

第9章

低線量における健康影響の確証：メカニズムとモデル

第9.1節 メカニズムを考察する必要性

「核施設 X から放出された放射性物質は、その近隣に住む人々の間にガンを増加させてきているか？」この問題に対しては、あるいはこれに類する問題に対しては、第8章にその概要を示したブラッドフォード・ヒル (Bradford Hill) による疫学に関する規範の枠組みの中で解答が示されなければならない。さらに、その解答は、第3章で述べた科学的な方法論の原理に沿ったものでなければならない。因果関係に関して必要とされるひとつの重要なポイントは、生物学的に妥当な説明 (biologically plausible explanation) が存在していなければならない、ということであった。本委員会は、この分野を注意深く検討し、このような環境に放出された放射性物質に関わるいくつかの事例においては、ICRP 等のリスク評価機関による因果関係を退ける決定は、欠陥を持った機械論的理由づけと認識の欠如とに基づいてなされていると結論する。ICRP の議論は、そのような機械論に基づいて、低レベルの内部被曝は無害であるという彼らの信念を導き出している。この結果、この分野の研究は不十分な状態のままに長らく止まっている。特に、内部被曝による低線量被曝の影響に関する知識は、貧しいとまで言える状態にある。

本委員会は、入手可能な証拠を再検討してきている。そして、この章では、ある一定のタイプの内部被曝に関連する健康上の損害 (health detriment) を予測し、説明するいくつかのメカニズムを概観しよう。

第9.2節 電離放射線への被曝による生物学的損傷

電離放射線への被曝によって生成される損傷は、次に示す4種類の効果の結果である：

- ・DNAなどの重要な分子 (critical molecules) の直接的電離。これは転位 (rearrangement) や破壊 (destruction) あるいは変質 (alteration) をもたらす。
- ・フリーラジカルの形成を通じた、DNAなどの重要な分子の間接的な破壊や変質。
- ・化学結合や水素結合を担っていた放射性同位元素の核壊変による元素転換を通じての、重要な分子の直接的な破壊あるいは変質。
- ・ゲノム不安定性 (genomic instability) やバイスタンダー効果 (bystander effect) 誘導修復効率 (induced repair efficiency) のような、細胞間の信号処理過程における変化をもたらすメカニズムを通じての、細胞遺伝子の間接的な変質。

重要な分子とは細胞の生命力 (viability) や健全性 (integrity) に関連する分子であり、最も重要なものは染色体DNAである。フリーラジカルによる直接的なDNA構成塩基に対する攻撃や、直接のヒット、および元素転換の効果に加えて、細胞膜の損傷や、修復・複製酵素、または細胞間コミュニケーションシステムへの損傷に関連する、DNAの複製に損傷を与える二次的原因もまた存在するようである。これらの全てのシステムは、非常に高い分子量を持っている。これらは、それを構成する原子の位置と同一性 (identity)

とが、一次、二次、そして三次の（形態上の）構造を通じて、それらの効率的な機能を決定づけるようになっている、非常に多くの原子から成り立っている物質である。

遺伝的な健全性や生存に必要な細胞の構成要素が損傷を受けると、その細胞はその損傷を修復するか、あるいは、その損傷を修復に失敗して死んでしまうことになる。細胞がゲノム不安定性という現象も見せることが最近になって明らかになっている。それによると、放射線照射された細胞の子孫が不意に一般的に突然変異を非常に起こしやすくなるのである。この現象は、それ自身には放射線が直接当たっていなくても、放射線の飛跡が通過した細胞の近くにある細胞の子孫においても生じることが示されている。

第9.3 節 吸収線量と細胞線量との関係

直接的な、及び間接的な電離はともに、フリーラジカルの生成を伴う化学結合の切断を通じての、入射した電離放射線のビーム、すなわち飛跡からのエネルギー吸収の結果である。細胞の主な構成物質は水であるから、その主なフリーラジカルや他の「ホット」な化学種は、水の OH 結合の裂開によって作られることになる。吸収された 100 eV（電子ボルト）のエネルギー当たり、およそ 4 個の水分子が OH[•] と H[•] のフリーラジカルになる。ここに示した「[•]」は不対電子を表しており、それゆえ、これらの化学種は非常に反応性に富んでいる。それらはそれぞれが互いに反応して元の水へと再結合することもあるが、DNA のような他の分子と反応して、それらの化学的特性や生物学的能力に変質や破壊をもたらすことも可能である。

放射線による化学結合の切断は、更なる化学結合の切断を引き起こす能力を持つ電子を生み出すことでその余剰エネルギーを放出するので、そのような過程は全てのエネルギーを消費しつくすまで続くことになる。そのために、放射線が組織中に及ぼす効果は、荷電粒子の飛跡構造の形成を通して出現することになり、その飛跡に沿って、それは順次、高いエネルギーを持つフリーラジカルのクラスターや他の電荷を帯びた反応性に富む化学種とを形成する。生物学的損傷の観点から見ると、その効果はそのような化学種の濃度に比例すると考えられており、したがって、それは組織の単位体積あたり、単位時間あたりの飛跡の数、及びその飛跡内における電離密度に依存することになる。しかしながら、フリーラジカルの濃度が高くなると、そのような比例性は、顕著になってくる逆方向の反応数の増加による影響を受けることになる。そのメカニズムについては以下において詳しく見ることにする。

その飛跡の密度は、照射の強さと放射線の種類の両方に依存する。例えば、電子と比較すると、大きく高い電荷を持つアルファ粒子は相対的にゆっくりと運動しているので、それらが組織を通過する際に生じず分極効果は、高い電離密度をもたらすことになる。ICRP が、ベータ粒子やガンマ線の吸収によって生じる 2 次電子と比べて、アルファ線に生物学的効果比 (RBE) に基づく荷重として 20 を与えている主たる理由はここにある。飛跡に沿って電離を引き起こす能力を表す放射線の線質は、線エネルギー付与 (LET: Linear Energy Transfer) と呼ばれる。低 LET 放射線には、ガンマ線、X 線、そしてベータ粒子が含まれる。高 LET にはアルファ粒子が含まれ、それは低速であり、高い電離作用をもたらす。しかしながら、これはひとつの近似である。なぜなら、電子がもたらす電離密度は均一ではなく、それらの飛跡の終端では速度低下のためにそれによる電離密度が増加するからである。

低い放射線線量域においては、飛跡の密度は希薄であると考えられる。放射線工

エネルギーの全ての吸収に対する、単位時間あたりにおける平均的な飛跡密度は、容易に計算することができる。表9.1には、そのような計算結果を示している。ここにおいては、ある人体に外部から入射した低い放射線エネルギーと高い放射線エネルギーとに対応する、異なる被曝線量において一年あたりに飛跡によって通過される細胞核の数を示すために、そのエネルギーは全ての臓器にわたって平均されている。

