伊方原発広島裁判
広島市中区定期ミニ学習会

第１０回
低線量被曝影響の
メカニズムとモデル
（ECRR2010年勧告第9章から）

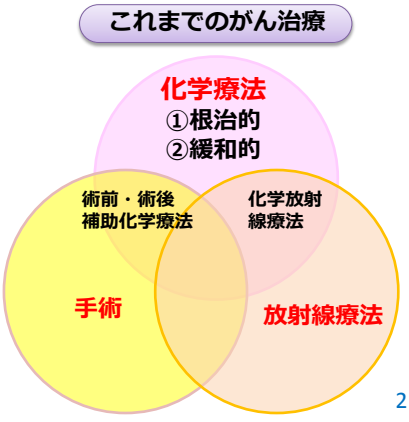
日時：2017年1月５日（木曜日）19:00～21:00
場所：市民交流プラザ会議室A

報告者：哲野イサク（原告）
Webジャーナリスト

1

１．抗がん剤“オプジーボ”

- 小野薬品工業とMedarex（メダレックス、現ブリストルマイヤーズ・スクイブ社）は、抗がん剤「オプジーボ」を開発・製造販売して大きな成功を収めている。
- オプジーボ（点滴静注）は、がん免疫療法による抗がん剤として、これまでの外科手術、化学療法、放射線療法などとははっきり一線を画し、細胞とそのネットワークに関する研究から生まれた。

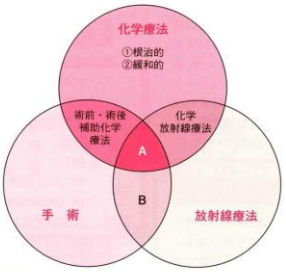


2

＜参考資料＞

出典：がん化学療法のがん治療における意義は？
http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~mkobaya/Kobayashi/Care_Education_for_Gradated_Nurse_files/assessment%20slide%201.pdf

化学療法の適応と治療の目的



癌の3大治療法の関係を示した図だが、化学療法単独で根治を目指せる白血病のようながんもあれば、延命を目指す固形がんもある。最近では手術療法や放射線療法と組み合わせて使用される場合が多い。

全身化学療法の種類

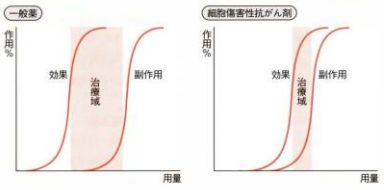
1. 延命を目指した化学療法
（ほとんどの固形癌）
（1）生存期間の延長
（2）症状の緩和
2. 根治を目指した化学療法
（急性骨髄性白血病、リンパ性白血病、リンパ腫など）
3. 術後補助化学療法
（進行期の固形癌の手術後の再発転移を防ぐ）
4. 術前化学療法
（手術不可能症例をダウンステージングを図って手術可能にしたり、縮小手術を目指して行う）

3

＜参考資料＞

出典：がん化学療法のがん治療における意義は？
http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~mkobaya/Kobayashi/Care_Education_for_Gradated_Nurse_files/assessment%20slide%201.pdf

抗がん剤の副作用の特徴



1. 抗がん剤、特に細胞障害性抗がん剤では癌細胞ばかりか正常細胞も障害されるため、治療効果を出すためには副作用も覚悟する必要がある。

2. 抗がん剤の治療域は一般の薬剤と比較して治療域と副作用域の用量が近いために、治療効果を出そうとすると、副作用も出やすくなってしまう。

4

＜参考資料＞

出典：がん化学療法のがん治療における意義は？
http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~mkobaya/Kobayashi/Care_Education_for_Gradated_Nurse_files/assessment%20slide%201.pdf

主な抗癌剤の副作用

種類	内容
血液毒性	貧血，白血球減少，血小板減少
消化器毒性	悪心・嘔吐，食欲不振，下痢，便秘
粘膜毒性	口内炎，口腔内潰瘍，食道炎，出血性膀胱炎
肺毒性	間質性肺炎，肺線維症
心毒性	心筋障害，心電図異常，不整脈，心不全
肝毒性	肝機能障害，肝壊死
腎毒性	腎機能障害，尿細管障害
神経毒性	末梢神経障害，中枢神経障害
皮膚毒性	角化，肥厚，色素沈着，発疹，蕁麻疹，爪変化
脱毛	
過敏症	呼吸困難，血圧低下，血管性浮腫，蕁麻疹、紅斑
その他	性機能障害，2次発癌，血管外漏出など

5

2．オプジーボの作用機序

■ オプジーボは抗がん剤としてなぜ効果があるのだろうか、その作用機序はいかなるものだろうか

…PD-1とPD-1リガンド（PD-L1およびPD-L2）との結合を阻害することで、がん細胞により不応答となっていた抗原特異的T細胞を回復・活性化させ、抗腫瘍効果を示します。

出典：https://www.opdivo.jp/contents/action/

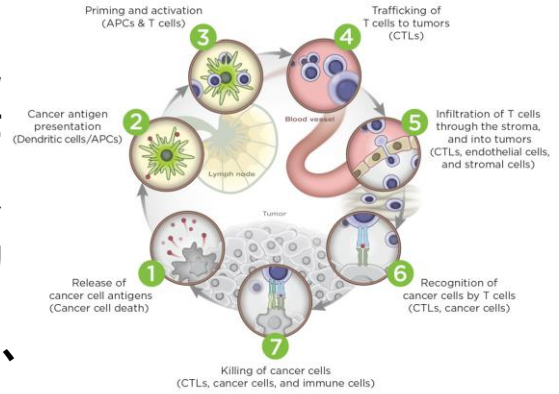
とある。

いったい、何のことだろうか？

6

3．がんに対する自然防御システム

- ヒトを含む動物には、がん免疫サイクル（cancer immunity cycle）がある。
- このシステムが正常に働いている限り、がん細胞は死に至る。
- 本来、ヒトはがん細胞を排除する仕組みを持っているが、老化などでシステムが正常に働かなくなることでがん細胞が増殖し、死に至らしめる。



