

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：55401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K20396

研究課題名（和文）物理モデル型と情報処理型の混合NNによる低線量放射線ストレス応答の推定と制御

研究課題名（英文）Estimation and Control of Low Dose Radiation Response by Mixed NN of Physical Model and Information Processing Model

研究代表者

服部 佑哉（Hattori, Yuya）

呉工業高等専門学校・電気情報工学分野・准教授

研究者番号：30709803

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：低線量の放射線が照射された培養細胞集団では、高線量放射線照射時とは異なるストレス応答が報告されている。本研究では、3次元細胞群のセルオートマトンモデルを基に、細胞内のストレス応答をニューラルネットワークで構築することで、低線量放射線ストレス応答の時空間動態を計算可能なモデルを構築した。このモデルを使って、細胞生存率の線量依存性と時間依存性の実験データを表現可能であることが確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、細胞群の低線量放射線ストレス応答の予測とメカニズム解明を数理的に実施するための基礎的な研究である。これにより、高線量放射線からの外挿ではない、生体内ストレス応答に基づいた低線量放射線のリスク評価や、放射線治療における照射方法の計画立案への貢献も期待できる。

研究成果の概要（英文）：Stress responses in cultured cell populations exposed to low doses of radiation are different from those in high-dose radiation. In this study, based on a cellular automaton model of a three-dimensional cell population, we constructed a neural network model of the intracellular stress response that simulates the spatiotemporal dynamics of the low-dose radiation stress response. Using this model, it was confirmed that experimental data on the dose and time dependence of cell survival response were represented.

研究分野：数理生物

キーワード：数理モデル 低線量放射線 細胞群

1. 研究開始当初の背景

生物個体への低線量放射線の影響度は、実験や解析の困難さにより知見が十分ではないため、高線量の影響度の線形な外挿で推測されている。一方で、培養細胞を用いた実験では、高線量の線形外挿ではない、低線量特有の放射線ストレス応答が観られる。したがって、生物個体への低線量放射線の影響も、高線量放射線からの外挿が困難な非線形性を有している可能性があり、培養細胞で得られている知見を統合して、生体内部でどのような現象が起きているのかを調べる必要がある。特に、これまでの研究で、バースタnder効果と呼ばれる空間的に影響が伝搬する放射線ストレス応答と、照射後のDNA修復速度が一時的に増加する時間的な影響が分かっているため、生体内部の時空間的な低線量放射線影響の伝搬に注目する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、組織、器官、個体の基本構造である「3次元細胞群」において、ミクロな階層である「細胞レベル」で、「低線量放射線ストレス応答の時空間動態」を推定することである。そのために、入力を照射パターン、出力を放射線ストレス応答とし、3次元細胞群の特性を反映したニューラルネットワークを開発する。さらに、本研究では、低線量放射線ストレス応答を制御するために、入力を放射線ストレス応答、出力を照射パターンとした制御モデルも開発する。

3. 研究の方法

(1) 本研究の放射線ストレス応答では、細胞に照射する放射線を入力、細胞のDNA損傷と変異状態、生存状態を出力とする。これらの出力量であるDNA損傷度や変異発生率、細胞生存率が、低線量域では、単調増加・減少にはならない。この応答の機構として、(A) DNA修復速度の一時的な増加と、(B) 細胞の損傷を促進する細胞間コミュニケーションの発生が低線量域でのみ誘発されることが分かっている。本研究では、物理モデル型と情報処理型のニューラルネットワークを用いて、(A)と(B)の機構を取り入れた推定モデルを構築する。

(2) 3次元細胞群において、入力が各細胞への放射線照射パターン、出力が各細胞のDNA損傷度、変異・生存状態であるニューラルネットワークを開発する。細胞増殖の3次元セルオートマトンを基に、放射線照射、伝達物質の拡散、DNA損傷、細胞死の各イベントを、物理モデル型ニューラルネットワークとして表現する。(A) DNA修復速度の一時的な増加と、(B) 細胞の損傷を促進する細胞間コミュニケーションは、構造的に発生するようにする。また、各イベント間の関係性については、3層の情報処理型ニューラルネットワークを用いて表現し、各イベントを接続する。

