



# 放射線により損傷する細胞プールの 細胞競合による維持に関する数理モデル

電力中央研究所  
原子力技術研究所 放射線安全研究センター  
内之宮光紀

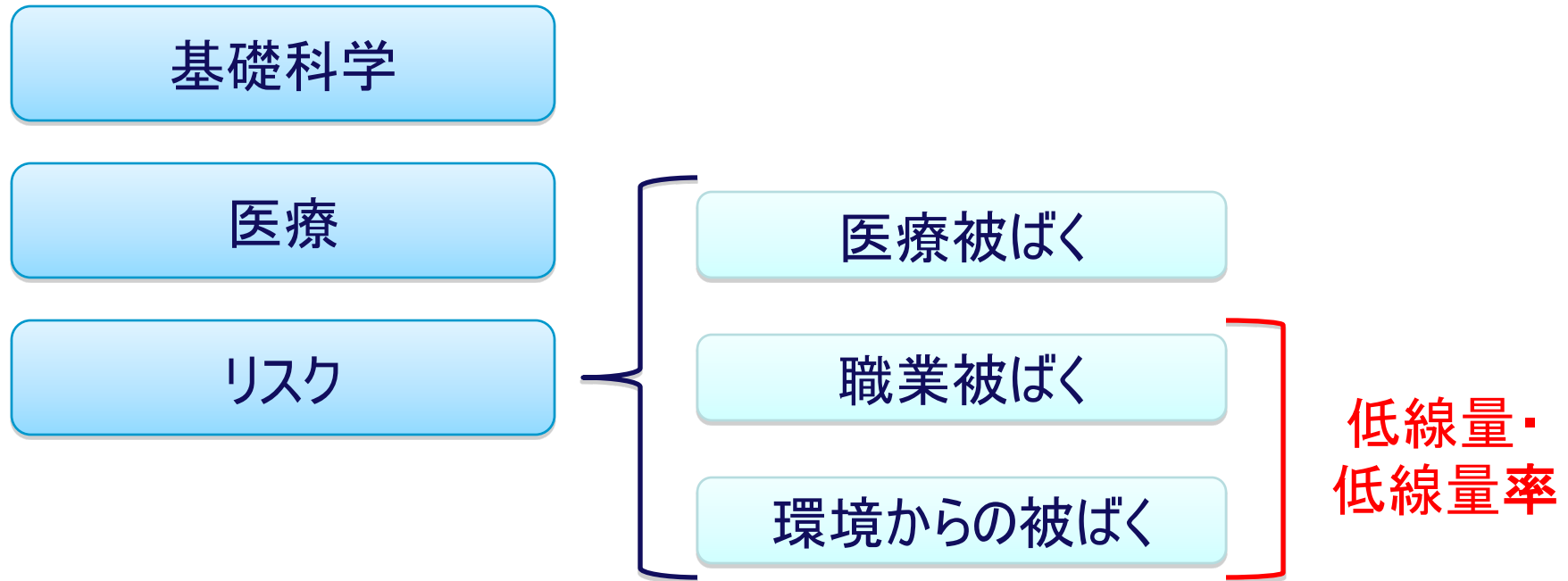
共同研究者：吉田和生<sup>a</sup>、近藤雅裕<sup>b</sup>、富田雅典<sup>a</sup>、岩崎利泰<sup>a</sup>

<sup>a</sup>電力中央研究所、<sup>b</sup>産業技術総合研究所

2019年5月24日

 電力中央研究所

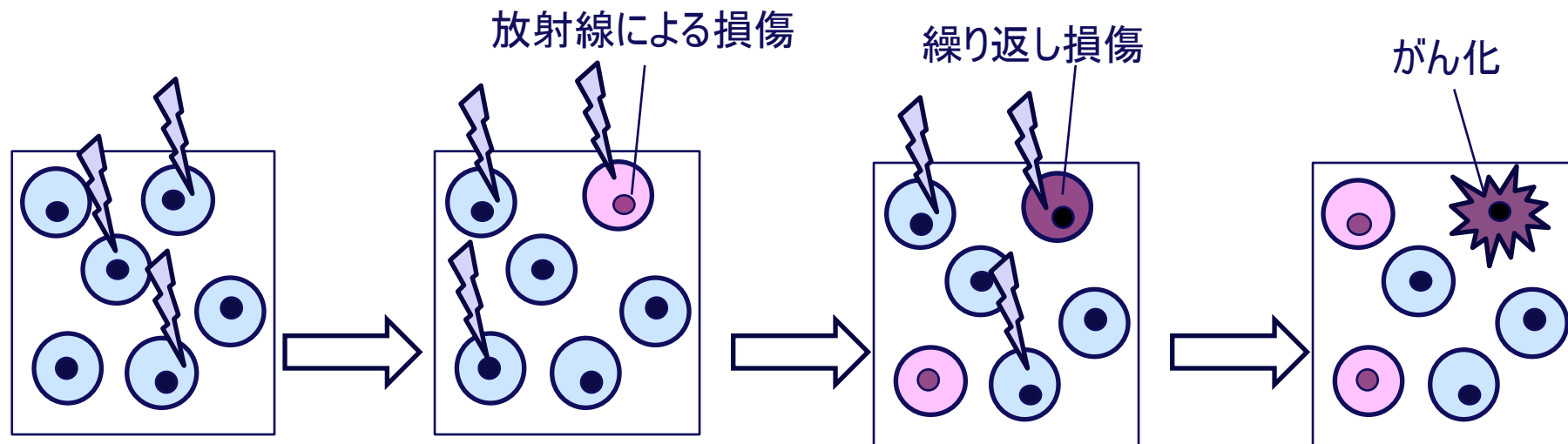
# 放射線生物学研究の出口



低線量 : <math><100 \text{ mGy}</math>

低線量率 :  $0.1 \text{ mGy/min} = 6 \text{ mGy/hr}$  (UNSCEAR 2010)

