

The Linear No-Threshold Relationship is Inconsistent
with Radiation Biologic and Experimental Data

直線仮説は放射線生物学実験データに合わない

Maurice Tubiana, MD (フランス医科学アカデミー代表)

Ludwig E. Feinendegen, MD (放射線分子生物学第一人者)

Chichuan Yang, MD (中国系)

Joseph M. Kaminski, MD (ロシア系)

— 要 点 —

1. 宣言

最近 20 年間の放射線生物学の進歩は目覚ましい。

発がんに関する解明と発がん防禦機構の発見は、LNT (しきい値なし直線仮説) モデルを真っ向から否定するもので、それによる国際勧告は今や全く古いものである。

The advances during the past 2 decades in radiation biology, the understanding of carcinogenesis, and the discovery of defenses against carcinogenesis challenge the LNT model, which appears obsolete.

2. 200 ミリシーベルトと同様の二重鎖切断が毎日発生

猛烈な修復活動にもかかわらず、毎日細胞あたりで発生する活性酸素による被害は二重鎖切断 8 個。これは、放射線による損傷の場合の 1 日あたり 200 ミリシーベルト、1 時間あたり 8.4 ミリシーベルトの線量率による損傷に類似する。

Endogenous reactive oxygen species may cause up to about eight DSBs per cell each day, similar to that induced by 200mGy (or 0.14mGy/min).

3. DNA異常発生最低線量率領域の発見

放射線照射による突然変異の発生は線量率で違う。この突然変異発生は1~10 ミリグレイ/分 (1時間あたり 60~600 ミリシーベルト) の線量率の範囲で最低である。これはわれわれの生活の中で、酸化ストレスの激しい環境条件を生じた際の活性酸素による DNA 損傷発生にほぼ匹敵している。

The magnitude of the mutagenic effect (per unit dose) varies with dose rate, reaching a minimum in the range of 1-10 mGy/min, which corresponds approximately to the rate of reactive oxygen species-inducing DNA damage during oxidative stress.

突然変異が最低値となる領域は1時間あたり60~600 ミリシーベルトで、ほぼ自然放射線の100万倍の線量率のレベルである。何か古い時代にこのように高い線量率にさらされた環境でDNA損傷を防護した結果として出来たのか、それとも化学的な活性酸素などとの闘いによって作られているのか？

This Minimal Mutation Dose Rate region (1~10mGy/min) is approximately one million-fold higher than the background radiation level. Could it be that selection for protection against DNA damage occurred as a result of exposure to radiation delivered at such high Dose Rates during some earlier age, or that it resulted from chemical agent, ROS?

(Vilenchik and Knudson, PNAS2000)

※アルフレッド・クヌドソン博士はペンシルバニア州から特別研究費を受け取るほどの米国科学アカデミーでは特に格別に位置付けられている優れた研究者である。

4. 放射線発がん下限線量率

低線量率、15 ミリシーベルト/分 (900 ミリシーベルト/時) 以下では発がん現象は低くなる。このことは動物実験ばかりでなく患者達の治療からも示されている。

A low dose rate (<15mGy/min) reduced carcinogenesis not only in experimental animals but also in patients.

5. 作業被ばくの許容限度

ひとに関するデータで、急激な瞬時被ばくでは、100 ミリシーベルト以下に発がん効果ありの証拠はない。長引いた被ばく（現場作業など）の場合では500 ミリシーベルト以下なら発がん現象発生に至る証拠はない。

Among humans, there is no evidence of a carcinogenic effect for acute irradiation at doses less than 100 mSv and for protracted irradiation at doses less than 500mSv.

6. 修復の限界と細胞死

低い線量率 5~10 ミリグレイ/分（300 ミリシーベルト/時~600 ミリシーベルト/時）程度になると、DNA 修復システムは非常に効果的になる。防衛機能は、1 分間に 500 ミリシーベルト（30 シーベルト/時）以上の線量率になると修復は無理で、修復エラーが増大する。

細胞死や細胞増殖阻止による異常細胞の除去は、決定的に重要な防衛機構である。大部分のがんの原因は、異常な細胞をアポトーシスやその他の手段によって除去する機能の欠落である。損傷を残したままの細胞は、低線量放射線を受けたあと、アポトーシスなど早期の細胞死や免疫系応答によって除去される。

DNA repair system are very effective at low doses or dose rates (about 5-10mGy/min) and become more error prone with increasing dose and dose rate. These defenses are poorer against high doses or dose rates greater than 0.5Gy/min.