表9.1 典型的年間被曝線量とヒトの組織中の平均飛跡数。細胞の直径を8ミクロンとし、ある内部同位体の多段崩壊は無視している。

条 件	放射線の LET	吸収線量 mGy	線量当量 mSv	年当たり、細胞核当たりの平均飛跡数
平均的公衆、全身：	低	~ 0.9	1	1
肺：	高（アルファ）	0.4	20	0.001
骨髄：	高（アルファ）	0.005	0.1	0.00001
労働者、全身：	低	<50	<50	<50
労働者、全身：	中（中性子）	<5	<50	<0.5
労働者、全身：	高（アルファ）	<2.5	<50	0.007

第9.4節 放射線被曝による細胞損傷の諸結果

すべての生物は、進化の時間スケールにわたって、自然を線源とする電離放射線にさらされつづけてきている。放射線によって引き起こされる損傷には、2つの主要な結果がある。第1のものは、すべての生きている生物に有限の寿命をもたらすものであり、それぞれの個体の生涯にわたる遺伝物質に対する熱誤差的（ボルツマン的）侵食（thermal error erosion）と、細胞の酸化性物質代謝（cellular oxidative metabolism）によって形成されるフリーラジカルの効果への寄与による。二つ目は、生物種としての遺伝的突然変異を起こす確率を増加させるものである。前者は通常老化（non-specific aging）の原因であり、後者はガンやその他の疾病の主な要因の一つであるとともに遺伝的起源の条件であると考えられているので、これらは両方とも健康上の損害を引き起こす。

人類の諸活動の結果として、更に新しい被曝線源が追加されると被曝線量は増加することになるが、体内の同位体の場合においては、被曝線量の増加は質的に異なる。放射線による作用を考えると、組織内の細胞は被曝線量が増加するほどには、損傷の増加に悩まされないことは明らかである。あるひとつ細胞はヒットされるかヒットされないかのどちらかであり、たとえ低 LET 放射線であっても、細胞核を一次電子の飛跡が通過すると、約70の電離と1 mSvの線量になる。このヒットがもたらす結果は、その電離によって影響を受けたその細胞の部分の臨界的性質（critical nature）や、その放射線事象によって妨害された時期が、細胞の全寿命期間においてその細胞がどの程度敏感な時期にあったかに依存する。

そのような寿命にわたる細胞の放射線感受性の変動が、非常に広い範囲の変動であることは40年以上も前から知られてきているが、このことはICRPモデルにおいては考慮されていない。あるひとつの組織と他の組織とで正常な細胞複製速度が異なっているという事実が、それら組織間における放射線感受性の違いの原因である。放射線ヒットの全体的な結果は、更にDNA修復と複製のシステム、及びそれらの効率に影響を与える要因にも依存するが、これについては後述する。したがって、細胞にひとつの放射線がヒットすることの結果は、「損傷の正しい修復」を通じての「測定可能な効果なし」

から、「突然変異の固定」を通じての「細胞の死」までの広い範囲に及ぶことになる。この様子を表9.2に示す。

放射線被曝線量が増加するにしたがって、数多くの細胞で構成されている個々の個体への影響は、測定可能な影響がない状態から、突然変異の影響を通じて、生命力の喪失（loss of viability）に至り、最終的には死亡してしまうまでの広い範囲に及ぶ。同様な効果の範囲は子孫においても現れるであろう。ゲノム不安定性の領域でなされたいくつかの発見によると、全ヒットのうちの3分の1が細胞に細胞損傷をもたらすようである。これに加えて、近傍にある細胞も、それらにゲノム不安定性を引き起こすある種の局所的信号伝達プロセス（local signalling process）によって影響を受けるようである。これは「バイスタンダー効果」として知られている。これら二つの効果は、ガンのメカニズムの理解にとって非常に重要である、なぜならば、それらは遺伝的損傷の一般的な増幅に関係しており、そして、これは染色体異常（chromosome aberration）頻度の増加として検出可能であるからである。

表9.2 細胞および個体への被曝線量の増加の効果

線量範囲の増加別グループ	細胞への影響	個体への影響
1	測定可能な影響なし	測定可能な影響なし。
2	ゲノム不安定性/見えない損傷の誘発：細胞の子孫は突然変異を起こしやすい。	未知であるがおそらく有限であり、多くの状態が含まれている。影響は2ヒットから3ヒットまで垂直に増加するが、その後急速に飽和。
3	正確な修復を伴うDNA損傷：細胞は正しく複製される。	測定可能な影響なし。
4	病気に関連のない突然変異を伴うDNA損傷：固定化された突然変異をもって細胞は複製される。	測定可能な影響なし。
5	決定的な突然変異を伴うDNA損傷：固定化された突然変異をもって細胞は複製される。	ガンあるいは白血病。遺伝的奇形、あるいは胚細胞の場合には遺伝的疾患。
6	致死性突然変異を伴うDNA損傷：細胞は複製過程で死ぬ。	影響を受けた細胞の数と種類に依存して、測定可能な影響なし、から臓器や個体の生命力の喪失を通じての、個体の死まで。

年齢の増加、すなわち加齢に対するガン発生率の変化を調べた結果によると、ガンは最大6つまでの別の遺伝子変化の結果である、と今日では考えられている。これらには、特別な発ガン遺伝子（oncogenes）の蓄積や腫瘍抑制遺伝子の欠損などが含まれる。複製における遺伝子突然変異の通常の発生率は、1遺伝子当たりおよそ 10^{-6} 程度であるため、ある個々人の寿命内でどのようにして発ガンに十分な突然変異の蓄積が起こるのかは、これまで説明するのが困難であった。技術の進歩は、最近になって、単一の細胞だけに放射線を照射するようなコンピュータ制御のマイクロビーム放射線源を現実のものとし、さらに新しい遺伝子染色の技術は、その細胞の子孫を同定して損傷を調べることを可能にしてきている。これは重大な効果を示している。非常に低い線量（例えば、10 mSvまで）の放射線によって引き起こされるゲノム不安定性は、放射線がヒットした細胞の子孫における一般的な遺伝子突然変異のレベルの上昇をもたらす。これに加えて、バイス

タンダー信号伝達 (signalling) を通じて、放射線がヒットした細胞の近傍にある細胞の子孫の相当な割合が、遺伝子変異の一般的レベルを上昇させている。これらの効果は、ガンの発達を説明するのに十分な数の突然変異を作り出すあるレベルまで、細胞体積要素中の突然変異の一般的発生率を、増加させるものである (Little 2002, Hall 2002)。表 9.2 は、個々の細胞に対する被曝線量が増加に応じて、個体に発現する症状の範囲を示している。

