



連載

実験病理学の楽しみ

第4回

放射線病理学：トロトラスト症から

福本 学*

はじめに

折しも我が国開闢以来のマグニチュード9.0という「東北地方太平洋沖地震」と、それに続く高さ、最大15メートル以上というとてつもない津波が引き金となった福島原子力発電所（原発）の爆発、火災そして放射性物質の飛散の報が刻々と飛び交っている未曾有の混乱の最中に本稿を執筆している。自然災害が原因とはいえ、原子力発電の事故や核兵器による人体の放射線障害と、放射性物質による環境汚染が避けられない課題であることを示している。（電離）放射線とは、物質に作用して陽イオンと電子に電離する能力のある電磁波や粒子線である。物理化学的な性質はこんなに単純なのに放射線は「不思議」に満ちている。コップ一杯のコーヒーを沸かすよりも少ないエネルギーである、わずか4Gyというγ線を全身に1回被ばくすれば2ヵ月以内に半数の人が死ぬ^{1,2)}。一方、放射線研究の嚆矢であるレントゲンによるX線の発見が1895年であり、1902年にはX線が皮膚癌を誘発することが報告されている³⁾。以来、放射線の晩発性影響として発癌作用があることは自明のこととして受け入れられている⁴⁾。しかし、どのようにして放射線が腫瘍を発症させるのかについては明確でない。放射線病理学の目的を極言すれば、わずかなエネルギーで大きな生物作用、それも細胞死と癌化という正反対の事象をどうやって引き起こすかを説明できることである。いわゆる、専門家が福島原発の人体影響は「直ちに傷害の起こる線量ではありません」というならば、数十年後にも何も起こらないのか、あるいは、ラドン温泉は健康に良いが放射線は恐ろしいという感覚が、根拠のあるものなのか否かに結論をだすことである。

I. 放射線生物研究の難しさ

放射線に関連する単位は、エネルギー eV、吸収線量 Gy、放射能 Bq、線量当量（生物影響）Svと複数あり、これらは放射線の異なる側面を測る尺度である。我々にとって最も興味あることは放射線の人体影響である。そのためにこれらの単位が生物影響を指標として相互に換算できることが望ましいが、それは不可能である。その理由として、分子、細胞、個体全体、生物種のどの段階を対象として、どのような生物反応を観察するかによって、放射線の生物影響は異なる。人体に限定しても影響は異なる。放射線障害には、1回だけの被ばくでも急性障害と晩発障害がある。急性障害として、末梢白血球の減少や皮膚の紅斑、潰瘍や脱毛が挙げられる。これらは比較的高い線量の被ばくで発症する。被ばくしてから数日単位で起こるため、被ばくとの因果関係はわかりやすい。晩発障害は比較的低線量の被ばくによって引き起こされ、潜伏期間をおいてから初めて現れる。そのため、発癌の要因が被ばくなのか否かわかりにくい。放射線の晩発障害として、疫学的に発癌のリスクが上昇することは知られているが、ヒトに遺伝的影響があるか否かについては明らかではない。さらに、全身被ばくか部分被ばくか、外部被ばくか内部被ばくか、光子線か粒子線かによっても生物影響は異なる。同一線質でも単位時間あたりの線量である線量率や放射線のエネルギー、あるいは連続照射か分割照射かによっても、生物影響は異なる^{1,2)}。一定時間に一定の確率で特異的なエネルギーの放射線を放出する放射性核種による被ばくと、加速器などで生み出される放射線による被ばくでは、生物影響を単純には比較できない。環境中へ飛散した放射性核種に至っては、物理的な拡散と減衰ばかりでなく、動植物による代謝や食物連鎖による濃縮も起こる。以上のような理由で、放射線の生物影響を理解することは難しい。理解するための唯一の解決策は、異なる一定の条件下で実験を積み重ねてそれらを比較することである。放射線はどんなに微量でも

*東北大学加齢医学研究所病態臓器構築研究分野

人体に有害であり障害の程度は線量に比例する、という前提を基本としているために⁵⁾、研究するためにそれなりの設備と装備が必要であり、細胞に限定しても可能な実験は限られている。

II. 放射線障害、我が国からの発信

実験が不可能であるということは、事故によるヒトの被ばく事例について解析する以外に放射線の人体影響を解き明かす手立てはない。原子力発電所事故や原爆実験、我が国では第五福竜丸乗組員の水爆実験の死の灰や JCO 事故による被ばくが知られている。広島・長崎の原爆では、広島で12万人・長崎で7万人という多くの犠牲者が人体実験のごとく被曝し、そのうちの約87,000人について被ばく線量が正確に計算されている。その上、65年というほぼ人の一生の期間の経過観察がなされている。さらに、多人数からなる対象群も登録されているという極めて厳密なものである。そのため、被曝者における結果は、あらゆる外部被ばくによる人体の放射線障害の確固たる基礎データとなっている⁶⁾。もう一つ、我が国における放射線被ばく事故の特記すべき事例がトロトラス症である。

