

第8章 生物学的線量評価に関する調査研究

8.1 低線量率 γ 線連続照射マウスの脾細胞における染色体異常とクローン出現頻度

Incidences of Chromosome Aberrations and Clones in Splenocytes from Mice Continuously Irradiated with Low-Dose Rate Gamma-Rays

田中 公夫, 香田 淳, 一戸 一晃, 小木曾 洋一
生物影響研究部

Kimio TANAKA, Atsushi KOHDA, Kazuaki ICHINOHE, Yoichi OGHISO
Department of Radiobiology

Abstract

Incidences of chromosome aberrations were analyzed in splenocytes from female SPF C3H mice continuously irradiated with low- or medium-dose-rate (LDR, MDR) of ^{137}Cs gamma-rays to evaluate the dose and dose-rate effects. Dose response relationship of chromosome aberration frequencies (dicentric and rings) was obtained at each dose rate using age-adjusted multiple linear regression analysis on the assumption that the relationship is shown by a linear or a linear quadratic model. Values of the linear term, which are shown as slope, were significantly decreased with reduction of dose rates from 400 mGy/22h/day (18.2 mGy/h) to 1 mGy/22h/day (0.045 mGy/h), indicating clearly positive dose-rate-effects. This finding also suggests that there is a discrepancy with the currently used formula to obtain dose and dose rate effectiveness factor (DDREF) recommended by ICRP and others. Incidences of translocation detected by M-FISH method were compared at 300 days after initial irradiation at 56 days of age among mice irradiated at three LDRs (20 mGy/22h/day, 1 mGy/22h/day and 0.05 mGy/22h/day). Translocations in mice irradiated at 20 mGy/22h/day were approximately 20 times higher than those at the other two LDRs. Clone formation was found at total doses of more than 4000 mGy in mice irradiated at LDR (20 mGy/22h/day), but was not at 300 days in mice irradiated at 1 mGy/22h/day. The results indicate that there might be a threshold dose or dose-rate for formation of clones. These are useful information for evaluating the risk of low dose radiation in human.

1. 目的

低線量率放射線長期被ばく時に生じる染色体異常頻度の線量・線量率効果関係は、タバコ等の交絡因子の影響や極低線量被ばくであるため検出感度が十分でないことからよくわかっていない。生物学的に被ばく線量を推定するためには、まず、線量効果関係を知ることが重要である。本調査では原子力施設作業員の作業環境レベルより幾分高い低線量率 γ 線

長期照射をマウスに行い、線量と線量率との関係を調べた。

2. 方法

C3H メスマウスに 8 週齢(56 日齢)から低線量率 [0.05 mGy/22h/day, 1 mGy/22h/day, 20 mGy/22h/day, 以下 0.05 mGy/day, 1 mGy/day, 20 mGy/day と記す。] ^{137}Cs - γ 線を最大 700 日間連続照射した。線量率の比

較を行うために、中線量率（200 mGy/day, 400 mGy/day） ^{137}Cs - γ 線をそれぞれ 40 日間と 20 日間連続照射し、また高線量率(890 mGy/min)・高線量（3 Gy）照射も行った。目的の線量に達した時点でマウスの脾臓を摘出して、脾細胞を LPS, ConA, 2-ME 添加にて RPMI1640 培養液で 48 時間培養して染色体標本を作製した。なお対照群は照射開始前の 8 週齢と照射終了時のマウスと同日齢の非照射マウスとした。二動原体染色体異常はギムザ染色法と動原体プローブを用いた FISH 法で、転座型染色体異常は M-FISH 法でそれぞれ解析した。

3. 成果の概要

3.1 二動原体染色体異常等頻度の線量・線量率効果関係

解析個体数が不十分な 0.05 mGy/day の低線量率照射を除いた低線量率、中線量率、高線量率の γ 線照射で生じた二動原体染色体と環状染色体異常頻度の線量効果関係を線量二乗モデルと仮定し、すべての線量率について適合する 1 次項、2 次項の値を、年齢補正を加味した重回帰分析法で求めた。例えば 20 mGy/day の低線量率でのモデル式は、 $y=b_1+b_2T+b_4D+a_4D^2$ (y : 100 細胞あたりの二動原体

異常と環状染色体個数; D : 線量 mGy, T : 日齢マウス 56; b_1, b_2, b_4, a_4 は求める回帰係数; b_1, b_2 の値は全線量率で一定) とした。高線量率照射では 1 次項の値は正の値だが中線量率照射、低線量率照射では負の値になり、集積線量が増えるとともに、染色体異常頻度の増加率がわずかに低下した (Fig. 1 右)。高線量域での低下は細胞死の増加と細胞分裂抑制等のためと考えられる。1 次項の値も低下するが、2 次項の値も 400 mGy/day から 20 mGy/day まで有意に低下した。1 mGy/22h/day の線量率は線量二乗モデルと良く適合しなかったため、20 mGy/day と 1 mGy/day の線量率間の比較では、1000 mGy 以下の線量域で、直線モデルを仮定した重回帰分析で二動原体染色体異常頻度の線量効果関係を求めた。1 次項の値はこれら二つの低線量率間で有意な差が観察された (Fig. 1 左)。以上より、400 mGy/day と 20 mGy/day の線量率間、並びに 20 mGy/day と 1 mGy/day の線量率間にはそれぞれ正の線量率効果が存在することが示された。また、この結果は国際防護委員会 (ICRP) など (NCRP 1980, UNSCEAR 1993, ICRP1991, BEIR VII2006) が 1 次項の値は線量率により変化しないと仮定して線量・線量率効果係数 (DDREF) を求める公式に問題があることを示して

