

番号	影響 004
大項目	発がん
中項目	低線量・低線量率
小項目	線量・線量率効果係数 (DDREF)
タイトル	低線量率放射線によるマウスの腫瘍発生 Carcinogenesis induced by low-dose radiation in mice
キーワード	放射線発がん、低線量・低線量率被ばく、線量・線量率効果係数
概要	
<p>この研究は、マウスにおける腫瘍発生に関し、高線量率と低線量率の放射線による線量効果関係を調べ、その影響の差を線量・線量率効果係数 (DDREF) として得ることを目的とした。</p> <p>実験には 8 週齢の C3H マウスを用いた。非照射対照群と、5 つの線量率 (882、95.8、0.298、0.067、0.016 mGy/分) のガンマ線照射については、それぞれに 3～8 線量群を設けた。マウスは照射後、終生飼育し、死亡後に病理診断を行った。骨髄性白血病の発生率は年齢補正を、高線量率群 (882 mGy/分) では 0.25Gy で有意に増加、3Gy で最大になった。中線量率群 (95.8 mGy/分) で 1 Gy で増加し、3～5 Gy で最大になった。低線量率の 3 群では 1 Gy で増加した。これらの結果から線量・線量率効果係数は 2～3 と考えられた。</p>	
詳細	
<p>実験方法：</p> <p>雄 C3H/He マウスを生後 8 週で照射し、その後それぞれの施設で終生飼育した。高線量率 (882 mGy/分) ガンマ線照射は SPF 動物施設内の対向二門照射装置を用い、3 線量群 (0.125、0.25、0.5、1、2、3、4、5 Gy) を設定した。中線量率 (95.8 mGy/分) ガンマ線照射は SPF 動物施設内の線量率可変型の照射装置を用い、3 線量群 (1、3、5 Gy/分) を設定した。低線量率ガンマ線照射は CV 動物施設の吊り下げ型セシウム照射装置を用い、それぞれの線量率に対し 4～5 線量群 (1～10 Gy) を設定した。低線量率照射では 0.298 mGy/分で 1 Gy 照射は 3 日、0.016 mGy/分では 4 Gy 照射に 190 日を要した。このため骨髄性白血病の発生率の解析に当たっては、Ulrich らの Age adjusted incidence 法により、対照群の年齢分布に標準化して年齢補正を行った。</p> <p>結果：</p> <p>発生した主な腫瘍は、肝腫瘍 (肝癌+肝腺腫)、肺腫瘍 (肺がん+肺腺腫)、骨髄性白血病で、肝腫瘍はどの群でもマウスの 90%以上に見られ、線量依存性は見られなかった (表 1)。肺腫瘍は各群の 10～20%程度で線量依存性は見られたが著明ではなかった。副腎腫瘍と軟部組織腫瘍は高線量率 (882 mGy/分) の高線量群で増加したが、他の線量率群では必ずしも著明な増加は見られない。一方、骨髄性白血病の年齢補正発生率 (表 2、図 1) では明らかな線量依存性が見られた。高線量率照射では 0.25 Gy 群で有意に増加し、さらに 1 Gy から増加し 3 Gy でピーク (24%) に達した。ピークの発生率は中線量率照</p>	

射（3 Gy）では高線量率照射の約 1/2、低線量率照射では約 1/3～1/4 に減少し、線量率効果が大きいことを示した。低線量率照射における線量率効果関係は各線量率間での有意な差は認められなかったが、2 Gy 以下の発生率を直線にフィットさせた時の傾斜は低線量率ほど大きかった。一方、3 Gy 以上では低線量率ほど発生率は頭打ちになっていた。これらの骨髄性白血病を有するマウスの生存日数は、高線量率照射の高線量群では約 400 日から 800 日であったのに対し、高線量率照射の低線量群あるいは低線量率照射では 100 日から 1000 日と広い分布を示した。これらのデータをもとに線量・線量率効果比（DDREF）を算出した。高線量率照射と中線量照射に関しては 0 Gy から 3 Gy の発生率、低線量率照射に関しては 0 Gy から 2 Gy の発生率をもとに回帰直線を求めた。この結果、得られた回帰直線式は以下の通りである。

高線量率 (882 mGy/分)  $Y=0.667+7.202D$

$R=0.939$

中線量率 (95.8 mGy/分)  $Y=1.598+3.355D$

$R=0.953$

低線量率 (0.298 mGy/分)  $Y=0.245+2.615D$

$R=0.997$

(0.067 mGy/分)  $Y=0.979+2.191D$   $R=0.972$

(0.016 mGy/分)  $Y=1.050+2.967D$   $R=0.929$

(Y は骨髄性白血病の年齢補正発生率、D は線量、R は相関係数)

これらの式における勾配の値に基づき DDREF の値を求めた。この結果、

中線量率照射では、DDREF = 2.1

低線量率照射では、DDREF = 2.4～3.3

という値が得られた。

図表

表 1. 発生した腫瘍と発生率。腫瘍発生率は全て粗発生率 (crude incidence) を示した。

高線量率照射群  
(882mGy/min)

