



# 1. 低線量放射線の生物影響とトリチウム研究

田内 広, 馬田敏幸<sup>1)</sup>, 立花 章

茨城大学理学部, <sup>1)</sup>産業医科大学アイソトープ研究センター

(原稿受付: 2011年12月12日)

核融合炉で利用されるトリチウムの量は少なくないことから, 低濃度かつ少量のトリチウムによって生物が影響を受けるのか, そしてもし影響が出るのであれば, それはどのくらいの量(線量率)を超えれば生じる可能性があるのか, ということを実験的データによって明らかにすることが求められている。低線量放射線被ばくによる生体影響研究の現状と, これからのトリチウム生物学の方向について概説する。

## Keywords:

biological effects, tritium, low dose radiation, DNA damage repair

### 1.1 はじめに

核融合炉を実用化する上でトリチウムや重水素の利用を避けることはできない。中でもトリチウムは放射性同位元素であるがゆえに「被ばく影響」という大きな問題が伴う。そのため, 核融合トリチウムの健康影響を科学的根拠に基づいて社会に説明し, さらに施設に関しては社会から理解を得られるような制御システムとすることが, 核融合開発に欠くことができないステップとなるはずである。

核融合炉や実験施設の工学設計では, 何重ものトリチウム封じ込め対策のための研究が進められており, 実際の運用時には法律に基づいた厳格な安全管理体制も求められるはずである。このことから, 大量(全量)放出事故が起きて一般公衆が大量被ばくするというような最悪の事態はまずないであろうと推測される。しかし, 2011年3月に東日本大震災に伴って発生した福島第一原発事故が示した教訓は, それまで万全と考えられていたシステムでも, わずかの読みの甘さから破綻することはありうるということである。つまり, どのように安全対策がなされていようとも100%の安全はないということが明白となった。さらに, トリチウムの化学的性質から, 運用時において漏えいを皆無にすることは不可能であり, 核融合プラントの従事者がごく低濃度のトリチウムに暴露される可能性は十分に想定できる。このような被ばく形態(低線量被ばく)によるトリチウムの人体影響に関しては, 後述するように, 実際にリスク算定に利用可能な情報を明示する実験データがほとんどないのが実情である。このことは, トリチウムに限ったことではなく, すべての種類の放射線被ばくに関して低線量の生体影響の有無をはっきりと説明するデータは乏しい。現在の放射線防護の判断基準が, 「高線量被ばく影響からの外挿」で決定されているのはこのためである。ごく微量であったとしても放射線被ばく(放射能漏えい)は人体に何らかの悪影響を与えるという考えに立てば, トリチ

ウム利用はたとえごく微量であっても危険が伴うということになる。しかし, これでは, 研究開発が1歩も前に進むことができなくなってしまうのも事実である。核融合炉の立地を認めるか否かの議論をするためには, 「どこまでならリスクを容認できるのか」ということを考え, それと核融合のベネフィットを比較することは必要不可欠であろう。この点からも低線量トリチウム被ばく影響に関する科学的データの意義は大きいと考えている。

トリチウムは普段から環境中に存在し, その中で私たち生物は暮らしてきた。このことから, ごくわずかのトリチウムによって明らかな生態影響が出る可能性はきわめて低いと考えることもできる。その一方で, 低濃度かつ少量のトリチウムによって, 果たして生物が影響を受けるのか, そしてもし影響が出るのであれば, それはどのくらいの量(線量率)を超えれば生じる可能性があるのか, といったことを科学的に明らかにし, 核融合によって享受される利益と, トリチウム漏えいによるリスクとの比較が客観的なデータにもとづいてできる社会環境作りが, これからの科学技術の基盤としても重要となる。

例えば, 今問題となっている100ミリシーベルトの被ばく影響に関していえば, ヒトでの調査研究(疫学的方法)には限界があるのも事実である。放射線被ばくによる被害住民の疫学調査では, 線量推定の曖昧さが常につきまとい, しかも自然に頻度が揺らぐ現象を見なくてはならない。もちろん, 動物や細胞などを用いた実験も行われているが, 最終的にはヒトで確認する(ヒトのデータとつぎあわせて合理性があるかを判断する)ことが必須となることから, 細部のメカニズムまで踏み込んだ説明も求められている。福島第一原発事故の発生で, 低線量被ばく影響が議論されている中, 核融合でトリチウムを利用するためには, 動物や細胞を利用して低線量トリチウム被ばく影響を明らかにする研究の重要性は増しており, それによって得

られるアウトプットは、単なる放射線のリスク評価にとどまらず、これからの核融合施設の安全評価においても重要な柱となるはずである。

放射線に対して生物が示す様々な反応には、多様なタンパク質を中心とする多数の分子が関与している。その分子の相互作用は一方ではなく、非常に複雑なネットワークの上で制御されている。例えば、放射線で誘発される、生物にとって最も重篤な損傷の一つである「DNA二重鎖切断」を修復するには、切れたDNA末端を酵素的な化学反応によって結合可能な状態にまで切除しながら加工する必要がある。この時、切除処理されたDNA末端同士をそのまま連結してしまう方法（非同末端結合）を選択すると、遺伝子情報の一部が失われる危険性を伴うが、ヒトの遺伝子DNAの中でタンパク質に翻訳される部分はわずか2%に過ぎず、分化した体細胞であれば、その方法で再結合を行ってもほとんど影響は生じない。一方で、末端処理で失われた部分と同じ領域を細胞内から探し出して元どおりに直す方法（相同組換え修復）も存在している。しかし、相同組換え修復には、失われた部分と同じ情報（コピーされたDNA）が存在することが前提となるため、この修復方法が利用できる時期は限定されることになり、実際、細胞周期の中で遺伝子DNAの複製が行われているS期を含む、つまり細胞分裂が盛んな組織でのみ活用されていると考えられている[1]。これらの修復機構に関わる多数のタンパク質分子は、損傷の認識、他のタンパク質分子への情報伝達、そして修復の実働といった分業体制で機能し、小さな細胞の中で、その局在や量を変化させていくことがわかりつつある[2]。しかし、そこに関わるすべてのタンパク質メンバーが明らかになっているわけではなく、タンパク質分子間での情報伝達方法や、修復の細かい反応機構については未解明の点が多く残されている（図1）。

1.2 核融合研究で想定されるトリチウム生体影響

放射線で起きる生物影響、特にヒトに対するがんや遺伝的影響といった「確率的影響」は、すべてが自然発生でも起きる事象である。放射線被ばくは、これらの発症までの時間を短縮する、あるいは頻度を上昇させているにすぎず、「放射線特有」という確率的影響は知られていない。加えて、生物の応答頻度はある程度の「ゆらぎ」を持って

低線量被ばく影響に関する現状と課題

生体影響までの分子機構

何となく流れはわかってきた  
 損傷認識 → シグナルへの変換/伝達 → 応答反応(修復など)  
 詳細な分子機構は不明

安全管理へ反映するための課題

高線量率(急性)被ばくの影響と低線量率(長期)被ばくは同じなのか？  
 「直線しきい値なし仮説」と実際の生体影響はどの程度一致するのか？  
 ヒトに関する疫学的研究の限界(低線量被ばく影響の有無はわからない)  
 特異な応答現象をどう捉えるのか？  
 (逆線量率効果、バイスタンダー効果、放射線適応応答、etc)

図1 低線量被ばく影響に関する現状と課題。

いるため、ある程度大きな線量以上の被ばくでなければ、自然に起こる「ゆらぎ」との区別がつかない。実際に低線量放射線による付加的影響の有無を示せるような高感度の実験システムはほとんどないという実情もある。

自然発生頻度のゆらぎの中では、実験システムの組み方や解析方法の違いから、相反するような生体応答が検出されて報告されてきた。図2には、それらの主なものを取り上げた。最も一般的で、国際放射線防護委員会(ICRP)においても現実的であると判断された結果、現在の安全体系に採用されているのが、前述した「直線しきい値なし(Linear non-threshold: LNT)仮説」である。その他に、低線量ではむしろ影響が大きくなるという「有害説」、ある線量(あるいは線量率)を下回ると影響が消えるはずであるという「しきい値あり説」、低線量被ばくは有益効果があるという「ホルミシス説」なども報告されている。しかし、実際のところ、どの説が主要な生体反応に合致するのかが結局のところわかっていない。これからの低線量被ばく影響研究では、これら諸説の違いが起こる原因にきちんと理由をつけて説明できるデータや、その解釈を提示していくことが求められている。

トリチウムは低エネルギーβ線のみを放出するため、トリチウムによる生体被ばくは内部被ばくである。体内に取り込まれる経路としては、経口・吸入・皮膚吸収の3経路があり、体内での化学形は水(HTO)または有機分子結合型(organically bound tritium: OBT)である。HTOで取り込まれた場合でも、一部(おそらく数%)は生体内でOBTに変換されることが知られており、OBTとしてのトリチウムは生体有機化合物のあらゆる分子の中に存在しうる。有機物質は、水と違って代謝に時間がかかることから、体内での半減期はHTOでは短く(4日~18日)[3]、OBTでは

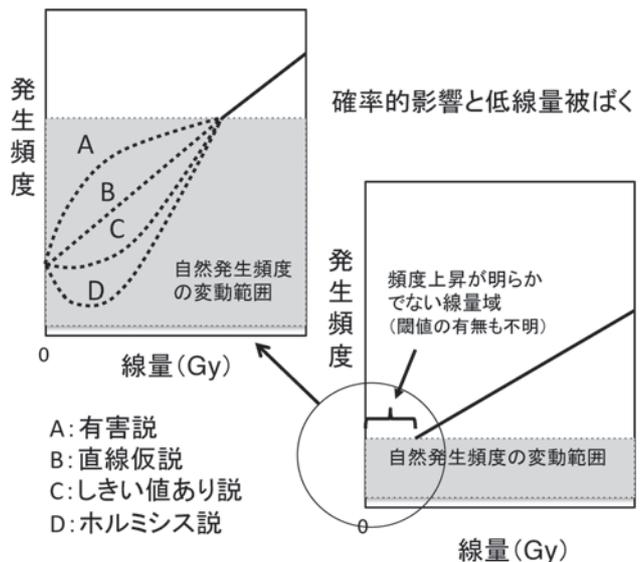


図2 低線量被ばく影響(確率的影響)に関する複数の説。低線量被ばくによる確率的影響では、ある線量よりも低くなると発生頻度が自然発生の揺らぎの中に埋没してしまい、放射線影響があるのかどうかかわらなくなる。そのため、実験系の違いなどにより、大きく分けて4つの説(A~D)が唱えられている。現時点で最も妥当とされているのは直線仮説(直線しきい値なし仮説)である。

長く（40日程度）なることが[4]これまでに報告されており、体内OBTのごく一部（0.2%程度）はさらに長い体内半減期で存在し続けるという推定もある[5]。

一般に、放射線の種類が異なると吸収線量が同じでも生物効果の程度は異なる。これを数字で表したのが生物学的効果比（Relative biological effectiveness: RBE, 同じ生物影響を示す吸収線量の比で、これが大きいほど被ばくによる危険度が高いことになる）であり、RBEを求める基準放射線としてはX線や $\gamma$ 線が用いられる。

初期のトリチウムの実験動物に対する生体影響研究では、大量のトリチウム水がマウスやラットに投与された。そして様々な指標でトリチウムのRBEが求められ、高線量・高線量率でのトリチウム $\beta$ 線の動物個体への影響に関する多くのことが明らかになった。特に1980年代後半を中心に進められた、高線量トリチウム被ばくによる生物影響研究から、様々なエンドポイントに関するトリチウム $\beta$ 線のRBEが報告されている[6]。ここでは、個体死、卵母細胞の致死効果、および染色体異常を指標にしたトリチウムのRBEについて簡単にまとめておく。

個体死を指標にしたRBEは、マウスの腹腔にトリチウム水を接種して求められた。X線を基準放射線としたときは約1.0であったが、基準放射線を $^{60}\text{Co}\gamma$ 線にして、鉛のくさび形フィルターを徐々に通し、線量を半減期50時間で減弱させて照射したときとの比較では、トリチウム水の $\text{LD}_{50/30}$ （半数が30日以内に死亡する線量）が8.04 Gyであるのに対し、 $\gamma$ 線による $\text{LD}_{50/30}$ は13.5 Gyとなり、トリチウム $\beta$ 線のRBEは1.7と見積もられた[7, 8]。また、生後14日のマウス新生児の卵母細胞の致死効果を指標とし、トリチウム水あるいは $^{137}\text{Cs}\gamma$ 線によるトリチウムシミュレーターで30~220 mGyを照射した結果、RBEは1.1~2.7を示し、線量が低くなるにつれてトリチウムのRBEは大きくなる傾向が示された[9]。これは、比較のための $\gamma$ 線による生物効果が、線量率効果によって低下したことによると考えられている。また、トリチウム水を飲料水として長期にわたり投与して4.9 mGy/日で90~700日間（0.5~3.4 Gyに相当）飼育した例において、肝の一部切除による再生肝細胞での染色体異常を調べると、異常の頻度は投与期間（線量）に依存して上昇し、染色体異常のRBEは約1.0と見積もられた[10]。これらの結果から、トリチウム $\beta$ 線のRBEは1.1~1.7と考えることができる。ただし、これらはいずれも急性・大量被ばくの実験データであることと、それよりも高い（あるいは低い）RBEを提唱する論文もあることに留意する必要がある。図3には、これまでのトリチウム生体影響研究から報告されているトリチウム被ばくの特徴を簡潔書きにまとめた。

核融合炉が稼働したときのトリチウムの自然環境への放出を考えると、ヒトの被ばく形態は長期にわたる低線量率での被ばくとなる。前述したように、低線量（率）長期被ばくの研究データは不十分であり、高線量データをそのまま低線量率・低線量被ばくに当てはめて良いのか、ごく低線量・低線量率での放射線被ばくは果たしてどの程度のリスクがあるのかということを、客観的に議論できる科学的

基盤はないのが現状である。それゆえ今後は、より低線量・低線量率でのトリチウムによる長期被ばくに係る生物影響のデータを蓄積していく必要がある。

### 1.3 低線量放射線生物影響の解明に向けて

放射線被ばくによる癌のリスク評価は、被ばくした集団に対する疫学的な調査研究に基づいている。そのため、低線量放射線による癌のリスク評価も1回の高線量被ばく者のデータを外挿することで推定されてきた。しかし、原子力施設などの周辺地域住民に対する微量の放射線被ばくのリスクを評価するには、低線量・長期被ばく影響に留意しなければならない。低線量での長期被ばく影響に関しては、原子力施設作業員、医療従事者、ジェット機のパイロット等の疫学調査があるが、母集団の大きさが不十分なために有意な差があるかどうかははっきりしていない。そのため、動物個体や培養細胞を用いた生物学的な実験手法により、低線量・低線量率被ばくの影響を解明することがより重要となる。

現在、トリチウム生体影響研究に取り組んでいる研究者は世界的に非常に少ない。実際、最近のトリチウムの生体影響に関する文献を調べると、日本を除けばフランスの研究者が数名といった具合である。日本では、かつて核融合特別推進研究の組織として、大規模なトリチウム生体影響研究班が組織され、数十名の研究者による研究が行われていた。しかし、研究組織の解体と同時に、トリチウム研究を継続する研究者は急激に減少した。現在は、核融合科学研究所のLHD計画共同研究が、唯一のトリチウム生体影響研究コミュニティとして維持されている状況ではあるが、これまでになかった新たなアプローチからの取り組みにより、低線量（率）被ばくの生物影響を解明するための研究が新たな展開を見せつつある[11]。

