

基研研究会 放射線影響解明への分野横断による挑戦

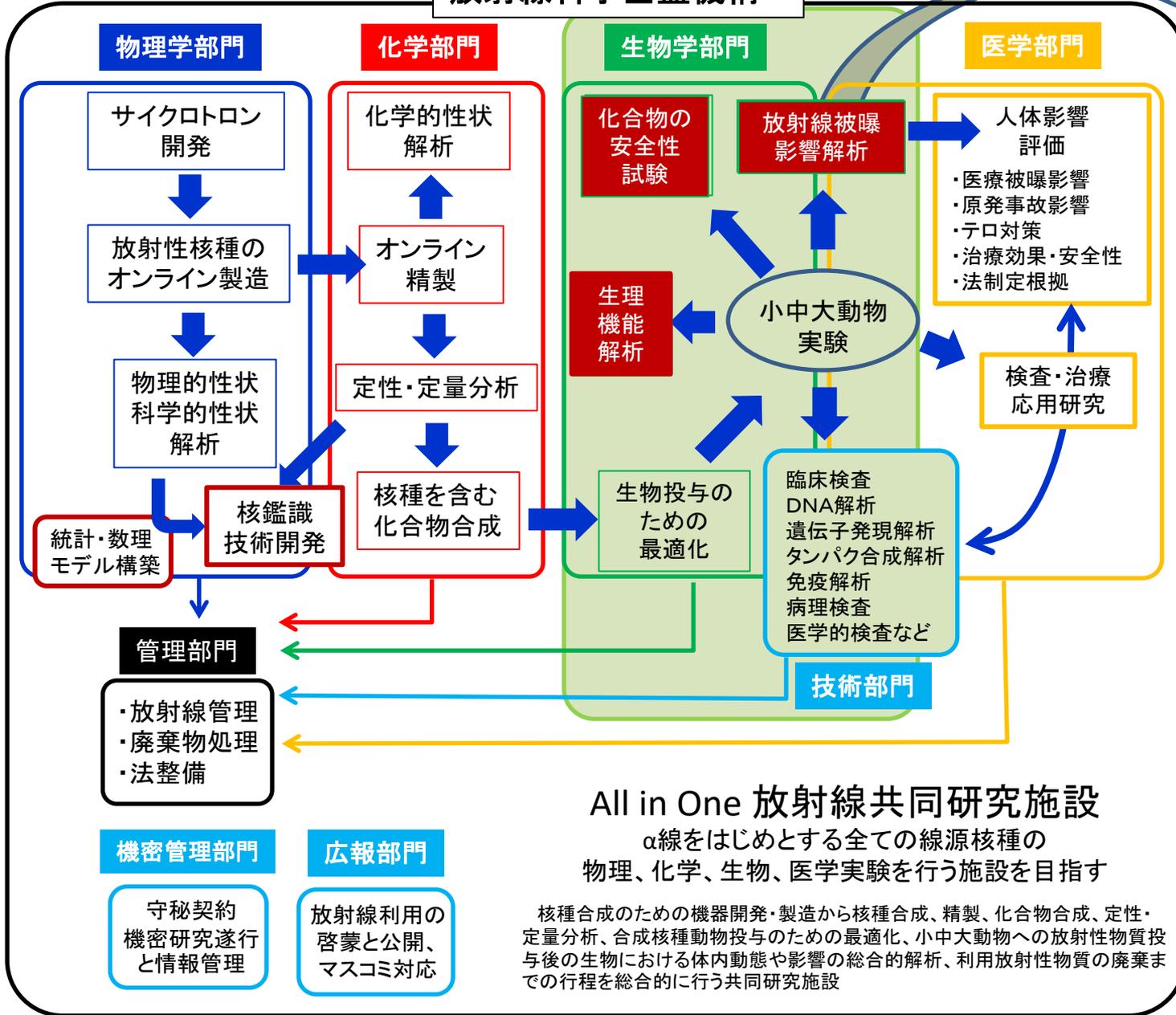
# 放射線科学基盤機構における 放射線影響研究グループの役割

大阪大学 放射線科学基盤機構  
中島裕夫



令和元年5月25日(土)  
京都大学  
基礎物理学研究所

## 放射線科学基盤機構



リスクの許容と拒否の境界を見つける

**All in One 放射線共同研究施設**  
 $\alpha$ 線をはじめとする全ての線源核種の  
 物理、化学、生物、医学実験を行う施設を目指す

核種合成のための機器開発・製造から核種合成、精製、化合物合成、定性・定量分析、合成核種動物投与のための最適化、小中大動物への放射性物質投与後の生物における体内動態や影響の総合的解析、利用放射性物質の廃棄までの行程を総合的に行う共同研究施設

## 放射線リスクの許容と拒否の境界を見つけるための 主な研究テーマ

1.  $\alpha$ 線、 $\beta$ 線、 $\gamma$ 線、X線、陽子線、中性子線の内部・外部被ばくによる生体反応の基礎からの解明を分野(物理、化学、生物、医学、薬学)横断的に行い、低線量放射線の分子、細胞、組織、個体レベルでの放射線感受性因子と影響発生機構の解明
2. 内部被ばくと外部被ばくの相同性(Svの妥当性)の評価
3.  $\alpha$ 線による新たな治療法の開発と安全性の確保のためのデータ収集

放射線外部照射だけではなく投与による内部照射も含まれるために  
安心の担保のためには医薬品の安全性試験と同等なハードルがある。

本日は医薬品の安全性試験を例に低線量放射線影響の検知を考える

# メビウスの帯には裏表が存在しない



良かれと思っていた事が気がつくとき裏目に

放射線も薬剤も作用と副作用は表と裏の関係ではない  
(益) (害)

**副作用を消せば 作用も消える**

ミノキシジル、バイアグラ etc ....

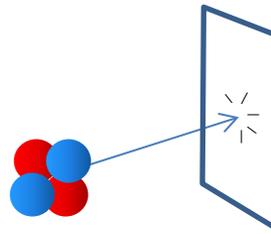
# 動物実験による副作用認知の限界

しかし、たとえ重大な副作用が判明しても利用価値があれば利用される

	スチルベストロール (DES)	サリドマイド	イレッサ (ゲフィチニブ)
目的薬効	流産防止剤	催眠鎮静剤	抗悪性腫瘍剤 非小細胞肺癌
投与対象者	妊婦	一般	がん患者
副作用 発症患者	投与妊婦の女兒	投与妊婦の出生児	投与患者
副作用 (薬害)	膣癌 (クリア細胞腺癌)	アザラシ肢症	間質性肺炎増悪化
薬害検出	特異的であるが 潜伏期が十年以上 動物実験の再試でも 確認できなかった	ウサギ生殖 試験で確認	死亡率 0.78% (183/23500) 副作用症例死亡率 40%
その後 副作用を認知 しながら使用	避妊薬(国内では未販売) 合成卵胞ホルモン (エストラジオール) 女性ホルモン剤の妊婦禁忌	血管新生抑制剤 (多発性骨髄腫)	間質性肺炎に 注意して使用

