

放射線の生物影響の数理モデルの構築

真鍋 勇一郎¹、市川 憲人²、坂東 昌子^{2, 3}

1. 大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻^A
2. NPO 法人知的人材ネットワークあいんしゅたいん
3. 京都大学基礎物理学研究所

概要

低線量放射線によって発生する生物学的損傷を評価する数理モデル (LDM モデル) を提案する。LDM モデルでは現実的な生物を取り扱うために、自己増殖、細胞死や修復機能等の回復メカニズムも考慮した。その結果以下のことが定性的に示された。

1. LNT モデルは回復機能がない状況等の極めて限定された状態でのみ成立する。
2. 高い線量率の放射線を短時間に照射する場合、いずれ破壊細胞数が正常細胞数を上回る。また、正常細胞数がゼロ (≒生体の死) になることもある
3. 低い線量率の放射線を長時間に照射する場合、正常細胞数がゼロにならないし、いくら時間が経っても破壊細胞数が正常細胞数を上回らない
4. 初期の正常細胞数が多いほど、正常細胞数が破壊細胞数を下回る可能性が少ない。すなわち、アポトーシスと修復効果が破壊細胞の増殖率を上回っている限り、長期間の低線量被曝においてガンにならない放射線の照射率の閾値 (総放射線量ではない) があるとの可能性が予測される

1. 序論

2011年3月11日に発生した大地震に伴う東京電力福島第一原子力発電所の炉心溶融事故により、放射性物質が広範囲に拡散した。その後、政府の放射線基準の度重なる変更もあり、放射線の健康影響に対して国民の不安が広がった。

我々は科学・技術に携わる者として放射線の生体へのリスク・影響についての知見がどこまで科学的事実として確認できるかを検討する責任を感じた。そのためには物理学者と生物学者が共同で議論する場が必要であった。著者の1人である坂東は複数の分野の専門家で構成される「低線量放射線検討会 (Low-Dose Meeting: LDM)」(京都大学キャンパスに研究室があるNPO法人あいんしゅたいんが組織した自発的な検討会)を結成し、後に市川、真鍋も参加した。同検討会では放射線生物・医学・物理学・情報学など各分野の専門家が各々の知見を出し合いながら、毎週様々な検討を行った。

^A 真鍋のe-mail addressはmanabe_y@see.eng.osaka-u.ac.jp

その結果、放射線の生物影響に関しては、疫学・生物実験・物理実験などを通じて実験データが集積されているが、統一的な説明の出来る理論的枠組みを得るには至っていないとの結論に達した。

物理学的な視点から見ると、多くの放射線の生物への影響に関する実験データを貫く定量的・理論的な枠組の構築が必要である。そこで、定量的評価への道を切り開く可能性のある数理モデルを構築するため、原子核物理学等の知識を動員して、ある種の確率過程を再現しながら、生体の特徴である増殖・修復機能を現象論的に取り込める数理模型 (LDM モデル) を提唱した (J. Phys. Soc. Jpn., Vol.81, No.10, p.104004 <http://jpsj.ipap.jp/link?JPSJ/81/104004>)。

LDM モデルでは、生物を構成する細胞を、正常な細胞 (正常細胞) と、放射線によって傷ついた細胞 (破壊細胞) とに分類する。それらの細胞が自己増殖することや、放射線を照射した際に働く回復効果 (修復機能と細胞死) を持つことを考慮し、それぞれの細胞の数の増減を考慮する。本モデルでは細胞の自己増殖率・傷ついた細胞の修復率・アポトーシス率・照射する放射線の細胞破壊係数をパラメータとしてあらわに考慮出来ることが特徴である。それらのパラメータを決定することが出来れば、放射線の線量率、照射時間などの実験条件からリスクの計算が可能となる。

以降の節では出来る限り順序を追って解説する。

2. 一般的な方程式の導出

ここでは、細胞の多体系である組織や器官を1つのシステムと考える。DNAの多体系である遺伝子座、タンパク質の多体系でも応用できると考えられるが、当面は細胞を考えることとする。細胞は、正常細胞と破壊細胞の2つに分類できると考える。生物は細胞分裂によって生体を維持するが、そのため厳密な制御機構をもっている。正常細胞は、このための増殖機能と制御機能をもつ。この機能のうち前者は有するが後者の機能を欠いたものが破壊細胞である。

成人のヒトの細胞の数は体重 60kg なら約 60 兆個ある。体重 1 kg あたりおよそ 1 兆個という密度になる。この密度は、生後間もない乳幼児でも動物でのそれほど変わらない。システム中の正常細胞が破壊細胞に変わることを変異と呼ぶ。それは、DNA や RNA 上の塩基配列の物理的变化 (遺伝子突然変異) の場合もあれば、染色体数や構造に変異が生じる (染色体突然変異) の場合もあるが、一般にはこうした変異の結果、表現型に変異が生じた細胞はミュータントと呼ぶ。考えているシステムが個体を意味する場合もあるが、その場合は突然変異体とよぶ。例えば、ラッセルのメガマウスプロジェクトの実験では、突然変異体を最終的には観測している。変異によって正常細胞が破壊細胞に変わる。変異を起こす物理的・化学的な要因を、今後「刺激 (stimulus)」と呼ぶこととしよう。その結果生

じた変異を **mutation** と呼ぶこととする。刺激によって正常細胞ではなくなった細胞が破壊細胞と言える。刺激が強いと細胞死に至ることもある。増殖や細胞死が起こると細胞の総数は保存しない。

本節では、細胞に放射線を照射する場合を考察する。放射線と言う物理的刺激によって、システムの正常細胞と破壊細胞の数は変化する。この変化は

- ① 刺激応答：放射線による損傷と細胞死：正常細胞が破壊細胞 (**broken cell**) に変わる時間変化率は照射する放射線の強さ (線量率 r) に比例する。つまり $\frac{dN_b(t)}{dt}$ には、 $c'r(t)$ の寄与がある。(breaking coefficient) c' は、一般に、放射線のターゲットとの **cross section**、ターゲットの密度、その他の環境に依存する。すなわち、以下のように表される。

$$(\text{breaking coefficient}) \propto (\text{cross section}) \times (\text{cell density})$$

