

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	低線量長期被ばくマウスおよび細胞の超高感度変異検出に基づく放射線影響と変異誘発機構の解析 「線量率応答数理モデルを用いた放射線変異誘発実験結果の予測と評価」
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	権藤 洋一	東海大学医学部分子生命科学領域・客員教授
分担研究者	角山 雄一	京都大学環境安全保健機構放射線管理部門・助教

	氏名	所属機関・職名
研究協力者	坂東 昌子	京都大学基礎物理学研究所・共同研究員、協力研究員、大阪大学核物理研究センター・共同研究員
研究協力者	土岐 博	大阪大学核物理研究センター・名誉教授、大阪大学基礎工学研究科・特任教授
研究協力者	鈴木 和代	京都大学医学研究科・客員研究員、厚生労働省・大臣官房厚生科学課長補佐
研究協力者	佐藤 健一	滋賀大学データサイエンス教育研究センター・教授

研究要旨	放射線防護の分野では、確率的影響に関し、総被ばく線量に反応して影響が蓄積するとするモデル（直線比例モデル、LQモデル）が重視されてきた。線量率の大小による影響の変動については、線量・線量率効果係数（DDREF）の参照を提言しているが、この係数もLQモデルを前提としたものであり、本来あらゆる生物種が潜在的に保有しているはずの影響の回復・除去能力は一切考慮されていない。すなわち、従来型のモデルにはさまざまな動植物種を対象とした放射線照射実験や培養細胞を用いた照射実験などから既知となっている「線量率効果」が正しく反映されていない。近年我々が提案しているWAMモデルは、従来モデルが抱えていた課題を解決すべく新たに開発された世界初の線量率応答モデルである。今年度は、このモデルを染色体異常にも適用することが可能か検討を行った。また、ヒトに対しても適用することが可能かについても併せて検証した。その結果、特定の被ばく状況であれば、ヒトにおいてもWAMモデルのパラメータ値の変更のみで再現できることが明らかとなった。しかし、長期間の連続被ばくについては、WAMモデルの発展型であるSeesawモデルに近いモデルの方が妥当であることが強く示唆された。
キーワード	低線量率被ばく、遺伝的影響、次世代リスク評価、ゲノム解析、モデル構築

I 研究目的

東京電力福島第一原子力発電所の事故の直後、被災地域においてさまざまな風評被害が発生したことが知られている。例えば、被災された若い女性たちに対して将来子供を産んでも大丈夫なのかという不安が広まった。遺伝的影響に関する被害が実際に発生し得るか否かについては、広島・長崎原爆被爆者を対象とした遺伝子配列レベルでの解析調査の結果^{1,2)}、その可能性は自然発生分の範囲内に収まるほど極めて低いものと予想される。原爆被爆と原子力災害被災とでは、被ばく放射線の「線量率」という点において、被ばく状況が大きく異なるが、長期間の低線量・低線量率の影響に関するヒトにおける科学的知見は、高自然放射線地域住民の調査や職業被ばくの影響調査など、極めて限られたものしか存在しない。このため、現行の関係法令や放射線防護分野では「総被ばく線量」に基づいたリスク評価モデル（直線比例モデル、LQモデル等）が引用され続けてきた³⁾。これら従来型のモデルは、一瞬の高線量被ばくのような状況における評価に用いるのならば最適であるが、長時間低線量放射線を継続的に被ばくするような環境下や、線量が時々刻々と変動するような環境下でのリスク評価には全く適さない。これらのような被ばく状況で従来モデルを用いると、被ばくにより損傷した生体分子を修復あるいは除去する仕組みや、異常細胞を排除する機構、免疫機能などによる「線量率効果」を考慮していないために、実際よりも過大にリスクを見積もることとなる。この「線量率効果」については、ヒト以外の動植物を対象とした放射線照射実験など、歴史的にも科学的にも重要な様々なデータが既に示されている。例えば、W.L. Russellらによる大規模マウス照射実験では、親個体における被ばくの総線量が同一であっても、次世代以降における特定遺伝子座位における変異発生頻度が、短期の高線量被ばくよりも長期の低線量被ばくの方が有為に小さくなるという結果が得られている⁴⁾。

