

# チェルノブイリ原発事故の放射線被曝による DNA 反復配列の突然変異を指標とした継世代的影響研究

振津かつみ

兵庫医科大学遺伝学

## はじめに

チェルノブイリ原発事故被曝者の事故後の子どもたち、つまり親がチェルノブイリ事故で被曝した後に受精（授精）して生まれた子どもたちへの被曝影響評価は、「次世代」以降をも含む長期的な事故の健康被害を推量するうえで重要である。これらの子どもたちへの影響は、親の被曝状況によって、生殖細胞の被曝による変化が次世代以降に伝わる「継世代的影響」なのか、さらに受精（授精）後の連続したステージ（接合子、胚盤、胚子、胎児）の被曝による影響も加わったものなのかで異なってくる。

放射線被曝による継世代的影響は、動物実験ではすでに証明されているが、ヒトでは未だに明確には示されていない。放射線影響研究所による広島・長崎の原爆被曝者の子供の調査では、これまでのところ「生存被曝者の子孫への遺伝的影響は検出されておらず」、DNA レベルでの遺伝的解析や、多因子疾患に関する臨床健康診断調査、癌死亡の疫学調査などが継続されている<sup>1)</sup>。このような状況のもとで、放射線による遺伝的リスク評価は、ヒトのメンデル遺伝病と慢性多因子疾患の自然発生突然変異率と、マウス遺伝子における誘発突然変異の動物実験データに基づいて行われているのが現状である<sup>2)</sup>。広島・長崎とは異なる被曝条件での、サイズの大きな被曝集団として、チェルノブイリ原発事故による被曝者の継世代的影響研究は、今後の放射線の遺伝的リスク評価を考える上でも重要である。

ここでは、チェルノブイリ原発事故による継世代的影響研究について、特に DNA 反復配列の突然変異を指標としたこれまでの調査報告を整理する。

## 「継世代的影響」検出の指標としての DNA 反復配列

放射線に限らず、変異原による継世代的影響研究においては、指標として何を用いるかが問題となる。より感度が高く、効率よく変化を検出でき、また影響の度合いを定量化できるシステムが求められる。ヒトゲノム上で蛋白のアミノ酸配列をコードしている遺伝子の自然突然変異率は、世代あたりせいぜい  $10^{-5}$ ~ $10^{-6}$  のオーダーである。これらの遺伝子の突然変異を指標として継世代的影響の検出を試みようとするれば、膨大な数のサンプルが必要になり、現実的に調査可能な限られた人数の被曝集団では、「有意な結果」を得ることは難しい。

ヒトを含む様々な生物のゲノムの中には、ある一定の塩基配列（反復単位）が複数個連なって繰り返されている配列が多数あり、その反復回数に遺伝的な違い（多型）がみられることが知られている。これらのほとんどは、特定の遺伝情報をもたない非コード領域である。そして、そのような反復配列の中には、高い自然突然変異率を示す座位があることがわかってきた。これらの座位を指標として用いることにより、限られた数のサンプルで変異原の影響を検出することが試みられている。ヒトでは超可変(hypervariable)ミニサテライトとマイクロサテライトで、マウスでは Expanded Simple Tandem Repeat (ESTR)について、その突然変異を指標とした放射線の継世代的影響研究が、これまでに報告されている。

ヒトの超可変ミニサテライトは、反復単位が10～100塩基ほど、座位全体の長さは数万塩基まで、多くは染色体のテロメア近傍にある。単一座位内での個々の反復単位の配列は、互いに関連性はあるものの必ずしも同一ではない。座位の数は1万以上といわれている。自然突然変異率は世代あたり $10^{-1}$ ～ $10^{-2}$ で、この高い突然変異率は生殖細胞のみで観察される。これは、生殖細胞と体細胞で異なったメカニズムで突然変異が起るためと考えられており、生殖細胞では複雑な遺伝子変換によって、また体細胞ではDNA複製時のスリップ複製 (slippage) や不等交叉によって突然変異が生じるとされている。

一方、ヒトのマイクロサテライトは、反復単位が10塩基以下で、全長は100塩基以下の座位が多く、ゲノム全体にわたって散在する。座位の数は10万以上といわれている。自然突然変異率は座位によってばらつきがあるが、世代あたり $10^{-2}$ ～ $10^{-4}$ のオーダーである。DNA複製時のスリップ複製によって突然変異が生じると考えられている。ヒトでは父親由来の座位が母親由来の座位よりも突然変異率が高いことが報告されており、これは始原生殖細胞から精原細胞ができるまでの体細胞分裂の回数が、始原生殖細胞から卵母細胞までのそれよりも多いことが関係していると考えられている<sup>3)</sup>。

マウスのESTRは、当初はヒトのミニサテライトに類似した配列を含む座位として同定されたが、反復単位が5～6塩基と短く、単一座位内での個々の反復単位の配列にバリエーションがないなどの構造上の違いがあることから、ミニサテライトとは区別されるようになった<sup>4)</sup>。DNA複製時のスリップ複製や不等交叉によって突然変異が生じると考えられている。

ヒトの体細胞への放射線照射実験では、ミニサテライトとマイクロサテライトの突然変異率が線量依存性に増加し、ミニサテライトの方がマイクロサテライトよりも突然変異の放射線感受性が高いことが観察されている<sup>5)</sup>。ヒト生殖細胞については、セミノーマ (精巣腫瘍) の治療のために睾丸の放射線照射を受けた患者から提供された精子でのミニサテライト突然変異率を調べた結果が報告されているが、照射後の突然変異率の増加は観察されていない<sup>6)</sup>。ヒト生殖細胞のマイクロサテライト突然変異については、同様の照射例での調査報告はない。

