

低線量放射線反復被ばくの発がんへの関与

大津山 彰*

産業医科大学 医学部 放射線衛生学講座

要 旨 : 2008年HLEG (High Level Expert Group on European Low Dose Risk Research)は低線量影響研究の意義とその重要性を提唱し、発がんも含めて低線量放射線影響研究は国際的関心事となってきた[1, 2]。我々は長年動物実験を行っているが、放射線発がん実験は動物種の選択や、放射線の種類、量、照射方法など組合せが複雑で、解析もマクロからミクロ、分子生物学分野におよび、線量と効果の関係の目標を定めにくい領域である。我々の実験系では特異的自家発がんが少ないマウスを選択し、目的の誘発がんとしてマウスで自家発生が希有な皮膚がんを選択した。また被ばくによる他臓器への影響を避け、かつ皮膚限局照射が可能な β 線を用いた。これにより照射部位の皮膚のみをがんの発生部位とし、他臓器の放射線影響を最小限にして長期反復被ばくを可能にし、放射線誘発腫瘍が生じる実験系を作った。照射は週3回反復照射で1回当たりの線量を0.5~11.8 Gyまで段階的に線量を設定した。11.8~2.5 Gy線量域ではどの線量でも発がん時期と発がん率に変化はなかったが、この線量域から1.5~1 Gy線量域に1回当たりの線量を下げると発がん率に変化はみられず発がん時期の遅延が生じた。1回当たりの線量0.5 Gyではマウスの生涯を通じ照射を続けてもがんは生じなかった。この結果はマウスでは、生涯低線量放射線被ばくを受け続けても生存中にがんが発生しない線量、つまりしきい値線量が存在することを示している。

キーワード : 放射線, 低線量, 反復被ばく, 発がん。

(2015年9月28日 受付, 2016年4月18日 受理)

はじめに

放射線被ばくによる発がんは、人類が原子の火を使い始めた時から我々に課せられた制圧すべきもっとも重要な放射線人体影響のひとつであり、約一世紀にわたって多くの科学者たちがその機構の解明に携わってきた。原子爆弾の被爆者やさまざまな被ばく事故の犠牲者の調査、加えて過去からの膨大な動物実験の結果などから疫学的には線量と影響との関係の概要が近年みえつつあるが、低線量域での発がんは、発がんそのものの機構解明が進まぬ中、いまだ疫学的にも答は得られていない。

福島第一原子力発電所事故の後遺症としての福島県住民の不安

2011年の福島第一原子力発電所の事故の後遺症として、放射性物質汚染地区あるいは汚染地区周辺住民は、日常生活における慢性被ばくによる発がんに対する恐れをさまざまな生活不安の中でトップにあげており、そのほか次世代影響や食品への放射性物質の汚染が関心の高い心配事とし、事故後2年が過ぎた2013年時点のアンケートでもこれらの項目は高ポイントを維持している[3]。

これまで行われた膨大な放射線影響研究の結果によると、放射線発がんについて100 mSv以下ではがん発生の可能性予測は、現状では不可能であるとされている[4]。ただし、この100 mSvラインの想定もほとんどが原爆被ばく者による1回大線量被ばくデータの外挿

*対応著者：大津山 彰，産業医科大学 医学部 放射線衛生学講座，〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1, Tel: 093-691-7433, Fax: 093-692-0559, E-mail: aootsuya@med.uoeh-u.ac.jp

による推定であり、福島県住民が心配している日常生活の中の慢性的被ばくや、反復被ばくによる発がんとはがん発生機構が大きく異なると考えられ、1回大線量被ばく様式のがん発生機構とは異なる低線量反復被ばくによる発がんリスクの提示が現状でもっとも必要とされている。

本稿は疫学データや1回大線量による放射線発がんデータから離れ、動物実験を用いた発がんに関する我々の線量-効果関係の実験データを主にして、低線量反復被ばく条件下での放射線発がんにはどのような発がん機構と発がんリスク予測が可能かを考察した。

動物実験における放射線発がん実験の諸問題

放射線による発がん実験では、放射線の種類 (α 線, β 線, γ 線, X線, 中性子線, 重粒子線, etc.) や曝露方法 (全身, 局所, 1回曝露, 反復曝露, 慢性曝露, 線量, 線量率, etc.), 被験動物の種類や系統, 週齢, 性, そしてエンドポイントとするがんの種類など, 多様な実験条件を吟味し行われなければならない。このことは系統だった実験の結果がそろいにくく, 過去からの膨大な量の結果があるにもかかわらず放射線発がんの本質にまだ到達できない一因となっている。また, 実験動物による放射線発がん実験では, 用いられた動物の種や系統による遺伝的バックグラウンドにより, それぞれ特異的な自家発がんを生じる場合が多く, 放射線による発がん実験ではその影響が当然反映される。そこで, 放射線そのものの発がん影響を研究するには, 遺伝的に発生しやすい自家発がん以外の種類のがん発生の解析をエンドポイントにする必要がある。ただし, これは現実的には難しい。なぜなら遺伝的バックグラウンドによる自家発がんは潜伏期が短く, 目的とするがんの発生までに自家発がんが生じてしまい, 放射線誘発がんの発生を覆い隠してしまう事象が生じてしまう。

