実験動物からヒトへの外挿

生物学的安全性研究の必要性

(放射線医学総合研究所) 松岡 理

原子力開発の進展とともに、人類はいまだかつて経験しなかった多種多様な放射性物質に遭遇する機会が急速に増大している。このため将来の危険度を正確に予測し、十分な安全対策を立てることが要求される。このとき実験動物での結果から人類での値を精度よく推定するため理論の確立が必要であり、このための多種類動物による研究の現状を紹介し、生物学的安全性研究の今後の中心的課題であるヒトへの外挿について解説する。

I. 放射性物質の人体影響評価の2つの方法

放射性物質が体内に摂取されたことによって生ずる人体での危険度を評価するには、大別して2つの方法がある。その1つは、その物質または類似物質についての過去の人体障害例を基準にして、それに各種の修正要因を加えて修正したものをを用いるという方法である。第2は、その物質を用いて実験動物について線量効果関係を求め、これを基準にして人体での危険度を外挿(後述)によって予測するものである。

1. 人体障害例(疫学的データ)に基づく方法

放射性物質の人体への障害に関しては、人類は痛ましいいくつかの障害例をもっている。その中でもかなりの集団が被曝し、発症した例がいくつかあり、それらが危険度評価の基準となる。Ra入りの夜光塗料を時計の文字板に塗りつけていた女子工員で、ずっとあとになって骨肉腫や白血病を生じたダイアル・ペインターと呼ばれる集団がある。この集団のデータは、Raを初め Sr, Pu などの骨親和性の放射性核種の危険度評価の基準として用いられている。米国コロラド州やヨーロッパのヤヒモフ地方でウラン鉱夫に多発した肺癌も、現在では Rn とその娘核の気管支上皮の照射によって生じた肺癌であると考えられ、Rn 等の危険度評価の重要な基礎となっている。造影剤として投与された二酸化トリウムコロイドが肝臓に長期間蓄積し、数10年後に肝癌や白血病を多発しているトロトラスト投与患者もまた貴重な人類の障害例である。このほかにも、 ^{32}P を投与された強直性脊椎症の患者集団や、 ^{131}I を投与された甲状腺腫の患者も人体障害例として知られ、危険度評価の基準として用いられている。

これらの人体障害例は、人体そのものでの実例とい

う点では何物にもかえがたい優れた点をもつが、一方、人間の側の諸条件、すなわち年齢、体重、性、その放射性核種の摂取の条件や摂取量がさまざまで、それに基づく線量の評価が困難であるという大きな欠点がある。そして例数も実験動物の場合に比べれば一般に少ない。人体例は当然のことながらごく限られた種類の放射性核種についてのみしか実例はない。

2. 動物実験の結果からの外挿による方法

放射性物質の人体への影響を調べるのに、実験動物に投与して投与量と効果との関係を実験的に求めることがよく行われている。この場合、動物の年齢、体重、性が一定であるのはもちろんのこと、放射性物質の投与条件も一定にすることは容易であるし、統計的に十分な精度を出すに必要な例数をそろえることもできる。したがって、放射性物質の量およびそれに基づく被曝線量も正確に評価できる。しかしながら、動物で得られたものはそのままヒトのデータとならないことは自明の理である。実験動物とヒトとがどのように異なり、動物の値をどのように修正してヒトでの値とするかが問題である。この実験動物はヒトとは違うというどうしようもない事実をどのように克服するかが問題である。

動物実験の場合は当然のことながら、どのような放射性核種についても実験的に調べることができるという点は、人体例の場合に比べて優れた点である。

II. 実験動物からヒトへの外挿とは

外挿という言葉は元来数学用語であり、実測値のない部分について実測値をもとにして、計算により推定値を求める方法で、理工学の分野では比較的なじみの

Extrapolation from Experimental Animal to Human, Osamu MATSUOKA

(1977年 11月22日 受理)

深い用語であるが、実験動物からヒトへの外挿ということについては多少の説明を要しよう。外挿という言葉は、本来の用語の意味が拡大されて現在ではかなり広い意味に用いられるようになっている。例えばマウス、ラット、ウサギ、イヌなどの実験動物が何か1つの直線上に並んでいると考え、ヒトはその延長線上に同じように並んでいるとするのである。そしてこれらの実験動物の値から直線を求め、実験動物の値を基準にヒトの値を求めることを外挿するというのである。