マウスでは、雄マウスへの照射で子どものESTR突然変異率が線量に依存して増加することが報告されている<sup>7,8)</sup>。観察された線量あたりの突然変異誘発率は、指標に用いたESTR座位のDNAそのものが放射線の直接の標的となって二本鎖切断を起こして突然変異が誘発されると考えた場合に推定される誘発率よりも2桁ほど高い<sup>9)</sup>。このことから、ESTR座位が放射線の直接の標的なのではなく、放射線によって細胞内にゲノムの不安定性を増大させる何らかの変化が引き起こされ、そのためにESTRの突然変異率が増加するという間接的なメカニズムが考えられているが、その詳細はまだ解明されておらず、今後の課題である。また、精子成熟過程における放射線感受性の高い時期についても、劣性特定座位の突然変異をはじめ、これまでにマウスで行われてきた継世代的影響研究の実験結果と同じく、ESTRについても減数分裂後の精子細胞で最も高いという実験結果<sup>8)</sup>と、むしろ減数分裂前の精原細胞の方が高い<sup>10)</sup>という、異なる実験結果が二つの別の研究グループから報告されている。

## チェルノブイリ汚染地住民の子どもたちの調査

事故から10年後の1996年に、Dubrovaらは「ベラルーシの汚染地住民のミニサテライト突然変異率は対照群の2倍。また、地表のCs137汚染レベルと有意に関連して増加している。」と報告し、「電離放射線によって生殖細胞系の突然変異率が増加することを初めて証明した。」として注目を集

めた<sup>11)</sup>。翌年には、調査対象者と検出プローブを追加し、「Cs137による体内・体外合計被曝線量に  
関して突然変異率が増加している。」として、第一報の結論を補強する報告がなされた<sup>12)</sup>。しかし、  
これらの報告では対照群として英国のコーカサス系家族を用いていたことなどが批判された<sup>13)</sup>。その  
後、ウクライナの汚染地住民で、事故の前に受精（授精）した子供を対照群とし、事故後に受精（授  
精）した子どもを被曝群とする調査が行われ、対照群の問題点は解決された。また、8つの単領域検  
出プローブを用いて、突然変異の母親由来、父親由来の別の解析も行い「被曝した父親由来の遺伝子  
（？）では1.6倍の統計的に有意な増加を認めたが、母親由来では突然変異の増加は認められなかつ  
た。」と報告した<sup>14)</sup>。（表1）

Dubrovaらはまた、セミパラチンスク核実験場周辺住民、マヤック核施設からの放射能漏洩で汚染  
したテチャ川流域の住民の調査でも、同じ8つのミニサテライト単領域検出プローブを用いて、チェ  
ルノブイリの汚染地住民と同様に、被曝群での突然変異率増加を報告している<sup>15), 16)</sup>。（表1）

しかし、同じくミニサテライトを指標としたヒト被曝集団の調査でも、前述のセミノーマの治療の  
ために睾丸の放射線照射を受けた患者の精子の調査<sup>6)</sup>、また、他のグループによる広島・長崎の被曝  
者<sup>17), 18), 19)</sup>や、後述のチェルノブイリ事故処理作業従事者の調査では<sup>20), 21), 22)</sup>、突然変異率の有意な  
増加は検出されておらず、これらの違いが何によるものなのかが議論になっている。有意な増加を認  
めたDubrovaらの調査は、いずれも汚染地住民の調査であり、汚染地住民を対象に調査を行ってい  
るのはこれまでのところ彼らのグループのみである。汚染地住民は慢性の低線量率の体内外からの被  
曝を受けるが、事故処理作業従事者や原爆被曝者の場合は高線量率の限られた期間における被曝とい  
う違いによるのかもしれない。汚染地住民の場合は、生殖細胞系の限られたステージのみの被曝だけ  
ではなく、受精（授精）後も含めた連続した過程全体の被曝となる。

ヒトの被曝集団において、ミニサテライト突然変異を指標として放射線の生殖細胞系への影響をモ  
ニターしようというこれらの試みは、マウスへのγ線急性照射でESTR（以前は“マウスのミニサテ  
ライト”と呼ばれていた）の突然変異率が有意に増加するという実験結果が背景あった<sup>7), 8)</sup>。その後、  
マウスのESTRとヒトのミニサテライトでは、構造上の違いから突然変異生成のメカニズムも異なる  
ことが指摘されるようになった<sup>4)</sup>ことは前述のとおりである。放射線によるマウスESTRの突然変異  
誘発は、放射線によって細胞内に遺伝的不安定性を高める何らかの変化が生じた結果であろうとい  
う点では、ヒトのミニサテライトの場合にも共通したメカニズムが働いている可能性はある。しかし、  
突然変異生成のメカニズムが両者で違うことを考えると、マウスのESTRをそのままヒトのミニサテ  
ライトのモデルとしてあてはめることはできない。ミニサテライト突然変異をヒト被曝集団における  
継代的影響モニタリングの指標として広く用いるためには、「放射線による突然変異誘発」のメカ  
ニズムの解明が求められる。

## 事故処理作業従事者の子どもたちの調査

事故処理作業従事者の子どもたちについては、ミニサテライト<sup>20), 21), 22)</sup>とマイクロサテライト<sup>22), 23)</sup>  
を用いた調査が報告されているが、これまでのところ、いずれも「有意な影響」は検出されていない。  
（表1、2）

