

## 解説 (75)~(79) (技師会用資料)

被ばくリスク低減の実現には、それが可能であると ICRP が表明した、という事実が重要です。そこで、publication131「放射線防護における発がんの幹細胞生物学」の記載の該当部分を抜粋して訳し、解説しました。（日本語訳本は直訳のため理解困難です）

資料：ICRP publication131

ICRP publication103 “2007 Recommendations” ANNEX A

（ICRP 2007 年勧告 付属書 A）

----- [資料の入手] -----

ICRP publication131、およびその日本語訳本。

ICRP publication103 “2007 Recommendations”、およびその日本語訳本。

いずれも、インターネットで、キーワードを「ICRP publication131」、「ICRP publication103」として検索すれば、すべて上位に表示されます。

最初に、publication131 の Executive Summary（重要事項のまとめ）と、これからの ICRP の放射線リスク評価のパラダイム（基本的な考え方）の表明部分を示します。

### Executive Summary（放射線リスクに関連したものだけを抜粋）

1. がんになる細胞は、組織の幹細胞である。幹細胞は生存のためにニッチと呼ばれる特定の場所を、幹細胞どうし競合して確保する必要がある。
2. がんは、1 個の幹細胞から、複数の突然変異の蓄積により発生する。  
放射線がんの LNT モデルは、これらの事実に合うモデルである。  
固形がんなどでは、日常がんリスクを低減する行為は、放射線がんのリスクも低減する可能性がある。
3. 被ばくした幹細胞はニッチの競合に負けがちなので、慢性的な被ばくの影響は小さくなる可能性があるが、現時点では確立されていない。
4. 被ばくによるゲノムの不安定性、バイスタンダー効果、適応応答などの効果は確立されず、リスク評価に取り入れるレベルでない。
5. 放射線発がんの年齢依存性は、胚と胎児期：低～中、小児：高い、成人：低い。  
小児では成長によりニッチも増加するので、競合が緩くなり、被ばく細胞の脱落が少なくなるため、リスクは高くなる可能性があるが、確立されていない。

### 新しいパラダイム（下記の訳 パラグラフ(79)）

1. 放射線による突然変異の発生は、線量に対して線形または線形-2 次（LQ）の関係がある。
2. 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。
3. 成人の固形がんは、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化に至るには、他の原因や作用による追加の突然変異が必要である。  
そのため、放射線被ばく後、そうなるまでには長い期間（潜伏期）を要する。  
その場合、線量-がん発生は線形（直線的）になり、直線しきい値なしモデルによく合う。

そしてリスクは相対リスクモデルで予測することができる。

4. 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、線量-がん発生の関係は LQ となり、潜伏期は短く、リスクは絶対リスクモデルで予測することができる。

次に、publication131(2015)の理解の前提となる、それまでの科学的事実に関する ICRP の認識(2007)、および発がんの多段階メカニズムを確認しておきます。

#### **前提となる ICRP の科学的事実の認識**

ICRP 2007 年勧告の付属書 A(科学的根拠)から、関連部分を抜粋しました。

(A14) （これは付属書Aのパラグラフ番号です）

「被ばく後に細胞で何がどのように起こるか」に関する知識の進歩が、我々の放射線生物学の理解に大きな変更をもたらしていることは、間違いない。

その多くは現代の分子生物学/細胞生物学、遺伝学の特徴である技術進歩と知識基盤によるものである。UNSCEAR 2000、NCRP 2001、NAS/NRC 2006、ICRP 2005d (Publication 99) において、この分野の問題が詳細に扱われているので、ここでは重要な結論だけを示しておく。

（以下のまとめは、高橋が要点をさらにまとめたもの）

- ・ 放射線がもたらすDNA二本鎖の複雑な損傷に対する修復のうち、「誤りがちな修復」と呼ばれるタイプの修復による修復ミスが、放射線による染色体異常、遺伝子の突然変異、細胞死などの原因である、というのが放射線の影響を最もうまく説明できる捉え方である。
- ・ いろいろな研究データを総合的に考慮すると、DNA損傷に対する細胞の応答の良さ（素早さや正確さ）と、どのような方法で修復できるかが、細胞における放射線の作用と影響を決定する、というのが正しい捉え方のように思われる。
- ・ 被ばく細胞では、被ばくによる損傷の程度などにに基づき、修復や細胞死（アポトーシス）を決定する信号が発生する。細胞周期チェックによる、修復のコントロールや損傷細胞のアポトーシスによる除去は、修復の効率を左右すると同時に、被ばくリスクを低減する可能性がある。

(A15)

いろいろな進歩のうち、これらの判断を支持する特に重要なものは、細胞の「DNA損傷に対する応答と損傷修復」や「細胞死と細胞周期コントロール」が正常に機能しないことが、発がんに密接に関係しているという、注目すべき事実である。

