総	説
---	---

放射線の影響評価と染色体異常

石 原 隆 昭*¹

(1978年7月8日受理)

Chromosomal Estimation of Radiation Effects in Man

Takaaki ISHIHARA*¹

Chromosome abnormalities induced in peripheral lymphocytes are excellent biological indicators of radiation exposure. The estimate of the absorbed dose of radiation based on the chromosome aberration yield is considered the most dependable means of the biological dosimetry. In this brief review, several aspects of the use of radiation-induced chromosome abnormalities for the assessment of the biological effects of radiation are discussed; chromosome abnormalities induced by radiation, the yields of chromosome abnormalities in relation to dose, quality and dose rate of radiation, dosimetry shortly after exposure and after many years, and the capacity of chromosome abnormalities as indicators of radiation effects in the low dose level.

Chromosome abnormalities to be used for the estimate are chromosome type abnormalities such as dicentrics, rings and others, among which dicentrics and rings are regarded as the most adequate since they can be easily detected, and are highly dose-dependent. On the basis of the yield of dicentrics and rings, an absorbed dose equivalent to as low as about 10 rad of ⁶⁰Co gamma rays may be estimated. Even many years after exposure when there are no other indicators remaining, chromosome abnormalities can still serve as fairly reliable indicators.

KEY WORDS: radiation effect, chromosome abnormalities, peripheral lymphocytes, biological indicators, absorbed dose, biological dosimetry, review, dicentrics and rings.

I はじめに

放射線が染色体異常を誘発することはよく知られており、植物や実験動物を材料として古くから多数の研究がなされている。

近年、末梢リンパ球培養法の開発に伴う染色体観察技術のめざましい発展により、ヒトにおいても放射線誘発染色体異常に関する広範な研究が行なわれるようにな

り、放射線影響評価を行なううえで染色体観察は非常に有用な手段であることが明らかにされている^{1~5)}。ここでは放射線被曝によって末梢リンパ球に誘発される染色体異常の放射線の影響評価に果たす役割についてわれわれの経験した被曝例の結果をも含めてその大要を述べることにしたい。

II 放射線照射によって末梢リンパ球に生成される染色体異常の型

放射線被曝者における染色体観察には、一般的に静脈から採取した末梢血液が用いられる。まず採取された血液をPHA(分裂誘起物質)を添加した培養液に加え、2~3日間ほど37°Cの恒温器内で培養し、その中で増

*¹ 放射線医学総合研究所障害基礎研究部; 千葉市穴川4-9-1 (〒280)

Division of Radiation Hazards, National Institute of Radiological Sciences; 9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, Chiba-ken.

殖する末梢リンパ球（T-リンパ球）の分裂細胞を観察対象とする。この場合、観察される T-リンパ球集団はほとんどが細胞周期の G₀ 期にある高度に同調化した細胞から構成されている。このため生体内（*in vivo*）あるいは培養前試験管中（*in vitro*）で放射線照射を受けた場合に生ずる染色体異常はすべて染色体型（chromosome-type）に限られる。また、細胞周期にあわせてコルヒチン処理を行なうと、培養に移してから第1回目の分裂細胞のみを観察対象とすることも可能である。

前述したように被曝者の末梢リンパ球に認められる染色体異常は染色体型である。染色体型異常は DNA 合成前の G₀ あるいは G₁ 期の染色体が機能的に1本である時期に放射線を照射されると生成されるもので、DNA 合成期あるいはそれ以後の染色体が2本の染色分体からなる時期に照射された場合に生ずる染色分体型（chromatid-type）とは区別される。染色分体型異常は前述の照射条件におかれた末梢リンパ球が観察される場合には照射線量に対応することはなく解析の対象とならない。

末梢リンパ球を観察する場合に問題となる染色体型染色体異常は以下のように大別される。

1. 端部欠失（terminal deletion）

染色体の腕における1ヒット事象による単純な切断で通常 acentric fragment とよばれるものである。

2. 交換型異常（exchange aberrations）

二つの切断端（2ヒット事象）の誤った結合の結果生じた異常である。これらの異常はさらに次の2タイプに分けられる。

(1) 単一染色体における交換型異常（intra-chromosomal exchanges）：これらには単一染色体上の同一腕に生じた2切断の相互の結合による場合と、異なった染色体腕上に生じた二つの切断の相互結合による場合がある。

前者は中間欠失（interstitial deletion）とよばれるもので同一腕における二つの切断によって中間部分が欠失し、二つの切断端が結合する場合である。欠失した染色体断片は一般的には端部欠失と明確には区別しえないものが多い。しかし、中間欠失であっても切断片の両端が結合して環断片（acentric ring）を形成する場合にはこれらをはっきりと識別することが可能である。他方、同一腕の二つの切断端が逆に結合した場合には動原体を含まない逆位（paracentric inversion）が形成されるが、これらは分染法などを用いないと多くは識別は困難である。

後者は同一染色体の別々の両腕に生じた二つの切断端の結合によって形成された異常で、第1図のような動原

体をもった環染色体（centric ring）とそれに伴って染色体断片ができるかあるいは動原体を含む逆位（pericentric inversion）である。この逆位は前述の paracentric inversion と異なればしばしば識別可能な異常染色体となる（第2図B）。

