Life Span Study は原爆生存者のコホート研究である。このコホート研究では、追跡が生涯にわたるため、何回かに分けて論文が報告されてきた。Grant, et al.は、固形がん発生に関する第3回解析を報告したものである¹。第2回解析とは、11年分の追跡データが加わったこと、線量推定値の更新（DS02R1）、喫煙について詳しく解析したことなどが異なる。

表1は、研究事例をまとめたものである。Life Span Study の適格条件を満たしたのは、原爆投下後に生存し追跡開始時にがん既往がなかった105444人であった。つまり、1958年以前に死亡した被ばく者は、対象ではない。105444人のうち、個人線量が得られたのは80205人で、25239人は投下時にいずれの都市にもいなかった。広島・長崎の地域がん登録とのリンケージなどを通じて、2009年までに初回原発の固形がんの発生22538件が特定された。

図1は、荷重吸収大腸線量1Gyあたりの放射線関連リスクを推定した結果である。この推定は男女別に行われ、後述するPoisson回帰を用いて、直線（linear）、直線・二次曲線（linear quadratic）、平滑化した曲線（nonparametric smoothed）の三通りの関数が当てはめられた。女性では、線量関係は直線とよく合い、1Gyあたりの過剰相対リスク（ERR）は、0.64（95%信頼区間0.52~0.77）と推定された。男性では、一部の線量域だけでなく全線領域で、有意な曲線傾向がみられた。そのため、直線・二次曲線モデルが採用され、1Gyにおける過剰相対リスクは0.20（95%信頼区間0.12~0.28）であった。また、線量関係の形状の違いは、男女で有意だった（ $p=0.02$ ）。このように、男女差はあるものの、被ばく後60年後にわたって固形がんリスクが上昇するというのが、Grant, et al.の結論であった。

図1. Life Span Study の結果（文献1より引用）

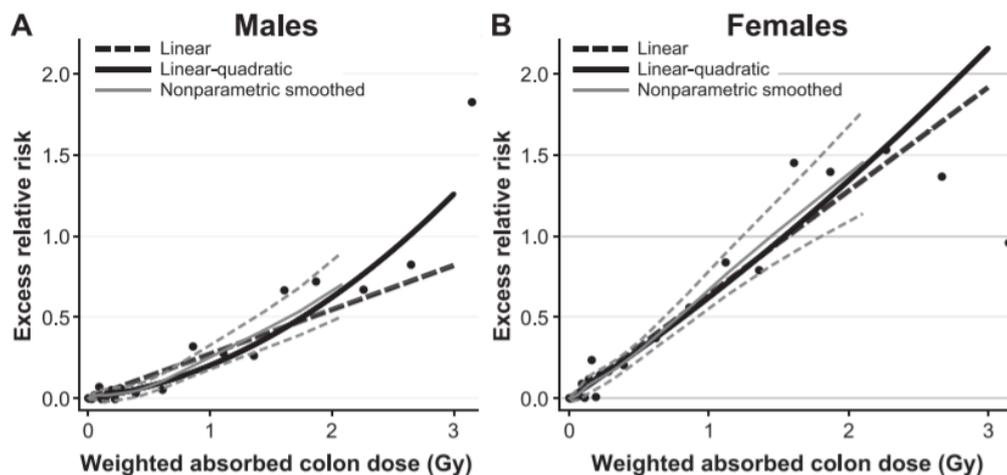


FIG. 4. Panels A and B: Solid cancer dose-response functions for males and females (full dose range). Fitted linear (black dashed line) and linear-quadratic (black solid curve) ERRs for all solid cancers using linear and linear-quadratic dose-response functions for males and females. Also shown are ERR estimates for all 22 dose categories (points) and a nonparametric smoothed estimate (solid gray curve) with point-wise 95% confidence intervals (dashed gray curves). The ERRs are given for subjects at attained age of 70 years after exposure at age 30 years.

2.2. INWORKS

米国で核兵器や原発を開発する国家プロジェクトが始まったのは 1943 年のことであり、一部の先進国で類似した政策が取り入れられた。そこで問題になるのが、70 年以上にわたって雇用された原発作業員の職業被ばくである。INWORKS は、これを端緒に始められた 15 ヶ国の原発作業員を対象としたコホート研究である。

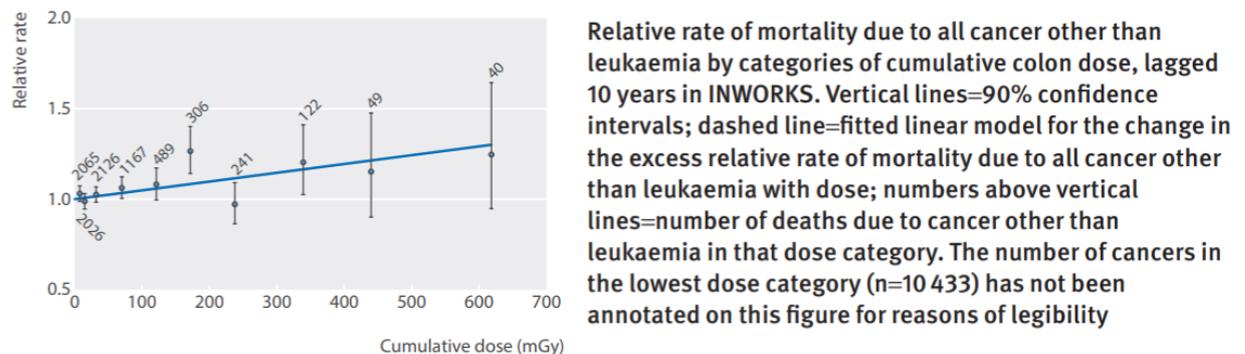
Richardson, et al. は、仏国・英国・米国の原発企業の作業員のうち、電離放射線への外部被ばくの個人線量記録が残っている 308297 人についての報告である²⁾。これらの対象者は、他の 2 研究と異なり、女性の割合が低い点の特徴である。

個人線量記録は、ホールボディカウンターにより外部被ばく線量を測定したもので、大腸の吸収線量が論文では報告されている。中性子線量については、個人単位で得られたのは一部であり、内部被ばくはデータがないため、線量に含まれていない。死亡統計・死亡診断書の情報と個人単位でリンケージすることにより、66632 件の死亡が特定され、17957 件が固形がんによる死亡だった。追跡期間は最長 26 年だった。

図 2 は、INWORKS の主な結果である。横軸は累積大腸吸収線量 (mGy)、縦軸は白血病を除くがん死亡率が線量 0mGy に比べ何倍になったのかを表す相対率 (relative rate) である。実線は、直線モデルを仮定した Poisson 回帰によって推定された回帰直線である。直線の傾き (1Gy あたりの過剰相対リスク) は、0.48 (90%信頼区間 0.20~0.79) だった。点とエラーバーは、線量区分ごとの (直線を仮定しない) 相対率と 90%信頼区間であり、その上には白血病を除くがん死亡数が示されている。図 2 は、線量増加に従った直線的ながん死亡の増加を示している。結果の頑健性を確認するために、国による層別、線量 0~100 mGy の範囲に限定した解析、肺がんと胸膜がんを除いた解析がなされたが、同様の結果が得られた。また、直線・二次曲線モデルによる解析もなされたが、二次の項は有意ではなかった ($p=0.44$)。

INWORKS は、電離放射線への長期低線量率被ばくの影響を調べた疫学研究としては、最大規模であるため、注目を集めた。生物学的な理論では、低線量率被ばくは、高線量率被ばくより、健康影響が弱いと考えられる。しかし、INWORKS の過剰相対リスクは、Life Span Study で推定されたものに近い数値であった。

図 2. INWORKS の結果 (文献 2 より引用)



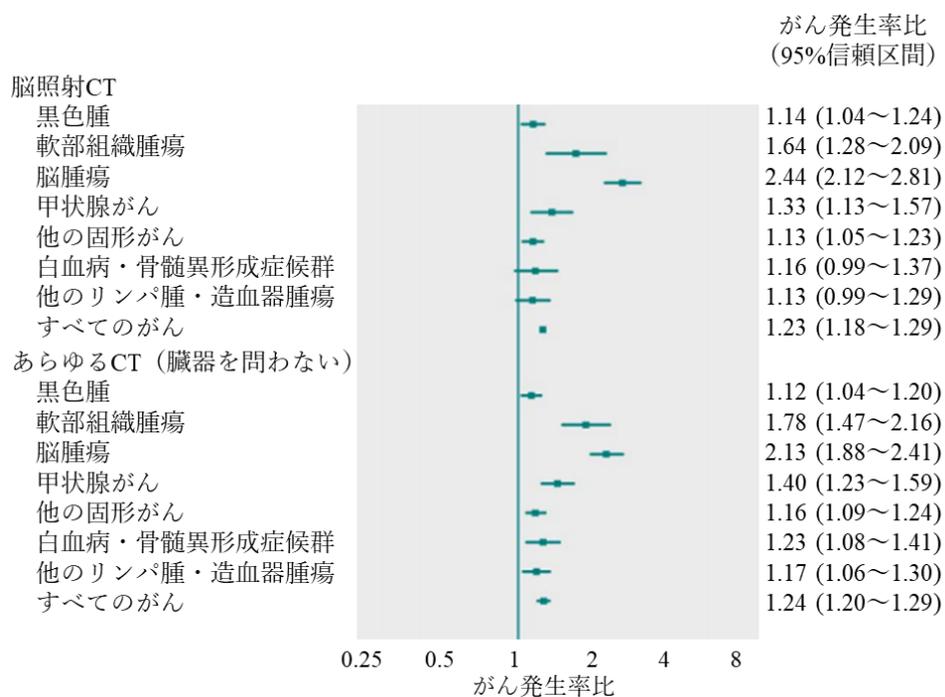
2.3. CT スキャン研究

CT スキャンによる診断が普及するに伴い、CT スキャンからの低線量電磁放射線への被ばくが懸念されるようになった。Mathews, et al. は、オーストラリアの医療保険記録（メディケア）とがん登録を、個人単位でリンケージすることで、CT スキャンとがん発生の関連を調べた³。対象者は、1985～2005 年にオーストラリアで生まれた 0～19 歳のうち、医療保険記録に含まれた 10939680 人であった。この対象者について、メディケアが支払ったすべての CT スキャンの使用が特定された。がん登録からは、2007 年までのがん診断情報が得られた。

この研究は、典型的なコホート研究のように、追跡開始時点で曝露状態（被ばく線量や被ばくの有無など）が決まっているわけではない。そのため、曝露・非曝露の分類は、個人単位ではなく、期間単位でなされた。つまり、がんの診断から 1 年以上前に、CT スキャンに曝露した後の期間のがん発生率が、非曝露期間のがん発生率と比較された。また、個人線量は入手できないため、1Gy あたりの過剰相対リスクは推定されなかった。ただし、1 スキャンあたりの平均有効線量は、4.5mSv と推測されており、日本の現状より高いと思われる。

がんの記録は 60674 件あり、そのうち 3150 件が、がん診断から 1 年以上前に CT スキャンを用いた 680211 人のものだった。CT スキャン後の平均追跡期間は 9.5 年だった。図 3 は、年齢、性、出生年を考慮した Poisson 回帰を用いて、曝露・非曝露のがん発生率を比較した結果である。非曝露に比べあらゆる CT に曝露した群では、がん発生率は全体で 1.24 倍（95%信頼区間 1.20～1.29, $p<0.001$ ）であった。また、小児・青年にもっともよく用いられる脳照射 CT に限って解析しても、1.23 倍と同様の結果であった。

図 3. CT スキャン研究の結果（文献 3 より引用）



3. Poisson 回帰

これらの研究事例で共通して用いられている統計手法が、Poisson 回帰である。Poisson 分布とは確率変数 Y の確率的変動が

$$\Pr(Y = y) = \frac{\lambda^y \exp(-\lambda)}{y!}$$

という確率関数に従うような確率分布のことで、がん発生数のような計数データの解析で用いられる。そして、誤差に Poisson 分布を仮定した回帰モデルを、Poisson 回帰という。

対象集団のある個人について、1 観察人年あたりのがんの発生数 Y_i 、Gy 単位の被ばく線量 d_i 、性・年齢など個人の特徴を表す変数 x_{ij} (i は個人を、 j は個々の変数を表す添え字) のデータが得られているとする。ただし、INWORKS では Y_i はがん死亡数であり、CT スキャン研究では d_i は CT スキャンの有無になる。そのとき、上の式の λ は、がん発生率を表すパラメータであり、Poisson 回帰では λ を被ばく線量、性、年齢などの関数として扱う。

Life Span Study¹ と INWORKS² で当てはめられた直線モデルは、個人 i の発生率

$$\lambda_i = \exp\left(\alpha_0 + \sum_j \alpha_j x_{ij}\right) (1 + \beta d_i)$$

によって表される。 β は、1Gy あたりの過剰相対リスクである。直線・二次曲線モデルは

$$\lambda_i = \exp\left(\alpha_0 + \sum_j \alpha_j x_{ij}\right) (1 + \beta_1 d_i + \beta_2 d_i^2)$$

となる。Life Span Study では、平滑化した曲線モデル (nonparametric smoothed) が用いられている。くわしい説明は省略するが、一次関数・二次関数の部分に、平滑化という手法を適用して、高次の関数を当てはめたものと考えてよい。直線モデルと直線・二次曲線モデルは、放射線疫学に特化して用いられる。このモデルが正しいかどうかは、重要な論点である。これまで図 1 のように様々な関数を当てはめた比較検討がなされてきたが、おおむね矛盾する結果は得られていない^{1,2,4,5}。

一方で、CT スキャン研究³ で用いられたのは

$$\lambda_i = \exp\left(\alpha_0 + \sum_j \alpha_j x_{ij} + \beta d_i\right)$$

というモデルである。ここで β は、非曝露に対して CT スキャン曝露によりがんが何倍増えたかを表す発生率比の対数である。

4. これらのモデルが採用された背景

国際放射線防護委員会 (ICRP) が勧告する放射線防護体系では、LNT モデルが用いられているが、これは Poisson 回帰の一種としての直線モデルと区別して議論すべきである。LNT モデルは、被ばくによる健康影響 (主のがんの過剰発生) には、しきい値がなく、累積線量に正比例するという想定に基づく線量管理を意味する。この LNT 仮説に関する ICRP の言及は、遺伝的影響については 1956 年から、非遺伝的影響については 1958 年から認められる。

ICRP が LNT モデルを採用する根拠となった科学的知見は、多岐にわたる。そのなかで、特に影響力が強かったものは3つ挙げられる。第一に、Muller による X 線照射線量と劣性致死突然変異に関するキイロシヨウジョウバエ実験⁶である。X 線照射線量と劣性致死突然変異の発生頻度に、明確な比例関係がみられた。放射線の影響に関するメカニズムがあまり知られていなかった 1930~50 年には、放射線が DNA にヒットする回数とがんのイニシエーションの確率が比例するという仮説は、それなりに合理的であった。第二に、1950 年代に原子放射線の生物的影響に関する委員会 (BEAR 委員会) と英国医学研究会議 (MRC) は、それぞれ大気圏内核実験による放射性降下物の生体影響に関する報告書を公表した。これが、1956 年に ICRP が LNT モデルを採用する主な根拠となった。第三の根拠は Life Span Study である。電離放射線の生物的影響に関する委員会 (BEIR 委員会) は、1972 年から 2006 年にかけて、7 本の報告書を公表しており、様々な分野の専門家が Life Span Study を中心とする疫学研究の結果について論じている。

Poisson 回帰の一種としての直線モデルと LNT モデルが、それぞれ妥当かどうかは、統計解析と放射線防護という異なる次元の問題である。後者は、純粋な科学の問題ではない。なぜなら、放射線防護の現場における実用性を考慮しなければならないからである。しかしながら、両者は放射線被ばく問題という1つの文脈で、相互に影響しあいながら議論されてきた。特に、1980 年の BEIR III 報告書⁴では、様々な関数がデータに当てはめられたが、明確な結論は出なかった。結果的に、直線モデルと直線・二次曲線モデルが選ばれたが、この議論には、ICRP が 1950 年代に LNT モデルを採用したことが影響している。そして、BEIR III と同様の Poisson 回帰は、1990 年の BEIR V、2006 年の BEIR VII でも用いられており、それらの報告書は、それぞれ 1990 年と 2007 年の ICRP 勧告を裏付けるものとして引用された。

このように、Poisson 回帰の一種としての直線モデルが使われるようになったのは、BEIR 報告書に起源がある。そして、BEIR 委員会の中で一定の結論が出た BEIR V 以降の疫学研究では、直線モデルが積極的に用いられており、慎重な検討はなされない傾向がある。特に目を引くのは、二次の項の回帰係数が有意でないことを根拠に、直線モデルが選択されていることである²。これは、モデル選択のための正しい統計手法とはいえない。放射線疫学のサンプルサイズでは、検出力が低い（誤って直線モデルを選ぶ確率が高い）からである。

5. 結語

5.1. 放射線疫学研究の限界

近年行われた代表的な放射線疫学研究について、研究間の差異や、用いられている統計手法 (Poisson 回帰) を解説した。取り上げることができなかった研究も多いが、それについては文献⁷を参照してほしい。この3つの研究事例は、厳密に行われたものといってよいが、それでもなお限界がある。

Life Span Study について、1958 年の調査以前に死亡・がん・線量不明となった約 15000 人が除外されていることがしばしば批判される。Life Span Study は、被ばく者全体を代表して

いるわけではない。さらに、1958年当時と現代では、生活習慣や環境が変化しており、これは臓器ごとのがん発生率に影響を与える。そのため、Life Span Studyの結果を、現代に当てはめて議論するときには、注意が必要である。また、過去にさかのぼって被ばく線量を推定せざるを得ないため、線量の測定誤差が大きいという問題もある。しかし、Life Span Studyのデータを用いて測定誤差を考慮した統計解析が行われているが、結果に大きな違いはみられなかった⁵。

INWORKSの結果を解釈するときには、長期被ばくによる累積線量を扱っている点に注意が必要である。Life Span Studyに比べると、線量率効果が生じるため、同じ線量でも生物学的な効果は小さくなると考えられる。言い換えると、Poisson回帰という同じ統計手法を用いてはいるが、Life Span StudyとINWORKSは生物学的な意味で異なる数理モデルを当てはめている。さらに、長期被ばくと同時に加齢が進行する。統計学的に言えば、累積線量と年齢には強い相関があるので、それぞれの純粋な効果を定量化することは難しい。それ以外にも、死亡診断書に記載されたがんの情報は、他の多くのがん研究より、ずっと診断精度が低いという限界もある。特に、臓器別のがん死亡率については、注意が必要である。さらに、中性子線被ばく、喫煙など放射線以外のがんリスク因子の影響などについては、データが不足していて十分な検討ができない。

CTスキャン研究は、最近注目されているデータベース研究の一例である。データベース研究につきものなのが、比較対照（コントロール）をどのように選ぶか、という問題である。CTスキャン研究においても、比較対照の選択が正しかったのかは不明である。「がんの可能性があるからCTスキャンを用いる」という因果の逆転が生じている場合、曝露群はもともとがんの可能性が高い集団であるため、非曝露群と比べることはできない。

5.2. データシェアリングとデータリンケージの重要性

最後に、この分野にどのような課題があるかについて述べる。どの研究でも共通に存在するのが、10年以上にわたって、がん発生をどうやって追跡するかという問題である。日本では、がん登録推進法に基づいて、全国がん登録情報を、がんに係る調査研究などのために利用することができる⁸。ただし、全国がん登録情報を、（たとえば）個人線量記録と結び付けて、疫学研究を行うには、研究対象者への説明と同意が必要である。研究者の視点に立てば、研究計画書を作成する段階で、データリンケージを計画しておかなければならない。

放射線疫学の研究事例から示唆されるのは、データを共有し、データリンケージなどを通じて積極的に活用することが、これからの科学では重要であること、そしてそのためには、自らのデータを提供することについて、どうやって国民の理解を得るかが課題になるということである。

引用文献

1. Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, Sakata R, Sadakane A, Utada M, Cahoon EK, Milder CM, Soda M, Cullings HM, Preston DL, Mabuchi K, Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958-2009. *Radiat Res* 2017;187(5):513-37
2. Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ* 2015;351:h5359
3. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, Giles GG, Wallace AB, Anderson PR, Guiver TA, McGale P, Cain TM, Dowty JG, Bickerstaffe AC, Darby SC. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013;346:f2360
4. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, Board on Radiation Effects Research, Commission on Life Sciences National Research Council. BEIR III. The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation. Washington DC: National Academies Press; 1980
5. Little MP, Muirhead CR. Absence of evidence for threshold departures from linear-quadratic curvature in the Japanese A-bomb cancer incidence and mortality data. *Int J Low Radiat* 2004; 1(2):242-55
6. Muller HJ. Further studies on the nature and causes of gene mutations. *Proceedings of the 6th International Congress of Genetics* 1932:213-55. Available from: <http://www.esp.org/books/6th-congress/facsimile/contents/6th-cong-p213-muller>
7. 田中司朗, 角山雄一, 中島裕夫, 坂東昌子 編. 放射線必須データ 32. 被ばく影響の根拠. 東京: 創元社; 2016
8. 全国がん登録 情報の提供マニュアル 第2版 [document on the Internet]. 東京: 厚生労働省, 国立研究開発法人 国立がん研究センター; 2018. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/can_reg/national/datause/index.html

タイトル: 放射線により損傷する細胞プールの細胞競合による維持に関する数理モデル

内之宮光紀^a、吉田和生^a、近藤雅裕^b、冨田雅典^a、岩崎利泰^a

^a 一般財団法人 電力中央研究所、^b 国立研究開発法人 産業技術総合研究所

低線量率被ばくにおける放射線発がんは、標的となる細胞（幹細胞）が放射線によって損傷し、その損傷が誤って修復されることにより生じた突然変異が蓄積することで発生すると考えられている。被ばくした放射線の集積線量が同じであっても、高線量率で短時間の照射を受けた場合に比べて、低線量率で長時間照射を受けた場合に影響が小さくなる「線量率効果」が知られており、国際放射線防護委員会（ICRP）の Publ.131 では、低線量・低線量率被ばくにおいては、幹細胞競合によって放射線発がんリスクが低減される仮説が示されている。幹細胞競合は、組織などの常に一定数の幹細胞集団から構成される幹細胞プール中に異常な幹細胞が生じた際に、幹細胞同士の相互作用によって一方が排除される現象である。低線量・低線量率長期被ばくの場合は、幹細胞プール中に放射線の影響を受けた幹細胞と受けていない幹細胞が混在すると考えられ、影響を受けた幹細胞が競合によって排除されれば放射線の影響は抑えられると考えられる。

私たちは、低線量率長期被ばくを単純化した条件において、放射線生物影響における細胞競合の重要性を、数理モデルを用いて検証した。放射線による損傷と幹細胞競合の関係をできるだけシンプルに捉えるため、細胞は正常細胞と損傷細胞の2種類とし、無傷の正常細胞が放射線の不可逆的な影響を受けることで、増殖能や競争力が異なる損傷細胞に遷移すると仮定した。分裂による細胞数の増加と、細胞死や分化によるプールからの細胞の排除によって細胞プール中の総細胞数は一定数に保たれる。分裂のプロセスでは、細胞はその増殖能に応じて細胞分裂により娘細胞を作り、排除のプロセスでは、競争力に応じて細胞が排除されるようにした。また、本モデルでは遷移、分裂、排除は全て確率的に生じるとした。

初めに、細胞プール中の損傷細胞の割合が時間とともにどのように変化するかを調べた。細胞プール中の損傷細胞の割合は時間とともに増加したが、線量率が低く、損傷細胞の増殖が遅く、排除されやすいほど増加が抑えられることを確認した。ただし、十分長い時間が経過すると、細胞プール中の全ての細胞は損傷細胞になった。これは、細胞プール中の細胞が全て損傷細胞であることが確率過程における吸収状態とよばれるものになるためである。損傷細胞の細胞プールからの排除は確率的に生じる。時間が十分長い場合、運悪く損傷細胞が排除

されず、その間に残りの正常細胞が損傷細胞に遷移してしまうことが起こりえる。仮に損傷細胞が全て排除されたとしても、遷移によって新たな損傷細胞が生じる。一方で、全ての細胞が損傷細胞になれば正常細胞が生じることはないため、最終的に全ての細胞が損傷細胞になる。

しかしながら、生物には寿命があるため、寿命以上に長い時間で生じる事象を考えることは意味がない。また、放射線影響を検出するには、細胞プール中に損傷細胞などの放射線の影響を受けた細胞が一定数以上生じる必要があると考えられる。損傷細胞が十分蓄積する前に寿命を迎えるとすると、放射線の影響は検出できない。そこで、損傷細胞が一定数を超えるまでの平均的な時間を計算し、細胞競合が存在せずにランダムに細胞が排除される場合と比較した。線量率が高い場合には細胞競合の有無による違いはほとんど見られなくなかったが、線量率が低い場合には損傷細胞が排除されやすく、細胞プールの総細胞数が多いほどより長い時間が必要であった。線量率が高い場合には、短時間で一気に損傷細胞が出現し、細胞競合の効果はほとんど無視される。しかし、線量率が低い場合には1つの損傷細胞が生じてから次の損傷細胞が生じるまでに時間があり、その間に細胞競合によって損傷細胞が排除される可能性がある。そのため、損傷細胞が排除されやすいほど、より長い時間が必要になる。また、競合による排除が確率的な現象であるために、損傷細胞数が偶発的に総細胞数の一定数を超える可能性があるが、このような偶然は総細胞数が多くなるほど生じにくい。

これらの結果は ICRP の Publ. 131 で述べられた仮説を支持するものであり、低線量率では放射線影響の蓄積性排除における細胞競合の役割がより重要になることを数理モデルによって確認した。今後、生物実験との相互フィードバックにより、実際の臓器・組織で生じる発がんの線量率効果における幹細胞競合の重要性を評価すべく、本研究の更なる発展を図る。

Phase structure of an idealized adaptive immune system with regulatory T cells.