このことにより、これらの細胞機能が、被ばく後のがん発生に対する無くてはならない防御機能である、という確信が深まる。

(A19)

一般に、線量に対する突然変異の発生は、低LETでは直線-2次的であり、LETが高くなるとともに線形（直線）に近づく傾向がある。哺乳類では低LET放射線の場合、線量率が低下すると、体細胞及び生殖細胞の遺伝子や染色体の突然変異の発生は低下する。

(A41)

・・・全体的に見れば、これらの研究から得られる1つの主要なメッセージは、放射線による発がんは、放射線を特別な発がん物質として区別できるような明確な特徴があるわけでもない、普通の多段階発がんメカニズムで進行するようだということである。

(A89)

放射線による遺伝子や染色体の突然変異が発がん発生に直接に関係しているということを前提に見ると、関連する内容の実験データの大部分は、線量と影響の間の単純な関係を示していることがわかる。直線-2次の関係は、一般に低LET放射線の線量に対する作用を十分に表現している。数は多くはないのだが、10～20mGyの線量までの直線性を示唆するデータもあり、さらに低い1～2mGyの線量域ではこの単純な比例関係から外れるかもしれない、とする理由もない。

低LET放射線の1～2mGy以下の線量では、線量と放射線の作用の間の直線性が予想されるが、これは細胞（細胞核）を通過する放射線の本数（または個数）が、被ばくする細胞の数と同じかそれ以下になるからである（下記解説参照）。

（高橋解説）

外部照射の場合、低LET放射線はX線や $\gamma$ 線であり、電磁波（光子）である。電磁波と考えると本数、光子と考えると個数で表すことができる。これらが細胞を通過する場合に、平均的な細胞核（直径 $8\mu\text{m}$ とする）では、約1mGyの吸収線量の被ばくの場合に細胞核1個あたり1本（1個）の放射線が通過すると計算される。したがって、1mGy/年の被ばくの場合には、被ばくした部分の細胞は、1年間に1回放射線が通過し、その作用を受けることになる。1本の放射線の持つエネルギーは決まっているので、吸収線量が1mGyを下回る場合には、放射線を受ける細胞数が減ることになる。したがって、0.5mGy/年の場合、被ばく部分の半数の細胞が放射線を受けることになる。逆に2mGyの場合には、1個の細胞核が2本の放射線を受ける。

(A90)

DNA損傷に対する細胞の応答（損傷の発見やDNA修復など）が、被ばくによるがんの発生に密接に関連していることを示す多くのデータがある。すなわち、被ばく後のDNA修復の正確さが、低線量での発がんに決定的な影響を与えることになる。これまでのデータでは、放射線の場合に特徴的な複雑なDNA二本鎖損傷に対して、「誤りがちな修復」が優先的に作動することがわかっている。10～20mGyでいどの低放射線で「誤りがちな修復」が作動するということは、（この線量域の）線量と遺伝子や染色体の突然変異の発生との関係がほぼ直線的になるという事実と合い、線量と「誤りがちな修復」による突然変異が原因のがんリスクとの間に単純な比例関係があることを意味している。10～20mGy以下の線量でDNA修復の正確さが変化する可能性もなくはないが、そのような変化を想定できる明確な理由もない。

-----「前提となる ICRP の科学的事実の認識」 終わり-----

### **発がん多段階メカニズム**

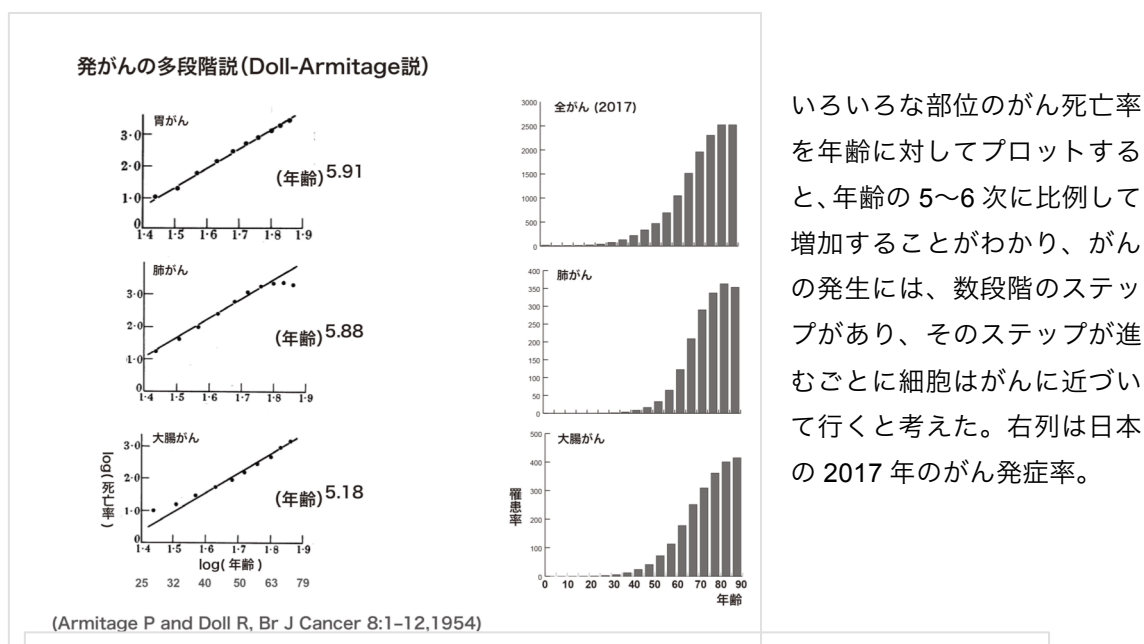
議論されている内容は、すべて「がんは複数の突然変異の蓄積により発生する」という確立された発がんメカニズムの上に成り立っています。「2007 年勧告」、および publication131

