

**放射線の継世代(遺伝的)影響  
研究の現状と問題点**

---

**核被害者次世代の人権を考える**

振津かつみ

医薬基盤健康栄養研究所

2017年11月12日 東京

世界の核被害に関する研究成果報告会



# 話しの内容

---

- 1) はじめに: 「遺伝的」影響と「継世代」影響
- 2) 放射線の継世代影響研究の現状と課題
- 3) 核被害者次世代(将来世代)の健康保障と人権



# 身体の細胞を 遺伝における役割で分類すると...

## 生殖細胞(系列) ……減数分裂

個体の持つ遺伝情報を次の世代に伝える役割を担う細胞  
生殖を担う細胞

ヒトでは、卵細胞、精子細胞(およびその前駆細胞)

## 体細胞 ……体細胞分裂

生殖細胞以外のすべての細胞

身体各臓器を構成している細胞

個体自身の生命維持に必要な遺伝情報を持つ

臓器の成長、再生と、その固有の働きを担う

## ➤ **体細胞**の損傷

障害は被曝した個体(本人)に限られる。

## ➤ **生殖細胞**の損傷

被曝した個体(本人)の子孫＝次世代以降に障害が現れる可能性がある。

## ➤ 遺傳的影響

**genetic effect**

遺伝子への影響

体細胞への影響、生殖細胞への影響

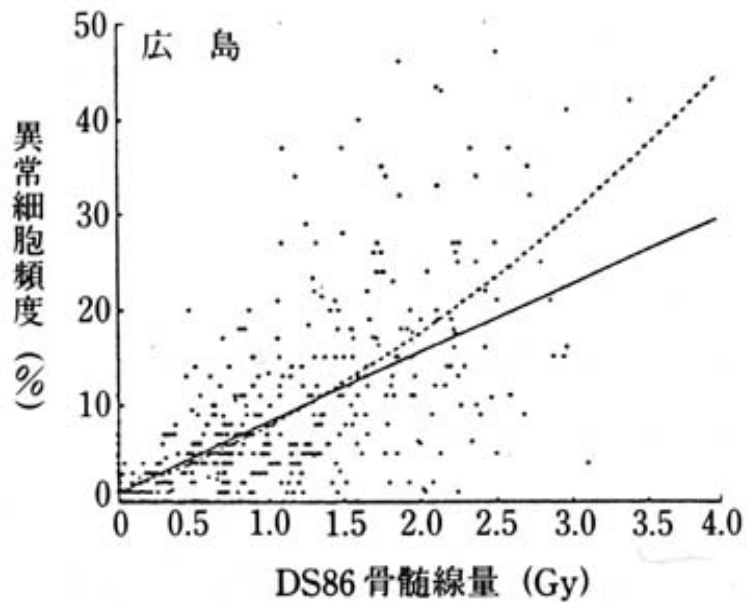
## ➤ 継世代的影響

**trans-generational effect**

生殖細胞への影響



末梢血にX線照射  
(2Gy)した後、PHA  
添加(リンパ球幼若  
化)、培養し観察した  
リンパ球の染色体の  
例。二動原体とフラ  
グメントが見える。  
DNAの二本鎖切断と  
その「誤修復」による。



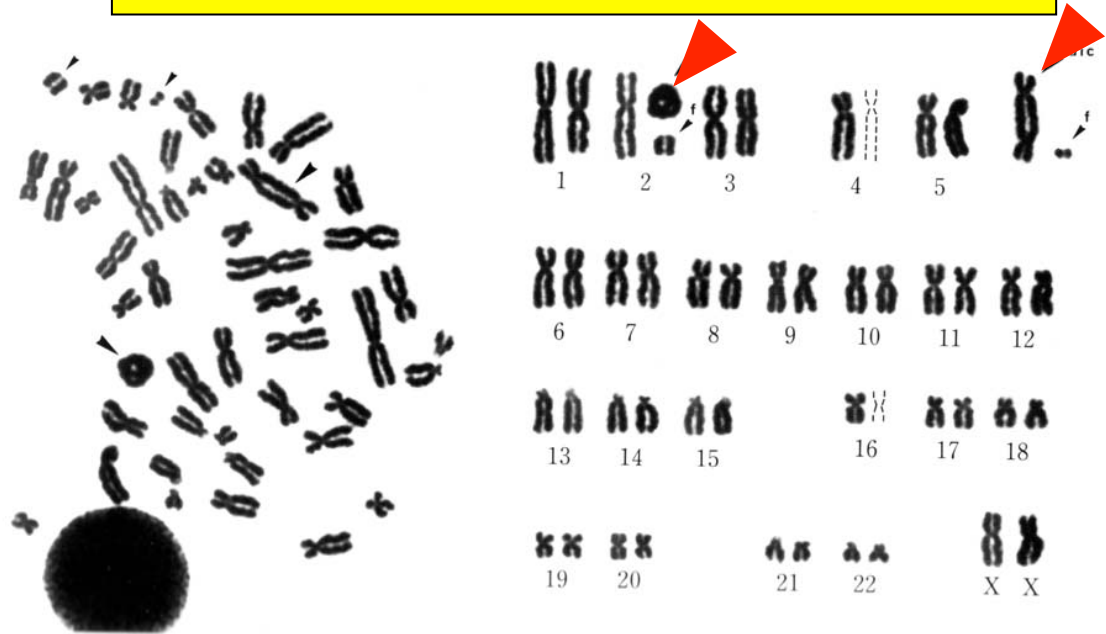
染色体異常頻度は被曝線量と相関して観察されるため、**生物学的線量推定**にも用いられる。