Damaged cells can be eliminated after low doses by means of death senescence, or immune response.

7. 低レベル放射線治療と許容限界

10 ミリグレイ/分（600 ミリシーベルト/時）程度以下の低線量率では、1 グレイ/分（1 シーベルト/分）のような高線量率に比べて発がん性は弱い。分割照射の場合は、照射の間でDNA修復がなされ、がんにはなり難い。

水の放射線分解で酸化性のラジカル（活性酸素）が発生する現象に対する防衛活動は、酸化ストレスで生じる多くのラジカル類に対しても非常に効果的なものである。

培養された細胞や動物実験で、500 ミリシーベルトまでの照射による適応応答（ホルミシス）が観察されるが、それ以上の線量では発生しない。

間隔を置いて 150 ミリシーベルトずつ照射する治療方法は低レベル放射線でがんを抑え込む好ましい治療法である。

Low dose rate irradiation (approximately 10mGy/min) is less carcinogenic (per unit dose) than high-dose-rate irradiation (1mGy/min). Fractionated irradiation is much less carcinogenic than acute irradiation owing to DNA repair during the time interval between fractions.

Defenses against the oxidative radical created by water radiolysis are very effective for doses that create a number of radicals similar to those observed during oxidative stress.

Such adaptive responses are observed in cultured cells and in rodents after doses of 1-500 mGy and disappear with higher doses.

Doses to normal tissue less than 150 mSv per radiation therapy fraction appear to be much less carcinogenic than higher doses.

8. 警告

半世紀前の放射線防護に、LNT は便利なモデルであった。しかし、現在における放射線防護の考え方は、現在の科学的成果に一致した事実と概念に基づいたものでなければならない。半世紀まえから経済・政治・社会の事情で作られられたオピニオンに支配されたものであってはならない。

LNT モデルのように以前に考えられた概念を改めないのはあらゆる進歩を妨げる。この古い概念が医学・経済そして社会に基本的な被害をもたらしている。

LNT was a useful model half a century ago. But current radiation protection concepts should be based on facts and on concepts consistent with current scientific results and not on opinions. Preconceived concepts impede progress; in the case of the LNT model, they have resulted in substantial medical, economic, and other societal harm.

References

- 1) Averbeck D, Testard L, Boucher D (2006) Changing views on ionizing radiation-induced cellular effects. *Int J Low Radiation* 3:117-134.
- 2) Boucher D, Hindo J, Averbeck D (2004) Increased repair of gamma-induced DNA double-strand breaks at lower dose-rate in CHO cells. *Can J Physiol Pharmacol* 82:125-32.
- 3) Dent P, Yacoub A, Contessa J, et.al. (2003) Stress and radiation-induced activation of multiple intracellular signaling pathways. *Radiat Res* 159:283-300.
- 4) Dikomey E, Brammer I (2000) Relationship between cellular radiosensitivity and non-repaired double-strand breaks studied for different growth states, dose rates and plating conditions in a normal fibroblast line. *Int J Radiat Biol* 76, 773-781.
- 5) Tubiana M, Aurengo A, Averbeck A, Masse R (2006) Recent reports on the effect of low doses of ionizing radiation and its dose-effect relationship. *Radiat Environ Biophys* 44:245-251.
- 6) Tubiana M, Aurengo A, Averbeck D, Masse R (2006) The debate on the use of linear on threshold for assessing the effects of low doses. *J.Radiol. Prot.* 26:317-324.
- 7) Vilenchik MM, Knudson AG. Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germline mutations and DNA damage rates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 (10): 5381-5386.
- 8) Vilenchik MM, Knudson AG. Endogenous DNA double-strand break production, fidelity of repair and induction of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*2003; 100 (22): 12871-12876.
- 9) Vilenchik MM, Knudson AG. Radiation dose-rate effects, indogenous DNA damage, and signaling resonance. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:17874-17879.
- 10) Tubiana M. The linear no-threshold relationship and advances in our understanding of carcinogenesis. *Int J Low Radiat* 2008; 5(3): 173-204
- 11) Suit H, Goldberg S, Niemierko A, et al. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res* 2007; 167(1): 12-42.
- 12) Lundell M, Mattsson A, Karlsson P, Holmberg E, Gustafsson A, Holm LE, Breast cancer risk after radiotherapy in infancy. *Radiat Res* 1999; 151(5): 626-632

