



Title	放射線によるがん発生と寿命短縮の数理モデル
Author(s)	衣川, 哲弘
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/96082">https://doi.org/10.18910/96082</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏 名 （衣 川 哲 弘）

## 論文題名

放射線によるがん発生と寿命短縮の数理モデル

## 論文内容の要旨

本研究は放射線によるがん発生と、放射線による寿命短縮を取り扱う数理モデルを開発するものである。本研究は後述する「階層モデル」の中で「遺伝子変異」、「細胞のがん化(がん発生)」、そして「がんによる死亡」の3つのエンドポイントを取り扱うものであり、それらを数理モデルにより結び付けるものである。

第1章の序章では、放射線生体影響という研究対象に関する本研究の位置づけを示した。そのためにまず、放射線による生体影響についての説明と、それを調査するために様々なエンドポイントに対して行われてきた疫学調査や細胞・動物実験について紹介した。次に数理モデルの持つ「現象を機序に基づき説明する」という特徴を説明し、「エンドポイント間を数理モデルで結びつけることで、細胞レベルの事象から個体レベルの事象を機序に基づき説明する」というアプローチ「階層モデル」の導入を行った。

第2章では「がん発生」と「がんによる死亡」を取り扱い、がん発生から死亡までの一連の流れを表す数理モデルを紹介した。この数理モデルは「がん発生」と「がんによる死亡」の二つのエンドポイントを「がんの成長」で結びつけるもので、(i) がんの発生、(ii) 時間の経過に伴うがんの進行、および (iii) がんによる死亡の要素で構成される。本モデルは実験的に観測可能である放射線のがん関連死への影響(寿命短縮)とがん発生への影響の複合解析を通して、実験的観測が困難ながん成長への影響の評価が可能である。Tanaka S らと Tanaka IB らによる実験から得られたデータに対してモデルを適用することで、放射線のがん発生、がん成長、およびがんによる死亡に対する影響を評価し、この実験における放射線による寿命短縮はがん発生の早期化とがん成長期間の短縮の二つにより引き起こされているが、がん発生の早期化の寄与の方が大きいことを示した。

第3章では「遺伝子変異」と「細胞のがん化」を取り扱った。Armitage-Doll の多段階発がんモデルを参考に、細胞に時間経過とともに変異が蓄積する過程を微分方程式により数理モデル化した。この数理モデルにおいて、Armitage-Doll モデルは生体内のがん化しうる全ての細胞の数に対して発生しているがん細胞の数が十分に小さい場合の近似として表現される。放射線のがん発生に対する影響は単位時間当たりの遺伝子変異確率を増加させるという形で取り入れられている。この数理モデルはがん発生への放射線影響をパラメーター $\beta$ を用いて表現し、2つの老化促進 - accelerated aging と premature aging - と結び付けて議論する。premature aging を時刻 $t$ が $BD(t)$ だけ平行移動するという形で表し、 $D(t)$ は時刻 $t$ までに照射された総線量である。がん発生率は放射線照射中(線量率 $d(t)$ )に $1+\beta d(t)$ 倍されるが、これは一定量の変化に必要な期間を短縮させる accelerated aging を表している。放射線照射終了後は $d(t)=0$ となり accelerated aging の効果はなくなるが、時刻のシフト $\beta D(t)$ は終了後も残り続ける。放射線照射による premature aging (時間のシフト $\beta D(t)$  は放射線照射中に生じる瞬間的な影響である accelerated aging (がん発生率が $1+\beta d(t)$ 倍される効果)の累積の結果として表すことが出来た。

第4章ではがんを悪性リンパ腫と固形がんの2種類に区別して解析を行い、悪性リンパ腫・固形がんの発生、成長、死亡に対する放射線影響を評価した。がんの種類を分けて解析する際、第2章の解析のようにがん発生と死亡を独立に解析することは出来ない。これは、がんの種類を分けて解析する際、マウスの死亡ががん発生に与える影響(マウスの死亡によりがん発生が抑制される効果)を考慮に入れる必要があるためである。そこで、悪性リンパ腫・固形がんを独立に解析可能となるように、第2章および3章で導入した数理モデルの拡張を行った。悪性リンパ腫・固形がん発生の解析は第3章で示した遺伝子変異と発がんのモデルを拡張することにより行い、成長およびそれらによる死亡は第2章で紹介した数理モデルを拡張して取り扱った。Tanaka S らと Tanaka IB らの実験から得られたデータの解析を通し、放射線照射は悪性リンパ腫と固形がんの両方で平均余命を短縮することを示した。悪性リンパ腫の場合は発生と成長の両方が放射線被ばくの影響を受けていた。固形がんの場合、発生は放射線により早期化する一方で、成長に関しては統計的に有意な変化はないことを示した。