研究協力者の坂東らは、線量率効果を考慮した遺伝的影響に関する数理モデル「WAMモデル（Whack-A-Moleモデル）」（式1.1～1.3）を提案してきた。過去の動植物を対象とした低LET放射線照射実験のデータを、このモデルにより精度良く再現することに成功している⁵⁻⁸⁾。

$$\frac{dF(t)}{dt} = A - BF(t) \quad (\text{式1.1})$$

$$A = a_0 + a_1 d \quad (\text{式1.2})$$

$$B = b_0 + b_1 d \quad (\text{式1.3})$$

ここで $F(t)$ は照射個体の次世代における変異個体の発生頻度、 a_0 は1時間あたりのバックグラウンド環境下で発生・増殖する変異[hour⁻¹]、 a_1 は追加照射線量 1Gyあたりに発生する変異[Gy⁻¹]、 b_0 は1時間あたりの自然の細胞死[hour⁻¹]、 b_1 は追加照射線量 1Gyあたりに放射線照射による細胞死[Gy⁻¹]、そして d が線量率である。

数理モデルの最大の利点は、実施が困難な照射実験も含め、モデルを用いたシミュレーションにより、さまざまな被ばく状況における影響の予測が可能となる点にある⁹⁾。ただし、モデルによる予測精度が十分に信頼し得るほど高いものであるかについてはさらなる検証実験が必要であり、本研究事業において権藤班が実施している放射線照射マウスにおける全ゲノム解析の結果が待たれるところである。また、原子力被災地における風評被害の低減を目指すのであれば、マウスのみならずヒトにおいてもWAMモデルが適用可能かを調査する必要がある。さらに、このモデルを

遺伝的影響以外の確率的影響（がんリスク）に応用展開できるかどうかについては、体細胞変異について精査する必要がある。これらについては松本班による細胞照射実験の結果を踏まえて検討する予定である。

今年度は、権藤班・松本班による実験における照射条件等への助言を行うとともに、

- ① WAMモデルを遺伝的影響以外の放射線生体影響(不安定型染色体異常)にも適用可能か。
- ② ヒトにおけるパラメータ値を求めることは可能か。

の二点に関し、関連知見の収集及びWAMモデルを用いた試算を実施した。

II 研究方法

1. ヒト末梢血リンパ球における不安定型染色体異常へのモデル適用

不安定型染色体異常においても WAM モデルを適用することが可能か検討するため、放射線治療患者の末梢血リンパ球における染色体異常の発生頻度に関する実測データを用い、WAM モデル (式 1.1~1.3) の 4 つのパラメータセットの内、 a_0 と b_0 の値を求めた。次いで、リンパ球への細胞照射実験のデータから a_1 の値を求めた。残る b_1 については、現時点では最適な知見が見出されていないため、遺伝的影響に関する Russell らのマウス大規模照射実験より算出していた値をそのまま用いることとした。そして、これらの値を用いて、複数回長期間のフライトミッションに従事した宇宙飛行士で見られるミッション前後での染色体異常発生頻度の明確な変動を、WAM モデルの適用により再現可能かを検証した。

2. マウス脾臓リンパ球における不安定型染色体異常へのモデル適用

(公) 環境科学技術研究所の田中らは、照射する放射線の線量率を変えて、マウスへの長期の照射実験を行、脾臓リンパ球中の染色体異常の発生頻度を測定している¹⁰⁾。このデータを、Russell らの大規模マウス照射実験のデータより導出したパラメータ値を使用した WAM モデルを用いて再現することが可能かを検討した。

(倫理面への配慮)

本分担項目は、知見収集及びシミュレーションに関するものであり、動物実験、遺伝子組換え実験に該当するものは含まれていない。

III 研究結果

1. 放射線治療患者の治療後における不安定型染色体異常発生頻度の減衰の再現

遺伝的影響の数理モデルである WAM モデルの各パラメータ (式 1.1~1.3、 a_0 , a_1 , b_0 , b_1) を、不安定型染色体異常の発生頻度の変動予測のために再定義する。まずは、 $F(t)$ は不安定型染色体異常を有するリンパ球の発生数または発生頻度、 a_0 はバックグラウンド環境下で発生する不安定型染色体異常[hour⁻¹]、 a_1 は追加照射線量 1Gy あたりに発生する不安定型染色体異常[Gy⁻¹]、 b_0 は自然の細胞