先ほど述べたように、膨大な数の細胞のシステムを考える場合は、核物理学で **nuclear matter** を考えている場合に相当する。すなわち、正常細胞の数が大きい場合、細胞密度はほぼ一定と考えられ、与えられた **energy deposit** のみが、損傷の個数を規定する。正常細胞の数が少なくなってきた場合は (**cell density**) が小さくなるので、係数 c' も小さくなる。従って c' は次のような形になる。

$$c' = cg(N_n). \quad (2.1)$$

ここで、

$$g(N_n) \xrightarrow{N_n \ll N_c} N_n, \\ \xrightarrow{N_c \ll N_n} 1. \quad (2.2)$$

例えば、次のような具体的な形が考えられるであろう。

$$g(N_n) = 1 - \exp(-\beta N_n), \\ g(N_n) = 1 - \frac{1}{1 + \beta N_n}. \quad (2.3)$$

ここで β は、どの程度の密度から密度変化を考慮するかによって決まる。正常細胞の数は、これに従って減少するが、他にも正常細胞が死に至る場合は細胞死する項も入れておく必要がある。これは破壊細胞も同様にあてはまるので、同様な項が一般には考えうる。ここで β は、どの程度の細胞数になれば、抑制

効果が働くかを表すパラメータである。

さらに、放射線は単に正常細胞を破壊して、破壊細胞を作るだけでなく、直接細胞死に至る場合もある。正常細胞死と破壊細胞死の係数を d' で表すこととすると、 $\frac{dN_b(t)}{dt}$ に $d'r(t)$ の項が付け加わる。この場合も c' と同じく、 $g(N)$ という密度依存の形で記述できる。

- ② 増殖機能：細胞は増殖機能があるので、増殖率を α とすると細胞の数に比例した変化率の寄与がある。ただし、正常細胞は、システム内の正常細胞が K に達したら、増殖が停止する、すなわち増殖率に suppression factor(ここでは $h(N)$ と表す)がかかる。正常細胞と破壊細胞の増殖率は、異なっているというのが現実らしい^B。

正常細胞の増殖率にかかる関数としては次のような性質が要求される。

$$h(N_n) \begin{cases} \xrightarrow{N_n \ll K} 1, \\ \xrightarrow{N_n \rightarrow K} 0. \end{cases} \quad (2.4)$$

このような関数の形の例としては以下のようなものが考えられる。

$$h(N_n) = \left(1 - \frac{N_n(t)}{K}\right) \quad \text{or} \quad \left(1 - \exp\left(1 - \frac{N_n(t)}{K}\right)\right). \quad (2.5)$$

ここで K は、 β と同様にどの程度の細胞数になれば、抑制効果が働くかを表すパラメータである。

- ③ 修復とアポトーシス機能

生物には、破壊細胞に対して、修復機能があることはよく知られている。②と同様、これは修復率やアポトーシス率で表され、細胞数に比例する。破壊細胞が修復されると正常細胞にくりこまれる。

上記3つの効果を取り入れた最終の微分方程式は次のように表される。

^B 最初は破壊細胞の方が増殖率が高いと考えていたが、どうやら反対らし。ただ、正常細胞は一定の数になると増えなくなるのに対し、破壊細胞にはそのようなコントロールがきかず、どんどん増殖することは確かである。しかし、破壊細胞は増殖率が一般に低いそうである。低いというのは、実は修復機能やアポトーシスによるマイナスの効果の結果かもしれないしかし当面、一般論としては、異なった増殖率とする。

$$\frac{d}{dt} N_n(t) = h(N_n) [\alpha_n N_n(t) + \mu_r N_b(t)] - (c + d_n) g(N_n) r(t),$$

$$\frac{d}{dt} N_b(t) = (c g(N_n) - d_b g(N_b)) r(t) + (\alpha_b - \mu_r - \mu_a) N_b(t). \quad (2.6)$$

以上の寄与を取り入れると図1のようになる。

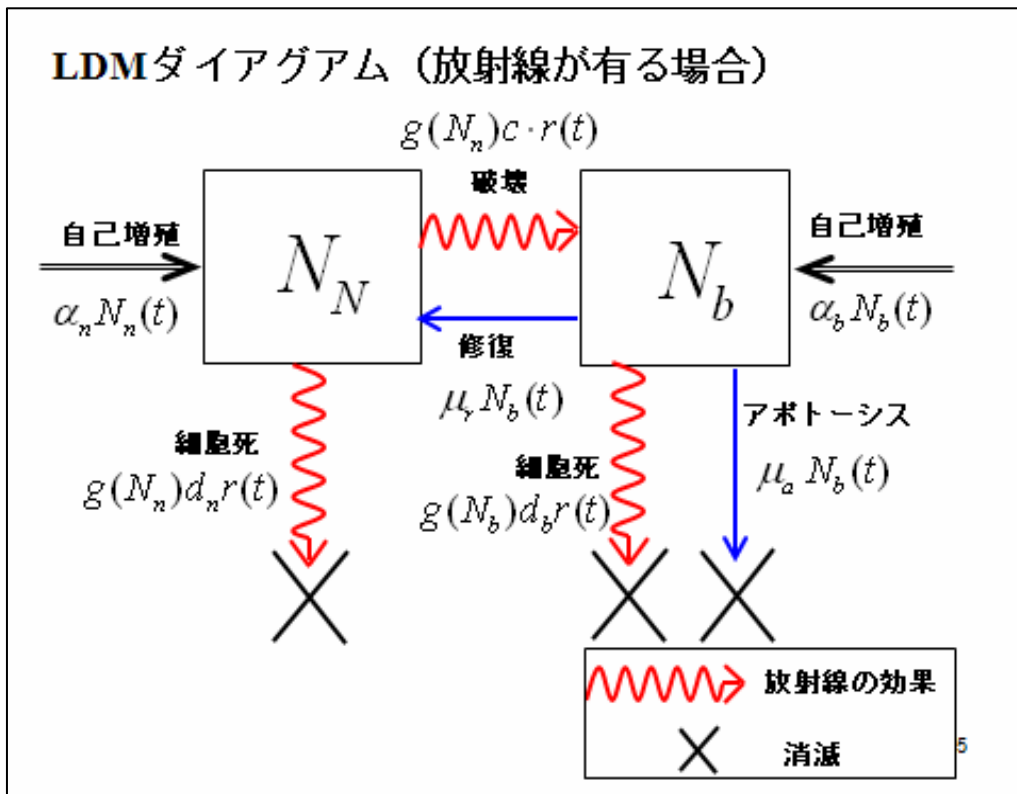


図1. 放射線がある場合の細胞の変化の模式図

微分方程式では対応する項は図2、図3のようになっている。

LDMモデルの式(正常細胞)