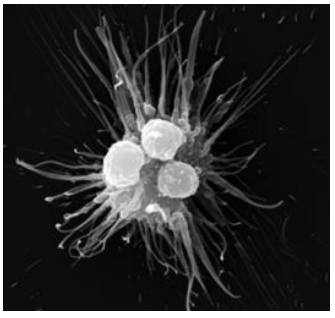
出典：http://www.nanostring.com/applications/IO

7

4．がん免疫サイクルの働き-1

- がん免疫サイクルは次のような順序で働く

① 腫瘍細胞（がん細胞）に発現している変異抗原を樹状細胞が認識する（樹状細胞…ヒトの組織の中にある食細胞。皮膚、鼻、肺、胃、腸など外界に接する組織の中にある。その役割はT細胞に抗原を提示すること）



樹状細胞（DC）とT細胞：ウニのような突起を出した大きな細胞の上に3つの丸い小さなリンパ球が付着しているところを走査電子顕微鏡で撮影

出典：http://immunoth.umin.jp/execution/dc/

<次スライドに続く>

8

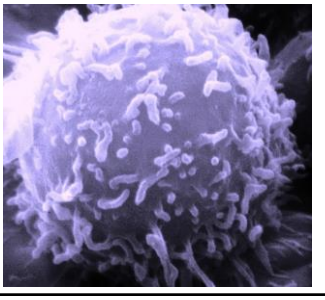
4．がん免疫サイクルの働き-2

<前スライドより続き>

② 樹状細胞は認識した抗原をT細胞に提示

（T細胞…リンパ球の一種。リンパ球にはB細胞とT細胞がある。T細胞は免疫応答に関与。さらにT細胞にはキラーT細胞とヘルパーT細胞がある。ここでいうT細胞とは抗原を殺すキラーT細胞＝細胞傷害性T細胞を指す）

③ 細胞傷害性T細胞にスイッチが入って活性化する（Activation）



T細胞

出典：https://ja.wikipedia.org/wiki/T細胞

<次スライドに続く>

9

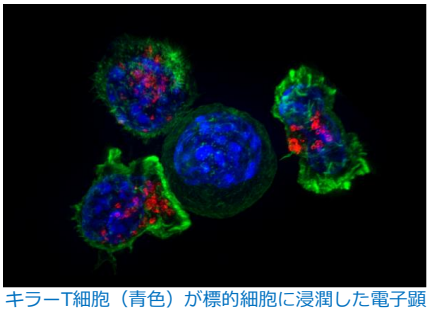
4．がん免疫サイクルの働き-3

<前スライドより続き>

④ 活性化したキラーT細胞が腫瘍細胞へ遊走し、腫瘍微小環境へ浸潤

⑤ 活性化したキラーT細胞が腫瘍細胞を認識し結合

⑥ 結合したエフェクターT細胞（T細胞が分化活性化された状態）が、サイトトキシン（細胞を殺す毒）を出し、腫瘍細胞にアポトーシスを引き起こす（アポトーシスとは個体をよりよい状態に保つため、積極的に引き起こされる細胞死。プログラムされた細胞死）



キラーT細胞（青色）が標的細胞に浸潤した電子顕微鏡写真。

https://en.wikipedia.org/wiki/Cytotoxic_T_cell

In this immunofluorescence image, a killer T cell (blue) is engaging a target cell. A patch of signaling molecules (pink) that gathers at the site of cell-cell contact indicates that the CTL has identified a target. Lytic granules (red) that contain cytotoxic components then travel along the microtubule cytoskeleton (green) to the contact site and are secreted, thus killing the target.

10

5．本来がん細胞はキラー細胞が殺すのだが…

- 以上、見たようにがん免疫サイクルが正常に働けばがん細胞は排除される
- その決め手になるのがキラーT細胞の活性化
- キラーT細胞の活性化は実は亢進（アクセル）と抑制（ブレーキ）のシグナル双方によって制御されている
- ところが亢進（アクセル）の刺激が過剰になると正常な組織に対する攻撃となる➡これが自己免疫疾患

11

6．免疫のブレーキとして働くPD-1①

- こうした自己免疫疾患の発現を防ぐため、PD-1（Programmed cell death-1）が存在する
- PD-1は活性化T細胞の表面に発現
- 一方、PD-1のリガンド（配子）であるPD-1 リガンドは、抗原提示細胞（この場合は前出樹状細胞）の上に発現する
- PD-1、PD-1リガンドは共同してT細胞応答抑制、停止させる因子として働く

<次スライドに続く> 12

＜参考資料＞ PD-1は免疫の主要なブレーキとして働くレセプター

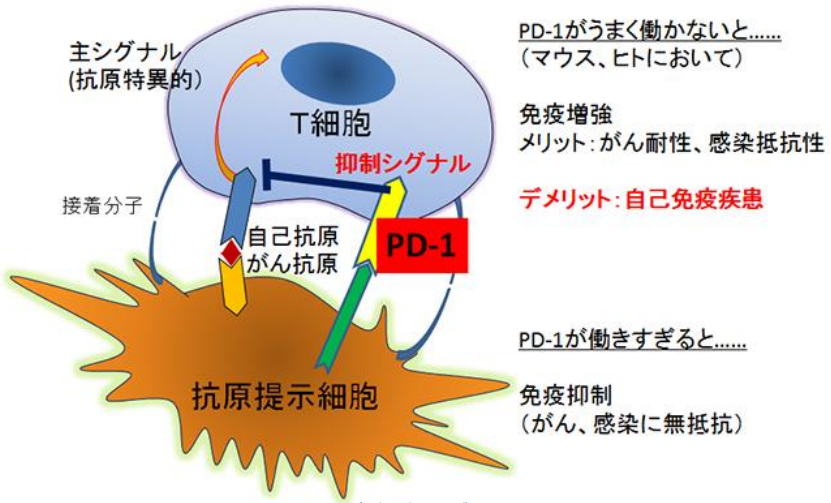


図1：PD-1は免疫の主要なブレーキとして
働くレセプターである

出典：http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2013/130917_2.htm

13

6．免疫のブレーキとして働くPD-1②

＜前スライドより続き＞

- 従ってPD-1リガンド（この場合はPD-L1）がPD-1に結合すると、T細胞からのサイトカインの産生が低下、T細胞の活動を抑制するシグナルが伝達される（免疫チェックポイントシグナル伝達）
- 腫瘍細胞はT細胞からの攻撃を逃れるためにこの免疫チェックポイントシグナル伝達を悪用（がん細胞にとっては身を守るための正当防衛）