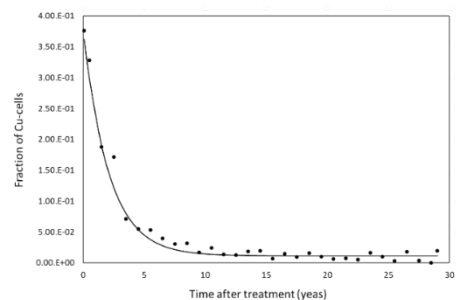


図1 強直性脊椎炎患者X線治療後の不安定型染色体異常を有するリンパ球の発生頻度の減衰
黒丸: Cu-cells 発生頻度の実測値、実線: 式 2.4 より求めた理論上の減衰曲線

死に加えて、正常なリンパ球の増殖による異常細胞の希釈効果[hour⁻¹]、 b_1 は追加照射線量 1Gy あたりに放射線照射による細胞死及び正常細胞の増殖による希釈効果[Gy⁻¹]と仮定した。

Buckton らは、X 線治療を行った 58 名の強直性脊椎炎患者について、照射完了直後から最長 30 年もの長期間にわたり毎年採血を実施、リンパ球中に含まれる染色体異常の発生数を計測している¹¹⁾。X 線照射は脊髄ストリップフィールドに沿って、12~14 日間で 10 分割し、15、20、25Gy の総皮膚線量となるように行われた。不安定型染色体異常を有する細胞 (図 1、Cu-cells) の出現頻度は照射終了後から数年かけて減少し、10 年ほどでバックグラウンドレベルに落ち着いた (図 1、黒丸)。

このデータに WAM モデルを適用させる場合、治療後の追加被ばくは自然放射線分のみであるため、Cu-cells の減少分のみを考慮すれば十分である。したがって、 $F(0)$ を放射線治療終了直後の Cu-cells 発生頻度 (= 0.376)、 t を治療後の経過時間とすれば、以下の式 2.1~2.4 により、このデータから b_0 を求めることができる。ちなみに、バックグラウンドレベルでの頻度 F_s (spontaneous frequency)、すなわち図 1 における $F(\infty)$ は 0.011 である。

$$F(t) = F(\infty)(1 - \exp(-(b_0 + b_1 d)t)) + F(0) \exp(-(b_0 + b_1 d)t) \quad (\text{式 2.1})$$

$$F(\infty) = \frac{a_0 + a_1 d}{b_0 + b_1 d} \quad \text{ただし、} d(t) = \begin{cases} 0 (t < 0) \\ d (t \geq 0) \end{cases} \quad (\text{式 2.2})$$

$F(\infty) = F_s$ よりも過剰分を $E(t)$ とすると、

$$E(t) = F(t) - F(\infty) = (F(0) - F(\infty))(1 - \exp(-(b_0 + b_1 d)t)) \quad (\text{式 2.3})$$

よって、

$F(0) > F(\infty)$ and $d = 0$ のとき、

$$E(t) = (F(0) - F(\infty))(1 - \exp(-b_0 t)) \quad (\text{式 2.4})$$

また、式 2.2 より、

$$F_s = \lim_{t \rightarrow \infty} (t; d = 0) = \frac{a_0}{b_0}$$

なので、 b_0 が定まれば a_0 が求まる。

図 1 の実線は、仮に $b_0 = 5.45E - 05$ とした場合の減衰曲線である。実測データの点とほぼ一致している。すなわち、被ばく後にさらなる追加被ばくさえ無ければ、WAM モデルの応用により、不安定染色体異常の減衰を精度高く再現できることが示された。

一方、照射による Cu-cells 発生頻度の増加については、血球への照射実験などのデータが参考となる。例えば、異なる LET の放射線を照射し比較した実験では 5Gy の Co-60 γ 線を照射した場合、Cu-cells の発生頻度は 100 細胞中 257 個であった¹²⁾。仮にこれを用いるのであれば、 $a_1 = 5.14E - 01$ となる。

