

4 遺伝性発がん

野村 大成*

Radiation and Offspring Cancer

Taisei Nomura

Department of Radiation Biology, Faculty of Medicine, Osaka University
2-2 Yamada-Oka, Suita, Osaka 565

Abstract

Parental exposure to radiation could induce various kinds of tumors in the next generation. In ICR mice, a large and significant increase of adult types tumors was observed in the F₁ offspring after X-ray exposure at spermatozoa and spermatid stages, and less clear increase was observed after spermatogonial exposure. Mature oocytes were resistant up to 1 Gy, but very sensitive to tumor induction at higher doses. While there was no difference in the tumor incidence between acute and fractionated (0.36 Gy at 2 hr intervals) irradiation at postgonial stages, any kinds of tumors were not increased by the fractionated exposure of spermatogonia and mature oocytes, suggesting that only postmeiotic sperm are susceptible to protracted exposure to radiation at low dose rate. These radiation-induced germ-line mutations causing tumors showed dominant inheritance of tumor susceptibility.

Acute lymphocytic leukemia was not induced in the F₁ offspring of ICR and LT mice after spermatogonial exposure in contrast to a large increase of adult type cancers. However, 1.9-3.2 fold and 4.5-7.4 fold increases of leukemia incidence were observed in ICR and LT mice, when spermatozoa stage was treated with the X-ray doses of 0.36-5.04 Gy and 3.6-5.04 Gy, respectively, indicating the large difference in the sensitivity of developing germ cells to leukemia induction. In contrast to ICR and LT mice, N5 strain developed about 10 or 18 times higher incidence of leukemia in the offspring after spermatogonial or spermatozoa exposure to 5.04 Gy of X-rays, respectively, showing a marked difference in the

*大阪大学医学部放射線基礎医学

sensitivity to the leukemia induction by radiation among mouse strains. These differential sensitivities between germ cell stages and also between mouse strains reconcile in part the difference between two population studies in Hiroshima/Nagasaki and Sellafield.

1. はじめに

放射線や化学物質が、ヒトや動物に直接作用すると、がんを誘発する。また、妊娠初期なら奇形も誘発されることはよく知られている。しかし、これらの物質が親に作用した場合、子孫にがんや奇形が誘発されるかどうかは、殆ど研究されていなかった。放射線も化学物質も子孫に突然変異を誘発することは知られていたのだが、人類にとって最も重大な疾病であるがんや奇形については、「まさか」と思われたのと、膨大な数の動物を長期間飼育しなければならず、手をつける者がいなかったのだろう。しかし、研究はやってみないとわからぬものである。研究を始めて数年を待たず、父または母マウスに化学物質や放射線を作用させると仔マウス(F₁)にがんや奇形が誘発されることが判明した^{1,2)}。さらに子孫にがんや奇形を造る生殖細胞の変異は次世代へと伝わってゆく。約25年前、未だ「がん遺伝子」という言葉も使われていなかった頃に始め、「遺伝物質(DNA)を介して、がんや奇形は子孫に伝わるのではないか?」という重大な実験結果をまとめた論文³⁾は、Japanese FindingあるいはOsaka Reportと呼ばれ、国際的に大きな反響を呼んだ。最近になり、ヒトでも同じことが起こっているのではないかと思われる疫学調査が報告され、再認識されるようになったのでヒトおよびマウスでの最新の情報をまとめた。

2. 親マウスの被曝によって仔にがんや奇形が発生

図1に示すように、雄ICRマウスにX線を高線量率(0.72Gy/min)で1回だけ作用させ、すぐに正常無処置の雌マウスと交配すると(精子に作用)、雄マウスへの作用量に比例して仔(F₁)マウスに肺、肝、卵巣、胃等に成人型のがんとリンパ性白血病が発生する。すぐに交配した場合や、少し間をおいて(2週間)交配した場合(精子細胞に作用)のみならず、何ヵ月もたってから交配した(精子をつくる元の細胞：精原細胞に作用)場合にもF₁マウスにやはり成人型のがんが発生するが、その頻度は少し低く(約1/2)なる。即ち、精細胞への作用時期(stage)により、F₁マウスでの発がん率が異なる。奇形についても同じ結果が得られた。授精前に雌マウスに作用させた場合は、卵細胞は少量の放射線(1 Gyまで)には抵抗性を示しF₁マウスにがんは殆ど発生しないが、大量の放射線に曝露されるとF₁マウスに高率にがんや奇形が発生した^{2,3)}。奇形については、1984年Lyon博士によりX線を用いて追試確認され、以後、種々の化学物質でも確認され、Paternal

