

Table A.4.17. Male Asian cancer mortality rates by age and site.

| Number of deaths per 100,000 persons per year | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------------|-----------|------------|-----------|------------|---------|--------|--------|--------|--------|-------|---------|-----------|----------------------|------|
| Age | All cause | All cancer | All solid | Oesophagus | Stomach | Colon | Liver | Lung | Breast | Ovary | Bladder | Leukaemia | Non-CLL leukaemia | CLL |
| 0-4 | 149.24 | 3.79 | 1.75 | 0.00 | 0.00 | 0.01 | 0.15 | 0.02 | | | 0.02 | 1.60 | 1.60 | 0.00 |
| 5-9 | 24.88 | 3.96 | 1.62 | 0.00 | 0.00 | 0.01 | 0.08 | 0.01 | | | 0.00 | 1.77 | 1.77 | 0.00 |
| 10-14 | 23.65 | 4.78 | 2.00 | 0.00 | 0.01 | 0.01 | 0.10 | 0.01 | | | 0.00 | 1.98 | 1.98 | 0.00 |
| 15-19 | 35.16 | 4.81 | 2.20 | 0.00 | 0.09 | 0.05 | 0.18 | 0.09 | | | 0.01 | 1.66 | 1.66 | 0.00 |
| 20-24 | 50.43 | 5.06 | 2.87 | 0.02 | 0.25 | 0.19 | 0.47 | 0.22 | | | 0.02 | 1.44 | 1.44 | 0.00 |
| 25-29 | 59.21 | 7.79 | 5.40 | 0.06 | 0.62 | 0.37 | 1.36 | 0.59 | | | 0.03 | 1.46 | 1.46 | 0.00 |
| 30-34 | 80.39 | 14.60 | 11.97 | 0.17 | 1.67 | 0.91 | 3.75 | 1.70 | | | 0.04 | 1.74 | 1.74 | 0.00 |
| 35-39 | 114.64 | 29.41 | 25.77 | 0.48 | 3.83 | 1.99 | 8.34 | 4.17 | | | 0.14 | 2.13 | 2.12 | 0.00 |
| 40-44 | 188.22 | 58.32 | 53.62 | 2.13 | 8.05 | 3.58 | 17.40 | 9.85 | | | 0.25 | 2.61 | 2.55 | 0.06 |
| 45-49 | 276.69 | 95.90 | 90.33 | 5.09 | 14.22 | 5.43 | 26.64 | 18.17 | | | 0.57 | 3.03 | 2.59 | 0.44 |
| 50-54 | 399.85 | 149.26 | 141.77 | 9.83 | 23.38 | 8.45 | 36.85 | 31.35 | | | 1.04 | 3.48 | 2.97 | 0.51 |
| 55-59 | 646.43 | 252.16 | 242.34 | 17.39 | 42.54 | 14.49 | 55.24 | 58.84 | | | 2.09 | 4.85 | 4.73 | 0.12 |
| 60-64 | 1257.04 | 482.58 | 466.03 | 34.20 | 80.47 | 28.65 | 95.25 | 130.56 | | | 5.07 | 6.98 | 6.33 | 0.65 |
| 65-69 | 2107.53 | 755.18 | 732.35 | 54.58 | 130.26 | 43.47 | 118.07 | 230.26 | | | 11.07 | 10.31 | 9.74 | 0.57 |
| 70-74 | 3550.26 | 1065.73 | 1035.03 | 82.96 | 194.71 | 65.39 | 131.80 | 335.02 | | | 19.49 | 13.49 | 12.52 | 0.97 |
| 75-79 | 5749.87 | 1365.66 | 1325.91 | 102.71 | 259.01 | 90.86 | 142.09 | 409.23 | | | 37.80 | 16.55 | 15.52 | 1.02 |
| 80-84 | 9661.98 | 1661.07 | 1614.41 | 121.87 | 328.69 | 122.29 | 155.29 | 446.43 | | | 62.69 | 18.78 | 16.66 | 2.12 |
| 85-89 | 12799.94 | 1586.63 | 1542.42 | 121.60 | 307.77 | 128.12 | 137.19 | 397.35 | | | 73.45 | 19.76 | 18.03 | 1.74 |
| 90+ | 22367.18 | 1838.67 | 1790.47 | 120.24 | 370.70 | 165.59 | 126.88 | 354.63 | | | 122.13 | 20.06 | 18.30 | 1.76 |

表 A.4.18 被ばく時 0-85 歳における性別特異集団損害の評価

| 組織 | 名目リスク係数 (Sv 当り 1 万人 当りの数) | 致死率 | 致死調整名 目リスク* (第1欄に関 連して) | 非癌によ る相対的 寿命損失 | 損害(第1 欄に関連 して) | 相対的 損害 ^a |
|--------------|---------------------------------|-------|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| <i>男性</i> | | | | | | |
| 食道 | 15 | 0.93 | 14 | 0.887 | 12.6 | 0.026 |
| 胃 | 68 | 0.83 | 66 | 0.88 | 57.9 | 0.120 |
| 大腸 | 91 | 0.48 | 69 | 0.97 | 66.8 | 0.138 |
| 肝 | 41 | 0.95 | 41 | 0.88 | 36.1 | 0.075 |
| 肺 | 76 | 0.89 | 75 | 0.80 | 59.9 | 0.124 |
| 骨 | 7 | 0.45 | 5 | 1.00 | 5.1 | 0.011 |
| 皮膚 | 1000 | 0.002 | 4 | 1.00 | 4.0 | 0.008 |
| 乳房 | 0 | 0.29 | 0 | 1.29 | 0.0 | 0.000 |
| 卵巣 | 0 | 0.57 | 0 | 1.12 | 0.0 | 0.000 |
| 膀胱 | 46 | 0.29 | 25 | 0.71 | 17.5 | 0.036 |
| 甲状腺 | 12 | 0.07 | 4 | 1.29 | 4.8 | 0.010 |
| 骨髄 | 48 | 0.67 | 43 | 1.63 | 69.8 | 0.144 |
| 他の固形 | 157 | 0.49 | 120 | 1.03 | 123.9 | 0.256 |
| 生殖腺 (遺伝的) | 20 | 0.80 | 19 | 1.32 | 25.4 | 0.053 |
| 合計 | 1580 | | 485 | | 483.9 | 1.00 |
| <i>女性</i> | | | | | | |
| 食道 | 16 | 0.93 | 16 | 0.87 | 13.6 | 0.021 |
| 胃 | 91 | 0.83 | 88 | 0.88 | 77.5 | 0.117 |
| 大腸 | 40 | 0.48 | 30 | 0.97 | 29.0 | 0.044 |
| 肝 | 19 | 0.95 | 19 | 0.88 | 17.0 | 0.026 |
| 肺 | 153 | 0.89 | 151 | 0.80 | 120.7 | 0.182 |
| 骨 | 7 | 0.45 | 5 | 1.00 | 5.1 | 0.008 |
| 皮膚 | 1000 | 0.00 | 4 | 1.00 | 4.0 | 0.006 |
| 乳房 | 224 | 0.29 | 124 | 1.29 | 159.7 | 0.240 |
| 卵巣 | 21 | 0.57 | 18 | 1.12 | 19.8 | 0.030 |
| 膀胱 | 41 | 0.29 | 22 | 0.71 | 15.8 | 0.024 |
| 甲状腺 | 53 | 0.07 | 16 | 1.29 | 20.6 | 0.031 |
| 骨髄 | 36 | 0.67 | 33 | 1.63 | 53.2 | 0.080 |
| 他の固形の組織 | 131 | 0.49 | 100 | 1.03 | 103.1 | 0.155 |
| 生殖腺 (遺伝的) | 20 | 0.80 | 19 | 1.32 | 25.4 | 0.038 |
| 合計 | 1851 | | 645 | | 664.6 | 1.00 |