ではそれは大前提なので、その根拠については触れられていません。数十年にわたるがん研究で得られた成果であり、特定の論文が根拠というわけではありませんが、強いて挙げるなら、以下の、がん多段階説を提唱した Doll, Armitage, の論文、そして確立した Vogelstein の論文です。

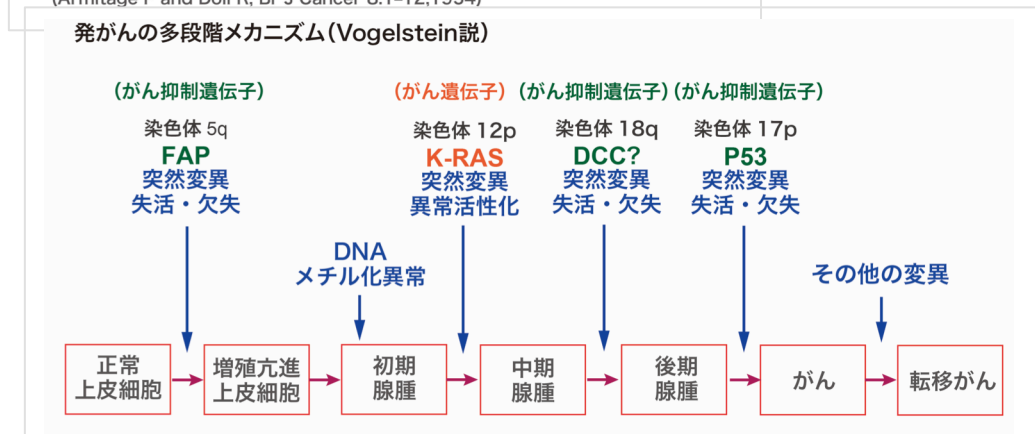
Armitage P and Doll R The Age Distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. Br J Cancer 8: 1–12, (1954).

Fearon E.F and Vogelstein B A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. Cell, 61, 759-767, (1990).

Vogelstein B et al. Cancer Genome Landscapes. Science. 339(6127): 1546–1558, (2013).



いろいろな部位のがん死亡率を年齢に対してプロットすると、年齢の 5～6 次 に比例して増加することがわかり、がんの発生には、数段階のステップがあり、そのステップが進むごとに細胞はがんに近いと行くと考えた。右列は日本の 2017 年のがん発症率。



Vogelstein は大腸がんの研究から、数段階のステップは、がん関連遺伝子（がん遺伝子、がん抑制遺伝子）の突然変異により生み出されることを示し、発がんメカニズムの確立に大きく貢献した。

がんの原因は、正確には「遺伝子の発現異常」がである。その主な原因は突然変異だが、その他に、図の「DNA メチル化異常」のような、遺伝子自体は変化せずにその発現コントロールの異常による「遺伝子の発現異常」（エピジェネティック変異）も、がんの原因の一つである。

-----「発がん多段階メカニズム」 終わり-----

(解説) 挿入図は、文中の引用文献の図です。以下は、文中の略語の意味です。

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）のがん発症率。被ばく者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。

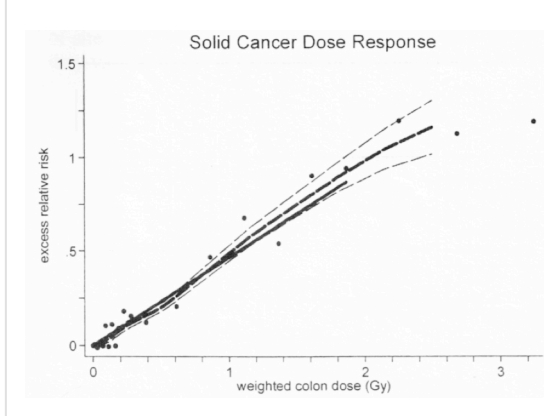
### 3.1.4. 放射線発がんモデルとリスク

(75本文)

