

DENCHUKEN REVIEW

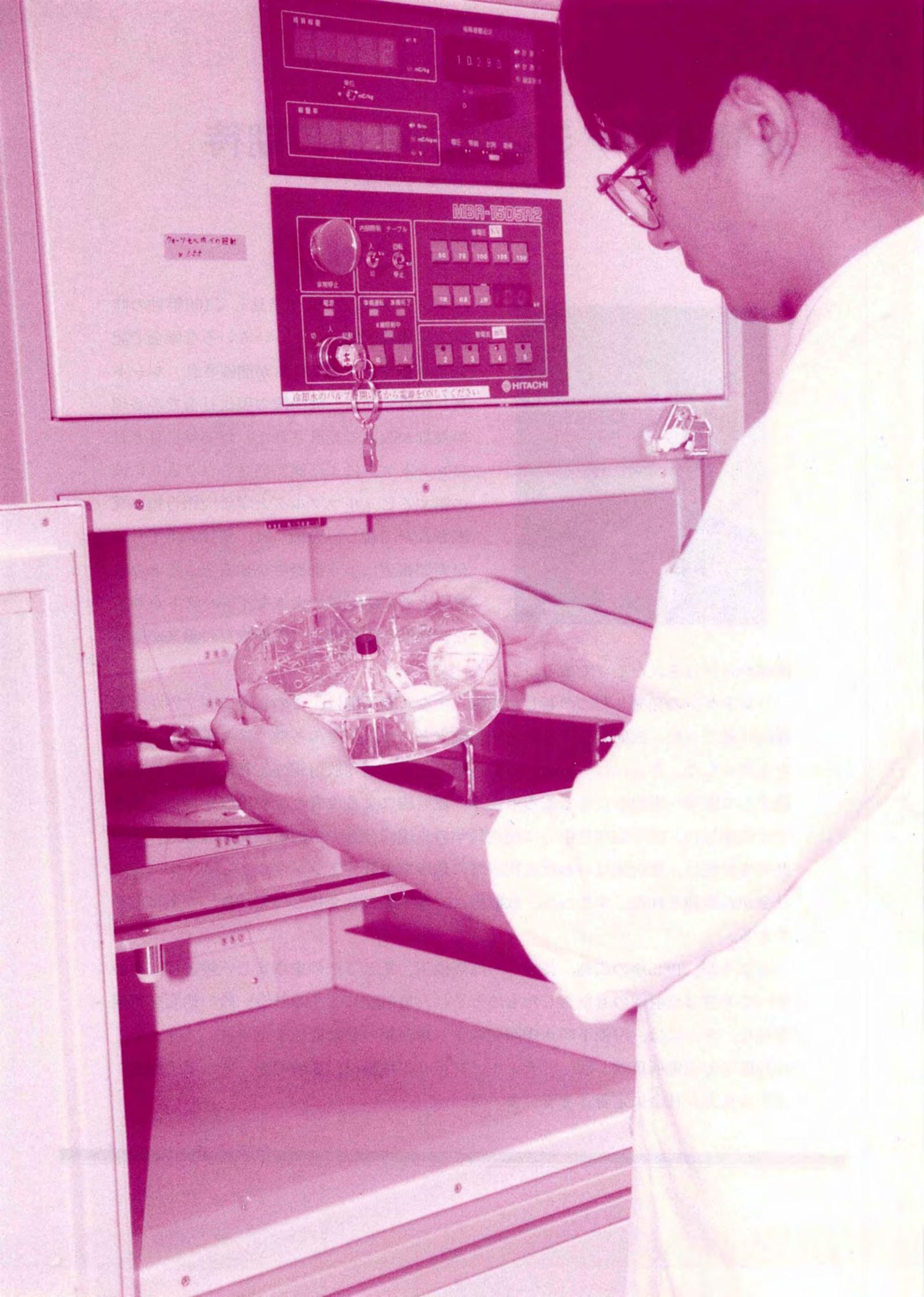
電中研レビュー

「放射線ホルミシス」
—研究の意義と取り組み—



no.33 1996.3

ホルミシス研究への期待	東邦大学教授 山田 武 …	2
電中研「放射線ホルミシス研究の歩み」		4
はじめに	理事 服部 禎男 ……	6
第1章 放射線の影響		7
1-1 ●放射線との出会い		9
1-2 ●放射線防護の考え方		14
1-3 ●低線量放射線と人とのかかわり		16
第2章 放射線ホルミシスとは		23
2-1 ●放射線ホルミシス研究の背景と経緯		25
2-2 ●放射線ホルミシス研究の意味 — ラッキーの主張 —		26
第3章 電中研での放射線ホルミシス研究		29
3-1 ●低線量照射による分子レベルの応答		31
3-2 ●低線量照射による細胞膜の変化		36
3-3 ●放射線への適応応答		38
3-4 ●放射線抵抗性の誘導		43
3-5 ●免疫応答の亢進		47
3-6 ●中枢神経系の応答		51
第4章 低線量放射線と医療		53
4-1 ●低線量 γ 線によるアロキサン糖尿症状の抑制		55
4-2 ●低線量X線による自然ガン転移の抑制		58
4-3 ●低線量全身照射によるガン治療へのアプローチ		60
第5章 低線量放射線の研究ネットワーク構築と今後の展開		63
5-1 ●生体事例の実験・検討		65
5-2 ●生体応答機構の実験・検討		66
5-3 ●今後の展開		68
おわりに	理事 狛江研究所長 町田 武彦 ……	69
関連研究報告		70



7年7ヶ月の設計
y/24

MBR-1505R2

10290

50 70 100 130 150

70 80 90 100 110

2 3 4 5

HITACHI

※お湯の水のろ過は、お湯のスイッチから電源をONしてください。

放射線ホルミシス研究への期待



レントゲンがX線を発見して100年目の昨年、世界各国で、また、いろいろな学会で記念講演会やシンポジウムが開催され、レントゲン教授の功績と放射線の現代社会での必須の役割が改めて見直された。1895年11月8日にレントゲンにより偶然発見され、直ちに彼の属するビュルツブルグ大学研究報告集に発表された“新しい光線”は、翌1896年1月には新聞報道により世界中が知るところとなり、社会とくに医学界に大きなインパクトを与えた。1896年1年間だけで千数百の論文が医学

関係から刊行されたそうである。

レントゲンの発見したこの新しい光線、すなわちX線は、このように医学界から熱狂的に迎えられ、放射線による診断法の確立という、医療の基盤である診断法に革命をもたらした。さらには、細胞の分裂を阻害するという放射線の生物作用も、数年を経ずして医学へ応用されることとなり、放射線による皮膚ガンの治療が19世紀末までに成功した。医学応用を中心に現代科学の先端的分野での放射線利用は進み、その後の半世紀は、放射線はいわば近代科学の進歩を象徴するシンボルとして、すべての社会から歓迎された。すなわち、放射線は、基本的に社会にとって“善”であったのである。

ところが、1945年の広島、長崎への原爆投下、そしてそのすさまじい被害は、そのすべての害は放射線のもたらしたものとされ、放射線に対する社会一般の態度を急変させた。さらには、冷戦下の水爆開発競争、1954年の放射能マグロ事件、スリーマイル島原子力発電所事故、加えてチェルノブイリの惨事は、放射線を、すべて“悪玉”とする見方を社会に定着させてしまった。

この社会の“常識”は、自然科学の一分野である放射線影響研究をも支配し、放射線はすべて、どんな低い線量であろうとも、生物に対して障害作用をもつ”というパラダイムを生み、低線量放射線の生物影響の研究を偏ったものとしてしまった。

しかしながら、1980年代後半から、このパラダイムに囚われず、実際の低線量放射線の影響をみてみようとする研究が現れ、次々と興味ある事実が明らかになってきた。低線量放射線照射によるマウスの放射線抵抗性の誘導、免疫細胞の活性化などがその一例である。放射線はすべて有害との見方からはずれるこれらの研究は、一括して放射線ホルミシス研究として知られるところとなり、むしろ、これまでのパラダイムを変えるインパクトを与えるのではないかと期待されている。

放射線は、すべて善ではないことも事実であるが、また、常に悪玉でないことも確かであろう。放射線の影響を、先入観に囚われず事実即して客観的に観察するのが真の科学的研究である。電力中央研究所の放射線ホルミシス研究グループは、この分野において、いまや世界の中心的存在になった。先に第10回放射線研究会議（レントゲン100年記念大会、ドイツ・ビュルツブルグにて、1995年9月）でのこの分野で、半分以上の発表が日本からのものであり、その大半が電中研のグループの関連研究であった事実は、これを裏付けている。この度、このグループの業績が本冊子のような形でまとめられて出版されるのは、誠に喜ばしい限りである。今後のますますの発展を期待したい。

東邦大学医学部生物学講座 教授

山 田 武

電中研「放射線ホルミシス研究のあゆみ」

当所のホルミシス研究は、この10年で「研究方向の明確化」「ホルミシス効果の確認」を経て、フェーズIII「ホルミシス効果の検証とメカニズム仮説の提案」に進み、昨年は第1回成果発表会を開いた。また、1991年からホルミシスについてのシンポジウムや講演会を年1回開き、各方面の研究者に情報提供し、意見交換に努めている。

西暦	当所「ホルミシス研究」	「ホルミシス国際会議」の開催	放射線防護に対する取り組み
1895			・ X線の発見 (Roentgen)
1898			・ 英国レントゲン協会が障害の報告を集め始めた
1902			・ X線の危険限界の線量を示唆する最初の試み (Rollins)
1915			・ 英国レントゲン協会がX線防護の必要性を勧告
1922			・ 米国レントゲン協会が指針 ・ 耐容線量の概念の提唱 (Mutschler)
1928			・ 国際X線ラジウム防護委員会 (IXRP) 設立
1950			・ IXRPが国際放射線防護委員会 (ICRP) と改称
1977			・ ICRP 1977年勧告「Publ.26」
1985	・ 低線量効果研究会 (ラッキー論文に関する勉強会) が発足	第1回国際会議 (米国オークランド、EPRI主催) の開催	
1987	・ 培養研究としてホルミシス研究を開始 ・ 放射線ホルミシス研究会 (当所研究方針の策定に関する検討会) が発足	第2回国際会議 (独国フランクフルト、ユーリッヒ研究所主催) の開催	
1988	・ フェーズ I 研究 (研究方向の明確化) を開始		・ ICRP勧告 Publ.26の国内法令への導入

西暦	当所「ホルミシス研究」	「ホルミシス国際会議」の開催	放射線防護に対する取り組み
1990	<ul style="list-style-type: none"> ・ホルミシス研究委員会（所外専門家による研究支援体制）が発足 ・フェーズII研究（ホルミシス効果の確認）を開始 		<ul style="list-style-type: none"> ・ICRP 1990年新勧告「Publ.60」
1991	<ul style="list-style-type: none"> ・当所主催シンポジウム「放射線と人間の係わりについて考える」（札幌）の開催 ・当所主催放射線による「遺伝と発ガン」特別講演会（東京）の開催 		
1992	<ul style="list-style-type: none"> ・放射線ホルミシス研究プロジェクトが発足 ・当所主催「自然放射線によるホルミシス」特別講演会（東京）の開催 	第3回国際会議（京都、パストール研究所主催）の開催	
1993	<ul style="list-style-type: none"> ・フェーズIII研究（ホルミシス効果の検証とメカニズム仮説の提案を目的としたプロジェクト研究）を開始 ・「低線量放射線による生体防御機能の活性化」に関する研究の取りまとめ 	第4回国際会議（中国長春、白求恩医大主催）の開催	
1994	<ul style="list-style-type: none"> ・当所主催シンポジウム「低線量放射線の健康影響」（東京）の開催 		
1995	<ul style="list-style-type: none"> ・低線量放射線研究プロジェクト研究第1回発表会（狛江）の開催 	第5回国際会議（独国ビュルツブルグ、当所主催）の開催	
1996	<ul style="list-style-type: none"> ・当所主催「放射線に対する生体の防御機構」特別講演会（東京）の開催 		

はじめに

理事 服部 禎男



放射線と生物のかかわりを調べていると、電子と生物の関係の深さに、まず驚かされる。その電子の動きを活性化して、化学反応を促進させているのが放射線で、数億年前の生命の発生から、その後の数億年の進化を推進させたベースに、放射線があったのではないかとすら感じさせる。

さて、10年前にラッキー博士(T.D.Luckey ミズーリ大学教授・当時)の論文に驚き、米国電力研究所にその見解をもとめたのが、電中研の放射線ホルミシスに対する動きのはじまりであるが、当研究所自らその確証研究

の必要があるとして、多くの先生方の指導のもとで、動物実験などを開始して8年になる。

これが運の良いことに、最近のDNA解析と遺伝子追跡技術の進歩や細胞マイクロ環境の生化学的解明の進歩などによって、全く予想を超えた成果をもたらしつつある。

低レベル放射線の、動物やヒトに対する影響について膨大なデータを集めて、放射線ホルミシスを主張したラッキー博士も、最近の分子生物学研究の進歩で、このような確証実験が展開され得るとは予想もしなかったであろう。

「また、最近のガン研究で分ってきたことは、ガン細胞の発生よりも、それを取り巻くまわりの細胞内でp53などガン抑制遺伝子のはたらきが阻害されていると遺伝子の修復やアポトーシス(異常増殖など、全体から見て不適切な細胞が自殺すること)が不十分になり、自然にあるガン細胞の増殖がそのまま進展するようになってしまうというのである。ねずみを用いた実験結果であるが、低レベル放射線でこの重要なp53遺伝子が活性化するという事も分ってきた。

ともあれ、当研究所のホルミシス研究は、国内の医学関係の先生方ばかりでなく、欧米の科学者達からも参加・協力を希望する要請が増えつつあり、これからもさらに質・量ともに国際的に拡充されていくものと考えられる。今後10年以上にわたって、さらに広く深く生命と放射線のかかわりについて、人類世界に貴重な先端情報を提供していくであろう。

第1章

放射線の影響

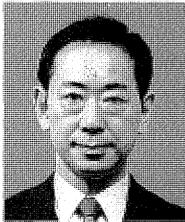


第1章 放射線の影響 ● 目次

狛江研究所 原子力システム部 放射線グループ 研究主幹 御園生 淳
 狛江研究所 原子力システム部 放射線グループ 主任研究員 山岡 聖典
 狛江研究所 原子力システム部 放射線グループ 主査研究員 服部 隆利
 狛江研究所 原子力システム部 放射線グループ 担当研究員 伊知地 猛
 狛江研究所 原子力システム部 放射線グループ 担当研究員 星 裕子
 狛江研究所 原子力システム部 放射線グループ 担当研究員 岩崎 利泰

1-1	放射線との出会い	9
1-2	放射線防護の考え方	14
1-3	低線量放射線と人とのかかわり	16

コラム	放射線とは	10
-----	-------------	----



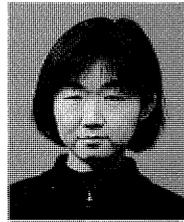
御園生 淳 (1977年入所)
 ムラサキツユクサ雄葉毛の突然変異、放射性核種の海洋中での挙動、石炭灰中の重金属の環境中での挙動に関する研究などに従事した後、海洋生物環境研究所に出向(1984年1月~1987年3月)し、原子力発電所沖合漁場の放射能調査の立ち上げに参加した。1988年以降は、主に個体レベルで低線量放射線に対する応答を研究している。



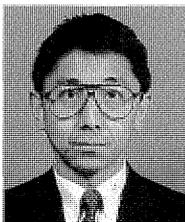
伊知地 猛 (1992年入所)
 放射線計測、エアロゾル計測に関する研究に従事。現在は、微量の中性子線と γ 線計測、自然に存在する放射性エアロゾルに関する研究に取り組んでいる。



山岡 聖典 (1982年入所)
 低レベル廃棄物の分別管理システムなど放射性廃棄物の処理・処分に関する研究に従事した後、低線量放射線の生物作用に関する研究に従事し、ラドン温泉、および低線量放射線による生体機能活性化の機構解明に取り組んでいる。



星 裕子 (1993年入所)
 低線量放射線の生物作用に関する研究に従事。現在は、分子生物学的手法を用いて低線量放射線による遺伝子発現の研究に取り組んでいる。



服部 隆利 (1986年入所)
 放射線計測、線量評価法に関する研究に従事。現在は、発電所周辺のバックグラウンド放射線源となる空気中のラドンの挙動についての研究に取り組んでいる。



岩崎 利泰 (1995年入所)
 低線量放射線の生物作用に関する研究に従事。現在は、主に遺伝子突然変異の研究に取り組んでいる。今後、低線量放射線によって発現が誘導される情報伝達系の遺伝子の解析を目指したい。

1-1 放射線との出会い

1-1-1 放射線100年の歴史

今から100年前の1895年11月8日、レントゲンは黒い紙で覆ったガラス管中に電流を流したときに、そこから白金シアン化バリウムを発光させる目に見えない透過性の光線が出ているのに気づき、これをX線と名付けた。この発見から数か月後にはベクレルが、ウラン化合物から同様な作用をもつ透過性の線が出ていることを、やはり偶然に発見した。また、キュリー夫妻はウラン鉱から放射線源の物質の分離を試みて、1898年にラジウムを発見した。このような1890年代になされたいくつかの発見が、人類と放射線との出会いであった。

放射線は物質構造解明の重要な研究手段として用いられてきた。特に、医学面では発見の翌年からガン治療、身体内の透視撮影などに利用され始め、当時「X線なければ医学無し」とまで言われたほどであった。発見者のレントゲン自身も、X線が写真フィルムを感光させることを見出し、妻の手のX線写真を撮影することに成功し、X線診断学への道を開いている。

放射線の生物に及ぼす影響は、X線の発見からほどなくして見いだされたいろいろな障害例によって、知られることとなった。この時期、製造されたX線管球の良・不良を決めるためや、透視や撮影の前にX線の透過度や線量を判定するために、自分の手を透過して見るが行われていた。このような行為が放射線障害を引き起こしたわけである。また、X線が発見された翌年の1896年にはすでにX線により、放射線皮膚炎が起こることが知られていた。また、同じ年に放射線による脱毛が報告され

た。しかし、脱毛後の皮膚が一見正常に見えたため、大きな問題とは認識されず、逆にこの作用を利用した脱毛装置が市販され、一般の市民のあいだにも皮膚障害を発生させることとなった。1902年になり、慢性X線皮膚炎のあとに皮膚ガンの発生することが報告されるなど、その影響の大きさが徐々に認識されるようになってきた。

1-1-2 放射線の生物作用

(1) 放射線による生物作用の決定要因

X線は、発見後直ちに医療への導入が試みられた。しかし、放射線の生物作用をよく理解しないまま、利用したため、後に『放射線利用の歴史は、放射線障害の歴史でもあった』といわれるように、さまざまな障害を生みだした。現在では、放射線のエネルギーが器官・組織を構成する細胞に付与され、生物作用が生じることがわかっており、以下の因子が、生物作用の特徴を決定する要因と考えられている。

① 線量

放射線の生物影響は生体に吸収された放射線エネルギーによって生じるので、生体に与えられた総線量は重要な因子の一つである。しかし、線量は同じであっても後述する線質、線量率が異なった場合には影響の程度は異なる。

② 放射線の線質

放射線の生体に対する作用は、放射線の線質によって異なる。線質が異なる場合の生物作用の違いを生物学的効果比 (relative biological effectiveness : RBE) という尺度で示している。

③ 線量率

同じ線量を照射されても線量率（単位時間あたりの線量）によって影響の程度は異なる。通常、放射線被ばくにより発生した変化はそのまま固定されるわけではなく、修復されて元の状態に戻る場合が多い。このため、低線

量率照射や分割照射（総線量を何回にも分割して照射する照射法）の場合は、修復の機会が増えて、影響のあらわれる可能性は小さくなる。この線量率効果は、主にX線やγ線のような低LET放射線で見られるもので、α線やβ線のような高LET放射線では小さい。

コラム 放射線とは

放射線とは、空間を伝わっていくエネルギーの流れであり、大別して電磁波と粒子線に分けられる。このうち電磁波は光子であり、波長(エネルギー)によってその性質は異なる。広い意味では可視光やラジオなどの電波も放射線に含まれるが、普通に放射線という

ときには空気や水に当たったときに、これを電離する作用をもつものを意味し、その意味で電離放射線と呼ばれる。電離作用がある電磁波は、エネルギーが約10eV以上のもので、それにはγ線・X線・短波長の紫外線が含まれる（右上図）。

粒子線とは、電子・イオン・原子核などの高速の流れをいう。現在では加速器の開発によりさまざまな粒子線が物理学や医療に使われるようになった。放射性物質から放出されるα線・β線や中性子線は、それぞれHe原子核・電子・中性子の粒子線である。このうち、α線やβ線は電荷を持つ荷電粒子であり、電気的な相互作用により直接物質を電離する作用をもつ。

放射線が及ぼす影響を考える際に重要な性質が二つある。一つは放射線は透過性をもつことである。その透過性も放射線の種類によって異なり、例えばγ線・中性子線は透過力が高いが、β線・α線は透過力が低い。

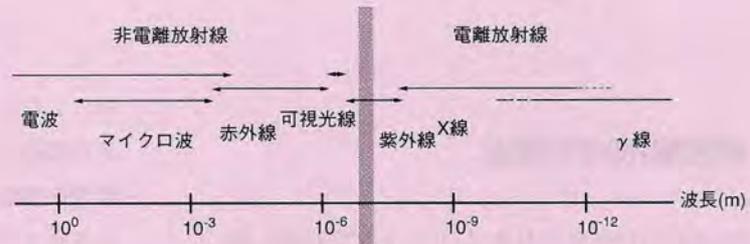


図 電磁波スペクトル

もう一つは電離作用などによって生体などに与えられる影響の強さである。これは、放射線の飛跡に沿って単位長さ当たりの局所的に与えられるエネルギーのことで、線エネルギー付与(LET)で表わされる。これはそれぞれの放射線の強さによっても異なるが、一般にα線・中性子線は、β線・γ線に比べて飛跡に沿って密に電離をおこすため、これらは高LET放射線と呼ばれる。

このように放射線と一口にいってもいろいろな種類のものであり、それぞれ物質に対する影響の及ぼし方が異なっている。特に生体に対しては、放射線の質のみならず、生体の条件によってもその影響は異なる。このような影響をすべて正しく表現できる様な物理量はないため、これまでその目的に応じてさまざまな線量が定義され、用いられてきた。現行法で使用されている単位を下の表にまとめておく。

表 現行法で使用されている放射線に関連する量と単位

量	単位名・記号	意味	備考
放射能	ベクレル (Bq)	放射性物質が放射線を放出する能力。1秒間あたりの壊変数で表す。	旧単位キュリー (Ci)。 1 Ci = 3.7 × 10 ¹⁰ Bq
照射線量	—	X線またはγ線について、ある場所における空気を電離する能力により表された放射線の量。C/kg。	旧単位レントゲン (R)。 1 R = 2.58 × 10 ⁻⁴ C/kg
吸収線量	グレイ (Gy)	放射線を照射された物質の単位質量あたりに吸収されたエネルギー量。1 Gy = 1 J/kg。	旧単位ラド (rad)。 1 rad = 0.01 Gy
線量当量	シーベルト (Sv)	放射線の種類や性質により人体組織に対する影響が異なることを考慮した、放射線防護のために用いられる線量。 線量当量 (Sv) = 吸収線量 (Gy) × 線質係数	旧単位レム (rem)。 1 rem = 0.01 Sv
実効線量当量	シーベルト (Sv)	組織の線量当量に組織の相対的感受性を表す係数である組織荷重係数を乗じ、全身についてたしあわせたもの。	

④ 放射線感受性

放射線の影響の受けやすさをあらわすのに、放射線感受性という概念が用いられる。放射線感受性が高ければ、一般に、放射線の影響を受けやすく、その程度も大きい。放射線感受性は、生物の種や系統によって、また後述するように、同じ個体のなかにおいても、器官・組織ごとに異なることが知られている。前者は、損傷修復系の機能の差異など遺伝的な要因が関係すると考えられる。後者は、細胞の種類がそれぞれに異なること、組織の種類によって、また同一の細胞でも細胞周期のどの時期にあるかで、放射線に対する応答が異なることに由来すると考えられている。

(2) 放射線による生物作用の特徴

放射線による生物作用には、以下のような特徴があげられる。

第一に、放射線は非常にわずかのエネルギーで大きな生物作用を引き起こす。たとえば、ヒトが全身にX線を短時間であびた場合、30日以内に半数が死亡する線量は、約4 Gyとされているが、このとき体重60kgのヒトに吸収

されるエネルギー量は、熱量単位で表すと約60カロリーである。これは熱に換算すると温かい珈琲を一口飲んだときに吸収されるエネルギー量とほぼ同じである。このように放射線はわずかなエネルギー量で著しい生物作用を呈するのである。

第二に、一般に信じられているのとは異なり、放射線によって引き起こされる生物作用には、放射線にだけ特有のものはない。それらは自然でも起きるものである。たとえば、突然変異や発ガンは放射線を受けなくても起こることが知られている。

(3) 生物作用の現れる過程

多細胞生物の体は、さまざまな器官・組織によって構成されている。どの器官・組織も、多種多様な細胞からなっており、これらの細胞は分子に、そして分子は原子にそれぞれ還元される。

放射線による生物作用は、放射線が生体を通ることによって開始される一連の反応の最終結果である。この連鎖反応には、通常、物理的過程、化学的過程、生化学的過程、生物学的過程の4段階が含まれる(図1-1-1)。

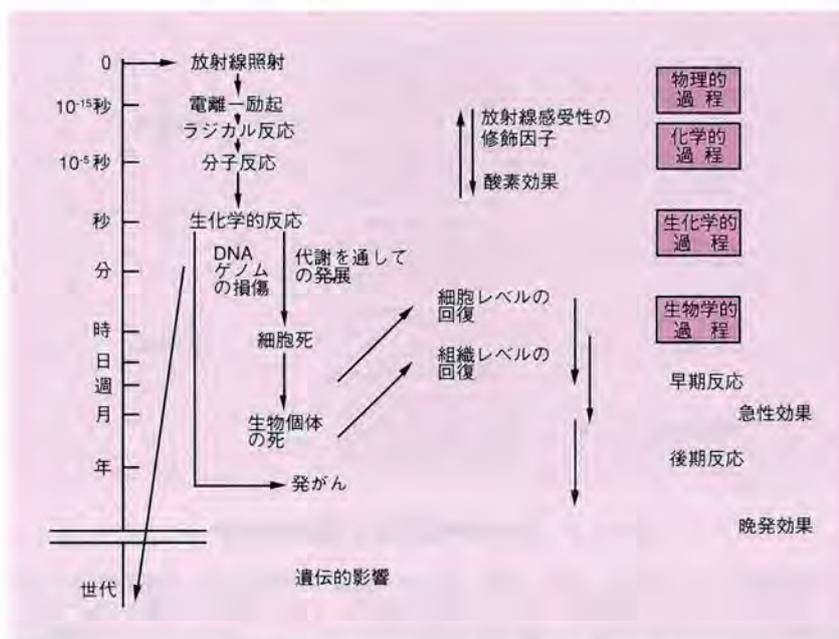


図1-1-1 放射線生物作用の発現過程と経過時間
(放射線基礎医学 菅原努監修より抜粋)

