

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 12 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24540128

研究課題名(和文) DNA 2本鎖切断生成過程における確率論の応用と理論

研究課題名(英文) Application of probability theory to the generation of double-strand breaks of DNA

研究代表者

税所 康正 (SAISHO, Yasumasa)

広島大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70195973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：まず低線エネルギー付与(LET)条件下において確率モデルを構築し、DNA 2本鎖切断数の放射線量依存性に関する結果を論文としてまとめて発表することができた。

次に、dsb生成数の照射する放射線量とLET依存性について結果が得られ、今後計画しているクラスター損傷と呼ばれる、さらに複雑な損傷についての放射線量とLET依存性の研究に引き継ぐことができた。

一方、数学的にも多次元ブラウン運動の到達時間に関する結果が上記数理モデル構築に際して、重要な役割を果たすことが分かり、この方面での今後の展開も開かれることとなった。

研究成果の概要(英文)：First, we got the dose dependence of the generation of DNA double-strand breaks (dsbs) by constructing stochastic models and published a paper of this results.

Next, we considered the double dependence of the generation of dsbs on dose and linear energy transfer (LET) by extending our previous mathematical models.

We also found that the theory of hitting times of a Brownian motion is deeply related to this problem.

研究分野：数学(確率論)、数理生物学

キーワード：確率モデル DNA 2本鎖切断 放射線量 線エネルギー付与

### 1. 研究開始当初の背景

申請者は査読付論文(*Stochastic Models*, 22, 273-287 (2006))や、前回助成を受けてた科研費研究 (No. 21540131) において、体内に取り込まれた有害物質の代謝に関する問題や、セミの羽化・交尾の生態などの生物学的未解決問題を確率モデルを構築し解析した。またそれらの応用と合わせて、数理モデルを解析する上で気づいた数学的な問題(反射壁確率過程の安定分布・極限分布の問題)も並行して考え、結果を得ることができた。これらの研究を行う中で、本申請研究の分担者、伊藤 敦 氏(放射線生物学)からDNAの切断に関する未解決問題を確率モデルを用いて考える提案を受けた。申請者は、これまでに申請者が他の生物学的問題に対して行った確率モデルを用いた手法、および過去に DNA の切断に対して行った数学的考察(*Statistics & Probability Letters* 43 (1999), 361-367)を発展させることで数学的に予測できる可能性があることに気づき、伊藤氏との共同研究を開始した。

### 2. 研究の目的

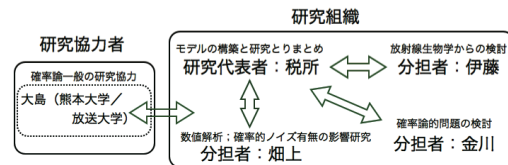
本研究の目的は、DNAに致命的な損傷を与える2本鎖切断(dsb)の放射線照射による生成プロセスを確率(数理)モデルを構築して解析し、照射する放射線の線量に対し、2本鎖切断の数がどのように依存するのか、さらに DNA に損傷を与え最終的な生物作用に大きな影響をもたらす、放射線が軌跡の周囲に与えるエネルギー密度(LET「線エネルギー付与」という)の違いに対して2本鎖切断の数がどのように変化するかを予測し、これらに合わせて出現する数学的問題を解決することにある。

### 3. 研究の方法

常に申請者(研究代表者)と研究分担者間の連絡を緊密にして、最低年に二回は実際に顔を合わせた上での集中した研究を行い、さらに必要に応じて専門家の意見なども聞く機会を

設ける。結果の計算機シミュレーションを行う。

- 研究の統括, 確率モデルの構築, 確率論的問題の解決(主に税所が担当)
- 放射線生物学からの検討(伊藤が担当)
- 確率論的問題の数学的検討(税所と金川が担当)
- 確率項の影響解析・数値解析(主に畑上が担当)