体細胞染色体異常  
次の世代には遺伝しない

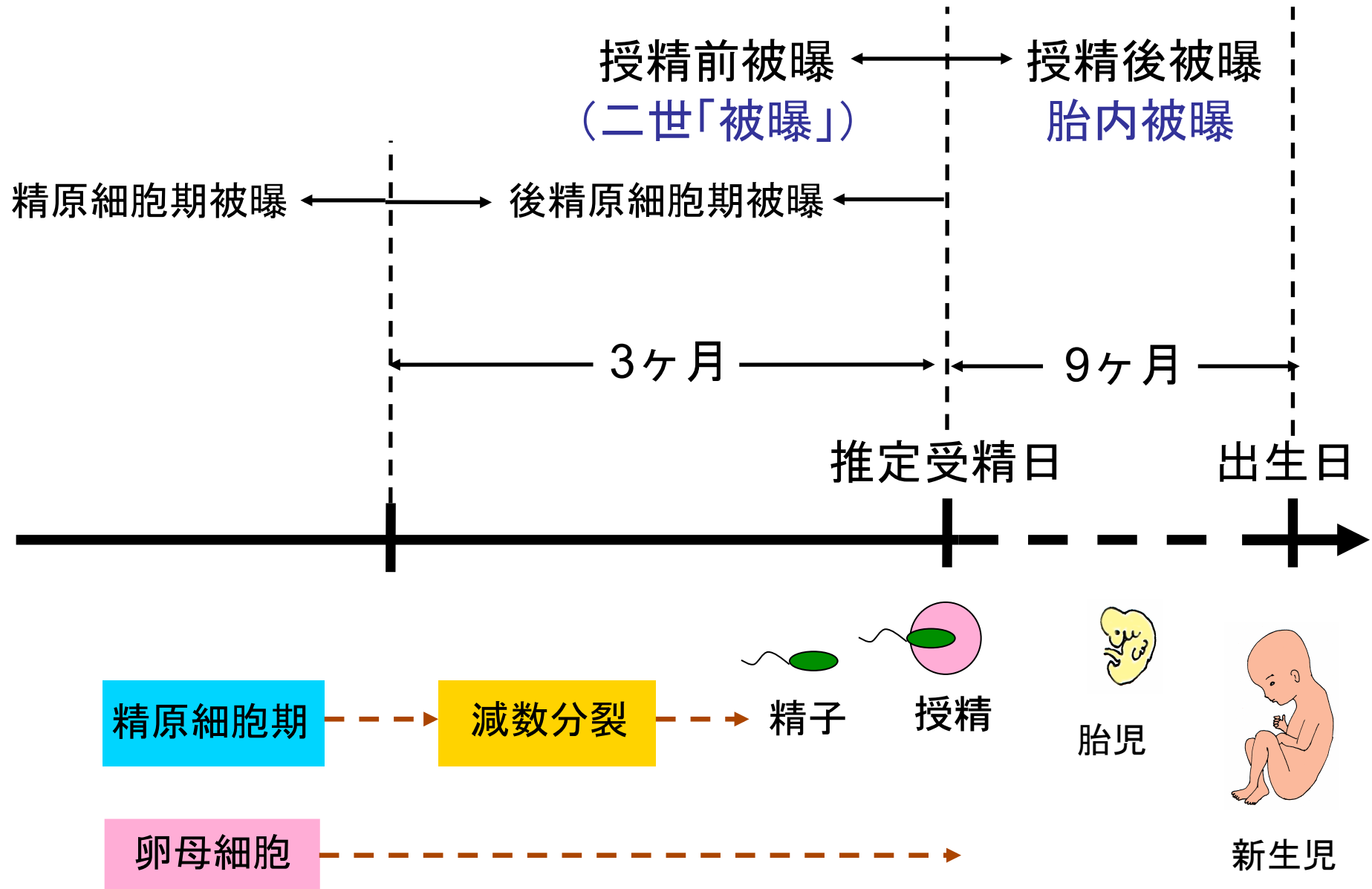
## 正常例



## 放射線被曝による異常染色体の例

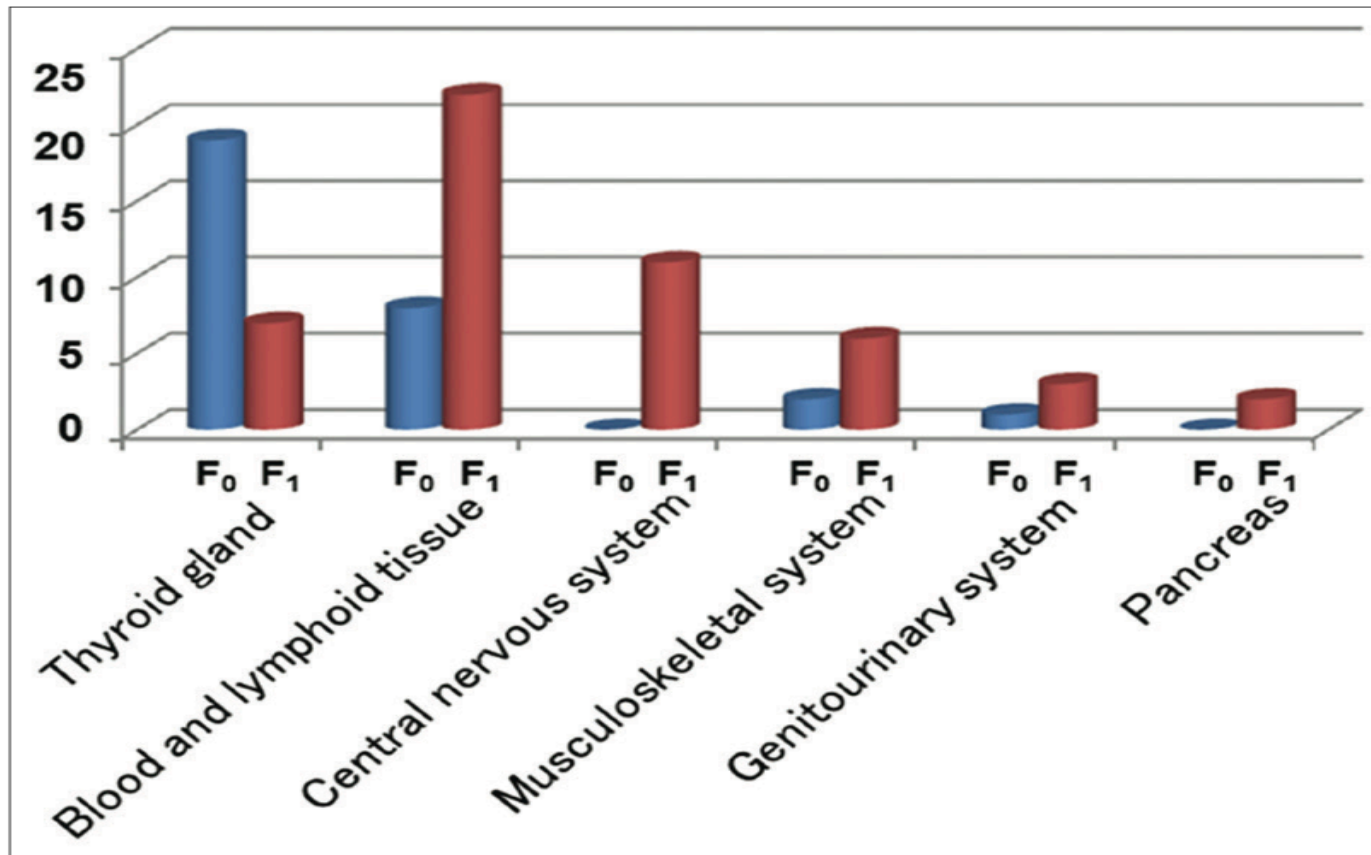


# 父親の被曝状況と被曝時の精細胞成熟時期





## ロシアの高濃度汚染地域の子供たち(二世代) の悪性腫瘍の罹患率



**Figure 6:** Structure of malignant neoplasms in the children (F<sub>0</sub>) exposed to radionuclides and children (F<sub>1</sub>) of residents exposed to radionuclides after Chernobyl accident. Ordinate shows numbers of cancer children