(2) 二つないしそれ以上の異なった染色体間に起こった交換型異常（inter-chromosomal exchanges）：これらは異なった染色体に生じた切断端の相互の結合であって、非相称的（asymmetric）に交換結合すると、2動原体染色体（dicentric）とそれに伴う染色体断片（acentric fragment）が形成される（第1図）。また、2個以上の染色体間に asymmetric な交換が起こると多動原体染色体（multicentric）、たとえば3動原体染色体（tricentric）などが形成される（第1図）。しかし、切断端の結合が相称的（symmetric）に行なわれると形態的に識別される2個の異常染色体が生じる。このような交換を相互転座（reciprocal translocation）とよんでいる（第2図A）。

また、染色体異常は細胞分裂における行動から不安定型、安定型の二つのタイプに分類することができる。不安定型染色体（unstable chromosome）は acentric fragments, dicentrics や rings など分裂に対する構造的欠陥をもつもので、細胞分裂をくり返すごとに急速に消失していく。これらをもつ細胞は Cu 細胞とよばれている。これに対して、paracentric および paracentric inversions や reciprocal translocation などの左右対称的な交換型異常は細胞分裂にさいしての構造的欠陥はなく、分裂においても失われることはないため、安定型染色体（stable chromosome）とよばれ、これを含む細胞は Cs 細胞といわれている⁶⁾。

III 被曝条件と染色体異常

放射線が細胞に照射された場合、あたえられた線量、線質、線量率などと染色体異常生成率との間にははっきりとした関係が成立することが多くの研究から明らかにされている。

第1表は照射線量と染色体異常の生成の線量反応関係を示したものである。この実験結果は佐々木により静脈から採取された末梢血液に試験管内（*in vitro*）で 1.9 MeV X 線を照射した後、PHA を添加した培養液中でおおよそ2日間培養して、培養後第1回目の分裂細胞のみの観察によって得られたものである。この表からも明らかのごとく、1ヒット型の端部欠失は線量の増加に対して直線的増加が、これに対して2ヒット型の交換型異常は線量の2乗に比例した増加がそれぞれ認められてい

第1図 染色体型異常

↓, 2 動原体染色体 (dicentrics); ↑, 環染色体 (rings); ←, 3 動原体染色体 (trisomics); →, 無動原体染色体片 (acentric fragments)。

放射線被曝の指標としては dicentrics と rings が最もよく用いられる。

第2図 安定型異常 (Cs)

A, 相互転座 (reciprocal translocation); B, 動原体を介在とした逆位 (pericentric inversion)。

る。

次に、線質効果については、第3図に示したように放射線の種類によって dicentrics+rings の生成率にはっきりとした違いが存在している³⁾。細胞が放射線を照射

された場合、細胞核内での荷電の飛跡に沿って生じる電離の空間的分布、すなわち、放射線の線エネルギー付与率 (LET) による飛跡効果を受ける。この場合、交換型異常の形成について二つの染色体切断がそれぞれ別々の

第1表 染色体異常の頻度と線量との関係 (1.9 MeV X 線) (佐々木⁷⁾)

染 色 体 異 常	形 成 率
端部欠失	$(1.04 \pm 0.37) \cdot 10^{-3}/\text{cell}/\text{rad}$
非相称性交換 { 微小中間部欠失	$(1.62 \pm 0.47) \cdot 10^{-6}/\text{cell}/\text{rad}^2$
{ 2 動原体染色体・環染色体	$(5.68 \pm 0.50) \cdot 10^{-6}/\text{cell}/\text{rad}^2$
相称性交換 { I	$(1.54 \pm 0.45) \cdot 10^{-6}/\text{cell}/\text{rad}^2$
{ II	$(1.40 \pm 0.55) \cdot 10^{-6}/\text{cell}/\text{rad}^2$

荷電子によってすなわち2ヒットによって形成された場合は線量の2乗に比例し、同一の荷電子による1ヒットによって生成されると線量に比例した増加を示す。このため、低 LET 放射線 (高エネルギーX線あるいは γ 線など) ではほとんどが二つの飛跡事象となるが、LET が高い放射線 (中性子、陽子など) になると一つの飛跡による事象が増加する。

以上のように交換型異常の生成は、低 LET では $Y = aD + bD^2$ の式で表わされるが上記の高エネルギー X 線や γ 線などではほとんどが2ヒット事象であるから $Y = bD^2$ に近くなり LET が高くなるに従って $Y = aD$ に近い1ヒット事象となる。このような生成率と線量効果との間の関係を $Y = kD^n$ で表わすと LET の増加に伴って線量乗数が1から2の間を変動することが知られている (第2表)。しかし、LET の増加に伴って無限に交換型異常の生成率が增大するものではない^{3,7)}。

線量率と染色体異常の生成の関係は、一般的に低 LET 放射線においては線量率を下げると異常の生成率が減少することが明らかにされている^{8,9)} (第4図)。また、線量率効果は中性子照射では認められていない¹⁰⁾。いままでは放射線効果については連続した照射による染色体異常の生成率を述べてきたのであるが、照射が分割されてあたえられたときの効果が問題となる。この場合、分割間隔が非常に短いと1回照射と同一線量とはほぼ同様な効果が期待されるが、分割の時間的間隔が長くなるに従って同一な照射線量であっても連続照射に比して異常の出現率の低下が認められる。この分割による異常の生成率の低下には G_0 における切断の回復が関与していることを物語っている。

IV 末梢リンパ球における染色体異常と被曝線量 (染色体異常に基づく被曝線量推定)