＜次スライドに続く＞ 14

6．免疫のブレーキとして働く PD-1③

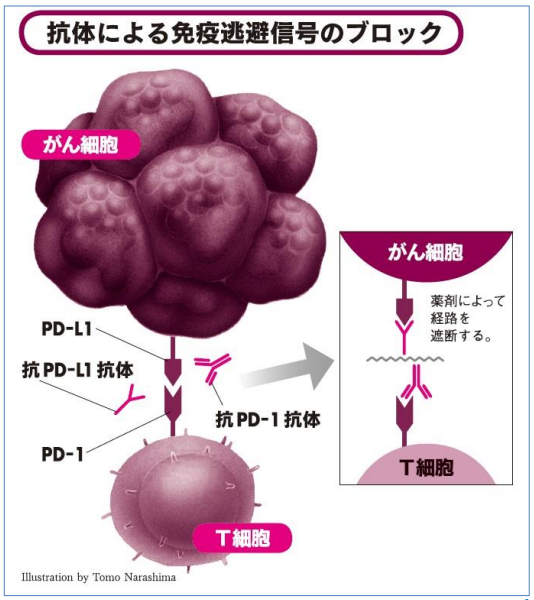
<前スライドより続き>

- こうして腫瘍細胞はT細胞からの攻撃を逃れ前述の“がん免疫サイクル”が正常に働かなくなる ➡ がん増殖 ➡ 個体死
- オプジーボは実は、PD-1とPD-1リガンドの結合を阻害するモノクローナル抗体
- つまりオプジーボは、がん細胞（腫瘍細胞）によって不応答となっていたT細胞を回復・活性化させ、がん細胞をやっつける抗腫瘍効果を示す

<次スライドに続く> 15

<参考資料> PD-1とPD-1リガンドの結合を阻害

T細胞が、がん細胞を攻撃する。しかし、ここにがん細胞による免疫抑制が起こると、この一連の流れが止まってしまう。その妨害経路の一つが「PD-1／PD-L1経路」だ。この経路を遮断するために開発された薬剤が、「抗PD-1抗体」や「抗PD-L1抗体」で、これを投与すると、図に示したように、Y字型の抗体と呼ばれる物質が経路を遮断し、免疫抑制の信号をブロックする。



出典：http://gan-mag.com/special/2510.html

16

7．複雑でダイナミックなヒトの免疫システム

- ヒトの免疫システム（immune system）は生体内で病原体などの「非自己物質」やがん細胞生体を病気から守る多くの機構（しくみ）が集積した一つの系（システム）
- 精密かつダイナミックな情報通信網で出来上がっている
- オプジーボはその一部のしくみを解明し、抗がん剤として応用したほんの一例に過ぎない
- この分野の医学・医療応用ははじまったばかり、といっても過言ではない

17

8．免疫システムの概要

- ヒトの免疫系は自然免疫と獲得免疫に大別される
- いずれも重層的防御を備えていることが大きな特徴
- いずれも重層的防御は極めて精密、ダイナミックなものであり、これに比べれば原子力規制委員会の「五重の防護」（深層防護）などは子どもだまし

18

9．表面（上皮）の防壁

- 機械的防壁…皮膚、粘膜、腸管など
- 化学的防壁…唾液、涙、母乳、膣分泌液など
- 生物学的防壁… 生殖尿管や胃腸管などに共生している細菌叢

例）・ 腸内細菌（ヨーグルトに含まれる乳酸菌のような）は有害な病原菌と養分や繁殖場所を巡って病原体と競合し、生物学的障壁として機能している

・ 精液は病原体殺滅性のあるスペルミンやディフェンシンや亜鉛を含んでいる

19

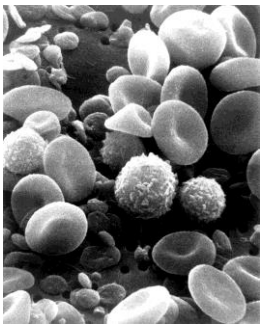
１０．自然免疫

- 微生物や毒性物質が表面防壁を突破して生体内に突入すると自然免疫機能が働く
- これは体液的・化学的・細胞的な障壁による保護機構
- 体液性および化学的防壁には炎症、補体系（補体とは抗体の機能を補助、補完するタンパク質）などがある。

20

１１．細胞による防壁（自然免疫）

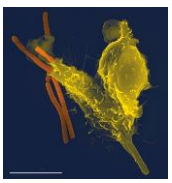
- 白血球…独立した単細胞生物のように行動する１つの器官
- 自然免疫系の白血球には肥満細胞（マスト細胞）好酸球、好塩基球、ナチュラルキラー細胞（NK細胞）、食細胞（マクロファージ＝大食細胞、好中球、樹状細胞）などがある



出典：https://ja.wikipedia.org/wiki/免疫系

↑正常なヒトの循環血液の、走査型電子顕微鏡(SEM)画像。赤血球および突起物で覆われでこぼこした少数のリンパ球を含んだ白血球を認め、ほかに単球、好中球、そして多数の小さな板状の血小板を認める。

例） 好中球は、通常血流中に存在し、食細胞の中で最も数が多い。たいていの場合、感染の現場に最初に到着する細胞



←１個の好中球（黄色）が炭疽菌（オレンジ）を呑み込んでいる走査電子顕微鏡写真

21

１２．獲得免疫

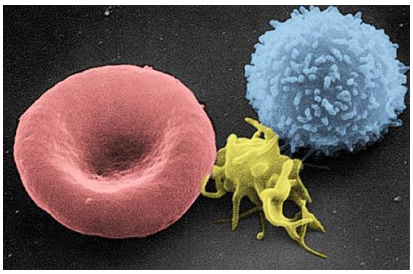
- 個々の病原体が特定の型であることを示す抗原によって判別、記憶（免疫記憶）する機構
- 免疫記憶は体内の記憶細胞によって保持される
- 病原体が１回以上感染する時、特定の記憶細胞が使われて、即座に病原体は排除される

