



## 医学教育シリーズ

# セクションエディターより

平出 敦

近畿大学医学部救急医学教室

東京電力福島第一原子力発電所事故は、“専門家”に大きな衝撃を与えたが、被ばく医療に直接携わる研究者だけでなく診療や医学研究にかかわる我々にも、はかりしれないインパクトがあったことは確かである。医学は伝統的に真理を極める学問としても発展してきたが、基本的には人間の営みから生まれるニーズを基盤とする学問である。今後、ヒトが放

射線とどのようにかかわっていくかという課題は、今回の事故で我々の前に、従来より大きくクローズアップされている。基礎医学からも、臨床医学からもこの課題について視点を有する救急医学の松田外志朗講師に「放射線とヒトに関する研究のすすめ」を若い学徒向けにまとめていただいた。

## 放射線とヒトに関する研究のすすめ

松田外志朗

近畿大学医学部救急医学教室

抄 録

2011年3月11日に発生した東北地方太平洋沖地震によって東日本大震災が引き起こされた。その地震と津波により、福島第一原子力発電所事故が起こり、大量の放射性物質が環境に放出された。周辺住民や原子力発電所作業員等の健康に、長期的な影響を及ぼしうるかについて議論されている。一連の経過を通して、放射線に関わる基礎医学研究、臨床医学、疫学研究に関して多くの研究課題が浮かび上がってきた。基礎医学研究は、放射線により生じるDNA損傷、DNA修復機構、放射線感受性を示す病態の分子機構などの解析を中心として、比較的活発に研究されてきた。しかしながら、未だに多くの遺伝子産物の機能において不明な部分が多く、放射線応答に関して多くの課題が残されている。実際に被曝した人を対象とする臨床研究にいかに取り組むかが、最も重要な問題である。発がんのみならず心血管疾患、精神疾患等幅広く人の健康に対する影響について経過を観察し続ける必要がある。現在までに得られているチェルノブイリ原子力発電所事故に関する疫学的データだけで、今後の周辺住民や原発の作業員等の健康に与える影響を予測することは困難であり、危険でもある。世界各国の原子力発電所作業員、放射線治療者の予後の研究も重要である。人体に対する放射線の影響を考えるには、環境や食品等複数の領域の研究成果を知ることが重要であり、研究領域間の双方向性を持った情報の共有が必要である。医学の側からも、最新の基礎医学や疫学の成果を広く発信する必要がある。

**Key words:** 放射線医学, DNA 損傷, DNA 修復機構, 放射線応答, 放射線感受性, 放射線基礎医学, 原子力発電所事故

## はじめに

平成23年3月11日に起こった東日本大震災は、東日本各地に甚大な被害をもたらした。引き続いて起こった福島第一原子力発電所事故では、国際原子力事象評価尺度 (INES: International Nuclear Event Scale) のレベル7に相当すると考えられる多量の放射性物質が外部に漏出した。放射性物質による環境汚染、人体への影響の可能性等の問題が懸念された。これらの問題は相互に多くの研究領域が関連する。そのため多数の専門家が意見を述べた。しかしながら、意見の相違がみられたことも多く、現在 (2012年春) においてなお、少なからぬ人々が不明な点が多いと感じ、不安を抱いている。人体や環境への放射線の影響を評価する最終的な目標は、人々の健康を守ることにある。したがって、最終的に責任をもって人体への影響を評価し、意見を表明する立場にあるのは、医師や医学研究者ということになる。人体への影響を評価するための根拠となる放射線医学研究の重要性は、いくら強調してもしすぎることはない。

医学生や若手の医師が、放射線に関連した研究や医療に携わりたいと考えることは歓迎すべきことである。著者にも医学生や若手の医師から放射線被曝した人々の健康に貢献できるような研究がしたいと相談が持ちかけられる。しかしながら、短時間で研究を志す個々人に応じた適切なアドバイスを行うことは容易ではない。そこで、基礎医学から臨床医学にわたり、どのような研究が必要かについて文章をまとめることにした。

著者は、紫外線によるDNA損傷を修復するヌクレオチド除去修復機構の分子機構<sup>1-3</sup>、損傷乗り越え複製活性を持つDNAポリメラーゼの複製忠実度<sup>4-6</sup>、試験管内再構成系を用いた塩基除去修復機構による突然変異の誘発<sup>7</sup>などについて研究してきた。放射線がDNA、細胞、個体に及ぼす影響についても関連領域の研究者としてある程度の知識を有しているつもりである。また、循環器内科医、救急診療医としての臨床経験から臨床医学研究や医療についても多少の経験がある。本稿では、医学生や若手の医師を対象とし、福島第一原子力発電所事故により提起される医学と医療に関わる問題点を概観し、今後の放射線研究の課題となる問題点について解説する。

## 原子力発電所事故における問題点

原子力発電所事故発生後、専門家間において意見の相違がみられた問題点はいくつかある。では、な

表1

意見の相違がみられる問題点
重要な情報が得られなかった
1. 放出された放射性物質の量、核種
2. どれだけの放射線被曝があったか
専門領域における最新の知見を共有できていない
1. 放射線によるDNA損傷
2. DNA修復機構
諸説があり結論が出ていない
1. 低線量放射線被曝が人体に与える影響

