

「商用周波磁界ばく露と小児白血病発症の可能性に関する研究提言」

2007年WHO(世界保健機関)は、環境保健クライテリアモノグラフ238およびファクトシート322で、商用周波磁界ばく露の長期的健康影響に関し、小児白血病との間に弱い関連性はあるものの、因果関係があると見る程証拠は揃っていないとし、今後科学的根拠のため研究プログラムを推進すべきである結論している。

我が国でも、2008年に経済産業省電力安全小委員会の下に置かれた電力設備磁界対策ワーキンググループの報告書において、商用周波磁界ばく露の長期的健康影響への政策提言として、①更なる研究プログラムの推進、②リスクコミュニケーションの充実、③ばく露低減のための低費用の方策が挙げられていた。特に①については、「磁界曝露と健康影響との関係に不確かさが残っていることから、引き続き、その不確かさを低減させるため、産学官が協力して研究を推進すべきである。しかしながら、従来の動物・細胞実験による結果及び、磁界と小児白血病に関する疫学研究の問題点から、超低周波磁界による小児白血病誘発への影響評価研究方法には改善すべき点があると考えられ、これからは従来とは異なるアプローチを試みる必要がある。具体的な研究テーマについては、今後、工学、医学・生物学等各分野の有識者から広く意見を聞くことが必要と考える。磁界に関係する研究を適切に進めるためには、現在の各省縦割りで個々の事業者を規制する視点だけでは限界があり、関係各省が連携して電磁界問題全体を俯瞰しつつ必要な研究分野・テーマを見極めるなど、新たに研究に取り組む仕組みを構築することが必要と考える。」と述べられている(報告書P34~35から抜粋)。

上記の政策提言の②および③は関係機関や事業体により既に取り組みが開始あるいは継続的に実施されているが、残念ながら①「更なる研究プログラムの推進」については、その後の進展は認められない。

そこで一般財団法人電磁界情報センターでは、「小児白血病！これからの研究をどうするか」をテーマに本研究に造詣の深い研究者を招いて平成23年度に第5回の電磁界フォーラムを開催し、小児白血病に関する研究の現状と今後の課題について理解を深めた。このフォーラムでの討議を踏まえ、更には商用周波磁界ばく露と小児白血病発症の可能性に関する研究に造詣の深い専門家からの意見を集約し、この問題の現状分析と今後の研究への共同提言をここに行う。

1 小児白血病の病因の複雑さ

小児期発症の白血病は成人とは異なり、急性リンパ性白血病のほうが急性骨髄性白血病より多く、特にBリンパ球の前駆細胞に由来するB前駆細胞性白血病がその多くを占めるといった特徴がある。白血病の病因は多種であり、例えば最も多いB前駆細胞性白血病では、*TEL* 遺伝子と *AML1* 遺伝子の染色体転座による遺伝子融合が原因となるものが最も多く全体の約20%を占めるが、それ以外にも多くの遺伝子異常が原因となる。この *TEL-AML1* キメラ遺伝子が原因となる白血病は発症のピークが2-4歳にあり、社会の近代化に伴って増加することが推測されている。また、乳児期に発症するリンパ性白血病はほとんどが *MLL* 遺伝子の転座が原因で発症する。このように、白血病はこれまで単一疾患と考えられていたB前駆細胞性リンパ性白血病でさえも複数の原因によって生じ、その原因の種類によって発症年齢や予後など臨床的特徴も異なり、複数の疾患の集合体と考えられるに至った。従って、白血病の誘因を探る疫学研究では、遺伝子異常の種類ごとの白血病との関連を検討する必要

がある。また、およそ 10 歳までの白血病の発症はすでに胎児期に始まっていることから、発病の環境要因を考える場合は、胎生期の暴露も考慮にいれる必要がある。

2 罹患率の低さ

白血病の発生頻度は小児 10 万人あたり、年間 3 名程度であり、わが国の年間発生数は 700 人程度と見積もられている。このうち最も多い急性リンパ性白血病は計算上約 500-600 人となり、そのうち B 前駆細胞性白血病は 400-500 人、TEL-AML1 遺伝子融合による白血病は 100 人弱の年間発生数と計算される。このように白血病は小児がんの中では約 1/3 を占める最も頻度の高い疾患であるが、それでもその発生数はわずかである。

3 全国規模のがん登録制度の不在

わが国では全国規模でのがん登録が存在せず、これまでは少数の道府県で行われてきた地域登録やそれぞれの学会が実施する臓器別がん登録が登録のすべてであった。しかし、これらの登録は後者は学会員の任意の登録であり、前者は実施地域に限られていたため、正確な罹患率などの把握は困難な状態であった。しかし、来年度から全国の都道府県で地域登録が開始されることになり、また、がん登録の法制化の動きも加速しており、大きく前進する可能性がでてきた。

