

『就実論叢』第44号 抜刷

就実大学・就実短期大学 2015年2月28日 発行

ホルミシス：

生物の進化過程で獲得された放射線への適応応答

**Hormesis: adaptive response to radiation acquired through the evolutionary
history of living organisms**

須 藤 鎮 世
杉 本 正 信

ホルミシス： 生物の進化過程で獲得された放射線への適応応答

Hormesis: adaptive response to radiation acquired through the evolutionary history of living organisms

須藤 鎮世 (薬学部)
杉本 正信 (m&mオフィス)

考えることを止めたとき、平凡な人間こそが最大の悪を為す。考えることで得るのは知識だけでなく、善悪を判断する能力、美と醜を見分ける力である—ハンナ・アーレント

要旨

東日本大震災は甚大な人的、物的損害をもたらした。わけても福島第一原子力発電所の損壊に伴う放射能による汚染は、人々を恐怖に陥れ、避難生活、家族分散、離婚、自殺、うつ病などの広範な苦痛をもたらした。放射線への恐怖の根底に、放射線はいかに微量でも線量に比例して発癌などの有害事象を引き起こすとする、国際放射線防御委員会(ICRP)が提唱する閾値無しモデル(LNTモデル)がある。確かに、特定の高線量領域では線量に比例して発癌が促進されるが、低線量では発癌が促進されるどころか、逆に抑制されるという適応応答(ホルメシスともいう)があることが分かってきた。生命の歴史をさかのぼってみると、我々は今よりも大量の自然放射線を浴びざるを得ない環境下で進化してきた。さらに、放射線の障害はその80%ほどが二次的に生じる活性酸素種(ROS)によると考えられているが、生理的な呼吸により生じるROSの量は1 mSvの放射線により生じるROSの1,000倍に達する。放射線や呼吸によるROSを無害化し、それにより生じる遺伝子の損傷などを修復する機構がなければ、我々は生存し、進化することはできなかった。このように、ROSの大部分は消去され、たとえDNAに傷害が生じても大部分は修復、除去されるので、放射線による傷害に閾値がないとするLNTはこのような生物機能を見無視したモデルであり、理論的に誤りといえる。事実、効果-線量関係が成立するのは1,000 mSv前後の高い線量域以上に限られ、200 mSv以下では成立しない。一般人の限界線量と定められている1 mSv/年は安全サイドに立った行政的な指標であり、科学的な根拠によるものでない。この行政的基準が真実のごとく浸透し、人々の安全に寄与しているどころか人々を苦しめる元凶となっている。科学的には、1 mSv/年はおろか100 mSv/年でさえ許容できる。閾値無しモデルが真理であるという誤解から生じる恐れから、1人でも多くの人が解放されることを願って本稿は書かれた。

はじめに

38億年前に誕生した地球上の生命体は、単細胞生物、多細胞生物をへてヒトにまで進化してきた。この38億年という途方もなく長い生物進化の過程では、すべての生物は、例えば紫外線や電離放射線のような外からの脅威にさらされてきた。外からの脅威としてはウイルスや細菌などの病原体もある。一方、脅威は外からばかりでなく内からも生じる。たとえば、脊椎動物では悪性新生物（いわゆる癌）があげられる。より一般的な内なる脅威としては、呼吸などの生体内のエネルギー活動で必然的に生成する活性酸素種（ROS）がある。生物はこれらの内外の脅威と闘いながら、生き延びてきた。そのため、これらの脅威から身を守るシステムを発達させてきた。免疫はその典型である。

放射線や紫外線のような電磁波、あるいは毒物などの化学物質に対しても、生物は免疫に劣らないような巧緻な防御システムを構築してきた。その代表的なものに、本稿の主題の1つである、外界からのストレスに対する適応応答（あるいはホルミシス効果という）がある。紫外線、放射線といった電磁波あるいはROSのような物理化学的な脅威に対する防御システムは、免疫系より歴史は古い。地球上に単細胞生物しか存在しなかった10億年以上も前には、多細胞生物に特有な免疫システムは存在しなかったが、物理化学的な脅威に対する防御システムは、当然のことながら、既に存在していた。たとえば後述するように、大腸菌は放射線に対するしっかりとした防御システムを備えている。

多くの人、特に原爆の洗礼を受けた日本人は放射線に対して非常に大きな恐怖感を持っている。2011年3月11日に起きた東日本大震災にともなう福島第一原発事故により、放射線に対する恐怖に拍車がかかった感がある。このような事故はあってはならないことは当然ではあるが、過度の放射線に対する恐怖は、放射線アレルギーといった状態を生み出し、人々に副次的な災害をもたらしている。一般市民もマスメディアも、また行政にかかわる人々も、生体が38億年もの長い生命の歴史で培ってきた放射線に対する防御システムについて、ほとんど考慮していないことが、放射線に対する過度の恐怖、言い換えると、放射線アレルギーの原因になっているのではないか。放射線防御委員会の勧告を基に、政府は現在年間1ミリシーベルト（mSv）以上の汚染を除染の対象としており、そのために莫大な税金をあてている。20 mSv以下の汚染地帯からも多くの人々が避難し、とりわけ女性は子供を連れて、夫と別居し、あるいは離婚した例も少なくない。老人は避難生活のストレスのために死を早めている。さらに、いわゆる風評による農水産業の被害は甚大である。

生体に備わっている防御システムを念頭に置きながら、本当に1～100 mSv といったいわゆる低線量放射線は科学的に見て危険なものなのか。実際には、1～100 mSvの放射線は危険でないこと、さらには健康にむしろ利益をもたらす可能性の高いということが、種々の検

