

放射線が循環器疾患の発症リスクを上げているか — モデル動物としてのSHRSPの適切性 —

放射線影響研究所・顧問

高橋規郎

放射線影響研究所・放射線生物学/分子疫学部

丹羽保晴

【前書き】

放射線影響研究所（放影研）では原爆被爆者を対象とした調査集団を用いて放射線の健康影響を調べている。放射線に関する調査・研究に携わっていない人々にはなじみがないと思われるので、知識を深めて頂くためにまずそれについて触れたい。そうすることで、動物モデルを用いた実験の重要性がご理解頂けると思う。更に、このことは、我々がなぜ動物実験を開始したかの理由づけにもなっている。

放影研が被爆した人たちを対象として行っている調査集団は大きく分けて（1）寿命調査集団（LSS；Life Span Study）と（2）成人健康調査集団（AHS；Adult Health Study）の2つである（図1）⁽¹⁾。LSSにおいては戸籍を用いて対象者の死亡を確認し、更に死亡診断書によりその死因を調査している。一方、AHSは、2年に一回放影研で健康調査を実施して疾病の発症率を調査するものである。両調査より得られた結果をもとに、全世界の放射線防護の基準は決められたと言っても過言でない。今回の福島第一原子力発電所の事故に伴う放射能汚染の際に用いられている安全基準などの値の多くも原爆被爆者の方々の協力でなされた様々な調査に基づいている。

本稿では、『放射線と循環器疾患』との関係について焦点を当てて述べる。表1で示すように、AHSの結果は、循環器疾患などの発症リスク上昇が被曝線量に関係することを示唆している⁽¹⁻⁵⁾。同様に、LSSの結果は放射線の被曝線量の上昇と高血圧性心疾患などによる死亡率の上昇とが関係することを示した⁽⁶⁾。しかし、この事象が放射線の直接的作用なのか明確ではない部分も存在する。一方、職業上や環境中での低線量被曝後の循環器疾患の発症リスク⁽⁷⁾、放射線治療後の患者における心血管病変の発症リスクに関しては、放射線によりリスクが上昇するというデータが報告されている⁽⁸⁾。そこで、『放射線の影響に関する国連科学委員会』や『国際放射線防護委員会』では、この問題に関心を有している。一方、『この結果に不確実性があるのでは』との疑問も多い。更に、放射線量と循環器疾患の発症率とはどのような関係があるのか（線量の増加に伴い直線的に増加するのか、また二次曲線的に増加するのか、はたまたその中間である直線二次的なのか）と言う疑問もある。最後に、放射線被曝により循環器疾患がいかなる機序で生じるか？ これらを明らかにするには動物実験が不可避であると思われる。

実験を開始するにあたり、用いる動物の種類を選考は以下の基準で慎重に行った。（1）他の研究グループが追試できるように市販の動物であること。（2）ヒトの疾患の場合、特定遺伝子が操作されていることは一般的でないと考えられる。遺伝子操作（例えばノックアウト動物）が成されていない動物を用いる。（3）ヒトの循環器疾患を調べるために汎用されている動物であること。

この基準とは別に高橋が1975年から約3年間留学していた、バンダービルト大学・医学部の稲上正教授の研究室で盛んに使われていたSHR系ラットを横目で見ていたこともその選択に重要な要素であった。

以上のような理由で脳卒中易発症高血圧自然発症ラット（SHRSP/Izm）を用いることとした⁽⁹⁾。開始するにあたって論文検索をしたところ、他施設の他の動物種を用いた実験では、高線量（2Gy以上）か、場合によっては局所照射が使用されているため、その結果は、原爆被爆者集団、核施設作業員、核施設の事故等による低線量被曝を受けた人達から得られている結果を検証するためには必ずしも適切ではないと思われる。