生体の側から見ると、これらの過程は、生体を構成する原子、分子、細胞、器官・組織の各レベルにおける反応に該当している（図1-1-2）。

すなわち、電離放射線は、生体を構成する原子をその飛跡に沿ってランダムに電離、ないし励起する（物理的過程）。こうして生じた「原子の傷」は、レベル間の相互作用によって分子に伝えられ、分子の変化をもたらす（化学的過程）。これが細胞レベルの反応（生化学的過程）を経て最終的には器官・組織、さらには個体全体の障害に発展する（生物学的過程）のである。

細胞に吸収された電離放射線のエネルギーは、細胞の構成成分の80%以上を占めている水分子に付与され、反応性に富むラジカルを生じる。このラジカルによって標的分子が損傷する反応を間接作用という。また、放射線との衝突によってエネルギーが直接付与され、標的が損傷する反応を直接作用という。当初、放射線の影響は大

部分が直接作用によるものと考えられていたが、現在では、低LET放射線である γ 線などによるDNA障害の約75%は、後者の間接作用の結果と推定されている。

(4) 細胞に対する放射線の影響

生体の細胞は、ある周期をもって細胞分裂する（図1-1-3）。その際、細胞核を構成するDNAは、細胞分裂から次の細胞分裂までの間の限られた時期（「DNA合成期（S期）」という）に複製され、二つの娘細胞に均等に振り分けられる。細胞分裂を終えた細胞がS期に入るまでの時期をG1期、S期から細胞分裂期（M期）に入るまでの時期をG2期と呼ぶ。M期、G1期、S期、およびG2期の合計が細胞の世代時間であり、これを細胞周期という。増殖を停止した細胞や分化して増殖能を失った細胞は、G1期のある時期に止っていると考えられており、これを特別にG0期と呼ぶこともある。

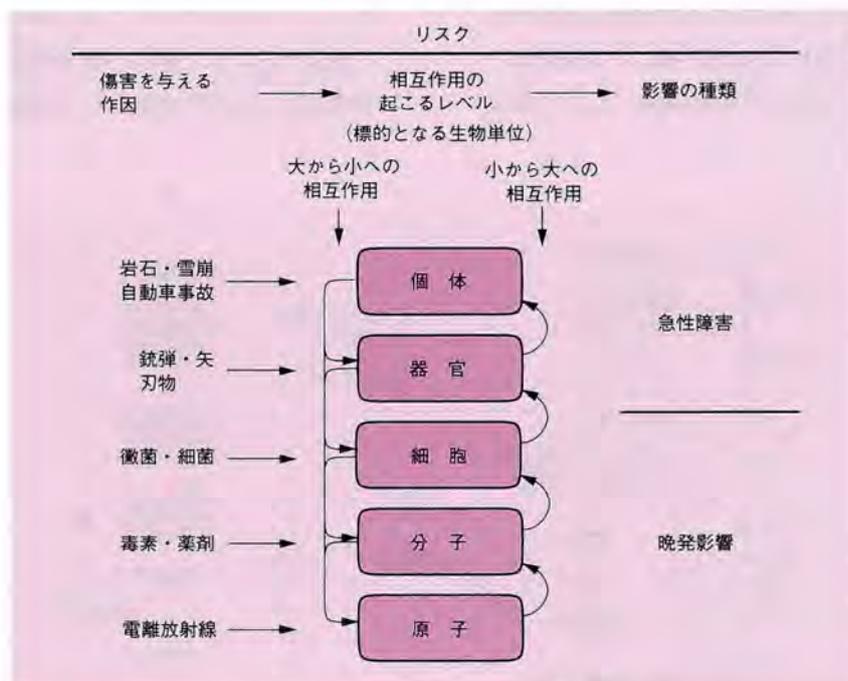


図1-1-2 生体の構成単位と障害の伝播

人体の構成している原子、分子、細胞、器官は、階層的な秩序に従って配置されている。それぞれのレベルごとに障害をもたらす作因があるが、これらは最初に作用したレベルにだけ障害をもたらすのではない。縦向きの矢印で示したように、あるレベルへの影響は、最終的には原子のレベルのできこととして説明でき、また、原子のレベルのできことは、順次上位のレベルに伝えられていくのである。（L.E.Feineudegen et al., Int. J. Radiat. Biol, vol.53 (1988) : 23-37に基づき作成）

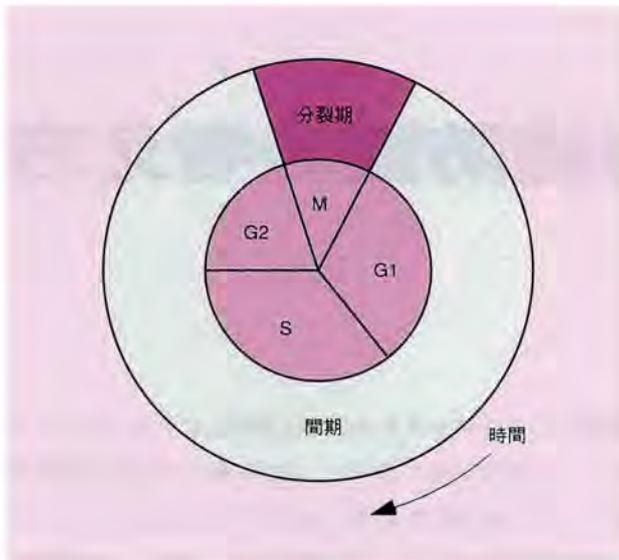


図1-1-3 細胞周期

増殖中の細胞の放射線感受性は、この細胞周期と関係があり、G1期からS期に移行する時期とM期で感受性が高く、S期の終わりに感受性が低くなると言われている。

放射線による染色体異常の形成も細胞周期に依存している。DNAの複製前に照射され、染色分体に切断などの損傷を生じると、それがそのまま複製されるため、対に

なる染色分体の同じ部位に損傷が観察される。一方、DNA複製後に照射を受けたときには、同時に同じ傷が対となる染色分体にできない限り、染色分体の一方だけに傷のある染色体像が観察される。前者を染色体(型)異常、後者を染色分体(型)異常と呼ぶ。

(5) 組織や臓器に対する放射線の影響

組織や臓器を構成する細胞は、成熟した細胞と未分化の細胞に分けられる。前者は、分化して組織や臓器の機能を担うようになった細胞で、自らは増殖せずに、若い機能細胞に逐次置換されていく。後者は、機能細胞を産生・補給するために、細胞分裂を繰り返している幹細胞である。

放射線感受性の差は、細胞のレベルだけでなく、組織・臓器のレベルでも観察される。一般に、組織・臓器の放射線感受性は、(1)細胞分裂を行う細胞の比率が高く、(2)細胞分裂が継続して行われ、(3)形態、および機能が未分化の細胞を含む組織・臓器ほど高いといわれている。

同一の組織・臓器でも、放射線を受けて数日から数週間で起きる障害（早期反応）と、数か月から数年経ってから起きる障害（後期反応）がある。

1-2-1 防護基準の源流

放射線利用の初期の時代には、X線の生物学的作用に関する知識も、また線量の測定方法に関する知識も十分ではなかった。このため、放射線障害の防止に関する組織的活動は容易には始まらなかった。X線による障害防止の組織的活動は、X線の発見から30年を経た1915年、ようやく英国X線学会が「X線技術者の防護に関する勧告」を発表し、X線の種々の影響を解説してその遮蔽の必要性を述べたのが最初であった。その10年後の1925年には、ロンドンにおいて第1回国際放射線医学会議（ICR）が開催された。そこでは、「人が少しも障害を受けずに長期間にわたり耐えうるX線量」である“耐容線量”の概念が公式に提案され、これが、現在の放射線防護基準の源流となった。しかし、この耐容線量という概念は、1950年、同会議から派生した国際X線ラジウム防護委員会（IXRP）が改称してできた国際放射線防護委員会（ICRP）によって、より現実的な“最大許容線量”という表現に改められた。これ以後、このICRPは、放射線防護に関する国際的な専門委員会として活躍し、その勧告は、わが国だけでなく世界中の多くの国々の放射線障害の防止に関する法律のよりどころとなった。

1-2-2 ICRPの最近の勧告

現在、わが国の放射線障害の防止に関する法律は、ICRPの1977年勧告に準拠している。1977年勧告では、防護の対象となる放射線の影響は、しきい値がない確率的

影響としきい値がある非確率的影響とに大別された。そして、放射線防護の目的は、非確率的な有害な影響を防止し、また確率的な影響を容認できると思われるレベルにまで制限すること、と表現された。また、この勧告では、線量評価法として画期的な新手法が提案され、放射線を浴びた身体組織の線量にそれぞれの相対的な感受性（組織荷重係数）を乗じて合算することによって、全身に均等被ばくした時と局所的に被ばくした時の線量を等価に扱い、それぞれが比較できるようになった。この方法で求められた線量は“実効線量当量”と定義された（図1-2-1）。

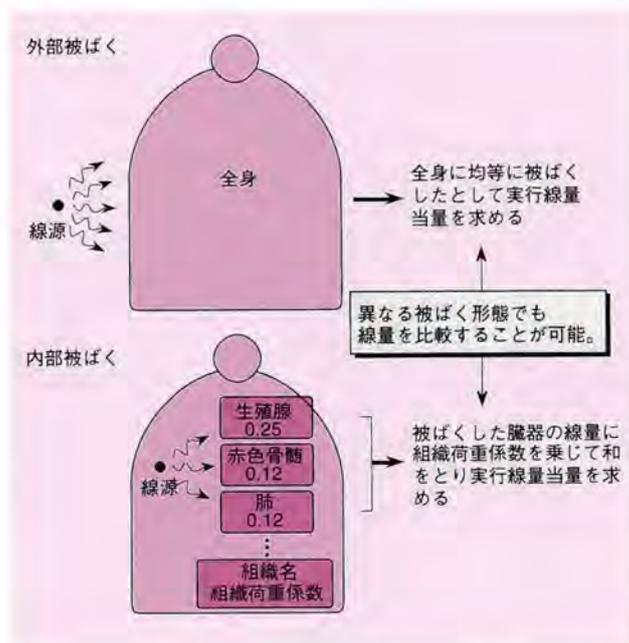


図1-2-1 実効線量当量の考え方

従来、放射線防護の基準に用いられてきた最大許容線量という概念は、被ばくの影響を受けやすい組織・器官のみの線量に着目して求められていた。しかし、実効線量当量概念を適用すれば、局所的に被ばくする場合でも各臓器の線量に組織荷重係数を乗じて合算し、より詳細な線量を評価することができる。このため1977年勧告では、最大許容線量という考え方は廃止され、新たに実効線量当量で表現し直した“線量当量限度”という概念が放射線防護体系の一部として勧告された。

前項で述べたように、非確率的影響とは影響の程度が線量の大きさとともに変わるもので、影響の発生にはしきい値が存在する。非確率的影響に対する線量当量限度は、各影響のしきい線量を考慮して決定され、水晶体を除くすべての組織に対して500mSv/年、水晶体については、300mSv/年が勧告された。

一方、確率的影響の場合は、いかなる小さい被ばく量に対しても放射線影響が存在すると仮定して取り扱う。このため、確率的影響に対する線量当量限度の決定は容易ではない。ICRPはこの難題を、放射線によって誘発されたガンによる死亡のリスクと、放射線と関係がない職業でかつ高い安全水準にあると認められる職業のリスクを比較することで解決し、作業員に対する確率的影響の線量当量限度は50mSv/年で、一般公衆に対しては5 mSv/年と勧告した。1977年勧告が発表された8年後の1985年、ICRPは、一般公衆が生涯を通して受ける線量をより確実に制限するため、線量当量限度を1 mSv/年に変更し、わが国の法律にはこの値が取り入れられた。

次にICRPが発表した主勧告は1990年勧告であり、現

表1-2-1 1977年勧告と1990年勧告の主な相違点

	1977年勧告	1990年勧告
用語	実効線量当量 非確率的影響 確率的影響 線量当量限度	実効線量 確定的影響 確率的影響 線量限度
作業員に対する線量限度	50mSv/年 (実効線量当量)	20mSv/年(5年平均) (実効線量)
一般公衆に対する線量限度	5 mSv/年 (実効線量当量) ↓ 1985年 1 mSv/年 (実効線量当量)	1 mSv/年 (実効線量)

在、国内の当該機関が法令取入れを検討している。この1990年勧告では、前述の非確率的影響という用語は“確定的影響”に変更されている。また、実効線量当量および線量当量限度の用語はそれぞれ“実効線量”および“線量限度”に変更された(表1-2-1)。1977年勧告が発表された頃と比べると、新たに、広島・長崎の原爆線量再評価などによって原爆被ばく者データのガン死亡率の見直しが行われたり、リスクの容認性や害の指標に関する分析が進められた。1990年勧告にはこれらの結果が反映され、作業員に対する線量限度は、どの1年も50mSv/年を超えない条件のもとで、5年間の平均で100mSv(20 mSv/年)と決められた。また、一般公衆に対しては1 mSv/年が勧告された。一般公衆に対する線量限度は、従来のままであったが、作業員に対する値は、1977年勧告のものよりも低く厳しい基準となった。その主な原因はガンによる死亡確率の評価値が変更されたことに起因している。

1-3 低線量放射線と人との かかわり

1-3-1 暮らしの中にもさまざまな放射線

私達は何気なく毎日生活している中で、さまざまなどころから放射線を受けている。

まず、地球生誕時より存在している大地等に含まれる放射性同位元素からの地球起源の放射線、宇宙から降り注ぐ宇宙線などのいわゆる自然放射線がある。

次に、X線検査や放射線治療などの医療被ばく、放射性物質を積極的に利用する放射線業務に関連した作業（医療、非破壊検査、一般工業、研究、教育、原子力産業、原子力発電等）で受ける職業被ばく、およびこれらの施設が及ぼす周辺公衆への被ばく、大気圏内で行われた核実験のフォールアウトやチェルノブイリなどの原子力施設の事故等の影響による、人工放射性核種からの放射線がある。また、夜光時計の塗料、煙感知器や蛍光灯のグローランプなど、身の回りにある生活用品にも放射線は利用されている。

(1) 自然放射線

自然放射線の種類には、地球起源の放射線および地球外起源の宇宙線に大別される。また、人間の被ばくを考えるとときには、放射線を放出する放射性物質が人体の外部にあるときに受ける被ばく、いわゆる外部被ばくと、人体の内部に取り込まれたときに受ける被ばく、いわゆる内部被ばくについて述べる必要がある。国連科学委員会の1988年報告によれば、通常地域に住む人々の自然放射線源から受ける年間の実効線量当量（外部および内部被ばくの合計）は平均2.4mSvであると推定されてい

る（表1-3-1）。

宇宙線に関しては、地球外の宇宙空間から地球の大気に入ってくる高エネルギーの一次宇宙線がある。この一次宇宙線が空気中に存在する原子の原子核と相互作用をおこし、中性子、陽子、パイオン、ケイオンなどの二次宇宙線を生成し、さらにこれらが、 ^3H 、 ^7Be 、 ^{10}Be 、 ^{14}C 、 ^{22}Na 、 ^{24}Na のようなさまざまな反応生成物である宇宙線生成核種を生成する。宇宙線生成核種に関しては、 ^3H 、 ^7Be 、 ^{14}C 、 ^{22}Na の4核種の与える線量が大きく、それぞれの年間実効線量は、 ^3H については0.00001mSv、 ^7Be については0.003mSv、 ^{14}C については0.012mSv、 ^{22}Na については0.00015mSvであると推定される。

地球起源の放射線源は、非常に半減期の長いものであり、地球生誕時から現在まで壊変しきらずに残っている。これらの中でも特に重要なものとしては ^{40}K 、 ^{238}U 、 ^{232}Th がある。 ^{238}U 、 ^{232}Th は放射線を放出して、次々に核種を変えていくことが知られている（図1-3-1、図1-3-2）。これらの壊変によって生じる放射性核種も、地球起源の線

表1-3-1 自然放射線源からの年間実効線量

照 射 線 源	年間実効線量 (mSv)
宇 宙 線	0.38
宇宙線生成核種	0.01
地球起源放射性核種：外部被ばく	0.46
地球起源放射性核種：内部被ばく(ラドン族を除く)	0.23
地球起源放射性核種：ラドンおよびその娘核種	
^{222}Rn およびその娘核種の吸入	1.2
^{220}Rn およびその娘核種の吸入	0.07
^{222}Rn およびその娘各種の摂取	0.005
合 計	2.4

(UNSCEAR 1993 Reportより引用)

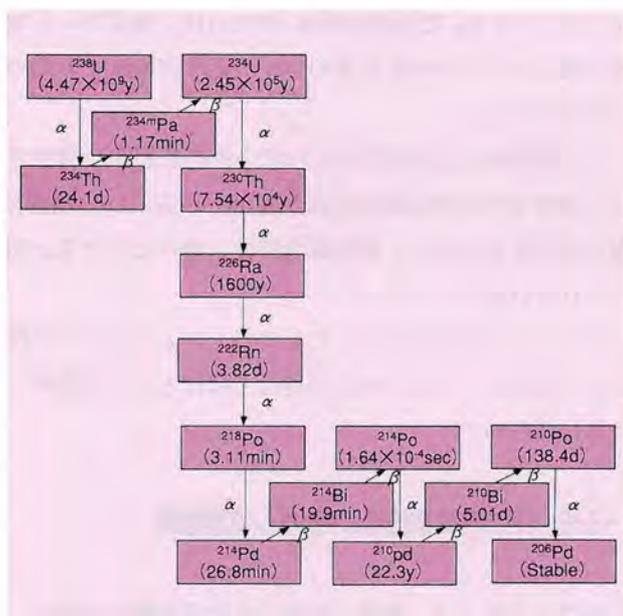


図1-3-1 ウラン系列の壊変図

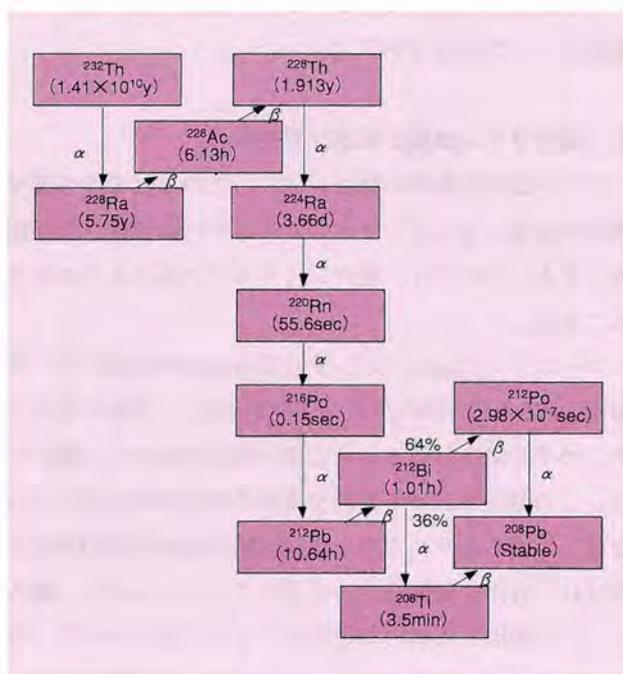


図1-3-2 トリウム系列の壊変図

源とみなされている。

(2) 医療放射線

医療被ばくには、診断用X線検査、診断用核医学検査、体外・体内線源による放射線治療がある。日本における種々のX線診断による実効線量当量は、その推定値が国連科学委員会報告（UNSCFAR 1982 Report）に記載されている（表1-3-2）。また^{99m}Tc、¹³¹I、¹²³Iなどを使って核医学診断が行われており、これら核種による1回あたりに受ける実効線量当量は0.09mSvと評価されている。放射線治療においては、ガン治療がよく知られており、60～80Gy程度の放射線をガン組織にあてて、これを破壊する効果が認められている。

(3) 原子力関連産業

原子力関連産業としては、ウラン鉱山、精錬工場、転換工場、濃縮工場、再転換工場、原子力発電所、高レベル放射性廃棄物処分場、低レベル放射性廃棄物埋設施設、再処理工場などがある。原子力発電所から放出される放射性核種としては、核分裂希ガス（クリプトンとキセノン）、放射化された気体（¹⁴C、¹⁶N、³⁵S、⁴¹Arなどの気体化合物）、³H、ヨウ素および粒子状物質があり、液体排出物として水圏に放出される放射性核種には³H、核分裂生成物そして放射化された腐食生成物がある。施設周辺の

表1-3-2 日本における種々のX線診断における実効線量当量の推定値（mSv）

検査のタイプ	撮影	透視
胃と上部消化管		
(a) 撮影	1.67	—
(b) 透視	—	4.15
(c) 集団検診	2.77	—
小腸	2.98	7.81
腹部	0.48	0.16
胸部（胸、心臓）		
(a) 撮影	0.13	—
(b) 透視	—	0.04
(c) 集団検診	0.29	—
(d) 断層撮影	8.57	—
頭部		
(a) 普通の型の	0.13	0.001
(b) CT-スキャン	1.09	—

（UNSCEAR 1982 Reportより引用）

公衆に対しては、実効線量当量で年間0.05mSvが線量目標値として設定されているが、実績ではこの目標値を大幅に下回っている。

(4) 核実験フォールアウト

過去の大気圏内における原水爆実験により、放射性物質は対流圏、成層圏などの高さまで打ち上げられ、地球的な規模で地上に降下している。このような物質を放射性フォールアウト（放射性降下物）と呼んでいる。放射性フォールアウトによる被ばくは、地表付近の空気中の放射性核種の吸入および汚染された食物の経口摂取による内部被ばくと、地面に降下沈降している放射性核種からの外部被ばくとに区別される。問題となる主な核種は¹⁴C、¹³⁷Cs、⁹⁵Zr、⁹⁰Sr、¹⁰⁶Ru、¹⁴⁴Ce、³Hであり、その総線量は0.012mSvとみなされている（表1-3-3）。

(5) コンシューマプロダクツ

コンシューマプロダクツという用語は放射性物質を意図的に利用した流通製品という意味合いで用いられることが多い。放電管には、グロースター、ネオングローランプ、アレスターがあり、放電特性を改善するために放射性同位元素が利用されている。核種は¹⁴⁷Pm、⁸⁵Kr、あるいは³Hである。放射能は1個あたり3.7kBq以下であり、線量としては十分小さいと考えてよい。

国産の夜光時計には、²⁴¹Pmが使用されている。煙感知器は、微粒子によるイオン電流の変化を感知することで、火災を知らせる原理となっている。線源核種はほとんど

が²⁴¹Amである。電気溶接棒は、電気溶接に使用される電極に酸化トリウムを含むもので、点火を容易にするために利用される。

TV受像機およびCRTからは電子線を蛍光面に衝突させて画像を得る際に制動X線が放出される。この制動X線を遮蔽するために、通常減衰特性の優れたガラスが用いられている。

コンシューマプロダクツとして以上のようなものが例としてあるが、これらからの被ばくはほとんど実際的には零に等しい。

1-3-2 自然放射線と発ガンの関係

発ガンの多くは、食事に由来する化学物質や医薬品、化粧品、家庭用品などの生活関連物質に起因しており、放射線は発ガンの数ある原因の一つに過ぎない。それにもかかわらず、自然放射線のわずかな上昇でさえも、発ガンの頻度を増加させるとする考え方がある。しかし、実態はどうであろうか？

(1) 屋内ラドン濃度と肺ガン死亡率

ウラン鉱山労働者の肺ガンについてのこれまでの疫学調査の結果によれば、ラドンおよびその娘核種を長期間吸入することにより、肺ガンのリスクが高まるとみなされてきた。

コーエン（Cohen, B.L. Pittsburgh大学教授）は、米国内の965の郡で屋内ラドン濃度を測定し、各郡の室内ラドンの平均濃度と肺ガン死亡率の関係を調べた（図1-3-3）。この調査における要因や疾病の測定単位は個人ではなく、集団であり、このような方法は地域相関的研究と呼ばれ、有用な研究法とみなされている。しかし、個人について要因と疾病の測定を行うものではないので、対象となる疾病の発生に寄与しそうな因子の影響が明らかでないときは、得られた結果の解釈が難しい。このためコーエンは、喫煙率、住環境、社会経済学的な要素など、肺ガン死亡率に影響しそうな因子の影響をいちいち検討して除き、室内ラドン濃度と肺ガン死亡率の間に、負の相関関係が成り立つことを明らかにした。

表1-3-3 核実験フォールアウトによる年間実効線量当量

経路	核種	年間実効線量当量 (mSv)
外部被ばく	¹³⁷ Cs	0.0025
内部被ばく	¹⁴ C	0.003
	⁹⁰ Sr	0.0012
	¹³⁷ Cs	0.0009
	^{239, 240} Pu	0.003
	²⁴¹ Am	0.001
合計		0.012

（生活環境放射線（国民線量の算定）より引用）

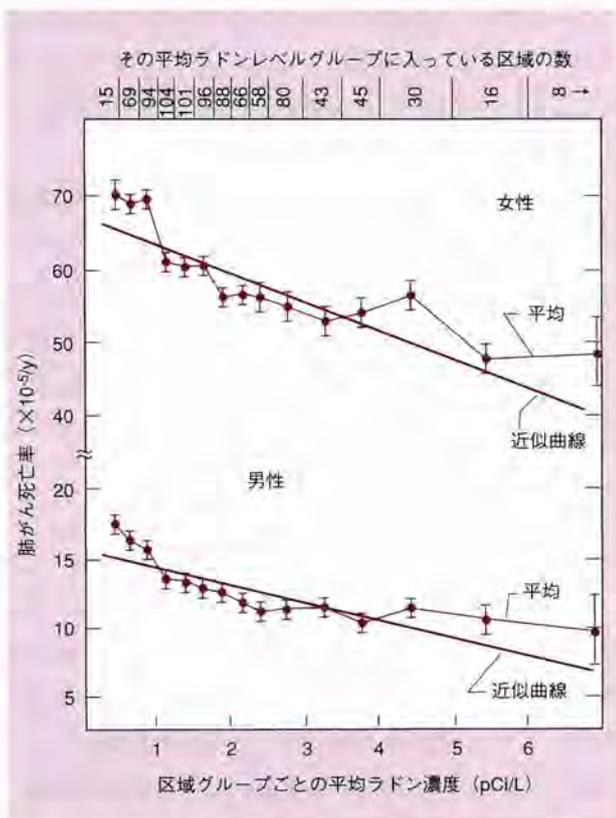


図1-3-3 区域グループごとの平均ラドン濃度と肺ガン死亡率の関係(Cohen, B.L; 電中研主催講演会より引用)

(2) ラドン温泉とガン死亡率

鳥取県三朝町にはラドン泉として有名な三朝温泉がある。三朝温泉は泉源が90あり、湧出量も多い。このため、三朝温泉地区では、屋外の大気中ラドン濃度は $26\text{Bq}/\text{m}^3$ 、室内のラドン濃度は $35\text{Bq}/\text{m}^3$ にも達するという。これに対して、同じ三朝町でも、温泉の湧出がない地区では屋外のラドンの平均濃度は $11\text{Bq}/\text{m}^3$ 程度といわれている。

1952～1988年の間の三朝町のガン死亡に関する御船(元岡山大学助教授)らの調査によれば、温泉地区の全ガン死亡率は、男性0.538、女性0.463である。いずれも日本全体のガン死亡率より有意に低く、また対照地区(三朝町の温泉地区以外の地域)の男性0.850、女性0.770と比較しても低い傾向が認められた。特にラドン吸入が影響するといわれている肺ガンの死亡率は、温泉地区では

