

## DNA 2 本鎖切断生成の確率モデル

Stochastic models of the generation of DNA double-strand breaks

\* 税所 康正 \*\* 伊藤 敦

\* 広島大学・工学研究院数理学教室 \*\* 東海大学・工学部原子力工学科

\*Yasumasa SAISHO \*\*Atsushi ITO

\* *Department of Applied Mathematics, Graduate School of Engineering,  
Hiroshima University, Kagamiyama 1-4-1, Higashi-hiroshima, 739-8527 JAPAN*

\*\* *Department of Nuclear Engineering, School of Engineering,  
Tokai University, Kitakaname 4-1-1, Hiratsuka, 259-1292 JAPAN*

The double-strand break (dsb) is one of the most critical lesions leading to a variety of radiobiological effects such as cancer, cell death. In this paper, we reconsider the previously constructed and generally accepted mathematical models for dsb generation, and give new stochastic models of the generation of dsbs using random variables representing the break location in DNA and the number of breaks. These models enable us to calculate the dose dependence of dsb generation. It is deduced from our models that the dose dependence of the number of dsbs is described approximately as a quadratic form in both distribution models. Previously reported experimental data on the dsb generation in phage DNA is found to be in good agreement with our models. Though the widely used model, the linear quadratic (LQ) model or the molecular theory of dsb formation also give the quadratic term, in spite of rough estimates or some mathematical incompleteness, a marked feature of our formulation is the absence of a parameter like the  $\beta$  in the quadratic term that requires experimental data to determine. From this point of view, this study provides mathematical validity to the generally accepted models of the number of dsb. This is a résumé of the authors' article [15].

### 1 Introduction

DNA の 2 本鎖切断 (dsb: double-strand break) はガンや細胞死など多くの放射線生物学的な結果をもたらす損傷として知られている。本稿では、LET (線エネルギー付与) が小さく、DNA の二重鎖にランダムにできた 1 本鎖切断 (ssb: single-strand break) から dsb が生成される場合について、切断数と切断場所を表現する確率変数を設定することによって、2 つのタイプの確率モデル (Poisson 分布モデル, 2 項分布モデル) を構築し、数学的に dsb 数の全切断数に対する比および平均 dsb 数の線量依存性を求めた Saisho and Ito [15] の結果を紹介する。なお、ここでは損傷と切断を同義に用いている。

これまでに得られている多くの実験的研究では、特に低線量域において dsb 数は照射線量に関して 1 次関数 (線形) 的に増加することが示されている (たとえば, Corry and Cole [4], Lehmann and Ormerod [6] などを参照)。一方数学モデルとしては従来 linear quadratic model (LQ モデル) として知られる Neary [8] によるものが有名で、dsb 数の 2 次式による線量依存性が示されているが、数学的議論には不完全さが残されている (具体例は Saisho and Ito [15] を参照)。この Neary によるモデルは Kiefer [5] でも紹介されている。Alpen [2] は dsb の生成について、2 本の DNA 鎖が同時に切断されるプロセスと、それぞれの DNA 鎖が独立に損傷を受けた結果として dsb が生成するプロセスを述べているが、数学的な扱いは Neary [8] に準じている。この周辺の研究、問題の歴史的な背景については、Clark [3], Walters [18], Saisho and Ito [15] を参照されたい。本研究では、Alpen の扱った 2 つ目のプロセスである、2 本の DNA 鎖が独立に損傷を受けた結果として dsb が生成するプロセスについて考える。

Poisson 分布モデルでは、各 DNA 鎖の長さを  $t$  とし、切断場所の分布は  $[0, t]$  で一様で、切断数がパラメータ (平均切断数)  $\lambda$  の Poisson 分布に従うものとするとき、dsb 数および比 dsb 数/全切断数を考察する。このような Poisson 分布を用いたアプローチは Saisho [14] によって導入され、切断数が Poisson 分布に従い、切断箇所が一様分布であることを仮定して、DNA の 'broken sticks', すなわち切断による断片 (fragments) の長さの分布を数学的に求めている。これ以外にも Poisson 分布を用いた切断による断片の長さに関する研究は Radivoyevitch and Cedervall [12] や Sachs et al. [13] に見られる。

