

# わずかな放射線で本当にがんが増えるのか？

- ・ しきい値なし直線 (LNT) モデルの問題点
- ・ LNTモデルに代わる「モグラたたき」モデル
- ・ 放射線発がんの突然変異説と発症早期化説

小林 泰彦

[kobayashi.yasuhiko@qst.go.jp](mailto:kobayashi.yasuhiko@qst.go.jp)

量子科学技術研究開発機構 (QST)  
高崎量子応用研究所 放射線生物応用研究部

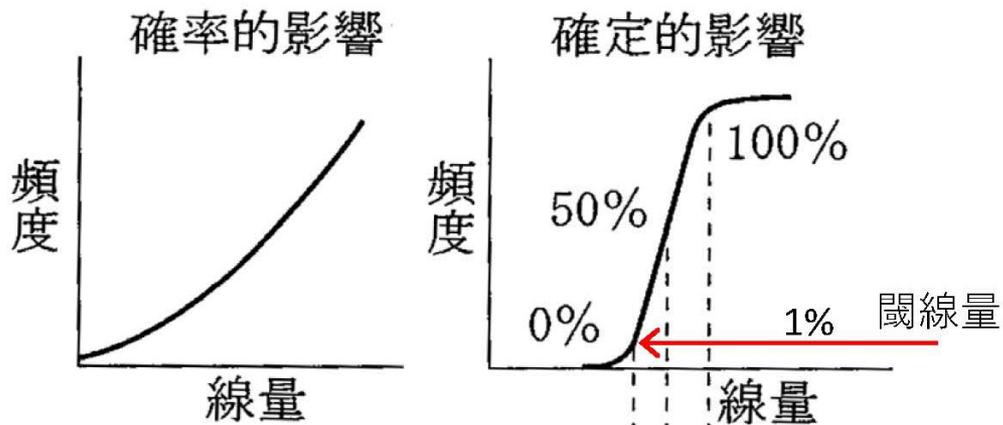


# 確率的影響と確定的影響

## 代表的な影響

種類	線量の増加に伴い変化するもの	しきい線量	例
確率的影響	発生頻度	なし	癌、遺伝的影響
確定的影響	症状の重篤度	あり*	白内障、脱毛、不妊など 確率的影響以外の全ての影響

1%の出現頻度をもたらす線量に対応する。



### 確定的影響

- ある閾線量を超えると発生する。
- 重篤度は線量に依存。

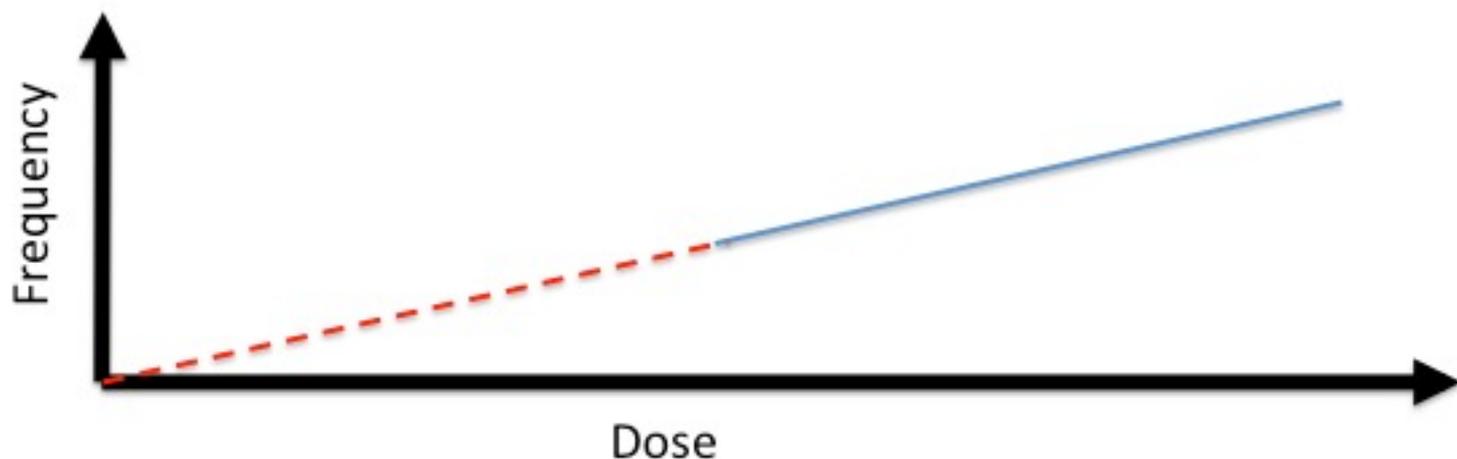
### 確率的影響

- 線量の増加に伴い突然変異の発生も増加。
- 重篤度は一定。

# しきい値なし直線モデル

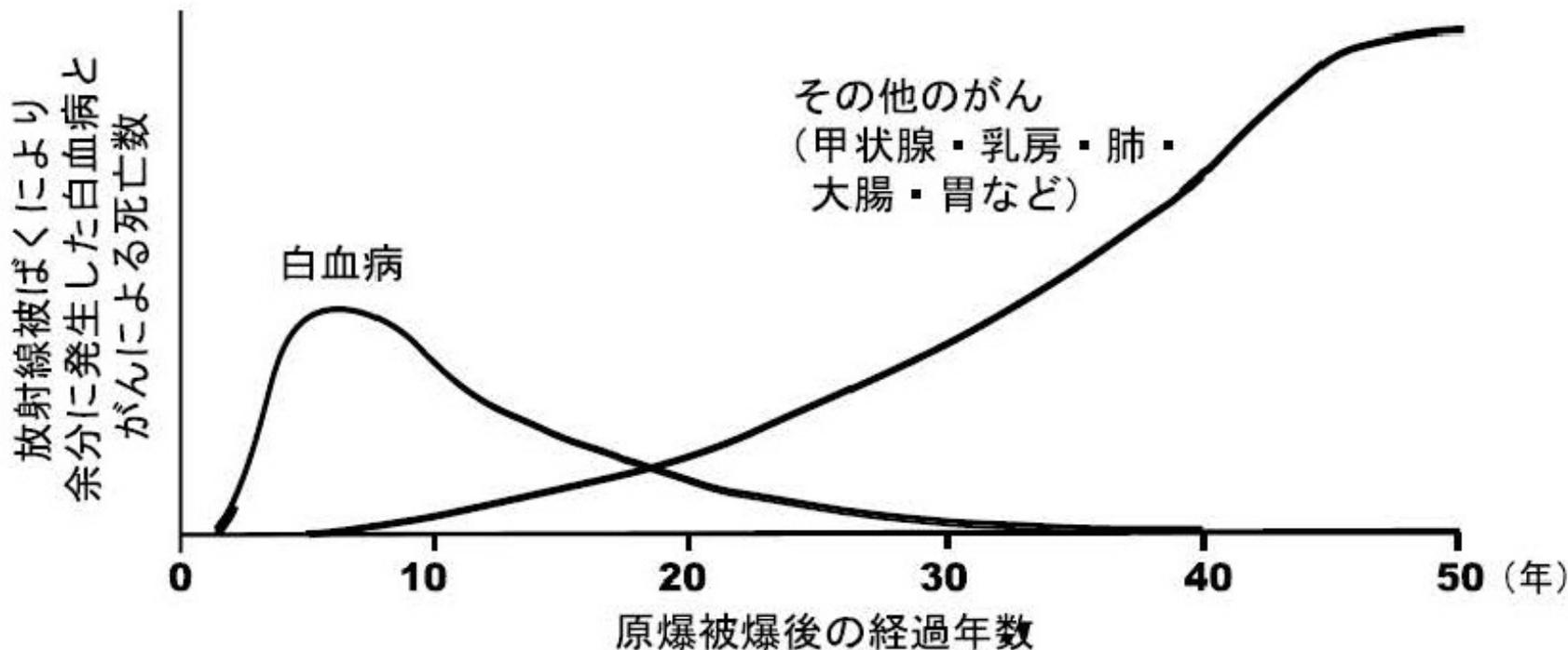
## Linear Non-Threshold (LNT) Model

- 原爆被爆者の疫学調査研究 (LSS) などに基づき、放射線防護の目的で放射線発がんのリスク予測に採用。
- 疫学調査では約100 mGy以下では統計的に有意なリスクの増加は検出されないが、リスクは累積線量に比例すると仮定して、原点を通る直線と仮定したモデルで予測。
- 低線量/低線量率の放射線被曝におけるリスク予測に使用することの妥当性に疑問はあるが、現実的なリスク管理の手段として、止むを得ず使用されている。



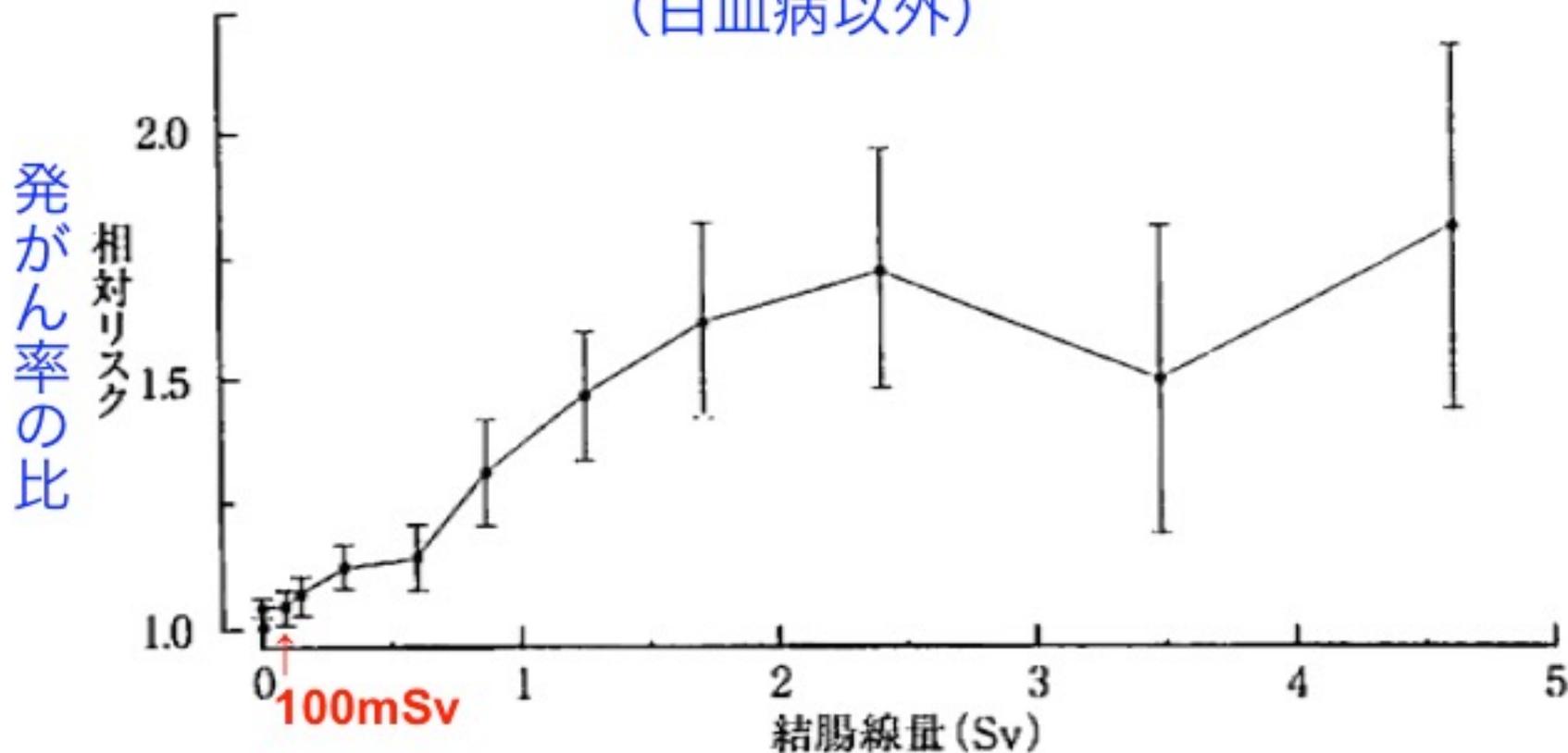
# 悪性腫瘍の発生

図6. 放射線被ばくによって白血病とがんがどれだけ余分に発生したか  
(原爆被爆後の経過年数による) (模式図)