第 9.5 節 線量応答関係 : ICRP の仮定と ECRR の応答

放射線線量とその応答との関係は広く研究されてきている。ICRP のリスクモデルは、低線量領域において、その線量応答関係は線形であり、その効果のはじまりには閾値がないと仮定しており、LNT と呼ばれている。この意味するところはまず第一に、安全な被曝線量というものではなく、最も低い線量でも健康上の損害を起こすある有限な確率を持っているということである。第二に、被曝線量が 2 倍になるとその効果も 2 倍になる。この仮定には基本的に二つの理由がある。

その一つ目は、先の第 9.2 節で概観した、放射線の作用に関して知られている考察から導かれる。明らかにその健康上の損害が細胞 DNA の損傷に関係しているのであれば、それは放射線のヒットがもたらしたひとつの結果であるということになり、さらにそれらのヒットがその時間的及び空間的な隔たりのために独立して作用するとすれば、その効果は線量に線形比例するはずである。あるひとつの細胞はヒットされるかされないかのいずれかであるので、シングルヒット以下の条件はない。したがって、そこには安全な被曝線量は存在しないということになる。

線形な線量応答を信じる二つ目の理由は、外部放射線に被曝させる実験において、培養細胞や動物、ヒトのデータが、線量に比例している効果を示していることである。しかしながら、これらについては、低い線量では効果はもっと小さい (むしろ有益でさえある) と論ずる人々や、低い線量ではより高い効果があるとそのデータは示していると主張する人々から異論が出されてきている。外部照射の研究の場合には、研究された集団が小さいことが広い信頼区間の間隔をもたらし、そのデータに対して異なる何本もの曲線を描くことが可能になっている。

線量応答関係についての仮定は、放射線被曝の疫学研究の解釈に対して決定的に重要になるので、本委員会はこの分野を極めて注意深く研究してきている。本委員会は、その線量応答関係は、外部被曝に対する近似的な場合を除いて、低線量領域では線形ではないであろうと考えるのに十分な証拠があると結論している。そして、低線量ではより高い効果を示す線量応答関係を支持し、LNT 近似を退けてきている。これについての理由を以下において再検討する。

第 9.5.1 節 ICRP 線形と線形 2 次の応答 : 2 ヒット・キネティクス

中線量から高線量 (しかしながらその関係が完全に破れることになる個体死以前についての) すべての範囲にわたる、培養細胞や動物、ヒトの集団 (主にヒロシマ) に関する外部被曝の研究からの実験結果においては、多くの実験体系において (例えば、寿命調査集団における白血病の発症) その応答が線形二次関係によって最もよく記述されることが観測されてきている。これは次のように書かれる :

$$\text{効果} = a(\text{線量}) + b(\text{線量})^2$$

この曲線の形状を図9.1に示す。これをその線形領域では独立した飛跡の作用によるとし、2つの飛跡が同時にひとつの細胞に入射するような高い線量ではより大きな効果があると解釈するには適切な理論的理由がある。これら二本の飛跡（すなわち相関した飛跡）は、突然変異を誘発する高い確率を持っていると、ほとんどの人が考えているが、それは、それらが細胞を修復が困難な事象である、DNAの2本鎖の両方に、「2本鎖断裂（double strand break）」を引き起こすような形で損傷を与えることができるからである。これは突然変異効率を増加させる本当の理由ではないかもしれないが、2ヒットが突然変異を引き起こす非常に大きな公算を有していることは、現在十分に受け入れられている。アルファ粒子と培養細胞を用いた最近の研究は、このことを実験的に確認してきている。

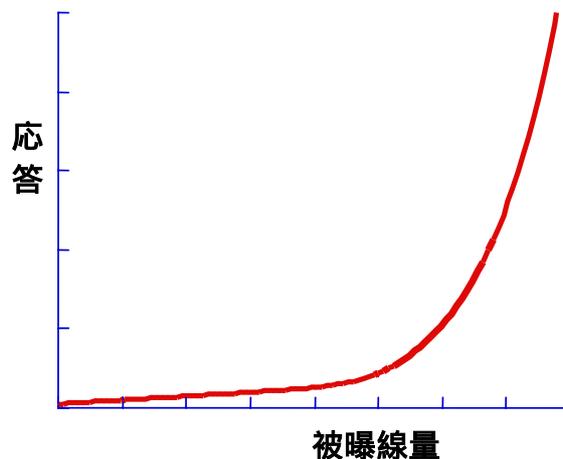


図9.1 線形2次線量応答関係

線量が1 mSvとなる600 eVの外部放射線の場合には、細胞の修復と複製に関する10時間の期間の内に2ヒットが起こる確率は、最密充填した直径8ミクロンの細胞についての数学モデルを仮定した、年間 1×10^{-4} と、ある実験的に求められた充填率を用いた場合の、年間 1×10^{-6} との間であると計算されてきている。別の言い方をすると、2ヒットの過程というのは通常のバックグラウンドレベル、すなわち低い線量では非常にまれである。しかしながら、内部被曝に含まれる多くの状況の下では、その全く同じことが本当ではなくなくなってしまう。低線量の範囲にあっても、2ヒットの高い確率を導くことが可能となる内部被曝には、基本的には3つのタイプがある。それらは次のものである：

- ・ストロンチウム Sr-90 / イットリウム Y-90 やテルル Te-132 / ヨウ素 I-132 のような、不動の系列的放射体。
- ・不動の、非溶解性「ホット・パーティクル」、すなわち、プルトニウムやウランの酸化物。
- ・極めて低いエネルギーのベータ線放射体、トリチウム。

その受け入れられている線形2次のリスクモデルにある、線量に対して2次反応を示している領域が、先に定義したように、相関のあるダブルヒットによるものであるとすると、これらの被曝応答はその被曝線量の二乗に比例しなければならないことになる。したがって、この効果を荷重することなしに、これと同様な内部被曝を、外部被曝

のリスクモデルの中に包含させることは明らかに不可能となる。実際のところ、本当の線量応答は多項式になるであろう。その場合には、3つの相関がある事象は3乗の損害荷重を持つというように順次なってゆくだらう。しかしながら、このようなタイプの被曝を別に考えなければならない、これとはまた別の理由があるのであって、それについて以下で考察する。

