

放射線の生体影響を 定量評価可能にする Whack-A-Moleモデルの概要と その発展の可能性

真鍋勇一郎(大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻)

和田隆宏(関西大学)、中村一成(中国科学院)、角山雄一(京都大学)、
中島裕夫(大阪大学)、坂東昌子(NPO法人あいんしゅたいん、京都大学、
大阪大学RCNP)

会議名: 第四回「放射線計測フォーラム福島」

日時: 07月14日(火) 13:00~17:30

場所: 京都大学東京オフィス



坂東 昌子 (NPO法人知的ネットワークあいんしゅたいん
大阪大学核物理研究センター
京都大学基礎物理学研究所)



和田 隆宏 (関西大学システム理工学部)



中村一成 (中国科学院)



中島裕夫 (大阪大学医学系研究科)



角山雄一 (京都大学RIセンター)

理論物理

生物実験

これまでの論文

- [1] A Mathematical Model for Estimating Biological Damage Caused by Radiation, Yuichiro Manabe, Kento Ichikawa Masako Bando: J. Phys. Soc. Jpn. 81 (2012) 104004.
- [2] Comparison of data on Mutation Frequencies of Mice Caused by Radiation With Low Dose Model, Yuichiro. Manabe, Masako Bando: J. Phys. Soc. Jpn. 82 (2013) 094004.
- [3] Reaction Rate Theory of Radiation Exposure and Scaling Hypothesis in Mutation Frequency, Yuichiro Manabe, Issei Nakamura, Masako Bando J. Phys. Soc. Jpn. 83 (2014) 114003.
- [4] LNT再考 放射線の生体影響を考える(解説), 真鍋勇一郎, 中村一成, 中島裕夫, 角山雄一, 坂東昌子、日本原子力学会誌Vol. 56, No. 11, Nov., 2014年
- [5] Whack-A-Mole Model: Towards unified description of biological effect caused by radiation-exposure, Yuichiro Manabe, Takahiro Wada, Yuichi Tsunoyama, Hiroo Nakajima, Issei Nakamura, Masako Bando, J. Phys. Soc. Jpn. 84 (2015) 044002.
- [6] LNTは成立しない！？低線量では細胞レベルで修復メカニズムが働く(座談会), 坂東昌子, 真鍋勇一郎、澤田哲生, 日本原子力学会誌2015年4月号掲載予定
- [7] Biological effects of long-term exposure to low dose-rate radiation -- Comparisons of WAM model and LQ model, Takahiro Wada, Yuichiro Manabe, Issei Nakamura, Yuichi Tsunoyama, Hiroo Nakajima, Masako Bando, <http://arxiv.org/abs/1503.00227>. 2015.
- [8] 放射線誘発突然変異頻度の線量・線量率応答への数理モデル～Whack-A-Moleモデル～の適用, 真鍋勇一郎、和田隆宏、中村一成、角山雄一、中島裕夫、坂東昌子, 放射線生物研究 (2015)投稿中

日経新聞も取り上げられました

日本経済新聞

低線量被曝の健康影響に新説 物理学者から挑戦状 関西の物理学者グループに聞く

編集委員 滝順一

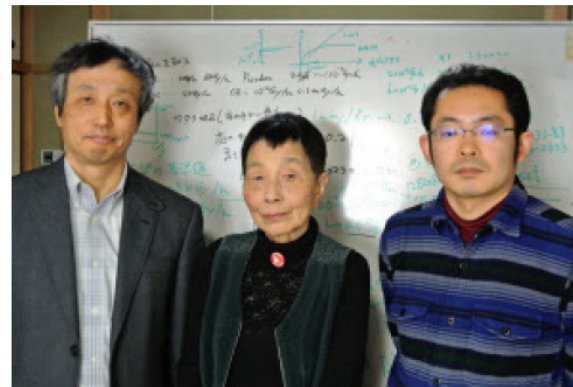
2015/2/2 7:00 | 日本経済新聞 電子版

低線量の放射線が人体に与える影響について、関西の物理学者グループが新仮説を提唱している。福島県からの避難者支援などに取り組むNPO法人・知的人材ネットワーク・あいんしゅたいん(京都市)の坂東昌子理事長と和田隆宏・関西大学教授、真鍋勇一郎・大阪大学大学院助教らだ。低線量の放射線を浴び続けても、影響は累積せず一定の範囲内にとどまるとみる。福島第1原子力発電所事故がもたらす健康影響をめぐる議論に一石を投じる。

■リスクには「天井」があるはず

——放射線の健康影響はどんなにわずかな被曝(ひばく)でもリスクはあり、長期間にわたり放射線を浴び続けるとリスクも蓄積すると考えるのが標準的な見方です。LNT(直線しきい値なし)モデルと呼ばれますが、新仮説はどこが違うのですか。

「生物の体には様々な形の修復機能がある。放射線で遺伝子が傷ついても細胞はこれを修復できる。たくさん放射線を浴びた細胞は死んでなくな



放射線影響の新仮説を提唱する3人(左から和田隆宏教授、坂東昌子理事長、真鍋勇一郎助教)

る。また、一部の細胞は体が自ら修復する「天井」に達するまで修復機能

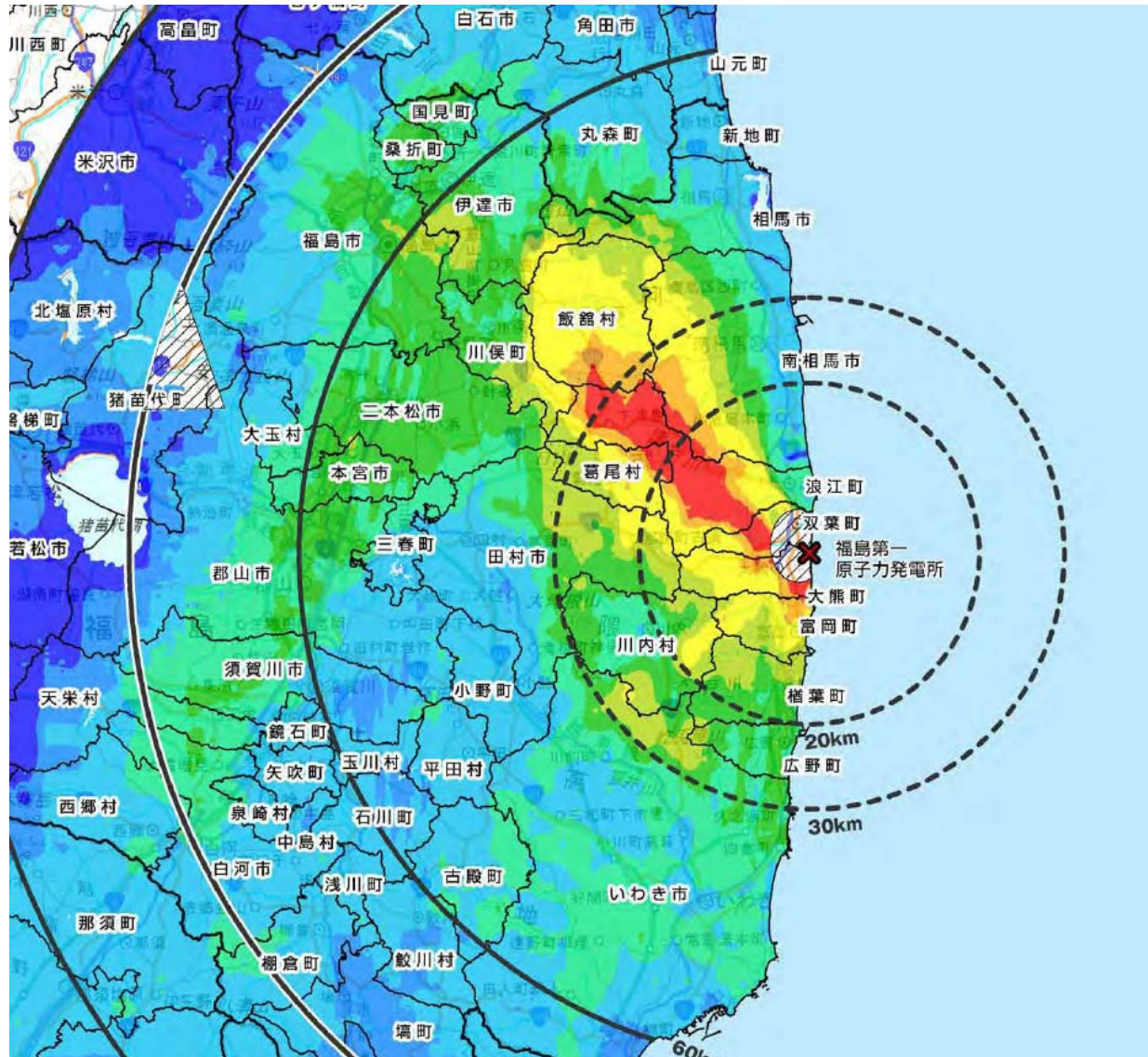
研究を始めた経緯

2011年3月11日の事故発生



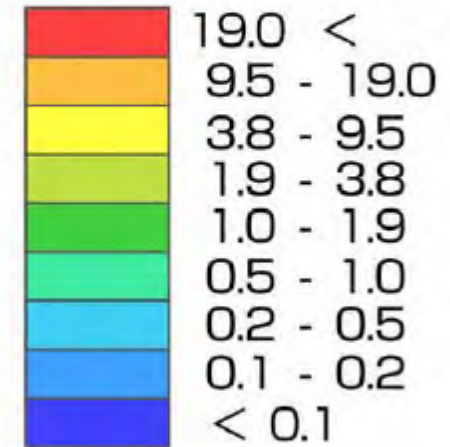



2011年5月26日の空間放射線量

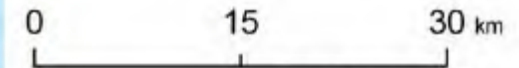


凡例

地表面から1mの高さの
空間線量率($\mu\text{Sv} / \text{hr}$)
[5月26日現在の値に換算]



 測定結果が
得られていない範囲



福島県での放射線測定調査(2011年6月)



飯館村担当になった

村人から
「結局、どのくらいまでの線量が安全なの？」
「このままここに居ていいの？」

⇒勉強不足で答えられなかった

⇒京都大学にあったNPO法人あいんしゅたいん
(坂東昌子理事長)の
勉強会に参加

⇒結局、上記の疑問に答えられるようなことは
書いていなかった

⇒定量的に理解すること、これまでに蓄積されたデータ
を統一的に説明することを目指して
自分たちで物理モデルを作る研究を始めた
(2011年11月)



概要

- WAM理論からは、LNT仮説はごく短い照射時間でしか成立せず、長期的にはリスクには天井がある
- $1\mu\text{Gy/hr}$ で10年長期被ばくしても、リスクの上昇がエラーバーに隠れる程度（マウスとヒトが近いとした場合）
- 刺激応答システムを前提とし、放射線の線量率依存性、修復効果を考慮した細胞の増減を考慮した理論（WAM理論）を構築した
- 5種類の動植物の突然変異発生頻度の再現に成功した
- 今後がんのモデル化にも取り組んで行きたい

現在の福島の状態

- ・高線量 (Svオーダー) 下の被曝状況ではないので
確定的な影響が出るとは考えにくい

- ・低線量、低線量率被ばくなので
確率的影響 (がん、遺伝的影響) が問題

現在の福島の状況

- ・高線量 (Svオーダー) ではないので確定的な影響が出るとは考えにくい
- ・低線量、低線量率被ばくなので
確率的影響 (がん、遺伝的影響) が問題

放射線生物影響の常識

1. 一瞬で100 mSv以上被ばくした場合、後年がんになる確率が統計的に有意に上昇
⇒これ以下はLNT仮説で推定
2. ヒトの遺伝的影響はこれまでに見つかっていない
(マウス、ショウジョウバエ等では見つかっている)
3. 高線量率と低線量率で同量被ばくする場合、影響は2倍異なる
(線量・線量率効果係数)

放射線生物影響の常識への疑問

1. 一瞬で100 mSv浴びた人が後年がんになる確率が統計的有意に上昇
⇒ではこれ以下はどうなっているの？
本当にLNT？
閾値がない？
線量率は関係ないの？
2. ヒトの遺伝的影響はこれまでに見つかっていない
⇒マウスから見つかったのならヒトも推定できるのでは？
3. 高線量率と低線量率で同量被ばくする場合、影響は2倍異なる
(線量・線量率効果係数)
⇒なんで定数？線量率の関数になっていないの？

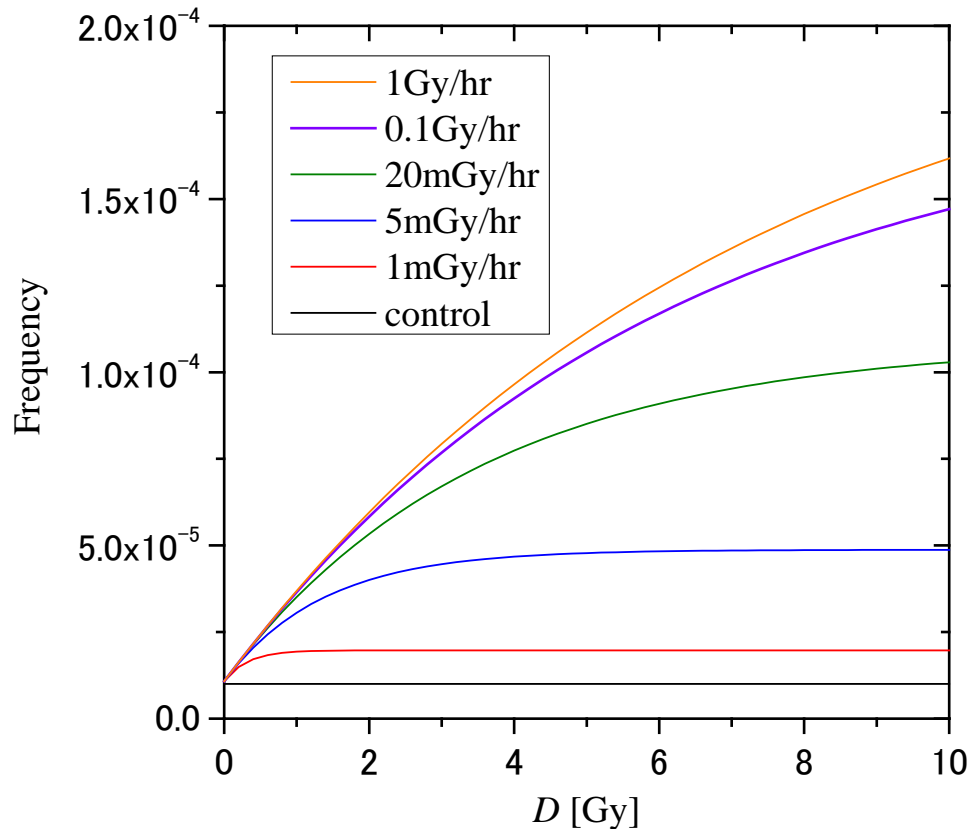
WAM理論から導き出される 低線量率被ばくの一般的な傾向

放射線影響の常識への疑問

1. 一瞬で100 mSv浴びた人が後年がんになる確率が統計的に有意に上昇
⇒ではこれ以下はどうなっているの？
 本当にLNT？
 閾値がない？
2. ヒトの遺伝的影響はこれまでに見つかっていない
⇒マウスから見つかっているのだったらヒトも推定できるのでは？