# 被爆者の固形がんの線量応答

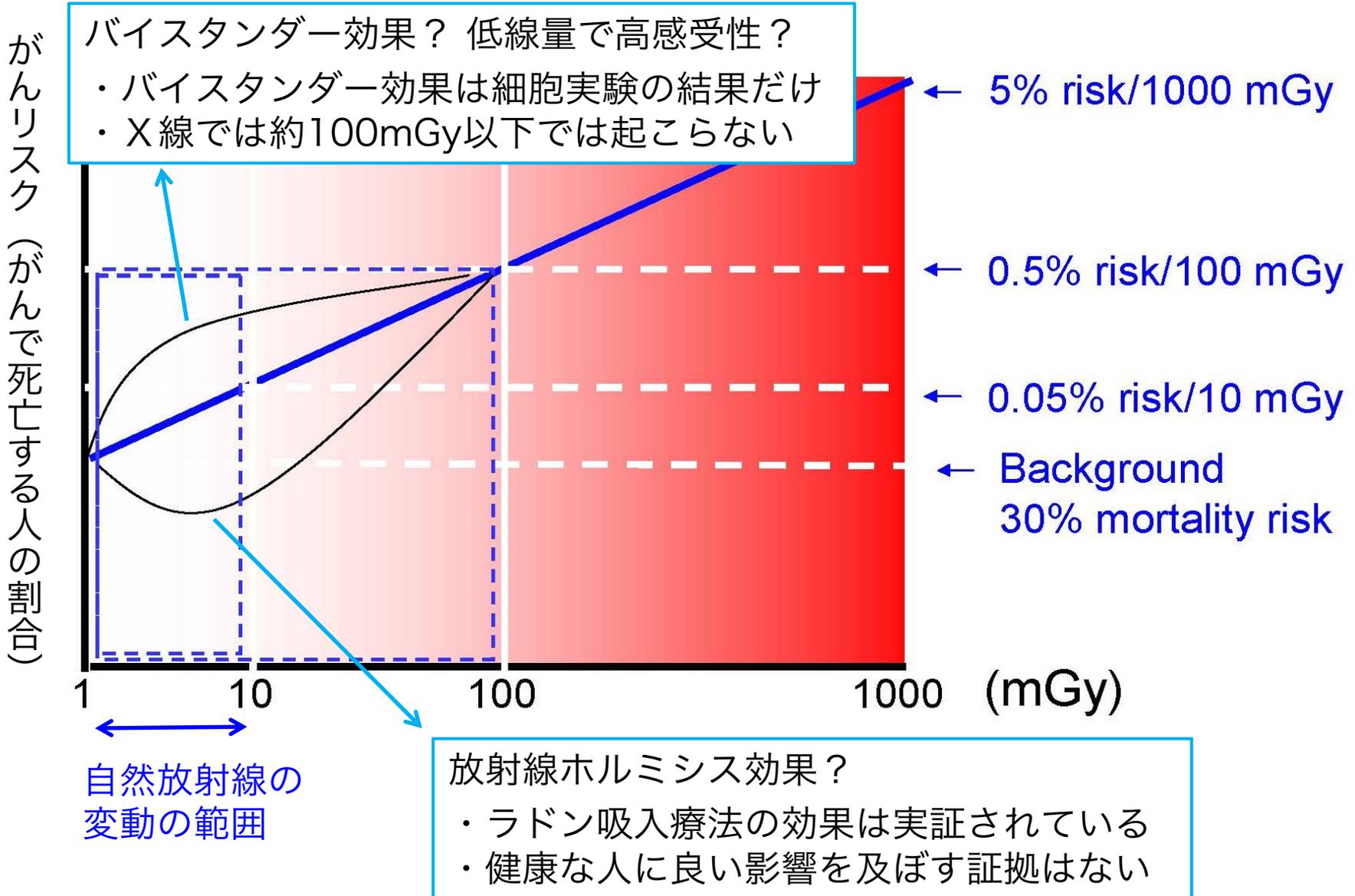
(白血病以外)

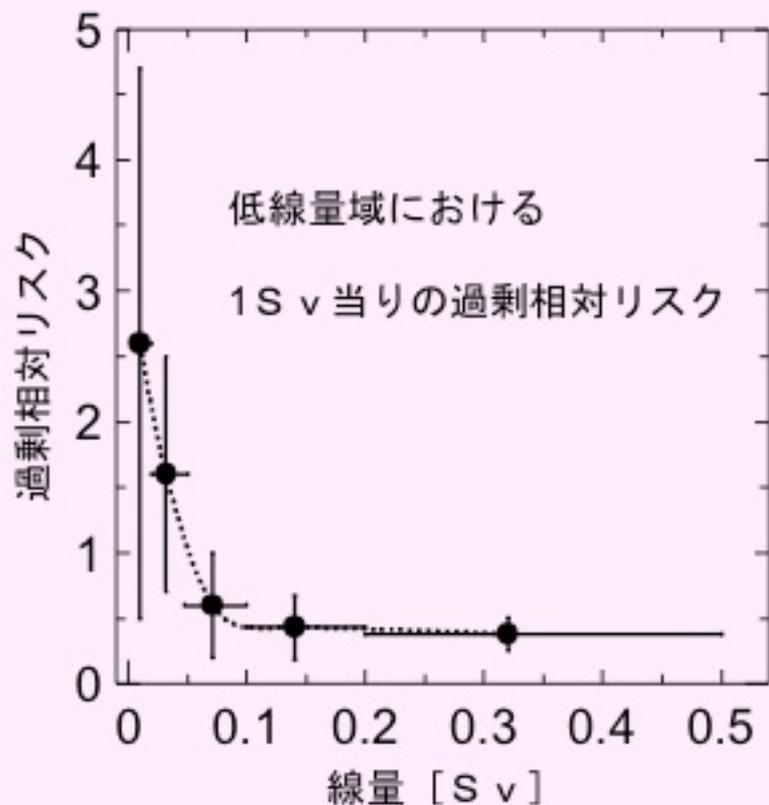


## 寿命調査集団における固形がん発生の相対リスク

寿命調査 (Life Span Study) : 1950年の国勢調査で広島・長崎に住んでいたことが確認された人の中から選ばれた約94,000人の被爆者と約27,000人の非被爆者から成る約12万人の対象者の追跡調査

# 100mGy以下の低線量放射線のがんリスクは？





図表4 原爆被爆者データが示す  
低線量領域での危険度

「縦軸は単位被曝量あたり、どれだけ危険が増えるかを示しています。これを見ると、むしろ被曝が少ないほうが、がんになる危険が高いということが分かります。」

「ケンカ白熱教室！ (小出裕章)」  
p.32の、変なグラフと謎の説明文

## 正しいデータは、これかな??

過剰相対リスク

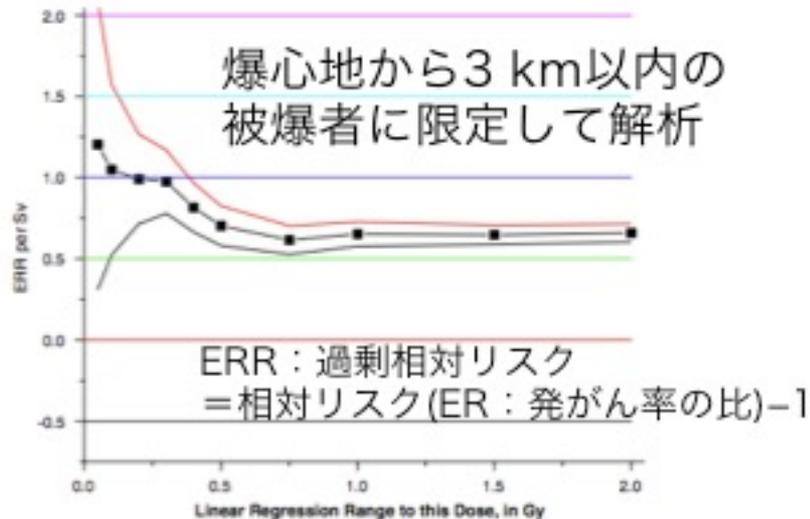


Fig. 2.4. Linear regression estimates of the excess relative risk (ERR) per Gy (points and connecting line, with error bounds of  $\pm$  one standard error) for solid cancer incidence, based on Poisson regression over dose intervals of differing ranges from zero to the horizontal co-ordinate of the plotted point. The analysis is limited to proximal survivors exposed at distances under 3 km.

過剰相対リスク

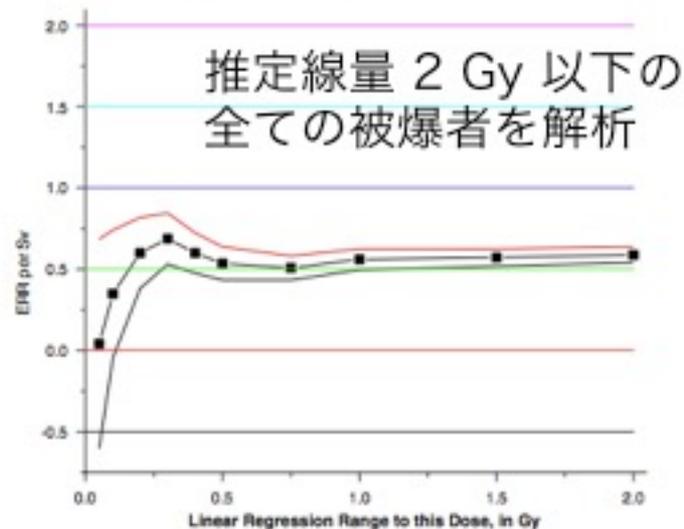
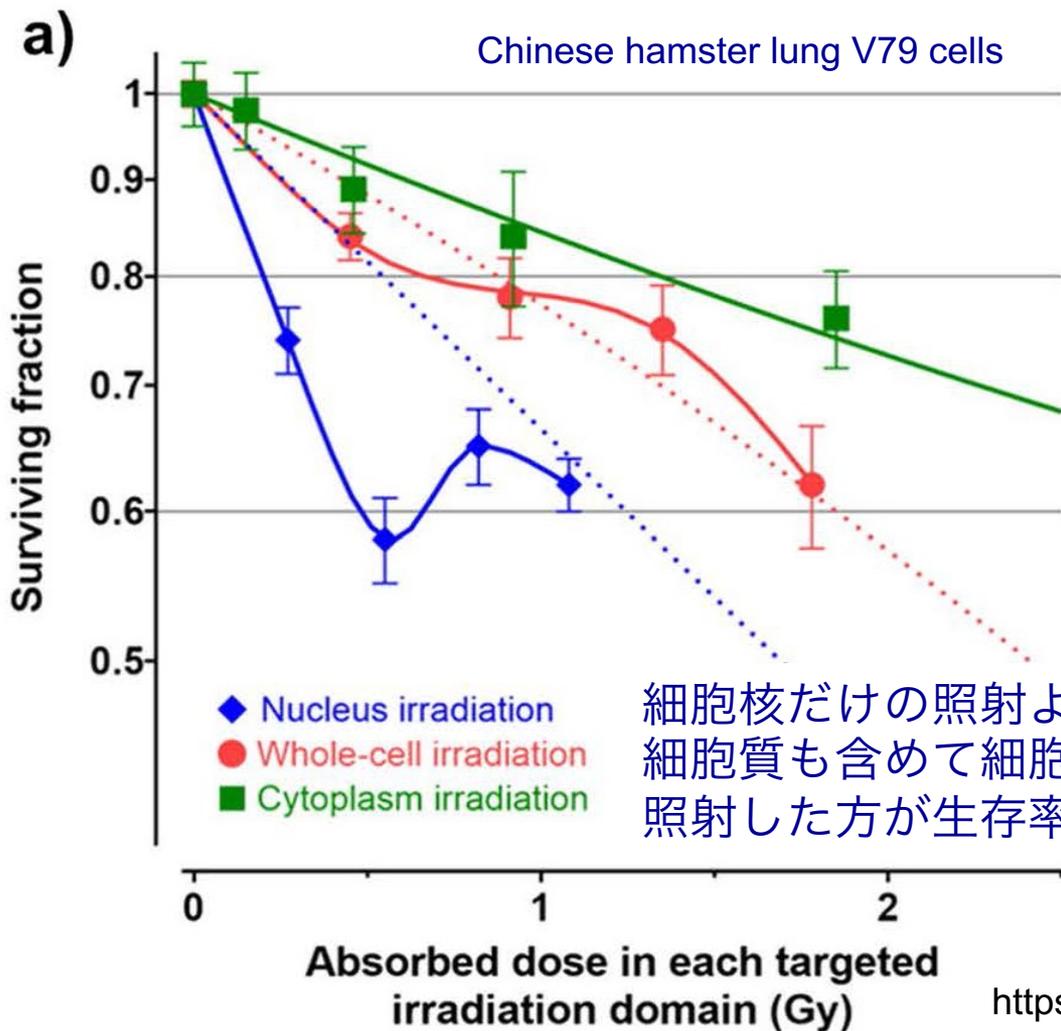


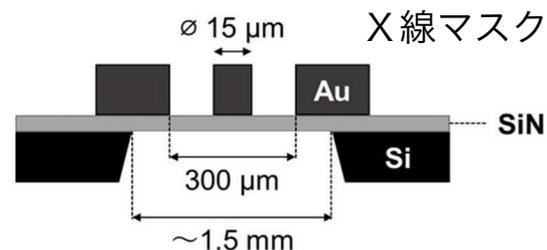
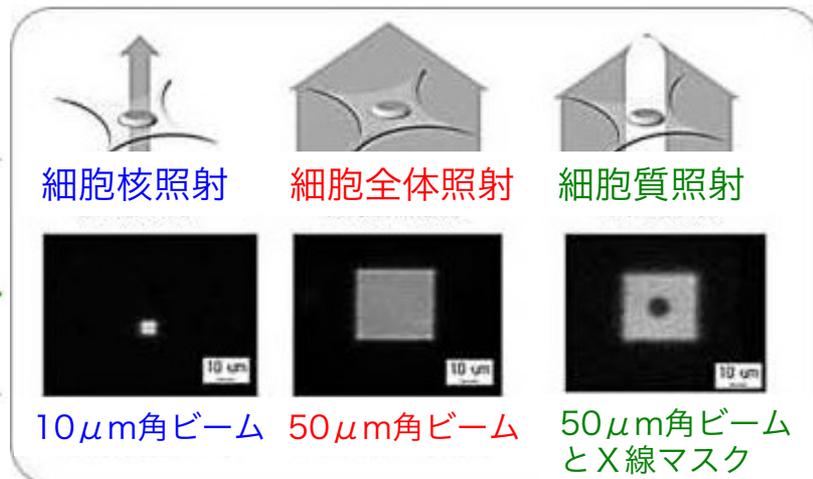
Fig. 2.5. Linear regression estimates of the excess relative risk (ERR) per Gy (points and connecting line, with error bounds of  $\pm$  one standard error) for solid cancer incidence, based on Poisson regression over dose intervals of differing ranges from zero to the horizontal co-ordinate of the plotted point. The analysis is based on all exposed survivors with estimated radiation doses less than 2 Gy.

