

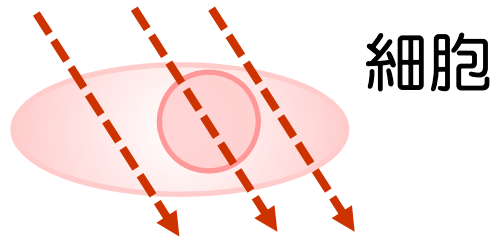
放射線業務従事者のための教育訓練講習会
放射線の人体に与える影響

低線量率放射線の影響について (最近の研究を踏まえて)

獨協医科大学RIセンター
高橋克彦

1. 放射線のDNA および細胞への作用

放射線が生体を構成する成分と相互作用



直接作用

ラジカル
活性酵素

間接作用

DNA損傷

修復に成功

DNA損傷修復

修復失敗

損傷したまま細胞が生存

正常細胞

新しい細胞に
置換

細胞死

大量に死滅すれば臓器に影響

まれに
がん細胞化

細胞レベルでの放射線影響の概略

出典：よくわかる放射線・アイソトープの安全取扱い―現場必備！教育訓練テキスト―,丸善出版, 2018

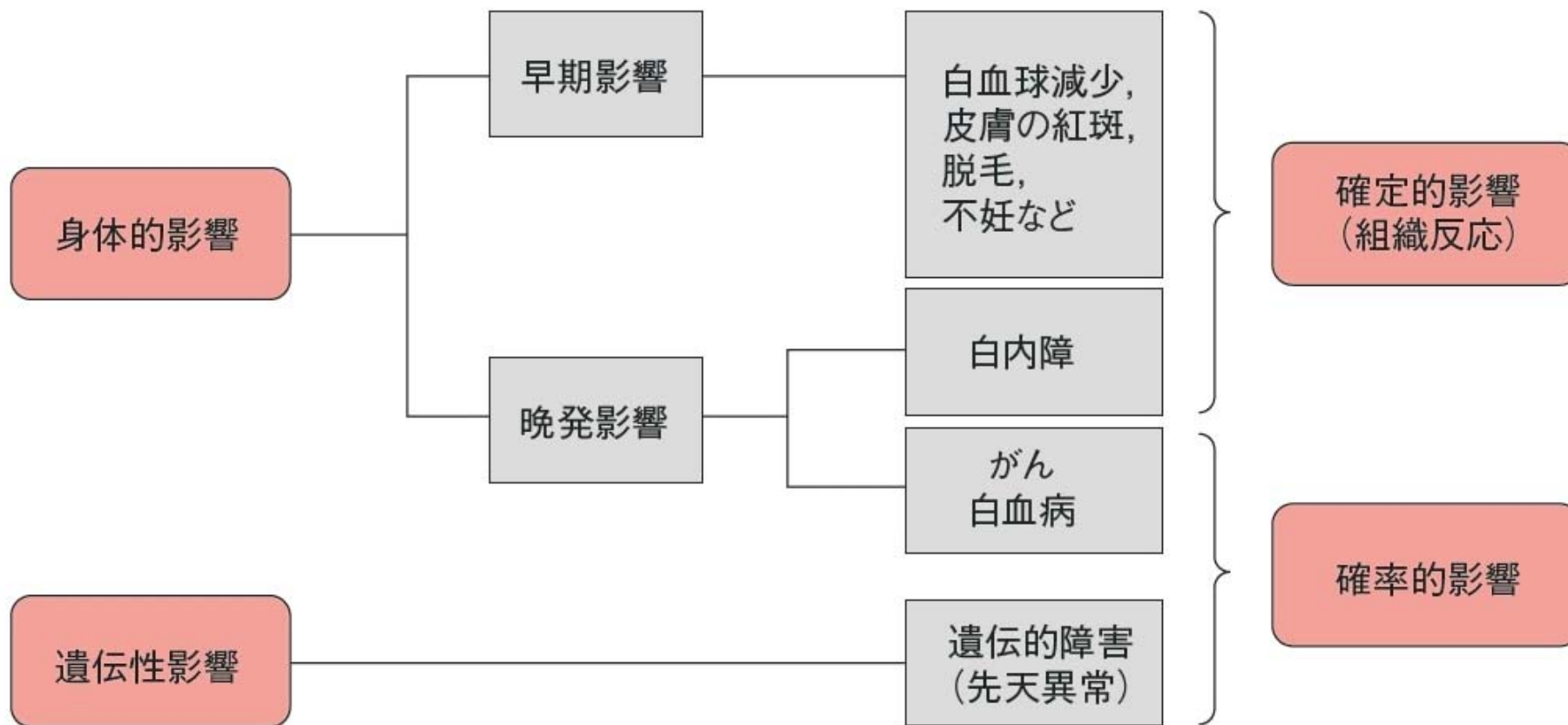
2. 放射線の人体 (個体) への作用

発症する個体の違い

発症時期の違い

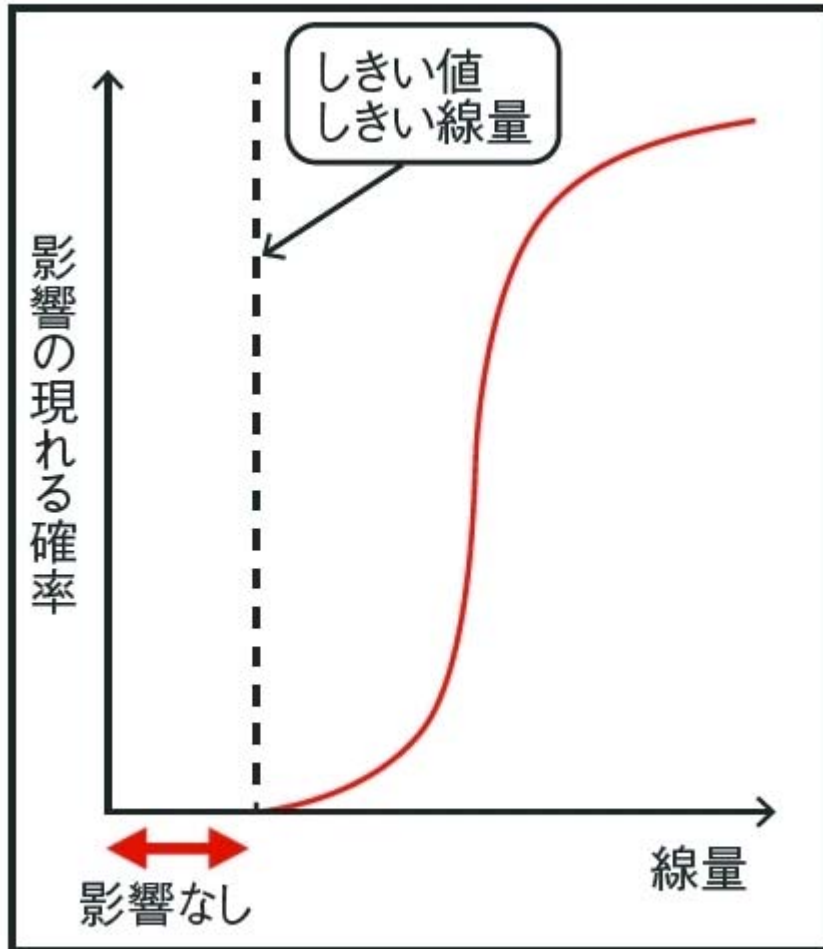
リスクの様態の違い

放射線影響

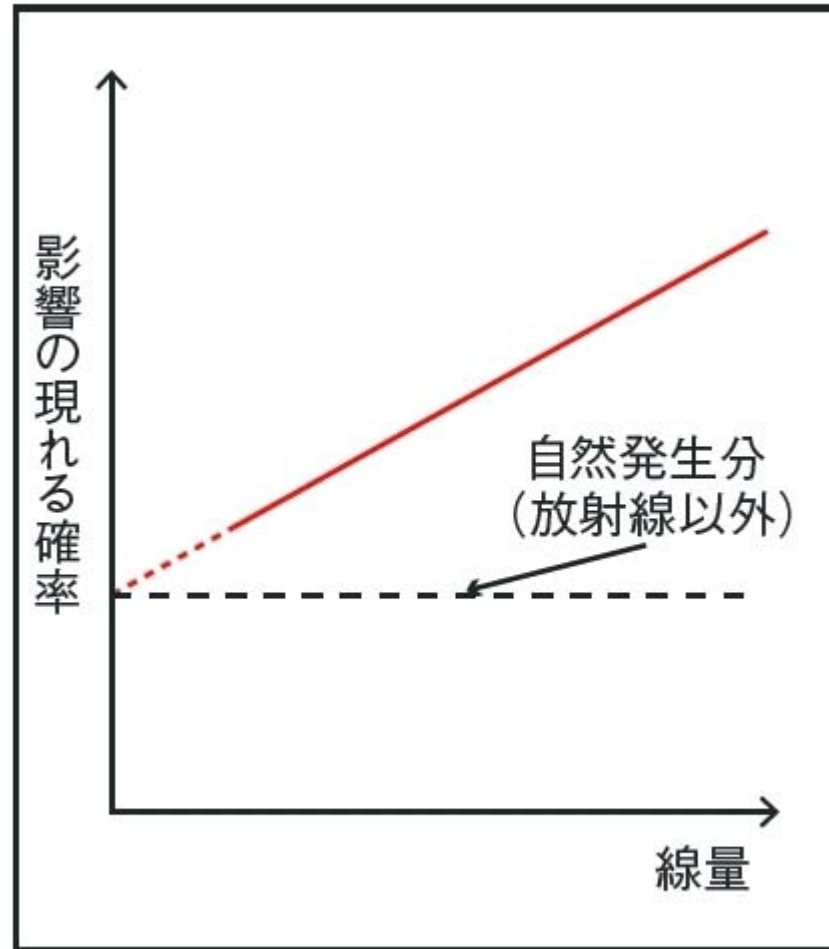


放射線影響の分類 それぞれの放射線影響は、下線を引いた3つの考え方により、それぞれのカテゴリーに分類される