上記の疑問に対しての現時点での回答(遺伝的影響に限る)

低線量率放射線の長期被ばくのリスクには天井がある(注:メガマウス実験の場合)

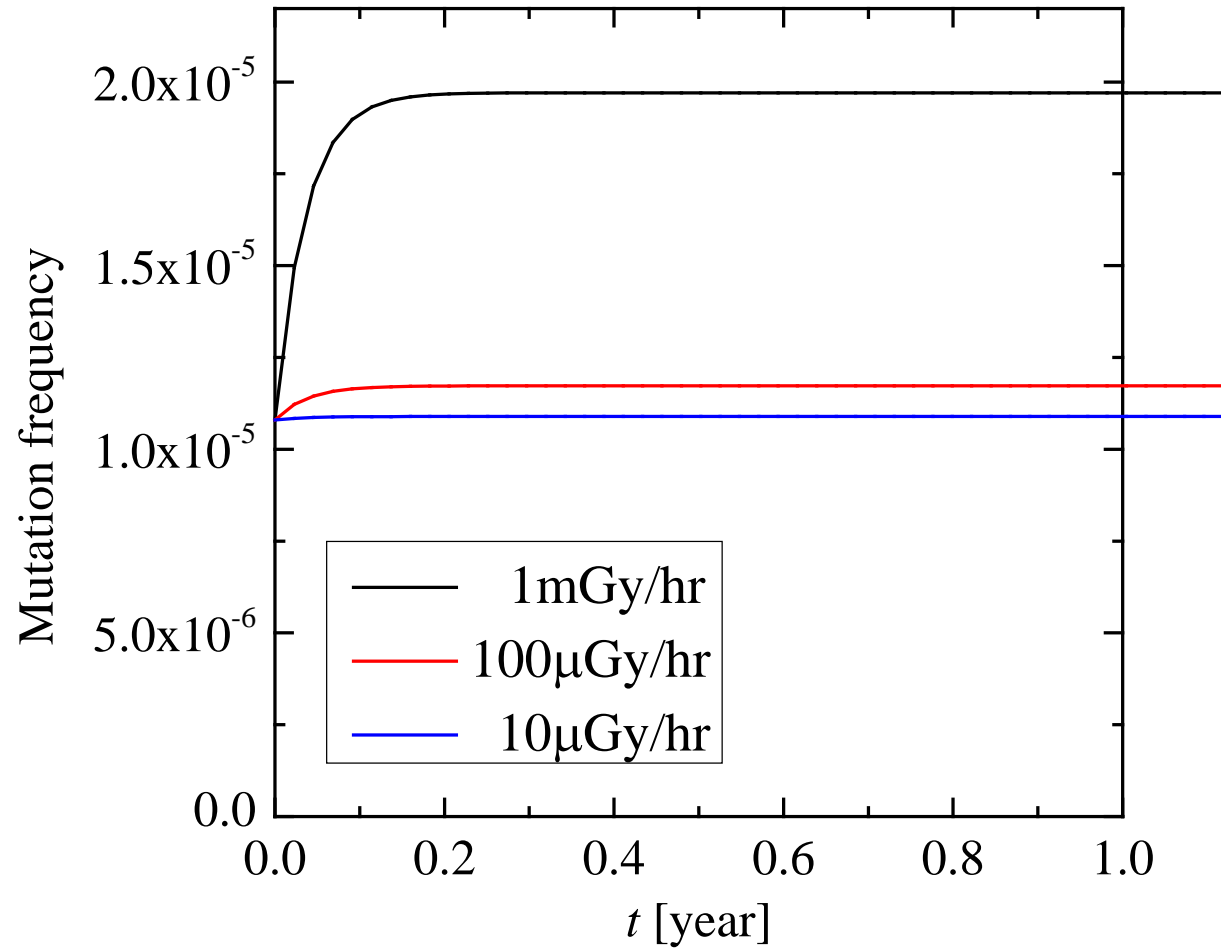


被ばくを始めた直後は線量に比例して増える
($D=d*t$ で計算)

その後、徐々にSaturateする

⇒LNTはごく短時間でのみ成立し、長い時間では成立しない

放射線の影響の時間変化 (注:メガマウス実験の場合)



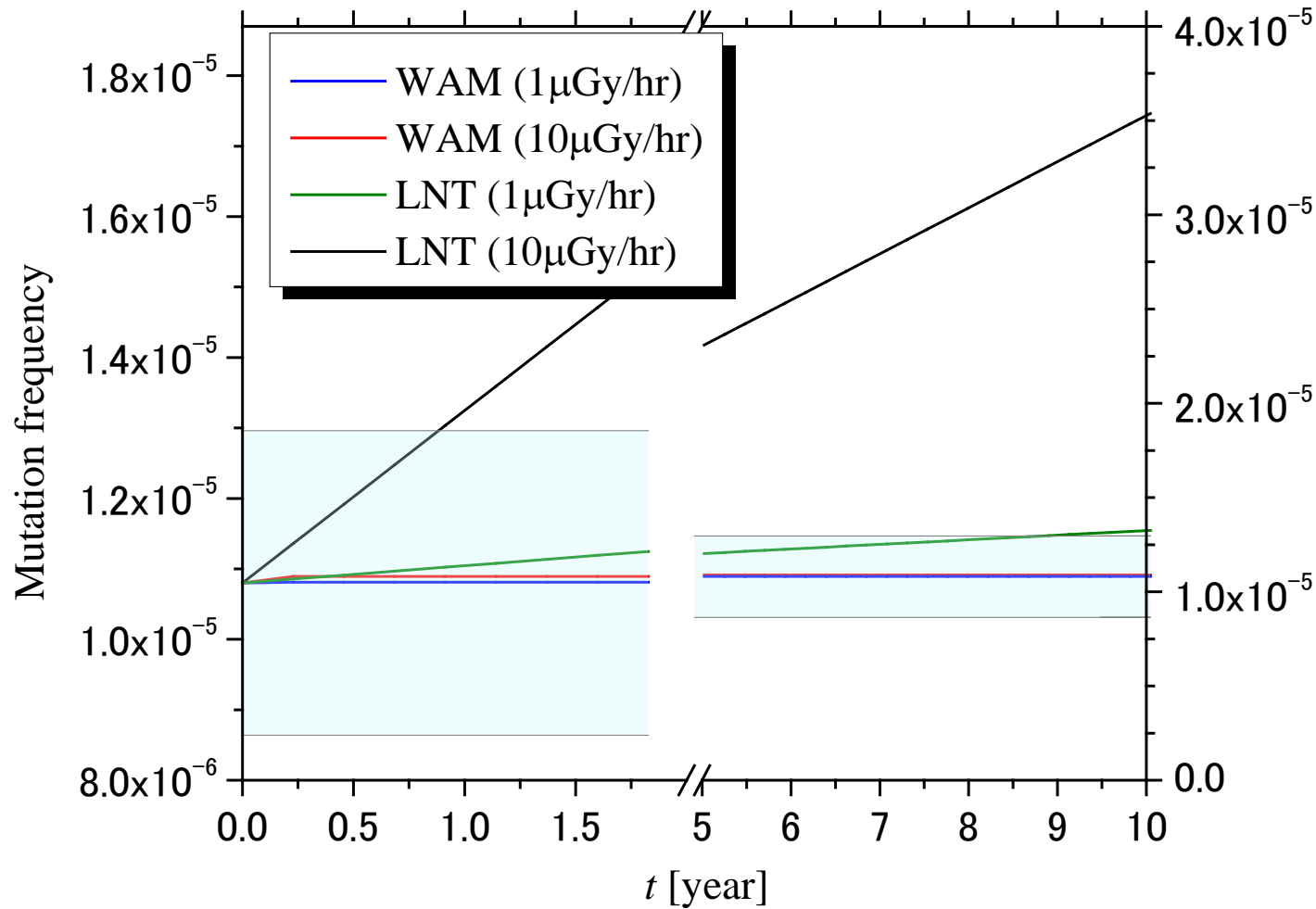
マウスとヒトが近いとして長期的影響を計算

- ヒトでは実験は不可能
- 疫学データは低線量では信頼性が不足
- どの動物がよいか？
- 低線量や低線量率では自然変異率との差が小さい
⇒ サンプル数を多くしないと信頼できない
- マウスはこの条件に適合する
- ただし、絶対値をそのまま使うのは不適當
- 倍加線量のような相対量に対して適用
遺伝的影響が自然発生の2倍となる線量
1 Gy (0.5 Gy – 2 Gy)

低線量率放射線の影響

線量率	$F(\infty)$	追加リスク
0.1 mGy/hr	1.080×10^{-5}	8.62×10^{-5}
1 mGy/hr	1.081×10^{-5}	8.62×10^{-4}
10 mGy/hr	1.089×10^{-5}	8.62×10^{-3}
100 mGy/hr	1.173×10^{-5}	8.58×10^{-2}
1 Gy/hr	1.971×10^{-5}	8.25×10^{-1}

WAMとLNTの比較



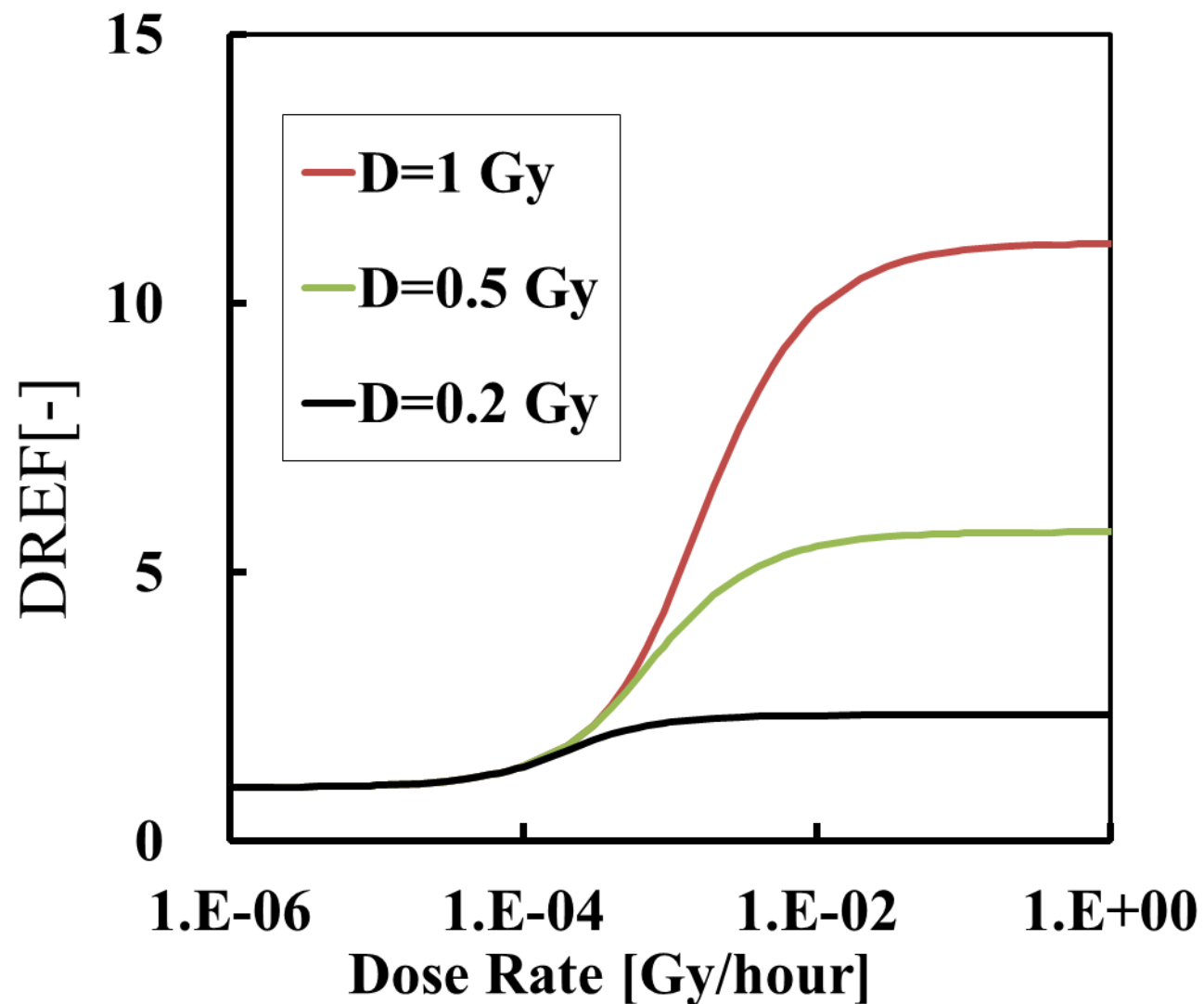
1 $\mu\text{Gy/hr}$ で10年長期被ばくしても、
リスクの上昇がエラーバーに
隠れる程度