III. トロトラス症、放射線発癌機構解明の温故知新

原爆症が全身への瞬間的な大線量率の外部被ばくによる人体影響であるのに対して、トロトラス症は体内に取り込まれた放射性物質からの持続的な小線量率の内部被ばくによる人体影響である。外部被ばくでは主に光子線が問題となるが、内部被ばくでは飛程が短く生物影響が大きい粒子線が問題となる。今後、放射性廃棄物の管理に伴う事故やテロも想定されるため、内部被ばくの人体への影響研究は重要であるが、一般に線量評価が困難なために、外部被ばくに比べて研究は進んでいない。その理由として、例えばヨウ素は甲状腺に、ストロンチウムは骨に沈着しやすいというように、核種によって代謝や体内分布が異なるために被ばくの標的臓器が異なることである。

25%二酸化トリウム ($^{232}\text{ThO}_2$) のコロイド溶液であるトロトラスは、投与時の急性副作用がなくコントラストが強いため、第二次世界大戦中から終戦直後に血管造影剤として使用された⁷⁾。 ^{232}Th は放出エネルギーの90%が α 線、9%が β 線、1%が γ 線である自然放射性物質で、生物学的半減期が400年と長いので、Thによる持続的な被ばくによって起こる病態はトロトラス症と呼ばれている。トロトラスはドイツから輸入された高貴薬であったため主に傷痍軍人に使用され、その数2万人ともいわれている。そのため軍歴のあるトロトラス症患者は、旧厚生省援護局による定期健診と病理解剖がなされ、我々の手で臨床経過や集積線量を含めて貴重な資・試料が整理・保存されている⁸⁾。

注射されたトロトラスのほとんどがいわゆる細網内皮系に沈着し、半分以上は肝臓に沈着する。主に α 線による被ばくを与え続けるため、多くの場合、投与後数十年して肝腫瘍を発症した。本邦の原発性肝癌は肝細胞癌 hepatocellular carcinoma (HCC) が圧倒的に多いが、トロトラス症では肝内胆管癌 intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) が最も多く、さらに血管肉腫 angiosarcoma (AS)、HCC もほぼ同様な比率1/3ずつで発症した(図1a~d)。我が国における非トロトラス症の肝悪性腫瘍の発症に比べて、オッズ比(相対リスク)はICCで64倍、ASで1,600倍である。諸外国でもトロトラス症でICCとASの発症頻度が高い⁹⁾。カザフスタンのセミパラチンスクでは、1949~1963年まで450回の核実験が、うち116回は大気圏内実験が行われた。住民は上空を通過する雲や放射性落下物によって体内外、両方から計約1 Sv被ばくしたと考えられている。肝癌の発症リスクは食道・胃に次いで3番目に高い¹⁰⁾。旧ソ連のプルトニウム (Pu) 製造工場であるマヤクでは ^{239}Pu 由来の γ 線外部被ばくと吸入による α 線内部被ばくが重なっていた。マヤクでは内部被ばくが2Gyより多いと肝ASが多く、外部被ばくはHCCの発症に寄与していた¹¹⁾。興味深いことに、低線量率の γ 線照射マウスに肝細胞癌ばかりでなく、肝ASの発生も有意に増加する¹²⁾。これらの事実から、トロトラス症のICCとASを分子病理学的に解析することは、ヒトにおける低線量放射線の持続的被ばくによる発癌機構の解明ばかりでなく、ある癌が放射線が要因となって発症したか否かを明らかにすることができるようになる。さらに放射線防護のあり方や一般的な発癌機構の解明にも寄与することになる。

IV. 放射線発癌機構の解析にあたって

現在、発癌はその要因が物理的、化学的、生物学的にかかわらず、多段階の癌遺伝子の活性化と癌抑制遺伝子の不活性化の複合、すなわち遺伝子の突然変異の積み重ねの結果起こるとされている(図2)。古典的な考え方では、放射線によって癌化に関与した重要な遺伝子に突然変異が起こるといえる。被ばくによって傷害を受けたDNAが元通り修復されれば変化を生じないが、生存に重要な遺伝子が傷害されれば細胞死が起こり、増殖に有利になるように誤って修復されれば、癌化に向かった遺伝子の突然変異となる。特にトロトラス症では、高LET (linear energy transfer) 放射線である α 線によるDNAの二重鎖切断が起こりやすく、その修復異常が発癌の原因となる変異になる。このように考えると単純明快である(図3)。今日、放射線は細胞に直接ばかりでなく間接効果ももたらすことが明らかとなってきたり、放射線生物学に以下のような新たな考え方が加わってきている^{13,14)}。①放射線によって細胞に遺伝子変異が起こりやすくなるゲノム不安定性、②ある細胞が直接被ばくしていなくても、その周囲の細胞が被