ぜ意見の相違が起こったのだろうか。いくつかの原因が考えられる (表1)。要因として重要な情報が得られていなかったことがあげられる。その中でも大きな問題は、放出された放射性物質の量や核種がなかなかわからなかったことである。これは、基本的に医学領域の問題ではないが、この情報がなければ人体に対する影響を予測することは不可能である。予測値を各領域の専門家に公表することが必要であった。また、2011年12月には、微量ながら粉ミルクから放射性物質が検出された。検出された放射線量が基準値を下回っていたが、粉ミルクはたまたま検出された食品であり、それ以外にも放射性物質が混入したものがあつた可能性があると考えられた。さらに、2012年1月には、新築マンションで放射性物質に汚染されたコンクリートが使われていたことが発覚した。これらのことは、放射線が人体に対する放射線被曝は今後も評価し続ける必要があることを示している。加えて、放射線被曝は、外部被曝と内部被曝の両方を考慮すべきであり、複合的な影響を考える必要がある。すでに被曝した線量を評価することと、これから被曝する線量を予測することが求められる。予測値は、検証された値を下回るがあつてはならない。その上で、今後の被曝を可能な限り減少させるように努めなければならない。上記のことから、被曝線量の予測と評価、放射線源となる環境要因の除去などは重要な研究課題であることが納得できるであろう。医療者としての立場からは、放射線が原因と考えられるがんなどの有害事象が起こった症例に対して、患者自身の被曝線量を推定すべきであると考えられる。推定される被曝線量が少なかった場合、その有害事象が低い閾値で起こるか、閾値なしで確率的に起こった事象か、予測されていない形での放射線被曝があつたか等についての検討が必要であると考えられる。

異なる分野の専門家間において、各専門領域における最新の知見を共有できていないことも大きな問題である。基礎医学領域において例を挙げれば、放射線によるDNA損傷や修復のメカニズムについて

の誤った報道が多い。これについては、後述する。日本に専門家がいけない場合、重要な知見について考慮さえなされない危険性がある。日本において研究成果があがっていない研究領域でも、医療行政等の方向性を決める際の判断に必要であれば人材が育成されなければならない。臨床経験を有する放射線基礎医学研究者はきわめて少ないことを指摘しておきたい。

諸説があり結論が出ていないところに関しては、異なる意見があるところこそ今後の研究課題として重要な点であるといえる。低線量放射線被曝における人体の影響については、臨床疫学領域だけでなく基礎医学領域においても、議論が分かれているところであり、多角的な研究が必要である。

### 医学研究者に求められる基本的なスタンス

医学研究の成果は、いかに実際の医療の現場で生かされるべきかについて考えてみたい。1986年のチェルノブイリ原子力発電所事故後の1992年に小児の甲状腺がんが増加したと報告された<sup>8,9</sup>。この報告に対して、科学的な意味において十分な証明に至っていないという慎重意見が提出された。数年後、実際に甲状腺がんの増加が証明された。この一連の経過をどう考えるべきであろうか。迅速に医療態勢を構築することが患者救済のための利益となることが予測されるなら、明確なエビデンスとして確立される前に、研究成果が公表されることが望ましいと考えることができるのではないだろうか。福島第一原子力発電所事故に関しても、被曝者がある特定の疾病に罹患することが予測されれば、それに対応することが必要である。たとえば、健康に対する悪影響が予測されるデータが得られた場合、何らかの対策をとることが必要か否か、その対策を実行するか否かについての判断が必要となる。それを最終的に判断するのは、我々日本人である。

放射線が人体に与える影響について最新の医学知見の中で考え方の変更を要するものがあれば、他分野の研究者に向けて発信することも重要な責務である。基礎医学でさえ手つかずに残っている領域が数多くある。ヒトゲノムプロジェクトが終了してからも約10年しかたっていない。現在でも各遺伝子の機能のほんの一部が解明されたに過ぎず、今後、従来の考えを大きく変更させる知見が得られる可能性も十分にある。

### 最新の基礎医学知見

最新の基礎医学的知見の中で特に重要と考えられる基本的な概念について解説する。放射線は、細胞

を構成する脂質やタンパク質等様々な物質に障害を与えるが、その中でも、遺伝情報を担う DNA に与える影響は重要である。放射線による DNA 損傷は、活性酸素による間接的な DNA 損傷と、DNA を構成する原子が直接的に電離や励起される DNA 損傷とに分類される。活性酸素により生成される DNA 損傷は、塩基損傷、塩基脱落部位、一本鎖 DNA 切断等である。これらの DNA 損傷は、塩基除去修復機構により比較的容易に修復される<sup>10</sup>。これに対して、直接的にもたらされる DNA 損傷の代表は、二重らせんである DNA が完全に切断される二本鎖 DNA 切断 (DSB: double strand break) である。これは、細胞にとって致命的な作用を及ぼす可能性が高い。加えて、最近では、放射線に特徴的な DNA 損傷として、DSB の他にクラスター DNA 損傷 (clustered DNA lesions) が生成されることがわかった<sup>11</sup>。クラスター DNA 損傷は、DNA の二重らせんが 1 回転あるいは 2 回転する間に複数の DNA 損傷が存在する状態と定義されている。DNA 損傷は、損傷のない DNA 鎖を鋳型鎖として修復されるため、二本鎖のどちらにも DNA 損傷があれば修復は困難になる。したがって、近年では、放射線が活性酸素に比し細胞に致命的に働く理由は、DSB とクラスター DNA 損傷によると考えられるようになった。これらの知見は、多くの論文により立証されているが、医学に関する教科書にはまだ記載されていない。

