

SC: (Spontaneous Cancer)自然に発生するがん（自発的発生がん）の発症率

文中では「バックグラウンド発症率」と呼んでいるが、日常で発生する通常のがんの発症率のことであり、この解説では「日常がん発症率」または「日常がんリスク」とした。疫学調査では「コントロール群（対照群）の発症率」のこと。

RC: (Radiation Cancer) 放射線がん発症率、放射線がんリスク。放射線による発症率。

OI: (Overall Incidence) 合計（SC + RC）の総合的ながん発症率。被ばく者の場合のがん発症率であり、疫学調査では「調査群の発症率」のこと。

3.1.4. 放射線発がんモデルとリスク

(75)

原爆生存者の場合、固形がんでは、線量-がん発症率は全般的にほぼ直線的な関係である (Preston et al. 2007)。もっとも、線量-がん死亡率の場合には、2Gy以下ではわずかに上昇カーブを描いている (Ozasa et al. 2012)。固形がんが「がん年齢」に増加するのは非被爆者の場合と同じだが、発症者数は非被爆者より多くなり、線量依存的である。

これは、放射線はがんの悪性化までに必要な複数の突然変異のうちの1個をもたらし、という仮定に合う結果である (ICRP, 2007)。これを5個と仮定すれば、4個の突然変異を持つ細胞の中で、あと1個の突然変異ができた細胞ががん（日常がん）になる。この追加突然変異は、内因性や外因性の日常的な変異原による、DNA複製や染色体の分離などの際のエラーによる自然発生的な（日常的な）突然変異である。

（ある論文では）そのような（日常的な）突然変異は、幹細胞の細胞分裂時のDNA複製の際に発生すると仮定し、それに基づき、いろいろな組織のがん発生率とその組織の幹細胞の細胞分裂頻度との関係を調べたところ、非常に強い相関があることがわかった。（具体的には）組織の幹細胞分裂頻度とがん発生率を両対数でプロットすると良い直線性が得られた (図3.1

Tomasetti C, Vogelstein B, 2015)。

放射線がんは、上記の追加突然変異が放射線によりもたらされる場合だと考えられる。単位線量あたりのRR値が、すべての組織のがんで同じぐらいと仮定すると、被ばくした場合には、上記の幹細胞分裂頻度とがん発生率の相関図 (図3.1) は、上方に平行移動した形となるだろう。

(76)

被ばくした場合のがん発症率 (OI: Overall Incidence) は、放射線がん発症率 (RC) と日常がん発症率 (SC) を組み合わせたものになる。したがって、

$$RR = OI/SC = (RC+SC)/SC = RC/SC + 1$$

放射線は5個の突然変異を持つ細胞の割合を増やすことになると考えると、このRRモデル（別名“相乗モデル”）は、（複数の突然変異が必要な）成人のがんの被ばくリスクの評価に用いることができる。これらのことから、放射線の作用は、バックグラウンドの（日常の）がんの発生率に上乗せされる形で、線量に対して直線的で、バックグラウンドのがん発生率に比例する大きさで、がんリスクを増加する。

しかし、これらの考察からは、放射線の寄与が他の変異原の寄与と比べて相対的に小さいことになり、放射線は発がんの主因ではないことになるので、これを「放射線誘発がん」と呼ぶ

ことが適切なかどうか。むしろ「放射線関与がん」または「放射線関連がん」と呼ぶべきかもしれない。とはいうものの、ここでの議論では従来通り「放射線がん」と呼ぶ。

相対リスク (RR) モデルとは異なり、絶対リスク (AR) モデルでは、放射線リスクは日常がんリスクに関係なく、線量に比例するとされている。現在の原爆被爆者のデータでは、RRモデルとARモデルのいずれも固形がんのリスク評価に良いモデルとなっており、被爆時の年齢の違いによるその後のいろいろな年齢でのリスクの変化に、放射線がどのように影響するか、に関して一貫性のある結果が得られている。

(77)

