

# 物理学知見からの提案

真鍋勇一郎、大阪大学大学院工学研究科、環境・エネルギー工学専攻

和田隆宏、関西大学理工学部、角山雄一、京都大学RIセンター

中島裕夫、大阪大学大学院医学系研究科、

中村一成、中国科学院長春応用化学研究所

坂東昌子、NPO法人あいんしゅたいん、京都大学基礎物理学研究所 大阪大学核物理研究センター

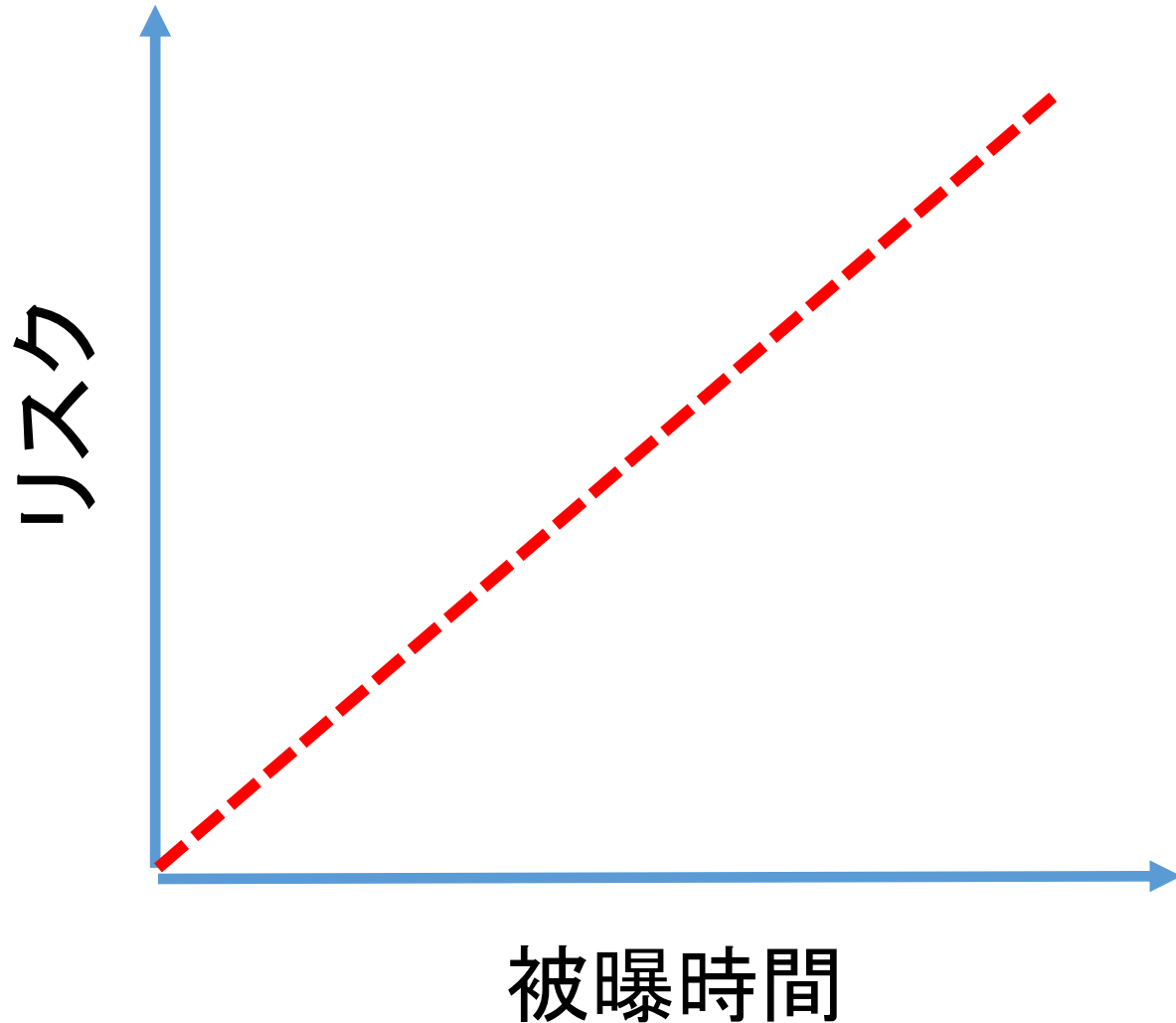
会議名：保物セミナー2016

日時：2016年11月02日

場所：大阪科学技術センター8階大ホール

本研究はJSPS科研費 JP16H04637、JP15K12204、JP15K14291の助成を受けたものです。

# LNT仮説を打ち破りたい



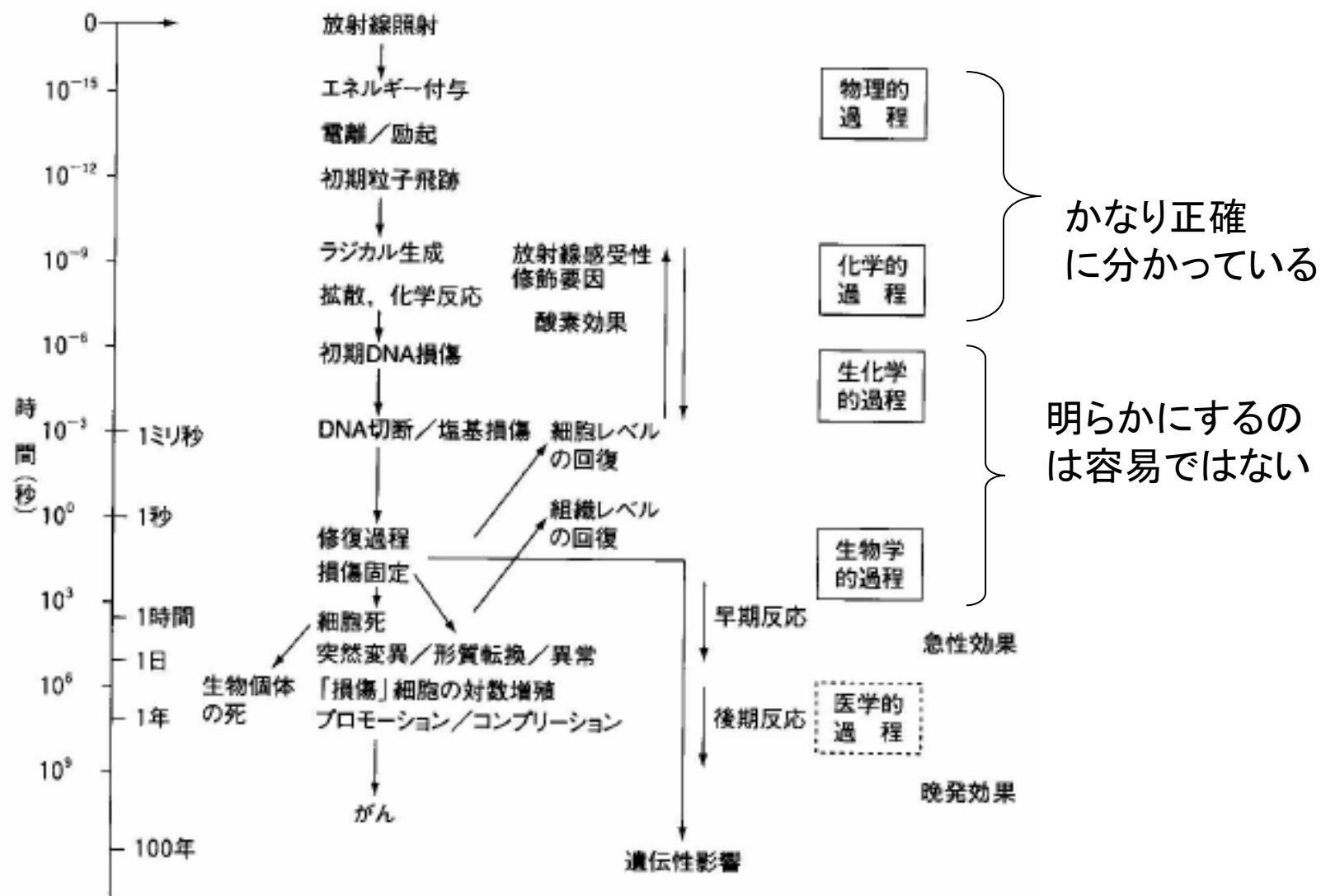
ちよつとの放射線被曝でも  
危険でリスクが蓄積するのみ  
だったら  
ずっといても良い訳が無い！  
⇒宇宙開発、原子力開発、  
医学への放射線応用  
を断念せざるを得ない  
⇒本当かどうかを検証しなくて  
はいけない  
⇒LNTに代わる可能性として  
WAM理論を提示する