一方2項分布モデルでは、各DNA鎖が $n$ 個の塩基からなり、各塩基で切断される確率を $p$ 、各DNA鎖における切断数が2項分布 $B(n, p)$ に従うものとしてPoisson分布モデルと同様にdsb数およびdsb切断数/全切断数を考察する。

§2では数学的な準備をし、2つのモデル—Poisson分布モデルと2項分布モデル—を構築する。§3では§2に基づいて数値計算(グラフ化)を行い、さらに2つのモデルの相違点や実際の観測値との比較を行う。

## 2 数学的背景とモデルの構築

ここでは数学的モデルの構築と導きだせる数学的な結果について述べる。証明はすべて省く(Saisho and Ito [15]を参照)。

### 2.1 Poisson 分布モデル

各々のDNA鎖が長さ $t$ で、切断場所が区間 $[0, t]$ 上の一様分布に従い、各DNA鎖の切断数はパラメータ $\lambda(>0)$ のPoisson分布に従うものとする。さらに、切断数と切断場所は独立であるとする。 $\mathbf{K} := \{K_1, K_2, \dots, K_\alpha\}$ と $\mathbf{L} := \{L_1, L_2, \dots, L_\alpha\}$ をともにパラメータ $\lambda$ のPoisson分布に従う独立同分布(*i.i.d.*と略記する)確率変数列で、 $\mathbf{X}_\alpha := \{X_{\alpha,1}, \dots, X_{\alpha,K_\alpha}\}$ と $\mathbf{Y}_\alpha := \{Y_{\alpha,1}, \dots, Y_{\alpha,K_\alpha}\}$ ,  $\alpha = 1, 2, \dots, N$ をそれぞれ区間 $[0, t]$ 上の一様分布に従う*i.i.d.*確率変数列とする。このとき、 $K_\alpha, L_\alpha$ はDNA鎖の切断数、 $\mathbf{X}_\alpha, \mathbf{Y}_\alpha$ は $\alpha$ 番目のDNAの切断場所の集合を表す。このとき、

$$P(X_{\alpha,k} \in [a, b]) = P(Y_{\alpha,k} \in [a, b]) = (b-a)/t, \quad 0 \leq a < b \leq t$$

に注意する。また、 $\mathbf{K}, \mathbf{L}, \mathbf{X}_\alpha, \mathbf{Y}_\alpha$ ,  $\alpha = 1, 2, \dots, N$ もすべて独立であるとする。 $\rho(0 < \rho < t)$ を数とし、

$$\begin{aligned} S_1 &:= \sum_{\alpha=1}^N (K_\alpha + L_\alpha), \\ S_2 &\equiv \sum_{\alpha=1}^N s(\alpha) := \sum_{\alpha=1}^N \left\{ \sum_{i=1}^{K_\alpha} \sum_{h=1}^{L_\alpha} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,i} - Y_{\alpha,h}| \leq \rho\}} \prod_{j=1(\neq i)}^{K_\alpha} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,j} - Y_{\alpha,h}| > \rho\}} \right. \\ &\quad \cdot \prod_{m=1(\neq h)}^{L_\alpha} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,i} - Y_{\alpha,m}| > \rho\}} \cdot \mathbf{1}_{\{K_\alpha \geq 2\}} \mathbf{1}_{\{L_\alpha \geq 2\}} \\ &\quad + \sum_{i=1}^{K_\alpha} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,i} - Y_{\alpha,1}| \leq \rho\}} \prod_{j=1(\neq i)}^{K_\alpha} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,j} - Y_{\alpha,1}| > \rho\}} \cdot \mathbf{1}_{\{K_\alpha \geq 2\}} \mathbf{1}_{\{L_\alpha = 1\}} \\ &\quad + \sum_{i=1}^{L_\alpha} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,1} - Y_{\alpha,i}| \leq \rho\}} \prod_{j=1(\neq i)}^{L_\alpha} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,1} - Y_{\alpha,j}| > \rho\}} \cdot \mathbf{1}_{\{K_\alpha = 1\}} \mathbf{1}_{\{L_\alpha \geq 2\}} \\ &\quad \left. + \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,1} - Y_{\alpha,1}| \leq \rho\}} \mathbf{1}_{\{K_\alpha = 1\}} \mathbf{1}_{\{L_\alpha = 1\}} \right\}, \end{aligned}$$