a 癌発生データに基づく評価。損害に対するこれらの性特異値は、放射線防護の委員会システムにおいて特定の機能を持たない(バラグラフ A156 参照)。

表 A.4.19 被ばく時 18-64 歳における性別特異集団損害の評価

| 組織 | 名目リスク係数 (Sv あたり 1 万 人当りの数) | 致死率 | 致死調整名 目リスク * (第 1 欄に関 連して) | 非癌によ る相対寿 命損失 | 損害 (第 1 欄に関連 して) | 相対的 損害 ^a |
|--------------|----------------------------------|-------|-------------------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|
| <i>男性</i> | | | | | | |
| 食道 | 14 | 0.93 | 14 | 0.91 | 12.8 | 0.035 |
| 胃 | 51 | 0.83 | 50 | 0.89 | 44.5 | 0.122 |
| 大腸 | 73 | 0.48 | 55 | 1.13 | 62.0 | 0.170 |
| 肝 | 31 | 0.95 | 31 | 0.93 | 28.5 | 0.078 |
| 肺 | 84 | 0.89 | 83 | 0.96 | 80.0 | 0.219 |
| 骨 | 5 | 0.45 | 3 | 1.00 | 3.4 | 0.009 |
| 皮膚 | 670 | 0.002 | 3 | 1.00 | 2.7 | 0.007 |
| 乳房 | 0 | 0.29 | 0 | 1.20 | 0.0 | 0.000 |
| 卵巣 | 0 | 0.57 | 0 | 1.16 | 0.0 | 0.000 |
| 膀胱 | 40 | 0.29 | 22 | 0.85 | 18.6 | 0.051 |
| 甲状腺 | 4 | 0.07 | 1 | 1.19 | 1.6 | 0.004 |
| 骨髄 | 24 | 0.67 | 22 | 1.17 | 25.2 | 0.069 |
| 他の固形 | 94 | 0.49 | 72 | 0.97 | 70.1 | 0.192 |
| 生殖腺 (遺伝的) | 12 | 0.80 | 12 | 1.32 | 15.3 | 0.042 |
| 合計 | 1103 | | 368 | | 365 | 1.00 |
| <i>女性</i> | | | | | | |
| 食道 | 16 | 0.93 | 16 | 0.91 | 14.4 | 0.028 |
| 胃 | 70 | 0.83 | 68 | 0.89 | 60.7 | 0.119 |
| 大腸 | 33 | 0.48 | 25 | 1.13 | 27.7 | 0.054 |
| 肝 | 16 | 0.95 | 16 | 0.93 | 14.7 | 0.029 |
| 肺 | 174 | 0.89 | 172 | 0.96 | 165.4 | 0.325 |
| 骨 | 5 | 0.45 | 3 | 1.00 | 3.4 | 0.007 |
| 皮膚 | 670 | 0.002 | 3 | 1.00 | 2.7 | 0.005 |
| 乳房 | 116 | 0.29 | 64 | 1.20 | 76.6 | 0.150 |
| 卵巣 | 16 | 0.57 | 14 | 1.16 | 15.7 | 0.031 |
| 膀胱 | 39 | 0.29 | 21 | 0.85 | 17.7 | 0.035 |
| 甲状腺 | 20 | 0.07 | 6 | 1.19 | 7.0 | 0.014 |
| 骨髄 | 22 | 0.67 | 20 | 1.17 | 22.9 | 0.045 |
| 他の固形の組織 | 88 | 0.49 | 67 | 0.97 | 65.1 | 0.128 |
| 生殖腺 (遺伝的) | 12 | 0.80 | 12 | 1.32 | 15.3 | 0.030 |
| 合計 | 1242 | | 505 | | 509 | 1.00 |

a 癌発生データに基づく評価。損害に対するこれらの性特異値は、放射線防護の委員会システムにおいて特定の機能を持たない (パラグラフ A156 参照)。

A.4.7 A.4 項の参考文献

- Cardis, E., Vrijheid, M., Blettner, M., et al., 2005. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 145 countries. *Br. Med. J.* 331, 77–80.
- CERRIE, 2004. Report of the Committee Examining Radiation Risks of Internal Emitters (CERRIE). CERRIE: London October 2004, www.cerrie.org ISBN 0–85951–545-1.
- Darby, S., Hill, D., Auvinen, A., et al., 2005. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *Br. Med. J.* 330, 223–226.
- EPA, 1999. Estimating Radiogenic Cancer Risks. Environmental Protection Agency Report 402-R-00-003, Washington DC.
- French Academies Report, 2005. La relation dose-effet et l'estimation des effets cancérogènes des faibles doses de rayonnements ionisants (<http://www.academie-sciences.fr/publications/rapports/pdf/doseeffect-070405gb.pdf>).
- IARC, 2000. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ionizing radiation, Part I: X and gamma radiation and neutrons, vol. 75. IARC Press, Lyon.
- IARC, 2001. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ionizing radiation, Part 2: some internally deposited radionuclides, vol. 78. IARC Press, Lyon.
- ICRP, 1991a. The biological basis for dose limitation in the skin. ICRP Publication 59. *Ann. ICRP* 22 (2).
- ICRP, 1991b. The 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Ann. ICRP* 21 (1–3).
- ICRP, 1998a. Genetic susceptibility to cancer. ICRP Publication 79. *Ann. ICRP* 28 (1/2).
- ICRP, 2003a. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP Publication 90. *Ann. ICRP* 33 (1/2).
- ICRP, 2003c. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q) and radiation weighting factor (wR). ICRP Publication 92. *Ann. ICRP* 33 (4).
- ICRP, 2005d. Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. ICRP Publication 99. *Ann. ICRP* 35 (4).
- Krewski, D., Lubin, J.H., Zielinski, J.M., et al., 2005. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of seven North American case-control studies. *Epidemiology* 16, 137–145.
- Land, C.E., Hayakawa, N., Machado, S.G., et al., 1994. A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. II. Interactions with radiation dose. *Cancer Causes Control* 5, 167–76.
- Land, C.E. and Sinclair, W.K., 1991. The relative contributions of different organ sites to the

- total cancer mortality associated with low-dose radiation exposure. *Ann ICRP* 22, 31–57.
- Lubin, J.H., Boice, J.D. Jr, Edling, C. et al., 1995. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J. Natl Cancer. Inst.* 87, 817–827.
- Lubin, J.H., Wang, Z.Y., Boice, J.D. Jr, et al., 2004. Risk of lung cancer and residential radon in China: pooled results of two studies. *Int. J. Cancer*, 109, 132–7.
- Mitchel, R.E., Jackson, J.S., McCann, R.A., et al., 1999. The adaptive response modifies latency for radiation-induced myeloid leukaemia in CBA/H mice. *Radiat. Res.* 152, 273–279.
- Mitchel, R.E., Jackson, J.S., Morrison, D.P., et al., 2003. Low doses of radiation increase the latency of spontaneous lymphomas and spinal osteosarcomas in cancer-prone, radiation-sensitive Trp53 heterozygous mice. *Radiat. Res.* 159, 320–327.
- NAS/NRC, 2006. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Board on Radiation Effects Research. National Research Council of the National Academies, Washington, D.C.
- NCI/CDC, 2003. Report of the NCI-CDC Working Group to revise the 1985 NIH Radioepidemiological Tables. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, NIH Publication No. 03–5387.
- NCRP, 1997. Uncertainties in Fatal Cancer Risk Estimates Used in Radiation Protection. NCRP Report No. 126. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- NCRP, 2001. Evaluation of the Linear-Non-threshold Dose-Response Model for Ionizing Radiation. NCRP Report No. 36. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J., et al. (Eds.), 2002. Cancer Incidence in Five Continents Vol VIII. IARC Scientific Publications No. 155. Lyon International Agency for Research on Cancer.
- Pierce, D.A., Sharp, G.B., and Mabuchi, K., 2003. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* 159, 511–520.
- Pierce, D.A., Stram, D.O., and Vaeth, M., 1990. Allowing for random errors in radiation dose estimates for the atomic bomb survivor data. *Radiat. Res.* 123, 275–284.
- Preston, D.L., Kusumi, S., Tomonaga, M., et al., 1994. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukaemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiat. Res.* 137, S68–97.
- Preston, D.L., Mattsson, A., Holmberg, E., et al., 2002. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat. Res.* 158, 220–235.
- Preston, D.L., Shimizu, Y., Pierce, D.A., et al. 2003. Studies of mortality of atomic bomb

- survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality 1950–1997. *Radiat. Res.* 160, 381–407.
- Preston, D.L., Pierce, D.A., Shimizu, Y., et al., 2004. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat. Res.* 162, 377–389.
- Preston, D.L., Ron, E., Tokuoka, S., et al., 2007. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–98. *Radiat. Res.* 168, 1–64.
- Puskin, J.S., Nelson, N.S., Nelson, C.B., 1992. Bone cancer risk estimates. *Health Phys.* 63, 579–580.
- Ron, E., Lubin, J.H., Shore, R.E., et al., 1995. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat. Res.* 141, 259–277.
- Ron, E., Preston, D.L., Kishikawa, M., et al., 1998. Skin tumor risk among atomic-bomb survivors in Japan. *Cancer Causes Control* 9, 393–401.
- Sharp, G.B., Mizuno, T., Cologne, J.B., et al., 2003. Hepatocellular carcinoma among atomic bomb survivors: significant interaction of radiation with hepatitis C virus infections. *Int. J. Cancer* 103, 531–537.
- Thompson, D.E., Mabuchi, K., Ron, E., et al., 1994. Cancer Incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumours, 1958–1987. *Radiat. Res.* 137, S17–67.
- Travis, L.B., Gospodarowicz, M., Curtis, R.E., et al., 2002. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J. Natl Cancer Inst.* 94, 182–192.
- UNSCEAR, 1993. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. 1993 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, United Nations, New York.
- UNSCEAR, 1994. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. 1994 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2000. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Vol. II Effects. 2000 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2001. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Heritable Effects of Radiation., 2001 Report to the General Assembly with Scientific Annex, United Nations, New York.

A.5. 放射線被ばく後の癌以外の疾患

(A190) 1990年以降、癌以外の疾患頻度が、被ばく後の集団において増加している証拠が収集されている。1 Svの線量で、これら癌以外の疾患影響の誘発に対して最も有効な証拠は、原爆被害者のLSSから導出され、ごく最近の死亡率解析(Prestonら2003)では、特に心疾患、脳梗塞、消化器疾患および呼吸器疾患に対し、線量に関連する統計的証拠を強くしている。しかし、委員会は、低線量における線量反応の形態に関して最近の不確実性、およびLSSデータが疾患死亡率のリスクに対し線量閾値がないことと約0.5 Svの閾値との両方に一致があることを指摘する。どのような細胞/組織機構の形態がLSSデータ中で報告されたそのような多様性の癌以外の疾患に対し根拠となることは不明瞭であるが、幾つかの無症状の炎症に関連する可能性がある(Hayashiら2003)。

(A191)、放射線による癌以外の影響に対し追加される証拠は、たとえ高線量でも、放射線治療を受ける癌患者の研究からも入手できる。ホジキン病で治療を受けた患者(例、Hancockら1993、Almanら2003)および乳癌に対し(例、Early breast Cancer Trialists Collaborative Group 2000)治療を受けた患者の研究では、数十Gyの線量に関連して、心血管疾患による死亡率の増加リスクがある。低線量における状況では明確でない。同じ集団から抽出された被ばくを受けた、あるいは被ばくを受けない個人において、循環器系疾患の割合を比較される医療や職業被ばくの集団の刊行された疫学的データの検討では、0~4 Sv範囲の線量にわたる主な研究において、リスク増加の明確な証拠がないと結論した(McGale and Darby 2005)。しかし、多くの研究の解釈は、利用できる線量反応データが極めて少なく喫煙のような悪化させる要因に関する情報の欠落により難しかった。

(A192) 癌以外の疾患に関するこれらの観察の潜在的な重要性を認める一方で、委員会は、入手できるデータでは約100 mSvまでの範囲の被ばく後の損害評価において含まれることを考慮していないと判断した。これは、0.5 Sv以下では過剰リスクが殆んどないとするUNSCEAR(2008)の結論と一致する。

A5.1. A.5項の参考文献

- Aleman, B.M., van den Belt-Dusebout, A.W., Klokmann, W.J., et al., 2003. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 21, 3431-3439.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2000. Favourable and unfavourable effects on longterm survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 355, 1757-1770.
- Hancock, S.L., Tucker, M.A. and Hoppe, R.T., 1993. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *J. Am. Med. Assoc.* 270, 1949-55.

- Hayashi, T., Kusunoki, Y., Hakoda, M., et al., 2003. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 129–36.
- McGale, P. and Darby, S.C., 2005. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: A systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat Res.* 163, 247–257.
- Preston, D.L., Shimizu, Y., Pierce, D.A., et al. 2003. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality 1950–1997. *Radiat. Res.* 160, 381–407.
- UNSCEAR, 2008. Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Report to the General Assembly with Scientific Annexes. United Nations, New York, NY.

A.6. 遺伝性疾患のリスク

A.6.1 序文

(A193) この文書において使用される「遺伝的リスク」という語句は、有害な遺伝的影響が放射線被ばくを受けている集団の子孫に現れることを意味する。これらの影響は、低 LET、低線量/慢性被ばくの単位線量あたりの集団における遺伝性疾患の基準頻度を越えて増加するものとして表現される。

(A194) ICRP1990 年勧告 (ICRP,1991b)、1990BEIR (NRC,1990) および UNSCEAR (1993) の刊行された以降、電離放射線による人の被ばくに対し遺伝リスクの予測には重要な前進があった。これらの基準に関して、UNSCEAR (2001) は、より早期の段階でのリスク評価を改定した。本項の報告の目的は、最近の全容を要約、改定されたリスク評価を提示、および遺伝的影響に対するリスク係数を導出し、如何にして新しい評価が使用されるかを示すためリスク評価に使用される利用できる情報と方法に関する簡単な背景を提供することである。

A.6.2 背景情報

自然発生による遺伝性疾患

(A195) 現在の主旨において対象となる遺伝的疾患は、単一遺伝子 (メンデル疾患) の変異によるおよび多遺伝子と突然変異による疾患、あるいは環境因子 (多因子遺伝病) によるものである。歴史的に、UNSCEAR, BEIR 委員会、および ICRP は、遺伝的疾患の追加の分類、すなわち、染色体の全体の構造と数の異常による染色体疾患を更に考察した。

(A196) メンデル疾患は、突然変異遺伝子 (常染色体または X 染色体) の染色体上の位置およびそれらの伝播パターンに依存する常染色体優性の、常染色体劣性の、および X 染色体連鎖劣性の範囲