# 概要

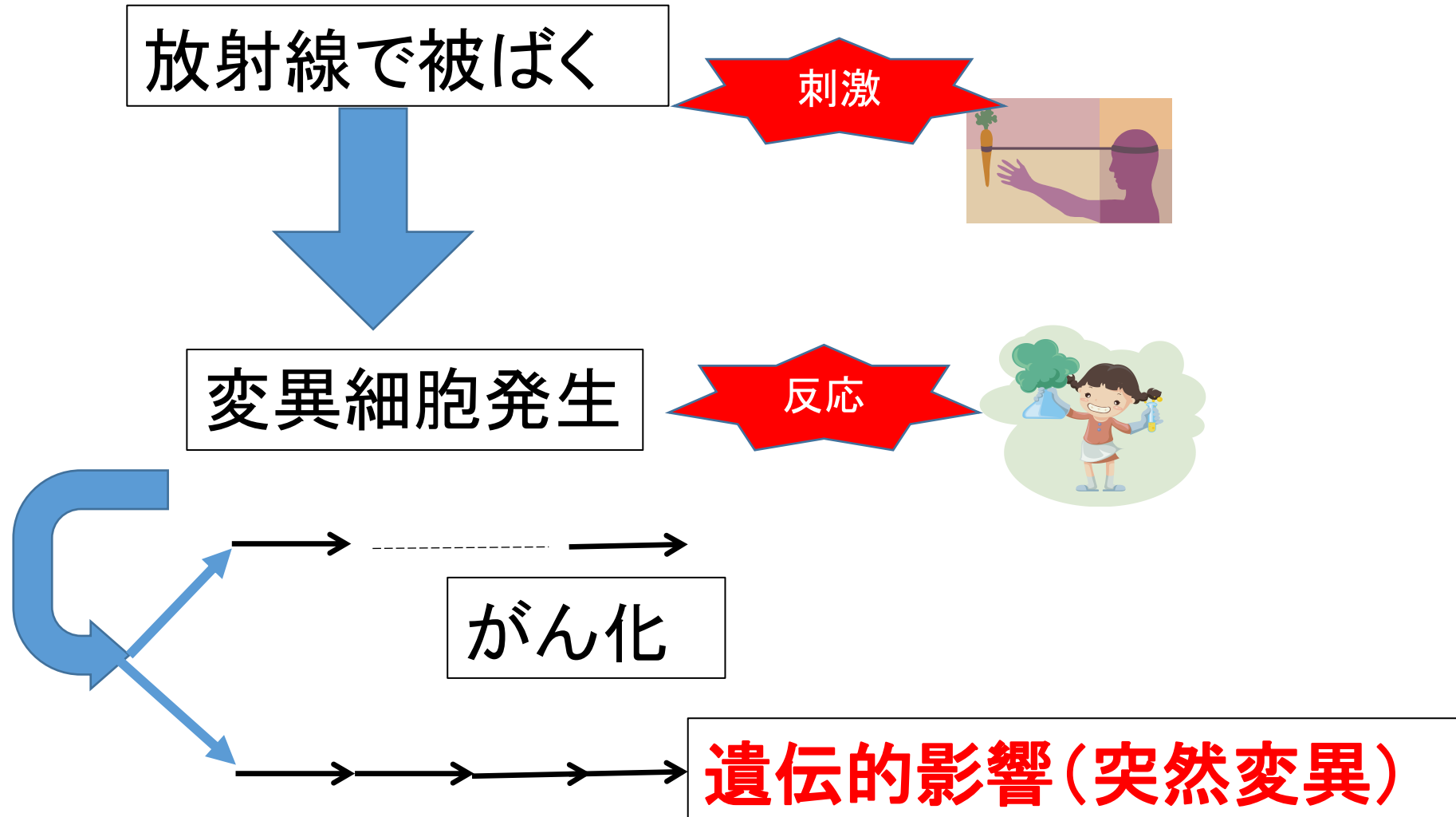
- 刺激応答システムを前提とし、放射線の線量率依存性、修復効果を考慮した細胞の増減を考慮した理論(WAM理論)を構築した
  - 5種類の動植物の突然変異発生頻度の再現に成功した
  - WAM理論からは、LNT仮説はごく短い照射時間でしか成立せず、長期的にはリスクには天井がある
    - 1 mGy/hr被ばく相当の自然突然変異がある
- 1μGy/hrで10年長期被ばくしても、リスクの上昇がエラーバーに隠れる程度  
(マウスとヒトが近いとした場合)
- パラメータのいくつかは他の現象と結びつけることが可能
  - 実験による検証を進めている

# 放射線の被曝影響のメカニズム

# 放射線の人体影響の過程の概観



# 単純化すると以下ようになる



これまでに遺伝的影響を研究対象にしてきたが、  
現世代についても原理的には同じはず

遺伝的影響	→ 生殖細胞に当たった結果
現世代への影響	→ 体細胞に当たった結果

今回はガンマ線のみ

# 代表的なデータ

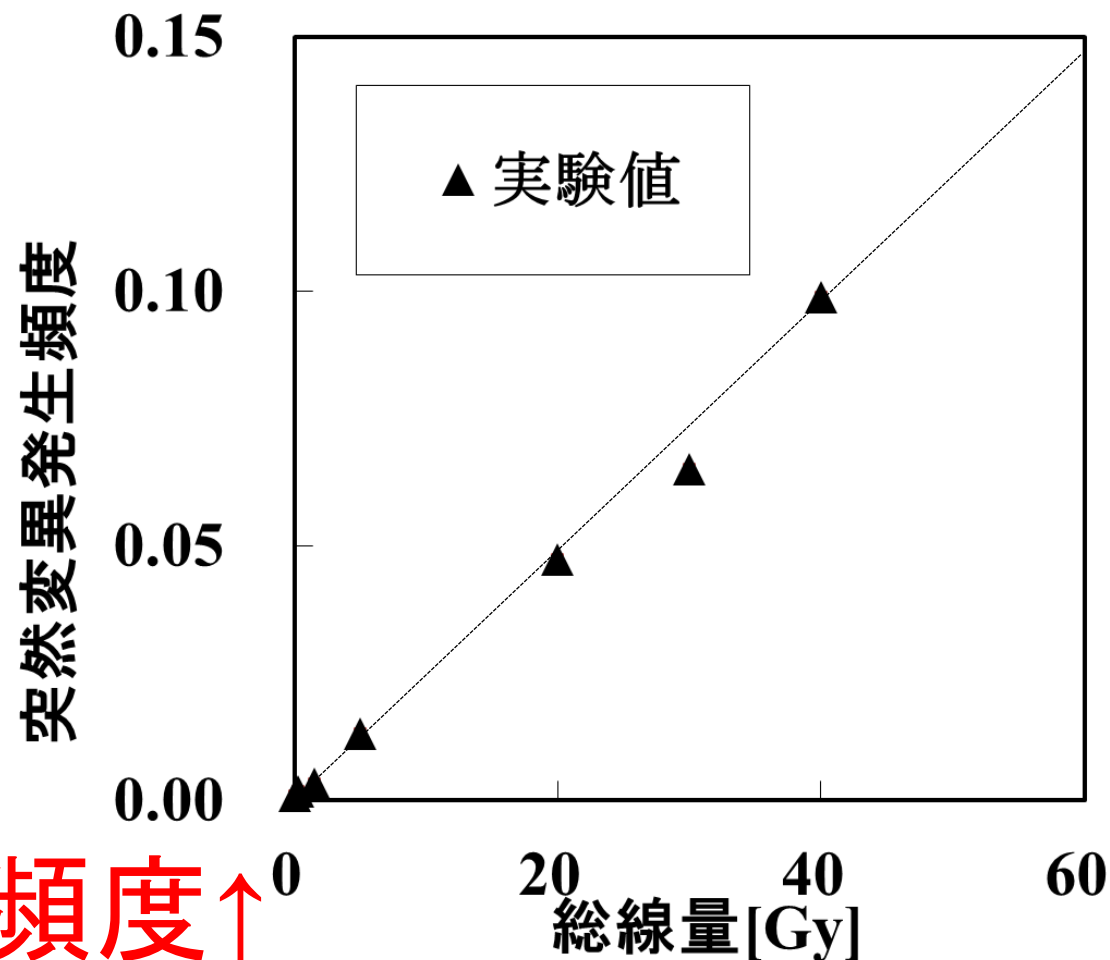
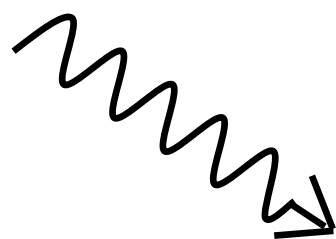


# Mullerのショウジョウバエの実験(LNT)

Science, Vol. 66, p. 84, 1927



X線



総線量 $\uparrow \Rightarrow$ 突然変異発生頻度 $\uparrow$   
= LNT (Linear non-threshold: 閾値なし直線)