証に基づく本稿の結論である。

なお、本稿では mSv をはじめとしていろいろな放射線に関する単位がでてくるので、簡単に説明しておく（1）。放射線の量を表す単位はベクレル（Bq）で、1 Bq で1秒間に1壊変する。吸収線量を表す単位はグレイ（Gy）で、1 Gy は質量 1 kg の物体に 1 J（ジュール、1 J = 0.238 カロリー）のエネルギーを付与する。これに対して、放射線の人への健康を評価する場合には、放射線の性質により荷重して等価線量（Sv）とし、さらに臓器の感受性を考慮して荷重係数をかけ、実効線量（Sv）とする。β線やγ線の係数は1で、1 Gy は 1 Sv となる。

1. 不都合な真実：放射線に対する恐怖による副次的被害

本論の入る前に、福島の人々が如何に不当に苦しめられてきたかを見ておきたい。2014年9月10日現在、東日本大震災による死者は15,889人、行方不明者は2,601人である。関連死（避難生活での肉体的・精神的疲労、家から避難所への移動中の死亡、医療機関の機能停止による初期治療の不在）は3,089人で、このうち55%は福島県民である（2014年3月31日現在）。ことに、精神的疲労としては放射線に対する恐怖が考えられる。避難民は2011年11月17日現在の328,903人から2014年2月13日現在の263,392人に減少した。東日本大震災後、福島県が初めて実施した2014年2月から3月にかけての被害の調査（2014年4月28日発表）によると、県内外への避難者数は132,500人に上る（2）。したがって、避難者数のほぼ半数を福島県民が占めていることになる。

調査で回答のあった26,080家族のうち実に14,429（55.3%）が避難家族数である。そのうち何と12,753家族（回答数の48.9%、避難家族の88%）が分散の憂き目にあっている。家族分散は2ヶ所（33.3%）、3ヶ所（12.1%）、4ヶ所（2.9%）、5ヶ所以上（0.6%）ということで、人の暮らしが通常、家族を単位として成立していることを考えると、痛ましい限りである。避難者のうち半数近く（44.7%）が望郷の念止み難く、自宅への帰還を希望している。一方、福島県外への避難者で故郷への帰還を希望する者は17.5%と少ない。避難地ですでに生活基盤が確立している場合、もはや帰れないという事情もあろうが、放射線への恐怖も与っているに違いない。重視すべきは、全体の67%が何らかの肉体的・心的不調を訴えていることである。ここでも、放射線への恐れが大きな要因となっているに違いない。

東日本大震災による被害の復旧作業については2014年3月31日に、福島を除く12都道府県で津浪による瓦礫2千万トン、堆積物1千万トンの処理が終了したと発表された（3）。福島県においては瓦礫の71%、堆積物の46%の処理にとどまっている。この処理遅延はひとえに放射線の影響であるといえる。

さて、東日本大震災関連の自殺者数を見ると、原発の事故以降、福島の子殺者の率は、2012年以降は福島県民の子殺者の占める割合が多く、これは放射線への恐れが影響していると考えられる(4)。さらに、東京大学大学院医学系研究科の渋谷健司教授のグループによる「福島原発事故後の避難による高齢者死亡リスクの分析」という注目すべき結果がある(5)。同研究グループは、5つの老人介護施設で調査した結果、避難を経験していない震災前過去5年間と、避難期間を含む約1年間の高齢者死亡率の比較を統計処理により行った。結果として、原発事故による避難後の死亡率は避難前に比べて2.7倍に増加したことが分かったのである。このように、事故による間接的な死亡率は増加したが、放射線による直接の死者は0であることを銘記して頂きたい。

2. 我々は放射線の中で生きているという事実

2-1. 自然放射線による被曝

自然放射線による被曝を表1に示した。日本人では食品からの被曝が多い。これは食品中のK-40に加え、ポロニウム-210の含量が多いことに起因する。一方、世界的には石造建築に由来するラドン-222による被曝が多い。ついでに、日本の乳・飲料水の規制値は50 Bq/リットルであるが、米国では1,200 Bq/リットルであり、日本の規制値は米国より24倍も厳しい。

表1. 自然放射線による被曝 (mSv/年) (6)

	日本*	世界
宇宙線から	0.3 (0.3)	0.39
大地から	0.33 (0.4)	0.48
食品から (主に K-40**)	0.99 (0.4)	0.29
空中のラドン	0.48 (0.4)	1.26
合計	2.1 (1.5)	2.42

* 2011年に修正された値 (括弧内は1992年) を示す。主に、食品中のポロニウムの実測値が多く得られ、その分が加算されたことによる (表2参照)。

** 太陽系始まって以来の存在、半減期12億年、生命誕生時 (36億年前) には今の8倍存在していた。

2-2. 体内からの被曝

体内からは毎秒約10,000 Bqの放射線をあびており、これは0.99 mSv/年に相当する(表2)。外部の放射線を加えると2.1 mSv/年だから、あわせるとその約2倍、20,000 Bq/秒くらいの放射線を浴びている計算になる。

表2. 毎秒体内から浴びている放射線

放射性カリウム*	⁴⁰ K (0.18m Sv/年)	4000 Bq
放射性炭素**	¹⁴ C (0.01 mSv/年)	2500 Bq
ルビジウム	⁸⁷ R	500 Bq
鉛 -210、ポロニウム -210***	²¹⁰ Pb、 ²¹⁰ Po (0.80 mSv/年)	3,333 Bq
合計		10,333 Bq

* 体重60 kg のヒトは約140 g のカリウムを含み、そのうち0.01%が放射性的の K-40である。トリウム、ウランとともに花崗岩に多く、地熱の主因となる。地熱発電とは放射線の崩壊熱を利用した発電といえる。
 ** 大気中の窒素に宇宙線が衝突し、絶えず形成され、地上に降り注いでいる。これらは光合成によりグルコースなどの成分となり、我々の食糧となる。
 *** ポロニウム -210は α線をだす。経口で10,000 Bq は2.4 mSv に相当するので、0.8 mSv/年は3,333 Bq と計算される (7)。

