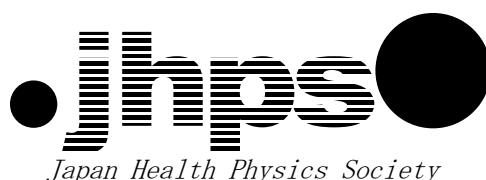


日本保健物理学会シンポジウム
執筆者の解説による ICRP Publ.勉強会



日 時： 平成 28 年 4 月 25 日（月） 13：30～17：00

場 所： 東京大学 本郷キャンパス

医学部総合中央館（図書館）333 号室

主 催： 一般社団法人日本保健物理学会

共 催： 一般社団法人日本放射線安全管理学会

協 賛： 一般社団法人日本放射線影響学会

公益社団法人日本放射線技術学会

プログラム

執筆者の解説による ICRP Publ.勉強会

13:30-13:40 開会挨拶 吉田 浩子(東北大:企画委員長)

座長 甲斐 倫明 (大分県立看護科学大学)

13:40-14:30

ICRP Publ. 116 Conversion Coefficients for Radiological Protection Quantities for External Radiation Exposures (外部被ばくに対する放射線防護量のための換算係数)

遠藤 章 (原子力機構)

14:30-14:40

質疑応答

14:40-15:30

ICRP Publ. 123 Assessment of Radiation Exposure of Astronauts in Space (宇宙における宇宙飛行士の放射線被ばく評価)

佐藤 達彦 (原子力機構)

15:30-15:40

質疑応答

15:40-15:50 (休憩)

15:50-16:40

ICRP Publ. 131 Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection (放射線防護の発がん面に関する幹細胞生物学)

丹羽 太貫 (放影研)

16:40-16:50

質疑応答

16:50-17:00

閉会挨拶

甲斐 倫明(大分県立看護科学大学:学会長)

執筆者の解説による ICRP Publ.勉強会

座長：甲斐 倫明（大分県立看護科学大学）

ICRP Publ. 116
Conversion Coefficients for
Radiological Protection Quantities for
External Radiation Exposures
(外部被ばくに対する放射線防護量のための
換算係数)

遠藤 章 (原子力機構)

ICRP

ICRP Publication 116 の解説

Conversion Coefficients for Radiological Protection Quantities for External Radiation Exposures

東京大学本郷キャンパス / 2016年4月25日

遠藤 章
日本原子力研究開発機構



本日の内容

- 背景 及び 経緯
- ICRP Publication 116 の解説
- 関連する活動、今後の展開



タスクグループ DOCAL と INDOS のメンバー



背景 及び 経緯



ICRP15 (1970) ICRP21 (1973) ICRP51 (1987) ICRP74 (1996) ICRP116 (2010)



背景

外部被ばくデータに関連する ICRP 刊行物

- ICRP15 (1970)
Protection against Ionizing Radiation from External Sources
- ICRP21 (1973)
Data for Protection Against Ionizing from External Sources - Supplement to ICRP Publication 15
- ICRP51 (1987) ⇔ 1977年勧告(ICRP26)対応
Data for Use in Protection against External Radiation
- ICRP74 (1996) ⇔ 1990年勧告(ICRP60)対応
Conversion Coefficients for use in Radiological Protection against External Radiation
- **ICRP116 (2010) ⇔ 2007年勧告(ICRP103)対応**
Conversion Coefficients for Radiological Protection Quantities for External Radiation Exposures




ICRP116 作成の経緯

西暦	タスクグループ会議の場所	放射性核種データ	ファントム	線量換算係数
2002	フランス			
2003	アメリカ			
2004	ドイツ			
2005	アメリカ			
2006	イギリス			
2007	アメリカ			
2008	オーストリア			
2009	カナダ			
2010	日本			
2011	フランス			
2012	アメリカ			

2007年勧告 (ICRP107) → 2010年勧告 (ICRP110) → 2015年翻訳書 (ICRP116)

ICRP116: ファントム開発も含め10年以上の作業



作成に携わったメンバー


ICRP 第2専門委員会：委員長 H.G. Menzel

線量計算に関するタスクグループ (DOCAL)：委員長 W.E. Bolch

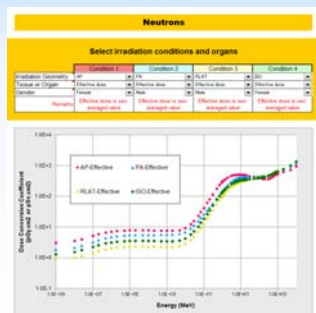
ファントム開発サブグループ：リーダー M. Zankl
W. E. Bolch K.F. Eckerman H.G. Menzel N. Petoussi-Hens

放射線輸送計算サブグループ：リーダー N. Petoussi-Hens
W.E. Bolch K.F. Eckerman A. Endo N.E. Hertel
J. Hunt M. Pelliccioni H. Schlattl M. Zankl

協力者
A.A. Bahadori D.T. Bartlett R. Behrens M.B. Bellamy
B. Han E. Burgett M. Sutton Ferenci M.C. Hough
P.B. Johnson D.W. Jokisch R.P. Manger M. Kraxenberger
H.G. Menzel T. Sato G. Simmer K. Veinot
X.G. Xu



ICRP Publication 116 の解説



換算係数を収録した Excel®ファイル

ICRP116 の構成 (1/2)

- 第1章 緒言
- 第2章 外部被ばくに対する放射線防護に用いられる量
- 第3章 ICRP/ICRU標準ファントムの臓器吸収線量の決定
- 第4章 外部被ばくに対する換算係数
- 第5章 実用量と防護量の線量換算係数の関係

ICRP116 の構成 (2/2)

付属書

- A 実効線量換算係数
- B 光子に対する臓器吸収線量換算係数
- C 中性子に対する臓器吸収線量換算係数
- D 骨格のフルエンスから線量への応答関数：光子
- E 骨格のフルエンスから線量への応答関数：中性子
- F 眼の水晶体の吸収線量を評価するための特別な考察
- G 局所皮膚等価線量を評価するための特別な考察
- H 航空機乗務員の線量評価のための上半球等方照射の実効線量
- I 基準データの評価に使用した方法
- J CD-ROMユーザーガイド

第 1 章 緒言

- ICRP116作成の背景：2007年基本勧告の完成
線量概念に1990年勧告から大きな変更はないが、
 - 放射線加重係数、組織加重係数の見直し
 - ICRP標準人課題グループ刊行物（ICRP89）に基づく標準ファントムの導入
 - 水晶体の線量管理のニーズ
- ↓
- 線量換算係数の改訂が必要

ICRP116は、**外部被ばくに対する線量換算係数**を提供

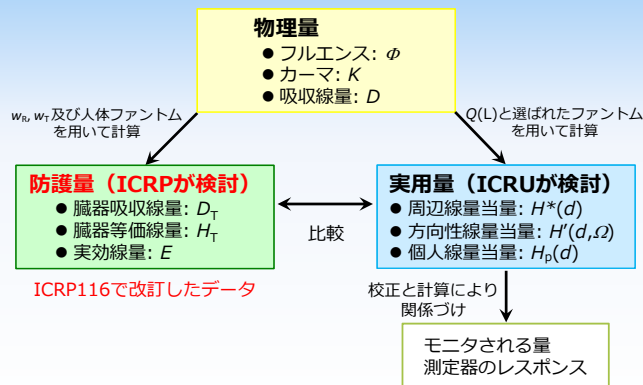
第 2 章

外部被ばくに対する放射線防護に用いられる量

諸量の定義

- 物理量
 - フルエンス、カーマ、吸収線量
- 防護量 ⇔ ICRP116で改訂
 - 臓器の平均吸収線量
 - 等価線量と放射線加重係数
 - 実効線量と組織加重係数
- 実用量 ⇔ ICRP116では改訂しない（ICRP74のまま）
 - 線量当量、エリアモニタリング及び個人モニタリングに対する実用量