### 1. 各テーマにおける研究計画・方法と分担者との役割分担状況

#### (1) 低 LET 時の照射線量と 2 本鎖切断の生成数との関係

すでにいくつかの端緒的な結果が出ているので、これらの結果を詳細に吟味して必要があればモデルを修正し完成度を高める。

#### (2) LET が変化した場合の2本鎖切断の生成数との関係

飛躍型マルコフ過程を用いたモデルを構築することから始める。研究代表者が、確率微分方程式の近似について数々の研究がある分担者の金川氏と共同で研究を進め、さらに必要に応じて熊本大学工学部名誉教授(放送大学)の大島 洋一氏に研究協力者としてマルコフ過程についての助言を求めるとりである。

#### (3) DNA の修復を考慮した確率モデル

分担者の伊藤氏と共同で最適な確率モデルを探る。

#### (4) モデルに現れる確率過程の応用と計算機シミュレーション

2007年に、ある力学系に確率的ノイズを付与することによって、力学系の軌道の挙動が大きく変化する現象について共同研究を行った畑上氏にも分担者として協力を求める。構築した数理モデルを使って計算機シミュレーションをする上で貴重な知見を得ることができるものと思っている。

計算機を用いて確率過程をシミュレートすることに関しては、分担者の金川氏が数々の経験をもっているので、協力を求める計画である。この近似では当然近似による誤差の評価や収束の早さの研究も重要で、金川氏の反射壁確率過程の近似に関する最近の結果や、申請者との共同研究(Dynamic Systems and Applications Journal 15 (2006), 287-300)などが大いに役立つと思われる。また、コンピュータを用いて確率過程を数値近似することは、いわゆる刻み幅(時間軸)と近似の程度とのバランスが難しく、応用を考えるにあたってはとくにシミュレート結果の妥当性の検討が必要となる。そのため、この方面の経験が豊富である分担者畑上氏に協力を求める。

#### (5) 出現する数学的な問題を解決する

例えば *Ecological Modelling*, 207, 155-158 (2007) や *Stochastic Models*, 22, 273-287 (2006) などで昆虫の生態や、体内に取り込まれた有害物質の代謝に関する問題を研究する過程で現われた数学的な問題を扱ったように、今回の研究においてもさまざまな数学的な問題が現われる可能性が高い。それらの問題の解決には、申請者が中心となって分担者金川氏と共同研究を行う。また、必要に応じて大島氏にアドバイスを求める予定である。

#### 4. 研究成果

初年(平成24)度はまず低線エネルギー付与(LET)条件下におけるモデルを構築し、得られた結果を論文としてまとめて発表することができた。すなわちここでは、Poisson分布モデルと2項分布モデルの2つのモデルを考えて、どちらのモデルにおいても近似的

に、dsb数/全切断数は線量に比例し、平均dsb数は線量の2乗に比例することが示された。また、平均dsb数の線量の2乗に対する比例定数(いわゆるLQモデルにおいて $\beta$ とされるもの)は、各2本鎖上のssbをdsbと認識する範囲(感受性域と呼ばれることもある)を表す定数によって一意的に決定されることがわかった。さらに、哺乳類細胞内のDNAにおけるdsb数の線量による変化に、Poisson分布モデルと2項分布モデル間の差がみられないのに対し、Phage PM2 DNAの場合に、高線量域で両モデルに明確な差が出ることを報告した。

この結果はいくつかの研究集会でも紹介することができた。また、申請書の研究計画にあるように、LETが変化した場合にdsbのLET依存性を調べるに当たり、どのような確率モデルを構築することが最適であるかについて、分担者の伊藤氏と密接に相談を繰り返しながら次年度へ研究を継続した。

