

## 低線量放射線に対する生体の応答—ホルミシスと適応応答—

酒井 一夫

**Biological Responses to Low Dose Radiation**  
—Hormesis and Adaptive Responses—

Kazuo SAKAI

*Low Dose Radiation Research Center, Nuclear Technology Research Laboratory, Central Research Institute of Electric Power Industry, 2-11-1 Iwato-kita, Komae City, Tokyo 201-8511, Japan*

(Received June 6, 2006)

“Hormesis” is defined, originally in the field of toxicology, as a phenomenon in which a harmful substance gives stimulating effects to living organisms when the quantity is small. The concept was extended and applied to ionizing radiation, high doses of which are harmful. Although radiation has been thought to be, based on findings in high dose ranges, harmful no matter low the dose is, recent investigation revealed that living organisms possess the ability to respond to low-dose radiation in very sophisticated ways. A good example of such responses is the so-called radiation adaptive response, a process in which acquired radioresistance is induced by low-dose radiation given in advance. The stimulation of certain bioprotective functions, including antioxidative capacity, DNA repair functions, apoptosis, and immune functions are thought to underly the adaptive response. The adaptive response is effective for chromosome induction, acute death, and tumorigenesis induced by high doses of radiation. Radiation hormesis and adaptive response provide a new scope in the risk assessment and medical application of ionizing radiation.

**Key words**—hormesis; adaptive response; low-dose radiation

**1. はじめに**

「放射線」や「放射能」という言葉は、危険なもの、有害なもの、代名詞のように使われることが少なくない。原子爆弾やチェルノブイリ事故など「爆発の威力」をまざまざとみせつける写真やセンセーショナルな報道がこの傾向を助長しているようだ。確かに放射線は、線量が高い場合には生体に対して有害な影響を与える。しかし、線量が低い場合には様相の異なることが明らかになりつつある。

**2. ホルミシスと適応応答**

ホルミシスという言葉は、ギリシア語の「刺激する」という言葉が語源になっている（「ホルモン」と共通の語源である）。ホルミシスとは、毒物学分野では古くから知られていた現象で、大量であれ

ば有害な物質が微量の場合には生体に対して適度の刺激を与える現象を指す。アルコールやカフェインなどの例がよく引き合いに出される。

さて、「大量であれば有害」という点では放射線の右に出るものはそう多くない。では、その放射線が微量の場合にはどうなのだろうか。ここに着目したのがミズーリ大学のラッキー教授であった。元々の専門は生化学で、防腐剤が低用量の場合にはかえって細菌の増殖を促進するという自身の観察が、ホルミシスに興味を持つきっかけとなったようだ。ラッキー博士が文献を調べると、次から次へと事例が見つかる。1980年に刊行された著作<sup>1)</sup>には1269編の文献が引用され、最も初期の事例として1898年の藻類の生長に関する論文<sup>2)</sup>が引用されている。このほかにも、植物の生長の促進や発芽率の上昇、微生物の増殖の促進、マウスの寿命の延長などが記載されている。

なぜ、1980年になるまでこの現象が見逃されていたのだろうか。1895年にX線が発見された直後から、脱毛や皮膚の紅斑などの障害が観察され、そ

電力中央研究所原子力技術研究所低線量放射線研究センター（〒201-8511 東京都狛江市岩戸北2-11-1）

現住所：放射線医学総合研究所放射線防護研究センター（〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4-9-1）

e-mail: kazsakai@nirs.go.jp

本総説は、日本薬学会第126年会シンポジウムS27で発表したものを中心に記述したものである。

れ以降「放射線生物学」は「どれほどの線量があたると、どれほどの障害がみられるか」を調べる学問として発展した。「障害」を重視し解析する中で「刺激効果」は「データのばらつき」あるいは「何かの間違い」として顧みられずにきたのではないかと想像される。