- 13) Walinder G. Has radiation protection become a health hazard? The Swedish Nuclear Training and Safety Centre, Nykoping, Sweden, Madison, Wis: Med Phys Publishing, 1995; 16-63, 95-117, 128-137
- 14) Feinendegen LE, Pollycove M. Biologic responses to Low doses of ionizing radiation: detriment versus hormesis. I. Dose responses of cells and tissues. J Ncl Med 2001; 42 (7):17N-27N
- 15) Portess DI, Bauer G, Hill MA, O'Neill P. Low-dose irradiation on nontransformed cells stimulates the selective removal of precancerous cells via intercellular induction of apoptosis. Cancer Res 2007; 67 (3):1246-1253

服部禎男 抄訳

米国科学アカデミー報告

Michael M. Vilenchik and Alfred G. Knudson

The Sally Balin Medical Center, Media, PA 19063;
and Institute for Cancer Research,
Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA 19111

—2000年、2003年、2006年の連続3論文—

2000年

Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germ-line mutations and DNA damage rates

(DNA損傷や遺伝子突然変異における逆線量率効果)

放射線直線効果による細胞突然変異は、線量率が低いほど減少するものとして知られてきた。ところが、細胞実験データを照射線量あたりで突然変異の発生率を調べてみると、線量率の対数に放物線状であることが判った。

一定線量あたりでの突然変異の発生は 60mSv/h から 600mSv/hの線量率範囲が最低になる。修復活動が最高なのである。

一般的なパターンとして、DNA 修復活動が、この線量率領域でエラー無しの最適状態で Minimal Mutability Dose Rate (MMDR) と呼ぶべき環境条件が存在することがわかった。

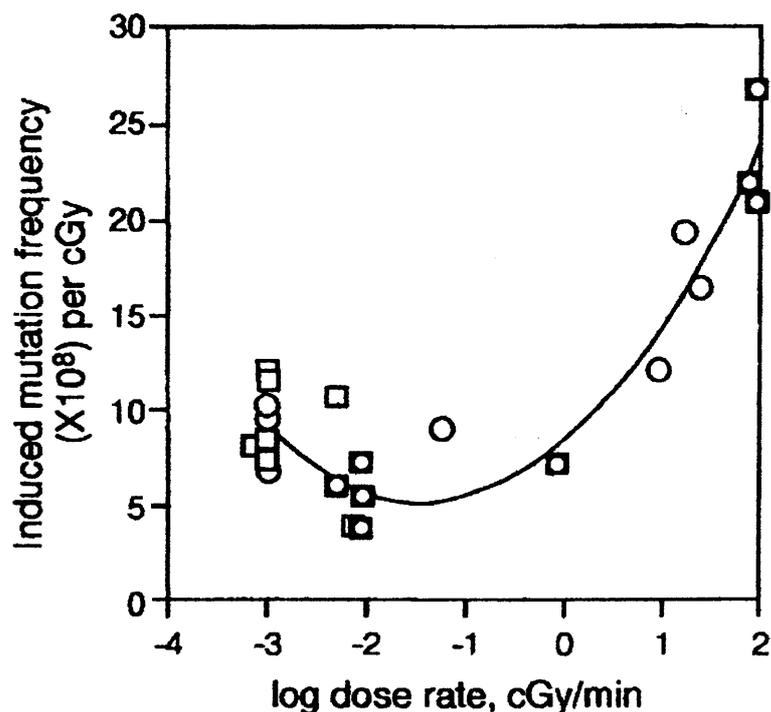
線量率で、この MMDR 領域 60mSv/h から 600mSv/h (自然界の 60 万倍から 600 万倍の線量率) 環境では、がんなど DNA 異常から発生する病気に最もなり難いのである。