以前から、紫外線による DNA 損傷を修復するヌクレオチド除去修復機構には、損傷部位が転写領域にあるときには速やかに修復されるという現象が知られていた<sup>12</sup>。DSB 修復にも速い修復と遅い修復があることが最近明らかになった。DSB の 85% は数時間以内で修復されるが、染色体の特定の領域 (ヘテロクロマチン領域) に損傷がある場合は遅い修復となり、一部は 12 時間以上 DNA 損傷が持続する<sup>13</sup>。増殖する細胞では、DNA 損傷に対して細胞周期を止めて DNA 損傷部位を修復し、修復できない場合は細胞死に導くというチェックポイント機構が存在する<sup>14</sup>。このようなセーフティ機構があっても、DNA 損傷が修復されないうちに、さらなる DNA 損傷が生成されると細胞にとって危険である。さらに、一個の細胞に複数の DSB が存在すると、染色体異常を引き起こす可能性が高くなるとも考えられる。

低線量被曝であれば、生体に備わる DNA 修復機構があるため問題がないと断言できるだろうか？ DSB に対する DNA 修復機構は、低線量の放射線被曝では働かないとの報告もある<sup>15</sup>。また、低線量被曝では、チェックポイントは働かない<sup>16,17</sup>。これらの事実を受けて、放射線による DNA 損傷が突然変異と



して固定化されることで、低線量被曝での発がんの可能性も指摘されている。活性酸素による DNA 損傷に対しては、放射線により修復システムが活性化される可能性が指摘されている<sup>18,19</sup>。原子力発電所の作業員や周辺住民等、長期間にわたり低線量の被曝を受ける場合には、この修復機構の活性化というシステムが有効に働くか否かは現在のところ不明であり、今後の研究課題としても重要である。

以上、これらの知見をまとめると、放射線による DNA 損傷は、DSB やクラスター DNA 損傷が生成される点において、活性酸素のみによる DNA 損傷よりも細胞レベルでは致死的に作用する。また、細胞内で複数の DSB が生成されると染色体異常の確率が高まり、より致死的に作用する。さらに、DNA 損傷は必ずしも速やかに修復される訳ではないため、短時間のうちに一定線量以上の被曝があると、修復される前にさらに連続的に DSB が生成されることになり、致死的である。しかしながら、長期的な視点におけるがんの誘発に関して、DNA 損傷がいかなる影響があるかという問題では、少し状況が異なる可能性がある。短期的あるいは直接的な影響においては、細胞死や染色体異常を誘発する DSB やクラスター DNA 損傷の重要性が高い。活性酸素が細胞に与える影響は、比較的小さいと考えられるが、長期的ながん化の誘発や組織障害には少なからぬ影響があると考えられる<sup>20,21</sup>。

今までの基礎医学研究では、DNA レベルあるいは細胞レベルにおける分子生物学研究や細胞生物学研究は、直接細胞死を引き起こす高線量被曝に相当する照射線量での研究が多かった。しかしながら、培養細胞では、高線量被曝と低線量被曝では遺伝子発現プロファイルが大きく異なることが知られている<sup>22</sup>。このことは、被曝線量によって、細胞において異なるシグナルが活性化されることを示しており、細胞死に至らない場合でも、細胞や組織の機能に影響を与える可能性があると考えられる。今後は、低線量レベルに被曝が細胞に与える影響、さらに長期的に低線量被曝を受ける場合の細胞や組織が受ける影響を分子生物学研究や細胞生物学研究の手法で見直すことが重要な研究課題となるだろう<sup>23</sup>。

### 臨床研究の対象

放射線の人体に対する影響を考える場合、臨床研究ではどのような人々が研究対象となるだろうか(表 2)。広島と長崎の原子爆弾の被曝者、チェルノブイリ原子力発電所事故の被曝者が、長期にわたる臨床疫学の対象となっている。チェルノブイリ原子力発電所事故では、事故後の除染や解体等の作業に

表 2

臨床研究の対象
原子爆弾による被曝者 (広島, 長崎)
チェルノブイリ事故に関わる被曝者
チェルノブイリ事故後の作業員
原子力発電所作業員
放射線治療を受けた患者

関わった作業員は延べ約60万人といわれている。福島第一発電所事故の場合でも周辺住民、原発作業員等をふくめると非常に多くの人達の健康管理がなされる必要がある。実際問題として、原子力発電所や除染に関わる作業に携わる人々が、一般の周辺地域住民よりも累積の被曝線量が問題となる可能性が高い。広島、長崎に原子爆弾が投下されてから67年が経過し、原子爆弾の被曝者の疫学データは、数多く積み重ねられてきた<sup>24-26</sup>。日本人の平均寿命を考慮すると、原子爆弾が健康に与える悪影響や寿命そのものを検討するためには、さらなる年月が必要である。チェルノブイリ原子力発電所事故からも高々26年が経過したに過ぎない<sup>27</sup>。ようやく長期的な発がんの影響を評価することができるようになったばかりであるといえる。また、多くの国々において、原子力発電所等で職業的に被曝する労働者に関する疫学研究も進められている<sup>28,29</sup>。この研究データは、今後福島原子力発電所の作業に関わる多くの人々の健康管理に生かされなければならない。

