

令和 6 年 6 月 2 0 日現在

機関番号：8 2 6 4 1

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：2 0 K 1 9 9 7 2

研究課題名（和文）細胞競合と複製エラーを考慮した低線量・低線量率放射線生物影響の数理モデルの構築

研究課題名（英文）Construction of mathematical models for the biological effects of low-dose and low-dose-rate radiation assuming cell competition and replication errors

研究代表者

内之宮 光紀（Uchinomiya, Kouki）

一般財団法人電力中央研究所・サステナブルシステム研究本部・主任研究員

研究者番号：4 0 7 8 4 4 2 6

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,500,000 円

研究成果の概要（和文）：複製エラーのみを考慮することにより、多くのがんの発がんリスクを説明することができた。一部のがんでは推定されたパラメータが既存の研究結果に比べて過大であったため、外的要因を考慮したところ、既存の知見と同程度のパラメータ範囲で発がんリスクを説明できた。また、放射線による損傷の蓄積が幹細胞競合によって抑制されるか促進されるかは、細胞の性質だけでなく、細胞プール中の総細胞数や空間構造の有無によって異なる可能性があることを示した。さらに、複製エラー、外的要因によるDNA損傷、細胞競合を合わせて考えることで、発がんに低線量・低線量率放射線がどのように影響するかを解析するための基盤を作った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、基礎生物学、放射線防護、医療などの放射線利用を考える面においても重要である一方、検出が難しく十分解明されていない低線量・低線量率放射線の発がんへの影響を捉えるための基盤となる数理モデルを開発した。複製エラーと外的要因によるDNA損傷を考慮することで、複製エラーを基準として放射線などの外的要因によってどれだけ発がんリスクが上昇するかを議論できる。また、低線量・低線量率被ばくにおいて重要だと考えられる幹細胞競合を考えることで、放射線発がんをより一般的に捉えることができる。

研究成果の概要（英文）：The mathematical model showed that the risks of many cancers could be explained by replication errors. In some cancers, the estimated parameters were excessively high compared to the results of previous studies. When external factors were taken into account, the mathematical model could explain the cancer risks within parameter ranges consistent with existing knowledge. I also showed whether the accumulation of radiation-induced damage is suppressed or promoted by stem cell competition may qualitatively differ depending not only on the properties of the cells but also on the total number of cells in the cell pool and the spatial structure. Furthermore, by considering replication errors, DNA damage due to external factors, and cell competition together, I have constructed a mathematical model that lays the foundation for analyzing how low-dose and low-dose-rate radiation affects cancer risk.

研究分野：数理生物学

キーワード：低線量率放射線 数理モデル 細胞競合 発がんリスク 進化ゲーム理論 多段階発がんモデル

1. 研究開始当初の背景

低線量・低線量率放射線の生物影響は、基礎生物学に限らず、放射線防護や医療、放射線利用を考える面においても重要であるが、検出が難しく十分解明されていない。放射線が発がん率などに影響を与えることは広く知られており、特に原爆被爆者の疫学データから中・高線量域におけるリスクは良く調べられている。一方、被ばくした総線量が同じ場合でも、線量率が低い場合に生物影響が小さくなる現象は線量率効果として知られている。中国やインドの高自然放射線地域住民の疫学調査では、積算線量が高くなっても、高線量率被ばくの場合に中・高線量域であられるようながんリスクの増加は見られない。この違いは低線量・低線量率域において高線量・高線量率域とは生物学的メカニズムが異なるために生じると考えられる。

がんの生涯リスクは細胞分裂時の複製エラーなどの内的要因によって説明できるという報告がある (Tomasetti & Vogelstein, Science, 2015)。この観点は細胞レベルで発がんリスクを捉えるものであるが、発がんには組織中にがん細胞が広がるプロセスが必要なため、組織レベルでそのリスクを議論する場合には、細胞間の相互作用を考慮する必要がある。放射線発がんのターゲットとされる幹細胞に見られる重要な細胞間相互作用の 1 つに幹細胞競合がある。幹細胞競合は、幹細胞プール中の正常な幹細胞と突然変異などによって生じた異常な幹細胞が相互作用して、一方が他方を排除して増殖する現象であり、組織の恒常性や幹細胞の維持などに働く。一般公衆や原子力発電所の作業者の被ばくで考慮すべき低線量・低線量率域での被ばくでは、組織中に放射線の影響を受けた細胞と受けていない細胞が混在すると考えられる。もし、放射線の影響を受けた細胞が幹細胞競合によって排除されれば、組織レベルの放射線の影響は細胞レベルで見た場合よりも小さくなると考えられる。マウスを用いた実験では、高線量の X 線を照射した造血幹細胞と非照射の細胞を混ぜて移植した場合、照射した細胞が排除されることが報告されている (Bondar & Medzhitov, Cell Stem Cell, 2010)。しかしながら、生体内で放射線の影響を受けた細胞と受けていない細胞を区別し、幹細胞競合の過程を追うのは困難である。疫学研究や細胞・動物実験のみでは解明できない、低線量・低線量率放射線による生物影響をより正確に評価するためには、放射線の直接的な影響に加え、細胞間の相互作用や複製エラーを考慮した数理モデルを構築する必要がある。

