

低線量放射線リスクの科学的基盤  
— 現状と課題 —

平成16年3月

低線量放射線影響分科会

## 目次

はじめに	1
第1章 現行の放射線安全基準の基盤	2
1.1 低線量リスクとしての発がん	2
1.2 線量吸収の微視構造から見た低線量と低線量率	3
1.3 低線量・低線量率放射線被ばくのバイオマーカー	3
1.4 低線量域線量効果関係の取り扱いとその基盤	4
1.5 リスク評価における低線量率放射線の取り扱いとその基盤	5
1.6 放射線誘発がんのリスクの算出（生涯過剰がん死亡率の計算）	5
1.7 放射線影響の修飾要因	7
1.8 放射線荷重係数の取り扱いとその基盤	7
1.9 組織荷重係数の取り扱いとその基盤	9
第2章 低線量放射線影響研究の現状と低線量リスク	11
2.1 低線量影響研究の現状	11
2.1.1 疫学研究の現状	11
2.1.2 実験研究の現状	11
2.2 疫学研究におけるしきい値問題の現状と低線量リスク	11
2.3 低線量率被ばくにおけるしきい値問題	12
2.4 性差・年齢依存性と低線量リスク	13
2.5 遺伝的背景と低線量リスク	13
2.6 生活環境因子と低線量リスク	14
2.7 リスクの経年変化	15
2.8 低線量疫学調査の問題点	15
2.9 発がん機構と低線量リスク	16
2.10 生体防御機構と個体レベルの低線量リスク	17
2.11 適応応答と低線量リスク	17
2.12 逆線量率効果と低線量リスク	18
2.13 バイスタンダー効果と低線量リスク	19
2.14 ゲノム不安定性誘導と低線量リスク	20

第3章	低線量放射線影響研究の推進	21
3.1	低線量リスクと安全基準の科学的基盤の確立	21
3.2	我が国における低線量放射線影響研究体制とその構築	21
3.3	我が国における低線量放射線影響研究支援体制とその構築	22
3.4	我が国における放射線影響教育体制とその構築	23
3.5	低線量評価体制とその構築	23
3.6	低線量放射線影響研究に係る国際協力	24
まとめ		25
参考文献		27
低線量放射線影響分科会名簿		35

---

参考資料

参考資料1	低線量放射線のリスク評価を行っている主要な国際機関、学術団体、委員会の例	39
参考資料2	最近の国際協力の事例	41
参考資料3	用語集	43

## はじめに

高線量の放射線は、人体に明らかな障害を引き起こす。しかし、線量や線量率が低い場合には、その影響はあるとしても軽微で、実体の解明は容易ではない。その一方、原子力及び放射線の利用、その他さまざまな人間の活動に伴う公衆の放射線被ばくにおいて規制の実施対象となる場合の多くは、低線量・低線量率の放射線である。

低い線量の放射線がもたらし得る人体への影響の一つで、人々の関心が高いものに、長い年月を経てからのがんの発症がある。放射線の線量とがんが発生する度合い、すなわち被ばく線量とがんの発症率との関係は、放射線を一時に被ばくした広島・長崎の原爆被爆者に関する疫学調査によって明らかにされてきた。被爆者が受けた放射線の線量は、極めて低いものから致死的な線量までを含んでいるが、現在までの調査結果から 100 mSv 以上の線量域では、線量とがん発症率の関係は直線的であることが確かめられている。しかし、それ以下の線量域については、線量反応曲線の形は決定されていない。

そこで、実用上必要な放射線防護の枠組みとして、高い線量域の直線関係をゼロ線量まで外挿した、いわゆる「しきい値なしの直線仮説 (Linear Non-Threshold 仮説、LNT 仮説)」が採用されている。この LNT 仮説は、放射線防護の基準を定めるためには適切かつ実用的である。このように、放射線防護基準は、まず科学的な知見を基盤にして、社会的・経済的・文化的な背景も考慮した総合的な観点から、予防的なものとして定められている。科学は常に進歩発展するものであるから、新しい科学的理解の進展は、適時適切に放射線防護基準に反映されることが望まれる。

LNT 仮説では、放射線による DNA 損傷が空間・時間の分布に関わらず同一の機構で生体影響をもたらすと仮定することで、低線量・低線量率放射線がもたらす障害を量的に評価可能なものとしている。しかしながら、LNT 仮説が現実の低線量の放射線影響の実態とどこまで一致しているかについては、世界的にも多くの議論がある。

生体は放射線をストレスとして感知し、これにตอบสนองして、さまざまな高次機能を立ち上げる。これらの高次機能のもとに、分子レベルでは DNA 損傷修復、細胞レベルでは細胞周期抑制や損傷細胞の排除、組織レベルでは失われた細胞を補充するための増殖などが総合的に機能して、生体は恒常性を回復する。しかし一部の細胞は、長期の潜伏期を経てがんとして発症し、時には個体の死がもたらされる。放射線に対するこれらの生体応答とそれがもたらす影響は、線量・線量率により異なることが知られているが、最近になり低線量放射線に対する応答機構について新しい研究の展開が見られている。低線量放射線への生体応答の機構を明らかにし、その機構が作動する線量域を明かにし得るならば、将来的には低線量リスクについてもより確実な基盤を形成することができる。一方、低線量域の放射線による影響について、科学的根拠に基づき、公衆の理解を深めることは国の説明責任の一つとしても重要である。

このような状況を踏まえ、平成 13 年 8 月、原子力利用に伴う障害防止の基本に関する事項等について調査審議する放射線障害防止基本専門部会 (平成 12 年 9 月設置) に低線量放射線影響分科会が設置され、低線量放射線の生物影響に関する研究成果の現状と今後取り組むべき研究課題等について調査審議してきた。本報告書は、これまでの低線量放射線影響分科会における調査審議の結果を取りまとめたものである。また、ここでは、低線量放射線リスクとして発がんを考察の対象とし、 $\gamma$ 線等の低 LET (Linear Energy Transfer、線エネルギー付与) の放射線による影響を主に取り上げた。また、ここでは「低線量」とは、とくに断らない限り「低線量」と「低線量率」の両方を指すものとして用いている。

## 第1章 現行の放射線安全基準の基盤

我が国における現行の放射線安全基準は、ICRP1990年勧告に基づいている。ICRP勧告は、学術的な知見のみならず、適用に当たってのさまざまな観点を考察して作られたもので、これに含まれているすべてを取り上げて検討することは、本報告の目的ではない。本報告書は、特に低線量放射線影響の学術的背景に焦点を絞り、その現状と課題について検討したものである。本章では、現行の放射線安全基準について低線量リスクの科学的な基盤形成に関して重要と考えられる課題をを検討する。次章においては近年急速に展開をしている研究の現状とその低線量リスクへの関連を議論する。

### 1.1 低線量リスクとしての発がん

放射線に曝露された個体では、線量やその他の条件に依存してさまざまな障害が生じる。放射線障害は、曝露から発症までの期間により急性障害と晩発障害に、また障害の標的により体細胞影響と生殖細胞影響に、さらに障害の生じ方により確定的影響と確率的影響に分類される(表1.1)。放射線がもたらす障害については古くから研究されているが、現在でも新しい現象が発見されている。一例をあげると、最近、広島・長崎の被爆者の調査において心臓血管障害などがん以外のリスクが線量に依存して高いことが明らかになり、放射線による晩発障害の一つとして関心が高まっている[1]。急性障害は特定のしきい値線量より多い場合に発症する確定的影響であり、また多くの場合しきい値線量が高いことから低線量リスクの対象外である。

表 1.1 放射線影響の発現様式

影響	線量による変化	しきい線量	発症の型	例示・備考
確定的影響	一般にS字型	存在する	主に急性障害	皮膚の紅斑、脱毛、奇形など
確率的影響	一般に直線型	存在しないと仮定	主に晩発障害	がん、遺伝的影響

確率的影響である遺伝的影響とがんは、いずれも放射線被ばくの結果、細胞に生じる突然変異によりもたらされるもので、その頻度は線量とともに増加する。生殖細胞での突然変異は、次世代において遺伝的影響として発現する。放射線による遺伝的影響を評価するのに、自然突然変異頻度を2倍にさせる線量(倍加線量)が用いられる。マウスを用いた実験では、急性照射による倍加線量として約0.3 Gy、低線量率照射については約1 Gyという値が得られている[2]。広島・長崎の被爆者次世代においては遺伝的影響の頻度上昇は観察されていないことから、ヒトの倍加線量は約2 Gyを下回らないと推定されている[3]。

体細胞突然変異が複数のがん遺伝子やがん抑制遺伝子に生じて細胞の増殖制御機構が破綻した場合に、がんが発症する。広島・長崎における疫学調査から、被爆者集団においてがん発症頻度の上昇が観察されている。発症頻度が上昇するがんのタイプは、放射線特異的なものではなく、一般集団にみられる多くのがんについて被ばくによる頻度の上昇が観察されている。全がんを対象とした発症の相対リスクは1 Svの被ばく線量あたり1.3~1.4と算定されている[4]。

がんは確率的影響とされており、またLNT仮説では、がんの発症確率と線量との直線的な関係をいかなる低線量へも外挿しようとしている。しかしながら広島・長崎における被爆者の発がんは高線量率放射線被ばくによるものであるため、低線量・低線量率放射線リスクの推定には、広島・長崎の被爆者における線量当たりの発がん率を線量・線量率効果係数2で割った値を用いる(1.5項参照)。

遺伝的影響では生殖年齢までの放射線曝露が問題になるのに対して、発がんでは生涯にわたる曝露を考慮しなければならない。また遺伝的影響がもたらす障害の重篤度はさまざまであるのに対して、がんの多くは致死性である。これらを勘案して、放射線による障害においてがんは遺伝的影響の5倍

程度の損害をもたらすと推定されている[5]。そのため、発がんは、低線量放射線のリスクのなかで最も重要なものとして位置づけられ、放射線防護もこの観点から作られている。

## 1.2 線量吸収の微視構造から見た低線量と低線量率

放射線防護体系の中にあつてどのような線量を低線量とし、どのような線量配分を低線量率とするか明確な定義はない。ここでは線量吸収の微視的構造（マイクロシメトリ）から見た低線量と低線量率について考えてみる。現在のところ、発がんは単一細胞起源のクローン性増殖であり、その起始変異は DNA 損傷の誤修復とする考えから確率的影響として扱われている。従つて、その線量効果は  $\alpha D + \beta D^2$  で表される直線・2次式が根底にある。ここでは線量が低くなるにつれて2次項（2飛跡事象）が小さくなり、限りなく1次項（1飛跡事象）に近づく。線量吸収の微視構造の視点から考えると、照射線量をいくら下げても、或る一定線量以下では荷電粒子のヒットを受ける細胞の数が減少するだけで、ヒットされた個々の細胞の吸収線量は荷電粒子に固有の一定の線量となる。素線量（elemental dose, microdose）と呼ばれる線量概念である[6]。素線量は標的の大きさ及び荷電粒子の LET で規定され、たとえば直径 8  $\mu\text{m}$  の細胞核を  $^{60}\text{Co}$  ガンマ線（コンプトン電子の平均 LET=0.58 keV/ $\mu\text{m}$ ）が通過した場合、素線量は平均で約 2 mGy、最大約 3 mGy から 0 まで分布する。細胞核に平均 1 個のヒットが与えられる条件で受ける線量は約 1 mGy である（5 MeV の  $\alpha$  線では約 150 mGy）。このように細胞核が平均 1 個のヒットを受ける線量をボーダーラインとして、それ以下の線量を低線量と呼ぶということが提案されている[7]。すなわち、 $\gamma$  線では 1 mGy 以下、 $\alpha$  線では 150 mGy 以下がマイクロシメトリの観点から見た低線量ということになる。しかし、厳密には細胞が平均 1 個のヒットを受ける線量では、2 個以上のヒットを受ける細胞の割合が約 10% 存在する。ヒット間の相互作用の寄与が無視できる限界は 2 個以上のヒットを受けた細胞の割合が全体の約 2% 以下の場合で、これに対応する  $\gamma$  線の線量は約 0.2 mGy ということになる[6-8]。この制約を DNA 切断の修復時間（約 3 時間）を考慮した時系列でとらえると、未修復の DNA 切断が 2 個共存することのできない線量率のボーダーラインは約 1  $\mu\text{Gy}/\text{min}$  となり、これを原子放射線の影響に関する国連科学委員会（UNSCEAR）は低線量率の上限としている[8, 9]。しかし、この定義はあくまでも損傷の時間的・空間的分布に基づく物理学的定義であり、生物学的要因は考慮されていない。放射線生物作用の初期過程から発がんに至る過程には多くの生物学的要因によって修飾を受ける。特に線量率のボーダーラインを時系列で捉える場合、この生物学的要因は無視できない。たとえば生物に普遍的に存在する放射線適応応答は誤修復率を下げるように働く。これは見かけ上、生物効果に有効な DNA 切断の数（有効ヒット数）を減らすことに等しい。適応応答を考慮すれば、線量率のボーダーラインを考える際に基本となる線量は 0.2 mGy から約 1 mGy 上がる。確率的影響と低線量放射線影響の定量的理解には確率の初期過程が生物学的要因によってどのように修飾されるかということを明らかにする必要がある。