(3) 構築したモデルの学習を行う。学習時は、2次元のセルオートマトンを用いる。入力として、放射線の線量と線量率に基づいた単位時間当たりの線量の時間変化を用いる。出力には、細胞生存率を用いる。教師出力には、従来研究の細胞生存率の線量依存性の実験データを用いる。

4. 研究成果

(1) 低線量放射線ストレス応答のニューラルネットワークを構築した。構築したモデルを図1に示す。

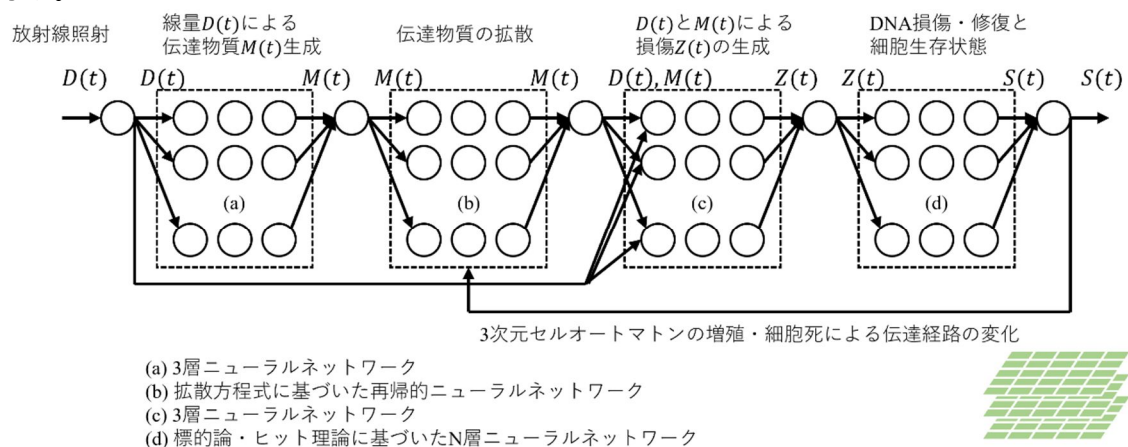


図1 低線量放射線ストレス応答のニューラルネットワーク

3次元セルオートマトンを基に、(a)~(d)のニューラルネットワークから構成されるモデルを構築した。図1の丸はニューロン、矢印はニューロンの入出力方向を示す。ニューロン間には、結合荷重を割り当てている。モデルの1細胞の入力は、線量の時間変化 $D(t)$ 、モデルの出力は細胞生存状態 $S(t)$ とした。図1の $D(t)$ から $S(t)$ までのニューラルネットワークは、1細胞の放射線照

射から細胞生存状態までの各イベントを表現し、3次元細胞群の表現として、3次元セルオートマトンを構成する細胞数分のニューラルネットワークを準備した。

(2) 構築したモデルの学習を実施し、実験データを再現した。実験ではディッシュで培養された細胞に放射線を照射していたため、モデルは2次元セルオートマトンとし、100セル×100セルの10,000セルで細胞生存率を計算した。モデルの細胞生存率は、モデル内の全セルに対する生存状態のセルの割合とした。入力の線量は0~6 [Gy]とし、実験データの細胞生存率を教師信号とした。モデル内のニューラルネットワークの結合荷重や活性化関数のパラメータ学習には、数値解析ソフトウェアのMatlabで準備されている制約なし多変数関数の最小値を求める関数を用いた。また、学習するパラメータの範囲として、学習初期は全てのパラメータを対象とし、学習中期から後期は図1の(a)~(d)のニューラルネットワークごとの局所的なパラメータを対象とした。この学習によって再現した実験データを図2に示す。