記憶細胞が破壊されたらどうなるの？

22

１３．獲得免疫に関与する細胞①

- 獲得免疫に関与する細胞は特定の種類の白血球でリンパ球と呼ばれている
- リンパ球のタイプはB細胞とT細胞で骨髄の増血幹細胞が分化して造られる



走査型電子顕微鏡（SEM）による画像。Tリンパ球（右）、血小板（中央）、赤血球（左）フレデリック国立癌研究所

出典：https://ja.wikipedia.org/wiki/免疫系

23

１３．獲得免疫に関与する細胞②

- B細胞は体液性免疫反応に関与し、T細胞は細胞性免疫応答に関与する
- T細胞には免疫傷害性T細胞（キラーT細胞）とヘルパーT細胞の２つのタイプがある

24

１４．ヒトの免疫異常

- 免疫システムが正常に働かなくなると免疫異常を起こす
- 免疫異常には免疫不全、自己免疫疾患、過敏症（アレルギー）などがある

例）先進国では肥満、アルコール依存症、薬物使用が免疫機能を弱める共通の原因であるのに対し、発展途上国では栄養不良が免疫不全の多くの原因。ある種のウィルスに感染すると、免疫機能が破壊される。（後天性免疫不全症候群＝AIDS）が代表的。このウィルスのことをヒト免疫不全ウィルス（HIV）と呼ぶ

25

１５．腫瘍免疫-①

- 免疫システムのその他の重要な役割は腫瘍を見つけて排除することである。これが腫瘍免疫
- 腫瘍による形質転換細胞（細胞突然変異）は正常細胞にはない抗原を発現する

※抗原… 生体内に侵入して抗体をつくらせ、その抗体とだけ結合して反応する物質の総称。細菌毒素・菌体成分や多くの異種タンパク質がこれに該当する

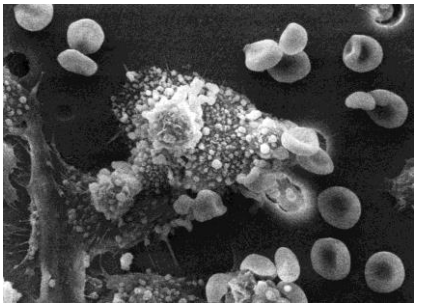
- 免疫システムにとって、これらの抗原は「非自己」に見え、免疫細胞は腫瘍細胞を攻撃する
- 腫瘍の中には免疫システムをうまく逃れて“がん”に向かうものがある

<次スライドに続く> 26

１５．腫瘍免疫-②

<前スライドより続き>

- この場合、細胞傷害T細胞による検出を免れる
- また、腫瘍細胞の中には免疫応答を阻害する産物を放出するものがあり、この場合、例えばマクロファージ（大食細胞）やリンパ球の活性が抑制される



マクロファージががん細胞を認識したところ。左下～中央の仮足を持つ不定形の細胞（突起をたくさんもった大きな塊）が癌細胞、それに付着する凸凹の白い小さな球状細胞がマクロファージ。

出典：https://ja.wikipedia.org/wiki/免疫系

<次スライドに続く>

27

１５．腫瘍免疫-③

<前スライドより続き>

- また腫瘍細胞に対し、免疫寛容が発達し、免疫システムが腫瘍細胞を攻撃しないようにさせる場合もある
- PD-1とPD-1リガンドの結合を阻害するオプジーボなどは、こうした“がんの免疫逃れ”を摘発したケース

オプジーボは本格的な細胞と細胞間通信の秘密を解明して出来上がった抗がん剤で人為的にがんを攻撃しようとするのみの、これまでの抗がん剤治療と異なり、分子生物学的の発達が生んだ全く新しいアプローチ

28

＜参照資料＞

ここまでのスライドで参照した資料は以下の通りです。

- 京都大学「免疫のブレーキPD-1が、自然免疫反応の調節によって免疫難病の発症を抑制することを解明」
  http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2013/130917_2.htm
- 日本語ウィキペデイア「免疫系」
  https://ja.wikipedia.org/wiki/%E5%85%8D%E7%96%AB%E7%B3%BB
- 日薬理誌146「新規免疫ポイント阻害剤　ヒト型抗ヒトPD-1抗体ニボルマブ（オプジーボ点滴静注）の薬理学的特性及び臨床効果」
  http://ci.nii.ac.jp/naid/130005092134
- アブカム「がん免疫療法とPD-1/PD-L1チェックポイント・シグナル伝達」
  http://www.abcam.co.jp/cancer/cancer-immunotherapy-and-the-pd1pdl1-pathway-1
- 北海道医療大学「がん化学療法のがん治療における意義は？」
- オプジーボ　「オプジーボの作用機序」
  https://www.opdivo.jp/contents/action/

など。

29

１６．電離放射線とヒトの免疫システム

- これまで見てきたように人体はその免疫システムひとつとっても細胞と細胞間通信によって精妙に制御機能が働いている
- そのシステムのどこかが狂えば、がんを含むあらゆる損傷、病気、不全の原因となりうる
- 一方で電離放射線はヒトの細胞、それを構成する高分子結合、また分子、原子などを標的として攻撃を行う
- いかに低線量であっても人体にとっては大きなリスクにさらされることは容易に想像がつく

30

17. 単純、素朴、幼稚なICRP学説

- ICRP国際放射線防護委員会のリスクモデル及びそれに基づく勧告によれば100mSv以下の被曝では事実上人体に害はないという
- しかしその主張の医科学的根拠は原爆被爆者寿命調査（LSS）とそれに基づくLSS研究である
- そこには細胞と細胞間通信に基づく人体損傷リスクの観点は微塵もなくDNAの二重螺旋の1本が切れても、もう1本あるから大丈夫、といった類の単純素朴、幼稚な人体観に基づいている
- このような説は到底受け入れがたい