我々の最終目標である0.1Gyのような低線量放射線の循環器疾患に対する影響を調べることが可能か否か

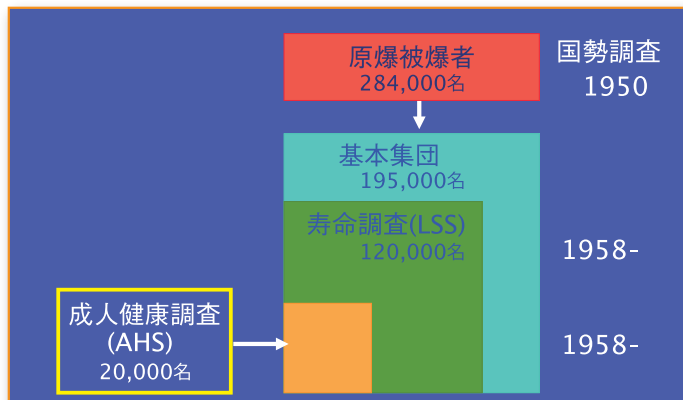


図1 原爆傷害調査委員会-放射線影響研究所における調査対象集団
1950年の国勢調査の付帯調査で284,000名を対象に原爆被爆状況を調査し基本集団（195,000名）を作成。その集団より被曝群とその対照集団からなる寿命調査（LSS）集団を、更にその中から成人健康調査（AHS）集団を確立した。両調査は1958年より開始された。

AHSの結果

対象集団	疾病	結果
女性被爆者（広島） ⁽²⁾	脳卒中	発症率の上昇
	虚血性心疾患	発症率の上昇
若年被爆者（広島、長崎） ⁽³⁾	心血管疾患	発症率の上昇
被爆者（広島、長崎） ⁽¹⁾	出血性脳卒中	発症率の上昇
被爆者（広島、長崎） ⁽⁴⁾	血圧値の縦断的解析値	連続的血圧値の上昇
被爆者（長崎） ⁽⁵⁾	慢性腎機能障害	発症率の上昇

LSSの結果

被爆者（広島、長崎） ⁽⁶⁾	高血圧性心疾患	死亡率上昇
	心不全	死亡率上昇
	リウマチ性心疾患	死亡率上昇

表1 原爆被爆者集団より得られた循環器疾患に関する情報

を調べる前に、SHRSPの系から、ポジティブな結果が得られるかを調べるために1、2、4 Gyのような高線量を一括照射する実験を行ったので、その結果を述べる。

【実験】

ラットの飼育および放射線照射は広島大学・原爆放射線医科学研究所・放射線先端医学研究施設との共同研究で、また病理組織形態学的解析は環境科学技術研究所・生物影響研究部(環境研)との共同研究で実施した。

【実験方法】

SHRSP / Izmの雄ラットは4週齢でSHR等疾患モデル共同研究会から分与された後、一週間後、ガンマセルで1、2、4 Gyの放射線を照射した。非照射ラットをコントロールとした。ラットはマウス・ラット用MF固型飼料で飼育し、実験は次の2種の手順で行った。①寿命を観察するために、0Gy、1Gyおよび2Gyの各群5匹を死亡するまで飼育する。②病理検索用新鮮試料を得るため0Gy、1Gy、2Gyの各群4匹(2Gy 3週目で1匹死亡後、剖検)で4Gy群を6匹に、照射後8週間目で、麻酔下で全血採取し、解剖を行った。10%中性緩衝化ホルマリン液で固定後、環境研に送付し、病理解析を行った。

【結果】

①寿命は、1 Gyおよび2 Gy照射したラットでは、非照射ラットに比べ有意に短縮していた(図2)。

②病理形態学的解析では次のような結果を得た。照射ラット(1、2、4 Gy)に観察された中小血管炎、心筋炎、腎炎、脳出血のような損傷は非照射ラットの損傷に比べより重篤であった。一方、4Gy照射したラットで、2Gy以下に比べ消化管の血管炎の重篤度が増していた。また、4Gy照射したラットの6匹中1匹で、大動脈の肉芽性動脈内膜炎が観察されたのに対して、2Gy以下のラットでは認められなかった(図3)。