## 1.3 低線量・低線量率放射線被ばくのバイオマーカー

放射線によって生体内に生起された変異を生物学的指標（バイオマーカー）としてより直接的に被ばく線量を推定する方法がある（生物学的線量評価）。指標としては、末梢血リンパ球数、染色体異常頻度、小核頻度、遺伝子突然変異頻度（X 染色体上の HPRT 遺伝子、赤血球 MN 型表面抗原を決定する GPA 遺伝子、TCR リンパ球受容体遺伝子）などがある。しかし、放射線特異性、線量に対する感度、被ばく後の時間的制約、個人の遺伝子型による制約など、放射線被ばくの実際、特に低線量・低線量率被ばくに適用するに当たっては限界のあるものが多い。

その中であつて、染色体異常、特に DNA 複製とは無関係に形成される染色体異常（染色体型染色体異常）は、電離放射線に極めて特異性の高いゲノム変異であり、放射線の線量評価や影響評価の鋭敏な生物学的指標として利用されている[10]。染色体の構造異常は 2 個の DNA 二重鎖切断の双対誤修復の結果であり、ゲノム全体が標的であるため検出率が極めて高く、検出限界は 30-50 mGy である。

その線量効果はマイクロシメトリで予測される1飛跡事象と2飛跡事象の総和で表され、マイクロシメトリの概念がゲノム変異の基本原理となっていることを示す。染色体異常が一種の遺伝的変異であることから、それが直接発がんの原因突然変異となる場合も否定はできないが、全ゲノムに占める遺伝子領域が小さいこと、形成の分子機構が共通していることから、むしろ他の遺伝的に意味のある突然変異の間接的指標と考えるべきであろう。

双対誤修復の結果、安定型異常と不安定型異常が等しい確率で形成される。不安定型異常は細胞分裂を通過できず細胞が分裂をすることにより消失するため、一過性の異常であるのに対し、安定型異常は細胞分裂を通過できるため、持続性・集積性異常とされる。リンパ球の不安定型異常は事故被ばくなど、被ばく後比較的早期(数ヵ月以内)の線量評価に用いられる。安定型染色体異常が被ばく後の時間経過に関係なく線量との対応が失われない持続性は原爆被爆者で証明されている[11]。低線量率慢性(反復)被ばくの場合の集積線量と不安定型( $U$ )及び安定型( $S$ )異常の頻度は次式で予測される。

$$U = (\alpha d / \lambda)(1 - e^{-\lambda X}), \quad S = \kappa d X$$

$X$ は被ばく日数、 $d$ は1日あたりの線量、 $\lambda$ はリンパ球の平均寿命の逆数、 $\alpha$ と $\kappa$ は定数。リンパ球の平均寿命が一定であれば(例:成人被ばく)、 $U$ は最初は増加するが、ある一定の値で平衡状態となり、リンパ球の平均寿命が年齢とともに変化すれば(例:小児期からの終生被ばく)、 $U$ は直線に近い形で増加する。一方、 $S$ はリンパ球の寿命に関係なく、造血細胞での適応応答無視できれば集積線量に比例して増加することになる。

このように安定型異常は、原理的には持続性と集積性を予測させるが、最近の低線量反復被ばくや低線量率慢性被ばくの調査はこの持続性と集積性の乖離を示唆している。放射線作業従事者(最大集積線量約600 mSv)[12]、チェルノブイリ汚染除去作業従事者(最大集積線量約250 mSv)[13]、マヤク核工場従業員(最大集積線量約2.1 Sv)[14, 15]、セミパラチンスク核実験場周辺住民(最大集積線量約4 Sv)[16, 17]、中国高自然放射能地区住民(最大集積線量約350 mSv)[18]など、いずれも安定型染色体異常の有意な上昇が認められないか、或いはあったとしても極めて微弱である。この現象の解釈としては物理学的被ばく線量の過大評価の問題も議論されているが、低線量率被ばくでは異常の形成が何らかの生物学的機構(たとえば適応応答など)により強く抑制されていることも考えられ、高線量率被ばくから低線量率被ばくへの直接的リスク投影の問題も含め、低線量率放射線被ばくのリスク評価に直接関係する重要な問題である。

#### 1.4 低線量域線量効果関係の取扱いとその基盤

低線量域(200 mSv以下)の人体影響のリスクは、中・高線量域での影響を直線的に外挿して得られているが、これにはLNT仮説が適用されている[19]。LNT仮説が正当化されていることについては、主に2つの理由がある。

まず量子としての電離放射線を考えると、如何なる低い線量においても損傷が一定の確率で生成される。たとえば、光子の相互作用から生じた1つの電子トラックが二重鎖切断やより複雑なクラスター化されたDNA損傷を引き起こしうることを飛跡構造計算は示している[20, 21]。放射線物理過程による直接効果あるいは化学過程による間接効果において生成される損傷は、線量の1次関数で増加する。そのため、これらの放射線による損傷が発がんのイニシエーションとして働くとするならば、損傷がもたらす生体影響は線量の1次関数として生じると予測される。このことは、いかなる低線量においても放射線が発がんを誘発する理論的な理由となっている。

次に原爆被爆者における大規模な疫学調査から、2種類のがんが異なる線量効果関係をもって発症することが示された。すなわち白血病の発症率は線量に対して上向きの線形2次モデルに従って上昇する。これに対して絶対リスクで全がんの大半を占める固形腫瘍は線量に対して直線的に増加する[22]。全ての固形がんのリスクについて見るならば、この増加は、50 mSv程度の線量まで有意である

[4]。また、500 mSv 以下の線量範囲に限定して行ったすべての固形がんに対する解析結果は、0~100 mSv の範囲で統計的に有意な増加を示している[23]。これらの疫学的調査結果は、LNT 仮説を支持するものとなっている。

個々の損傷と生体影響との線型性から、LNT 仮説は、単に直線的な外挿を可能にするのみならず、反復被ばくによる生体影響において線量の集積性を意味するものである。

最近の NCRP 報告[24]でも、LNT 仮説に対して、これを否定するだけの十分な証拠は存在しないが、ごく少ない線量からの健康影響の確率は小さいために、仮説の妥当性を証明することも否定することも困難であろうという見解を示している。

### 1.5 リスク評価における低線量率放射線の取扱いとその基盤

低 LET 放射線による低線量・低線量率のリスクを、高線量・高線量率のリスクから推定するためのリスク低減係数は、線量・線量率効果係数 (DDREF) と呼ばれており、次式で表される[8]。

$$DDREF = (\alpha D + \beta D^2) / \alpha D = 1 + (\beta / \alpha) D$$

ICRP 1990 年勧告では、DDREF の値として 2 を勧告している。この値を適用する低線量と低線量率の範囲を、それぞれ 200 mGy 以下 (線量率に関係なく)、100 mGy/h 以下 (線量に関係なく) としている。DDREF に 2 という値を選んだ理由として、動物実験データ、反復被ばくによる疫学データ、原爆被爆者のデータ、UNSCEAR、BEIR 委員会などの他の機関の推定値を挙げている[5]。この 2 という値は、安全側の値と考えられ、新しい情報がえられれば、変更され得るものである。DDREF は、低 LET 放射線のみにも適用され、高 LET 放射線には適用しない。

UNSCEAR 2000 年報告でも、同様に DDREF を適用するための低線量と低線量率の推定を行っている。低線量については、ICRP と同様に 200 mGy 以下としている。低線量率については、0.06 mGy/min (数日または数週間の平均) 以下としている。この値は ICRP と異なり、より安全側の値となっている。低線量率の 0.06 mGy/min の値は、動物を用いた腫瘍誘発実験のデータに基づくもので、これ以下の線量率では、腫瘍発生率に線量率依存性が無くなる。

なお低線量の 200 mGy は、原爆被爆者のがん死亡率に基づく推定値で、これ以下の線量では、線量の 2 次項が、1 次項に比べ小さくなる[9]。原爆被爆者に関しては、線量率効果のデータがないので、線量・線量率効果係数の代わりに、低線量外挿係数 (LDEF) が用いられており、その係数の推定値として 1~2 が求められている[25]。

低線量率被ばくによるリスクを、直接に求めようとする調査は、職業的に被ばくしている集団や、高自然放射線地域の住民を対象に実施されている。しかし、こうした疫学調査は、予想されるがん発生率の変化を観察出来る程の、統計的検出力を持っていない[9]。UNSCEAR は、低線量率の放射線リスク評価のための手法は、放射線による腫瘍誘発の物理学的、生物学的特性に関する計算モデルから得られると考えている[9]。

以上は発がんリスク評価に伴う低線量率の問題であるが、マイクロドシメトリの領域では、全く異なった低線量と低線量率が提案されている。具体例を挙げれば、<sup>60</sup>Co のγ線を、直径 8 μm の細胞核に照射する場合には、低線量は 0.2 mGy 未満 (マイクロドシメトリの知見とポアソン分布に基づく) で、低線量率は 10<sup>-8</sup> mGy/min 未満または 10<sup>-9</sup> mGy/min 未満と推定されている。この線量は、核への影響が線量に比例し、線量率効果が無いという条件で求めた数値である。2 つの低線量率は、生涯にわたって 0.2 mGy を受けたとした場合と、DNA 修復の時間を考慮した場合である[8]。

### 1.6 放射線による発がんリスクの算出 (生涯過剰がん死亡率の計算)

リスクの指標として、疫学では絶対リスク及び相対リスクがデータ解析として利用される。しかし、



放射線影響の指標として考えた場合、絶対リスク及び相対リスクは性、被ばく時年齢、被ばく後の期間（年齢）によって異なるために、単一の数値として要約することが難しく、リスクの比較には適切ではない。そのために、ICRP や UNSCEAR では、リスクの指標として生涯リスクあるいは余命損失利用されてきた。

放射線による発がん死亡の生涯リスクは、被ばくによって生涯の間に生じると考えられるがん死亡の確率のうち、被ばくしない人に比べた増加分である過剰がん死亡確率を意味する。いかなる被ばく時年齢においてもすべての死因による死亡の生涯確率は1であることから、放射線による発がんの生涯死亡がん確率は、寄与生涯確率とも呼ばれる。

寄与生涯死亡確率の計算には、種々の方法が提案されている。それぞれ、使用するモデルや生涯確率計算法に若干の違いはあるが、基本的には次の方法がとられている。

1) 原爆被爆生存者を対象とした疫学データを中心とした解析から得られた線量反応関係及び時間反応関係を基礎にする。時間反応関係とは、被ばく後の経過時間に対して相対リスクや絶対リスクの関係を捉えたものである。時間反応関係は、若年齢の被ばく生存者の多くが生存していることから、寄与生涯確率を評価するためには、将来において過剰がん死亡を予測する必要があるために、生涯予測モデルとして利用される。たとえば、現時点で被ばく後の相対リスクが経過時間によらず一定であるとすれば、この傾向が生涯にわたって続くと考える。生涯予測モデルとして、ICRP 1990 年勧告[5]では、相加リスク予測モデル（絶対リスクが一定とするモデル）、相乗リスク予測モデル（相対リスクが一定とするモデル）及び NIH モデル（観察期間のデータは過剰絶対リスクで見積り、観察期間を超えた生涯の予測には過剰相対リスクで見積もるモデル）が用いられている。UNSCEAR 2000 年報告[9]では、線量反応関係及び時間反応関係をひとつのハザード関数の数式として表現したリスクモデルを用いて生涯リスクの計算を行っている。固形がんに対するリスクモデルとして、過剰相対リスクを時間の関数として扱っており、被ばく時年齢モデルと到達年齢モデルを用いており、白血病のリスクモデルとしては、過剰絶対リスクを時間の関数として表現している[26]。