$$\frac{d}{dt} N_n(t) = h(N_n) \left[\underbrace{\alpha_n N_n(t)}_{\text{細胞の増殖}} + \underbrace{\mu_r N_b(t)}_{\text{破壊細胞が修復され正常細胞に変化}} \right] - \underbrace{g(N_n) c \cdot r(t)}_{\text{放射線を浴びて破壊細胞に変化}} - \underbrace{g(N_n) d_n \cdot r(t)}_{\text{放射線を浴びて正常細胞が細胞死}}$$

図2. 正常細胞に対する微分方程式と各々の項の意味の説明

LDMモデルの式(破壊細胞)

$$\frac{d}{dt} N_b(t) = \underbrace{g(N_n) c \cdot r(t)}_{\text{放射線を浴びて破壊細胞に変異}} - \underbrace{g(N_b) d_b \cdot r(t)}_{\text{放射線を浴びて破壊細胞が細胞死}} + \underbrace{\alpha_b N_b(t)}_{\text{細胞の増殖}} - \underbrace{(\mu_r + \mu_a) N_b(t)}_{\text{修復とアポトーシス機能}}$$

$\mu = \mu_r + \mu_a - \alpha_b$

図3. 破壊細胞に対する微分方程式と各々の項の意味の説明

図2、図3の係数の意味を以下に整理しておく。

c : 放射線強度による破壊細胞発生の比例係数

システムの感受性や環境（温度など）によって決まる。

ただし、正常細胞が一定の density である場合、密度が薄くなると密度に比例するので、これは g というファクターで補正

d_n : 放射線照射による正常細胞死発生の比例係数

d_b : 放射線照射による破壊細胞死発生の比例係数（放射線治療で重要になる）

μ : 破壊細胞の修復率とアポトーシス（各々サフィックスは r と a を付加）

このうち、修復された細胞については、正常細胞数の増加に寄与

3. 自己増殖を考慮しない単純なモデル(物理モデル)

ここで、2 節で説明した②や③の機能がない場合を考えてみよう。例えば、マラーの実験では、ショウジョウバエの精子に放射線を取捨した実験であるが、精子には一般に修復機能がないことが知られている。この場合は α や μ がゼロとなり、

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt} N_n(t) &= -cg(N_n)r(t), \\ \frac{d}{dt} N_b(t) &= +cg(N_n)r(t),\end{aligned}\quad (3.1)$$

となる。この場合は、正常細胞と異なる破壊細胞は増殖しないとしているので、正常細胞の細胞死に至った分は、破壊細胞と同定してもいい。したがって、正常細胞以外は破壊細胞にくりこんだものとしても事情は同じである。この場合は、単なる物質と考えても同等なので、総細胞数 $N(t) = N_n(t) + N_b(t)$ は保存する。これは単なる物質の保存則が成り立つ場合に対応する。この場合では、正常細胞は、放射線が照射されて破壊細胞になるという単純なケースとなる。

最も単純な場合として、 $g(N_n)$ において β が非常に小さな値であり

$g(N_n) = 1$ に近似できるとし、一定線量率 ($r(t) = r = \text{constant}$) とする場

合を考察する。初期条件として時刻 $t = 0$ における正常細胞、破壊細胞の数をそれぞれ N_0 、 0 とすると、解は以下の通りになる。

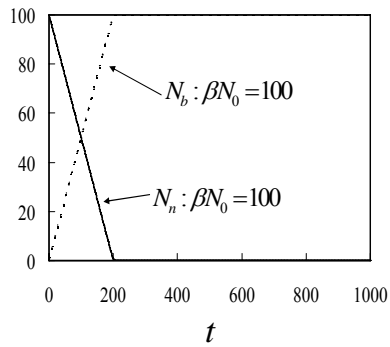
$$\begin{aligned}N_n(t) &= N_0 - c \cdot R(t), \\ N_b(t) &= c \cdot R(t), \\ R(t) &\equiv \int_0^t r(t') dt'. \quad (3.2)\end{aligned}$$

ここで $R(t)$ は時刻 0 から t までに照射された積算放射線の総量（総放射線量）

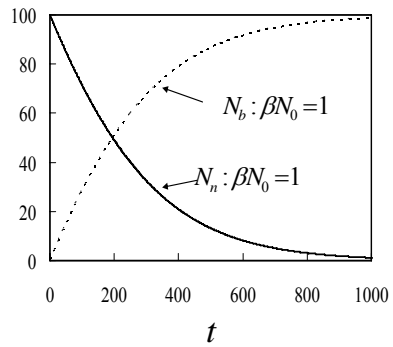
である。

このケースでは $N_n(t) + N_b(t) = N_0$ となり、正常細胞と破壊細胞の合計は常に一定に保たれる。図で表すと以下のようなになる。この結果は、1927 年 H. J. Muller がショウジョウバエのオスに X 線を照射してメスと交配させ、子孫に劣性致死突然変異が生じることを発見した実験結果¹⁾と一致する。ショウジョウバエの精子は回復機能を持たないので、物理システムと考えてよいことになる。LNT は、いわば単純な物理システムではごくあたり前の結論である。図 4 から、「物理モデル」は以下の性質を持つことが分かる。