男性0.475、女性0.187であり、対照地区の男性0.926、女性0.369に比べて低いと結論された。

このようにラドン温泉として知られる三朝地区において、ガン死亡率が低めになる原因が、ラドンの放射線と関係があるのか、それとは無関係で、温泉に入って寛ぎ、ストレスから開放されたことによる、いわゆる「温泉効果」に過ぎないのかが問題となる。この点を確認するため、田ノ岡(元国立がんセンター研究部長)らにより、ラドン泉がなく、屋外・室内のラドン濃度のいずれもが三朝温泉地区に比べてはるかに低い別府温泉を対照地点として、同様な調査が行われた。しかし、別府温泉では、温泉地区とその周辺地区との間でガン死亡率に差が認められなかった。

(3) 自然放射線とガン死亡率

栗冠(元東北大学教授)らは、自然放射線量と白血病死亡率との関係を宮城県の11市町、東北6県および新潟県、全国27県について調べている。その調査によれば、宮城県の11市町の自然放射線量率は、仙台市の $6.7\mu\text{R}/\text{時}$ ($59\text{mR}/\text{年}$)から女川町の $13.6\mu\text{R}/\text{時}$ ($118\text{mR}/\text{年}$)の間に分布していた。また、各県の地区ごとの自然放射線量から県別の平均線量を求めると、最低の青森県($6.48\mu\text{R}/\text{時}$ 、 $56\text{mR}/\text{年}$)と最高の新潟県($10.4\mu\text{R}/\text{時}$ 、 $91\text{mR}/\text{年}$)の間には有意差が認められた。

それにもかかわらず、10万人あたりの白血病死亡数と自然放射線量率の間には、図1-3-4、5に示すように、ほとんど相関関係がなく、場合によっては、線量率の高いところでガン死亡率が下がることが明らかになった。

栗冠らの調査で明らかのように、同一県内でも空間線量率にはちがいがあがる。はなはだしい場合には、約3倍の開きのある地域が含まれる例もあった。これらの点を考慮して、岩崎(元放射線医学総合研究所部長)らは、既知の市町村の空間線量率を高中低三段階の線量レベル群に分け、同一都道府県内で市・町村の別が一致する地区を各レベルの中から同数ずつ選び、1969～1983年の全ガンおよび白血病の死亡率との関係を調べた。線量の区分は、低線量群($7.6\mu\text{R}/\text{時}$ 未満)、中等度群($7.6\sim 10.5\mu\text{R}/\text{時}$)、高線量群($10.5\mu\text{R}/\text{時}$ 以上)である。

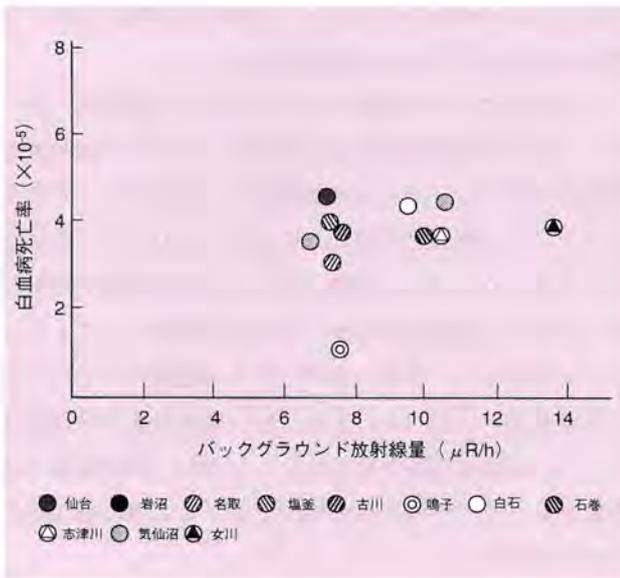


図1-3-4 宮城県のバックグラウンド放射線量と白血病死亡との関係(栗冠正利、日医放、38：269-271 (1978) にもとづき作図)

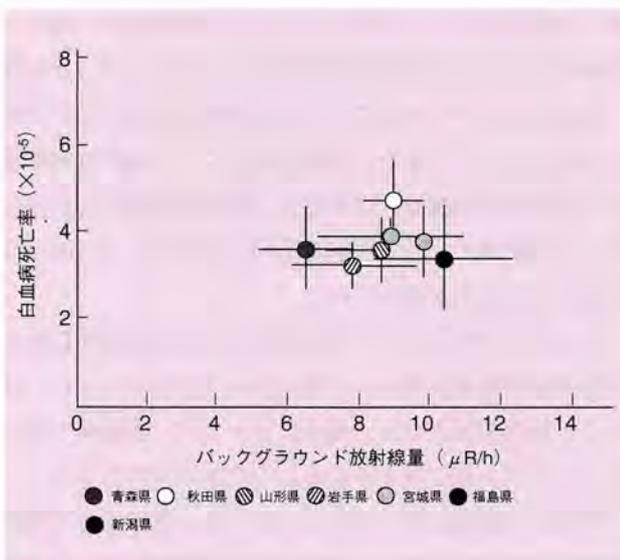


図1-3-5 東北地方および新潟県のバックグラウンド放射線量と白血病死亡との関係(栗冠正利、日医放、38：702-706 (1978) にもとづき作図)

その結果、いずれの年代・年齢群においても、全ガン、および白血病の死亡率が自然放射線量とともに有意に上昇することはないと結論された。

また、中国・広東省には、自然放射線が通常のレベル

より約三倍高い地域があり、本格的な疫学調査が行われており、これまでの報告によれば、住民のガン死亡の相対リスクは、通常自然放射線レベルにある対照地域よりも低いといわれている。

本節でとりあげた疫学調査は、いずれも地域相関的研究であるが、コーエンが、室内ラドン濃度と肺ガン死亡率との間に負の相関関係を見出したことで代表されるように、自然の放射線によってガン死亡率が増える事例は認められておらず、逆に放射線量が増えると発ガン死亡率が低くなる傾向を示す報告も多いことは注目に値する。

1-3-3 ラドン温泉療法

古くから温泉に湯治に行き、健康の回復をはかり、病気を直そうとする試みがなされてきた。傷病の治癒に効果があるといわれている温泉には、ラドン温泉が含まれており、ラドン温泉の効用として、①副腎皮質ホルモン分泌の促進、②外傷を受けた組織の再生、③免疫反応の活性化、④抗炎症性効果、⑤鎮痛効果などがあるといわれている。

(1) Badgasteinの温泉・温熱療法

オーストリアのザルツブルグの南、約100km、標高約1,000mの高原にあるバドガスタイン(Badgastein)温泉郷は、猟師の射た矢で傷ついた鹿がここで傷を癒したという伝説が伝わっていることでも分かるように、傷病の治療に著しく効果のあることで有名である。この温泉の発見は、7世紀後半の680年と伝えられ、長くハプスブルグ王家の湯治場として使われていたが、1905年に一般にも開放された。

バドガスタインには17の温泉があり(表1-3-5)、湧出し温泉はポンプで山の上に汲み上げ、そこからホテルなどに供給するようになっている。現在の一日の湧出量は約5,000m³、温度は平均43度、温泉水中のラドン濃度は平均約670kBq/m³と極めて高い。

バドガスタインで行われている温泉療法は、症状によって異なるが、ホテル専属の医師の診断と指示のもとにラドン温泉(写真1-3-1)に入浴した後、マッサージを受

表1-3-5 Badgasteinの温泉の特徴

湧出口	湧出量 (m ³ /日)	水温 (°C)	Rn濃度 (KBq/m ³)
1 Franz-Joseph-Spring	195	45.6	177
2 Rudolf-Spring	432	46.4	215
3 Wasserfall-Spring	349	36.0	1,399
4 Alte Franzens-Spring	4	44.5	407
5 Lainer-Spring	179	46.4	918
6 Doktor-Spring	99	42.4	870
7 Neue Franzens-Spring	18	41.4	22
8 Wandelbahn-Spring	exhausted		
9 Elizabeth-Spring	2,518	46.0	1,769
10 Fledermaus-Spring	14	35.0	3,456
11 Mitteregg-Spring	24	37.4	318
12 Reissacher-Spring	378	39.5	1,954
13 Kanal-Spring	62	35.6	751
14 Grabenacker-Spring	106	36.8	1,465
15 Spitzwand-Spring	exhausted		
16 Sophien-Spring	107	38.1	2,172
17 Mesnil-Spring	119	37.0	2,190

Deetjen, P., "Scientific Principles of the health Treatments in Bad Gastein and Bad Hofgastein (98ed.)"より作成



写真1-3-1 ホテルのラドン温泉浴槽

けたり、温泉水をグラスで一日に数杯飲むというものである。

バドガスタインにはローマ時代から金鉱があり、第2次世界大戦中にドイツ軍も採掘を試みたが、金の産出量はきわめてわずかであったという。しかし、この坑道で働いていた坑夫のリュウマチ症状や喘息発作が軽快することが分かってから、健康増進や病気の治療の目的で用いられるようになった。

ハイル・シュトローレンと呼ばれるこの坑道の長さは約3 kmあり、途中4ヶ所に治療室が設けられている。坑道内の温度は38度から42度、湿度は70%から95%あり、その後の調査で空気中のラドン濃度は約170kBq/m³と高いことがわかった。

患者は、医師の診断を受けた後、トロッコに乗って入坑し(写真1-3-2)、指定された治療室で約1時間、静かにベッドに横たわっている(写真1-3-3)。部屋が高温多湿であるため、患者は体中から汗をかき、発汗量は6~20 dlに及ぶという。坑道を出た後、静養室で約2時間ベッドに寝て休み、その後、運動療法、ないしマッサージを受ける。

以上が一日のプログラムであるが、標準的な治療では、これを隔日に約3週間続ける。なお、坑内の治療室に1時間滞在した場合のラドンによる被曝線量は、約2 mSvと計算されている。



写真1-3-2 温熱坑道への入り口
手前のトロッコに乗って入坑する

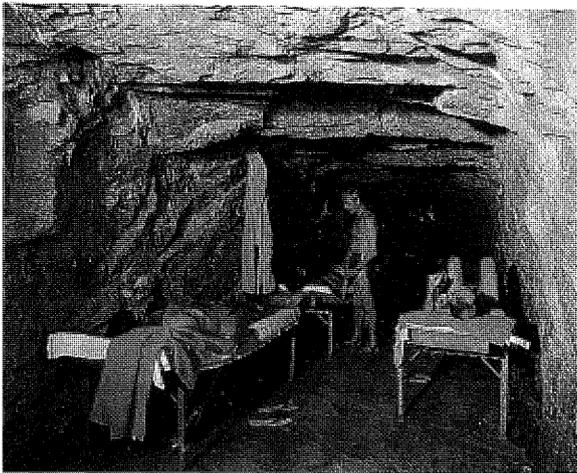


写真1-3-3 温熱坑道の内部
中央に立っているのは医師

(写真1-3-2～3は、バドガスタイン温泉郷観光事務所
発行の観光パンフレットから転載しました)

(2) Badgasteinの温泉・温熱療法の効果

このようなラドンを多量に含む温泉、あるいは坑道を利用した温泉療法は、リュウマチ、関節炎、筋肉痛、神経炎などの老人性疾患に効果があるという。

ラドンがなぜきくかはまだよくわかっていないが、脳下垂体を刺激して副腎皮質刺激ホルモンを分泌させるのではないかと考えられている。副腎皮質刺激ホルモンが分泌されると副腎皮質ホルモンの一つである糖質コルチコイドの産生が上がる。糖質コルチコイドは、抗炎症作用、抗体産生を阻止してアレルギーに対する過敏反応を軽減させる脱感作用などを示すから、これが高温による血行の改善と相俟って効果をあげているのであろう。

第3章

放射線ホルミシスとは

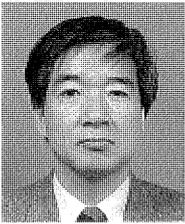


第2章 放射線ホルミシスとは ● 目次

狛江研究所 原子力システム部長 石田 健二

狛江研究所 原子力システム部 放射線グループ 研究主幹 御園生 淳

2-1	放射線ホルミシス研究の背景と経緯	25
2-2	放射線ホルミシス研究の意味 — ラッキーの主張 —	26



石田 健二 (1973年入所)

放射線計測と線量評価に関する研究に従事し、環境放射線監視システムの開発、および個人被ばく線量評価法の開発に従事してきた。現在は放射線ホルミシス効果を確認し、その機構を解明する研究課題推進を担当している。

御園生 淳 8 ページに記載

毒も用いようで薬——というように、潜在的には有害な物質でも、有害量以下であれば、生理学的に刺激的な作用を生む例のあることが知られている。近年、分子生物学的な手法の進歩により、放射線に対する応答を分子・細胞レベルで解析する研究が進み、さまざまな生体機能が低線量によって刺激されていることが明らかになってきた。

本章では、放射線ホルミシス研究の背景と経緯、および提唱者であるラッキーの主張と、これをわれわれがどのようにうけとめたかを紹介する。

2-1 放射線ホルミシス研究の背景と経緯

1980年、当時アメリカ・ミズーリ大学の教授であったラッキー (T.D.Luckey) は、1930~1970年代に行われたさまざまな動植物に対する照射実験の結果を調査して、低線量放射線は生体に刺激作用をもたらすという結論に達した。彼は、これを低濃度の化学物質などによる刺激作用と同様のものと考えて、低線量の放射線によるホルミシス効果の概念を提唱した^{*1)*2)}。

ラッキーの「低線量域で生じる放射線影響は、高線量域のそれとはまったく異なり、低線量の放射線は、逆に生理学的に有益な効果をもたらす」という考え方は、従来の放射線に対する考え方、すなわち「放射線被曝は有害である。どんな低い線量でも、線量に応じた有害な影響がある。高線量影響の研究から予測できない低線量の影響はない」とする放射線生物学のパラダイム^{*3)}に正面から挑戦するものであった。それだけに、各国の放射線影響研究に従事する人々に与えた衝撃も大きかった。

しかし、1985年(オークランド)、1987年(フランクフルト)、1992年(京都)、そして1993年(長春)の4回にわたって開催された低線量放射線の生物作用に関する国際会議を経て、低線量の放射線にさまざまな生体機能が応答することを否定する者はいなくなった。これには、生化学的・分子生物学的手法の進歩によって、放射線に対する生体の応答を分子・細胞のレベルで解析することができるようになったことも関係している。

国連科学委員会でも、1989年来、今後の検討を要する重要な課題の一つとして、放射線ホルミシス効果に注目している。また、ICRP(国際放射線防護委員会)でも、「ホルミシス効果は、防護基準に適用できる段階ではないが、調査する必要がある」と評価している。

ホルミシス効果の生物学的な意義、そして従来の放射線生物学のパラダイムの見直し——を真剣に研究し、討議する時期に来たと言える。

参考文献 *1) Luckey, T.D., Hormesis with Ionizing Radiation, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1980.

*2) Luckey, T.D., Physiological Benefits from Low Levels of Ionizing Radiation, Health Physics, 43: 771-789, 1982.

*3) Sagan, L.A., On Radiation, Paradigms, and Hormesis, Science, 245: 574, 621, 1989.

2-2 放射線ホルミシス研究の意味 — ラッキーの主張 —

放射線ホルミシスの提唱者であるラッキーは、1954年から1968年まで、アメリカのミズーリ大学医学部の生化学の主任教授であった。彼は、放射線生物学が専門ではなく、無菌動物を専門とする生化学者である。このことが従来の放射線生物学のパラダイムにとらわれることなく、放射線ホルミシスの概念を提唱させることになったのであろう。

彼は、少量の毒物が生理機能の活用作用を示すという事実をよく知っており、電離放射線の生物作用についてもホルミシス現象があるに違いないとする“自信”から、最初の著書“Hormesis with Ionizing Radiation”を書いたのである。

彼の著書を見てみよう。

「ホルミシスの一般的性質は、病理学、毒物学、栄養学において確立した。

すなわち、①抗生物質で処理されたバクテリアの酵素誘導、②低レベルの抗生物質を与えられた虫の熱抵抗性の増大、③低レベルの殺虫剤を投与された昆虫の成長増加、④有機、無機の刺激物を与えられたニワトリの動作改善、などがその例である。これらのホルミシス現象は、⑤有害以下線量の γ 線を受けたバクテリア胞子の成長増大、⑥低線量のX線被ばくしたマウスの成長加速、に見られる。ホルミシス現象を起こすものをホルメチンと呼ぶと、放射線もホルメチンの一つと考えられる。」

しかし、この引用文献には、旧ソ連のルイセンコ学説時代の論文、とくに植物を材料としたものが多く、再現性がなく、多くは信用できないと批判された。

第二の著者“Radiation Hormesis”では、この点を意

識して、ヒトの疫学データ・動物実験データをレビューしている。

ラッキーの基本的立場は、次のようになるだろう。

全ての放射線を有害であるとする「ゼロ説」、すなわち高線量域での有害作用の線量-効果関係をそのままゼロまで外挿する考え方も、低線量域でそれを証明するデータが実際がない以上、未だ“仮説”であろう。放射線ホルミシス“仮説”も、未だ、証拠は十分ではないが、科学的研究の対象として、探究されなければならない。

次いで、彼は、放射線ホルミシスの具体的な事例をとりまとめ、わずかな放射線被ばくは、かえって動物の成長、生殖、健康、寿命、感染への抵抗力、創傷治癒などに好影響を及ぼすと言っている。これに基づいて、彼は、「ゼロ説」の線量-効果関係に替わって、図2-2-1に示すようなホルミシス仮説による有益作用の部分を含む“完全”な線量-効果関係を提唱し、これこそが放射線の生物作用に関する本当の線量-効果関係であると主張したのである。

この図の縦軸は、生物学的効果を表す。データは、対照の値(バックグラウンド放射線に対する応答)を100%として基準化されている。対照値よりも上の点は、生物学的にプラスの効果を表し、下の点は、悪影響、すなわち死をも含めて、マイナスの影響を表している。

生体の応答量がバックグラウンドの自然放射線のみが存在する場合と等しくなる点を「ゼロ相当点 (Zero Equivalent Point, ZEP)」と呼ぶ。この点は重要である。なぜならば、ZEPは、実質的にバックグラウンドと同等、すなわち放射線によるプラスの効果とマイナスの

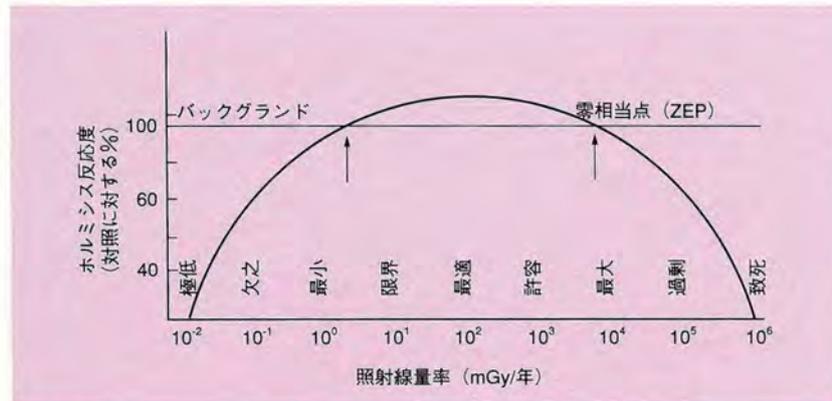


図2-2-1 完全な線量応答曲線 (Luckey著、Radiation Hormesisより引用)

影響が相殺して、バックグラウンドの自然放射線下における生物体の状況に等しくなる点だからである。ZEPは、実験によって求めることができるが、対象とする生物作用ごとに値が異なる可能性がある。

ZEPより左で、生物学的にプラスの効果をもたらす線量域がラッキーの言うホルミシス線量域である。曲線の形から分かるように、刺激(好)効果を最も強く示す線量が存在するはずである。「この線量が普段われわれが浴びているバックグラウンドの放射線量より大きいとするならば、もう少し放射線を余計に浴びた方が健康によいということになる」——そう彼は主張し、バックグラウンド放射線量の50~100倍程度が“最適線量”で、1,000~10,000倍程度がZEPに相当すると言っている。

もし、ラッキーの考えが正しければ、バックグラウンドの自然放射線量より線量が低い環境では、生物活性は通常的环境下よりも低くなるにちがいない。原生動物のゾウリムシなどで、実際にこの現象を観察したフランスのプラネル(Planel)らの実験^{*)}を追試して、同様な結果が得られることを確認した彼は、放射線ホルミシスの考えを一步進めて、低線量の放射線は生命の維持に必須で

あるとまで主張するに至った。

ラッキーは、上記の考えをヒトにまで推し進め、ヒトの“最適線量”という考え方を提示し、これをバックグラウンド放射線量の約50倍(120mSv/年)と推定している。しかし、この線量域は、生物作用に関するデータの乏しい部分であり、動物実験による検証が必要である。

ラッキーは、低線量放射線は、ヒトの疫学的調査データに基づき、発ガン率を制御するとも主張している。これには、彼はデータの統計学的な取り扱いを間違えているとの批判があるが、数cGyの放射線を照射されたマウスの白血病発生率が、統計学的には有意ではないまでも、対照より低くなった例は確かに存在する。この点は、無視すべきではないだろう。

被ばくに“最適線量”があるという説には組みし難いが、「低線量域では、高線量域とは異なり、刺激(好)効果が見られる」という指摘は傾聴に値する。とはいえ、彼の「仮説」は、斬新であっても、未だ私見に過ぎず、実際のところは分からないことが多い。そこでわれわれは、以下に述べるように、事実はどうになっているのかを検証するための研究に着手した。

参考文献 ^{*)} Planel, H., et al., Influence on Cell Proliferation of Background Radiation or Exposure to very Low Chronic Radiation, Health Physics, 52 : 571-578, 1987.

第 5 章

電中研での放射線
ホルミシス研究



第3章 電中研での放射線ホルミシス研究 ● 目次

狛江研究所 原子力システム部 放射線グループ リーダー 石井敬一郎
狛江研究所 原子力システム部 放射線グループ 研究主幹 御園生 淳
狛江研究所 原子力システム部 放射線グループ 主任研究員 山岡 聖典
狛江研究所 原子力システム部 放射線グループ 担当研究員 星 裕子

3-1	低線量照射による分子レベルの応答	31
3-2	低線量照射による細胞膜の変化	36
3-3	放射線への適応応答	38
3-4	放射線抵抗性の誘導	43
3-5	免疫応答の亢進	47
3-6	中枢神経系の応答	51



石井敬一郎 (1976年入所)

内部被曝線量評価のためのバイオアッセイ法の実用化、実効線量当量評価手法の精度向上などの研究を経て、低線量放射線の生物作用に関する研究に従事。低線量放射線による免疫活性と抗腫瘍効果の検証に取り組んだ。現在は、細胞における適応応答の誘導と、そこでの細胞間情報伝達の役割解明に取り組んでいる。

御園生 淳 8 ページに記載

山岡 聖典 8 ページに記載

星 裕子 8 ページに記載

3-1 低線量照射による分子レベルの応答

生物は、生命の発生以来、絶えず、さまざまなストレスに曝されてきた。酸素呼吸をする生物にとってもっとも身近なストレスは、酸化ストレスである。呼吸で取り込まれた酸素は酸化によるエネルギーを付与するが、一方では活性酸素^(註1)やラジカル^(註2)を生じて、生体を構成している基本単位である細胞のタンパク、脂質、DNAなどに傷害を与える。外的な要因によるストレスの中には、紫外線や放射線、重金属などのように活性酸素を生じて、細胞を傷害するものもある。

一方、生体には、さまざまな要因によるストレスに対抗して、内部環境の恒常性を維持する自己防御のための応答機能が備わっている。放射線で照射された場合にも、この機構は作動する。

われわれは、生体が低線量放射線を照射されると、生じた活性酸素やラジカルを除去する抗酸化系の酵素・タンパク群の活性が亢進するなど、自己防御機構が作動するのではないかと考え、以下の実験を行った。

3-1-1 低線量X線照射によるSOD活性の亢進

活性酸素種の一つである O_2^- (superoxide) は、呼吸やエネルギー代謝の過程で生じ、生体膜、DNA、酵素など、さまざまな生体高分子を酸化して、機能に障害を与える。しかし、細胞には、 O_2^- を過酸化水素に変え、さらに過酸化水素を水と酸素に分解する固有の抗酸化系がある(図3-1-1)。前段の過程に関与する酵素がSOD (superoxide dismutase)^(註3)である。もし、低線量照射によってSOD活性が上がるなら、一般には、抗酸化系の機能が亢進し、ラジカルの攻撃を抑制すると考えられる。

若齢(7週齢)のラットを照射し、4時間後にさまざまな器官のSOD活性を比較すると、器官の放射線感受性の違いによって異なる反応が観察された。すなわち、放射線感受性が高い骨髄・脾臓・胸線では、100cGy以下の

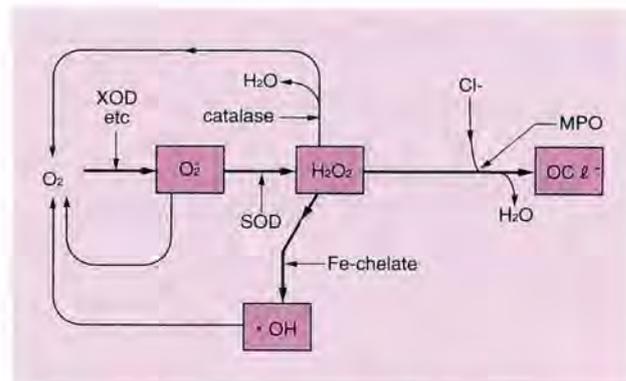


図3-1-1 活性酸素の代謝

照射によってSOD活性が高まったのに対して、放射線感受性の低い脳・肺・肝臓では、照射線量を変えても、SOD活性が大きく変化することはなかった(図3-1-2)。

SOD活性のピークは、おおむね照射後2~4時間の間に見られた。骨髄・胸線・脾臓のSOD活性は、ピークに達した後漸減し、骨髄では、約2週間後に非照射の対照のレベルまで低下した。一方、脳と肝臓では、顕著な増減の変化は示さないものの、照射の約4週間後まで対照を上回った。肺は終始対照とほぼ同程度の活性であった(図3-1-3)。

SODには、ミトコンドリアに局在するMn-SOD、細胞質に存在するCu/Zn-SODの2種類が存在することが知

^(註1) 活性酸素：呼吸により体内に取り入れられた酸素は、体のすみずみまで運ばれエネルギーを生み出すが、その過程で活性酸素ができ、細胞膜など体内の不飽和脂肪酸と結合し、過酸化脂質をつくる。この物質が老化をはじめガンや動脈硬化の元凶と言われている。

^(註2) ラジカル：分子の熱分解、光分解、放射線分解、電子授受により化学結合が切断されて生じる遊離基。フリーラジカルともいう。化学的活性が高く、速やかに他の分子と反応する。