放射線防護の線量体系 (ICRP74より)



物理量

- フルエンス

$$\Phi = \frac{dN}{da} \quad (\text{m}^{-2})$$

- カーマ

$$K = \frac{dE_{\text{tr}}}{dm} \quad (\text{J kg}^{-1}, \text{Gy})$$

- 吸収線量

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad (\text{J kg}^{-1}, \text{Gy})$$

防護量

- 臓器 T の平均吸収線量

$$D_T = \frac{\bar{\epsilon}_T}{m_T} \quad (\text{J kg}^{-1}, \text{Gy})$$

- 等価線量

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R} \quad (\text{J kg}^{-1}, \text{Sv})$$

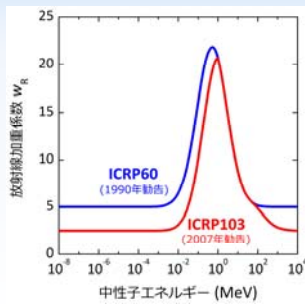
- 実効線量

$$E = \sum_T w_T H_T \quad (\text{J kg}^{-1}, \text{Sv})$$

等価線量 H_T と放射線加重係数 w_R

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R}$$

放射線のタイプ	w_R	
	ICRP60	ICRP103
光子	1	1
電子, ミュー粒子	1	1
陽子	5	2
パイ中間子	-	2
アルファ粒子, 核分裂片, 重イオン	20	20
中性子		右図

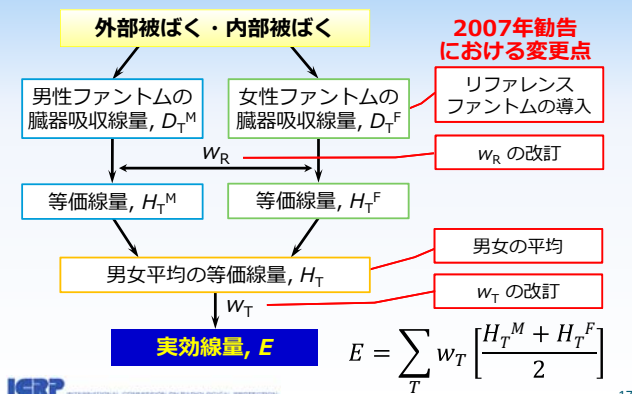


実効線量 E と組織加重係数 w_T

$$E = \sum_T w_T H_T$$

臓器・組織	w_T	
	ICRP60	ICRP103
赤色骨髄	0.12	0.12
結腸	0.12	0.12
肺	0.12	0.12
胃	0.12	0.12
乳房	0.05	0.12
生殖腺	0.20	0.08
膀胱	0.05	0.04
食道	0.05	0.04
肝臓	0.05	0.04
甲状腺	0.05	0.04
骨内膜 (骨表面)	0.01	0.01
皮膚	0.01	0.01
脳	-	0.01
唾液腺	-	0.01
残りの組織	0.05	0.12

実効線量の評価手順



第3章

ICRP/ICRU標準ファントムの臓器吸収線量の決定

- 成人の標準コンピュータファントム
- ファントムの照射条件
- 計算に用いたモンテカルロコードの解説
- 骨格組織の線量を計算する上での考察
- 皮膚の線量

成人の標準コンピュータファントム

従来、ICRPは特定のファントムを指定していなかった
⇒ ICRP74は、MIRD型を基本とした様々なファントムによる計算値を利用



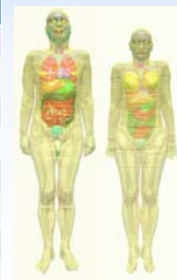
ICRPは、ICRP89で標準となる解剖学的・生理学的データをまとめ、それに基づきICRP110で**Voxel型の成人の標準ファントム**を開発



成人ファントムの仕様

- Volume pixel (voxel) の集合体
- 個人のCT画像を基に臓器質量をICRP89の標準値に調整

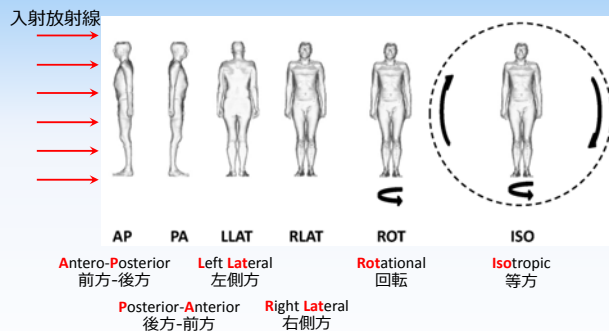
項目	男性	女性
身長 (m)	1.76	1.63
体重 (kg)	73.0	60.0
人体構成ボクセル数	1.95×10^6	3.89×10^6
ボクセルの高さ (mm)	8.00	4.84
ボクセルの縦・横 (mm)	2.137	1.775
ボクセルの体積 (mm ³)	26.54	15.25
臓器・組織数	136	
組織組成数	53	



計算に用いた放射線輸送コード

コード	高エネルギーハドロン (20MeV以上) の核反応モデル
EGSnrc	(EGSnrc is not used for the calculation of neutrons)
FLUKA	<ul style="list-style-type: none"> ● PEANUT package (generalized Intra Nuclear Cascade (INC) model & pre-equilibrium model) ● Dual Parton model
PHITS	<ul style="list-style-type: none"> ● JQMD (JAERI Quantum Molecular Dynamics) ● JAM (Jet AA Microscopic Transport model)
MCNPX	<ul style="list-style-type: none"> ● Bertini INC ● FLUKA89 high-energy generator
GEANT4	<ul style="list-style-type: none"> ● Bertini INC ● LEP (Low Energy Parameterized) and HEP (High Energy Parameterized) models

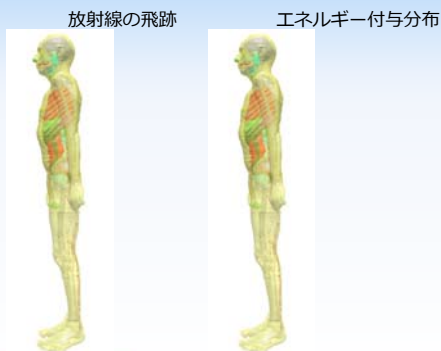
照射ジオメトリ



- 更に付属書 H で上半球等方照射のデータを提供
→ 高々度における宇宙線被ばくを模擬

放射線の飛跡とエネルギー付与分布

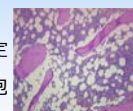
AP照射



骨組織の線量評価法

確率的影響に関連して着目する2種類の骨細胞集団

1. 放射線誘発白血病のリスクに関連する造血幹細胞
 - 造血機能を有する活性骨髄の髄腔内に一様に分布と仮定
2. 放射線誘発骨がんのリスクに関連する骨芽前駆細胞
 - 海綿骨の骨梁表面、長骨骨幹部髄腔の内表面厚さ50μm



上記の標的細胞は、ボクセルファントムの分解能では区分できないため、以下の方法を提案 → ICRP116ではAを採用

- A) ファントムの分解能で区分できる海綿質、骨髄髄質の吸収線量から、活性骨髄と骨内膜の質量に基づき算出
- B) 高分解能マイクロCTモデルを用い計算した線量応答関数を使用：付属書D(光子)、E(中性子)でデータとともに詳細に解説