確定的影響 (脱毛・白内障など)



確率的影響 (がん・白血病など)



確定的影響と確率的影響

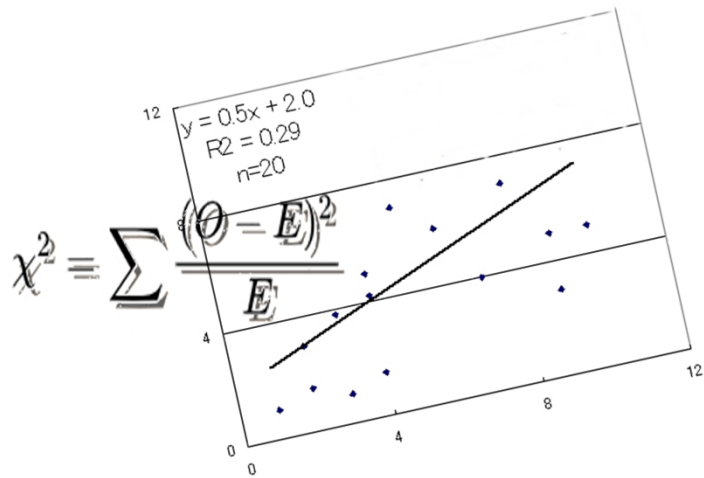
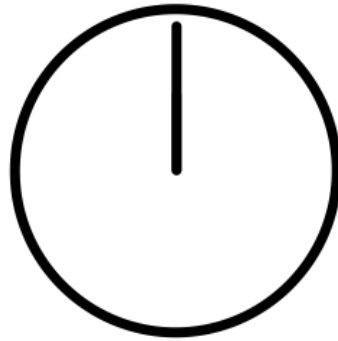
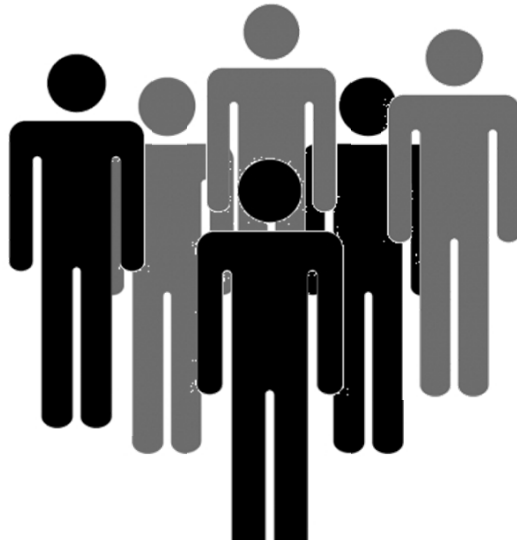
放射線感受性と細胞分裂頻度

放射線感受性	組 織	細胞分裂頻度
もっとも高い	リンパ組織, 造血組織 (骨髄), 生殖器 (精巣, 卵巣)	もっとも高い
高い	小腸, 咽頭口腔, 皮膚, 毛嚢, 皮脂腺, 膀胱, 食道, 水晶体, 尿管	高い
中程度	唾液腺, 軟骨芽細胞, 骨組織 (骨芽細胞, 破骨細胞)	中程度
低い	軟骨細胞, 骨組織 (骨細胞), 汗腺, 肺, 腎臓, 肝臓, 膵臓, 甲状腺, 副腎	低い
もっとも低い	神経組織, 筋肉組織	細胞分裂をみない

ベルゴニー・トリボンドーの法則

science

Evidence Based



LSS

(Life Span Study)

120,000

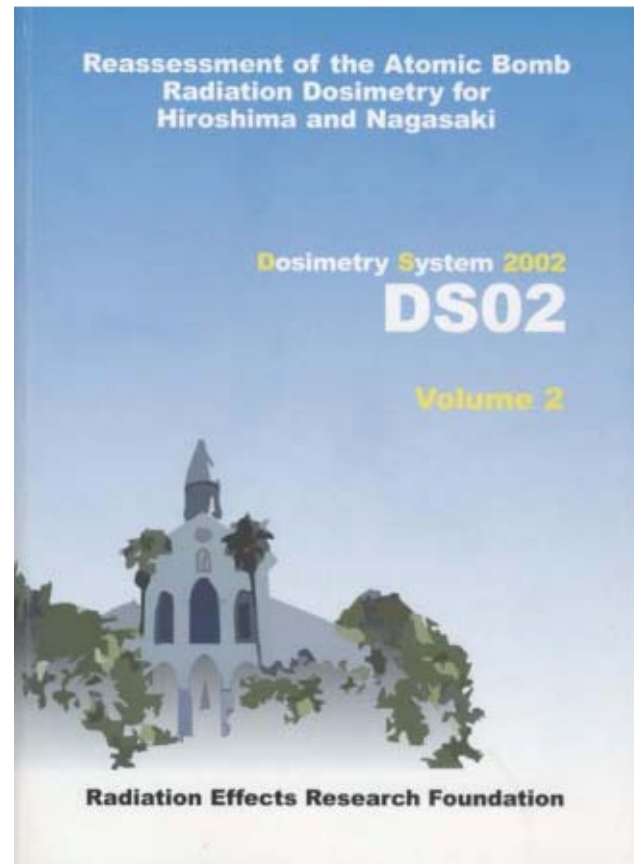
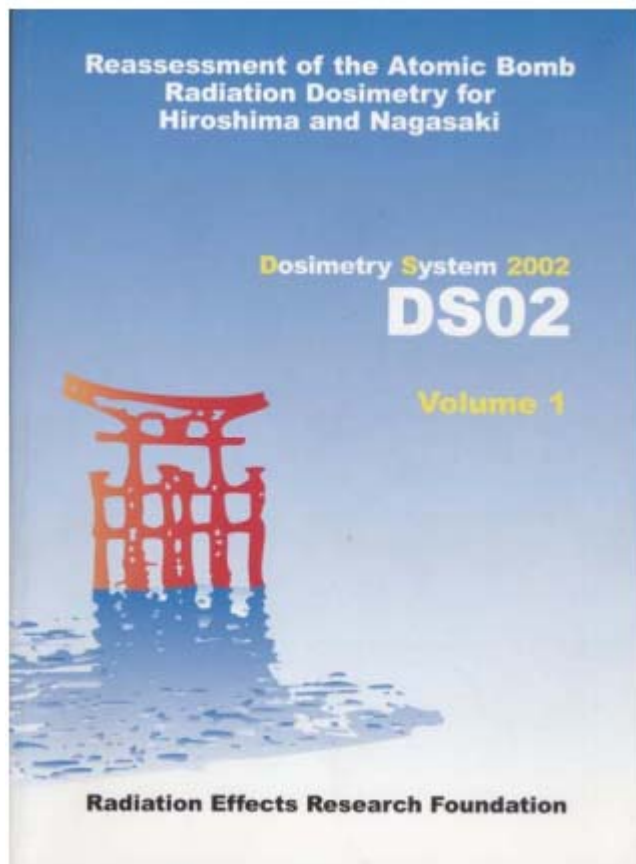
94,000 27,000