4 疫学研究の限界

超低周波電磁界ばく露と小児白血病リスクに関する疫学研究は、電磁界ばく露レベル別に小児白血病リスクを測定して両者の間に相関関係があるかを検討することが主眼となる。健常対象者を追跡調査して小児白血病リスクとして罹患率を測定するコホート研究が、疫学研究としては最も信頼性が高い。しかし、小児白血病罹患率は 2~4/10 万人・年と低いために、信頼性の高い罹患率推計値を得るためには大規模な集団を追跡調査する必要がある。例えば、10 人程度の白血病症例をもとに 4/10 万人・年の罹患率を推計しようとする場合、25 万人・年（25 万人のコホートを 1 年間）を追跡する必要が生じ、実施は極めて困難である。

このようにコホート研究の実施が困難であることから、これまでに実施された疫学研究は症例対照研究に限られる。症例対照研究は、小児白血病の罹患者（症例群）と非罹患者（対照群）の間で過去の電磁界ばく露レベルに違いがないかを検討する手法であり、ばく露オッズ（ばく露群の人数 ÷ 非ばく露群の人数）を症例群と対照群のそれぞれについて求めて、症例群のばく露オッズと対照群のばく露オッズの比であるオッズ比がリスク推定値として用いられる。症例対照研究は理論的には優れた研究手法であるが、調査への参加者の偏り（参加バイアス）によってオッズ比が真のリスクを過大評価あるいは過小評価する可能性が指摘されている。例えば、症例群におけるばく露群の参加率が非ばく露群の参加率よりも高い場合は過大評価されることになる。このような参加バイアスの影響を補正することは不可能である。Ahlbom らによるプール分析で $0.4 \mu\text{T}$ 以上の群のオッズ比が 2.0 倍で統計的に有意であったにも関わらず、IARC モノグラフ 80 巻では因果関係を示すとは言い切れないと判定されたのは、この参加バイアスの可能性を否定できなかったことが理由の一つとなっている。

以上のように、症例対照研究は優れた疫学研究の手法であるが、正しい結果を得るためには大きな困難が伴うことも事実である。電磁界ばく露の影響は、あったとしてもオッズ比で 2 倍程度とわずかであり、結果に伴う不確実性を超えて因果関係の有無を判定することは、極めて難しいのが実情である。

5 最近のプール分析

Ahlbom らによるプール分析が IARC モノグラフ 80 巻における超低周波電磁界と白血病のリスク評価で大きな位置を占めたが、その後に発表された疫学研究のプール分析が報告されている (Kheifets L *et al.* Br J Cancer, 103, 1128 – 1135, 2010)。ブラジル、ドイツ、英国、イタリア (2 研究)、日本、オーストラリアの 7 研究を対象としたプール分析であり、 $<0.1 \mu\text{T}$ を基準とした場合のオッズ比は、 $0.1\text{--}0.2 \mu\text{T}$ では 1.07 (95%信頼区間: 0.81–1.41)、 $0.2\text{--}0.3 \mu\text{T}$ では 1.16 (95%信頼区間: 0.69–1.93)、 $>0.3 \mu\text{T}$ では 1.44 (0.88–2.36)であったと報告されている。

6 今後の疫学研究のあり方

我が国の研究も含めて数多くの症例対照研究が実施されてきた。しかし、Ahlbom らのプール分析、Kheifets らのプール分析で示されているように、磁界レベルの高い群で小児白血病リスクが高くなる傾向が示されているが、既に述べたように参加バイアスなどは解決されず、因果関係の可能性はあるがバイアスの影響も否定できないという評価結果は変わらない。したがって、従来通りの疫学研究を漫然と繰り返すだけでは正しい結論に到達することは困難であるといわざるを得ない。

小児白血病の発症メカニズムの解明は急速に進んでいる。多くの小児白血病、特に、B 前駆細胞急性リンパ芽球性白血病 (precursor B-cell ALL) では、出生前に第一ヒット、出生後に第二ヒットが起こって発症する、いわゆる 2 段階発がんメカニズムが明らかになっている。第一ヒットは、染色体転座、染色体の高二倍性の形成によって起こり、前白血病クローン (preleukemic clone) が形成される。そして出生後に、前白血病クローン中の細胞に第二ヒットが起こって白血病が発症する。また、小児白血病の中でも、骨髄性カリンパ芽球性かなど、サブタイプによって発症プロセスも異なることが明らかにされている。したがって、このような小児白血病の自然史の中で超低周波電磁界ばく露が影響する可能性を考慮した研究デザインが求められる。

