〈特集：ラドンの人体への影響評価〉

5. 動物実験のヒトへの外挿

緒 方 裕 光^{*1}

5. Extrapolation of Animal Experimental Data to Man

Hiromitsu OGATA^{*1}

5.1 はじめに

人間の健康に対する種々の環境要因のリスク評価において、その数量的根拠の多くは人間集団を対象とした疫学研究と動物を用いた実験研究に基づいている。人間に対するリスクを問題にする以上、その推定値は人間のデータのみから求められることが理想ではあるが、疫学調査の対象は実際に発生した事象に限られるため、リスクを正確に数量化するにあたって、条件の不確実性や個体数の不足など多くの問題を伴う。一般に、リスク評価では、これらの疫学の限界を補う手段として動物実験のデータが用いられている。したがって、実験で用いられる動物は生物の一種としての人間（ヒト）のモデルとして用いられていることになる。しかしながら、ヒトとそれ以外の動物にはいうまでもなく生物種差が存在し、実験動物の反応がヒトにおける現象を正しく反映しているとは限らない。これらの問題は、あらゆる環境要因のリスク評価において共通する問題であり、ラドンについても例外ではない。

ラドンの健康影響については、これまでに多くの疫学研究があるが、必ずしも一定の結果が得られているとは限らない。またこれを補うべき動物実験も世界的に見れば一部の国々（フランス、イギリス、アメリカなど）で行われているのみで、数量的なリスク評価という点では現在のところこれらの動物実験データが十分に活かされているとは言えない。そこで、本報告では、動物実験の

ヒトへの外挿について、まず一般的な問題を述べ、次にラドンのリスク評価における現状や問題点、および若干の私見などを述べる。

5.2 動物実験のヒトへの外挿における一般的な問題

まず、問題を一般化するために、ある環境要因への曝露とそれに対する生物の反応を以下のような形で示す。すなわち、生物個体の反応を R 、生物種差に関する因子を α 、個体の感受性に関する因子を β 、環境に関する因子を γ 、個体差に関する因子を δ 、実験誤差を ϵ とおけば、 R に対するこれらの因子の寄与は、何らかの関数 f を用いて一般的に次のように表すことができる。

$$R=f(\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon)$$

ただし、反応が集団における割合（率）で観測される場合、個体差は観測不可能であり、また個々の個体について反応が観察される場合でも、個体差のうち、何らかの実験的方法で観測可能な部分は個体の感受性に含まれ、そうでない部分は実験誤差に含まれると考えられる。したがって、上式を、別の関数 g を用いて、より一般的な形で表せば

$$R=g(\alpha, \beta, \gamma)+\epsilon$$

となる。なお、関数 g については、各因子の寄与が相加的に表される場合や、相乗的あるいはもっと複雑な形で表される場合もある。また、各因子が変数の場合もあればパラメータの場合もある。

動物実験のヒトへの外挿の問題は、ある動物種を用いた実験結果を別の動物種（通常はヒト）に外挿できるかどうかという問題であり、換言すれば、ある特定の反応について、まず α （種差）が無視できるか否か、もしそれが無視できないとすれば、 R （反応）と、 β （個体の感

^{*1} 国立公衆衛生院放射線衛生学部；東京都港区白金台 4-6-1 (〒108-8638)
National Institute of Public Health; 4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8638, Japan.

第1表 ラドンに関する動物実験と疫学研究で得られている主な情報の種類

生物種 (α)	ラット, イヌ等 (動物実験) ¹⁻³⁾ 等	ヒト (疫学調査) ⁴⁻⁶⁾ 等
個体の感受性 (β)	性別, 曝露時年 (月) 齢等	性別, 年齢等
環境因子 (γ)	線量 (25~10000 WLM)	線量 (100~1000 WLM)
	濃度 (2~1500 WLM)	濃度 (~10 WL)
	曝露時間	喫煙量
	曝露後経過時間	生活習慣
反応 (R)	他因子の同時曝露	居住地域
	等	等
	肺ガン発生率	肺ガン発生率
	肺ガン死亡率	肺ガン死亡率
	曝露後生存日数	肺ガンの組織学的分類
	腫瘍の組織学的所見	等
	等	