#### 1.3.1 放射線生物影響研究における低線量・低線量率とは

1 Gy（あるいはSv）を超えるような被ばくと10 mGy程度の被ばくによる生体影響では、単なる放射線の量の違いだけでなく、生体内の分子機構に起因した差が現れることもわかってきた[12]。そのため、放射線の生体影響を評価する際に、線量を無視してすべてに高線量のデータを当てはめるのは適切ではないかもしれないということから、「低線量」という言葉が定義された。放射線影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR)は、200 mGy以下を低線量としている。一方、被ばく線量が同じでも線量率によっても生体影響は大きく異なるため、線量だけでは影響を正しく評価することはできない。特に、被ばく線量が小さくなると線

#### トリチウム生体影響の特徴(これまでの文献データの概要)

- トリチウム被ばくは内部被ばくである
- 生体内では、水(HTO)および有機物結合型(OBT)として存在する
- 生体内での半減期は、10日程度(HTO)および40日程度(OBT)
- RBEは1.1~1.7程度  
(これより高いあるいは低いという報告もある)
- 半致死線量は8Gy程度  
(マウス腹腔内投与で0.56~0.93 GBq/g体重)

図3 トリチウム生体影響の特徴。

量率の違いが大きく影響するので、リスクを考えるときにはその点を十分に考慮する必要がある。UNSCEARは、0.1 mGy/分以下を「低線量率」と定義している。つまり、実際の生物学的な影響を考える際には、線量と線量率の両方を考慮しなければならないのである。このことを実践した実験例を紹介する。

寿命への影響を調べる目的で、2,000匹のマウスに低線量率で放射線を照射した[13]。放射線業務従事者の年平均線量限度の20 mGy、原爆被爆者の平均被ばく線量に相当する400 mGy、そして発がんなどの影響が鮮明に現れると考えられる8,000 mGyの線量での照射である。これらの放射線量の<sup>137</sup>Cs $\gamma$ 線を、マウスの平均的寿命の約半分である400日をかけてマウスに照射した。この時の線量率は、それぞれ0.05 mGy/日、1.1 mGy/日、21 mGy/日となり、3つの条件はともに「低線量率」の範疇である。この実験の結果、0.05 mGy/日では寿命の短縮は見られなかったが、21 mGy/日ではメスのマウスで有意な寿命の短縮が示された。さらに、腫瘍の発生頻度の上昇に対する照射の影響は、オス、メスともに21 mGy/日での照射群のみ顕著であり、放射線照射によって特異的に誘発された腫瘍は観察されなかった。以上のことから、低線量率での長期照射は、腫瘍発生時期の早期化、腫瘍増殖の加速、またはその両方をも誘発する可能性があることが示唆される。ただし、この実験結果から低線量・低線量率放射線のヒトへの影響を推定するためには、マウスとヒトに備わっている共通の機能を持つ遺伝子や細胞応答の機構についての研究が必要と考えられる。

放射線の遺伝的影響を調べる研究ともなれば、大量の実験動物が必要となる。ラッセルらが1958年に発表した100万匹規模の実験がその代表例である[14]。突然変異の出現をネズミの毛色で判断するために、大量のマウスと実験期間を要した。このように、低線量の生体影響研究では、結果が自然の揺らぎの中に埋没するようになるため、有意な違いを見いだすには動物数を大幅に増やすことが必要である。

マウス胎仔にしきい線量以上の放射線を高線量率で照射すると奇形が発生する。一方、同じ線量を低線量率で照射すると奇形は誘発されない。これは、胎仔組織内の細胞に放射線で作られる奇形誘発性損傷（催奇性損傷）が、低線量率の照射では完全に治癒するからと考えられている。このように野生型のマウス個体を使った実験では、DNAの損傷がすみやかに修復されてしまうために、低線量被ばくで生じたDNA損傷の程度を定量するのが困難となる。そのためDNAの損傷を修復できないマウスあるいは放射線高感受性マウスの登場が待たれた。現在は、このようなマウスが遺伝子導入や遺伝子ノックアウトによって作出できるようになり、その応用が始まっている。

1.3.2 高感度検出系の導入

低レベルのトリチウム暴露によって本当に人体影響が出ると考えられるのかどうかを、客観的なデータに基づいて議論できる下地を作るには、これまでになく高感度の新規実験系を立ち上げて数値データを得ると共に、放射線障害の発生メカニズムや放射線に対する生体応答機構を遺伝子

やタンパク質のレベルで明らかにすることが必要である。そのために日本のトリチウム生物影響研究者を中心に、高感度の生体影響検出系が開発あるいは導入され、新たな系を用いた研究が展開されている。なかでも、遺伝子の突然変異やがん発症といった、いわゆる確率的影響に関する研究は、今後ますます重要性が増してくるものと思われる。

ここで言う高感度検出系とは、従来の実験系では自然発症頻度の揺らぎの中に埋没してしまい、被ばく影響があるかどうか不明であったような被ばく線量においても生体影響の上昇が検出できるように遺伝子改変した動物や細胞である。すなわち、生体影響の有無がわからない線量域を狭めることで、より低い線量域において生体影響がどうなっているのかを解明することをめざした実験システムである(図4)。現在までに、培養細胞やマウスを用いた高感度の突然変異検出系、マウスを用いた高感度の発がん実験系などが開発され、主に日本の研究者によってトリチウム被ばく影響の解析が続けられている[11]。

1.3.3 遺伝子改変マウスを使った放射線生物影響の解析

突然変異の誘発は、放射線による主要な生物影響の一つであり、癌の発症などさまざまな疾病の原因になることが示唆されている。放射線のヒトに対するリスクを評価するには、動物個体を用いた(*in vivo*での)突然変異解析が有効である。しかし、内在性遺伝子(細胞がもともと持っている遺伝子)の変化を指標とした*in vivo*突然変異検出系は、解析できる組織が限定されることや、DNAレベルの詳細な解析が難しいなど問題点が多い。近年、大腸菌やファージ(細菌に感染するウイルス)の遺伝子をレポーター遺伝子として組み込んだトランスジェニックマウスがいくつか開発され、遺伝子突然変異の頻度はもとより、変異を分子(DNA)レベルで解析することも可能になった。このようなトランスジェニック動物は、すべての体細胞にレポーター遺伝子を持っているので、個体の全組織を対象に突然変異頻度や分子的解析を行える特徴がある。その例として、点突然変異と欠失変異の両方が検出可能な *gpt delta*

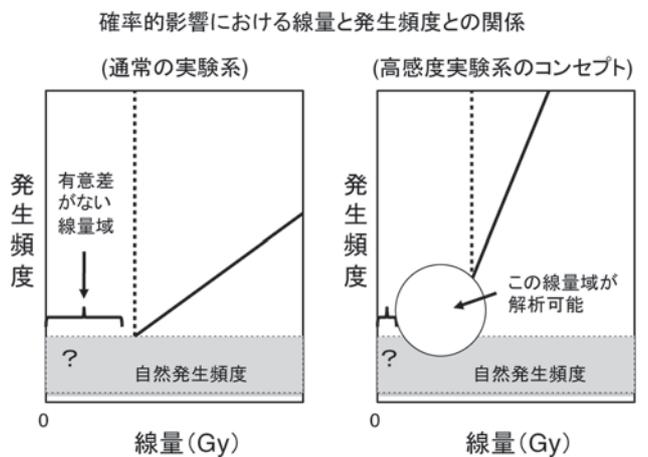


図4 高感度システムのコンセプト。従来の系(左)との比較を示した。高感度検出系では、有意差がわからない線量域を狭めることで、線量率と確率的影響の関係や、より詳細な分子機構を解析可能にしようというものである。

トランスジェニックマウス (*gpt delta* マウス) と、突然変異によって高頻度で癌を頻発する *Rev1* トランスジェニックマウス (*Rev1* マウス) および *p53* 遺伝子欠損マウス (*p53*<sup>-/-</sup>マウス) について概説する。

DNA 塩基配列に何らかの変化が生じるのが遺伝子突然変異であるが、遺伝子突然変異には、DNA を構成する塩基が他の塩基に置換されたり、数塩基が欠失または挿入される「点突然変異」と、遺伝子の全体あるいは染色体 DNA の大きな部分が失われる「欠失突然変異」などがある。放射線では、点突然変異の他に欠失突然変異の頻度が上昇することが知られている。これまでに遺伝子突然変異を検出するトランスジェニックマウスは作出されていたが、いずれも点突然変異を検出することに主眼がおかれ、欠失突然変異の検出には不向きであった。能美らのグループは、この点を克服するために、点突然変異だけでなく欠失突然変異も検出できるようなトランスジェニックマウスである *gpt delta* マウスを作出した。*gpt delta* マウスは、6-チオグアニン処理によって点突然変異を検出し、Spi<sup>-</sup>アッセイによって欠失突然変異を検出するという優れた特徴を持っている[15] (図5)。このマウスを使って脾臓と肝臓での放射線誘発突然変異に対する線量率の影響が欠失突然変異検出法を用いて調べられている[16]。線量率は、920 mGy/分、1 mGy/分および 12.5 μGy/分で、両組織において3つの線量率のいずれでも放射線量の増加につれて突然変異頻度も増加した。その増加割合は線量率に依存し、1 mGy/分では肝臓より脾臓で高かったが、920 mGy/分と 12.5 μGy/分の線量率では両組織において同様であった。また、920 mGy/分と 12.5 μGy/分の線量率では、2~1,000塩基の欠失変異が両組織において特異的に引き起こされた。変異箇所において配列相同性のない欠失変異の発生は、920 mGy/分で照射した脾臓で上昇した。これらの結果は、組織における放射線誘発突然変異が線量率に依存するだけでなく、組織間での可変性があることを示唆するものである。

DNA 上に塩基損傷が発生することで点突然変異が生成するが、このようなこの突然変異の誘発には「損傷乗り越えDNA合成」が深く関わっている。このとき中心的な役割を担うのが、損傷乗り越え修復タンパク質 REV1 である。そこで REV1 を高発現するトランスジェニックマウス

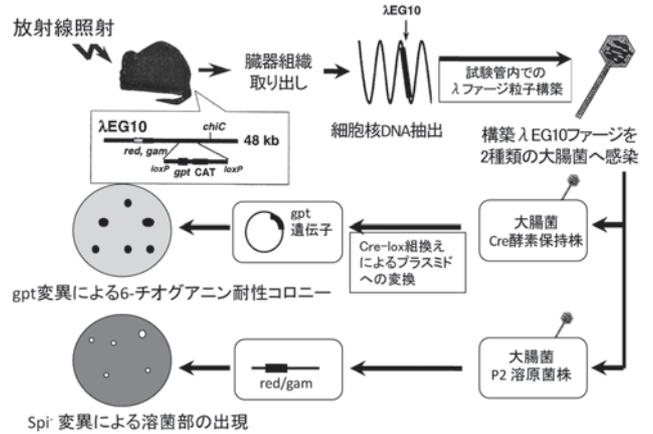


図5 *gpt delta* マウスの突然変異検出法の概要。この系では、照射したマウスの臓器組織から遺伝子 DNA を取り出し、組み込まれていたファージ DNA をウイルス粒子に再構築して2種類の大腸菌株に導入することで、点突然変異 (*gpt* 遺伝子変異による6-チオグアニン耐性) と欠失突然変異 (*red/gam* 遺伝子変異による Spi<sup>-</sup>表現型) の両方が解析できる (文献[15]をもとに改変)。

である *Rev1* マウスが作出された。放射線発がんにおける損傷乗り越え DNA 合成機構の役割を解析するために、*Rev1* マウスに 3 Gy の X 線を全身照射し、誘発された腫瘍の詳細な病理学的解析を行った報告によると、各臓器での癌の発生頻度は、野生型マウス、*Rev1* マウスともに、雌雄にかかわらずリンパ腫の発生頻度が最も高く、頻度は90%以上の値を示した。なかでも *Rev1* マウスでの非胸腺リンパ腫の発生頻度は、雌雄ともに野生型マウスに比較して有意に高いという結果が得られ、*Rev1* マウスは放射線高感受性であり、発癌に関わる突然変異の解析に有用であることが示唆された。

一方、癌抑制遺伝子である *p53* を欠失させた *p53* ノックアウトマウスの体細胞は、異常細胞を排除するアポトーシスの活性を持たない。アポトーシスは、損傷DNAの修復がうまくできなかったときに異常を持つ細胞が自ら死滅して個体を守る現象である。*p53* 遺伝子が正常なマウスでは、γ線の線量率を 1.2 mGy/分にまで下げると 3 Gy の照射でも突然変異頻度が自然発生レベルと変わらなくなる[17]。一方、*p53* ノックアウトマウスでは、そのような低線量率照射においても突然変異頻度が線量依存的に上昇する (図6)。つまり、このマウスはアポトーシスを抑制するこ

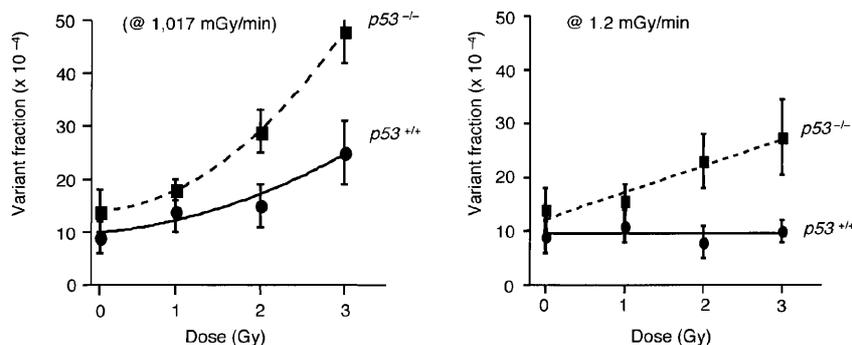


図6 *p53* ノックアウトマウスは低線量率でも線量依存的に突然変異が増加する。左は高線量率照射、右は低線量率照射である。*p53* が正常な (*p53*<sup>+/+</sup>) マウスは、低線量率照射で突然変異頻度が上昇しなくなるが、*p53* ノックアウト (*p53*<sup>-/-</sup>) マウスでは、低線量率照射でも線量依存的に上昇し続け、線量率の影響が見られない。

とで低線量率における突然変異を高感度で検出することができるようになっていけると言える。

上記のような遺伝子改変マウスは、放射線の生物影響を遺伝子レベルと個体レベルの両方の側面から評価することを可能にする。我々が最も知りたいのは、低線量被ばくあるいは低線量率での長期放射線被ばくによって、将来の発がんリスクがどのくらいになるのかということである。その意味でも、これらのトランスジェニックマウスや、その他の遺伝子改変による発癌モデルマウスを使うことで、低線量・低線量率放射線の影響研究が大きく進展することが期待される。