2. 複数回長期フライトミッション宇宙飛行士の不安定型染色体異常発生頻度の変動の再現

放射線治療患者のデータ等から、ヒトの不安定型染色体異常についても WAM モデルが適応可能であることが見いだされた。しかし、これは短時間での高線量率照射条件での検証結果であり、長期間の低・中線量率照射条件についても適用可能かについてはさらなる検証が必要である。

Durante らは、1992 年から 2003 年の間にミッションに参加した 33 名の宇宙飛行士 (バック

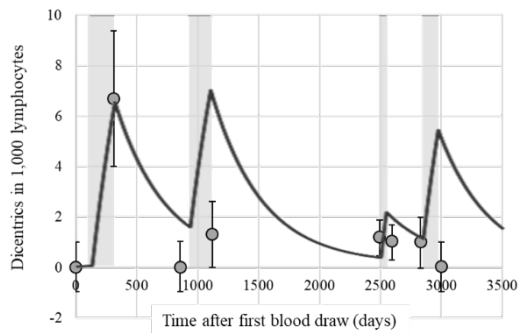


図 2 4 回長期フライトミッションに従事した宇宙飛行士のフライト前後における二動原体染色体の発生頻度（1000 リンパ球中の異常数）
 灰色帯：宇宙滞在期間、灰色丸：実測値、太線：式 2.4 より求めた理論上の変動曲線

であった。Durante らはこの調査から次の三つ結論を導き出している（図 2 参照）。①どの宇宙飛行士も、初フライトから帰還した直後に二動原体染色体異常の有意な増加が観察され、短期よりも長期滞在の方が大きく増加する。②複数回のフライトミッションに参加した宇宙飛行士では、染色体異常の発生頻度と宇宙滞在の積分期間や吸収線量との間に有意な相関が認められない。③複数回ミッションに参加した宇宙飛行士では、2 回目の宇宙飛行までの間に染色体異常の発生頻度は急速に減少し、宇宙飛行を繰り返した後の頻度は、バックグラウンド値と同程度である。この結果は、総被ばく線量に応じて被ばく影響が累積するとする従来モデルと明らかに矛盾している。

そこで我々は、放射線治療患者及びリンパ球細胞照射実験より算出したパラメータセットを用い、4 回の長期フライトミッションに参加した宇宙飛行士の不安定型染色体異常の発生頻度の変動について、WAM モデルで再現できないかと検証した（図 2）。ところが、初回のフライトから帰還した直後から二回目のフライトの直前までの期間の見られた発生頻度の減少を前述の式 2.4 で表そうとすると、 b_0 の値が治療後の強直性脊椎炎患者より求めた値の 50 倍以上となることが判明した。また、フライトから帰還後は図 1 と同様に数年単位で異常が減少するが、フライトの都度必ず上昇するという計算結果であった。これは Durante らのデータには合致しない。実際のデータでは二回目のフライト以降ほとんど増加が見られなかった。

3. マウス脾臓リンパ球における不安定型染色体異常へのモデル適用

長期間にわたる低・中線量率の放射線影響については、(公) 環境科学技術研究所のマウスを対象とした照射実験の結果が最も参考となる¹⁰⁾。田中らは、1 日あたり（ケージ清掃等の時間を確保するため実際には 22h あたり）1, 20 mGy の低線量率で総被ばく線量がそれぞれ 615, 8,000 mGy に達するまで、400mGy の中線量率で総被ばく線量が 8,000 mGy に達するまで、また 1 分間あたり 890 mGy の高線量率で総被ばく線量が 3,000 mGy に達するまで Cs-137 の γ 線を照射し続けた。照射後にマウスから脾臓細胞を分離し、染色体異常をカウントしている。この実験に基づいて田中らが描いた曲線は WAM モデルでは説明できないものであった。つまり、ヒト（宇宙飛行士）の場合と同様に、被ばくを繰り返す長期被ばくについては、WAM モデルをそのまま適用できないことを示している。尚、この原因については以下の考察の項に記述する。

