

令和元年6月28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：15K14291

研究課題名(和文) LNT再考・放射線の生体影響の新展開

研究課題名(英文) Reconsideration of LNT: New development of biological effects of radiation

研究代表者

坂東 昌子 (bando, Masako)

大阪大学・核物理研究センター・協同研究員

研究者番号：20025365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：放射線誘発の突然変異発生頻度は、生体内の回復機能とのバランスで決まることを具現した数理モデルWAM(もぐらたたきモデル)を確立発展させ、さらにこの頻度が生物の進化の駆動力としての突然変異と一致していることを明らかにした。成果は、学会、研究会等で発表、特にEU主催国際学会(Oxford: 2017, Paris: 2018)で口頭発表として招待され、多くの知己を得て、阪大核物理センター・学審委員会等と共催の国際会議BER2018(3月)を開催、そこで成果を発表した論文はRRSJournalに採択された。WAM自動計算ソフトを作成公開中、更に放射線治療への適用できるモデルも成功し、医療との連携を計画中。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の放射線防護の原則であるLNTが、特に低線量率、長期被ばくの場合の放射線影響を検討しているUNSCEARも、防護の原則を議論をするICRPも、さらに、大方の生物関連学会でも、再考すべきという機運が高まっている。しかし、LNTに対して「閾値の有無」に焦点があり、福島のような長期低線量率のリスク計算に必要な低線量率の効果がほとんど議論されていなかった。我々のモデルは、これに対して重大な論点を提供したと考える。今後、さらに国際でk那波のみならず、国内でもWAMモデルの結果を知ってもらい、4度の被ばくを受けた日本から世界に情報発信していけるよう、さらに研究を発展させていきたい。

研究成果の概要(英文)：We have established and developed a mathematical model WAM (Wack a Mole) that embodies the repair effect. The results of our work were presented at domestic conferences, study meetings, etc. In particular, the EU-sponsored international conference (Oxford: 2017, Paris: 2018) we were given oral presentation opportunities and the awareness has been increased. In March 2018 we had international conference supported by Osaka University Nuclear Physics Center, Academic-Academia-Academia Collaboration Committee, etc. co-sponsored, BER 2018 (March), and the paper that presented the results there was adopted by RRS Journal and being published online.

研究分野：放射線生物学

キーワード：WAM biological risk radiation LNT megamouse exp. Drosophilla exp. preventing effect endogeneous mutation

1. 研究開始当初の背景

進化の要因である遺伝子の変異は、自然選択による淘汰と確率的に起こる遺伝的浮動によって個体群中に固定する。木村資生は遺伝子レベルでの進化では中立的な変異の遺伝的浮動が重要であることを指摘し(中立説)、異なる種間のアミノ酸の置換率から分子進化速度が推定されたが、近年のゲノム解読技術の進展などから、多くの生物種でこの予想が正しいことが示されている。しかしながら、変異発生率がなぜ一定なのかについてはこれまで明らかになっていない。一方、放射線生物学では、放射線誘発突然変異の実験において放射線を照射しない個体群をコントロールとして用いる必要から、マウスやショウジョウバエなどの自然突然変異発生頻度が測定されている。この二つの事実は分野が異なるためか、これまで結びつけられてこなかったが、我々は数理モデルに基づく定量的な計算から、マウスとショウジョウバエの自然突然変異発生頻度が 10⁻⁹/年/塩基対の程度であることを示した。一方で、同じ数理モデルによる計算から、マウスの自然突然変異における自然放射線の寄与が 1000 分の 1 程度であることも得ており、進化において自然放射線が主要な要因であるとは考えにくい。これらの考察から、数理モデルによって進化における放射線の寄与を研究しようとするに至った。

2. 研究の目的

突然変異発生率と放射線の関連を記述する数理モデル(Whack-A-Mole モデル)によるマウスの解析は、自然突然変異発生頻度のうち自然放射線によるものは僅かであることを示唆している。一方で分子進化速度は生物種によらずほぼ一定で、10⁻⁹/年/塩基対であることが木村資生らにより明らかにされてきたが、その原因が何であるかは明らかにされていない。本研究の目的は、放射線誘発の突然変異発生頻度を定量化する数理モデルを分子進化速度と結びつけることで、進化の主たる原因が、生体内部に起因する DNA の変異にあることを定量的に確立し、生物進化の駆動力に関する研究を遂行したい。

