

The Repair-Misrepair Model of Cell Survival について [1]

吉村 厚・川口 俊郎

(1996年5月13日受理)

1. はじめに

1979年2月27日から3月2日まで米国テキサス大学で第32回癌基礎研究シンポジウム “Radiation Biology in Cancer Reserch” が開催された。このシンポジウムのコメントで、英国の Fowler は「放射線生物学の生存率曲線の数理モデルとしては Tobias et al. や Goodhead et al. によって提出された回復モデルの方が多標的説や Kellere and Rossi の Dual Radiation Action Theory ($\alpha D + \beta D^2$) のようなマイクロシメトリーによる物理モデルより妥当である。」と述べている。そこでこの新しい理論を Tobias et al. の論文をもとに解説をおこなってみた。

最後に原論文中の微分方程式及び積分等の数式で解を得るのに計算が長くかかるものについては、筆者がおこなった計算を一例として掲載しているのでなにかと参考になれば幸いです。

2. 物理モデルとの異なる点

一般に細胞に対する電離放射線の効果として知られていることは、量子力学的な相互作用とエネルギーレベル間のせん移であり、これらの作用が引きおこす最も重要な最終結果は遺伝子の障害を発達させることである。さらにこの遺伝子は酵素反応により時間とともに細胞レベルで修復されることも知られている。

細胞生残率を計算するモデルとしては当然ながら物理的效果及び初期エネルギー付与の統計的效果が直接生物学的効果に結びつくようにしなければならない。これらのモデルの例としてよく知られている標的理論又はヒット理論がある。さらにマイクロシメトリーを発展させることにより理論的な取り扱いが Dual Radiation Action Theory によって出来る。このアプローチは微少な球内の確率的な吸収線量 (Specific energy) Z の分布函数に基づいている。この Z により sub-lesion がこの球内に発生する。(後述の MRM モデルでは Uncommitted lesion U-lesion と表現されて

いる。) この sub-lesion の数がこの球内に与えられたエネルギーに比例する。この sub-lesion がある一定の確率でお互いに相互作用を行ない観測可能な lesion になる。このような簡単な仮定のもとでは球内に与えられた specific エネルギーの二乗に比例して lesion が発生することになるので次式で表わされる。

$$E(D) = K\bar{Z}^2 = K(\zeta D + D^2)$$

ここで ζ は site 内に個々に生成されたイベントの平均の specific エネルギーである。

まず、前述のマイクロシメトリーに基づく Dual Radiation Action が低エネルギー X 線照射の場合に破綻をきたした理由を簡単に述べる。これによって Fowler のコメントの背景が理解出来ると思われる。この理論は、生物効果 $E(D)$ が

$$E(D) = \alpha D + \beta D^2$$

の型に表せることが理論の出発点である。

この式がよく使用される理由の一つは、線量の一次項が一本の放射線の飛跡で串刺しに二つの sublesion を生成する過程に対応し二次項は二つの sublesion がそれぞれ別々の二本の飛跡が生成することに対応するとすれば、直観的な理解が得られる。この Dual Radiation Action に決定的な批判を与えたのが Good head である。

その理由は、前述のように D の一次項が一本の放射線による二ケの sublesion ならば、非常に低いエネルギーの X 線では二次電子の飛程が nm 位であるので、二ケの sublesion は生成されない。この結果理論的には α はゼロに近くなるはずであるが 1.5KeV の Al 特性 X 線を使用して V-79 Chinese Hamster 細胞での致死作用及び突然変異誘発作用の実験結果に大きな一次項が認められた。また Kellerer-Rossi は係数 K は線質依存性がないと言っているが 1.5KeV の Al 特性 X 線の $K > {}^{60}\text{Co}$ の γ 線の $K > \text{He}$ イオン 20KeV/ μm の LET の $K > \text{He}$ イオン 50KeV/ μm の LET の K のような実験結果が得られた。この結果から Good head 等は Dual Radiation Action Theory に対して実験結果と矛盾すると述べている。

3. Repair-Misrepair (RMR) Model

リペアーミスリペア (以下 RMR と表す) モデルは電離放射線による細胞の生物学

的發展が異なるはっきりした段階に分離出来ることに基づいている。この論文では以下の4段階に分離出来ることが重要である。

1. 物理的に与えられたエネルギーは振動状態, 回転状態から熱に転化していく。
2. 与えられたエネルギーの移動と長期間にわたり分子に与えられた損傷は放射化学的な結果へと導く。
3. 修復や増強効果を含む生物学的過程は, 色々な生理学的な状態を通して細胞の進化と結びついている。
4. 遺伝と進化の過程