これこそ放射線適応応答「Radioadaptive Response」で、DNA 修復が異常にすぐれている領域があり、この領域(60mSv/h から 600mSv/h)の線量率にそれが存在することが発見された。

勿論、P53 遺伝子の十分な活躍(十分な修復時間を与えること、アポトーシスによる処理)を含めてのことである。

この MMDR 領域は、今の地球上自然界放射線レベルの約 100 万倍である。何故進化の過程でこの高い線量率領域 60mSv/h から 600mSv/h が選ばれたのであろうか。

太古の昔、地球上はこのような高い線量率環境に初期の生命体が置かれ、そこで発生する DNA 被害に対する抵抗力としてこの DNA 修復メカニズムが築き上げられたのであろうか？ それとも活性酸素などの化学的アタックとの闘いも併せた共通原因で作られ出されたものか。



DREs on specific locus mutations induced by low LET ionizing radiation in mouse spermatogonia.

∴ the overall dependence of induced mutations being parabolically related to DR(Dose Rate), with a minimum in the range of 0.1 to 1.0 cGy/min.

This general pattern can be attributed to an optimal induction of error-free DNA repair in a DR region of minimal mutability (MMDR region).

These estimates suggest a genetically programmed optimization of response to radiation in the MMDR region.

The adapting (priming) dose is usually at a level of one or several cGy and/or is delivered at a low DR, e.g., 1 cGy/min. There is evidence for the dependence of an

adaptive response on DR with an optimal response of somatic cells, at some (but not all) conditions, near 1 cGy/min, i.e., at a minimum value of mutation rate. This minimum could be a mutational signature of the antimutagenic radioadaptive response, as supported by studies of factors that can inhibit both radioadaptation and mutational DREs. Protection against induced mutations decreases with further decrease in the DR of the priming dose into a very low DR range .

... the optimal induction of DNA repair and other defense mechanism(s) in the DR range of 0.1 to 1.0 cGy/min, and at certain doses (the interplay between doses and DREs is not considered here).

Therefore, a signal for induction of the antimutagenic radioadaptive response must be recognized by a cell against a “noisy” background. Such recognition should be most effective in the presence of a relatively low (but probably not too low) background. If our explanation of the DR pattern in Figs. 1 and 2 is correct, then such a maximum would be realized in the region of minimally mutagenic DRs (MMDR).

Attention has been focused on the TP53 gene, because its level is increased after radiation of cells in the G 1 phase of the cell cycle.

The molecular analysis of DREs(Dose Rate Effects) on mutation should be connected with DREs for cell killing, which we have not considered here but which could have significant implications for radiotherapy.

The MMDR is approximately one million-fold higher than the background radiation level. Why and how was this high level of 0.1–1.0 cGy/min for the MMDR selected during evolution?

Could it be that selection for protection against DNA damage occurred as a result of exposure to radiation delivered at such high DRs during some earlier age, or that it resulted from coselection by another, perhaps chemical, agent? This is a problem for further research.

2003 年

Endogenous DNA double-strand breaks: Production, fidelity of repair, and induction of cancer

(毎日の生活での2本鎖切断発生修復の正確さ、そして発がん)

われわれ通常生活での DNA2本鎖切断発生について述べる。

まず、第1ステップは、普通の細胞サイクル内における各種の DNA 損傷の膨大な数の発生である。

次に第2ステップはこの傷が修復されないと、S段階(約6時間)の細胞サイクルの時に2本鎖切断に進行する。

通常の生活で発生するこの2本鎖切断は、非常に高い精度で修復されている。この修復でエラーが発生すると人体におけるがんの発生というステップになる。

通常の人体細胞では、膨大な数の傷ついた DNA のうち約1%が2本鎖切断に発展する。細胞サイクルあたり1個の細胞で約50個の2本鎖切断の発生になる。

これは、1時間に300mSv以下の線量率の放射線照射を、最も影響を受けやすいS段階に約6時間継続(すなわち1.5Svから2Sv)した場合に放射線で発生する2本鎖切断に相当する。