2) 生涯リスク計算には、放射線被ばくがないときのがん及び全死因の年齢別の死亡率に関する情報を必要とする。がんの年齢別死亡率は固形がんのリスクモデルの計算に必要であり、全死因の死亡率は死因の競合に伴う生涯リスク計算に必須となる。また、日本人である原爆被爆生存者の結果を他の人種や民族に適用する場合に考慮されるモデルがリスク転換モデルである。これは、原爆被爆生存者の相対リスクをそのまま他の集団に適用することでよいのかという問題を扱う。ICRP 1990 年勧告では、リスク転換モデルとして日本人と同じ相対リスクを適用する相乗リスクモデル及び NIH モデル（原爆被爆生存者の観察期間のデータは過剰絶対リスクで評価し、この値を他の集団に適用して、その集団での観察期間を超えた年齢での生涯の予測には、その集団で求めた過剰相対リスクを適用するモデル）を用いている。がん死亡率データの違いによる影響を考慮するために、ICRP 1990 年勧告及び UNSCEAR 2000 年報告においては、中国、日本、プエルトリコ、英国、米国の 5 カ国について生涯リスク計算が行われている。

3) ICRP は、放射線防護の目的に利用できる共通的な生涯リスクを導くために、上記 5 カ国について、相乗リスクモデルと NIH モデルで計算した男女別の値を平均した値を求め、低線量・低線量率に適用するための補正係数として DDREF と呼ばれる係数で割った値を、名目確率係数（従来のリスク係数に相当する）と呼んでいる。名目確率係数は臓器別に計算されているが、原爆被爆生存者の疫学調査から死亡率として得られていない甲状腺や骨表面などは他の疫学データがもとになっている。

以上の生涯リスク計算では、基本的に原爆被爆生存者データを基礎においた評価であること、そのことから生じる問題、すなわち、被ばく生存者の多くが生存している若年齢の被ばく生存者の将来予測と、日本人以外の人種や民族に適用するときの問題が絡んで種々のリスクモデルが使用されている。また、UNSCEAR 2000 年報告では、がん死亡率に基づいた計算だけでなく、原爆被爆生存者の放射線誘発がん罹患率データ[22]を用いて、生涯罹患率の計算も行われている。この計算では、がん死亡率の生涯リスクの計算の際に用いている年齢別の生存確率は、がんにかかっていない生存確率で置き換え

られる。放射線防護体系は、この生涯リスクの数値に基づいて、放射線に対する防護基準を設定している。

### 1.7 放射線影響の修飾要因

放射線による発がんは、性、被ばく時年齢、遺伝的背景そして喫煙や食事などの生活環境要因によって修飾される。放射線による発がんに対して遺伝的に感受性の高い集団の存在や、喫煙などの生活環境要因との相互作用によってリスクが変動することは認識されているものの、利用できる情報が少ないのが現状である。一方、性差、被ばく時年齢は、ヒトのデータも利用できることから、ICRP、BEIR 及び UNSCEAR では、性差や被ばく時年齢を考慮して、発がん死亡率を計算している [5, 9, 27]。

放射線によるがん死亡率は、性、被ばく時年齢によって異なる。固形がん全体では、過剰絶対リスクには、性差はほとんどないが、過剰相対リスクでは女性の方が男性よりも約2倍高くなる。これは、自然がん死亡（発生）率が男性の方が女性よりも約2倍高いことによる。白血病による死亡リスクの性差は小さい。

放射線によるがん死亡率は、被ばく時年齢にも依存している。一般的に固形がんの場合、若い年齢の被ばくほど生涯がん死亡率が高くなる。一方、白血病は、10歳以下の被ばくでリスクが高くなり、女性では中高年以降再び高くなる。ICRP では、若年齢群（20歳以下）と成人群（20～64歳）で、生涯がん死亡率が3倍異なると計算している。

ICRP では、防護の目的（被ばくを管理する立場）から、同じリスク係数を被ばくするヒトの性と年齢に関係なく適用することが望ましいと考えている。ただし、被ばく時年齢による発がんリスクの違いを考慮し、致死がんについての名目確率係数を、成人作業員では、 $4.0 \times 10^{-2} / \text{Sv}$  とし、子供を含む全集団では  $5.0 \times 10^{-2} / \text{Sv}$  と値を少し大きくしている。発がんリスクは、喫煙や食事などの生活習慣によって大きく変動するものであるが、放射線は生活習慣と時には相加的に、時には相乗的に作用する。しかし一般集団に対する現行の放射線防護基準では、これらの生活習慣に対する補正はなされていない。

### 1.8 放射線荷重係数の取扱いとその基盤

公衆被ばくにおいてもウラン鉱山などにおける職業被ばくにおいても、ラドン及びその娘核種による個人線量、集団線量への寄与は他の線源に比べて大きい。また、航空機の利用が増加することによって、宇宙線の2次粒子としての中性子線の被ばくが問題となってきている。低線量の中性子線の人体への影響は、JCOの事故の際にも注目された。ラドンからの $\alpha$ 線や中性子線などの高LET放射線は、X線や $\gamma$ 線に比べて、吸収線量あたりの効果が大きい。また、その効果は、LETやエネルギーに依存して変動する。放射線の種類によりその効果の違いを数値化したのが生物学的効果比（RBE、Relative Biological Effectiveness）であり、その値は、生物指標によっても、線量域によっても異なる。ICRPは1990年の勧告において、低線量域における確率的影響の誘発に関するRBEの最大値（ $\text{RBE}_0$ ）を放射線荷重係数（ $w_R$ ）として定義している [5]。即ち、種類やエネルギーが異なる放射線に対し、吸収線量（Gy）にかけ合わせ、放射線防護量としての等価線量（Sv）を“規格化”した量として、放射線荷重係数が考えられたわけである。

$w_R$  に似た量として、従前は線質係数（ $Q$ ）が用いられていた。 $Q$  は、1次、2次の別を問わず吸収線量に寄与する荷電粒子のLET（L）の関数として定義されている。

放射線生物学でのRBEに対応するものであるが、 $Q$  は物理学的に定義されており他の因子とは無関係である点がRBEと異なる。この量はICRUで定義されているが、ICRPでもPubl. 26で表1.2のように定めている [28]。

しかし、実際問題として、生物組織内部での放射線のエネルギー分布は複雑で線質係数を選ぶこと

は難しい。Publ.26 では体内の放射線の LET 分布がわかっていない場合には、表 1.3 のように近似値 $\bar{Q}$ を使うことができるとしている。

ICRP1990 年勧告においては、この方法は放射線防護上の情報の扱い方の不確実性が大きいとして、もっと防護上の直接的な量として、放射線荷重係数 $w_R$ の採用を推奨している。すなわち、身体に対外から入射する、あるいは人体内に取りこまれた放射性物質から放出される放射線の種類とエネルギーに応じて一義的に定められる $w_R$ は生物学的な情報や照射されている状況の多様性、周辺部線量当量の通常用いられる計算結果等を総合的に判断し定められている[5]。ある意味では防護量という観点からの合理化が行われたわけである。ここでは $Q-L$ 関係も見直されており、表 1.4 に示す数値が用いられている。

放射線荷重係数を表 1.5 に示す。表 1.5 に取り上げられていない放射線の種類とエネルギーに対しては、ICRU 球の深さ 10 mm における実効線質係数 ( $\bar{Q}$ ) を以下の式によって求め、それを $w_R$ の近似値として用いることをきめている。

$$\bar{Q} = \frac{1}{D} \int_0^D Q(L)D(L)dL$$

これらは、従前の ICRU の定めるあまりにも物理的な定義から、簡便な放射線防護量としての定義への変更であるが、逆に DNA を構成する原子から放出されるオージェ電子の扱いや、ここで取り上げられなかった放射線の種類とエネルギーに対しては再度実効線質係数まで持ち出しての説明が必要になっている。いずれにしても、正確さを求めれば余りにも物理的になり、実用上不向きとなる。逆に簡便さ、便利さを求めると少し変わったケースの表現が難しくなるということで、これをどのようにまとめていくかについてはさらなる研究と議論が必要であろう。また、放射線荷重係数は、放射線生物学上の情報がまとめられて数値になっているわけであるが、どのデータが具体的に用いられているのか、またその手順がどのようになっているか等についての明確化も今後の課題であろう。

表 1.2  $Q-L$  の関係 [28]

$L$ (keV/ $\mu$ m 水中)	$Q$
3.5 以下	1
7	2
23	5
53	10
175 以上	20

表 1.3 近似値としての線質係数 ( $\bar{Q}$ ) [28]

放射線	$\bar{Q}$
X 線、 $\gamma$ 線、電子	1
エネルギー不明の中性子、陽子、静止質量が 1 原子質量単位より大きい荷電 1 の粒子	10
エネルギー不明の $\alpha$ 粒子と多電荷 (または電荷不明の)粒子	20

表 1.4 Q-L の関係[5]

L (keV/μm 水中)	Q (L)
<10	1
10-100	0.32L-2.2
>100	300 · (L) <sup>-1/2</sup>

表 1.5 放射線荷重係数[5]

放射線の種類とエネルギー範囲	放射線荷重係数
全てのエネルギーの光子	1
全てのエネルギーの電子*とμ粒子	1
中性子、エネルギー<10 keV	5
10-100 keV	10
100 keV-2 MeV	20
2 MeV-20 MeV	10
>20 MeV	5
反跳陽子以外の陽子>2 MeV	5
α粒子、核分裂片、重原子核	20

\* DNA に結合した原子から放出されるオージェ電子を除く

### 1.9 組織荷重係数の取扱いとその基盤

ICRP1990 年勧告[5]にある組織荷重係数 ( $w_T$ ) という用語は、概念的には 1977 年の勧告[28]で採用された荷重係数と同じものであり、全身が均一に被ばくした場合に生じる全損失に対するそれぞれの臓器・組織の相対的寄与を表している。確率的影響に関して ICRP が勧告する線量の限度は、全身が均一に被ばくした場合でも、不均一な場合でも、そのリスクは同一に取扱えるようにするという原則に基づいており、組織荷重係数を臓器・組織別等価線量に掛け合わせてこれを加算したものを実効線量とよび、職業被ばく及び公衆被ばくについて、その上限(実効線量限度)が勧告されている[5]。組織荷重係数の算出は次のような手順で行われている[5, 29]。

1) 放射線の全身被ばくによる損失の主要な構成要素として、次の4種類を考える。

(ア) 致死がんの発生率 (F)、(イ) 致死がんによる余命損失 ( $\ell$ )、(ウ) 非致死がんによる損失、及び(エ) 生殖腺損傷による重篤な遺伝的影響の発生率。

2) 既存のデータに基づいて、膀胱、骨髄、骨表面、乳房、結腸、肝臓、肺、食道、卵巣、皮膚、胃、甲状腺及びその他の臓器・組織については(ア)～(エ)を、生殖腺については(イ)と(エ)を算出し、臓器別損失を  $F(\ell/\bar{\ell})(2-k)$  として求める。ここに、 $\bar{\ell}$  は  $\ell$  の平均、 $k$  は致死率割合である。なお、 $\ell$  の算出には、既存のデータから  $\ell$  の値が得られる臓器、すなわち、膀胱、骨髄、乳房、結腸、肺、食道、卵巣、胃、及びその他の臓器・組織に基づいており、 $\ell=15$  年としている。そして、既存のデータから  $\ell$  の値が得られない骨表面、肝臓、皮膚、甲状腺には、 $\ell=15$  年を付与し、生殖腺には  $\ell=20$  年を付与している。

3) それぞれの臓器別損失が臓器別損失の総和に占める割合を算出し、その割合が類似している臓

器は1つの群にまとめ、それぞれの群ごとに、それに属する臓器の割合を適度に丸めて求めた1つの数値を組織荷重係数としている。

上述の手順で求められた組織荷重係数は、(1) 骨表面及び皮膚については、それぞれ 0.01、(2) 膀胱、乳房、肝臓、食道、甲状腺及びその他の臓器・組織については、それぞれ 0.05、(3) 骨髄、結腸、肺及び胃については、それぞれ 0.12、(4) 生殖腺については 0.20 とされている。

