2025/5/24　@東京科学大学大岡山キャンパス

日本保健物理学会、日本放射線影響学会
ICRP TG91のドラフトに関する合同ミニシンポジウム

動物研究（第４章）

今岡　達彦

第4章の構成

4.1　イントロダクション

背景（動物実験によるDDREF, DREF, LDEF推定）

4.2　低線量・低線量率照射された動物のデータの総括

4.2.1　DDREF, DREF, LDEF推定に適した照射動物の過去の研究

関連する文献のレビュー

4.3　LDEF及びDREFモデル開発のためにタスクグループが試したこと

大規模動物実験データのプール解析

4.4　結論

・DREFとLDEFは異なる。
・解析法とデータを洗練させた研究で、1～3といった値が報告されている。

4.1 イントロダクション

- ❖DDREF、LDEF、DREFの推定のため、①新しい計算モデルとアプローチの開発、②追加データの収集、が必要である。
- ❖既存の照射動物研究のアーカイブは、2000年代までの数十万匹の情報が含まれる。BEIR VII (2006)でDDREFが算出された際、これらのデータリソースのうち利用できたのはごく一部であった。
- ❖近年、これらのデータはDDREF再評価に利用され（Haleyら、2015；Hoel、2015）、あるいは標準的な統計モデル（Cox比例ハザードモデル等）を用いて、線量と線量率、被ばく時年齢と被ばくからの時間、性別の影響等を同時に調整した解析が行われた（Tran and Little, 2017など）。
  - ♦これ以外にも、動物データの利点として、遺伝的改変動物、系統間の差異、照射条件の詳細（分割 vs 急性 vs 慢性照射等）をモデル化できることが挙げられる。

第4章の構成（再）

4.1　イントロダクション

背景（動物実験によるDDREF, DREF, LDEF推定）

4.2　低線量・低線量率照射された動物のデータの総括

4.2.1　DDREF, DREF, LDEF推定に適した照射動物の過去の研究

関連する文献のレビュー

4.3　LDEF及びDREFモデル開発のためにタスクグループが試したこと

大規模動物実験データのプール解析

4.4　結論

・DREFとLDEFは異なる。

・解析法とデータを洗練させた研究で、1～3といった値が報告されている。

4.2　低線量・低線量率照射された動物のデータの総括
4.2.1　DDREF, DREF, LDEF推定に適した照射動物の過去の研究

❖現在、利用可能な動物実験データ

♦ **ERAデータベース（European Radiobiology Archives）**

- 世界中で実施された動物実験に関する一般的情報のセンターとして設立
- 2000年代以前のデータに関しては、Janusアーカイブ（後述）のような同等のアーカイブとよく結びついている（≒統合解析が可能?）。
- 様々な科、種、系統のげっ歯類、イヌやその他の種を含む。
- 最近までDDREFの再評価のための情報源として考慮されなかった。

♦ **Janusアーカイブ（米国Northwestern大）**

- 幅広い線量・線量率パターンの外部照射（^{60}Coガンマ線、中性子線）で、寿命および腫瘍発生のデータがある。
- ビーグル犬の内部被ばく実験を含む。ただし、内部被ばくでDDREF、LDEFまたはDREFを研究することが適切かどうかという疑問はある。

4.2　低線量・低線量率照射された動物のデータの総括
4.2.1　DDREF, DREF, LDEF推定に適した照射動物の過去の研究

❖将来、利用可能になることが期待されるデータ

- **♦ ロシアのデータ**
  - 南ウラル生物物理学研究所、生物物理学研究所、ウラル放射線医学研究センターに歴史的な大規模データが存在
  - マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ブタ、サルを含む23,000匹以上。外部被ばくと内部被ばく。
  - 6つの研究について、欧州のSTOREデータベースに一般的情報が記載されているが、個々の動物に関するデータは含まれていない。
- **♦ 米国NASA GeneLabデータ**
  - データのみ（生体組織はない）
- **♦ カナダ原子力研究所**
  - データセットと組織アーカイブを公開するための新たな取り組みが進められている
- **♦ 日本のJ-SHAREアーカイブ**
  - 量子科学技術研究開発機構（QST）、環境科学研究所（IES）が公開予定

4.2　低線量・低線量率照射された動物のデータの総括
4.2.1　DDREF, DREF, LDEF推定に適した照射動物の過去の研究

❖表1　2000年以後のDREF/LDEF推定に適した照射動物研究(1/3)

