

放射線生体影響を科学的に評価することが放射線防護の基盤

-LNT仮説を見直す必要がある

渡邊正己

京都大学原子炉実験所放射線生命科学研究所

2010年9月にスウェーデンのストックホルムで開催された欧州放射線研究学術会議に出席した。出席者は、約300名で発表は招待口演を合わせて約200報とこじんまりしたものであったが、灼熱の日本を離れ涼しく緑溢れるストックホルム大学構内で、会期が4日間と長くリラックスした雰囲気の良い会議であった。欧州の最近の研究動向は、我が国と大きく変わらず低線量放射線の影響研究が大流行りで特に低線量放射線によるバイスタンダー効果や遺伝的不安定性の内容を含む分子メカニズムに関する発表が目立った。その会期の1日目に、私が個人的にも親しくしている米国 PNL の W. Morgan とカナダ McMaster 大学の C. Mothersill が相対する討論者となって、「Do non-targeted effects/adaptive response shake the current radiation risk estimates? ; (非標的効果や放射線適応応答現象が現在の(LNT仮説を基盤とした)放射線リスク推定を揺るがすか?)」と題したディベート(debate)がおこなわれた。まさしく、現在の低線量放射線の研究の動向から放射線防護を考えたときに、誰もが抱く疑問に焦点があてられ、私自身は大いにその討議を大変楽しんだ。この学会の主催者が現状解析力に長けていることを示しているのだろう。ストックホルム湾へ繰り出した懇親会でも二人を交えて多に議論した。

ご存知の通り、今世紀になってからの10年間の低線量放射線影響研究の発展は目覚ましく、前世紀に放射線影響学において長く揺るぎないドグマであった(DNA)標的説で説明できない現象が次々と発見されている。いわゆる、遺伝的不安定性やバイスタンダー効果という不思議な現象であるが、両者に共通する特徴は、放射線によって誘導される発がんや突然変異といった遺伝的変化が、放射線によって「DNAが直接損傷されなくても遺伝的変化が生ずる」というところにある。遺伝的不安定性は、放射線を被ば

くした細胞が、被ばくによる急性障害を乗り越えて生き残り、その後、数十回の分裂を繰り返したのちに生まれる子孫細胞に、新たな放射線被ばくが原因と思われる遺伝的影響(遺伝的不安定性;genetical instability)が生ずる現象である。被ばくした細胞は、DNA変異以外の方法で被ばくの経験を長期間に渡って記憶し、時々、思い出しているのである。もう一つは、放射線を1ミクロン程度のマイクロビームに絞る技術が開発され同じ培養シャーレのなかに存在する細胞を照射された細胞と照射されていない細胞に明確に区別できる技術が完成したことなどにより明らかになった現象であるが、被ばくした細胞で遺伝的変化(突然変異や細胞がん化)が生ずるのは当然であるが、被ばくしなかった細胞さえも放射線被ばくが原因となる遺伝的変化が生ずる現象である。これは、バイスタンダー効果(by-stander effects)と呼ばれ、被ばくした細胞から、被ばくしなかった細胞へ何らかのシグナルが送られているのである。どちらの現象も、放射線によってDNAが損傷されなくても遺伝的影響が誘導されることを意味しており、非(DNA)標的的影響(non-targeted effects)と総称される。これらの現象が誘導されるメカニズムは、依然、明確になってないが、存在することに疑いはない。そのことは、放射線防護の科学的基盤の骨格を占める「DNA標的説を根拠に導かれている閾値無直線仮説(Linear-non-threshold theory)」を使って低線量放射線発がん危険度を推測できないこと意味する。高線量域で得られた疫学あるいは実験結果から、放射線防護の観点で重要な低線量被ばく時の発がん危険度を推測できないのである。

LNT仮説を支持する立場のMorganは、ディベートで「ICRP勧告は、低線量放射線影響に関し偏りなく1,300編を超える科学論文を中立的に精査してLNT仮説の有効性を導いている。しかし、LNT仮説に反対する立場のフランスアカデミーの報告書は、高々