高齢者の増加にともないがん患者が増え、治療のために医療行為として放射線治療を受ける人もまた増加している。放射線治療の有効性を評価する研究だけではなく、放射線感受性の個体差や放射線治療後の長期的な組織障害やがんの誘発等を対象とした研究も重要であると考えられる。さらに、DNA 損傷を誘発する作用を持つ抗がん剤使用症例の長期的な影響も対比して考えることが可能であろう。シスプラチンやマイトマイシンC等は DNA 損傷をひき起こす。抗がん剤の中でも、ブレオマイシンは DNA の 2 本鎖切断やクラスター損傷を引き起こし、放射線と類似の作用を及ぼす<sup>30,31</sup>。放射線治療や化学療法が本格的に実施されるようになってからの歴史もまだ浅いといえる。小児期に放射線治療を受けて症例の長期的予後についても、これからの研究課題であることがわかるだろう。放射線治療後の患者の研究も、原子爆弾や原子力発電所事故による被曝者を対象とした研究と、放射線による細胞や組織への影響という意味において原理的に共通している。相互に参照とすることが可能であると考えられる。

### 放射線により障害を受けやすい病態

疫学的研究により、「100人に1人の発がんがみられる」という結果が得られたとする。この場合、健康人において100人に一人がん化がみられるという考え方だけでなく、がんを発症しやすい人が100人に一人いるという解釈も成り立つ。当然であるが、健康人における発がんの頻度と放射線に対し感受性が高い人の頻度の合計が「100人に1人の発がんがみられる」という結果にとして得られると考えるのが自然である。

放射線に高感受性を示す遺伝性疾患はいくつか知られている<sup>32,33</sup>。いずれもまれな疾患であり、常染色体劣性遺伝を示すものが多い。原因遺伝子としては、DNA修復機構あるいは、修復に関わるシグナル伝達機構に関連するものが多い。これらの遺伝子のヘテロ接合体や一塩基多型（SNP: single nucleotide polymorphism）において、放射線感受性の個体差の原因となるものがあるのではないかと予測されている<sup>34</sup>。癌治療に際して、副作用や合併症の検討から明らかに放射線感受性が高いと考えられる症例も認められる<sup>35,36</sup>。既知の遺伝疾患以外にも、放射線感受性を示した症例の細胞がDNA修復能の低下を示したとの報告もある<sup>37</sup>。放射線被曝に対する生体の防御機構は、DNA修復機構、シグナル伝達機構、DNA損傷に対するチェックポイント機構以外にも損傷を受けた細胞を細胞死させる機構等複数存在すると考えられる。基礎医学研究者は、それぞれの防御機構において破綻あるいは低下している病態が存在する可能性があると考えられる。この視点から、さらなる研究が望まれる。

健康人においても、妊婦、胎児、乳幼児等は放射線感受性が高いと考えられている。さらに、特定の疾患において、放射線感受性が高まったり、放射線障害を受けやすい状況が作られたりする可能性がある。セシウム137は、尿中に排泄されることから、排泄経路にある組織や細胞は、DNA損傷が誘発され、障害を受ける可能性がある。このときに、前立腺肥大等の疾患では、膀胱に尿管がある状態が長いと考えられ、放射線障害を受けやすい状態にあることが推測される<sup>38</sup>。これが、慢性増殖性の膀胱炎を引き起こし、膀胱がんに至る可能性が指摘されている<sup>39</sup>。チェルノブイリ原子力発電所事故後に膀胱がんが増えたかどうかについては、さらなる検討が必要であると考えられるが、組織の慢性炎症や発がんのメカニズムとしては示唆に富む内容を含んでいる。すなわち、通常では速やかに排泄される放射性物質が排泄されにくい状況、組織が慢性的な炎症を起こしてい

る状況、組織で活性酸素が増加している状況等では、放射線による障害が増強する可能性があると考えられ、今後、臨床研究の対象として重要であると考えられる。

放射線照射により直接的に基底細胞癌が誘発される疾患も知られている<sup>40</sup>。また、網膜芽細胞腫患者は、他の悪性腫瘍を発症する可能性が高いが、放射線治療を受けた患者では、より悪性腫瘍を発症する危険性が高まると報告されている<sup>41</sup>。癌治療後の2次発がんについて、危険性や遺伝学的背景を明らかにするべく研究がすすめられている<sup>42-44</sup>。

### 放射線に関する仮説、現象

放射線が人体に与える影響を考えると、いくつかの仮説が知られている。ホルミシスは、「高用量では生体にとって抑制的（有害）にはたらく化学物質が低用量では刺激的（有益）にはたらく」という薬理学で考えられた概念である<sup>45</sup>。これを放射線にも当てはめ、低線量では生体に有益ではないかと考えるのが、放射線ホルミシスという仮説である。しかしながら、DNAレベルや細胞レベルの基礎医学的な証明はなされておらず、仮説として引用されることが多い<sup>46,47</sup>。

放射線照射が、直接的に放射線被曝していない細胞や組織に影響を与えることをバイスタンダー効果という<sup>48</sup>。突然変異の誘発、染色体異常、アポトーシス、損傷応答に関わるシグナルの活性化等がみられる。この効果は被曝した細胞に隣接した細胞だけでなく、離れた細胞や組織にもみられる。また、高線量の被曝だけでなく低線量の被曝でもみられる。本現象の解明には、分子生物学的、細胞生物学的、病理組織学的アプローチが可能であり、今後更なる研究が望まれる。特に、放射線治療の副作用に対する分子生物学的解析が必要と考えられる。JCOの事故症例は、骨髄移植後の細胞にも染色体異常がみられたが、バイスタンダー効果によるものと説明されている<sup>49</sup>。