とおく。ここで、事象 $\Lambda$ に対して $\mathbf{1}_\Lambda \equiv \mathbf{1}_\Lambda(\omega) = 1(\omega \in \Lambda), = 0(\omega \notin \Lambda)$ である。また、DNA $\{A_\alpha, B_\alpha\}$ において、ある切断箇所 $y \in B_\alpha \equiv [0, t]$ が $|x - y| \leq \rho$ をみたすとき、 $x \in A_\alpha \equiv [0, t]$ をdsbであると考えことにする。このとき、 $S_1, S_2$ はそれぞれ、 $N$ 本のDNAにおける切断総数とdsb総数を表している。

ここで、 $N \rightarrow \infty$ のときの $S_1/S_2$ の極限を考える。ただし、本質的ではない計算の複雑さを回避するために厳密な極限値の代わりに近似値を求めることにする(Remark 3を参照)。

**Remark 1.** この議論の過程で、数学的には $\rho$ ではなく比 $\rho/t$ が本質的であることがわかるので(Theorem 1の結果を参照)、本来は $\rho \equiv 1$ とおいても一般性を失うことはない。

**Lemma 1.**

$$(i) e_1 := E\{\mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,1}-Y_{\alpha,1}|\leq\rho\}}\mathbf{1}_{\{K_{\alpha}=1\}}\mathbf{1}_{\{L_{\alpha}=1\}}\} = \lambda^2 e^{-2\lambda} \frac{\rho}{t} \left(2 - \frac{\rho}{t}\right).$$

(ii)

$$e_{21} := E\left\{\sum_{i=1}^{K_{\alpha}} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,i}-Y_{\alpha,i}|\leq\rho\}} \prod_{j=1(\neq i)}^{K_{\alpha}} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,j}-Y_{\alpha,i}|\>\rho\}} \cdot \mathbf{1}_{\{K_{\alpha}\geq 2\}}\mathbf{1}_{\{L_{\alpha}=1\}}\right\},$$

$$e_{22} := E\left\{\sum_{i=1}^{L_{\alpha}} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,1}-Y_{\alpha,i}|\leq\rho\}} \prod_{j=1(\neq i)}^{L_{\alpha}} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,1}-Y_{\alpha,j}|\>\rho\}} \cdot \mathbf{1}_{\{K_{\alpha}=1\}}\mathbf{1}_{\{L_{\alpha}\geq 2\}}\right\},$$

とおくと,

$$\frac{2(t-\rho)\rho}{t^2} \lambda^2 e^{-2\lambda} (e^{\frac{t-2\rho}{t}\lambda} - 1) \leq e_{21} = e_{22} \leq \frac{2\rho}{t} \lambda^2 e^{-2\lambda} (e^{\lambda} - 1).$$

(iii)

$$e_3 := E\left\{\sum_{i=1}^{K_{\alpha}} \sum_{h=1}^{L_{\alpha}} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,i}-Y_{\alpha,h}|\leq\rho\}} \prod_{j=1(\neq i)}^{K_{\alpha}} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,j}-Y_{\alpha,h}|\>\rho\}} \cdot \prod_{m=1(\neq h)}^{L_{\alpha}} \mathbf{1}_{\{|X_{\alpha,i}-Y_{\alpha,m}|\>\rho\}} \cdot \mathbf{1}_{\{K_{\alpha}\geq 2\}}\mathbf{1}_{\{L_{\alpha}\geq 2\}}\right\},$$

とおくと,

$$\frac{(2t-\rho)\rho}{t^2} \lambda^2 e^{-2\lambda} (e^{\frac{t-2\rho}{t}\lambda} - 1)^2 \leq e_3 \leq \frac{2\rho}{t} \lambda^2 e^{-2\lambda} (e^{\lambda} - 1)^2.$$

$E(K_{\alpha} + L_{\alpha}) = 2\lambda$  から, *i.i.d.* 確率変数列に対する強大数の法則を用いると, ただちに次の lemma を得る.

