

ICRP

Publication 99

放射線関連がんリスクの 低線量への外挿

放射線関連がんリスクの 低線量への外挿

2004年10月 主委員会により承認

Low-Dose Extrapolation of Radiation Related Cancer Risk

ICRP Publication 99

by

The International Commission on Radiological Protection

Copyright © 2011 The Japan Radioisotope Association. All Rights reserved.
Authorised translation by kind permission from the International Commission
on Radiological Protection. Translated from the English language edition
published by Elsevier Ltd.

Copyright © 2006 The International Commission on Radiological Protection.
Published by Elsevier Ltd. All Rights reserved.

*No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or
transmitted in any form or by any means electronic, electrostatic, magnetic tape,
mechanical photocopying, recording or otherwise or republished in any form, without
permission in writing from the copyright owner.*



Japanese Translation Series of ICRP Publications
Publication 99

This translation was undertaken by the following colleagues.

Translated by

Nori NAKAMURA *, Ohtsura NIWA *, Isao KAWAGUCHI, Kazutaka DOI

Supervised by

The Committee for Japanese Translation of ICRP Publications,
Japan Radioisotope Association

Hiromichi MATSUDAIRA** (Chair)	Tatsuji HAMADA (Vice-chair)	
Nobuhito ISHIGURE*	Michiaki KAI*	Masahito KANEKO
Tomoko KUSAMA	Kazuo SAKAI*	Yasuhito SASAKI**
Ohtsura NIWA*	Makoto YOSHIDA	Yoshiharu YONEKURA*

* ICRP member at the time.

** Former ICRP member.

邦訳版への序

本書は ICRP の主委員会によって 2004 年 10 月に刊行を承認され 2006 年 8 月に刊行された、低線量における放射線関連がんリスクについて検討した報告書

Low-Dose Extrapolation of Radiation Related Cancer Risk
(Publication 99. *Annals of the ICRP*, Vol. 35, No. 4(2005))

を ICRP の了解のもとに翻訳したものである。

今回の翻訳は、専門家の素訳をもとに、放射線影響研究所 主席研究員の中村典氏が全面的に検討を加えた。ただ本書において、専門性が高い統計学関連の記述については、放射線医学総合研究所 放射線防護研究センターの川口勇生・土居主尚の両氏に検討をお願いした。また、放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター*の丹羽太貫氏が全体の検討を行った (*翻訳時所属)。

この訳稿をもとに、ICRP 勧告翻訳検討委員会において、従来の訳書との整合性等につき調整を行った。原文の誤りと、直訳では意味の通じにくい箇所等は当委員会の責任において修正してある。また、読者の参考になると思われる訳注を、必要に応じて、アスタリスクを付した括弧の中に記し、一部は脚注として示した。

本書は、ICRP 2007 年基本勧告の基盤となった支援文書の 1 つで、リスク評価における直線しきい値なしモデルの位置づけを確立した点で、きわめて重要な意味をもつ。

平成 23 年 2 月

ICRP 勧告翻訳検討委員会

(社) 日本アイソトープ協会
ICRP 勧告翻訳検討委員会

委員長 松平 寛通* ((財)放射線影響協会)
副委員長 浜田 達二 ((社)日本アイソトープ協会)
委員 石樽 信人 (名古屋大学 医学部保健学科)
甲斐 倫明 (大分県立看護科学大学 人間科学講座)
金子 正人 ((財)放射線影響協会)
草間 朋子 (大分県立看護科学大学)
酒井 一夫 ((独)放射線医学総合研究所 放射線防護研究センター)
佐々木康人 ((社)日本アイソトープ協会)
丹羽 太貫* ((独)放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター)
吉田 真 ((独)日本原子力研究開発機構 原子力科学研究所)
米倉 義晴 ((独)放射線医学総合研究所)

※ 委員および所属は校閲時 * 本書の校閲担当

抄 録

この報告書は、低LET放射線の低線量被ばくでのがんリスクに関する証拠について、特に一般公衆と放射線作業者の防護上の勧告値を下回る線量について考察するものである。焦点は、個々のがんではなく全がんを1つのグループとして見た場合の、低線量における線量反応関係の直線性に関する証拠（いわゆる直線しきい値なし仮説；LNT仮説）についてである。本報告では、それ以下では放射線に関係したがんのリスクがないという普遍的なしきい線量確立の可能性について考察する。この報告書は、放射線被ばく者集団の疫学調査をはじめとする科学領域から構成されている。低線量低線量率における放射線関連がんリスク推定のためには、依然として、中間あるいは高線量からの外挿が主たる基盤となっている。突然変異や染色体異常誘発につながる放射線誘発DNA損傷の基本的な役割が、低線量低線量率被ばくにおけるリスク解析の枠組みを提供する。細胞は損傷に対して多くの応答機構を備えているが、これらは誤りなしではないので、損傷を受けたり変化した細胞がこうした応答経路をすり抜けて増殖できるのは明らかである。これらの放射線誘発損傷に起因する細胞への影響には、染色体異常や体細胞突然変異が含まれる。線量と時間-線量関係についてのメカニズム、あるいは量的データに関する現行の考えは、LNT仮説を支持している。最近の放射線適応応答、ゲノム不安定性、及びバイスタンダー効果に関する研究結果は、低レベル電離放射線への被ばくリスクが不確実であり、高線量効果からの単純な外挿はあらゆる場合に完全に正当化されないかもしれないことを示唆している。しかし、低線量低線量率には本質的な不確実性があるとしても、もし疫学的に放射線がんリスクが直接測定されれば、それには必然的にゲノム不安定性、バイスタンダー効果そして場合によっては適応応答を含む全てのメカニズム的な寄与が反映されるし、したがってこれらの寄与についての洞察を提供するかもしれない。動物モデルを用いた実験的アプローチは、初期のイニシエーション事象の反応は恐らく染色体損傷誘発の反応に対応するらしいという考えを支持している。もしもそうだとしたら、メカニズム論は低線量域での直線反応を支持する。また、実験動物における腫瘍生成と寿命短縮に関わる線量反応の量的解析は、この予測を支持している。これらの研究はまた、2~3 Gyの線量域で誘発された影響を低線量に外挿したときの線量・線量率効果係数（DDREF）が2前後になることも支持している。量的不確実性の公式な解析には、普遍的なしきい値の不確実な可能性を含む、あるいは含めない、推定された放射線がんリスクに関する様々な不確実性成分が組み合わされている。しきいの存在がほぼ確かであると想定されない限りは、しきいの不確実な可能性を導入しても、その効果はDDREF値の不確実な増加と同等でしかない。すなわち、しきいの可能性を無視して得られる結果のバリエーションの1つにすぎない。

この報告書の結論は、組織によっては放射線関連がんに対する低線量におけるしきい線量の存在を否定するものではないが、科学的事実普遍的なしきい値の存在を支持しない。LNT仮説は、高線量からの外挿における不確実なDDREFと組み合わせることによって、いまでも低線量低線量率での放射線防護における思慮深い基礎である。

キーワード：LNT；DDREF；放射線防護；不確実性；線量反応

目 次

	頁	(項)
抄 録	(iii)	
招待論説	(vii)	
序 文	(xi)	
総 括	(xii)	(a)
1. 緒 論	1	(1)
2. 疫学的考察	5	
2.1 序 論	5	(13)
2.2 がんリスクの放射線量依存性	7	(19)
2.3 中・高線量域における急性被ばくに基づく推論	12	(32)
2.4 低線量・低線量率におけるリスク推定	16	(43)
2.5 しきい値 対 直線しきい値なし理論	28	(68)
2.6 結論——低線量がんリスクに対する意味合い	30	(73)
3. 低線量リスクと生物学	31	
3.1 緒 論	31	(75)
3.2 放射線に起因する損傷	31	(76)
3.3 損傷応答経路	33	(79)
3.4 DSB修復の忠実度	46	(106)
3.5 DNA修復, チェックポイント制御及びアポトーシス等の欠損の影響	49	(117)
3.6 結 論	51	(121)
4. 放射線誘発損傷の細胞影響	53	(122)
4.1 放射線による染色体異常	53	(124)
4.2 放射線による体細胞突然変異	55	(131)
4.3 適応応答, ゲノム不安定性, バイスタンダー効果	57	(136)
4.4 結論——リスク評価における意義	66	(165)

5. 電離放射線の発がん影響	69
5.1 放射線によるがんの発生機序	69 (171)
5.2 組織の修飾要因	74 (185)
5.3 動物における放射線発がん	77 (194)
5.4 寿命短縮	80 (204)
5.5 ま と め	82 (206)
5.6 結論——低線量における放射線に関連したがんへの意義	83 (211)
6. 不確実性の定量的解析	85
6.1 概 略	85 (215)
6.2 不確実性の原因	88 (225)
6.3 しきい値の可能性に関する不確実性の考慮	96 (241)
6.4 結 論	100 (252)
7. 結 論	103 (257)
参 考 文 献	107

招待論説

低レベル電離放射線の被ばくによる健康へのリスク

低レベルの電離放射線被ばくによる確率的健康影響（がんと遺伝的異常）の過剰リスクの線量反応関係の形状は、熱い議論の的であった。放射線防護の目的における標準的なアプローチでは、放射線誘発リスクは受けた放射線の量に直接比例する（直線しきい値なしモデル；LNTモデル）。しかし人によっては、このアプローチはリスクを過小評価する（本当の線量反応関係は上に凸の超直線カーブで描ける）とか、実際にはそれ以下では影響のないしきい線量が存在するとか、健康によい効果（ホルミシス）さえもがあるといった議論もある。いくつかのグループはこの点に関して強いかたくな意見を持ち、LNTモデルを大声で批判している。放射線防護の確立とその批判との間の論争は、政策策定者を含む専門家以外の人を困惑させ悩ませている傾向がある。そしてそうした困惑は、反対側のグループにとって更なる反論の1つの目的であるという考えを避けがたいものになっている。ICRP 課題グループの今回の報告書は、低LET放射線の低線量被ばくによる発がん影響に関する入手可能な証拠についてのタイムリーなレビューであり、一連の関連した科学研究により得られた発見を対比して吟味している。

もちろん、この低線量における線量反応関係の性質の問題についての理想的な解決は、基本的な生物学的原理に基づいてカーブを導くことである。そして、基礎的な放射線生物学的メカニズムがLNTモデルの理論的基盤を与える：その理論は、低線量、電離密度の小さい放射線の低線量率では、DNA損傷は（直接的であれフリーラジカル生成を通じてであれ）、独立した粒子飛跡により生じるのであるから、非致死性細胞変化の確率は細胞の核をよぎる飛跡の数（すなわち線量）に直接比例している。高線量及び高線量率では、飛跡間の相互作用の確率が高まり、したがって線量反応関係は上向きになる（しかしこれは電離密度の高い放射線にはあてはまらない。それは1本の飛跡で既に十分量のDNA損傷が作られるからである）。とはいえ、この単純で納得のいく放射線生物学的な関式は、新しい発見による挑戦を受けている。すなわち、バイスタンダー効果やゲノム不安定性はイオン化粒子の飛跡が直接よぎっていない細胞にも損傷が起こることを意味し、また適応応答は、急照射に比較して遷延照射の場合には細胞の防御過程がその生物学的影響を修飾する可能性を示唆している。確かにこれらのメカニズムが特別な実験条件下で存在することは間違いないが、それがヒトにおける放射線誘発がん及び遺

(viii) 招待論説

伝病のリスクにどのように影響するかがもちろん主要な問題である。しかし、これは、現在の放射線生物学的な事実に基づいて確かさをもって答えられるような問題ではない。したがって極めて複雑ではあるが、適切な線量反応関係を導く試みとして疫学研究に戻る必要がある：疫学データは、調査している具体的な健康影響の結果に導いた全ての放射線生物学的なメカニズムを含むからである。

残念なことには、疫学研究には固有の解釈上の問題がある。疫学は、基本的には（実験ではなく）観察に基づくサイエンスであって、コントロールされていない条件下での日々の生活が生み出したデータに基づいている。というのは、無作為化比較対照試験は（現実的あるいは潜在的に）危険を伴う被ばくの調査には容認されないからである。更には、低線量放射線によるLNTモデルから予測される過剰リスクは小さなものである。したがって低レベル照射による影響の信号は、期待値からの統計学的及び系統的な偏差のバックグラウンドノイズによって簡単に隠されてしまうであろう。そして低線量における疫学データは不可避免的に、多くの可能な線量反応関係のカーブと矛盾しないということにならざるを得ない。しかし、だからといって全てが無意味というわけではない。というのも、幅広い範囲における疫学的証拠は、恐らく線量反応関係のある幅のカーブの中に押し込めることが可能であるからである。究極的には、最も確からしい線量反応関係を導くに当たっては、科学的な判断もまた必要とされる。例えば、ある線量ではある種の健康影響の全体リスクが、（ある統計的に有意な通常レベルにおいて）放射線による過剰リスクなしと矛盾しないことになるのは不可避である。それから何が結論されるのであろうか？ 我々は、この線量以下では過剰リスクはないと合理的に結論できるのであろうか？ 私の考えは、故Richard Doll氏のものと同じである。彼は1997年のある学会の開会演説で、「直線的な線量反応関係は、線量が過剰リスクの統計的有意性を示す最少レベルからほんのわずかが下がったからといって急にゼロに落ち込むことはないだろうと信じる」と冷静に述べている。

主として医療における診断用X線被ばくに関する調査から、大体10 mGyの被ばくによりがんリスクが上昇するという疫学的事実がある。そしてこのリスク上昇はおおむねLNTモデルの予測と一致している。又この事実は、しきい線量の存在を支持するには程遠い。その理由は、10 mGyという少ない量のX線で生じるがんは、恐らく細胞核に1個の電子が通過したことによると考えられる可能性が高いからである。更に、もしもLNTモデルによって低レベル被ばくのリスクがかなり過小評価されてきたと考えるのであれば、そのことは現在既に入手可能な低線量研究の全体的な結果から明らかなはずであるが、そうした一致したパターンは見出されていない。もちろんこうした事実は、低線量においては多少ともLNTモデルとかけはなれた方策の余地を残している。また、がんの種類によっては線量反応関係が多少異なることが期待

できるかもしれない。例えば白血病は1つの明白な例である。そうはいうものの、がん誘発の一般性に関する現在の事実に基づき、低レベル被ばくの線量反応関係に関わる乏しい選択とはっきりした実用的優位性の選択から、過剰リスクは直接線量に比例するというモデル、すなわちLNTモデルとなる。

LNT仮説に反対する立場の人は、この報告書でレビューされた事実——中でも不確実性の詳細な処理は印象的である——と、それから導かれるところの推論に対して深く心にとめるべきではないだろうか。今後得られるであろう追加情報の蓄積は新しい議論を呼ぶ可能性が高いが、それは事実に基づいたものでなくてはならず、ドグマの泥沼にはまってはならない。この報告書が、建設的な議論の進展にとって堅固な基盤の提供に役立つことを期待したい。

RICHARD WAKEFORD

序 文

英国オックスフォードにおける1997年の会合の後、国際放射線防護委員会第1専門委員会では、主に高線量域疫学データ放射線関連がんリスクの推定値に基づく低線量域への外挿とその放射線防護に関する意味合いについて報告書を作成する課題グループを提案した。主委員会はこの勧告を受けて1998年4月にその課題グループを立ち上げた。

課題グループの構成員は、下記のとおりである：

C. E. Land (委員長)	P. A. Jeggo	A. M. Kellerer
J. B. Little	D. A. Pierce	R. L. Ullrich

通信メンバーは以下のとおりであった。

V. Beral	E. S. Gilbert	K. Mabuchi
W. K. Sinclair	Z. Tao	

第1専門委員会のR. Cox, J. H. Hendry, C. R. Muirhead及びR. J. Prestonも本報告の追加文書に寄与をした。

本報告作成の期間における第1専門委員会のメンバーは下記のとおりである。

【1997～2001年度】

R. Cox (委員長)	A. V. Akleyev	R. J. M. Fry (副委員長)
J. H. Hendry	A. M. Kellerer	C. E. Land
J. B. Little	K. Mabuchi	R. Masse
C. R. Muirhead (秘書)	R. J. Preston	K. Sankaranarayanan
R. E. Shore	C. Streffer	R. L. Ullrich (1999年から)
K. Wei	H. R. Withers	

【2001～2005年度】

R. Cox (委員長)	A. V. Akleyev	M. Blettner
J. H. Hendry	A. M. Kellerer	C. E. Land
J. B. Little	C. R. Muirhead (秘書)	O. Niwa
D. L. Preston	R. J. Preston	E. Ron
K. Sankaranarayanan	R. E. Shore	F. A. Stewart
M. Tirmarch	R. L. Ullrich (副委員長)	P. -K. Zhou

総 括

(a) この報告書は、線エネルギー付与 (LET) の低い放射線による低線量被ばくに関連するがんリスクの事実について考察したもので、特に線量は放射線作業員や一般公衆に対する現行の勧告限度以下におけるものである。焦点は、個々のがんではなく全がんを1つのグループとして見た場合の、低線量における線量反応関係の直線性に関する証拠（いわゆる直線しきい値なし仮説；LNT理論）と、それ以下では放射線に関連したがんのリスクが存在しない普遍的なしきい線量の存在の可能性とについてである。LNT理論によれば、ある大きさの集団がある小さな平均線量の放射線に被ばくした場合と、それと他の点では同じだが何倍も大きな集団がその規模に反比例して小さな平均線量に被ばくした場合とでは、同数の放射線に関連したがんが予測される。他方、しきい理論によれば、もしも平均線量が十分小さければ、大規模集団における放射線関連リスクはゼロになることが期待される。

(b) この報告書よりも前に既にいくつかの報告書が存在する。中でも、原子放射線の影響に関する国連科学委員会の報告書 (UNSCEAR, 1993, 2000)、米国放射線防護測定協議会 NCRP の報告書 (NCRP, 2001) がそうである。これらの報告書は、放射線防護は今後も LNT 理論により導かれるべきであろうと勧告している。今回の課題グループはこれらの勧告と同意見である。

(c) この報告書は、科学的な学問分野により構成されており、被ばく者集団の疫学研究から始まる (第2章)。疫学研究は、リスクに基づく放射線防護のための最も直接的な関連情報を提供する。その主たる科学的成果は、原爆被爆者の LSS (寿命調査) 集団における全固形がん発生率の例に示されるように、(1) この集団における線量に関連したリスクの確立、(2) 統計的に不確実な線量のパラメーター関数としての放射線関連リスクのモデル化と、その他の性、被ばく時年齢、到達年齢、被ばく後年数などによる修飾、(3) 得られた推定リスクの、がん発生率のベースラインが異なるかもしれない他の被ばく集団への外挿、(4) その集団におけるリスクの自然生涯終了時への予測、(5) 最も情報量の多い原爆被爆者データの特性である、急性被ばくの中～高線量レベルからのリスク推定を、職業被ばくや一般の被ばくで起こるもっと一般的な低線量そして／あるいは遷延被ばくに外挿すること、である。これらの個々の項目についての考察から、更に精巧なリスク推定値が導かれる。しかし、これらの項目についての情報には不確かさが伴うので、改良された推定値の全体的な不確かさは増大する。数十 mGy オーダーの急性被ばくによりがんリスクが増大するという限られた事実があるので、これについても触れる予定である。しかし、放射線がんリスクの確かな疫学的事実は、100 mGy 以上の被ばくに関する調査に由来している。その他の事実は、存在するかもしれない普遍的なしきい値に上限を設けるために利用できるかもしれない。また、全固形がんの死亡率と罹患率のリスクは、

ほぼ 100～150 mGy 以上では線量に対して直線比例するが、線量がそれより低くなると、ベースラインリスクの統計的変動と小さくて制御できないバイアスとが、放射線関連リスクに関する証拠をばやけさせてしまう傾向がある。低線量低線量率の放射線関連リスク推定の主たる基盤は、依然として中線量～高線量における観察から得られたリスク推定値の外挿による。

(d) 突然変異と染色体異常生成には放射線誘発 DNA 損傷が基本的な役割を演じており、他方で、がんの病因には、突然変異と染色体異常が重要な関与をしているように思われる。したがってこれらは、低線量低線量率の被ばくりスク解析のための枠組みを提供している(第3章)。電離放射線(IR)により生じる特徴的なタイプの損傷とは、空間的に近い場所に多数の損傷が生じることである。こうしたクラスター損傷は、わずか1個の放射線飛跡が細胞を通過するだけでも生じ得る。細胞は、DNA損傷の修復と傷を受けた細胞の除去を促すために多くの損傷応答機構を備えているが、これらの機構は完全ではなく、最近の研究によれば空間的に近接した損傷は修復機構を抑制できるようである。また、こうした放射線誘発損傷をもつ細胞の多くは、細胞周期チェックポイントの制御やアポトーシス経路を含む損傷応答経路により除去されるが、他方で細胞遺伝学や突然変異生成の研究から明らかなように、こうした傷を受けた細胞の中にはこれらの経路をすり抜け増殖するものがある。

(e) 放射線誘発損傷の細胞学的影響(第4章)には、染色体異常と体細胞突然変異が含まれる。放射線により生じたDNAの二本鎖切断(DSB)、特に複雑型の処理と修復誤りが、染色体や遺伝子に変化を生じ、染色体異常と突然変異になる。現在のところの線量と、時間-線量の関係についてのメカニズムと定量データの理解は、低線量においては直線的な線量反応関係(すなわちLNT反応)を支持する。全体として考えると、放射線に関連した適応応答、ゲノム不安定性、バイスタンダー効果についての新しい研究成果は、低レベルの電離放射線被ばくのリスクは不確かで、高線量影響からの単純な外挿は完全には正当化できないかもしれないことを示唆している。しかしながら、ヒト集団における低レベル電離放射線被ばくの潜在的リスク推定に含まれるべき要因として評価されるためには、これらの現象のメカニズム、体内での活性の程度、並びにそれらの相互関係の様相へのより深い理解が必要である。更には、低線量低線量率ではたとえ本来的な不確実性があるにしても、放射線によるがんリスクを直接疫学的に測定できれば、そこには必ずやゲノム不安定性、バイスタンダー効果、ときには適応応答を含む、全てのメカニズムの寄与が反映されているはずなので、これらの寄与についての洞察が提供されるかもしれない。

(f) 動物モデルを用いた実験的アプローチ(第5章)は、放射線量、線量率、遺伝的背景、その他の線量反応関係修飾因子などを細かくコントロールするのに適しており、したがって、生じる生物反応の的確な決定が可能になる。最近の新たに開発された動物モデル、急性骨髄性白血病(AML)、小腸腫瘍、乳腺腫瘍に関する細胞レベル、染色体レベル、分子レベルのデータ、並びにAML、乳がん生成の染色体レベル、分子レベルの研究は、腫瘍形成過程における放射線に関連した本質的事象は主として初期事象で、それには発症に深く関わりのある遺伝子が位置しているゲノムの特定領域のDNA欠失が関係するという考えを支持している。そうだと

(xiv) 総括

とすれば、早期のイニシエーション事象は、細胞遺伝学的損傷の誘発に相当するように思われる。この考えでいくと、低線量域ではメカニズムの議論から直線的な反応が支持される。すなわちその過程は、異なる電子飛跡間の相互作用はまれであるから、線量率には依存しないはずである。実験動物における腫瘍形成と寿命短縮に関する線量反応関係の定量的解析もまた、この考えを支持している。更にこれらの研究は、急性高線量被ばくデータからの単位線量当たりのリスク推定値減少の指標である線量・線量率効果係数 (DDREF) が、2~3 Gyの線量で誘発された効果からデータを低線量域に外挿したとき、およそ2となることを支持している。1 Gy以下の結果から外挿する場合は、DDREF値はもっと小さくなると思われる。

(g) 第6章は、不確実性の定量的解析の公式演習である。ここでは、日本人以外の集団、この場合は米国国立がん研究所のSEER (Surveillance Epidemiology and End Results) 登録により代表される、低線量の低LET放射線に被ばくした場合の推定がんリスクに関するいろいろな不確実成分 (第2章で同定されたもの) が組み合わされる。そして、それ以下では放射線関連のリスクがないと思われる普遍的な低線量しきい値存在の不確実な可能性を考慮に入れる場合/入れない場合の、得られた1 Gy当たりの過剰相対リスク (ERR) の不確実性分布に注意が払われている。例えば、メラノーマ以外の皮膚がんは含まない、白血病を含む全てのがんリスクの場合、不確実性の主たる出所は、原爆被爆者における1 Gy当たりの推定ERRに伴う統計的変動、低線量低線量率に適用されるDDREFについての主観的な不確実性 (実験動物及び疫学データからもたらされる)、そしてそれ以上の線量で計算がなされたある線量における普遍的なしきい値の存在に関して想定された不確実性である。しきい値の存在を事実上確かなものと想定しない限りは、不確かなしきい値の可能性を導入しても、その効果はDDREF値の不確かな増加による効果と同等である。すなわち、しきい値の存在の可能性を無視して得られる結果の1つのバリエーションにすぎない。

(h) この報告書の結論は第7章に示した。低線量しきい値の存在は、いくつかの組織における放射線関連がんにとってはあり得なくはないように思われる。そしてまた、全部のがんを1つのグループとして扱う場合にも排除はできない。しかしながら、全体としての事実は普遍的なしきい値の存在を支持しないし、そして放射線防護を目的としたリスク計算にしきい値の可能性を考慮しなくてはならない特別な理由も存在しないように思われる。LNT理論は、高線量からのリスクの外挿のための不確実なDDREFと組み合わせることにより、いまでも低線量低線量率での放射線防護における思慮深い基礎である。

1. 緒 論

(1) この報告書の目的は、放射線被ばくに関連したがんリスクの定量であり、(実効)線量としては、放射線防護で関心のあるレベル、特に放射線作業員(年間 20 mSv)と、一般公衆(年間 1 mSv)という防護上の現行の勧告限度よりも低いレベルにおけるものである。大まかな区分として、実効線量 1 Sv, 100 mSv, 10 mSv, 1 mSv, 0.1 mSv 程度をそれぞれ「適度に高い」、「適度」、「低い」、「大変低い」、「極めて低い」と呼ぶことができる。しかし、一般的な使用として、特にこの報告書では、「低い」あるいは「高い」という用語は普通相対的な意味で用いている。つまり「相対的に低い」「相対的に高い」の短縮形で、文脈によっては、異なった数値を意味することにもなり得る。

(2) 電離放射線(IR)被ばくは、確立されたがんリスク要因の1つである。他の一般的な環境発がん因子と比べて臓器別放射線線量を測定することは比較的容易なので、その結果、線量反応関係は高度に定量化されがちである。ところが、この線量反応関係をリスク防護と公衆政策に適用しようとする時、放射線関連がんリスクの諸問題についてはかなりの不確実性が存在し得るし、更にはその解釈は利害関係のある関係者によってかなり異なる可能性がある。不一致の主たる理由は、公衆と規制側の関心はしばしばがんリスクについて直接役立つ情報が得られる線量よりもはるかに低い、すなわち、そうした被ばく集団を調査して得られるよりも低いレベルの被ばくに焦点を当てるからである。したがって、専門委員会により公布されるリスク推定値は、例えば普通 0.2 Gy, 0.5 Gy, 1 Gy, あるいはもっと高い線量において得られた疫学の線量反応データに基づいており、高線量で得られた結果は適切なただし書きをつけて低線量に外挿されている。外挿のルールは、部分的には原爆被爆者における白血病と固形がんの罹患率にフィットされた線形-二次(LQ)反応の曲がり方の程度のような、疫学的観察と、実験系から得られたモデルに基づいている。

(3) この報告書の議論は、究極的には線エネルギー付与の低い(低LET)放射線、つまり様々なエネルギーの光子(X線、ガンマ線)と電子(ベータ線)による影響、中性子やアルファ線といった高LET放射線の影響とを対比した、生物影響にかかわるものである。しかし、主として高LET放射線被ばくに関連して観察された一部の生物影響は、低LET放射線の低線量レベルにおけるがんリスクの問題と明らかに関係がある。

(4) 現行のICRPの放射線防護哲学は、いわゆる直線しきい値なし(LNT)理論に基づいている。この理論によれば、低線量～適度に低い線量(200 mGyもしくはそれ以下)と線量率(6 mGy/時間未満、始めの数時間の平均)の条件下では、全体の放射線関連がんリスクは線量に比例する(EPA, 1999; UNSCEAR, 1993)。この理論は、生物学的事実として普遍的に認められているわけではない。しかし、現実問題として極めて低い線量の被ばくによるリスクのレ

ベルが分からないので、多くの人にとって、不必要な被ばくによるリスクの回避を目的とした公衆政策のための思慮深い経験則であると考えられている。

(5) LNT理論からの1つの論理的帰結は、十分に低い線量 D において十分大きな集団サイズ N の場合、 N 人が平均線量 D に被ばくした結果は、 $k \times N$ 人が D/k の線量に被ばくした結果と同じ人数の放射線関連がんを生じるだろうということになる ($k > 1$ の場合)。この論理的な帰結は、平均線量と被ばく人数の積は、放射線関連がんの人数に比例するという「集団線量」の概念の正当化のために用いられたことがある。この「集団線量」の概念は、LNT理論によると、個人の被ばく線量が極めて低いので、個人の立場からは日々の生活で偶然遭遇する他のリスクと比べてもはるかに小さいと思われるようなリスクを生じる、ある技術や行為の広汎な使用に反対するための道義的議論を支持するのに時として使われている。これに対していわゆるしきい理論では、ある種の普遍的なしきい線量以下では放射線関連リスクは存在しないと考えるので、しきい線量以下の被ばくの場合は心配ないし、特に集団線量の概念に基づく議論も問題にならない。ここで強調しておきたいことは、集団線量は別にして、「LNT 対 しきい」問題の実務的な重要性は、通常の社会的・政治的プロセスによって決定されるような、十分高く「正当な」懸念を生じるレベルのリスクに関する線量という意味である。

(6) 歴史的には、「LNT 対 しきい」論争は、広汎だが個人にとっては(典型的に)低い被ばく、例えば、主として1950年代にいくつかの国により行われた大気圏内核実験の放射性フォールアウトにより地域的及び世界的に生じた被ばく (Caron, 2004 ; Lewis, 1957, 1963) のような被ばくに関する公的な政策問題と関連がある。電離放射線とフォールアウトによる被ばくに適用された、しきい理論はその正当性をしきいこそが鉄則である化学毒物学の分野から得ている (Brues, 1958, 1960)。他方、LNT理論は、実験的な放射線誘発突然変異研究における発見の方によりよく合致している。Caron (2004) によって述べられているように、1950年代のフォールアウト論争の際に、推進・反対の両サイドの信奉者によって取られた知的態度は、今日の状況とよく似ている (低線量ではがんリスク増加の明白な証拠はない一方で、放射線関連がんリスクが増加していないという明白な証拠もない)。ただ本報告では、今日では発がんには突然変異が基礎にあることが一般的に受け入れられており、放射線によって生じる突然変異は内因性あるいはその他の原因で生じる突然変異よりも複雑であるという事実が、以前の議論との違いとして含まれる。

(7) 今回の報告書の前には、我々の低線量リスクの理解と高線量からの外挿によるその推定の基礎となる生物学的・疫学的情報に関する他のサーベイ、中でも最近の、原子放射線の影響に関する国連科学委員会 (UNSCEAR, 2000, Annex GとI) と、米国国立放射線防護測定協議会 (NCRP, 2001) による広汎な報告がある。これらの報告書が既に存在していたので、今回のICRP課題グループとしてカバーする分野は、もしもこれらの文書がなかったら必要になっていたであろうと思われるよりもやや狭い。しかしその代わり、疫学、基礎生物学、実験的な放射線突然変異誘発並びに発がん、そして不確実性解析の分野における最近の進歩に重点を置いた。

(8) 放射線被ばく者集団におけるがんリスク研究は、放射線防護方針に適用できる情報の最も明らかな源である。しかしながら第2章で考察するように、ある被ばく集団から導かれたリスク情報を、性質を異にする、そして異なる線源からの異なる線量・線量率の被ばくをする可能性がある別の集団に一般化するためには、放射線線量の関数としてのリスクの挙動、個人や環境因子による線量反応の修飾を記述するための、線量反応モデルの使用が必要になる。またしばしば不確実な情報に基づく仮定をする必要もある。

(9) 第3章では、放射線発がんに関する基本的と考えられている事象、放射線誘発DNA損傷とその修復を扱う。特にこの章では、放射線誘発損傷の性質と照射後のDNA二本鎖切断 (DSB) の修復、細胞周期チェックポイント制御、DNA損傷の早期センサー、シグナル伝達を含む損傷応答経路について考察する。今日的な研究と特に関連の深い問題は、放射線被ばくと内因的な原因で生じる分子損傷は同等であるかどうか、そして電離放射線により生じる損傷の修復メカニズム、経路、忠実度が高線量と低線量や線量率により異なるかどうかである。

(10) 放射線誘発損傷の細胞影響は第4章で扱う。放射線による染色体異常と体細胞突然変異の誘発率は、電離放射線による最も早期の細胞影響に関する定量的尺度の1つであった。そしてこれらの影響に関する研究から、広い線量範囲における線量反応、線量率と分割照射の影響とについて有益な情報がもたらされてきた。直接放射線の当たっていない細胞に生じるバイスタンダー効果、照射された細胞の子孫におけるゲノム不安定性、そして適応応答は、細胞を用いた研究から得られる推論の一般性に関して疑問を投げかける放射線関連事象である。

(11) 規制上の関心が持たれる被ばくレベルにおいてどの程度有益な疫学情報が得られるかは、統計的検出力の吟味と、観察できずコントロールできない交絡因子によるバイアスの可能性によって決まる。そして、ある程度の外挿は避けられない。これに対して動物モデルを用いた実験的アプローチ(第5章)は、放射線被ばくと線量、遺伝的背景、他の暴露を含む修飾因子をはるかによくコントロールできるので、生物学的影響の極めて正確な決定が容易になる。一方、ヒトと純系の実験動物における放射線関連リスク間の類似性には自ずと限界があるし、低線量研究では実験研究も疫学研究と同じく低い統計的検出力が問題になる。しかし遷延照射あるいは分割照射の手法に基づく間接的アプローチにより、適度なレベルから高いレベルの蓄積線量を使えば、低線量影響に関する洞察がもたらされる。実験研究はもちろん反復して行うことができるので、メカニズム、組織の修飾要因、そして量的な線量反応関係の洞察に関してより強固な基盤を築くことができる。

(12) 第2～5章では、疫学データあるいは実験データにパラメーターモデルをフィットさせて得られる推定値に固有な統計的変動に焦点を当てている。一方で、無視できないが、それについては限られた情報しか得られていないかもしれない重要な因子に関するもっと基本的な不確実性にも注意を払っている。一般的な放射線関連がんリスク、特に放射線作業者と一般公衆の最も一般的な被ばくの特徴である低線量あるいは低線量率におけるリスクの推定値に関するこれら不確実性の意味するところは、第6章で取り上げる。用いたアプローチは、定量的不確実性解析における1つの演習で、最近のこうしたリスクに関する専門委員会により多く行わ

4 1. 緒 論

れたものと同様である。このアプローチの中心にあるのは、放射線防護は異なる意見をもつ利害関係者（stakeholder）の関心と認識に答えるための政治的プロセスであり、広汎ではあるが不確かでもある知的基盤に依存しているという事実の認識である。この事実を受け入れるということは、放射線防護プロセスにおける利害関係者と参加者の利益と情報にとって、不確実性の原因を同定し推定されたリスクに伴うそうした不確実性の意味するところの定量が重要であることを示唆している。この報告書の放射線防護方針におけるインパクトは、放射線関連がんリスクについての低線量における普遍的なしきいの存在を1つの「不確かな可能性」として取り扱ったことである。

2. 疫学的考察

2.1 序 論

(13) 疫学調査の他の分野におけるのと同様に、放射線に関連したがんリスクの研究は臨床観察とともに始まった。16世紀のGeorg Bauer（ラテン語名のAgricolaとしての方がよく知られている）が、現在のチェコ共和国にあるJoachimsthal地方の採鉱夫の間に見られた特異な症状を「Joachimsthal山病」と同定したのが、最も初期のものと考えられる。この記述は、現在の知識ではラドンに関連する肺がんに一致するように思われるが珪肺のような他の肺疾患も含まれていたかもしれない（NAS/NRC, 1999）。この疾患は、Agricolaによって原因が鉱山大気中にある「金属蒸気」によると考えられていた。1895年のRöntgenによるX線の発見と、翌年のBecquerelによる自然放射能の発見、その後の科学、医学及び産業利用での初期の症例報告に記されているように、放射線被ばくは有害かもしれないという認識が生じてきた（Doll, 1995）。英国の放射線医の死亡率に関するCourt BrownとDollの研究（1958）（Berringtonら, 2001；SmithとDoll, 1981）では、1921年以前に放射線医学会に登録していた放射線医でがんによる死亡リスクが有意に増加していることが示されており、したがって1921年以降に医業を開始した放射線医よりも高線量の放射線に被ばくした可能性があり、個人の被ばく線量推定値は得られていないものの、被ばくの実態がリスクに関連していることを示した影響力の大きな研究の一例である。しかしながら、細胞死、突然変異、発がんなどの放射線影響に関する実験的研究は、実験者が標的とする細胞や組織の線量を正確に調整できるという利点がある。同様に被ばく集団を対象とする疫学調査は、個人の線量や臓器別線量さえも科学者が再構築できるような情報から大きな恩恵を受けてきた。恩恵には、線量反応関係の推定と、性、年齢、生活習慣、遺伝的素因のような個人の特性によるこの線量反応関係の修飾の推定が挙げられる。このように線量の再構築は放射線発がんの疫学にとっての基本的構成要素であり、しばしば必要となる相当な労力と出費にも十分見合うことが多い。

(14) 「リスク」は、一般的には個人の過去及び未来の経験について用いられることが多い概念であるが、数値で表されるリスクは、例えばある線量の放射線に被ばくした集団のがん罹患率を、非被ばく、又は極めて少ない量の放射線に被ばくした点を除けば同じような集団の（がん罹患）率と比較するなど、集団における率に基づいてのみ推定・確認することが可能である。したがって、個人のリスクについて話す場合は、実はその個人が属していると考えられるのと同様な集団の特性を念頭に置いている。

(15) 公共政策、特に放射線防護におけるリスクの意味に関しては論争が多い。その理由は、リスク推定値が不確実であること、そして放射線関連リスクの回避と放射線関連便益の維持あ

るいは不必要な被ばくを減らすためのコスト回避、それぞれに正当な関心が絡んでいるからである。放射線に関連したがんリスクがあるかもしれない者は、当然ながら、リスクがないか想定される便益の観点から我慢できるほどリスクが小さいことの証明を求めるであろう。他方、放射線に関連する便益維持や被ばくを減らすためのコスト回避に関わっている者は、懸念材料となるほどの高リスクが存在する証拠を求めるだろう。こうした問題は本質的に政治的なもので、それを公平に解決するためには双方の観点からの懸念に答えられる枠組みをもつ、不確実性も含むリスク情報が必要である。

(16) 放射線に関連したがんリスクの疫学調査が長い年月を経て発展するにつれ、調査の重点は放射線が真にがんのリスク因子であることの発見から、放射線の線量反応関係の証明、線量反応関係を修飾する因子の同定、そしてリスク推定過程に固有な仮定の検討へと移行してきた。電離放射線への被ばくは、人体におけるがんリスク因子としてよく知られ定量化もされている。それにもかかわらず、放射線被ばくによるがんリスク推定は、規制側そして公衆が関心を持つほとんどの場合、極めて不確実な過程なのである。その理由の1つは、リスク推定値は普通その推定値のもととなる被ばく集団ではない別の被ばく集団に対して適用されるためである。もう1つの理由は、規制側と公衆側の関心は、その被ばく集団を調査してリスクに関連した有効な情報が得られるような線量よりもはるかに低い線量の被ばくに向けられるからである。

2.1.1 継世代の放射線関連がんリスクに関する事実

(17) 本報告書における中心的関心は、電離放射線被ばくによりがんリスクが増加する可能性についてである。この問題に関しては多くの情報がある。同様に関心がある第2の可能性は、被ばくが世代を超えてがんリスクを増加させるかどうかである。親の放射線被ばくにより子孫にがんリスクが増加するか否かに関して、様々な疫学調査及び実験的研究が行われている。これらの調査に関しては、他に詳しいレビューがある (Boiceら, 2003 ; COMARE, 2002, 2004)。細胞と動物での研究から、被ばくした親の子孫におけるがん誘発は原則的には可能であると示唆されている。しかし、マウスの実験結果は一致していない。影響が認められない系統 (Cattanachら, 1995) がある一方で、従来の遺伝子突然変異誘発率から予測されるよりも高いリスクが認められた系統 (Nomura, 1982) もある。

(18) 数か国で行われた疫学調査では、職業被ばくのための理由により男性作業員の子供に小児がん発生率が増加したことを示唆する説得力ある証拠は得られていない。女性作業員の子供に関するデータについては、数が少なすぎて結論には至らない (COMARE, 2002)。英国 Sellafield 村の子供の間に小児白血病の集積 (クラスター) が見られる件については、近くの Sellafield 核燃料再処理工場での男親の勤務が関係している可能性があるが (Gardnerら, 1990)、このような関係を支持する他のデータは皆無に等しい (Wakeford, 2002)。おそらく、これまでに十分な報告がなされている、異なる地域からの住民が流入するいわゆる新興住宅地での小児白血病レベルの増加との関係における論議の方がもっと説得力があるだろう。ここで想定さ

れているメカニズムは、未知のウイルス性病因がそれまで暴露されたことのない住民に影響を与えたというものである (Doll, 1999; Dollら, 1994)。更に日本の原爆被爆生存者の子供約40,000人を対象とした追跡調査 (Izumiら, 2003) においては、小児期と青年期におけるがん発生率と親の線量との間にはいかなる関係も見られていない。以上より、継代的リスクの問題は確かに研究の正当なテーマではあるものの、低線量放射線に関連したリスクに関する情報を多く提供できるほど十分にはまだ発展していない。このテーマは第5章で放射線に起因するゲノム不安定性との関連で手短かに述べる以外は、本報告書でこれ以上は取り上げない。

2.2 がんリスクの放射線量依存性

(19) 0.2～5 Gyの範囲と (局部被ばくの場合は) それ以上の線量における急性被ばくの後のがんリスクに関してはかなりよい疫学情報が存在する。この範囲の線量では「高線量」の亜集団を含む集団についての疫学研究は数多くある。これらの集団は、良性疾患や悪性疾患に対して放射線治療を受けた患者、頻繁にX線透視検査で確認する肺虚脱治療を受けた結核患者のように長びく病気のために多くのX線診断撮影を受けた患者、鉱山大気中のラドン崩壊生成物に被ばくしたウラン採鉱夫、夜光塗料に含まれるラジウムを摂取したダイアルペインター (時計文字盤工) などの職業上かなりの放射線に被ばくした人々、及び広島・長崎の原爆被爆生存者を含む。これらの研究、特に調査集団の中線量～高線量域グループから求められる推論は、放射線関連リスク推定のための重要な疫学的基础となる。放射線関連がんリスクについての疫学情報の包括的レビューが最近出版された (NCRP, 2001; UNSCEAR, 2000)。

(20) 放射線被ばくレベルのベンチマークの一部を表2.1に示す。通常のバックグラウンド地域における年間自然バックグラウンド実効線量は次のとおりである：宇宙放射線は0.4 mSv、高度により左右される (旅客機でニューヨーク・パリ間を普通に往復した場合の線量は0.03 mSv)；岩石・土壌中の放射能から0.5～4 mSv、地質により左右される；人体の天然放射線核種によるものが0.25 mSv；放射線核種 (ラドン, トロン, 及びそれらの崩壊生成物) を吸入した場合、肺には実効線量で1.2 mSv台 (等価線量で～10 mSv) である (UNSCEAR, 2000)。診断を目的とした通常の検査による実効線量は、手足のX線撮影で0.01 mSv、バリウム注腸で4 mSv (MettlerとUpton, 1995)、CTスキャンを大人用の条件のまま小児腹部に対して行った場合25 mSv (Brennerら, 2003) である。宇宙飛行士が受ける可能性がある組織加重実効線量は、通常の3日間のスペースシャトル作業でおよそ2～3 mSv、国際宇宙ステーションでの60日間の滞在では約50 mSvである (NCRP, 2000)。広島・長崎の原爆に起因する結腸に対する急性の中性子線に対して加重を施した推定線量 (加重線量 = ガンマ線量 + 10倍の中性子線量) は、3,000 m以内で被曝し1950年10月時点で生存していた被曝者について線量範囲は1 mGy未満から6 Gy近くに及ぶ。線量推定値が5 mGyから4 Gyまでの被爆生存者では、平均値は200 mGyであった (RERF, 2003)。5 Gyの急性放射線を全身均等被ばくした場合は、緊急医療措置を取らなければ致命的となる可能性があるが、がん治療を目的とする局部放射線治

表 2.1 電離放射線の線源・線量の一部 注記以外はMettlerとUpton (1995) より

被ばく	実効線量 (mSv)	
自然バックグラウンド (世界人口)	通常のバックグラウンド地域	高バックグラウンド地域
宇宙放射線	年間 0.38	年間 2.0
地殻ガンマ線	年間 0.46	年間 4.3
組織内放射性核種	年間 0.25	年間 0.6
²²² Raの吸入	年間 1.2	年間 10
医療診断 (米国人人口)	検査当たり	
頭蓋	0.22	
頸椎	0.20	
胸部	0.08	
胆管撮画像	1.89	
腰椎	1.27	
上部胃腸系	2.44	
腹部 (腎臓, 尿管, 膀胱)	0.56	
バリウム注腸	4.06	
静脈性腎盂撮影	1.58	
骨盤	0.44	
股関節部	0.83	
手足	0.01	
CT スキャン (頭部又は軀幹部)	1.11	
小児 CT スキャン (腹部)*	25 (胃の線量)	
乳房撮影 (集団検診)*	3 (乳房の線量)	
宇宙飛行士:		
スペースシャトル作業 (3日間)†	2~3	
宇宙ステーション作業 (60日間)†	50	
モニターされている放射線作業者の職業被ばく蓄積平均線量‡	20 (報告された蓄積バッジ線量)	
原爆被爆者 LSS 集団で 0.005 ~ 4 Gy の線量値を有する人の中性子線量を加重した結腸線量の平均値§	200 (結腸線量)	

CT = コンピュータトモグラフィ; LSS = 寿命調査

放射線影響研究所ホームページ (RERF, 2003) よりダウンロードしたデータセットを用いて計算を行った。

* D. J. Brenner ら, 2003, *Proc. Nat. Acad. Sci. US*, **100**, 13761-13766

‡ E. S. Gilbert, 2002, *Radiat. Res.*, **158**, 783-784

† NCRP, 2001. Evaluation of the Linear-nonthreshold Dose-response Model for Ionizing Radiation. (「電離放射線の線形非しきい値・線量反応モデルの評価」), NCRP Report No.136, NCRP (メリーランド州ベセスダ)

§ D. L. Preston ら, 2003, *Radiat. Res.*, **160**, 381-407

療の場合は、しばしば一桁高い臓器線量が必要とされる。被ばくの分割あるいは遷延により急性影響に関する耐容線量はもっと高くなり得る。いくつかの主要調査における、モニターされた放射線作業者の蓄積職業被ばく線量は約 20 mSv であり (Gilbert, 2002), 勧告されている放射線作業者の被ばく線量上限は 5 年間の平均年間線量として 20 mSv, さらにどの 1 年間でも 50 mSv を超えてはならないことになっている (ICRP, 1991)。しかしながら Mayak のプルトニウム施設では、生産開始初期数年間における一部の作業者の年間実効線量は 1 Sv 近くあった (Akleyev と Lyubchanski, 1994 ; Khokhrykov ら, 2000)。

2.2.1 線量反応関係の存在

(21) 線量反応データ (がん罹患率に関する) を表すには、調査結果を線量ごとに並べる、

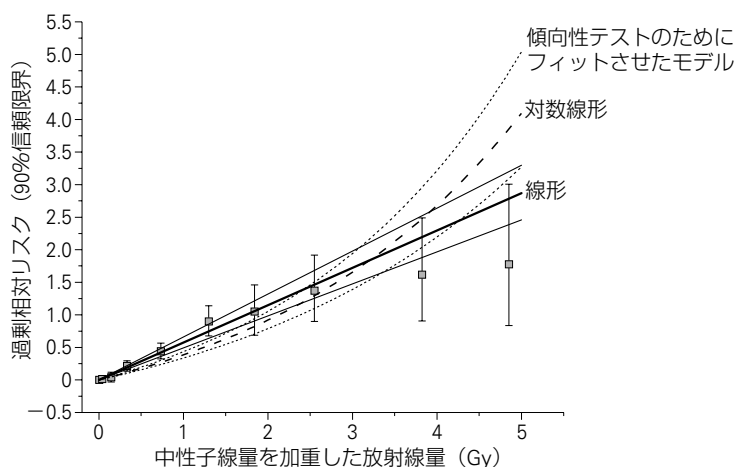


図 2.1 中性子線への加重を加味した結腸への推定放射線量区間ごとの原爆被爆者における固形がんの線量別過剰相対リスク (1958～1987年)

当てはめた線量反応関数は、線形 (相対リスク = $1 + \alpha D$) 及び対数線形 (相対リスク = $\exp(\beta D)$) の線量反応モデルによる増加傾向性の統計テストに対応している。ベースラインリスクは、被爆地 (広島又は長崎)、性、5年ごとの被爆時年齢、そしてリスク観察時年齢で調整してある (飽和モデルを使用)。

連続した線量区間ごとのグループ分け、そして線量区間によるがん罹患率のプロット (図2.1) など多くの方法がある。線量反応関係の存在を確立するためには、厳密には洗練されたモデリングが必要なわけではなく、増加の傾向性^{トレンド}テストによって可能である。これは通常、次に示すような簡単なモデルにデータを当てはめて得ることができる：

$$\text{ERR}(D) = \alpha D \quad (2.1)$$

$$\text{ERR}(D) = \exp\{\beta D\} - 1 \quad (2.2)$$

(22) ここでは、 $\text{ERR}(D)$ は線量 D における過剰相対リスクであり、 α と β は未知のパラメータである。式(2.1)を使った増加傾向性のテストでは、観察結果がパラメータ値 $\alpha \leq 0$ と統計的に不整合の場合に、また式(2.2)においては $\beta \leq 0$ の場合に、それぞれ線量反応は「統計的に有意」となる。これらの単純モデルは、全体的傾向や傾向性のテストには使えるが、線量反応曲線の形状を定めるには十分ではない。実際に図2.1では、当てはめた関数のいずれも、特に高線量では、プロットされた線量別データの点と特によく一致しているわけではないが、どちらの単純モデルもともに線量反応関係の存在の確立に役立つ。

(23) もしも傾向性テストからは統計的有意性が得られない場合は、線量反応関係の存在を支持する証拠が強くないか、又はそうした関係が複雑すぎるため単純なパラメータによる関数では表せないと推定できる。しかし、その傾向性が統計的に負の方向に有意である場合以外は、正の線量反応関係が存在しないと推定することはできない。対象となる線量範囲のサンプル数が少なく統計的検出力が不十分であれば、実際は正の線量反応関係が存在する場合であっても統計的有意性を検出できないことも起こり得る (2.4節45-47項参照)。

2.2.2 線量反応関係の推定

(24) 線量反応の解析から得られる情報は、放射線量と被ばくに関連した過剰リスクとの間の関数関係についての前提を常に条件としている。図2.1の各区間の推定値は、事実上このような前提には基づいていない。つまり異なる推定値は、1つの共通基準（0線量区間の値は0となるよう拘束されている）を有しているため、推定値相互の相関はほとんどない。つまり、ある任意の0以外の線量区間における観察結果は、その区間レベルにおける推定ERRに寄与していることになる。しかしながら、傾向性テストに使用した2つのモデルの場合（それぞれ仮定関数の形が異なるのでそのプロットも異なる）、対応する線量別推定値はすべて同一の推定パラメータ、すなわち式(2.1)では α 、式(2.2)では β によって決定されており、したがって互いに完全に依存しあっており、条件つきで推定線量に依存している。したがってフィットした曲線上の信頼区間(CI)は、横軸の個々の線量区間別に計算された推定値の信頼区間よりもずっと狭くなる。

(25) 線量反応関係の存在が証明されたならば、疫学データと一致し放射線生物学の観点からも妥当なパラメトリック線量反応モデルを見出すことになる。このようなモデルにより、全ての線量反応データを利用して異なる線量レベル、そして特に低線量レベルにおける線量関連リスクを推定することが可能になる。

(26) 傾向性テストに用いた2つのモデルのうち、線形モデル[式(2.1)]は生物学的に次の点から妥当である：電離放射線被ばくがその後のがんリスクに影響を及ぼすと考えられている主たるメカニズムは、電離事象による細胞DNAの損傷であり、組織内の一定体積中に生じるこれら電離事象の頻度は吸収された線量と比例する。対数線形モデル[式(2.2)]は線形モデルよりは妥当性が低いが、数学的に便利であることが多い（ロジスティック・モデル解析の場合など）。

(27) 実験的及び理論的に導かれた低LET放射線に関連したがんリスクとの関係でよく引用される一般的な放射線線量反応モデル（NAS/NRC, 1980；Upton, 1961）は次のとおりである：

$$\text{ERR}(D) = \alpha D \times (1 + \beta D) \times \exp(-\gamma D - \delta D^2) \quad (2.3)$$

(28) ここでは α 、 β 、 γ は未知の正のパラメータである。線形項 αD は低線量(D^2 が小さい)において支配的で、他方 $\alpha \beta D^2$ の項は「交叉線量」($D = 1/\beta$)、すなわち線量の一次と二次の項が推定リスクに等しく寄与する線量よりは、やや高い線量域で支配的である。指数関数項 $\exp(-\gamma D - \delta D^2)$ は、実験的に観察されているもので、放射線により損傷を受けた細胞のがん化を抑制する「細胞致死」あるいは「細胞増殖死」による競合的作用を表している。この指数関数項は高線量域で支配的であり、勾配を減少させ、やがては移行と緩やかなリスク減少に導くものである。当面の目的に対してパラメータ δ の寄与は重要性が少ないため、今後は $\delta = 0$ と仮定する。式(2.3)における他の成分と同様に、細胞致死についての指数関数項はしきいのない線量の連続した関数としてモデル化されている。以上より、細胞致死は確率が線量増加とともに高まる確率的影響として考慮されており、損傷細胞の割合がしきいレベルを超えた場

合に顕著となる組織の損傷などのような確定的影響とは考えられていない。

(29) 一般的な線量反応関数 [式 (2.3)] は疫学調査で使われることはあまりないが、その主な理由は、これは拘束パラメータの β と γ は曲率に関して互いに反対方向に作用し、ある程度の相殺になるからである。このモデルは極めて正確な多くの実験データに使用されて成功を収めているが、大半の疫学データはそのような複雑なモデルの推定値を支持するに足りるだけの統計的検出力がない。したがってここで報告されているがんリスク推定値は一般的に、仮想的な線形線量反応関係に基づいている。この例外は寿命調査 (LSS) から得られた白血病の線量反応関係で、これは線形-二次関係に基づいている。統計的検出力の問題は、ここでは図2.1の原爆被爆者のデータを例に考える。これは全身被ばくによる全固形がんのリスクに関するもので、発表当時最も統計的検出力の強い疫学データであった (Thompsonら, 1994)。一般モデルはこれらのデータにかなりフィットしている [図2.2(破線) 及び表2.2]。しかし、図2.1の線形モデルよりも有意に優れているわけではない ($P = 0.11$)。低線量における1 Gy当たりの推定ERR (すなわち推定値 α) は0.52 (90%信頼区間0.16~0.83) で、これは線形モデルに基づく推定値0.57 (90%信頼区間0.49~0.66) と大きくは変わらない。しかし信頼区間は、複雑なモデルの方が幅広くなり、これはデータと一致するような正のパラメータ α , β , γ 値の幅広い組合せを反映している。この解析ではパラメータ β (線量の2乗項) が正の値であることを支持する証拠はほとんど得られない ($P = 0.28$) が、一方で細胞致死パラメータ γ が0以外の値であることを示唆する証拠を提供している ($P = 0.07$)。

(30) 線量推定が行われたLSS集団の対象者で推定2 Gy以上となっている人は1%に満たないが、2 Gy以上の線量推定値は上方に偏っていると信じるに足る理由がある (PierceとPreston, 2000)。線量が2 Gy未満の被爆者に限定して線量反応解析を行った場合は、線形モデルで $\alpha = 0.64$ (90%信頼区間0.54~0.74) となった。このモデルに二次の項あるいは細胞

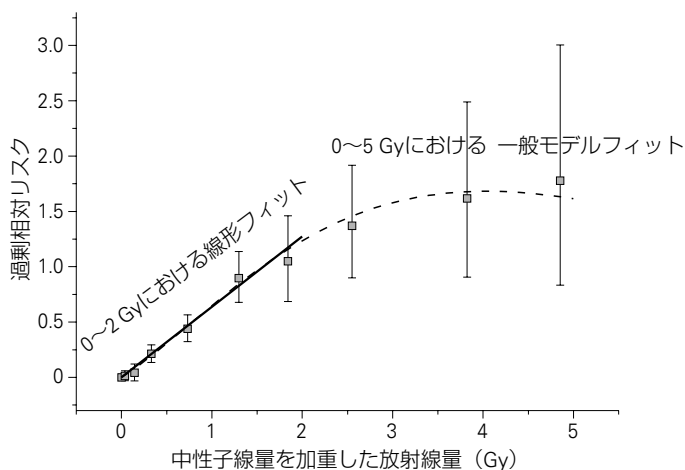


図2.2 一般線量反応モデルは、図2.1の線量反応データのフィットで、過剰相対リスク (ERR) (D) = $\alpha D \times (1 + \beta D) \times \exp(-\gamma D - \delta D^2)$ で表される。線形フィットは、0~2 Gyの線量域に限定したサブセットデータのフィットで、ERR (D) = αD で表される。パラメータ推定値の詳細は表2.2を参照。

表2.2 $ERR(D) = \alpha D \times (1 + \beta D) \times \exp(-\gamma D - \delta D^2)$ で表される一般線量反応モデルにおけるパラメータの推定値 ここに D は中性子線量を加重 (加重 = 10) した再構築線量で原爆放射線の結腸線量であり, $ERR(D)$ は原爆被爆者を対象とした放射線影響研究所の寿命調査 (LSS) 集団における固形がん有病率 (1958 ~ 1987 年) の線量に関連した過剰相対リスクである (www.ref.or.jp から入手可能)。