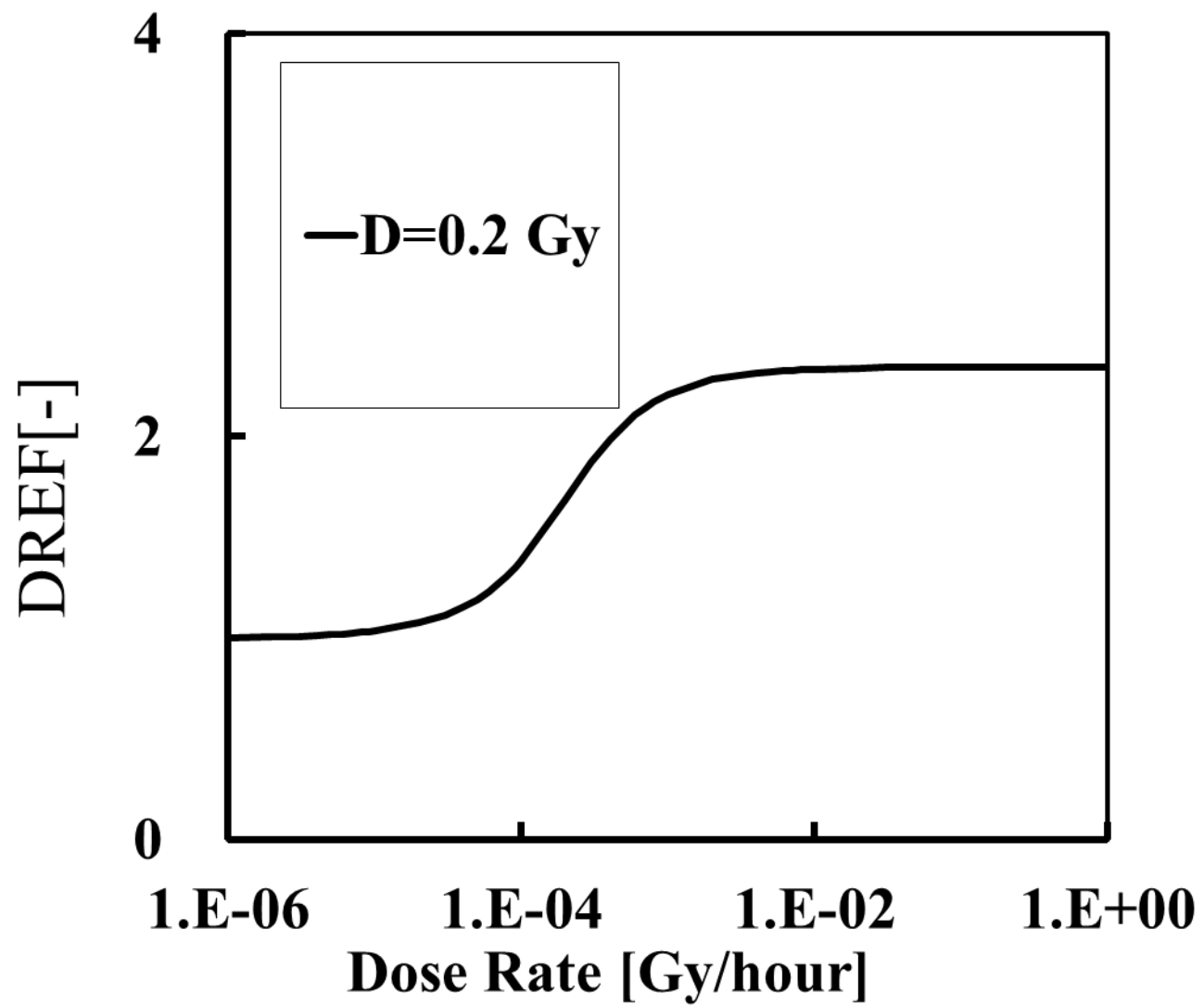
放射線影響の常識への疑問

3. 高線量率と高線量率で同量被ばくする場合、影響は2倍異なる
(線量・線量率効果係数)
⇒なんで定数？線量率の関数になっていないの？

現時点での回答

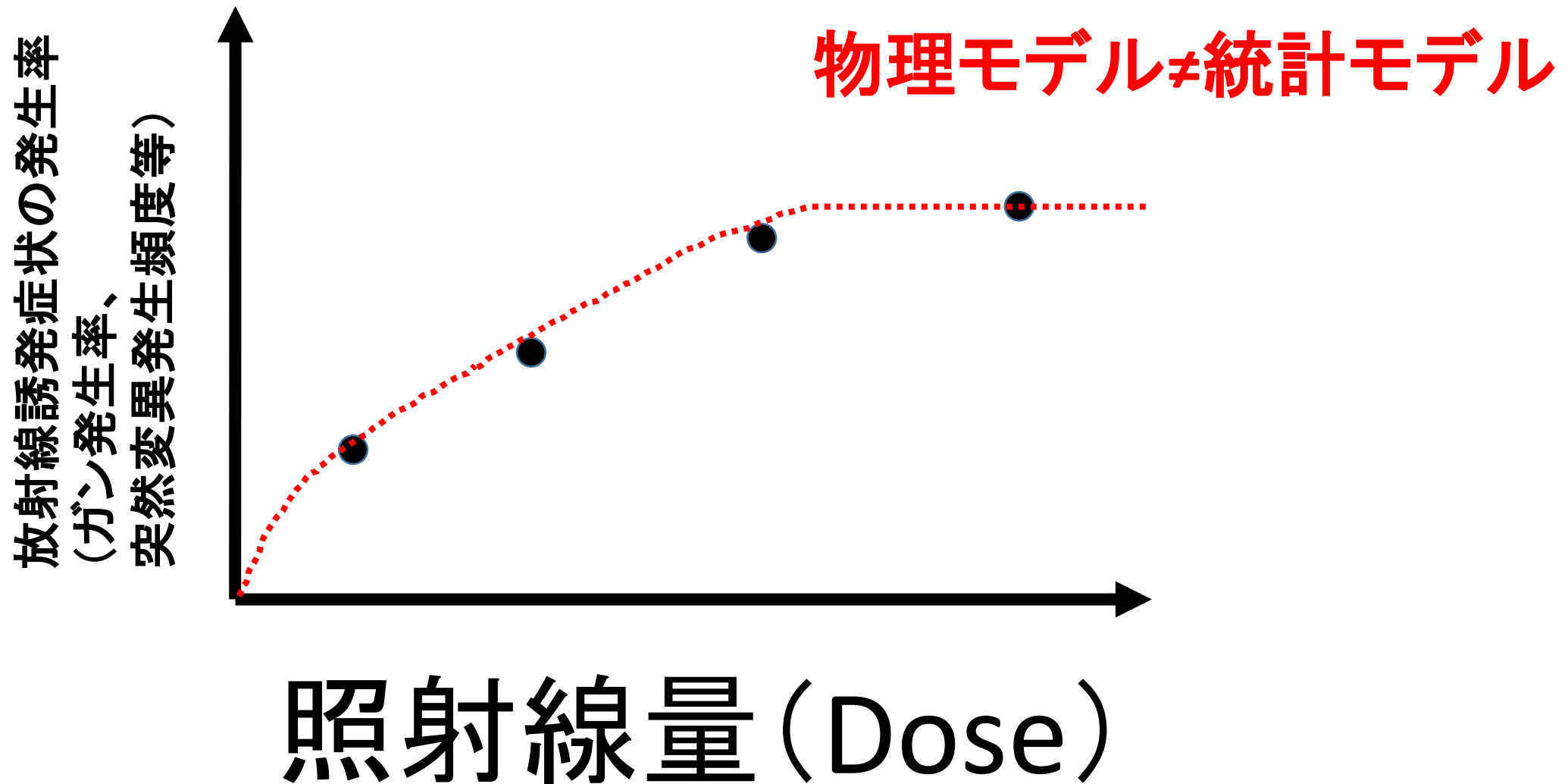
WAM理論で連続関数として推定可能



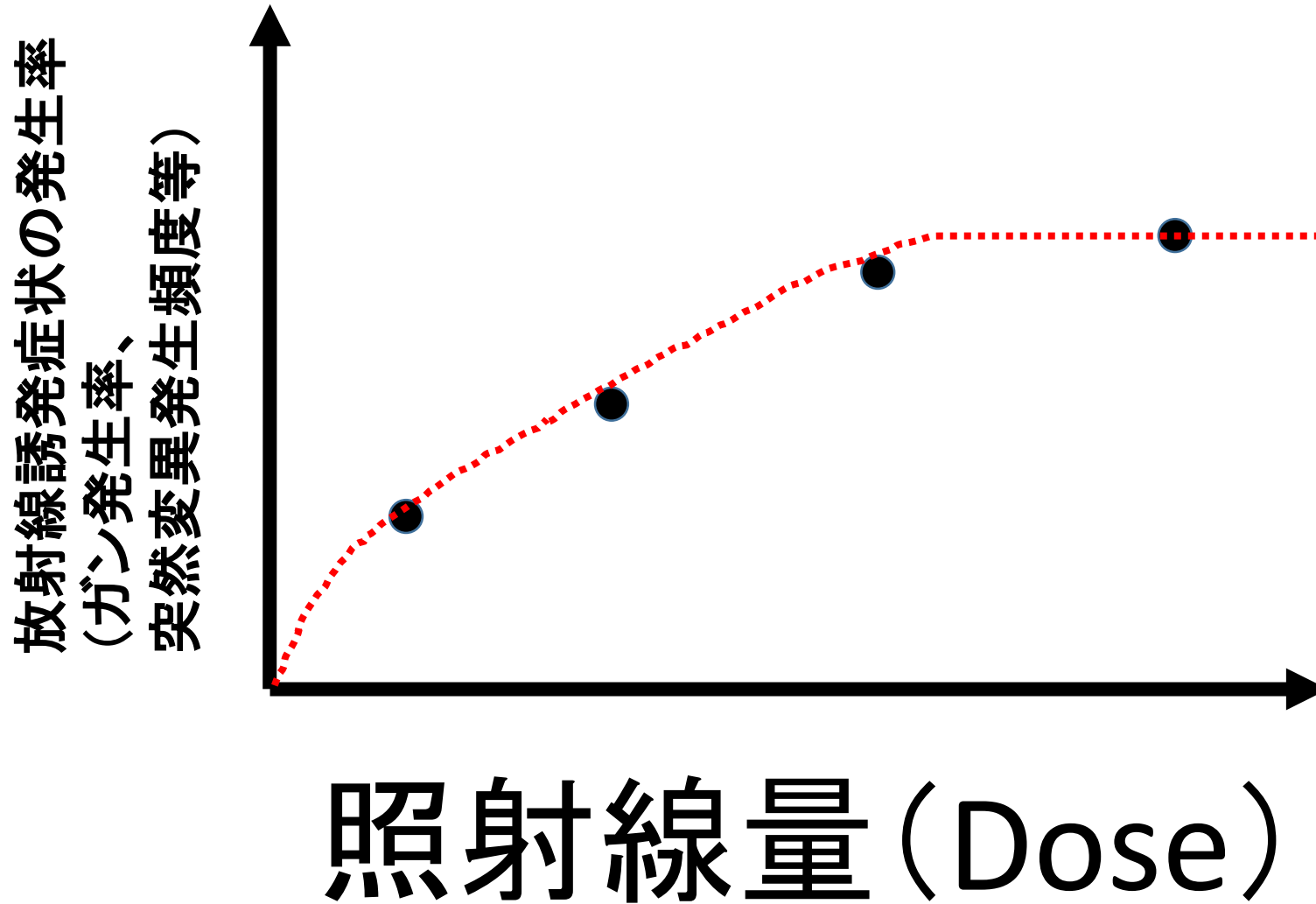


モデリングの一般論

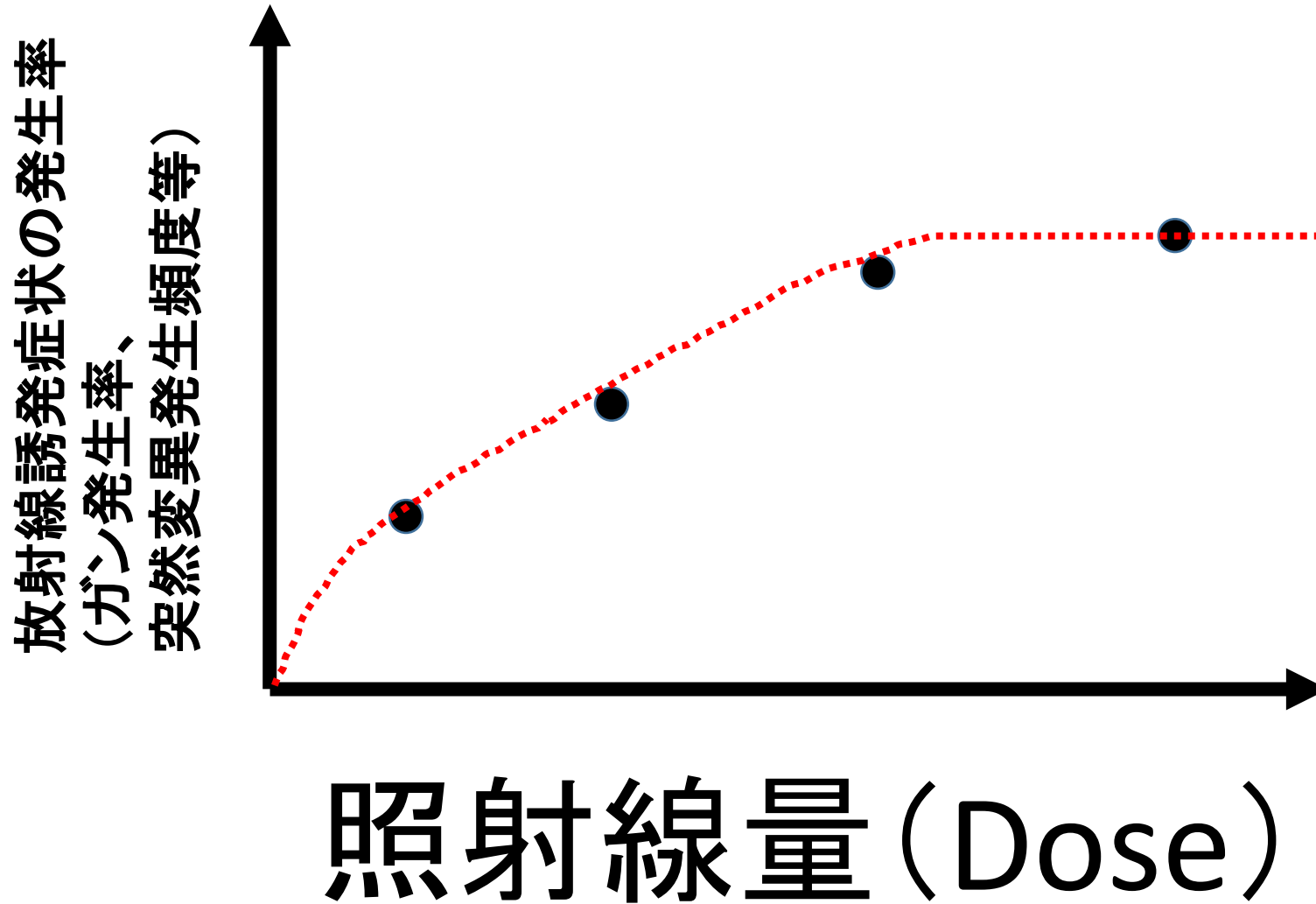
これまでに蓄積されたデータをモデルから説明したい
(Dose response curve)