**Lemma 2.**  $\frac{S_1}{N} \xrightarrow[N \rightarrow \infty]{} 2\lambda$  a.s.

Lemma 1 から次の lemma が得られる.

**Lemma 3.**  $s(\alpha)$  の期待値は次の評価式をみます.

$$\underline{b} := \frac{\rho}{t} \lambda^2 e^{-2\lambda} \left\{ 2 - \frac{\rho}{t} + \frac{4(t-\rho)}{t} (e^{\frac{t-2\rho}{t}\lambda} - 1) + \frac{2t-\rho}{t} (e^{\frac{t-2\rho}{t}\lambda} - 1)^2 \right\}$$

$$\leq E(s(\alpha)) \leq \frac{\rho}{t} \lambda^2 e^{-2\lambda} \left\{ 2 - \frac{\rho}{t} + 4(e^{\lambda} - 1) + 2(e^{\lambda} - 1)^2 \right\} =: \bar{b}.$$

**Remark 2.** Lemma 3 で得られた  $E(s(\alpha))$  の上と下からの評価について, 次が得られる:

$$\bar{b} - \underline{b} \leq \frac{\rho^2}{t^2} \lambda^2 (8\lambda + 1 + 2e^{-\lambda} - 3e^{-2\lambda}).$$

$\frac{S_2}{S_1} = \frac{S_2}{N} \cdot \frac{N}{S_1}$  と Lemma 2 and Lemma 3 から次の結果が得られる.

**Theorem 1.** 総切断数に対する dsb 総数の比は次で与えられる：

$$\begin{cases} \frac{S_2}{S_1} \xrightarrow{N \rightarrow \infty} r_1(\rho/t, \lambda) \text{ a.s.,} \\ \underline{B} := \frac{\rho}{2t} \lambda e^{-2\lambda} \left\{ 2 - \frac{\rho}{t} + \frac{4(t-\rho)}{t} (e^{\frac{t-2\rho}{t}\lambda} - 1) + \frac{2t-\rho}{t} (e^{\frac{t-2\rho}{t}\lambda} - 1)^2 \right\} \\ \leq r_1(\rho/t, \lambda) \leq \frac{\rho}{2t} \lambda e^{-2\lambda} \left\{ 2 - \frac{\rho}{t} + 4(e^\lambda - 1) + 2(e^\lambda - 1)^2 \right\} =: \bar{B}. \end{cases} \quad (2.1)$$

**Remark 3.** Remark 2 と Theorem 1 から,

$$\underline{B}, \bar{B} = \left(\frac{\rho}{t}\right) \lambda + o\left(\frac{\rho}{t}\right), \quad \frac{\rho}{t} \rightarrow 0$$

が得られ, これから

$$r_1(\rho/t, \lambda) = \left(\frac{\rho}{t}\right) \lambda + o\left(\frac{\rho}{t}\right), \quad \frac{\rho}{t} \rightarrow 0 \quad (2.2a)$$

が分かるので, 小さな  $\frac{\rho}{t}$  に対して,

$$r_1(\rho/t, \lambda) \simeq \frac{\rho}{t} \lambda. \quad (2.2b)$$

## 2.2 2項分布モデル

ここでは各 DNA 鎖が  $n$  個の塩基でできており, 各塩基が切断を受ける確率が  $p (> 0)$  であると仮定する。また, 各塩基が切断を受けるか受けないかは互いに独立であるとする。さらに, 各 DNA も独立であると仮定する。このとき, 各 DNA 鎖の切断数は 2項分布  $B(n, p)$  に従う。

まず,

$$U_{\alpha, k} := \begin{cases} 1, & \text{with probability } p, \\ 0, & \text{with probability } q := 1 - p, \quad k = 1, 2, \dots, n; \alpha = 1, 2, \dots, N \end{cases}$$