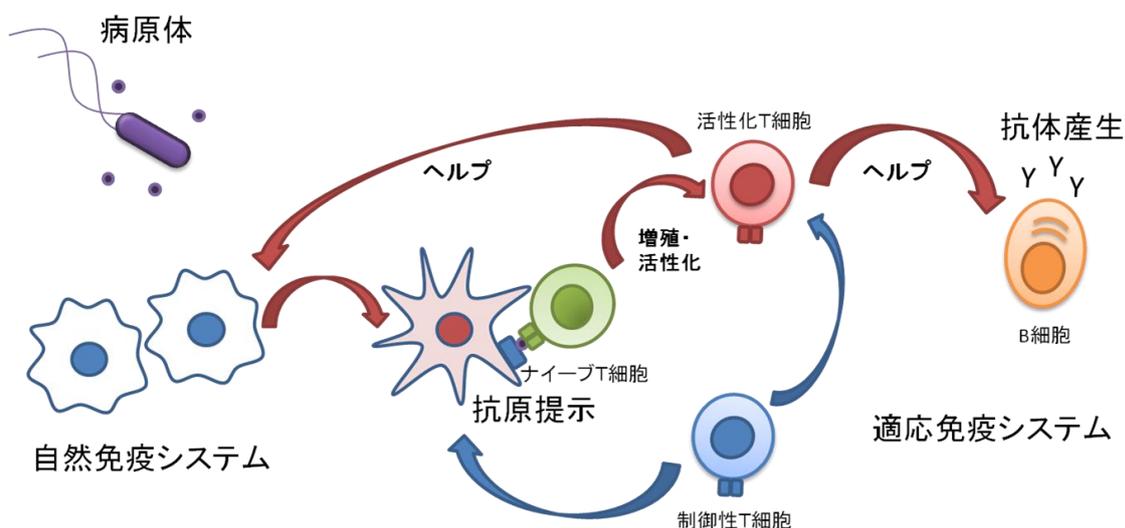
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

寺口 俊介 (てらぐち しゅんすけ)

teraguch@ifrec.osaka-u.ac.jp

免疫系は自己と非自己を認識し、非自己を攻撃、排除することにより宿主を病原体から保護するシステムです。脊椎動物では、病原体において広く進化的に保存された病原体関連分子パターンを認識する自然免疫系と、特定の病原体が固有に持つ個別の抗原を学習、認識することで発動する適応免疫系という二系統の免疫システムを発達させており、これらが協調して働くことで宿主を病原体から防御しています。しかしながら、生体におけるこのような自己、非自己の認識は完璧ではありえません。そのため、非自己をもれなく検出しようとする、自己を誤って非自己として認識してしまう偽陽性の頻度が増えてしまうという感度と特異度のトレードオフが発生します。このような免疫系の破綻は、正常な自己組織に対して攻撃を行なってしまう自己免疫疾患として現れていると考えられます。

免疫システム



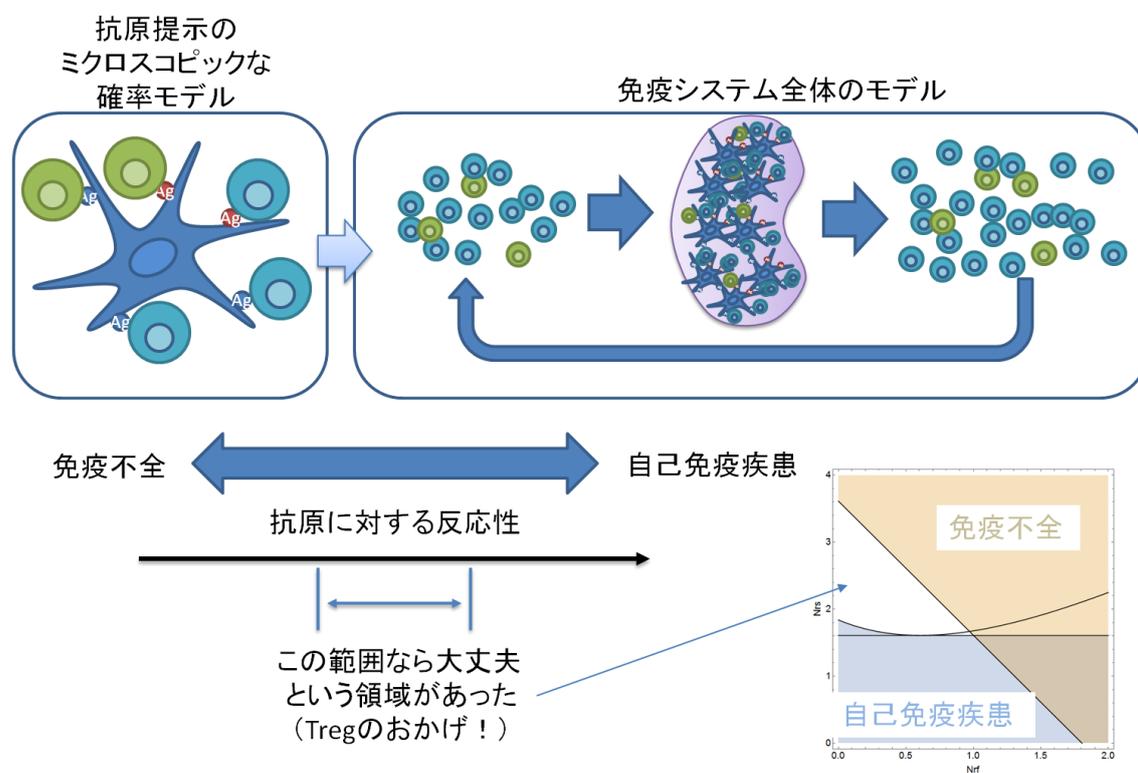
自己と非自己を区別し、非自己を排斥する
一度伝染病にかかったら、二度とかからない

本発表では、この免疫系のジレンマを定式化した、現在投稿準備中の適応免疫系の数理モデルの解説を行いました。この分野の既存モデルでは現象に合わせてシステムのダイナミクスを設定し、実験に合うようにパラメータを調整しているものが多いですが、本モデルでは、抗原提示細胞レベルのミクロスコピックなモデルから出発することで、システムレベルの挙動を表現するマクロスコピックなモデルの導出を試みています。自己と非自己の認識は、個々の免疫細胞が分子レベルで行っているのに対し、最終的なアウトプットとして現れる自己免疫疾患や免疫不全のような病態は個体レベルの現象となります。そのため、本研究では、

1. 各 T 細胞による抗原提示細胞上での抗原認識
2. 各抗原提示細胞と相互作用する T 細胞の確率的ダイナミクス
3. システムレベルでの T 細胞の集団的ダイナミクス

をそれぞれモデル化し、それらの間のフィードバックを通じて、どのような状況でどのような免疫状態が実現するかを調べました。

解析の結果、このシステムの状態は実質的に二つの有効パラメータで特徴づけられ、これらのパラメータ空間上での相構造によってシステムの状態を特徴づけることができることがわかりました。免疫の活性化を抑える働きを持つ制御性 T 細胞と抗原提示細胞との有効相互作用の程度の違いにより、認識のジレンマを解決した正常な免疫系が実現するのか、それとも、自己免疫疾患や免疫不全、あるいはその両方に陥るのかが決まります。このように適応免疫系における自己、非自己の認識のジレンマにおいて、制御性 T 細胞が決定的な役割を担っていることがあらためて示唆されました。



このモデルはミクロスコピックなモデルを出発点としているため、双構造に直接かかわるシステムレベルでのモデルのパラメータが細胞レベルのモデルでのどのようなパラメータに依存して決まっているかをトレースできることが大きなアドバンテージとなります。今回見つかった有効パラメータも、ミクロスコピックな解釈が可能で、将来的に直接このパラメータを実験で測定できる可能性もあります。このモデルでは、理論的にコントロールすることが難しい生命現象のディテールを大胆に落とすことで上記のような導出を可能にしました。この意味で、ちょうど物理学における理想気体のモデルのような役割を免疫研究において果たすことを意図しています。一方で、この理想適応免疫モデルと、実際の免疫システムとの間には自然免疫系の有無を始めとして様々なギャップがあります。このギャップを埋めつつ、モデルとの定量的な比較をおこなっていくことは大きなチャレンジで、これが現在検討中の課題となっています。

動的平衡を考慮した線量率応答モデル WAM model による遺伝的影響予測

角山 雄一^a、尾上 洋介^b、鈴木 和代^c、真鍋 勇一郎^d、高西 康敬^e、佐藤 丈^e、和田 隆宏^f、土岐 博^g、坂東 昌子^g

(^a京都大学環境安全保健機構 RI センター、^b日本大学文理学部情報学科、^c京都大学医学部附属病院、^d大阪大学工学研究科、^e埼玉大学理工学研究科、^f関西大学システム理工学部、^g大阪大学核物理研究センター)

1. はじめに

現在、放射線が生体に及ぼすリスクを推測するために用いられているモデルは、主として総被ばく線量に応じたリスク増大を評価するものばかりであり、線量率あるいは照射のタイミングなどといった照射線量の継時変化に応じたリスク変化を表現できるものとはなっていない。具体的には、固形がんの死亡リスクや遺伝子に影響に関して直線モデル (L モデル) が、白血病による死亡リスクや腫瘍に対する放射線治療などには直線-二次曲線モデル (LQ モデル) が、あるいはこれらの派生モデルがリスクや治療効果の評価に用いられるのが一般的である。しかし、これらのモデルは、放射線による生体構成分子損傷の排除や修復の能力については一切考慮しない。その結果、多くの場合において、放射線リスクを過大に見積もることとなる。こういった過大評価は、放射線取扱作業等に従事する者の安全を確保しようとする際には、或る程度のりしろを残して安全な職場環境等を担保するという意味において確かに一定の理がある。しかし、その一方では、たとえば福島第一原発事故に見られた通り、過剰な安全評価は市民の混乱や風評被害の一因にもなった。

L モデルの歴史は、1900 年代初頭の H.J. Muller らによるキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) に対する X 線照射実験に端を発する¹⁾。ハエの雄に照射したところ、次世代における変異発生頻度が被ばく線量に応じて直線比例的に増大した。さらに L モデルを決定づけたのが、原爆投下直後の広島・長崎在住者を対象とした疫学調査 Life Span Study (LSS) である。固形がんによる死亡リスクが、被ばく線量に応じて直線的に上昇していた²⁾。しかし両者ともに、極めて高い線量・線量率の放射線照射もしくは被ばくであり、ただ 1 回の瞬間被ばくによる影響の評価である。こういった照射あるいは被ばく条件でのリスク評価においては、生体内の潜在的な損傷個所の除去や修復の機能は間に合わないのでも、そもそもこういった除去・修復効果を考慮する必要がない。ところが、低線量・低線量率の放射線照射では、除去・修復効果を考慮する必要が生じる。1900 年代後半、W.L. Russell らが大量のマウスを用いた放射線長期照射実験³⁾の成果を報告する。その結果、遺伝的影響はハエと同様に総照射線量に応じて直線比例的に増大するが、線量率が低い場合は高い場合と比べてその増大の傾きが小

さいことを見出す⁴⁾。また、Elkindらはチャイニーズハムスターの培養細胞へのX線照射において、照射中断により亜致死損傷からの回復現象（SLDR, sublethal damage repair）が起こることを観察事実として見出した。これらは後に「線量率効果」として知られる極めて需要かつ貴重な知見である。現在、国際的に放射線防護の分野では、集団におけるリスク評価に限定し、低線量率被ばくにおいては線量・線量率効果係数（DDREF, Dose & dose-rate effectiveness factor）を用いてリスク評価を行うことを提唱している⁶⁾。さらに、がんのX線分割照射治療などにおいてはJ. Fowlerらが、LQモデルの適用を1990年頃から2000年初頭にかけて提唱してきた^{7,8)}。彼らは、同じ総線量でも寡分割で短期間に治療したほうが生物学的反応は大きく、その原因は組織内の回復現象と癌細胞の自律増殖であるとしている。しかしながら、何れの場合においても放射線照射による損傷が除去・修復される効果が時間経過にしたがって表れる様子は再現できていない。

2. WAMモデル

坂東昌子らは最近、新たな数理モデルWAM（Whac-a-mole、もぐらたたき）モデルを提案している⁹⁾。

$$dF(t)/dt = (a_0 + a_1d) - (b_0 + b_1d)F(t)$$

$F(t)$: 変異個体（変異細胞）発生頻度 d : 線量率

a_0 : 自然変異の発生及び自然変異細胞の増殖 [hour]

a_1 : 放射線被ばくによる変異発生 [/Gy]

b_0 : 自然細胞死[hour]

b_1 : 放射線被ばくによる細胞死[/Gy]

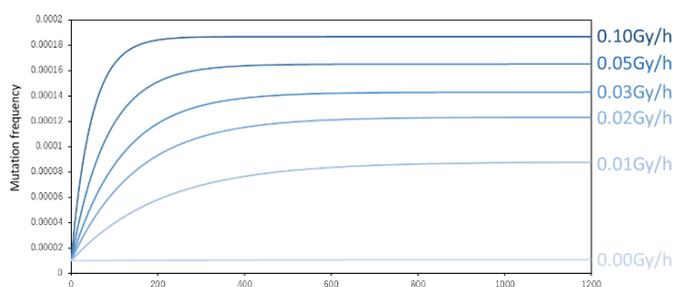
WAMモデルでは、遺伝的影響において、表現型が次世代に現れるメカニズムを一から見直している。DNA修復エラー等の結果として生じる変異細胞の出現率と、生体の潜在機能として変異細胞の排除率、これらが動的な平衡状態にあるとし、変異細胞数の増減の継時変化を表すこととしている。このモデルによる変異発生頻度の推定値は、前述のMullerやRussellなど様々な動植物への放射線照射実験の結果とも非常によく一致した^{10,11)}。Russellについては、ある一つの照射条件（0.8Gy/h）においてWAMモデルによる推定値と実際の実験結果との間に乖離がみられたが、照射終了後から交配を開始するまでの時間にラグがあったと仮定すればこの乖離は解消されることもWAMモデルから推認することができた¹²⁾。以上のことから、WAMモデルが従来のLモデルやLQモデルと比べ、低線量・低線量率被ばくの遺伝的影響についての推定に適していることが明らかとなった。

3. シミュレータ WAMSIM の公開

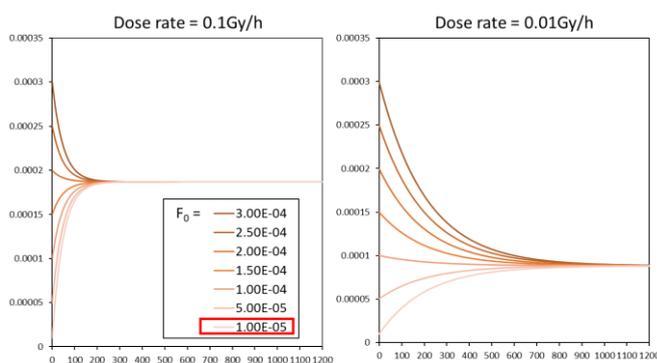
WAM モデルをより多くの方々が試せるよう、尾上洋介らの協力を得て、WAM モデルのシミュレータ WAMSIM を作成し、ウェブ上での公開を開始した (<http://radi.rirc.kyoto-u.ac.jp/wam/>)。WAMSIM では、線量率と照射時間を任意に入力し、変異発生頻度が経過時間に応じて推移する様子をグラフ化し確認することができる。なお、WAMSIM では、LQ モデルを用いた場合との比較を行うことも可能となっている。

4. WAMSIM を使用した遺伝的影響予測事例

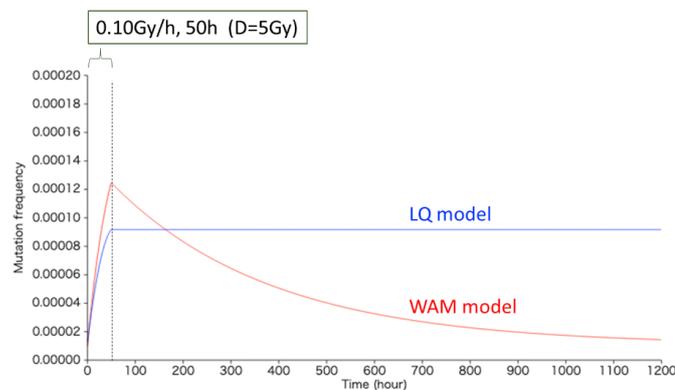
WAMSIM を用い、いくつかの照射条件について仮想実験を行った。パラメータはすべて Russell らによるマウスを対象とした X 線・ γ 線照射実験のセットを用いている¹¹⁾。



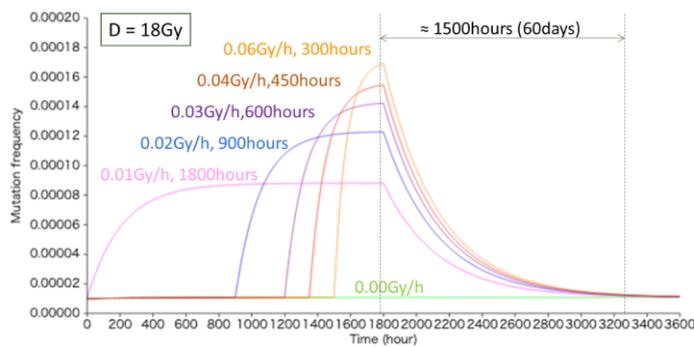
4-1. 追加線量率 0~0.10Gy/h で 1200 時間連続照射した場合の変異発生頻度推移予測



4-2. 照射開始時既に変異率が高い場合に 0.1Gy/h または 0.01Gy/h、1200 時間連続照射した場合の変異発生頻度推移予測



4-3. 5Gy 照射完了後の変異発生頻度の継時変化の推移 (WAM モデルと LQ モデルとの比較)



4-4. 線量率を変えて 18Gy 照射

5. おわりに

WAM モデルおよび WAMSIM は、次世代における変異発生頻度を予測するためのものであり、長期低線量被ばく環境下での変異発生頻度予測などにおいては、少なくとも損傷の除去・修復を全く考慮しない L モデルよりは、現実にも即した予測が可能となったと考えている。また現在、がん治療では、LQ モデルが主流となっているが、我々は、このシンプルな二項式が、腫瘍の成長と治療による退縮との関係においても応用可能であると考えている。

参考文献

- 1) Muller H.J. ARTIFICIAL TRANSMUTATION OF THE GENE. *Science*, 66, 84-87 (1969).
- 2) Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., & Kodama K.. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. *Radiat. Res.*, 168, 1-64 (2007).
- 3) Russell L.B. The Mouse House: a brief history of the ORNL mousegenetics program, 1947-2009. *Mutation Research* 753, 69-90 (2013).
- 4) Russell W.L. & Kelly E.M. Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79, 542-544 (1982).
- 5) Elkind M.M & Sutton H. Radiation response of mammalian cells grown in culture. I. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells. *Radiat. Res.*, 13, 556-593 (1960).
- 6) Ruehm W., Woloschak G.E., Shore R.E., Azizova T.V., Grosche B., Niwa O., Akiba S., Ono T., Suzuki K., Iwasaki T., Ban N., Kai M., Clement C.H., Bouffler S., Toma H. & Hamada N. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection. *Radiat. Environ. Biophys.* 54(4), 379-401 (2015).
- 7) Fowler J.F. The first James Kirk memorial lecture. What next in fractionated radiotherapy? *Br. J. Cancer Suppl.* 6, 285-300 (1984).
- 8) Fowler J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 62(740), 679-694 (1989).
- 9) Bando M., Kinugawa T., Manabe Y., Masugi M., Nakajima H., Suzuki K., Tsunoyama Y., Wada T. & Toki H. Study of mutation from DNA to biological evolution. *Int. J. Radiat. Biol.*, doi: 10.1080/09553002.2019.1606957 (2019).
- 10) Manabe Y., Wada T., Tsunoyama Y., Nakajima H., Nakamura I. & Bando M. Whack-a-mole model: towards unified description of biological effect caused by radiation-exposure. *J. Phys. Soc. Jpn.* 84(4), 44002. (2015).
- 11) Wada T., Manabe Y., Nakamura I., Tsunoyama Y., Nakajima H. & Bando M. Dose and dose-rate dependence of mutation frequency under long-term exposure – a new look at DDREF from WAM model. *J. Nucl. Sci. Technol.* 53(11), 1824-1830 (2016).
- 12) Tsunoyama Y., Suzuki K., Masugi-Tokita M., Nakajima H., Manabe Y., Wada T., & Bando M. Verification of a dose rate-responsive dynamic equilibrium model on radiation-induced mutation frequencies in mice. *Int. J. Radiat. Biol.*, doi: 10.1080/09553002.2019.1569772. (2019).

マウスに対する放射線の寿命短縮の解析

衣川 哲弘¹、真鍋 勇一郎¹、和田 隆宏²

大阪大学 工学研究科¹
 関西大学 システム理工学部²

我々は放射線による生体影響を定量的に評価する数理モデルを開発している。放射線は生体に照射されると、生体を構成する細胞の DNA を損傷することが知られている。ここで、DNA の損傷という現象は生体内において、細胞内レベルの出来事である。それらが発がん等の個体レベルへと繋がるが、その経路はまだ完全、定量的に解明されていない。放射線による生体影響を完全に表現するためには細胞内レベルから個体レベルを結びつける必要があるが、そのためにはまず、細胞レベル、および個体レベルの各々で起こる出来事を定量評価する必要がある。

我々は上記定量評価のための手段として、数理モデルを用いている。なぜなら数理モデルは事象の本質的部分を抽出し、それらを用いて事象を描写するため、事象の統一理解、一般化が容易であるという利点があるためである。

本研究では、個体レベルで発生する出来事である“がん”に注目し、それらに対する放射線の影響を数理モデルの立場から考察することにより、個体レベルでの放射線影響の定量化を試みている。本発表においては、公益財団法人 環境科学技術研究所で行われたマウスに対する連続 γ 線照射実験により得られたデータ [1] を数理モデルの立場より解析した途中経過を報告した。

以下にモデルの簡単な説明を行う。時刻 t において、がんにかかっているマウスの割合を $F_{NC}(t)$ 、がんの増加率を $\lambda(t)$ とすると、 $F_{NC}(t)$ に対して以下の微分方程式が成り立つ

$$\frac{dF_{NC}}{dt}(t) = -\lambda(t)F_{NC}(t) \quad (1)$$

これより簡単に

$$F_{NC}(t) = \exp\left(-\int_0^t \lambda(t') dt'\right) \quad (2)$$

が成り立つ。

次に、 $F_{NC}(t)$ を生存率 $F_S(t)$ と関係づけるために以下の仮定を置く。

1. 全てのマウスはがんによって死亡する。
2. がん発生-死亡までの時間には統計的なばらつきが存在する。

2 の仮定を基に、 $P_D(t, t')$ の時間 t に対する微分 $\frac{dP_D}{dt}(t, t')$ を「時刻 t' にがんができたマウスの内、時刻 t に死亡する確率」と定義する。この定義より以下が自然に導かれる。

$$0 \leq \frac{dP_D}{dt}(t, t') \quad (3)$$

$$P_D(\infty, t') = 1 \quad (4)$$

$P_D(t, t')$ は確率分布関数である。これより、時刻 t' でがんになったマウスの内、時刻 t で死亡している割合は

$$P_D(t, t') \left(-\frac{dF_{NC}}{dt}(t') \right) \quad (5)$$

となる。これを t' について積分することにより、時刻 t でのマウスの死亡率 $1 - F_S(t)$ を次のように得る。

$$1 - F_S(t) = \int_0^t P_D(t, t') \left(-\frac{dF_{NC}}{dt}(t') \right) dt' \quad (6)$$

従って生存率 $F_S(t)$ は

$$F_S(t) = 1 - \int_0^t P_D(t, t') \left(-\frac{dF_{NC}}{dt}(t') \right) dt' \quad (7)$$

と計算できる。本モデルでは事象 (実験) における本質的部分として

1. がん増加率 $\lambda(t)$
2. 時刻 t' にがんができたマウスの内、時刻 t に死亡する確率 $\frac{dP_D}{dt}(t, t')$

を選び、それらによって実験結果を表現している。つまり本モデルを用いて解析することは上記 2 つの部分 (正確には、それにかかわるパラメータ) を決定することと同義である。上記二つはこの実験のみに関する特殊な物ではなく、一般化されている。本モデルを他の実験データに適用することにより、上記 2 つに対する放射線影響を評価可能であると考えている。

参考文献

- [1] Tanaka III, I. B., J. Komura, and S. Tanaka. *Radiat. res.* 187.3 (2017): 346-360.

