

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	https://doi.org/10.18910/96082
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

博士学位論文

放射線によるがん発生と寿命短縮の
数理モデル

衣川 哲弘

大阪大学大学院工学研究科

2023年12月

放射線によるがん発生と寿命短縮の数理モデル

衣川 哲弘

目次

第 1 章	序章	1
1.1	放射線による生体影響と、そのリスク評価	1
1.2	放射線生体影響と数理モデル	2
1.3	エンドポイントを超えた放射線生体影響理解の試み	5
1.4	本研究の目的	6
1.5	本論文の構成	8
第 2 章	がん発生とがんによる死亡の数理モデル	13
2.1	がんによる死亡のモデル化	15
2.2	がん発生のモデル化	16
2.3	がん発生と死亡の結び付け	16
2.4	実験データの本モデルを用いた解析	17
2.5	Discussion	25
2.6	本章のまとめ	29
第 3 章	放射線による遺伝子変異と発がんの数理モデル	31
3.1	遺伝子変異と発がんの数理モデル	32
3.2	がん罹患率とがん発生率の計算	35
3.3	Discussion (がん罹患率とがん発生率の計算)	35
3.4	がん発生データへの適用	37
3.5	Discussion(がん発生データへの適用)	38
3.6	本章のまとめ	40
第 4 章	2 種類のがんを区別した解析	43
4.1	悪性リンパ腫・固形がんによる死亡のモデル化	44
4.2	悪性リンパ腫・固形がんの発生のモデル化	45
4.3	死亡率と発生率の結び付け	46
4.4	モデルの実験データへの適用	47
4.5	解析結果の実験データとの比較	48

4.6	Discussion	49
4.7	本章のまとめ	58
第 5 章	本論文のまとめ	61
研究実績		63
	原著論文	63
	国際会議	64
	国内学会	65
	受賞歴等	65
謝辞		67
付録 A	環境研におけるマウスに対する連続 γ 線照射実験	69
	A.1 lifespan study	71
	A.2 cross-sectional study	74
付録 B	Tanaka et al. 2017 生存曲線データの解析	81
付録 C	がん関連寿命短縮の解析 II — 第 3 章のモデルを使用した場合 —	85

第1章

序章

ヒトにおける放射線被ばくによる健康リスクの定量的な評価を実現することは、科学的、社会的に重要な課題である。国内において、広島、長崎の被ばく影響に加えて、福島第1原発事故における低線量被ばく、特に長期の積算被ばくへの関心が高い。トリチウムを含む処理水の海洋放出に関しても、長期間放出が続くことによる環境影響や、風評被害など多くの課題があり、国民の理解、安心に向けて学術的に取り組まねばならない課題である。

1.1 放射線による生体影響と、そのリスク評価

1927年、Mullerはショウジョウバエに対するX線照射実験より、X線による遺伝子の突然変異の増加を発見し、放射線が生体に影響を与えることを示した(Muller 1927)。それから今日にいたるまで、様々な疫学調査や動物実験により放射線の生体影響が調べられている。ヒトにおける放射線影響を表す最も有名な疫学調査の一つとして、広島・長崎の原子爆弾被ばく者に対する追跡調査 Life Span Study (LSS) が挙げられる。被ばく者の寿命・死亡率(mortality rate)の調査から、放射線による平均余命の短縮(Cologne and Preston 2000)、がんによる超過死亡数の増加(Pierce et al. 1996)やがんの過剰相対リスク(Excess Relative Risk: ERR, Pierce et al. 1996)が調べられている。この他にも放射線治療後の二次がん発生診断データ等、放射線に関わる疫学データはあるが、LSSほどの規模のものはない。現状のヒトにおける健康リスクの評価は主にLSSに基づいて行われている(土居 et al. 2012; United Nations 2006)。

放射線生体影響を実験的に調査するため、細胞から動物まで様々な対象に対して放射線照射実験が行われ、様々なエンドポイントでの放射線影響が調べられている。特に動物に対する照射実験では放射線寿命短縮に注目したものが多くあり、急照射 Storer et al. 1979; Thomson et al. 1981) や、分割照射(Thomson et al. 1981)、および連続照射(Thomson and Grahn 1989)など様々な照射条件下での寿命短縮も調べられている。放射線による生体影響の調査には動物種の違いに加えてエンドポイントの違いも加わり、

様々な観点から調べられている。

実験的に得られたデータや疫学調査結果を基に放射線生体影響を評価する際、統計的手法が主に用いられる。疫学データ、動物実験データともに急照射・高線量被ばく領域については比較的データが豊富であり、調査が良く進んでいる一方で、低線量被ばく領域ではデータが不足しており、特に 100 mSv 以下では放射線による統計的有意な健康影響は確認されていない (ICRP 1991)。低線量放射線による健康影響については議論の余地があり、高線量域からの線形外挿、ホルミシス効果やバイスタンダー効果 (Hall et al. 2019) などさまざまな提案がなされている。また同じ被ばく線量でも、その被ばく線量により影響が異なることが知られている (線量率効果, Hall et al. 2019)。

低線量および低線量率での放射線の影響を定量的に評価することは放射線防護の観点からも必要不可欠である。近年、放射線治療や診断などの放射線医療用途はますます一般的になってきているが、たとえ1回の処置当たりの線量が少量であっても複数回の処置により累積線量が高くなる場合がある。放射線治療および診断の照射条件はそれぞれ急照射分割被ばく、低線量率長期被ばくとして考えることができる。放射線医学利用のリスク・ベネフィットを正しく評価するためには、上記照射による生体影響の定量的評価が必要不可欠である。

1.2 放射線生体影響と数理モデル

上に述べたように、放射線による影響を定量的に議論する際には一般的に統計解析が使用される。統計解析は放射線による影響が統計的に有意であるかどうかをデータのみに基づいて判定するもので、data-based な手法である。この特徴から、統計モデルはデータのある区間においては主観性なしで放射線影響の議論を可能とする一方で、データの無い区間についての議論を行うことはできない。つまり、統計解析をデータのない範囲の予測に用いることはできない。一方、数理モデルは機序に基づいて現象を数式として抽象化するものである。数理モデルはその機序が変わらない範囲で有効であり、データが無い区間に対してもデータがある区間での解析を基に理論的に予測可能である。ここで、放射線による生体影響が生じる機序は線量・線量率によらずある程度の普遍性があると考えられ、このことから数理モデルはデータが限られている低線量放射線・低線量率高線量放射線による影響を議論することに適している。加えて、異なる動物種などの複数の対象に関しても、放射線影響が生じる機序が共通であれば同じ数理モデルを適用可能である。数理モデルのこれらの特徴は線量・線量率を超えた放射線影響の統一的理解のみにとどまらず、ヒト・動物種を超えた理解の可能性を持っている。

数理モデルの考え方を理解するため、放射線生体影響を数理モデルにより取り扱ったアプローチをいくつか紹介しておこう。ここでは、最も有名なモデルである標的論 (Target theory) と直線-二次曲線モデル (Linear-Quadratic model, LQ model) を紹介する。

1.2.1 標的論

標的論は放射線照射による細胞死を取り扱うもので、放射線誘発細胞死が起こる機序として「放射線が感受性の高い標的 (Target) に当たることで、細胞が死亡する」と考える。

1 標的 1 ヒットモデル (1-target 1-hit model)

Lea(1946) は、細胞の中に感受性の高いターゲットが一つあり、放射線誘発死が起こるためにはそのターゲットに対する 1 回のヒットが必要だと考え (1-target 1-hit)、それを以下のように数理モデル化した。今、放射線照射により細胞が受けた平均ヒット回数を λ 回とする。放射線照射が一様で全ての細胞が等しい確率でヒットを受けるとき、細胞がヒットを受ける回数は Poisson 分布に従うため、細胞が k 回ヒットを受ける確率 $P(k)$ は、

$$P(k) = \frac{\lambda^k}{k!} e^{-\lambda} \quad (1.2.1)$$

となる。従って細胞が 1 回もヒットを受けない確率 $P(0)$ 、つまり細胞の生存確率 S は

$$S = P(0) = e^{-\lambda} \quad (1.2.2)$$

である。標的論では、細胞がヒットを受ける平均回数 m が照射線量 D に比例すると考える。この時、生存確率 S は照射線量 D の関数として、以下の形で表される。

$$S(D) = e^{-\alpha D} = e^{-\frac{D}{D_0}}, \quad (1.2.3)$$

ここで、 α はパラメータである。式 (1.2.3) はよく、新しいパラメータ D_0 を用いて下記の形で表される:

$$S(D) = e^{-\frac{D}{D_0}}. \quad (1.2.4)$$

パラメータ $D_0 = \frac{1}{\alpha}$ は平均して細胞が 1 回のヒットを受けるために必要な線量であり、平均致死線量と呼ばれる。式 (1.2.3) より、細胞が平均致死線量の放射線照射を受けた時の生存率は $S(D_0) = e^{-1} \approx 0.37$ である。その後の分子生物学的研究から、細胞における標的は核であることが判明している (Hall et al. 2021)。1 標的 1 ヒット理論は造血系幹細胞や、M 期^{*1}のがん細胞や培養細胞に対する低 LET 放射線^{*2} 照射による細胞死を良く表すが、M 期以外のがん細胞と増殖細胞に対する低 LET 放射線照射や、多くの正常組

*1 細胞周期の時期の一つ。M は Mitosis の略である。細胞が分裂し増殖していく過程において、細胞は G1、S、G2、M 期の 4 つの周期を取る。詳細は Alberts B, 中村 圭子 et al. 2021 を参照。

*2 Linear Energy Transfer: 線エネルギー付与。LET は荷電粒子の通過した飛跡にそって、物質にどれだけエネルギーを与えたかを示すものである (日本放射線技術協会 2019)。 β 線、電子線、X 線、 γ 線は低 LET 放射線と呼ばれ、 α 線、重粒子線、中性子線などは高 LET 放射線と呼ばれる (日本放射線技術協会 2019)。

織の幹細胞に対する低 LET 放射線照射の細胞死をうまく再現しないことが知られている (日本放射線技術協会 2019)。後者の細胞死を表現するため 1 標的 1 ヒットモデルが拡張され、後述する多標的 1 ヒットモデルや多標的 multi-hit モデルが考案された。

多標的 multi-hit モデル (n -target m -hit model)

前述の 1 標的 1 ヒットモデルを拡張し、細胞死に関係する標的数・ヒット数を増やしたものが多標的 multi-hit モデルである。多標的 multi-hit モデルでは放射線に弱い標的が n 個あり、全ての標的にヒットが起こることにより細胞死が発生すると考えるものである。各標的が不活性化に必要なヒット回数は m 回であり、このことからこのモデルは n -target m -hit model と呼ばれている。各標的は同質であると考えられており、 k 回のヒットが起こる確率は式 (1.2.3) で与えられるため、各標的における不活性確率は

$$P(m < k) = 1 - \sum_{i=0}^{m-1} \frac{\lambda^i}{i!} e^{-\lambda} \quad (1.2.5)$$

と表される。 λ は各標的が受けている平均ヒット数である。今、標的数は n であるため、全ての標的が不活性化する、つまり細胞が死亡する確率は

$$\left(1 - \sum_{i=0}^{m-1} \frac{\lambda^i}{i!} e^{-\lambda}\right)^n \quad (1.2.6)$$

となる。従って細胞の生存率 S は上の確率を 1 から引けばよく

$$S = 1 - \left(1 - \sum_{i=0}^{m-1} \frac{\lambda^i}{i!} e^{-\lambda}\right)^n \quad (1.2.7)$$

と求められる。

実験データを解析する際は、数学的な取り扱いが容易である多標的 1 ヒットモデル (式 (1.2.7) において $m = 1$) が良く用いられる。各標的が受ける平均ヒット数 λ が照射線量 D に比例し、 $\lambda = \frac{D}{D_0}$ と表される時、多標的 1 ヒットモデルを用いて細胞生存率 $S(D)$ は

$$S(D) = 1 - \left(1 - e^{-\frac{D}{D_0}}\right)^n \quad (1.2.8)$$

で与えられる。線量を大きくヒット数が多くなると、 $e^{-\frac{D}{D_0}} \ll 1$ となり、生存率は

$$S(D) \approx 1 - \left(1 - ne^{-\frac{D}{D_0}}\right) = ne^{-\frac{D}{D_0}} \quad (1.2.9)$$

となる。式 (1.2.9) と (1.2.3) を比較すると、大きな線量を与えたときの細胞積損率は標的数が n 個の場合、標的が 1 個のそれと比較して n 倍である事がわかる。

実験データから標的数 n を推定する際、細胞生存率の片対数プロットが用いられる。線量が大きく式 (1.2.9) の近似が成り立つ範囲では、細胞生存率は片対数プロット上で直線となる。この直線を線量率が小さくなる方向に外挿していくと、縦軸の n で交差する ($ne^{-\frac{D}{D_0}} = n$)。

1.2.2 直線-二次曲線モデル

直線-二次曲線モデル (Linear-Quadratic model: LQ model) は、放射線による損傷が線量の一次に比例する項と 2 次に比例する項の和で表されるとするものである。このモデルは Keller and Rossi(1972) により考案されたが、このモデルでは放射線照射は二つの「損傷」 - lesion と sublesion - が生じると考える。LQ モデルはこれら sublesion 間の相互作用を考えることが特徴で、各 sublesion は一定の確率で他の sublesion と作用し、2 つの sublesion から 1 つの lesion を生じると考える。sublesion は放射線照射量に比例して生成されるとすると、sublesion から生じる lesion の数は照射線量の 2 乗に比例する。放射線照射により直接生じる lesion が線量に比例して増加すると仮定すると、放射線照射により生じる lesion の総量は線量の 1 次に比例する項と 2 次に比例する項の和で表すことが出来る。Chadwick and Leenhouts (1973) は LQ モデルが表す生物学的な意味を提唱し、細胞死は DNA2 本鎖切断 (double-strand break: DSB) に起因し、線量の 1 次に比例する項は DNA を構成する 2 本の糖鎖を 1 度に切断する事象を表し、2 次項は 2 つの独立な DNA1 本鎖切断 (single-strand break: SSB) を引き起こすことで DSB が発生する事象を表しているとした。今日では、上記 2 種類の DSB 発生経路が放射線の飛跡と結び付けられて考えられており、1 次項が表す DSB は 1 つの飛跡で引き起こされ、2 次項は 2 つの飛跡 (各飛跡が SSB を生成) すると言われている (Hall et al. 2019; 日本放射線技術学会 2019)。

この考え方を基にして、細胞生存率 $S(D)$ は下記の形で表される (Bodgi et al. 2016):

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}. \quad (1.2.10)$$

線量の一次に比例する項 αD は 1 つの飛跡に起因する細胞死を表し、二次に比例する項 βD^2 は 2 飛跡に起因するものを表している。今日では、式 (1.2.10) を LQ モデルと呼ぶことが多い。式 (1.2.10) を用いて実験データを解析する際、2 つのパラメータ α と β の比 $\frac{\alpha}{\beta}$ がしばしば注目される。 $\frac{\alpha}{\beta}$ の値は 1 つの飛跡に起因する細胞死と 2 つに起因する細胞死の比率を表すもので、 $\frac{\alpha}{\beta}$ の値が大きい生存曲線は急性反応やがん組織に多く見られ、 $\frac{\alpha}{\beta}$ が小さいものは後期反応によくみられる (等効果曲線, 日本放射線技術学会 2019)。

1.3 エンドポイントを超えた放射線生体影響理解の試み

放射線生体影響に様々なエンドポイントがあることは上に述べたが、それら各々のエンドポイントは全て独立な現象ではない。疫学調査の結果として明らかとなるがん増加、寿命短縮等、個体レベルでの健康影響も、その端緒は遺伝子変異、染色体異常等の細胞レベルでの事象であり、更には DNA の切断等物理化学的な事象である (図 1.3.1, 青山 and 丹羽 2013)。低線量・低線量率放射線による生体影響を統計的に十分な精度で実験的に解明

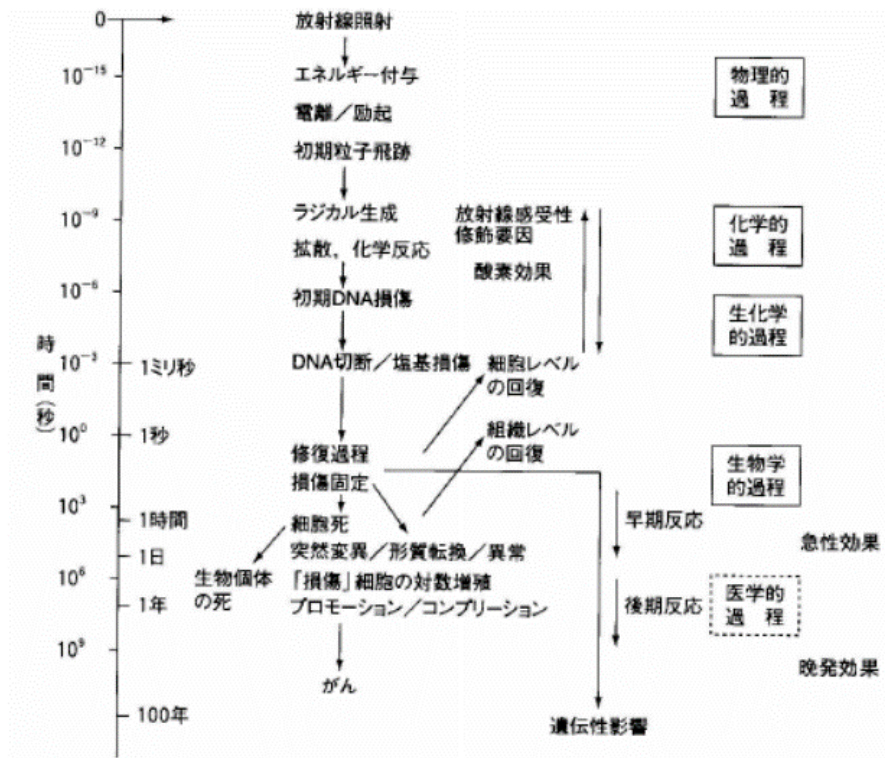


図 1.3.1 放射線による生体影響のエンドポイント間の関係、この図は 青山 and 丹羽 2013 の p.154 から引用した。

するためには、サンプルサイズの大きい大規模な実験が必要である。しかし、細胞レベルの実験が比較的容易である一方、個体レベルの影響を調べるための動物実験を大規模に行うことは難しい。更に、動物実験は社会的要請から制限されており、細胞レベルの実験から個体レベルの放射線影響を予測する必要が高まっている。

近年、分子レベルから個体レベルまでの様々なキーイベントを関連付けて、被ばくから健康影響（主に発がん）に至る道筋を解明しようとする Adverse Outcome Pathways (AOPs) の考え方をを用いる動きが欧米を中心として始まっている。AOPs はキーイベント間を、データの量的関係で結びつける Data-driven なアプローチ (OECD 2023) で、欧州の Multidisciplinary European Low Dose Initiative (MELODI) や米国の International Dose Effect Alliance (IDEA) が AOPs のためのデータベース構築を目指している (Klokov et al. 2022)。

1.4 本研究の目的

本研究の核心をなす学術的問いは、「放射線に関するこれまでの実験データから、遺伝子・細胞レベルでの事象が個体レベルの影響が生じるまでの一連の機序を見出せないか」である。放射線が生体に与える影響は、DNA レベルから個体レベルまで、遺伝子変異、染

染色体異常、寿命等の個々の放射線誘発事象に対して、実験や疫学調査によるデータがすでに蓄積されており、これらの豊富なデータの解析を通して上記問いへの答えを探求する。

本研究では、細胞レベルでの事象を基に個体レベルの健康リスクを定量的に評価する枠組みを作成することを目指す。そのために、細胞レベルの事象から健康影響へと至る道筋を定量的に表現する独自の手法「階層モデル」を考案した(図 1.4.1 中央)。階層モデルは被ばくから個体の健康影響の一連の流れを、「原因」と「結果」からなる複数の階層に分ける。ある階層での「結果」は次階層の「原因」であり、各階層で機序に基づいた数理モデルにより「原因」と「結果」を結びつけることにより、階層を超えた被ばく影響の理解を可能にする。本研究は、従来の生物学的視点から個別の現象をそれぞれ独立に解析してきた流れとは異なり、生物データを種や階層を超えて理解する独自の取り組みである。すなわち、個別に解析されてきた実験データを、階層ごとに機序に基づく数理モデルで記述し、異なる階層を連鎖としてつなぐことで、被ばくから個体の健康影響への道筋を解明する(図 1.4.1)。理論物理学では異なる条件のデータから共通する機序を見出し、現象を数式として抽象化する。階層モデルは、階層ごとの生物学的な原因と結果を、機序に基づく数式(数理モデル)という理論物理学的手法でつなぐもので、物理・生物の学際的アプローチである。階層モデルによる研究は、大きな可能性と創造性を持っている。細胞レベ

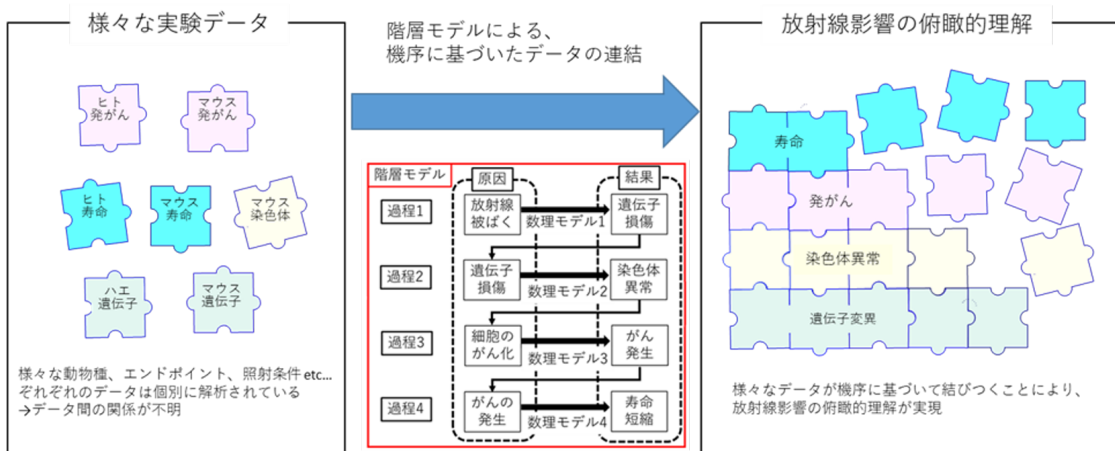


図 1.4.1 階層モデル概念図。図中左側にある様々なエンドポイントを数理モデルによって繋ぎ合わせ(図中央)、右図のように遺伝子変異から発がんや寿命等の健康影響まで結びつける(右図、縦の結びつき)。また、機序に基づいて作成される数理モデルは放射線照射条件や生物種を超えた放射線生体影響の理解を可能とし、全ての疫学データ・実験データの統一的解釈を可能とする(右図、横の結びつき)。

ルでの実験が進み、低線量・低線量被ばく影響に対する精度の良いデータが得られた際、階層モデルはそのデータを基に健康影響を精度良く評価することを可能にする。影響評価の妥当性検証には実験的裏付けが必要不可欠であるが、階層モデルによる予測は最適な実験設計を可能とする。

1.1 節で述べたように、国内外において多様な観点から放射線生体影響の研究が行われ

ており、実験条件、エンドポイントの異なる様々なデータが集められている。従って、階層モデルを構築するための基礎データは揃っている。数理モデルやシミュレーションにより放射線影響を解明しようとする試みは日本原子力研究開発機構 (Sato et al. 2020)、電力中央研究所 (Uchinomiya et al. 2020) や量研 (Sakata et al. 2020) において行われているが、物理化学過程のシミュレーションに基づき、細胞レベルの事象を扱うものが中心である。本研究は個体レベルの健康影響を対象とするユニークなものである。

本研究と AOPs は「階層を繋ぐ」という目標は一致しているが、そのアプローチ方法は異なる。AOPs はデータ間の関係を数値的に繋ぐ Data-driven なアプローチであることに対し、本研究は機序に基づく Mechanism-driven なものである。本研究で完成される階層モデルは、データの無い条件下での放射線影響の予測を機序に基づいて可能とする点の特徴である。

本研究を進めていくうえで、青森県の環境科学技術研究所（環境研）で行われているマウスに対する低線量率放射線の継続照射実験は重要な位置を占めている。環境研では同一照射条件下において寿命短縮、がんの誘発、染色体異常の増加など様々なエンドポイントを調べたデータが存在し、特に本博士論文では寿命短縮とがん誘発データはモデルによる解析を行うデータとして重要である。詳細は付録 A で説明するが、環境研でマウス^{*3}の対象に行われた実験の中に寿命調査実験 (lifespan study, Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007) と経時的剖検実験 (cross-sectional study, Tanaka IB et al. 2017) がある。寿命調査実験はマウスに放射線照射を行い終生飼育を行うことで、放射線が寿命に与える影響を調査したものである。一方、cross-sectional study では 100 日ごとに、あらかじめ決められた匹数のマウスを安楽死・解剖し、病理的探索を実施する。病理的探索を通してがんを持つマウスの割合の時間変化のデータが入手可能であり、それに対する放射線影響を調査可能である。これら 2 つの実験が共通して行われたのはメスマウスの非照射対照群と 20 mGy/day × 400 days 照射群である。本博士論文の構成は次節で詳しく述べるが、本論文で作成した数理モデルを用いて解析するデータは上記 lifespan study と cross-sectional study から得られたデータである。

1.5 本論文の構成

上記「階層モデル」の中で、本論文で取り扱うエンドポイントは「遺伝子変異」、「がん」、そして「寿命」である。第 2 章では「がん」と「寿命」を結びつける数理モデルについて紹介する。このモデルはがん関連死を取り扱うもので、放射線によるがん関連死の早期化を (i) がん発生の早期化、および (ii) がん成長の加速による発がんから死亡までの期間の短縮、の 2 つに分けて議論するものである。このモデルを用いることで、実験的評価が困難であるがん成長に対する放射線影響の評価が可能となる。公益財団法人 環境科学

^{*3} マウスの系統 (strain) は B6C3F₁ である。

技術研究所 (環境研) で行われたメスマウスに対する連続ガンマ線照射実験 (Tanaka) 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。ここで、第 2 章で行う解析内では簡単のため全てのがん (正確には悪性新生物: malignant neoplasm) をひとまとめにして解析を行い、がんの種類ごとの差異は考慮に入れていない。

第 3 章では「遺伝子変異」と「がん」を結びつける数理モデルを紹介する。このモデルは細胞のがん化は遺伝子変異の蓄積によると考えるもので、時間とともに細胞に遺伝子変異が蓄積し、最後のがん細胞化するまでの過程を表すものである。このモデルにおいて、放射線によ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。このモデルは急照射被ばくと長期間連続照射被ばくによる違いを表現可能であり、これらは後述する 2 つの老化促進 – premature aging と accelerated aging – と結びつけることが可能である。また、このモデルを参考になんがん発生データの解析手法を考案し、その手法を用いて環境研実験データ (cross-sectional study) の解析を行った。

第 4 章では第 2 章で紹介した数理モデルを発展・一般化させ、がんの種類による違いに注目した解析を行う。第 2 章で解析した環境研実験用いられた B6C3F₁ マウスは系統的に悪性リンパ腫が発生しやすく、cross-sectional study においても多く発生していることに加え、lifespan study でも死因としているマウスが多い。しかし、ヒトを含めた他動物種では固形がんの方が発生件数が多い。第 4 章で発展させたモデルは悪性リンパ腫・固形がんのそれぞれに対する放射線影響の解析を可能とするものである。この一般化した数理モデルを用いて cross-sectional study (Tanaka IB et al. 2017) と lifespan study (Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007) の再解析を行い、悪性リンパ腫・固形がんに関してその発生、成長、および死亡に対する放射線影響の解析を行った。

第 5 章では本博士論文の総括を行う。

付録 A では環境研で行われたマウスに対する連続ガンマ線照射実験である、寿命調査実験 (lifespan study, Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007) と経時的剖検実験 (cross-sectional study, Tanaka IB et al. 2017) の紹介を行う。上に述べたように、本博士論文ではこれらの実験から得られたデータの解析を行っており、これらデータは本博士論文にとって必要不可欠なものである。付録 B では第 2 章で紹介する数理モデルに関する予備解析について述べる。上記 cross-sectional study を行う際、非照射対照群 39 匹と 20 mGy/day 照射群 30 匹を対象として寿命調査実験が行われており、付録 B ではこのデータとがん発生データの複合解析を行っている。付録 C では第 3 章で紹介する発がんの数理モデルを基に、放射線による発がん寿命短縮の解析を行う。第 2 章では発がんのモデルとして Armitage-Doll のモデル (1954) を用いているが、付録 C の計算は第 3 章で紹介するモデルを用いて計算する。発がんのモデルを変更することにより、第 2 章で紹介する数理モデルから得られるがん成長・がんによる死亡に対する解析結果も異なるため、付録 C において再計算を行っている。