WAM モデルは、生体内外からの様々な刺激による突然変異の発生と修復機能、細胞死等による変異細胞の減少を考慮して突然変異率を求めるもので、これまで様々な種の放射線誘発突然変異率の実験データの再現に成功している。生物は放射線に被曝しなくても突然変異が発生する(自然突然変異)。自然突然変異が、放射線誘発突然変異発生頻度に換算してどれだけの線量率に相当するか(等価線量率)は被曝リスクを考える際に重要である。WAM モデルの利点の一つとして自然突然変異発生頻度の等価線量率が計算可能なことがあり、本研究では、この値を基に進化における放射線の寄与を考える。

マウスではこの等価線量率は、自然放射線量率(0.3 μ Gy/hour 程度)と比較すると、進化において自然放射線でない要因が支配的であることが推定される。WAM モデルを用いて動物種だけでなく植物種や細菌に対しても同様の分析を行うことで、このアイデアの適用可能性を検討する。放射線の影響に対する数理モデルと進化を結びつけることで、分子進化の駆動力に対する新しい展開をもたらしたい。

3. 研究の方法

数理モデル(微分方程式系)によって突然変異率を計算するという取り組みの中で重要なのは、生物は放射線に被曝しなくても突然変異が発生する(自然突然変異)がかなりの部分を占めていることに注目する必要がある。自然突然変異が、放射線誘発突然変異発生頻度に換算してどれだけの線量率に相当するか(等価線量率)は被曝リスクを考える際に重要である。

我々の提唱した放射線による突然変異(現在では突然変異と言わず、変異ということに決まったようである)率の数理モデルは(WAM モデル)の利点の一つとして自然突然変異発生頻度の等価線量率(Equivalent Dose Rate)が計算可能なことがある。本研究では、

- (1) この値を基に進化における放射線の寄与を考える。有名なメガマウス実験データから求めた、マウスの場合の等価線量率が 1.11 mGy/hour であり、自然放射線量率(0.3 μ Gy/hour 程度)と比較すると、ほぼ 1000 - 10000 倍の違いがあり、自然放射線ではこの値は説明できないことがわかっている。この自然とる全変異をより詳細に検討するため、マクロな個体での活性酸素の発生量等の検討を行った。
- (2) 進化において自然放射線でない要因が支配的であることが推定される。WAM モデルを用いて動物種だけでなく植物種や細菌に対しても同様の分析を行うことで、このアイデアの適用可能性を検討する。この中から一種のスケーリング法則が見出されたが、これ等から、種を超えた生命体の寿命や疾患発生率(特にがん発生)との関係が詳細に検討する。

以上を通じて、放射線の影響に対する数理モデルと進化を結びつけることで、分子進化の駆動力に対する新しい展開をもたらす。生物学分野で宮田隆は「進化に寄与する突然変異の主な要因として二つ考えられる。一つは地球上に降り注ぐ放射線のような『物理的要因』と、もう一つは『生物的要因』で、生殖細胞の分裂に際して、DNA が複製される

が、その際生じる DNA の『複製エラー』が考えられる。自然放射線が主な要因であれば、物理的時間はすべての生物に共通であり「分子時計」が成り立つことは理解しやすい。一方、最近、様々なところで論議を呼んでいる C. Tomasetti & B. Vogelstein の論文 (Science, 2 JANUARY 2015・VOL 347 ISSUE 6217) には、細胞分裂における複製エラーががん発生の主な要因であるという主張もある。これらの考察は、生物学的時間(寿命)との関係も論じることができ、興味深い。

これまでは、この両者のいずれが主たる要因であるかは定性的な議論にとどまっていた。我々の発見は物理的要因と生物学的要因を定量化し、ミクロとマクロを繋ぐことによって、自然突然変異は、自然放射線ではなく日常の生物学的な生理活動によって発生することを定量的に示したことになる。

このようなことができたのは、数理モデルによって放射線の影響を定量的に捉え、突然変異のうち放射線によるものがどの程度の割合かを数値で求めたからであり、これまでこの分野に無かった数値的整合性を通じて本質に迫ることができる。