組織荷重係数は、被ばく者の性、年齢、人種などには無関係な共通の量として算出されており、そのため、放射線の全身被ばくによる損失の主要な構成要素の量的評価は、既存のデータを巧妙に「平均化」することによって行われている。たとえば、致死がんの発生率は被ばく者の性、年齢、人種などによって異なり、その推定値は推定に用いるモデルによっても異なるが、8種類の臓器（膀胱、骨髄、乳房、結腸、肺、食道、卵巣、胃）について既に得られている推定発生率を、その他の臓器・組織における致死がん発生率の相対値を 0.15 とした上で相対化し、性・年齢による平均化を人種・モデル別に行い、それをさらにモデル別に人種に関して平均化し、続いてモデルに関する平均化を行い、最後に、致死がん発生率の「平均値」を 1.6 項で示した  $5 \times 10^{-2} / \text{Sv}$  として、上述の臓器についての致死がん発生率の推定値を算出している。相対化しておくこと、個々の量が多少変動しても影響はあまり大きくならないので、実際的な方法といえる。

## 第2章 低線量放射線影響研究の現状と低線量リスク

ICRP の勧告に基づく放射線安全基準は、つねに科学的知見に照らして検証されるべきものである。近年の細胞・分子レベルでの研究の進展から、多くの新しい知見が明らかになりつつあり、これらには低線量放射線のリスクを考える上で重要なものが含まれている。本章においては、最近の研究の展開を受け、従来の体系においてあまり考慮されていなかった課題をとりあげ、それが低線量放射線リスクを考える上でどのような意味をもつかを考察する。

### 2.1 低線量放射線影響研究の現状

#### 2.1.1 疫学研究の現状

広島・長崎の原爆被爆者は、ヒト集団への放射線影響の大きさを評価するための調査対象として、広く世界に認知されている。特に、放射線影響研究所（1947年に原爆傷害調査委員会という米国の政府機関として設立され、翌年より、日本の国立予防衛生研究所と共同で研究を続けてきたが、1975年より日米政府共同出資の研究所に改組）では、原爆被爆者に対する健康調査、すなわち各種臨床検査のデータや死亡統計等の寿命調査、胎内被爆者、さらに被爆二世などについての疫学的研究が日米共同で行われてきた。その結果は、原爆による被ばく線量推定の再評価と相まって放射線被ばくの健康影響に関する基礎資料として利用され、放射線障害防止に関する基準策定に携わる ICRP 等の国際的団体・機関における検討を支える基礎として貢献してきた。

低線量被ばく者の疫学研究は、大気圏核実験による放射性降灰（フォールアウト）による被ばく者、原子炉施設周辺の住民、高バックグラウンド地域住民、日本、米国、英国等における原子力施設従事者、X線診断治療に携わる技師や医師、治療に際して甲状腺、乳房等にいくらかの線量を受けた医療被ばく者集団、等に関して行われてきた。

チェルノブイリ事故による従業員や事故処理作業員及び周辺住民の晩発影響、特に小児甲状腺がんのデータも蓄積されつつある。

これらの成果は、放射線生体影響のリスク評価に役立つとともに、放射線による障害の防止のための基礎的なデータとして重要な情報を提供する。

#### 2.1.2 実験研究の現状

昭和 29 年に起きたビキニ海域における第五福竜丸の被災を契機として、放射線影響に関する研究を推進する必要性が我が国において強く認識されることとなった。そして国立の目的研究機関として放射線医学総合研究所が設立され、複数の拠点大学に放射線基礎医学研究室が設けられるなど、研究基盤の整備が進められてきた。

我が国では、低線量放射線照射、低線量反復照射のほか、 $\alpha$ 壊変核種の吸入・注入による、実験動物を用いた低線量放射線効果について個体レベルでの検証実験が行われている。また、微量放射線に対する生体の認識機構、情報伝達、応答機構等につき分子レベル、細胞レベルの解析が行われ、さらに、これらの研究から生体防御機構の活性化、致死感受性・突然変異感受性・発がん感受性に関する適応応答、DNA 損傷修復、ゲノム不安定性、バイスタンダー効果など、放射線影響評価に直接関係する様々な生物学的現象とその機構が明らかになりつつある。

米国エネルギー省ではヒトの疫学研究には統計的限界があるため、機構研究充実を図ることが必要と考え、低線量放射線と内因性酸化的損傷の異同、放射線による損傷と内因的損傷に対する生物学的応答についての理解、低線量放射線の影響におけるしきい値の有無、及び、低線量放射線に対する感受性に作用する遺伝的要因等について、1999年より10カ年の研究プロジェクトをスタートさせた。

### 2.2 疫学研究におけるしきい値問題の現状と低線量リスク

低線量放射線被ばくのリスクを評価する主要な疫学的方法はしきい値の存在を含めて、がん死亡

率または発生率の放射線量に対する線量反応曲線を決定することである。放射線発がんの線量反応は、その発生メカニズムに基づいたモデルによる検討が望ましいが、ここでは、統計的モデルに基づいた線量反応についてのみ言及する。

放射線に被ばくした集団（原爆被爆者、診断や治療のために被ばくした医療被ばく者、原子力施設の労働者、放射線技師などの医療従事者、高自然放射線地域の住民、チェルノブイリ原発事故により汚染された地域住民等の環境汚染による被ばく者等）について多くの疫学調査が行われている。しかし、集団全体の平均線量のみしかわからない調査、追跡が不完全な調査、一般集団に外挿できない疾患集団等の特殊集団の調査が多く、線量反応が議論できる調査は少ない。また、低線量域の発がんリスクは非常に小さく統計的に検出できない場合があるが、これで「しきい値の存在」を証明したことにはならない。

上述の疫学調査の中で、対象者数の大きさ、被ばく線量推定の精度、追跡の完全性などの点からもっとも信頼されている原爆被爆者調査（放射線影響研究所の寿命調査研究）における線量反応は、発生率[22, 26]、死亡率[4]ともに0-3 Svの線量域では、白血病では上向きの線形2次モデル、固形がん全体では直線モデルの適が良い。固形がんの部位別には、胃がん、肺がん等ほとんどの部位で直線関係を示しているが、皮膚がん（黒色腫以外）は1 Svくらいまでリスクのないしきい値モデルを示唆している[22]。また、500 mSv以下の線量域に限定した固形がん全体の発生率の最近の解析結果[23]は、0-2 Svまたは0-4 Svの線量域から推定された線形リスク係数を使用して推定した50-100 mSvの線量域のリスクが過剰推定されていないことを示している。また、0-100 mSvの線量域で統計的に有意なリスクの上昇が観察されており、しきい値は存在しても、60 mSv（しきい値の95%上側信頼限界）を超えないものと思われる。

一般に、急性の放射線被ばくである原爆被爆者調査では、特定のがんについて低線量域のしきい値の存在の可能性を否定することはできないが（特に白血病と皮膚がん）、全がんで見るとしきい値の存在を示す明白な統計的結果は示されていない。

### 2.3 低線量率被ばくにおけるしきい値問題

高自然放射線地域としては、中国の陽江市、インドのケララ、イランのラムサール、ブラジルのガラパリ、ポーランドのステディ山などがある。この中で陽江市住民については、詳細な調査が行われた。その結果は、高自然放射線地域（実効線量5.9 mSv/y）住民のがん死亡率は、対照地域（実効線量1.7 mSv/y）住民と比較して、統計的に有意な増加は見られないというものであった。なお、不安定型染色体異常は、年齢ならびに集積線量に比例して有意に増加した[30]。

日本における原子力施設等の放射線業務従事者約18万人（男性のみ）に関する第Ⅱ期調査（平成7年度～平成11年度）が終了している。この調査では、放射線影響協会放射線従事者中央登録センターに登録された放射線業務従事者の中で、平成11年3月末までに、生死が確認できた人を対象としている。この集団の平均観察期間は約8年で、平均集積線量は12 mSv（実効線量）であった。こうした低線量域の放射線が、悪性新生物による死亡率に影響を及ぼしているとの明確な証拠は、見られなかった[31]。

米国、英国、カナダ3国の原子力施設従業員約10万人について、外部被ばく線量と死亡率との関連を調べた報告では、すべての死因及びすべてのがんについて、それぞれ関連がないとされている。慢性リンパ性白血病を除く白血病及び多発性骨髄腫については、それぞれ、正の相関が得られている。これらの結果は、DDREF=2と矛盾しないが、正確にこの値を決定できる程の精度は、この調査にはない[32]。

低線量率（83 mGy/d）または高線量率（450 mGy/min）の<sup>137</sup>Csのγ線を、4万匹のマウスに照射し、胸腺リンパ腫、骨髄性白血病、細網肉腫、卵巣腫瘍、下垂体腫瘍、ハーダ一腺腫瘍、乳腺腫瘍及び肺腺がんの発生率の線量効果関係を求めた報告がある[33 - 35]。その報告によると、しきい値の存在が示唆される腫瘍は、低線量率では胸腺リンパ腫（雌）、骨髄性白血病（雌）及び卵巣腫瘍であり、高

線量率では卵巣腫瘍のみであった。最近、0.27 mGy/d という低線量率で、マウスに $\gamma$ 線を終生照射する実験が行われたが、寿命や死因への影響は認められなかった[36]。

低線量影響を直接に観察するこうした方法には、統計的及び技術的な不確かさを伴うので、影響が観察されないということ、リスクが存在しないということと、同一視できない。同一視できない1例を上げれば、上記の疫学調査や動物実験では、第2種の過誤の確率（見落とし確率）をゼロにできない。そこで統計的な有意差が無い場合には、常に放射線影響を見落とししている可能性を否定できない。従って、しきい値の存在を証明するためには、影響が存在しないことを証明する必要があるが、前述の統計学上の問題により、それは不可能に近い。発がんのしきい値の有無の判断は、統計学上の問題を伴わないメカニズムの考察に期待が寄せられている [9, 24]。

## 2.4 性差・年齢依存性と低線量リスク

放射線によるがん死亡確率は、性によって異なる。すでに1.7項で述べたように、放射線による白血病の死亡確率には、大きな性差がない。しかし固形がんについては、男性の自然がん死亡（発生）率が女性よりも約2倍高いことを反映して、女性の過剰相対リスクは男性よりも高くなる。肝臓がんは、過剰相対リスク、過剰絶対リスクともに男の方が高くなっている。甲状腺がんは女性の過剰絶対リスクが3倍高いが、女性のバックグラウンドの死亡数も高いので、過剰相対リスクでは差が無くなる。女性に特有の乳がんや卵巣がんは1 Svあたりの死亡率や発生率が高いという特徴がある。

放射線によるがん死亡確率は、被ばく時年齢依存性を示す。若年齢者（20歳未満）と成人（20-64歳）の間で致死がんの相対確率は3倍程度異なる。たとえば、乳がんは、10歳以下の被ばくで過剰相対リスクが3/Sv以上であるが、閉経以降の被ばくでは、過剰リスクは非常に小さくなる。甲状腺がんの発生率についても、小児の過剰相対リスクは10/Sv程度であるが、成人被ばくでは過剰リスクがほとんど認められていない。白血病は、女性において、中年期以降の被ばくでリスクが再び高くなる傾向がある。過剰リスクの被ばく後における経年変化については、固形がんの場合、若年齢被ばく者では到達年齢とともに急速に減少するが、成人被ばく者では、ほぼ一定で変化しない（2.7項を参照）。

妊娠中の10-20 mGyの医療被ばくによる小児がんのリスクについて、オックスフォード調査は、白血病も固形がんも相対リスクが1.4であると報告している[37]。しかし、原爆被爆者では、胎児期被ばくによる小児白血病の増加は認められていないし、成人型のがんについても、出生後の被ばくによるリスクよりも大きくないことが示されている[38]。動物実験においても、胎児期は、新生児期以降に比べ、脳下垂体腫瘍を例外として、白血病とその他の固形腫瘍の発生リスクが低いことが示されている[39]。

以上のことから、被ばく亜集団の性・年齢構成に応じて、リスク評価を行う必要があると考えられる。

## 2.5 遺伝的背景と低線量リスク

ICRP1990年勧告では、電離放射線による発がんに関し、感受性の高いヒト（亜集団）の存在は認められているが、その（亜）集団の割合が小さいことから、全集団のリスクへの寄与は小さいと考えている[5]。