諸問題解決のための有効な実験方法

上記の条件を鑑み, 我々が構築した放射線発がん実験は, 特異的な自家発がんの発生率が極力少ないとされるマウス種(ICR)を選択し, さらに誘発がんのターゲットとして自家発がんは希有とされる皮膚がんを選択して放射線誘発がん実験を計画した。このマウスでは皮膚がんの自家発生も Yamate *et al.* の報告ではみられていない[5]。さらに他臓器への照射による放射線影響を避け, かつ皮膚に局限して放射線照射が可能になる物質中での飛程の短い β 線を放射線として用いた。これにより数ヶ月に及ぶ長期反復被ばくの場合でも照射部位に局限した皮膚のみを発がんの標的に

でき, 他臓器への放射線影響を最小に止め, マウスの放射線による寿命短縮の影響を限りなく避けられる実験系を作成した。

低線量放射線発がん実験方法と結果

先に述べた実験条件を考慮し作成した実験方法で, 放射線で誘発されるがんのみを対象にして線量-効果関係の解析を行った。同時に, マウスの種特異的なバックグラウンドだけではなく, 広範ながんの発生過程に深く関与している遺伝子として知られるがん抑制遺伝子の一つであるp53遺伝子の存在状態が, どのように線量-効果関係に影響を与えるのかについても解析した。

低線量放射線の反復照射による発がん効果

線量-効果関係をみる実験において, 放射線で誘発されるがんのみを標的にして解析するために, ICR雌マウス7週齢(CRJ:ICR)を用いた。照射用線源としては ^{90}Sr - ^{90}Y の円盤形線源(直径2 cm, 線量率は2.28-1.79 Gy/min, β 線エネルギー: 2.24 MeV)を用い, マウスの背部を剃毛後皮膚に密着して β 照射を行った(Fig.1)。この線源によるベータ線の組織到達距離は, プラスティックファントム(疑似生体模型)計測で約5 mmとされている。照射は週3回反復され, 皮膚がんが発生するか, あるいはマウスの寿命が尽きるまで続けられた[6](Fig.2)。照射群は1回照射当りの線量ごとに, 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 3.0, 3.5, 4.7, 8.0, 11.8 Gyの各グループを作成し非照射群を設定した。1グループ15~31匹のマウスを用いた。照射は生後7週齢から開始された。発がん率はKaplan-Meier法で計算された[7]。これらの実験群で得られた腫瘍は, squamous cell carcinoma,



Fig. 1. マウスの照射方法. ICR雌マウス(CRJ:ICR)の背部を剃毛後, 皮膚に密着して照射を行った。照射用線源は ^{90}Sr - ^{90}Y の円盤形線源(直径2 cm, 線量率は2.28-1.79 Gy/min, β 線エネルギー: 2.24 MeV)を用いた。

basal cell carcinoma, fibrosarcoma, osteosarcomaと病理学的に判定された。β線の背部皮膚密着照射を行ったので、脊椎骨も被ばくしosteosarcomaも発生したと思われる[8-12]。我々が用いたマウスと同じげっ歯類のラットを用いた放射線誘発皮膚発がん実験では、毛包由来の腫瘍の発生もみられたとの報告があるが、我々の照射マウスでは観察されなかった。Burns *et al*は毛包の放射線感受性がマウスではラットに比べ高く発がん以前に細胞が死滅するので、これら付属器官由来のがんは発生しないのであろうとしている[13-15]。

Hoshino & TanookaはICRメスマウスを用いて、β線27 Gyの1回照射という大線量を照射し皮膚発がんを

試みている[16]。照射後20日ほどで非常に激しい皮膚炎が照射部位に生じその後には痂皮形成が起こったが、27ヶ月後までの観察でがんの発生はみえていない、このことは大線量1回照射、つまり原爆と同様の被ばくをした場合、過大な皮膚損傷が発がんの場を毀損してしまい、結果として発がん率の低下を招いてしまったのだろうとしている。

我々の実験の結果は、2.5~11.8 Gyを照射した実験群で1回当りの線量がこの線量範囲にある時、1回当りの線量に最大(11.8 Gy)と最小(2.5 Gy)で約5倍の違いがあるにもかかわらず、発がん時期にも発がん率にもほとんど変化は見られなかった(Fig.3)。このグループ