# 被ばく線量が少ない細胞では 細胞質への被ばくの有無が生と死を分ける ～放射光X線を用いた細胞局所照射技術で説明～

若狭湾エネルギー研究センター、電力中央研究所、高エネルギー加速器研究機構(KEK)、福井大学  
2021年7月6日プレス発表



KEKの放射光X線マイクロビーム(5.35 keV)



# 原爆被ばく者のがん発症調査 (1958－1998年)

線量(mSv)と距離(km)	調査人数 (人)	がん症例数 (人)	がん発生率 (%)	相対リスク	
爆心地から3km以遠	23,512	3,815	16.2	1	1
3km以内で5mSv以下	12,033	1,788	14.9		0.92
5－100	27,789	4,406	15.9	1.01	0.98
100－200	5,527	968	17.5	1.11	1.08
200－500	5,935	1,144	19.3	1.22	1.19
500－1000	3,173	688	21.7	1.37	1.34
1000－2000	1,647	460	27.9	1.77	1.72
2000以上	564	185	32.8	2.08	2.03

コントロール(対照集団)の取り方で微妙に変わる

# 紫外線と放射線の比較

## 紫外線

## 電離放射線

高線量で細胞致死効果：殺菌

殺菌、がん治療

ヒトが浴びる量が多すぎると

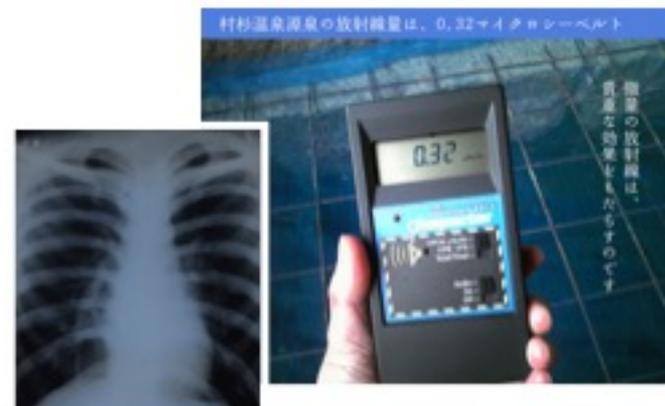
- ・急性障害
- ・確率的影響

日焼け(日光皮膚炎)  
皮膚がんの増加

放射線熱傷、脱毛  
がんや白血病の増加

ある程度までは  
生体の防御能力  
が有効

最適量は…?



ヒトが浴びる量が少な過ぎると

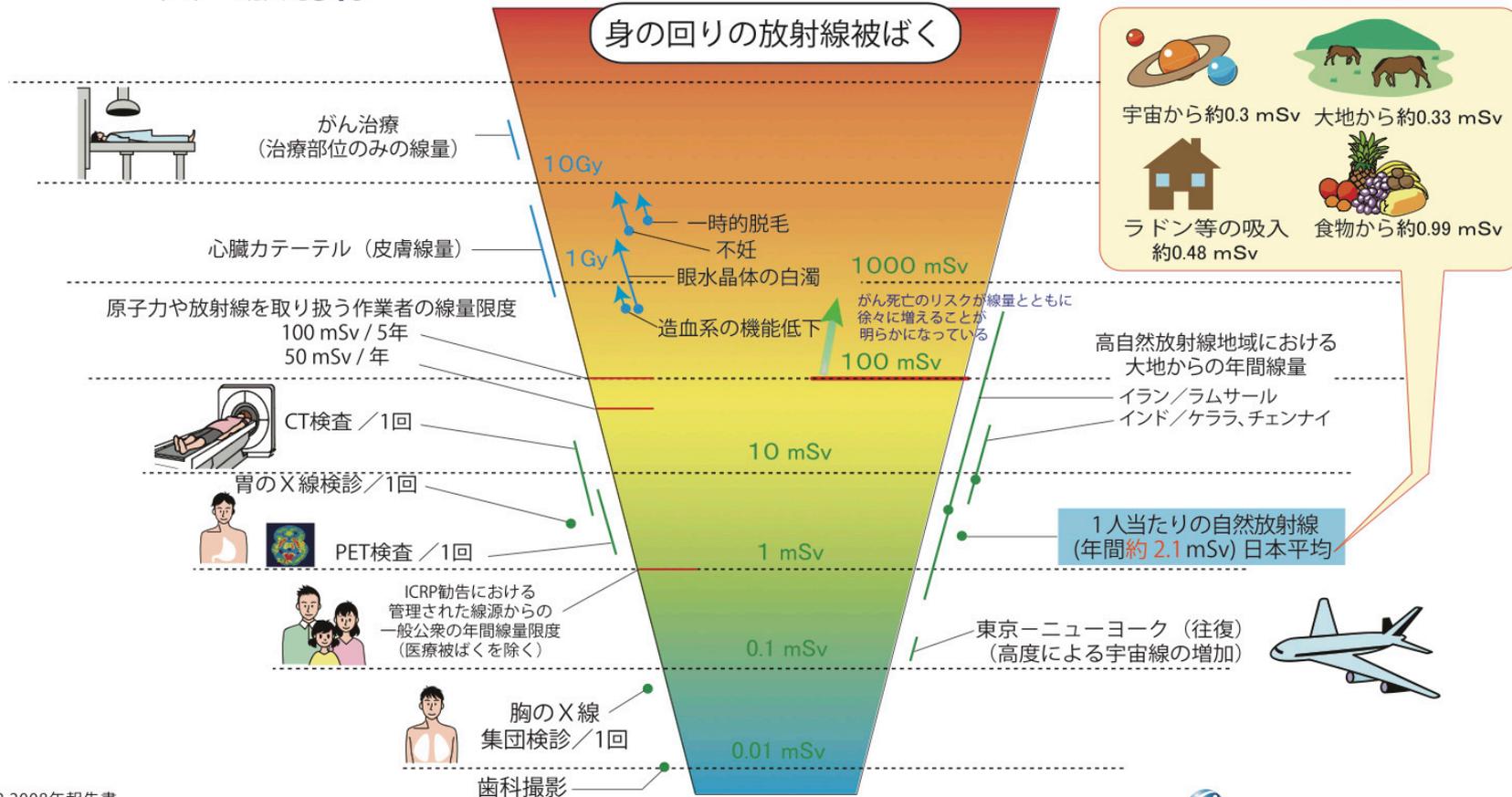
くる病 (V.D欠乏症)

???

# 放射線被ばくの早見図

## 人工放射線

## 自然放射線



- ・ UNSCEAR 2008年報告書
- ・ ICRP 2007年勧告
- ・ 日本放射線技師会医療被ばくガイドライン
- ・ 新版 生活環境放射線 (国民線量の算定)
- ・ などにより、放医研が作成 (2018年5月)

### 【ご注意】

- 1) 数値は有効数字などを考慮した概数です。
- 2) 目盛 (点線) は対数表示になっています。目盛がひとつ上がる度に10倍となります。
- 3) この図は、引用している情報が更新された場合変更される場合があります。

### 【線量の単位】

各臓器・組織における吸収線量: Gy (グレイ)

放射線から臓器・組織の各部位において単位重量あたりにどれくらいのエネルギーを受けたのかを表す物理的定量。

実効線量: mSv (ミリシーベルト)