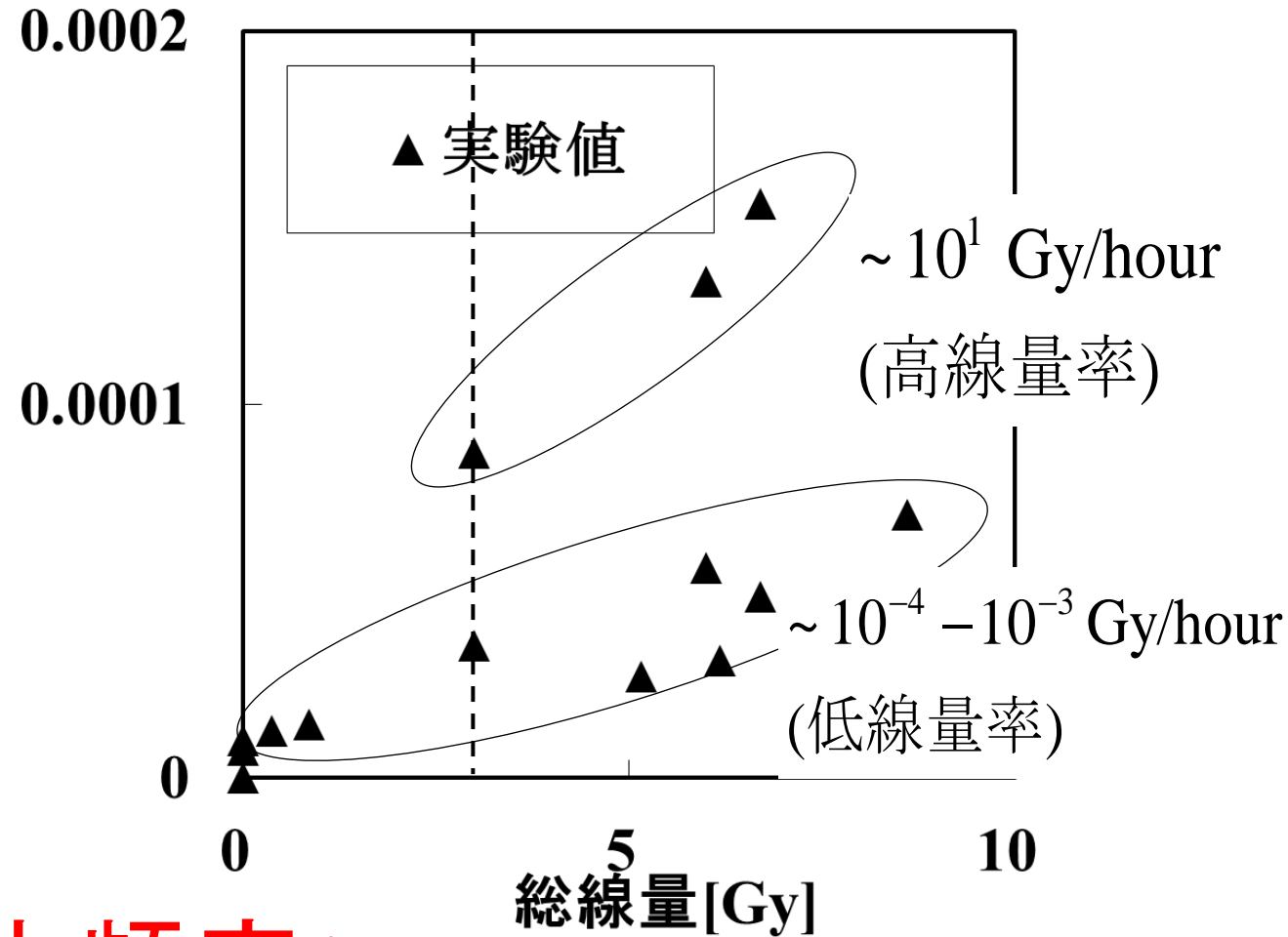
# ラッセルのメガマウス実験（線量率効果）

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

X線,  $\gamma$ 線



突然変異発生頻度



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

# 物理モデルの構築

放射線で被ばく

刺激

この部分を物理モデルで推定する

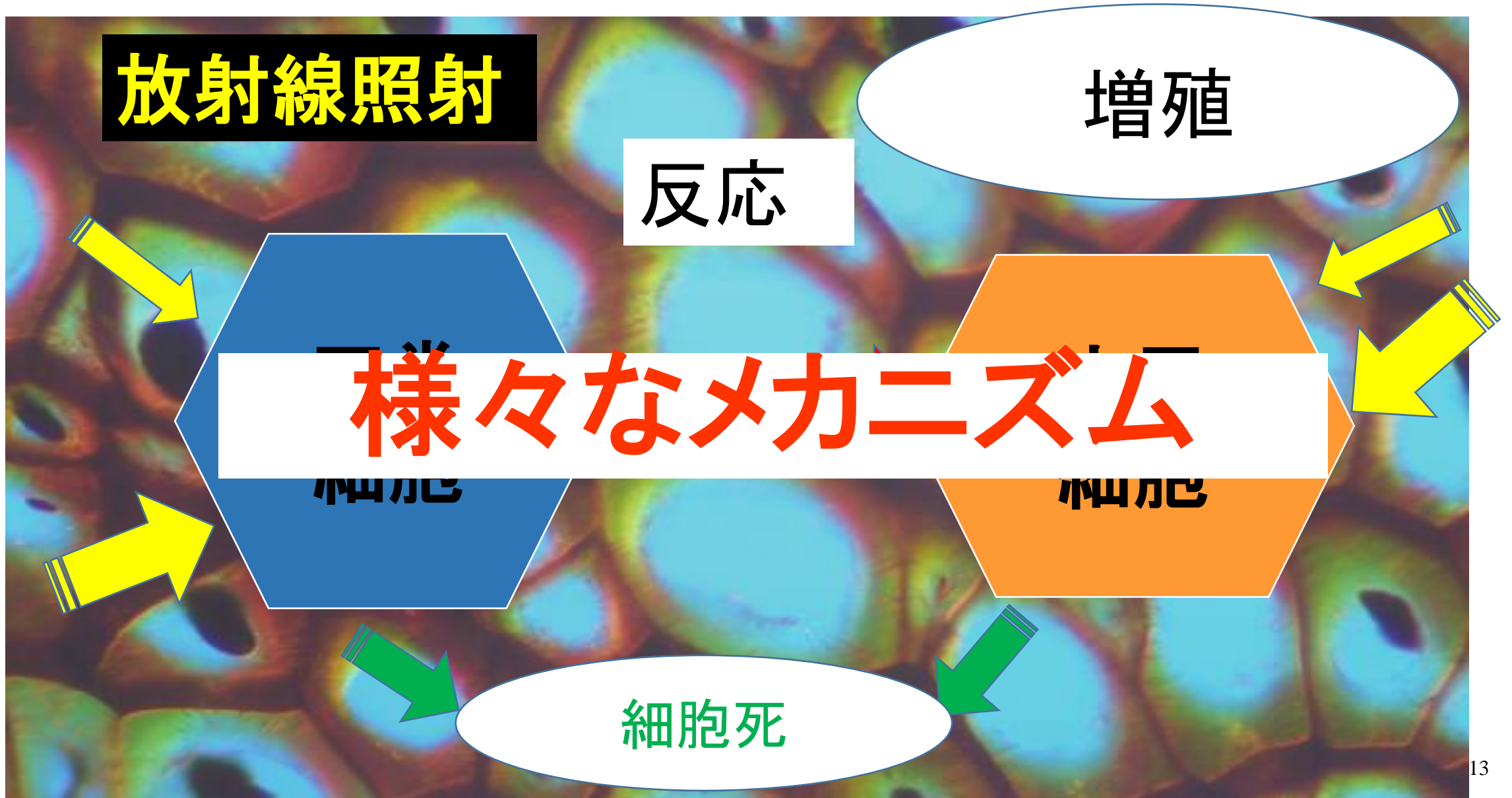
遺伝的影響(突然変異)

# 物理モデル WAM(Whack-A-Mole)理論 の構築



WAM(Whack-A-Mole)  
=もぐらたたき

# 細胞を最小単位と考える



# 線量率依存性を考慮する

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

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

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

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

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

より高線量率の場合、 $d$ の2次式以上を考慮すべき？

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

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

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

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

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

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

# 突然変異発生頻度の方程式

突然変異発生頻度は時間に関する微分方程式になる

増える効果

細胞増殖

正常細胞から変異細胞になったもの

減る効果

細胞死(ネクローシス、アポトーシス)

