

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和3年度年次報告書（詳細版）

研究課題名	動物モデルと数理モデルを用いた放射線発がん線量率効果が生じるメカニズムの解明 「幹細胞動態数理モデルの構築」
研究期間	令和3年4月1日～令和4年2月28日

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	今岡達彦	量子科学技術研究開発機構・グループリーダー
分担研究者	服部佑哉	呉工業高等専門学校・准教授

	氏名	所属機関・職名
研究協力者	渡辺立子	量子科学技術研究開発機構・上席研究員
研究協力者	横谷明德	量子科学技術研究開発機構・統括グループリーダー

研究要旨	<p>低線量率放射線によるがんリスク評価のためには、生物学的メカニズムの知見に基づいてモデル化することで数理的に評価するアプローチが必要である。本研究では、幹細胞の動態を元に発がんを記述する数理モデルを構築し、実験的知見を加味して、線量率効果を説明する要因を示すことを目的とする。発がん過程のモデル化の対象には、発がんの線量率効果が明確なラット乳がんモデルを使用する。初年度である平成31年度（令和元年度）は、数理モデルに必要なパラメータの推定に資するラット乳腺の幹細胞動態データの一部を実験によって取得した。数理モデルでは、乳腺の組織モデルの拡張と、発がん過程モデルと線量率モデルの構築を実施した。令和2年度は、ラットの乳腺における損傷修復動態、細胞周期の変化を評価し、数理モデルに反映させた。令和3年度は、これまでの数理モデルを統合し、乳腺組織内の様々な現象を別次元の状態として表現した数理モデルを構築した。この数理モデルを用いて、発がんリスクを解析し、特定の条件において、発がんリスクが低くなる線量率効果を説明し得ることが示せた。</p>
キーワード	末梢芽状突起、数理モデル、線量率効果、発がん、幹細胞

I 研究目的

低線量率被ばくのがんリスクが高線量率のリスクより低いかどうかは、放射線リスク評価を大きく左右する。現状では低線量率被ばくの疫学データの精度が高くないことから、低線量率放射線によるがんリスク評価には、作用機序の生物学的メカニズムの知見に基づいてモデル化することで数理的に評価するアプローチが必要である。

我々は、これまでの研究でラット乳腺の細胞動態を解析するために、プロトタイプモデルを構築してきた。本研究の目的は、ラットの乳腺を対象として、数理モデルの構築と実験データの解析を行うことで、線量率効果の因子を明らかにすることである。

ラット乳腺の幹細胞系（末梢芽状突起、TEB）の細胞動態数理モデルのプロトタイプ（状態遷移モデル）をもとに、初年度である平成31年度（令和元年度）は、このプロトタイプのモデルを、空間構造を持つモデルや発がんの過程を表現する数理モデルに関連づけること、主任研究者の実験で得られた情報を取り込むことによって精緻化し、モデルを構成する様々な要素のうち線量率効果を説明するために重要なものを見つけ出すことを目的とした。本研究が考える解析・予測モデルは、TEBモデル、ダメージ修復モデル、発がん過程モデル、線量率モデルの4つのモデルから構成される。初年度は、数理モデルについては、TEBモデルの拡張と、発がん過程モデルと線量率モデルの構築を実施した。令和2年度は、本数理モデルの主軸となる、放射線による幹細胞系の細胞死と回復を記述するモデル（ダメージ修復モデル）と、発がんの過程を記述するモデル（発がん過程モデル）に実験的エビデンスを追加することによって発展させ、その挙動を解析した。本年度は、これまで構築した複数の数理モデルを統合し、線量率が低いときにがんリスクが低くなる線量率効果が現れる条件を検討する。

II 研究方法

本年度は、昨年度までに構築した複数のモデルを統合することで、放射線による細胞の損傷・修復、増殖死、変異の蓄積、がん細胞化、細胞の組織内の空間的な移動、増殖細胞から成熟細胞への分化の各現象を考慮し、発がんリスクを総合的に推定する。

1. 数理モデルの統合

①～③の数理モデルを統合した。

①ダメージ修復モデル

ダメージ修復モデルは、放射線により生じる細胞のダメージの蓄積とその修復、ダメージ蓄積による細胞死を表現するモデルである。ダメージの蓄積レベルを状態として持ち、放射線によるダメージ蓄積レベルの進行と一定以上の蓄積レベルでの細胞死、ダメージ修復による蓄積レベルの後退を計算する。

②発がん過程モデル

発がん過程モデルは、発がんに関連する変異が段階的に蓄積し、細胞ががん細胞化する過程を表現するモデルである。変異の蓄積レベルを状態として持ち、放射線などによる変異蓄積レベルの進行と一定以上の蓄積レベルでのがん細胞化を計算する。

③2次元 TEB 細胞移動モデル

2次元 TEB 細胞移動モデルは、TEB を空間的に領域に分割し、増殖細胞の細胞数増加と成熟細胞への分化によって、空間的な細胞の移動を表現するモデルである。領域と増殖/成熟細胞を状態として持ち、TEB 先端部からの細胞の移動と分化を計算する。

2. 数理モデルの挙動解析と発がんリスクの推定

統合したモデルを使って、線量率と線量を変えたときの発がんリスクを計算する。計算では、(1)線量率と変異率の関係式と、(2)細胞数減少を補う増殖細胞種の条件を変えたときに、発がんリスクの線量率効果がどのように変わるかを調べるため、下記の条件で計算した。

条件(1)

- (1-1)変異率が線量率の一次式
- (1-2)変異率が線量率の二次式

条件(2)

- (2-1)細胞数減少を補う増殖細胞種が変異のない増殖細胞
- (2-2)細胞数減少を補う増殖細胞種が同じ変異レベルの増殖細胞
- (2-3)細胞数減少を補う増殖細胞種が進行した変異レベルの増殖細胞

(倫理面への配慮)