いま、これらの実験動物が何を基準に1列に並べることができるかということになると、実に多種多様な尺度が考えられる。例えば体重、体表面積、呼吸量、平均寿命、エネルギー要求などの人体でも測定可能ないろいろなパラメータが考えられる。これらの尺度に従って実験動物を並べたとき、一般にヒトはこれらの実験動物の占める位置よりも外側にあるから、外挿という表現を用いるのである。

Ⅲ. 外挿が要求されるパラメータの種類

危険度評価の目的でわれわれが人体について知りたいと願っているパラメータは、大別すると次の2つがある。その1つは、危害要因である放射性物質の生体への到達性に関するものと、もう1つは、それらに対する生体のレスポンスを示すパラメータである。具体的な表現をとると、前者はPuの体内沈着、移行に関するパラメータ、例えば肺に沈着したPuの生物学的半減期などがこれにあたり、後者は各種の投与経路によるPuによる発癌の頻度などがこれにあたる。

実験動物のデータから人体での値を推定するにあたって、これらの2種類のタイプの異なるパラメータについて、動物とヒトとがどのような位置関係にあるかを明らかにすることが外挿のための第1のステップである。人体で測定可能な内因性パラメータ(動物自身のもつ性格からのパラメータ、例えば体重、体表面積、平均寿命など)と、実験動物での外因性パラメータ(動物に外的要因が加わったときに生ずるパラメータ、例えばRIの生物学的半減期など)との関連づけができれば、外挿はこの関係を用いて理論的に成立するはずである。

Ⅳ. 動物差の諸要因

動物差とは何かということは、きわめて難しい問題である。しかし、放射性物質の人体への到達性、人体のレスポンスに限定して考えると、動物差は次の4つの要因、①幾何学的要因、②時間的要因、③量的要因お

よび④質的要因としてとらえることができる。

(1) 幾何学的要因

実験動物およびヒトについてそれぞれの幾何学的な大きさについては、個体全体としてのみならず、体の各部の微細な構造に至るまで大きな幅で異なっている。これらの要因を幾何学的要因と呼ぶ。

この幾何学的要因は体内での飛程の短い α 放射体(例えば ^{239}Pu では 40μ)の場合に特に問題になるが、絶対的な体の大きさの動物差と、相対的比率の動物差という両面に注目する必要がある。

(2) 時間的要因

実験動物とヒトとの違いが危険度の評価の上で重要な意味をもつのは、時間的要因に関してである。1つは放射性物質の代謝に関する時間的要因と、もう1つは放射性物質の代謝とは直接関係しないが、動物のいろいろな生物学的ステージが時間にどのように配分され、位置づけられているかが動物によって異なるかということである。

(3) 量的要因

生体の量的形質がいろいろな意味での動物差を形成していることは誰でも知っている。体の大きさの相違が動物差の目に見える最大のものであるが、体の大きさが異なれば、当然その中に含まれて存在する物質の絶対量は異なる。そしてその相違は単に絶対量の差だけではないことがすでに知られている。そこでこの量的形質を論ずる場合には、絶対量を問題にする場合と、相対値すなわち体重に対する比率とか、単位重量当りの存在量すなわち濃度、あるいは単位時間当りの量または回数などのような相対的な量的形質に分けて考える必要がある。これらの量的形質が動物差を直接形成し、ひいては外部からの危害要因すなわち放射性物質に対する生体の反応の動物差の原因の多くを占めていると考えるのが妥当であろう。

(4) 質的要因

実験動物とヒトとの放射性物質に対するレスポンスに質的な動物差があることは、経験的にすでに多くの例が知られている。動物差の原因が、動物の種類による質的な差異に基づくものであると考えられた場合、例えばヒトと異なる場合は、その動物差の原因を量的要因に求めても、あるいは量的因子を用いて外挿してもまったく無意味になる場合があるからである。