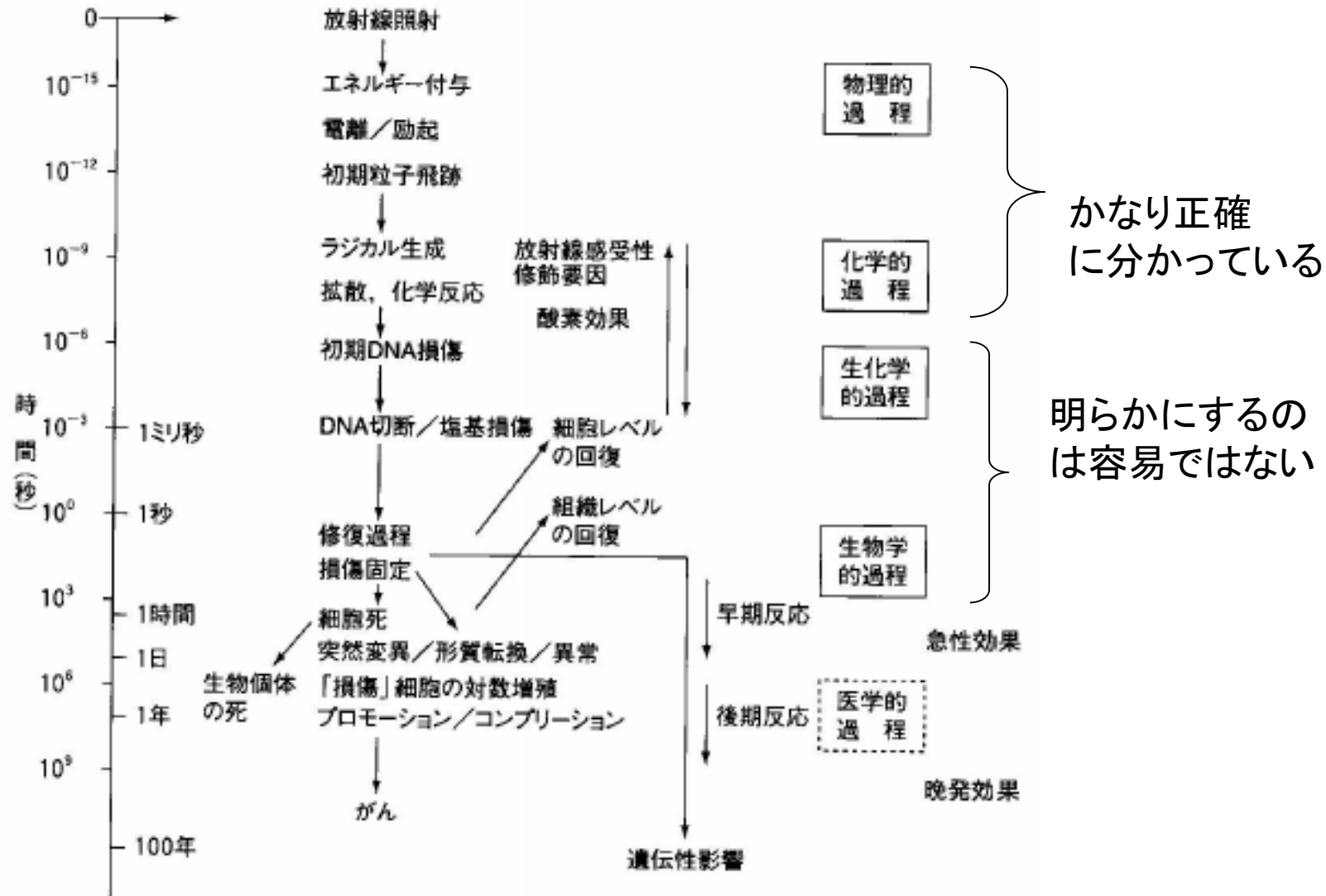
物理モデル構築⇒実験データの再現



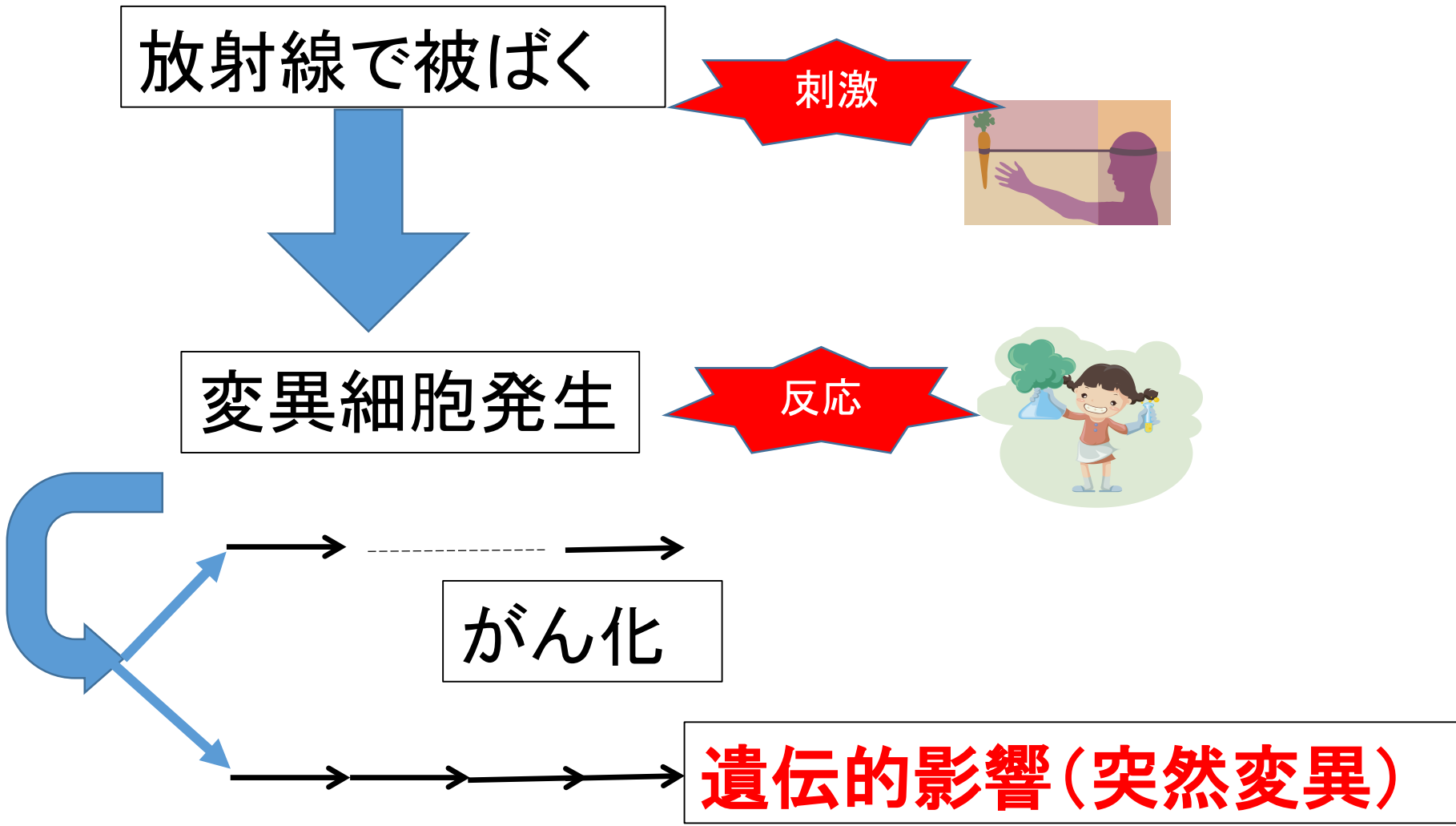
物理モデル構築⇒実験データの再現⇒未知のデータの予測



放射線の人体影響の過程の概観



生物が放射線に被ばくした場合



生物が放射線に被ばくした場合

放射線で被ばく

刺激

この部分を物理モデルで推定する

→ → → → 遺伝的影響(突然変異)

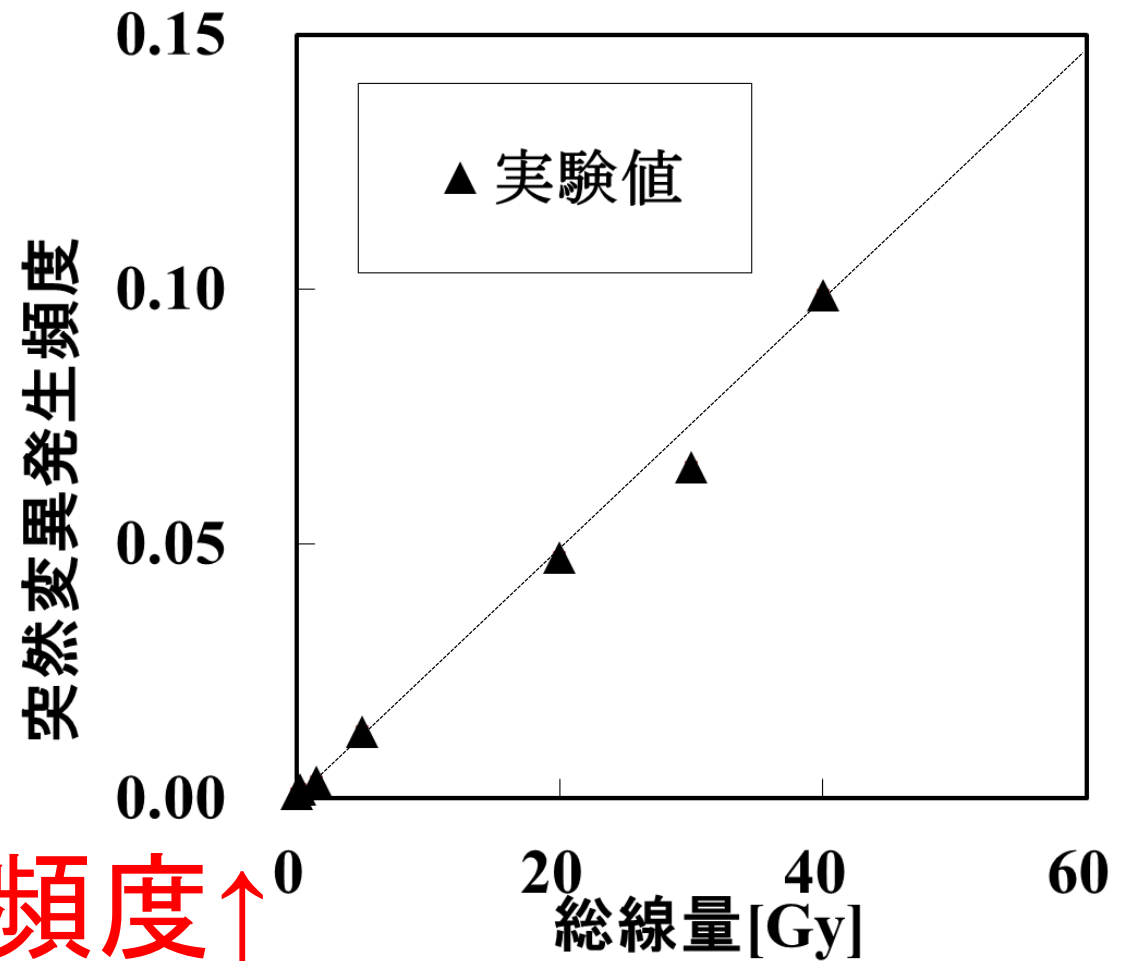
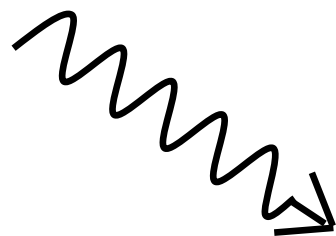
LNT仮説の源流と線量率効果

Mullerのショウジョウバエの実験 (LNT)

Science, Vol. 66, p. 84, 1927



X線



総線量 \uparrow \Rightarrow 突然変異発生頻度 \uparrow

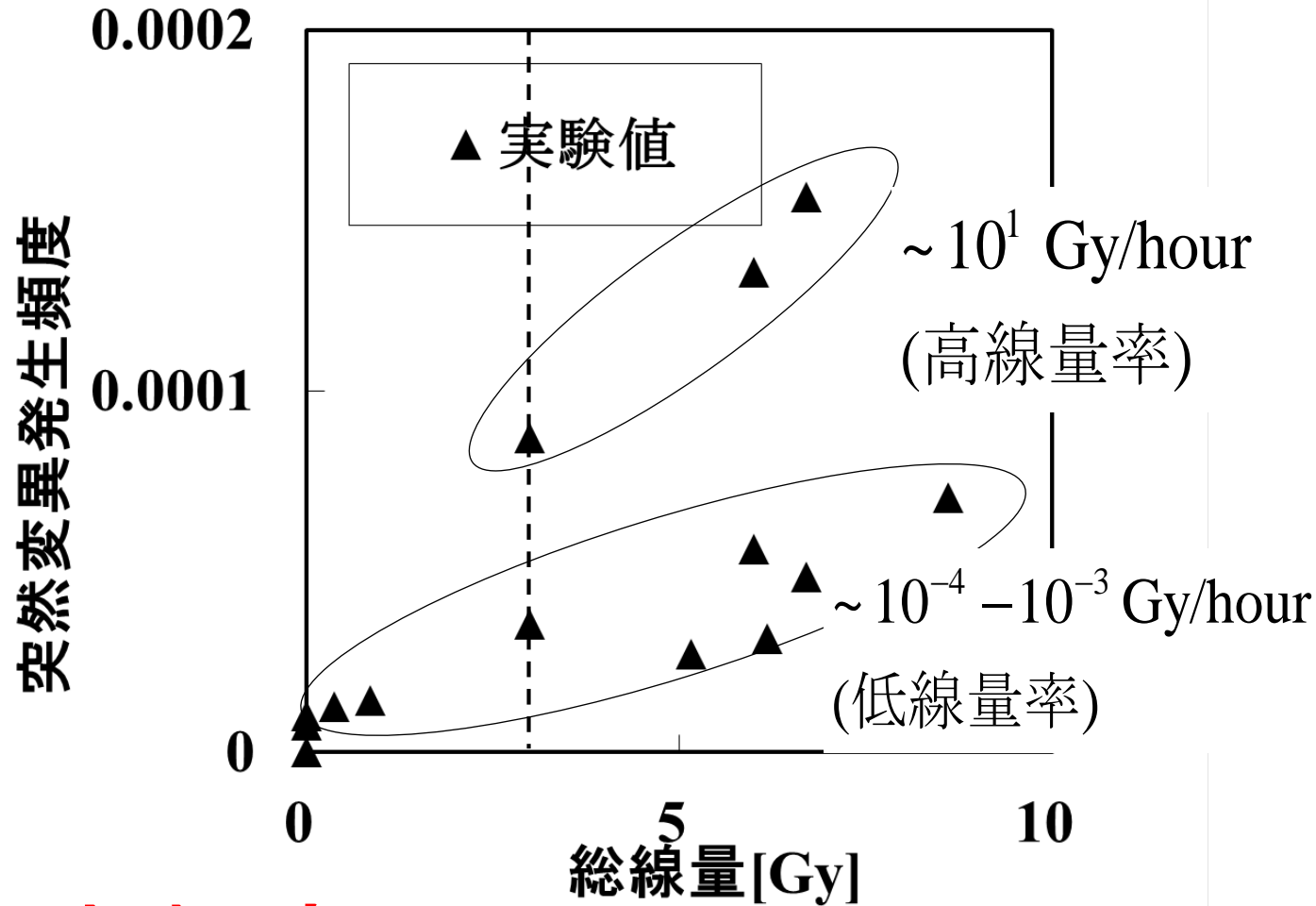
= LNT (Linear non-threshold: 閾値なし直線)