放射線被ばくによって高い発がんリスクを示す遺伝的要因は、DNAの安定性を維持する機構やがんを抑える機構に関する遺伝子の変異と関係している[40]。放射線照射後のDNAの安定性の維持に関する遺伝子には、ラジカルの消去、DNA修復、細胞周期の制御などに関与しているものが含まれる。現在までに、細胞致死や染色体異常の誘発などを指標として、ATM、TP53、DNA-PKcs、Ku70、Ku80、XRCC2、XRCC3、XRCC4、リガーゼIV、RAD50、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD52、RAD54、BRCA1、



*MRE11*, *NBS1*, *REV3* など放射線感受性にかかわる多くの遺伝子が同定されている。これらの遺伝子の突然変異や多型が、ヒトの放射線発がんの感受性と関与している。*ATM*や *NBS1* の遺伝子欠損をホモにもつ患者では、細胞レベルで高い放射線致死感受性を示し、また、白血病の発生率も高い。*ATM* 遺伝子欠損をヘテロにもつ保因者は100人に1人程度の割合で存在するが、その細胞もまた低線量率照射や分割照射に対し有意に放射線感受性を示す。

近年、がんの発生を抑制する遺伝子、即ち、がん抑制遺伝子の同定と機能解析が精力的に行われている。がん抑制遺伝子の片方の対立遺伝子の機能が遺伝的に欠損していると、放射線被ばくによる発がんリスクが高くなる。現在30以上のがん抑制遺伝子が同定されているが、臓器によって、複数の異なるがん抑制遺伝子の突然変異が観察されている。遺伝性の網膜芽細胞腫や母斑性基底細胞がん (Gorlin 症候群) の患者は、それぞれ *RBI* や *PTC* の片方のアリル (対立遺伝子) に先天的に突然変異が存在し、放射線治療によって2次がんが短期間で発生し、おおよそ5~10倍リスクが高くなると推定されている。また、*TP53*, *TSC* などの異常も放射線による発がんリスクを高める要因である。

人種によって放射線の発がんリスクが異なることも報告されている。白せん治療患者の調査から、皮膚がんに対する感受性は白人で高く、黒人で低いこと、白血病はアフリカ出身者で高いことが明らかになっている [41, 42]。また、ユダヤ人は、その他の人種と比べて、甲状腺がんのリスクが3倍高いことが報告されている。これらの遺伝的要因は明らかになっていない。

遺伝的に高発がん性を示す人の頻度は全体の1%以下と推定されている。従って、低線量 (100 mSv 以下) の場合、現在の一般集団の発がんリスク評価を見直すほどの大きな寄与はないと考えられている。0.5%のヒトに *BRCA1* の変異が存在する Ashkenazi ユダヤ人では、30歳以下の乳がんの約4割が *BRCA1* 変異と関係している。このような集団では、放射線被ばくによって、一般集団に比べて大きな過剰リスクが予想される。しかしその場合でも、リスク係数に影響がでるのは、単位線量あたりの発がんリスクの増加が10倍以上であるときであり、現実的には、一般集団のリスク評価モデルを採用しても大きな影響はないことが示されている [43]。しかし、異なる人種や民族を越えたリスクモデルの検討は、今後の課題である。

個人のリスクを考えた場合は、医療被ばくや職業被ばくのリスクを軽減するために、上記の遺伝子に先天的に異常をもっている人を遺伝子診断などで同定することが可能である。しかし、そのような個人でも低線量放射線の場合、リスクの増加分が小さいことや、診断技術の開発コスト、さらには個人の遺伝子情報にどれほど立ち入るか、など解決されなければならない問題が残っている [44]。

## 2.6 生活環境因子と低線量リスク

ICRP1990年勧告では、放射線と他の因子との相互作用の重要性を認識しているが、防護のフレームワークに取り入れるには、因子の特定、複合作用の定量性などに関する情報が充分ではない。

ヒトのがんの80%以上は、喫煙、食事、環境中の化学物質、さらに、性習慣などの個人の生活習慣などに起因する。従って、ヒトの放射線による発がんリスクは、これらの生活環境要因との複合で表現される。複合影響の典型的な例は、鉱山労働者にみられるラドンとタバコの複合暴露による肺がんや、紫外線と X 線による皮膚がんである [41, 44, 45]。ウラン抗夫の疫学調査は、ラドンによる肺がん発生は直線モデルが適合し、喫煙によって絶対リスクが非喫煙者の3倍になることを示した [45]。複合様式は、相加より高く、相乗より小さい submultiplicative である。乳がんの放射線治療を受けた患者の疫学調査では、低 LET 放射線においても、タバコと放射線の複合効果が示されている [46]。これらの結果は動物実験からも支持されている [47]。一方、原爆被爆者では、被ばくと喫煙の間に相加的な関係が報告されているが、前2例との違いは、喫煙と被ばくのタイミングの問題によると考えられている [48]。喫煙とラドンの曝露は通常的生活において一般的にあることであり、肺は組織荷重係数の大きい臓器であることを考えると、その複合影響は放射線防護上、重要である。また、食事に含まれる、肉の焼け焦げなどは発がんイニシエーターとして、高脂肪食は発がんプロモーターとして働き、乳がんや大腸がんなどの発生リスクに影響を与えている。一方、ビタミンや抗酸化物質は、発

がん抑制に働くことが期待されている[9]。大気汚染物質や内分泌攪乱物質などの環境化学物質や医薬品も、発がんリスクとの関係が指摘されている。これらの要因と放射線との相互作用を知ることは、食生活や社会環境とともに変化する発がんリスクの推定や、臓器別の発がん頻度が異なる他の民族のリスクを推定するときには有用な情報となる。UNSCEAR 2000年報告によると、低線量放射線の被ばくの場合、生活環境因子との相互作用は小さく、リスク評価に大きな影響はないとしているが、今後の検討が必要である[9]。

## 2.7 リスクの経年変化

放射線に曝露された後の発がんのリスクの時間経過、すなわち発がんリスクの経年変化は、リスクの評価を行う上で、さらに発がんの機構を考える上で重要な意味をもっている。放射線発がんの経年変化については複数のパターンが知られている。

1) 放射線被ばくの後に潜伏期をもってがんが発症し、相対リスクがピークを示した後に低下する例として白血病がある。またこのような潜伏期を示すものに、小児期に被曝した広島・長崎の原爆被曝者における固形腫瘍がある。小児期被ばくでの乳がんは、ピークをもって発症し、その後の経年とともに急速に低下する例として有名である[49]。放射線以外では、ウイルス関連がんとして知られるパーキットリンパ腫も、比較的若い時期に発症のピークを持つ。これにはウイルス感染の時期や、その他の発がん要因への曝露が関連していると考えられている。

2) 年齢補正した相対リスクが被ばく後の暦年とともに一定を保つ例には、成人に対する低 LET 放射線被ばくによる固形腫瘍誘発がある[4]。ただし、広島・長崎における成人被曝者の発がんリスクの経年変化については、相対リスクが減少するモデルも適合させることができ[50]、明確な結論を得るには限界がある。

3) 放射線の被ばくが終了してからリスクが経年的に減少するものに、ウラン鉱山労働者における肺がんがある。鉱山作業に従事している間は高 LET 放射線に慢性的に曝露されており、そのため、肺がんリスクは累積線量とともに上昇する。しかし鉱山を退職した後の相対リスクは急速に低下する[45]。同様にタバコによる肺がんについても、喫煙の累積期間に応じてがんの頻度は上昇し、また喫煙をやめるとそれからの時間経過とともに発がんリスクは減少する。

1)のパターンは、強力な発がん性突然変異誘発剤によるがん化において観察される。ここでは発がんに必要な突然変異を全て獲得するに至った細胞ががんとして発症し、そのピークを過ぎた後にリスクが減少する。同様に3)のパターンについても発がん性突然変異を累積した細胞ががん化し、累積過程の終焉とともに頻度が減少するとの考え方と矛盾しない。一方、2)のパターンについては、放射線が直接的な機構によって発がん性突然変異を誘発し、十分な数の変異を累積した細胞ががんとして発症するという通常の考え方では説明出来ない。このようにがんの経年変化は、放射線発がんの分子機構を考える上で重要な情報を提供する。

現行の安全基準設定は、放射線による生涯リスク（生涯損失）を推定し、これに準拠して基準が決められている。放射線の曝露を受けた集団における発がんの経年変化を知ることが、従来のものからさらに踏み込んだきめ細かいリスク推定体系を構築する上で重要である。しかしながら経年変化は、放射線被ばくの年齢や腫瘍タイプによって異なっており、その詳細についてはまだ明かにすべきものが多い。また低線量域での経年変化は全く不明である。

## 2.8 低線量放射線疫学調査の問題点

放射線防護の観点から低線量（特に低線量率）放射線被ばくの人体への影響（特に発がんリスク）が問題となるが、リスクが小さいためその評価は難しい。

また、人に対する放射線のリスクを推定するためには、動物実験からでは難しく、人間集団を直接

対象とした疫学調査が有効であることは勿論である。しかし、疫学調査は実験と異なり、観察・調査研究であることがリスク評価をいっそう難しくしている。以下に具体的な問題点を簡単にのべる。

低レベル被ばくのリスクを推定する場合、高レベル被ばくでの線量反応から外挿するよりも低レベル被ばく群のリスクを直接推定し得ることが望ましい。しかし、高線量被ばくの場合に比べて、統計的検出力をあげるために、非常に多くの調査対象者数を必要とする。たとえば、BEIR-III報告では、「リスクが線量に対し比例しており、1 Gy のリスクを評価するために、被ばく群と非被ばく群、それぞれ1000人が必要な場合、10 mGy のリスクを評価するためにはそれぞれ、1000万人が必要である」と述べている[51]。また、推定被ばく線量の誤差は、高線量に比べて、低線量の場合、相対的に大きくなる。さらに、低線量被ばくの場合、リスクは小さいと予想されるが、これは放射線以外の他の発がん因子の影響が相対的に大きくなることを意味しており、放射線以外の因子が交絡因子（放射線とがんの関連を調べたい場合、そのどちらにも関連している因子が存在すると、放射線とがんの真の関連が見えなくなるが、この第3の因子を交絡因子という）になっている場合その制御に特に注意しなければならない。たとえば、カナダ、英国、米国の原子力施設労働者の調査では、被ばく線量が高いほど、社会経済状態の低い者が多く、がんのリスクは社会経済状態が低い程高い。つまり、被ばく線量とがん発生の関連を調べるこの調査では、「社会経済状態」が、交絡因子となっている。「社会経済状態」を補正した場合の白血病以外のがんの過剰相対リスク ERR は、 $-0.07 / \text{Sv}$  であるが、補正しない場合の ERR は  $0.20 / \text{Sv}$  と大きくなる[32, 52]。

また、対照群の取り方により、リスク推定値が変わるが、適当でない対照群を使用することにより、間違った評価をする可能性があることが、原爆被爆者調査を例に示されている[53]。原爆被爆者の対照群 (0 Gy) を爆心地からの距離別に比較すると被爆距離により死亡率が異なり、遠距離被爆者の方が死亡率が高い。この違いはおそらく放射線以外の社会経済要因（職業など）などの違いによるものと思われる。遠距離被爆者のみを対照群として使用した場合、5-25 mGy 群の相対リスクは“1”未満となり、この程度の低線量被ばくでは、むしろ、リスクが低くなる。しかし、5 mGy 以上の被爆者と同じ被爆距離の対照群を取った場合はそのようなことは観察されない。

## 2.9 発がん機構と低線量リスク

放射線はがんの原因となるが、その分子機構はまだ明らかではない。放射線の発がんへの寄与としては、発がん性突然変異の誘発と、これを獲得した細胞の組織内での選択的増殖促進の2つが考えられている。放射線がこれら両者にどのような機構を介して寄与するかについては、いまだに不明な点が多い。

放射線による発がん性突然変異誘発には、複数の機構が考えられている。まず、1) 放射線により誘発されたDNA損傷が、一定の頻度で発がん性の突然変異として固定されるという直接的機構がある。次に間接的な機構による突然変異誘発があり、これには2) 損傷により誘発されたゲノム不安定性が、2次的に突然変異を誘発するもの、3) 照射を受けた組織における炎症性反応の過程で生成されるさまざまなサイトカインや活性酸素種が突然変異を誘発するもの、が考えられる。