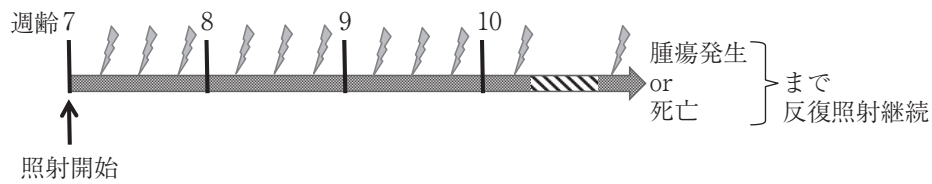


Fig. 2. 照射プロトコル。マウス7週齢から週3回反復照射を行い、マウスの腫瘍が発生するかあるいはマウスが死亡するまで続けた。⚡：照射。

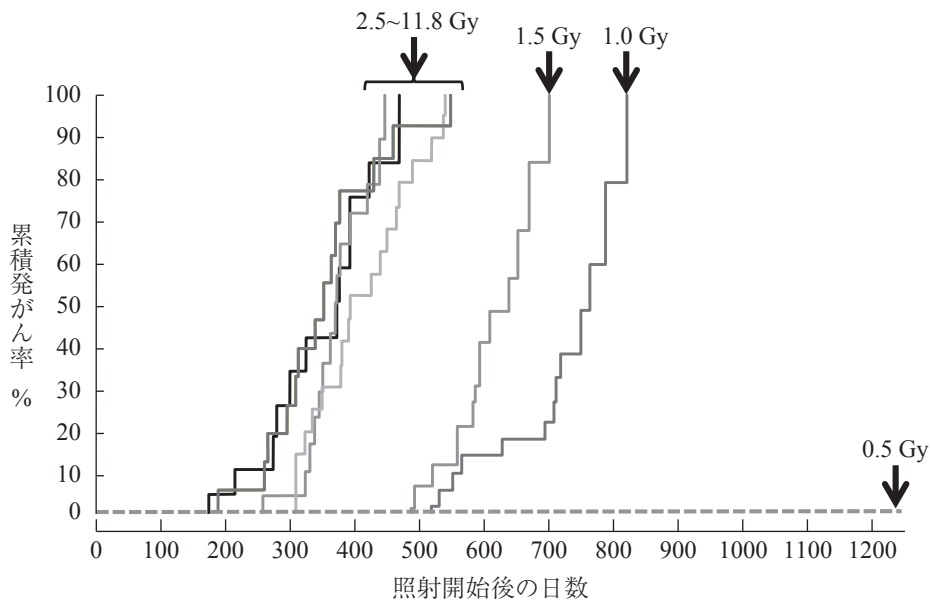


Fig. 3. 各照射群の積算発がん率と照射開始後日数との関係。照射群は1回照射当りの線量ごとに、0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 3.0, 3.5, 4.7, 8.0, 11.8 Gyの各グループと非照射群を設定した。積算発がん率はKaplan-Meier法(4)で計算された。この図中では2.5-11.8 Gy群の発がん率グラフ群から同様の傾向を示す3.0 Gyと8.0 Gyの発がん率グラフは記入していない。

は、照射開始後2~3ヶ月で照射部位(Fig.1)に一致して脱毛が始まり、線量の高い群から紅班/湿性皮膚炎/びらん/潰瘍/痂皮の形成が起った。

1回当りの線量を2.5-11.8 Gyの線量域から1~1.5 Gyに下げた時、発がん率は変化しなかったが、発がん時期の遅延が起るようになった(Fig.3)。この線量域の実験群は照射開始後10ヶ月前後で脱毛がはじまり、紅班、乾性皮膚炎や痂皮形成を示すものは有ったが潰瘍を起すマウスは無かった。

さらに1回当りの線量を0.5 Gyにすると、マウスの生涯照射を続けてもがんの発生をみる事ができなかった(しきい値線量)(Fig.3)。また、この0.5 Gy照射群では脱毛も起らなかったため、経時的に照射部位の剃毛を行わねばならなかった。

マウスの毛包細胞は周囲の扁平上皮構成細胞に比べ放射線感受性が高いが[17]、脱毛も起らなかったということは、この線量域の放射線では皮膚組織に対して典型的な非がんダメージを与えることすらできなかったと考えられる。

この結果は放射線で誘発されるがん(遺伝的に発生しやすい自家発生がんではない)は、生涯にわたって反復で被ばくを受け続けたとしても、その生涯中にがんを発生しない線量、つまりしきい値線量が存在することを示したことになる(Fig.4)。

この実験で用いた最低線量は1回当たり0.5 Gyで、今日我々が考える低線量の範疇ではなく、0.5 Gy照射群の最長寿命のマウスで計算すると合計約250 Gyの膨大な総被ばく線量となっている。それにもかかわらず照射を受け続けても皮膚がん、脱毛を生涯発生しなかった結果は非常に重要な知見である。同様の現象は過去のいくつかの動物実験でもみられているが[18]、不思議なことに知見としてはなぜか重要視されていない。