にさらに細分される。常染色体優性疾患の例では、どちらかの親（すなわち、異型接合状態）から受け継がれる単一突然変異遺伝子は、疾患の原因（例、軟骨形成不全症、神経線維腫症、マルファン症候群、等）となるのに十分である。癌になりやすい、どこか異常な遺伝子の優性遺伝は、*Publication 79* (ICRP,1998a) で議論される。しかし、常染色体劣性疾患は、疾患の兆候（例、嚢胞性線維症、ヘモクロマトーシス、ブルーム症候群、毛細血管拡張性運動疾患、等）に対し、同一遺伝子座（すなわち、同型接合性）で、各親から1つずつ、計2つの突然変異遺伝子を求める。X染色体関連劣性疾患において、男性は1つのX染色体のみ持つので、通常、男性のみが影響される（例、血友病、デュシェンヌ筋ジストロフィー、ファブリー病、等）。しかし、ある種のX染色体関連優性疾患も知られている（例、レット症候群）が、現文書の目的ではない、それらはX染色体関連劣性疾患の下に含まれる。メンデル疾患に関係する重要な遺伝的な観点は、変異と疾患間の関係が単純で、予測できることである。

(A197) 多因子遺伝病は、病的に複雑であり、その結果として、突然変異と疾患の関係が複雑で、すなわち、これらはメンデルの遺伝的形質パターンを示さなかった。多因子遺伝病を構成する2つのサブ集団は、一般的な先天性異常（例、神経管欠損、口蓋列有り無し口唇裂、先天性心臓欠陥、等）および成人の慢性疾患（例えば、冠動脈疾患、本態性高血圧症、糖尿病、等）である。それらの原因論における遺伝的な要因に対する証拠は、影響を受けた個人の親等内の親族は、コントロール群に比べ、より疾患の高いリスクを持つことを示す、家族および双子の研究からもたらされる。それらの多くで、関連遺伝子の知識、突然変異変更の種類、および環境因子の特性は、いまだ未解決の部分が多い。多因子遺伝病の遺伝パターンを説明し、親族における再発リスク評価を実施するのに用いるモデルは、疾患障害の多因子閾値モデル(MTM)である。これは、後の項で考察する。

(A198) 染色体疾患は、一般的に染色体の全体数の異常（例えば、染色体21トリソミーによるダウン症候群）あるいは染色体の構造異常（例えば、5番染色体の一部や全体の短腕の欠失による猫鳴き症候群）の結果として発生する。これは実際的に病因の区分でなく、さらに欠失（微視的か、見えない）。常染色体優性の、常染色体劣性の、およびX染色体関連疾患に基づいてグループ分けされた多数の遺伝的疾患に寄与していることが現在知られている。

倍加線量法

(A199) 放射線誘発による遺伝的疾患に関する人のデータがない場合、1950年代中ごろから現在に到るまで開発され使用されている全ての方法は、間接的である；それらの目的は、人において遺伝的疾患の放射線リスクを予測するため、マウスを用いた放射線得られた変異データ、つまりは、研究集団の遺伝的疾患の基準頻度と集団における遺伝理論に関するデータを最大に活用することである。1970年代早期以降、現在に到るまで使用されているそのような方法の1つは、倍加線量法である。この方法によって、以下の方程式を使用し、それらの基準頻度に関連して遺伝的疾患の頻度での予測される増加を表現できるようになる：

$$\text{単位線量あたりのリスク} = P \times [1/DD] \times MC \quad (\text{A.6.1})$$

ここで、 P は、研究中の遺伝的疾患クラスの基準頻度、 DD は、倍加線量（および $[1/DD]$ は、単位線量あたりの突然変異リスク比）、および MC は、疾患クラスの特異的な突然変異因子である。

(A200) リスク評価に DD 法の使用基盤となる遺伝理論は、遺伝学者が母集団における突然変異遺伝子動態を説明するため用いる平衡理論として参照されるものである。理論は、母集団における突然変異遺伝子の頻度（および疾患頻度）の安定性は、自然発生による突然変異が全世代の集団の遺伝子プールに入る率、およびそれらが自然淘汰、すなわち、生存または複製の失敗を通して排除される率間の平衡する結果であることを前提とする。通常の条件に基づいて（すなわち、放射線被ばくがない）、集団は、突然変異と自然淘汰の間で平衡状態にあると仮定される。

(A201) 突然変異率が、被ばくの結果として増加する場合、例えば、各世代で、突然変異と淘汰の間の平衡は誘発突然変異の流れ込みにより阻害されるが、集団は突然変異と淘汰の間で新しい平衡（多くの世代を超えて）へ最終的に到達するであろうと予測する。突然変異の頻度における増加量、集団が新しい平衡に到達するのに要する時間、およびそれに接触する割合は、誘発突然変異率、自然淘汰の強度、遺伝疾患の種類、および放射線被ばくが第1世代にのみ生じるか、その後受け継がれていくかによる。ここで特筆すべきは、開始母集団（放射線被ばく前）は、突然変異と自然淘汰の間で平衡状態にあると仮定されるので、ここで述べられる量は、方程式 (A.6.a1) における量 P が平衡発生を表すことである。

(A202) 倍加線量。倍加線量 (DD) とは、第1世代における自然発生する突然変異数（の割合を2倍にする）と同じくらいの変異を生じるのに必要とする放射線量である。理想的に、それは所定の1対の遺伝子において自然発生と誘発突然変異の平均の割合比率として評価される。

(A203) DD の逆数（すなわち $[1/DD]$ ）は、単位線量あたりの突然変異リスク比（ RMR ）である。 RMR は割合なので、 DD が小さいほど、 RMR がより高くなり、逆も然りである。

(A204) 突然変異成分。正式に定義される突然変異成分 (MC) は、突然変異率の単位上昇比あたりの疾患頻度の増加比である：

$$MC = [\Delta P / P] / [\Delta m / m] \quad (\text{A.6.2})$$

ここで、 P は、基準疾患頻度、 ΔP は、突然変異率における Δm 変化によるその変化、および m は、自然発生による突然変異率である。 MC を評価するため使用される手順は、常染色体優性およびX染色体疾患に対し、比較的直接的であり、常染色体劣性に対し僅かに複雑で（誘発される劣性突然変異は被ばく後すぐの世代において劣性疾患を予測しないので）、多因子疾患ではより複雑であり、母集団におけるそれらの安定頻度を説明するのに使用されるモデルに依存する。

A.6.3 解釈における最近の前進

(A205) 過去数年間の前進は：a)メンデル疾患の基準頻度の評価において上方修正；b)DD 計算における概念の変更の導入；c)メンデルおよび慢性疾患に対する MC 評価方法の詳細；d)マウスにおける放射線誘発による突然変異率と人の誕生における放射線誘発による遺伝的疾患リスク間の隔たりを埋めるためのリスク方程式において「潜在的回収可能係数」(PRCF) と呼ばれる追加係数の導入；および e)人における放射線誘発による遺伝的損害の副作用が、子孫における多系統発育異常として主に発現するであろうという概念の導入。これら全ては、最近の刊行物シリーズで詳細に議論されてきた (Chakraborty ら 1998、Denniston ら 1998、Sankaranarayanan 1998,1999、Sankaranarayanan と Chakraborty 2000a、2000b、2000c、Sankaranarayanan ら 1994,1999、NAS/NRC 2006)。解釈においてこれらの前進を考慮する遺伝性疾患に対する放射線リスクを評価するため、委員会が使用した手順を Box2 に要約する。

