



# 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, ということを科学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(ヒトのデータとつき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

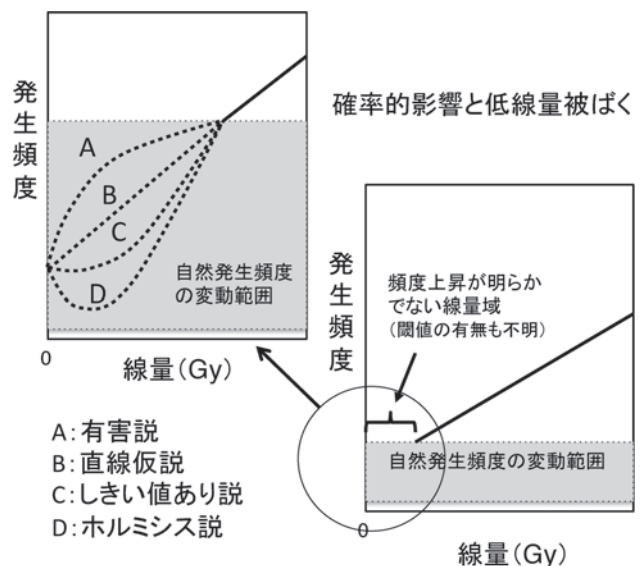


図2 低線量被ばく影響(確率的影響)に関する複数の説。低線量被ばくによる確率的影響では、ある線量よりも低くなると発生頻度が自然発生の揺らぎの中に埋没してしまい、放射線影響があるのかどうかかわらなくなる。そのため、実験系の違いなどにより、大きく分けて4つの説(A~D)が唱えられている。現時点で最も妥当とされているのは直線仮説(直線しきい値なし仮説)である。



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*

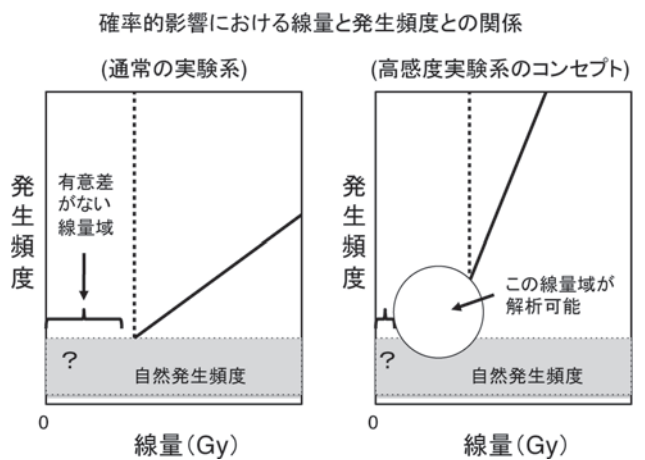


図4 高感度システムのコンセプト。従来の系(左)との比較を示した。高感度検出系では、有意差がわからない線量域を狭めることで、線量率と確率的影響の関係や、より詳細な分子機構を解析可能にしようというものである。



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

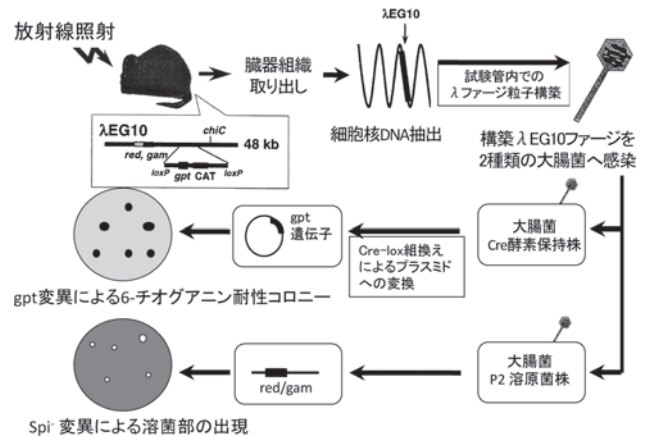


図5 *gpt delta* マウスの突然変異検出法の概要。

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

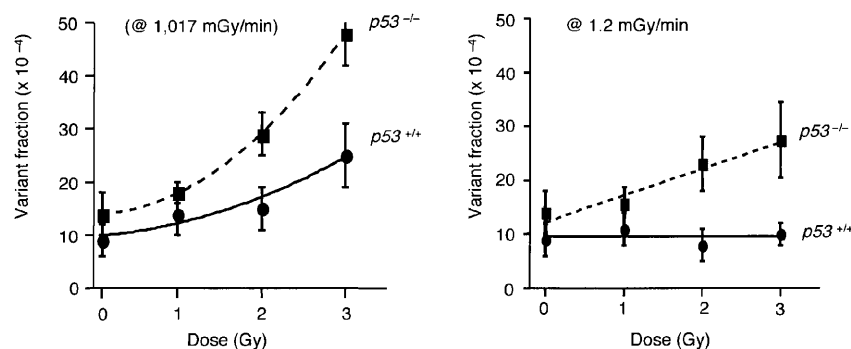


図6 *p53* ノックアウトマウスは低線量率でも線量依存的に突然変異が増加する。

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きていると言える。

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。

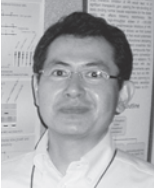
なお、高感度検出系には培養細胞を使ったものもある。培養細胞は、細胞一つ一つを「個体」として扱うことが可能であるので、解析対象数を容易に100万個レベルにすることができ、それゆえに統計的有意差を求めやすいという特徴がある。また、個体と比べるとはるかにシンプルな生体応答の検出系でもある。現在利用されているのは、異種生物間での染色体移入によって突然変異頻度を通常の50倍～100倍に上昇させた系で、100 mGy レベルでの影響も見ることが可能である。このような細胞系による実験結果と、遺伝子改変動物を用いた高感度検出系から得られるデータと合わせてゆくことで、低線量被ばくに対する生体応答が目に見えるデー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