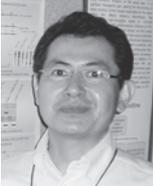
なお、高感度検出系には培養細胞を使ったものもある。培養細胞は、細胞一つ一つを「個体」として扱うことが可能であるので、解析対象数を容易に100万個レベルにすることができ、それゆえに統計的有意差を求めやすいという特徴がある。また、個体と比べるとはるかにシンプルな生体応答の検出系でもある。現在利用されているのは、異種生物間での染色体移入によって突然変異頻度を通常の50倍～100倍に上昇させた系で、100 mGy レベルでの影響も見ることが可能である。このような細胞系による実験結果と、遺伝子改変動物を用いた高感度検出系から得られるデータと合わせてゆくことで、低線量被ばくに対する生体応答が目に見えるデータとして提示可能になるものと考えている。ただし、最終的にシミュレーションに基づいてヒトに対するリスクを考えるには、低線量（低線量率）放射

線被ばくに対する生体応答機構の分子メカニズムの解明も不可欠である。

今後のシリーズでは、トリチウム生体影響研究に関する動物レベル、細胞・分子レベルの研究動向についてより詳しく紹介する。

参考文献

[1] K. Iijima *et al.*, J. Radiat. Res. 49, 451 (2008).  
 [2] 田内 広: DNA 損傷に対応する修復シグナルの概要. キーワードで理解する「細胞周期イラストマップ」中山敬一編 (羊土社, 2005).  
 [3] H.L. Butler and J. H. Leroy, Health Phys. 11, 283 (1965).  
 [4] ICRP Publication 56 (Pergamon Press, 1990).  
 [5] D.M. Taylor, Radiat. Prot. Dosim. 105, 225 (2003).  
 [6] 「トリチウム資料集1988」, 科学研究費補助金「核融合特別研究」総合総括班  
 [7] NCRP, No.63, Appendix III, 56 (1979).  
 [8] J.E. Furchner, Radiat. Res. 6, 483 (1957).  
 [9] 佐藤幸雄ら: トリチウム内部照射の胎児期に及ぼす影響 - 異常発生効果の実験的研究 (予報) -, 広大原医研年報 26, 124 (1985).  
 [10] A.L. Brooks *et al.*, Radiat. Res. 68, 480 (1976).  
 [11] H. Tauchi, *et al.*, Fusion Sci. Tech. 60, 1173 (2011).  
 [12] M. Yonezawa *et al.*, Mutat. Res. 358, 237 (1996).  
 [13] S. Tanaka *et al.*, Radiat. Res. 160, 376 (2003).  
 [14] W.L. Russell *et al.*, Science 128, 1546 (1958).  
 [15] T. Nohmi *et al.*, Environ. Mutagen Res. 22, 85 (2000).  
 [16] N. Okudaira *et al.*, Radiat. Res. 173, 138 (2010).  
 [17] F. Kato *et al.*, J. Radiat. Res. 43 (Suppl.), S209 (2002).



たうち ひろし  
田内 広

茨城大学理学部生物科学領域 教授。広島大学原爆放射能医学研究所から水戸に来て11年。専門は放射線生物学。培養細胞を使い、放射線などで起きた遺伝子損傷の修復機構を研究している。野球といえば赤、サッカーといえば紫という典型的の広島人だが、関東という「敵地」ではおとなしく過ごしている。



うまた としゆき  
馬田 敏幸

産業医科大学アイソトープ研究センター、准教授、トリチウムおよび低線量放射線の生体影響、これまで携わった細胞生物学の領域での研究と低線量放射線の影響がどこかでつながることを夢見つつ、研究を行っている。家族は妻と娘2人息子1人ロングコートチワワ1人、趣味と果たして言えるか? キャンプ、バイク、星空観望、メタボ解消に四苦八苦している。



たちばな あきら  
立花 章

茨城大学理学部、教授。専門は放射線生物学、特に放射線による突然変異生成機構を研究している。最近、低線量放射線による放射線適応応答の研究にも従事している。山を歩いて昆虫や花の写真を撮影するのが趣味ですが、近頃は山を歩く体力（と気力）がないのが悩みです。



## 2. トリチウムの生体影響評価

馬田敏幸<sup>1)</sup>, 笹谷めぐみ<sup>2)</sup>, 立花 章<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>産業医科大学アイソトープ研究センター, <sup>2)</sup>広島大学原爆放射線医科学研究所, <sup>3)</sup>茨城大学理学部

(原稿受付: 2012年1月6日)

放射線の個体への影響について, 人の疫学調査で得られた知見を一般的な観点から述べ, マウス個体を使ったトリチウム水による高線量・高線量率の研究により, 何がわかっているのか明確にする. そして低線量・低線量率の放射線被ばくによる生物影響を感知する実験系をトリチウム生体影響研究に応用した研究や, 必要とされている新しい高感度検出系の開発について概説する.

**Keywords:**

low dose, low dose rate, sensitive assay, gpt・delta mouse, p53, translesion DNA synthesis, rev1

### 2.1 放射線の個体への影響

放射線の生物個体への影響は, 遺伝物質である DNA に損傷が生じることが引き金になっている. 通常, 生物はこのような DNA 損傷を修復しているが, 被ばく線量が多くなると損傷量も多くなるため修復が充分に行えず, 細胞死や突然変異が生じる. どの程度の数の DNA 損傷が生じ, そのうちのどれだけが修復されているかが, 生物影響を考える際の重要な要因となる.

放射線の生物影響にはいくつかの異なる視点に立った分類が可能である (図1). 影響が発症する時期に着目した場合の放射線影響は, 被ばく直後から数ヶ月以内に現れる急性影響と, 数年から数十年後になって現れる晩発影響に大別される.

#### 2.1.1 急性影響

急性影響は比較的高線量の放射線を被ばくしたときに現れる影響であり, 一定数以上の細胞が死ぬことにより生じるものである. 急性影響は, 被ばく線量に応じて現れる症状や時期が大きく異なる. 頭痛, 嘔吐, 発熱などが最初に現れる代表的な症状であるが, これら前駆症状はいずれも一過性のものであり, 原則的には回復する. 例えば, 嘔吐は被ばく後1~2時間後から1~2日間続くが, 1 Gy 以下では通常現れない. その後1週間ほどは自覚症状がほとんど

くないが, それ以後数週間の中に, 出血, 感染, 貧血, 下痢, 下血, 皮膚障害などの放射線障害特有の症状が現れる. 致死線量を浴びたときの死亡は, 通常この時期に起こる. なお, ヒトの50%致死線量は約 4 Gy と推定されている.

#### 2.1.2 晩発影響

急性影響を克服した場合にはいったん全身症状は安定化するが, その後晩発影響が生じる. 晩発影響の代表例は発がんであるが, その他に白内障, 精神遅滞, 成長遅滞, および遺伝的影響などがある.

白内障は眼の水晶体に混濁が形成されるもので, 放射線誘発白内障は発生部位の違いにより老人性白内障と区別される. 白内障の重症度および潜伏期は線量に依存し, しきい線量 (threshold dose) を有する. 1 回照射により, 水晶体に検知可能な白濁を生じる最低線量は約 0.5~2 Sv, 臨床的に問題となる白内障が認められるのは 5 Sv 以上とされている. また, 原爆で胎内被曝した子どもには, 小頭症の発症や精神遅滞, IQ 低下が見られている. 重度精神遅滞にはしきい線量があり, 0.12~0.23 Gy の間にあるとされている [1].

個体の影響として最も大きな問題は発がんである. 放射線により生じた DNA 損傷を正確に修復できずに, 誤った修復をすることにより, 突然変異が生じることががん化の最初のステップであると考えられている. 発がんは多数の遺伝子変化が段階的に生じることによって起こると考えられているが, こうした変化はまれな事象であるため, 最終的に発がんの段階に至るまでに長時間を要すると考えられている. 発がんは, 後述する遺伝的影響とともに確率的影響に分類され, しきい線量がないとされている. これは次に述べる突然変異にしきい線量がないため, 突然変異の蓄積による発がんにもしきい線量がないと考えられるためである. 図2には原爆被爆者を対象とした疫学研究の結果を示すが, 低線量域でもほぼ直線的に発がん頻度が低下する

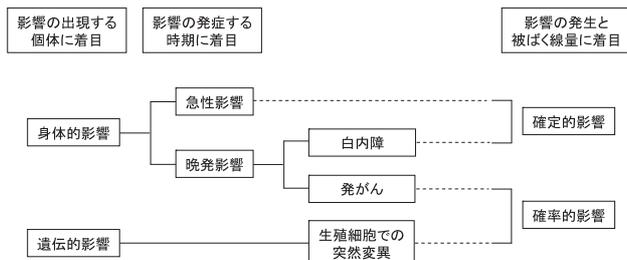


図1 放射線影響の分類.

ものとされている[2]。しかし、0.1 Sv 以下の低線量あるいは低線量率での放射線発がんの有無については研究者の間で見解が異なっており、明確な結論は得られていない。今後この点についてさらに詳細な研究が必要である。

### 2.1.3 突然変異

突然変異として、最も検出しやすいのは染色体異常である。染色体異常は放射線被ばく後早期に見つかる放射線影響の一つであるが、原爆被爆者では被爆後20年以上経過しても染色体異常が観察されている[3]。一般に、ヒトリンパ球の染色体異常頻度 $Y$ と線量 $D$ との間には次の経験式が成り立つ。

$$Y = a + bD + cD^2$$

この式からも明らかなように、染色体異常は線量に応じて上昇し、しきい線量は無いとされている。ヒトにおける被ばく線量を推定する生物学的線量計として、染色体異常は最も信頼されているものである。

#### 2.1.4 生殖細胞での突然変異：遺伝的影響

生物個体を構成している体細胞に突然変異が生じると発がんにつながるが、生殖細胞に生じた突然変異は次世代以降にその影響を及ぼす。Russellらは、約百万匹のマウスを用いて、放射線被ばくした親から生まれた仔にどのような突然変異の影響があるかを調べた[4]。図3はオスの精原細胞（精子を作る元になる幹細胞）が線量 $D$ （以前のデータであるので単位はR（レントゲン）で表示）を被ばくしたときに、仔に生じた突然変異頻度 $Y$ を示している。黒丸は線量率が高い場合（90 R/min）、白丸は線量率が低い場合（0.001~0.8 R/min、多くの場合は約0.008 R/min）である。この結果から、突然変異頻度 $Y$ と線量 $D$ （R）の間には次の関係が成り立つ。

$$Y_{\text{acute}} = 8.10 \times 10^{-6} + 2.19 \times 10^{-7}D$$

$$Y_{\text{chronic}} = 8.10 \times 10^{-6} + 7.32 \times 10^{-8}D$$

このように線量率を下げると突然変異誘発効率が低下した。また、突然変異頻度は線量に応じて上昇しているため、遺伝的影響にしきい線量は存在しないとされている。ヒトでは、原爆被爆者での膨大な調査の結果、遺伝的影響に関して有意な差は見出されていない。チェルノブイリ事故の被ばく者の子どもにゲノムDNAの配列の変異が増加しているという報告があるが、広島市の被爆者の子どもでは増加していない[5]。

#### 2.1.5 確率的影響と確定的影響

放射線の生物影響は、しきい線量の有無によって分類されることが多い。しきい線量が存在しない影響を確率的影響といい、線量に依存して確率的に発生するもので、発がんや遺伝的影響が含まれる。他方、しきい線量を有するのが確定的影響で、影響の重篤度が線量に依存する。白内障や不妊、白血球減少、出血など、発がんや遺伝的影響以外の生物影響がこれに含まれる。しきい線量は出現する影響によって異なるが、いずれも100~150 mSv以上の値である。

放射線防護の点から言えば、確定的影響を防ぐにはしき

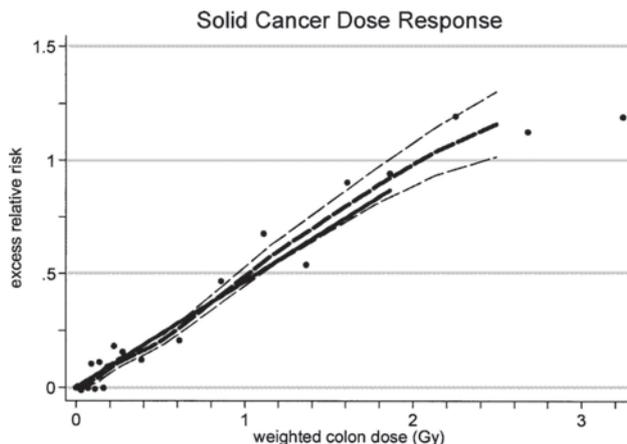


図2 原爆被ばく者集団における固形がん発生の過剰相対リスク（文献[2]）。

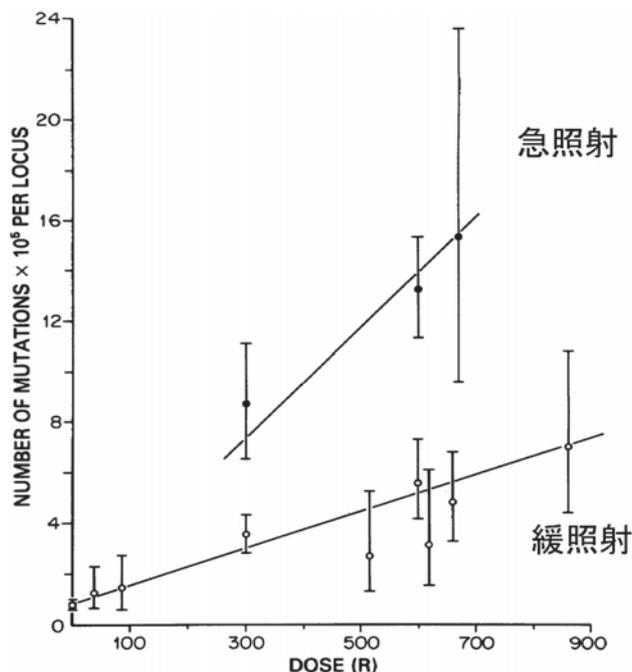


図3 マウス精原細胞での放射線誘発突然変異出現頻度（文献[4]）。

い線量よりも低い被ばく線量にすればよい。したがって、防護に関してはしきい線量のない確率的影響、ことに発がんが問題となる。

#### 2.1.6 線量率

図3に示したように、一般的に線量率が高い方がより大きな生物効果を生じ、同じ線量であっても線量率が低い方が生物影響は小さくなる。これは線量率が低い方が、DNAに損傷を受ける時間間隔が長くなるため、その間に損傷修復がおこなわれるためと考えられている。低線量・低線量率の被ばくの方が高線量・高線量率の被ばくに比べて生物学的効果が低いことを考慮する数値が線量・線量率効果計数（DDREF）であり、国際放射線防護委員会（ICRF）は1990年勧告で、放射線防護の一般的目的にDDREF = 2を適用するよう決めている。

#### 2.1.7 外部被ばくと内部被ばく

福島第一原子力発電所の事故後、放射線被ばくは社会的関心事となり、特に内部被ばくについては大きな注目を浴びている。外部被ばくは個体の外にある線源からの放射線

を生物体を受けることによる被ばくであるが、内部被ばくは放射性物質が体内に入って放射線を放出することによるものであり、外部被ばくとは異なる特徴を持ち、またその線量評価法が複雑であるため、理解が困難なところがある。