第9.5.2 節 ペッカウ応答

数多くの独立した研究者が、水中で脂質膜 (lipid membranes) を外部 X 線や溶解させた放射性ナトリウム (Na-23) イオンからのベータ線で照射したペッカウ (Petkau) の実験的研究に関心を払ってきている。ペッカウは、彼やほかの研究者たちが放射線作用の決定的に重要な標的 (critical target) であると考えようになった細胞膜に対する電離放射線の効果に興味を持っていた。ペッカウは、その膜が溶液中のイオンからの放射線に対して極めて敏感で、低い線量範囲において崩壊 (collapse) することを示した。酵素、特に抗酸化ストレス酵素である超酸化物不均化酵素 (anti-oxidant stress enzyme superoxide dismutase) を使って、彼はその脂質膜破壊の原因が水分子の放射線裂開によって形成される水和した過酸化物であることを突き止めた。彼はまたこれらの体系の線量応答曲線が、現在では超線形 (supra-linear) と呼ばれている形であることを実証した。これは線量ゼロから急峻に立ち上がるが、より高い線量では平坦になるような応答である。その曲線を図9.2に示す。

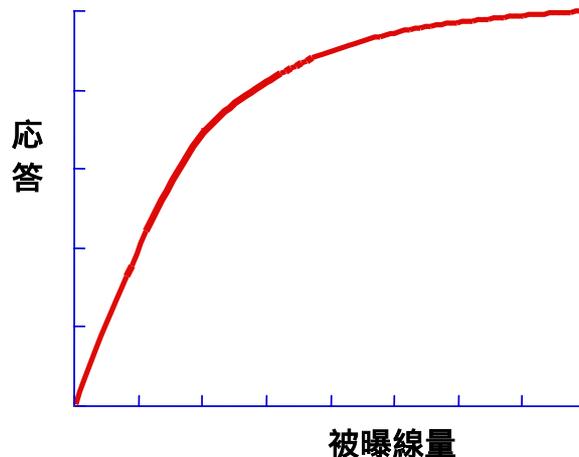


図9.2 ペッカウの超線形線量応答曲線 (損傷を受けた染色体のゲノム不安定性のバスタンダー収率はこのタイプの応答にしたがう)

その曲線についての説明は、キネティクス理論 (kinetics theory: 動力学理論) によって直接的に与えられ、高濃度においてはラジカル種が再結合する結果であるということになる。そのような体系に対する速度論的方程式 (rate equation) を積分すると、次のような形の線量応答が得られる:

$$(\text{応答})^2 = \text{線量}$$

しかしながら、ペッカウが脂質膜上への放射性ナトリウムイオンの吸着についてのラングミュア型吸着等温線 (Langmuir type isotherm) の一部あるいは全体を見ていた可能性がある (訳注)。それにもかかわらず、ゴフマンはヒロシマ寿命調査データを、それがペッ

カウタイプのスーパーリニアカーブ (superlinear curve) に一致することを示すために再解析してきている。また、多くの他の研究者はヒロシマのデータを高線量から低線量領域に外挿することに反対する議論を行うためにこれを利用してきている。

生体外のマイクロビーム照射によって実験的に得られるようになってきている線量応答は、その損傷をあるひとつの細胞を通過した飛跡の数に対してプロットした場合には、ここに示したような関係を示している。そして、ゲノム不安定性の効果は3本の飛跡で飽和することが示されている。しかし、これが線量効果なのか、あるいはトラックの連続効果なのかについては分かっていない。

(訳注：ラングミュア型吸着等温線; Langmuir type isotherm：ラングミュアらによって導かれた、一定の温度の下での固体表面への分子の平衡吸着挙動について、その吸着割合を固体をとりまく環境中におけるその分子の平衡濃度との関係において示す古典的な理論曲線、あるいはその式を指す。分子の種類と固体表面の吸着サイトとは一種類であると仮定されており、吸着した分子間の相関も無視されている。しかし、濃度が薄い間は吸着量はそれにほぼ比例して増加するが、濃度が高くなるとほぼ一定値に近づく傾向を理解することは、このモデルでも十分可能である。本文においては、放射性のナトリウムイオンが脂質膜に吸着していた可能性について言及されている。)

第9.5.3 節 ブラコバ応答：誘導修復が鋭敏要素あるいはその両方

ブラコバ (Burlakova) は最近になって、数多くの異なる培養細胞試験の実験体系が、低レベルの放射線照射に対して、2相的 (biphasic) 応答を示すことを明らかにしてきている。その効果は線量ゼロの点からある最大値まで増加するが、さらに線量が増加すると今度はある最小値まで低下する。この点から更に線量を増加させると、2つ目の効果の上昇が引き起こされる。この興味深い不思議な結果を説明するために、ブラコバは最初、その曲線が二つの別なプロセスの結果であることを示唆した。最初、彼女は増加する放射線線量に対するペッカウ型の超線形応答を仮定した。しかしながら、その後彼女は、誘導修復効率のシステムによって増加する線量が修復を増大させると論じた。そのようなシステムが動物に存在していることは実際に示されてきている。しかしながら、通常、それらは発現するまでにしばらく時間を要する。したがって、2相的線量応答は、これら二つの効果の対抗する作用の結果である。それは図9.3に、その仮説の要素と共に示されている。ブラコバはまた、白血病と放射線の研究のメタアナリシス (meta-analysis; 訳注) で、それらの研究がこの2相的パターンと一致することを示すことができた。さらに最近になって、彼女は、その効果が、放射線損傷への応答が考えているエンド・ポイントに間接的に影響するような、幾つかの異なるクラスのシステムからの応答関数の重ね合わせによるものであらうと示唆してきている。したがって、1 mSv 以下の非常に低い線量において増加する効果は、正確な DNA の修復を維持することのできる範囲においては、細胞膜への損傷の反映なのかもしれない：より高い線量においてはこのメカニズムは、おそらくは直接的 DNA 損傷、または、他の細胞小器官に対する損傷といった、別のメカニズムによって圧倒される。

(訳注：メタアナリシスについては、例えば次のサイトに解説がある：

<http://aoki2.si.gunma-u.ac.jp/lecture/meta-analysis/>)

第9.5.4 節 バスビー応答：2相的細胞群 (biphasic polulation)

その2相的線量応答についての別の説明がバスビー (Busby) によって提案されてきているが、それは分割した X 線線量が同一の線量を一度に与えたよりも大きな効果を生み出すことを示している、ある一定の結果を説明するためにエルカインド (Elkind) が前進させたある考えの中にも含まれている。

