

解 説
-----

## 放射線生物学の方向性

### Future directions of research in radiation biology

近畿大学原子力研究所 松田外志朗

Toshiro Matsuda

Radiation biology is a discipline that requires knowledge of physics in addition to biology and medicine, and extensive knowledge is necessary to understand the background of research results to date. It is also not easy to think about the direction of future research. We are conducting cooperative researches at Kinki University Reactor. The nuclear reactor generates neutron beams and can irradiate culture cells and small animals. In this review we explain the importance of biological research by neutron beam and present some of the challenges considered in future radiology biology research.

放射線生物学は、生物学や医学に加え物理学の知識も必要とされる学問であり、現在までの研究成果の背景を理解するには広範な知識が必要である。今後の研究の方向性を考えることもまた容易ではない。近畿大学原子力研究所では、原子炉の共同利用研究を実施している。原子炉は中性子線を発生し、細胞や小動物に照射することが可能である。中性子線による生物研究の必要性を説明するとともに今後放射線生物研究において課題と考えられるもののうちいくつかを提示する。

**Key words:** 放射線生物学、放射線医学、X線、中性子線、粒子線治療

#### 1. はじめに

1895年に、レントゲンは、陰極線の実験中に、蛍光板を光らせ写真乾板を感光させる現象を発見した。これが放射線の発見であり、X線と名付けられた。この時報告された写真には、指輪をはめたレントゲン夫人の手の骨を撮影したものがあつた。人体の内部を写し出したことは多くの人を驚かせ、放射線は発見当初から医学利用を考えられてきた。しかしながら、負の側面も早くから気づかれていた。1896年には、脱毛や皮膚の発赤が観察され、皮膚に障害をもたらすことが報告された。時をおかずして、放射線を用いたがん治療も試みられるようになった。

放射線生物学も長い歴史を持つ。20世紀初めには、

「細胞分裂頻度が高いほど、将来の細胞分裂回数が多いほど、携帯及び機能が未分化なほど、放射線の影響が強く現れる」というベルゴニー・トリボンド一の法則が提唱された。また、マラーは、ショウジョウバエを用いて、放射線による突然変異の誘発実験を行なった。

歴史があり研究の成果が多いにもかかわらず、今後の放射線生物学や医学研究の可能性や方向性を語ることは必ずしも容易ではない。放射線による生物影響や人体影響を研究するためには、物理学、生物学、医学などの総合的な知識が必要である。ICRP (International Commission on Radiological Protection) の勧告の背景を理解することも容易ではない。結果として、放射線生物学や放射線医学は

研究のハードルが高い研究領域であり、研究者人口は必ずしも多くない。医学的に安全な取り扱いが求められる場合、放射線防護の考え方から正確な評価よりも安全を想定した評価が必要な場合があり、科学的に正確を期した研究と混在している側面がある。エビデンスが確立されていない研究対象を指摘し、最新の生物学的あるいは医学的知見や技術を用いて検証し直していくことが必要である。特に、最近のめざましい分子生物学や細胞生物学の成果を取り入れる必要がある。放射線診断および治療は今後も医療の中で主要な部分を占めることは間違いない。放射線治療に関しては、一層の普及が期待されている。臨床医学、基礎医学及び疫学的観点からの検証が不可欠である。

近畿大学原子力研究所は大阪大学の協力を得て原子炉等利用共同研究を続けており、生物系研究は大きな柱でもある [19]。この立場から原子炉を利用した中性子線による生物研究の可能性についても検討する。上記のことを踏まえて、今後放射線生物学においてどのような研究が必要になるかを整理することを本稿の目的とする。

## 2. 放射線の人体影響

放射線の人体影響は、突然変異の誘発からもたらされるがん化及び遺伝的影響と細胞死によりもたらされる影響の2つが主に考えられてきた。他の影響がありうるかどうかを検討することが今後の課題の一つであると考え。例えば、細胞の機能に与える影響が評価可能かどうか、細胞の分化過程において影響はないか等が検討される必要がある。さらに、放射線治療の基礎医学（細胞生物学、分子生物学、生化学、遺伝学等）による裏付け、放射線治療後の長期的影響などが検討課題としてあげられる。放射線生物学研究課題の中でもやはり人体に与える影響を目指したものが重要と考えられる。