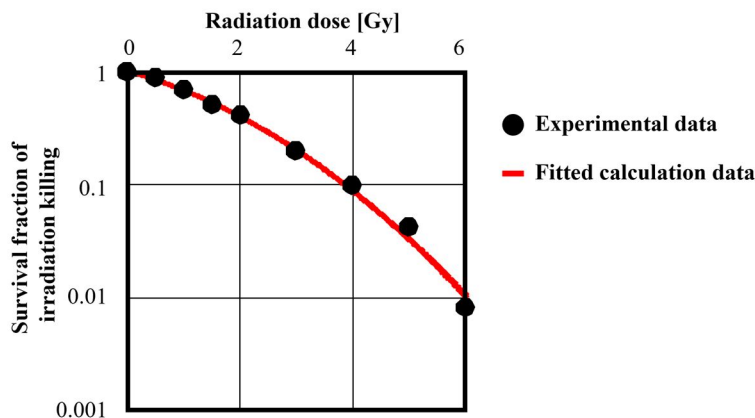


図2 モデルによる生存率の線量依存性の再現
(黒丸は実験データ、赤線はモデルによる計算結果を示す)

図2より、実験データを十分に再現できていることが分かる。また、細胞生存率の時間依存性についても、実験データを教師信号として、同様の条件で学習した。その結果を図3に示す。

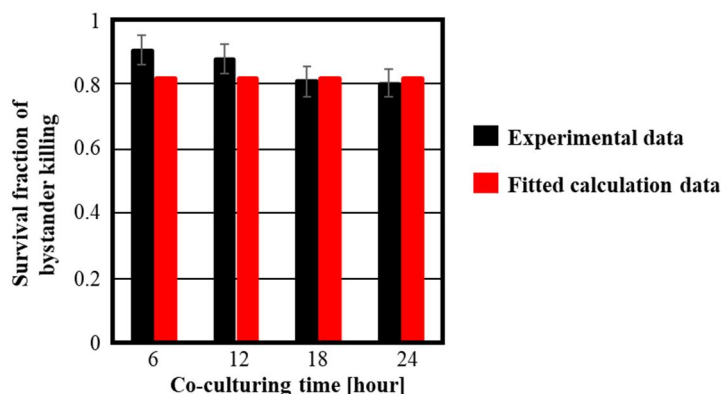


図3 モデルによる生存率の時間依存性の再現
(黒棒は実験データ、赤棒はモデルによる計算結果を示す)

図3より、実験データを十分に再現できていることが分かる。これらの結果より、本モデルは、時空間的な低線量放射線影響の伝搬による細胞生存率を表現可能であること、その表現にニューラルネットワークのパラメータの学習が利用できることが分かった。

(3) 一方で、当初の計画にあった制御モデルによる放射線入力の逆向き推定の学習までには至らなかった。これは、モデルのパラメータの学習として、当初は勾配法を基に進めていたが局所解に留まることが多く、学習の試行錯誤に時間がかかってしまったためである。Matlabの関数を用いた学習も、パラメータの初期値依存性があり、これらの解決と制御モデルの開発が今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 服部佑哉	4. 巻 54(2)
2. 論文標題 放射線影響解析のための数理モデル-バイスタンダー効果の解析-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 放射線生物研究	6. 最初と最後の頁 pp.88-103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 服部佑哉
2. 発表標題 細胞群の放射線誘発バイスタンダー効果と適応応答の数理モデル化とパラメータ学習
3. 学会等名 日本数理生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuya Hattori, Ritsuko Watanabe, Akinari Yokoya, Daisuke Kurabayashi
2. 発表標題 A mathematical model of low-dose / low-dose-rate radiation effect: One-target multi-hit model with damage repair function
3. 学会等名 日本放射線影響学会第62回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 DNA損傷修復の時間変化を考慮した放射線誘発の標的論モデル
2. 発表標題 服部 佑哉, 渡辺 立子, 横谷 明德, 倉林 大輔
3. 学会等名 日本数理生物学会年会2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------