従来、放射線発がんは1)の機構によるものとされ、ICRPなどで用いられているリスクモデルもこの機構を前提としている。直接的機構では、損傷は確率的に突然変異として固定されるので、突然変異頻度は線量に比例して増加することになる[5]。そのため直接的機構はLNT仮説の理論的基盤の1つとなっている。しかしヒトや実験動物の放射線関連がんは分子レベルの解析でこの直接的な機構の寄与が証明された例は、それほど多くはない。

一方、2)の突然変異機構については、1940年代から存在が知られていたにもかかわらず[54]、その放射線発がんにおける意義が注目されるに至ったのは、ごく最近のことである[55]。ゲノム不安定性が誘導された細胞では、照射後多くの分裂を経た後においても遅延的に突然変異が誘発される。ゲノム不安定性誘導の機構の一つにバイスタンダー効果があり(2.13参照)、照射を受けた細胞が産成

する因子が近傍の細胞に突然変異を誘発する。ゲノム不安定性誘導に関する線量効果関係は、今だ確立されておらず、またその放射線発がんへの寄与についても議論が分かれている。

3) の放射線による炎症誘発は古くから知られており、またその線量効果関係にはしきい値が存在する。放射線に曝露された個人において、血清中に変異頻度を上昇させる因子が長期間産成され続けるとの報告がある [56]。長期的炎症誘発とバイスタンダー効果によるゲノム不安定性誘導とは共通する部分が多い。長期的炎症誘発の発がんへの寄与については、現在研究が開始された段階であり、いまだに明確な結論は得られていない。

発がん性突然変異誘発についての放射線の寄与はようやく研究の進展が見えてきたものの、組織の場にある前がん状態細胞の増殖促進に放射線がどのように寄与するかについてはまだよく解明されていない。ただこれらの問題に関連して、特に注目する必要があると思われるのは、放射線による組織傷害とそれに伴う炎症の発生が、放射線発がんに果たす役割についての理解である。放射線誘発がん機構を解明することにより、従来の現象論的解析からは不可能であった低線量域におけるがん誘発の線量効果関係も推定することが可能になると考えられる。このように放射線発がんの機構を解明することは、低線量放射線のリスク評価と安全基準の科学的基盤形成にとっての重要課題である。

## 2.10 生体防御機構と個体レベルの低線量リスク

低線量放射線によって生物の個体レベルでもさまざまな防御機構が誘導される。たとえば、DNA 損傷の修復やアポトーシスによる組織修復、抗酸化物質生成、ストレス応答による免疫機構の活性化などがあげられる。個体レベルでの防御機構は、照射後比較的早期に誘導される抗酸化活性などの生化学的防御機構と、数日以後になって観察される抗体産生などの免疫学的防御機構に区分される。

生化学的防御機構としては、グルタチオンの脾臓での増加 [57]、スーパーオキシドラジカルの分解を促進する酵素 SOD の肝臓や胸腺、骨髄、脾臓での誘導 [58]、あるいは、新鮮血リンパ球内でのチオレドキシンの誘導 [59] などの報告がある。また、免疫学的あるいは生理学的防御機構に関しては、低線量照射による脾臓細胞の免疫応答の亢進 [60]、胸腺におけるアポトーシスの増加や特定時間後に観察される脾臓での免疫反応の活性化 [61] などがあげられる。

50-100 mGy、または 500 mGy の放射線のマウスへの全身照射が、その後に負荷される半致死線量の放射線全身照射に対して著しく生残率を高めるという報告がある [62-64]。これは比較的小線量の放射線照射が個体のその後の放射線被ばくに対する抵抗性を高める現象であり、放射線抵抗性獲得までの時間と持続時間の違いから、細胞レベルの放射線適応応答とは異なる個体レベルの生体防御機構の存在を示唆している。また、低線量事前照射によって放射線誘発胸腺リンパ腫の発生率が低下するという報告もある [65]。

低線量反復照射と食餌制限の組合せは自然発生乳がんの増殖を抑制する [66]。低線量・低線量率照射の影響に加えて、食餌制限がどのような機構によってがんの発生を修飾しているか今後の課題である。

生体が有する防御機構として、幹細胞レベルでの細胞のターンオーバーがあげられる。細胞分裂の盛んな分化途上の幹細胞 (transit cell) は放射線感受性が高く突然変異頻度が高い。一方、多能幹細胞はほとんど細胞分裂を行わないために放射線感受性が極めて低い。さらに、放射線によって DNA が傷ついても PLD 修復 (潜在致死損傷の修復) の時間が長くとれることも、幹細胞が抵抗性を示す理由の一つと考えられている。傷つきやすい transit cell を捨てて、重要な遺伝子情報を護るのは、生体防御の上で極めて有意義な機構である。生体防御機構が放射線のリスクに及ぼす量的な関係についての検討はまだ無く、今後の課題である。

## 2.11 適応応答と低線量リスク

放射線適応応答は、低線量放射線を予め照射しておくことにより、その後の高線量放射線に対する抵抗性が誘導される現象を指す。最初の報告はヒト末梢血リンパ球における染色体異常を指標とした

ものであった[67]。その後、種々の培養細胞において、染色体異常、小核形成、姉妹染色分体交換、突然変異誘発、悪性形質転換などを指標として適応応答が報告されている。ただし、指標によっては、その有無について、結果の一致が見られないものもある[25, 68]。また、個体レベルにおいてもマウスの骨髄死を指標とした報告がある[62 - 64]。

典型的な実験手法としては、先ず低線量の照射を行い、その後時間間隔をおいてから高線量の照射を行った後に種々の指標の解析を行うという段取りになる。その観察のために高線量を必要とするので、放射線防護基準で考慮するような低線量放射線のリスク評価には影響を与えないとされることもあるが、高線量照射は低線量事前照射によって誘導された「抵抗性」を顕在化させるための手段ととらえるべきであろう。

これまでに明らかとなってきた適応応答の一般的な特徴として、1) 放射線抵抗性の獲得までに時間を要し、2) 比較的限られた線量範囲(100 mGy 以下)の事前照射のみが有効であること、3) 獲得された抵抗性は一時的なものであること、4) 遺伝的背景あるいは個体差があるという指摘もある[16, 68]。

適応応答は、放射線障害を軽減する方向に作用する生体の応答のひとつであることは間違いないが、放射線防護において問題となる長期にわたる発がんリスクの低減につながるかどうかは検討を要する。また、これまでに得られている情報の大部分は、高い線量率で短時間の内に事前照射を行ったものであり、この現象を放射線防護体系に反映させるためには、1) 個体レベルにおける発がんに関する適応応答の有無、2) 低線量率長期照射の場合における適応応答誘導の線量・線量率依存性とその持続性、及び 3) 適応応答に関与する遺伝的背景に関する情報が必要である[62 - 65]。また、高バックグラウンド地域の住民の健康調査、あるいは「負荷試験」[69]は、低線量率長期照射の影響を検討する上で重要である。

低線量域における超高感受性[70, 71]も放射線感受性を修飾する要因として興味深い現象であるが、その発現の時間経過等を考えると、いわゆる適応応答とは別の現象であろう。また、現在までのところ「高感受性」の指標は生存率に限られており、発がんリスクへの影響は不明である。

## 2.12 逆線量率効果と低線量リスク

通常の低 LET 放射線では、線量率が低くなると生物効果は低減する。これは単位時間に受ける修復可能な損傷の密度が低くなり、線量効果の 2 次項(時間的・空間的要素)が減少するためであると考えられており、培養細胞からマウスやヒトの個体レベルまで、多くの系で広く観察されている。マウスの生殖細胞突然変異では、線量率が 900 mGy/min から 480 mGy/hr に低下するにつれ頻度も減少する。そしてこれ以下の線量率になると頻度は低下したままでもどまるか、あるいは統計的には有意ではないが、さらなる線量率の低下とともにわずかながら上昇する傾向があるとも報告されている[2, 72]。線量率の低減による生物効果の減少の程度を表わす指標は線量率効果係数(DREF)とよばれ、種々の生物効果の指標について 2~10 で[73]、これにもとづいて、ICRP は、低線量・低線量率の効果と同時に評価する指標である線量・線量率低減効果係数(DDREF)の数値として 2 を採用している[5]。しかし、高 LET 放射線、とりわけ核分裂中性子線については、低線量率のほうが高線量率照射よりも影響が大きい場合が報告されており、逆線量率効果(inverse dose rate effect)とよばれている。培養細胞での試験管内がん化を指標にした研究では、核分裂中性子線による対数増殖期のマウス C3H10T1/2 細胞照射について明らかな逆線量率効果が報告された[74]。低 LET 放射線でもチャイニーズハムスター V79-S 細胞において 0.1-1 mGy/min 程度の線量率で突然変異の誘発を指標に、逆線量率効果がみられるとの報告がある[75]。個体レベルの発がんでは、Balb/c 系統マウスの中性子線による乳がん誘発で逆線量率効果が観察された[76]。その後、このマウスは DNA 二重鎖切断の回復に働く DNA-PK の活性が低い特殊な系統であることがわかり、個体レベルでの逆線量率効果はかならずしも確実なものとは言えなくなった。ウラン鉱夫の疫学データ[77]やラットの曝露実験[78, 79]からは

逆線量率効果が認められているが、いずれも線量率が低くなるほどその効果は低減し、線量が 50 WLM 以下では観察されていない。

逆線量率効果の機構については、高 LET のものと低 LET のものとで異なっていると考えられているが、後者については損傷が一定以上になると間違いの少ない修復系が立ち上り、一方、これより少ない損傷では間違いの少ない修復系が機能しないために、変異頻度が高くなると説明されている[80]。この考え方は、高線量率照射において 100 mGy 程度の線量域で培養細胞の生存率がかえって高くなるという放射線抵抗性誘発現象 (induced radioresistance) [81]とも一致するが、さまざまな違いのある系の比較であるため同列に論じることはできない。

多くの場合、培養系を用いた実験で逆線量率効果がみられている。しかしこれらの実験では、対数増殖期の細胞群を数百時間にわたって照射するもので、このような長期実験を緻密に制御する困難さや、微妙な細胞周期の偏りが突然変異頻度や試験管内がん化頻度に影響すること、また、動物個体レベルの発がん実験で逆線量率効果は一般的には見られないことなどから、これがヒトの低線量リスク評価に大きく寄与するものとは現在のところ考えにくい。個体レベルでの突然変異の誘発に限って見ると、対数的に増殖するマウスの雄性生殖細胞での突然変異誘発で逆線量率効果はみられず、10 mGy/min の線量率までその効果は低下する[8]。その一方で、マウスのミニサテライト配列を指標にした遺伝的影響の研究で、逆線量率効果ではないものの雄性生殖細胞への照射において線量率効果が見られないとの報告もある[82]。しかしながらミニサテライト配列を指標にした研究については、ヒトにおける解析で全く相反する結果が得られていたり[83 - 85]、さらには同一グループの研究であっても低線量率での線量集積性について結論が異なっているなどの問題があり[85, 86]、線量率効果の評価に用いるにはまだ問題が多い。

## 2.13 バイスタンダー効果と低線量リスク

低線量放射線の遺伝的効果を評価する際には、細胞核内 DNA 以外の核外あるいは細胞外の標的の存在に注意を払う必要がある。

1990 年代半ばから $\alpha$ 線照射を受けた細胞に隣接し、自身は照射を受けていない細胞に染色体異常[87, 88]、突然変異 [89]あるいは細胞がん化[90]などの遺伝的効果が生ずることが指摘されるようになった。この効果は“バイスタンダー(細胞隣接)効果”と総称され、照射を受けた細胞から隣接する細胞に被ばくの情報が伝わる現象である。

最近、マイクロビーム照射技術を使った研究では[91]、 $\alpha$ 線で細胞質のみを照射しても遺伝子突然変異が生ずることが明らかとなり、この現象もバイスタンダー効果の一種と報告した。また、放射線照射した細胞培養液で処理された未照射細胞の細胞死が増強されるという報告もあり[92]、細胞外成分もバイスタンダー効果の原因になるとされている。バイスタンダー効果は、 $\alpha$ 線に限らず X 線などでも誘導され、かつ、その効果には線量効果も認められる。これら一連の結果は、放射線で DNA が直接損傷を受けなくても突然変異や発がんが起きる可能性があることを意味している。