# 放射線とがん

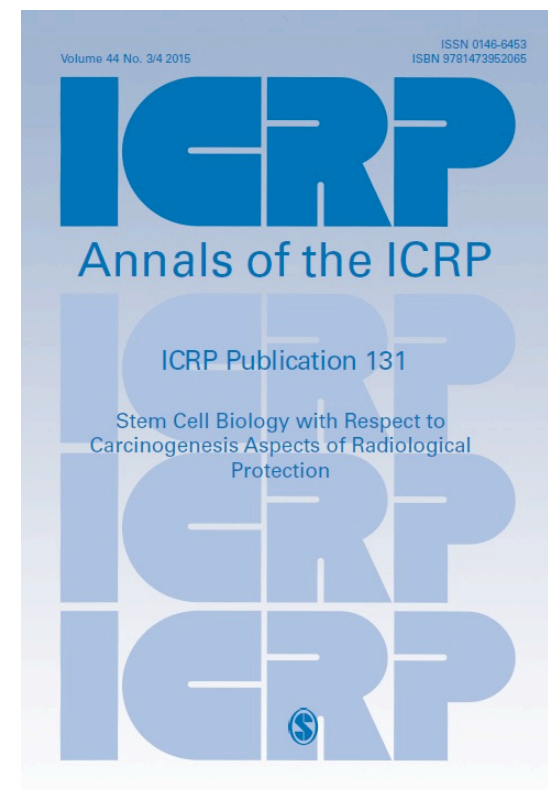
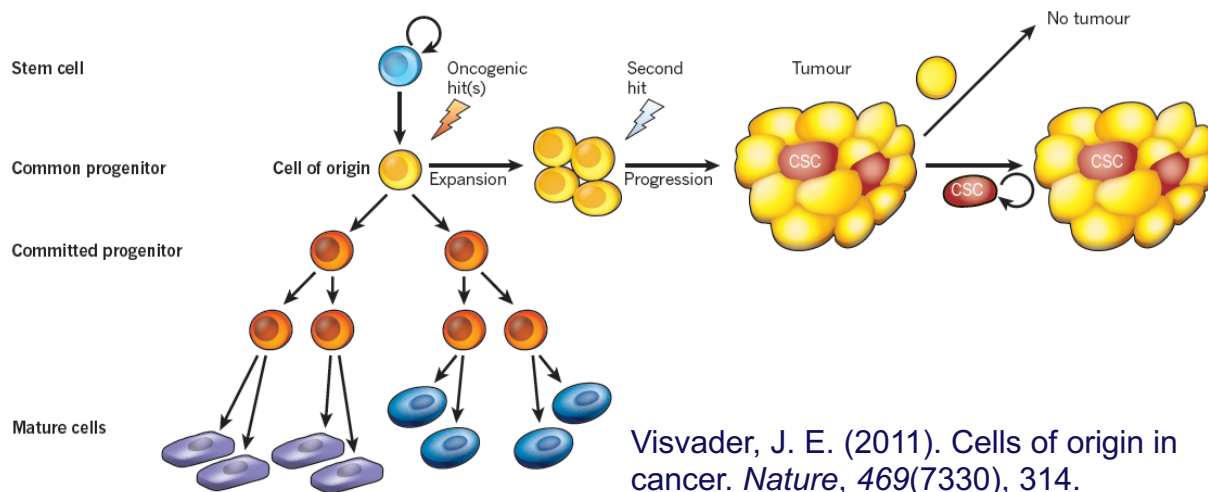


- 標的となる細胞（幹細胞）が放射線によって損傷する
- 放射線により生じた損傷が治る前に繰り返し損傷が生じて蓄積することによりがん化の原因となる

# ICRP幹細胞報告書 (Publ 131)

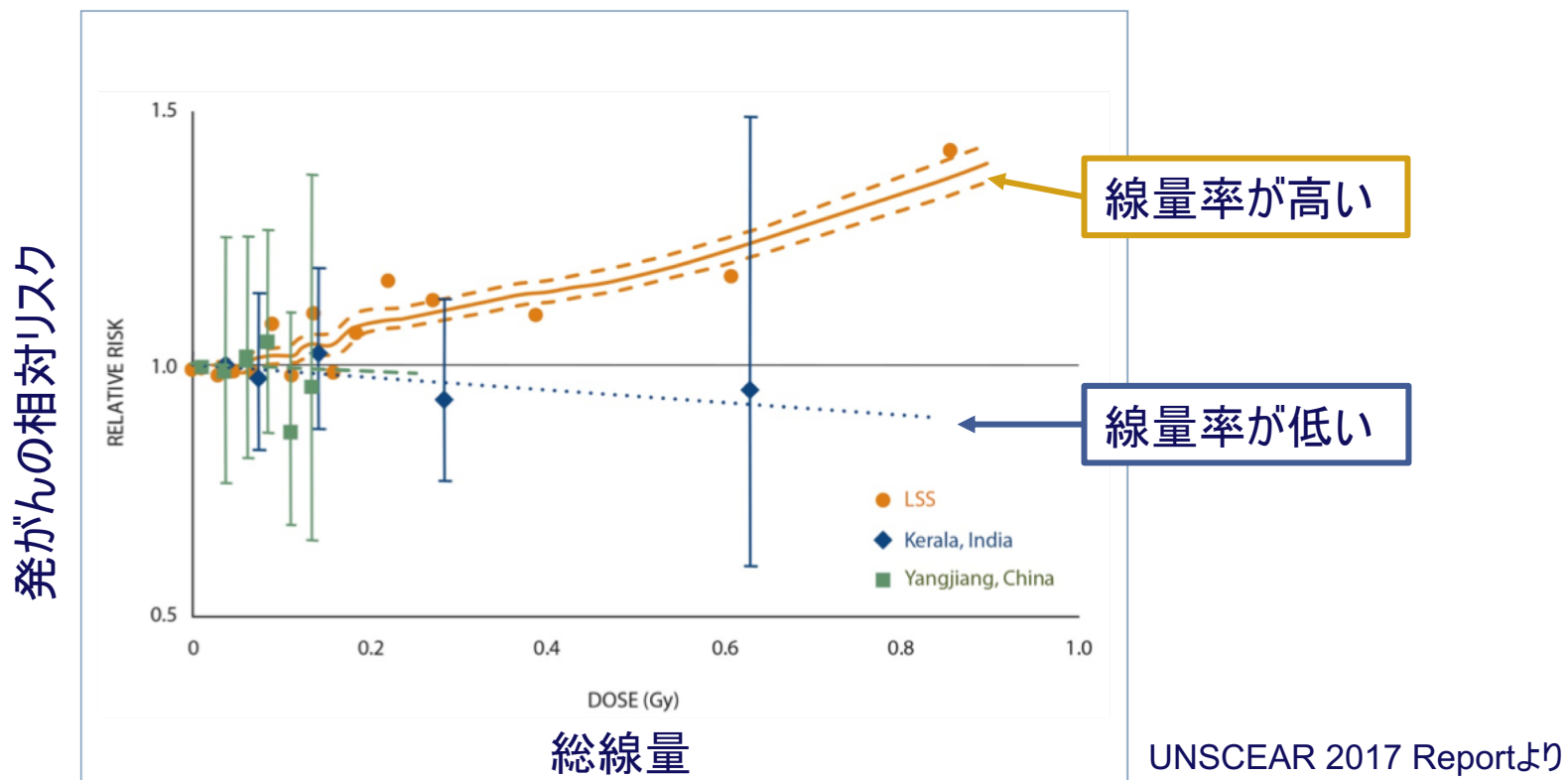
## ■ 放射線発がんの標的である幹細胞の生物学的知見を整理

- 固形がんの発がん過程ではおよそ5個の突然変異が標的細胞に蓄積
- 放射線はそのうちの1~2個として寄与
- 影響が蓄積する標的細胞は、寿命が長く組織の細胞の供給源である幹細胞