^(註3) SOD：superoxide dismutase 反応性の高い活性酵素の一つである O_2^- を除去する抗酸化系酵素。

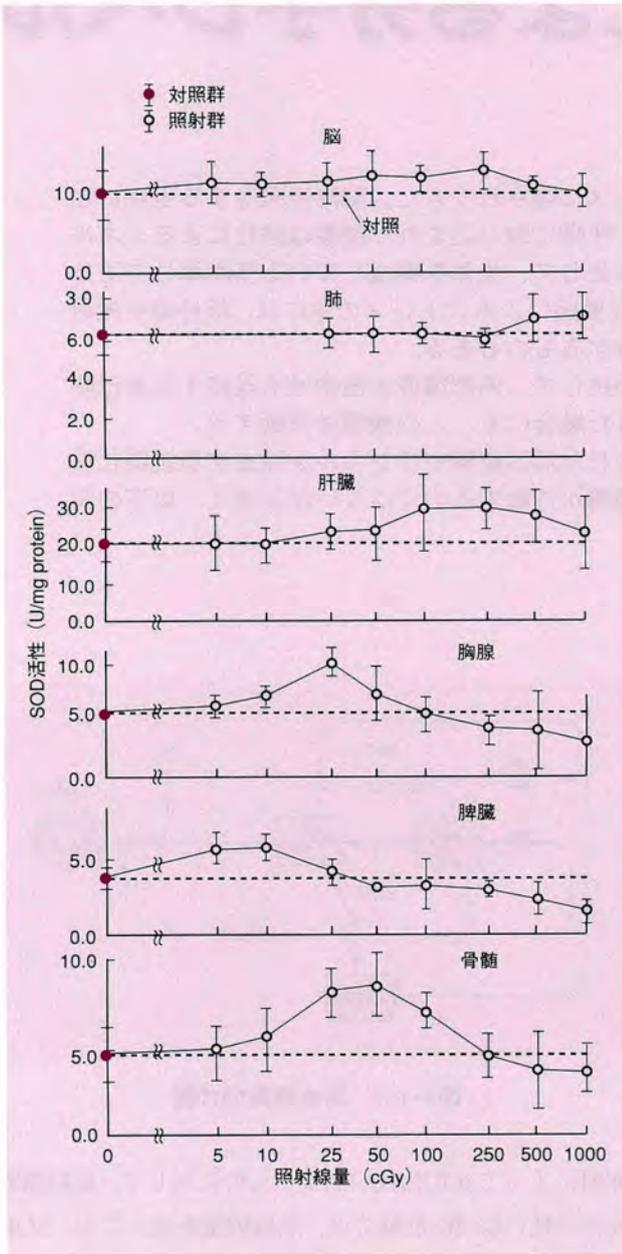


図3-1-2 ラット諸臓器中におけるSOD活性のX線照射線量依存性 (一律 照射4時間後)

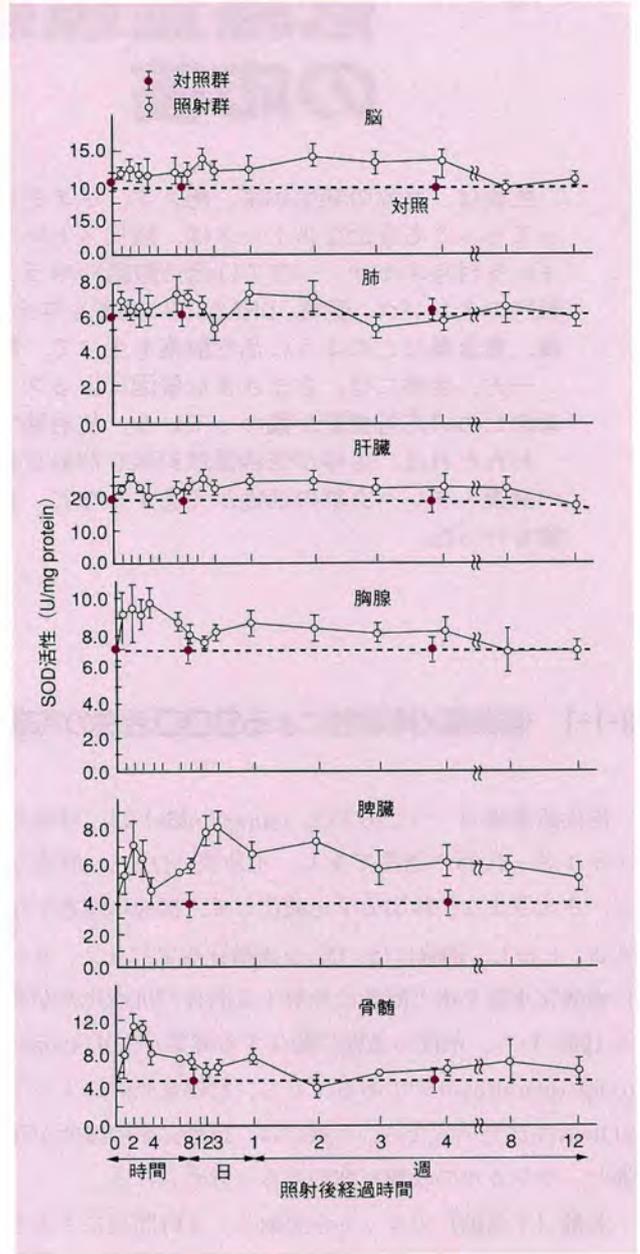


図3-1-3 ラット諸臓器中におけるSOD活性のX線照射後の経時変化 (一律 25cGy)

られている。照射した成熟(22週齢)ラットの脾臓のSOD活性を4時間後に調べると、Mn-SODの活性は変化しなかったが、Cu/Zn-SOD活性は25cGy照射後に有意に増加することが分かった (図3-1-4)。

大脳皮質では、Mn-SOD、Cu/Zn-SODの双方とも加齢により活性が低下するが、Mn-SODの活性は、比較的高

齢(65週齢)のラットを100cGy以下の線量で照射したとき、および老齢(91週齢)のラットを50cGyで照射したときに亢進した。しかし、Cu/Zn-SODの活性は、65週齢のラットを50cGyで照射したときにのみ亢進した (図3-1-5)。

これらの結果は、Mn-SODとCu/Zn-SODの放射線感

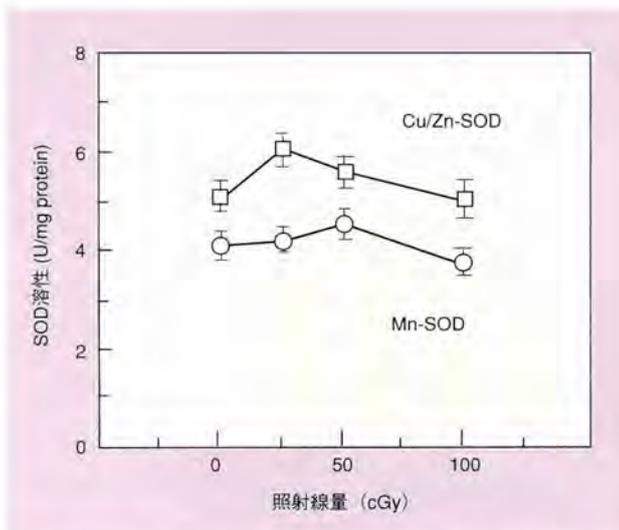


図3-1-4 成熟ラット脾臓におけるSOD活性のX線照射線量依存性 (照射4時間後)

受性は、器官と週齢によって異なり、活性を亢進させ得る線量の範囲は、加齢にともない狭まることを示唆している。

3-1-2 低線量X線照射によるSOD mRNAの誘導

SOD活性の亢進がSODの増量によるものかどうか調べるため、Cu/Zn-SOD活性を亢進させた25cGyで成熟ラットを照射し、経時的に脾臓中に含まれるSOD mRNA量の変化をnorthern blotting法により測定した。

活性の変化が見られなかったMn-SODについては、mRNA量の変化も見られなかったが、Cu/Zn-SODでは4時間後に顕著なmRNA量の増加が認められた(図3-1-6)。

同図に示される通り、照射1時間後のmRNA量は対照群とほぼ同程度であったのに対し、4時間後のmRNA量は対照群より多かったことを考慮すると、低線量照射によりSOD遺伝子の発現が誘導されたと考えられる。

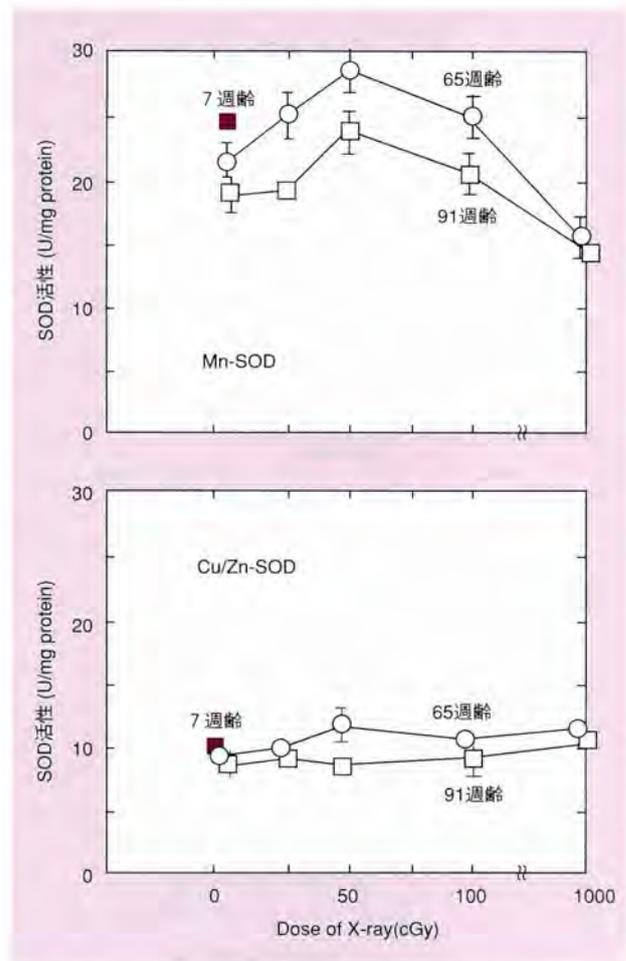


図3-1-5 加齢およびX線照射による老齢ラット大脳皮質におけるSOD活性の変化

3-1-3 TRX mRNAの発現誘導

ストレスに遭遇すると誘導合成が起きるストレス応答性タンパクの一つにチオレドキシシン (TRX; ADF [成人T細胞白血病由来因子]とも言う)がある。誘導されたTRXは、細胞質内で活性酸素中間生成体を除去するとともに、核内に移行して転写因子の活性を調節されている。

通常、タンパク合成に先立ち、DNAからmRNAが転写されるので、われわれは、ヒト新鮮血から分離したリンパ球を⁶⁰Coγ線で照射し、TRX mRNAの発現が誘導さ

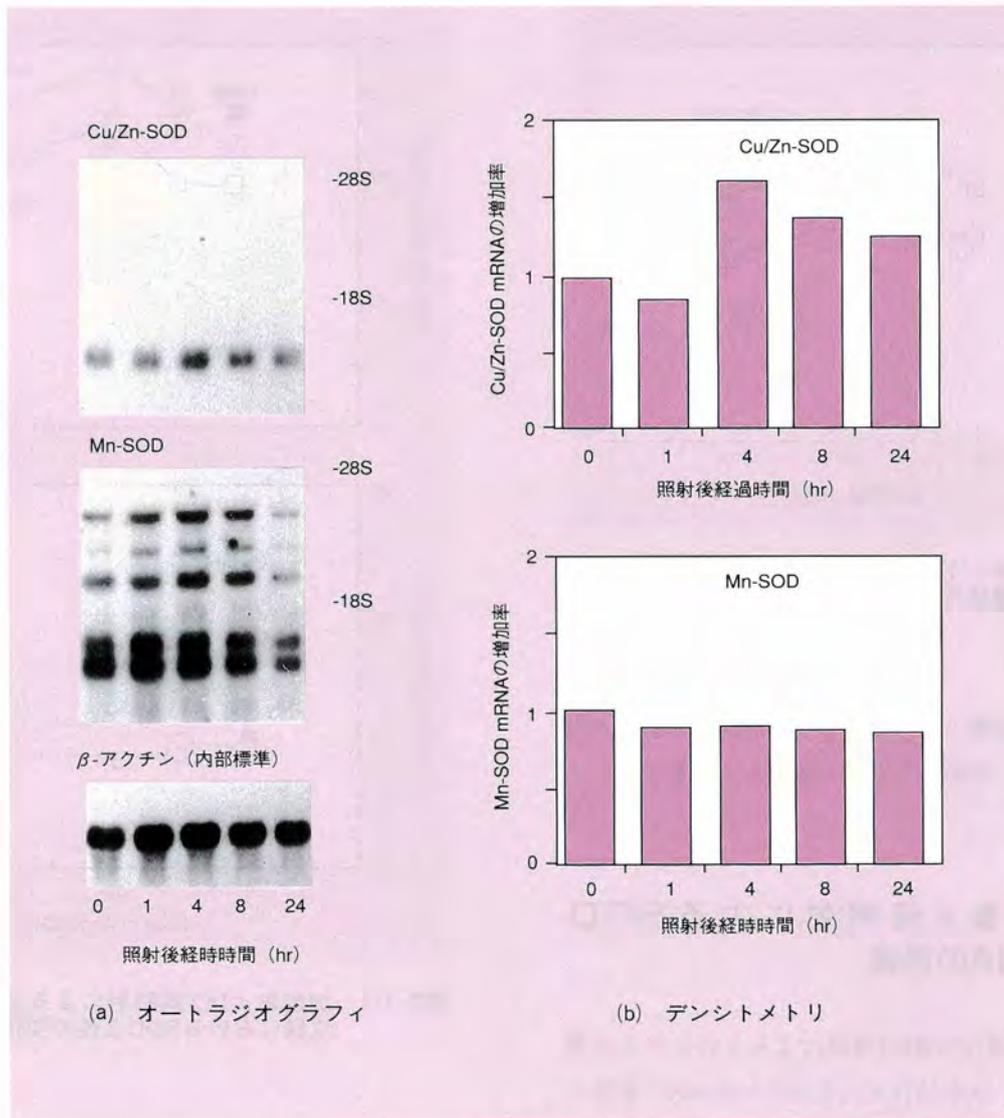


図3-1-6 成熟ラット脾臓におけるSOD mRNA発現量のX線照射後の経時変化 (一律 照射線量25cGy)

れるか否かを観察した。

25cGy照射後、経時的に細胞を破壊して全RNAを抽出し、northern blotting法を用いてTRXのmRNAを定量すると、照射直後に比べ、6時間後には5.7倍にまで増加することが示された (図3-1-7)。

次に、 γ 線の線量を0~100cGyの範囲で変えて照射し、6時間後にTRX mRNA量を測定する実験を行った。その結果、TRX mRNA量は非照射の対照に比べて、照射した方が増大し、発現誘導のピークは、25cGy照

射したときに認められた (図3-1-7)。

3-1-4 TRXタンパクの合成誘導

通常、mRNAの発現が誘導されれば、これに引き続いてタンパク量も増加する。

このため $^{60}\text{Co}\gamma$ 線で照射したヒト末梢血リンパ球を経時的に破壊して細胞内のタンパクを抽出し、抗TRXモノクローナル抗体を用いたELISA法によってタンパク量

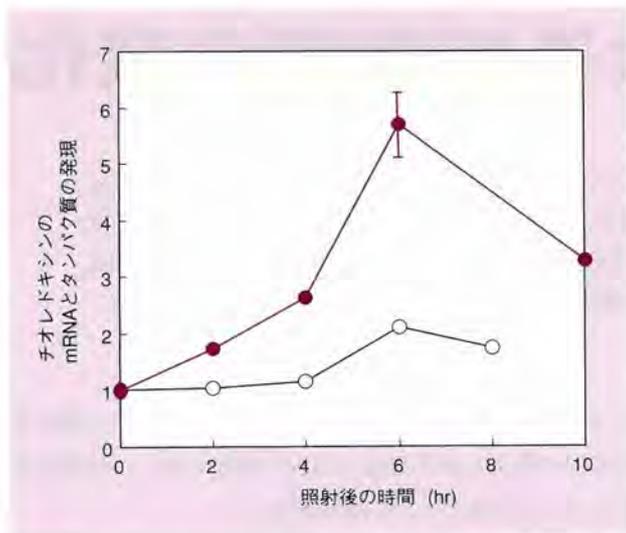


図3-1-7 25cGy照射後のチオレドキシシンmRNA量とタンパク質の変化

ヒト末梢血リンパ球に⁶⁰Co γ-ray (0.72cGy/min) を25cGy照射したときのチオレドキシシンのmRNAとタンパク質の経時変化。いずれも、照射直後の量を1としたときの比で示している。

- ：照射細胞中のチオレドキシシンmRNA。
- ：照射細胞中のチオレドキシシンタンパク質。

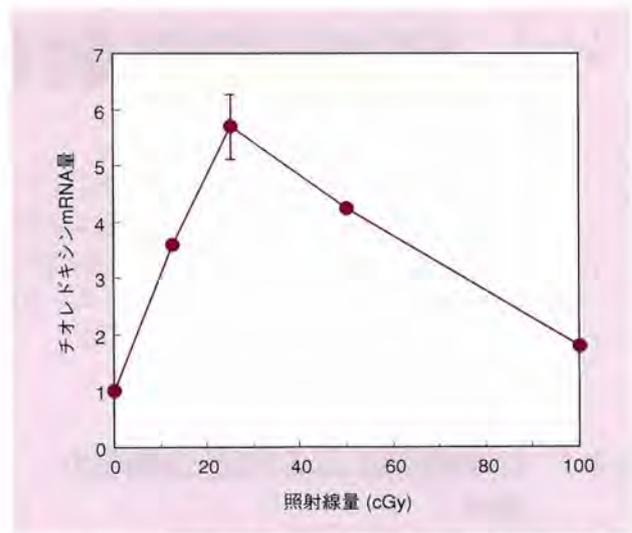


図3-1-8 チオレドキシシンmRNA量のγ線照射線量による変化

ヒト末梢血リンパ球に⁶⁰Co γ-ray (0.72cGy/min) を照射した6時間後におけるチオレドキシシンmRNA量の変化。非照射群の細胞中のチオレドキシシンmRNA量を1としたときの比で示している。

を測定した。その結果、mRNAの誘導に比べると少ないが、照射後6時間で、約2.3倍の誘導が認められた(図3-1-8)。

TRXには放射線防護作用があることが示唆されている。例えば、マウスでも、TRXの遺伝子組換え体は、致死線量を照射した後の急性死を免れることがわかっている。さらに、TRXは、ウイルスや細菌感染に対する免疫

反応機構で、細胞障害性T細胞とともに重要なナチュラルキラー(NK)と細胞を活性化する作用をもつこと、マイトジェン刺激によるT細胞の増殖反応やDNA合成を増強することも分かってきた。

TRXがもつ多様な生物活性を考えたとき、これが低線量の放射線照射により誘導されるという事実は、非常に興味深いものと言えよう。

3-2 低線量照射による細胞膜の変化

細胞は、核と細胞質に分かれ、後者にはミトコンドリア、小胞体などの小器官と細胞質基質が含まれる。細胞を包み、物質の選択的透過にかかわる細胞膜と、核、および細胞内小器官を包む膜をまとめて生体膜といい、重要な生化学的反応の多くはここで行われている。われわれは、放射線の作用によって生成された反応性の高い分子（ラジカル）による細胞膜脂質の過酸化と細胞膜の構造の変化、および機能変化の関係について検討した。

3-2-1 低線量照射による過酸化脂質量の減少

細胞膜を構成する主要な物質は、脂質と蛋白質である。呼吸やエネルギー代謝などの反応においてもラジカルは生じ、これらが生体膜に作用すると、連鎖的に脂質の過酸化反応が起こることが知られている。では、放射線照射によって細胞内に生じたラジカルが膜に作用した場合はどうであろうか？

われわれは若齢ラットを照射し、4時間後にさまざまな器官の過酸化脂質量を比較した。胸線・脾臓・骨髄では、低線量域で非照射の対照ラットより過酸化脂質量が減少する効果を認めた。一方、肺・肝臓では対照とほぼ同程度であり、脳でも100cGy照射を除くと、対照との有意な差は認められなかった（図3-2-1）。

3-2-2 低線量照射による膜流動性の変化

細胞膜は脂質の二重層によってできており、親水性の極性基が表面と内表面に、疎水性の脂肪酸側鎖よりなる非極性基が中心部に位置している。またさまざまな機能をもつ膜蛋白が、脂質層の表面に付着、または二重層の間に内在している（図3-2-2）。膜を刺激すると、構成分子の膜面に沿った水平方向への移動、分子の長軸を心とした回転運動、脂肪酸側鎖のたわみが観察される。

われわれは、生まれてから7週齢、65週齢および91週齢のラットにX線を照射し、大脳皮質の細胞について細胞膜の流動性の変化を観察した。脂質の親水極性頭部、

および疎水中心部の動きには変化がなかったが、膜結合性蛋白の動きを表す指標は増加の傾向を示し、流動性が増えることが示された（図3-2-3）。

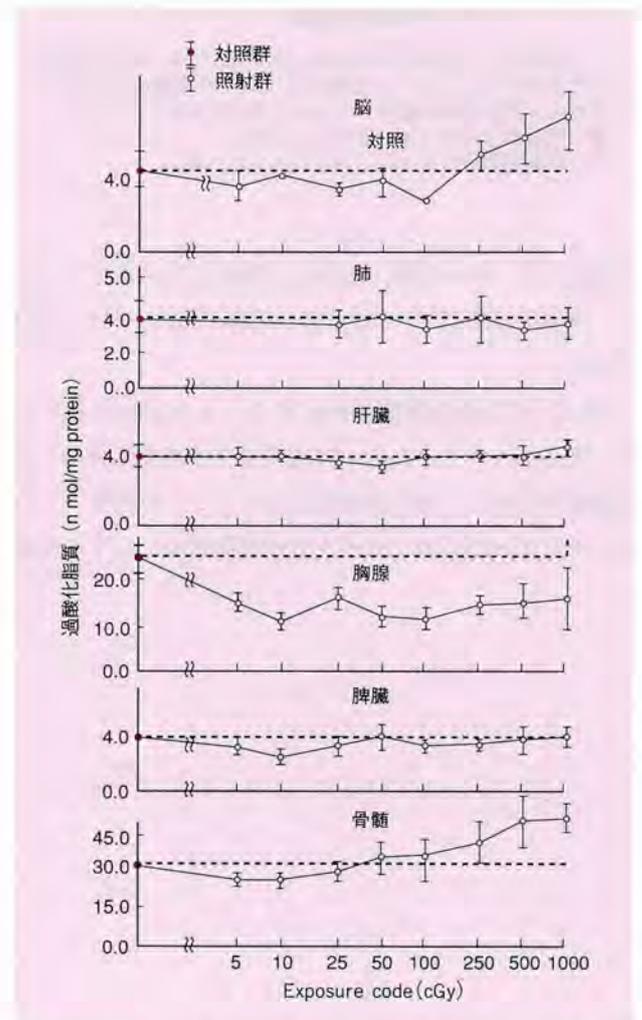


図3-2-1 ラット諸臓器中における過酸化脂質量のX線照射線量依存性（一律照射4時間後）

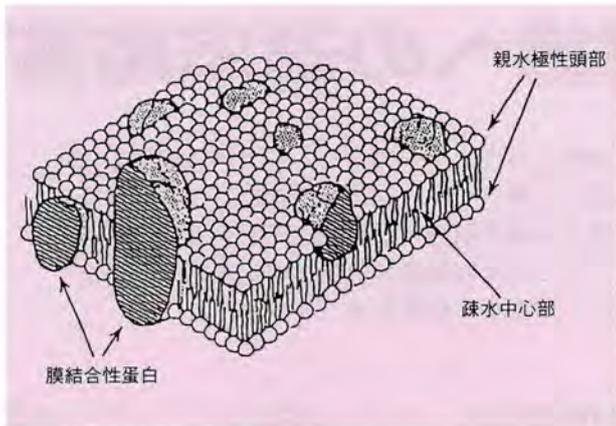


図3-2-2 細胞膜の構造と流動性の指標

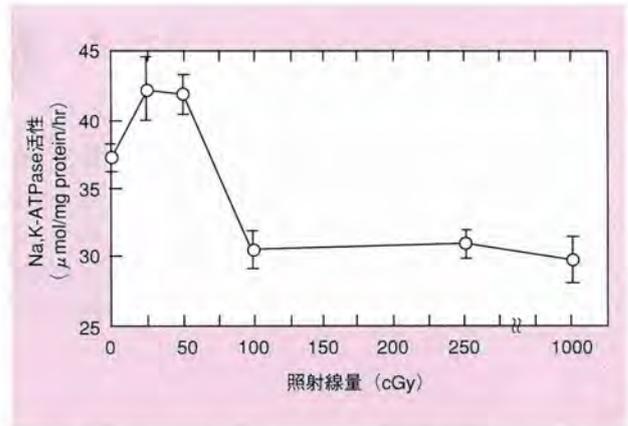


図3-2-4 ラット大脳皮質中のNa⁺、K⁺-ATPase活性のX線照射線量依存性

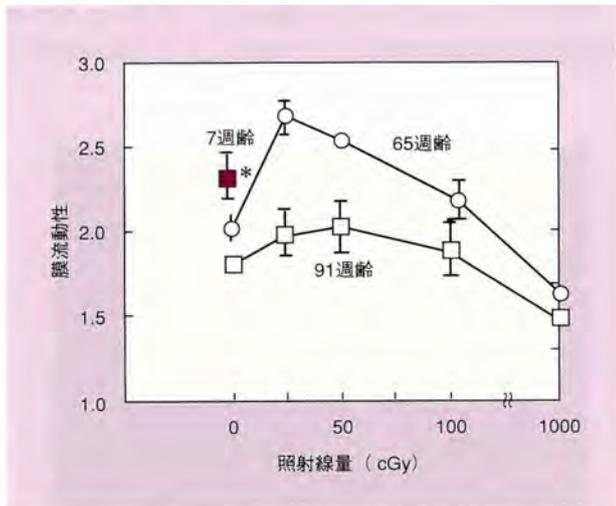


図3-2-3 加齢およびX線照射による老齢ラット大脳皮質における膜流動性の変化

3-2-3 低線量照射によるNa⁺、K⁺-ATPase活性の変化

細胞膜の機能は、膜を構成している分子によってなわれているから、照射によって膜分子の再配列が起きると、物質やイオンの透過を制御して、細胞の内部環境の恒常性を維持する機能に影響が及ぶことが予想される。

細胞内のカリウムイオン(K⁺)、およびナトリウムイオン(Na⁺)濃度は、一般に、前者が細胞外液に比べて高く、後者が低く保たれている。これは、膜に内在するタンパク(Na⁺、K⁺-ATPase)が、ATP分解のエネルギーを利用して、細胞外から内部へK⁺を、細胞内から外部へNa⁺を輸送しているからである。

照射4時間後にラット大脳皮質中のNa⁺、K⁺-ATPase活性を調べると、100cGy以上の線量では活性の抑制が見られたが、25、および50cGyでは逆に活性が亢進することがわかった(図3-2-4)。

3-3 放射線への適応応答

刺激に対する「慣れ」の現象は、生物、細胞の持つ基本的な特性の一つである。すなわち細胞のレベルでも、個体のレベルでも生物はある一つの刺激を反復して受けると、次第にその反応に対する応答が弱くなっていくことを意味しており、このような現象を生物学用語では「適応応答」と呼ぶ。適応応答を示すもの、臭い、熱、味覚などが知られている。ここでは低線量の放射線にも適応応答があることを紹介し、放射線も臭いなどと同じように、刺激として生体に作用することを示す。

