

市民科学講座「毒性学からみた放射線の健康影響」

第3部 質疑応答

講師：菅野 純

(国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部部長)

(エピジェネティクスに関する質疑を中心に編集しました)

Q：ホルミシス効果について。ラドン温泉にホルミシス効果があると言われていますが、嘘でしょうか。

A：異常のない人が入った場合には何も効果がないんじゃないでしょうか。あるいは悪い効果しか出ないんじゃないでしょうか。肺に対する毒性だけからみれば、悪いと思います。運動をして筋肉痛がちょっと出た方が気持ちいいという方がおられますが、それと同じような感覚があるとするとよい効果を期待する方もおられるかもしれません。しかし、筋肉痛が出たときの筋肉の中では組織障害は起こっていて、マクロファージなどが遊走してきていることが分かっています。壊れた筋肉をマクロファージが処理しているというのが、いまの通説です。ですから、何にも病状のない状態で浴びるのは害になっているんだと思います。ホルミシス効果でご説明申し上げたように、もし何か、消えてほしいような症状、あるいは何らかの疾患をお持ちの人に対しては、その症状に関しては、場合によっては良くなるかもしれません。しかし、ラドンの放射線がその疾患に相殺的に作用するか相加的に作用するか、あるいは相乗的に作用するかは、一般的にはわかりません。

Q：放射線の場合、Svという実効線量という単位で人体影響を表しているわけですが、化学物質について、同じような考え方はありますか。特に内部被ばくについて。

A：化学物質について実効線量のような、共通的な概念は今はないですね。標的があまりにも多岐にわたり、作用する化学物質の方の機序も多岐にわたっているのです。ただし、ダイオキシン類の場合はダイオキシン受容体にどれだけシグナルを入れるかという強度を把握して、複数のダイオキシン類化学物質の影響を足し算して評価しています。この様に、非常に局所的な毒性ではSvと似たような概念を用いている場合があります。メカニズムがひとつだとわかった場合にだけ足し算しています。どこの臓器にどれだけ物質が到達しているかというのを測ることはあります。現実には、化学物質毎に個別に影響の内容と強度を評価しています。

Q：人における毒物耐性の存在と同様に、放射線適応応答もあると考えてよろしいでしょうか。

A：事前に少量を服用、あるいは少線量を浴びておくと、通常の致死量に対して耐性が現れるという現象という点では、同様に存在すると思います。ティックルドーズがそれに当たるのだと思います。ただし、

少量を服用し続けていたにも関わらず事なきを得て天寿を全うしたとします。その場合は、少量を服用しなかった場合よりも寿命が縮まると考えられます。放射線も同じではないかと思います。放射線の生体影響は最終的には化学反応である、という面からも、そう言えるのではないかと思います。

Q: 菅野先生は以前ヨウ素不足あるいは過剰による甲状腺発がん促進についてラットの動物実験をやっておられますが、現在の福島県での甲状腺検査の状況と、放射性ヨウ素などとの関係について何かご見解があればお願いします。

A: 私がやったのは、まず、甲状腺の遺伝子に傷をつけるような化学物質を、普通に飼っていればほとんど甲状腺がんができない程度の量与えておいて、そこでヨウ素を欠乏させると、下垂体から TSH という甲状腺刺激ホルモンが大量に出ることで、甲状腺が腫大し、高率に甲状腺がんが発生する。同様に、欠乏させる代わりに、ヨウ素を、正常の我々の状態の 1000 倍、といった大量投与すると、同じ様に甲状腺がんが発生する。ただし、TSH は増えないことからメカニズムには違いがある。このラットの発がん実験では、発がんに対するヨウ素の促進作用を観測しています。横軸にヨウ素の量をとったグラフを描くと、正常値からゼロに向かってヨウ素を欠乏させると、発がん率は急激に上昇しますが、ヨウ素過剰の方向へは、発がん率は徐々になだらかに上昇してゆきます。正常値付近にはかなり平らな、すなわち発がん率が殆ど増加しないところがあります。ですからチェルノブイリのようにヨウ素が足りないところでは、かなり促進作用の影響があるであろうことは示していますが、日本の海岸沿いでヨウ素の足りているところは、ヨウ素過剰による発がん促進は想定しなくてよい、ということを示しています。