ラッセルのメガマウス実験 (線量率効果)

Pnas, Vol. 79(2), 542-544, 1982



X線, γ 線



線量率 $\uparrow \Rightarrow$ 突然変異発生頻度 \uparrow

LNT仮説

放射線の(確率的)影響

- ・わずかな線量の放射線でも影響は加算される
- ・しきい値は存在しない
- ・影響は蓄積される＝修復されない

理論的裏付け＝標的説 (Lea, DE 1955)

- ・突然変異は放射線が標的(DNAの部位)をヒットすることで起こる
- ・標的が一つならヒットする確率は放射線の量に比例する

線量率効果

修復があることを示している

ショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)実験の特殊性

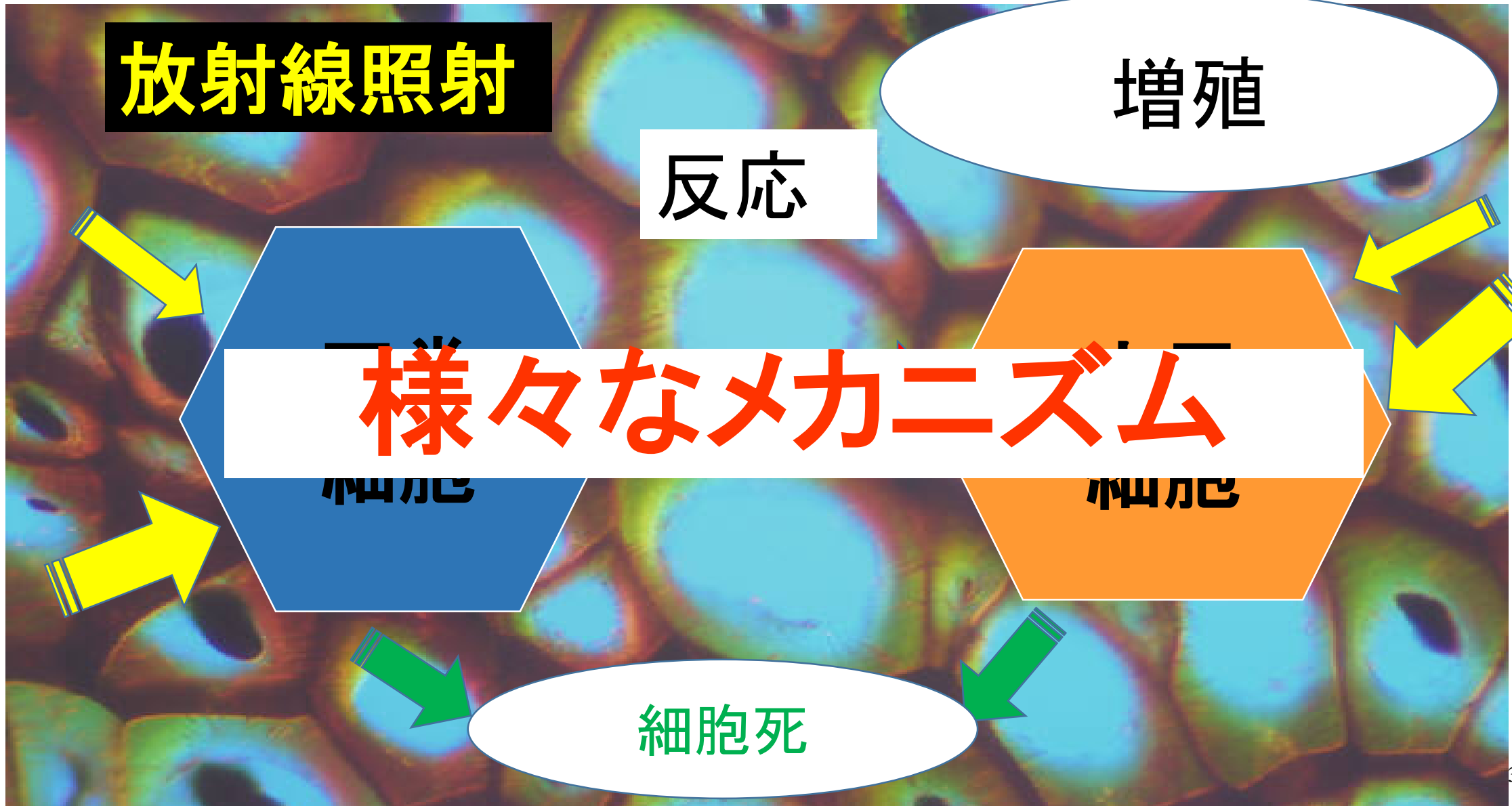
理論的裏づけ

- ・時間依存、線量率依存をあらわに考慮した理論は存在しない
- ⇒理論を構築する必要性

物理モデル
WAM(Whack-A-Mole)
の構築



細胞によって構成されたシステム



WAM(Whack-A-Mole)理論の式

$$\frac{dN_n(t)}{dt} = T_{nn}N_n(t) + T_{nm}N_m(t)$$

$$\frac{dN_m(t)}{dt} = T_{mn}N_n(t) + T_{mm}N_m(t)$$

$N_n(t)$:時刻 t における正常細胞の数

$N_m(t)$:時刻 t における変異細胞の数

線量率依存性を考慮する

$$\frac{dN_n(t)}{dt} = T_{nn}N_n(t) + T_{nm}N_m(t)$$

$$\frac{dN_m(t)}{dt} = T_{mn}N_n(t) + T_{mm}N_m(t)$$

$T_{nn}, T_{mn}, T_{nm}, T_{mm}$ に線量率の依存性があると仮定する

$$T_{mn} \equiv a_0 + a_1 d(t), T_{mm} \equiv b_0 + b_1 d(t),$$

$d(t)$: 線量率、 a_0, a_1, b_0, b_1 : パラメータ

より高線量率の場合、 d の2次式以上を考慮すべき？

$N_n \gg N_m$ であるとするると $N_n = N_0$ (定数) とみなせる

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{N_m}{N_0} \right) = T_{mn} + T_{mm} \left(\frac{N_m}{N_0} \right)$$

$$F \equiv \frac{N_m}{N_0}$$

$$\frac{dF}{dt} = T_{mn} + T_{mm} F$$

$$T_{mn} \equiv a_0 + a_1 d(t), T_{mm} \equiv b_0 + b_1 d(t),$$

$d(t)$: 線量率、 a_0, a_1, b_0, b_1 : パラメータ

突然変異発生頻度の方程式

突然変異発生頻度は時間に関する微分方程式になる

増える効果

細胞増殖

正常細胞から変異細胞になったもの

減る効果

細胞死(ネクローシス、アポトーシス)

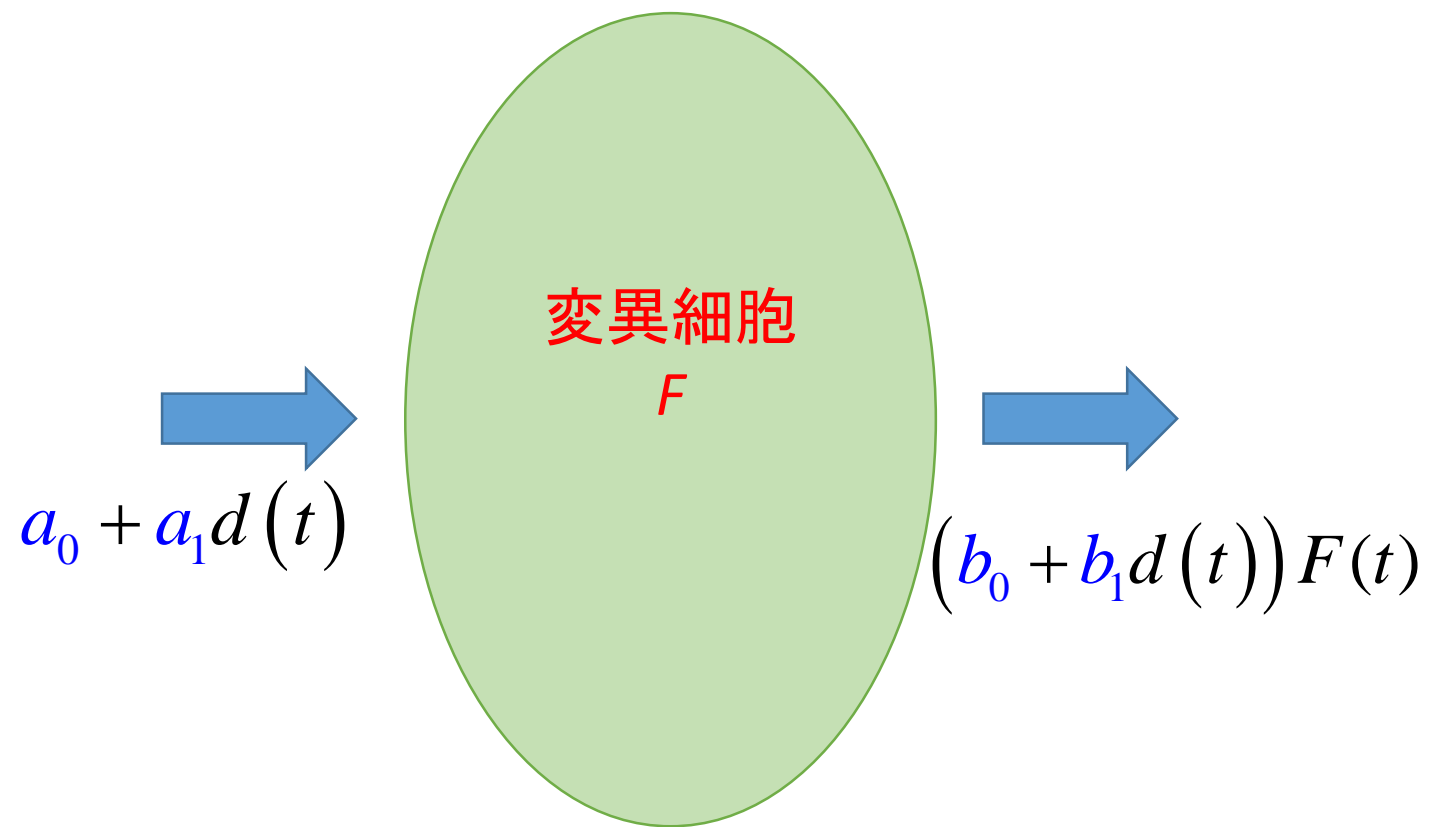
$$\frac{d}{dt} F(t) = \left(a_0 + a_1 d(t) \right) F(t) - \left(b_0 + b_1 d(t) \right) F(t)$$

F : 突然変異発生頻度

d : 線量率 [Gy/hour]

D : 総線量 [Gy]

~~$$\frac{dF}{dD} = c \frac{F_0}{D_0}$$~~



突然変異発生頻度の解

$$F(t) = F(\infty) \left(1 - \exp\left(-\left(b_0 + b_1 d\right)t\right)\right) + F(0) \exp\left(-\left(b_0 + b_1 d\right)t\right)$$

$$F(\infty) = \frac{a_0 + a_1 d}{b_0 + b_1 d}$$

ただし、

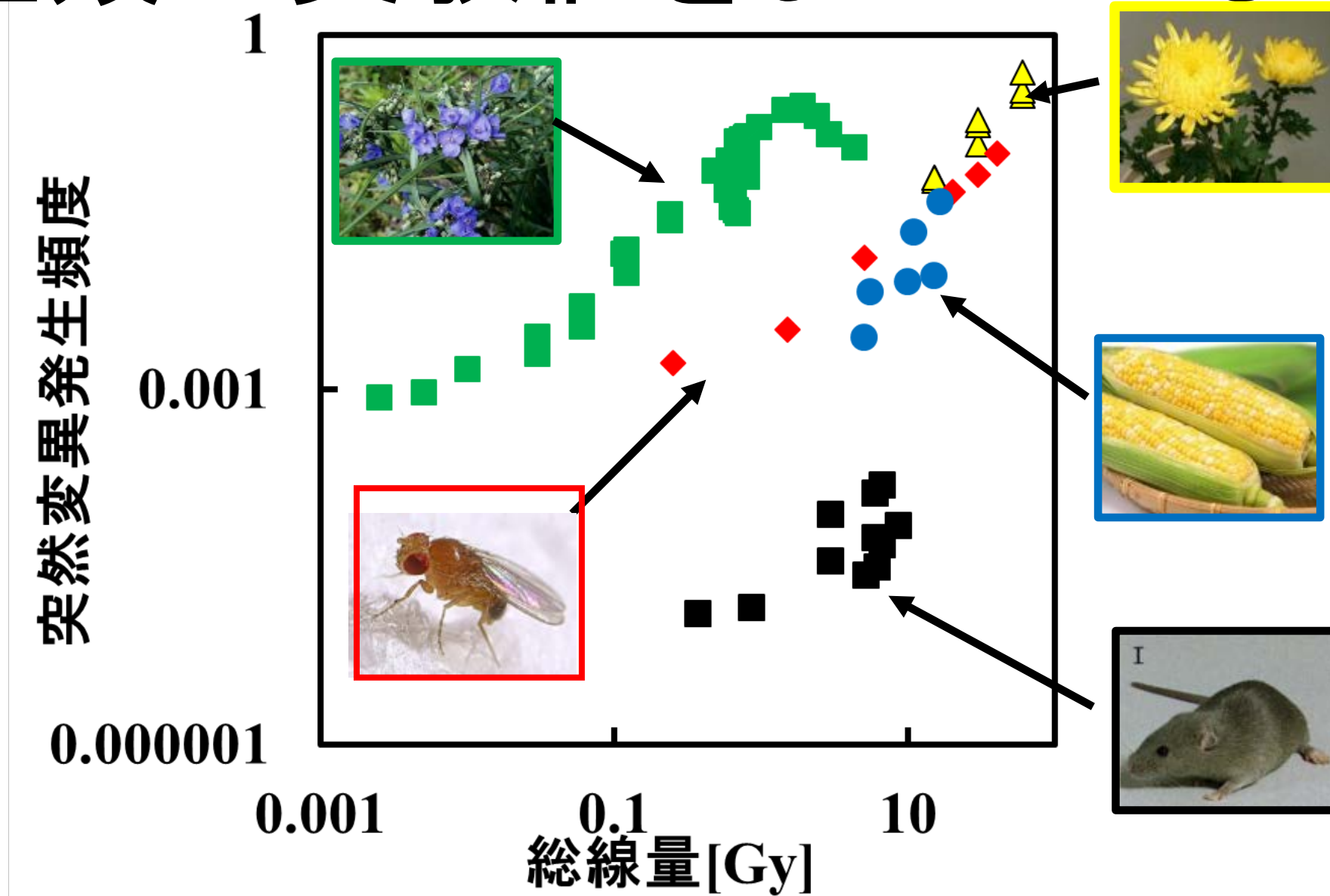
$$d(t) = \begin{cases} 0 & (t < 0) \\ d & (t \geq 0) \end{cases}$$