クアッククルーも含めると計 39 名）について、フライト直前と直後に採取した末梢血リンパ球中の二動原体染色体異常（不安定型染色体異常）と転座（安定型染色体異常）の発生頻度を計測している¹³⁾。内 12 名がミールや国際宇宙ステーション (ISS) に長期滞在（3 ヶ月以上宇宙に滞在）し、11 名が 3 ヶ月よりも短期の宇宙飛行に、10 名が長期・短期双方のミッションに従事している。一人あたりのフライト回数は、3 回が 4 名、4 回が 3 名、5 回が 1 名であった。宇宙滞在日数は最短で 8 日、最長で 748 日、宇宙滞在全期間における総被ばく線量は、最小で 1.4 mGy、最大で 289 mGy

IV 考察

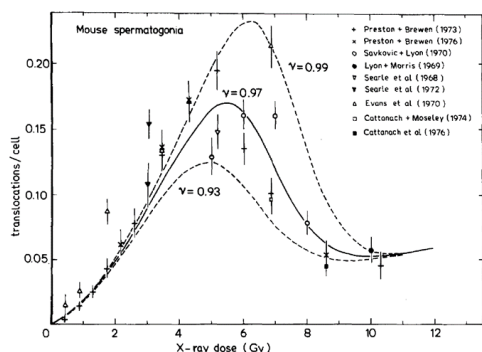


図3 X線照射マウスの精子細胞における転座発生頻度（細胞あたり）¹⁴⁾

染色体異常（転座）を計測した実験である¹⁴⁾。データは全て一回の高線量率・高線量照射のものだが、6 Gy を超えると転座発生頻度が減少しはじめ、その減少度合いは線量が高いほど大きい（図3）。これは高線量照射による精細胞の死亡が原因である。また、6 Gy 以上における転座頻度の減少は、被ばく状況によっては細胞数が有限であることを考慮すべきであることを示唆している。遺伝的影響の数理モデル WAM モデルの場合、Russell らのマウス照射実験における次世代での変異発生頻度が 10^5 遺伝子座あたり 1～数個と非常に稀であったため、被ばく対象となる細胞の総数を考慮する必要がなかった（無限にあると近似していた）。しかし、染色体異常のような放射線影響の場合は対象となる細胞数全体に対して、異常細胞が占める割合が相当に大きい。例えば、強直性脊椎炎患者の場合、治療終了から 0.08 年以内に計測した際の Cu-cells の数は 1,375 個のリンパ球中 517 個であった。また、このような場合、正常細胞は照射終了後も増殖し続けるが、Cu-cells は不安定型染色体異常のため増殖しないので、全細胞から Cu-cells の分を差し引いた分の細胞増殖のみを考慮する必要がある。そうすると、染色体異常の場合は、WAM モデルよりも本研究の研究協力者である土岐と坂東らが 2021 年に新たに提案した WAM モデルの発展形「がん放射線治療のための Seesaw モデル¹⁵⁾」に近いモデルが適当であると推論できる。Seesaw モデルでは腫瘍が臓器等で占めることができる最大の体積（または細胞数）を定め、増殖中の active ながん細胞とほとんど増殖しない inactive ながん細胞が二種類存在すると仮定している。Seesaw モデルで想定している細胞・組織反応は、照射対象となる細胞の母数が有限である骨髄組織などで不安定型染色体異常が発生する状況と非常に良く似ている。

また、宇宙飛行士については、宇宙という特殊な環境下であることも考慮する必要があるのかもしれない。宇宙放射線は粒子線や中性線といった高 LET 放射線を含んでいる。また重力が極めて微小であることも何らかの影響を及ぼす可能性が高い。Durante らは、宇宙滞在中に免疫系が変化することで、微小重力や宇宙放射線への適応反応などが生じ、その結果として放射線抵抗性がもたらされたのではないかと考察している¹³⁾。この考察の真偽を確かめるには、長期フライト中に定期的にサンプルを採取することが理想だが、そのようなデータはこれまでのところ得られていないか、あるいは公表されていない。

強直性脊椎炎患者のように、高線量率・高線量の放射線照射を終了した後に、追加の被ばくが全く無い（バックグラウンド放射線の被ばくのみ）被ばく状況であれば、実測値に基づいて WAM モデルのパラメータの a_0 と b_0 の値を定めることができ、WAM モデルを適用することが可能であることが判明した。しかしながら、長期間にわたり低・中線量率の被ばく環境に置かれた宇宙飛行士やマウスには現行の WAM モデルをパラメータ値の調節のみで適用することは適当ではなかった。その原因を考察する上で参考となるのが、マウスの精子に低 LET 放射線を照射し