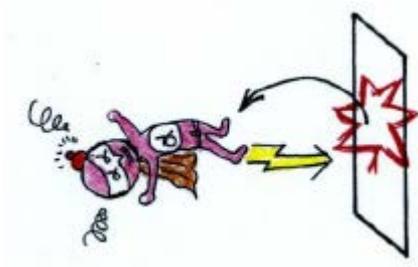
**薬物の作用と副作用は表裏一体であるため  
影響を認知してから  
その影響に注意しながら利用している**

**放射線も同様に  
同じ作用を悪用されたり善用されたりしている**



$\alpha$ 線は飛程が極短く、紙も通らないが、  
細胞破壊力が非常に強い放射線であるが故の

# $\alpha$ 線源の 悪用例



ミステリー小説のような事件

# $\alpha$ 線源のポロニウム-210による暗殺

2004年 パレスチナ自治政府大統領  
2006年 元ロシア連邦保安庁職員

ヤーセル・アラファート  
アレクサンドル・リトビネンコ



**FIGURE 8.5** Alexander Litvinenko, before and after radiation poisoning. Alexander Litvinenko was a former officer of the Russian Security Service who received political asylum in Great Britain. He was assassinated by the administration of a massive dose of polonium-210, presumably added to his food. He died 3 weeks later.

EJ Hall & AJ Giaccia.  
Radiobiology for the Radiologist  
8<sup>th</sup> ed. より

体重70kgの成人男性の場合**111MBq**  
で**致命的**であると推定されている。

質量に換算すると**670ng**  
塩1粒より小さな量

半数致死量 (LD<sub>50</sub>)  
シアン化カリウム 37万倍  
VXガス 240倍  
ボツリヌストキシン 0.1倍

元ロシア連邦保安庁職員のアレクサンドル・リトビネンコ

## 死亡までの経緯

- 0日目** 食後の腹痛と強い下痢で受診  
感染症として抗生剤投与  
経歴から暗殺の可能性有としてタリウム中毒が疑われる  
尿中からタリウム検出されず
- 14日目** 以降の白血球数が0になる  
急速に貧血、脱毛、など放射線障害の症状  
GM管で身体をサーベイしたが放射能検出されず  
抗生剤大量投与による副作用とされた
- 22日目** 血液塗沫標本のオートラジオグラフで $\alpha$ 線核種を検出  
ポロニウム中毒が疑われる
- 23日目** 死亡



BBC Newnightより

Amit C Nathwani, James F Down, John Goldstone, James Yassin, Paul I Dargan, Andres Virchis, Nick Gent, David Lloyd, John D Harrison, **Lancet 2016; 388: 1075–80, Published Online July 22, 2016**

## オートラジオグラフィーによる塗抹血液検体の放射能検出

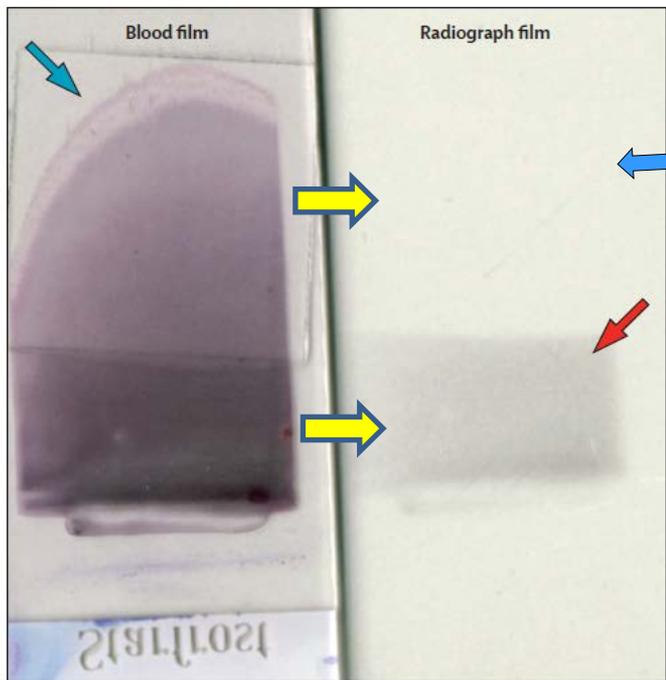


Figure 3: Radiograph film (right image) exposed to the patient's blood smear (left image) showing opacification (red arrow) in the exposed area of the smear but not in the adjacent area that was covered by a glass coverslip (blue arrow)

カバーガラスのあるところは遮蔽されてフィルムは感光せず。

カバーガラスのないところだけフィルムは黒く感光した。

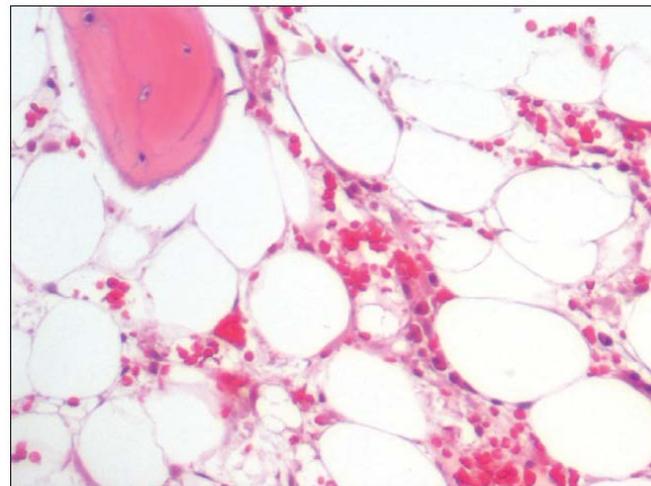


Figure 2: Haematoxylin and eosin-stained bone marrow trephine showing cartilage and adipocytes with very few haemopoietic precursors

## 最終骨髄像

	Cumulative dose (Gy)						
	Red bone marrow	Gut	Liver	Kidneys	Spleen	Skin	Testes
1 day after intake	0.8	0.2	5.0	8.1	2.9	0.6	0.8
2 days after intake	1.8	0.4	11	18	6.4	1.3	1.9
3 days after intake	2.7	0.6	17	27	9.9	2.0	2.9
4 days after intake	3.6	0.8	22	36	13	2.8	4.1
5 days after intake	4.5	1.1	28	44	16	3.6	5.2
10 days after intake	8.7	2.0	51	80	31	7.9	12
15 days after intake	12	2.8	70	110	44	13	19
20 days after intake	16	3.5	86	130	55	18	26
22 days after intake	17	3.7	92	140	59	20	29

GBq=gigabecquerels. 1 Bq=1 dissociation per second (releasing one alpha particle per second, with associated low-yield [10<sup>-5</sup>] gamma rays). 1 Gy=1 joule per kg.