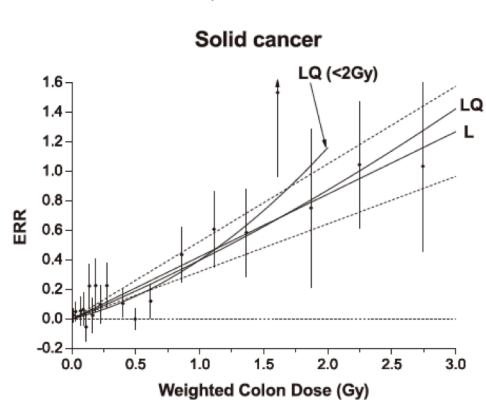
原爆生存者の場合、固形がんでは、線量-がん発症率は全般的にほぼ直線的な関係である (Preston et al. 2007)。もっとも、線量-がん死亡率の場合には、2Gy以下ではわずかに上昇カーブを描いている (Ozasa et al. 2012)。固形がんが「がん年齢」に増加するのは非被爆者の場合と同じだが(追加1)、発症者数は非被爆者より多くなり、線量依存的である。

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個をもたらす、という仮定に合う結果である (ICRP, 2007)。

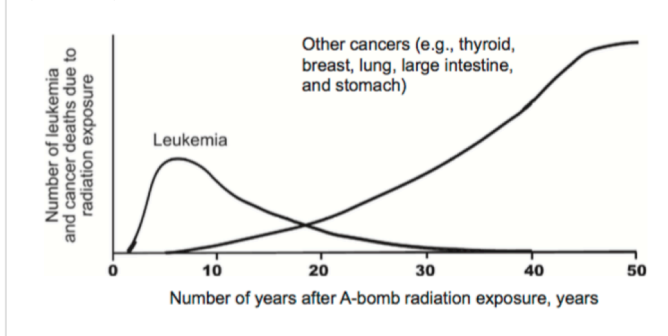
(Preston et al, 2007)



(Ozasa et al, 2012)



(追加 1)



(75解説-1)

追加1は、原爆被爆後の時間経過とリスク増加プロフィールである。固形がんの場合、被ばく細胞にその後の日常生活での突然変異が加わり、発がんに必要な突然変異が揃う必要があることを示している。そしてこの増加は線量依存的であり、バックグラウンド

(被ばくしない場合のリスク) に上乗せされる。白血病の場合には、数少ない突然変異（2～4個？）でがん化するので、被ばくによる突然変異だけで発がんする場合と、

その後の日常からの突然変異がおそらく1個追加されてがん化する場合とが混在していると考えられる。

#### (75解説-2)

「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個をもたらす、という仮定に合う結果である(ICRP, 2007)」について。

引用されているICRP2007には、この仮定の記述は見当たらない。しかし、低線量では線量-突然変異の発生が線形であること、発がんには複数の突然変異が必要であること、そして放射線は日常の発がん物質とは異なるということを示すデータはないこと、などから、下記解説のように、現在ではこのような仮定が導かれると言えるが、2007勧告の時点では、このように明確に仮定されていなかったと思われる。

#### 被ばく線量と突然変異の発生の関係

活性酸素の発生量は線量に比例する →  $\gamma$ 線のような低LET放射線の場合、損傷量は活性酸素の発生量に比例する → 突然変異の発生と損傷量の関係は、以下のようである。

損傷に対して防御機能（DNA修復）が作動するが、ある割合で修復ミスが発生する（「間違いがちな修復」による）。

- (1) 線量増加（＝損傷密度増加）に対するミスの割合が一定だとすれば、最終的な突然変異の発生は損傷量に比例する → したがって、突然変異の発生は線量に比例する（1次関数的増加）。特に低線量ではこのようになる可能性が高い。
- (2) 高線量では損傷密度が高くなり、修復が困難になるので、修復効率が低くなる。  
→ 突然変異の発生は、損傷量に対して高次関数的な（実際には2次関数的な）要素が含まれる（上向きのカーブを描く）ようになる。

したがって、線量と突然変異の発生の関係は、低線量では線量に比例して直線になり、高線量では少し上にカーブする。

#### 1) 1個の細胞に突然変異が1個できる場合

突然変異4個もつ細胞の中でさらに1個追加でできるとがんになる。

上記のように、低線量では突然変異ができる確率は線量に比例するので、4個の突然変異を持つ細胞に1個の突然変異が発生してがんになる確率は、線量に比例する。（＝がんリスク）すなわち、がんリスクは線量の1次関数。