それでは電離放射線の危険を巡ってヒトの身体の中で何が起こっているのか、それを次にみてみよう 31

18. ＜おさらい＞ECRRのICRP批判

ECRR2010年勧告第9章冒頭では、次のように述べられている

『本委員会（ECRR）は、・・・このような環境に放出された放射性物質に関わる幾つかの事例において、ICRP等のリスク評価機関によってなされた因果関係（さまざまな形で発生している健康損傷と低線量放射性物質との因果関係）を退ける判断は、欠陥を含む機械的理由づけと知識の欠如に基づいてなされていると結論する。ICRPの議論は、低レベルの内部被曝は無害であるという、彼らの信念となっている機械論的哲学に基づいている。』（日本語テキスト　p82）

『おそらくは、このために、この分野（低線量内部被曝）では研究が不十分であり、その結果、低線量被曝に関する知見が乏しい状態にある。』と述べ、ICRPに対置して、
『本委員会は、入手可能な証拠を再検討し、ある一定のタイプの内部被曝に関連する健康損害（health detriment）を予測・説明するいくつかのメカニズムを概観する。』

32

19. 電離放射線による５種類の影響①

1. DNA などの重要な分子（critical molecules）の直接的電離。これは転位（rearrangement）や破壊（destruction）、あるいは変質（alteration）をもたらす
2. フリーラジカルや、移動性溶媒（mobile-solvent）によるイオン形成を通じた、DNA などの重要な分子の間接的な破壊や変質
3. 光電子の生成を通じた電離作用の促進をもたらす高い原子番号を持つ汚染物質による、自然（あるいは医療用の）ガンマ線やX 線等の光子放射線の吸収増強

33

19. 電離放射線による５種類の影響②

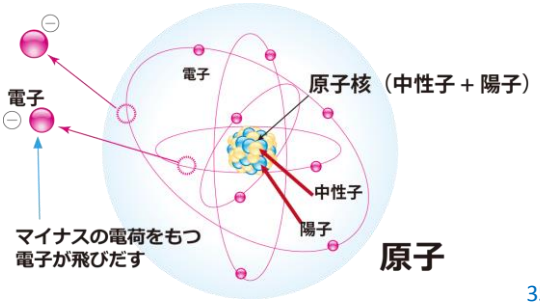
4. 化学結合や水素結合を担っていた放射性同位元素の核壊変による元素転換を通じての、重要な分子の直接的な破壊あるいは変質
5. ゲノム不安定性（genomic instability）やバイスタンダー効果（bystander effect）、誘導修復効率（induced repair efficiency）のような、細胞間の信号処理過程の変化をもたらす遺伝子機能変化を通じての、細胞遺伝子の間接的な変質。（第９章2節　同p82）

34

20. 重要分子の直接的電離

ヒトの体は、原子と原子の結合体、すなわち分子でできあがっている。細胞はこうした分子の結合体。その基本となる構成原子や構成分子が電離作用によって、電子を奪われてしまっては、もうもとの機能や性質を保持することができない。これが電離放射線の基本的作用であり、ヒトを細胞レベルで破壊することの本質。

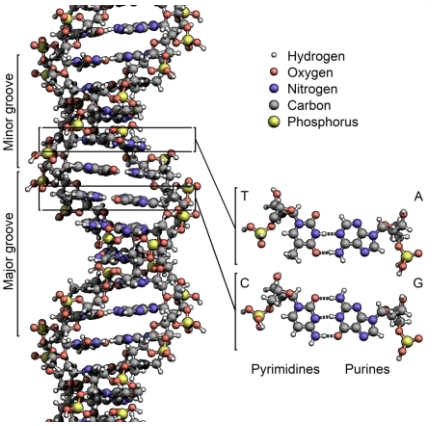
一般論としていえば、「電離放射線はヒトの体を細胞レベルで破壊していく」



35

21.ICRPの説明

『電離放射線は遺伝子（螺旋状の）を傷つけ、２本ある遺伝子の鎖が断ち切られる、１本の鎖が断ち切られても、もう１本あるので大丈夫、しかし２本とも断ち切られたり、細胞修復がうまくいかない時には、突然変異の原因になったり、場合によれば細胞自体が死滅する』という説明は誤りではないものの、事態を非常に単純化している。現実には、細胞に対する影響はもっと複雑でダイナミック（動的）。



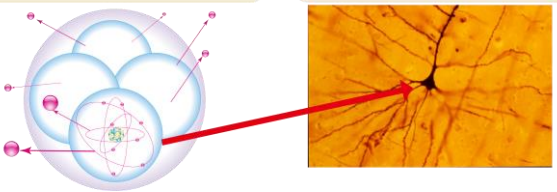
出典：https://en.wikipedia.org/wiki/DNA

36

22. 重要分子の間接的破壊

分子は原子から出来ている　細胞は分子から出来ている

分子や原子から電子が奪われれば、残った電子群は「不対電子」とならざるを得ない。



フリーラジカル

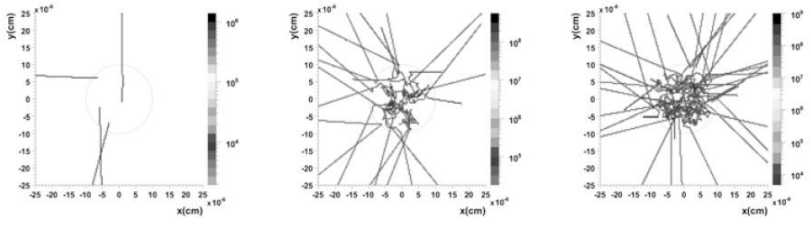
また電子というマイナスの電荷をもった要素が失われるのだから、原子はプラスの電荷を帯びざるを得ない。つまりイオン化されることになる。こうした「不対電子」をもつ原子や分子のことを「フリーラジカル」（遊離基）と呼ぶ。フリーラジカルは「移動性溶媒によるイオン形成」によっても発生する。電離作用を受けた原子はイオン化せざるを得ない。フリーラジカル化した分子や原子は他の健全な分子や原子を攻撃する。これが間接的破壊となる。

