

# マウスにおける放射線による 寿命短縮の数理的解析

和田隆宏 関西大学システム理工学部

真鍋勇一郎 大阪大学工学研究科

坂東昌子 大阪大学核物理研究センター

経済・社会への分野横断的研究会  
2017年9月25日 キヤノングローバル戦略研究所

# 放射線の生体影響

- 放射線の影響を定量的に評価したい

- 高線量: 確定的影響 火傷・不妊・死亡

- 低線量: 確率的影響 DNAの損傷

- 遺伝的影響

- 発がん、寿命短縮

- 医療被ばく 4mSv/y (自然放射線: 2mSv/y)

- 宇宙開発 1mSv/d

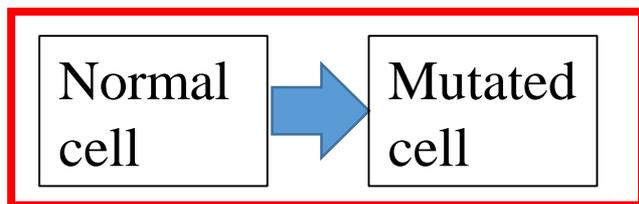
- 様々なアプローチが必要

- 疫学的研究 例: 広島・長崎の被爆者データ

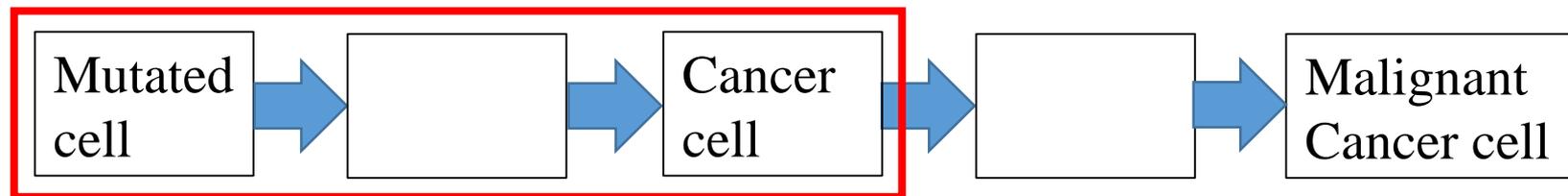
- 生物実験 線量・線量率が明確

- 数理的アプローチによりメカニズムを解明

# 突然変異からがん発生・死亡に至る道筋



WAM (Whack-A-Mole) model



Multi-step model

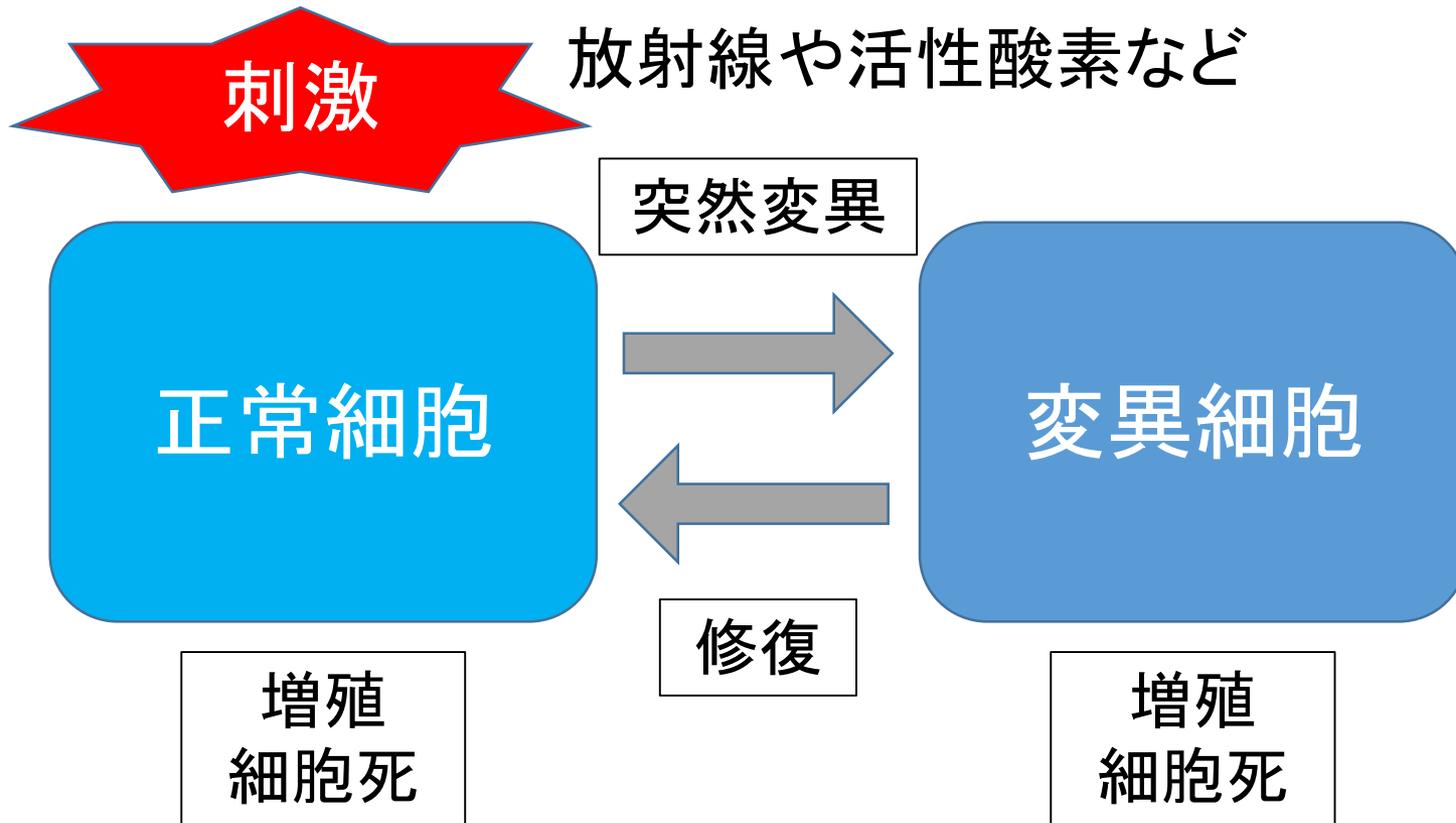
