動的平衡を考慮した線量率応答モデル WAM model による遺伝的影響予測

角山　雄一[a]、尾上　洋介[b]、鈴木　和代[c]、真鍋　勇一郎[d]、髙西　康敬[e]、佐藤　丈[e]、和田　隆宏[f]、土岐　博[g]、坂東　昌子[g]
（[a]京都大学環境安全保健機構 RI センター、[b]日本大学文理学部情報学科、[c]京都大学医学部附属病院、[d]大阪大学工学研究科、[e]埼玉大学理工学研究科、[f]関西大学システム理工学部、[g]大阪大学核物理研究センター）

1.　はじめに

現在、放射線が生体に及ぼすリスクを推測するために用いられているモデルは、主として総被ばく線量に応じたリスク増大を評価するものばかりであり、線量率あるいは照射のタイミングなどといった照射線量の継時変化に応じたリスク変化を表現できるものとはなっていない。具体的には、固形がんの死亡リスクや遺伝子的影響に関して直線モデル（L モデル）が、白血病による死亡リスクや腫瘍に対する放射線治療などには直線-二次曲線モデル（LQ モデル）が、あるいはこれらの派生モデルがリスクや治療効果の評価に用いられるのが一般的である。しかし、これらのモデルは、放射線による生体構成分子損傷の排除や修復の能力については一切考慮しない。その結果、多くの場合において、放射線リスクを過大に見積もることとなる。こういった過大評価は、放射線取扱作業等に従事する者の安全を確保しようとする際には、或る程度ののりしろを残して安全な職場環境等を担保するという意味において確かに一定の理がある。しかし、その一方では、たとえば福島第一原発事故に見られた通り、過剰な安全評価は市民の混乱や風評被害の一因にもなった。

L モデルの歴史は、1900 年代初頭の H.J. Muller らによるキイロショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）に対する X 線照射実験に端を発する[1)]。ハエの雄に照射したところ、次世代における変異発生頻度が被ばく線量に応じて直線比例的に増大した。さらに L モデルを決定づけたのが、原爆投下直後の広島・長崎在住者を対象とした疫学調査 Life Span Study（LSS）である。固形がんによる死亡リスクが、被ばく線量に応じて直線的に上昇していた[2)]。しかし両者ともに、極めて高い線量・線量率の放射線照射もしくは被ばくであり、ただ 1 回の瞬間被ばくによる影響の評価である。こういった照射あるいは被ばく条件でのリスク評価においては、生体内の潜在的な損傷個所の除去や修復の機能は間に合わないので、そもそもこういった除去・修復効果を考慮する必要がない。ところが、低線量・低線量率の放射線照射では、除去・修復効果を考慮する必要が生じる。1900 年代後半、W.L. Russell らが大量のマウスを用いた放射線長期照射実験[3)]の成果を報告する。その結果、遺伝的影響はハエと同様に総照射線量に応じて直線比例的に増大するが、線量率が低い場合は高い場合と比べてその増大の傾きが小

さいことを見出す[4]。また、Elkind らはチャイニーズハムスターの培養細胞への X 線照射において、照射中断により亜致死損傷からの回復現象（SLDR, sublethal damage repair）が起こることを観察事実として見出した。これらは後に「線量率効果」として知られる極めて需要かつ貴重な知見である。現在、国際的に放射線防護の分野では、集団におけるリスク評価に限定し、低線量率被ばくにおいては線量・線量率効果係数（DDREF, Dose & dose-rate effectiveness factor）を用いてリスク評価を行うことを提唱している[6]。さらに、がんの X 線分割照射治療などにおいては J. Fowler らが、LQ モデルの適用を 1990 年頃から 2000 年初頭にかけて提唱してきた[7,8]。彼らは、同じ総線量でも寡分割で短期間に治療したほうが生物学的反応は大きく、その原因は組織内の回復現象と癌細胞の自律増殖であるとしている。しかしながら、何れの場合においても放射線照射による損傷が除去・修復される効果が時間経過にしたがって表れる様子は再現できていない。