放射線被曝が人体に与える影響について、低線量から高線量に至る直線しきい値なしモデル（LNT: linear non-threshold）が提唱されている<sup>50,51</sup>。これに対して、しきい値があるとする立場や「低線量の放射線被曝はむしろ健康に良い」という上記の放射線ホルミシス仮説も知られている。現在のところ、議論が続いている状態である。しかしながら、放射線防護という観点からは、直線しきい値なしモデルを採用すべきであるという立場を取る人々が多い。一つには、様々ながんにおいて安全なしきい値を定めることが現実的に困難であることがあげられる。

また、人体にとって放射線によって引き起こされる有害な現象は、がん以外にもありうる。がんを誘発しない放射線量においても、組織や細胞の機能低下をきたす可能性がある。低線量でも放射線量に応じて細胞内のDNAに損傷がもたらされていることも勘案すれば、放射線防護の勧告においては、今後も直線しきい値なしモデルが採用され続けると考えられる。

### がん以外に健康に対する影響はあるか

放射線がDNAに損傷を与えることを考えると、様々な組織の細胞において、細胞死、細胞の機能低下、突然変異の誘発等が引き起こされていることが予測される。がん化は、これらの現象の一つの結果として誘発されたものである。したがって、放射線は、がん以外にも健康に何らかの影響を与える可能性があると考えられる。現在も、原子爆弾の被曝者の疫学的解析が進行中である<sup>24,52</sup>。同様の解析が、一定線量の被曝を受けた周辺住民や原子力発電所作業員も同様に長期的な疫学調査の対象とならなければならない。

がん以外に、ヒトの寿命に大きな影響を与える疾患としては、心疾患と脳卒中があげられる。いずれも血管の障害であり、長期的な血管内皮細胞等に対するDNA損傷が悪影響を及ぼす疾患として考えることができる<sup>53</sup>。原子爆弾被曝生存者<sup>54</sup>、原子力発電所労働者、放射線治療者の研究において心血管疾患の増加が指摘されている<sup>55</sup>。

精神神経疾患も原子力発電所事故後の健康問題として懸念される。チェルノブイリ事故においても(1)事故後の除染労働者(2)胎児期や乳幼児期における被曝者(3)成人被曝者の3グループを対象としている<sup>56</sup>。胎児期における中枢神経への影響は、原子爆弾のような高線量の被曝では影響があることが知られている<sup>57</sup>。中枢神経の放射線感受性は、発生時期において大きく異なることが予測されるため、低線量被曝では、疫学研究では必ずしも明確な結論を得ることは容易ではない<sup>58</sup>。

福島原子力発電所事故の場合は、地震、津波とあわせて3つの大きな災害が重なっている。精神的心理的に大きなダメージを受けたことになり、外傷後ストレス障害(PTSD: post-traumatic stress disorder)についても慎重な対応が必要である<sup>59,60</sup>。

今日、3人に一人ががんで死亡するといわれている。しかしながら、それだからこそ周辺住民の多くが、がんへの不安感に襲われる危険性がある。癌治療に携わる医師にとっても放射線被曝を受けたと考えるがん患者と向き合うことは、相応の覚悟が必要

となるだろう。

### 今後どのような研究が必要か

基礎研究および臨床研究、疫学研究の課題となりうるものを列挙し、参考となる文献を示した(表3)。基礎医学研究における課題が数多く残されていることを強調しておきたい。最も重要な問題は、「低線量放射線被曝は、長期的に生体に悪影響を及ぼしうるか」という問題に集約される。この問題に答えるためにも基礎医学領域においても多くの課題が残されている。放射線被曝に対する生体防御システムのいくつかは、低線量の被曝では適切に働かないことが示されており<sup>15,16</sup>、何らかの悪影響があるのではないかと考える基礎研究者も少なくない。また、病態や遺伝学的背景によって、放射線感受性はどのような影響を受けるかに着いても多くの課題が残されている。

これまでの放射線医学研究は、癌治療を目的とした研究を除けば、基礎医学研究と疫学研究の間にあるべき実際の患者を対象とした臨床研究はあまりなされてこなかった。しかしながら、医療者の立場か

表3

放射線の人体に与える影響に関する研究の一覧	文献
1. 放射線によるDNA損傷と修復機構	
① 2本鎖DNA切断(DSB), クラスターDNA損傷	[11, 61, 62]
② DNA修復機構	[10, 63-65]
2. 放射線に感受性を示す病態	
① 遺伝性疾患	[32, 35]
3. 放射線による染色体異常と遺伝的影響	[66]
4. 放射線が胎児や乳幼児に与える影響	[26, 67]
5. 放射線に関わる仮説	
① 直線しきい値なしモデル	[50, 51]
② 放射線ホルミシス効果	[46]
③ バイスタンダー効果	[48, 68, 69]
6. 放射線が遺伝子発現に及ぼす効果	[22, 70-73]
7. 放射線による発がんのメカニズム	[23, 39]
8. 放射線検査, 放射線治療の副作用	[74-76]
9. 放射線被曝の疫学研究	
① 原子爆弾による被曝	[24-26, 77]
② 原発労働者の被曝	[78]
③ 放射線治療による被曝	[42]
10. 放射線が人体に及ぼすがん以外の影響	
① 心血管障害	[53, 77]
② 精神疾患	[56]
③ 病理組織学検討	
11. 医学教育における放射線基礎医学の位置づけ	
12. 人体における被曝線量の評価	