それは、放射線時代のほとんど当初から知られていることであり、急速に複製している細胞は放射線損傷に対してより敏感であるということである (Bergonie and Tribondeau, 1906)。実際のところ、これは放射線ガン治療の基礎であり、そこにおいては優先的に破壊されるのがその急速に増殖しているガン細胞である。ある生きている組織のほとんどの細胞は非複製モード (non-replication mode) にあり、これはしばしば G0 とラベル付けされる。しかしながら、死んだり老化する細胞を補充する必要性から、常に一定の割合の細胞が活発に複製、すなわち有糸分裂をしているのは明らかである。これは DNA の修復と複製を含む複雑なシーケンスを含んでおり、これらのフェーズ(相)の間には、細胞がより簡単に死んでしまうことがはっきりと確認されている。いくつかの培養細胞の研究においては、約 10 時間継続する、この修復・複製期間の期間は、放射線による殺傷に対する細胞の感受性に 600 倍の違いがある。DNA 塩基のひとつであるウリジン (uridine) にヨウ素 I-125 を結びつけた、オージェ電子放出体を用いた実験は、修復・複製を行っている細胞が、突然変異に対してもはるかに敏感であり、その効果の標的は DNA であるか、あるいはこの複製フェーズの間にその DNA に非常に接近することになる何らかの構造であることを明らかにしてきている。

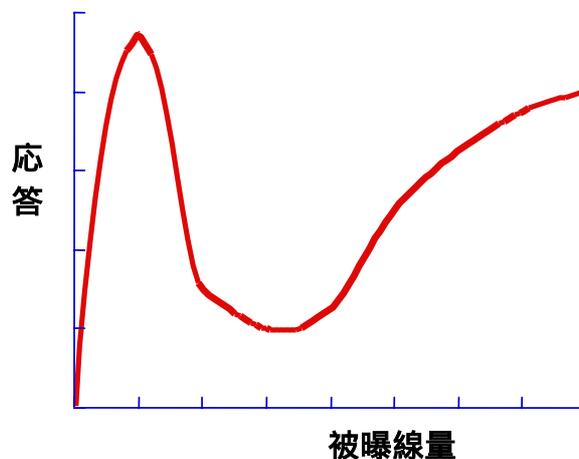


図9.3 ブラコバとバスビーの2相的線量応答 (両者の理由はことなる)

突然変異や死滅に高い感受性を持つ、何らかの特異的な細胞のタイプのサブグループがあるとすると、その線量・応答は2相的になるだろう。これらの敏感な細胞は低線量で突然変異することになり、そのエンド・ポイントの効果の大きさを増大させることになる。更に被曝線量が増加するにつれて、それらの敏感な細胞は死滅するようになり、したがって効果は減少することになる。より一層高い線量では、それほど敏感でない細胞が突然変異を起こすようになり、そのエンド・ポイントの効果の大きさは再び増加することになる。その結果は図9.3に示されている。

エルカインドは 1990 年代半ばに、すべての組織には感受性の高い細胞のサブグループが存在しているに違いないとの提案を最初に行ったが、これは追跡調査されてこなかった。これは特筆すべきである、というのは、細胞死は高い線量で起こり得るといふ考えは、高線量での線量・応答関係を説明するために、特にアルファ粒子の効果と「ホットパーティクル」効果のために用いられてきているからである。後者においては、(吸収線量の概念に暗黙理に含まれる平均化の過程にしたがって、そのような線量は考慮からはずされると論じている者達によって強調されている)ホットパーティクルの領域における高線量は、細胞が死滅するために結果としてガンにはならないだろうと論じられている。

最近の英国における放射線労働者の死亡率の研究結果と同様に、ビーグル犬とマウスについての動物実験の結果は、低線量領域においてこれらの 2 相的効果を示していることが明らかになっている (Busby, 1995)。

第 9.5.5 節 集団の感受性 (Population sensitivity)

例えば、日本の寿命調査 (LSS) 研究や婦人の早期乳ガン発現等の動物とヒトの研究は、放射線に対して高い感受性を持つ遺伝的サブグループのあることを確定してきている。毛細血管拡張性運動失調症 (*ataxia telangiectasia*) に対する ATM 遺伝子 (訳注: 常染色体性劣性遺伝疾患の遺伝子) を持っている極端なケースにおいては、きわめて高い放射線感受性があり、白血病や悪性リンパ腫、ある固形腫瘍になりやすい傾向がある。欠陥のある遺伝子は、DNA 損傷感知蛋白 (sensor protein) に関係している。その疾患はまれであり劣性遺伝であるけれども、人口の約 6% に当たる、その ATM 遺伝子に関してヘテロ形質である (heterozygous) より大きなサブグループの中で、放射線による高いガンのリスクがあることを示す証拠がある。

放射線高感受性のサブグループの存在は、放射線治療患者の中にもみられている。したがって、被曝線量の上昇に対するヒトの集団の応答はおそらく 2 相的であり、そのような放射線への感受性の高い人々が防護されるレベルに許容放射線被曝線量が設定されることを倫理的考察からは要求される。

第 9.5.6 節 ホルミシス応答 (Hormesis response)

数多くの動物と生体外 (in vitro) の研究が、少量の放射線が「ホルミシス」(ギリシャ語の「刺激する」を意味する *hormein* より) と呼ばれる、放射線の保護的効果の証拠として引用されてきている。この線量応答においては、その曲線は放射線線量が増加するにつれて最初わずかに低下する (dip)。したがって、線量が増加するにつれてその曲線は再び増加に転じその影響は大きくなるのであるが、線量を最も低くしようとコントロールすると、まだ低い線量ではあるものの、少し多めに被曝した者よりもより大きな健康欠損を示すことになる。その曲線を図 9.4 に示す。

この効果に対して与えられる説明は、最も低い被曝線量における放射線照射によって誘導される細胞の修復効率が上昇するというものである。したがって、被曝線量が増加するにつれて、放射線は最初にガン発生の減少を伴うある防護的効果 (protective effect) をもつ。本委員会は、ホルミシスとそれを支持している証拠を注意深く検討してきており、そのようなプロセスはあり得るものであると結論する。このホルミシス効果

は中間的な線量範囲（すなわち、100 mSv 以上）で現れており、数多くの説明があるであろう。

1. 感受性の高い細胞のサブグループは、突然変異するよりむしろ死んでしまう。
2. 免疫システム監視（immune system surveillance）の短期的効果が高められる（長期的にはおそらく有害である可能性がある）。
3. 高いバックグラウンドによる効果のある場合には、感受性の高い個体の胎児死亡と小児死亡とが、放射線抵抗性に対する淘汰をもたらす。これは、上記 1 で述べた細胞における効果の個体バージョンである。