皮膚の線量評価

- ICRP110のボクセルファントムの皮膚：最表面のひとつのボクセル層
 - 男性ファントム 2.137 mm、女性ファントム 1.775 mm
- ↓
ボクセルの平均吸収線量を皮膚の吸収線量と見なし、実効線量の算出に利用
- ↓
線量限度を超えない線量範囲の全身の照射では組織反応は生じないが、皮膚の局所被ばくなど、組織反応に対する評価には適さない
- ↓
付属書Gに線量評価モデル、電子及びアルファ粒子に対するデータを提示

第4章

外部被ばくに対する換算係数

- 計算条件の一覧
- 計算した放射線ごとに
 - 放射線と人体との相互作用の概観
 - 計算条件
 - 計算コードによる臓器線量の違い
 - 臓器線量の特徴
 - 換算係数の分析
 - ICRP74との比較

計算・評価の分担

放射線	エネルギー	Primary	Secondary	Spot Checks	評価者
光子	10keV-10GeV	EGS-HMGU	MCNPX-GTech	GEANT-HMGU	HMGU
中性子	1meV-10GeV	PHITS-JAEA	FLUKA-INFN	MCNPX-RPI GEANT-HMGU	JAEA
電子/陽電子	50keV-10GeV	MCNPX-GTech	EGS-HMGU	GEANT-HMGU	HMGU
陽子	1MeV-10GeV	PHITS-JAEA	FLUKA-INFN	MCNPX-JAEA GEANT-HMGU	JAEA
ミュー粒子(±)	1MeV-10GeV	FLUKA-JAEA	MCNPX-GTech	GEANT-HMGU FLUKA-INFN	JAEA
パイ中間子(±)	1MeV-200GeV	FLUKA-JAEA PHITS-JAEA			JAEA
Heイオン	1MeV/n-100GeV/n	PHITS-JAEA	FLUKA-JAEA		JAEA

HMGU : Helmholtz Zentrum München
 GTech : Georgia Institute of Technology
 JAEA : Japan Atomic Energy Agency
 INFN : Istituto Nazionale di Fisica Nucleare
 RPI : Rensselaer Polytechnic Institute

計算数

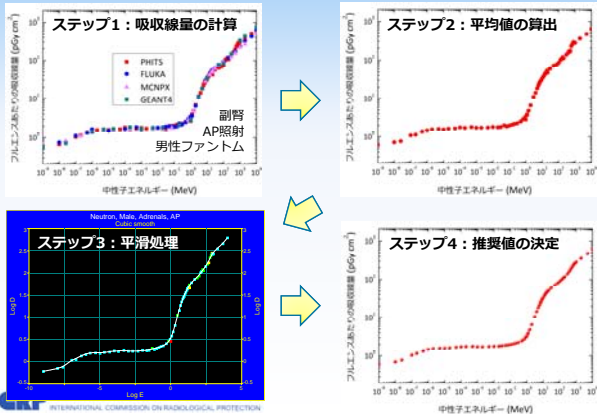
放射線	エネルギー点数	照射方向**	計算数***
光子	55	6	660
中性子	68	6	816
電子/陽電子	49 × 2*	3	588
陽子	33	6	396
ミュー粒子(±)	33 × 2*	3	396
パイ中間子(±)	43 × 2*	3	516
Heイオン	24	3	144

* プラスとマイナスについて計算するため2倍
 ** 6: AP, PA, LLAT, RLAT, ROT, ISO
 3: AP, PA, ISO
 *** 男女について計算するため2倍した数

合計 3516

1ケースにつき、男女各27種類の臓器の線量を取得し、データ処理

データの評価方法 付属書 I で解説



ICRP116 と ICRP74 との比較

ICRP74	ICRP116
論文等の公開データを収集・評価	計算から評価まで全て実施
<ul style="list-style-type: none"> ● 光子: 10 keV - 10 MeV ● 中性子: 0.001 eV - 180 MeV ● 電子: 100 keV - 10 MeV ● 上記放射線の実用量の換算係数 	<ul style="list-style-type: none"> ● 光子: 10 keV - 10 GeV ● 中性子: 0.001 eV - 10 GeV ● 電子/陽電子: 50 keV - 10 GeV ● 陽子: 1 MeV - 10 GeV ● ミュー粒子: 1 MeV - 10 GeV ● パイ中間子: 1 MeV - 200 GeV ● Heイオン: 1 MeV/n - 100 GeV/n ● 骨組織の線量応答関数 ● 目の水晶体の換算係数 ● 皮膚の換算係数 ● 上半球等方照射の換算係数 ● データを収録したCD (ASCII & Excel)

Excel® を用いた換算係数データベース

ICRP/ICRU Database of Conversion Coefficients for Radiological Protection Quantities for External Radiation Exposures

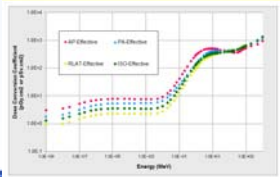
26 January 2010

Copyright International Commission on Radiological Protection (ICRP) and International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU). All rights reserved.

Headlines

Select irradiation conditions and organs

Condition	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 4
Sex	Male	Male	Male	Male
Age	15	15	15	15
Organ	Thyroid	Thyroid	Thyroid	Thyroid
Exposure	AP	AP	AP	AP

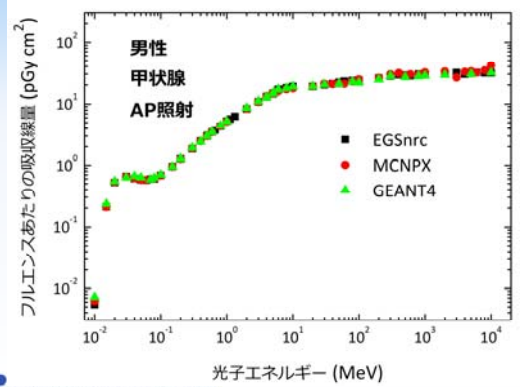


Energy (MeV)	EGSnrc	MCNPX	GEANT4
0.01	0.0001	0.0001	0.0001
0.02	0.0002	0.0002	0.0002
0.05	0.0005	0.0005	0.0005
0.1	0.001	0.001	0.001
0.2	0.002	0.002	0.002
0.5	0.005	0.005	0.005
1	0.01	0.01	0.01
2	0.02	0.02	0.02
5	0.05	0.05	0.05
10	0.1	0.1	0.1
20	0.2	0.2	0.2
50	0.5	0.5	0.5
100	1.0	1.0	1.0
200	2.0	2.0	2.0
500	5.0	5.0	5.0
1000	10.0	10.0	10.0
2000	20.0	20.0	20.0
5000	50.0	50.0	50.0
10000	100.0	100.0	100.0