V 結論

放射線治療患者の治療後の不安定型染色体異常の減衰曲線について、WAMモデルでほぼ完全に再現することができた。したがって、一定の条件付きではあるものの、WAMモデルをそのままヒトの染色体異常にも適用することが可能であることが示された。しかしながら、複数回宇宙に滞在した宇宙飛行士や長期間の低・中線量率照射を行ったマウスの不安定型染色体異常については、WAMモデルをパラメータ値の変更だけで適用することは適切ではないことが判明した。これらのような被ばく影響については、WAMモデルよりも、照射の対象となる細胞の母数あるいは関係する臓器・組織の体積が有限であり、且つ一部の細胞は増殖するが他の一部は増殖しないとするSeesawモデルに近い数理モデルを新たに開発する必要があることが明らかとなった。

VI 次年度以降の計画

今年度の成果を踏まえ、不安定型染色体異常についてはSeesawモデルを基盤とした新たな数理モデルを構築する。また、次年度は榎藤班や松本班より、長期間放射線照射を行ったマウス個体並びに培養細胞についての全ゲノム解析の結果が提出される予定である。解析結果に基づいて、遺伝的影響についてはWAMモデルパラメータの精緻化を行い、体細胞影響等についてはSeesawモデルを基盤とした新たなモデルが適用可能か検証を進める。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

ア) 口頭発表

- 1) 角山雄一,土岐博,坂東昌子. 宇宙飛行士の染色体異常と WAM モデル. 第3回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会 2021年12月、オンライン開催
- 2) Tsunoyama Y Toki H Bando M. A proposal for the application of mathematical models that accurately approximate measured data to radiation protection, ICRP digital workshop The Future of Radiological Protection 2021

イ) オンデマンド展示、ポスター展示

- 3) Tsunoyama Y Toki H Bando M. Prediction of changes in the frequency of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes after radiotherapy, European Radiation Protection Week 2021
- 4) Tsunoyama Y Toki H Suzuki K Bando M. Proposal of a New model including proliferation and irradiation for cancer therapy, European Radiation Protection Week 2021
- 5) Bando M Suzuki K Tsunoyama Y Toki H. Unified understanding of biological effects caused by radiation – overcoming LQM difficulties –, ICRP digital workshop The Future of Radiological Protection 2021

引用文献

- 1) Kodaira M Ryo H Kamada N Furukawa K Takahashi N Nakajima H Nomura T Nakamura N. No evidence of increased mutation rates at microsatellite loci in offspring of A-bomb survivors, *Radiat Res* 2010; 173(2): 205-213.
- 2) Horai M Mishima H Hayashida C Kinoshita A Nakane Y Matsuo T Tsuruda K Yanagihara K Sato S Imanishi D Imaizumi Y Hata T Miyazaki Y Yoshiura K. Detection of de novo single nucleotide variants in offspring of atomic-bomb survivors close to the hypocenter by whole-genome sequencing, *J Hum*

Genet 2018; 63(3): 357-363.