「医療における放射線利用の最適化に向けての課題」

米倉義晴（大阪大学 放射線科学基盤機構）

緒言

医療における放射線の利用が急速に拡大する中で、放射線による障害のリスクを考慮した最適化が重要な課題となっている。放射線の医学利用においては、放射線の利用により得られる便益が放射線による障害やリスクを上回ることを前提に、線量限度は設けられていない。しかし、放射線防護の視点からは、診療における放射線利用の正当化（放射線診療による便益が障害のリスクを上回ること）と、防護の最適化（放射線利用によって得られる便益を損なわない範囲で無用な被ばくを避けること）が重要であるとされている。しかし、実際の医療現場では、撮影プロトコールに従った画一的な放射線診療が行われていることが多く、また逆に放射線に対する過度の恐れから放射線検査を受けることを拒否するといった事態もしばしばみられる。そのために、放射線診療に携わる医師などからは、放射線防護の基本となっているいわゆる「閾値なし直線（LNT）モデル」に対する批判も出されている¹⁾。そこで、医療における放射線利用の最適化のために何が求められているのかを考え直すきっかけとして、問題点を洗い出すことを試みた。

医療における放射線防護

放射線防護の基本的な単位として用いられている実効線量（Effective Dose）は、放射線の生体影響が直線的に増加するとするLNTモデルに基づいており、これに放射線の線質による影響を考慮した放射線荷重係数と、身体の臓器や部位による影響を考慮した組織荷重係数を乗ずることによって、あらゆる放射線に対して共通のリスク指標となる実効線量が計算される。LNTモデルを採用することによって、外部被ばくや内部被ばくなどさまざまな状況における影響を単一の指標で評価できるメリットがあり、職業被ばくや公衆被ばくの管理に利用されている。

放射線医療では、患者の受ける放射線量がきわめ不均一であり、そのリスクをどのように評価するかが重要な課題となる。一般に放射線防護の目的で利用される実効線量は、医療における放射線のリスク評価に利用するには問題が多い。実効線量の計算は、標準的な体格のモデルを仮定しており、これを個人のリスク

評価には使ってはならないことは、ICRP 自身が表明している²⁾。各個人の受ける線量を求めることはできるが、繰り返して検査を受けた時のリスクをどのように評価すればよいかの明確な指標はない。放射線医療を受ける患者にとって、そのリスクについてきちんと説明を受けるのは当然の権利である。逆に、医療従事者から見ても、そのリスクをきちんと説明できていないのが現状である。LNTモデルに替わるリスク評価のためのモデルを構築することが求められている。

新しい治療法のもたらす課題

近年、放射線治療が目覚ましい進歩によって、安全かつ効果的ながん治療が達成されている。しかしながら、新しい治療法の拡大は、治療による新たなリスクへの懸念を生じている。

<高精度放射線治療>

多方向からコンピュータで制御したエクソ線照射を行うことによって、標的となる腫瘍に線量を集中することが可能になり、治療成績の向上につながっている。これによって、治療後も長期間の生存が期待されるようになったが、放射線による二次がんのリスクに対する懸念が広がっている。高精度放射線治療では、周囲の健常組織に比較的低い線量の放射線が広く照射されることになり、その影響を評価することが求められている³⁾。

<粒子線治療・BNCT>

陽子線や炭素イオン線を照射する粒子線治療は、そのエネルギーに対応した深さに線量を集中できるので、標的となる腫瘍への線量分布はさらによくなる。特に炭素イオン線のような高 LET 放射線は、生物学的効果比 (RBE) が高く、低酸素組織など放射線抵抗性のがん細胞に対する治療効果も期待できる⁴⁾。

中性子捕獲療法 (BNCT) では、前もって投与したホウ素薬剤が腫瘍に集積した時点で中性子を照射することによって、局所でアルファ線や ${}^7\text{Li}$ 粒子が発生する。いずれも飛程が極めて短いことから、周囲の正常細胞を障害することなく、腫瘍を選択的に治療できる利点がある。

これらの新しい治療法では、腫瘍に限局して高 LET の放射線を照射できる利点があり、高い抗腫瘍効果が期待できる。一方、炭素イオンや中性子など高 LET 放射線が健常組織にもある程度の線量が照射されるので、将来の二次がんのリスクについての評価が重要である。

<核医学治療>

放射性核種を治療に用いる試みは比較的長い歴史があるが、最近は、腫瘍に特異的に集積する薬剤の開発が進み、優れた治療効果が得られるようになってきている。これまでは、主としてベータ線核種が治療に利用されてきたが、最近になって生物効果の高いアルファ線核種や Auger 電子の利用が注目されている。

高 LET 放射線の導入によって、腫瘍と正常組織への線量をきちんと評価し、個人ごとに適切な投与量を決定する治療計画の重要性が増している⁵⁾。

将来への課題

医療における放射線の利用は、これまでは長年の経験に基づいてプロトコールが決定されてきた経緯がある。その中で、放射線防護の立場からは、診断に必要な線量を確保しながら、無駄な被ばくをなくすという考え方が防護の「最適化」として求められてきた。しかしながら、実際の医療現場では、放射線による診療を受ける患者さん個人レベルでの最適化が必要だが、そのためのリスクを評価する指標がないことが問題である。

一方、高い線量を照射する放射線治療では、標的となる腫瘍組織に十分な線量を照射し、その近傍の組織への障害を避けるための治療計画が実施されている。これに加えて、比較的低い線量を受ける周辺組織の長期的な影響を考慮したりリスクを評価する必要がある。

放射線を使った医療の進歩とその拡大に対応するためには、これらの課題に対応できる新しいモデルの確立が求められている。

参考文献

- 1) Siegel JA, Brooks AL, Fisher DR, et al: A critical assessment of the linear non-threshold hypothesis: Its validity and applicability for use in risk assessment and radiation protection. Clin Nucl Med, 44 (7), 521-525, 2019.
- 2) ICRP: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103, Ann ICRP, 37 (2-4), 2007.
- 3) Hall EJ, Wu CS: Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56 (1), 83-8, 2003.
- 4) Yonekura Y, Tsujii H, Hopewell JF, et al: Radiological Protection in Ion Beam Radiotherapy. ICRP Publication 127, Ann ICRP, 43 (4): 5-113, 2014
- 5) Yonekura Y, Mattsson S, Flux G, et al: Radiological Protection in Therapy with Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 140, Ann ICRP, 48 (1) (in press)

アルファ線核医学治療の薬剤開発 ー臨床試験に向けた安全性基準構築への考察ー

長谷川功紀¹、佐藤達彦²、蜂須賀暁子³、深瀬浩一⁴、平林容子⁵、矢野恒夫⁶

1 京都薬科大学 共同利用機器センター

2 日本原子力研究開発機構 原子力基礎工学研究センター

3 国立医薬品食品衛生研究所 生化学部

4 大阪大学大学院理学研究科化学専攻

5 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター

6 大阪大学 核物理研究センター アルファ線核医学治療研究

緒言

欧米では放射性核種を標識した薬剤が次々に登場し、臨床応用も行われている。放射性薬剤により、疾患を診断 (diagnostics) し、治療 (Therapy) することを合わせてセラノスティクス (Theranostics) と呼ぶ。具体的には、同じ標識前駆体に、放射性核種として透過性の高いガンマ線放出核種を用い診断し、次に細胞傷害性の強いベータ線もしくはアルファ線放出核種を標識し治療を行う (図 1)。

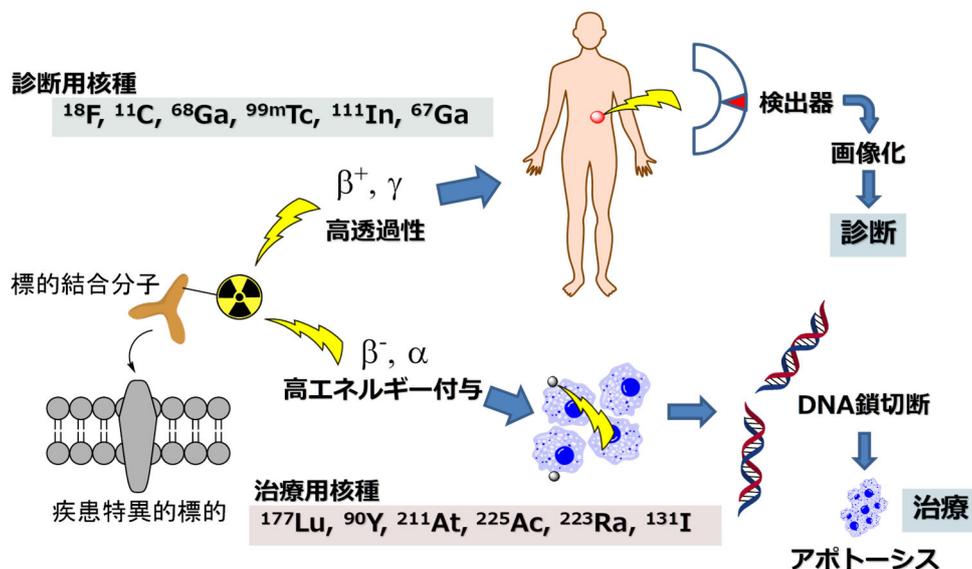


図 1 Theranostics の概念；疾患特異的な標的に結合する分子に放射性核種を標識し、診断 (Diagnostics)・治療 (Therapy)を行う

すでに本邦でも CD20 陽性低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象に、抗体医薬イブリツモマブチウキセタン (ゼヴァリン®) にガンマ線放出核種である In-111 を標識し治療可能性を診断し、ベータ線放出核種である Y-90 を標識し治療が行われている。さらに欧米では開発が先行し、近年ではベータ線よりもさらに細胞傷害性の大きいアルファ線放

出核種を標識した薬剤が登場し、臨床応用の結果、腫瘍縮小に成功している。アルファ線の特徴としては、ベータ線に比べ飛程が短く、LET（線エネルギー付与）が大きい。現在、アルファ線は単純に RBE（生物学的効果比）を 5 とし線量に荷重をかけて効果を推定している。しかし飛程が短いので薬剤の集積する位置によっても効果が変わるはずである。よって効果推定には薬剤ごとに体内分布も考慮し、さらに精密な計算が必要と我々は考えている。臨床へ向けた安全性評価基準構築に向けて本邦でも様々な分野の研究者が協力し協議が開始された。本報告書ではまず従来行われている抗体への標識法とそのアルファ線放出核種標識への応用、また大阪大学で行われているアルファ線核医学治療薬剤について紹介し、日本で臨床試験に至るまでにどのような議論を経て、安全性基準を構築しようとしているかを報告する。

抗体への標識とそのアルファ線放出核種標識への応用

抗体は分子量 150 万程度で、投与後に腫瘍へ集積する抗体は医薬品として用いられている。その抗体へ α 線放出核種を標識し、腫瘍のみ α 線を照射する。抗体の標識にはまずキレ

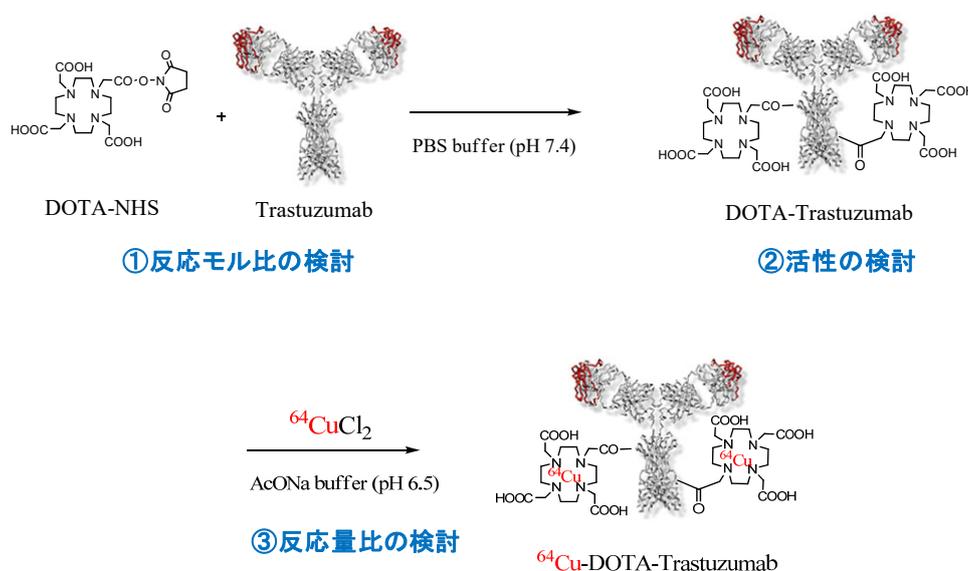


図 2 抗体医薬 (Trastuzumab) への放射性核種標識

ーターを修飾する。キレーターとは金属と結合する分子である。DOTA (1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸) が良く用いられている。次に金属核種をキレーターに結合させ標識を行う (図 2)。具体的な方法としては、抗体に対し DOTA-NHS を反応させる。この際に抗体は分子量が大きいので DOTA が複数個結合する。DOTA の結合は抗体にランダムに起こるため、抗体が腫瘍と結合する部分 (図中の抗体で赤い部分) にキレーターが結合してしまうと抗体が腫瘍へ結合できなくなる。そこで抗体中の DOTA 個数と腫瘍への結合活性のバランスを評価することが重要となる。具体的には反応モル比に対する結合活性変化を評価し、元の抗体に対し標識抗体の同質性・同等性を担保する。本研究では抗体に対しモル比 1 : 100 で DOTA-NHS を反応させ、抗体 1 分子に 6 個程度の DOTA を導入した。その際の腫瘍結合活性である Kd 値は 8nM と強い活性を維持できた。また次に

金属核種（図中では Cu-64）を標識した。この際に反応量比（抗体 μg に対する核種 MBq の比）と標識後の比放射能（MBq/ μg ）の関係を明らかにし、また活性確認を行う。臨床試験に供する薬剤では標識後の活性に注目し、標識の影響でどの程度活性に変化をきたすか確認し、一定の標識法を確立し、薬剤調製ルートを決定する。本研究では抗体に $1\mu\text{g}$ 対し 6MBq の Cu-64 を反応させ、4MBq/ μg の比放射能で標識抗体を得ることに成功した。この研究ではポジトロンおよびベータ線放出核種となる Cu-64 を標識しているが、DOTA にはアルファ線放出核種である Ac-225 を標識することもできる。よってアルファ線核医学治療薬剤についても、同様の薬剤調製法を踏襲し、標識後の活性に注意し、標識法の開発を行うことが重要と考える。

大阪大学で行われているアルファ線核医学治療薬剤について

アルファ線核医学治療薬剤について、大阪大学ではいくつかのプロジェクトが進行している。大阪大学ではアルファ線放出核種として At-211 を製造している。At-211 はハロゲン族で、フッ素、ヨウ素、臭素と類似している。よってヨウ素と同様に Na^{211}At は甲状腺に集積する。そこで高分化型甲状腺癌に対し Na^{211}At を投与し、治療する方法が検討されている。また他に、大阪大学では多くの腫瘍で LAT1 トランスポーターが高発現し、その基質に 3-フルオロ-L- α -メチル-チロシン (FAMT) が有用であることを見出している。そのフッ素を At-211 に置換した AAMT が開発された。膵臓癌細胞株を担持させたマウスに AAMT を投与した結果、コントロールに対し顕著な腫瘍縮小効果を示すことが判った (図 3)。今後、これらの薬剤が臨床研究に供される可能性が高い。AAMT は低分子薬剤となる。抗体、低分子薬剤など各薬剤の性質に合った安全性評価基準の構築が重要と考える。

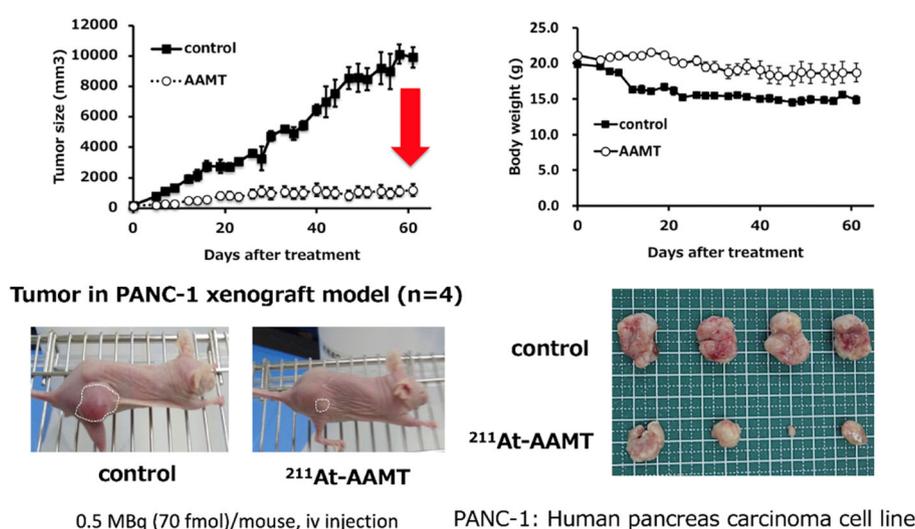


図 3 ^{211}At -AAMT の抗腫瘍効果

臨床試験へ向けた安全性評価基準の構築

新規薬剤開発のガイドラインでは動物実験の段階から臨床試験での安全性評価基準を考

えるように勧められている。ガイドラインで示される点は、1) ヒトに適用する際の安全な初回投与量とその後の増量計画を設定すること、2) 毒性の標的となる恐れのある臓器を特定し、その毒性が可逆的なものであるか検討を行うこと、3) 臨床でのモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すこととある。これらをアルファ線放出薬剤の開発に当てはめると、評価には薬剤の全身分布、そして集積組織での被曝線量評価を行うこと、集積組織での影響を明確にすることが重要であると考えられる。アルファ粒子の飛程は $40-90 \mu\text{m}$ 程度である。これはベータ粒子の $800-5000 \mu\text{m}$ と比較し非常に短く、動物に投与後、外部から検出することは難しい。アルファ核種の娘核種がガンマ線を出す場合はイメージングに利用できる。しかし娘核種が親核種と同じ位置に存在するとは限らない。そこで我々はイメージングによる体内動態解析に加え、組織病理学的検査による検討も行うことを提案している。すなわち薬剤を投与後、経時的に動物を屠殺し、臓器を取り出し、観察することで有害事象を直接評価する。またアルファ粒子を検出できる α カメラも開発されており、組織切片上で経時的な薬剤集積を評価する。またアルファ核種は、薬剤集積が細胞膜上か細胞内なのかで殺細胞効果が異なる。しかしそこまでミクロな観察は難しい。そこで組織学的検査で明らかにした線量と組織の微細構造からモデルを組み、シミュレーションにより投与量を増加させた際の DNA へのアルファ粒子のヒット確率変化を計算で明らかにする。それと実際の腫瘍縮小効果との相関から、シミュレーションの正確性を検証し、最終的にはヒトへの外挿を行う。これらを合わせて臨床試験に向けた安全性評価基準の構築を行う (図 4)。今後は低分子、抗体と動態の異なる薬剤ごとにこれらの手法を用い、性質に合わせた安全性評価基準の構築を目指す。

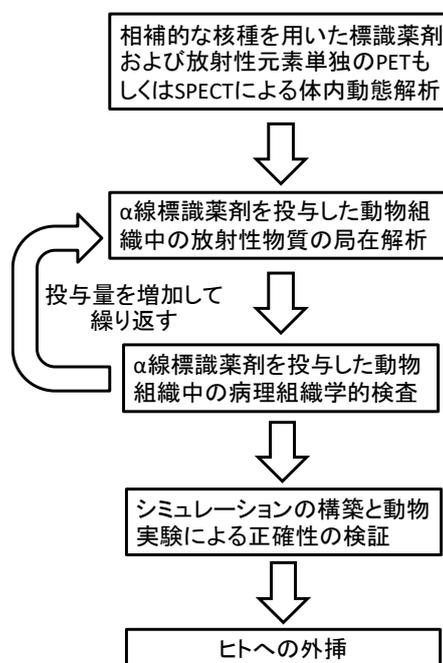


図 4 安全性評価基準構築の流れ

結語

欧米では先行してアルファ線核医学治療薬剤の研究が進んでいるが、投与量決定に確たる根拠は乏しく、 $^{225}\text{Ac-PSMA}$ の臨床応用では一定量 ($4 \sim 6 \text{ MBq/ヒト}$) が投与されているだけである。いまだ研究から臨床への隔たりが大きく、世界中が手探りで研究を進めている状況である。本邦でも安全性評価基準構築を目指し、世界中とネットワークを築き、議論を繰り返している。大阪大学で開発された薬剤が臨床応用される際には、我々の構築したアイデアが利用され、様々な情報がフィードバックされることでまた新たな進展が起こることを期待する。

医学物理セッション

帝京大学大学院医療技術学研究科

古徳純一

このセッションでは、医学に応用を見据えて放射線と生体への相互作用を明らかにする手法について、3人の演者からご発表いただいた。

放医研の坂田氏からは、Geant4を利用したDNAレベルの放射線と生体相互作用のモンテカルロシミュレーションツールキット Geant4-DNAを開発者の立場から発表していただいた。高エネルギー実験で使う Geant4 は、mm 単位のエネルギー付与を扱うことが普通だが、Geant4-DNA は、細胞レベルのスケールでのエネルギー付与や素過程を扱えることに根本的な違いがある。化学反応の段階までに限っても、現状で最も野心的なプロジェクトであろう。生化学的な反応はこれからであるが、大きなポテンシャルを感じさせる内容であった。

原子力研究所の佐藤氏からは、医学物理分野で普及している PHITS というモンテカルロシミュレーションのコードについて、開発者の立場から発表があった。PHITS は、使いやすいインターフェースを備えており、医学物理の標準的なプラットフォームとしての立場を確立している。佐藤氏から、医学物理分野での線量計算の応用例などについて紹介された。

京都大学原子炉研究所の櫻井氏からは、ポリマーゲル線量計についての話があった。ポリマーゲル線量計は、放射線治療に使われる線量をはかる線量計として、唯一 3 次元での線量を直接測定できる線量計で、実効原子番号が既存の線量計と比較しても人体に近いこと、ラジカルの引き起こす重合反応を見ているということから、間接効果を見ている可能性が高い。将来、臨床現場での普及が望まれる線量計である。

低線量放射線とストレス、どちらががんリスクを上げるか

(公財) ルイ・パストゥール医学研究センター 宇野賀津子

はじめに

2011年3月11日の福島第一原発事故により放出された放射線の健康影響が懸念された。私は福島の放出放射線量がチェルノブイリ事故を超えないと確認した後は、長年人の免疫機能を研究してきた立場から影響があるとすればがんリスクの上昇と老化促進への影響かと考え、事故直後からNPO あいんしゅたいんのHPや福島県内での学振や日赤の講演会で免疫と食の重要性について訴えてきた。更に免疫学者の立場からは、低線量放射線そのものよりも、ストレスや恐怖の方が、発がんやがんの進展に悪影響を与えると考えた。この考えは、現時点でも基本的には変わってはいない。

低線量放射線やストレスの免疫系および発がんへの影響は何処まで学問的に明らかにされているか、現時点での学問的到達点を整理することは免疫学を専門とするものの役割と考え、この機会に再度文献的考察を行った。