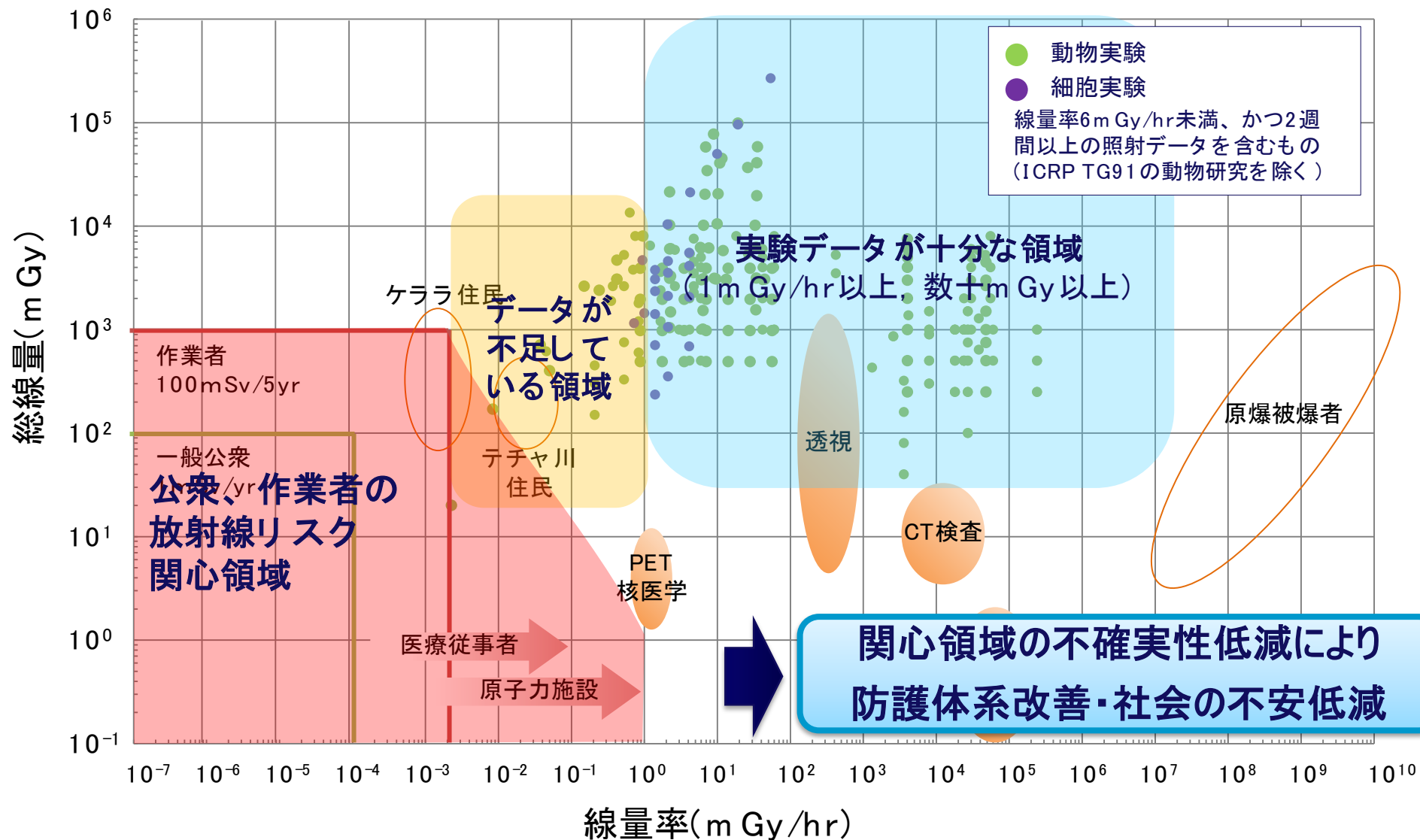
# 線量率効果：線量率が低いと影響が小さい

Figure VIII. Relative risks comparison of the LSS [P16] with the Karunagappally [N4] and the Yangjiang [T3] studies



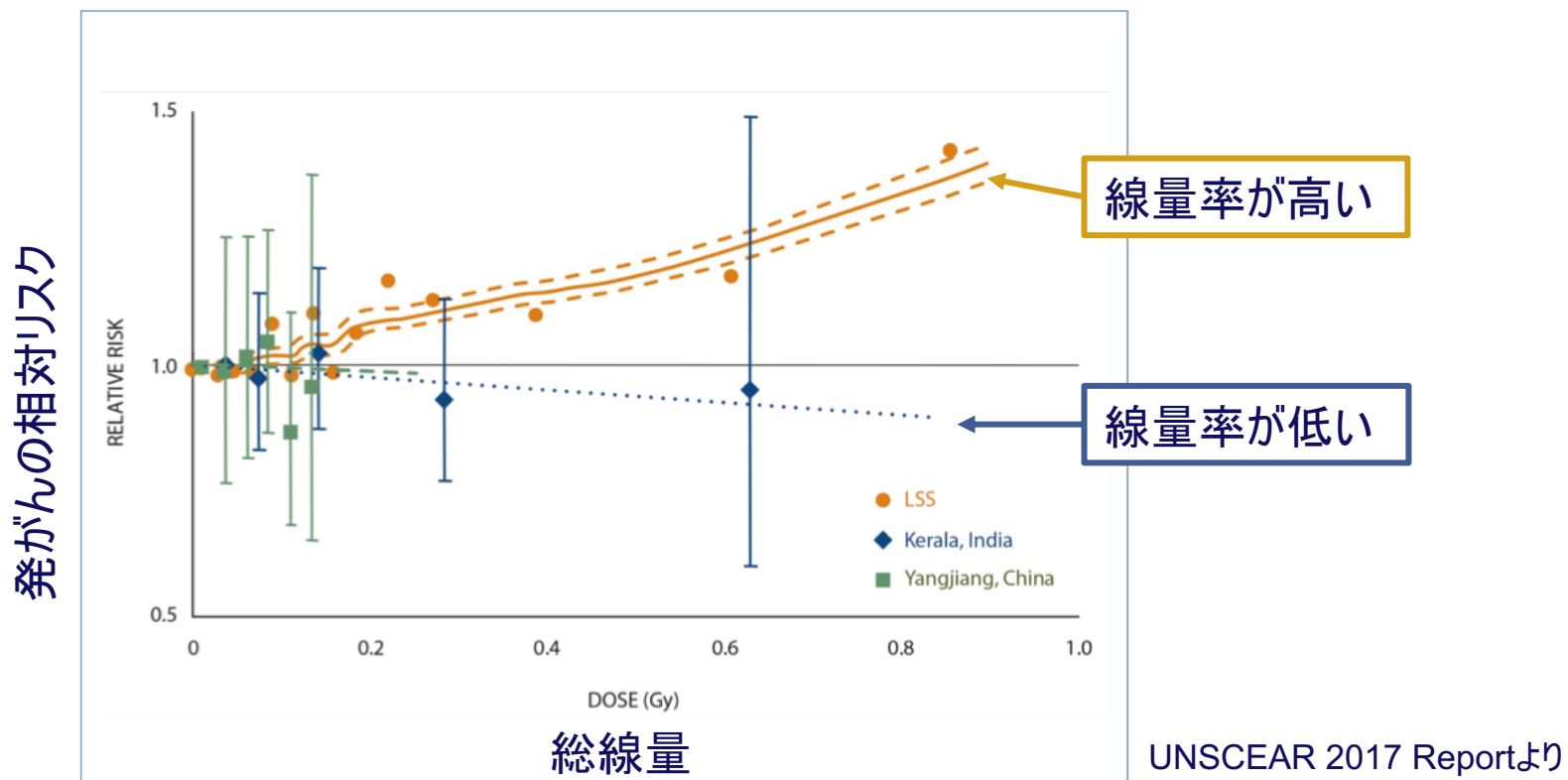
※線量率：時間あたりにどれだけの放射線を浴びたか

# 放射線防護の対象となる線量率



# 線量率効果：線量率が低いと影響が小さい

Figure VIII. Relative risks comparison of the LSS [P16] with the Karunagappally [N4] and the Yangjiang [T3] studies