LSS 集団の全被爆者				解析対象を推定被ばく線量 2Gy 以下の被爆者に限定した場合			
パラメータ	推定値	90%信頼区間	P 値	パラメータ	推定値	90%信頼区間	P 値
α	0.52	0.16, 0.83	0.02	α	0.40	0*, 0.85	0.24
β	0.94	0*, 6.8	0.28	β	0.92	0*, 3.0	> 0.5
γ	0.84	0*, 0.68	0.07	γ	0.53	0*, 1.3	> 0.5
α	0.71	0.56, 0.87	< 0.001	α	0.61	0.35, 0.76	< 0.001
β	0 [†]	-	-	β	0.045	0*, 0.68	> 0.5
γ	0.11	0*, 0.24	0.07	γ	0 [†]	-	-
α	0.57	0.48, 0.68	< 0.001	α	0.64	0.54, 0.74	< 0.001
β	0*	-	-	β	0 [†]	-	-
γ	0 [†]	-	-	γ	0*, 0 [†]	-	-

* 強制的に $\beta = 0$ とした推定値。

† 0 に設定した推定値。

致死についての項を追加しても変化はゼロかほとんどなかった。しかしそれら両方の項を加えると、パラメータ推定は不確実となり、予測値は求められなかった (表2.2)。

(31) 本報告書では、これから先の疫学的リスク推定値は線形の線量反応解析に基づくものである。

2.3 中・高線量域における急性被ばくに基づく推論

2.3.1 性と年齢による線量反応関係の修飾

(32) 上述の原爆被爆者及び他の集団の研究から得られた情報は、多くの細部にわたる意味深い点がある。多くのがんの部位や部位のグループについて、放射線に関連したがんの線量別リスクだけでなく、がん部位、性、被爆時年齢、到達年齢、及び (又は) 被ばく後の経過時間によるリスクの変動もある程度正確に推定することができる。一般的に (常にではないが)、放射線関連相対リスクは女性及び若年齢被爆の場合に高い。被爆時年齢との関係では、甲状腺がん、急性白血病、及び女性の乳がんに対して顕著である (Landら, 2003; Prestonら, 1994, 2003; Ronら, 1995)。相対リスクは観察時年齢の上昇とともに少し減少するが、絶対リスクは増加する。これは、ベースラインのがんリスクが年齢のべき乗で増加し、それはERRの線量特異的減少よりも速い傾向があることによる (Pierce, 2002; PierceとVaeth, 2003; Thompsonら, 1994; UNSCEAR, 2000)。

(33) 被爆時年齢と到達年齢のどちらが放射線線量反応関係における修飾因子として重要かは確かでないが、それはどんな疫学追跡調査でも、この2つの量は互いに密接に相関しているため、その影響を区別することが困難なためである。追跡調査を継続し、主要な被爆者集団がその寿命の終わりまで追跡されるにつれて、生涯リスクに関するこの問題の重要性は薄れるだ

ろう。そのわけは、若年被爆者について、生涯リスクの予測がもはや必要でなくなるからである。しかし、放射線関連リスクの被爆時年齢及び到達年齢への依存性は複雑な問題として残るのであろう。1つの考慮すべき点は、半世紀を越える原爆被爆者の追跡期間中、日本国内でのベースラインリスクが継続して変化していることであるが、その理由は完全には解明されていない (Parkin ら, 2002 ; Preston ら, 2003)。

(34) 線量別リスクの、性、年齢、及び時間への依存性は、全がん、全固形がん、全白血病タイプ、その他グループの集合について統計的に安定した説明が可能である。これが有用なのは、放射線防護とは被ばくによって生じる全ての悪影響に関わりがあるだけでなく、そのような解析から、部位特異的なリスク推定に取り入れられるような依存性の全体的パターンが明らかになる可能性があり、統計的な精度が高まるかもしれないからである (NAS/NRC, 2000 ; NCI/CDC, 2003 ; Pierce と Preston, 1993)。

2.3.2 生活習慣及び他の個別因子による修飾

(35) 生活習慣歴による放射線関連リスク修飾に関する情報が、少しずつ増えつつある (表 2.3)。例えば肺がんにおける喫煙 (Kopecky ら, 1986 ; Lubin と Steindorf, 1995 ; NAS/NRC, 1999 ; Pierce ら, 2003 ; Prentice ら, 1983), 乳がんにおける出産と母乳保育 (Boice と Stone, 1978 ; Land ら, 1994 ; Shore ら, 1980), 皮膚の基底細胞がんと扁平上皮がんにおける紫外線被ばく (Ron ら, 1998 ; Shore, 2001 ; Shore ら, 2002), 及び肝臓がんにおけるC型肝炎感染歴 (Sharp ら, 2003) などである。放射線の被ばくと生活習慣因子、あるいは他の因子への暴露との相互作用に関しては、まだ理解が不十分である。放射線関連リスクの被爆時年齢、到達年齢、及び性への依存性に関する現在の推論の一部は、ベースラインと放射線関連リスク両方の経時の変化 (並びに、連続した出生コホート) に関係した、生活習慣と環境因子による暴露の長期的変化の反映である可能性がある。Preston ら (2000) は、LSS 集団における被爆時年齢の影響の解釈は難しいと懸念を述べている。

2.3.3 集団による変動

(36) ベースラインがんリスクと放射線関連がんリスクの間には、同一集団内の異なるがん部位間であれ、同一がん部位の異なる集団間の場合であれ、明確に一致した関係があるようには思えない。日本人女性集団の場合、年齢で標準化した年間10万人当たりの発生率は、胃がんが約31人、乳がんが約34人で大体似ている (Parkin ら, 2002)。他方、米国人女性の場合は、胃がんが約3人、乳がんが約90人である。原爆被爆者の1 Gyにおける放射線関連ERRは胃がんで0.32、乳がんで1.6である (Thompson ら, 1994)。胃がんは放射線関連リスク全体のかなりの割合を占めているが、この割合は、原爆被爆者の場合の胃がんのベースラインリスクが全体のベースラインリスクに占める割合 (約22%) (Thompson ら, 1994) や、一般の日本人での割合 (Parkin ら, 2002) よりも、かなり小さい。米国におけるこの比率は、男性2%、女性1%である。女性の乳がんではこれが逆になり、日本は世界の先進国の中でもベースライン発

表 2.3 個人因子、生活習慣因子、そして他の暴露による放射線関連リスクの修飾

臓器部位 / がん	集 団	因 子	リスクへの 主因子の影響	放射線被ばく との相互作用	文 献
女性乳がん	LSS 集団	若年時の第 1 子満期妊娠	減少	相乗的*	Land ら (1994)
	LSS 集団	複数回出産	減少	相乗的*	Land ら (1994)
	LSS 集団	長期授乳歴	減少	相乗的*	Land ら (1994)
	ニューヨーク乳腺炎シリーズ	第 1 子出産と関連	増加	吟味されていない	Shore ら (1980)
	マサチューセッツ結核透視シリーズ	第 1 子出産時の被ばく年齢	増加 (NS)	吟味されていない	Boice と Stone (1978)
肺・気管支がん	LSS 集団	喫煙歴	増加	相加的 [†]	Pierce ら (2003)
	米国ウラン採鉱夫	喫煙歴	増加	NS, 相加的よりは相乗的に近い	Lubin と Steindorf (1995)
皮膚基底細胞がん	LSS 集団	皮膚の日光被ばく対覆われた部分の比較		相加的 [†]	Ron ら (1998)
	ニューヨーク頭部白癬シリーズ	白人と黒人の比較	白人患者で高い	相乗的*	Shore ら (2002)
肝臓がん	LSS 集団	C 型肝炎感染	増加	極めて相乗的	Sharp ら (2003)
女性乳がん	LSS 集団と欧米人集団との比較	集団における発生率	米国人の発生率は日本人の発生率の 4 倍以上	相加的 [†]	Preston ら (2002)
胃がん	LSS 集団と米国消化性潰瘍患者群の比較	集団における発生率	日本人の発生率は米国人の発生率の 12 倍以上	NS, 相加的よりは相乗的	Carr ら (2002)

LSS = 寿命調査, NS = 有意でない

* 相加的相互作用モデルは棄却 (統計的にデータと不一致)

[†] 相乗的相互作用モデルは棄却

生率が最も低い国の 1 つであるが、がん全体の発生率は他のほとんどの国と比較しても大差はない (Parkin ら, 2002)。つまり原爆被爆者においては、乳がんが放射線関連がんという負荷全体にとって不釣り合いに大きな部分を占めているということである (Thompson ら, 1994)。米国では対照的に、ベースライン乳がん発生率が高いが医療用放射線に被ばくした女性の単位線量当たりの (絶対的) 放射線関連過剰リスクは原爆被爆者のリスクと似ている (Preston ら, 2002)。すなわち、全乳がんリスクの線量別・放射線関連成分は、被ばくした日本人でも欧米人でも絶対量は似たものであるようだが、全乳がんリスクに占める割合としては欧米人集団の方が小さいようである。他方、胃がんについては、米国人のベースライン発生率は日本人よりも一桁低いが、線量別・放射線関連過剰リスクは (情報は限られているが) ベースラインリスクの倍数としては、原爆被爆者における値と似たものであろうと示唆されている (Carr ら, 2002; Griem ら, 1994)。

(37) 上記の情報が示唆するところは、乳がんの場合は原爆被爆者のデータに基づく 1 Gy 当たりの放射線関連過剰相対リスク ERR (日本人のベースラインリスクの倍数として示された 1 Gy 当たりの過剰リスク) が、他方、胃がんの場合は放射線関連過剰絶対リスク (EAR; 被

ばくによるリスクと日本人のベースラインリスクの差)がそれぞれ米国人の被ばく集団のリスクを過大推定することになる。更に原爆被爆者及び医療・環境放射線に被ばくした集団についての白血病と甲状腺がんに関するデータもある(Ronら, 1995; UNSCEAR, 2000, Annex I, 表21)。これら以外のがんの大部分については、同様の情報は限られているか、又は皆無である(表2.3)。これは大事な問題である。というのも、リスク推定値をある集団から他の集団へ転換する場合、過剰リスクとベースラインリスクとの関係について、明瞭さの程度は別にしても仮説が必要となるからである。更に一部の部位(胃, 肝臓, 食道など)についてはベースライン発生率が集団間で著しく異なる可能性がある(Parkinら, 2002)。

(38) がんの部位により、放射線関連リスクとベースラインリスクとの関係が集団間で一致しないのは驚くべきことではない。米国のベースライン乳がん発生率及び日本の胃がん発生率が高いことについては、まだ理解は不十分ではあるもののいくつか理由がある。これらの理由はほぼ確実に生活習慣の違いに関連している。というのも、例えば米国への移民の子孫は、その祖先の国々で典型的に発生するがんではなく、一般的米国人に典型的ながんを生じる傾向を示しているからである(HaenszelとKurihara, 1968; Zieglerら, 1993)。乳がんと胃がんの発生率に影響する生活習慣因子は、恐らく少なくとも部分的には異なっており、放射線量との相互作用も異なっていると思われる。

(39) 環境、栄養及び職業に関連するがん疫学の多くは、異なる集団における部位別ベースライン発生率の違いを少しでも説明するがんリスク因子の解明に関心を持っている。大幅な進歩はあるものの問題は遠大であり、2.3節35項でも触れたようにがんリスクに関する放射線量と生活習慣因子の相互作用に関する情報は少ししかない。このため予見可能な将来において、放射線関連リスク係数のある集団から他の集団への転換に関する最も有用な情報は、根底にあるがんリスク因子とその放射線量との相互作用に関する調査ではなくて、むしろ部位別放射線関連リスクの多国間的な比較から得られるであろう。

2.3.4 放射線の質

(40) 低LET放射線の防護を目的としたリスク推定値は、主としてかなりの量の医療用X線に被ばくした人、あるいは広島・長崎の原爆によるガンマ線と中性子線の混合放射線に被ばくした集団を対象とした疫学研究に基づいている。放射線影響研究所の公開データセット(RERF, 2003)に示されているDS86線量再構成方式(Roesch, 1987)によると、両市の中性子線量とガンマ線量との間の相関は95%以上であり、骨髄の総線量に対する中性子線の寄与割合は、遮蔽と被爆距離によるが、広島で0.7~2.7%, 長崎で0.3~0.7%にすぎない。未発表のDS02線量再構成方式では、DS86と比べて広島・長崎両市で中性子成分がわずかに減少している。とりわけ広島で低線量被爆者で予測されていた中性子線量の大幅増加は生じなかった(Prestonら, 2004)。中性子の寄与が比較的小さいため、原爆被爆者データに基づいて2種類の放射線の生物学的効果比を推定するには、統計的検出力が足りない。更に、主として中性子線に被ばくした集団のがんリスクに関する有用なデータは本質的に存在していない(IARC,

2001)。このためガンマ線の線量と比較した中性子線の生物効果比は実験データから推定するしか方法がない。ガンマ線量のリスク係数は、線量の中性子成分に対する名目加重係数 10 を用いて原爆被爆者データから求められている (Thompson ら, 1994)。しかしながら, Preston ら (2004) は, DS02 線量方式では原爆被爆者についての推定中性子線量が余りに少なく, 中性子加重係数の選択に不確かさがあるため, ガンマ線線量反応関係の推定の変動問題は本質的に議論しても意味がないと指摘している。

(41) アルファ線被ばくに関連したがんリスクについて行われている研究としては, 肺がんについては吸入したラドン崩壊生成物に被ばくしたウラン採鉱夫 (NAS/NRC, 1999) 及び居住環境で低レベルのラドンに被ばくした集団を対象とした研究がある。骨がんでは²²⁶Ra と²²⁸Ra を摂取した元ラジウム・ダイアルペインター (Carnes ら, 1997 ; Fry, 1998 ; Stebbings ら, 1984), 及び良性疾患の治療目的で²²⁴Ra を注射された患者を対象とした研究 (Nekolla ら, 1999, 2000 ; Spiess と Mays, 1970) がある。肝がんや他の臓器がんでは, トリウムを含む X 線撮影用の造影剤を注入された患者を対象とした研究 (Travis ら, 2003) がある。以上より, アルファ粒子放射線への被ばくに関連したがんリスク推定値は, 直接的な観察データに基づくが, 中性子線被ばくによるリスク推定は間接的で, 実験的に得られた低 LET 放射線と比較した中性子線の効果比推定値を用いるという, 低 LET 放射線から得た比較リスク推定値に依存している。

(42) ガンマ線 (光子エネルギー > 250 keV) の被ばくと, 大部分の医療用 X 線 (光子エネルギーは 30 ~ 250 keV の範囲) による被ばくによる疫学的リスク推定値はしばしば交換可能な量として取り扱われる (ICRP, 1991)。しかし以前から, 生物物理学的考察に基づき医療用 X 線の方がエネルギーの高いガンマ線よりも効果的であると考えられている。この考察は, 分割 X 線照射と急性ガンマ線の被ばくによるがんリスクの比較の解釈を複雑にするかもしれない一因といわれている (Brenner, 1999)。Kocher ら (2002 ; NCE/CDC, 2003) は, ガンマ線と比較した, 不確実な放射線効果因子 (REF) を, 30 ~ 250 keV の X 線と軟 X 線 (30 keV 未満) の 2 つの X 線エネルギー範囲で推定し, 30 ~ 250 keV の X 線では REF 平均値を 2 とした主観的不確実性分布と 1 ~ 4.7 の 95% 不確実区間を, 軟 X 線では REF 平均値を 2.7 とした主観的不確実性分布と 1.1 ~ 6.4 の 95% 不確実区間をそれぞれ与えている。ガンマ線光子により生じた二次電子飛跡と同様のエネルギーの電子 (すなわち 30 keV 以上) には REF 値 1 を与え, もっと低いエネルギーの電子には不確実 REF 平均値 2.6 及び 1.2 ~ 5.0 の 95% 不確実区間を与えている。

2.4 低線量・低線量率におけるリスク推定

(43) 線量自体からの便益がある放射線治療を除き, 実効線量で 0.2 Sv 以上の被ばくをする人はほとんどいない。公衆にとっての主な関心は 50 mSv 未満の被ばくで, これは ICRP *Publication 60* (1991) が更に低い線量値 (20 mSv) を勧告する以前の放射線作業者に対する

歴史的年間線量限度である。この関心は 1 mSv よりもずっと低いレベルにまで及ぶ。これ (1 mSv) は ICRP (1991) と NCRP (1993) が勧告する公衆の年間被ばく限度であり、肺以外の大部分の組織に対する自然バックグラウンド放射線の年間線量でもある。前述したように、胸部X線撮影により肺組織が受ける線量は約 0.1 mGy、2 面式マンモグラフィ検査により乳房組織が受ける線量は 3 mGy であり、宇宙飛行士が 3 日間の平均的スペースシャトル作業により受ける可能性のある組織加重実効線量は約 2.4 mSv である (NCRP, 2000)。

2.4.1 低線量リスクを直接推定することの困難性

(44) こうした低線量被ばく (宇宙飛行士の場合は当然例外だが) は日常的であるが、低線量域に限定された被ばく集団の調査から関連する過剰がんリスクを推定することは極めて困難である。その理由は、線量に比例すると考えられ、また恐らく高線量から外挿されたリスクより若干少ない低線量では、放射線関連過剰リスクが、被ばくのないバックグラウンドリスクレベルにおける統計的そしてその他の変動により小さく見える傾向があるからである。その結果、理論的には放射線関連リスクの統計的に安定した推定を行うためには膨大な対象者数 (例えば数百万人) が必要となる。またその場合でも、ベースラインレベルのリスクの変動原因がすべて理解できていないし、それらの制御や調整ができないため、結果的に推定値は信頼性の低いものとなるだろう (Land, 1980)。対照的に、高線量レベルでは問題は少ない。その理由は、ベースラインリスクの統計的変動と比べ過剰リスクが大きい傾向があるため、ベースラインリスクの線量と交絡するあるレベル以上のいかなる変動でもその原因を理解しやすくなるからである。

2.4.2 分かりやすい例題

(45) (1) ある集団のある種のサブセットがん部位 (特定されていない) のベースラインがんリスクは既知で 10% ; (2) この部位におけるがんリスクは、全身の実効線量 1 Sv 被ばくにより倍加される (すなわち、更に同じサブセットがんに 10% が加わる) ; (3) 過剰リスクは 0 ~ 1 Gy の範囲内で放射線量と厳密な比例関係にあったと仮定してみる。更に 1 Gy, 100 mGy, 10 mGy, 又は 1 mGy に均一に被ばくした、ベースラインリスクが 10% と判明している大規模な調査集団を見つけることが可能であったと仮定する (これは、被ばくした集団において観察したがん頻度を、発表済みの集団発生率に基づき計算された予想頻度と比較する、単純かつ非現実的研究の説明である。仮定のベースライン発生率、倍加線量などは計算を単純化するために選んだもので、実在の集団や一部のがんを表しているのではないことを付記する)。このような集団における推定過剰がん発生率は、がん発生数を集団の大きさと割ったものから 10% のベースライン率を差し引いた値になると思われる。推定過剰リスクは、ほぼベースライン発生率 (10%) \times Gy で表した線量 D を平均値とする正規ランダム変数として分布し、分散は $10\% \times (1 + D) \div$ 集団の大きさ N となる。線量 D における有意レベルが 5% で片側検定による確率 80% の過剰リスクを検出するために必要な集団の大きさを表 2.4 に示す。ここでの計算は

表2.4 ある種のがん部位（特定されていない）のベースラインがんリスクが10%と判明しており、未知の放射線関連リスクが1Gyで10%、そして0~1Gyの間で線量と比例関係にあるという仮想的な研究における統計的検出力の計算

放射線量	過剰リスク	リスク合計	帰無仮説と対立仮説下の推定過剰リスクの標準偏差		5%有意レベルで過剰リスクを80%検定力で検出するのに必要な集団の大きさ N
1 Gy	10 %	20 %	$0.316/N^{1/2}$	$0.447/N^{1/2}$	80
100 mGy	1 %	11 %	$0.316/N^{1/2}$	$0.332/N^{1/2}$	6,390
10 mGy	0.1 %	10.1 %	$0.316/N^{1/2}$	$0.318/N^{1/2}$	620,000
1 mGy	0.01%	10.01%	$0.316/N^{1/2}$	$0.316/N^{1/2}$	61,800,000

実のところ非現実的なまでに楽観的である。というのも、後に示すように被ばく集団のベースライン発生率そのものがそこまで確実ではないからである。ほとんどの場合そうであるように、もしも同数の非被ばく者集団を含めてベースライン発生率を推定しなくてはならないとするならば、同等の差異検定力をもつためには、2倍以上の（被ばくした人と被ばくしていない人の合計）人数が全体で必要となる。また、特に低線量レベルにおいては被ばく集団と非被ばく集団がベースライン発生率に関して、必要とされている分解能レベルで真に同等であるかどうかは依然不確かである。

(46) もしも少量の放射線への被ばくによる過剰リスクを特定するためには途方もなく大きな調査集団が必要であるとするならば、はるかに小さな集団で過剰リスクを検出できなかったとしてもそれは当然のことにすぎない。相反する2つの仮説のどちらからも予測できる結果は、どちらの仮説も支持しない。つまり、例えば疫学研究で1 mGyオーダーの被ばくに関する過剰がんリスクが統計的に有意でなかったとしても、それはリスクがないことを意味するわけではないということである。ただリスクがあっても、がんのベースライン発生率と比べて小さいものであることは示唆している。

(47) 低線量及び超低線量では、ベースラインリスクの統計的及びその他の変動が、疫学的・実験的発がん研究において誤差の主要な源となる傾向があり、また信号／ノイズ比が低く、わずかな交絡因子の認識・調整の困難さのため、放射線関連リスクの推定値は極めて不確実となる傾向がある。このようなレベルの線量では、仮にベースライン発生率にコントロールしきれない変動によるバイアスがなかったとしても、統計的見地からは正・負の放射線関連リスク推定値が、LNT理論においてさえ、ほぼ同じように生じ得る。また定義から、真の過剰リスクが0に近い場合、約20回の独立した研究に1回の割合で正又は負の統計的に有意な所見が得られる可能性がある。したがって、LNT理論の場合でも、線量が小さければそれだけ統計的に有意な所見は偶然の産物となりやすく、放射線の有益効果（ホルミシス）、あるいは著しく誇張されたりリスクを示すということになるだろう（Land, 1980）。このような推定値は傾向として全体のごく一部にすぎないが、選択的に提示された場合には、どちらかの方向についてのある程度の、また時には圧倒的な事実の実体としての印象を与えることがある。

2.4.3 低線量被ばくに関する研究

医療研究

(48) 数十 mGy オーダーの被ばくに関連した過剰がんリスクの直接的な疫学的証拠が実はいくらか存在する。一例は、X線骨盤計測により放射線に胎内被ばくした子供に関するいくつかの症例対照研究で、15歳までに白血病及び固形がんで死亡する相対リスクは約1.4となることが知られている (BithellとStiller, 1988; Harveyら, 1985; ICRP, 2003, 表8.5; MacMahon, 1962; MonsonとMacMahon, 1984; Stewartら, 1956)。これらの胎内被ばく研究の解釈をめぐるのはかなりの議論がある。これまでに指摘されている問題点は以下のとおりである——原爆被爆者のLSSを含むコホート研究では関連性が見られないこと、双生児では被ばく頻度が高いと思われるにもかかわらず、双生児における放射線関連小児がん発生率が、単一児より高いことが確認できなかったという矛盾、及び白血病と固形がんの推定相対リスクが類似しているのは受け入れ難い所見であるとの議論に基づく症例対照法における偏りの可能性である (BoiceとMiller, 1999; DollとWakeford, 1997; ICRP, 2003, 表8.5)。

(49) DollとWakefordは包括的なレビュー論文 (1997) で、次のように結んでいる：「事実を総合的に考えると、胎児被ばくは小児がんリスクを増加させ、リスク増加は10 mGy オーダーの線量で起こり、このような状況下での過剰リスクは1 Gy当たり約6%である」。彼らは、症例対照研究から得られた推定値が信頼できないと示唆されるに至った4つの異なる根拠を吟味している。そのうち3つ (BoiceとMiller (1999) により強調された症例対照研究における偏りの証拠を含む) は、DollとWakefordの考察 (1997) では恐らく有効ではない、あるいは有効ではない可能性があると考えられた。そして最後に残った1つのみ、「すなわち胎内被ばくで知られているコホート、なかんずく日本の原爆被爆者コホートにおいて、匹敵するようないかなるリスクも見られない」が重要に思えるだろうとの評価を下している。

(50) 原爆被爆者の調査について以下に論じる。X線骨盤測定による小児がんのコホート調査の可能性については、小児の白血病及び固形がんは極めて稀であるため、コホート調査において適切な統計的検出力をもつためには、必要な対象者数は扱いかねるほど膨大のものになるであろう。例えば最近のSEER (米国国立がん研究所のがんプログラム) の統計によると、米国で生まれてから10歳までに何らかのがんで死亡する可能性は0.026%、また何らかのがんと診断される可能性は0.164%である (<http://seer.cancer.gov/statistics> の“FastStats”を使用)。もし仮に、同数の被ばく者と非被ばく者から成る小児コホートが選択可能であれば、5%の有意レベルと80%の統計的検出力で被ばく群のがん死亡の相対リスク1.4を検出するためには合計63万人以上のサンプルサイズの小児が必要であり、同様の増加をがんの罹患リスクで確認するには合計10万人以上のサンプルサイズが必要となるだろう。もしもあらかじめ被ばくした小児と被ばくしていない小児を容易に選別できない場合、そして集団中に被ばくしていない小児が被ばくした小児の10倍存在している場合 (これは、Stewartら (1956) が観察した割合に近い)、相対リスク1.4を確認するために必要な人数は、死亡については約200万人、罹患については32万人となるだろう。以上のことから、X線骨盤計測のコホート調査において

影響が検出されなかったからといって、X線骨盤計測による胎内被ばくの小児がんリスクに関する症例対照研究の所見を疑問視する強い理由にはならないだろう。

(51) 原爆被爆者についての調査は事情が異なる。1950年10月1日までに生存していた対象となる合計 3,018 人の胎内被爆者のうち、推定線量値が0.1～0.5 Gy (平均 0.23 Gy) の対象者は313人、0.5～1 Gy (平均 0.72 Gy) の対象者は88人、そして1 Gy以上 (平均 2.4 Gy) は54人であった (Delongchampら, 1997)。したがって、15歳未満のがん症例の確認が十分であるならば、X線骨盤計測により被ばくした小児の症例対照研究に見合った1 Gy当たりのあるERRでもって線形線量反応関係を確認するのに十分な統計的検出力があるように思われた。広島・長崎の原爆による胎内被爆者の罹患及び死亡について既に発表されている研究 (Delongchampら, 1997; Yoshimotoら, 1988, 1994) の検証から、1945～1955年、特に1945～1950年の被爆者及び非被爆者におけるがんの確認が不完全であったかもしれない可能性が示唆されている。最新の報告 (Delongchampら, 1997; Yoshimotoら, 1988, 1994) においては、1950年10月1日時点で生存していた人々に生じたがんによる死亡又はその罹患に限定されており、それ以前に生じた198件の死亡は含まれていない。これら初期の死亡の大半は原爆直後の幼児死亡であり、死因に関する文書はほとんどない (Delongchampら, 1997)。最近のSEERの数字によると (<http://canques.seer.cancer.gov>), 3,018人の集団の場合10歳までに5.0件のベースラインがん罹患が診断されると予測され、このうち3分の2近くは5歳までに生じると予測されている。したがって、胎内被爆者コホートの構成員あるいは1950年10月1日まで生きていたならばこのコホートに含まれていたかもしれない人々の中に、放射線関連あるいはベースライン小児白血病が発生していたが、原爆投下後の5年間又はそれよりも長い期間いろいろな理由により検出されなかった可能性が確かにあり得る。このコホートについての生涯リスクの調査では、リスク増加が観察されている (Delongchampら, 1997)。

(52) 前項ほど直接的ではないが、若い女性で1回平均10 mGyオーダーの胸部X線撮影を繰り返して受けた結果、高い累積線量になったために生じた乳がんリスク増加の例がある (Boiceら, 1991; Davisら, 1987; Doodyら, 2000; HoweとMcLaughlin, 1996)。結核の肺虚脱治療におけるX線透視検査で前後方向の被ばくを伴う場合、1回の(分割)線量は時に100 mGyを超えることがあった。1つの調査では、線量の再構築を目的に、X線透視検査の25%は各検査当たり乳房線量が54 mGyの直接前面からの被ばくを伴い、また75%は平均乳房線量が1.8 mGyの背面からの被ばくを受けていたと想定されている (Boiceら, 1978)。照射は1週間以上の間隔をおいて行われたが、頻繁に繰り返されていたので、数百mGy、時には数千mGyの累積線量に達することもあった。合計線量についての単位線量当たりの過剰(絶対)リスクは、25歳で1 Gy被ばくした女性の場合、50歳で1万人当たり1 Gyにつき年間約10症例 (Prestonら, 2002) となり、これは原爆被爆者の急性被ばく線量に関連した過剰(絶対)リスクと同じレベルであった (Boiceら, 1979; Landら, 1980; LittleとBoice, 1999; Prestonら, 2002)。ところが肺の線量は乳房線量と同様なレベルであったにもかかわらず、肺がんの過剰リスクに対しては、高線量急性被ばくに基づく推定値と比較して、同様の関係は観察されなかった

(Davisら, 1987 ; Howe, 1995)。急性放射線の単位線量当たりの肺がん過剰リスクは、一般に乳がんの過剰リスクより小さい(Thompsonら, 1994)が、X線透視検査を受けた患者の乳がんと肺がんについての所見の相違から示唆されることは、線量の分割効果はがん部位によって異なるかもしれないということである。しかしタバコの煙に曝されることの方がはるかに大きい肺がんのリスク因子であることに留意すべきである。例えば結核患者で長期的肺虚脱治療を受けた人は、X線透視検査による累積線量が高くても、タバコの煙への暴露が平均以下であれば放射線に関連する肺がんリスクの上昇が隠されてしまうのかもしれない(解析の際、喫煙についての調整は試みられている)。

(53) 被ばく集団における甲状腺がんの研究から、放射線の遷延・分割効果の影響を推論するのは難しい。それは主として集団間で推定値が異なるからで、この理由はまだほとんど分かっていない。小児期に頭皮の白癬(*Tinea capitis*)のX線脱毛治療のため、甲状腺に対して推定(分割)平均線量 90 mGy (40~500 mGyの範囲)の放射線を受けたイスラエル人患者10,834人と、被ばくしていない対照者16,226人とを比較した結果、甲状腺がんの極めて有意な線量関連過剰リスクが観察されている(Ronら, 1995)。被ばく群44例、対照群16例に基づいた1 Gy当たりの直線モデルERR推定値は 32.5 (95%信頼区間14~57)であった。これに対して米国で同様な治療を受けた患者2,224人(甲状腺平均線量 60 mGy)の場合は、局所軟膏治療だけを受けた1,380人と比較して有意な過剰は観察されなかった；X線治療群には甲状腺がんが2例発見されたが、これは一般集団の発生率と一致しており、対照群ではがん症例は見つからなかった。しかしながらリスク推定値の研究間差異は統計的に有意ではなかった(Shoreら, 2003)。より一般的には、イスラエルの*T. capitis*患者、最も若年被爆の原爆被爆者、扁桃肥大又はリンパ球過増殖の治療目的でX線を受けた2集団、及び胸腺肥大が疑われる症状の治療目的で放射線を受けた集団を含む小児期の照射後の甲状腺がんに関する5つの調査のプール解析(Ronら, 1995)から得られた1 Gy当たりの総合的ERRは7.7 (95%信頼区間2.1~28.7)であった。²²⁶Raの低線量率被ばくを受けた皮膚血管腫患者に関するスウェーデンの2件の調査からも、似たような推定値が得られている：推定甲状腺平均線量120 mGyに基づくERR/Gy = 7.5 (95%信頼区間0.4~18.1) (Lindbergら, 1995)、平均線量260 mGyに基づくERR/Gy = 4.9 (95%信頼区間1.3~10.2) (Lundellら, 1994)。

職業被ばく研究

(54) 相当高レベルの被ばくをした(主として歴史的な)職業集団、例えばウラン採鉱夫(NAS/NRC, 1999)、ラジウム・ダイアルペインター(Stebbingら, 1984)、ロシアのプルトニウム作業員(Gilbert, 2002)、及び初期の放射線医(Matanoskiら, 1975 ; SmithとDoll, 1981)を除き、大部分の職業被ばくを扱った研究は、低線量、したがって低い統計的検出力の研究に分類される。これらの研究の主な効用は、一般に受け入れられている推定値を、規制下の放射線作業員の放射線関連推定リスクと一致しているという意味で確認することにある。例えば米国、英国、カナダの原子力作業員のがん死亡に関する大規模な合同解析からは、白血病

の統計的に有意な線量反応関係が確認されたが、全固形がんの線量反応関係は有意ではなかった (Cardisら, 1995)。英国の全国放射線作業員登録における職業被ばくとがん死亡でも同様の関係が見られ、原爆被爆生存者の調査に基づく推定値と合っていた (下表参照) (Muirheadら, 1999)。米国の放射線技師においては、がん死亡のパターンは最初に雇用された西暦年と逆相関しており、これは最近よりも以前の方が職業上受けた放射線量が高かったことから放射線が病因であることと一致している (Mohanら, 2002, 2003)。

原爆被爆生存者研究

(55) 原爆被爆生存者のLSSコホートの (原爆時市内不在者と区別した) 被ばくした対象者は、大部分が100 mGy未満の放射線量を受けたことが、時に忘れられている (表2.5)。1950年から1997年までの固形がん死亡について (Prestonら, 2003), 線量推定値がおよそ120 mGy未満の生存者に限定して行った低線量リスクの直接評価は、統計的に有意な線量反応関係を示した。この範囲における1 Gy当たりの推定ERRは0.74 (90%信頼区間0.1~1.5)であった。このフィットした線量反応曲線の傾きは、線量範囲全体からの推定値 (ERR/Gy = 0.47) と有意に異なるとの示唆は得られず ($P > 0.5$), またしきいの証拠もなかった。次項で考察するとおり、DS02線量推定値を用いた同じ疫学データの解析からも同様の結果が得られている (Prestonら, 2004)。

表2.5 広島・長崎の原爆被爆生存者で構成される寿命調査コホートの被ばく対象者79,901人の線量別人数、固形がん数、及び放射線に関連した推定過剰固形がん数の分布 PierceとPreston, 2000

推定結腸線量	人数	固形がん数	放射線に関連したと思われる推定過剰固形がん数*
3,000 m以遠で被ばく	23,493	3,230	0
< 5 mGy, 3,000 m以内で被ばく	10,159	1,301	1
5 ~ 100 mGy	30,524	4,119	77
100 ~ 200 mGy	4,775	739	60
200 ~ 500 mGy	5,862	982	164
0.5 ~ 1 Gy	3,048	582	177
1 ~ 2 Gy	1,570	376	165
> 2 Gy	470	126	80

* フィットした値で線形の線量反応関係に基づく

(56) 1958~1994年までのLSS腫瘍登録から得られた固形がん罹患率データの初期解析 (PierceとPreston, 2000) は、爆心地から3,000 m以内で被ばくした人を対象としており、そのうち約10,000人は中性子線に加重を施した推定線量が5 mGy未満、また約41,000人は5~500 mGyであった。爆心地から3,000 m以内で被ばくした人に限定した解析から、統計的に有意な線形線量反応関係が得られたが、これはより広い線量範囲の0~2 Gy又は0~4 Gyにおいて計算された線形モデル・リスク推定値と比較しても過大推定ではなかった (図2.3)。0~120 mGyの線量範囲に限定した解析から、統計的に有意な推定値が得られている。また他の所

見から 60 mGy 以上のしきいを想定することは、データと統計的に矛盾することになる。

(57) 爆心地から 3,000 m 以遠で被ばくしたコホート構成員を解析に含めた場合には、フィットした線量反応関係の推定勾配は若干 (3%) 減少し、0~120 mGy の線量範囲におけるフィットした線形線量反応関係の統計的有意性が減少した。図 2.3 は、0~500 mGy の線量範囲での線量別がん発生率の移動平均プロットを示しており、不確実限界は±1標準偏差 (SD) に相応している。100 mGy における相対リスクの移動平均推定値は、爆心地から 3,000 m 以内で被ばくした人に限定した解析では 1 よりも約 3.7 SD 単位高く、また限定の少ない (3,000 m 以遠を含む) データセットでは新しいベースライン (相対リスク約 1.04 の水平点線で示す) より約 2 SD 単位高い。

(58) 図 2.4 は図 2.3 と同じデータに基づいているが、線量区間が高線量データを漸次切り取った場合の 1 Gy 当たりの過剰相対リスク (ERR) の線形回帰推定値を示している。図の右から左にかけて、最も右にある推定値とその標準誤差 (SE) は線量範囲 0~2 Gy の観察に基づいており、その次の点は線量範囲 0~1.5 Gy というように以後続き、最も左は線量範囲 0~0.05 Gy のデータに基づいた推定値となっている。それぞれのグラフは右手よりも左手の連続

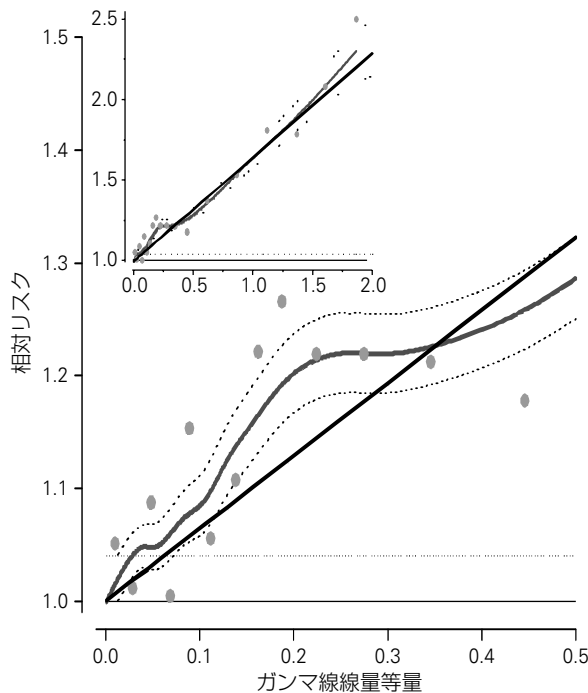


図 2.3 低線量における推定相対リスク

追跡期間は 1958~1994 年で、線量以外は同様の被ばく者と比べた場合の追跡期間平均線量別がん発生率。被爆時年齢は 30 歳の場合で、性は平均化してある。2 本の点線は滑らかな曲線の 1 倍標準偏差限界を示す。直線は 0~2Gy に対する推定線形線量反応関係である (挿入図参照)。Y 軸の 1 のベースラインは爆心地から 3,000m 以内で被ばくした、線量 0 の生存者の場合。水平の点線は、爆心地から 3,000m 以遠で被ばくした生存者を含めた場合のベースラインを示す。(出典: Pierce, D.A., Preston, D.L., 2000, *Radiat. Res.* 154, 178-186)

した推定値間の方で変動が大きく、±SE限界は線量範囲の上限が低くなるにつれて各グラフの左側に近づくほど次第に広がる (Donald Pierce ; 私信)。

(59) 図2.3及び図2.4の解析で用いた対照集団は、中性子加重線量推定値が5 mGy未滿の(爆心地から3,000 m以内で被ばくした)広島・長崎の「近距離」生存者である。この選択は、爆心地から3,000 mを超えた距離で被ばくした「遠距離」集団は、都市部の近距離生存者に比

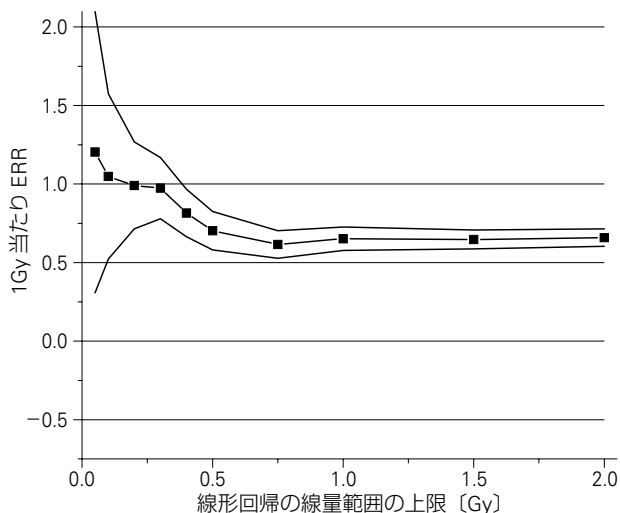


図 2.4 固形がん発生に関する1Gy当たりの過剰相対リスク (ERR) の線形回帰推定値 (点とそれをつなぐ線, ±1 標準誤差の誤差限界)。横軸のゼロからプロットされている点までの範囲の線量区間におけるポアソン回帰に基づく。解析は爆心地から3,000m以内で被ばくした近距離生存者に限定。

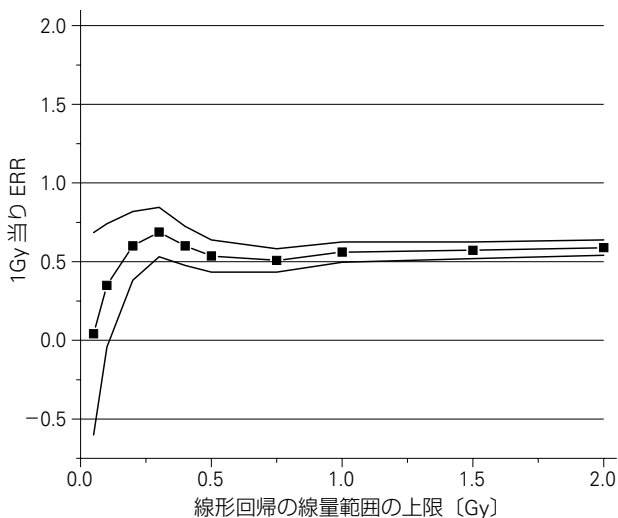


図 2.5 固形がん罹患率に関する1Gy当たりの過剰相対リスク (ERR) の線形回帰推定値 (点とそれをつなぐ線, ±1 標準誤差の誤差限界)。横軸のゼロからプロットされている点までの範囲の線量区間におけるポアソン回帰に基づく。解析は推定放射線量が2Gy未滿の全被爆生存者にに基づく。

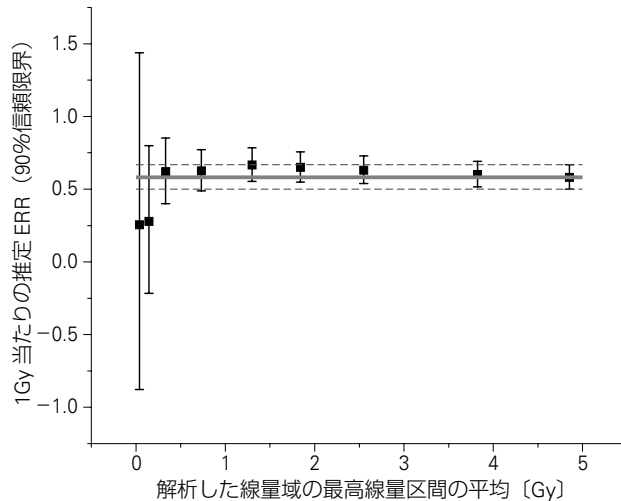


図 2.6 女性乳がんの 1Gy 当たりの過剰相対リスク (ERR) に関する線形回帰推定値 (全年齢平均)。潜伏期間を最低 12 年と仮定し、線量別データは右から切り取り。横軸には、回帰に用いた線量幅の中で最も大きい平均乳房線量 (中性子線加重カーマ線量) を示す。すなわち、最も右にある点は全線量範囲に対応し、その左隣の点は 4 Gy 以下、次は 3 Gy 以下と続く。

べて、農村地域に居住していたため放射線以外のがんリスク因子にさらされているかもしれないという理由から正当化された。図 2.3 の相対リスク 1.04 に対応する水平線は、この遠距離生存者を解析に含めた場合のベースラインを示す。図 2.5 は、遠距離生存者を含めた場合の図 2.4 の解析を繰り返したものである。高線量データに基づく 1 Gy 当たりの ERR 推定値はこの変化によってほとんど影響を受けないが、図 2.5 左手の推定値は図 2.4 左手の推定値と比べてかなり低くなっている (広い誤差限界の幅という点では似ているが)。図 2.4 と図 2.5 の比較から分かることは、もしも低線量データだけに依存するとしたら、推定値の感度は、小さいけれども未知の部分が多くて理解が乏しい交絡因子によって影響を受けるということである。

(60) 同様の総合パターンが、1950～1990 年の乳がん罹患率に関する LSS 解析結果 (図 2.6) でも観察される (遠距離生存者のデータが推定値に寄与する点で図 2.5 に似ている) (Land ら, 2003)。図 2.4～2.6 から総合的に分かることは、複合部位及び一部の単独部位についての線量別がんリスクの回帰推定値は極めて一貫した線形性を有し、推定線量が 200 mGy 未満の生存者に観察された過剰リスクにかなり依存し、そして約 100 mGy 未満の線量におけるデータのみに基づいた場合は統計的に不安定になることである。これらの解析からは、単位線量当たりの過剰リスクが、超低線量域と 4 Gy までの線量域とでかなり異なるという強い事実は得られていない。

高バックグラウンド地域の研究

(61) 世界各地の大部分の集団が受けるより数倍高い自然バックグラウンドレベル地域に居住する集団の、がん発生率に関する疫学研究がこれまでに多く発表されている。一例として自

然バックグラウンドの年間推定実効線量が、約 6.4 mSv（世界の大部分の地域の 3 倍）である中国 Yangjiang（陽江）における調査がある。このような地域の集団を対象とした研究からは、普通がん死亡、又は結節性甲状腺疾患（甲状腺がんリスクの生物学的マーカーと考えられる）の相対リスクは 1 とは有意に異ならない（Tao ら、1999, 2000；Wang ら、1990）。リスクがないので有意なリスク増加が確認されない可能性は当然ある。しかし 2.4 節 44-47 項で考察したような理由、つまり疫学データにおける信号／ノイズ比の低さ、不十分なサンプルサイズ、そしてリスクに対して同様な影響をもつかもされない交絡因子を特定・調整することの困難さから、結果の解釈が問題となる。しかし、その克服は困難もしくは不可能である。

2.4.4 低線量・低線量率への外挿

(62) 急性被ばくによる線量が、対数目盛りで、高め（～1 Gy）、中程度（～100 mGy）、ある程度低め（～10 mGy）であるような場合には、疫学データから放射線関連リスクについての有益な情報もたらされる。しかし非常に低い（～1 mGy）か極めて低い（～0.1 mGy）線量範囲については、情報は得られない。放射線リスク防護における恐らく最も重要な 1 つの課題は、高線量被ばくに関連した統計的に安定で比較的偏りがないリスク推定値から、どうやって日常的な関心の強い低線量レベルに外挿するかであろう。図 2.3～2.6 の解析から示唆されることは、少なくとも 1958～1987 年の LSS 固形がん罹患率データについては、2 Gy から 200 mGy という 1 桁の大きさにわたる線量範囲における線形回帰が正当化されることである。他方白血病リスクの線量反応解析は線形-二次の線量反応関係を支持しており、骨髄線量が約 1 Gy の場合に線形成分と線量の 2 乗成分とがほぼ等しくなる（Preston ら、1994）。1950～1997 年の（全部位をまとめた）固形がん死亡率データからは、0～150 mGy の範囲の線量域においてさえも線形性が示唆されている（Preston ら、2003）。DS02 線量推定方式を用いた最近の解析では、0～2 Gy の限定線量域で統計的に有意な上曲がりの反応（上方凹）が示されている。しかし著者らは、低線量・超低線量でのリスクに関係が深いと考えられる 0～1 Gy、0～0.5 Gy、及び 0～0.25 Gy に限定された直線モデルの線量反応解析では、低線量リスク推定値としては少々高めの値が得られたので、低線量リスク推定のために線形-二次モデルの使用は推奨しないと述べている（Preston ら、2004）。

線量・線量率効果係数

(63) LSS の全部位をまとめた固形がん罹患率データは、低 LET 放射線の線量として 200 mGy オーダー、あるいは 100 mGy オーダーでさえ、線量反応関係が線形的であることを支持している。これらのデータは、線形性が継続して線量ゼロまで続くという証拠を提供するものではないし、10 mGy 以下の線量では線形的でない可能性を排除するものでもない。X 線骨盤計測による胎内被ばく調査と、分割 X 線透視による乳がん調査のデータより、分割 1 回当たり 10 mGy オーダーの放射線量が過剰のがんリスクに関係すると示唆されている。しかし、その同じ X 線透視コホートでも、肺がんに関してはリスク増加の事実は見られていない。ただし患

者間の線量分布が相当不均一であるとの報告があり (Boiceら, 1978), したがって上述のX線透視データは必ずしも線量と過剰がんリスクの比例関係が数十mGyまで成立することを意味しない。LSSの白血病線量反応関係における曲線性は、低線量・極低線量では単位線量当たりのリスクが減少することを支持する中心的な疫学的事実である [異なる実験的観察からの示唆もある (NCRP, 1980)]。このような曲線性は、ICRPとUNSCEARの勧告、すなわち慢性被ばくと200 mGy未満の急性被ばくの場合は、外挿された線量別リスク推定値は線量・線量率効果係数 (DDREF) の2で割るべきである、と一致している (ICRP, 1991; NCRP, 1993; UNSCEAR, 1993)。2よりも大きいDDREF値は、線形-二次線量反応モデルとの関連で、1958～1987年のLSS固形がん罹患率データとは統計的に不一致となるようである (PierceとPreston, 2000) が、1959～2000年のLSS固形がん死亡率データは必ずしもそうではない (Prestonら, 2004)。

(64) LittleとMuirhead (2000) によって行われた腫瘍登録データ (1958～1987年) の別の解析では、線形線量反応モデルの使用に基づく低線量リスクに生じているかもしれない過大評価の評価のため、線形-二次モデルが使用された。ここでは、DS86の中性子・ガンマ線の線量推定のランダム誤差及び広島の中性子線量推定値の系統的誤差が考慮に入れられた。著者らの結論では、全固形がんに対し0～2 Gyの線量範囲で上向き (上方凹) の曲線性が少し示唆されたが、データ解釈上の注意点も指摘されている。2.4節62項の冒頭でも述べたように、DS02線量推定方式を用いたLSS固形がん死亡率データの最近の解析 (Prestonら, 2004) では、0～2 Gyの線量範囲における線量反応関係に統計的に有意な二次成分が観察されている。しかし著者は、低線量リスクの推定に線形-二次モデルの使用は推奨していない。特に、進行中のLSS罹患率データの解析では、有意な上向きの曲線性は示唆されておらず、また白血病の場合とは異なり、固形がん死亡率の線量反応データの右手からの漸次切り取りを行っても線形モデル推定値が減少しない点を述べている。

(65) DDREFは、白血病の線形-二次推定線量反応関係には適用されないであろう。それはDDREFがモデルの中に既に含まれているからである。

部位による差異

(66) 図2.3～2.5の解析は全ての固形がんについての多くのデータをまとめたもので、図2.6の解析は女性乳がんについてのものである。後者は、線量別の放射線関連リスクが、年齢別乳がんベースライン発生率のレベルとその未説明の変動に比べて高い傾向があるという意味で放射線関連の信号/ノイズ比が高い。甲状腺がんと白血病のリスク推定値は、これよりはるかに少ない症例数に基づいているが、線量別の信号/ノイズ比は、特に若年被ばくの場合、高い傾向にある。これら3種類のがんについては、200 mGy未満の線量でも放射線関連過剰リスクの事実が存在し、白血病以外の全がんについては線量反応の線形性からの逸脱を示唆する事実はほとんどない。しかしその他の大部分のがん部位については、症例数が少なく、そして/また放射線関連信号/ノイズ比も低いため低線量リスクに関して強い見解を支持することは

きない。しかし、線形性からの逸脱を示唆する事実はほとんど、あるいは全く存在しない (Thompson ら, 1994)。

(67) 後者のカテゴリーに属するがんは、放射線被ばくとリスク増加の関連性があるのかわからないという、疫学的証拠がほとんどないがん部位を含んでいる。例として小腸、前立腺、睾丸、卵巣を除く女性生殖器、悪性黒色腫、皮膚の扁平上皮がん、そして慢性リンパ性白血病が含まれる (NCI/CDC, 2003 ; UNSCEAR, 2000)。最も新しい原爆被爆者のがん死亡率に関する解析 (Preston ら, 2003) では、直腸がんによる死亡率は男性では線量と関連していなかった。これは1950～1997年間の172件の死亡と、到達年齢に依存しないモデルの30歳被ばくに対する線形モデル推定値が $ERR/Gy = -0.25$ (90%信頼区間 $-0.3 \sim 0.15$) であったことに基づく結果である。しかし女性の場合は、198件の死亡に基づいて線量との有意な正の関連性が観察された [$ERR/Gy = 0.75$ (90%信頼区間 $0.16 \sim 1.6$), 30歳での被ばく]。更に、高線量を部分被ばくした放射線治療患者については、直腸がん、骨がん、及び軟組織肉腫に有意な関連性が示されている (Boice ら, 1988 ; UNSCEAR, 2000)。小腸のがんはほとんどのヒト集団においては極めて稀ながんであるが (Parkin ら, 2002)、動物実験では外置した腸管の高線量照射で誘発可能であるので (Osborne ら, 1963 ; Watanabe ら, 1986)、小腸は放射線に対して感受性を示す臓器である。しかし小腸は、低・中レベルの放射線被ばく、あるいは環境がん原性因子に対して強い抵抗力を発揮するような特徴があるように思われる (Cairns, 2002 ; Potten ら, 2002 ; 5.2節188-193項参照)。このため、1つのグループとしての全がん、あるいは線量反応関係とそれを修飾する他の因子に関する情報が豊富にある特定部位のがんに基づく推論は、全ての部位別のがん、あるいはある特定部位における全ての組織学的サブタイプのがんに必ずしも適用する必要はない。そうは言うものの、5 Gy未満の放射線被ばくによる誘発がはっきりしているがんについては、線量効果及びその性と年齢による修飾に関してはある程度共通する事実がある (Pierce と Preston, 1993) ので、したがって特定のがん部位グループに対する放射線関連リスクの調査は有益な情報をもたらす。

2.5 しきい値 対 直線しきい値なし理論

(68) LNT理論 (Brenner と Raabe, 2001) は、リスクに基づく放射線防護の現行基準の一部である。この理論では、放射線量とそれに続いて生じるがんリスクの比例性が想定され、200 mGy未満の線量レベルでは通常、低LET放射線の単位線量当たりのリスクを減ずるため、DDREF (線量・線量率効果係数) が考慮されている (ICRP, 1991)。しかしながら、DDREFが十分に当てはまる線量では、過剰リスクは線量に比例していると想定されている。LNT理論の1つの帰結は、極めて大規模な集団の極めて少ない平均線量による被ばくは、疫学研究によっては発見できないものの多くの過剰ながんを生じることになる。

(69) これに対抗するのがしきい値理論で、もし一般的に受け容れられれば、超低線量被ばくに際して生じるかもしれない影響を無視することが容易になる理論である。この理論によれ

ば、ある「しきい」線量があり、それ未満では放射線に関連した健康への害もなければ、どんな害にも勝るような放射線に関連する健康面での益もない。もしもこのしきい値が、全ての人と組織にとって普遍的な値をとるのであれば、ある非常に低い線量未満であれば何人が被ばくしても関連リスクは存在しないであろうし、したがって無視できることになるというのがこの理論の結論の1つである。当然ながら問題は、その推定されたしきい線量の大きさ次第である。というのも、上述のLNT理論であっても、わざわざ避ける必要もないような極めて低いレベルの推定リスクというもの存在するはずだからである。しかし仮にしきい値が存在しても、それが個人や組織により大きく変化するか、あるいはそう信じられている場合には、この知見が放射線の行為と哲学に及ぼす効果はずっと小さいかもしれず、また放射線防護はLNT理論の場合よりも更に複雑になるかもしれない。

(70) LNT理論への反論として言われている1つは、50 mGy未満程度の放射線に被ばくした集団における過剰がんリスクの疫学的証拠がほとんどないか、全くないことである。既に述べたように、この異議は全く正しいわけではないが、例えば1 mGyオーダーの被ばくに関連した放射線関連リスクについては、直接的でかつ確かな疫学的証拠がないことも事実である。それにもかかわらず、これまた既に述べたようにこの議論は表面的にすぎない；極めて小さいリスクの（もしそれが存在するとして）検出ができないからといって、リスクがないことの証拠にはならないからである。

(71) 更に緻密で統計的にも洗練された議論は、例えば線量ゼロにおけるY軸切片が負の値をとる線量別ERRの線形モデルのような、しきい値を伴う線量反応モデルは、原点を通るという制約の線形でも線形-二次モデルと同じくデータセットにフィットすることができるというものである (HoelとLi, 1998 ; LittleとBoice, 1999)。このアプローチは、しきい値と一致した過剰リスクと線量との間の比例性の欠如（必ずではないが通常は線形-二次線量反応関係とも合う）を示す潜在能力があり、しきい値のより実質的な証拠を提供することができるかもしれない。この方法でしきい値への強い支持が得られたことがほとんどないということは、しきい値の存在を否定する統計的証拠というよりも、低線量領域での統計的検出力の低さの反映である。もっと最近の論文でBakerとHoel (2003) は、広島原爆線量の中性子成分の推定値の系統的な推測誤差を考慮して当時使われていたDS86原爆線量を補正し、ガンマ線に対する中性子線の生物効果比を線量依存性にしたところ、固形がん・白血病の罹患率データは、しきい値を導入することでフィットが向上したことを認めた。しかしながら、BakerとHoelが結論の拠りどころとしている広島原爆の低線量生存者では中性子線量が過小評価されているという仮定は、その後の測定データによっては支持されていない (Prestonら, 2004 ; Straumeら, 2003)。

(72) 疫学研究により、考え得るしきい値のもっともらしい値の限界を定めることはできても、低線量レベルにおけるしきい値の有無を確立することは極めて可能性が低い (PierceとPreston, 2000)。この報告書の他の部分で示した放射線生物学的証拠より、放射線発がんに対する電離放射線被ばくの（恐らく）最も重要なメカニズムと考えられるのはDNA二本鎖切断

(DSB) と、もっと複雑なクラスターDNA損傷の誘発である。こうした事象は、X線又は光子の相互作用により生じた単一の低エネルギー電子飛跡により生じることが、計算 (BrennerとWard, 1992 ; Goodhead, 1994) と実験 (Boudaiffaら, 2000a, 2000b) から示されている。低線量・低線量率ではこうした事象は放射線量と照射された細胞数に比例して発生する (Kellerer, 1985)。DSBの存在と修復を手際よく検定する方法の開発に関する最近の研究が、低線量しきい値対LNT理論の問題を解決する発見に結びつく可能性がある。4.5節で述べるように、回答はまだ多くが疑問のままである。