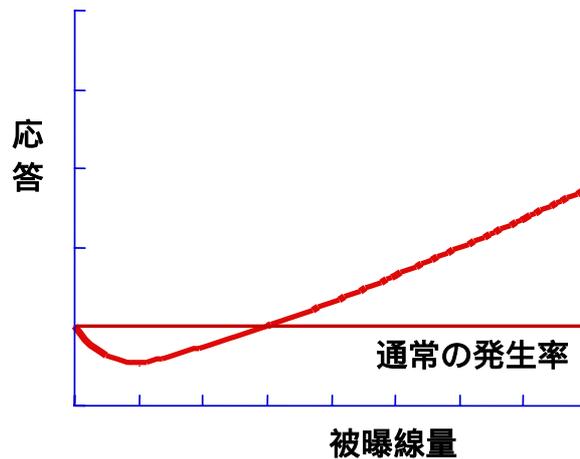


図9.4 ホルミシス線量応答曲線

高地でのヘモグロビン・酸素の解離（hemoglobin-oxygen dissociation）や熱帯気候における日焼け（suntanning）のような、他の誘導システムと比較できるような、誘導修復効率が存在するのかもしれない。これは、異なる自然バックグラウンド放射線地域の間に発ガン率の差異が無いことに対する一つの説明になるのかもしれない。しかしながら、放射線誘導修復が存在するという事は、その修復システム自体もまた放射線による攻撃にさらされていることを意味する（以下に述べる）。それに加えて、そのようなプロセスが存在するという事は、他の容易には理解しがたい問題を含んでいる。もしも修復複製がこの方法によって誘導され得るのだとする、どのような生物種も、修復効率が最大である状態にまで自動的に進化をとげ、そしてその状態に永久にとどまっていなものは何故か、という疑問が生じる。その答えは、おそらく次のようなものである。もしも細胞が修復複製についての感度が高い状態に誘導されたたすると、その細胞系はストレスを経験した期間にわたってより大きな複製速度を持つことになる。通常老化は、細胞複製の全回数に反比例する関数であることは今や十分に確立されているので、ホルミシスによって授けられる短期的な利点（short term advantage）の結果は、おそらく、多数回の複製過程による DNA 損傷の蓄積をもたらさず、生命力の長期的な損失（long-term loss of viability）ということになってしまう。

しかしながら、ホルミシスの証拠のいくつかは、ある人為的結果なのかもしれない。もしも、その低線量範囲での線量応答が 2 相的曲線（biphasic curve）に従うとすると、ゼロ線量 / ゼロ効果の点から外れさえすれば、見かけ上のホルミシス効果を示すことができる。高線量の実験から推論される結論が、この低い線量域でのそのような変動の可能性と調和的に説明され得ないので、その点がばらつきであると解釈されたのかも

知れない。あるいは、最も低い線量応答が外れた点として考慮から除外されたことによって、それらがホルミシスのへこみ (hormesis dip) にされてしまった、ということかもしれない。

本委員会は、暫定的にホルミシスは存在するかもしれないと結論する。しかし、もしそれが存在するとしても、上に述べたように、その長期的な効果は有害なものである可能性がある。本委員会は、放射線防護の観点からは、ホルミシスについては考慮すべきではないと勧告する。

表9.3 放射線損傷からガンへの発展に影響する因子

最終的ガンへの寄与	因子
電離密度の増加	1. 放射線の線質； 、 、 2. オージェ電子放出体、トリチウムのような弱い崩壊 3. 電磁場相互作用
空間における飛跡密度増加	1. 被曝線量の増加 2. 点線源による内部被曝 3. ホット・パーティクルによる内部被曝 4. 不動の系列崩壊による内部被曝 5. 吸着による境界層におけるイオン性放射性核種の濃縮 6. 生化学的親和力による細胞内小器官での放射性核種の濃縮
時間における飛跡密度増加	1. 点線源による内部被曝 2. ホット・パーティクルによる内部被曝 3. 不動の系列崩壊による内部被曝 4. 吸着による境界層におけるイオン性放射性核種の濃縮 5. 生化学的親和力による細胞内小器官での放射性核種の濃縮
細胞の複製速度の増大	1. 細胞のタイプ 2. 被曝以前/損傷以前 3. 電磁場 4. 個体の成長速度 (例えば、子供) 5. 放射線を含む複製促進因子の濃縮
細胞サイクルの中での位置	1. 被曝以前/損傷以前 2. 電磁場
修復効率の低下	1. 遺伝的同一性 2. 被曝以前/損傷以前 3. 抗酸化性の状態/修復酵素の状態 4. 修復システム触媒 (repair system poisons) の濃縮
免疫監視機能の低下	被曝以前を含む、様々な要因
複製抑制場の低下	1. 高い局所線量 2. ホット・パーティクル

第9.5.7節 被曝線量応答関係に関する委員会の結論

本委員会は、ICRPの線形閾値無し仮定は、狭い範囲の近似を除いて、根拠薄弱であるということと一致した。全てのタイプの放射線被曝と全てのエンド・ポイントについての統一的な (universal) 線量応答関係が存在することを示す十分な証拠が示されていない以上、そのような関数を仮定することは、致命的な還元主義 (fatal reductionism) のひとつの例でしかない。そればかりか、被曝ゼロから約 10 mSv までの範囲の低線量範囲における効果は、ある種の超線形 (supralinear) または、分数指数関数 (fractional exponent

function) にしたがうようであると仮定するには十分と言えるだけの理由がある。2 相的線量応答関係の存在については、十分な理論的、そして経験的な証拠があるので、本委員会はいかなる疫学的発見も、それがどのような連続増加の線量応答関係にもしたがっていないと言う論拠によっては却下されるべきではないと強く勧告する。

第9.6 節 放射線作用の生物学的効率に影響する因子

放射線への被曝によって引き起こされる損傷は、電離エネルギー密度の関数として表現されてきている。しかしながら、このプロセスにおいて細胞は、決して受動的なターゲットであるのではなく、有機的な生命体である。1960 年代に細胞が放射線損傷を修復することが発見されてより、研究の強調点はそのような修復を、どのような因子が、その損傷をどのようにして増大させるのか、あるいは、どのようにして抑制するのか、が調べられるようになってきている。放射線損傷の全体的な枠組み (scheme) においては、表 9.2 に概観されているように、細胞と生体の応答に基づいた損傷抑制システムが存在している。したがって、表 9.3 に示されるように、ガンのような確率的エンド・ポイントについては、それに関与する多くの過程が存在する。表 9.3 にあげられている全ての因子について個別に議論することは、本書の範囲を超えているであろう。ICRP の体系においては初期放射線損傷プロセスのみが強調されているが、それは外部からの高線量被曝についてのみ妥当である。この表を掲載した目的は、このことを示すためであり、そのためにこれらの因子を示している。低線量域においては、どのような被曝の結果を決定づけるにも、他の因子が主要な重要性を持っている。低レベル、非致死 (non-lethal) の放射線被曝に対する細胞の応答が、この進行 (progression) には決定的に重要なシステム (critical system) になっている。準致死的被曝 (sub-lethal exposure) に対する細胞応答システムの発見は、バスビーによって 1995 年に明らかにされた重要な結果を有している。もしも、修復・複製のサイクルにある細胞が、複製中でない細胞と比較して、放射線照射に対してはるかに高い感受性を持っているとするならば、細胞の寿命のうちのこの期間が、突然変異を起こす機会の窓 (window) になっているということになる。すなわち、もしもこの窓の中で放射線を浴びるような環境を整えば、害の増幅が起こることになる。