照射方式	線源	動物	動物数	線量・線量率	エンドポイント	文献
環境	福島	家畜、野生	ウシ302、ブタ57、マカク200、イノシシ8、ウマ5	NA	NA	Takahashi et al., 2015
環境	福島		9	NA	NA	Takino et al., 2017
内部被ばく	^{137}Cs注入	マウス	NA		精子形成に変化	Nakajima et al., 2015
外部被ばく（慢性）	^{137}Csガンマ線	C3H/HeNマウス（56日齢以降）	NA	1, 20, 400 or 890 mGy/日	染色体異常が400 mGy/日以上で検出	Tanaka et al., 2013
外部被ばく（慢性）	^{137}Csガンマ線	C3H/HeNマウス（56日齢以降）	215 468	1, 20, 400 or 890 mGy/日	直線的増加（<3 Gy, 400 mGy/日）及び<8 Gy , 20mGy/日）	Tanaka et al., 2008, Tanaka et al., 2009
外部被ばく（慢性）	^{137}Csガンマ線	B6C3F1マウス	1129	20 mGy/日、400日	肥満と肝脂肪変性、副腎と卵巣の変性	Tanaka et al., 2017
外部被ばく（慢性）	^{137}Csガンマ線	B6C3F1/Jclマウス（雄のみ）	250	20 mGy/日、400日	カロリー制限により寿命延長	Yamauchi et al., 2019
外部被ばく（慢性）	^{137}Csガンマ線	B6C3F1マウス、C3Hマウス、C57BL/6マウス, (gpt delta × SWR) F1	4000	総線量20−21, 400−420, or 8000−8050 mGy、400-485日	寿命、腫瘍発生、体重、腫瘍細胞の移植可能性、染色体異常、突然変異、mRNA及びタンパク質レベルの変化、継世代影響（寿命、腫瘍発生）に焦点を当てたIESの成果レビュー	Braga-Tanaka et al., 2018

4.2　低線量・低線量率照射された動物のデータの総括
4.2.1　DDREF, DREF, LDEF推定に適した照射動物の過去の研究

❖表1　2000年以後のDREF/LDEF推定に適した照射動物研究(2/3)

照射方式	線源	動物	動物数	線量・線量率	エンドポイント	文献
外部被ばく	種々（速中性子線、ガンマ線）	マウス、ラット	NA (review)	種々	コメットアッセイや微小核頻度の変化の検出には速中性子線9 mGyあるいはガンマ線100mGyが必要（総説）	Shimura and Kojima, 2018
外部被ばく	^{137}Csガンマ線	B6C3F1マウス（照射開始時35-365日齢）	4000	急性、慢性	被ばく時週齢が5倍以上感受性に影響。慢性照射21 mGy/日は急性照射に比べて0.33倍の悪性腫瘍リスク	Doi et al., 2020
外部被ばく（分割）	X線、ガンマ線	C57BL/6マウス	72	7.2 Gy（1回1.8 Gy、低線量照射ありorなし）	リンパ腫発生は各分割照射の6時間前の75 mGy前照射あるいは1.2 mGy/h連続照射によって減少	Ina et al., 2005
外部被ばく	ガンマ線	マウス	615	1.4 mGy/hで45日	DNA損傷	Graupner et al., 2016
外部被ばく（分割）	X線	C57BL/6マウス（抵抗性） BALB/cマウス（感受性）	54	1週間に4回、1週で75 mGyあるいは1.8 Gy	乳がん発生と遺伝子発現。遺伝子発現プロファイルは線量特異的	Snijders et al., 2012
外部被ばく	X線	マウス	NA	1 Gy及び100 mGy	T細胞受容体スペクトラムを評価。100 mGyのみで受容体多様性の喪失の観点での加齢促進	Candeias et al., 2017
外部被ばく	ガンマ線	C57BL/6マウス（野生型、p53+/-）	1824	5日/週、総線量48, 97 or 146 mGy（線量率0.7 mGy/h）	野生型で寿命短縮、腫瘍発生増加（30と60週）。野生型の90週照射とp53+/-では変化無し	Mitchel et al., 2008

4.2　低線量・低線量率照射された動物のデータの総括
4.2.1　DDREF, DREF, LDEF推定に適した照射動物の過去の研究

❖表1　2000年以後のDREF/LDEF推定に適した照射動物研究(3/3)

照射方式	線源	動物	動物数	線量・線量率	エンドポイント	文献
外部被ばく	X線	C57BL/6マウス（野生型、p53+/-）	474	10 mGy	p53+/-で、単回10 mGy照射によりがん発生が有意に遅延	Lemon et al., 2017
外部被ばく	X線	マウス（肺においてKi-rasG12Cを誘導性に発現）	NA	80-160 mGy	照射によりがん罹患が増加（特に雌）	Munley et al., 2011
外部被ばく		Ptch1+/-マウス	NA	50 mGy	皮脂腺のDNA損傷と細胞死、バルジ表皮幹細胞のリプログラミング、皮膚がんの増加	Revenco et al., 2017
外部被ばく	ガンマ線	Ptch1+/-マウス	NA	総線量100-500 mGy（線量率25-125 mGy/日）	100 mGyで髄芽腫の変異パターンは自然発生と同じ。500 mGyではそれと異なるLOHあり。	Tsuruoka et al., 2016
外部被ばく	ガンマ線	PU.1不活性化マウス	50	3 Gy（線量率20, 200, or 1000 mGy/日）	造血幹細胞においてAML発生は線量率依存的	Ojima et al., 2019
外部被ばく	ガンマ線	マウス	NA	4 or 8 Gy（線量率20 mGy/日）	低線量率と高線量率で異なるタンパク質発現	Nakajima et al., 2017
外部被ばく	ガンマ線	ラット	531	総線量0.5-8 Gy（線量率3 mGy/h–30 Gy/h）	連続照射による乳がん誘発は年齢依存的	Imaoka et al., 2019
外部被ばく	ガンマ線とX線	マウス、ラット	11,528	4 Gy以下の範囲の線量	雌雄11528匹の寿命短縮を4Gy以下で比較するとDREFは2。 3 Gy以下ではDREFは2.6でエラーバー大	Haley et al., 2022