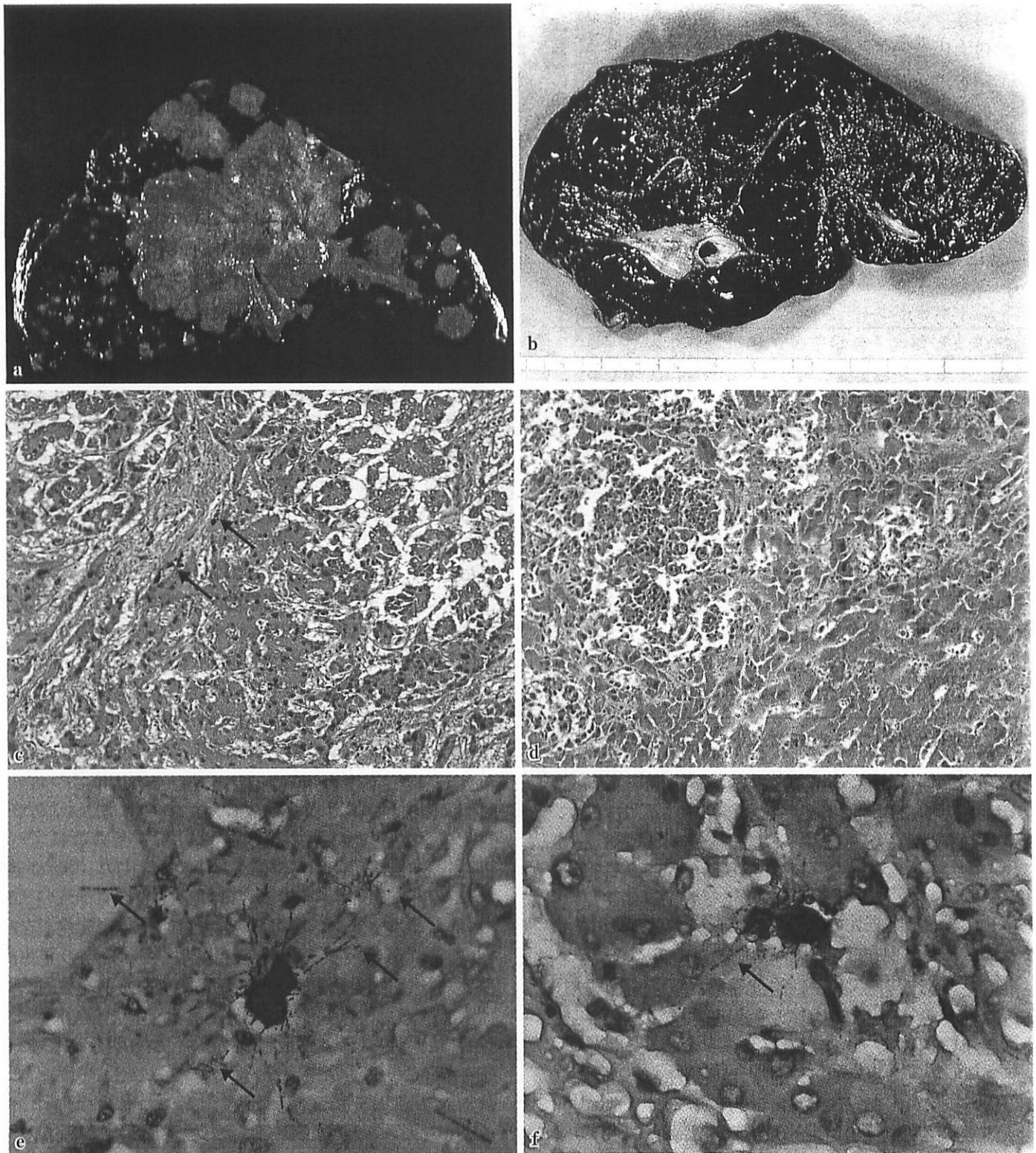


図1 a, c, e: トロトラスト誘発肝内胆管癌, b, d, f: 肝血管肉腫, e, f: 非腫瘍部のオートラジオグラフィ. c 矢印: 沈着トロトラストが観察され, その周囲に組織の再構築と線維化を認める. e, f 矢印: 沈着トリウム由来の α トラックは肝内胆管癌のほうが血管肉腫例よりも高密度観察される. 標本が古いため核の染色性が良くない.

ばくすれば, 被ばくしたと同様な放射線影響を受けるバイスタンダー効果, ③予め低線量の放射線照射によって, その後の高線量照射による影響が軽減される適応応答である. これらの新しい知見の重要なことは, 直接被ばくした

細胞でなくとも放射線誘発癌が発症する可能性があるということである. 我々はトロトラスト症肝腫瘍を丹念に解析することによって, 放射線発癌に特異的な機構を解明することを目指した.