第9.7 節 バスビーのセカンド・イベント理論 (Second Event Theory)

第 9.4.4 節において、生きている組織中のほとんどの細胞は、非複製モードにあり、しばしば G0 とラベルづけられることを述べた。これらの細胞は、通常生命活動のためにそれを担う一部分としてその組織に貢献しており、おそらくは、臓器の成長や損傷、老化などのために、それが必要となる何らかの信号がない限りは複製を行う必要がない。個体組織の成長や寿命全体を通じて、ある一定の細胞複製が行われる必要がある。したがって、複製過程にある細胞は、少ない割合ではあっても常に存在する：そのような割合の大きさは細胞のタイプに当然依存する。細胞が G0 という静止状態から動き出すための信号を受け取ると、DNA 修復と複製とのある定められた手順 (sequence) きが開始される。これは G0-G1-S-G2-M とラベルづけされているが、手順全体にわたってさまざまな同定可能なチェックポイントがあり、修復 M すなわち有糸分裂 (Mitosis) で終了する。そのような修復・複製手順に要する期間は、約 10 時間から 15 時間であり、

この手続の間のいくつかの点においては、固定的突然変異 (fixed mutation) を含む、損傷に対する複製中の細胞の感受性はきわめて高い。

チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞の場合には、外部からの低 LET 放射線に対し、そのサイクル全体にわたって細胞死の感度には 600 倍におよぶ感受性の変動があるが、突然変異に対する感受性は研究されていない。

もしも細胞の寿命にわたって、突然変異の感受性に大きな変動が存在するとするならば、それは何をもたらすだろうか？ 自然に分裂している細胞は偶然にある放射線の「ヒット」を受けるかもしれないが、このプロセスは、たとえ線量応答曲線が線形でないとしても、臓器の大きな質量全体にわたって平均されることによってモデル化されることは可能である。しかしながら、DNA 修復の後に続く非計画的な細胞分裂は、準致死的損傷を起こす放射線飛跡によって誘導される：これは細胞を G0 状態から修復複製の手続きに押し出す信号の一つである。およそ 10 時間の間隔を置いての 2 つのヒットがあるとすると、1 つ目のヒットは高感度の細胞を作り出すことが可能であり、そして、この同じ細胞は感受性の高いフェーズで 2 つ目のヒットを受けるということになる。この「セカンド・イベント理論」の考えは、1995 年にバスビーによって記述され、さらに、支持する証拠が改善され、そして、その数学的記述は 2000 年のバスビーの論文の中で少し違った形でアプローチされている。それは英国放射線防護局による議論の対象となっている。

非常に最近になって、マイクロ技術の発達は、そのセカンド・ヒットという考え方を支持する幾つかの新しい証拠の出現をもたらしている。ミラーらは最近の被曝リスクについての研究において、細胞あたり厳密に 1 個のアルファ粒子をヒットさせた場合に測定された発ガン率は、細胞あたりポアソン分布平均で 1 個のアルファ粒子をヒットさせた場合のそれよりも著しく小さいことを示すことができた (Miller, 1999)。その著者らは、これは 2 個かあるいはそれ以上の個数のアルファ粒子によって通過された細胞が突然変異のリスクのほとんどに寄与していることを示している、すなわち、シングルヒットはガンの原因ではない、と論じている。しかしながら、まだ今のところ、その空間内における数分間の間隔での 2 ヒットと、約 12 時間の細胞修復サイクルにおける 2 ヒットとの間の効果の差については比較されてきていない。

なんらかのセカンド・イベント源 (Second Event source) によるリスクの増大をもたらすと見込まれる 2 種類の内部被曝が存在する。そのひとつは、ストロンチウム Sr-90 のような系列的な崩壊をする放射性同位体によるものである。染色体に結びついたストロンチウム Sr-90 原子の最初の崩壊に続いて、64 時間の半減期をもつ娘核種であるイットリウム Y-90 のその二回目の崩壊は、簡単に計算できるある確率で、誘導修復過程にあるその同じ細胞をヒットすることが可能である。外部放射線からの同じ被曝線量がそれと同じプロセスを起こすには消えてしまうほど小さい確率しか持たないのに対し、この内部被曝の場合には、そのターゲットとなる DNA はその放射線線源から数ナノメートル以内にあるからである。セカンド・イベント被曝の二つ目のタイプは、ミクロン、あるいはサブミクロンサイズの「ホット・パーティクル」によるものである。もしも臓器内にそれがとどまるとすると、これらはその 10 時間の修復複製期間の間に、その同じ細胞の内側で多数ヒットの確率を増加させながら、何度も何度も崩壊することになる。

本委員会は、これら提案されているメカニズムの推論的性質 (speculative nature) を承知している、しかしながら、それらの妥当性 (plausibility) の観点から、この種の効果を除外することは出来ないと考えており、この領域における更なる研究を勧告する。

第9.8節 ガン発現に影響する他の因子

第9.8.1節 免疫監視

ガンがその起源をあるひとつの突然変異事象に持っているということは、今では一般に受け入れられていることではあるが、この事象から臨床的発現に進展するまでには、数多くの要因が関与している。これらのうちでもっとも明らかなものは、腫瘍の進展を抑制する免疫監視システム(system of immune surveillance)である。臓器移植剤(organ transplant drug)や細胞増殖抑制剤(抗ガン剤; cytostatic drug)による免疫応答の抑制は、ガンのリスク増加と関係している。高エネルギーの電離放射線によるだけでなく、紫外線についても、組織の照射はひとつのよく知られた免疫抑制の原因である。放射線照射のこの側面については、ICRPによっては言及されていないが、スターングラスらによって、低レベル放射線効果のひとつのメカニズムを与えるものと考えられている。したがって、低効率の免疫システム応答は、ある一回の被曝によってガンが進展する確率を増加させるということになり、もしも既に被曝をしていたある個人が、最初の被曝に続く期間にわたっても慢性的に被曝したとすると、損害の増加がもたらされるというメカニズムを示唆している。

第9.8.2節 細胞増殖場 (Cell proliferation fields)