4.2　低線量・低線量率照射された動物のデータの総括
4.2.1　DDREF, DREF, LDEF推定に適した照射動物の過去の研究

❖環境研SPFマウス　経時的剖検研究（Tanaka et al., 2017）

- ♦ 雌のB6C3F1マウスを20 mGy/日400日間被ばくさせたところ、照射後200日目から、肥満と肝臓の脂肪変性、副腎と卵巣のさまざまな変性変化が現れ始めた。
- ♦ これらのマウスで最も顕著な寿命短縮は、悪性リンパ腫によるものであった。
- ♦ 寿命短縮(YLL)を相対リスク(RR)と同様に考えてはいけない。両者は次のような非線形の関係にある。

$$YLL_c(a,D) = \int_a^{y_T} \exp\left[-\int_a^t \mu(w)\mathrm{d}w\right]\mathrm{d}t - \int_a^{y_T} \exp\left[-\int_a^t \mu(w) + \mu_c(w)\cdot RR_c(a, w-a, D)\mathrm{d}w\right]\mathrm{d}t$$

ここで$YLL_c(a,D)$は到達年齢a、線量Dにおける腫瘍cによる寿命損失、
$\mu(w)$は、年齢wにおける死亡率、$\mu_c(w)$は年齢wにおける腫瘍cによる死亡率

※原文の数式の記載・説明が不十分？（講演者コメント）

4.2　低線量・低線量率照射された動物のデータの総括
4.2.1　DDREF, DREF, LDEF推定に適した照射動物の過去の研究

低線量影響を引き出すため、遺伝子組換えや追加処置を行った研究①

❖**p53$^{+/-}$マウス**

♦ **Mitchel et al. 2008**

- p53$^{+/-}$マウスと野生型C57BL/6マウスを比較した研究で、低線量率（0.7 mGy/h）で毎日0.33 mGyのガンマ線を週5日、合計48、97、146 mGy照射した。
- 野生型マウスでは、30週または60週被ばくによる寿命短縮と癌発生率の増加が認められ、90週被ばくしたマウスでは認められなかった。
- p53$^{+/-}$マウスでは、照射によるがん発生率への影響は認められなかった。

♦ **Lemon et al. 2017**

- 非照射のp53$^{+/-}$マウスと比較して、1回の10mGyのX線照射でがん発症が有意に遅延した。これは「適応応答」の概念実証と考えられる。

♦ p53$^{+/-}$マウスには様々なバージョンや遺伝的背景を持つものがあり、多くの低線量放射線研究で使用されたので、「p53$^{+/-}$特異的な」DDREF調査を可能にするのに十分なデータリポジトリを開発することが可能であろう。

4.2　低線量・低線量率照射された動物のデータの総括
4.2.1　DDREF, DREF, LDEF推定に適した照射動物の過去の研究

低線量影響を引き出すため、遺伝子組換えや追加処置を行った研究②

❖CCSP-rtTA/Ki-rasマウス（Munley et al. 2011）

- 肺にKi-rasG12C遺伝子を薬剤で発現誘導し、複数の癌病巣を発生
- 低線量のX線（80～160 mGy）で肺病巣の頻度はさらに増加（雌マウスで有意に多）

❖Ptch1$^{+/-}$マウス

- ヘッジホッグ経路に関与し、腫瘍抑制因子としても機能
- **Revenco et al. 2017**
  - 低線量放射線（50mGy）によるヒトの基底細胞がんと同様の皮膚がんの誘発
  - 50 mGyで皮脂腺では細胞死。バルジ表皮幹細胞は、Hif1αの活性化を伴う代謝転換を起こし、生存。Ptch1ヘテロ接合体マウスでは、低線量照射によっての皮膚がんが発症した（Revenco et al.）
- **Tsuruoka et al. 2016**
  - 125 mGy/日で500 mGyのガンマ線を照射すると、発生した髄芽腫で、野生型Ptch1遺伝子の下流からセントロメア方向にわたる中間部欠失（LOH）
  - 25 mGy/日で100 mGyのガンマ線を照射すると、未照射マウスのと同じLOHパターン（テロメアからPtch1遺伝子の先までの染色体腕の一部が失われる異常組換え）

4.2　低線量・低線量率照射された動物のデータの総括
4.2.1　DDREF, DREF, LDEF推定に適した照射動物の過去の研究

❖日本のマウスデータによる悪性腫瘍死亡率のDREF（Doi et al. 2020）

- ♦ 低線量率被ばく（0.05、1.1、21mGy/日、56日齢から400日間）のみを対象とした環境科学技術研究所（IES）と、急性被ばくのみを対象とした量子科学技術研究開発機構（QST）の2つの研究データを利用
- ♦ 被ばく時年齢依存性を考慮した線形二次線量反応モデルによって、21 mGy/日と急性被ばくを比較すると、DREF値は3.0（95%CI：1.8, 5.1）であった。
- ♦ 一方、被ばく時年齢の影響を考慮しないモデルでは、DREF値は5.7（95% CI：4.0, 8.0）であった。