人を対象とした研究は行わない。動物実験、遺伝子組換え実験は行わない。研究に参加する者は、研究機関が実施する、研究倫理に関する教育訓練を受講する。

III 研究結果

1. 数理モデルの統合

①ダメージ修復モデル

ダメージ修復モデルの概要を図 III-1 に示す。

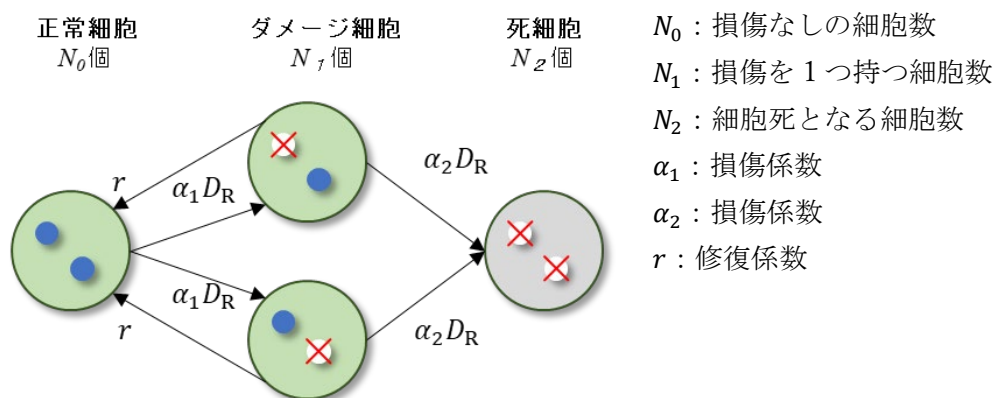


図 III-1 ダメージ修復モデルの概要とパラメータ

正常細胞、ダメージ細胞、死細胞それぞれの細胞数は、上図に示したパラメータを用いて下記のような微分方程式で表すことができる。

$$\frac{dN_0(t)}{dt} = -2\alpha_1 D_R N_0(t) + r N_1(t)$$

$$\frac{dN_1(t)}{dt} = 2\alpha_1 D_R N_0(t) - (\alpha_2 D_R + r) N_1(t)$$

$$\frac{dN_2(t)}{dt} = 2\alpha_2 D_R N_1(t)$$

また、時間 t における細胞生存率 $S(t)$ は、上記の各状態の細胞数から、下記の式で求めることができる。

$$S(t) = \frac{N_0(t) + N_1(t)}{N_0(t) + N_1(t) + N_2(t)}$$

②発がん過程モデル

発がん過程モデルの概要を図 III-2 に示す。

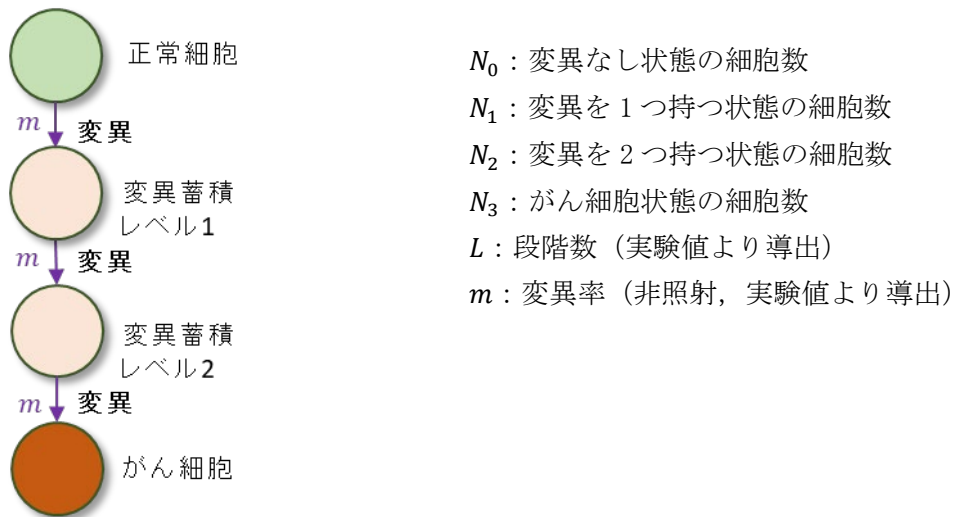


図 III-2 発がん過程モデルの概要

図 III-2 で示した各変異レベルの状態の細胞数は、下記のような微分方程式で表すことができる。

$$\frac{dN_0(t)}{dt} = -mN_0(t)$$

$$\frac{dN_1(t)}{dt} = mN_0(t) - mN_1(t)$$

$$\frac{dN_2(t)}{dt} = mN_1(t) - mN_2(t)$$

$$\frac{dN_2(t)}{dt} = mN_2(t)$$

ただし、変異率 m は、次式で示すような線量率に依存した特性を持つ関数とする。

$$m = m_0 + m_1 D_R + m_2 D_R^2$$

また、時間 t におけるがん細胞数の割合 $S(t)$ は、上記の各変異レベルの状態の細胞数から、下記の式で求めることができる。

$$S(t) = \frac{N_3(t)}{N_0(t) + N_1(t) + N_2(t) + N_3(t)}$$

③2次元 TEB 細胞移動モデル

2次元 TEB 細胞移動モデルの概要を図 III-3 に示す。

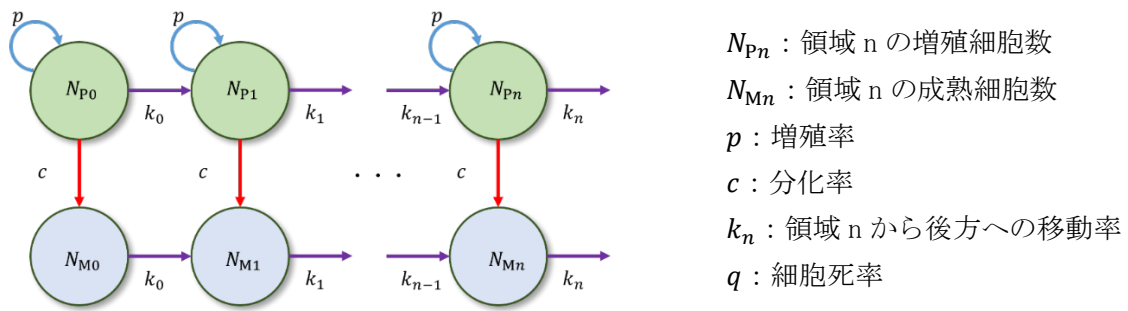


図 III-3 2次元 TEB 細胞移動モデルの概要

図 III-3 で示した各領域の細胞数は、下記のような微分方程式で表すことができる。

$$\begin{aligned} \frac{dN_{P0}}{dt} &= pN_{P0} - cN_{P0} - k_0N_{P0} - qN_{P0} \\ \frac{dN_{P1}}{dt} &= pN_{P1} - cN_{P1} - k_1N_{P1} - qN_{P1} + k_0N_{P0} \\ &\vdots \\ \frac{dN_{Pn}}{dt} &= pN_{Pn} - cN_{Pn} - k_nN_{Pn} - qN_{Pn} + k_{n-1}N_{Pn-1} \\ &\vdots \\ \frac{dN_{P9}}{dt} &= pN_{P9} - cN_{P9} - k_9N_{P9} - qN_{P9} + k_8N_{P8} \\ \frac{dN_{M0}}{dt} &= cN_{P0} - k_0N_{M0} - qN_{M0} \\ \frac{dN_{M1}}{dt} &= cN_{P1} - k_1N_{M1} - qN_{M1} + k_0N_{M0} \\ &\vdots \\ \frac{dN_{Mn}}{dt} &= cN_{Pn} - k_nN_{Mn} - qN_{Mn} + k_{n-1}N_{Mn-1} \\ &\vdots \end{aligned}$$