#### 2) 1個の細胞に突然変異が2個できる場合

一つの細胞に突然変異が2個できる確率は、1個できる確率の2乗。2個できた時にがんになるとすれば、がんリスクは線量に対して2乗になる。

しかし、データ（上記の図）ではほぼ1次関数なので、放射線の寄与は突然変異1個と考えられる。

#### (75解説-3)

「文献的には、がん（悪性化）に必要な突然変異の数は、3～7個と想定されている。」について。

引用文献では、一般に2～7個としているが、引用文献の研究結果では最少3個と示されていることから、3～7個としたものと思われる。Vogelsteinの総説では2～8個とされている（Vogelstein B et al. Science, 339, 1546–1558, (2013)）。

様々ながんタイプがあり個人差があるので、この数に正しい値というものがあるわけでない。白血病では2～4個、固形がんでは5個～8個ぐらいと考えて良い。

（75本文 続き）

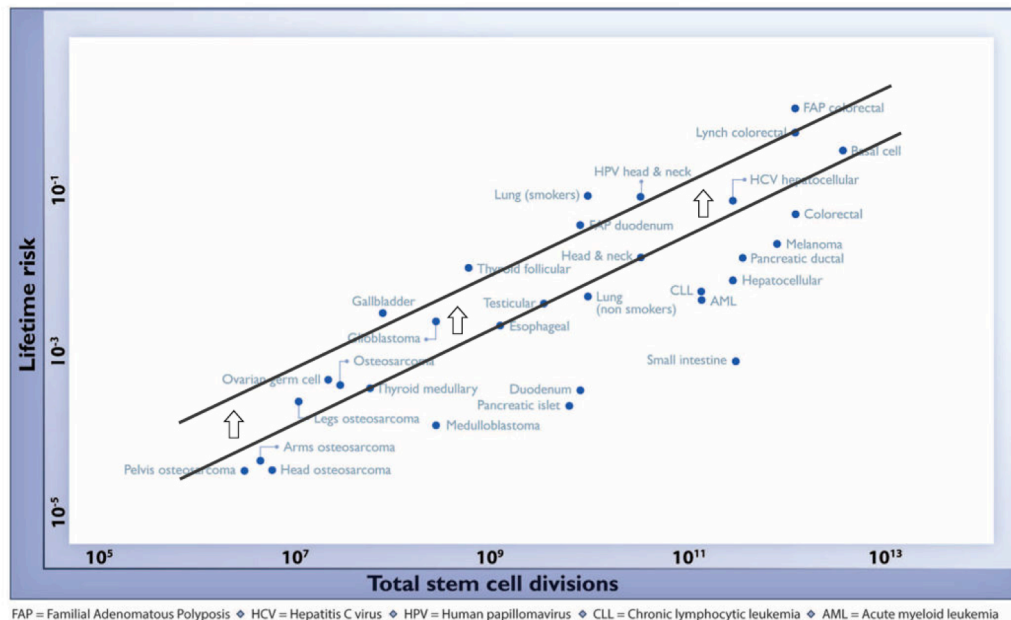
これを5個と仮定すれば、4個の突然変異を持つ細胞の中で、あと1個の突然変異ができた細胞のがん（日常がん）になる。

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され、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(Tomasetti C, Vogelstein B, 2015)。（図3.1）

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は、上方に平行移動した形となるだろう。

(Tomasetti C, Vogelstein B 2015)



（75解説-4）（図中の2本の線と↑は高橋が記入）

「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は、上方に平行移動した形となるだろう。」について。

それぞれのがん（がんタイプ）の点のx座標は幹細胞分裂頻度、y座標はがん相対リスク。被ばくした場合の相対リスクRRとすれば、被ばくした場合のリスク $y_1$ は、（こ

ここでは、lifetime risk：生涯リスク（発症率） $y_i = y \cdot RR$ 。被ばくと幹細胞分裂頻度は無関係なので、横軸はそのまま、y軸方向は、yから $y \cdot RR$ になる。

logプロットでは、 $\log y_i = \log(y \cdot RR) = \log y + \log RR$

つまり、 $\log y$ （元のプロットのy座標）を、 $\log RR$ だけy軸方向に移動した位置が、被ばくした場合のプロットの位置になる。それぞれのがんの点はそれぞれのRRに応じて、 $(\log RR)$ だけ移動する。

$RR > 1$ なので $\log RR > 0$ となり、上方に移動することになる。RRが、図中のがんタイプでみな同じぐらいたとすれば、この移動距離の項  $\log RR$  は同じぐらいの大きさになる。つまり、それぞれの点は同じくらいの距離だけ上方に移動する。RRが同一なら完全な平行移動になる。これが図3.1の平行移動した線。

（76本文）

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（=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。

