

—— 教授就任記念講演 ——

2013年5月24日：長陵会館 記念ホール

放射線生物学と原子力災害

東北大学教授

細 井 義 夫



略 歴

1986年（S61年）3月 東北大学医学部卒業
1986年（S61年）6月 東京大学医学部附属病院放射線科研修医
1991年（H3年）3月 東北大学大学院医学系研究科修了
1991年（H3年）4月 東北大学医学部放射線基礎医学講座助手
1992年（H4年）9月 UCSF ポスドク
1993年（H5年）12月 Stanford Research Institute International ポスドク
1995年（H7年）6月 東北大学医学部放射線基礎医学講座講師
1997年（H9年）7月 東北大学大学院医学系研究科ゲノム生物学分野助教授
1999年（H11年）7月 東京大学大学院医学系研究科基礎放射線医学講座助教授
2008年（H20年）4月 新潟大学医歯学系保健学系列教授
2010年（H22年）10月 広島大学原爆放射線医科学研究所教授
2013年（H25年）1月 東北大学大学院医学系研究科放射線生物学分野教授
2013年（H25年）4月 東北大学災害科学国際研究所災害放射線医学部分野教授（兼務）

— 教授就任記念講演 —

放射線生物学と原子力災害

Radiation Biology and Radiation Casualty

細 井 義 夫

東北大学大学院医学系研究科 放射線生物学分野

1. 日本における放射線生物学の歴史的経緯

放射線生物学は社会的な性格が強い学問領域である。放射線は医学領域では放射線治療、放射線診断、核医学に用いられ、医学領域以外では、原子力発電、非破壊検査などの工業利用、核兵器などに用いられている。放射線生物学は、放射線治療の基礎的研究の他、医療被ばく・原子力発電所事故・核兵器などによる放射線の生物影響（急性障害と発癌・遺伝的影響などの晩発障害）を研究対象とする。歴史的には、広島・長崎原爆と第五福竜丸被ばく事故が日本の放射線生物学に影響を与えた。1945年8月6日に広島に、8月9日に長崎に原子爆弾が投下された。原爆被ばくの影響は1947年に原爆傷害調査委員会（Atomic Bomb Casualty Commission: ABCC）（100%アメリカ出資）が設立されて調査が開始され、1948年からは国立予防衛生研究所が参加できるようになったが、日本が本格的に調査に参加できるようになったのは1975年に放射影響研究所が設立されてからである。1954年3月1日にビキニ環礁での米軍による世界初の水爆実験で被爆した第五福竜丸被ばく事故が発生した。これを受け、1955年に日本で第1回原水爆禁止世界大会が行われ、日本国内で原水爆禁止運動が盛んになった。これとほぼ時を同じくして、1956年には原子力委員会、科学技術庁、日本原子力研究所が設立され、1957年には日本原子力発電株式会社が設立され、原子力の平和利用の動きも開始された。これらのことを受け、1957年に放射線医学総合研究所（放医研）が設立され、1958年に広島大学原子放射能基礎医学研究施設（現在は広島大学原爆放射線医学研究所）、1960年に東京大学医学部放射線健康管理学教室、1961年に京都大学医学部放射能基礎医学講座と大阪大学医学部放射線基礎医学講座が設立され、1962年に東北大学医学部に放射線基礎医学講座が設立された。日本における放射線生物学研究の開始には、原爆被ばくは重要な

く、第5福竜丸被ばく事故とそれを契機とした原水爆禁止運動ならびに原子力発電等の原子力の平和利用の開始が重要であったと考えられる。

大学に設立された放射線生物学の講座は1986年にチェルノブイリ原子力発電所事故が起こったにもかかわらず1990年代から縮小を続け、作業員2名が死亡し近隣住民が被ばくした1999年の東海村JCO臨界事故を経ても縮小を続けた。この傾向は福島原発事故を経験した現在も基本的に変化はない。特に、福島原発事故では多くの福島県民が低線量放射線に被ばくしており、福島原発の作業員では5mSv以上被ばくした人が既に1万人を超えている。年間5mSv以上被ばくして白血病等を発病した場合には労災として認定される。日本では今後30年以上の長期にわたり、放射線被ばくの問題が続くことになるが、それに対する対応がチェルノブイリ原発事故に比べ十分であるか疑問である。

2. 低線量放射線による生物影響

私はこれまで低線量放射線による生物影響と放射線治療の基礎的研究としてDNA2重差切断修復に関与する酵素であるATMとDNA依存性プロテインキナーゼ（DNA-PK）について研究を行って来た。

高線量放射線ではDNA損傷に基づく細胞死が重要となるのに対し、低線量放射線（0.25 Gy以下）では、放射線照射に細胞を刺激するような効果があることが以前より報告されていた。T.D. Luckyが低線量放射線による細胞刺激効果をまとめ、“Radiation Hormesis（放射線ホルミーシス）”という本を出版して以降、一時期放射線ホルミーシスという用語が広まった。しかし、“原子力産業では放射線の危険性を控えめに扱うことを目的として放射線ホルミーシスを利用している”という反感を持つ人がいることもあり、現在ではこの用語は学問的にはほとんど用いられることはなくなった。