2.5~11.8 Gyを照射した実験群で、1回当りの線量を下げた時、発がん時期にも発がん率にも変化がみられなかったのは、主に培養細胞の実験で報告されている放射線照射による細胞生存率と突然変異率、あるいは形質転換率との関係が関わっていると考えられる[19-21]。2.5~11.8 Gyを照射した実験群において、発がんに関与する突然変異領域に有る細胞の発生割合は低い線量域で低いが、高い線量域では致死領域に有る細胞が増加することで、高い線量で増加するであろう突然変異領域に有る細胞の割合も相対的に低くなり、結果としてどの線量域でもほぼ同じ発がん発生傾向を示したと考えられる。よって、2.5~11.8 Gyを反復照射する条件の放射線誘発皮膚がんは、2.5~11.8 Gyの線量域に発がんの至適線量がある可能性も考えられる(Fig.3)。

がん発症以前にみられた照射部位の皮膚炎、びらん、潰瘍などの非がん病変は皮膚の致死領域に有る細胞由来によるものである。一方、2.5~11.8 Gyの線量域から1回当りの線量を下げていくと、致死領域に有る細胞と突然変異領域に有る細胞の両方の割合が下がり続けるので、発がん率は発がん時期の遅れとともに下がり、さらに放射線障害修復機構も効率的に働く線量域に到達し、反復照射なので適応応答効果による放射線抵抗性の発現の可能性もあり、発がん時期の遅れだけでなく発がん率も急速に低下すると考えられる(Fig.3,4)。さらに1回当りの線量が下がれば致死領域に有る細胞の割合が激減すると考えられるので、重篤な皮膚炎や潰瘍の発生も無いのであろう。1回当りの線量が0.5 Gyの時点では、放射線感受性が高い毛包構成細胞すら死滅しない線量となるので、修復機構もほぼ完全に機能しており、マウスの寿命がつきるまで皮膚がんの発生は無いのだろうと考えられる。もちろん放射線発がん過程はこのように単純なものではなく、発がん過程自体が多段階であることや、エピジェネティック(DNA塩基配列の変化を伴わない後天的な遺伝子制御の変化)や遺伝子の不安定性などを考慮する必要がある。また臓器として皮膚を眺めれば、構成に預かる細胞群も多種にわたり分化の程度も細胞周期もさまざま、放射線感受性も一様ではない。よって培養細胞の結果をそのまま当てはめるわけにはいかないが、致死領域に有る細胞と突然変異領域に有る細胞の存在割合は、その後の発がん過程の進展に大きな影響を与える要因になると考えられる。

がん抑制遺伝子欠損下での放射線発がん線量-効果関係

遺伝的に何らかの自家がんを発生する遺伝的素地を持つ場合はヒトでもあり、被ばく条件も異なるのですべての放射線発がんは、今回見られている事象を単純に当てはめるわけにはいかない。また、低線量率反復被ばく下で異なる種のマウスで実験が行われており[22,23]、これらのマウスが有する自家発生がんでは非照射対照群と比べ照射群でがんの発生時期の短縮や発がん率に違いがみられており、自家発生がんの遺伝的バックグラウンドは放射線発がんの実験に大きな影響を与えていることが示されている。

一方、広範に発がんを抑制する遺伝子としてp53遺伝子が知られている。マウスの種依存性の自家発生がんの遺伝子ではなく、このp53がん抑制遺伝子の有無が放射線誘発皮膚発がんにどのような影響を与えるのか、この遺伝子の遺伝的素地の違いによる放射線発

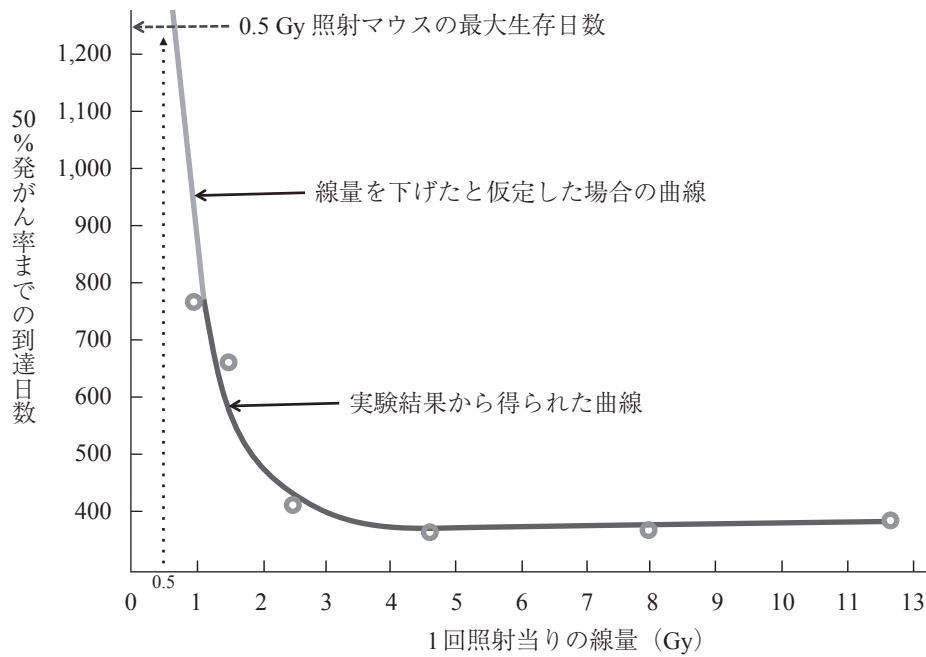


Fig. 4. 各照射群における50%発がん率に達するまでの照射開始後日数との関係. X軸に1回照射当りの線量, Y軸に50%発がん率に到達するまでの日数をプロットすると, 1回当りの線量が1.5 Gyから1.0 Gyの間で急激に発がんまでの日数が伸び, この実験条件では実験結果から得られた曲線から推測される仮定の曲線(——)を引くと, マウスの生存中に発がんは起らないと考えられた. また, 1回当りの線量1.5 Gy付近がしきい値線量であると考えられた.