とおき,  $\{U_{\alpha, k}\}$  を  $\alpha = 1, 2, \dots, N$  と  $k = 1, 2, \dots, n$  についての *i.i.d.* 確率変数列とする。ここで  $N$  は DNA の数である。このとき,  $V_{\alpha, k} \stackrel{d}{=} U_{\alpha, k}$  とし,  $\{V_{\alpha, k}\}$  を  $\{U_{\alpha, k}\}$  と独立な,  $\alpha, k$  についての *i.i.d.* 確率変数列とする。ここで,  $\stackrel{d}{=}$  は分布の同等性を表す。

$$K_\alpha := \sum_{k=1}^n U_{\alpha, k}, \quad L_\alpha := \sum_{k=1}^n V_{\alpha, k},$$

とおくと,  $K_\alpha, L_\alpha$  は  $\alpha$  番目の DNA の切断総数を表し,  $K_\alpha$  と  $L_\alpha$  はともに 2項分布  $B(n, p)$  に従う。Poisson 分布モデル (§2.1) と同様に, 各 DNA における距離が  $\rho$  塩基内の 2つの切断は dsb と見なすことにする。ただし, この章を通して簡単のために  $\rho \equiv 1$  とする (Remark 5 を参照)。

$E(K_\alpha) = E(L_\alpha) = np$  であるから, 強大数の法則から次を得る。

**Lemma 4.**

$$\frac{1}{N} \sum_{\alpha=1}^N (K_\alpha + L_\alpha) \xrightarrow{N \rightarrow \infty} 2np, \quad \text{a.s.}$$

次に,

$$S_3 := \sum_{\alpha=1}^N (K_\alpha + L_\alpha),$$

$$S_4 \equiv \sum_{\alpha=1}^N s_4(\alpha) := \sum_{\alpha=1}^N \sum_{i=1}^n \sum_{j=i-1}^{i+1} \mathbf{1}_{\{U_{\alpha,i}=V_{\alpha,j}=1\}}$$

$$\cdot \prod_{\substack{h=\min(i,j)-1 \\ h \neq i}}^{\max(i,j)+1} \mathbf{1}_{\{U_{\alpha,h}=0\}} \prod_{\substack{h=\min(i,j)-1 \\ h \neq j}}^{\max(i,j)+1} \mathbf{1}_{\{V_{\alpha,h}=0\}} \cdot \mathbf{1}_{\{K_\alpha \geq 1\}} \mathbf{1}_{\{L_\alpha \geq 1\}}$$

とおくと  $S_3, S_4$  はそれぞれ,  $N$  個の DNA の総切断数と dsb 数になる。ここで,  $\min(i, j) - 1 = \max(\min(i, j) - 1, 1)$ ,  $\max(i, j) + 1 = \min(\max(i, j) + 1, n)$  と考えることにする。このとき次の結果を得る。

**Lemma 5.**  $E(s_4(\alpha)) = p^2(p-1)^2\{n+2+(n-2)(p-1)^4\}$ .

Lemma 4, Lemma 5 と強大数の法則を用いると, 次の結果を得る:

**Theorem 2.** dsb 総数の総切断数に対する比は,

$$\frac{S_4}{S_3} \xrightarrow{N \rightarrow \infty} r_2(n, 1, p) := \frac{p(p-1)^2\{n+2+(n-2)(p-1)^4\}}{2n} \text{ a.s.} \quad (2.3)$$

で与えられる。

$\rho \equiv 1$  に対する結果から 一般の  $\rho$  と  $n$  に対して,  $r_2(n, \rho, p) = r_2(n/\rho, 1, \rho p)$  として導く:

$$r_2(n, \rho, p) \equiv \frac{\rho p(\rho p - 1)^2\{n + 2\rho + (n - 2\rho)(\rho p - 1)^4\}}{2n}. \quad (2.4)$$

**Remark 4.** 十分大きな  $n$  に対して,

$$\begin{cases} r_2(n, \rho, p) \simeq \frac{1}{2}\rho p(\rho p - 1)^2\{1 + (\rho p - 1)^4\}, \\ r_2(n, \rho, p) \simeq \rho p - 4(\rho p)^2 + o(p^2), \quad p \rightarrow 0. \end{cases} \quad (2.5)$$