ラッキー博士の“Radiation Hormesis”にやや遅れて、低線量の放射線の生体影響に関してもう1つの画期的な報告がなされる。「放射線適応応答」である。こちらのほうは低用量のアルキル化剤で処理をしたバクテリアがその後の高用量の処理に対して抵抗性を示すという報告<sup>3)</sup>が下敷きになっている。放射線適応応答が最初に報告されたのは1984年のことであった。<sup>4)</sup>ヒトの末梢血リンパ球をあらかじめ低レベルの<sup>3</sup>H-チミジンで処理しておいてから高線量(150 rad=1.5 Gy)のX線を照射したところ、チミジン処理をしなかったものに比べて染色体異常の頻度が低かったというものである (Fig. 1)。

### 3. 低線量放射線に対する生体の応答

放射線ホルミシスも適応応答も生体が微量の放射線に対して巧妙な応答をすることを示している。「どれほどの線量でどれほどの障害が」という伝統的な放射線生物学では様々な障害が顕著に現れるような高い線量を対象としていたために、生体の持っている応答機能が障害の大きさの中に埋もれてしまい、気付かれることがなかったということであろう。

放射線適応応答の典型的な解析の手順は Fig. 2 に示す通りである。まず、低線量の照射を行う。こ

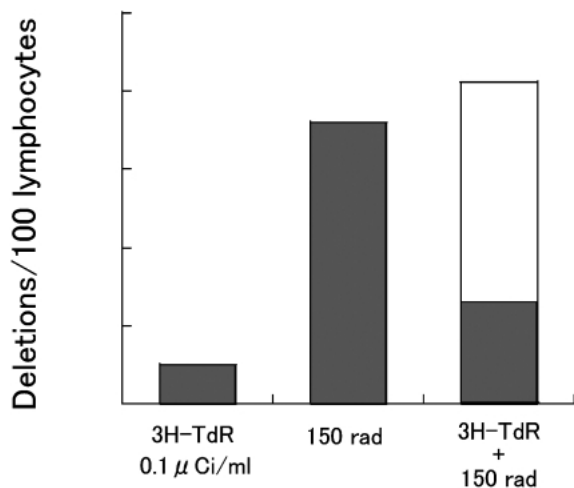


Fig. 1. Adaptive Response Induced by <sup>3</sup>H-Thymidine in Human Lymphocytes in Terms of Chromosome Aberration

のあらかじめ照射する低い線量を priming dose, adapting dose, あるいは conditioning dose などと呼ぶ。次に、ある程度の時間間隔を置いたあとで高線量を照射し、そのあとで様々な指標について解析を行う。あとから照射する高い線量は challenging dose と呼ばれる。

最初の報告はヒト末梢リンパ球における染色体異常であったが、その後これ以外にも、姉妹染色分体交換や、放射線による DNA 切断が修復されずに残った場合に生ずる「小核」などが指標として採用された。材料もリンパ球から広く培養細胞が用いられるようになり生存率や突然変異の誘発、悪性形質転換などの指標についても報告されている。

放射線適応応答は動物個体のレベルでも観察される。一例を Fig. 3 に示す。致死線量(約7 Gy)のX線をマウスに照射すると30日までに9割が死に至る。これに対して致死線量を照射する2週間前に