>60years

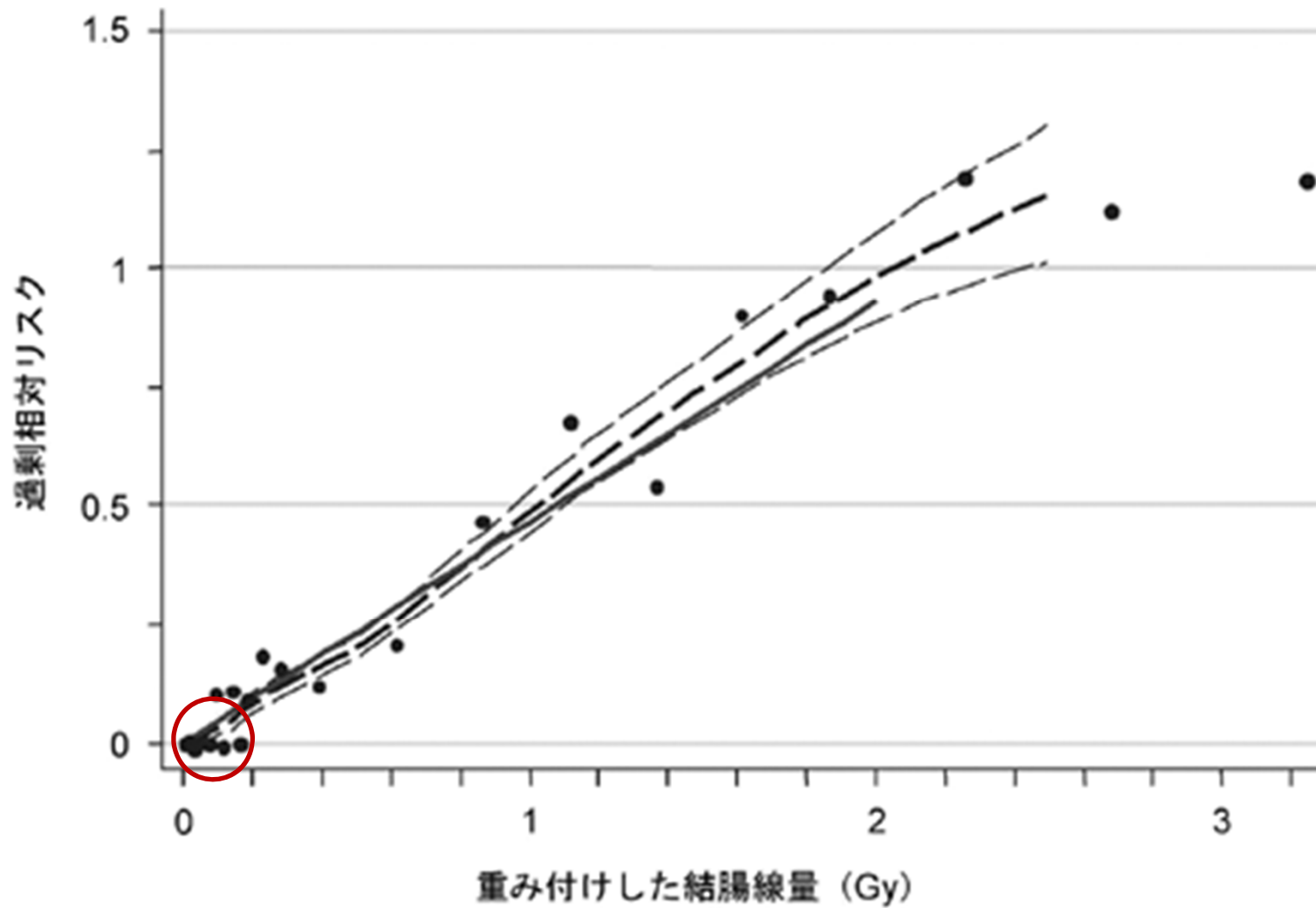
From 1950

Excess Relative Risk (ERR)

Estimates per Gy



2002年線量推定方式 (DS02)



LSS集団における固形がん発生の過剰相対リスク（線量別）、1958－1998年

3. 低線量放射線の健康影響

低線量、低線量率とは

低線量	100mGy 以下	<ul style="list-style-type: none"> • ICRP2007年勧告 • UNSCEAR2007年報告 • BEIR VII報告
	200mGy 以下	<ul style="list-style-type: none"> • ICRP1990年勧告 • UNSCEAR2000年報告 など（広島長崎の原爆 被爆者健康調査などより）
低線量率	0.05mGy/min 以下	<ul style="list-style-type: none"> • UNSCEAR1986年報告 (動物実験)
	0.06mGy/min 以下	<ul style="list-style-type: none"> • UNSCEAR2000年報告
	0.1mGy/min 以下	<ul style="list-style-type: none"> • UNSCEAR1993年報告 • BEIR VII報告書（数月～生涯の慢性被曝）
	1.7mGy/min 以下	<ul style="list-style-type: none"> • ICRP1990年勧告（100mGy/hr）