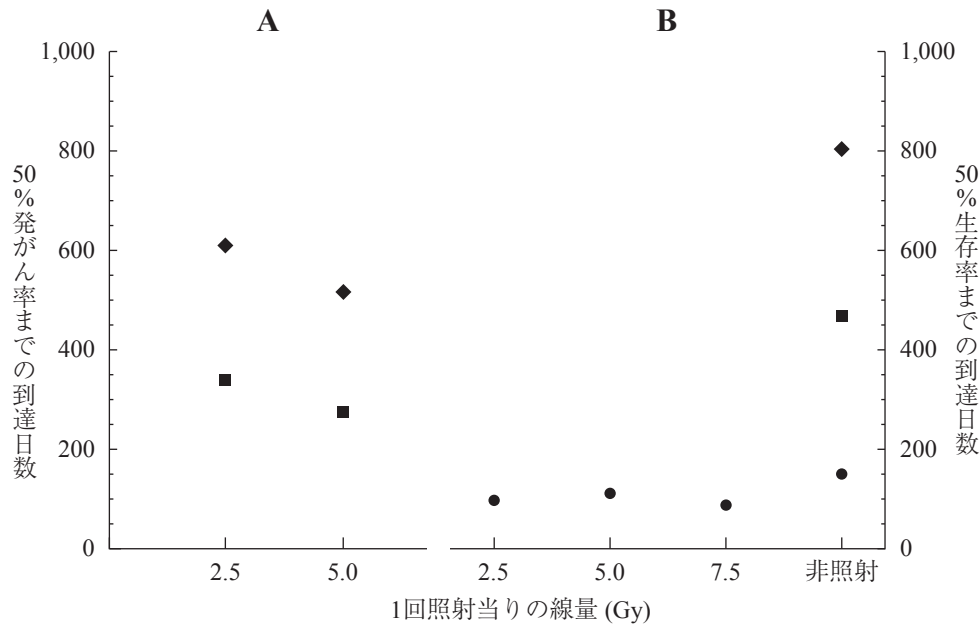


Fig. 5. P53遺伝子各タイプ群における1回照射当りの線量と50%発がん率に達するまでの照射開始後日数との関係Aならびに50%生存率に達するまでの照射開始後日数との関係B. どの線量群でも(P53+/-)マウスでは(P53+/+)マウスより発がん時期が早まっているA. (P53-/-)マウスは寿命が短すぎてどの線量群も発がんは観察されない. 生存率は(P53+/+)マウス > (P53+/-)マウス > (P53-/-)マウスの順になっているB. ◆: p53(+/+), ■: p53(+/-), ●: p53(-/-).

がんの線量-効果関係の影響をみるために、p53 遺伝子欠損マウスを用いて、ICR マウスと同じ照射条件で放射線誘発皮膚がんを発生させる実験を行った。この p53 遺伝子の変異は ICR マウス群の実験で得られた放射線誘発がんの約 31% でも変異がみられており、少なからず放射線誘発皮膚がんの発生に関わっていると考えられている [6, 24]。

p53 遺伝子 KO (ノックアウト) マウス (p53^{-/-}) は C57BL/6N マウスバックグラウンドで特異的自家発生がんとして胸腺腫を多発し、50% 生存率は約 6 ヶ月である [25]。放射線誘発がん実験には p53 遺伝子 KO マウスと C57BL/6N マウスとの F1 マウス (p53^{+/-})、さらにコントロールとして p53 遺伝子正常マウス (p53^{+/+}) を用いた。F1 マウスを用いた理由は KO (p53^{-/-}) マウスでは生存期間が短いので、放射線誘発皮膚がん実験では潜伏期間内の死亡が予想され実験に耐えない可能性があり、50% 生存率が約 500 日である F1 マウス (p53^{+/-}) であれば p53 遺伝子の有無の影響をみる事が可能であると考え使用した。

照射用線源としては ⁹⁰Sr-⁹⁰Y (ストロンチウム 90-イットリウム 90) の円盤形線源を用い、マウスの背部を剃毛後皮膚に密着して照射を行った。照射は週 3 回で皮膚がんが発生するかあるいはマウスの寿命が尽きるまで続けた。照射グループは 1 回照射当り線量ごとに、2.5, 5.0, 7.5 Gy の各グループと非照射群を作成した。1 グループ 8 匹から 46 匹のマウスを用いた。照射は生後 7 週齢から開始した。発がん率は Kaplan-Meier 法で計算した [7]。これらの実験群で得た腫瘍は、squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, fibrosarcoma, osteosarcoma と病理学的に判定された。