metastasis



Cancer growth model

- 疫学的研究を補完するアプローチとして、低線量放射線ががんを引き起こす基礎的機構を研究することが必要

# もぐらたたきモデルの概要



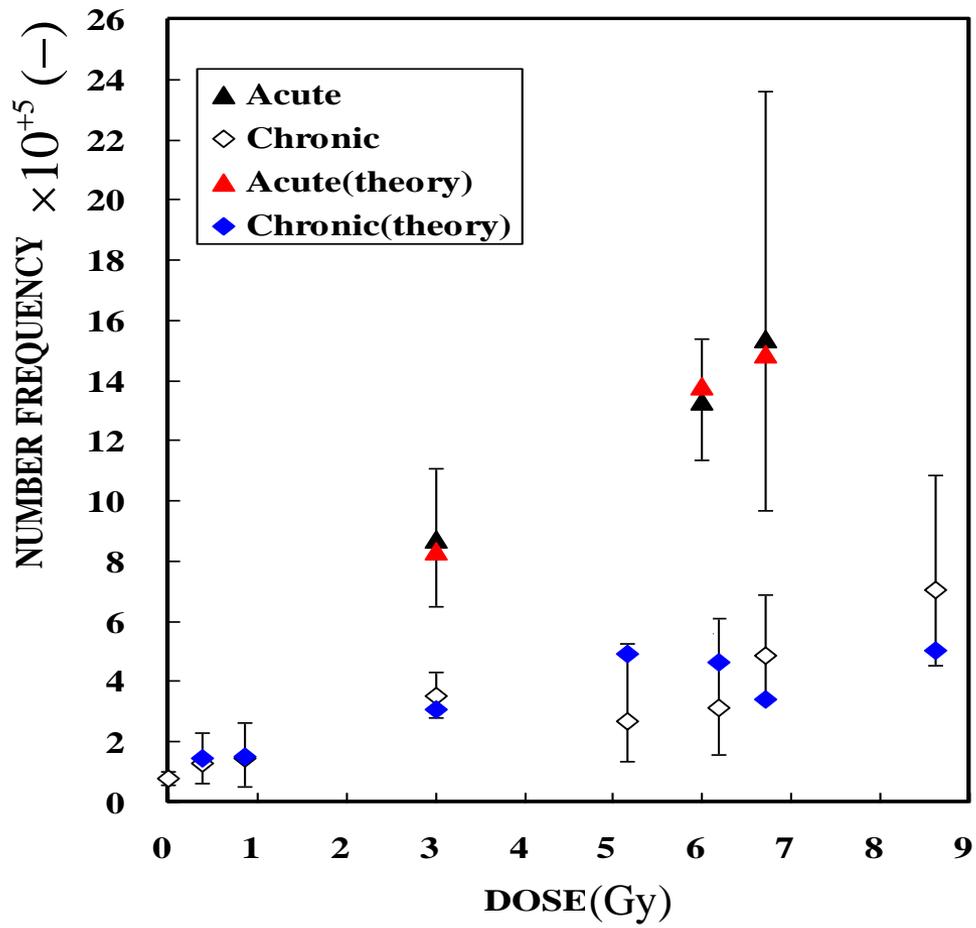
$$\frac{dF(t)}{dt} = A - BF(t)$$

$$A = a_0 + a_1 d$$

$$B = b_0 + b_1 d$$

$d$  : 線量率 [Gy/h]

# メガマウス実験の再現



## 最適パラメータ値

$$a_0 = 3.23 \times 10^{-8} \text{ [1/h]}$$

$$b_0 = 3.24 \times 10^{-3} \text{ [1/h]}$$

$$a_1 = 2.91 \times 10^{-5} \text{ [1/Gy]}$$

$$b_1 = 1.00 \times 10^{-1} \text{ [1/Gy]}$$

$$F_s = 1.00 \times 10^{-5}$$

$$d_{\text{eff}} = 1.11 \times 10^{-3} \text{ [Gy/h]}$$