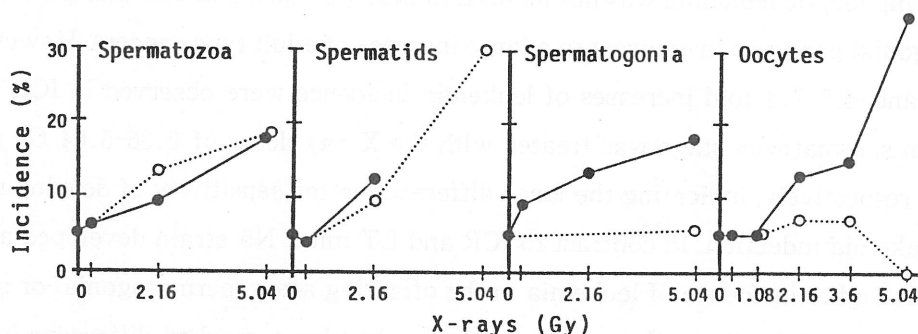


Fig.1 Incidence of tumors in F₁ offspring of ICR mice exposed to single (●) or fractionated (○) 0.36 Gy at 2hr interval) doses of X-rays.

Toxicology(父親由来の障害)という新しい学術分野が確立された⁴⁾。癌についても、1988年ソビエトの学者の報告⁵⁾を皮切りに本年度までに3編の報告⁶⁾がなされ、小規模ながら同様の結果が得られている。

3. 発がん・催奇形変異は遺伝する

親マウスへのX線照射により肺がんが発生したF₁マウスから生まれた孫(F₂)マウスには、やはり肺がんが高率に発生する。しかし、肺がんのないF₁マウスから生まれた孫マウスには肺がんは増加しない。従って、肺がんを発生させるような生殖細胞の変異は優性に遺伝する。即ち、遺伝物質(DNA)を介してがんは子孫に伝わってゆくことを明らかにした³⁾。これは、肺がんに限ったことでなく、ヒトのLi-Fraumeni症候群にみられるような種々のがんになり易さの遺伝であることがN5マウスを用いた膨大な家系解析より明らかになった(図2)。大阪大学微生物病研究所発癌遺伝子部門等との共同研究により、腫瘍からは、既知のがん遺伝子のみならず未知のがん遺伝子の活性化が検出されている⁷⁾。

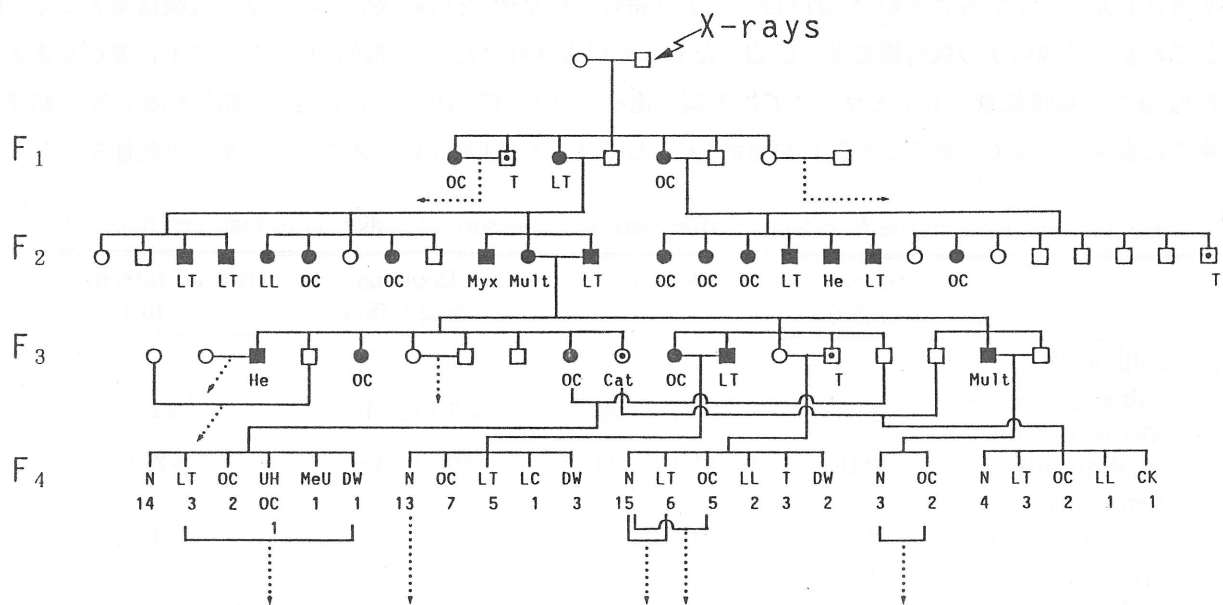


Fig.2 Inheritance of germ-line mutation causing tumors after parental exposure to X-rays-an example. OC, ovarian cystadenoma; LT, lung tumor; LL, lymphocytic leukemia; Myx, myxoma; Mult, multiple tumors; He, hepatoma; T, tail anomaly; Cat, cataract; N, normal; UH, uterine hemangioma; MeU, megaureter; DW, dwarf; LC, liver cyst; CK, cystic kidney.