Table 3: Cumulative doses to organs or tissues of a reference adult man after ingestion of 4.4 GBq of polonium-210, assuming 10% absorption to blood

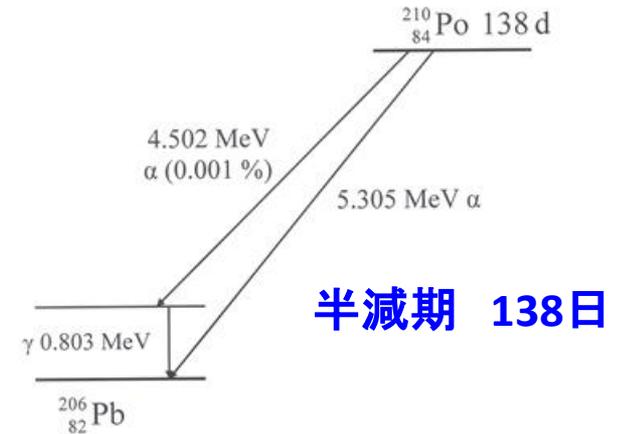
摂取せられたポロニウム210は

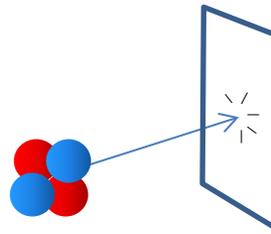
**4.4 GBq**

死亡まで22日間の推定蓄積線量

## 悪用 $\alpha$ 線源としての $^{210}\text{Po}$ の特徴

- 暗殺目的には、原子力発電所で生成した多量 (Bq) の  $^{210}\text{Po}$  を入手しなければならない
  - わずかな重量 (670 ng) で致死量に達する
  - $^{210}\text{Po}$  は飛程の短い  $\alpha$  線しか出さない
  - $\alpha$  線は紙も透過できないので、たとえ高線量でも持ち運ぶ人は被曝しない。だから、検問所で見つかることもない
  - 摂取者の体表からは放射線検知器で検出できない
  - 体内に摂取された  $^{210}\text{Po}$  の検出には、排泄物からのバイオアッセイが唯一の方法
  - 自己の熱で容易に揮発 (昇華) する
  - 摂取者から他人への内部被曝リスクが高い
- **致死量摂取者は救えない可能性が高くとも、病院スタッフの放射線防護のためには、早期に放射能毒性を疑い特定することが重要である。**





$\alpha$ 線は飛程が極短く、紙も通らないが、  
細胞破壊力が非常に強い放射線であるが故の

# $\alpha$ 線源の 善用例

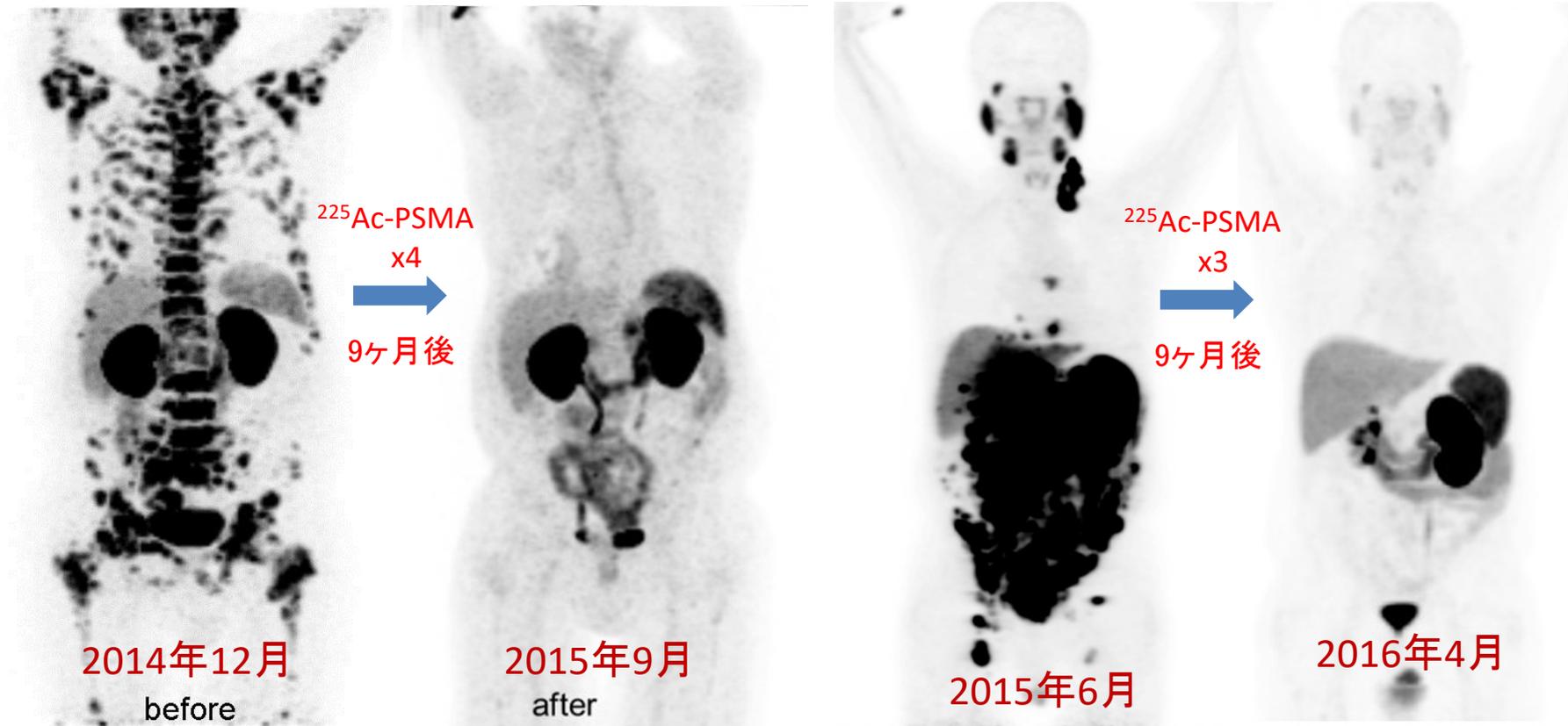


最初は信じられなかったミステリアスな治療法

## $^{225}\text{Ac}$ -PSMA ( $\alpha$ 線治療)による転移前立腺がんの完全消失

$^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 for PSMA-Targeted  $\alpha$ -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. (PSMA: Prostate-specific membrane antigen )

Clemens Kratochwil, Frank Bruchertseifer, Frederik L. Giesel, Mirjam Weis, Frederik A. Verburg, Felix Mottaghy, Klaus Kopka, Christos Apostolidis, Uwe Haberkorn, and Alfred Morgenstern, University Hospital Heidelberg, Department of Nuclear Medicine, The Journal of Nuclear Medicine, Vol57, 1941-1944, 2016.