（本研究については、後述）

第4章の構成（再）

4.1　イントロダクション

背景（動物実験によるDDREF, DREF, LDEF推定）

4.2　低線量・低線量率照射された動物のデータの総括

4.2.1　DDREF, DREF, LDEF推定に適した照射動物の過去の研究

関連する文献のレビュー

4.3　LDEF及びDREFモデル開発のためにタスクグループが試したこと

大規模動物実験データのプール解析

4.4　結論

・DREFとLDEFは異なる。
・解析法とデータを洗練させた研究で、1～3といった値が報告されている。

4.3 LDEF及びDREFモデル開発のためにタスクグループが試したこと①（Haley et al., 2015）

❖JanusデータとERAデータの統合解析

- ERAデータベースは照射動物データの最も包括的な情報源だが、BEIR VII報告書によるDDREF推定では使用されていない。
- 低LET外部放射線（1mGy/分～4Gy/分、40mGy～1.5Gy）による、BEIR VII報告書と同じ条件の16のマウス研究（約34,000匹）を使用
- BEIR VIIで開発された数学的アプローチを再度開発し、BEIR VII報告書に使用されたデータセットを含んだ、はるかに大規模なデータセットに適用
- BEIR VII報告書の中心的なポイントの一つは、原爆被爆者（急性照射）の直線二次の線量反応の形状と、少数の古い動物実験の要約データを組み合わせて、DDREFを評価できるというものであった。
- 本研究の結果、これは事実ではなく、急性照射のみから推定したDDREF（LDEF）と、急性及び長期照射の両方から推定したDDREFとは、大きく異なった。

講演者による補足（Haley et al., 2015）①

❖**BEIR VII 報告書の使用データ**　LSSデータ(≤ 1.5 Gy)、動物がん死亡割合（≤ 2 Gy, 11研究、急照射のみ）、動物寿命短縮（≤ 1.5 Gy, 2研究, 急照射と分割照射）

❖**本研究の使用データ**　動物寿命短縮（≤ 1.5 Gy, 16研究, BEIR VIIに未使用）

Studies	Treatments	Animals	Criteria
302	6,810	452,595	All animal data from ERA and Janus archives
124	2,611	205,758	Individual-level animal data available
35	827	116,542	External radiation exposures
35	457	76,096	Low-LET, whole body exposures
34	230	45,730	Total dose equal to or below 1.5 Sv
32	175	43,043	No other treatments (e.g. no chemical exposures)
26	119	34,439	Digitized data on treatment and lifespan confirmed by primary literature
16	91	28,289[a]	At least three distinct treatment groups per stratum so that a linear-quadratic model could be fitted
9	71	20,325[b]	At least three distinct treatment groups after stratifying by study ID

The number of distinct studies, treatment groups, and individual animals that remained eligible for analysis after application of each of the inclusion criteria. Complete definitions of these criteria are elaborated in the methods section.

[a] dataset used for the “BEIR VII model”, “Hormetic correction”, and “Heterogeneity correction” models.

[b] a more restricted dataset used in the “Stratification by study” and “Survival analysis” discussed in the results section.

doi:10.1371/journal.pone.0140989.t001

講演者による補足（Haley et al., 2015）②

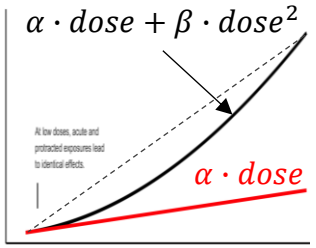
❖BEIR VII 報告書の使用モデル（DREFとLDEFは本質的に同一と仮定）

$$\text{急照射リスク} = \alpha \cdot dose + \beta \cdot dose^2$$

$$\text{分割照射リスク} = \text{分割数} \cdot \left[\alpha \cdot \frac{dose}{\text{分割数}} + \beta \cdot \left(\frac{dose}{\text{分割数}}\right)^2\right] = \alpha \cdot dose + \frac{\beta \cdot dose^2}{\text{分割数}} \xrightarrow{\text{分割数}\to\infty} \text{遷延照射リスク} = \alpha \cdot dose$$

$$DDREF = \frac{\text{高線量からの内挿リスク}}{\text{低線量のリスク}} = \frac{\text{急照射リスク}}{\text{遷延照射リスク}} = \frac{\alpha \cdot dose + \beta \cdot dose^2}{\alpha \cdot dose} = 1 + \frac{\beta}{\alpha} \cdot dose = 1 + \theta \cdot dose$$

$$\frac{1}{\text{平均寿命}_s} = \alpha_s \cdot dose + \frac{\beta_s \cdot dose^2}{\text{分割数}} + \text{定数}_s + \epsilon = \alpha_s \cdot \left(dose + \frac{\theta \cdot dose^2}{\text{分割数}}\right) + \text{定数}_s + \epsilon$$



❖結果

- 全データを利用：$DDREF_{1Gy} = \infty$（95% CI 2.9, ∞）（＝BEIR VIIの結果と異なる）
- 急照射データのみ：$DDREF_{1Gy} = 1.3$ (95% CI 0.9, 3.0)　（＝LDEF。BEIR VIIの結果と類似）
- 急照射と分割照射を両方含む実験のみ：$DDREF_{1Gy} = \infty$（95% CI 4.8, ∞）（＝ BEIR VIIの結果と異なる）

❖結論　DREFとLDEFは本質的に異なる

❖課題　どのような代替的なモデルが適切なのか

参考

❖BEIR VII報告書のDDREFへの別の批判（Hoel, 2015）

- ♦ DDREF推定値はデータ選択、特に総線量カットオフ値に依存（高いほど推定値は1に近づく）

原文のTable 5
Dose-response fits to LSS solid cancer incidence data (without the inclusion of breast and thyroid cancers).