らは、自分の専門領域の疾患が放射線被曝の影響を受ける可能性があるか否かについて考慮してみるべきではないだろうか。先に、チェルノブイリにおける膀胱がんの可能性について記した。以下のような可能性はどうだろうか。

- 原子力発電所事故により放出された放射性物質は、どれくらいの大きさの粒子であり、どのようなマスクを使用することにより吸引することを防ぐことができるのか。
- 吸い込んだ放射性物質は肺組織のどのレベルまで達するのか。その放射性物質はどのような経路で人体から排泄されるのか。
- 排泄が遅延し、結果的に健常人より多くの被曝を受ける疾患や病態があり得るのか。

これらの問題は、臨床医学の視点で考えなければ答えが出せない。同様に各診療科の医師が、それぞれの視点で考えることが求められる。基礎医学研究の最新の知見、疫学における成果等を参考にすることも重要であるが、たとえば、がんの前段階となりうる組織障害があり得るか等について病理組織による検討も必要であると考えられる。

医学生にどのような教育がなされるべきかについては、大きな検討の余地がある。日本は広島と長崎において原子爆弾を経験しており、多くの大学の医学部において、放射線基礎医学を研究し教育する講座があった。しかしながら、最近では、減少傾向にあり、臨床の放射線治療に関係して教育されることが多くなった。福島原発問題とともに大きく進んだ最新の放射線障害に関する人体の基礎医学知見を教育すべく、見直す必要があるだろう。

上記の研究以外に、「人体における被曝線量の評価」が新たに研究領域として重要となってくると考えられる。これは今までは医学研究として大きく捉えられていなかった。しかしながら、人体への影響を考えるためには避けて通れない課題であり、関連領域の研究者と協力して取り組むべきであると考えられる。

### おわりに

日本は、広島、長崎において原子爆弾による被害を経験し、医学教育としても臨床医学としての放射線診断学や治療学の他に、放射線基礎医学教育が取り入れられてきた。医師や医学研究者は、放射線が人体に対する影響について考え、研究することが求められてきた。放射線に関する研究領域は医学に限るわけではなく、多岐にわたる。福島第一原子力発電所事故後は、少数の専門家が、マスコミに登場し、人体に対する影響についても意見を述べた。し

かしながら、大多数の専門家は、自分の研究領域における専門知識があっても、「長期的な人体に対する影響についてはわからない、明確に発現することはできない」と考えたように思う。一つには、実際に被曝した線量が明確でなかったことが大きな理由である。より大きな理由としては、基礎医学的に低線量被曝に対する生体の反応の研究が、まだまだ発展途上にあることがあげられる。このような理由により、分子生物学者や細胞生物学者からの積極的な発言はなかったようである。また、DNA レベル、細胞レベルの実験は可能であるが、動物実験で長期的な影響を見ることには、かなり限界がある。いずれにせよ、すでに研究の手がかりがある基礎医学研究はさらに発展させることが可能であり、多くの若手に研究者に取り組んでもらいたい。臨床研究からは、放射線治療や抗がん剤による化学療法後の患者の長期的な影響の研究と照らし合わせていくことも重要である。また、医学研究者の側から必要な情報を他領域の研究者に求め、多領域の研究成果を統合的に勉強することが必要である。

各研究領域の専門家が、最新の知見の中で、従来の考え方を変更しなければならないものを広く公表し、情報を共有することが必要である。多くの研究領域間での双方向の議論が活発に行われる必要がある。福島第一原子力発電所事故とそれに関連した人々の健康問題はまさに、日本人にとって当事者問題であり、我々が自分で考え行動しなければならない。したがって各専門領域において研究課題に取り組み成果を上げ、発表するだけでなく、現実は何をなすべきかを示し実行しなければならない。

### 謝 辞

執筆の機会を与えて頂いた救急医学教室平出敦教授に感謝します。本稿に関して貴重な助言を頂いた生化学教室小堂直彦助教に感謝します。

### 文 献

1. Matsuda T, et al. (1995) DNA-Repair Protein Xpa Binds Replication Protein-a (Rpa). *J Biol Chem* 270: 4152-4157
2. Nitta M, et al. (2000) A novel cytoplasmic GTPase XAB1 interacts with DNA repair protein XPA. *Nucleic Acids Research* 28: 4212-4218
3. Nakatsu Y, et al. (2000) XAB2, a novel tetratricopeptide repeat protein involved in transcription-coupled DNA repair and transcription. *J Biol Chem* 275: 34931-34937
4. Matsuda T, et al. (2000) Low fidelity DNA synthesis by human DNA polymerase-eta. *Nature*. 404(6781): 1011-1013
5. Matsuda T, et al. (2001) Error rate and specificity of