2. WAM モデル

坂東昌子らは最近、新たな数理モデル WAM（Whac-a-mole、もぐらたたき）モデルを提案している[9]。

$$dF(t)/dt = (a_0 + a_1 d) - (b_0 + b_1 d)\,\mathrm{F}(t)$$

$F(t)$: 変異個体（変異細胞）発生頻度　　d: 線量率

a_0: 自然変異の発生及び自然変異細胞の増殖 [/hour]

a_1: 放射線被ばくによる変異発生 [/Gy]

b_0: 自然細胞死[/hour]

b_1: 放射線被ばくによる細胞死[/Gy]

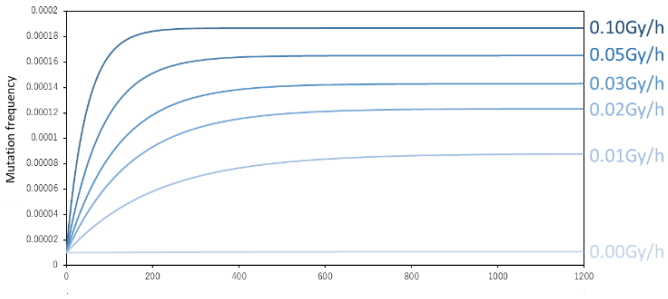
WAM モデルでは、遺伝的影響において、表現型が次世代に現れるメカニズムを一から見直している。DNA 修復エラー等の結果として生じる変異細胞の出現率と、生体の潜在機能として変異細胞の排除率、これらが動的な平衡状態にあるとし、変異細胞数の増減の継時変化を表すこととしている。このモデルによる変異発生頻度の推定値は、前述の Muller や Russell など様々な動植物への放射線照射実験の結果とも非常によく一致した[10,11]。Russell については、ある一つの照射条件（0.8Gy/h）において WAM モデルによる推定値と実際の実験結果との間に乖離がみられたが、照射終了後から交配を開始するまでの時間にラグがあったと仮定すればこの乖離は解消されることも WAM モデルから推認することができた[12]。以上のことから、WAM モデルが従来の L モデルや LQ モデルと比べ、低線量・低線量率被ばくの遺伝的影響についての推定に適していることが明らかとなった。

3. シミュレータ WAMSIM の公開

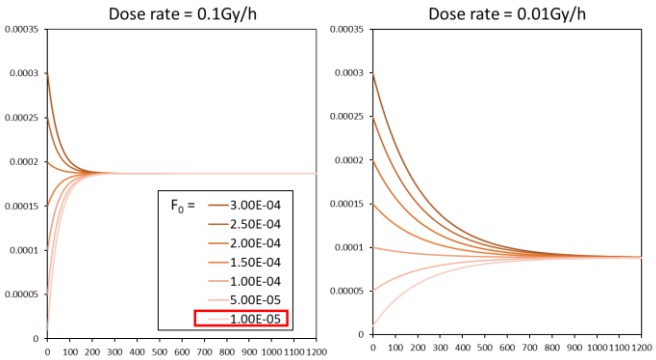
WAM モデルをより多くの方々が試せるよう、尾上洋介らの協力を得て、WAM モデルのシミュレータ WAMSIM を作成し、ウェブ上での公開を開始した（http://radi.rirc.kyoto-u.ac.jp/wam/）。WAMSIM では、線量率と照射時間を任意に入力し、変異発生頻度が経過時間に応じて推移する様子をグラフ化し確認することができる。なお、WAMSIM では、LQ モデルを用いた場合との比較を行うことも可能となっている。

4. WAMSIM を使用した遺伝的影響予測事例

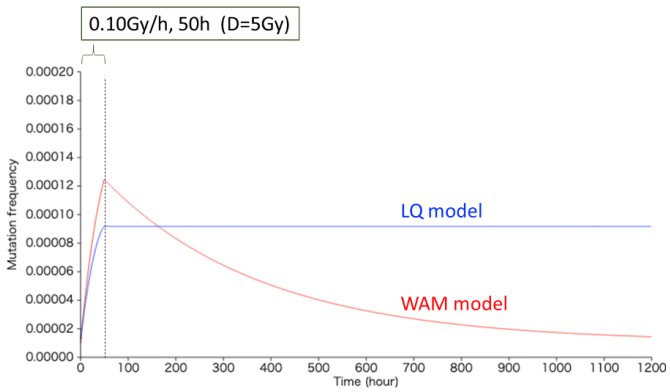
WAMSIM を用い、いくつかの照射条件について仮想実験を行った。パラメータはすべて Russell らによるマウスを対象とした X 線・γ 線照射実験のセットを用いている[11)]。