生体影響に関しては、内部被ばくの影響は線量が同じであれば、外部被ばくと比較して同程度であることが示されている。したがって、現在のところ、内部被ばくの方が外部被ばくよりも危険であるとする根拠はない。ここではこれ以上詳しく述べる余裕がないので、詳しくは引用文献を参照されたい[6]。

## 2.2 トリチウムの個体への影響研究

初期のトリチウム生体影響研究ではトリチウム水が実験動物に投与され、高線量・高線量率でのトリチウム $\beta$ 線の影響が調べられ、多くのことが明らかにされた。ここではおもにマウスを使った実験から得られた知見を述べる。

### 2.2.1 トリチウムの代謝

トリチウムはトリチウムガス(HT)、トリチウム水(HTO)およびトリチウム有機化合物(OBT)の状態が存在する。しかしHTは容易に酸化されてHTOになるので、HTOが環境放射能として重要である。したがって、トリチウムの生体への影響を考えると水の代謝が大変重要となる。

トリチウム $\beta$ 線の最大エネルギーは18.6 keVと小さく、生体組織中での平均飛程は0.56  $\mu\text{m}$ であり最大飛程は約6  $\mu\text{m}$ である。生体を構成する細胞は直径が約30  $\mu\text{m}$ であるから、トリチウムが生体外にある場合には、 $\beta$ 線は1個の細胞を通過することがない。したがって、トリチウムによる生体への被ばくに関しては内部被ばくのみを考慮すればよい。また前述のように、その生物影響は同一線量の外部被ばくと同等と考えられる。

妊娠12.5日の母親マウスの腹腔内にHTOを1回投与し、新生仔をHTOの投与されていない母親マウスのミルクで育てたときの体内残留トリチウムの実効半減期は、脾臓、肝臓、小腸、胃、胸腺、肺、腎臓、心臓および脳では2.5-2.9日であった[7]。また8週齢のマウスにHTOの腹腔内1回投与を行い、その後約80日にわたり尿中のトリチウム濃度を測定した結果、2.8日と14.1日の2つの半減期が出現した[8]。HTOとOBTの半減期である。この時、利尿剤を使用すると半減期はそれぞれ1.36日と14.4日になったことから、利尿剤でHTOの半減期は半分になった。人体においてはいったん事故等でHTOを体内に取り込んでしまった時、被ばく線量を軽減するためには如何に速やかに体内から排出するかにかかっているが、利尿剤はたいへん有効であることがわかった。

### 2.2.2 トリチウムの線量評価

動物実験を行うにあたり、吸収線量の正確な推定を行うことは重要である。Tsuchiyaらはマウスの腹腔内にHTOを1回投与して、臓器をサンプルオキシダイザーで燃焼し得られたトリチウム濃度を用いて、各臓器の吸収線量を算出している[9]。表1に示すように脾臓と腎臓は血液とほとんど同じ値を示し、肝臓、胸腺、卵巣、筋肉は血液に比べて94-69%と低い値を示した。それに対して、骨髄は大

骨で約170%、頸骨で約130%と血液より高い値を示した。一方、Dobsonらは、血液のトリチウム濃度から線量を推定しているが、HTOによる組織の吸収線量を求める場合には、各組織についての沈着量を測定した上で算出することが極めて重要であることを示唆している[10]。また、HTOを飲料水として与えた場合と腹腔内投与した場合とで赤色骨髄の集積線量を比較した結果、飲料水のHTOによる赤色骨髄の集積線量は尿や血中濃度から見積もった線量よりも低かったが、肝臓や精巣のそれよりも多くなった[11]。このように被ばく量を評価するためには細心の注意が必要である。

### 2.2.3 脳・神経への影響

Gaoらはマウスでは最も放射線の影響を受けやすい妊娠12.5日[12,13]の母親マウスにHTOを接種して、胎仔期に0.036, 0.071, 0.213 Gyを被ばくさせ、生まれた仔マウスの反射神経等を調べた[14]。仔マウスの体重、脳の重量、開眼などの発生の状況、種々の反射作用の獲得時期、熱感知などの感覚機能、行動、協調機能、学習、記憶および海馬の紡錘神経細胞の密度が調べられている。0.213 Gy以上で脳重量の重篤な減少を示し、また海馬のCA1とCA3領域においては0.071 Gyで紡錘神経細胞の密度低下が見られ、学習と記憶に障害が生じた。Wangらは胎仔期にトリチウム $\beta$ 線で0, 0.05, 0.1, 0.3 Gyを被ばくして生まれたマウスを使って、危険回避、記憶力、運動神経等を測定してトリチウムの影響を調べた結果、HTO $\beta$ 線の0.1 Gyの慢性的な被ばくによりその仔マウスには異常が現れ、また同線量のX線や $\gamma$ 線の急性被ばくよりも影響が大きいと結論付けている[13]。

### 2.2.4 発がんによる寿命の短縮

マウスに種々の濃度のHTOを生生涯にわたり飲料水として与え、トリチウム $\beta$ 線の影響を調べたYamamotoらの研究がある[15-17]。マウスはHTOを飲み始めて7日で体内のトリチウム濃度は平衡に達した。図4に示すように、 $1.85 \times 10^{10}$  Bq/dm<sup>3</sup>から $1.48 \times 10^{11}$  Bq/dm<sup>3</sup>の濃度のHTOを与えた時の平均生存日数は、約45日から2週間であった。このときの総吸収線量は11 Gyから18 Gyであり、HTOが体内で平衡に達した状態の線量率は1.92 Gy/日から0.48 Gy/日であった。さらに $5.92 \times 10^{11}$  Bq/dm<sup>3</sup>にまで濃度を上げたが、生存日数は2週間のままであった。この平均生存日数が45日より短いときのマウスの死因は骨髄死

表1 HTOによる組織吸収線量(Gy/18.5 MBq)(文献[9]より改変)。

日	脾臓	腎臓	肝臓	胸腺	卵巣	筋肉	血液	大腿骨	頸骨
1	0.062	0.058	0.051	0.057	0.037	0.044	0.062	0.096	0.077
2	0.108	0.101	0.089	0.099	0.064	0.076	0.109	0.169	0.134
4	0.166	0.157	0.138	0.152	0.102	0.119	0.169	0.266	0.205
7	0.208	0.198	0.174	0.191	0.132	0.152	0.212	0.341	0.257
12	0.230	0.221	0.194	0.211	0.150	0.170	0.236	0.386	0.285
18	0.236	0.226	0.199	0.217	0.156	0.176	0.242	0.397	0.293
23	0.237	0.228	0.200	0.218	0.158	0.177	0.244	0.400	0.295
30	0.237	0.228	0.200	0.218	0.159	0.178	0.245	0.402	0.297
37	0.238	0.229	0.201	0.219	0.159	0.178	0.246	0.403	0.298
$\infty$	0.239	0.231	0.201	0.219	0.160	0.184	0.232	0.395	0.303

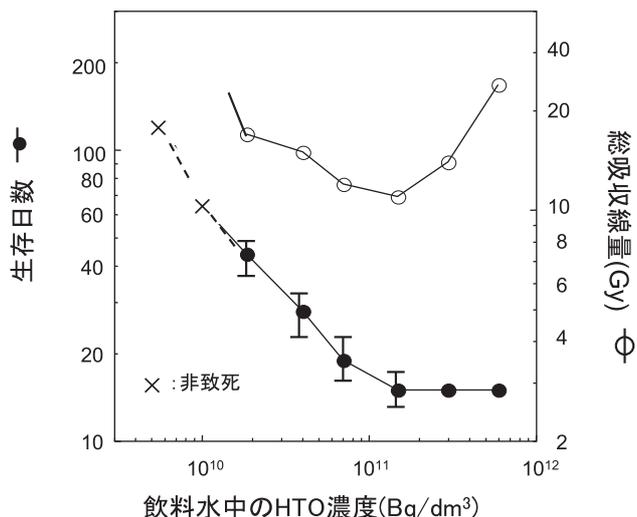


図4 飲料水中のHTOの濃度および吸収線量と生存日(文献17より改変).

(骨髄が放射線照射により障害され造血作用を失い死に至るもの)であった。一方、 $9.25 \times 10^9$  Bq/dm<sup>3</sup>以下の濃度ではマウスは骨髄死では死にならなかった。さらに低濃度側の $9.25 \times 10^9$  Bq/dm<sup>3</sup> (240 mGy/日) から $3.70 \times 10^8$  Bq/dm<sup>3</sup> (10 mGy/日)で腫瘍の発生を詳細に調べている。この濃度範囲では骨髄死ではなく、主な死因は胸腺リンパ腫であった(表2)。以上の結果から骨髄死にはしきい値が存在することが示唆された[16]。しかし、 $9.25 \times 10^8$  Bq/dm<sup>3</sup> (24 mGy/日)になると胸腺リンパ腫は明らかに少なくなると、他の腫瘍の増加が見られるようになった。さらに低線量率になると腫瘍の発生自体が減少し、3.6 mGy/日では平均生存日数は非照射群のそれと同じになった。

表2 HTOβ線の線量率と癌の発生状況(文献15より改変)

ここでの線量率とは、マウス体内で平衡に達したトリチウム水のβ線から各臓器が受ける1日あたりの被ばく量の平均値。

線量率, mGy/日	240	96	48	24	10	0
マウス数	45	38	60	60	53	67
平均生存日数	165 ± 36	259 ± 52	414 ± 66	481 ± 112	622 ± 121	811 ± 134
胸腺リンパ腫	29 (64) [162 ± 28]	22 (58) [273 ± 51]	15 (25) [415 ± 53]	4 (7) [508 ± 202]	3 (6) [589 ± 32]	0 (0)
非胸腺リンパ腫	5 (11) [146 ± 27]	4 (11) [229 ± 24]	12 (20) [433 ± 82]	9 (15) [504 ± 120]	11 (21) [609 ± 70]	12 (18) [787 ± 129]
網状細胞腫	2 (5) [179 ± 15]	5 (8) [390 ± 67]	12 (20) [485 ± 144]	10 (19) [570 ± 150]	4 (6) [760 ± 161]	
卵巣癌	2 (5) [201 ± 18]	4 (7) [431 ± 60]	8 (13) [511 ± 98]	11 (21) [641 ± 114]	4 (6) [868 ± 149]	
血管肉腫		2 (5) [331 ± 21]				
腺維肉腫			2 (3) [431 ± 58]	4 (7) [467 ± 97]	6 (11) [607 ± 90]	4 (6) [871 ± 179]
ハーダー腺腫			2 (3) [423 ± 81]	2 (3) [537 ± 75]		
肺癌			1 (2) [464]	3 (5) [460 ± 30]	8 (15) [736 ± 84]	4 (6) [812 ± 24]
皮膚癌			1 (2) [401]			
膀胱腫瘍				1 (2) [580]		
横紋筋肉腫				1 (2) [298]		
乳癌					2 (4) [582 ± 58]	
肝癌					2 (4) [685 ± 23]	3 (4) [696 ± 41]
副腎癌					1 (2) [623]	
脾腫						2 (3) [827 ± 19]
胃癌						1 (2) [912]
2種類の癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	10 (19)	5 (8)
癌が発生したマウス	34 (76)	32 (84)	42 (70)	42 (70)	4 (83)	41 (54)

( ) ; % [ ] ; 平均生存日数 ± SD

## 2.2.5 トリチウムのRBE

マウスを使って得られたトリチウムのRBE (Relative biological effectiveness: 生物学的効果比のこと。同じ生物影響を示す吸収線量の比で、これが大きいほど被ばくによる危険度が高いことになる)を表3に示す。評価の方法および比較放射線(X線, γ線)が異なるため、RBE値に幅がある。したがって、ここに示したRBEをそのまま比較することはできないが、低線量あるいは低線量率でのトリチウムβ線のRBEは高線量のそれよりも大きい傾向がある。トリチウムβ線のRBEを求めるときに比較放射線がX線かγ線かで2倍の差が出るとの指摘もある[18]。しかし概観すると、トリチウムのRBEは1から2となるようである。マウスを用いてトリチウムの生体影響を調べるとき、その被ばくの形態は急性ではなく慢性被ばくである。そしてRBEを求める場合、これまでの研究ではそのほとんどが高線量率で比較放射線が使用されている。すなわち高線量率におけるX線あるいはγ線の生物効果と、低線量率におけるトリチウムβ線の生物効果が比較されているわけである。これではトリチウムのRBEを低く見積もってしまう危険性がある。よって、低線量率におけるトリチウムβ線の

表3 マウスを使った研究から得られたトリチウムβ線のRBE.

評価の方法	RBE	吸収線量 (Gy)	研究者
LD <sub>50/30</sub>	1.7	4~8	J.E. Furchner (1957)
脾臓と胸腺の萎縮	1.3-1.5	1~10	J.B. Storer <i>et al.</i> (1957)
造血細胞の染色体異常	1.0-2.0	0.6	R. Kozkowski <i>et al.</i> (2001)
小腸クワブ細胞のアポトーシス	1.4-2.1	0.13~0.28	K. Ijiri (1989)
卵母細胞の生存率	1.6-3.0	0.055	R.L. Dobson <i>et al.</i> (1976)

RBEは低線量率における $\gamma$ 線あるいはX線との比較から求められるべきである。そうなればトリチウム $\beta$ 線のRBEは相対的に大きくなるものと考えられる。

## 2.3 個体レベルのトリチウム生物影響研究の動向

### 2.3.1 これまでのトリチウム生物影響研究の現状と問題点

核融合研究に伴うトリチウムに関する安全性研究、特に生体影響研究は不可欠である。トリチウムの人体影響を科学的に評価するには、被ばく線量の正確な測定とそれに伴う生物学的影響の把握が必要である。しかし、環境中におけるトリチウムのほとんどは、トリチウム水の形態をとり、肺や皮膚あるいは経口で体内に取り込まれるため、その被ばく線量を推定することは不可能である。そのため、被ばく者個人の生体材料を用いた生物学的線量推定が重要な課題となる。しかしながら、トリチウム $\beta$ 線の人体影響に関しては、リスク算定に利用可能な実験データがほとんどないのが現状である。その代替手段として、マウスなどの動物個体を用いたトリチウム $\beta$ 線の生物影響評価が行われてきたが、前述したようにそのほとんどが、高線量・高線量率被ばくによる研究であった。核融合研究に伴うトリチウムに関する生体影響研究で問題にされるのは、低線量・低線量率被ばくである。これらの現状から、低線量・低線量率被ばくによるトリチウム $\beta$ 線の生物影響をできるだけ直接に測定・評価できることが現在の重要な課題である。特に、しきい値がないと考えられている遺伝子の突然変異や発がんといった確率的影響に関する生物影響を評価する必要がある。

分子生物学の進歩により、がん化に至る遺伝子変異の詳細が解析できるようになってきた。そのため、日本のトリチウム生物影響研究者を中心に新しい原理により被ばく線量を高感度で測定できる生物学的線量計の開発および導入が行われている。そこで、放射線高感度検出系マウスを用いたトリチウム生物影響評価の最近の動向と新たな高感受性マウスの開発について紹介する。