図2 発癌機構

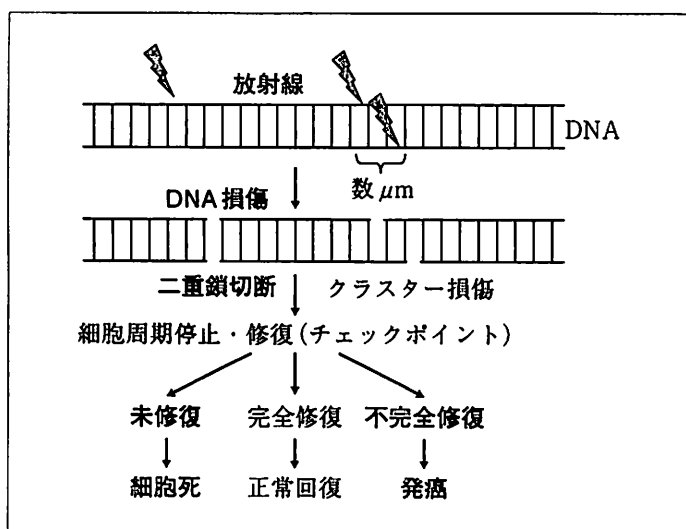
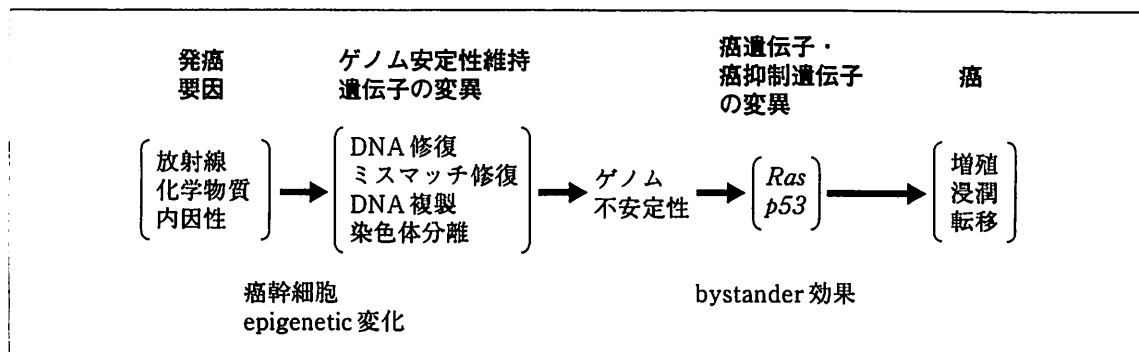


図3 従来の放射線による遺伝子変異と発癌に関する考え方

V. トロトラスト症肝発癌

トロトラストは発癌性のために、敗戦後すぐに使用禁止となったことと、現在 Th は国際規制物質であるために入手も動物実験も不可能である。そこで検討対象は解剖後作製された病理標本に限られる。しかし、トロトラストは戦中に投与されたため、ほとんどは今より15年以上以前に亡くなった症例で、古い症例ほど保存状態が悪い、という条件から出発した。そのため、polymerase chain reaction (PCR) による200bp以下のDNA断片の増幅とその解析を中心として、非トロトラスト症の腫瘍と比較した。塩基配列の点突然変異による癌遺伝子 *K-ras* の活性化と癌抑制遺伝子 *p53* の不活性化は各々、一般的な癌の約半数に起こっている。マイクロサテライト (MS) は1~4bp単位の繰り返し配列で、ヒトゲノム中に万遍なく存在する。各MSの両端はゲノム上の特定の配列をしているために、その配列をプライマーとしてPCRを行えば、染色体上の特定のMS配列を増幅させることができる。もし、MSの繰り返し数が同一アレルで父方と母親由来で異なれば、PCR産物の長さも異なる。そのような場合、ヘテロであるとい

い、長さが等しい場合、ホモであるという。2ヒット理論では、癌抑制遺伝子は、両親のどちらか一方由来に変異が起り、他方に欠失が起こることによって癌化に寄与するとされている。非腫瘍部でヘテロ、腫瘍部でホモの場合、腫瘍部にヘテロ接合性の消失 loss of heterozygosity (LOH) が起こったとされ、ゲノム上のそのアレルに癌抑制遺伝子候補の存在が考えられる。また、MSは繰り返し数をDNAポリメラーゼが読み違える可能性が高く、DNAミスマッチ修復機構が働かなければ、一对のプライマーを用いても長さの異なる複数のPCR産物がみられるようになる。これをMSI (MS instability) であるといい、ゲノム不安定性形質の一つとして考えられている。ミスマッチ修復には幾つかの分子が関与しているが、特に *hMLH1* と *hMSH2* 遺伝子の変異やプロモーター領域のメチル化による不活性化がMSIを引き起こすことが知られている。我々は、トロトラスト症肝腫瘍の *K-ras* の活性化、*p53* の不活性化、LOH、MSIの解析を行い、トロトラスト症と無関係な症例 (非トロトラスト症) と比較することによって、放射線発癌に特徴的な機構を見出そうとした。また、組織標本の非腫瘍部についてトロトラストの沈着様式の三次元再構築とオートラジオグラフィ、大型放射光施設を利用した蛍光X線分析を行い、 α 線被ばくと発癌の発生母細胞、潜伏期間の長さの関係が明らかになるかを検討した。

VI. トロトラスト症肝腫瘍の解析から明らかになったこと

- ①トロトラスト症 ICC では *p53* の変異頻度が高く、フリーラジカルが原因である、transversion型変異よりも、化学発癌にみられる transition型がほとんどであること、非癌部にも変異を伴った細胞のクローナルな増殖が検出される症例があること、腫瘍の発生が多発性であることが明らかとなった¹⁵⁾。
- ②トロトラスト症 ICC を含めて、肝胆道系の発癌に関わる遺伝子変異のパターンは、発癌要因よりも発癌の発生母地となる細胞に特異的であることが明確になった。そして、トロトラスト症 ICC の遺伝子変異の特徴は、非トロトラスト症の HCC と ICC の中間にあること、すな