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

$F$ : 突然変異発生頻度

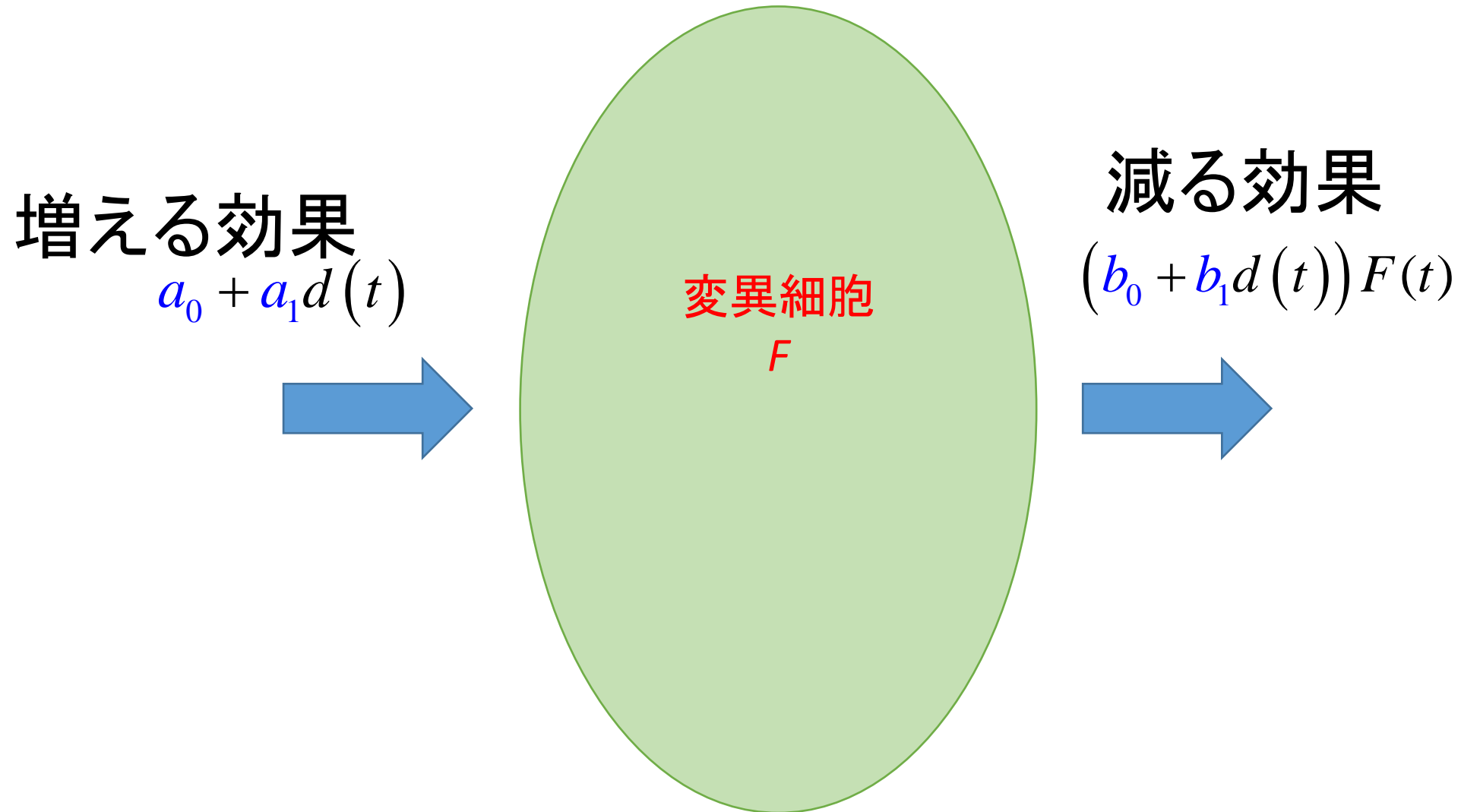
$d$ : 線量率 [Gy/hour]

$D$ : 総線量 [Gy]

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



# 増える効果と減る効果が釣り合う



# 突然変異発生頻度の解

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

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

ただし、

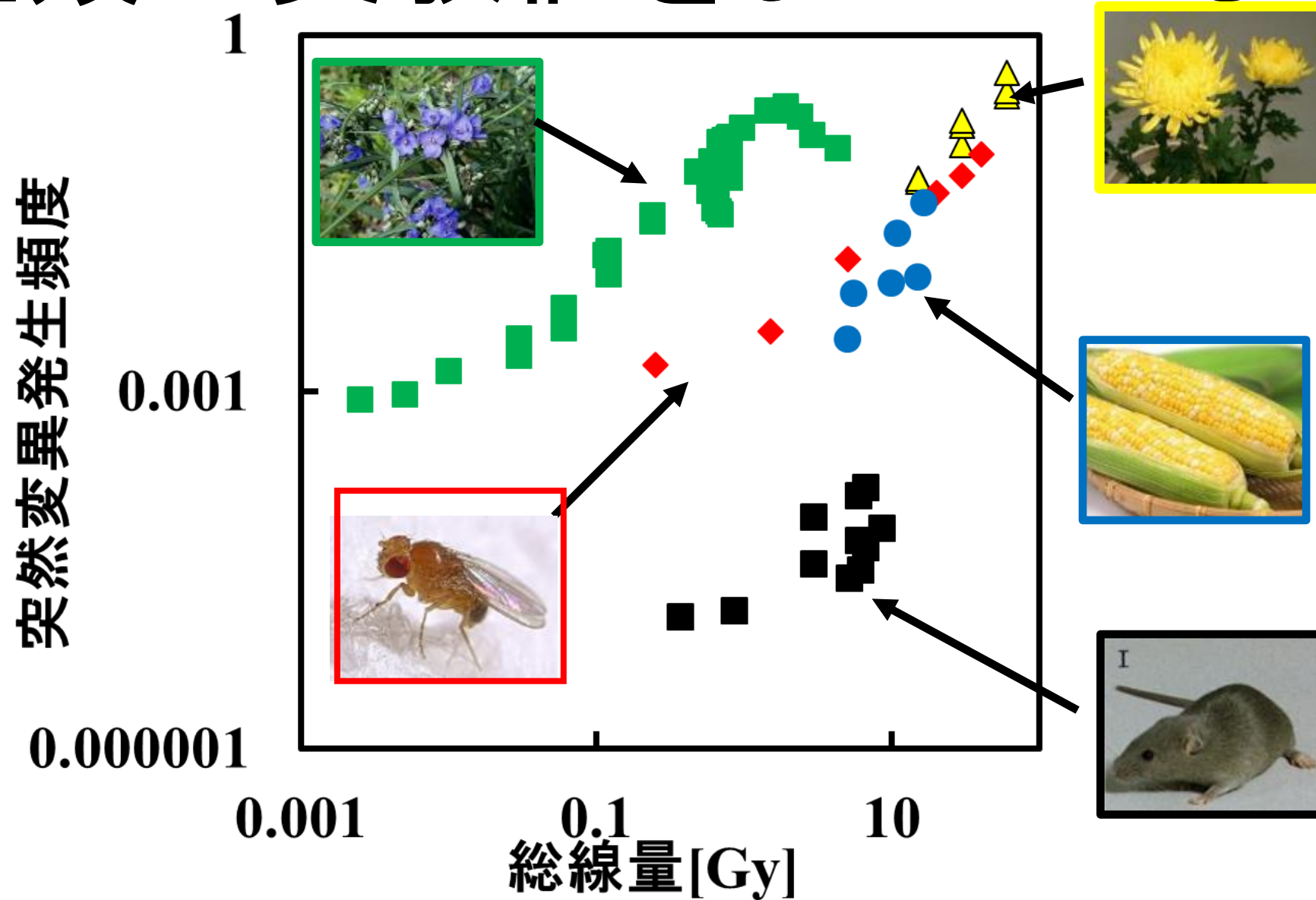
$$d(t) = \begin{cases} 0 & (t < 0) \\ d & (t \geq 0) \end{cases}$$