L. Baleva, et al., Russian Federation Children's Center of Anti-Radiation Protection



## 実験動物での放射線「継世代影響」研究

---

- ショウジョウバエ (Muller, 1927)
- 植物(大麦、トウモロコシ) (Stadler, 1928)
  
- マウス、ラットなど哺乳類
  - 劣性特定遺伝子座の突然変異(1960-70年代)
  - ガンや先天異常などの多因子疾患(1970-80年代)
  - DNAの繰り返し配列の突然変異(1990年代-)
  - 次は「全ゲノム解析」の時代か？

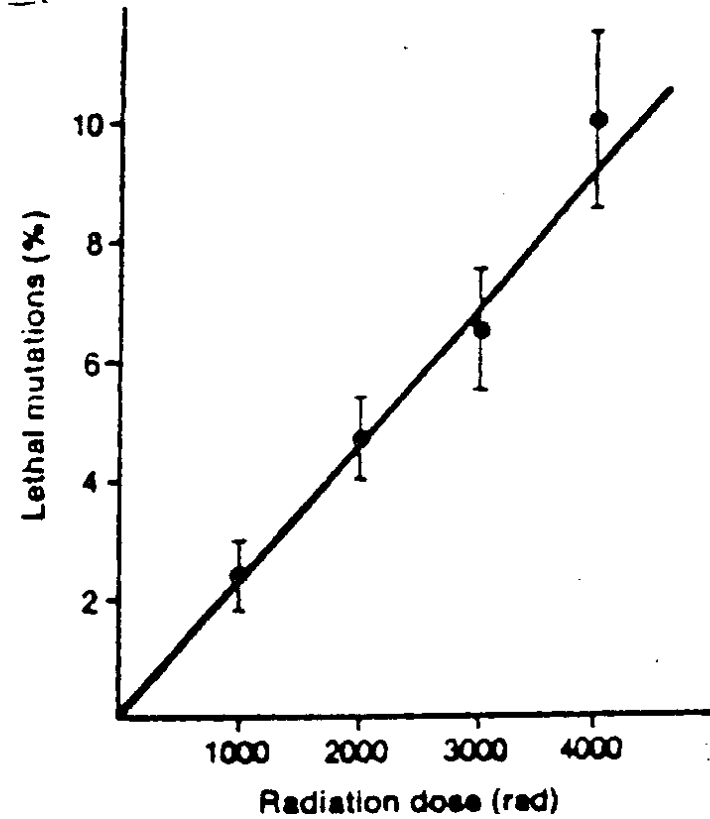


## 放射線の継世代影響研究—現時点の到達点

---

- マウス(ヒトと同じ哺乳動物)の実験:  
劣性特定遺伝子座の突然変異、癌や先天性奇形などの多因子疾患、DNALレベルでは「繰り返し配列」の突然変異について、放射線起因性(=線量効果)が証明されている。
- ヒトのデータ:疫学的にも、DNALレベルでも、未だに「コンセンサス」が得られる「有意な影響」を示すデータがない。(疫学調査で証明するのは事実上困難。)