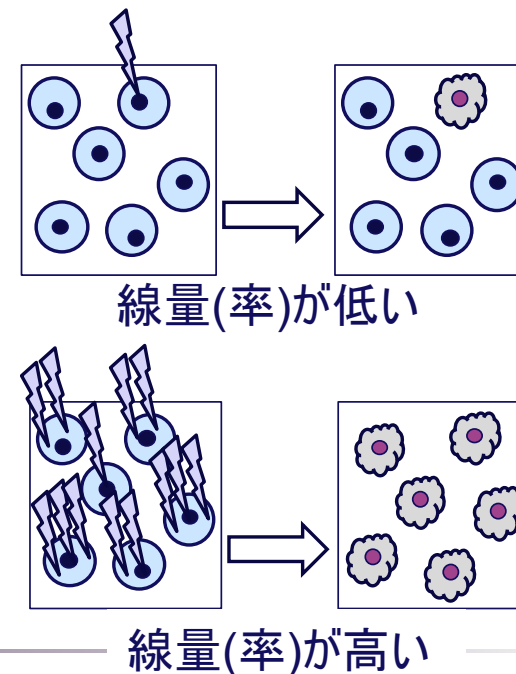
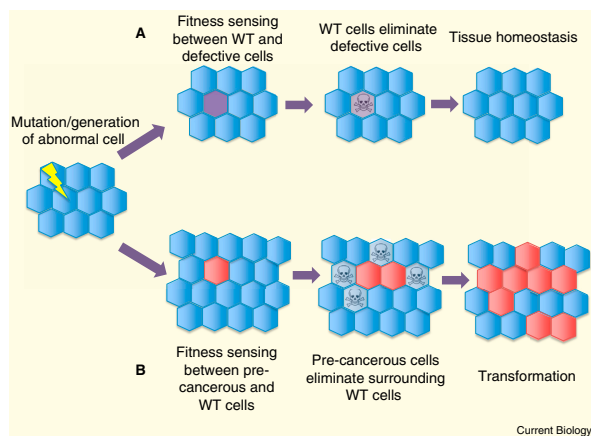


なぜ？ ⇒ 細胞競合に注目

※線量率：時間あたりにどれだけの放射線を浴びたか

# 細胞競合

- ◆ 組織中の正常な細胞と異常な細胞が相互作用  
→ある細胞が組織から排除され、別の細胞が増える
- ◆ 低線量率では正常な細胞と損傷した細胞が混在
- ◆ 損傷した細胞が排除されれば損傷は蓄積しない

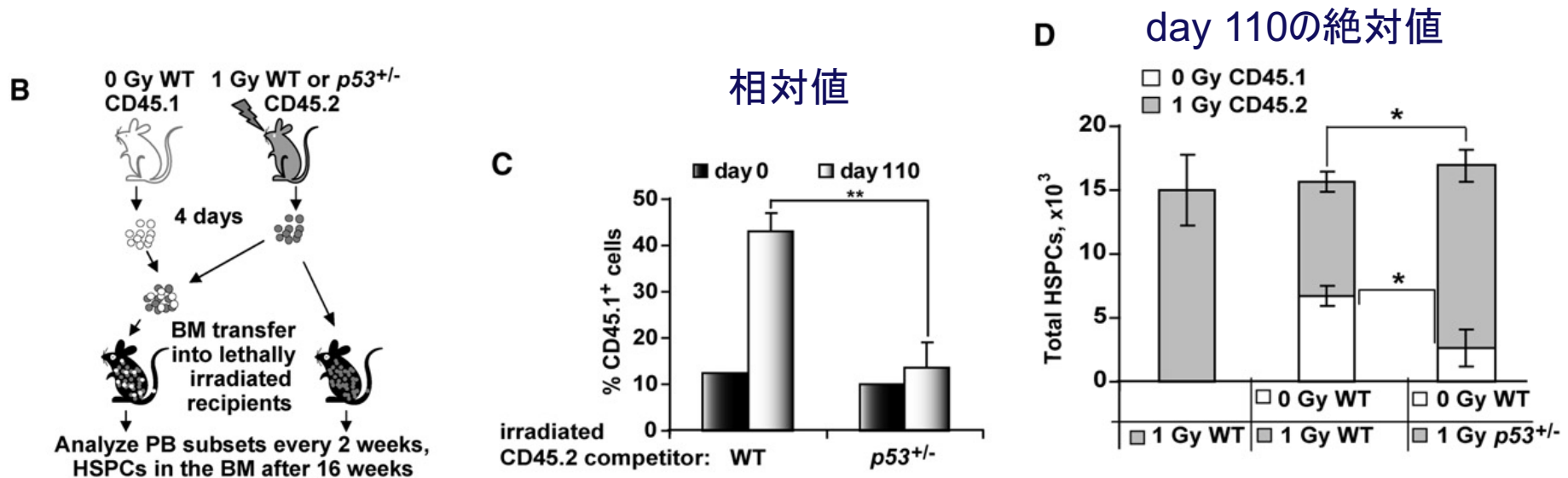


Gil, J., & Rodriguez, T. (2016). Cancer: The transforming power of cell competition. *Current Biology*, 26(4), R164-R166.



# Bondar & Medzhitov, 2010の実験

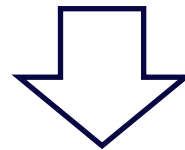
- ◆ 1Gy照射した造血幹細胞と照射していない造血幹細胞を混ぜて移植する
- ◆ 照射した細胞由来の細胞があまり増えない



Bondar, Tanya, and Ruslan Medzhitov. "p53-mediated hematopoietic stem and progenitor cell competition." *Cell stem cell* 6.4 (2010): 309-322.