まずは、B 前駆細胞急性リンパ芽球性白血病に絞った疫学研究の可能性を追求すべきであろう。そして前白血病クローンの分析を通じて電磁界ばく露の影響が出生前か出生後かを検討すべきである。さらに、発症における遺伝的因子の影響も加味し、遺伝・環境相互作用 (gene-environment interaction) を考慮した研究デザインによる研究の推進が望まれる。

7 実験研究の問題点

実験研究は主に、細胞を用いたメカニズムに関係した研究と動物を用いた健康影響に関する研究に分類できる。商用周波磁界の生物影響に関する細胞研究では、発がんに関連した遺伝毒性作用、がんの促進に関連したプロモーション作用およびそれらの作用を示す化学物質などとの複合曝露による促進作用に関する研究が行われたが、影響有とする再現性のある結果は得られなかった。また、動物実験でも同様に、リンパ腫、脳腫瘍、乳がん、皮膚がんなど様々な臓器に対する発がん性やプロモーション作用、およびそれらの作用を示す化学物質などとの複合曝露による促進作用について検討されたが、影響有とする再現性のある結果は得られなかった。以上のことから、現在、居住環境レベルの商用周波磁界がそのような作用を持つ証拠がないとされている。

一方、遺伝毒性作用、プロモーション作用以外の発がんメカニズムとして、磁界の影響評価では考慮されていなかった細胞のエピジェネティックな変化によるがん化への寄与が明らかになってきた。これまでの磁界の研究では想定されていない発がんメカニズムへの影響を今後、評価する必要がある。また、ヒトの小児白血病で多く見られる B 前駆細胞性白血病 (pre B-ALL) に対応する動

物モデルがなく、ヒトの小児の白血病の発症に対する影響を評価できていないことが指摘されていた。EU では、pre B-ALL の前白血病状態になるトランスジェニックマウスを用い商用周波磁界の影響を検討する予定である。

8 ヒト化モデルを用いた試み

ヒト化マウスは、重度免疫不全マウスにヒトの細胞を移植しマウスの一部の臓器をヒト化した動物である。(財) 電力中央研究所では、放射線を照射し骨髄を破壊した重度免疫不全マウスに臍帯血由来の造血幹細胞を移植しヒトの造血系をマウス内に再構築したヒト化マウスを作成し、造血毒性を示すベンゼンの影響評価について検討している。これまでの結果、正常マウスの造血幹細胞を移植したマウス化マウスと、ヒト化マウスとの間で、個体間で見られるのと同様な種間差が検出可能であることを示してきた。また、pre B-ALL となる前駆 B 細胞系へのヒト造血幹細胞の分化がマウス骨髄内で再現できていることもわかった。実験動物では、ニトロソウレア系の物質が B-ALL の発症を誘発させることがわかっており、これを陽性対象として用いることで実験系の妥当性を評価できるものと考えている。

小児白血病の発症モデルは明らかにはなっていないものの、きっかけとなる前がん状態を作り出す遺伝子の変異が次第に明らかになってきており、マウスでは遺伝子の変異を導入することで前白血病状態の動物を作製することに成功している。

従って、ヒト iPS 細胞に前がん状態を作り出す TEL-AML1 融合遺伝子を導入し、これを造血幹細胞に分化させ、重度免疫不全マウスに移植することによりヒト細胞に由来した前白血病モデルマウスを作成できると考えられる。血液がんでは、エピジェネティックな変化がその発症に関与していることが明らかになってきており、通常のマウスでは起きない pre B-ALL に関与したヒト特異的なエピジェネティックな変化を検出するには、ヒト細胞を用いるのが望ましい。以上のことから、磁界の影響を評価するには、ヒトで特異的におきる小児白血病 (pre B-ALL) への影響を、ヒト化マウスを用いることで、より正確に評価できるものと期待される。