3-3-1 放射線適応応答とは

従来、放射線はDNAに損傷をもたらし、どのように低い線量であっても、線量に比例して細胞などに障害をもたらすものとされてきた。しかし、1984年に米国のウォルフ (Wolff, S) カリフォルニア大学教授らによって、予め低濃度の³H-チミジン処理を受けたヒトのリンパ球は、処理されないリンパ球に比べて、その後の高線量放射線の照射によってもたらされる染色体の異常が軽減される現象、すなわち放射線に対する適応応答を示すことが発見された。この放射線適応応答の存在は、それを誘導する低線量放射線が、生物にとって有益に作用することを意味しているわけではないが、放射線適応応答の実態の解明は、放射線ホルミシスとの関連やリスク評価の上で注目されている。

そこで、われわれは放射線に対する細胞の適応応答が生じる条件を明らかにするため、培養中のヒト胎児由来の正常(HE)細胞とガン(HeLa)細胞に低線量X線を照射し、その後に高線量照射した時の細胞の生残率(生細胞数とも呼ぶ)を指標として適応応答に対する細胞間情報伝達機能の関わり方を調べた(図3-3-1)。またHE細胞を用いて、放射線で誘発される染色体異常の発生頻度の線量依存性、放射線適応応答の誘導条件、および適応応答とタンパク質産生系との関係を検討した。

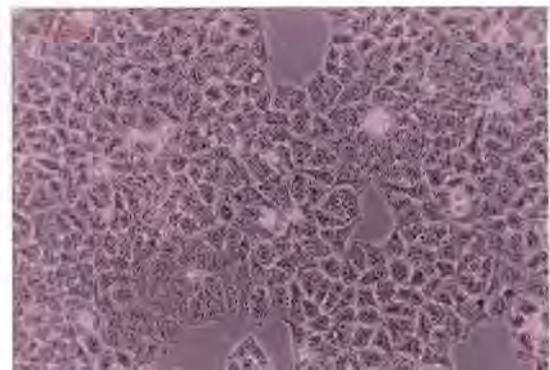
3-3-2 HE細胞の放射線感受性

放射線適応応答の実験にとりかかる前に、HE細胞の

放射線感受性を、コロニー形成法とトリパンブルー染色法によって調べた。通常細胞の放射線感受性は、コロニー形成法によって調べるが、トリパンブルー染色法は、コロニー形成法により細胞密度がおよそ1万倍高い状態で実験が行える方法であり、細胞同士の接触による細胞間情報伝達機能の維持を、より確実にするために有利な



ヒト胎児由来の正常細胞 (線維芽細胞)



ヒトのガン細胞 (HeLa)

図3-3-1 実験に用いた細胞の顕微鏡写真

方法である。HE細胞の放射線感受性はコロニー形成によって調べた結果の方が、トリパンブルー染色法によって調べた結果よりも高かったが、いずれの方法によっても、細胞の生残率の線量依存的な変化は、直線性が維持されていた。また、トリパンブルー染色法によるHE細胞のDO線量、すなわち細胞数が37%に減少する線量は200 cGy、コロニー形成法によるDO線量は150cGyであった(図3-3-2)。

(1) 放射線適応応答誘導の線量依存性

あらかじめ低線量X線を事前照射した際の、高線量照射の5日後における生細胞数の変化を、トリパンブルー染色法によって調べた。低線量X線の事前照射を行うことなしに200cGyの高線量照射をすると、HE細胞の生細胞数は、X線非照射の対照群の37%に減少した。しかし、200cGy照射を行う4時間前に10~20cGyの事前照射を行うと、13cGyをピークとして、生細胞数は対照群の45~53%へと有意に増加した(図3-3-3)。これは、HE細胞が10~20cGy程度の低線量X線に対しても感受性を有していることを示しており、さらに放射線適応応答の誘導には、最適線量域があることを示している。

一方、代表的なガン細胞であるHeLa細胞では、0~40 cGyの全線量域において、放射線適応応答は観察されなかった(図3-3-4)。ガン細胞は、正常細胞とは異なり、正

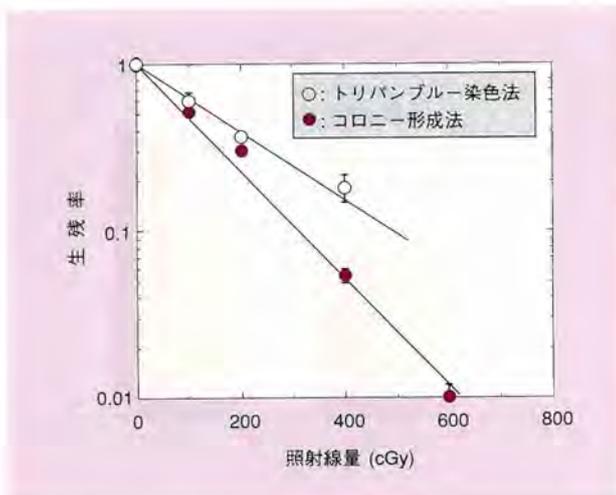


図3-3-2 ヒト胎児由来の正常細胞の放射線感受性

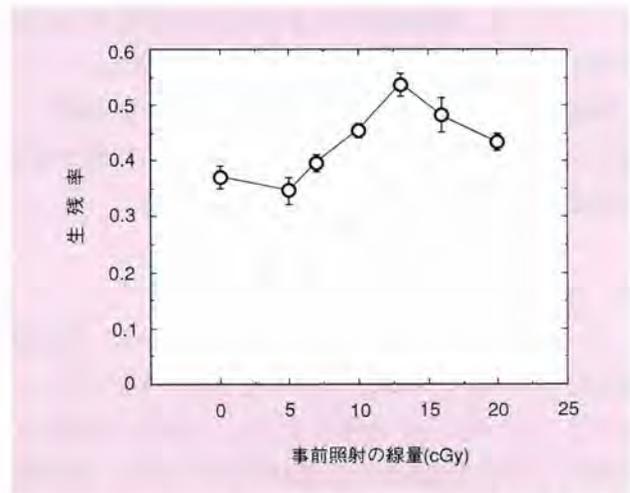


図3-3-3 低線量放射線の事前照射によってヒト胎児由来の正常細胞に誘導された適応応答

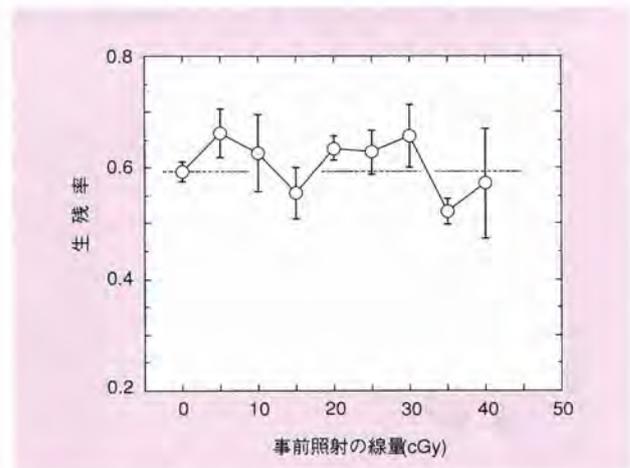


図3-3-4 ガン細胞では適応応答が誘導されなかった

常な細胞間情報伝達機能が維持されていないため、放射線適応応答の誘導には、細胞間情報伝達機能の関与が考えられる。

(2) 低線量照射による細胞の増殖変化

HE細胞に13cGyの低線量照射をした後、生細胞数と死細胞数の変化を調べると、生細胞数は、照射48時間後まではX線非照射の対照群と同数で増えていったが、照射72時間後および96時間後になると、対照群よりも有意に増加した。このことから、今回観察した適応応答の原因

の一つとして、低線量照射による細胞の増殖応答の高進が考えられた。一方、死細胞数は、13cGy照射によっても対照群と変わることなく、対照24時間後に、照射群も一過性に死細胞数が増えたが、その後減少する同様な傾向が確認された(図3-3-5)。

(3) カルシウムイオンの影響

ガン細胞であるHeLa細胞を用いた実験から、放射線適応応答の誘導には細胞間情報伝達機能の関与が考えられることは、既に述べた通りである。このことを検証するため、正常なHE細胞に低線量照射を行う際に、細胞間情報伝達機能の維持に関係するとされるカルシウムイオン(Ca^{2+})を培地から除去してから照射する実験を行った。その結果、200cGy照射を行う4時間前に、HE細胞を Ca^{2+} 含有の培地中で13cGy照射すると、生細胞数は対照

群の53%まで有意に増加したが、 Ca^{2+} 不含の培地中で照射した場合には、生細胞は対照群とほとんど変わらないことがわかった。このことからHE細胞の増殖という適応応答の誘導には Ca^{2+} が関与していると評価された(図3-3-6)。

(4) TPA添加の影響

HE細胞の放射線適応応答が、細胞間情報伝達機能と関係している可能性は細胞間情報伝達を阻害する薬品(TPA)を高濃度に含んだ培地中でHE細胞を13cGy照射する実験からも確認された。すなわち、正常培地にTPAを0.1~10ng/ml程度の微量添加であれば、HE細胞の放射線適応応答は維持されたが、TPA濃度が100ng/mlという高濃度になると、放射線適応応答は見られなくなった(図3-3-7)。

TPAの添加による細胞間情報伝達の変化を、Lucifer Yellow(特殊な蛍光物質)の取り込み移行の変化として、蛍光顕微鏡で観察することができる。その取り込み移行は、シート状に密に培養された細胞の一部を針先で傷つけ、破断面の細胞から取り込まれたLucifer Yellowが破断面から奥の細胞へ移行する様子を、蛍光発光による顕微鏡観察から解析できる。実験の結果、TPAの添加量が1ng/ml以下では、無添加のときと細胞間情報伝達に変化はなく、10ng/mlの添加でも細胞間情報伝達はわずかに維持されていた。しかし、添加量が100ng/mlにな

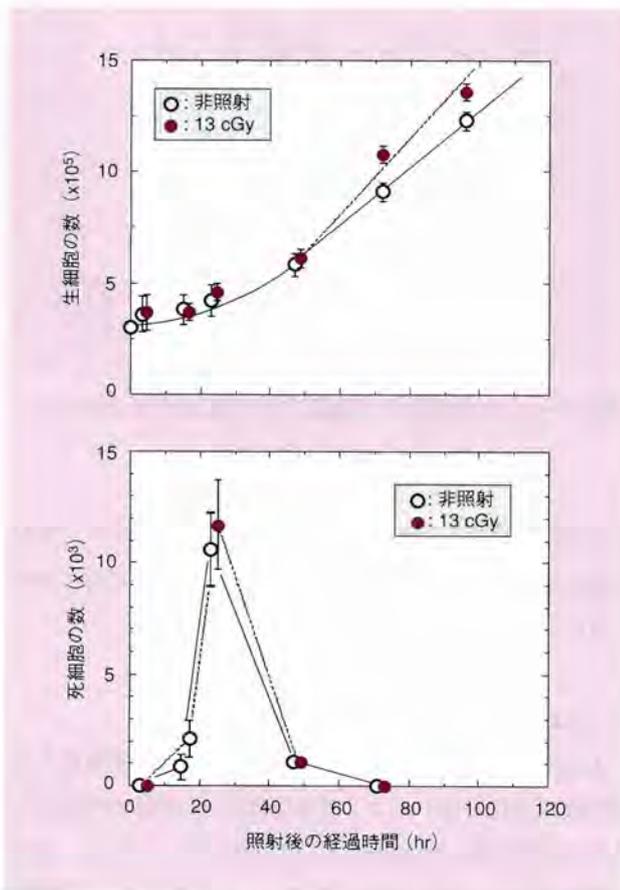


図3-3-5 低線量照射後の細胞の増殖と細胞死の変化

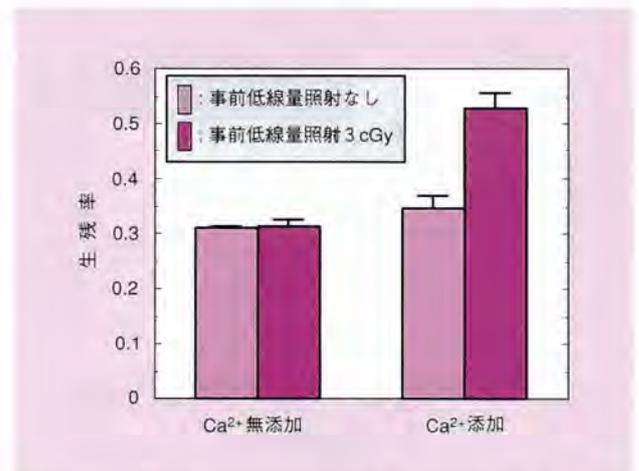


図3-3-6 Ca^{2+} の除去による適応応答の阻害

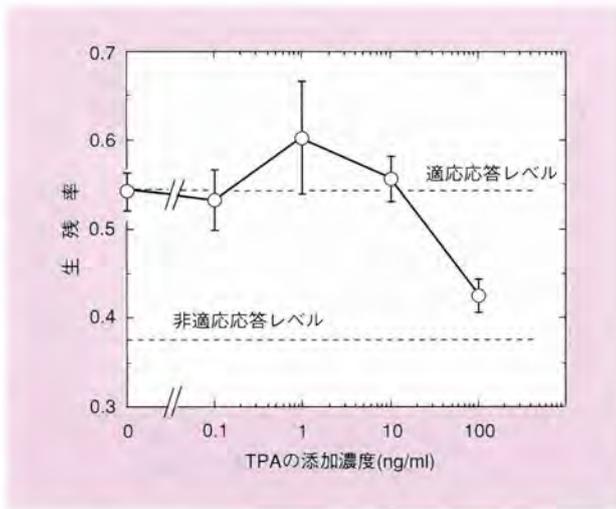


図3-3-7 TPAの添加による適応応答の阻害

ると、細胞間情報伝達は完全に抑制され、放射線適応応答の消失と一致することがわかり(図3-3-8)、細胞の放射線適応応答が細胞間情報伝達に関係することが示された。

3-3-3 染色体異常を指標とした適応応答

(1) 染色体異常の誘発頻度の線量応答

HE細胞に各種線量のX線を照射し、誘発される染色体異常の頻度を調べた。X線非照射の対照群では、染色体異常の頻度は、細胞100個あたり1.94個であった。これに対して、10cGyと20cGyのX線照射を行った場合には1.89個、40cGyでは3.28個であり、対照群に対する有意な増加は見られなかった。しかし、100cGy照射では11.7個、150cGyでは19.3個、200cGyでは23.5個であり、それぞれ対照群に対して有意に増加した(図3-3-9)。

このことから、100~200cGyの高線量X線によって誘発される染色体異常は、照射線量に対して直線的に有意に増加しており、放射線損傷が高線量域では線量に比例するという従来の知見を追認する結果となった。しかし、10~40cGyの低線量X線を照射した場合には、線量に比例する傾向は認められなかった。このため、高線量域で引いた直線と低線量域で引いた直線は、約30cGyのところで交差し、放射線誘発染色体異常における閾値の存在が示唆された。放射線損傷に閾値が存在するか否かにつ

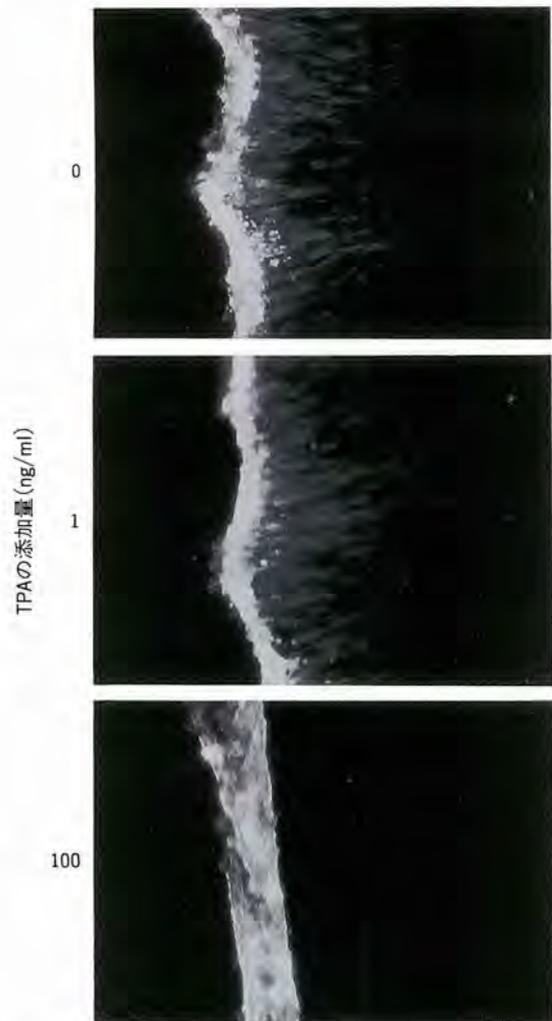


図3-3-8 TPAの添加による細胞間情報伝達の阻害の様子

いては議論の分かれるところであり、データのさらなる蓄積と今後の慎重な検討が必要とされる。

(2) 染色体異常に対する適応応答の誘導

上述したように、HE細胞に150cGy照射をすると、細胞100個あたりの染色体異常の頻度は19.3個であった。今後はこれを対照群として、150cGy照射の4時間前に低線量X線を前照射し、低線量照射による適応応答の誘導の有無について調べた。その結果、事前の低線量照射が5cGyの場合には、細胞100個あたりの染色体異常の頻度は10.2個、10cGyでは9.4個、また20cGyでは10.3個と、それぞれ対照群に対して有意に減少し、適応応答の誘導される

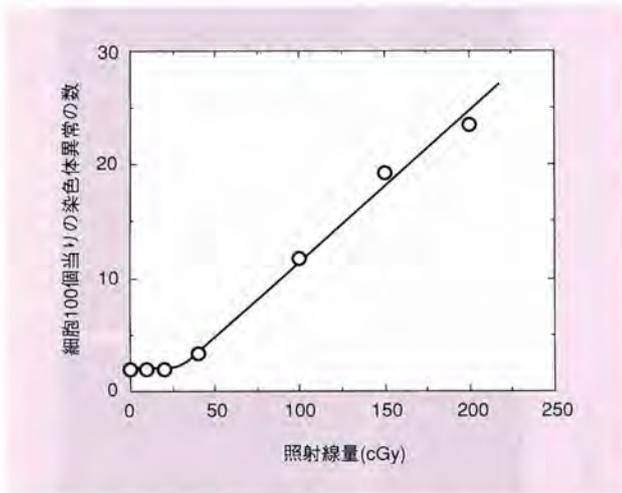


図3-3-9 ヒト胎児由来正常細胞におけるX線照射によって誘発された染色体異常の照射線量依存性

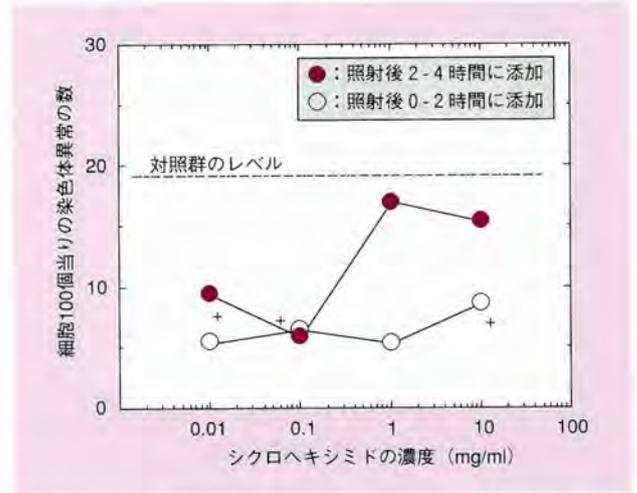


図3-3-11 シクロヘキシミドの添加によってタンパク合成を阻害すると染色体異常に対する適応応答は誘導されなかった

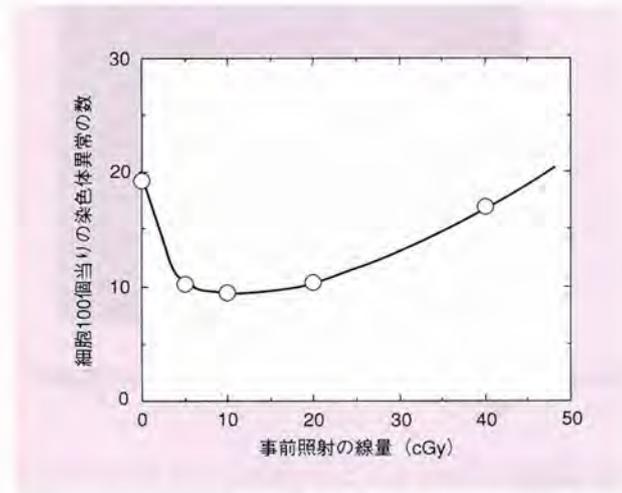


図3-3-10 低線量放射線の事前照射によって誘導された染色体異常に対する適応応答

ことがわかった。しかし、40cGyに線量を増すと、染色体異常の頻度は17.0個となり、前照射による減少効果は見られなかった (図3-3-10)。

(3) シクロヘキシミドによる適応応答の変化

放射線適応応答の誘導は、低線量照射によるストレスタンパクの誘導合成に関係する可能性が高い。そのため、細胞に10cGyの事前照射をしてから150cGy照射するまでの間に、タンパク質合成阻害剤のシクロヘキシミドを作用させる実験を行い、ストレスタンパクの合成を止めた場合の、適応応答誘導の変化を調べた。

その結果、10cGyの照射後0～2時間にシクロヘキシミドを作用させた場合には、150cGyのX線照射によって誘発された細胞100個あたりの染色体異常の頻度は、シクロヘキシミドの濃度に依存することなく、対照群に対して有意に減少した。一方、10cGyの照射後2～4時間にシクロヘキシミドを作用させた場合には、シクロヘキシミドの濃度が高濃度になると染色体異常頻度の有意な減少は見られなくなった (図3-3-11)。

この結果は、適応応答の誘導が、シクロヘキシミドによって阻害されたことを示しており、低線量照射によって誘導されたストレスタンパクが、放射線適応応答と深く関係していることを意味するものと言える。

3-4 放射線抵抗性の誘導

前節の3-3節においては、細胞を用いて放射線への適応応答を調べた結果を紹介した。本節では個体のマウスに放射線照射し、生存率を見て適応応答の有無を確認し、もって放射線に対する抵抗性の誘導が生じるかどうか、調べた結果を報告する。

3-4-1 放射線抵抗性の誘導

照射したマウスの大多数が、照射後10~20日で死んでしまう700~800cGyの線量を『亜致死線量』と言う。

6週齢の雄性ICRマウスを2.5~10cGyのX線で前照射し、2ヶ月間静置してから、亜致死線量で再照射した。30日後の生存率（以後、『生存率』と言う）は、5cGyないし10cGyを前照射した群においてもっとも高く、ともに前照射を行わなかった対照群との差は有意であった。

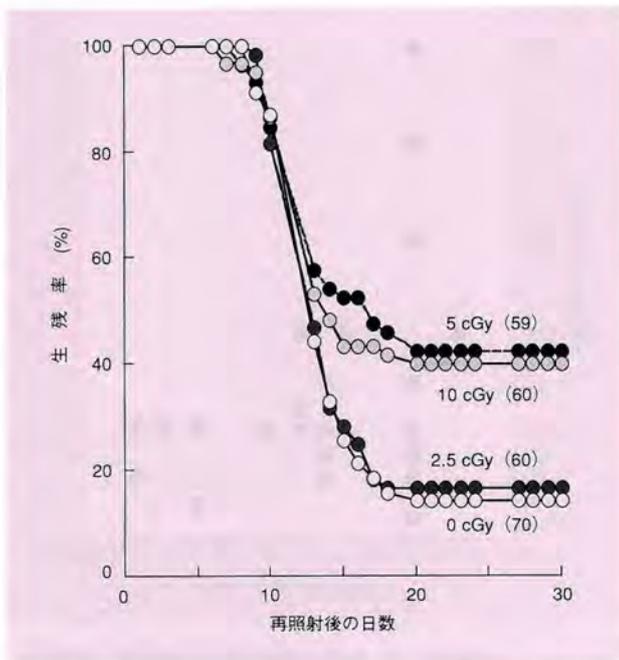


図3-4-1 低線量で事前に照射し、2か月後に亜致死線量で再照射したICR雄性マウスの生存率の変化

しかし、2.5cGy照射群では、対照群とほぼ同程度の生存率しか得られず、前照射による抵抗性誘導の効果は認められなかった（図3-4-1）。

また、その後に行った5~15cGyの前照射の効果を検討する別の実験から、15cGyの前照射では、生存率に有意差の認められないことがわかった。

3-4-2 放射線抵抗性はいつ誘導されるか

5cGyないし10cGyの前照射により、ICR雄性マウスに

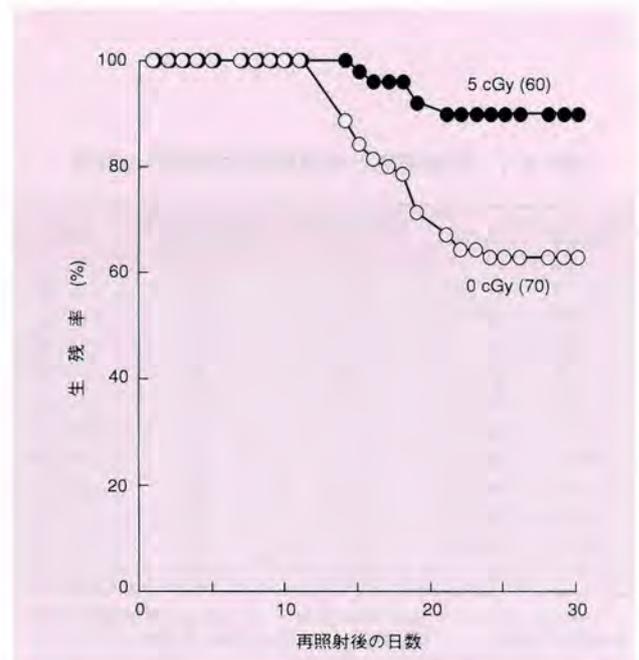


図3-4-2 5cGyで事前に照射し、2か月後に亜致死線量で再照射したICR雌性マウスの生存率の変化。（ ）内の数は、実験に使用したマウスの数を表す。

放射線抵抗性が誘導されることは明らかになった。雌性マウスを用いた場合でも、5 cGy照射の2ヶ月後の亜致死線量による再照射に対して、雄性の場合と同様に生残率低下を抑制する効果が認められた（図3-4-2）。

次に問題となるのは、抵抗性が誘導されるのはいつかという点であろう。そこで、5 cGyで前照射を行い、前照射から亜致死線量による再照射を行うまでの時間を様々に変えた場合に、再照射後の生残率がどのように変わるかを調べた。

表3-4-1に示すように、5 cGyで前照射した雄性マウスを1日、2週間、3週間、4週間、1.5ヶ月（45日）の照射間隔で再照射したが、いずれの場合も対照群と照射群の生残率には有意差が認められなかった。

5 cGyで前照射した雌性マウスを2.5ヶ月（77日）後に再照射すると、生残率が有意に高くなった（ $p < 0.02$ ）。しかし、再照射までの期間を3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月とした場合には、有意差は認められなかった。

