

タイトル: 放射線により損傷する細胞プールの細胞競合による維持に関する数理モデル

内之宮光紀^a、吉田和生^a、近藤雅裕^b、冨田雅典^a、岩崎利泰^a

^a 一般財団法人 電力中央研究所、^b 国立研究開発法人 産業技術総合研究所

低線量率被ばくにおける放射線発がんは、標的となる細胞（幹細胞）が放射線によって損傷し、その損傷が誤って修復されることにより生じた突然変異が蓄積することで発生すると考えられている。被ばくした放射線の集積線量が同じであっても、高線量率で短時間の照射を受けた場合に比べて、低線量率で長時間照射を受けた場合に影響が小さくなる「線量率効果」が知られており、国際放射線防護委員会（ICRP）の Publ.131 では、低線量・低線量率被ばくにおいては、幹細胞競合によって放射線発がんリスクが低減される仮説が示されている。幹細胞競合は、組織などの常に一定数の幹細胞集団から構成される幹細胞プール中に異常な幹細胞が生じた際に、幹細胞同士の相互作用によって一方が排除される現象である。低線量・低線量率長期被ばくの場合は、幹細胞プール中に放射線の影響を受けた幹細胞と受けていない幹細胞が混在すると考えられ、影響を受けた幹細胞が競合によって排除されれば放射線の影響は抑えられると考えられる。

私たちは、低線量率長期被ばくを単純化した条件において、放射線生物影響における細胞競合の重要性を、数理モデルを用いて検証した。放射線による損傷と幹細胞競合の関係をできるだけシンプルに捉えるため、細胞は正常細胞と損傷細胞の2種類とし、無傷の正常細胞が放射線の不可逆的な影響を受けることで、増殖能や競争力が異なる損傷細胞に遷移すると仮定した。分裂による細胞数の増加と、細胞死や分化によるプールからの細胞の排除によって細胞プール中の総細胞数は一定数に保たれる。分裂のプロセスでは、細胞はその増殖能に応じて細胞分裂により娘細胞を作り、排除のプロセスでは、競争力に応じて細胞が排除されるようにした。また、本モデルでは遷移、分裂、排除は全て確率的に生じるとした。

初めに、細胞プール中の損傷細胞の割合が時間とともにどのように変化するかを調べた。細胞プール中の損傷細胞の割合は時間とともに増加したが、線量率が低く、損傷細胞の増殖が遅く、排除されやすいほど増加が抑えられることを確認した。ただし、十分長い時間が経過すると、細胞プール中の全ての細胞は損傷細胞になった。これは、細胞プール中の細胞が全て損傷細胞であることが確率過程における吸収状態とよばれるものになるためである。損傷細胞の細胞プールからの排除は確率的に生じる。時間が十分長い場合、運悪く損傷細胞が排除

されず、その間に残りの正常細胞が損傷細胞に遷移してしまうことが起こりえる。仮に損傷細胞が全て排除されたとしても、遷移によって新たな損傷細胞が生じる。一方で、全ての細胞が損傷細胞になれば正常細胞が生じることはないため、最終的に全ての細胞が損傷細胞になる。

しかしながら、生物には寿命があるため、寿命以上に長い時間で生じる事象を考えることは意味がない。また、放射線影響を検出するには、細胞プール中に損傷細胞などの放射線の影響を受けた細胞が一定数以上生じる必要があると考えられる。損傷細胞が十分蓄積する前に寿命を迎えるとすると、放射線の影響は検出できない。そこで、損傷細胞が一定数を超えるまでの平均的な時間を計算し、細胞競合が存在せずにランダムに細胞が排除される場合と比較した。線量率が高い場合には細胞競合の有無による違いはほとんど見られなくなかったが、線量率が低い場合には損傷細胞が排除されやすく、細胞プールの総細胞数が多いほどより長い時間が必要であった。線量率が高い場合には、短時間で一気に損傷細胞が出現し、細胞競合の効果はほとんど無視される。しかし、線量率が低い場合には1つの損傷細胞が生じてから次の損傷細胞が生じるまでに時間があり、その間に細胞競合によって損傷細胞が排除される可能性がある。そのため、損傷細胞が排除されやすいほど、より長い時間が必要になる。また、競合による排除が確率的な現象であるために、損傷細胞数が偶発的に総細胞数の一定数を超える可能性があるが、このような偶然は総細胞数が多くなるほど生じにくい。

これらの結果は ICRP の Publ. 131 で述べられた仮説を支持するものであり、低線量率では放射線影響の蓄積性排除における細胞競合の役割がより重要になることを数理モデルによって確認した。今後、生物実験との相互フィードバックにより、実際の臓器・組織で生じる発がんの線量率効果における幹細胞競合の重要性を評価すべく、本研究の更なる発展を図る。