受性)や γ (環境要因)との関係に α がどのように関わっているかという問題であると考えられる。一般には, α が, R と γ との関係に直接影響を与えているというより,生物種 α によって個体の感受性 β に違いがあり,それが反応 R と環境要因 γ との関係に影響を与えていると思われる。例えば,特定の動物種において, R と γ との間にある線量-反応関係が観察されたとする。この両者の関係には当然 β が影響を与えている。しかし,この反応に関して生物種差により感受性に違いがないということがわかっていれば,前述の関数 g において α を無視することができ,動物実験をヒトに外挿することが可能になるといえる。

しかし,現実問題はもう少し複雑である。まず,環境要因 γ は,ある要因の曝露量やそれとは別の環境要因に関する変数,パラメータまたはそれらの関数などで表されるが,曝露量そのものが疫学的研究と実験的研究では同一の指標で観測できない場合もある。このような場合は, α による差異を議論することに意味がなくなってしまふ。もう1つの問題は,個体の感受性 β に影響を与える要素がきわめて多く存在することである。例えば,間接的な要素として個体の年齢,性別,体重,曝露時の年齢などがあり,直接的な要素として,対象物質に関する生体における吸収,代謝,組織・臓器中の分布などが考えられる。しかし,通常は,生物種による感受性の違いについてすべてを定量的に把握し,さらに関数の形で示すことは容易でない。したがって,より現実的なアプローチとしては,まず,特定の反応に関してどのような感受性の要因が重要であるかを探出し,その要因につい

て α による β の定量的差異を知り,次に R と γ の関係に影響を及ぼすこの主要な β に関して,定量的差異を用いて補正を行うなどの方法が考えられる。例えば,ある反応に関して,個体の感受性が体重でおおよそ決まるとすれば,生物種間で体重による補正を行うことにより動物実験を別の生物種へ外挿することができる。

5.3 ラドンのリスク評価における動物実験のヒトへの外挿の現状

1) 動物実験と疫学研究における各因子

上記の各因子(α , β , γ , R)について,これまでのラドン影響に関する動物実験と疫学調査においてどのような種類の情報が得られているかを第1表に整理した。この表から,両研究に共通する多くの指標に関してデータが得られていることがわかる。一方,感受性に関して得られているデータは年齢や性別など間接的な指標であり,直接的な指標やそれらの定量的な差異については,現時点では十分な知見は得られていない。さらに,動物実験から得られているデータとして,とくに線量率効果,複合効果などは,疫学調査では得難いデータであり,きわめて重要な情報である。

2) モデル動物

ラドン影響に関する多くの動物実験では,ヒトのモデル動物としてラットが用いられている。その理由は,年齢に依存する自然発生の発ガンのパターンがヒトと類似していること,とくに肺ガンに関しては好発時期や悪化の速度が似ていること,肺ガンの組織像がヒトのそれと類似していること,個体数をそろえやすいこと,寿命が数年であること,大きさが適当であること,などである。

第2表 ラット、イヌ、ヒトにおけるラドン曝露による肺がんのリスク*

	総曝露量 (WLM)	リスク係数 (WLM ⁻¹)
ラット	25~10000	$0.1 \sim 9 \times 10^{-4}$
イヌ	13000~15000	$0.3 \sim 2 \times 10^{-5}$
ヒト	100~2000	$1 \sim 4 \times 10^{-4}$

*文献1) p. 42 より抜粋

これらの理由のうち、実験の実行面における効率性や経済性も重要な要素であることは否定できない。一方、ラドンに関する動物実験および疫学調査から得られた各動物種の肺がんのリスク係数(1 WLM あたり生涯リスク)を比較した場合(第2表参照)、ラットとヒトでは近い値を示すことが報告されている。また、この兩種に比べてイヌのラドンに対する感受性が低いことも示唆されている。

3) 問題点

一般的な問題の項で述べたことがラドンのリスク評価の場合にもあてはまる。すなわち、動物実験をヒトへ外挿するためには、まず、環境要因に関する各指標が動物実験および疫学の両方に共通して用いられることが必要である。しかし、ラドン娘核種の気道への吸着メカニズムや、WLM 単位の線量としての精度、WLM から吸収線量(Gy)への変換係数など、解明すべき点は多い。とくに、呼吸気道における線量は、環境要因であると同時に生物側の要因にも関係するため、前述した関係性に単純には当てはまらない面を持っている。また、個体の感受性のうち、ラドンのリスクにとってどのような指標が重要であるか、または決定的な要素が何であるかなどについては、ほとんど明らかにされていない。この問題はラドン吸入による発がんのメカニズムとも関係し、これらのメカニズムの解明が動物実験のヒトへの外挿において重要な根拠になるであろう。さらに、疫学と同様に、動物実験においても低線量の影響を調べるためには多くの個体数を必要とする。したがって、きわめて低い線量域で大量の実験動物を用いることが不可能であると考えられる場合には、動物実験からヒトへの外挿だけでなく、高線量から低線量への外挿という別の問題も加わることになる。

