

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：82110

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24860073

研究課題名(和文) 生体防護機能向上の定量化を目的とした確率論的健康リスク評価の開発

研究課題名(英文) Development of the Probabilistic Health risk Assessment for quantification of the living body defense function

研究代表者

嶋田 和真 (Shimada, Kazumasa)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・安全研究・防災支援部門 安全研究センター・研究員

研究者番号：30636866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円、(間接経費) 450,000円

研究成果の概要(和文)：生体防護機能を考慮した放射線に対する発がんリスク評価手法を開発するため、ベイズ型統計モデルの一つである状態空間モデルを用いて、代表的な発がんモデルである二段階クローン増殖モデルと広島長崎の被爆者の最新の疫学調査のデータを結び付けた。そして、細胞動態のモデルパラメータ(突然変異率・増殖率・死滅率)を推定し、被ばく時年齢、がん到達年齢及び被ばく線量によるパラメータの変化を検討した。

研究成果の概要(英文)：To develop cancer risk assessment method of radiation considering biological defense function, a state space model which is one of the Bayesian statistic model was used to combine the Two-Stage Clonal Expansion (TSCE) model and the latest cohort data of atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. In addition, this state space model was estimated to TSCE model parameters (mutation, birth, death rates), and these variety of parameters changing age at exposed, attached age and radiation dose were studied.

研究分野：原子力学

科研費の分科・細目：保健物理・環境安全

キーワード：放射線リスク 発がんモデル ベイズ推定 状態空間モデル 原爆被爆者 突然変異

### 1. 研究開始当初の背景

福島第一原子力発電所事故により環境中に放出された放射性物質により公衆が低線量の被ばくをする状況となった。そこで、低線量被ばくによる健康リスクが問題となっている。報告者は日本保健物理学会の活動の一環として、一般の人々からの放射線に関する質問の回答作成を行った。その中の質問において、小さいお子様を持つお母さんには次のような言葉を投げかけられた。「リスクがいくら小さくても怖いものは怖い」報告者はこの回答作成を通じて、低線量被ばくのリスクを公衆が受け入れる困難さを目の当たりにした。この様な質問に対し報告者は次のように回答した。「お子様の体の中では免疫などの生体防護機能により放射線の影響は回復しています。心配しすぎると生体防護機能の効果が弱まりますから、どうか心配なさないで下さい。」ここで、報告者は放射線に対するリスクコミュニケーションにおける課題を次のように考えた。それは、被ばく線量は空間線量や食品中の放射性物質の量などから計算することで定量的に示すことができるのに対し、生体防護機能向上による放射線リスクの回復は定性的にしか示せないことである。これまでの放射線による健康影響の研究は細胞・動物実験などで成果を上げてきており、生体防護機能の効果も研究されている。しかし、これらの実験データを最終的に人への健康影響リスク評価につなげる手法ははまだ実現していない。

上記の報告者の体験と研究背景を鑑み、報告者は細胞レベルの事象と人体レベルの事象をつなげるために、原子力発電所などのリスク評価で使用されている確率論的リスク評価 (PRA または確率論的安全評価 PSA) の手法を人体の健康リスク評価 (がんリスク評価) に応用することを提案した。

### 2. 研究の目的

本研究では、生体防護機能を考慮した放射線に対する発がんリスク評価手法の開発として、時系列解析を統一的に扱うことが可能なベイズ型統計モデルの一つである状態空間モデルを用いて、従来は困難であった細胞実験データをヒトの発がんリスク評価に反映する手法を開発することを目的とした。

従来の発がんモデルに基づく解析では、疫学データから細胞動態のパラメータをそれぞれ単独で推定することはできず、重畳した値として推定されるのみであった。このため細胞実験によって突然変異率などのデータを求めても、疫学データに基づく発がんモデルでの解析にその結果を反映することは困難であった。そこで近年、状態空間モデルを用いることにより、細胞レベルの事象と疫学データを結びつけることを数学的に実現した研究が行われた。しかし、その手法は放射線による発がんリスクの研究には応用されていなかった。そこで報告者は、状態空間モ

デルに対して広島長崎の被爆者の最新の疫学調査のデータを用い、細胞動態のパラメータ (突然変異率・増殖率・死滅 (アポトーシス率)) の年齢及び被ばく線量による変化の推定を行った。

### 3. 研究の方法

代表的な発がんモデルに細胞の動態を考慮した二段階クーロン増殖モデルがある。(図1) このモデルでは、確率  $a_1(t)$  で通常細胞  $N(t)$  が一回目の突然変異により中間細胞  $I(t)$  になる。中間細胞は確率  $b(t)$  で二つの中間細胞に分化し、確率  $d(t)$  で死滅する。そして、確率  $a_2(t)$  で二回目の突然変異が起こり、がん細胞と中間細胞がそれぞれ一つずつ発生する。時間  $t$  経過後のがん細胞の数を  $M(t)$  とする。