臓器・組織の各部位で受けた線量を、がんや遺伝性影響の感受性について重み付けをして全身で足し合わせた量で、放射線防護に用いる線量。

各部位に均等に、ガンマ線 1 Gy の吸収線量を全身に受けた場合、実効線量で1000 mSvに相当する。



QST 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構

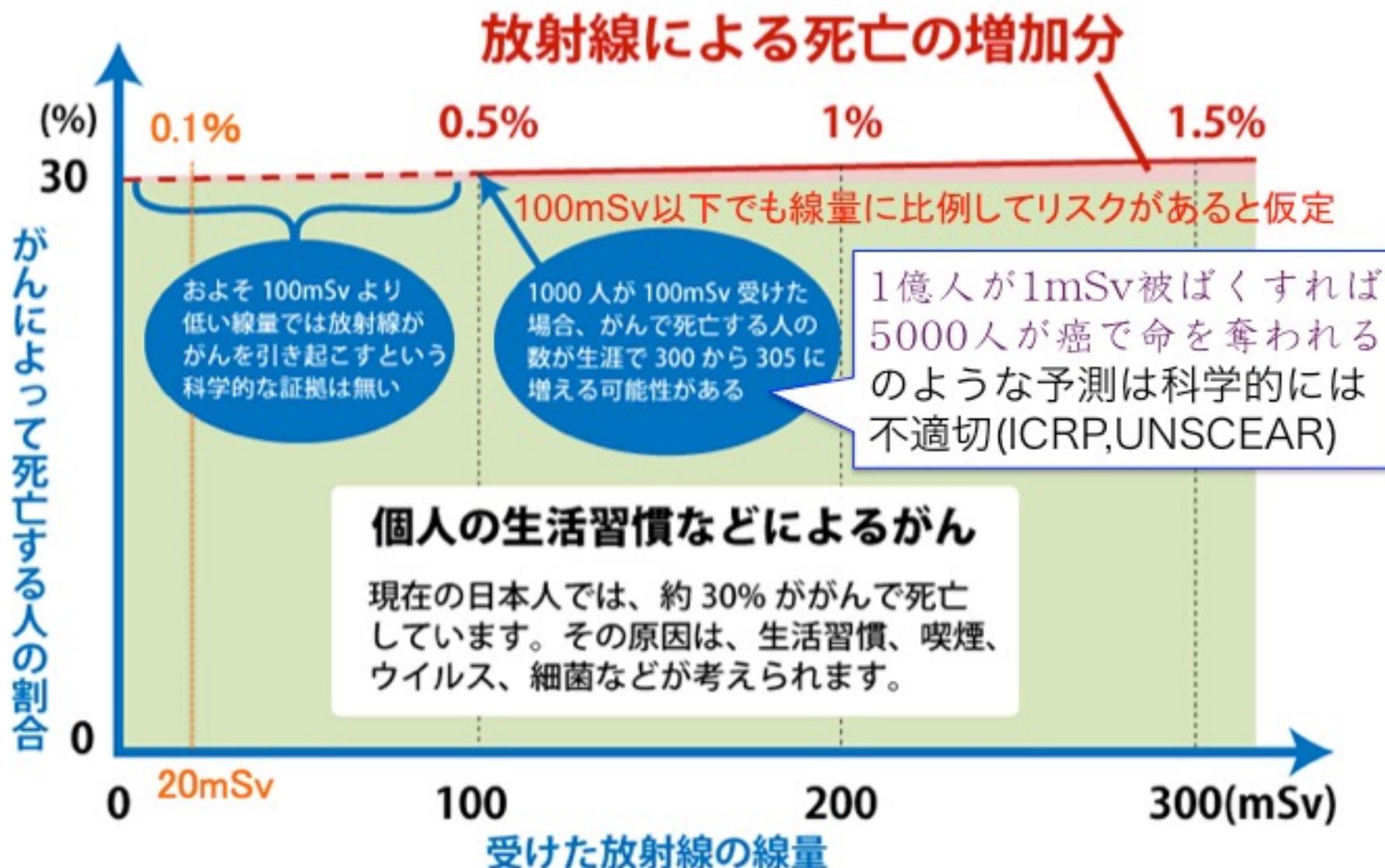
放射線医学研究所

<http://www.qst.go.jp>



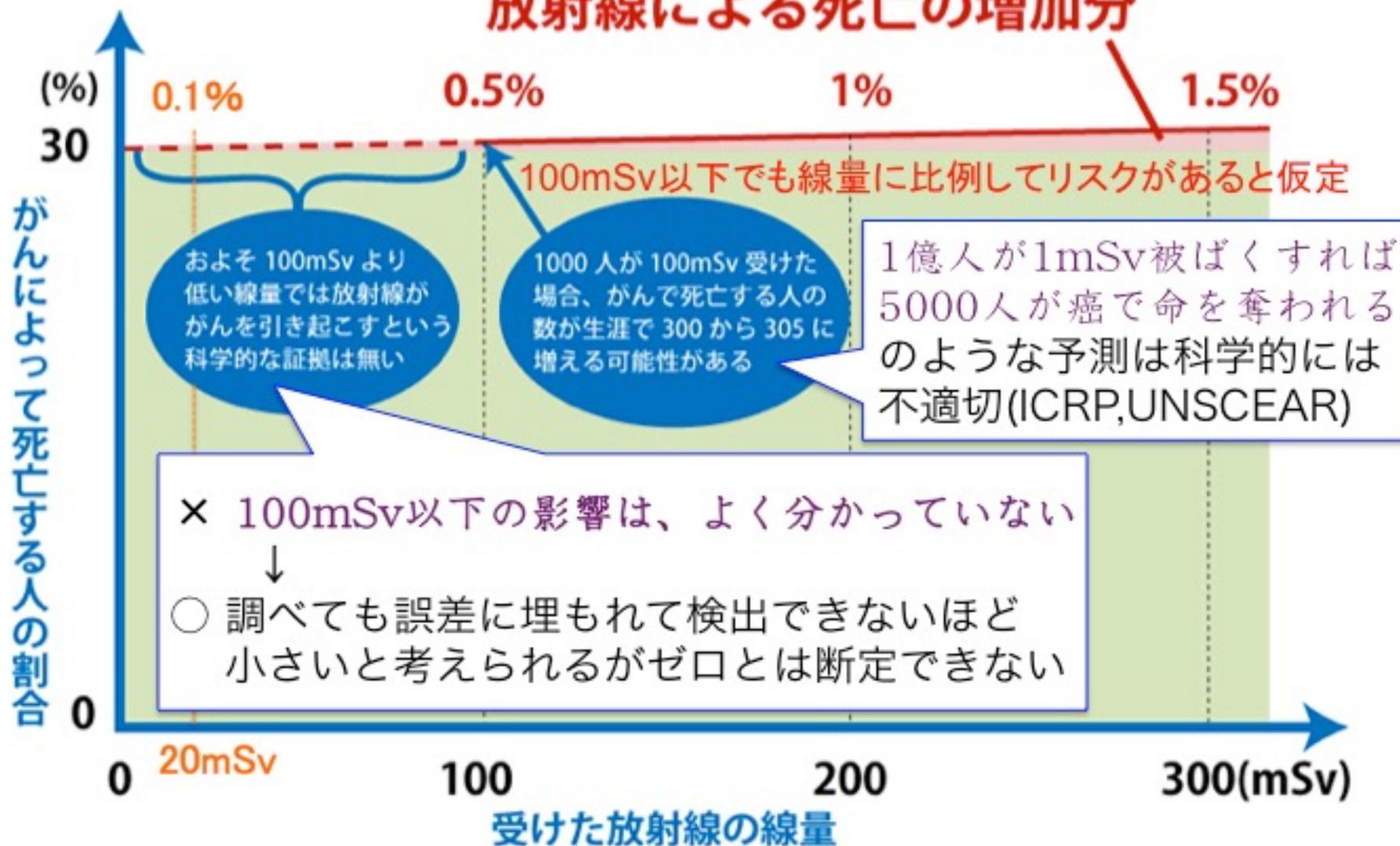
Ver 210506

# 放射線によるがん・白血病の増加



# 放射線によるがん・白血病の増加

## 放射線による死亡の増加分



# LNTモデルの前提とその問題点

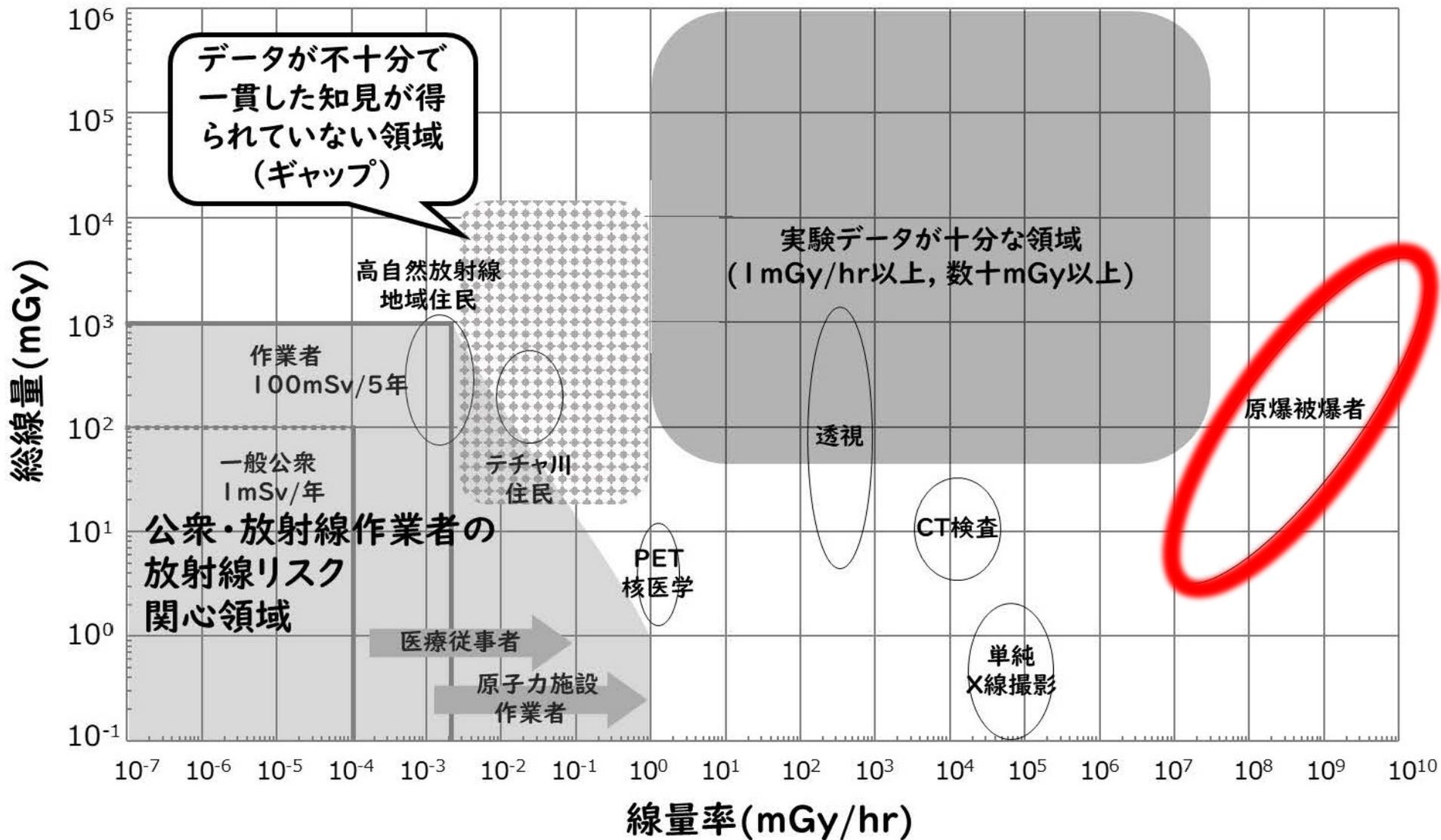
Linear Non-Threshold

## 放射線発がんに関するLNT仮説（モデルの前提）

- 放射線の1ヒットで1個の細胞に生じた変化が発がんにつながると仮定。
- どんなにわずかな量の放射線の被曝でも、発がんリスクがそれなりに増加すると仮定。

## LNT仮説の問題点

- 時間の経過（線量率）を考慮していない。
- 損傷細胞の置きかわりを考慮していない。
- DNA損傷だけが放射線発がんの原因とは限らない。



## 実験データと放射線リスク関心領域の線量・線量率のギャップ

# Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men

(specific-locus mutations/dose-rate effect/doubling dose/risk estimation)

W. L. RUSSELL AND E. M. KELLY

Biology Division, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee 37830

“Mega-mouse project”

メガマウス実験

mouse spermatogonia, マウス精原細胞

X-rays or  $\gamma$ -rays, Seven-locus test

Acute exposure (High-dose-rate)

72~90 R/min 急照射 (高線量率)

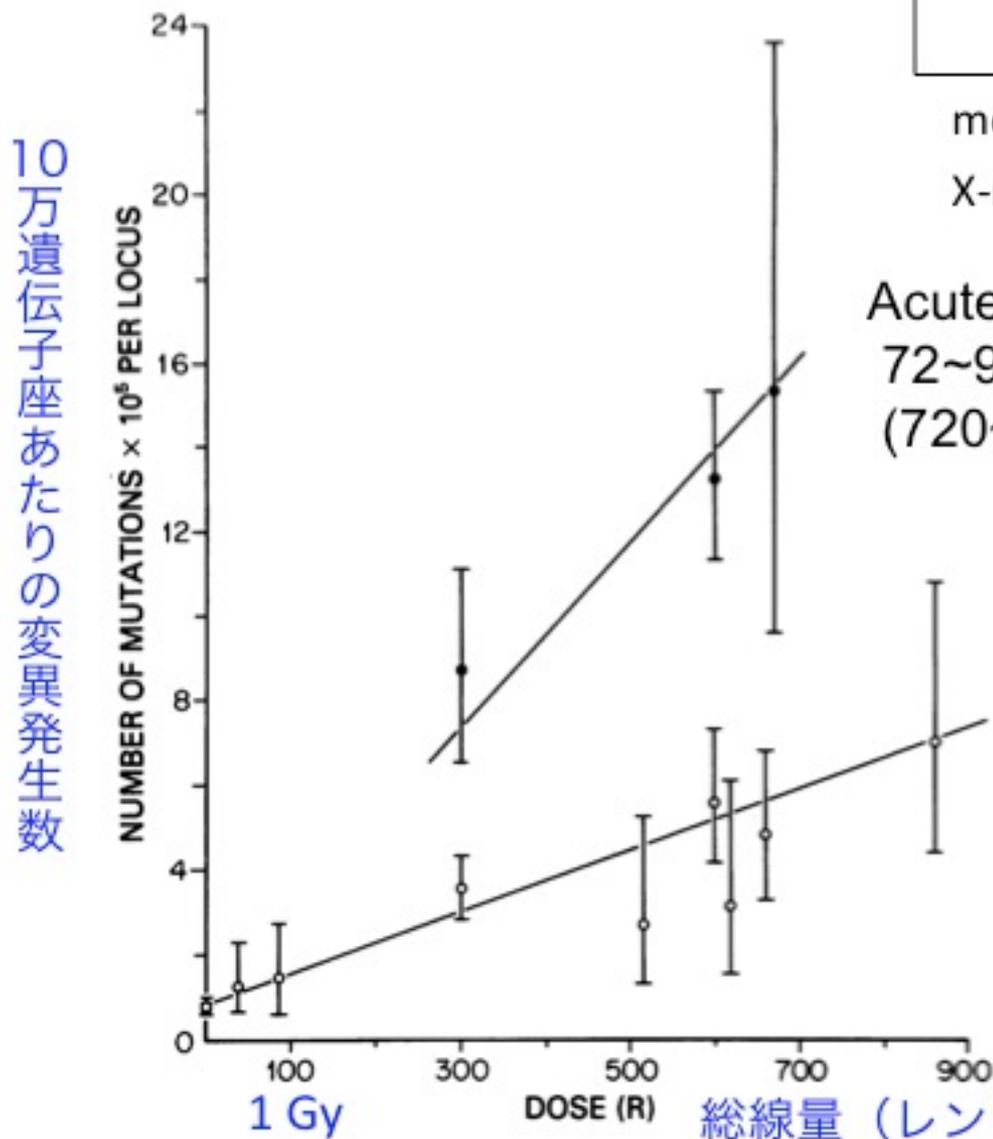
(720~900 mGy/min)

Chronic exposure (Low-

dose-rate) 緩照射 (低線量率)