第5章では本博士論文の総括を行った。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 衣 川 哲 弘 )			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	佐藤 文信
	副 査	教授	村田 勲
	副 査	教授	和田 隆宏 (関西大学 システム理工学部 物理・応用物理学科)
	副 査	准教授	秋山 庸子

## 論文審査の結果の要旨

放射線による生体への影響の定量化は、放射線治療、原子力等の利用の防護指針において重要である。

放射線影響の1つとしてがんによる死亡がある。がんによる死亡に至る道筋としては個体への放射線により DNA 損傷が発生し、それにより突然変異が発生し、何段階かの突然変異を経て腫瘍細胞が発生する。その後、腫瘍細胞は抑制されるが、生き残ったものががんとして成長し個体死に至る。また、放射線影響を明らかにするために、疫学、細胞、染色体、DNA の実験等様々なレベルで研究がなされ、様々な機序が判明している。

放射線による DNA 損傷は一重鎖切断、二重鎖切断、塩基損傷等の分類がなされ、吸収線量と損傷量の関係は様々な生物種の DNA に対して実験により明らかになっている。また生物の DNA は損傷しても修復されることが知られているが、損傷の種類ごとに DNA 修復が主に哺乳類の実験で定量的に明らかになっている。DNA 損傷は細胞死や突然変異を引き起こす。そのうち細胞死に関しては標的理論が定量的な数理モデルとして提唱され、その後も LQ モデル等様々なモデルが提案された。突然変異に関しては多段階がん説が提唱され、何段階かの突然変異を経てがんが発生するとされ、がんの種類ごとに発症と年齢の関係が統計的な解析により実証されている。放射線によるがん罹患に関しては広島・長崎の原爆被爆者の追跡調査を統計的に解析し、推定被ばく線量とリスクの相関が明らかになっている。

一方で DNA 損傷からがんによる死亡に至る過程を統合し、統一的に説明する研究がなされていない。放射線の生体影響の研究では実験結果を統計的に解析し、有意差を出す手法が中心であるが、統計的な手法では、放射線の種類、生物種、線量率等の実験条件が異なるデータ同士を結びつけることは困難である。また、相関を明らかにすることはできるが、現象の主因を明らかにすることは難しい。数理モデルはそれらの統計モデルについてまわる困難を克服する手法として長年存在している。

本研究は、放射線によるがん発生と、放射線による寿命短縮を取り扱う数理モデルを開発した。

筆者は放射線生体影響の全体描像として「階層モデル」を提案している。現象における原因と結果に結びつけることを基本として、ある現象の結果は次の段階の原因であるとした。具体的には放射線損傷からがんによる寿命短縮に至る過程を次の4つに分けた。1. 放射線照射により遺伝子損傷が発生、2. 遺伝子損傷によって突然変異 (遺伝子変異) が発生、3. 突然変異によりがんが発生、4. がんの発生により個体が死亡。そのうち「遺伝子変異」、「細胞のがん化(がん発生)」、そして「がんによる死亡」の3つのエンドポイントを取り扱い、それらを数理モデルにより結び付けた。その結果、大きく3つに分類される成果を上げている。以下に詳細を説明する。

#### 1. 「がん発生」と「がんによる死亡」を取り扱い、がん発生から死亡までの一連の流れを表す数理モデルを構築

この数理モデルは「がん発生」と「がんによる死亡」の二つのエンドポイントを「がんの成長」で結びつけるもので、(i) がんの発生、(ii) 時間の経過に伴うがんの進行、および (iii) がんによる死亡の要素で構成されている。本モデルは実験的に観測可能である放射線のがん関連死への影響 (寿命短縮) とがん発生への影響の複合解析を通して、実験