参考文献

- Armitage P, Doll R. 1954. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Brit J Canc.* 8(1) : 1-12. 198(13-15): 1160-1164.
- Bodgi L, Canet A, Pujol-Menjouet L, Kesne A, Victor JM, Foray N. 2016. Mathematical models of radiation action on living cells: From the target theory to the modern approaches. A historical and critical review. *J Theoret. Biol.* 394: 93-101.
- Caratero A, Coutade M, Bonnet L, Planel H, Caratero C. 1998. Effect of a continuous gamma irradiation at a very low dose on the life span of mice. *Gerontology* 44: 272-276.
- Chadwick KH, Leenhouts HP. 1973. A molecular theory of cell survival. *Phys. Med. Biol.* 82: 1312-1314
- Cologne JB, Preston DL. 2000. Longevity of atomic-bomb survivors. *The Lancet* 356(9226): 303-307.
- Hall EJ, Giaccia AJ. 2019. Radiobiology for the Radiologist eighth edition. Philadelphia: *Wolters Kluwer*.
- ICRP. 1991. 1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Oxford (UK): *Pergamon Press*.
- Keller AM, Rossi HH. 1978. A generalized formulation of dual radiation action. *Radiat. Res.* 75: 471-488.
- Klokov D, Applegate K, Badie C, Brede DA, Dekkers F, Karabulutoglu M, Le Y, Rutten EA, Lumniczky K, Gomolka M. 2022. International expert group collaboration for developing an adverse outcome pathway to radiation induced leukaemia. Paper presented at: *European Radiation Protection Week 2022*; 9-14 October; Estoril, Portugal.
- Kudo I, Kanaiwa-Kudo S, Matsumoto T, Furuse T, Yanai T, Ichinoue K, Sato F, Shiragai A, Saito M, Ohmomo Y. 1997. Estimation of the absorbed dose to mice in prolonged irradiation by low-dose rate gamma-rays from ¹³⁷Cs sources. *Radioisotopes.* 46(12): 904-911.
- Lea DE. 1946. Actions of Radiations on Living Cells. London: *Cambridge University Press*.
- Lindop PJ, Rotblat J. 1965. Life-shortening in mice exposed to radiation: effects of age and hypoxia. *Nature.* 208 (5015): 1070-1072.
- Lorentz E, Hollcroft JW, Miller E, Congdon CC, Rchweisthal R. 1955. Long-term effects of acute and chronic irradiation on mice. I. Survival and tumor

- incidence following chronic irradiation of 0.11 r per day. *J Natl. Cancer Inst.* 15: 1049-1058.
- Muller HJ. 1927. Artificial transmutation of the gene. *Science* 66(1699): 84-87.
 - OECD: Adverse Outcome Pathways – OECD. 2023. [accessed 18 November 2023]
 - Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. 1996. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. *Radiat. Res.* 146(1): 1-27
 - Sakata D, Belov O, Bordage MC, Emfietzoglou D, Guatelli S, Inaniwa T, Ivanchenko V, Karamitros M, Kyriakou I, Lampe N, Petrovic I, Ristic-Fira A, Shin WG, Incerti S. 2020. Fully integrated Monte Carlo simulation for evaluating radiation induced DNA damage and subsequent repair using Geant4-DNA. *Scientific report.* 20788.
 - Sato T, Matsuya Y, Hamada N. 2022. Microdosimetric modeling of relative biological effectiveness for skin reactions: possible linkage between in vitro and in vivo data. *Int. J Radiat. Oncol. *Biol.* Physics* 114(1): 153-162.
 - Storer JB, Serrano LJ, Darden EB, Jr., Jernigan MC, Ullrich RL. 1979. Life shortening in RFM and BALB/c mice as a function of radiation quality, dose, and dose rate. *Radiat. Res.* 78: 122-161.
 - Russ S, Scott GM, 1936. Biological effects of gamma irradiations (Series II). *Br. J Radiol.* 12: 440-441
 - Tanaka IB, III, Tanaka S, Ichinohe K, Matsushita S, Matsumoto T., Otsu H., Ogiso Y., Sato F. 2007. Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of gamma rays. *Radiat Res.* 167(4): 417-437.
 - Tanaka IB, III, Komura J, Tanaka S. 2017. Pathology of serially sacrificed female B6C3F1 mice continuously exposed to very low-dose-rate gamma rays. *Radiat Res.* 187(3): 346-360.
 - Tanaka S, Tanaka IB, III, Sasagawa S, Ichinohe K, Takabatake T, Matsushita S, Matsumoto T, Otsu H, Sato F. 2003. No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates. *Radiat Res.* 160(3): 376-379.
 - Thomson JF, Williamson FS, Grahn D, Ainsworth EJ. 1981. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and γ rays: I. single and short-term fractionated exposures. *Radiat Res.* 86(3): 559-572.
 - Thomson JF, Grahn D. 1989. Life Shortening in Mice Exposed to Fission Neutrons and γ Rays: VIII. Exposures to Continuous γ Radiation. *Radiat Res.* 118(1): 151-160.

- Uchinomiya K, Yoshida K, Kondo M, Tomita M, Iwasaki T. 2020. A mathematical model for stem cell competition to maintain a cell pool injured by radiation. *Radiat. Res.* 194: 379-389.
- United Nations. 2006. Effects of Ionizing Radiation, Vol. I. Report to the General Assembly, Scientific Annexes A and B. New York: *United Nations*.

和書

- Alberts B, Hopkin K, Johnson A, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P, 中村 圭子・松原 謙一・榊 佳之・水島 昇 (監訳). 2021. Essential 細胞生物学 原書第5版, 京都市左京区, 金芳堂.
- 青山喬 (編著), 丹羽 太貫 (編著). 2013. 放射線基礎科学 (第12版), 京都市左京区, 金芳堂.
- 土居 雅広, 神田 玲子, 米原 英典, 吉永 信治, 島田 義也. 2012. 改訂版 虎の巻 低線量放射線と健康影響 先生、放射線を浴びても大丈夫？と聞かれたら, 東京都文京区, 医療科学社.
- 日本放射線技術学会 監修, 江島 洋介・木村 博 (共編著). 2019. 放射線技術学シリーズ 放射線生物学 (改訂3版), 東京都千代田区, オーム社.

第2章

がん発生とがんによる死亡の数理モデル

本章では、放射線の最も重要な生物学的影響の1つである放射線誘発寿命短縮に注目する。放射線誘発寿命短縮を考える上で、「がん」は重要である。ヒトの場合、発がんによる寿命短縮の寄与が大きく、他の要因による影響は小さいとされている(日本放射線影響学会 2019)。マウスにおける放射線寿命短縮においても、放射線誘発寿命短縮は主にがん関連死の早期化によるものが大きく(Walburg 1975)、実際に環境研で行われた Life span study においてもがん関連死の割合は大きく、非照射対照群で 89.4%、20 mGy/day 照射群で 91.2% のマウスの死因ががんである(Tanaka IB et al. 2007)。放射線による寿命短縮、つまり放射線によるがん関連死の早期化を考えたとき、放射線ががんに与える影響は大きく二つに大別できる。一つはがん発生に対する影響であり、がんの発生を誘発することは知られている(NRC 2006)。もう一つの影響は発生した後のがんの成長に対する影響である。生体はがんが発生した瞬間に死亡するわけではなく、がん発生からがん関連死までの間には、がんが生体を死亡させうる程十分に成長する必要がある。ここで、放射線のがん発生に対する影響は定期的ながんスクリーニングテストを行うことで直接疫学的・実験的に観測可能である一方で、がん成長に対する影響は生体内のがん成長を直接観察する事が難しく、モデルによる補足を必要とする。

本章で紹介する数理モデルはがん関連死を取り扱うものである。このモデルは「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3要素で構成される。放射線は上記 (i)-(iii) のすべてに影響を与えるが、(iii) に対する影響は (i)、(ii) も対する影響の結果として表される。つまり、(iii) 放射線によるがん関連死の早期化を (i) がん発生の早期化と (ii) がん成長期間の短縮の2つの事象の結果として表すものである。本モデルは実験的に観測可能である放射線が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。まず、このモデルは、がんの発生率データを最もよく再現する理論的ながんの罹患率曲線を

計算する。がんの進行期間については、実験から直接求めることができないため、がんの進行の長さが確率分布に従うと仮定し、評価を行う。このモデルを使用すると、がんの進行期間の分布が与えられた場合に、がんの罹患率からがんの累積死亡率を計算することが出来る。次節で説明するように、環境研の実験からがんの罹患率と累積死亡率の両方に関する実験データが得られているため、これらデータに対してモデルを適用した。がんの進行期間の分布は、モデルが上記のがん罹患率から導出した累積死亡率を実験値に当てはめることによって決定する。最後に、がんによる死亡に対する放射線の影響は、(i) がんの発生と (ii) がんの進行の組み合わせとして評価する。

上記数理モデルを用いて環境研で行われた cross-sectional study (Tanaka IB et al. 2017) と lifespan study (Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007) から得られたメスマウスの実験データを解析し、放射線によるがん発生、がん成長、およびがんによる死亡への影響を評価した。放射線ががん発生に与える影響は cross-sectional study データから評価する。cross-sectional study では各 SD^{*1}ごとにがんを持つマウスの数が調べられているため、マウスのがん罹患率の時間変化から放射線影響を評価可能である。放射線ががん関連死に与える影響は lifespan study から得られた実験から評価する。本解析ではがんで死亡したマウスを対象とし、非がん性死因を持つマウスは解析から除外した。Lifespan study において非がん性死因で死亡したマウスは約 10 % であり (Tanaka IB et al. 2007)、この除外はサンプルサイズに大きな影響を与えない。最後に、がん成長に対する影響は cross-sectional study と Lifespan study の実験データの複合解析により評価する。また、数理モデルを用いて Gompertz プロットの理論曲線を導出した。Gompertz プロットは放射線による寿命短縮を評価する際によく用いられ、特に放射線による放射線寿命短縮を老化と結び付ける際に使用されるものである。本モデルを用いて得られた Gompertz プロットを用いて、老化の観点から放射線の寿命に対する影響を議論した。

ここで、本章で「がん」が表すものを定義しておく。すべての新生物 (neoplasm) がマウスにとって同様に致死的であるわけではなく、良性新生物が死因となることはほぼない。そのため本章では、死因となりうる可能性の高い、悪性新生物 (malignant neoplasm) に注目して解析を行った。今後、著者らは悪性新生物のみを指すために「がん」という言葉を使用する。悪性新生物は固形がんまたは血液がんに分類されて分析されることもあるが、本章では全ての悪性新生物をひとまとめに「がん」として解析を行う。がんの種類による違いを考慮した数理モデル・解析については第4章で述べる。

^{*1} Sacrifice Day. cross-sectional study では各 SD ごとに一定数のマウスが解剖され、病的に調べられている。詳細は付録 A を参照。

2.1 がんによる死亡のモデル化

本モデルでは同日齢のマウスからなる (age-matched) 集団を考える。今、時刻 (日齢) t に生存しているマウスの数を $N_S(t)$ と定義すると、 $N_S(t)$ はマウスの死亡とともに減少していく関数である。この集団が含むマウスの数を N_{mice} とすると、 $N_S(t)$ 初期条件は $N_S(0) = N_{\text{mice}}$ である。ここで、ある系において一定期間における死亡数を評価するための指標として死亡率 (mortality rate) が挙げられる。 $N_S(t)$ を用いることで、この系における時刻 $t \sim t + \Delta t$ での死亡率は

$$\frac{N_S(t) - N_S(t + \Delta t)}{N_S(t)\Delta t} \quad (2.1.1)$$

となる。瞬間死亡率 (Instantaneous mortality rate) $\lambda_m(t)$ は、上記死亡率において $\Delta t \rightarrow 0$ の極限を取ることで与えられる：

$$\begin{aligned} \lambda_m(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{N_S(t) - N_S(t + \Delta t)}{N_S(t)\Delta t} \\ &= \frac{1}{N_S(t)} \frac{dN_S}{dt}(t) \\ &= -\frac{d}{dt} (\log N_S(t)). \end{aligned} \quad (2.1.2)$$

式 (2.1.2) は $N_S(t)$ に関する微分方程式となっており、これを初期条件 $N_S(0) = N_{\text{mice}}$ で解くことにより、

$$N_S(t) = N_{\text{mice}} \exp\left(-\int_0^t \lambda_m(s) ds\right) \quad (2.1.3)$$

を得る。式 (2.1.3) において、放射線による $N_S(t)$ あるいは寿命への影響は瞬間死亡率 $\lambda_m(t)$ の変化として表される。ここで、瞬間死亡率 $\lambda_m(t)$ はハザード関数に対応するものであり、これは以下のように説明できる。ハザード関数の定義として最もよく知られたものの一つは

$$\frac{d}{dt} (\log F_S(t)) \quad (2.1.4)$$

である。 $F_S(t)$ は時刻 t におけるマウスの生存率である。式 (2.1.4) は、時刻 t に生存しているマウスの数 $N_S(t)$ と $F_S(t)$ の関係 $N_S(t) = N_{\text{mice}} F_S(t)$ を用いて以下のように変形できる：

$$\lambda_m(t) = -\frac{d}{dt} (\log N_S(t)) = -\frac{d}{dt} (\log (N_{\text{mice}} F_S(t))) = -\frac{d}{dt} (\log F_S(t)). \quad (2.1.5)$$

2.2 がん発生のモデル化

がんの発生は以下のように表される。 N_{mice} のマウスからなる age-matched な系の中で、時刻 t においてがんを持っていないマウスの数を $N_{\text{NC}}(t)$ と定義する。全てのマウスは時刻 $t = 0$ においてがんを持っていないと仮定すると、 $N_{\text{NC}}(0) = N_{\text{mice}}$ を満たす。時刻 t における瞬間的ながん発生率 (instantaneous cancer-incidence rate) $\lambda_c(t)$ は、 $\lambda_m(t)$ と同様の形式で表され、

$$\lambda_c(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{N_{\text{NC}}(t) - N_{\text{NC}}(t + \Delta t)}{N_{\text{NC}}(t)\Delta t} \quad (2.2.1)$$

である。従って、 $N_{\text{NC}}(t)$ もまた式 (2.1.3) と同様に、

$$N_{\text{NC}}(t) = N_{\text{mice}} \exp\left(-\int_0^t \lambda_c(s) ds\right) \quad (2.2.2)$$

と表される。 $\lambda_c(t)$ については、

$$\lambda_c(t) = -\frac{d}{dt} (\log N_{\text{NC}}(t)) = -\frac{d}{dt} (\log (N_{\text{mice}} F_{\text{NC}}(t))) = -\frac{d}{dt} (\log F_{\text{NC}}(t)) \quad (2.2.3)$$

となる。 $F_{\text{NC}}(t)$ は時刻 t におけるがんを持っていないマウスの割合であり、 $N_{\text{NC}}(t) = N_{\text{mice}} F_{\text{NC}}(t)$ である。

2.3 がん発生と死亡の結び付け

式 (2.1.5) と (2.2.3) はそれぞれマウスの死亡と、マウスにおけるがんの発生を表している。ここで、全てのマウスががんで死亡すると仮定することで、がんの発生と死亡を直接結びつける事が可能である。ここで、がんが発生したマウスはその瞬間に死亡するわけではなく、がん発生から死亡までの間には時間差が存在する。これは、がんが死を引き起こすためには発生後に十分に成長する (cancer progression) 必要があるためである。本モデルはがん発生と死亡を確率密度関数 $\rho(t, s)$ により結びつける。 $\rho(t, s)dt$ は時刻 s に発生したがんが原因で、時刻 $t \sim t + dt$ の間に死亡する確率であり、上記がん成長に対応するものである。今、時刻 $s \sim s + ds$ の間に最初のがんが発生するマウスの数は $-\frac{dN_{\text{NC}}}{ds}(s)$ である。簡単のため、全てのマウスは最初に発生したがんで死亡すると仮定すると、時刻 $s \sim s + ds$ の間に最初のがんが発生し、時刻 $t \sim t + dt$ に死亡する数は、

$$\rho(t, s)dt \times \left(-\frac{dN_{\text{NC}}}{ds}(s)ds\right) \quad (2.3.1)$$

となる。時刻 $t \sim t + dt$ に死亡するマウスの数 $-\frac{dN_S}{dt}(t)$ は、上記 (2.3.1) をがん発生時刻 s に関して 0 から t まで積分することで得られる：

$$-\frac{dN_S}{dt} = \int_0^t \rho(t, s) \left(-\frac{dN_{\text{NC}}}{ds}(s)\right) ds \cdot dt. \quad (2.3.2)$$

式 (2.3.2) はがんによる死亡 $\frac{dN_S}{dt}(t)$ とがんの発生 $\frac{dN_{NC}}{dt}(t)$ を、がんの成長 $\rho(t, s)$ を通して結びつけるものである。式 (2.3.2) は下記のように3つの観点から見る事ができる。まず、(1) がんの罹患 $N_{NC}(t)$ とがんの成長 $\rho(t, s)$ から、がんによる死亡 $N_S(t)$ を計算する。次に (2) がんによる死亡 $N_S(t)$ と、がんの成長に関する情報 $\rho(t, s)$ から、がんの発生 $N_{NC}(t)$ を予想する。そして最後に (3) がん発生 $N_{NC}(t)$ とがんによる死亡 $N_S(t)$ から、がんの成長 $\rho(t, s)$ を評価する、である。

2.4 実験データの本モデルを用いた解析

上記で紹介したがん発生とがんによる死亡の数理モデルを用いて、環境研での実験 – cross-sectional study (Tanaka IB et al. 2017) と lifespan study (Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007) – から得られたデータを解析する。cross-sectional study のデータから、各 SD においてがんを持つマウスの割合を得ることができ、これは本数理モデルにおいて $1 - F_{NC}(t)$ に対応する。ここで、本論文では「がんの発生」という用語を「がんが初めて病的に観測された時点」と定義する。これは上記 cross-sectional study において、がんの発生は各 SD における病的探索においてのみ感知する事ができるからである。がんの成長 $\rho(t, s)$ は、式 (2.3.2) を用いて cross-sectional study と lifespan study の両方のデータを複合的に解析することで評価する。最後に、がんによる死亡とそれに対する放射線の影響は、環境研の Lifespan study から評価する。

2.4.1 がん発生の解析

本モデルにおいてがんを持つマウスの割合とその時間変化は、がん発生率 $\lambda_c(t)$ から計算される (式 2.2.3)。本解析では $\lambda_c(t)$ の関数形を Armitage-Doll model (Armitage and Doll 1954) を基にして決定した。Armitage-Doll model はがんの発生は多段階の変異の積み重なるの結果 (多段階発がん) であると考えられるものであり、がん発生率は各変異の単位時間当たりの発生確率 p_i ($i = 1, 2, \dots, n$) と時刻 t の $(n - 1)$ 乗に比例すると考え、下記のように表される:

$$kp_1p_2..p_nt^{n-1}, \quad (2.4.1)$$

ここで、 n は発がんに必要な遺伝子変異の数である。環境研の cross-sectional study から得られる情報はがんの発生時期であり、各変異の単位時間当たりの発生確率を得ることはできない。そこで、上の形を以下のように単純化する:

$$\lambda_c(t) = At^{n-1}, \quad (2.4.2)$$

ここで、 $A = kp_1p_2..p_n$ である。 A の持つ次元は時間の $1/n$ 乗であり、このパラメーターに生物学的な意味づけをすることは難しい。そこで新しいパラメーター a を

$$a^n = A. \quad (2.4.3)$$

と導入する。パラメーター a は時刻の逆数の次元を持ち、各遺伝子変異のタイムスケールに対応する。以上をまとめると、本解析においてがん発生率 $\lambda_c(t)$ は、

$$\lambda_c(t) = a^n t^{n-1} \quad (2.4.4)$$

と表される。次に、 $\lambda_c(t)$ に対する放射線影響を考える。本解析では、発がんに必要な遺伝子変異数は放射線照射により変化せず、遺伝子変異の時間当たりの発生確率のみを変化させると仮定する。つまり、式 (2.4.4) において、放射線のがん発生に対する影響はパラメーター a の値の変化として記述される。

パラメーター a と n の値は、cross-sectional study から得られたがんを持つマウスの割合の時間変化を最もよく再現するように決定した。パラメーターフィッティングには統計的手法である最尤推定法 (maximum likelihood method) を用いた。尤度の計算方法としては、実験データの分布が Poisson 分布に従っているとの仮定の下で実験データと数理モデルの計算結果を比較することにより計算した。ここで、パラメーターフィッティングを行う際には、そのフィッティングの統計的妥当性を評価することが大切である。フィッティングの妥当性は 95% 信頼区間 (95% CI: 95% Confidence Interval) を計算することにより検証した。

がんを持つマウスの割合の時間推移について、図 2.4.1 にモデルにより計算された理論曲線と実験データの比較を示す。本モデルでは、がんを持つマウスの割合 $1 - F_{\text{NC}}(t)$ は以下のように計算される:

$$1 - F_{\text{NC}}(t) = 1 - \exp\left(-\int_0^t \lambda_c(s) ds\right). \quad (2.4.5)$$

最尤推定法により得られたパラメータ a の値は、非照射対照群で 1.73×10^{-4} [day⁻¹] (95% CI: [1.65×10^{-4} , 1.82×10^{-4}])、照射群で 1.91×10^{-4} [day⁻¹] (95% CI: [[1.83×10^{-4} , 2.01×10^{-4}]]) である。遺伝子変異数 n については整数であり、 $n = 6$ のみが 95% CI に含まれている。表 2.4.1 にこれらパラメーターの値と 95% CI をまとめている。

表 2.4.1 がんの発生およびがんの成長の解析から得られたパラメーターの値。各パラメーターの 95% 信頼区間 (95% CI) は最尤値の下に示されている。パラメータ n の値は整数であり、95% CI に含まれるのは $n = 6$ のみであったため、95% CI は示されていない。

	a [day ⁻¹]	n	μ	σ
Control	1.72×10^{-4}	6	4.91	0.22
	[1.65×10^{-4} , 1.82×10^{-4}]		[4.80, 5.01]	[0.19, 0.24]
20 mGy/day	1.91×10^{-4}	6	4.48	0.47
	[1.83×10^{-4} , 2.01×10^{-4}]		[4.27, 4.67]	[0.37, 0.50]

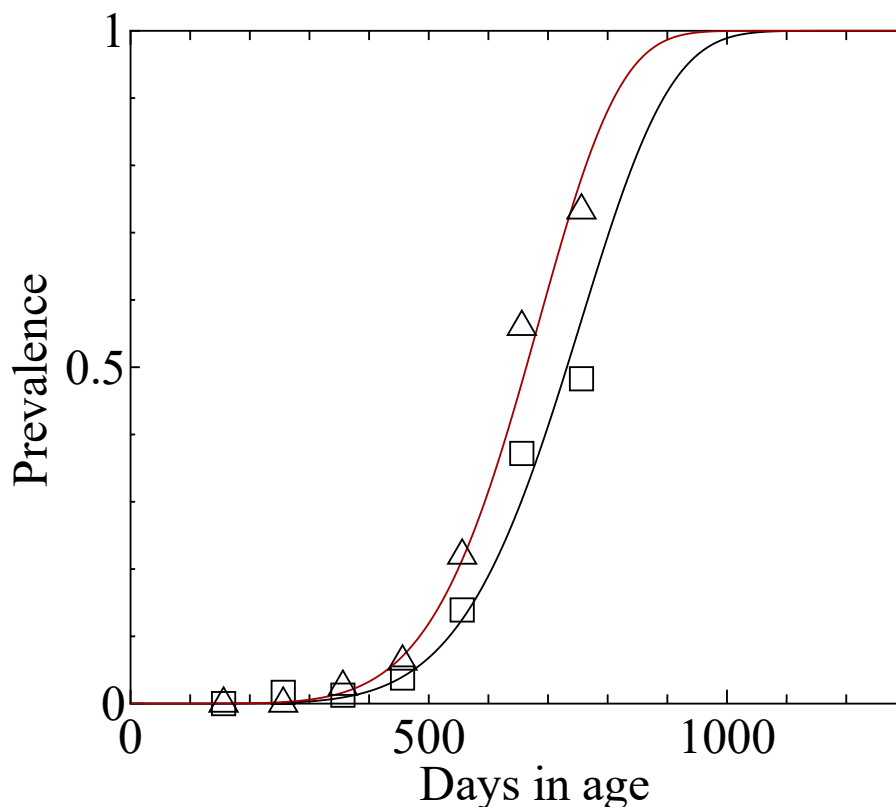


図 2.4.1 がんを持つマウス割合の時間変化について、数理モデルにより導出された理論曲線と実験データ (Tanaka et al. 2017) の比較。黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群の理論曲線である。実験データは四角 (非照射対照群) および三角 (20 mGy/day 照射群) で表している。

2.4.2 がん発生に対する放射線影響の評価

式 (2.4.5) を用いて、放射線のがん発生に対する影響を以下のように評価した。まず、生存解析の分野でよく使われる中央値に注目し、マウスに最初のがんが発生する日数の中央値 (i.e. $F_{\text{NC}}(t) = 0.5$ となる日数) を計算した。この日数は非照射群で 732 日、照射群で 664 日であり、放射線照射はがん発生を中央値で 64 日短縮したという結果が得られた。次に、マウスに最初のがんが発生する日数の平均値を導出した。この平均値は以下のように計算できる:

$$\int_0^{\infty} t \left(-\frac{dF_{\text{NC}}(t)}{dt} \right) dt = \int_0^t F_{\text{NC}}(t) dt. \quad (2.4.6)$$

上記式により計算される平均値は非照射群で 721 日 (95% CI: [687, 757]) であり、照射群で 654 日 (95% CI: [81, 114]) だった。従って、放射線照射により寿命の平均値は最尤値で 67 日短縮するという結果が得られた。これら中央値は表 2.4.2 に、平均値は表 2.4.3 にまとめている。

次に、放射線によりマウスにがんが発生する時刻の分布がどのように変化するかを解析する。この分布は $-\frac{dF_{\text{NC}}}{dt}(t)$ として与えられる。図 2.4.2 は、表 2.4.1 に示されたパラメータの最尤値を用いて計算した $-\frac{dF_{\text{NC}}}{dt}(t)$ の理論曲線である。この分布のピークの位

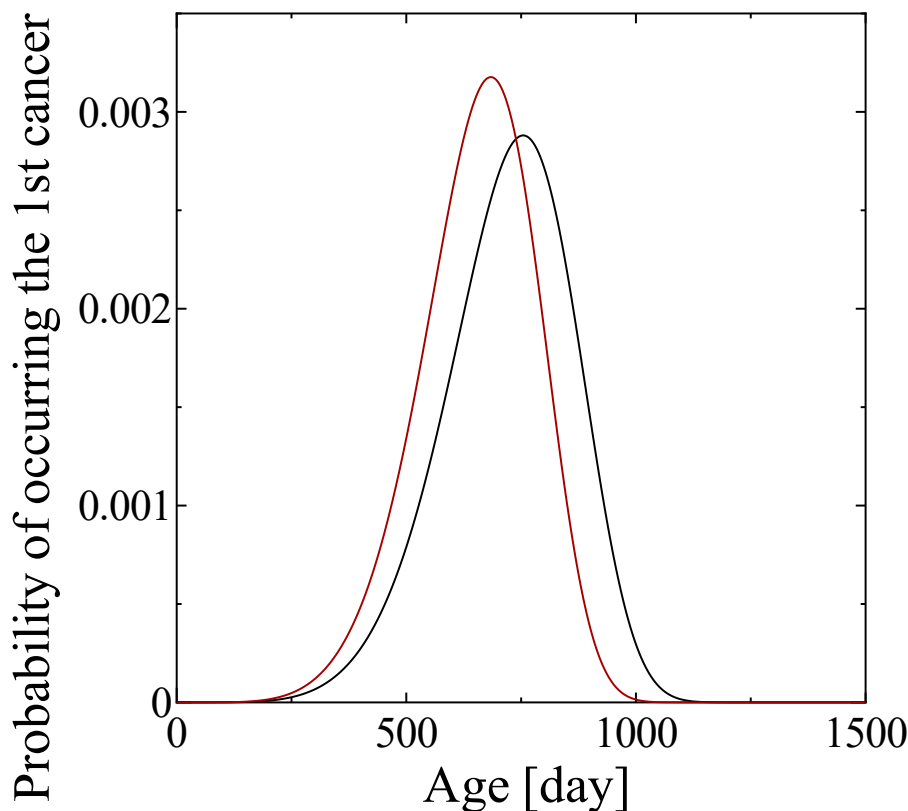


図 2.4.2 数理モデルを用いて計算された、マウスにがんが発生する時刻の分布の理論曲線。黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群を表している。

置、つまり $-\frac{dF_{\text{NC}}}{dt}(t)$ の値が最も大きくなる日数は非照射対照群で 753 日、20 mGy/day 照射群で 680 日である。これらの値は上に計算したがん発生日数の平均値よりも大きい。図 2.4.2 から、 $-\frac{dF_{\text{NC}}}{dt}(t)$ は左右対称な形をしておらず左側のテールが長いことが分かる。このことから、 $-\frac{dF_{\text{NC}}}{dt}(t)$ のピークの日数のがん発生の平均日数より大きくなることは妥当な結果である。