とした

$a_0, a_1, b_0, b_1$   
4パラメータ

様々な動植物の突然変異発生頻度に適用

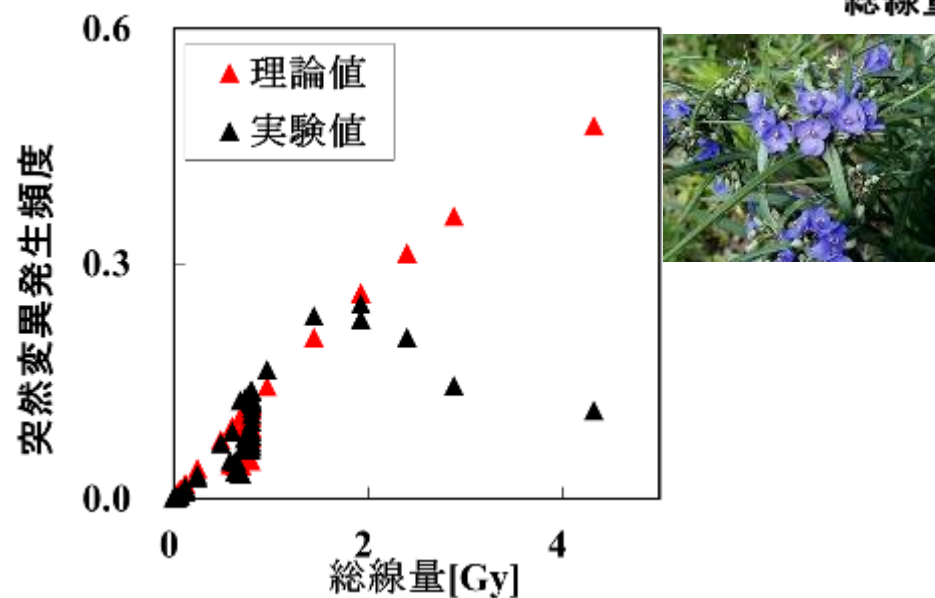
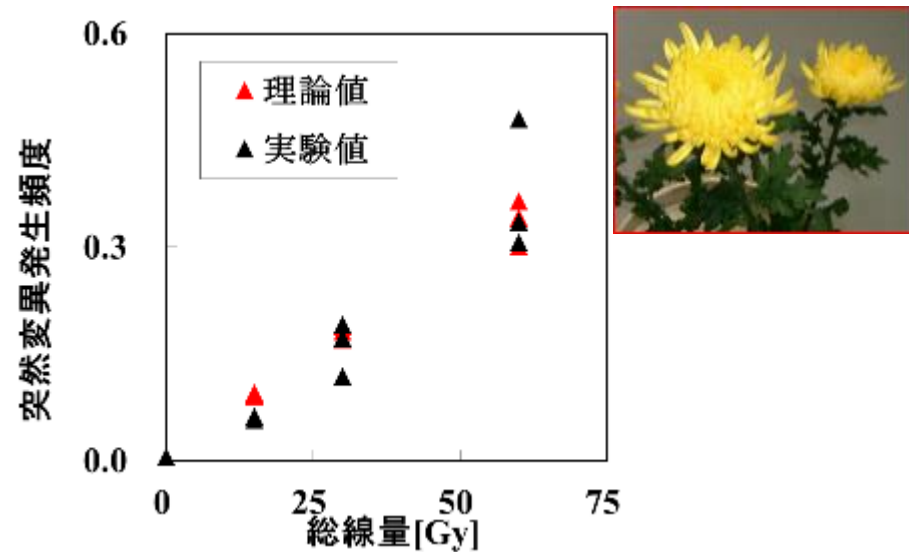
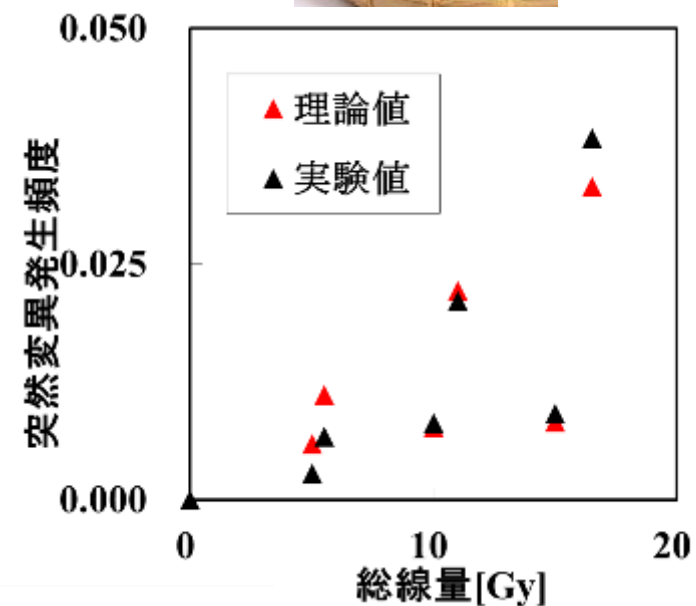
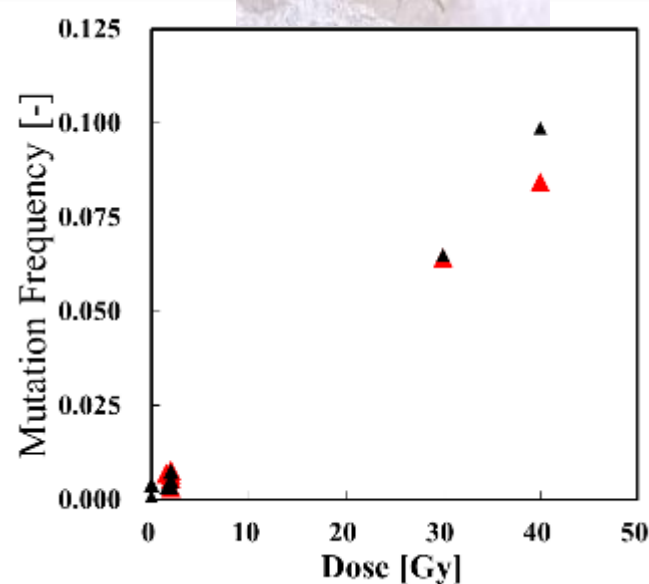
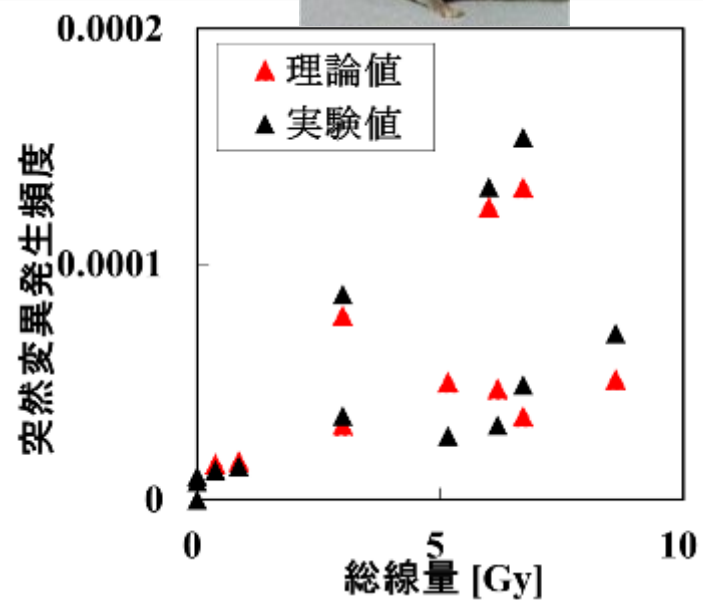
# 5種類の実験値をまとめたもの



実験値を再現するように  
パラメータを決定する

# 各パラメータ

	Drosophila	Mouse	Maize	Chrysanthemum	Tradescantia
$a_0$ [1/hour]	3.5E-05	3.2E-08	<i>N.D.</i>	<i>N.D.</i>	2.9E-02
$a_1$ [1/Gy]	2.0E-03	3.0E-05	2.0E-03	6.5E-03	1.6E-01
$b_0$ [1/hour]	1.4E-02	3.0E-03	1.8E-01	4.5E-03	6.9E-01
$b_1$ [1/Gy]	1.0E-04	1.4E-01	<i>N.D.</i>	<i>N.D.</i>	1.6E-01