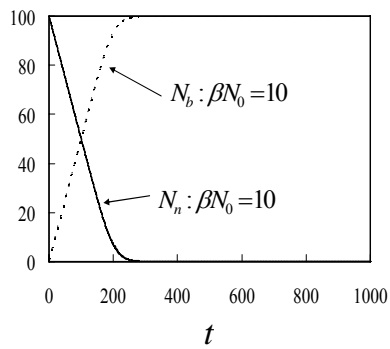
- ・破壊細胞の数は総放射線量に比例する。これは LNT（線形閾値無し）モデルに対応する
- ・破壊細胞の数は放射線照射強度率ではなく、照射された放射線の総量のみ依存する。
- ・放射線の照射によって正常細胞は減り、破壊細胞は増える。



(A)



(B)



(C)

図4. 「物理モデル」における総放射線量と正常細胞数と破壊細胞数の関係。
 $\beta = 1$ (A) , 0.1 (B) , 0.01 (C) で、 N_n や N_b がごく少数である場合の振る舞いが違う。

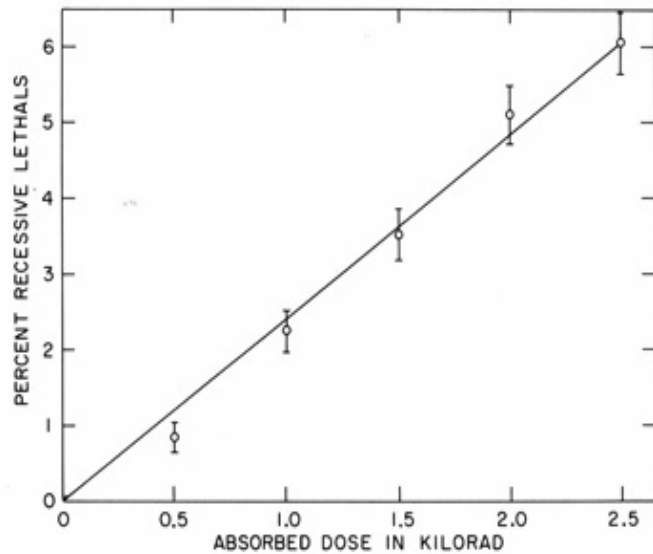


Figure 20-3. Percentage of sex-linked recessive lethal mutations in the fruit fly, *Drosophila melanogaster*, as a function of x-ray dose. (Courtesy of Dr. F. Gonzales)

図 5. 1927年マラーのショウジョウバエのX線照射による突然変異率のデータ：縦軸は Percent recessive lethals、横軸は $\text{Krad} = 10\text{Gy}$ LNTを示すこのグラフと比べることによって、ショウジョウバエの場合の係数 c の値が決まることになる。実際、マラーのグラフから読みとると、

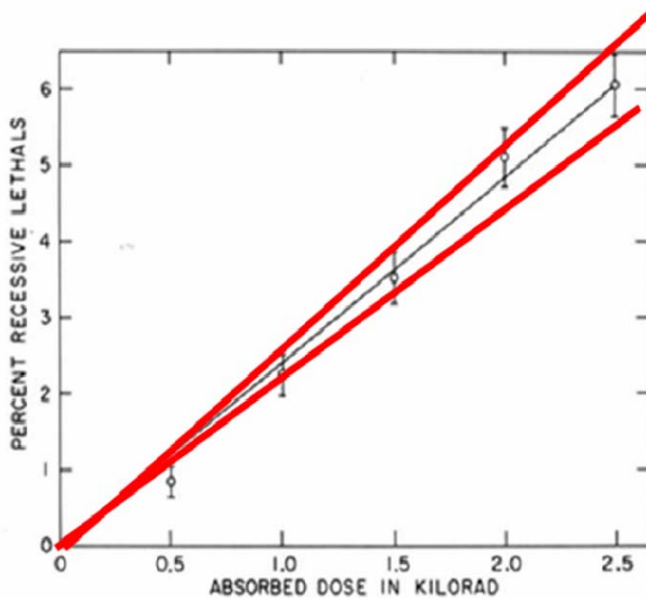


Figure 20-3. Percentage of sex-linked recessive lethal mutations in the fruit fly, *Drosophila melanogaster*, as a function of x-ray dose. (Courtesy of Dr. F. Gonzales)

図 6. 図 5 のマラーの実験に 3. 自己増殖を考慮しない単純なモデルをあてはめた図 (赤線がモデル計算の値)

$$D(R) = cR$$

$$c = \frac{(6 \pm 1.0) \times 10^{-2}}{25} = (2.4 \pm 0.4) \times 10^{-2}.$$

ただし、係数は $\left[\frac{\text{Recessive lethals}}{\text{Gy}} \right]$ の単位である。

つまり、遺伝子損傷による死亡の割合は、10Gyで0.02程度、つまり1Gyあたり、0.002の遺伝子損傷の増加ということになる。これは、ほぼ 10^{-3} のオーダーであることがわかる。今後、この、数値は、他の現象を比較するとき参照することとしたい。ショウジョウバエは、ゲノムサイズは、 1.8×10^8 で、ヒトやマウスのそれに比べて約20分の1である。

4. Realistic model(増殖・回復効果を持つ数理モデル 生体数理モデル)

本節から後では、生体内での器官や3節の「物理モデル」に、生体機能の効果を取り入れていくこととしよう。ただし、できるだけ解析的に考察を加えることとする。 β がごく小さいうに、前節でみたように、突然変異率は 10^{-3} という

オーダーであるから、破壊細胞の数はごく小さいので、 $g(N_n) = 1$ とする近似を

取ることにする。 $g(N_b)$ はごく微小な数を考えることになるので、ここでは2

つのケースを考えておこう。また、 $h(N_n)$ については、以下の形をとることと

する。その結果(2.6)は次のように簡単な形になる。

$$\frac{d}{dt} N_n(t) = h(N_n) [\alpha_n N_n(t) + \mu_r N_b(t)] - (c + d_n) r(t), \quad h(N_n) = \left(1 - \frac{N_n(t)}{K} \right)$$

$$\frac{d}{dt} N_b(t) = cr(t) - \mu' N_b(t), \quad g(N_b) = c' N_b \text{ for } \beta N_b \ll 1,$$

$$\mu' \equiv \mu_r + \mu_a + d_b c' r - \alpha_b, \quad (4.1)$$

→間違っていたと思われるので修正

ここで、 μ' は有効修復係数と定義できるもので、正の場合は修復機能が増殖機能に打ち勝っており、負の場合は増殖機能が修復機能より優位ということになる。ただし、この有効修復係数は、線量率に依存しており線量率が増加すると破壊細胞死が増えて、破壊細胞の数は減るという性質が現れる。ただ、これは破壊細胞の密度がごく小さいときであり、破壊細胞の数が増えて、ほぼ密度が一定になる段階になると、次の式に移行する。