# 細胞競合

- ◆ 組織中の正常な細胞と異常な細胞が相互作用  
→ ある細胞が組織から排除され、別の細胞が増える
- ◆ 低線量率では正常な細胞と損傷した細胞が混在
- ◆ 損傷した細胞が排除されれば損傷は蓄積しない



線量率と細胞競合の関係を数理モデルで考える

# 細胞競合を組み込んだ 放射線影響の数理モデル

# 細胞プールと3つのイベント

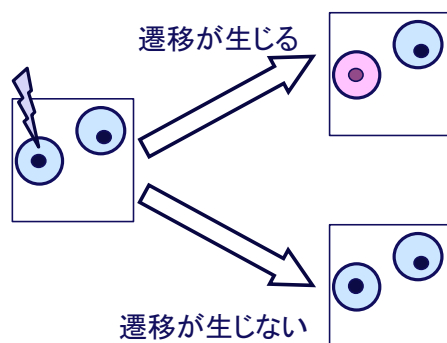
- ・細胞プールには一定数 $N$ の細胞が存在する
- ・細胞の種類は2種類: 正常細胞と損傷細胞

損傷の蓄積  
= 損傷細胞の数

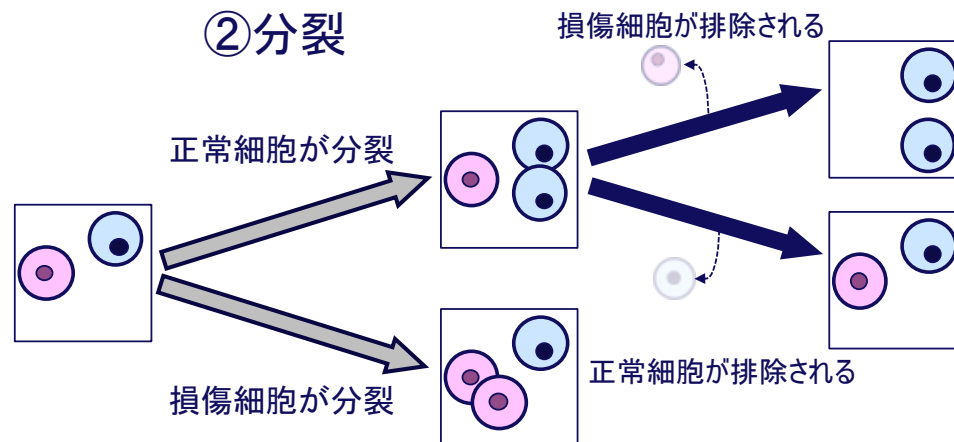
- ① 確率的な遷移: 正常細胞が損傷細胞になる
- ② 分裂: ある細胞のクローンができる
- ③ 排除: 1個の細胞が細胞競合で排除される

確率的に生じる

① 遷移



③ 排除

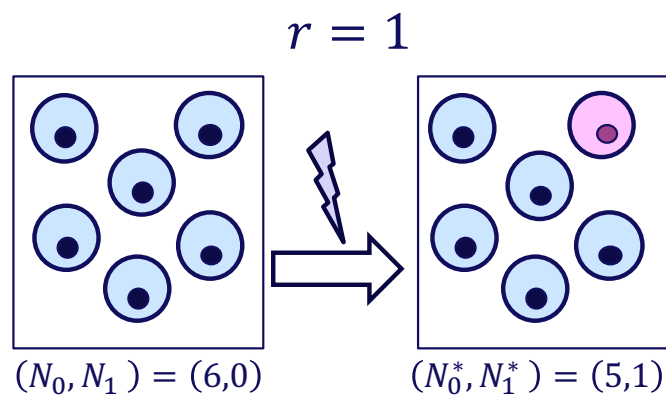


# ① 確率的な遷移

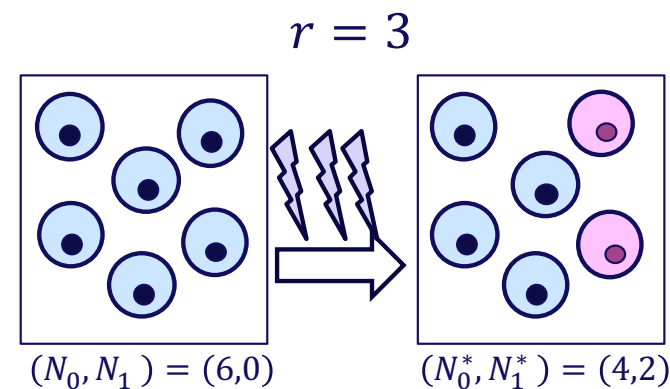
- 1ステップに、最大 $r$ 回の遷移が生じる( $r$ 単位の“照射”)

↑  
線量率が高ければ大きい

- 1単位の“照射”に対してランダムに1個の細胞が選ばれる
- 正常細胞が選ばれたら確率 $H$ で損傷細胞に遷移
- 損傷細胞が選ばれても変化なし



できる損傷細胞は0もしくは1個



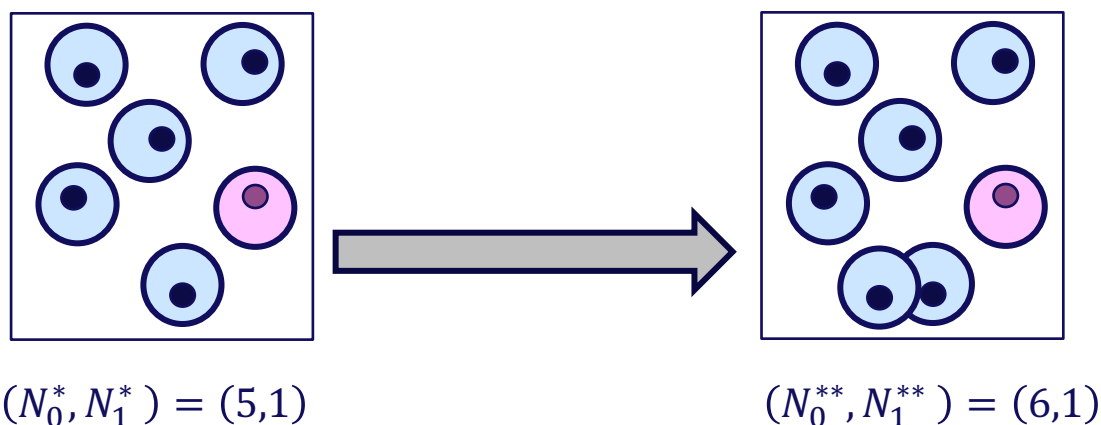
できる損傷細胞は0から3個

正常細胞の遷移確率:  $\frac{N_0}{N} H$

$r$ : 最大遷移数,  $H$ : 遷移確率,  $N$ : 総細胞数,  
 $N_0$ : 遷移イベント前の正常細胞数,  $N_1$ : 遷移イベント前の損傷細胞数  
 $N_0^*$ : 遷移イベント後の正常細胞数,  $N_1^*$ : 遷移イベント後の損傷細胞数