調査対象となった事故処理作業従事者の被曝は、汚染地住民よりは短期間（多くは数ヶ月以内）の  
体内・体外被曝であり、作業場所や内容によって個々人の被曝量にかなりばらつきがある。（但し、  
入手できる被曝量の情報が限られており、入手できた場合も「外部被曝線量の記録」のみのことがほ

とんどである。) 男性作業者が多かったことから、これまでに報告されているのは父親の片親被曝のみの解析である。対照群としては、被曝作業前に授精した子どもを用いているもの、同じ国内の非汚染地住民の家族を用いているものがある。

エストニアの作業者の調査では、Dubrova らが汚染地住民の調査に用いたのと同じ8つのミニサテライトの単領域検出プローブを指標にし、被曝群の突然変異率が対照群に比べ高く(オッズ比:1.33, 95%信頼区間:0.80-2.20)、特に0.2Sv以上被曝群で高かった(オッズ比:3.00, 95%信頼区間:0.97-9.30)が、統計的に有意ではなかった<sup>21)</sup>。

ウクライナの作業者の調査では、被曝群での突然変異の増加は認められていないが、Dubrova らと共通の5つの単領域検出プローブについて比較検討し、ベラルーシの汚染地域住民の突然変異率(4.94%)は、ウクライナの非汚染地域住民(本調査の非被曝対照群)の突然変異率(3.72%)と比べて高いことを報告している。これは、人種的に大差のない両国での、汚染地域と非汚染地域の住民の比較として興味深い<sup>20)</sup>。

ヒトのマイクロサテライトを指標にした調査は、ミニサテライトよりも新しい試みである。蛍光ラベルしたプライマーを用い、指標とするマイクロサテライト座位を含むDNA領域をPCR法で増幅して、ジェネティックアナライザー(なんでしょう?)でマイクロサテライト(?)の長さの違いを解析する方法は、比較的簡便な作業で行うことができる。またDNAの1塩基の長さの違いも判別できるため、ミニサテライトのように電気泳動で長さの異なるバンドを突然変異として検出するよりも感度が高いという利点がある。

しかし前述のように、マイクロサテライトの自然突然変異率はミニサテライトよりも1桁ほど低い。限られた人数の集団を調査するにあたって、振津・梁らは、指標とするマイクロサテライト座位の数を増やし、文献的に比較的自然的突然変異率の高い72座位を選び、突然変異の検出と解析を行った。ベラルーシの事故処理作業従事者の家族で、40座位のY染色体マイクロサテライトを調べたところ、被曝群(父親被曝のみ)の突然変異率( $2.9 \times 10^{-3}$ )が非被曝対照群( $2.1 \times 10^{-3}$ )に比べて高かったが統計的に有意ではなかった<sup>23)</sup>。

マイクロサテライト突然変異の、哺乳類の生殖細胞系における放射線感受性に関する基礎的な実験データは、まだ十分とは言えず、マウスでの照射実験や、線量や被曝様式の異なるヒト被曝集団での調査などの研究結果が待たれる。

## チェルノブイリの汚染地でのヒト以外の生物の調査

ヒト以外の生物についても、DNA反復配列を指標とした継世代的影響の調査が、汚染地のツバメと麦で報告されている。

ツバメ(barn swallow)では、2つのマイクロサテライト座位(自然突然変異率:0.5-3.5%)を指標にした調査が報告されている。このツバメはサハラ砂漠以南のアフリカで越冬し、春になると欧州に渡って来て巣を作りヒナを孵している。1991年と1996年に、ウクライナとイタリアでサンプル採取が行われ、2座位の突然変異率は、ウクライナの汚染地域の巣でヒナを孵したツバメの「家族」では7.2%(調査した減数分裂の数:138)で、対照群のウクライナ(3.8%, 減数分裂:131)とイタリア(2.0%, 減数分裂:2002)の非汚染地域に巣作りをしたツバメの「家族」の突然変異率よりも高かった<sup>24)</sup>。

麦では、同じ「親麦」から採られた遺伝的に同じ種麦をふたつのフループに分け、チェルノブイリ原発近くの高汚染地(Cs137汚染密度900Ci/km<sup>2</sup>)に蒔いたものを被曝群、30kmゾーン外の同質の土

壤( $<1\text{Ci}/\text{km}^2$ )に蒔いたものを対照群として栽培した実験が報告されている。それぞれに自家授粉してできた「次世代」の種麦を収穫し、同じ条件の生育実験観察装置の中で栽培した苗から DNA を抽出して、13のマイクロサテライト座位について調べたところ、1座位あたりの突然変異率は、被曝群で  $6.63 \times 10^{-3}$  (95%信頼区間:  $4.28\text{-}9.70 \times 10^{-3}$ )、対照群で  $1.03 \times 10^{-3}$  (95%信頼区間:  $0.44\text{-}2.03 \times 10^{-3}$ ) と推定された<sup>25)</sup>。また、突然変異のタイプの解析から、麦の場合のマイクロサテライト突然変異生成メカニズムは、単純なスリップ複製だけではないだろうと考察されている<sup>26)</sup>。