### 2-1 細胞の分化に与える影響

生物における体細胞は、増殖する細胞、分化して

もはや増殖しない細胞、通常は増殖しないが状況により再び増殖する細胞に大きく分けられる。分化した細胞はそれぞれ何らかの機能を持っている。細胞の分化過程においては、放射線感受性をどのように捉えるか、放射線感受性がどのように変化するかが課題となりうる。古典的な放射線生物学において、放射線感受性を評価する生存曲線は増殖する細胞を対象とし、増殖能が維持されている細胞を生存していると評価してきた。これに対し、分化した機能を持つ増殖しない細胞の放射線感受性を評価する方法は明確な指標がない。

分化した細胞の一例として、まず神経細胞を考える。分化した神経細胞は、放射線感受性が低いと考えられているが、広島や長崎の疫学データでは、器官形成期以後の被ばくにおいても精神発達遅滞もたらされると報告されている。胎児期以降の脳の発生において神経細胞分裂が盛んで放射線影響を受けやすい部位はどこか、分化途中にある神経細胞の放射線感受性について継時的変化を研究する必要がある。分化した神経細胞は、樹状突起や軸索により他の神経細胞と連絡し、情報処理と情報伝達の機能を持つ。分化の過程における樹状突起の形成、細胞の移動、神経回路の構成などの働きが重要である。これが放射線によって影響を受けるか、放射線の種類によって影響の違いはあるかなどが研究課題となりうる。今後、解像度の高い画像解析システムを用いることで詳細な検討が可能となると考えられる。メラノーマ細胞の移動が陽子線により阻害されるという報告もあり、タイムラプス機能での細胞の動きや形態変化が研究可能である [1]。

神経細胞以外の細胞においても、分化時において短時間に細胞が大きく変化する場合（機能や形態の変化、分子生物学的には転写プロファイルが大きく変化する等）には、放射線影響を受けやすいと考えられる。その時、細胞死につながりやすいというのか、分化のタイミングが遅れるのか（臓器、組織によっては形

成に悪影響をもたらす)、細胞分化が不完全に終るのか、細胞寿命が短縮するのか等の影響が考えられる。

最終的に分化した様々な種類の細胞や組織において、放射線感受性の差はどのように現れるのかについても評価する必要がある。分化した組織における放射線感受性の差が何に起因するかが問題である。人の臓器や組織は、複数の種類の細胞が混在し協調して機能している。この状況において、組織や臓器の機能に放射線がどのように影響を与えるかを評価することが必要とされる。組織や臓器への影響は、今までは動物実験や疫学研究から推測してきた。動物実験ではマウスが頻用されるが、寿命や妊娠期間が大きく異なることから人に適用するには限界がある。

## 2-2 放射線生物研究でのiPS細胞の活用

分化した細胞、組織や臓器を試験管内で実験することが可能になれば、基礎医学的な放射線影響のエビデンスが得られる。当初、ES細胞(胚性幹細胞)を用いて組織再生が試みられていたが、ヒト受精卵を由来としているために倫理的問題があった。これを克服すべく、山中伸弥教授らにより、2007年にヒトiPS細胞(人工多能性幹細胞: induced pluripotent stem cells)が作成され、再生医療への希望が高まった。このiPS細胞の技術は、放射線生物学の領域においても注目されている。人体への影響を考える時、放射線荷重係数、組織荷重係数が利用されている。動物実験や疫学的研究ではなく、ヒトiPS細胞由来の細胞や組織で基礎研究によるエビデンスを確立することが望まれる。様々な患者由来iPS細胞を使った研究や個体差に関する研究も可能になる。また、組織における幹細胞の放射線影響を調べることが重要と考えられ(ICRP Publication131)、この点においてもiPS細胞の活用が期待される[20]。