$$F(t) = \frac{A}{B} (1 - e^{-Bt}) + F(0)e^{-Bt}$$

他に、ショウジョウバエ、キク、トウモロコシ、ムラサキツユクサの実験を再現している

# WAMモデルで分かること

自然突然変異を発生させる刺激を  
放射線に換算可能

放射線等の人工刺激を受けない場合でもDNAは損傷

→自然に突然変異が発生(自然突然変異)

→刺激を線量率  $d_{\text{eff}}$  に換算可能

$$a_0 = a_1 \times d_{\text{eff}}$$

$$d_{\text{eff}} = 1.11 \text{ [mGy/h]}$$

注: マウスの場合

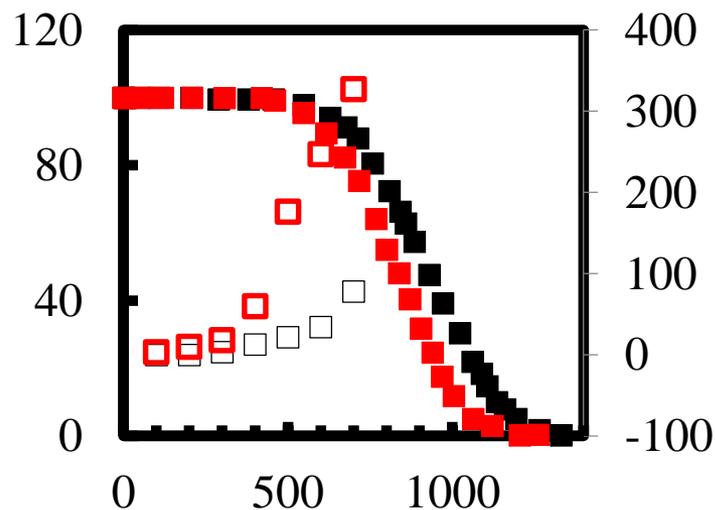
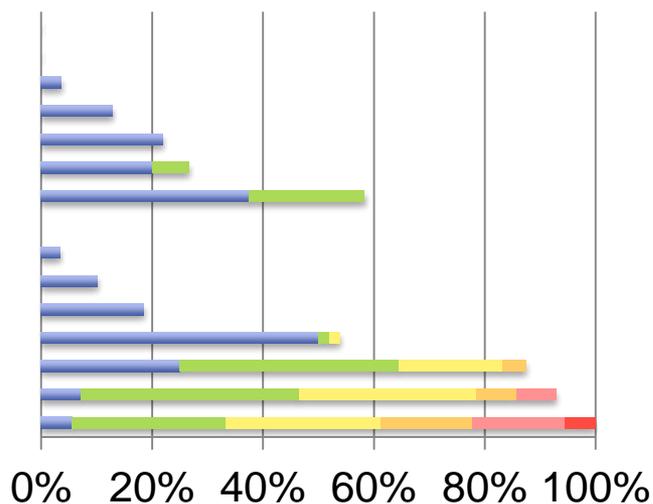
- $a_0$  は自然突然変異が生じる率
- $a_1$  は放射線によって突然変異が生じる率
- $d_{\text{eff}}$  は自然にある突然変異の要因を放射線量に換算したものと考えられる
- $d_{\text{eff}}$  は自然放射線量に比べるとはるかに大きい