遺伝的疾患の基準頻度

(A206) 1993年 UNSCEAR 報告まで、リスク評価で使用される基準頻度は、メンデル疾患に対し Carter (1997) により、染色体疾患に対し UNSCEAR (1977) により、先天性異常に対し Czeizel and Sankaranarayanan (1984) により、および慢性疾患に対し Czeizel ら (1988) により編集された報告書に基づいていた。疾患の最後の 3 グループに対する評価が変化されないままである一方、メンデル疾患に対する評価は、現在上方修正されている (Sankaranarayanan 1998)。より初期と現在の評価 (後者は UNSCEAR,2001 に使用された) は、表 A6.1 に示される。

Box A.2. 遺伝性疾患に対する放射線リスク評価の段階

- a) あらゆる年代の人の遺伝的疾患基準頻度を確立する (P 「遺伝性疾患の有病率」という値一式)。
- b) 人の遺伝子に対する世代あたり平均自然発生による突然変異率の評価
- c) 利用できる人のデータはない。そこで、マウスの発生率が人のと同様であると仮定し、マウスにおける放射線誘発による突然変異の平均率を評価する。
- d) 上記 b) と c) から、遺伝的倍加線量 (DD) を評価する。DD は、1 世代における自然発生する変異数と同じくらいの突然変異数を発生するのに必要とする放射線量である。
- e) 異なる年代の遺伝的疾患に対する突然変異成分 (MC) を評価する。MC は、疾患頻度における突然変異の変化と疾患頻度における増加間の関係の相対的な尺度である。
- f) 異なる年代の突然変異に対する潜在的回収可能係数 (PRCF) を評価する。PRCF は、誕生における突然変異の回収の異なる程度、すなわち、胚/胎児の発育と相関がある突然変異率を考慮する。
- g) 人の各年代の遺伝的疾患に対し、上記 a) から f) まで評価を用いて以下の方程式を完結する。

$$\text{単位線量あたりのリスク} = P \times [1/DD] \times MC \times PCRF$$

倍加線量

(A207) リスク評価のためのマウスデータに基づく DD を使用することに伴う仮定の再調査。1993 年の UNSCEAR 報告書が出るまで使用された DD は、1Gy (慢性、低 LET 放射線条件に対し) であり、7 遺伝子における突然変異の自然発生率および放射線誘発による突然変異率に関するマウスデータに基づいた。リスク評価に対しマウスデータに基づく DD の基盤となる仮定の 1 つは、マウスと人における自然発生による突然変異率および放射線誘発による突然変異率の両方が同じであるというものである。突然変異の誘発率に関する仮定は、避けられない一方で、一般的に類似している遺伝子の組織、すなわち遺伝子の DNA 配列において 70-90% 相同性があり、両方の種において多くの (全てではないが) 染色体部位に対し、シンテニー (ゲノム上で、遺伝子の並びが保存されている) の相当な保存があるという理由で正当化できる。しかし、状況は、自然発生による突然変異率では異なる。

表 A.6.1 人集団における遺伝的疾患の基準頻度

| 疾患クラス | 基準頻度 (出生当りの%) | |
|---------|--------------------|--------------------|
| | UNSCEAR(1993) | UNSCEAR(2001) |
| メンデル | | |
| 常染色体優性 | 0.95 | 1.50 |
| X 染色体関連 | 0.05 | 0.15 |
| 常染色体劣性 | 0.25 | 0.75 |
| 染色体 | 0.40 | 0.40 |
| 多因子性 | | |
| 慢性疾患 | 65.00 ^a | 65.00 ^a |
| 先天性異常 | 6.00 | 6.00 |

a 集団内頻度

(A208) マウスと人における自然発生による突然変異が同様でないという見解を支援する論拠は、議論されている (Sankaranarayanan, 1998, Sankaranarayanan and Chakraborty, 2000a, UNSCEAR, 2001)。手短かに言えば、マウスにないものといえば、人において自然発生による突然変異率において性差が明言され (女性に於いてより男性においてより高い)、父親の年齢にともなって突然変異率が増加する (父親の年齢影響) ことがある。人の一生がマウスの一生より長い事実に加えてこれらの差異が考慮される場合、短寿命マウスから人への外挿は、全ての年齢の異種人集団における信頼性のある平均自然発生率を与えることが有りそうにないと提案する。更に、性腺モザイク (以降の世代における同一の突然変異クラスターをもたらす) として発生する突然変異マウスデータの最近の解析は、マウスにおける自然発生による突然変異率について考慮されるかなりの不確実性があるとしてきた (Selby, 1998)。

(A209) *DD 計算のための自然発生による突然変異率に関する人データと放射線誘発突然変異率に対するマウスデータの使用。* 以前のパラグラフに言及される理由において、UNSCEAR (2001) は、1972年 BEIR 報告(NRC 1972)に最初に行われたように、自然発生突然変異率に関しては人データ、放射線誘発突然変異率に関してはマウスデータに基づいて DD 計算を行うのが賢明であると考えた。DD 計算において人データを使用する利点は:a)それらが人疾患原因遺伝子に関連する;b)それらが、性別を越えて平均化されるので、人における突然変異率の予測が父親の年齢影響を自動的に含む;c)突然変異率の予測において、人の遺伝学者は、それらがクラスターの一部かそうでないかに関わりなく、全ての突然変異を計算する;その結果として、クラスターが発生していたら、それらが含まれていただろう。

(A210) *人遺伝子に対する平均自然発生による突然変異率。* 人遺伝子に対する平均自然発生による突然変異率の計算で、UNSCEAR(2001)は、選択係数の評価も利用できる遺伝子に関する刊行されたデータに焦点を当てているが、其の理由は選択係数が MC (次の事項で議論されることになる) 評価に関連しているからである。さらに、X染色体連鎖疾患でなく常染色体優性疾患のみが、以下の根拠により解析に含まれた:a)メンデル疾患の中で、常染色体優性は、遺伝的リスクの観点から最重要な集団を構成する;b)X染色体連鎖疾患は、突然変異率の増加に直接反応すると予測される一方で、集団におけるそれらの発生は、常染色体優性のものより1桁低い(0.15%対1.5%);c)リスク評価の内容において、これらX染色体連鎖疾患と常染色体優性疾患に対する同様な平均突然変異率の仮定は、リスクの過小評価にはなりそうにない。

(A211) 26の常染色体優性疾患の表現型(最近の知見で、評価された135遺伝子において突然変異に関連する)の総量に基づいて平均(非荷重)自然発生突然変異率は、 $(2.95 \pm 0.64) \times 10^{-6}$ 遺伝子/世代であった(Sankaranarayanan and Chakraborty 2000a)。この評価は、1972年 BEIR 報告(NRC 1972)において仮定された1遺伝子あたり 0.5×10^{-5} と 0.5×10^{-6} の範囲内である。自然発生による突然変異率の計算に使用されたデータは、これらの疾患に関連した平均選択係数を0.294と予測した。

(A212) *マウスにおける誘発による突然変異の平均率。* 先に言及したように、1993年 UNSCEAR 報告まで、DD 計算において使用された誘発突然変異の平均率は、7遺伝子において劣性特定遺伝子座突然変異の研究からのデータに基づいた。しかし、2001年報告において、UNSCEARは上記のみでなく、4遺伝子座(*Sl, W, Sp* と *T*)において優性突然変異と同様に、酵素活性突然変異の研究からのデータも含むようにデータベースを拡大した。これら全てのデータは、被ばくを受けた生殖細胞の段階が幹細胞の精原細胞(リスクの観点から男性における関連生殖細胞)である男性の研究によりもたらされる。1988年 UNSCEAR 報告で議論されたように、マウスの未成熟卵母細胞(慢性被ばくと同様に急性被ばく後の突然変異の誘発に対する感受性がほぼ0に等しい)が、女性において関連生殖細胞の段階である人の未成熟卵母細胞の突然変異による放射線感受性を評価するための適切なモデルを提供するかどうかに関して不確実性があるので、雌のマウス研究からのデータは、使用されな