低線量放射線被ばくが誘導すると考えられている 生体防御機構

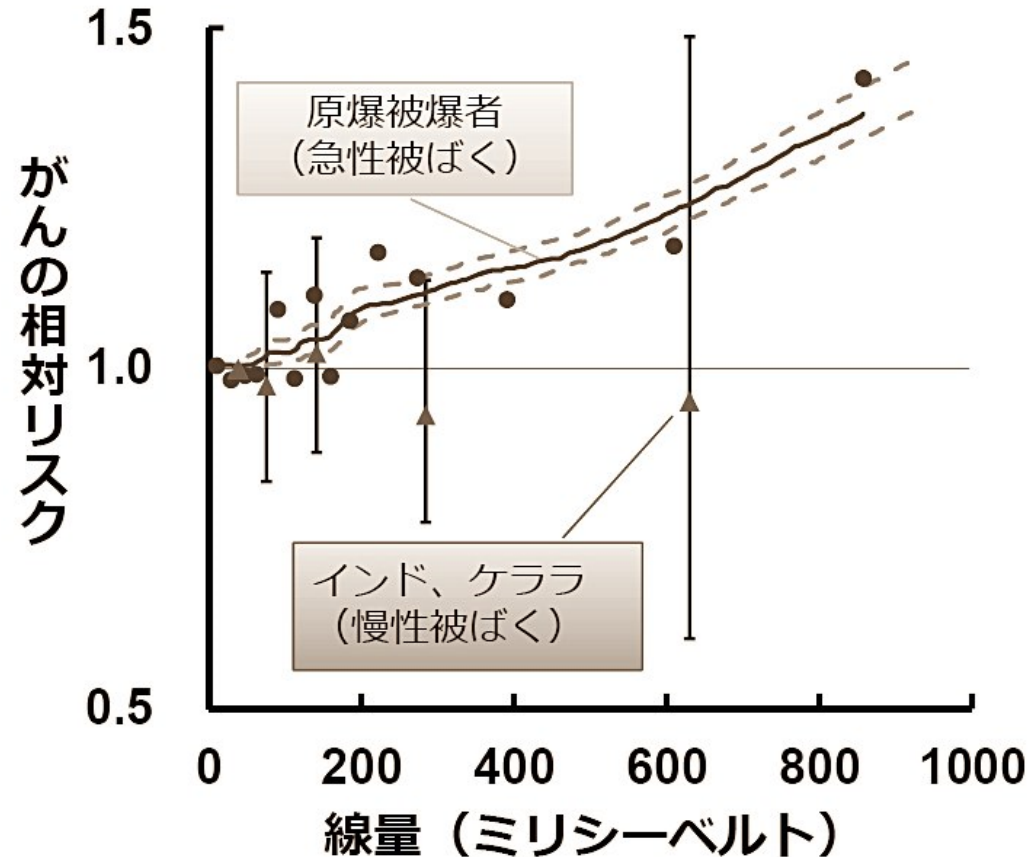
- ① DNA損傷の修復
- ② アポトーシスによる修復
- ③ 抗酸化性物質生産性
- ④ ストレス応答としての免疫機構の活性化

低線量率長期被ばくの影響 インド高自然放射線地域住民の発がん



ケララ (インド)
戸外平均線量4mSv/年以上
高い地域では~70mSv/年

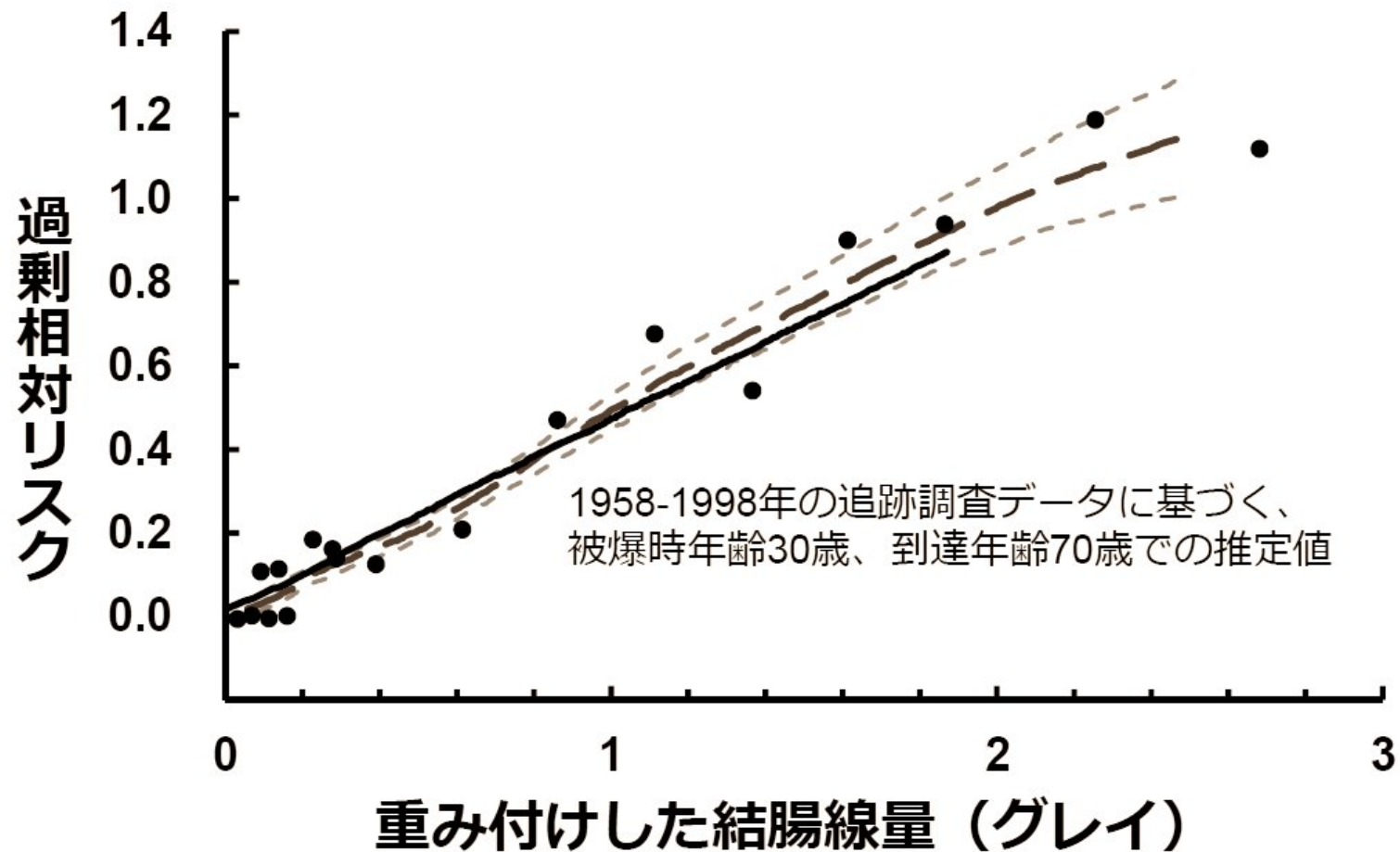
mSv : ミリシーベルト



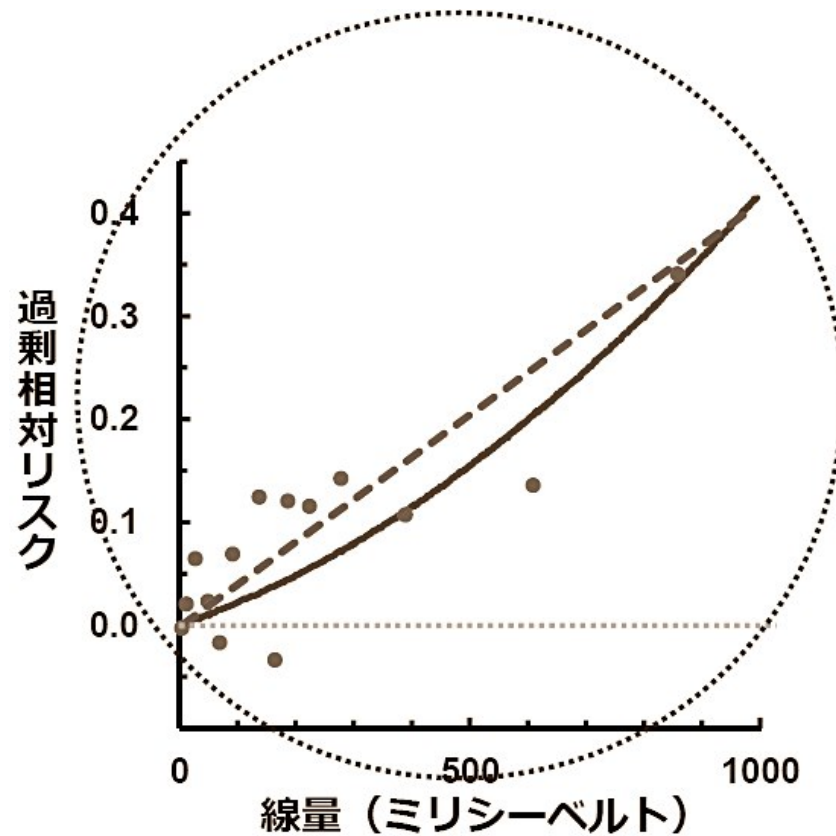
Nair et al., Health Phys 96, 55, 2009;Preston et al., Radiat.Res.168,1, 2007より作成