**Figure 1:** PET/CT images of patient with extensive metastatic disease before (left, Dec 2014) and after therapy (right, Sep 2015) with  $^{225}\text{Ac}$ Actinium-PSMA-617 showing complete imaging response. The PSA (prostate specific antigen) value dropped from  $>3000$  ng/ml to  $<0.1$  ng/ml. © EU, 2016

## 善用 $\alpha$ 線源としての $^{225}\text{Ac}$ の特徴

- 短半減期(10日)なので体内に長く留まらない
- $\alpha$ 線は飛程が短いので体内では細胞1個分ほどしか飛ばない
- $\alpha$ 線は紙も透過できないが、細胞破壊力は大きい
- 腫瘍特異的に $\alpha$ 核種を取り込ませられたら腫瘍細胞だけ破壊することができる
- 全身投与なので未確認の小さな転移巣にも効果がある
  - 数回の全身投与で微小転移巣に至るまでがん治療できる
  - $\alpha$ 核種試薬の組織特異性を確立することが重要条件

ただ、 $\alpha$ 核種については、過去の血管造影剤(トロラスト)による医療被曝発がんのトラウマがあるので慎重な考え方もある

# X線造影剤トトロラスト(Thorotrast)による発がん(肝がん)

## α線核種のトリウム232が原因

二酸化トリウム( $\text{ThO}_2$ )の25%コロイド溶液

1930~1940年代 X線造影剤として使用された

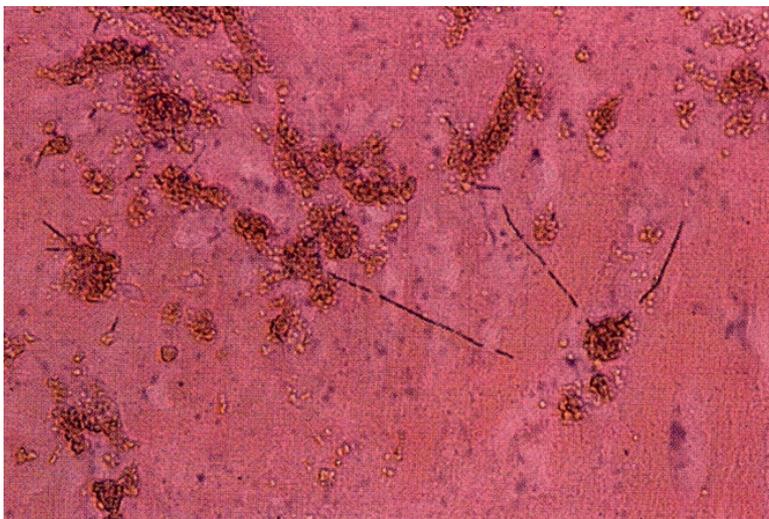
20~30年後高頻度に肝がん、白血病が発生した

### トトロラスト肝がん:

胆管細胞癌 44/102 (43.1%)

血管肉腫 39/102 (38.2%)

肝細胞がん 16/102 (15.7%)



肝に沈着したトトロラストから30年たっても  
α線が放出されている。(Autoradiography)



物理学的半減期が  
140.5億年と非常に長く  
安定核種までに  
α線を6回、β線を4回出すために

悲劇が起こった

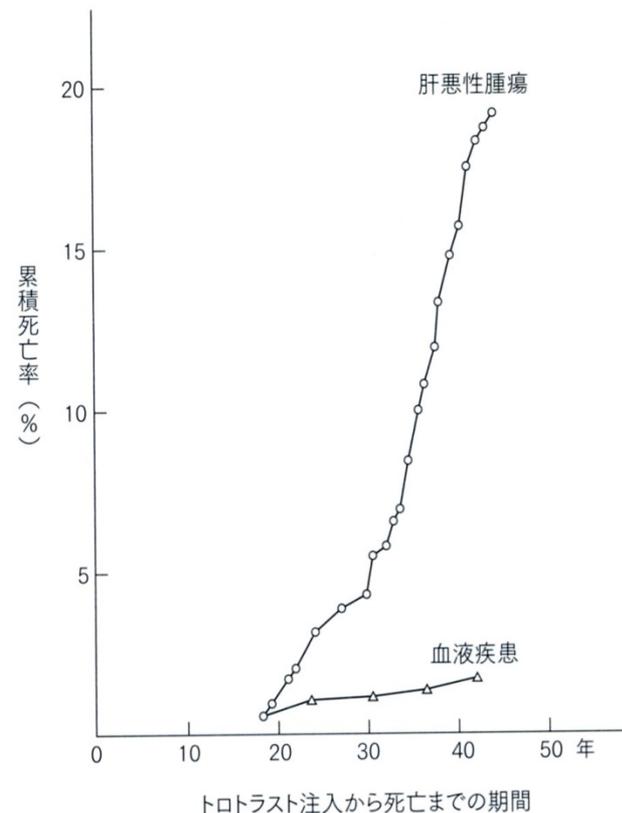
# トトロラスト血管内注入による 医療被ばくの影響

日本、西ドイツ、デンマークの3か国の疫学調査における  
実測値、期待値、相対リスク

死 因		日 本			西ドイツ			デンマーク		
		1983年現在(244人)	1983年現在(2334人)	1983年現在(790人)	実測値 (人)	期待値 (人)	相対リスク	実測値 (人)	期待値 (人)	相対リスク
肝臓	肝悪性腫瘍	50***	1.0	50	347***	2.4	144.6	93***	0.9	103.3
	肝硬変(肝繊維症)	16***	3.0	5.3	292***	51.3	5.7	—	—	—
骨髄	リンパ性白血病	0	0	—	3	2.4	1.3	23***	3.1	7.4
	リンパ性以外の白血病	2*	0.3	6.7	35***	3.7	9.5			
	その他の血液疾患	2*	0.3	6.7	20***	1.2	16.7			
	多発性骨髄腫	0	0	—	4*	1.2	3.3	—	—	—

\* P<0.05、\*\*\* P<0.001

論文[1]より各国で有意に増加が認められた死因のみを抜粋して引用



**α核種**

**半減期**

$^{225}\text{Ac}$

10 日

α線 4回

$^{211}\text{At}$

7.2 時間

α線 1回のみ

大阪大学

---

$^{232}\text{Th}$

140.5億年

α線 6回

**微量影響研究の目的は  
副作用を調べて排除するのではなく  
放射線(薬物)の量と作用(影響)の  
相関関係を定量的に調べて認知する  
そして**

- ・許容できる量と許容できない量の境目を見つける**
- ・状況、用途に合わせた使い方を見極める**

放射線も  
医薬品が世に出るまでにクリアしている  
ハードルを同じように超える必要がある

医薬品安全確保のために必ず行われている

## 医薬品の安全性試験

前臨床試験（動物実験）

臨床試験（治験）

製造販売後臨床試験

## 動物実験

マウス  
ラット  
ウサギ  
イヌ  
サル

せいぜい数百匹

## 疫学

### コホート研究(Cohort study)

対象グループを決めてからその対象が  
どのように変化するかを追跡研究する

### ケースコントロール研究(Case control study)

発生した事象(疾患、影響)を持っている  
対象グループの共通性を追究する

数千～数十万  
百万を越える事も

交絡因子が妨げになる

# 動物実験

1. 1系統のマウスで何百匹実験しても遺伝学的にマウス1系統は、ヒト1個人に相当するのでヒトへのリスク推定には大きな危険を伴う。
2. ヒトへのリスク推定でマウスなどのモデル動物を使う場合にヒトとの種差をどこまで共通化できるかが重要となる。