9 細胞研究からのアプローチ

これからの細胞研究を考える前に、まず、商用周波磁界と小児白血病の関連性について研究するには、これまで報告されてきた成果から‘何が足りないか’を考えることが重要である。商用周波磁界に関する細胞影響研究の報告は非常に多い。発がん性への影響を細胞レベルで解析することがメインテーマとなっていたため、遺伝毒性 (染色 (分) 体異常、小核形成、DNA 鎖切断、突然変異など) に対する影響研究が中心であった。非遺伝毒性効果としての研究には、熱ショック蛋白 (HSP) や増殖関連がん遺伝子などの遺伝子発現、トランスフォーメーションなどが行われてきた。これらの結果は、ほとんどが陰性で、細胞・分子レベルのこれまでの研究成果をまとめると、商用周波磁界による DNA 切断など、DNA への直接的な影響はないものと考えられる。細胞研究のこれまでの成果をまとめると、生活環境の低磁界レベルでは、商用周波磁界の影響が極めて小さい、または、ないものと考えられる。しかしながら、特記すべきは、これらのほとんどの研究が商用周波磁界と小児白血病の関連性に的を絞った研究ではない。

商用周波磁界の細胞に対するターゲットがあるとすれば、直接の DNA 損傷ではなく、転写因子を含むシグナル伝達経路、その結果としての遺伝子発現が想定される。2003 年にヒトゲノム計画が完了し、生命科学研究は目覚ましい発展を遂げている。マイクロアレー法は、ヒト細胞の全遺伝子につ

いて発現変化をサーベイするものであるが、当初、アーチファクトが多いなど、少なからず問題点があった。近年のマイクロアレー技術はこの問題がかなり改善され、発現変動幅の小さい遺伝子も候補になる場合もある。商用周波磁界の細胞影響を研究する方法の一つとして、先端マイクロアレー技術によりリンパ球の遺伝子発現について検索することが考えられる。小児白血病の発症に少しでも関わると考えられる候補遺伝子の有無について解析し、そのような候補遺伝子が検出されたなら、RT-PCR法で確認する。

細胞のDNA修復欠損が発がんに関与していることは良く知られている。近年の研究から、発がんメカニズムについて、ジェネティックな損傷に加えて、エピジェネティックな作用の積み重ねが重要な役割を果たしていることが明らかになってきている。小児白血病の発症には、このエピジェネティックな作用の関与が強く示唆されている。直接的なDNA損傷が考えにくい商用周波磁界と小児白血病の関連性を細胞・分子レベルで研究するターゲットとしては、エピジェネティックな作用の有無を検討することも重要である。DNA修復研究において、化学的、物理的な外的因子によるDNA損傷が修復遺伝子産物の不活性化（例えばDNAのメチル化による）により、修復されないことは良く知られている。小児白血病の発症に関与すると考えられる遺伝子について、商用周波磁界がDNAのメチル化や転座による融合（キメラ）蛋白の産生など、エピジェネティックな作用を及ぼしているかどうかを検証することは、最も検討に値する研究と考えられる。これらの研究成果により、影響の有無を含め、分子科学的なメカニズムの解析も可能となるであろう。

10 研究提言のまとめ

疫学研究

従来通りの症例対照研究を繰り返しても大きな成果は期待できない。交絡因子を十分に考慮し、参加バイアス等の偏りを排除した上で、出生前の胎生期も含めて時間軸を考慮して商用周波磁界ばく露と疾患発症の関連を分析できること、TEL-AML1遺伝子融合などの遺伝子変化を考慮できること、そして、B前駆細胞ALLなど、白血病の細分類を考慮できること、以上の3つの条件を満たす疫学研究が求められる。

動物研究

少なくとも、ヒトでの小児白血病の発症モデルの構築が必要である。明らかになっている pre B-ALLの原因遺伝子（例えば、TEL-AML1融合遺伝子）を導入し、pre B-ALLを高頻度で発症するトランスジェニックマウスの開発が必要である。また、通常マウスではpre B-ALLを発症しないことを考慮し、遺伝的背景がヒトであるヒト細胞を用いた pre B-ALL発症モデルの開発も必要である。これらのモデルマウスの作成には、臨床、分子疫学、細胞研究から得られた pre B-ALL原因遺伝子の解明が必要である。

細胞研究

商用周波磁界と小児白血病の関連性に的を絞った細胞・分子レベルの研究として、(1)ヒト細胞全遺伝子について、最先端マイクロアレー技術を用いて、リンパ球の遺伝子発現について検索・解析する。(2)発がん補助作用の評価として、DNAのメチル化や転座による融合蛋白の産生など、エピジェネティックな作用について検討する。これらの研究成果により、商用周波磁界影響の有無を含め、分子科学的なメカニズムの解析を行う。

平成 24 年 5 月

提案者（アイウエオ順）

大久保 千代次（電気安全環境研究所 電磁界情報センター所長）

中園 聡（電力中央研究所 上席研究員）

原 純一（大阪市立総合医療センター 副院長）

宮越 順二（京都大学 教授）

山口 直人（東京女子医科大学 教授）