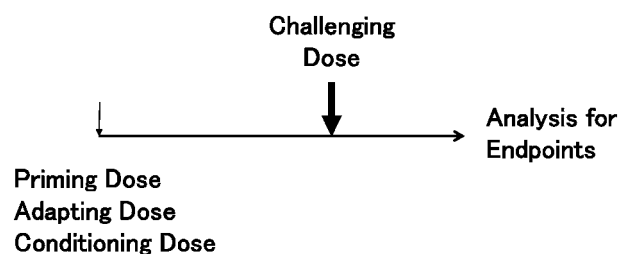


Fig. 2. A Typical Protocol to Demonstrate Adaptive Responses

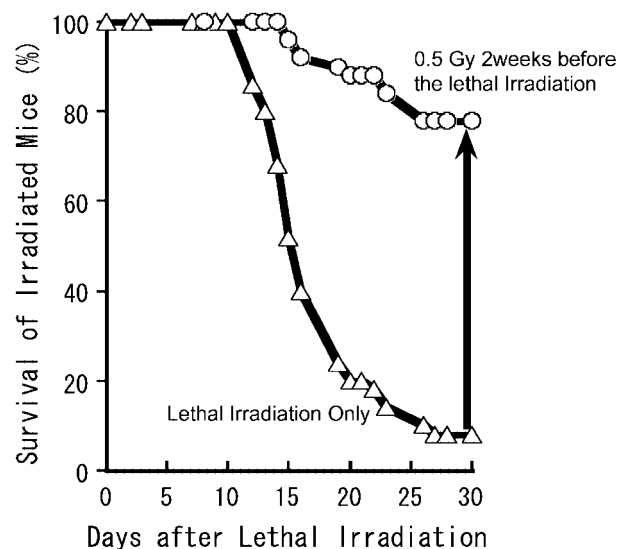


Fig. 3. Adaptive Response in Terms of Radiation-induced Death of Mice

0.5 Gy の照射をしておく、7 Gy 照射後の生存率が大幅に高まるという結果である。<sup>5)</sup> 事前照射と致死線量照射の間隔を1週間程度にした場合には効果はみられない。逆に2週間よりも長くても効果は小さくなる。さらに、事前照射の線量を50 mGyとした場合には抵抗性の誘導に2ヵ月を要することも報告されており、この抵抗性誘導は複雑な様相を呈している。

マウスの個体死以外にも発がんに関して抵抗性が誘導されるという報告がある。例えば、CBA/H マウスの系で、1 Gy の照射による白血病の発症が24時間前に与えた0.1 Gy の事前照射によって軽減される例<sup>6)</sup>や、高線量照射による胸腺リンパ腫の発症が抑制されるという例などである。<sup>7)</sup>

#### 4. ホルミシス/適応応答の機構

指標が多岐に渡る適応応答の機構を統一的に考えるのは容易ではないが、機構解明の手掛りとなる情報は蓄積されつつある。

**4-1. 抵抗性の獲得までに時間を要する** 一般的に細胞レベルの場合、事前照射から抵抗性の獲得までには数時間の時間経過が必要である。また、抵抗性は一過性であり、24時間程度あとは抵抗性が失われることが多い。マウス個体の場合には、線量によって最適条件は異なるが、何週間の単位であるが、一定の時間を要すること、効果が一過性であることは共通している。

**4-2. 抵抗性誘導のための最適線量が存在する** 数十 mGy から数百 mGy 程度の範囲で顕著に観察されることが多く、これよりも線量が低くても高くても効果は小さい。

**4-3. タンパク合成が必要な場合がある** 培養細胞を用いた実験では、RNA 合成の阻害剤やタンパク合成阻害剤によって適応応答も阻害されるという報告がある。この場合には、適応応答には、遺伝子の発現の誘導とタンパク合成が必要であることが分かる。しかしながら、これらの阻害剤によって抑制されない事例もあり、一般化することはできない。

**4-4. 遺伝的背景に依存する** 培養細胞では、適応応答を示す細胞と示さない細胞がある。適応応答をもたらす遺伝子の探索が試みられているが、現在までに適応応答を司る単一の遺伝子は見出されていない。ちなみに、適応応答が、がん抑制遺伝子である p53 や DNA2 重鎖切断修復に関与する酵素で

ある DNA-PK に依存するという事例がある一方で、これらの機能を欠く細胞であっても、適応応答が観察される場合がある。

マウス個体の場合、系統による適応応答がみられる系統とそうでない系統がある。また、ヒト末梢血リンパ球の例でも当初から、適応応答の現れ方には個人差のあることが報告されている。これらのことは、適応応答が何らかの遺伝的な要因に依存することを示している。