### 2.3.2 高感度検出系マウスを用いたトリチウム生物影響評価

#### (1) gpt・delta マウスを用いた生物影響評価

近年、大腸菌やファージの遺伝子をレポーター遺伝子として組み込んだ突然変異検出系マウスが開発され、遺伝子突然変異頻度だけでなく、変異パターンを分子レベルで解析することが可能になった。これらのマウスはすべての体細胞にレポーター遺伝子を持っているため、個体の全組織を対象に突然変異を検出することができるという特徴をもつ。

これまでに、lacZ トランスジェニックマウス、Muta<sup>TM</sup>マウスといった突然変異検出系マウスが開発されているが、点突然変異を検出することに主眼がおかれ、放射線照射によって誘発される欠失突然変異を検出するには不向きであった。gpt・delta マウスは、 $\lambda$ ファージDNAがマウスゲノムに挿入された突然変異検出系マウスで、点突然変異だけでなく、欠失突然変異も検出することができるという特徴をもつ[19] (図5)。そのため、gpt・delta マウスはこ

れまでに開発された突然変異検出系マウスよりも、高感度に放射線が誘発する突然変異を検出できる系といえる[20, 21]。

gpt・delta マウスを用いることで、2 Gy以上の放射線によって誘発される突然変異を有意に検出できることが明らかにされている[22]。また、20 mGy/日といった低線量率放射線照射を行った実験からも、総線量が8 Gyくらいに達すれば有意な変異頻度の増加が検出されることが報告されている[22]。

さらにこのマウスを用いて、トリチウム水の腹腔内投与を行い突然変異頻度を解析した結果、3 Gy以上の線量で突然変異の検出が可能であることが明らかにされた[23]。このようにgpt・delta マウスは、低線量・低線量率被ばくにおけるトリチウムの生物影響評価に有用といえる。

今後、gpt・delta マウスを用いたトリチウム生物影響研究を進めていくことにより、トリチウム $\beta$ 線によってどのような突然変異が誘発されるのか、またX線などの放射線によって誘発される突然変異との違いがあるのかを明らかにすることができると考えられる。また、gpt・delta マウスは、各臓器における突然変異頻度を測定することができるため、トリチウムによって誘発される突然変異頻度に臓器特異性があるかどうかを明らかにすることができると考えられる。

#### (2) p53ノックアウトマウスを用いた生物影響評価

p53遺伝子とは、がん抑制遺伝子の1つである[24]。多くのがんでp53遺伝子の変異が検出されており、がんの半数以上においてp53遺伝子に何らかの変異や欠失が認められている。

これまでの研究から、細胞がストレスを受けた場合やDNA損傷を受けた場合にp53は活性化され、細胞周期の制御に関与することが知られている(図6)。さらにp53は、DNA損傷を修復するための機構を制御する機能を有することから、細胞の恒常性の維持に重要であると考えられている。また、p53は、細胞がDNA損傷を修復できない場合には、損傷をもつ細胞自身を殺す(自殺させる)機構として知られているアポトーシスを誘導する重要な役割を担う。これまでに明らかにされてきたp53の重要な機能から、p53はゲノムの守護神と表現されるほどである。実際にp53を欠失させたp53ノックアウトマウスでは、DNA損傷により誘発されるアポトーシスが抑制されることや、高発がん性であることが報告されている[25]。

Umataらはp53ノックアウトマウスを用いて、トリチウ

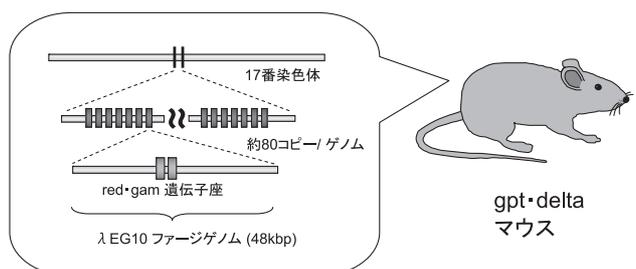


図5 gpt・delta マウス。

ム水投与における生体内突然変異頻度を測定することによりトリチウムの生物影響評価を行った[26,27]. 突然変異測定法としては、脾臓に存在するCD4 T細胞における突然変異体頻度を検出する系 (T細胞受容体突然変異検出系)を用いている(図7). CD4 T細胞は、リンパ球の一種であり、CD3, TCR- $\alpha$ , TCR- $\beta$ の複合体が細胞表面に発現している. しかし、TCR- $\alpha$ またはTCR- $\beta$ のどちらか一方でもタンパク質が不完全であれば複合体は形成されず、CD3はT細胞表面に発現されない. すなわち、正常なCD4 T細胞はCD3陽性を示すが、TCR- $\alpha$ またはTCR- $\beta$ いずれかをコードしている遺伝子に変異が生じるとCD3は陰性を示す. このことを利用して、TCR- $\alpha$ , TCR- $\beta$ に生じた変異を表面

マーカーであるCD3に対する抗体で染色することにより変異が生じた細胞を検出することができる.

この系を用いて実験を行った結果、p53が正常な野生型マウスでは、トリチウム水投与により突然変異頻度は増加したが、 $\gamma$ 線によるシミュレーション照射では突然変異頻度の増加は検出されなかった[26,27]. 一方、p53ノックアウトマウスでは、トリチウム $\beta$ 線、 $\gamma$ 線ともに誘発率の増加がみられ、トリチウム $\beta$ 線の生物学的効果比が約1.7と見積もられた. この結果から、p53ノックアウトマウスを用いることで、p53野生型マウスでは得られない低線量域でのトリチウム生物影響評価が可能になった.

2.3.3 新たな高感度検出系マウスの開発の試み

(1) 背景

変異原物質を検定する方法として、サルモネラ菌を用いたエイムス試験が広く知られている. エイムス試験は、「誤りがちなDNA修復」に関与するumuC遺伝子などの「損傷乗り越えDNA合成」の機能を亢進することにより、より高感度に突然変異を検出することができる突然変異検出系である. 著者らは、この「損傷乗り越えDNA合成」の機能亢進したマウスを作成することにより、マウス個体レベルでのエイムス試験を実現できないかと考えた. さらに、この高感度検出系モデルマウスは、発がん高感受性マウスとなりうる可能性がある. そこで、「損傷乗り越えDNA合成」の機能亢進をしたマウスの開発に取り組むことにした.

(2) 損傷乗り越えDNA合成

トリチウム $\beta$ 線や電離放射線のDNA損傷の特徴は、塩基損傷や二重鎖切断であるが、最近この塩基損傷や二重鎖切断の修復に関与する遺伝子が相次いで単離され、そのコードする蛋白質群がどのように切断部位に結合し修復に関与するかが明らかになってきた. 塩基損傷を修復する機構の1つに「損傷乗り越えDNA合成」機構が知られている. 「損傷乗り越えDNA合成」は、損傷部位を乗り越えてDNA合成を進めることができるため、損傷によるDNA複製の停止を回避することができる[28]. しかし、損傷を乗り越える際に、「誤りがちなDNA合成」を行うために突然変異を誘発することが明らかとなった. 「損傷乗り越えDNA合成」を担う遺伝子群をYファミリーポリメラーゼといい、大腸菌から哺乳類まで広く保存されていることから細胞内で重要な機能をもつと考えられる. また、Yファミリーポリメラーゼの一つは高発がん性の色素性乾皮症バリエント(XPV)の原因遺伝子であることが示され、この遺伝子群は、がんの発生にも深く関与することが報告されている[29].

Masudaらは、Yファミリーポリメラーゼの一つRev1のヒトホモログ(ヒトREV1)タンパクを世界で初めて同定することに成功し、その生化学的解析を行った[30]. その結果、ヒトREV1タンパクは、鋳型塩基に対してシトシンを取り込むデオキシシチジルトランスフェラーゼ活性を持つことを明らかにした[31](図8). さらに、ヒトREV1タンパクは、酸化損傷塩基部位やアルキル化損傷塩基部位も効率よく乗り越え、その際にシトシンを挿入することを

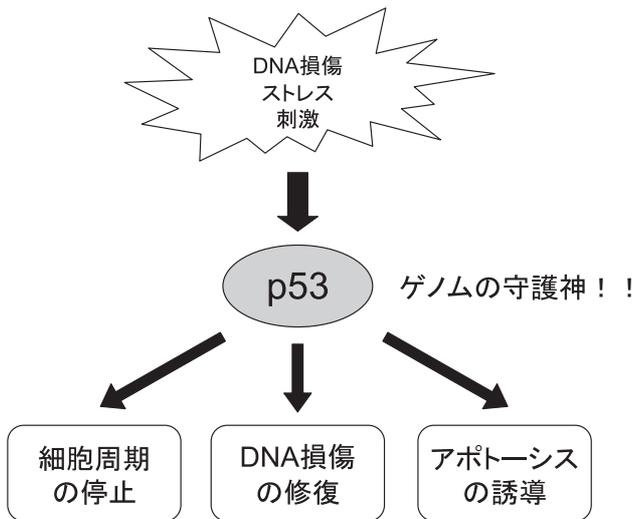


図6 p53の機能.

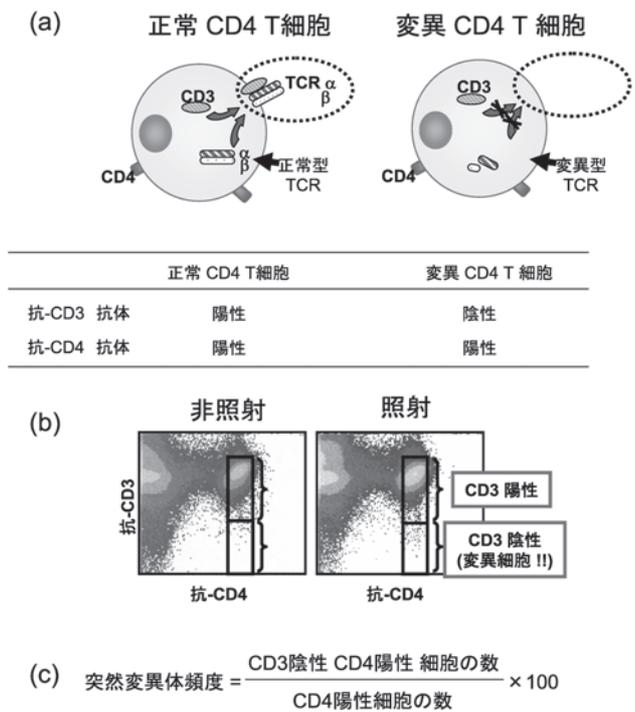


図7 T細胞受容体突然変異検出系.  
 (a) T細胞受容体突然変異検出系の概念図  
 (b) フローサイトメータを用いた実際の実験データ  
 (c) 突然変異体頻度の求め方

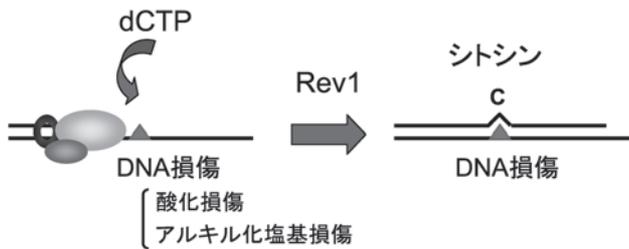


図8 損傷乗り越え DNA 合成機構。

明らかにした。このことは、損傷塩基部位において、ヒト Rev1 タンパクが、「誤りがちな DNA 合成」を行い、点突然変異を誘発することを示唆している。また、ヒト Rev1 タンパクは他の Yファミリーポリメラーゼと結合することにより、「損傷乗り越え DNA 合成」機構において中心的な役割を担うと考えられている [32, 33]。

### (3) Rev1 マウスの開発

Toyoshima らは、Rev1 が「損傷乗り越え DNA 合成」機構において中心的な役割を果たしていることから、「損傷乗り越え DNA 合成」の機能亢進をしたマウスを作成するために、Rev1 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス (Rev1 マウス) を作製した [34]。各臓器における Rev1 の発現量を調べた結果、Rev1 マウスは、野生型マウスと比較して、ほぼすべての臓器で Rev1 の発現量が有意に増加していた。Rev1 の機能亢進と発がんとの関係を解明するため、まずアルキル化剤投与による Rev1 マウスの発がん感受性を検討した。その結果、この Rev1 マウスは、野生型マウスと比較して、アルキル化剤処理後、早期かつ高頻度にがんが発症するという結果を得た。このことから、Rev1 マウスは、高感度な発がんモデルマウスになると考えられる。さらに、Rev1 マウスの生物学的特性を解析した結果、Rev1 マウスでは、アルキル化剤によって誘発される突然変異頻度を野生型マウスよりも有意に増加させることを明らかにした (未発表データ)。Rev1 マウスでは突然変異を誘発しやすい特性を有することにより、発がん高感受性を示すと考えられる。

以上のことから、Rev1 マウスはトリチウムの生物学的影響を高感度に評価できるモデルとなる可能性がある。今後は、Rev1 マウスの生物学的特性を解明しつつ、Rev1 マウスを用いて、低線量・低線量率被ばくにおけるトリチウム  $\beta$  線の生物影響評価を行っていく予定である。

## 2.4 おわりに

核融合研究は、環境負荷が最も少ない究極のエネルギー源として大きな注目が集まっており、大いに推進すべき研究課題である。核融合研究が、社会に広く受容され、その支持を得るためには、その安全性研究も同時に実施されなくてはならない。このような観点から核融合研究に伴うトリチウムに関する安全性研究、特に生体影響研究は不可欠な研究である。核融合研究で想定されるトリチウム被ばくは低線量・低線量率被ばくと考えられるため、低線量・低線量率被ばくにおける個体レベルのトリチウム影響評価をおこなう必要がある。しかしながら、これまでの個体レベル

のトリチウム生物影響研究は高線量・高線量率被ばくにおける研究が主であった。この問題点を打破するために、近年では、高感度検出系マウスを用いることにより、低線量・低線量率におけるトリチウムの生物影響評価が可能であることを示唆する結果が得られつつある。さらに、新規高感度検出系マウスの開発も行われており、より簡便に低線量・低線量率被ばくにおけるトリチウム影響評価を行うことが可能になると期待される。

今後これらの高感度検出系マウスを用いて、トリチウムの生物影響データを蓄積していくことにより、客観的データを元に、科学的根拠に基づいたトリチウムの影響評価ができるようになると思われる。

## 参考文献

- [1] 大西武雄監修, 放射線医学-生体と放射線・電磁波・超音波- (学会出版センター, 2007).
- [2] D.L. Preston *et al.*, *Radiat. Res.* **168**, 1 (2007).
- [3] M.S. Sasaki *et al.*, *Nature* **220**, 1189 (1968).
- [4] W.L. Russell *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **79**, 542 (1982).
- [5] M. Kodaira *et al.*, *Radiat. Res.* **162**, 350 (2004).
- [6] 丹羽太貫 他: 「放射性物質による内部被ばくについて」, *Isotope News*, **690**, 33 (2011) (<http://www.jriis.or.jp/index.cfm/1,14676,3.html>).
- [7] M. Saito *et al.*, *Radiat. Res.* **95**, 273 (1983).
- [8] N. Kunugita *et al.*, *J. Radiat. Res.* **31**, 361 (1990).
- [9] T. Tsuchiya *et al.*, *J. UOEH* **10**, 403 (1988).
- [10] R.L. Dobson *et al.*, *Radiat. Res.* **58**, 91 (1974).
- [11] M. Saito *et al.*, *Health Phys.* **80**, 571 (2001).
- [12] X. Sun *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **71**, 309 (1997).
- [13] B. Wang *et al.*, *J. Radiat. Res.* **36**, 103 (1995).
- [14] W. Gao *et al.*, *Radiat. Res.* **152**, 265 (1999).
- [15] O. Yamamoto *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **68**, 47 (1995).
- [16] O. Yamamoto *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **73**, 535 (1998).
- [17] O. Yamamoto *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **57**, 543 (1990).
- [18] NCRP. No.63, Appendix III. 56 (1979).
- [19] H. Tauchi *et al.*, *Fusion Sci. Technol.* **60**, 1173 (2010).
- [20] N. Okudaira *et al.*, *Radiat. Res.* **173**, 138 (2010).
- [21] S. Nakamura *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **76**, 431 (2000).
- [22] T. Ono *et al.*, *Radiat. Res.* **148**, 123 (1997).
- [23] T. Ono *et al.*, *Fusion Sci. Technol.* **60**, 1183 (2010).
- [24] A. Erol, *Cell Signal.* **23**, 1076 (2011).
- [25] T. Tsukada *et al.*, *Oncogene* **8**, 3313 (1993).
- [26] T. Umata *et al.*, *Fusion Sci. Technol.* **60**, 1193 (2010).
- [27] T. Umata *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **85**, 1082 (2009).
- [28] C. W. Lawrence *et al.*, *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* **65**, 61 (2000).
- [29] C. Masutani *et al.*, *Nature* **399**, 700 (1999).
- [30] Y. Masuda *et al.*, *J. Biol. Chem.* **276**, 15051 (2001).
- [31] Y. Masuda *et al.*, *FEBS Lett.* **520**, 88 (2002).
- [32] Y. Masuda *et al.*, *J. Biol. Chem.* **278**, 12356 (2003).
- [33] C. Guo *et al.*, *EMBO J.* **22**, 6621 (2003).
- [34] M. Toyoshima *et al.*, *Fusion Sci. Technol.* **60**, 1204 (2010).