固形がん発生のリスク係数

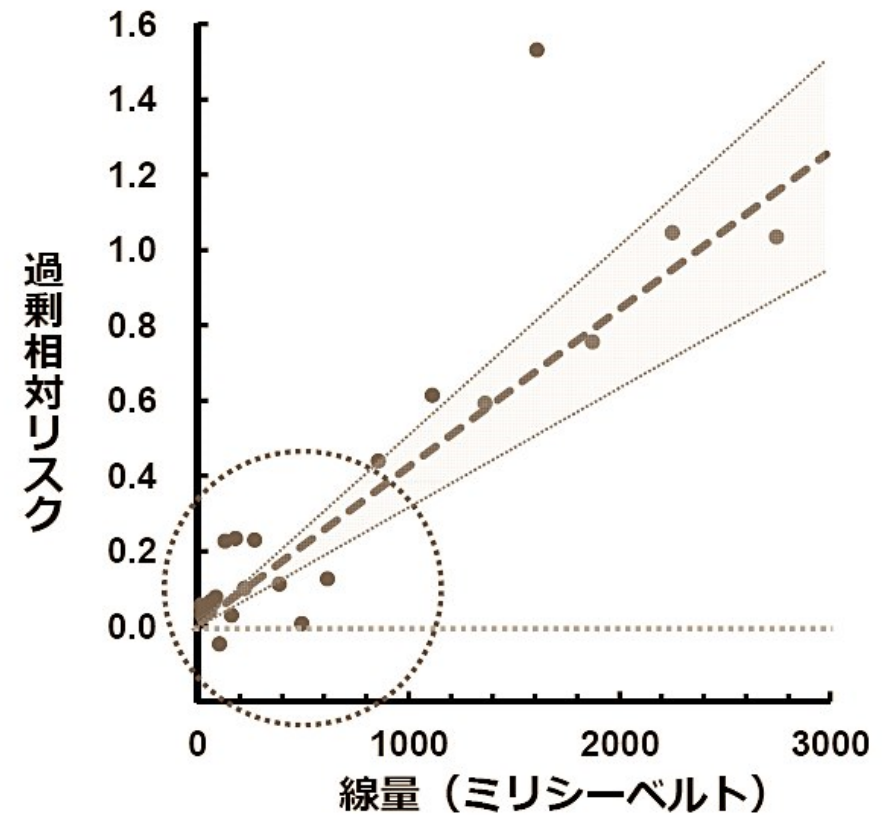
広島・長崎原爆被爆者における固形がんの線量反応



固形がんによる死亡 (原爆被ばく者データ) と線量の関係



Preston *et al.*, Radiat Res, 162, 377, 2004より作成

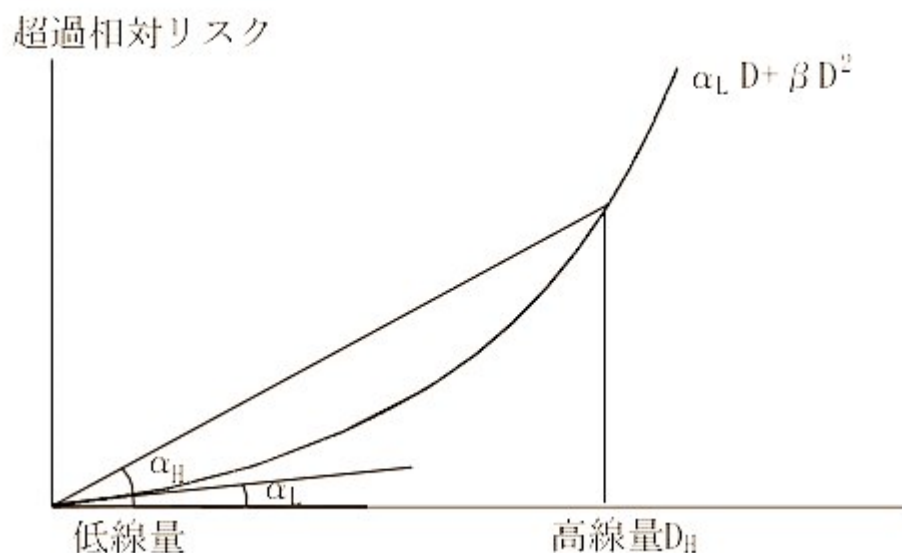


Ozasa *et al.*, Radiat Res, 177, 229, 2012より作成

線量・線量率効果係数（DDREF）とは

Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor : DDREF

- 低LET線にのみ適用
- 低線量域（ $< 100\text{mSv}$ ）で適用



放射線の生物学的効果は、同一の吸収線量であっても放射線の種類や線量率によって異なる。高線量率で短時間に照射したときに得られる生物効果に比べて、線量率を下げて時間をかけて照射すると生物効果は減弱する。これを線量率効果という。このとき、同じ効果を得るのに要する線量の逆比を線量・線量率効果係数（DDREF）という