平成25年度は、低LET条件下における2つの確率モデル(Poisson分布モデルと2項分布モデル)に基づいて前年度までに得られた結果を元にして、dsb生成の、放射線量とLETに関する依存性を調べた。まず最適な確率モデルを構築するために、分担者の伊藤氏と緊密に討論を繰り返しながら改良をすすめた。この間、分担者の畑上氏と相談しながら適宜計算機によるシミュレーションも行っており、実際に観察される現象と照らし合わせた。この結果はいくつかの研究集会でも紹介し、参加者とさまざまな観点から討論をすることができた。特に、九月に静岡大学で開催された日本数理生物学会年会において採択された、「放射線によるDNA損傷問題の周辺——数理モデルの可能性と役割」という企画シンポジウムでは、自身発表するとともに、関連する研究の発表を聞き、全国の放射線生物学者と活発な意見交換を行うことができたことは有意義であった。

最終年度(平成26年)ではこれまでに構築した数理(確率)モデルから得られたシミュレーション結果を分担者伊藤氏とともに検討し、これに基づいて数理モデルの改良を行った。本研究によって、dsb生成数の照射する放射線量とLET依存性について結果が得られたことになり、次年度からすでに採択が内定している、クラスター損傷と呼ばれる、さらに複雑な損傷についての放射線量とLET依存性の研究に引き継ぐことができる。

一方、数学的にも多次元ブラウン運動の到達時間に関する結果が上記数理モデル構築に際して、重要な役割を果たすことが分かり、この方面での今後の展開も開かれることとなった。

研究期間内に結果を雑誌にまとめて、論文投稿することは時間的に間に合わなかった

が、現在論文に作成段階であり、3年間の本研究の成果として当初予定した成果は得られたと考える。この間最終年度に、2回にわたって研究成果を海外で開催された研究集会で口頭発表し、参加した研究者から貴重なコメントを得ることができ、今後の研究に役立てることができた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

1. H. Takahashi, S. Kanagawa and K. Yoshihara, Asymptotic behavior of solutions of some difference equations, *Stochastic Analysis and Applications*, 査読有, 掲載決定済み.
2. L. Tang and I. Hataue, Dependence of global bifurcation of cavity flow on locally added random noises, *Information*, 17-9 (2014), 4299-4306, 査読有.
3. Itaru Hataue, On Dependence of Structure of Numerical Solutions of Compressible Euler Equations on Random Noises, *Theo. Appl. Mech.*, 62 (2014), 81-89, 査読有.
4. S. Kitabatake, T. Ushiroda, R. Hirayama, Y. Furusawa, T. Funayama, Y. Yokota, Y. Okahata, A. Ito, Immunofluorescence observation of oxidative damage of DNA induced by heavy ions from TIARA, *JAEA Takasaki Annual Report 2013* (2013), 86-86, 査読有.
5. Y. Saisho and A. Ito, Mathematical models of the generation of radiation-induced DNA double-strand breaks, *Journal of Mathematical Biology*, 67-3 (2013), 717-736, 査読有, 10.1007/s00285-012-0567-0.
6. 税所 康正, 伊藤 敦, DNA2本鎖切断生成の確率モデル, *数理解析研究所講究録*, 1853 (2013), 202-209, 査読無, <http://www.kurims.kyoto-u.ac.jp/~kyodo/kokyuroku/contents/pdf/1853-24.pdf>
7. Ling-Xiang Tang and Itaru Hataue, Dependence of Bifurcation of Flow Structure in Cavity on Numerical Conditions, *Information*, 10 (2013), 7297-7309, 査読有.
8. S. Kanagawa and B. T. Nohara, The nonlinear Schrodinger equation created by the vibration of an elastic plate and its dimensional expansion, *Discrete and Continuous Dynamical Systems, Supplement Volume* (2013), 415-426, 査読有, 10.3934/proc.2013.2013.415
9. R. Hirayama, A. Ito, M. Noguchi, Y. Matsumoto, A. Uzawa, G. Kobayashi, R. Okayasu, Y. Furusawa, OH radicals from the indirect actions of X-rays induced cell lethality and mediate the majority of the oxygen enhancement ratio, *Radiat. Res.*, 180 (5) (2013), 514-523, 査読有, 10.1667/RR13368.1
10. T. Ohigashi, H. Arai, T. Araki, N. Kondo, E. Shigemasa, A. Ito, N. Kosugi and M. Katoh, Construction of the Scanning Transmission x-ray Microscope Beamline at UVSOR, *Journal of Physics: Conference Series*, 463 (2013), id. 012006, 査読有, 10.1088/1742-6596/463/1/012006.
11. 伊藤 敦, 井上敬文, 竹原孝二, 瀧 慶暁, 篠原 邦夫, 毛髪のカルシウム含量と酸化状態のサブミクロン顕微マッピング, *X線分析技術の進歩*, 43 (2012), 161-167, 査読有.
12. S. Kanagawa, The Euler-Maruyama Approximation for the reflecting Ornshtein-Uhlenbeck Processes Using the Penalty Method, *Theoretical and Applied Mechanics Japan*, 61 (2012), 207-214, 査読有.