かった。リスク評価の目的では、注意をし過ぎて失敗する方がましという観点から、女性における誘発率が男性のそれと等しいと仮定された。

(A213) 使用されたデータの詳細は、UNSCEAR、2001年報告および Sankaranayanan and Chakraborty (2000a) により議論される。合計 34 のマウス遺伝子により網羅された突然変異に基づき、平均誘発突然変異率は、急性エックス線やガンマ線被ばくでは $(1.08 \pm 0.30) 10^{-5}$ 遺伝子/Gy である。慣例的に線量率の減少係数 3 が使用され、慢性被ばく条件による発生率は、 $(0.36 \pm 0.10) 10^{-5}$ 遺伝子/Gy になる。

(A214) **倍加線量**。人に対する平均自然発生突然変異率 $(2.95 \pm 0.64) 10^{-6}$ 遺伝子/Gy、およびマウスに対する平均誘発突然変異率 $(0.36 \pm 0.10) 10^{-5}$ 遺伝子/Gy に対する評価の再検討で、新しい DD は、 (0.82 ± 0.29) Gy になる。しかし、この評価は、今のところ、マウスデータにもっぱら基づいて使用され 1Gy からあまり離脱していない。

(A215) UNSCEAR (2001) は、不必要な正確さの影響を回避するため 1Gy 評価の継続使用を提案するが、概念的な変更（すなわち、自然発生突然変異率の人データと誘発突然変異率のマウスデータ）が、現在、行われているが、現在の評価はこれまでの事例より、より広範囲なデータにより支援されていることを指摘している。委員会は、UNSCEAR の判断を支援し、従って、ICRP では DD 値は 1Gy のままである。

突然変異

(A216) A.6.2 項に記載したように、方程式 (A.6.1) に使用された数量である「突然変異成分 (MC)」は、異なる年代の遺伝的疾患に対する突然変異率における単位相対変化あたりの疾患の発生頻度について相対的な変化の基準を提供する。基本的な MC 概念の要素は、1972 年 BEIR 報告 (NRC, 1972) にすでに導入され、その結果、Crow and Denniston (1981, 1985) の論文で考慮された。ICRP タスクグループの枠組み内で、1993 年に組織問題が詳細に研究され、概念、理論、評価方法と代数的な定式化がメンデルと多因子疾患の両方に対し綿密に調査された。タスクグループ報告が、その後に発行されている (Publication 83, ICRP, 1999b)。方法は、突然変異率の一時的または永久的な増加の何れかの後に、文書では何らかの被ばく後の対象世代に対する MC の程度、すなわち各世代における放射線被ばくを評価できるよう発展した。以下に主な所見の簡単な要約を提示する。

(A217) **常染色体優性疾患に対する突然変異成分**。常染色体優性疾患に対し（突然変異と疾患の間の関係が直接的であるものに対し）、評価手順は相対的に単純である。突然変異率の一時的増加を招く第 1 世代放射線被ばくに対し (MC_b は、以下において下付き文字「b」により特別に指定される)、時間「t」（世代で）での変化は、方程式により与えられる：

$$MC_b(t) = s(1-s)^{t-1} \quad (\text{A.6.3})$$

放射線被ばくを受けた多くの継続する世代では、突然変異率の永久的な増加がある。

$$MC_p(t) = [1 - (1-s)^t] \quad (\text{A.6.4})$$

(A218) 方程式 (A.6.3) と (A.6.4) は、一時的または永久的の何れかに従い、最初に被ばくする世代の $MC_b=MC_p=s$ は、変異率が増加することを示す。その後の世代に追加被ばくがないと、MC 値は、1 世代あたり $(1-s)$ の率でまた 0 に減衰する。しかし、突然変異率の永久増加で、MC 値は、新たな平衡状態によりゆっくり 1 に増加するであろう。MC におけるこれらの変化と一致して、一時的な被ばくシナリオに対し、疾患の発生頻度は、最初の世代において一時的な増加を認めるが、時間経過と共に早期のあるいは「古い」平衡値に到達する；突然変異率の一時的な増加に対し、疾患の発生頻度は、 $MC=1$ の新しい平衡値に達するまで、増加し続けるであろう。新しい平衡で、突然変異率の $x\%$ 増加は、疾患の発生頻度の $x\%$ 増加につながる。

(A219) *X 染色体連鎖および常染色体劣性疾患に対する突然変異成分*。X 染色体連鎖疾患に対して、突然変異率の一時的な増加に対する、常染色体優性の例などの場合、第一世代 $MC=s$ だが s 値は、男性において総 X 染色体相補体の 1/3 のみである事実を考慮して調整される必要がある。その後の世代における MC の変動は、常染色体優性に対するそれと同様である。常染色体劣性に対し、第一世代における MC は、0 に近づく（常染色体劣性突然変異は、第一世代における疾患の原因にならないという事実と一致する）。

(A220) 突然変異率の永久増加を伴い、両方の疾患の種類に対し、MC は、新しい平衡で 1 の値に到達するため徐々に増加するが、新しい平衡への接近率は異なり、被ばく後の s 値と時間（世代で）で変化する。特に、常染色体劣性疾患に対して、新しい平衡状態への接近速度は、非常に遅く、常染色体優性および X 染色体連鎖疾患に対するものと比較し、より遅い。

(A221) 上記の議論から浮上する重要な点は、MC は s に関係し、従って与えられた s は MC において、および関心ある被ばく後の世代に対する疾患頻度において、増加の動態を評価することができる。パラグラフ (A211) に言及したように、常染色体優性疾患に自然に発生するデータから予測される平均選択係数は、0.294 である。0.30 に丸めたこの値は、常染色体優性や X 染色体連鎖疾患に対し MC に対する最適な評価として使用されるものである。

(A222) *慢性疾患に対する突然変異成分*。先に言及したように、多因子疾患は高い集団内頻度を持つが、メンデル疾患の例とは異なり、集団におけるその安定な発生頻度を説明する適切なモデルの欠如により、これらの疾患の放射線リスク評価はできない。これらの疾患の観察された伝播パターンを説明するため、および集団内頻度に関するデータから影響を受けた個人の親族に対するリスクを評価するため、疾患の易罹病性の多因子閾値モデル (MTM) のような説明モデルは、長い間存在しているが、それ自体、疾患の発生頻度に関する突然変異率の増加による影響を評価するには適さない。同

様に、機序的モデルに関する大量の文献があるが（集団における多遺伝子/定量的形質の発展と保守に対し拮抗する作用として突然変異と選択を誘導する）、多因子疾患の頻度に関する突然変異率の増加の影響評価に対してこれらのモデルは適合しなかった。

(A223) *Publication 83* (ICRP 1996b) を草案した ICRP タスクグループは、上記に言及した MTM の幾つかの要素と機序的モデルのいくつかを含む「ハイブリッドモデル」を公式化することにより上記の問題を扱う最初の段階を行った。ハイブリッドモデルは、「有限遺伝子座閾値モデル」(FLTM) としてこれ以降に言及される。はじめの意図は、先天性異常と慢性疾患の両方に対し MC を評価するためモデルを使用することであったが、先天性異常に対するその使用は生物学的に重要でないことがまもなく明確になり、その結果、1999 年タスクグループは、慢性疾患にのみその使用を制限することを決定した。後のこの付録で議論されるように、これは DD 法に頼ることなく評価が現在できるので、これは先天性異常のリスク評価のため何らかの問題を提起しない。背景を提供するため、仮定と MTM の使用は、最初に以下のように議論された。