F1 マウス (p53^{+/-}) を用いた実験群は 0 (Control), 2.5 と 5.0 Gy の各グループを設定して発がん実験を行った。2.5 と 5.0 Gy 照射群では p53 遺伝子正常マウス (p53^{+/+}) の 2.5 と 5.0 Gy 群と比べ、それぞれ 50% 発がん率到達時期の短縮がみられ、F1 マウス (p53^{+/-}) 群でみると 5.0 Gy 照射群で 2.5 Gy 照射群よりもさらに 50% 発がん率到達時期の短縮がみられた (Fig. 5a)。

一方、p53 遺伝子 KO マウス (p53^{-/-}) を用いた実験群は 0 (Control), 2.5, 5.0, 7.5 Gy の各グループを設定して発がん実験を行ったが、2.5, 5.0, 7.5 Gy のいずれの照射群でもマウスの生存期間中に発がんはみられず、非照射群マウス (p53^{-/-}) と同様の生存期間となった (Fig. 5b)。

この実験を始めるにあたり我々は p53 遺伝子 KO マウス (p53^{-/-}) 群で非常に早い発がん開始を予想していた。しかし実際には皮膚がんの発生は無く、自家発生

がんの遺伝的バックグラウンドは、p53 遺伝子 KO マウス (p53^{-/-}) 特異的な自家がんの発生時期の早期化には働いたが、皮膚がんの発生時期には影響が無いような結果が得られた。p53 遺伝子の欠損がこのマウス (p53^{-/-}) の自家発生胸腺腫の発生過程と深い関わりがあるのは間違いなく、この自家発生胸腺腫の発生過程はマウスの胎生期にすでに始まっており、生後 7 週から発がんのための放射線被ばくを受けても、放射線皮膚がん発生過程に p53 遺伝子の欠損が関与し始めるよりも早く自家発生胸腺腫が生じ、非照射群と同じ生存曲線をたどってしまい、放射線誘発皮膚がんの発生の影響は隠されてしまった可能性が高い。その根拠は F1 マウス (p53^{+/-}) を用いた実験で示されている。F1 マウス (p53^{+/-}) の 2.5 と 5.0 Gy 照射群では p53 遺伝子正常マウス (p53^{+/+}) の 2.5 と 5.0 Gy 群に比べ、それぞれ皮膚がん発生時期の短縮と発がん率の上昇がみられている。さらに F1 マウス (p53^{+/-}) の 2.5 Gy 照射群では ICR 2.5 Gy 照射群よりも皮膚がん発生時期の短縮がみられている。一方、p53 遺伝子正常マウス (p53^{+/+}) の 2.5 と 5.0 Gy 照射群では ICR 2.5 Gy 照射群よりも皮膚がん発生時期の延長と発がん率の減少がみられている。このことは C57BL/6N マウスバックグラウンドである p53 遺伝子正常マウス (p53^{+/+}) は ICR マウスよりも皮膚がん放射線抵抗性が高いが、p53 遺伝子欠損の影響は C57BL/6N マウスバックグラウンドでも間違いなく放射線皮膚がんの発生を約 3 ヶ月早める方向に関与しており、p53 遺伝子欠損による発がん傾向の違いは、自家発生がんでない放射線誘発がんの場合も影響があることを示している。p53 遺伝子の欠損は発がん機構のどこで発がん過程の進行を加速化しているのかを探るために、この実験で得られた皮膚がんの p53 遺伝子上の突然変異と変異タイプ [26] について PCR-SSCP 法 [27] を用いた解析によると F1 マウス (p53^{+/-}) から得られた皮膚がんの 6 割で遺伝子タイプが p53^(-/-) になっていた。つまりヘテロ状態での正常 p53 遺伝子が欠失 Loss of Heterozygosity (LOH) を生じていた。また p53 遺伝子正常マウス (p53^{+/+}) でも 6 割の皮膚がんが p53 遺伝子の欠失がみられ、遺伝子タイプが p53^(+/-) になっており、その遺残 p53 遺伝子のうちすべてに突然変異がみられた (Table 1)。これらの変化が結果なのか原因なのかは不明である。ただ、p53 遺伝子 KO マウス (p53^{-/-}) では放射線照射をしても、自家発生がんである胸腺腫が先に発生したが、F1 マウス (p53^{+/-}) では p53 遺伝子正常マウス (p53^{+/+}) よりも皮膚がん発生の潜伏期が短い事から、放射線反復照射により正常 p53 遺伝子が欠失し p53^(-/-) タイプになったことが皮