4. 研究成果

数理モデル(微分方程式系)によって突然変異率を計算するという取り組み自身が生物学分野では、その形が微分で表現していることもあり、多くの生物実験や分子生物学分野ではなじみが薄く、進化速度、自然突然変異率、放射線への感受性をひとつの枠組みで取り扱った例はこれまでになかった。一方、進化遺伝学の研究者の間ではポーリングたちの「分子時計」という考え方があり、進化の駆動力である突然変異についてはミクロなプロセスとマクロは進化を結び付けることに関心が寄せられていたが、それでもなお、いわゆる放射線の生体影響の実験との付け合わせはできていなかった。そこで、進化の駆動力として放射線の占める大きさや種による修復機能の差などを含めて定量的に検討し、それを放射線が生体におよぼす影響と突き合わせることを、WAM 模型を使えば可能である。こうした現象論的な分析を進め、突然変異発生についてインプットとアウトプットをミクロとマクロの視点から検討分析した。

以上の分析から、少なくとも、ショウジョウバエとマウス、ヒトの比較検討ができ、それらに共通するメカニズムが明らかになった。この普遍的な発見は、実は、動物だけでなく植物にも適用できると期待できる。そのためには、植物の突然変異を示す遺伝子座の正確な知識が必要で、DNA シークエンスが着々と遺伝子系列の詳細を明らかになっているので比較検討が可能であり、今後の課題である。

なお、新たに、進化と DNA 変異の連動というミクロとマクロを繋ぐ学問の広がりが見えてきたことから、自然突然変異を引き起こすものが自然放射線では説明できず、生体で日常起る変異 (endogenous mutation) が生物体内で発生する活性酸素 (ROS) の量との関連や、細胞増殖頻度と関係があると推察できるが、その数値的整合性を突き止め、更には生物の寿命、そしてがん発生の機序とも結びつける検討を始めており、その一部は、国際会議での講演に盛り込まれている。さらに、「生命とは何か」という基本的問いを追及する方向へと、研究の目標をさらに進めているところである。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 18 件)

Bando M, Kinugawa.T, Manabe Y, Masugi-Tokita M,Nakajima H, Suzuki K, Tsunoyama Y, Wada T, Toki H, “Study of Mutation from DNA to Biological Evolution” International Journal of Radiation Biology, accepted and to be published(2019) ISSN: 0955-3002 (Print) 1362-3095,2019 (Online) Journal homepage: 査読あり <https://www.tandfonline.com/loi/irab20>

Tsunoyama Y, Suzuki,K, Masugi-okita M, Nakajima H, Manabe Y, Wada Tand Bando M “Verification of a dose rate-responsive dynamic equilibrium model on radiation-induced mutation frequencies in mice” Int J Radiat Biol.1-7.2019 DOI: 10.1080/09553002.2019.1569772. 査読あり

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 「市民と科学者の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」日本放射線安全管理学会誌 査読あり 17 巻 2 号 pp138 - 140 : DOI: 10.11269/jjrs.17.125,2019 査読あり

Takahiro Wada, Yuichiro Manabe, Hiroo Nakajima,Yuichi Tsunoyama, Masako Bando, “Dose and

dose-rate dependence of mutation frequency under long-term exposure - A new look at DDREF from WAM model ” J Phys Soc Jpn. 84, 2015: 044002-104004. 査読あり

〔学会発表〕(計 60 件)

国際会議オーラルトーク：

・ M. Bando, T. Wada, Y. Manabe, T. Higuchi, Y. Tsunoyama and H. Nakajima “The Role of Scientists - What we learned after Fukushima?” Radiation protection Week 2016 @ Oxford, Univ). 査読あり

・ M. Bando, T. Wada and Y. Manabe “From DDREF to EDR - what the history of LNT indicates”, ICRP-ERPW 2017(4thInt. nt. Symp. the System of radiological Protection and the 2nd European Radiation Protection Research, @Munich)、査読あり

〔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・角山雄一・中島裕夫。坂東昌子編

創元社 (2016年3月第1版) ISBN978-4-4222-41090-6 C3047)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://radi.rirc.kyoto-u.ac.jp/sci/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：和田隆宏

ローマ字氏名：Takahiro Wada

所属研究機関名：関西大学

部局名：システム理工学部 物理・応用物理学科

職名：教授

研究者番号 (8桁)：30202419

研究分担者氏名：真鍋雄一郎

ローマ字氏名：Yuichiro Manabe

所属研究機関名：大阪大学

部局名：工学研究科量子エネルギー工学講座

職名：助教

研究者番号 (8桁)：50533668

(2)研究協力者

研究協力者氏名：角山 雄一

ローマ字氏名： Yuichi Tsunoyama

研究協力者氏名：尾上 洋介

ローマ字氏名： Yusuke Onoue

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。