(A224) 疾患の易罹病性の多因子閾値モデル (MTM)。多因子疾患の基礎となる遺伝あるいは環境因子に関する情報が無い場合、1960 年代早期に、閾値形質に対する定量的な遺伝学において使用される MTM が、それらの伝播パターンの説明や親族へのリスク評価を行うためこれらの疾患に拡大された。多因子疾患は「有るか、無いか」の特徴（身長または体重のような定量的特徴でなく）なので、これらの疾患に対し MTM を使用するため、多因子疾患の基礎を成す「易罹病性」と呼ばれる仮定上の多様性を前提とする必要があり、超えた場合、障害の「閾値」は疾患をもたらす (Carter, 1961, Falconer, 1965)。ここで注目に値するのは、MTM が家族の集団と家族内の再発リスクの解釈に対し有用であり（有用なままである）、機構の基礎となることについて不確実性があっても適切に予測できる事実である。これらの易罹病性に対する MTM の詳細は、多くの刊行物で議論されている（参考文献のリストに対して ICRP, 1999b 参照）。

(A225) 簡単に、MTM の標準型の仮定は以下である：

- 全ての環境および遺伝的な原因は、それ自体は測定することができない「易罹病性」と呼ばれ、単一連続変数に組み込まれている；
- 易罹病性は、優性またはエピスタシスなしに付加的に作用する多くの遺伝的因子と環境因子の組み合わせで判断し、各々が少数の易罹病性に寄与し、従って、ガウス（正常）分布を示す
- 影響を受けた個人とは、一定の閾値を超える易罹病性である。

(A226) MTM は、影響を受けた集団 (P) および親族における一定の多因子疾患の発症に関する情報を親族間での易罹病性における相関評価への転換を可能にし、原因となる遺伝子因子の相対的重要性の尺度を提示する遺伝率 (h^2) と呼ばれる数量から疾患の予測が可能になる。

(A227) **遺伝率**。定量的遺伝学で一般的な統計に使用される遺伝率は、全体的な表現型変異に対する伝播性の遺伝的分散の相対的に重要な基準を提示する。表現型は、その発生に対し遺伝因子および環境因子の恩恵を受けているので、分散の分析において総ての表現型変異 (V_p) は、通常、各々独立している (すなわち、相関性がない) と仮定しながら、遺伝的 (V_G) および環境 (V_E) の2つの因子に分けられる。 V_G / V_p の比率は、「広義の遺伝率」あるいは、遺伝的決定の範囲と呼ばれ、 h^2 という記号で表される。多くの多因子疾患に対する易罹病性の遺伝率の評価は、文献に刊行されており、約0.30から0.80の範囲にあるが、多くの癌種では、遺伝率係数は0.30未満と判断される。

(A228) 遺伝子型分散 V_G は、追加成分 (V_A) と追加からの逸脱による成分に細分される。追加遺伝的分散は、配偶子における伝播されるように、個々に考慮された遺伝子の平均的な影響に起因する成分である。「狭義の遺伝率」 h^2_N と呼ばれる比率 V_A / V_G は、親戚間の相関関係の程度を決定する (Falconer, 1960)。

(A229) **慢性疾患に対する MC 評価に対し使用される有限遺伝子座閾値モデル**。FLTM は、MTM から易罹病性の閾値の仮定 (有限数の遺伝子において、突然変異を考慮するため適切に再定義される) および定量的特性に内在する多遺伝子変動の維持および発展に関するモデルから突然変異と淘汰の概念を組み込んでいる。FLTM の選択は、2つの主な考慮により決定された: a) 冠動脈心疾患 (CHD) のような良く研究された慢性疾患での遺伝的基準の最近の知識は、集団における介在する量の形体 (血清コレステロールレベル、冠動脈心疾患のリスク因子) の多くが、少数の遺伝子座での突然変異によるという見解を支援する; b) 多くの多因子疾患の遺伝的基準に関する正確な情報がない場合、FLTM では、そのようなモデルの使用において突然変異率と選択を反映するパラメータの重要性が、単一遺伝子影響のそれらに関し定量的に判断されるので、有用な開始点を提供する。

(A230) 簡単に、FLTM は、遺伝的因子および環境的因子から構成される疾患に対する易罹病性は、持続的に変化しやすいものである。易罹病性の遺伝的成分は異なり、すなわち、突然変異遺伝子数 (n 遺伝子座で遺伝子型における突然変異遺伝子の数、ランダム変数 g として定義される) および環境影響 e により決定される。環境影響は、平均=0 および分散= V_e を伴うガウス (正常) 分布を持つランダム変数である。従って、総易罹病性は、2つの成分を持つ: a) 1個人の n 遺伝子座遺伝型における突然変異遺伝子数の関数 [$f(g)$] および b) 正常に分布された環境影響 e 。モデルの閾値の特徴は、閾値 T を超える易罹病性を持つ個人は表現型に影響をうけ、 $(1-s)$ の適応性を持ち、それ以下であれば適応性 1 に等しく正常であると仮定することにより示される。

(A231) FLTM の数式は単一式で表現できないが、モデルの予測は、この目的のために開発された計算プログラムから反復的に評価することができる。段階は以下を含む: 第一に規定の1組のパラメータ値 (突然変異率、選択係数、閾値、等)、プログラムは集団が突然変異と選択間の平衡に達するまで行われる。これが達成される場合、突然変異率は、一度または永久に増加し、計算の実行は新し

い突然変異率で再開される（他のパラメータは同じままで）。MC と易罹病性の遺伝率 (h^2) との関係の大きさにおける変化は、望ましい世代と新しい平衡状態で評価される。 h^2 の評価は入力値ではないが、異なるパラメータ値の組み合わせで得られるプログラムの出力値である、(3 から 6 の遺伝子座の数、突然変異率、選択係数、環境変動、および閾値に対し)。以下で議論される結論は、5 遺伝子座に対してであるが、それらは遺伝子座のその他の値に対し定量的に変わらないままである。

(A232) コンピュータシミュレーション研究の主な結論。これらの研究において、5 遺伝子座モデルが使用され、 h^2 と MC における変化の間の関係は、2 つのシナリオに対し評価された：a) 集団が、各世代における突然変異率増加を維持する、b) 集団が、1 世代のみにおいて突然変異率増加を維持する。計算により評価された初期の（自然発生）突然変異率は、遺伝子あたり 10^{-6} であり、影響は、選択係数 $s=0.2$ から 0.8 で、突然変異率において 15% 増加（すなわち、 1.0×10^{-6} 遺伝子から 1.15×10^{-6} 遺伝子）について調べられた。結論は以下である：

- ・ 突然変異率の永久増加の条件下、新しい平衡での MC は、現在の状況で重要な約 0.3 から 0.8 の広範囲の h^2 値を超えて 1 に近づく；別の言い方をすると、突然変異率は $x\%$ 増加すると新しい平衡状態では疾患頻度が $x\%$ 増加する。
- ・ また、同じ条件で、同じ h^2 値を超えて、最初の種々の世代における MC は、0.01-0.02 の範囲でかなり小さく、0.02 より 0.01 に近づく。言い換えれば、疾患頻度における予測相対的増加は、かなり小さい。
- ・ 集団が第 1 世代においてのみ放射線被ばくを持続させるならば、第一世代における MC は以前の結論において示唆されるとおりであり、その値はゼロにまで徐々に減少する。
- ・ 上記 3 つの結論は、疾患の散発性成分がない場合、すなわち、遺伝子型に関連しない疾患を持つ個人の発生しない時に有効である；影響は、早期世代と新しい平衡状態の両方において、MC を減少することである。