## 2-3 生物学的効果比を(RBE) どう考えるか

生物学的効果比(RBE: Relative Biological

Effectiveness)は、放射線の種類により生物学的影響が異なることを表す指標である。放射線生物学的な考え方であるが、これをどう捉えて生かしていくかはかなり難しい(ICRP Pub.92)。現在では、放射線の種類によって、またエネルギーの差異によってDNAにもたらされる損傷が異なることを基本として生物学的効果を考える必要がある。放射線感受性は、DNA修復機構の研究の中では、DNAの二本鎖切断の影響を重視してきた。γ線やX線は過酸化水素やラジカルの影響が大きく、エネルギーの大きい中性子線などは、DNAの二本鎖切断が増加する。またエネルギーが大きいほどクラスターDNA損傷など修復が困難な複雑な損傷が増加すると考えられるようになった[2-4]。低線量の中性子線被ばくによる発がんに焦点を当てるとRBEはかなり高い値をとる[5]。RBEは、発がんや細胞死など指標によっても大きく異なる値をとる。放射線防護の考え方と科学的に正確を期した研究結果とが乖離しがちな領域でもあり、さらなる研究が望まれる。

## 2-4 放射線感受性を示す疾患とDNA修復機構

放射線感受性を示す遺伝疾患がいくつか知られている[6, 7]。放射線感受性は主としてDNA損傷の修復機構の異常、あるいはDNA損傷に応答するメカニズムの異常によると考えられる。放射線によるDNA損傷は、DNAを構成する分子を励起あるいは電離させる直接作用、あるいは放射線により水分子から活性酸素やラジカルが生成され、それらがDNAに影響を及ぼす間接作用から生成される。様々なDNA損傷の中でも2本鎖DNA切断(DSB: Double Strand Break)がゲノムの不安定性や細胞死をもたらす可能性が高い損傷である。DSBを修復するシステムには、相同組換え機構(HR: Homologous Recombination)と非相同末端結合(NHEJ: non-homologous end-joining)の2種類の修復機構がある。HRは、修復過程において姉妹相同分体を必要とし、細胞周期においてS/G2期のみ

にはたらく。したがって、分裂しない細胞ではDSBは、NHEJによって修復される。神経系の発生にはNHEJが必要であり、NHEJに必要なLIG4やXRCC4をノックアウトしたマウスでは神経系の発生に異常もたらされる。他にも放射線感受性を示す疾患のうちいくつかは、神経系の異常を示す[7]。神経細胞は、ゲノム上でDNAの欠失や構成異常が見られ、DNAの二本鎖切断が起こることが知られている[8]。DNA修復機構と神経系の発生との関係を明らかにする必要がある。二本鎖切断だけでなく、紫外線によるDNA損傷の修復に異常を持つ色素性乾皮症の中にも重篤な神経異常を示す疾患が知られている。DNA修復機構の異常がいかにして神経症状に結びつくかは、残されている大きな課題としてあげられる。

### 2-5 病気の人に対する対応

放射線防護は、主として健康人の被ばくの疫学データから構築され健康人に対する放射線防護を考えてきた。病気の人はどうか、遺伝的に放射線感受性が高い人に対してはどうか等についてはあまり考慮されてこなかった。

放射線の人体影響において、閾値ありの考え方を採用する場合、組織や臓器において正常細胞や組織がある程度の細胞死に耐えられる場合が想定されていることがある。これに対して、疾患や臓器の障害があり、正常な細胞が少ない場合にはどのように対応すべきであろうか。腎臓の機能などは、ある程度以上失われると長期的な低下は避けられないことが知られており、状況により、閾値なしとして対応する必要があったり、健康人に比し感受性が高いとして対応する必要があったりするかもしれない。放射線診断や治療の可否を検討するために、疾患や感受性といった問題に向き合う必要がある。

上記のような場合について、iPS細胞技術が進歩し、試験管内において組織や臓器の実験が可能になれば、有用な知見を得ることが可能になるかもしれない。

## 3. 放射線によるがん治療

放射線によるがん治療は、格段の進歩を遂げていると言える。しかしながら、患者の腫瘍組織に対する直接的な効果が最大の目的である以上、どうしても長期的な効果については、後回しになる傾向があった。放射線がん治療は基礎医学的な検討がなされる前に臨床研究がなされて、臨床の結果からガイドラインが作成されているのが実状である。さらなる進歩を望むためには、基礎医学によるエビデンスをいかに確立するかが必要である。