とした

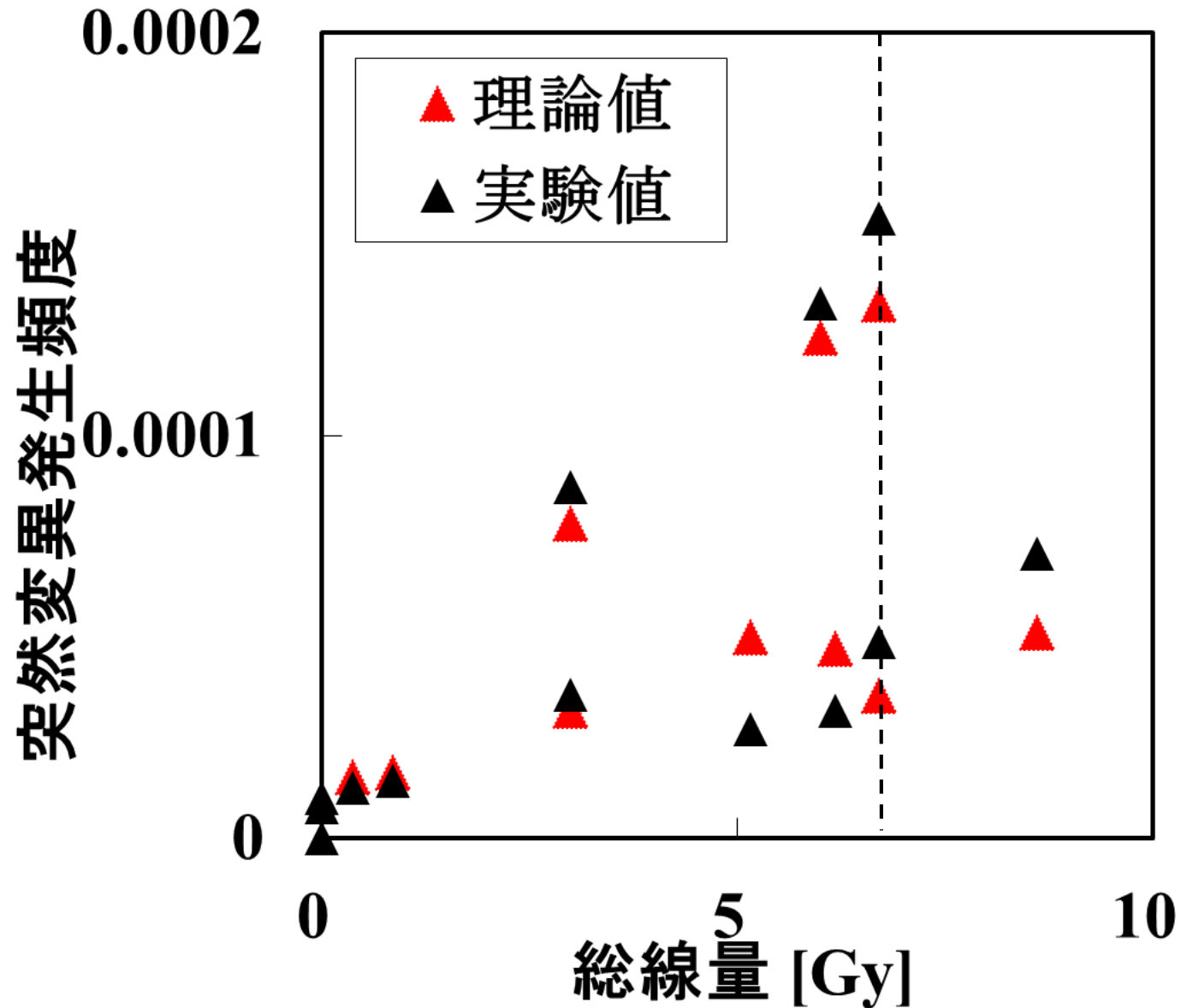
a_0, a_1, b_0, b_1
4パラメータ

様々な動植物の突然変異発生頻度に適用

5種類の実験値をまとめたもの



実験値と理論値の比較

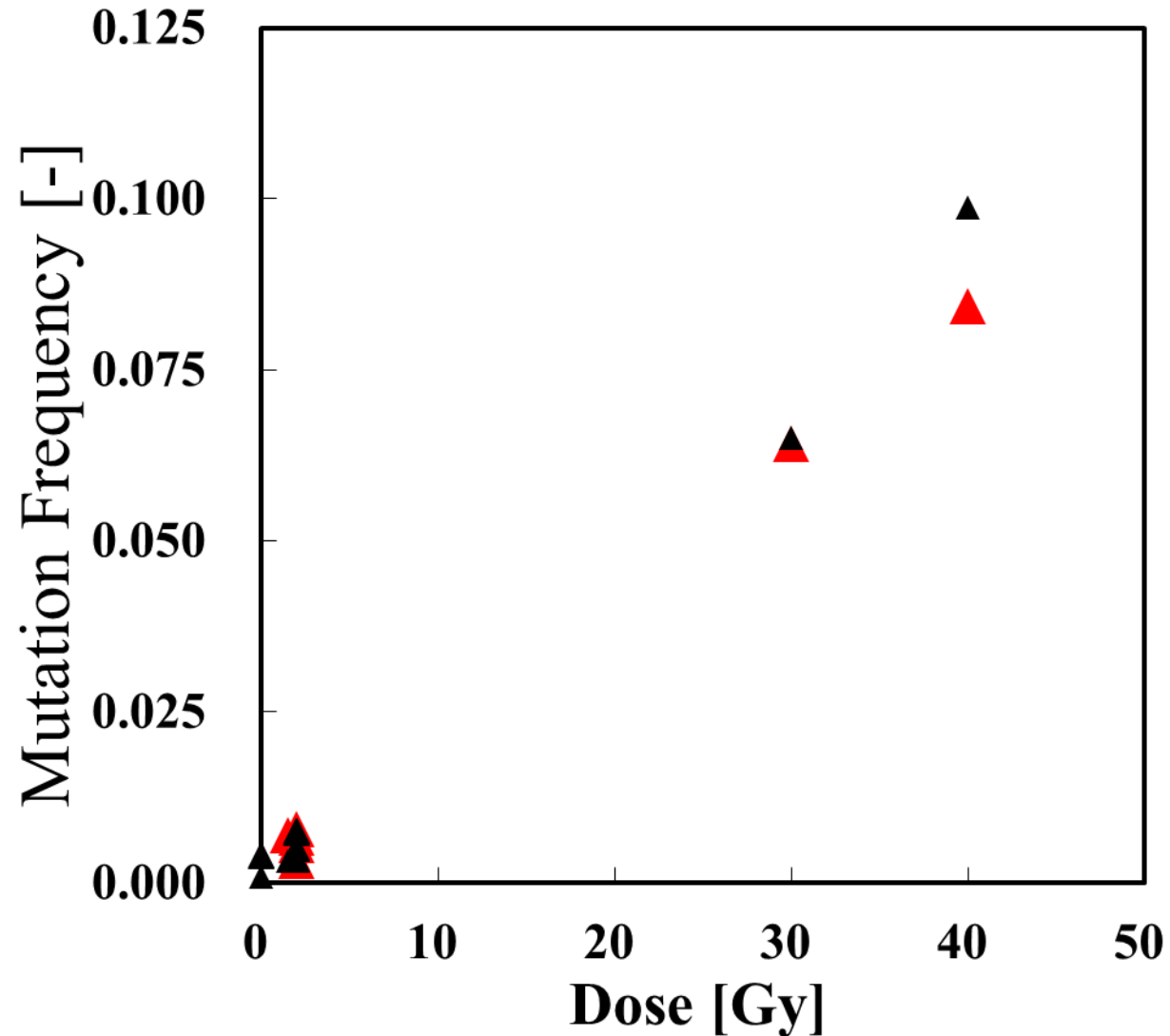


メガマウス

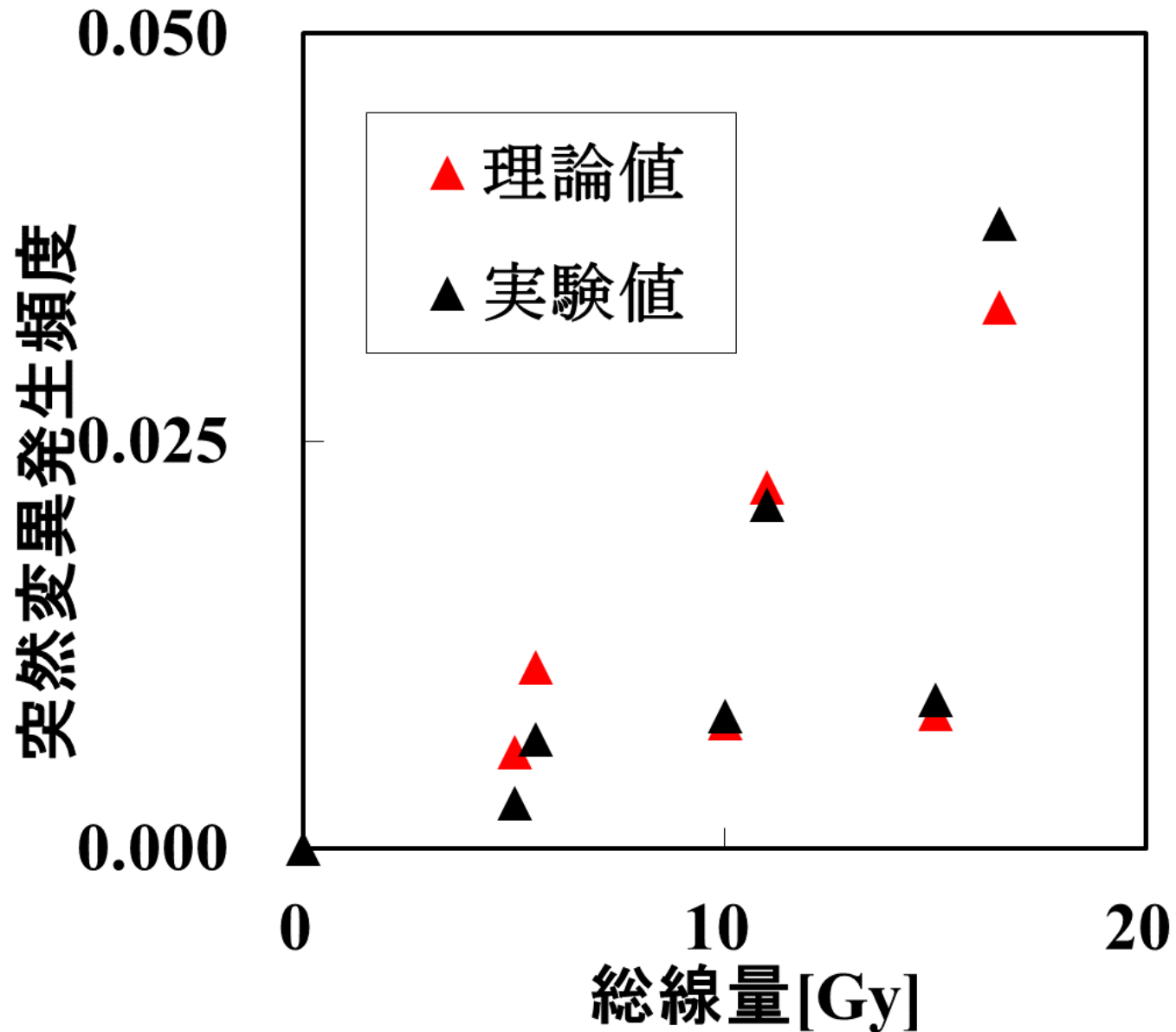


実験値と理論値の比較

ショウジョウバエ



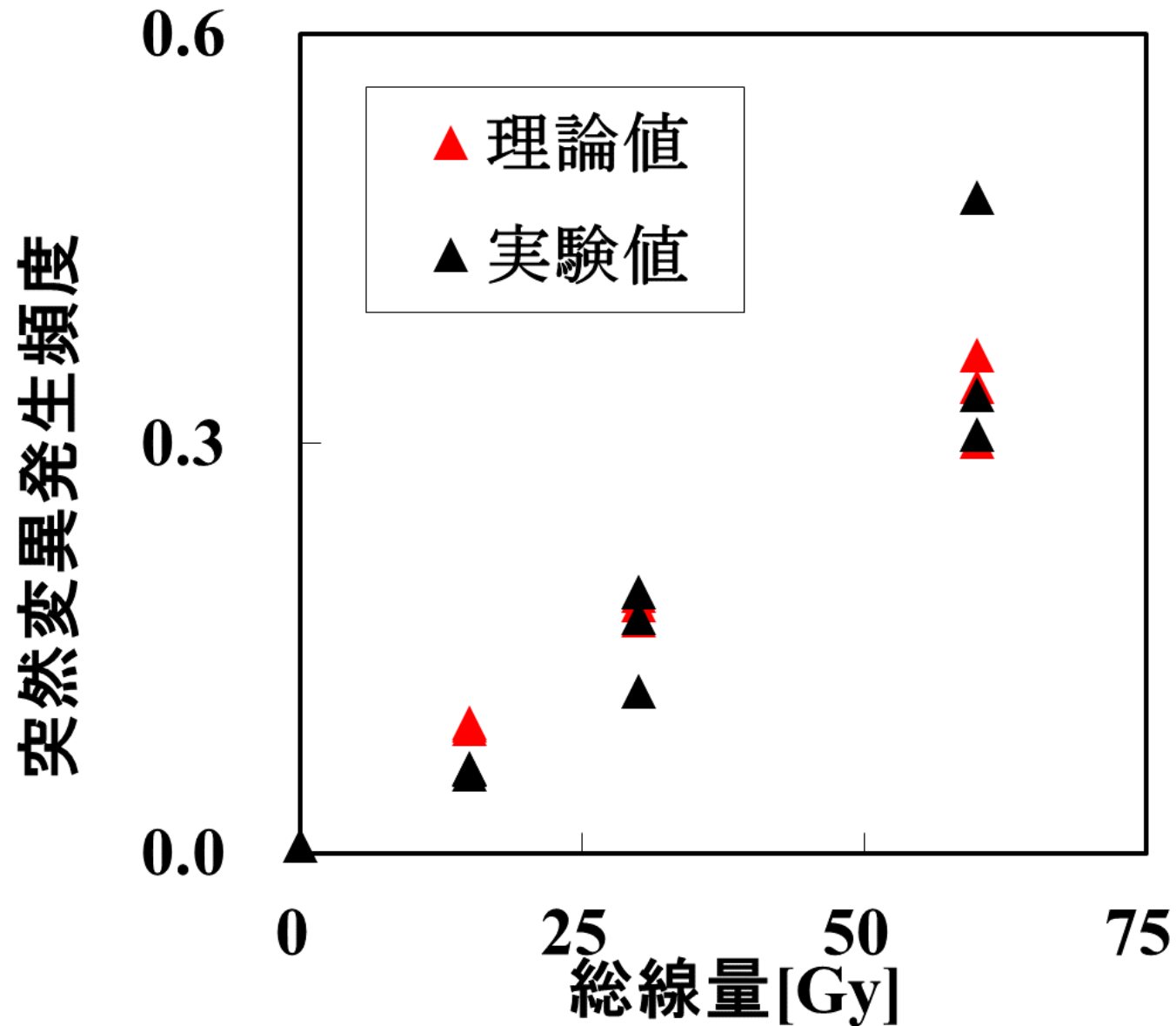
実験値と理論値の比較



トウモロコシ



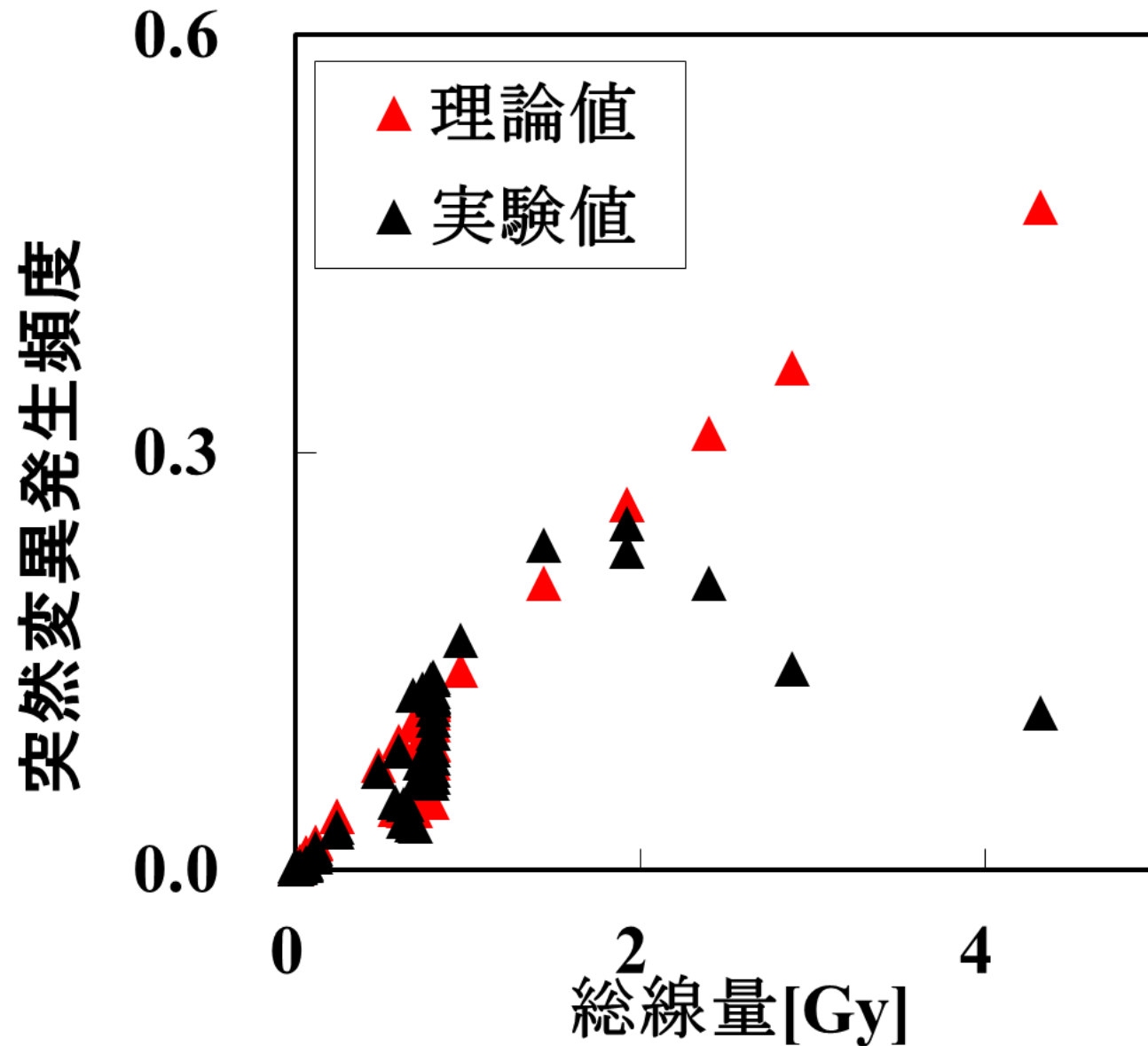
実験値と理論値の比較



キク



実験値と理論値の比較



ムラサキツユクサ



使用したパラメータセット

	マウス	ショウジョウバエ	トウモロコシ	キク	ムラサキツユクサ
a_0 [1/hr]	3.2×10^{-8}	3.5×10^{-5}	—	—	2.9×10^{-2}
a_1 [1/Gy]	2.9×10^{-5}	2.0×10^{-3}	2.0×10^{-3}	6.5×10^{-3}	1.6×10^{-1}
b_0 [1/hr]	3.2×10^{-3}	1.4×10^{-2}	1.8×10^{-1}	4.5×10^{-3}	6.9×10^{-1}