また、核内 DNA の反復配列の調査ではないが、ミトコンドリア DNA の超可変領域でのハプロタイプに関する調査が、チェルノブイリ原発サイト周辺の高汚染地域に生息するハタネズミで継続的に行われている。ハタネズミはこの汚染地域に棲息する野生小動物の中でも、体内の Cs137 汚染が最も高いことが知られている。汚染地域に棲息するハタネズミは、非汚染地域のハタネズミよりも、ミトコンドリア DNA 超可変領域でのハプロタイプのバリエーションが多かったことから、汚染地域のハタネズミには遺伝的変化(通常ミトコンドリア遺伝子での塩基置換型の突然変異率より2桁高いと推定された)が起きていることが考えられると報告された<sup>27)</sup>。しかし、バリエーションの多い種が、もともと汚染地域に偏って棲息していたために観察された現象である可能性なども考えられることから、「突然変異増加説」だけで説明することはできないということになり、長期的なモニタリング・プロジェクトが取組まれている<sup>28)</sup>。

これらの植物や小動物は、ヒトよりも世代交替が早く、通常は環境の汚染を「作為的」に避けることができない。汚染地におけるこれらの生物のモニターは、生態系全体へのチェルノブイリ原発事故の長期影響を知る上でも重要な研究である。

## 結語

チェルノブイリ被曝者の子どもに関する調査で、DNA 反復配列の突然変異率の「有意な増加」を認めているのは、今のところ、ミニサテライトを指標とした Dubrova らの汚染地域住民の調査だけである。同じミニサテライトを指標にし、同様の実験方法を用いても、別のグループによる事故処理作業従事者の調査では「有意な増加」が検出されていない。このことは、既述のように、被曝様式の違いからくるのかもしれない。

DNA 反復配列の突然変異率の「有意な増加」が、人々の健康状態に、実際にどのように、どの程度、反影されるものなのかということも、今後、検討されなければならない課題である。ヒトゲノム上で、DNA 反復配列の多くは非コード領域にある。しかし、コード領域や調節領域、あるいはその近傍に存在するために、反復配列の多型や、反復回数の異常な増加が遺伝子の発現に変化をもたらし、疾患の発症や重症化につながるものがあることも知られている。これら疾患と関連のある反復配列の放射線感受性については、それぞれの座位について具体的に検討されなければならない。また放射線により細胞内に生じていると考えられる何らかの遺伝的不安定性増大のメカニズムが、ゲノムの様々な領域にも働く可能性があるとするれば、反復配列を含まない遺伝子やその調節領域へも影響を与えて、生体に不利な遺伝子発現の変化をもたらされ、個体の健康悪化につながることも考えられる。

これらの問題を明らかにするためにも、ヒト生殖細胞系の成熟過程及び受精(授精)後の連続した過程に至るまでのそれぞれのステージにおける、DNA 反復配列の放射線による突然変異誘発のメカニズムと感受性についてのより詳細な研究が必要である。

マイクロサテライトについては、ヒト以外の生物のツバメや麦では突然変異率の「有意な増加」が

認められているが、これまでに報告されている事故処理作業従事者の調査では「有意な増加」は認められていない。汚染地住民での調査は、まだされていない。今後、さらにマウスのマイクロサテライトでの基礎的な研究や、被曝様式の異なる様々なヒト被曝集団での調査の進展と結果が期待される。

既述のように、これまでに突然変異率の「有意な増加」を認めているものでは、放射線による推定線量あたりの突然変異誘発率が、指標にした座位の DNA への直接の損傷（DNA 二本鎖切断）では説明ができないオーダーで観察されていることから、細胞内に DNA の不安定性を増大させる何らかの間接的メカニズムが働いているものと考えられている。DNA 配列の変化を直接もたらさないエピジェネティック（Epigenetic）な過程も含め、こうした間接的なメカニズムは、おそらくは放射線の生物影響の全体に共通するものであり、特に、低線量の慢性被曝による生物影響のメカニズムとして興味深い。

以上のように、DNA 反復配列の突然変異の放射線による影響は、現時点では科学的に未解明の課題も多い。しかし、マウスの **ESTR** の実験結果も含めて考えると、放射線の遺伝的影響を評価する上で無視することのできない「放射線による生殖細胞系の遺伝的不安定性の増大を示唆する現象」である。特に低線量の慢性被曝における放射線の遺伝的リスク評価には、これらの既知の見解を何らかの形で考慮し反影すべきであろう。

チェルノブイリの放射線被曝の「継世代的影響」研究は、今後も長期にわたる科学的なモニタリングがぜひとも必要である。そのためにも被災国の研究者と協力した国際的な研究体制を充実させてゆくことが求められている。

他の健康影響評価においても同様に問題になることであるが、現地では、事故後の環境汚染と被曝に加えて、社会・経済的要因も含む生活環境全体の変化が人々の健康状態に複合的な影響を与えており、このことが被曝影響の解明をより複雑にしている。放射線被曝の影響のみを、単独で評価することは容易ではない。「線量効果」を明確にした健康影響の調査を行うことも、現実には決して容易ではない。個々の被曝者の作業条件、生活条件によって、被曝の様式も複雑である。内部被曝も含め、より現実に則した被曝量の推定が求められる。

チェルノブイリ原発事故から 20 年を経てなお、継世代的影響も含めて、事故の放射線被曝影響の科学的解明には、まだまだ多くの課題が残されている。しかし私達が、未来世代のことも視野に入れ、今後の被曝者への施策や、原子力エネルギー利用などの社会的問題について考えるのであれば、「全てが厳密に科学的に解明されるまで何もせずに待っている」ことはできないはずである。

表 1. ミニサテライトを指標に用いたヒト被曝集団の「継世代的影響」研究の報告

A. チェルノブイリ原発事故

(1) Dubrova ら (1996) [11]