低線量放射線とストレスのがんリスク

原爆被爆者の寿命調査

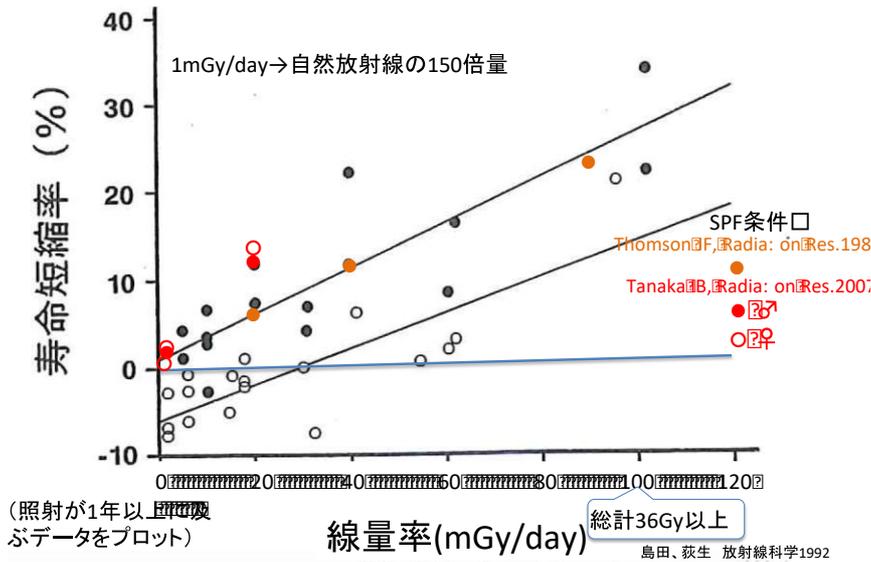
被爆影響については広島長崎の寿命調査(LSS)集団(対象120,321人)を対象とした研究が、各人の被曝線量評価もなされ信頼度が高い。これによると1Sv急性被曝によるがんの過剰リスクはがん全体で1.5倍である[1][2]。100mSv被ばくによるがん死亡リスクを調べても、自然発生のがん死亡リスクを有意に越えてはおらず、統計的には125mSvを超えて始めて有意差が認められている。これらの結果から考えると、広島長崎の被曝の死亡率への影響は無視できないものであるが、喫煙(1.6)や大量飲酒(1.6)、肥満(BMI>30の場合1.22)ややせ(BMI<19の場合1.29)、野菜不足(1.06)もまた健康リスクとしては大きいとされている[3]。これは100mSv以下では放射線の影響はないということではなく、この程度は人それぞれのライフスタイルの影響の誤差範囲に埋もれて、統計的有意差を明らかにすることはできないということである。

動物実験による低線量放射線の影響研究

島田等[4,5]は低線量率放射線連続照射の一連の論文の結果を、横軸を線量率とし、縦軸を寿命短縮率(%)として一枚の図にまとめた。その結果は1-10mGy/日の低線量被曝では寿命短縮は認められていないように見えた。ただこれらの実験は1970年代の研究であることから、SPF条件下でなされたThomson[6]及びTanaka等[7,8]のデータを別途追加した。比較的最近のTanaka等の論文では1.1mGy/日でわずかながら寿命短縮が認められていた。

図1は島田等の1992年の論文の図に、田中らのその後のデータを付け加えたものである。それらの結果は、1970年代の研究で認められた10mGy/日以下の極低線量で一部認められた寿命延長は、SPF条件下のこれらの実験では寿命延長は示されていない。

図1 マウスに対する連続照射時の線量率と寿命短縮率の関係

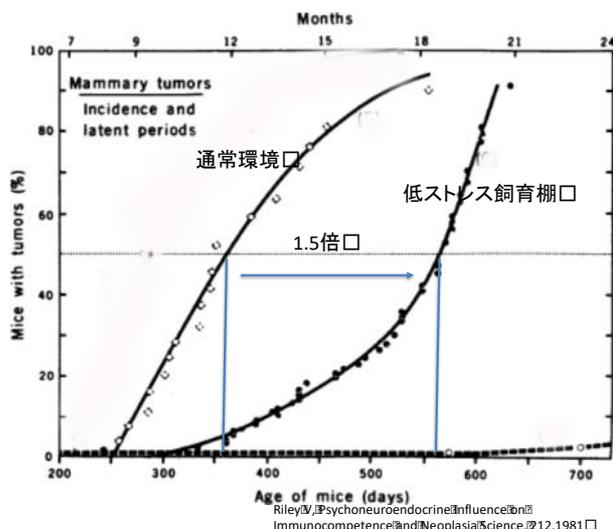


(島田・荻生等の図：寿命に及ぼす低線量率放射線連続照射の影響 その文献的考察 II 放射線科学 1992 をもとに、改変)

動物実験によるストレスの影響研究

低線量放射線と発がんへのストレスの影響を同時に比較して明らかにした研究はないが、Riley等の C3H/HeJ マウスにおける乳がんの自然発生率におよぼす慢性的ストレスの影響実験がある [9]。ここでは通常飼育と低ストレス飼育棚で飼育したマウスを比較し、後者では乳がんの発症が大きく遅れることを明らかにしている。また社会的心理的ストレスをマウスに与えた実験では、寿命の短縮と心血管疾患のリスクの増加が認められることが示されている [10]。その他ストレスが癌の進展に及ぼす影響については、マウスのみならずヒトにおいても多くの研究がある。

図2 C3H/HeJ 雌マウスに置ける乳がんの自然発生率に及ぼす慢性的ストレスの影響



(Riley V, Psychoneuroendocrine Influence on Immunocompetence and Neoplasia Science, 212,1981 を改変)

低線量放射線と食生活

広島・長崎の被曝者の調査でも、野菜・果物を毎日食べているの方が、がん死亡率が低いことが示された Sauvaget の報告がある[11]。彼らは 1Sv の被曝が 48-49% 固形癌による死亡率を上昇させるが、野菜多量摂取あるいは果物多量摂取群でそれぞれがんリスクを 13% 減少していることを明らかにした。また Yosihda 等はマウスの実験で、摂取カロリーを 80% に制限することにより、放射線誘発白血病が 50% に抑えられること、また発症時期の遅延が認められた事を示している[12]。このように、食生活もまた放射線の影響に大きく影響することが明らかにされている。更には、国立がんセンターでは日本人に向けた癌予防指針を示している[13]。この中には、禁煙、飲酒、減塩、果物・野菜の十分な摂取、適切な運動、適切な BMI の維持、感染（肝炎ウイルス他）の確認などが推奨されている。

放射線、ストレス、加齢、統合の試み

放射線、ストレス、加齢など種々の影響を総合的に考えることが出来ないかと、ヒトの免疫機能の研究をしながら考えてきた。がんリスクとしては放射線の影響ももちろん否定できないが、タバコやウイルス感染、大気汚染、肥満、ストレスなどもがんリスクを増大させる。更には、がんの最大の要因は加齢である。これらの全く異なるリスクの共通点は何かと考えたとき、酸化ストレス、活性酸素そして炎症という視点で、要因の異なるリスクを共通のスケールで考えられないかと考えた。林等は血中の ROS, IL-6, CRP, ESR, TNF- α , IL-4, IL-10, Ig level の指標を基に加齢や放射線影響を炎症スコアで示した[14]。がんや種々のリスクを統合的に考える方策として更なる研究の進展が望まれる。

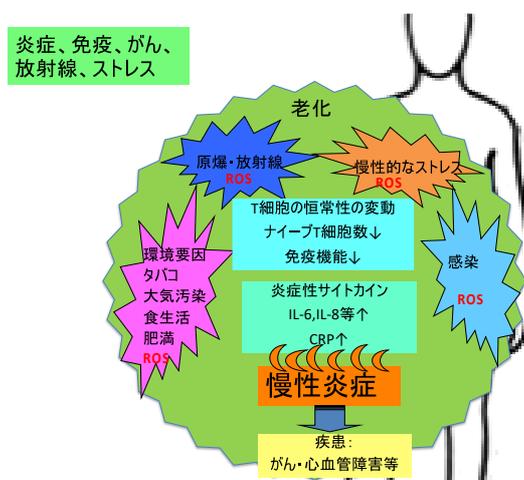


図3 炎症、免疫、がん、放射線、ストレス

ウクライナ国家報告の問題点

ウクライナ国家報告 2011 の第 3 章には、チェルノブイリ核災害による放射能汚染と健康影響の記述があり[15]、その中で、被曝した親を持つ子供達の健康状態の図が示されている。この中で、事故後の期間の動態調査では、健康な子供の比率は 1992 年の 24.1% から 2008 年には 5.8% に減少し、慢性疾患のある子供の数は 1992 年の 21.1% から 2008 年の 78.2% に増加したと述べられている。このデータに関しては色々な所で引用され、放射線の影響が次世代に影響するとの根拠として、幾つかの本や twitter 上での記述で紹介されている。しかしながら、このデータについては、統計手法の問題や旧ソ連の崩壊によりウクライナの経済状況が悪

化したことなども指摘されている。また最近「将来の健康や特定の病気へのかかりやすさは、胎児期や生後早期の環境の影響を強く受けて決定される」という DOHaD 概念 (Developmental Origins of Health and Disease) が注目を集めているが[16]、ウクライナのデータもこのような視点からの検証も必要と考える。

まとめ

動物実験で被ばく影響ありとする低線量は低線量と言ってもかなりの線量である。一方ストレスと癌に関しては多くの報告がある。近年の免疫学の成果を取り込み、発がん、低線量放射線の影響や、ストレスの影響、老化の研究等幅広い分野の研究を炎症という共通項から現象をとらえ、放射線、老化、慢性的ストレス、がんや心疾患で共通して上昇する IL-6 をはじめとした炎症性サイトカインや酸化ストレス、急性期蛋白の CRP(炎症反応指標)の上昇などを指標に、リスクを統合的に比較できないかと考える。また、近年の免疫学、遺伝学、エピジェネティクスの研究の新しい知見を組み込み、低線量放射線の影響について再度データを検証することも必要と考える。

参考文献

1. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. *Radiation Research*. 2007;168(1):1-64. doi: 10.1667/rr0763.1.
2. Little MP. Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors. *J Radiol Prot*. 2009;29(2A):A43-59. Epub 2009/05/21. doi: 10.1088/0952-4746/29/2A/S04. PubMed PMID: 19454804.
3. 国立がん研究センター. 多目的コホート研究の成果. https://epinccgojp/files/01_jphc/archives/JPHCpamphlet201612-4pdf. 2017.
4. 島田義也 荻. 寿命に及ぼす低線量率放射線連続照射の影響 その文献的考察 I. 放射線科学. 1992;35(10):333-8.
5. 島田義也 荻. 寿命に及ぼす低線量率放射線連続照射の影響 その文献的考察 II. 放射線科学. 1992;35(11):378-83.
6. Thomson JFaG, D. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and gamma rays. VIII. Exposures to continuous gamma radiation. *Radiation Research*. 1989;118:151-60. PubMed Central PMCID: PMC2704786.
7. Tanaka K, Kohda A, Satoh K. Dose-rate effects and dose and dose-rate effectiveness factor on frequencies of chromosome aberrations in splenic lymphocytes from mice continuously exposed to low-dose-rate gamma-radiation. *J Radiol Prot*. 2013;33(1):61-70. Epub 2013/01/09. doi: 10.1088/0952-4746/33/1/61. PubMed PMID: 23295730.
8. Tanaka K, Satoh K, Kohda A. Dose and dose-rate response of lymphocyte chromosome aberrations in mice chronically irradiated within a low-dose-rate range after age adjustment. *Radiat Prot Dosimetry*. 2014;159(1-4):38-45. Epub 2014/05/30. doi: 10.1093/rpd/ncu173. PubMed PMID: 24870362.
9. Riley V. Psychoneuroendocrine Influences on Immunocompetence and Neoplasia. *Science*. 1981;212:1100-9.
10. Razzoli M, Nyuyki-Dufe K, Gurney A, Erickson C, McCallum J, Spielman N, et al. Social stress shortens lifespan in mice. *Aging Cell*. 2018:e12778. Epub 2018/05/29. doi: 10.1111/accel.12778. PubMed PMID: 29806171; PubMed Central PMCID: PMC6052478.
11. Sauvaget C, Kasagi F, Waldren CA. Dietary factors and cancer mortality among atomic-bomb

survivors. *Mutat Res.* 2004;551(1-2):145-52. Epub 2004/07/01. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.01.014. PubMed PMID: 15225589.

12. Yoshida K, Nojima K, Hirabayashi K, Sado T. Calorie restriction reduces the incidence of myeloid leukemia induced by a single whole-body radiation in C3H He mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:2615-9.

13. Sasazuki S, Inoue M, Shimazu T, Wakai K, Naito M, Nagata C, et al. Evidence-based cancer prevention recommendations for Japanese. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(6):576-86. Epub 2018/04/17. doi: 10.1093/jjco/hyy048. PubMed PMID: 29659926.

14. Hayashi T, Morishita Y, Khattree R, Misumi M, Sasaki K, Hayashi I, et al. Evaluation of systemic markers of inflammation in atomic-bomb survivors with special reference to radiation and age effects. *FASEB J.* 2012;26(11):4765-73. Epub 2012/08/09. doi: 10.1096/fj.12-215228. PubMed PMID: 22872680; PubMed Central PMCID: PMC3475247.

15. ウクライナ緊急事態省（今中哲二監修、進藤真人監訳）. *Twenty- ve Years after Chernobyl Accident: Safety for the Future.* 2011 National Report of Ukraine. 2016.

16. 佐川典正. DOHaD から予防医療へ. *産科と婦人科.* 2017;2017年(10):1149-54.

Evaluation of ionizing radiation induced DNA damage on a cell by integrated Monte Carlo simulations using Geant4-DNA

量子科学技術研究開発機構 放射線医学研究所 物理工学部 坂田洞察

1. はじめに

放射線によって DNA 損傷が発生し細胞死を誘発する事は古くから知られ、多くの生物学的影響に関する研究が行われた結果、放射線治療などの医学への応用を含め技術的な利用がなされるようになった。放射線誘発性 DNA 損傷の初期基礎過程は、直接的損傷/間接的損傷に大別され、前者は放射線そのものによる破壊作用に起因した損傷、後者は放射線に誘発されたラジカル等による損傷である。これらの初期過程を経て、細胞は DNA 損傷に対し反応を示し DNA 損傷の修復を試み、DNA の修復に何らかの困難を抱えた場合、細胞は生物学的エンドポイントを迎え細胞死に至る。このような DNA の初期損傷発生に関わる一連のプロセスは一見して単純ではあるが、その物理学的素過程や化学的素過程は未だ不明な点が多く、DNA の初期損傷メカニズムは十分に理解されたとは言い難い。今以てして尚、である。致命的な問題として、DNA 損傷の直接的な実験的観察が非常に困難であり、DNA の二重鎖切断の数すらも高精度で測定することが出来ない。すなわち、DNA 損傷の基礎過程を研究する上で、DNA 損傷の基礎過程と現状得られる実験結果間のブリッジが肝要なのである。

このブリッジに成り得る一つの可能性として、計算機的手法による放射線生物学研究、つまりはモンテカルロシミュレーションを用いた DNA 損傷の見積もりが挙げられる。モンテカルロ計算を用いることによって、DNA の二重鎖切断の数だけでなく、その DNA 損傷の複雑さや、DNA 損傷が直接的損傷に起因するものか間接的損傷に起因するものか、またその割合など様々な DNA 損傷の内的詳細を予測する事が可能になる。

2. 放射線誘発性 DNA 損傷シミュレーション

モンテカルロシミュレーションを用いた放射線による初期 DNA 損傷のシミュレーションは、古くは 1997 年頃から Nikjoo らによって開発されたモンテカルロコード KURBUC[1]を用いて行われるようになった。Nikjoo らの献身的な研究により、直接的損傷/間接的損傷を記述するモデルや DNA 損傷のタイ

プなどが提唱され、モンテカルロを用いた研究の基礎となり、その多くが今尚用いられている。その後 PARTRAC[2]の登場により、DNA 損傷モデルの改善がなされ、さらに様々な照射核種のシミュレーション、半経験則的な計算を用いた生物学的修復作用の予測などが可能になった。しかし、残念ながらこれらのモンテカルロシミュレーションコードはオープンソースではなく、極々限られた研究者のみしかシミュレーションを行う事ができなかった。

3. Geant4-DNA の取り組み

オープンソースである汎用粒子輸送シミュレーションツールキット Geant4 グループ[3]でも、2008 年から放射線誘発性の DNA 損傷シミュレーションを行う為、低エネルギー領域の粒子輸送に特化した拡張 Geant4-DNA[4]を立ち上げ開発を続けてきた。開発開始から凡そ 10 年の時を経て、バクテリアや細胞の放射線誘発性 DNA 損傷をシミュレーションが可能になった。本発表で示したように、電気泳動法などによる DNA 損傷を見積もる実験を再現可能となり、シミュレーション精度は PARTRAC と同等或いはよりよい結果を得られるようになった[5]。

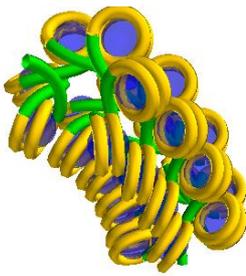


図1：Geant4-DNA のシミュレーション
で用いられるクロマチン繊維構造

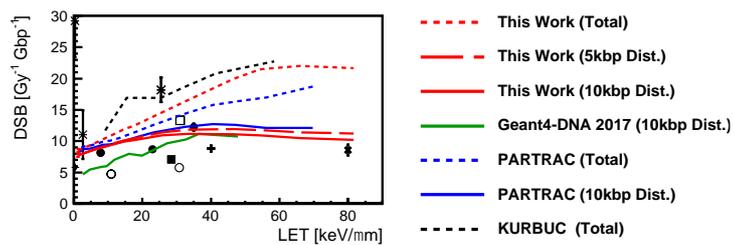


図2：陽子照射における二重鎖切断数の LET 依存性

4. まとめ

DNA の初期損傷メカニズムは未だ十分な理解は得られていない。オープンソースコードである Geant4-DNA を用いて、DNA 損傷測定実験の結果をよく再現する事が可能になった。シミュレーション精度は現在 state-of-the-art と見なされている PARTRAC と同等或いはそれ以上まで到達した。

5. おわりに

Geant4-DNA は開発開始から 10 年の時を経て計算機的放射線生物学の研究を行うスタートラインに立ったと言える。開発されたシミュレーションプラットフォームを用い、DNA 損傷モデルの検討を進め

る事が可能になった。また、放射線照射直後の初期 DNA 損傷だけでなく DNA 修復を考慮した数時間後の DNA 損傷も計算可能となりつつある。本発表で示したような、DNA 損傷の定量的な見積もりだけでなく、例えば DNA 損傷の複雑さと修復の関係、クマムシの高放射線耐性から推察される放射線感受性と DNA 破片の”剥がれやすさ”の関係、また近年非常に議論の白熱している FLASH 陽子線治療にみられるような超高線量率下での正常細胞の高放射線耐性から推察される活性酸素のスキャベンジングの影響など、DNA 損傷における様々な謎に取り組んでいく道筋が見えてきた。

- [1] H. Nikjoo et al, "Computational modeling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events", *Int. J. Radiat. Biol.*, 1997; 71(5):
- [2] W. Friedland et al, "Simulation of DNA Damage after Proton Irradiation", *Rad. Res.*, 2003; 159: 401-410.
- [3] S. Agostinelli et al, "Geant4 - A Simulation Toolkit", *Nucl. Instrum. Meth. A*, 2003; 506: 250-303.
- [4] S. Incerti et al, "The Geant4-DNA project", *Int. J. Model. Simul. Sci. Comput.*, 2010; 1: 157-178.
- [5] D. Sakata et al, "Evaluation of Radiation DNA Damage in a Fractal Cell Nucleus model using Geant4-DNA", *Phys. Med.* 2019; 62 :152-157.

自然環境中のトリチウム生成のシミュレーションとその評価

京都女子大学 水野義之
mizuno@kyoto-wu.ac.jp

要旨：福島原発事故後の廃炉処理では、トリチウム水が社会問題となっている。他方でトリチウムは天然にも存在する。環境中の天然トリチウムは、高エネルギーの宇宙線と大気中の原子核との核反応によって、常時生成されている。しかし宇宙線は非常に高エネルギーにまで及び、そのような核反応は複雑である。このため、その定量的理解は比較的困難である。今回、この理解の改善を目的として改めて自然環境中のトリチウム生成のシミュレーション計算を行った。その結果、定量的にもトリチウムデータはある程度再現できることが分かったので、その結果とその評価について報告する。

1. はじめに

宇宙から見た地球の自然環境は、強烈な放射線（宇宙線）が飛び交う動的な宇宙環境の中にある。このため自然環境中では、天然放射性物質も生成されている。廃炉で問題とされるトリチウム (^3H) も、実は天然の放射性物質の一種である。天然トリチウムは、主に銀河中心から飛来する高エネルギー宇宙線（一次宇宙線、銀河宇宙線、GCR: Galactic Cosmic Rayとも呼ばれる。）によって、大気中で常時生成されている。しかしこれに加えて、原子炉内部でも運転中にトリチウムは生成される。トリチウムの天然の生成量を理解することは、社会的な判断の上でも必要である。社会的にはそれだけでは十分ではないが、環境の理解は前提であり、社会的にも必要と考えられる。

この論考では自然界に平衡状態として存在するトリチウムの、宇宙線による生成過程の理解を深め、定量的解釈を目的として、宇宙線による大気原子核の核破砕反応のコンピュータ・シミュレーションを行った。その結果、トリチウムの既知のデータは、今回のシミュレーションでほぼ再現できることが分かった。以下、この計算の条件、方法、結果、解釈等について報告したい。

2. 計算の条件

2.1 トリチウムの自然生成の過程

地球上で自然に発生するトリチウムは、主に大気上層での高エネルギー宇宙線（高エネルギー中性子、高エネルギー陽子）と空気（窒素、酸素）の原子核との核反応の結果、生成されることが分かっている [1]。これ以外の天然トリチウムの生成過程もあるが、主成分はこれである。

大気上空の高エネルギー中性子の供給源は、一次宇宙線の主成分である高エネルギー陽子と大気中の窒素または酸素の原子核との衝突（核反応）で引き起こされる核破砕反応（spallation）である。核破砕反応の結果、2次宇宙線としての高エネルギー中性子が多数、生成され、それがまた次の核反応を引き起こす。他にも太陽から放出される高エネルギー中性子が、地上に届くことがある（中性子のGLE、Ground Level Enhancementと呼ばれる）。しかしこれは年1回程度と、頻度が非常に低いため、ここでは扱わない。

大気上空の高エネルギー陽子の供給源は、一次宇宙線の陽子に加えて、中性子生成と同じ核破砕反応で生成される二次的な陽子の高エネルギー成分である。

本報告の計算では、大気密度と一次宇宙線のエネルギー・スペクトルを既知データとして与える。また核破砕反応と、その後の二次生成粒子の大気中での振る舞い（多数の核反応と素粒子反応で生成される多重粒子発生）は複雑なため、モンテカルロ法を用いたコンピュータ・シミュレーションで扱う。

2.2 トリチウムの環境動態と生成率

トリチウムの半減期は12.33年であり、最大エネルギー18.6keVの β 崩壊を経て ^3He になる。文献[1]によれば、大気中で生成したトリチウムの環境動態は、乱流拡散、地表への沈着、地中での移流や拡散、地

表からの蒸発等により、生成と崩壊の平衡状態にある。詳細なトリチウム分布として、地球上の地理的偏りや季節変動があることも知られている。この報告では、第ゼロ近似のオーダー計算を目標にする。

トリチウムの年間の生成率[1]は、上記のような宇宙線により生成されるとして、 7×10^{16} Bq/年の程度である。天然水中には約1Bq/L、人体中（体重65kg）には約100Bqのトリチウムが含まれている。

トリチウムの生成と崩壊の平衡状態での存在量も知られている。大気圏内の原水爆実験の時代（1945～63年）には、環境中のトリチウムの存在量は、それ以前の約200倍程度に増加し、約 $1.8 \sim 2.4 \times 10^{20}$ Bq程度となった。その後は自然減を経て、2010年の環境中におけるトリチウム存在量は、 $1.0 \sim 1.3 \times 10^{18}$ Bq程度と推定されている。以下では、これらのデータの再現を目指す。

2.3 シミュレータとしてのPHITS

本報告で使ったシミュレータはPHITS (Particle and Heavy Ion Transport System)[2]のバージョン3.10である。PHITSは様々な核反応過程のモンテカルロ・シミュレーションで利用されており、広い領域で各種の二次粒子や複合原子核の生成確率（断面積）やエネルギースペクトルまで比較的良好に実験値を再現する。

特にバージョン2.52以降のPHITSでは、重陽子、トリチウム、 ^3He 、 ^4He など、一般に生成率が比較的小さな少数核子系を生成する核反応においても、再現性が大きく改善された[3]。

2.4 大気モデル

計算に用いた大気上空の空気密度は、米国標準大気モデル[4]をもとにした。地上から高度65km（約千分の1気圧）までを計算対象として、ビーム軸方向に大気を層状に分割し、各層ごとに密度を一定値とした。空気組成は ^{14}N 、 ^{16}O 、 ^{40}Ar だけとし、成分比は海上付近と同じとした。

海面以下に至る2次宇宙線が海中で核反応を起こし、生成粒子が上空に戻ってさらに核反応を起こしてトリチウムが生成される場合もあるので、海面下1kmまでを水で充填して計算した。これは、地面から発生するガンマ線の場合には、空気中で散乱して地上に戻るという「スカイシャイン」があり、その「逆パターン」である。ガンマ線や中性子の発生源が広域である場合には、これが無視できない。