上記のタイムテーブルを図1に示す。初めの二つの基本的な過程は, 物理・化学的で後の二つの生化学的過程と明らかに異なっている。

ここでUの時間変化を一階の微分方程式で表すと

$$du/dt = -\lambda U(t) - KU^2(t) \quad (1)$$

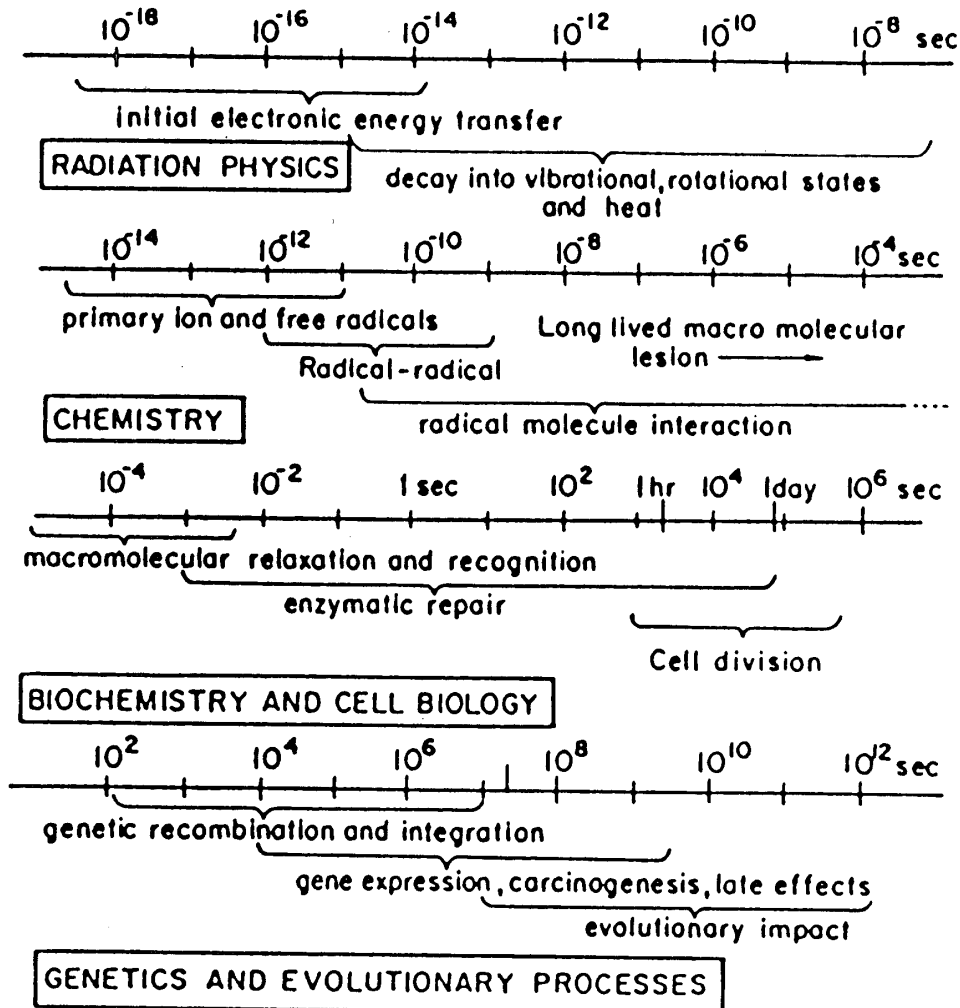


図1 細胞に照射された放射線作用の時間的経過

となる。この方程式で λ は一次修復の係数、 K は二次修復の係数を表す。

0から t までの積分は

$$U(0) - U(t) = \int_0^t \lambda U(t) dt + \int_0^t K U^2(t) dt \quad (2)$$

となり、ここで

$$R_L = \int_0^t \lambda U(t) dt$$

$$R_Q = \int_0^t K U^2(t) dt$$

と定義されている。

$$U(t) + R_L(t) + R_Q(t) = U(0) \quad (3)$$

であるので U -lesions の時間減衰及び R の増加について単純な解が得られる。

λ と K は定数であり、時間と線量に対して無関係である。

ここで $U(0) = U_0$; $R_L(0) = R_Q(0) = 0$; $U(\infty) = 0$; $\epsilon = \frac{\lambda}{K}$ (修復比) と置くと、