前述したように、試験管内で放射線照射を受けた末梢リンパ球における染色体型異常と照射線量の間にははっきりした線量反応関係が成立することは明らかである。

第3図 ヒトの末梢リンパ球における照射線量と dicentric+ring 生成率との関係 (SASAKI³⁾)
A, X線; B, γ 線; C, 200 kVp X線; D, 14.1 MeV 中性子; E, 2.03 MeV 中性子

しかし、これら実験的に得られた線量反応関係が被曝個体、すなわち生体内で照射を受けた末梢リンパ球の染色体異常においても同一な関係が成立するかどうかは被曝個体の影響評価を行なう場合に重要な問題となる。この点については *in vitro* の実験的結果が *in vivo* の場合にもほぼ適用しうることを支持する結果がえられている^{4,11,12)}。

染色体観察を実際に行なう場合には、だれでも容易に誤りなく指摘できる染色体異常を観察の対象とすべきで

第2表 各種放射線による dicentrics+rings および deletions の形成（細胞当り）の線量反応関係（SASAKI³²）

染色体異常	欠失 (Deletions)		2 動原体染色体および環染色体 (Dicentrics and rings)			
線量反応関係	$m_1 = k \cdot D^n$		$m_2 = k \cdot D^n$		$m_2 = aD + bD^2$	
係数	$k (\times 10^{-4})$	n	$k (\times 10^{-5})$	n	$a (\times 10^{-4})$	$b (\times 10^{-6})$
Linac X 線	1.99	1.30	4.92	2.04	—	5.94
⁶⁰ Co γ 線	1.79	1.28	25.50	1.78	0.91	6.82
200 kVp X 線	3.23	1.28	81.14	1.66	7.51	7.11
14.1 MeV 中性子線	12.90	1.17	1039.70	1.24	25.00	3.71
2.03 MeV 中性子線	34.98	1.00	5125.36	1.09	74.55	—

第4図 線量率と染色体異常生成率との関係 (LLOYD *et al.*⁹⁾)

○, X線 100 ラド/分; ■, ⁶⁰Co γ 線 50 ラド/分; ●, ⁶⁰Co γ 線 98 ラド/時間

あるが、これには dicentrics と rings が最もすぐれた指標である。

このように生成率と照射線量（被曝線量）との間にはっきりした線量反応関係が成立する dicentrics と rings がとくに被曝歴をもたない一般人の末梢リンパ球中にどの程度存在しているものかを知ることがまず放射線の指標として dicentric と rings の価値を考えるうえでぜひとも必要である。外村¹³⁾は過去において疾病によるX線照射を受けた経歴がなく染色体検査時より少なくとも1カ月以内には胸部X線撮影を受けていないという条件を満たしているものを対象者として、年齢を 30, 40, 50 および 60 歳代と区分して染色体型および染色体分体型染色体異常の出現率を検討している。この結果によると染色体分体型異常の出現は年齢による差はないが、これに反して染色体型異常の出現率は年齢の増加とともに上昇し、30 歳代で 0.35%, 40 歳代で 0.45%, 50 歳代 0.36%, 60 歳代で 0.72% となる。このうち問題となる dicentric と rings に関しては 30 歳代で 0.05% (3/6, 219), 40 歳代で 0.05% (3/5, 664) とごくまれであ

第5図 10歳階級別による非被曝群における染色体異常の出現頻度（外村¹³⁾）

○, 染色体型異常; ●, dicentrics+rings

るが、50 歳代で 0.12% (6/4, 941) および 60 歳代では 0.27% (13/4, 823) とかなり出現が顕著である（第5図）。しかし、この両年齢代においては、観察対象のなかに過去において胸部X線撮影以外の被曝歴（胃の透し撮影）を有するものが多く含まれているがこの影響を考慮しなければならないとしている。以上の観察結果からも明らかなごとく、特別な被曝歴をもたない 40 歳代以下の人々においては、dicentric と rings の出現は非常にまれなものであって、ヒトの放射線被曝におけるきわめて有用な指標となりうることは間違いない。

このような理由によって現在ではいろいろな放射線被曝例において末梢リンパ球に認められる染色体型異常、とくに dicentric+rings の頻度から被曝線量の推定が実際に広く行なわれている^{2,10,11,14~16)}。この推定方法から得られた結果はかなり適確なもので、現在では最も精度の高い生物学的指標と考えられている^{2~4)}。この推定法にも欠点がないわけではなく、外部被曝でしかも被曝が均一、さらに被曝後長い時間経過を経っていない例における推定は信頼度が高いのであるが、被曝が不均一、

第3表 染色体異常に基づく被曝線量の推定 (イリジウム事故例)

被曝個体	染色体異常頻度 $D_{ic}+R/cell$	染色体異常に基づく線量推定 (ラド)		物理的方法による 線量推定 (ラド)	被曝後の日数
		^{60}Co γ 線相当線量	高エネルギーX線 相当線量		
S. H.	0.1367	124	152	133	10- 52
Y. S.	0.0180	40	54	50	11-151
K. J.	0.0086	26	37	10	24- 86
M. K.	0.0026	12	19	25	10- 86
T. S.	0.0018	11	17	13	10- 86
M. I.	0.0015	10	16	15	10- 86

あるいは部分的な被曝を受けたような例、あるいは被曝後時間的に長く経過した例などでは適確な推定を行なうことは必ずしも容易でない。また、内部被曝の場合にはさらに困難で、外部被曝に比して放射性物質の体内分布の状態、体外への排出の状態、観察対象となるリンパ球と放射性物質の蓄積している組織器官との関連など、非常に複雑な条件が存在し、明確な線量反応関係をうることは困難である。