# がん発生・成長のメカニズム

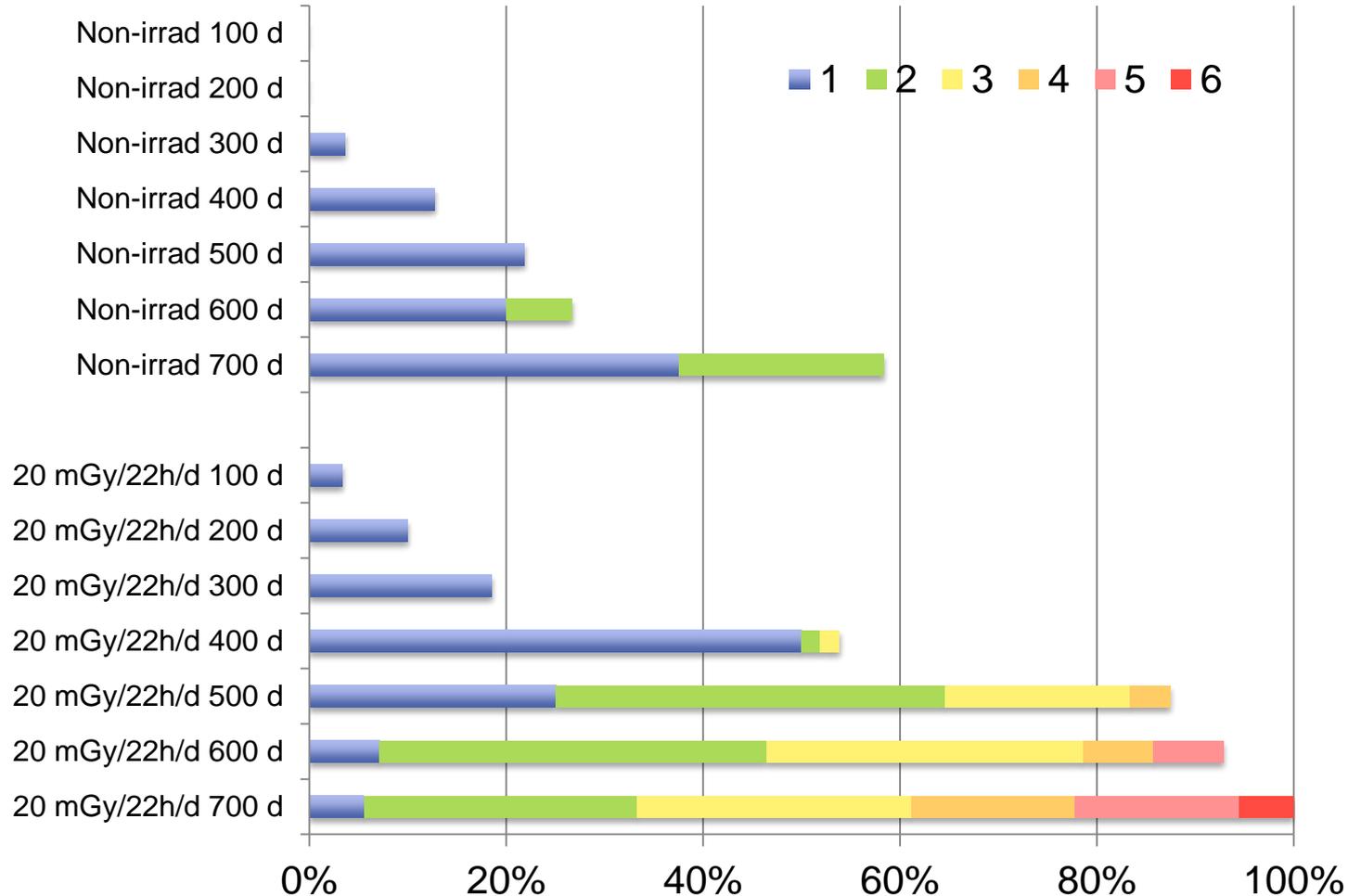
- がん＝遺伝子の病気
- 多段階発がん説
  - がん遺伝子の活性化
  - がん抑制遺伝子の不活化
    - 細胞周期の停止、アポトーシス(プログラム死)
- 悪性化
  - 無限の細胞分裂
  - 転移能の獲得
- 免疫機構によるがんの抑制
  - 年齢、ストレス
  - 悪性化による免疫への抵抗性