ガン発現についての最近の理論は(Sonnenschein と Soto, 1999)、ガン化した組織(tissue)に移植された通常の細胞がガン化するのに対し、移植されたガン細胞がガンでない組織の中では成長しないことに注目している。これらの研究者たちは、ガンが成長できるようになるには、ある一定の閾値以上の数の遺伝的に損傷を受けた細胞が生じていることを必要とする、ある細胞通信場の効果(cell communication field effect)が存在しているのではないかと提案している。この議論は、後生生物(metazoa)の細胞についての初期状態は、植物(metaphyta)と同じように、増殖であるという理論に基づいている：すなわち、そこには恒常的な抑制信号が存在しなければならないということになる。ゾーネンシャイン(Sonnenschein)とソト(Soto)は、ひとまとめにして「場(field)」と呼ばれる、細胞間通信のさまざまな要素が、これに関与していると仮定している。もし、これが一般的なことであると確認されるならば、ホット・パーティクルの近傍で起こるような、局所的な高線量被曝は、損傷を受けた細胞はすべて互いに接近しているので、ガンを引き起こす上で極めて効果的であることになるだろう。そのような場が存在していることは、最近になって「バイスタンダー効果」の発見によって示されてきている。それは、放射線の飛跡が通過した細胞の近くにはあるが、それ自身は直接的な飛跡の通過をひとつも受けていない細胞において、遺伝子的不安定性が起こることが見出されている、というものである。

第9.9節 生化学的および生物物理学的效果

生化学的親和性(biochemical affinity)を通じてのある放射性同位体の組織(organ)内における濃縮は、ICRPのスキーム(scheme: 体系)の中では、その組織荷重を通じてのみ取り入れられている。したがって、ヨウ素が甲状腺に集中し、これが甲状腺ガンや

その他の甲状腺症といった被害 (hazard) を表すということは受け入れている。しかしながら、化学的考察に基づく議論はすべての同位体元素に適用されるべきであり、組織レベルだけでなく、分子レベルにおける濃縮の効果にまで拡張されるべきである。例えば、ストロンチウム Sr は DNA リン酸塩基の骨格構造 (DNA phosphate backbone) に特別な親和性を持っている：実際、リン酸ストロンチウム共沈殿物 (Strontium Phosphate co-precipitation) は、遺伝子研究において溶液から DNA を除くためのひとつの選択方法である。したがって、同位体ストロンチウム Sr-90 とストロンチウム Sr-89 への被曝は、DNA 自体の中での崩壊をもたらすことになる。核プロセスからの共通した環境汚染物質である、バリウム Ba の同位体にもこの効果は拡張されるべきである。

系列的崩壊をする同位元素への「トロイの木馬 (Trojan Horse)」的被曝もまた存在する。これは、その同位体がある化学的同一性によってある系の中に入り込み、崩壊によってそれ自身もまた放射性である別の異なる化学種に変化してしまうというものである。ここでの一つの例は、ストロンチウム Sr-90/イットリウム Y-90 の系列である。二価の Sr-90 イオンの放射性崩壊生成物は、三価の Y-90 イオンである。本委員会は、そのような過程がイオン化度あるいは原子価に基づいた生物学的フィルターのある組織 (例えば、脳) のある部分に、イットリウム-90 の蓄積をたらしめず、そしてこれが局所被曝線量の増加につながるかもしれないことを懸念している。

同様の局所被曝線量の増加は放射性イオン (例えば、Cs-137) の界面 (interface) への吸着の結果としても生じるであろう。神経信号系に含まれた正イオンはシナプス接合部 (synaptic junction) に集まるが、それと同じ化学グループの親和性を持つ放射性化学種の同様な濃縮は局所被曝線量を増加させるだろう。

第9.10節 元素転換 (Transmutation)

ICRP の審議から完全に抜け落ちているひとつのメカニズムは、ひとつの原子を他の原子に変化させてしまう、放射性崩壊過程の効果によるものである。この効果が深刻な結果をもたらすような三種類のよく知られた放射性同位体汚染物質が存在している：炭素 C-14 とトリチウム T-3、そして硫黄 S-35 である。これらの三つは全て酵素系の主要な構成要素であり、生命体にとっては基礎となるそのプロセスにとって決定的に重要である。生命体の担い手である巨大分子 (macromolecule)、蛋白質と酵素、DNA、RNA は、それらの機能 (activity) や生物学的健全性 (biological integrity) をそれらの3次構造、すなわち形状に依存している。この形状の変質は、その巨大分子の機能喪失をもたらす。この機能喪失は原理的にその巨大分子中のあるひとつの原子の元素転換、すなわち元素の変化によってもたらされる。これらの巨大分子の分子量は通常 100,000 よりも大きいので、ひとつの原子を混ぜ込むことは (例えば、窒素に崩壊する炭素 C-14)、数千倍もの効果をもたらすかもしれない。同位体トリチウムは水素のひとつの形態であり、生命体における生化学的プロセスは水素結合 (Hydrogen Bond) と呼ばれる弱い結合に依存しており、それは、すべての酵素系を橋渡しして支えており、DNA のらせん構造を一つにまとめあげている。そのようなトリチウム原子のヘリウム原子 (それは不活性で、化学結合を担えない) への突然の崩壊は、そのような巨大分子の機能や通常のプロセスに対して壊滅的な影響を与える可能性がある。これらの系における水素結合は、このような同位体と容易に交換可能であり、環境中におけるこの同位体の通常化学形態である、酸化トリチウム、あるいはトリチウム水との平衡条件の下では、実際に交換されること

になる。いくつかの系ではトリチウムが優先的に取り込まれ得るとする証拠も存在している。このことは更なる研究によって確認される必要がある。硫黄もまた巨大分子である蛋白質の重要な構成要素であり、その3次構造を支えるジスルフィド結合（S-S 結合: disulphide bridge）を形成する。

本委員会は、この領域には十分な関心が払われてきておらず、生物システムに対する元素転換効果によるリスクの評価を確立するためにまだまだ多くの研究が必要とされていると考えている。

第9.11節 胎盤を通過する微粒子輸送による被曝線量の増加

胎盤を通過することのできる粒子の大きさは決定されてきていない。最近の未発表の研究は、100 nm（100 ナノメートル = 0.1 マイクロメートル）くらいの大きさの粒子は、胎盤を通過して胎児に到達することを示唆している。発育初期の胎児らにとって、酸化プルトニウムやほかのアクチノイド族のアルファ放出体の粒子からの局所的な被曝線量は甚大であり、その影響は胎児死亡や初期の流産から幼年時代での影響までの範囲に及ぶであろう。これはそのような高いリスクの生物学的エンド・ポイントが、非常に低い確率によってもたらされるような事象となるケースのひとつである。プルトニウム粒子はアイリッシュ海の周辺や他の原子力プラント周辺の大気中でよく見られる汚染物質である。