以上の結果を整理すると、5 cGyの前照射によって誘導される放射線抵抗性は、前照射の2ヶ月後に発現し、2.5ヶ月後には消滅する一過性の現象であることがわかった。

表3-4-1 照射間隔と放射線抵抗性発現の関係

照射間隔	性別	再照射の線量 (Gy)	放射線抵抗性発現の有無	有意差
1日	雄性	7.20	無	$p > 0.05$
2週間	雄性	7.75	無	$p > 0.05$
3週間	雄性	7.75	無	$p > 0.05$
1か月	雄性	7.75	無	$p > 0.05$
1.5か月	雄性	7.75	無	$p > 0.05$
2か月	雄性	7.75	有	$p < 0.05$
2か月	雌性	8.00	有	$p < 0.02$
2.5か月	雌性	8.50	有	$p < 0.02$
3か月	雌性	8.00	無	$p > 0.05$
4か月	雌性	8.00	無	$p > 0.05$
5か月	雌性	8.00	無	$p > 0.05$

6週齢のマウスに5 cGyのX線を照射し、さまざまな照射間隔で亜致死線量を再照射した。再照射後の30日後生残率を対照群の生残率と比較し、放射線抵抗性の発現の有無を調べた。なお、実験に用いたICRマウス雄性は、飼育期間が長くなると、互いに喧嘩し合う傾向がある。このような飼育環境のストレスが実験結果に影響を及ぼさないように、2か月以上の照射間隔の実験には、余り喧嘩しないとされている雌性マウスを用いた。

3-4-3 前照射の線量と放射線抵抗性誘導の時期

次に前照射の線量を20、30、50cGyとし、再照射までの期間をさまざまに変えた時に再照射後の生残率がどのように変わるかを見た。

20cGyで前照射した場合は、再照射までの期間を2週間から6週間まで変化させても、再照射による抵抗性の誘導は認められなかった。これに対して、30cGyまたは50cGyで前照射した場合には、その2週間後に放射線抵抗性が誘導された。

このように放射線抵抗性誘導と前照射の線量とは深い関係があり、前照射の線量を5～10cGyとしたときは2ヶ月後に、前照射の線量を30～50cGyとしたときは2週間後に、それぞれ放射線抵抗性が誘導されること、前照射の線量を20cGyとしたときは、照射後のどの時点にお

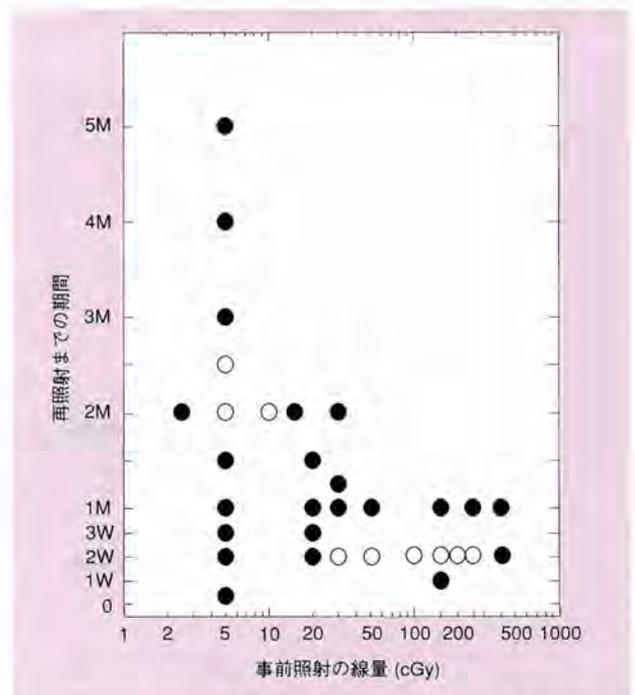


図3-4-3 生残率におよぼす事前照射の線量と再照射までの期間の影響

○ 有意に生残率が改善された、● 有意な生残率の改善が認められなかった。100cGy以上の点は、Nuzhdin et al. (1960)⁴⁾による。

いても放射線抵抗性は誘導されないことがわかった (図3-4-3)。

このことは、生体は、20cGy前後の線量を境として、それ以上の線量とそれ以下の線量を別個の刺激として認識している可能性があるという興味深い現象が見出された。

3-4-4 マウスの系統と放射線抵抗性の誘導

ICRマウスで観察された低線量照射による放射線抵抗性の誘導という現象に、普遍性があるか否かを検討するために、代表的な近交系マウスのC57Bl、およびBalb/cを用いて、5 cGyの前照射の2ヶ月後と、50cGyないし30 cGyの前照射の2週間後にそれぞれ高線量を照射して生残率の変化を調べた。

C57Blでは、5 cGy、50cGyの前照射によって、それぞれその2ヶ月後、2週間後に放射線抵抗性が誘導され、再照射による生残率の低下が抑制された (図3-4-4、3-4-5)。それとは反対に、Balb/cでは、5 cGy、30cGyの前照射いずれによっても放射線抵抗性は誘導されなかった

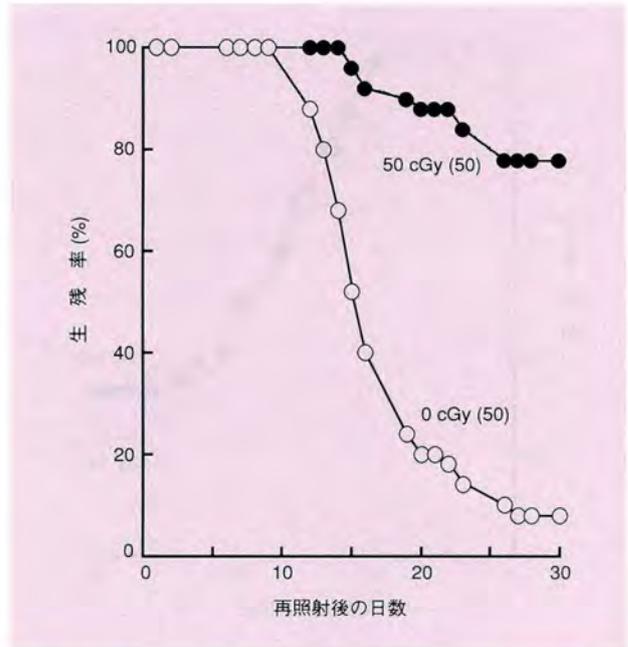


図3-4-5 50cGyで事前に照射した後、2週間後に亜致死線量で再照射したC57Blマウスの生残率の変化。()内の数は、実験に使用したマウスの数を表す。

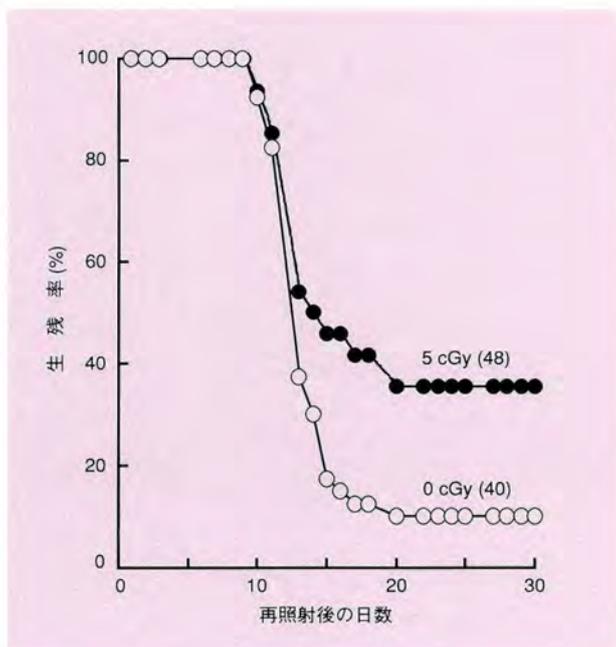


図3-4-4 5 cGyで事前に照射した後、2か月後に亜致死線量で再照射したC57Blマウスの生残率の変化。()内の数は、実験に使用したマウスの数を表す。

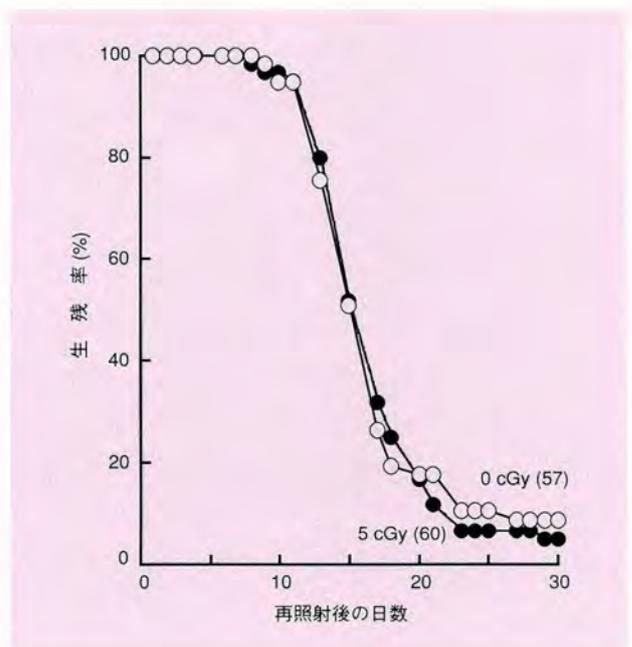


図3-4-6 5 cGyで事前に照射した後、2か月後に亜致死線量で再照射したBalb/cマウスの生残率の変化。()内の数は、実験に使用したマウスの数を表す。

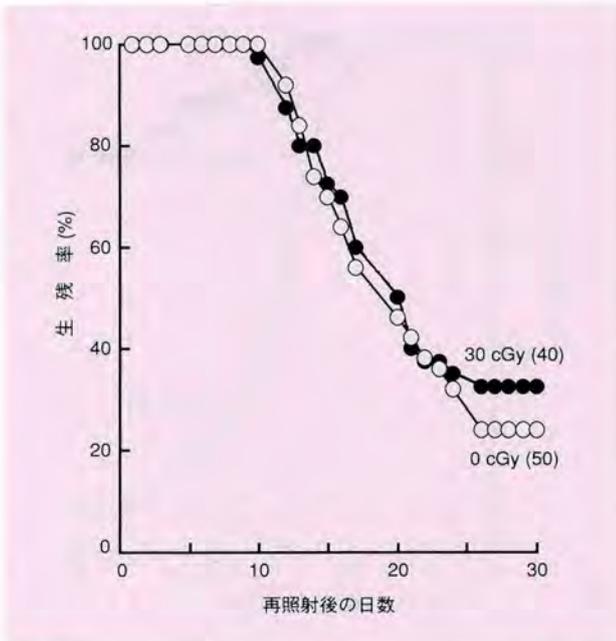


図3-4-7 30cGyで事前に照射した後、2週間後に亜致死線量で再照射したBalb/cマウスの生残率の変化。()内の数は、実験に使用したマウスの数を表す。

(図3-4-6、3-4-7)。

Balb/cは、平均寿命が約500日で、発ガン物質により乳ガンを高発する系統であるのに対し、C57Blは、自然発生腫瘍の頻度が低く、平均寿命も約700日と長い。また、化学発ガン物質による乳ガンに対しても抵抗性を示すとされている。放射線感受性でも両者には差があり、C57Blが放射線抵抗性であるのに対して、Balb/cは、放射線高感受性である。上に述べた低線量照射による放射線抵抗性の誘導には、各系統に固有なこれらの遺伝的要素が関与していると考えられ、今後の重要な検討課題である。

3-5 免疫応答の亢進

前節で述べた放射線抵抗の誘導効果はなぜ生じるのであろうか。この解はまだ出されていない。しかし、多量の放射線を受けて血液をつくる骨髄の機能が破壊されて免疫能が低下することを、事前に低線量照射が抑制しているとの考えがあり、低線量照射と免疫能との関係を調べる研究が重要となった。

3-5-1 免疫機能に及ぼす放射線の影響

白血球と呼ばれる免疫系の細胞は、放射線に対して高い感受性を有することが知られている。ヒトの場合、約50cGy以上の放射線被ばくでは白血球の一時的な減少が見られ、400cGyから1,000cGyでは、血液細胞を産み出すおおもとの細胞である造血幹細胞が死滅し、造血機能障害が現れる。白血球の中でも免疫の中核を担うリンパ球は、特に放射線感受性が高く、数十cGy程度の放射線被ばくでも、末梢血中のリンパ球に染色体異常の増加が見られる。しかし、数十cGy以下の低線量放射線の影響については、これまでその実態はほとんど知られていなかった。

しかし、最近になって、低線量照射では免疫機能に障害をもたらされるのではなく、むしろ機能亢進する効果があると考えられるようになってきた。

しかし、低線量放射線によってヒトや動物の免疫機能が亢進する原因や実態は、未だ十分には解明されていない。このようなことから我々は、動物モデルとして健康なラットとマウスを用い、免疫機能の活性状態を示す代表的な指標であるリンパ球のマイトジェン誘導幼若化反応を中心に実験的検討を行い、免疫細胞に対する低線量放射線の影響を評価した。

3-5-2 ラット脾臓リンパ球の幼若化反応^(注4)への影響

(1) 照射線量依存性

成熟して免疫機能を担うようになったリンパ球は、通

常は、そのままでは増殖しない。自然状態ではリンパ球は、ウイルスや病原菌などと出会うと、未熟な状態の細胞へと幼若化して分裂・増殖するようになる。これを人為的に再現する方法があり、マイトジェンと呼ばれるリンパ球の幼若化を誘導する物質が多数発見されている。ここで用いた商品名でCon A、PHAおよびLPSと呼ばれるものは、最も多用されるマイトジェンである。マイトジェンに対するリンパ球の分裂・増殖の応答レベルは、免疫機能の活性状態の一指標とされている。

そこで、免疫機能におよぼす低線量照射の影響を調べるために、F344/NSIcという種類の健康なラットに、1~200cGyのX線を照射してから4時間後に脾臓を摘出して、Con Aによって誘導されるラット脾臓のリンパ球の幼若化反応を測定した。その結果、脾リンパ球のCon A応答は、50cGy以上の照射によって、空照射の対照群に比べて0.7倍以下に有意に低下する。しかし5cGy照射では、Con A応答は、対照群の1.8倍に有意に亢進する、ことを明らかにした(図3-5-1)。

(2) 照射後経過時間依存性

前述の実験では、X線照射の4時間後に、脾リンパ球のCon A応答を調べた。次に問題となるのは、低線量照射の影響の、照射後経過時間依存性であろう。そこで5cGy照射の直後、1、4、8、12および24時間後におけるラット

^(注4) 幼若化反応：免疫応答にかかわるリンパ球が細菌や異物に遭遇したときに、大形化して分裂増殖する現象をいう。リンパ球を試験管内で培養し、フィトヘマグルチニン(PHA)、コンカナバリンA(Con A)などの分裂促進物質を与えた場合にも、リンパ球の幼若化が誘導される。リンパ球の幼若化率は、リンパ球の免疫機能の指標とされている。

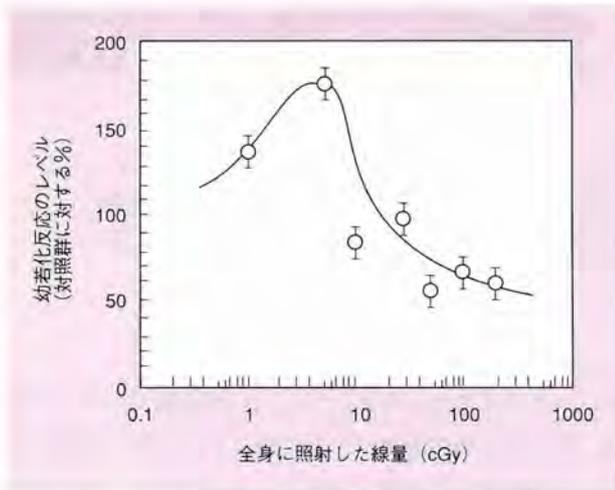


図3-5-1 Con Aによって誘導されるラット脾臓リンパ球の幼若化反応におよぼす放射線照射の影響

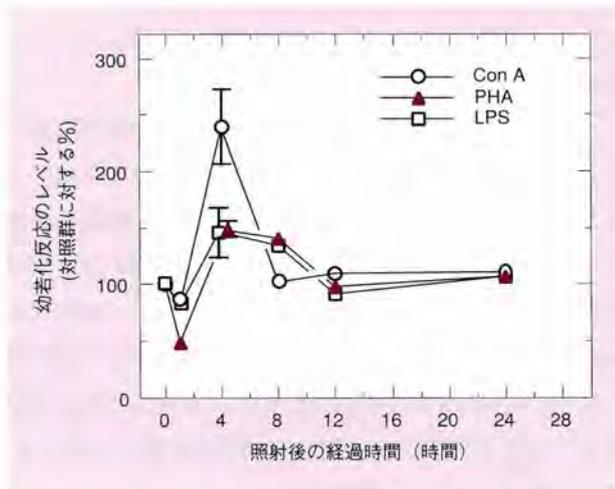


図3-5-2 Con A、PHAおよびLPSによって誘導されるラット脾臓リンパ球の幼若化反応におよぼす低線量照射影響の照射後経過時間依存性。ラットには5 cGyの低線量X線を全身照射した。

脾臓リンパ球のCon A応答、PHA応答およびLPS応答を調べた。照射4時間後にCon A応答は、空照射の対照群に比べて2.4倍に有意に亢進し、PHA応答とLPS応答は対照群の1.5倍に有意に亢進した。しかし、いずれの応答も、それ以外の時間帯では変化しなかった(図3-5-2)。

この実験の結果では、脾臓リンパ球の幼若化反応の亢進現象は、X線照射の4時間後をピークとして前後2、3時

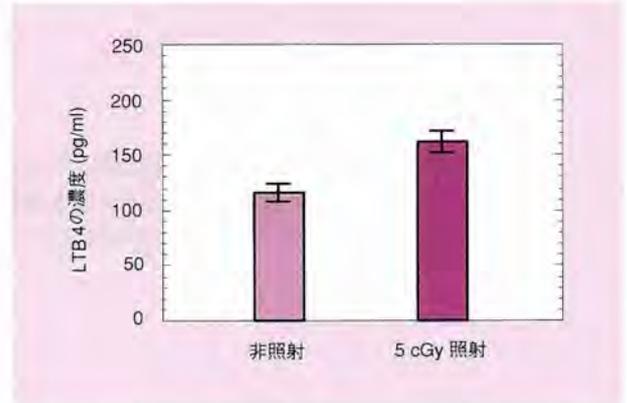


図3-5-3 5 cGy照射したラットの脾臓リンパ球におけるロイコトリエンB₄ (LTB₄) の産生量の変化

間の間という、比較的早期に短時間の間だけ生じる現象として観察された。

(3) ロイコトリエンB₄濃度の変化

われわれは低線量照射の場合でも炎症が生じるとの仮説を立て、実験による検証を試みた。ここでは、炎症のメディエータ²⁵⁾であり、免疫機能の活性化とも関係する物質(ロイコトリエンB₄)について、低線量照射にともなう変化を調べた。その結果、ラットに5 cGyの全身照射をすることによって、脾臓リンパ球浮遊液の遠心上清中のロイコトリエンB₄は、空照射の対照群に比べて1.4倍に有意に増加し、やはり炎症が生じているとみなされた(図3-5-3)。

3-5-3 マウスを用いた脾臓リンパ球の幼若化反応の追試実験

(1) 各種マイトゲンによる幼若化反応

ラットにおいて観察された現象が、他の動物にも観察

²⁵⁾ メディエータ：特定の細胞が必要に応じて産生・分泌する情報伝達のための生理活性物質。作用範囲は産生細胞の周辺に限られるが、産生細胞自体にもその効果が及ぶことがある。細胞の機能を調節するプロスタグランジン (PG)、ロイコトリエン (LT)、血小板活性化因子 (PAF)、免疫系や神経-内分泌系を調節するインターロイキン (IL) や、インターフェロン (INF)、腫瘍壊死因子 (TNF) などがある。

されるのだろうか。

この疑問に答えるために、代表的な健常マウスであるBALB/cマウスに2.5cGyおよび5cGyのX線を照射する実験を行った。ラットの場合と同様に、照射の4時間後におけるマウス脾リンパ球のCon A応答、PHA応答、およびLPS応答を調べた。その結果、2.5cGyおよび5cGyのX線照射によって、空照射の対照群と比べて、脾リンパ球のCon A応答とPHA応答は有意に亢進した。5cGy照射の場合には、Con A応答とPHA応答は有意に亢進したが、LPS応答は逆に有意に低下した(図3-5-4)。

この亢進は、前述した5cGyを全身に照射したF344/NSIcラットの脾リンパ球における幼若化反応の亢進が、マウスでも同様に観察されたことを確認したものである。しかしBALB/cマウスでは、F344/NSIcラットとは異なり、LPS応答は2.5cGy照射によっても亢進せず、5cGy照射では逆に有意に低下した。このように、BALB/cマウスとF344/NSIcラットでは、脾リンパ球の放射線に対する線量応答がやや異なった。その原因としては、ラットとマウスの50%致死線量が異なることや、マウスの中でもBALB/cマウスは放射線感受性が高く、放射線障害の回復がC3HマウスやC57BLマウスより遅いとされて

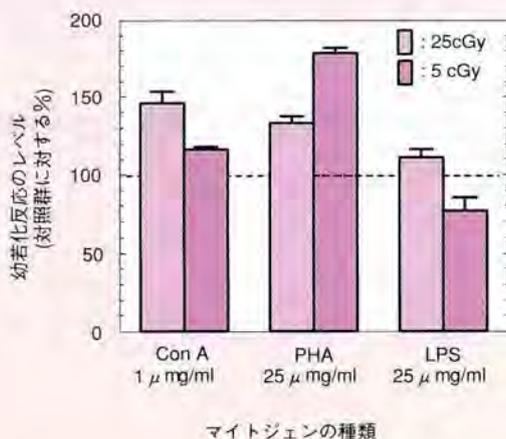


図3-5-4 Con A、PHAおよびLPSによって誘導されるマウス脾臓リンパ球の幼若化反応におよぼす低線量照射の影響。マウスには2.5cGyおよび5cGyの低線量X線を全身照射した。

いることなどから、F344/NSIcラットとBALB/cマウスの放射線感受性の差異が考えられる。

また、Con Aの濃度を低濃度から高濃度にまで変えた際の、BALB/cマウスの脾リンパ球のCon A応答の変化を調べた。その結果脾リンパ球のCon A応答は、2.5cGy照射によって、照射4時間後に、Con Aの各濃度において対照群の応答レベルより有意に亢進した。特に、4 μg/ml以上の高濃度のCon Aに対する応答の亢進が著しく、至適濃度も対照群の2 μg/mlから4 μg/mlへと高濃度側へ移行した(図3-5-5)。

(2) 照射マウス血漿中におけるリンパ球活性化因子の活性変化

低線量照射による脾リンパ球の幼若化反応の亢進には、上述したリンパ球の細胞膜の構造変化以外にも、各種の細胞が作るリンパ球の増殖を促すためのリンパ球活性化因子が関与している可能性が考えられる。そのため、2.5cGy照射したBALB/cマウスの血漿を得て、その中に含まれるリンパ球活性化因子の生物活性を調べた。この生物活性の変化は、照射マウスから得た血漿にリンパ球活性化因子が含まれていれば、別の非照射マウスから得た

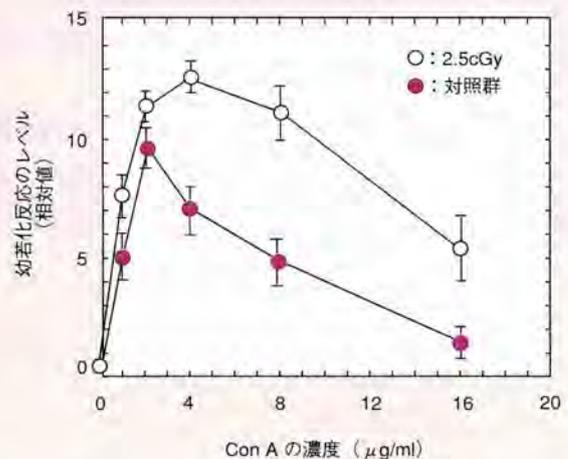


図3-5-5 Con Aによって誘導されるマウス脾臓リンパ球の幼若化反応におよぼす低線量照射の影響。マウスには2.5cGy照射し、Con Aの濃度を変化させて実験した。

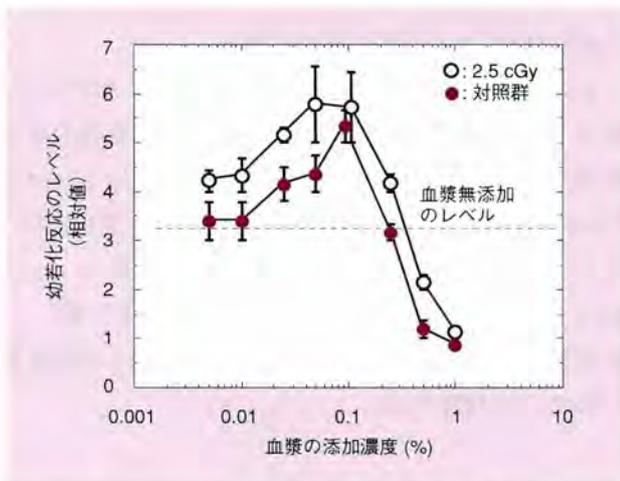


図3-5-6 Con Aによって誘導される非照射のマウス脾臓リンパ球の幼若化反応におよぼす低線量照射したマウスから得た血漿を添加することの影響。マウスには2.5cGy照射し、その4時間後に血漿を得た。

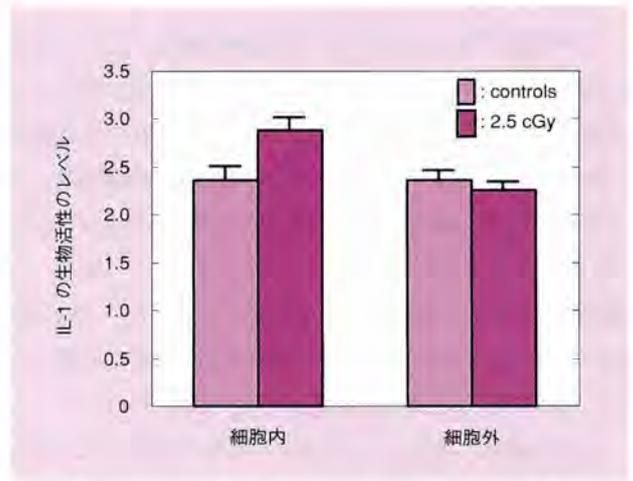


図3-5-7 マウス脾臓リンパ球のインターロイキン1産生におよぼす低線量照射の影響。マウスには2.5cGy照射し、その4時間後にリンパ球を得た。

脾リンパ球のCon A応答をみるときに、この血漿を添加することによって、Con A応答が無添加のときよりも亢進することから調べることができる。非照射マウス脾リンパ球のCon A応答は、空照射マウスから得た血漿を0.025~0.1%添加すると、血漿無添加時と比べて有意に亢進した。このCon A応答の亢進は、2.5cGy照射マウスの血漿を添加した場合には、空照射マウスの血漿を添加したときよりも一層強まり、その差は有意であった。さらに、0.005~0.25%の広い範囲の添加量で有意な亢進が見られた(図3-5-6)。

このことは、2.5cGy照射したBALB/cマウスの血漿中に、低濃度で脾リンパ球のCon A応答を亢進させるように作用する、何らかのリンパ球活性化因子が含まれていたものと考えられる。

(3) IL-1産生

IL-1(インターロイキン1)は、免疫系の細胞に作用するサイトカインと呼ばれるタンパク質の一種で、脾リンパ球のCon A応答を亢進させる代表的なリンパ球活性化因子である。またIL-1は、炎症の惹起とも関係する。このため、低線量X線照射と脾リンパ球におけるIL-1産生の関係を調べた。その結果、2.5cGy照射によってマウス脾リンパ球の細胞内に作られるIL-1の生物活性において、対照群より有意に高まることを明らかにした(図3-5-7)。