DDREFが2である場合は、低線量・低線量率のリスク係数（単位線量当たりのリスク）が高線量での値の2分の1であることを示す。ICRPの説明より

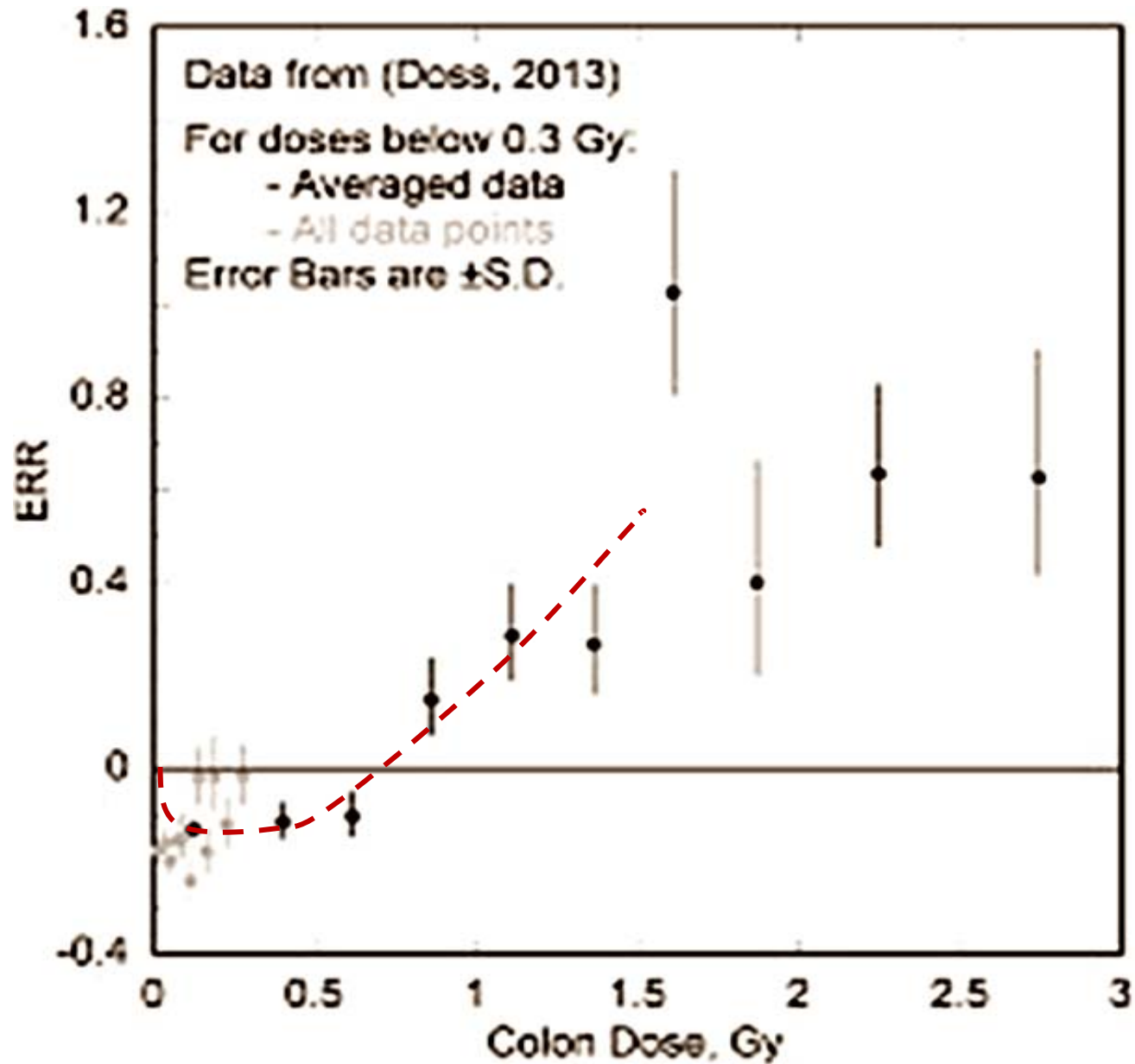


Figure 1 – ERR for all solid-cancer mortality in atomic bomb survivors (data from Ozasa et al) corrected for -20% bias in baseline cancer mortality rate, plotted as a function of colon dose. For doses \leq 0.3 Gy, the black circles show the average of data \leq 0.3 Gy, and gray circles show the individual data points. Error bars are \pm SD. ERR is excess relative risk.

(Doss M.Response,2012;584-592)

低線量放射線被ばくの生体影響

論点は？

LNT仮説

(直線、閾値無し of 仮説)

DDREF=2

(低線量・低線量率のリスク係数が高線量での値の2分の1 という考え)

そして・・・

新たな知見は？

4. 新たな大規模 疫学的調査研究成果の公表

原発作業員のがん死亡リスク増加 低線量被ばくでも

2015/10/21 19:38 【共同通信】

欧米の原子力施設で働く30万人以上を対象にした疫学調査で、100ミリシーベルト以下の低線量被ばくでも線量に応じてがんによる死亡リスクが増えたとする分析結果を、国際チームが21日までに英医学誌BMJに発表した。

国連科学委員会などは被ばく線量が100ミリシーベルトを超えると発がんリスクが高まるが、100ミリシーベルト以下では明確なリスク上昇を確認できないとの見解を示している。

チームは100ミリシーベルト以下でも白血病のリスクが上昇するという調査結果を既に発表しているが、今回新たに肺や胃、肝臓など白血病以外のがん全体でリスクの上昇を確認したという。

OPEN ACCESS



Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS)

David B Richardson,¹ Elisabeth Cardis,^{2,3,4} Robert D Daniels,⁵ Michael Gillies,⁶ Jacqueline A O'Hagan,⁶ Ghassan B Hamra,⁷ Richard Haylock,⁶ Dominique Laurier,⁸ Klervi Leuraud,⁸ Monika Moissonnier,⁹ Mary K Schubauer-Berigan,⁵ Isabelle Thierry-Chef,⁹ Ausrele Kesminiene⁹

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, NC 27599, USA

²Center for Research in Environmental Epidemiology, Barcelona, Spain

³Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

⁴CIBER Epidemiología y Salud Pública, Madrid, Spain

⁵National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

⁶Public Health England Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, Chilton, UK

⁷Department of Environmental and Occupational Health, Drexel University School of Public Health, Philadelphia, PA, USA

⁸Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France

⁹International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

Correspondence to: D B Richardson
david.richardson@unc.edu

Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h5359>)

Cite this as: *BMJ* 2015;351:h5359
doi: 10.1136/bmj.h5359

Accepted: 9 September 2015

ABSTRACT

STUDY QUESTION

Is protracted exposure to low doses of ionising radiation associated with an increased risk of solid cancer?

METHODS

In this cohort study, 308 297 workers in the nuclear industry from France, the United Kingdom, and the United States with detailed monitoring data for external exposure to ionising radiation were linked to death registries. Excess relative rate per Gy of radiation dose for mortality from cancer was estimated.

Follow-up encompassed 8.2 million person years. Of 66 632 known deaths by the end of follow-up, 17 957 were due to solid cancers.

STUDY ANSWER AND LIMITATIONS

Results suggest a linear increase in the rate of cancer with increasing radiation exposure. The average cumulative colon dose estimated among exposed workers was 20.9 mGy (median 4.1 mGy). The estimated rate of mortality from all cancers excluding leukaemia increased with cumulative dose by 4.8% per Gy (90% confidence interval 20% to 7.9%), lagged by 10 years. Similar associations were seen for mortality from all solid cancers (4.7% (18% to 7.9%)), and within each country. The estimated association over the dose range of 0–100 mGy was similar in magnitude to that obtained over the entire dose range but less precise. Smoking and occupational asbestos exposure are potential confounders; however, exclusion of deaths from lung cancer and pleural cancer did not affect the

estimated association. Despite substantial efforts to characterise the performance of the radiation dosimeters used, the possibility of measurement error remains.

WHAT THIS STUDY ADDS

The study provides a direct estimate of the association between protracted low dose exposure to ionising radiation and solid cancer mortality. Although high dose rate exposures are thought to be more dangerous than low dose rate exposures, the risk per unit of radiation dose for cancer among radiation workers was similar to estimates derived from studies of Japanese atomic bomb survivors. Quantifying the cancer risks associated with protracted radiation exposures can help strengthen the foundation for radiation protection standards.

FUNDING, COMPETING INTERESTS, DATA SHARING

Support from the US Centers for Disease Control and Prevention; Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan; Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire; AREVA; Electricité de France; US National Institute for Occupational Safety and Health; US Department of Energy; and Public Health England. Data are maintained and kept at the International Agency for Research on Cancer.

Introduction

In 1943, a large scale programme to develop nuclear weapons, and later nuclear power, began in the United States.¹ Soon afterwards, nuclear programmes also began in the United Kingdom and France. These programmes have employed hundreds of thousands of workers over the past 70 years. In the 1990s, an international study of cancer risk among radiation workers in three countries was carried out using a common core protocol, and this study subsequently was expanded to include 15 countries.^{2–3} Cohorts of workers from France, the UK, and the USA provided the vast majority of the information available on early nuclear workers included in that study,³ and each of these cohorts has been updated recently.^{4–6}

The updated cohorts of nuclear workers from France, the UK, and the USA have been pooled, and an epidemiological analysis of cancer mortality conducted, as part of the International Nuclear Workers Study (INWORKS). These cohorts are among the largest, oldest, and most informative groups of nuclear workers in the world. They include men and women who have been monitored for external exposure to radiation using personal dosimeters and have been followed up over decades to

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Ionising radiation is an established cause of cancer

The primary quantitative basis for radiation protection standards comes from studies of people exposed to acute, high doses of ionising radiation

WHAT THIS STUDY ADDS

In a study of workers exposed to radiation at low dose rates typically encountered in nuclear industries in France, the United Kingdom, and the United States, the results suggest a linear increase in the relative rate of cancer with increasing exposure to radiation