Ⅴ. 動物差の支配法則

実験動物からヒトへの外挿にあたって、多種類動物の同時比較(マルチスピーシス・アプローチ)によって

動物差の支配法則を見出そうという努力が払われようとしている。なぜなら動物差の原因は、2種類の動物だけをいくら調べても真実はわからない場合でも、もしあるメカニズムで動物差が生ずるものであれば、多数種の動物についてもそのメカニズムによる動物差が生ずるはずである。このような観点から動物差について統一的な支配法則を筆者も探っているが、現在までに明らかになった点は次のようである。

1. Body サイズ依存性

動物自身のもつ生理学的数値や、外部から与えられた放射性物質の体内行動や、それに対する生体のレスポンスの動物差のかかりのものに、動物の Body サイズに依存するものが認められる。そしてさらにこの中には体重依存性のものと体表面積依存性のものと2つが存在する。体表面積依存性に属するパラメータとしては、ある種の放射性物質の生物学的半減期がその典型的な例として認められる。第1図に ^{137}Cs の場合について具体例を示す。体表面積の場合も体表面積そのものに直線的に比例する場合と、体表面積の対数に比例する場合とがある。

第1図 ^{137}Cs の生物学的半減期と体表面積の関係

パラメータのうちには体表面積よりも体重依存性の方がよく適合する場合がある。同じ生物学的半減期でも ^{22}Na の場合がある。同じ生物学的半減期でも ^{22}Na の場合は体表面積よりも体重依存性が高い。

2. Body サイズ非依存性

Body サイズにまったく依存しないパラメータも多数存在する。このうちではっきりと区別できるものは、Body サイズに無関係でしかも一定の値をとるものである。これは内因性パラメータのうち基本的なユニットに多くみられる。つまり基準となる最小構造単

位の大きさや生理学的定数においては動物差のほとんどの場合が多い。具体的には最小構造単位である細胞の大きさ、赤血球の直径、毛細血管の太さや、生理学的定数としては血液、体液のpH、体温、血圧などがあげられる。外因性パラメータにこの種のものがあるか否かは未詳である。

Body サイズに無関係で、しかも一定の法則性がないようにみえるこのグループは、内因性のものにも外因性のものにも非常に多く、これらを支配する法則を見出すことが期待される。例えば、内因性パラメータとしては染色体の数、1回の産児数、血液成分の含量、外因性パラメータとしても Pu の胎児移行率、Pu による発癌率などである。

この無法則性のグループもよく調べると、ある種の分類ができるようである。まず分類学的近縁度依存性ともいえるべきもので、動物分類学的に同じグループに属するものは、体の大きさに無関係に類似した値をとるというものである。平均寿命依存性のパラメータも存在するらしい。これは一見体重依存性と類似するが、よく調べると異なっている。このほかにも発生学的な関連性が外因性パラメータの動物差に関係しているという説がある。すなわち、物質の胎盤通過性は胎盤の外形の相異や、組織学的な相異による分類、卵黄嚢のタイプの分類、子宮の形の分類、性周期のタイプ、発情シーズンなどが関連している場合がある。

動物差の支配要因としてもう1つ重要なものに、食習慣およびそれに伴う解剖学的、生理学的特性の問題がある。肉食、雑食、草食という食習慣の相違が消化管の形態学的な相異と対応しており、それが放射線照射に対する消化管障害の動物差を支配していることを、筆者は比較実験動物学的検討によって明らかにした⁽¹⁾。これは放射線による消化管障害の主要な症状の1つである下痢と、それに伴う電解質、水分の漏出が大腸、盲腸の大きい動物ほど再吸収によって軽減されるからであるが、この大腸、盲腸の全腸管に対する比率が肉食、雑肉、草食となるにつれて増大し、それとともに消化管障害の程度が軽くなるのである。

放射線による消化管障害の発現の時期の動物差に関しては、食性と無関係な別の要因が存在することが知られている。それは消化管粘膜の絨毛を構成している細胞のターンオーバーの周期が、大線量(1,000R以上)の放射線照射の結果としての消化管障害による消化管死の発現時期に関連していることが明らかになっている。このターンオーバーの周期はマウスで3.5日、ヒトでは10数日とされ、全部の動物については明らかにさ