Data truncation	Alpha	Beta	DDREF at 1 Gy
1.5 Gy (BEIR VII)	0.131	0.220	2.68
1.5 Gy males	0.109	0.151	2.49
1.5 Gy females	0.156	0.287	2.84
1.25 Gy	0.122	0.318	3.61
2.0 Gy	0.169	0.200	2.18

4.3 LDEF及びDREFモデル開発のためにタスクグループが試したこと②（Tran and Little, 2017）

❖Janusデータの再解析

- ハツカネズミ、シロアシネズミの利用可能なすべての線量と放射線種（中性子線とガンマ線）のデータを用いてDREFとLDEFを再評価
- 時間スケールとして年齢を用い、性別と実験で層別化した、対数線形リンクによるCox比例ハザードモデルを使用
- 最適なモデルは、累積遅延線量の線形項と二次項を持ち、低線量率（5 mGy/h未満）で線形項と二次項の両方に調整を加え、被ばく時年齢と性別で線量に調整を加えたものだった
- **LDEF** 高線量率ガンマ線では、全腫瘍、リンパ系腫瘍等で有意な上方湾曲があり、LDEFは全腫瘍で1.06（95%CI 0.99, 1.14）、リンパ系腫瘍で1.16（95%CI 1.06、1.31）だが、他の多く腫瘍では下方湾曲
- **DREF** 低線量率ガンマ線（5 mGy/h未満）で、単位線量当たりのリスクの減少は非有意（DREFは1.2～2.3だが、1から有意に上昇せず）
- Coxモデルが対数線形であるため、線形による曲率が過小評価されている可能性

講演者による補足（Tran and Little, 2017）①

❖使用したモデル（Cox比例ハザードモデル）

直線二次モデル

$$\text{Relative risk} = \exp\left[\begin{array}{l} \alpha_1 D(t-t_{\text{lag}}) + \alpha_2 D(t-t_{\text{lag}})^2 \\ +\alpha_3 D(t-t_{\text{lag}})^2/k(t-t_{\text{lag}}) \\ +\alpha_4 D(t-t_{\text{lag}})1_{DR<5mGy/h} + \alpha_5 D(t-t_{\text{lag}})^2 1_{DR<5mGy/h} \\ +\alpha_6[e-e_0] + \alpha_7 D(t-t_{\text{lag}})[e-e_0] \\ +\alpha_8 D(t-t_{\text{lag}})1_{s=\text{male}} \end{array}\right]$$

$\alpha \cdot dose + \frac{\beta \cdot dose^2}{\text{分割数}}$

- ←線量反応（LQ）
- ←分割効果
- ←線量率効果（1次項α_4　2次項α_5）
- ←観察開始齢による修飾
- ←性による修飾

D　線量
DR　線量率
e　観察開始齢(平均e_0)
E　被ばく時年齢
k　分割回数
s　性
t　到達年齢
t_{lag}　遅延時間(60日)

直線モデル

$$\text{Relative risk} = \exp\left[\begin{array}{l} \alpha'_1 D(t-t_{\text{lag}}) + \alpha'_4 D(t-t_{\text{lag}})1_{DR<5mGy/h} \\ +\alpha'_6(e-e_0) + \alpha'_7 D(t-t_{\text{lag}})[e-e_0] \\ +\alpha'_8 D(t-t_{\text{lag}})1_{s=\text{male}} \end{array}\right]$$

- ←線量反応（直線）
- ←線量率効果（1次項α'_4）

$$\text{LDEF} = \frac{\alpha'_1}{\alpha_1} \qquad \text{DREF} = \frac{\alpha_1}{\alpha_1 + \alpha_4}$$

このほかにも、各項を省略した計12通りのモデルを比較し、AICに基づいてこのモデルを選択。

※$\text{RR} = \exp[\alpha_1 D + \alpha_2 D^2 + \cdots]$ のような対数線形形式であり、$\text{RR} = 1 + \alpha_1 D + \alpha_2 D^2 + \cdots$ ではない。
※分割効果を調整しているため、DREFには分割効果が含まれない（講演者コメント）