➤ 被曝群	● ベラルーシの汚染地住民:105 家族. モギレフ州の汚染地域で 1994 年 2-9 月に生まれた子供. 両親は汚染地域に持続して居住.
➤ 非被曝対照群	● 英国のコーカサス系家族:75 家族. 子供の性別は被曝群と照合.
➤ 被曝群推定被曝量	● Cs137 汚染レベル: 1-15Ci/km <sup>2</sup> . Cs137 による体内外被曝:5mSv/年以下.
➤ ミニサテライトプローブ	● 33.15(MS1,MS31)MS32, CEB1.
➤ 主な結果	● 突然変異率は被曝群では対照群の 1.97 倍. ● 3プローブ(多領域:1,単領域:2)のバンド(変異数/総数):被曝群 (49/1615)、対照群 (23/1491). ● 汚染レベルに相関して突然変異率が増加.

	● 座位の長さの分布スペクトルは被曝群と対照群で同じ.
➤ 影響の有無	● 有

#### (2) Dubrova ら(1997)[12]

➤ 被曝群	● ベラルーシの汚染地住民:105 家族(子供:男 60、女 67). (1996 年報告の調査集団に追加).
➤ 非被曝対照群	● 英国のコーカサス系家族:120 家族(子供:男 63、女 57). (1996 年報告の調査集団に追加).
➤ 被曝群推定被曝量	● Cs137 による体内外被曝:27.6±3.3mSv.
➤ ミニサテライトプローブ	● 33.15(MS1,MS31)、MS32、CEB1、33.6、B6.7、CEB15、CEB25、CEB36
➤ 主な結果	● 突然変異率は被曝群では対照群の 1.87 倍. ● 8プローブ(多領域:2,単領域:6)のバンド(変異数/総数):被曝群(136/6616)、対照群(56/5099). ● 推定被曝量に相関して突然変異率が増加. ● 座位の長さの分布スペクトルは被曝群と対照群で同じ.
➤ 影響の有無	● 有

#### (3) Dubrova ら(2002)[14]

➤ 被曝群	● ウクライナの汚染地住民:事故後に受精/授精し 1987-1996 年に生まれた 子供:(171+27)家族、子供 240 人(27 家族は事故の前と後の両方の子どもがいる).
➤ 非被曝対照群	● 同地域で事故前に受精/授精し 1976-1986 年に生まれた子供.(54+27) 家族. 子供 98 人.(27 家族は事故の前と後の両方の子どもがいる). 民族、母親の年齢、両親の職業、喫煙歴は被曝群と照合. 父親の年齢がわずかに違う。
➤ 被曝群推定被曝量	● Cs137 汚染レベル: >2Ci/km <sup>2</sup> 、染色体異常による推定線量; 0.2-0.4Gy.
➤ ミニサテライトプローブ	● B6.7、CEB1、CEB15、CEB25、CEB36、MS1、MS31、MS32.
➤ 主な結果	● 突然変異率が、被曝群で父親由来の突然変異のみで対照群の 1.56 倍. ● 8つの単領域プローブによるバンド(変異数/総数): 父親由来の変異;被曝群(112/1748), 対照群(29/706) 母親由来の変異;被曝群(25/1727), 対照群(10/701).
➤ 影響の有無	● 父親由来;有. 母親由来:無.

#### (4) Livshits ら(2001)[20]

➤ 被曝群	● ウクライナの事故処理作業従事者:1986-87 年にチェルノブイリ原発サイトで作業. キエフ在住. 父親のみ被曝. 161 家族:子供 183 人. 作業期間中と終了後2ヶ月以内に授精:88 人. 作業終了後4ヶ月以降に授精:95 人.
➤ 非被曝対照群	● ウクライナ南部(非汚染地域)在住の家族. 163 家族:子供 163 人.
➤ 被曝群推定被曝量	● 0.048-1.2Sv. 作業者の 28%の情報.
➤ ミニサテライトプローブ	● B6.7、CEB1、CEB15、CEB25、CEB36、CEB42、CEB72.
➤ 主な結果	● 父親由来の座位について比較し、被曝群と対照群で突然変異率の有意差はなかった. ● 7つの単領域プローブによるバンド(変異数/総数):父親由来の変異;被曝群(53/1154), 対照群(51/1036). ● Dubrova らと共通の5つのプローブについて比較: ● ベラルーシの汚染地域の家族の突然変異率 4.94%は、ウクライナ(非汚染地域)の非被曝対照群家族の突然変異率(両親)3.72%と比べて 1.33 倍高い. ● ウクライナの非被曝対照群家族の突然変異率は、英国の非被曝対照群(2.75%)と比べ 1.35 倍高い.