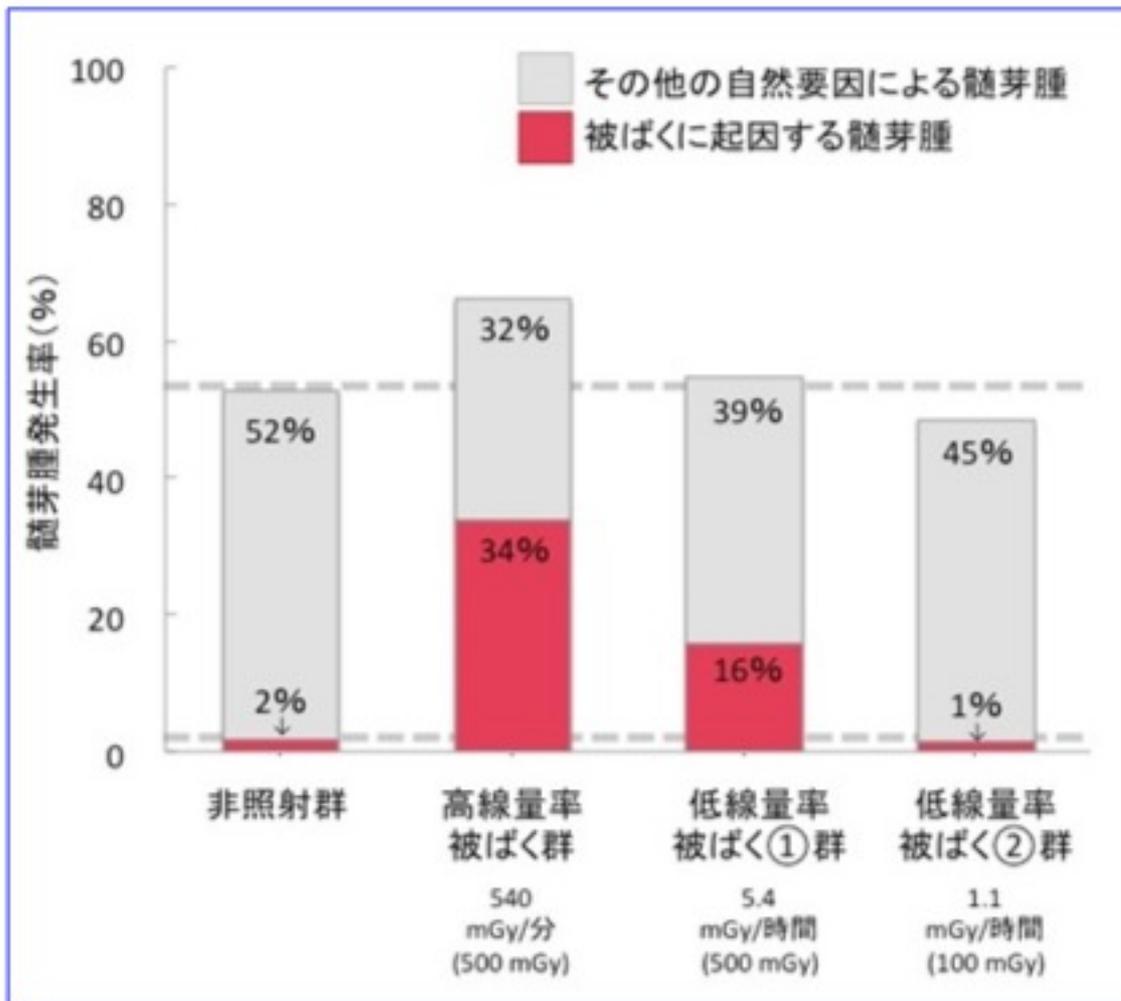
0.001~0.8 R/min

(0.01~8.0 mGy/min)



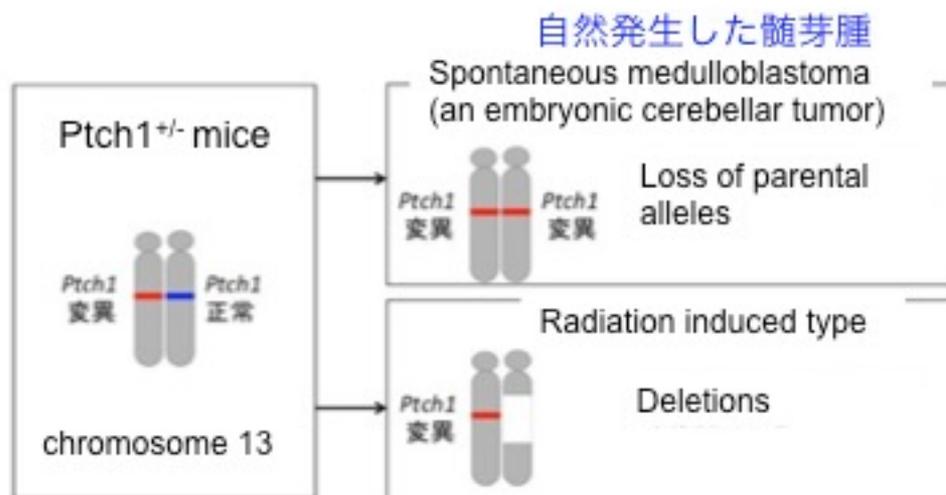
# 「じわじわ」被ばくの発がん影響を 動物実験で明らかに

モデルマウスを用いて低線量率ガンマ線被ばくに起因する発がんリスクを直接的に評価



- ▶ 少量ずつ長期間被ばく（低線量率被ばく）した際の発がんリスクについて、直接的な評価に初めて成功した。
- ▶ 被ばくに起因するがんと、自然に生じたがんを、遺伝子解析で区別できる特殊なマウスを用いて被ばく後のがんの発生率を調査した。
- ▶ 合計線量が同じでも、時間当たりの線量（線量率）が低いほど、被ばくに起因するがんのリスクは低下することがわかった。
- ▶ 線量率がある程度以下になると、まったく被ばくしていない場合と同等になる。

# Radiation-specific “molecular signature”



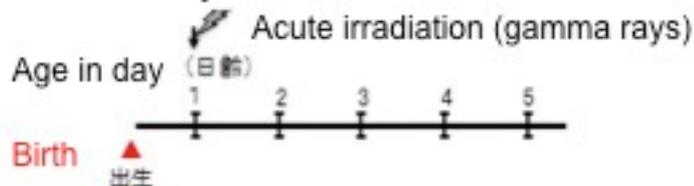
RADIATION RESEARCH 186, 407–414 (2016)

Sensitive Detection of Radiation-Induced Medulloblastomas after Acute or Protracted Gamma-Ray Exposures in *Ptch1* Heterozygous Mice Using a Radiation-Specific Molecular Signature

Chiroru Tsuruoka, Benjamin J. Blyth, Takamitsu Morioka, Mutsumi Kaminishi, Mayumi Shinagawa, Yoshiya Shimada and Shizuko Kakinuma<sup>1</sup>

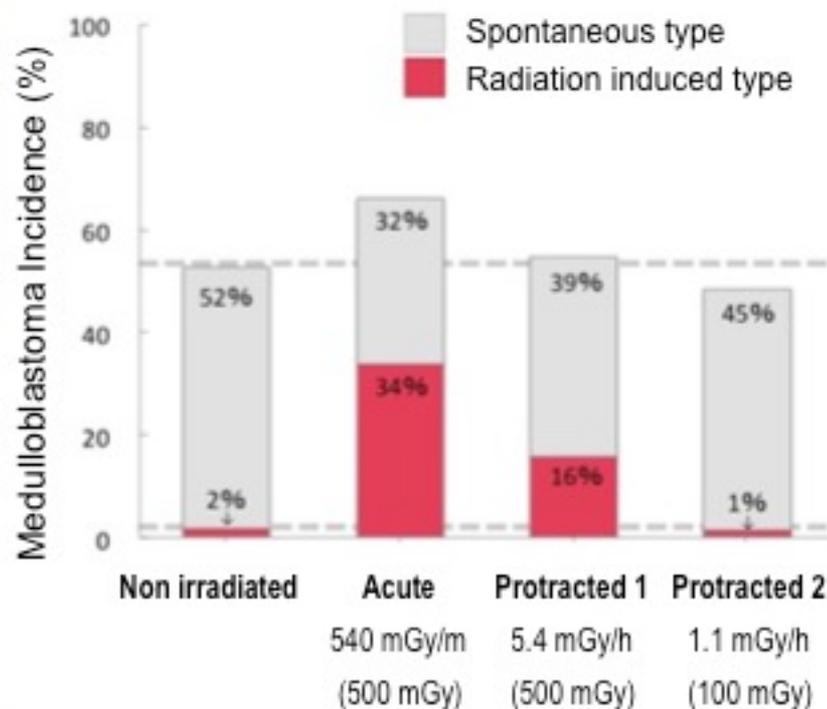
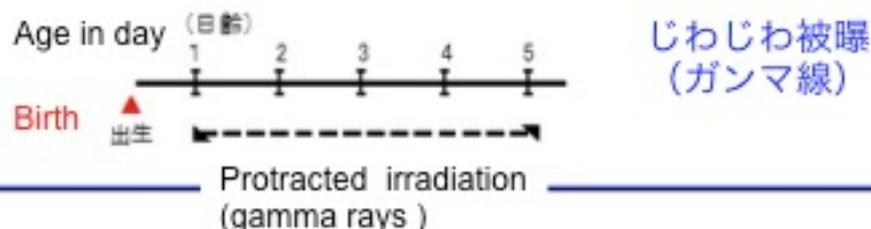
QSTプレス発表：2016/12/13

Acute: 540 mGy/min=32,400 mGy/h (Total dose: 500 mGy)



Protracted (1) : 5.4 mGy/h (Total dose: 500 mGy)

Protracted (2) : 1.1 mGy/h (Total dose: 100 mGy)



# モグラたたきモデル (Whack-a-mole Model)

$$\frac{d}{dt}F(t) = (\kappa + \gamma d) - (\alpha + \beta d)F(t)$$



真鍋勇一郎

原発事故後、放射線測定調査のために飯館村に入った時、村人から「どのくらいまでの線量が安全なの？このままここに居ていいの？」と聞かれて、答えられなかった。



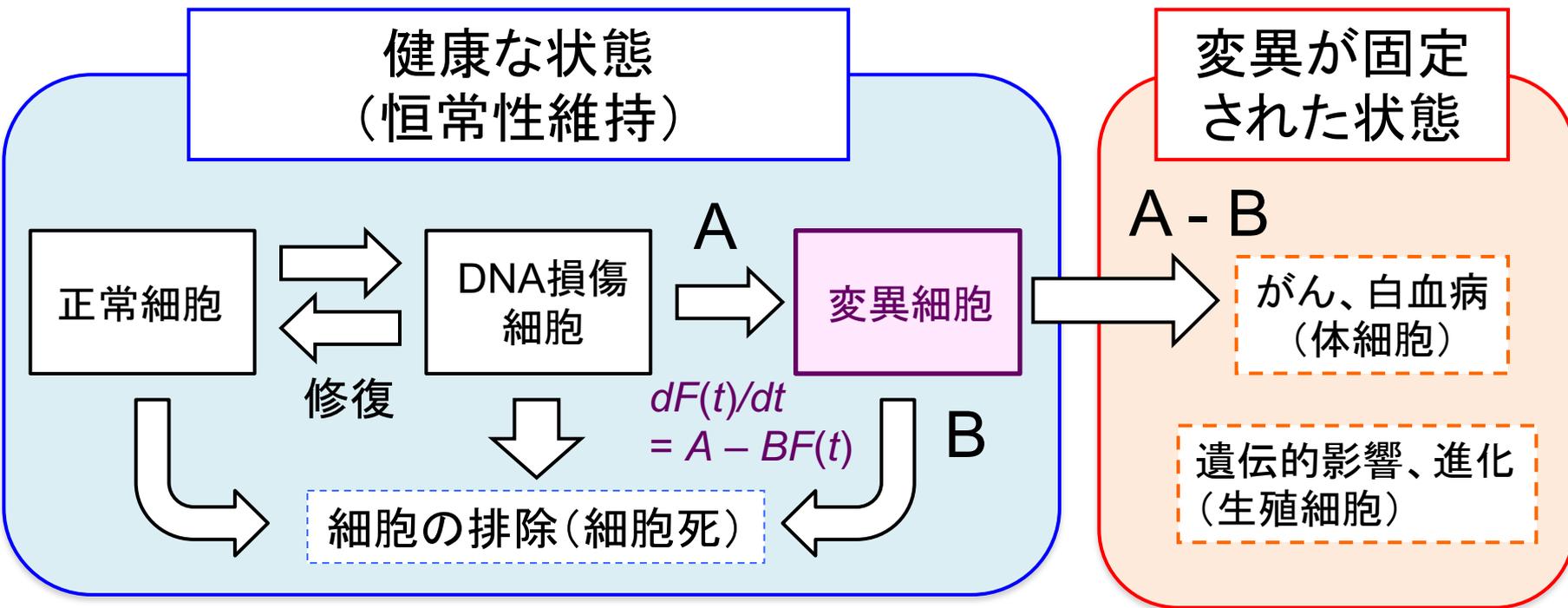
坂東昌子

NPO法人あいんしゅたいん

Y. Manabe, K. Ichikawa, M. Bando, J. Phys. Soc. Jpn., 81,104004

(2012) 真鍋、中村、中島、角山、坂東：日本原子力学会誌, Vol.56, No.11, 705-708 (2014)