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} N_n(t) &= h(N_n) [\alpha_n N_n(t) + \mu_r N_b(t)] - cr(t), \quad h(N_n) = \left(1 - \frac{N_n(t)}{K}\right) \\ \frac{d}{dt} N_b(t) &= k^{-1} cr(t) - \mu N_b(t), \quad g(N_b) = 1 \text{ for } 1 \ll \beta N_b, \\ k^{-1} &\equiv \frac{(c - d_b)}{c}, \quad \mu \equiv \mu_r + \mu_a - \alpha_b. \end{aligned} \quad (4.2)$$

4.1. 破壊細胞の一般式

一方、低密度ならびに高密度での破壊細胞数の方程式は、各々以下のようになる。

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} N_b(t) &= cr(t) - \mu' N_b(t), \quad \mu' = \mu_r + \mu_a + d_b c' r - \alpha_b, \quad \text{for } \beta N_b \ll 1, \\ \frac{d}{dt} N'_b(t) &= cr(t) - \mu N'_b(t), \quad N'_b(t) \equiv k N_b(t), \quad \text{for } 1 \ll \beta N_b. \end{aligned} \quad (4.3)$$

いずれにせよ、破壊細胞に関しては、解くべき微分方程式は、同じ形になり、 r が時間的に一定の場合（定低線量率の場合）の解は次の形になる。

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} N(t) &= cr(t) - \mu N(t) \Leftrightarrow \\ N(t) &= N(0) + \frac{cr}{\mu} [1 - \exp(-\mu t)]. \Leftrightarrow \\ \Delta N(t) &= \frac{cr}{\mu} [1 - \exp(-\mu t)], \\ \Delta N(t) &= N(t) - N(0). \end{aligned} \quad (4.4)$$

ここで、低線量率照射 r で被曝させた場合の、破壊細胞数の時間的変化をまとめておこう。

$$\begin{aligned} N_b(t) - N_b(0) &= \frac{c'}{\mu} [1 - \exp(-\mu t)], \quad 1 \ll \beta N_b, \\ &= \frac{cr}{\mu + d_b c' r} [1 - \exp(-(\mu + d_b c' r)t)], \quad \beta N_b \ll 1, \\ \mu &\equiv \mu_r + \mu_a - \alpha_b. \end{aligned} \quad (4.5)$$

4.2. 正常細胞の一般式

一方、正常細胞数の時間変化は、破壊細胞数に依存しているので、(4.5)をインプットして計算することになる。ここで、注意しておきたいのは、正常細胞はシステムの最大値 K に近くなると増殖を止める、いわば制御の機能が働くという仮定を置いていることである。換言すれば、それが正常細胞の定義であるとも言える。破壊細胞からの修復がゼロかつ放射線を通じての破壊がない場合、 $r = 0$ の場合には、上の式は、

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}N_n(t) &= \left(1 - \frac{N_n(t)}{K}\right)\alpha_n N_n(t), \\ N_n(t) &= \frac{K}{1 + \left(\frac{K}{N_0} - 1\right)\exp(-\alpha_n t)} . \quad (4.6)\end{aligned}$$

ここで K は正常細胞数の上限に対応する。

これは、初期値 N_0 で最大値が K であるような成長曲線を表す。つまり正常細胞は最大値 K を超えることはなく、自己制御された増殖をしているということを表している。

次に線量率一定の放射線を当てた場合を考えてみる。この場合も簡単な演算すれば、解は一見複雑になるが、最大値が線量によって少し小さくなり、増殖率も少し小さくなるだけで、成長曲線であることには変わらないことがわかる。以下の表式から、放射線の効果が、どのように正常細胞数の最大値や増殖率を変えるか見て取れるであろう。

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}N_n(t) &= -(c + d_n) \cdot r(t) + \left(1 - \frac{N_n(t)}{K}\right)\alpha_n N_n(t), \\ N_n(t) &= \frac{K\gamma}{1 + \left(\frac{K\gamma}{N_0 - b} - 1\right)\exp(-\alpha_n \gamma t)} + \beta, \\ b &\equiv \frac{K}{2} - \frac{K}{2} \sqrt{1 - \frac{4(c + d_n)r}{\alpha_n K}}, \quad (c + d_n)r \leq \frac{\alpha_n K}{4}, \\ \gamma &\equiv \sqrt{1 - \frac{4(c + d_n)r}{\alpha_n K}}. \quad (4.7)\end{aligned}$$

5. 生体数理モデルの性質

前節で求めた正常細胞と破壊細胞の時間依存を理解するために、各々のパラメータの意味をモデルの数式を検討する中で理解しておこう。まず、色々なパラメータを下記にまとめる。

$N_n(t)$: 時刻 t における正常細胞の数

$N_b(t)$: 時刻 t における破壊細胞の数

$r(t)$: 時刻 t の放射線照射強度率

c : 放射線強度による破壊細胞発生の比例係数。

システムの感受性や環境（温度など）によって決まる。

ただし、正常細胞が一定のdensityである場合、密度が薄くなると密度に比例するので、 $g(N)$ で補正。

α_n : 正常細胞の増殖率

α_b : 破壊細胞の増殖率

μ_r : 誘発された破壊細胞の修復率

μ_a : 誘発された破壊細胞のアポトーシス率

$h(N)$: 放射線量率に比例する細胞変化係数の細胞密度依存性 (2.5) 参照

K : 環境収容力 (carrying capacity) と呼ぶ。システムが許容する最大正常細胞数を表す。

$g(N)$: コントロールされた細胞増殖率にかかる細胞数依存関数 (2.3) 参照

β : g に出るパラメータで、 $g = \beta N$ を境に振る舞いが変わる

d : 放射線照射による細胞発生の比例係数。 d_n は正常細胞。 d_b は破壊細胞を表す。

5.1. 増殖機能のみの場合 ($\mu_r = \mu_a = 0$)