線量(Gy)	匹数	白血病	肝癌	肝腺腫	肺癌	肺腺腫	リンパ腫	副腎	甲状腺	その他
0.000	272	0.4%	18.0%	74.6%	2.2%	14.7%	10.7%	0.0%	6.3%	3.3%
0.125	205	1.0%	19.5%	75.6%	2.9%	7.3%	5.9%	0.5%	7.8%	3.4%
0.250	189	5.3%	16.9%	76.2%	4.2%	13.8%	4.2%	0.5%	11.1%	2.1%
0.500	225	1.8%	14.7%	79.1%	3.1%	11.1%	6.7%	0.0%	7.6%	3.1%
1.000	200	4.5%	15.5%	76.5%	3.0%	13.5%	4.0%	0.0%	6.0%	3.0%
2.000	196	12.8%	21.9%	66.8%	2.6%	17.9%	4.6%	2.0%	6.6%	2.6%
3.000	299	16.7%	17.7%	69.9%	5.4%	18.4%	3.3%	1.0%	11.0%	5.7%
4.000	183	12.6%	17.5%	68.3%	4.9%	16.4%	7.1%	1.1%	6.0%	6.0%
5.000	169	8.3%	19.5%	65.1%	3.6%	16.0%	9.5%	4.7%	10.7%	11.2%

中線量率照射群  
(95.8mGy/min)

線量(Gy)	匹数	白血病	肝癌	肝腺腫	肺癌	肺腺腫	リンパ腫	副腎	甲状腺	その他
1.000	259	6.6%	18.9%	69.9%	2.7%	13.5%	4.2%	1.5%	10.4%	6.9%
3.000	264	8.7%	20.5%	64.4%	5.3%	16.3%	4.5%	1.1%	14.8%	4.9%
5.000	158	9.5%	19.6%	70.3%	1.9%	18.4%	7.6%	1.9%	12.0%	10.1%

低線量率照射群  
(0.298mGy/min)

線量(Gy)	匹数	白血病	肝癌	肝腺腫	肺癌	肺腺腫	リンパ腫	副腎	甲状腺	その他
0.000	272	0.4%	18.0%	74.6%	2.2%	14.7%	10.7%	0.0%	6.3%	3.3%
1.000	319	2.2%	17.6%	73.7%	3.1%	11.3%	5.6%	0.0%	5.3%	3.8%
2.000	258	3.9%	19.0%	70.2%	3.9%	17.4%	5.4%	0.8%	7.8%	1.9%
3.000	225	4.4%	24.9%	69.8%	2.7%	9.3%	3.6%	0.4%	5.3%	1.3%
4.000	279	5.0%	20.8%	67.7%	3.9%	17.6%	2.5%	0.4%	5.4%	3.9%
10.000	180	2.8%	21.7%	67.2%	5.0%	19.4%	3.9%	2.8%	10.0%	1.7%

(0.067mGy/min)

線量(Gy)	匹数	白血病	肝癌	肝腺腫	肺癌	肺腺腫	リンパ腫	副腎	甲状腺	その他
1.000	228	3.5%	25.9%	68.0%	7.5%	14.0%	6.1%	1.3%	11.0%	3.5%
3.000	279	6.8%	21.5%	71.7%	2.2%	15.1%	5.7%	0.4%	6.5%	2.2%
4.000	298	4.0%	21.5%	71.5%	5.4%	18.1%	3.7%	1.0%	9.1%	4.0%
10.000	151	4.6%	19.9%	67.5%	7.3%	21.9%	9.3%	0.0%	5.3%	2.6%

(0.016mGy/min)

線量(Gy)	匹数	白血病	肝癌	肝腺腫	肺癌	肺腺腫	リンパ腫	副腎	甲状腺	その他
1.000	269	3.93%	11.2%	82.2%	3.3%	14.1%	3.7%	0.7%	4.1%	2.2%
2.000	300	5.0%	20.7%	72.7%	2.3%	16.3%	3.3%	0.7%	3.3%	3.3%
3.000	253	3.2%	24.1%	70.4%	3.2%	15.8%	3.6%	1.2%	8.3%	4.0%
4.000	367	3.8%	19.9%	74.7%	4.1%	21.5%	3.8%	0.5%	3.5%	3.8%

肝腫瘍は発生頻度時期ともに放射線による変化はなく、低線量域での寿命の変化は大部分が白血病発生によるものである腫瘍発生率はすべてcrude incidence。

(古瀬：放射線科学 42, Suppl (1999) より)

表2. 各群の平均生存日数と骨髄性白血病発生率。発生率は粗発生率 (crude incidence) と年齢調整発生率 (age adjusted incidence) を示した。

