

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月29日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2018

課題番号：15K12204

研究課題名(和文)放射線生体影響数理モデルの放射線生物学・放射線防護・治療への展開

研究課題名(英文)Applying mathematical models that describe the effects of radiation on living organisms to radiation biology, radiation protection and treatment

研究代表者

真鍋 勇一郎 (Manabe, Yuichiro)

大阪大学・工学研究科・助教

研究者番号：50533668

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：放射線リスクの定量評価については総線量をパラメータとする線形閾値無し仮説が根底にあるが、対抗モデルとして時間に対する微分方程式を作成した。がんリスクが最も問題になることから、突然変異の発生から、多段階で変異が発生しがんが発生する、がんが成長しがん死に至るまでの段階についてそれぞれ時間依存の数理モデル化を目指した。その結果、突然変異についてはもぐらたたきモデルの有効性を確認した。多段階がんについてはもぐらたたきモデルを多段階にしたモデルを作成し、網膜芽細胞腫のデータを概ね再現することを確認した。放射線誘発がんが寿命の短縮に繋がるモデルを作成し、データを概ね再現することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

時間依存性を考慮した数理モデルを作成することで、物理過程としての生体の構成要素の破壊だけではなく、生物過程としての回復を自然に考慮することが可能となる。今回、突然変異の発生から、多段階突然変異によってがんが発生し、がんによって個体が死ぬまでの過程の数理モデルを構築できる見込みが立ったことにより、現状のLNT仮説に替わる、放射線のリスクの定量評価の可能性を示せた。今後、生物種の違いを反映させることが可能になれば、放射線の正確なリスク評価が可能となり、放射線、原子力の利用がより適切に行われるようになり医療が変革される。更に、原子力従事者の作業指針、大規模原子力災害の帰還指針が変わる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Since we considered exposure time as an important variable to construct a mathematical model to counter LNT hypothesis using the total dose as a parameter, we built a time-dependent differential equation. Currently, people are most interested in cancer risk, so we have tried to build mathematical models from the occurrence of mutations, to the occurrence of cancer through multiple mutation stages, and to the stage of cancer growth and death. As a result, we reconfirmed the validity of our model for mutations. With respect to the hypothesis that cancer occurs due to the occurrence of multistep mutations, differential equations in which mutations occur in multiple steps were constructed. As a result, we confirmed that the data of retinoblastoma can be almost reproduced by our mathematical model. We also created a mathematical model of shortening the life span by radiation-induced cancer. As a result, it was confirmed that the data was almost reproducible.

研究分野：放射線生物物理学

キーワード：放射線 線量率 定量評価

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

当課題申請時は一般市民の間では放射線のリスク評価は混迷を極めていた。そこで放射線の影響に関する著名なデータのレビューを行い、「放射線 必須データ 32:被ばく影響の根拠」にまとめた¹⁾。その結果、伝統的な放射線のリスク評価では広島長崎の原爆被曝者の統計データに基づいてがんの発症リスクを推定した被曝線量を変数として直線および直線 + 二次曲線で評価しているが、100 mSv 以下は統計的なサンプル数の不足によって正確な評価はなされておらず防護上の便宜として直線で近似していることが分かった。この事が誤解を生じ、事故後放射線のリスクが過大に評価につながっていたし、100 mSv 以下ではリスクが全く無いという過小な評価にもつながっていた。この混迷を打ち破るために新しい評価モデルの必要性を感じ、リスクを評価するための数理モデルの構築を思い立ち、本研究に着手した。

2. 研究の目的

放射線リスクの定量評価については総線量をパラメータとする線形閾値無し (LNT) 仮説が根底にあり、現在の放射線防護の基礎や実験結果の理解に利用されているが、リスクの過大評価、実験結果の理解が不正確になる等の欠点がある。問題を解消するためには線量率効果の考慮することが重要であると長年指摘されているが、これまでに線量率効果を考慮した統一的な理論的枠組みは存在しない。我々が開発した線量率を考慮した数理モデル (Whack-A-Mole (WAM) モデル) は数々の利点を持っている。本研究では、WAM モデルを発展させ、1. ウィルスからヒトまで適用範囲を確認するとともに、ヒトの線量・線量率効果の推定、さらに分割照射の理論化による放射線ガン治療の定量化および放射線下での作業の定量的スケジュールリングへの応用を目指す。