2.6 結論——低線量がんリスクに対する意味合い

(73) 電離放射線に被ばくしたヒト集団に関する疫学データは、こうした被ばくががんリスク増加に関連しているという直接的な証拠と、過剰リスクは極めて高い線量に被ばくした人々に限定されたものではないことを信じるための理由を提供する。我々の放射線関連リスクの知識は、いかなる通常的环境がん原性因子と比較しても高度に定量化されており、そのリスクを修正する因子についても既に多くが知られている。日常生活で普通に受ける線量に関連したリスクについてもかなりの理解がある；例えばこのようなリスクは、何百mGy、何千mGyの被ばくをした集団で見られるリスクよりははるかに小さいことを我々は知っている。しかし余りに小さくて実際の観察が不可能であるようなリスクを定量化し、それに基づいて放射線に関する方針を勧告することは大変難しい。

(74) 低線量リスクには常に不確実性が伴うであろうし、我々はこの不確実性と折り合いをつける必要があるだろう、ということは間違いのないところであろう。そのための1つの手段は、主流の科学的情報と一致するようにこの不確実性を定量化し、そして対策と方針を、それらに関係したもっともだと思えるリスクの確率分布の観点から評価することである。この種のアプローチの一例を第6章で述べる。

3. 低線量リスクと生物学

3.1 緒 論

(75) 放射線によるDNA損傷が突然変異と染色体異常の誘発に基本的役割を果たし、また染色体異常と突然変異が発がんに明らかに深くかかわっていることは、低線量・低線量率被ばくのリスク解析にある枠組みを与える。低線量・低線量率放射線被ばくの細胞・分子レベルにおけるインパクトを、続いて起こる染色体異常・突然変異・がんの発生との関連で考える際にいくつかの重要な問題がある。これらの問題は、放射線による損傷の特性、修復・損傷応答経路の特性、そしてそれらが染色体異常・突然変異・発がんに果たす役割とインパクトに関係がある。この点について、低線量リスクを理解する上で考慮すべき分子・細胞レベルでの基本的問題点は以下のとおりである。(1) 放射線損傷は内因性損傷と類似しているのか、あるいは異なっているのか；(2) 低線量・低線量率の放射線により、正確に修復されない損傷を生じるのか；(3) 低線量・低線量率で生じた損傷は、高線量により生じた損傷とは異なるメカニズムで修復されるのか；(4) シグナル伝達経路は、低線量・低線量率条件で活性化されるのか、また細胞・組織における放射線損傷の拡大又は除去の決定にどのような影響を及ぼすのか。放射線発がんに関する初期の生物学的研究は、専ら記述的な性質のものであった。これは主に生物学的研究における技術的制約によるためであった。こうした状況であったため、低線量影響を直接研究する能力は限られていた。しかし、細胞・分子生物学における技術の最近の進歩により、このような重要な問題を直接検討できるようになってきた。

3.2 放射線に起因する損傷

(76) 放射線は、ヌクレオチド塩基損傷（塩基損傷）、一本鎖切断（single-strand break；SSB）、二本鎖切断（double-strand break；DSB）を始めとする様々なDNA損傷を引き起こすことが以前から知られている。8-ヒドロキシデオキシグアノシンやチミングリコールなどのある種のDNA塩基損傷は生物学的にある程度重要ではあるが、これまでに得られているデータによれば、このような孤立した塩基損傷は、それら単独では恐らく放射線による突然変異誘発に大きな役割は果たさないと考えられている（Ward, 1995）。染色体異常及び遺伝子突然変異の誘発においては、修復されないか又は誤って修復されたDSBが特に重要な損傷であると一般的に認められている（Goodhead, 1994；Ward, 1995）。しかし、放射線損傷の重要な特徴は、これらの損傷のそれぞれ単独の存在ではなく、それぞれが密接に関連した「クラスター損傷」の生成であることが最近になって分かってきた。このようなクラスター損傷は、最初の放

放射線飛跡により生じた直接的損傷と、その後の電離事象から派生した二次的活性種に起因する損傷（間接的損傷）の組合せによって生じ得る（Nikjooら, 1999）。実際、最近の研究結果によれば、DSBのかかなりの割合は電離したヌクレオチドから生じた、電離に必要なしきいよりも低いエネルギーの二次電子により生じる可能性があることが示されている（Boudaiffaら, 2000a）。クラスター損傷は、塩基損傷に関連したSSB又はDSBから成り立っているかもしれないが、DSBが狭い間隔で何個も生じたような、はるかに複雑な組合せの可能性もある。クラスター損傷の頻度と複雑さは、どちらも放射線のLETに依存する。高度なモデル化と飛跡構造法を用いることにより、低LET放射線により生じたDSBのほぼ30%は2個以上のDSBが関与する複雑型であることが近年分かってきた。高LET放射線ではこの値は70%である。もしも塩基損傷に関連した切断も含めると、複雑型の割合は低LET放射線では60%、高LET放射線では90%にも達する（Nikjooら, 1999, 2000, 2001, 2002）。損傷の複雑さが増すにつれ損傷の修復は困難になり、したがって生物学的影響をもたらす可能性も高くなるように思われる（詳しくは以下を参照）。低線量の電離放射線被ばくによるインパクトを考慮する場合の1つの重要な側面は、こうした損傷は内因的に生じる損傷と同様のものであるかどうかということである。正常な細胞代謝の過程で、活性酸素種（ROS）の生成により細胞内にかかなりのレベルの酸化損傷が生じ得ることは明らかである。ROS誘発損傷と電離放射線誘発損傷とを比較すると、類似性と同時に重要な差異もあるように思われる。ROS及び電離放射線により生じたDSBでその修復にインパクトを与え得る1つの側面は、DSBの末端の性質である。制限酵素による切断の末端には、酵素連結反応の前提条件である3'-OHと5'-リン酸部分が存在するが、ROS及び電離放射線により生じた切断の大部分は末端に「損傷」を受けており、3'-リン酸あるいは3'-ホスホグリコール酸末端であることが多い（Ward, 1998）。OH基を持つ5'末端もいくらか産生される。これらの末端は、連結反応の前にプロセッシングを必要とする。また損傷を受けたヌクレオチドの除去により、しばしば切断点において塩基損失を生じるようである。このような損傷の修復に関する最近の証拠を以下に検討する。切断についての上記の側面は、ROS及び電離放射線誘発損傷の間では類似しているが、免疫発生における可変（V）、多様性（D）、結合（J）セグメントの再結合〔V(D)J組換え〕や減数分裂のような代謝過程において誘発されたDSBの場合とは異なる。

(77) ROSによる損傷型は主に塩基損傷とSSBである。ROSにより産生されるDSBの頻度は特定の活性種に依存するが、典型的には誘発された損傷の0.5%未満である。より重要なことは、これらのDSBがDNA全体を通して比較的均一に分布していることである。これとは対照的に、電離放射線の場合は、エネルギー分布が不均一なため、たとえ低線量であっても損傷はクラスターとして生じるので複合損傷を形成する。このような損傷がかかなりの頻度で内因的に生じるとは思われない。このような差異が修復に及ぼすインパクトについて以下に検討する。

(78) UNSCEARが検討してきた命題は、自然発生DNA損傷が多数生じているので、「低線量放射線によってDNA損傷が少し増加しても有意なリスクをもたらすことはないのではない

か、線量が比較的高くDNA修復能が追いつかないようなあるレベルのゲノム損傷を生じた場合にのみリスクは有意なものになるのではないか」ということであった（UNSCEAR, 2000）。UNSCEARの主要な結論は、我々課題グループの結論とほぼ一致しており、「自然発生DNA損傷と放射線誘発損傷の複雑さ（上述）の差異と修復の特徴（本章の後半参照）はこの命題と合致しない」というものである。

3.3 損傷応答経路

(79) DNA損傷に対する細胞反応は、DNA修復の経路、細胞周期チェックポイントの発動及びアポトーシスの開始を含む。後者2つの反応はかなり重複しており、少なくともある程度は、共通した損傷認識及びシグナル伝達に関するセンサー分子あるいは複合体を利用している。細胞周期チェックポイント停止を制御する損傷認識複合体は、DNA修復機構にも影響を及ぼすか相互作用していることを示す証拠が増えてきているが、DNA修復経路間、及びDNA修復とチェックポイント制御／アポトーシス間の相互作用については現在のところ不明である。これらの反応の作用は、生存の促進とゲノム安定性の維持という2つの機能を果たしている。これらは必ずしも互いに相容れる結果であるとは限らない。酵母などの下等生物においては、個々の細胞の生存が主要な進化的圧力であるのに対して、多細胞生物においては、生物個体の生存が強い選択的圧力である。高等生物においては、遺伝的に変化した細胞が増殖すると腫瘍形成により個体を殺す可能性があるため、損傷細胞の増殖を防ぐメカニズムが発達した。しかしこれを達成するためには、個々の細胞の生存は犠牲になり得る。この目的のためのアポトーシスの役割はしばらく前から明らかになっているが、これに関連したチェックポイント制御の役割はようやく分かり始めたところである。したがって、放射線防護のためには、DNA損傷を修復し生存率を高めるメカニズムだけでなく、損傷を受けた細胞の増殖を制限するメカニズムについても検討する必要がある。電離放射線により誘発された損傷の修復過程と、チェックポイント停止とアポトーシスに至る反応にかかわる段階について以下で検討する。放射線被ばくに伴う生物学的に重要な損傷はDNA二本鎖切断（DSB）なので、ここではDNA DSBによって起こる損傷反応のメカニズムに重点を置く。

3.3.1 DNA DSBの修復

(80) DNAのDSB修復においては、2つの機能的に異なる経路が知られている。1つは、接合部に相同性をほとんどあるいは全く必要としない非同源末端結合（non-homologous end joining；NHEJ）であり、他方は、広範な相同性を利用する相同組換え（homologous recombination；HR）である。3番目の過程である一本鎖アニーリング（single-strand annealing；SSA）は短い直列反復配列を使用するもので、両方の過程の特徴を持つ。

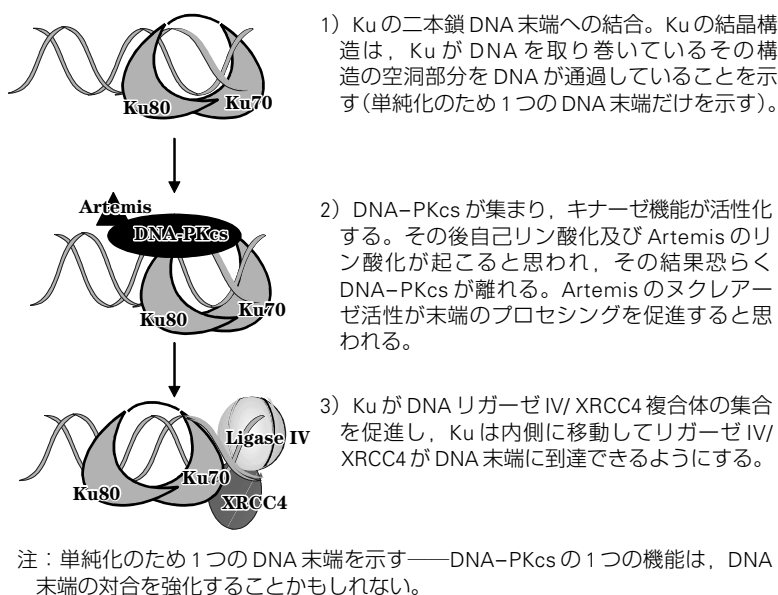


図 3.1 DNA非相同末端結合のモデル この過程に含まれると考えられる段階。

非相同末端結合

(81) 非相同末端結合 (NHEJ) において機能する5つのコア蛋白質が哺乳類細胞で確認されている(図3.1)。これらの蛋白質には、DNA-PK複合体を構成する3つの構成要素 [Ku70, Ku80 及び DNA-PK触媒サブユニット (DNA-PKcs)], XRCC4, そしてDNAリガーゼIVが含まれる (Jeggo, 1998; Kanaarら, 1998; Lees-MillerとMeek, 2003; Lieberら, 2003)。これらのコア構成要素のいずれかに突然変異を生じると、放射線感受性が非常に高くなり、パルスフィールド電気泳動法(PFGE)により測定されるほどDNA DSB再結合の能力が損なわれる。これらのNHEJ構成成分を欠く細胞は、部位特異的DSBの再結合過程であるV(D)J組換え能力も損なわれている(下記参照)。DNAリガーゼIVに機能低下型突然変異を持つ人は免疫不全を示し、その欠損マウスは、生存能力がある場合には、重症複合免疫不全症(SCID)の表現型を示す (Jeggo, 1998; JeggoとConcannon, 2001; O'Driscollら, 2001; Schwarzら, 2003)。最近、Artemisという別の構成成分もNHEJとV(D)J組換えに関与していることが示された (Moshousら, 2001)。Artemisはある種のSCID患者において欠損蛋白質として同定された。これらの患者に由来する細胞株は電離放射線に感受性を示すが、他のNHEJ構成成分を欠損する細胞株とは対照的に、Artemisを欠損する細胞株のDSB再結合能力は正常である (Nicolasら, 1998)。Artemisは一本鎖特異的ヌクレアーゼとして機能することが可能で、V(D)J組換えの過程で生じたヘアピン中間体を開裂する能力がある (Maら, 2002)。電離放射線により誘発された切断の再結合におけるArtemisの役割は余り明瞭ではないが、更なるDNA損傷を持つ二本鎖末端を修飾する役割を果たすのではないかと考えられている (JeggoとO'Neill, 2002)。最後に、ヒトSCID患者から得られた細胞株の解析により、NHEJには更に因子が必要であることが示されている

(Daiら, 2003)。

(82) 酵母の場合は、NHEJには更に一連の蛋白質が必要と考えられる。Mre11, Rad50及びXrs2pは、*Saccharomyces cerevisiae*におけるNHEJには必要であるが、*Schizosaccharomyces pombe*には必須ではない (Jeggo, 1998)。高等生物においては、Nijmegen切断症候群 (NBS)患者由来の細胞株ではXrs2pの機能的ホモログであるNbs1に突然変異を生じている (Carneyら, 1998; Varonら, 1998)。NBS細胞株は、V(D)J組換えを行う能力は正常で、NHEJ欠損細胞株に特徴的なDSB再結合能力の欠損を示さないが、放射線に対して感受性を示す (Yeoら, 2000)。*S. cerevisiae*のNHEJには、Sir2p, Sir3p, Sir4pも必要である (Tsukamotoら, 1996)。現在のところは、これらの役割は恐らく調節的なものではないかと考えられている。最近、*S. cerevisiae*においては、NHEJはNej1p/Lif2pにより細胞型別に調節されていることが分かってきた (Frank-VaillantとMarcand, 2001; Kegelら, 2001; Valenciaら, 2001)。このモデルと一致して、Nej1pはsir系統では抑制されている。この調節は、NHEJが半数体の酵母細胞でのみ機能することを保証し、NHEJにおけるsir蛋白質の役割がNej1pの調節であることを示している。NHEJが哺乳類の細胞で同様に調節されるかどうかを示すデータはないが、二倍体の哺乳類細胞ではこのプロセスが機能していることは明らかである。Nej1pのホモログは哺乳類細胞ではまだ見つかっていない。

(83) ヘテロ二量体を構成するKu蛋白質は、83 kDa及び70 kDaのサブユニットから成り、DNA二本鎖末端結合活性を有する。Ku蛋白質のDNA末端への結合が、修復過程の初期段階であると考えられる。Kuと二本鎖DNA末端との結合によりDNA-PKcsが集まり、その触媒作用が活性化される。DNA-PKcsはホスファチジルイノシトール (PI)3-キナーゼのサブファミリーに属し (「PI 3-K関連蛋白質キナーゼ」 (PIKK) と呼ばれる)、脂質よりも蛋白質キナーゼ活性を示す (Hartleyら, 1995)。これにより、DNA DSBの存在を知らせるシグナル伝達経路が細胞に生じると思われる。しかし、DNA-PK活性の機能と生理学的標的は今のところ不明である。ただp53活性化あるいは細胞周期チェックポイント停止には関与していないように思われる (Jimenezら, 1999)。DNA-PKがNHEJ過程の自己調節に役立っているかもしれないことを示す研究結果が増えている。DNA-PK活性の1つの明瞭なin vivo基質はArtemis蛋白質であり、これはDNA-PK依存的リン酸化により刺激されてヘアピン結合の開裂を引き起こす (Maら, 2002; Merkleら, 2002)。DNA-PKの自己リン酸化もNHEJに必須であるように思われる (Dingら, 2003)。

(84) XRCC4とDNAリガーゼIVは密接に関連しており、安定性の面で相互依存性である (Critchlowら, 1997; Grawunderら, 1997)。XRCC4には明らかなドメインやモチーフがない (Liら, 1995)。結晶構造の解析から、XRCC4は球状頭部ドメインとコイルドコイルの2つの尾部を持つことが示されている (Sibandaら, 2001)。DNAリガーゼIVは、N末端に触媒ドメインとC末端に2つのBRCTドメインを持つ。XRCC4との相互作用は、2つのBRCTドメインの領域を介して行われる (Grawunderら, 1998)。これは、二本鎖DNA末端を再結合できる、これまでに確認された唯一の哺乳類リガーゼである。新しいモデルによれば、KuがDNAリガ

ーゼIV/XRCC4複合体 (LX) をDNA末端に集め、内側に移動してLXがDNA末端に近づけるようにすると考えられる (Kyselaら, 2003)。

V(D)J組換えにおけるNHEJの役割

(85) B細胞及びT細胞の発生に際して、V, D, Jセグメントは、2つの組換え活性化遺伝子 (RAG1及びRAG2) による部位特異的DSBの導入を含む過程によって隣りあった単位に再配列される (Fugmannら, 2000 ; Gellert, 2002 ; HessleinとSchatz, 2001)。生殖細胞においては、V, D, Jセグメント (「コードセグメント」と呼ばれる) は、組換えシグナル配列 (RSS) に隣接している。このRSSと隣接のコード配列との接合部にDSBが導入される。この過程では、一本鎖切断の導入とエステル結合転移反応により、平滑末端状のRSS末端とヘアピン状のコード末端が生じる。再結合により、正確に再結合したシグナル接合部としばしば欠失や挿入を持つコード接合部が生じる。この再配列過程と、コード接合部の不正確な再結合の組合せが、免疫反応の多様性を高める上で大きな役割を果たしている。このように、細胞は同じDNA NHEJ機構を用いて、V(D)J組換え過程における再配列と放射線により誘発されたDNA DSBの再結合を行っているように思われる。

(86) シグナル接合部とコード接合部の形成のための遺伝的要件は異なり、再結合過程の特徴を理解する手掛かりとなる。平滑末端シグナル接合部の再結合には、Ku70, Ku80, XRCC4及びDNAリガーゼIVのみが必要である。したがって、ArtemisとDNA-PKcsはRSSの再結合に概して重要ではない。これに対して、コード接合部形成のためには6つの蛋白質のすべてが必要である (Moshousら, 2001)。最近、ArtemisはDNA-PKcsにより活性化されることが分かった。活性化されたArtemisは、ヘアピン状のコード接合部を開裂することができる (Maら, 2002)。こう考えると、コード接合部形成のためにDNA-PKcsとArtemisの両方が必要な理由がよく説明される。ArtemisとDNA-PKcsは放射線により誘発された切断の再結合にどのような役割を果たしているのであろうか。非リン酸化状態では、Artemisは一本鎖DNA特異的な5'から3'へのエキソヌクレアーゼ活性を示す (Maら, 2002)。しかしDNA-PKによりリン酸化されるとその活性は変化して、5'と3'の突出端の両方について一本鎖特異的エンドヌクレアーゼ活性を獲得すると同時に、ヘアピン開裂能力も獲得する。したがって、Artemisには放射線により誘発された切断点の末端を修飾する機能があるのかもしれない (JeggoとO'Neill, 2002)。

相同組換え

(87) 相同組換え (HR) は、DNA DSBを修復する上で極めて忠実度の高い効率的なメカニズムで、それは損傷を受けていない姉妹染色分体又は相同染色体上の情報を用いて、切断部位で失われた情報を回復する。酵母においては、HRに関与する遺伝子はRad52エピスタシス群に属する (Rad50, Rad51, Rad52, Rad54, Rad55, Rad57, Rad59, Mre11, xrs-2) (Helleday, 2003 ; West, 2003)。これら蛋白質のいくつかのホモログ (例えばRad50, Rad51, Rad52, Rad54, Mre11)

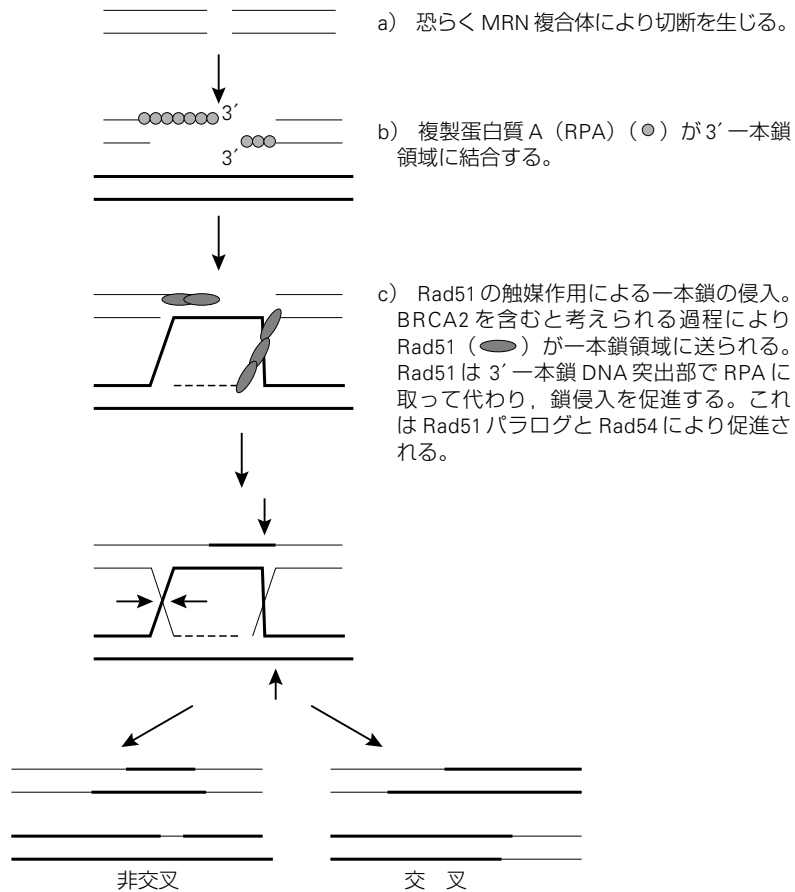


図 3.2 相同組換えの説明図

は高等生物においても確認されている。酵母蛋白質の Rad55 及び Rad57 は Rad51 と配列が類似しており、哺乳動物細胞では、XRCC2, XRCC3, Rad51L1, Rad51L2, Rad51L3 を含む、Rad51 ファミリーの更なるメンバー（「Rad51 様遺伝子」と呼ばれる）が確認されている (Thacker, 1999)。HR の過程は酵母と大腸菌では明らかにされており、DNA 末端プロセッシング、鎖の侵入、ヘテロ二本鎖 DNA の形成、及び交叉接合部 (Holliday 接合部) の分解が含まれる (図 3.2 に概述) (Kanaar ら, 1998)。RecA, Rad51p 及びヒト Rad51 (hRad51) は DNA に重合して、これが核蛋白質フィラメントを形成し、ATP に依存した相同対合と DNA 鎖交換を促進する。hRad52 は hRad51 による相同対合を促進するので、これは hRad52 が、相同対合の前に生じる Rad51 を介した組換えの初期段階に機能していることを示唆する (Benson ら, 1998 ; New ら, 1998 ; Shinohara と Ogawa, 1998)。in vitro では、相同性探索と鎖の交換反応は RPA (複製蛋白質 A), Rad55 及び Rad57 により促進されるが、それぞれの正確な役割は不明である。Holliday 接合部複合体の分解は *E. coli* では RuvABC により行われ、哺乳類細胞では Rad51C 及び XRCC3 を必要とする (Liu ら, 2004)。Mre11, Rad50 及び xrs2 は交換反応に適した末端を産生するための初期の核酸分解プロセッシングに関与しているのかもしれない (Tauchi ら, 2002)。BRCA1,

BRCA2及びBARD1がHRに関与することを示す知見も増えている。特に、BRCA2はBrdドメインを介してRad51と結合し、一本鎖DNAにRad51を送る役割を果たしている可能性がある(Pellegriniら, 2002; Yuら, 2003a)。BARD1はBRCA1と相互作用し、このどちらかが失われるとHRは生じなくなる(McCarthyら, 2003; Westermarckら, 2003)。

一本鎖アニーリング

(88) 酵母で認められたDSB再結合の第3過程は一本鎖アニーリング(SSA)である。これは、恐らくは再結合の前に末端を安定化させるために短い相同領域を用いるメカニズムである。高等生物で照射後生じた哺乳動物細胞突然変異体の切断接合部における塩基配列の解析から、このメカニズムが哺乳動物細胞でも働いていることが示唆されている(MorrisとThacker, 1993)。このメカニズムは、短い相同領域の周囲配列の喪失を伴うので、本質的に不正確である。これは、HRやNHEJが機能しない場合に用いられるメカニズムと思われ、誤りがちなDSB修復の一因となる可能性がある。残念ながら、このメカニズムに必要な哺乳動物細胞の遺伝子についてはほとんど分かっていない。

哺乳動物細胞におけるHR及びNHEJのDNA DSB修復への寄与

(89) Rad51p, Rad52p又はRad54pを欠損している突然変異酵母は、非常に高い放射線感受性を示す。他方、NHEJ欠損(ヌル型)突然変異酵母は、ほとんどあるいは全く感受性を示さないが、HRとNHEJの両方を欠損した二重突然変異体は、HR欠損単一突然変異体よりも若干高い感受性を示す。したがって酵母においては、HRがDSB修復の主なメカニズムであり、それが欠損している場合にはNHEJの機能が働く。これは2つの要因により説明されると思われる。第1に、酵母ではNej1pがNHEJを調節し、その結果MATa/MAT α 二倍体においてこの過程が抑制される(Frank-VaillantとMarcand, 2001; Kegelら, 2001; Ooiら, 2001; Valenciaら, 2001)。更に、NHEJは、主にG1期に機能するように他の方法で調節されていると思われる。哺乳動物細胞では状況は全く異なる。NHEJが欠損している哺乳動物細胞が高い放射線感受性を示すことは、高等生物のDNA DSB修復におけるNHEJの重要性を証明するものである。しかし、高等生物においてもHRが機能しており、HRを欠損した細胞株では放射線感受性が特徴となっている。高等生物においては、HRがS期後期およびG2期に働いて切断の修復を行い、NHEJは主にG1期に働くことを示す知見が増えている(Fukushimaら, 2001; Rothkammら, 2003)。哺乳動物細胞におけるHRでは、損傷を受けていないプレート源として相同染色体よりも姉妹染色分体が使用される。したがってHRは、複製フォークにおける切断の修復に重要な役割を果たし、鎖間架橋から生じる切断の効率的な修復に不可欠のように思われる。

3.3.2 細胞周期チェックポイント制御

(90) 内因的に、あるいは外因性のDNA損傷要因により生じたDNA代謝の攪乱により、一括して「DNAの完全性チェックポイント」と呼ばれる、いくつかの細胞周期チェックポイント

トのどこかで停止が起こる。細胞周期のある時期から次の時期への進行はサイクリン依存性キナーゼのリン酸化又は脱リン酸化により生じ、DSB活性の制御によりチェックポイント停止が起こる。細胞周期の境界で行われるチェックポイント制御に加えて、恐らく停止した複製フォークを認識するS期チェックポイントもある。これらのチェックポイント反応は、*S. cerevisiae* 又は *S. pombe* をモデル系として用いて極めて広範に研究されてきた。哺乳動物細胞でもチェックポイントが働いていることは明らかで、現在ほとんどの酵母チェックポイント蛋白質のホモログが確認されている。チェックポイント反応には、損傷認識、シグナル伝達、及びエフェクター蛋白質の3つの段階がある。酵母におけるチェックポイント応答過程についてまず概述し、次に哺乳動物細胞について得られている知識を検討する。

酵母におけるDNAの完全性チェックポイント

(91) 酵母においては、細胞周期の遅延あるいは停止が生じ得るいくつかのポイントがある。すなわち、(1) 損傷した染色体の複製を阻止する働きをするG1/S期；(2) 複製を遅らせるS(内)期；(3) G2期からM期への移行を阻止するG2/M期。この他に、DNAの複製状況を監視し、複製が完了しない場合には有糸分裂を阻止する反応もある。SpRad3 (*S. pombe* のRad3) 又はScMec1 (*S. cerevisiae* のMec1) は、細胞周期制御に関与する主要蛋白質のリン酸化によるシグナル伝達過程を開始するPIKKである (FuruyaとCarr, 2003；Osbornら, 2002；RouseとJackson, 2002)。いずれのキナーゼにもパートナー蛋白質が存在し (SpRad26p及びScLcd1p/ScDdc2p)、これらがキナーゼを損傷部位に向かわせるように機能すると考えられている。最近の知見では、蛋白質を切断部位に集めるためにはRPAがまずDNAの一本鎖領域に結合することが必要であるらしい (Cortezら, 2001；ZouとElledge, 2003)。しかし、キナーゼの活性化には更に複合体が必要である。1つはScRad24p及びSpRad17pにより代表されるRFC(複製因子C)様蛋白質又は蛋白質複合体である。もう1つの複合体はPCNA(増殖細胞核抗原)様蛋白質 (ScRad17p/ScDdc1p/ ScMec3p 及び SpRad1p/SpRad9/SpHus1) である。RFC様蛋白質は、PIKKとは無関係に損傷部位を標的とすることができ、PCNA様蛋白質の積み込みが必要である。Chk1pやRad53/Cds1キナーゼなど、細胞周期チェックポイント制御におけるトランスデューサー蛋白質の下流でのリン酸化には、上述した全ての蛋白質が必要である。Wee1キナーゼ、Cdc25ホスファターゼ及びMik1キナーゼを含むエフェクター蛋白質を通じて、細胞周期の進行を制御する主要なサイクリン依存性キナーゼが活性化又は不活性化される。これらには有糸分裂誘発キナーゼであるCdc2が含まれる。

哺乳動物細胞におけるチェックポイント反応

(92) これらの段階は哺乳動物細胞ではまだあまり明らかではないが、チェックポイント反応が生物種を超えて維持されていることは明らかである (DurocherとJackson, 2001；RouseとJackson, 2002)。しかし酵母においては、チェックポイント・シグナル伝達はほとんど全て、多様なDNA損傷に応答するScMec1/SpRad3キナーゼにより行われるのに対して、哺乳動

物細胞においては2つのPIKKキナーゼの機能に若干の相違が認められる。これらは、ATM（血管拡張性運動失調症突然変異蛋白質）とATR（血管拡張性運動失調症及びRad3関連蛋白質）で、いずれも損傷に依存したリン酸化事象に関与している（Abraham, 2001；BradburyとJackson, 2003；Shiloh, 2001）。ATMは主にDNA DSBに応答するようで、したがって電離放射線により活性化されるPIKKである。これに対してATRは、停止した複製フォークや大きな（付加体による）損傷のプロセシングの過程で生じるDNAの一本鎖領域により活性化されると思われる（ZouとElledge, 2003）。高等生物における異なる違いは、シグナル伝達過程におけるp53の役割であり、酵母にはこれに対応する機能ホモログはない。酵母に認められるものと同様な認識複合体が損傷を感知し、リン酸化によるシグナル伝達経路を開始することを示唆する知見が増えている（RouseとJackson, 2002）。哺乳動物細胞においては、これらの経路はp53も標的とする。その結果、哺乳動物細胞におけるチェックポイント活性化は、細胞周期の進行に一過性の遅延をもたらすほか、永続性の細胞周期停止あるいはアポトーシスを生じる。

3.3.3 DNA 損傷の初期センサー

ATMの役割

(93) 血管拡張性運動失調症（A-T）は、がんになり易く臨床的に放射線に感受性が高いなど多様な特徴を示す多系統疾患で、ATM遺伝子が損なわれている（Taylorら, 1996）。A-T細胞株では、G1/S、S及びG2/M細胞周期チェックポイント停止機能の欠如など、電離放射線被ばく後の多様な損傷応答が欠如している（Goodarziら, 2003；Shiloh, 2001, 2003）。重要なことはA-T細胞株では放射線照射後にp53レベルの増加がないことで、これは、ATMがp53の上流で、恐らくは初期損傷センサー機構の一部として機能していることを示唆している（Kastanら, 1992；LuとLane, 1993）。ATM蛋白質はSpRad3及びScMec1に相同性を示すPIKKファミリーのメンバーであるが、ATMの酵母ホモログはTel1である（Savitskyら, 1995）。ATMはin vivo 及び in vitro でセリン／スレオニン蛋白質キナーゼとして働き、p53のセリン15残基をリン酸化する（Baninら, 1998；Canmanら, 1998；Khannaら, 1998）。p53のこの残基は、照射されたA-T細胞においてはリン酸化されないため、ATMが照射後のこのp53残基をリン酸化する、唯一ではないにしても主要なキナーゼであることを示している。これは当初照射後のp53誘発を説明するものと考えられた。しかし、この残基（セリン15）のリン酸化はp53の安定性を制御する主要な因子であるとは考えられないので、これは明らかに過度の単純化である。すなわち、ATMはp53の他の部位もリン酸化するし、p53の安定化に必要なセリン20のリン酸化を行うChk1及びChk2といった他のキナーゼもリン酸化し得るからである（下記のp53に関する項参照）。更に、ATMはMDM2もリン酸化することができるが、これ自体がp53の安定性に影響を与え得る。このような複雑な状態に加えて、DNA-PK及びATRを含む他のキナーゼも、少なくともin vitro においてp53のセリン15残基をリン酸化できる。このように、リン酸化によるp53の制御は複雑な様相を示しているが、その中でATMが直接的又は間接的に重要な役割を果たしている。要約すると、これらのデータは、DNA DSBを認識しリン酸化を通して細胞周期

停止を制御するシグナル伝達経路を開始する上でATMが主要な役割を果たしていることを示唆している。ATRは恐らく紫外線誘発損傷及び停止した複製フォークにおいて同様の役割を果たし、またDNAのDSBについてATMとある程度重複して働くと考えられる。

Nbs1, hMre11 及び hRad50 の役割

(94) Nijmegen切断症候群 (NBS) は、^{ナイミジヘン}がんになり易く放射線に感受性が高いもう1つの症候群で、A-Tとは異なるが重複する部分もある (International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group, 2000 ; Shiloh, 1997)。A-TとNBSは患者の臨床的特徴では若干の違いがあるが、それらの患者に由来する細胞株は、放射線感受性、細胞周期チェックポイント欠損及びp53安定化能力の低下などにおいて、よく似た表現型を示す。NBSにおいて欠損している遺伝子は、Nbs1又はp95の蛋白質をコードすることが分かっている (Carneyら, 1998 ; Varonら, 1998)。Nbs1はhMre11及びhRad50と強く相互作用する。酵母においては、hMre11及びhRad50は第3の蛋白質であるXrs-2pと相互作用し、これらの蛋白質のいずれかを欠損する突然変異体は同じ表現型を示す (JohzukaとOgawa, 1995)。Nbs1はXrs-2pの機能的ホモログと思われるが、2つの蛋白質における配列の相同性は限られたものでしかない。他のDNA修復蛋白質と同様に、Nbs1はフォークヘッド関連ドメインとBRCTドメインを持ち、これらは機能上重要と考えられる (CerosalettiとConcannon, 2003)。A-TとNBSの関連性は、hMre11に突然変異を有するA-Tの軽症のバリエーション (「A-T様疾患」 (ATLD) と呼ばれる) が見つかったことで、近年更に強いものとなった (Stewartら, 1999)。hMre11とhRad50の活性のないマウスは胚性致死を示すが、このATLDにおけるhMre11突然変異ではhMre11機能が損なわれてはいるが不活性ではない。この特徴は、A-Tのこの変異型クラスのより軽症な臨床的特徴と一致する。hMre11, hRad50及びp95 (「MRN複合体」と呼ばれる) は、DSBの部位に形成される核フォーカスと共局在する (Kobayashiら, 2002)。MRN複合体の正確な役割は依然として論議的である。酵母及び脊椎動物においては、同様のMRX複合体 [* Mre11, Rad50, Nbs1 (Xrs2) より成る] がHRとNHEJの両方で機能することが示されている (Tsuchiuraら, 2002)。しかし、哺乳動物細胞においては、MRXはNHEJ機構に不可欠な要素ではない (O'Driscollら, 2001)。重要なことは、現在の知見はMRNが直接ATM活性化のため、もしくはATMに依存したリン酸化を支援するために必要であることも示していることである (Girardら, 2002 ; Uzielら, 2003)。要約すると、以上の知見からMRNが初期のセンサー複合体においてATMと共同して働き、その複合体がリン酸化によりp53依存性/非依存性過程を含む多くの損傷応答機構を活性化させることが示唆される。

BRCA1 及び BRCA2

(95) これらの遺伝子における生殖細胞系突然変異は乳房・卵巣腫瘍のリスクを上昇させるもので、いずれも家族性乳がん患者において欠損している遺伝子として同定された (Mikiら, 1994 ; Woosterら, 1995)。最近得られた知見では、両方の遺伝子産物はともに損傷応答機構に

関与しており、いずれか一方の蛋白質に突然変異を有する細胞は顕著なゲノム不安定性を示す (Venkitaraman, 2002)。BRCA1のN末端には、蛋白質間の相互作用を仲介するRINGフィンガードメインが、C末端にはリン酸-蛋白質結合モジュールを示すと思われる縦列BRCTモチーフが存在する (Mankeら, 2003; Yuら, 2003b)。BRCA1欠損細胞は、顕著なゲノム不安定性と、S及びG2/Mチェックポイント停止障害を含むチェックポイント反応障害を示す (Xuら, 2001)。BRCA1はまたDNA損傷後のH2AXフォーカスに局在し、したがってMRN、53BP1及びMDC1と共局在する (Paullら, 2000)。BRCA1はDNA損傷の後リン酸化し、少なくとも一部のATM依存性リン酸化事象を促進するために必要であることが分かってきている。この特徴はH2AXフォーカスに局在するその他の蛋白質によっても示されている (Forayら, 2003; Leeら, 2000)。しかし、放射線照射後BRCA1は、Rad51とともにH2AXフォーカスとは異なる核フォーカスに共局在する (Zhongら, 1999)。この知見と一致することであるが、BRCA1欠損細胞ではHR機能が損なわれている (Moynahanら, 1999)。要約すると、これらの研究結果は、BRCA1にはチェックポイントシグナル伝達とHR促進という、2つの独立した機能があるかもしれないことを示唆している。したがって、p53と同様、BRCA1は「番人」(caretaker)の役割を持つ。

(96) BRCA2欠損細胞は、細胞周期チェックポイントに関する異常は示さないように思われるが、HRは損なわれている (Moynahanら, 2001)。BRCA2欠損細胞ではRad51フォーカスは形成されないで、Rad51の一本鎖DNA部位への送り込みにはBRCA2が必要であるように思われる (Pellegriniら, 2002; Yangら, 2002)。DNA修復との関連性については、クロスリンク修復に関与し、一部のFanconi貧血患者に欠損としている*FANCD1*遺伝子が、実は*BRCA2*遺伝子であったという驚くべき発見により、更に強められている (Howlettら, 2002)。

H2AXの役割

(97) H2AXはヒストンH2Aのバリエーションであり、DNA損傷によりリン酸化され、DSB部位に修復因子を保持するために重要な役割を果たす (Celesteら, 2003; Paullら, 2000)。H2AX欠損マウスは生存可能であるが、ゲノム不安定性と放射線感受性を示す (Celesteら, 2002)。H2AXリン酸化はDSB導入後急速に起こる反応で、このリン酸化はDSB領域内の3メガ塩基対の範囲内にあるH2AX分子に急速に拡大する (Rogakouら, 1999)。リン酸化特異的抗体を用いることにより、リン酸化H2AX (「 γ -H2AX」と呼称)を独立したフォーカスとして観察することができ、これまでの結果はすべてのDSBはそのようなフォーカスの存在により標識されていることを示唆している (RothkammとLobrich, 2003)。DSBの形成と修復をモニターするためのツールとしてこのようなフォーカスの解析には期待がもてる (3.4節113-116項参照)。

MDC1, 53BP1 及び SMC1

(98) 最近のデータにより、 γ -H2AXフォーカス部位に蓄積し、効率的なチェックポイント反応に必要な新しい蛋白質が同定された。これらの蛋白質を欠損すると、細胞は少なくともある程度は放射線感受性になる。53BP1は当初、そのC末端BRCT反復を通じてp53に結合す

る能力によって同定された (Mochanら, 2003 ; Wangら, 2002)。MDC1はいくつかの研究室で同時に同定され、その1つの研究室ではMDC1をMre11複合体の結合パートナーとして見出している (Goldbergら, 2003 ; Louら, 2003 ; Stewartら, 2003)。両方の蛋白質とも放射線照射後にフォーカスを形成し、それはH2AX及びMRNフォーカスと共局在する (Abraham, 2002 ; Fernandez-Capetilloら, 2002 ; Goldbergら, 2003 ; Louら, 2003 ; Stewartら, 2003)。正常な細胞周期チェックポイント停止及び放射線抵抗性にはSMC1も必要であり (Kimら, 2002 ; Yazdiら, 2002), これはDNA損傷の後H2AXフォーカスに局在する。

3.3.4 放射線照射後のシグナル伝達

p53の役割

(99) DNAに損傷を受けた哺乳動物細胞の最初の数分間に生じる反応は、p53レベルの増加である (Kastanら, 1991)。p53レベルの変化に加えて、転写活性化因子として機能する能力も増加するようである (Ashcroftら, 1999 ; LakinとJackson, 1999)。併せて、p53におけるこれらの変化は、多くの異なる損傷応答機構に関与する主要な蛋白質の転写をもたらす (以下を参照)。放射線損傷応答におけるp53の役割は複雑で、DNA修復、細胞周期チェックポイント停止及びアポトーシスの開始などのある側面に影響を及ぼす (FeiとEl-Deiry, 2003)。p53とそれが制御する損傷応答機構の重要性は、p53突然変異を有する患者 (Li-Fraumeni症候群患者) とp53ノックアウトマウスが大変がんになりやすいことから明らかである (Donehowerら, 1992 ; Malkinら, 1990 ; Srivastavaら, 1990)。更に、全ての種類のがんを含む腫瘍の約40%にp53突然変異が認められている。

(100) p53は細胞と個体にとって非常に重要であるので、それが厳重に制御されていることは驚くべきことではないが、その複雑さはますます増大してきている (Ashcroftら, 1999 ; Deb, 2003 ; LakinとJackson, 1999)。p53を制御する主要な蛋白質はMDM2である (Deb, 2003)。MDM2はp53のアミノ末端に結合し、それをユビキチン化の標的とし、ユビキチン制御プロテオソームによるその後の分解へと導く (Kubbutatら, 1998)。したがって、損傷を受けていない細胞においては、MDM2の結合とユビキチン依存性分解によりp53は低レベルに維持されている。放射線被ばく後は、p53及び／もしくはMDM2の変化によりその結合能力が低下し、その結果p53の半減期が延びる。しかし、MDM2の結合によりp53の転写活性化因子としての機能は抑制される (Momandら, 1992)。したがって、MDM2はp53の安定化と機能のいずれについても負の制御を行っている。*Mdm2* 遺伝子ノックアウトマウスは、p53の内因性レベルが高いために胚性致死を示すが、二重変異体のp53/*Mdm2* ノックアウトマウスは生存可能である。更に重要なことは、MDM2における突然変異がしばしば腫瘍——特にp53に突然変異のない腫瘍——に認められることである。MDM2自体もまた、多重部位リン酸化とsumoylationを含む制御機構の支配を受ける (MeekとKnippschild, 2003)。ヒトにおけるMDM2機能に影響を及ぼすもう1つの因子は、がん抑制蛋白質p19^{ARF}であり、これはINK4aのもう1つの読み枠から作られている。p19^{ARF}は、p53結合ドメインとは異なる領域のMDM2に直接結合する。p19^{ARF}

はp53/MDM2結合を阻害することはないが、恐らくはMDM2を核小体に隔離することでp53の分解を阻害する。MDM2とp53との結合を制御している主なメカニズムは、p53とMDM2の両方のリン酸化である。上述のとおり、ATMはこれら両方の事象にかかわりがある。

G1/S期停止

(101) 慎重な解析から、哺乳動物細胞には2種類のG1/S期停止が起こり得ることが判明している。1つは長期停止でp53に依存性であり、他方は一過性の応答である (Di Leonardoら, 1994 ; Little, 1968)。後者は酵母に見られるG1/S期応答と類似しているように思われる。前者のG1/S期停止に必要とされる主要なp53反応蛋白質はp21である (WahlとCarr, 2001)。p21はp53により転写的に制御されているが、p21の安定性はもう1つのp53蛋白質であるp53RPFにより制御されていることを示す証拠が最近得られている (Ngら, 2003)。p21はサイクリン依存性キナーゼの抑制因子であり、サイクリンD/Cdk6複合体に結合し、そのRb蛋白質をリン酸化する能力を阻害することによりG1/S期停止に主要な役割を果たし、これによってS期の進行に必須な段階であるE2FからのpRbの放出を抑制する (KoとPrives, 1996)。このモデルと一致して、p53あるいはATM欠損 (ヌル型) 細胞のいずれにおいても、長期にわたる放射線誘発G1/S期停止は生じない。ところが、紫外線照射後はA-T細胞でもG1/S期の境界で停止するので、上流におけるシグナル伝達機構の特異性を示している。このチェックポイントの働きは電離放射線照射後の細胞生存率の向上に必ずしも役立つわけではない。というのは、形質転換線維芽細胞 (通常、p53の不活化によりチェックポイント反応が欠如している) やp53欠損 (ヌル型) 細胞は、初代培養の細胞又はp53^{+/+}細胞と比較して少し放射線抵抗性になっているからである (LeeとBernstein, 1993)。

S期停止

(102) 放射線照射により哺乳動物細胞におけるDNA複製も抑制されるが、これは増殖細胞での放射性前駆体のDNAへの取り込み能力の低下により調べることができる。ATMやNBS由来の細胞は、「放射線抵抗性DNA合成」と呼ばれる表現型を示すが、これはS期の遅延を生じないためと考えられている (Jackson, 2002)。現在のところ、放射線照射後のS期早期の停止はATMに依存するが、後期の停止はATRを介して行われることが分かっている (Zhouら, 2002)。Chk2と恐らくChk1は、Cdc25Aの分解を通じてのS期停止仲介に関与する強い候補蛋白質である (Iliakisら, 2003 ; Xiaoら, 2003)。S期停止においては、進行中の複製フォークの抑制、複製フォークの安定化及び後期に複製が始まるレプリコンの抑制が認められる (Feijooら, 2001 ; Torceroら, 2003)。

G2/M期停止

(103) G2期からM期への移行は、主にDSB-サイクリンB複合体により制御される。これら複合体の活性化又は抑制は、サイクリン依存性キナーゼのThr14及びTyr15残基のリン酸化状

況に影響を及ぼす対立するキナーゼと脱ホスファターゼにより制御される。これまでのところ、ATMがCds1及び/又はChk1をリン酸化し、それによってCds25のリン酸化と不活化を生じ、Cdc2-サイクリンBの脱リン酸化及び活性化を妨げることになる。ガンマ線照射後のG2/M期停止は、ATM依存性であるがp53非依存性である。初期の研究では、細胞が2つの異なる方法でG2停止することから、G2/M期チェックポイントについて混乱が生じた。放射線照射時にG2期にある正常細胞は有糸分裂に入るのが遅れるが、これがG2/M期チェックポイントの作用である。放射線照射時にG2期にあるA-T細胞では、正常細胞と比較して遅延が少なく、したがってこの停止は少なくとも部分的にはATM依存性である (BeamishとLavin, 1994)。しかし線量が高くなると、同調されていないA-T細胞及び対照細胞は、G2/M期に永続的に停止し、こちらはATR依存性であることが最近明らかになった (Wangら, 2003)。放射線照射後のG2/M期停止が細胞の生存率に及ぼす影響は不明であるが、停止が生存率を高め、ゲノム変化の確率を下げるという見方が有力である。

アポトーシス

(104) アポトーシスは、細胞増殖と細胞死とのバランスを取るためのプロセスである。これは特定の発生過程に不可欠であり、例えば免疫の発生において生産的な再配列を生じなかった細胞を除去するために用いられている (Sohnら, 2003)。アポトーシスはまた、外因性のDNA損傷因子による損傷を受けた細胞の除去にも用いられる。正常細胞における放射線誘発アポトーシスの開始は p53 依存性であるが、p53 に依存しない経路も知られている (Adams, 2003)。更に、放射線照射後のアポトーシスの生じやすさは細胞の系列により顕著な差がある。

(105) p53 誘発からアポトーシスに至るまでのシグナル過程は複雑で多岐にわたる。しかし、すべての経路は「カスパーゼ」と呼ばれる蛋白分解酵素の活性化に収束される (Adams, 2003; ThornberryとLazebnik, 1998)。カスパーゼは活性化を必要とするプロ酵素として存在し、最終的には蛋白質の分解によりアポトーシスを引き起こす。例えば核ラミンなどの細胞構造の分解、DNA修復蛋白質であるPARP、ATM及びDNA-PKcsなどの分解、またDNAを断片化できるヌクレアーゼの阻害因子である I^{CAD} の開裂によるDNA断片化の促進など。アポトーシスに至るもう1つの、恐らく電離放射線照射後に主要な役割を果たす経路として bax/bcl2 ファミリーが関与しており、このファミリーには少なくとも15のメンバーが報告されている (Adams, 2003)。Bcl2は、B細胞リンパ腫の染色体転座切断部位で最初に同定された抗アポトーシス蛋白質であるが、他方BaxはBcl2と二量体形成可能なプロアポトーシス蛋白質である。Bcl2ファミリーのメンバーはミトコンドリアからのチトクロームCの放出を制御し、これがApaf1との相互作用によりカスパーゼの活性化に役立つ (CoryとAdams, 2002)。アポトーシスに至るその他の経路には細胞死受容体蛋白質が関与し、これが細胞死リガンドを活性化し、その結果カスパーゼが活性化される (Ashkenazi, 2002)。

3.4 DSB修復の忠実度

(106) 放射線防護の上で大切な点は、DSBの再結合がどの程度忠実に行われているかということと、誤りがちな再結合の影響である。これに関連して、いくつかの因子が重要である。それらの因子とは、(1) それぞれのDSB再結合のメカニズムが果たし得る本来の忠実度、(2) 結合されない切断と誤って結合された切断の運命、そして(3) 放射線損傷が、その他のDNA損傷(特に内因性損傷)と比較して、どれだけ正確な修復を受けることができるかである。これら3つの問題について以下に検討する。

3.4.1 HRとNHEJにより達成され得る忠実度

(107) HRは、切断部位で失われたコード情報を修復するために損傷のないテンプレートからの配列情報を用いるという明らかに忠実度の高いプロセスである。これに対して、NHEJにより達成され得る忠実度レベルは、単純な切断であれ複雑な切断であれ依然としてよく分かっていない。忠実度に関する研究を評価する上での問題は、DSBの誘発に制限酵素がしばしば用いられるが、これらのDSBは放射線誘発DSBとは修復の忠実度が異なるかもしれないという点である。*S. cerevisiae*を用いた研究では、各NHEJ要素の有無という条件下における単純な制限酵素誘発DSBの再結合の忠実度が調べられている。これらの研究から、Ku依存性NHEJは正確なプロセスで、他方の誤りがちな末端結合のメカニズムを妨げる作用があると結論付けられている(BoultonとJackson, 1996)。近年、哺乳動物細胞のトランスポゼース誘発DSBの修復について調べられた研究においても、NHEJは通常正確であると結論付けられている(van Heemstら, 2004)。

(108) 前述したとおり、NHEJ経路はV(D)J組換えにおいても使用される。V(D)J切断の再結合は、哺乳動物細胞における当該プロセスの正確性についての情報も提供可能である。V(D)J組換えに際して生成されるコード接合部は、リンパ系細胞に特有なプロセスにより不正確に再結合されるが、シグナル接合部は正確に再結合される(Gellert, 2002)。NHEJ機構の成分を欠く細胞株においては、シグナル接合形成の頻度と忠実度は大幅に低下する(O'Driscollら, 2001; Riballoら, 2001; Taccioliら, 1993)。このことは、これらの種類の切断については、もしも再結合が妨げられた場合には、末端はヌクレアーゼ消化を受け、したがって修復は不正確になることを示唆している。このことから、NHEJは平滑末端を正確に修復する能力があり、実際に大部分そのような修復を行うことが示唆される。

(109) しかし、放射線誘発切断の修復は上記の切断修復よりも困難と思われる。放射線誘発切断の多くは、結合不可能な末端、あるいは結合の前に別のプロセッシングを必要とする末端を生じるとされるからである。NHEJにおいて放射線誘発切断の修復の忠実度を評価するために用いられてきた1つのアプローチは、サイズに基づいて大きなDNA断片(約 10^6 塩基対)を分離する方法 PFGE(パルスフィールドゲル電気泳動)によりDSBの誤修復を調べる技術で

ある (Rothkammら, 2001)。再結合の忠実度を評価するために、ゲノムDNAを稀にしか切断しない制限酵素を用いて消化した特別大きなDNA断片を用いてゲルが調べられた。放射線被ばく後、個々の制限酵素による断片は、その中にDSBが存在するためにサイズの小さなヌクレオチドとなった。修復のための培養を行うとバンドが回復するので、正確な修復が行われたことが分かる。予想されたサイズよりも小さい断片は不正確な再結合かあるいは再結合していない可能性があるが、予想されたサイズよりも大きな断片は再結合の誤りによってのみ生じ得ると考えられた。高線量 (80 Gy) 照射した場合は、かなりの誤修復が認められた。この技術には、高線量を使用しなくてはならないという制約はあるが、結果から高線量においては、NHEJは切断の不正確な再結合を生じる可能性があることが明らかになった。更にNHEJ欠損細胞を用いた研究からは、観察された誤修復が、実際、NHEJ経路により仲介されることが示唆されている。次に同じ技術を用いて、線量率を低くして、放射線によるDSBが空間的・時間的に互いに近接して生じる可能性が低い条件で80 Gyを照射した場合の誤修復が調べられた。このような条件下では、検出可能な誤修復ははるかに少なかった。これらの研究結果は、NHEJの正確性は近くに存在する切断により影響され、またこのプロセスは細胞に切断が少ない場合により忠実なものとなるが、多くの切断が独立して存在する場合にはその忠実度は低くなることを示唆している。興味深いことに、アルファ粒子被ばくの場合は、分割回数が多くなっても誤修復は減少しなかった (Kuhneら, 2002)。これらのデータは、低線量率被ばくにより影響が顕著に低下する電離放射線被ばくの染色体異常誘発に関する線量・線量率データと一致している。しかし、これらのデータは誤修復が高線量率で生じ得ることを示すことに注意すべきである。誤修復が低線量率及び低線量で生じ得るかという問題は依然として残っている。哺乳動物細胞の電離放射線被ばくは、比較的低い線量・線量率で切断、ギャップ及び交換の線量に依存した線形の増加を引き起こす。染色体交換がDSB再結合の誤りを反映するという合理的な仮定の下では、このようなデータは、放射線誘発DSBが空間的・時間的に近接して分布していない条件下においても、誤修復はNHEJの仲介により生じることを示唆する。この議論は強力ではあるが、現時点では実験による直接の検証はできていない。

(110) NHEJ機構に欠損のある細胞 (例えばxrs-6細胞) は、正常細胞よりも放射線誘発染色体異常が多い (DarroudiとNatarajan, 1989; KempとJeggo, 1986)。このことは、Kuが存在しない場合、再結合プロセスの忠実度が低くなることを示唆している。この研究結果はNHEJの忠実度を直接的に表すものではないが、Kuが存在しない場合には忠実度が著しく減ることを強く示唆する。言い換えれば、Kuは正確な再結合を促進する。

(111) 最後に、最近の研究では、DSBの再結合に機能不全テロメアに生じた切断の再結合が関与するとの報告がある (Baileyら, 2004; Latreら, 2003)。このような研究は、したがって、DSBとテロメアの融合という誤修復の新しい経路を示しており、放射線によるゲノム不安定性の重要な原因を提示しているようである (Urushibaraら, 2004)。

3.4.2 再結合されない切断及び誤って再結合された切断の運命

(112) 細胞周期チェックポイントの役割は、損傷を受けた細胞の増殖を防ぐことである。再結合されないDSBが1個あれば細胞にとって致死的であると考えられてきた。多細胞生物の観点から言えば、これはひどく有害ではないかもしれない。ところが、もしも切断が誤った修復を受けた場合は細胞により認識されず、発がん性損傷としてより大きな脅威となるかもしれない。細胞周期チェックポイントによる制御の不全とDSB修復の不全とが重なると、特に危険性は高くなる。こうして見ると、A-T患者やNBS患者においては、遺伝的欠損によりDNA修復機構と細胞周期チェックポイント制御の両方に障害があるので、がんの易罹患性が著しく増大する。同様に、p53突然変異とDNA修復に必須な遺伝子（DNAリガーゼIVなど）の突然変異との組合せでは、細胞の生存率は促進されるがその代償としてがんになりやすくなる（Zhuら, 2002）。こうして見ると、低線量放射線が細胞周期チェックポイント制御にどう影響を及ぼすかの評価が特に重要である。

3.4.3 DNA損傷の特徴が修復に与える影響

(113) 3.2節で述べたように、電離放射線により誘発された損傷は、その複雑さの点で内因性のROSにより誘発された損傷とは異なっている。SSBは正確かつ迅速に修復され、特定の損傷塩基を認識し除去を開始する多くのグリコシラーゼが存在する（ScharerとJirichy, 2001；Slupphaugら, 2003）。しかし、ROSにより誘発された損傷はDSBを直接誘発しないかもしれないが、潜在的にその他の損傷のプロセッシング又は複製によって内因的にDSBが生じる可能性を指摘することは重要である。また、このような切断の場合、端部は再結合の前にプロセッシングを受ける必要があるだろう。DSBが自然に発生することを示唆する主たる証拠は、NHEJ又はHR成分を欠損する細胞では、不安定性が高まることである（Difilippantonioら, 2000；Karanjawalaら, 1999）。

(114) 電離放射線により特徴的に誘発される複雑な損傷の修復は、DNA修復機構に問題を生じるかもしれない。1つの種類の損傷が他の損傷の修復にどのような影響を及ぼすかについての研究が行われるようになってきた。これまでに得られた研究結果では、グリコシラーゼが損傷塩基を認識し除去する能力は、相手側の鎖の近傍に切断があると低下することが示唆されている（David-Cordonnierら, 2000, 2001）。放射線照射により塩基損傷クラスターを生じやすいので、もしも塩基損傷クラスターが修復を阻害するのであれば、更に多くのDSBが発生するかもしれない（Gulstonら, 2004）。ニックや損傷塩基の存在がDSBの修復にどのような影響を与えるかは全く不明である。