$$\frac{dN_{M9}}{dt} = cN_{P9} - k_9N_{M9} - qN_{M9} + k_8N_{M8}$$

ただし、移動率 k_n は次式で示すような細胞数に依存した特性を持つ。

$$k_n = k'_n \frac{(N_{Pn} + N_{mn})}{K_n}$$

k'_n は定常状態の細胞移動率、 K_n は定常状態の領域内細胞数を表す。

①～③のモデルを統合し、下記のモデルを構築した。

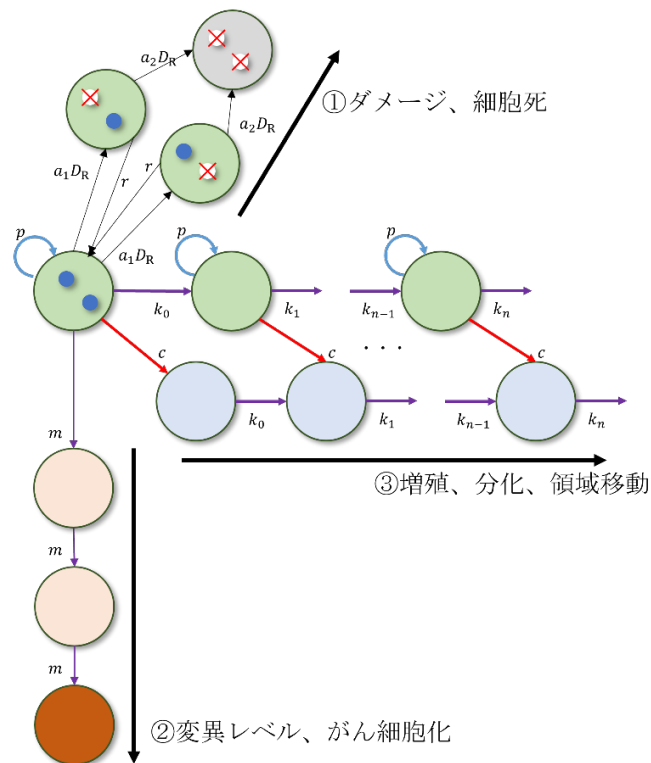


図 III-4 TEBC の線量率効果解析モデル

統合したTEBCの線量率効果解析モデルでは、それぞれのモデルの状態を異なる軸方向の別次元で持ち、1つの細胞の状態が、それぞれのモデルの状態変化に応じて3次的に変化するとした。したがって、1細胞の状態は、(1)ダメージ量、(2)変異レベル、(3)領域、(4)増殖/成熟の4つの状態を持つ。放射線を照射していない定常状態 ($D_R = 0$) では、①と②の軸方向への状態変化は起こらず、③の軸方向の状態変化のみ起きる。放射線を照射すると、①、②、③の軸方向への状態変化が同時に起きる。時刻 t の発がんリスクは、 t 時間後の非照射のがん細胞数割合を $S_N(t)$ 、照射のがん細胞数割合を $S_I(t)$ としたとき、次式で求めることができる。

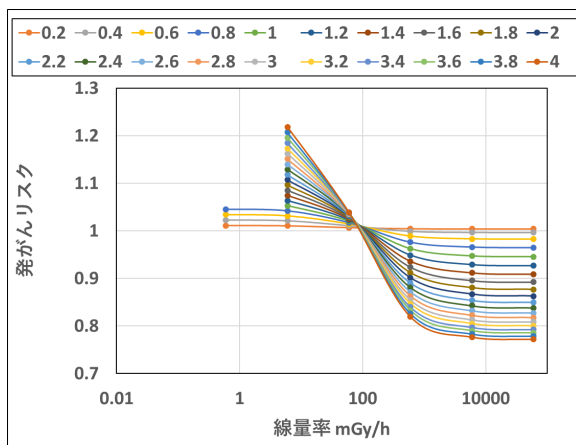
$$Risk(t) = \frac{S_I(t)}{S_N(t)}$$

各時刻で計算した発がんリスクが異なることが考えられるため、評価指標の発がんリスクは、20週齢から90週齢までの各時刻の発がんリスクの平均値とした。

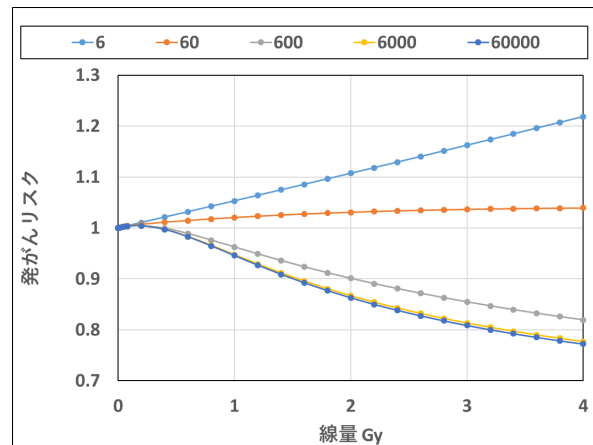
2. 数理モデルの挙動解析と発がんリスクの推定

昨年度までの挙動解析や実験データを基に、数理モデルのパラメータ値を決定し、様々な累積線量と線量率の条件で、発がんリスクを計算した。パラメータ値は、実験から推定した値を用いたが、変異率の関数の係数などは、予備シミュレーションにより経験的に決定した。計算結果の発がんリスクは、これらのパラメータ値の影響を受けるため、同じパラメータ値（特に変異率の関数の係数）を使った計算結果のみ値の大小関係と比較し、異なるパラメータ値を使った場合は、傾向のみを定性的に比較する。以下に、(1)線量率と変異率の関係式と、(2)細胞数減少を補う増殖細胞種の条件を変えたときの発がんリスクの計算結果を示す。各図の左(a)のグラフが横軸を線量率とした発がんリスクの線量率依存性を示し、色の異なる線は累積線量（単位はGy）を表す。各図の右(b)のグラフが横軸を累積線量とした発がんリスクの累積線量依存性を示し、色の異なる線は線量率（単位はmGy/h）を表す。また、(A)よりも(B)の変異率の係数を大きく設定した。

①条件：(1-1)変異率が線量率の一次式、(2-1)細胞数減少を補う増殖細胞種が変異のない増殖細胞

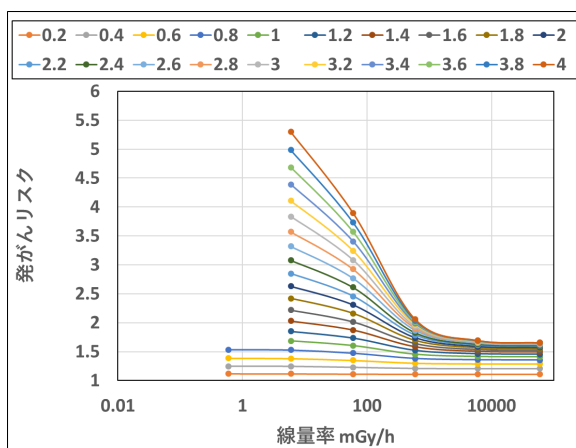


(a)発がんリスクの線量率依存性

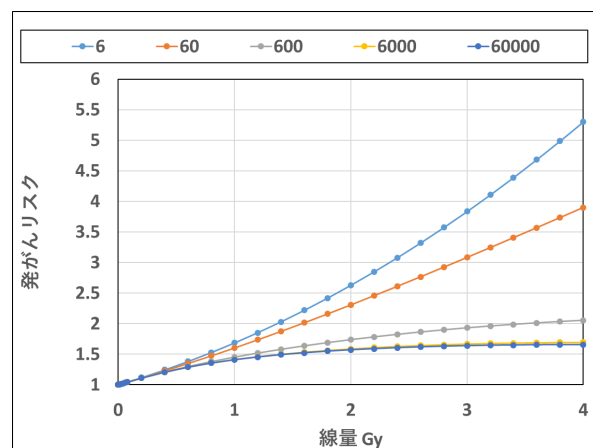


(b)発がんリスクの累積線量依存性

(A)変異率 $m = 10^{-6} + 10^{-5}D_R$ [1/min]