ICRP INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION

31

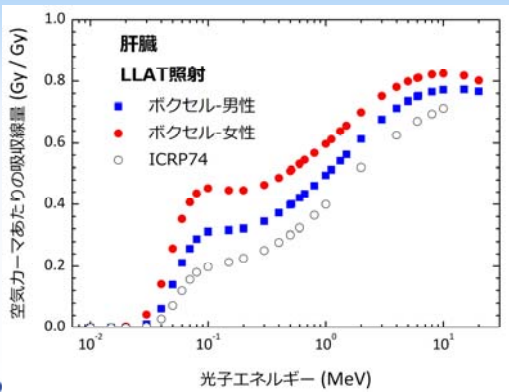
光子：コードの相互比較



ICRP INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION

32

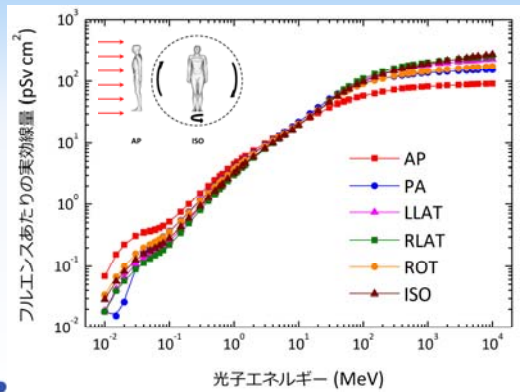
光子：男性と女性の比較



ICRP INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION

33

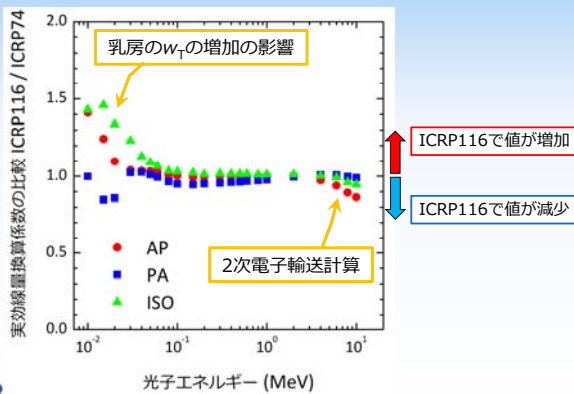
光子：実効線量換算係数



ICRP INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION

34

光子：ICRP116 vs. ICRP74



ICRP INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION

35

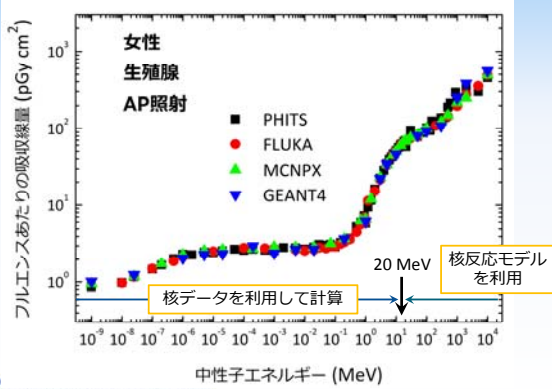
光子に関するポイント

- 換算係数のエネルギー範囲の拡張 (10MeV → 10GeV) により、加速器施設、宇宙線等に存在する高エネルギー光子に対する評価が可能になった
- ICRP74との違いは、標準ファントムの導入、組織加重係数の見直しに起因
 - 60keV以下で顕著になり、最大50%程度
 - 60keV~10MeVでは違いは僅か

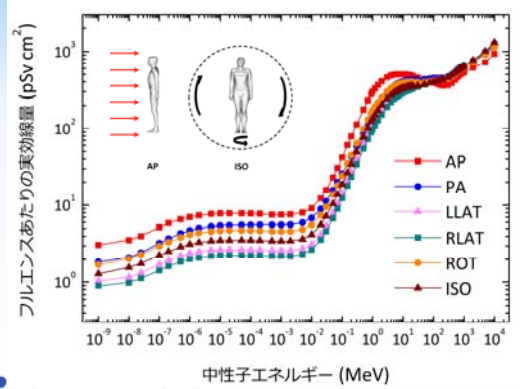
ICRP INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION

36

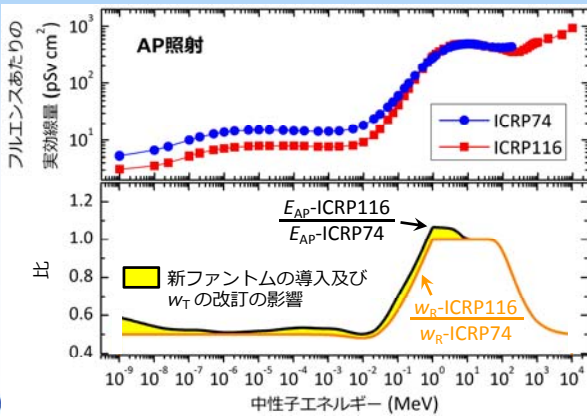
中性子：コードの相互比較



中性子：実効線量換算係数



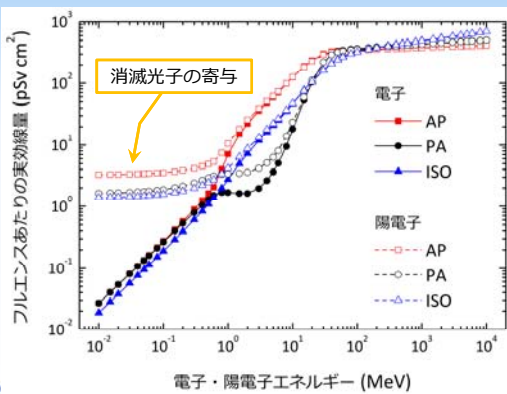
中性子：ICRP116 vs. ICRP74



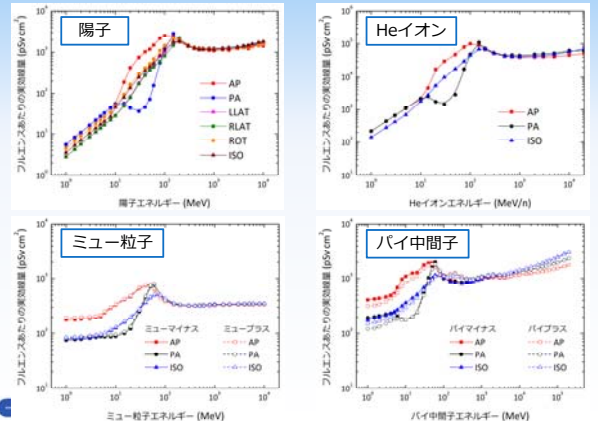
中性子に関するポイント

- 換算係数のエネルギー上限が、180MeVから10GeVまで拡張
- 実効線量換算係数は、ICRP74と比較して、数百keV以下で小さくなった
 - 主たる原因は、放射線加重係数の見直し
 - 標準ファントムの導入、組織加重係数の見直しの寄与は相対的に小さい

電子及び陽電子



その他の放射線



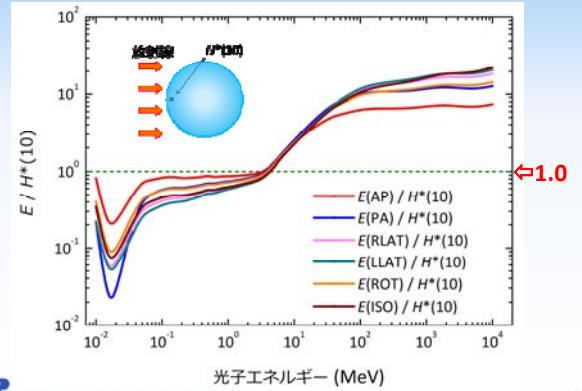
第5章

実用量と防護量の線量換算係数の関係

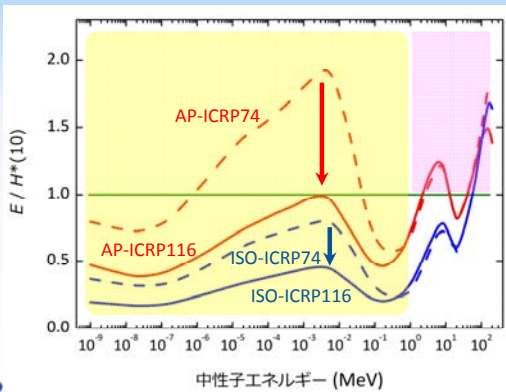
実用量の観点から2007年勧告による防護量の変更の影響検討
 → 光子、電子、中性子について、実用量と防護量の換算係数を比較