例として P53 をロックアウトしたマウスなどのように、増殖はするがアポトーシスも修復機能もない細胞のシステムを考える。この時、微分方程式は

$$\frac{d}{dt} N_n(t) = -(c + d_n) \cdot r(t) + \left(1 - \frac{N_n(t)}{K}\right) \alpha_n N_n(t), \quad (5.1a)$$

$$\frac{d}{dt} N_b(t) = (c - d_n) \cdot r(t) + \alpha_b N_b(t). \quad (5.1b)$$

となり、破壊細胞数が修復して正常細胞数にフィードバックすることはないので、解が explicit に求められる。

$$\begin{aligned}
N_n(t) &= \frac{K\gamma}{1 + \left(\frac{K\gamma}{N_0 - \beta} - 1\right) \exp(-\alpha_n \gamma t)} + \beta, \\
N_b(t) &= \frac{(c - d_b)r}{\alpha_b} [-1 + \exp(\alpha_b t)], \\
\beta &\equiv \frac{K}{2} - \frac{K}{2} \sqrt{1 - \frac{4(c + d_n)r}{\alpha_n K}}, \quad (c + d_n)r \leq \frac{\alpha_n K}{4}, \\
\gamma &\equiv \sqrt{1 - \frac{4(c + d_n)r}{\alpha_n K}}, \tag{5.2}
\end{aligned}$$

(5.2)式で表された解を理解するために、極限を考えると以下のようになる。

$$\begin{aligned}
t \rightarrow \infty \quad N_n(t) &\rightarrow \frac{K}{2}(1 + \gamma), \\
N_b(t) &\rightarrow \infty, \tag{5.3} \\
t \ll 1 \quad N_n(t) &\rightarrow \left(\left(1 - \frac{N_0}{K}\right) \alpha_n N_0 - cr \right) t + N_0, \\
N_b(t) &\rightarrow (c - d_b)rt = (c - d_b)R, \\
R &\equiv \int_0^t r(t')dt' = rt. \tag{5.4}
\end{aligned}$$

(5.3)式は非常に長い時間が経過した後でも、正常細胞の数は、 K に限りなく近づくが、線量率の応じたファクター、 $\frac{1+\gamma}{2}$ (1より小さい)がかかるので、決して K にならないことを示している。また、無限の未来には破壊細胞の数が発散することを示している。(5.4)式は極めて短い時間では破壊細胞の数は3節と同様に照射された放射線の総量のみ依存し、細胞の増殖率に依存しないことを示している。これは、極めて短い時間ではLNTモデルが成立していることを意味している。

(5.2)式を $N_0 = 10, K = 100, c = 1, d_n = 0, d_b = 0, r = 0.1, 1, 10, \alpha_n = 1, \alpha_b = 1$ の場合に図示すると下図のようになる。

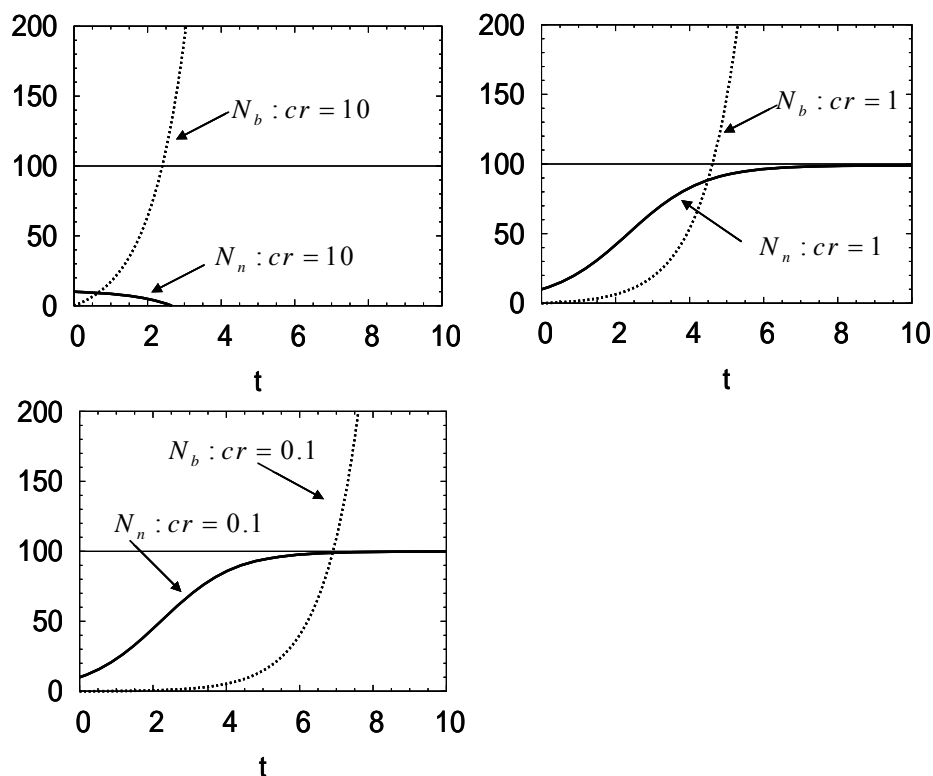


図 7. 様々な放射線照射強度率における正常細胞数と異常細胞数の時間依存

図 7 から以下のことが言える。

- ・ cr がある値より大きい場合
 - ・ 正常細胞数がある時刻でほぼゼロになる
- ・ cr がある値より小さい場合
 - ・ 正常細胞数が上限値 K に近づくが K に reduction factor がかかるので、上限値は線量率に応じて減る。
 - ・ 破壊細胞は照射し続けるといずれかの時刻で正常細胞数を上回り、がん化するかシステムが破壊される。

以上の結果は「修復機能がない場合、破壊細胞は増殖し続けるので、どんなに弱い放射線でも危険」ことを意味している。しかし、注意すべきは、破壊細胞数の増え方は R に応じて細胞死をもたらすので、この影響が増殖率を上回れば、破壊細胞は減少し、ゼロにできる。しかし、それは破壊細胞が死ぬという影響であり、正常細胞数は増殖はするが、その照射線量に従って上限値が抑えられるので、この兼ね合いが大切となる。もちろん、照射を停止すればこの限りではない。ガンの放射線治療はこれに相当している。修復機能の果たす役割が、この考察でわかる。マラーのショウジョウバエの精子の場合は、この段階では増殖しないので、事情が異なることを留意すべきである。