(a)発がんリスクの線量率依存性



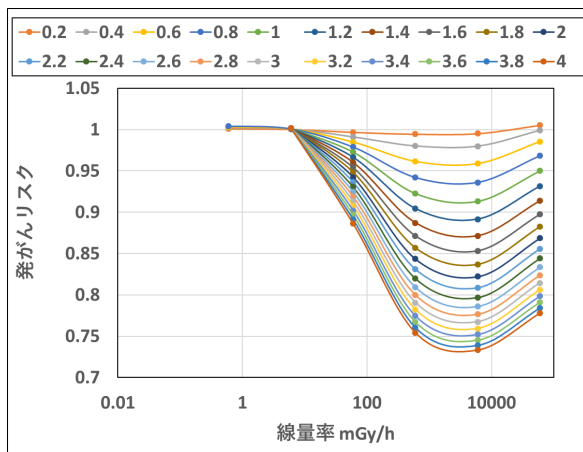
(b)発がんリスクの累積線量依存性

(B)変異率 $m = 10^{-6} + 10^{-4}D_R$ [1/min]

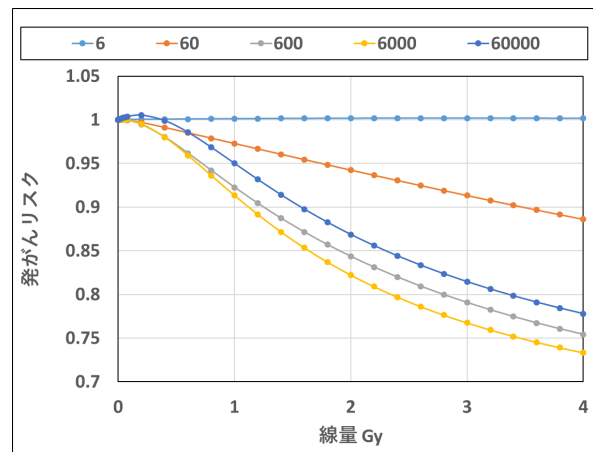
図 III-5 (1-1)変異率が線量率の一次式、(2-1)細胞数減少を補う増殖細胞種が変異のない増殖細胞の発がんリスク

図III-5(A)(a)より、高い累積線量では、線量率の増加とともに、発がんリスクが減少し、発がんリスクが1未満となる累積線量もあった。図III-5(A)(b)より、高い線量率では、累積線量の増加とともに、発がんリスクが減少し、発がんリスクが1未満となる累積線量もあった。一方、低い線量率では、累積線量の増加とともに、発がんリスクが増加した。図III-5(B)(a)より、高い累積線量では、線量率の増加とともに、発がんリスクが減少した。図III-5(B)(b)より、累積線量の増加とともに、発がんリスクが増加した。線量率効果について評価すると、(1-1)変異率が線量率の一次式、(2-1)細胞数減少を補う増殖細胞種が変異のない増殖細胞の計算条件では、逆の線量率効果が現れた。

②条件：(1-2)変異率が線量率の二次式、(2-1)細胞数減少を補う増殖細胞種が変異のない増殖細胞

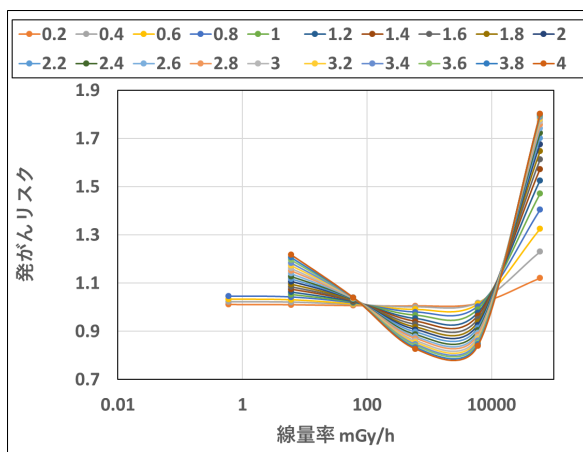


(a)発がんリスクの線量率依存性

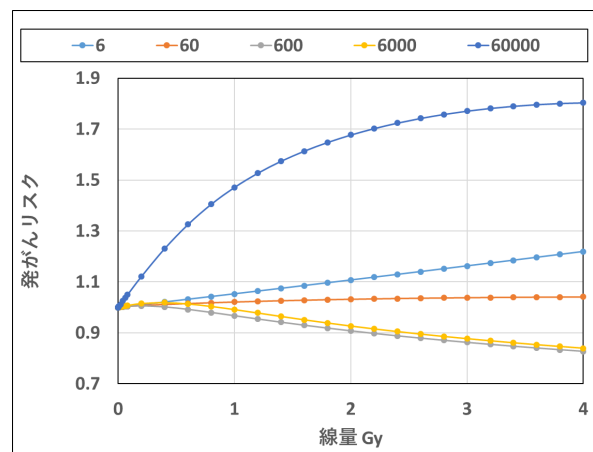


(b)発がんリスクの累積線量依存性

$$(A) \text{変異率 } m = 10^{-6} + 10^{-6}D_R + 10^{-8}D_R^2 \text{ [1/min]}$$



(a)発がんリスクの線量率依存性



(b)発がんリスクの累積線量依存性

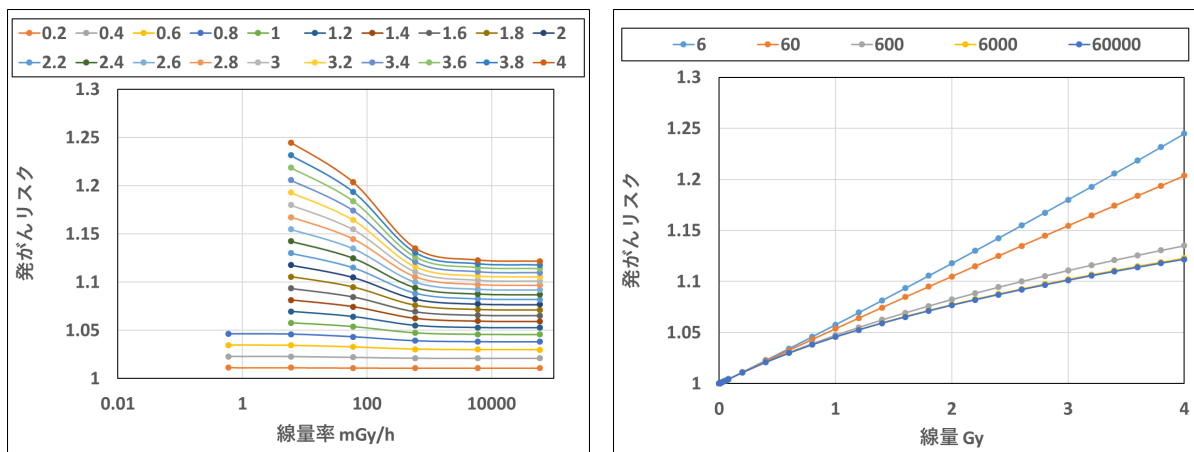
$$(B) \text{変異率 } m = 10^{-6} + 10^{-5}D_R + 10^{-7}D_R^2 \text{ [1/min]}$$