# ショウジョウバエのX線照射実験 (Muller, 1927)



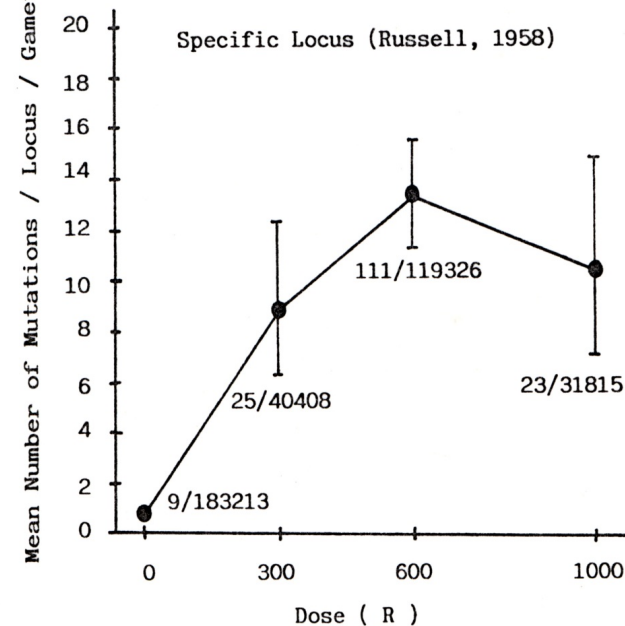
# オークリッジでの「メガマウス」実験

ラッセルらが1951年から開始

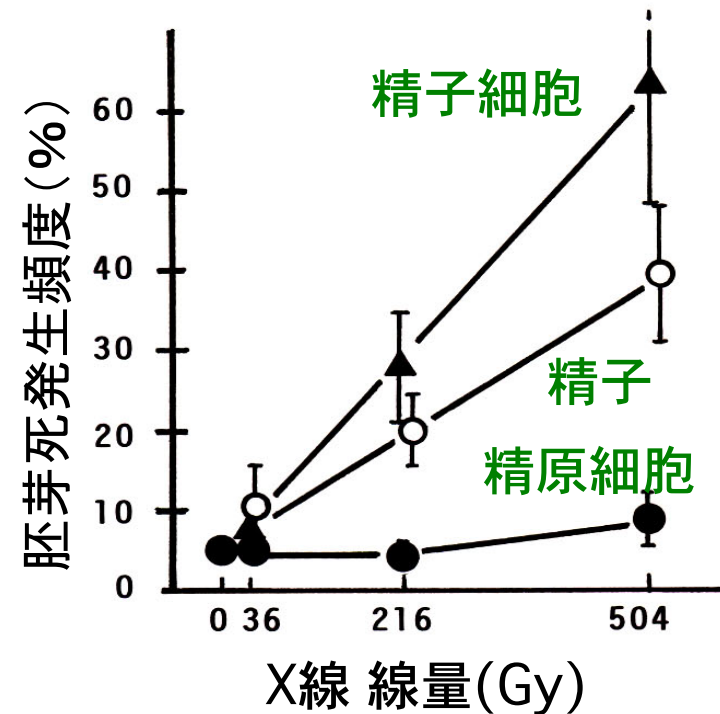
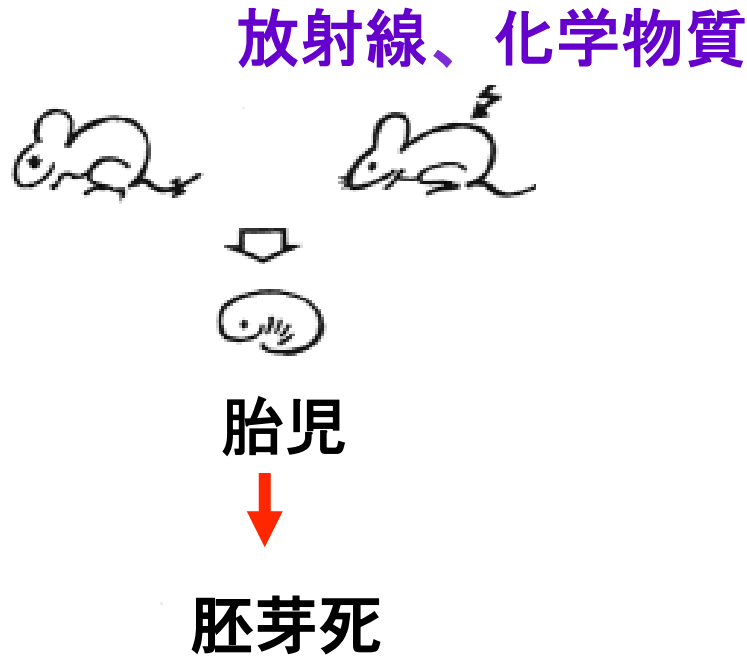
マウスの毛の色、耳の長さの突然変異など、欠失型突然変異を調査  
1 Gyで自然発生率の2倍  
(**倍加線量** = 1 Gyの元になった)



高線量 (0.5-6 Gy) 照射でも  
50万匹必要



# 次世代胎児の胚芽死(優性致死)

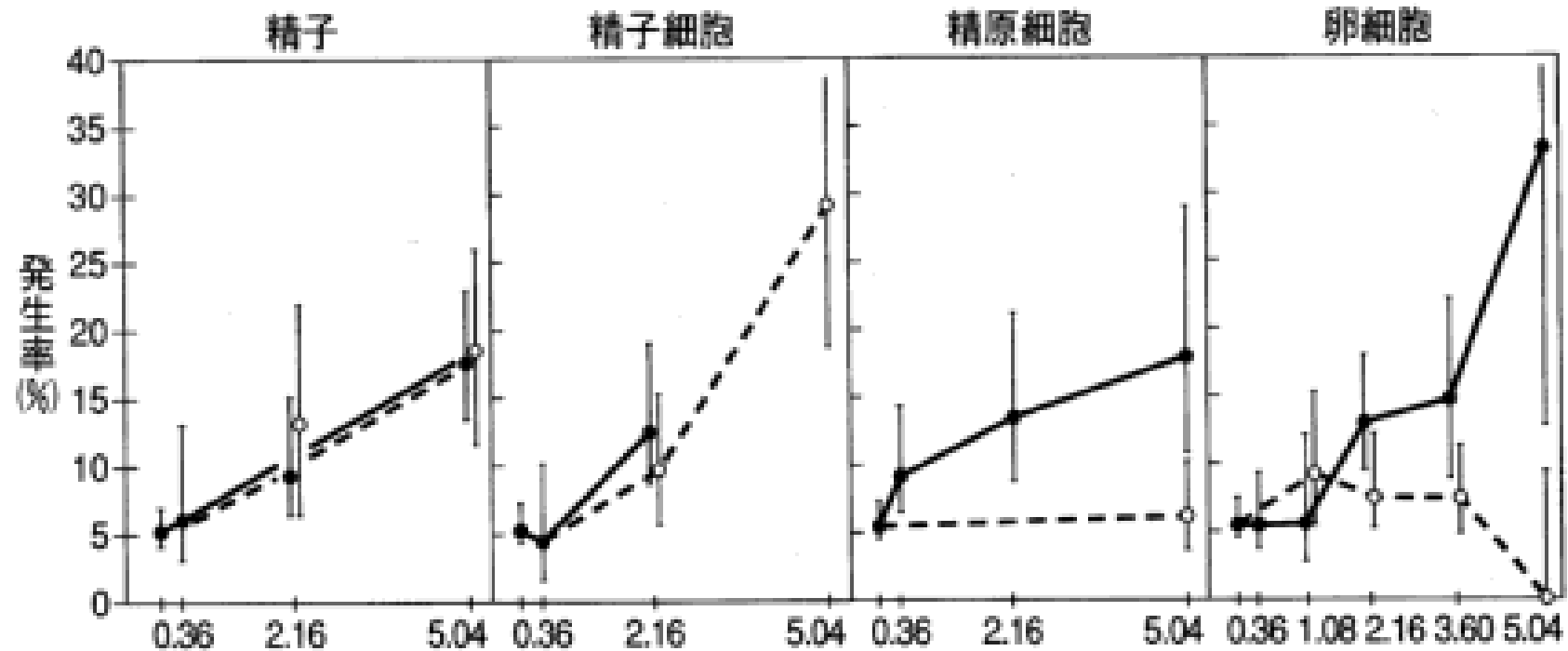


被爆者の子供に胚芽死の増加はない(精原細胞期被曝)

雄マウスの被曝でも胎児が死亡

(Nomura, 1975, 78, 82)

# 親マウスへのX線照射による次世代(F<sub>1</sub>)での腫瘍発生



出典：Nomura, T. Parental exposure to X rays and chemicals induces heritable tumours and anomalies in mice. *Nature*, 296: 575-577, 1982.