2-3. 医療被爆

医療検診で浴びている放射線量を表3に示した。日本人の自然被限2.1 mSv というのは腰椎検査1回分程度であり、一般人の限界線量1.0 mSv はその約半分、X線透視撮影を1回受けるほどの線量といえる。

表3. X線検査あたりの実効線量(全身被曝線量)(8)

検査	mSv	検査	mSv
胸部(直接撮影)	0.14	上部消化管	3.6
胸部(間接撮影)	0.65	下部消化管	6.4
X線透視撮影	1.1	尿路造影	3.7
腰椎	1.8	乳房撮影	0.51
骨盤・股関節	0.83	CT	8.8
腹部	0.53	血管撮影	12.0

2-4. 死亡リスクの比較

疾病や事故等による死亡リスクの比較調査では、一般の癌による死亡率は10万人あたり270人である。医療行為や診断用の放射線により5.5人が死ぬ計算になっているが、これは閾値無しモデルによる比例計算で算出したものである。後述するように、実際には低線量放射線により自然発癌はむしろ抑制される可能性が高い。

2-5. 広島長崎原爆被爆者からの癌死の推定

国際放射線防護委員会(ICRP)は、広島および長崎における原爆被爆者の生涯調査の結果(現在進行中)から閾値無しモデルを導いたが、その概要は次のようである。「30歳で1 Svを被曝したとき、男女平均して70歳で固形癌(白血病以外)により死亡する頻度が約1.5倍に増加する」。癌死の生涯リスクを20%とすると20%×0.5=10%増加する。原爆のように瞬時に放射線をあびるより、時間をかけた方が発癌率は下がるので、その線量率効果を2とし、10%/2=5%の増加、すなわち100人あたり5人が余分に死ぬ計算となる。閾値無しの仮定では、1 mSvでは10万人あたり5人が死ぬ計算となる。すでに述べたように、閾値無

しモデルは1,000 mSv 前後では成立するが、低線量では成立しないので、比例計算で1 mSv で10万人あたり5人の死というのは過大評価となる。また、線量率効果は実際には10-100と想定されるので、2というのも過大評価につながる。

ICRP の報告書自体 (9)、「集団の実効線量は疫学的リスク評価の手段として意図されておらず、これをリスク予測に使用することは不適切である。長期間にわたる非常に低い個人線量を加算することも不適切であり、特に、ごく微量の個人線量からなる集団実効線量に基づいて癌死亡数を計算することは避けるべきである」と記している。低線量では閾値無しモデルは成立しないと述べているに等しい。

2-6. チェルノブイリからの情報

原子炉そのものが吹き飛んだチェルノブイリの事故は福島の数倍程度の事故といえるだろう。ここの居住禁止区域(半径30 km)は今や315種の鳥獣が棲む楽園といわれる。地表を這い、放射線を強く浴びるネズミを捉え、DNA の損傷や修復酵素の活性を調べたところ、何ら変化がなかった。しかし、ラジカルスカベンジャーだけは増加していた(NHK:チェルノブイリの森はいま)。これは放射線により生じる ROS に応答し、DNA の損傷を防ぐための適応現象であることを強く示唆する。実際、最近、16種類の鳥類を調べたところ、ラジカルスカベンジャーであるグルタチオン増加が認められた。著者達はホルメシス効果の現れであると論じている (10)。

2-7. IAEA (国際原子力機関) によるチェルノブイリ事故の総括 (11)

総括は次のとおりである:「当時18歳未満の被曝者で、6,848名の甲状腺癌が見られ、2005年までに15名が死亡した。甲状腺癌以外、放射線被曝に起因する健康影響は現在までのところ、明確な証拠はない。」甲状腺癌はI-131で汚染されたミルクに対応措置をとらなかったため、甲状腺に大量のI-131がとりこまれたからであろう(ソ連政府は事故を3日間秘匿した)。6,848名中15名の死亡というのは甲状腺癌の特殊性を示している。通常の固形癌であれば、2,000~3,000名の死者が予想される。他の固形癌と異なり悪性でないことが多く、通常1 cm 以上にならないと治療はしない。甲状腺癌の治療には大量のI-131を用いているが、これは皮肉なことである。

3. 低線量放射線の作用

以下の記載は、低線量放射線の作用に関する分子生物学を中心とする、生物学的考察であり、特に適応反応であるホルメシスに焦点を当てる。

3-1. 定義

低線量放射線はどの程度のものをさすか、一応の基準を示しておきたい。後述するように、広島・長崎の被爆者の長期にわたる疫学調査では、少なくとも100 mSv 以下では発癌が促進された兆候はなく、また、奇形児の出現も認められていない。そこで、本稿では100 mSv 以下を低線量放射線とみなす。

本稿での中心的なテーマである低線量放射線によるホルミシスについても定義しておく。Calabrese & Baldwin (12) は、ホルミシスとは、生物学的なシステムにおいて低用量では反応を促進させ、高用量では反応を抑制するような、用量反応の性質に関する概念であると定義した。ホルミシスは低用量の毒素やほかのストレスが示す好ましい効果であると定義されることもあるが、彼らは次のような例を引いて、この定義は好ましくないとした。たとえば、抗癌剤のなかには、高用量では癌細胞の増殖を抑制するが、低用量では癌細胞の増殖を促進させる可能性があり、この場合は、低用量の効果は好ましい効果であるとは言えなくなる。よって、本論文では Calabrese & Baldwin のホルミシスの定義「低用量では反応を促進させ、高用量では反応を抑制するような用量反応」を採用する。