防護量			
	実効線量 E	眼の水晶体の線量 H_{lens}	皮膚、末端部の線量 H_{skin}
	↕	↕	↕
エリア モニタリング	周辺線量当量 $H^*(10)$	方向性線量当量 $H'(3, \Omega)$	方向性線量当量 $H'(0.07, \Omega)$
個人 モニタリング	個人線量当量 $H_p(10)$	個人線量当量 $H_p(3)$	個人線量当量 $H_p(0.07)$
実用量			

実効線量と周辺線量当量の比較：光子



実効線量と周辺線量当量の比較：中性子



ICRU による実用量の検討

ICRP116では、実用量の換算係数は見直していないが、ICRUによる実用量の検討については言及している。

ICRP116の Paragraph 248

“これらの高いエネルギーにおける実用量については、1996年以降発表されている少ないデータサンプルとの比較から、実用量と防護量の関係について更なる検討が必要であることが明らかである。2010年にICRUは、実用量の定義を再評価する作業に着手した。”

ICRU報告書委員会*で検討中

* ICRU Report Committee 26 on “Operational Radiation Protection Quantities for External Radiation”

付属書F

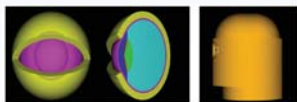
眼の水晶体の吸収線量を評価するための特別の考察



- 水晶体中の感受性の高い領域(赤矢印先端部)は、ボクセルファントムではモデル化できない

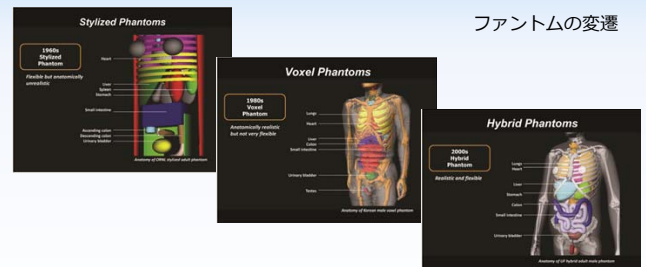


数式ファントムの詳細モデルで計算された換算係数(光子、電子、中性子)を採用



R. Behrens, et al. Phys. Med. Biol. 54, 4069 (2009).
 R. Behrens, et al. Phys. Med. Biol. 56, 415 (2011).
 R. Behrens. Radiat. Prot. Dosim. 155, 224 (2013).
 R.P. Manger, et al. Radiat. Prot. Dosim. 148, 507 (2012).

関連する活動、今後の展開



ファントムの変遷

ICRP116 翻訳書

日本アイソトープ協会から
2015年3月出版

- 9,700円+税
(原著 £ 310)



環境核種外部被ばく線量換算係数の評価

ねらい

- 環境中の被ばく状況を模擬した放射性核種に対する線量換算係数を提供
- 公衆を対象とした年齢毎の換算係数
- 放射性核種の濃度あたりの臓器線量、実効線量換算係数。実用量との関係の解析

手法

- 2007年勧告線量評価法の技術要素を活用
- 放射性核種データ (ICRP107)
- ICRPファントム (ICRP110+ α)
- 骨組織応答関数 (ICRP116+ α)



Task Group 90 (Age-dependent Dose Conversion Coefficients for External Exposures to Environmental Sources) が担当

ROT (回転) 照射
単一エネルギー・平行入射



土壌汚染
エネルギー・角度分布有



ポリゴンメッシュ (PM) ファントムの開発

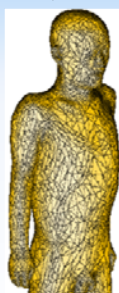
ICRPボクセルファントムの皮膚

PMファントム

正面より



人体を連続四面体で定義
→ ボクセルが再現できない組織も忠実に定義



正面斜め
上方より



皮膚に覆われていない

ボクセルファントムをPMファントムに変換するプロジェクトが進行中

ご清聴ありがとうございました

ICRP

www.icrp.org

ICRP Publ. 123

Assessment of Radiation Exposure of
Astronauts in Space

(宇宙における宇宙飛行士の放射線被ばく評価)

佐藤 達彦 (原子力機構)

WEB 公開版には講演資料非公開

ICRP Publ. 131
Stem Cell Biology with Respect to
Carcinogenesis Aspects of
Radiological Protection
(放射線防護の発がん面に関する幹細胞生物学)

丹羽 太貫 (放影研)

Pub.131: Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection
丹羽太貴(放射研)

この報告書の目的

放射線発がんでは疫学研究が主流、生物学は停滞
機構研究は1970年代からほとんど進展していない
そして1990年代から生命科学が大きく展開
そして明らかにしたい問題はたくさんある
なんとかならないか？

- 幹細胞を中心に可能な作業仮説を考えたい
- Pub. 131としてまとめた(Roger Coxの指示)
放射線生物学者へのメッセージ

Pub.131の構成

1. イントロダクション
 2. 組織幹細胞の一般的特性
 3. 放射線発がんにおける組織幹細胞の役割
 - 3.1. 放射線発がんにおける幹細胞の役割
 - 3.2. 幹細胞と幹細胞ニッチの放射線発がんへの役割
 - 3.3. 線量効果関係
 - 3.4. ヒトデータを補完する
 - 3.5. 組織内での標的の位置
 - 3.6. 細胞レベル・組織レベルの考察
 - 3.7. 放射線発がんにおける年齢依存性
 - 3.8. 将来の研究への勧告
- アネックス A-G. 各幹細胞: 骨髄、乳腺、甲状腺、消化管、肺、皮膚、骨

放射線発がんの機構研究の停滞の理由

放射線生物学は機構研究に正面から取り組まなかった
1960年代の培養細胞を用いた放射線生物学は大成功
1970年代からの分子生物学の展開
1980年代からの遺伝子操作技術の展開
1990年代はすべての領域を総合した生命科学の展開
放射線生物学では、修復学が流れに乗り、リスク学は
乗り遅れた

- 放射線生物学は初心に帰って機構解明に正面から
取り組むべき
- 取組の一つとしてPub 131で(幹細胞)まとめ

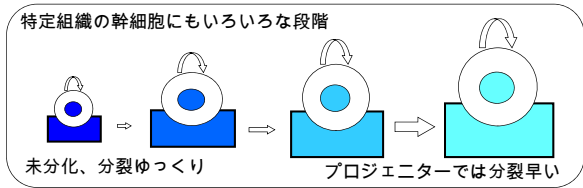
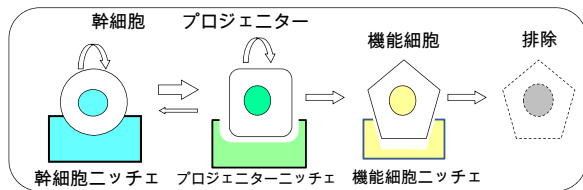
ICRP 131で明らかにしようとした問題は？

がん化標的としての幹細胞から放射線の役割を考える

- ・発がんの標的と幹細胞
- ・発がんに必要な突然変異数
- ・放射線による突然変異数、線量効果関係
- ・絶対リスクモデルと相対リスクモデルと潜伏期
- ・ニッチをめぐる幹細胞の競合による選択的淘汰
- ・幹細胞競合と放射線発がんの年齢依存性
(胎児期、小児期、成人期、炎症(プロモーター))
- ・幹細胞競合と極線量率でのリスク