### 3-1 中性子捕捉療法

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT: Boron Neutron Capture Therapy)は、原子炉等から発生する中性子を利用し、腫瘍細胞を選択的に破壊する治療法である[9]。脳腫瘍やメラノーマに対する効果が期待されている。ホウ素<sup>10</sup>Bを取り込んだ腫瘍細胞が、熱中性子と<sup>10</sup>Bとの核反応により生成される $\alpha$ 線とLi粒子によって破壊される。BNCTそのものの研究及び正常組織(神経細胞)に対する中性子線影響の研究が今後も必要である。

### 3-2 二次性発がんの危険性

直接的な腫瘍に対する効果を高め周囲の正常組織への影響を減少させることを目的として、放射線治療は進歩してきた。陽子線や重粒子線などを用いる粒子線治療は、停止する直前に大きなエネルギーを放出し細胞を破壊する効果が高く(ブラッグピーク)、腫瘍に限局した放射線治療が可能になり、周辺領域への影響が小さいと考えられている。しかしながら、高エネルギーのガンマ線照射や粒子線は2次的に中性子を発生させることが明らかになった[5]。放射線治療による2次発がんの影響としてこの影響も評価される必要がある[5, 10, 11]。また、強度変調放射線治療(IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy)も局所的な照射が可能となる有力な治療法であるが、長期的な二次性発がんにどう影響するかは、注意すべき点である。正常周囲組織への照射線量の減少を考える際に、照射領域が拡

大することで、結果的にがんの誘発リスクを上げることにつながるかもしれない。慎重な検討が必要であろう。

### 3-3 血管に対する長期的影響

従来、放射線が人体に与える影響を論じる時、放射線感受性が高い組織や臓器について論じられることが多かった。しかしながら、医療に関しては、生命予後を左右することは何かを考える必要がある。死亡原因から考えると二次性発がん、心臓病、脳卒中のリスクを高めるか否かが問題となる [12]。がん以外では、血管に対する長期的影響はどうかということが重要視されるべきである。

血管病変で致死性になる代表的なものは、心筋梗塞や大動脈病変（大動脈解離、大動脈瘤）である。他にも内頸動脈や鎖骨下動脈の狭窄などが問題となりうる [13]。これらはまさに、長期的にみた血管病変の進行に放射線被ばくがどのように影響を与えているかということになる。乳がんでは、左側の乳房に対する放射線治療が虚血性心疾患の危険性が高いと報告されている [14]。ヒト血管のモデルの開発が期待されるところである。

## 4. 胎児被ばく研究の必要性

今後、胎児被ばくの影響に関する研究の必要性が高まると考えられる。胎児が被ばくすることは必ずしも非現実的なことではない。ここでも医療の現場における必要性が考えられる。日本産科婦人科学会では、2014年の診療ガイドラインにおいて受精後11日から妊娠10週では、50 mGy未満では奇形発生と線量に関する関係は見られないとしている。診断に汎用されるCT検査は、数mSvから20 mSvの被ばくを受ける。治療の効果を評価するために複数回のCT検査が避けられない場合もありうる。

医療における胎児被ばくの危険性を考える背景には、出産年齢の高齢化と少子化の影響を考えざるを得ない。出産年齢の高齢化は、妊娠時において母体のがんが発見される可能性が高まることにつな

り、少子化は母体のがんが発見された場合においてもがん治療と出産を両立させたいと考えることにつながる。抗がん剤の使用は通常困難と考えられるが、胎児から離れた部位の局所的な放射線照射が可能か否かは議論されることになるだろう。具体的には、乳がんに対する放射線治療が可能かどうか研究の価値がある。ここで考慮すべきことは、高エネルギーのX線治療や粒子線治療で二次的に発生する中性子線の影響である。妊婦の頭蓋内腫瘍の治療において中性子線被ばくを測定した報告がある [15]。測定された被ばく線量はわずかであり、その後の影響もないと報告されている。ただし、前述のように動物実験で得られている低線量の中性子線のRBEは高いと考えられており、慎重な対応が必要である。