うま た とし ゆき  
馬 田 敏 幸

産業医科大学アイソトープ研究センター、准教授、トリチウムおよび低線量放射線の生体影響、これまで携わった細胞生物学の領域での研究と低線量放射線の影響がどこかにつながることを夢見つつ、研究を行っている。家族は妻と娘2人息子1人ロングコートチワワ1人、趣味と果たして言えるか？キャンプ、バイク、星空観望、メタボ解消に四苦八苦している。



きさ たに めぐみ  
笹 谷 め ぐ み

広島大学原爆放射線医学研究所 助教。  
主な研究分野：放射線発がん。1歳になる娘と毎日奮闘中。



たち ばな あきら  
立 花 章

茨城大学理学部、教授。専門は放射線生物学、特に放射線による突然変異生成機構を研究している。最近、低線量放射線による放射線適応応答の研究にも従事している。山を歩いて昆虫や花の写真を撮影するのが趣味ですが、近頃は山を歩く体力（と気力）がないのが悩みです。



### 3. 細胞・分子レベルでのトリチウム影響研究

立花 章, 小林純也<sup>1)</sup>, 田内 広  
 茨城大学理学部, <sup>1)</sup>京都大学放射線生物研究センター  
 (原稿受付: 2012年1月6日)

トリチウムの生物影響を検討するために, 細胞を用いて種々の指標について生物学的効果比 (RBE) の研究が行われており, RBE 値はおよそ2であると推定される。だが, これまでの研究は, 高線量・高線量率の照射によるものであった。しかし, 一般公衆の被ばくは低線量・低線量率である上, 低線量放射線には特有の生物影響があることが明らかになってきた。したがって, 今後低線量・低線量率でのトリチウム生物影響の研究が重要であり, そのための課題も併せて議論する。

#### Keywords:

relative biological effectiveness, radiation weighting factor, sensitive mutation assay system, bystander effect, radioadaptive response, tritiated water, organically bound tritium

#### 3.1 はじめに

核融合炉では, 核融合反応の結果トリチウムが生成する。トリチウムは低エネルギーの $\beta$ 線を放出する核種であり, これが環境中に放出されると周辺の住民や環境に放射線影響を及ぼす可能性がある。

トリチウム $\beta$ 線の水中での平均飛程は560 nmであり, 水中での最大飛程も約6  $\mu\text{m}$ である[1]。生物を構成する細胞は直径が約20–30  $\mu\text{m}$ であるため, 人体の外部にあるトリチウムから放出される $\beta$ 線は, 皮膚の最も外側にある細胞で遮蔽され, それより内部には到達しない。したがって, トリチウム $\beta$ 線による生物影響を考えるときに重要であるのは内部被ばくのみであり, 外部被ばくは無視しても差し支えない。

細胞内には多くの細胞内小器官と呼ばれる構造体があり, 各々の細胞内小器官はそれぞれ独自の機能を持っている。細胞のほぼ中央には核と呼ばれる細胞内小器官がある(以降, 原子核との混同を避けるため, 「細胞核」と書く)。細胞核は直径が6–10  $\mu\text{m}$ の大きさであり, その内部には生物の遺伝情報を担っているDNAがある。DNAは単独で存在するのではなく, ヒストンなどのタンパク質とともに複雑に折り畳まれたクロマチンと呼ばれる構造を形成している。クロマチンが凝縮したものが染色体であり, ヒトでは46本の染色体がある。

ところで, トリチウムがどのような化合物の形で生物体内に存在するかは, 体内分布を考える上で重要である。トリチウムは水分子の水素原子と置き換わりやすく, HTOの形で存在することが多い。水分子は生物体内に最も多く存在する分子であり, HTOも体内に広く分布するため, HTOが生物体に取り込まれると全身にほぼ均一に被ばくを受けることとなる。しかし, トリチウムが有機化合物に

含まれた有機結合型トリチウム (organically bound tritium; OBT) は, 生体構成分子として体内に留まるため, 長期にわたって $\beta$ 線を放出し続ける。例えば, チミジンという化合物はDNAの合成の際にその材料として用いられる化合物であるが, これに含まれる水素原子のうちの一つをトリチウムに置換した, すなわちトリチウム標識したチミジンが市販されている。DNA合成を行っている細胞にトリチウムチミジンを与えると, チミジンがDNA内に取り込まれるため, DNA分子内にトリチウムが存在することとなる。このようにトリチウムを含む物質の化学形の違いも, トリチウムの生物影響を左右する要因である (図1)。

現在の放射線防護の基準は, ヒトの放射線発がんのデータ, つまり広島・長崎の原爆被爆者のデータを基に構築されているので, 本来は発がんを指標としたデータについて議論すべきであるが, トリチウムによる発がんのデータはきわめて乏しいため, 発がんを基にトリチウムの防護基準を考えることは実際上不可能である。このため, その代替法として, 細胞や分子レベルの研究が不可欠である。本章では, 細胞・分子レベルでのトリチウム生物影響研究について紹介し, その中から見えてきた, 放射線に対する生体応答反応を紹介する。また, 今後の検討課題についても議論したい。

#### 3.2 トリチウムの生物学的効果比に関する研究成果

##### 3.2.1 $\beta$ 線の放射線加重係数

放射線防護の観点から, 生体内の各種臓器での影響を考えるには, 放射線の吸収線量だけでなく, 放射線の種類の違いも含めた等価線量を考慮すべきである。等価線量は吸収線量に放射線加重係数を乗じた値であるが, 国際放射線

防護委員会 (ICRP) は電子の放射線加重係数を 1 と定めている [2]。すなわち、 $\beta$  線を被ばくした生体組織の等価線量は吸収線量に等しい値となる。ところで、放射線加重係数は放射線の線質の違いによる生物影響の大きさの違いに基づいて定められているものであるが、こうした放射線の線質 (具体的には問題としている放射線の線エネルギー付与 (linear energy transfer; LET) の違い) による生物影響の大きさを表す指標が生物学的効果比 (relative biological effectiveness; RBE) である。

### 3.2.2 生物学的効果比 (RBE)

上述のように、放射線の線質の違いによる生物影響の大きさを表す指標が RBE であり、具体的には次の式で求める。

$$RBE = \frac{\left( \begin{array}{l} \text{ある生物学的効果を起こすのに} \\ \text{必要な基準放射線の吸収線量} \end{array} \right)}{\left( \begin{array}{l} \text{同じ生物学的効果を起こすのに必要な} \\ \text{問題としている放射線の吸収線量} \end{array} \right)} \quad (1)$$

放射線の線質の違いは、単位長あたりに放射線が失うエネルギーの大きさである線エネルギー付与 (LET) で表され、単位は  $\text{keV}/\mu\text{m}$  である。一般的に LET が大きいほど RBE が高くなる (図 2)。「基準放射線」としては、低 LET 放射線を通常用いており、これまでの研究では 200 kVp 以上の X 線、あるいは  $^{60}\text{Co}$  や  $^{137}\text{Cs}$  の  $\gamma$  線が用いられている。

### 3.2.3 トリチウムの RBE

トリチウムの生物影響を考える際には RBE の検討がまず重要であるため、多くの研究が行われてきた。試験管内で培養された細胞を用いた多くの研究のうちの一部をまとめたものが表 1 と表 2 である。

これらの実験結果について個々に述べるのは煩雑なので、概略を述べるにとどめる。生物学的指標としては、細胞の生存率や染色体異常、突然変異などが用いられている。個々の研究結果の間にはばらつきが大きいため、RBE 値は明確ではないが、基準放射線に X 線を用いた場合には RBE は約 1.5 であり、一方  $\gamma$  線を基準とした場合には約 2 の RBE 値が得られていると見ることができる。このように、基準放射線に X 線と  $\gamma$  線のいずれを用いるかは、RBE 値に違いを生じることがあるため、どちらかに統一することが望ましい。放射線防護の体系は広島・長崎の原爆被爆者の発がんデータを基礎としているが、この際の被ばくは  $\gamma$  線と中性子線によるものであるため、RBE の検討には  $\gamma$  線を用いるのが妥当ではないかと考えられる。

表 1 および表 2 に取り上げたデータではトリチウムはすべて HTO を用いているように、これまでの研究で用いられてきたトリチウムは HTO の化学形が大部分であり、OBT を用いた例は少数である。また、トリチウム濃度や線量および線量率は、いずれも一般公衆が受けるであろうと推定される被ばくに比べると、きわめて高い値であり、そのような実験条件で得られた RBE 値であることに留意する必要がある。後述するように、RBE は吸収線量の大きさ

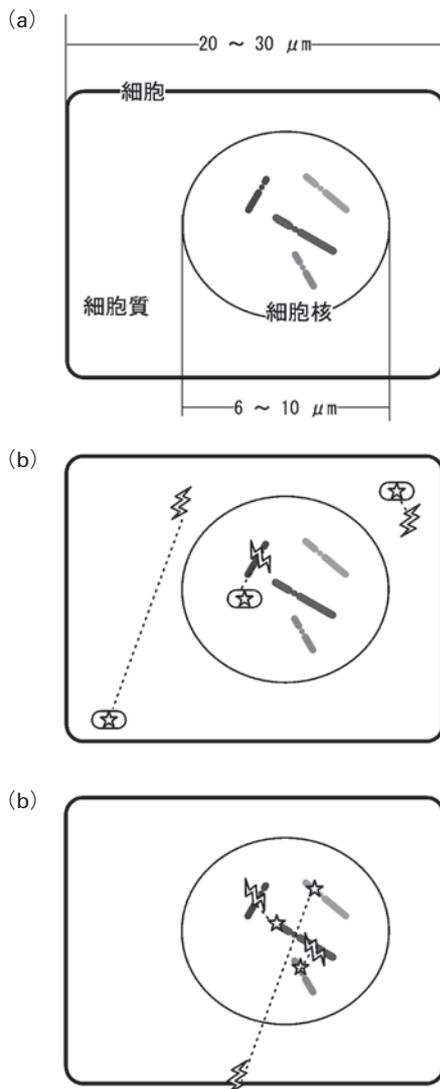


図 1 細胞の大きさと、トリチウム化合物の細胞内分布の概念図 (a)細胞と細胞核の大きさの概略を示す。細胞内部は細胞核と細胞質に大別される。(b)トリチウムが HTO の形であるときには、細胞内に均一に分布するため、細胞核内に  $\beta$  線が届く場合が少なく、DNA が損傷を受ける確率も低くなる。(c)トリチウムが OBT となり、DNA に取り込まれた場合には  $\beta$  線の届く範囲は細胞核内にほぼ限られるため、DNA が損傷を受ける確率が高くなる。  
☆: HTO, ☆: トリチウム, ----: トリチウム  $\beta$  線の飛行,  
⚡: 損傷

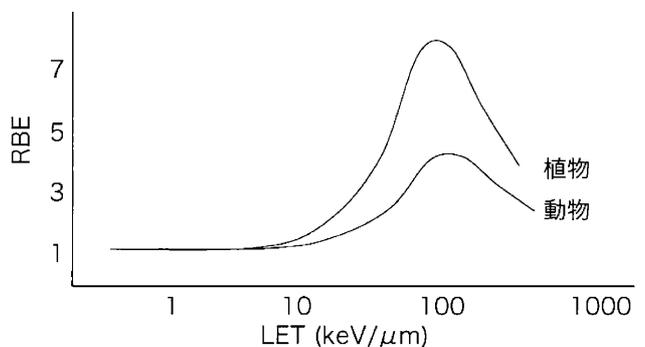


図 2 LET と RBE の関係。一般的に、LET が高くなると RBE が高くなるが、LET が約  $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$  をピークにして、それよりも LET が高くなると RBE は低下する。生物の種類や用いる指標に関わらず、ほぼ同様の傾向を示す。

表1 トリチウムのRBE：細胞レベルでの研究（基準放射線がX線の場合）.

生物学的指標	放射線	基準放射線	線量 (Gy)	トリチウムのRBE	文献
ヒトリンパ球の染色体異常	HTOとX線	250 kVp X線	$\beta$ : 2-4 X: 0.1-4.1	1.13	[3]
ヒトリンパ球の染色体異常	HTOとX線	180 kV X線	$\beta$ : 0.28-2.45 X: 0.5-3.0	1.17 1.91#	[4]
ヒトリンパ球の染色体異常	HTOとX線	250 kVp X線	$\beta$ : 0.25-7.0 X: 0.05-9.0	2.6 at 0.25 Gy 1.10 at 7 Gy 8.0*	[5]
マウス細胞の形質転換	HTOとX線	220 kV X線	$\beta$ : 0.25-5.0 X: 0.5-4.0	<1-2	[6]
ヒト精子の染色体異常 (染色体型異常)	HTOとX線	220 kVp X線	$\beta$ : 0.14-2.06 $\beta$ : 0.25-3.74 X: 0.23-1.82	1.08 高線量 1.96 低線量 1.39*	[7, 8]
ヒト精子の染色体異常 (染色体分体型異常)	HTOとX線	220 kVp X線	$\beta$ : 0.14-2.06 $\beta$ : 0.25-3.74 X: 0.23-1.82	1.65 高線量 3.0 低線量 2.17*	[7]
ヒト精子の染色体異常 (染色体切断)	HTOとX線	220 kVp X線	$\beta$ : 0.14-2.06 $\beta$ : 0.25-3.74 X: 0.23-1.82	1.14 高線量 2.07 低線量 1.47*	[7]
ヒト精子の染色体異常 (染色体交換型異常)	HTOとX線	220 kVp X線	$\beta$ : 0.14-2.06 $\beta$ : 0.25-3.74 X: 0.23-1.82	1.54 高線量 2.81 低線量 1.96*	[7]

# 文献[3]による再計算結果

\* 文献[9]による再計算結果

表2 トリチウムのRBE：細胞レベルでの研究（基準放射線が $\gamma$ 線の場合）.