## ②分裂

- 遷移イベント後の細胞から分裂能力に依存して1個選ばれ、同じ細胞が1個増える
- 分裂後の全細胞数は $N+1$



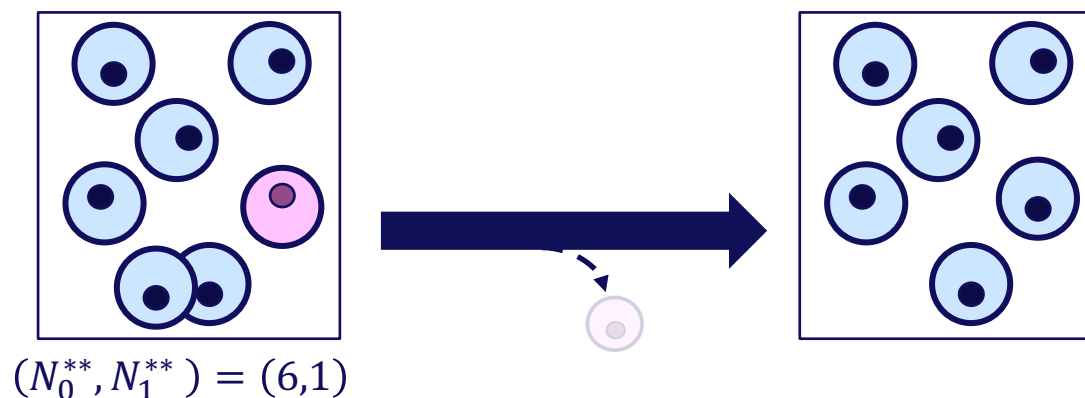
$N$ : 総細胞数,  $a_1$ : 損傷細胞の相対的な分裂能力

$N_0^*$ : 遷移イベント後の正常細胞数,  $N_1^*$ : 遷移イベント後の損傷細胞数

$N_0^{**}$ : 分裂イベント後の正常細胞数,  $N_1^{**}$ : 分裂イベント後の損傷細胞数

### ③ 排除

- $x_1$ : 損傷細胞の相対的な排除されやすさ。 $x_1$ が大きいほど排除されやすい
- $x_1$ で重み付けをした中から1個の細胞が選ばれる



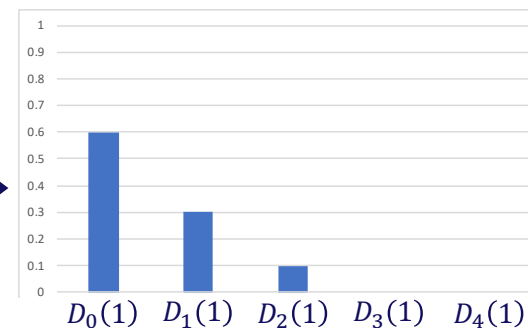
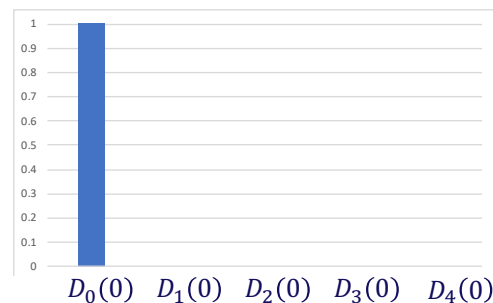
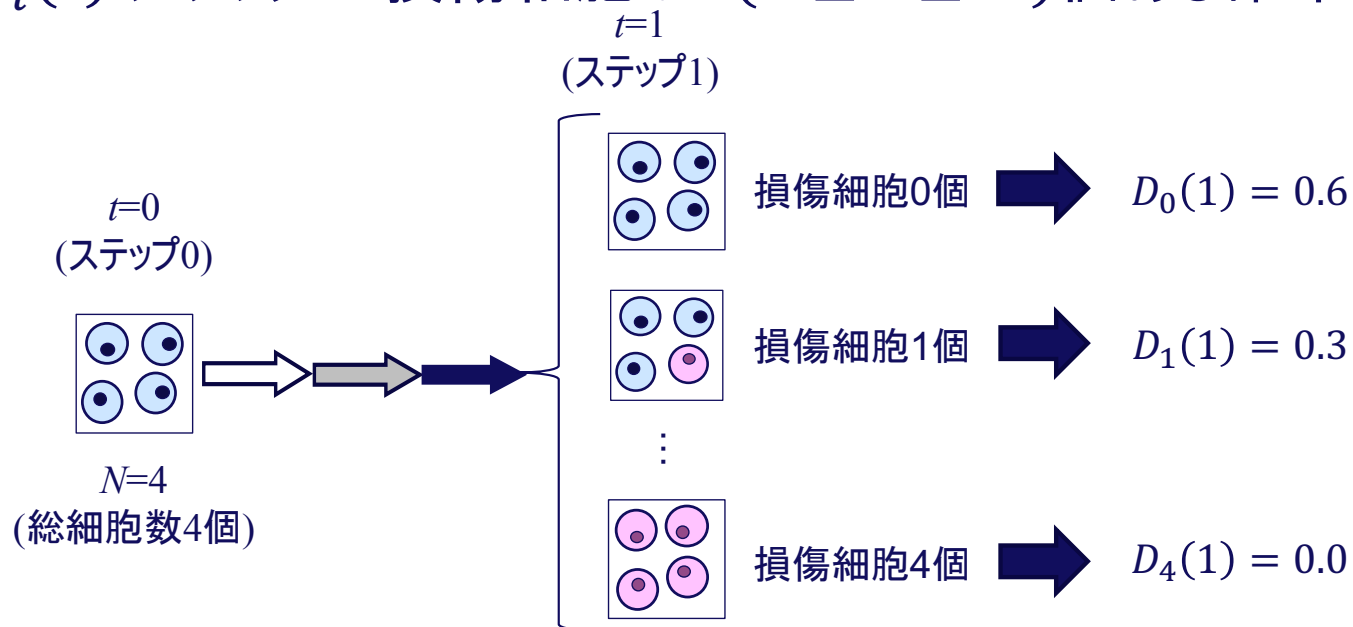
$N$ : 総細胞数,  $x_1$ : 損傷細胞の相対的な排除されやすさ,

$N_0^{**}$ : 分裂イベント後の正常細胞数,  $N_1^{**}$ : 分裂イベント後の損傷細胞数

# 損傷細胞の数の確率的な変化

◆ イベントが確率的なので、損傷細胞の数も確率的

$D_i(t)$ : ステップ  $t$  で損傷細胞が  $i$  ( $0 \leq i \leq N$ ) 個ある確率

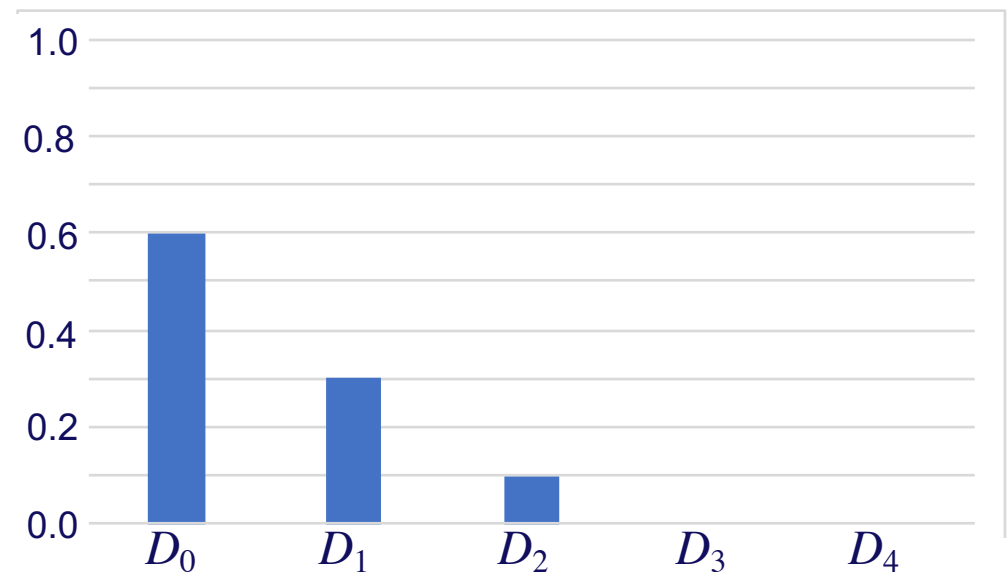




# 期待損傷細胞数 $S(t)$

$$S(t) = \sum_{i=0}^N i \cdot D_i(t)$$

$D_i(t)$ : ステップ  $t$  で損傷細胞が  $i$  個ある確率 ( $D_0(0) = 1, D_{i \neq 0}(0) = 0$ )