わち肝細胞と胆管細胞の両方へ分化しうる幹細胞由来である可能性が明らかとなった。後述④のようにトロトラストがマクロファージに貪食されていることを考え合わせて、被ばくの標的細胞と癌化する細胞が必ずしも一致しているわけではないことを示している¹⁶⁾。

- ③ゲノム不安定性形質の一つである MSI を検討した結果、トロトラスト症 ICC の MSI 形質は非トロトラスト症の2倍以上の頻度でみられた。一般に放射線被ばくは DNA のメチル化を低下させることが知られている。しかし、トロトラスト症 ICC では、DNA ミスマッチ修復遺伝子である *hMLH1* 遺伝子プロモーター領域のメチル化による不活性化が関与していることが明らかとなった。さらに、非腫瘍部にも LOH や MSI のみられる症例があり、傷害 DNA を有する細胞のモノクローナルな増殖も、一見、MSI のようにみえていることが明らかとなった。以上からトロトラスト ICC では DNA ミスマッチ修復遺伝子のメチル化によるゲノム不安定性と、ランダムな DNA 傷害が混在していることが明らかとなった¹⁷⁾。
- ④トロトラストの沈着様式の三次元再構築から、 α 線被ばくと発癌の発生母細胞の関係が明らかになるかを検討した。病理切片についてイメージングプレートを用いて、通常のパラフィン切片上で沈着した Th の α 線を検出し、定量することができた。その結果、病理切片1枚から肝全体の Th 沈着量の推定も可能となった。Th は非腫瘍部の門脈域の胆管周囲に最も多く沈着していたが、腫瘍部にも非腫瘍部同様、沈着を認めた。さらに、トロトラストは主にマクロファージに貪食されて肝内を動き回っているため、 α 線の飛程は $80\mu\text{m}$ と短いものの、肝全体が被ばくしていることが明らかとなった。また、トロトラストを貪食したマクロファージはお互いに集簇し、その周囲の組織改変と線維化が著明であった¹⁸⁾ (図 1c)。
- ⑤ゲノム全体に 26cM 間隔で LOH 解析を行ったところ、全体の LOH 頻度はトロトラスト症 AS のほうが非トロトラスト症 AS に比して2倍高く、大きい染色体で、しかも、短腕よりも長腕に高い傾向がみられた。トロトラスト症では標的の大きさに関連して α 線による直接 DNA 傷害が起こっている可能性が高い。トロトラスト症 ICC も AS も投与後、発癌までの平均の潜伏期間は約 40 年、集積線量は 8Gy と両者に有意差を認めなかった。しかし、トロトラスト症 ICC と AS の高頻度 LOH ローカス (遺伝子座) の分布は全く異なっていた。これらは、トロトラスト症 ICC と AS は、発癌に必要な遺伝子変異の数はほぼ等しいが、発癌の標的細胞によって変異を受ける遺伝子が異なると考えられる。トロトラスト症 ICC と AS に共通して、染色体 8q と 13q に高頻度 LOH を伴った 2 ローカスを見出した。これは、放射線発癌に共通した遺伝子変異が存在する可能性を示唆している (投稿

準備中)。また、病理解剖によって ICC と最終診断された肝組織を再検したところ、AS や血管内皮の異常増殖した症例がみられた。これは LOH 解析が組織学的な診断が困難な症例の補助診断として有用であることも示している。

- ⑥オートラジオグラフィの α トラックの分布から、Th は沈着トロトラストに一致して集積しており、肝全体に分布しているわけではない。数理解析から、トロトラスト粒子由来の実際の α 線密度は、均等に分布したと仮定した場合よりも約 100 倍大きいこと、トロトラスト症では組織改変が激しいことから、トロトラスト粒子は沈着というような静的なものではなく、被ばくの標的細胞と Th の位置関係は動的であると考えられる。我が国の癌統計を参考にすると、癌化の標的細胞は Th 近傍で 1 ヒットを受けた後 Th 由来の α 線の飛程外へ移動し、癌化に必要な化学発癌のヒットを受けて癌化する、という結果が得られた¹⁹⁾。また、組織学的に沈着トロトラスト量が等しくても、ICC 発症例の肝では AS 発症例に比べて α トラックの密度が有意に高く (図 1e, f)、蛍光 X 線分析から、肝における ^{232}Th の娘核種の代謝・排出能が異なることを明らかにした²⁰⁾。組織所見で、類洞内にも有意にトロトラスト沈着が観察され、特に中心静脈周囲の沈着と実質細胞の変性と線維化が著明であった。この事実は類洞内皮が α 線被ばくの直接の標的であることを示唆している。
- ⑦ α 線線量率が高いと、トロトラスト注入から発癌までの潜伏期間が短い傾向を認める。トロトラスト ICC 症例における数理解析から、潜伏期間の長さは放射線による直接効果ばかりでなく、線量率とは無関係な間接効果も関与していることが明らかとなった²¹⁾。