2.5 入射する宇宙線（陽子ビーム）の条件

入射する宇宙線の陽子の運動エネルギーは、ここでは代表的な値として2GeVとした。陽子のエネルギー・スペクトル分布と空間的広がりを当面は無視した。図1にはPDG (Particle Data Group) [5]から宇宙線（粒子種の成分ごと）のエネルギースペクトルを引用する。一次宇宙線の陽子の運動エネルギーは、約1GeV前後でフラックスのピークを持つ。しかしそのスペクトル分布は高エネルギー側に長いテールを持つ。このためエネルギーの平均値は、最頻値より高くなる。今回は平均エネルギーを2GeVとして計算した。この仮定の妥当性は確認したので、その結果についても以下に記述した（3.3節）。

3. 計算の結果と議論

3.1 トリチウム生成の場所分布

このような宇宙線による大気（原子核）の核

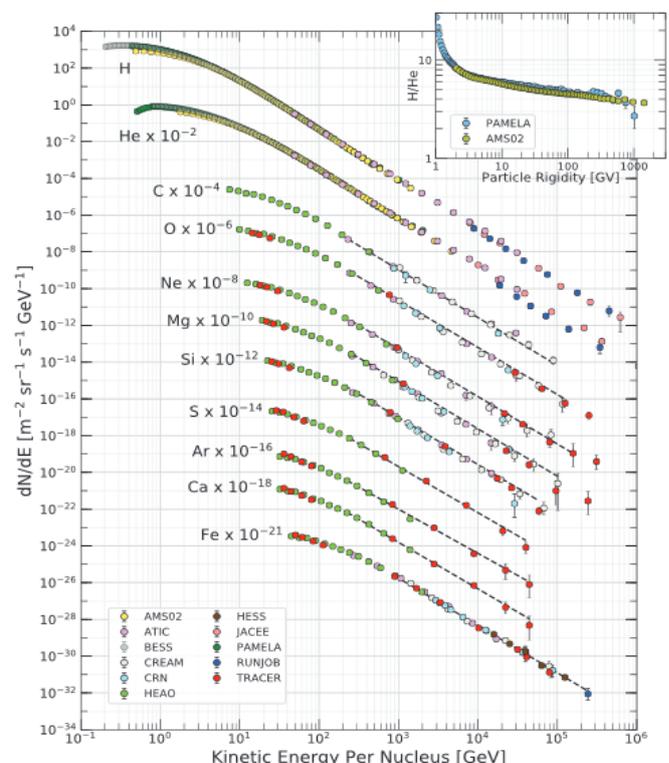


図1: 一次宇宙線の粒子種ごとのエネルギースペクトル[5]

破碎反応を、上記のような代表的な運動学的条件でシミュレーションした結果を、図2に示す。

この例では宇宙線の陽子の運動エネルギーを1GeV（図2の左2枚）または2GeV（図2の右2枚）とした。図2の上2枚は入射陽子または発生した陽子の空間分布である。図2の下2枚は発生した中性子の空間分布である。色の違いは暖色ほどその場所での粒子フラックスが高いことを示す。

陽子ビームは図の左から入ってくるとしている（図2の上2枚の赤い線が入射ビームである）。各図のスケールは横軸の左端矢印が宇宙空間、右端矢印が地上、中間の矢印は高度15kmを示す。各図の縦軸のスケールは、ビーム軸から垂直に10km（±5km）である。

航空機国際線乗務員の業務被曝研究から、高度10～15km付近で中性子被曝が最大になることがわかっている[6]。上の図2右下はその結果と符合する。また銀河宇宙線（図1）の陽子の平均エネルギーは約2GeV程度であるが、2GeVの場合、発生した中性子は地上付近にまで届く。これも既知の結果[6]と符合している。なお入射陽子の粒子数は600イベントとした。

図3はトリチウムを含む各種の二次的生成粒子が、大気上空のどの辺りで生成されるかを示す（陽子エネルギー2GeVの場合）。図3の4枚の図で、左上がトリチウム生成、右上は ^3He 生成、左下が重陽子生成、右下がガンマ線生成である。繋がった「線」に見える部分は、生成された二次粒子が空気中を飛翔して止まるまでの軌跡を示す。

この計算結果（図3）から、銀河宇宙線によるトリチウム生成について次のことが分かる。

- 1) トリチウムも確かに上空で生成されている。
- 2) トリチウムは上空5km～30kmの付近で主に生成される。
- 3) トリチウムは荷電粒子であるため、生成後すぐ止まる（すなわち生成場所は局所的である）。このためこの図3左上では点で生成されるように見える（軌跡はこの空間分解能では見えない）。従ってトリチウムの生成場所の分布は、生成要因である高エネルギー陽子・中性子の分布に近い。

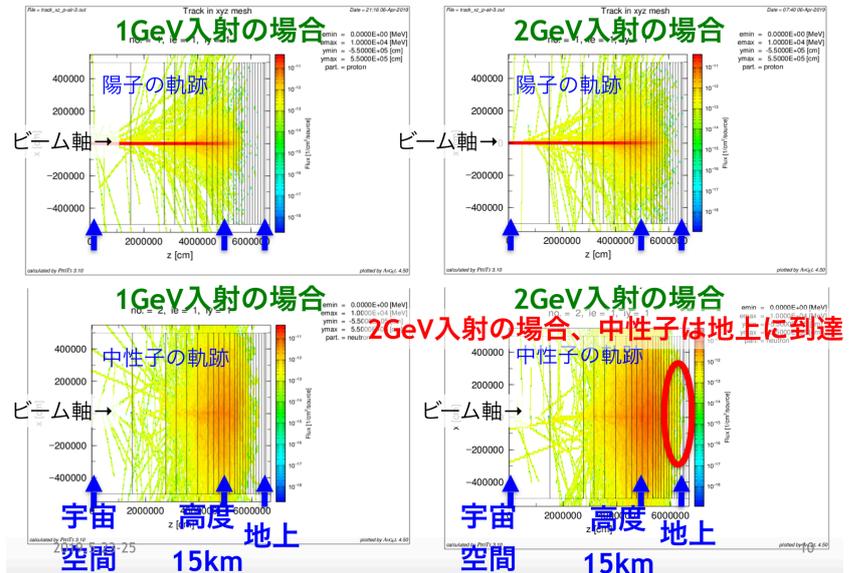


図2：陽子エネルギー1GeVと2GeVの、陽子と中性子の空間分布。

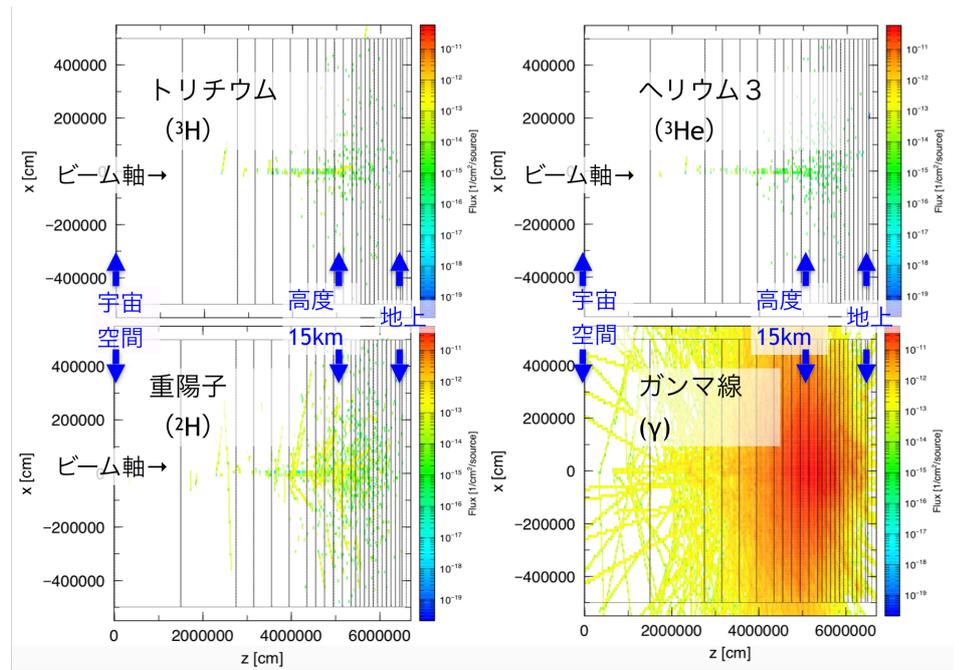


図3：トリチウム、 ^3He 、重陽子、ガンマ線の生成場所の分布（各図の右端が地上）

- 4) トリチウムと ^3He を比較すると、両者は比較的似た空間分布を持つ。この結果は、核反応の「コア レッセンズ・モデル」[2]で理解できる。この意味で予測された結果であると言える。
- 5) 地上から高度12km付近までが対流圏（国際線旅客機が飛ぶ領域の下までは雲海が広がる）であるから、トリチウムの生成領域（上空5km～30km）の下部領域で生成されたトリチウムは、大気中の「水」の一部に取り込まれ、雨として地上に循環すると予想される。すなわち地上で観測される天然トリチウムの正体は、実はこの比較的狭い領域で生成されたトリチウムであることが分かる。

3.2 トリチウムの生成率の推定

トリチウム生成率について、今回のシミュレーション結果とデータと比較する。

上記の2GeVの計算の場合、陽子の入射粒子数は600イベントとしたが、この計算では351個のトリチウムが生成されていた。この場合トリチウムの生成率は、陽子1個に対して、 $351/600=0.585$ （統計誤差 $\pm 7\%$ ）、すなわちトリチウム生成率は約0.6程度（有効数字1桁）である。

他方で、一次宇宙線の陽子のフラックス自体は、下記に引用した文献[5]の式(29.2)を参考にして、見積ることができる：

$$I_N(E) \approx 1.8 \times 10^4 (E/1 \text{ GeV})^{-\alpha} \frac{\text{nucleons}}{\text{m}^2 \text{ s sr GeV}},$$

ここでパラメータ α の値は2.7、またこの式でEは宇宙線の陽子の運動エネルギーに加えて質量エネルギーも含む全エネルギーである。この式で運動エネルギー2GeVの場合には、仮に立体角を上半面 2π [sr]、エネルギー幅を1GeVとすれば、結果は $0.42[\text{nucleons}/\text{cm}^2/\text{s}] \sim 0.4[\text{nucleons}/\text{cm}^2/\text{s}]$ （有効数字1桁）となる。トリチウムの生成率は、陽子フラックスの約 $0.4[\text{nucleons}/\text{cm}^2/\text{s}]$ と、トリチウム生成率の約0.6を掛けて、 $0.4[\text{nucleons}/\text{cm}^2/\text{s}] \times 0.6 \sim 0.2[\text{nucleons}/\text{cm}^2/\text{s}]$ という結果が得られる（有効数字1桁）。これは文献[7]のトリチウム生成率の値 $0.20 [\text{atom}/\text{cm}^2/\text{s}]$ に近いという結果である。

トリチウム生成率について、上に略記した程度の簡易な計算でここまでの一致が得られれば十分と判断することは可能である。逆により精度を上げた計算は有用であり、意味があることを示唆する結果である。

3.3 トリチウムの存在量の推定

地球上のトリチウムの存在量は、次のようにして推定される。まずトリチウムの生成は、地球の全表面で一様に上記の生成率： $0.20 [\text{atom}/\text{cm}^2/\text{s}]$ で起こると仮定する。すると年間の地球上の全トリチウム生成量（生成率）は $3.2 \times 10^{25} [\text{atoms}/\text{year}]$ となる。他方でトリチウムの崩壊率は、半減期12.33年を使って $0.693/[\text{半減期}] = 1.78 \times 10^{-9}/\text{s}$ となるから、年間のトリチウム原子の生成数は（ベクレル単位で）次のようになる。すなわち、 $1.78 \times 10^{-9}/\text{s} \times 3.2 \times 10^{25} [\text{atoms}/\text{year}] = 5.7 \times 10^{16} [\text{Bq}/\text{year}]$ 。これは既存の文献[7]の値： $(5.7 \sim 7.2) \times 10^{16} [\text{Bq}/\text{year}]$ とよく一致している。

トリチウムは宇宙線で生成される端から放射性崩壊し、放射平衡に達する。この平衡状態の存在量（ベクレル数）は、簡単な計算から、 $(5.7 \sim 7.2) \times 10^{16} [\text{Bq}/\text{year}] / (0.693/12.33 [\text{year}]) = (1.0 \sim 1.3) \times 10^{18} [\text{Bq}]$ となる。これも既存の文献の値と一致している。

3.4 宇宙線の陽子エネルギー2GeV（仮定）の妥当性

図4には、今回のシミュレーションにおいて、陽子の入射エネルギーを様々に変えたときの、各種の二次的発生粒子の多重度（1個の入射陽子に対する発生数）のエネルギー依存性を示す。ここで扱った発生粒子は（入射エネルギー80GeVの場合の発生数が多い順に）電子、ガンマ線（photon）、陽電子、中性子、陽子、その他（重い原子核）、 ^4He 、重陽子、パイ 0 中間子、 μ^- 粒子、 μ^+ 粒子、パイ $^-$ 中間子、パイ $^+$ 中間子、 ^3He 、トリチウム（triton）、 K^+ 中間子、 K^0 中間子、 K^- 中間子である。

この図4の視察により、発生多重度のエネルギー依存性の勾配は、次の4種類に明確に分かれる。第1に、電子、陽電子、ガンマ線のグループであり、勾配は最も急峻である（静止質量が最も軽いため）。第2に、 π 中間子と μ 粒子のグループであり、エネルギー勾配の急峻さは2番目である（静止質量が2番目に軽いため）。第3は、 K 中間子のグループであり、これは第2グループのそれを横に平行移動させた形状を持つ。そして第4に、ハドロン系（重粒子・原子核）のグループ（合計7種類）であり、陽子、中性子、

その他（重い原子核）、 ^4He 、重陽子、 ^3He 、トリチウム (triton) である。これらの発生多重度のエネルギー依存性は全て似た勾配を持っており、4グループ中で最も「なだらか」である。これは計算上で仮定された粒子発生モデルや生成メカニズム（前述の「コアレセンス・モデル」[2]など）から予想される傾向と一致している。

そこで図5には、図4のトリチウムの場合の発生多重度のエネルギー依存性だけを抽出して赤線で示し、また同じ図5には図1の宇宙線の陽子のエネルギー依存性を青線で示し、加えて図5にはそれらの積のエネルギー依存性を緑の線で、それぞれプロットした。

この図5から、トリチウム生成の収率は入射陽子エネルギーが約2GeV付近で最大となることが分かる。このことは本報告で当初から2GeVの陽子入射を仮定して、トリチウムの生成率と存在量を計算した結果の妥当性と、矛盾しない。

4. おわりに：まとめの議論と今後の課題

本報告では、もともと自然界に存在していた天然トリチウムに着目し、その存在量の再現を試みた。ここではトリチウムの高エネルギー宇宙線による複雑な生成過程を、計算機でシミュレーションするという方法を用いた。本計算で用いたシミュレータはPHITSバージョン3.10 (PHITS2.52以降で少数核子系の再現性が改善されたもの) である。計算の結果、天然トリチウムの生成率も存在量も、定量的に、ほぼ再現可能・理解可能であることが示された。

この計算で新たに分かったことは、トリチウムの生成場所が高度5km~30km程度という比較的狭い範囲であることだ。この理由は高度30kmより上では宇宙線の二次粒子数（シャワー）の発達が十分ではないため、トリチウム生成を引き起こす核破砕反応自体の頻度が、低いからであろう。また高度5kmより低い場所では、宇宙線シャワーの二次粒子のエネルギー自体が平均として下がり、従って核破砕やトリチウム生成にまで至らない場合が増えるからであろう。

トリチウム生成が高度5km~30kmの場合、大気の大気圏は高度12km程度までであるから、トリチウム生成の下部の部分だけが、大気循環（対流）に乗って雨中や地上や海水中に循環する。逆にいうと、宇宙線で生成されたトリチウムの全部が循環するわけではない。

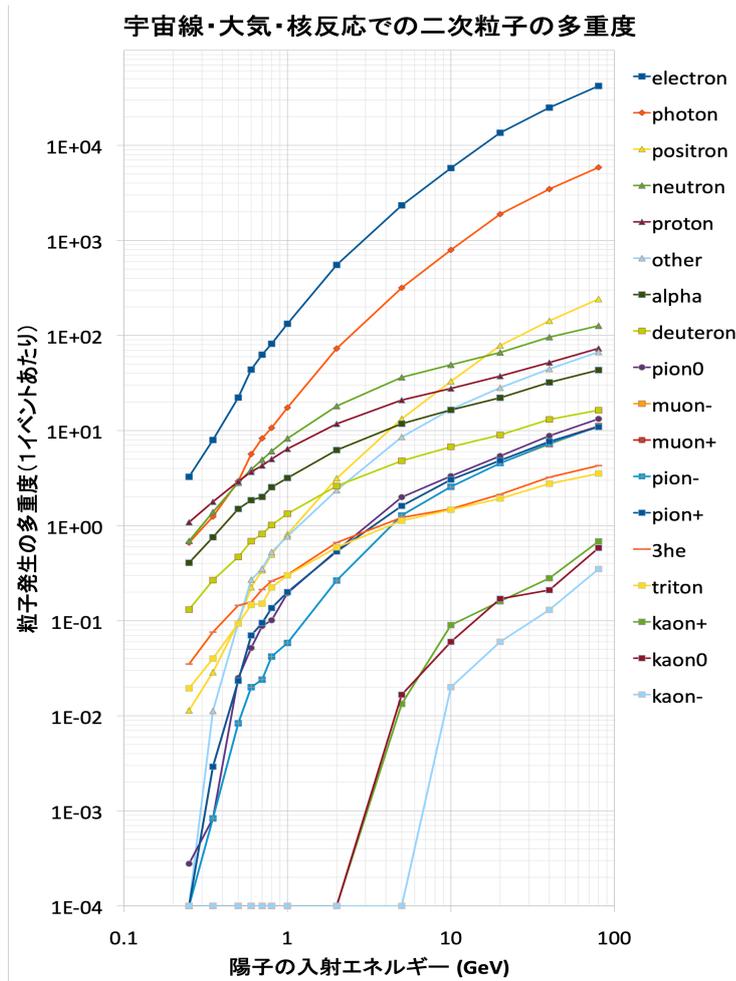


図4：宇宙線と大気原子核の核反応で生成される2次粒子の多重度。

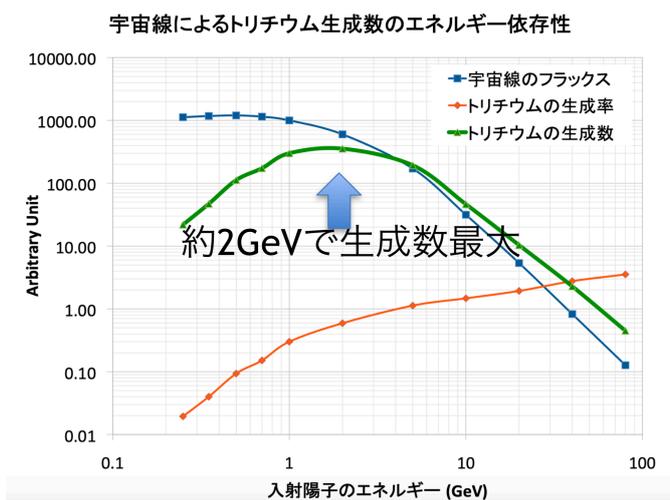


図5：宇宙線の陽子フラックスのエネルギー依存性（青）、発生トリチウムのエネルギー依存性（赤）と、それらの積（緑）。

従って、仮にこの計算が正しければ、大気上空の高度15km~30km付近には「トリチウム層」とも呼ぶべき層が存在しているはずである。この「トリチウム層」では、地上付近や海水中に比べて、天然トリチウム濃度が同等かむしろ高くなると予測できる。なぜなら、この層でのトリチウムは、生成され続けるが対流では持ち去られないからである。従って、ちょうど成層圏(図6参照)の「オゾン層」が太陽紫外線で生成され続け、しかし対流では移動できないため蓄積され続けるのと同じである。「トリチウム層」も「この高さの層」(主に成層圏)に蓄積され続けると予言できる。

そこで今後の課題として、このような予測精度の向上も含めて、今回試行したシミュレーション計算の精度を上げることは有用である。またこれは比較的容易であろう。今後は、飛翔体実験などでこの「トリチウム層」の予言を検証することも可能かもしれない。なぜなら適切なサンプル収集を行えば、トリチウムの検出は微量でも可能だからである。同じことは例えば炭素14(半減期5730年、同じく銀河宇宙線で生成される。)でも起こっている可能性がある。これらの天然放射性核種の生成率や環境動態の研究において、それらの比較も興味深い課題を提起することになるかもしれない。

謝辞：

大阪大学医学部放射線基礎医学の中島裕夫博士には有益な示唆と議論をいただいた。またNPO法人「あいんしゅたいん」坂東昌子博士には発表の激励と機会とをいただいた。もって感謝したい。そもそも本研究は同法人の「市民と科学者の放射線コミュニケーションネットワーク」に著者が参加する中で、触発され醸成されたテーマであった。参加者各位の議論に感謝したい。また私は1984年にフランスSaclay研究所にて、液体トリチウム数mlを使った核物理学実験を行ったことがあった(“Tritium Electromagnetic Form Factors”, Phys. Rev. Lett. 55(1985)2261.)。その35年後に、このトリチウムの原子核自体の生成過程を計算するとは思わなかった。当時のトリチウム研究を提案されたSaclay研究所のB.Frois博士に感謝する。

参考文献

- [1] 原子力百科事典 Atomica 「トリチウムの環境中での挙動」；経産省「トリチウム水タスクフォース報告書」(平成28年6月)。
- [2] PHITS: T.Sato et al., J.Nucl.Sci.Technol.55, 684-690 (2018); INCL model: A. Boudard et al., Phys. Rev C87, 014606 (2013); KUROTAMA model: K. Iida, A. Kohama, and K. Oyamatsu, J. Phys. Soc. Japan 76, 044201 (2007).
- [3] PHITS開発グループ「PHITS 2.52の特徴」。
- [4] 米国標準大気、国立天文台『理科年表』、丸善出版。
- [5] PDG (Particle Data Group), The Reviews of Particle Physics (2019), Section 29, “Cosmic rays”.
- [6] EXPACS; T. Sato, Analytical Model for Estimating Terrestrial Cosmic Ray Fluxes Nearly Anytime and Anywhere in the World: Extension of PARMA/EXPACS, PLOS ONE, 10(12): e0144679.
- [7] B.J. Teegarden, J. Geophys. Res. 72, 4863 (1967); D. Lal and H.E. Suess, Ann. Rev. Nucl. Sci. 18, 407 (1968); 百島則幸「解説 トリチウムの環境動態」、『富山大学水素同位体科学研究センター研究報告』20：1-10, 2000.