パラメーター a 、 b 、および後程計算する生存率 $F_S(t)$ を用いることで、がんの平均個数 $\mu(t)$ を以下のように計算可能である：

$$\mu(t) = \int_0^t \lambda_c(s) F_S(s) ds. \quad (2.4.7)$$

$\mu(t)$ の計算には $F_S(t)$ が必要であり、cross-sectional study (Tanaka IB et al. 2017) のデータのみから評価することは出来ないことに注意してほしい。式 (2.4.7) を平均がん個数の時間の変化の理論曲線と実験値の比較を図 2.4.3 に示す。

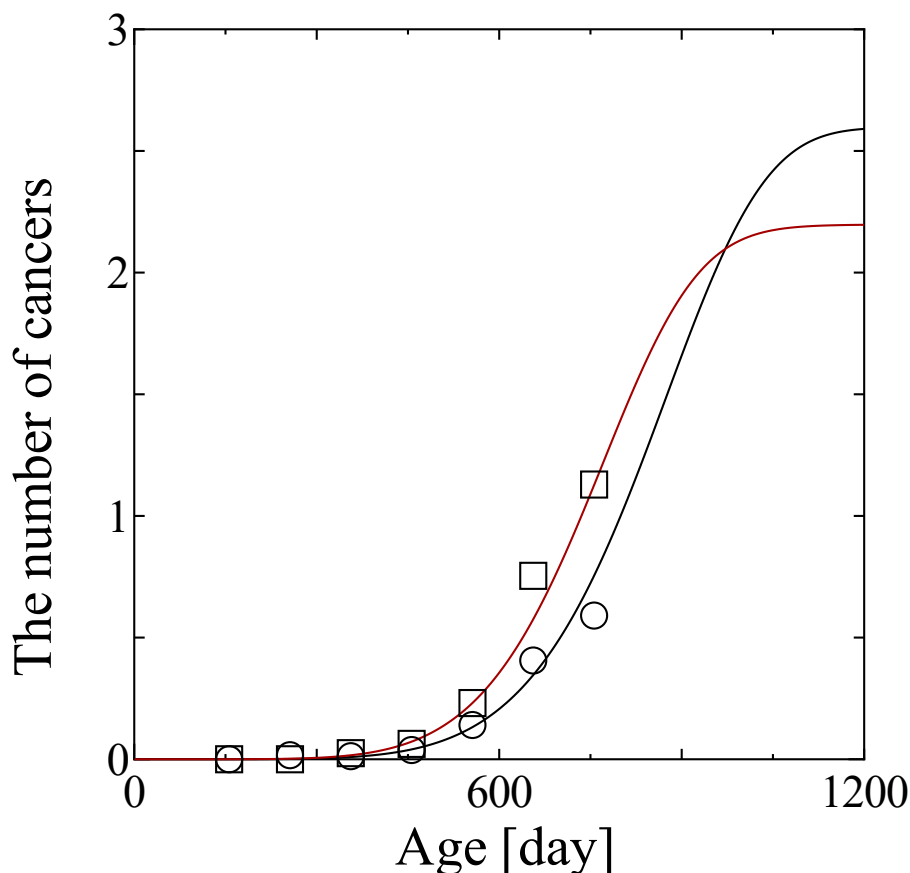


図 2.4.3 マウスが持つ平均がん個数の時間変化について、数理モデルにより導出された理論曲線と実験データ (Tanaka et al. 2017) の比較。黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群の理論曲線である。実験データは四角 (非照射対照群) および三角 (20 mGy/day 照射群) で表している。

2.4.3 がんによる死亡の解析

がんによる死亡は lifespan study (Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007) のデータから解析する。ここで本研究ではがんによる死亡のみを取り扱っているため、lifespan study においてがん以外の理由で死亡したマウスは解析から除外した。Lifespan study ではがんによる死亡が多数を占めている (約 90%, Tanaka IB et al. 2007) ため、この除外がサンプルサイズの大きさに与える影響は小さい。

本モデルでは、マウスの生存率 $F_S(t)$ はがんの発生率 $\lambda_c(t)$ と確率密度分布 $\rho(t, s)$ を用いて計算される (式 (2.3.2))。 $\lambda_c(t)$ については、cross-sectional study の解析から得られたパラメータより計算する。これは上で述べたように、cross-sectional study と lifespan study はほぼ同等の実験条件 (e.g. マウスの strain, 照射条件) で行われているため可能である。 $F_S(t)$ の計算を行うためには $\rho(t, s)$ を決定する必要があるが、本研究では自然成長を表すために広く使われている対数正規分布を用いる。具体的には、以下の関数形を

$\rho(t, s)$ として用いた:

$$\rho(t, s) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma(t-s)} \exp\left(-\frac{(\log(t-s) - \mu)^2}{2\sigma^2}\right), \quad (2.4.8)$$

ここで、 μ 、 σ は対数正規分布が持つパラメータである。パラメーター μ と σ の値は、 $\rho(t, s)$ と前項で導出した $\lambda_c(t)$ を用いて式 (2.3.2) から計算される生存率 $F_S(t)$ が実験データを最もよく再現するように決定した。具体的には、lifespan study において、一定期間 (100 日間) に死亡するマウスのが数が Poisson 分布に従うと仮定して最尤推定法を適用した。導出された μ の値は非照射対照群で 4.91 (95% CI: [4.80, 5.01])、照射群で 4.48 (95% CI: [4.27, 4.67]) だった。 σ の値は非照射対照群で 0.22 (95% CI: [0.19, 0.24])、照射群で 0.47 (95% CI: [0.37, 0.50]) だった。

がん発生を表すパラメーター a 、 b とがん成長期間を表すパラメーター μ 、 σ を用いることで、マウスの累積死亡率 (cumulative mortality) $1 - F_S(t)$ を計算することができる (式 (2.3.2))。本モデルを用いた計算により得られた累積死亡率と実験データ (Tanaka S 2003; Tanaka IB 2007) の比較を図 2.4.4 に示す。

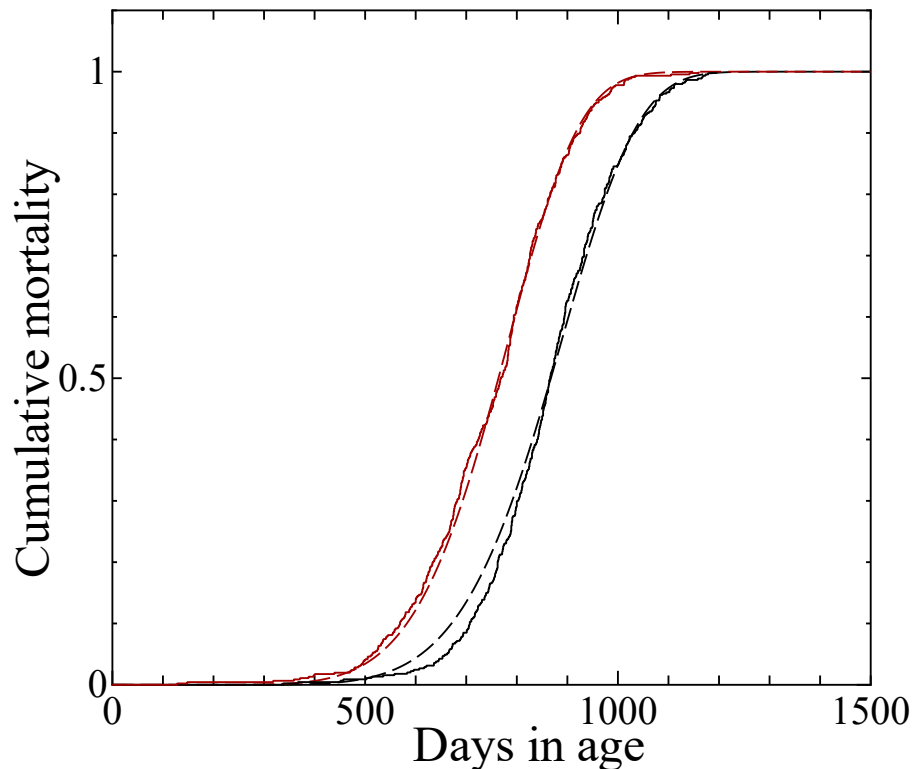


図 2.4.4 数理モデルを用いて計算された累積死亡率の理論曲線と、実験データ (Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007) の比較。鎖線は理論曲線を表しており、黒い鎖線は非照射対照群、赤い鎖線は 20 mGy/day 照射群である。実線は実験データを表しており、黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群を表している。

2.4.4 がんの成長の評価

本モデルにおいて、がん成長期間は $\rho(t, s)$ によって表され、パラメーター μ, σ からがん成長期間およびそれに対する放射線影響を評価することができる。今回の解析では $\rho(t, s)$ は対数正規分布であり、対数正規分布の持つ中央値と平均値はそれぞれ

$$e^{\mu}, e^{\mu + \frac{1}{2}\sigma^2} \quad (2.4.9)$$

となる。最尤推定法により導出された μ および σ の値を用いて計算されるがん成長期間の中央値は非照射群、照射群でそれぞれ 136 [days]、88 [days] であり、同様に計算される平均値はそれぞれ 139 [day] (95% CI: [125, 153])、98 [day] (95% CI: [81, 114]) だった。これより、放射線照射によるがん成長期間の短縮は中央値で 48 [day]、平均値で 41 [day] だった。

次に、上記得られた μ, σ を使用して、 $\rho(t, s)$ の理論曲線を導出した。これを図 2.4.5 に示す。図 2.4.5 から、 $\rho(t, s)$ のピークが放射線により左にシフトしていることが分かり、

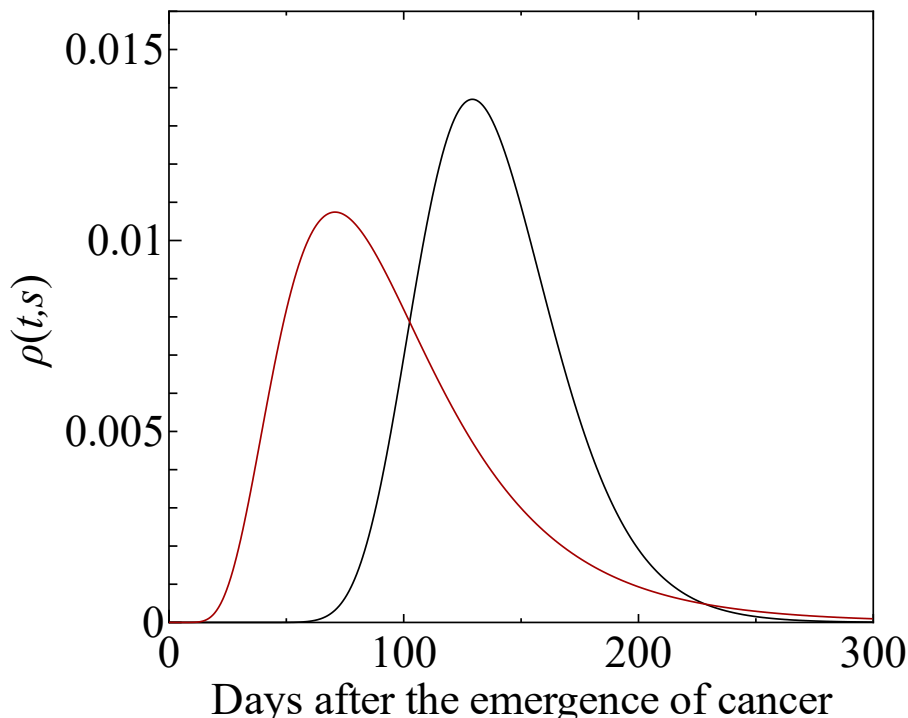


図 2.4.5 数理モデルを用いて計算された、がん発生から死亡までの期間の分布 $\rho(t, s)$ の理論曲線。黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群を表している。

これはがん成長期間が放射線照射により短縮していることを示している。加えて、分布の幅 (i.e. ピークの幅) が照射群で広がっていることが分かり、これは放射線照射によりがん成長期間の分散が増加していることを表している。

2.4.5 がんによる死亡の評価

マウスの寿命とそれに対する放射線影響の評価は累積死亡率を用いることで行う。まず、マウスの寿命の中央値 (i.e. $F_S(t) = 0.5$ となる時刻 t) を計算すると、非照射対照群で 868 日、照射群で 764 日だった。これより、放射線照射は寿命の中央値を 104 日短縮している。次に、寿命の平均値はマウスの生存率 $F_S(t)$ を用いて以下のように計算できる:

$$\int_0^{\infty} t \cdot \left(-\frac{dF_S}{dt}(t) \right) dt = \int_0^{\infty} F_S(t) dt. \quad (2.4.10)$$

式 (2.4.10) を用いて計算される寿命の平均値は非照射群で 857 日、照射群で 755 日だった。従って、寿命の平均値は放射線照射群では 102 日短縮していた。ここで、本章で行ってきた解析において、寿命を直接示すパラメータは設定していない (i.e. 寿命はモデルのフィッティングパラメーターではない) ため、寿命の 95% CI は計算していない。

がんによりマウスが死亡する時刻の分布は本モデルにおいて $-\frac{dF_S}{dt}(t)$ と表される。計算した理論曲線を図 2.4.6 に示す。この分布のピークの位置、つまり $-\frac{dF_{NC}}{dt}(t)$ の値が最

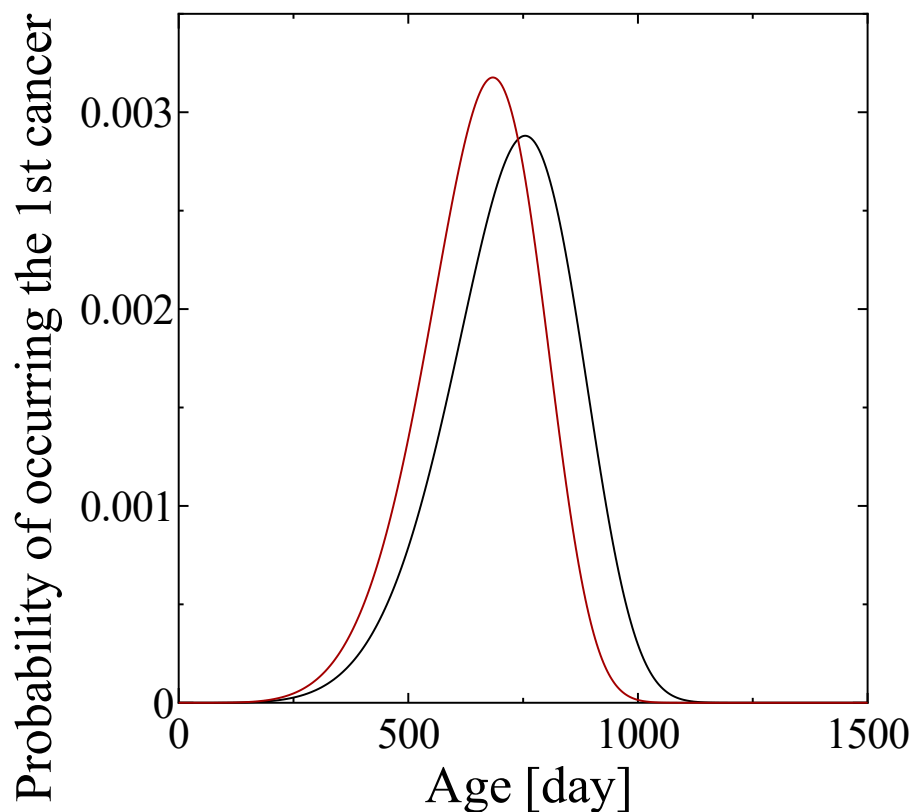


図 2.4.6 数理モデルを用いて計算された、マウスががんが死亡する時刻の分布の理論曲線。黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群を表している。

も大きくなる日数は非照射対照群で 753 日、20 mGy/day 照射群で 680 日である。これ

らの値は上に計算したがん発生日数の平均値よりも大きい。図 2.4.2 から、 $-\frac{dF_{\text{NC}}}{dt}(t)$ は左右対称な形をしておらず左側のテールが長いことが分かる。このことから、 $-\frac{dF_{\text{NC}}}{dt}(t)$ のピークの日数のがん発生の平均日数より大きくなることは妥当な結果である。

マウスに初めてがんが出来た日数、がんの成長期間の長さ、がんによる死亡の日数の全てに対して、計算された中央値と平均値をそれぞれ表 2.4.2、2.4.3 にまとめている。

表 2.4.2 マウスにがんが発生する日数、がん成長期間の長さ、およびがんによる死亡が発生する日数の中央値。

	Median		
	Occurrence [days]	Progression [days]	Lifespan [days]
Control	732	136	868
20 mGy/day	664	88	764
Difference	68	48	104

表 2.4.3 マウスにがんが発生する日数、がん成長期間の長さ、およびがんによる死亡が発生する日数の平均値。がんの発生日数 (Occurrence) とがん成長期間の長さ (Progression) については 95 % 信頼区間 (95 % CI) が最尤推定値の下に示されている。

	Mean		
	Occurrence [days]	Progression [days]	Lifespan [days]
Control	721 [687, 757]	139 [125, 153]	857
20 mGy/day	654 [623, 683]	98 [81, 114]	755
Difference	67 [4, 134]	41 [9, 72]	102

2.5 Discussion

本章ではがん関連死に関する放射線影響、およびそれによる寿命短縮のモデルを紹介した。本モデルは (i) がん発生、(ii) 時間経過によるがんの成長、(iii) 成長したがんによる死亡、の 3 つのコンポーネントからなるものである。ここでは上記それぞれの要素に関して議論を行う。がんの発生とがんによる死亡については、accelerated aging と premature aging の観点からも議論する。放射線による老化の促進は accelerated aging と premature aging の二種類に分けて議論される。これら二つの老化促進は死亡率曲線上での変化を用いて定義され、前者は時間軸の縮小 (i.e. 死亡曲線の傾きが non-accelerated な場合と比べて大きくなる – これによりある一定量の死亡率の変化に必要な期間が短縮される) であり、後者は時間軸上の平行移動である (Neary 1960; Sierra 2007)。

本モデルにおいて、放射線のがん発生に対する影響はパラメータ a の変化として表され

る。本章で行った計算では、照射群の a の値は非照射群のそれより大きくなったが、これは放射線照射の影響を accelerated aging として表していることを示している。このことをより明確に式で表すために、放射線照射群におけるがん発生率 $\lambda_c(t)$ を $\lambda_c(t)^{(\text{irrad})}$ と表し、これを以下のように変形する。

$$\begin{aligned}\lambda_c^{(\text{irrad})}(t) &= (a^{(\text{irrad})})^n \times t^{n-1} \\ &= \left(a^{(\text{cont})} \times \frac{a^{(\text{irrad})}}{a^{(\text{cont})}} \right)^n \times t^{n-1} \\ &= \lambda_c^{(\text{cont})}(\alpha t),\end{aligned}\tag{2.5.1}$$

ここで、 $\lambda_c^{(\text{cont})}$ は非照射対照群におけるがん発生率である。ここで、定数 α の値は $a^{(\text{irrad})}$ と $a^{(\text{cont})}$ の比であり、放射線により時間軸のスケールがどの程度変化したかを表すものである。本計算で得られた $a^{(\text{irrad})}$ と $a^{(\text{cont})}$ の値から計算される α は 1.10 である。ここで、環境研の実験では放射線は終生照射では無く一定期間の照射（生後 56 日から 400 日間）であるが、本研究では $a^{(\text{irrad})}$ あるいは α の値は照射終了後も変化させていない。照射終了による影響を考慮していないにもかかわらず、本計算は実験結果を良く再現している。照射期間を考慮に入れた数理モデルは第3章で述べる。

解析で得られたパラメーター a, n の 95% CI の範囲で、がん発生の時間分布 $-\frac{dF_{\text{NC}}}{dt}(t)$ がどのように変化するかを調べる。表 2.4.1 にまとめられたパラメータ a に関する 95% CI の範囲内で、非照射対照群ではがん平均発生日数が最も短くなるように、放射線照射群では最も長くなるよう値を設定する、つまり、非照射対照群と照射群間のがん平均発生日数の差が最も小さくなるようなパラメータを使用して計算する。計算したものを図 2.5.1 に示す。図 2.5.1 を見ると、95% CI の端を取ると非照射対照群、照射群のがん発生の時期がほぼ重なることが分かるが、非照射群の方がわずかに早い。この違いは統計的に有意である。

がんの発生に関わる実験データとしては、がんを持つマウスの割合と平均がん個数がある。本章ではどちらも計算を行ったが、パラメータ決定は前者を用いて行った。これは、平均がん個数の時間変化はマウスの死亡による影響を受ける一方で、がんを持つマウスの割合の時間変化は影響を受けないからである。つまり、平均がん個数を用いてパラメータを決定する場合、パラメータ a, n のフィッティングはがんによる死亡のみに影響されてしまうためである。

放射線による老化促進の議論を行う際には、一般的に死亡率曲線の片対数プロットが用いられ、これは Gompertz plot と呼ばれる。著者のモデルにおいて、Gompertz plot は瞬間死亡率 $\lambda_m(t)$ を用いて描くことができる。今、上記の解析を通してがん発生、がん成長に関するパラメータを設定している。それらパラメータを用いて $\lambda_m(t)$ を表すと下記の

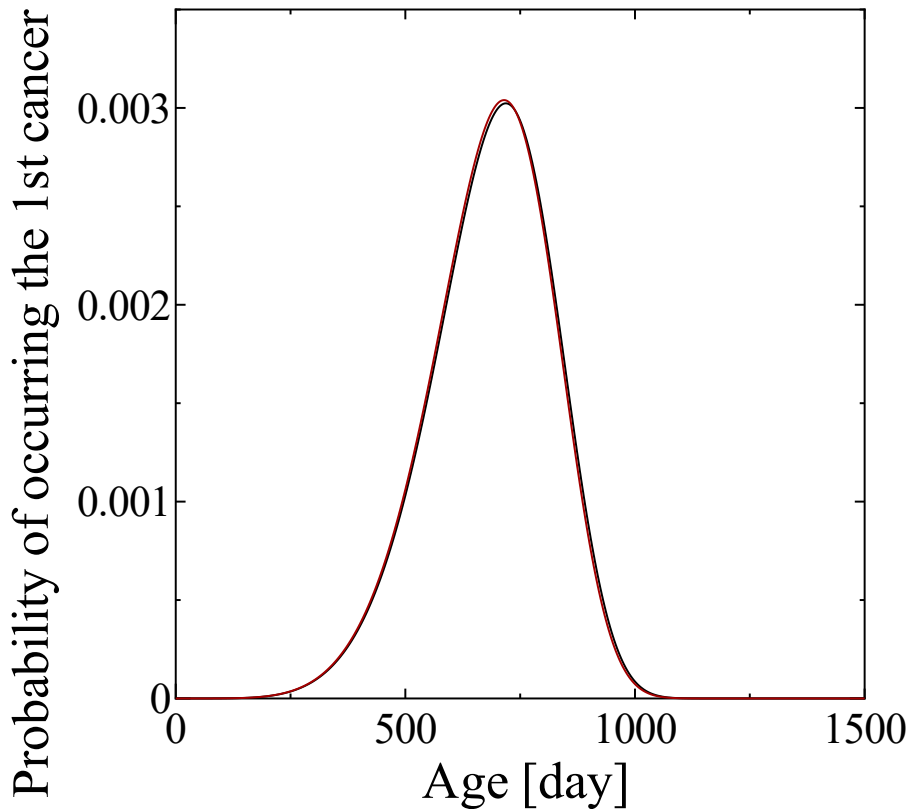


図 2.5.1 数理モデルを用いて計算された、マウスにがんが発生する時刻の分布の理論曲線。黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群を表している。

ようになる:

$$\begin{aligned} \lambda_m(t) &= \frac{-\frac{dF_S}{dt}(t)}{F_S(t)} \\ &= \frac{\int_0^t \rho(t, s) \lambda_c \exp\left(-\int_0^s \lambda_c(s') ds'\right)}{1 - \int_0^t \left(\int_s^t \rho(t', s) dt'\right) \lambda_c \exp\left(-\int_0^s \lambda_c(s') ds'\right)}. \end{aligned} \quad (2.5.2)$$

解析で得られたパラメータの値 (表 2.4.1 参照) を用いて $\lambda_m(t)$ の計算を行い、それを基に Gompertz plot の理論曲線を描いた。また、理論曲線を実験データと比較するために、Lifespan experiment から得られた実験データから今回は 100 日ごとのマウスの死亡率を導出した。(i.e. 式 (2.1.1) において $\Delta t = 100$)。理論曲線と実験データの比較を図 2.5.2 に示す。Gompertz plot 上における非照射対照群から照射群への時間軸上での平行移動の寄与が大きい、つまり premature aging として表されることが分かる。ここで $\lambda_m(t)$ を値を用いて、Gompertz plot の形状 (理論曲線の形状) を議論してみよう。Tanaka らが指摘した (2003) ように、環境研実験から得られる Gompertz plot は直線状ではなく、日数 t が大きくなるに従って傾きが小さくなっている。モデルを用いた本計算では、

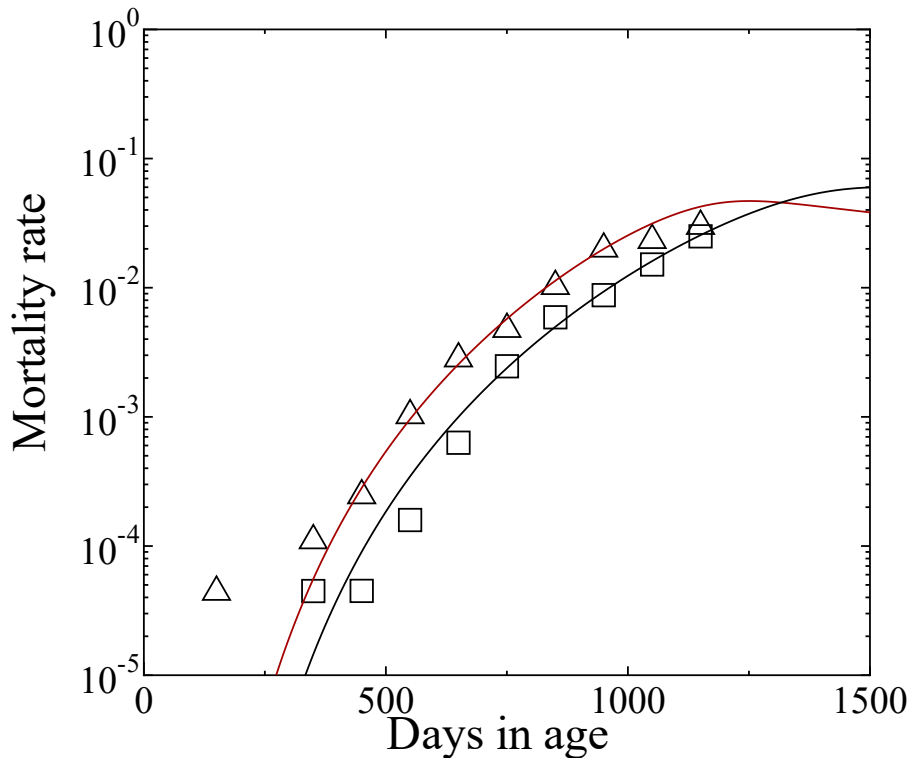


図 2.5.2 数理モデルにより計算された Gompertz plot の理論曲線と、実験データの比較。実線は理論曲線を表しており、黒い実線と赤い実線はそれぞれ非照射対照群と 20 mGy/day 照射群である。数理モデルと実験データ比較のため、Lifespan study から得られたデータより 100 日ごとのマウスの死亡率を導出した。四角は対照群の実験データに、三角は照射群の実験データを示す。

がんの発生率の決定を Armitage-Doll model をベースとして行っており、これより $\lambda_c(t)$ は t のべき関数として表されている。従って、もし全てのがんが発生後 T_0 経過したのちに死亡を引き起こす、すなわち時刻 s にがんが発生したマウスは全て $s + T_0$ に死亡する (i.e. $\rho(t, s) = \delta(t - s - T_0)$) ような極端な例を考えると、 $\lambda_m(t)$ は $\lambda_c(t - T_0)$ と等しくなる。このとき Gompertz plot は $(n - 1) \log(t - T_0)$ のカーブとなる。 $\rho(t, s)$ の関数形として対数正規分布が用いられた際は、分布の持つ分散が Gompertz plot の裾に影響を与える。図 2.5.2 において照射群の Gompertz plot が $t = 1000$ の近くから折れ曲がり減少している事は上記分散の影響である。非照射対照群における Gompertz plot も上記分散の影響を受けてはいるが、非照射対照群の分散が照射群のそれと比較して小さいことから、Gompertz plot 上には照射群のそれほどの大きな変化としては現れていない。