4. マウス系統差

用いたマウス系統(ICR, LT, N5)によって子孫に発生するがんの種類もその頻度も異なることが判明した。特にリンパ性白血病は、ICRマウスでは、精子期照射によって、わずかに誘発されるが、精原細胞や卵細胞照射によってはF₁に誘発されなかった。LTマウスを用いた場合も精原細胞照射ではリンパ性白血病は誘発されなかったが、精子期照射(5 Gy)では、高率に誘発されている⁸⁾。しかし、ICR, LTマウスとは異なり、N5マウスでは、精原細胞期照射でも高率にF₁に白血病が誘発された^{8,9)}。従って、ヒトにおいても次世代でのがんのなりやすさに個人差、民族差があることが示唆される。

5. 微量放射線の長期間被曝の影響

雌マウス(卵細胞に作用)または、雄マウス(精原細胞に作用させた時)に少量ずつ繰り返してX線を照射した場合は(0.36Gy, 2時間間隔), F₁マウスの発がん率は減少する。しかし, 精子, 精子細胞(照射を受けてすぐに交配し子供をつくった時)に少量ずつ照射しても1回大量照射した場合と全く同じである⁹⁾。即ち精原細胞及び卵細胞に対するX線障害は修復されるが, 精子, 精子細胞に対する障害は修復されず1回大量被曝した場合と同じように高率にF₁マウスに成人型がんおよびリンパ性白血病が発生する。これは, 白血病の父親被曝説や遺伝性がんの父親由来説のうらづけとなる⁹⁾。

6. ヒトにおける調査

ヒトにおいては, 英国, Sellafield核燃料再処理工場従業員(男)の子供に白血病が通常の6~8倍の高いリスクで発生していることが, Gardnerらにより報告された¹⁰⁾。その結果が私のマウス実験結果とよく一致しており, 父親精子の放射線被曝に起因したものと報告されたため大問題になった。表1に要点をまとめた⁹⁾。まず, 被曝線量がヒトとマウスでは大幅に違っている。Gardnerらの報告は, 精原細胞に比べ精子が非常に感受性が強く, そのためF₁に白血病(主としてリンパ性)が高いリスクで発生する可能性を示してい

Table 1 Leukemia in the F₁ offspring after paternal exposure to radiation in man and mice (9)

	Dose (mSv)	Relative risk	Doubling dose (mSv)	Induced rate/mSv ($\times 10^6$)
Sellafield ⁹⁾				
All stages of spermatogenesis	≥ 100	6.24(1.5~25.8)	$\geq 9.5(2\sim 100)$	≤ 24
Post-gonia ^{a)}	≥ 10	7.17(1.7~30.5)	$\geq 0.8(0.3\sim 7)$	≤ 280
Hiroshima ⁴⁾				
Spermatogonia	435	1	—	0
Mouse				
ICR ¹⁻³⁾				
Spermatogonia	360~5040	1	—	0
Post-gonia	360~5040	1.9~3.2	950 ^{b)}	1.9 ^{b)}
LT ^{c)}				
Spermatogonia	3600	1	—	0
Spermatozoa	3600~5040	4.5~7.4	450	9.0
N5 ¹⁰⁾				
Spermatogonia	5040	9.6	300	6.9
Spermatozoa ^{d)}	5040	18.1	150	13.8

Doubling doses in mice and men were calculated as uniparental exposure⁹⁾, although for human, the "cases" mothers had a chance to be exposed to radionuclides in the house dust and through their husbands. Induced rate or leukemia per mSv in human study was calculated by the formula; (background incidence of leukemia relevant to Sellafield study, about 45×10^{-5})¹⁴⁾ \times (excess risk value)/(paternal dose, mSv).

- a) Fathers' exposure during 6 months before conception indicates post-spermatogonial exposure for the most part, but includes spermatogonial exposure in part.
- b) Average value at 2160 and 5040 mSv.
- c) See legend to Fig. 2.
- d) Preliminary results [2/27, 7.4% vs 1/244, 0.4% in controls]