図 III-6 (1-2)変異率が線量率の二次式、(2-1)細胞数減少を補う増殖細胞種が変異のない増殖細胞の発がんリスク

図III-6 (A)(a)より、線量率の増加とともに、発がんリスクが1未満に減少するが、一定以上の線量率で発がんリスクが増加する、下に凸のカーブとなった。図III-6(A)(b)より、累積線量の増加とともに、発がんリスクが減少し、発がんリスクが1未満となる累積線量もあった。一方、累積線量が低い領域では、累積線量の増加とともに発がんリスクが増加する線量率もあった。図III-6(B)(a)

より、高い累積線量では、線量率の増加とともに、発がんリスクが1未満に減少するが、一定以上の線量率で発がんリスクが急激に増加する、下に凸のカーブとなった。図III-6(B)(b)より、累積線量の増加とともに、発がんリスクが増加する線量率と、発がんリスクが減少する線量率があった。線量率効果について評価すると、(1-2)変異率が線量率の二次式、(2-1)細胞数減少を補う増殖細胞種が変異のない増殖細胞の計算条件では、変異率の係数が小さいと逆の線量率効果が現れた。一方、変異率の係数が大きいと、線量率が低い領域で逆の線量率効果となり、線量率が高い領域で線量率効果となった。

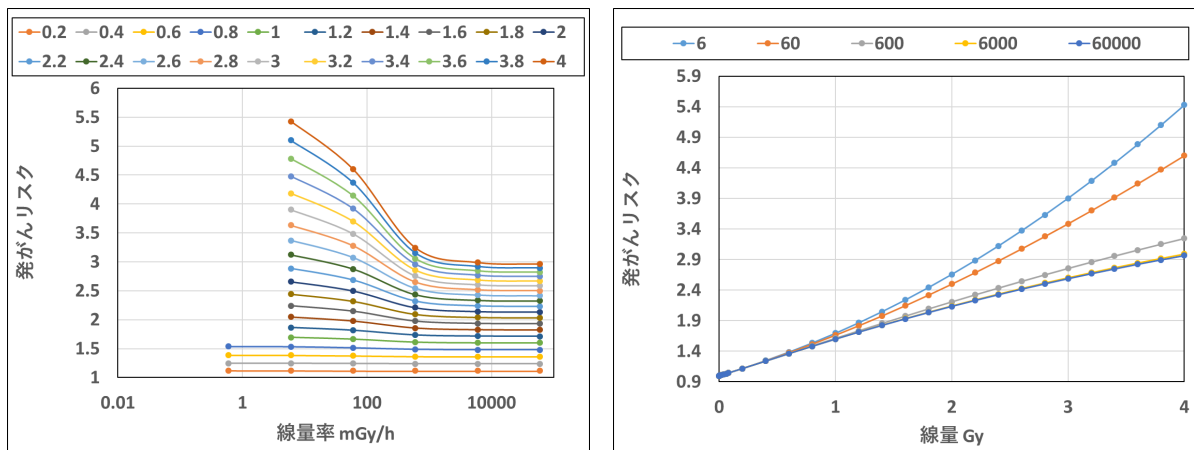
③条件：(1-1)変異率が線量率の一次式、(2-2)細胞数減少を補う増殖細胞種が同じ変異レベルの増殖細胞



(a)発がんリスクの線量率依存性

(b)発がんリスクの累積線量依存性

(A)変異率 $m = 10^{-6} + 10^{-5}D_R$ [1/min]



(a)発がんリスクの線量率依存性

(b)発がんリスクの累積線量依存性

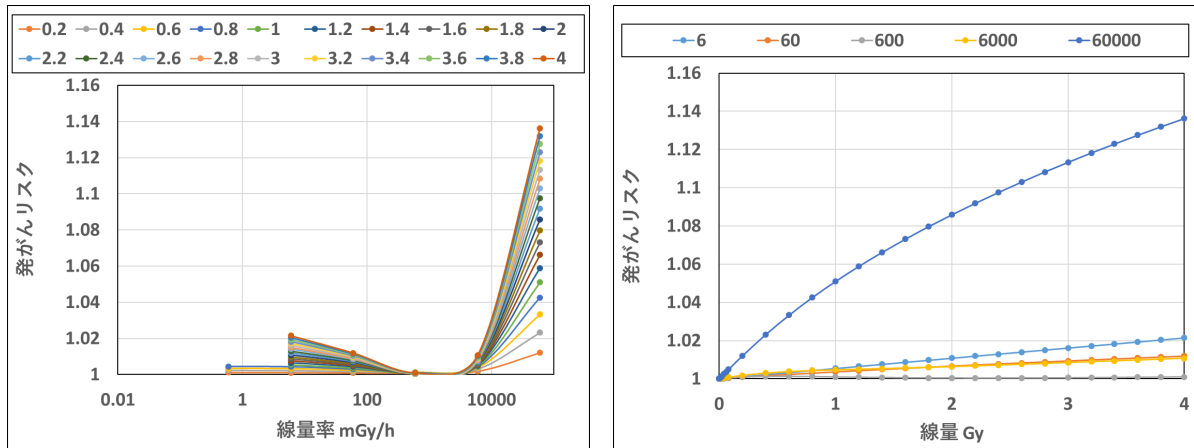
(B)変異率 $m = 10^{-6} + 10^{-4}D_R$ [1/min]

図 III-7 (1-1)変異率が線量率の一次式、(2-2)細胞数減少を補う増殖細胞種が同じ変異レベルの増殖細胞の発がんリスク

図III-7(A)(a)より、線量率の増加とともに、発がんリスクが減少した。図III-7(A)(b)より、累積線量の増加とともに、発がんリスクが増加した。図III-7(B)(a)より、線量率の増加とともに、発がんリスクが減少し、そのカーブの形状は、図III-7(A)(a)と同じになった。図III-7(B)(b)より、累積

線量の増加とともに、発がんリスクが増加した。線量率効果について評価すると、(1-1)変異率が線量率の一次式、(2-2)細胞数減少を補う増殖細胞種が同じ変異レベルの増殖細胞の計算条件では、逆の線量率効果が現れた。