当初は以上のような目的をたてていたが、研究を進めていく過程で、まずは突然変異発生および多段階の突然変異発生によるがんが発生、がんによる個体死に至るまでの全体図を描くことの重要性を認識したので、それらの研究を行った。

3. 研究の方法

具体的に放射線の生体影響へアプローチ法を述べる。

一般に生体が放射線等の刺激を受けると、膨大な数の DNA が損傷する。それらはほとんど修復されるが、修復しきれないものが残り、結果的に変異細胞が発生する。その後、変異が何段階か起こるとがんの元になる。がんの元は成長し、やがて個体死をもたらす。以上が一般的に考えられている仮説である。我々は 以上の仮説を実証するために利用出来る観測量を探し、それらの現象を再現する数理モデルを構築した。

4. 研究成果

リスクの評価のためには我々はそもそも自然な状態でどの程度の損傷を受けているのかの評価を行った。マラーらが指摘した通り、自然突然変異はそもそも自然放射線では説明できず、少なくとも 1300 倍のギャップがある²⁾。我々もそれに倣って WAM モデルを使ってメガマウス実験の結果から得たパラメータを使って自然突然変異を γ 線換算で計算した。その結果、自然突然変異を引き起こす線量率は 1 [mGy/h] ほどになると評価された。これを大阪の空間放射線量の約 0.1 [μ Gy/y] とを比較すると、その差は約 10^4 倍になり、マラーらの指摘である、少なくとも 1300 倍以上と言う指摘と一致した数値となった。ただ、異なるのは彼は線量で考えたが、我々は線量率で考えたという点である³⁾。なお、ヒトの消費カロリーから計算した活性酸素種の発生から DNA 損傷を再現する数理モデルも作成したが、そこから導き出される数字も同等の値が出た⁴⁾。

これまでにがんの発生を対象とした解析を試みた。データを探してみたが、利用できそうなデータは網膜芽細胞腫くらいであった。そこで網膜芽細胞腫に以下の数式を適用し解析を試みた。

$$\begin{cases} \frac{dN_0(t)}{dt} = -A_0 N_0(t) \\ \frac{dN_1(t)}{dt} = +A'_0 N_0(t) - A_1 N_1(t) \\ \frac{dN_2(t)}{dt} = +A'_1 N_1(t) \end{cases}$$

網膜芽細胞種は特殊ながんで 2 つのがん抑制遺伝子が破壊された場合発症する。遺伝性の場合には生まれた時からすでに 1 個壊れているので 1 回壊れたらがんになり、非遺伝性の場合には 2 回壊れたら発症する。N は細胞数で、添え字は遺伝子の変異の回数を表す。クヌードソンは実験結果をフィッティングするという方法論なのでそもそも微分方程式はない⁵⁾。我々の式は WAM 理論と反応係数が異なり、式の数が増えただけである。図 1 に示す通り

これらの式のパラメータを決めることで遺伝性、非遺伝性ともに概ねクヌードソンの結果を再現できる見通しが立った。

今後研究を進めるためには、色々な国のより詳細なデータが必要である。更には網膜芽細胞腫の他にもステップ数が分かっているがんのデータを探さなくてはならない。

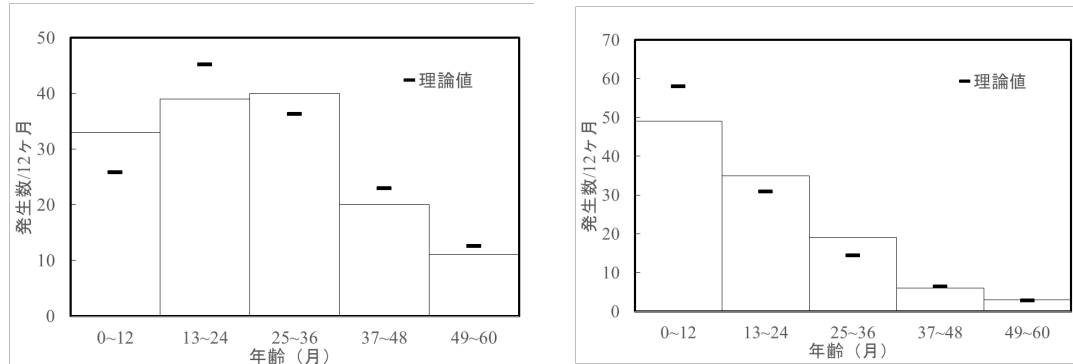


図1 左図は非遺伝性の疫学データと、理論値、右図は遺伝性の疫学データと理論値

環境科学技術研究所ではマウスに8週齢から400日間、色々な線量率の γ 線を照射し、寿命まで観察する実験を行っている⁶⁾。また、100日毎に解剖し、マウスの体内に存在する平均のがんの個数 $f_C(t)$ を数える実験も行っている⁷⁾。マウスががんを持っていない確率を F_{NC} とすると