的観測が困難ながん成長への影響の評価を可能とする。六ヶ所村の環境科学技術研究所の Tanaka S らと Tanaka IB らによる実験から得られたデータに対してモデルを適用することで、放射線のがん発生、がん成長、およびがんによる死亡に対する影響を評価した。その結果、この実験における放射線による寿命短縮はがん発生の早期化とがん成長期間の短縮の二つにより引き起こされており、がん発生の早期化の寄与の方が大きいことを世界で初めて明らかにした。

## 2. 「遺伝子変異」と「細胞のがん化」を結びつける数理モデルを構築した

Armitage-Doll の多段階発がんモデルを参考に、細胞に時間経過とともに変異が蓄積する過程を微分方程式により数理モデル化した。この数理モデルにおいて、Armitage-Doll モデルは生体内のがん化しうる全ての細胞の数に対して発生しているがん細胞の数が十分に小さい場合の近似として表現され、放射線のがん発生に対する影響を単位時間当たりの遺伝子変異確率を増加させるという形で取り入れた。この数理モデルはがん発生への放射線影響をパラメーター $b$ を用いて表現し、2つの老化促進 — accelerated aging と premature aging — と結び付けて議論された。premature aging を時刻  $t$  が  $bD(t)$ だけ平行移動するという形で表し、 $D(t)$ は時刻  $t$  までに照射された総線量である。がん発生率は放射線照射中(線量率  $d(t)$ )に  $1+bd(t)$ 倍されるが、これは一定量の変化に必要な期間を短縮させる accelerated aging を表している。放射線照射終了後は  $d(t)=0$  となり accelerated aging の効果はなくなるが、時刻のシフト  $bD(t)$ は終了後も残り続けることを示した。放射線照射による premature aging(時間のシフト  $bD(t)$  は放射線照射中に生じる瞬間的な影響である accelerated aging (がん発生率が  $1+bd(t)$ 倍される効果)の累積の結果として表されることを世界で初めて示した。

## 3. がんを悪性リンパ腫と固形がんの2種類に区別して解析を行い、悪性リンパ腫・固形がんの発生、成長、死亡に対する放射線影響を評価した。

がんの種類を分けて解析する際、それぞれの種類によるがんのがん発生と死亡を独立に解析することは困難である。これは、がんの種類を分けて解析する際、マウスの死亡ががん発生に与える影響 (マウスの死亡によりがん発生が抑制される効果) を考慮に入れる必要があるためである。そこで、筆者は悪性リンパ腫・固形がんを独立に解析可能となるように、がん発生と、がん死亡を結びつける際に構築した数理モデルの拡張を行った。Tanaka S らと Tanaka IB らの実験から得られたデータをモデルを用いて解析することで、放射線照射は悪性リンパ腫と固形がんの両方で平均余命を短縮することや、悪性リンパ腫の場合は発生と成長の両方が放射線被ばくの影響を受けていたことや、固形がんの場合、発生は放射線により早期化する一方で、成長に関しては統計的に有意な変化はないことを明らかにした。また、がんによる死亡は様々な種類のがんが関係しているが、個々のがんと成長、死亡に対する放射線影響のモデルを構築し、平均余命や、がんの発生、早期化への影響を定量的に説明することに世界で初めて成功した。

以上のように、本論文は放射線によってがん発生早期化とがん発生の短期化が引き起こされることを仮定した数理モデルを構築し、放射線によるがん発生、がんによる死亡を統一的、定量的に説明し、機序の寄与の大きさを議論することに成功した。また、遺伝子変異と細胞のがん化を結びつける数理モデルを構築し、従来の定説が本数理モデルの近似に過ぎない可能性を示した。また、また、2つの老化促進のがん発生に対する定量的な寄与を理解可能にした。更にがんによる死亡をがんの種類ごとに解析することを可能にする数理モデルを構築し、がん発生の早期化、がんの成長への寄与を定量化することに成功した。いずれも、世界初の業績であり、今後の放射線生物のみならず、放射線防護を変える可能性がある成果である。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。