(A233) 上記で議論された結論は、多くの異なるパラメータ値（すなわち、閾値、選択係数、遺伝子座の数、環境変動、自然発生による突然変異率、突然変異率における増加、等）の組み合わせを持っているので、健常者が考慮される。加えて、メンデル遺伝子において既知の大きさの突然変異率では、数遺伝子座や弱い選択での FLTM が、放射線により被ばくした集団において慢性疾患の頻度に増加があるような研究によき近似を提供することが判った。

(A234) その 2001 年報告により、UNSCEAR は慢性疾患のリスク評価に、リスク方程式において最適な評価として $MC=0.02$ を使用した。

潜在的回収可能係数の概念

(A235) リスク評価において方程式 (A.6.1)（すなわち、 $\text{リスク} = P \times [1/DD] \times MC$ ）の使用は、自然発生による突然変異が疾患の原因（含まれた P の下）になると知られている遺伝子も誘発突然変

異にも反応し、そのような突然変異はパイアピリティと一致し、それ故、被ばくした個人の子孫において修復可能であるということを示唆する。この仮定は、幾つかのモデル系において特定の遺伝子における誘発突然変異の研究から支援を得た。しかし、誘発疾患は、言うまでもなく放射線誘発胚細胞遺伝子の突然変異は、このように人の研究において確認されているものはない。

(A236) 人の分子生物や放射線学における進歩により、現在、以下について分かっている：a)実験系において自然発生的な疾患原因突然変異や放射線誘発突然変異は、それらの性質において及びそれらが発生（または誘発される）機構の両方で、色々な面において異なる；b)全てのゲノム領域では、誘発突然変異の修復能を排除する構造的あるいは機能的制限の両方がある、すなわち、疾患の観点から極僅かな人の関連遺伝子が子孫において修復能がある放射線誘発突然変異に関連しそうである。；およびc)誘発突然変異に関する研究において、今まで使用されてきた遺伝子がパイアピリティに対し不可欠でないものであり、またパイアピリティに対し不可欠でない遺伝子領域にたまたま位置する（Sankaranarayanan 1999 で検討された）。従って、議論の核心は、リスク評価に使用されるマウス研究から誘発突然変異率が、人における疾患を助長するだろう突然変異率が過大評価しがちであることである。

(A237) リスク評価に対する誘発突然変異に関するマウスデータの使用に代わるものが無いので、実験的に決定したマウスでの誘発突然変異率と疾患原因となる突然変異が人の出生で修復される率との間の溝を埋めるため考案される方法が必要である。開発されてきたそのような方法のひとつは、「潜在的回収可能係数」(PRCF) という補正係数のリスク方程式 (A.6.1) 内への取り込みに関わるので、リスクは、初めの3つの量に代わりに4つの量の積となれる：

$$\text{単位線量当りのリスク} = P \times [1/DD] \times MC \times PRCF \quad (\text{A.6.5})$$

ここで、最初に3つは前に定義されており、PRCFは、疾患クラス特異の潜在的回収可能係数である。PRCFが極めて小さいので、リスク評価は、現在ではもっと低い。

(A238) 誘発される突然変異の潜在的修復能力のため、1組の基準は、実験系において修復した突然変異に関する分子情報を用いて最初に定義された。主要語は、イタリック体のものである、a)人ゲノムの構造的・機能的ゲノムの知識は、現在でも完全でない；b)現在のところ、放射線誘発人ゲノム細胞突然変異は、参照の枠組みに与えるため修復されてこなかった；c)基準は、知識における進歩と共に変わるかもしれない。開発される基準は、遺伝子の大きさ、機構、機能、ゲノム内容（すなわち、「遺伝子が多い」または「遺伝子が少ない」部位に遺伝子が位置しているかどうか）、隣接遺伝子を含み、欠失部位が既知かどうか？および既知の突然変異の機構を考慮しながら、疾患の観点から人関連遺伝子に適用された。質問は以下の通りである：欠失（放射線誘発変化の優性型）がこの遺伝子

/遺伝子部位に誘発されたならば、出生時において潜在的に修復可能かどうか？

(A239) 使用基準の詳細および遺伝子の3つのグループへのクラス分け、つまり、グループ1「誘発された欠失が修復されそうにない」、グループ2「不確実な修復能」、およびグループ3「潜在的に修復可能」は、Sakaranayanan and Charkraborty (2000b) に、および UNSCEAR (2001) で詳細に議論される。グループ1への評価は、主観性は少ないが(従って、相対的により信頼性がある)、慎重すぎるくらい慎重に、潜在的修復能が、以下のように計算された： N 遺伝子の総数が解析され、それらの中の n が「修復しそうにない」として除外されるならば、残り(グループ2と3からなる)は、 $(N-n)$ を構成し、割合 $(N-n)/N$ は、誘発突然変異が修復可能かもしれない遺伝子の大きな目安を提示する。この割合は、「非荷重」PRCF と呼ばれる。

表 A.6.2 常染色体および X 染色体連鎖遺伝子における放射線誘発の潜在的な修復能の評価の要約

| グループ | 遺伝子数 | 非荷重 ^a PRCF | 発生率($\times 10^4$) ^b | 荷重 ^c PRCF |
|--------------------|------|-----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| 常染色体優性 | | | | |
| 1 (修復されそうにない) | 42 | — | 46.45 | — |
| 2&3 (不確実+潜在的に修復可能) | 17 | 0.29 | 55.90 | 0.157 |
| 小計 | 59 | | 102.35 | |
| 常染色体優性+X染色体連鎖 | | | | |
| 1 (修復されそうにない) | 43 | — | 48.95 | — |
| 2&3 (不確実+潜在的に修復可能) | 24 | 0.36 | 60.90 | 0.199 |
| 総計 | 67 | | 109.85 | |

a 非荷重 PRCF: 常染色体 $17/59=0.29$; 常染色体+X染色体連鎖 $24/67=0.36$

b Sakaranayanan (1998) と Sakaranayanan and Charkraborty (2000b) 空の評価

c 荷重 PRCF: 常染色体: $(55.9 \times 17)/(102.35 \times 59)=0.157$; 常染色体+X染色体連鎖 $(60.9 \times 24)/(109.85 \times 67)=0.199$

(A240) しかし、上記で評価された PRCF には、異なる疾患の発生に関する差異を考慮していない。例えば、高い発生率を伴う疾患がグループ1に属するならば、社会的関心は他のグループに属する場合と比較しずっと少ない。その結果として荷重 PRCF も計算された。 P が N 遺伝子における突然変異による疾患の総発生率で、 p が $(N-n)$ 遺伝子における突然変異による疾患の発生率であるならば、 $[p(N-n)/PN]$ は、「荷重 PRCF」を表す。

(A241) 67 常染色体および X 染色体連鎖遺伝子の総数の解析結果は、表 A.6.2 に要約される。

(A242) 常染色体優性および X 染色体連鎖疾患に対する PRCF。全体の発生率について、常染色体優性は X 染色体連鎖のものより 1 桁高い(1.5%対 0.15%)という事実の観点から、前者の PRCF は、より関連性がある。従って、UNSCEAR は、常染色体優性および X 染色体連鎖疾患の両方のリスク