線量率 (mGy/min)	線量 (Gy)	匹数	生存日数	白血病数	発生率 (%)	補正発生率 (%)
0	0	272	719.7±9.1	1	0.37	0.368±0.368
882.0	0.125	205	741.4±9.7	2	0.98	0.874±0.619
	0.25	189	708.5±9.8	10	5.29	8.295±3.335
	0.5	225	732.0±9.9	4	1.78	1.667±0.834
	1.0	200	692.5±11.1	9	4.50	4.774±1.593
	2.0	196	679.8±10.7	25	12.76	14.631±2.946
	3.0	299	650.6±8.6	50	16.72	23.572±3.827
	4.0	183	637.4±11.1	23	12.57	15.161±3.215
95.8	5.0	169	641.1±11.4	14	8.28	9.902±2.772
	1.0	259	708.4±9.5	17	6.56	6.795±1.653
	3.0	264	659.0±9.7	23	8.71	11.048±2.376
	5.0	159	670.2±12.0	15	9.43	10.412±2.694
0.298	1.0	319	681.0±8.3	7	2.19	2.615±1.018
	2.0	258	682.9±9.2	10	3.88	5.598±1.804
	3.0	225	655.6±9.5	10	4.44	5.355±1.807
	4.0	279	671.0±9.8	14	5.02	7.345±2.775
	10.0	180	612.9±11.0	5	2.78	5.017±2.377
0.067	1.0	228	695.2±9.9	8	3.51	4.086±1.479
	3.0	279	682.8±8.3	19	6.81	7.246±1.742
	4.0	298	643.1±8.1	12	4.03	5.325±1.574
	10.0	151	591.3±9.9	7	4.64	5.781±2.275
0.016	1.0	269	654.1±9.8	9	3.35	5.382±1.976
	2.0	300	665.1±7.7	15	5.00	6.302±1.731
	3.0	253	671.9±8.4	8	3.16	4.333±1.414
	4.0	367	653.4±6.2	14	3.81	5.075±1.506

発生率はcrude incidenceとage adjusted incidenceを併記。

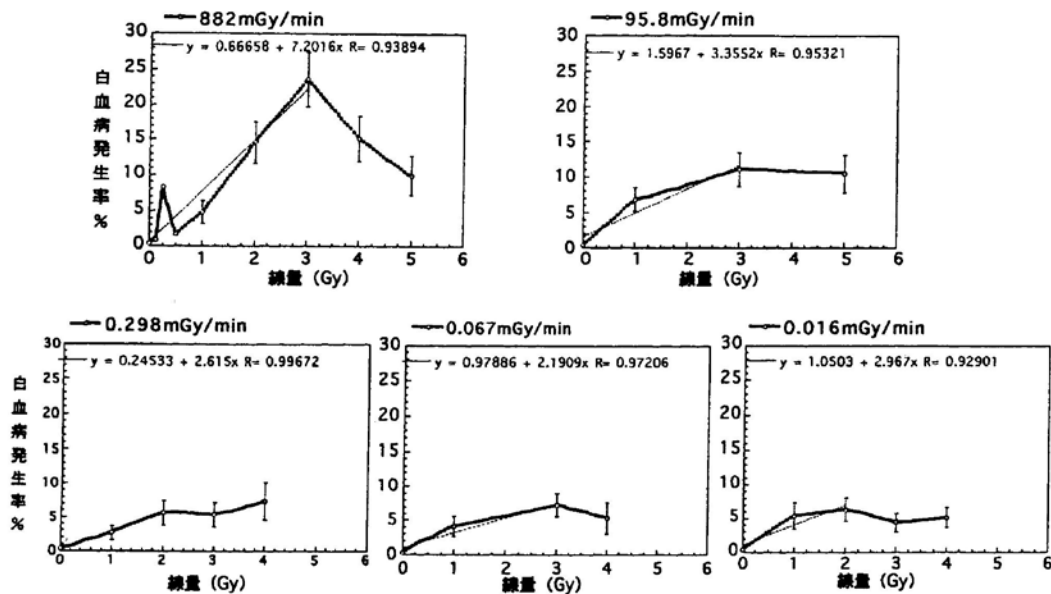


図1. 骨髄性白血病の線量効果関係と回帰直線へのフィット。高線量率照射群と中線量率照射群では0から3 Gyまでを、低線量率照射各群では0から2 Gyまでを直線にフィットした。

(古瀬:放射線科学42, Suppl (1999) より)

## 文献

1. 大津裕司、古瀬 健、野田攸子、小林 森、崎山比早子：低線量率被ばくによる発がんに関する研究。公衆被ばくのリスク評価に関する生物学的調査研究、最終報告書、pp.1-10、1994。
2. 古瀬 健：マウス白血病発生における低線量率放射線の影響。放射線科学 42 (Suppl)：162-168、1999。
3. 古瀬 健、野田攸子、大津裕司、白貝彰宏、安田徳一：放射線の低線量率照射による線量・線量率効果因子に関する実験的研究。特別研究「放射線被ばくの特リメントとその修飾因子に関する生物学的調査研究」最終報告書、pp.21-25、1999。