上記のように、リスクを記述的に（定式化して）表現する役割以外に、RRモデルは、放射線に被ばくした人の将来のリスクに関して、興味深い実用的な応用が可能であることを示している。

これまで放射線は絶対的な変異原とされてきたため、被ばく後にリスクを低減することは不可能と考えられている。しかし、RRモデルでは、放射線によるリスクの大きさはバックグラウンドのがんリスク（日常がんリスク）に比例すると予測されるので、日常がんリスクを低下するような行為は何であれ、放射線によるリスク（EAR：過剰絶対リスク）の増加をも低下することになる。

このことを示す例として、住居（大気中）ラドンからの被ばくによる肺がんリスクにおける、喫煙者と非喫煙者の違いを挙げることができる。ラドンによるERRは、喫煙者と非喫煙者ともに0.16/100Bq・m3だが、75歳時の日常がんリスクは25倍も違う(Darby et al. 2006)。（従って、被ばくリスクは喫煙者と非喫煙者ではやはり25倍の違いになる。すなわち日常がんリスクの違いに応じて、被ばくリスクも同じだけ違うことになる。）

マウスでは、カロリー制限は（日常の）骨髄性白血病の発生を低減することが報告されている。さらに、カロリー制限を被ばく後に行った場合でも、リスクが低減することが示された(Yoshida et al.1997)。実験動物での、放射線がんの発生に対するカロリー制限やその他の処置によるいろいろな効果については総説が報告されている(Oliai and Yang, 2014)。

これらが意味することは、禁煙や食習慣の改善などの、ヒトの健康を促進する行為は、日常のがんリスクを低減すると同時に、あるタイプのがんにおいては、放射線によるリスクの増加も低下させることが可能だ、ということである。理論的には、RRモデルが適用できるタイプのがんにおいてこのようなリスク低減効果が期待できる。このことを証するための疫学調査を企画することもできるだろう。

(78)

固形がんとは異なり、原爆被爆者の白血病リスク、特に急性骨髄性白血病(AML)の場合には、線量-がん発生の関係には、線形項（1次項）とともに強い2次項がある(Hsu WL et al. 2013)。加えて、被ばくから発症までの潜伏期間は短い。これらのことから、このがんの場合にはより少ない突然変異が関与していることがわかる。必要な突然変異数が少ない場合には、放射線は「絶対的変異原」として作用し、それらの突然変異のすべてを作り出すことが可能である。同様に、Section3.1.1で述べるように、小児がんの場合も少ない数の突然変異により発生することが知られており、潜伏期間も成人がんより短い。

白血病と小児がんのようなタイプのがんの場合には、日常がんの発生とは関係なく、放射線により発生するので、絶対リスク(AR)モデルに合うと考えられる。

(79)

現在までに得られている事実からは、放射線の役割、線量-リスク関係の形、潜伏期間、放射線発がんモデル、などに関して以下のパラダイムが導かれる。

放射線による突然変異の発生は、線量に対して直線的または直線-2次 (LQ) の関係がある。発がんにおける放射線の役割は、発がんに必要な突然変異のうちわずか 1 個か 2 個をもたらすことである。成人期の固形がんは比較的多くの突然変異が必要なため、放射線により 1 個の突然変異ができた細胞が完全な悪性のがんに至るには、他の原因や作用による追加の突然変異が起こる必要がある。そのため、放射線被ばく後、そうなるまでには長い期間を要する。そのようながんの場合、線量-がん発生の関係は直線的になり、LNT モデルによく合う。そしてリスクは RR モデルで予測することができる。

一方、白血病と小児がんの場合には、はるかに少ない数（例えば 2 個）の突然変異で発生するので、放射線単独でがんを作ることが可能である。この場合には、線量-がん発生の関係は LQ となり、潜伏期は短く、リスクは AR モデルで評価することができる。

上記のようなまとめの分類は、単純化しすぎているが、このような捉え方を土台として、これからの研究とメカニズムの理解を進めることができるだろう。