ここで重要なことは、細胞のS段階約6時間の被ばくが、1.5Svあまり、すなわち通常生活での2本鎖切断発生を倍増する程度の線量率の放射線(Doubling Dose)、つまり300mSv/h以下の放射線による2本鎖切断の修復作業であれば、これは急激照射というものではなく低レベル放射線照射の範囲としてからだが対応出来ているという事実である。

云いかえれば、この線量率においてならば、哺乳類細胞では、この速度で発生した2本鎖切断の修復が、1回の被ばくであるならば最高の効率で正確に為し遂げられるということである。

補足であるが、この修復活動で重要なのはP53遺伝子の状態で、からだの他の要因によるDNA損傷の修復活動の多忙さ、つまり異常発生の頻度の影響と、特に遺伝子活動を効果的にするのはその細胞の置かれている温度環境である。

2006 年

Radiation dose-rate effects, endogenous DNA damage, and signaling resonance

(放射線線量率効果、日常生活におけるDNA損傷、そしてDNAの発
する共鳴シグナル)

環境に適応してゲノム構築してきた生物体は、環境刺激が低くDNA損傷が少ない場合、DNA損傷修復活動自体が低調になっていく。

DNAは2本鎖構造で守られて、軽い損傷は毎日膨大な修復がなされている。したがってDNAの異常で生じる生命の諸問題は、全てDNAのDouble Strand Break(DSB:2本鎖切断)によるものである。

30年前、酵素によるDNA修復がわかり始めたが、このDSBばかりは修復が困難であると思われていた。

現在は、通常生活でこのDNAの特別な異常(DSB)までが殆どエラー無く修復されることがわかっている。

現在得られている多くのデータを集約すると、毎日の通常生活において発生するDNAの傷は、哺乳類細胞で1細胞サイクルあたり5,000件である。

この傷は直ぐに正確に修復されるが、その約1%すなわち50件の傷はDSBになり、基本的な遺伝子異常の問題になる。

放射線による直接被害は、DNA突然変異、DNA再結合、DNA転位、細胞不活性化、白血病誘発、などの発生になる。電離放射線によって引き起こされたDNA損傷に対する応答すなわち修復活動の始まりと出来具合は、主としてDSBからの情報発信で決まる。

今わかってきたことは、放射線損傷に対する修復応答の良否は、日常生活で発生しているDSBとその対応のリズムに一致している場合が最も優れているということである。

専門的にはダブリングドーズとって、日常生活で生じているのと同じ程度の二重鎖切断の発生を、放射線で追加するような場合が最高の修復活動になる。

日常の生活で発生するDSBは、おもに人の細胞サイクルのS期(DNA複製)の約6時間に50個程度発生する。1分あたりに換算すれば $50/360=0.14$ 、すなわち0.14 DSB/minである。

一方電離放射線によるDSBはよく研究されていて、10mSvあたり0.3 DSBである。そうすると、5mSv/minなら0.15 DSB/minという発生ということになり、日常生活におけるDSB発生頻度とほぼ同程度になる。

5mSv/minとは、言い換えると300mSv/h程度のアタックによって発生するDSBの発生にわれわれの細胞は最も慣れていて、エラーフリー修復活動が最高潮に達することを意味している。

遺伝子損傷のエラーフリー修復が最高レベルになっているということは、遺伝子損傷の中でも損傷頻度の高いものに分類されているがん抑制遺伝子P53の適正な活動も最高レベルに維持されているということになる。

当然、酵素によるDSB修復活動も、修復失敗を発見してのアポトーシスによる異常細胞除去活動も、つまりからだの発がん抑制機能は300mSv/hが最高潮になっているということになる。