(115) 放射線照射による細胞生存についての従来の解析はまた、高LET放射線により誘発された極めて複雑な損傷が、低LET放射線による損傷よりも修復されにくいことを示している。特に、Kuを欠く細胞（例：xrs-6細胞）では、野生型細胞と比較した場合、高LET放射線よりも低LET放射線の場合に感受性が高く、このことは高LET放射線による損傷には極めて修復されにくい成分があるという考え方と一致する（ThackerとStretch, 1985）。このような研究は

以前のICRP報告書及びUNSCEAR報告書で詳細に検討されており、ここで更に論じることはしない。

(116) 上述したとおり、ROSにより誘発された損傷と電離放射線により誘発された損傷はしばしば直接的な連結反応を妨げるような汚れた末端を持っている。最近、DNAキナーゼ活性とDNAホスファターゼ活性の両方を持つ蛋白質であるポリヌクレオチドキナーゼ (PNK) が、SSB修復に関与する蛋白質の1つであるXrcc1と関係があることが分かった (Whitehouseら, 2001)。更に、Xrcc1はPNK活性を高めることができる。したがって、直接的な連結反応を受けることができない損傷した3'末端は、まずXrcc1存在下でPNKにより処理され、次いで必要であればDNAポリメラーゼ β との相互作用によりギャップが埋められ、そして連結される (Caldecott, 2002)。この重要な研究結果は、細胞が、いかにその限られたエネルギーを使っていくつもの異なる段階が関与する修復を協調して行うかを示している。しかし、これらの損傷末端は内因的に生じることが多いので、協調した修復過程の進化を促す強力な選択的圧力になったと思われる。これは、電離放射線に固有の他のもっと複雑な損傷にはあてはまらないかもしれない。

3.5 DNA修復, チェックポイント制御及びアポトーシス等の欠損の影響

(117) マウスにおけるNHEJ構成成分の破壊は、様々な表現型をもたらす。例えば、XRCC4及びDNAリガーゼIVの欠損は胚死亡を引き起こし、Ku欠損マウスは早期に老化し、DNA-PKcs欠損マウスは正常に成長するが重症複合免疫不全を生じる (Bosmaら, 1983 ; Frankら, 1998 ; Guら, 1997 ; Nussenzweigら, 1996)。しかし、DNA-PKcs欠損マウスにおける自然のがん発生率はわずかに上昇するにすぎない。Kuの影響は特に不明瞭である。すなわち、Ku80欠損マウスでは腫瘍発生率の増加は認められないのに対して、Ku70欠損マウスではリンパ腫発生率が高い。したがって、マウスのNHEJ欠損による腫瘍発生率への影響は、今後解明すべき課題である。ある白血病患者にDNAリガーゼIVの欠損が認められたが、しかしこの患者は14歳で白血病を発症するまでは正常であった (Riballoら, 1999)。この患者に認められた突然変異は、連結反応活性がかなり低下していたが、完全に活性が失われていたわけではなかった。このことは、NHEJの障害は生命には別状ないこと、そして明白な免疫不全を発生させることはないが放射線感受性が高まることを示唆している。より重要なことは、この障害により白血病になりやすくなるかもしれないということである。この患者のリガーゼ活性は、完全に失われていたのではなく、減少していたという事実は重要と思われる。

(118) リガーゼIVのハプロ不全は、ink4a/arf欠損 (-/-) マウスにおける肉腫発生率を増加させることが分かっている (Fergusonら, 2000 ; Sharplessら, 2001)。DNA-PKcs活性が減少しているが欠如してはいない状態は、マウスにおける放射線誘発リンパ腫 (Moriら, 2001) や乳腺腫瘍 (Yuら, 2001) の高感受性、及びヒトの肺がんや結腸がん (Auckleyら, 2001 ; Rigasら, 2001) と関連していることが示されている。NHEJ経路は重要であるので、この経路の構

成分の1つが完全な機能喪失を生じると、ゲノムの完全性及び安定性について重大な問題を生じるため腫瘍の頻度が低くなるのではないかの仮説が立てられている。このような重大な問題を持つ細胞は、かなりのレベルのゲノム損傷を生じ、腫瘍に進行する前に細胞周期・アポトーシス反応経路により除去されるであろう。他方、この経路の欠損がそれほどひどくない場合には、細胞への影響は軽度であり、したがって損傷の程度が軽い細胞は除去されにくい可能性が高い (Fergusonら, 2000)。

(119) 最近では、チェックポイント制御やアポトーシスに欠陥があると、がん罹患しやすい表現型になることが分かってきた。p53欠損マウスでは、ホモ接合体とヘテロ接合体のいずれも、自然腫瘍形成の頻度が高くなる。最近、CHK2がTP53突然変異を持たない少数のLi-Fraumeniファミリーの生殖細胞がん抑制遺伝子座として同定された。A-T患者及びNBS患者は、顕著な腫瘍発生率の上昇を示す。BRCA1及びBRCA2の欠損は、がんの易罹患性と関係している。これらを合わせて見れば、修復の欠如は放射線感受性を高めるにすぎないが、細胞周期チェックポイント停止やアポトーシスが正しく行われないと発がん頻度が高くなると考えられる。これらのプロセスが放射線防護に及ぼすインパクトとしては2点ある。まず、DNA修復に対する低線量放射線の影響は研究されてきたが、低線量が細胞周期チェックポイント停止に及ぼす影響についてはほとんど何も分かっていないこと。そして第2に、これらの反応における個人差が明らかになっていないことである。

(120) 最近、低線量のしきいは、非常に低い線量ではDSB及び複雑な損傷が生じないためではなくて、修復が起こらないために損傷を受けた細胞が増殖できず、そのため発がんに寄与しないのかもしれないという説が提唱されている。すなわち、損傷を受けた生体、あるいは組織は、DNA誤修復による突然変異及びがんのリスクを最低限に留める手段として、一定量の細胞の損失に耐えられるよう遺伝的にプログラムされているのかもしれない。RothkammとLöbrichによる最近の研究 (Bonner, 2003; RothkammとLöbrich, 2003) では、非分裂初代培養ヒト肺線維芽細胞に2 Gyから0.1 mGyまでの線量の90 kVのX線を照射し、形成されたDSBの数をリン酸化ヒストン γ -H2AXのフォーカスとして免疫蛍光法により測定した。その結果、形成されたDSBの数は放射線量に対して直線的な増加を示したが、1.2 mGyで誘発されたDSB (細胞当たり0.1フォーカス、対照群は同0.05フォーカス) は何日もの間修復されなかった。これに対して、高線量照射の場合には効率的なDSB修復が行われた (20 mGy及び5 mGyでそれぞれ細胞当たり0.66及び0.22フォーカスであったが、24時間後には細胞当たり0.1フォーカスに減少した)。しかし、放射線被ばく後のDSB頻度定量化の方法として、この測定法がどの程度信頼できるかについては若干疑問がある。例えば、この研究においては、対照群細胞のDSB頻度が著しく高く、長期間持続している。また高線量照射の場合に、分割照射実験の結果と比較して放射線関連のDSBが長く持続している。H2AXを含むDSB再結合に関与する蛋白質は、切断点からDNAに沿って長い距離を移動するので、これらの蛋白質には他の機能があることが示唆される (Rogakouら, 1999)。またPetriniとStracker (2003) は、DSB修復蛋白質及び γ -H2AXの後期フォーカスはDSB代謝を真に反映するものと思われるが、これを用いてDSB

部位への分子移動について推論することには問題がある、と述べている。なぜなら、DSBの大部分が誘発から90分以内に修復されるからである。 γ -H2AXフォーカスアッセイを、CT撮影後のDNA DSBの体内形成と修復の調査に応用した最近の例では、低線量放射線により修復能の低下は認められなかった(Löbrichら, 2005)。また、RothkammとLöbrichにより調べられたDSBが、放射線照射の直接的影響なのかあるいは間接的影響なのかについてもいくつか疑問がある(SeymourとMothersill, 2004)。したがって、低線量リスクに関する、この興味深い研究の意味するところはまだ不明瞭である。

3.6 結 論

(121) 電離放射線は、空間的に近接した複数の損傷(複合損傷)という特異的な種類の損傷を生じる能力がある。電離放射線の1個の飛跡が1個の細胞を通過した場合も、こうした特異的損傷クラスターを生じるようである。この種の損傷は、内因性あるいはその他の外因性因子によって普通に生じているとは思われないので、効率的な修復をもたらす強い選択的圧力を生じることはなかったかもしれない。細胞にはDNA損傷修復と損傷細胞の除去を促進する多様な損傷応答メカニズムが存在するが、これらのメカニズムとて誤りがないわけではない。更に、放射線誘発クラスター損傷には特殊な問題があり、最近得られた研究結果によれば、密集した損傷により修復機構が抑制されるようである。この考えに基づけば、それ以下では全ての放射線誘発損傷が忠実に修復されるというような放射線量の存在を支持する強い証拠はない。一方で、このような放射線誘発損傷を生じた細胞の多くが細胞周期チェックポイント制御を含む損傷応答経路やアポトーシス経路により除去されるかもしれないが、細胞遺伝学及び突然変異発生における解析から、損傷や異常を被った細胞がこれらの経路を逃れ、増殖できることは明瞭である。これもまた、放射線誘発の細胞影響にしきい値がある可能性に対する反証となる。

4. 放射線誘発損傷の細胞影響

(122) 放射線により誘発されるDNAの二本鎖切断 (DSB) やその他の損傷の誤修復が、細胞死、突然変異、及び発がんなどの原因となる染色体異常及び遺伝子変異誘発の主たる経路であると考えられている。電離放射線が細胞に及ぼす影響の最も初期の定量的測定は、細胞遺伝学と突然変異に焦点を合わせた研究であった (Sax, 1938)。

(123) これらの研究は、実用的なレベルでは、広い範囲の線量域における線量反応関係や線量率と線量分割の影響に関する多くの情報を提供してきた (NCRP, 1980)。また、もっと基礎的なレベルという点では、放射線被ばく後のDNA損傷、修復動態、及びそれらの根底にある機序に関する多くの情報を提供してきた。染色体異常や突然変異とがんの間には機序において密接な関係があるため (UNSCEAR, 2000)、上記の研究は放射線リスク及び低線量におけるリスクの問題にも特に関係がある。

4.1 放射線による染色体異常

(124) X線の細胞遺伝学的影響に関する最初の報告文書は、長いG1期にある植物花粉母細胞 (小孢子) に放射線を照射した場合の二動原体、環状染色体、及び欠失の生成について記載している (Sax, 1938)。標準的な染色法では、相互転座や逆位の観察は非常に困難であった。転座や逆位は様々な種類の腫瘍において最も頻繁に観察される異常であるが、それはこれらが細胞分裂に伴い次の世代に引き継がれるからである。これに対して、二動原体、環状染色体、欠失は細胞分裂の際に遺伝物質が失われるため細胞死に至る。蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法 (FISH法) の利用により、あらゆる種類の染色体異常の解析能力が格段に向上した。FISH法については後ほど詳述する。

(125) Saxらによる初期の研究 (1955) でも、二動原体型異常の線量反応曲線は線形-二次モデル ($Y = \alpha D + \beta D^2$) にフィットすることが示され、二動原体型交換は1個の電離飛跡 (αD) により引き起こされるものと、2個の独立した飛跡 (βD^2) により引き起こされるものがあることが示唆された。中性子線も同じ種類の染色体異常を誘発するが、この場合、二動原体型異常の線量反応曲線は直線的なので、異常形成は1飛跡機構であるように思われる。異常形成に関して提案されている機序に基づくと、X線の慢性照射の場合は全ての異常について線量反応は直線的で、同じ線量を照射する場合は1回照射よりも分割照射の方が異常頻度は低くなることが予測された。これらの予測はムラサキツユクサの小孢子を用いた実験で観察され (Saxら, 1955)、その後多くの種類の細胞や生物種を用いた研究により確認されている。低線量放射線の影響を調べた最も包括的な研究のうちのいくつかはLloydら (1992) によるもので

ある。これらの研究から更に予測されたのは、ある低線量域（及び低線量率）では染色体異常の線量反応曲線は線形（ αD ）であり、1飛跡機構が反応の大半を占めるので時間（つまり線量率）に依存しない、ということである。したがって、この線量域における低線量照射と低線量率照射による線量反応の直線の傾きは同じになるであろう。これは、低線量及び低線量率における染色体異常誘発の勾配には限界がある、という予測を特に検証するために行われた様々な線量率における慎重な実験により支持されている（Cornforthら、2002）。

(126) 染色体異常形成に関する機序の詳細はまだ明らかではないが、現在のところは放射線による染色体異常の大部分は、DNA DSB——恐らく複雑なDNA損傷（複数の損傷を受けた部位）に生じたDNAの二本鎖切断——の誤修復により生じると考えられている。低線量における異常誘発の直線性に関する前述の観察は、この見解を裏付けるものと言えるだろう。DNA DSBの修復（第3章）は、非相同末端結合（NHEJ）と相同組換え（HR）により行われる。哺乳動物細胞では、NHEJが一般的な機序である。誤修復による染色体異常形成に必要な2個のDSBは、1個の光子に由来する1個あるいは複数の電子飛跡により生成される場合もあれば、複数の異なる光子からの2個以上の電子飛跡により生成される場合もある。一般的に低LET放射線では、DSBは線量に比例して生成されると考えられているが、それが更に染色体異常へと進む確率は明らかではない。染色体異常への転換の確率は、誤修復の確率と全体的なDSBの修復動態に依存すると思われるが、染色体異常の線量反応曲線が1飛跡と2飛跡の性質で予測できることから、恐らく線量に対して直線的であろうと思われる。

(127) FISH法の開発により、相互転座や動原体を含む逆位（挟動原体逆位）などの非致死性の相互染色体異常だけでなく、従来の染色法では典型的に同定できなかった複数の染色体が関与する複雑な交換型異常の評価も可能となった。相互転座の線量反応は、前述の二動原体の線量反応にかなり似ており、1飛跡と2飛跡の過程が関与している（Camparotoら、2003）。したがって、線量率や線量分割の影響も前述の二動原体のものと同様である。低LET放射線の低線量においては、急性被ばくであれ慢性被ばくであれ、線量反応は直線的である。

(128) FISHにより観察される「複雑な交換」は、多くの場合、従来考えられていたよりもはるかに複雑である。これらの複雑な交換には、いくつかの染色体間での複数の相互作用が関与している場合がある。このような複雑な異常は、高LET放射線照射後に観察される異常の大きな割合を占めており、そしてその割合は線量によって変わらないように思われる。他方、低LET放射線の場合は、複雑な異常の割合はもっと線量依存性である。つまり比較的高線量（2～4 Gy）では割合が高く、低線量では割合はずっと低くなるが依然として存在する。現在行われている研究から、低線量におけるこれらの複雑型異常についての線量反応と線量率効果に関するより精密なデータが数年以内に得られると思われる。これら複雑型異常の生成機序は検討中でまだ解明されていないが、高LET放射線に特によく見られる複雑型DNA損傷の部位間の相互作用が関与しているようである。このような損傷は、低LET放射線の場合、観察頻度は低いですが、低線量でも依然として存在する。これらの複雑型交換が突然変異誘発及び発がんにおいて果たす役割も分かっていない。複雑型染色体異常の多くは恐らく致死性であるため発がんや

突然変異生成に大きな影響を及ぼさないのではないかとも思われる。しかし他方では、ある種の複雑な異常は細胞分裂によって伝達され得るので、突然変異誘発、発がん、ゲノム不安定性の開始にかなりのインパクトをもつ可能性もある。以上のことから、これらの複雑型染色体異常発生の機序を理解できれば、低線量リスクに関する重要な手掛かりが得られるかもしれない。

(129) 現在優勢な見解は、全ての種類の染色体異常は1対の（もしくは多数の）DNA損傷間の相互作用の結果生じる、というものである。これらの損傷は1飛跡又は2個以上の飛跡の組合せによって誘発される。しかし、この一般的な法則にも例外がある。Griffinら（1996）は、1.5 keVアルミニウム特性X線による複雑型染色体異常（生成に3個以上の相互に作用する損傷を必要とするもの）の生成効率を調べた。この過程の効率が比較的高かったので著者らは、一部の異常は損傷を受けたDNAと損傷を受けていないDNAとの相互作用により生じる可能性を示唆した。提案されたメカニズムは減数分裂における組換え生成に似たものである（Szostakら、1983）が、Cornforthの研究（1990）では支持されなかった。Cornforthは、低線量において否定はできないものの、（1部位の複雑損傷に由来する）ワンヒット型交換が起こると思えないと結論付けている。ワンヒット型交換の過程が高線量における線量反応曲線の形に及ぼす影響、そして低線量における交換頻度に及ぼす影響は明白である。線形-二次式の αD 成分により表される勾配よりもっと急な勾配が予測される。その可能性については更に研究が必要である。

(130) 更に詳しい染色体異常の生成機構と、細胞間及び細胞内の染色体異常分布と低線量反応との関係についてはNCRP報告書No.136（2001）に述べられている。これらのデータ及び上述のデータは、低線量域では高LET放射線また低LET放射線による染色体異常生成の線量反応曲線は直線的であるという結論を裏付けるものである。しきい反応に関する予測は可能であるが、既存のデータはそれを裏付けも否定もしない。低線量における超線形の反応についても同様である。

4.2 放射線による体細胞突然変異

(131) 放射線は、単一遺伝子内の点突然変異から物理的に隣接した複数の遺伝子に及ぶ欠失まで、幅広い突然変異を誘発し得る（UNSCEAR, 2000）。突然変異検出系の性質として述べておくべきことは、特定遺伝子座における大欠失の検出には制約があるということで、それは、大きな欠失が細胞の生存に必須な配列と密接に連鎖しているからである。この複雑な要素を考慮する必要はあるが、電離放射線がもつ突然変異効果は主として遺伝子喪失につながるDNA欠失であることが多くの分子レベルでの研究から示唆されている（UNSCEAR, 2000）。またこれに関連して、利用可能なデータから放射線による突然変異と染色体異常の間の密接な関係が観察されている点も重要である（UNSCEAR, 2000）。このスペクトルは、突然変異の大半が点突然変異の結果である自然突然変異や紫外線、化学突然変異原によって誘発される突

然変異とは異なっていることである (UNSCEAR, 2000)。興味深いことには、放射線誘発点突然変異は遺伝子内でランダムに生じる傾向があるが、自然突然変異は特定の部位にまとまって生じやすい傾向がある (Grosovskyら, 1988 ; Nelsonら, 1994)。欠失型突然変異の割合が大きいことと点突然変異の分布の違いから、電離放射線による損傷と内因性の過程による損傷とは基本が異なることが示唆されている。

(132) 突然変異は、本来細胞が損傷を修復しようと試みる結果として生じるので、誘発された突然変異を解析すればその機序に関する手掛かりが得られる。放射線による欠失型突然変異の塩基配列解析の結果、放射線による染色体異常誘発と同様、突然変異も以前考えられていたよりもはるかに複雑であることが分かってきた。すなわち、欠失にはしばしば逆位や他の染色体からの遺伝配列の挿入が含まれ、短いDNAの直接反復配列や逆反復配列も頻繁に関与している (MorrisとThacker, 1993 ; Morrisら, 1993 ; Thacker, 1986)。要約すると、これらの解析から、DNA DSBが電離放射線の特徴である大欠失成立の重要な起点となる損傷であり、DNAのDSB修復経路が突然変異誘発過程に関与していることが裏付けられている (UNSCEAR, 2000)。欠失において反復配列の関与があるということは、大欠失を生じる場合はしばしばDSBに伴う非相同的組換えが突然変異過程の原因であることを示唆している。特定の修復経路に欠陥を持つ細胞を用いた研究は多くはないが、それらは電離放射線の突然変異効果においてDNA DSBの修復が重要な役割を果たしていることを示唆している (UNSCEAR, 2000)。DSBは塩基損傷よりも忠実な修復が難しいが、放射線による塩基損傷もまた重要である。塩基損傷はしばしば塩基置換 (点突然変異) につながり得るということ、そして塩基損傷修復に関与する特定の修復経路が突然変異原性であることも明らかである。

(133) 突然変異誘発の線量反応に関する定量的研究は、しばしば染色体異常の研究よりも複雑で、各検出系で検出可能な突然変異の性質、遺伝的背景、欠失などの大きな遺伝的变化への (細胞の) 耐容性、検出系の感度などによりかなりのバリエーションがある。比較的線量における影響を検出できるほど十分感度の高い検出系では、広い線量域を調査した場合に線形や線形-二次の線量反応関係が報告されてきた (UNSCEAR, 2000)。しかしどちらの場合も、低線量域では、データは直線的な線量反応と一致している。この線形反応は、DNA損傷とそのプロセッシングが関与する突然変異生成に関する現在の機構モデルと一致している。このような線形線量反応関係はThackerら(1992)により約200 mGyの低い線量まで観察されている。

(134) 線量率効果に関する研究はもっと複雑である。低LET放射線の1 Gy以上の線量では、ほとんどの検出系で低線量率の場合に効率は1/2~1/4に低下する。しかし、低線量率被ばくでも効率が変わらない、あるいはむしろ強くなるというデータもある (Thackerら, 1992)。例えば、極低線量率下では、TK6細胞やその他のDNA修復欠損ヒト細胞、そして多くのげっ歯類の細胞株において線量率効果の欠如や逆線量率効果が観察されている (AmundsonとChen, 1995, 1996 ; VilenchikとKnudson, 2000)。これらの線量率に関するデータは、修復が突然変異生成において大きな役割を果たしているという予測と一致している。DNA修復能を欠損した細胞では線量率効果がほとんど見られないように思われ、損傷応答経路に欠陥を持つ

細胞の場合は低線量率下で逆線量率効果を生じるのかもしれない (Thackerら, 1992 ; UNSCEAR, 2000)。遷延被ばく後の突然変異リスクの解明には, この仮説の体系的な研究が重要であろう。

4.2.1 まとめ

(135) 放射線により誘発されたDNAのDSB, 特に複雑型のプロセッシング及び誤修復が, 染色体異常及び突然変異として発現する染色体や遺伝子の変化の主な原因である。現在理解されている機序と線量及び時間-線量関係に関する定量的データからは, 低線量において直線的な線量反応が支持されており, それ以下では影響がなくなるとされるしきい線量の存在を示す強い証拠はない。

4.3 適応応答, ゲノム不安定性, バイスタンダー効果

(136) 近年, 放射線を直接照射されていない細胞におけるいわゆる「バイスタンダー効果」と, 細胞が照射された後何回も細胞分裂した時点で子孫細胞に生じるゲノム不安定性とに関する研究から, 直接放射線を受けた細胞だけが細胞死, 染色体異常そして突然変異の標的となるという従来の見解に異論が唱えられている。更に, いくつかの細胞において低線量被ばく後に適応応答を観察した研究の結果, 低線量への複数回の被ばくは相加的であるという仮定が疑問視されるようになった。相加性の概念は, 細胞は1回目の被ばくによる損傷を修復した後, 2回目の被ばくに対しても1回目と同様の反応をするという考えに由来している。しかし, 適応応答を明らかにした研究では必ずしもそうとは限らず, 損傷応答経路に関与していると思われる遺伝子の誘導や活性化がその後の被ばくに対する応答にプラスにしるマイナスにしる影響を及ぼし得ることを示唆している。もしもこれらの3つの現象が *in vivo* でも生じるならば, 特にヒト集団における低線量・低線量率被ばくの線量反応曲線の形状に影響を及ぼす可能性がある。

4.3.1 適応応答

(137) 適応応答は, 最初は染色体異常について記載された (Olivieriら, 1984)。「呼び水」となる低線量 (プライミング線量) の放射線を細胞に事前に照射すると, 2度目のより大きい「負荷の高い」線量 (チャレンジ線量) に対して細胞を防護するように思われた。この効果はヒトリンパ球で最も明白に示された。ヒトリンパ球においては, プライミング線量で前処理された細胞は, チャレンジ線量により生じる異常頻度が50%まで減少した (Sugaharaら, 1992 ; Wolff, 1996)。20年以上前に最初の結果が報告されて以来, この現象に関して様々な実験系で小核形成, 突然変異, 悪性形質転換などのいろいろなエンドポイントについて, 多数の論文が発表されている。これらの報告の多くは1994年のUNSCEAR報告書によりレビューされている。しかしながらこうした研究にもかかわらず, アルキル化損傷に対する適応応答

(Lindahlら, 1988)とは対照的に、放射線適応応答現象の機序は明らかでない。この効果は全ての種類の細胞で一貫して観察されるものではなく、個々の人や異なる系統のげっ歯類からのリンパ球を用いた調査では、かなりのドナー間差異がある。出生前放射線被ばく後の適応応答は全くあるいはほとんど観察されていない (Streffer, 2004)。また高LET放射線被ばくの場合は、適応応答反応はほとんど生じない。

(138) リンパ球における染色体異常の適応応答に関する初期の調査では、プライミング線量としてトリチウムチミジンによる低線量率被ばくが用いられた。その後、X線の急性照射もこの効果を起こすことが分かった (ShadleyとWiencke, 1989)。保護効果を生じさせるには、一般的に5~100 mGyのプライミング線量が必要である (Sasaki, 1995; ShadleyとWiencke, 1989)。これらの線量は、照射された全ての細胞に有意な損傷を引き起こすのに十分な程度の高い線量である。適応を生じるまでには3~6時間かかり、細胞は通常1 Gy以上のチャレンジ線量への抵抗性を持つようになる。ギャップ結合を介した細胞間コミュニケーションがこの過程に関与しているとの見方もある (IshiiとWatanabe, 1996)。効果の程度は、線量、線量率、細胞及び組織の種類、測定するエンドポイントなど多くの因子に依存する。

(139) 効果の機序は依然として明らかではない。現在では、低線量放射線は様々な遺伝子の発現を変化させることが知られている (例: Hallahanら, 1991; Leskovら, 2001; Sasakiら, 2002)。Sasakiら (2002) は、適応応答には p53 が重要な役割を果たしているように思われる一方で、DNA-PKcs, ATM, FANCA 遺伝子は関与していないことを突き止めた。彼らは、適応応答とアポトーシスが相互に補完する防御機構を構成していると提唱した。熱ショック蛋白質の誘導が適応応答に関与しているかもしれないという報告もある (Kangら, 2002; Leeら, 2002)。

(140) この現象は、細胞内に一定レベルの損傷を必要とするある種のDNA修復過程が誘導されたことを反映するものではないかとの説があるが、哺乳動物細胞ではDNA鎖切断に対するこのようなDNA修復機構誘導があるという明確な事実はない。DNAにDSBを生じる制限酵素によって、ヒトリンパ球に適応応答が誘発されるが (Wolff, 1996)、(DNA損傷の)修復率は適応細胞の方が (適応していない細胞と比較して) より効率的であるとの報告がある (Ikushimaら, 1996)。酵母における適応応答にDNA修復が関与していることを示唆する証拠が出ており (Dollingら, 2000)、Haberら (私信) は、G1期に同調した出芽酵母細胞で1個のDSBを生じさせた場合、細胞は約6時間後にチャレンジ線量として用いたMMS (メチルメタンスルホン酸) に対して有意に抵抗性になる (この6時間は修復が行われている時間帯) ことを示した。これに関連して、塩基除去修復過程におけるチミングリコール修復の誘導現象が報告されていることは興味深い (Leら, 1998)。ただしDNA塩基損傷は、電離放射線による突然変異や染色体異常を誘発する主たる機序とは考えられていない。また、プライミング線量が、シグナル伝達や細胞周期制御に関連する遺伝子のアップレギュレーションを含む照射後の細胞におけるストレス応答の一部として、持続性のフリーラジカル活性化を生じる可能性も提唱されている (Bravardら, 1999)。

(141) 多くの研究から、特定の遺伝子突然変異誘発に適応応答が関与している証拠が示されている (Kelseyら, 1991; Rigaudら, 1995; SandersonとMorley, 1986; Zhouら, 1994)。一般的に、5～24時間前に約10 mGyのプライミング線量を照射しておく、比較的高線量で誘発される突然変異頻度は約50%低下する。これらの実験は様々な系を用いて行われているが、リンパ系由来の細胞が多い (リンパ球, リンパ芽球様細胞株, ヒトT細胞白血病細胞株)。適応応答を生じさせる照射はまた、自然発生、あるいは高線量の放射線照射による悪性形質転換の頻度も減少させることができる (Azzamら, 1994; RedpathとAntoniono, 1998; Redpathら, 2001, 2003)。臨床応用に似せた照射プロトコルでヒト腫瘍細胞に適応応答を生じたという報告もある (SmithとRaaphorst, 2003)。

(142) *in vivo*における適応現象の生起を裏付ける証拠が現れつつある。それには白血病やリンパ腫の誘発 (BhattacharjeeとIto, 2001; Ishiiら, 1996; Mitchelら, 1999, 2003) だけでなく、遺伝性の生殖細胞突然変異 (Somersら, 2002) の発生などがある。ある研究では、あらかじめ1日当たり10 mGyを5回繰り返して照射されたマウスは、2 Gyのチャレンジ線量により誘発される胸腺リンパ腫の発生率が有意に減少するようである (Bhattacharjee, 1996)。短期の低線量の職業被ばくは、それら被ばく者のリンパ球を*in vitro*で照射した際、小核誘発に対する*in vivo*の適応線量として作用している可能性が報告されている (Thierensら, 2002)。

(143) 適応応答には、Joinerら (1996) が記載した、いくつかの哺乳動物細胞株における1回照射後の多相性生存曲線に基づく、「低線量高感受性」現象といくつか類似点がある。彼らは低線量域における細胞生存率の急激な低下とそれに続くプラトーを観察し、このプラトーは放射線抵抗性の誘発を意味しているのではないかと仮定した。最近の研究によると (Shortら, 2001), この低線量高感受性応答を強く示す細胞では、低線量反復照射により細胞死が増加する。適応応答の場合と同様、この現象はDNA損傷の修復を促進する誘導過程の現れであるのかもしれない (Joinerら, 2001; MarplesとJoiner, 2000)。*in vitro*における悪性形質転換の研究に用いられるかなり異なった2つの実験系で、ごく低線量の放射線 (1 mGyという低線量) により悪性形質転換の自然頻度が実際減少するという証拠が示された (Azzamら, 1996; Redpathら, 2001, 2003)。より高い線量では形質転換頻度は急速に上昇した。

(144) このような物議をかもす知見にもかかわらず、依然として適応応答に関する多くの疑問がある (SteccaとGerba, 1998; Wolff, 1998)。染色体損傷に対する応答にはドナー間に差異があり、反応を示さない者もいれば、相乗効果を示す者もある (BosiとOlivieri, 1989)。同じことが、異なる細胞系や細胞死などの他の生物学的エンドポイントにも当てはまる (Boothmanら, 1996; Shortら, 1999; Sorensenら, 2002)。分子機序に関する確たる知識がないので、ヒト集団における電離放射線被ばくによるリスクに関して適応応答が持つ潜在的な重要性を評価することは困難である。明らかにこの現象は多くの細胞系において実際に存在するように思われ、遷延放射線被ばくに対する応答に影響を与え得る。しかし、この現象をリスク推定の1つの因子として見なす前に、ヒト集団の被ばくに関係する線量と線量率レベルにおいて*in vivo*でどの程度作用しているかを究明することが重要であろう。

(145) UNSCEARは1994年、放射線によるがん誘発や免疫系への刺激効果を含む適応応答について包括的なレビューを行い、その一部は2000年に見直しされた。これらの報告から得られた一般的な結論は、適応応答の役割や機序に関する情報は低線量におけるがんリスクの判断に影響を与えるには不十分であるということであった。近年行われた適応応答に関する動物発がん研究 (Mitchelら, 1999, 2003) によると、適応に似た応答は腫瘍発生の潜伏期を延長させることはできるが生涯リスクには影響を及ぼさない可能性が示されている。これらのデータは科学的には興味深い、放射線防護への関連性は不明確なままである。現在の知識では、適応応答は非常に変動があり、個体の遺伝的素因に依存し、出生前の発生前期や高LET放射線への被ばく後には一見生じない (又は生じてもごく低レベルである)。したがって、適応応答を考慮に入れることは普遍的な放射線防護体系として適切とは思われない。

4.3.2 放射線誘発ゲノム不安定性

(146) 「放射線誘発ゲノム不安定性」とは、多くの異なる細胞系で観察される現象で、放射線被ばくが個々の細胞にある種の不安定性を誘発し、その不安定性が子孫細胞に引き継がれ、何世代もの増殖ののち遺伝的变化を生じる自然発生率が持続的に高くなることをいう。調査された遺伝的エンドポイントとしては、悪性形質転換、染色体異常、特定の遺伝子突然変異、細胞生存などがある。この現象の研究としては、クローン分離株ではなく大量培養された細胞を放射線照射後に解析する方法に頼る研究もあるが、典型的には放射線被ばくを生き延びた単一細胞に由来するクローン性集団についてこれらの遺伝的影響の発生を調査してきた (Little, 2003)。

(147) このような現象の存在を示す初期の証拠は、放射線による細胞の *in vitro* 悪性形質転換にかかる動態の研究から得られた (KennedyとLittle, 1984 ; Kennedyら, 1980 ; Sinclair, 1964)。これらの結果は、形質転換フォーカスは放射線により損傷を受けた1個の細胞から生じるのではなく、照射された細胞集団の20~30%にまず一種の不安定性が誘導され、次いでこの不安定性が悪性形質転換発生の確率を増加させたことを示唆するものであった。この2つ目の事象は稀であり、発生頻度は約 10^{-6} で、最初に放射線を照射された細胞が何度も細胞分裂を重ねた後の1つあるいはそれ以上の子孫細胞において実際に形質転換が生じていた。この形質転換事象は細胞当たり世代当たり一定の頻度で生じ、突然変異事象の特徴を持っていた (Kennedyら, 1984)。したがって悪性形質転換フォーカスは、最初に放射線を照射された細胞からではなく1つあるいはそれ以上の子孫細胞から生じているようであった。これらの所見は、放射線は細胞に遺伝的不安定性を誘発し、この誘発された不安定性が何世代もの細胞増殖後の子孫細胞における悪性形質転換やその他の遺伝的事象の発生率を増加させる、という仮説に一致する。

(148) この仮説は、その後様々な遺伝的エンドポイントについて多くの実験系で確かめられてきた (Baverstock, 2000 ; Little, 1998 ; Morgan, 2003a ; Morganら, 1996 ; PampferとStreffer, 1989 ; Romneyら, 2001a)。突然変異生成に関しては、放射線被ばくを生き延び

た単一細胞に由来するクローン集団では約10%のクローンにおいて非照射細胞に由来するクローン集団と比較して自然突然変異率が有意に上昇していた (ChangとLittle, 1992; Littleら, 1997)。この突然変異率の上昇は, 放射線照射後およそ30世代持続し, その後徐々に低下した。興味深いことに, これらの遅れて生じる突然変異の分子構造スペクトルはその大半が自然突然変異に見られるのと同様の点突然変異であった (Grosovskyら, 1996; Littleら, 1997)。このことは, 不安定性によって生じる突然変異は, 主に欠失が関与する直接X線により誘発された変異とは発生機序が異なることを示唆している。放射線照射された細胞のチミジンキナーゼ遺伝子座の突然変異で選択された子孫細胞においては, ミニサテライト不安定性 (Liら, 1992) 及びマイクロサテライト不安定性 (Romneyら, 2001b) も観察されており, 放射線を照射された細胞集団の中に遺伝的に不安定な亜集団が生じることの証拠となっている。X線により形質転換したマウス10T1/2細胞のミニサテライト配列において見られる不安定性は, *in vitro* 長期培養よりも *in vivo* で細胞が増殖する場合の方が顕著に高かったことは興味深い (PaquetteとLittle, 1994)。

(149) アルファ線に被ばくしたマウスの, 造血幹細胞に由来するクローン細胞集団において, 12~14世代後に非クローン性染色体異常頻度の上昇が報告された (Kadhimら, 1992)。それ以降, 多くの細胞系で放射線による持続性の染色体不安定性が示されてきた (Holmbergら, 1993; Kadhimら, 1995; Littleら, 1997; MarderとMorgan, 1993; McIlrathら, 2003; Ponnaiyaら, 1997; Sabatierら, 1992)。放射線誘発染色体不安定性の感受性は, 異なるマウスの系統からの細胞間で有意に異なり (Ponnaiya, 1997; Watsonら, 1996a), 同様の放射線誘発染色体不安定性の遺伝的感受性の差異が初代ヒト線維芽細胞においても観察されている (Kadhimら, 1998)。

(150) 染色体性と突然変異性の両方のゲノム不安定性は, 高LET放射線と低LET放射線のどちらでも誘発され得ること (Belyakovら, 1999; Evansら, 2001; Limoliら, 2000; Littleら, 1997), そして前述のように, ヒト及びげっ歯類のほとんどの正常細胞と形質転換細胞で当てはまることが明らかになっている。DuganとBedfordの研究 (2003) では, ヒト正常二倍体線維芽細胞株において染色体不安定性が誘発される証拠は得られなかったが, 異なるヒト二倍体線維芽細胞株の応答には差異が観察される (Kadhimら, 1998) とすれば, 遺伝的要因と関係があるのかもしれない。更に, ヒト正常線維芽細胞 (Rugoら, 2002) 及びヒト線維肉腫細胞 (Suzukiら, 2003) において, 遅延性のp53再活性化並びに持続性の活性酸素種 (ROS) 誘発が報告されている。長期にわたる不安定性は焦点を合わせたマイクロビームによる単一アルファ粒子の照射によっても誘発可能で (Kadhimら, 2001), 不安定性表現型は低線量の放射線により活性化され, 高線量で飽和するという初期の観察を裏付けている (Grosovskyら, 1996; Kadhimら, 1995; Littleら, 1997)。

(151) 最後に, 放射線照射後何世代も経過した細胞集団で細胞死の自然頻度の持続的な上昇が観察された (Belyakovら, 1999; ChangとLittle, 1991; Seymourら, 1986)。この現象は, 「致死性突然変異」や「遅発性増殖障害」の結果生じるものと考えられているが, 測定は

従来のコロニー形成法によるもので、細胞が附着し可視的コロニーを形成する能力の減少を観察したものである。細胞系によっては、この現象に伴ってアポトーシスによる細胞死の自然頻度が上昇している場合もある（Belyakovら，1999；JamaliとTrott，1996；Limoliら，1988）。持続性の増殖障害は、染色体不安定性（Limoliら，1998）や悪性形質転換（Lewisら，2001；RedpathとGutierrez，2001）と関連づけられてきており、この現象の開始においてDNAが少なくとも非常に重要な標的の1つであることを示唆する証拠が示されている（Limoliら，1999）。（染色体）不安定性は、照射された細胞をフリーラジカル捕捉剤で処理するか、コンフルエント状態に置いて潜在性致死損傷の修復を行わせてから続いて起こる染色体不安定性を解析すると軽減された（Limoliら，2001）。酸化ストレスが、恐らくp53に依存しないアポトーシス亢進の結果として、これらの集団における不安定性表現型の持続に寄与しているのかもしれないと考えられている（Limoliら，1998；RedpathとGutierrez，2001）。

（152）放射線防護の観点から重要なことは、この現象が *in vivo* でも生じるのか、そしてがんの誘発に関係し得るのか、ということである。遺伝的不安定性のマウスモデルが数多く述べられてきた（RelieneとSchiestl，2003）。いくつかの異なる実験モデルにおいて、*in vivo* における染色体不安定性の伝達が報告されている（ICRP，2003；PampferとStreffer，1989；UllrichとDavis，1999；Watsonら，1996b，2001）。しかしながら、観察されなかったという報告もあり（Boufflerら，2001），この *in vivo* における不安定性の伝達に関しては後で詳しく述べる。放射線被ばく者集団における伝達可能な不安定性を示す証拠は十分に証明されていない（Nakanishiら，2001；Tawnら，2005；WhitehouseとTawn，2001）。X線を照射されたマウスの造血幹細胞に誘発された不安定性が、これらのマウスに生じた放射線誘発白血病で観察される非特異的な遺伝的損傷の発生と関係があるかもしれないと示唆されているが（Macdonaldら，2001），同じ研究室で行われた別の研究では、放射線誘発白血病／リンパ腫に対する感受性は誘発されたゲノム不安定性に対する感受性とは通常分離できることが示唆されている（Boultonら，2001）。

（153）放射線により誘発されるマウス乳腺腫瘍の場合には、ゲノム不安定性と乳がん発生における初期事象との関連性はもっと確かなようで（Okayasuら，2000；UllrichとDavis，1999），この場合には不安定性はDNA修復酵素DNA-PKcsの機能欠損に直接関連していると思われる。

4.3.3 放射線照射細胞集団におけるバイスタンダー効果

（154）放射線のバイスタンダー効果とは、損傷シグナルが集団中の照射された細胞から照射されていない細胞へ伝達され、放射線に被ばくしていない細胞にも生物学的影響が生じることを言う。しかし、この影響に関する *in vitro* 研究に用いられる実験プロトコルが示すように、この用語はその使用に際して広義に解釈されてきた。第1のプロトコルでは、哺乳動物細胞の単層培養を用い、細胞集団のごく一部に放射線（通常アルファ粒子）を照射し、近傍の放射線を照射されていない細胞において生物学的影響を調べた。この派生型プロトコルとし

て、放射線照射された細胞と照射されていない細胞とを混ぜあわせた後、照射されていない細胞について生物学的影響を測定する混合実験がある。第2のプロトコルでは、照射された細胞を培養した培養液（コンディションド培地）を収集し、この培地を用いて照射されていない細胞を培養する。この場合は、バイスタンダー細胞は放射線照射細胞と物理的に近接することはない。細胞混合法と培地転換法により、高LET放射線のみならず低LET放射線の影響も調べることが可能である。

(155) これらの研究でよく用いられている実験モデルでは、哺乳動物細胞の単層培養（コンフルエント又はサブコンフルエントの場合が多い）に、アルファ粒子が実際に通過するのは細胞集団のごく一部の細胞核という程度の低フルエンスのアルファ粒子を照射している。これはアルファ粒子の外部線源からの照射（Mattingら、1995）、あるいは特定の細胞を標的にできる高精度マイクロビーム照射装置の使用により可能である（Folkardら、2001；Heiら、1997；Priseら、1998、2000；Shaoら、2003a）。また、グリッド法も、比較的高フルエンスのアルファ粒子により照射された集団の中の多くの細胞を保護するために用いられてきた（Lorimoreら、1998）。

(156) この現象の最初の証拠は、外部線源からの極低フルエンスのアルファ粒子による姉妹染色分体交換誘発の調査から得られた（NagasawaとLittle、1992）。照射された細胞の20～40%において、姉妹染色分体交換頻度が上昇したが、実際にアルファ粒子が通過したのは1/1000から1/100の細胞核にすぎなかった。この所見は後に確かめられ、この現象には、照射された細胞からサイトカインやその他の因子が分泌され、それによりバイスタンダー細胞における酸化代謝がアップレギュレーションされるということを示唆する証拠が出された（Deshpandeら、1996；LehnertとGoodwin、1997；Narayananら、1997、1999）。その後、極低フルエンスのアルファ粒子を照射された集団中のバイスタンダー細胞において、特定の遺伝子突然変異頻度の上昇が明らかになった（NagasawaとLittle、1999）。その結果、直接放射線を照射された細胞だけでなくバイスタンダー細胞にも突然変異誘発のリスクがあるために、アルファ粒子飛跡1個当たりの突然変異誘発率は低フルエンスで高くなる。つまり線量反応は、低線量の部分の勾配が高線量における勾配よりも大きな曲線となる。マイクロビーム照射を用いた研究において、バイスタンダー細胞における小核形成、細胞死、アポトーシス（Belyakovら、2001；Priseら、1998、2000；Schettinoら、2003；Shaoら、2003a）、突然変異（Zhouら、2000、2001）、悪性形質転換（Sawantら、2001a）の頻度が上昇するという結果が得られている。

(157) 単層培養におけるバイスタンダー細胞の遺伝子発現の変化も調べられている。極低フルエンスのアルファ粒子を照射されたコンフルエントなヒト二倍体細胞集団の中の非照射細胞において、p53、p21^{Waf1}、CDC2、サイクリンB1、rad51の発現レベルが有意に変化していた（Azzamら、1998）。これらの実験は、ウェスタンブロット法と共焦点顕微鏡を用いた *in situ* 免疫蛍光染色法により行われた。アルファ粒子が実際に通過したのは細胞核のわずか約1～2%であるにもかかわらず、一群の細胞はp21^{Waf1}発現の亢進を示した。この現象には、小核形成

(Shaoら, 2003b) や突然変異 (Zhouら, 2001) でも示されたように, ギャップ結合を通じた細胞間コミュニケーションが関与していた (Azzamら, 1998, 2001)。コネキシン43のアップレギュレーションからも明らかのように (Azzamら, 2003a), 放射線被ばくそのものが細胞間コミュニケーションを促進できるように思われる。DNA損傷の代替的測定である小核形成を調べた研究から, バイスタンダー細胞にDNA損傷を生じるという結果が得られている。このDNA損傷の結果バイスタンダー細胞においてp53損傷応答経路がアップレギュレーションするという仮説は, p53のセリン15がリン酸化されるという観察により裏付けられている (Azzamら, 2001)。興味深いことに, 極低線量 X 線の照射後に DNA DSB が持続しているように見えるのは, このようなバイスタンダー効果の結果かもしれないという仮説が唱えられている (RothkammとLobrich, 2003)。

(158) しかしながらバイスタンダー細胞に生じるDNA損傷は, 放射線を直接照射された細胞に生じるDNA損傷とは異なっているように思われる。直接放射線を照射された細胞において誘発された突然変異は, 主として遺伝子の部分欠失あるいは全体欠失であるが, バイスタンダー細胞に生じる突然変異の90%以上は点突然変異であった (Huoら, 2001)。これはバイスタンダー細胞では酸化的代謝がアップレギュレートされているという事実と一致していると思われ (Azzamら, 2002; Narayananら, 1997), 点突然変異はバイスタンダー細胞で生じる酸化的塩基損傷の結果であるとの仮説へとつながった (Huoら, 2001)。同様の機序が, マイクロビーム照射装置を用いて局所的に細胞質を照射すると, ROS生成が関与すると思われる点突然変異の頻度が有意に上昇するという観察に対しても提唱されている (Shaoら, 2004; Wuら, 1999)。マウスのKu80, Ku70, DNA-PKcsノックアウト細胞株を含む, NHEJ経路に欠陥があるバイスタンダー細胞は, 突然変異及び染色体異常の誘発に対し非常に感受性が高い (Littleら, 2003; Nagasawaら, 2003)。興味深いことは, 修復欠損バイスタンダー細胞における突然変異は, 主に遺伝子の部分的及び全体的な欠失によるものであったが (Nagasawaら, 2003), 野生型のバイスタンダー細胞における突然変異は主に点突然変異であったことである。修復欠損バイスタンダー細胞の突然変異及び染色体異常の誘発に対する著しい感受性の増大は, 向かい合って生じた酸化的損傷と一本鎖切断とにより構成されるクラスター損傷が, 再結合できないDNA DSBになるためかもしれない。これに対して野生型細胞における突然変異は, 主として酸化的塩基損傷により生じる。

(159) 初期の研究において, アルファ粒子の照射により, スーパーオキシドアニオン, 過酸化水素などの ROS が細胞内に生成されることが報告された (Narayananら, 1997)。アルファ粒子を照射された細胞のコンディショント培地により非照射細胞においてROS応答が誘発されたことから, この ROS 応答には核が直接照射される必要はなかった。酸化的代謝とギャップ結合を介した細胞間コミュニケーションの役割を調べた様々な研究がAzzamら (2003b) によりまとめられている。ヒト二倍体細胞のコンフルエントな単層集団に低フルエンスのアルファ粒子を照射し, バイスタンダー細胞におけるシグナル伝達と小核形成にかかわる酸化ストレスが果たす役割が調べられた (Azzamら, 2002)。その結果は, フラビンを含む酸化酵素に

より生成されるスーパーオキシド及び過酸化水素が、バイスタンダー細胞における小核形成やいくつかのストレス誘導性シグナル伝達経路の活性化を仲介するという仮説を裏付けている。これには、p53 損傷応答経路やシグナル伝達経路のMAPキナーゼファミリーが含まれる。また一酸化窒素が、バイスタンダー反応にかかわりのある細胞間シグナル伝達経路を開始できるとい報告もある (Matsumotoら, 2001 ; Shaoら, 2002)。したがって、ROSがバイスタンダー効果の主たる伝達物質であるのかもしれない (Szumiel, 2003)。

(160) 興味深いことに、このバイスタンダー細胞における酸化ストレスのアップレギュレーションは、放射線によるゲノム不安定性に関連した影響を連想させるものであり (Limoliら, 2001 ; RedpathとGutierrez, 2001), バイスタンダー効果は *in vivo* における炎症反応の誘発に関連している可能性がある (Lorimoreら, 2001)。最近の、単層培養におけるバイスタンダー効果に膜シグナル伝達経路が関与しているという観察 (Nagasawaら, 2002, Shaoら, 2004) に照らして、バイスタンダー細胞におけるMAPキナーゼ蛋白質とその下流エフェクターの活性化 (Azzamら, 2002) は特に興味深い。

(161) Bishabeeら (1999) 及びHowellとBishabee (2002) が、放射能の不均一分布により生じるバイスタンダー効果を調べるため、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた3次元組織培養モデルを開発した。¹²⁵Iで標識された細胞と標識されていない細胞を混合し、遠心機により多細胞から成る塊を形成したところ、標識されていない細胞でコロニー形成率の低下が観察された。これはインヒビターを用いた実験から、ギャップ結合を介した細胞間コミュニケーションによって生じたように思われた (Bishabeeら, 2001)。他方、炭素線を照射された細胞を照射されていない細胞とともに培養した場合は、照射されていない受容細胞のコロニー形成率と増殖の増加が観察された (Shaoら, 2003c)。これはよく知られているフィーダーレイヤー効果に似ていた。ヒト腫瘍細胞の¹²⁵Iにより標識されたものと標識されていないものとを混合してヌードマウスに注入した場合、非標識細胞の増殖に対する明らかな抑制効果が観察された (Xueら, 2002)。Belyakovら (2003) は、プライマリー組織移植モデルにおいてバイスタンダー効果の存在を示した。Watsonら (2000) は、放射線照射と非照射のマウス骨髓細胞を混合して、移植実験を行った。これは *in vivo* で照射されたドナーの幹細胞に由来する子孫細胞と非照射幹細胞由来の子孫細胞とを区別できる系である。そして非照射造血幹細胞に由来する子孫細胞において染色体不安定性を検出することに成功し、電離放射線のバイスタンダー効果と *in vivo* におけるゲノム不安定性誘発との関連性を明らかにした。

(162) 主に放射線を照射された個体の血漿中に測定される、放射線によって誘発されるように見えるクラストジェン因子 (染色体異常誘発因子) の生成に関しては、長い歴史がある。これらの研究はMothersillとSeymour (2001) により詳細にレビューされている。培養細胞又は組織移植片に10 mGyという低線量のガンマ線を照射すると、照射された細胞から何らかの因子が培地中に放出されること、そしてこのコンディションド培地を照射されていない細胞に加えると、コロニー形成率が低下し、これにはアポトーシスによる細胞死の増加が関係していた (MothersillとSeymour, 1998)。この現象は、ミトコンドリア膜透過性における初期変化と

ROS 誘発に関係していた (Lyngら, 2001)。

(163) しかし全体としては、培養液を移す実験の経験からは明確な像は得られていない。確かに照射された細胞から何らかの因子が培地へと放出され、それがコンディションド培地を用いて培養した非照射細胞の生存能力の変化につながり得るという確実なデータはある。しかしそれらの結果は、研究室間で完全に一致しているわけではない。放射線を照射した細胞から得られたコンディションド培地による培養で、非照射受容細胞のコロニー形成率は低下する場合 (Lyngら, 2002; Sawantら, 2002) だけでなく、上昇する場合 (IyerとLehnert, 2002)、あるいは細胞の種類によって異なるという場合もある (MothersillとSeymour, 1997)。培地のみの放射線照射の効果は特に結果が一致していない (Belyakovら2001; LehnertとGoodwin, 1997; Zhouら, 2002)。遺伝的影響に関しては、コンディションド培地を移す実験により姉妹染色分体交換に関するバスタンダー効果が観察されている (LehnertとGoodwin, 1997) が、同様の条件下で突然変異効果はほとんど (もしくは全く) 観察されなかったという報告もある (Zhouら, 2002)。この効果にはサイトカインあるいは ROS が介在するように思われるが、照射されていないバスタンダー細胞における生物学的影響をつかさどる因子の正体は依然として不明である。

(164) 要約すると、バスタンダー効果に関するこれらの研究の結果は、損傷シグナルが照射細胞から非照射細胞へと伝達され得ることを明らかに示している。コンフルエントな単層培養では、この現象にはギャップ結合を介した細胞間コミュニケーションが関与しており、ROS の生成と核外シグナル伝達経路の活性化の両方が関与しているように思われる。予備的研究によれば、膜シグナル伝達の関与が示唆されている。バスタンダー細胞には、細胞死、突然変異及び染色体異常の誘発、遺伝子発現の変化などの複数の生物学的影響が生じ得る。p53 損傷応答経路の調節がこの現象の中心かもしれないことを示唆するいくつかの実験結果がある。加えて、損傷シグナルは細胞外培地を通じても伝達され、これらも ROS の生成が関与しているように思われる。最後に、組織移植モデル及びマウス骨髄幹細胞移植システムを用いた予備研究では、この効果は *in vivo* でも生じ得ることが示唆されている (R. Ullrich, 私信)。

4.4 結論——リスク評価における意義

(165) 浸潤性の転移がんの発生には、一連の異なる遺伝的事象が関与し、その一部は発がん過程の特定の段階に関連し得ることを示す証拠が増えている (FearsonとVogelstein, 1990)。そこで生じるのは、ほとんどの突然変異頻度が約 10^{-5} であるとするならば、いかにして 6 個から 8 個もの遺伝的事象が 1 つの細胞系に蓄積され得るのかという疑問である。Loebら (2003) や他の研究者は、発がんの初期過程においてゲノム安定性の維持に重要な遺伝子に突然変異が生じ、ミューテーター表現型 (* 突然変異を起こしやすい表現型) を有する細胞系ができると想定している。この表現型は、これらの細胞に生じる自然突然変異の頻度を上昇させ、がんを発生させるのに必要な数の遺伝的事象の蓄積を促進すると考えられる。その一例として、

DNA ミスマッチ修復遺伝子に先天的に欠損をもつ遺伝性非ポリポーシス性大腸がんが挙げられる。ただゲノム不安定性は腫瘍細胞の顕著な特性ではあるものの、ほとんどの種類のがんは特定のDNA修復異常とは関連づけられてはいない。

(166) 放射線自体が不安定性表現型を誘発するかもしれないという所見は大きな関心を呼んだ。最初の放射線誘発事象は、稀な突然変異事象というよりも比較的頻度の高い、集団の10～20%もが関係する現象であるようだ。この細胞増殖の何世代にもわたって引き継がれる不安定性レベルの上昇は、がんの発生に重要な複数の遺伝的事象が細胞集団内に生じる確率を高めると思われる。しかし、この放射線により誘発される現象が発がんにおいてどの程度重要であるかは明らかでない。不安定性誘導が比較的低線量（約100～500 mGy オーダー）で飽和するように見えるという実験結果は、低線量におけるリスクの外挿に影響を及ぼす可能性がある。他方これは、突然変異のような不可逆的な発がんにかかわる事象を代表するものではないとも考えられるので、外部要因による修飾を受ける可能性もある。明らかに、低線量・低線量率の電離放射線被ばくによる発がんリスクの評価に対する影響を解明するよりも前に、放射線によるゲノム不安定性の機序を究明するための更なる研究、初期事象とどのようにして何世代もの細胞増殖を経ても維持されるかという影響の長期的維持との両方の研究が必要である。

(167) この現象が重要となるかもしれないもう1つの分野に、放射線照射の遺伝的（継世的）影響がある。これまでに得られた結果では、この不安定性誘発は放射線を照射された親とその子孫の生殖細胞において生じることが示唆されている（Niwa, 2003）。もしも低レベルの電離放射線により、照射された親から生まれた子孫の生殖細胞において不安定性を示す表現型が誘発されるのであれば、この不安定性が発がんやその他の遺伝的影響に対する感受性を増大させる可能性が十分ある。例えば Pilsら（1999）は、致死効果や奇形誘発効果におけるゲノム不安定性は、マウス配偶子の放射線照射後、連続した2世代の子孫に受け継がれることができると報告している。NiwaとKominami（2001）及びDubrovaとその同僚（DubrovaとPlumb, 2002；Dubrovaら, 1998）は、マウスの生殖細胞におけるミニサテライト遺伝子座の遺伝的不安定性を示した。このような遺伝的不安定性により、放射線を照射されたマウスの子孫において腫瘍誘発感受性が高まっているかもしれないことを示唆する予備的な実験結果がある（Lordら, 1998；Nomura, 1982）。実験動物及びヒト集団における、放射線に関連した継世代がんリスクの問題は2.1節17-18項で述べられている；生殖細胞における放射線による伝達性のゲノム不安定性の誘発は、このような継代的影響についての機序の解明に寄与するかもしれない。

(168) バイスタンダー効果は、環境中のラドンからのアルファ粒子や宇宙における電離密度の高い銀河系宇宙線など、極低フルエンスの高 LET 粒子放射線による人類の被ばくの点からも、明らかな意味がある（BrennerとElliston, 2001）。例えばラドンの場合、肺がんの標的と考えられるヒト気管支上皮細胞のうち、1年間に住居のラドンから生じるアルファ粒子によりヒットされるのはごく一部である。以前は遺伝的リスクや発がんリスクは、アルファ粒子の実際に細胞核を通過する数に直接比例し、したがって線量反応関係は直線的であると考えてき

た。しかし、放射線により照射された細胞が、近傍の照射されていない細胞に損傷シグナルを伝達し、その結果これらのバイスタンダー細胞に遺伝的変化が生じるかもしれないという事実は、この仮定を無効にするであろう。むしろ線量反応曲線は、平均線量が低い領域では非線形で、低フルエンスのアルファ粒子により個々の細胞が受ける線量に基づいた予測よりも大きな影響を生じ得ることが示唆される。主に細胞混合実験に基づく予備的データによると、バイスタンダー反応は低LET放射線でも生じることが示唆されている。しかしこれらの予備的なデータは、特に飛跡フルエンスが放射線フィールド内の細胞数よりも少ないレベルの低線量におけるこの影響の重要性に関する結論を導くには不十分である (L.B. Little, 私信)。