### 3 数値計算と結果

#### 3.1 数値計算

ここでは §2 で求めた数学的結果に基づいて Mathematica (Wolfram research, Inc.) を用いて得た数値計算 (グラフ化) とその結果について述べる。

**Remark 5.** 本稿では dsb の割合について調べているが, 多くの研究では dsb 数の線量依存性について述べている (Corry and Cole [4], Lehmann and Ormerod [6], van der Schans et al. [17]などを参照)。そこで, ここでも Lemma 3 と Lemma 5 から dsb 数の期待値の線量依存性を書き出すと次のようになる:

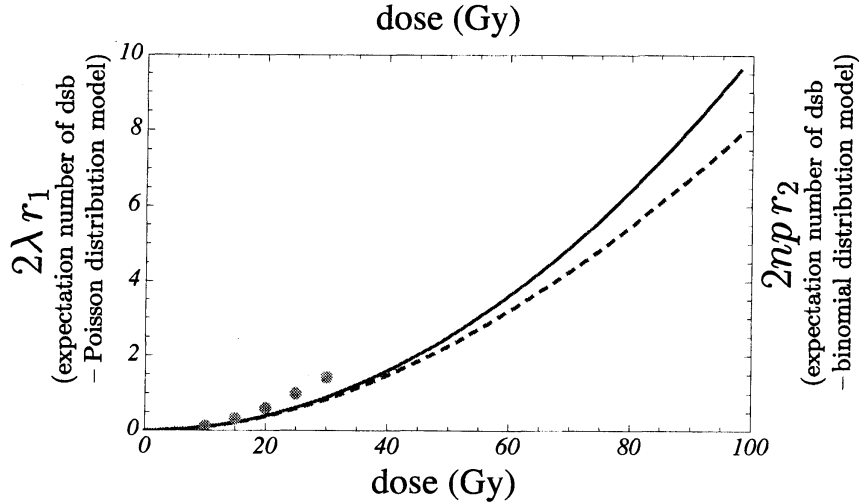


図 1: phage DNA における dsb 期待値の線量依存性  $2\lambda r_1$  (Poisson 分布モデル/実線) と  $2np r_2$  (2項分布モデル/破線)。van der Schans et al. [17] による実験値 (点)。

$$\begin{cases} 2\lambda \cdot r_1(\rho/t, \lambda) & \text{(Poisson 分布モデル)} \\ 2np \cdot r_2(n, \rho, p) & \text{(2項分布モデル).} \end{cases} \quad (3.1)$$

Poisson 分布モデルについて,  $\rho/t = 5/(6 \cdot 10^9)$  とすると,  $r_1 = r_1(\rho/t, \lambda)$  のグラフは  $\lambda \in [0, 60000]$  で  $\lambda \cdot \rho/t$  のグラフと重なる ((2.2b) 式参照)。また dsb の期待値  $2\lambda r_1$  のグラフも  $\lambda \in [0, 60000]$  で  $2\lambda^2 \cdot \rho/t$  で近似される。

2項分布モデルでは  $\rho = 5$ ,  $n = 6 \times 10^9$  とおくと,  $r_2 = r_2(n, \rho, p)$  のグラフは  $p \in [0, 10^{-5}]$  で  $\rho p$  のグラフとほぼ重なる ((2.5) 式参照)。さらに  $p \in [0, 10^{-5}]$  において  $2np r_2$  のグラフは  $2npp^2$  のグラフで近似されることがわかる。

### 3.2 実際の観察値との比較

次に, 実際の観察値との比較について, phage PM2 DNA のデータと哺乳類の細胞内の DNA のケースに分けて述べる。

まず, phage PM2 DNA の場合, van der Schans et al. [17] によると, 1Gy の線量に対して平均1つの損傷 (ssb) が生成され, phage PM2 DNA が  $1 \times 10^4$  の塩基対 (bp: base pair) からできていることを合わせると, ssb の生成率は  $1 \times 10^{-4}/\text{bp}/\text{Gy}$  となる。これから,  $p = 1 \times 10^{-4} \Leftrightarrow 1\text{Gy}$  および  $\lambda = 1 \Leftrightarrow 1\text{Gy}$  を得, (2.2), (2.5) と (3.1) から,

$$r_1 \simeq \frac{\rho}{t} D, \quad (3.2)$$

$$r_2 \simeq \frac{1}{2} \cdot 10^{-4} \rho D (10^{-4} \rho D - 1)^2 \{1 + (10^{-4} \rho D - 1)^4\}, \quad (3.3)$$