れていないが、おそらく平均寿命依存性か、Bodyサイズ依存性かのいずれであろうと想像される。

Ⅶ. 遺伝的影響における動物差と支配要因

動物の染色体が遺伝情報の伝達という生物で最も基本的役割を持ち、その化学的な組成がDNA(デオキシリボ核酸)であることはよく知られている。また、その染色体の数は動物種に固有のものであり、個々の染色体のタイプも種特異性を持つものであることも現在よくわかっている。次に、この染色体の数やタイプが放射線に対する動物のレスポンスに何か関係がないかということが当然考えられる。特にレスポンスの指標として染色体異常に着目するとき、なんらかの関係があってもよいのではないかということは当然考えられる。

放射線による染色体異常は、放射線が直接染色体のいずれかの部分にヒットしてDNAの鎖の一部を切断することによって起ると考えられているので、ターゲットである染色体の数が細胞当たり多ければ多いほど、ヒットする確率は高まると考えられる訳である。そして染色体の数そのものよりは、染色体は大別してX型とV型があるが、切断のチャンスという点でX型はV型の2倍の可能性が考えられるから、有効腕数がX型は4、V型は2と考えると、オークリッジ研究所のBrewen⁽²⁾は、放射線による染色体異常の確率つまり感受性は、その動物の染色体有効腕数の総和と関連すると唱え、これを証明するものとして第2図に示すように、染色体異常の相対頻度と有効腕数との間に直線的関連があると報告した。これをarm number 仮説と呼ぶ。このBrewenの仮説が普遍的なものであれば、染

色体異常に関する危険度推定において、実験動物からヒトへの外挿の理論が確立したことになり、きわめて応用範囲が広いものと注目された。しかし、この仮説に対しては種々の有力な反論がなされ、普遍性が成立しないことが次々と明らかにされ、事実上この仮説は否定された。筆者も村松⁽³⁾とともに反論の実験を行った。

Brewen らが有効腕数の異なる6種の動物について比較実験動物学的検討からこの仮説を立てたのと逆に、筆者らは通常われわれが用いる実験動物のかなりのものの有効腕数がほぼ同じであるのに着目して、ヒト、サル、ウサギ、ネコ、イヌの5種類の動物を用いて、Brewen らと同様、末梢白血球の *in vitro* においてX線照射後の染色体異常の誘発感受性について検討した結果、第2図●のように有効腕数が70~90の範囲であり差がないにもかかわらず、相対感受性が大きく変動することを明らかにし、Brewen の仮説は常用の実験動物の範囲では普遍性がないことを明らかにした。そして現在までに報告されているすべてのデータを同一の尺度で比較してみると、放射線による末梢白血球の染色体異常は、有効腕数よりもむしろ動物分類学的な分類によって支配されていることが推測された。

放射線による染色体異常の発現頻度の動物差の支配法則に関しては、さらにもう1つの有力な説がある。これは単に哺乳動物の中だけの動物差の支配要因ということではなく、動植物界全体を通じての普遍的な法則として提案されたものである。提案者のAbrahamson⁽⁴⁾は、細胞当りのDNAの量と染色体異常の頻度との間に直線関係があることを示した。しかしこの法則も、実験動物というきわめて狭い範囲の哺乳動物では細胞当りのDNA量が非常に接近しており、また染色体異常の頻度とは無関係であるので、残念ながらこの法則は適用できないようである。

Ⅶ. 放射性核種の生物学的半減期の動物差の支配法則

放射性核種が体内に侵入した時、体のいろいろな排泄系を通じて体外に排泄される。放射性核種がγ線を出す場合には、生きたまま動物や人体を体外から計測することができる。この時投与全量に対するその時の残存量の割合を全身滞留率と呼ぶ。この全身滞留率は通常、単一またはいくつかの指数関数の和として表示することができ、その減少の傾向を示す指標として放射性壊変の場合の物理的半減期と同じく、生物学的半減期($BT_{1/2}$)という概念を導入して使用している。

○: Brewen のデータ, ●: 村松, 松岡のデータ

第2図 染色体異常に関する有効腕数仮説とその反論

放射性核種の生物学的半減期の動物差について、その支配要因が推定できれば実用上大きな価値がある。現在無機の元素についてはそのかなりの部分が放射性同位体として市販され、また加速器などにより実験的に生産されている。これらを使って行われた Richmond らの生物学的半減期に関する各種動物での比較検討を中心に、生物学的半減期の動物差がどのような支配法則によって支配されているかについて、筆者が検討した結果についてその概要を述べよう。