ここでは被曝例の推定結果としてわれわれが経験した被曝後まもなくから観察したイリジウム事故被曝例と被曝後長年月を経過してから観察したビキニ被災例の対照的な二つの被曝例を取りあげることにしたい。

1. イリジウム事故被曝例における染色体異常

イリジウムの被曝事故は 1971 年 9 月に千葉県下の某造船所において技術者の不注意から発生し非破壊検査に用いられるイリジウム-192 によって非職業人 6 名が被曝した。これらの被曝者は最初の被曝から 10 日目に当研究所病院部に入院治療を受けたが、染色体観察は入院直後から 1 週間間隔で退院まで続けられ、その後も現在まで追跡的に行なわれている。第3表はこれら 6 被曝個体の末梢リンパ球における dicentrics と rings についての被曝後 10 日から長いもので最高 151 日までの継続的な観察資料をもとに ^{60}Co γ 線および高エネルギー X 線の *in vitro* における実験値に挿入してそれぞれの相当線量として平均全身吸収線量を推定したものである。この表からも明らかなように、推定された被曝線量は物理的方法によって推定された被曝線量に非常によく対応している¹⁷⁾。また、これらの被曝個体の推定線量の量的関係は臨臨的な軽重ともよく一致している¹⁸⁾。以上に示されているように、被曝してからまもなくの被曝例における推定結果はかなり精度の高いものであることは疑いない。

第6図 イリジウム事故被曝最重症例 (S.H.) における Cu (dicentrics+rings) 異常と Cs 細胞の出現率の経時的变化と Q_{dr} 値の推移

イリジウム事故被曝例については引き続きその後も染色体観察を続けているが、第6図に示してあるように最重症例 (S.H.) において dicentrics と rings の出現率の推移をみると最初の被曝から 1 カ月目に最高値 17.2% を示したが、この頻度は時間的経過とともにしだいに減少して被曝 1 年目では 6.5% まで低下し、被曝 5 年目では 1.8~3.0% となった。これらの出現率を非被曝対照群、たとえば外村¹³⁾による 30 歳代 (イリジウム事故被曝例は 20 歳代 4 名、30 歳代 2 名である) における dicentrics+rings の出現頻度 0.05% にくらべると 40~60 倍にも達している。次いで高線量を被曝した例 (Y.S.) については、第7図のように最初の被曝から 3 週間目に 3.2% と最高値を示したが、前者と同様にしだいに減少し、被曝 1 年目で 1.0%、4 年目で、0.5%、5 年目で 0.6% と対照群の 10 倍以上の頻度で観察されている。このようにいずれの場合においても dicentrics と rings (Cu 異常) は時間的経過とともに減少しているが、これに反して Cs 細胞は時間的経過にかかわらずほぼ一定の頻度か、むしろの増加の傾向にあ

第7図 イリジウム事故被曝例 (Y.S.) における推移

る。両例に認められた Cs 細胞の出現頻度の最高値は非被曝群に比して S.H. 例で約 100 倍, Y.S. 例 30~40 倍, 後述する K.J. 例 10~15 倍程度であった。第4表は各被曝例の被曝後5年目における細胞遺伝学的所見を示したものであるが, 前2者以外では K.J. 例は末梢リンパ球の dicentric+ring から ^{60}Co γ 線相当線量として 26 ラド, 物理的方法から 10 ラドの被曝を受けたとされている。この例の染色体異常の推移をみると被曝5年目において dicentric+ring は 0.2% と最高値 (1.5%) の 1/7.5 に減少しているが, なお, 非被曝例

(30 歳代) の 4 倍にも達する頻度である。また, 最軽症例 (M.I.) は被曝当時から明確な臨床的变化が認められなかったが, 被曝線量は dicentric+ring の頻度から約 10 ラド, 物理的方法から 25 ラドと推定されている。この例は被曝当時の頻度は 30 歳代の非被曝群 (外村¹³⁾) における頻度の 3 倍程度であったが, 被曝 1.3 および 5 年目の各年代 1,000 細胞の観察範囲では各年代とも Cu および Cs タイプ染色体異常ともに検出されていない。

以上のごとく被曝例の末梢リンパ球に認められる染色体異常は長い期間にわたって保有されることは間違いなく, しかもかなり低線量の被曝までその影響を長い期間にわたり知ることができる。このことは, 放射線被曝によって現われる生物学的効果, たとえば, 血球数の減少骨髓における造血障害, 造精障害などが被曝後短期間のうちに回復し, 被曝後長く経過した例の明確な指標とはなりえないなかで, 染色体は上述のように長い期間にわたってははっきりとした生物学的指標となりうることを物語っている。

末梢リンパ球における染色体異常は原爆被爆者^{19,20)}, ビキニ被災者^{21~23)} など被曝後 20 年, 30 年を経た例においても非被曝群を上回る頻度で認められている。このような染色体異常の長年月の保有に関しては, Tリンパ球が非分裂状態 (G_0 期) に長くとどまり, きわめて長命であるという生物学的特性に依存した現象であると考

第4表 被曝後5年目における細胞遺伝学的調査 (イリジウム事故被曝例)