[学会発表] (計 20 件)

1. 伊藤敦, 後田藤太, 福嶋大, 山口力, 前田宗利, 富田雅典, バイスタンダー細胞におけるDNA

- 損傷, 日本放射線影響学会第57回大会(招待講演), 2014年10月01日~2014年10月03日, かごしま県民交流センター, 鹿児島市, 鹿児島県.
2. 畑上 到, 唐 凌翔, キャピティ流れにおける分岐過程への数値誤差の影響と局所性に関する数値的研究, 日本応用数理学会2014年度年会, 2014年09月03日~2014年09月05日, 政策研究大学院大学, 東京都.
  3. Y. Saisho, On the mathematical models describing the generation of DNA damages by radiation, ICM Satellite Conference 2014: The Fourth Asian Conference on Nonlinear Analysis and Optimization, 2014年08月05日~2014年08月09日, National Taiwan Normal University, Taipei, Taiwan.
  4. Y. Saisho, Stochastic models describing the generation of dsbs of DNA by radiation, The 10th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, Special Session 129: Qualitative and Quantitative Techniques for Differential Equations Arising in Economics(招待講演), 2014年07月07日~2014年07月11日, Universidad Autonoma de Madrid, Madrid, Spain.
  5. S. Kanagawa, S-continuous financial time series composed from the delta-function, The 10th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, Special Session 129: Qualitative and Quantitative Techniques for Differential Equations Arising in Economics(招待講演), 2014年07月07日~2014年07月11日, Universidad Autonoma de Madrid, Madrid, Spain.
  6. S. Kanagawa, Optimal portfolios based on weakly dependent data, The 10th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, Special Session 129: Qualitative and Quantitative Techniques for Differential Equations Arising in Economics(招待講演), 2014年07月07日~2014年07月11日, Universidad Autonoma de Madrid, Madrid, Spain.
  7. S. Kanagawa, How to find jump-times of a Black-Scholes model with jumps for Nikkei 225 stock index, ICM Satellite Conference 2014: The Fourth Asian Conference on Nonlinear Analysis and Optimization, 2014年08月05日~2014年08月09日, National Taiwan Normal University, Taipei, Taiwan.
  8. 税所 康正, 伊藤 敦, 放射線による DNA2本鎖切断生成の LET 依存性を表す数理モデル, 日本放射線影響学会第56回大会, 2013年10月18日~2013年10月20日, ホテルクラウンパレス青森, 青森市, 青森県.
  9. 税所 康正, 伊藤 敦, 放射線によるDNA 切断生成の数理モデル, 第 23 回日本数理 生物学会大会・企画シンポジウム「放射線による DNA 損傷問題の周辺 — 数理モデルの可能性と役割」(招待講演), 2013年09月11日, 静岡大学工学部, 浜松市, 静岡県.
  10. 畑上 到, 白鳥昇治, 楯円柱まわりの遷音速流れにおけるノイズの影響に関する数値的研究, 日本応用数理学会2013年度年会, 2013年09月09日~2013年09月11日, アクロス福岡, 福岡市, 福岡県.
  11. 税所 康正, 放射線による DNA 2本鎖切断生成を表現する確率モデルについて, 第 50 回放射線影響懇話会(招待講演), 2013年07月27日, 佐賀大学, 佐賀市, 佐賀県.
  12. Y. Saisho, Examples of randomvariables in the field of mathematical biology, Taiwan- Japan Bilateral Symposiumon Mathematics Education 2013, 2013年06月06日~2013年06月08日,