# タミフル

## リン酸オセルタミビル

### A・B両型のインフルエンザに作用する

ノイロミニダーゼ(neuraminidase, NA)という酵素(糖タンパク質)を阻害することによりインフルエンザウイルスが感染細胞表面から遊離することを阻害し、他の細胞への感染・増殖を抑制する

タミフルは2001年2月の国内発売以来、2007年3月現在でのべ約3500万人が使用した。2007年までに服用後の死亡が報告されたのは54人で、転落などの異常行動で亡くなったのは(2007/2/28までに)5人となる。5人の死亡時の年齢は12~17歳。

$$59 \div 35000000 \times 100 = 0.00017\% \text{ 死亡率}$$

**1人検出するのに約60万人の服用が必要**

# 臨床試験(治験)

## 第I相 (フェーズ I)

自由意思に基づき志願した**健全成人を対象**とし、被験薬を少量から段階的に増量し、被験薬の薬物動態(吸収、分布、代謝、排泄)や安全性(有害事象、副作用)について検討することを主な目的とした探索的試験である。

## 第II相 (フェーズ II)

第II相試験は第I相の結果をうけて、**比較的軽度な少数例の患者を対象**に、有効性・安全性・薬物動態などの検討を行う試験である。多くは、次相の試験で用いる用法・用量を検討するのが主な目的であるが、有効性・安全性を確認しながら徐々に投与量を増量させたり、プラセボ群を含む3群以上の用量群を設定して用量反応性を検討したり、その試験の目的に応じて様々な試験デザインが採用される。

## 第III相 (フェーズ III)

上市後に実際にその化合物を使用するであろう**患者を対象**に、有効性の検証や安全性の検討を主な目的として、より大きな規模で行われるのが第III相である。それまでに検討された有効性を証明するのが主な目的であるため、ランダム化や盲検化などの試験デザインが採用されることがほとんどである。数百例以上の規模になることもあるため

## 製造販売申請

第I相から第III相までの試験成績をまとめ、医薬品製造販売申請が行われる。規制当局による審査を受けて承認されると医薬品としての販売が可能となる。

## 第IV相(フェーズ IV)

**製造販売後臨床試験**と呼ばれ、実際に**市販した後に広く使用される**ことにより、第III相まででは検出できなかった予期せぬ有害事象や副作用を検出するのが主な目的である(5年間)。

# 微量化学物質や低線量放射線による影響の研究意義

低量曝露の懸念とは

発がんと次世代への遺伝影響の存否

低用量の安全域とは

「受け入れられないリスク」がない領域

ゼロリスクは存在しない  
受け入れられるリスクの社会的合意  
(リスクコミュニケーション)

## Regulatory Science としての低用量影響研究

### 低用量影響の定量的評価の課題

- ・膨大なサンプルを以てしても統計学的に活路を見出しにくい低線量影響
- ・多量サンプルを得やすい *In vitro* 研究の個体影響 への外挿の難しさ
- ・個体を用いた検出系の検出感度のUPと新検出方法の開発
- ・統計に代わる数理モデル構築と根拠のあるパラメーターの設定

# 微量作用で最も気になる突然変異の検出方法

## 変異原性試験

### DNAの損傷と修復を検出

pol-assay

rec-assay

Umu-assay

コメットアッセイ

不定期DNA合成

DNA塩基配列決定  
(DNAシーケンシング)

## 遺伝毒性試験

### 形質変化で突然変異を検出

エームス試験 (Ames test)

マウスリンフォーマ試験

染色体異常試験

小核試験

姉妹染色分体交換試験 (SCE)

遺伝子突然変異試験

形質転換試験 (発がん試験を含む)

優性致死試験

特定座位法

スポットテスト

遺伝子発現量の検出

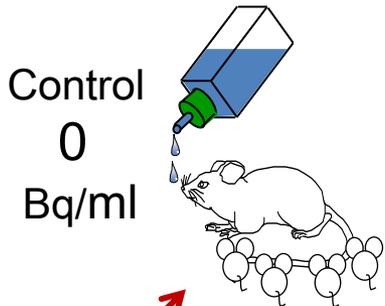
# セシウム137の内部被曝による継世代影響実験

$^{137}\text{Cs}$  水給水

世代交代を繰り返す

子孫での影響を調べる

A/J JmsSlc mice



$^{137}\text{Cs}$   
100  
Bq/ml

F<sub>1</sub>

F<sub>2</sub>

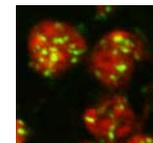
F<sub>34</sub>

F<sub>34</sub>

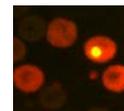
全臓器の  $^{137}\text{Cs}$  含有量  
(Gamma scintillation counter)



肝細胞のDNA2本鎖切断  
 $\gamma$ -H2AX Foci count



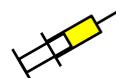
骨髄 染色体異常  
小核試験



肺腫瘍 発生率  
増殖速度



血漿中の酸化ストレス  
抗酸化物質



DNA塩基配列変異蓄積性の検出  
特異的発現蛋白の同定

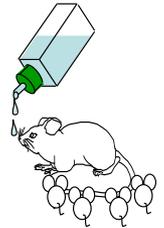
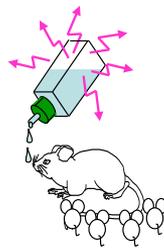


心臓、肝臓のメタボローム解析



$^{137}\text{Cs}$   
100 Bq/ml = 0.00000000000031g/ml

Whole genome sequencing at F<sub>0</sub>, F<sub>20</sub>, F<sub>22</sub> and F<sub>23</sub>