被曝例 (ラド)	末梢リンパ球			骨 髄		
	Cu (Dic+R)	Cs 細胞	異数性細胞 (高2倍性)	Cu (Dic+R)	Cs 細胞	異数性細胞 (高2倍性)
S. H. (124)	3.0 (60) 1.8 (36)	8.0 (89~114) 10.0 (111~143)	0.83 (5/600)	0.0	5.58	0.0
Y. S. (40)	0.6 (12)	3.0 (33~43)	0.20 (1/500)	0.0	5.0	0.44 (2/452)
K. J. (26)	0.2 (4)	1.0 (11~14.3)	0.0	0.0	0.0	0.0
M. K. (12)						
T. S. (11)						
M. I. (10)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
分析細胞数	3,700	500	1,300	330	330	932
対照群	0.05	0.07~0.09	0.2~0.3	0.0	0.0	0.0

Cu および Cs の () 内は対照群の出現率に対する倍数を示した。

えられている^{6,24)}。われわれはこのような G₀ 期にあるリンパ球に PHA を加えて細胞分裂を誘起し、G₀ 期リンパ球に保有されていた染色体異常を観察しているのである。しかし、このことについては問題の主題からはずれるのでこれ以上詳しくはふれない。

イリジウム事故被曝例の観察で明らかにしたように dicentrics や rings は長期間保有されているのであるが、時間的経過とともにしだいに減少し、その頻度は被曝後 1 年で最高値の 1/2~1/3 になる。しかし、この減少のパターンはそれぞれの被曝例によって一定したものでなく個人個人によって異なっている。そのために被曝後長期間を経た被曝例においては、染色体異常頻度から直接的に被曝線量を推定することはできない。佐々木はこのような長く保有されている不安定型染色体異常から被曝線量を推定する方法を考えている^{3,35)}。この方法は、被曝を受けてから最初に分裂した不安定型染色体異常細胞 (X₁Cu) に含まれる dicentrics+rings の頻度

$$Q_{dr} = \frac{D_{ic+R}}{X_1Cu}$$

を実験式に挿入することによって被曝線量を求めるのである。この方法によれば時間的経過に伴って不安定型染色体異常は減少しても観察対象を X₁Cu 細胞に限ることによって、それらに含まれる dicentrics+rings の頻度は時間的経過によって変わることなく、照射線量との間には線量反応関係が成立するのである。第 6 図および第 7 図には S.H. および Y.S. 両例における Q_{dr} 値の推移を示してあるが、その値は時間的経過にかかわらずほぼ一定である。被曝後長く経過した被曝例においては、また Cs 細胞が被曝後の長い期間はほぼ一定した頻度を示すことに基づいて、その出現頻度から求める方法も考えられている^{3,25)}。

2. ビキニ被災者における染色体異常

ビキニ海域で 1954 年 3 月 1 日に水爆実験による放射性降下物に被曝した第 5 福龍丸の乗組員(ビキニ被災者)についての染色体観察は、被曝 10 年後から今日まで年次的に継続されている^{21~23)}。第 5 表にはこれらビキニ被災者の被曝後 12, 13, 15 および 20 の各年度における Cu および Cs 細胞の平均の頻度を示してあるが Cu (D_{ic}+R) 細胞の出現頻度は時間的経過とともに減少がみられるが、外村の非被曝群 (40 歳代) の頻度に比較して、なお被曝後 15 年で 8 倍、20 年で 4 倍の頻度である。また、Cs 細胞の出現率については多少の変動は認められているが、2% 前後とほぼ一定し、非被曝例の 0.1% 程度に対して約 20 倍にも及ぶものである。

ビキニ被災者は被曝当時の障害の度合 (好中球の最低

第 5 表 ビキニ被災者の末梢リンパ球における染色体異常出現率の推移

観察材料 (観察例数)	観察細胞数	Cu 細胞 (D _{ic} +R) (%)	Cs 細胞 (%)
1966 (10)	750	0.67	1.20
1967 (13)	950	0.74	2.11
1969 (14)	4,138	0.41	1.86
1974 (12)	12,000	0.19	
	2,373		2.15

被曝後 12 (1966), 13 (1967), 15 (1969) および年 (1974)

第 8 図 ビキニ被災者各群 (I, II, III) の被曝 15 年および 20 年後の末梢リンパ球における Cu (dicentric+rings) 細胞および Cs 細胞の出現率

非被曝群の頻度は Cu (D_{ic}+R) 細胞が 0.05%, Cs 細胞は 0.1% 以下である

値などを指標として) からおおまかにこれらを三つのグループ (I, II, III) に分けることができる²⁶⁾ (第 6 表)。第 8 図は、それぞれ 3 グループにおける Cu および Cs 細胞の被曝後 15 および 20 年目における出現率を示したものであるが、両タイプの異常細胞ともに障害の度合にはほぼ対応した傾向が示されている。これら 3 グループの被曝後 15 および 20 年目における以上に示した観察データをもとに前述の二つの推定法を用いて高エネルギー X 線相当線量として推定した平均全身吸収線量が第 6 表に示してある。

以上の推定法は佐々木によって原爆被爆者の線量評価を行なうに当たって考えられたものである。SASAKI と MIYATA²⁵⁾ は被曝後 22 年目の原爆被爆者の末梢リンパ球における Cu および Cs 細胞の出現頻度は爆心からの距離との間に対応関係が認められ、さらに、それらの出現率から求めた平均全身吸収線量は間接的な物理的方法によって求められた空中線量 T66D とかなりよい一致を