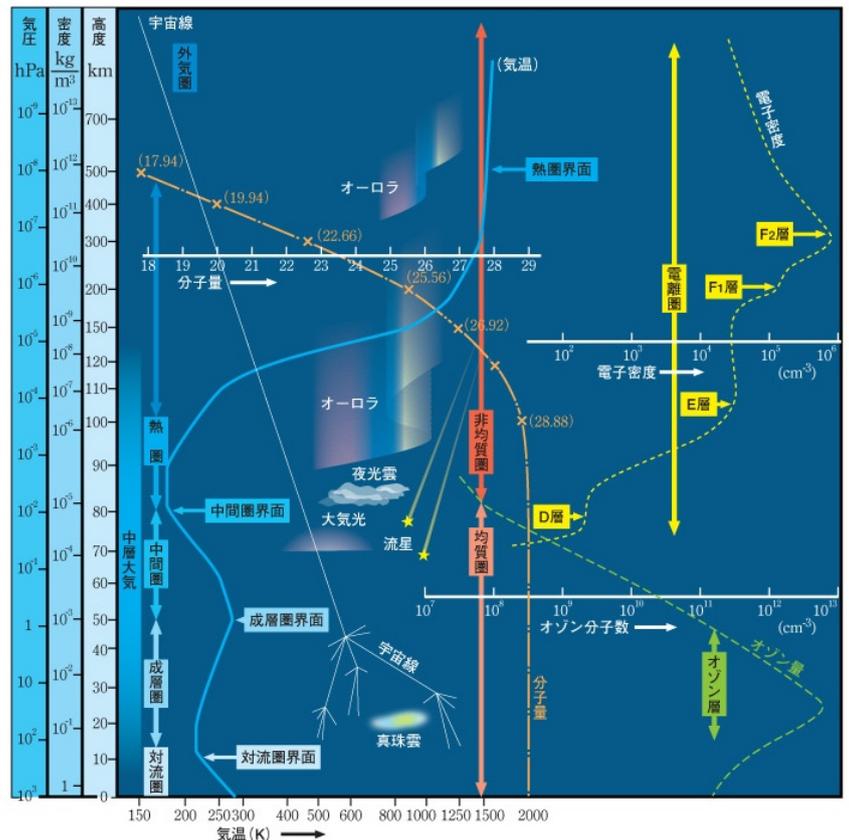


図6：大気の鉛直分布 (出典：『理科年表』[4])

総合討論セッション

関西大学システム理工学部

和田隆宏

研究会最後となるセッションでは、次に挙げる演者たちから話題提供をいただいた後、放射線の生体影響に関する分野横断的研究の今後について討論を行った。

大阪大学の土岐氏からは「アセスメント科学～社会が要請する課題を対象とする科学～」と題する講演が行われた。学術会議元会長の広渡清吾氏が2010年学術会議「日本の展望－学術からの提言」にて提案した、『「学術のための学術」と「社会のための学術」を不可分一体の本質的契機とする営みとして学術を捉える』との言葉や、それに関連し、「社会が要請する課題を対象とする科学」をアセスメント科学と呼ぼうという日立の長我部氏の言葉が紹介された。低線量率放射線の生物への影響、核廃棄物の低減と処理などの放射線関連の課題もアセスメント科学の課題として位置づけるべきとの主張だった。さらに氏が取り組んでいる福島県健康調査についての放射線量と甲状腺がんの発見数についての統計的な解析が示された。最後に学術会議の主張する社会のための学術を実現するために、社会が要請する課題に取り組むべきであり、そのためには課題を定量的に研究すべきであり（上限や下限を出すという意味）、得られた結果に対する原因は一つではないことを心得ながら分析することの重要性を認識しつつ、分野を超えて真理のために葛藤（勉強）すべきであるとの立場が示された。それが学術会議の提言する「多くの専門知に基礎づけられる俯瞰的、中立的検討を通じて総合的な知」の実現ではないかとのことだった。

宇宙航空研究開発機構（JAXA）の永松氏からは、「宇宙飛行士への宇宙での放射線の影響」として JAXA の今後の活動の計画が紹介され、その中で人間が宇宙で活動する際には宇宙放射線のリスク評価が重要であることが説明された。特に、宇宙における放射線は光子（エックス線、ガンマ線）に陽子、中性子、電子や重粒子が伴う混合放射線であるため、地上での実験が困難で、物理的線量(Gy)と生物学的線量(Sv)をどう結びつけるかなど、多くの問題が残っていることが述べられた。

ルイ・パストゥール医学研究センターの宇野氏からは、「放射線以外の影響との比較」と題して、県外避難者数の時間推移やツイッター解析に関する報告があり、がんリスクを免疫の観点から考える際、福島における低線量放射線の影響については、放射線自体よりも放射線

の影響を心配することによるストレスの方がより問題になるという考えが示された。

大阪大学の篠原氏から、「放射線科学基盤機構の設置理念」として、最近発足した放射線科学基盤機構について紹介があった。RIの利用者数は減っているが、一方で新しい利用者が生じていること、特に核医学関係の利用が急増していることが報告された。全国の大学のRI利用施設は老朽化しており、放置することがリスクとなっていることから、全国レベルでの拠点化・ネットワーク形成が必要とされているという現実が示された。大阪大学はそういう動きの先駆者となっているとのことであった。

同じく、大阪大学の中島氏からは、「放射線科学基盤機構における放射線影響グループの役割」と題して、放射線の種類によって透過力や細胞破壊力に違いがあることなどをきちんと教育することの必要性や、放射線の利用においては、必ず副作用（反作用）があり、害としての反作用をなくそうとすれば有益な作用もなくなること、ゼロリスクは存在しないことを前提に、議論を進める必要性が示された。

東京工業大学の松本氏から、「新学術領域申請に向けて一学術調査官などの経験を踏まえて」という題目で、科研費において文科省と研究者（申請者や審査委員）をつなぐ学術調査官の活動内容の紹介があり、そこでの経験を通して、領域型研究費の意義として基盤機器の整備や若手研究者の育成が挙げられることが述べられ、新たに設定される「学術変革領域研究」についてのコメントがあった。また、新学術領域研究に研究代表者として申請した経験から、実際の審査意見から読み取れた申請の長所・短所や大型の研究予算を申請する組織に必要な要件についてのコメントがあった。3つの要件として、領域代表者の熱意とリーダーシップ、コアメンバーや計画研究代表者との目的共有、申請を達成する勢いが挙げられた。

その後、研究会を通して特に異なる分野からの発表についての意見交換がなされた。放射線に被ばくすると物理的過程、物理化学的過程、生化学的過程を経て生物学的な影響が現れる。このうち物理的過程については、シミュレーションによる解析が進んでいる一方、化学的な過程についてはまだシミュレーションでの計算は難しい点が指摘された。疫学では、交絡因子の扱いや相関関係と因果関係を区別して議論することの重要性が指摘された。医療利用に関しては、シミュレーションによる線量評価をはじめ、線量を正しく得ることの重要性が指摘された。また、自然放射線の影響は、自然突然変異の千分の一から一万分の一程度しか説明できず、自然突然変異についてしっかりとした知見を持つことの重要性が指摘された。本研究会において、大変活発な意見交換が行われたことを受けて、このような分野横断的な研究会の必要性が強調されたが、放射線影響学会を活用して欲しいとのコメントもあった。

Assessment 科学への思い

土岐博（大阪大学物理研究センター）

1. Assessment 科学

私がこの言葉を初めて聞いたのは、長我部さんの「低線量・低線量率の生物効果」のナンバー委員会への趣意書（案）でした。私は妙にこの言葉に共鳴しました。Assessment を辞書で引くと査定や評価と書かれています。そこで、日本語で「社会が要請する課題を定量的に分析する科学」と呼ぶことにしました。regulatory science や trans-science という言葉はこれまでも社会が要請する科学として議論されてきましたが、定量性をとことん突き詰めていくというロジックが欠けていたのではないかと考えています。

その後、いろんな文章を読みました。元日本学術会議会長で法学者の広渡清吾氏は分野を超えて社会が要請する問題を考えていくことの大切さを主張しています[1]。それに加えて、科学者が得た知識は科学者コミュニティが共有し共に責任を持つ必要があることも主張しています。リスク科学で活躍されている岸本充生氏の文章は自然科学者と社会科学者の対話を強く要請しています[2]。異分野の科学者達はお互いの分野での研究を促進することは重要です。それとともに、その成果は常に社会に還元される必要があります。岸本氏は安全と安心は違うコンセプトであり、科学は「安全」には寄与できるが、「安心」は心理状態であり科学では寄与できない分野であると言っています。基準を決める際にはこれらのどちらにも気を配る必要があることを主張しています。

2. 低線量・低線量率の生物への影響

私自身は原子核物理を対象として研究してきましたが、原子核が直接からむ社会的現象として放射線があります。我々人間や生物は放射線の影響を受けます。明らかに強い放射線を受けると生物には放射線障害が発生します。放射線のことがよく理解されてきたので、この放射線の性質を利用して、がんを治療することもできます。このことからわかるように生物は放射線から大きな影響を受けることは明らかです。

それでは、どれくらいの放射線量まで我々生物は問題にならないくらいの量として許容できるのかが大きな問題になります。年間 100mGy 以上の放射線量が今のところは実験も可能であり、危険であるということになっています。それではどれくらいまでの低線量ならば問題にならないのかが質問すべき問題になります。一方で自然界は放射線であふれています。その数字は場所によって少しの変動はありますが、日本では年間で約 2.4mGy です。この線量がある中で我々生物は生活しているので、この放射線量に耐えることができるように人間はできていると考えられ、許容されるべき放射線量だと考えられます。

それでは自然放射線はどれくらい生物に影響を与えているのでしょうか。多くの人は自然放射線が突然変異の主原因であると信じており、それががんの大きな原因になっていると思っているのではないのでしょうか。この疑問に対して、すでに 1927 年にマラーは自然放射線は自然に発生する突然変異の 1000 分の 1 にしか当たらないことを見出しています。最近の WAM グループの理論研究はこの点について、いろんな動物や植物の突然変異の研究から、自然放射線は生物の進化に寄与している突然変異の原因のわずか千分の 1 くらいの影響しか与えていないということを再確認しました。これは非常に重要な結果です。細胞の突然変異ががんの原因になっているとすると、自然放射線量は他の原因に比べてわずか千分の 1 くらいしか寄与していないこととなります[3]。このことは今後低放射線・放射線率の生物影響を考える上で、強く認識しておく必要があります。

3. 社会はどこまでの放射線量を許容すべきか

放射線は非常に強い電離作用を持っており、細胞内のDNAを直接突然変異させる能力を持っています。一方で、生物は自然界に存在する放射線の影響を受けながらも、突然変異に徹底的に対応する能力をも兼ね備えています。その意味では自然放射線量を社会が許容するのは理にかなっています。ところが、核廃棄物の処理には非常に小さな放射線量になるまで生活空間に放射物質を出してはいけないことになっています。そのことにより、どの国においても核廃棄物を処理できない状況にあります。自らで自らの首を絞めている感があります。

放射物質は半減期を持っています。半減期が短い放射物質は放射率が大きい一方で、短い時間で減少していきます。一方で半減期が長い放射物質は長い時間をかけて少しずつ減少していきます。放射率は非常に小さな物質です。この半減期が非常に長い放射物質が今の核廃棄物処理での大きな問題になっています。

いろんな物質はクリアランスレベルが決められています。その際の制限は生活空間に放射物質を持ち出す際には年間0.01mGy以下に抑えなさいということになっています。つまりは自然放射線量の百分の1の大きさです。この制限が非常に厳しく、100万年くらいの寿命を持っている長寿命核分裂生成物(LLFP)の処理に困っています。クリアランスレベルが自然放射線量なら、他の核廃棄物から化学的処理や物理的処理を行うことでLLFP同位体を含む核種を抽出し低減化処理したのちには、生活空間に出すことができることとなります。

4. 福島原発事故での放射線

残念ながら、福島原発事故ではかなりの放射物質が放出されました。原子力発電所ではいまだに放射線レベルは高く、事故の処理は思い通りには進んではいません。放出された放射線量はその際の風向きや天候の影響で多少の異方性がありますが、原発に近いほど高く、遠くなるに従って低くなっています。原発事故の直後に福島県の土壌調査が行われたことでもあり、放射線分布はよくわかっています。

放射線の生物への影響を研究してきた専門家が集まって、どの放射線レベル以上の人たちは避難する必要があり、それ以下の人たちは、避難する必要がないという線引きがなされました。委員会の結論は年間20mGyをその線引きの数字として採用しました。この数字は自然放射線量の約10倍です。これは緊急時の避難の目安として使うべき数字ですが、チェルノブイリ事故の教訓と科学的な研究実績からの関係者の結論でした[4]。

5. 福島原発事故での放射線と小児の甲状腺がん

福島原発事故後に小児の甲状腺がんのスクリーニングが行われました。事故後すぐから住民の心配からくる要請を受けて約30万人規模の小児の甲状腺がんの検査が行われました。先行調査での甲状腺がんの発生は、自らで異常を感じて病院で発見される甲状腺がんの自然発生の約30倍くらいになっているということで、大きな問題になりました[5]。放射線量との関係を計算してみましたが、放射線との関係は全くなく、スクリーニング自身の感度があまりに良く、非常に小さな甲状腺がんまでもを見つけてしまったと言えます。

一方で、本格調査の甲状腺がんの地域分布と放射線量は強く相関しているという結果が出ました。線量は放射線量が多い地域でも年間40mGyくらいです。ところが、放射線量が高いところの住民は福島事故の翌日には他の放射線量の低いところに避難しています。

この事実を考慮すると、一番放射線量の多い地域は放射線の影響による甲状腺がん発生は少ないはずですが、強く相関していること自身ががんと放射線は相関していないのではないかという可能性が出てきます。次にヨウ素(^{131}I)の影響を計算すると、全く甲状腺がんの発生とは相関していません。このことも今回の福島事故で放出された放射線と甲状腺がんの関係は少ないことを示唆しています[6]。

それでは本格調査の甲状腺がんは何が原因なのでしょう。心理学者は福島の住民に対して、世界的に認知されている心理テストを行なっています。このテストは住民がどれだけのストレスを感じているかを定量化します。2011年のテストでは多くの住民が大きなストレスを感じていましたが、年月とともにストレスが減少していることがわかりました。しかし、五年後の心理テストではいまだに多くの住民がストレスを感じていることがわかりました。そこで、福島原発の近くで放射線量の多いところの住民のストレス度を放射線量の関数として分析しています。それによると、ストレス度は放射線量に強く相関することがわかりました[7]。

ストレスがどのように甲状腺がんを引き起こすのかを調べる必要はあるものの重要なことを教えてくれています。事故の際には放射線量はかなり大きくなります。その意味では放射線の大きいところの住民が避難することは大事です。しかし、放射線量がかなり少ないところの住民もストレスを受けてしまいました。それはおそらくは放射線は非常に怖いものだという不安がなせる技だとも言えます。したがって、どれくらいの放射線量を許容すべきかという議論は常に、住民がストレスを感じないようにすることが大事だと教えてくれているようにも思えます[8]。この問題は今後きっちりと評価する必要があります。ストレスを定量化する必要があるとともに、ストレスとがんとの関係を明らかにする必要があります。それとストレスを心理テストの方法だけではなくて、ストレスに敏感な物質を見つけて、それを定量的に測る方法を確立する必要があります。

6. Assessment 科学の目標

自然科学の立場からは自然放射線量は突然変異だけを考慮するならば、許容すべきだという結論が出せると思います。しかし、安心感を得るためには自然放射線と事故などで放出される人口の放射線が同じ生物効果を持っていることを明らかにする必要があります。そのためには自然科学者と社会科学者の対話が重要だと思われま

す。いろいろな物質のクリアランスレベルの研究も非常に大事です。もし自然放射線レベルの放射線を許容できるとなれば、核廃棄物の問題は我々の世代で解決できる可能性が出てきます。長寿命核廃棄物の処理についてもきっちりと定量化して、科学者はその成果を共有する必要がありますと思われま

す。低放射線・低放射線率の生物効果はきっちりと定量的に研究する必要があります。放射線を受けた生物はどれくらいの突然変異を引き起こし、どれくらいの回復力を持っているかを知ることが課題になります。そのためにはがんの機序を理解する必要があります。甲状腺がんの研究はかなり進められており、発生からどのように、またどれくらいの確率で大きながんになるかが研究されており、多くの研究者でその結果を共有し、議論を進めていく必要があると思われま

す。許容できる放射線量を社会が決める時にはストレスや他の要因との関係も考慮する必要があります。放射線だけを悪者にしてしまうと、思わぬところでストレスが引き起こす免疫力の低下からがんを引き起こす可能性が出てきます。この研究には自然科学者と社会科学者

の共同研究が非常に重要になります。その際にストレスを定量的に測定できる方法を開発することは重要だと思われま

す。放射線の効果をこれまでは突然変異だけで評価しています。放射線は思わぬところに影響を与えている可能性があります。いろんな可能性を頭から否定することなく、慎重に議論を進める必要があると思われま

7. 結論

す。自然科学者と社会学者、さらには社会との対話を積極的に進めていく必要があります。

低放射線・放射線率の生物効果のナンバー委員会が始まりました。その一つの研究活動が **Assesment** 科学です。ここに書かれた問題を共有する必要があります。研究者はきっちりと自らの専門とする分野での研究をやり抜く必要がありますが、同時に自然科学者と社会学者の共同研究（対話）は非常に重要です。さらには若い世代が「社会が要請する課題を定量的にする科学」を推進できるように育てることが大事だし、その環境を作ることも大事だと思います。

文献

- [1] 広渡清吾 日本原子力学会誌 3 (2019) 9
- [2] 岸本充生 日本原子力学会誌 3 (2019) 27
- [3] Masako Bando et al. “Study of mutation from DNA to biological evolution”, *International Journal of Radiation Biology* (2019)
- [4] 佐渡敏彦 「放射線は本当に微量でも危険なのか？」 医療科学社 2012 年
- [5] S. Suzuki “Childhood and Adolescent Thyroid Cancer in Fukushima after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident: 5 Years On”, *Clinical Oncology* (2016) 1
- [6] H. Toki et al. private communication (2019)
- [7] T. Tsujiuchi “Mental health impact of the nuclear accident: Social abuse caused by structural violence” *KAGAKU* 86 (2016) 0246
- [8] 佐渡敏彦 「放射線と免疫・ストレス・がん」 医療科学社 2015 年

放射線科学基盤機構の概要と構想

篠原 厚

大阪大学大学院理学研究科

大阪大学放射線科学基盤機構

大阪大学は、平成 30 年 4 月 1 日に「大阪大学放射線科学基盤機構」を発足しました。本機構は、放射線科学関連の新しい研究教育や課題解決が部局横断で機動的に行えるよう、全学の放射線関連施設を一元化する組織であり、放射線安全管理の全学体制の充実と合理化、当該分野の教育研究の機能強化、そして産学共創の推進を通じて、放射線や放射性元素（RI）関連分野の発展を目指す組織です。

ここでは、放射線科学基盤機構の概要を簡単に紹介し、機構が中心に進めているアルファ線核医学治療法開発の現状と課題を述べ、本研究会への問題提起としたい。

1. 背景と経緯

放射線、RI、核燃料物質の安全管理や安全取り扱いは、東日本大震災における福島原子力発電所事故以降、国民的関心事でもあり、国際的にもますます厳格な管理運営が要請されています。一方で、放射線・放射能を利用する研究面では新しいニーズが創出され、教育・人材育成の面でもますます重要になってきています。特に、医学・薬学分野での RI 薬剤の診断や治療に対する研究開発ニーズの急増や、福島事故に関連する今後の環境回復、廃炉、健全な原子力社会の維持のためには、大学における当該分野の人材育成の強化が必須となります。しかるに、放射線関連施設の安全管理に関する予算的・人的投資が乏しいだけでなく低減を続けているのが現実である。このような状況は、大学にかかわらず関係研究機関においても、程度の差こそあれよく似た状況にあると思われる。このような中、2017 年 9 月 6 日付で日本学術会議より「大学等における非密封放射性同位元素使用施設の拠点化について」という提言が出された。これは、日本学術会議「放射線・放射能の利用に伴う課題検討分科会」（座長：柴田徳思）の下に設置されたワーキンググループで検討されたもので、RI 利用 や利用者の推移（減少）と全国に多くある非密封施設の現状（老朽化や人的予算的不足）を検討した上での、中長期的なビジョンを示したものである。具体的提言として、（1）大学等内における非密封 RI 使用施設の効率的な運営、（2）ネットワーク型の共同利用・共同研究拠点としての運営、の 2 件が述べられている。（2）については、すでに全国の RI センターのネットワークをベースに、全国の RI 施設の連携拠点化を目指し検討が始められている。

そこで、大阪大学では、実際には提言の前から準備は始められていましたが、（1）の提言に沿った形で、放射線関連研究の環境基盤の整備・強化を行い、原子力・放射線関連科学の教育研究を強力に推進するために、全国に先駆けて、関連施設を一元化する組織整備を進めました。これは、社会的ニーズに直接的・間接的に資する優秀な人材の育成促進にも繋がるものと考えています。

2. 機構のミッション

本機構では、概算要求「放射線科学基盤機構設置による新規医療イノベーションの推進」(H30-34)が進められており、アルファ線核医学治療法開発を中心に、人材育成(医療人材、アジア人材)、放射線教育にも注力し、学内の加速器施設と医学部附属病院とも連携して産学共創による新規医療応用を推進しています。また同時に、新しい部局横断的な研究体制や全学的な教育プログラムの構築、そして国内外の関連機関との連携強化による次世代の革新的イノベーション創出に貢献することをミッションとしています。

本機構は、3部門と1附属センターからなり、専任教職員(特任等を含む)16名、14関連部局からの兼任教職員126名を有する全学体制の組織です。現在、放射線・RIの安全管理の効率化と質の向上を両立させ利用促進を進めるべく、各部局の関係者の密な全学的連携体制の構築をすすめ、さらに、放射線をキーワードに関連部局間の横串として機構を機能させ、医療応用に次ぐ新たな部局横断的な教育研究プロジェクトの創出を目指しています。

3. 各部門・センターの概要と現状

附属ラジオアイソトープ総合センター： RIセンターは、放射性同位元素等の安全管理や施設の共同利用を通して、放射性同位元素に関わる教育・研究の進展に資することを目的としています。そのため、機構内の全ての部門と一体となって、本学の放射性同位元素等の安全管理に必要な共通業務を行うとともに、従前どおり施設を大阪大学内外の共同利用に供しています。現在、機構プロジェクトであるアルファ線核医学治療法開発をより強力に推進すべく、施設・設備の整備を進めています。

放射線管理部門： 大阪大学が有する放射性同位元素使用施設(15事業所)及び核燃料物質使用施設(3J施設)の放射線安全管理について、各施設の管理室と連携し、全学の放射線管理を総括する役割を担います。このような安全文化の醸成やしっかりしたリスク管理を可能とする全学的組織化は、全国の大学に先駆けた試みです。

放射線教育部門： 国際的な教育拠点を目指して、学内外で放射線・原子力教育、人材育成を進めている。IAEAとの連携による医療人材育成プログラムや、医学物理士養成プログラムなどの教育プログラムを部局横断的体制で行います。また、JST さくらサイエンスや種々の国際スクールの実施を通じ、国際的教育活動を進めています。一方で、学内の放射線法定教育の要を果たしつつ、大学院副プログラムや共通教育、さらに、今年度された卓越大学院「多様な知の協奏による先導的量子ビーム応用卓越大学院プログラム」においても大きな貢献が期待されています。

放射線科学部門： 産学官連携室、施設維持共同利用管理室及び機構が主導する研究プロジェクトからなり、放射線関連研究を部局横断的に進める司令塔的役割を担う部門です。研究プロジェクトとしては、現時点で、医学系研究科、理学研究科、核物理研究センターと連携して「アルファ線核医学治療開発プロジェクト」が進められています。今後、関係者や関連部局との交流の場を多く設定し、新規研究プロジェクトを随時立ち上げて行きたいと思っています。

4. アルファ線核医学治療法開発の現状と課題

アルファ線核医学治療は、現在世界の注目となっている ^{225}Ac -PSMA による前立腺がんへの大きな治療効果でも明らかなように、がん治療への貢献は絶大なものと予想され、人類の健康長寿に大きく貢献すると期待されています。また、がん対策推進基本計画（第3期）の中に今回初めて RI 内用療法を推進することが明記され、更に、原子力白書にも大きく取り上げられており、RI 内用療法（核医学治療）は政府の方針となっています。

本機構では、これまで、アルファ線核医学治療法開発の第2ステップである医師主導治験に進めるため、核医学用 RI の一元的管理体制を構築し、アルファ線核医学治療法の研究環境の整備を進めてきました。並行して、現在までに非臨床試験の段階に至るまでの基礎研究を鋭意進めています。以下、これまでの主な成果を簡単にまとめます。

- ・ ^{211}At の製造と安定供給体制の確立： ^{211}At は、加速器により $^{209}\text{Bi}(^4\text{He},2n)^{211}\text{At}$ 反応で生成されますが、研究レベルでは、短寿命 RI 供給プラットフォームが阪大核物理研究センターを中心に国内の加速器連携の下実働しており、供給体制は整ってきています。また、大阪大学内でも、機構中心に Bi ターゲットからアスタチンを分離精製する方法を確立し、定常的供給を行っています。さらに、医学的研究ニーズから ^{225}Ac についても、国内の ^{229}Th を一カ所に集約し抽出分離する体制を整え、動物実験で使用できるレベルの量の定常的供給の準備を進めています。

- ・甲状腺がん治療を目指したアスタチン化ナトリウムの薬効薬理効果の検証：還元環境下において、アスタチン化ナトリウム薬剤を安定的に調製できる事を確認し、分化型甲状腺がんのモデルマウスに薬剤を投与したところ、著明な腫瘍縮退効果が初めて確認されました。現在は医師主導治験に向け、さらに安全性試験等を行っています。本成果は、米国科学誌 *Journal of Nuclear Medicine* に公開され、大阪本学においてもプレス発表を行いました。毎日新聞や日刊工業新聞、あるいはサイエンス誌を出版している米国科学振興協会のニュースサイト (EurekAlert) など、国内外で広く報道されました。

- ・難治性膵がんの治療薬剤を目指した分子ターゲティングの検討：がん細胞に特異的に発現するアミノ酸トランスポーター (LAT1) を標的とするアスタチン化アルファメチルチロシン (AAMT) の合成に成功しました。さらに、膵がんモデルマウスに AAMT 薬剤を投与し、腫瘍縮退効果を初めて明らかにしています。

- ・新規な抗がん薬剤の開発検討：脳腫瘍など様々ながん種をターゲットとして、フェニルアラニン、金ナノ粒子、ネオペンチル、CD20 抗体など、アスタチンを用いた様々な抗がん薬剤の開発を新たに進めており、腫瘍縮退効果が次々と確認されています。これらは学内での共同研究はもとより、学外の研究グループや民間企業との共同研究によって進められており、参画研究グループは現在もさらに増えてきています。