# マウス寿命短縮実験

- 低線量の放射線を長期に照射してがんの発生とそれによる寿命の短縮を観察
- 低線量率で常に照射する群と非照射群を比較
- 2つの実験
  - 定期的に一部を解剖して、がんを数える
  - そのまま飼って、死亡日を記録



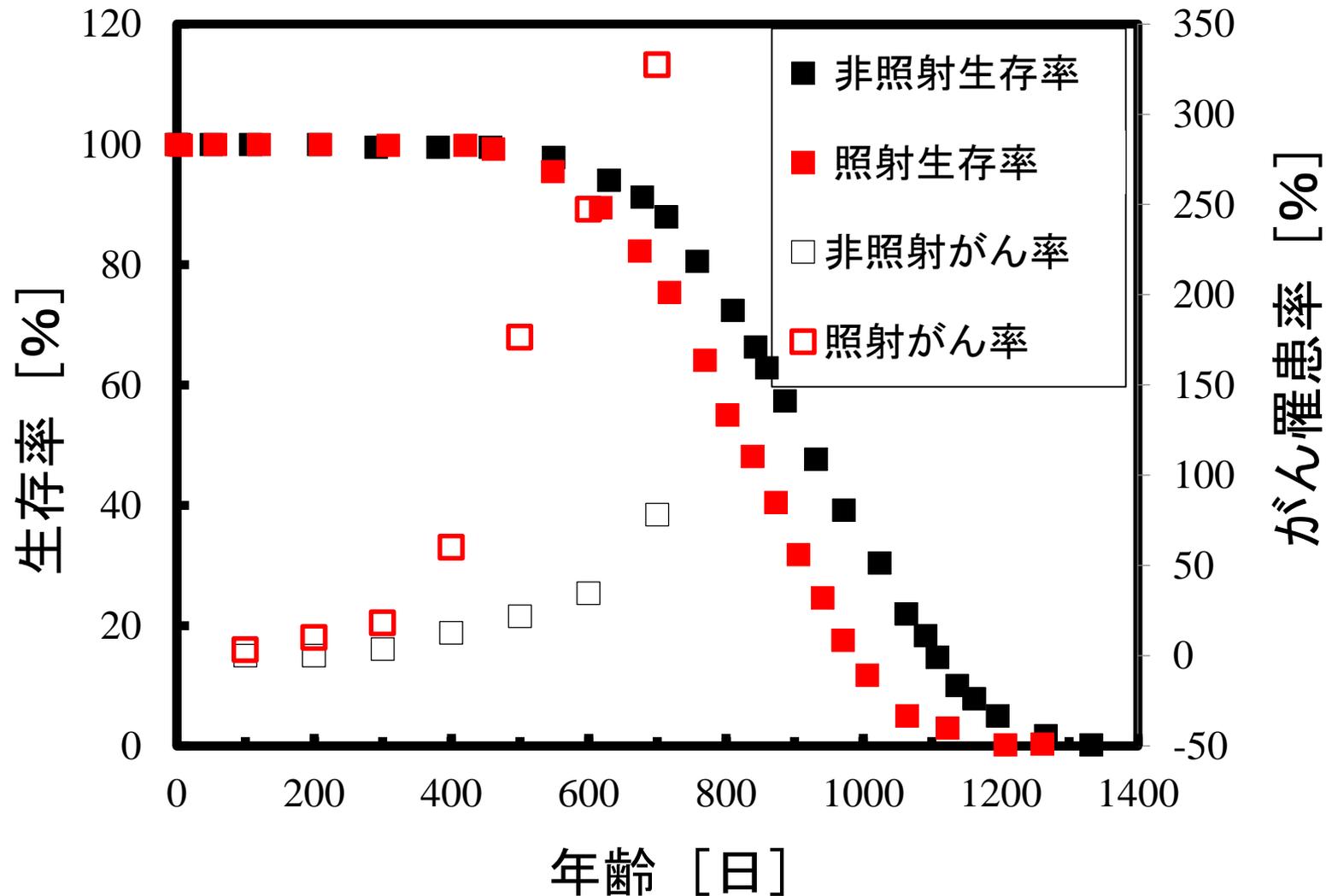
# Frequency of multiple primary neoplasms