$$\frac{dF_{NC}(t)}{dt} = -\lambda(t)F_{NC}(t) \Rightarrow F_{NC}(t) = \exp\left[-\int_0^t \lambda(t')dt'\right]$$

と表される。ここで、 λ は単位時間あたり、のマウスあたりのがんの発生数である。すると、生存曲線 $F_S(t)$ は以下のように表される。

$$F_S(t) = 1 - \int_0^t P_D(t, t') \left(-\frac{dF_{NC}(t')}{dt'}\right) dt'$$

ここで $P_D(t, t')$ は時間 t にがんが発生し、 t' でがんが発生する確率である。がんの発生数 f_C とを結びつけると以下の式になる。

$$f_C(t) = \int_0^t \lambda(t')F_S(t')dt'$$

ここで P_d を対数正規分布として対数正規分布パラメータを決定すると、生存率、がん発症数の実験結果を再現できる。以下にメスマウスの実験結果と理論計算結果を図2に示す。

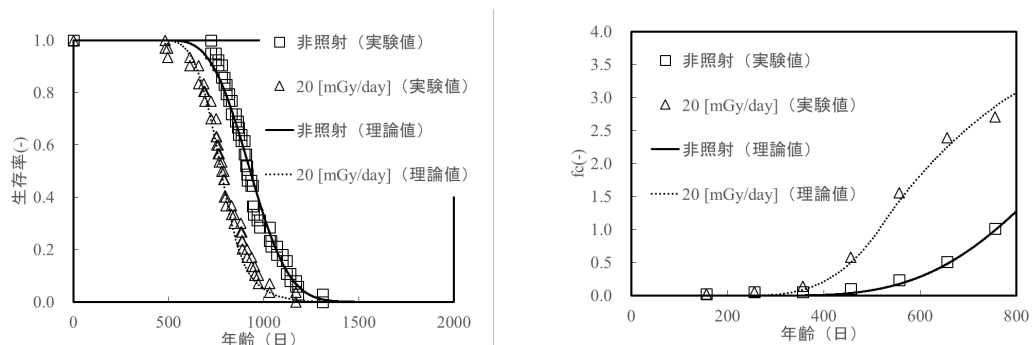


図2 左図はメスマウスの照射時と非照射時の寿命曲線、の実験値と理論値、右図はメスマウスが持っているがんの平均個数の実験値と、理論値

現在、元データの統計的誤差も含めて詳細に検討を進めている。

引用文献

1)放射線 必須データ 32:被ばく影響の根拠、田中 司朗 (著, 編集), 角山 雄一 (著, 編集), 中島 裕夫 (著, 編集), 坂東 昌子 (著, 編集), 一瀬 昌嗣 (著), 宇野 賀津子 (著), 口羽 文 (著), 田 栗 正隆 (著), 竹内 文乃 (著), 中村 清一 (著), 樋口 敏広 (著), 廣田 誠子 (著), 松田 尚樹 (著), 真鍋 勇一郎 (著), 創元社、大阪府 (2016)

- 2) Muller, H. J., & Mott-Smith, L. M., Evidence that natural radioactivity is inadequate to explain the frequency of “natural” mutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 16(4), 277 (1930).
- 3) Wada, T., Manabe, Y., Nakamura, I., Tsunoyama, Y., Nakajima, H., & Bando, M., Dose and dose-rate dependence of mutation frequency under long-term exposure—a new look at DDREF from WAM model. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 53(11), 1824-1830(2016).
- 4) Bando, M., Kinugawa, T., Manabe, Y., Masugi, M., Nakajima, H., Suzuki, K., ... & Toki, H. (2019). Study of Mutation from DNA to Biological Evolution. *International journal of radiation biology*, (just-accepted), 1-42.
- 5) Vilenchik, M. M., & Knudson, A. G., Endogenous DNA double-strand breaks: production, fidelity of repair, and induction of cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(22), 12871-12876 (2003).
- 6) Tanaka, S., Tanaka III, I. B., Sasagawa, S., Ichinohe, K., Takabatake, T., Matsushita, S., ... & Sato, F., No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates. *Radiation research*, 160(3), 376-379 (2003).
- 7) Tanaka III, I. B., Tanaka, S., Ichinohe, K., Matsushita, S., Matsumoto, T., Otsu, H., ... & Sato, F., Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of gamma rays. *Radiation research*, 167(4), 417-437 (2007).