バイスタンダー効果によって誘導される突然変異体の DNA に残る傷は、高線量の放射線被ばく時に特徴的に見られる大きな遺伝子欠失ではなく、自然突然変異と同じように点突然変異が主流を占めるので[93]、低線量放射線被ばく時には、高線量放射線被ばく時の突然変異誘導とは異なる機構が働くと思われる。また、現時点では、細胞質から核、あるいは隣接する細胞へ放射線効果を伝播する媒体や仕組みについて明確でないが、ある種の活性酸素ラジカルが細胞間ギャップジャンクションなどを介して伝えられるものと予想されている[89, 94]。

バイスタンダー効果の存在は、放射線による遺伝的影響の標的分子が DNA だけではない可能性を示唆している。加えて、低線量や低線量率照射の場合には、放射線を被ばくしなかった細胞にも DNA 損傷が生ずることから、高線量や高線量率照射に比べ単位線量当たりの遺伝的効果リスクが高くなることを示唆するものであり[95]、低線量放射線のリスク評価のために注目すべき新たな課題である。

## 2.14 ゲノム不安定性誘導と低線量リスク

修復遺伝子欠損細胞では突然変異頻度が高く、また同様の欠損を持つヒトやマウスではがんの頻度が高いことは、放射線によるDNA損傷が修復されないと突然変異として固定されることを示している。これは発がん性突然変異の誘発が直接的な機構によることを意味する。近年になり放射線による間接的な突然変異誘発機構としてのゲノム不安定性の誘導が注目を集めるようになった[9]。哺乳類胎児培養細胞を用いた実験で、100~200 mGyの低線量域では培養細胞でDNA突然変異の頻度よりも悪性形質転換の頻度のほうが圧倒的に高いことから、DNAではなく細胞膜の異変から発がん過程が始まるモデルが提唱されている[96]。ゲノム不安定性で誘発される突然変異には、非標的性と遅延性の2つの特徴がある。非標的突然変異では、DNA損傷を受けていない部位においても突然変異が生じることを言う。遅延突然変異とは、放射線を受けた細胞で、何代もの分裂を経過しても突然変異頻度の上昇が継続して、遅延的に突然変異が誘発され続けることをいう[9]。ゲノム不安定性で生じる突然変異のタイプには、DNA配列レベルの変異から、染色体の構造変異、不分離などいろいろなものがある[87, 93]。ゲノム不安定性の誘導は、個体レベルでも確認されており、精子期や受精初期に放射線照射を受けたマウスをその後の胎生期、新生児期に調べると、染色体異常や遺伝子組換えが観察される[97, 98]。マウスにおけるミニサテライト配列の突然変異は、ゲノム不安定性の指標とされるが、放射線によるミニサテライトの突然変異は間接的な機構で生じることが示されている[99]。マウスにおいてこの配列の不安定性が照射された世代の子孫に少なくとも2代以上にわたって継続するという報告は[100]、これまでの遺伝学の常識を越えたものである。しかしこれは、同じグループがヒトについて旧ソビエト連邦核実験サイト周辺での放射線被ばく集団を調べて経世代ゲノム不安定性が見られていないとの報告と矛盾しており[101]、再検討が必要である。

放射線発がんへのゲノム不安定性誘導の関与は不明な部分が多い。しかし培養細胞でのがん化は放射線量依存性であるが細胞数には依存せず、放射線が直接的機構により突然変異を誘発したのではなく、遅延突然変異頻度の長期にわたる上昇、すなわちゲノム不安定性を誘導したと解釈せざるを得ない結果となっている[102]。ラットの放射線誘発乳がん実験系を用いて、発がんの初発過程がepigeneticであること、すなわち間接的機構によって乳がんが誘発されることも示されている[103]。このような間接的機構では、ホルモンや周辺細胞が発がんに影響するために、リスク解析は単純なモデルでは結論が得られない。

ゲノム不安定性などの間接的な発がん機構は、その誘導に或る一定以上の線量を必要とすることが十分に予想され、その意味で低線量リスクにとって重要な意味をもつ。その一方で、ゲノム不安定性誘導の分子機構がいまだに不明である現時点においてその低線量リスクへの関わりは明確ではない。

### 第3章 低線量放射線影響研究の推進

放射線の安全基準は、年々進歩する科学的知見に基づいて常に検証され、それを取り入れることにより進化していくべきものである。これまで第1章ではICRPの勧告の基盤を、第2章では放射線リスクに重要な意味をもつ低線量放射線影響に関する新しい知見について述べた。これらを受けて本章では、基礎研究をさらに推進するために何をすべきか、研究成果に基づいた低線量放射線評価の体制構築に向けて何をなすべきか、さらにこれまで高いレベルの研究実績を有する我が国として国際貢献をどのように推進すべきか、について論じる。

#### 3.1 低線量放射線リスクと安全基準の科学的基盤の確立

現行の放射線安全基準は、基本的にICRP 1990年勧告に基づいている。ICRP 1990年勧告の根幹には、広島・長崎の被爆者における発がんリスクの直線的線量効果関係と、これに基づくリスク推定モデルがある。さらにICRP 1990年勧告では、放射線によるDNA損傷が確率的に突然変異として固定されてがんを発症せしめる、という直接的な発がん機構を想定している。ここでの問題は、広島・長崎の疫学データは類例のない大きな集団サイズと緻密な線量推定に基づいた比類のない研究であるが、それでも低線量域においては確実な結論を出し得ない点にある。そのためいまだに低線量放射線リスクは、世界的にも議論が絶えない。また広島・長崎では急性放射線被ばくであるために、低線量率放射線のリスク推定に用いるには問題がある。

科学的知識は常に変遷・進歩するものである以上、リスク推定や安全基準も常に新知見を取り入れて、その科学的基盤の強化を図る必要がある。しきい値問題をとってみても、その有り無しの双方が根拠にするもののほとんどは、これまでヒトなり動物なりでの現象論的なデータであった。このような現象論的研究は、サンプルサイズの制約による統計的限界を乗り越えることは出来ない。それゆえ、しきい値問題も含めて低線量影響の科学的な基盤を確立するためには、分子レベルから個体レベルにわたる機構論的な解析が必須である。放射線発がんの分子機構及び放射線に対する生体防御の機構、並びにその破綻の結果として生じる発がんを明らかにすることにより、次にその機構が発動する線量域を解析することで、発がんの機構がどのような線量効果関係を持つかを明らかにすることが出来る。

低線量放射線リスクを考える上で、現在では高レベル自然放射線地域におけるヒト疫学調査や新しい動物実験などのデータが加わり、さらに直接的な発がん機構以外にさまざまな生体応答を介した放射線影響の分子機構の存在が明らかにされつつある。とりわけ分子機構の研究は低線量・低線量率放射線のリスクを考える上で重要である。細胞が1個の荷電粒子に対してどのような応答をし、また、それによって生じる損傷がどのように修復されるかなどについての研究は、発がんリスク発症の機構や遺伝的背景の影響といった放射線リスクの問題にとどまらず、生命がDNA損傷ストレスをどのように検知しこれに対抗するかという生命のストラテジーの根元の理解につながるものである。さらに個体組織での細胞の挙動は、個体中の細胞動態という基礎生命科学の命題として重要であるが、低線量率での損傷の集積性、生体防御機構の関与、年齢差・性差などの放射線リスクの基本的な課題につながるものである。

これまでの現象論的解析から展開し、低線量放射線発がんの分子機構について、細胞レベル組織レベルでの機構論的解析を推進することにより、低線量・低線量率効果係数について真の科学的基盤形成が可能になる。低線量の発がんリスクと安全基準にかかわるこれらの機構研究の推進は、放射線にとどまらず、21世紀の人類社会をとりまく低レベルゲノム損傷性物質のリスク問題にも関連し、その重要性は計り知れないものがある。

#### 3.2 我が国における低線量放射線影響研究体制とその構築

低線量放射線と人類の係わりは、21世紀における放射線影響の主たる課題であると想定されている。



その主な線源としては、原子力利用、放射性廃棄物、医学診断、航空宇宙環境等に由来する放射線が考えられ、低線量放射線の安全評価は国際的にも重要課題となっている。しかし、現在のところ疫学研究における統計検定量の限界もあり、特に100 mSv以下の線量域では、リスク評価の基盤となるに十分な説得力のあるデータは得られていない。この問題の解決のため、アメリカ政府は、1999年に低線量放射線影響の基礎的研究に関する大型プロジェクトをスタートさせた。生命科学を基盤とした基礎研究を推進し、低線量放射線影響の正確な知見を引き出すという計画である。

我が国においても、低線量放射線影響は、原子力安全委員会が策定する年次計画（原子力安全研究年次計画）の中で、これまで重要項目として取り上げられてきており、平成13年度～平成17年度年次計画では、JCO臨界事故の教訓も踏まえて、「中性子線を含む低線量放射線による生物影響に関する研究」が重点課題として掲げられている。また、平成12年に原子力委員会が策定した「原子力の研究、開発及び利用に関する長期計画」においても低線量放射線の人体影響について基礎的な研究を総合的に推進する必要があることが述べられている。

一方、日本学術会議の勧告や文部省（現文部科学省）学術審議会の建議などにおいて、原子力開発利用と表裏一体であるべき放射線影響の研究・教育の必要性とその強化が繰り返し訴えられてきた。

このような勧告や建議を受けて、我が国の放射線影響に関する研究・教育体制は徐々にではあるが整備されてきた。国の試験研究機関としての役割が大きい「放射線医学総合研究所」（1957年設置）は国の重要課題に取り組み、放射線の影響及び医学利用の先端技術を駆使したフロンティアを開拓し、大型プロジェクトに対する総合戦略を特徴とする。「(財)放射線影響研究所」（1947年原爆傷害調査委員会として発足、1975年改組）は日米共同出資（厚生労働省と米国エネルギー省）による研究所として原爆放射線の影響の調査・研究を行っている。大学を中心とした研究体制としては、全国共同研究施設として「京都大学放射線生物研究センター」（1976年設置）が全国共同利用研究を基盤とした放射線影響の研究拠点として機能してきた。また、「広島大学原爆放射線医学研究所（現：広島大学原爆放射線医科学研究所）」（1958年設置）及び「長崎大学医学部原爆後障害医療研究施設（現：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科付属原爆後障害医療研究施設）」（1962年設置）は原爆放射線の影響及びそれに関連する研究を進めてきた。国立研究機関はいずれも明確な目的が設定された放射線影響研究を推進する組織として設けられたものであり、大学は知的好奇心を基盤とする基礎研究推進を旨とするもので、放射線影響研究の健全な展開のために両者は相互に補完的である。しかしながら、進行しつつある法人化に伴う統合・再編の中で、とりわけ大学での研究体制は研究基盤として如何に機能するかが問われている。低線量放射線影響は社会的な意味合いの大きな領域であるが、その一方で今や生物・生命原理の枠組みの中で捉える生命科学の一環として進展しつつある。人材の育成、知的興味を基盤とする純正基礎研究、新しい現象の発見、創造的・萌芽的研究、自由な発想に基づく科学的探求など放射線影響の研究を底辺で支える大学の役割はこれまで以上に大きい。従来の省庁の縦割り制や原子力関連予算の枠組に拘泥することなく、まず放射線生物学に特化した共同研究体制の強化、競争的研究資金の導入など、脆弱になりつつある大学での研究基盤の強化を図ることが焦眉の問題である。そして国全体として研究者の英知を結集して総合的に取り組む研究体制の強化を図るとともに、それぞれの研究組織がその特徴を活かし、パートナーシップと連携により我が国の安全研究の基盤と世界に発信できる総合的研究体制の構築が望まれる。

### 3.3 我が国における低線量放射線影響研究支援体制とその構築

低線量影響研究に関して、原子力安全委員会では原子力安全計画年次計画を策定した際に当該分野を重点研究分野とし、原子力安全研究の中でも優先的に研究を推進するよう関係機関に依頼している。