ホルミシスは薬剤と放射線の両方に認められる。その歴史は1854年の Virchow の報告 (Virch Arch 1854; 6: 133-134) にまで遡る。死者から切り取られた気管支上皮粘膜の繊毛運動は、低濃度の水酸化ナトリウムないし水酸化カリウムでは促進されるが、高濃度になると用量依存的に抑制されたのである。ホルミシスはこのような化学物質 (13) にも放射線 (14) にもみられる基本的な生物現象であるが、本稿では放射線のホルミシスに焦点を絞って紹介する。なおホルミシスについてはすでに単行本 (1, 15) あるいはいくつかの総説 (12-14, 16) で述べられているので、その詳細については繰り返すことを避け、いくつかの典型的な例について紹介する。ホルミシスの分子生物学的解析については詳しく述べた。

3-2. 単細胞生物に対する作用

大腸菌：大腸菌は原核生物であり、核と細胞質を仕切る膜（核膜）が存在しないが、このような原始的な単細胞生物である大腸菌でも放射線に対するホルミシス現象が認められる。野生型大腸菌は、DNA が X 線照射により障害を受け、この障害は DNA 修復機構により修復される (17)。興味深いことは、UV (紫外線) あるいは X 線であらかじめ大腸菌を照射しておく、そのなかから X 線照射に抵抗性をもつ細胞が出現する。免疫で、一度病原体に感染するとそれに対する抵抗性が付与されると似たような現象である (18)。この現象は、DNA に傷害が生じると、船が遭難したときに出す SOS 信号と同じく、緊急信号が出され、DNA の修復機構が活性化されるのである。すなわち、一度 DNA に傷害が生じると、次に X 線照射を受けても、それに対して抵抗性を獲得するのであり、これは非常に単純なメカニ

ズムであるということができる。

原生動物：テトラヒメナ (*Tetrahymena pyriformis*) という原生動物があるが、これは水中に生息する単細胞真核生物で、繊毛虫の一種である。TD Luckey (19) はこの生物を用いて面白い実験をした (図1)。テトラヒメナにとっては電離放射線は傷害を与えるどころか有益な効果をもたらすことが分かった。

同様に、Planel ら (20) は、原生動物である *Paramecium tetraurelia* あるいはシアノバクテリア *Synechococcus lividaus* (藍藻類) を用いて似たような実験を行った (線原はコバルト-60)。背景となる自然放射線を遮断した、あるいは非常に低線量のガンマー線を照射した状態では、自然状態より増殖率が低下するのに対し、放射線を追加照射した状態では、これら二種類の単細胞生物の増殖が促進された。このような放射線ホルミシス効果は、出発材料に用いた生物の年齢あるいは光の照射条件により変動した。また、50 mSv/年という比較的高い放射線ではこのホルミシス効果は消失した。

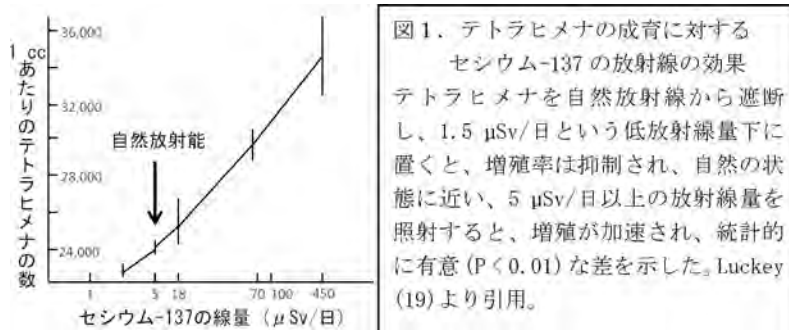


図1. テトラヒメナの育成に対するセシウム-137の放射線の効果
テトラヒメナを自然放射線から遮断し、1.5 μSv/日という低放射線量下に置くと、増殖率は抑制され、自然の状態に近い、5 μSv/日以上放射線量を照射すると、増殖が加速され、統計的に有意 ($P < 0.01$) な差を示した。Luckey (19) より引用。

これらの単細胞生物は分類学的にヒトからはかけ離れている。しかし、複雑な多細胞生物である我々哺乳類を用いる場合と異なり、実験系が単純で、誤差の余地は殆ど無い。それに、進化学的に我々の大先輩といえる。このような単純な系での結果は基本的、本質的な生命現象を提示していると考えられる。

3-3. マウス

Yonezawa ら (21) は、あらかじめ0.05 Gy/yのX-線照射を2ヵ月間にわたり前照射されたICRマウスは、メスでもオスでも中程度の二度目の照射を受けると、前照射を受けていないマウスより統計的に有意に生存率が上昇したと報告している。このような効果は、全身照射したときには認められたが、頭部あるいは胴体部の部分照射では認められなかった。0.30 Gy/yあるいは0.50 Gy/yの線量では、全身照射および胴体部の部分前照射でも効果が認められた。彼らは、これらの結果は線量に比例して放射線の障害が起きるとする線形閾値無しモデルと矛盾すると論じている。低線量の前照射により、適応反応が惹起され、放射線に