る。これは、3つの系統のマウスでの実験結果と全く同じである。しかも、微量放射線の長期間被曝では、精子期被ばくでしかF₁に白血病は発生しないこともマウス実験の通りであった。しかし、最も高い感受性を示すN5マウスと比較しても、1 Sv当たりの誘発率は3~20倍も違う。被曝線量の不正確さ、F₁の生後被曝による相乗効果、標本数の少なさなどが問題を複雑にしている。一方、広島、長崎の被曝者のF₁には白血病は有意には増加していない。この原因として、被曝時期が、F₁での白血病発生に対し最も抵抗性を示す精原細胞期であったこと、ICR、LTに対するN5マウスのように、日英の民族差が存在する可能性、被曝後数年間のひどい生活・医療状態での白血病検出の精度(正確さ)の問題があげられる。いずれにしても、マウスに見られた如く、被曝者のF₁ががん年齢に至った時の成人型がんの慎重な調査が決め手になる。それまでは、かつて胎内被曝に関して行ったような^{9,10}根拠のない安全宣言は控えた方がよいだろう。これらの矛盾点をマウスの実験結果から説明した手記¹²⁾は“Of Mice and Men?”(生きとし生けるもの? : 1785年スコットランドの農民詩人Robert Burnsが人類の自然破壊を憂えて書いた詩の一節…表2)と名付けられ大きな反響を呼んでいる。

Table 2 Of mice and men-Robert Burns 1785

To a Mouse

I'm truly sorry Man's dominion
 Has broken Nature's social union,
 An' justifies th' ill opinion
 Which makes thee startle
 At me, thy poor, earth-born companion
 An' fellow-mortal!

 The best laid schemes o' mice an' men
 Gang aft a-gley.

Nov. 1785, Robert Burns

7. おわりに

文明の進歩とともに人類が地球上に造り出した種々の物質が我々子孫におよぼす影響について、人類を最も悩ますであろうがんを中心にマウスとヒトでの研究結果をまとめた。古来、マウスは、地球上で最も小さく最もか弱い哺乳動物として、万物の霊長であるヒトと対比されてきた。果たして、この地球上で最もか弱いものはマウスであろうか。我々は、有害物質にさらされる危険があれば、それを避けることができる。しかし、未だ生まれこぬ子孫は、自らを守ることができない。この世で最も弱いものは、実は子孫なのである。また、彼らを守るのは現在地球に住む我々に与えられた義務である。文明の進歩が人類の英知によるものなら、また、それに伴い生じるであろう障害を予知し、未然に防ぐのも人類の英知でなければならぬことを“Of Mice and Men?”は教えている。継世代発がんという新しい分野に光のさすことを願う。

参考文献

- 1) Nomura, T. Transmission of tumors and malformations to the next generation of mice subsequent to urethan treatment. *Cancer Res.*, **35**: 264-266, 1975.

- 2) Nomura, T. Changed urethan and radiation response of the mouse germ cell to tumor induction. In: Tumours of Early Life in Man and Animals. (Ed. Severi L.), pp.873-891, Perugia Univ. Press, Perugia, 1978.
- 3) Nomura, T. Role of DNA damage and repair in carcinogenesis. In: Environmental Mutagens and Carcinogens. (Eds. Sugimura, T., Kondo, S., and Takebe, H.), pp.223-230, Alan R. Liss, Inc., New York, 1982.
- 4) Nomura, T. X-ray and chemically induced germ-line mutation causing phenotypical anomalies in mice. *Mutation Res.*, **198**: 309-320, 1988.
- 5) Vorobtsova, Z. E. and Kitaev, E. M. Urethane-induced lung adenomas in the first-generation progeny of irradiated male mice. *Carcinogenesis*, **9**: 1931-1934, 1988.
- 6) Takahashi, T., Watanabe, H., Dohi, K. and Ito, A. ²⁵²Cf relative biological effectiveness and inheritable effects of fission neutrons in mouse liver tumorigenesis. *Cancer Res.*, **52**: 1948-1953, 1992.
- 7) Ohuchi, Y., Kinuta, Y., Sasai, H., Miyoshi, J., Nomura, T. and Toyoshima, K. Oncogenic activation murine mos protein kinase by DNA rearrangement of its N-terminal coding region. *Oncogene*, **7**: 331-338, 1992.
- 8) Nomura, T. Further studies on X-ray and chemically induced germ-line alterations causing tumors and malformations in mice. In: Genetic Toxicology of Environmental Chemicals, Part B: Genetic Effects and Applied Mutagenesis (Ed. Ramel, C.), pp.13-20, Alan R. Liss, New York, 1986.
- 9) Nomura, T. Paternal exposure to radiation and offspring cancer in mice: reanalysis and new evidences. *J. Radiat. Res.*, **32**: Suppl. 2, 64-72, 1991.
- 10) Gardner, M. J., Snee, M. P., Hall, A. J., Powell, C. A., Downes, S. and Terrell, J. D. Results of case-control study of leukemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *Br. Med. J.*, **300**: 423-429, 1990.
- 11) Nomura, T., Nakajima, H., Hatanaka, T., Kinuta, M. and Hongyo, T. Embryonic mutation as a possible cause of in utero carcinogenesis in mice revealed by postnatal treatment with 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Res.*, **50**: 2135-2138, 1990.
- 12) Nomura, T., Of mice and men? *Nature*, **345**: 671, 1990.