第6表 染色体異常に基づく被曝線量推定（ビキニ被災者）

グループ	好中球の最低値	物理的方法による 線量推定（ラド）	染色体異常からの線量推定（ラド）		被曝後の年数
			Q_{dr} ($D_{ic} + R/X_1Cu$)	Cs	
I	<750	360-660	330 (195~420)	190 (180~200)	15
			240 (120~330)	220 (215~249)	20
II	751-1449	200-370	195 (36~330)	130 (112~149)	15
			88 (20~175)	140 (116~160)	20
III	>1500	170-230	23 (0~100)	110 (90~120)	15
			50 (10~150)	109 (82~135)	20

第9図 原爆被爆者における染色体異常頻度から推定した平均全身吸収線量
点線は T66D の空中線量測定値を示す (SASAKI, MIYATA²³⁾)

示すと報告している（第9図）。

この二つの推定法にも問題がないわけでない。 Q_{dr} 値からの推定法についていえば、被曝後の時間的経過とともに X_1Cu 細胞の数が減少していくので精度の高い推定を行なうにはばう大な観察細胞数が必要である。また、Cs 細胞からの推定法においては、Cs 細胞を検出するためには1個1個の細胞について染色体分析を行なう必要があり、推定を行なうためには非常に多くの時間を要することになる。このような問題はあるにせよ被曝後 15 年、20 年といえは放射線火傷などの一部を除けば染色体異常以外には放射線による影響はほとんど検出されなくなっている。このなかで、染色体異常は精度のよしあしはともかくとして被曝をある程度定量的に評価できうという点で非常に注目すべきことがらであるといえよう。

以上末梢リンパ球における染色体異常による被曝線量

の推定結果について、被曝直後から継続して観察した例と被曝から長い時間的経過をとってから観察した例とを対比させて述べた。

V 低線量の放射線影響評価と染色体異常

放射線被曝事故においても上述のような中高線量による被曝はまれで、その多くは低線量の被曝によるものである。さらに、自然放射線など環境中の放射線による被曝、医療による被曝、職業上の被曝など、その多くが非常に低レベルの放射線被曝である。このような低線量の放射線影響の評価にあたって末梢リンパ球における染色体異常がはたしてどのような役割をもちうるかはきわめて興味ある重要問題である。

前述したイリジウム事故被曝例の線量評価において示されているように、 ^{60}Co γ 線相当線量として 10 ラド前後までの推定は可能であるようにおもわれる。しかし、

第 10 図 ヒトの末梢リンパ球における低線量域 (5~60 ラド) の X 線照射と dicentric の形成率との関係 (VULPIS *et al.*²⁸⁾)

これらの推定は実際の実験値に基づくものではなく、中高線量における線量反応関係が低線量域においても成立するとの仮定のもとに反応関係を低線量域にまで延長し、それらに外挿して求めたものである。

近年、ヒトの末梢血液に *in vitro* で X 線、 γ 線照射を行なった後培養したリンパ球に生成される染色体異常の線量反応関係について 5 ラド程度の低線量域まで求めた 2, 3 の報告がある^{9,27,28)}。これらの研究に共通していることは、dicentric の生成率は 50~700 ラドの中高線量域では quadratic model ($Y=aD+bD^2$) に最もよく適合するが、これに反して 50 ラド以下の低線量域では線量の減少に伴って quadratic component が低下し、生成率と線量との間には linear な関係が成立することを明らかにしていることである (第 10 図)。以上の実験結果からすると中高線量における線量反応関係を用いた低線量域における線量評価は、被曝線量を過大に評価する結果になる。しかし、いままでの方法によっても被曝線量を低く見積もることは起こりにくく被曝線量を過小評価していた危険性は非常に少ないものと予想することができる。他方、上記の低線量域における実験結果にも多くの未解決の問題が残される。すなわち、低線量域において染色体異常の出現率、とくに指標として最も適した dicentric や rings の出現率は非常に低く観察細胞数によって変異の幅が大きくなるという不確実性が常につきまとうことを考えるべきである。また、低線量になるほどバックグラウンドとの関連が問題となり、たとえば、個体の年齢の増加により染色体異常出現率の上昇が明らかにされているが、これらも低線量域における被曝を評

第 7 表 高放射能地帯住民の細胞遺伝学的調査 (ブラジル, ガラバリ) (BARCINSKI *et al.*²⁹⁾)

	細胞遺伝学的調査	
	ガラバリ住民	対照群
調査した人数	202	147
観察細胞数	13.242	9.001
異数性細胞	689	510
	(5.20)	(5.66)
染色分体型異常	404	328
	(3.05)	(3.64)
染色体型異常		
欠失	133	77
	(1.00)	(0.85)
2 動原体染色体	15	6
	(0.11)	(0.06)
環染色体	5	0
	(0.03)	—
切断の総数	173	89
	(1.30)	(0.98)

* 統計的な有意差が認められる ($p<0.05$)

価する場合に重要な問題となろう。

以下、低線量放射線による染色体異常誘発についていくつかの問題をとり上げることにするが、前述したように外村¹³⁾によると非被曝群においても低頻度ながら dicentric と rings が存在し、年齢の増加とともに出現頻度が上昇することが明らかにされている。これらの年齢とともに増えていく染色体異常は自然放射線や医療などによる積算線量の増加による可能性が考えられる。