2. 研究の目的

本研究は、組織の恒常性維持に重要であると考えられる生物学的なメカニズムを考慮した、低線量・低線量率放射線による生物影響を解明するための数理モデルの構築を目的とする。本研究では、まず放射線による直接的な影響と複製エラーに起因する影響を峻別できるモデルを構築し、複製エラーによってがんの生涯リスクだけでなく、経時的な発がんリスクも説明できるかを検証する。また、従来の発がんに関する数理モデルではほとんど考慮されていなかった幹細胞競合の影響を考慮したモデルを構築し、前がん状態における幹細胞競合が放射線による損傷の蓄積に与える影響をより一般的に記述することを目指す。

3. 研究の方法

(1) 複製エラー損傷モデル

細胞の状態を「外的要因による DNA 損傷」と「複製エラー」の 2 つの変数で記述することで、放射線による直接的な影響と複製エラーに起因する影響を峻別する(図 1)。細胞は Growth phase で増殖し、Stable phase では細胞数が一定に保たれるように分裂と排除が生じる。分裂時に一

一定確率で複製エラーが生じ、外的要因により時間あたり一定の確率で DNA 損傷が生じる。一定数のがん遺伝子に変異（損傷もしくは複製エラー）が生じるとがんになる。まずは、複製エラーのみを考慮して、このモデルをがん統計データに適用することで、複製エラー率やがん化に必要な遺伝子の数を推定する。それを既存の知見と比較し、推定されたパラメータの妥当性を検証し、それが既存の知見と異なるようであれば、外的要因によって推定が改善されるかを考察する。

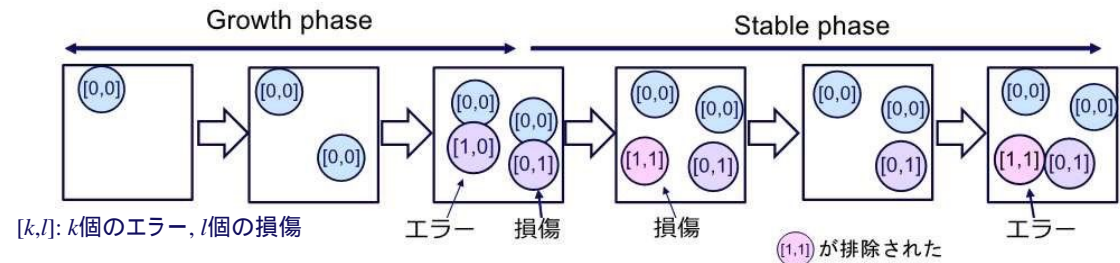


図 1: 複製エラー損傷モデル概念図

(2) 進化ゲームモデル

古典的な発がんモデルでは細胞それぞれの適応度（分裂能力や排除されにくさなど）は、細胞間相互作用に依存せず決定すると仮定されていた。進化ゲーム理論は、個体間の相互作用によって適応度が決定される状況を扱う理論である。照射と幹細胞競合を模したプロセスを、進化ゲーム理論を応用してモデル化することにより、細胞間相互作用を明確化した（図 2）。このモデルでは、細胞数一定の細胞プール中を想定する。放射線の影響を受けていない無傷細胞と、放射線によって損傷した損傷細胞の二種類を設定し、細胞プール中に損傷細胞が広がるまでの時間を調べた。進化ゲーム理論では、空間構造の有無が結果に大きな影響を与える場合があることが知られている。人体でも、細胞は空間的に秩序立って存在しているため、空間構造が競合に与える結果を検証することは幹細胞競合と放射線影響の研究を進める上で有用である。まずは空間構造のないシンプルなモデルを解析し、幹細胞競合によって損傷の蓄積がどのように影響を受けるかを調べた。次に、空間構造を考慮したモデルを解析し、空間構造がない場合との比較を行った。