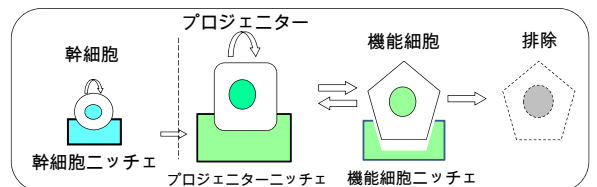
成体における発がん標的細胞

階層的組織は幹細胞、プロジェクター、機能細胞が分かれている：上皮、骨髄



成体における発がん標的細胞

可塑的組織では機能細胞が脱分化し分裂能する：肝臓

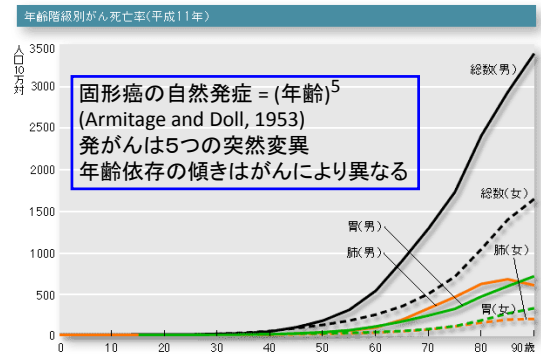


細胞の階層性は組織により異なる
幹細胞だけががん化の主役ではない

成体における発がん標的細胞

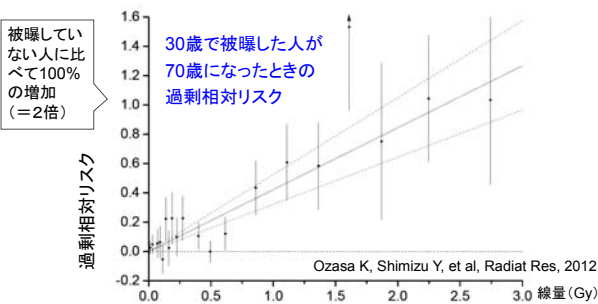
がん化に必要な要件：
 分裂能力、複数の変異、ニッチ内での滞在時間
 幹細胞：
 上記3条件を有し、がん化の標的細胞として好適
 プロジェニター：
 変異数が少ない場合はプロジェニターもがん化
 例としては造血系
 機能細胞
 組織滞在時間が長い機能細胞は標的となる
 例としては肝細胞がん

がん化に必要な突然変異数
 固形腫瘍の場合



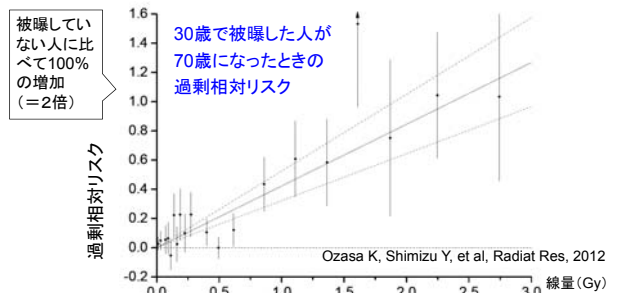
議論がしやすいので以下の議論では、
 固形癌の発症には突然変異が5つ必要とする

全固形がんの死亡リスク, 1950-2003



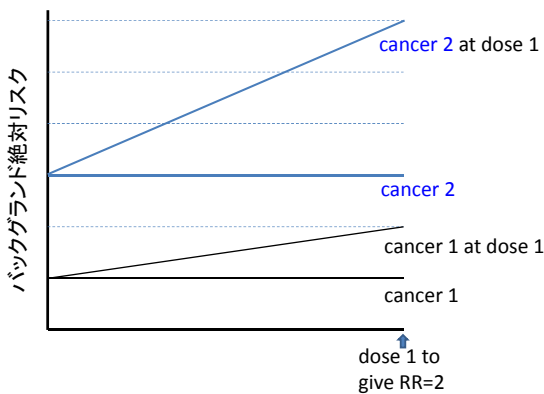
固形腫瘍の相対リスクは線量の直線で増加
 → 放射線は発がん性の突然変異を1つ与える
 → 残りの4つは他の要因による突然変異
 → 4変異を集積するのに長い潜伏期が必要

全固形がんの死亡リスク, 1950-2003

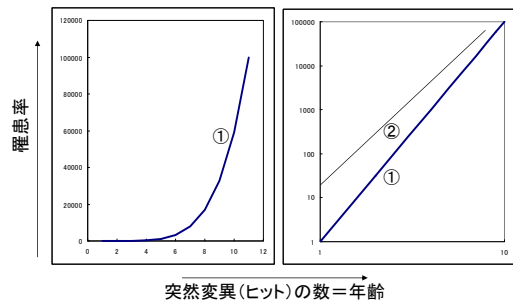


放射線の寄与が1他の要因の寄与が4なら
 → 放射線の寄与は LNT で良い
 放射線リスクはバックグラントリスクに応じた相対リスクモデル
 相対リスクは年齢の逆数で低下

LNT ならリスクは相対リスクモデルで増加



Armitage and Doll モデルで相対リスクを考えると

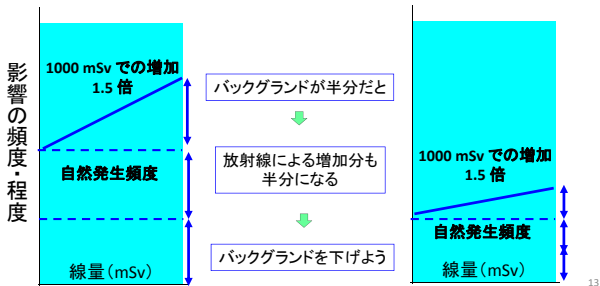


①: 自然に与えられる5ヒット
 ②: 放射線が1ヒットを与えた集団
 相対リスクは = ② / ① = (age)⁻¹

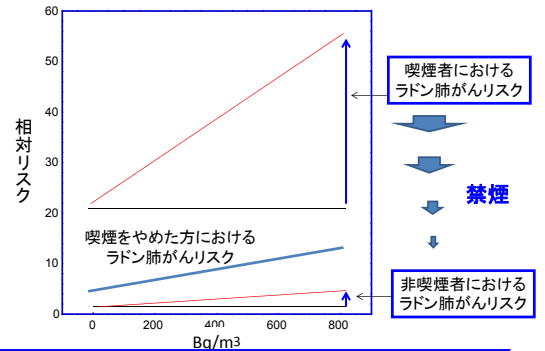
相対リスクの低下は (age)⁻¹ なので、
 これより速度が早ければ、**照射で変化をうけた細胞が失われる?**