37

23. 光子放射線の吸収増強

重元素のアンテナ効果（2次的光電子効果）
光電効果の確率は原子番号の4乗から5乗に比例する。

図６．２　100 keV の光子を照射した後に、（左から右に向かって）水（Z=7.5）、金（Au;Z=79）、ウラン（U;Z=92）の 10nm の大きさの粒子から発する光電子の飛跡。モンテカルロ（FLUKA のコード）による解析。飛跡の数は Z の 4 乗則の割合となっている。（飛跡は平面への投影として表されている。）Au と U に対しては 1000 個の光子を入射したが、水に対しては 10,000 個の光子であった事に注意されたい。（Elsaesssear *et al* 2007）



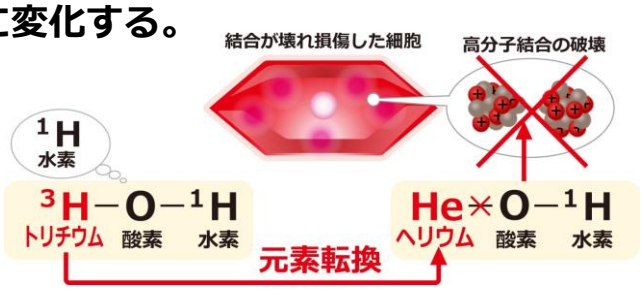
水　金　ウラン

山内知也（神戸大学教授）講演スライド「放射線の危険性：ECRR（欧州放射線リスク委員会）の考え方」（2016年12月17日；スライド番号11より）

38

24. 元素転換による破壊あるいは変質

代表的にはトリチウム（三重水素）による重要分子の破壊。トリチウムは体内で有機元素と結合して有機結合型トリチウム（OBT）となる。OBTは水素原子として細胞内の重要分子（たとえばDNA、ミトコンドリアなど）構成に使用されて、分子結合を担う。不安定な同位体であるOBTは次第に核壊変してヘリウムの同位体に変化する。（元素転換）ヘリウムは結合を担えないから細胞は破壊される。



39

25. 遺伝子機能の変質

『ゲノム不安定性（genomic instability）やバイスタンダー効果（bystander effect）、誘導修復効率（induced repair efficiency）のような、細胞間の信号処理過程の変化をもたらす遺伝子機能変化を通じての、細胞遺伝子の間接的な変質』

２０００年代に入って、特にヒトの遺伝子の塩基配列が明らかになって以降、遺伝子や細胞の研究は急速に進展。それら研究のひとつのポイントは、細胞間の応答関係（細胞間通信）である。細胞の働きは実に複雑でダイナミック、一つの命令が複雑なルートをたどって、しかも「促進」と「抑制」がセットになった形で、実行されている。これからさらに複雑な電離放射線の影響が明らかになるだろう。

40

25．ゲノムの不安定性①

ゲノムとは：

「ゲノム（独: Genom、英: genome, ジーノーム）とは、「遺伝情報の全体・総体」を意味するドイツ語由来の語彙であり、より具体的・限定的な意味・用法としては、現在、大きく分けて以下の2つがある。古典的遺伝学の立場からは、二倍体生物におけるゲノムは生殖細胞に含まれる染色体もしくは遺伝子全体を指し、このため体細胞には2組のゲノムが存在すると考える。原核生物、細胞内小器官、ウイルス等の一倍体生物においては、DNA（一部のウイルスやウイロイドではRNA）上の全遺伝情報を指す。

分子生物学の立場からは、すべての生物を一元的に扱いたいという考えに基づき、ゲノムはある生物のもつ全ての核酸上の遺伝情報としている。

<次スライドに続く>

41

25．ゲノムの不安定性②

<前スライドより続き>

…ただし、真核生物の場合は細胞小器官（ミトコンドリア、葉緑体など）が持つゲノムは独立に扱われる（ヒトゲノムにヒトミトコンドリアのゲノムは含まれない）。 ゲノムは、タンパク質をコードするコーディング領域と、それ以外のノンコーディング領域に大別される。

ゲノム解読当初、ノンコーディング領域はその一部が遺伝子発現調節等に関与することが知られていたが、大部分は意味をもたないものと考えられ、ジャンクDNAとも呼ばれていた。現在では遺伝子発現調節のほか、RNA遺伝子など、生体機能に必須の情報がこの領域に多く含まれることが明らかにされている。」(日本語Wikipedia)

42

25. ゲノムの不安定性③

ゲノムの不安定性とは：

「通常、ある特定の種（植物あるいは動物）の個体におけるあらゆる細胞は、一定の染色体数を示している。染色体は核型（karyotype）として知られるものを構成しており、種を規定している。しかしある種は極めて高い核型の変形を見せている。

安定した核型をもつ種の中でも、時として通常の染色体数を変更するようなデタラメな（random）変形を見せることがある。これらのケースでは影響を受けた生体がゲノム不安定性を示す、と指摘されている。（または、ゲノムの不安定性－genetic instability、あるいは染色体の不安定性－chromosomic instabilityとすら呼ばれることがある）」

(英語Wikipedia“Genome instability”)

一度電離放射線被曝を受けたゲノムは、「ゲノムの不安定性」を見せることが広く知られている。「ゲノムの不安定性」と細胞の「がん化」は近年の大きな研究対象。

43

26. バイスタンダー効果①

「電離放射線による影響は、直接照射された細胞のみに認められると長い間考えられてきたが、1990年代以降、その周囲の照射されていない細胞（バイスタンダー細胞）にも認められるとする報告が相次いだ。具体的には、低線量の放射線を細胞群に照射すると、放射線を直接照射された細胞だけでなく、照射されなかったはずの細胞にまでも、遺伝的不安定性、DNA損傷、染色体異常、細胞分裂・増殖阻害、アポトーシス（細胞の自殺）、突然変異の誘発などの放射線の影響が観察されるようになった。その後、この現象は「バイスタンダー効果」という用語で呼ばれるようになり、そのメカニズムには放射線に直接照射された細胞と照射されていない細胞（バイスタンダー細胞）間のシグナル伝達が重要な役割を果たすことが示唆された。…