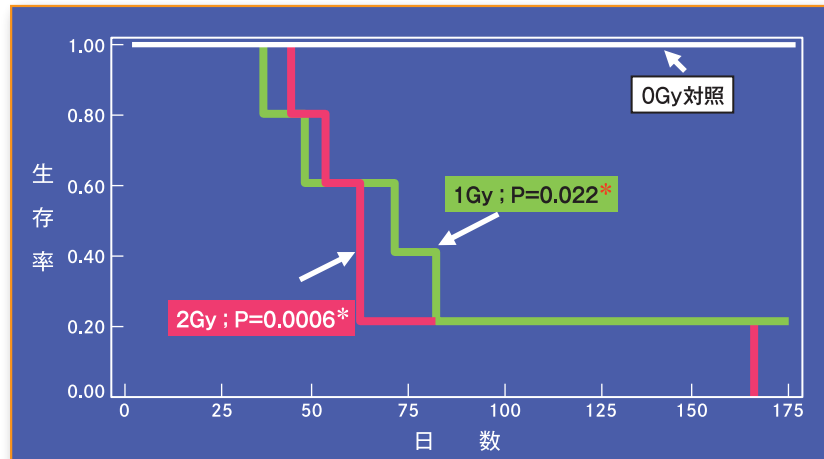


図2 ガンマ線照射ラットのKaplan-Meier (KM)生存曲線。(各群:5匹)

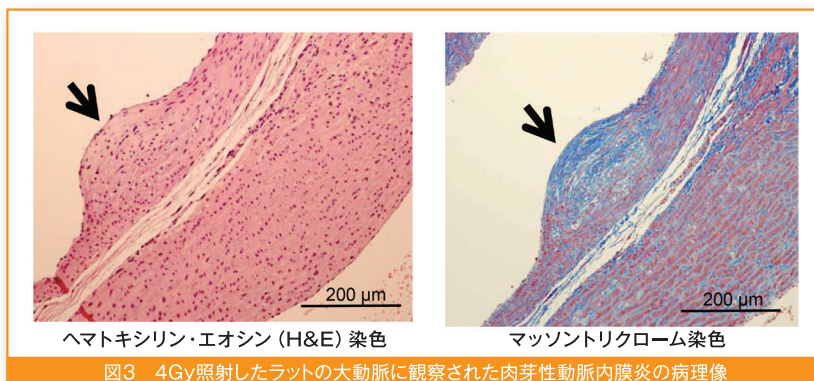


図3 4Gy照射したラットの大動脈に観察された肉芽性動脈内膜炎の病理像

以上のように、SHRSPを用いた実験系では、1 Gyでも放射線による影響が明瞭に観察されたことより、更に低い線量を照射した際でも興味深いデータが得られる可能性が期待される。また、血液成分を採取して種々のバイオマーカー調べることにより放射線がどのような機序で循環器疾患のリスクを上げるかを研究する機会が得られるものと確信している。

更に、この系により、低線量(例えば、0.1Gy未満)や、低線量率の放射線の影響を調べる事が可能となれば、福島

原発の事故のような状況における健康影響に対しても、有用な情報が提供できるのではないかと期待している。

【謝辞】

この研究あたっては放影研・村上秀子、児玉和紀先生、広島大学・稲葉俊哉、長町安希子先生、環境研・小木曾洋一、田中聡、田中イグナシヤ先生のご協力を得ました。ここに感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Takahashi I et al. (2012) BMJ Open 2(1) e000654
- 2) Kodama K et al. (1984) RERF Technical Report 22-84
- 3) Yamada M et al. (2004) Radiat Res 161(6):622-32
- 4) Sasaki H et al. (2002) J Clin Epidemiol 55:974-81
- 5) Sera N et al. (2012) Radiat Res 179(1):46-52
- 6) Shimizu Y et al. (2010) BMJ 340:b5349
- 7) Little MP et al. (2010) Radiat Environ Biophys 49(2):139-53
- 8) Darby SC et al. (2005) Lancet Oncol 6:557-65
- 9) Yamori Y (1994) In: Handbook of Hypertension Vol.16 Experimental and Genetic Models of Hypertension. (Ganten D and de Jong W, eds). Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, pp 346-364.