胎児被ばくの影響は、器官形成期に大きいことはよく知られている。それではなぜ、器官形成期に影響が大きいのだろうか。器官形成期では、細胞分裂が盛んであり、分化過程にある細胞も多く、最終的には組織や臓器を三次元的に構築する必要がある。個々の細胞に複雑な機能が要求される時期である。この時期は、放射線だけでなく、薬剤やウイルス感染の影響も大きい。

脳神経系については、広島と長崎の疫学調査から器官形成期における小頭症、器官形成期以後の被曝でも精神遅滞などの影響が知られている。中枢神経系の発生を考えると細胞分裂が盛んな部位はどこか時期的に遅くまで分裂を続けるのはどこか、神経細胞の移動、神経繊維連絡の形成など複雑な要素を考慮することが必要であることがわかる。

薬剤やウイルス感染による中枢神経系の発生異常もよく知られているが、放射線はDNA損傷が主たる原因であり、薬剤やウイルスと異なり作用機序が明確であり定量的な評価がしやすいと考えられる。

## 5. 宇宙と放射線

宇宙空間は放射線に充ちている。宇宙線の主要な

成分は陽子であるが、鉄やリチウムなどの原子核なども含まれる。高エネルギーの粒子線が存在する。大気などで守られている環境にある地球では、二次宇宙線となり、 $\mu$ 粒子などが増加する。

### 5-1 生命の起源と放射線

生命の起源は、従来は大気や水の存在、有機物の生成に重点を置いて考えられてきた。放射線環境を重要な因子として、考え直すことが新たな課題となりうる。1920年代に、アレクサンドル・オパーリンが有機物からコアセルベートの段階を経るという考えを示した。その後、スタンリー・ミラーは、水、メタン、アンモニア、水素で原始大気を模し、放電することによりアミノ酸の生成を確認した。最近、フォルムアミドを基とし、陽子線や重粒子線を照射することにより、核酸などの物質の生成が可能であることが報告された [16, 17]。生命の元となる物質の起源は、生命の起源とは必ずしも一致しないかもしれないが、放射線環境を重要な因子として考えていく必要がある。核酸やアミノ酸の元となる物質の生成に関与するのが放電であるのか放射線であるのかによっては、想定される環境がかなり異なる可能性がある。

生物は、自己増殖、自己複製する能力を持っている。この時、遺伝情報が受け継がれていくことが生物の基本的性質であると考えられる。地球上の生物は、核酸（DNAあるいはRNA）を遺伝物質として利用し、核酸の配列を遺伝情報としている。DNAやRNAは放射線による損傷を受ける。損傷には多くの種類が存在し、損傷を修復する機構も複数存在する。また、損傷があっても遺伝情報を複製するシステムも存在する。

DNAやRNA以外の遺伝物質がありうるとしても、遺伝物質が原子や分子で構成される物質である限り、放射線による影響を免れることはできない。したがって、遺伝情報が劣化し変異を誘発する可能性がある。原始的な生命や生物も放射線影響に対応するシステムを有していたと考えられる。これらの

ことから、生命は宇宙空間の中で放射線から守られた環境で誕生したと予測される。

### 5-2 宇宙での人類の活動

人類が宇宙で生活するためにも、放射線は大きな問題となる。宇宙ステーションでは、1日で地球上の半年分の放射線被ばくを受ける。JAXAでは、年齢や性別に応じた滞在期間の目安をもうけている。宇宙ステーションも地球に近い軌道にあり、さらに遠くへのミッションでは、さらなるリスクを考慮する必要がある。アポロ計画で月の探査に赴いた人たちの循環器系疾患のリスクも報告されている [18]。火星探査では、最低でも2年以上のミッションとなり、かなりの放射線被ばくを想定する必要がある。