自然放射線と染色体異常との関係については、自然放射線レベルの高い地域に長年生活している住民の末梢リンパ球における染色体異常の出現率にそれらの自然放射線がどのように影響しているかが問題である。BARCINSKI ら^{29,30)} は高自然放射能地帯 (640 mR/年) であるブラジルの Guarapari 地方に少なくとも 8 年以上生活した住民と同程度の社会経済的環境にある低レベル対照群 (100 mR/年) について染色体異常の出現率を比較しているが、第 7 表に示されているように Guarapari 住民に高い頻度で染色体異常 (dicentric など) が認められ、両群の総切断数には明らかに統計的な有意差が存在している。また、オーストリアの Badgastein 地方にある温泉保養地で 1 日 500 万 l 湯水とともに 200 mCi の ^{222}Ra が放出されているがこの放出放射能によって住民と温泉従業者は血液線量として γ 線で 80~260

m ラド/年, α 線として 0.8~1600 m ラド/年の範囲の被曝を受けている。最近, POHL-ROLING ら³¹⁾はこの集団における両放射線を加えた被曝線量と染色体異常を切断数に換算した出現率との相関を求めている。これらによると一般住民の染色体異常の出現率は、線量に比例して上昇するが、200 m ラドをこえるとプラトーになる。しかし、温泉従業者 (41°C, 湿度 95%, ^{222}Ra 3nCi/l) では 200 m ラド以上になっても出現率が増加することを明らかにし、この両者における相違は前者はおもに γ 線に、後者はおもに α 線による連続被曝による違いによると予想している。

医療被曝も治療例を除けばその多くは低線量域の放射線被曝によるものである。以前, CONEN³²⁾ によって新生児に対する診断量の放射線 (全線量 0.8 ラド) によって末梢リンパ球に dicentric (2/121) が認められたことが報告されている。また, BLOOM と TJIO³³⁾ によっても胃の X 線の透しを行なった 5 患者において dicentric (4/300) の出現が観察されている。しかし、胸部診断撮影 (総線量 20~80 mR) を行なった 6 患者には、dicentric が存在しなかったと報告している。最近、外村³⁴⁾は生後 1 週間以内の健康な新生児において、母親が妊娠中胸部以外の X 線撮影を受けていない対照群と出産前に産科的理由によって X 線照射 (推定被曝線量 100 mR~1,000 mR) を受けた照射群の 2 群を対象として、末梢リンパ球における染色体異常の出現頻度の調査を行っている。この結果によると染色体異常のうち最も明瞭な dicentric と rings は非照射群で 0.01%, 照射群で 0.04% と後者が著明で、ほぼ 20~40 歳代の平均出現率の 0.05% に近似する値を示している。このように診断量の医療被曝においても末梢リンパ球における染色体異常は被曝の指標としての役割をもちうる可能性がある。

次に、職業被曝については、放射線医、放射線技術者における低線量の外部被曝、夜光塗料に従事した人々の ^{226}Ra , ^{228}Ra , ^{90}Sr による低線量の外部および内部被曝などに染色体異常の有意に高い出現が報告されている²⁾。NORMAN ら^{31,36)} は 88 rem 以上の被曝を 1~3 rem/年の割合で受けた放射線医療従事者において dicentric (7/5, 138) を、また、1.45 ラド/年の割合で 10~98 ラドを被曝した放射線従事者で dicentric (14/1, 4839) がそれぞれ存在したことを報告している。また BROWN ら³⁷⁾は英国原子力施設に 10 年以上の長年にわたって働いている 67 名の男性を a) 対照群: 積算線量 1 ラド以下, b) 平均積算線量 3.8 ラド (1~10 ラド), c) 27 ラド (23~34 ラド, ほぼ平均的な被曝を受けている), d)

平均 24 ラド (15~37 ラド, 不均等で最後の 5 カ年に多くを被曝した), e) 平均 84 ラド (75~98 ラド), の 5 グループに分けて染色体異常の出現を検討している。この結果によれば、対照群は一般集団と差はないが、被曝各群のすべてには明らかに有意に高い染色体異常が認められている。しかし、被曝群間においては染色体異常と被曝線量との間には相関は存在していない。職業的な被曝のような低線量率被曝の場合は問題は簡単ではなく一般的傾向としては、被曝開始から積算線量に伴って異常頻度は増加するが、間もなくプラトーに達し、総線量が増えても異常頻度はふえなくなるといわれている⁷⁾。BROWN の b) から e) までは被曝群に線量と出現率の差が存在しないのはこのためであろう。

VI おわりに

放射線影響評価に対して末梢リンパ球に誘発される染色体異常がどのような役割をもちうるかどうかについて、ここではいくつかの問題をとりあげてみた。

放射線事故被曝例の染色体異常に基づく被曝線量推定については、外部からの均一な被曝で、しかも被曝後長時間を経過していない例では ^{60}Co γ 線相当線量として 10 ラド前後の低線量域まではかなり精度の高い推定結果がえられることは間違いない。また、他の放射線の影響がほとんど消失したような被曝後長年月を経過した場合でも末梢リンパ球に保有されている染色体異常から、かなりの程度まで定量的な評価を行なうことが可能である。このように末梢リンパ球における染色体異常による被曝線量評価は急性障害の医学的処置に対して有用な資料を提供するとともに晩発障害の危険度の評価のうえでもある役割をはたしうる可能性がある。