# 概ね再現に成功

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



横軸が総線量では見づらいので、  
無次元量を使って書き直す

# スケーリング関数と無次元量を定義

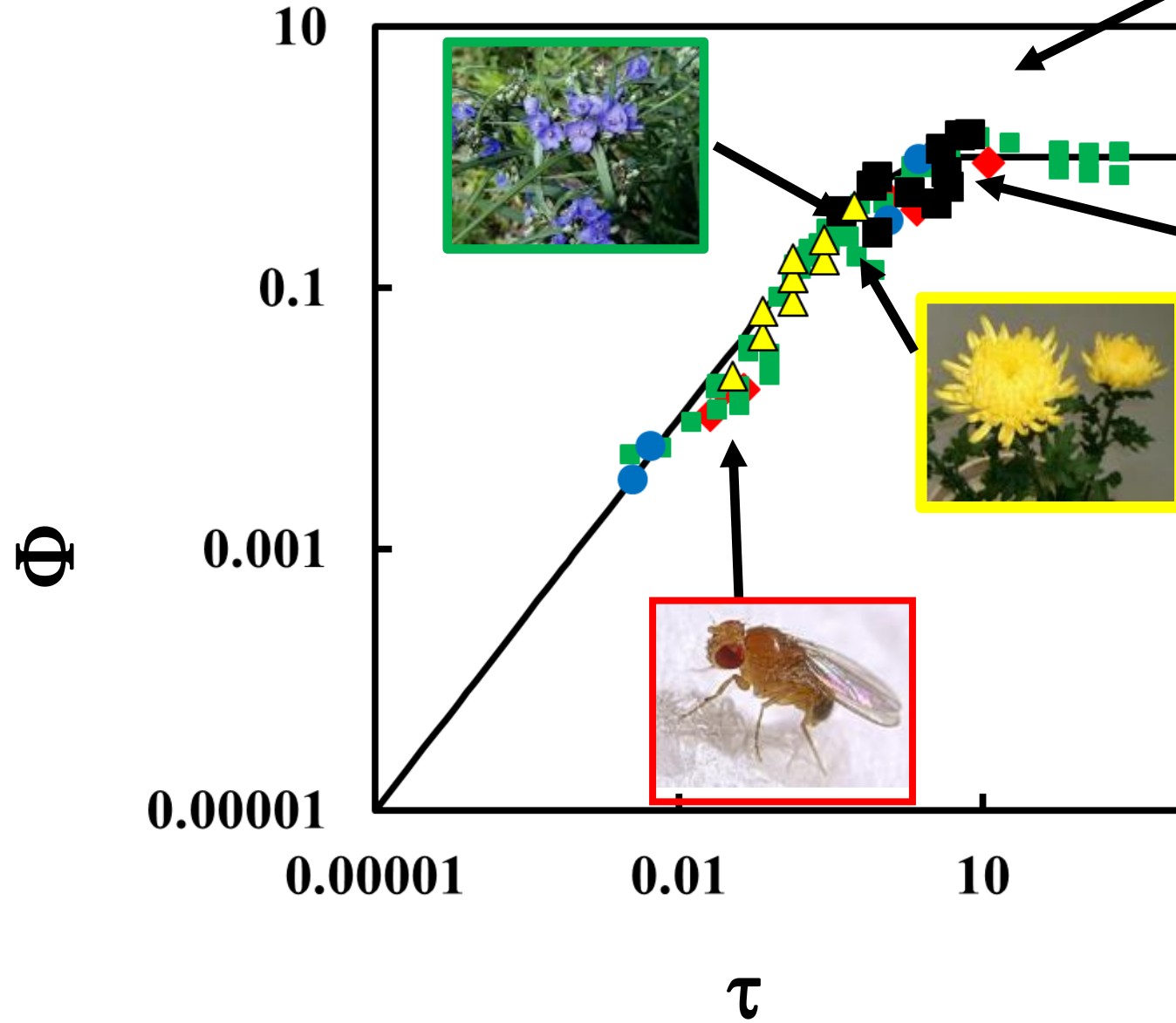
$$F(t) = F(\infty) \left( 1 - e^{-(b_0 + b_1 d)t} \right) + F(0) e^{-(b_0 + b_1 d)t},$$

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

$\Phi(\tau)$ : スケールされた突然変異発生頻度

$\tau$ : 無次元時間

# 全ての結果を 1つの図にしたもの

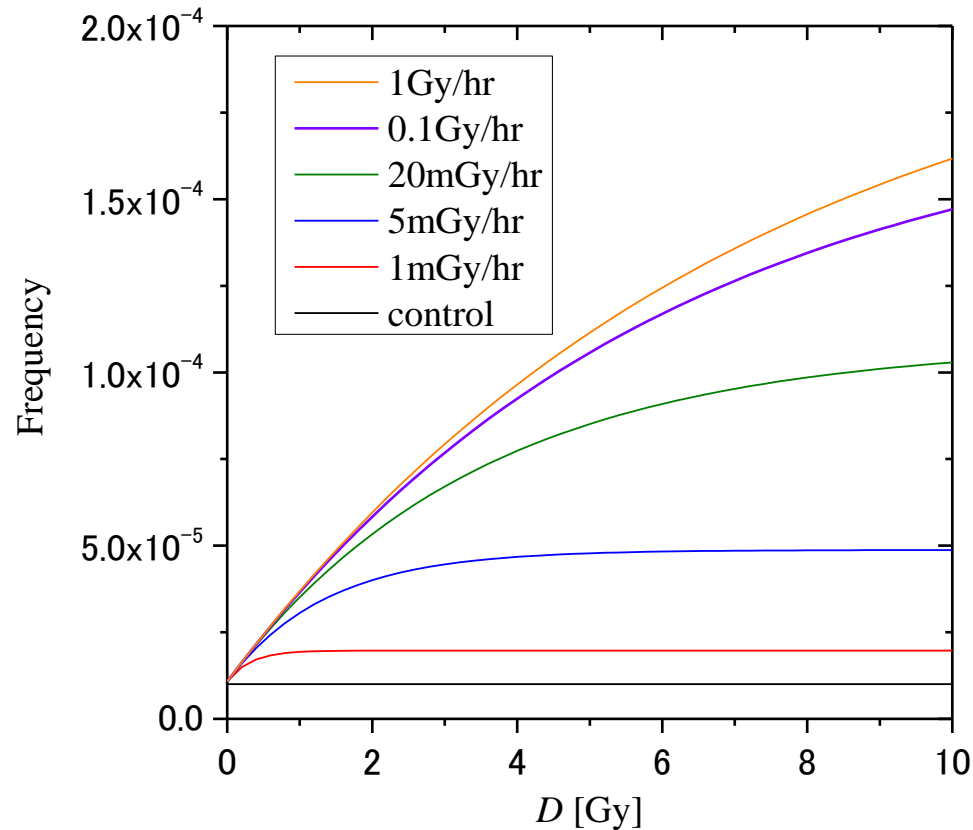


$\Phi(\tau)$ : スケールされた  
突然変異発生頻度  
 $\tau$ : 無次元時間

WAMから結論されること

1. 低線量率放射線の長期被ばくの  
リスクには天井がある

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

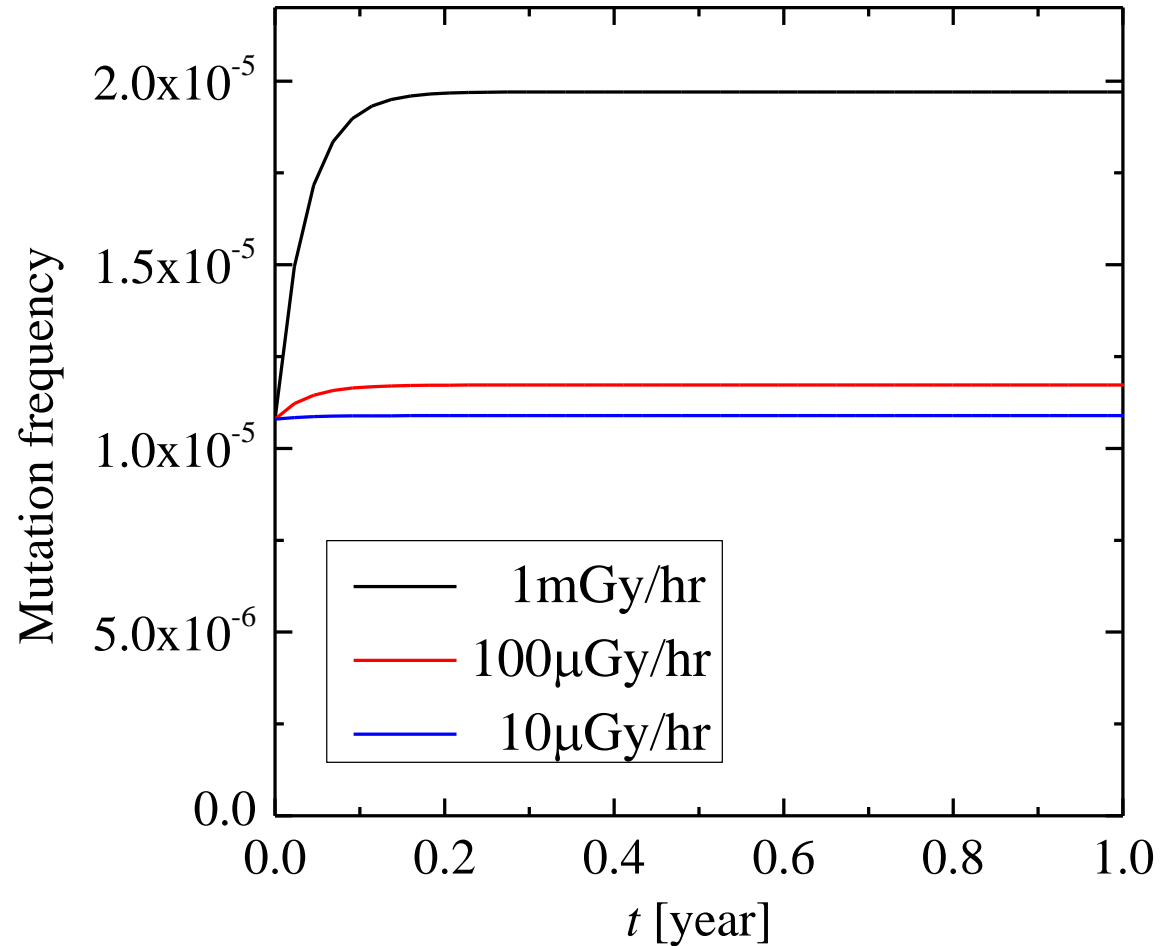


被ばくを始めた直後は線量に  
比例して増える  
( $D=d*t$ で計算)