(169) 3つの現象 (適応応答, ゲノム不安定性, バイスタンダー効果) の相互関係を示す事実もまた興味深い (LorimoreとWright, 2003; Morgan, 2003b; Streffer, 2004)。例えば、*in vitro* と *in vivo* 両方の検出法が用いられたいくつかの研究では、バイスタンダー細胞は伝達可能なゲノム不安定性を生じることが可能で (Lorimoreら, 1998; Watsonら, 2000), バイスタンダー効果は適応応答反応により修飾を受けることが可能である (IyerとLehnert, 2002; Mothersillら, 2002; Sawantら, 2001b; Zhouら, 2003)。NHEJ DNA修復経路に欠陥がある場合には、放射線によるゲノム不安定性 (Okayasuら, 2001) とバイスタンダー効果 (Littleら, 2003) の両方に影響が現れる。遺伝的に不安定なクローンの一部 (全部ではない) の、放射線照射後何世代も後で採取したコンディションド培地は、非放射線照射細胞にとって強い細胞毒性を持つ場合がある (Nagarら, 2003)。最後に、ROSレベルの上昇によって現れる酸化ストレスは、3つの現象全てに関係がある。

(170) 全体として、これら3つの現象に関して明らかになりつつある事実は、低線量における線量反応関係は不明確であり、高線量における影響を単純に外挿することは適切でないかもしれない。極低フルエンスの高LET粒子への被ばくによる突然変異誘発や、極低線量のX線による細胞毒性効果のような場合には、効果は直線的な外挿から予測されるよりも大きいかもしれない。他方、悪性形質転換に関する調査の中には、極低線量における効果の低減を示すものもある。しかし全体的にはこれらの結果は、細胞集団における放射線の生物学的影響は個々の細胞が受けたDNA損傷に対する反応に限定されず、むしろ組織全体が反応しているのかもしれないことを示唆している。これら3つの現象は、低線量及び低線量率における線量反応関係の性質に影響を及ぼし得るので重要である。しかし、これらの現象がヒト集団における低レベルの電離放射線被ばくの潜在的リスクの推定に組み入れられるべき要因であると確認する前に、これらの現象の機序、*in vivo*での活性の程度、相互の関連性をもっと深く理解する必要がある。

5. 電離放射線の発がん影響

5.1 放射線によるがんの発生機序

(171) 過去数年の間に行われた細胞及び分子レベルの発がん機序に関する研究から、腫瘍発生過程の複雑で多段階的な性質に関する重要な知見が得られた (HanahanとWeinberg, 2000 ; UNSCEAR, 2000)。このような調査から、数多くの特定の標的遺伝子や遺伝子経路、及び異なる腫瘍の種類における重要な差異が確認された。そして現在一般的に、腫瘍発生は細胞の進化と選択の多段階クローン過程により構成されていると考えられるようになった。正常な体細胞から腫瘍形成能力を持つ細胞への転換は、通常「イニシエーション」と呼ばれる (Knudson, 2001 ; UNSCEAR, 2000)。イニシエーションの後、腫瘍の発生過程は「プログレッション」の段階を経て続いていく。この段階にはクローン選択と更なる突然変異事象の発生が含まれるので、イニシエーションを受けた細胞の腫瘍への進行における初期の成長・進化の段階とも考えられる。イニシエーションを受けた細胞がプログレッションに進む確率の決定には、細胞間コミュニケーションや増殖刺激、細胞分化因子、突然変異プロセス、細胞-組織の相互作用などの因子がかかわっている。プログレッションにかかわる特定の遺伝的変化はしばしば組織型により異なるが、普通は鍵となる経路が関与している (HanahanとWeinberg, 2000 ; UNSCEAR, 2000)。腫瘍プログレッションの最終段階では、細胞が悪性表現型へと転換する。このような細胞では、高度のゲノム不安定性のため、悪性細胞集団内のプログレッションと進化には終わりが無い (Loeb, 1991)。全体としては、イニシエーションを受け腫瘍発生経路に入った細胞でも、現実に悪性腫瘍へとつながる事象の全過程を完了するのはごく一部にすぎない。ヒトでは何年もかかることもある過程である。

(172) 長年にわたり、実験動物とヒトにおける放射線誘発腫瘍発生について精力的に研究が行われてきたが、最近まで放射線発がんの根底にある機序に関する直接の証拠がなく、モデルは間接的な推論に基づくデータに大きく依存していた。例えば、放射線の一次的影響は主として初期事象に関するもの、つまり放射線の一次的影響は腫瘍イニシエーターである、と長年にわたり示唆されてきた。これは複数の研究に基づくものである。まず、動物でもヒトでも、通常は個体が若い方が電離放射線の腫瘍形成効果に対する感受性が高い。このことは、放射線の影響は、既に存在する腫瘍の成長を促進するプロモーション効果よりも腫瘍イニシエーションとの関連の方が深いことを示唆している (Cliftonら, 1986 ; Fry, 1992 ; FryとStorer, 1987 ; Fryら, 1977 ; UNSCEAR, 2000)。次に、特に放射線が腫瘍発生の様々な段階に及ぼす影響を調べることを目的とした皮膚がん発生に関する動物実験から、放射線は化学的にイニシエーションを起こした腫瘍の成長と進行をわずかに促進するのみであるが、他方でイニシエ

ーションを起こす能力は顕著であることが示されている (Jaffe と Bowden, 1987)。最後に、低 LET 放射線の 1 回急性被ばくによりヒト及び実験動物において線量に依存してがんリスクが上昇すること、定量的動物実験では線量の遷延によりリスクが低減されることが知られている。この最後の観察でも、放射線の主な影響は発がん過程の初期の事象に対して生じるという推論が裏付けられている (Hanahan と Weinberg, 2000 ; IARC, 2000)。この推論には論理的根拠があるようだが、最近までそれを裏付ける直接的証拠はなかった。

(173) ここ数年間における細胞生物学、細胞遺伝学、分子生物学、マウス遺伝学における進歩により、放射線被ばくに続く腫瘍形成過程における事象をより直接的に調べることが可能となった。このような調査は、特定の細胞への分子的影響を腫瘍形成過程に直接結びつけられることにより、機序に関する貴重な情報を与え、潜在的に放射線に関連したリスクの理解を深めている。この点に関して特に重要なのは、新しく開発された動物モデルを用いる研究で、これには近交系マウスとラット及び遺伝子操作により作り出されたげっ歯類の両方が含まれる。放射線により誘発された乳がん (マウス、ラット) 及び甲状腺がん (ラット) に関するモデル実験の定量的分析から、電離放射線の主な影響が初期事象に関するものであることを示す直接的な証拠が得られた (Adams ら, 1987 ; Bouffler ら, 1996a, 1996b ; Domann ら, 1994 ; Ethier と Ullrich, 1984 ; Gould ら, 1987 ; Jaffe と Bowden, 1987 ; Mulcahy ら, 1984 ; Ullrich ら, 1996 ; Watanabe ら, 1986)。また急性骨髄性白血病 (AML)、腸腫瘍、乳腺腫瘍に関する細胞学的、細胞遺伝学的、分子学的研究からも、放射線により誘発された前腫瘍細胞のクローンの成長に関する証拠が得られており、初期の標的は単一細胞ではないかと唆されている (Bouffler ら, 1997 ; Haines ら, 2000 ; Ullrich ら, 1996)。最近の、近交系マウスにおける急性骨髄性白血病及び乳腺腫瘍の誘発やトランスジェニックマウスモデルにおける様々な腫瘍の誘発に関する細胞遺伝学的及び分子学的調査から、これら初期事象の潜在的特徴に関する更に具体的な情報が得られている (Bouffler ら, 1997 ; Haines ら, 2000 ; Kemp ら, 1994 ; Pazzaglia ら, 2002 ; Selvanayagam ら, 1995 ; Silver ら, 1999)。これらの調査から、腫瘍形成過程において放射線が関与する決定的な初期事象は、発がんに深くかかわっている遺伝子が存在するゲノムの特定領域の DNA 欠失であるとの見解を直接裏付けている。これらの腫瘍形成モデルにおける放射線による DNA 欠失の多くは大きな染色体領域を含んでいるので、放射線による染色体異常誘発の機構が低線量における放射線影響の理解に特に関連が深いように思われる。染色体異常の誘発には DNA の二本鎖切断 (DSB) と照射後の誤りがちな非相同末端結合 (NHEJ) 修復が主に重要であることと、これらの実験モデルにおいては放射線誘発染色体異常が発がんの病因として明らかに重要な役割を果たしていることとは、発がんイニシエーションの線量反応関係に低線量でしきいが存在するという考えの反証になりそうである。

(174) ところが最近、実験的研究から、放射線により生じたイニシエーション事象は、直接的な染色体異常や突然変異生成効果によるものなのか、それとも突然変異や染色体再配列は放射線被ばくにより誘発されたゲノム不安定性の結果として間接的に生じたものなのかが問われ始めている (Little ら, 1990, 1997 ; Morgan ら, 1996 ; Selvanayagam ら, 1995 ; Yu ら,

2001)。

(175) 腫瘍発生にはしばしば、腫瘍プログレッションに必要な突然変異的進化を促進するゲノム不安定性の表現型を伴っている。この種のゲノム不安定性に関する理解は深まってきており、多くの腫瘍遺伝子における突然変異が同定されている (Loeb, 2001)。しかしこうした不安定性は、ここ10年間に記述され始めた放射線によるゲノム不安定性とは別のものである (Selvanayagamら, 1995b)。ある種の実験条件下では、放射線照射を生きのびた細胞の子孫において、多くの照射後細胞世代にわたって新しい染色体異常や遺伝子突然変異を生じているように思われる事実が蓄積されている。放射線誘発ゲノム不安定性の詳細は、本報告書の前の方で既に述べた。放射線誘発ゲノム不安定性が腫瘍発生に果たし得る潜在的役割という観点からその特徴を挙げるとすれば、放射線照射後に高頻度でゲノム不安定性が観察される (照射された細胞の10~15%) ので、こうした不安定性は、特定の遺伝子又は遺伝子ファミリーにおける放射線による突然変異の結果であるとは考えられないということにある (Kadimら, 1991; Selvanayagamら, 1995; Wright, 1995)。放射線によるゲノム不安定性に関して先に論じたデータ、及び以前に報告された高頻度で生じる細胞の悪性形質転換に基づいて (Kennedyら, 1980; Selvanayagamら, 1995b)、これらの事象が照射された細胞の子孫のかなりの割合のゲノムを不安定にすることが可能で、遺伝子特異的な最初の突然変異ではなく子孫細胞における突然変異率の上昇が腫瘍発生を促進していることが示唆されている (Selvanayagamら, 1995b)。そこでこうしたメカニズムが低線量リスクについての仮定に影響を及ぼすのではないかとの疑問が生じる。

(176) テロメア機能不全に関連した不安定性が、腫瘍形成に関して特に重要であるように思われる (Boufflerら, 2001a; Desmazeら, 1999, 2003; Ducrayら, 1999; Loら, 2002a, 2002b; Millsら, 2003; Morganら, 1996)。このような機能不全はいくつかの形で現れ得る。テロメアの反復配列 (TTAGGG)_n は哺乳類の染色体末端に位置し、複製による染色体の短縮や他の染色体との融合を防ぐ役割を果たしている。ヒトの正常培養細胞では、テロメアの短縮及び不安定性は、細胞増殖による老化に付随する特徴である。テロメア反復配列は染色体上の末端部 (テロメア周辺) だけでなく中間部にも存在し、これらの部位は放射線誘発もしくはその他の原因によるゲノム障害が選択的に現れる部位であることを示唆する研究結果がある。またテロメア不安定性が腫瘍形成において繰り返して生じる特徴であるという十分な証拠もある。転座接合部の不安定性に関しては、「移動する部分転座」 (segmental jumping translocation) と呼ばれるものが特にかかわりが深く、自然発生のヒト白血病においてよく調べられている。放射線誘発白血病の詳しい細胞遺伝学的解析から、高線量原爆被爆生存者の高齢で発症した白血病には、複雑な異常及び特定遺伝子部位から複数部分に移動する転座の頻度の上昇が示唆されている (Nakanishiら, 1999)。マウスの骨髄性白血病においても、放射線に関連した欠失あるいは転座の切断点におけるテロメア不安定性を示すという報告があるが、しかしそのような腫瘍関連事象の一般的特徴ではない。興味深いことは、自然発生のテロメア不安定性の過剰はしばしばDNA修復不全や損傷応答の欠損と関連していることである (Millsら, 2003)。

(177) 少なくともある種の放射線誘発不安定性の病因にテロメア反復が関与しているという証拠がいくつかの研究室から出されている。テロメアと不安定性の間の関連を示唆した最初の研究は、*in vitro*で培養されたヒト二倍体線維芽細胞における放射線照射後の染色体不安定性発生に関するものであった。この *in vitro* モデルを用いた初期の研究では、放射線照射された細胞のかなりの割合において不安定効果が示唆された (Sabatierら, 1989, 1992)。同じ研究グループによるその後の調査は、不安定性発生の生因とその頻度に関する問題と取り組むのに役立った (Desmazeら, 1999, 2003; Ducrayら, 1999; Loら, 2002a, 2002b)。詳しい細胞遺伝学的解析から、培養ヒト線維芽細胞における継代依存的な不安定性は、主として継代中に増殖率により自然選択された細胞クローンにおいて表現するテロメア関連事象であることが示唆されている。これらのデータは全体としては、細胞老化とテロメア短縮に関連した自然に生じるクローン性のテロメア不安定性の過程が放射線照射により早められると解釈できる。同様に重要なのは、この自然選択のプロセスが、放射線による不安定性誘発頻度の過大評価につながると示唆されていることである。選択の過程が、他の実験系における不安定性の頻度の推定値にインパクトを与えるかどうかは今後検討する必要がある。

(178) テロメアに関連した別のかたちの不安定性が、放射線照射されたハムスター・ヒト雑種細胞系で観察されている。この場合は、一部のクローンでその接合部にテロメア配列を持つ転座において染色体不安定性が持続的に発現されている (Morganら, 1996)。同様の不安定な構造は、放射線を照射されていないが遺伝子増幅を行っている最中のハムスター細胞でも観察されている。これらのデータは、放射線は自然に生じる不安定性を促進するようなゲノム構造を誘発する可能性を示唆している。その他の多くの報告でも、放射線により生じた染色体交換は、不安定な接合部を形成させ、それらは二次的に複雑な染色体異常となることが示唆されている (Desmazeら, 1999, 2003; Loら, 2002a, 2002b; Morganら, 1996)。

(179) 放射線による腫瘍発生のメカニズムにおいて不安定性が果たす役割は明らかではなく、この問題の研究に用いられた2つのモデル系で互いに異なる結果が得られている。造血細胞における放射線誘発ゲノム不安定性は、*in vivo*でアルファ線を照射されたマウス骨髓細胞を培養系に移して生じた子孫細胞において、染色分体型異常頻度の持続的な上昇として初めて明らかにされた (Kadhimら, 1992)。この種のゲノム不安定性誘発においては、アルファ線は低LET放射線よりはるかに効果的であると考えられており、またアルファ粒子飛跡による直接的な損傷を受けなかった細胞の子孫細胞においても報告がある。つまり誘発された不安定性はバイスタンダー効果としても生じ得るということである (Lorimoreら, 1998)。*in vitro*で放射線を照射された骨髓細胞を移植して *in vivo*で増殖させても、染色分体型異常が増えると報告されている。これらの観察に基づき、このような不安定性は放射線誘発マウス急性骨髄性白血病 (AML) 発症に主要な役割を果たしているのではないかと提唱された。しかし最近のデータではこの仮定は支持されておらず、むしろ放射線による不安定性はマウスAMLのイニシエーションには関与していないことが示唆されている (Boufflerら, 2001b)。この点に関しては、造血細胞における放射線誘発不安定性の感受性と放射線誘発AMLの感受性とは、遺伝学的には

関連していないという重要な研究がある (Boulton ら, 2001)。

(180) これらの研究と対照的なのは、不安定性と放射線による乳がんに関するデータである。近交系マウスの系統間には、放射線に対する感受性と腫瘍誘発の生じやすさにおいて十分な差異が認められ、BALB/c マウスが組織損傷及び乳がんの誘発に特に感受性が高い一方、C57BL/6 マウスは放射線抵抗性グループに入るという確実な証拠がある (Hanson ら, 1987)。初期の細胞遺伝学的調査では、放射線を照射されたBALB/c マウスから培養した乳腺上皮細胞は、放射線を照射されたC57BL/6 マウスから得られた乳腺上皮細胞よりも、継代中に生じる染色体異常の頻度が持続的にかなり高いことが示された (Ponnaiya ら, 1997)。その後の研究で、このBALB/cの染色体不安定性表現型は、NHEJ修復蛋白質DNA-PKcsの部分的欠損、並びに放射線照射後のDNA DSB修復の機能低下と関連していることが示された (Okayasu ら, 2000; Yu ら, 2001)。近交系マウスの相互比較を含むこの調査から、DNA-PKcs欠損とDNA DSB修復とはBALB/cマウスに限定されることが示され、持続性のゲノム不安定性と乳がん感受性との遺伝的関連が示唆された。分子遺伝学的解析から、BALB/cマウスはDNA-PKcsをコードする遺伝子 (*Prkdc*) に稀な突然変異を生じていることが示された。その後のリコンビナントマウス (異なる系統の雑種マウスを戻し交配して得られるもの) の解析により、*Prkdc*変異型は乳腺上皮細胞において直接DNA-PKcs欠損及び放射線照射後の染色体不安定性を決定するという有力な証拠が得られた (Yu ら, 2001)。これらのデータに基づき、誘発されたゲノム不安定性と乳がん感受性は遺伝的に共通した同じ原因により決められていると提唱された。重要なことはこれらの研究から、DNA DSB修復の欠損により持続性の不安定性が決められているらしいという遺伝学的証拠が示されていることである。興味深いことに近年の観察では、DNA-PKcs機能とテロメア機能完全性、及びゲノム不安定性の間に関連が示唆されている。このような不安定性が乳がん発生における主な原因であるかどうか、今後の解明が待たれる (Bailey ら, 1999, 2001)。

(181) 放射線誘発ゲノム不安定性が放射線発がんにおいて果たす役割については更に調査が必要であるが、放射線被ばく後のがん発生における潜在的役割の枠組みを提供する観察がいくつかある。放射線に関連した持続的テロメア再編成と染色体転座接合部の不安定性の場合には、放射線によるゲノム損傷の一部は誤って修復されると、クローン性の子孫細胞において二次的な変化を生じやすくなるという明確な例を示すことができるかもしれない。このような二次的なゲノム再編成は腫瘍発生における通常の要因たり得る証拠があるので、この種の不安定性が放射線に関連した一部の腫瘍の生因に関与しているだろうと推測するのは妥当である。ただし、これが主要な役割を果たすのかどうか、また果たすのであればどのタイプの腫瘍であるかは不明である。マウス乳腺についての遺伝学的研究は、放射線照射後の不安定性は乳がん発生と関連し得ることを示唆しており、この系においてはゲノム不安定性の役割を支持している。したがって、特別な種類のDNA修復欠損を持つ個体の場合のような、ある種の遺伝的背景の下では放射線被ばく後の不安定性が腫瘍発生において何らかの役割を果たしていると考えるのは妥当であるように思われる。

(182) 興味深いことに、どちらもDNA-PKcsに異常があるSCIDマウス及びBALB/cマウスに関する最近のデータでは、テロメア不安定性がこうした遺伝的不安定性誘発の根底にあるメカニズムであり、その結果生じる細胞遺伝学的不安定性が前述のマウスの乳がん発生モデルにおける初期の発がん事象において重要な役割を果たすことが示唆されている。特に、機能の不全なテロメアは放射線によるDNAのDSB部位と相互作用する傾向があり、誤った修復の確率を増大させるように思われる (Baileyら, 1999, 2001; Millsら, 2003)。DNA DSBが比較的少しか生じない低線量においては、DNA DSBとテロメア配列の相互作用のメカニズムが特に重要であることが予測される。このことは、不安定性は0.5 Gy以下の線量では被ばく線量依存性に誘発されるが、高線量では線量依存性は見られず線量反応はプラトーに達する、という観察と一致しているように思われる。放射線によるDSBが不安定性誘発において役割を果たしている証拠が現れつつあり、もっと直接的な影響と同様に、DSB、染色体異常、そしてがんの間の機序が関連づけられたことは重要である。この連鎖が更に示唆することは、低線量における影響の予測に関しては、放射線の直接的影響によるものかもしれないし、不安定性を介するものかもしれないが、どちらの場合であっても発生機序による影響を受けることはないだろうと思われることである。

(183) 原爆被爆生存者の急性骨髄性白血病におけるマイクロサテライト不安定性の観察 (Nakanishiら, 2001) は、放射線による白血病発生におけるこの現象の関与の証拠としては弱いように思われる。その理由は、非被爆症例と比較して被爆症例における不安定性が有意に高いものの、被爆者群の間での線量反応関係の証拠も、放射線被ばくが主因であったと思われる症例において不安定性の関与がより大きいという証拠もほとんどないからである (CoxとEdwards, 2002; Little, 2002; Littleら, 2003; Plumb, 2003)。しかし、疑問は未解決のままであり、この問題は将来、統計的検出力のもっと大きな調査により解決されるかもしれない。

(184) 1986年のチェルノブイリ事故で放出された放射性フォールアウトによる被ばくに関連した小児甲状腺がんでは、マイクロサテライト不安定性は、事故後6~8年に診断されたものの方が、遅発性のもの(9~11年後)よりも有意に大きかった。しかし、個人の被ばく線量推定値がないため、線量が不安定性に及ぼした影響を評価することはできなかった (Lohrerら, 2001; Nikiforovら, 1998; Richterら, 1999)。

5.2 組織の修飾要因

(185) 個々のイニシエーションを受けた細胞が進展し腫瘍となる確率は、周囲の細胞と組織の成分並びに宿主の全身的因子との相互作用により変わり得ることはよく知られている (BisselとRadisky, 2001)。放射線はこれらの細胞と細胞、細胞と組織、及び宿主因子の相互作用に影響を及ぼし得るという証拠もある (Barcellos-Hoff, 1998; Barcellos-HoffとBrooks, 2001; BisselとRadisky, 2001; Parkら, 2003)。近年の研究から、腫瘍のプログレッション

と発症の制御にかかわる機序が分かりはじめてきた結果 (Barcellos-Hoff, 1996 ; Barcellos-HoffとBrooks, 2001 ; Barcellos-HoffとEwan, 2001 ; BissellとRadisky, 2001), これらの影響について新たな関心が寄せられるようになった。この分野における研究は、腫瘍形成にかかわる全体的な過程の理解にとって非常に重要であると思われるが、しかし放射線発がんによらずインパクトについては未解明である。

(186) 2つの重要な点により、低線量リスク決定においては腫瘍のプログレッションと発症にかかわる要因は大きな役割を果たさないであろうと考えられている。多くの研究から、腫瘍発生過程における1つの重要な初期及び進行中の事象はゲノム不安定性の獲得であることが示されている (Selvanayagamら, 1995)。この不安定性が細胞における突然変異及び染色体異常の(自然)発生率を上昇させ、その結果イニシエーションを受けた細胞は突然変異の確率が上昇して、細胞、組織、宿主などの修飾要因による抑制効果を逃れて増殖できるようになる。他方は、加齢に伴う組織微小環境の変化により、正常な細胞や組織におけるイニシエーション細胞の腫瘍形成能の発現を抑制する能力が低下する傾向があることだ。したがって、時の経過及び加齢に伴って、イニシエーションを受けた細胞における突然変異と、組織微小環境における変化とが相まって、これらの細胞、組織、宿主の修飾要因をすり抜けたたり打ち勝ったりする細胞や細胞集団が現れることになる可能性が高い。以上の結果として、低線量におけるリスクの主要決定因子としては、初期のイニシエーションの細胞学的事象及び分子的事象に焦点を当てるのが賢明であるように思われる。

(187) マウスやラットにおける *in vivo* の腫瘍発生に関する研究もまた、早期の細胞及び分子レベルの事象が放射線による組織のがんリスクの主な決定因子であることを示唆している。これに関しては、分割照射に関する研究が特に関連が深い。ラットの皮膚 (BurnsとVanderlaan, 1997 ; Burnsら, 1975 ; Vanderlaanら, 1975) 及びマウスの肺 (Ullrich, 1980 ; Ullrichら, 1987) について、1回急性照射と分割照射による発がん効果を比べた場合、効果が最も低減されるのは分割間隔が24時間以下の場合であることが明らかにされている。このような時間間隔は、最初の損傷の修復に一致している。組織への影響ががんリスクに及ぼすインパクトの評価になる、分割照射の間隔を30日まで延ばした実験では、発がん効果が更に低下することはなかった。

5.2.1 標的細胞

(188) 未分化前駆細胞から高度に分化した細胞や成熟した機能細胞が産生される階層タイプの組織では、がんは通常、無限増殖能力を持つ組織幹細胞から生じると考えられている。これらの組織幹細胞は、がん原性因子により形質転換して分化のパターンが変わり、細胞再生が分化に勝るようになり、異常な細胞集団の成長へとつながる。幹細胞は、造血組織、上皮組織、精子形成組織においてその特徴がよく理解されている (Potten, 1983, 1997)。それらの幹細胞には、組織特異的な再生と位置に関する特徴があり、分裂・分化している娘細胞よりも再生速度が低い。そのため遷延された放射線照射条件下では、細胞周期当たりに受ける線量は多くな

る。幹細胞は、例えば腸陰窩の底近くや上皮組織の基底層、赤色骨髄では中央部といったように、細胞産生の分極システムの静止端部に位置することが多い。これらの位置にあるということ、(例えば)上皮表面や管腔に沈着した飛程の短い放射性核種からの被ばくに対してある程度は防護される。

(189) 結腸の場合は、腫瘍発生は陰窩の基底部の幹細胞ではなく、あるいは幹細胞のほかに、陰窩間のプレートに由来することが示唆されている (Shifら, 2001)。この研究では、ほとんどの初期の結腸腫瘍性病変は、陰窩開口部と陰窩間の管腔表面のみに見られる異形細胞を含むことが示唆されている。こうした異形細胞ではAPC遺伝子欠損と β カテニンの高発現が明らかにされたが、こうした変化は陰窩内の見かけ上正常な細胞では観察されなかった。APC遺伝子における突然変異は結腸がん発生における最も初期の遺伝的異常であり、 β カテニンの過剰発現を含むクローン進化の開始に必要なようである (Foddeら, 2001)。しかし、管腔表面上に標的細胞が存在するかもしれないというこの考えには異論もある (Prestonら, 2003; WrightとPoulsom, 2002)。正常な組織では、陰窩間の表面にある分化上皮細胞は寿命が数日と非常に短く、通常の細胞再生過程で腸管腔の中に失われる運命にあるようである。したがって腫瘍へと進展するためには、これらの異形細胞はこの過程を完全に逃れて、多くの突然変異事象が関与する悪性腫瘍へのプログレッションに必要な時間かせぎをする必要がある (Goyetteら, 1992; Vogelsteinら, 1988)。このシナリオの可能性は非常に低いと思われるが、陰窩のより高い細胞位置にある幹細胞の娘細胞も、程度は低いかもしれないが標的細胞である可能性も否定できない。ヒト消化管に関する*Publication 100* (ICRP, 2006)で、幹細胞の推定位置に対して線量が計算されている。しかし、不確実性の検討に際しては、陰窩間管腔表面上に標的細胞があるという極端な場合も含めて、陰窩のより上部にある細胞も標的であるという可能性も論じられている。

(190) 幹細胞系には、幹細胞の鋳型DNA鎖の選択的保持といった別の防護機構があり、幹細胞ゲノムを保護している (Cairns, 1975, 2002)。その一例が小腸粘膜の陰窩にある幹細胞であり、実験用マウスでは一生の間に約1,000回分裂が行われる。しかし、これらの細胞は増殖能低下の証拠はほとんど示さず、顕著な組織の異常を生じることもほとんどないので、そのゲノムは非常にしっかりと保護されていることを示唆している。DNA複製誘発エラーに対する防護は、古い(鋳型)DNAと新しいDNA鎖を選択的に区別して、全ての鋳型鎖を幹細胞系に保持することにより可能である。発達中又は組織再生中であれば幹細胞における鋳型鎖をトリチウムチミジン ($^3\text{H-TdR}$) を用いて標識できる (Pottenら, 2002)。更に異なるマーカー (プロモデオキシウリジン, BrdUrd) を用いて新たに合成された鎖を標識することにより、研究対象となる2つのマーカーの分離が可能になった。鋳型鎖の標識が保持されたのに対し ($^3\text{H-TdR}$)、新しく合成された鎖の標識 (BrdUrd) は幹細胞の2度目の分裂の後消失したという。しかしながらそれでもやはり、環境因子が原因で鋳型鎖にランダムなエラーは起こり得る。

(191) もう1つの防護機構としてアポトーシスがある。アポトーシスは非炎症性で、特有の分子的・細胞学的特徴が関与する「利他的な」細胞の自殺で、多くの階層的な組織の幹細胞

領域において低レベルで自然に発生し、放射線により頻度が上昇する。この種の細胞死は放射線感受性が高い。小腸でがん発生率が低いのは、突然変異した幹細胞を排除するアポトーシスによるとの仮説が提唱されている (Pottenら, 1992)。これらの仮説では、小腸の幹細胞領域における放射線誘発 TP53 依存性アポトーシスが、突然変異して分裂中の前駆細胞の増殖を防ぐのではないかと示唆されている。これは野生型のマウスと比較して *Tp53* 欠損マウスではがんの頻度が高くなることと一致する。マウスの実験では、急性被ばく後のアポトーシスレベルは 100 mGy 以上では飽和し、線量率効果は見られず (Hendryら, 1982)、小線量反復照射では、各線量照射後のアポトーシス頻度は繰り返して生じ得ることが示されている。このことは、この組織においてしばしば主張された発がんのしきい線量の存在を支持する潜在的なメカニズムを提供している。高線量では、例えば一時的に体外に出した小腸ループ (係蹄) を放射線照射したラットで見られるように、腫瘍誘発が可能である (Osborneら, 1963)。大腸でも自然なアポトーシスと放射線によるアポトーシスがあるが、*Tp53* は幹細胞領域で発現しておらず、*bcl2* 発現が細胞生存を促進し、突然変異した前駆細胞の増殖を可能にしている (Merrittら, 1995)。したがって、この防護機構は結腸では働かない。また、結腸の発がんは、発がん物質を含む糞便が長期間存在することにより悪化するのかもしれない。

(192) 肺や甲状腺などの他の臓器系では、細胞再生は非常に緩慢で、細胞集団全体のもっと大きな割合が標的細胞になっているのかもしれない。これらの場合、前述の機序はほとんど当てはまらなれないと思われ、長寿命の標的細胞はいわゆる多段階発がん過程に必要な複数の突然変異を蓄積するのかもしれない (Goyetteら, 1992; Vogelsteinら, 1988)。

(193) 標的細胞の防護メカニズム、並びに損傷細胞のアポトーシスによる排除に関する重要な疑問は、初期損傷を生じた後、放射線によりイニシエーションを受けた細胞がどのくらい持続するかである。HoshinoとTanooka (1975) は、放射線を照射したマウス皮膚における潜伏性の発がん性損傷の持続性を調査し、イニシエーションを受けた細胞は最長400日まで潜伏性の発がん性損傷として持続することを明らかにした。乳がん発生における放射線とホルモンの相互作用に関する研究では、Yokoroら (1977) が放射線により潜伏性のイニシエーションを受けた細胞はラットの寿命のかなりの割合にわたって持続することを明らかにした。

5.3 動物における放射線発がん

(194) 上述の細胞及び分子レベルの発がんメカニズムに関する考察に基づくならば、放射線発がんの線量反応関係及び時間線量関係は、放射線誘発染色体異常のものと似ているだろうとの予測が成り立つ。特に低線量では線形の線量反応関係が予想される。しかし、動物を用いた発がん研究で、線量反応関係、線量率効果、遷延/分割の影響などの問題を取り扱えるほど十分なデータがあるものは比較的少ない。こういった解析が可能な研究は主にげっ歯類、特にマウスを用いた研究に限られている。更に注意しなければならないのは、動物データのヒトにおけるリスクへの適用性である。実験動物におけるある種の腫瘍の生因には、ヒトにおける既

知の発がんメカニズムとは異なる独特なメカニズムが関与している場合があるように思われるからである。本節では、低線量リスク及び低線量率又は遷延被ばくによるリスクを理解するために利用可能なデータと、そのデータをどれだけ適用できるかについて述べる。ここでは包括的なレビューを行うつもりはなく、低線量 (< 0.5 Gy) 及び低線量率の外部照射の影響に焦点を当てたデータに限る。内部放射線実験は、線量推定に関する問題があって解釈を複雑にしまうので含めない。同様に、低線量域の統計的検出力が低い調査も除外した。

(195) 一見したところでは、利用可能な動物データは非常に複雑で、しきい反応から線形又は線形-二次反応まで、様々な線量反応関係がみられている。しかし、個々の腫瘍タイプの生因にかかわる基礎生物学という観点からデータをより体系的に調査すると、全体像がより鮮明になる。この点から、データに関する考察を白血病と固形がんの誘発に分けて行う方が有用である。

5.3.1 白血病

(196) 白血病とリンパ腫の誘発に関しては、マウスの胸腺リンパ腫と急性骨髄性白血病の2つの系について研究が行われている。胸腺リンパ腫誘発は複雑な線量反応関係を示し、線量率を下げると、放射線の胸腺リンパ腫誘発能力が大きく減少する (Ullrich と Storer, 1979a)。これらのデータをヒトにおけるリスク推定に適用できるかどうかは不明である。放射線照射によるマウス胸腺リンパ腫の発生は、間接的機序が介在する非常に複雑な過程である (Kaplan, 1964, 1967)。ここで重要なことは、一部の骨髄幹細胞を放射線による細胞死から防護すると、胸腺リンパ腫の発症を大幅に低減又はゼロにできることである。骨髄細胞の大量死が関与するマウス胸腺リンパ腫の病因の複雑な性質と、ヒトにはこのようなカウンターパートがないことから、マウス胸腺リンパ腫はヒトにおける線量反応関係及び時間線量関係を理解するためのモデルとしては適切でないと言われている。

(197) これとは対照的に、マウスにおける急性骨髄性白血病の生物学及び病因論に関するデータからは、マウスとヒトの間の強い類似性が示唆されている。こういったデータにより、機序と潜在的な低線量リスクの研究という点で、ヒトにおける放射線誘発白血病への適用性が支持されている (Rithidechら, 1999, 2002; Silverら, 1999; Tenen, 2003)。マウス急性骨髄性白血病についての線量反応関係と、線量率又は線量分割に関する最も包括的なデータには、CBAマウス及びRFMマウスにおける放射線誘発骨髄性白血病がある (MoleとMajor, 1983; Moleら, 1983; Ullrichら, 1987; UllrichとPreston, 1987; Uptonら, 1970)。CBAマウスは、放射線により誘発された関連分子事象を分析するためにも用いられている (Bouffler, 1996a, 1996b, 1997)。0~3 Gyの線量域 (用いられた最低線量は250 mGy) では、両系統とも線量反応関係は、線形-二次関数及び単純な線形関数もデータに十分にフィットしたが、純粋な二次関数で表すことができた。線量の分割又は遷延により、1.5 Gy以上の線量では放射線の白血病誘発効果が減少し、両方の系とも広い線量域において線形の線量反応が観察されている。Barendsen (1978) は、急性高線量率照射、線量分割照射、及び低線量率照射を含む、RFMマ

ウスのデータセットを解析し、高線量率データから得られた線形-二次モデルにより低線量率及び線量分割の効果を適切に予測できるとの結論に達した。ここで重要なことは、これらのデータ及びBarendsenによる解析は、マウスの急性骨髄性白血病の病因において2番染色体の異常又は欠失が果たす既知の役割に基づいた予測、並びに放射線による染色体異常の誘発に関するデータに基づいた予測と矛盾していないことである。

5.3.2 固形腫瘍

(198) 一部ではあるが、固形腫瘍に関しても、全身外部照射による線量反応関係を調べた実験結果がある。十分なデータが得られている腫瘍の種類には、雌RFMマウスにおけるハーダー腺腫瘍、下垂体腫瘍、及び卵巣腫瘍 (UllrichとStorer, 1979a, 1979b)、雌BALB/cマウスにおける肺がんと乳がん (Ullrich, 1983; Ullrichら, 1987) がある。雌SDラットの乳腺腫瘍 (BurnsとVanderlaan, 1977; Burnsら, 1975; FinkelとBiskis, 1968; HulseとMole, 1969; Shellabargerら, 1980)、マウスとラットの皮膚腫瘍、及びマウスの骨腫瘍に関してもデータが得られている。普通、皮膚と骨に腫瘍を生じさせるためには、全身照射を行うと動物が耐えられないほど高い放射線量が必要なので、これらの腫瘍に関するデータは局所照射に基づいている。

(199) 皮膚及び骨の腫瘍の誘発には高線量が必要であるという観察は、これらの腫瘍の誘発にはしきいが存在するかもしれないという見解を支持している。しかしこのことは、低線量放射線によっては皮膚細胞及び骨細胞のイニシエーションを起こすことができない、又はイニシエーションに至らないことを示唆するものではない。マウスの皮膚に関する研究から、低線量の放射線は、プログレッションを経て腫瘍細胞になり得るようなイニシエーションを細胞に生じ得ることが明瞭に示されている (JaffeとBowden, 1987)。むしろこれらのデータが示唆するものは、こういう組織にとっては、イニシエーションを受けた細胞が進展して最終的に腫瘍発生能力を発現するかどうか決定される際に、腫瘍プログレッションに影響を及ぼす因子が重要な役割を果たしているということである。高線量が必要とされることから、放射線により誘発される細胞死が重要な役割を果たしていると考えられている。細胞死を生じた結果として、細胞間や細胞-組織間の相互作用の乱れや増殖因子の動員を生じ、これら全てがこれらの系におけるイニシエーション細胞のプログレッションにかかわっているのかもしれない。皮膚と骨はヒトにおける放射線発がんに対して高感受性とは見なされていないことに注目すべきである。放射線リスク推定値への最も大きい寄与は、断然、腫瘍誘発に対してより感受性が高く、低線量におけるリスクがより懸念される組織から生じる。

(200) 骨と皮膚では低線量における感受性が明らかに欠如しているが、リスクが無視できるということではない。紫外線被ばくは、電離放射線により被ばくした皮膚に対して効果的なプロモーターとなることが示されている (Shoreら, 1984)。このような被ばくにより、隠されていたイニシエーション細胞の顕在化が可能となる。その結果、電離放射線の線量と皮膚腫瘍発生の関係は、明らかにしきいのある関係からより線形な反応へと変わる。この効果は、本

節で前述した主張，すなわち主要なリスク決定因子として，初期のイニシエーションについての細胞・分子レベルにおける事象に焦点を当てることの重要性を強調するものである。明らかなきいがあるからといって，プロモーター活性のある他の因子に暴露したかもしれないヒト，あるいは普通は予想されないイニシエーション細胞の顕在化を生じる内因性リスク因子をもつヒトでは低線量ではリスクがないということにはならない。

(201) RFMマウス，BALB/cマウス及びSDラットを用いた研究の成果は，これらの組織の放射線誘発がん感受性と用いられた線量域を考えると，低線量及び低線量率効果に関して最も適用性が高い。ここでもまた，腫瘍発生に関与している基礎生物学を考慮しないで，全ての腫瘍のタイプから得られたデータを適用するには注意が肝要である。最も極端な例はマウスの卵巣がんである。全身照射したマウスに発生する卵巣がんは，まず卵細胞に細胞死を生じ，その後下垂体と卵巣のホルモンの相互作用に変化が生じて卵巣腫瘍発生に至るといふ，間接的機序の結果のようである (Foulds, 1975)。マウスにおいてはこの細胞死と卵巣がんとの間に密接な関係があり，またマウスの卵細胞は放射線による細胞死に対して特に感受性が高い (半数の卵細胞が細胞死に至るLD50は約50 mGy) ため，極めて低い線量の被ばくによっても卵巣腫瘍が高い頻度で観察される。細胞死が介在する間接的機序と一致して，卵巣腫瘍誘発にはしきいのある線量反応関係が観察されており，線量率を下げると，しきい線量が約110 mGyから700 mGyへと上昇している (UllrichとStorer, 1979b, 1979c)。しかしヒトを対象とした研究においては，いかなる部位についても放射線発がんと同様の間接的機序が存在することを示す証拠はない。したがって，以下の考察では放射線誘発卵巣腫瘍は対象としない。

(202) 雌RFMマウスにおけるハーダー腺腫瘍及び下垂体腫瘍，及び雌BALB/cマウスにおける肺がんと乳がんの誘発に関するデータは，0.1～2 Gyの線量域では概して線形-二次モデルを支持している (UllrichとStorer, 1979a, 1979b; Ullrichら, 1987)。他方，この線量域でのSDラットにおける乳腺腫瘍の発生は，もっと直線的である (Shellabargerら, 1980)。これらの腫瘍型においては，線量率を低減させるか線量を小線量に分割すると，線形-二次モデルで予測されるかたちで放射線による発がんリスクが減少する。高線量 (>1 Gy) においては，主に線量反応関係の二次の項が減少する結果，がん発生リスクが減少し，広い線量域にわたって最小限の直線勾配となる。この勾配は，高線量率下における線量反応関係の，低線量における一次項の勾配に相当する。総線量がもっと低い場合は，放射線影響は時間に依存しない。したがって，腫瘍発生率は線量に伴い直線的に上昇する。

(203) 全体として，関係がある動物腫瘍データは，低線量におけるしきいのない線形反応を支持する傾向がある。

5.4 寿命短縮

(204) 放射線の晩発影響を数量化する手段として，マウスやイヌの寿命短縮を用いた多くの実験研究がある (Carnesら, 1989, 2002, 2003; GrahnとHamilton, 1964; GrahnとSacher,

1957, 1958 ; Grahnら, 1963 ; Lesherら, 1960, 1965 ; NCRP, 1980 ; Sacherら, 1958, 1976 ; StorerとUllrich, 1983 ; Storerら, 1979, 1982 ; ThomsonとGrahn, 1988, 1989 ; Thomsonら, 1981a, 1981b, 1983, 1985, 1986)。寿命短縮は、放射線の有害な影響の総合的尺度として役立つと論じられてきたが、これらの研究から得られた結果の解釈は単純ではない。動物の系統、種、性、及び生理学的状態により寿命短縮に大きな差を生じることが観察されている。この差は主に、自然に生じた疾患と誘発された疾患のスペクトルにおける差異と、疾患発生の年齢分布における差異の結果生じるものである。例えば、大幅な寿命短縮は、放射線により若年期に生じやすい胸腺リンパ腫や急性骨髄性白血病に対して感受性の高い動物で観察されている。別の動物で、こうした典型的な若年期に発症する新生物に対する感受性は高くないが放射線被ばく後に遅発性の固形腫瘍を発生する傾向がある場合には、同じ放射線量であっても寿命短縮の程度は低いことが観察されている。観察される寿命短縮の程度にかかわらず、低線量及び低線量率照射の場合、放射線による寿命短縮はほとんど全てが放射線による発がんによるものである (Carnesら, 2002 ; Lesherら, 1960 ; NCRP, 1980 ; Storerら, 1979, 1982)。新生物以外の影響に起因する寿命短縮は、500 mGy以上の線量を1回の急性線量として与えた場合にのみ観察されており、低LET放射線の低線量率照射又は遷延照射の場合には観察されていない (Carnesら, 2002 ; Storerら, 1979, 1982)。

(205) 低線量率もしくは遷延被ばくの場合のリスク問題に取り組むための実験も行われてきた。ほとんど例外なく、1回の急性放射線照射、分割照射、及び低線量率一定期間照射（終生ではなく一定期間だけの連続照射）いずれの場合でも、広い線量域において線量反応関係は全て線形の線量反応関係を示唆している (Carnesら, 2003 ; NCRP, 1980 ; Storerら, 1979 ; Tanakaら, 2003 ; ThomsonとGrahn, 1988, 1989 ; Thomsonら, 1981a, 1981b, 1983, 1985, 1986)。このことは特別驚くには当たらない。というのも、寿命短縮に関する線量反応関係は、個々の線量反応関係が大きく異なるかもしれない様々なタイプの腫瘍の総体としての線量反応関係を表しているからである。放射線量の分割、又は投与線量率の低下によりもたらされる主な影響は、直線的な反応の勾配を下げることである。重要なことは、いくつかの低線量率一定期間照射実験では、全ての場合に勾配には（最少の）限界があることが示唆されていることである。この直線的な線量反応の限界に達してしまうと、更に線量率を低くしてもそれ以上の影響の減少は見られない。終生（全寿命期間）にわたる遷延被ばくでは、単位線量当たりの寿命短縮の影響は更に低くなる。遷延研究では、検討されるべき2つの交絡因子が存在する。1つは、このような（終生照射）実験では、寿命期間の後半に誘発された放射線傷害はその発現までに十分な時間がない場合が多いことである。他方は、関与する過程がイニシエートされた後も被ばくが継続するため、特定の影響が誘発された線量を決定するのが困難なことである。これらの因子により、観察された特定のレベルの寿命短縮に必要な線量は過大評価となりやすい (NCRP, 1980)。この線量の過大評価により、一定期間で照射を打ち切った緩照射実験により得られた勾配の限界を越えて線量効果関係の勾配が緩やかになる。

5.5 ま と め

(206) ここ数年に行われた発がんの細胞レベル及び分子レベルの機序に関する研究により、複雑な多段階の腫瘍の発生過程及び放射線発がんに関して重要な知見が得られた。これらの研究は、腫瘍形成過程において放射線が関与する決定的な事象は専ら初期事象で、それは発がん深くかかわっている遺伝子が位置するゲノムの特定領域のDNA欠失であるという見解を直接支持するものである。これらの腫瘍形成モデルにおける放射線に関連したDNA欠失は、多くの場合ゲノム内の大きな染色体領域を含んでいるので、放射線による染色体異常誘発の機序が特に意義深いように思われる。染色体異常誘発は、DNA DSBの誘発と照射後の誤りがちな非相同末端結合（NHEJ）修復が主として重要であること、そしてこれらの実験モデルにおいて放射線誘発染色体異常ががんの病因において明らかに重要な役割を果たしていることは、発がんの線量反応関係において低線量のしきいが存在するという考えを支持していないように思われる。

(207) 最近になって、実験研究を通じて、放射線によるイニシエーション事象は染色体又は突然変異に対する直接的な効果なのか、それとも放射線被ばくにより誘発されたゲノム不安定性の結果として間接的に突然変異や染色体再配列を生じたのかという疑問が投げかけられている。しかし現段階では、放射線による腫瘍発生機序において不安定性が果たす役割は明らかではない。これまでに得られているデータによると、DNA修復にある種の欠損を持つ個体のような特別の遺伝的背景下では、放射線照射後の不安定性が腫瘍発生において果たす役割は納得のいくものであるように思えるが、その一般的な適用性並びに低線量リスクに対するインパクトに関しては更に研究が必要である。

(208) 低線量リスクとの取組みには、イニシエーションを受けた細胞の持続性とプログレッションを修飾する因子も考慮しなければならない。イニシエーションを受けた個々の細胞が進展し腫瘍となる確率は、周囲の細胞や組織の成分そして宿主の全身にかかわる因子との相互作用により変わり得ることはよく知られている。しかしながらこれまでのところは、こうした因子は低線量リスク決定において大きな役割を果たさないように思われる。もう1つの重要な問題は、初期損傷を生じた後の、放射線によりイニシエーションを受けた細胞の持続性である。例えば、アポトーシスは、潜在的に腫瘍となり得る細胞を除去する防護機構たり得るので、その結果低線量でしきいを生じるかもしれないという仮説が出された。異なる実験系（皮膚と乳腺）を用いた2つの研究によりこの問題が検討され、放射線により潜在性のイニシエーションを受けたラット細胞は、全寿命のかなりの割合の期間持続していることが示されている。したがって現在のところ、低線量におけるリスクの主要決定因子として、初期のイニシエーションにかかわる細胞レベル及び分子レベルの事象に焦点を当てるのが賢明なように思われる。

(209) 本章での細胞レベル及び分子レベルの発がん機序に関する考察に基づく、放射線発がんの線量反応関係及び時間線量（線量分割や遷延）関係は、放射線による染色体異常誘発

のものと似ていることが予測される。特に低線量では、線形の線量反応関係が予想される。しかし、動物における発がん研究で線量反応関係の問題や線量率効果、遷延及び線量分割の影響の問題に取り組み、これらの予測を厳密に検証できるほど十分なデータがあるものは比較的少ない。こういった解析が可能な研究は、主にげっ歯類、特にマウスを用いた研究に限られている。全体として、これらの動物腫瘍に関するデータは、低線量及び低線量率におけるしきいのない線形反応を支持する場合が多い。

(210) マウスや犬で寿命短縮を放射線の晩発影響を数量化する手段として用いた多くの研究があり、寿命短縮は放射線の有害な影響を総合的に測定できると論じられている。この主張は、観察される寿命短縮の程度にかかわらず、放射線による寿命短縮はそのほとんどが放射線誘発がんによるものであるという観察により裏付けられている。寿命短縮を指標として、低線量被ばく、低線量率被ばく、又は遷延被ばくのリスクが調べられている。放射線量の分割、又は投与する線量の線量率を下げることによる主な影響は、線形反応の勾配を緩やかにすることである。重要なことは、複数の低線量率一定期間照射を用いた実験から、線形勾配には（最少の）限界があることがすべての場合に示唆されており、低線量における影響は線形でしきいのないモデルと一致しているという見解を更に裏付けている。

5.6 結論——低線量における放射線に関連したがんへの意義

(211) 急性放射線被ばく後の被ばく者集団における放射線発がんデータは、低線量及び低線量率における放射線リスクの過大評価になるという主張が、放射線作用のモデル、及び広範な分子学的データ、細胞学的データ、動物データを用いてなされている（ICRP, 1991；NCRP, 1980）。この点に関して、多くの諮問グループが、急性高線量データの外挿により低線量及び低線量率での放射線リスクが過大評価される程度を数量化するため、ある類似したアプローチを用いている。基本的に、急性被ばくに関する単位線量当たりの効果は、2～3 Gyの線量域におけるデータ及び0 Gyでの対照データの内挿により決定されている。低線量率被ばく後の単位線量当たりの影響は、線量反応関係の全体（2～3 Gyの線量域だけでなく）の勾配の算出により得られている。急性被ばくの場合の単位線量当たりの腫瘍形成効果を、高線量の低線量率被ばく効果で割って、効果比（DDREF：線量・線量率効果係数）が得られている。低線量データでなく高線量データに限って使用する根拠は、この方法により、利用可能なデータのほとんどが比較的高線量への1回の急性被ばくである疫学調査から得られたリスクの解析シミュレーションが行えるであろうとの仮定に基づいていた。放射線の1回の急性被ばくにより誘発された腫瘍の多くは、一般に線形-二次の線量反応関係を示すことが知られている（前述の考察を参照のこと）ので、この方法では低線量（反応が主に線形である線量域）への1回の急性被ばくの影響、及び広い総線量域における低線量率被ばくの影響を過大評価する可能性が高くなるだろう。

(212) 一見単純に見えるけれども、DDREFの算出及び適用は注意深く行われなければな

らない。ヒト集団における放射線発がんには当てはまらないと思われる証拠（機序に関する知識から）がある腫瘍は考慮されるべきではないだろう。したがって、DDREFの計算基盤となるデータセットは限られてくる。これらのデータセットには、急性骨髄性白血病及びハーダー腺腫瘍（ヒトには相当する組織がない）、肺の腺がん、乳腺腫瘍などのいくつかの固形腫瘍が含まれる。全ての急性骨髄性白血病に関するデータセットは、0～3 Gyの線量域における高線量率と低線量率被ばくの影響を比較すると、後者における発がん影響の低下を支持している。前述の手順によりDDREF値を算出すると、推定値は2～6となり、ほとんどの値は4～5の範囲にある。肺の腺がん及びハーダー腺腫瘍では、0～2 Gyの線量域でのDDREF値は約3となっている。乳腺腫瘍では、全てのデータにおいてDDREF値が2未満であると示唆されており、高線量率と低線量率の被ばくによる影響を0～2 Gyの線量範囲で比較した場合のDDREF値は大多数で1に近い。したがって、急性骨髄性白血病は固形腫瘍よりも線量率効果に対して感受性が高いと思われる。

(213) 強調すべきは、これらの値は2～3 Gyの急性被ばく線量からの外挿に基づいており、したがってDDREFの最大値を表しているかもしれないことである（NCRP, 1980）。細胞遺伝学エンドポイントについての総線量に依存した線量率効果はSorensenら（2000）により報告され、数量化されている。DDREF係数をヒトにおけるリスク推定値に適用する際には、現在では1 Gy以下における信頼できるデータがあるので、線量範囲のインパクトを考慮しなければならない。

(214) 寿命短縮に関するデータの方が全体のリスクの尺度としてより適切であるかもしれないという議論がなされてきた。したがって、単一のDDREF値算出のためにはこれらのデータを利用の方がより良いアプローチである。寿命短縮データの複雑さは既に述べた。これには線量及び線量率の関数としての疾病スペクトルの変化、及び終生被ばくに対する一定期間被ばくに関連する複雑さが含まれる。こうした複雑さにもかかわらず、一定期間照射実験から求められたDDREF値は、2 Gy前後の線量による急性影響の外挿に基づいて最大で2くらいであることが示唆されている。動物の生涯のかなりの部分にわたる放射線被ばくの遷延は、総線量が一定の場合、線量率を単純に減少させることにより観察される影響の減少以上に被ばくの影響を減少させる傾向にある。しかし、前に述べたように、この実験法では、単位線量当たりの真の効果の決定が、不可能とまではいかないかもしれないが困難になる。その結果として、これらの大きな遷延係数 (>2) のヒトのリスクへの適用には問題がある。

6. 不確実性の定量的解析

6.1 概 略

(215) 第2章では、被ばく集団における放射線に関連したがんリスクを推定するための疫学的基礎について述べた。それには、疫学リスク推定値を1つの集団から別の集団に適用する際に考慮すべき様々な不確実要因、特に推定値の導出に用いた基礎データが不完全であり、そのようなデータを用いて対象集団の生涯リスクを前向きに予測しなければならない場合が含まれている。焦点を当て考察したことは、適用する推定値の導出に用いた最初の集団における線量再構築のランダム誤差に起因する不確実なバイアス、がんのベースライン発生率における集団間の差異、及び主に中線量から高線量のデータに由来する推定値の低線量から極低線量被ばく状況への外挿についてである。本章では、低LET放射線の低線量被ばくに関連したがんリスク推定値の不確実性の定量的解析について述べ、原爆被爆生存者のリスク係数の米国集団への適用という観点から説明する。

(216) 不確実性の定量的解析 (quantitative uncertainty analysis ; QUA) は、意思決定の理論的枠組みの中で開発され、原子炉の安全性 (米国原子力規制委員会 US Nuclear Regulatory Commission, 1975, 1990) 及び生態系のリスク評価 (Gilbertら, 1996 ; IAEA, 1989 ; Warren-Hicksと Moore, 1998) に広く適用されている。この解析では、ベイズ統計学を不確実な統計的・主観的情報に基づく推定値と決断ルールに応用している。Warren-Hicksと Moore (1998) が言及しているように、不確実性の定量的解析の利点として、透明性と信頼性の向上、最悪のケースの想定回避、更なるデータ収集から利益を受けるであろう重要な領域の不確実性に焦点を絞れること、意思決定の改善支援などが挙げられる。一方でこの方法の限界としては、全ての不確実性の根源を考慮することが現実的には不可能であること、この方法が正確に用いられない可能性があること、この方法が普遍的に認知されていなかったり受け入れられていなかったりすることが挙げられる。

(217) ここで用いられるアプローチ (すなわち QUA) の目的は、ある特定の意思決定に到達することではなく、放射線関連のリスク推定値にかかわる様々な種類の情報 (その大半が不確実情報) が放射線防護にどのような意味を持つかを明らかにすることである。ここで不確実性に重点を置くことは適切である。その理由は、放射線防護の必要性は放射線被ばくに関連するリスクの可能性と大きさによって決められること、統計データや現実的な仮定に基づく推定値には不確実性が含まれること、そして放射線防護とは、その方針の履行によって影響を受ける個人や集団の一部の様々な利害や見解を考慮しなければならない政治的なプロセスだからである。そのような方針の策定に成功するためには調整と合意が必要である。その策定は、方針

の履行によって影響を受ける者全員がアクセスでき、また異議を申し立てることができる事実と仮定に基づくことにより、公正かつ公然となさされていると見なされるようではなくてはならない。放射線防護の政治的プロセスに関連した情報で大切な側面は、統計解析結果と概ね主観的な情報源の組合せに由来するため、放射線に関連したリスク推定値には不確実性が存在することである。

(218) リスクに対する考え方は個人によって異なる。例えばリスクを嫌う人は、放射線被ばくによるリスクの妥当なレベルはどのくらいか（例えばリスク推定値の90%不確実性限界の上限）に焦点を当てる傾向があり、一方で専ら被ばく低減のコストを嫌う人は、心配に値するほどリスクが高いという証拠を求める（例えば不確実性限界の下限に焦点を当てる）傾向があるかもしれない。リスクの推定値を完全に分布のかたちで表現することにより、統計解析に用いたデータに固有の不確実性、データを手元の問題に適用する際に必要な重要な仮定の統一推定値に固有の不確実性など、全ての不確実性が要約される。そうした要約は、これら2つの考え方だけではなくそれ以外の観点についても深い関係がある。

(219) 放射線に関連するがんリスクは、QUAに最も適した課題の1つである。このリスクは詳細に定量化されており、主要な不確実性の原因について研究も行われている（CIRRPC, 1988；EPA, 1999；NCI/CDC, 2003；NCRP, 1996, 1997；NIH, 1985；Sinclair, 1994）。不確実性に関する知識は放射線防護の理念と行為に大いに関係しており、少なくともたった1つの「最も良い推定値」を知っているのと同じくらい重要である。例えば、1000人当たりの生涯過剰がん死亡数の点推定値が1で、その不確実性を示す90%確率（不確実性）限界が0.5～2.0〔/1000〕である場合と、同じ点推定でも90%確率限界が0.1～10〔/1000〕の場合とでは、リスク便益分析などにおける意味は異なる。後者の場合、不確実性を表現する分布として対数正規分布を仮定すると、1000人当たりのリスクが0.5から2.0の範囲に収まる可能性は38%でしかなく、リスクが2.0を超える可能性は31%もある。