対する抵抗性が促進されたものと考えられる。

島田と荻生 (22) は、低線量放射線がマウスの寿命にどのように影響するか、1954~1979年に実施された6グループの研究の結果をまとめて解析した。

高線量を照射すると寿命は短縮するが、驚くべきことに、低線量では却って寿命が延びる。しかも、その線量は自然放射線の1,000倍以上である。

Caratero ら (23) は、マウスの寿命に対する低線量の長期にわたる γ 線の影響を研究した。600匹の1カ月令のメス C57BL/6のマウスに非常に低い線量率である70または140 $\mu\text{Gy}/\text{y}$ の γ 線を持続的に照射した。実験開始後の寿命はグループの50%の生存期間で評価された。これで評価された寿命は、照射されなかった対照群では549日であったのに対して、二つの照射グループではともに673日であった。この差は、対照群と照射群の間で統計的有意であった。これらの結果から、彼らは低線量放射線は無害どころか、むしろ有益であることを確認し、また、高い線量で見られる線量依存性効果（同じ線量では急照射の方が有害）は、低い線量では当てはまらなると結論した。この結論は放射線生物学一般、なかでも老年学についていえることである。

Ina ら (24) は、生涯にわたりごく低い線量の放射線を C57BL/6のマウスに照射すると、胸腺リンパ腫の発生が抑制され、この際に、免疫の活性化を伴っていることを報告している。すなわち、マウスに1.8 Gy の X 線を4回（合計7.2 Gy）全身照射を行なうと、90%という高い比率で胸腺リンパ腫が生じた。しかし、4回の照射の6時間前にそれぞれ0.075 Gy を照射しておくこと、その発生は63%に抑制された。また、1.2 mGy/h という低線量率の Cs-137 の γ 照射をあらかじめ450日間行っておくと、この数値は43%にまで低下した。なお、1.2 mGy/h という低線量照射を258日間（合計7.2 Gy）にわたって行くと、胸腺リンパ腫の発生はみられなかったし、照射を450日間（合計12.6 Gy）に増やしても、同様に腫瘍の発生は見られなかった。このように低線量照射単独では腫瘍を誘導しないどころかそれを抑制することが分かった。マウスの免疫活性を CD4⁺T 細胞および CD40⁺B 細胞の数、および羊赤血球の免疫で生じる脾臓の抗体産生細胞の数で評価したところ、1.2 mGy/h の照射のみでこれらの細胞数は有意に増加した。これらの事実から、彼らは照射による適応反応として免疫の活性化が生じ、腫瘍の抑制に働いていると結論している。

3-4. ヒト

Cohen (25) は LNT モデルを検証するために、肺癌による死亡率と平均的なラドン濃度の関係を全米の1601の地域の家庭で調べた。これは全米の90%以上をカバーするという。驚いたことに、喫煙の有無に関係なくラドンによる被曝量が増えるほど、肺癌の比率が低下す

る強い傾向が認められた（図2）。反応量曲線はLNTモデル（ラドンが増えれば肺癌が増す）を示す直線とは大きな隔たりがあった。このデータは、低線量放射線によっても肺癌が増加するはずであるとするLNTモデル説とは逆の結果を示している。著者はいかに努力をしても、図2のデータは、LNTモデルが破綻しているとしか言いようがないと結論づけている。

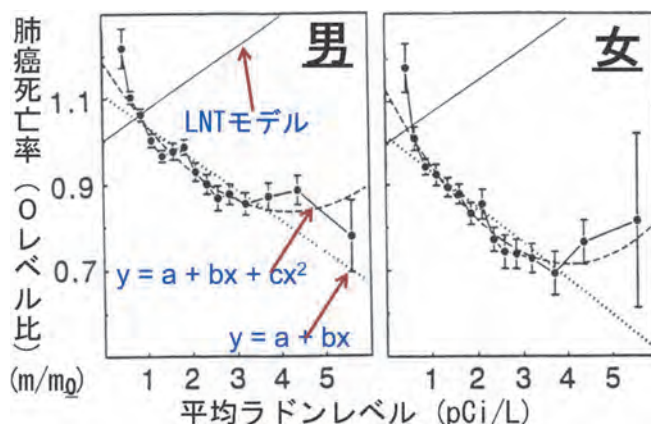


図2. 室内のラドン量と肺癌死の関連。死亡率はラドン量の増加とともに減少する。閾値無しモデル（LNTモデル）や直線モデル（ $y=a+bx$ ）は適合せず、原爆被爆者における固形癌全体、甲状腺癌、白血病がフィットする直線-2次曲線（ $y=a+bx+cx^2$ ）の式によく合う。Cohen（25）より引用。

Mifune ら（26）は、1992年に三朝温泉周辺の1952～88年の癌による死亡率を解析した。三朝温泉の周辺のラドンのバックグラウンドは高く、対照として低い地域を選び、両者を比較したのである。屋外のラドンの濃度は、三朝温泉周辺ではラドンの濃度は26 mBq/リットルであるのに対して、対照地域の濃度は11 mBq/リットルであった。標準の癌による死亡率は、三朝地域（男性、0.538；女性、0.463）および対照地域（男性、0.850；女性、0.770）のいずれでも、日本全体の死亡率よりは低かった。ポアソン回帰分析の結果、三朝地域の住民の相対的危険性は対象地域に比較し、すべての部位の癌を含めた死亡率（0.67）および胃癌（0.59）について有意に低かった。肺癌による死亡の相対的危険性は、対照地域に比較し三朝では低かった（0.55）。しかしながら、同じグループによってなされた1998年の追跡調査では（27）、ラドンの高い地域と低い地域の間、すべての部位の癌の発生率に関して差は認められなかった。ただし、いずれの調査もラドンの高い地域での発癌の危険性が、低い地域に比較し高いという結果にはなっていないので、LNTモデルを支持する結果とはなっていない。

最近の96,000人の広島原爆被爆生存者の1950～1957年間における白血病の頻度に関するCuttlerの調査（28）では、LNTモデルが誤りであることを決定的に示している（図3）。低線量領域では被爆生存者では白血病の増加はみられず、その閾値は50 rem（500 mSv）で