人類が、何年も宇宙を旅行し、生存可能な星を探査するという事は、放射線被ばくを考えると、現状では困難と言わざるを得ない。放射線から守られる場所で生存してきた生命が、改めて生存に適した放射線環境を探るか、創り上げるという選択が求められる。

## 6. おわりに

放射線生物学に関する今後の方向性について述べてきたが、もとより筆者自身が理解できることに限定された議論でしかない。また、近畿大学原子力研究所に所属しているため、X線と原子炉からの中性子線を利用する研究に力点をおいた。医療や放射線防護においてエビデンスが必要と思われることについて議論されることを希望する。

1. Jasinska-Konior, K., et al., *Proton beam irradiation inhibits the migration of melanoma cells*. Plos One, 2017. 12 (10).
2. Leloup, C., et al., *Evaluation of lesion clustering in irradiated plasmid DNA*. International Journal of Radiation Biology, 2005. 81 (1): p. 41-54.

3. Hada, M. and A.G. Georgakilas, *Formation of clustered DNA damage after high-LET irradiation: A review*. Journal of Radiation Research, 2008. 49 (3): p. 203-210.
4. Sage, E. and N. Shikazono, *Radiation-induced clustered DNA lesions: Repair and mutagenesis*. Free Radical Biology and Medicine, 2017. 107: p. 125-135.
5. Brenner, D.J. and E.J. Hatt, *Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: A charged issue*. Radiotherapy and Oncology, 2008. 86 (2): p. 165-170.
6. Jeggo, P. and M.F. Lavin, *Cellular radiosensitivity: How much better do we understand it?* International Journal of Radiation Biology, 2009. 85 (12): p. 1061-1081.
7. McKinnon, P.J., *DNA repair deficiency and neurological disease*. Nature Reviews Neuroscience, 2009. 10 (2): p. 100-112.
8. Wei, P.C., et al., *Long Neural Genes Harbor Recurrent DNA Break Clusters in Neural Stem/Progenitor Cells*. Cell, 2016. 164 (4): p. 644-655.
9. Barth, R.F., et al., *Boron neutron capture therapy of cancer: Current status and future prospects*. Clinical Cancer Research, 2005. 11 (11): p. 3987-4002.
10. Newhauser, W.D. and M. Durante, *Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy*. Nature Reviews Cancer, 2011. 11 (6): p. 438-448.
11. Exposito, M.R., et al., *Neutron contamination in radiotherapy: Estimation of second cancers based on measurements in 1377 patients*. Radiotherapy and Oncology, 2013. 107 (2): p. 234-241.
12. Darby, S.C., et al., *Radiation-Related Heart Disease: Current Knowledge and Future Prospects*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2010. 76 (3): p. 656-665.
13. Hull, M.C., et al., *Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy*. Jama-Journal of the American Medical Association, 2003. 290(21): p. 2831-2837.
14. Darby, S.C., et al., *Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, 2013. 368 (11): p. 987-998.
15. Munter, M.W., et al., *Heavy ion radiotherapy during pregnancy*. Fertil Steril, 2010. 94 (6): p. 2329 e5-7.
16. Saladino, R., et al., *First Evidence on the Role of Heavy Ion Irradiation of Meteorites and Formamide in the Origin of Biomolecules*. Origins of Life and Evolution of Biospheres, 2016. 46 (4): p. 515-521.
17. Saladino, R., et al., *Meteorite-catalyzed syntheses of nucleosides and of other prebiotic compounds from formamide under proton irradiation*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015. 112 (21): p. E2746-E2755.
18. Delp, M.D., et al., *Apollo Lunar Astronauts Show Higher Cardiovascular Disease Mortality: Possible Deep Space Radiation Effects on the Vascular Endothelium*. Scientific Reports, 2016. 6.
19. 伊藤哲夫、山本淳治 近畿大学原子炉等利用共同研究における生物系共同研究の推移 近畿大学原子力研究所年報 2017 54: p. 33-38
20. 宮崎振一郎 低線量放射線リスク研究動向と放

放射線生物学の方向性

射線防護体系 近畿大学 原子力研究所年報

2016 53: p. 19-27