5.2.修復機能を持つ一般のケース

5.1 の結果を読んだ読者は、それではどんなに弱い放射線でも危険なのか？と思われるかも知れない。しかしながら、5.1 では細胞の回復機能である修復効果とアポトーシスを考慮していない。実際には、破壊細胞に対して修復効果と細胞死があり、修復された破壊細胞は正常細胞になり、修復不可能なものは自然に消滅する。さらに放射線照射による破壊細胞の死滅もある。細胞死以外を考慮すると、どうなるだろうか。

時刻 $t=0$ における正常細胞、破壊細胞の数をそれぞれ $N_0, 0$ とし、 $r(t) = r$ (r は定数) とすると、破壊細胞の密度が低い場合の $N_b(t)$ の解は以下のように解析的に得られる。

$$N_b(t) = \frac{cr}{\mu} [1 - \exp(-\mu t)]. \quad (5.5)$$

(5.5)式の極限を考えると以下のようなになる。

$$\begin{aligned} N_b(t) &\rightarrow \frac{cr}{\mu}, (t \rightarrow \infty) \\ &\rightarrow crt = cR. \left(t \ll \frac{1}{\mu} \right) \end{aligned} \quad (5.6)$$

(5.6)式は、長い時間が経過した後に破壊細胞数が一定の値になり、極めて短い時間では、破壊細胞数は総放射線量に比例して増加することを示している。

ただし、(5.6)式は $\mu \equiv \mu_a + \mu_r - \alpha_b > 0$ を満たす時のみ成立する。 $\mu > 0$ は修復効果とアポトーシスの効果が破壊細胞増殖率を上回ることを意味している。 $\mu > 0$ は実際の生物の細胞で成立しているかどうかを議論するために $\mu < 0$ と仮定すると、(5.5)式より

$$N_b(t) \rightarrow \infty, (t \rightarrow \infty). \quad (5.7)$$

となる。これは十分に長い時間が経過した場合には破壊細胞数が発散することを示している。しかしながら、実際には生物は自然放射線を常に受け続けているが、構成細胞が破壊細胞だけにはなっていない。したがって、 $\mu < 0$ ではなく $\mu > 0$ である。

ここで $N_0 = 10, K = 100, (c - d_b)r = 10, \alpha_n = 1, \alpha_b = 1, \mu = -0.5, -0.1, -0.05$ の際の(4.1)式の数値計算の結果を下図に示す。

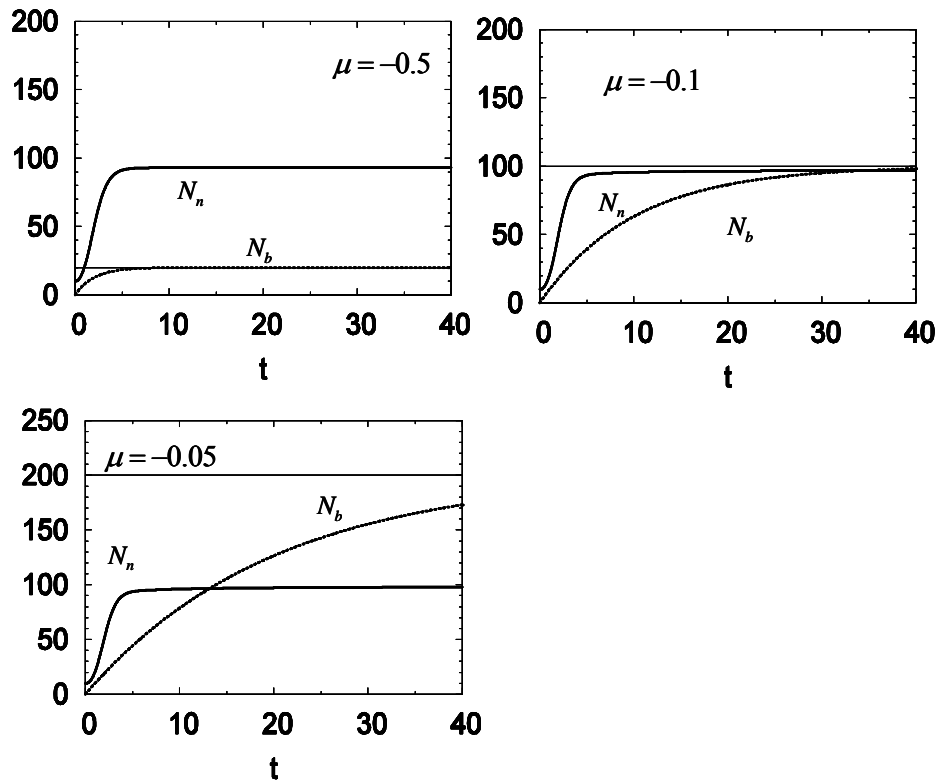


図 8 様々な μ における正常細胞数と破壊細胞数の時間依存。横の線は $N_b(t)$ の極限值 $\frac{c\Gamma}{\mu}$ を示している。

図 8 より、以下のことが言える。

- ・正常細胞数の挙動は 5.1 節のモデルとさほど変わらない
- ・破壊細胞数の挙動は増殖率が修復効果と細胞死とで相殺され、ある数に飽和するので、十分に長い時間が経過しても、増殖し続けることはない (5.1 節のモデルでは発散していた)。

本節で考えたように、細胞の回復機能である、修復効果と細胞死を考慮すると、5.1 節の結論である、「どんなに弱い放射線でも危険」という結果は得られないのである。

6. 慢性ひばくと急性ひばくの違い

本節では 4 節で紹介した LDM モデルを基に、同じ放射線量を浴びた場合に、長時間ゆっくりと照射する場合と、短い時間に一気に照射する場合の生物の細胞への影響の違いについて述べる。簡単のため細胞死は考慮しない。