（76解説-1）

「放射線は、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。」

「線量に対して直線的で、」

線量に対して比例する（1 次関数になる）量の突然変異が発生するため。突然変異 4 個の細胞に、放射線が突然変異を 1 個追加すると、その細胞はがんになる。まず、線量に比例して突然変異の発生量が決まる。突然変異の発生量に比例して突然変異 4 個の細胞の中で突然変異が 1 個できる細胞数（=放射線によりがんになる細胞数）が決まる。したがって、線量と放射線によりがんになる細胞数（=被ばくリスク）とは比例することになる。これががんリスクの増加分である。つまり、がんリスクの増加が線量に対して直線的になる。

この部分が LNT（しきい値なし直線）モデルの論理的な根拠になる。これまでは、原爆生存者の疫学調査データの、線量に対してほぼ直線的に増加している、という事実が LNT モデルの根拠となっていたが、発がんの突然変異蓄積メカニズムは論理的にそれをサポートする形になる。



「バックグラウンドのがん発生率に比例する大きさで、」

バックグラウンドの中の突然変異 4 個の細胞に放射線による 1 個が追加されてがんになるので、放射線によるがんの増加は、バックグラウンドの中の突然変異 4 個の細胞数に比例する。突然変異 4 個の細胞数はバックグラウンドのがん発生率に、当然、強い相関があるので（比例すると考えてもいい）、放射線によるがんの増加は、バックグラウンドのがん発生率に強い相関がある、または比例すると考えることができる。

(76 本文続き)

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、放射線が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のだろうか。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。とはいっても、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本文)

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。

(77解説-1)

「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、」について。

上記の、(76) に述べられた内容だが、説明をさらに詳しくすると、放射線で突然変異が5個になる細胞数（放射線がんリスク）は、バックグラウンドの突然変異4個の細胞のうちのある割合なので、バックグラウンドの突然変異4個の細胞数に比例する。この突然変異4個の細胞数は日常がんの発生リスクに比例する、なぜなら、4個の細胞のうちのある割合の細胞に5個目ができてがんになるのだから、日常がんリスク（バックグラウンドがんリスク）はバックグラウンドの4個の細胞数に比例する。すなわち、日常がんリスクも放射線がんリスクも、共に突然変異4個の細胞数に比例することになり、放射線がんリスクは日常がんリスクに比例することになる。

(77解説-2)

「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。」について。

ここで、以下のように、 $RC=EAR$  なので、上記のように表現できる。

$EAR$ （過剰絶対リスク）＝リスクの増加分

＝ 被ばく群の絶対リスク（発症率）－ 対照群の絶対リスク（発症率）

＝  $(SC+RC) - SC$

＝  $RC$

ここまでの説明では、放射線がんリスク  $RC$  は日常がんリスク  $SC$  に比例するので、 $SC$  を低下するような行為は  $RC$  も低下させることになる。この  $RC$  を  $EAR$  に置き換えると上記のような「 $SC$  を低下する行為は、 $EAR$  も低下する」という表現になる。

このことから、この相対リスク（ $RR$ ）モデル式にそのような内容があると説明をしているが、この式はリスクを比較するために広く一般に用いられる相対リスクの定義式に過ぎない。過去数十年間、放射線は絶対的変異原で、被ばくリスクは線量だけで決まるとされてきた。すなわち、 $RR$ モデル式の $RC$ は線量だけで決定されることが前提となっていたので、この式の $SC$ と $RC$ の関連性はなく、問題にされたこともない。

$RR = (RC+SC)/SC = RC/SC + 1 \rightarrow$  変形して、 $RC=(RR-1)SC$

すなわち、ある線量では $RC$ は一定であり、バックグラウンドのリスク $SC$ が変化しても $RC$ は変動しないというのが、過去数十年間のこの式の使い方だったが、新しい放射線がんメカニズムにより、 $SC$ に比例して $RC$ が変化することが明らかになり、上記のような表現をしている。さらに、それが成り立つのは、 $(RR-1)$ が一定である場合に限られる。

もっとも、 $SC$ と $RC$ の関連性の問題は、ICRPも認識していたことは確かで、日本人の原爆生存者のデータを欧米人に適用する際には、胃がんと乳がんはバックグラウンドのリスク $SC$ の違いが大きすぎるため、 $RC$ の大きさを補正している。すなわち、バックグラウンドのリスクの違いにより被ばくリスクも違ってくる可能性があるとは認識されていた。

$SC$ と $RC$ の関連性が明確になったのは、生物学的なメカニズムとして、放射線は日常のバックグラウンドの突然変異4個の細胞に1個追加するだけであることが明らかになったためと、おそらく、以下で引用されている大気中ラドンによる肺がんリスクに対する禁煙の効果に関するデータが発表されたためだと思われる。

ICRPはリスク評価のためのリスクモデル式が最重要課題なので、これまでのリスクモデルに新しい知見を取り込むことが課題になる。そこで、式自体は変わらないが、 $RC$ は $SC$ に比例して変動するという生物学的なメカニズムを含むと、これまでとは全くことなる解釈に変更している。