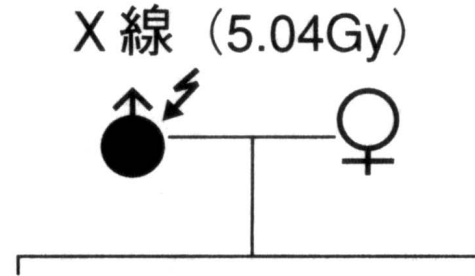
**実線；高線量率照射 破線；低線量分割照射**

1. 精子、精子細胞は精原細胞よりも感受性が高い
2. 精原細胞、卵細胞には、分割遷延効果、線量・線量率効果  
減弱係数は、 $> 10$  (精子、精子細胞では1)

(Nomura, Tumors of Early Life in Man, 1978; *Nature*, 1982)

# 雄マウスのX線照射による肺腫瘍の「遺伝」

(野村,1982)



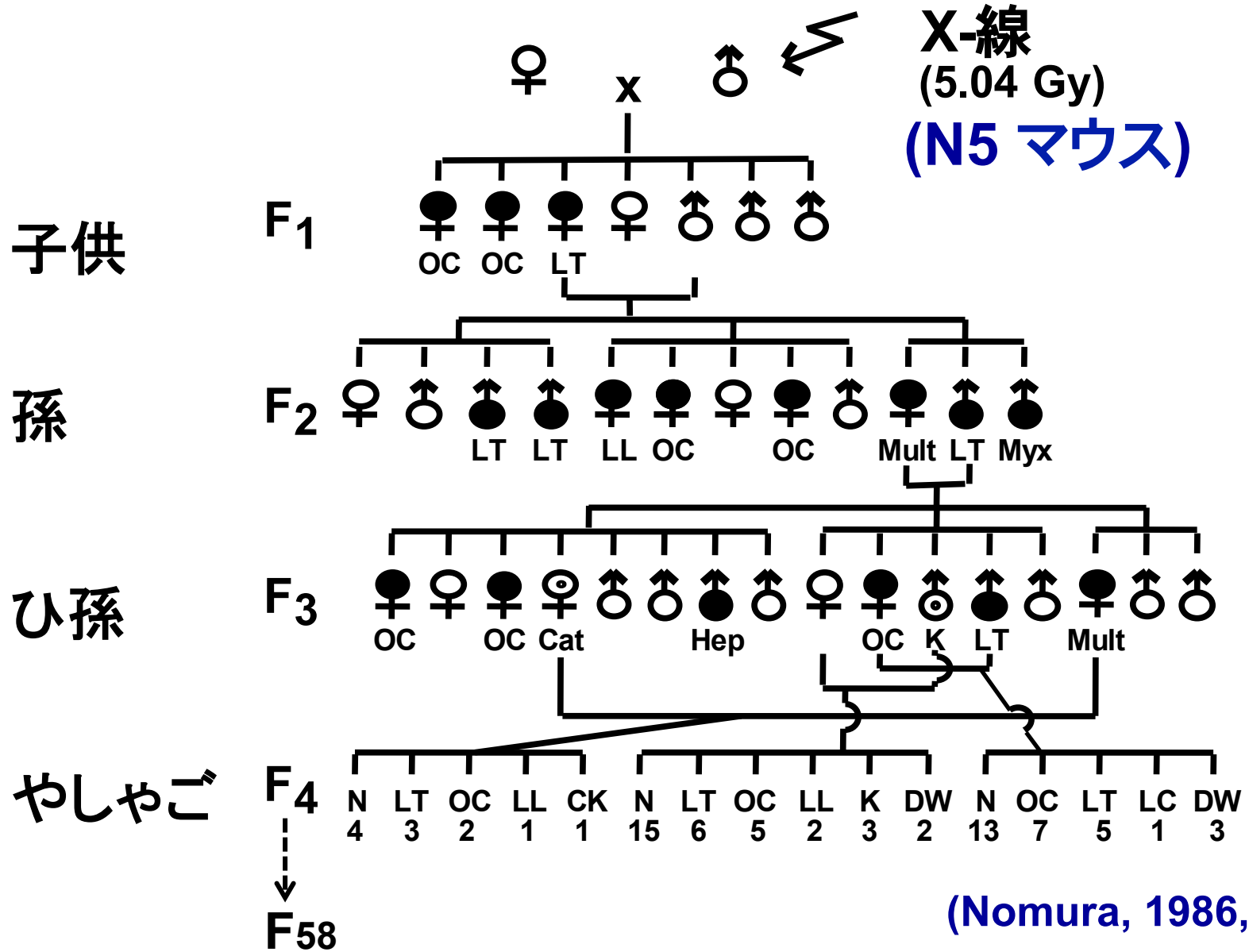
腫瘍をもったF<sub>1</sub>マウス 30/171 (17.5) << 0.001

	肺腫瘍			肺腫瘍	
F <sub>1</sub>	(+)	(-)		(-)	(-)
	┌───┐ │ └───┘			┌───┐ │ └───┘	
F <sub>2</sub>	12/64 (18.8)	< 0.001	< 0.05	4/66 (6.1)	NS

非照射対照群: 29/548 (5.3)



# がんになりやすさが遺伝する？





# 原爆被爆者の子どもに関する調査

## ABCC/放影研による研究・調査

---

異常妊娠終結頻度(流死産,奇形,乳児死亡)	1948～1954年
性比	1948～1962年
成長と発達(身長,体重,知能発達)	1965年
染色体異常	1967～1984年
悪性腫瘍頻度	1960年～進行中
死亡率	1960年～進行中
突然変異(血清蛋白の異常を調査)	1977～1984年
DNAレベルでの突然変異	1985年～進行中
臨床健康診断(成人の多因子疾患)	2001年～進行中

---



# 被爆二世臨床健康診断調査への Dr. S. Wingのコメント

---

- 成人発症の多因子疾患で放射線影響を調べることの困難性
  - 多くの遺伝子が関与
  - 環境因子など多くの遺伝以外の因子の関与
- 親の被曝線量の推定誤差の可能性
- 選択因子
- 父親被ばくと妊娠の時期
  - 生殖細胞の感受性の違い