その後、徐々にSaturateする

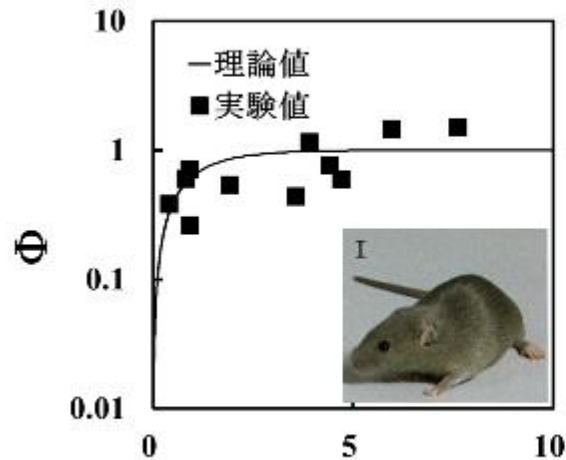
⇒LNTはごく短時間でのみ成立し、  
長い時間では成立しない

# 放射線の影響の時間変化 (注:メガマウス実験の場合)

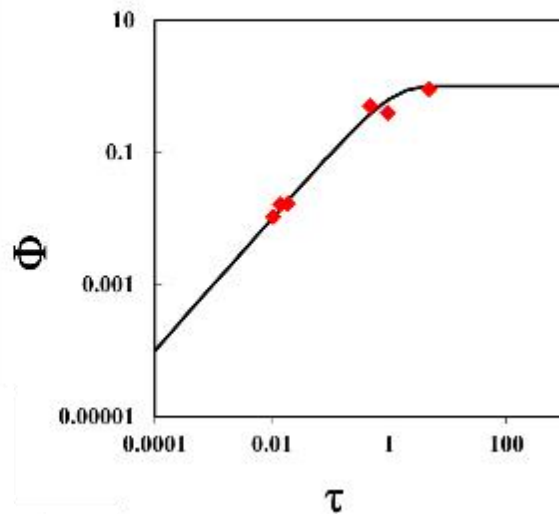


# リスクに上限があると示唆しているデータ

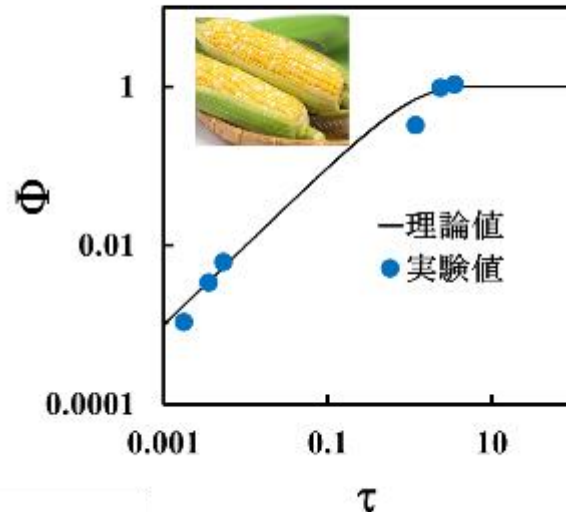
マウス



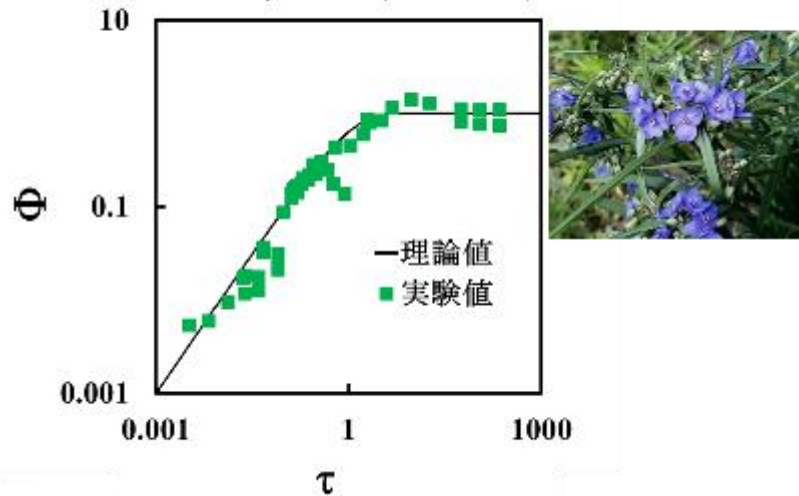
ショウジョウバエ



トウモロコシ



ムラサキツユクサ



横の直線になった部分が  
飽和した状態  
＝ダメージと修復が釣り合った

WAMから結論されること  
2. 1 mGy/hr被ばく相当の  
自然突然変異がある



# $a_1$ を考える(マウス)

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

式から外部の刺激がなくても発生する突然変異 (自然突然変異)

$a_0 = a_1 d_{eff}$  とすると、自然突然変異が発生する等価線量率が分かる

$$\Rightarrow d_{eff} = \frac{a_0}{a_1} = 1.11 [\text{mGy/hour}]$$

$c.f. 8.4 [\text{mGy/hour}] \Rightarrow$  活性酸素によって発生する2重鎖切断の放射線換算 (Tubiana2009)

$\Rightarrow$  桁は同じ

WAMから結論されること

3. パラメータ $a_1$ は中立進化速度と結びつく

# 各パラメータには何の意味もないの？

	Drosophila	Mouse	Maize	Chrysanthemum	Tradescantia
$a_0$ [1/hour]	3.5E-05	3.2E-08	<i>N.D.</i>	<i>N.D.</i>	2.9E-02
$a_1$ [1/Gy]	2.0E-03	3.0E-05	2.0E-03	6.5E-03	1.6E-01
$b_0$ [1/hour]	1.4E-02	3.0E-03	1.8E-01	4.5E-03	6.9E-01
$b_1$ [1/Gy]	1.0E-04	1.4E-01	<i>N.D.</i>	<i>N.D.</i>	1.6E-01

# 意味づけが出来そう

	Drosophila	Mouse	Maize	Chrysanthemum	Tradescantia
$a_0$ [1/hour]	3.5E-05	3.2E-08	<i>N.D.</i>	<i>N.D.</i>	2.9E-02
$a_1$ [1/Gy]	2.0E-03	3.0E-05	2.0E-03	6.5E-03	1.6E-01
$b_0$ [1/hour]	1.4E-02	3.0E-03	1.8E-01	4.5E-03	6.9E-01
$b_1$ [1/Gy]	1.0E-04	1.4E-01	<i>N.D.</i>	<i>N.D.</i>	1.6E-01

$a_0$  → 中立進化速度

$a_1$  → 被爆のない状態での活性酸素による2重鎖切断の割合と関係付けられる

$a_0/b_0$  → 自然突然変異発生頻度

# $a_0$ を考える(マウス)

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

式から外部の刺激がなくても発生する突然変異であることが分かる

そうであるならば

$$a_0 = 3.2 \times 10^{-8} [1 / \text{hour} / \text{locus}]$$

を

中立進化速度

$$\sim 10^{-9} [1 / \text{year} / \text{bp}] \sim 10^{-9} [1 / \text{year} / \text{bp}] \times 10^9 [\text{bp}] \sim 10^0 [1 / \text{year}]$$

と結びつけられないか？

マウスのゲノムサイズ



# 単純なオーダー計算を実施

$$a_0 \sim 10^{-8} [1 / \text{hour} / \text{locus}]$$



毎年に直す

$$\sim 10^{-8} [1 / \text{hour} / \text{locus}] \times 24[\text{hour}] \times 365[\text{day}] \sim 10^{-4} [1 / \text{year} / \text{locus}]$$



総遺伝子座数をかける

$$\sim 10^{-4} [1 / \text{year} / \text{locus}] \times 10^4 [\text{locus}] \sim 10^0 [1 / \text{year}]$$

進化速度と同じ桁

総遺伝子座数の計算

ジャンクではないゲノム数：ゲノムサイズ×数%  $\sim 10^9 [\text{bp}] \times 0.01 \sim 10^7 [\text{bp}]$