講演者による補足（Tran and Little, 2017）②

❖使用したデータ

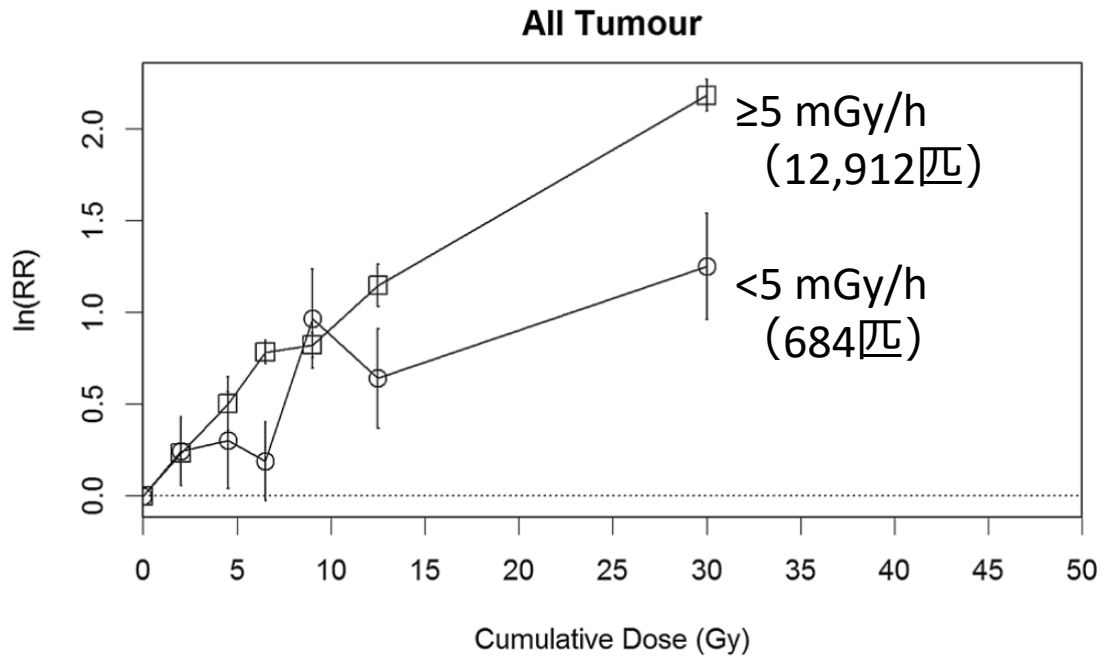
- ♦ 米国Argonne研究所のJANUS原子炉を利用した動物実験（1970-1992）
- ♦ 36,718匹（非照射6,107、ガンマ線13,638、中性子線16,973）
- ♦ 13実験（ハツカネズミ12、シロアシネズミ1）

$$\mathrm{RR} = \exp\left[\alpha_1 D + \alpha_2 D^2 + \alpha_4 D \cdot 1_{\mathrm{DR<5mGy/h}} \cdots\right]$$

$$\mathrm{RR} = \exp\left[\alpha_1' D + \alpha_4' D \cdot 1_{\mathrm{DR<5mGy/h}} \cdots\right]$$

$$\mathrm{LDEF} = \frac{\alpha_1'}{\alpha_1} \qquad \mathrm{DREF} = \frac{\alpha_1}{\alpha_1 + \alpha_4}$$

❖結果（ガンマ線）



	All doses (95% CI)	≤5 Gy (95% CI)
α_1	0.112***	0.199***
α_2	0.010***	0.026***
α_4	−0.018	−0.035
α_1'	0.118***	0.180***
LDEF	1.056 (0.992, 1.139)	0.904 (0.711, 1.227)
DREF	1.190 (0.861, 1.723)	1.212 (−8.779, 10.251)

*** $p < 0.001$ vs. zero

課題：①対数線形リンク　②高線量（5Gy以上）の寄与が大きい　③分割照射の取扱い（講演者コメント）

4.3 LDEF及びDREFモデル開発のためにタスクグループが試したこと②（Tran and Little, 2017・続）

❖種差について

- ほとんどがハツカネズミ*Mus musculus*だったため、シロアシネズミ*Peromyscus leucopus*を除外しても、結果はほとんど変わらない
- 致死的ながんと非がん疾患の比率が、ハツカネズミ（約85：15）とシロアシネズミ（約60：40）では異なる。
- いずれの種でも0.9Gyまたは1.43Gyを超えるガンマ線で死亡が早まるが、ハツカネズミでは線量と共に非がん性疾患が増加し、シロアシネズミでは減少する（Thomsonら、1986；Liuら、2013）。
- この例から以下が言える：
  - 異なる動物モデルを用いることで、繊細な科学的問いに答えられる可能性がある（例えば、ゲノムの違いががんの発生率に及ぼす影響や、放射線がそれをどのように変化させるか）
  - 動物研究に内在する落とし穴の可能性（ハツカネズミとシロアシネズミでもこれだけ違うのだから、ヒトでどうなるかはもっとわからない？）

4.3 LDEF及びDREFモデル開発のためにタスクグループが試したこと③（Haley et al., 2022）

❖合計4Gy未満の分割照射による寿命短縮のDREF推定

- ガンマ線とX線に急性被ばくと長期被ばく（主に分割被ばく）した雌雄11,528匹のマウスとラットの寿命短縮（※）に関するDREFを推定
- **4Gy未満の線量**のデータを使用した場合、**2.1（95%CI: 1.7, 2.7）**
- **3Gy未満の線量**（動物数は少ない）では、**2.6（1.8, 4.4）**
- 雄（主にマウス）では2.0 (1.4, 4.1)、雌（ラット）では2.0 (1.5, 3.1)
- **結論**　動物の寿命短縮データは、総線量0.25～4Gyの範囲では、放射線分割被ばくは急性被ばくよりも1Gy当たりのリスクが約2倍低いことを示唆

※寿命短縮の原因は、がんに限定されていない。

講演者による補足（Haley et al., 2022 ）

❖使用したデータ

- Janusアーカイブ及びERAのデータ中、総線量4Gy未満の11,528匹（γ線・X線、マウス・ラット、115処理群）
- 115処理群(group)を18個のstratumに層別化（実施機関、性、系統、種、放射線の種類、開始年齢による）

❖使用したモデル

$$ERR_{group} \sim \lambda_{stratum} \cdot \beta_{stratum} \cdot dose \cdot e^{v(age\ at\ exposure)} \cdot \left(1 + \frac{is\ protracted}{DREF_{LSS}}\right) + intercept_{stratum} + \varepsilon_{group}$$