最も効果的な修復応答を生じるのは、通常生命活動で毎日活性酸素で訓練しているのと同じ程度の発生率でDSBが発生する場合であることがわかった。(共鳴的な適応応答)。

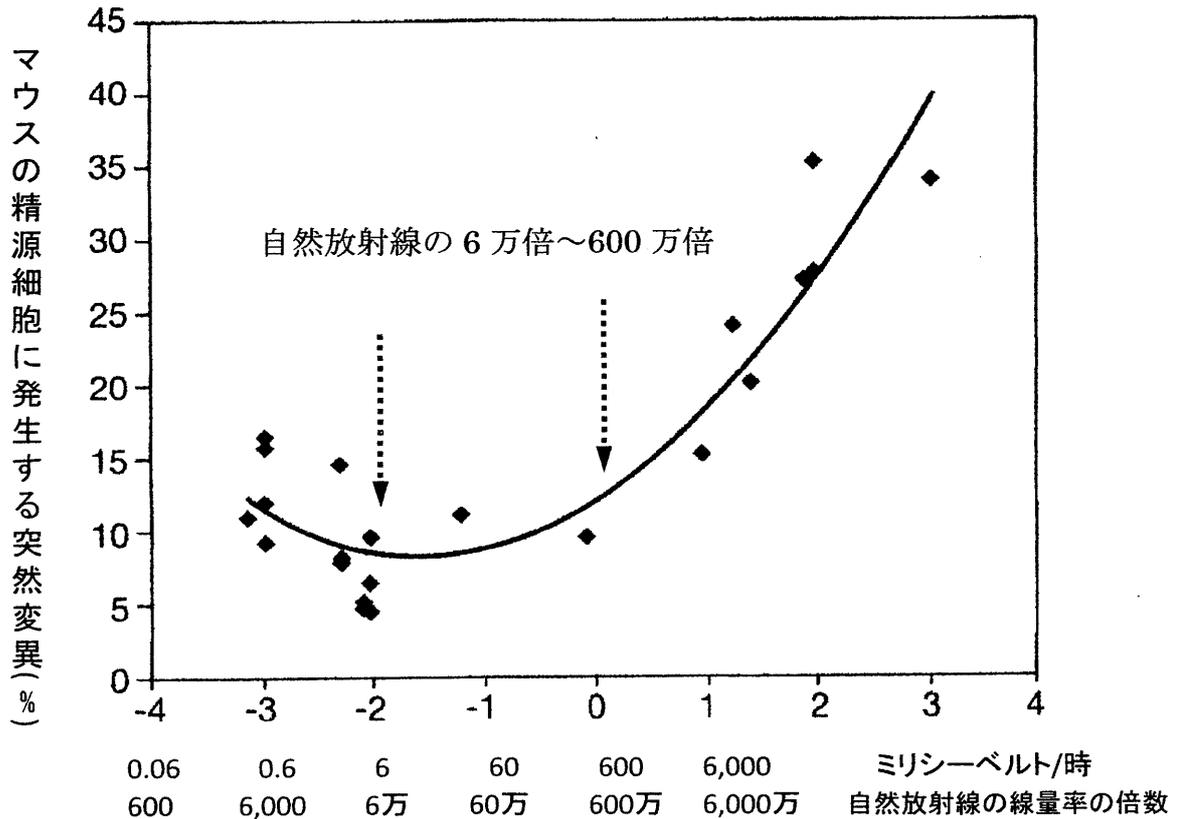
... the only mechanism common to all of these phenomena is the double-strand break (DSB) in DNA, we refer to our previous analysis of the endogenous production of DSBs, from which we concluded that 50 endogenous DSBs occur per cell cycle, although most are repaired without error. Comparison then reveals that their rate of production falls within the range of minima for the several end points pursuant to radiation-induced DSBs.

We conclude that the results reflect a physiological principle whereby signals originating from induced DSBs elicit responses of maximal effectiveness when they are produced at a rate near that of the production of endogenous DSBs. We refer to this principle as "signaling resonance."