Ⅶ. ま と め

放射線発癌は従来考えられていたような、放射線による DNA の傷害・修復異常による遺伝子変異の固定という単純な機構ではなく、被ばく組織の改変や炎症など、生体側の反応が発癌に大きく関与していることを明らかにした。特に内部被ばくでは放射性核種の不均等な臓器内分布と代謝、そして α 線の飛程が $80\mu\text{m}$ と短いことが発癌に大きく関与している²²⁾ (図 4)。

おわりに

地球温暖化対策の決め手として、原発は増え続ける一方であった。今次の福島原発の事故で今後の方向は不透明であるが、負の遺産としての放射性廃棄物に伴う事故やテロがなくなるとは考えにくい。その場合に問題となるのは ^{239}Pu など放射性物質による内部被ばくである。実際、湾岸戦争やイラク戦争において劣化ウラン弾が使用されたこと

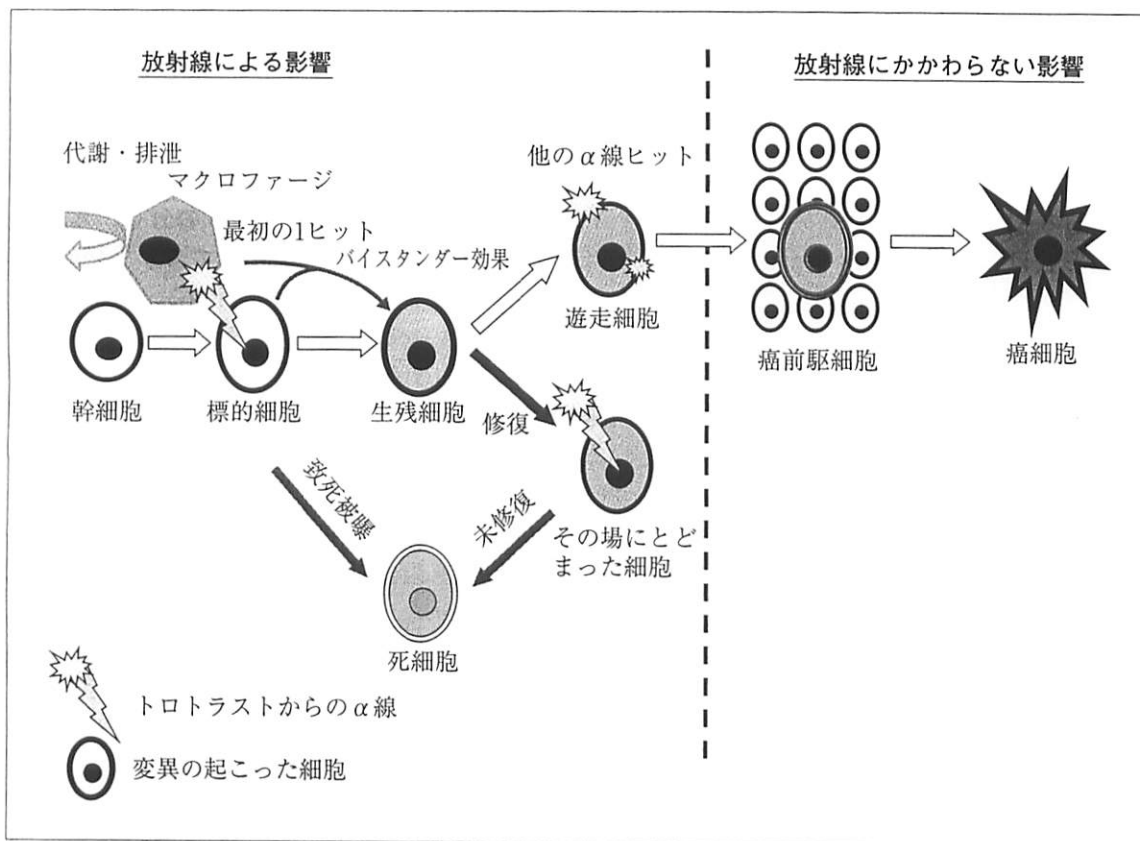


図4 トロトラスト症 ICCの解析から明らかとなった放射線内部被ばくによる発癌機構。癌化の標的細胞である、胆管と肝細胞の両方へ分化しうる幹細胞にα線被ばくによるヒットが起こる。生き残った細胞はTh由来のα線の飛程外へ移動し、そこでヒットを積み重ねて癌化する。