A/J マウス家系図  
と  
直系動物番号

全ゲノム解析世代



**137Cs (100Bq/ml)0**      ♀    ♂      **Control (0Bq/ml)**

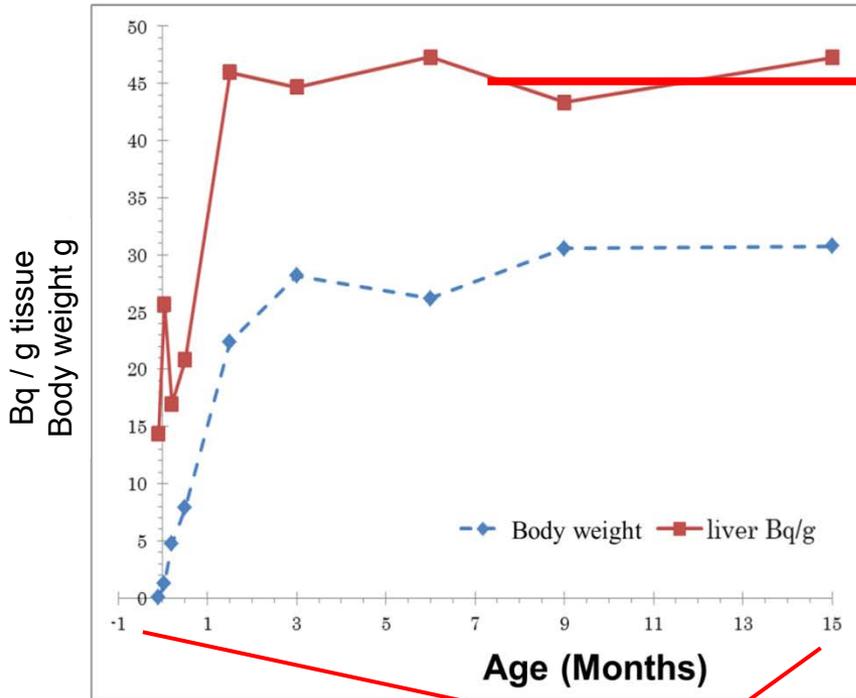
	137Cs (100Bq/ml)0		♀	♂	Control (0Bq/ml)		
	♀	♂	2	55	♀	♂	
F0	60	66			127	128	
F1	6	8			165	167	
F2	14	15			173	175	
F3	18	21			185	188	
F4	61	62			241	242	
F5	86	87			297	300	
F6	93	95			329	330	
F7	118	121			366	370	
F8	153	155			424	427	
F9	167	169			50	51	
F10	189	192			71	72	
F11	261	264			122	127	
F12	303	306			210	213	
F13	342	343			241	244	
F14	356	357			295	297	
F15	382	383			335	338	
F16	398	400			410	417	
F17	424	428			495	500	
F18	459	461			530	531	
F19	492	494			557	559	
F20	531	533			577	578	
			♀	♂			
F21	566	572	F1(F21)	576	577	589	591
F22	587	590	F2(F22)	1	2		
F23	608	611	F3(F23)	15	20		
F24	633	637	F4(F24)	24	30		
F25	664	668	F5(F25)	42	45		
F26	672	673	F6(F26)	68	71		
F27	690	692	F7(F27)	93	94		
F28	706	709	F8(F28)	121	125		
F29	719	721	F9(F29)	141	143		
F30	731	735					
F31	733	776					
F32	802	804					

137Cs → 0Bq

F<sub>20</sub>

F<sub>2</sub>  
F<sub>3</sub>

# $^{137}\text{Cs}$ 水(100Bq/ml)飲水群の $^{137}\text{Cs}$ 体内量の推移(胎児~15ヶ月齢)



## ゲルマニウム半導体検出器による 全身のガンマ線測定

Germa Whole body count

	体重 g	Bq/g	Bq/個体
Average	24.8	93.54	2312.97
95%CI	1.8	15.14	337.07



## 実験マウスの内部被ばく線量評価

内部被ばく評価法

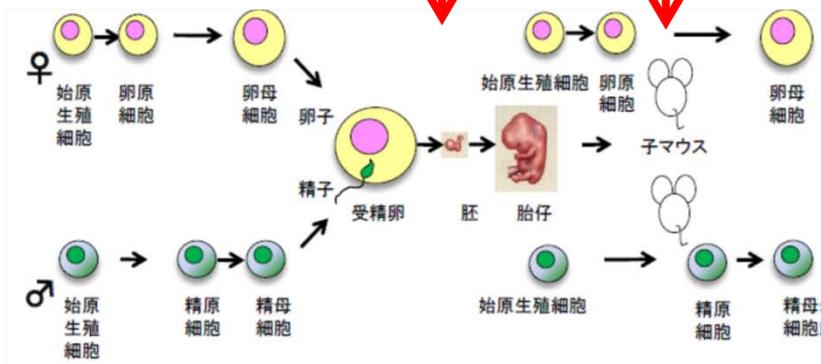
	$\mu\text{Gy}/\text{day}$	1世代平均積算 mGy (108日)
単純物理計算による $\beta$ 線+ $\gamma$ 線(寄与率5%として)	336.4	36.33
EGS5*	319.9	34.55
PHITS**	350.6	37.87

\*Electron Gamma Shower Version 5

(by Daiji Endoh, Rakuno Gakuen Univ.)

\*\*Particle and Heavy Ion Transport code System

(by Satoru Endo, Hiroshima Univ.)



スライドに使用したグラフや表データにつきましては

ご迷惑をかけてまいりました

すみません。

論文

~~誤植~~ 一で作業中では

ご迷惑の無いように努めます。



# <sup>137</sup>Cs群と対照群の同世代子孫間を比較した結果

γ-H2AXフォーカスによるDNA2本鎖切断状況  
A/J mouse liver

DNA2本鎖切断が100Bq/ml群で対照群より有意に多く発生していた。

マルチカラーFISH法による  
第10世代目マウス染色体異常の解析  
21X Mouse Multicolor FISH Probe Kit  
(Meta System, Germany)

全ての細胞に共通した継世代的染色体異常は認められなかった。

小核試験  
Micronucleus Test

両群間で差はなかったが、F<sub>10</sub>では<sup>137</sup>Cs群の方の小核出現率が低かった。

1, 2, 5, 15 世代間における<sup>137</sup>Cs水  
(100Bq/ml) 給水群と対照群の  
一塩基変異数の比較  
Whole genome sequence