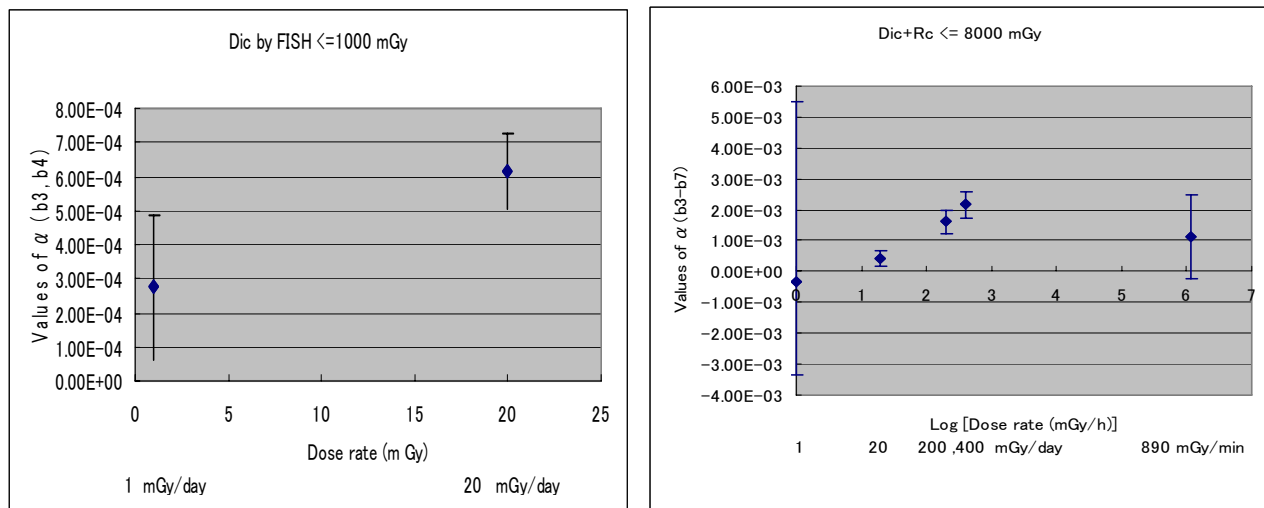


Fig. 1 The values of linear term in chromosome aberration frequencies (number of aberrations per 100 metaphases) and dose (mGy) response curve for LDRs(400 mGy/day and 200 mGy/day) and LDRs (20 mGy/day and 1 mGy/day) gamma-irradiations. Bars on each point show 95% confidence interval (CI). The left figure shows values of dicentric chromosomes detected by the FISH method. The right figure shows values of dicentric and ring chromosomes detected by conventional Giemsa method.

いる。また 400～200 mGy/day の線量率域付近を底とする逆線量率効果が存在するという考え方 (Vielenchik and Knudson 2000, 2003, 2006)とも大きく異なる。この内容の一部は国際誌に発表した (Tanaka *et al.* 2008, 2009)。

3.2 転座型染色体異常とクローン頻度

昨年度までの調査で、20 mGy/day の低線量率では転座型染色体異常頻度は、集積線量の増加に伴い、8000 mGy までほぼ直線的に増加することがわかった。0.05 mGy/day と 1 mGy/day の照射マウスの解析は 300 日目まで終了したものの、解析個体数がまだ不十分ではあるが、これら二つの線量率と 20 mGy/day の 300 日間照射(それぞれ集積線量は 15 mGy, 300 mGy, 6000 mGy)で生じる転座型染色体異常頻度を比較した。0.05 mGy/day と 1 mGy/day の値は 100 細胞あたりそれぞれ 0.6 と 0.5 となり、非照射群の約 2 倍であった。また 20 mGy/day では 1 mGy/day の値より約 20 倍高い頻度であり、集積線量と線量率の両方の違いが影響していた。クローンは 20 mGy/day の線量率では集積線量が 4000 mGy 以上になると出現したが、1 mGy/day の低線量率照射の集積線量 (300 mGy) では観察されなかった。

引用文献

- BEIR VII-2 (2006) National Research Council, Committee on Health Risks from Exposure to Low levels of Ionizing Radiation National Academic Press, Washington DC.
- ICRP (1991) Pub. 60, Annals of the ICRP, vol.21, no1-3, Pergamon Press, Oxford.
- NCRP (1980) Influence of Dose and its Relationships for Low-LET Radiations, pp.95-131, Report no.64, Bethesda, MD.
- Tanaka, K. *et al.* (2008) *Mutat. Res.* **657**, 19-25.
- Tanaka, K. *et al.* (2009) *Rad. Res.* **171**, 291-301.
- UNSCEAR (1993) Sources and Effects of Ionizing Radiation, with Scientific Annexes, United Nations, New York
- Vielenchik, M.M. and Knudson. A.G. Jr. (2000) *Proc Natl Acad. Sci. USA* **97**, 5381-5386.
- Vielenchik, M.M. and Knudson. A.G. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100**, 12871-12876.
- Vielenchik, M.M. and Knudson. A.G. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 17874-17879.