# 線量率を考慮した新しい数理モデル ～モグラ叩きモデル～



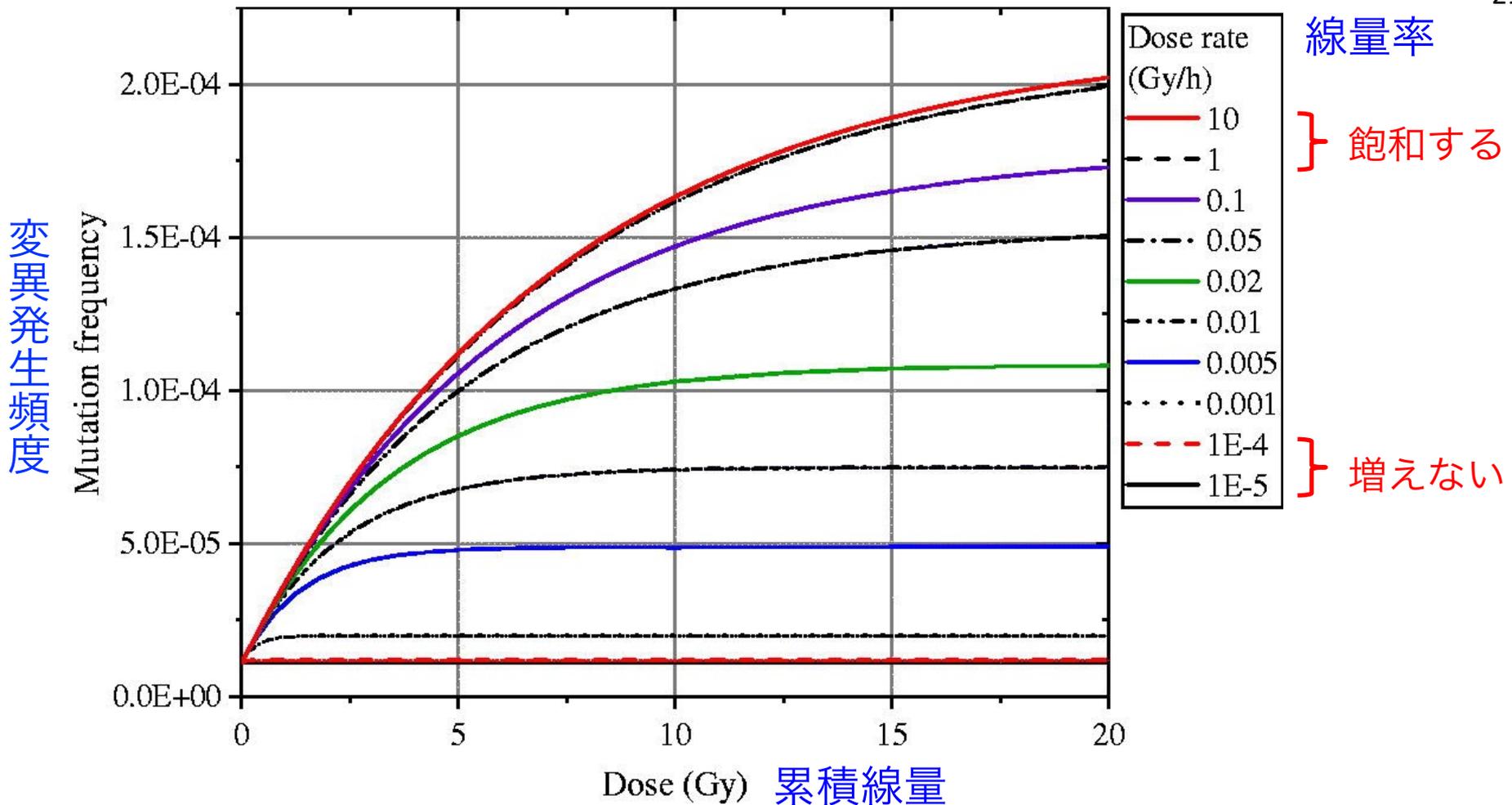
$\frac{dF(t)}{dt} = A - BF(t)$  ( $F(t)$ : 変異細胞の発生頻度、 $d$ : 線量率)

$A = a_0 + a_1 d$  ( $a_0$ : 単位時間あたりの自然の変異、 $a_1$ : 線量あたりの変異率、 $d$ : 線量率)

$B = b_0 + b_1 d$  ( $b_0$ : 単位時間あたりの自然の細胞死、 $b_1$ : 線量あたりの細胞死、 $d$ : 線量率)

Bando Masako (坂東昌子) 他, Study of mutation from DNA to biological evolution.  
International Journal of Radiation Biology, 95(10), 1390-1403 (2019)

角山雄一, 遺伝的影響の発生頻度を予測するWAMモデル ～「しきい値あり・なし」二元論からの脱却～,  
JAPIニュースレター, 22(4), 7-13 (2020)



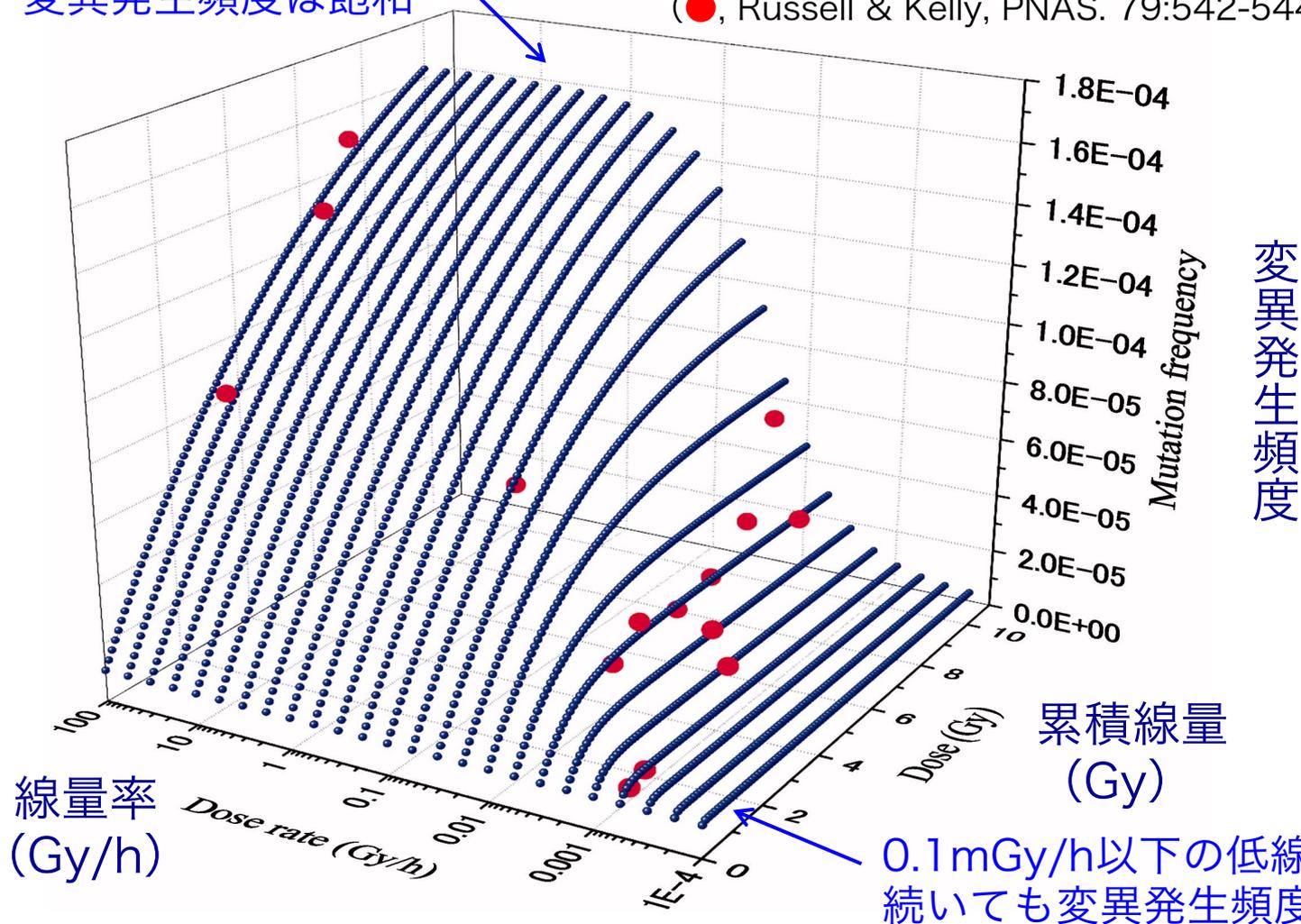
## 異なる線量率での線量当たりの変異発生頻度の計算例

- ・ 線量率が低ければ変異発生はすぐ飽和し、累積線量が増えても変異はそれ以上には増えない
- ・ 特に線量率  $10^{-4}$  Gy/h以下では、累積線量がどれだけ高くなっても変異はほとんど増えない
- ・ 線量率 1 Gy/h以上でも飽和してそれ以上高くはならない

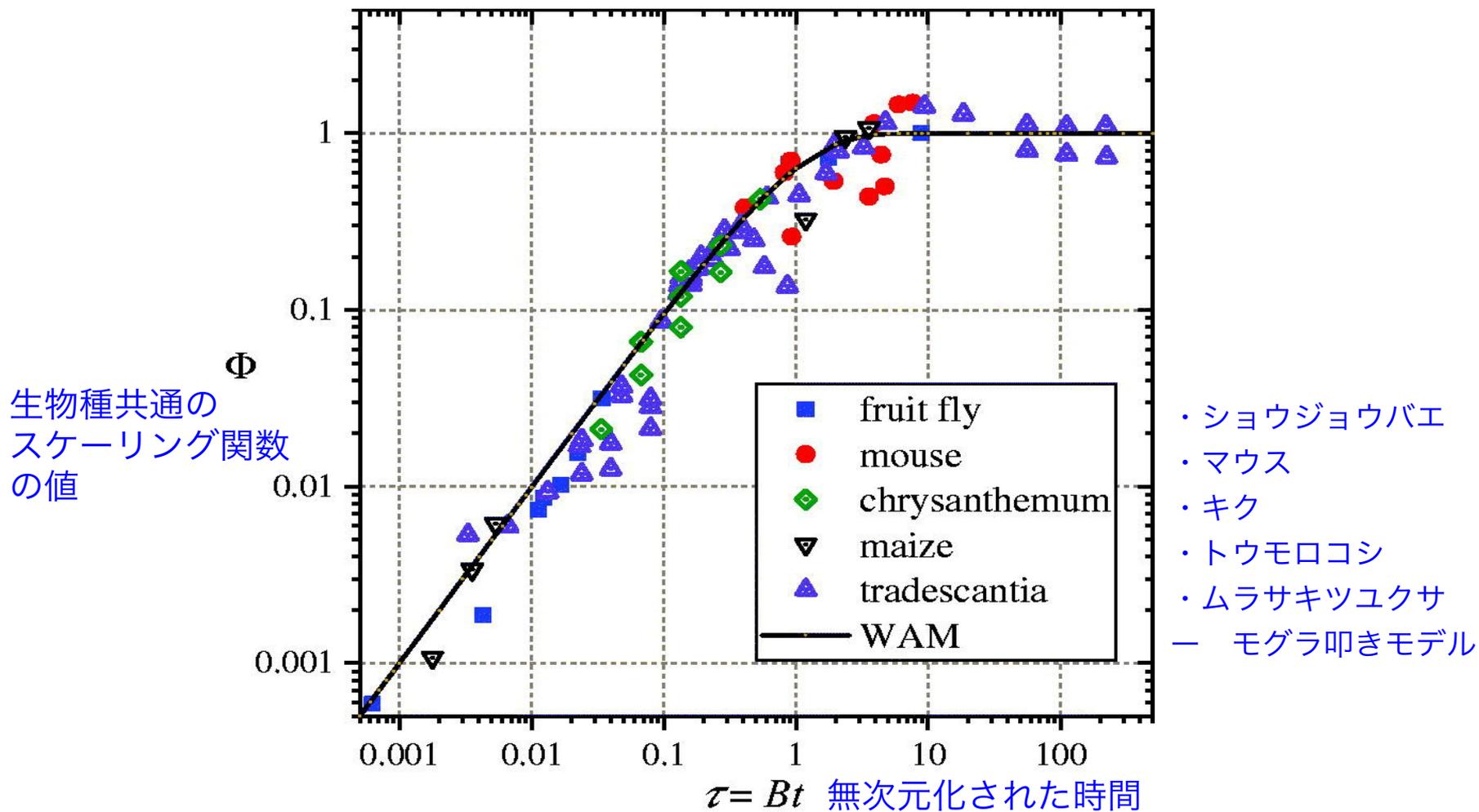
# メガマウス実験の変異誘発データが再現できた<sup>22</sup>

線量率1 Gy/h以上で  
変異発生頻度は飽和

WAM (*Whack-A-Mole*, モグラ叩き) モデルによる  
変異頻度の計算結果とメガマウス実験データ  
(●, Russell & Kelly, PNAS. 79:542-544, 1982)



# 異なる生物種でも統一的に描像できる



Scaling mutation function as function of a scaling time  
in comparison with experimental data,  $\Phi$  vs.  $\tau$ .