5.4 ま と め

動物実験をヒトに外挿できるかどうかという問題は、ある生物種における環境要因と生体反応との関係を、異なる生物種に適用することが可能かどうか、あるいはそ

のような外挿を行うことができるという科学的根拠が存在するのか、という問題と同じである。この問題に対する一般的な解答の1つは、既に述べたように、現実的には困難を伴うとしても、種差による感受性の差異を定量的に把握することができれば、それが動物実験のヒトへの外挿を可能にする根拠となりうるということである。

しかし、実際のリスク評価の場面においては、概念的な根拠ではなくもう少し現実的な根拠あるいはアプローチが必要である。ラドンのリスク評価の場合には、実験動物としてはラットが最も多用されており、その根拠は既述のとおりである。ただし、その根拠はラドンに対する反応パターンやがんの組織像がヒトに似ているという、いわば現象面での類似性に基づいている。もちろんこのような現象面での類似性は、ラドンに対する感受性がヒトとラットとで似ていることを示唆しているが、動物実験からヒトへの外挿はあくまでも予測あるいは近似であり、ヒトにおける反応を厳密に再現するものではない。したがって、動物実験をヒトへ外挿する際に最も重要な点は、定量的な予測の精度や感度をできるだけ高めるように実験や解析方法を改善していくことである。そのためには、ヒトとラットにつき、ラドンに対する個体の感受性についての類似性(あるいは差異)を明らかにしていくべきであろう。

ラットを用いた動物実験がヒトのラドンに対する反応をどの程度正確に近似しているか、その精度を測る決定的な手段は今のところない。また、実験動物の選択についてはラット以外の動物を用いる明確な理由がない以上、現時点ではラットが最も適切であると考えられている。リスク評価におけるヒトのモデルとしての動物実験には、なお改善の余地が多いものの、ラドンについて言えば、線量率効果や複合効果などが動物実験により明らかにされてきており⁷⁾、ヒトの反応について多くの示唆を与えていることは言うまでもない。

参 考 文 献

- 1) COGEMA ; Radon. Trente ans de recherches sur ses effets biologique à doses élevées, COGEMA (1994).
- 2) F.T. CROSS, R.F. PALMER, R.E. FILIPY, G.E. DAGLE and B.O. STUART ; Carcinogenic effects of radon daughters, uranium ore dust and cigarette smoke in beagle dogs, *Health Phys.*, **42**, 33-52 (1982).
- 3) F.T. CROSS, R.L. BUSCHBOM, G.E. DAGLE, K.M. GIDEON, R.A. GIES and E.S. GILBERT ; Inhalation hazards to uranium miners, *In* Pacific Northwest

Laboratory Annual Report for 1990 to the DOE Office of Energy Research, part I : Biomedical Sciences, Pacific Northwest Laboratory, Richland, Washington, pp. 45-50 (1991).

- 4) G.R. HOWE, R.C. NAIR, H.B. NEWCOMBE, A.B. MILLER and J.D. ABBAT ; Lung cancer mortality (1950-80) in relation to radon daughter exposure in a cohort of workers at the Eldorado Beaverlodge uranium mine, *J. Natl. Cancer Inst.*, **77**, 357-362 (1986).
- 5) J.M. SAMET, R. PATHAK, M.V. MORGAN, M.C. MARBURY, C.R. KEY and A.A. VALDIVIA ; Radon progeny exposure and lung cancer risk in New Mexico U miners : a case-control study, *Health Phys.*, **56**, 415-421 (1989).
- 6) UNSCEAR ; Source and Effects of Ionizing Radiation, New York, United Nations (1988).
- 7) G. MONCHAUX, J.P. MORLIER, M. MORIN, J. CHAMEAUD, L. LAFUMA and R. MASSE ; Carcinogenic and cocarcinogenic effects of radon and radon daughters in rats, *Environ. Health Perspectives*, **102**(1), 64-73 (1994).