1980年代に東北大学医学部放射線基礎医学教室の坂本清彦教授(当時)は、主に低線量放射線による免疫賦活作用に基づくと考えられた低線量全身照射による抗腫瘍効果を研究し、臨床的にも非ホジキンリンパ腫に対する治療を試みていた。この研究の一環として、私は大学院生の時に低線量全身照射による癌転移抑制作用を明らかにした。マウスを用いた自然転移の実験系により、0.15-0.25 Gyの全身照射により癌転移が有意に抑制されることを見出した。0.2 Gyの全身照射により癌肺転移はコントロールの56.3%に抑制された。さらに、低線量全身照射が自然発生癌の頻度を抑制するかどうかを明らかにするために、thymic lymphomaを80.5%の頻度で発生するAKRマウスを用いて、低線量全身照射の影響を検討した。その結果、0.15 Gyを11週齢週から40週齢まで週3回照射することにより、thymic lymphomaの頻度は48.6%に低下し、平均寿命は283日から309日に延長された。これらの抗癌作用の機序として、脾細胞のマイトジェン応答やIL-1産生が亢進していること、腹腔内マクロファージのIL-1 β ・IL-6などのサイトカインの産生が亢進することを報告した。さらに、上皮増殖因子受容体が0.05 Gy以上の放射線照射によりSrc活性化を介してリガンド非依存性に活性化することを見出した。これらのことから、低線量放射線はラジカルを介して炎症と認識されている可能性が考えられる。

原爆被爆者や旧ソビエト連邦Mayakの原子爆弾用プルトニウム生産プラントの作業員の疫学調査により、放射線被ばくは発癌頻度だけではなく心筋梗塞や脳梗塞の発症頻度を上昇させることが明らかになっている。ヒト血管内皮細胞におけるプロスタサイクリン産生能が0.05 Gy以上の放射線照射により低下することを報告したが、プロスタサイクリン産生能の低下は心筋梗塞や脳梗塞の原因の一つと考えられる。現在は、福島原発作業員等の比較的被ばく線量が高い人において、心筋梗塞や脳梗塞の発生頻度が上昇するのを予防することを念頭に置いて、ヒト血管内皮細胞を用いて放射線による影響の原因や修飾因子の解明のための研究を進めている。

3. DNA2重切断修復酵素(ATM, DNA-PK)を利用した放射線増感・感受性予測

放射線治療は外科治療や化学療法とともに、癌治療の3本柱の1つである。放射線治療機器の改良等により癌の放射線治療成績は向上してきたが、残念なことにこれまでは放射線生物学の寄与は殆どない。他方、

放射線治療に抵抗性の癌の存在と放射線抵抗性の癌幹細胞の存在など、生物学的要因が癌放射線治療の障害となっている。これらの問題を生物学的手法により克服し、治療成績を向上させることが期待されている。

放射線感受性は、主にDNA2重鎖切断とその修復能により決定される。放射線感受性を修飾や予測を目的として、DNA2重鎖切断修復に関与するATMとDNA-PKcsに注目して研究を行っている。ATMはヒトで最も高頻度な放射線高感受性遺伝病である毛細血管拡張性運動失調症(ataxia telangiectasia: AT)の原因遺伝子である。DNA-PKcsはマウス放射線高感受性ストレインであるScidマウスの原因遺伝子である。培養食道癌細胞においてDNA-PKcsの量と活性が放射線感受性と相関すること、ATM, DNA-PKcs, DNA-PKを構成する遺伝子Ku70/Ku80のプロモータ領域にはSp1結合のコンセンサスシーケンスが存在し、Sp1をsiRNAによりノックダウンするとATM, DNA-PKcs, Ku70, Ku80が減少し、放射線高感受性になることを明らかにした。また、DNA-PK活性が1本差DNAにより制御されていることを明らかにした。現在はATMが活性酸素により活性化することに注目し、幹細胞維持や潜在的致死損傷修復におけるATMの関与について研究を進めている。

4. 原子力災害時等における緊急被ばく医療

原子力災害においては、作業員や住民が被ばくする可能性がある。被ばく線量が大きければ致死の可能性があり、それ以下の線量では皮膚潰瘍などの急性障害が生じる可能性があり、どんなに低い線量であっても被ばく線量に従って発癌や遺伝的影響のリスクが高まる。福島原発事故では被ばく線量が低かったために、急性放射線障害が発生した症例はなかったためか、緊急被ばく医療を災害医学の枠組みの中で捉える動きがある。放射線の影響を過度に軽視し、救急医のみで被ばく医療に対応できると考えることには大きな危険性がある。

5. 私の社会的使命

私自身は放射線生物学を“絶滅危惧種”と考えている。現状はすでに“種の維持に必要な研究者数”を割り込んでいると認識している。私の社会的使命は、放射線生物学研究医師としての社会的役割を全うすることにあると考え、割に合わない学外の仕事も引き受けている。私の願いとしては、私の講義を聴いた東北大

学医学部の学生の中から，将来放射線生物学の研究ならびに社会的役割を担う者が育ってくれることである。