(220) 放射線発がんに関する疫学データもしくは実験から得られたデータの統計解析は、通常その研究との関連でリスクを定量化する。元のリスク推定値を調整することなく別の状況下に適用することは、本章の冒頭で述べた多くの理由により誤解を生じる恐れがある。調整には、元の研究から得られない可能性のある情報について、更なる処置や仮定が必要である。調整として別の情報源から不確実な可能性がある追加データを組み入れることにより、リスク推定値及びその不確実性は修飾される可能性がある。

(221) 不確実性解析はそのような変化と、また（今回の場合は）その最終的なリスク推定値への応用に及ばず意味合いを取り扱う。このアプローチは環境汚染の評価に広く適用されている（NCRP, 1996）。このアプローチが放射線に関連するがんリスクに正式に適用されたのは、1985年のNIH放射線疫学表（NIH, 1985）が最初であろう。その後、このアプローチは、米国復員軍人省の要請を受けた省庁間放射線研究政策調整委員会（CIRRPC, 1988）によって取り上げられ更に前進した。これから述べる考察は主に次の文献に基づいている——NCRP Commentary 14（1996）は環境汚染に関連する線量とリスクの評価に不確実性解析を適用することに対して

考察している；NCRP報告書126（1997）は一部 Sinclair（1994）の論文を引用しており、放射線に関連する死亡リスク推定値の低LET放射線防護への適用を取り上げて扱っている；EPA報告書（1999）も同様の問題に取り組んでいる；最近改訂された1985年のNIH放射線疫学表（NCI/CDC, 2003）は、放射線関連のがん罹患に対する賠償請求の裁定への適用に取り組んでいる。

(222) 特定の低線量放射線の被ばく歴に関連した放射線によるがんのリスクを推定する際、何を推定していることになるのだろうか。その可能性として以下が考えられる。

(a) 生涯にわたるがん発生率の増加。例えばある特定の年齢、性別、生活習慣など別の特定の集団におけるがんの発生率の r から $r' = r \times (1 + x)$ までの増加。この増加は、対象集団内の被ばく群と非被ばく群のがん発生率を観察することによって検証することが理論的には可能である。その推定には以下の情報が必要である。

(i) ある集団（又は集団群）における線量に関連したリスク、及びそのリスクの性、年齢などによる変動。一般的にこのような情報は、最も直接的には関心のある線量や線量率よりも高いレベルの線量や線量率に係る。放射線のリスクに関しては相当量の疫学情報があり、その中でも最も包括的なものは広島と長崎の原爆被爆生存者の追跡調査に基づいている。

(ii) 有益な情報源となる集団から得られたリスク推定値をがんのベースライン発生率、喫煙率、妊娠出産歴のパターンやその他考えられ得る線量反応関係を修飾する因子が最初の集団とは異なっているかもしれない別の関心のある集団にどのように転換するか。また、最初の集団における線量再構築のランダム誤差やバイアス誤差は、これらの誤差は最初の集団構成員のリスク推定値には影響を与えるべきではないが、第2の集団への線量別リスク推定値の適用に際してバイアスを生じるかもしれない。同様の問題が、例えば、死亡診断書の不正確性などによるがん症例の確認バイアスにも存在する。

(iii) 高線量から低線量、及び高線量率から低線量率へどのようにしてリスクを外挿するか、これには DDREFと、ホルミシスや低線量しきい値のようなLNT理論からの逸脱が含まれる。

(b) 特定の個人が自身の放射線被ばくの結果がんを発症する可能性。この可能性は個人レベルでは検証できないことに留意。個人はがんを発症するかもしれないし、しないかもしれない。そして個人の確率、もしくは過剰確率の推定は、集団の情報がこの個人にも適用できると仮定できる場合にのみ、検証可能である。

(223) ゆえに、(b)は(a)に帰着し、更に以下のように簡略化される。

(i) 被ばく歴とがんリスクとの関連性が既知あるいは推定されているその他の個人特性が得られている個人を集団のメンバーとして特定する。

(ii) その集団において、がん発生率の被ばくに関連する増加を推定する。

(iii) 個人をその集団から無作為に抽出された1人として扱う。つまり、ある可能ながんの事象の発生の有無を、上記(a)に示した確率 $p = r'$ のベルヌーイ分布に従う確率変数として

扱う。また r' はそれ自体が不確実な値である。

(224) (a)で考察した必要な情報のタイプは質的に異なるものである。それらの多くは本来主観的なものであり、専門家の判断を必要とする。

6.2 不確実性の原因

6.2.1 1 Gy 当たりの過剰リスクの統計学的推定値

(225) 放射線被ばく集団から得られる疫学情報は、統計学に基づいたEARやERRという過剰リスクの推定値によって要約される。これらの不確実性は信頼限界によって示すことが可能であり、また推定値の尤度曲線から導出される確率分布によってより包括的に示すこともできる。この確率分布は、全ての有意水準における尤度に基づく信頼限界を定義することができ、性別、被ばく時年齢、到達年齢やその他の特定可能なりスク修飾因子によって変化するかもしれない。図6.1は40歳のときに全身に1 Gyの急性被ばくをした人が50歳以上でがん罹患するERRの不確実性を、尤度に基づく統計的分布によって示した例である。推定値は、LSS腫瘍登録における男性のがん罹患率データの線形モデルによる線量反応関係の解析に基づいており(Thompsonら, 1994)、放射線との関連が疑われるがんに対する補償請求への裁定に際して再解析されたものである(NCI/CDC, 2003)。この解析では、被ばく時年齢によるERRの変動のほとんどが30歳未満に限って観察され、到達年齢による変動のほとんどが50歳未満で見られることが分かった。解析には被ばく時年齢と到達年齢の対数線形スプラインに基づくモデルを用い、ここでは被ばく時年齢30歳以上及び到達年齢50歳以上の年齢による1 Gy当たりのERRに変動を生じないようにした。その結果、被ばく時年齢と到達年齢が高い場合(*訳注 被ばく時年齢30歳以上及び到達年齢50歳以上)の1 Gy当たりのERRの不確実性の統計的分布はほぼ対数正規分布となり、5パーセンタイルと95パーセンタイル(つまり90%信頼限界)はそれぞれ0.18と0.43である。

(226) この不確実性の統計的分布から以下に示す数値が導かれる。他方、女性集団についてはこの章の後半で述べるつもりである。この場合、不確実性の対数正規分布を仮定すると90%信頼限界は0.45と0.72となる。男女同数集団の場合は90%信頼限界が0.33と0.53になる。

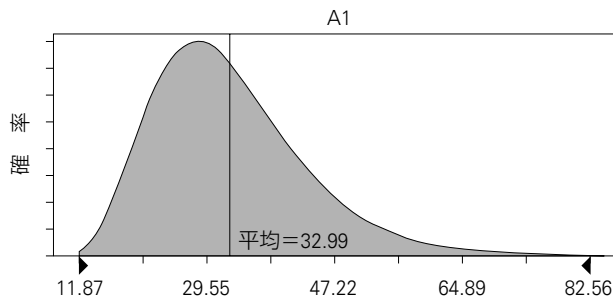


図6.1 1 Gy 当たりのがん過剰相対リスク(%)に関する統計学的不確実性を示す対数正規分布(90%信頼限界18%と43%)

(227) 年齢別リスク、あるいは50歳以降の生涯リスクに関するEAR推定値は、ERR分布に適切な年齢別あるいは生涯のベースラインがん発生率を掛け合わせるにより得られる。しかし、今関心のある集団はLSS集団ではなく、また多くの適用の場合1 Gyの急性被ばく以外に関心があるので、その集団と関心のある被ばくについてまずERRを推定し、それをEARに変換する方が、計算上都合が良い。

6.2.2 診断の誤分類

(228) Spostoら(1992)は剖検結果に基づいて、死亡診断書上でがん以外の死因とされた、がんの誤分類に関する解析を行った。これを基にNCRP報告書126(1997)では、全部位のがん死亡リスク推定値に関して不確実性補正係数を導入し、5パーセントと95パーセントがそれぞれ1.02と1.18の正規分布になるよう主観的に分布させた。しかし、がん罹患率に関しては、放射線影響研究所の腫瘍登録から判断されたように補正係数は不要であると考えられたので、ここでは全く適用しない(ここでは90%「確率限界」*を、統計学的な信頼限界及び主観的要素を持つ分布の不確実性限界を含む一般的な用語として用いる)。

* (訳注) 「不確実性限界」が同義語として以下で使用されている。

6.2.3 線量再構築の誤差

(229) 1つの被ばく集団から得られた疫学情報を別の集団に適用する場合、最初の集団における線量再構築の誤差が2番目の集団でも同様である可能性は少ないので、問題が生じる。それゆえ、線量別リスク推定値を2番目の集団に適用する前に補正する必要がある。また、生活様式や環境ほかの因子などによりこれら2つの集団における放射線の線量反応関係が別々に修飾される可能性がある。

(230) NCRP報告書126(1997)は、原爆被爆者における以下の5つの要因を含む、線量再構築の誤差のバイアス補正について論じている——[Pierceら(1991)に従う]個人推定線量のランダム誤差；広島における線量中の中性子成分の大きさに関する不確実性；個人線量の中性子成分のガンマ線量に対する生物効果比の重みづけに関する不確実性；不確実な中性子線量；不確実なガンマ線量。論理的根拠はNCRP報告書126(1997)の中で十分に述べられているので、詳細については同報告書を参照願いたい。原爆被爆者に新たな線量再構築システム(DS02)が使われることになったので(Prestonら, 2004)、細かい点では変更もあるだろう。ここでは線量再構築がバイアス及び不確実な誤差の根源であり、リスク推定の不確実性の一因となる可能性があり、考慮されるべきであると言及するに留める。例としては、NCRP報告書126(1997)の図3.6に示され、本報告書の図6.2でも示されている合併した補正係数の主観的な不確実性を示す分布が用いられており、近似的に平均が0.84で90%不確実性限界が0.69と1.0である正規分布として計算された。その結果得られた補正された1 Gy当たりのERRの不確実性を示す分布は、近似的に平均が0.26で90%不確実性限界が0.15と0.46である対数正規分布となる(図6.3)。

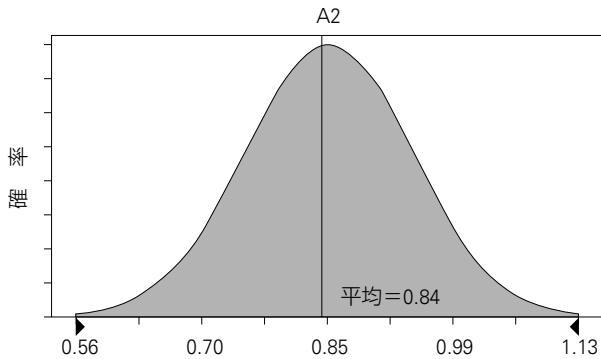


図 6.2 線量推定バイアス補正係数の不確実性を示す正規分布 (平均0.84, 90%不確実性限界0.69と1.00)

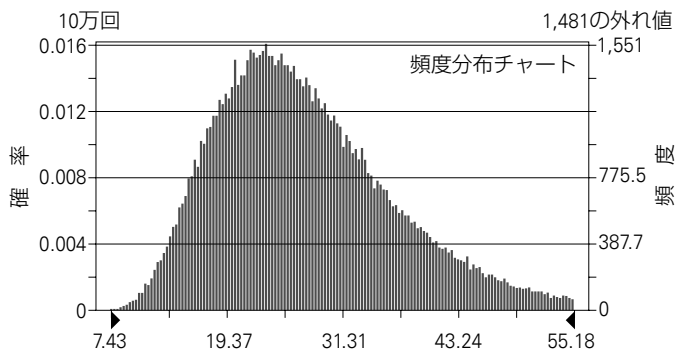


図 6.3 線量推定バイアスを補正した 1 Gy 当たりの過剰相対リスクに関する不確実性を示す近似対数正規分布 (平均0.26, 90%不確実性限界0.15と0.46)

6.2.4 異なる集団への (リスク推定値の) 転換

(231) 2つの集団間の不確実性は、放射線に関連した過剰リスクとベースラインのがん発生率との関係にも存在する。これは、集団間のベースライン罹患率が大きく異なる場合には特に考慮しなくてはならない重要な点である。例えば、広島のと腫瘍登録データ及び米国のSEER登録 (Parkinら, 2002) によると、現在の女性乳がんの年齢別罹患率は日本よりも米国の方がかなり高い (図6.4)。図6.4では、被ばく時年齢が15歳で乳房組織の被ばく線量が1 Gyである女性原爆被爆者における乳がんリスクを、25歳以降の年齢別ベースラインリスクの定数倍として表している。原爆被爆者の推定値を米国の集団に転換する方法は数多くあるが、米国の年齢別ベースラインリスクに沿った破線と実線はそのうちの2つの方法を示している。2本のうち、下側の破線は米国のベースラインリスクに原爆被爆者の放射線に関連した過剰 (絶対) リスクを加えた合計として算出した (相加的転換)。一方で上側の実線は、米国のベースラインリスクに原爆被爆者の放射線に関連した過剰相対リスクを乗じた積として算出した (相乗的転換)。ベースライン頻度の曲線が同じであれば、相加的転換と相乗的転換のどちらからも同じ解が得られるであろうが、ベースラインリスクがあまりにも異なるので、年齢を平均した生命表法に

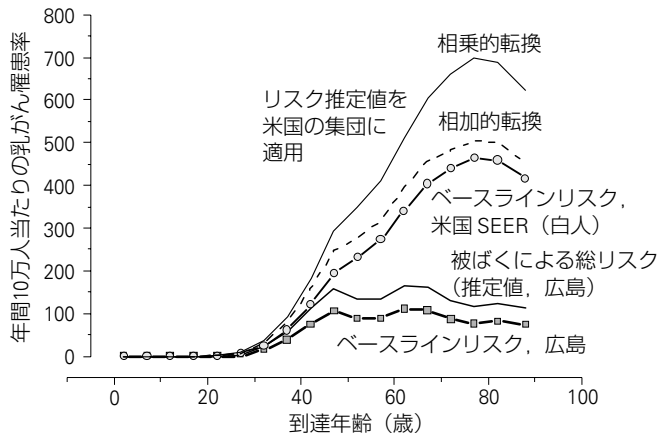


図 6.4 日本と米国の女性乳がん罹患率の年齢別ベースライン罹患率と、日本人集団が 15 歳で放射線に被ばくしたと仮定した場合の推定罹患率、日本人集団の過剰リスクを米国集団へ相加的転換及び相乗的転換した場合に得られる米国集団の推定値の比較

よる過剰リスクの推定値には 3 倍もの違いがある。

(232) 乳がんの場合、相加的転換モデルの方が相乗的転換モデルよりも現実的であるという疫学的な根拠があるが (Landら, 1980; LittleとBoice, 1999; Prestonら, 2002), 別の選択肢を排除するに足るだけの証拠はない。胃がんでは、相乗的転換を支持するデータが若干ある (Boiceら, 1988; Carrら, 2002; Inskipら, 1990) もの、その他のほとんどの部位別がんに関しては、集団間の転換に関する情報はほとんど、あるいは全くない。NCRP 報告書 126 (NCRP, 1997) は全がん死亡率のみについて考慮しており、それによると全がん死亡率は日本よりも米国の方が男性では約 40%, 女性では約 80% 高い (Pisaniら, 1999)。NCRP 報告書 126 では、集団間で相乗的転換モデル推定値に適用する際の、集団転換についての主観による不確実性は不確実性相乗補正係数として表されているが、その 5 パーセンタイルと 95 パーセンタイルはそれぞれ 0.70 と 1.65 である対数正規分布となった (NCRP, 1997)。

(233) 部位別がんに関しては、2 国間の標準化頻度は大半の部位では大きくは異ならない一方、どちらかの方向に 10 倍から 15 倍も差がある場合もあるので (例: 肝臓, 胃, 前立腺), より詳細なアプローチが必要である。改訂版 NIH 放射線疫学表 (NCI/CDC, 2003) において取られたアプローチは、ほぼ全てのがん部位に関して p を単位区間 0 から 1 にわたってほぼ一様に分布する確率変数と仮定し、相乗モデル推定値 (M) と相加モデル推定値 (A) の線形結合 $p \times M + (1 - p) \times A$ の取り得る値全てに等しく重みづけするものであった。この主観的なアプローチが取られた理由は、(1) ベースライン頻度の差は発がんイニシエーター (相加的転換と一致) と発がんプロモーター (相乗的転換と一致) の両方への暴露における集団間の差を反映しているのかもしれないこと、そして (2) ほぼ全てのがん部位において関連する疫学情報がほとんどないことである。対数スケールに変換して扱うことを除けば、米国の環境保護庁 (EPA) が部位別がんリスクについて通常とるアプローチと類似している。過剰リスクの対数

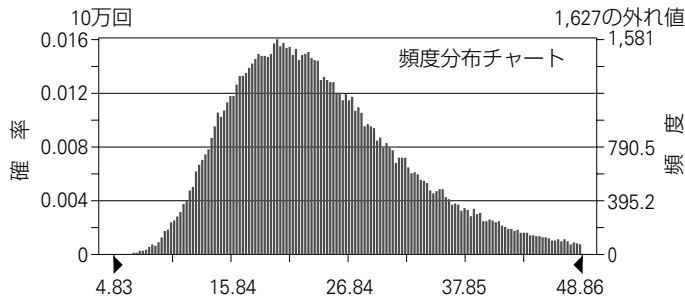


図 6.5 米国人集団に転換した場合の 1 Gy あたりのがん過剰相対リスク (%) の不確実性分布のモンテカルロ・シミュレーション シミュレーションから得られた分布は、ほぼ対数正規分布で、平均 0.25、90% 確率限界 0.13 と 0.41。

は、相乗的転換モデルの推定値と、相加的転換モデルの推定値の対数間の線形結合で表現できると仮定された (EPA, 1999)。ここでは不確実性を示す混合パラメータ p は、単位区間にわたって一様に分布するものと仮定された。EPA のこのアプローチでは、NCI/CDC のアプローチよりもリスク推定値が若干低くなる傾向がある。集団間の転換に関する情報が入手可能である少数の部位に関しては、NCI/CDC は単純にどちらか一方の転換に対してより大きな重みを与えるアプローチを取った。例えば、乳がんに関しては、0.5 の確率を相加的な転換に与え、残りの確率をそれ以外の単位区間に一様に与えた。胃がんに関しては、0.33 の確率を相乗的転換に、残りの 0.67 の確率をそれ以外の単位区間に一様に与えた。

(234) 皮膚がんを除く全てのがんをまとめた場合、日本人に対する米国人の罹患率の性一年齢標準化比は 1.3 であると仮定された (Parkin, 2002)。LSS より得られた ERR の相乗的転換では同じ ERR を米国のベースライン頻度に適用することになるが、相加的転換では LSS から得られた ERR を 1.3 で除することで 2 つの国で同じ絶対過剰リスクを得ることになる。NCI/CDC のアプローチを適用した米国の集団における 1 Gy 当たりの ERR の不確実性分布はほぼ対数正規分布を示し、平均値は 0.25 で 90% 確率限界は 0.13 と 0.41 である (図 6.5)

6.2.5 線量・線量率効果係数

(235) 一般に、放射線被ばくに関連したがん全体及び部位別のがんリスクの疫学研究から得られた推定値は、統計解析の結果では線形の線量反応関係と矛盾しない (線形-二次線量反応関係を示す白血病は例外)。この見かけの線形性は、低線量に限定されたデータが放射線関連の過剰リスクについては情報として役立たない傾向があるのと同じ理由から、非常に低い線量域における単位線量当たりの過剰リスクについて、増加や減少の可能性のみならず過剰リスク不在の可能性さえも統計的には排除されない。第 2 章及び第 3 章で考察した種々の理由により、線形モデルで推定された過剰リスクはしばしば、低線量や低線量率下では線量・線量率効果係数 (DDREF) で除される。ICRP (1991) では、放射線防護のための DDREF 値として 2 を勧告しており、原子放射線の影響に関する国連科学委員会 (UNSCEAR, 1993) は、最初の数時間の平均線量率が 6 mGy/時未満の慢性被ばく、及び総線量 0.2 Gy 未満の急性被ばくに対

してその選ばれた DDREF を適用すべきであると勧告した。この勧告は EPA により採用された (1999)。DDREF の主観的な不確実性を示す連続量の分布は、NCRP 報告書 126 (NCRP, 1997) や EPA (1999) で行われた不確実性解析、及びコロラド州公衆衛生環境局の外部諮問委員会による不確実性解析 (Grogan ら, 2001) で用いられた (図 6.6)。Grogan らの不確実性を示す分布は、主に単位線量当たりのリスクが非常に低い線量域での増加の可能性をわずかながらも考慮に入れているという点で、NCRP の分布と異なる。したがって NCRP と EPA は、DDREF が 1 ~ 5 の範囲の値を主に取り得る分布であるのに対して、Grogan らの分布は 0.2 という低い値も取り得る分布であった。改訂版 NIH 放射線疫学表の不確実性解析では、DDREF の主観的な不

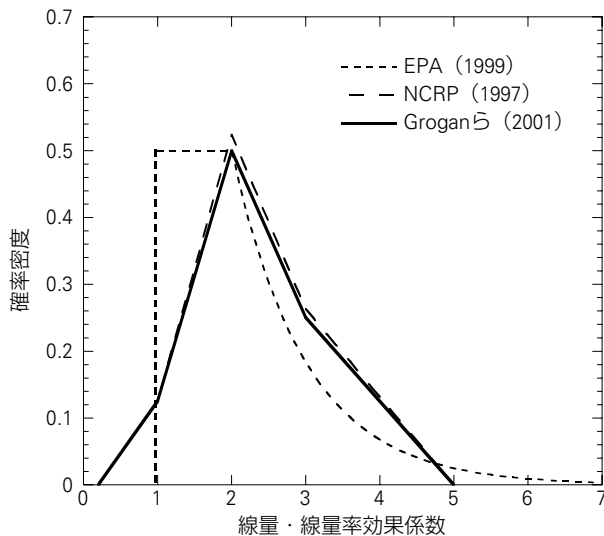


図 6.6 最近の解析に用いられた線量・線量率効果係数 (DDREF) の主観的な不確実性を示す連続分布 (F. O. Hoffmann, 私信)

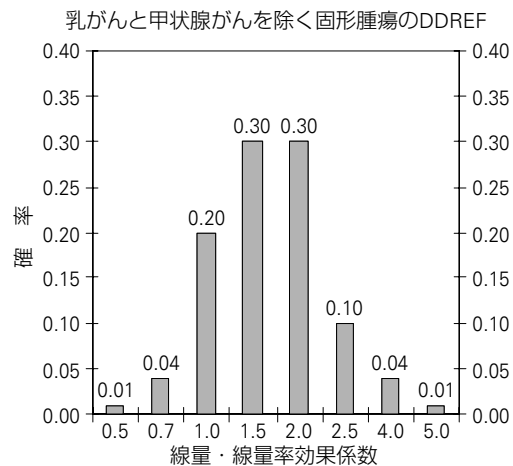


図 6.7 NCI/CDC の解析 (2003) で用いられた線量・線量率効果係数 (DDREF) の不確実性を示す離散分布

確実性を示す離散分布（0ではない確率を0.5, 0.7, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0及び5.0に割り当てる）を仮定した（図6.7）。

（236）1を超えるDDREFの適用により推定されたりスクが減少し、不確実性を伴うDDREFは推定されたりスクに更なる不確実性をもたらす。図6.6及び図6.7に示される様々なDDREF値の仮定を図6.5の調整されたりスクの不確実性を示す分布に適用すると、低線量や低線量率における1 Gy当たりのERRについてほぼ対数正規の不確実性を示す分布が得られる。この場合の急性被ばくにおける1 Gy当たりのERR平均値は、図6.5の不確実性を示す分布の平均値0.25よりもかなり低く、95%不確実性限界の上限は図6.5の値0.41よりも若干小さい。平均値と95%不確実性限界の上限は、EPAのDDREFではそれぞれ0.12と0.20、NCRPモデルでは0.11と0.23、Groganらのモデルでは0.12と0.28、そしてNCI/CDCモデルでは0.17と0.36であった（図6.8）。

6.2.6 性別による変動

（237）上記の結果は男性におけるものである。6.2節225-226項で提示した不確実性を考慮する解析を女性集団に対して行くと、NCI/CDCのDDREFに対するモデルでは最終的な不確実性を示す分布（平均値0.355, 95パーセンタイル0.69）が得られる。年齢と性により等しく分割された任意の集団では平均値は0.26、不確実性限界の上限は0.50となる。

6.2.7. 過剰リスクの絶対値による表記

（238）米国国立がん研究所のSEERプログラムによって集計された米国男性の50歳以降（がん罹患することなく40歳代まで生存していることを前提）の生涯のがんベースラインリスクは45.3%である（<http://seer.cancer.gov/statistics>の“FastStats”を使用）。したがって、低LET放射線の低線量全身被ばくに関する1 Gy当たりの生涯EARの不確実性を示す分布はほぼ対数正規分布となり、その平均値は $0.17 \times 45.3\% = 7.7\%$ 、95パーセンタイルは $0.36 \times 45.3\% = 16.3\%$ 、5パーセンタイルは $0.066 \times 45.3\% = 1.1\%$ *である。女性に関しては、対応するベースラインリスクは35.5%となり、1 Gy当たりの生涯EARの不確実性を示す分布は、平均値が $0.355 \times 35.5\% = 12.6\%$ 、90%不確実性限界は下限が $0.146 \times 35.5\% = 5.2\%$ 、上限は $0.69 \times 35.5\% = 24.5\%$ となる。性別ごとの人数が等しい集団に関しては、40歳代まで生存した人で50歳以降のベースラインリスクは40.4%となり、1 Gy当たりの生涯EARは平均値が10.5%、90%不確実性限界が3.8%と20.1%のほぼ対数正規分布となる。

*（訳注）計算が合わないの、数値の確認が必要であろう。

6.2.8 DDREF及びしきい効果の漸進性

（239）DDREFは（例えば）0.2 Gy未満の急性線量に適用すべきであり0.2 Gy以上には適用すべきではないとか、線量率が6 mGy/時未満のときに適用すべきでありその値よりもわずかに高い線量率では適用すべきではないといったルールは、確率的現象の経験に反しており、

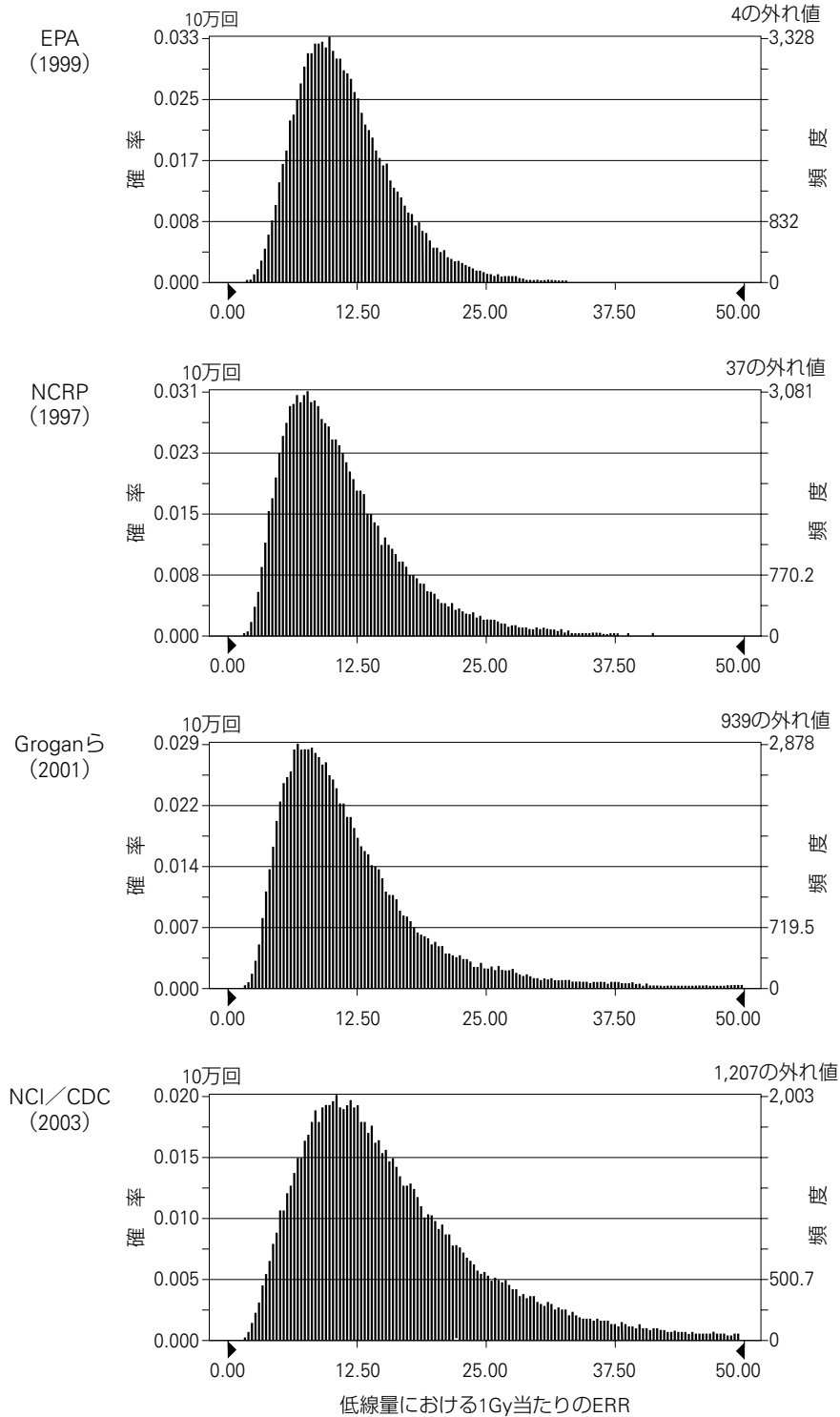


図 6.8 線量・線量率効果係数の仮定が1Gy当たりの過剰相対リスク(ERR)(%)の不確実性に与える影響

例えば、放射線関連のがん罹患に対する賠償請求への裁定などの実際的な適用には難しいであろう。それゆえ、最近の改訂版NIH放射線疫学表（NCI/CDC, 2003）では、急性被ばくの線量が減少していくある区間において、DDREFは1から（不確定な）最大値まで、徐々に大きくなる。同様に、それ以下の線量では放射線に関連したリスクがないと想定されるしきい線量は通常、リスクが突然消滅する値であるとは考えられていないが、0 Gyよりも大きい（恐らく不確実な）値で、線量の減少とともに過剰リスクが徐々に消滅していく過程が完了する値と考えられている。したがって、DDREF同様、しきい値、又は考えられ得るしきい値は、線量の減少とともに段階的に現れるであろう。

(240) 説明の簡素化のため、DDREF及びしきい値の段階的変化については以下の考察では触れないことにする。

6.3 しきい値の可能性に関する不確実性の考慮

(241) しきい値の概念が現実的な重要性を帯びてくるのは、しきい線量が十分高く、本来は憂慮の対象となりかねない相当量の被ばく範囲を、放射線防護の観点から無視してよいとするような場合に限られる。不確実性解析にしきい値の概念を含めるための妥当な方法としては、前項で考察したDDREFやその他の因子について調整した不確実性を伴う線量別ERRに、ベルヌーイ分布に従う確率変数であるしきい値係数を掛ける方法である。このしきい値係数は確率 $p(D)$ で0、確率 $1-p(D)$ で1の値をとるものとし、また、 $0 \leq p(D) \leq 1$ 、 $p(D)$ は不確実性を伴った放射線量 D の減少関数とする。しきい値の存在、あるいはそのしきい値の線量レベルに関する不確実性の影響を示すいくつかの例を以下で示す。

(242) 例1——しきい値の存在及びしきい値の線量レベルが確実である場合 既知のしきい値が10 mGy： $D \leq 10$ mGyでは $p(D) = 1$ 、 $D > 10$ mGyでは $p(D) = 0$ （簡便のためここでは D の関数である $p(D)$ に前節でのしきい値の段階的変化は考慮しない）。したがって、過剰リスクの不確実性を示す分布は10 mGy未満では確率1で0の値を取り、10 mGy以上ではしきい値がない場合と同じになる（例：図6.8のNCI/CDC分布）。1 Gy当たりのERRの平均値及び95%確率限界の上限は、10 mGy以上では変わらないが、10 mGy未満ではどちらも0となる。この例は、想定しているしきい値の線量レベルは10 mGyとは異なるかもしれないが、しきい値仮説の支持者が通常持っている概念を代表している。

(243) 例2——しきい値の存在は不確実であるが、しきい値の線量レベルは確実である場合 しきい値が10 mGyで存在するかもしれないということは、その存在確率に主観確率 p を割り当てることによって表現される。ここで p は5%、20%、50%又は80%などの既知の数値とする。10 mGy未満の1 Gy当たりのERRの不確実性を示す分布には、確率 P で0の値が割り当てられ、0以外の他の全ての1 Gy当たりのERRの値にはしきい値がない場合の1 Gy当たりのERRの値を $(1-p)$ 倍したものが割り当てられる。したがって10 mGy未満の線量の不確実性を示す分布の平均は、しきい値がない場合（つまり $p = 0$ ）の1 Gy当たりのERRの不確

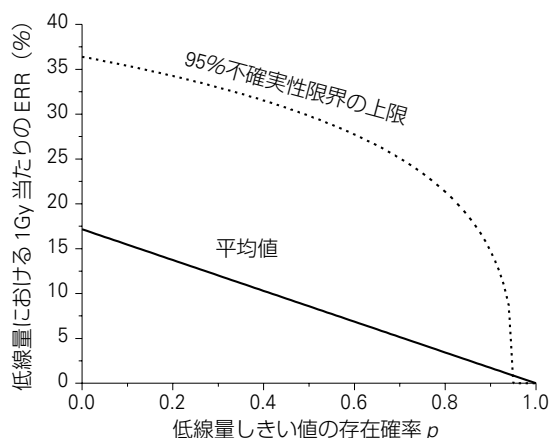


図 6.9 しきい値の存在確率 p の関数とした時の、1 Gy 当たりの過剰相対リスク (ERR) の平均値及び 95 % 不確実性限界の上限の変化

p は不確実性の分布で、平均値が 0.17、95% 不確実性限界の上限が 0.36 である対数正規分布 (しきい値が存在しない場合) で与えられる。

実性を示す分布の平均の $(1 - p)$ 倍となる。95% 不確実性限界の上限は、 $p < 0.95$ では $F^{-1}[(0.95 - p)/(1 - p)]$ で得られ、 $p \geq 0.95$ では 0 となる。 F^{-1} は、しきい値がない場合の不確実性を示す分布の累積分布関数の逆関数 (分位点関数) である (Land, 2002)。図 6.8 に示した NCI/CDC モデルによる、1 Gy 当たりの ERR がほぼ対数正規の不確実性を示す分布の場合の平均値と 95% 不確実性限界の上限を p の関数として図 6.9 に示す。この例は、しきい値の存在確率が不確実である場合、低線量における 1 Gy 当たりの ERR の推定値の中心は、しきい値の存在確率が高まるにつれて直線的に減少する一方、95% 不確実性限界の上限はしきい値の存在確率が 80 ~ 90% に到達するまで (その後急減する) かなり高いレベルにとどまることを示している。これは、しきい値が存在する可能性が非常に高いという意見の一致がなければ、かなりの程度の低線量リスクの可能性を排除できないことを示唆している。

(244) 例 3 — しきい値の存在は確実であるが、しきい値の線量レベルが不確実な場合

しきい値が 5 mGy から 25 mGy の間に存在することが既知であること以外は全て不確実： $p(D; D_0)$ の値は、 $D \leq D_0$ では 1、 $D > D_0$ では 0。ここで D_0 は不確実な、5 mGy から 25 mGy の間を均一に取り得る一様分布に従う確率変数である。1 Gy 当たりの ERR の推定値は 5 mGy 未満では 0 であるが、線量 D におけるリスクの不確実性を示す分布 (一様分布に従う確率変数) により、0 以外の値を割り当てられる確率は $D = 5$ mGy から $D = 25$ mGy の間で 0 から 1 (しきい値が存在しない場合の値) に直線的に増加する。1 Gy 当たりの ERR の不確実性を示す分布は、 D が 5 mGy 未満の場合は確率 1 で 0 を、25 mGy を超える場合はしきい値なしの分布を、そして $5 \text{ mGy} < D < 25 \text{ mGy}$ の場合は確率 $(25 - D)/20$ で 0、確率 $(D - 5)/20$ でしきい値なしの不確実性を示す分布をそれぞれ割り当てる。しきい値の存在確率 $P = (25 - D)/20$ の不確実性については、線量 D における平均値と 95% 不確実性限界の上限を既に例 2 で与えているとおりであり、図 6.9 に示している。

(245) 例3の重要な点は次のとおりである。すなわち、しきい線量が存在することが確かであったとしても、そのしきい値の線量レベルが依然として不確かである場合、低線量における1 Gy当たりのERRは、例2(しきい値の線量は既知だが、しきい値が存在するかどうかは不確実)の結果と大変よく似た挙動をとる。具体的には、低線量における1 Gy当たりのERRが一定以上の値である可能性が存在するということである。

(246) 例3a——集団内の各個人にはしきい値はあるが、そのしきい値の線量レベルが個人ごとに異なる場合 したがって、集団からランダムに抽出した個人においてはしきい値は存在するが、そのしきい値の線量レベルは不確実である。数学的には、この場合は例3と本質的には同じである。

(247) 例4——しきい値が存在する可能性は非常に不確実ではあるが、そのしきい値の線量レベルは(しきい値が存在する条件下にて)確実である場合 つまり、その存在の有無は不確実ではあるが、10 mGyにしきい値が存在する可能性がある場合。 $D < 10$ mGyの場合の $p(D)$ の主観的な不確実性の特徴を示す分布としては、以下に例を挙げるような分布が知られている(専門家の間での妥協の結果かもしれない、意見の一致がある)。

- i) 0から1の間で一様: $U(0, 1)$
- ii) 0を頂点とする0から1までの三角形: $Tr(0, 0, 1)$
- iii) $Tr(0, 0.25, 1)$ ($p = 0.25$ で頂点)
- iv) $Tr(0, 0.5, 1)$ ($p = 0.5$ で頂点)
- v) $Tr(0, 0.75, 1)$ ($p = 0.75$ で頂点)
- vi) $Tr(0, 1, 1)$ ($p = 1$ で頂点)

(248) 例4では、0に割り当てられる1 Gy当たりのERRの不確実性分布の割合は、単位区間内で確率的に分布し、その結果得られる分布の平均値と95%不確実性限界の上限は、 p の分布の仮定によって決まる。図6.10は、上記6とおりの $p(D)$ の分布にてモンテカルロ・シミュレーションを行い、その結果得られた1 Gy当たりのERRの不確実性を示す分布の推定値を示す。ここでも図6.8のNCI/CDCのしきい値なしの分布、及び対応する平均値と95%不確実性限界の上限を用いている。

(249) 図6.10の確率分布から分かることは(予想されなかったわけではないが)、多数の合意により不確実性を示す p の分布がしきい値の存在に高い可能性を与える場合は[つまりvi)のような主観を示す分布]、低線量における1 Gy当たりのERRの分布は小さな値の方向に重みづけされた分布となることである。一方で、しきい値の存在の可能性が低い場合には[つまりii)やiii)のような主観を示す分布]、その逆の結果となる。しかしながら、分布vi)の場合でさえも、低線量における期待される1 Gy当たりの平均ERRは5.7%であり、これはLNT理論に基づく値(1 Gy当たりのERR = 17%)の約3分の1であり、分布i)からv)ではLNT理論に基づく値の40%から70%の間にある。

(250) 例5——しきい値の存在可能性の不確実性を示す分布が線量に依存する場合 10 mGyにおけるしきい値の不確実性を示す分布が例4の分布ii)[つまり $Tr(0, 0, 1)$]に、

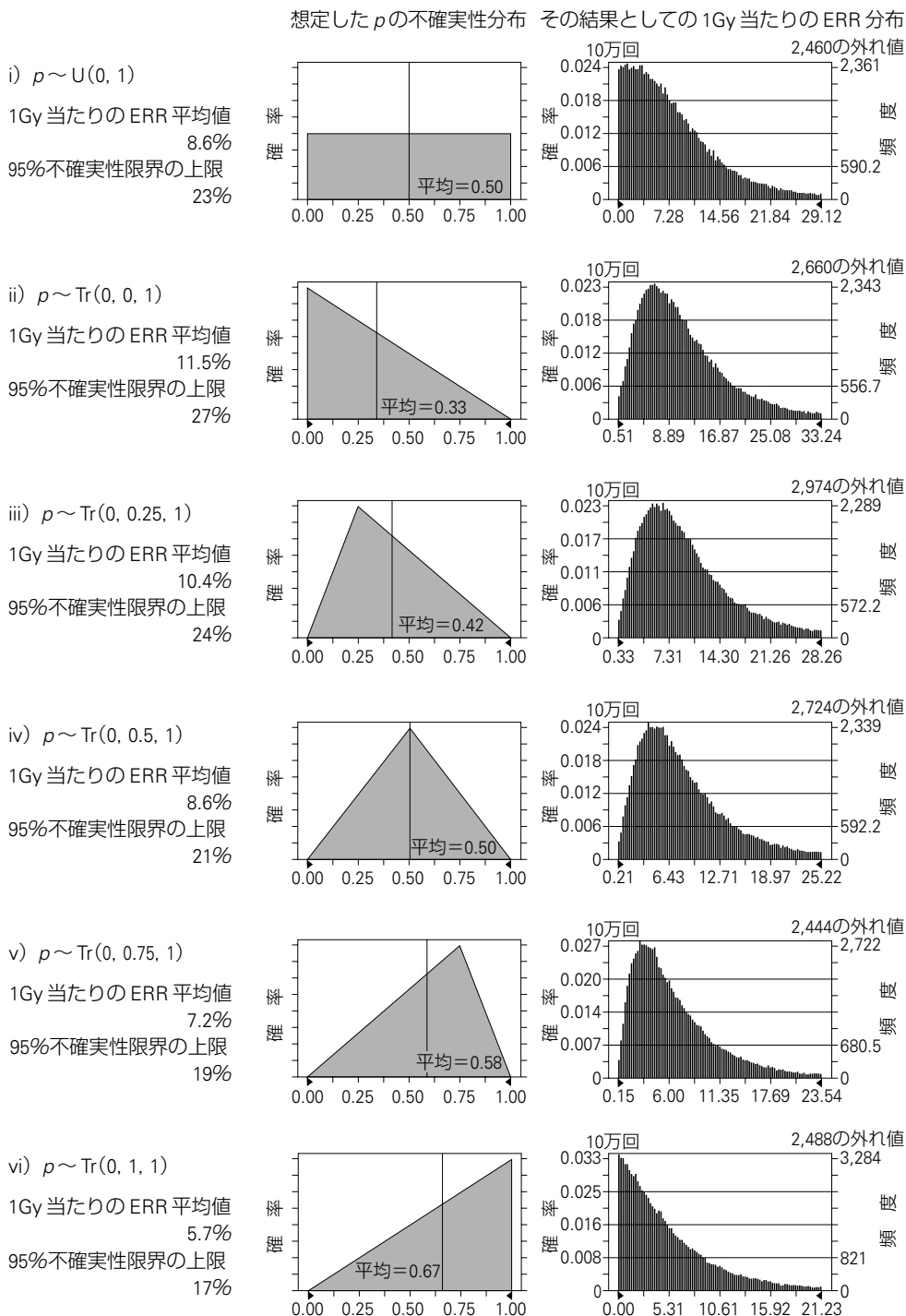


図 6.10 しきい値の存在確率の不確実性が低線量における 1Gy 当たりの過剰相対リスク (ERR) の不確実な分布に及ぼす影響

1 mGy 及び 0.1 mGy のしきい値の不確実性を示す分布が例 4 の分布 iv) [Tr(0, 0.5, 1)] 及び分布 vi) [Tr(0, 1, 1)] にそれぞれ対応すると仮定する。その結果、1 Gy 当たりの ERR の平均値と 95% 不確実性限界の上限はそれぞれ、10 mGy では 11.5% と 27% に、1 mGy では 8.6% と 21% に、そして 0.1 mGy では 5.7% と 17% になる。対応する ERR 値は、10 mGy では 0.115% と 0.27%、1 mGy では 0.0086% と 0.021%、そして 0.1 mGy では 0.00057% と 0.0017% になるであろう。0.1 mGy における ERR の平均値と 95% 不確実性限界の上限は、LNT 理論に基づく平均値 0.0017% と不確実性限界の上限 0.0036% との比較が可能である。

(251) 上記 5 つの例の中で、恐らく例 5 が低線量におけるリスクに関する現在の知識の状態を最もよく反映している。つまり、線量のしきいの存在の可能性については確信がなく、更に、もし線量のしきいがあるとしても、その線量レベルがどのくらいであるかについて確かでない。しかし、不可知論的観点とは異なり、この報告書で考察されているメカニズム研究及び実験データは、日本の原爆被爆者の固形腫瘍データと同様に、しきい値のないモデルに重みを与える傾向にあるということを付言すべきであろう。(高線量から) 100 mGy 未満に至る線量での線量反応関係に明らかな直線性が見られることに加え、Pierce と Preston の解析 (2000) によれば、60 mGy を超えるしきい値を仮定したモデルは全ての固形がんをまとめた LSS 線量反応データと統計的に矛盾することが分かった。

6.4 結 論

(252) 放射線に関連したがんリスクに関する情報が必要とされる理由は、(1) 放射線防護の手引きとして、(2) 医学研究、経済の発展やその他の社会利益のために一定レベルの放射線への被ばくを容認するかどうかを尋ねられる人々によるインフォームドコンセントの根拠として、(3) 過去の放射線被ばくに関連する可能性がある疾患症例に関する補償請求や論争の裁定のために、そして (4) 放射線に関連する公共政策のリスク便益分析を行うためである。本報告書で前に述べたように、人によって関心と観点は異なるという点でこれらの問題は本質的に政治的であり、政策を立てる際には配慮されねばならない。更に、そのような政策の履行には調整と合意が必要であり、その履行により影響を受ける人々が自由にアクセスできる事実と仮定に基づいて公正かつ公然と政策が立てられているとみなされることが重要である。

(253) このような目的のために有用な情報としては、線量別リスクの推定値の中心だけでなく、リスクの確率限界の下限及び (特に) 上限が含まれる。確率限界は、数学モデルを観測データに当てはめることにより推定された統計学的不確実性と、推定値を計算するために必要であるがそれ自体不確実性を伴うモデルの仮定を考慮に入れているかもしれない主観的な不確実性の両方を反映することが可能である。確率限界により、過剰リスク推定における不確実性を示す分布の期待 (平均) 値のような点推定値で与えられるよりも、かなり高い透明度のレベルが与えられる。確率限界の下限 (例: 95% 信頼限界又は 95% 不確実性限界の下限) が 0 よりも大きいということは、実際に過剰リスクが存在する根拠となるが、電離放射線被ばくの発が

ん性は既に十分に立証されている。当然ながらリスクの下限値が耐え難いほど高い場合には、必要な経費を負担する側の立場からみても被ばく低減のための財源の転用を支持する証拠となるだろう。

(254) 被ばくに関連するリスクがある場合、そのリスクを負う者の立場、またリスクを負う人たちの防護に対して責任がある者の立場から関心が持たれるのは、(1) あるレベルの被ばくに関連するリスクが、(被ばく以外の) 競合要因からのリスクと当該被ばくを回避することによる便益の損失を考慮した場合に、耐容されるほど低いといえる程度はどれくらいか、そして(2) 特定の被ばくに関連したリスクが全くないと結論付けることが可能かどうかという問題である。確率限界の上限は、もし「耐容」レベルのリスクよりも低ければ、ある特定の被ばくを支持するリスク便益分析の結果を正当化するための一助となり、リスク防護や、想定される放射線被ばくの危険性に関するインフォームドコンセントを行う意思決定に安全な幅を与える。確率限界の上限が0あるいは0以下の場合には、しきい値の存在や、更には低線量放射線の有益な影響も擁護する根拠となるであろう。

(255) 可能性はあるが不確実な低線量のしきい値の放射線防護における意味は、しきい値の存在確率の仮定がERRの平均値と95%確率限界の上限に依存すること(図6.9)や、その確率の不確実性を示す分布(図6.10)に依存することで要約される。1 Gy当たりのERRの推定値の平均は、既知のしきい値の存在確率を P とすると $1 - P$ に比例し、またしきい値の存在確率 p の不確実性を示す分布を仮定した場合もその期待値を $E(p)$ とすると、同様に $1 - E(p)$ に比例する。したがって、1 Gy当たりのERRの平均値に対する(しきい値の存在確率の)影響は、DDREFを $1/P$ 又は $1/E(p)$ と仮定した場合の影響と同じである。95%確率限界の上限に対する影響は、しきい値の存在確率の仮定が高くなければそれほど極端なものではない。図6.9に示したように、確率限界の上限は P の増加に伴い減少するが、その減少度は P が上限の確率、例えば95%確率限界の場合約0.85に近づくまでは、平均値ほど急激には変化しない。明らかに $P \geq 0.05$ の場合には95%確率限界の下限(分布の5パーセントイル)は0である。

(256) 本章において既に述べたように、放射線に関連するがんリスクにおいて立証され、普遍的もしくはほぼ普遍的な低線量におけるしきい値が存在するならば、そのしきい値よりも低い線量による被ばくリスクに対する懸念は取り除かれるであろう。我々が現在もっている情報は、NCRP報告書136(NCRP, 2001)及び本報告書に要約されており、これらは低線量における普遍的なしきい値の存在はほとんど支持しないが、それを不確実な可能性として除外することもできない。ごく最近行われた信頼できる2つの調査は、一方はフランスの科学アカデミーと医学アカデミー(Tubianaら, 2005; Tubiana, 2005も参照)によるものであり、他方は米国学士院/学術会議(NRC, 2005)の委員会によるものだが、低線量における普遍的なしきい値存在の可能性について相反する結論に到達した。フランスの委員会がしきい値の存在可能性は非常に高いと結論づけたのに対して、米国の委員会はしきい値の存在可能性は非常に低いと結論づけたが、低線量における放射線誘発がんのリスクは小さいであろうと指摘した。しかし、しきい値の存在可能性の不確実さが持つ意味は、DDREFの不確実性が持つ意味と質的な違い

はそれほどない——つまり、(不確実性を示す分布の) 中心値及び不確実性限界の上限はいくぶん減少するが、0にはならない。更に、「低線量ではリスクが存在しないかもしれないという可能性があるので」放射線防護基準は緩和されるべきであるという議論は、非常に低い線量によるリスクのレベルが容認できないほど高いかもしれないという懸念を持つ人に対して説得力があるとは思えない。またそのような議論は、その他の一般的ながん原性因子のリスクと比較して非常によく理解されている放射線リスクは、耐容できるであろうと提示されている値よりも、経済的利益や、被ばくを低減する別の戦略に付随するリスクの考慮などの様々な理由により、ほぼ確実に低いとするより現実的な議論を害する恐れすらある。

7. 結 論

(257) 放射線被ばくのがんリスクに関する疫学調査は、ヒト集団における放射線関連リスク推定のための主要な基盤を提供している。これらの研究から明らかになったことは、線量反応関係が存在し、他因子によるその修飾があること、またがん部位によりまた同一部位でも組織形の違いにより、いくらかの変動があることである。低線量～極低線量域では、統計的及びベースラインリスクにおけるその他の変動が、疫学、実験発がん研究どちらにおいてもエラーの主な源となる傾向があり、放射線関連リスクの推定は大変不確実となりやすい。その理由は、信号／ノイズ比が低いこと、そして弱い交絡因子の認識あるいはコントロールが困難だからである。以上のことから、低線量低線量率における放射線関連リスクの推定には、依然として中線量～高線量における観察に基づいたリスク推定値を外挿することが、主要な基盤である。

(258) 疫学あるいは実験発がん研究から、1 mGy オーダー又はそれ以下の線量への被ばくが発がん性であるという直接的証拠は存在しないし、上記の考察からすれば期待もされない。しかし限られた疫学データでは、全体がランダム変動のアーテファクトということもありそうもないが、しかしいくらかのバイアスの可能性はあるものの、10 mGyのオーダーであれば胎児の場合にはがんリスク増加の証拠がある。1回の線量が平均～10 mGyの反復透視検査による乳がんの過剰リスクも、この低線量問題と関連がある。しかしこれらのデータは、数十mGyレベルまでの線量とリスクの比例性の直接的な疫学的証拠とはならない。というのも、頻回の分割照射という条件がリスク推定値に寄与したかもしれないからである。原爆被爆者のLSS集団は、放射線がんリスクがほぼ直線的な線量反応をもって100～150 mGyの線量まで存在することのよい証拠を提供している。この線量反応関係には上向きに曲がる *curvilinearity* という事実が混じっており、それは線量反応関係の直線成分のレベルと少し関連があるが、その存在についてはほとんど疑いの余地はない。

(259) 全体として、実験発がん研究からの関連する動物腫瘍データは、低線量では、しきいのない直線的な線量反応関係を支持する傾向にある。この推論は、低線量あるいは線量の分割／遷延の場合に、単位線量当たりの過剰リスクが減少するという実験の事実と矛盾しない。最近の細胞遺伝学的及び分子生物学的研究は、腫瘍形成過程において重要な放射線に関連した事象は主として初期事象で、それは大切な遺伝子が存在しているゲノム上の特定領域の欠失であるという考えに直接的な支持を提供している。ただし、腫瘍のプロモーションに関係した後期放射線関連事象も含まれる可能性がある。DNAのDSB誘発と照射後の誤りがちなNHEJ修復が異常形成には大変重要であり、また実験モデルにおけるがんの生因には、こうした放射線誘発異常が重要な働きをしているように思われることから、大半の臓器や組織における発がんの線量反応における低線量しきい存在の主張は支持されないであろう。

(260) 疫学と実験研究から、特定の組織及びがん部位は様々な理由により、先に述べた一般的なルールとは異なることもある。というのも、放射線発がんが低線量では高線量よりも著しく生じにくいいため、しきいの存在すら示唆される場合もあるという意味である。このような例は、小腸、直腸、骨、そして皮膚である。しかし、いろいろなタイプの腫瘍に対する総合的な線量反応関係を表すとされる放射線関連寿命短縮についての実験研究では、幅広い線量域で直線的な線量反応が示唆されている。

(261) 電離放射線には、多くの傷が空間的に近接して見られるというユニークなタイプの損傷を生じる性質がある。たとえ1個の飛跡でも細胞を通過すれば、こうしたユニークなクラスター損傷を生じるかもしれない。この種の損傷は、内因性あるいは他の外因性因子によっては余り生じない可能性があるのも、(進化の過程で)こうした傷の修復が効率よくできるように導く強い淘汰の圧力は作用しなかったのかもしれない。細胞には、DNA損傷の修復と傷ついた細胞を排除するため多くの損傷応答メカニズムが備わっているが、これらのメカニズムは誤りなしではない。更に、放射線誘発クラスター損傷は、特別な問題を生じるようで、現在明らかになりつつある事実によれば、近接した傷は修復機構を危うくするようである。この考えでいくと、それより下の線量であれば全ての放射線誘発損傷が忠実に修復されるという線量の存在を強く支持する事実はない。

(262) こうした放射線誘発損傷を生じた細胞の多くは、細胞周期チェックポイントのコントロール、アポトーシス経路、免疫反応といった損傷応答経路により排除されるが、細胞遺伝学や突然変異生成の解析によれば、損傷を受けたあるいは変化した細胞は、確率的な意味で、これらの経路をすり抜けて増殖できる。このことは更に、放射線誘発細胞効果においてあるかもしれないしきいの存在に反対するものである。

(263) 特に複雑型の放射線誘発DSBのプロセッシングと誤った修復は、恐らく、染色体異常と突然変異として発現する染色体や遺伝子の変化の原因である。線量と、時間-線量関係にかかわるメカニズムの現在の理解と量的データとは、低線量における直線的線量反応関係と矛盾しない。そして、それ以下では影響がないと思われるしきい線量を強く支持する事実もない。しかしこの問題は、科学的に決着がついたわけではなく、白紙のままである。

(264) 全体として考えた場合、放射線関連適応応答、ゲノム不安定性、バイスタンダー効果に関する最新のデータは、低レベル電離放射線への被ばくによるリスクは不確かであり、高線量からの単純な外挿はいかなる場合でも全く正当化はできないかもしれないことを示唆している。しかしこれらの現象を、低レベル放射線へのヒト被ばく集団における潜在的リスクの推定に含まれるべき要因として評価する前に、これらの現象のメカニズムのよりよい理解、それがどの程度体内で働いているか、互いにどういう関係にあるかを知ることが必要である。疫学によるがんリスクの直接測定に関する情報は、当然これらの機構に関する過程からの潜在的寄与の全てを含むものであるから、したがって低線量における低い統計的検出力という制約はあるが、これらに関する洞察を提供するかもしれないことに留意すべきである。

(265) リスクにおける確率限界は、放射線防護に関する追加情報を提供する。特に、下限

値が高い場合は、ある被ばくに関係する危険の現実性を裏付ける。他方、上限値が低い場合は、日常生活における他のリスクとの関連で考えた場合の被ばくの相対的な安全性、そして恐らくはその受容を保証するものである。この報告書でレビューした疫学から動物、細胞、分子モデルに及ぶ実験研究の情報は、単一光子により与えられる線量を含む、低線量・低線量率における放射線関連がんリスクと線量との間の比例性と合致している。それはまた、極めて低い線量においては修復とアポトーシスの役割が不確かなので、LNT理論による放射線関連リスクがベースラインリスクのランダムな変動と統計学的には区別がつかないような十分低い線量レベルでのしきいの存在とも矛盾はしない。しかし、しきい存在の不確かな可能性は、その可能性を極めて高いものと想定しない限り、LNT理論を用いて得られたものと比較して、低線量リスクの推定値の中心、あるいは確率限界の上限を大幅に減少させることはない。がんリスクにおける、例えば低LET放射線の数mGyレベルの真の低線量しきいが存在するか否かという問題は、決して解決されることはないかもしれない。LNT理論は、放射線防護という実務的な目的のためには最も思慮深いモデルであることに変わりはない。

参考文献

- Abraham, R.T., 2001. Cell cycle checkpoint signaling through the ATM and ATR kinases. *Genes Dev.* 15, 2177–2196.
- Abraham, R.T., 2002. Checkpoint signalling: focusing on 53BP1. *Nat. Cell Biol.* 4, E277–E279.
- Adams, J.M., 2003. Ways of dying: multiple pathways to apoptosis. *Genes Dev.* 17, 2481–2495.
- Adams, L.M., Ethier, S.P., Ullrich, R.L., 1987. Enhanced in vitro proliferation and in vivo tumorigenic potential of mammary epithelium from BALB/c mice exposed in vivo to gamma-radiation and/or 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Cancer Res.* 47, 4425–4431.
- Akleyev, A.V., Lyubchansky, E.R., 1994. Environmental and medical effects of nuclear weapon production in the Southern Urals. *Sci. Total Environ.* 142, 1–8.
- Amundson, S.A., Chen, D.J., 1995. Ionizing radiation-induced mutation of human-cells with different DNA repair capacities. *Phys. Chem. Biochem. Biol. Tech. Process.* 18, 119–126.
- Amundson, S.A., Chen, D.J., 1996. Inverse dose-rate effect for mutation induction by gamma-rays in human lymphoblasts. *Int. J. Radiat. Biol.* 69, 555–563.
- Ashcroft, M., Kubbutat, M.H., Vousden, K.H., 1999. Regulation of p53 function and stability by phosphorylation. *Mol. Cell Biol.* 19, 1751–1758.
- Ashkenazi, A., 2002. Targeting death and decoy receptors of the tumour-necrosis factor superfamily. *Nat. Rev. Cancer* 2, 420–430.
- Auckley, D.H., Crowell, R.E., Heaphy, E.R., et al., 2001. Reduced DNA-dependent protein kinase activity is associated with lung cancer. *Carcinogenesis* 22, 723–727.
- Azzam, E.I., Raaphorst, G.P., Mitchel, R.E.J., 1994. Radiation-induced adaptive response for protection against micronucleus formation and neoplastic transformation in C3H 10T1/2 mouse embryo cells. *Radiat. Res.* 138, S28–S31.
- Azzam, E.I., de Toledo, S.M., Raaphorst, G.P., Mitchel, R.E., 1996. Low-dose ionizing radiation decreases the frequency of neoplastic transformation to a level below the spontaneous rate in C3H 10T1/2 cells. *Radiat. Res.* 146, 369–373.
- Azzam, E.I., de Toledo, S.M., Gooding, T., Little, J.B., 1998. Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of alpha particles. *Radiat. Res.* 150, 497–504.
- Azzam, E.I., de Toledo, S.M., Little, J.B., 2001. Direct evidence for the participation of gap junction-mediated intercellular communication in the transmission of damage signals from alpha-particle irradiated to nonirradiated cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 473–478.
- Azzam, E.I., de Toledo, S.M., Spitz, D.R., Little, J.B., 2002. Oxidative metabolism modulates signal transduction and micronucleus formation in bystander cells from α -particle-irradiated normal human fibroblast cultures. *Cancer Res.* 62, 5436–5442.
- Azzam, E.I., de Toledo, S.M., Little, J.B., 2003a. Expression of CONNEXIN43 is highly sensitive to ionizing radiation and other environmental stresses. *Cancer Res.* 63, 7128–7135.
- Azzam, E.I., de Toledo, S.M., Little, J.B., 2003b. Oxidative metabolism, gap junctions and the ionizing radiation-induced bystander effect. *Oncogene* 22, 7050–7057.
- Bailey, S.M., Meyne, J., Chen, D.J., et al., 1999. DNA double-strand break repair proteins are required to cap the ends of mammalian chromosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 14899–14904.
- Bailey, S.M., Cornforth, M.N., Kurimasa, A., Chen, D.J., Goodwin, E.H., 2001. Strand-specific postreplicative processing of mammalian telomeres. *Science* 293, 2462–2465.
- Bailey, S.M., Cornforth, M.N., Ullrich, R.L., Goodwin, E.H., 2004. Dysfunctional mammalian telomeres join with DNA double-strand breaks. *DNA Repair (Amst.)* 3, 349–357.
- Baker, G.S., Hoel, D.G., 2003. Corrections in the atomic bomb data to examine low dose risk. *Health Phys.* 85, 709–720.