➤ 影響の有無	● 無
---------	-----

(5) Kiuru ら(2003)[21]

➤ 被曝群	● エストニアの事故処理作業従事者:1986-1991 年に平均3ヶ月間、作業に従事。父親のみ被曝。作業終了帰還後 33 ヶ月以内に授精した子供。147 家族:子供 155 人。
➤ 非被曝対照群	● 同じ家族で事故前に生まれた子供。147 家族:子供 148 人。
➤ 被曝群推定被曝量	● 平均被曝線量:0.11±0.06Sv。0.25Sv 以上の被曝をしている人は 1.4%未満。
➤ ミニサテライトプローブ	● B6.7、CEB1、CEB15、CEB25、CEB36、MS1、MS31、MS32。
➤ 主な結果	● 突然変異率は対照群に比べ被曝群に高い(オッズ比 1.33, 95%信頼区間:0.80-2.20)が統計的に有意ではない。 ● 8つの単領域プローブによるバンド(変異数/総数): 被曝群(52/1238), 対照群(42/1182)。 ● 0.2Sv 以上被曝群で、事故前に生まれた兄弟姉妹よりも突然変異率が高い(オッズ比 3.00、95%信頼区間:0.97-9.30)が有意ではない。
➤ 影響の有無	● 無

(6) Slebos ら(2004)[22]

➤ 被曝群	● ウクライナの事故処理作業従事者:1986-90 年に事故処理作業に従事。キエフまたはチェルニゴフ在住。父親のみ被曝。作業後に授精した子供。75 家族・子供 75 人。(うち、作業後の子供のみは、39 家族:子供 39 人)。
➤ 非被曝対照群	● 作業前に授精した子供。41 家族:子供 41 人。(うち、作業前の子供のみは、5 家族:子供 5 人)。
➤ 被曝群推定被曝量	● 被曝線量中央値:152mSv。
➤ ミニサテライトプローブ	● 33.5、33.15。
➤ 主な結果	● 被曝群に有意な増加はみられない(サンプルが少ない限界あり)。 ● 2つの多領域プローブのバンド(変異/正常):被曝群(9/882)、対照群(9/472)。
➤ 影響の有無	● 無

B. 核実験

(7) Dubrova ら(2002)[15]

➤ 被曝群	● セミパラチンスク核実験場周辺住民(3世代):1920-1950 年生まれ:P0。1951-1974 年生まれ:F1。F1 の子供:F2。40 家族。F1:135 人、F2:97 人
➤ 非被曝対照群	● 地理的に同じカザフスタンの非汚染地域住民(3世代):民族、生年、親の年齢、職業、喫煙歴は被曝群と照合。28 家族。F1:83 人、F2:65 人。
➤ 被曝群推定被曝量	● >1Sv
➤ ミニサテライトプローブ	● B6.7、CEB1、CEB15、CEB25、CEB36、MS1、MS31、MS32。
➤ 主な結果	● 突然変異率は被曝群で対照群に比べ、F1 で 1.8 倍、F2 で 1.5 倍。
➤ 影響の有無	● 有

C. マヤック核施設

(8) Dubrova ら(2006)[16]

➤ 被曝群	● 放射能漏洩したテチャ川流域の汚染地域住民:1950-1972 年に受精/授精。両親被曝:53 家族・子供 101 人。父親被曝:10 家族・子供 18 人。母親被曝:
-------	---



	22 家族・子供 40 人.
➤ 非被曝対照群	● 同地区の非汚染地域住民: (1946-1977 年に受精/授精)とテチャ川流域で放射能漏洩前(1950-52 年)に生まれた子供. 子供の性比、父親の年齢、両親の職業、喫煙歴は被曝群と照合. 母親の年齢は被曝群より高い. 53 家族・子供 110 人.
➤ 被曝群推定被曝量	● 平均被曝線量:父親被曝:102±12mSv、母親被曝:86±9mSv. 80%以上が内部被曝.
➤ ミニサテライトプローブ	● B6.7、CEB1、CEB15、CEB25、CEB36、MS1、MS31、MS32.
➤ 主な結果	● 突然変異率は被曝群で父親由来の突然変異のみ対照群の 1.67 倍 ● 8つの単領域プローブによるバンド(変異数/総数): 父親由来の変異;被曝群(42/861), 対照群(31/1044) 母親由来の変異;被曝群(6/980), 対照群(10/885).
➤ 影響の有無	● 父親由来:有、母親由来:無.

#### D. 原子爆弾

##### (9) 小平,佐藤ら(1995,1996,2004)[17,18,19]

➤ 被曝群	● 広島・長崎の原爆被曝者:性腺線量 0.01Sv 以上. 子供の多くは被曝後10年以上経てから出生. 48 家族・子供 61 人. 両親被曝:1、父親被曝:2、母親被曝:31.
➤ 非被曝対照群	● 原爆被曝者(性腺線量 0.01Sv 未満)と原爆投下時に広島・長崎にいなかった人. 49 家族・子供 58 人.
➤ 被曝群推定被曝量	● 両親の性腺線量:75%以上で >1Sv. 中性子線 RBE:10を採用.
➤ ミニサテライトプローブ	● B6.7、CEB1、CEB15、CEB25、CEB36、MS1、MS31、MS32.
➤ 主な結果	● 被曝群での突然変異率の増加はみられなかった ● 8つの単領域プローブによるバンド(変異数/総数): 父親由来の変異;被曝群(11/240), 対照群(33/709) 母親由来の変異;被曝群(2/256), 対照群(6/694).
➤ 影響の有無	● 無

#### E. 放射線治療

##### (10) May, Tamaki ら 6)(2000)

➤ 被曝群	● セミノーマの治療目的で睾丸の X 線照射を受けた患者(3名)から提供された精子. 成熟過程の異なるステージに被曝した精子を採取できるよう、治療終了後に間隔を置いて数回採取.
➤ 非被曝対照群	● 照射前に採取した精子.
➤ 被曝群推定被曝量	● 睾丸線量:0.75、0.82、0.38 Gy.
➤ ミニサテライトプローブ	● B6.7、CEB1.
➤ 主な結果	● 照射前と比べ、照射後に採取したサンプルはいずれの時期のものも突然変異の有意な増加はみられなかった.
➤ 影響の有無	● 無