b_1 [1/Gy]	1.0×10^{-1}	1.0×10^{-4}	—	—	1.6×10^{-1}
F_s [—]	1.0×10^{-5}	2.5×10^{-3}	—	—	4.2×10^{-2}
d_{eff} [Gy/hr]	1.1×10^{-3}	1.7×10^{-2}	—	—	1.8×10^{-1}

$$F_s = \frac{a_0}{b_0} : \text{spontaneous mutation}$$

$$A = a_0 + a_1 d = a_1 (d_{eff} + d)$$

d_{eff} : effective dose rate

概ね再現に成功

- ムラサキツユクサは $N_n \gg N_m$ ではないので再現出来ていないと思われる。

横軸が総線量ではわかりにくいので、
無次元量を使って書き直す

スケーリング関数と無次元量を定義

$$F(t) = F(\infty) \left(1 - e^{-(b_0 + b_1 d)t} \right) + F(0) e^{-(b_0 + b_1 d)t},$$

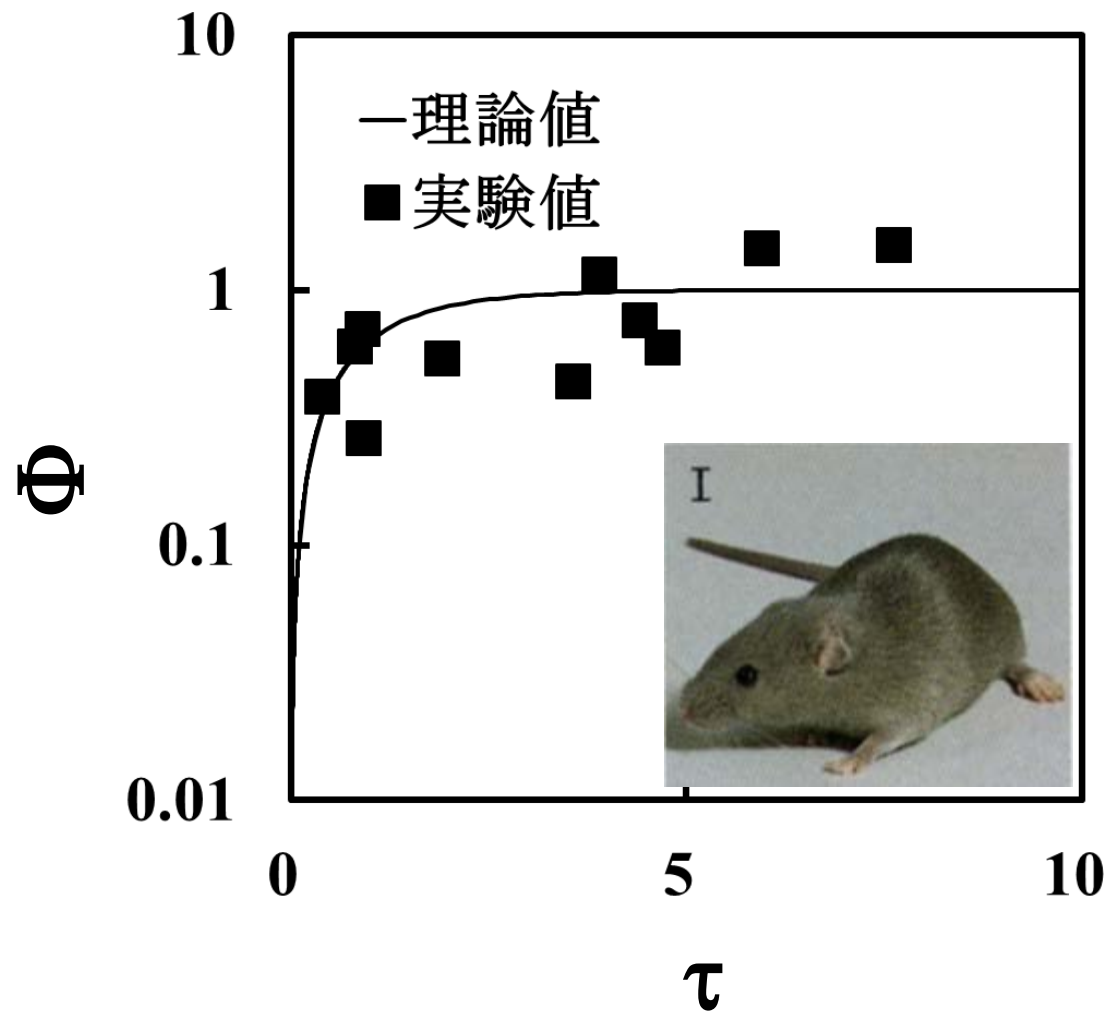
$$\Rightarrow \Phi(\tau) \equiv \frac{F(t) - F(0)}{F(\infty) - F(0)} = \left(1 - e^{-\tau} \right), \quad \tau \equiv (b_0 + b_1 d)t$$