- Banin, S., Moyal, L., Shieh, S., et al., 1998. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage. *Science* 281, 1674–1677.
- Barcellos-Hoff, M.H., 1996. Latency and activation in the control of TGF-beta. *J. Mamm. Gland Biol. Neoplasia* 1, 353–362.
- Barcellos-Hoff, M.H., 1998. How do tissues respond to damage at the cellular level? The role of cytokines in irradiated tissues. *Radiat. Res.* 150 (Suppl.), S109–S120.
- Barcellos-Hoff, M.H., 2001. It takes a tissue to make a tumor: epigenetics, cancer and the microenvironment. *J. Mamm. Gland Biol. Neoplasia* 6, 213–221.
- Barcellos-Hoff, M.H., Brooks, A.L., 2001. Extracellular signaling through the microenvironment: a hypothesis relating carcinogenesis, bystander effects, and genomic instability. *Radiat. Res.* 156, 618–627.
- Barcellos-Hoff, M.H., Ewan, K.B., 2000. Transforming growth factor-beta and breast cancer: mammary gland development. *Breast Cancer Res.* 2, 92–99.
- Barendsen, G.W., 1978. Fundamental aspects of cancer induction in relation to the effectiveness of small doses of radiation. *Late Biological Effects of Ionizing Radiation, Vol. II. IAEA, Vienna*, pp. 263–276.
- Baverstock, K., 2000. Radiation-induced genomic instability: a paradigm-breaking phenomenon and its relevance to environmentally induced cancer. *Mutat. Res.* 454, 89–109.
- Beamish, H., Lavin, M.F., 1994. Radiosensitivity in ataxia-telangiectasia: anomalies in radiation-induced cell cycle delay. *Int. J. Radiat. Biol.* 65, 175–184.
- Belyakov, O.V., Prise, K.M., Trott, K.R., Michael, B.D., 1999. Delayed lethality, apoptosis and micronucleus formation in human fibroblasts irradiated with x-rays or alpha particles. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 985–993.
- Belyakov, O.V., Malcolmson, A.M., Folkard, M., Prise, K.M., Michael, B.D., 2001. Direct evidence for a bystander effect of ionizing radiation in primary human fibroblasts. *Br. J. Cancer* 84, 674–679.
- Belyakov, O.V., Folkard, M., Mothersill, C., Prise, K.M., Michael, B.D., 2003. A proliferation-dependent bystander effect in primary porcine and human urothelial explants in response to targeted irradiation. *Br. J. Cancer* 88, 767–774.
- Benson, F.E., Baumann, P., West, S.C., 1998. Synergistic actions of Rad51 and Rad52 in recombination and repair. *Nature* 391, 401–404.
- Berrington, A., Darby, S.C., Weiss, H.A., et al., 2001. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897–1997. *Br J Radiol* 74, 507–519.
- Bhattacharjee, D., 1996. Role of radioadaptation on radiation-induced thymic lymphoma. *Mutat. Res.* 358, 223–230.
- Bhattacharjee, D., Ito, A., 2001. Deceleration of carcinogenic potential by adaptation with low dose gamma irradiation. *In Vivo* 15, 87–92.
- Bishayee, A., Rao, D.V., Howell, R.W., 1999. Evidence for pronounced bystander effects caused by nonuniform distributions of radioactivity using a novel three-dimensional tissue culture model. *Radiat. Res.* 152, 88–97.
- Bishayee, A., Hill, H.Z., Stein, D., Rao, D.V., Howell, R.W., 2001. Free-radical initiated and gap junction-mediated bystander effect due to nonuniform distribution of incorporated radioactivity in a three-dimensional tissue culture model. *Radiat. Res.* 155, 335–344.
- Bissell, M.J., Radisky, D., 2001. Putting tumors in context. *Nat. Rev. Cancer* 1, 46–54.
- Bithell, J.F., Stiller, C.A., 1988. A new calculation of the carcinogenic risk of obstetric x-raying. *Stat. Med.* 7, 857–864.
- Boice Jr., J.D., Miller, R.W., 1999. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* 59, 227–233.
- Boice Jr., J.D., Stone, B.J., 1978. Interaction between radiation and other breast cancer risk factors. *Late Biological Effects of Ionizing Radiation, Vol. I. International Atomic Energy Agency, Vienna*, pp. 231–247.
- Boice Jr., J.D., Rosenstein, M., Trout, E.D., 1978. Estimation of breast doses and breast cancer risk associated with repeated fluoroscopic chest examinations of women with tuberculosis. *Radiat. Res.* 73, 373–390.
- Boice Jr., J.D., Land, C.E., Shore, R.E., Norman, J.E., Tokunaga, M., 1979. Risk of breast cancer following low-dose radiation exposure. *Radiology* 131, 589–597.

- Boice Jr., J.D., Engholm, G., Kleinerman, R.A., et al., 1988. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat. Res.* 116, 3–55.
- Boice Jr., J.D., Preston, D., Davis, F.G., Monson, R.R., 1991. Frequent chest x-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat. Res.* 125, 214–222.
- Boice Jr., J.D., Tawn, E.J., Winther, J.F., et al., 2003. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. *Health Phys* 85, 65–80.
- Bonner, W.M., 2003. Low-dose radiation: thresholds, bystander effects, and adaptive responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 4973–4975.
- Boothman, D.A., Meyers, M., Odergaard, E., Wang, M., 1996. Altered G₁ checkpoint control determines adaptive survival response to ionizing radiation. *Mutat. Res.* 358, 143–154.
- Bosi, A., Olivieri, G., 1989. Variability of the adaptive response to ionizing radiations in humans. *Mutat. Res.* 211, 13–17.
- Bosma, G.C., Custer, R.P., Bosma, M.J., 1983. A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse. *Nature* 301, 527–530.
- Boudaiffa, B., Cloutier, P., Hunting, D., Huels, M.A., Sanche, L., 2000a. Resonant formation of DNA strand breaks by low-energy (3 to 20 eV) electrons. *Science* 287, 1658–1660.
- Boudaiffa, B., Hunting, D., Cloutier, P., Huels, M.A., Sanche, L., 2000b. Induction of single- and double-strand breaks in plasmid DNA by 100–1500 eV electrons. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 1209–1221.
- Bouffler, S.D., Meijne, E.I.M., Huiskamp, R., Cox, R., 1996a. Chromosomal abnormalities in neutron-induced acute myeloid leukemias in CBA/H mice. *Radiat. Res.* 146, 349–352.
- Bouffler, S.D., Breckon, G., Cox, R., 1996b. Chromosomal mechanisms in murine radiation acute myeloid leukaemogenesis. *Carcinogenesis* 17, 655–662.
- Bouffler, S.D., Meijne, E.I.M., Morris, D.J., Papworth, D., 1997. Chromosome 2 hypersensitivity and clonal development in murine radiation acute myeloid leukaemia. *Int. J. Radiat. Biol.* 72, 181–189.
- Bouffler, S.D., Haines, J.W., Edwards, A.A., Harrison, J.D., Cox, R., 2001. Lack of detectable transmissible chromosomal instability after in vivo or in vitro exposure of mouse bone marrow cells to ²²⁴Ra alpha particles. *Radiat. Res.* 155, 345–352.
- Bouffler, S.D., Blasco, M.A., Cox, R., Smith, P.J., 2001a. Telomeric sequences, radiation sensitivity and genomic instability. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 995–1005.
- Bouffler, S.D., Haines, J.W., Edwards, A.A., Harrison, J.D., Cox, R., 2001b. Lack of detectable transmissible chromosomal instability after in vivo or in vitro exposure of mouse bone marrow cells to ²²⁴Ra alpha particles. *Radiat. Res.* 155, 345–352.
- Boulton, S.J., Jackson, S.P., 1996. *Saccharomyces cerevisiae* Ku70 potentiates illegitimate DNA double-strand break repair and serves as a barrier to error-prone DNA repair pathways. *EMBO J.* 15, 5093–5103.
- Boulton, E., Cleary, H., Papworth, D., Plumb, M., 2001. Susceptibility to radiation-induced leukaemia/lymphoma is genetically separable from sensitivity to radiation-induced genomic instability. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 21–29.
- Bradbury, J.M., Jackson, S.P., 2003. ATM and ATR. *Curr. Biol.* 13, R468.
- Bravard, A., Luccioni, C., Moustacchi, E., Rigaud, O., 1999. Contribution of antioxidant enzymes to the adaptive response to ionizing radiation of human lymphoblasts. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 639–645.
- Brenner, D.J., 1999. Does fractionation decrease the risk of breast cancer induced by low-LET radiation?. *Radiat. Res.* 151, 225–229.
- Brenner, D.J., Elliston, C.D., 2001. The potential impact of bystander effects on radiation risks in a Mars mission. *Radiat. Res.* 156, 612–617.
- Brenner, D.J., Raabe, O.A., 2001. Is the linear-no-threshold hypothesis appropriate for use in radiation protection?. *Radiat. Protect. Dosim.* 97, 279–285.
- Brenner, D.J., Ward, J.F., 1992. Constraints on energy deposition and target size of multiple-damaged sites associated with DNA double-strand breaks. *Int. J. Radiat. Biol.* 61, 737–748.
- Brenner, D.J., Doll, R., Goodhead, D.T., et al., 2003. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation – what do we really know?. *PNAS* 100, 13761–13766.
- Brues, A.M., 1958. Critique of the linear theory of carcinogenesis. *Science* 128, 693–699.

- Brues, A.M., 1960. Critique of mutational theories of carcinogenesis. *Acta Unio. Int. Contra. Cancrum* 16, 415–417.
- Burns, F.J., Vanderlaan, M., 1977. Split-dose recovery for radiation-induced tumors in rat skin. *Int. J. Radiat. Biol.* 32, 135–144.
- Burns, F.J., Albert, R.E., Sinclair, I.P., Vanderlaan, M., 1975. Effect of a 24-hour fractionation interval on induction of rat skin tumors by electron radiation. *Radiat. Res.* 62, 478–487.
- Cairns, J., 1975. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* 255, 197–200.
- Cairns, J., 2002. Somatic stem cells and the kinetics of mutagenesis and carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 10567–10570.
- Caldecott, K., 2002. Polynucleotide kinase. A versatile molecule makes a clean break. *Structure (Camb.)* 10, 1151.
- Camparoto, M.L., Ramalho, A.T., Natarajan, A.T., Curado, M.P., Sakamoto-Hojo, E.T., 2003. Translocation analysis by the FISH-painting method for retrospective dose reconstruction in individuals exposed to ionizing radiation 10 years after exposure. *Mutat. Res.* 530, 1–7.
- Canman, C.E., Lim, D.S., Cimprich, K.A., et al., 1998. Activation of the ATM kinase by IR and phosphorylation of p53. *Science* 281, 1677–1679.
- Cardis, E., Gilbert, E.S., Carpenter, L., et al., 1995. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer among nuclear industry workers in three countries. *Radiat. Res.* 142, 117–132.
- Carnes, B.A., Grahn, D., Thomson, J.F., 1989. Dose–response modeling of life shortening in a retrospective analysis of the combined data from the JANUS program at Argonne National Laboratory. *Radiat. Res.* 119, 39–56.
- Carnes, B.A., Groer, P.G., Kotek, T.J., 1997. Radium dial workers: issues concerning dose response and modeling. *Radiat. Res.* 147, 707–714.
- Carnes, B.A., Gavrilova, N., Grahn, D., 2002. Pathology effects at radiation doses below those causing increased mortality. *Radiat. Res.* 158, 187–194.
- Carnes, B.A., Grahn, D., Hoel, D.G., 2003. Mortality of atomic bomb survivors predicted from laboratory animals. *Radiat. Res.* 160, 159–167.
- Carney, J.P., Maser, R.S., Olivares, H., et al., 1998. The hMre11/hRad50 protein complex and Nijmegen breakage syndrome: linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response. *Cell* 93, 477–486.
- Caron, J., 2004. Biology and ‘the bomb’. *Eng. Sci.* 47, 16–27.
- Carr, Z.A., Kleinerman, R.A., Weinstock, R., Stovall, M., Greim, M.L., Land, C.E., 2002. Malignant neoplasms after radiation therapy for peptic ulcer. *Radiat. Res.* 157, 668–677.
- Cattanach, B.M., Patrick, G., Papworth, D., et al., 1995. Investigation of lung tumour induction in BALB/cJ mice following paternal X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 67, 607–615.
- Celeste, A., Petersen, S., Romanienko, P.J., et al., 2002. Genomic instability in mice lacking histone H2AX. *Science* 296, 922–927.
- Celeste, A., Fernandez-Capetillo, O., Kruhlak, M.J., et al., 2003. Histone H2AX phosphorylation is dispensable for the initial recognition of DNA breaks. *Nat. Cell Biol.* 5, 675–679.
- Cerosaletti, K.M., Concannon, P., 2003. Nibrin forkhead-associated domain and breast cancer C-terminal domain are both required for nuclear focus formation and phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 278, 21944–21951.
- Chang, W.P., Little, J.B., 1991. Delayed reproductive death in X-irradiated Chinese hamster ovary cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 60, 483–496.
- Chang, W.P., Little, J.B., 1992. Persistently elevated frequency of spontaneous mutations in progeny of CHO clones surviving x-irradiation: association with delayed reproductive death phenotype. *Mutat. Res.* 270, 191–199.
- CIRRPC, 1988. Science Panel Report No. 6. Use of Probability of Causation by the Veterans Administration in the Adjudication of Claims of Injury due to Exposure to Ionizing Radiation. ORAU 88/F-4. Committee on Interagency Radiation Research and Policy Coordination, Office of Science and Technology Policy, Executive Office of the President, Washington, DC.
- Clifton, K.H., Tanner, M.A., Gould, M.N., 1986. Assessment of radiogenic cancer initiation frequency per clonogenic rat mammary cell in vivo. *Cancer Res.* 46, 2390–2395.

- COMARE, 2002. Seventh Report. Parents Occupationally Exposed to Radiation Prior to the Conception of their Children. A Review of the Evidence Concerning the Incidence of Cancer in their Children. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment, National Radiological Protection Board. Available from: <http://www.comare.org.uk/>.
- COMARE, 2004. Eighth Report. Review of Pregnancy Outcomes Following Preconceptual Exposure to Radiation. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment, National Radiological Protection Board. Available from: <http://www.comare.org.uk/>.
- Cornforth, M.N., 1990. Testing the notion of the one-hit exchange. *Radiat. Res.* 121, 21–27.
- Cornforth, M.N., Bailey, S.M., Goodwin, E.H., 2002. Dose responses for chromosome aberrations produced in noncycling primary human fibroblasts by alpha particles, and by gamma rays delivered at sublimiting low dose rates. *Radiat. Res.* 158, 43–53.
- Cortez, D., Guntuku, S., Qin, J., Elledge, S.J., 2001. ATR and ATRIP: partners in checkpoint signaling. *Science* 294, 1713–1716.
- Cory, S., Adams, J.M., 2002. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat. Rev. Cancer* 2, 647–656.
- Court Brown, W.M., Doll, R., 1958. Expectation of life and mortality from cancer among British radiologists. *Br Med J* 2 (34), 181–187.
- Cox, R., Edwards, A.A., 2002. Comments on the paper: Microsatellite instability in acute myelocytic leukaemia developed from A-bomb survivors – and related cytogenic data. *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 443–445.
- Critchlow, S.E., Bowater, R.P., Jackson, S.P., 1997. Mammalian DNA double-strand break repair protein XRCC4 interacts with DNA ligase IV. *Curr. Biol.* 7, 588–598.
- Dai, Y., Kysela, B., Hanakahi, L.A., et al., 2003. Non-homologous end joining and V(D)J recombination require an additional factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 2462–2467.
- Darroudi, F., Natarajan, A.T., 1989. Cytogenetical characterization of Chinese hamster ovary X-ray-sensitive mutant cells xrs 5 and xrs 6. VII. Complementation analysis of X-irradiated wild-type CHO-K1 and xrs mutant cells using the premature chromosome condensation technique. *Mutat. Res.* 213, 249–255.
- David-Cordonnier, M.H., Laval, J., O'Neill, P., 2000. Clustered DNA damage, influence on damage excision by XRS5 nuclear extracts and *Escherichia coli* Nth and Fpg proteins. *J. Biol. Chem.* 275, 11865–11873.
- David-Cordonnier, M.H., Laval, J., O'Neill, P., 2001. Recognition and kinetics for excision of a base lesion within clustered DNA damage by the *Escherichia coli* proteins Fpg and Nth. *Biochemistry* 40, 5738–5746.
- Davis Jr., F.G., Boice, J.D., Kelsey, J.L., Monson, R.R., 1987. Cancer mortality after multiple fluoroscopic examinations of the chest. *J. Natl. Cancer Inst.* 78, 645–652.
- Deb, S.P., 2003. Cell cycle regulatory functions of the human oncoprotein MDM2. *Mol. Cancer Res.* 1, 1009–1016.
- Delongchamp, R.R., Mabuchi, K., Yoshimoto, Y., Preston, D.L., 1997. Cancer mortality among atomic bomb survivors exposed in utero or as young children, October 1950 – May 1992. *Radiat. Res.* 147, 385–395.
- Deshpande, A., Goodwin, E.H., Bailey, S.M., Marrone, B., Lehnert, B., 1996. Alpha-particle-induced sister chromatid exchanges in normal human lung fibroblasts: evidence for an extranuclear target. *Radiat. Res.* 152, 552–557.
- Desmaze, C., Alberti, C., Martins, L., et al., 1999. The influence of interstitial telomeric sequences on chromosome instability in human cells. *Cytogenet. Cell Genet.* 86, 288–295.
- Desmaze, C., Soria, J.C., Freulet-Marriere, M.A., Mathieu, N., Sabatier, L., 2003. Telomere-driven genomic instability in cancer cells. *Cancer Lett.* 194, 173–182.
- Difilippantonio, M.J., Zhu, J., Chen, H.T., et al., 2000. DNA repair protein Ku80 suppresses chromosomal aberrations and malignant transformation. *Nature* 404, 510–514.
- Di Leonardo, A., Linke, S.P., Clarkin, K., Wahl, G.M., 1994. DNA damage triggers a prolonged p53-dependent G1 arrest and long-term induction of Cip1 in normal human fibroblasts. *Genes Dev.* 8, 2450–2551.

- Ding, Q., Reddy, Y.V., Wang, W., et al., 2003. Autophosphorylation of the catalytic subunit of the DNA-dependent protein kinase is required for efficient end processing during DNA double-strand break repair. *Mol. Cell Biol.* 23, 5836–5848.
- Doll, R., 1995. Hazards of ionizing radiation: 100 years of observation on man. *Br. J. Cancer* 72, 1339–1349.
- Doll, R., 1999. The Seascale cluster: a probable explanation. *Br. J. Cancer* 81, 3–5.
- Doll, R., Wakeford, R., 1997. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br. J. Radiol.* 79, 130–139.
- Doll, R., Evans, H.J., Darby, S.C., 1994. Paternal exposure not to blame. *Nature* 367, 678–680.
- Dolling, J.A., Boreham, D.R., Bahen, M.E., Mitchel, R.E., 2000. Role of RAD9-dependent cell-cycle checkpoints in the adaptive response to ionizing radiation in yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 1273–1279.
- Domann, F.E., Freitas, M.A., Gould, M.N., Clifton, K.H., 1994. Quantifying the frequency of radiogenic thyroid-cancer per clonogenic cell in-vivo. *Radiat. Res.* 137, 330–337.
- Donehower, L.A., Harvey, M., Slagle, B.L., et al., 1992. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature* 356, 215–221.
- Doody, M.M., Lonstein, J.E., Stovall, M., Hacker, D.G., Luckyanov, N., Land, C.E. for the US Scoliosis Cohort Study Collaborators, 2000. Breast cancer mortality following diagnostic x rays: findings from the US Scoliosis Cohort Study. *Spine* 25, 2052–2063.
- Dubrova, Y.E., Plumb, M., 2002. Ionising radiation and mutation induction at mouse minisatellite loci. The story of the two generations. *Mutat. Res.* 499, 143–150.
- Dubrova, Y.E., Plumb, M., Brown, J., Jeffreys, A.J., 1998. Radiation-induced germline instability at minisatellite loci. *Int. J. Radiat. Biol.* 74, 689–696.
- Ducray, C., Pommier, J.P., Martins, L., Boussin, F.D., Sabatier, L., 1999. Telomere dynamics, end-to-end fusions and telomerase activation during the human fibroblast immortalization process. *Oncogene* 18, 4211–4223.
- Dugan, L.C., Bedford, J.S., 2003. Are chromosomal instabilities induced by exposure of cultured normal human cells to low- or high-LET radiation?. *Radiat. Res.* 159, 301–311.
- Durocher, D., Jackson, S.P., 2001. DNA-PK, ATM and ATR as sensors of DNA damage: variations on a theme?. *Curr. Opin. Cell Biol.* 13, 225–231.
- EPA, 1999. Estimating Radiogenic Cancer Risks. EPA Report 402-R-00-003. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- Ethier, S.P., Ullrich, R.L., 1984. Factors influencing expression of mammary ductal dysplasia in cell dissociation-derived murine mammary outgrowths. *Cancer Res.* 44, 4523–4527.
- Evans, H.H., Horng, M.F., Ricanati, M., Diaz-Insua, M., Jordan, R., Schwartz, J.L., 2001. Diverse delayed effects in human lymphoblastoid cells surviving exposure to high-LET 56Fe particles or low-LET 137Cs gamma radiation. *Radiat. Res.* 156, 259–271.
- Fearson, E., Vogelstein, B., 1990. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61, 759–767.
- Fei, P., El-Deiry, W.S., 2003. P53 and radiation responses. *Oncogene* 22, 5774–5783.
- Feijoo, C., Hall-Jackson, C., Wu, R., et al., 2001. Activation of mammalian Chk1 during DNA replication arrest: a role for Chk1 in the intra-S phase checkpoint monitoring replication origin firing. *J. Cell Biol.* 154, 913–923.
- Ferguson, D.O., Sekiguchi, J.M., Chang, S., et al., 2000. The nonhomologous end-joining pathway of DNA repair is required for genomic stability and the suppression of translocations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 6630–6633.
- Fernandez-Capetillo, O., Chen, H.T., Celeste, A., et al., 2002. DNA damage-induced G2-M checkpoint activation by histone H2AX and 53BP1. *Nat. Cell Biol.* 4, 993–997.
- Finkel, M.P., Biskis, B.O., 1968. Experimental induction of osteosarcomas. *Prog. Exp. Tumor Res.* 10, 72–111.
- Fodde, R., Smits, R., Clevers, H., 2001. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nat. Rev. Cancer* 1, 55–67.
- Folkard, M., Schettino, G., Vojnovic, B., et al., 2001. A focused ultrasoft x-ray microbeam for targeting cells individually with submicrometer accuracy. *Radiat. Res.* 156, 796–804.
- Foray, N., Marot, D., Gabriel, A., et al., 2003. A subset of ATM and ATR-dependent phosphorylation events requires the BRCA1 protein. *EMBO J.* 22, 2860–2871.
- Foulds, S.L., 1975. Neoplastic Development. Academic Press, New York, NY.

- Frank, K.M., Sekiguchi, J.M., Seidl, K.J., et al., 1998. Late embryonic lethality and impaired V(D)J recombination in mice lacking DNA ligase IV. *Nature* 396, 173–177.
- Frank-Vaillant, M., Marcand, S., 2001. NHEJ regulation by mating type is exercised through a novel protein, Lif2p, essential to the Ligase IV pathway. *Genes Dev.* 15, 3005–3012.
- Fry, R.J.M., 1992. The role of animal experiments in estimates of radiation risks. In: Lett, J.T., Sinclair, W.K. (Eds.), *Advances in Radiation Research*. Academic Press, New York, NY, pp. 181–197.
- Fry, S.A., 1998. Studies of US radium dial workers: an epidemiological classic. *Radiat. Res.* 150, S21–S29.
- Fry, R.J.M., Storer, J.B., 1987. External radiation carcinogenesis. *Adv. Radiat. Biol.* 13, 31.
- Fry, R.J.M., Ainsworth, E.J., Williamson, F.S., 1977. Age-dependency of radiation-induced late effects. *Radiat. Res.* 70, 609.
- Fugmann, S.D., Lee, A.I., Shockett, P.E., Villey, I.J., Schatz, D.G., 2000. The RAG proteins and V(D)J recombination: complexes, ends, and transposition. *Annu. Rev. Immunol.* 18, 495–527.
- Fukushima, T., Takata, M., Morrison, C., et al., 2001. Genetic analysis of the DNA-dependent protein kinase reveals an inhibitory role of Ku in late S-G2 phase DNA double-strand break repair. *J. Biol. Chem.* 276, 44413–44418.
- Furuya, K., Carr, A.M., 2003. DNA checkpoints in fission yeast. *J. Cell Sci.* 116, 3847–3848.
- Gardner, M.J., Snee, M.P., Hall, A.J., Powell, C.A., Downes, S., Terrell, J.D., 1990. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 300, 423–429.
- Gellert, M., 2002. V(D)J recombination: RAG proteins, repair factors, and regulation. *Annu. Rev. Biochem.* 71, 101–132.
- Gilbert, E.S., 2002. The risk of cancer from exposure to plutonium. *Radiat. Res.* 158, 783–784.
- Gilbert, R.O., Mart, E.I., Denham, D.H., Streng, D.L., Miley, T.B., 1996. Uncertainty of historical measurements of ¹³¹I in Hanford-area vegetation. *Health Phys.* 70, 160–170.
- Girard, P.-M., Riballo, E., Begg, A., Waugh, A., Jeggo, P.A., 2002. Nbs1 promotes ATM dependent phosphorylation events including those required for G1/S arrest. *Oncogene* 21, 4191–4199.
- Goldberg, M., Stucki, M., Falck, J., et al., 2003. MDC1 is required for the intra-S-phase DNA damage checkpoint. *Nature* 421, 952–956.
- Goodarzi, A.A., Block, W.D., Lees-Miller, S.P., 2003. The role of ATM and ATR in DNA damage-induced cell cycle control. *Prog. Cell Cycle Res.* 5, 393–411.
- Goodhead, D.T., 1994. Initial events in the cellular effects of ionising radiations: clustered damage in DNA. *Int. J. Radiat. Biol.* 65, 7–17.
- Gould, M.N., Watanabe, H., Kamiya, K., Clifton, K.H., 1987. Modification of expression of the malignant phenotype in radiation-initiated cells. *J. Radiat. Biol.* 51, 1081–1090.
- Goyette, M.C., Cho, K., Fasching, C.L., 1992. Progression of colorectal cancer is associated with multiple tumor suppressor gene defects but inhibition of tumorigenicity is accomplished by correction of any single defect via chromosome transfer. *Mol. Cell Biol.* 12, 1387–1395.
- Grahn, D., Hamilton, K.F., 1964. Influence of sex, environment + radiation factors on life shortening + tumor incidence in C3Hf mice. *Radiat. Res.* 22, 191.
- Grahn, D., Sacher, G.A., 1957. Chronic radiation mortality in mice after single whole-body exposure to 250-Kvp, 135-Kvp, and 80-Kvp x-rays. *Radiat. Res.* 7, 319.
- Grahn, D., Sacher, G.A., 1958. Chronic radiation mortality in mice after single whole-body exposure to 250-Kvp, 135-Kvp, and 80-Kvp x-rays. *Radiat. Res.* 8, 187–194.
- Grahn, D., Sacher, G.A., Hamilton, K.F., 1963. A uniformity of life-shortening among genetically different mice under daily gamma radiation. *Radiat. Res.* 19, 239.
- Grawunder, U., Wilm, M., Wu, X., et al., 1997. Activity of DNA ligase IV stimulated by complex formation with XRCC4 protein in mammalian cells. *Nature* 388, 492–495.
- Grawunder, U., Zimmer, D., Lieber, M.R., 1998. DNA ligase IV binds to XRCC4 via a motif located between rather than within its BRCT domains. *Curr. Biol.* 8, 873–876.
- Griem, M.L., Kleinerman, R.A., Boice Jr., J.D., Stovall, M., Shefner, D., Lubin, J.H., 1994. Cancer following radiotherapy for peptic ulcer. *J. Natl. Cancer Inst.* 86, 842–849.

- Griffin, C.S., Stevens, D.L., Savage, J.R.K., 1996. Ultrasoft 1.5 keV aluminum K x rays are efficient producers of complex chromosome exchange aberrations as revealed by fluorescence in situ hybridization. *Radiat. Res.* 146, 144–150.
- Grogan, H.A., Sinclair, W.K., Voilleque, P.G., 2001. Risks of fatal cancer from inhalation of 239,240 plutonium by humans: a combined four-method approach with uncertainty evaluation. *Health Phys.* 80, 447–461, Erratum in: *Health Phys.* 2002; 82, 404.
- Grosovsky, A.J., de Boer, G., De Jong, P.J., Drobetsky, E.A., Glickman, B.W., 1988. Base substitutions, frameshifts, and small deletions constitute ionizing radiation-induced point mutations in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 185–188.
- Grosovsky, A.J., Parks, K.K., Giver, C.R., Nelson, S.L., 1996. Clonal analysis of delayed karyotypic abnormalities and gene mutations in radiation-induced genetic instability. *Mol. Cell. Biol.* 16, 6252–6262.
- Gu, Y.S., Seidl, K.J., Rathbun, G.A., et al., 1997. Growth retardation and leaky SCID phenotype of Ku70-deficient mice. *Immunity* 7, 653–665.
- Gulston, M., de Lara, C., Jenner, T., Davis, E., O'Neill, P., 2004. Processing of clustered DNA damage generates additional double-strand breaks in mammalian cells post-irradiation. *Nucleic Acids Res.* 32, 1602–1609.
- Haenszel, W., Kurihara, M., 1968. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.* 40, 43–68.
- Haines, J., Dunford, R., Moody, J., Ellender, M., Cox, R., Silver, A., 2000. Loss of heterozygosity in spontaneous and X-ray-induced intestinal tumors arising in FI hybrid Min mice: evidence for sequential loss of Apc(+) and Dpc4 in tumor development. *Genes Chromosom. Cancer* 28, 387–394.
- Hallahan, D.E., Sukhatme, V.P., Sherman, M.L., Virudachalam, S., Kufe, D., Weichselbaum, R.R., 1991. Protein kinase C mediates x-ray inducibility of nuclear signal transducers EGRI and JUN. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 5663–5666.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A., 2000. The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57–70.
- Hanson, W.R., Fry, R.J.M., Sallase, A.R., Frischer, H., Ahmad, T., Ainsworth, E.J., 1987. Comparison of intestine and bone-marrow radiosensitivity of the Balb/C and the C57Bl/6 mouse strains and their B6Cf1 offspring. *Radiat. Res.* 110, 340–352.
- Hartley, K.O., Gell, D., Smith, G.C.M., et al., 1995. DNA-dependent protein kinase catalytic subunit: a relative of phosphatidylinositol 3-kinase and the ataxia telangiectasia gene product. *Cell* 82, 849–856.
- Harvey, E.B., Boice Jr., J.D., Honeyman, M., Flannery, J.T., 1985. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N. Engl. J. Med.* 312, 541–545.
- Hei, T.K., Wu, L.-J., Liu, S.-X., Vannais, D., Waldren, C.A., Randers-Pehrson, G., 1997. Mutagenic effects of a single and an exact number of α particles in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 3765–3770.
- Helleday, T., 2003. Pathways for mitotic homologous recombination in mammalian cells. *Mutat. Res.* 532, 103–115.
- Hendry, J.H., Potten, C.S., Chadwick, C., Bianchi, M., 1982. Cell death (apoptosis) in the mouse small intestine after low doses: effects of dose-rate, 14.7 MeV neutrons, and 600 MeV (maximum energy) neutrons. *Int. J. Radiat. Biol.* 42, 611–620.
- Hesslein, D.G., Schatz, D.G., 2001. Factors and forces controlling V(D)J recombination. *Adv. Immunol.* 78, 169–232.
- Hoel, D.G., Li, P., 1998. Threshold models in radiation carcinogenesis. *Health Phys.* 75, 241–250.
- Holmberg, K., Fair, S., Johansson, A., Lambert, B., 1993. Clonal chromosome aberrations and genomic instability in x-irradiated human T-lymphocyte cultures. *Mutat. Res.* 286, 321–330.
- Hoshino, H., Tanooka, H., 1975. Interval effect of beta-irradiation and subsequent 4-nitroquinoline 1-oxide painting on skin tumor induction in mice. *Cancer Res.* 35, 3663–3666.
- Howe, G.R., 1995. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with lung cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Radiat. Res.* 142, 295–304.
- Howe, G.R., McLaughlin, J., 1996. Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Radiat. Res.* 145, 694–707.

- Howell, R.W., Bishayee, A., 2002. Bystander effects caused by nonuniform distributions of DNA-incorporated (125)I. *Micron* 33, 127–132.
- Howlett, N.G., Taniguchi, T., Olson, S., et al., 2002. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science* 297, 606–609.
- Hulse, E.V., Mole, R.H., 1969. Skin tumour incidence in Cba mice given fractionated exposures to low energy beta particles. *Br. J. Cancer* 23, 452–463.
- Huo, L., Nagasawa, H., Little, J.B., 2001. HPRT mutants induced in bystander cells by very low fluences of alpha particles result primarily from point mutations. *Radiat. Res.* 156, 521–525.
- IAEA, 1989. Safety Series 100. Evaluating the Reliability of Predictions Made Using Environmental Transfer Models. International Atomic Energy Agency, Vienna.
- IARC, 2000. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 75, Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma Radiation and Neutrons. IARC, Lyon.
- IARC, 2001. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 78. Ionizing Radiation, Part 2: Some Internally Deposited Radionuclides. IARC Press, Lyon, France.
- ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60, *Ann. ICRP* 21 (1–3).
- ICRP, 2003. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus), ICRP Publication 90. *Ann. ICRP* 33 (1/2).
- ICRP, 2003. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP Publication 90, *Ann. ICRP* 21 (1/2).
- ICRP, 2006. Human alimentary tract model for radiological protection. ICRP Publication 100, *Ann. ICRP* 36 (1/2).
- Ikushima, T., Aritomi, H., Morisita, J., 1996. Radioadaptive response: efficient repair of radiation-induced DNA damage in adapted cells. *Mutat. Res.* 358, 193–198.
- Iliakis, G., Wang, Y., Guan, J., Wang, H., 2003. DNA damage checkpoint control in cells exposed to ionizing radiation. *Oncogene* 22, 5834–5847.
- Inskip, P.D., Monson, R.R., Wagoner, J.K., et al., 1990. Cancer mortality following radium treatment for uterine bleeding. *Radiat. Res.* 123, 331–344.
- Ishii, K., Watanabe, M., 1996. Participation of gap-junctional cell communication on the adaptive response in human cells induced by low dose of x-rays. *Int. J. Radiat. Biol.* 69, 291–299.
- Ishii, K., Hosoi, Y., Yamada, S., Ono, T., Sakamoto, K., 1996. Decreased incidence of thymic lymphoma in AKR mice as a result of chronic, fractionated low-dose total-body X irradiation. *Radiat. Res.* 146, 582–585.
- International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group, 2000. Nijmegen breakage syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. *Arch. Dis. Child* 82, 400–406.
- Iyer, R., Lehnert, B.E., 2002. Alpha-particle-induced increases in the radioresistance of normal human bystander cells. *Radiat. Res.* 157, 3–7.
- Izumi, S., Koyama, K., Soda, M., Suyama, A., 2003. Cancer incidence in children and young adults did not increase relative to parental exposure to atomic bombs. *Br. J. Cancer* 89, 1709–1713.
- Jackson, S., 2002. Sensing and repairing DNA double strand breaks. *Carcinogenesis* 23, 687–696.
- Jaffe, D., Bowden, G.T., 1987. Ionizing radiation as an initiator – effects of proliferation and promotion time on tumor-incidence in mice. *Cancer Res.* 47, 6692–6696.
- Jamali, M., Trott, K.R., 1996. Persistent increase in the rates of apoptosis and dicentric chromosomes in surviving V79 cells after X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 70, 705–709.
- Jeggo, P.A., 1998. DNA breakage and repair. *Adv. Genet.* 38, 185–211.
- Jeggo, P.A., Concannon, P., 2001. Immune diversity and genomic stability: opposite goals but similar paths. *J. Photochem. Photobiol. B* 65, 88–96.
- Jeggo, P.A., O'Neill, P., 2002. The Greek goddess, Artemis, reveals the secrets of her cleavage. *DNA Rep.* 67, 1–7.
- Jimenez, G.S., Bryntesson, F., Torres-Arzayus, M.I., et al., 1999. DNA-dependent protein kinase is not required for the p53-dependent response to DNA damage. *Nature* 400, 81–83.
- Johzuka, K., Ogawa, H., 1995. Interaction of Mre11 and Rad50: two proteins required for DNA repair and meiosis-specific double-strand break formation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 139, 1521–1532.

- Joiner, M.-C., Lambin, P., Malaise, E.P., et al., 1996. Hypersensitivity to very-low single radiation doses: its relationship to radioadaptive response and induced resistance. *Mutat. Res.* 358, 171–183.
- Joiner, M.C., Marples, B., Lambin, P., Short, S.C., Turesson, I., 2001. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49, 379–389.
- Kadhim, M.A., MacDonald, D.A., Goodhead, D.T., Lorimore, S.A., Marsden, S.J., Wright, E.G., 1992. Transmission of chromosomal aberrations and genomic instability after plutonium alpha particle irradiation. *Nature* 355, 738–740.
- Kadhim, M.A., Lorimore, S.A., Townsend, K.M., Goodhead, D.T., Buckle, V.J., Wright, E.G., 1995. Radiation-induced genomic instability: delayed cytogenetic aberrations and apoptosis in primary human bone marrow cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 67, 287–293.
- Kadhim, M.A., Marsden, S.J., Wright, E.G., 1998. Radiation-induced chromosomal instability in human fibroblasts: temporal effects and the influence of radiation quality. *Int. J. Radiat. Biol.* 73, 143–148.
- Kadhim, M.A., Marsden, S.J., Goodhead, D.T., et al., 2001. Long-term genomic instability in human lymphocytes induced by single-particle irradiation. *Radiat. Res.* 155, 122–126.
- Kanaar, R., Hoeijmakers, J.H., van Gent, D.C., 1998. Molecular mechanisms of DNA double strand break repair. *Trends Cell Biol.* 8, 483–489.
- Kang, C.-M., Park, K.-P., Cho, C.-K., et al., 2002. Hspa4 (HSP70) is involved in the radioadaptive response: results from mouse splenocytes. *Radiat. Res.* 157, 650–655.
- Kaplan, H.S., 1964. The role of radiation in experimental leukemogenesis. *Natl. Cancer Inst. Monog.* 14, 207–220.
- Kaplan, H.S., 1967. On the natural history of murine leukemias. *Cancer Res.* 27, 1325–1340.
- Karanjawala, Z.E., Grawunder, U., Hsieh, C.L., Lieber, M.R., 1999. The nonhomologous DNA end joining pathway is important for chromosome stability in primary fibroblasts. *Curr. Biol.* 9, 1501–1504.
- Kastan, M.B., Onyekewere, O., Sidransky, D., Vogelstein, B., Craig, R.W., 1991. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res.* 51, 6304–6311.
- Kastan, M.B., Zhan, Q., El-Deiry, W.S., et al., 1992. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell* 71, 587–597.
- Kegel, A., Sjostrand, J.O., Astrom, S.U., 2001. Nej1p, a cell type-specific regulator of nonhomologous end joining in yeast. *Curr. Biol.* 11, 1611–1617.
- Kellerer, A.M., 1985. Fundamentals of microdosimetry. In: Kase, K.R., Bjarngard, B.E., Attix, F.H. (Eds.), *The Dosimetry of Ionizing Radiation*. Academic Press, New York, NY, pp. 77–162.
- Kelsey, K.T., Memisoglu, A., Frenkel, D., Liber, H., 1991. Human lymphocytes exposed to low doses of X-rays are less susceptible to radiation-induced mutagenesis. *Mutat. Res.* 263, 197–201.
- Kemp, L.M., Jeggo, P.A., 1986. Radiation-induced chromosome damage in X-ray-sensitive mutants (xrs) of the Chinese hamster ovary cell line. *Mutat. Res.* 166, 255–263.
- Kemp, C.J., Wheldon, T., Balmain, A., 1994. P53-deficient mice are extremely susceptible to radiation-induced tumorigenesis. *Nat. Genet.* 8, 66–69.
- Kennedy, A.R., Little, J.B., 1984. Evidence that a second event in x-ray induced oncogenic transformation in vitro occurs during cellular proliferation. *Radiat. Res.* 99, 228–248.
- Kennedy, A.R., Fox, M., Murphy, G., Little, J.B., 1980. Relationship between x-ray exposure and malignant transformation in C3H 10T1/2 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 7262–7266.
- Kennedy, A.R., Cairns, J., Little, J.B., 1984. Timing of the steps in transformation of C3H 10T1/2 cells by x-irradiation. *Nature* 307, 85–86.
- Khanna, K.K., Keating, K.E., Kozlov, S., et al., 1998. ATM associates with and phosphorylates p53: mapping the region of interaction. *Nat. Genet.* 20, 398–400.
- Khokhrykov, V., Suslova, K., Aladova, E., et al., 2000. Development of an improved dosimetry system for the workers at the Mayak Production Association. *Health Phys.* 79, 72–76.
- Kim, S.T., Xu, B., Kastan, M.B., 2002. Involvement of the cohesin protein, Smc1, in Atm-dependent and independent responses to DNA damage. *Genes Dev.* 16, 560–570.
- Knudson, A., 2001. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat. Rev. Cancer* 1, 157–162.
- Ko, L.J., Prives, C., 1996. p53: puzzle and paradigm. *Genes Dev.* 10, 1054–1072.

- Kobayashi, J., Tauchi, H., Sakamoto, S., et al., 2002. NBS1 localizes to gamma-H2AX foci through interaction with the FHA/BRCT domain. *Curr. Biol.* 12, 1846–1851.
- Kocher, D.C., Apostoaiei, A.I., Hoffman, F.O., 2002. Radiation Effectiveness Factors (REFs) for Use in Calculating Probability of Causation of Radiogenic Cancers. Draft report submitted by SENES Oak Ridge, Inc., Oak Ridge, TN to the National Institute of Occupational Safety and Health. Available at : <http://www.cdc.gov/niosh/ocas/pdfs/irepref.pdf>.
- Kopecky, K.J., Nakashima, E., Yamamoto, T., Kato, H., 1986. Lung Cancer, Radiation, and Smoking Among A-bomb Survivors, Hiroshima and Nagasaki. TR 13-86. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima and Nagasaki.
- Kubbutat, M.H., Ludwig, R.L., Ashcroft, M., Vousden, K.H., 1998. Regulation of Mdm2-directed degradation by the C terminus of p53. *Mol. Cell Biol.* 18, 5690–5698.
- Kuhne, M., Rothkamm, K., Lohrich, M., 2002. Physical and biological parameters affecting DNA double strand break misrejoining in mammalian cells. *Radiat. Prot. Dosim.* 99, 129–132.
- Kysela, B., Doherty, A.J., Chovanec, M., et al., 2003. Ku stimulation of DNA ligase IV-dependent ligation requires inward movement along the DNA molecule. *J. Biol. Chem.* 278, 22466–22474.
- Lakin, N.D., Jackson, S.P., 1999. Regulation of p53 in response to DNA damage. *Oncogene* 18, 7644–7655.
- Land, C.E., 1980. Cancer risks from low doses of ionizing radiation. *Science* 209, 1197–1203.
- Land, C., 2002. Uncertainty, low-dose extrapolation and the threshold hypothesis. *J. Radiol. Prot.* 22, A129–A135.
- Land, C.E., Boice Jr., J.D., Shore, R.E., Norman, J.E., Tokunaga, M., 1980. Breast cancer risk from low-dose exposures to ionizing radiation: results of parallel analysis of three exposed populations of women. *J. Natl. Cancer Inst.* 65, 353–376.
- Land, C.E., Hayakawa, N., Machado, S., et al., 1994. A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. II. Interactions between epidemiological factors and radiation dose. *Cancer Causes Control* 5, 167–176.
- Land, C.E., Tokunaga, M., Koyama, K., et al., 2003. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950–1990. *Radiat. Res.* 160, 707–717.
- Latre, L., Tusell, L., Martin, M., et al., 2003. Shortened telomeres join to DNA breaks interfering with their correct repair. *Exp. Cell Res.* 287, 282–288.
- Lee, J.M., Bernstein, A., 1993. p53 mutations increase resistance to ionizing radiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 5742–5746.
- Lee, J.S., Collins, K.M., Brown, A.L., Lee, C.H., Chung, J.H., 2000. hCds1-mediated phosphorylation of BRCA1 regulates the DNA damage response. *Nature* 404, 201–204.
- Lee, Y-J., Park, G-H., Cho, H-N., et al., 2002. Induction of adaptive response by low-dose radiation in RIF cells transfected with Hspb1 (Hsp25) or inducible Hspa (Hsp70). *Radiat. Res.* 157, 371–377.
- Lees-Miller, S.P., Meek, K., 2003. Repair of DNA double strand breaks by non-homologous end joining. *Biochimie* 85, 1161–1173.
- Le, X.C., Xing, J.Z., Lee, J., Leadon, S.A., Weinfeld, M., 1998. Inducible repair of thymine glycol detected by an ultrasensitive assay for DNA damage. *Science* 280, 1066–1069.
- Lehnert, B., Goodwin, E.H., 1997. Extracellular factor(s) following exposure to alpha particles can cause sister chromatid exchanges in normal human cells. *Cancer Res.* 57, 2164–2171, Erratum in: *Cancer Res.* (2003) 63, 1439.
- Leshner, S., Hamilton, K., Grahn, D., Sacher, G., 1960. The causes of death for Laf1 mice exposed to low dose, daily, Co-60 gamma-irradiation. *Radiat. Res.* 12, 451.
- Leshner, S., Sacher, G.A., Grahn, D., Hamilton, K., Sallase, A., 1965. Survival of mice under duration-of-life exposure to gamma rays. 2. Pathologic effects. *Radiat. Res.* 24, 239–277.
- Leskov, K.S., Criswell, T., Antonio, S., et al., 2001. When x-ray-inducible proteins meet DNA double strand break repair. *Semin. Radiat. Oncol.* 11, 352–372.
- Lewis, E.B., 1957. Leukemia and ionizing radiation. *Science* 125, 965–972.
- Lewis, E.B., 1963. Leukemia, multiple myeloma, and aplastic anemia in American radiologists. *Science* 142, 1492–1494.
- Lewis, D.A., Mayhugh, B.M., Qin, Y., Trott, K., Mendonca, M.S., 2001. Production of delayed death and neoplastic transformation in CGL1 cells by radiation-induced bystander effects. *Radiat. Res.* 156, 251–258.

- Lieber, M.R., Ma, Y., Pannicke, U., Schwarz, K., 2003. Mechanism and regulation of human non-homologous DNA end-joining. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4, 712–720.
- Li, C-Y., Yandell, D.W., Little, J.B., 1992. Evidence for coincident mutations in human lymphoblast clones selected for functional loss of a thymidine kinase gene. *Mol. Carcinogen* 5, 270–277.
- Li, Z., Otevrel, T., Gao, Y., et al., 1995. The XRCC4 gene encodes a novel protein involved in DNA double-strand break repair and V(D)J recombination. *Cell* 83, 1079–1089.
- Limoli, C.L., Hartmann, A., Shepard, L., et al., 1998. Apoptosis, reproductive failure and oxidative stress in Chinese hamster ovary cells with compromised genomic integrity. *Cancer Res.* 58, 3712–3718.
- Limoli, C.L., Corcoran, J.J., Milligan, J.R., Ward, J.F., Morgan, W.F., 1999. Critical target and dose and dose-rate responses for the induction of chromosomal instability by ionizing radiation. *Radiat. Res.* 151, 677–685.
- Limoli, C.L., Ponnaiya, B., Corcoran, J.J., et al., 2000. Genomic instability by high and low LET ionizing radiation. *Adv. Space Res.* 25, 2107–2117.
- Limoli, C.L., Kaplan, M.I., Giedzinski, E., Morgan, W.F., 2001. Attenuation of radiation-induced genomic instability by free radical scavengers and cellular proliferation. *Free Radic. Biol. Med.* 31, 10–19.
- Lindahl, T., Sedgwick, B., Sekiguchi, M., Nakabeppu, Y., 1988. Regulation and expression of the adaptive response to alkylating agents. *Ann. Rev. Biochem.* 57, 133–157.
- Lindberg, S., Karlsson, P., Arvidsson, B., Holmberg, E., Lunberg, L.M., Wallgren, A., 1995. Cancer incidence after radiotherapy for skin haemangioma during infancy. *Acta Oncol.* 34, 735–740.
- Little, J.B., 1968. Delayed initiation of DNA synthesis in irradiated human diploid cells. *Nature* 146, 1064–1065.
- Little, J.B., 1998. Radiation-induced genomic instability. *Int. J. Radiat. Biol.* 6, 663–671.
- Little, M.P., 2002. Comments on the paper: Microsatellite instability in acute myelocytic leukaemia developed from A-bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 441–443.
- Little, J.B., 2003. Genomic instability and bystander effects: a historical perspective. *Oncogene* 22, 6978–6987.
- Little, M.P., Boice Jr., J.D., 1999. Comparison of breast cancer incidence in the Massachusetts tuberculosis fluoroscopy cohort and in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* 151, 218–224.
- Little, M.P., Muirhead, C.R., 2000. Derivation of low dose extrapolation factors from analysis of curvature in the cancer incidence dose response in Japanese atomic bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 939–953.
- Little, J.B., Gorgojo, L., Vetrovs, H., 1990. Delayed appearance of lethal and specific gene mutations in irradiated mammalian cells. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19, 1425–1429.
- Little, J.B., Nagasawa, H., Pfenning, T., Vetrovs, H., 1997. Radiation-induced genomic instability: delayed mutagenic and cytogenetic effects of X-rays and alpha particles. *Radiat. Res.* 148, 299–307.
- Little, J.B., Nagasawa, H., Li, G.C., Chen, D.J., 2003. Involvement of the nonhomologous end joining DNA repair pathway in the bystander effect for chromosomal aberrations. *Radiat. Res.* 159, 262–267.
- Little, M.P., Cox, R., Edwards, A.A., 2003. Comments on the paper: Microsatellite instability in acute myelocytic leukaemia developed from A-bomb survivors. Reply to Plumb. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 371–374.
- Liu, Y., Masson, J.Y., Shah, R., O'Regan, P., West, S.C., 2004. RAD51C is required for Holliday junction processing in mammalian cells. *Science* 303, 243–246.
- Lloyd, D.C., Edwards, A.A., Leonard, A., et al., 1992. Chromosomal aberrations in human lymphocytes induced in vitro by very low doses of X-rays. *Int. J. Radiat. Biol.* 61, 335–343.
- Löblich, M., Rief, N., Kuhne, M., et al., 2005. In vivo formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 8984–8989.
- Loeb, L.A., 1991. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res.* 51, 3075–3079.
- Loeb, L.A., 2001. A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res.* 61, 3230–3239.
- Loeb, L.A., Loeb, K.R., Anderson, J.P., 2003. Multiple mutations and cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 776–781.

- Lo, A.W., Sprung, C.N., Fouladi, B., et al., 2002a. Chromosome instability as a result of double-strand breaks near telomeres in mouse embryonic stem cells. *Mol. Cell. Biol.* 22, 4836–4850.
- Lo, A.W., Sabatier, L., Fouladi, B., Pottier, L., Ricoul, M., Murnane, J.P., 2002b. DNA amplification by breakage/fusion/bridge cycles initiated by spontaneous telomere loss in a human cancer cell line. *Neoplasia* 4, 531–538.
- Lohrer, H.D., Braselmann, H., Richter, H.E., et al., 2001. Instability of microsatellites in radiation-associated thyroid tumours with short latency periods. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 891–899.
- Lord, B.I., Woolford, L.B., Want, L., et al., 1998. Tumour induction by methyl-nitroso-urea following preconceptional paternal contamination with plutonium-239. *Br. J. Cancer* 78, 301–311.
- Lorimore, S.A., Wright, E.G., 2003. Radiation-induced genomic instability and bystander effects: related inflammatory-type responses to radiation-induced stress and injury? A review. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 15–25.
- Lorimore, S., Kadhim, M., Pocock, D., et al., 1998. Chromosomal instability in the descendants of unirradiated surviving cells after α -particle irradiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 5730–5733.
- Lorimore, S.A., Coates, P.J., Scobie, G.E., Milne, G., Wright, E.G., 2001. Inflammatory-type responses after exposure to ionizing radiation in vivo: a mechanism for radiation-induced bystander effects? *Oncogene* 20, 7085–7095.
- Lou, Z., Chini, C.C., Minter-Dykhouse, K., Chen, J., 2003. MDC1 regulates BRCA1 localization and phosphorylation in DNA damage checkpoint control. *J. Biol. Chem.* 278, 13599–13602.
- Lu, X., Lane, D.P., 1993. Differential induction of transcriptionally active p53 following UV or ionizing radiation: defects in chromosome instability syndromes?. *Cell* 75, 765–778.
- Lubin, J.H., Steindorf, K., 1995. Cigarette use and the estimation of lung cancer attributable to radon in the United States. *Radiat. Res.* 141, 79–85.
- Lundell, M., Hakulinen, T., Holm, L.E., 1994. Thyroid cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat. Res.* 140, 334–339.
- Lyng, F.M., Seymour, C.B., Mothersill, C., 2001. Oxidative stress in cells exposed to low levels of ionizing radiation. *Biochem. Soc. Trans.* 29, 350–353.
- Lyng, F.M., Seymour, C.B., Mothersill, C., 2002. Initiation of apoptosis in cells exposed to medium from the progeny of irradiated cells: a possible mechanism for bystander-induced genomic instability?. *Radiat. Res.* 157, 365–370.
- Macdonald, D., Boulton, E., Pocock, D., Goodhead, D., Kadhim, M., Plumb, M., 2001. Evidence of genetic instability in 3 Gy X-ray-induced mouse leukaemias and 3 Gy X-irradiation haemopoietic stem cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 1023–1031.
- MacMahon, B., 1962. Prenatal X-ray exposure and childhood cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 28, 1173–1191.
- Ma, Y., Pannicke, U., Schwarz, K., Lieber, M.R., 2002. Hairpin opening and overhang processing by an Artemis/DNA-dependent protein kinase complex in nonhomologous end joining and V(D)J recombination. *Cell* 108, 781–794.
- Malkin, D., Li, F.P., Strong, L.C., et al., 1990. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 250, 1233–1238.
- Manke, I.A., Lowery, D.M., Nguyen, A., Yaffe, M.B., 2003. BRCT repeats as phosphopeptide-binding modules involved in protein targeting. *Science* 302, 636–639.
- Marder, B.A., Morgan, W.F., 1993. Delayed chromosomal instability induced by DNA damage. *Mol. Cell Biol.* 13, 6667–6677.
- Marples, B., Joiner, M.C., 2000. Modification of survival by DNA repair modifiers: a probable explanation for the phenomenon of increased radioresistance. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 305–312.
- Matanoski, G.M., Seltser, R., Sartwell, P.E., Diamond, E.L., Elliott, E.A., 1975. The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: specific causes of death. *Am. J. Epidemiol.* 101, 199–210.
- Matsumoto, H., Hayashi, S., Hatashita, M., 2001. Induction of radioresistance by a nitric oxide-mediated bystander effect. *Radiat. Res.* 155, 387–396.
- McCarthy, E.E., Celebi, J.T., Baer, R., Ludwig, T., 2003. Loss of Bard1, the heterodimeric partner of the Brca1 tumour suppressor, results in early embryonic lethality and chromosomal instability. *Mol. Cell Biol.* 23, 5056–5063.