表2. マイクロサテライトを指標に用いたヒト被曝集団の「継世代的影響」研究の報告

A. チェルノブイリ原発事故

(1) Slebos ら 22)(2004)[22]

➤ 被曝群	● ウクライナの事故処理作業従事者:1986-90 年に事故処理作業に従事しキエフまたはチェルニゴフ在住. 父親のみ被曝で作業後に授精した子供. 75 家族・子供 75 人(うち,作業後の子供のみ:39 家族・子供 39 人).
➤ 非被曝対照群	● 作業前に授精した子供:41 家族・子供 41 人(うち,作業前の子供のみ:5 家族・子供 5 人).
➤ 被曝群推定被曝量	● 被曝線量中央値:152mSv.
➤ マイクロサテライト座位	● 常染色体性座位: 4、X 染色体性座位: 1(解析できたもののみ).
➤ 主な結果	● 突然変異率は被曝群の方が高いが有意でない. ● 5座位トータルで(変異座位数/調査総座位数):被曝群(6/325)、対照群(2/174). ● 特に D7S1482 で突然変異率が増加(サンプル数が少ない限界あり).
➤ 影響の有無	● 無

(2) 振津, 梁ら(2005)[23]

➤ 被曝群	● ベラルーシの事故処理作業従事者:1986 年4月-1987 年 7 月に数週間〜数ヶ月事故処理作業に従事しベラルーシ在住. 父親被曝:70,母親被曝:1,両親被曝:2. 64 家族・子供:73 人. うち、授精前父親被曝の子供:61 について解析.
➤ 非被曝対照群	● ベラルーシの非汚染地住民:事故処理作業従事歴なし. 子供の性比は被曝群と照合. 66 家族・子供 69 人
➤ 被曝群推定被曝量	● 39mSv. 但し,これは UNSCEAR2000 報告の 1986-87 年作業者の平均被曝線量. ベラルーシの調査対象者からの情報はほとんど得られず.
➤ マイクロサテライト座位	● 常染色体性座位: 31、Y 染色体性座位: 40、X 染色体性座位: 1.
➤ 主な結果	● 突然変異数は Y 染色体性座位で被曝群に高いが有意ではない. ● Y 染色体性: 40 座位で(変異座位/総座位):被曝群(4/1392),対照群(3/1458). ● 常染色体性: 31 座位で(変異座位/総座位):被曝群(11/1852),対照群(18/2108). ● X 染色体性:1 座位のみで、被曝群・対照群ともに突然変異を認めず.
➤ 影響の有無	● 無

(3) 佐藤ら(1996)[18]

➤ 被曝群	● 広島・長崎の原爆被曝者:性腺線量 0.01Sv 以上. 子供の多くは被曝後10年以上経てから出生. 50 家族・子供 64 人. 両親被曝:1、片親被曝:63.
➤ 非被曝対照群	● 原爆被曝者(性腺線量 0.01Sv 未満)と原爆投下時に広島・長崎にいなかった人. 50 家族・子供 60 人.
➤ 被曝群推定被曝量	● 性腺線量:母親被曝 1.7Sv、父親被曝 2.1Sv. 中性子線 RBE:20 を採用.
➤ マイクロサテライト座位	● 常染色体性座位: 3、X 染色体性座位: 2.
➤ 主な結果	● 被曝群での突然変異率の増加はみられなかった. ● 5座位のトータルで(変異座位/調査総座位):被曝群(0/307),対照群(4/809).
➤ 影響の有無	● 無

## 参考文献

- 1) Nakamura N., Genetic effects of radiation in atomic-bomb survivors and their children: past, present and future, *J. Rad. Res.*, 47, Sup. B.67-73, 2006.
- 2) Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, NRC, Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII – Phase 2, 4 HERITABLE GENETIC EFFECTS OF RADIATION IN HUMAN POPULATIONS, pp. 91-131, Washington, D.C., National Academies Press, 2006.
- 3) Ellegren H, Microsatellite mutations in the germline: implications for evolutionary inference. *Trends Genet.*, 16 (12), 551-8, 2000.
- 4) Bois P, Bois P, Stead JD, Bakshi S, Williamson J, Neumann R, Moghadaszadeh B, Jeffreys AJ. Isolation and characterization of mouse minisatellites, *Genomics*, 50 (3), 317-30, 1998.
- 5) Boyd M, Livingstone A, Wilson LE, Marshall EM, McCluskey AG, Mairs RJ, Wheldon TE, Dose-response relationship for radiation-induced mutations at micro- and minisatellite loci in human somatic cells in culture, *Int. J. Radiat. Biol.*, 76 (2), 169-176, 2000.
- 6) May CA, Tamaki K, N May CA, Tamaki K, Neumann R, Wilson G, Zagars G, Pollack A, Dubrova YE, Jeffreys AJ, Meistrich ML, Minisatellite mutation frequency in human sperm following radiotherapy, *Mutat Res.*, 453 (1), 67-75, 2000.
- 7) Dubrova YE, Jeffreys AJ, Malashenko AM, Mouse minisatellite mutations induced by ionizing radiation, *Nature Genet.*, 5 (1), 92-4, 1993.
- 8) Sadamoto S, Suzuki S, Kamiya K, Kominami R, Dohi K, Niwa O, Radiation induction of germline mutation at a hypervariable mouse minisatellite locus, *Int. J. Radiat. Biol.*, 65 (5), 549-57, 1994.
- 9) Niwa O, Indirect mechanisms of genomic instability and the biological significance of mutations at tandem repeat loci, *Mut. Res.*, 598, 61-72, 2006.
- 10) Dubrova YE, Plumb M, Brown J, Fennelly J, Bois P, Goodhead D, Jeffreys AJ, Stage specificity, dose response, and doubling dose for mouse minisatellite germ-line mutation induced by acute radiation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95 (11), 6251-5, 1998.
- 11) Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, Ostapenko VA, Neumann R, Neil DL, Jeffreys AJ, Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident, *Nature*, 380 (6576), 683-6, 1996.
- 12) Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, Ostapenko VA, Vergnaud G, Giraudeau F, Buard J, Jeffreys AJ, Further evidence for elevated human minisatellite mutation rate in Belarus eight years after the Chernobyl accident, *Mutat Res.*, 381 (2), 267-78, 1997.
- 13) Neel JV, Genetic studies at the atomic bomb Casualty Commission-Radiation Effects Research Foundation: 1946-1997, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 5432-5436, 1998.
- 14) Dubrova YE, Grant G, Chumak AA, Stezhka VA, Karakasian AN, Elevated minisatellite mutation rate in the post-chernobyl families from Ukraine, *Am J Hum Genet.*, 71 (4), 801-9, 2002.
- 15) Dubrova YE, Bersimbaev RI, Djansugurova LB, Tankimanova MK, Mamyrbaeva ZZ, Mustonen R, Lindholm C, Hulten M, Salomaa S, Nuclear weapons tests and human germline mutation rate, *Science*, 295 (5557), 1037, 2002.
- 16) Dubrova YE, Ploshchanskaya OG, Kozionova OS, Akleyev AV, Minisatellite germline mutation rate in the Techa River population. *Mutat Res.*, 602 (1-2), 74-82, 2006.