- ・機序の追求・放射線影響研究：アルファ線の治療効果が大きいことが種々の実験例で示されていますが、アルファ線ががん細胞を殺すメカニズムについては、一般に DNA の 2 重鎖切断と考えられていました。しかしそれだけでは説明がつかず、酸化ストレスや免疫応答など、それ以外の要素が大きいのではないかと、基礎研究の検討が始まっています。更に問題は、

アルファ線の生物影響の基礎的な研究がほとんどなされていないことです。低線量被爆の問題も同様ですが、放射線影響について本当に基礎から積み上げる研究の必要性を感じます。有効な放射線治療が本当の治療として定着するには、放射線影響の基礎からの理解が安全性の面で重要となり、今進めているアルファ線核医学治療法は、そこが大きな壁となります。当機構が長期的な基礎研究として手取り組むべき課題として、研究体勢を整えつつ、早期にプロジェクトを立ち上げたく思っています。

5. おわりにー今後に向けてー

本機構は、現在、ようやく機構組織の形がはっきり見えてきた段階で、機構としての活動はこれからが本番と考えています。現在、アルファ線核医学治療法開発プロジェクトを、放射線関連分野に大きなイノベーションをもたらすものとして、機構の最重点事業として進めています。今後、機構(そして放射線)が横串となり、多くの新たな分野横断的な教育研究プロジェクトを立ち上げるべく、色々な研究交流の場を提供したく思っています。この中で、今、プロジェクト候補として上がっている課題の一つは、上記に書いた放射線の生物影響の基礎からの研究であり、もう一つは、合理的な放射線安全管理の実現に向けた貢献(規制庁の安全研究として実施中)です。後者はアルファ線核医学治療研究を進める上で、規制面で大きな問題となります。前者につきましては、まさに本研究会にお集まりの先生方との連携協力や共同研究に期待しているところです。

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（ α 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

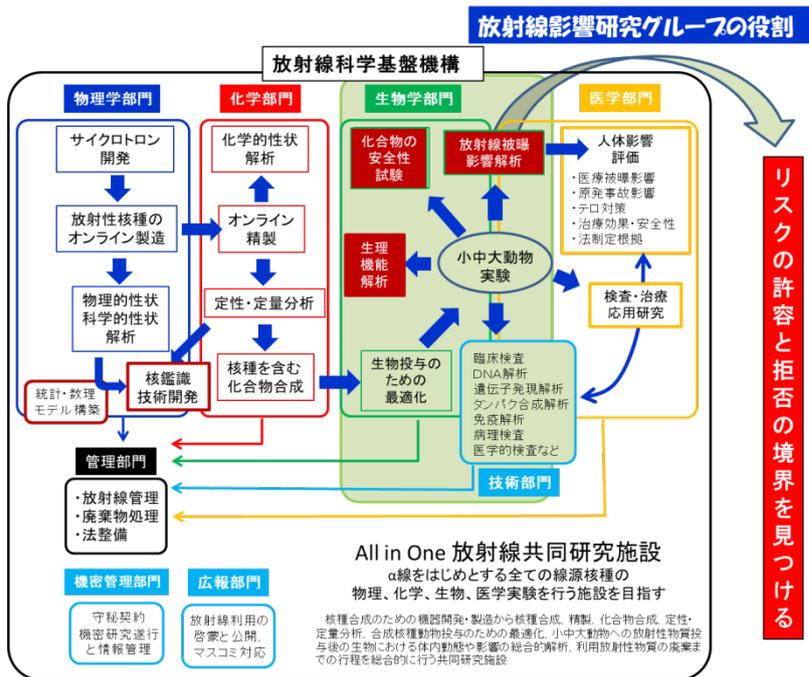
1. α 線、 β 線、 γ 線、X線、陽子線、中性子線の内部・外部被ばくによる生体反応の基礎からの解明を分野（物理、化学、生物、医学、薬学）横断的に行い、低線量放射線の分子、細胞、組織、個体レベルでの放射線感受性因子と影響発生機構の解明
2. 内部被ばくと外部被ばくの相同性（ S_v の妥当性）の評価
3. α 線による新たな治療法の開発と安全性の確保のためのデータ収集

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 α 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、

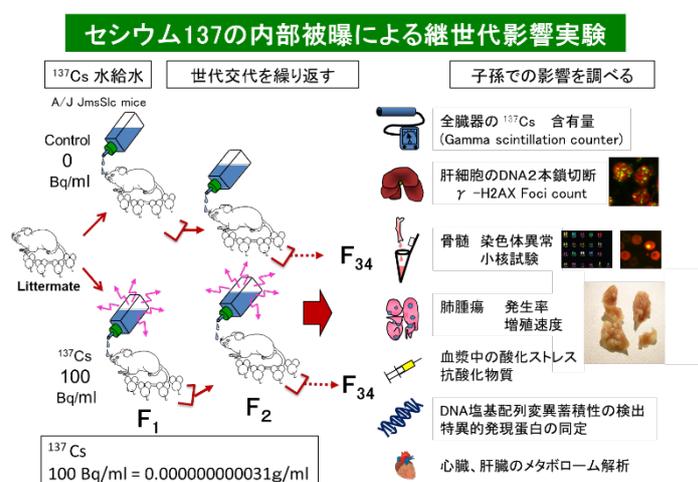
近交系マウスを何百匹実験してもマウスの1系統は、遺伝学的にヒト1個人に相当するものでヒトへのリスク推定には大きな危険を伴うこと。また、ヒトへのリスク推定でマウスなどのモデル動物を使う場合にヒトとの種差をどこまで共通化できるかが重要な点である。また、実験できる個体数も、せいぜい数百匹程度であるために、多くのサンプル数を必要とするような低用量影響の検出には、いろいろな工夫が必要となる。

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 β 線+ γ 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

^{137}Cs 群と対照群の同世代子孫間を比較した結果

γ -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 ₁₀ では ^{137}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 ^{137}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、 ^{137}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 ^{137}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	3.6×10^{-6} *	1.2×10^{-8} **	300	30,000	
マウス	6.1×10^{-6} *	0.54×10^{-8} ***	3	30,000	97 %
ショウジョウバエ	1.8×10^{-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。

題名： この分野の研究に期待すること

東工大 松田慎三郎

一般市民との対話は分かりやすく、かつその背景にしっかりした科学的根拠が無ければならないと考えている。福島事故の人への影響の観点からは、避難住民が帰還したとき継続して浴びる放射線量に関する基準（20mSv/y）の科学的根拠が希薄である。この基準も長年原子力界で言われてきた「放射線はどんなに微量であってもその影響は蓄積する」という考えとは明らかに矛盾する。生体影響に関する一時照射の dose 依存性は多くの疫学的データがあるが、dose rate に関するデータは極めて限られている。この中で W.L.Russel らのマウス実験により一時照射に比べて継続照射したときに子孫に変異が出る確率は同じ dose で 1/2~1/3 に小さくなることは知られており[1]、この効果は放射線防護の観点から安全側の評価として曖昧な形で取り入れられ、それ以上の追求は無かった。しかも Russel らの実験データをみると、最低 dose のデータでも 0.001R/min（4.6Sv/y）という高い線量率であり、37.5R（330mSv）となるまで照射している。これではとても福島のような低線量、低線量率の参考にならない。そこで dose rate の効果がわかるデータが無いかわりに調べたところ、青森県六ヶ所村の環境科学技術研究所の田中聡らのマウス実験に行き着いた[2]。この実験は福島事故より遥かに前（2003年）に実験用マウスを用いて大規模に行われており、照射条件が 500 匹単位のマウス群に対して、非照射、18mSv/y、400mSv/y、7.7Sv/y の 4 グループに分けて成人期に連続照射され、寿命となるまでフォローしたもので、非照射群に比べてどれだけ寿命に影響するかを調べている（図1）。

結果はオス・メスともに 18mSv/y では何ら影響は無く、400mSv/y に至って初めてメスにのみ、僅かな寿命短縮が見られるというものであった。また、選ばれたうちの最低線量グループは福島の帰還の基準となっている 20mSv/y と殆ど同じであった。これほど示唆に富む貴重なデータであるにも拘らず、環境研訪問時の 2016 年始めには原子力界でこの実験結果を知っている人が極めて少なかったことは驚きである（今でも少ない）。

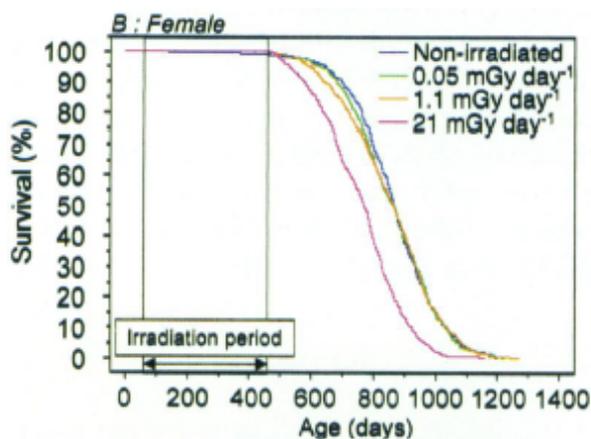


FIG. 1. Survival curves for B6C3F1 mice.

図1 六ヶ所環境研マウス実験
実験用マウス B6C3F1 を 4 グループ（各 500 匹）に分けて異なる線量率で長期間連続にガンマ線照射し、寿命への影響を調べた。

マウスに対する実験では近年高感度マウスを用いた実験がいくつか報告されており、比較的短期間で結果が出るので焦点を絞って影響を調べるのに適している。この中で注目すべき結果を出しているのが量研機構の柿沼グループの実験である。使われている *Ptch1* 遺伝子ヘテロ欠損マウスは *Ptch1* 遺伝子の片方のアレルに変異が生じている遺伝子改変マウスで、これに高線量率 X 線を照射すると dose に応じた髄芽腫が誘発され、染色体のヘテロ接合性の消失解析 (LOH) によって自然発生のもとと放射線誘発のもとで LOH の態様が異なることが既に知られていたが、柿沼らはこれ加えて 13 番染色体のゲノムアレイ CGH 解析により、自然発生か放射線由来かを明確に区別できること、また 0.05Gy という

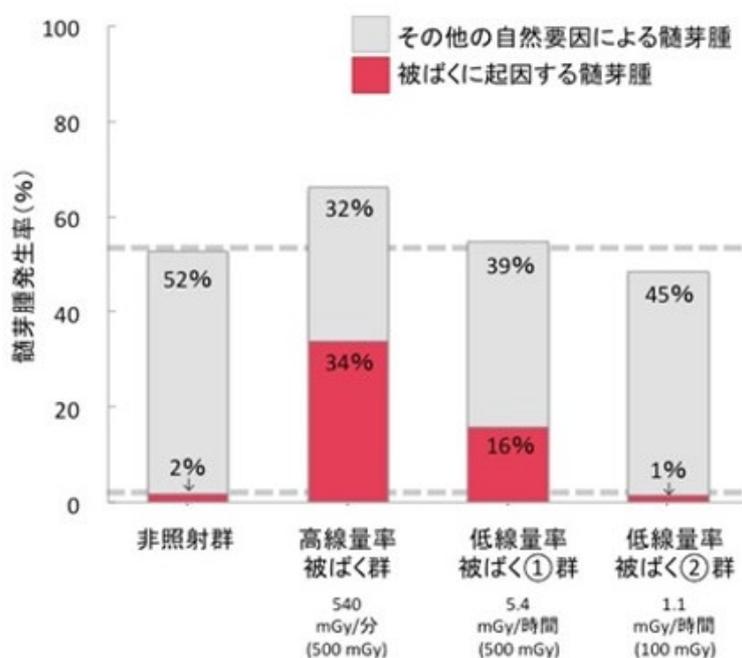


図2 放医研のマウス実験
生後間もない *Ptch1* 遺伝子ヘテロ欠損マウスへのガンマ線照射。

高線量率 540mGy/分

500mGy

低線量率① 5.4mGy/時間

500mGy

低線量率② 1.1mGy/時間

100mGy

(文献[3]より)

低線量被曝でも髄芽腫が生じることを示した。この技術を用いて行った低線量率被曝実験の結果を図2に示す [3,4]。生後1日の *Ptch1* 遺伝子ヘテロ欠損マウスに 540mGy/分の高線量率で 0.5Gy まで、また生後1-4日のマウスに低線量率 5.4mGy/時で 500mGy まで、および 1.1mGy/時で 100mGy まで照射し、生後500日までに発生した髄芽腫のゲノム解析を行い、自然発生によるものと放射線によるものとを区別して示したのが図2である。高線量率の場合は放射線由来の髄芽腫の増加を受けて全体の髄芽腫発生率は増加しているが、低線量率 5.4mGy/h の場合は放射線由来の増加は自然要因による髄芽腫発生分を食う形であり、全体の髄芽腫発生率は非照射群と殆ど変わらないという興味深い結果を得ている。この実験では *Ptch1* 遺伝子ヘテロ欠損マウスという特別なマウスを用いていること、生後間もないマウスへの照射という特別な条件であるので、これらの結果をどのように評価すべきか活発な議論が必要であるが、放射線影響とその他の影響を直接区別できるとした先駆的な実験として注目すべきであろう。

一方、人に対する線量率が重要との視点で知っておく価値がある研究は O.Gregoire and M.R.Cleland による統計分析である[5]。この論文は人についてのあらゆる被ばく、即ち、原爆生存者、医療用外部照射、RI 取り込み、航空機パイロット、自然放射能などによる癌化過剰リスクの疫学調査データについて統計処理を行い、横軸が総積算線量 dose でも、2週間単位で浴びた最大 dose（即ち dose/2weeks）のいずれで整理してもデータはばらつくのに対して、一日単位の積算線量 dose/day で整理するとすべてのデータが一つの滑らかな曲線でつながることが示したものである。しかも低線量率では殆ど癌化過剰リスクは 1 からずれることがなく、ずれ始めるのは何と 100mSv/d という驚くべき高い値である。これは損傷に対する DNA レベルの修復や免疫機能の時間スケールについての重要な示唆を与えていると考えられる。

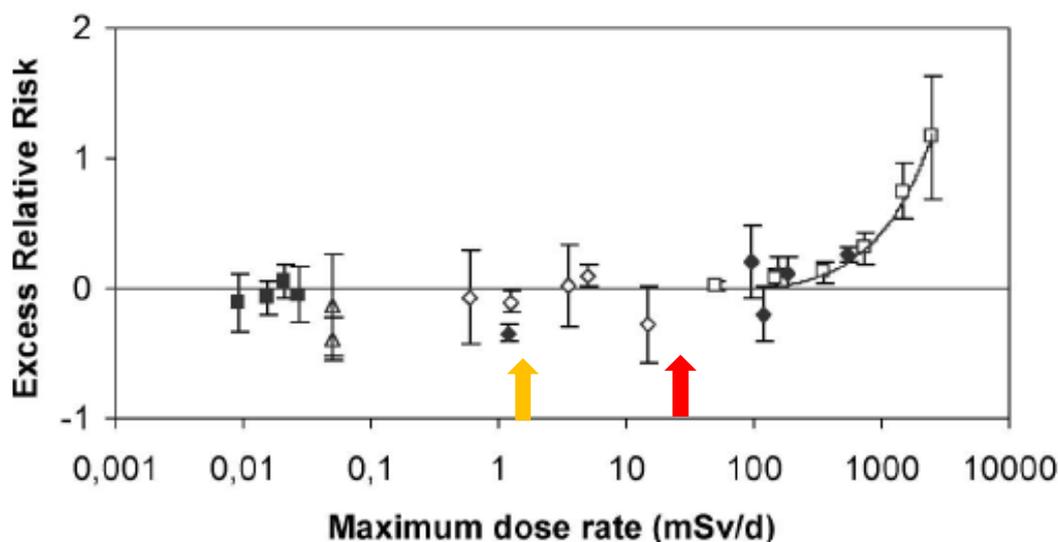


図3 人に対する癌死相対リスクの疫学統計解析（文献[5]より）

横軸を1日あたりの最大線量（線量率）で整理するとあらゆるデータが綺麗な曲線になり、かつリスクが増え始めるのが 100mSv/d あたりとなる。

DNA 修復や免疫など生物学、医学・生理学のこの 20 年の目覚ましい研究の進展によって、低線量放射線の生物への影響が次第に明らかになってきた。とくに DNA 解析やマウス実験によって定性的に修復機構の多くを説明することが出来るようになって来た。しかし、市民からマウスと人では違うではないかと反論されるとその先に進めない。マウスと人では時間軸をどのように整理すれば良いか、例えば O.Gregoire and M.R.Cleland のグラフ上に六ヶ所マウスの黄色と赤の寿命曲線に対応する照射条件を示せば、それぞれの色が

いた矢印の位置になり、明らかに人の方が放射線に対してタフである。しかし六ヶ所マウスの平均寿命~900日(約2.5年)、人の平均寿命を約80年とみて、約30倍の時間軸の開きがあるので、赤の矢印の位置を30倍シフトさせれば過剰リスクが増え始める位置に来る。Dose rateは種を超えて理解するとき寿命と関係しているのかもしれない。同じ線量率の照射を受けたとき、人とマウスで生体の循環や修復機能、癌化の速度がどの程度違うと理解すれば良いのか? 合理的根拠となるような比較研究はこれからであろう。坂東グループの数理モデルによる研究がマウスなど生物での実験と人に対する疫学調査とを共通の指標や比例則で関係付けるのではないかと期待する。

文献

- [1] W.L.Russell and E.M. Kelly, Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 79, (1982) 542
- [2] S.Tanaka et al., Rad.Res. 160, (2003) 376
- [3] 柿沼志津子、鶴岡千鶴、Isotope News 2018年2月号 No.755 2-6 展望
- [4] C.Tsuruoka et al., Rad. Res. 186(4) (2016) 407
- [5] O.Gregoire and M.R.Cleland., Int.J.Radiat. Biol.,82 (2006) 13-19

特別報告：松田・坂東メール交換の紹介

今回の研究会ではポスターセッションに多くの意欲的な研究発表が見受けられた。問題の1つの焦点である低線量・低線量率の放射線の生体への影響を確立するうえでまず必要なのは正確な数量評価を確立することである。この課題を遂行する上で、必要不可欠なデータは、生物が日常生きているうえで、いったい、どの程度の細胞の損傷を受け、変異細胞が生成されているかである。がん発生率、生存率、などのデータも重要ではあるが、この機序は十分に明らかにされていない。問題は、

★どの現象に着目して、明確に精密な数量評価を始めるべきか

★生体機能の特有なダイナミズムの中で、インプットとアウトプットがどのようなバランスで起こっているか

を、数量的に把握することであると思います。定性的な議論で終わっていると、現実の姿が見えてこず、「危ないか危なくないか」といった議論に終始して、明確なことが言えないし、さらにいえば、種を超えた統一的なピクチャーにも到達しないと思う。

以上の考えを踏まえて、ポスターセッションに提出いただいた松田慎三郎さんとの意見交換を紹介して、この研究会の議論の一端を共有していただきたい。

-***- 質問 松田慎三郎 -***-

先日の研究会の場で数理モデルの発表がありましたが、モデルとデータの fitting が動植物まで含めて素晴らしいので驚きました。着実に進歩していることは素晴らしいと思います。

- ① 国際会議の論文お送りいただきありがとうございます。専門用語の単語帳を補強しながら読むのでまだ十分に理解していないと思います。研究会で frequency という用語が出てきたとき、単位時間に起きる頻度と思っていたので良くわからなかったのですが、数式をみて frequency の定義が単なる割合のことだとわかりました。分野が違くと定義まで違うのですね。
- ② とくに私が関心を持っていますのは fitting するときにデータとモデル計算が合うようにパラメータを選んだとのことですが、そのときのパラメータがもっている次元と量に関する科学的意味についてです。その中に種を超えた普遍的意味が隠れていないか、大変興味があります。マウスの時間、人の時間にしても生物の進化を考えれば元は同じ哺乳類の出現から始まり、それが突然変異を受けながら進化してきたはずなので、何らかの普遍的な因子があってもおかしくないと思うのです。
- ③ 今回の研究会で広い分野の先生方が参加されたので、わからないことが出てきたときにどの先生に聞きに行けば良いか見えてくるので私にとっては今後大変役に立つ情報が得られました。有難うございました。

-***-回答 坂東昌子 -***-

返答① いろいろ検討していただき感謝です。そうなんです。異なる分野では、いろいろそれなりのテクニカルタームがあり、物理屋から見ると、名前の付け方もニュアンスが違います。ちゃんと変異細胞率とでも書いてくれたらいいのですが、この分野では、mutation frequency という言葉を昔から使っています。

返答② 全くその通りで、WAM モデルに出てくる線量率 d で照射した場合の mutation frequency の時間微分の式

$$\frac{dF(t)}{dt} = A - BF(t), \quad A = a_0 + a_1d, \quad B = b_0 + b_1d$$

で、 A は正常細胞から変異する割合、 B は変異細胞が除去される割合、つまりインプットとアウトプットの反応率を表すパラメーターですが、これ等は各々意味を持っています。 (a_0, b_0) は、人工的な照射がない場合でも生成される変異細胞と除去される反応率、そして、 (a_1, b_1) は線量率 d で照射したときの放射線の影響で生成される変異細胞の生成反応率と排除される反応率です。ということは放射線が細胞内のゲノムに与える影響は、ほぼどの動物（生物は少し大きいので、ここでは動物のみとする）同じサイズである細胞からできていてその density もほぼ同じですので、おそらく、物理的過程とみなせば、共通の反応率のはずです。つまりこの過程は放射線の細胞に与える反応率ですから、物理的にはほぼ同じぐらいになることは理解できます。こうした話は、すでに進化の中立説を出した木村資生が指摘したことでもあります。ミクロな DNA レベルの話と億年オーダーの進化の話が連動しているという意味では興味深いですね。私たちは、パラメーターの意味を検討する中で、さらにもっとユニバーサルな理解に進みつつあり、さらに広い観点から細胞の生長や損傷を含めた一般論の中で、議論を展開しようとしております。そして、今は、がん細胞の話も取り入れた一般論の構築に重点が移りつつあります。そこでは、各々の中に出てくるパラメーターの意味がより正確に比較できるところまで認識が深まります。そうすると、これまで無視してもよい（ほぼ正常細胞で詰まっているシステムという仮定）は、例えばがん細胞を考える場合は、無視できなくなり、細胞の増殖による生長過程を取り入れることが必要になります。その中で、これ等のパラメーターのより統一的な見方を探っているところです。そういう意味では、がん死亡率のお話もとても興味深いですが、残念ながらポスターの重要なお話を全部聞く時間がなく、2、3しか聞けなかったのが残念でした。例えば、免疫の話、宇宙放射線の評価の話、たくさん見逃してしまいました。できたら、研究会報告に、発展したところまでの話もまとめていただくとありがたいと思い、免疫の話は宇野さんと寺口さんの話をレポートとしてまとめてもらいました。

様々な現象を統一的に理解することは、今とても大切だと思っています。なぜなら、ヒトとマウスとハエとが持っている生物としての共通性をどうモデルの中で解釈出来るか、いわば時間空間スケールも進化の過程も考察中の異なる種を横断する共通点を探すという作業に大変重要な情報を提供してくれるからです。そういう意味で、ご意見を拝聴してとても共感いたしました。こうした新しい情報は間もなく出る論文でもっと明らかになるとと思いますが、これまでも放射線感受性を表すパラメーター a_1 はハエとマウスで完全に同じメカニズムで数値もほとんど同じに働いていることを明確にしていたのです。詳しくは、

“ Study of Mutation from DNA to Biological Evolution” <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1569772>

をご覧ください。特に § 7 を見ていただくといいと思います。

さらに最近では、 b_1 という放射線の感受性（変異細胞の細胞死などの影響を表すパラメーター）についても一定の無矛盾性があるのではないかとということで、現在検討を進めております。また a_0 や b_0 は、自然突然変異を表すパラメーターですが、これ等も結構意味があり、自然突然変異とのかかわりから、かなり真実に近いことを言えると確信しております。こうなると、実はこれまで、いろいろな機会に提示してきたパラメーターを再検討して、更にその意味を明確にするために、再解析を計画しております。

「DNA is DNA」と言い放った Neel の鋭い問題提起と種を超えて共通するスケール不変な指標の導入が、今ようやく明らかにできる日が来たと思っています。その意味では、かつて活躍した優れた先輩たちの問題意識、マラーの指摘したコントロールデータの数量考察、リーのマイクロな立場から標的の概念、ラッセルの変異細胞数のインプットとアウトプットのせめぎあい、ニールの種を横断する不変量のという概念の導入、これらすべては、今、現代の進んだ生物学の知見で見直し、統一理論を構築することのできる時期の到来を感じさせるものです。松田さんが、この息吹を私たちと共有し、同じ感触を持たれていることも、とても励まされました。こうした科学者としての共感が、次の課題に向けてのエネルギーをいただくことができるのではないのでしょうか。こうした「場」の創生こそ、イノベーションを生み出す基本的条件なのだ、それは個々の科学者の才能や技能を超えて、新しい知見を生み出す土壌なのだ、今、つくづく感じています。また議論させていただく機会を楽しみにしております。教えていただいた参考文献、“O.Gregoire et al, Int. J. Biol. (2006), 13-1” も面白そうですね。