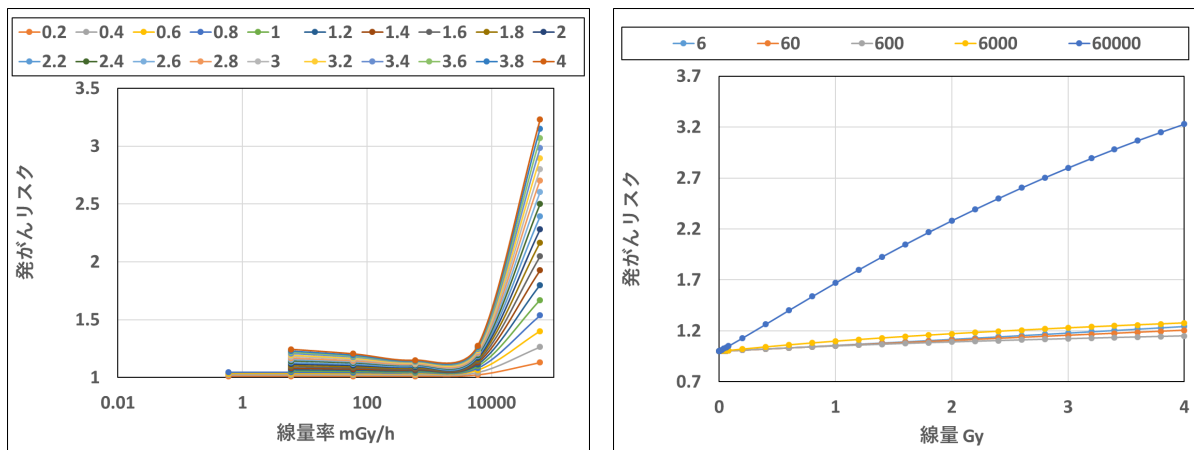
④条件：(1-2)変異率が線量率の二次式、(2-2)細胞数減少を補う増殖細胞種が同じ変異レベルの増殖細胞



(a)発がんリスクの線量率依存性

(b)発がんリスクの累積線量依存性

$$(A) \text{変異率 } m = 10^{-6} + 10^{-6}D_R + 10^{-8}D_R^2 \text{ [1/min]}$$



(a)発がんリスクの線量率依存性

(b)発がんリスクの累積線量依存性

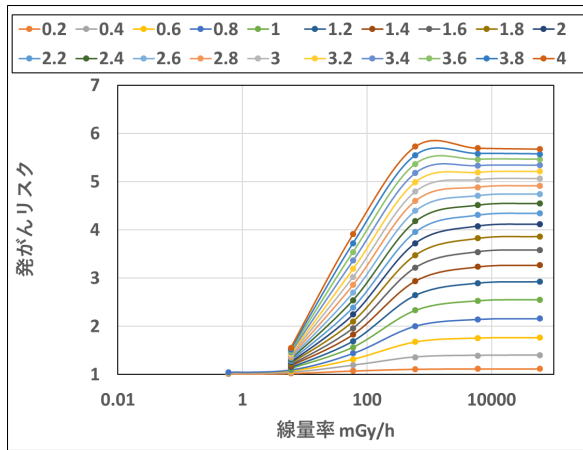
$$(B) \text{変異率 } m = 10^{-6} + 10^{-5}D_R + 10^{-7}D_R^2 \text{ [1/min]}$$

図 III-8 (1-2)変異率が線量率の二次式、(2-2)細胞数減少を補う増殖細胞種が同じ変異レベルの増殖細胞の発がんリスク

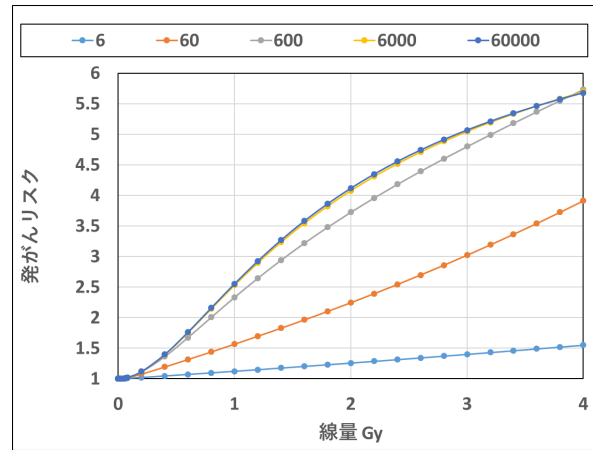
図III-8(A)(a)より、線量率の増加とともに、発がんリスクが減少するが、一定以上の線量率で発がんリスクが増加する、下に凸のカーブとなった。図III-8(A)(b)より、累積線量の増加とともに、発がんリスクが増加した。図III-8(B)(a)より、線量率の増加とともに、発がんリスクが減少するが、一定以上の線量率で発がんリスクが増加する、下に凸のカーブとなった。そのカーブの形状は、図III-8(A)(a)と同じになった。図III-8(B)(b)より、累積線量の増加とともに、発がんリスクが増加した。線量率効果について評価すると、(1-2)変異率が線量率の二次式、(2-2)細胞数減少を補う増殖細胞種が同じ変異レベルの増殖細胞の計算条件では、変異率の係数が小さいと逆の線量率効果

が現れた。一方、変異率の係数が大きいと、線量率が低い領域で逆の線量率効果となり、線量率が高い領域で線量率効果となった。

⑤条件：(1-1)変異率が線量率の一次式、(2-3)細胞数減少を補う増殖細胞種が進行した変異レベルの増殖細胞

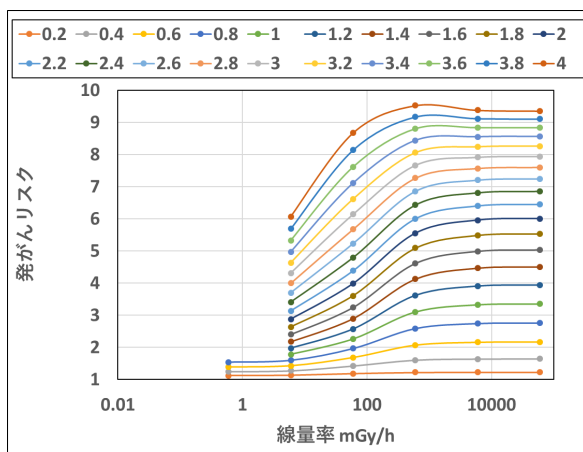


(a)発がんリスクの線量率依存性

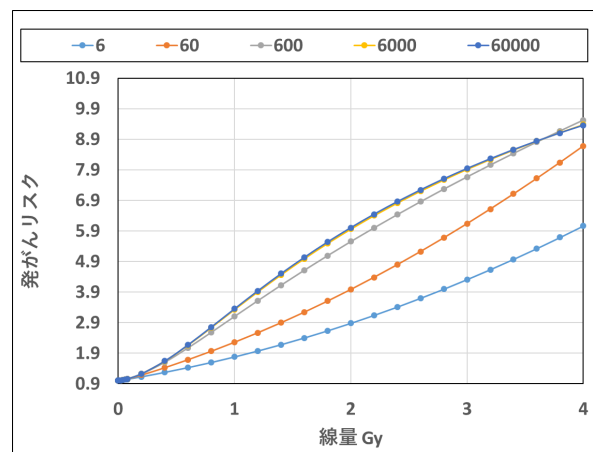


(b)発がんリスクの累積線量依存性

(A)変異率 $m = 10^{-6} + 10^{-5}D_R$ [1/min]