300 に満たないワンスライドの論文の結果から導かれた結果であり、LNT 仮説を諾とする ICRP の判断は、科学的にも十分に妥当である」と論を進めた。一方、Mothersill は、「非標的影響研究や放射線適応応答に関する最近の研究成果は、科学的に充分証明されており、もはや、低線量域で放射線影響が直線的であるという予想を十分に覆す」と反論した。討論会自体は、会場からの意見も活発でなかなか面白い展開であったが、(当然ながら) 結論に至ることなく時間切れを迎えた。しかし、私は、この討論会の前提として二つの決定的な取りこぼしがあると思っている。

それは、第一に、放射線防護の基準となる放射線影響の最終指標は、発がんでありながら放射線発がんのメカニズムはいまだに充分理解されていないことがあげられる。そのため、依然として「DNA 損傷を起源とする多段階突然変異説」を基盤に考えざるを得ない状態が続いていることである。しかし、非標的影響の結果は DNA が放射線発がんの第一標的でないことを明確に示している。昨年、10月にパリで開催された MELODI の会議も、DNA 損傷が放射線影響のすべての始まりという雰囲気が支配的であった。

第二に、非標的影響の存在は、間違いないと思われるもののその発現メカニズムが皆目わかっていないことである。この現象の内容をじっくりと観察すると、非標的影響は、低線量被ばく時に特徴的に観察され、その発現の仕組みは「通常の生理活動」と区別がつかないものが多いようである。このことは、「生命活動の基本のところ DNA の介在を必要としない遺伝情報調節機構が存在している」ことを強く示唆している。そして、これらの現象が低線量放射線による発がんにどのように影響するかはほとんど未知のままである。そして、さらに残念なことに、この二つの問題解明に正面から取り組もうとする研究者が、世界中で激減しているということである。今回、出席した欧州の放射線研究会議でも 200 題近い発表のなかで、放射線発がん機構を正面から研究目的としている研究は、おそらく私の発表のみだったと思う。9月末に開催された米国放射線影響学会でも、研究者の興味は、低線量照射線に対する応答現象の分子メカニズム解析にあるようで、放射線発がんメカニズムの研究は、ほとんど見当たらなかつ

た。11月に開かれた日本放射線影響学会でも、放射線発がんメカニズムに迫ろうとする研究は数報に留まった。放射線発がんのメカニズム解明研究は、放射線防護のための基盤研究であり、日本保健物理学会でも、積極的に取り組むべき研究課題であると思う。放射線防護を真剣に考えるとまさに今の時代を生きている我々は、この問題についてもっと真剣に向き合って大いに議論し、その本質を見極める研究をおこなわねばならない。加えて、発がんは、単独の遺伝子変化で起きるものではないことは明らかであり、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の機能を個別に解明するといった要素還元的な個別研究で解明できる対象ではない。様々な要素を同時に総合的にシステムとして捉える研究(システムバイオロジー)を展開することなく解明できるものではない。

勿論、放射線による細胞がん化の第一標的が DNA であることを示す証拠は多い。例えば、網膜芽細胞腫(RB)や家族性大腸ポリポーシス(FAP)などは、原因遺伝子が特定されており、その遺伝子の突然変異が発がんの直接原因であることが明確である。そして、それらの患者のがん発症は10万人に数名程度と極めて稀な事象である。しかし、実際には、ヒトの半数ががんになるのでとても単独の遺伝子変異でがんが生ずるとは考えられない。一度にたくさんの遺伝子が同時に変化するのだろうか。ヒトゲノム解析プロジェクトの結果、ヒトの全遺伝子数は、意外に少なくおよそ 25,000 遺伝子であることがわかった。そのうち、約 10%の 2,500 遺伝子が細胞増殖や血管新生など何らかの意味でがん形質に関係する遺伝子であると予想されている。一般的な遺伝子の放射線突然変異率は、およそ $10^{-5}/\text{Gy}$ 程度であることを考えると、細胞がん化($3 \times 10^{-2}/\text{Gy}$)が起きるためには、2,500 の関連遺伝子のすべてが同時に突然変異を起こさねばならないことになる。しかし、そうしたことが起きていることを示唆する結果はない。これらのことから放射線発がんは、突然変異を経る経路以外に発現頻度が極めて高い経路が存在すると考えるのが極めて自然である。