放射性核種の生物学的半減期には大きな動物差があり、それが動物の体のサイズと関連があり、動物のサイズの増加することが、 ^{22}Na , ^{137}Cs , Rb 等のアルカリ金属元素についての比較動物実験によってまず見出された⁽⁵⁾。しかし、このような関係が全部の放射性核種に成立するものでないことが、周期律表ですぐ隣りのアルカリ土類である Ca , Sr 等の検討の結果明らかになった。アルカリ金属の Na は $BT_{1/2}$ が動物の体重増加と正の相関をなすのに、アルカリ土類の ^{90}Sr では逆に負の相関をなしていることがわかった。このような関係を各種の放射性核種について調べると、体重と正の相関するタイプ、負の相関のあるタイプ、体重無依存性のもので一定のもの、無法則性のものなどに分類されることが、筆者の検討で現在明らかになりつつある。この生物学的半減期の動物差に関する支配法則が普遍的なものとして確立されれば、人体での危険度推定に大きな意義があるが、残念ながら Pu についてはまだ法則性は明らかでない(特定臓器については ICRP の作業グループが、体重と正の相関のあることを認めている)。

生物学的半減期と密接な関連性のあるパラメータに放射性核種の連続摂取の場合の体内沈着の平衡レベルの問題がある。これは理論上、平衡レベルは全身滞留率曲線(いくつかの生物学的半減期をもつ指数関数の和で表わされる)と一定の数学的關係にあるので、生物学的半減期と同様動物差があり、当然それが体の大きさと関連をもっていることが、Richmond ら⁽⁶⁾や藤田ら⁽⁷⁾によって明らかにされている。この平衡レベルの体重との関連性の実験式が、比較動物学的検討から、すでにいくつかの核種について求められており、これにヒトの体重を導入して計算すれば、人体での値が外挿値として求められるようになっている。この場合

も Pu についての実験式は求められていない。

Ⅶ. 外挿の理論の確立の必要性

原子力の利用開発が進むにつれて、危険度評価の対象となる放射性物質の種類、化学的形態はわれわれ人類がかつて経験したことのないものになっていく。このときわれわれが危険度評価のためにとりうる唯一の道は、動物実験によって求めた数値を精度の高い外挿によって人類に適用することである。かつては動物実験からの外挿の精度の低さを過大な安全係数を乗ずることによって補ってきたが、放射性物質の取扱量の飛躍的増大、危害要因の複数化によって、いままでの安易な方法ではその放射性核種の使用が著しく不合理な制限を受けることになるおそれがあるからである。つまり外挿の精度をあげて精度の高い人体での推定値を求め、過大な安全率を乗じなくてすむようにしなければならないのである。このためには、現在の段階で外挿の理論体系を確立しておくことが最も重要なことになるのである。

Ⅷ. 生物学的安全性研究は危険度の予測

原子炉の工学的安全性研究が現在では盛んに行われるようになった。これらの研究の目的は安全性の実証であるという表現がとられる場合が多い。われわれの生物学的な安全性の研究とは、今後何をめざすべきか、それは原子利用に伴う生物学的な危険度の精度の高い予測ということができよう。放射線医学総合研究所では、多種類動物による実験動物からヒトへの外挿法の確立の研究をめざして現在準備を進めつつある。

— 参考文献 —

- (1) 松岡 理, 他: 医放誌, 24, 910~915 (1964).
- (2) BREWEN, J.G., et al.: *Mutation Res.*, 17, 245~254 (1973).
- (3) MURAMATSU, S., et al.: "*Biological and Environmental Effects of Low-level Radiation*", Vol. 1, p. 229~236 (1976), IAEA.
- (4) ABRAHAMSON, S., et al.: *Nature*, 245, 460~462 (1973).
- (5) RICHMOND, C.R.: *LA-2207*, (1958).
- (6) RICHMOND, C.R., et al.: *Health Phys.*, 7, 219~225 (1961).
- (7) FUJITA, M., et al.: *ibid.*, 12, 1237~1247 (1960).