ICRPにとっては定式化というのが重要なので、このようなモデル式の議論をするが、生物学的には非常に簡単な仕組みで理解できる。

すなわち、がんに向かって突然変異が増えつつある普通の細胞に、放射線は1個の突然変異を作る。その細胞に他の4個の日常の突然変異ができると、その被ばく細胞は5

個になりがんになる。そこで、日常生活の改善でこの4個の日常の突然変異を減らすことができれば、放射線により1個追加してもがんにならない。すなわち、放射線がんリスクを低減することができる。

(77本文続き)

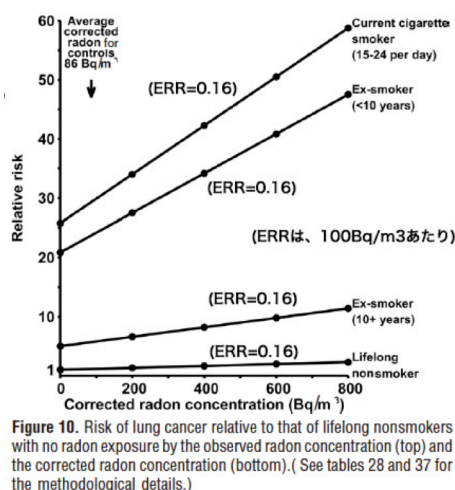
このことを示す例として、住居（大気中）ラドンからの被ばくによる肺がんリスクにおける、喫煙者と非喫煙者の違いを挙げることができる。大気中ラドンによるERRは、喫煙者と非喫煙者ともに0.16/100Bq・m<sup>3</sup>であり、75歳時の日常がんリスクは25倍も違う(Darby et al. 2006)。(従って、被ばくリスクは喫煙者と非喫煙者ではやはり25倍の違いになる。すなわち日常がんリスクの違いに応じて、被ばくリスクも同じだけ違うことになる。)

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。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も示された(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。

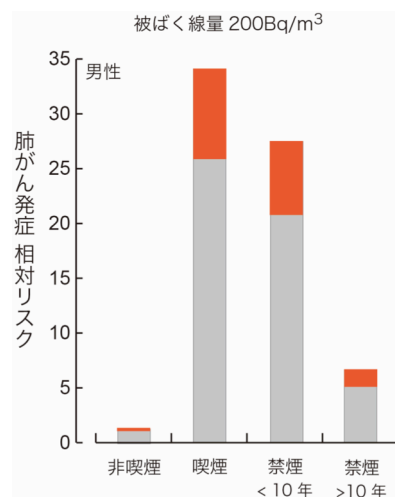
(77 解説)

# ①（肺がんリスクに対する禁煙の効果）

(Darby S et al. 2006)



(Darby S et al. 2006) 追加図



(Darby S et al. Scand J Work Environ Health 32 suppl 1:1-84, 2006)

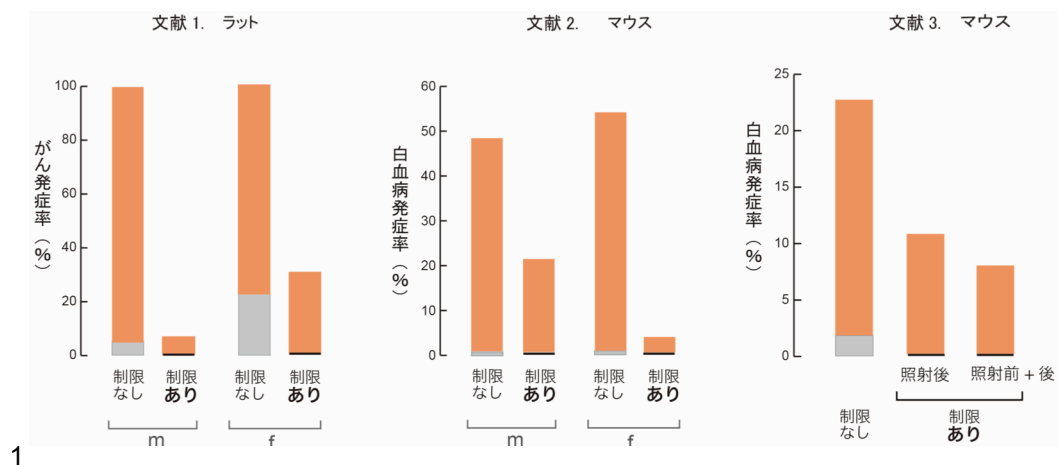
非喫煙者(Lifelong nonsmoker)、喫煙者(Current cigarette smoker)、禁煙者(Ex-smoker<10years)、禁煙者(Ex-smoker 10years+) がラドン被ばくした場合の肺がんリスクの増加（被ばくリスク）の比較。左図は被ばく線量に依存した相対リスクの増加。（ERR 値は 800Bq/m<sup>3</sup> の場合。高橋が記入）いずれも 100Bq/m<sup>3</sup> に換算すると ERR = (RR-1) = 0.16、一定になる。この場合には、式（3）から明らか