⇒  $S(t) = 0 \times 0.6 + 1 \times 0.3 + 2 \times 0.1 = 0.5$

# 期待損傷細胞数の時間変化

論文投稿準備中のため削除

損傷細胞が排除されやすく( $x_1$ が大きい)、  
分裂しにくい( $a_1$ が小さい)ほど損傷細胞の割合が小さくなる

# 損傷細胞の分裂能力と排除されやすさの関係

論文投稿準備中のため削除

$a_1$ が大きい(小さい) =  $x_1$ が小さい(大きい)  $\Rightarrow a_1=1$ と固定し、 $x_1$ 変える

# 線量率の影響を分裂回数で考える

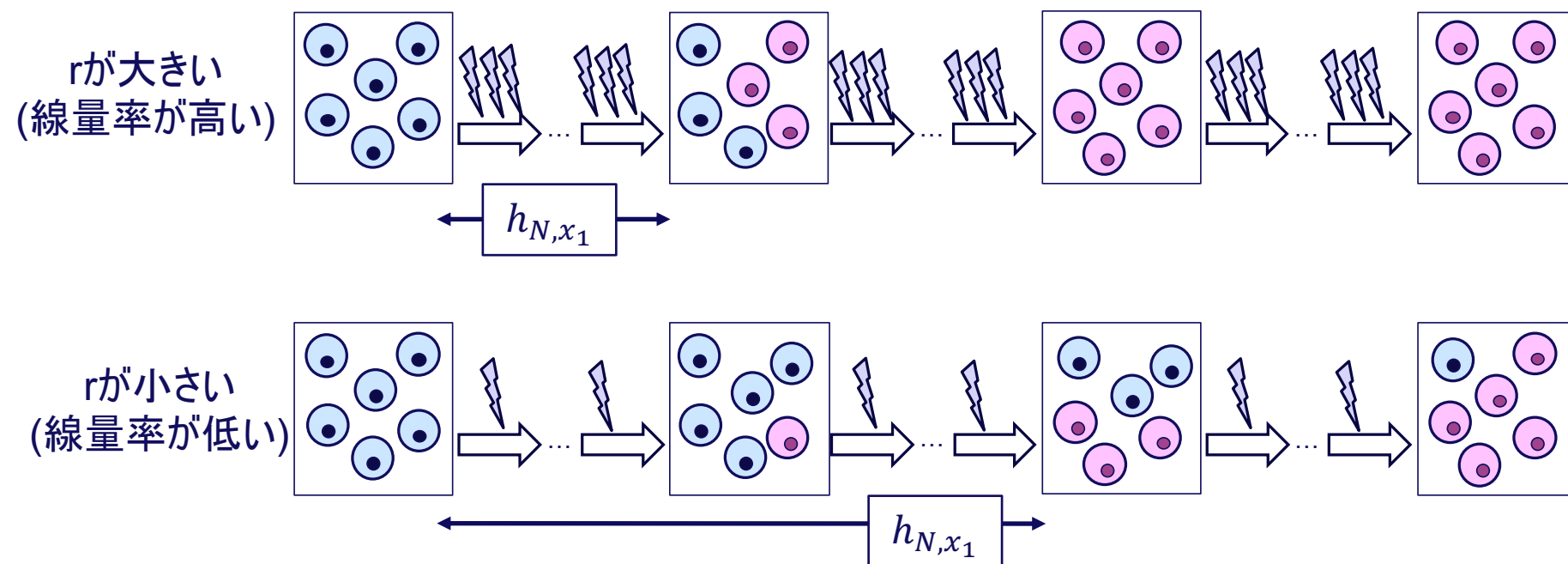
◆ 線量率の影響を調べたいが、最終的に全て損傷細胞になる

◆ 各幹細胞の生涯分裂回数608-5840回 (Tomasetti & Vogelstein, 2015)

⇒ 損傷細胞がある程度の数になるまでの期待分裂回数を計算

# 期待分裂回数

$h_{N,x_1}$ : 総細胞数  $N$ 、損傷細胞の排除されやすさが  $x_1$  のとき、損傷細胞が半分以上を占めるまでに必要な期待分裂回数(ステップ数/総細胞数)



$h_{N,x_1}$  が大きいほど損傷が蓄積しにくい

# 線量率と期待分裂回数

論文投稿準備中のため削除

損傷細胞が排除されやすく、線量率が低いほど $h_{N,x_1}$ が大きい  
=損傷細胞が蓄積しにくい

# 線量率と期待分裂回数

論文投稿準備中のため削除

競争の効果を調べる

⇒競争がない場合に比べて $h_{N,x_1}$ がどれだけ大きくなるか( $h_{N,x_1}/h_{N,1}$ )

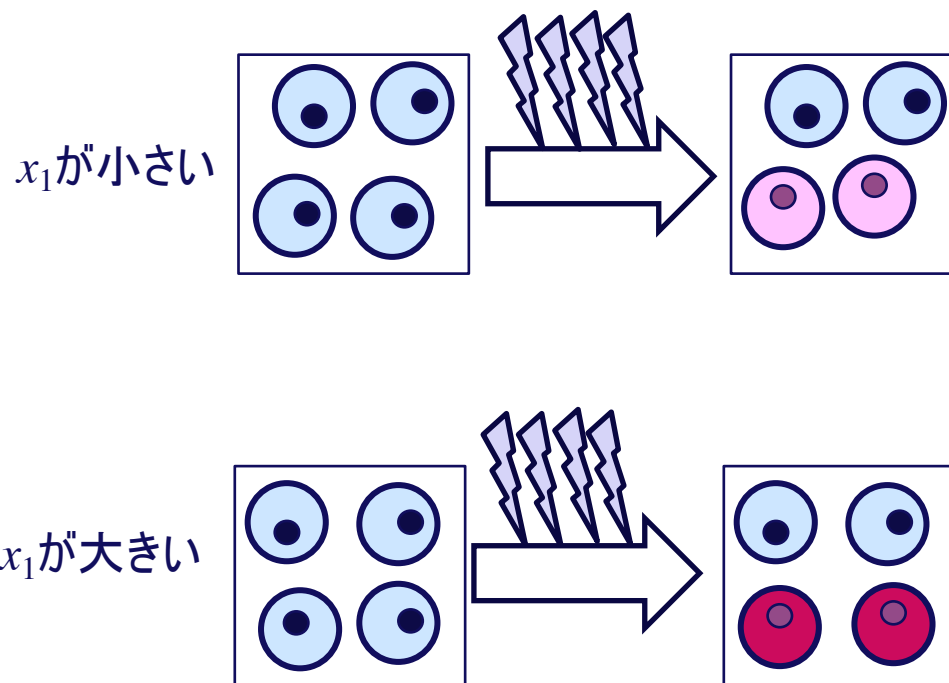
# 損傷細胞の排除されやすさ $x_1$ を変えた場合

論文投稿準備中のため削除

線量率が高い( $r$ が大きい)場合は競合の効果は小さい( $h_{10,x_1}/h_{10,1} \approx 1$ )  
線量率が低い( $r$ が小さい)場合は競合によって蓄積が抑えられる( $h_{10,x_1}/h_{10,1} > 1$ )  
損傷細胞が排除されやすいほど抑制される