(a)発がんリスクの線量率依存性



(b)発がんリスクの累積線量依存性

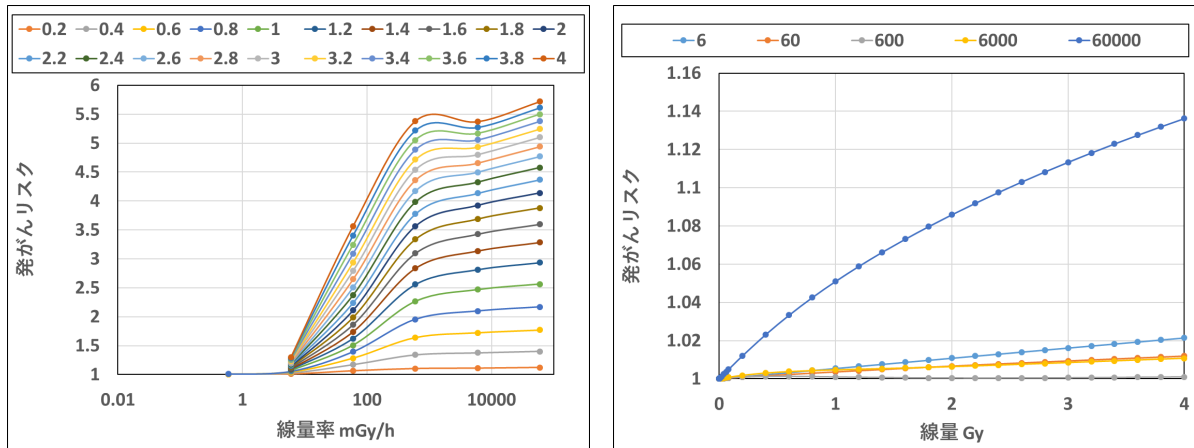
(B)変異率 $m = 10^{-6} + 10^{-4}D_R$ [1/min]

図 III-9 (1-1)変異率が線量率の一次式、(2-3)細胞数減少を補う増殖細胞種が進行した変異レベルの増殖細胞の発がんリスク

図III-9(A)(a)より、線量率の増加とともに、発がんリスクが増加し、線量率の高い領域で一定値となった。特に累積線量が高い領域では、線量率の増加とともに、発がんリスクが増加するが、一定以上の線量率で発がんリスクがわずかに減少する、上に凸のカーブとなった。図III-9(A)(b)より、累積線量の増加とともに、発がんリスクが増加し、線量率の高い領域では、増加の程度が同じカーブとなった。図III-9(B)(a)より、線量率の増加とともに、発がんリスクが増加し、線量率の高い領域で一定値となった。特に累積線量が高い領域では、線量率の増加とともに、発がんリスクが増加するが、一定以上の線量率で発がんリスクがわずかに減少する、上に凸のカーブとなった。そのカーブの形状は、図III-9(A)(a)と同じになった。図III-9(B)(b)より、累積線量の増加と

もに、発がんリスクが増加し、線量率の高い領域では、増加の程度が同じカーブとなった。線量率効果について評価すると、(1-1)変異率が線量率の一次式、(2-3)細胞数減少を補う増殖細胞種が進行した変異レベルの増殖細胞の計算条件では、線量率効果が現れた。

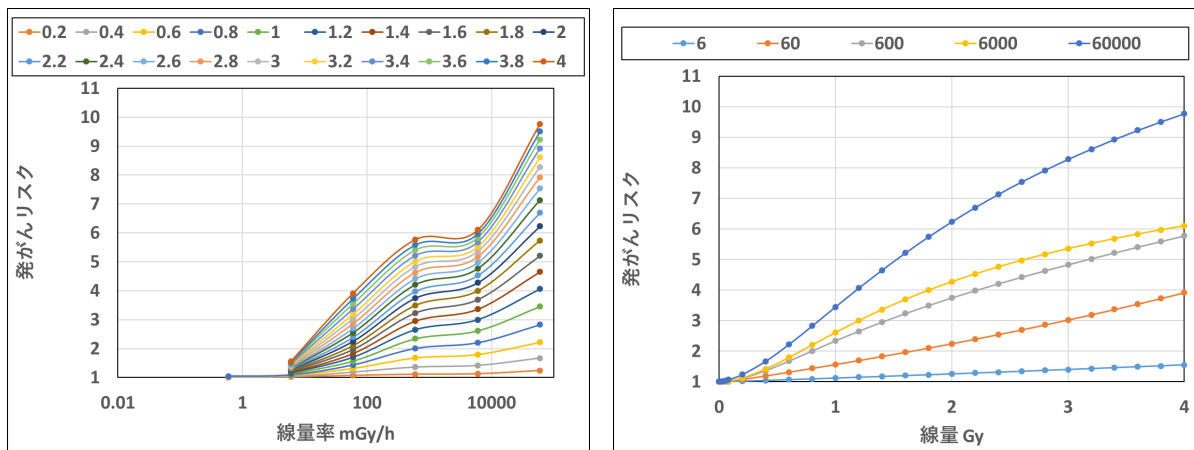
⑥条件：(1-2)変異率が線量率の二次式、(2-3)細胞数減少を補う増殖細胞種が進行した変異レベルの増殖細胞



(a)発がんリスクの線量率依存性

(b)発がんリスクの累積線量依存性

$$(A) \text{変異率 } m = 10^{-6} + 10^{-6}D_R + 10^{-8}D_R^2 \text{ [1/min]}$$



(a)発がんリスクの線量率依存性

(b)発がんリスクの累積線量依存性

$$(B) \text{変異率 } m = 10^{-6} + 10^{-5}D_R + 10^{-7}D_R^2 \text{ [1/min]}$$

図 III-10 (1-2)変異率が線量率の二次式、(2-3)細胞数減少を補う増殖細胞種が進行した変異レベルの増殖細胞の発がんリスク

図III-10(A)(a)より、線量率の低い領域で線量率の増加とともに、発がんリスクが急激に増加し、線量率の高い領域でゆるやかに増加した。特に累積線量が高い領域では、線量率の増加とともに、発がんリスクが増加するが、一定の線量率で発がんリスクが一時的に減少した。III-10(A)(b)より、累積線量の増加とともに、発がんリスクが増加した。III-10(B)(a)より、線量率の低い領域で線量率の増加とともに、発がんリスクが急激に増加し、線量率の高い領域で発がんリスクがゆるやかに増加した後、さらに線量率の高い領域で発がんリスクが急激に増加した。III-10(A)(b)より、累積線量の増加とともに、発がんリスクが増加した。線量率効果について評価すると、(1-2)変異率

が線量率の二次式、(2-3)細胞数減少を補う増殖細胞種が進行した変異レベルの増殖細胞の計算条件では、線量率効果が現れた。

IV 考察

本研究では、ラットのTEBを対象とし、がんリスクの線量率効果の因子を明らかにするために、細胞の照射影響の時間変化を追跡可能な数理モデルを構築する。本年度は、昨年度までに構築した数理モデルを統合し、TEB内の細胞の様々な応答を考慮した発がんリスクの計算を実施した。特に、昨年度で得られた変異率と線量率の関係、組織内での細胞動態の重要性に着目して発がんリスクを調べた結果、変異率が線量率の二次式か、細胞数減少を補う増殖細胞種が進行した変異レベルの増殖細胞のときに、線量率効果が現れた。これは、昨年度のダメージ修復モデルと発がん過程モデルの計算でも同様の条件であるが、現れた線量率効果は、増加の程度が変化するなどより複雑な形状となった。これらの形状の違いは、本年度で統合した2次元TEB細胞移動モデルの影響と考えられる。また、線量率効果が現れた条件について、さらに低線量率での発がんリスクの線量率依存性の計算結果を以下に示す。各図の色の異なる線は累積線量（単位はGy）を表す。