スケーリング関数による実験データの再現

# WAM(モグラ叩き)モデルの結果

- ✓ 変異の発生頻度は、ある線量に達するとその後は飽和する。
- ✓ 様々な動物・植物による変異誘発実験の結果を再現できる。
- ✓ 実験が存在しない場合の値を推測できる。
- ✓ 自然の変異を誘発する刺激要因を放射線量に換算できる。
- ✓ 長期の低線量率被曝では、被曝時間に比例して変異発生頻度が増えるのではなく、やがてその上昇は頭打ちになる。  
すなわち、低線量率放射線の長期連続被曝で影響が蓄積し続けることはない！

真鍋勇一郎 他, 放射線誘発突然変異の線量・線量率応答への数理モデル ～”Whack-A-Mole”モデルの適用, 放射線生物研究, 50(3), 211-225 (2015)

角山雄一, 遺伝的影響の発生頻度を予測するWAMモデル ～「しきい値あり・なし」二元論からの脱却～, JAPIニュースレター, 22(4), 7-13 (2020)

# LNTモデルの前提とその問題点

Linear Non-Threshold

## 放射線発がんに関するLNT仮説（モデルの前提）

- 放射線の1ヒットで1個の細胞に生じた変化が発がんにつながると仮定。
- どんなにわずかな量の放射線の被曝でも、発がんリスクがそれなりに増加すると仮定。

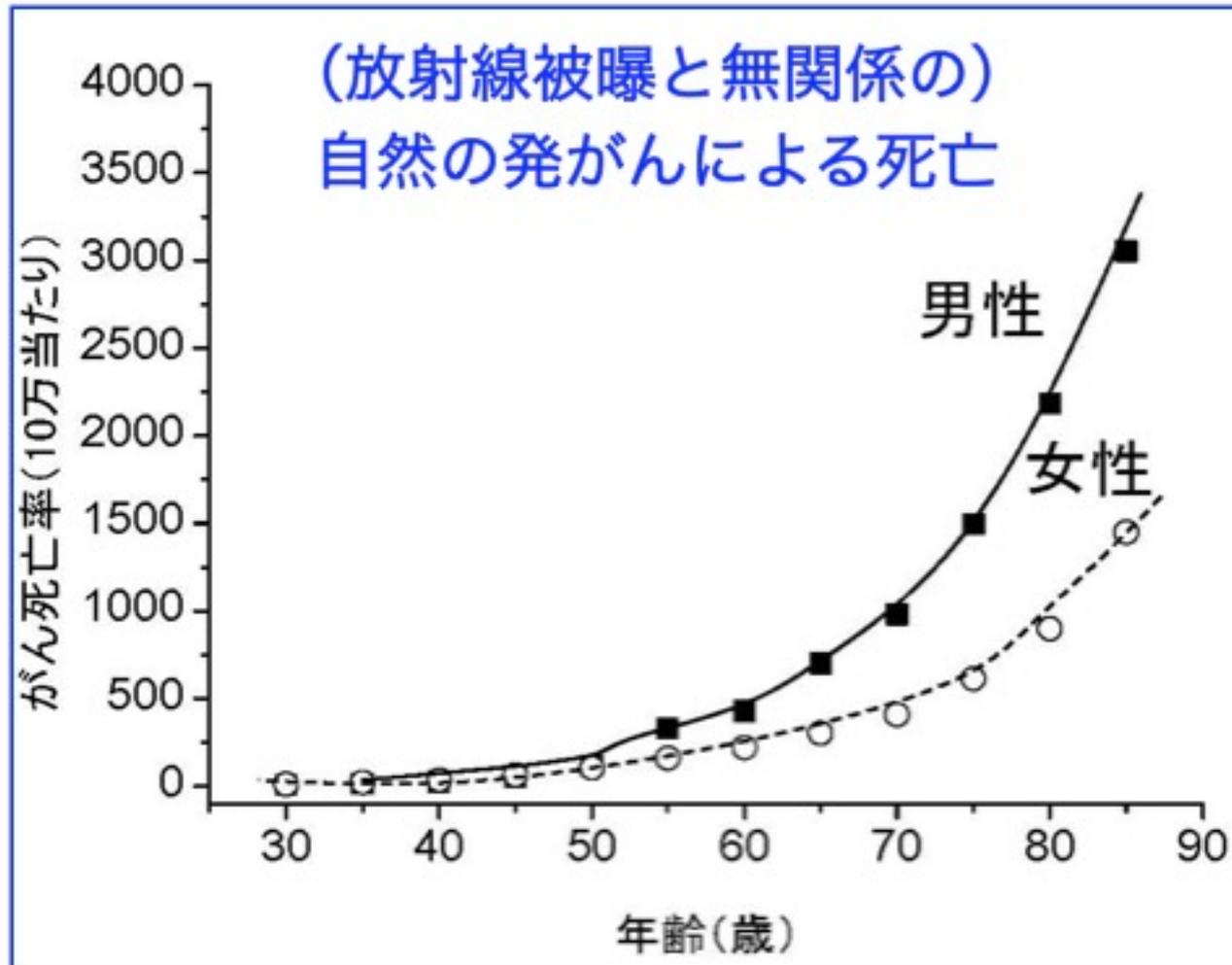
## LNT仮説の問題点

- 時間の経過（線量率）を考慮していない。
- 損傷細胞の置きかわりを考慮していない。
- DNA損傷だけが放射線発がんの原因とは限らない。

# 放射線発がんの特徴

発がんの原因が何であろうと、

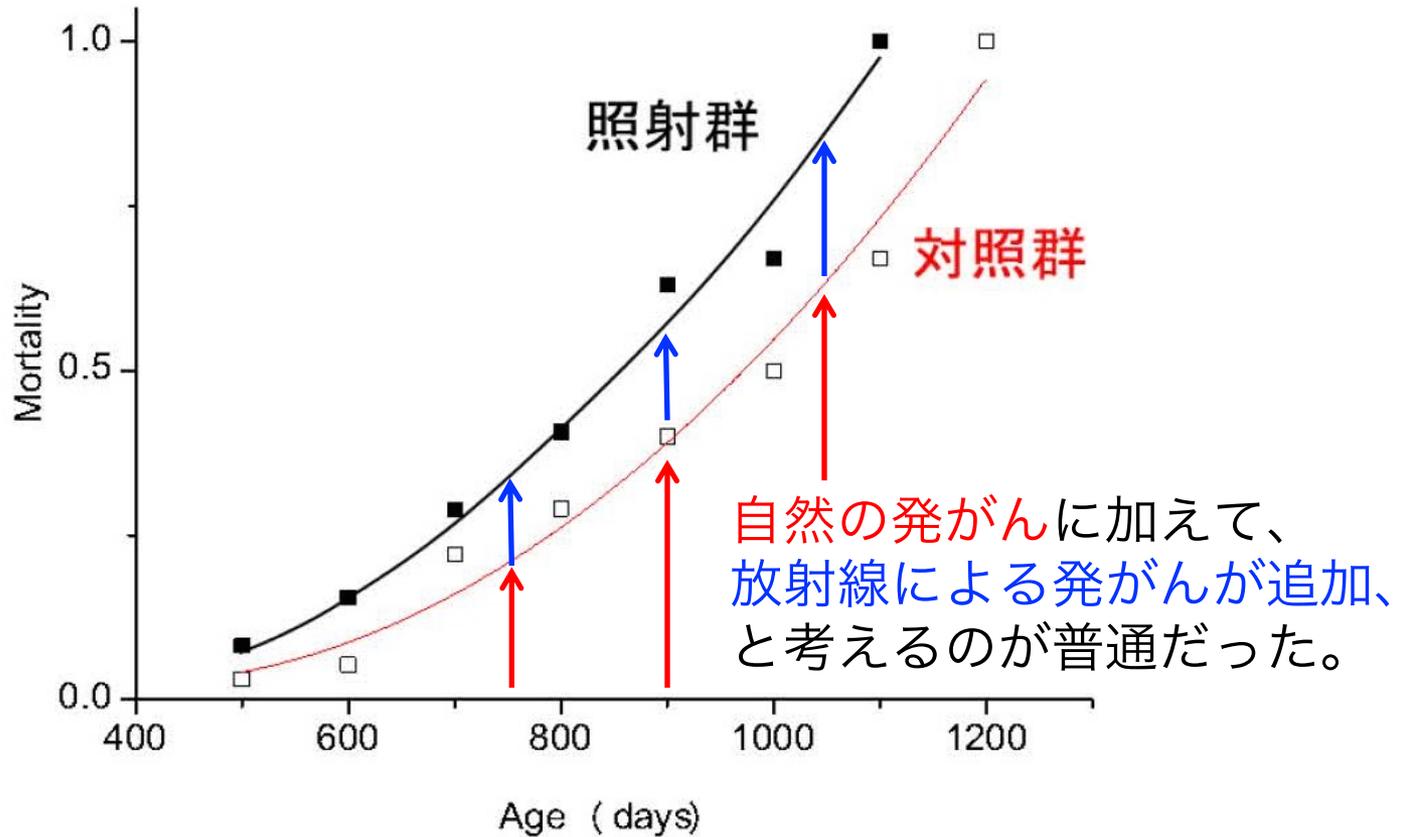
- がんは、年齢が高くなるにつれて増加する。



# 放射線発がんの特徴

発がんの原因が何であろうと、

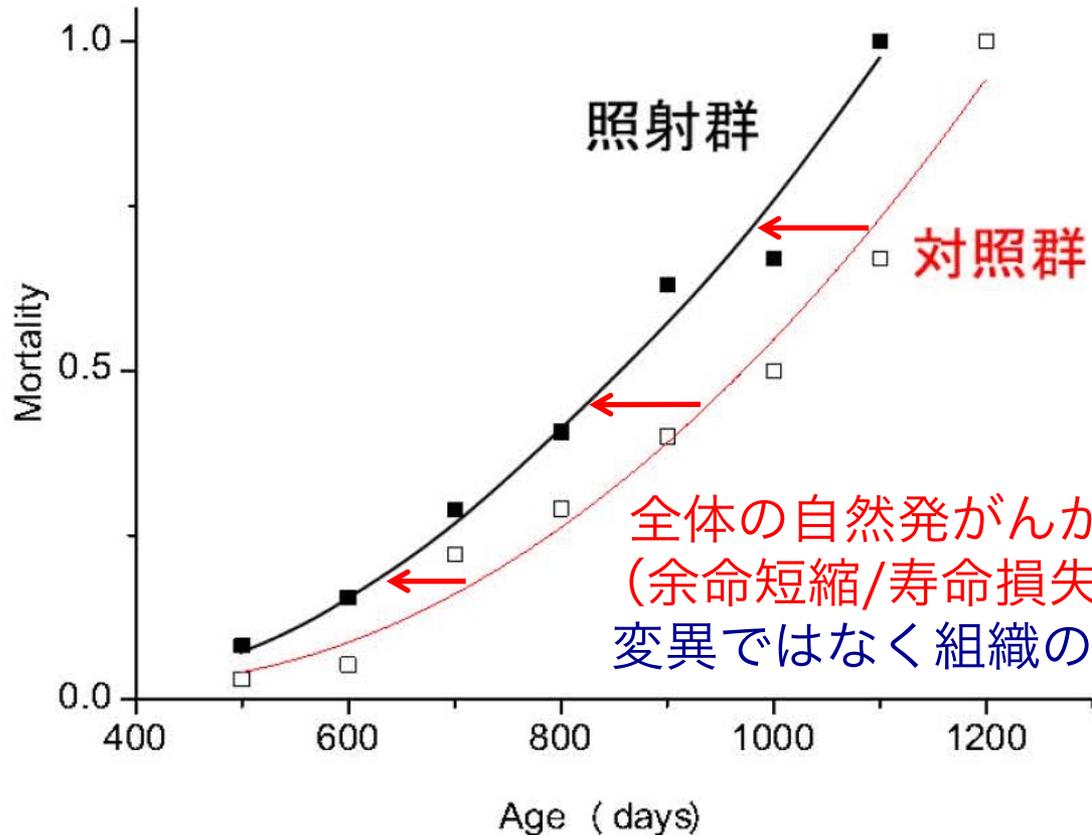
- がんは、年齢が高くなるにつれて増加する。



# 放射線発がんの特徴

発がんの原因が何であろうと、

- がんは、年齢が高くなるにつれて増加する。
- 放射線被曝により、がん死亡率が高くなる。



# 低線量率の放射線が動物の寿命に与える影響

(4000匹のマウスを使った終生飼育実験)

## 表1 連続照射を受けたマウスの寿命短縮

線量率 (mGy/日)	平均照射期間 ±SE(日)	蓄積線量 (mGy)	匹数	平均寿命±SE (日)	寿命短縮 ±SE(日)
<b>雄</b>					
0	0	0	498 (2)	912.7 ± 8.2	
0.05	402.3 ± 2.4	20	495 (5)	905.8 ± 8.3	6.9 ± 11.7
1.1	398.0 ± 2.1	400	500	895.2 ± 8.2	17.5 ± 11.6
21	404.8 ± 2.4	8,000	499 (1)	812.0 ± 7.6**	100.7 ± 11.2**
<b>雌</b>					
0	0	0	500	860.5 ± 6.3	
0.05	402.3 ± 2.4	20	495 (5)	851.8 ± 6.7	8.7 ± 9.2
1.1	398.0 ± 2.1	400	497 (3)	839.8 ± 7.5*	20.7 ± 9.8*
21	404.8 ± 2.4	8,000	500	740.9 ± 6.8**	119.6 ± 9.3**