最高の DNA 修復が明示されたデータ

Michael M. Vilenchik, Alfred G. Knudson

米国科学アカデミー報告 [2006 年]



これはマウス精源細胞による DNA 修復の適応応答を調べたものである。

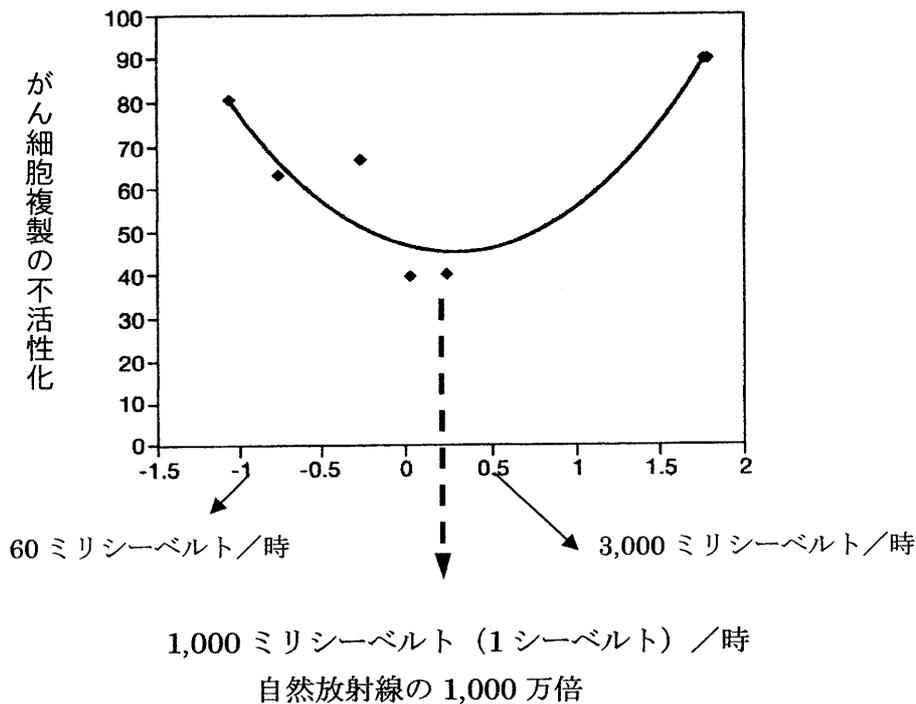
線量率で自然放射線の 6000 倍~6 億倍の範囲が実験対象になっている。

自然放射線を 0.1 マイクロシーベルト/時と仮定して、それよりも放射線線量率が自然放射線の線量率の 6 万倍程度~600 万倍 (6 ミリシーベルト/時~600 ミリシーベルト/時) で DNA 修復活動が非常に高くなっている。云いかえると、この領域での被ばくは発がんなどに結びつきにくいことが発見された。

がん進行抑制の放射線線量率効果

Michael M. Vilenchik, Alfred G. Knudson

米国科学アカデミー報告 [2006 年]



これは将来のがん治療に放射線照射を役立てることを目指した実験とみられる。

ガンマ線によって哺乳類動物細胞における白血病誘発の遺伝子活動の不活性化や前立腺がん細胞複製活動の不活性化を例題として、細胞実験を種々の線量で、積算線量で5シーベルトまで照射して実施した。

縦軸の100は自然環境（対照群）における値。

将来の医療応用を目指して、60ミリシーベルト/時から6,000ミリシーベルト/時の範囲で、線量率に対して、明確なU字曲線で示されている。

The pattern of the DRE on clonogenic cell death of human PC3 prostate cancer cells exposed to 5 Sv of low-linear energy transfer IR in vitro.

Asynchronously growing cells were exposed to 5 Sv of low-DR γ rays or by 5 Sv of x-rays in the case of the highest DR.

100% (control cells) — % of cells remaining clonogenic.