次に、ヨウ素 131 などによる内部被ばくによる発がんに関しては、これは事故直後の曝露量そのものに規定されるので、どのくらいの人数的の方がどのくらいの量を吸い込んだかに拠っていると考えられます。これについては、皆さんがお聞きになっているより以上には情報を持ち合わせていません。

Q: そもそもエピジェネティクスとは何か、たとえば、タンパク損傷とエピジェネティクスの関係をもう少しわかりやすく説明してください。

A: エピジェネティクスは、DNA 塩基配列の変化を伴わないで細胞分裂後も継承される遺伝子発現の変化といえます。DNA はアデニン、チミン、シトシン、グアニンという ATCG の 4 種類の核酸のならばですけど、そのうちの C のところにメチル基、CH₃ ですね。これをくっつける酵素とはがす酵素があります。DNA には、タンパク質などの体の部品の設計図のデータをためている部分と、それを mRNA にコピーする機械がくっつく場所と 2 通りあります。この場所の C のメチル化の有無がコピー機能を ON・OFF する調整機能に深くかかわっています。

たとえば脳の細胞と肝臓の細胞は、DNA は同じですけど、脳で作っているタンパク質と肝臓で作っているタンパク質は全然違っています。受精卵から臓器が作られていくときに、肝臓になる細胞は、肝臓で使わない遺伝子は全部 OFF にしてしまいます。OFF にする一つの方法が、遺伝子を壊すのではなく、コピー機能にかかわる部分の C にメチル化酵素という酵素でメチル基を付ける、というものです。C のメチル化は、細胞が分裂しても、そのまま保持される機構が備わっていて、一生の間、解除されないと言われています。ほぼ、不可逆的。ただし酵素反応ですから、例外的に外れることがあります。

このほかにヒストンのアセチル化があります。遺伝子を糸巻きのように巻いている機構がありまして、糸巻きをギュッと閉じるか開くかで、何個かの遺伝子を一度に ON にしたり OFF にしたりするということです。

Q：エピジェネティクスの遺伝性についてどう理解すればよいのでしょうか。

A：遺伝するかという話は、これも最先端の仕事です。まずわかったことは、受精した後は、ほとんどすべての遺伝子のメチル化が一旦、取り除かれる。よく調べると、父親由来と母親由来の遺伝子の一部、100~200 遺伝子は、このメチル基が保持されることが分かり、それをインプリンティング遺伝子と呼んでいます。インプリントというのは刷り込みです。親の代からの情報が刷り込まれている遺伝子ということです。

Q：ほとんど化学物質の毒性というのはシグナル毒性と言えるのでしょうか。

A：同じ化学物質でも、大量では、直接の、昔ながらの毒性が出ます。エストロジェンでさえ、大量に皮膚に塗るとただれます。あれはフェノールなんです。エストロジェンというステロイドホルモンも、大量の場合はフェノール毒になります。これを、薄めていくとそういう毒性は消えるけど、ホルモン受容体を持っている細胞だけにホルモンとしてのシグナルによる影響があるわけです。これが有害に働くのがシグナル毒性です。ほとんどの化合物も、同じ様に、大量では直接的な毒性が、微量ではシグナル毒性を発揮する可能性のあるシグナルを発します。その際の受容体は、物質によって異なりますし、複数の受容体に結合し、複数のシグナルを発することもよくあります。