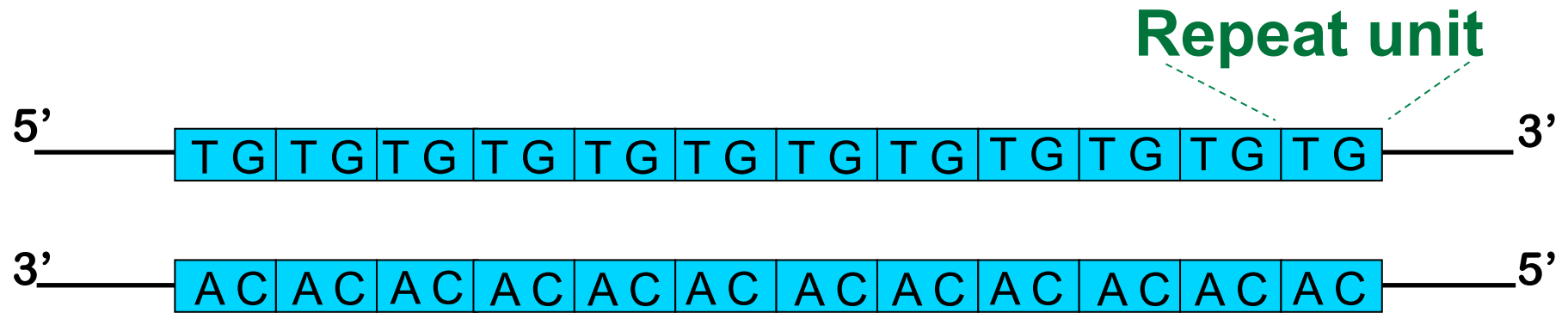
# DNA繰り返し配列の突然変異を指標にした 継世代影響の調査

自然突然変異率の高いDNA繰り返し配列  
(マイクロサテライト、ミニサテライト)を指標にした調査

- ▶ チェルノブイリ原発事故：事故処理作業員／汚染地住民
- ▶ 原爆被爆者の子ども
- ▶ セミパラチンスク核実験場周辺住民
- ▶ マヤック核施設：テチャ川流域の住民
- ▶ 放射線治療：睾丸腫瘍の放射線治療を受けた患者

ミニサテライトを用いた汚染地住民調査(Dubrovaら)の調査では「有意な影響」が報告されているが…。

# マイクロサテライト



- \* 1～6塩基の Repeat unit が連なる繰返し配列  
di-, tri-, tetra- nucleotide repeat
- \* Repeat unit が100コピー以下
- \* ヒトゲノム上におよそ $10^5$ ヶ所以上存在
- \* ほとんどが non-coding region