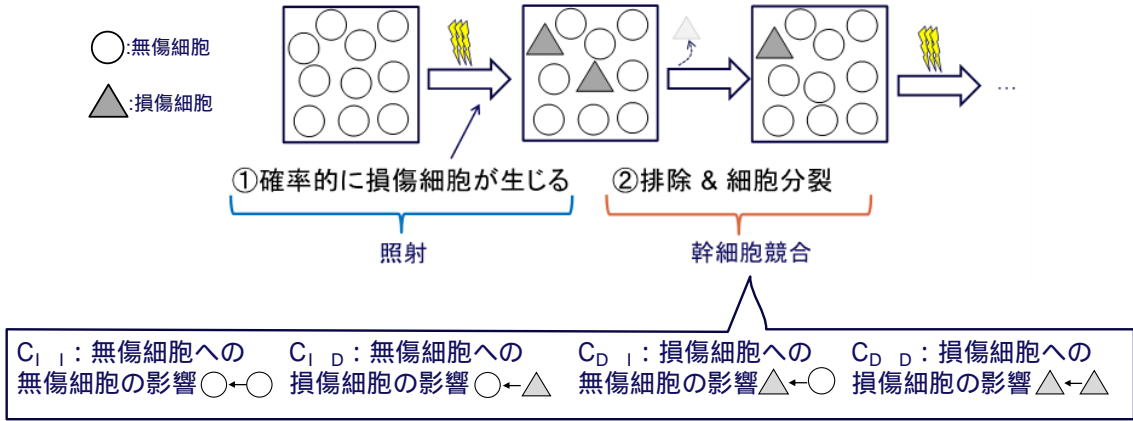


図 2: 進化ゲームモデル概念図

4. 研究成果

(1) 複製エラー損傷モデル

複製エラー損傷モデルでは、複製エラーのみを考慮することで様々ながんの発がんリスクの統計データを説明することができた。しかし、肺がんでは推定されたパラメータが既存の研究結果に比べて過大であったため、喫煙による DNA 損傷を考慮したところ、既存の知見と同程度のパラメータ範囲で発癌リスクを説明することができた。さらに、エラーと損傷が存在する場合の発がん

んリスクからエラーのみの場合の発がんリスクを引いたリスク差を調べた。リスク差の時間変化は、0 から徐々に大きくなり、ある程度大きくなったところで減少し始め、最終的に 0 になる一山型を描いた。パラメータを変えて調べたところ、がん化に多くの変異が必要で、細胞分裂率が小さいほどリスク差の増加が始まるのは遅くなり、その最大値は大きくなることが示された。このことから、細胞の分裂が遅い組織においては放射線などの外的影響が表れるのは遅いことが予測された。研究結果は、PLOS ONE 誌に掲載された(Uchinomiya and Tomita, PLoS One, 2023)。

(2) 進化ゲームモデル

進化ゲームモデルでは、高線量率の場合にはすべての無傷細胞がすぐに損傷細胞となるため、競合の影響はほぼ無視できるが、低線量率では幹細胞競合によって損傷の蓄積が抑えられる場合があることを示した。特に、同種の細胞同士で相互作用した場合により排除されにくくなる状況では、放射線影響を抑制するか促進するかが、細胞の性質が同じであっても細胞プール中の総細胞数によって変化することを示した。空間構造の影響を調べるために、格子空間上に細胞を配置し、近くの細胞と相互作用すると仮定して幹細胞競合における空間構造の影響について解析を行った結果、空間構造がない場合で放射線の影響が抑制されるパラメータであっても、空間構造がある場合には逆に促進する場合があることを示した。本成果は、放射線を照射した細胞と非照射細胞を混合培養した結果を用いて、これらのパラメータが実際の生物でどのようになっているかを推定する研究につながる。さらに、複製エラー損傷モデルで仮定した複製エラーと外的要因による DNA 損傷、進化ゲームモデルで仮定した幹細胞競合を合わせて考えることで、前がん状態で生じる幹細胞競合が発がんに与える影響を論じることが可能になると考えられる(図 3)。これらの結果の一部は、日本数理生物学会年会(2021 年度、2022 年度、2023 年度)や日本放射線影響学会の年会(2021 年度、2023 年度)で発表した。