Q：放射線もそのようなエピジェネティックな影響があると。

A：そうです。放射線も、最初は飛んできて、水分子などに衝突して、ラジカルなどの反応性の高い分子が生成して、これが DNA に結合し 8-OHdG（活性酸素によって DNA が損傷されるときにできる物質）を生成し、結果的に突然変異を起こす場合があります。タンパクに結合した場合は、タンパクの変性を起こしたりします。そうしますと、それは細胞にとって異常なことであり、それを感知するシステムがシグナルを発して、その結果、遺伝子発現の調節、すなわち、エピジェネティックな影響として現れてきます。

Q：RNA への影響というのは無視してよいのでしょうか。

A：細胞の中でタンパクが合成されている時は、DNA の何十倍か何千倍かの RNA がワンサカ動いているわけです。ですから、標的としては DNA よりは多いです。そういうことを見ている人もいます。だから影響がないわけではないです。無視してよいかは、もう少し研究が進んでみないと判断できないのではないかと思います。

Q：エピジェネティックの影響が飽和するという話がありましたが、それはどういう状態でしょうか。

A：受容体を介している限りにおいてという意味です。DNA 障害も、修復の時はおそらく受容体が働いて検知しているんでしょう。異常になったタンパクを検知するセンサーがあります。タンパク質というのは、もとは1本の紐として合成され、それが3次元に折り畳まれて完成するのですが、折りたたまれ方が変わると、全く機能しなくなります。その様な状態のタンパク質は、すぐに見つけ出され、分解されて、部品が再利用されます。この様な監視も受容体が行っています。受容体は、数に限りがあるので、結合する物質がある量を超えると、シグナルがそれ以上でなくなります。これをもって、飽和するとご説明しているところです。

Q：エピジェネティックの不可逆性とは、エンドポイントを死亡ということにして検出できるのでしょうか。放射線の場合には、だいたい「がん死」とかそういうもので見えています。

A：六ヶ所村の田中先生たちの論文を読んでいると、低線量放射線で一番感度がいいのは寿命短縮だと、はっきり書いておられます。発がんの方は臓器別に用量相関性が変わるんです。白血病もそうでした。広島・長崎で白血病のグラフと固形がんのグラフが違うみたいです。ですからそういう違いはあります。放射線の方がDNA 障害に対するターゲットが広いので、いろんながんが増えてしまう。がん以外にも影響しているはずで、血管障害なども起こしているはずなんです。寿命短縮が一番感度よく観察されるのはそのためではないかと考えます。化学物質には標的臓器がはっきりしているものが多いです。発がん物質にも標的臓器があることが多いです。C57BL/6 という系統の黒いネズミは、長く飼育すると白血病が死因の多くを占めるのですが、放射線を照射するとその発生が増えます。線量をあげていくと、発生率は5グレイくらいの線量で最大となりますが、その場合3割くらいです。それ以上に線量を上げていくと白血病は減っていく。100匹中100匹で発がんさせる放射線量というのはないようです。ところがエチルニトロソウレアという化学物質は、100匹中100匹に発がんさせることができます。ちょっと分子機構が違うようです。放射線の方がランダムすぎて、発がんに関係しない部分も障害してしまう。ところが化学物質の場合、長年研究して「これはいい発がん物質だ」と研究者が選りすぐった物質は、標的に選択的に発がんに関係する障害を起こして、それ以外にはあまり余計なことをしない、と考えられます。

上田：菅野先生、どうもありがとうございました。皆さんも長時間、どうもありがとうございました。いまお聞きになってわかりますように、生物学がいろいろ発展してきて、以前はわからなかったことが、エピジェネティックのようなことも含めて、わかってきている段階です。そういう知見をふまえて、この福島の影響を放射線毒性学の立場からどう見ることができるのかということは、これはとても大きな課題だと思うんですね。ただ、行政の縦割りとか、従来の領域にこだわっていて、あるいは政府の意向があってなかなか自由な研究環境が確保できていないという面も見えてきたように思います。そういう点も市民が支えていって、やはりそういう新しい知見を活かしてくださいと後押ししていかなければいけないと思うんですね。

みなさん、今日お聞きになったことを少し参考に、またいろんな立場から働きかけていただきたいと思います。どうもありがとうございました。