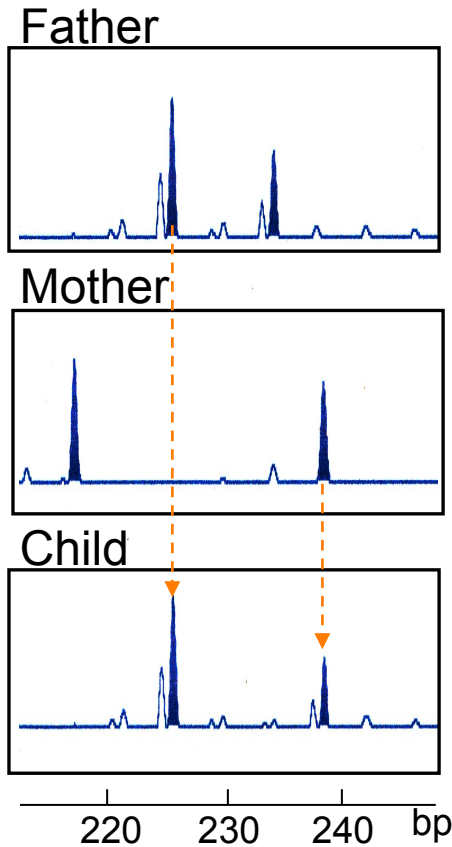
# マイクロサテライトの長さを指標にした 子供における突然変異の検出

突然変異なし

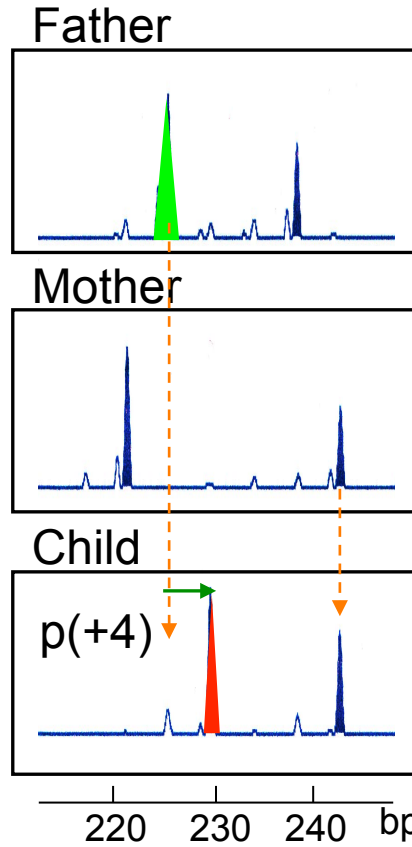
父親由来(Paternal)  
突然変異

母親由来(Maternal)  
突然変異

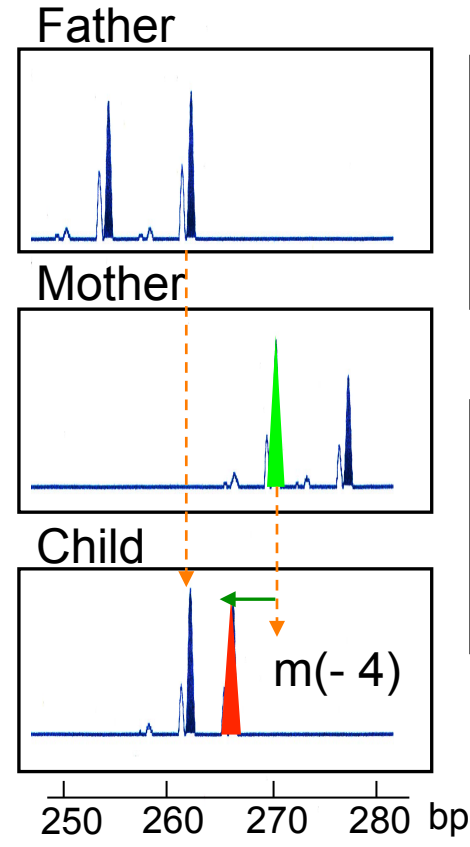
Y染色体  
突然変異



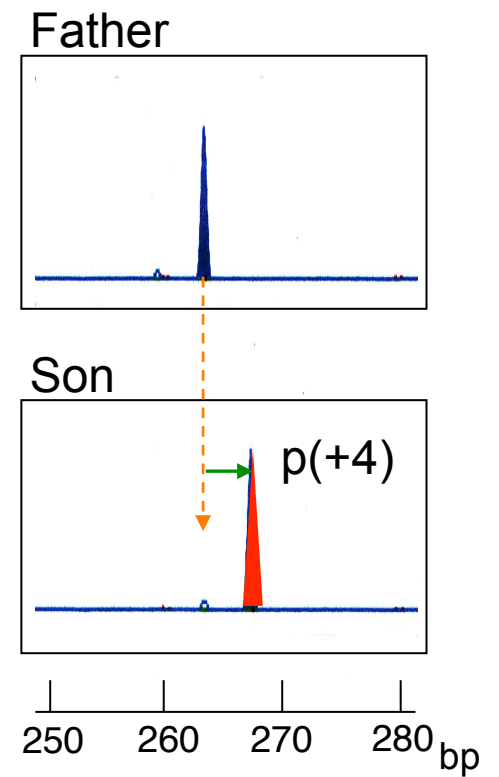
D12S391



D12S391



D12S1090



Y-GATA-C4

## 授精前父親被曝群における突然変異数および変異率

マイクロサテライト (数)	非被曝対照群		授精前父親被曝群	
	総座位数	突然変異数 (変異率, $\times 10^{-3}$ )	総座位数	突然変異数 (変異率, $\times 10^{-3}$ )
常染色体 (31)	2108	18 (8.5)	1852	11 (5.9) ( $p \doteq 0.3$ )
Y染色体 (40)	1458	3 (2.1)	1392	4 (2.9) ( $p \doteq 0.95$ )
X染色体 (1)	68	0 (0.0)	59	0 (0.0)

Furitsu, Ryo, Nomura et al., Mutat. Res., 2005

# 被爆者の子供におけるマイクロサテライト 突然変異

調査群	突然変異 の数	子供の 人数	調べた遺伝 子の全数	割合(%)
被曝*	20	66	2,640	0.76 (20/2640)
対照**	17	63	2,520	0.67 (17/2520)

\* 平均線量; 1.56 Gy (DS02)

\*\* 0.01 Gy以下

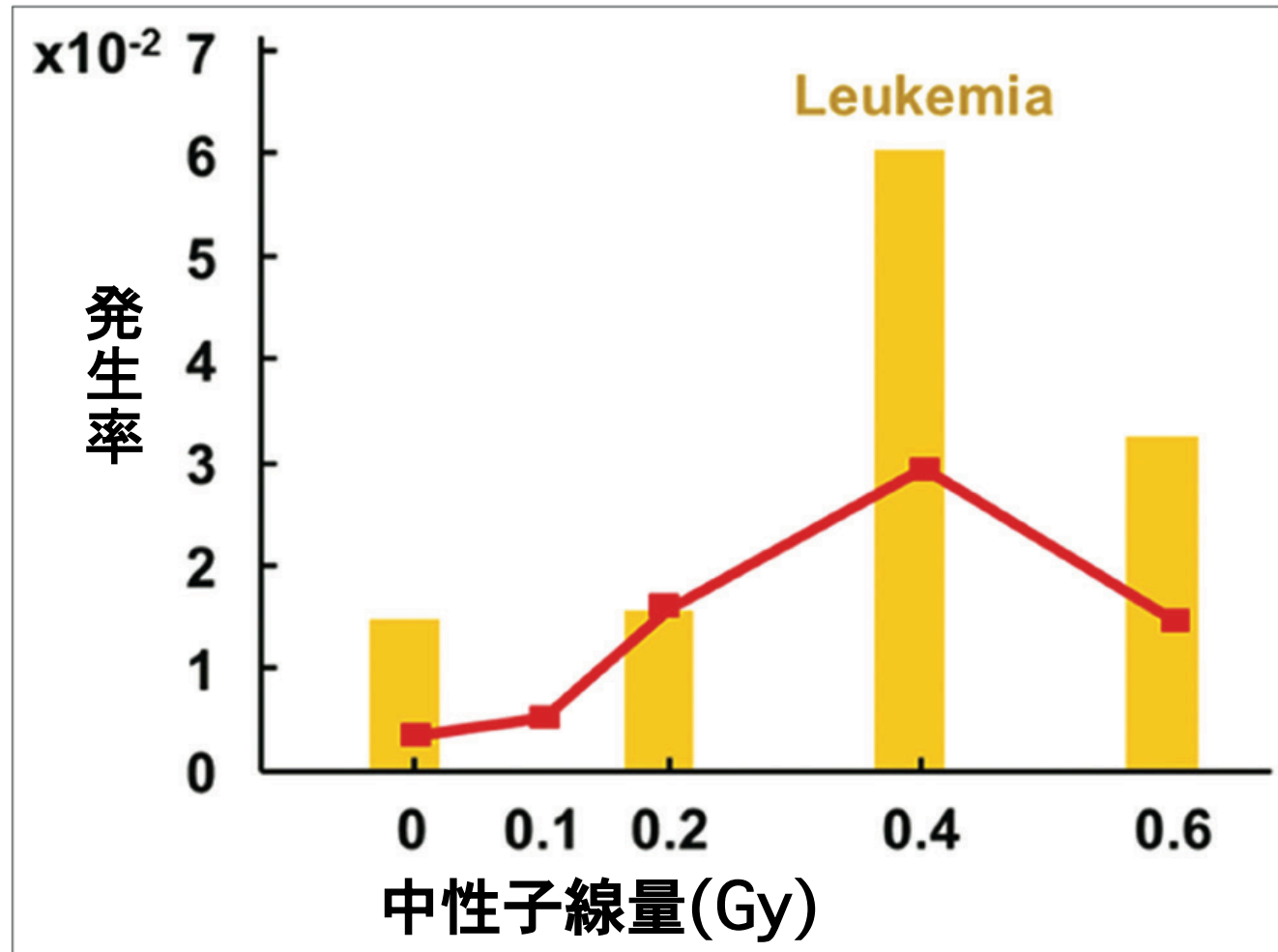
突然変異数/被曝ゲノム (11/2789; 0.39%) 対.