- McIlrath, J., Lorimore, S.A., Coates, P.J., Wright, E.G., 2003. Radiation-induced genomic instability in immortalized haemopoietic stem cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 27–34.
- Meek, D.W., Knippschild, U., 2003. Posttranslational modification of MDM2. *Mol. Cancer Res.* 1, 1017–1026.
- Merkle, D., Douglas, P., Moorhead, G.B., et al., 2002. The DNA-dependent protein kinase interacts with DNA to form a protein-DNA complex that is disrupted by phosphorylation. *Biochemistry* 41, 12706–12714.
- Merritt, A.J., Potten, C.S., Watson, A.J., et al., 1995. Differential expression of bcl-2 in intestinal epithelia. Correlation with attenuation of apoptosis in colonic crypts and the incidence of colonic neoplasia. *J. Cell Sci.* 108, 2261–2271.
- Metting, N.F., Koehler, A.M., Nagasawa, H., Nelson, J.M., Little, J.B., 1995. Design of a benchtop alpha particle irradiator. *Health Phys.* 68, 710–715.
- Mettler Jr., F.A., Upton, A.C., 1995. *Medical Effects of Ionizing Radiation*, 2nd ed. Saunders, Philadelphia, PA.
- Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., et al., 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266, 66–71.
- Mills, K.D., Ferguson, D.O., Alt, F.W., 2003. The role of DNA breaks in genomic instability and tumorigenesis. *Immunol. Rev.* 194, 77–95.
- Mitchel, R.E., Jackson, J.S., McCann, R.A., Boreham, D.R., 1999. The adaptive response modifies latency for radiation-induced myeloid leukemia in CBA/H mice. *Radiat. Res.* 152, 273–279.
- Mitchel, R.E., Jackson, J.S., Morrison, D.P., Carlisle, S.M., 2003. Low doses of radiation increase the latency of spontaneous lymphomas and spinal osteosarcomas in cancer-prone, radiation-sensitive Trp53 heterozygous mice. *Radiat. Res.* 159, 320–327.
- Mochan, T.A., Venere, M., DiTullio Jr., R.A., Halazonetis, T.D., 2003. 53BP1 and NFB1/MDC1-Nbs1 function in parallel interacting pathways activating ataxia-telangiectasia mutated (ATM) in response to DNA damage. *Cancer Res.* 63, 8586–8591.
- Mohan, A.K., Hauptmann, M., Linet, M.S., et al., 2002. Breast cancer mortality among female radiologic technologists in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.* 94, 943–948.
- Mohan, A.K., Hauptmann, M., Freedman, D.M., et al., 2003. Cancer and other causes of mortality among radiologic technologists in the United States. *Int. J. Cancer* 103, 259–267.
- Mole, R.H., Major, I.R., 1983. Myeloid-leukemia frequency after protracted exposure to ionizing-radiation – experimental confirmation of the flat dose–response found in ankylosing-spondylitis after a single treatment course with x-rays. *Leukem. Res.* 7, 295–300.
- Mole, R.H., Papworth, D.G., Corp, M.J., 1983. The dose–response for x-ray induction of myeloid-leukemia in male Cba/H mice. *Br. J. Cancer* 47, 285–291.
- Momand, J., Zambetti, G.P., Olson, D.C., George, D., Levine, A.J., 1992. The mdm2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell* 69, 1237–1245.
- Monson, R.R., MacMahon, B., 1984. Prenatal x-ray exposure and cancer in children. In: Boice, J.D. Jr., Fraumeni, J.F. Jr. (Eds.), *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance*. Raven Press, New York NY, pp. 97–105.
- Morgan, W.F., 2003a. Review. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro. *Radiat. Res.* 159, 567–580.
- Morgan, W.F., 2003b. Review. Is there a common mechanism underlying genomic instability, bystander effects and other nontargeted effects of exposure to ionizing radiation?. *Oncogene* 22, 7094–7099.
- Morgan, W.F., Day, J.P., Kaplan, M.I., McGhee, E.M., Limoli, C.L., 1996. Genomic instability induced by ionizing radiation. *Radiat. Res.* 146, 247–258.
- Mori, N., Matsumoto, Y., Okumoto, M., Suzuki, N., Yamate, J., 2001. Variations in Prkdc encoding the catalytic subunit of DNA-dependent protein kinase (DNA-PKcs) and susceptibility to radiation-induced apoptosis and lymphomagenesis. *Oncogene* 20, 3609–3619.
- Morris, T., Thacker, J., 1993. Formation of large deletions by illegitimate recombination in the HPRT gene of primary human fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1392–1396.
- Morris, T., Thacker, J., 1993. Analysis of large deletions in the HPRT gene of primary human fibroblasts using the polymerase chain reaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1392–1396.

- Morris, T., Masson, W., Singleton, B., Thacker, J., 1993. *Somat. Cell Molec. Genet.* 19, 9–19.
- Moshous, D., Callebaut, I., de Chasseval, R., et al., 2001. Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V(D)J recombination protein, is mutated in human severe combined immune deficiency. *Cell* 105, 177–186.
- Mothersill, C., Seymour, C., 1997. Medium from irradiated human epithelial cells but not human fibroblasts reduces the clonogenic survival of unirradiated cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 71, 421–427.
- Mothersill, C., Seymour, C.B., 1998. Cell-cell contact during gamma irradiation is not required to induce a bystander effect in normal kidney keratinocytes: evidence for release during irradiation of a signal controlling survival into the medium. *Radiat. Res.* 149, 252–262.
- Mothersill, C., Seymour, C., 2001. Radiation-induced bystander effects: past history and future directions. *Radiat. Res.* 155, 759–767.
- Mothersill, C., Seymour, C.B., Joiner, M.C., 2002. Relationship between radiation-induced low-dose hypersensitivity and the bystander effect. *Radiat. Res.* 157, 526–532.
- Moynaham, M.E., Chiu, J.W., Koller, B.H., Jasin, M., 1999. Brca1 controls homology-directed DNA repair. *Mol. Cell* 4, 511–518.
- Moynaham, M.E., Pierce, A.J., Jasin, M., 2001. BRCA2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks. *Mol. Cell* 7, 263–272.
- Muirhead, C.R., Goodill, A.A., Haylock, R.G.E., 1999. Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers. *J. Radiol. Prot.* 19, 3–26.
- Mulcahy, R.T., Gould, M.N., Clifton, K.H., 1984. Radiogenic initiation of thyroid-cancer – a common cellular event. *Int. J. Radiat. Biol.* 45, 419–426.
- Nagar, S., Smith, L.E., Morgan, W.F., 2003. Characterization of a novel epigenetic effect of ionizing radiation: the death-inducing effect. *Cancer Res.* 63, 324–328.
- Nagasawa, H., Little, J.B., 1992. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha particles. *Cancer Res.* 52, 6394–6396.
- Nagasawa, H., Little, J.B., 1999. Unexpected sensitivity to the induction of mutations by very low doses of alpha-particle radiation: evidence for a bystander effect. *Radiat. Res.* 152, 552–557.
- Nagasawa, H., Cremesti, A., Kolesnick, R., Fuks, Z., Little, J.B., 2002. Involvement of membrane signaling in the bystander effect in irradiated cells. *Cancer Res.* 62, 2531–2534.
- Nagasawa, H., Huo, L., Little, J.B., 2003. Increased bystander mutagenic effect in DNA double-strand break repair-deficient mammalian cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 35–41.
- Nakanishi, M., Tanaka, K., Shintani, T., Takahashi, T., Kamada, N., 1999. Chromosomal instability in acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome patients among atomic bomb survivors. *J. Radiat. Res.* 40, 159–167.
- Nakanishi, M., Tanaka, K., Takahashi, T., et al., 2001. Microsatellite instability in acute myelocytic leukaemia developed from A-bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 687–694. Also see comments in: *Int. J. Radiat. Biol.* 2002, 78, 441–445.
- Narayanan, P., Goodwin, E., Lehnert, B., 1997. Alpha particles initiate biological production of superoxide anions and hydrogen peroxide in human cells. *Cancer Res.* 57, 3963–3971.
- Narayanan, P.K., LaRue, K.E.A., Goodwin, E.H., Lehnert, B.E., 1999. Alpha particles biological production of Il-8 in human cells. *Radiat. Res.* 152, 57–63.
- NAS/NRC, 1980. Committee on the Biological Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR III. National Academy Press, Washington, DC.
- NAS/NRC, 1999. Committee on Health Effects of Exposure to Radon. Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI. National Academy Press, Washington, DC.
- NAS/NRC, 2000. Committee on an Assessment of Centers for Disease Control and Prevention Radiation Studies from DOE Contractor Sites: Subcommittee to Review the Radioepidemiology Tables. A Review of the Draft Report of the NCI-CDC Working Group to Revise the ‘1985 Radioepidemiological Tables’. National Research Council, Board on Radiation Effects Research, Washington, DC.
- NCI/CDC, 2003. Report of the NCI-CDC Working Group to revise the 1985 NIH Radioepidemiological Tables. NIH Publication No. 03-5387. US Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Bethesda, MD.

- NCI/CDC, 2003. Report of the NCI/CDC Working Group to Revise the 1985 NIH Radioepidemiological Tables. NIH Publication No. 03-5387. US Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Bethesda, MD.
- NCRP, 1980. Influence of Dose and its Distribution in Time on Dose-response Relationships for Low-LET Radiations. NCRP Report No. 64. National Council on Radiation Protection and Measurements, Washington, DC.
- NCRP, 1980. Influence of Dose and its Distribution in Time on Dose-response Relationships for Low-LET Radiations. NCRP Report No. 64. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- NCRP, 1993. Limitation of Exposure to Ionizing Radiation. NCRP Report No. 116. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- NCRP, 1996. A Guide for Uncertainty Analysis in Dose and Risk Assessments Related to Environmental Contamination. NCRP Commentary No. 14. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- NCRP, 1997. Uncertainties in Fatal Cancer Risk Estimates Used in Radiation Protection. NCRP Report No. 126. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- NCRP, 2000. Radiation Protection Guidance for Activities in Low-Earth Orbit. NCRP Report 132. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- NCRP, 2001. Evaluation of the linear-nonthreshold dose-response model for ionizing radiation. NCRP Report No. 136. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- Nekolla, E.A., Kellerer, A.M., Kuse-Isingschulte, M., Eder, E., Spiess, H., 1999. Malignancies in patients treated with high doses of radium-224. *Radiat. Res.* 152, S3-S7.
- Nekolla, E.A., Kreisheimer, M., Kellerer, A.M., et al., 2000. Induction of malignant bone tumors in radium-224 patients: risk estimates based on the improved dosimetry. *Radiat. Res.* 153, 93-103.
- Nelson, S.L., Giver, C.R., Grosovsky, A.J., 1994. Spectrum of X-ray induced mutations in the human hprt gene. *Carcinogenesis* 15, 495-502.
- New, J.H., Sugiyama, T., Zaitseva, E., Kowalczykowski, S.C., 1998. Rad52 protein stimulates DNA strand exchange by Rad51 and replication protein A. *Nature* 391, 407-410.
- Ng, C.C., Arakawa, H., Fukuda, S., Kondoh, H., Nakamura, Y., 2003. p53RFP, a p53-inducible RING-finger protein, regulates the stability of p21WAF1. *Oncogene* 22, 4449-4458.
- Nicolas, N., Moshous, D., Cavazzana-Calvo, M., et al., 1998. A human severe combined immunodeficiency (SCID) condition with increased sensitivity to ionizing radiations and impaired V(D)J rearrangements defines a new DNA recombination/repair deficiency. *J. Exp. Med.* 188, 627-634.
- NIH, 1985. Report of the National Institutes of Health Ad Hoc Working Group to Develop Radioepidemiological Tables. National Institutes of Health, Bethesda, MD.
- Nikiforov, Y.E., Nikiforova, M., Fagin, J.A., 1998. Prevalence of minisatellite and microsatellite instability in radiation-induced post-Chernobyl pediatric thyroid carcinomas. *Oncogene* 17, 1983-1988.
- Nikjoo, H., O'Neill, P., Terrissol, M., Goodhead, D.T., 1999. Quantitative modelling of DNA damage using Monte Carlo track structure method. *Radiat. Environ. Biophys.* 38, 31-38.
- Nikjoo, H., Munson, R.J., Bridges, B.A., 2000. RBE-LET relationships in mutagenesis by ionizing radiation. *Radiat. Res.* 40 (Suppl), 85-105.
- Nikjoo, H., O'Neill, P., Wilson, W.E., Goodhead, D.T., 2001. Computational approach for determining the spectrum of DNA damage induced by ionizing radiation. *Radiat. Res.* 156, 577-583.
- Nikjoo, H., Bolton, C.E., Watanabe, R., Terrissol, M., O'Neill, P., Goodhead, D.T., 2002. Modelling of DNA damage induced by energetic electrons (100 eV to 100 keV). *Radiat. Prot. Dosim.* 99, 77-80.
- Niwa, O., 2003. Induced genomic instability in irradiated germ cells and in the offspring; reconciling discrepancies among the human and animal studies. *Oncogene* 22, 7078-7086.
- Niwa, O., Kominami, R., 2001. Untargeted mutation of the maternally derived mouse hypervariable minisatellite allele in F1 mice born to irradiated spermatozoa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 1705-1710.
- Nomura, T., 1982. Parental exposure to x-rays and chemicals induces heritable tumours and anomalies in mice. *Nature* 256, 575-577.

- Nomura, T., 1982. Parental exposure to x rays and chemicals induces heritable tumours and anomalies in mice. *Nature* 296, 575–577.
- NRC, 2005. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII, Phase 2. National Research Council, Washington, D.C., National Academy Press. 750 pages. Uncorrected proofs available at <http://www.nap.edu/catalog/11340.html>.
- Nussenzweig, A., Chen, C., da Costa Soares, V., et al., 1996. Requirement for Ku80 in growth and immunoglobulin V(D)J recombination. *Nature* 382, 551–555.
- O'Driscoll, M., Cerosaletti, K.M., Girard, P.-M., et al., 2001. DNA ligase IV mutations identified in patients exhibiting development delay and immunodeficiency. *Mol. Cell* 8, 1175–1185.
- Okayasu, R., Suetomi, K., Yu, Y., et al., 2000. A deficiency in DNA repair and DNA-PKcs expression in the radiosensitive BALB/c mouse. *Cancer Res.* 60, 4342–4345.
- Olivieri, G., Bodycote, J., Wolff, S., 1984. Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine. *Science* 233, 594–597.
- Ooi, S.L., Shoemaker, D.D., Boeke, J.D., 2001. A DNA microarray-based genetic screen for nonhomologous end-joining mutants in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 294, 2552–2556.
- Osborne, J.W., Nicholson, D.P., Prasad, K.N., 1963. Induction of intestinal carcinoma in the rat by x-irradiation of the small intestine. *Radiat. Res.* 18, 76–85.
- Osborn, A.J., Elledge, S.J., Zou, L., 2002. Checking on the fork: the DNA-replication stress-response pathway. *Trends Cell Biol.* 12, 509–516.
- Pampfer, S., Streffer, C., 1989. Increased chromosome aberration levels in cells from mouse fetuses after zygote x-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 55, 85–92.
- Paquette, B., Little, J.B., 1994. In vivo enhancement of genomic instability in minisatellite sequences of mouse C3H 10T1/2 cells transformed in vitro by x-rays. *Cancer Res.* 54, 3173–3178.
- Park, C.C., Henshall-Powell, R.L., Erickson, A.A., et al., 2003. Ionizing radiation induces heritable disruption of epithelial cell interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 10728–10733.
- Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J., Teppo, L., Thomas, D.B. (Eds.), 2002. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155.* International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Paull, T.T., Rogakou, E.P., Yamazaki, V., Kirchgessner, C.U., Gellert, M., Bonner, W.M., 2000. A critical role for histone H2AX in recruitment of repair factors to nuclear foci after DNA damage. *Curr. Biol.* 10, 886–895.
- Pazzaglia, S., Mancuso, M., Atkinson, M.J., et al., 2002. High incidence of medulloblastoma following X-ray-irradiation of newborn Ptc1 heterozygous mice. *Oncogene* 21, 7580–7584.
- Pellegrini, L., Yu, D.S., Lo, T., et al., 2002. Insights into DNA recombination from the structure of a RAD51-BRCA2 complex. *Nature* 420, 287–293.
- Petrini, J.H., Stracker, T.H., 2003. The cellular response to DNA double-strand breaks: defining the sensors and mediators. *Trends Cell Biol.* 13, 458–462.
- Pierce, D.A., 2002. Age-time patterns of radiogenic cancer risk: their nature and likely explanations. *J. Radiol. Prot.* 22, A147–A154.
- Pierce, D.A., Preston, D.L., 1993. Joint analysis of site-specific cancer risks for the atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* 134, 134–142.
- Pierce, D.A., Preston, D.L., 2000. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* 154, 178–186.
- Pierce, D.A., Vaeth, M., 2003. Age-time patterns of cancer to be anticipated from exposure to general carcinogens. *Biostatistics* 4, 231–248.
- Pierce, D.A., Preston, D.L., Stram, D.O., Vaeth, M., 1991. Allowing for dose-estimation errors for the A-bomb survivor data. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 32 (Suppl), 108–121.
- Pierce, D.A., Sharp, G.B., Mabuchi, K., 2003. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* 159, 511–520.
- Pils, S., Muller, W.U., Streffer, C., 1999. Lethal and teratogenic effects in two successive generations of the HLG mouse strain after radiation exposure of zygotes – association with genomic instability?. *Mutat. Res.* 429, 85–92.

- Pisani, P., Parkin, D.M., Ferlay, J., 1999. Estimates of worldwide mortality from twenty-five major cancers in 1990. *Int. J. Cancer* 83, 18–29, Erratum in: *Int. J. Cancer* 83, 870–873.
- Plumb, M., 2003. Comments on the paper: Microsatellite instability in acute myelocytic leukaemia developed from A-bomb survivors – a biological perspective. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 367–370, author reply 371–374.
- Ponnaiya, B., Cornforth, M.N., Ullrich, R.L., 1997. Radiation-induced chromosomal instability in BALB/c and C57BL/6 mice: the difference is as clear as black and white. *Radiat. Res.* 147, 121–125.
- Potten, C.S. (Ed.), 1983. *Stem Cells: their Identification and Characterization*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Potten, C.S. (Ed.), 1997. *Stem Cells*. Academic Press, London.
- Potten, C.S., Li, Y.Q., O'Connor, P.J., Winton, D.J., 1992. A possible explanation for the differential cancer incidence in the intestine, based on distribution of the cytotoxic effects of carcinogens in the murine large bowel. *Carcinogenesis* 13, 2305–2312.
- Potten, C.S., Owen, G., Booth, D., 2002. Intestinal stem cells protect their genome by selective segregation of template DNA strands. *J. Cell Sci.* 115, 2381–2388.
- Potten, C.S., Owen, G., Booth, D., 2002. Intestinal stem cells protect their genome by selective segregation of template DNA strands. *J. Cell Sci.* 114, 2381–2388.
- Prentice, R.L., Yoshimoto, Y., Mason, M.W., 1983. Relationship of cigarette smoking and radiation exposure to cancer mortality in Hiroshima and Nagasaki. *J. Natl. Cancer Inst.* 70, 611–622.
- Preston, D.L., Kusumi, S., Tomonaga, M., et al., 1994. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma, 1950–87. *Radiat. Res.* 137, S68–S97.
- Preston, D.L., Mattsson, A., Holmberg, E., Shore, R., Hildreth, N.G., Boice, J.D., 2002. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat. Res.* 158, 220–235.
- Preston, D.L., Shimizu, Y., Pierce, D.A., Suyama, A., Mabuchi, K., 2003. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat. Res.* 160, 381–407.
- Preston, S.L., Wong, W.M., Chan, A.O., et al., 2003. Bottom-up histogenesis of colorectal adenomas: origin in the monocryptal adenoma and initial expansion by crypt fission. *Cancer Res.* 63, 3819–3825.
- Preston, D.L., Pierce, D.A., Shimizu, S., et al., 2004. Effect of recent atomic bomb survivor dosimetry changes on cancer mortality estimates. *Radiat. Res.* 162, 377–389.
- Prise, K.M., Belyakov, O.V., Folkard, M., Michael, B.D., 1998. Studies of bystander effects in human fibroblasts using a charged particle microbeam. *Int. J. Radiat. Biol.* 74, 793–798.
- Prise, K.M., Folkard, M., Malcolmson, A.M., et al., 2000. Single ion actions: the induction of micronuclei in V79 cells exposed to individual protons. *Adv. Space Res.* 25, 2095–2101.
- Redpath, J.L., Antoniono, R.J., 1998. Induction of an adaptive response against spontaneous neoplastic transformation in vitro by low dose gamma radiation. *Radiat. Res.* 149, 517–520.
- Redpath, J.L., Gutierrez, M., 2001. Kinetics of induction of reactive oxygen species during the post-irradiation expression of neoplastic transformation in vitro. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 1081–1085.
- Redpath, J.L., Liang, D., Taylor, T.H., Christie, C., Elmore, E., 2001. The shape of the dose–response curve for radiation-induced neoplastic transformation in vitro: evidence for an adaptive response against neoplastic transformation at low doses of low-LET radiation. *Radiat. Res.* 156, 700–707.
- Redpath, J.L., Short, S.C., Woodcock, M., Johnston, P.J., 2003. Low-dose reduction in transformation frequency compared to unirradiated controls: the role of hyper-radiosensitivity to cell death. *Radiat. Res.* 159, 433–436.
- Reliene, R., Schiestl, R.H., 2003. Mouse models for induced genetic instability at endogenous loci. *Oncogene* 22, 7000–7010.
- RERF, 2003. Life Span Study Cancer Incidence Data, and Life Span Study Report 13, Cancer and Noncancer Mortality Data. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima. Available from: <http://www.ref.or.jp/top/datae.htm>.
- Riballo, E., Critchlow, S.E., Teo, S.H., et al., 1999. Identification of a defect in DNA ligase IV in a radiosensitive leukaemia patient. *Curr. Biol.* 19, 699–702.
- Riballo, E., Doherty, A.J., Dai, Y., et al., 2001. Cellular and biochemical impact of a mutation in DNA ligase IV conferring clinical radiosensitivity. *J. Biol. Chem.* 276, 31124–31132.

- Richter, H.E., Lohrer, H.D., Hieber, L., Kellerer, A.M., Lengfelder, E., Bauchinger, M., 1999. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in radiation-associated thyroid carcinomas of Belarusian children and adults. *Carcinogenesis* 20, 2247–2252.
- Rigas, B., Borgo, S., Elhosseiny, A., et al., 2001. Decreased expression of DNA-dependent protein kinase, a DNA repair protein, during human colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 61, 8381–8384.
- Rigaud, O., Laquerbe, A., Moustacchi, E., 1995. DNA sequence analysis of HPRT mutants induced in human lymphoblastoid cells adapted to ionizing radiation. *Radiat. Res.* 144, 181–189.
- Rithidech, K.N., Cronkite, E.P., Bond, V.P., 1999. Advantages of the CBA mouse in leukemogenesis research. *Blood Cells Mol. Dis.* 25, 38–45.
- Rithidech, K.P., Dunn, J.J., Roe, B.A., Gordon, C.R., Cronkite, E.P., 2002. Evidence for two commonly deleted regions on mouse chromosome 2 in gamma ray-induced acute myeloid leukemic cells. *Exp. Hematol.* 30, 564–570.
- Roesch, W.C. (Ed.), 1987. US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki, Vol. 1. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan.
- Rogakou, E.P., Boon, C., Redon, C., Bonner, W.M., 1999. Megabase chromatin domains involved in DNA double-strand breaks in vivo. *J. Cell Biol.* 146, 905–916.
- Romney, C.A., Paulauskis, J.D., Nagasawa, H., Little, J.B., 2001a. Multiple manifestations of x-ray-induced genomic instability in Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Mol. Carcinogen* 32, 118–127.
- Romney, C.A., Paulauskis, J.D., Little, J.B., 2001b. X-ray induction of microsatellite instability at autosomal loci in human lymphoblastoid WTK1 cells. *Mutat. Res.* 478, 97–106.
- Ron, E., Lubin, J.H., Shore, R.E., et al., 1995. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat. Res.* 141, 259–277.
- Ron, E., Preston, D.L., Kishikawa, M., et al., 1998. Skin tumor risk among atomic-bomb survivors in Japan. *Cancer Causes Control* 9, 393–401.
- Rothkamm, K., Löbrich, M., 2003. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 5057–5062.
- Rothkamm, K., Lobrich, M., 2003. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 5057–5062.
- Rothkamm, K., Kuhne, M., Jeggo, P.A., Löbrich, M., 2001. Radiation-induced genomic rearrangements formed by nonhomologous end-joining of DNA double-strand breaks. *Cancer Res.* 61, 3886–3893.
- Rothkamm, K., Kruger, I., Thompson, L.H., Löbrich, M., 2003. Pathways of DNA double-strand break repair during the mammalian cell cycle. *Mol. Cell Biol.* 23, 5706–5715.
- Rouse, J., Jackson, S.P., 2002. Interfaces between the detection, signaling, and repair of DNA damage. *Science* 297, 547–551.
- Rugo, R.E., Secretan, M.B., Schiestl, R.H., 2002. X radiation causes a persistent induction of reactive oxygen species and a delayed reinduction of TP53 in normal human diploid fibroblasts. *Radiat. Res.* 158, 210–219.
- Sabatier, L., Muleris, M., Prieur, M., et al., 1989. Specific sites of chromosomal radiation-induced rearrangements. In: Jolles, G., Cordier, A. (Eds.), *New Trends in Genetic Risk Assessment*. Academic Press, New York, NY.
- Sabatier, L., Dutrillaux, B., Martin, M.B., 1992. Chromosomal instability. *Nature* 357, 548.
- Sacher, G.A., Grahn, D., Hamilton, K., Gurian, J., Leshner, S., 1958. Survival of Lafl mice exposed to Co-60 gamma-rays for the duration of life at dosages of 6 to 200,000 roentgens per day. *Radiat. Res.* 9, 175.
- Sacher, G.A., Grahn, D., Tyler, S.A., 1976. Dose-rate, sex, genotype, and age dependence of life shortening in mice given duration-of-life exposure to gamma-rays. *Radiat. Res.* 67, 526.
- Sanderson, B.J.S., Morley, A.A., 1986. Exposure of human lymphocytes to ionizing radiation reduces mutagenesis induced by subsequent ionizing radiation. *Mutat. Res.* 164, 347–351.
- Sasaki, M.S., 1995. On the reaction kinetics of the radioadaptive response in cultured mouse cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 68, 281–291.
- Sasaki, M.S., Ejima, Y., Tachibana, A., et al., 2002. DNA damage response pathway in radioadaptive response. *Mutat. Res.* 504, 101–118.
- Savitsky, K., Bar-Shira, A., Gilad, S., et al., 1995. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI 3-kinase. *Science* 268, 1749–1753.

- Sawant, S.G., Randers-Pehrson, G., Geard, C.R., Brenner, D.J., Hall, E.J., 2001a. The bystander effect in radiation oncogenesis. I. Transformation in C3H 10T1/2 cells in vitro can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells. *Radiat. Res.* 155, 397–401.
- Sawant, S.G., Metting, N., Randers-Pehrson, G., Metting, N.F., Hall, E.J., 2001b. Adaptive response and the bystander effect induced by radiation in C3H10T1/2 cells in culture. *Radiat. Res.* 156, 177–180.
- Sawant, S.G., Zheng, W., Hopkins, K.M., Randers-Pehrson, G., Lieberman, H.B., Hall, E.J., 2002. The radiation-induced bystander effect for clonogenic survival. *Radiat. Res.* 157, 361–364.
- Sax, K., 1938. Induction by x rays of chromosome aberrations in *Tradescantia* microspores. *Genetics* 23, 494–516.
- Sax, K., King, E.D., Luippold, H., 1955. The effect of fractionated x ray dosage on the frequency of chromatid and chromosome aberrations. *Radiat. Res.* 2, 171–179.
- Scharer, O.D., Jiricny, J., 2001. Recent progress in the biology, chemistry and structural biology of DNA glycosylases. *Bioessays* 23, 270–281.
- Schettino, G., Folkard, M., Prise, K.M., Vojnovic, B., Held, K.D., Michael, B.D., 2003. Low-dose studies of bystander cell killing with targeted soft X rays. *Radiat. Res.* 160, 505–511.
- Schwarz, K., Ma, Y., Pannicke, U., Lieber, M.R., 2003. Human severe combined immune deficiency and DNA repair. *Bioessays* 25, 1061–1070.
- Selvanayagam, C.S., Davis, C.M., Cornforth, M.N., Ullrich, R.L., 1995. Latent expression of p53 mutations and radiation-induced mammary cancer. *Cancer Res.* 55, 3310–3317.
- Seymour, C.B., Mothersill, C., 2004. Radiation-induced bystander effects – implications for cancer. *Nat. Rev. Cancer* 4, 158–164.
- Seymour, S.B., Mothersill, C., Alper, T., 1986. High yields of lethal mutations in somatic mammalian cells that survive ionizing radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 50, 167–179.
- Shadley, J.D., Wiencke, J.K., 1989. Induction of the adaptive response by X-rays is dependant on radiation intensity. *Int. J. Radiat. Biol.* 56, 107–118.
- Shao, C., Furusawa, Y., Aoki, M., Matsumoto, H., Ando, K., 2002. Nitric oxide-mediated bystander effect induced by heavy-ions in human salivary gland tumour cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 837–844.
- Shao, C., Furusawa, Y., Kobayashi, Y., Funayama, T., Wada, S., 2003a. Bystander effect induced by counted high-LET particles in confluent human fibroblasts: a mechanistic study. *FASEB J.* 17, 1422–1427.
- Shao, C., Furusawa, Y., Aoki, M., Ando, K., 2003b. Role of gap junctional intercellular communication in radiation-induced bystander effects in human fibroblasts. *Radiat. Res.* 160, 318–323.
- Shao, C., Aoki, M., Furusawa, Y., 2003c. Bystander effect on cell growth stimulation in neoplastic HSGc cells induced by heavy-ion irradiation. *Radiat. Environ. Biophys.* 42, 183–187.
- Shao, C., Folkard, M., Michael, B.D., Prise, K.M., 2004. Targeted cytoplasmic irradiation induces bystander responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 13495–13500.
- Sharp, G.B., Mizuno, T., Cologne, J.B., 2003. Hepatocellular carcinoma among atomic-bomb survivors: significant interaction of radiation with hepatitis C viral infections. *Int. J. Cancer* 63, 531–537.
- Sharpless, N.E., Ferguson, D.O., O'Hagan, R.C., et al., 2001. Impaired nonhomologous end-joining provokes soft tissue sarcomas harboring chromosomal translocations, amplifications, and deletions. *Mol. Cell* 8, 1187–1196.
- Shellabarger, C.J., Chmelevsky, D., Kellerer, A.M., 1980. Induction of mammary neoplasms in the Sprague-Dawley rat by 430-keV neutrons and x-rays. *J. Nat. Cancer Inst.* 64, 821–833.
- Shih, I.M., Wang, T.L., Traverso, G., et al., 2001. Top-down morphogenesis of colorectal tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 2640–2645.
- Shiloh, Y., 1997. Ataxia-telangiectasia and the Nijmegen breakage syndrome: related disorders but genes apart. *Annu. Rev. Genet.* 31, 635–662.
- Shiloh, Y., 2001. ATM and ATR: networking cellular responses to DNA damage. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 11, 71–77.
- Shiloh, Y., 2003. ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nat. Rev. Cancer* 3, 155–168.
- Shinohara, A., Ogawa, T., 1998. Stimulation by Rad52 of yeast Rad51-mediated recombination. *Nature* 391, 404–407.

- Shore, R.E., 2001. Radiation-induced skin cancer in humans. *Med. Pediatr. Oncol.* 36, 549–554.
- Shore, R.E., Woodward, E.D., Hempelmann, L.H., Pasternack, B.S., 1980. Synergism between radiation and other risk factors for breast cancer. *Prev. Med.* 9, 815–822.
- Shore, R.E., Albert, R.E., Reed, M., Harley, N., Pasternack, B.S., 1984. Skin-cancer incidence among children irradiated for ringworm of the scalp. *Radiat. Res.* 100, 192–204.
- Shore, R.E., Moseson, M., Xue, X., Tse, Y., Harley, N., Pasternack, B.S., 2002. Skin cancer after x-ray treatment for scalp ringworm. *Radiat. Res.* 157, 410–418.
- Shore, R.E., Moseson, M., Harley, N., Pasternack, B.S., 2003. Tumors and other diseases following childhood x-ray treatment for ringworm of the scalp (*Tinea capitis*). *Health Phys.* 85, 404–408.
- Short, S.C., Mitchell, S.A., Boulton, P., Woodcock, M., Joiner, M.C., 1999. The response of human glioma cell lines to low-dose radiation exposure. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 1341–1348.
- Short, S.C., Kelly, J., Mayes, C.R., Woodcock, M., Joiner, M.C., 2001. Low-dose hypersensitivity after fractionated low-dose irradiation in vitro. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 655–664.
- Sibanda, B.L., Critchlow, S.E., Begun, J., et al., 2001. Crystal structure of an Xrcc4-DNA ligase IV complex. *Nat. Struct. Biol.* 8, 1015–1019.
- Silver, A., Moody, J., Dunford, R., et al., 1999. Molecular mapping of chromosome 2 deletions in murine radiation-induced AML localizes a putative tumor suppressor gene to a 1.0 cM region homologous to human chromosome segment 11p11-12. *Genes Chromosom. Cancer* 24, 95–104.
- Sinclair, W.K., 1964. X ray induced heritable damage (small colony formation) in cultured mammalian cells. *Radiat. Res.* 21, 584–611.
- Sinclair, W.K., 1994. Science, radiation protection and the NCRP: Lauriston Taylor Lecture No. 17, in: Sagan, L.A., (Ed.), *Proceedings of the 29th Annual Meeting of the National Council on Radiation Protection and Measurements, Proceedings No. 15, Radiation Science and Societal Decision Making.* National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD, pp. 201–246.
- Slupphaug, G., Kavli, B., Krokan, H.E., 2003. The interacting pathways for prevention and repair of oxidative DNA damage. *Mutat. Res.* 531, 231–251.
- Smith, P.G., Doll, R., 1981. Mortality from cancer and all causes among British radiologists. *Br. J. Radiol.* 54, 187–194.
- Smith, D.M., Raaphorst, G.P., 2003. Adaptive responses in human glioma cells assessed by clonogenic survival and DNA strand break analysis. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 333–339.
- Sohn, S.J., Rajpal, A., Winoto, A., 2003. Apoptosis during lymphoid development. *Curr. Opin. Immunol.* 15, 209–216.
- Somers, C.M., Yauk, C.L., White, P.A., et al., 2002. Air pollution induces heritable DNA mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 15904–15907.
- Sorensen, K.J., Zetterberg, L.A., Nelson, D.O., Grawe, J., Tucker, J.D., 2000. The in vivo dose rate effect of chronic gamma radiation in mice: translocation and micronucleus analyses. *Mutat. Res.* 457, 125–136.
- Sorensen, K.J., Attix, C.M., Christian, A.T., Wyrobek, A.J., Tucker, J.D., 2002. Adaptive response induction and variation in human lymphoblastoid cell lines. *Mutat. Res.* 519, 15–24.
- Spiess, H., Mays, C.W., 1970. Bone cancers induced by ²²⁴Ra (ThX) in children and adults. *Health Phys.* 19, 713–729, Corrigendum in: *Health Phys.* 1971, 20, 543–545.
- Spoto, R., Preston, D.L., Shimizu, Y., Mabuchi, K., 1992. The effect of diagnostic misclassification on non-cancer and cancer mortality dose response in A-bomb survivors. *Biometrics* 48, 605–617.
- Srivastava, S., Zou, Z.Q., Pirollo, K., Blattner, W., Chang, E.H., 1990. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 348, 747–749.
- Stebbins, J.H., Lucas, H.F., Stehney, A.F., 1984. Mortality from cancers of major sites in female radium dial workers. *Am. J. Ind. Med.* 5, 435–459.
- Stecca, C., Gerba, G.B., 1998. Adaptive response to DNA damaging agents: a review of potential mechanisms. *Biochem. Pharmacol.* 55, 941–951.
- Stewart, A., Webb, J., Giles, D., Hewitt, D., 1956. Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet* 2, 447.
- Stewart, G.S., Maser, R.S., Stankovic, T., et al., 1999. The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell* 99, 577–587.

- Stewart, G.S., Wang, B., Bignell, C.R., Taylor, A.M., Elledge, S.J., 2003. MDC1 is a mediator of the mammalian DNA damage checkpoint. *Nature* 421, 961–966.
- Storer, J.B., Ullrich, R.L., 1983. Life shortening in BALB/c mice following brief, protracted, or fractionated exposures to neutrons. *Radiat. Res.* 96, 335–347.
- Storer, J.B., Serrano, L.J., Darden Jr., E.B., et al., 1979. Life shortening in RFM and BALB/c mice as a function of radiation quality, dose, and dose rate. *Radiat. Res.* 78, 122–161.
- Storer, J.B., Mitchell, T.J., Ullrich, R.L., 1982. Causes of death and their contribution to radiation-induced life shortening in intact and ovariectomized mice. *Radiat. Res.* 89, 618–643.
- Straume, T., Rugel, G., Marchetti, A.A., et al., 2003. Measuring fast neutrons in Hiroshima at distances relevant to atomic-bomb survivors. *Nature* 424, 539–542, Erratum in: *Nature* 2004, 430, 483.
- Streffer, C., 2004. Bystander effects, adaptive response and genomic instability induced by prenatal irradiation. *Mutat. Res.* 568, 79–87.
- Sugahara, T., Sagan, L.A., Aoyama, T. (Eds.), 1992. *Low-dose Irradiation and Biological Defense Mechanisms*. Excerpta Media/Elsevier, New York/Amsterdam.
- Suzuki, K., Yokoyama, S., Waseda, S., Kodama, S., Watanabe, M., 2003. Delayed reactivation of p53 in the progeny of cells surviving ionizing radiation. *Cancer Res.* 63, 936–941.
- Szostak, J.W., Orr-Weaver, T.L., Rothstein, R.J., Stahl, F.W., 1983. The double-strand-break repair model for recombination. *Cell* 33, 25–35.
- Szumiel, I., 2003. The bystander effect: is reactive oxygen species the driver?. *Nukleonika* 48, 113–120.
- Taccioli, G.E., Rathbun, G., Oltz, E., Stamato, T., Jeggo, P.A., Alt, F.W., 1993. Impairment of V(D)J recombination in double-strand break repair mutants. *Science* 260, 207–210.
- Tanaka, S., Tanaka, I.B., Sasagawa, S., et al., 2003. No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates. *Radiat. Res.* 160, 376–379.
- Tao, Z., Cha, Y., Sun, Q., 1999. Cancer mortality in high background radiation area of Yangjian, China, 1979–1995. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 79, 487–492, [in Chinese, English abstract].
- Tao, Z., Zha, Y., Akiba, S., et al., 2000. Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 41 (Suppl), 31–41.
- Tauchi, H., Kobayashi, J., Morishima, K., et al., 2002. Nbs1 is essential for DNA repair by homologous recombination in higher vertebrate cells. *Nature* 420, 93–98.
- Tawn, E.J., Whitehouse, C.A., Winther, J.F., et al., 2005. Chromosome analysis in childhood cancer survivors and their offspring – no evidence for radiotherapy-induced persistent genomic instability. *Mutat. Res.* 583, 198–206.
- Taylor, A.M.R., Metcalfe, J.A., Thick, J., Mak, Y.F., 1996. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 87, 423–438.
- Tenen, D.G., 2003. Disruption of differentiation in human cancer: AML shows the way. *Nat. Rev. Cancer* 3, 89–101.
- Tercero, J.A., Longhese, M.P., Diffley, J.F., 2003. A central role for DNA replication forks in checkpoint activation and response. *Mol. Cell* 11, 1323–1336.
- Thacker, J., 1986. The nature of mutants induced by ionising radiation in cultured hamster cells. III. Molecular characterization of HPRT-deficient mutants induced by gamma-rays or alpha-particles showing that the majority have deletions of all or part of the hpert gene. *Mutat. Res.* 160, 267–275.
- Thacker, J., 1999. A surfeit of RAD51-like genes?. *Trends Genet.* 15, 166–168.
- Thacker, J., Stretch, A., 1985. Responses of 4 X-ray-sensitive CHO cell mutants to different radiation and to irradiation conditions promoting cellular recovery. *Mutat. Res.* 146, 99–108.
- Thacker, J., Nygaard, O.F., Sinclair, W.K., Lett, J.T., 1992. Radiation induced mutation in mammalian cells at low doses and dose rates. *Advances in Radiation Biology*, Vol. 16. Academic Press Inc, New York, NY, pp. 77–124.
- Thierens, H., Vral, A., Barbe, M., Meijlaers, M., Baeyens, A., Ridder, L.D., 2002. Chromosomal radiosensitivity study of temporary nuclear workers and the support of the adaptive response induced by occupational exposure. *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 1117–1126.
- Thompson, D.E., Mabuchi, K., Ron, E., et al., 1994. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–1987. *Radiat. Res.* 137, S17–S67.

- Thomson, J.F., Grahn, D., 1988. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and gamma-rays. 8. Effects of 60 once-weekly exposures. *Radiat. Res.* 115, 347–360.
- Thomson, J.F., Grahn, D., 1989. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and gamma-rays. 8. Exposures to continuous gamma-radiation. *Radiat. Res.* 118, 151–160.
- Thomson, J.F., Williamson, F.S., Grahn, D., Ainsworth, E.J., 1981a. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and gamma-rays. 1. Single and short-term fractionated exposures. *Radiat. Res.* 86, 559–572.
- Thomson, J.F., Williamson, F.S., Grahn, D., Ainsworth, E.J., 1981b. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and gamma-rays. 2. Duration-of-life and long-term fractionated exposures. *Radiat. Res.* 86, 573–579.
- Thomson, J.F., Williamson, F.S., Grahn, D., 1983. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and gamma-rays. 3. Neutron exposures of 5 and 10 Rad. *Radiat. Res.* 93, 205–209.
- Thomson, J.F., Williamson, F.S., Grahn, D., 1985. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and gamma-rays. 4. Further studies with fractionated neutron exposures. *Radiat. Res.* 103, 77–88.
- Thomson, J.F., Williamson, F.S., Grahn, D., 1986. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and gamma-rays. 6. Studies with the white-footed mouse, *Peromyscus-Leucopus*. *Radiat. Res.* 108, 176–188.
- Thornberry, N.A., Lazebnik, Y., 1998. Caspases: enemies within. *Science* 281, 1312–1316.
- Travis, L.B., Hauptmann, M., Gaul, L.K., et al., 2003. Site-specific cancer incidence and mortality after cerebral angiography with radioactive Thorotrast. *Radiat. Res.* 160, 691–706.
- Tsukamoto, Y., Kato, J., Ikeda, H., 1996. Effects of mutations of RAD50, RAD51, RAD52, and related genes on illegitimate recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 142, 383–391.
- Ullrich, R.L., 1980. Effects of split doses of x rays or neutrons on lung tumor formation in RFM mice. *Radiat. Res.* 83, 138–145.
- Ullrich, R.L., 1983. Tumor induction in BALB/c female mice after fission neutron or gamma irradiation. *Radiat. Res.* 93, 506–515.
- Ullrich, R.L., 1984. Tumor induction in BALB/c mice after fractionated or protracted exposures to fission-spectrum neutrons. *Radiat. Res.* 97, 587–597.
- Ullrich, R.L., Davis, C.M., 1999. Radiation-induced cytogenetic instability in vivo. *Radiat. Res.* 152, 170–173.
- Ullrich, R.L., Preston, R.J., 1987. Myeloid leukemia in male RFM mice following irradiation with fission spectrum neutrons or gamma rays. *Radiat. Res.* 109, 165–170.
- Ullrich, R.L., Storer, J.B., 1979a. Influence of gamma irradiation on the development of neoplastic disease in mice. I. Reticular tissue tumors. *Radiat. Res.* 80, 303–316.
- Ullrich, R.L., Storer, J.B., 1979b. Influence of gamma irradiation on the development of neoplastic disease in mice. II. Solid tumors. *Radiat. Res.* 80, 317–324.
- Ullrich, R.L., Storer, J.B., 1979c. Influence of gamma irradiation on the development of neoplastic disease in mice. III. Dose-rate effects. *Radiat. Res.* 80, 325–342.
- Ullrich, R.L., Jernigan, M.C., Satterfield, L.C., Bowles, N.D., 1987. Radiation carcinogenesis: time-dose relationships. *Radiat. Res.* 111, 179–184.
- Ullrich, R.L., Bowles, N.D., Satterfield, L.C., Davis, C.M., 1996. Strain-dependent susceptibility to radiation-induced mammary cancer is a result of differences in epithelial cell sensitivity to transformation. *Radiat. Res.* 146, 353–355.
- UNSCEAR, 1993. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. No. E.94.IX.2, United Nations, New York, NY.
- UNSCEAR, 1993. Effects and Risks of Ionizing Radiation. No. E.94.IX.2. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Sources, New York, NY.
- UNSCEAR, 1994. Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, New York, NY, pp. 185–272.
- UNSCEAR, 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume II: Effects. Annex G: Biological Effects at Low Radiation Doses. No. E.00.IX.4. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Sources, New York, NY.

- UNSCEAR, 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume II: Effects. Annex I: Epidemiological Evaluation of Radiation-induced Cancer. No. E.00.IX.4. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Sources, New York, NY.
- UNSCEAR, 2000. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume II: Effects. Annex G: Biological effects at low radiation doses, and Annex I: Epidemiological Evaluation of Radiation-Induced Cancer. No. E.00.IX.4. United Nations, New York, NY.
- UNSCEAR, 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume II: Effects. Annex G: Biological Effects at Low Radiation Doses. No. E.00.IX.4. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, New York, NY.
- UNSCEAR, 2000. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, New York, NY.
- Upton, A.C., 1961. The dose-response relation in radiation-induced cancer. *Cancer Res.* 21, 717–729.
- Upton, A.C., Randolph, M.L., Conklin, J.W., Melville, G.S., Conte, F.P., Sproul, J.A., 1970. Late effects of fast neutrons and gamma-rays in mice as influenced by dose rate of irradiation – induction of neoplasia. *Radiat. Res.* 41, 467–491.
- Urushibara, A., Kodama, S., Suzuki, K., et al., 2004. Involvement of telomere dysfunction in the induction of genomic instability by radiation in SCID mouse cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 313, 1037–1043.
- US Nuclear Regulatory Commission, 1975. Reactor Safety Study, an Assessment of the Accident Risks in US Commercial Nuclear Power Plants. WASH-1400. NUREG-75/014. US Nuclear Regulatory Commission, Washington, DC.
- US Nuclear Regulatory Commission, 1990. Severe Accident Risks: an Assessment for Five US Nuclear Power Plants. NUREG-1150. Division of Systems Research, US Nuclear Regulatory Commission, Washington, DC.
- Uziel, T., Lerenthal, Y., Moyal, L., Andegeko, Y., Mittelman, L., Shiloh, Y., 2003. Requirement of the MRN complex for ATM activation by DNA damage. *EMBO J.* 22, 5612–5621.
- Valencia, M., Bentele, M., Vaze, M.B., et al., 2001. NEJ1 controls non-homologous end joining in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature* 414, 666–669.
- Vanderlaan, M., Burns, F.J., Albert, R.E., 1975. Recovery rate for tumor induction in rat skin with split doses of electrons. *Radiat. Res.* 62, 598.
- van Heemst, D., Brugmans, L., Verkaik, N.S., van Gent, D.C., 2004. End-joining of blunt DNA double-strand breaks in mammalian fibroblasts is precise and requires DNA-PK and XRCC4. *DNA Repair (Amst.)* 3, 43–50.
- Varon, R., Vissinga, C., Platzer, M., et al., 1998. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell* 93, 467–476.
- Venkitaraman, A.R., 2002. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 108, 171–182.
- Vilenchik, M.M., Knudson, A.G., 2000. Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germ-line mutations and DNA damage rates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 5381–5386.
- Vogelstein, B., Fearon, E.R., Hamilton, S.R., et al., 1988. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med.* 319, 525–532.
- Wahl, G.M., Carr, A.M., 2001. The evolution of diverse biological responses to DNA damage: insights from yeast and p53. *Nat. Cell Biol.* 3, E277–E286.
- Wakeford, R., 2002. Cancer in offspring after paternal preconceptional irradiation. *J. Radiol. Prot.* 22, 191–194.
- Wang, Z.Y., Boice Jr., J.D., Wei, L.X., et al., 1990. Thyroid nodularity and chromosome aberrations among women in areas of high background radiation in China. *J. Natl. Cancer Inst.* 82, 478–485.
- Wang, B., Matsuoka, S., Carpenter, P.B., Elledge, S.J., 2002. 53BP1, a mediator of the DNA damage checkpoint. *Science* 298, 1435–1438.
- Wang, X., Khadpe, J., Hu, B., Iliakis, G., Wang, Y., 2003. An overactivated ATR/CHK1 pathway is responsible for the prolonged G2 accumulation in irradiated AT cells. *J. Biol. Chem.* 278, 30869–30874.
- Ward, J.F., 1995. Radiation mutagenesis: the initial DNA lesion responsible. *Radiat. Res.* 142, 362–368.

- Ward, J.E., 1998. Nature of lesions formed by ionizing radiation. In: Nickoloff, J.A., Hoekstra, M.F. (Eds.), *DNA Damage and Repair*, Vol. 2. Human Press, Totowa, NJ, pp. 65–84.
- Warren-Hicks, W.J., Moore, D.R.J. (Eds.), 1998. *Uncertainty Analysis in Ecological Risk Assessment*. Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC), Pensacola, FL.
- Watanabe, H., Ito, A., Hirose, F., 1986. Experimental carcinogenesis in the digestive and genitourinary tracts. In: Upton, A.C., Albert, R.E., Burns, F., Shore, R.E. (Eds.), *Radiation Carcinogenesis*. Elsevier, New York, NY, pp. 233–244.
- Watanabe, H., Tanner, M.A., Gould, M.N., Clifton, K.H., 1986. Suppression of cancer progression in radiation initiated rat-thyroid cells by normal thyroid-cells. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 27, 97.
- Watson, G.E., Lorimore, S.A., Clutton, S.M., Kadhim, M.A., Wright, E.G., 1996a. Genetic factors influencing alpha-particle-induced chromosomal instability. *Int. J. Radiat. Biol.* 69, 175–182.
- Watson, G.E., Lorimore, S.A., Wright, E.G., 1996b. Long-term in vivo transmission of alpha-particle-induced chromosomal instability in murine haemopoietic cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 69, 175–182.
- Watson, G.E., Lorimore, S.A., Macdonald, D.A., Wright, E.G., 2000. Chromosomal instability in unirradiated cells induced in vivo by a bystander effect of ionizing radiation. *Cancer Res.* 60, 5608–5611.
- Watson, G.E., Pocock, D.A., Papworth, D., Lorimore, S.A., Wright, E.G., 2001. In vivo chromosomal instability and transmissible aberrations in the progeny of haemopoietic stem cells induced by high- and low-LET radiations. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 409–417.
- West, S.C., 2003. Molecular views of recombination proteins and their control. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4, 435–445.
- Westermarck, U.K., Reyngold, M., Olshen, A.B., Baer, R., Jasin, M., Moynahan, M.E., 2003. BARD1 participates with BRCA1 in homology-directed repair of chromosome breaks. *Mol. Cell Biol.* 23, 7926–7936.
- Whitehouse, C.A., Tawn, E.J., 2001. No evidence for chromosomal instability in radiation workers with in vivo exposure to plutonium. *Radiat. Res.* 156, 467–475.
- Whitehouse, C.J., Taylor, R.M., Thistlethwaite, A.Z., et al., 2001. XRCC1 stimulates human polynucleotide kinase activity at damaged DNA termini and accelerates DNA single-strand break repair. *Cell* 104, 107–117.
- Wolff, S., 1996. Aspects of the adaptive response to very low doses of radiation and other agents. *Mutat. Res.* 358, 135–142.
- Wolff, S., 1998. The adaptive response in radiobiology: evolving insights and implications. *Env. Health Perspect.* 106, 277–283.
- Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., et al., 1995. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378, 789–792, See erratum in: *Nature* 1996, 379, 749.
- Wright, E.G., 1995. Radiation-induced genetic instability in stem cells. In: U. Hagen, D. Harder, H. Jung, et al. (eds), *Radiation Research 1895–1995, Proceedings of the Tenth International Congress of Radiation Research*, Vol. 2: Congress Lectures, pp. 501–504. 10th ICRR Society, Wurzburg. Tenth International Congress of Radiation Research 37.
- Wright, N.A., Poulson, R., 2002. Top down or bottom up? Competing management structures in the morphogenesis of colorectal neoplasms. *Gut* 51, 306–308.
- Wu, L.-J., Randers-Pehrson, G., Xu, A., et al., 1999. Targeted cytoplasmic irradiation with alpha particles induces mutations in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 4959–4964.
- Xiao, Z., Chen, Z., Gunasekera, A.H., et al., 2003. Chk1 mediates S and G2 arrests through Cdc25A degradation in response to DNA-damaging agents. *J. Biol. Chem.* 278, 21767–21773.
- Xue, L.Y., Butler, N.J., Makrigiorgos, G.M., Adelstein, S.J., Kassis, A.I., 2002. Bystander effect produced by radiolabeled tumor cells in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 13765–13770.
- Xu, B., Kim, S., Kastan, M.B., 2001. Involvement of brca1 in S-phase and G(2)-phase checkpoints after ionizing irradiation. *Mol. Cell Biol.* 21, 3445–3450.
- Yang, H., Jeffrey, P.D., Miller, J., et al., 2002. BRCA2 function in DNA binding and recombination from a BRCA2-DSS1-ssDNA structure. *Science* 297, 1837–1848.
- Yazdi, P.T., Wang, Y., Zhao, S., Patel, N., Lee, E.Y., Qin, J., 2002. SMC1 is a downstream effector in the ATM/NBS1 branch of the human S-phase checkpoint. *Genes Dev.* 16, 571–582.

- Yeo, T.C., Dong, X., Sabath, D.E., et al., 2000. V(D)J rearrangement in Nijmegen breakage syndrome. *Mol. Immunol.* 37, 1131–1139.
- Yokoro, K., Nakano, M., Ito, A., Nagao, K., Kodama, Y., Hamada, K., 1977. Role of prolactin in rat mammary carcinogenesis – detection of carcinogenicity of low-dose carcinogens and of persisting dormant cancer-cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 58, 1777–1783.
- Yoshimoto, Y., Kato, H., Schull, W.J., 1988. Risk of cancer among children exposed in utero to A-bomb radiations, 1950–84. *Lancet* 2, 665–669.
- Yoshimoto, Y., Delongchamp, R., Mabuchi, K., 1994. In utero exposed atomic bomb survivors: cancer risk update. *Lancet* 344, 345–346.
- Yu, Y., Okayasu, R., Weil, M.M., et al., 2001. Elevated breast cancer risk in irradiated BALB/c mice associates with unique functional polymorphism of the Prkdc (DNA-dependent protein kinase catalytic subunit) gene. *Cancer Res.* 61, 1820–1824.
- Yu, D.S., Sonoda, E., Takeda, S., et al., 2003a. Dynamic control of Rad51 recombinase by self-association and interaction with BRCA2. *Mol. Cell* 12, 1029–1041.
- Yu, X., Chini, C.C., He, M., Mer, G., Chen, J., 2003b. The BRCT domain is a phospho-protein binding domain. *Science* 302, 639–642.
- Zhong, Q., Chen, C.F., Li, S., et al., 1999. Association of BRCA1 with the hRad50-hMre11-p95 complex and the DNA damage response. *Science* 285, 747–750.
- Zhou, P.K., Zhiang, X.Q., Sun, W.Z., Liu, X.Y., Zhang, Y.P., Wei, K., 1994. Adaptive response to mutagenesis and its molecular basis in a human T-cell leukemia line primed with a low dose of gamma rays. *Radiat. Env. Biophys.* 33, 211–217.
- Zhou, H., Randers-Pehrson, G., Waldren, C.A., Vannais, D., Hall, E.J., Hei, T.K., 2000. Induction of a bystander mutagenic effect of alpha particles in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 2099–2104.
- Zhou, H., Suzuki, M., Randers-Pehrson, G., et al., 2001. Radiation risk to low fluences of alpha particles may be greater than we thought. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 14410–14415.
- Zhou, X.Y., Wang, X., Hu, B., Guan, J., Iliakis, G., Wang, Y., 2002. An ATM-independent S-phase checkpoint response involves CHK1 pathway. *Cancer Res.* 62, 1598–1603.
- Zhou, H., Suzuki, M., Geard, C.R., Hei, T.K., 2002. Effects of irradiated medium with or without cells on bystander cell responses. *Mutat. Res.* 499, 135–141.
- Zhou, H., Randers-Pehrson, G., Geard, C.R., Brenner, D.J., Hall, E.J., Hei, T.K., 2003. Interaction between radiation-induced adaptive response and bystander mutagenesis in mammalian cells. *Radiat. Res.* 160, 512–516.
- Zhu, C., Mills, K.D., Ferguson, D.O., et al., 2002. Unrepaired DNA breaks in p53-deficient cells lead to oncogenic gene amplification subsequent to translocations. *Cell* 109, 811–821.
- Ziegler, R.G., Hoover, R.N., Pike, M.C., et al., 1993. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J. Natl. Cancer Inst.* 22, 1819–1827.
- Zou, L., Elledge, S.J., 2003. Sensing DNA damage through ATRIP recognition of RPA-ssDNA complexes. *Science* 300, 1542–1548.

ICRP Publication 99
放射線関連がんリスクの低線量への外挿

2011年4月15日 初版第1刷発行

翻訳 社団 日本アイソトープ協会
発行 法人

〒113-8941 東京都文京区本駒込二丁目28番45号
電 話 代表 (03) 5395-8021
出版 (03) 5395-8082
E-mail syuppan@jrias.or.jp
URL <http://www.jrias.or.jp>

発売所 丸善出版株式会社

© The Japan Radioisotope Association, 2011 Printed in Japan

組 版 丸善プラネット株式会社
印刷・製本 株式会社 恵友社

ISBN978-4-89073-205-0 C3345