や、元ロシア KGB 職員であるリトビネンコが²¹⁰Polonium によって殺害されたことは記憶に新しい。翻って考えると、人類は誕生以前から宇宙線を含めた自然放射線に被ばくしている。米国 NCRP (the National Council on Radiation Protection and Measurements) の算定によれば、1人当たり 3.1 mSv/年の被ばくがあり、その過半は土壌のラドン由来のα線である²³⁾。世界には自然放射線レベルが高い地域が存在するが、そこでの人体への有害事象は報告されていない²⁴⁾。一方、α線であるラドン温泉は健康に良いと一般に受け入れられているが、どの程度の被ばくなら人体に安全か、有益か、有害か、慢性被ばくの人体影響は急性被ばくの積み重ねの結果か、障害が出るとすればいつ出るのか、等々多くの疑問がある。疑問を集約すると、放射線影響にしきい線量はあるのか、あるとすればどのような生物影響に対してあるのか、である。これらの疑問に答えるためには、ヒトにおける明らかな放射線内部被ばくによる病態であるトロトラスト症のさらなる解析を進めることが必要である。トロトラスト症では肝以外の臓器を含めた多重癌も認められるし、血管内皮の被ばくによる動脈硬化や肝障害など、発癌以外の病態についても解析は今後に残されている²⁵⁾。トロトラスト症は不幸な医療過誤の上に成り立っており、二度と起こりえない過去の事例である。しかし、被ばくが将来どのような人体影響をもたらすかを予見できる科学としての病理学を確立するために貢献可能である。我々は先達の努力と苦勞の結果の集約として、病理

標本と臨床経過、解剖記録、集積線量などあらゆるデータを包含した、世界的に貴重なトロトラスト症アーカイブを確立している。我々が行ったトロトラスト症の解析は、PCRによる遺伝子解析や、大型放射光設備を用いた X線蛍光分析による微量元素の定量、さらに論理思考に数理解析を駆使することによって、古い病理切片から新発見が得られことを証明している。解剖当時には夢想だにできなかったことである。本稿で述べた知見は、アーカイブの基となった病理解剖の実践、先人の粘り強い記録と試料の集積と保存がなければ不可能であったことは特筆すべきである。科学技術の発展に伴って可能な限りの最新の知見を導き出しつつ、アーカイブを消費することなく後世に引き継ぐことは、今後の放射線生物学の発展と放射線管理、そして一般的な発癌機構の理解と治療、予防に役立てるために必要である。発癌以外の長期微量被ばくによる病態の解明も必要であるが、投与量が多いなどで投与後の急性期に死亡したトロトラスト症の解剖記録が残されていない、腫瘍死以外の記録に乏しい、肝以外のパラフィン包埋標本が少ない、という問題点がある。このため全国の解剖施設において、肝以外の臓器についての病理標本の保存状況を確認し、アーカイブをより充実させることは急務である。

トロトラスト症の解析を行っていて、トロトラスト症肝腫瘍は発癌後も長期微量の被ばくを持続的に受けており、その分の修飾を差し引く必要があるのではないかと疑問をもった。この疑問を解決したくても、持続照射の設備がない

ために分割照射による実験を思いついた。その結果として我々は、放射線耐性細胞の樹立に成功し^{26,27)}、さらに腫瘍細胞は分割照射によって放射線耐性を獲得することを発見した²⁸⁾。興味深いことに、放射線による細胞死はアポトーシスよりもオートファジーによることも明らかにした²⁹⁾。これらは将来の、より安全で効率のよい放射線治療に貢献できる結果である³⁰⁾。このように我々の研究室では、数十年前に行われたトロトラスト症の解剖という人体病理学から始まって、分子病理学を通じて、将来に向けた様々な発展を見据えた放射線病理学の研究が進行中である。