\*p<0.05で有意

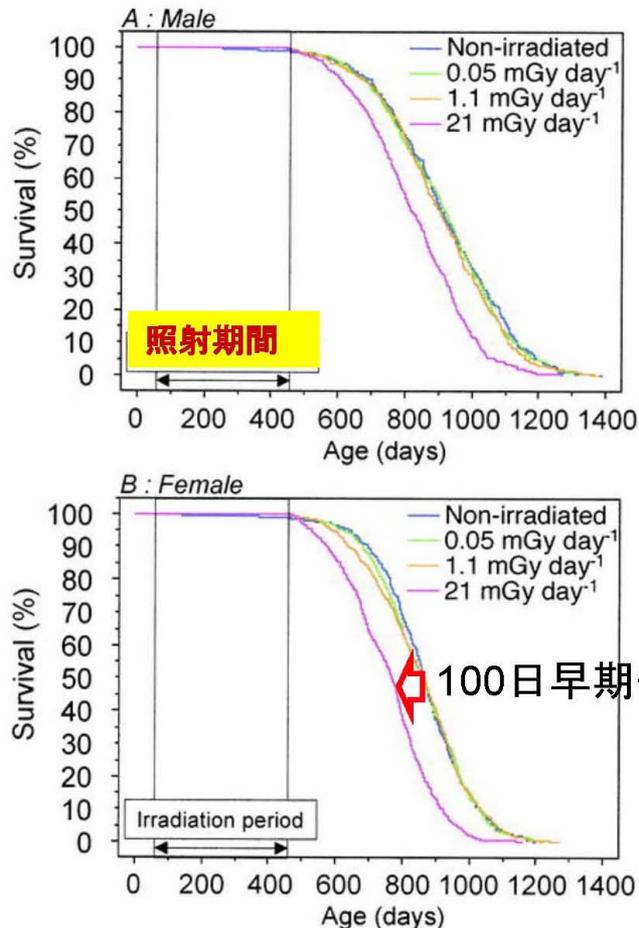
\*\*p<0.0001で有意

括弧内の数字は、事故死したマウス数

[出典] S.Tanaka, et al : Radiation Research 160,376-379 (2003)

# マウスデータを疫学的に解析してみる

## 環境科学技術研究所のデータは優れもの

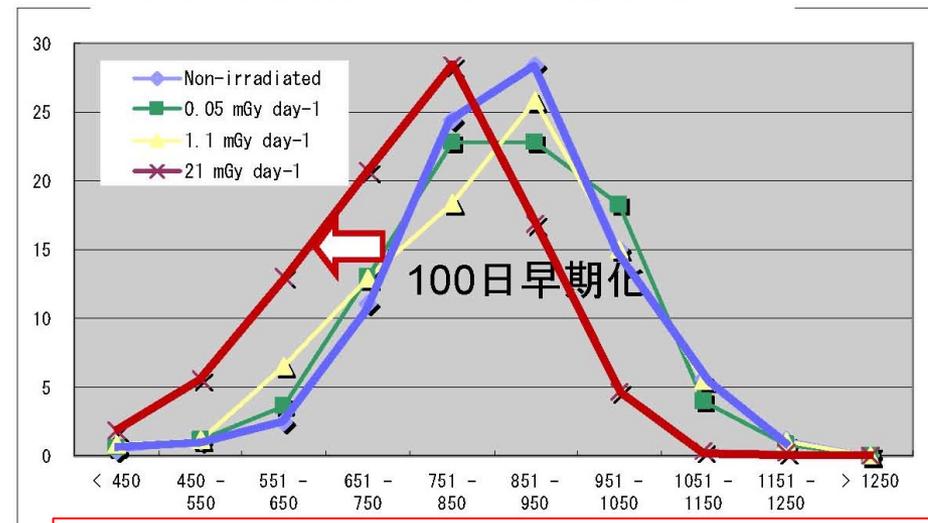


左) 生存率曲線

下) ageと「がん死亡率」

「B6C3F1」マウス(C57BL/6とC3Hの雑種F1)  
各群500匹。

全悪性腫瘍発症の経時的変化(メス)



照射群の一部の個体だけが、放射線による追加の発がんが早く死ぬという考え方では、この平行移動を説明できない！

Tanaka et al. Rad Res 160, 376 (2003).

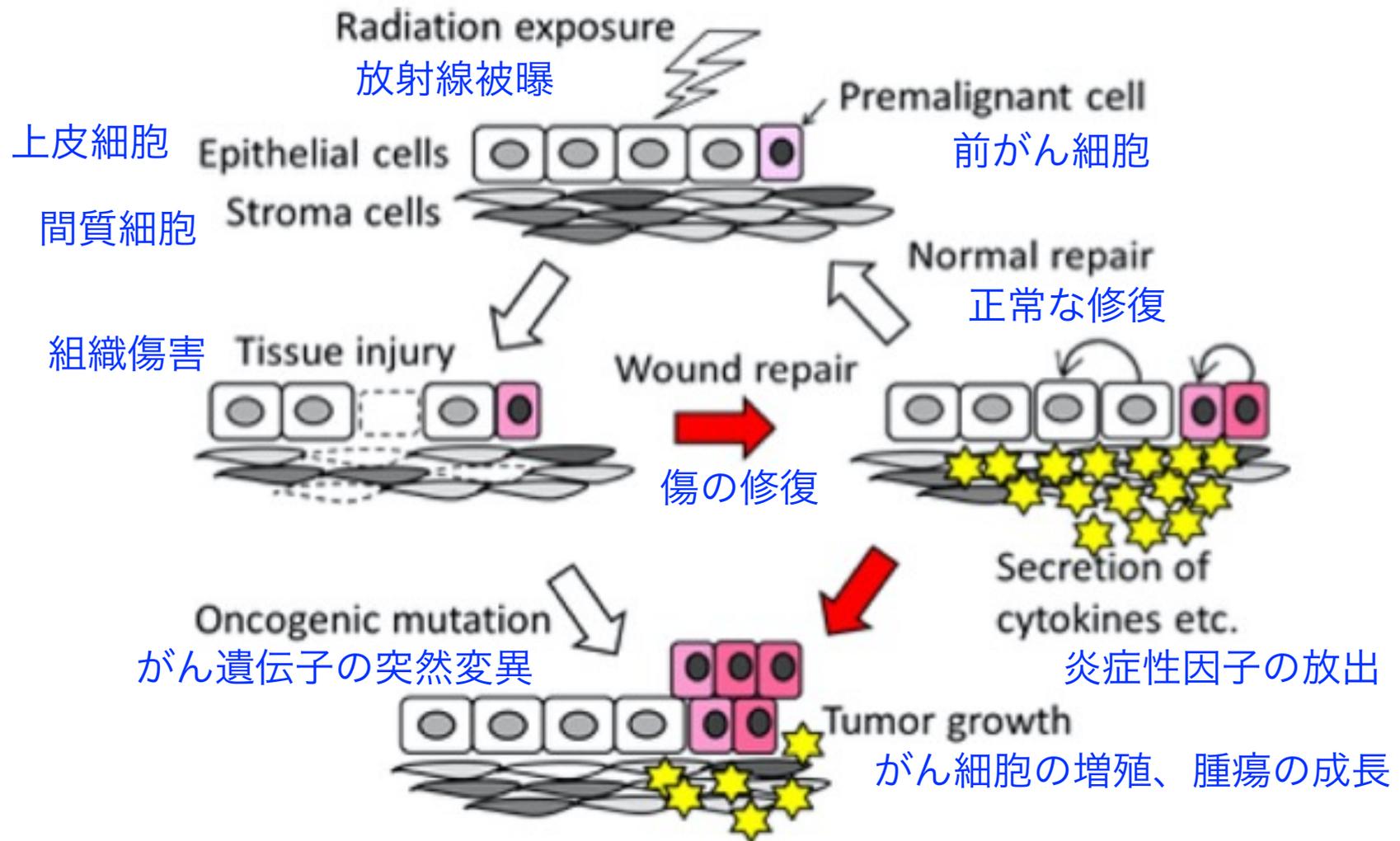


Figure 5. 放射線発がんの模式図。放射線はがん関連遺伝子に突然変異を誘発するというよりは、間質に炎症反応を生じて、自然発生のがんの発症を早めると考える必要がある。

Nori Nakamura, A hypothesis: radiation carcinogenesis may result from tissue injuries and subsequent recovery processes which can act as tumor promoters and lead to an earlier onset of cancer. Br J Radiol. 2020 Nov 1;93(1115):20190843.doi: 10.1259/bjr.20190843.

# 放射線発がんのメカニズム

## 体細胞突然変異説

- 放射線の1ヒットによる遺伝子変異（がん抑制遺伝子やDNA修復遺伝子などの変化）で細胞ががん化する。
- 発がん要因に関連する「変異シグニチャー」が（喫煙やUVにはあるが）放射線の場合にもあるか？が課題。
- 照射による平均寿命の短縮が生存率曲線の平行移動として現れることを説明できない。

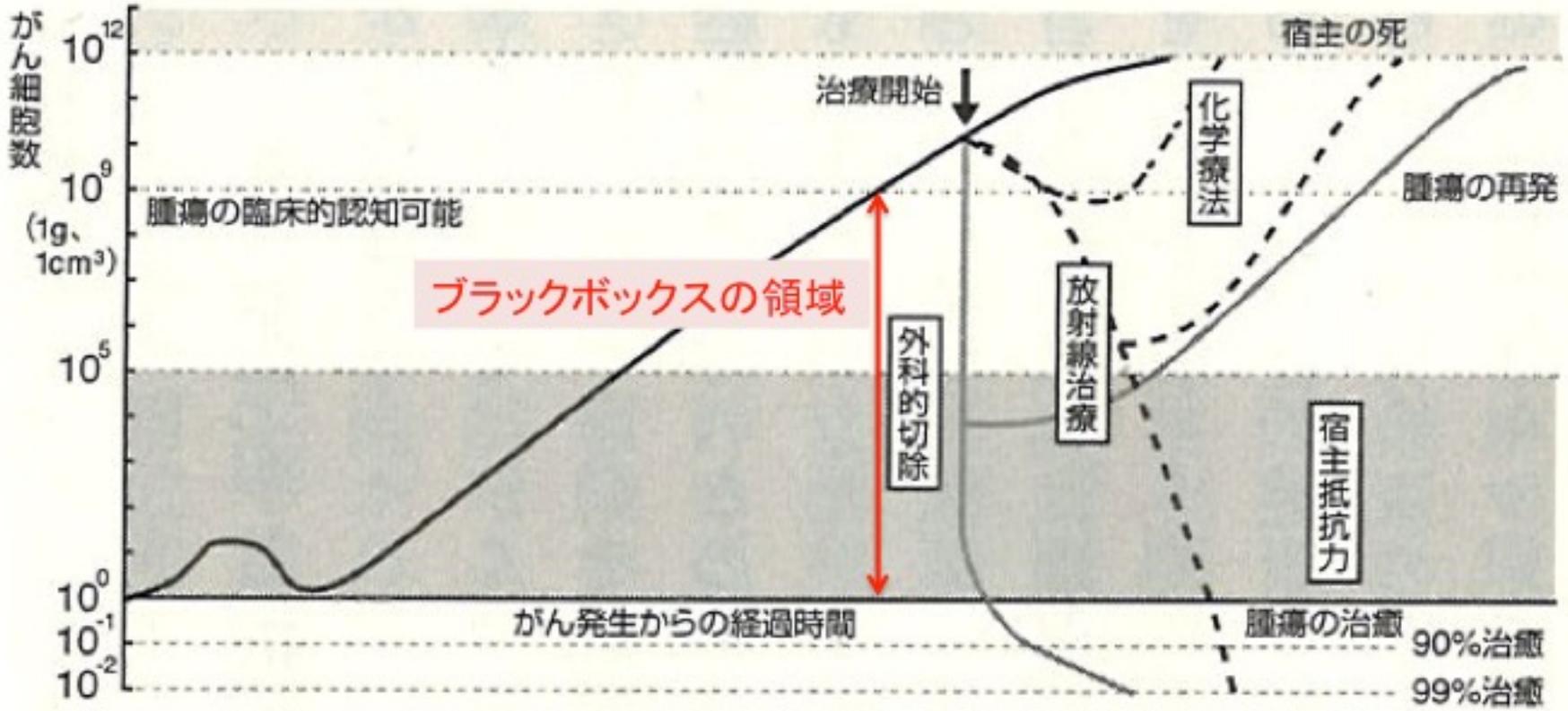
## 発症の早期化説

1. 発がんに必要な変異の一つを放射線が肩代わりするという考え方：突然変異説と同様に平行移動を説明できない。
2. 自然に生じたがん細胞の腫瘍形成を、放射線が組織傷害・炎症反応を通じてサポートする、放射線によってがん幹細胞が増殖しやすい環境ができる（種ではなく土壌）という考え方：平行移動を無理なく説明できる。

（慢性炎症が発がんを促進することでは専門家の意見が一致しており、抗炎症剤による発がん予防の臨床研究が行われている）

# がん細胞の発生から発症まではブラックボックス

## がんの自然史



ブラックボックスの領域

(図1-4)

# まとめ

- 「わずかな放射線でもがんが増える」は必ずしも事実ではなく、放射線作業員などの生涯の放射線リスクを管理するための実用的な管理技術に過ぎない。
- 線量率をきちんと取り入れたモグラ叩きモデルで、多くの実験結果を再現し、理解し、放射線のリスクと他の発がんリスクを同じ土俵で「大きなものは大きく、小さなものは小さく」正当に評価できるようになる。
- LNTは集団についての確率的リスクだが、個人にとっては100%か0%だから、あの被曝が原因でがんか？と違って当然。リスクの概念を正しく理解しろって、無理では？
- 早期化・寿命損失の考え方では、不運な誰かだけが確率的に影響を受けるのではなく、全員が平等に影響を受ける。
- 放射線と組織炎症によるがんリスクは、炎症の制御で減らせる可能性があり、全てのがんの抑制に繋がるかも。