図1 放射線発がんの DNA 損傷起源仮説と非 DNA 損傷起源仮説の模式図

それでは、DNA 損傷を起源としない発がん経路とはどういったものであろうか？我々の成果をまとめると図1に示す経路を辿る可能性が大きい。まず、放射線は細胞内ミトコンドリア機能を攪乱させ、電子伝達系が不調になり、電子が漏れだし細胞内酸化ラジカル量を増加させる。生じたラジカルは、細胞内の高分子をランダムに攻撃するが、その標的の一つに中心体があげられる。確かに、放射線を被ばくした細胞では、中心体の増加が観察される。ミトコンドリアから漏れ出る電子が細胞内酸化ラジカルを生じ、細胞内高分子を損傷するという反応は、通常の生理活動においても日常茶飯事に生じていることであるが、細胞には、そうしたラジカルを捕捉し無毒化する機構が備わっており、損傷生成と無毒化が

絶妙にバランスをとっているものと思われる。放射線を被ばくした時は、そのバランスが一時的に壊れ発がん影響を顕在化させる。すなわち、放射線防護で問題とされるレベルの低線量放射線は、自然生理活動のバランスを壊す働きをしているに過ぎず、それ自体が発がんの原因損傷を作っているのではないだろう。言い換えれば、低線量放射線による発がんは、自然発がんを押し上げているに過ぎない。

がん化細胞で最初に普遍的に見られる変化は染色体の異数化であり、染色体の構造異常はほとんど見られない。従って、発がんに関係する標的は、染色体異数化の原因となる細胞内構造であると推測できる。私は、その標的の第一候補として中心体を考えている。事実、放射線は中心体の構造異常を誘導する。多くの場合、中心体数の増加が起きる。そして、中心体が増加した細胞が多極分裂を起こすと核分裂がうまくゆかず細胞は死を迎える。しかし、増えた中心体が二極に集まって疑似二極分裂を起こすと、複数の中心体が集合した極から複数の紡錘子が伸び動物体にメロテリック結合する。メロテリック結合部では、染色体分離時に力学的不均衡が生じ染色体不均等分離が生ずる。そのため、染色体の取り残しが起きるが、引き続く細胞分裂時に一方の細胞に染色体が取り込まれることになる。染色体が異数化した細胞では遺伝子発現が大きく変化し、種々のがん形質を発現するようになる。現時点で、我々は、「中心体構造異常⇒染色体異数化⇒細胞がん化」が、放射線発がんの主経路であると結論している。

ここに示した一連の結果を判断すると、その科学的事実に基づいて、現在の LNT 仮説は再考されるべきである。

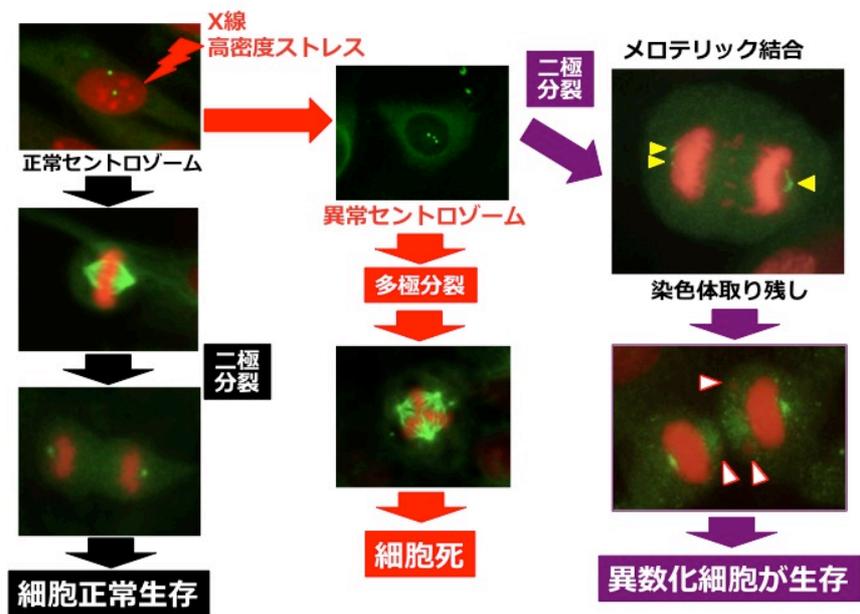


図2 染色体異数化誘導予想図。