- National Taiwan Normal University, Taipei,  
Taiwan.
13. 畑上 到, 圧縮性オイラー方程式の数値解の構造へのランダムなノイズの影響について, 第62回理論応用力学講演会, 2013年03月06日~2013年03月08日, 東京工業大学, 東京都.
  14. 畑上 到, 和泉 明憲, 3種の生物の補食・競争数学モデルにおける種々のパラメータ依存性に関する研究, 日本応用数学会環瀬戸内応用数理研究部会第16回シンポジウム, 2013年1月05日~2013年01月06日, 愛媛大学, 松山市, 愛媛県.
  15. 税所 康正, 伊藤 敦, 放射線による DNA 2本鎖切断生成の確率モデルについて, バイオメディカル・ファジィ・システム学会第25回年次大会, 2012年12月26日~2012年12月27日, 東京都市大学, 東京都.
  16. S. Kanagawa, B. T. Nohara, The Nonlinear Schrödinger Equation Propagating on an Elastic Plate, The International Conference on the Theory, Methods and Applications of Nonlinear Equations (招待講演), 2012年12月20日, Texas A&M University, Kingsville, Texas, USA.
  17. 税所 康正, 伊藤 敦, DNA 2本鎖切断生成の確率モデル, 2012年度京都大学数理解析研究所共同利用研究集会:第9回「生物数学の理論とその応用」, 2012年11月13日~2012年11月16日, 京都大学数理解析研究所, 京都市, 京都府.
  18. 税所 康正, セミ類の発音生態の問題点—概論から数理的取り扱いまで—, 日本音響学会関西支部 第8回動物音響談話会 (招待講演), 2012年11月10日, 同志社大学生命医科学部, 京田辺市, 京都府.
  19. Y. Saisho, Some stochastic approaches for biological problems, The 8th International Conference on Differential Equations and Dynamical Systems (招待講演), 2012年08月01日~2012年08月04日, University of Waterloo, Ontario, Canada.
  20. S. Kanagawa, Limit Theorems for Hilbert Space Valued Random Variables and their Applications to Investigation of Asymptotic Behaviors of Symmetric Statistics, The 8th International Conference on Differential Equations and Dynamical Systems (招待講演), 2012年08月01日~2012年08月04日, University of Waterloo, Ontario, Canada.
- [図書] (計3件)
1. 林 正美, 税所 康正 (共編著), 改訂版 日本産セミ科図鑑, 誠文堂新光社 (2015), 224 pp.
  2. 畑上 到, 工学基礎 フーリエ解析とその応用 [新訂版], 数理工学社 (2014), 232 pp.
  3. 金川秀也, 吉田稔, 堀口正之, 理工系学生のための確率・統計講義, 培風館 (2014), 168 pp.
- [その他]  
ホームページ等
6. 研究組織
    - (1) 研究代表者  
税所 康正 (SAISHO YASUMASA)  
広島大学・大学院工学研究院・准教授  
研究者番号: 70195973
    - (2) 研究分担者  
金川 秀也 (KANAGAWA SHUYA)  
東京都市大学・共通教育部・教授  
研究者番号: 50185899
    - (3) 研究分担者  
畑上 到 (HATAUE ITARU)  
金沢大学・理工学域電子情報学系・教授  
研究者番号: 50218476
    - (4) 研究分担者  
伊藤 敦 (ITO ATSUSHI)  
東海大学・工学部・教授  
研究者番号: 80193473