返答③ このように共感しながらより統一的なピクチャーを探っていくことの面白さをワクワクしながら議論できて幸せです。この異分野交流の醍醐味を研究会に出席された皆様と共有し、さらにこの研究会報告を通じて、まだネットワー

クでつながっていなかった様々な分野の皆様への広げ, sono だいご味共有できるといいですね。

-*-*-* -*-*-* -*-*-*

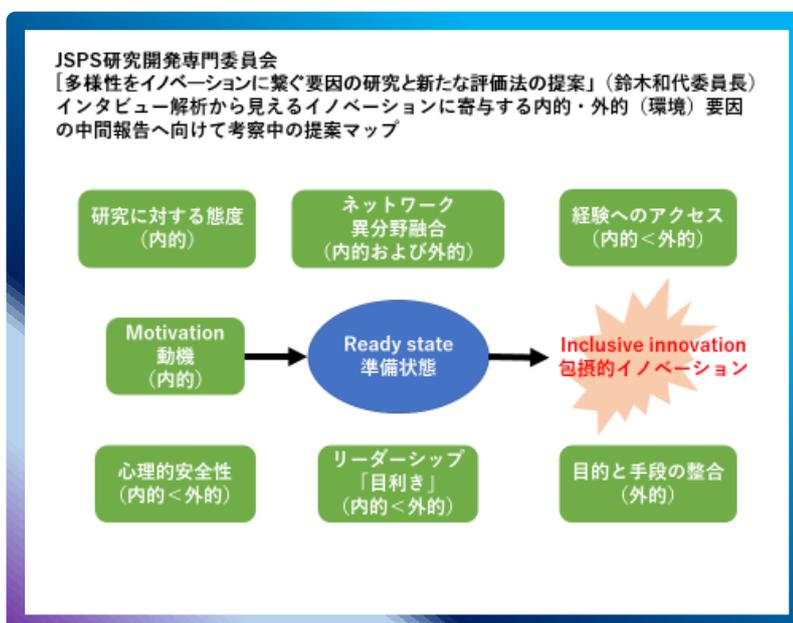
このような議論がきっかけで、坂東は東工大の松本研究室でセミナーをやらせていただき、松本義久さん、松田慎三郎さんをはじめとするセミナー参加者のみなさんと共に、議論を深める機会を得ました。松本。松田さんからは、さらに変異細胞率の突っ込んだ理解につながる鋭いコメントをいただき、またがん細胞を含めた細胞一般の生長と排除システムのバランスに関するご意見をはじめとして、どれも共感する素晴らしいコメントで、やっぱり考えていることは同じだ、と激励されております、今度の論文では議論していただいた事に謝辞を入れるつもりでおります。こうして交流が生まれる事こそ、この研究会の成果であると思います。

まだまだこうした議論は続いています、ここではその一端をご紹介します。それらについては、新しく設定した別途HP

<http://radi.rirc.kyoto-u.ac.jp/radibio/>

で続けていく予定です。またここには、この素粒子論研究の報告を通じて交流して得た新しい知見や、新しく各テーマに投げかけられた魅力的な課題がたくさん出てきたことも、ご紹介いたします。共通のプラットフォームとして、これからの研究のエネルギーをもらえる場として、ヨーロッパで組織されたMELODIにはまだまだ及ばずとも、質的にはもっと高い(?)場を構築できるプラットフォームになればいいなと願っています。

(右図 委員会で考察中のイノベーション醸成の場ポンチ絵)



(注:この研究会ではすべて「先生」を使わず「さん」で呼ぶことにしていました。)

おわりに

遺伝学者マラー（ノーベル医学賞）が、ショウジョウバエへの X 線照射人為突然変異を誘発できることを発見したのは 1927 年、この発見は、世界の科学者に衝撃を与えた。“Creating Physical Biology” (William C. Summers)

<https://www.press.uchicago.edu/ucp/books/book/chicago/C/bol11670252.html>

の第 2 章には、“Physics and Genes: From Einstein to Delbrück” というタイトルで、この驚きがコペンハーゲンのボーア・シュレディンガー達物理学者を大いに刺激し、「これこそ、生命の神秘を解くカギになる」と連日熱い議論が戦わされた様子が、生き生きと描かれている。1935 年、Delbruck (物理), K. Zimmer (物理) そして N. T. Timofeeff (ハエ実験) は、“On the nature of Gene Structure” (3 人で書いた論文なので、TMP と呼ばれている) は、分子生物学・生物物理学の誕生へとつながる分野横断的研究の成果をここに発表したものである。

放射線の生体への影響については、マリー・キュリーの放射性物質発見のころから知られており、照射個所に紅斑ができることを知ったピエールキュリーは「ひょっとしたらこれはがんの治療に使えるかもしれない」と思い付いたというぐらいである。さすが創造性豊かな素晴らしいアイデアで、実際にこれを企画にまで持っていったということである。まさに、がん治療の始まりであった。しかし、また逆に放射線の生体へのリスクについては、マリー・キュリーも結構甘く見ていた傾向がある。彼女があまり重篤な影響を受けなかったせいもあるかもしれない。実際、日本から初の留学生として、このラジウム研究所（後のキュリー研究所）で、マリー・キュリーのもとで研究に従事していた山田延男博士は、途中で体調を崩し、日本に帰国し、間もなく他界した。マリーは、「働きすぎ」だと気を配り心配して出したお見舞いの手紙もあるそうだが、放射線障害だったとは思わなかったという。

それはとにかく、放射線の生体への影響は、当初はその原因は「猛毒説」であったが、どこにも毒が発見されず、「それではエネルギーを付与するのだから熱ではないか」と言うわけで、計算してみると 4 Gy の照射で、体重 70kg にあてても 0.002 度程度しか上昇しないことから、「どこかにエネルギーがたまる場所があるのだ」という「点熱説」というのが出たらしい。しかし、これも、どこにも熱エネルギーが集中している個所は見当たらず、長い間謎とされていた。これに挑戦したのが、原子核物理学者の D. E. Lea で、「細胞に対する放射線の作用」（1955 年出版）ではじめて、放射線の当たる標的がありそこにヒットすると細胞損傷が起こるのだ、という「標的説」を提唱した。当時、DNA の存在もまだ確立しておらず、細胞の構造もよくわかっていなかったのに、さすがというか、物理学者はすごい発想

をするものである。この「標的理論」は、今も、放射線生物学の基礎方程式となっている。もちろんこれは、コペンのメンバーにも刺激を与え、シュレディンガーをはじめ多くの科学者がこのモデルを評価したことは想像に難くない。さらに、これがマラーのハエの実験をよく説明するので今でもこれが標準的な理論として多くの放射線防護放射線生物関係の業界で定着しているのである。当時出たアイデアを振り返ると、素晴らしい科学者たちの創意的な発想がうかがわれる。そして、そこに物理学者の好奇心と熱意が渦巻いていたことを感じるのである。このコペンの中には、物理屋のデルブリュックなどのように、生物学分野に飛び込んだ科学者もいた。当時は物理学でも、量子力学と相対性論という近代科学を支える新しい潮流が席卷していた時代で、刺激的で感激する逸話がいくつもあり心が躍る。しかし、それより感銘を受けるのが、ボーアやシュレディンガーは、生物学者と連携して、それこそ異分野交流という当時でも珍しいやり方で、たくさんの科学者を糾合した理想的な環境の中で、新しい分子生物学、放射線生物学を発展させるために貢献したという画期的な時代の心躍る活躍ぶりである。

日本でも、放射線の生体影響の研究は物理学会と、深いつながりがあった。まず、1923年から数年間ニールス・ボーアの下で研究に勤しんだ仁科芳雄は、1937年理研サイクロトロンが稼働するとすぐ、原子核研究室の村地孝一に中性子を生物に当てる実験を勧めた(Nature 140 (1937年))。また、近藤宗平(京大理物理学出身)も、広島原子爆弾投下京大原爆物理調査班に学生として参加した1人であるが、核物理学から遺伝学・基礎医学、そして国立遺伝学研究所室長を務め、日本での放射線物理学の創始者の役割を果たした。

物理学と生物学の出会いは、様々の動機から出発しているが、次のいくつかが考えられる。

- ① 放射線生物学からのインパクト (生命とは何かに迫る新しい法則の探索)
- ② 物理学的刺激応答反応ではない「自発的運動」の解明 (大沢柳田他)
- ③ 繰り返しのある規則性 (結晶) ではない規則性の追求 (情報 和田昭允)
- ④ 進化の要因をミクロなレベルから解明してマクロな進化の解明 (木村資生他)
- ⑤ 多様な生物の間に存在するスケージングの追及 (G. B. West, J. Brown)

これらのどれを見ても興味深い展開がなされてきたが、①についてはシュレディンガーの「生命とは何か」が多くの物理学者の心をとらえて、日本でも当時かなりのエクサイティングな議論がなされ、大いに影響を受けたことは事実である。しかし、正直に言うと、これは私の感触だが、この方向はそれほど成功したとは思えない。というのは、当時「量子力学に代わる生物現象に見られる新しい法則を具現化した新法則」を期待していたようである。しかし、実際は、むしろ、素粒子や原子核レベルの法則よりは、重要だったのはDNAやアミノ酸・たんぱく質のレベルの解明であったのではなからうか。例えば確かにデルブリュックは

物理学から生物学に身を投じ、物理屋らしく、より単純な系としてファージを研究対象にした。もちろん彼はノーベル賞も受賞したが、それでも生物は物理化学の基礎で十分解明できる対象であったという意味では、当初の目標に到達するということにはなかったのではないか。

そして②（大沢文夫）③（和田昭允）のモチベーションの発展と、④（木村資生）のグローバルな進化とミクロを繋ぐ壮大なプログラムが、今日の生物学の基盤を築いたということが言えるのではないか。ともかく、こういう冒険と開拓の歴史を辿ると、科学の前線を切り開いてきた先人たちの息吹を垣間見ることができる。

この研究会は、①の放射線と生物の相互作用というモチベーションから出発してはいても、これまでの上記のような動機とは少し異なる事情がある。それは、あの2011年の大震災に引き続いて起こったTEPCO事故であった。放射線の生体影響について、社会は混乱の極みに陥った。低線量・低線量率の放射線被ばくの生体への影響について世論が極端な意見に分裂したのである。私たちは科学者としても市民としても、この問題がどこまでわかっているかをしっかり見つめないといけないと思った。そして分野を超えて、そして市民も一緒に勉強会を始めた。「これまでどこまで得わかっているかをしっかり解明しよう」ということで始まった勉強会は、1冊の本「放射線 必須データ 32:被ばく影響の根拠」にまとまった。

<https://www.amazon.co.jp/%E6%94%BE%E5%B0%84%E7%B7%9A-%E5%BF%85%E9%A0%88%E3%83%87%E3%83%BC%E3%82%BF32-%E8%A2%AB%E3%81%B0%E3%81%8F%E5%BD%B1%E9%9F%BF%E3%81%AE%E6%A0%B9%E6%8B%A0-%E7%94%B0%E4%B8%AD-%E5%8F%B8%E6%9C%97/dp/4422410903>

この取り組みの中でわかったことは、このような世論の異常な状態を生じた原因は科学者の責任が大いにあるということである。確かに政府・行政の混乱ぶり、マスコミの過大な宣伝など、この世論の混乱を生じる動きは多々あったのは事実だが、これだけではない。例えばその後起った地震災害、台風・大雨による被害に関してそれほど評価が分断されることはない、全体として天災対策に関する評価はほぼ合意が得られているからである。対策の遅れに対する批判はあっても、だれも洪水の被害を極端に過小評価したり過大評価したりはしない。しかしながら、放射線の生体への影響は、「たとえ少しでも生体に危険だ」といった主張から、いや少々の放射線被ばくはかえって体にいい、まであまりにもスペクトルが広すぎしかも両極端に集中している。

純粋に、偏見やイデオロギーを抜きにして科学的に突き詰める議論が極端に不足している今日、この問題を真正面から取り上げ、初期のコペンハーゲン精神に則って、分野横断で議論を進めることが僅僅の課題である。それだけではない、先ほど挙げた生物学と物理学の連携は、生命とは何かという問題に徐々に肉薄しているのである。

特に、⑤は、「ゾウの時間、ネズミの時間・・・サイズの生物学」(本川達雄著 1992年初版)に見られる生命の生命たる基本が、物理屋らしい発想と結びついて、多くの科学者を魅了したのだが、それが、さらに発展して、結局エネルギーという概念と、さらに言えば熱力学の法則で統一的に理解できるというところまで来ているのではないかと興味津々にならざるを得ない。これが実は、20世紀を前にして(1984年)、米サンタフェに設立された非営利組織、サンタフェ研究所に所属するWestやBrown(実はWestは素粒子屋さんだった)の提唱するスケールリングという概念につながっている。

サンタフェ研究所は、物理学、化学、経済学、情報学のみならず社会学、心理学と幅広い分野をまたいで分野横断的な体制で、「複雑系」というキーワードを掲げて設立した研究所である。おそらく多くの物理屋さんはこの魅力的な新しいタイプの研究所に注目したに違いない。私もその1人だった。そこには、かの有名な博学で知られるマレー・ゲルマンやフィリップ・アンダーソンも協力していた。尤も私はその後、単なる複雑系の科学というのは、まやかし物が多く、あまり成果もあげられないままだと判断したので、その後どうなったのか知らなかった。そもそも「複雑系」って、単に「まだ解けていない問題」だというだけで、複雑な対象をしっかりと見つめて本質を探るのが物理であるから、わかったら複雑系から抜けるのではないかと、なんかトートロジーに騙されているという印象をずっと持っていた。ところが、である、この研究所から出た新しい生物観は、まさに物理学の行き着くところを目指していることを悟った。

こうした、生物の新しい見方が広がっている中で、改めて、放射線による生態への影響を突き詰めることだが、単に社会的混乱を解き明かし、科学的見方を提供するだけでなく、生命とは何かという問題に迫る心ときめく課題なのである。実際、私は、この研究会に集った動物実験を専門とする生物科学者たちのほぼ全員が、進化の問題への強い関心を持っておられることを知った。生物の進化という壮大な営みが、今やマイクロな生命活動とリンクして、ちょうど宇宙の進化と素粒子反応をリンクさせて解き明かす営みとも連動して遠き過去から現代までの営々として生命の営みを解き明かすという方向を意識していることに、強い共感を覚えるのである。そうしたわけで、この研究会が、社会的に混乱している低線量放射線の生体影響という切実な問題とも連動しながら、科学の根本的な謎を解き明かす営みをも包含しているのだと確信しているのである。

しかし、それだけではない、この研究会の最後のセッションで、土岐博氏が「アセスメント科学への思い」を語っている。これは基研の研究会に新しい問題提起をすることになると思う。というのは、これまで、物理学の中でも、特に素粒子や原子核、天体核物理などの分野は、物理学会の中でも「素核宇」とくくられて総称され、いわば、社会の役に立つというような世俗性を超えた人類の「知へのあこがれ」を象徴する営みを行っているちょっと社会

とかけ離れた存在とされてきた。小柴昌俊が「先生の研究は社会にどのように役に立ちますか」と聞かれて、「いや全然役に立ちません」と堂々と言われたことは、いまだに耳に残っている。確かに、世界を知ろうとする人類の純粋な好奇心をもとに、研究するという恵まれた環境にいた古き良き時代の科学者である。この科学者たちに、科学と社会の関係を目前に突き付けられたのが原子力であった。湯川秀樹は、そのはざままでどれだけ悩まれたかしのれない。特に、広島・長崎よりさらに規模の大きいビキニ水爆実験の犠牲者として、当時第5福竜丸の船員であった久保山愛吉さんの死を悼んで新聞に寄せられた湯川の悲痛な文章は、科学者の苦悩がにじみ出ている。こうして、湯川は、ラッセル・アインシュタイン宣言に署名し、科学者として、核兵器廃絶のために科学者自身が組織した「パグウォッシュ会議」の設立に協力されたのである。この第1回パグウォッシュ会議に出席された湯川が、どのセッションに出られたか調べてみると、実は「放射線の影響」の分科会だったのである。

実は私たちは、3・11後、放射線の生体影響の研究を開始したが、この時、まず手掛けたのが、マラーのハエの実験から始まり、貴重なラッセルのメガマウスの実験につながった研究の成果を詳細に検討する必要に迫られ、古い文献を探していた。この時、画期的な国際会議が1963年ライデンで開かれていたことを知った。そしてどうしても、その詳細を知りたいと文献を探したところ、京大の中央図書館にもなく、困り果てていたが、なんとその報告が基礎物理学研究所にあったのである。驚いた！湯川は、こうした経緯もあって、放射線の生体影響についてずっと関心を持っておられたのだと、この時知った。戦後もずっとその後も、一生をかけて、放射線の影響についての研究成果について注目されていたのである。

話は元に戻る。世論が真二つに割れた原因は何故だろうか。調べて見ると、この分野のこれまでの研究の成果や、国内・国際防護機関の結論が、よく読んでもわからないあいまいな書き方をしていることに気が付いた。例えば、物理学の放射線防護の基礎となっているのは、この間、これはLeaの数理モデルでも再現できたLNT（閾値なし直線）仮説である。しかも書き方があいまいなのである。例えば、各種の線量限度等を勧告している国際放射線防護委員会（ICRP）でも、「この仮説は放射線管理の目的のためにのみ用いるべきであり、すでに起こったわずかな線量の被曝についてのリスクを評価するために用いるのは適切ではない」というくだりがある。

「え？いったいどういう意味？ 防護のための仮説だというのは、科学的にどう解釈するの？」

知れば知るほど混乱するのである。基礎物理学研究所の研究会でこんなことを言わねばならないのは、このことが意味する科学不在の状況を、科学者が、様々な知恵を集め、どこまでわかったか、どこがわかっていないのか、という明確な判断をする義務を感じたからであ

る。

今回の研究会は、確かに、こうした社会的背景をも踏まえたテーマでもあることは間違いない。しかし、私たちが、この基研という場で、純粋に科学の問題として、この問題にアタックすることは、画期的なことではないかと思っている。それには2つの意味がある。

その1つは、分野横断的連携が必要となった現代において、果たして科学者社会の組織が、21世紀の科学の体制にフィットしているか、という疑問と関係している。20世紀を個別科学の深化の時代だとすると、21世の課題は、人類が直面している、環境問題、エネルギー問題、医療健康問題、などというグローバルな課題ではないのだろうか。科学技術の発達に伴い、科学の成果が直接市民の生活と深く繋がって来た現在、その成果をどのように人類がうけとめ、そのリスクとメリットを評価し、それに応じた社会へ実装するか、という大きな課題を抱えている時代となった。そのためには正確な科学のアセスメントが必要なのだ。

もう一つは、科学と社会の関係の中で、基礎科学者がどういう態度で研究を遂行するかという問題である。先にも述べたが、生物学では、DNAの発見、それに基づく爆発的な分子生物学や動物実験の進展などによって、生体の持つ特徴である生体回復機能が次々と明らかにされて、総照射線量に直線的に依存するというLNTモデルでは説明できない様々な現象が報告され、データも蓄積されている。にもかかわらず、LNTを超える数理モデルは提唱されていない。なかでも、福島事故後のように長期低線量率放射線の影響に関してのリスク評価は、僅僅の問題である。

放射線の生体影響についての問題の歴史を踏まえて、ほぼ1世紀を経た2011年3月11日のTEPCO事故によって、多くの科学者が、放射線の生体影響の問題を深刻に受け止め、既成の放射線防護専門とはしていない物理屋が、様々なネットワークを活用して、当課題に取り組むようになった。また、放射線治療に対する関心が深まり、物理学会からも医学物理方面への研究者も増加し2003年以来すでに70名近い専門家が物理学会からも現れて活躍している。

これらの実績を結集して、放射線生物学の現状と未来を展望し、新しい研究領域として飛躍的に発展させようという狙いをもって、アクティブな研究者を糾合して議論するのがこの研究会の目的であった。課題を遂行するにあたって、最も重要であり必須である条件は、分野横断型の研究会を組織して、研究者間の連携を強めることである。現存する放射線防護関連の研究者や、放射線規制に携わる技術開発を進める専門家は、どうしても現存する枠内で、目前の社会的要請に応じて、いかに社会に適合する行政措置を決定するかということを重点に置かざるを得ない。これは国際的にも同様な傾向で、放射線防護について、国連のも

とにあつて科学的知見を明らかにする UNSCEAR、民間団体の防護の実際的アドバイスの指針を提案する ICRP という役割を異にする組織が存在する。然し、この2つの組織の役割分担もその果たした役割も、明確な分離がないまま、今日に至っているという感を免れない。顧みるに、ほぼ1世紀近くにわたって、放射線の生体影響、特に長期にわたる低線量率による被ばくの影響については、科学的根拠の希薄な LNT が放射線防護の基礎指針として採用されてきたが、これも、科学者の異分野交流を通じた横断的な協力関係を欠いたまま今日に至ったことが大きく影響しているのではないか。

そうした中でも、LNT, ALARA の再検討が、今や、放射線医療や放射線利用、原子力エネルギーの活用や放射性廃棄物処理などの課題と連動して、僅僅の課題になっている。その基礎としての、放射線の生体影響の科学的知見の徹底的な再検討が迫られている。

こうした情勢を踏まえて、当分野の研究課題、生物学実験、分子生物学・疫学のサイドに加えて物理・化学的アプローチも含めて、総合的にレビューを行い、異分野の研究者が一定の共通認識の上に立って、今後の研究戦略を策定すること、加えて、最近の成果を発表し合い、分野の壁を乗り越えての議論が今必要である。

こうした思いでこの研究会が行われたが、残念ながら、研究会では、「この狭い領域の話と思われるので、今回は出席しない」といった研究者の声もあり、また、実際テーマも全面的にこの分野を覆うことはできなかつた。特に、近代、急速に発展している次世代シーケンサーによる生物実験の画期的な発展、ゲノム解析の数理的考察、プレジジョン・メディシン (Precision Medicine) の普及、それに連動した進化遺伝学やがん治療の最適化といったミクロからマクロに至る全面展開の波が今、押し寄せている。一部は、Poster セッションで補うことができたいくつかの重要課題も、時間が足りなくて議論を十分にできなかつた。特に、今注目を集めている免疫のメカニズムや放射線医療など、様々な分野に広がる応用分野の把握など、今回は覆うことはできなかつた。これらは今後、様々な形で、全国のネットワークを基盤にしての企画が望まれる。こうした学会や研究所の動きなどを、小さきやかでも、ようやく出来上がったネットワークをフルに生かして交流できるようにと願っている。

この方向では、例えば、JAXA の企画、理研の iTHEMS、各学会での取り組み、など様々な組織で分野横断型組織化が進んでおり、様々な企画が動いている。これらの情報を共有し、具体的な課題を設定して協力関係を結んでいくことが、次の1歩につながっていくのではあるまいか。

なお、今回の研究会報告に連動する様々な議論が、報告書をお願いする過程において、活発に論じられ、1つずつ流れとして定着してくる兆しが表れている。これらは、むしろ今後につながるものとして、研究会出席者同士、あるいは研究会には出席しなかつたが、関心を持つ研究者の方々に、広く交流の場として王開始、議論を深める方向へと持っていくつもり

でサイトを用意した。(責任者は角山・坂東)。

<http://radi.rirc.kyoto-u.ac.jp/radibio/>

この議論の場を有効に使いながら、更に関心を持つ様々な分野の科学者を、分野の垣根を越えて、刺激を受け合い、研究内容を深めたいと願っています。コメントがあれば、どんどん議論を盛り上げたいと希望している。

最後に、優れた読み物になった原稿を書いていた皆様に心から感謝の意を表したい。特に、なんども細部にわたっての、専門外の編集者のつたない質問に対して、丁寧に対応いただき、修正原稿を書いていた多くの著者の皆様に、心からお礼を言いたい。おかげで、研究会での議論の何倍もの情報をいただき、理解が深まったと同時に、他分野の皆さんがどのように考え、どのように問題を解決するすべを持っておられるか、よくわかった。そしてその中から、すでに共同研究のための企画が生まれ、活発な議論ができるグループがすでに生まれていることに、感銘を受けている。

なお、たくさんの皆様と交換した議論については、まだまだ整理がついていないが、徐々に上記の別に設けた議論の場

<http://radi.rirc.kyoto-u.ac.jp/radibio/>

で公開していく予定である。これからも、分野を横断する優れた企画が動いていくのではないかと期待が膨らむ。長い間の粘り強いみなさまの協力のおかげで、こうした報告書ができたことで、次の新しいエネルギーを得ていけたらこれに越した喜びはない。(坂東昌子記)