相対リスクの有用性: 被曝後のリスク管理

放射線は1つの変異、他の要因は4つの変異
 → 放射線発がんのリスクはバックグラウンドリスクに依存
 → バックグラウンドリスクを下げると放射線リスクも下がる

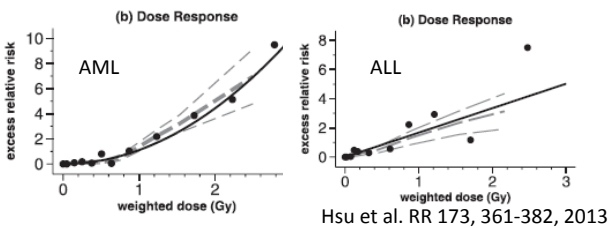


肺がんリスクにおけるラドンと喫煙の関係



がんのバックグラウンドリスクが下がれば放射線の寄与も低下
 → 被ばく後でも禁煙すればリスクは軽減される

白血病では状況が異なる



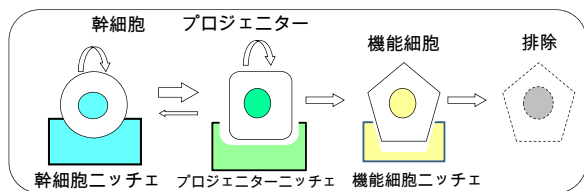
AMLとALLは、被ばくから発症までの潜伏期が短い
 AMLの線量効果関係は二次曲線で記述される
 → 放射線による二つの突然変異でがん化
 ALLは直線で記述できる
 → 胎児期起源の転座突然変異+放射線による突然変異
 白血病は放射線だけで発症
 → 絶対リスクモデルで記述可能であるはず!
 Nakamura RR, 163, 258-265, 2005

ただし ICRP が使うリスクモデルはそう簡単ではない

RR model	AR model	Type of cancer
50%	50%	All cancer except below
30%	70%	lung
100%	0%	Thyroid, skin
0%	100%	Leukemia, breast

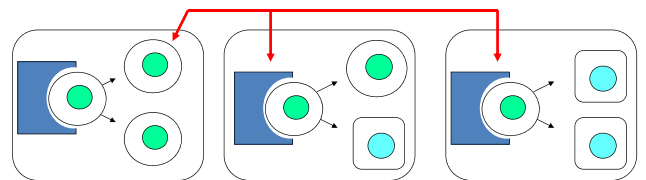
Wakeford, Ann. ICRP 41, 98-107

ニッチをめぐる幹細胞の競合の役割



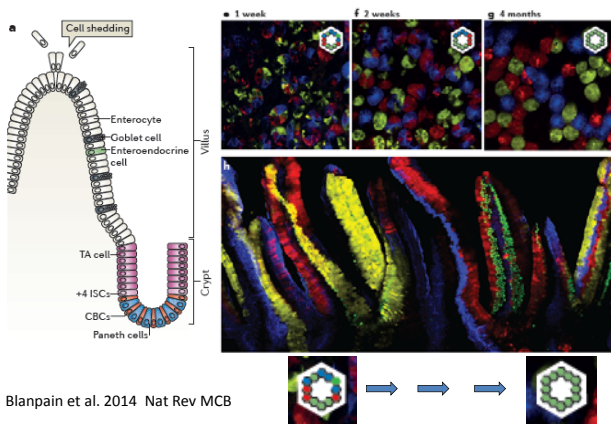
組織幹細胞の未分化性・増殖性の維持には、ニッチが必須
 ニッチを追い出された幹細胞は、分化により淘汰される

ニッチをめぐる幹細胞競合



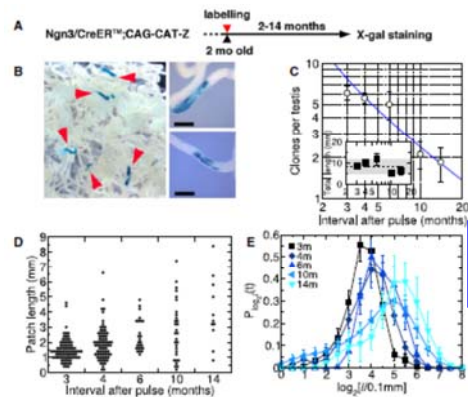
過剰の幹細胞が作られる
 幹細胞のニッチへの生着過程では競合がある
 ニッチ生着への競合は幹細胞の品質管理として機能?

腸管の腺窩における幹細胞の競合



Blanpain et al. 2014 Nat Rev MCB

精巣の精細管における精原細胞の競合



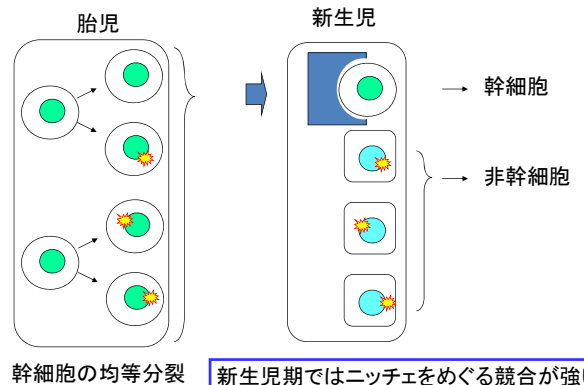
幹細胞競合の
パターンは
ランダムドリフト

Cell Stem Cell, 7, 214

幹細胞競合から
発がんの年齢依存性や炎症依存性が理解できる

幹細胞競合の強さは発生や成長の時期によって異なる
 新生児期に成体組織の構築が始まりニッチェが作られる
 胎児期での多数の幹細胞が数少ないニッチェに移行
 競合が強い → **悪い幹細胞が排除される**
 小児期では組織が成長する
 幹細胞とニッチェがユニットとして数を増やす
 競合力低下 → 選択圧は弱く、**悪い細胞も残る**
 成体では、幹細胞+ニッチェとユニットの数は一定
 一定の選択圧 → **一定の排除**
 成体で炎症があると、幹細胞とニッチェが増加
 競合力の低下 → **悪い細胞が残りやすい**

胎児期から新生児期へ



幹細胞の均等分裂

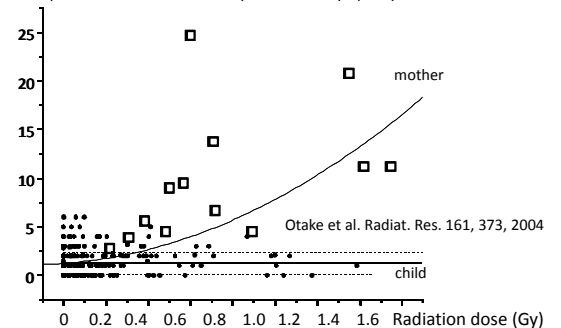
新生児期ではニッチェをめぐる競合が強い
胎児期照射でできた悪い細胞が淘汰される

胎児被ばくの発がんリスクについての2つのデータ

胎児被爆者2,452人の1958-1999年の追跡では
 白血病発症なし
 小児がんは肝芽細胞がんが1例のみ
 過剰相対リスク = 1 / Sv
 ↓ ↑ どちらが正しいのか？
 オックスフォード研究では
 小児白血病と固形腫瘍が多発
 過剰相対リスク = 50 / Sv