本解析を通して、環境研の実験ではがん成長に対する放射線影響は、がん発生にたいするそれよりも大きい (i.e. 放射線による日数の変化が大きい) ことを示した。この結果はがんを持つマウスの割合が照射終了時点でのがんを持つマウスの割合が放射線照射群でさえ小さい (図 2.4.1) ことから、ほぼすべてのマウスががん成長期間中に放射線照射を受けていないことを考えると妥当である。しかし他の見方をすると、がん成長期間にほとんど

のマウスが放射線照射を受けていないにも関わらず、放射線によって平均がん成長区間が短縮するという結果が得られている。この結果は放射線がどのようにがんに直接当たることなくがん成長期間 (がん発生から死亡までの期間) を短縮しているのだろうかという疑問を生じる。ここで、Takai et al. (2011) は cross-sectional study (Tanaka IB et al. 2017) および lifespan study (Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007) と同照射条件の実験において、照射終了時にマウスに OV3121 細胞*2を注入した。この実験から、照射群においてがんの定着率が上昇するという結果が得られている。これは、がんに対する免疫抵抗が放射線照射後にすぐに消滅しないことを示しており、この事実は本章で行った解析から得られた、照射終了後のがん成長期間の短縮に部分的に説明を加えるものであると解釈することができる。

本モデルを用いた解析を行う際には新生物の致死性を考慮に入れることが重要である。良性新生物 (benign neoplasm) は lifespan study ではほぼ死因となっていない (Tanaka IB et al. 2007) が、cross-sectional study では統計的に有意に増加し、加えて発生までの期間も短縮している (Tanaka IB et al. 2017)。Cross-sectional study データの解析において良性新生物と悪性新生物を等しく「がん」として取り扱った解析からは、がんの発生に関して次の結果が得られる – がんが発生する平均日数は非照射対照群で 681 日であるのに対し、照射群で 510 日だった。放射線により「がん」の発生は 171 日早期化しており、これは上に述べた寿命短縮の値より大きい。つまり、放射線によって「がん」の成長期間が伸びるという結果が得られる。この結果は新生物の致死性を無視した解析から得られた結果であり、妥当ではない。

2.6 本章のまとめ

本章ではがんによる寿命短縮を表現するための数理モデルを紹介した。このモデルは二つのエンドポイント「がん発生」と「がんによる死亡」を結びつけるものであり、また実験的観測が困難な「がん成長」の評価を可能とするものである。作成した数理モデルを用いて、環境研で行われた2つの実験より得られたデータの解析を行った。この2の実験は cross-sectional study (Tanaka IB et al. 2017) と lifespan study (Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007) であり、前者の解析からがん発生に対する放射線影響、後者の解析からがんによる死亡に対する放射線影響、前者と後者の複合解析によりがん成長に対する放射線影響を評価した。解析を通して、環境研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が示された。

*2 マウスにおける卵巣がんのがん細胞

参考文献

- Armitage P, Doll R. 1954. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Brit J Canc.* 8(1) : 1-12. 198(13-15): 1160-1164.
- National Research Council (US) Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Level of Ionizing Radiation. 2006. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR VII Phase 2. Washington, DC: *Academies Press*.
- Neary G. J. 1960. Ageing and radiation. *Nature*, 187(4731): 10-18.
- Sierra F. 2007. Encyclopedia of Gerontology (Second Edition). Amsterdam/New York: *Elsevier*. Chapter 2, Accelerated Aging; p10-20. [accessed 10 April 2023] (<https://doi.org/10.1016/B0-12-370870-2/00002-0>)
- Takai D, Todate A, Yanai T, Ichinohe K, Oghiso Y. 2011. Enhanced transplantability of a cell line from a murine ovary granulosa cell tumour in syngeneic B6C3F1 mice continuously irradiated with low dose-rate gamma-rays. *Int J Radiat Biol.* 87(7): 729-735.
- Tanaka IB, III, Tanaka S, Ichinohe K, Matsushita S, Matsumoto T., Otsu H., Ogiso Y., Sato F. 2007. Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of gamma rays. *Radiat Res.* 167(4): 417-437.
- Tanaka IB, III, Komura J, Tanaka S. 2017. Pathology of serially sacrificed female B6C3F1 mice continuously exposed to very low-dose-rate gamma rays. *Radiat Res.* 187(3): 346-360.
- Tanaka S, Tanaka IB, III, Sasagawa S, Ichinohe K, Takabatake T, Matsushita S, Matsumoto T, Otsu H, Sato F. 2003. No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates. *Radiat Res.* 160(3): 376-379.
- Walburg HE, Jr. 1975. Radiation-induced life-shortening and premature aging. *Adv. Radiat. Biol.* 5: 145-179.

和書

- 日本放射線技術学会 監修, 江島 洋介・木村 博 (共編著). 2019. 放射線技術学シリーズ 放射線生物学 (改訂3版), 東京都千代田区, オーム社.

第3章

放射線による遺伝子変異と発がんの数理モデル

本章では細胞のがん化とそれに対する放射線影響を考える。現在、細胞のがん化モデルの主流は Armitage-Doll の多段階発がんモデルである (Armitage-Doll モデル)。Armitage と Doll (1954) は、様々ながんの死亡率の解析を通してがんの死亡率は年齢のべき乗で表されるという規則性を見出し、多段階発がんモデルを提唱した。Armitage-Doll モデルは、正常細胞のがん化は少数の重大な変異の蓄積によって生じるという仮定に基づくもので、がん発生に必要な変異数 r とがんによる死亡率を結びつける。Knudson (1971) は網膜芽細胞腫の臨床的な研究を通し、遺伝子変異と細胞のがん化を結びつけるツーヒット仮説 (Knudson 仮説) を提唱した。Knudson 仮説では、網膜芽細胞腫の発生には DNA に対する 2 回のヒットが必要であると考えられる。網膜芽細胞腫には遺伝性・非遺伝性の 2 種類が存在するが、遺伝性網膜芽細胞腫は既に遺伝的要因により 1 回の遺伝子変異・ヒットが発生しているため、残りの 1 回のヒットが必要である。Knudson は上記の考え方を基に遺伝性網膜芽細胞腫と非遺伝性のその発症時期の違いを説明した。後に、網膜芽細胞腫の発生にはがん遺伝子である Rb1 遺伝子が関係していることが示され、Knudson 仮説における DNA のヒットは Rb1 遺伝子の不活性化に対応することが示された (Pecorino 2017)。その後、がん遺伝子の変異とがん抑制遺伝子の不活性化の両方が発がんに関与していることが判明した。多段階モデルは現在、発がんを考える上で広く受け入れられているモデルである。

放射線による自然老化の促進は、放射線生物学の初期の頃から議論されている。Russ と Scott (1939) は慢性的に放射線を照射されたラットが非照射の場合と比べて “looked old and decrepit” (年老いてよぼよぼであるように見えた) と報告した。彼らの実験はラットに毎日 12 r のガンマ線を週 5 日、24 週間照射したものであり、実験から照射期間中のみでなく狩猟後も照射群の死亡率は対照群の死亡率よりも高いことが示された。放射線の寿命短縮効果を調べるために、急性および慢性被曝を用いた多くの動物実験が実施された (Upton 1957)。これらの研究の結果は、放射線による寿命短縮が自然老化と機構

的に関連しているという仮説を補強すると考えられた。死因の詳細な分析により、放射線被ばくの影響はすべての加齢関連疾患に共通するものではなく、主に新生物の発生を促進することが明らかとなり (Walburg 1975)、放射線が自然老化を促進するという考えは一度は過去のものとなった。しかし、現在放射線はがんだけでなく、心血管疾患などのより広範な加齢関連疾患にも関連していると考えられており (Richardson 2009)、このことから放射線による老化という考えは再考する必要があるかもしれない。前章でも計算を行った Gompertz plot は老化の指標として広く用いられている。Gompertz plot に対する放射線の影響は、時間軸の収縮と時間軸の並行移動の2つのカテゴリに分類され、それぞれ accelerated aging と premature aging と定義されている (Neary 1960; Sierra 2007)。Sacher (1956) は、生涯にわたる慢性的な被ばくは accelerated aging を引き起こし、一回の曝露 (acute and single exposure) は premature aging を引き起こす可能性があるとして指摘した。

DNA 損傷は、電離放射線などの外因性の要因だけでなく、DNA 複製エラーや活性酸素種などの内因性の原因によっても引き起こされる可能性がある。DNA 損傷の蓄積は、がんの発生や老化につながる可能性がある。癌化と老化に対する放射線の影響は、内因性物質の場合と同じ方法で定式化できると考えられる。

本章では、発がんとそれに対する放射線影響の数理モデルを導入する。まず、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を用いて数理モデル化する。本モデルにおいて Armitage-Doll モデルは、生体内のがん化す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本数理モデルにおいて、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る。

3.1 遺伝子変異と発がんの数理モデル

遺伝子変異と発がんを数理モデル化する上で、まず Armitage-Doll model を微分方程式を用いて表すことを考える。今、 i 個の遺伝子変異を持つ細胞の数を N_i と表すと、そ

の時間変化は以下の連立微分方程式で表すことができる:

$$\begin{aligned}
 \frac{dN_0}{dt}(t) &= -p_1 N_0(t) \\
 \frac{dN_1}{dt}(t) &= p_1 N_0(t) - p_1 N_1(t) \\
 &\vdots \\
 \frac{dN_i}{dt}(t) &= p_i N_{i-1}(t) - p_{i+1} N_i(t) \\
 &\vdots \\
 \frac{dN_r}{dt}(t) &= p_r N_{r-1}(t),
 \end{aligned} \tag{3.1.1}$$

ここで、 p_i は単位時間当たりの i 番目の変異が発生する確率、 r は発がんに必要なステップ数である。つまり $N_r(t)$ はがん化した細胞の数に対応する。次に、この微分方程式を解くことを考えよう。今、初期条件として、全ての細胞は $t = 0$ において変異していない、つまり、 $N_0(0) = N$, $N_i(0) = 0$ ($i = 1, \dots, r$) とおく。すると、上の連立微分方程式の解は、

$$N_r(t) = N \sum_{i=1}^r \left(\prod_{k=1, k \neq i}^r \frac{p_k}{p_k - p_i} \right) (1 - e^{-p_i t}) \tag{3.1.2}$$

$$\frac{dN_r}{dt}(t) = N \sum_{i=1}^r \left(\prod_{k=1, k \neq i}^r \frac{p_k}{p_k - p_i} \right) p_i e^{-p_i t} \tag{3.1.3}$$

となる。ここで、 N はがん化を起こす可能性のある細胞の数を表している。

式 (3.1.2) であらわされるがん細胞数 $N_r(t)$ は、ある 1 個体内の細胞数 (e.g. マウス 1 匹が持つがん細胞数) に対応するものであることに注意してほしい。複数の age-matched な個体から群におけるがんを持つ生物の割合 $P(t)$ 、つまり前章で計算したがんを持つマウスの割合 $1 - F_{\text{NC}}(t)$ に対応する値 $P(t)$ は下記のように計算される:

$$P(t) = 1 - e^{-N_r(t)}. \tag{3.1.4}$$

また、 $P(t)$ の時間微分をとることで

$$\frac{dP}{dt}(t) = \frac{dN_r}{dt}(t) e^{-N_r(t)}, \text{ therefore,} \tag{3.1.5}$$

$$\frac{d}{dt} (1 - P(t)) = -\frac{dN_r}{dt}(t) (1 - P(t)) \tag{3.1.6}$$

が示される。式 (3.1.6) を前章の式 (2.2.3) と比較することで、がん発生率 $\lambda_c(t)$ は $\frac{dN_r}{dt}(t)$ に対応することが理解できる。ここで $p_i t \ll 1$ が満たされる場合を考えると、式 (3.1.2)

および (3.1.3) は以下のように近似できる:

$$N_r(t) = N \frac{p_1 p_2 \cdots p_r}{r!} t^r \quad (3.1.7)$$

$$\frac{dN_r}{dt}(t) = N \frac{p_1 p_2 \cdots p_r}{(r-1)!} t^{r-1}. \quad (3.1.8)$$

式 (3.1.8) を見ると、がん発生率が t のべき乗と各ステップにおける遺伝子変異確率の積に比例する値として表されており、これはよく知られている Armitage-Doll model の形である。

次に、本モデルに放射線の影響を取り入れていく。簡単のため、全てのステップにおける変異確率は等しく、 $p_i = p$ が満たされると仮定しよう。この時、式 (3.1.1) の連立微分方程式の解は

$$N_r(t) = N \left(1 - \sum_{k=0}^{r-1} \frac{(pt)^k}{k!} e^{-pt} \right) \quad (3.1.9)$$

$$\frac{dN_r}{dt} = N \frac{(pt)^{r-1}}{(r-1)!} p e^{-pt} \quad (3.1.10)$$

となる。放射線による変異率の上昇は線量率の一次に比例すると考え、式 (3.1.1) における単位時間当たりの変異確率を

$$p \Rightarrow p(1 + \beta d(t)) \quad (3.1.11)$$

と置き換える。ここで、 $d(t)$ は時刻 t における線量率である。 β は放射線照射により単位時間当たりの変異確率が非照射時のそれ p と比較してどれだけ増加するかを表すパラメータで、放射線感受性に対応する。線量率 $d(t) = 0$ の時、単位時間当たりの変異確率は p となり、 p は内因性の原因による変異確率を表している。上の置換 (3.1.11) を行うと、微分方程式 (3.1.2) の解は、

$$N_r(t) = N \left(1 - \sum_{k=0}^{r-1} \frac{p^k (t + \beta D(t))^k}{k!} e^{-p(t + \beta D(t))} \right) \quad (3.1.12)$$

$$\frac{dN_r}{dt} = N \frac{p^{r-1} (t + \beta D(t))^{r-1}}{(r-1)!} p(1 + \beta d) e^{-p(t + \beta D)} \quad (3.1.13)$$

となる。ここで、 $D(t)$ は時刻 t までの累積線量である。式 (3.1.12) と (3.1.9) を見比べると、時刻 t が $t + \beta D(t)$ に置き換えられている。このことは、総線量 $D(t)$ が β を通して時間に置き換えられ、時刻 t が $\beta D(t)$ だけシフトしていることを表している。 $\frac{dN_r}{dt}$ においてはこの時刻の変化に加えて、がん発生率が $(1 + \beta d(t))$ 倍されることが分かる。この影響は放射線照射終了後には無くなるが、時刻のシフト $\beta D(t)$ は終了後も残り続ける。従ってがん発生率の $(1 + \beta d(t))$ 倍の変化は放射線の瞬間的な影響、時刻の置換 (シフト) $t + \beta D(t)$ は持続的な影響であるといえる。また、継続照射において、時間のシフト $t + \beta D(t)$ は瞬間的な影響の累積の結果として表されている。

このことから、本モデルにおいて放射線影響は下記の様に取り入れられることが分かる。がんを持つマウスの割合 $P(t)$ は放射線照射により時刻が $\beta D(t)$ だけシフトし、 $P(t + \beta D(t))$ となる。がん発生率については $(1 + \beta d(t)) \times \lambda(t + \beta D(t))$ となる。ここで、時刻 t に関する変化は照射線量 $D(t)$ に依存して変化する一方で、がん発生率の倍数変化は線量率 $d(t)$ によるものである。つまり、がん発生率において放射線照射終了後は $(1 + \beta d)$ 倍される効果はなくなるが時間のシフト $t + \beta D(t)$ は残り続けることとなる。

3.2 がん罹患率とがん発生率の計算

上に紹介した数理モデルの特徴を理解するために、適当なパラメータの値を設定し、がん罹患率 $P(t)$ とがん発生率 $\lambda(t)$ の計算を行った。今、計算に必要なパラメータの値として、がん化する細胞の数 N 、単位時間当たりの変異確率 p 、細胞のがん化に必要なステップ数 n 、そして放射線の影響度合いを表す β がある。本セクションで行う計算では下記の値を用いた: $n = 6$ 、 $p = 4.0 \times 10^{-4}$ [day⁻¹]、 $N = 10^6$ 、 $\beta = 20$ [day/Gy]。

放射線照射の仕方としては2つのパターンを想定した。一つは Day 200 において、10 Gy を 1 時間で照射する (線量率 = 10 Gy/h) 急照射であり、もう一つは同じく 10 Gy を Day 200 - 600 の 400 日間かけて連続的に照射する場合である (線量率 = 25 mGy/day)。これら照射条件下で計算したがん罹患率 $P(t)$ とがん発生率 $\lambda(t)$ の理論曲線をそれぞれ図に示す。ここで、がん発生率については片対数プロットを行っている。

3.3 Discussion (がん罹患率とがん発生率の計算)

Day 200 における急照射の場合、時間のシフト βD が同日に $20 \times 10 = 200$ 日分生じるため、がん罹患率 $P(t)$ は図 3.2.1 に見られるように照射時に階段状に変化する。がん発生率 (図 3.2.2) については照射期間 (1 h) における鋭いピークが見られるが、これは式 (3.1.13) に表されているファクター $(1 + \beta d(t))$ 倍される効果によるものである。照射線量率が $1 \text{ Gy/h} = 24 \text{ Gy/day}$ であることから、ピークの高さは同時刻の非照射群の値と比べて $24 [\text{Gy/day}] \times 20 [\text{day/Gy}] = 481$ 倍である。照射終了後は照射総線量 (=10 Gy) の効果により、がん罹患率およびがん発生率のどちらも照射群では 200 日分左に平行移動している。一方、400 日連続照射の場合、がん罹患率は照射中は傾きが急になることで非照射群より値が大きくなり、照射終了後は急照射の場合と重なる。がん発生率については連続照射群では $(1 + \beta d(t))$ 倍 ($25 \text{ mGy/day} \times 400 \text{ days} = 1.5$) される効果に加え、時間のシフト $\beta D(t)$ の効果が現れている。

ここで、放射線の発がんに対する影響を老化と結び付けて議論してみよう。上に述べたように、放射線による老化の促進は accelerated aging と premature aging の二種類に分けて議論され、前者は時間軸の収縮、後者は時間軸上の平行移動である (Neary 1960; Sierra 2007)。式 (3.1.9) に表されるように、放射線照射を受けている最中は単位時間当

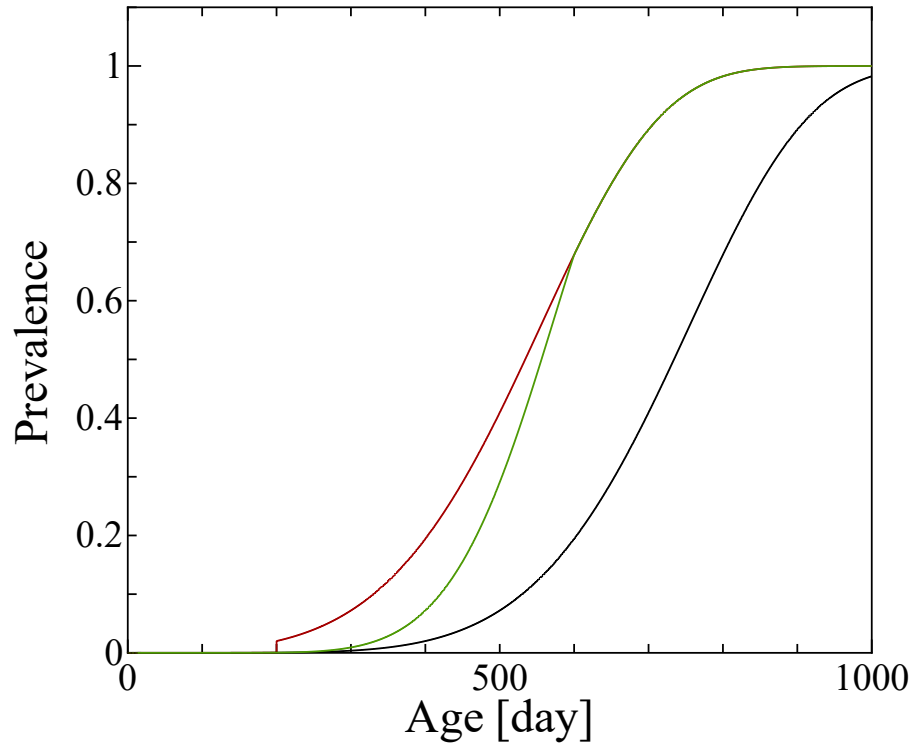


図 3.2.1 数理モデルにより計算された、がん罹患率 $P(t)$ の理論曲線。黒い実線は非照射対照群を表している。赤い実線と緑の実線は放射線照射群であり、赤は Day 200 に $10\text{Gy/h} \times 1\text{h}$ の急照射、緑は Day 200 から $25\text{mGy/day} \times 400\text{days}$ の連続照射を表している。急照射、連続照射群のどちらも照射総線量は 10Gy である。

たりの変化が $(1 + \beta d(t))$ 倍されるため、ある一定量のがん発生率の変化に必要な期間が短縮される。つまり、放射線照射中のがん発生への影響は accelerated aging として表される。一方、照射終了後は上記 accelerated aging の効果は無くなるが、それまでに受けた総線量 $D(t)$ によって時刻 t が $\beta D(t)$ だけシフトする。従って照射終了後の放射線影響は時間軸上での平行移動、つまり premature aging として表現される。

式 3.1.10 において、全てのステップにおいて単位時間当たりの変異確率 p と放射線感受性 β は共通であると仮定した。変異確率 p_i が各ステップによって違う場合、式 (3.1.2) に戻る必要がある。この場合でも、もし放射線感受性 β が全てのステップで共通の場合、 $N_r(t)$ は、

$$\begin{aligned}
 N_r(t) &= N \sum_{i=1}^r \left(\prod_{k=1, k \neq i}^r \frac{p_k(1 + \beta d)}{p_k(1 + \beta d) - p_i(1 + \beta d)} \right) (1 - e^{-p_i(t + \beta D)}) \\
 &= N \sum_{i=1}^r \left(\prod_{k=1, k \neq i}^r \frac{p_k}{p_k - p_i} \right) (1 - e^{-p_i t(1 + \beta D)})
 \end{aligned} \tag{3.3.1}$$

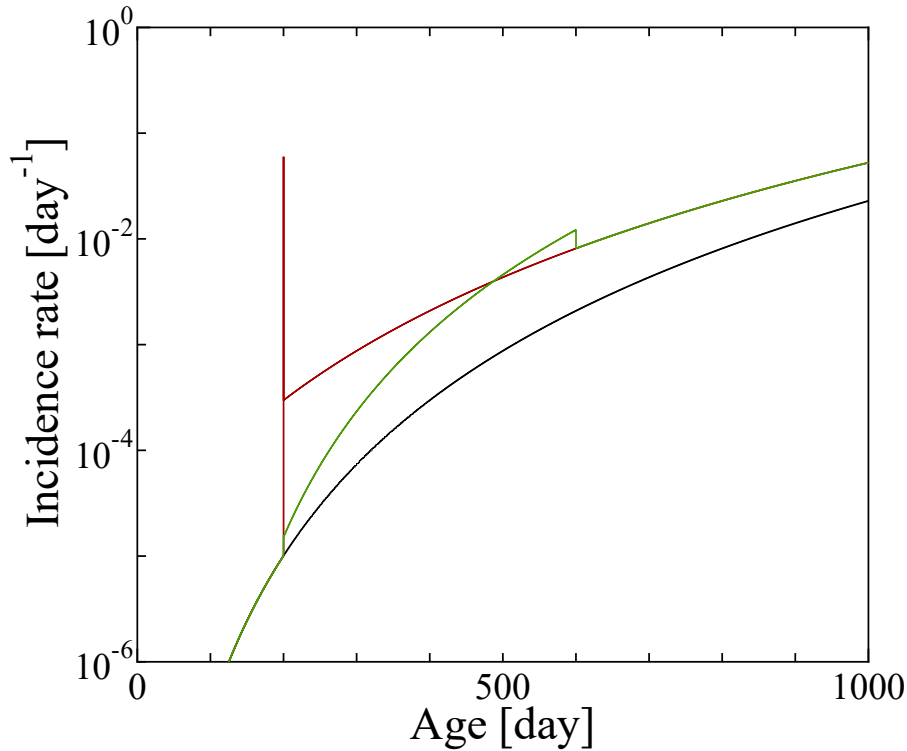


図 3.2.2 数理モデルにより計算された、がん発生率 $\lambda(t)$ の理論曲線。黒い実線は非照射対照群を表している。赤い実線と緑の実線は放射線照射群であり、赤は Day 200 に $10\text{Gy/h} \times 1\text{h}$ の急照射、緑は Day 200 から $25\text{mGy/day} \times 400\text{days}$ の連続照射を表している。急照射、連続照射群のどちらも照射総線量は 10Gy である。縦軸のスケールは対数である。

となり、同様に $\frac{dN_r}{dt}(t)$ は

$$\frac{dN_r}{dt}(t) = N \sum_{i=1}^r \left(\prod_{k=1, k \neq i}^r \frac{p_k}{p_k - p_i} \right) p_i (1 + \beta d) e^{-p_i(t + \beta D)} \quad (3.3.2)$$

となる。つまり全てのステップの変異確率が等しいと仮定した場合と同じく、放射線照射群のがん罹患率を $P(t + \beta D)$ として、がん発生率を $(1 + \beta d)\lambda(t + \beta D)$ として得ることが出来る。放射線感受性が各ステップにより異なる場合は式 (3.1.3) まで戻る必要があるが、この場合はもはや放射線による影響を単純な時間シフトと関係させて表すことは出来ない。

3.4 がん発生データへの適用

ここまで紹介してきたがん発生モデルを応用して、環境研の cross-sectional study の実験データの解析を行う。式 (3.1.9) を参考に、この解析ではがん発生率 $\lambda_c(t)$ を

$$\lambda_c(t) = a^n (1 + \beta d(t))(t + \beta D(t))^n \quad (3.4.1)$$

とおく。式 (3.4.1) は放射線照射を受けない場合、前章の解析で用いた式 (2.4.4) に戻ることは簡単に確認できる。ここで、前章ではがん発生に対する放射線影響をパラメータ a の変化として表したが、式 (3.4.1) においてはパラメータ a, n の値は非照射対照群、20 mGy/day 照射群で共通であり、放射線の影響は β を用いてのみ表現される。また、線量率 $d(t)$ について、20 mGy/day 照射群における値は

$$d(t) = \begin{cases} 0 & (t < 56) \\ 0.02 & (56 \leq t < 456) \\ 0 & (456 \leq t) \end{cases} \quad (3.4.2)$$

である。総線量 $D(t)$ は線量率 $d(t)$ を積分することにより得ることができる。

パラメータ決定は下記の手順で行った。まずパラメータ a, n の値については非照射対照群のデータをフィットすることにより決定する。 β の値については 20 mGy/day 照射群の実験データをフィットすることにより決定する。このフィッティングにおいて、パラメータ a, n の値は上の非照射対照群のフィットより得られた値を使用し、 β のみを可変なパラメータとして用いる。前章と同じく、パラメータのフィットは実験データが Poisson 分布に従っているという仮定の下、最尤推定法を用いて行った。 β の値は 7.72 [day/Gy] (95%CI: [4.16, 11.52]) だった。これらのパラメータの値を用いてがんを持つマウスの割合 $1 - F_{NC}(t)$ の理論曲線を計算した。照射群については比較のため、前章の計算で得られたもの (図 2.4.1) も載せている。20 mGy/day 照射群について、この理論曲線と前章の解析で示した理論曲線、および実験データの比較を図に示す。図から、本章で紹介したモデルが実験データを良く再現していることが分かる。前回の解析結果と比較すると、どちらの解析結果もデータを良く再現していることが、わずかに傾きが異なっていることが分かる。これは、前回の解析では照射群ではパラメータ a を変化させていたため、非照射対照群と照射群で傾きが常に異なっていたことに対し、今回の解析では照射中のみ傾きが $(1 + \beta \times 0.02)$ 倍されており、それ以外の時点では非照射対照群と傾きが同じであることによる。この傾きの違いについては後程詳しく議論する。

3.5 Discussion(がん発生データへの適用)

放射線のがん発生に対する影響はパラメータ β より評価することができる。環境研の実験においてマウスが受ける総線量は 8 Gy であるため、放射線による時間のシフトは $7.72 \text{ [day/Gy]} \times 8 \text{ [Gy]} = 61.8 \text{ [days]}$ である。時間シフトの 95% CI は β のそれから計算でき、[22.1, 92.2] である。放射線のがん発生の影響はまた、平均がん発生時刻からも評価することができる。平均がん発生時刻の計算方法については前章に述べた通りである (式 (2.4.6))。非照射対照群については前章での解析結果から 20 mGy/day 照射群において、平均がん発生時刻は 653.7 [day] (95%CI: [631.1, 688.5]) であり、これと非照射対照群の平均がん発生時刻 (表 2.4.3 参照) を比較することで、放射線による平均がん発生時刻