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

- 1) Manabe, Y., Wada, T., Tsunoyama, Y., Nakajima, H., Nakamura, I., & Bando, M., Whack-a-mole model: towards a unified description of biological effects caused by radiation exposure. *Journal of the Physical Society of Japan*, 84(4), 044002(2015).査読有
- 2)Wada, T., Manabe, Y., Nakamura, I., Tsunoyama, Y., Nakajima, H., & Bando, M., Dose and dose-rate dependence of mutation frequency under long-term exposure—a new look at DDREF from WAM model. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 53(11), 1824-1830(2016).査読有
- 3)Tsunoyama, Y., Suzuki, K., Masugi-Tokita, M., Nakajima, H., Manabe, Y., Wada, T., & Bando, M., Verification of a dose rate-responsive dynamic equilibrium model on radiation-induced mutation frequencies in mice. *International Journal of Radiation Biology*, 1–7. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1569772> (2019).査読有
- 4)Masako Bando, Tetsuhiro Kinugawa, Yuichiro Manabe, Miwako Masugi, Hiroo Nakajima, Kazuyo Suzuki, Yuichi Tsunoyama , Takahiro Wada, and Hiroshi Toki., Study of Mutation from DNA to Biological Evolution. *International Journal of Radiation Biology*, accepted (2019).査読有
- 5)放射線誘発変異発生頻度線量率応答モデル WAM モデルを用いたラッセルのマウス実験結果の再解析, 角山 雄一, 鈴木 和代, 馬杉美和子, 中島 裕夫, 真鍋勇一郎, 和田 隆宏, 坂東 昌子, *日本放射線安全管理学会誌* , 17(2),138-149 , 2018 年 11 月.査読有
- 6)放射線誘発突然変異頻度の線量・線量率応答への数理モデル~Whack-A-Mole モデル~の適用, 真鍋勇一郎, 和田隆宏, 中村一成, 角山雄一, 中島裕夫, 坂東昌子, *放射線生物研究* 50(3),211-225 , 2015 年 09 月.査読有
- 7)特集 LNT 仮説への挑戦 2016 年秋の大会企画セッションから, 坂東昌子, 田中司朗, 今井匠, 真鍋勇一郎, 和田隆宏, *日本原子力学会誌*, 59(3), 122-134, 2017 年 03 月.査読無
- 8)生物進化と突然変異—WAM モデル, 真鍋勇一郎, 和田隆宏, 角山雄一, 中島裕夫, 中村一成, 坂東昌子, *統計数理研究所共同研究リポート 360 経済物理学とその周辺*(12), 144-150 , 2016 年 03 月.査読無

〔学会発表〕(計 54 件)

(招待講演: 15 件)