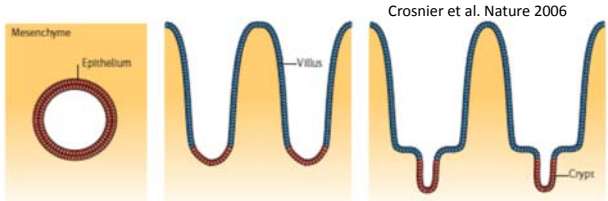
原爆の胎児被ばく者はリンパ球での転座がない

In utero exposed A bomb survivors carry no aberrant lymphocytes



転座をもつリンパ球は骨髓ニッチェ生着時の競合で淘汰される？

マウスにおける腸管の発生と成人型組織構築の確立



胎児 ニッチェはなく幹細胞のみ → 新生児 幹細胞と機能細胞の分化 → ごく少ない幹細胞がニッチェに

新生児期に作られる幹細胞ニッチェは限られている
ニッチェに生着する幹細胞も限られている

Min マウスにおける放射線発がんの年齢依存性 胎児期

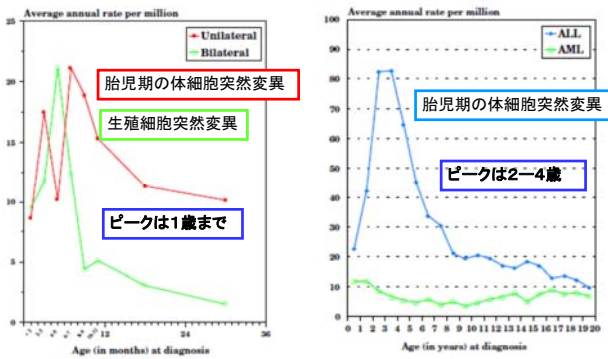
ApcMin/t マウスにおける放射線腫瘍発生の年齢依存性

生後10日齢 > 生後2日齢 > 生後35日齢

> 14日齢胎児 > 7日齢胎児

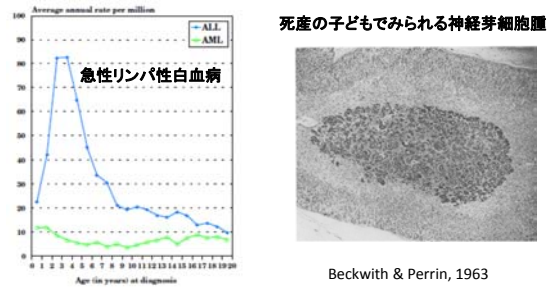
Ellender et al., 2006

胎児期に生じた前がん細胞が失われる例
小児網膜芽細胞腫と急性リンパ性白血病の頻度低下



SEER Pediatric Monograph

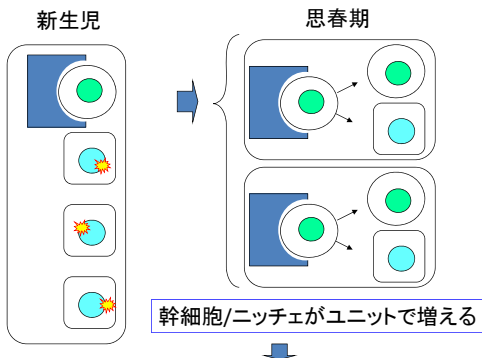
胎生期に生じた前がん細胞が失われる例



Beckwith & Perrin, 1963

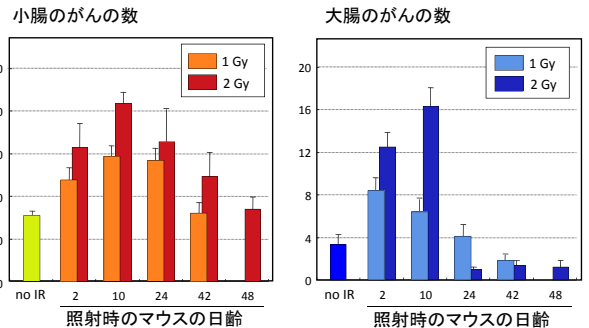
ALL 転座保因者 新生児: 1/100 発症者: 1/10,000
神経芽細胞腫頻度 新生児: 1/100 発症者: 1/10,000
がんとなりうる細胞は、小児の成長過程で排除される??

新生児期から思春期まで幹細胞・ニッチェユニット数増加



幹細胞競争は弱くなる → 誕生後は放射線リスクが増加
幹細胞とニッチェがともに数を増やすのでリスクは高い

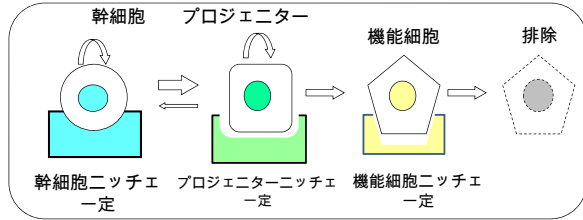
Min マウスにおける放射線発がんの年齢依存性 新生児期



生後10日が高感受性
胎児期は感受性低い

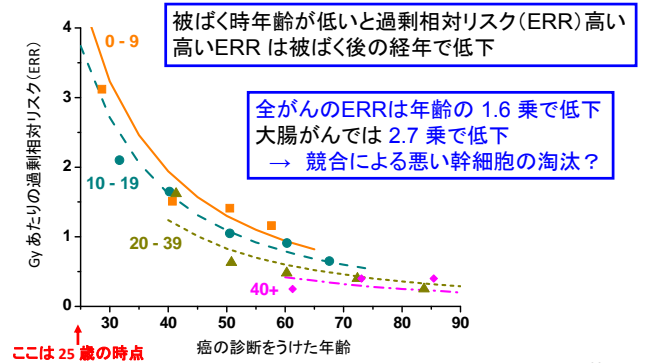
M. Okamoto and H. Yonekawa
J. Radiat. Res. 46, 83-91 (2005)

成人期になると幹細胞・ニッチユニットは定常状態



成人期において幹細胞競合は一定の強さで継続
 → でも幹細胞は時として均等分裂
 → 一定数の幹細胞は競合に敗れて排除される
 → 証拠はあるのか？

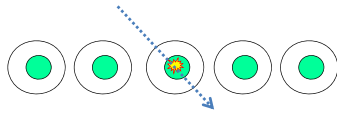
放射線発がんの相対リスクの年齢依存的低下



Preston et al., Rad Res 168, 1-64, 2007

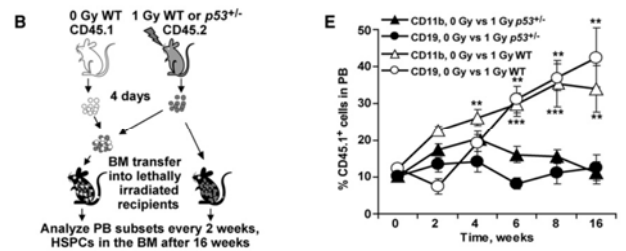
成体における幹細胞競合と線量率効果

成体では幹細胞とニッチのユニットは安定
 でも幹細胞競合は常にある
 → おかしい細胞は排除されることが予想される
 低線量率(年線量 1-10 mSv)の照射場で期待できること



1-5 mSv は素線量、幹細胞は年に一飛跡を受ける
 ヒットされた幹細胞は常に正常な細胞に囲まれる
 一飛跡で競合力が低下するならヒット細胞の排除

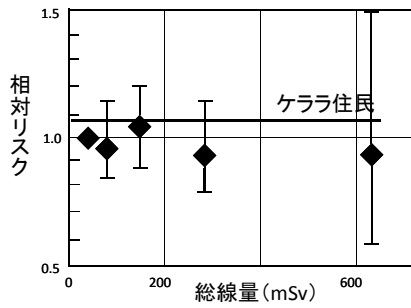
照射された幹細胞は競合力が低い
 マウス実験



Bonder et al. Cell Stem Cell, 6, 309-322, 2010

骨髓幹細胞は、照射により競合力が弱くなる
 素線量が競合力に変化をもたらすか？

ケララにおける疫学研究の結果は、
 幹細胞競合でも考えない限り、理解できない



Nair et al. Radiat. Res. 2009

これからの基礎放射線研究者へのメッセージ

学問は日進月歩 vs 放射線生物学はここ30年ほど停滞
 リスク研究では疫学が中心となり、放射線生物学は
 役立たずであった
 放射線生物学は、他の領域に対する発信力が必須
 すなわち放射線生物学は二足のわらじが必要
 (放射線と基礎生命科学)
 二足のわらじがしっかりすれば先端的な分野となりうる
 先端で面白ければ研究費面でも自立できる
 幹細胞放射線生物学は、そのように面白い分野たりうる