- 17) Kodaira M, Satoh C, Hiyama K, Toyama K, Lack of effects of atomic bomb radiation on genetic instability of tandem-repetitive elements in human germ cells, *Am J Hum Genet.*, 57 (6), 1275-83, 1995.
- 18) Satoh C, Takahashi N, Asakawa J, Kodaira M, Kuick R, Hanash SM, Neel JV, Genetic analysis of children of atomic bomb survivors, *Environ Health Perspect.*, 104 Suppl 3, 511-9, 1996.
- 19) Kodaira M, Izumi S, Takahashi N, Nakamura N, No evidence of radiation effect on mutation rates at hypervariable minisatellite loci in the germ cells of atomic bomb survivors, *Radiat Res.*, 162 (4), 350-6, 2004.
- 20) Livshits LA, Malyarchuk SG, Kravchenko SA, Matsuka GH, Lukyanova EM, Antipkin YG, Arabskaya LP, Petit E, Giraudeau F, Gourmelon P, Vergnaud G, Le Guen B, Children of chernobyl cleanup workers do not show elevated rates of mutations in minisatellite alleles, *Radiat Res.*, 155, 74-80, 2001.
- 21) Kiuru A, Auvinen A, Luokkamaki M, Makkonen K, Veidebaum T, Tekkel M, Rahu M, Hakulinen T, Servomaa K, Rytomaa T, Mustonen R, Hereditary minisatellite mutations among the offspring of Estonian Chernobyl cleanup workers, *Radiat Res.*, 159 (5), 651-5, 2003.
- 22) Slebos RJ, Little RE, Umbach DM, Antipkin Y, Zadaorozhnaja TD, Mendel NA, Sommer CA, Conway K, Parrish E, Gulino S, Taylor JA, Mini-and microsatellite mutations in children from Chernobyl accident cleanup workers, *Mutat Res.*, 559 (1-2), 143-51, 2004.
- 23) Furitsu K, Ryo H, Yeliseeva KG, Thuy le TT, Kawabata H, Krupnova EV, Trusova VD, Rzhetsky VA, Nakajima H, Kartel N, Nomura T, Microsatellite mutations show no increases in the children of the Chernobyl liquidators, *Mutat. Res.*, 581 (1-2), 69-82, 2005.
- 24) Ellegren H, Lindgren G, Primmer CR, Moller AP, Fitness loss and germline mutations in barn swallows breeding in Chernobyl, *Nature*, 389 (6651), 593-6, 1997.
- 25) Kovalchuk O, Dubrova YE, Arkhipov A, Hohn B, Kovalchuk I, Wheat mutation rate after Chernobyl, *Nature*, 407 (6804), 583-4, 2000.
- 26) Kovalchuk O, Kovalchuk I, Arkhipov A, Hohn B, Dubrova YE, Extremely complex pattern of microsatellite mutation in the germline of wheat exposed to the post-Chernobyl radioactive contamination, *Mutat Res.*, 525 (1-2), 93-101, 2003.
- 27) Baker RJ, Van Den Bussche RA, Wright AJ, Wiggins LE, Hamilton MJ, Reat EP, Smith MH, Lomakin MD, Chesser RK, High levels of genetic change in rodents of Chernobyl, *Nature*, 390 (6655) 100, 1997.
- 28) Wickliffe JK, Dunina-Barkovskaya YV, Gaschak SP, Rodgers BE, Chesser RK, Bondarkov M, Baker RJ, Variation in mitochondrial DNA control region haplotypes in populations of the bank vole, *Clethrionomys glareolus*, living in the Chernobyl environment, Ukraine, *Environ Toxicol Chem.*, 25 (2), 503-8, 2006.