この結果は低線量照射によってIL-1産生が刺激を受けたことを示している。

3-6 中枢神経系の応答

生体は、自己を取り巻く環境の変化に応じて生存していくために、それらの情報を受容し、細胞内へ伝達、変換、処理し、それに基づいて細胞の物質代謝を制御する機構を備えている。生体が感知した情報が細胞に伝達されるまでの経路の一つに「視床下部→脳下垂体→中枢神経系」がある。

免疫系とともに生体防御系の統御に重要な役割を果たしている中枢神経系は、形態学的な変化を指標とする限り、放射線感受性の低い組織と考えられて来た。しかし、これまでに述べて来た低線量照射によるさまざまな生体機能の応答が急性ストレス一般に対する応答と同義のものであるなら、視床下部→脳下垂体→中枢神経系を介した情報伝達が行われている可能性がある。そこで、マウスの情報行動の一つと考えられている攻撃行動の変化を指標として、低線量放射線に対する中枢神経の応答を調べた（なお、本節に記載する研究は、現在、東邦大学医学部助手の宮地幸久氏が、当所に職員として在籍中に行われたものである）。

3-6-1 低線量X線照射による心理的ストレスの軽減

一定期間隔離しておいたマウスの雄同士を一緒にすると、多くの場合、社会的隔離による心理的ストレスの高まりから相互に激しく攻撃しあう。また、隔離しておいた雄のケージに別の集団で生活してきた雄を侵入させると、定住者が侵入者に対して激しい攻撃をしかける。8

週間隔離しておいたマウスのケージに侵入者を入れ、十分に攻撃性を獲得させた後、5～35cGyのX線を照射し、攻撃性の変化を観察した。

攻撃行動はベントン（D. Benton）らによる3段階評価⁽⁴⁾で数値化し、計数した。この方法では、侵入者に対して興味を示すが、攻撃行動にまで発展しない段階をカウント1、侵入者を追いかけ、噛みついて、自分の縄張りから追い出そうとする段階をカウント2、激しく侵入者に襲いかかり、噛みつき、出血創が幾つもできる段階を

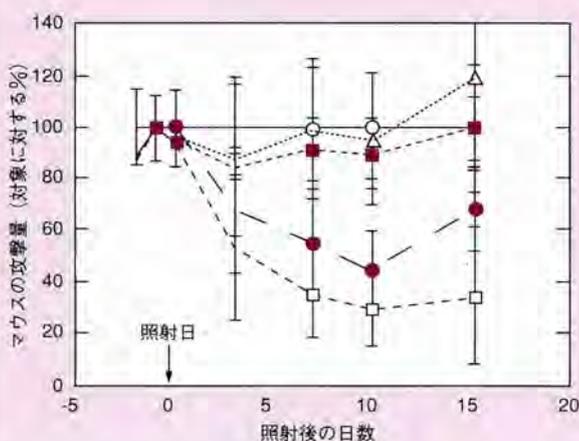


図3-6-1 低線量放射線全身照射によるマウス攻撃行動の抑制効果

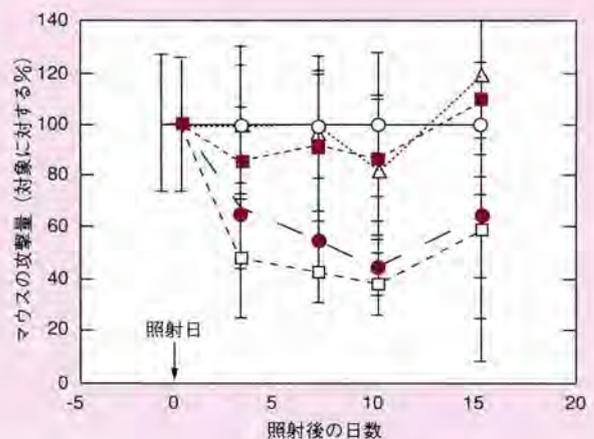


図3-6-2 低線量放射線全身照射によるマウスの攻撃行動の抑制効果

侵入者は、個別飼育されたマウスを使った。
○はコントロールを示す。●は5 cGy照射群、□は15cGy照射群、■は25cGy照射群、△は35cGy照射群を示す。（*印は統計的に有意な差を示す。以下の図においても同様）

侵入者は、集団飼育されたマウスを使った。
○はコントロールを示す。●は5 cGy照射群、□は15cGy照射群、■は25cGy照射群、△は35cGy照射群を示す。

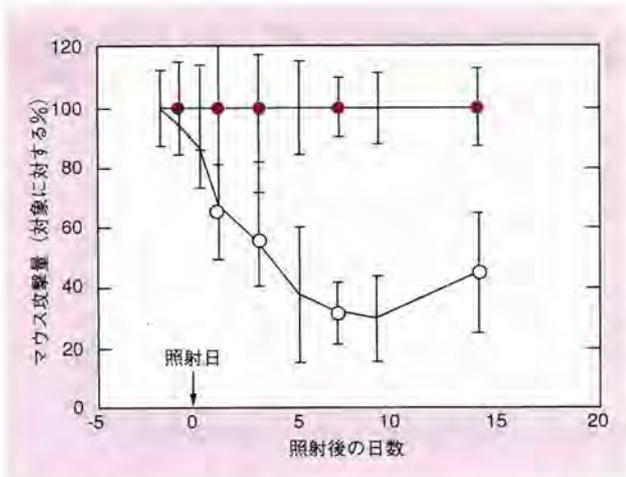


図3-6-3 低線量放射線頭部照射によるマウスの攻撃行動の抑制効果

全身照射で著しい攻撃行動の抑制が観察された15cGyの照射群を調べた。

●はコントロールを示す。○は15cGy照射群を示す。

カウント3として数える。

5ないし15cGyで照射したマウスのケージに、隔離しておいたマウスを侵入させると、照射後、攻撃量が徐々に減少し、10日後に最も抑制されたのに対し、25ないし35cGyを照射した群では、攻撃行動の抑制は見られなか

った(図3-6-1)

侵入者を集団飼いのマウスとした場合も同様の結果が得られた(図3-6-2)。このように、この心理的なストレスからもたらされる異常な攻撃行動は、5~15cGyという限られた線量域で軽減するという奇妙な現象の誘導されることがわかった。

3-6-2 頭部部分照射による攻撃行動の抑制

上に述べた全身照射による攻撃行動の抑制が、中枢神経系を介した効果であることを証明するために、隔離しておいてマウスを円筒形のチューブに入れ、軀幹部を鉛で遮蔽し、頭部のみを照射する実験を行った。

全身照射で最も攻撃性が抑制された15cGyで頭部を照射すると、全身照射の場合と同様に、照射後攻撃量が徐々に減少していき、照射の7日後から10日後に統計学的に有意な減少が観察された(図3-6-3)。

これらの結果は、上で観察された低線量照射による攻撃行動の抑制は、中枢神経系を介した効果であることを示すものである。

第 7 章

低線量放射線と医療



第4章 低線量放射線と医療 ● 目次

粕江研究所 原子力システム部 放射線グループ リーダー 石井敬一郎
粕江研究所 原子力システム部 放射線グループ 主任研究員 山岡 聖典

4-1	低線量 γ 線によるアロキサン糖尿症状の抑制	55
4-2	低線量X線による自然ガン転移の抑制	58
4-3	低線量全身照射によるガン治療へのアプローチ	60

石井敬一郎 30ページに記載

山岡 聖典 8ページに記載

4-1 低線量 γ 線によるアロキサン 糖尿症状の抑制

放射線ホルミシス効果は生体機能を活性化するものであり医療分野への応用も夢ではない。本章ではわれわれが動物を使って行った糖尿症状の抑制効果および自然ガン転移の抑制効果に関する実験結果、ならびに東北大学医学部を中心として行われているヒトのガン治療へのアプローチの事例について紹介する。

糖尿病は、インシュリンの相対的、または絶対的欠乏のため糖質代謝に異常を来たした状態をいい、高血糖と耐糖能の低下を特徴とする(表4-1-1)。

膵臓には、膵島とよばれる内分泌組織が島状に散在し、 α 細胞、 β 細胞、 δ 細胞、pp細胞の4種類の細胞がある。実験動物にアロキサンを投与すると、膵島の β 細胞を選択的に破壊してインシュリンの分泌を抑制し、糖尿病状態を引き起こすことが知られている。われわれは、既に述べたように、低線量照射によって脾臓・胸腺などの器官でSOD活性が亢進することを確認している。膵臓においてもSOD活性が亢進すれば、アロキサン投与により誘導される糖尿病症状が抑制されるのではないかと考えて、ラットに低線量の γ 線を照射する実験を行った。

表4-1-1 糖尿病の分類

- (1) 原発性(一次性)糖尿病
 - a) インシュリン依存型(I)糖尿病
 - b) インシュリン非依存型(II)糖尿病
- (2) 続発性(二次性)糖尿病
 - a) 膵疾患に続発するもの
 - b) 他の内分泌疾患に随伴するもの
 - c) 薬剤性
 - d) インシュリン・レセプターの異常
 - e) ある種の遺伝性症候群
- (3) 妊娠糖尿病

与した。その後、30時間の自由摂餌と、これに続く18時間の断食の後、下大静脈から採血して血糖値を測るとともに、膵臓を摘出し、ESRでSOD活性を測定した。

アロキサンを投与しなかったラットの膵臓のSOD活性は、100cGyまでは、照射により増加する傾向を示した。しかし、アロキサンを投与すると、すべての群でSOD活性が抑制された(図4-1-1)。

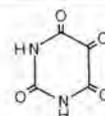
一方、膵臓中の過酸化脂質量は、アロキサンを投与しなかったラットでは、照射によって微増する傾向を示したが、相互の間で有意差は認められなかった。アロキサンを投与すると、0、25、および200cGy照射群では、アロキサン非投与の場合に比べて過酸化脂質量が増加した。これに対して、50、および100cGy照射群ではアロキサン非投与の場合と同程度であった(図4-1-2)。

アロキサンを投与しなかったラットの血糖値は、全ての群において血漿100mlあたり150mgであり、0~200cGyの線量範囲では γ 線照射の影響を受けなかった。これに対してアロキサン投与群では、50cGy照射群の血糖

4-1-1 アロキサン^(注6)投与ラットの膵臓のSOD活性、過酸化脂質量、および血糖値の変化

4週齢のラットに25~200cGyの⁶⁰Co γ 線を照射し、2~3週間静置した後、アロキサン(40mg/kg体重)を投

^(注6) アロキサン：尿酸の酸化によってできる化合物。実験動物にアロキサンを投与すると、膵島の β 細胞を選択的に破壊してインシュリンの分泌を抑制し、糖尿病状態を引き起こすことが知られている。



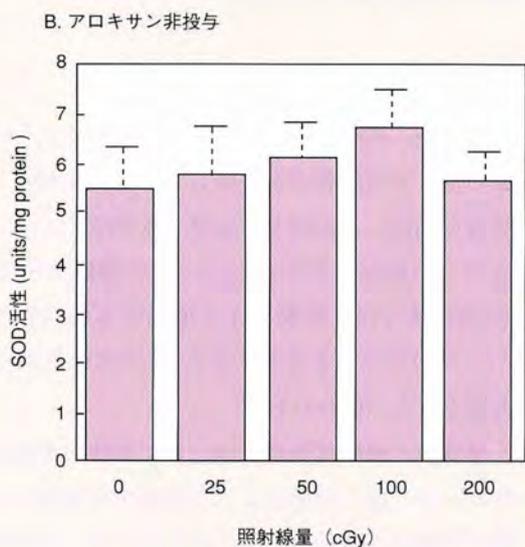
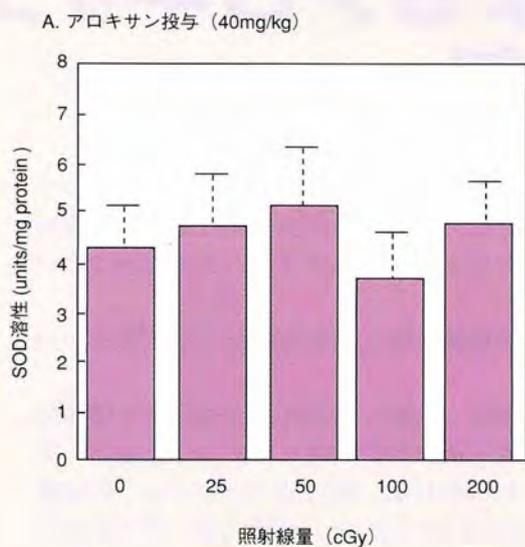


図4-1-1 γ 線がアロキサン投与したラットの膵臓中SOD活性におよぼす影響

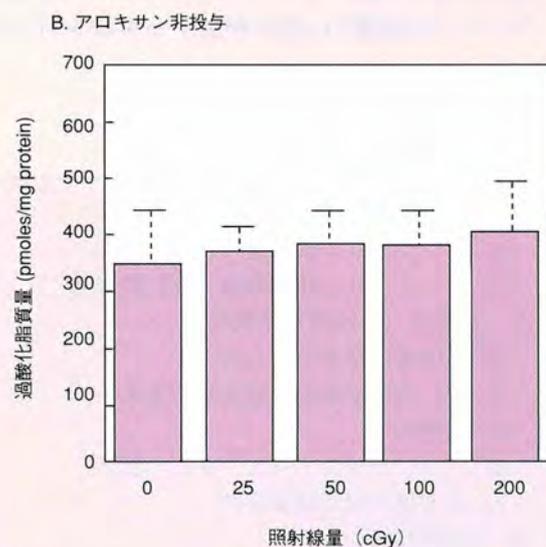
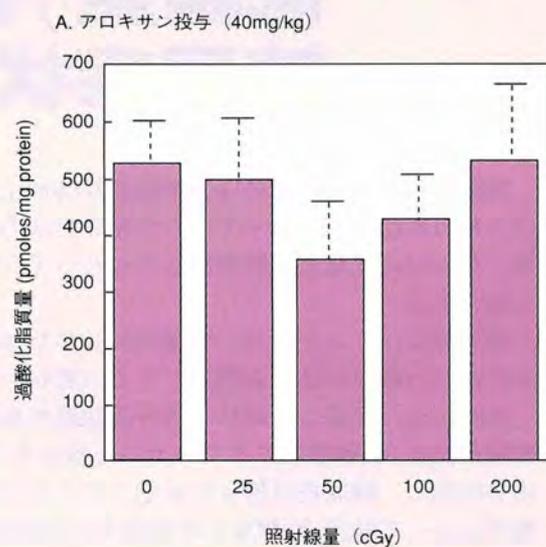


図4-1-2 γ 線がアロキサン投与したラットの膵臓中過酸化脂質量におよぼす影響

値が約300mgにとどまったのを除き、約500mgに上昇した (図4-1-3)。

4-1-2 アロキサン投与ラットの膵島 β 細胞の形態学的変化

非照射でアロキサン非投与のラットの膵島には、アル

デヒドフクシンで濃染される分泌顆粒で満たされた β 細胞が認められる (写真4-1-1A)。アロキサンを投与すると、多くの β 細胞が壊死し、細胞核が濃縮しているのが観察された。残存する β 細胞でも、分泌顆粒が減少した (写真4-1-1B)。これに対して、血糖値の上昇をある程度抑制した50cGy照射群では、 β 細胞の壊死にともなう核の濃縮は見られたが、細胞数および顆粒の減少は、中程度に抑

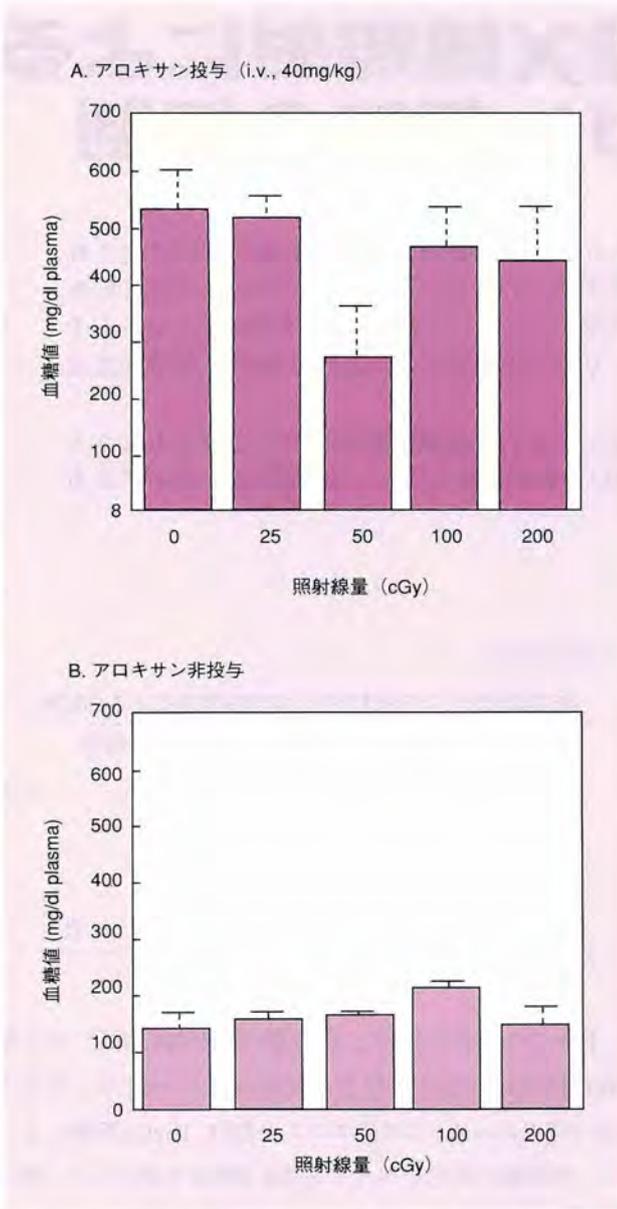
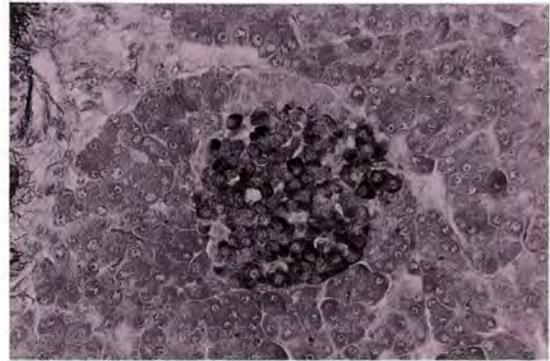


図4-1-3 γ 線がアロキサン投与したラットの血糖値におよぼす影響

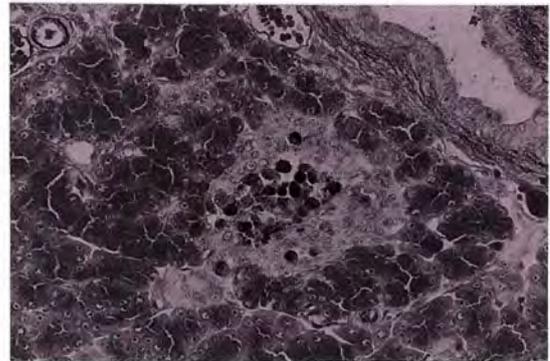
制されることが観察された (写真4-1-1C)。

以上の観察結果は、50cGyの事前照射により、アロキサンの産生する活性酸素がもたらす β 細胞の障害がある程度緩和されたことを裏付けるものである。

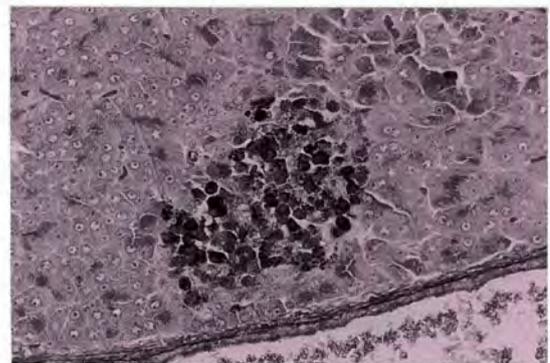
本実験では、低線量の γ 線照射がインシュリン依存型糖尿病モデルであるアロキサン誘発糖尿病状態の改善に



(a) 非照射、アロキサン非投与



(b) 非照射、アロキサン投与



(c) 50cGy照射、アロキサン投与

写真4-1-1 γ 線がアロキサン投与したラット膵臓に及ぼす形態学的変化

つながるか否かについて検討した。今後は、成人に好発するインシュリン非依存型糖尿病に対する低線量放射線の照射効果について検討する予定である。

4-2 低線量X線照射による自然ガン転移の抑制

成熟したリンパ球は、通常、分裂して増殖することはないが、特異抗原の刺激を受けて活性化されたときには、リンパ芽球細胞へと幼若化して分裂・増殖する。われわれは、リンパ球の幼若化反応を、マイトジェンという物質を利用して人為的に模擬する方法によって、これまでに、F344/NSIcラットでは5cGy、BALB/cマウスでは2.5cGyのX線の全身照射で、リンパ球を含む脾臓細胞の幼若化反応が亢進することを確認した（第3章3-5節参照）。

このような免疫機能の亢進は、ガンに対する免疫機能、すなわち腫瘍免疫の機能亢進をとまなうものと考えられる。われわれは自然ガン転移の実験系を用いた動物実験を行い、低線量X線の照射によるガンの肺転移の抑制を検討した。

4-2-1 肺コロニー数の変化

ガン細胞が発生部位から遠く離れた器官や組織で増殖することを転移という。転移は、悪性腫瘍の特徴の一つである。われわれはWHT/Htマウスの皮膚に自然発生した扁平上皮ガンを、正常なWHT/Htマウスの下肢の皮下に移植し、肺に腫瘍塊（これを「肺コロニー」という）を形成する方法を用いた。

低線量X線の全身照射によるガンの転移の抑制を検討するため、以下の実験を行った。WHT/Htマウスの皮膚ガン由来の肺に高転移するガン細胞を8~10週齢の雌性マウスに移植した後、次の処置を施し、ガン細胞移植後40日目に肺にできた腫瘍コロニー数を調べた。

- 1) ガン細胞移植の20日後に15cGyのX線を照射する。
- 2) ガン細胞移植の18日後、ないし22日後に免疫賦活剤のOK432（中外製薬）を投与する。
- 3) ガン細胞移植の18日後、ないし22日後にOK432を投与するとともに、ガン細胞移植後20日目に15cGyのX線を照射する。

なお、対照群にはX線照射の代わりとなる空操作のみを行った。低線量照射と免疫賦活剤の併用効果は、次式に従い、計算によって求めた。

併用効果 =

$$\frac{(\text{低線量照射による抑制率}) \times (\text{免疫賦活剤による抑制率})}{(\text{低線量照射と免疫賦活剤の併用による抑制率})}$$

…………… (1)式

ただし、

$$\text{抑制率} = \frac{(\text{その処置をした場合の肺コロニー数})}{(\text{対照群の肺コロニー数})}$$

図4-2-1に示すように、無処置の対照群の場合、ガン細胞移植後40日目に観察された肺コロニー数は、平均で10.9個であった。この肺コロニー数は、15cGy照射によって、対照群の57%レベルである6.2個まで減少した。肺コロニー数の減少は、OK432をガン細胞移植後18日目に投与した場合には観察されず、19日目以降に投与したケースにおいて観察された。その減少の程度は、15cGy照射群と同程度で、対照群の43~68%レベルに相当する4.7~7.4個であった。

15cGy照射とOK432投与を併用した群における肺コロニー数の減少は、OK432投与の時期で異なった。ガン細胞移植後20日目に15cGyを照射し、同日にOK432を投与したケースでは、対照群の80%レベルである8.7個の肺コロニーが観察され、15cGy照射のみのケースより減少の程度が少なかった。これに対して、移植後18日目に

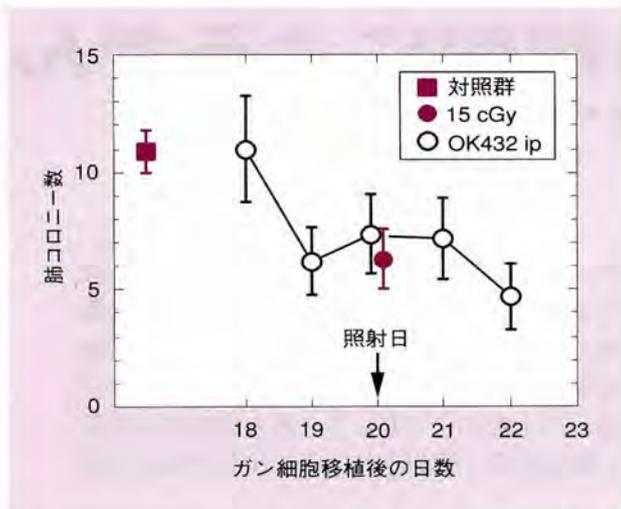


図4-2-1 OK432の腹腔内注射、または15cGyの全身照射による肺転移の抑制

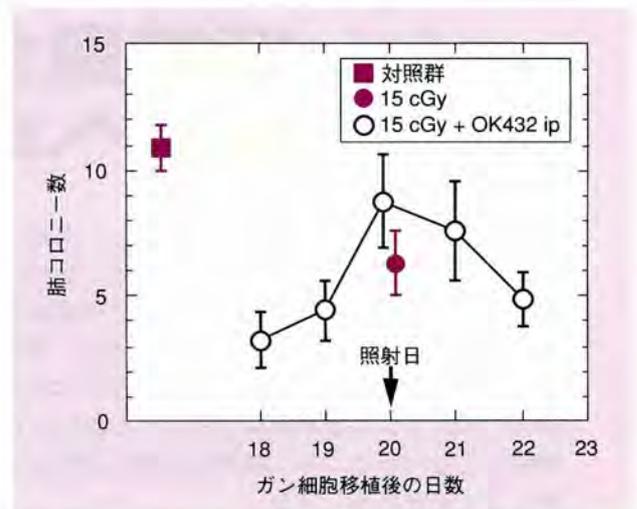


図4-2-2 OK432の腹腔内注射と15cGyの全身照射の併用による肺転移の抑制

OK432を投与し、移植後20日目に15cGy照射を行った場合には、肺コロニー数は対照群の30%レベルである3.3個まで減少した(図4-2-2)。

この併用の効果を(1)式によって計算した結果を図4-2-3に示す。15cGy照射とOK432投与の併用は、15cGy照射の2日前にOK432の投与を行った場合に最も有効であり、相乗効果が認められた。しかし、15cGy照射とOK432の投与が同日、または照射の後日に投与した場合には、照射と投与を併用の効果は認められなかった。

今回の実験で、WHT/Htマウスに偏平上皮ガン由来のガン細胞を移植した後、15cGyのX線を照射すると、ガン細胞の肺への転移が40%程度抑制されることが明らかになった。免疫賦活剤であるOK432を投与した場合にも、同程度の転移抑制効果が見られたが、OK432の投与に低線量X線照射を併用すると、70%程度まで抑制され、低線量照射により免疫賦活剤の効果が増強されることがわかった。