いずれの世代の群間でも1塩基変異に大きな差は認められなかった。

ウレタン誘発、自然発生 肺腫瘍  
Carcinogenicity

両群間で肺腫瘍の発生率には差がなかったが、<sup>137</sup>Cs群の腫瘍増殖速度が抑制されていた。

抗腫瘍性免疫能  
Antitumor immunity

加齢とともに減少する抗腫瘍免疫能が<sup>137</sup>Cs群では遅延していた。

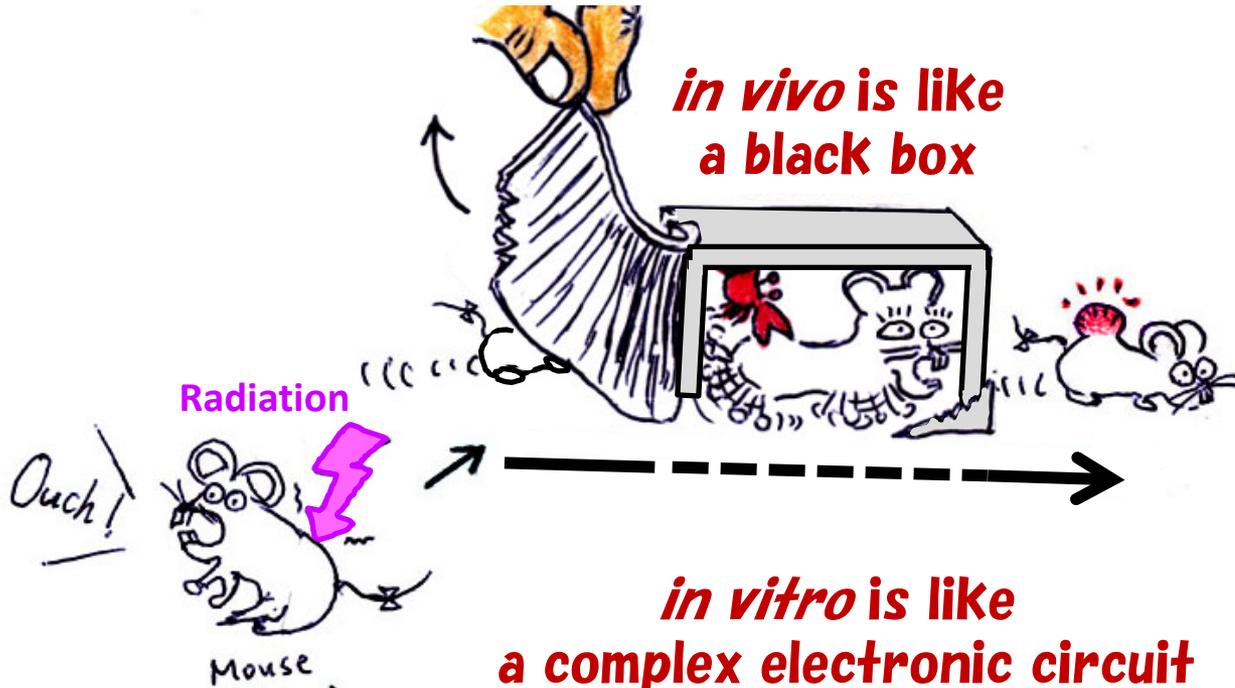
# マウスが遺伝性影響の実験動物として使える理由

次世代自然突然変異率についてはヒトとマウスはほぼ同じである

	1世代当たりの 突然変異率	1世代、1塩基 あたりの 塩基変異率	1世代の 平均期間 (月齢)	遺伝子数	ヒトに対する 塩基配列の 相同性
ヒト	$3.6 \times 10^{-6}$	$1.2 \times 10^{-8}$	300	30,000	
マウス	$6.1 \times 10^{-6}$	$0.54 \times 10^{-8}$	3	30,000	97 %
ショウジョウバエ	$1.8 \times 10^{-6}$		0.3	13,000	60 %

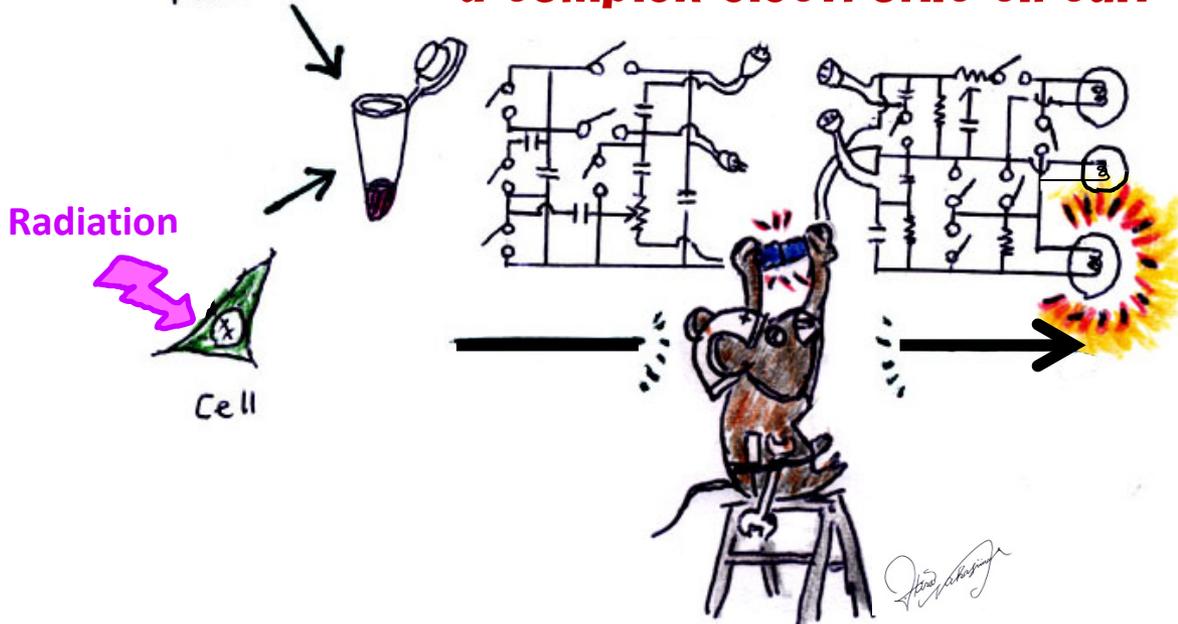
(Drost JB et al. 1995)