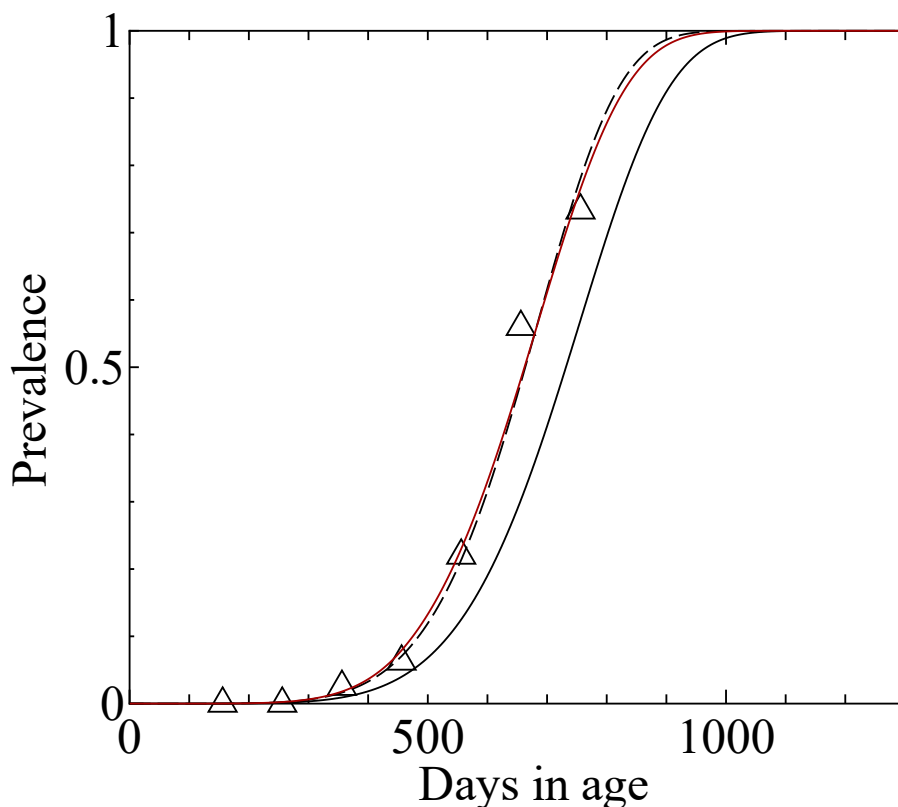


図 3.4.1 がんを持つマウス割合の時間変化について、本章で導入したがん発生の数理モデルにより導出された理論曲線と実験データ (Tanaka et al. 2017) の比較。黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群の理論曲線である。また、照射群については比較のため、前章の計算で得られたもの (図 2.4.1) を黒い鎖線として載せている。実験データは 20 mGy/day 照射群のもののみを示しており、三角で表している。

の短縮は 67.3 [day] (95%CI: [-1.5, 92.2]) と計算することができる。

マウスにがんが発生する時刻の分布 $-\frac{dF_{\text{NC}}}{dt}(t)$ を計算する。図 3.5.1 は本数理モデルを用いて計算した時間分布であり、使用したパラメータの値はフィッティングにより得られた最尤値である。また、照射群については比較のため、前章の計算で得られたもの (図 2.4.1) を比較のために載せている。照射群に関して、前回の計算と比較すると $-\frac{dF_{\text{NC}}}{dt}(t)$ のピークの高さが下がり、非照射対照群の高さと同程度になっていることがわかる。これは、パラメーター a の値を変化させてないため、ピークの幅が基本的に変化しないためである。また、分布のピークの位置について、照射群で 687 [days] であり、前回のフィットと大きく変わらなかった。

前章の複合解析において、がん発生のモデルを変化させると当然、がん成長・死亡の解析結果も変化する。このモデルを使って改めて計算を行ったものを付録 B に載せている。

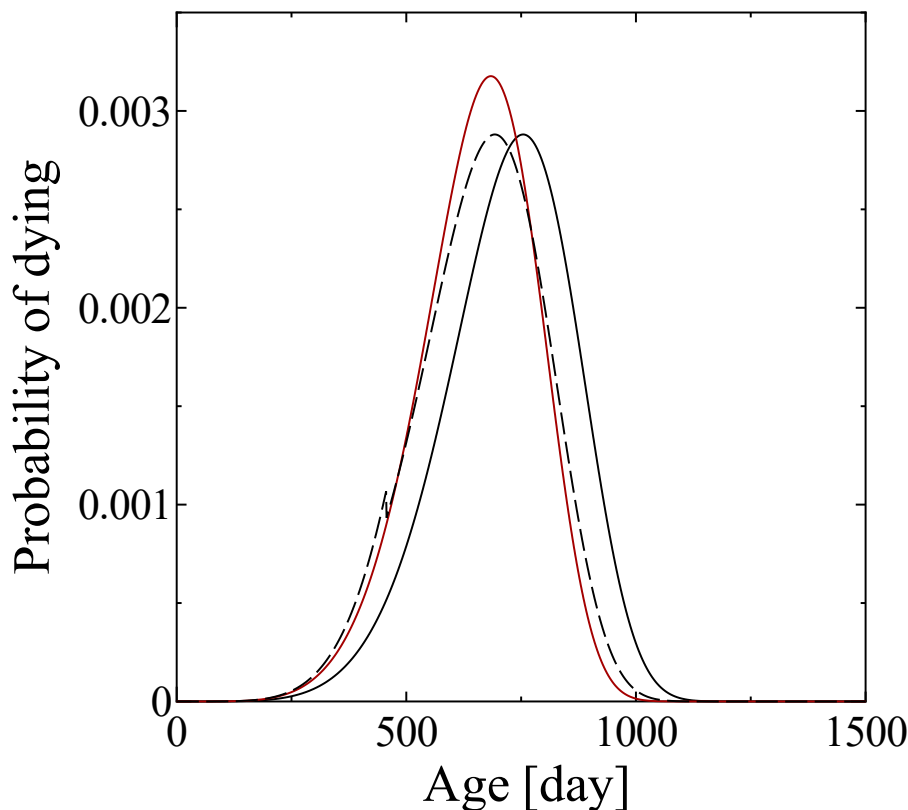


図 3.5.1 マウスにがんが発生する時間分布について、本章で導入したがん発生の数理モデルにより導出された理論曲線と実験データ (Tanaka et al. 2017) の比較。黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群の理論曲線である。また、照射群については比較のため、前章の計算で得られたもの (図 2.4.1) を黒い鎖線として載せている。

3.6 本章のまとめ

本章では遺伝子変異と細胞のがん化を結びつける数理モデルを紹介した。このモデルは 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を用いて表すものである。本モデルにおいて Armitage-Doll モデルは、生体内のがん化す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本数理モデルにおいて、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た。本モデルを用いることで、放射線のがん発生に対する影響を老化の促進 – accelerated aging と premature aging – と結びつけることが可能となる。放射線照射を受けている最中は単位時間当たりの変化が $(1 + \beta d(t))$ 倍され (式 (3.4.1))、放射線の影響は accelerated aging として表される。一方、照射終了後はそれまでに受けた総線量 $D(t)$ によって時刻 t が $\beta D(t)$ だけ平行移動する premature aging として表現される。本モデルの特徴を説明す

るため、10 Gy の放射線が急照射された場合と連続照射された場合を仮定し、がん罹患率・がん発生率の理論曲線を導出した。急照射・連続照射の理論曲線を比較することで、上記 accelerated aging、premature aging の違いを表した。また、本章で紹介したモデルを発展させることで、環境研の cross-sectional study (Tanaka IB et al. 2017) の実験データの再解析を行った。

参考文献

- Armitage P, Doll R. 1954. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Brit J Canc.* 8(1) : 1-12. 198(13-15): 1160-1164.
- Knudson A, 1971. A mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68: 820-823.
- Neary G. J. 1960. Ageing and radiation. *Nature*, 187(4731): 10-18.
- Sacher GA. 1956. In the statistical nature of mortality, with especial reference to chronic radiation mortality. *Radiology* 67: 250-258.
- Richardson RB, 2009. Ionizing radiation and aging: rejuvenating an old idea *Aging.* 1: 887-902.
- Russ S, Scott GM, 1936. Biological effects of gamma irradiations (Series II). *Br. J Radiol.* 12: 440-441
- Tanaka IB, III, Komura J, Tanaka S. 2017. Pathology of serially sacrificed female B6C3F1 mice continuously exposed to very low-dose-rate gamma rays. *Radiat Res.* 187(3): 346-360.
- Upton AC, 1957. Ionizing radiation and the aging process: a review *J Gerontol.* 12: 306-313.
- Walburg HE, Jr. 1975. Radiation-induced life-shortening and premature aging. *Adv. Radiat. Biol.* 5: 145-179.

和書

- Pecorino L, 日合 弘・木南 凌 (訳), 2017. ペコリーノ がんの分子生物学 メカニズム・分子標的・治療 第3版, 東京都文京区, メディカル・サイエンス・インターナショナル..

第4章

2種類のがんを区別した解析

第2章および3章では、簡単のため全ての悪性新生物 (malignant neoplasm) をひとまとめに「がん」として取り扱った。しかし、放射線影響はがんの種類によって異なることが広く認識されている。例えば、広島・長崎の原子爆弾被ばく者に対する追跡調査では、白血病とその他固形がんの間で ERR の線量依存性が異なることが示されている (Pierce et al. 1996)。マウスにおいても、放射線に対する応答性はがんの種類によって異なり、さらにはその違いも照射時年齢によって更に変化する事が示されている (Sasaki and Fukuda 2005)。第2章および3章でデータの解析を行った、環境研での実験で使用された B6C3F₁ マウス (Tanaka S et al. 2003、Tanaka IB et al. 2007、Tanaka IB et al. 2017) は、系統的に悪性リンパ腫が発生しやすいマウスである。実際、cross-sectional study (Tanaka et al. 2017) では、756 日齢で悪性リンパ腫を患っているマウスの割合は、非放射線照射対照マウスでは 34.4%、20 mGy/日放射線照射を受けたマウスでは 40.0% であることが示されている。Lifespan study (Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007) において、がんで死亡したマウスのうち悪性リンパ腫で死亡したマウスが占める割合は非放射線照射対照群で 61.5%、20 mGy/day 照射群で 57.0% だった。したがって、すべての悪性新生物をひとまとめにした解析の結果 (第2章および3章参照) は、主に悪性リンパ腫の挙動によって決定されます。一方、他の系統や動物では、固形がんが悪性リンパ腫よりも一般的であり、例えば肺と乳房の固形がんは、ヒトで最も一般的ながんである (WHO 2023)。B6C3F₁ マウスの実験データに基づいてヒトのがんに対する放射線の影響を議論することを見据えた際、悪性リンパ腫とは別に固形がんに対する放射線の影響を分析することは有意義である。

本章では悪性リンパ腫と固形がんを分けて解析し、それぞれに対する放射線影響の違いを議論する。この解析を行うため、第2章で紹介したがん発生と死亡の数理モデルの拡張を行う。白血病は IES 実験での発生数が分析対象としては少なかったため、本章で取り扱う解析からは除外した。

全てのがんをひとまとめにしたモデルにおいて本質的な式は次の3つである:

$$\frac{dF_{\text{NC}}}{dt}(t) = -\lambda_c(t)F_{\text{NC}}(t), \quad F_{\text{NC}}(0) = 1, \quad (4.0.1)$$

$$\frac{dF_{\text{S}}}{dt}(t) = -\lambda_m(t)F_{\text{S}}(t), \quad F_{\text{S}}(0) = 1, \quad (4.0.2)$$

$$\frac{dF_{\text{S}}}{dt} dt = \int_0^t \rho(t, s) \frac{dF_{\text{NC}}}{ds}(s) ds \cdot dt. \quad (4.0.3)$$

これらの式から、下記が導かれる

$$\lambda_m(t) = \frac{\int_0^t \rho(t, s) \exp(-\int_0^s \lambda_c(s') ds') ds}{1 - \int_0^t (\int_s^t \rho(t', s) dt') \lambda_c \exp(-\int_0^s \lambda_c(s') ds') ds}. \quad (4.0.4)$$

本章では、上記式を基に悪性リンパ腫と固形がんを分けて解析できるようモデルを改良する。悪性リンパ腫・固形がんによる死亡は式(4.0.1)を基にして定式化する。実験データとモデルを比較するために、悪性リンパ腫と固形がんそれぞれの累積死亡率を計算する。次に、悪性リンパ腫と固形がんの発生を式(4.0.1)と(4.0.4)を基に定式化する。がんの発生を定式化する際、マウスの死亡によるがん発生の抑制を考慮に入れる。実験データと比較できる値としては、悪性リンパ腫を持つマウスの割合と、固形がんを持つ割合が計算される。最後に、悪性リンパ腫/固形がんの発生と死亡の関係を式(4.0.3)に基づいてモデル化する。以下、説明の簡単のため、悪性リンパ腫と固形がんをそれぞれがん1とがん2と表現する。

4.1 悪性リンパ腫・固形がんによる死亡のモデル化

がん1とがん2による死亡を数理モデル化するために (i) 全てのマウスががん1で死亡する場合と、(ii) 全てのマウスががん2で死亡する場合、の2つの状況を考える。上記2状況におけるマウスの生存率をそれぞれ $F_{\text{S}}^{(1)}(t)$ 、 $F_{\text{S}}^{(2)}(t)$ と表そう。すると、 $F_{\text{S}}^{(i)}(t)$ の時間変化は

$$\frac{dF_{\text{S}}^{(i)}}{dt}(t) = -\lambda_m^{(i)}(t)F_{\text{S}}^{(i)}(t) \quad F_{\text{S}}^{(i)}(0) = 1, \quad (4.1.1)$$

と表すことが出来る。 $\lambda_m^{(i)}(t)$ はがん*i*による死亡率である。ここで、本章で解析する状況はがん1と2のどちらかで死亡する状況である。がん1による死亡と2による死亡は独立であると仮定することで、この状況における死亡率 $\lambda_m(t)$ は次のように表現できる:

$$\lambda_m(t) = \lambda_m^{(1)}(t) + \lambda_m^{(2)}(t). \quad (4.1.2)$$

同条件化におけるマウスの生存率 $F_{\text{S}}(t)$ は下記のように表現できる:

$$F_{\text{S}}(t) = F_{\text{S}}^{(1)}(t)F_{\text{S}}^{(2)}(t). \quad (4.1.3)$$

式 (4.1.2) と (4.1.3) が式 (4.0.2) を満たすことは、 $F_S^{(1)}(t)F_S^{(2)}(t)$ を t で微分することにより確認できる:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left(F_S^{(1)}(t)F_S^{(2)}(t) \right) &= \frac{dF_S^{(1)}}{dt}(t)F_S^{(2)}(t) + F_S^{(1)}(t)\frac{dF_S^{(2)}}{dt}(t) \\ &= -(\lambda_m^{(1)}(t) + \lambda_m^{(2)}(t))F_S^{(1)}(t)F_S^{(2)}(t), \end{aligned} \quad (4.1.4)$$

ここで、式 (4.1.4) における最後の変形には式 (4.1.1) を用いた。

上記のように定義した $F_S^{(i)}(t)$ は直接実験データと比較することは出来ないため、がん i に関する累積死亡率を下記のように計算する:

$$F_D^{(1)}(t) = \int_0^t \lambda_m^{(1)}(s)F_S(s) ds. \quad (4.1.5)$$

$F_D^{(1)}(t)$ と $F_D^{(2)}(t)$ の和が、死亡したマウスの割合 $1 - F_S(t)$ となることは、下記のように簡単に確認することが出来る:

$$F_D^{(1)}(t) + F_D^{(2)}(t) = \int_0^t (\lambda_m^{(1)}(s) + \lambda_m^{(2)}(s))F_S(s) ds = - \int_0^t \frac{dF_S}{ds}(s) ds = 1 - F_S(t). \quad (4.1.6)$$

4.2 悪性リンパ腫・固形がんの発生のモデル化

前章での全てのがんをひとまとめにした解析では、がんの発生はがんを持つマウスの割合 $1 - F_{NC}(t)$ を用いて表した。 $1 - F_{NC}(t)$ には時刻 t において死亡しているマウスと生存しているマウスのどちらも含まれており、死んだマウスはがんをがん 1 と 2 に分けて解析する際に注意して取り扱う必要がある。例えば、時刻 t においてがん 1 を持つマウスの割合を考えてみよう。あるマウスを考えた際、もしそのマウスが時刻 t' ($t' \leq t$) にかん 1 により死亡していた場合、そのマウスは必ず時刻 t にかんを持っている。しかし、もし時刻 t' にかん 2 により死亡し、かつこの時がん 1 を持っていなかった場合、このマウスはがん 1 を持つことはない。当然ながら、死亡したマウスは新しいがんにかからないためである。以上のように、がん 1 を持つマウスの割合はがん 2 による死亡によって影響されることが分かる。同様に、がん 2 を持つマウスの割合はがん 1 による死亡に影響される。

本モデルにおいて、がん 1 および 2 の発生は下記のように表される。まず、式 (4.0.1) と同様の形式を持つ、下記の関数 $F_{NC}^{(i)}(t)$ を考える。

$$\frac{dF_{NC}^{(i)}}{dt}(t) = -\lambda_c^{(i)}(t)F_{NC}^{(i)}(t), \quad F_{NC}^{(i)}(0) = 1, \quad (4.2.1)$$

ここで、 $\lambda_c^{(i)}(s)$ はがん i の時刻 s における発生率である。今、がん 1 とがん 2 の発生はそれぞれ独立と仮定しよう。この時、がん i を持つマウスの割合 $F_C^{(i)}(t)$ は式 (4.0.1) と同様の形式、

$$F_C^{(i)}(t) = \int_0^t \lambda_c^{(i)}(s)F_{NC}^{(i)}(s)ds = 1 - F_{NC}^{(i)}(t), \quad (4.2.2)$$

と計算できると予想するかもしれない。しかし実際には上の式にはがん1または2の発生が死亡により抑制される効果が入り入れられていない。実際のがんを持つ割合は以下のように計算される。まず、がん1に対して、がん1を持つマウスの割合 $\tilde{F}_C^{(1)}(t)$ は下記のように計算される:

$$\tilde{F}_C^{(1)}(t) = \int_0^t F_S^{(2)}(s) \lambda_c^{(1)}(s) F_{NC}^{(1)}(s) ds. \quad (4.2.3)$$

式(4.2.3)における $F_S^{(2)}(s)$ は、式(4.1.1)のように定義している。式(4.2.3)の表す意味をより明確にするためには、下記のような式変形をするとよい:

$$\begin{aligned} \int_0^t F_S^{(2)}(s) \lambda_c^{(1)}(s) F_{NC}^{(1)}(s) ds &= \int_0^t F_S^{(2)}(s) \left(\frac{dF_C^{(1)}}{ds}(s) \right) ds & (4.2.4) \\ &= F_S^{(2)}(t) F_C^{(1)}(t) - F_S^{(2)}(0) F_C^{(1)}(0) - \int_0^t \frac{dF_S^{(2)}}{ds}(s) F_C^{(1)}(s) ds & (4.2.5) \\ &= F_S^{(2)}(t) F_C^{(1)}(t) + \int_0^t \frac{d}{ds} (1 - F_S^{(2)}(s)) F_C^{(1)}(s) ds. & (4.2.6) \end{aligned}$$

最初の項 $F_S^{(2)}(t) F_C^{(1)}(t)$ は、時刻 t にかん2で死亡していないマウスを表している。これらのマウス $F_S^{(2)}(t)$ ががん1を持っている確率は $F_C^{(1)}(t)$ である。二番目の項は時刻 t までにかん2で死亡したマウスを表している。この項において $\frac{d}{ds} (1 - F_S^{(2)}(s)) ds$ は時刻 $s \sim s + ds$ ($0 < s < t$) の間にかん2で死亡したマウスの数を表している。上に述べたように、死亡したマウスはそれ以降がん罹患することはないため、これら死亡したマウスが時刻 t にかん1を持っている確率は時刻 s 時点でのそれと等しい、つまり $F_C^{(1)}(s)$ となる。がん1と同様の議論より、がん2を持っているマウスの割合 $\tilde{F}_C^{(2)}(t)$ は、

$$\int_0^t F_S^{(1)}(s) \lambda_c^{(2)}(s) F_{NC}^{(2)}(s) ds \quad (4.2.7)$$

となる。

4.3 死亡率と発生率の結び付け

本モデルのユニークな点として、がん i の発生率とがん i による死亡率を数式により結び付ける点がある。上に述べたように、発生率 $\lambda_c^{(i)}$ と死亡率 $\lambda_m^{(i)}$ の結び付けは式(4.0.4)を基にして行う。今、がん1による死亡とがん2による死亡は独立だと仮定しているため、上記結び付けも独立に行うことが可能である。言い換えると、式(4.0.4)はがん i に対してそのまま適用可能である:

$$\lambda_m^{(i)}(t) = \frac{\int_0^t \rho^{(i)}(t, s) \exp(-\int_0^s \lambda_c^{(i)}(x) dx) ds}{1 - \int_0^t (\int_s^t \rho^{(i)}(t', s)) dt' \lambda_c^{(i)} \exp(-\int_0^s \lambda_c^{(i)}(s') ds') ds}, \quad (4.3.1)$$

ここで、 $\rho^{(i)}(t, s) dt'$ は式 (4.0.4) における $\rho(t, s) dt'$ と同様の方法で定義される。 $\rho(t, s) dt'$ はがん i のみが死因となる条件下で、時刻 s に発生したがん i により時刻 $t \sim t' + dt'$ 間に死亡する確率である。

4.4 モデルの実験データへの適用

本モデルにおいて実験データと比較できる量は $\tilde{F}_C^{(i)}$ と $F_D^{(i)}$ である。これらを計算するためには $\lambda_m^{(i)}(t)$, $\lambda_c^{(i)}(t)$, そして $\rho^{(i)}(t, s)$ の関数形が必要である。ここで、上記の関数は式 4.3.1 により結び付けられているため、これらの内 2 つの関数形を決定すればよい。本研究では、第 2 章のがんをひとまとめにして解析した場合と同じく、 $\lambda_c^{(i)}(t)$ と $\rho^{(i)}(t, s)$ の関数形を決定した。

がん発生率 $\lambda_c^{(i)}(t)$ の関数形は第 3 章の遺伝子変異と発がんの数理モデルによるものを用い、

$$\lambda_c^{(i)}(t) = (1 + \beta^{(i)}d(t)) \times \lambda_c^{(i)}(t + \beta^{(i)}D(t)). \quad (4.4.1)$$

である。 $a^{(i)}$ と $n^{(i)}$ はパラメータであり、前者はがん発生までに必要な時間のスケールを表し、後者は発がんまでに必要な変異数を表す。

がん 1, 2 の成長については、全てのがんをまとめた場合と同じく、対数正規分布を用いる。 $\rho^{(i)}(t, s)$ の関数形としては下記の物を用いる:

$$\rho^{(i)}(t, s) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma^{(i)}(t-s)} \exp\left(-\left(\frac{\log(t-s) - \mu^{(i)}}{\sqrt{2}\sigma^{(i)}}\right)^2\right), \quad (4.4.2)$$

ここで、 $\mu^{(i)}$ と $\sigma^{(i)}$ は対数正規分布が持つパラメータである。これらパラメータを用いることで、対数正規分布が持つ平均 $t_{\text{prog}}^{(i)}$ と分散 $v_{\text{prog}}^{(i)}$ はそれぞれ

$$t_{\text{prog}}^{(i)} = e^{\mu^{(i)}} \quad (4.4.3)$$

$$v_{\text{prog}}^{(i)} = e^{\mu^{(i)} + \frac{1}{2}\sigma^{(i)2}} \quad (4.4.4)$$

と計算できる。

解析を行うデータとしては第 2 章と同じく、環境研で行われた cross-sectional study (Tanaka IB et al. 2017) と lifespan study (Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007) の実験データを用いる。Cross-sectional study からはがんを持つマウスの割合 $\tilde{F}_C^{(i)}(t)$ と、それに対する放射線影響を評価する。Lifespan study からは悪性リンパ腫・固形がんに関する累積死亡率 $F_D^{(i)}(t)$ を求める。これら実験データをモデルによる計算結果が最も良く再現するように、パラメータ $a^{(i)}$, $n^{(i)}$, $\beta^{(i)}$, $\mu^{(i)}$, $\sigma^{(i)}$ の値を決定した。パラメータの決定方法は以下のとおりである。まず悪性リンパ腫・固形がんの発生に関して、それらの発生率 $\lambda_c^{(i)}(t)$ を cross-sectional study の実験データから推定する。今、がんによる死亡率 $\lambda_m^{(i)}(t)$ についての情報は得られていないため、 $\tilde{F}_C^{(i)}(t)$ (式 4.2.2) では

なく $F_C^{(i)}(t)$ (式 4.2.3) を計算に用いる。発がんへのマウスの死亡による影響は後程の計算で考慮に入れられる。次に、式 (4.1.5) と (4.3.1) を用いて、累積死亡率 $F_D^{(i)}(t)$ の計算を行う。ここで、 $\lambda_c^{(i)}(t)$ については上記のように決めたものを用いるが、 $\rho^{(i)}(t, s)$ については lifespan study の実験データをもっともよく再現するように決定する。最後に、 $F_D^{(i)}(t)$ の計算を通して $\lambda_m^{(i)}(t)$ の関数形が得られるため、これを使用して $\tilde{F}_C^{(i)}(t)$ を計算し、cross-sectional study のデータの再フィッティングを行う。以上の手順を繰り返すことにより、上記パラメータの値を決定していく。

4.5 解析結果の実験データとの比較

まずがん i の発生について、パラメータ $a^{(i)}, n^{(i)}$ の値を非照射対照群の実験データのみから式 (4.2.2) を用いて評価した。まず悪性リンパ腫に関して、パラメータ $a^{(i)}$ の最尤推定値は $1.60 \times 10^{-4} [\text{day}^{-1}]$ であり、 $n^{(1)}$ は 6 だった。固形がんに関するパラメータ $a^{(2)}, n^{(2)}$ の最尤推定値はそれぞれ $1.36 \times 10^{-4} [\text{day}^{-1}]$ と 6 と得られた。フィッティングの信頼性を検証するため、パラメータの 95% 信頼区間 (95% CI) の計算も行った。パラメータ $a^{(1)}$ と $a^{(2)}$ の信頼区間はそれぞれ $[1.58 \times 10^{-4}, 1.64 \times 10^{-4}]$ と $[1.33 \times 10^{-4}, 1.41 \times 10^{-4}]$ だった。次に、非照射対照群のデータを基に得られたこれらパラメータと、照射群の実験データを用いた解析から、放射線のがん発生に対する影響を表すパラメータ $\beta^{(i)}$ の値を評価した。得られた値は悪性リンパ腫 $\beta^{(1)}$ が 4.09 [days/Gy] (95% CI: [2.70, 6.49]) に対し、固形がん $\beta^{(2)}$ は 18.6 [days/Gy] (95% CI: [15.6, 20.5]) と得られた。得られたパラメータは表 4.6.1 にまとめている。実験データとの比較を行うため、上記パラメータ最尤値を用いてがん i を持つマウスの割合 $\tilde{F}_C^{(i)}(t)$ の理論曲線を計算した。得られた理論曲線と実験データの比較を図 4.5.1 と図 4.5.2 に示している。(図 4.5.1 は悪性リンパ腫 $\tilde{F}_C^{(1)}(t)$ 、図 4.5.2 は固形がん $\tilde{F}_C^{(2)}(t)$)。ここで、上記理論曲線を計算するためには死亡率 $\lambda_m^{(i)}(t)$ の関数形が必要であるが、これについては後述するものを用いている。がん i の成長期間に関わるパラメータ $\mu^{(i)}$ と $\sigma^{(i)}$ の値は下記のように評価を行った。まず悪性リンパ腫について、フィッティングにより得られた $\mu^{(1)}$ と $\sigma^{(1)}$ の値はそれぞれ非照射対照群で 4.86 (95%CI: [4.71, 4.98]) と 0.15 (95%CI: [0.14, 0.18])、20 mGy/day 照射群で 4.58 (95%CI: [3.64, 4.34])、0.59 (95%CI: [0.50, 0.75]) だった。次に固形がんについて、 $\mu^{(2)}$ と $\sigma^{(2)}$ の値はそれぞれ非照射対照群で 4.58 (95%CI: [4.32, 4.85]) と 0.35 (95%CI: [0.27, 0.43])、20 mGy/day 照射群で 4.55 (95%CI: [4.33, 4.83])、0.45 (95%CI: [0.36, 0.53]) だった。これらの $\mu^{(i)}$ と $\sigma^{(i)}$ の値は表にまとめている。

上の計算により $\lambda_c, \rho^{(i)}(t, s)$ に関するパラメータが得られているので、これらを用いて累積死亡率 $F_D^{(i)}(t)$ を式 (4.1.5) を用いて計算することができる。計算された $F_D^{(i)}(t)$ と実験データの比較を図 4.5.3, 4.5.4 に示す。ここで、図 4.5.3 は悪性リンパ腫 $F_D^{(1)}(t)$ 、図 4.5.4 固形がん $F_D^{(2)}(t)$ である。最後に、放射線による寿命への影響を Gompertz plot を用いて評価する。式 (4.0.4) により計算される死亡率 $\lambda_c^{(i)}(t)$ を用いることで悪性リ