生後8週齡から照射をはじめ、400日間照射し続ける

*Tumor latency, progression and life span in female mice*  
環境科学技術研究所 田中聡らによる研究

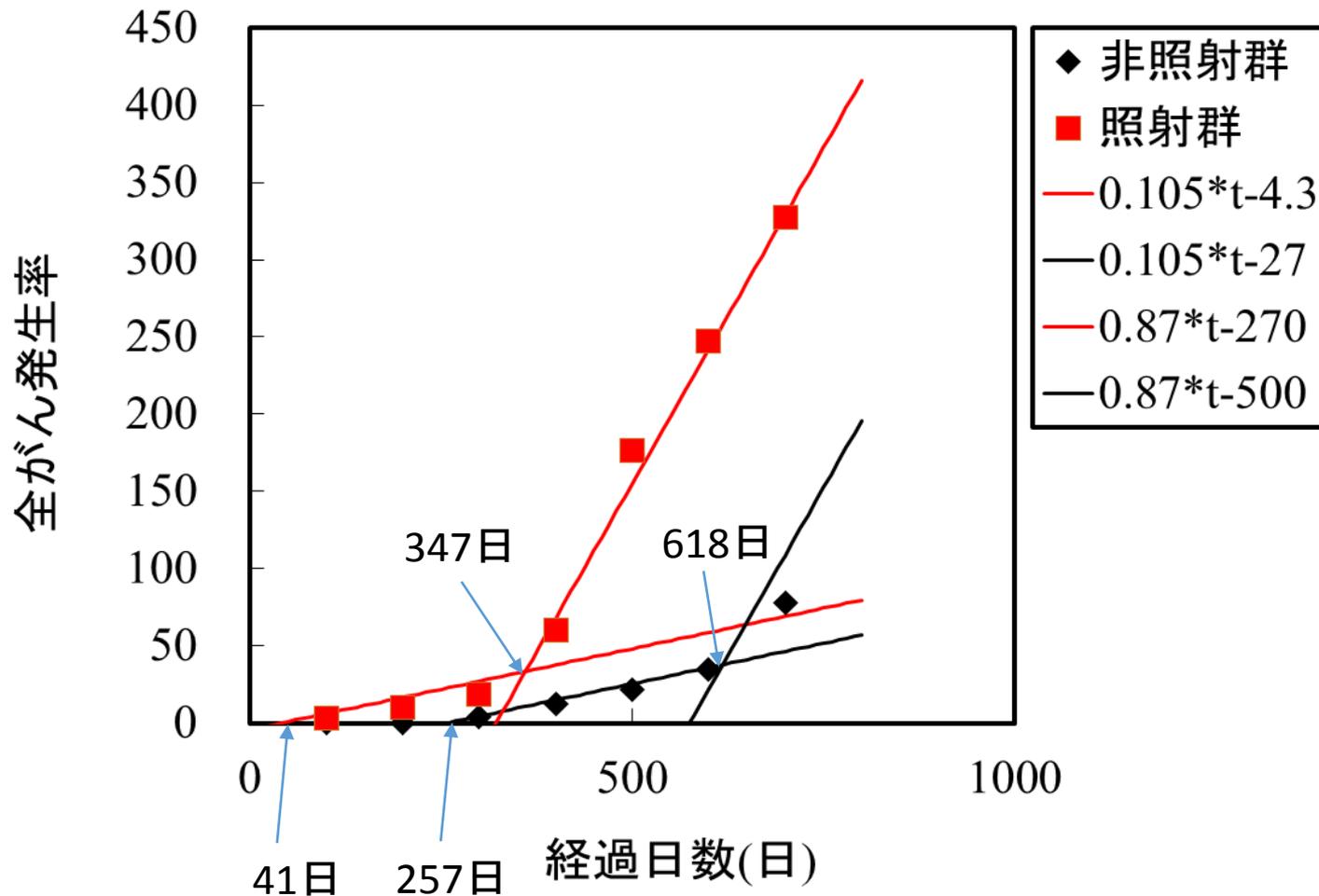
# マウスのがん発生と生存率



生存率(左軸)とがん罹患率(右軸:ただし、複数のがんを全て数えているので100%を超える)