Number of dsbs

$$\simeq \begin{cases} 2 \cdot 10^{-4} \rho D^2 & \text{(Poisson 分布モデル),} \\ 10^{-4} \rho D^2 (10^{-4} \rho D - 1)^2 \{1 + (10^{-4} \rho D - 1)^4\} & \text{(2項分布モデル)} \end{cases} \quad (3.4)$$

を得る。ただしここで、 $\rho$  の値としては、 $\rho = 5$  (Levin and Hutchinson [7], Nikjoo et al. [9] による) を用いた。図 1 では、われわれの 2 つのモデルによる dsb 数の期待値の線量依存性のグラフと van der Schans et al. [17] による実験値を重ねて表示している。ここで、高線量域で Poisson 分布モデルと 2 項分布モデル間に明確な差が出ているのは、Phage DNA の塩基数がいわゆる小数の法則 (2 項分布による Poisson 分布の近似) を成立させるほど十分に大きくないことに起因する。

一方哺乳動物の細胞内の DNA の場合、細胞ごとに 1 Gy の線量で約 600 の ssb が生成されると報告されている (Prise et al. [11], Sakai and Okada [16], Ahnström and Bryant [1])。また、Chinese Hamster V79 の細胞では、 $6 \times 10^{12}$  Da からできている (Peak et al. [10]) ことを合わせると、細胞内の塩基対の数は  $6 \times 10^9$  であることがわかり、ssb の頻度はおよそ 1 Gy あたり  $\frac{600}{6 \times 10^9} = 1 \cdot 10^{-7}$  と求まる。このことから、2 項分布モデルにおいて確率  $p$  の値を  $p = 1 \cdot 10^{-7}$  とする。

§3.1 における 2 項分布モデルに対する結果から次の近似を得る。総切断数に対する dsb 数の比  $r_2$  は線量が十分に低い (e.g.  $D < 10^5$  Gy) とき、一定の  $n \equiv 6 \times 10^9$  に対して線量  $D$  に比例する：

$$r_2 \simeq 1 \cdot 10^{-7} \rho D. \quad (3.5)$$

また、Poisson 分布  $P_o(\lambda)$  が 2 項分布  $B(n, p)$  の  $np = \lambda$  を保ちつつ  $n \rightarrow \infty$  とした時の極限分布である (小数の法則) ことを考慮して  $t = n = 6 \times 10^9$  とすると、 $\lambda = 6 \times 10^2 \Leftrightarrow 1$  Gy を得る。このとき、総切断数に対する dsb 数の比  $r_1$  は  $\rho/t$  をとめたとき、線量  $D$  に比例することが分かる：

$$r_1 \simeq \frac{600\rho}{t} D. \quad (3.6)$$

(3.1) を用いると、

$$\text{平均 dsb 数} \simeq 12 \cdot 10^{-5} \rho D^2 \quad (\text{Poisson 分布モデル, 2 項分布モデル}) \quad (3.7)$$

を得る。したがって、小数の法則から  $\lambda = np$ ,  $t = n$  とおけば、 $r_2 \simeq \rho p = \rho \lambda / t \simeq r_1$  となり、 $r_1$  と  $r_2$  がほぼ一致することがわかる。

### 3.3 今後の課題

- 1) Introduction でも述べたように、今回の結果は 2 本の DNA 鎖が独立に損傷を受けた結果として生じる dsb について論じている。すなわち、LET (線エネルギー付与) の値が十分に小さい場合を扱っている。1 本の放射線軌跡に沿って、一度に 2 本の DNA 鎖が切断されるプロセスを無視できない場合を含む LET 依存性を考える必要がある。
- 2) 実際の生体内では、損傷はそのまま残るのではなく、修復のプロセスを受ける。この修復を含むモデルの構築の問題は重要な問題であるが、今後の課題としておく。