膚がん発生機構に強く関与していると示唆される。

またp53遺伝子正常マウス(p53+/+)に発生した皮膚がんでは、正常p53遺伝子が1個欠失し遺伝子タイプがp53(+/-)となり、加えて遺残p53遺伝子に突然変異が起った、あるいはこの逆のストーリーの可能性もあるが、いずれにせよ変異が2回起ることで正常p53遺伝子が1個欠失するだけよりがん発生の潜伏期が長くなったと考えられる。

Table 1. 各p53遺伝子タイプ群に発生した腫瘍のp53変異の種類と発生率

p53 遺伝子異常			
(p53 +/-)	マウス腫瘍	(p53 +/+)	マウス腫瘍
LOH	突然変異	欠失	突然変異
14/23 (61%)	0/23 (0%)	3*/5 (60%)	4/5 (80%)

*:すべての遺残p53遺伝子に突然変異有り, LOH: loss of heterozygosity

福島県放射性物質汚染地域住民の放射線発がんに対する不安考

ここまで述べてきた実験の結果は、長期にわたり放射線被ばくを受け続ける状況でも、単位時間当りの線量が低くなればがんが生じない線量が存在すること、ただし同じ線量条件の被ばくでも遺伝的バックグラウンドにより発がん傾向に異差が生じることを示している。また過去に行われた膨大な動物実験の結果から推察すると、放射線の反復あるいは持続被ばくによる発がんのリスクは、現在考えられている被ばく線量レベルよりもかなり低いところにあると考えられる[18]。とはいえ放射線に対する恐怖や不安のレベルは個々の人の知識や考え方によって異なり、たとえ研究者が発がんのリスクはほとんど無いとする実験データを示したとしても、放射性物質汚染地域住民に受け入れられるかどうかは定かでない。個々の人の価値観による判断に我々研究者が踏み込むことはできない。科学の結果には良いも悪いもなく、その結果を使う時に善悪の判断が生じるものと考えているが、昨今の放射線に対する一般人の先入観からすると、安全という言葉で唱えた研究者は直ちに悪人とされる。人の場合、遺伝的バックグラウンドが実験動物よりさらに雑多で複雑で、生理機能も異なっており、実験の結果に疑義をもたらるのは想像に難くない。よって一般的にリスクの推定範囲はより安全側を取るため、推定線量はさらに広範に定める必要がある。

謝 辞

この総説を書くにあたり、ICRマウスを用いた一連のβ線反復照射皮膚発がん実験において元国立がんセンター研究所放射線研究部部長 田ノ岡 宏 先生、またp53遺伝子ノックアウトマウスを用いたβ線反復照射皮膚発がん実験では、故大阪大学名誉教授 近藤 宗平先生ならびに産業医科大学医学部放射線衛生学講座名誉教授 法村 俊之先生方々に多大なるご指導・ご助言・研究環境を与えていただきました。深く感謝の意を表します。

引用文献

1. Averbek D, Lloyd D & O'neill P (2010): MELODI Strategic Research Agenda 2010 (1st Draft), Multi-disciplinary European Low Dose Initiative, Salzgitter Germany, 4 pp, <http://www.melodi-online.eu/doc/SRA1.pdf>
2. DoReMi -low dose research towards multidisciplinary integration deliverable (2010): D2.2 first version of TRA, publishable version, pp 1-42, http://www.doremi-noe.net/pdf/doremi_TRA/DoReMi_TRA_publishable_2010-09-20.pdf
3. Kohzaki M, Ootsuyama A, Moritake T, Abe T, Kubo T & Okazaki R (2015): What have we learned from a questionnaire survey of citizens and doctors both inside and outside Fukushima? : Survey comparison between 2011 and 2013. J Radiol Prot 35: N1-N17
4. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (2000): Sources and effects of ionizing radiation, Volume II: Effects, Annex G: Biological effects at low radiation doses. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations New York pp 157-156
5. Yamate J, Tajima M & Kudow S (1986): Comparison of age-related changes between long-lived CRJ: CD-1 (ICR) and CRJ: B6C3F1 mice. Nihon Juigaku Zasshi 48: 273-284
6. Ootsuyama A (1996): Skin and bone tumors induced by repeated beta-irradiation of mice: Threshold effect and p53 mutations. J Radiat Res 37: 151-159
7. Hoel DG & Walburg HE Jr (1972): Statistical analysis of survival experiments. J Natl Cancer Inst 49: 361-372
8. Ootsuyama A & Tanooka H (1988): One hundred per-