本研究では、二段階クーロン増殖モデルと原爆被爆者の疫学データを状態空間モデルにより融合させた。

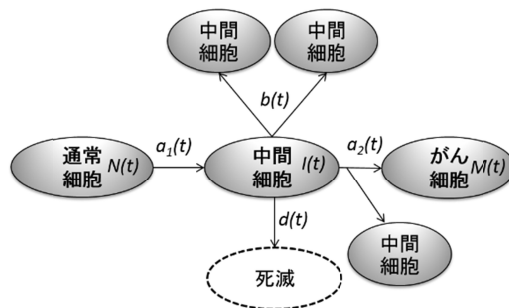


図1 細胞の動態を考慮した二段階突然変異モデル

状態空間モデルとは、時系列解析を統一的に扱えるベイズ型統計モデルである。その自身は、観測モデルと状態モデルを連立させたモデルである。観測モデルとは、観測データが観測できない内部の状態から得られる時系列を記述する。一方、状態モデルは、観測できない内部の状態が更新される時系列を記述する。状態空間モデルを用いることにより、観測データからモデルパラメータの推定や時系列予測が可能になる。

本手法について具体的に説明する。まず観測モデルとして、原爆被爆者の最新の寿命調査(Life Span Study Report 14(LSS14))を使用し、対象とする集団の観測人年とその集団内のがん死亡者数の関係を式(1)の統計モデルで記述する。

$$T_{t,d} \sim \text{Poisson}(M_{t,d} \times P_{t,d}) \quad (1)$$

式(1)は対象とする集団のがん死亡者数  $T$  が、がん発生割合  $M$  と対象集団の人年  $P$  との積が平均と分散となるポアソン分布に従うことを意味する。次に状態モデルとして、先ほどの二段階クーロン増殖モデルを使用した。状態変数を中間細胞、通常細胞それぞれ  $I, N$  とする。ここでは、がん細胞発生割合を求めるために通常細胞  $N$  を 1 と規格化した。また、細胞動態のパラメータを到達年齢  $t$ 、線量  $d$  毎に設定した。

$$M_{t,d} = I_{t,d} * a_{2t,d}$$

$$I_{t+1,d} = I_{t,d} + a_{1t,d} \times N_{t,d} + b_{t,d} \times I_{t,d} - d_{t,d} \times I_{t,d} \quad (2)$$

以上の式(1)、(2)として設定した状態空間モデルにより、疫学データから発がんモデルのパラメータの確率分布をベイズ統計より逆推定する。さらに、年齢が異なる同集団の共通のパラメータを推定するために階層ベイズ法を応用した。

階層ベイズ法とは、共通のパラメータの分散(超パラメータ)に共通の事前分布(超事前分布)を設定し、この事前分布と超事前分布の階層構造により、パラメータ間の差を表現する手法である。階層ベイズ法では、式(3)に示す尤度 $f(D|\theta)$ と事前分布 $p(\theta|\sigma)$ と超事前分布 $p(\sigma)$ の積に比例することよりパラメータの事後分布 $p(\theta, \sigma|D)$ を推定する。

$$p(\theta, \sigma|D) \propto f(D|\theta)p(\theta|\sigma)p(\sigma) \quad (3)$$

パラメータの事後分布の推定手順を具体的に説明する。まず、パラメータに事前分布を設定する。事前分布の分布形は、突然変異率にポアソン分布、増殖・死滅には多項分布を設定した。さらに、パラメータの分散を規定する超パラメータには無情報事前分布を設定した。次に尤度として、状態空間モデル式(1)、(2)を設定した。そして、観測データとしてLSS14のがん死亡者数と対象集団の観測人年を使用した。

以上の設定より、階層ベイズ法により各パラメータの事後分布を推定した。ベイズ推定の計算にはマルコフ連鎖モンテカルロ法(MCMC法)が計算可能なWinBUGS ver1.4を用いた。WinBUGSで用いられているMCMC法のアルゴリズムの種類はGibbs Samplingである。

#### 4. 研究成果

原爆被爆者の最新の疫学データから発がんモデルのパラメータを推定した結果を示す。

まず図2、3に被ばく時年齢が0-9歳の突然変異率の平均値の線量と年齢依存性を示す。図2が第一段階の突然変異率(イニシエーション) 図3が第二段階の突然変異率(プロモーション)である。これらの図2、3から、イニシエーションは年齢と共に徐々に増加するのに対し、プロモーションは年齢による増加が少ない事が言える。