$$U = \frac{U_0 e^{-\lambda t}}{1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 + e^{-\lambda t})} \quad (4)$$

$$R_L(t) = \epsilon l_n \left[1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right] \quad (5)$$

$$R_Q(t) = \frac{U_0 \left(1 + \frac{U_0}{\epsilon} \right) (1 - e^{-\lambda t})}{1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t})} - \epsilon l_n \left[1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right] \quad (6)$$

となる。これらの Riccati 型微分方程式及び積分の筆者による解法例を 7. に掲載している。

4. Eurepair と Misrepair

ここで Eurepair とは放射線によって損傷を受けた DNA が、元通り完全に修復した状態を言い、これ以外を Misrepair と言う。前述の R_L と R_Q は biochemical

repair を表す。もし U が DNA の strand breaks であれば R_L と R_Q はなにかの理由により修復が不完全でなければ DNA 鎖の再構成により修復される。

それで RMR モデルは前二つの段階については不確かなものとし考慮せず後二つの段階についてのみ考慮するモデルである。それは物理, 化学的な段階においてはあまりにも短時間 (msec 以下) の現象であるので, 修復または非修復がおこる, より長時間の現象には一応無関係であるという仮定に基づいている。これらの関係する系統を図 2 に示している。この図から右側 2 列のブロック間の関係のみが重要である。R states (repair states) U states が酵素反応によって修復した結果として示される。RMR モデルの最も簡単な型は, 次の二つの R states で表すことである。 R_L は単分子の化学反応による修復で一次修復と呼ばれる。 R_Q は U -lesion のペアがお互いに反応して修復するもので, 反応相手は $U-1$ である。それで $U(U-1) \approx U^2$ に比例するので二次修復と呼ばれる。

ここで ϕ を一次項の完全修復の確率で δ が二次項の完全修復の確率とする。そうすれば不完全修復の確率はそれぞれ $1-\phi$ と $1-\delta$ で表される。ここで不完全修復は明らかに misrepair を表している。

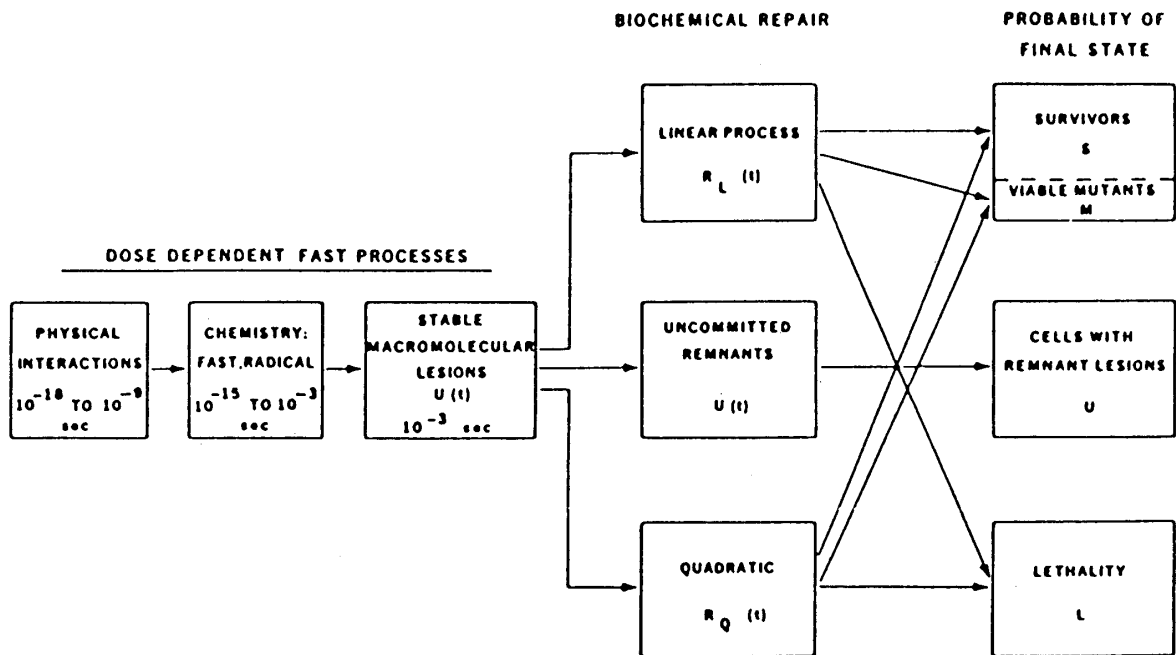


図 2 repair-misrepair モデルの系統図で, dose dependent な初期過程と異なった biochemical repair の型及び細胞の final state への移行する確率を示している。