## References

- [1] G. Ahnström and P.E. Bryant, DNA double-strand breaks generated by the repair of X-ray damage in Chinese hamster cells, *Int. J. Radiat. Biol.*, **41**, 671-676 (1982)
- [2] E. L. Alpen, Radiation Biophysics, Second Edition, Academic Press, London (1990)
- [3] A. G. Clark, The size distribution of homozygous segments in the human genome, *Am. J. Hum. Genet.*, **65**, 1489-1999 (1999)

- [4] P.M. Corry and A. Cole, Radiation-induced double-strand scission of the DNA of mammalian metaphase chromosomes, *Radiat. Res.*, **36**, 528-543 (1968)
- [5] J. Kiefer, *Biological Radiation Effects*, Springer-Verlag, Berlin (1990)
- [6] A.R. Lehmann and M.G. Ormerod, Double-strand breaks in the DNA of a mammalian cell after X-irradiation, *Biochim. Biophys. Acta*, **217**, 268-277 (1970)
- [7] D. Levin and F. Hutchinson, Neutral sucrose sedimentation of very large DNA from *Bacillus subtilis*: I. Effect of random double-strand breaks and centrifuge speed on sedimentation, *J. Mol. Biol.*, **75**, 455-478 (1973)
- [8] G. J. Neary, Chromosome aberrations and the theory of RBE, *Int. J. Radiat. Biol.*, **9**, 477-502 (1965)
- [9] H. Nikjoo, P. O'Neil, W. E. Wilson and D. T. Goodhead, Computational approach for determining the spectrum of DNA damage induced by ionizing radiation, *Radiat. Res.*, **156**, 577-583 (2001)
- [10] J.G. Peak, E.R. Blazek, C.K. Hill and M.J. Peak, Measurement of double-strand breaks in Chinese hamster cell DNA by neutral filter elution: Calibration by  $^{125}\text{I}$  decay, *Radiat. Res.*, **115**, 624-629 (1988)
- [11] K.M. Prise, G. Ahnström, M. Belli, J. Carlsson, D. Frankenberg, J. Kiefer, M. Löbrich, B.D. Michael, J. Nygren, G. Simone, A review of dsb induction data for varying quality radiations, *Int. J. Radiat. Biol.*, **74**, 173-184 (1998)
- [12] T. Radivoyevitch, B. Cedervall, Mathematical analysis of DNA fragment distribution models used with pulsed-field gel electrophoresis for DNA double-strand break calculations, *Electrophoresis*, **17**, 1087-1093 (1996)
- [13] R.K. Sachs, A.L. Ponomarev, P. Hahnfeldt, L.R. Hlatky, Locations of radiation-produced DNA double strand breaks along chromosomes: a stochastic cluster process formalism, *Math. Biosci.*, **159**, 165-187 (1999)
- [14] Y. Saisho, Limit theorems and random spacings related to cutting of DNAs by radiation, *Statistics & Probability Letters*, **43**, 361-367 (1999)
- [15] Y. Saisho and A. Ito, Mathematical models of the generation of radiation-induced DNA double-strand breaks, to appear in *J. Math. Biol.* Vol. **65-3** (published online 2012) .
- [16] K. Sakai and S. Okada, Radiation-Induced DNA damage and cellular lethality in cultured mammalian cells, *Radiat. Res.*, **98**, 479-490 (1984)
- [17] G.P. van der Schans, J. F. Bleichrodt, and J. Blok, Contribution of Various Types of Damage to Inactivation of a Biologically-active Double-stranded Circular DNA by Gamma-radiation, *Int. J. Radiat. Biol.*, **23**, 133-150 (1973)
- [18] K. Walters, Modelling the probability distribution of the number of DNA double-strand breaks due to sporadic alkylation of nucleotide bases, *Journal of Theoretical Biology*, **245**, 161-168 (2007)