- 3) Rühm W Woloschak GE Shore RE Azizova TV Grosche B Niwa O Akiba S Ono T Suzuki K Iwasaki T Ban N Kai M Clement CH Bouffler S Toma H Hamada N. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection, *Radiat Environ Biophys* 2015; 54(4): 379-401.
- 4) Russell WL Kelly EM. Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men, *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 542-544.
- 5) Tsunoyama Y Suzuki K Masugi-Tokita M Nakajima H Manabe Y Wada T Bando M. Verification of a dose rate-responsive dynamic equilibrium model on radiation-induced mutation frequencies in mice, *Int J Radiat Biol* 2019; 95: 1414-1420.
- 6) Bando M Kinugawa T Manabe Y Masugi M Nakajima H Suzuki K Tsunoyama Y Wada T Toki H. Study of Mutation from DNA to Biological Evolution, *Int J Radiat Biol* 2019; 95: 1390-1403.
- 7) Wada T Manabe Y Nakamura I Tsunoyama Y Nakajima H Bando M. Dose and dose-rate dependence of mutation frequency under long-term exposure - a new look at DDREF from WAM model, *J Nucl Sci Technol* 2016; 53(11): 1824-1830.
- 8) Manabe Y Wada T Tsunoyama Y Nakajima H Nakamura I Bando M. Whack-A-Mole Model: Towards Unified Description of Biological Effect Caused by Radiation-exposure, *J Phys Soc Jpn* 2015; 84: 04400.
- 9) 角山雄一,尾上洋介,鈴木和代,高西康敬,佐藤丈,真鍋勇一郎,和田隆宏,土岐博,坂東昌子.遺傳的影響予測シミュレータ「WAMSIM」～動植物への低 LET 放射線照射実験における遺傳的影響を予測する WAM モデルシミュレータ～. *保健物理* 2020 ; 55(4) : 207-214.
- 10) Tanaka K Kohda A Satoh K Toyokawa T Ichinohe K Ohtaki M Oghiso Y. Dose-rate effectiveness for unstable-type chromosome aberrations detected in mice after continuous irradiation with low-dose-rate γ rays, *Radiat Res* 2009; 171: 290-301.
- 11) Buckton KE Hamilton GE Paton L Langlands AO. Chromosome aberrations in irradiated ankylosing spondylitis patients, In Evans HJ Lloyd DC (eds.), *Mutagen-induced Chromosome Damage in Man*: Edinburgh University Press, 1978; 142-150.
- 12) Kowalska A Nasonova E Czerski K Kutasalo P Preira W Krasavin E. Production and distribution of chromosome aberrations in human lymphocytes by particle beams with different LET, *Radiat Environ Biophys* 2019; 58: 99-108.
- 13) Durante M Snigiryova G Akaeva E Bogomazova A Druzhinin S Fedorenko B Greco O Novitskaya N Rubanovich A Shevchenko V Von Recklinghausen U Obe G. Chromosome aberration dosimetry in cosmonauts after single or multiple space flights, *Cytogenet Genome Res* 2003; 103(1-2): 40-46.
- 14) Leenhouts HP Chadwick KH. An analytical approach to the induction of translocations in the spermatogonia of the mouse, *Mutation Res* 1981; 82: 305-321.
- 15) Bando M Tsunoyama Y Suzuki K Toki H. WAM to SeeSaw model for cancer therapy - overcoming LQM difficulties -, *Int J Radiat Biol* 2021; 97: 228-239.

Prediction and evaluation of radiation mutagenesis experimental results using dose-rate response mathematical models

Yuichi Tsunoyama,¹ Masako Bando,^{2,3} Hiroshi Toki,^{2,4} Kazuyo Suzuki,^{5,6} Kenichi Satoh⁷

1 Agency for Health, Safety and Environment, Kyoto University, Japan

2 Research Center for Nuclear Physics, Osaka University, Japan

3 Yukawa Institute for Theoretical Physics, Kyoto University, Japan

4 Graduate school of engineering science, Kyoto University, Japan

5 Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, Kyoto University, Japan

6 Health Science Division, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

7 The Center for Data Science Education and Research, Shiga University, Japan

Keywords: Stochastic effects; genetic effects; unstable chromosome aberrations; astronauts; mathematical model; WAM model

Abstract

In the field of radiation protection, emphasis has been placed on stochastic effects only in models that assume that effects accumulate in response to total exposure dose i.e., Linear proportional model and the LQ model. It has been proposed to refer to the dose-dose rate effect factor (DDREF) for the variation of effects in response to dose rate, but this factor is also based on the LQ model and does not take into account any ability to recover and/or eliminate effects that all living species should potentially possess. In other words, such conventional models and factor do not correctly reflect the "dose-rate effect," which is well known in irradiation experiments on various plant and animal species and using cultured cells. Recently, we have proposed the WAM model, which is the first dose-rate response model newly developed to solve the problems of conventional models. In this fiscal year, we examined the feasibility of applying this model to chromosome aberrations. We also examined whether the WAM model could be applied to humans. As a result, it was found that the WAM model can be applied to humans under certain exposure conditions only by changing the parameter values of the model. However, for long-term continuous exposure, it was strongly suggested that a model similar to the Seesaw model, which is an advanced version of the WAM model, would be more appropriate.