- 1)DNA 損傷量と等価線量率の関係について考える~低線量・低線量率放射線影響の統一的・定量的理解のために~, 真鍋勇一郎, 和田隆宏, 衣川哲弘, 角山雄一, 中島裕夫, 坂東昌子, 第 61 回日本放射線影響学会, 2018 年 11 月 7-9 日
- 2)放射線誘発変異発生頻度線量率応答モデル WAM モデルを用いたラッセルのマウス実験結果の再解析, 角山 雄一, 鈴木 和代, 馬杉美和子, 中島 裕夫, 真鍋勇一郎, 和田 隆宏, 坂東 昌子, *日本放射線安全管理学会 第 15 回 6 月シンポジウム「放射線安全管理と被ばく影響の基準の根拠」*, 2018 年 5 月 24-25
- 3)After Fukushima, what we did & how we should do for the future , Masako Bando, Takahiro Wada, Hiroshi Toki, Tanihata, Yuichiro Manabe, Toshihiro Higuchi, Seiko Hirota, Tatsuhi Shima, *International Dose Effect Alliance Workshop 2016* , 9-10th November, 2016
- 4)低線量放射線のヒトへの影響~物理学知見からの提案~, 真鍋 勇一郎, 和田 隆宏, 角山 雄一, 中島 裕夫, 坂東 昌子, *保物セミナー2016* , 2016 年 11 月 02 日
- 5)低線量放射線生体影響研究における数理モデルの有用性, 真鍋 勇一郎, 和田 隆宏, 角山 雄一, 中島 裕夫, 中村 一成 , 坂東 昌子, *日本放射線影響学会第 59 回大会* , 2016 年 10 月 26 日
- 6)放射線の生体影響を定量評価可能にするもぐらたたきモデルについて~その概要と可能性~, 真鍋 勇一郎, *低線量放射線とその影響に関するシンポジウム* , 2016 年 09 月 20 日
- 7)LNT 仮説への挑戦としての WAM モデル, 真鍋 勇一郎, *日本原子力学会 2016 年秋の大会企*

画セッション「LNT 仮説への挑戦」, 2016年09月08日

8)放射線の生体影響を定量評価可能にするもぐらたたきモデルについて, 真鍋 勇一郎, 第 48 回炉物理夏期セミナー, 2016年08月01日

9)LNT 仮説への挑戦: 新たなる防護指針、放射線生物学の可能性を切り開くための数理モデルの提唱, 真鍋勇一郎, 第 51 回 RI・放射線利用促進セミナー, 2016年02月12日

10)放射線の生体影響を定量評価可能にするもぐらたたきモデルについて: 解説と今後の展開, 真鍋勇一郎, 慶応大学日吉物理学教室コロキウム, 2016年02月02日 11)放射線生体影響の数理モデル, 真鍋勇一郎, 日本学術振興会「原子力は未来技術たりえるか」に関する先導的研究開発委員第 10 回委員会, 2016年01月15日 12)放射線誘発の突然変異を定量化可能にするもぐらたたきモデル: その概要と可能性, 真鍋勇一郎, 理化学研究所セミナー, 2016年01月08日

13)放射線生物影響のもぐらたたきモデルについて, 真鍋勇一郎, 和田隆宏, 中村一成, 角山雄一, 中島裕夫, 坂東昌子, 関西原子力懇談会第 1 回放射線生物影響動向調査委員会, 2015年09月17日

14)放射線の生体影響を定量評価可能にする Whack-A-Mole モデルの概要とその発展の可能性, 真鍋勇一郎, 第四回 放射線計測フォーラム福島, 2015年07月14日

15)放射線生体影響の定量評価を可能にする数理モデル, 真鍋勇一郎, 第 40 回大阪大学・生命機能数理モデル検討会融合研究セミナー, 2015年06月17日

(その他、応募講演: 39 件)

[図書](計 1 件)

放射線 必須データ 32:被ばく影響の根拠, 田中司朗 (著, 編集), 角山雄一 (著, 編集), 中島裕夫 (著, 編集), 坂東昌子 (著, 編集), 一瀬昌嗣 (著), 宇野賀津子 (著), 口羽文 (著), 田栗正隆 (著), 竹内文乃 (著), 中村清一 (著), 樋口敏広 (著), 廣田誠子 (著), 松田尚樹 (著), 真鍋勇一郎 (著), 創元社, 2016年3月10日

[その他]

ホームページ: 低線量放射線研究会 URL: <https://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~manabe/project.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 坂東 昌子、ローマ字氏名: BANDO Masako

研究協力者氏名: 和田 隆宏、ローマ字氏名: WADA Takahiro

研究協力者氏名: 土岐 博、ローマ字氏名: TOKI Hiroshi

研究協力者氏名: 中島 裕夫、ローマ字氏名: NAKAJIMA Hiroo

研究協力者氏名: 角山 雄一、ローマ字氏名: TSUNOYAMA Yuichi

研究協力者氏名: 衣川 哲弘、ローマ字氏名: KUNUGAWA Tetsuhiro

研究協力者氏名: 時田 美和子 (馬杉美和子) 、ローマ字氏名: TOKITA Miwako

研究協力者氏名: 鈴木 和代、ローマ字氏名: SUZUKI Kazuyo

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。