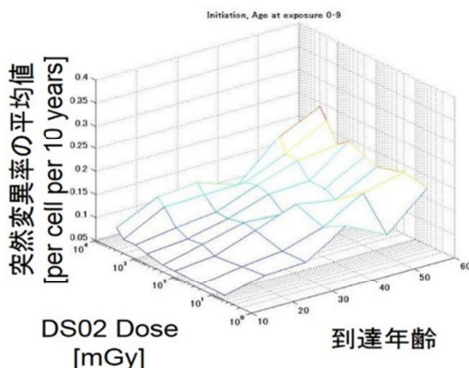


図2 第一段階の突然変異率の線量と到達年齢の関係

次に図4,5に増殖と死滅の線量と年齢依存性を示す。増殖は年齢が増えるごとに大きくなるのに対し、死滅は年齢と線量に対する変

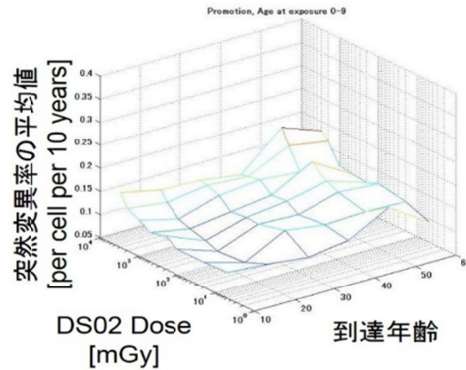


図3 第二段階の突然変異率の線量と到達年齢の関係

化が少ないことが判る。これは中間細胞の割合が増加する事を意味しており、この結果として発がんリスクが増加することを示唆している。

また、図6、7に被ばく時年齢は0-9歳、がん死亡の到達年齢は60-69歳のデータを使用した突然変異率の確率分布の推定結果

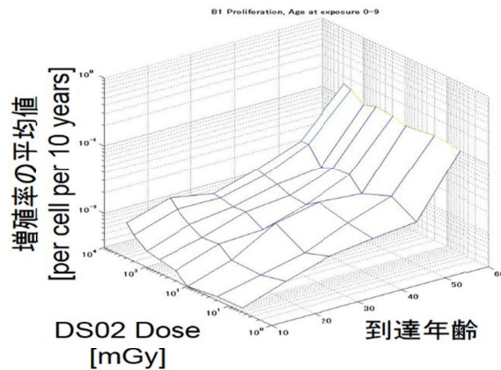


図4 増殖の線量と年齢依存性

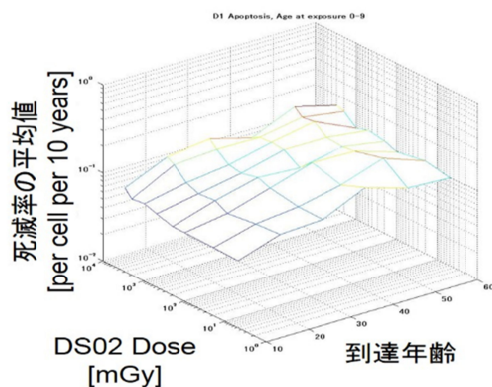


図5 死滅の線量と年齢依存性

を示す。星印が突然変異率の確率分布の平均値、エラーバーが95%ベイズ信用区間である。この結果から、イニシエーション、プロモーション共に、1000mGy以上では平均値に対して突然変異率の上昇が見られるが、不確かさを考慮すると線量応答は明確ではない事が言える。

以上より、モデルパラメータの推定が行える

ことを確認し、状態空間モデルを用いた原爆被爆者の疫学データから細胞のモデルパラメータを推定する手法を開発した。

今後は、細胞実験等のデータをモデルパラメータに反映する手法を開発し、低線量のリスク評価の精度を向上させる。さらに、生体防護機能向上による発がんリスク低減効果を計算し、低線量被ばくのリスクをいかにして低減させるかを定量的に説明するデータベースを作成する。

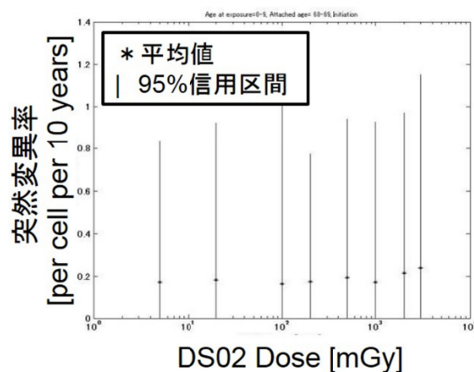


図6 第一段階の突然変異率の線量依存性と不確かさ

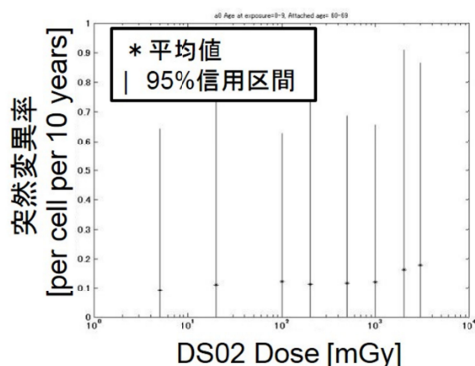


図7 第二段階の突然変異率の線量依存性と不確かさ

## 5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計1件)

嶋田 和真「状態空間モデルを用いた放射線による発がんリスク評価に関する研究」日本原子力学会「2014 年春の年会」(東京、東京都市大学)

〔図書〕(計1件)

日本保健物理学会「暮らしの放射線 Q&A 活動委員会」(嶋田 和真 他)著 朝日出版社「専門家が答える暮らしの放射線 Q&A 2013年 396 ページ

〔その他〕

ホームページ等

「専門家が答える暮らしの放射線 Q&A」日本保健物理学会

<http://radi-info.com/>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者 嶋田 和真

(SHIMADA KAZUMASA)

(独立行政法人日本原子力研究開発機構 安全研究・防災支援部門  
安全研究センター)

研究者番号：30636866