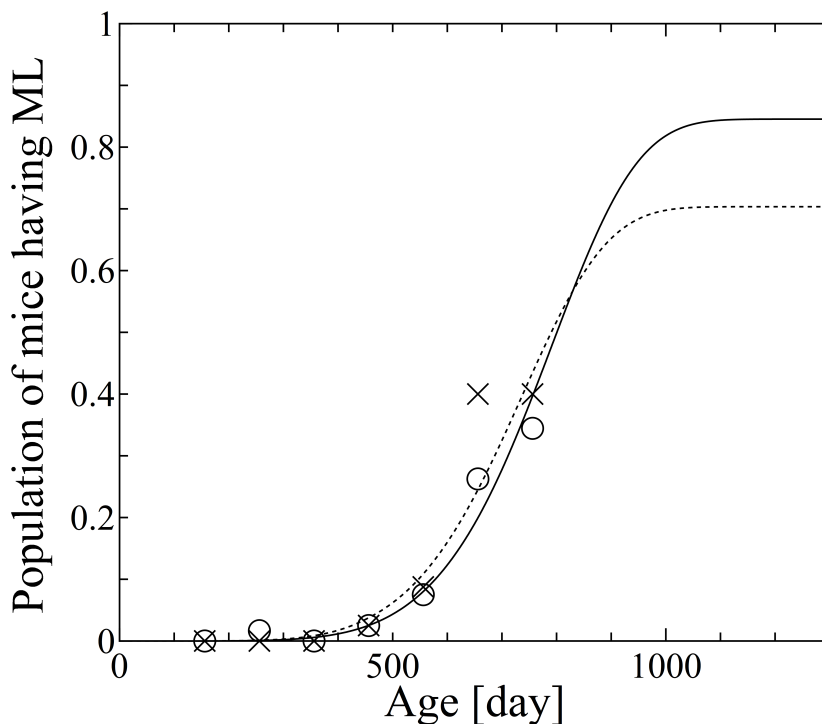


図 4.5.1 悪性リンパ腫 (ML) を有するマウスの割合の理論曲線と、実験データの比較。実線は数理モデルにより導出されており、黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群を表している。実験データについて、非照射対照群は白丸 (○)、照射群はクロス (×) で表されている。

リンパ腫と固形がんの Gompertz plot の理論曲線を計算可能である。悪性リンパ腫における Gompertz plot の理論曲線と実験データの比較を図 4.5.5 に、固形がんにおける Gompertz plot の理論曲線と実験データの比較を図 4.5.6 に示す。

4.6 Discussion

本モデルを環境研データに適用することにより、放射線の悪性リンパ腫・固形がんの (i) 発生に対する影響、(ii) 成長に対する影響、(iii) 寿命に対する影響、の 3 つを解析することができる。今、上の計算において悪性リンパ腫・固形がんに対するパラメータの値を導出することが出来たので、本章ではその値を基に上記放射線影響を議論していく。

放射線のがん i の発生に対する影響は、パラメータ $\beta^{(i)}$ の値からも評価することが出来る。前章で議論したように、パラメータ $\beta^{(i)}$ とマウスが受けた線量 $D(t)$ の積は放射線照射による時間のシフトを表している。今回解析した環境研の実験でマウスが受けた総線量は 8 Gy であるため、悪性リンパ腫に関するマウスの時間シフトは $4.09 [\text{day/Gy}] \times 8 [\text{Gy}] = 32.7 [\text{day}]$ である (95% CI: [21.6, 51.9])。固形がんに関する時間シフトは同様に計算することで $148.8 [\text{day}]$ (95% CI: [124.8, 164.0]) と得られる。これらの計算結果が

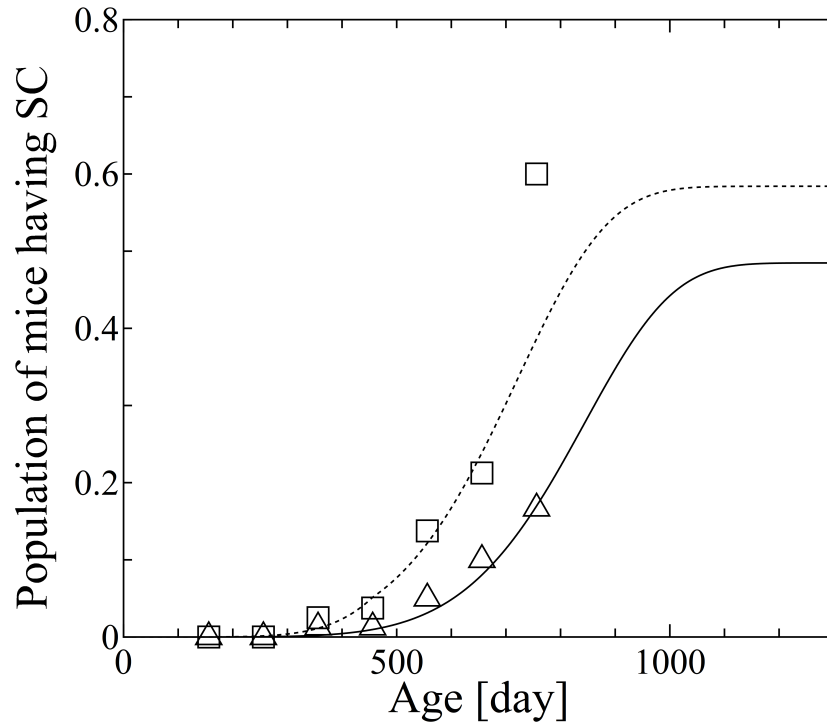


図 4.5.2 固形がん (SC) を有するマウスの割合の理論曲線と、実験データの比較。実線は数理モデルにより導出されており、黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群を表している。実験データについて、非照射対照群は白丸 (○)、照射群はクロス (×) で表されている。

ら、悪性リンパ腫と固形がんのどちらもその発生は影響を受けており、固形がんに対する影響は悪性リンパ腫へのそれより大きいことが示されている。悪性リンパ腫と固形がんの発生について、モデルを用いることでそれらが発生する時刻の期待値を計算することが可能である。がん i が発生する時刻の期待値 $t_{\text{occur}}^{(i)}$ は下記のように計算できる：

$$t_{\text{occur}}^{(i)} = \int_0^{\infty} t F_{\text{NC}}^{(i)}(t) dt. \quad (4.6.1)$$

悪性リンパ腫発生日数の平均値は $t_{\text{occur}}^{(1)}$ は非照射対照群、照射群でそれぞれ 780.2 [days]、747.5 [days] であり、放射線照射による短縮は 32.7 [days] だった。非照射対照群における $t_{\text{occur}}^{(1)}$ の 95% CI はパラメータ $a^{(1)}$ のそれを用いて計算され、[761.6 791.5] だった。20 mGy/day 照射群における $t_{\text{occur}}^{(1)}$ の 95% CI は、照射群をフィットする際に用いたパラメーター $\beta^{(i)}$ の 95% CI を用いて計算され、[728.8, 758.9] だった。固形がんにおいては、 $t_{\text{occur}}^{(2)}$ は非照射対照群で 916.2 [days] (95% CI: [889.6, 940.6])、20 mGy/day 照射群で 768.3 [days] (95% CI: [753.7, 792.4]) であり、放射線による短縮は最尤値で 147.9 [days] だった。 $t_{\text{occur}}^{(1)}$ と $t_{\text{occur}}^{(2)}$ の値からも、固形がんの発生に対する影響の方が悪性リンパ腫のそれよりも大きいことが示されている。

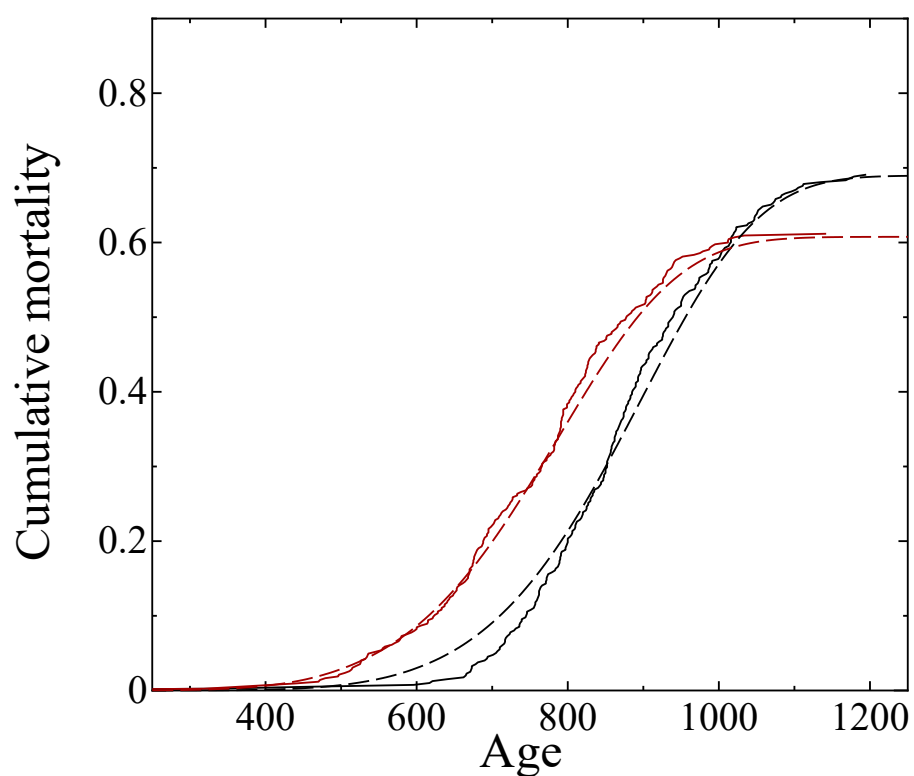


図 4.5.3 悪性リンパ腫の累積死亡率の理論曲線と、実験データの比較。鎖線は数理モデルにより計算された理論曲線を表しており、黒い鎖線は非照射対照群、赤い鎖線は 20 mGy/day 照射群の理論曲線を表している。実線は実験データを表しており、黒い実線は非照射対照群、赤い実線は照射群を表している。

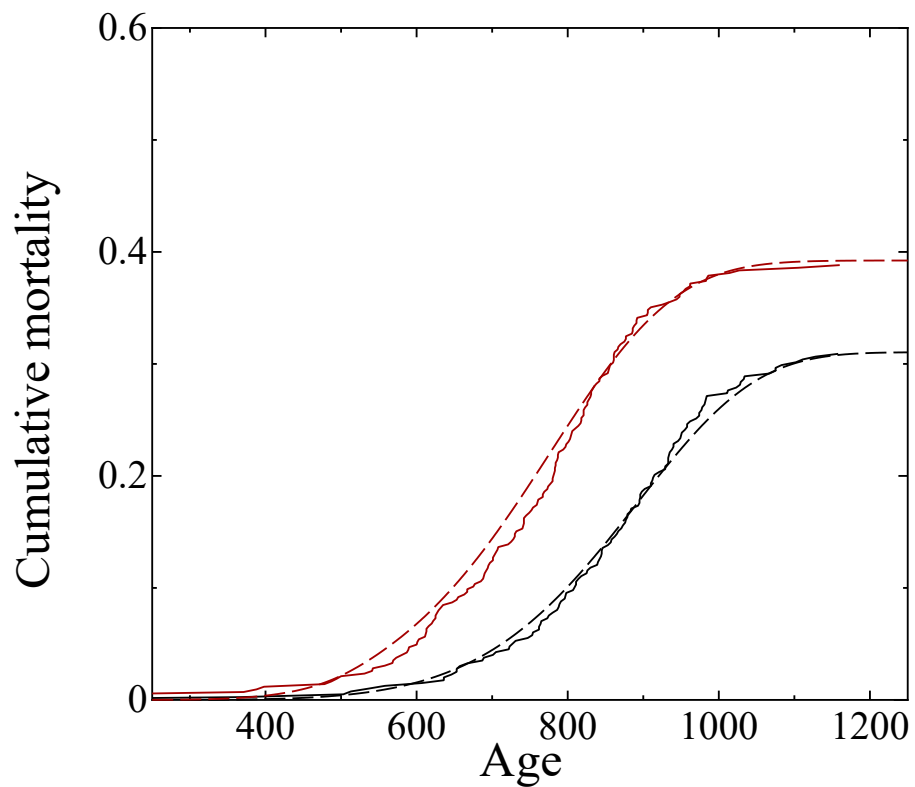


図 4.5.4 固形がんの累積死亡率の理論曲線と、実験データの比較。鎖線は数理モデルにより計算された理論曲線を表しており、黒い鎖線は非照射対照群、赤い鎖線は 20 mGy/day 照射群の理論曲線を表している。実線は実験データを表しており、黒い実線は非照射対照群、赤い実線は照射群を表している。

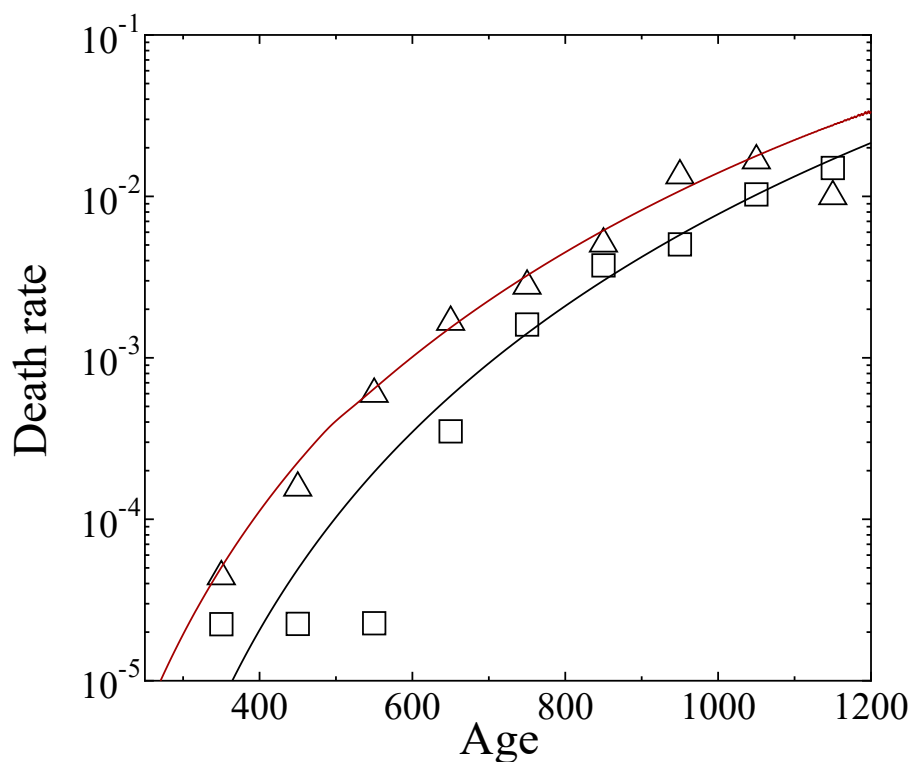


図 4.5.5 悪性リンパ腫について、数理モデルにより計算された Gompertz plot の理論曲線と、実験データの比較。実線は理論曲線を表しており、黒い実線と赤い実線はそれぞれ非照射対照群と 20 mGy/day 照射群である。数理モデルと実験データ比較のため、Lifespan study から得られたデータより 100 日ごとのマウスの死亡率を導出した。四角は対照群の実験データに、三角は照射群の実験データを示す

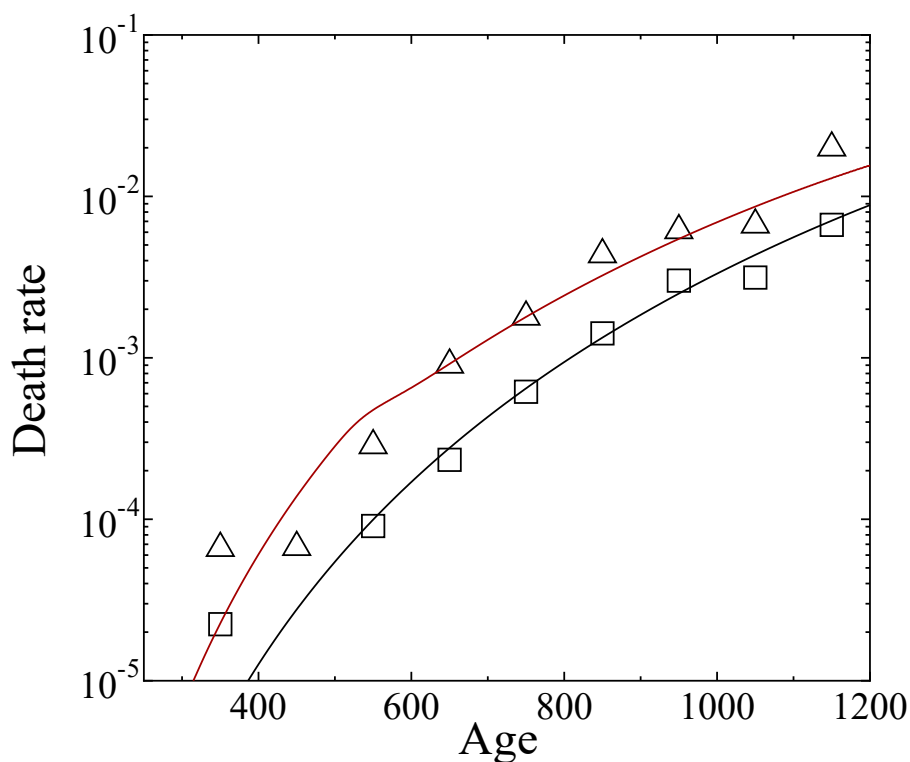


図 4.5.6 固形がんについて、数理モデルにより計算された Gompertz plot の理論曲線と、実験データの比較。実線は理論曲線を表しており、黒い実線と赤い実線はそれぞれ非照射対照群と 20 mGy/day 照射群である。数理モデルと実験データ比較のため、Lifespan study から得られたデータより 100 日ごとのマウスの死亡率を導出した。四角は対照群の実験データに、三角は照射群の実験データを示す

表 4.6.1 悪性リンパ腫 (がん 1) および固形がん (がん 2) について、その発生および成長の解析から得られたパラメータの値。各パラメータの 95% 信頼区間 (95% CI) は最尤値の下に示されている。パラメータ $n^{(i)}$ の値は整数であり、95% CI に含まれるのは $n = 6$ のみであったため、95% CI は示されていない

Malignant lymphomas		Solid cancers			
$a^{(1)}$ [day ⁻¹]	$n^{(1)}$	$\beta^{(1)}$ [day/Gy]	$a^{(2)}$ [day ⁻¹]	$n^{(2)}$	$\beta^{(2)}$ [day/Gy]
1.60×10^{-4}	6	4.09	1.36×10^{-4}	6	18.6
[1.58 × 10 ⁻⁴ , 1.64 × 10 ⁻⁴]		[2.70, 6.49]	[1.33 × 10 ⁻⁴ , 1.41 × 10 ⁻⁴] [15.6, 20.5]		

表 4.6.2 がん i が発生する日数 ($t_{\text{occur}}^{(i)}$), がん i の成長期間 ($t_{\text{prog}}^{(i)}$), and がん i による死亡日数 ($t_{\text{death}}^{(i)}$) の平均値. ここで、がん i という表現において、がん 1 と 2 はそれぞれ悪性リンパ腫と固形がんを表している。

	Malignant lymphomas			Solid cancers			
	$t_{\text{occur}}^{(1)}$ [day]	$t_{\text{prog}}^{(1)}$ [day]	$t_{\text{death}}^{(1)}$ [day]	$t_{\text{occur}}^{(2)}$ [day]	$t_{\text{prog}}^{(2)}$ [day]	$t_{\text{death}}^{(2)}$ [day]	
Control	780.2	761.6, 791.5	130.0 [113.4, 147.4]	909.8	916.2 [889.6, 940.6]	103.2 [82.4, 133.0]	1022.5
20 mGy/day	747.5	[728.8, 758.9]	72.7 [53.0, 87.2]	820.2	768.3 [753.7, 792.4]	105.0 [87.5, 134.1]	873.2
Difference	32.7 [2.7, 62.7]	57.3 [26.2, 94.4]	89.6	147.9 [97.2, 186.9]	-1.8 [-51.7, 45.5]		149.3

がん i の成長とそれに対する放射線影響は、パラメータ $\mu^{(i)}$ and $\sigma^{(i)}$ を用いて計算される $\rho^{(i)}(t, s)$ を用いて評価できる。確率密度関数 $\rho^{(i)}(t, s)$ が持つ平均と分散は下記のように計算することが出来る:

$$t_{\text{prog}}^{(i)} = e^{\mu^{(i)} + \frac{1}{2}\sigma^{(i)} \cdot \sigma^{(i)}} \quad (4.6.2)$$

$$v_{\text{prog}}^{(i)} = (e^{\sigma^{(i)} \cdot \sigma^{(i)}} - 1)e^{2\mu^{(i)} + \sigma^{(i)} \cdot \sigma^{(i)}} \quad (4.6.3)$$

計算される $t_{\text{prog}}^{(1)}$ (悪性リンパ腫) は非照射対照群で 130.0 [days] (95% CI: [113.4, 147.4])、照射群で 72.7 [days] (95% CI: [53.0, 87.2]) であり、放射線照射により $t_{\text{prog}}^{(1)}$ は 57.3 日短縮された。分散 $v_{\text{prog}}^{(1)}$ に関しては、非照射対照群で 20.0^2 [days²] であり、照射群では 46.4^2 [days²] だった。次に固形がんに関して、 $t_{\text{prog}}^{(1)}$ の値は非照射対照群で 103.2 [days] (95% CI: [82.4, 133.0]) であり、照射群で 105.0 [days] (95% CI: [87.5, 131.4]) であるのに対し、分散 $v_{\text{prog}}^{(1)}$ の値は非照射対照群で 37.0^2 [days²]、照射群で 49.4^2 [days²] だった。 $t_{\text{prog}}^{(2)}$ の最尤推定値が 20 mGy/day 照射群において非照射対照群の値よりわずかに大きくなっている。しかし、 $t_{\text{prog}}^{(2)}$ の 95% CI は非照射対照群と照射群で重なっており、非照射対照群と照射群の差は有意でない。 $\rho^{(1)}(t, s)$ のカーブを図 4.6.1 に示す。図 4.6.1 を見る

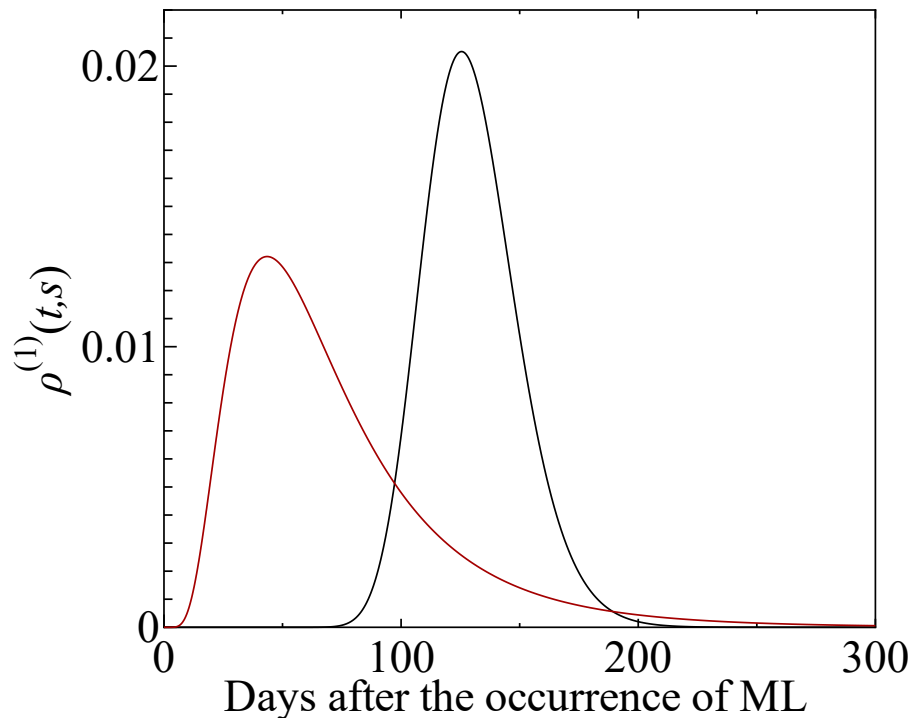


図 4.6.1 数理モデルを用いて計算された、悪性リンパ腫発生から死亡までの期間の分布 $\rho(t, s)$ の理論曲線。黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群を表している。

と 20 mGy/day 照射群においてカーブのピークが左にシフトしており、これは放射線照射により悪性リンパ腫の成長期間が短縮していることを表している。ここで、非照射対照

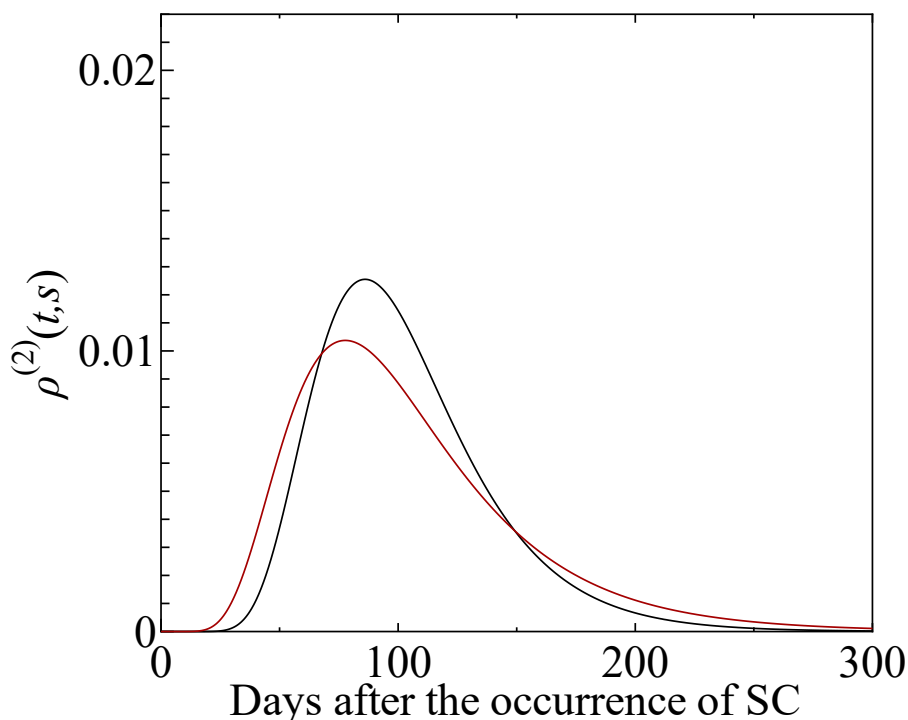


図 4.6.2 数理モデルを用いて計算された、固形がん発生から死亡までの期間の分布 $\rho(t, s)$ の理論曲線。黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群を表している。

群、対照群におけるピーク (mode) の日数はそれぞれ 125.5, 43.5 日だった。次にピークの幅について、放射線照射群で広がっており、このことは放射線によりがん成長期間の分散が大きくなっていることを表している。ここで図を、前章の全がんをひとまとめにして解析した際の $\rho(t, s)$ (図 2.4.5) と比べてみよう。二つを見比べると、全体的に似た振る舞いをしていることが分かる。このことは、先程の全がんをまとめた解析が悪性リンパ腫の振る舞いの影響を大きく受けているという評価を指示するものである。その一方で固形がんについて、非照射対照群と照射群におけるピークの値はそれぞれ 86.1, 7.77 日である。放射線照射により短縮されてはいるものの、上記の 95% CI の議論も踏まえると、この変化は統計的に有意ではないと結論できる。

がん i による死亡を評価するために、がん i による死亡の平均余命 (mean life expectancy) $at_{\text{death}}^{(i)}$ を計算した。ここで、 $t_{\text{death}}^{(i)}$ は下記のように計算される:

$$t_{\text{death}}^{(i)} = \int_0^{\infty} F_S^{(i)}(t) dt, \quad (4.6.4)$$

悪性リンパ腫について、平均余命 $t_{\text{death}}^{(1)}$ の値は非照射対照群で 909.8 days, 20 mGy/day 照射群で 820.2 days だった。従って、放射線照射による悪性リンパ腫の平均余命の短縮は 89.6 days である。次に固形がんにおける平均余命 $t_{\text{death}}^{(2)}$ は非照射対照群で 1022.5 days, 放射線照射群で 873.2 days だった。従って、放射線照射による固形がんの平均余命の短

縮は 149.3 days だった。これらの結果から、悪性リンパ腫・固形がんのどちらの平均余命も放射線照射により短縮するが、固形がんに関する短縮の方が悪性リンパ腫よりも大きいことが分かる。