以上のような状況証拠から今の段階で言えることは、ホルミシス/適応応答の機構は、生体がある程度限られた線量範囲の低線量放射線を刺激として感知し、ある場合には新規タンパク合成を介して、またある場合には、既に存在しているタンパクの活性化などによって生体防御機能が増強するということであろう。漠然と「生体防御機能」としたが、ホルミシス/適応応答がみられる条件では、抗酸化機能、DNA 修復機能、アポトーシスによる異常細胞除去機能、免疫機能などが増強する場合があることが知られている。ただし、すべての場合に共通してみられるものはない。また、生体防御機能の増強のさらに背後に存在する損傷の認識、情報伝達、遺伝子発現の誘導・抑制といった現象の機構の詳細は今後の研究を待たなくてはならない。

#### 5. ホルミシス・適応応答と健康リスク評価

医療や各種産業における放射線の利用、原子力の平和利用、高い高度で飛行する航空機の利用や宇宙への人類の進出など、人類と放射線の係わりは益々広く、深くなりつつある。このような状況では、放射線の健康リスクを正確に評価することが非常に重要である。

現在の放射線防護体系において放射線によるがんや遺伝的影響のリスクに関しては「どんなに微量であっても有害である」というしきい値なし直線仮説 (Linear No-Threshold [LNT] 仮説) (Fig. 4) が採用されている。この仮説は、確たるデータに乏しい低い線量のリスクを評価するために、取りあえず高線量のデータから外挿しておこうという放射線管理の目的のために導入された仮説である。しかし、これがしばしば事実として受け取られ、一般の人々の放射線に対する不安感の原因ともなっている。それはともかく、放射線ホルミシスも放射線適応応答も、放射線の生物作用が高線量の場合と、低線量の

場合とでは大きく異なることをはっきりと示しており、単純に外挿できるものではないことを示している。根拠に基づいたリスク評価のためにも、多くの人々の放射線に対する過度の不安感を払拭するためにも、ホルミシスや適応応答に関する情報の蓄積が重要であろう。

現在日本人の死因の3割以上をがんが占めているが、その原因の大部分は喫煙や食事に伴って摂取される変異原物質などであり、放射線の寄与は小さい。もしも、微量の放射線によって、生体防御機能が增強されるとすると、「バックグラウンド」の発がんリスクを低下させることもあるかもしれない (Fig. 5)。実際に、低線量率 (1 mGy/hr 程度) のガンマ線を照射し続けることによって化学発がん剤

による皮膚がんの発生が抑えられるという報告もある。<sup>8)</sup>

また、一方で生体防御機能の增強は各種疾患や個体の死の原因となる細胞や組織への障害を軽減することも考えられる (Fig. 6)。このことをうまく利用できれば微量の放射線の新たな医学利用への可能性が開けるかもしれない。

6. おわりに

低線量放射線によって放射線抵抗性がもたらされるという現象は、生物の持っている防御機構の巧妙さを示す一例と言えよう。生物は、細胞レベルで、そして個体レベルで、様々な方策によって外部からのストレスに対抗しているように見える。放射線適応応答の現象は情報が集まれば集まるほど全体像の

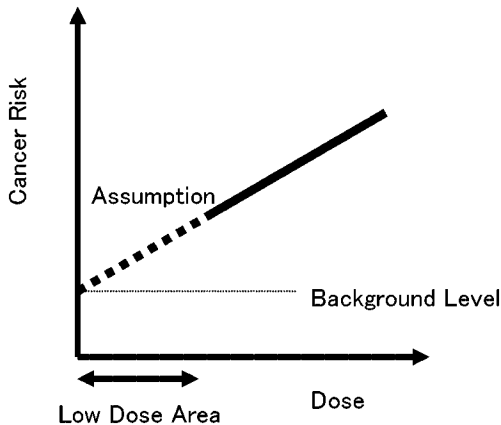


Fig. 4. Linear No-threshold Hypothesis: A Basis of Risk Estimation in the Current Radiological Protection