<次スライドに続く>

44

26. バイスタンダー効果②

<前スライドより続き>
…現在、バイスタンダー効果の成因として、細胞間接着装置であるギャップ結合や、細胞間のシグナル分子である活性酸素（ROS）、サイトカインなどが密接に関与すると考えられている。また、東京理科大学の小島らによって、エネルギー供与体であるアデノシン三リン酸（ATP）と細胞膜上に発現するATP受容体（P2受容体）を介したシグナル伝達の関与も報告されている。」（日本語Wikipedia）

ICRPの学説、「低線量域では電離放射線が人体に害があるという科学的証拠はない」という言い方はますますお伽噺になってきている。

45

27. ECRR2010年勧告の小括

『遺伝的な健全性や生育能力にとって、細胞の構成要素（たとえばDNA）が損傷を受けると、その細胞はその損傷を修復するか、その細胞を間違って修復するか、あるいは細胞が死んでしまうことになる。
（正常修復、誤修復あるいは死滅の三通りのいずれか）
細胞がゲノム不安定性という現象を見せることが最近になって明らかになってきている。それは、放射線照射された細胞の子孫が予想外に突然変異を起こす率が高くなることを意味する。この現象は、それ自身には放射線が直接当たっていないにもかかわらず、放射線の飛跡が通過した細胞の近くにある細胞の子孫においても生じる』（同p83）

46

28. 電離放射線の影響結果は老化

電離放射線の影響結果は一言でどうまとめられるのだろうか？

「１．すべての生物に有限の寿命を与える効果。

この効果は２つの要素から成り立っている。ひとつは「熱誤差的侵食」。乱暴にいってしまえば「疲労の蓄積」である。もうひとつの要素は、細胞の酸化性物質代謝によるフリーラジカル効果。これも乱暴に言ってしまえば「老化の促進」である。これは加齢などの要因によらない老化、すなわち「非特異老化」である。

また人によっては「未熟老化」という言葉を使う人もいる。

『ほ乳類の種の寿命は放射線に対する抵抗力に比例することが１９６０年代からよく知られている。』（同p85）」

２．生物種として突然変異の確率を増加させている。これは「がん」の発生増加やその他の疾病の主な要因となっているものである。

つまり電離放射線の影響は加齢によらない老化を促進するということができる。

47

29.内部被曝は外部被曝と質的に異なる

『体内に放射性同位体が取り込まれた場合には、（外部被曝とは）質的に異なる内部被曝をもたらす』
（同p85）

- 内部被曝も外部被曝も健康に対しては大きな違いはなく、総被曝線量が問題となる、という見解が伝統的にICRPの公式見解であり、「内部被曝は外部被曝とは質的に異なる被曝である」とするECRR派の学者との根本的な対立点の一つとなっている。
- これまでみてきたように、体の内部、特に細胞や分子、原子レベルでは非常にダイナミックかつ精妙な働きを見せている。どちらの主張が正しいかは自ずと明らか。

48

30.被曝線量増加ほどには損傷しない①

『放射線による作用を考慮すると、被曝線量が増加するほどには組織内の細胞が損傷の増加を受けないことは明らかである。』（同p85）

普通被曝線量が増加すると、組織内細胞はその増加分に応じて損傷も増加するはずだ、と考える。しかし実際にはこのような連続的な（アナログ的な）損傷の増加は起こらないだろうという。というのは―。

『 ある一つの細胞はヒットされるかヒットされないかのどちらかであり（細胞損傷増加の非連続性。あるいはデジタル的結果）、たとえ低線量LET（放射線エネルギー付与）であっても、細胞核を一次電子の飛跡が通過すると、約70個の電離と1mSv（相当）の被曝を受けることになる。』

<次スライドに続く> 49

30.被曝線量増加ほどには損傷しない②

<前スライドより続き>

だから、被曝線量の増加による損傷要因よりも、細胞のどの部分が損傷を受けたかによる。たとえば細胞の水成分に損傷を受けるよりも、DNAに損傷を受ける方が、同じ線量の被曝を受けても損傷は大きい。

あるいは、細胞の全寿命のうちどの周期で損傷を受けたかという時期的要因も大きい。

50

31. ICRPの明らかな誤謬

ICRPが主張するように、放射線の影響は、単なる物理量（総被曝線量）のみが損傷決定要因なのではなく、細胞の損傷部位や細胞周期の時期など、さらに生物学的な要因も合わせ考えなければならないと言うのがECRRの主張。

もしECRRの言うことが正しいとすれば、総被曝線量が唯一決定要因とはならず、逆に極低線量の被曝であっても、細胞損傷の可能性は大きい、ということになる。私は被曝線量を唯一の損傷決定要因と見るICRPの考え方よりも、もっと生物学的に細胞損傷を把握しようとするECRRの「細胞損傷観」の方が実際にありそうに思える。ICRPは前近代的な誤謬に満ちている。

51

32.ヒットの結果、７つのモデル①

表９．２ 細胞および個体への被ばく線量の増加の効果

被ばく線量別グループ	個体への影響	細胞への影響
1	測定可能な影響なし	測定可能な影響なし
2	ゲノム不安定性/見えない損傷の誘発：被曝した細胞の子孫は突然変異を起こしやすい	未知であるが、多くの健康状態を含む一定の影響がありそうである。影響は2 ヒットから3 ヒットまで垂直に増加し、その後急速に飽和する
3	正確な修復を伴うDNA 損傷：細胞は正しく複製される	測定可能な影響なし
4	病気に関連のない突然変異を伴うDNA 損傷：固定化された突然変異をもって細胞は複製される	測定可能な影響なし
5	健康に影響のある突然変異を伴うDNA 損傷：固定化された突然変異をもって細胞は複製される	がんあるいは白血病。遺伝的奇形、あるいは胚細胞の場合には遺伝的疾患
6	致死的突然変異を伴うDNA 損傷：細胞は複製過程で死ぬ	影響を受けた細胞の数と種類に依存して、臓器又は個体における生育能力の喪失から個体の死まで広い範囲の影響
7	組織群の多くの細胞への局部的なDNA 損傷	影響を受けた細胞の数と種類に依存して、臓器又は個体における生育能力の喪失から個体の死まで広い範囲の影響