あった。ここでも線量と白血病の関係は直線 - 二次曲線に従い、けっして LNT モデルによる直線性は示さなかった。国連科学委員会は 2 rem で白血病が減少するので閾値がある可能性はあるとしながら、線量の評価が不確かであるとし、この減少を認めなかった。

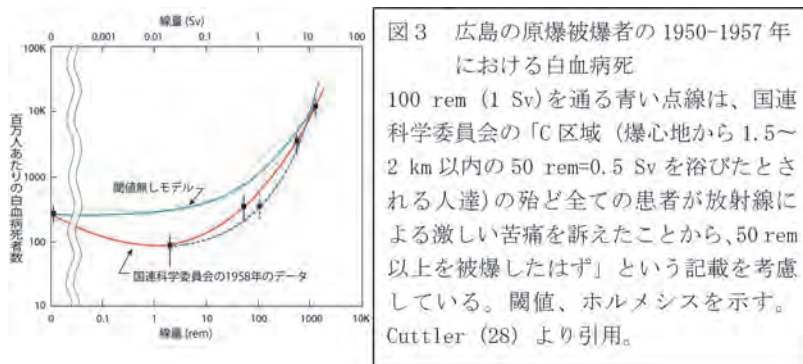


図3 広島原爆被爆者の1950-1957年における白血病死
 100 rem (1 Sv)を通る青い点線は、国連科学委員会の「C区域(爆心地から1.5～2 km以内の50 rem=0.5 Svを浴びたとされる人達)の殆ど全ての患者が放射線による激しい苦痛を訴えたことから、50 rem以上を被爆したはず」という記載を考慮している。閾値、ホルメシスを示す。Cutler (28) より引用。

4. 自然放射線および生命の歴史

4-1. 地質学的年代における地球放射線のバックグラウンドレベル

地球上に生命が誕生して以来、生物はウランウム (U-235)、トリウム (Th-232)、ラジウム (Ra-226) およびカリウム (K-40) のような核種による外部からの自然放射線、および K-40のような内部放射線に曝されてきた。どの程度の自然放射線を浴びているのかということについては表1を参照されたい。

地質学的放射物から放射される放射線量は、大陸の地殻の化学的な変動、U-235と U-238の相対量の変化、および過去40億年間のウランウム、トリウム、および K-40の放射性崩壊により変化してきた。したがって、これらの放射線源からのバックグラウンド放射線量は7.0 mSv/yから1.35 mSv/yへと、地球上に生物が存在している間に低下した。Karanと Leslie (29) は、現在の生物に優れた修復機構が維持されているのは、今より高い放射線があった遠い昔に端を発し、現在に至ったことを示唆する、と述べている。この関連では、すでに述べた原核生物である大腸菌の SOS 反応の存在はこの考え方とよく一致する。

4-2. 生物はいかにして自然放射線から身を守ってきたか？

生物はいろいろな病原体から身を守るために何重もの、免疫をはじめとする生体防御システムを構築してきた。理論的な帰結として、生物は自然放射線から身を守るために防御システムを構築してきたはずである。そうでなければ、単細胞生物から出発した生物がヒトにまで行き着くはずがない。

電離放射線は二つの経路でDNAに傷害を与える。一つはDNA鎖に直接与える傷害で、これは全体の傷害の約20%を占めると言われている。他は間接的に誘導した活性酸素種

(ROS) を介する傷害で、80%はこの経路による傷害といわれている。DNA の傷害の例としては放射線による DNA の二本鎖切断があるが、ほかに ROS による塩基の酸化、あるいは複製のエラーによるものがある。生物はこれらの傷害を克服するために、いろいろな DNA 修復機構を構築してきた。たとえば、1) DNA 暗号のもとである塩基が傷害を受けたときこれを除き、正常な塩基に置き換える塩基除去修復、2) 1つあるいはそれ以上のヌクレオチドが傷害を受けた場合に、一連の塩基鎖を置き換えるヌクレオチド除去修復、3) DNA の二本鎖ラセン構造の切断を修復する非相同末端結合、4) 鎖間に生じた交差により生じた二本鎖 DNA の切断を修復する相同修復、および、5) DNA 塩基配列に生じたミスマッチを修正するミスマッチ修復、などがある (30, 31)。二種類の除去修復 1) および 2)、ならびに相同末端結合 3) による修復は、電離放射線による修復で主要な役割を担う。

DNA の修復機構が存在するという事実は、LNT モデルが正しくないことを示す有力な証左である。その理由について述べたい。もし体が低線量の放射線に曝され DNA に傷害が生じて、それらは軽微なので容易に修復される。しかし体が高い線量に曝されると、生じる DNA の傷害の程度は修復の能力を超える。この場合、アポトーシスという機構で細胞は除かれる。したがって、線量と DNA の傷害の間には、低線量では直線的関係は成立しなくなるはずで、ある閾値以下では線量に関係なく DNA の傷害は無視できるようになる。もしも体が浴びる総量の線量が同じ場合には、短時間で浴びる方が、長時間にわたり少しずつ浴びるよりは障害の程度は大きくなる (線量率効果)。なぜならば、少量の場合にはその都度傷害の修復が可能になるが、短時間に大量に浴びると修復できなくなるからである。この現象は広く受け入れられている。卑近な例では、酒の一気に飲みは死に至ることがあるが、程よい晩酌は百薬の長となりうる。

低線量放射線の効果については、Hiyama ら (32) が福島でのチョウに対する影響を報告している。この報告では低線量放射線がチョウの形態形成に遺伝的な障害を与えているとして、低線量放射線のヒトへの悪影響をも示唆している。しかし、この観察は遺伝的影響を見たものではなく、ほかの影響によるのではないかということが以下の考察から推定される。