遺伝子座1個は  $10^3 [\text{bp} / \text{locus}]$  の塩基対で構成されるとして

⇒ 遺伝子座の総数  $: 10^7 [\text{bp}] \div 10^3 [\text{bp} / \text{locus}] \sim 10^4 [\text{locus}]$

# WAM理論の今後解消すべき問題

1. 現状では過去のデータの解析に過ぎない

⇒過去データ:他の目的の実験

2. 現世代への影響が分からない

⇒突然変異とがんや白血病との関係が不明

1への対策

新しい実験を実施して実証しなくてはならない

- ・低線量率長期被ばくでリスクが飽和する状況を見なくてはならない

- ・自然突然変異が重要なのだが、植物の育種分野はそれを重視していない

ショウジョウバエは3週間と寿命が短いので飽和は見れないが、  
過去にそれらしいデータがあるので解析を進めている

2への対策

突然変異とがんの関係を直接調べて経験式を作るのが早い？

# 実験での検証

これまでの話

⇒過去の実験データを再現しただけ

⇒新たに実験を実施する必要



# 実験的な検証計画 (のうちの1つ)

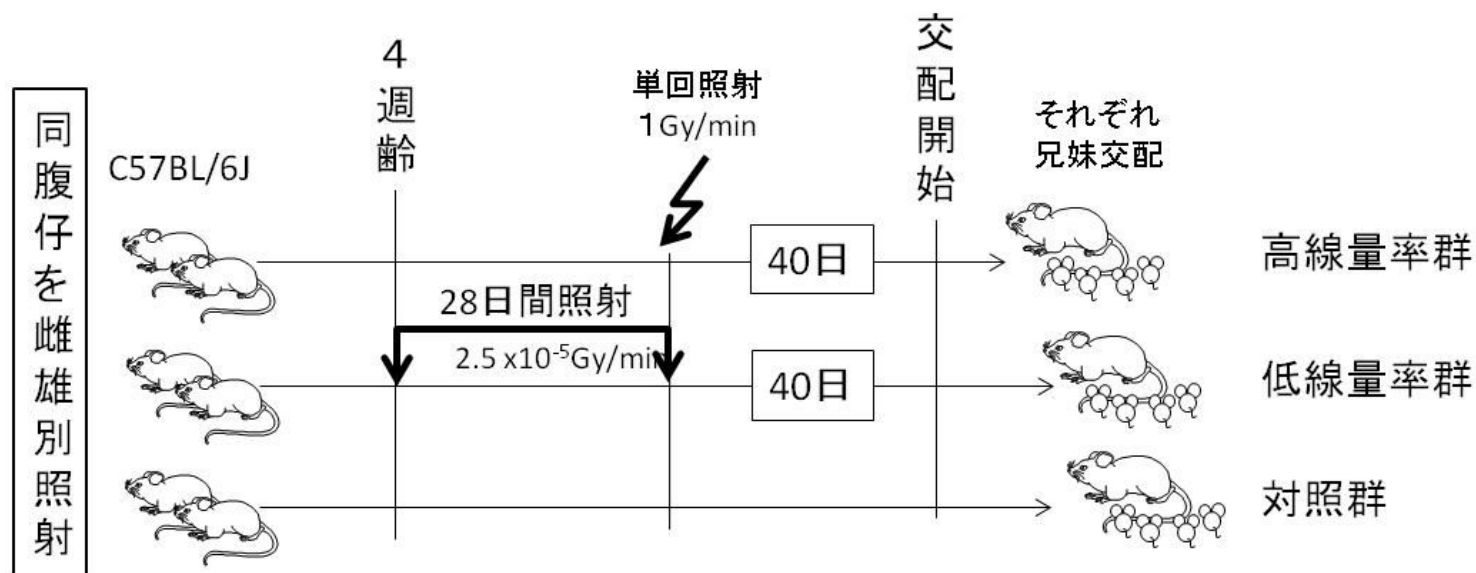
メガマウス実験(数百万匹のマウス)の再現⇒ほぼ不可能

しかし、現在は全ゲノム(30億塩基対)解析が可能  
⇒100匹くらいで可能?



中島裕夫  
(大阪大学医学系研究科)

セシウム137ガンマ線(1 Gy)の低線量率・高線量率照射



イメージ(1塩基置換)

ATGACATCGGCC



ATGAGATCGGCC

非照射と照射群のゲノムの違いを見る

# それなりのお金が必要

メガマウス実験(数百万匹のマウス)の再現

⇒ほぼ不可能(オークリッジの1つのビルがマウスで満たされた)

⇒おそらく数百億円必要

全ゲノム(30億塩基対)解析のコスト(1回約100万円)

⇒100匹 × 100万円 = 1億円

ラッセル⇒7つの遺伝子座のみを見ていた

この実験計画 →ジャンクのDNAも含めて全て対象に出来る  
(この結果1匹から取れるデータが増える)

# その他の実験での検証

某期間と実験の相談を進めてますが、  
まだ話せませんm(\_ \_)m

# まとめ

- 刺激応答システムを前提とし、放射線の線量率依存性、修復効果を考慮した細胞の増減を考慮した理論(WAM理論)を構築した
  - 5種類の動植物の突然変異発生頻度の再現に成功した
  - WAM理論からは、LNT仮説はごく短い照射時間でしか成立せず、長期的にはリスクには天井がある
    - 1 mGy/hr被ばく相当の自然突然変異がある
- 1μGy/hrで10年長期被ばくしても、リスクの上昇がエラーバーに隠れる程度  
(マウスとヒトが近いとした場合)
- パラメータのいくつかは他の現象と結びつけることが可能
  - 実験による検証を進めている

終わり

## モグラたたきモデル関連の論文、総説等

- [1] A Mathematical Model for Estimating Biological Damage Caused by Radiation, Yuichiro Manabe, Kento Ichikawa Masako Bando: J. Phys. Soc. Jpn. 81 (2012) 104004.
- [2] Comparison of data on Mutation Frequencies of Mice Caused by Radiation With Low Dose Model, Yuichiro. Manabe, Masako Bando: J. Phys. Soc. Jpn. 82 (2013) 094004.
- [3] Reaction Rate Theory of Radiation Exposure and Scaling Hypothesis in Mutation Frequency, Yuichiro Manabe, Issei Nakamura, Masako Bando J. Phys. Soc. Jpn. 83 (2014) 114003.
- [4] LNT再考、放射線の生体影響を考える(解説), 真鍋勇一郎, 中村一成, 中島裕夫, 角山雄一, 坂東昌子、日本原子力学会誌Vol. 56, No. 11, Nov., 2014年
- [5] Whack-A-Mole Model: Towards unified description of biological effect caused by radiation-exposure, Yuichiro Manabe, Takahiro Wada, Yuichi Tsunoyama, Hiroo Nakajima, Issei Nakamura, Masako Bando, J. Phys. Soc. Jpn. 84 (2015) 044002.
- [6] LNTは成立しない！？低線量では細胞レベルで修復メカニズムが働く(座談会), 坂東昌子, 真鍋勇一郎、澤田哲生, 日本原子力学会誌Vol.57, No. 4, Apr., 2015年
- [7] 放射線誘発突然変異頻度の線量・線量率応答への数理モデル～Whack-A-Moleモデル～の適用, 真鍋勇一郎、和田隆宏、中村一成、角山雄一、中島裕夫、坂東昌子, 放射線生物研究 50巻3号、2015年9月
- [8] Dose and dose-rate dependence of mutation frequency under long-term exposure – a new look at DDREF from WAM model, Takahiro Wada, Yuichiro Manabe, Issei Nakamura, Yuichi Tsunoyama, Hiroo Nakajima, Masako Bando, J. Nucl. Sci. Tech., 53(11) (2016) 182-1830.

# 低線量放射線研究会

## 低線量放射線の学問的交流を促進するために

東北関東大震災、そして東京電力福島第1原子力発電所事故を目のあたりにして、放射線の影響についての評価が極端に分かれていた2011年に生物と物理の専門が集まって「低線量放射線検討会」を始めました。

その後、検討会での知見を踏まえつつ、研究グループ「低線量放射線研究会」をあらたに立ち上げ、低線量放射線の生体影響の研究を開始しました。

これまでに様々な所属を持つ人々によって学術論文の発表や、研究会を実施するなど様々な活動をしてきましたが、2014年からは全国共同利用センターである大阪大学核物理研究センターの核物理理論研究部門に「放射線の生体影響と社会影響に関する研究」グループを設置していただいております。

この度、活動を周知すべく、ウェブサイトを立ち上げました。

情報発信は、多岐にわたりますが日本で新しい息吹を作っていきたいと考えております。

<http://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~manabe/project.html>