上の解析結果を基に、放射線が悪性リンパ腫・固形がんに与える影響の違いを議論することが出来る。悪性リンパ腫・固形がんのどちらも寿命が短縮しているのは上に述べた通りだが、その内訳が異なることが分かる。悪性リンパ腫に関しては、その発生は放射線により有意な影響を受けないことに対し、その成長は有意な影響を受けた。つまり、悪性リンパ腫による平均寿命の短縮は、主に悪性リンパ腫の成長期間の短縮によるものと結論できる。その一方で固形がんについては、その発生は放射線照射により有意に早期化していることに対し、固形がん成長期間は放射線による有意な変化は見られなかった。

上に計算した値は、実験から得られる値と直接比較できないことに注意する必要がある。例えば固形がんの平均余命の期待値は 1000 日であるが、実際に実験で固形がんで死亡したマウスの平均寿命が 1000 日であるわけではない。これは前章で議論したように、実際の実験ではマウスが様々な原因で死亡するため、実験途中において「打ち切り」が発生するためである。本モデルから、実際に実験中に得られる平均、つまり実験内で悪性リンパ腫で死亡したマウスの平均寿命、固形がんで死亡したマウスの平均寿命を計算する。これらは以下の式で計算される：

$$\tilde{t}_{\text{death}}^{(i)} = \int_0^{\infty} \frac{F_D^{(i)}(\infty) - F_D^{(i)}(t)}{F_D(\infty)} dt, \quad (4.6.5)$$

非照射群について、悪性リンパ腫 $t_{\text{death}}^{(1)}$ は 863.7 [days]、固形がん $t_{\text{death}}^{(2)}$ は 857.4 [days] だった。次に 20 mGy/day 照射群に関して同様の計算を行うと、悪性リンパ腫は 757.7 [days]、固形がんは 745.2 [days] だった。 $\tilde{t}_{\text{death}}^{(i)}$ と $t_{\text{death}}^{(i)}$ の値と比較すると、非照射群と照射群のどちらも $\tilde{t}_{\text{death}}^{(i)}$ の値は $t_{\text{death}}^{(i)}$ よりも小さいが、これは $\tilde{t}_{\text{death}}^{(i)}$ においてはもう片方の死因による影響があるためである。非照射対照群においては悪性リンパ腫・固形がんのどちらも大きな変化はない。これは、悪性リンパ腫が先に発生したマウスは悪性リンパ腫で、固形がんが発生したマウスは固形がんで死亡することを表している。このことから照射群においてはこの値と t_{death} の値の差が大きく、特に固形がんに関して大きいことがわかる。これは、固形がんによる死亡が起きるより先に悪性リンパ腫による死亡が発生し、結果として長い余命を持つマウスの発生が抑制されていることを表している。

4.7 本章のまとめ

本章ではがん悪性リンパ腫と固形がんの2種類のがんを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。発生の解析は第3章で紹介した遺伝子変異と発がんのモデルを用いて行った。悪性リンパ腫・固形がんの成長およびそれらによる死亡は第3章で紹介した数理モデルを拡張して取り扱った。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 (i.e. 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。

解析を行う実験データとしては、環境研で行われた cross-sectional study (Tanaka IB et al. 2017) と lifespan study (Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007) から得られたものをを用いた。非照射対照群と 20 mGy/day×400 days 照射群のデータの解析を通して、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したことが示した (悪性リンパ腫では 89.6 日、固形がんでは 147.9 日短縮。悪性リンパ腫の場合、発生と成長の両方が放射線被ばくの影響を受けていた。マウスの悪性リンパ腫が発症する平均日数は 32.7 日短縮され、悪性リンパ腫成長期間は 57.3 日短縮された。固形がんの発生も放射線被ばくの影響を受け、マウスで固形がんが発生する平均年齢は 147.9 日短縮された。しかし、固形がんの成長については、解析の結果統計的有意な変化が確認されなかった。

参考文献

- Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. 1996. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. *Readiat. Res.* 146(1): 1-27
- Tanaka IB, III, Tanaka S, Ichinohe K, Matsushita S, Matsumoto T., Otsu H., Ogiso Y., Sato F. 2007. Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of gamma rays. *Radiat Res.* 167(4): 417-437.
- Tanaka IB, III, Komura J, Tanaka S. 2017. Pathology of serially sacrificed female B6C3F1 mice continuously exposed to very low-dose-rate gamma rays. *Radiat Res.* 187(3): 346-360.
- Tanaka S, Tanaka IB, III, Sasagawa S, Ichinohe K, Takabatake T, Matsushita S, Matsumoto T, Otsu H, Sato F. 2003. No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates. *Radiat Res.* 160(3): 376-379.
- WHO: Cancer. 2022. [accessed 19 October 2023]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

第5章

本論文のまとめ

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数理モデルに対する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。また、開発した数理モデルを公益財団法人 環境科学技術研究所で行われたメスマウスに対する連続ガンマ線照射実験(非照射対照群と 20 mGy/day × 400 days 照射群) から得られたデータに対して適用した。

第1章は序章であり、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。そのためにも、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」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。環境研の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。解析手順は下記のとおりである。まず、本モデルはがん発生率データを最もよく再現する理論的ながんの罹患率曲線を計算する。がんの進行期間については、実験から直接求めることができないため、がんの進行の長さが確率分布に従うと仮定し、評価を行う。このモデルを使用すると、がんの進行期間の分布が与えられた場合に、がんの有病率からがんの累積死亡率を計算することが出来る。次節で説明するように、環境研の実験からがんの罹患率と累積死亡率の両方に

関する実験データが得られているため、これらデータに対してモデルを適用する。がんの進行期間の分布は、モデルが上記のがん有病率から導出した累積死亡率を実験値に当てはめることによって決定する。最後に、がんによる死亡に対する放射線の影響は、(i) がんの発生と (ii) がんの進行の組み合わせとして評価する。環境研実験データの解析を通して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が示した。

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 (Armitage and Doll 1954) 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を用いて数理モデル化した。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 β 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ことが可能である。パラメータ β は放射線照射と時間を結びつけるものであり premature aging を時刻 t が $\beta D(t)$ だけ平行移動するという形で表す。ここで、 $D(t)$ は時刻 t までに照射された総線量である。また、本数理モデルではがん発生率が放射線照射中 (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 の効果は無くなるが、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されている。

第4章ではがん悪性リンパ腫と固形がんの2種類のがんを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 (i.e. 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、本章では悪性リンパ腫・固形がんを独立に解析可能となるように、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。環境研で行われた実験から得られたデータの解析を通して下記の結果を得た。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 (悪性リンパ腫では 89.6 日、固形がんでは 147.9 日短縮)。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おり、平均発症日数は 32.7 日短縮され、成長期間は 57.3 日短縮された事を示した。固形がんの発生も放射線被ばくの影響を受け、マウスで固形がんが発生する平均年齢は 147.9 日短縮された。しかし、固形がんの成長は統計的に有意な変化は見られなかった。

研究実績

原著論文

1. Bando M, Kinugawa T, Manabe Y, Masugi M, Nakajima H, Suzuki K, Tsunoyama Y, Wada T, Toki H. 2019. Study of mutation from DNA to biological evolution. *Int. J Radiat. Biol.* 95(10): 1390-1403.
2. Kinugawa T, Wada T, Manabe Y, Sato F, Tanaka S. 2022. Combined analysis of cancer incidence and lifespan in mice exposed to chronic low dose rate radiation. *Radiat. Prot. Dosim.* 198(13-15): 1160-1164.
3. Wada T, Kinugawa T, Tanaka S. 2022. On radiation-induced aging: accelerated or premature aging. *Radiat. Prot. Dosim.* 198(13-15): 1155-1159.
4. Kinugawa T, Tanaka IB, III, Tanaka S, Manabe Y, Sato F, Wada T. 2023. A mathematical model for radiation-induced life-shortening attributed to cancer. *Int. J Radiat. Biol.* (Published online at 27 Sep 2023).
5. Kinugawa T, Tanaka IB, III, Tanaka S, Manabe Y, Sato F, Wada T. An analysis of the effect of chronic low dose-rate radiation exposure on cancer focusing on the difference among cancer types. submitted for publication on *Int. J Radiat. Biol.*

投稿論文 1 は序章に相当する。投稿論文 2, 3 は本博士論文第 2 章に相当する。投稿論文 4 は博士論文第 3 章に、投稿論文 5 は博士論文第 4 章に相当する。

国際会議

【口頭発表】

1. Kinugawa T, Manabe Y, Sato F, Wada T. Mathematical analysis of radiation-induced life-shortening caused by cancer – focusing on the difference among cancer types –, 6th European Radiation Protection Week, Estoril, Portugal, October 2022.
2. Kinugawa T, Wada T, Manabe Y, Sato F, Tanaka S. Analysis of radiation effect on cancer using a mathematical model, 6th European Congress on Radiation Protection, Budapest, Hungary, June 2022.
3. Kinugawa T, Manabe Y, Sato F, Tanaka S. A mathematical model for analyzing the effects of protracted irradiation on cancer and lifespan in mice, 5th European Radiation Protection Week, Vienna, Austria, November 2021.
4. Kinugawa T, Manabe Y, Wada T. Study of radiation effect on lifespan with mathematical model, ICRP International Conference on Recovery After Nuclear Accidents, C65, Online Conference, December 2020.

(他 2 報)

【ポスター】

1. Kinugawa T, Manabe Y, Sato F, Wada T. A mathematical model for the occurrence of DSB taking account of the repair of SSB. 7th International Symposium on the System of Radiological Protection, Tokyo, Japan, November 2023.
2. Kinugawa T, Manabe Y, Sato F, Wada T. Interpretation of radiation-induced life-shortening in mice using a mathematical model, 6th International Symposium on the System of Radiological Protection, Vancouver, Canada, November 2022.
3. Kinugawa T, Wada T, Manabe Y, Sato F, Tanaka S. Combined analysis of cancer incidence and lifespan in mice exposed to chronic low dose-rate radiation, The 2021 International Symposium on the “Environmental Dynamics of Radionuclides and the Biological Effects of Low Dose-rate Radiation,” Aomori, Japan, September 2021.

(他 5 報)

国内学会

【口頭発表】

1. Kinugawa T, Wada T, Manabe Y, Sato F, Tanaka S. Analysis of radiation-induced life-shortening –dependence on cancer type–, 64th JRRS meeting, On-line Conference, September 2021.
2. 衣川 哲弘、和田 隆宏、真鍋 勇一郎、佐藤 文信、田中 聡、マウスにおけるがん発生、および寿命に対する低線量率放射線被ばく影響の数理的解析 — 固形がんの組織学的タイプによる違い —、日本原子力学会、2021 秋の大会、オンライン開催、2021 年 9 月
3. 衣川 哲弘、放射線による寿命短縮とがんの数理モデル、日本原子力学会関西支部 第 16 回若手研究者による研究発表会、オンライン開催、2021 年 3 月
4. 衣川 哲弘、真鍋 勇一郎、和田 隆宏、マウスにおけるがん発生と生存曲線の数理モデル、日本原子力学会 2020 春の大会、福島大学、2020 年 3 月.

(他 2 報)

【ポスター】

1. Kinugawa T, Manabe Y, Wada T. Analysis of life shortening in mice induced by radiation from the point of view of mathematical model, 62nd JRRS meeting, Kyoto University, November 2019.

(他 1 報)

【招待講演】

1. 衣川 哲弘、放射線生体影響の数理モデルによる研究、一般社団法人 大阪ニュークリアサイエンス協会 第 31 回放射線利用総合シンポジウム、2023 年 1 月
2. 衣川 哲弘、マウスに対する放射線の寿命短縮の解析、関西原子力懇談会 原子力関係科学技術の基礎的研究の動向調査委員会 第 1 回委員会、大阪科学技術センター、2018 年 9 月

(他 1 報)

受賞歴等

1. 一般社団法人 生産技術振興協会 令和 4 年度海外論文発表奨励賞 受賞

2. The 2021 International Symposium on the “Environmental Dynamics of Radionuclides and the Biological Effects of Low Dose-rate Radiation”, Best Poster Award.
3. 公益財団法人 日本科学協会 2021 年度笹川科学研究助成 獲得
4. 一般社団法人 日本電気協会 令和 2 年度 原子力工学大学院博士課程奨学生 選定

謝辞

本博士論文を執筆するにあたり、国内外多くの方々にご協力を頂きました。ここに深く御礼申し上げます。

まず、主査・副査を引き受けてくださった先生方に感謝します。佐藤 文信 教授 (主査) は指導いただく中で、理論研究である私の研究に対し実験分野の視点から数多くのコメント・アドバイスをくださりました。また研究に関してのみならず、申請書類の添削や書き方のアドバイス等様々なアイデアを頂きました。村田 勲 教授 (副査) は、本博士論文で構築したモデルを基にヒト健康影響をどのように評価・予測するかについての貴重な議論やアドバイス・コメントを頂きました。秋山 庸子 准教授 (副査) も活発な議論を頂き、時には土曜日にも議論を頂きました。関西大学 システム理工学部 物理・応用物理学科 和田 隆宏 教授 (副査) には私が関西大学学部時代からお世話になっており、私が大阪大学大学院に来てからも変わらず議論を尽くしていただきました。国際会議で海外発表をする際もサポートを頂きました、学部時代から真鍋 勇一郎 助教に感謝します。放射線生物関連分野に関する豊富な知識を基に、私の数理モデルに関連する論文をすぐにピックアップしていただき感謝しております。議論の中で出てくるコメントは私に新しい視点を与えてくれるものが多く、研究を進める上での新しいアプローチに繋がりました。

公益財団法人 環境科学技術研究所の皆様には特に深くお礼申し上げます。主任研究員である田中 聡 博士には私が博士前期課程学生の頃から議論をいただいております、田中氏の生物学的・病理学的観点からのコメント・アドバイスは数理モデル作成、およびモデルを用いた計算で得られる数値 (e.g. パラメーターの値) の解釈に必要不可欠なものです。Dr. Ignacia Braga Tanaka III からは生物学的・病理学的観点からの議論・コメントはもちろん、英語での投稿論文執筆に多大なご助力を頂きました。投稿論文に関する議論を英語で行っていく中で、論文執筆の際の英語記述方法はもちろん、生物学・病理学分野で用いられる英語表現 (e.g. 専門用具) を教えていただきました。

研究以外の面からも私を支えていただいた方々に感謝いたします。量子線生体工学領域の秘書の齋藤 由美氏は学会参加時の予算執行手続きや、自動車入構手続きなど多くの助けを頂きました。また、A1 棟事務室の皆様には普段の書類手続きや郵便物の受け渡しをいただき、更にはその際にとってもたのしい会話を頂きました。

最後に、私の博士後期課程を見守り、様々な面から支えてくれた全ての友人、そして家

族に深く感謝します。

付録 A

環境研におけるマウスに対する連続 γ 線照射実験

環境研で行われたマウスに対する低線量連続 γ 線照射実験について、まずマウスの飼育方法および放射線照射方法を述べる。非照射時、マウスは 3-5 匹ごとにケージで飼育されている。放射線照射は、放射線源 (^{137}Cs) が置かれた照射室にマウスをケージごと移動させて行う。照射室内の様子およびケージ内の様子をそれぞれ図 A.0.1、A.0.2 に示す。環境研には照射室が 3 部屋あり、それぞれ異なる強さの ^{137}Cs 線源が配置され



図 A.0.1 照射室内の様子。本写真は環境研の田中 聡 博士にご提供頂いた。

ている。線源の強さはそれぞれ 74 GBq(1994/11/15 当時)、3.7 GBq(1994/9/15 当時)、0.185 GBq(1994/12/11 当時) である (Kudo et al. 1997)。照射室内には棚が設置されており、ケージはその棚に配置される。照射室を上から見た図を図 A.0.3 に示す。棚は円状



図 A.0.2 ケージ内のマウスの様子。本写真は環境研の田中 聡 博士にご提供頂いた。

に設置されており、柵と放射線源との距離を変えることにより、マウスに照射する放射線の線量率を変更可能である。柵と放射線源の距離と、線量率の関係は事前に測定されている (Kudo et al. 1997)。実験を通して、マウスは常に Specific Pathogen Free (SPF)^{*1}環

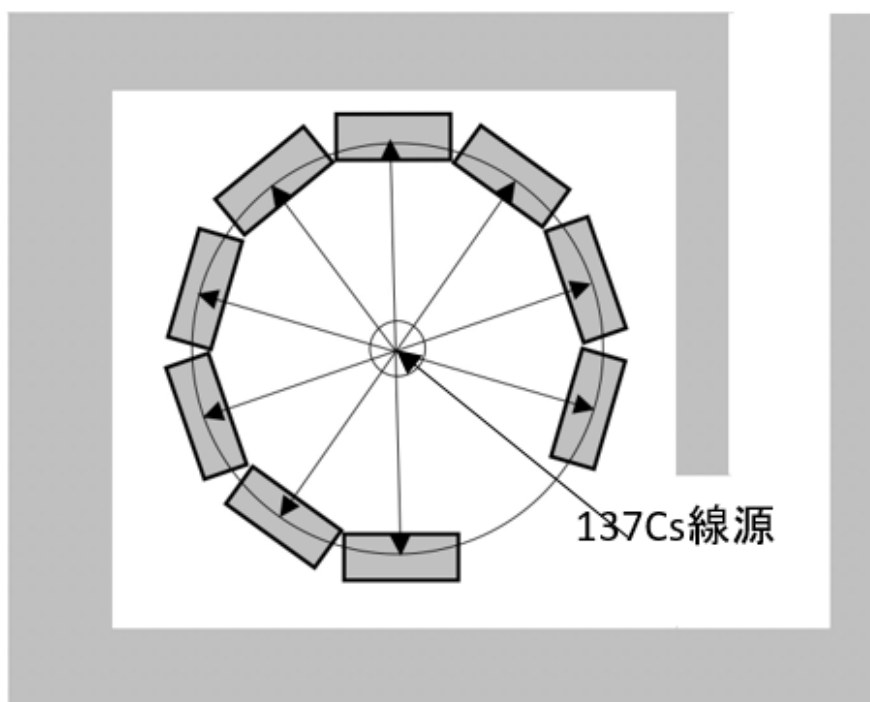


図 A.0.3 照射室を上方から見た図。本図は環境研の田中 聡 博士からご提供いただいた。

境 (Lindop 1965) 下で飼育されている。従って外的な要因による死亡 (寄生虫、外部感染等によるもの) は起こらない。これにより集団感染等、寿命に関係するマウス間の影響は可能な限り排除されている。

環境研では同一照射条件下において寿命短縮、がんの誘発、染色体異常の増加など様々

^{*1} 特定の病原菌が存在しない環境のこと。

なエンドポイントでの放射線影響が調べられているが、ここでは本論文に関係する実験として以下の2つを紹介する。

1. 放射線の寿命・死因への影響調査 (lifespan study) (Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007)
2. 経時的部検実験 (cross-sectional study) (Tanaka IB et al. 2017)

A.1 lifespan study

この実験では放射線照射による寿命変化、および死因変化の有無が調査された。寿命に対する影響の調査結果は Tanaka S et al. 2003 に、死因に対する影響の調査結果は Tanaka IB et al. 2007 にそれぞれまとめられている。

A.1.1 実験手順

実験の流れを図 A.1.1 に示す。実験においてマウスは 0.05 mGy/day、1.1 mGy/day、

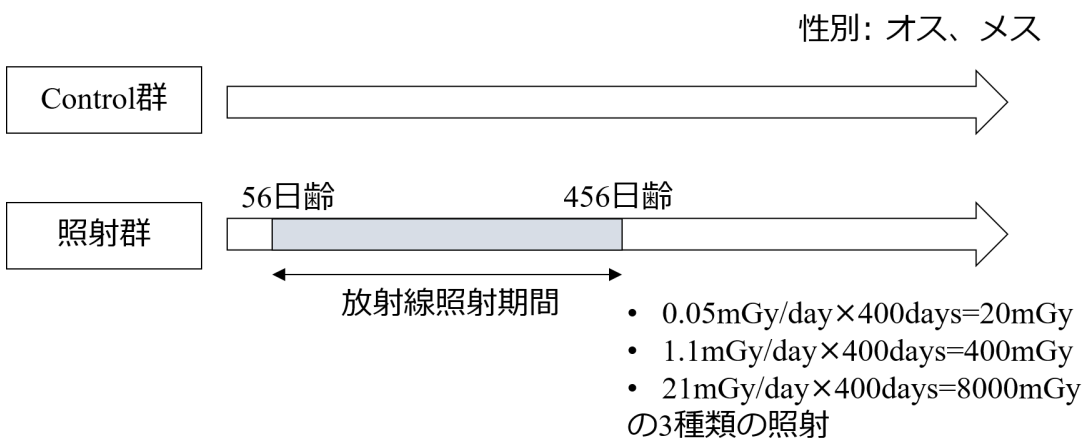


図 A.1.1 実験手順 (寿命、死因への影響) のイメージ図

21 mGy/day 照射群、および control 群の計 4 群がオス、メス毎に用意された。放射線照射群マウスは生後 56 日に飼育室より照射室に移動され、そこから 400 日間照射室で飼育され、放射線照射を受ける。1 日の内、放射線照射を受けている時間は 22 時間 (0:00PM-翌日 10:00AM) である。残りの 2 時間 (AM 10:00-PM 0:00) は放射線照射を止められ、その間にマウスの世話 (ケージの掃除、餌の補充等) が行われる。そして 400 日間の照射期間終了後、マウスは飼育室に戻される。control 群においては常に飼育室で飼育される。各群において、全てのマウスは終生飼育され、その死亡日を記録する。これにより、各群の時間に対する生存曲線が得られる。

ここで、各群において用いられたマウスはそれぞれ 500 匹であり、実験全体では 4000 匹

のマウスが使用された。それらのマウス全てが同時期に飼育されたわけではない。各群において、マウスは 20 の Batch(小群)に分けられている(つまり、マウスは 25 匹/Batch)。そして各 Batch において、マウスの納入時期や、実験を行う時期等の実験状況は全ての群で等しい。各線量率に関して、それぞれの Batch を時間差で飼育することにより、実験の効率化を行っている(図 A.1.2)。

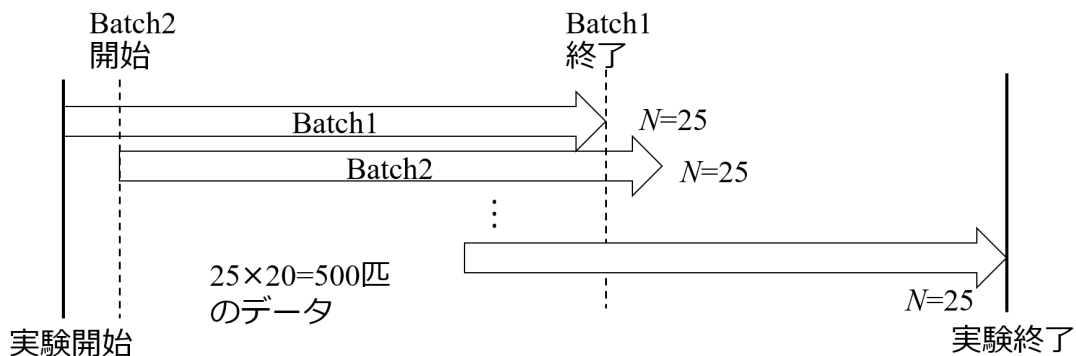


図 A.1.2 Batch 分けのイメージ図

A.1.2 生存曲線と平均寿命

実験の結果得られたそれぞれの線量率に対する平均寿命を表 A.1.1 に示す。

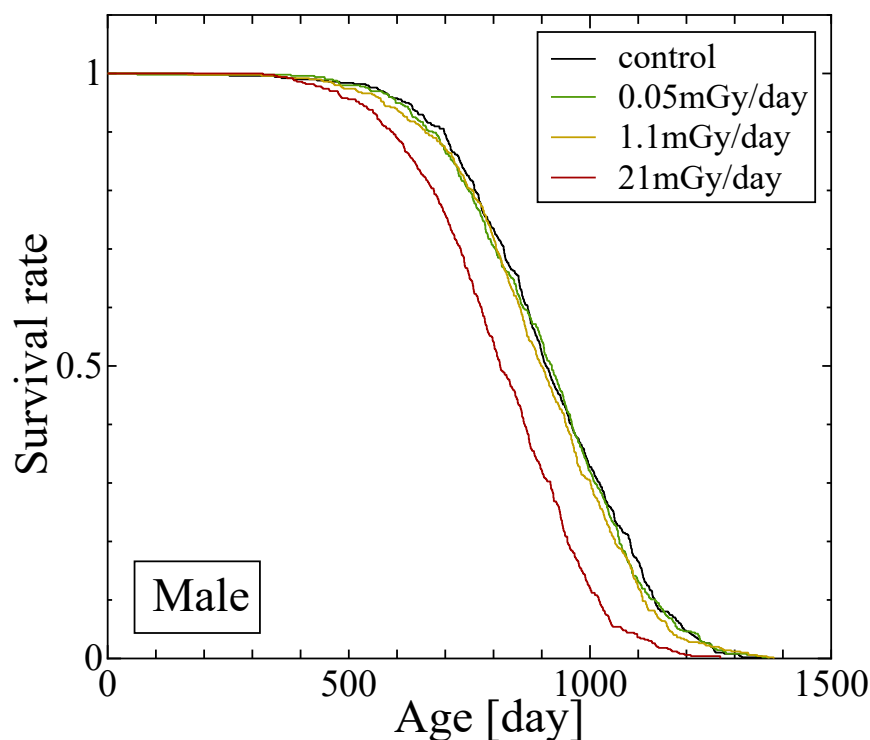


図 A.1.3 環境研での lifespan study (Tanaka S et al. 2003) から得られたオスマウスの生存率の時間変化。黒実線は非照射対照群、緑実線は 0.05 mGy/day 照射群、黄実線は 1.1 mGy/day 照射群、そして赤実線は 21 mGy/day 照射群を表している。

ここで、対象マウスの値を記述している理由は、各 500 匹のマウスの中より、不慮の出来事により死亡したマウスを除いたためである。表 A.1.1 から、オスの 1.1 mGy/day 照射群及び 21 mGy/day 照射群、メスの 21 mGy/day 照射群が非照射対照群と比べて有意に寿命が短縮していることが分かる。図 A.1.3 および A.1.4 は、実験から得られたオスマウスの生存曲線と、メスマウスのそれである。オス・メス共に 21 mGy/day の γ 線によって生存曲線が全体的に左側に移動していることが読み取れる。また表 A.1.1 より、21 mGy/day の放射線はオス、メス両方の平均寿命を短縮していることが分かる。0.05 mGy/day および 1.1 mGy/day に関して、図 A.1.3 および図 A.1.4 では生存率が 1~0.5 の領域における生存曲線の落ち始めにおいては差があるように見える、しかし平均寿命においては control 群と比較して有意に変化していない。

A.1.3 死因

死亡したマウスは病理解剖され、その死因^{*2}が調査されている。死因における新生物、非新生物性病変の割合を表 A.1.2(オス) および表 A.1.3(メス) に示す。表 A.1.2 および表 A.1.3 より、オス・メスマウス共に、放射線照射の有無によらず、約 90% のマウスが新生

*2 ここでは、病理学的な死因を指す。

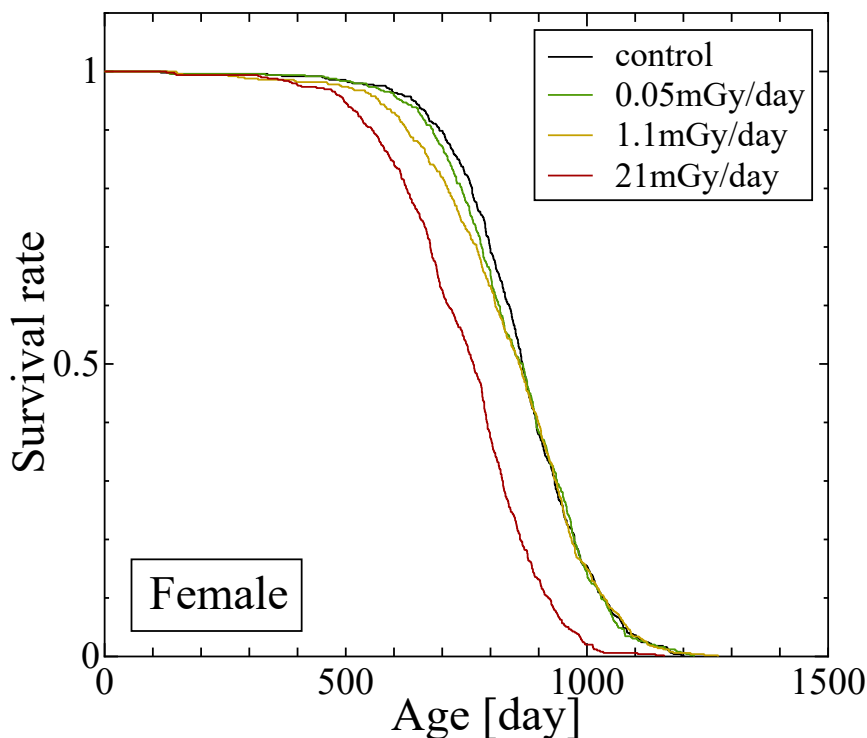


図 A.1.4 環境研での lifespan study (Tanaka S et al. 2003) から得られたメスマウスの生存率の時間変化。黒実線は非照射対照群、緑実線は 0.05 mGy/day 照射群、黄実線は 1.1 mGy/day 照射群、そして赤実線は 21 mGy/day 照射群を表している。