この報告がセンセーショナルであったのは、異常の頻度が20%、30%、時に60%に及ぶように著しく高い点である。通常の変異頻度では 10^4 に1個程度である。異常の多くは羽が小さくなる、斑点の数が少なくなる、目が凹むなどで、何らかの毒性が発現すれば説明できるものであった。遺伝的であると論じる証拠として、異常になった雌に正常な雄を交配したとき、 F_1 あるいは F_2 で親以上に多くの異常がでることであったが、これはメンデルの法則に反するものである。劣性遺伝であれば F_1 で変異は発現しない。優性遺伝であっても親の半分の頻度となるはずである。方法論にも問題があり、通常の変異原試験法では、異常あるいは被験物質を投与した雄に正常の雌を交配する (優性致死試験)。これは産卵をする雌を用

いと、放射線による遺伝的影響以外に、ホルモン、生理、栄養などさまざまな影響がでてしまうからである。例えば、卵黄の少ない小型の卵が生産され、栄養不足で異常が発現することが考えられる。この点、精子経由であれば、ほぼ遺伝子の影響のみを検出することが出来る。昆虫を含め、発生や性分化には小さな RNA 分子の寄与する場合が多く、福島におけるチョウの場合も、このような制御性の RNA が放射線により破壊され、結果として種々の異常が生じたのではないか。あるいは器官形成の基になる幹細胞が放射線感受性で、発生異常をもたらした可能性もある。福島界限で2012年に採取したアブラムシの一種でも高頻度の異常がみられたが、2013年には平常に戻っているのも、著者はこれは遺伝的影響とはいえないとしている (33)。チョウについても2011年以降の年の発生異常が知りたいところである。低線量放射線のヒトへの影響に関する最終的評価は、ヒトでの観察データによるしかない。この点についてはすでに述べたとおり、異常はないと考えられる。

4-3. 修復における RecQ ヘリカーゼの役割

この章節では、放射線で誘導された DNA 傷害の RecQ ヘリカーゼによる修復機構について紹介したい。筆者の一人(杉本)は、過去20年間ほどウェルナー症候群の研究に従事してきた。ウェルナー症候群とは、白髪、白内障、しわがれ声、糖尿病、腫瘍などの各種早老症を若年から示す劣勢遺伝性疾患である。現在ではこの疾患は、両親から受け継いだ両方の WRN 遺伝子に変異していると惹起されることが判明している。WRN 遺伝子は DNA ヘリカーゼおよびエキソヌクレアーゼを触媒する WRN タンパク質をコードする遺伝子である。たった一つのタンパク質の異常がなぜ広範な早老症を引き起こすのかということは、長い間などであった。そこで杉本は、総説 (34) で1つの仮説を立てた。すなわち、WRN タンパク異常がテロメアの異常を引き起こす。そうすると、生理的な老化でのメカニズムで明らかになったルート、すなわち、テロメア異常⇒ミトコンドリアの異常⇒ROS の過剰生産⇒老化症状の誘導、につながる。このようなメカニズムで、WRN タンパク質という種類の酵素異常が、なぜウェルナー症候群の患者にみられる多岐にわたる老化症状につながるのか、その謎の一端が解けたと考えることができる。

WRN ヘリカーゼとは、DNA の二本鎖をほどく酵素であるが、もう一つ、エキソヌクレアーゼといって、DNA 鎖の端から分解する酵素活性も併せ持っている。いずれもが、繰り返し配列を持つテロメアのもつれなどの DNA の傷害を修復する役割を果たす。WRN ヘリカーゼは RecQ タンパク質に属し、RecQ タンパク質には計5種類のヘリカーゼ活性をもつタンパク質が存在する。大腸菌にも RecQ ヘリカーゼ活性を持つ酵素が存在するので、RecQ は非常に基本的な DNA 修復酵素である。

注目すべきことは、WRN タンパク質のエキソヌクレアーゼ活性が放射線による DNA 傷

害の修復に関与していることである (35)。実験は、エキソヌクレアーゼ部分が欠損した WRN タンパク質を大量に発現する細胞を使ってなされた。このような細胞は、正常な WRN ヘリカーゼを発現している細胞より、放射線による細胞死や傷害を受けやすいことが示された。

別の実験でも、放射線により誘導された DNA 損傷の修復に WRN タンパク質が寄与していることが示された (36)。 γ 線照射をうけると DNA に二本鎖切断が生じるが、この箇所の修復のために WRN タンパク質が損傷個所に移動してくる。ところが、この WRN タンパク質の移動は、PML (promyelocytic leukemia protein) というタンパク質の遺伝子を欠損させた細胞では生じないが、この欠損細胞に同じ仲間のタンパク質である PML IV を過剰発現させてやると、移動は回復されることが分かった。これらの結果から、PML IV は WRN タンパク質と結合して、DNA 損傷部位に移動し、DNA 損傷の修復に関与すると考えられている。

Das ら (37) は、哺乳動物 DNA グリコシラーゼ (NEIL1) は ROS により活性化され、放射線による傷害を阻止することを報告している。すなわち、NEIL1 は ROS により損傷された塩基を、特異的に除去修復によりする活性を持っている。WRN タンパク質は、例えば放射線で誘導された酸化ストレスに曝されると NEIL-WRN の形成を促進し、核における損傷部位へ移動を促進すると考えられている。

4-4. ホルミシスのメカニズムに関する考察

低線量の放射線であらかじめ照射するとなぜ、その後の放射線照射に対する抵抗性が獲得されるのであろうか。関連して、思い出されるのは病原体に対する防御機構である。細菌やウイルスのような病原体に一度出会ったとき、二度目に同じ病原体にであったときには、体の免疫機構などの防御システムで、効率的に病原体を排除できる。