まとめ

「放射線ホルミシスのラッキーとは何ものだ？」との服部の質問に対して、米国 DOE（エネルギー省）はカリフォルニア大学バークレーに評価を依頼し、世界中から 100 名以上の科学者が参加したオークランド会議によって「科学的に正しいが、ホルミシスは動物実験で検証を要する」との回答を貰いました。

その後 10 年以上に及ぶ動物実験を中心とした放射線ホルミシス研究プロジェクト（10 以上の大学や国立研究所による）が実施され、低レベル放射線は身体に好影響をもたらすことが明解に示されました。

これが世界に伝えられ始めた 1990 年頃、カリフォルニア大学バークレーを中心とする DNA 研究から DNA 修復ダイナミックスの解明が進められ、それと共に 80 年前のマラーの実験には DNA 修復活動の欠落したショウジョウバエ精子の細胞が介在していたことが発見されました。

DNA 修復を無視した LNT 仮説（ICRP）は直ちに改めなければなりません。

わたしたちの細胞は、活性酸素によって自然放射線の 1,000 万倍の激しさで毎日アタックされ、毎日細胞あたり 100 万件の修復活動をして生きているという衝撃的論文が、マイロン・ポリコーブ(Myron Pollycove)、ルードヴィヒ・ファイネンデーゲン(Ludwig Feinendegen) 両博士の連名で 1996 年に発表されました。

マイロン・ポリコーブ博士の主張で開催されたセベリア会議（1997 年秋）では、ICRP 側と DNA 修復を主張する科学者との激論が連日続き、「低レベル放射線問題は、私達ががんにならない安全な上限を“線量率”で調べなければならない」と結ばれました。

放射線による発がん研究の専門家であるフランス医科学アカデミーのモーリス・チュビアーナ(Maurice Tubiana) 博士は EU の科学者に呼びかけ、1998 年から人体細胞にエックス線やガンマ線でいろいろな線量率をあてて、発がん研究の専門家として大規模な実験研究を推進されました。

人体細胞の DNA 修復力は限りなく強く、上限を把握できぬままチュビアーナ博士は 2001 年 6 月、ダブリンの専門家会議で特別講演をされました。そして「私たちの細胞の DNA 修復は自然放射線の 100 万倍の線量率に対しても、見事になされることがわかってきましたが、とりあえず自然放射線の 10 万倍すなわち 10 ミリシーベルト/時以下なら修復はパーフェクトで、がんにはなり得ない」と発表されました。

チュビアーナ博士のこの業績にマリー・キューリー賞が贈られ、博士は2007年の受賞記念講演で、放射線発がんのメカニズムとDNAの二重鎖切断の修復に力をこめたお話をされました。まとめのお話で、米国科学アカデミーによる2000年、2003年、2006年の3度にわたるビレンチク/クヌドソン両博士の放射線線量率とDNA修復活動研究の論文を紹介されました。

アルフレッド・クヌドソン博士（フィラデルフィアのガンセンター）の細胞実験報告の論文をたどってみますと、放射線に非常に弱いとされているマウスの精源細胞を用いて、大幅に線量率を変え遺伝子の突然変異を測定した結果、かなり高い線量率で変異が最低となる明解なU字曲線が示されております。

これによりますと、1時間あたり6ミリシーベルトから600ミリシーベルトの範囲、つまり自然放射線の100万倍あたりの線量率で突然変異が最低値になり、それ以上は勿論それ以下の線量率でも遺伝子に生じている突然変異の発生数がむしろ増えることが確認されています。クヌドソン博士はこれを Minimal Mutation Dose Rate (MMDR) 領域 と名づけ、2000年以来この重大な発見を発表しておられます。

自然放射線の100万倍もの線量率レベルにDNA修復の最高、言い換えると最もがんになりにくい環境条件が存在しているということは、真に驚くべきことで、環境対応で出来てきた私たちの細胞は何故そうなっているのか全く不思議です。

今の自然界の100万倍、つまり1時間に100ミリシーベルトといった環境に適応した哺乳類動物の細胞が作られたのは一体どういうことなのでしょう？

何億年もまえの地球表面には、高い線量率の宇宙線が降り注いでいたのか、今は無くなってしまった多くの放射性元素があったのか、それとも放射線と活性酸素の複合現象で強いDNA修復力が構築されたのか、今後の大きな課題です。

2012年3月1日

服部 禎男