なように、RC は SC に比例して低減することになる。

右の追加図（高橋追加）は、被ばく線量 200Bq/m<sup>3</sup> の場合の相対リスク。オレンジ色の部分が被ばくリスク。禁煙はバックグラウンドの（日常の）肺がんリスク（グレイ）を低下させる措置であり、それに伴い被ばくリスク（オレンジ）も低下し、さらに禁煙期間が長いほど大きく低下し、グレイとオレンジの比は一定であることがわかる。

## ②（がんリスクに対するカロリー制限の効果）

(Yoshida K et al.1997)



1. (Gross L and Dreyfuss Y. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol.81, 7596-7598, 1984)

2. (Gross L and Dreyfuss Y. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol.83, 7928-7931, 1986)

3. (Yoshida K et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol.94, 2615-2619, 1997)

ここで述べられている「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」という表現は正確でない。正しくは、「被ばくした組織の日常がんリスクを低下するような行為は、」である。

ここに引用している実例は、いずれも行為が被ばく細胞のがんリスクを低減するような行為であるために、効果が表れている。被ばくによる肺がんリスクの場合には、被ばく細胞は肺の細胞であり、禁煙という行為は、まさに肺の細胞のがんリスクを低減するので、行為の効果が的確に被ばく細胞に及んでいる。

また、カロリー制限の場合、全身被ばくによる白血病では、全身の骨髄の造血幹細胞が被ばく細胞なので、行為の効果は全身の骨髄に及ぶ必要がある。カロリー制限の造血幹細胞のリスク低減作用は不明だが、寿命の延長や、がんを含む加齢に伴う様々な問題や機能低下の改善などが様々な動物において報告されており、DNA修復機能を始めとし、様々な効果があるようである。

これらの例は、リスク低減行為の効果が、「的確に」被ばく細胞に及んでいる例である。「禁煙や食習慣の改善などの、ヒトの健康を促進する行為」という一般的な表現では、単なる健康法としてのがんリスク低減にしかならない。被ばくリスクを低減

できる場合もあれば、そうでない場合もある。例えば、節酒、運動、減塩などの「ヒトの健康を促進する行為」は将来のがんリスクを低下させる行為である。しかし、ラドンによる肺の被ばくリスクに対しては、肺の被ばく細胞には行為の効果が及ばないため、リスク低減効果はない。

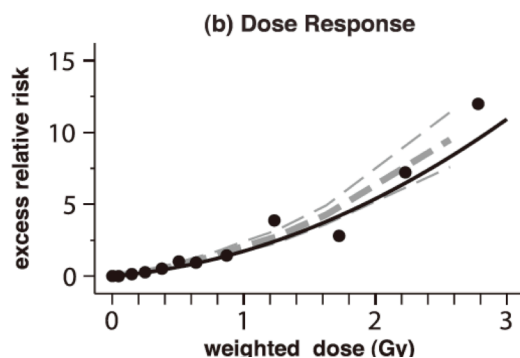
このように、一般的な健康法として将来のがんリスクを低減しても、被ばく問題は解決しない。人々にとって、被ばくの怖さは一般的な将来のがんではなく、被ばくした細胞、組織でがんが発生することである。的確に「被ばく細胞のがん化リスクを低減すること」が必要。そのためには、被ばく細胞（被ばく組織）に的確に効果が及ぶようなリスク低減行為を行う必要がある。

(78本文)

固形がんと異なり、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、Section 3.1.1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。

(Hsu WL et al. 2013)



(78 解説)

(75) の図のように、固形がんの場合には、線量-がん発生関係は 1 次関数で表されるが、白血病では中～高線量では 2 次の項が含まれるようになる。これは、2 個の突然変異が発生してがんになる場合もあるためである。左図では、例えば 1000mG 以下、あるいは 500mG 以下では直線性の強い増加になっているのは、

(75)の解説で述べたように、被ばくによる 1 個の突然変異の発生を反映しているだろう。

Hsu, W.L., Preston, D.L., Soda, M., et al. Radiat. Res. 179, 361–382, (2013).

(79本文)

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。

#### （79 解説）

白血病と小児がんの場合には、はるかに少ない数の突然変異で発生することは確かだが、2 個というのはがんが起こりうる最少の数であり、高線量の場合には、放射線が 2 個の突然変異を同時に作り出すこともあるので、その場合に限り、絶対変異原として AR モデルが適用できるという意味である。低線量では、放射線が 2 個の突然変異を同時に作り出すことはおそらくないと考えられるので、その場合は、白血病であれ、小児がんであれ、その他に日常の突然変異が 1～3 個必要だと考えられる。

-----解説(75)~(79) 終わり-----