- human and murine DNA polymerase  $\epsilon$ . *J Mol Biol* 312 : 335-346
6. Ohashi E, et al. (2000) Fidelity and processivity of DNA synthesis by DNA polymerase  $\kappa$ , the product of the human DINB1 gene. *J Biol Chem* 275 : 39678-39684
  7. Matsuda T, et al. (2003) The base substitution fidelity of DNA polymerase  $\beta$ -dependent single nucleotide base excision repair. *J Biol Chem* 278 : 25947-25951
  8. Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN (1992) Thyroid-Cancer after Chernobyl. *Nature* 359(6390) : 21
  9. Baverstock K, et al. (1992) Thyroid-Cancer after Chernobyl. *Nature* 359(6390) : 21-22
  10. Wallace SS (2002) Biological consequences of free radical-damaged DNA bases. *Free Radic Biol Med* 33 : 1-14
  11. Goodhead DT (1994) Initial Events in the Cellular Effects of Ionizing-Radiations-Clustered Damage in DNA. *Int J Radiat Biol* 65 : 7-17
  12. Sveistrup JQ (2002) Mechanisms of transcription-coupled DNA repair. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 3 : 21-29
  13. Goodarzi AA, Jeggo P, Lobrich M (2010) The influence of heterochromatin on DNA double strand break repair: Getting the strong, silent type to relax. *DNA Repair* 9 : 1273-1282
  14. Iliakis G, et al. (2003) DNA damage checkpoint control in cells exposed to ionizing radiation. *Oncogene* 22 : 5834-5847
  15. Lobrich M, Rothkamm K (2003) Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 : 5057-5062
  16. Lobrich M, Jeggo PA (2007) The impact of a negligent G2/M checkpoint on genomic instability and cancer induction. *Nature Reviews Cancer* 7 : 861-869
  17. Xu B, et al. (2002) Two molecularly distinct G(2)/M checkpoints are induced by ionizing irradiation. *Mol Cell Biol* 22 : 1049-1059
  18. Chen KH, et al. (1998) Up-regulation of base excision repair correlates with enhanced protection against a DNA damaging agent in mouse cell lines. *Nucleic Acids Res* 26 : 2001-2007
  19. Das A, et al. (2005) Induction of the human oxidized base-specific DNA glycosylase NEIL1 by reactive oxygen species. *J Biol Chem* 280 : 35272-35280
  20. Poulsen HE, Prieme H, Loft S (1998) Role of oxidative DNA damage in cancer initiation and promotion. *Eur J Cancer Prev* 7 : 9-16
  21. Robbins ME, Zhao W (2004) Chronic oxidative stress and radiation-induced late normal tissue injury: a review. *Int J Radiat Biol* 80 : 251-259
  22. Ding LH, et al. (2005) Gene expression profiles of normal human fibroblasts after exposure to ionizing radiation: A comparative study of low and high doses. *Radiat Res* 164 : 17-26
  23. Mullenders L, et al. (2009) Assessing cancer risks of low-dose radiation. *Nature Reviews Cancer* 9 : 596-604
  24. Preston DL, et al. (2003) Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 160 : 381-407
  25. Preston DL, et al. (2007) Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 168 : 1-64
  26. Preston DL, et al. (2008) Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst* 100 : 428-436
  27. Cardis E, Hatch M (2011) The Chernobyl Accident-An Epidemiological Perspective. *Clin Oncol* 23 : 251-260
  28. Cardis E, et al. (2007) The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: Estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 167 : 396-416
  29. Muirhead CR, et al. (2009) Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer* 100 : 206-212
  30. Chen J, Stubbe J (2005) Bleomycins: towards better therapeutics. *Nature Reviews Cancer* 5 : 102-112
  31. Regulus P, et al. (2007) Oxidation of the sugar moiety of DNA by ionizing radiation or bleomycin could induce the formation of a cluster DNA lesion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 : 14032-14037
  32. Frappart PO, McKinnon PJ (2006) Ataxia-telangiectasia and related diseases. *Neuromolecular Medicine* 8 : 495-511
  33. Vrouwe MG, et al. (2007) Increased DNA damage sensitivity of Cornelia de Lange syndrome cells: evidence for impaired recombinational repair. *Hum Mol Genet* 16 : 1478-1487
  34. Jeggo P (2010) The Role of the DNA Damage Response Mechanisms after Low-Dose Radiation Exposure and a Consideration of Potentially Sensitive Individuals. *Radiat Res* 174 : 825-832
  35. Rogers PB, et al. (2000) Four radiation hypersensitivity cases and their implications for clinical radiotherapy. *Radiother Oncol* 57 : 143-154
  36. Andreassen CN, Alsner J, Overgaard J (2002) Does variability in normal tissue reactions after radiotherapy have a genetic basis-where and how to look for it? *Radiother Oncol* 64 : 131-140
  37. Lobrich M, et al. (2005) In vivo formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 : 8984-8989
  38. Romanenko A, et al. (2000) Increased oxidative stress with gene alteration in urinary bladder urothelium after the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 86 : 790-798
  39. Romanenko A, et al. (2009) Urinary bladder carcinogenesis induced by chronic exposure to persistent