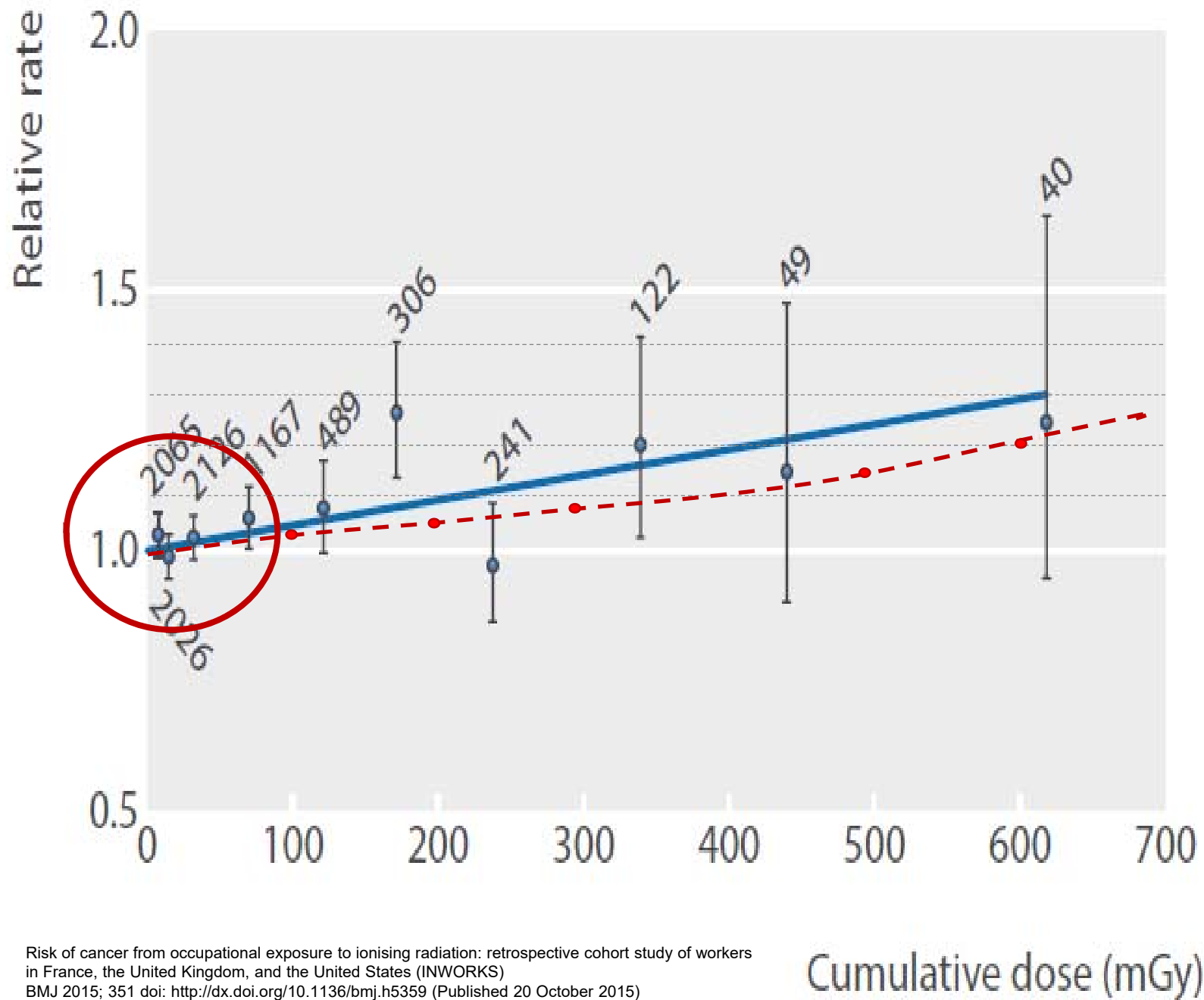
Contrary to the belief that high dose rate exposures are substantially more dangerous than low dose rate exposures, the risk per unit of radiation dose for cancer among radiation workers was similar to estimates derived from studies of Japanese atomic bomb survivors

Cancer risks that are associated with protracted radiation exposures can help strengthen the foundation for radiation protection standards

Table 2 | Estimates of excess relative rate per Gy for death due to specific cancer categories in INWORKS*

Causes of death	No of deaths	Excess relative rate per Gy (90% CI)
All cancer	19 748	0.51 (0.23 to 0.82)
All cancer other than leukaemia	19 064	0.48 (0.20 to 0.79)
Solid cancer	17 957	0.47 (0.18 to 0.79)
Solid cancer other than lung cancer	12 155	0.46 (0.11 to 0.85)

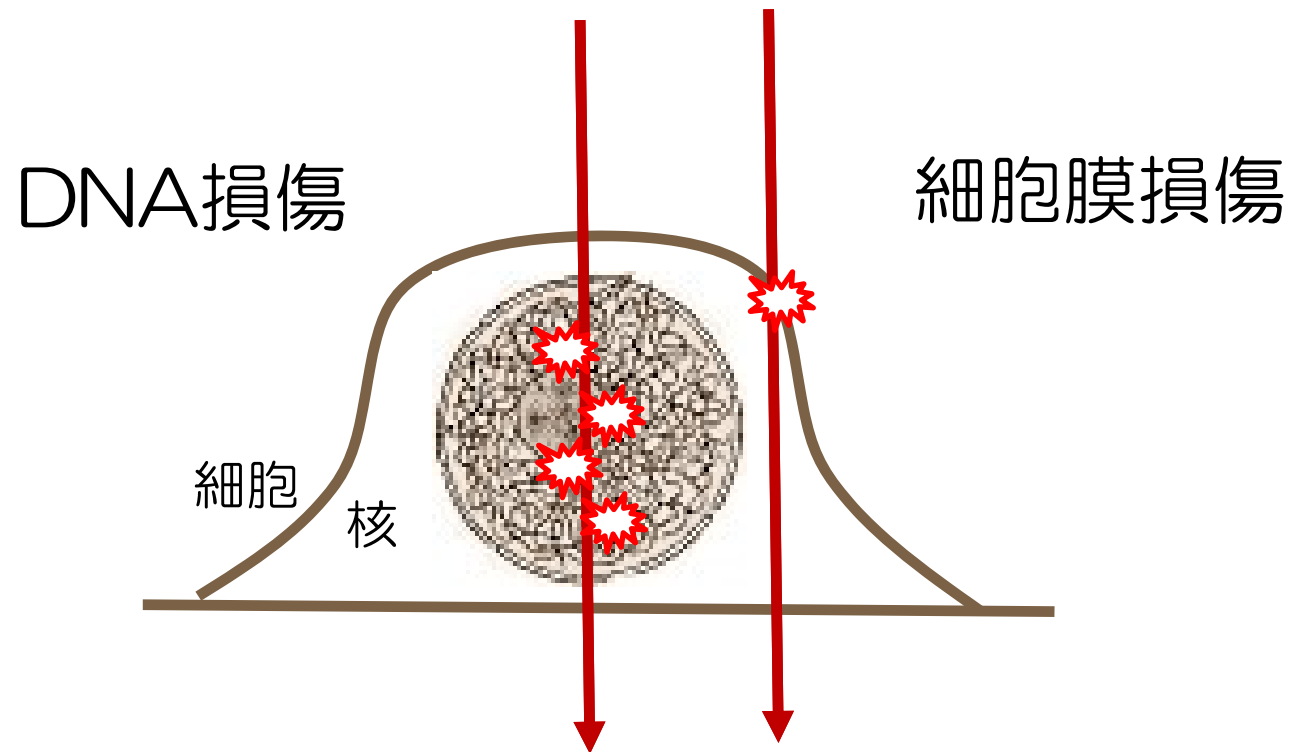
*10 year lag assumption.



Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS)
 BMJ 2015; 351 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h5359> (Published 20 October 2015)

5. 新たな手法を用いた 細胞照射実験からの知見

マイクロビーム（量子ビーム）などを用いた 細胞局部照射実験からの知見

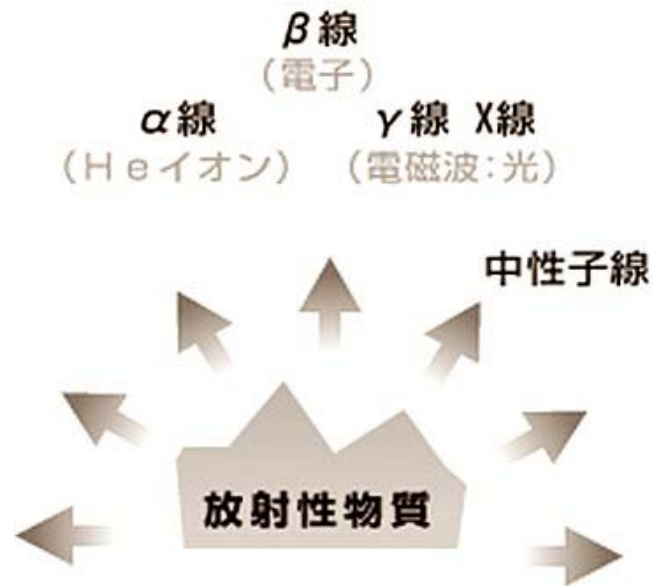


量子ビームとは

- 強度が高く、エネルギーや、波としての性質がそろったものが得られる。
- 細くしぼる(集束)事ができる
- 非常に短い時間の間だけ発生させる(パルス)など、高度な制御を行うことができる

天然放射線源

放射線の発見



人工放射線源

高度に制御された人工の放射線



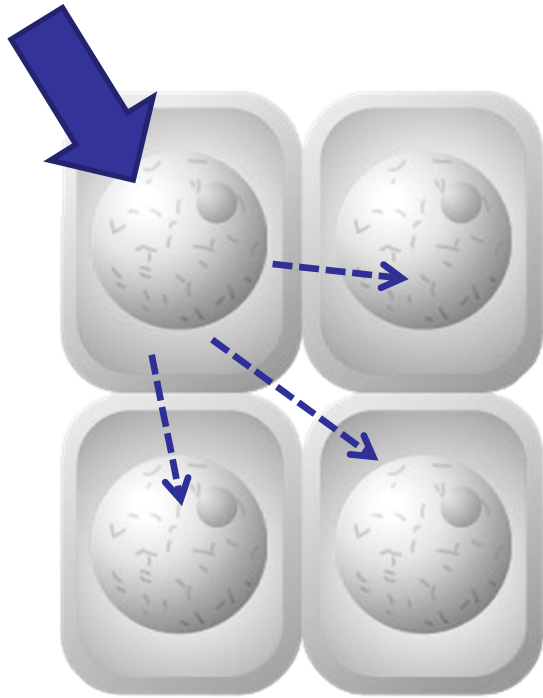
エピジェネティックな効果 (epigenetic effect)

1990年代における放射線生物学の進歩

DNA塩基配列の変化を伴わない
細胞分裂後も継承される遺伝子発現
あるいは細胞表現型の変化

- バイスタンダー効果
- 遅延型影響(ゲノム不安定生の誘導)

バイスタンダー効果



被ばくした細胞から周辺の被ばくしなかった細胞へ遠隔的に被ばくの情報が伝えられる現象

①ギャップジャンクションを介した細胞間情報伝達機構の関与

②放射線被ばくした細胞から培養液に放出(分泌)される物質の関与が考えられている。

ゲノム不安定性誘導

遅延型影響(ゲノム不安定生の誘導)

放射線被ばくによって生じた初期の損傷を乗り越え生き残った細胞集団に“遺伝的不安定性”が誘導され、長期間に渡って様々な遺伝的変化が非照射時の数～数10倍の高い頻度で生じ続ける状態が続く現象。

逆線量率効果

(inverse dose rate effect)

高 LET 放射線照射でまれに見られる現象で、線量率が大きい時よりも線量率が小さくなった時に生物効果が大きくなる現象。

なお正常細胞でも、未分化で分裂能が高い組織ほど放射線感受性が高い

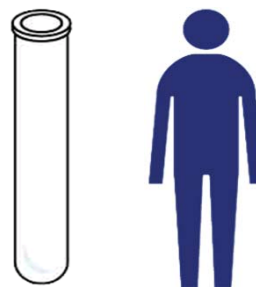
(例： 消化管上皮細胞・生殖細胞・造血細胞など)

ペトカウ効果

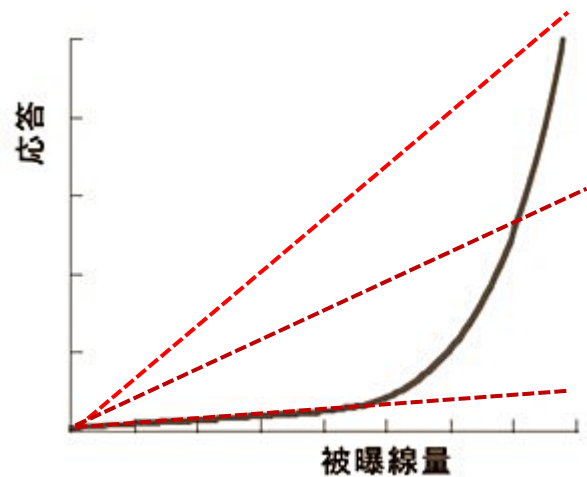
(Petkau effect)

- ① 「液体の中に置かれた細胞は、高線量放射線による頻回の反復照射よりも、低線量放射線を長時間、照射することによって容易に細胞膜を破壊することができる」という現象。
- ② 「長時間の低線量放射線被曝の方が短時間の高線量放射線被曝に比べ、はるかに生体組織を破壊する」とも表現される。

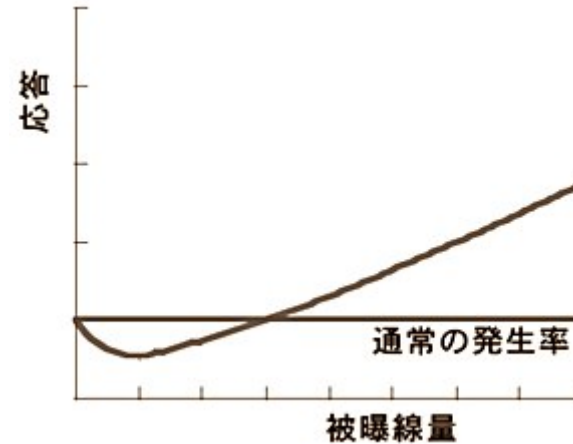
人、生体内
では？



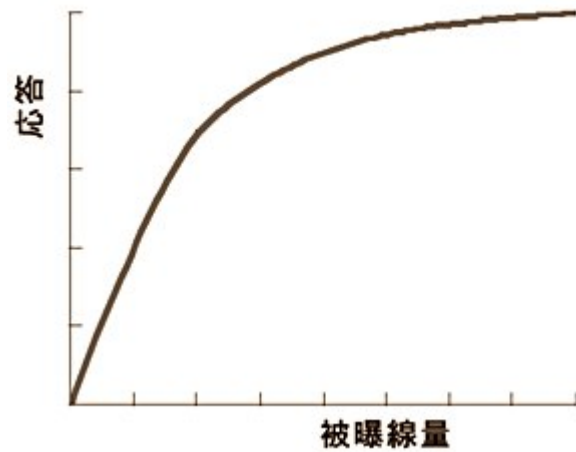
低線量被ばくの線量応答曲線



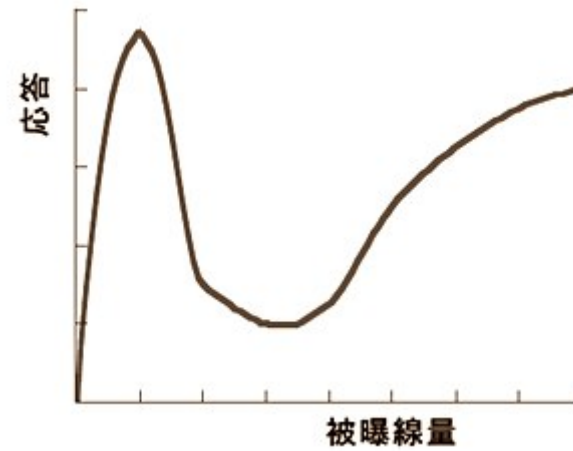
線形2次線量応答



ホルミシス線量応答



超線形線量応答



2層的線量応答

ALARA

(As Low As Reasonably Achievable)