放射線ホルミシスに関するメカニズムの詳細は不明である。放射線による大部分の傷害は、直接作用によるものが20%程度で、残りの80%は、電離放射線とも呼ばれるように、放射により発生する ROS によるものと考えられている。我々の体は日常のエネルギー代謝を通じて大量の ROS が作られ、当然いろいろな ROS に対する防御機能を備えている。したがって、放射線により発生する ROS についてもこの防御機構が働いているであろう。ちなみに、1 mSv の放射線で発生する ROS は、体内のエネルギー代謝で発生する ROS の1/1000程度であるという (38)。ROS については、NRF2 というタンパク質を介したホルミシス効果が報告されているが詳細は省略する (39)。RecQ タンパク質のような DNA の修復機構が、線量放射線により活性化されるのか否かという点は今後の興味ある課題である。大腸菌に関連して、

SOS シグナルが修復機構を活性化させるという事実は、この点に関連して興味深い。

結論

本稿では、低線量放射線にたいする防御機構が生体に備わっていること、あらかじめ低線量放射線を照射すると、このような防御機構が強化されること（ホルミシス）などを紹介した。このような観点に立つと、生体では低線量放射線による悪影響を未然に防ぐ系が発現するので、高線量から低線量に至るまで、線量に比例して癌を惹起するという閾値なし（LNT）モデルは成り立たないと結論される。ヒトにおける低線量での確証データがないので、LNT モデルという仮説がたてられ、これがあたかも真実の如く一人歩きをし、特に福島の人々に不要で不当な犠牲を強いている。国際放射線防御委員会はリスクとベネフィットを考慮するよう述べているが、LNT モデルは明らかに害多くして利が少ない。除染などの行政施策も含め、新たな科学的知見に基づいた見直しが必要であろう。早急な見直しが望めないなら、人々は LNT モデルの幻影に惑わされことなく、放射線の恐怖から自らを解放して頂きたい。

参考資料

- 1) 佐渡敏彦. 放射線は本当に微量でも危険なのか？ 直線しきい値なし（LNT）仮説について考える. 医療科学社, 東京, 2012.
- 2) <http://www.pref.fukushima.lg.jp/uploaded/attachment/61530.pdf>
- 3) <http://sankei.jp.msn.com/affairs/news/140331/dst14033119450015-n1.htm>
- 4) <http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/toukei/pdf/h2607/s3.pdf>
- 5) Nomura S et al. PLoS One. 2013 ; 8 (3) : e60192.
- 6) 原子力安全研究会 (2011) 新版 生活環境放射線 (国民総量の算定).
- 7) Sugiyama H et al. J. Toxicol. Sci., 34, 417-425, 2009.
- 8) UNSCEAR [原子放射線に関する国連科学委員会] 2000報告.
<http://www.unscear.org/docs/reports/annexd.pdf>
- 9) ICRP Publication 103. 国際放射線防御委員会の2007年勧告. 日本アイソトープ協会(東京), 2012.
- 10) Galvan I et al. (2014) Anim. Physiol. Ecol., Doi: 10.1111/1365-2435.12283
- 11) IAEA (国際原子力機関), IAEA Pub. 1239, 2006.
- 12) Calabrese EJ, Baldwin LA. Hum. Exptl. Toxicol., 21, 91-97, 2002.
- 13) Calabrese EJ, Baldwin LA. Toxicol. Pathol., 27, 195-216, 1999.
- 14) Calabrese EJ, Baldwin LA. Hum. Exptl. Toxicol., 19, 41-75, 2000.
- 15) T.D. ラッキー. 放射能を怖がるな！日新報道, 2011.

- 16) Vaiserman AM. Dose Response, 8, 172-191, 2010.
- 17) Clark DJ. J. Bacteriol., 96, 1150-1158, 1968.
- 18) Pollard EC et al. Mol. Gen. Genet., 184, 421-429, 1981.
- 19) Luckey TD. Radiat. Res., 108, 215-221, 1986.
- 20) Planel H et al. Health Phys., 52, 571-578, 1987.
- 21) Yonezawa M et al. Mutat. Res., 358, 237-243, 1996.
- 22) 島田義也, 荻生俊昭. 放射線科学, 35, 378~383, 1992.
- 23) Caratero A et al. Gerontol., 44, 272-276, 1998.
- 24) Ina Y et al. Radiat. Res., 163, 153-158, 2005.
- 25) Cohen BL. Health Phys., 68, 157-174, 1995.
- 26) Mifune M et al. Jpn. J. Cancer Res., 83, 1-5, 1992.
- 27) Ye W et al. Jpn. J. Cancer Res., 89, 789-796, 1998.
- 28) Cuttler JM. Arch. Toxicol., 88, 847-848, 2014.
- 29) Karan PA, Leslie SA. Health Phys., 77: 662-667, 1999.
- 30) Hoeijmakers J et al. (2009) http://www.dna-repair.nl/DNA_Repair.pdf.
- 31) 花岡文雄. 科学, 81, 1132~1138, 2011.
- 32) Hiyama A et al. Sci. Rep., 2012;2:570. doi: 10.1038/srep00570.
- 33) Akimoto S. Ecol. Evol., 4, 355-369, 2014.
- 34) Sugimoto M. Int. J. Mol. Med., 33, 247-253, 2014.
- 35) Kashino G et al. J. Radiat. Res., 46, 407-414, 2005.
- 36) Liu J et al. Biochemistry Biokhimiia, 76, 550-554, 2011.
- 37) Das A et al. J. Biol. Chem., 282, 26591-26602, 2007.
- 38) 館野之男. 放射線と健康. 岩波新書, 東京, 2001.
- 39) Surh YJ et al. Arch. Pharm. Res., 32, 1163-1176, 2009.