突然変異数/非被曝ゲノム (26/7465; 0.36%):  $p=0.71$

Kodaira, Ryo, Nomura, Nakamura, et al, Radiation Res., 2010



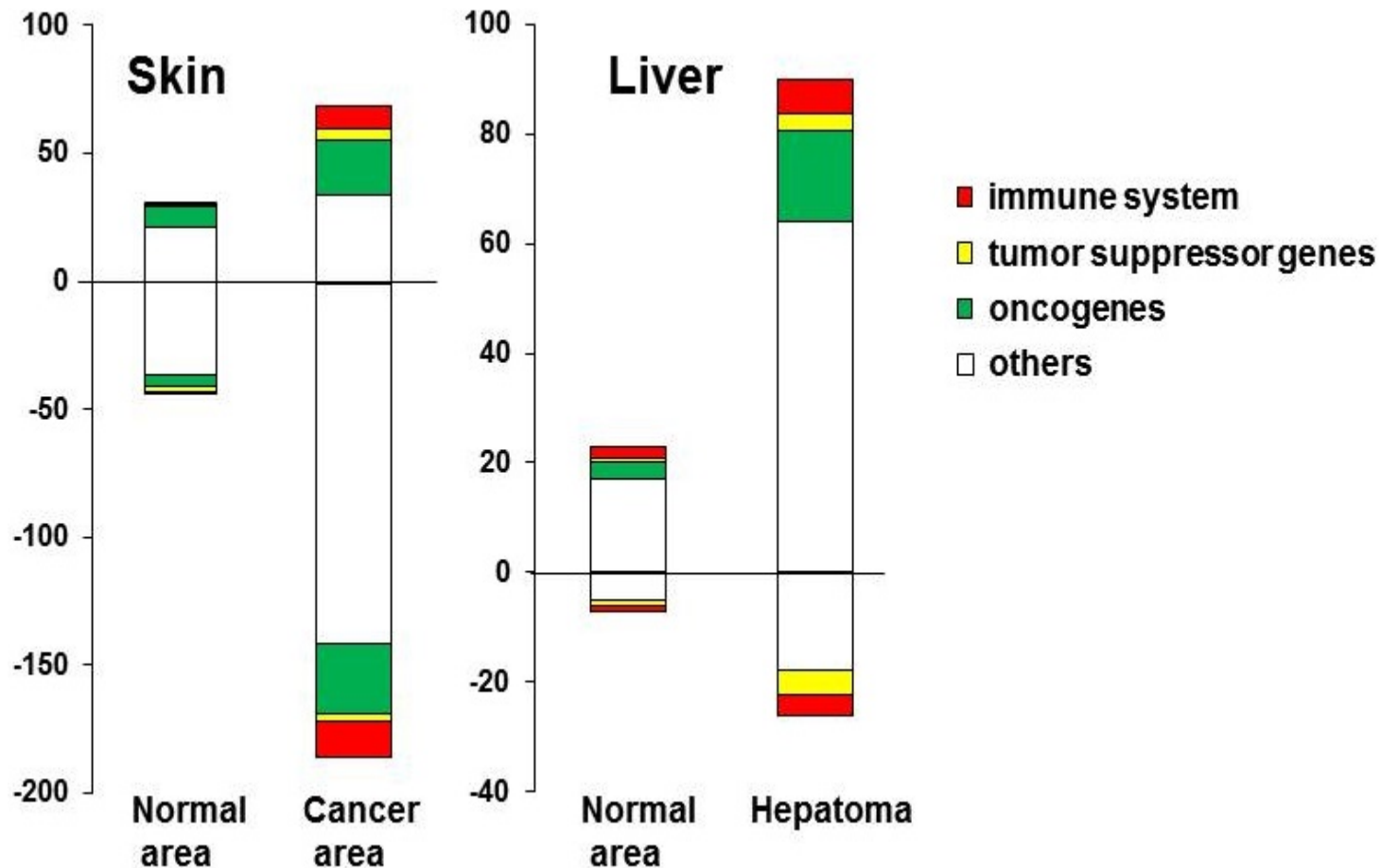
# 原子炉放射線に被曝したN5マウスの子供に発生した マイクロサテライト突然変異と白血病



**Figure 8:** Microsatellite mutation at pul67 locus and leukemia (orange) in the offspring of N5 male mice exposed to fission neutron

Nomura T, Baleva LS, Ryo H, Adachi S, Sipyagina AE, Karakhan NM. Transgenerational effects of radiation on cancer and other disorders in mice and humans. J Radiat Cancer Res 2017;8:123-34.

F0の被ばく(2.16Gy)による ガン多発家系での遺伝子発現の変化  
 がん(皮膚・肝臓)と周辺正常組織で発現が  
 非被ばく家系の4倍以上変化した遺伝子の数



遺伝子発現の変化は、周辺正常組織でも見られている



# 放射線の遺伝的影響のメカニズム

---

➤ DNAへの作用: 遺伝子 → 遺伝子変異

遺伝子以外


➤ 細胞内のDNA以外の「標的」への作用

↓

「遺伝的不安定性」の増大

↓

遺伝子変異・発現の変化として観察



「今のところ影響が検出できていない」と  
「影響がない」は同義ではない

---

マウスの実験では影響は明らかだが  
ヒトの疫学調査では証明されていない



ヒトと同じ哺乳類で影響が認められている...

ヒトでも同様の影響が起こる

可能性は否定できない

# 社会的にどのようなアプローチが考えられるか？

## 加害者の論理

ヒトで証明されていないから  
何ら対策を講じない

被害の後追い

人権(健康権)侵害

戦争責任を認めない  
核利用のために  
放射線影響を過小評価

## 被害者の主張

ヒトでも影響が出る「可能性」  
を考え、対策を講じる

被害の拡大を防ぐ

健康と命(人権)を守る立場

戦争責任・原爆投下責任を問い  
再びヒバクシャをつくらせない



## 予防原則／Precautionary principle

---

「環境を保護するためには、各国により、それぞれの能力に応じて、予防的アプローチが広く適用されなければならない。深刻な、あるいは、不可逆的な損害のおそれがある場合には、完全な科学的確実性の欠如が、環境悪化防止のための費用効果的な措置を延期するための理由とされるべきではない。」

「地球環境サミット」リオ宣言(1992年)



## 立証責任は加害者にある

---

加害者が、「ヒトにおける放射線被ばくによる継世代影響がない」と主張し、「次世代への健康保障は必要ない」とするのなら、「影響がない」ことの立証を加害者は行うべきである。



# 原爆被爆二世の運動

---

**(1)親の被爆体験の継承**

**(2)二世健診の充実など二世対策の改善**  
一世被爆者と同様に、二世を「被爆者援護法」  
の援護対象とするように

**(3)再びヒバクシャをつくらないために  
核廃絶と世界平和を求める**