（左表において１から７へ移行するにつれて被曝線量は増加する）

細胞にひとつの放射線がヒットすることの結果は、「損傷の正しい修復」を通じての「測定可能な効果なし」から、「突然変異の固定」を通じて「細胞の死」に至るまで、広い範囲に及ぶ。

52

32.ヒットの結果、７つのモデル②

（前頁スライドの表において）

『放射線被ばく線量が増加するにしたがって、数多くの細胞で構成されている個体への影響は、測定可能な影響がない状態から、突然変異の効果を通じて、生育能力の喪失（loss of viability）、最後的には死亡に至るまでの広い範囲に及ぶ。同様な効果の範囲は子孫においても現れるであろう。ゲノム不安定性の研究領域でなされたいくつかの発見によると、全ヒットのうちの３分の１が細胞に細胞損傷をもたらすようである。これに加えて、ヒットを受けた細胞の近傍にある細胞も、それらにゲノム不安定性を引き起こすある種の局所的信号伝達プロセス(local signaling process）によって影響を受けるようである。これは「バイスタンダー効果」として知られている。これら二つの効果は、がんのメカニズムの理解にとって非常に重要である。』（同85頁）

ICRPの放射線被曝モデルにおいては、こうした細胞の挙動や細胞間通信は全く考慮されていない。

53

32.ヒットの結果、７つのモデル③

（前頁スライドの表において）

『　年齢の増加（加齢）とがん発生率の変化を調べた結果によると、がんは最大６つまでの別の遺伝子変化の結果である、と今日では考えられている。・・・複製過程で遺伝子の突然変異の発生率は通常の状態では、１遺伝子あたり10^{-5}（１０万分の１。つまり１０万回に１回の割合で突然変異が起こる）程度であるため、特定の個々人の寿命中でどのようにして「発がん」に十分な遺伝子蓄積が起こるのかはこれまで説明するのがむつかしかった。・・・（しかし最近の技術革新はこのことを可能にしつつある）・・・非常に低い線量（例えば10mSvまで）の放射線によって引き起こされるゲノムの不安定性は、放射線がヒットした細胞の子孫における一般的な遺伝子損傷のレベル上昇をもたらす。（つまり１０万回に１回の割合ではなくなり、それより発生率は上がる）これに加えて、バイスタンダー信号伝達（バイスタンダー効果）を通じて、放射線がヒットした細胞の近傍にある細胞の子孫の相当な割合が、遺伝子変異のレベル上昇をもたらす。（ここでも１０万回に１回ではなくなる）』（同p86）

54

32.ヒットの結果、７つのモデル④

（前頁スライドの表において）

この表で特に私（報告者）の注意を引くのは「グループ２」である。

これは、細胞の遺伝子がもともともっている「ゲノムの不安定性」を電離放射線が刺激して「潜在化している遺伝子損傷の可能性」を顕在化させる危険のあることを指している。

それが個体に対してどのような影響を与えるのか全く未知であるが、恐らくは２ヒットか、３ヒットでその可能性は顕在化することを示唆している。

慢性被曝環境で暮らすことの危険

55

33.バンダジェフスキーの研究

セシウム137と人体の健康影響の関係を調べたベラルーシの病理学者、ユーリ・バンダジェフスキーは論文「放射線生態学上の問題」（2008年）の中で次のように述べている。

『われわれは根拠の確実な、セシウム137に関する以下の見解をもっている。

１）その核崩壊の過程のため体内で発生する突然変異（mutation）の源泉となっている。

２）体内での規律的なプロセスを破壊する因子であり、潜伏している遺伝子の病理的素因を基盤にした病的なプロセスの創発（the emergence）や病気そのものを助長する因子。

３）細胞エネルギー器官を破壊するため大きな集積においては、決定的な臓器に有毒な病変を引き起こす。』

<http://www.inaco.co.jp/isaac/shiryo/hiroshima_nagasaki/fukushima/07.html>

56

34.放射線被曝は体内の規律を破壊

前頁スライドでバンダジェフスキーが言っていることは、わかりやすく言えば次のようなことになろう。

「　遺伝子は、さまざまな病気になりやすい素因（病理的素因）をもっている。

たとえば糖尿病になりやすい素因とか虫歯になりやすい素因とかである。しかしその素因は常に顕在化しているわけではない。

糖尿病にかかりやすい親からその性質を受け継いでいたとしても、必ず糖尿病になるわけではない。多くの場合潜在している。セシウム137はそうした潜在的な病理的素因を顕在化させる性質を持っている。

そればかりではなく、セシウム137は体内で行われる様々な規律的な働きを破壊する。」

57

35.複雑でダイナミックな被曝損傷

抗がん剤「オプジーボ」を題材にとりつつ、ECRR2010年勧告の助けを借りながら、低線量被曝とその健康損傷のメカニズムを理解しようとしてきた。

そのとっかかりとして、まず放射線被曝で細胞内に何が起こるかを見てきた。そして「ゲノムの不安定性」と「バイスタンダー効果」などが大きな役割を果たしているらしいことを見てきた。

しかし分子生物学（または細胞や遺伝子に関する科学）は全体からみれば、まだ緒についたばかりである。しかしわかってきていることも相当ある。

それを考慮すれば、低線量被曝による健康損傷の実態は、とてもICRP学説のいうように単純で静的なものではなく、もっと複雑で動的（ダイナミック）であることが理解されよう。

58

＜次回の予定＞

次回も引き続き「低線量被曝影響のメカニズムとモデル」を報告します。

次回はそのメカニズムとモデルのうち、「２ヒットキネティクス」、「ペトカウ応答」（ペトカウ効果）、「二相応答」（ブルラコバ応答）、「細胞集団感受性の差異」、「集団内部と個体の感受性」、「ATM遺伝子」、「ホルミシス応答」（ホルミシス効果）、「放射線作用の生物学的効率に影響する因子」、「セカンド・イベント理論」、「免疫監視機構」、「細胞分裂増殖場」、「生化学的及び生物物理的効果」、「元素転換」、「胎盤中の微粒子とゲノム信号伝達による胎児への被曝線量の増加」などを扱います。

59