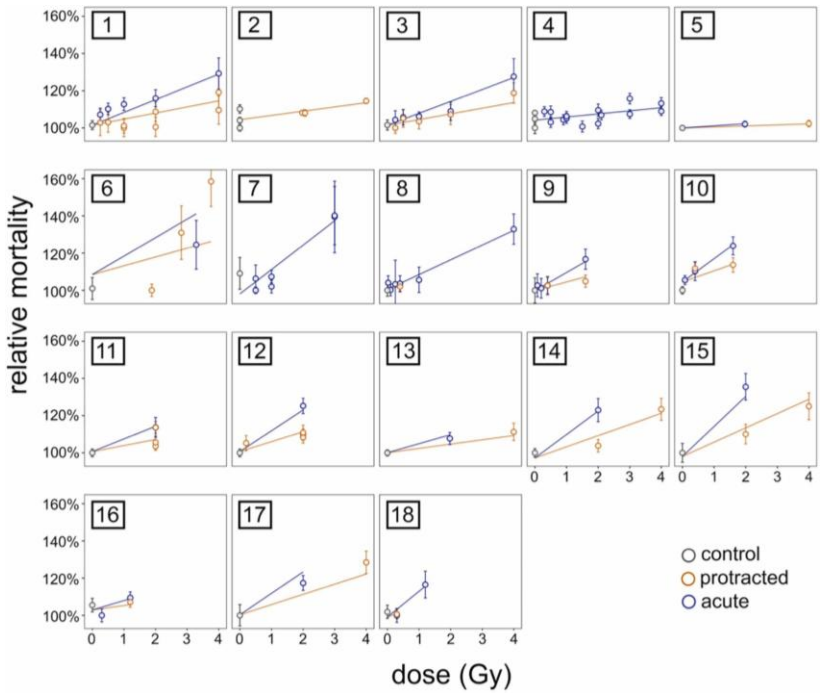
※ ERR_{group}は、$\dfrac{\mathrm{Mean}\left(\frac{1}{lifespan_{group}}\right)}{\mathrm{Mean}\left(\frac{1}{lifespan_{control}}\right)} - 1$と定義している模様

❖結果

- $DREF_{LSS}$ = 0–4 Gy: 2.1 (95% CI 1.7–2.7)
- $DREF_{LSS}$ = 0–3 Gy: 2.6 (95% CI 1.8–4.4)

❖講演者コメント

- ここでのDREFは分割照射を対象（Tran and Little 2017と異なる）
- 平均寿命の扱いは、標準的でない。
- $\lambda_{stratum} \cdot \beta_{stratum}$ 及び $1 + \frac{is\ protracted}{DREF_{LSS}}$ に疑問あり



第4章の構成（再）

4.1　イントロダクション

背景（動物実験によるDDREF, DREF, LDEF推定）

4.2　低線量・低線量率照射された動物のデータの総括

4.2.1　DDREF, DREF, LDEF推定に適した照射動物の過去の研究

関連する文献のレビュー

4.3　LDEF及びDREFモデル開発のためにタスクグループが試したこと

大規模動物実験データのプール解析

4.4　結論

・DREFとLDEFは異なる。
・解析法とデータを洗練させた研究で、1～3といった値が報告されている。

4.4 結論

❖大規模動物データセットの再解析は、ガンマ線被ばく後に、さらなる研究に値する線量および線量率の影響の証拠があることを示唆している。

- **Haley et al.（2015）**

  ERAとJanusのデータを用いて、BEIR VIIのLQモデルを批判した。BEIR VIIモデルは、長期被ばくと急性被ばくの比較は2.9から∞、急性被ばくのみのデータでは0.9から3の範囲という、矛盾したDDREF値を生成

- **Tran and Little（2017）**

  30Gy（49Gy?）までのガンマ線量に関するJanusデータについて、改良されたLQモデル（被ばく時年齢、性別で調整）を使用。

  LDEFは全腫瘍で1.06（95% CI 0.99, 1.14）

  DREFは1.2-2.3の範囲にあるが、1からのずれは非有意

- **<u>Doi et al. （2020）の日本のデータの解析では、21mGy/日以下の低線量率で照射したB6C3F1マウスでは、致死的腫瘍のDREFは2より高い</u>**

講演者による補足（Doi et al., 2020）①

❖QSTとIESのマウス実験のプール解析により、低線量効果及び線量率効果の定量化を試みた。

- ✓ 日本のアーカイブの2実験（2,837匹、雌のみ、最大8 Gy、分割照射でなく連続照射である）
- ✓ 死亡時の致死的ながんを解析
- ✓ 解析法の改良
  - Cox回帰
  - 対数リンクでない
  - 被ばく時年齢依存性の照射中の変動を考慮
- ✓ 結論：全がん死亡率のDREFは、
  DREF = 3.0 (95%CI: 1.8, 5.1)