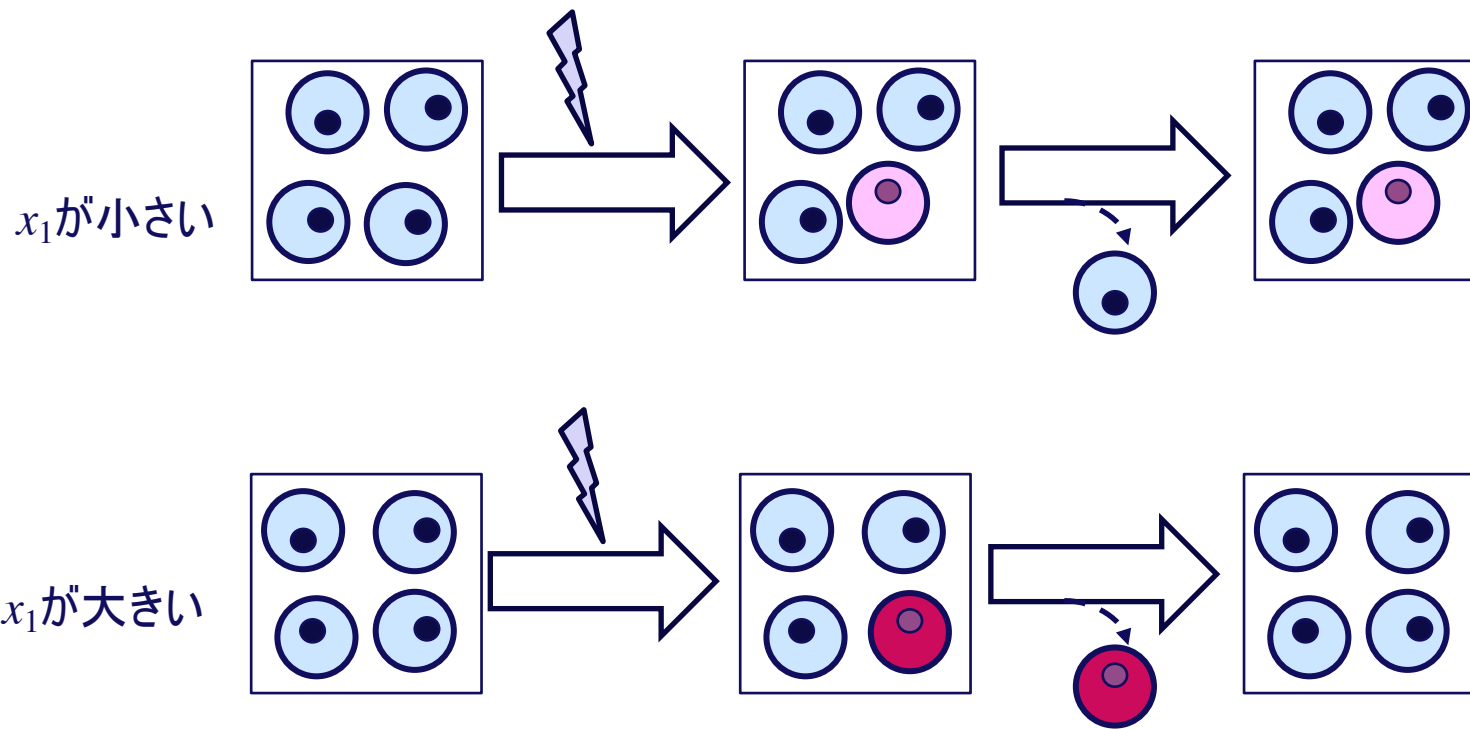


# 損傷細胞の排除されやすさ $x_1$ を変えた場合



線量率が高いと、一度に大量の損傷細胞ができるので  
競合はほとんど意味がない

# 損傷細胞の排除されやすさ $x_1$ を変えた場合



線量率が低いと正常細胞と損傷細胞が混ざっており、 $x_1$ が大きいほど損傷細胞が排除されて蓄積しない

# 総細胞数 $N$ を変えた場合

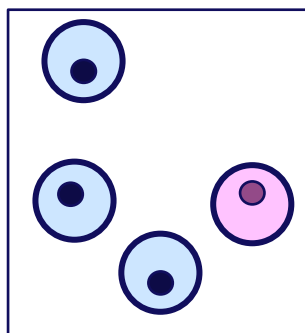
論文投稿準備中のため削除

線量率が高い( $r$ が大きい)場合は $N$ の影響は小さい( $h_{N,1.5}/h_{N,1} \approx 1$ )

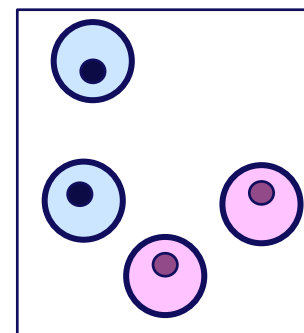
線量率が低い( $r$ が小さい)  $N$ が大きいほど競合によって蓄積が抑えられる( $h_{N,1.5}/h_{N,1} > 1$ )

# 総細胞数 $N$ を変えた場合

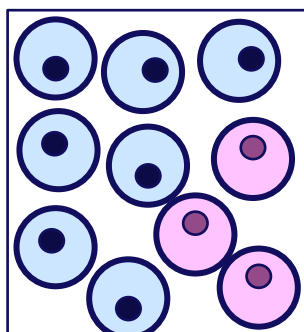
$N$ が小さい  
 $N=4$



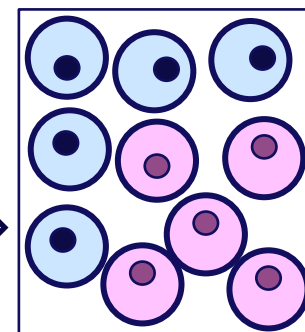
- ・競合で損傷細胞が1回増える
- ・放射線によって1回遷移



$N$ が大きい  
 $N=10$



- ・競合で損傷細胞が2回増える
- ・放射線によって2回遷移



総細胞数が小さい場合には、偶然の結果、  
損傷細胞が半分を占めることがある

# まとめ

- ◆ 細胞競合によって損傷の蓄積が抑えられるのかを理論的に検証
- ◆ 線量率が高い場合には、細胞競合の影響はほとんど見られない
- ◆ 線量率が低い場合には細胞競合があることで損傷細胞の蓄積を抑えられる
  - 損傷細胞が排除されやすい、増殖しにくい、総細胞数が多いほど抑えられる