$\Phi(\tau)$: スケールされた突然変異発生頻度

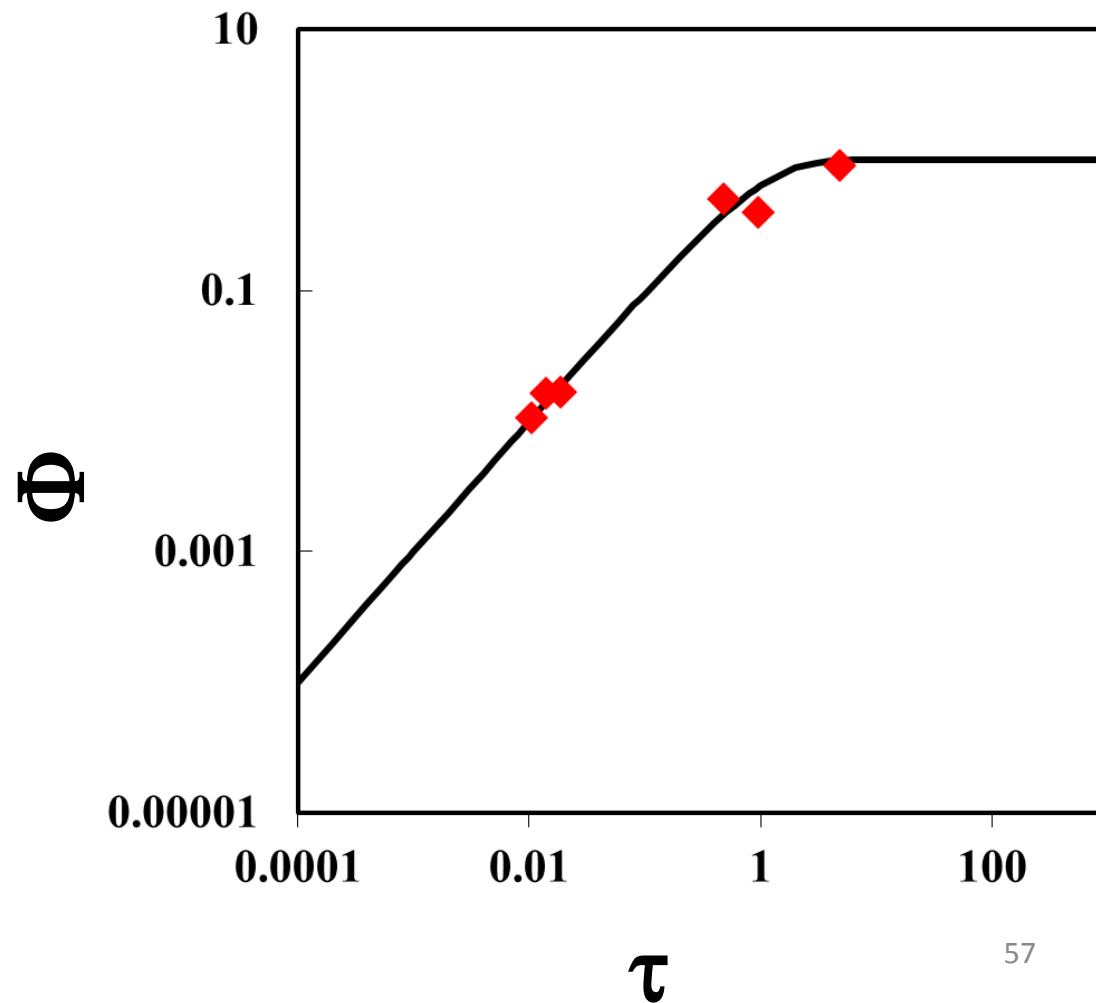
τ : 無次元時間

実験値と理論値の比較

マウス



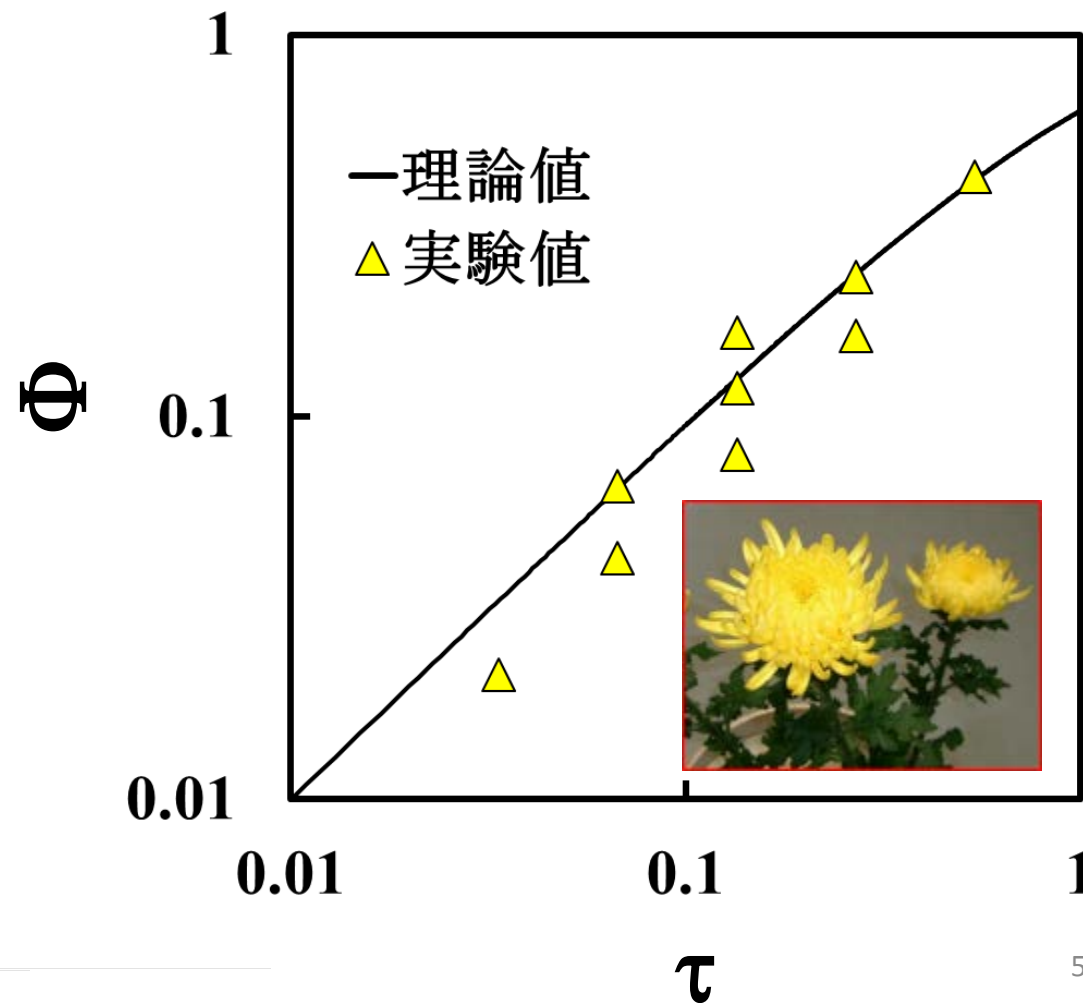
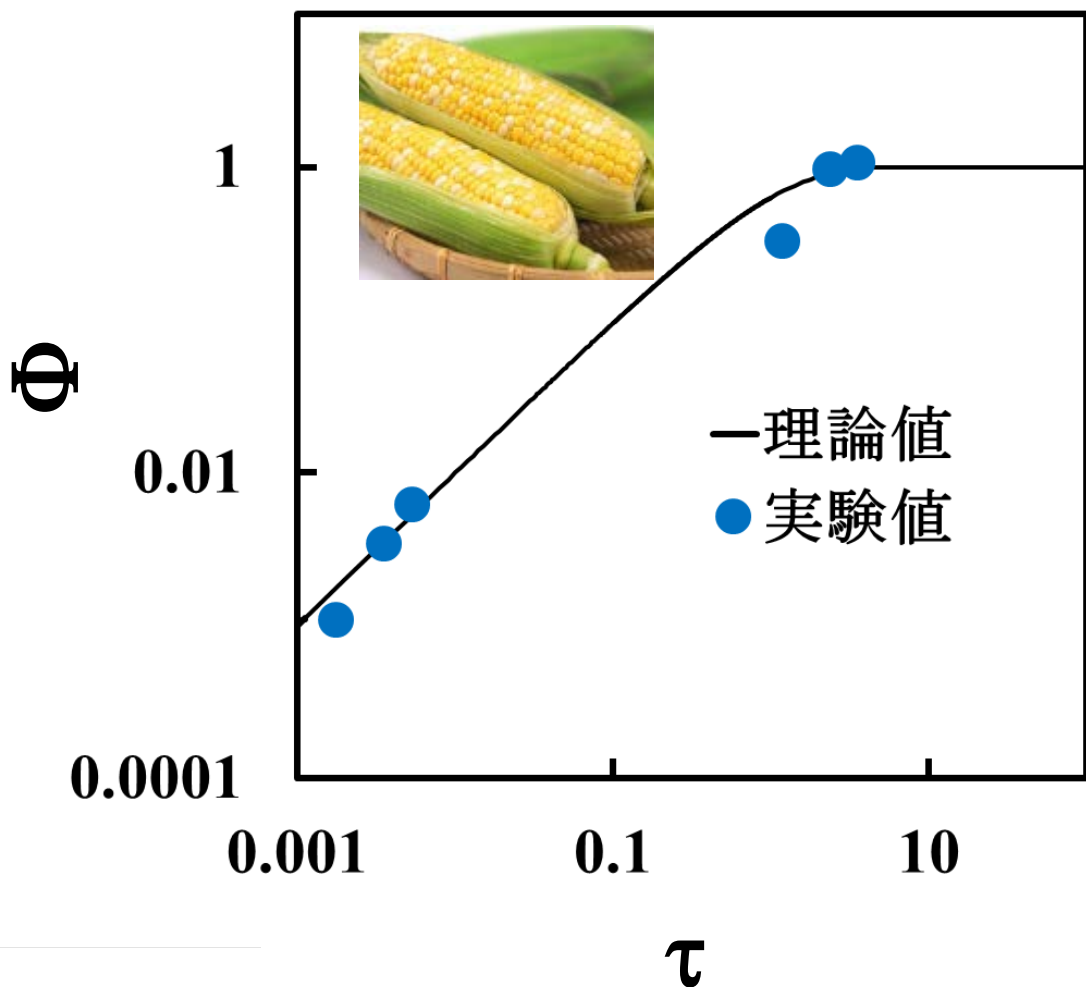
ショウジョウバエ



実験値と理論値の比較

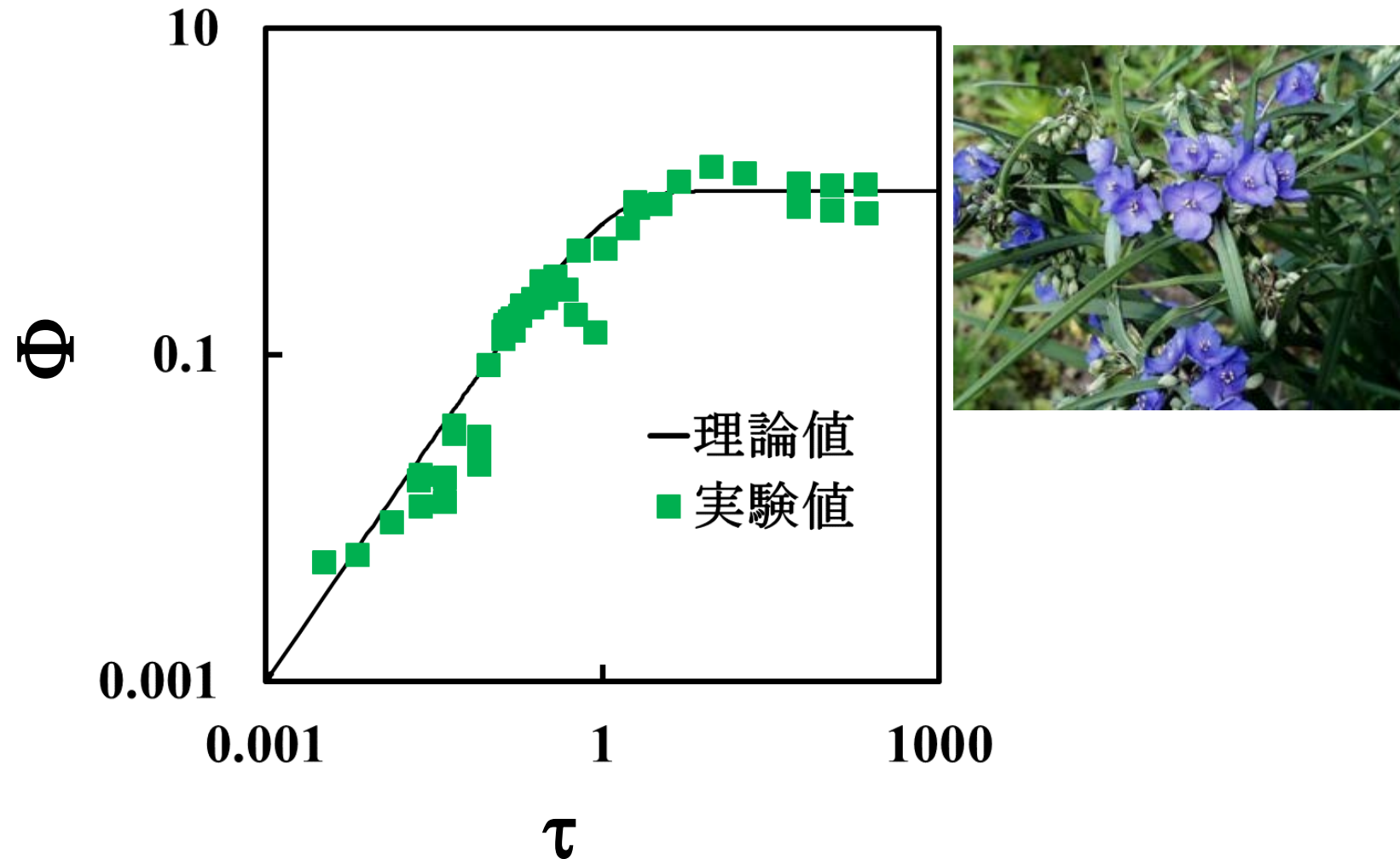
トウモロコシ

キク

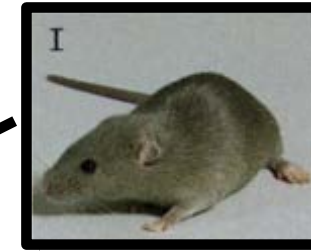
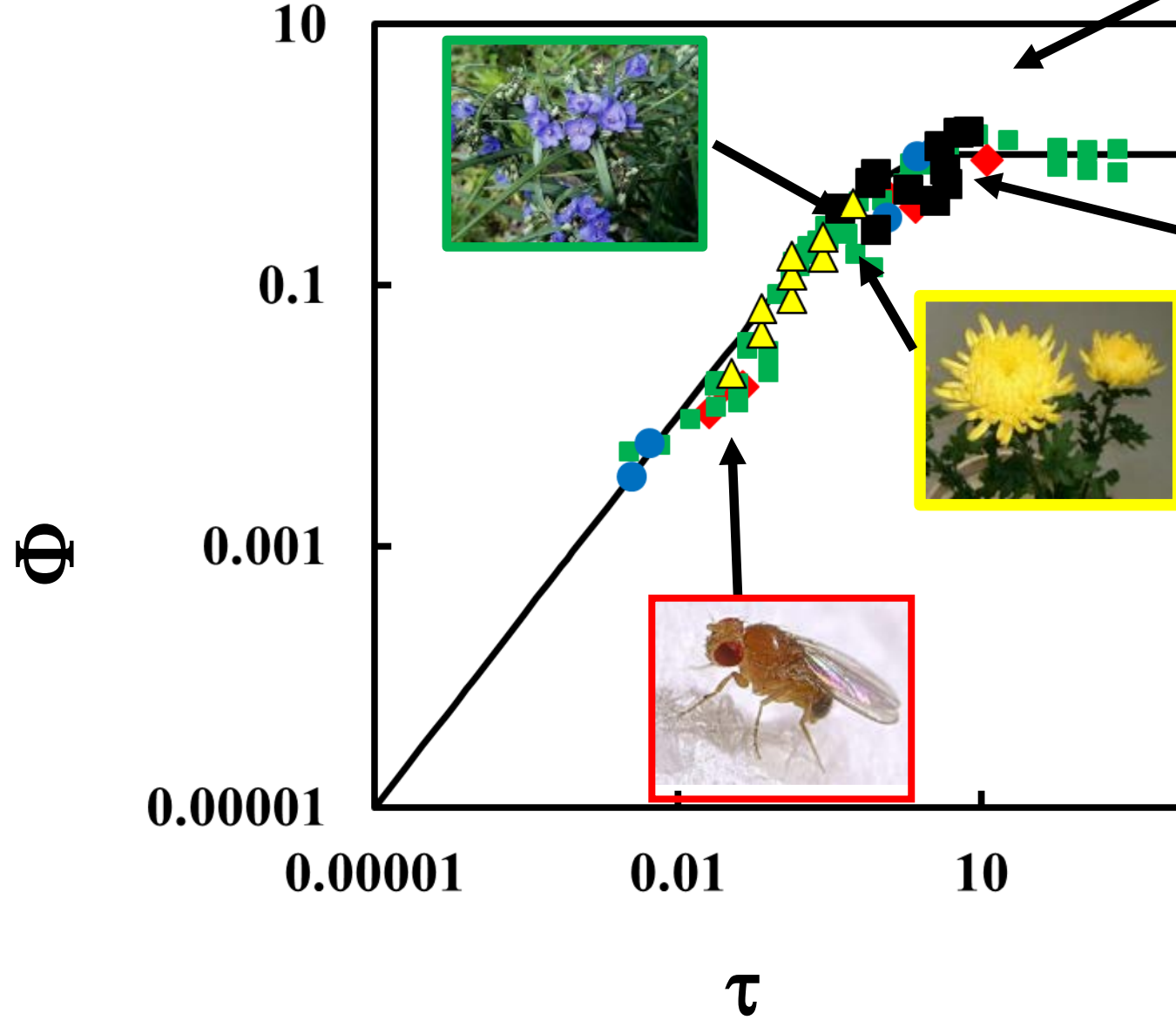


実験値と理論値の比較

ムラサキツユクサ



全ての結果を 1つの図にしたもの



$\Phi(\tau)$: スケールされた
突然変異発生頻度
 τ : 無次元時間

- 種を超えて(少なくとも5種類の動物と植物)のデータを再現できた。

まとめ

- 刺激応答システムを前提とし、放射線の線量率依存性、修復効果を考慮した細胞の増減を考慮した理論(WAM理論)を構築した
- 5種類の動植物の突然変異発生頻度の再現に成功した
- WAM理論からは、LNT仮説はごく短い照射時間でしか成立せず、長期的にはリスクには天井がある
- $1\mu\text{Gy/hr}$ で10年長期被ばくしても、リスクの上昇がエラーバーに隠れる程度(マウスとヒトが近いとした場合)
- 線量・線量率効果係数は連続関数として推定可能

将来の展望

- がんの発生率に適用できないか？
- 放射線治療に適用できないか？
- 原子力発電所の作業員のスケジューリングに使えないか？
- 進化と結びつけることは出来ないか？

以上の事項に適用したい