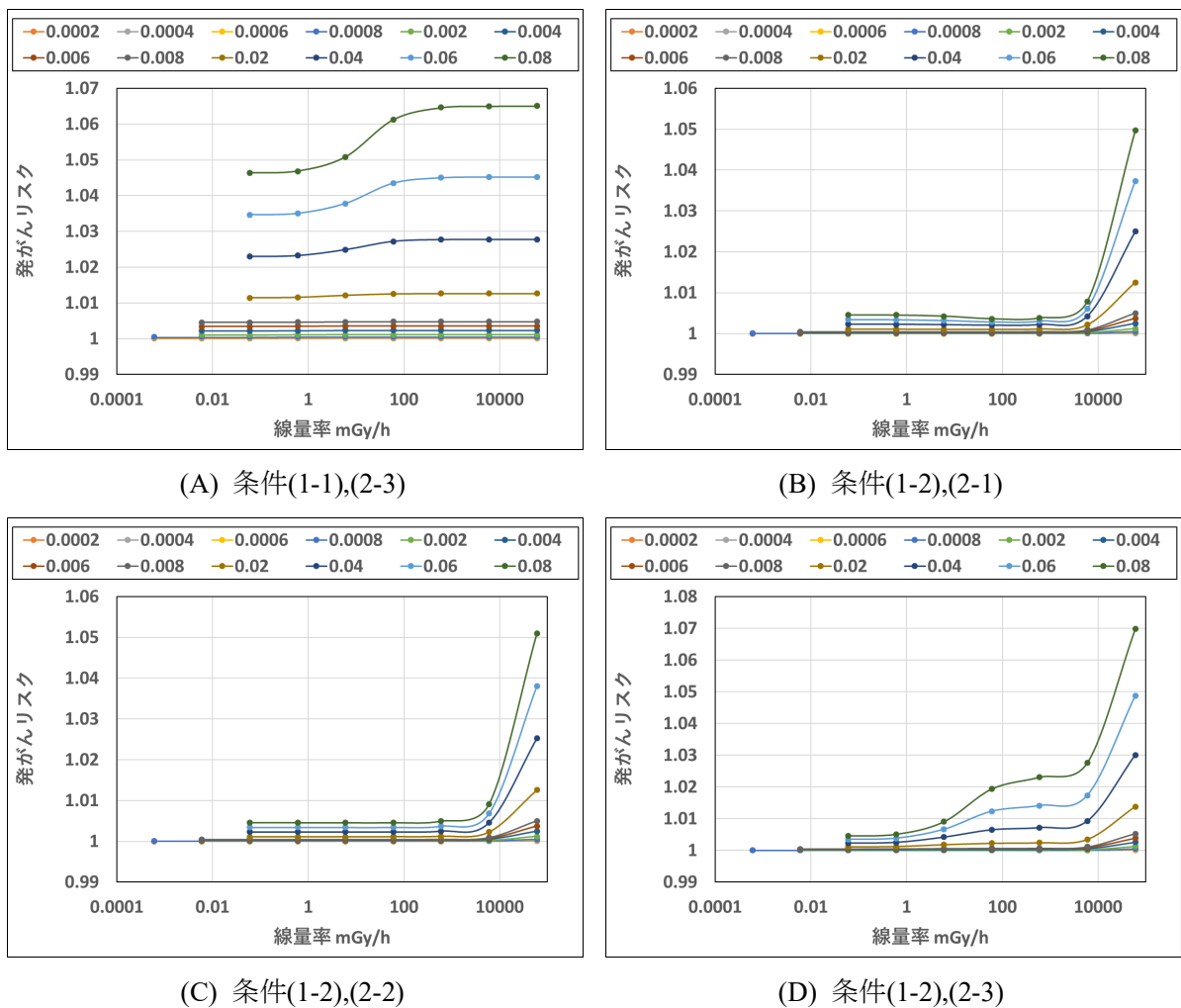


図 IV-1 線量率効果が現れた条件での低線量率領域の発がんリスク

図IV-1より、線量率効果が現れる条件でも、累積線量が低いと線量率効果はほとんど現れず、累積

線量が高くなるにつれて、線量率効果が現れることが分かる。

V 結論

本年度は、昨年度までに構築した複数のモデルを統合することで、放射線による細胞の損傷・修復、増殖死、変異の蓄積、がん細胞化、細胞の組織内の空間的な移動、増殖細胞から成熟細胞への分化の各現象を考慮し、発がんリスクを総合的に推定した。その結果、発がんリスクの線量率効果が表れる条件を見出した。

VI 次年度以降の計画

今後、発がんリスクの線量率効果について、特に発がんリスクの線量率依存性カーブの形状や、見出した線量率効果が表れる条件に着目し、その要因となる現象をモデルで特定する。そして、LNTモデルに追加すべき要因として提案する。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

ア) 論文・雑誌等

該当なし

イ) 学会発表等

- 1) 服部佑哉、渡辺立子、永田健斗、横谷明德、今岡達彦. Mathematical modeling of radiation dose-rate effect on carcinogenesis of rat mammary gland. 日本放射線影響学会第 64 回大会（オンライン）2021 年 9 月

ウ) 書籍・総説

該当なし

エ) 受賞

該当なし

オ) 特許

該当なし

カ) 環境行政への活用・貢献実績

該当なし

Deciphering the mechanism underlying the dose rate effect of radiation carcinogenesis using animal and mathematical models.

Development of a stem cell dynamics model

Yuya Hattori¹, Ritsuko Watanabe², Akinari Yokoya²

1 National Institute of Technology, Kure College

2 National Institutes for Quantum Science and Technology

Keywords: terminal end bud, mathematical model, dose rate effect, carcinogenesis, stem cell

Abstract

A mechanism-based, quantitative approach is needed to clarify whether the cancer risk of low dose rate exposure is lower than the risk of high dose rate exposure. The objective of the present study is to elucidate the factors contributing to the dose rate effect in a mathematical model. We have previously built a prototype of a mathematical model describing the dynamics of the rat mammary gland structure containing the progenitor cells (i.e., terminal end bud or TEB). In this project, we developed an analytical and predictive model to deal with the carcinogenesis process of rat mammary glands. Our model consisted of four components—the TEB model, the damage repair model, the carcinogenic process model, and the dose rate model. In the previous two years of the project, we refined the TEB model to include the spatial structure based on the observed data. We also constructed the carcinogenesis process model and the dose rate model. We evaluated damage repair dynamics and cell cycle changes in the rat mammary gland and reflected them in the mathematical model. This year, we integrated all those previous mathematical models and constructed a mathematical model that represents various phenomena in the mammary gland as a separate dimensional state. We used this model to analyze the dose-rate effect of cancer risk in the rat mammary gland. As a result, we showed that the integrated model explained the dose rate effect (i.e., low cancer risk at low dose rates with the same accumulated dose) under certain conditions.