文 献

- 1) Kall, E.J., Giaccia, A.J. : Radiobiology for the Radiobiologist, 6th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006
- 2) 菅原 努 (監) : 放射線基礎医学, 第11版, 金芳堂, 京都, 2008
- 3) Frieben, E. : Demonstration eines Cancroids des rechten Handrückens, das sich nach langdauernder Einwirkung von Röntgenstrahlen entwickelt hatte. Forsch Röntgenstr 1902, 6 : 106-111
- 4) Effects of Ionizing Radiation : - UNSCEAR 2006 Report, Vol 1 - Report to the General Assembly, with Scientific Annexes A and B (United Nations Office at Vienna), 2008 (http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2006_1.html)
- 5) Wrixon, A.D. : New ICRP recommendations. J Radiol Prot 2008, 28 : 161-168
- 6) 西 信雄, 児玉和紀 : 広島・長崎放射線影響研究所コホート研究. 医学のあゆみ 2008, 224 : 157-161
- 7) 福本 学 : トロトラスト症における発癌と遺伝子変異. 放射線生物研究 1998, 23 : 351-364
- 8) <http://www.idac.tohoku.ac.jp/db/thorotrast/>
- 9) Sharp, G.B. : The relationship between internally deposited alpha-particle radiation and subsite-specific liver cancer and liver cirrhosis : an analysis of published data. J Radiat Res (Tokyo), 2002, 43 : 371-380
- 10) Bauer, S., Gusev, B.I., Pivina, L.M. et al. : Radiation exposure due to local fallout from Soviet atmospheric nuclear weapons testing in Kazakhstan : solid cancer mortality in the Semipalatinsk historical cohort. Radiat Res 2005, 164 : 409-419
- 11) Tokarskaya, Z.B., Zhuntova, G.V., Scott, B.R. et al. : Influence of alpha and gamma radiations and non-radiation risk factors on the incidence of malignant liver tumors among Mayak PA workers. Health Phys 2006, 91 : 296-310
- 12) Tanaka, I.B.3rd., Tanaka, S., Ichinohe, K. et al. : Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of gamma rays. Radiat Res 2007, 167 : 417-437
- 13) Huang, L., Kim, P.M., Nickoloff, J.A. et al. : Targeted and nontargeted effects of low-dose ionizing radiation on delayed genomic instability in human cells. Cancer Res 2007, 67 : 1099-1104
- 14) Blankenbecler, R. : Low-dose pretreatment for radiation therapy. Dose-Response 2010, 8 : 534-542
- 15) Kamikawa, T., Amenomori, M., Itoh, T. et al. : Analysis of genetic changes in intrahepatic cholangiocarcinoma induced by thorotrast. Radiat Res 1999, 152 : S118-S124
- 16) Liu, D., Wada, I., Tateno, H. et al. : Allelotypic characteristics of Thorotrast-induced intrahepatic cholangiocarcinoma : comparison to non-Thorotrast-associated liver cancers. Radiat Res 2004, 161 : 235-243
- 17) Liu, D., Momoi, H., Li, L. et al. : Microsatellite instability in thorotrast-induced human intrahepatic cholangiocarcinoma. Int J Cancer 2002, 102 : 366-371
- 18) Goto, A., Takebayashi, Y., Liu, D. et al. : Microdistribution of alpha-particles on pathological sections of thorotrast patients detected by imaging plate autoradiography. Radiat Res 2002, 158 : 54-60
- 19) Yamamoto, Y., Usuda, N., Takatsuji, T. et al. : Long incubation period for the induction of cancer by thorotrast is attributed to the uneven irradiation of liver cells at the microscopic level. Radiat Res 2009, 71 : 494-503
- 20) Yamamoto, Y., Chikawa, J., Uegaki, Y. et al. : Histological type of Thorotrast-induced liver tumors associated with the translocation of deposited radionuclides. Cancer Sci 2010, 101 : 336-340
- 21) Yamamoto, Y., Usuda, N., Ohgiso, Y. et al. : The uneven irradiation of a target cell and its dynamic movement can mathematically explain incubation period for the induction of cancer by internally deposited radionuclides. Health Phys 2010, 99 : 388-393
- 22) Fukumoto, M., Kuwahara, Y., Ohkubo, Y. et al. : Analysis of carcinogenic mechanisms of liver cancers induced by chronic exposure to alpha-particles from internally deposited thorotrast. Radiat Measure 2006, 41 : 1186-1190
- 23) Ionizing radiation exposure of the population of the United States : NCRP REPORT No.160, 2008
- 24) Sugahara, T., Sasaki, Y., Morishima, H. et al. (eds.) : High Levels of Natural Radiation and Radon Areas : Radiation Dose and Health Effects, International Congress Series 1276, Elsevier, Netherlands, 2005
- 25) Roudkenar, M.H., Li, L., Baba, T. et al. : Gene expression profiles in mouse liver cells after exposure to different types of radiation. J Radiat Res 2008, 49 : 29-40
- 26) Kuwahara, Y., Li, L., Baba, T. et al. : Clinically relevant radioresistant cells efficiently repair DNA double-strand breaks induced by X-rays. Cancer Sci 2009, 100 : 747-752
- 27) Kuwahara, Y., Mori, M., Oikawa, T. et al. : The modified high-density survival assay is the useful tool to predict the effectiveness of fractionated radiation exposure. J Radiat Res 2010, 51 : 297-302
- 28) Shimura, T., Kakuda, S., Ochiai, Y. et al. : Acquired radioresistance of human tumor cells by DNA-PK/AKT/GSK3 β -mediated cyclinD1 over-

expression. Oncogene 2010, 29 : 4826-4837

29) Kuwahara, Y., Oikawa, T., Ochiai, Y. et al. : Enhancement of autophagy is a potential modality for tumors refractory to radiotherapy. Cell Death Dis 2011 (in press)

30) Shimura, T., Kakuda, S., Ochiai, Y. et al. : Targeting the AKT/GSK3 β /cyclin D1/Cdk4 survival signaling pathway for eradication of tumor radioresistance acquired by fractionated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011, 80 : 540-548

著者略歴： 福本 学 (ふくもと まなぶ)

1976年 京都大学医学部 卒業
1980年 京都大学大学院医学研究科博士課程(病理系専攻) 修了
1982年 京都大学医学部附属総合解剖センター 助手
1982~88年 米国イリノイ大学遺伝学センター 留学
1988年 京都大学医学部病理学第一講座 助手
1991年 京都大学医学部病理学第一講座 助教授
1993年 京都大学大学院医学研究科基礎病態学講座に改組とともに
同 助教授
1998年 東北大学加齢医学研究所 病態臓器構築研究分野 教授



スタンダード病理学

病理検査のすべて

編集●大西俊造(大阪大学名誉教授)・梶原博毅(広島大学教授)・神山隆一(東京医科歯科大学教授)

❖日常的な作業技術から最新知識を応用した手技までを網羅し、図表を豊富に用いながら簡潔にわかりやすく解説。病理学や検査学を学ぶ学生、病理医、臨床検査技師などの検査技術者に最適の1冊。

◎B5変型判・242頁/定価3,150円(本体3,000円+税5%) ISBN978-4-8306-0443-0

文光堂

<http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241