***in vivo* is like  
a black box**



Tumor  
Malformation  
Hereditary Disease

***in vitro* is like  
a complex electronic circuit**

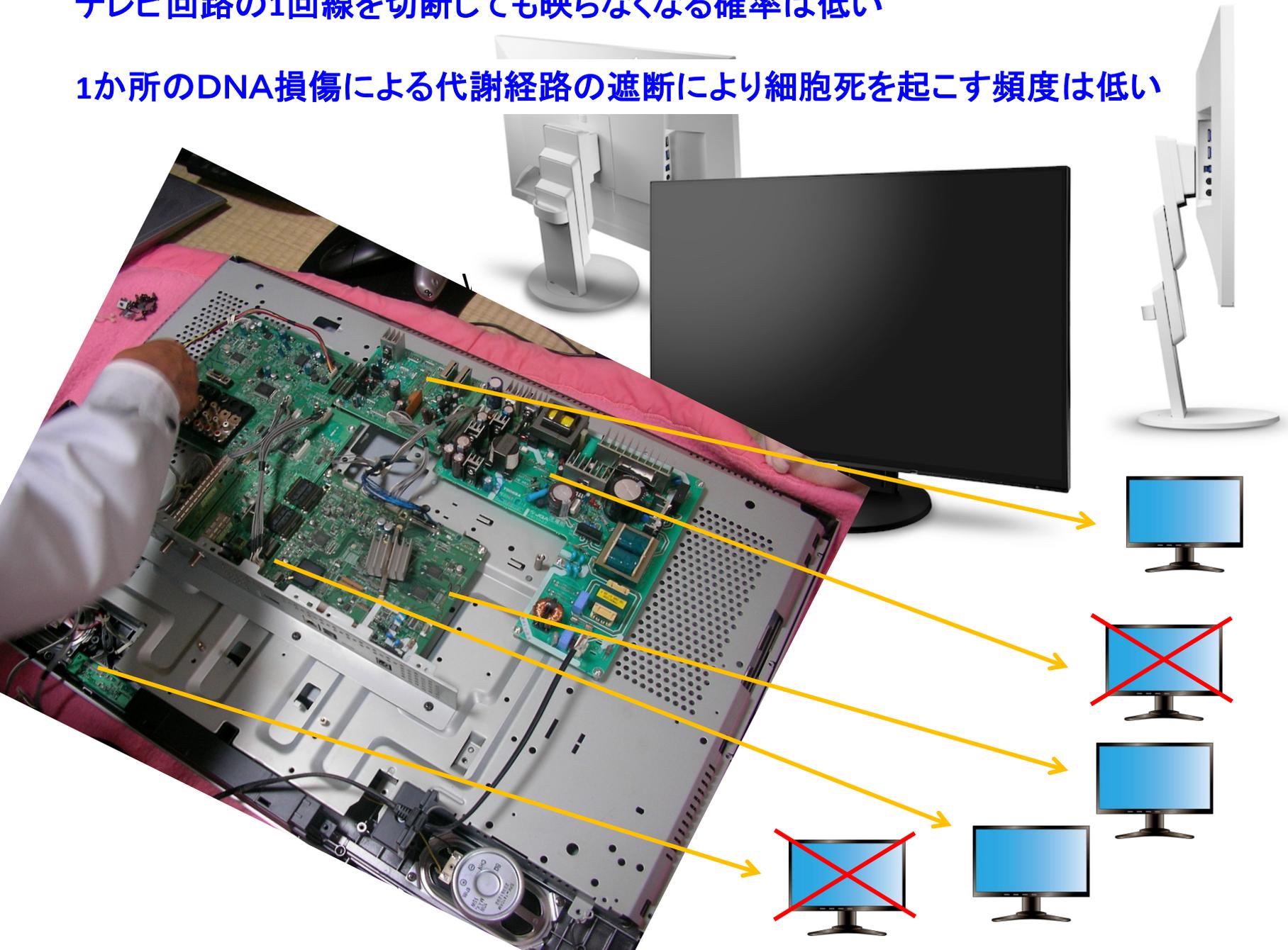


Tumor  
Malformation  
Hereditary Disease

*Hand-drawn signature*

テレビ回路の1回線を切断しても映らなくなる確率は低い

1か所のDNA損傷による代謝経路の遮断により細胞死を起こす頻度は低い



4930万世帯の普及率93% 約4600万世帯  
1世帯当たりの平均保有台数 1.83台



日本全国のカラーテレビ台数 約8400万台

全国のテレビ1億台が全部見られなくなったら



60兆台から比較すると約50万分の1の台数

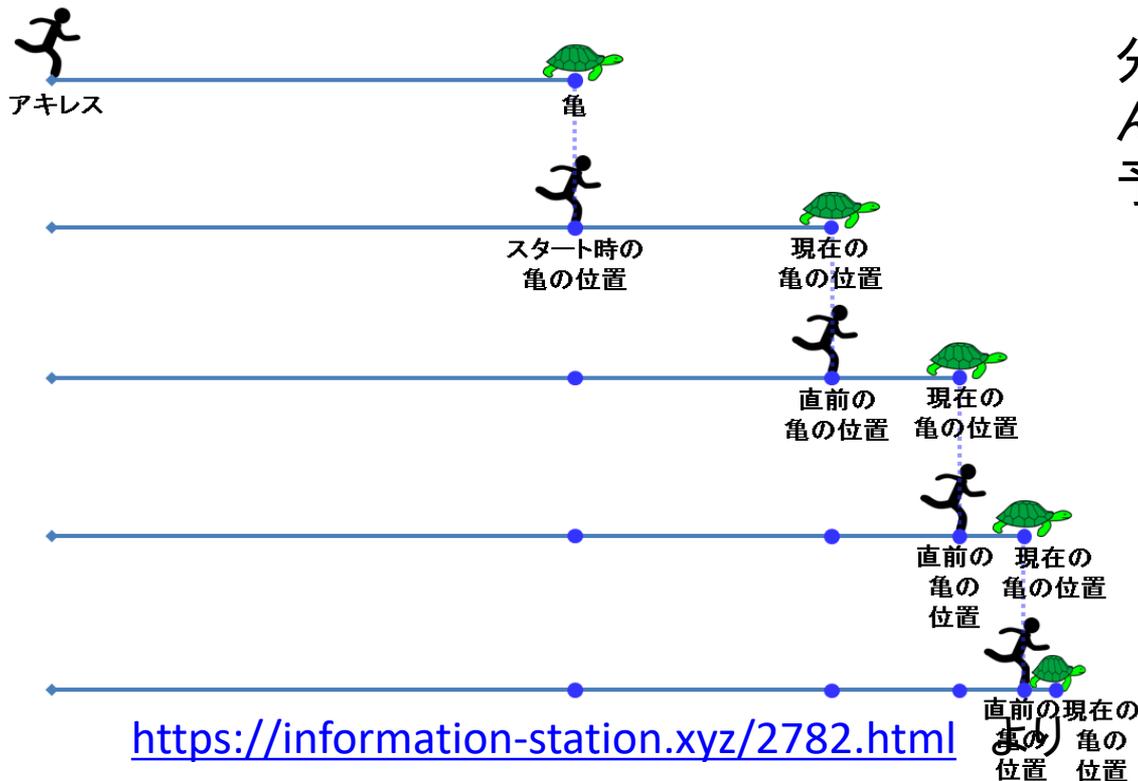
ヒトの体は約60兆個の細胞とすると  
100mg 相当の組織が死滅したことになる

分子レベルで個体影響を起こす線量を考えると  
膨大な線量が必要である



# ゼノンのパラドックス

アキレスと亀のパラドックス、直前の亀の位置と現在の亀の位置の推移



分子レベルで生物影響をどんなに考えても個体影響を予測するのは難しい

ネガティブデータの証明も難しい

先にエンドポイントとなる個体影響がわっていないければ、分子レベルで悪影響の可能性をいくらでも示すことができる。

アリストテレスにおける現実的無限と可能的無限の議論

全体としての有限性と、  
部分における無限性という二つの側面

## 微量放射線の有益性を調べる

曝露により発生

ゼロ曝露にすると

紫外線

皮膚がん

骨形成以上  
(くる病)

電離放射線

がん  
遺伝性影響

?

残念ながら実験は困難  
食物中からの $^{40}\text{K}$ 除去

# まとめ

## 微量放射線影響の研究の方向性

アキレスと亀の話から分かるように  
分子レベルへの研究は個体现象の説明をするために大変有効であるが、個体影響がわからない状況での分子レベルの研究からの個体影響リスク予測は、反応の選択肢が途方もなく多すぎて不可能にちかい

まずは、個体レベルでの影響を確認してから、その原因追究に分子レベル研究を利用する形がベスト

あるいは、統計学的なアプローチが難しいと予想される場合には、確認された個体影響をもとに数理モデルを構築することで予測を試みる

***In vivo*実験は泥臭いが非常に大切！**

ご静聴有難うございました



一服中です