生物学的指標	放射線	標準放射線	線量 (Gy)	トリチウムのRBE	文献
マウス細胞の生存率, 微小核形成, 突然変異	HTOと $\gamma$ 線緩照射	Co-60 $\gamma$ 線	$\beta$ : ~0.5-~11.0 $\gamma$ : ~0.5-~11.0	生存率: 1.5 微小核形成: 2.0 突然変異: 1.8	[10]
マウス初期胚生存率	HTOと $\gamma$ 線緩照射	Co-60 $\gamma$ 線	$\beta$ : 0.6-16.3 $\gamma$ : 0.6-16.3	受精直後: 1.09 2細胞期初期: 1.70 2細胞期後期: 1.25	[11]
マウス受精卵の染色体異常	HTOと $\gamma$ 線緩照射	Co-60 $\gamma$ 線	$\beta$ : 0.09-0.34 $\gamma$ : 0.05-0.30	2.0 1.62*	[12]
ヒトリンパ球の染色体異常	HTOと $\gamma$ 線緩照射	Co-60とCs-137 $\gamma$ 線	$\beta$ : 0.14-2.10 $\gamma$ : 0.05-4.0	2.0-2.7 2.39-3.14*	[13]
ヒト骨髄細胞の染色体異常	HTOと $\gamma$ 線緩照射	Co-60とCs-137 $\gamma$ 線	$\beta$ : 0.13-1.11 $\gamma$ : 0.25-2.0	1.13-3.1 1.30-4.96*	[13]

\* 文献[9]による再計算結果

に依存し、低線量域で得られる値の方が高線量域で得られる値よりも大きくなる。したがって、一般公衆に対する影響を正しく推定するためには、今後は低線量および低線量率、特に500 mGy以下の線量でのトリチウム生物影響に関して詳細な研究を進める必要がある。しかも、低線量放射線による生物影響には、RBEの問題以外に、従来の高線量放射線では見られなかった低線量放射線に特有の生物現象が存在することが、近年明らかにされてきた。

### 3.3 低線量放射線による生物影響

従来、細胞死や突然変異生成などを指標とした解析では生物影響はほとんど無視できるとされてきた微量の放射線を細胞は感知し、多様な生物学的反応を生じていることが最近明らかになってきた。こうした応答反応がもつ生物学的意義は依然明らかでないところがあるが、低線量放射線による生体影響を考える上で大きな意味を持っており、生体による微量放射線の感知と応答という、生物学的基本機

構としてきわめて興味深いテーマである。ここでは、これら現象のうちのいくつかについて、トリチウムとの関連も含めて紹介する。

#### 3.3.1 突然変異の高感度検出系

培養細胞は、細胞一つ一つを「個体」として扱うことが可能である。うまく実験を組めば解析対象数を容易に何十万個レベルにすることができるため、統計的な有意差を求めやすいという特徴もある。Tsuchiらは、異種生物間での染色体移入を利用して、体細胞突然変異頻度を通常の50倍~100倍起こりやすくした高感度検出系を開発し、その実験系を用いて低線量(率)トリチウム被ばくによる生体影響の解析を続けている[14]。この実験系は、体細胞突然変異の対象遺伝子としてよく利用される「ヒポキサンチン-グアニン・ホスホリボシル転移酵素(HPRT)の遺伝子」での変異を起こりやすくしたものである。HPRT酵素自体は生存に非必須な酵素であり、HPRT酵素を欠く細胞は6-チオグアニンという薬剤に耐性を獲得する一方で、アデ

ニンやゲアニンといった「プリン塩基」の新生合成経路を阻害すると死滅するという2つの性質を持っている。そのため、突然変異体を選択的に培養したり排除したりできることから、突然変異頻度の解析に多用されてきた。

通常の哺乳類細胞では、Hprt 遺伝子は性染色体である X 染色体に存在しているため、他の染色体にある遺伝子とは異なり、片方の Hprt 遺伝子は存在しない（雄）か不活化されている（雌）。特に雄由来細胞では、遺伝子が一つしかないため、突然変異体の検出頻度が安定していて解析しやすいという特徴がある。しかしながら、それでも通常の培養細胞で起きる変異の頻度は、2~4 Gy 程度の照射で  $1 \times 10^{-5}$  程度で、自然発生で起きる  $1 \sim 5 \times 10^{-6}$  程度と比べてそれほど大幅な上昇ではない。そのため、線量が 500 mGy 程度を下回ると、自然発生頻度との差があるかどうかを見出すことは困難になるのが現状である。その理由の一つとして、「ヒト X 染色体には生存に必須な遺伝子が存在しているために、大規模な遺伝子欠失を起こした細胞は変異体として生存できない」ことが考えられる。このことは、突然変異体として検出できる遺伝子変異の範囲を限定させる効果があり、結果として突然変異頻度の上昇は抑えられることになる（図3）。そこで、あらかじめ Hprt 遺伝子に欠損をもつハムスター細胞に、正常なヒト X 染色体を細胞工学的に移入した細胞を用い、自然発生の突然変異頻度が低い細胞を選抜して、人工的な突然変異検出系を樹立した。この系では、細胞の生存と Hprt 遺伝子変異が完全に切り離されている。すなわち、ヒト X 染色体は Hprt 遺伝子を補うためにだけ導入されたものであり、細胞自体の生存はヒト X 染色体の状態とは関係ない。そのため、従来の細胞系では検出できなかった染色体全体に及ぶような遺伝子欠失を起こした場合でも、細胞は変異体として生存可能である（図3）。加えて、ハムスターなどの「げっ歯類」細胞中に導入されたヒト染色体は不安定になるという現象が知られており、わずかのきっかけで変異を起こしやすくなっている。実際、この細胞系を用いることで従来の細胞系よりも50~100倍高い頻度で突然変異を検出できることが確認できてい

る[14, 15]。

開発した突然変異の高感度検出系は、従来の系では検出が不可能であった低線量（100 mGy レベル）での突然変異検出を可能にした。つまり、総線量を下げることによって照射時間を短縮できるので、これまでの細胞実験系では細胞の安定的な維持が困難なために調べることができなかったような、低線量率での影響評価実験も可能となった[16]。十分に低い線量率（1日5 mGy 以下のレベル）での実験を行うためには、さらなる条件検討も必要であるが、このような系を活用して、特に低線量率での実験が進められることで、今まさに議論となっている低線量（率）被ばくの影響を考慮するための科学的なデータが提供できるのではないかと考えている。

3.3.2 バイスタンダー効果

前述のように、細胞にトリチウムが取り込まれた場合、そのβ線の飛程の短さから、トリチウムを取り込んだ細胞から周囲に隣接する細胞までβ線が届いて直接影響することは少ないと考えられる。しかし、他の線質の電離放射線を用いた研究では、放射線に直接被ばくしていない細胞にも細胞死、突然変異が引き起こされることが知られており、バイスタンダー効果と呼ばれている。飛程の短いβ線を放出するトリチウムの生体影響においてもバイスタンダー効果を考慮する必要があると考えられる。

放射線誘発バイスタンダー効果とは、放射線に直接被ばくしていない細胞（非標的細胞）に、周囲の直接被ばくをした細胞（標的細胞）を介して、様々な放射線生物影響が誘導される現象であり、1992年に Nagasawa らが報告した[17]。Nagasawa らはPu238からのα線を細胞集団のうちの1%だけに照射したにもかかわらず、30%の細胞で姉妹染色体交換が検出されたことから、バイスタンダー効果を見いだしたが、その後もα線を用いた研究から、染色体異常、突然変異、細胞死などが非標的細胞で亢進することが見いだされている。

放射線誘発バイスタンダー効果のメカニズムはまだ十分には明らかにされていないが、1998年にコロンビア大学の Hei らのグループが、α線マイクロビーム照射装置で細胞核、あるいは細胞質いずれかだけにα線を通過させた場合、どちらの場合でも照射された細胞と共培養した細胞で

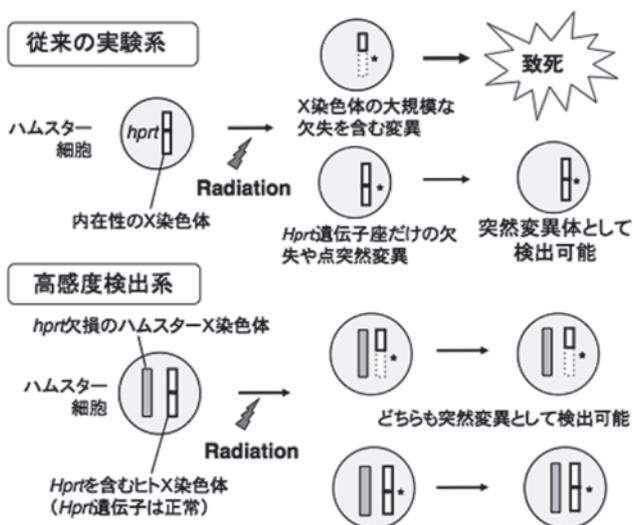


図3 突然変異高感度検出系の概念図。

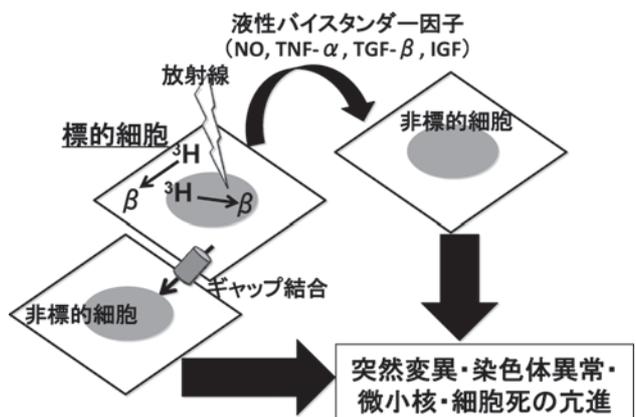


図4 放射線誘発バイスタンダー効果の作用モデル。

突然変異頻度の上昇が見られたことから、細胞核内のゲノム DNA に生じた損傷のみがバースタンダー効果の引き金になるのではないと示唆されている[18]。標的細胞内で電離放射線被ばくによってゲノム DNA などの細胞構成因子に損傷が生じた後、その影響が非標的細胞（バースタンダー細胞）に伝わるプロセスとしては、細胞間をつなぐギャップ結合を介する経路と液性因子による経路が主に示唆されている（図4）。

隣接する細胞同士はコネキシンとよばれるタンパク質から成るギャップ結合でつながっており、この結合を通して、1 kDa 以下の小分子を隣接細胞に移行させることができる。Heiらはギャップ結合阻害剤で細胞を前もって処理するとバースタンダー効果が抑制されると報告した[19]ことから、バースタンダー効果におけるギャップ結合が重要な役割を果たすことが示されており、この結合を通して細胞間に移行する因子としてはカルシウムイオン、長寿命ラジカルなどが示唆されている。

一方、隣接せず離れた場所に存在する細胞間でも放射線誘発バースタンダー効果を引き起こすことが知られている。MothersillとSeymourは、0.5 Gyの $\gamma$ 線を照射した標的細胞をしばらく培養した培養液を、照射していない細胞に加えると、これら非標的細胞集団で生存率が低下することを報告し、標的細胞から分泌される可溶性の因子が離れた非標的細胞へのバースタンダー効果に関与することが示唆された[20]。これまでの研究からバースタンダー因子として、細胞間情報伝達因子として知られる多くの液性因子が示唆されている。一方、Matsumotoらは内因性の一酸化窒素がバースタンダー因子の一つであると報告している[21]。このように $\alpha$ 線などの高エネルギー電離放射線を用いてバースタンダー効果について多くの報告がなされているが、トリチウム $\beta$ 線のバースタンダー効果を介した生物影響についてはほとんど明らかにされていない。しかし、低エネルギーであるトリチウム $\beta$ 線では、標的細胞での放射線の直接的効果以上に、非標的細胞に対するバースタンダー効果を介した影響の方が、生体全体としての放射線影響に対する寄与が大きい可能性があり、今後、トリチウム $\beta$ 線のバースタンダー効果の詳細を明らかにしていく必要がある。

### 3.3.3 放射線適応応答

低線量放射線に対する生体応答の一つとして、放射線適応応答が知られている。これは、予め低線量放射線による照射を受けた細胞において、その後の高線量放射線照射による影響が軽減される現象であり（図5）、1984年にOlivieriらによって初めて見いだされたものである[22]。彼らは、ヒト末梢リンパ球を予め低濃度のトリチウムチミジン存在下で培養した後、高線量X線によって誘発される染色体異常を調べたところ、トリチウムチミジン前処理をした細胞では、前処理をしなかった細胞よりも染色体異常頻度が減少することを明らかにした。その後の研究により、トリチウムだけでなく、X線など他の放射線によっても適応応答が誘導されることや、ヒト以外にもマウスやラットなどの動物の細胞でも観察され、また染色体異常の

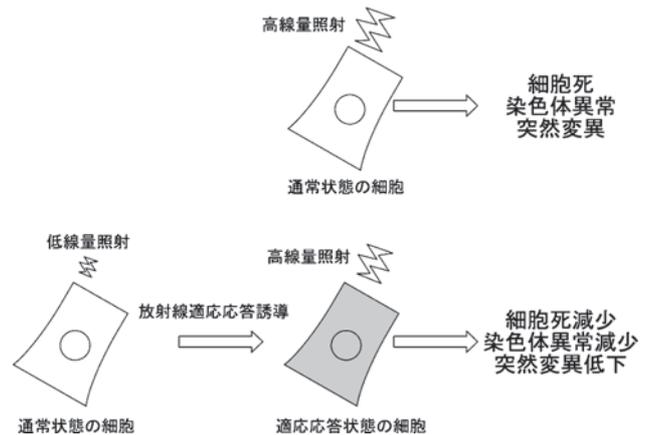


図5 放射線適応応答の反応概念図。

他に、細胞死や突然変異などを指標としても見られることが明らかにされた。さらに、細胞を用いた研究だけでなく個体を用いた研究でも見られることがわかり、広く生物種を超えて普遍的に存在する、低線量放射線に対する生体防御の基本機構であると考えられるに至った。

特に、Sasakiはマウス細胞を用いて以下のことを明らかにした[23]。

1. 低線量X線(0.02 Gy)の前照射を受けた細胞は、その後の高線量X線による染色体異常、突然変異誘発、致死効果に関して放射線影響が軽減される。
2. 低線量による前照射の効果が現れ始めるのは照射から約1時間後からであり、4時間～9時間で最高となり、約20時間持続する。
3. 前照射の効果は0.01 Gyから見られるが、0.1 Gy以上の照射では、放射線適応応答を誘導せず、却って放射線適応応答状態にある細胞に対しては適応応答を消去する作用がある。
4. 低線量X線の代わりに、低濃度の過酸化水素で処理しても、その後の高線量放射線による染色体異常の誘導が減少する。
5. 生体は外界からの刺激を受けると、その情報を細胞内の種々の分子に伝達し、生物活性を発現するが、放射線適応応答には細胞内の情報伝達系が関与している。