# がん発生と放射線照射

## 環境研のデータ



# がん発生と放射線

- がん発生は放射線によって早まる
  - がん発生は放射線によって増える
  
  - がん発生が200日以上早まっているのに、寿命短縮は100日程度となっている
- ↓
- がんの成長は放射線によって遅くなる(?)
  - がんの成長は年齢によって異なる
  
  - がん発生から死亡までは一定の期間が必要
  - がんによる死亡は確率的に起こる

# がん発生と死亡

- 個体が一つ以上のがんを持つ割合:  $F_C(t)$

$$F_{NC}(t) = 1 - F_C(t)$$

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

- $\lambda(t)$ : がんの発生率 (時間当り、1匹当り)
- $\mu(t)$ : がんの平均数 (1匹当り)
- 時刻  $t$  において死んでいる確率:  $F_D(t)$

$$F_D(t) = \int_0^t dt' P_D(t, t') \frac{dF_C(t')}{dt'}$$

$$F_S(t) = 1 - F_D(t)$$

- $P_D(t, s)$ : 時刻  $s$  に最初のがんを発病したマウスが時刻  $t$  において既に死んでいる確率

# がん発生と死亡

- 死んでいる割合  $F_D(t)$  の算出:

$$\begin{aligned} F_D(t) &= \int_0^t dt' P_D(t, t') \frac{dF_C(t')}{dt'} = \left[ P_D(t, t') F_C(t') \right]_0^t - \int_0^t dt' \frac{dP_D(t, t')}{dt'} F_C(t') \\ &= - \int_0^t dt' \frac{dP_D(t, t')}{dt'} F_C(t') \end{aligned}$$

- 初期条件:  $P_D(t, t) = 0$  かつ  $F_C(0) = 0$
- $P_D(t, s)$  は  $t-s$  (差のみ) の関数と仮定 (恐らく簡単化しすぎ)

$$\rho_D(t-s) = \frac{dP_D(t-s)}{dt} \quad \text{:時刻 } s \text{ に最初のがんを発病したマウスが}$$

時刻  $t$  に死ぬ確率

最終的に

$$F_D(t) = \int_0^t dt' \rho_D(t-t') (1 - \exp(-\mu(t'))) )$$

# 簡単なモデル

- がん発生率は期間で一定

$$\lambda(t) = \begin{cases} 0 & (t < t_1) \\ \lambda_1 & (t_1 < t < t_2) \\ \lambda_2 & (t > t_2) \end{cases} \quad \mu(t) = \begin{cases} 0 & (t < t_1) \\ \lambda_1(t - t_1) & (t_1 < t < t_2) \\ \lambda_2(t - t_2) + \lambda_1(t_2 - t_1) & (t > t_2) \end{cases}$$