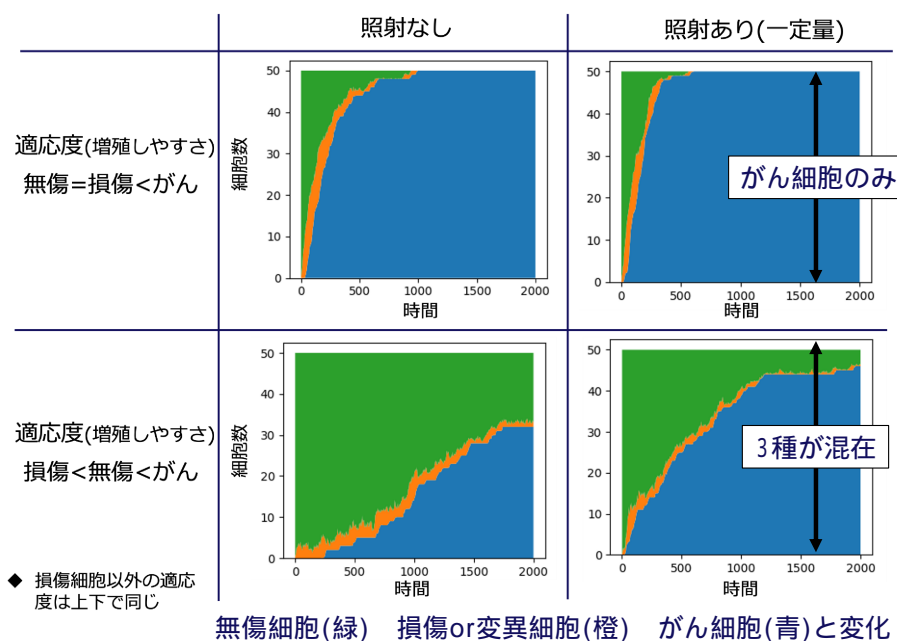


図 3: 進化ゲームモデルに複製エラーと外的要因 (照射) を組み込んだシミュレーション結果の一例。変異細胞の適応度が低いと、がん細胞が生じる前に排除されやすいので、がん細胞が全体に広がるまでにより長い時間がかかる。

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 1件）

1. 著者名 Uchinomiya Kouki, Tomita Masanori	4. 巻 18
2. 論文標題 A mathematical model for cancer risk and accumulation of mutations caused by replication errors and external factors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0286499
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0286499	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 内之宮光紀、富田 雅典
2. 発表標題 頻度依存的適応度を用いた細胞競合の数理モデル
3. 学会等名 2023年度日本数理生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内之宮光紀、富田 雅典
2. 発表標題 低線量率放射線影響の幹細胞競合による抑制に関する頻度依存的適応度を考慮した数理モデル
3. 学会等名 日本放射線影響学会第66回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内之宮光紀、富田雅典
2. 発表標題 ロトカ-ヴォルテラ競争方程式を用いた放射線誘発幹細胞競合の解析
3. 学会等名 2022年度日本数理生物学会年会
4. 発表年 2022年

1．発表者名 Kouki Uchinomiya, Masanori Tomita
2．発表標題 A mathematical model of the effect of mutagenesis caused by replication errors and external factors on cancer risk
3．学会等名 The 12th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology（国際学会）
4．発表年 2022年

1．発表者名 内之宮光紀、富田雅典
2．発表標題 空間構造の有無が幹細胞競合による放射線影響の抑制効果に及ぼす影響についての研究
3．学会等名 第31回日本数理生物学会大会
4．発表年 2021年

1．発表者名 内之宮光紀、富田雅典
2．発表標題 幹細胞競合による低線量率放射線影響の抑制に空間構造が与える影響の数理モデルによる検討
3．学会等名 日本放射線影響学会第64回大会
4．発表年 2021年

1．発表者名 内之宮光紀、富田雅典、岩崎利泰
2．発表標題 変異の蓄積で生じるがんに対する外的要因の影響についての数理モデル
3．学会等名 第30回日本数理生物学会年会
4．発表年 2020年

1. 発表者名 内之宮光紀、富田雅典、岩崎利泰
2. 発表標題 発がんリスクと複製エラーと放射線等の外部要因による突然変異の蓄積に関する数理モデル
3. 学会等名 日本放射線影響学会第63回大会
4. 発表年 2020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
---------	---------