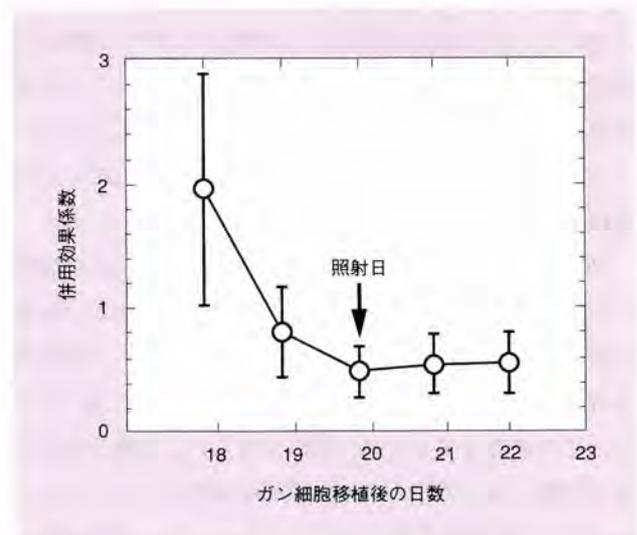


図4-2-3 OK432の腹腔内注射と15cGyの全身照射の併用効果

4-3 低線量全身照射によるがん治療へのアプローチ

放射線によるがん治療が、従来より、医療の現場において行われていることは良く知られている。この方法は、簡単に言えば、非常に強い放射線（約60,000cGy/1回）を局所照射して、がん細胞を破壊するものである。この放射線治療の効果は非常に顕著であり、がん治療の有効な方法の一つと位置づけられている。しかし、この従来法は、使用する放射線の強度が非常に大きいため周囲の正常な細胞まで傷つけることがあり、その適用には十分な検討が必要とされている。このような状況において、最近、ホルミシス効果を生じるような低いレベルの放射線（約十数cGy/1回）で、がん患者の全身照射をおこなったところ、顕著な治療の効果が見られたとの事例が多く報告され、がん治療の新たな試みとして注目されている。

以下にその一例として、東北大学医学部の坂本教授による臨床への適用例を紹介する。

東北大学医学部教授の坂本らは、低線量全身照射の効果を特に制がんの目的で使用することが可能かどうか明らかにし、もし効果が認められた場合にはその効果出現の背景は何かを検討することから研究を開始し、その結果を踏まえて臨床応用へのアプローチを計画している。

彼の報告（原子力工業Vol.39(No.9)1993, p30）から直接引用しよう。

『低線量全身照射の臨床応用は、S字状結腸がんの転移により肝臓が異常な腫大を示し、その他の部位にも転移が多数に存在し、通常行われている方法によって転移巣を抑制できなかった45歳の女性に対して初めて試みられた。この患者はすでに強い黄疸が見られ、肝臓は腹部の半ばを覆うほどの固く大きな腫瘍が認められていたが、10cGyの全身照射を週2回で行ったところ4回照射をした頃から肝腫大は急速な縮小を示し、固さもなくなってきた。さらに、その後10回の全身照射を追加し、退院不可能と考えられていた患者が退院することができた。その後この患者は退院6ヶ月頃から再び肝腫大が始まり、結局は9ヶ月で亡くなった。このことに力を得て、低線量の全身照射の腫瘍に対する効果の臨床トライアルを開始することにした。

まず低線量全身照射法の効果をみるために、局所腫瘍が発見された時点ですでに他所に転移している可能性の大きい非ホジキンリンパ腫で、他の治療法を試行されて

いない新鮮例を対象として行われた。

悪性リンパ腫の全身照射は10cGyを週3回、隔日に照射し総線量を1.5Gyとして行われている。今までに行った治療は、もし大きな局所腫瘍が存在する場合は全身照射後6時間から12時間の間に局所照射を行っている。また腫瘍が小さな場合には全身照射のみを行い、全身照射終了後に局所照射を加える場合もある。化学療法は放射線治療中には行わず、照射終了後に全身状態に重度の障害が生じない程度に行う場合もある。すでに30例を越える症例について治療を行っており、本治療の協力をいただいている他施設の分も加えると70例を越している（表4-3-1にその結果の一部を示す）。東北大学において行ったものもすでに治療後10ヶ月を越えた24例についての結果は、他病死の1例を含め3例が死亡しているが、その他は、すべて生存している。この24例中18例はすでに生存月数20ヶ月を越えており、18例中16例は再発の徴候もなく生存している。前に述べたように治療は症例によって全身照射と局所照射、あるいは放射線治療終了後に化学療法を行ったものもある。

つぎに低線量全身照射を行った28例の末梢リンパ球サブセットの変動を調べ、全身照射中および照射直後の値の平均値と全身照射直前の値との比が±10%以上になったものを増加ないし減少とし、±10%以内を不変とし、28例中の頻度分布を調べた。その結果、ヘルパーT細胞、活

表4-3-1 全身照射又は半身照射による悪性リンパ腫の治療成績

症例	年齢/性別	病期	原発巣	治療法	結果	生存期間(月)と生死の別	再発の有無
全身(半身)照射先行							
1.	27/男	II	頸部	全-局-化	CR	51/生存	無
2.	64/男	III	扁桃	全-化	CR	49/生存	無
3.	60/男	II	扁桃	全-局-化	CR	46/生存	無
4.	70/女	I	扁桃	全-局-化	CR	28/生存	無
5.	65/女	II	扁桃	全-局-化	CR	29/生存	有
6.	55/男	III	扁桃	全-局-化	CR	14/死亡	有
7.	73/女	IV	頸部	全-局-化	CR	13/死亡	有
8.	62/男	II	頸部	全-局-化	CR	25/生存	無
9.	32/男	IV	頸部	全-化	PR	22/生存	有
10.	61/女	I	鼻腔	全-局-化	CR	8/生存	無
局所照射先行又は全身(半身)照射と同日照射の組み合わせ							
1.	57/男	II	頸部	局-全-化	CR	43/生存	無
2.	60/女	III	上咽頭	局-全-化	CR	17/生存	無
3.	74/男	II	扁桃	局-全-化	CR	57/生存	無
4.	72/男	II	眼窩	半+局-化	CR	11/死亡(心不全)	無
5.	63/男	I	扁桃	全+局-化	CR	50/生存	無
6.	49/女	II	扁桃	全+局-化	CR	49/生存	無
7.	59/男	II	扁桃	半+局-化	CR	10/死亡	有
8.	55/男	II	頸部	半+局-化	CR	30/生存	無
9.	54/男	I	扁桃	半+局-化	CR	20/生存	無
10.	60/女	I	上顎洞	半+局-化	CR	22/生存	無
11.	72/男	I	頸部	半+局-化	CR	22/生存	無
12.	63/女	I	扁桃	全+局-化	CR	23/生存	無
13.	64/男	II	扁桃	全+局-化	CR	24/生存	無
14.	59/男	I	頸部	手術+全-化	CR	26/生存	無

病期のI、II、III、IVは病気の進行度を示し、Iは最も軽い。全：全身照射、半：半身照射、化：化学療法、CR：完全寛解のこと、PR：部分寛解のこと(坂本澄彦、エネルギーレビュー(14/4)1994、p.15~18)より引用

表4-3-2 低線量全身照射を受けた症例におけるリンパ球サブセットの増減頻度

	増加/28(%)	不変/28(%)	減少/28(%)
ヘルパーT細胞	19 (68)	5 (18)	4 (14)
サブレッサーインデューサーT細胞	4 (14)	10 (36)	14 (50)
活性化ヘルパー/インデューサーT細胞	21 (75)	3 (11)	4 (14)
ヘルパーインデューサーT細胞	18 (64)	5 (18)	5 (18)
サイトトキックT細胞	14 (50)	8 (28)	6 (22)
サブレッサーT細胞	3 (11)	8 (28)	17 (61)
活性化サブレッサー/サイトトキックT細胞	10 (36)	7 (25)	11 (39)
NK活性(++)	9 (32)	8 (29)	11 (39)
NK活性(+)	9 (32)	8 (29)	11 (39)
NK活性(±)	9 (32)	9 (32)	10 (36)
TH/TS比	21 (75)	2 (7)	5 (18)

(坂本澄彦、エネルギーレビュー(14/4)1994、p.15~18)より引用

活性化ヘルパー/インデューサー細胞、ヘルパーインデューサーT細胞、サイトトキックT細胞で増加を認めた。また、サブレッサーT細胞、サブレッサーインデューサーT細胞にそれぞれ50%の減少が見られた(表4-3-2)。

現在は悪性リンパ腫のほかに、子宮頸がん、食道がん、肝がんを対象として臨床研究を行っている。10cGyの全身照射を行っても、白血球数減少はほとんど認められず、その他の放射線障害も現在のところまったく現われていない。

この低線量照射が、がん治療の治療効果を促進するものであれば、治療手段として用いる十分な価値があると思われる。照射は10cGyを週2回、総線量で1.5Gy程度は十分に許容可能であるし、抗腫瘍免疫の賦活化によって微小転移が抑制されれば、10cGyの全身照射のメリットは非常に大きなものとなろう。』

第

章

3

低線量放射線の研究ネットワーク構築と今後の展開



第5章 低線量放射線の研究ネットワーク構築と今後の展開 ● 目次

粕江研究所 原子力システム 部長 石田 健二

5-1	生体事例の実験・検討	65
5-2	生体応答機構の実験・検討	66
5-3	今後の展開	68

石田 健二 24ページに記載

小動物を使ったこれまでの短期照射実験により、低線量照射の場合には、従来の高線量照射の場合からは予測できなかった種々の生体応答(あるいは細胞応答)、すなわち①免疫機能の活性化と扁平上皮ガンの肺への転移の抑制、②抗酸化機能の活性化と過酸化脂質量の減少、および膜流動性の向上、③放射線に対する抵抗性の獲得、などが生じる可能性を知った。

ホルミシス効果が生じることを多面的に調べて検証していくためには、外部の研究機関とのネットワークを構築することが必要である。

このため当所では東北大学、東京大学、東京歯科大学、東邦大学、京都大学、名古屋大学、大阪府立大学、大阪市立大学、奈良県立医科大学、岡山大学、愛媛大学、高知医科大学、産業医科大学、長崎大学、に呼びかけ、低線量放射線に対する生体機能を広範囲に調べる研究プロジェクトを実施している。

5-1 生体事例の実験・検討

5-1-1 発ガン抑制・制ガン効果

これまでの研究により示唆された低線量照射による免疫機能および抗酸化機能活性が、発ガン抑制あるいは制ガン効果につながるかどうか検証する。具体的な研究項目と内容を以下に示す。

(1) 白血病の抑制効果

白血病が顕著に見られるAKRマウスに低線量率でX線を照射しながら飼育し、発ガン頻度や生存日数の変化を調べ、低線量照射により白血病の抑制効果が生じることを検証し、その機構を解明する。

(2) SODと発ガン抑制効果の検討

フリーラジカル消去剤として知られる酵素(SOD)は放射線によるDNA損傷を抑制する可能性もあり、発ガン抑制に寄与する可能性がある。このことを化学発ガン物質を使った実験により検証する。

5-1-2 老化抑制効果

これまでの研究により低線量照射によって細胞膜の過

酸化脂質量の減少、あるいは膜流動性の向上などの老化抑制に係わる幾つかの現象が見いだされた。ここでは細胞の寿命延長、個体の寿命延長という観点からの検証と機構解明をはかる。

具体的な研究項目と内容を以下に示す。

(1) 老化促進モデルマウスによる過齢現象

遺伝的に老化の速いモデルマウス(SAM)は生後4~6ヶ月頃から急速に老化が進行する。このSAMを使い、低線量照射による免疫機能向上など老化抑制の有無を検証する。

(2) エネルギー代謝調節機能

生体活性の指標の一つとしてエネルギー代謝調節機能があり、これは老化とともに衰えると言われている。ここでは加齢に伴うこのような老化現象が低線量照射によって抑えられるかどうか調べる。

(3) ヒトに対する疫学調査

ヒトに及ぼす低線量照射の影響を調べることは極めて重要である。ここでは長崎被災者、特に放射線量の少ない爆心地から比較的離れた地点で被災した人々を主体として発ガン、寿命、遺伝的影響の詳細な疫学調査を行う。

5-2 生体応答機構の実験・検討

5-2-1 生体の基本機能の活性化

低線量の放射線照射により生体が示す初期の応答はラジカル生成と言える。そしてこのラジカルの生成量が適量の場合には、周囲の細胞を活性化させるための犠牲的な死(アポトーシス)、細胞の増殖作用、体細胞の突然変異など、生体の基本ともいえる幾つかの機能が活性化する可能性が予測される。ここでは低線量の放射線と生体の反応の初期過程を調べ、さらにこれが放射線に対する生体防御機構、あるいは損傷修復機構につながる機構の解明をはかる。具体的な研究項目と内容を以下に示す。

(1) 放射線で誘発される初期ラジカル

放射線に対する生体の初期応答はラジカルの生成であろう。このラジカルには水の分解による活性酸素群に加えて最近タンパクなどの分解と思われる有機ラジカルも注目されている。ここではラジカルの量と質のそれぞれについて調べ、不明な点の多い有機ラジカルの影響を中心として、低線量照射に対する生体応答の初期過程を調べる。

(2) 細胞増殖現象とその機構の検討

生体の基本機能と言える細胞増殖と低線量照射との関係を解明するため、ヒトの培養細胞を使った自然環境レベルの γ 線照射実験を行う。また、この細胞増殖にともなって細胞の寿命が延びる可能性を検討し、さらに初期ラジカルとの関係からこの機構を調べる。

(3) アポトーシスと腸組織活性

細胞の死には2種類ある。一つは病理的な死である壊死(necrosis)であり、古くからよく知られている第二の細胞死は比較的新しく発見されたアポトーシス(apoptosis)である。アポトーシスはいわば細胞の自殺で、何らかの原因で細胞自らが自発的に変化して死に至る機構である。低線量照射によってもこのアポトーシスが胸腺、腸、皮膚などのいろいろな部位で生じることがわかってきた。そしてこのアポトーシスが刺激となって幹細胞を活性化する可能性が予測されている。ここでは個体の寿命に関係の深い腸上皮の部分に注目してアポトーシスと幹細胞集団の挙動、および腸組織の機能維持への関与について調べ、アポトーシスによる幹細胞の活性化現象の解明をはかる。

(4) 低線量照射により誘導される突然変異誘発の特異性

低線量の放射線照射が体細胞に突然変異を誘発するかどうかについては不明な点が多い。ここでは大腸菌の遺伝子を導入したトランジェニックマウス(Muta-mouse)を使い、突然変異誘発率を調べ、低線量放射線が体細胞の突然変異誘発効果に対して特異性を示すかどうか調べる。

5-2-2 生体防御機構の活性化

低線量の放射線照射がいろいろなタンパクを誘導合成し、この働きにより生体防御機構が活性化されると言われている。また、従来、放射線に対して高い抵抗力を持つと言われた中枢神経系についても低線量照射が刺激を与える可能性が注目されている。ここでは以上の現象確認

を試みる。具体的な研究項目と内容を以下に示す。

(1) 放射線感受性の修飾

これまでの研究によってマウスの個体に低線量の放射線を事前照射しておく、その後の高線量照射に対して抵抗力が高まり、生残率が上がることがわかった。この現象が普遍的なものであることを検証する。またこのような放射線に対する抵抗性の向上が生じる機構を調べる。

(2) 放射線抵抗性獲得の実態と生体防御機構の活性化

低線量放射線の事前照射によって放射線に対する抵抗性が獲得されるが、事前照射の代わりに食餌制限、寒冷暴露、皮膚剥離などの刺激によっても同様な効果が得られると言われている。このため各種の刺激に対する効果を比較検討することにより、放射線抵抗性が獲得される実態の解明をはかる。

(3) 利他的細胞死とホルミシス効果の関連性の検討

胸腺や造血幹細胞などにおいて生じるアポトーシスは、生存する幹細胞の活性化を引き起こし、このことが低線量の放射線照射後に見られる免疫系の活性化を誘導するとの見方がある。しかし、アポトーシスがホルミシス効果が生じると言われる低線量域でどのように生じ、それが他の免疫細胞の消長とどのように関連しているかという点について不明である。ここではマウスなどに低線量照射して胸腺などにおけるアポトーシス発現の経時変化を調べ、免疫機能の向上との関係を調べる。

(4) 中枢神経系との関連性

マウスに低線量X線を照射することで、精神的なストレスを打ち消す作用が生じて、攻撃行動が抑制されるという事例を明らかにしてきた。ここでは、放射線ホルミシス現象を抗ストレス作用の面から調べて神経伝達物質の変化、あるいは本能的な情動行動を測定対象とし、低線量照射が及ぼす影響の解明をはかる。

(5) ストレスタンパクと活性酸素代謝遺伝子

放射線が生体内で反応性の高い活性酸素を生成するこ

とは良く知られている。この活性酸素は最近、病態憎悪因子としてだけでなく、特殊なタンパク（ストレスタンパク）の生成を促し、結果として生理活性に寄与することがわかってきた。しかし、その実態および機構については十分な解明がなされていない。ここでは、低線量の放射線および各種のストレスをラットなどに作用させ、その時の活性酸素代謝系の活性変化、また関連する遺伝子発現を調べ、生体防御機構の活性化との関係の解明をはかる。

5-2-3 損傷修復機構の活性化

低線量の放射線照射によって、細胞および遺伝子の損傷修復機能の活性化が生じることがほぼ明らかになってきた。しかしその機構についてはまだ十分に解明されていない。ここではDNAの損傷修復に注目して機構解明を目的とした研究を行う。

(1) DNA損傷修復機構の検討

低線量放射線の事前照射によって、その後の高線量照射によって生じるDNAの染色体異常、突然変異などの影響が抑制される。このことについて放射線損傷の効率的な修復がなされると予測し、このことの検証をおこない、さらに遺伝子の活性化という観点から機構を調べる。

(2) 細胞の応答と情報伝達の検討

低線量の放射線照射に対して生体が適切に応答する機構として、細胞間の密接な情報の伝達系が関与すると考えられる。このことを明らかにするため低線量照射に対する細胞応答を分子レベルで検討し、具体的には応答誘導のしくみの解明、情報伝達経路の特定をはかる。

以上に述べたプロジェクトの実施により、低線量の放射線研究の国内におけるネットワークの構築がなされ、放射線ホルミシス効果の検証に資する実験データが加速して収拾されつつある。放射線ホルミシス効果の確認と機構解明がなされる時期もそれほど遠いことではないと期待される。

5-3 今後の展開

電力中央研究所においてはこれまで、次のようにフェーズを分けてホルミシス研究を進めてきた。

フェーズⅠ：研究の方向性の明確化(1988～1989年度)

フェーズⅡ：ホルミシス効果の確認(1990～1992年度)

フェーズⅢ：ホルミシス効果の検証とメカニズム仮説の提案(1993～1996年度)

これまでの研究により私達は、多量であれば有害な放射線も少量であれば生体に有益と言える多くの効果を確認し、放射線ホルミシス効果はほぼまちがいに生じるとの見通しを得た。しかし未だ認知されたとはいえない。このため外部の研究機関とのネットワークの構築に努め、ホルミシス効果の生体事例を集積するとともに低線量放射線に対する生体応答機構の分子レベル、細胞レベルおよび個体レベルのそれぞれについて詳細に調べるプロジ

ェクトを立ち上げた。

今後、放射線ホルミシスという考えが人々に広く受け入れられ、定着していくためには、放射線の線量率、照射時間、実験動物の系統差などのいろいろな要因に対してホルミシス効果が誘導される機構を定量的に評価し、誰もが納得するホルミシス効果のメカニズムを解明することが何よりも重要と考えている。

このため、1997年度からは新たなフェーズⅣの研究としてマウス、および培養細胞のそれぞれを低線量率で連続、あるいは反復して照射する実験を行い、これまで明らかにした放射線ホルミシス効果が生じる条件を定量的に把握し、さらにホルミシス効果のメカニズム解明に取り組んでいく。

お わ り に

理事 粕江研究所長 町田 武彦



私達の住む地球上にはウラン、トリウムなどの放射性物質が存在し、これらの物質からは放射線が、常時、放出されています。また、空からは宇宙線がたえず降り注いでいます。このような自然の放射線を人類は太古の時代から受け、現在の姿へと進化してきたわけであり、人類と放射線との交わりは深くて長いものがあります。

このような人類と放射線の関係から見て、放射線が生体に及ぼす影響の様子は、私達の遺伝子に情報として記録され、代々受け継がれてきたと考えるのが自然であり、私達の体には放射線に対する防御適応機構が、自ら

備えられていると言えるのではないのでしょうか。

放射線ホルミシスのメカニズムとして、少量の放射線を刺激として感じ、遺伝子にあるメモリーが呼び起こされ、修復能力や免疫などの生体機能が活性化された構図が浮かんできます。

放射線ホルミシスの研究は“未だ”その緒についたところであり、今後は放射線ホルミシスが生じるメカニズムの解明に向けて、本格的に取り組む計画であり、このためには幅広い分野の方々のご協力が不可欠です。ここに関係各位のご指導とご鞭撻をお願いする次第であります。

関 連 研 究 報 告

発表年月	件 名 () は報告書番号	報 告 者
89.5	低線量X線の全身照射によるラット免疫細胞の幼若化機能活性 (T88067)	石井敬一郎 武藤徳男 山本 格
89.6	低線量放射線照射が生体機能に及ぼす影響の基礎的検討 —— ラットの免疫器官におけるSOD活性と血液像の変化について —— (T89002)	山岡 聖典 金子一郎 水谷武夫 中野和城 枝松礼胤 森 昭胤
90.3	低線量照射による生体機能活性 —— SOD活性増加と過酸化脂質減少の効果 (T89063)	山岡 聖典 枝松礼胤 森 昭胤
90.4	低線量放射線照射による免疫機能活性 —— マウス脾細胞の幼若化反応の促進 —— (T89044)	石井敬一郎 武藤徳男 山本 格
90.9	ラドン泉吸入による組織の循環促進と過酸化脂質減少の効果 (T90007)	山岡 聖典 鈴鹿伊智雄 宮地幸久 森 昭胤 枝松礼胤 古元 嘉昭
91.3	低線量の放射線照射による過酸化脂質減少の機構解明 —— 生体膜の脂質過酸化反応に対するSODの作用 —— (T90060)	山岡 聖典 岡添陽子 秋丸国広 佐藤英介 内海 耕愷
91.3	低線量放射線照射による生体機能活性 —— 放射線ホルミシスの機構仮説と実験による検討 —— (T90024)	石井敬一郎 御園生 淳
91.9	低線量放射線照射による生体機能活性 —— 細胞膜の流動性の亢進 —— (T91005)	山岡 聖典 枝松礼胤 石井敬一郎 森 昭胤
91.11	低線量X線の事前照射によるマウスの放射線抵抗性の誘導 (T91004)	御園生 淳 米澤 司郎
92.3	低線量照射によるSOD活性増加の機構解明 —— SODの誘導合成の確認 —— (T91047)	山岡 聖典 佐藤英介 秋丸国広 枝重圭祐 高橋正彦 内海 耕愷

発表年月	件名 () は報告書番号	報告者
92.9	老齢ラットに及ぼす低線量X線照射の老化抑制効果の検討 (T92013)	山岡 聖典 枝松 礼胤 森 昭胤
93.3	活性酸素消去酵素によるDNA損傷の抑制 (T92071)	山岡 聖典 竹原 良記 佐藤 英介 渡部 嘉哉 吉岡 保徳 内海 耕愷
93.3	低線量放射線照射による発ガン抑制・制ガン効果 (その1) —— 自然ガン転移の抑制効果 —— (T92030)	石井 敬一郎 細井 義夫 坂元 澄彦
93.3	低線量X線照射によるマウスのDNA前駆 物質取り込み反応の変化 (T92036)	御園生 淳 児玉 靖司 奥村 寛
93.4	低線量放射線に対する細胞の応答 (その1) —— ヒト胎児細胞における放射線抵抗性の獲得現象 —— (T92062)	石井 敬一郎 渡辺 正己
93.4	低線量X線の事前照射によるマウスの放射線抵抗性の獲得 (その2) —— 放射線抵抗性を誘導する照射時期と誘導された抵抗性の持続時間 —— (T92076)	御園生 淳 米澤 司郎
93.9	低線量X線照射が細胞膜の構造および輸送に及ぼす作用 (T93006)	山岡 聖典 枝松 礼胤 伊藤 武彦 森 昭胤
93.10	低線量放射線照射の中樞神経系への影響について —— マウスのストレスを指標にした分析 —— (T93904)	宮地 幸久 葛西 宏 大山 ハルミ 山田 武
94.3	総合報告 低線量放射線が生体機能に及ぼす影響に関する研究 (T34)	山岡 聖典
94.5	放射線事前照射によるマウスの放射線抵抗性の誘導 —— 事前照射の線量と放射線抵抗性誘導に要する時間の関係 —— (T93060)	御園生 淳 米澤 司郎
95.9	低線量 γ 線照射によるアロキササン糖尿病症状の抑制効果 (T94004)	山岡 聖典 竹原 良記 吉岡 保徳 内海 耕愷

編集後記

電中研レビュー第33号「放射線ホルミシス研究 — 研究の意義と取り組み」をお届けいたします。

「放射線ホルミシス」とは、微量の放射線の生物に及ぼす影響で、「少量の放射線を浴びた場合、生物の活動が活性化する」という、10年程前に米国のラッキー氏がゾウリムシの観察データの結果から唱えた説です。

現在、わが国の軽水炉型原子力発電所による発電電力量は、全発電電力量の30数パーセントを占めています。原子力エネルギー時代と言っても、過言ではないと思います。

私達日本人は、世界で唯一の「被爆体験」を持つ民族です。それは1945年に広島、長崎に投下された原子爆弾によるものです。それ以後、核に対する恐れが放射能への不安となって、平和利用の「原子力発電」も兵器の「原爆」と同一視される風潮があります。

原子力時代に生きる者として、放射線や放射能について科学的に正しく理解したいものです。レントゲン、ベクレル、キューリー夫人らの科学者が放射線を発見したのは、100年程前のことです。歴史は浅いのです。知られていないことが数多くあります。

当研究所で実施している「放射線ホルミシス研究」は、ラッキー説を確かめるため、大学などの外部の研究機関に呼掛けて、やっと緒についたばかりですが、今後の成果に注目したいものです。

最後になりましたが、ご多用中にもかかわらず快く巻頭の「放射線ホルミシス研究への期待」をお寄せいただいた山田武・東邦大教授には、心より感謝いたします。

本レビューにより、皆様のホルミシス研究についてのご理解の一助となれば、望外の喜びです。

本冊子についてのご意見をお待ちしています。



電中研レビュー NO.33

●平成 8 年 3 月 1 日

●編集兼発行・財団法人 電力中央研究所 広報部
東京都千代田区大手町1-6-1 [大手町ビル 7階] ☎100
☎03 (3201) 6601 (代表)
●印刷・株式会社 電友社

本 部／経済社会研究所 東京都千代田区大手町1-6-1 ☎(03)3201-6601 ☎100

柏江研究所／情報研究所

原子力情報センター／ヒューマンファクター研究センター

東京都狛江市岩戸北2-11-1 ☎(03)3480-2111 ☎201

我孫子研究所 千葉県我孫子市我孫子1646 ☎(0471)82-1181 ☎270-11

横須賀研究所 神奈川県横須賀市長坂2-6-1 ☎(0468)56-2121 ☎240-01

赤城試験センター 群馬県勢多郡宮城村苗ヶ島2567 ☎(0272)83-2721 ☎371-02

塩原実験場 栃木県那須郡塩原町関谷1033 ☎(0287)35-2048 ☎329-28



森林資源を大切に