物により死亡していることが分かる。

また、病理解剖の際にマウスがどの新生物に罹患しているか (e.g. 肺がん、すい臓がん、悪性リンパ腫 etc...) の種類数が調べられている。また同時に、罹患している新生物が原発性のものか、転移したものであるかも調査されている。オスマウスが死亡時に罹患している原発性新生物種類数を表 A.1.4 に、メスマウスのそれを表 A.1.4 示す。

A.2 cross-sectional study

この実験ではマウスの時間における変化を病的に調査したものである。本実験はメスマウスに対してのみ行われている。調査の結果は Tanaka IB et al. 2017 にまとめられている。

実験手順

実験の概念図を以下の図 A.2.1 示す。放射線照射方法およびマウスの飼育方法は寿命・死因調査実験と同様である。寿命・死因調査実験と異なる点は、マウスは終生飼育されるのではなく、定められた解剖日に解剖されることである。マウスはあらかじめ解剖日ごと

表 A.1.1 線量率ごとの平均寿命および寿命短縮 (Tanaka S et al. 2003 を参考に作成)

Dose rate [mGy/day]	Total dose [mGy]	Number of mice	Mean lifespan \pm SE [day]	Life shortening \pm SE [day]
Males				
Control	0	498	912.7 \pm 8.2	
0.05	20	495	905.8 \pm 8.3	6.9 \pm 11.7
1.1	400	500	895.2 \pm 8.2	17.5 \pm 11.6
21	8000	499	812.0 \pm 7.6	100.7 \pm 11.2
Females				
Control	0	500	860.5 \pm 6.3	
0.05	20	495	851.8 \pm 6.7	8.7 \pm 9.2
1.1	400	497	839.8 \pm 7.5	20.7 \pm 9.8
21	8000	500	740.9 \pm 6.8	119.6 \pm 9.3

表 A.1.2 環境研 lifespan study における、線量率別のオスマウス死因割合。この表は Tanaka IB et al. 2007 を参考に作成した。

Males	Dose rate [mGy/day]	Control	0.05	1.1	21
	Total dose [mGy]	0	20	400	8000
	Number of mice	498	495	500	499
Cause of death (%)	Neoplasm	441(88.6)	444(89.7)	453(90.6)	448(89.8)
	Non-neoplastic lesion	57(11.4)	48(9.7)	44(8.8)	46(9.2)

表 A.1.3 環境研 lifespan study における、線量率別のメスマウス死因割合。この表は Tanaka IB et al. 2007 を参考に作成した。

Females	Dose rate [mGy/day]	Control	0.05	1.1	21
	Total dose [mGy]	0	20	400	8000
	Number of mice	500	495	497	500
Cause of death (%)	Neoplasm	447(89.4)	435(87.9)	431(86.7)	456(91.2)
	Non-neoplastic lesion	46(9.2)	56(11.3)	62(12.5)	38(7.6)

にグループ分けされており、所属している解剖日にマウスは病理解剖を受ける。これにより、マウスの時間変化を病理学的 (原発性新生物有病率の時間変化や、病変有病率の時間変化) に観測可能である。またこの実験と同時並行で、control 群 39 匹、20 mGy/day 照射群 30 匹のマウスを用いて寿命調査実験を再び行っている。

ここでは、本研究の目的を達成するために必要な情報:メスマウスが持つ原発性新生物種類数の時間変化について述べる。また生存曲線についても、実験状況が等しいため紹介

表 A.1.4 環境研の lifespan study における、オスマウスの持つ原発性新生物種類数 (Tanaka IB et al.2007 より作成)

Males	Dose rate [mGy/day]	Control	0.05	1.1	21
	Number of mice	498	495	500	499
Number of primary neoplasm	Average	1.97	1.98	2.02	2.33
	< 1	484	478	483	491
	1	174	165	137	112
	2	170	166	208	177
	3	99	111	104	128
	4	36	32	27	59
	5	5	4	5	11
	6			2	4
	7				

表 A.1.5 環境研の lifespan study における、メスマウスの持つ原発性新生物種類数 (Tanaka IB et al.2007 より作成)

Females	Dose rate [mGy/day]	Control	0.05	1.1	21
	Number of mice	500	495	497	500
Number of primary neoplasm	Average	1.75	1.78	1.69	2.54
	< 1	473	470	463	485
	1	221	215	220	105
	2	143	148	150	152
	3	77	67	57	116
	4	24	31	29	64
	5	7	7	7	37
	6	1	2		7
	7				4

する。

A.2.1 原発性新生物種類数

各 SD にマウスが持つ原発性新生物種類数について、非照射対照群のマウスのものを表 A.2.1 に、20 mGy/day 照射群マウスのものを表 A.2.2 に示す。表 A.2.1 および表 A.2.2 から、非照射対照群・20 mGy/day 照射群ともに複数種類の原発性新生物を持つマウスが時間とともに増加することが読み取れる。また、放射線照射により複数種類の原発性新生物を持つマウスが増加していることが読み取れる。マウスが持つ平均原発性新生物種類数

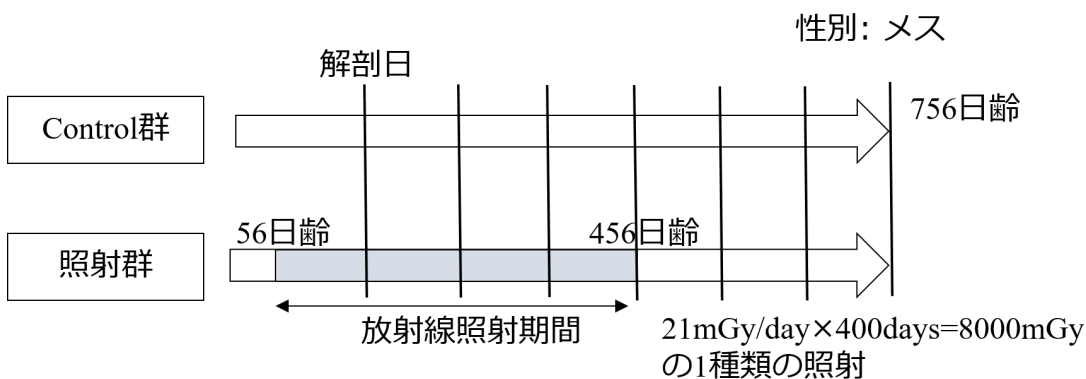


図 A.2.1 環境研の cross-sectional study (Tanaka IB et al. 2017) における実験手順。

表 A.2.1 Cross-sectional study において、各 Sacrifice Day (SD: 解剖日) に非照射対照群のマウスが持つ平均原発性新生物種類数 (Tanaka IB et al. 2017 より作成)

Control	SD	156	256	356	456	556	656	756
	Number of mice	60	60	80	80	80	80	90
Number of primary neoplasms	Average	0.02	0.05	0.05	0.10	0.23	0.51	1.01
	1 <	1	3	4	8	18	31	60
	1	1	3	4	8	18	23	34
	2						6	22
	3						2	3
	4							1
	5							
	6							

の時間変化を次の図 A.2.2 に示す。

A.2.2 生存曲線

寿命調査における生存曲線、およびマウスの平均寿命をそれぞれを以下の図 A.2.3、表 A.2.3 に示す。図 A.2.3 からは 20 mGy/day の γ 線により生存曲線は左側に移動していることが読み取れる、この変化のふるまいは 21 mGy/day 照射の場合と同様に見える。また、表 A.2.3 より、20 mGy/day 照射群では control 群と比較して寿命が短縮していることが分かる。

表 A.2.2 Cross-sectional study において、各 Sacrifice Day (SD: 解剖日) に 20 mGy/day のマウスが持つ平均原発性新生物種類数 (Tanaka IB et al. 2017 より作成)

20 mGy/day	SD	156	256	356	456	556	656	756
	Number of mice	60	60	80	80	80	80	90
Number of primary neoplasms	Average	0.02	0.05	0.14	0.58	1.56	2.39	2.71
	< 1	1	3	11	39	65	77	87
	1	1	3	11	34	22	16	12
	2				3	28	22	33
	3				2	13	26	20
	4					2	8	7
	5						4	11
	6							4

表 A.2.3 環境研の cross-sectional study に付随して行われた生存率調査実験 (Tanaka IB et al. 2017) から得られた、メスマウスの平均寿命及び放射線誘発寿命短縮。この表は Tanaka IB et al. 2017 を参考に作成した。

Dose rate [mGy/day]	Number of mice	Mean lifespan \pm SE [day]	Life shortening \pm SE [day]
Control	39	939.6	
20	30	791.0	148.6

参考文献

- Tanaka IB, III, Tanaka S, Ichinohe K, Matsushita S, Matsumoto T., Otsu H., Ogiso Y., Sato F. 2007. Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of gamma rays. *Radiat Res.* 167(4): 417-437.
- Tanaka IB, III, Komura J, Tanaka S. 2017. Pathology of serially sacrificed female B6C3F1 mice continuously exposed to very low-dose-rate gamma rays. *Radiat Res.* 187(3): 346-360.
- Tanaka S, Tanaka IB, III, Sasagawa S, Ichinohe K, Takabatake T, Matsushita S, Matsumoto T, Otsu H, Sato F. 2003. No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates. *Radiat Res.* 160(3): 376-379.

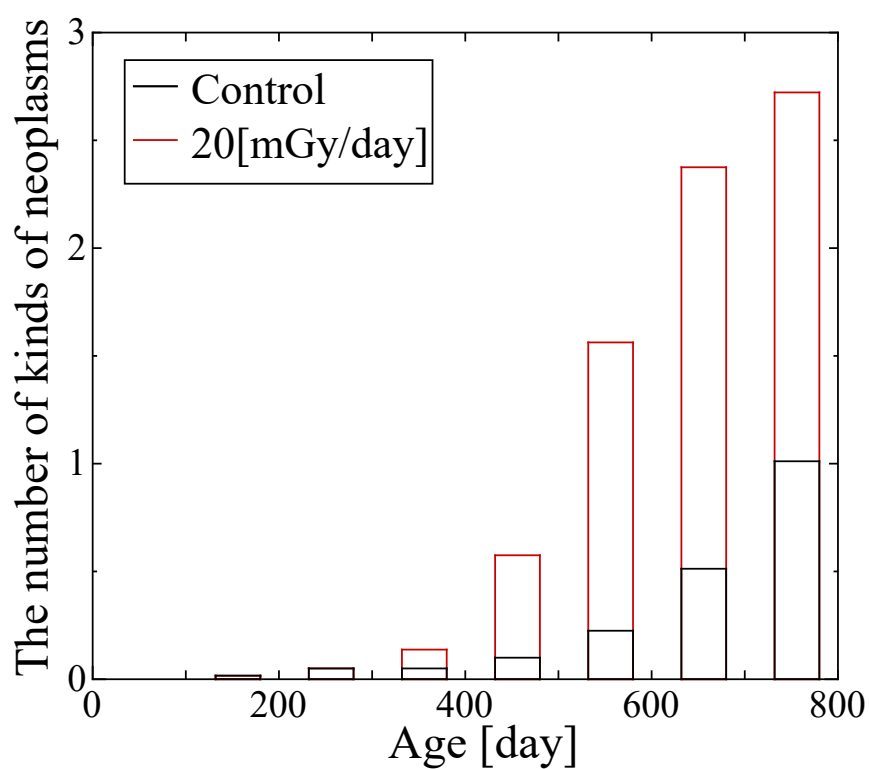


図 A.2.2 メスマウスが持つ平均原発性新生物数の時間推移。黒枠線の棒は非照射対照群、赤枠線の棒は 20 mGy/day 照射群を表している。プロットしているデータは Tanaka IB et al. 2017 のものである。

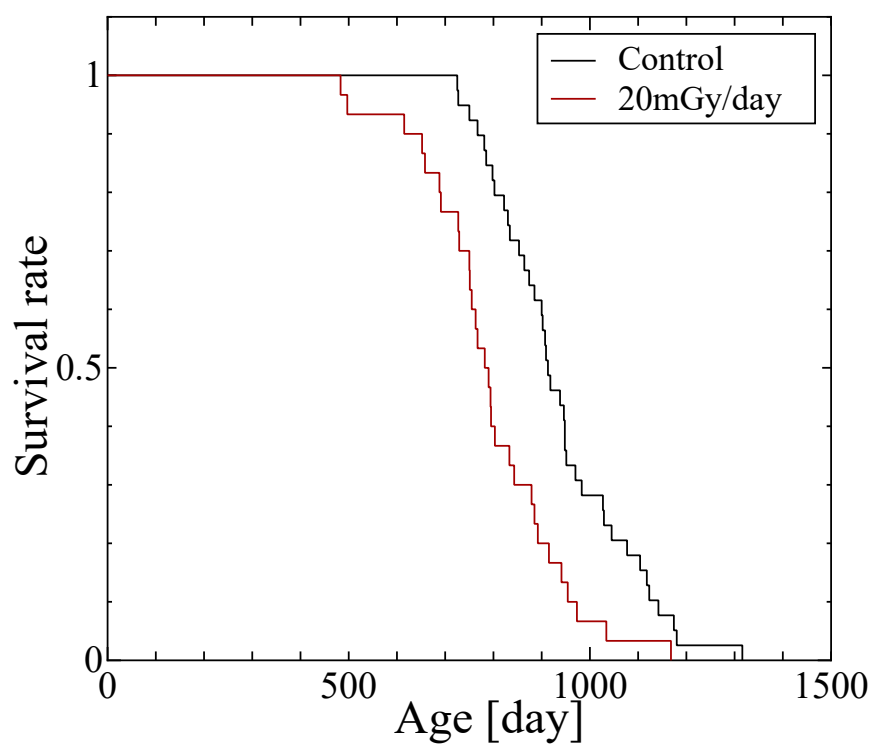


図 A.2.3 環境研の cross-sectional study に付随して行われた生存率調査実験 (Tanaka IB et al. 2017) から得られた生存曲線。黒実線は非照射対照群、赤実線は 20 mGy/day 照射群を表している。この図は Tanaka IB et al. 2017 を参考に作成した。

付録 B

Tanaka et al. 2017 生存曲線データの解析

付録 A でも述べたように、環境研 cross-sectional study を行う際もメスマウスの生存曲線のデータが取られている (非照射対照群 39 匹、20 mGy/day 照射群 30 匹, Tanaka IB et al. 2017)。ここでは Tanaka IB et al. 2017 に示された生存曲線データとがん発生データの複合解析を行う。これは、第 2 章で述べた解析の事前解析に当たるものである。

解析の結果得られたパラメータ μ, σ の値と、それらから計算される平均・分散の値を表 B.0.1 に示す。

表 B.0.1 Tanaka IB et al. 2017 で報告された生存曲線データの解析から得られたパラメータの値。対数正規分布の持つパラメータ μ, σ から計算される平均・分散の値をそれぞれ Mean、Variance と表している。

	μ	σ	Mean	Variance
Control	5.12	0.28	173	49 ²
20 mGy/day	4.57	0.39	103	42 ²

ここで、がん発生に関するパラメータとしては下記の値を用いた。これらががん発生と成長に関するパラメータを用いて計算された平均がん個数の理論曲線を、実験データ (Tanaka IB et al.2017) と比較して図 B.0.2 に示す。

参考文献

- Tanaka IB, III, Komura J, Tanaka S. 2017. Pathology of serially sacrificed female B6C3F1 mice continuously exposed to very low-dose-rate gamma rays. *Radiat Res.* 187(3): 346-360.

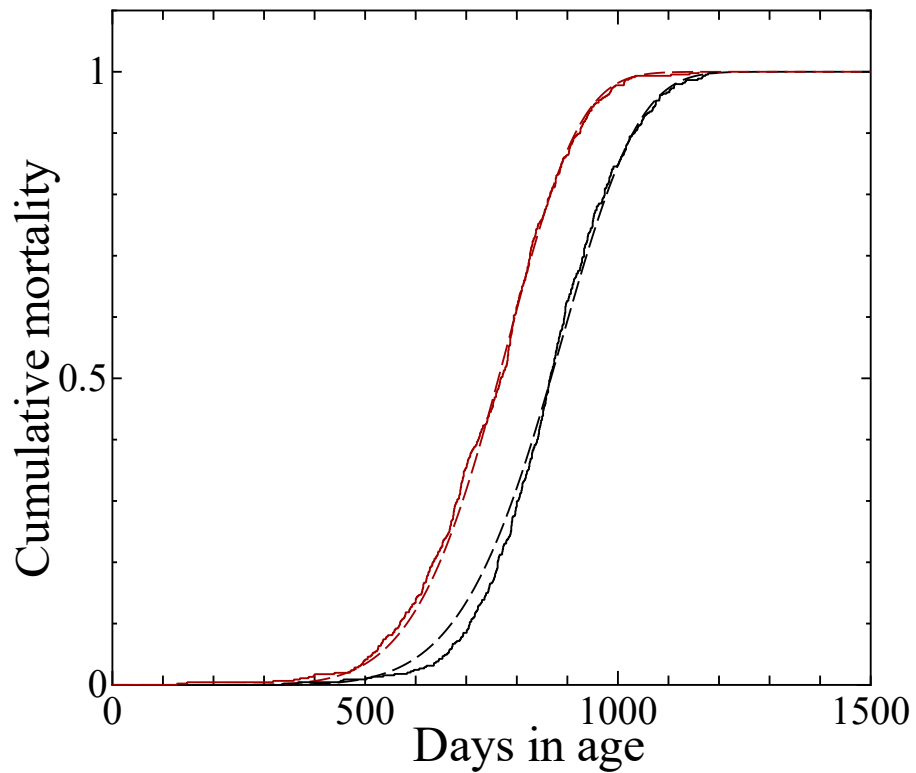


図 B.0.1 数理モデルを用いて計算された累積死亡率の理論曲線と、実験データ (Tanaka S et al. 2003; Tanaka IB et al. 2007) の比較。鎖線は理論曲線を表しており、黒い鎖線は非照射対照群、赤い鎖線は 20 mGy/day 照射群である。実線は実験データを表しており、黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群を表している。

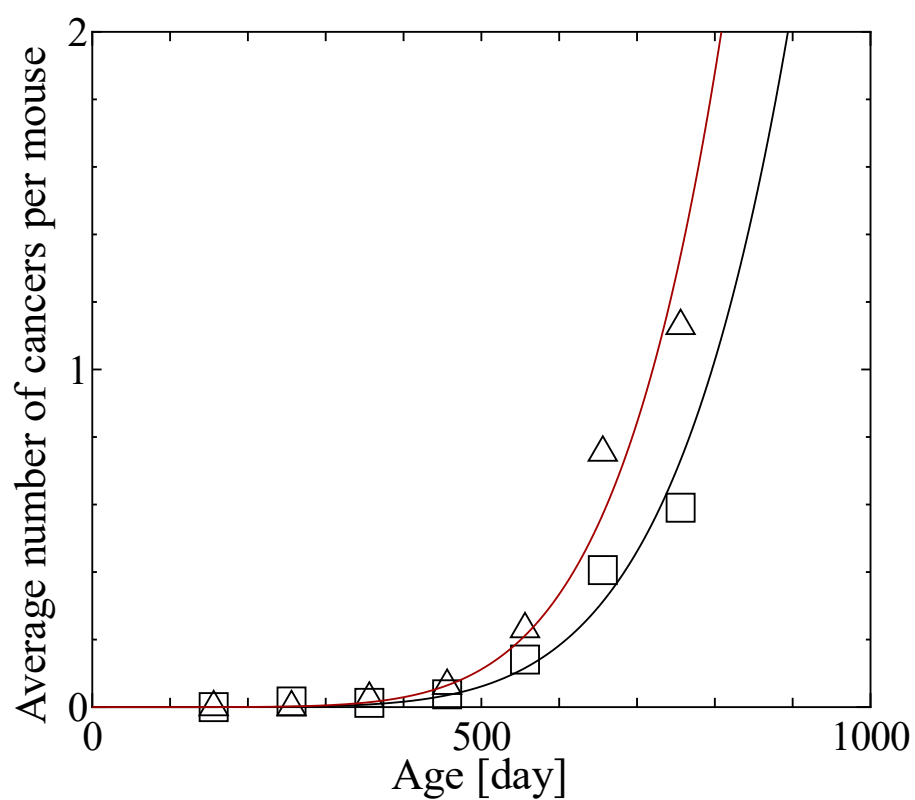


図 B.0.2 マウスが持つ平均がん個数の時間変化について、数理モデルにより導出された理論曲線と実験データ (Tanaka et al. 2017) の比較。黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群の理論曲線である。実験データは四角 (非照射対照群) および三角 (20 mGy/day 照射群) で表している。

付録 C

がん関連寿命短縮の解析 II — 第 3 章のモデルを使用した場合 —

第 2 章ですべてのがんをひとまとめに解析した際、発がんのモデル化としては Armitage-Doll モデル (Armitage and Doll 1954) のみを参考になん発生率 $\lambda_c(t)$ の定式化を行った (式 2.4.4)。放射線の影響はパラメータ a の変化として表したが、第 3 章で紹介した遺伝子変異と発がんの数理モデルでは新たなパラメータ β を用いて表している (式 3.4.1)。ここで、第 2 章のモデルはがん発生率 λ_c と式 2.3.2 を用いて解析を行うことで、がんの成長 $\rho(t, s)$ の評価を行っており、 $\lambda_c(t)$ の関数形が変わると $\rho(t, s)$ の評価も変化する。本章では、第 3 章で用いたがん発生率 (式 3.4.1) を用いて、全がんをひとまとめにした際のがん成長 $\rho(t, s)$ への影響、およびがんによる死亡への影響の再解析を行う。

がん成長 $\rho(t, s)$ について、解析の結果得られたパラメータの値は下記のとおりである。まず非照射対照群に関して、 ρ は 0.23 であり、 σ は 4.47 だった。最尤推定法により導出された μ および σ の値を用いて計算されるがん成長期間の中央値は 136 [days] であり、同様に計算される平均値は 87 [day] だった。これより、放射線照射によるがん成長期間の短縮は中央値で 48 [day]、平均値で 41 [day] だった。上記得られた μ 、 σ を使用して計算された $\rho(t, s)$ の理論曲線を図 C.0.1 に示す。また、図 C.0.1 に示した理論曲線を用いて累積死亡率の計算を行った。累積死亡率の理論値と実験データの比較を図 C.0.2 に示す。

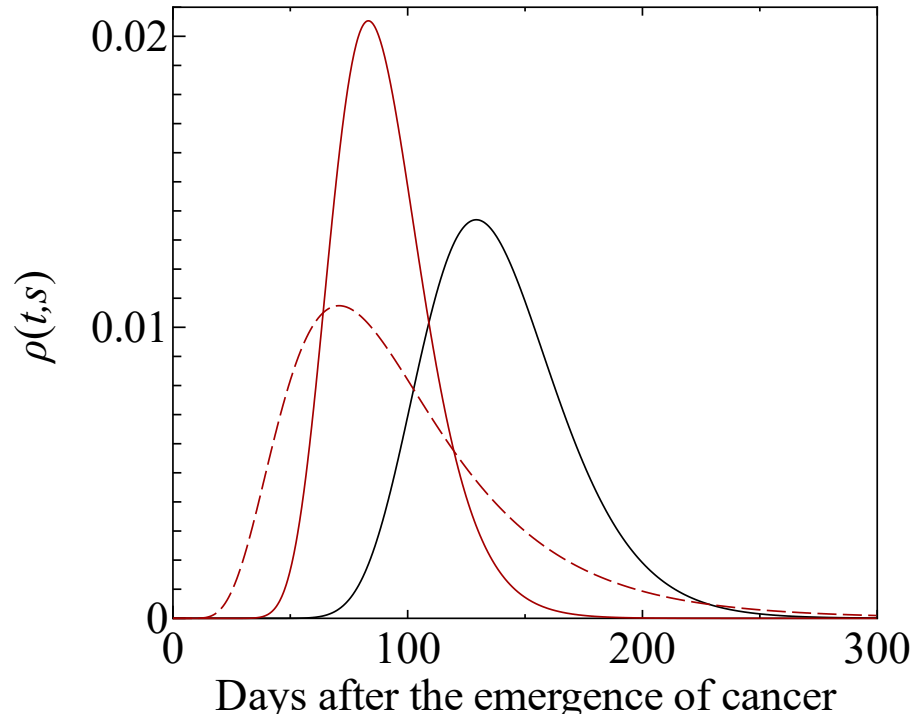


図 C.0.1 数理モデルを用いて計算された、がん発生から死亡までの期間の分布 $\rho(t, s)$ の理論曲線。黒い実線は非照射対照群、赤い実線は 20 mGy/day 照射群を表している。計算において、がん発生率は式 (3.4.1) の形式を用いている。非照射対照群の理論曲線は図 2.4.5 と同じものである。比較のため、パラメータ a の値を変化させてがん発生率をフィットした際の 20 mGy/day 照射群に関する理論曲線を赤鎖線で示している。

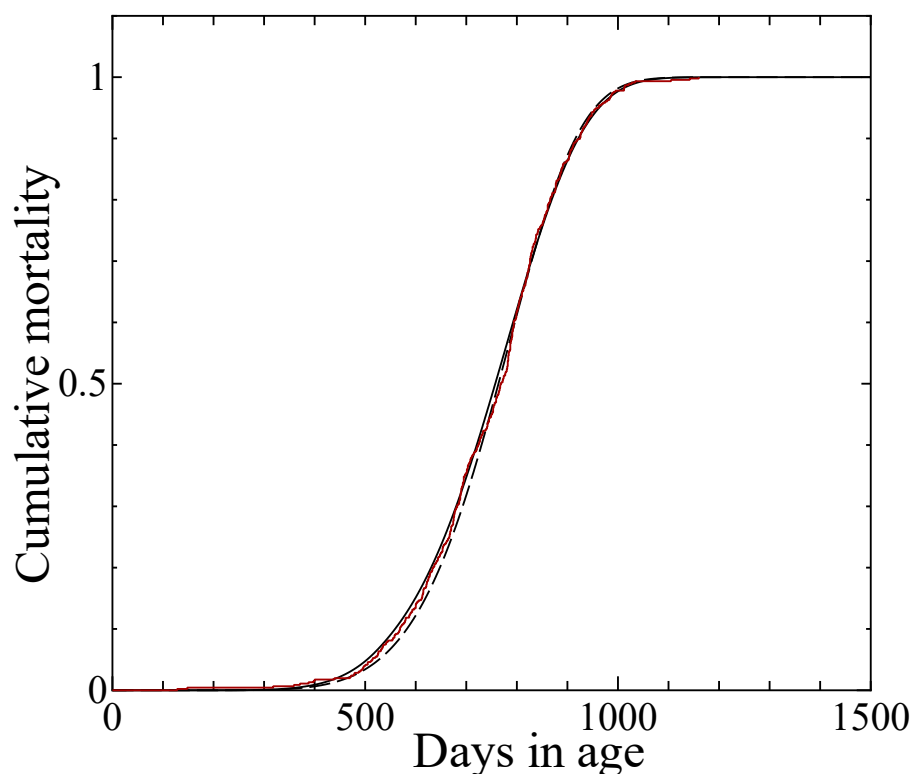


図 C.0.2 数理モデルを用いて計算された、20 mGy/day 照射群の累積死亡率の理論曲線と実験データの比較。赤い鎖線が理論曲線を表し、赤い実線が実験データを表している。計算において、がん発生率は式 (3.4.1) の形式を用いている。比較のため、パラメータ a の値を変化させてがん発生率をフィットした際の 20 mGy/day 照射群に関する理論曲線を黒鎖線で示している。

前回の計算と今回のものを比較しても、累積死亡率の理論曲線はほぼ同じ結果が得られている。また、今回の計算で得られた累積死亡率から寿命の中央値 (i.e. $F_S(t) = 0.5$ となる時刻 t) と平均値を計算すると、それぞれ 758 日、752 日だった。

参考文献

- Armitage P, Doll R. 1954. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Brit J Canc.* 8(1) : 1-12. 198(13-15): 1160-1164.
- Tanaka IB, III, Tanaka S, Ichinohe K, Matsushita S, Matsumoto T., Otsu H., Ogiso Y., Sato F. 2007. Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of gamma rays. *Radiat Res.* 167(4): 417-437.
- Tanaka IB, III, Komura J, Tanaka S. 2017. Pathology of serially sacrificed female B6C3F1 mice continuously exposed to very low-dose-rate gamma rays. *Radiat Res.* 187(3): 346-360.
- Tanaka S, Tanaka IB, III, Sasagawa S, Ichinohe K, Takabatake T, Matsushita

S, Matsumoto T, Otsu H, Sato F. 2003. No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates. *Radiat Res.* 160(3): 376-379.