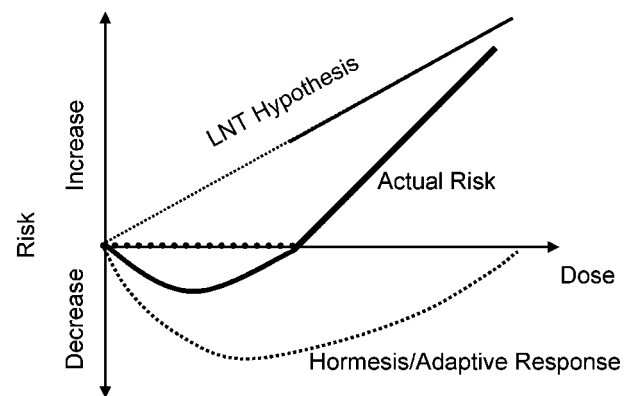


Fig. 5. Reduction of Risk by Radiation Hormesis/Adaptive Responses

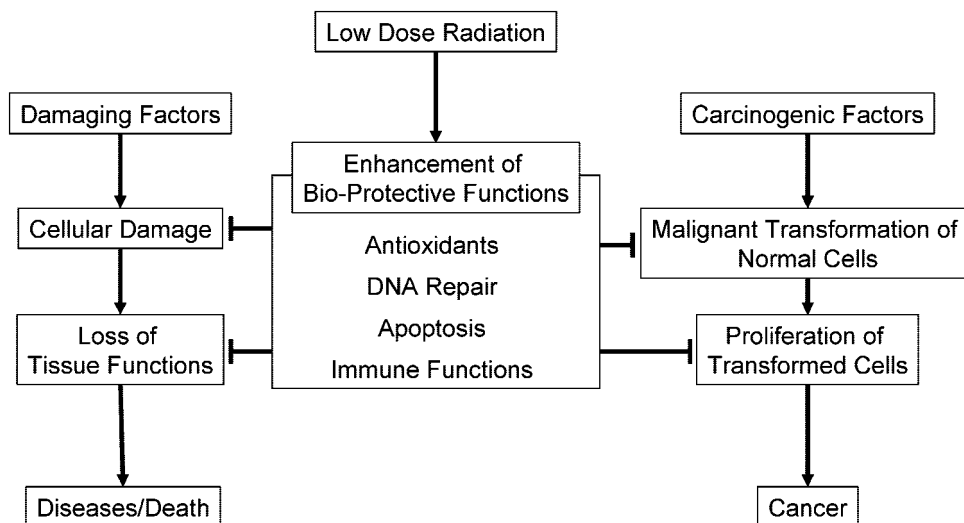


Fig. 6. Enhancement of Bioprotective Functions Reduce the Development of Various Diseases Including Cancer

理解と機構の解明は一筋縄ではいかないとの印象を受ける。

基礎科学としても興味深く、また、放射線のリスク評価という側面に大きなインパクトを与え、さらには新たな医療への適用につながる可能性を秘めている放射線ホルミシス/適応応答に関する研究の進展に今後とも注目していく必要があろう。

#### REFERENCES

- 1) Luckey T. D., "Hormesis with Ionizing Radiation," CRC Press, Inc., Boca Raton, 1980.
- 2) Atkinson G. F., *Science*, **7**, 7 (1898).
- 3) Jeggo P., Defais T. M., Samson L., Schendel P., *Mol. Gen. Genet.*, **157**, 1-9 (1977).
- 4) Olivieri G., Bodycote J., Wolff S., *Science*, **223**, 594-597 (1984).
- 5) Yonezawa M., Misonoh J., Hosokawa Y., *Mutat. Res.*, **358**, 237-243 (1996).
- 6) Mitchel R. E., Jackson J. S., McCann R. A., Boreham D. R., *Radiat. Res.*, **152**, 273-279 (1999).
- 7) Ina Y., Tanooka H., Yamada T., Sakai K., *Radiat. Res.*, **163**, 153-158 (2005).
- 8) Sakai K., Hoshi Y., Nomura T., Oda T., Iwasaki T., Fujita K., Yamada T., Tanooka T., *Int. J. Low Radiat.*, **1**, 142-146 (2003).