- low-dose ionizing radiation after Chernobyl accident. *Carcinogenesis* 30 : 1821-1831
40. Kimonis VE, et al. (1997) Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 69 : 299-308
41. Kleinerman RA, et al. (2005) Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: An extended follow-up. *J Clin Oncol* 23 : 2272-2279
42. Travis LB, et al. (2006) Cancer survivorship-Genetic susceptibility and second primary cancers: Research strategies and recommendations. *J National Cancer Institute* 98 : 15-25
43. Woodward E, et al. (2011) Late effects in survivors of teenage and young adult cancer : does age matter ? *Ann Oncol* 22 : 2561-2568
44. Newhauser WD, Durante M (2011) Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nature Reviews Cancer* 11 : 438-448
45. Calabrese EJ (2008) Hormesis: Why it is important to toxicology and toxicologists. *Environ Toxicol Chem* 27 : 1451-1474
46. Jolly D, Meyer J (2009) A brief review of radiation hormesis. *Australas Phys Eng Sci Med* 32 : 180-187
47. Feinendegen LE (2005) Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis. *Br J Radiol* 78(925) : 3-7
48. Prise KM, et al. (2005) New insights on cell death from radiation exposure. *Lancet Oncol* 6 : 520-528
49. Chiba S, et al. (2002) Transplantation for accidental acute high-dose total body neutron- and gamma-radiation exposure. *Bone Marrow Transplant* 29 : 935-939
50. Little MP, et al. (2009) Risks Associated with Low Doses and Low Dose Rates of Ionizing Radiation : Why Linearity May Be (Almost) the Best We Can Do. *Radiology* 251 : 6-12
51. Tubiana M, et al. (2009) The Linear No-Threshold Relationship Is Inconsistent with Radiation Biologic and Experimental Data. *Radiology* 251 : 13-22
52. Imaizumi M, et al. (2006) Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *Jama-J Am Med Assoc* 295 : 1011-1022
53. Baker JE, Moulder JE, Hopewell JW (2011) Radiation as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Antioxid Redox Signal* 15 : 1945-1956
54. Schultz-Hector S, Trott KR (2007) Radiation-induced cardiovascular diseases: Is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 10-18
55. Little MP, et al. (2010) Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat Environ Biophys* 49 : 139-153
56. Bromet EJ, Havenaar JM, Guey LT (2011) A 25 Year Retrospective Review of the Psychological Consequences of the Chernobyl Accident. *Clin Oncol* 23 : 297-305
57. Schull WJ, Otake M (1999) Cognitive function and prenatal exposure to ionizing radiation. *Teratology* 59 : 222-226
58. Heiervang KS, et al. (2010) The Chernobyl Accident and Cognitive Functioning: A Study of Norwegian Adolescents Exposed In Utero. *Dev Neuropsychol* 35 : 643-655
59. Neria Y, Nandi A, Galea S (2008) Post-traumatic stress disorder following disasters : a systematic review. *Psychol Med* 38 : 467-480
60. Bromet EJ (2011) Lessons learned from radiation disasters. *World Psychiatry* 10 : 83-84
61. Hlatky L, et al. (2002) Radiation-induced chromosome aberrations: insights gained from biophysical modeling. *Bioessays* 24 : 714-723
62. Georgakilas AG, et al. (2004) Processing of bistranded abasic DNA clusters in gamma-irradiated human hematopoietic cells. *Nucleic Acids Res* 32 : 5609-5620
63. Prasad R, et al. (2011) A review of recent experiments on step-to-step "hand-off" of the DNA intermediates in mammalian base excision repair pathways. *Molecular Biology* 45 : 536-550
64. Filippo JS, Sung P, Klein H (2008) Mechanism of eukaryotic homologous recombination. *Annu Rev Biochem* 77 : 229-257
65. Lieber MR (2010) The Mechanism of Double-Strand DNA Break Repair by the Nonhomologous DNA End-Joining Pathway. *Annu Rev Biochem* 79 : 181-211
66. De Santis M, et al. (2005) Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis-A review of literature. *Reprod Toxicol* 20 : 323-329
67. Wakeford R (2008) Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat Prot Dosimetry* 132 : 166-174
68. Morgan WF (2003) Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects. *Radiat Res* 159 : 581-596
69. Morgan WF (2003) Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro. *Radiat Res* 159 : 567-580
70. Tusher VG, Tibshirani R, Chu G (2001) Significance analysis of microarrays applied to the ionizing radiation response. *Proc Nati Acad Sci U S A* 98 : 5116-5121
71. Rieger KE, Chu G (2004) Portrait of transcriptional responses to ultraviolet and ionizing radiation in human cells. *Nucleic Acids Res* 32 : 4786-4803
72. Fachin AL, et al. (2007) Gene expression profiles in

- human lymphocytes irradiated in vitro with low doses of gamma rays. *Radiat Res* 168 : 650-665
73. Warters RL, et al. (2009) Differential Gene Expression in Primary Human Skin Keratinocytes and Fibroblasts in Response to Ionizing Radiation. *Radiat Res* 172 : 82-95
74. Brenner DJ, Hall EJ (2007) Current concepts-Computed tomography-An increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 357 : 2277-2284
75. Bentzen SM (2006) Preventing or reducing late side effects of radiation therapy : radiobiology meets molecular pathology. *Nature Reviews Cancer* 6 : 702-713
76. Barnett GC, et al. (2009) Normal tissue reactions to radiotherapy : towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer* 9 : 134-142
77. Shimizu Y, et al. (2010) Radiation exposure and circulatory disease risk : Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *B M J* 340
78. Cardis E, et al. (2005) Risk of cancer after low doses of ionising radiation-retrospective cohort study in 15 countries. *B M J* 331(7508) : 77-80B