時刻 T で照射を止める場合を考えると、解くべき微分方程式は以下のような

る。

$$\begin{aligned}
 & t < T \\
 & \frac{d}{dt} N_n(t) = \left(1 - \frac{N_n(t)}{K}\right) (\alpha_n N_n(t) + \mu_r N_b(t)) - cr, \\
 & \frac{d}{dt} N_b(t) = cr + \mu N_b(t). \quad (6.1)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & t \geq T \\
 & \frac{d}{dt} N_n(t) = \left(1 - \frac{N_n(t)}{K}\right) (\alpha_n N_n(t) + \mu_r N_b(t)), \\
 & \frac{d}{dt} N_b(t) = \mu N_b(t). \quad (6.2)
 \end{aligned}$$

初期条件を $N_0 = 10$, $N_b(t=0) = 0$ とし、パラメータは以下のように設定する。

$$K = 100, \alpha_n = 1, \mu = -0.5, \alpha_b = 3, \mu_a = 1, R = crT = 100, T = 2, 5, 10, 100$$

この際、総放射線量 R が一定値を取り、照射を止める時刻 T のみが異なっていることに注意して欲しい。その結果が以下の図である。

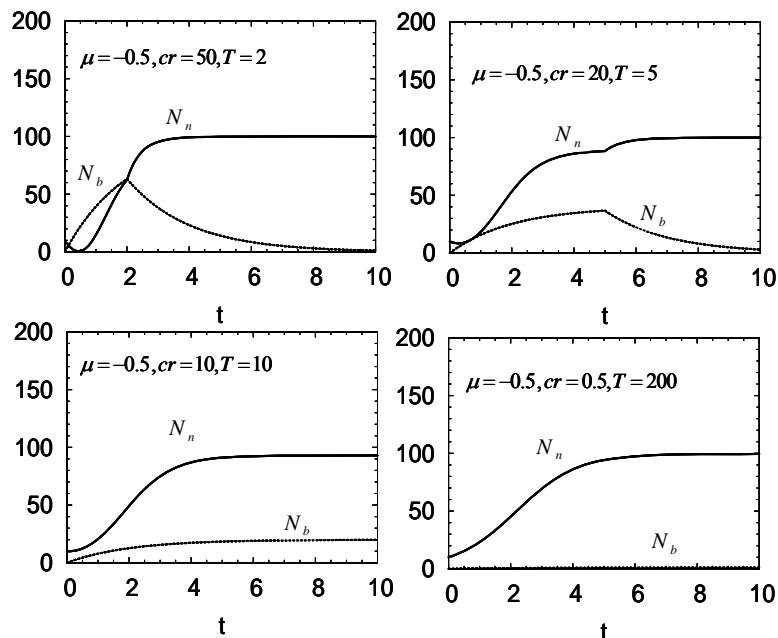


図9 総放射線量が一定の場合に照射を止める時間を変えた場合の正常細胞数と破壊細胞数の時間経過

図9から総放射線量が一定である場合、以下のことが言える。

- ・照射率 cr がある値より大きい場合（＝強い照射率を短時間に浴びせる）
いずれかの時間で破壊細胞数が正常細胞数を上回る。また、場合によっては正常細胞数がゼロになることもある
- ・照射率がある値より小さい場合（＝弱い照射率を長時間浴びせる）
正常細胞数はゼロにならないし、いくら時間が経っても破壊細胞数が正常細胞数を上回ることはない。

また、初期の正常細胞数が多いほど、正常細胞数が破壊細胞数を下回る可能性が少ないことも同じモデルから導かれる。

7. 結論

LDM モデルからは放射線の影響について次のような定性的な傾向があることが導かれた。

- ・LNT モデルは回復機能がない状況等の極めて限定された状態でのみ成立する。
- ・高い線量率の放射線を短時間に照射する場合、いずれ破壊細胞数が正常細胞数を上回る。また、正常細胞数がゼロ（≒生体の死）になることもある
- ・低い線量率の放射線を長時間に照射する場合、正常細胞数がゼロにならないし、いくら時間が経っても破壊細胞数が正常細胞数を上回らない
- ・初期の正常細胞数が多いほど、正常細胞数が破壊細胞数を下回る可能性が少ない。すなわち、回復機能である修復効果と細胞死が破壊細胞の増殖率を上回っている限り、長期間の低線量被曝においてガンにならない放射線の照射線量率の閾値（総放射線量ではない）がある可能性が予見される

また、これまでの研究の結果、現実の実験条件によって、以下のような効果があることが判明している。

1. 分割照射効果（解説：放射線の照射を断続的に行う場合があるが、それらが実験結果に影響する）
2. 時間間隔（解説：照射が終了してから、観測を行うまでの時間の間隔は照射する放射線の線量率によっては結果に影響する）

以上のような定性的な振る舞いは、現存する実験データの報告には散見されるが、統一的に説明できるモデルは今まで存在していない。本モデルが様々な実験を定量的にも再現できることを示せば、その意味は大きいと期待している。

現在、LDMモデルを、放射線生物分野では有名なマウスの突然変異頻度

のデータ³⁾に適用し、詳細な検討を進めている。

謝辞

本研究は京都大学キャンパスに研究室があるNPO法人知的人材ネットワークあいんしゅたいんが組織した検討会である低線量放射線検討会の議論から生まれた。検討会のメンバーに感謝したい。特に宇野賀津子氏（レイ・パストゥール医学研究センター）には多くの助言をいただいた。また、稲村卓氏（原子核物理学専攻理学博士・元理化学研究所研究員・前ワルシャワ大学客員教授）の物理学会誌での記事²⁾もこの研究の契機を与えてくれた。稲村氏と延與秀人氏（理化学研究所仁科加速器研究センター）は理研での直接の議論に応じていただいたことに感謝したい。阿部 光幸（京都大学名誉教授）、藤田 哲也（レイ・パストゥール医学研究センター）には多くの貴重なデータや助言をいただいた。

参考文献

- 1) H. J. Muller: Radiation Biology 1(1954) 475-479.
- 2) 稲村卓、日本物理学会誌 66 (2011) 863.
- 3) W. L. Russell and E. M. Kelly, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79 (1982), 539-541.