講演者コメント

改善された手法。連続照射である点も長所。
匹数、性別に限界がある。

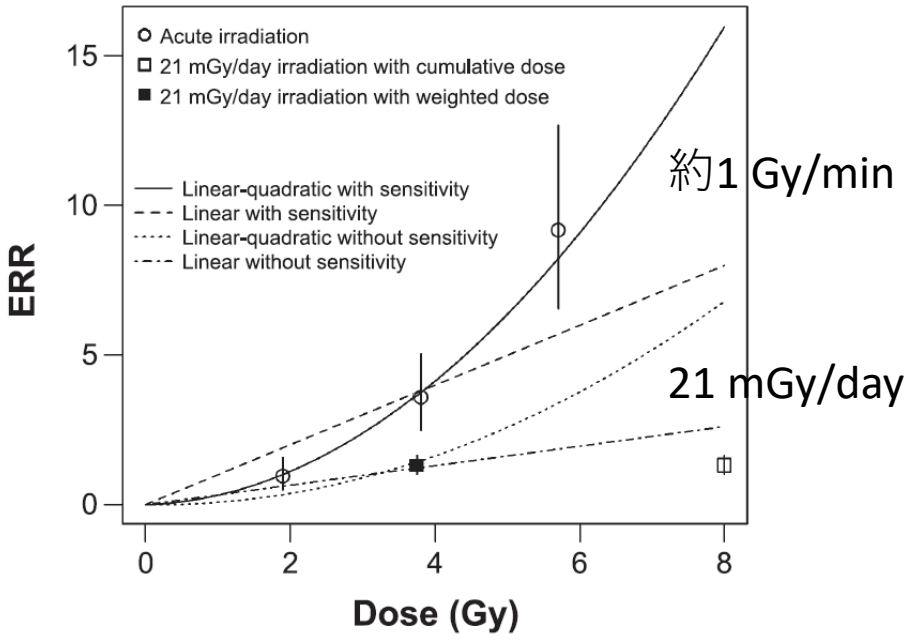


FIG. 3. Fitted dose-response curves for acute irradiation at 35 days with non-parametric excess relative risk (ERR) estimates of acute and chronic irradiation with cumulative and weighted dose. Circles and squares with bars indicate the non-parametric ERR estimates and 95% confidence intervals of data from acutely and chronically irradiated mice.

Doi et al. (2020) Radiat Res 194, 500-510

講演者による補足（Doi et al., 2020）②

❖使用したモデル

$\lambda(t) = \lambda_0(t) \times \mathrm{RR}$

線形二次モデル： $\mathrm{RR} = 1 + (\beta_1 D_\mathrm{W}(t) + \beta_2 D_\mathrm{W}(t)^2)\exp(\beta_3 I_{\dot{D}=0.05} + \beta_4 I_{\dot{D}=1.1} + \beta_5 I_{\dot{D}=21})$

線量依存性　　線量率依存性

被ばく時年齢依存性を調整した線量

$$D_\mathrm{W}(t) = \int_0^t w(t)\dot{D}(t)dt \qquad \text{where} \qquad w(t) = A\exp(\alpha_1 t + \alpha_2 t^2), \int_0^\infty w(t)\,dt = 1$$

被ばく時年齢依存性

ただし、λ 死亡率， t 年齢, D_W 被ばく時年齢依存性調整線量*, $\dot{D}$ 線量率, RR 相対リスク

* 時刻tにおける。遅延時間は、検討の結果0日を採用。

$$\mathrm{DREF} = \frac{1}{\exp(\beta_3)} \text{ or } \frac{1}{\exp(\beta_4)} \text{ or } \frac{1}{\exp(\beta_5)}$$

※DREFの95%信頼区間は、フィッティング誤差から直接求めている。

Doi et al. (2020) Radiat Res 194, 500-510

4.4 結論

❖動物データセットから得られたDREFとLDEFに関する主な知見を総括

研究	エンドポイント	DDREF or DREF or LDEF or EER	コメント（朱書きは講演者）
Tran and Little, 2017 (ガンマ線のみ)	全腫瘍（致死性、偶発性、非致死性）	DREF = 1.190 (95% CI 0.861–1.723) LDEF = 1.056 (95% CI 0.992–1.139)	全線量（分割照射では最大49 Gyまで）を数理的に1.5 Gyに射影　対数線形Coxモデルを使用、DREFは分割照射を非考慮
Doi et al., 2020	全致死性腫瘍	DREF = 3.0 (95% CI 1.8–5.1) 被ばく時年齢依存性を非考慮の場合、 DREF = 5.7 (95% CI 4.0–8.0)	慢性（8 Gyまで）vs.急性（5.7 Gyまで）B6C3F1マウス　日本のデータを使用
BEIR VII (表10-2)	寿命短縮	DDREF (BEIR VII法) 0.1-3.2	放射線動物実験（総線量は1.5 Gyまで）
Hoel, 2015	寿命短縮	DDREF at 1 Gy 2.3（RFMマウス） DDREF at 1 Gy 2.4（BALB/cマウス）	Storer et al. 1997の急性vs.慢性の動物照射データセット（総線量は1Gyまで）
Haley et al., 2015	寿命短縮	DDREF (BEIR VII法) 2.9–∞	ERAの全マウス（総線量1.5 Gyまで）
		DDREF (BEIR VII法) 0.9–3	ERAの急照射のみ（総線量1.5 Gyまで）
		DDREF (BEIR VII法) 4.8–∞	ERAの急照射と慢性照射の比較、B6CF1, C57BL/Cnb, BALBc/Cnbマウス（総線量1.5 Gyまで）
Haley et al., 2022	寿命短縮	DREF = 2.0（0.25–4 Gyの被ばく） DREF = 2.6（0.25–3 Gyの被ばく）	急照射と遷延（分割）照射を種々のマウス・ラット系統で比較。性差なし　寿命の逆数をリスクとして扱う