4-1. 追加線量率 0～0.10Gy/h で 1200 時間連続照射した場合の変異発生頻度推移予測

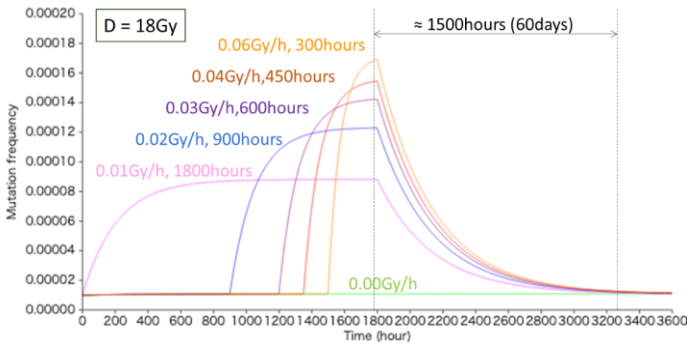


4-2. 照射開始時既に変異率が高い場合に 0.1Gy/h または 0.01Gy/h、1200 時間連続照射した場合の変異発生頻度推移予測



4-3. 5Gy 照射完了後の変異発生頻度の継時変化の推移（WAM モデルと LQ モデルとの比較）

4-4. 線量率を変えて 18Gy 照射



5. おわりに

WAM モデルおよび WAMSIM は、次世代における変異発生頻度を予測するためのものであり、長期低線量被ばく環境下での変異発生頻度予測などにおいては、少なくとも損傷の除去・修復を全く考慮しない L モデルよりは、現実に即した予測が可能となったと考えている。また現在、がん治療では、LQ モデルが主流となっているが、我々は、このシンプルな二項式が、腫瘍の成長と治療による退縮との関係においても応用可能であると考えている。

参考文献

1) Muller H.J. ARTIFICIAL TRANSMUTATION OF THE GENE. Science, 66, 84-87 (1699).
2) Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., & Kodama K.. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. Radiat. Res., 168, 1-64 (2007).
3) Russell L.B. The Mouse House: a brief history of the ORNL mousegenetics program, 1947-2009. Mutation Research 753, 69-90 (2013).
4) Russell W.L. & Kelly E.M. Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 542-544 (1982).
5) Elkind M.M & Sutton H. Radiation response of mammalian cells grown in culture. I. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells. Radiat. Res., 13, 556-593 (1960).
6) Ruehm W., Woloschak G.E., Shore R.E., Azizova T.V., Grosche B., Niwa O., Akiba S., Ono T., Suzuki K., Iwasaki T., Ban N., Kai M., Clement C.H., Bouffler S., Toma H. & Hamada N. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection. Radiat. Environ. Biophys. 54(4), 379-401 (2015).
7) Fowler J.F. The first James Kirk memorial lecture. What next in fractionated radiotherapy? Br. J. Cancer Suppl. 6, 285-300 (1984).
8) Fowler J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br. J. Radiol. 62(740), 679-694 (1989).
9) Bando M., Kinugawa T., Manabe Y., Masugi M., Nakajima H., Suzuki K., Tsunoyama Y., Wada T. & Toki H. Study of mutation from DNA to biological evolution. Int. J. Radiat. Biol., doi: 10.1080/09553002.2019.1606957 (2019).
10) Manabe Y., Wada T., Tsunoyama Y., Nakajima H., Nakamura I. & Bando M. Whack-a-mole model: towards unified description of biological effect caused by radiation-exposure. J. Phys. Soc. Jpn. 84(4), 44002. (2015).
11) Wada T., Manabe Y., Nakamura I., Tsunoyama Y., Nakajima H. & Bando M. Dose and dose-rate dependence of mutation frequency under long-term exposure – a new look at DDREF from WAM model. J. Nucl. Sci. Technol. 53(11), 1824-1830 (2016).
12) Tsunoyama Y., Suzuki K., Masugi-Tokita M., Nakajima H., Manabe Y., Wada T., & Bando M. Verification of a dose rate-responsive dynamic equilibrium model on radiation-induced mutation frequencies in mice. Int. J. Radiat. Biol., doi: 10.1080/09553002.2019.1569772. (2019).