細胞内情報伝達の過程では、タンパク質にリン酸が結合することによって、タンパク質機能が調節されることが多い。タンパク質にリン酸を結合させる酵素（タンパク質リン酸化酵素）が多数知られており、それらを総称してプロテインキナーゼと呼び、いずれも生物機能の調節を行っているが、そのうちの1種のプロテインキナーゼC (PKC)が、放射線適応応答に重要な役割を果たしていることが明らかになった。PKCは、類似の構造や機能を持つ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ など10種類以上の亜種が知られているが[24]、その中でもPKC $\alpha$ が低線量放射線によって酵素活性が上昇することをShimizuらは明らかにし、PKC $\alpha$ が放射線適応応答誘導に関与することを示唆した[25]。

Olivieriらはトリチウムチミジンによる放射線適応応答の検出にヒトリンパ球を用いたが、Tachibanaらはマウス

細胞を用いてトリチウムチミジンによる放射線適応応答を解析した[26]。マウス細胞をトリチウムチミジン (3.7 kBq/ml) で4日間前処理した後に、X線 (5 Gy) 照射した。高線量 X 線によって DNA 切断が生じるが、細胞は大部分の切断を修復している。しかし、ごくわずかの切断が修復されない場合には染色体が切断されたまま取り残される。このような状態の細胞を特殊な処理をすると、切断された染色体を顕微鏡下で観察することができるようになる。これを微小核と呼び、DNA の損傷量や修復の度合いを示す指標とすることができる。この方法を用いて、低濃度トリチウムチミジンで前処理した細胞について放射線適応応答を検討したところ、前処理をした細胞では前処理をしなかった細胞よりも微小核形成頻度が低下し、マウス細胞でも適応応答が誘導されることを確認した。さらに、まだ予備実験の段階であるが、低濃度トリチウムチミジンによる放射線適応応答の誘導にも PKC $\alpha$  が関与することを示唆するデータを得ている。

また、Broome らは HTO を用いて放射線適応応答を検討した[27]。その結果、HTO の  $\beta$  線照射により 1 mGy から 500 mGy を予め照射した細胞に X 線 (4 Gy) を照射し、微小核形成を調べたところ、これらの線量で適応応答が誘導されることを明らかにした。したがって、トリチウム  $\beta$  線による放射線適応応答はチミジンのような OBT だけでなく、HTO によっても誘導されることが示された。

### 3.3.4 幹細胞への影響

生体を構成する細胞は常に新陳代謝を繰り返しており、古い細胞は排除されて新たな細胞が作られている。新たな細胞を作る元になる細胞が幹細胞であり、近年大きな研究の進展がある。最近開発された iPS 細胞も幹細胞の 1 種であり、様々な細胞になりうる性質を有していることはよく知られている。赤血球や白血球などの血液細胞を作る元になる幹細胞を造血幹細胞と呼ぶ。Giacomo らは、この造血幹細胞を低濃度のトリチウムチミジンや HTO で処理し、幹細胞の機能を検討した[28]。その結果、細胞死が見られない程度の低濃度で細胞を処理したときに、細胞の増殖などに影響が見られ、個体内での血液細胞形成機能に何らかの影響があることが明らかになった。幹細胞のように活発に増殖する細胞でのトリチウムの影響評価はきわめて重要であるが、これまで殆ど行われていない。今後はこのような検討が必要であるが、近年の幹細胞研究の進展を受けて、こうした研究が大きく進むことが期待される。

## 3.4 トリチウム $\beta$ 線の特性と今後の課題

トリチウム  $\beta$  線は、非常に低エネルギーであるため、高エネルギー  $\beta$  線とはその性質が異なるところがある。トリチウム  $\beta$  線の特性は、生物影響を検討する場合にも考慮する必要がある。

### 3.4.1 平均電離密度と飛程

電子のエネルギーが減少すると stopping power が上昇するため、トリチウム  $\beta$  線の平均電離密度は高い。したがって、低エネルギー電子線は高エネルギー電子線よりも平均電離密度は高い。前述したように、RBE は電離密度を

示す線エネルギー付与 (LET) の関係で表すため、同じ  $\beta$  線であってもエネルギーにより電離密度が異なることは RBE の評価にも関係する。ところで、電離密度分布を示す指標としては、LET が通常用いられるが、 $\beta$  線では飛跡は複雑な形状を示し、特に低エネルギー  $\beta$  線では直線で近似できないため、lineal energy を用いる方が適切であるとする考えもある[29]。

### 3.4.2 吸収線量の不均一性

電子は停止する直前に大きなエネルギー付与があるため、トリチウム  $\beta$  線は飛程の終末付近で高い線量を与えることになる。前述したように細胞核内にある DNA 分子はタンパク質などと複合体を形成しているが、この複合体の大きさは数十 nm から数百 nm 程度であり、トリチウム  $\beta$  線の飛程はこれとほぼ同程度のサイズである。細胞核内で放出されたトリチウム  $\beta$  線の飛程の末端が、DNA 分子の上にあった場合には、他に比べてその DNA 分子に対して比較的大きな線量が局所的に与えられることになる。DNA 分子上の極めて限局された箇所に複数の電離が生じると、2 個以上の損傷が集中して生じ「クラスター損傷」と呼ばれる複雑な DNA 損傷が形成される[30]。クラスター損傷は修復しにくい損傷であるため、生物にとっては重大な影響を及ぼしうる損傷である。恐らく、トリチウム  $\beta$  線の方が  $\gamma$  線や X 線に比べて、クラスター損傷がより生じやすく、このことがトリチウムの RBE が 1 ではなく 2 に近い値となる原因ではないかと考えられる。

### 3.4.3 線量と線量率

RBE は吸収線量の大きさに依存し、低線量域で得られる値の方が高線量域で得られる値よりも大きくなる。例えば、図 6 は細胞に高 LET 放射線と低 LET 放射線を照射した時の吸収線量と生存率の関係を表したものである。横軸に線量を、縦軸に生存率を片対数表示で示すと、高 LET 放射線の生存曲線はほぼ直線で近似でき、低 LET 放射線の生存曲線は線形-二次曲線で近似できる。生存率  $S_1$  と  $S_2$  を

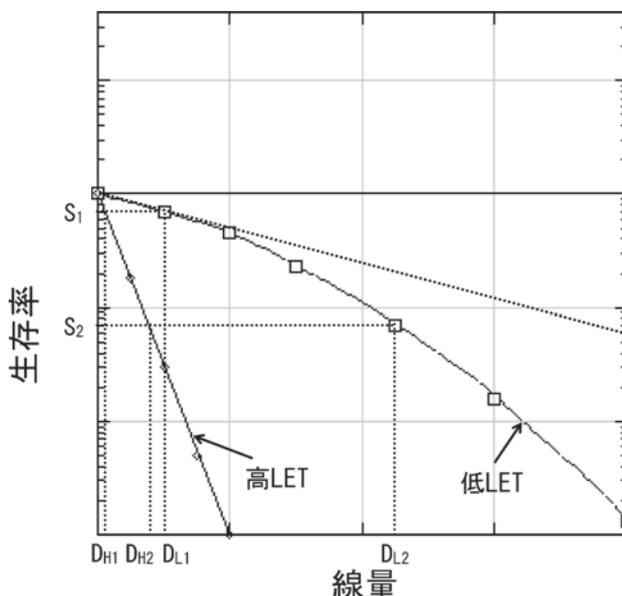


図 6 高 LET 放射線と低 LET 放射線による生存曲線。

与える高 LET 放射線の線量をそれぞれ  $D_{H1}$ ,  $D_{H2}$ , 低 LET 放射線の線量をそれぞれ  $D_{L1}$ ,  $D_{L2}$  とすると, 3.2.2 の式 (1) より, 生存率  $S_1$  の時の RBE は

$$RBE_{S1} = D_{L1} / D_{H1}$$

生存率  $S_2$  の時の RBE は

$$RBE_{S2} = D_{L2} / D_{H2}$$

となり,  $RBE_{S1} > RBE_{S2}$  であることは図より明らかである。加えて, 低線量放射線による生物影響には, 従来の高線量放射線では見られなかった低線量放射線に特有の生物現象が重要な役割を果たしている。想定される被ばくは, 低線量・低線量率であるため, 一般公衆のトリチウムのリスク評価には, 低線量および低線量率のトリチウム  $\beta$  線の生物影響研究を進める必要がある。

#### 3.4.4 化学形

前述したように, トリチウムがどのような化合物の形で生物体内に存在するかは, 体内分布を考える上で重要である。HTO の形であれば体内に広く分布するため, 生物体は全身にほぼ均一に被ばくを受ける。しかし, OBТ は, 生体構成分子として体内に留まるため, 長期にわたって  $\beta$  線を放出し続ける。特に, DNA 分子にトリチウムが取り込まれると DNA 分子内から  $\beta$  線が放出されることになるが, トリチウム  $\beta$  線の飛程と細胞核の大きさから, この  $\beta$  線が細胞核外に出ることはほとんどなく, そのエネルギーはほぼ全て細胞核内に与えられるものと考えられる。ところが細胞核内には DNA が密に存在するため, DNA に多くの損傷が集中して生じ, 細胞核以外の部分にはほとんど  $\beta$  線の被ばくは生じないこととなる。逆に言うと, HTO は生体内に広く分布するために, 損傷が集中することなく, まばらであることが多い。このようにトリチウムを含む物質の化学形の違いは, トリチウムの生体内挙動を考える上で重要な要素であり, 生物影響の面からも無視できない。特に, これまでの研究は HTO を中心として行われているが, 体内に残存する期間は OBТの方が長いので, その影響はより大きい可能性があり, 今後は HTO だけでなく OBТに関する研究も必要である。

#### 3.4.5 核種の変換

DNA やタンパク質などでの生体構成分子に含まれるトリチウムが  $\beta$  壊変すると, 本来水素であった原子がヘリウムに変換してしまう。これにより, その生体構成分子の機能に何らかの変化が生じることが推測される。こうした点も, 生体影響の観点から, 検討すべき課題である。

#### 3.4.6 同位体効果

トリチウムは水素の同位体であるが, 原子核の大きさには 3 倍の違いがある。この違いにより, 生体分子に取り込まれたときに分子構造に何らかの変化が生じる可能性があり, 果たして同じ水素として取り扱うことが妥当であるかには疑問がある。これはトリチウムの放射線による生物影響とは異なるものであるが, トリチウムが生体に与える効果として無視できないことである。

### 3.5 おわりに

はじめにも述べたように, 現在 ICRP は電子に関してはすべて放射線加重係数を 1 と定めている。しかし, これまでのトリチウム研究から明らかにされている RBE は 1 よりも高い。さらに, 低エネルギー  $\beta$  線のもつ電離密度や吸収線量付与の不均一性を考えると, トリチウム  $\beta$  線に関しては放射線加重係数を見直す必要があるのではないかと考えられる。したがって, 今後はこのような観点からトリチウム研究を推進する必要があると考えられる。

残念ながら近年トリチウムの生物影響に関する研究は世界的に非常に少ないのが実情である。わが国でも, かつてトリチウム生体影響研究班により大規模な研究が行われたが, 研究班の終了に伴い研究者の数は減少し, 現在では核融合科学研究所の LHD 計画共同研究における生物影響グループが, わが国においてトリチウム生物影響研究に主体的に取り組んでいるただ一つの存在であると言っても過言ではない。しかし, この 3 回の講座で述べられてきた最近の研究成果の多くはそこから生まれたものであり, その意義は非常に大きいと言える。

福島第一原子力発電所事故以来, 低線量放射線の人体影響は国民的関心事となっている。だが, 低線量・低線量率放射線被ばくした場合と被ばくしない場合との間の差を検出するための統計学的検出力に限界があるため, 残念ながら人体影響を明確に示すことができないのが現状である。また, こうした困難があるために研究がなかなか進展していなかった。この状況はトリチウムについても同様である。これまで述べてきたように, 今後トリチウムも含めて低線量・低線量率の生物影響を解明することが必須であることを再度強調したい。

### 参考文献

- [1] A.L. Carsten, *Advances in Radiation Biology* (eds. Lett & Adler) (Academic Press, 1979).
- [2] ICRP Publication 103. (Pergamon Press, 2007).
- [3] J.S. Prosser *et al.*, *Radiat. Prot. Dosim.* **4**, 21 (1983).
- [4] E. Bocian *et al.*, *Curr. Top. Radiat. Res.* **12**, 168 (1978).
- [5] N. Vulpis, *Radiat. Res.* **97**, 511 (1984).
- [6] J.B. Little, *Radiat. Res.* **107**, 225 (1986).
- [7] Y. Kamiguchi *et al.*, *Mutat. Res.* **228**, 125 (1990).
- [8] Y. Kamiguchi *et al.*, *Mutat. Res.* **228**, 133 (1990).
- [9] M.P. Little and B.E. Lambert, *Radiat. Environ. Biophys.* **47**, 71 (2008).
- [10] A.M. Ueno *et al.*, *Radiat. Res.* **91**, 447 (1982).
- [11] T. Yamada *et al.*, *Radiat. Res.* **92**, 359 (1982).
- [12] Y. Matsuda *et al.*, *Mutat. Res.* **160**, 87 (1986).
- [13] K. Tanaka *et al.*, *Mutat. Res.* **323**, 53 (1994).
- [14] H. Tauchi *et al.*, *Fusion Sci. Tech.* **41**, 413 (2002).
- [15] H. Tauchi *et al.*, *J. Radiat. Res.* **50**, 441 (2009).
- [16] H. Tauchi *et al.*, *Fusion Sci. Tech.* **60**, 1173 (2011).
- [17] H. Nagasawa and J.B. Little, *Cancer Res.* **52**, 6394 (1992).
- [18] H. Zhou *et al.*, *J. Radiat. Res.* **50** (Suppl. A), A59 (2009).
- [19] H. Zhou *et al.*, *Radiat. Prot. Dosim.* **99**, 227 (2002).
- [20] C. Mothersill and C.B. Seymour, *Radiat. Res.* **149**, 256 (1998).

- [21] H. Matsumoto *et al.*, *Radiat. Res.* **155**, 387 (2001).  
[22] G. Olivieri *et al.*, *Science* **223**, 594 (1984).  
[23] M.S. Sasaki, *Int. J. Radiat. Biol.* **68**, 281 (1995).  
[24] Y. Nishizuka, *FASEB J.* **9**, 484 (1995).  
[25] T. Shimizu *et al.*, *Exp. Cell Res.* **251**, 424 (1999).  
[26] A. Tachibana *et al.*, *Fusion Sci. Tech.* **60**, 1197 (2011).  
[27] E.J. Broome *et al.*, *Radiat. Res.* **158**, 181 (2002).  
[28] F. Di Giacomo *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **87**, 556 (2011).  
[29] D.T. Goodhead, *J. Radiol. Prot.* **29**, 321 (2009).  
[30] D.T. Goodhead, *Int. J. Radiat. Biol.* **65**, 7 (1994).