放射線の基礎研究に関する競争的資金としては、原子力基礎研究推進制度、戦略的創造研究推進制度、科学技術振興調整費等があり積極的な活用が望まれる。

情報の共有化に関しては、低線量放射線健康リスクに関する知識の普及及び研究目的のために低線

量影響評価に関わる幅広い情報とデータを収集、電子化データベースの構築等が行われている。

しかし、我が国においては、低線量放射線影響研究の支援体制については十分でないことから、研究の中核機関を置き、研究のコーディネーションを実施し、研究企画、研究情報の流通・共有化のネットワークの構築、研究実施機関における研究の情報収集・分析機能の充実、研究実施機関間の連携の強化により、低線量影響研究が効率的に実施され、低線量安全影響研究の成果が有効的なものとなるような研究支援体制について、今後、原子力安全委員会は検討する必要がある。

### 3.4 我が国における放射線影響に関わる知識の普及

#### ①環境リスクに関する知識の普及と教育の充実

現時点における我が国における放射線影響に関する知識の普及と教育体制は、他の環境リスクとともに極めて不十分であると思われる。すなわち、放射線をはじめ生活に身近な環境リスクを正確に理解するために必要な知識を系統的に提供し教育するシステムは殆どない。しかし、我が国では、原子力が基幹エネルギーの一つとなっていることや産業界や医療界では放射線が必須な道具として幅広く利用されていることを考えると、一般社会、特に初等及び中等教育に携わる人へ原子力や放射線を含めた環境リスクを正しく理解するために必要な基礎知識を提供するシステムの充実を図る必要があると考える。

#### ②人材育成のための高等教育の充実の必要性

一方、高等教育では、国立大学の理学部、農学部、医学部等を中心に、放射線生物学や放射線物理学など放射線影響学の基礎となる分野を教育研究するための講座が設置されていた。しかし、1990年代に始まった国立大学の大学院重点化に伴う講座再編の流れのなかで、放射線影響学を専門とする講座は減少しつつある。こうした状況が継続すると、放射線影響学の教育と研究を担当する人材の激減が予想され、将来、放射線影響学を担う人材の育成に支障が生ずることは必至である。放射線影響学は、DNA 損傷修復機構や細胞周期機構など生命の基本的仕組みを解き明かす先導役を務めてきたが、今後もその役割を果たし続けるとともに、原子力の平和利用に伴う放射線の人体影響の本質を科学的に理解するためにも、その役を担う人材育成の場（大学）の再整備とその充実を図る必要がある。

施設の整備に加えて、放射線影響の基礎研究を行っている大学及び研究所の研究者の有機的ネットワークを構築し、協力して教育と研究にあたる体制を整備する必要がある。また、放射線影響研究の成果をリスク評価に応用する技術の社会科学研究と教育にも目を向けなければならない。

なお、放射線リスク評価が国際的基準で行われている現状に照らすと、放射線影響学の教育と研究は、いずれも国際的な協力関係下で実施されるのが望ましく、ヨーロッパ連合（EU）の各国の大学・研究所が連携して実施している“ヨーロッパ連合放射線生物修士コース”のようなコンソーシアム形式で教育研究を実施するシステムの構築を図ることも視野に入れる必要がある。特に、我が国は、アジア・オセアニア地区における放射線影響学の研究教育拠点としての役割を果たすべきであろう。

### 3.5 低線量評価体制とその構築

我が国において、低線量放射線被ばくに伴う健康リスクを独自のデータ解析によるリスク評価体制をもつことの意味は大きい。これは、低線量放射線の管理基準を我が国の実状に照らして議論することを可能にするだけでなく、低線量放射線のリスクの様々な問題を規制当局が責任をもって社会に対してわかりやすく説明していく土壌を生むことにつながると期待されるからである。

現在、放射線防護のためのリスク評価を行っている国際組織としては UNSCEAR、ICRP であり、諸外国の組織としては、英国の NRPB（英国放射線防護庁）、米国の BEIR 委員会（電離放射線の生物学的影響に関する委員会）及び NCRP（米国放射線防護測定審議会）である。リスク評価体制のない我が国においては、放射線防護関係法令の改正や見直しにおいて ICRP 勧告を遵守するという立場で ICRP の

リスク評価を受け入れてきた。そのリスク評価の基礎には広島・長崎の原爆被爆生存者の疫学調査の解析があり重要な役割を果たしてきたにもかかわらず、我が国がリスク評価において先進的な役割を果たすまでには至っていない。これは、NRPB や米国の BEIR 委員会あるいは NCRP のようにリスク評価体制が存在しないためである。このような組織を設置し、社会から信頼されるリスク評価体制を構築するためには次の条件が必要である。第一にそこで実施されるリスク評価はピアレビューのある国際雑誌に掲載されることで、我が国のリスク評価が国際的にも認められるものであること、第二にリスク評価結果は国内に積極的に公開し説明責任をもつということである。この2つの条件は新しいリスク評価体制には欠かせないものである。

従来、放射線の規制の基礎になっているのが国際機関の報告であるために、規制基準の説明の説得性に欠け、その結果信頼を失いがちになっていた側面があるとすると、我が国独自のリスク評価体制をもつことの意味は大きい。たとえば、米国の BEIR 委員会の方式に習った「放射線健康リスク評価委員会」の設置を検討すべきである。

### 3.6 低線量放射線影響研究に係る国際協力

放射線被ばくによる人体への影響についての科学的知見は、1945年に広島と長崎に投下された原子爆弾による高線量率1回被ばく（急性被ばく）の情報によるところが大きい。

しかし、通常、ヒトが経験する放射線被ばくの多くは、低線量、低線量率、反復被ばく（慢性被ばく）によるものであり、放射線安全評価、放射線安全基準に関してこの低線量、低線量率、反復被ばくによる人体影響の視点から再考する必要性が近年、指摘されてきた。

UNSCEAR 2000年報告[9]には、世界各地で実施された放射線被ばくに係わる疫学研究が取り上げられているが、調査の対象者数が少ないことや、対象者の性や年齢分布、民族が偏っていること、対象者の年齢分布が偏っていること、被ばく線量の推定が困難であることなど、ヒトへの影響を十分に評価するには至っていない。現実的には、慢性被ばくによるヒトへの影響評価が可能な対象地域や対象集団は、世界的にも非常に少なく、現在、主な調査・研究としては原子力産業従事者集団や旧ソ連邦地域、高自然放射線地域を対象とした国際共同調査・研究が進められている。

世界で唯一の原爆被爆国であり、長年にわたり放射線被ばくの調査を実施し、事実上、現行の放射線安全基準の基礎情報を提供してきた我が国は、低線量慢性被ばくの人体影響の評価についてもその手法を生かすことにより意義のある貢献ができるものと考えられ、また、諸外国からも期待されている。このためには、我が国の特徴を生かした国際協力が実施できるように、省庁を越えた体制を整えることが重要である。

## まとめ

現行の公衆を対象とした低線量放射線に対する我が国の防護基準は ICRP1990 年勧告に準拠している。ICRP 勧告は、ヒトを放射線の害から守るための線源規制の側面からみた運用上の防護基準であって、その根底には、放射線の線質、線量配分のほか、組織・臓器感受性、性差、年齢差などの生物学的変動要因を考慮した放射線リスクの数量化があり、それに基づく総体としての容認可能な線量域が勧告されている。従って、勧告にある防護基準は必ずしも集団の個人に対する放射線リスクの評価基準を示すものではない。しかし、最近になり、その防護基準の基盤となる放射線リスクの数量化に直接関係するような新しい生物学的現象が次々と明らかになりつつある。本分科会では、特に低線量域の放射線に対するこのような新しい生物学的現象に視点を置き、ICRP 1990 年勧告では取り上げられていなかったか或いはその後明らかとなってきた生物学的現象が防護基準、安全規制にどのようなインパクトを与えるか、リスク評価の観点からその現状と課題について検討を行った。

高線量急性被ばくの場合、広島・長崎の原爆被爆者のデータは、その精度においてリスク評価の骨格をなすものであり、その線量効果関係は防護基準の基盤としても十分な説得力を持つものであるが、放射線防護上問題とされる低線量、特に 100 mSv 以下の放射線リスクにそれをそのまま直接適用できるかどうかについては、原爆被爆者のデータも含め、それを積極的に肯定あるいは否定するデータを得るには至っていない。最近急速に関心の高まってきている突然変異性隣接効果、ゲノム不安定性の誘導、免疫監視機構の活性化等は低線量放射線発がんの修飾要因として注目されるが、現在のところ発がんに対する作用機構とその大きさは明らかでなく、急性被ばくにおける LNT 仮説を根本から問いただすまでには至っていない。

低線量率慢性被ばくや低線量反復被ばくのリスク評価には、線量・線量率効果係数として統一的に扱われているように、低線量急性被ばくのリスクの単純なる積分値がリスク係数となっている。しかし、持続的放射線場における生体応答のダイナミズムを無視したこの物理学的一般化理論の正当性に関しては最近国際的にも議論の多いところである。放射線に対する生体応答が次にくる放射線の生物効果を左右するという点で、急性被ばくの場合と事情は全く異なる。低線量放射線に対する適応応答、適応的隣接効果、DNA 修復能の活性化、アポトーシス監視機構、レドックス制御機構の活性化、逆線量率効果など低線量率放射線被ばくのリスクに直接関係する新しい生物現象が注目される。さらに生体内では組織の細胞分裂と分化の動態が最重要であるが、これを考慮したリスク関連研究は皆無に近い。

低線量放射線のリスクは、種々の放射線利用や原子力開発に伴う安全規制と直接関係する重要な問題であるが、利用開発の推進や公益性の論理とは分離独立した立場に立ち、その科学性と中立性から評価されなければならない。その中から国民的合意に基づく合理的な安全指針が構築される。低線量放射線影響の研究は、今や生命科学と深く係わり、一種の新しい型の巨大科学とまで言われている。生物・生命原理の上に立った新しい総合的研究戦略が求められている。低線量放射線影響に関係する上述の新しい生物現象の発見はいずれも研究のニーズからではなくシーズから生まれ、その展開研究が放射線防護に新しいインパクトを与えるようになってきている。防護基準や防護指針など安全確保の科学的基盤の確立には、学術研究を中心とする大学と研究開発を使命とする研究開発機関が連携・協力により総合的に取り組む必要がある。

安全指針が科学的合理性と国民的合意に基づいて決められるためには、放射線影響の研究が純正科学として社会に素直に受け入れられ、科学教育を通して正しく理解されなければならない。世界で唯一の原爆被爆国である我が国では、原子力そのものに対する不信と不安があるといわれる。しかし、我が国の放射線影響研究は、この不幸な出来事を原点として発展し、行政と科学者が一体となって線量と影響を定量的にとらえる科学的基盤の形成に貢献してきた。最近では、マスコミ報道にも科学性を重視した報道が多くなり、線量と影響評価を正しく見つめる姿勢がうかがわれる。放射線影響を科学としてとらえる国民的理解が醸成されつつあるといえる。放射線の安全規制、容認レベル、防護基

準の国民的合意の基盤として、低線量放射線影響の科学としての確立は重要である。

我が国では、放射線影響研究に関連する学会や団体、研究機関や研究組織の数、さらに研究者数の多さにおいて、世界に類例が無い。このような状況で、さまざまな研究者の情報交換の組織を持ち、環境放射能研究、保健物理学研究、放射線生物学研究が一体となって放射線影響の研究では世界をリードする研究業績をあげてきた。また、低線量放射線影響の研究でも、実証型研究・展開研究から基礎研究に至るまで幅広い分野で先端的研究が進められている。それらは、目的、方法、規模、設置形態など様々であるが、得られた成果を科学として客観的に整理統合することによって低線量放射線影響の理解に活用することができる。しかし、行政主導型の研究組織や行政機構・産業機構の一部として設置されている研究組織にくらべて、学術研究と人材育成を担う大学における研究体制は、その研究実績の高さに比してまことに弱体である。我が国の財政事情や構造改革の方向性を考えれば、共同利用研究や総合研究機構など新大学法人の組織的枠組みを越えた有機的な研究・教育推進体制の強化などによるバランスのとれた取り組みが必要である。

我が国は、放射線影響研究の成果を科学的にレビューをし、行政あるいは世界に発信する権威ある組織を持たない。これは我が国の国民に不利益であるのみならず、国際的にも誤解を招く結果にも繋がりがねない。原子力安全を支える学術的基盤をさらに堅固なものとするためには、社会的にも国際的にも認知された中立性と科学性の保証された独立の権能を有する諮問組織の設置が望まれ、それによってはじめて、世界をリードする原子力安全の基盤が確立される。本報告の主旨が十分に生かされることを切に念願するものである。