- がんになっていないマウスの割合

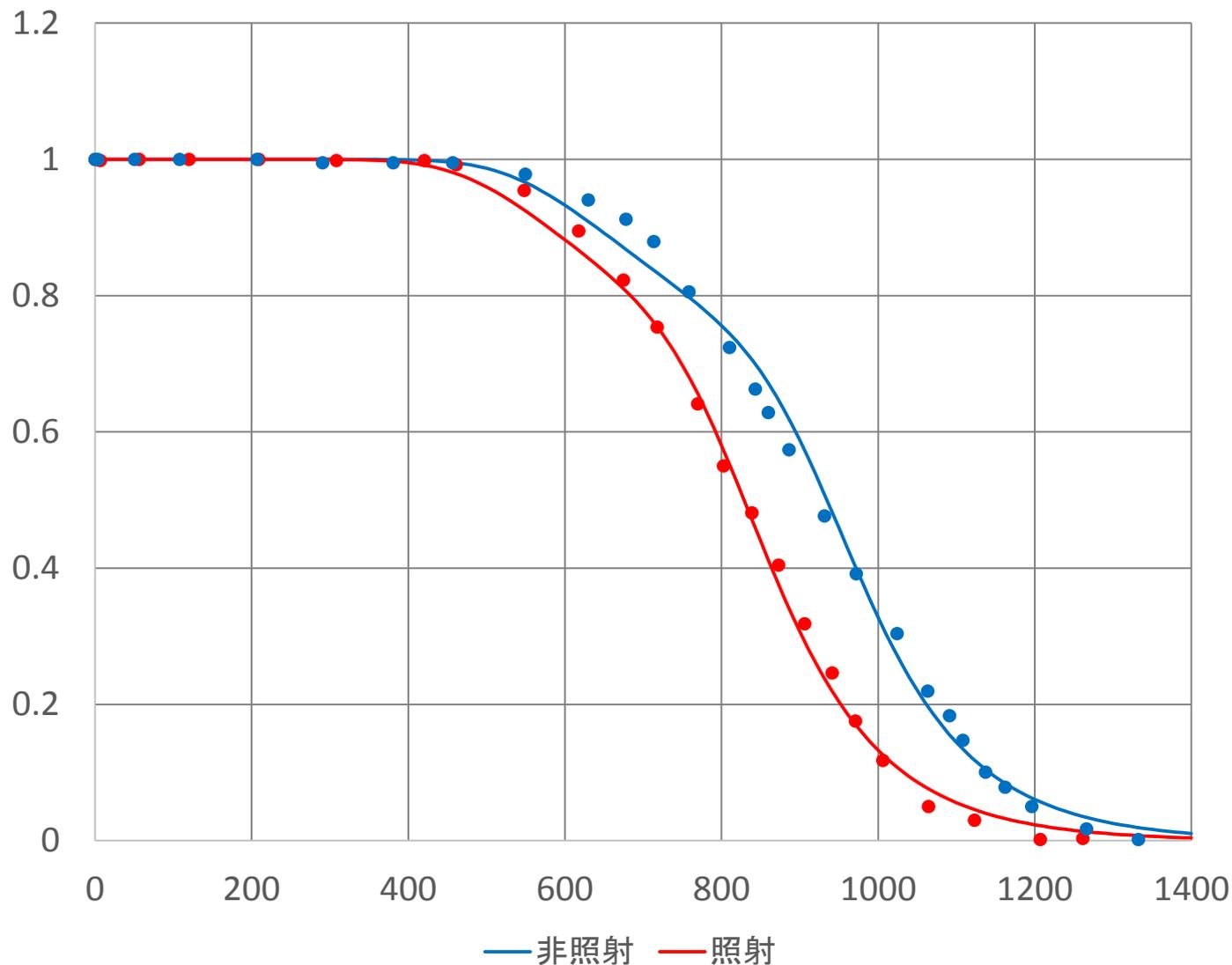
$$F_{NC}(t) = \begin{cases} 0 & (t < t_1) \\ \exp(-\lambda_1(t - t_1)) & (t_1 < t < t_2) \\ \exp(-\lambda_2(t - t_2) - \lambda_1(t_2 - t_1)) & (t > t_2) \end{cases}$$

- がんで死ぬ確率分布

$$\rho_D(t - s) = \frac{1}{\tau\sqrt{\pi}} \exp\left[-\left(\frac{t - s - T}{\tau}\right)^2\right]$$

- $T$ : 遅延時間
- $\tau$ : ばらつき

# がん発生と生存率



非照射群

$t_1 = 257$  日

$t_2 = 618$  日

$T = 280$  日

$\tau = 100$  日

照射群

$t_1 = 41$  日

$t_2 = 347$  日

$T = 435$  日

$\tau = 100$  日

放射線の生体影響に関する国際会議

# International Workshop on the Biological Effects of Radiation

-bridging the gap between radiobiology and  
medical use of ionizing radiation-

**March 19** (Mon.) - **21** (Wed.),  
**2018**

Keizo Saji Memorial Hall, 10F,  
Osaka University Nakanoshima Center,

[www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~ber2018/](http://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~ber2018/)



# 国際ワークショップ

—放射線生物学と放射線の医療利用を結ぶ試み—

- 2018年3月19－21日 大阪大学中之島センター
- 議長：米倉義晴（前UNSCEAR議長）  
UNSCEAR（原子放射線の影響に関する国連科学委員会）
- 日本学術振興会  
「放射線の生体影響の分野横断的研究」研究開発専門委員会
- 大阪大学  
医理核連携プロジェクト
- MELODI (Multidisciplinary European Low Dose Initiative)  
欧州における放射線防護に関する統合プラットフォーム