しかしながら、外部被曝においても不均一被曝ないしは部分被曝などの評価は必ずしも容易ではなく、さらに内部被曝についてはいまだ明確な線量反応関係を求めることはむずかしい。これらは今後に残された問題である。

他方、放射線影響評価においてどの程度の低線量域まで染色体異常を指標として解析が可能であるかどうかも重要課題となる。すでに高自然放射線地帯住民、医療被曝 (診断量)、職業被曝 (年線量当量限度内の) などの低線量域の被曝においても非被曝例に比して有意義に高い染色体異常の出現が報告されており、低線量域、低線量率の放射線影響評価に対しても末梢リンパ球における染色体異常は有用な指標となりうるものと期待されている。

参 考 文 献

- 1) H.J. EVANS, *et al.* ed.; "Human Radiation Cytogenetics" (1967), North Holland, Amsterdam.
- 2) Report of United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, General Assembly Document, 24th Session (1969), Radiation-induced chromosome aberrations in human cells, Suppl. No. 13, p. 98-115, (A/7613), United Nations, New York.
- 3) M.S. SASAKI; "Biological Aspects of Radiation Protection," ed. by S. SUGAHARA and O. HUG, p. 81-90 (1971), Igaku Shoin Ltd., Tokyo.
- 4) H.J. EVANS; "Advances in Physical and Biological Radiation Detectors," IAEA-SM-143/77, IAEA, Vienna, p. 593-608 (1971).
- 5) G.W. DOLPHIN and R.J. PURROT; "Advances in Physical and Biological Radiation Detectors," IAEA-SM-143/77, IAEA, Vienna, p. 611-622 (1971).
- 6) K.E. BUCKTON *et al.*; "Human Radiation Cytogenetics," ed. by H.J. EVANS, *et al.*, p. 106-114 (1967), North Holland, Amsterdam.
- 7) 佐々木正夫; 東京医学, **82**, 208 (1974).
- 8) D. SCOTT *et al.*; *Mutat. Res.*, **9**, 225 (1969).
- 9) D.C. LLOYD *et al.*; *Int. J. Radiat. Biol.*, **28**, 75 (1975).
- 10) D. SCOTT *et al.*; *Mutat. Res.*, **8**, 367 (1969).
- 11) K.E. BUCKTON *et al.*; *Int. J. Radiat. Biol.*, **19**, 369 (1971).
- 12) A.O. LANGLAND *et al.*; *Nature*, **218**, 1133 (1968).
- 13) 外村 晶; 低レベル放射線の生物効果と障害推定手技法に関する試験研究報告書, p. 30-39 (1975), 原子力安全協会.
- 14) J.G. BREWEN *et al.*; *Radiat. Res.*, **49**, 647 (1972).
- 15) J.K. BROWN and J.R. MCNEILL; *Health Phys.*, **21**, 519 (1971).
- 16) T. ISHIHARA *et al.*; *J. Radiat. Res.*, **14**, 328 (1973).
- 17) T. HASHIZUME *et al.*; *J. Radiat. Res.*, **14**, 320 (1973).
- 18) H. SUGIYAMA *et al.*; *J. Radiat. Res.*, **14**, 275 (1973).
- 19) A. AWA *et al.*; *Lancet*, **ii**, 903 (1971).
- 20) A. AWA; *J. Radiat. Res.*, **16** (Suppl.), 122 (1975).
- 21) T. ISHIHARA and T. KUMATORI; "Human Radiation Cytogenetics," ed. by H.J. EVANS *et al.*, p. 144-166 (1967), North Holland, Amsterdam.
- 22) T. ISHIHARA and T. KUMATORI; *Jpn. J. Genetics*, **44** (Suppl. 1), 242 (1969).
- 23) T. ISHIHARA and T. KUMATORI; "Topics in Hematology, p. 626-628 (1977), Excerpta Medica, Amsterdam.
- 24) P.H. FITZGERALD; *J. Theoret. Biol.*, **6**, 13 (1964).
- 25) M.S. SASAKI and H. MIYATA; *Nature*, **220**, 1189 (1968).
- 26) 三好和夫, 熊取敏之; 日本血液学雑誌, **18**, 379 (1955).
- 27) M. KUCEROVA *et al.*; *Int. J. Radiat. Biol.*, **21**, 389 (1972).
- 28) N. VULPIS *et al.*; *Int. J. Radiat. Biol.*, **29**, 595 (1976).
- 29) M.A. BARCINSKI *et al.*; *Am. J. Hum. Genet.*, **27**, 802 (1975).
- 30) E. Penna FRANCA; Proc. Intern. Symp. Areas of High Natural Radioactivity, p. 29-48 (1977).
- 31) J. POHL-ROLING *et al.*; "Biological and Environmental Effects of Low-Level Radiation," IAEA-SM-224/403, IAEA, Vienna, p. 317-324 (1978).
- 32) P.E. CONEN; *Lancet*, **ii**, 47 (1971).
- 33) A.D. BLOOM and H.J. TJIO; *New Engl. J. Med.*, **270**, 1341 (1964).
- 34) 外村 晶; 低レベル放射線の生物効果と障害推定手技法に関する試験研究報告書, p. 1 (1977), 原子力安全協会.
- 35) M. SASAKI *et al.*; *Radiology*, **81**, 652 (1963).
- 36) A. NORMAN *et al.*; *Radiation Res.*, **23**, 282 (1964).
- 37) W.M. COURT BROWN *et al.*; *Lancet*, **i**, 1239 (1965).