- cent tumor induction in mouse skin after repeated beta irradiation in a limited dose range. *Radiat Res* 115: 488-494
9. Ootsuyama A & Tanooka H (1989): Induction of osteosarcomas in mouse lumbar vertebrae by repeated external beta-irradiation. *Cancer Res* 49:1562-1564
 10. Ootsuyama A & Tanooka H (1991): Threshold-like dose of local beta irradiation repeated throughout the life span of mice for induction of skin and bone tumors. *Radiat Res* 125: 98-101
 11. Ootsuyama A & Tanooka H (1993): Zero tumor incidence in mice after repeated lifetime exposures to 0.5 Gy of beta radiation. *Radiat Res* 134: 244-246
 12. Tanooka H & Ootsuyama A (1993): Threshold-like dose response of mouse skin cancer induction by repeated beta irradiation and its relevance to radiation-induced human skin cancer. *Recent Results Cancer Res* 128: 231-241
 13. Burns FJ, Albert RE, Sinclair IP & Bennett P (1973): The effect of fractionation on tumor induction and hair follicle damage in rat skin. *Radiat Res* 53: 235-240
 14. Burns FJ, Albert RE, Sinclair IP & Vanderlaan M (1975): The effect of 24-hour fractionation interval on the induction of rat skin tumors by electron radiation. *Radiat Res* 62: 478-487
 15. Albert RE, Burns FJ & Bennett P (1972): Radiation-induced hair-follicle damage and tumor formation in mouse and rat skin. *J Natl Cancer Inst* 49: 1131-1137
 16. Hoshino H & Tanooka H (1975): Interval effect of beta-irradiation and subsequent 4-nitroquinoline 1-oxide painting on skin tumor induction in mice. *Cancer Res* 35: 3663-3666
 17. Ootsuyama A & Tanooka H (1986): Unscheduled DNA synthesis after beta-irradiation of mouse skin in situ. *Mutat Res* 166: 183-185
 18. Tanooka H (2011): Meta-analysis of non-tumour doses for radiation-induced cancer on the basis of dose-rate. *Int J Radiat Biol* 87: 645-652
 19. Borek C & Hall EJ (1973): Transformation of mammalian cells in vitro by low doses of X-rays. *Nature* 243: 450-453
 20. Watanabe M & Suzuki K (1991): Expression dynamics of transforming phenotypes in X-irradiated Syrian golden hamster embryo cells. *Mutat Res* 249: 71-80
 21. Suzuki K & Watanabe M (1991): Morphological transformation induced by X-rays in Syrian/golden hamster embryo cells. *AATEX* 1: 74-78
 22. Tanaka S, Tanaka IB 3rd, Sasagawa S, Ichinohe K, Takabatake T, Matsushita S, Matsumoto T, Otsu H & Sato F (2003): No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates. *Radiat Res* 160: 376-379
 23. Tanaka IB 3rd, Tanaka S, Ichinohe K, Matsushita S, Matsumoto T, Otsu H, Oghiso Y & Sato F (2007): Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of gamma rays. *Radiat Res* 167: 417-437
 24. Ootsuyama A, Makino H, Nagao M, Ochiai A, Yamauchi Y & Tanooka H (1994): Frequent p53 mutation in mouse tumors induced by repeated beta-irradiation. *Mol Carcinog* 11: 236-242
 25. Gondo Y, Nakamura K, Nakao K, Sasaoka T, Ito K, Kimura M & Katsuki M (1994): Gene replacement of the p53 gene with the lacZ gene in mouse embryonic stem cells and mice by using two steps of homologous recombination. *Biochem Biophys Res Commun* 202: 830-837
 26. Hulla JE, French JE & Dunnick JK (2001): Chromosome 11 allelotypes reflect a mechanism of chemical carcinogenesis in heterozygous p53-deficient mice. *Carcinogenesis* 22: 89-98
 27. Orita M, Iwahana H, Kanazawa H, Hayashi K & Sekiya T (1989): Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 2766-2770
-

Relationship to Carcinogenesis of Repetitive Low-Dose Radiation Exposure

Akira OOTSUYAMA

*Department of Radiation Biology and Health, School of Medicine University of Occupational and Environmental Health, Japan.
Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan*

Abstract : We studied the carcinogenic effects caused by repetitive irradiation at a low dose, which has received attention in recent years, and examined the experimental methods used to evaluate radiation-induced carcinogenesis. For this experiment, we selected a mouse with as few autochthonous cancers as possible. Skin cancer was selected as the target for analysis, because it is a rare cancer in mice. Beta-rays were selected as the radiation source. The advantage of using beta-rays is weaker penetration power into tissues, thus protecting organs, such as the digestive and hematogenous organs. The benefit of our experimental method is that only skin cancer requires monitoring, and it is possible to perform long-term experiments. The back skin of mice was exposed repetitively to beta-rays three times a week until the occurrence of cancer or death, and the dose per exposure ranged from 0.5 to 11.8 Gy. With the high-dose range (2.5–11.8 Gy), the latency period and carcinogenic rate were almost the same in each experimental group. When the dose was reduced to 1–1.5 Gy, the latency period increased, but the carcinogenic rate remained. When the dose was further reduced to 0.5 Gy, skin cancer never happened, even though we continued irradiation until death of the last mouse in this group. The lifespan of 0.5 Gy group mice was the same as that of the controls. We showed that the 0.5 Gy dose did not cause cancer, even in mice exposed repetitively throughout their life span, and thus refer to 0.5 Gy as the threshold-like dose.

Key words: radiation, low-dose, repetitive irradiation, carcinogenesis.

J UOEH 38(2) : 175 – 183 (2016)