5. 生残確率S(t)

(4)式から(6)式までと表1に示す定義から survival S(t) と lethality L(t) が計算できる。U, R_L, R_Q の統計的変動はポアソン分布であると仮定する。

表1 Definitions for the probabilities of eurepair and misrepair

	Eurepair		Misrepair	
	Symbol	Probability	Symbol	Probability
Linear repair process				
R _L	R _{LE}	ϕ	R _{LM}	1- ϕ
Quadratic repair process				
R _Q	R _{QE}	δ	R _{QM}	1- δ

tにおける生残率の確率は明らかに細胞分裂可能である misrepair lesions (R_{LM} と R_{QM}) と unrepaired U の数による。生残率は一般コロニー形成法によって測定される。

この論文では RMR 理論の応用として以下の異なった6つのケースに適用している。

6. ケース1の RMR モデル

すべての一次修復が可能で二次修復が不可能だと仮定する。この仮定は最も単純な RMR モデルの生残曲線を二つのパラメータ α (rad 当りの U-lesions の生成化) と ϵ (修復化) を可変することにより表せる。

$$S = e^{-\alpha D} \left[1 + \frac{\alpha D}{\epsilon} \right]^\epsilon \quad (7)$$

(7)式を多標的単一ヒットの生残曲線と比較すると興味深い。また(7)式は X 線照射の mammalian cells の生残曲線のあてはめに有効である。またケース1の仮定は一次修復後は放射線により切断された DNA の両端が元通り接続されて、完全に修復する場合であり、二次修復はこの切断が元通り修復しない場合である。

もし R_L が完全修復であれば $\phi=1$ である。またすべての R_Q が非修復であれば $\delta=0$ である。もし残りの U lesions が亜致死で、時間 (t) において、R_Q-lesions を持っている細胞はすべて死となり、R_Q または U-lesions を持たない細胞が生残に寄

与する。ポアソン分布にしたがって、(4)式から(6)式を基にして、

$$S(t) = \exp(-R_Q - U) = e^{-U_0} \left[1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right]^\epsilon \quad (10)$$

を得る。また以下のように定義すれば、

$$r(U_0, t) = \frac{\left(1 + \frac{U_0}{\epsilon} \right) (1 - e^{-\lambda t})}{1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t})} \quad (11)$$

$$L(t) = 1 - \exp(-R_Q) = e^{-r U_0} \left[1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right]^\epsilon \quad (12)$$

となる。ここで $t \rightarrow \infty$ とすれば $(S+L)_{t \rightarrow \infty} = 1$ となり、これは U-lesions が残っていないことを意味しており、すべてが修復可能か不可能かの細胞のみになることを表している。

図3に時間変化に対するこれらの関係を示している。(10)式から(12)式までを見ると線量の効量と生残率の関係は表面に現れていない。しかしながら U_0 は線量の函数である。一般に線量に依存する初期 U-lesions の生成は分子レベルの実験結果から次式の級数で近似される。

$$U_0 = \sum_{i=1}^{i_{\max}} \alpha_i D^i \quad (13)$$

ここで α_i は定数である。この近似について DNA の電離放射線による single-strand 切断と double-strand 切断について議論がなされている。microorganisms と mammalian cell の strand breaks については多くの実験データがある。最近の研究からの例として $\phi \times 174$ フェージの DNA やハムスター細胞の DNA の strand breaks は線量に比例している。ここでフェージについては single と double-strand breaks は別々に測定されており、mammalian cells については両方一緒に測定されている。どちらの場合も(14)式のように革量の一次函数で示される。

$$U_0 = \alpha D \quad (14)$$

ここで α は単位線量、単位細胞当りの strand breaks の生成である。この比例関係は粒子線であるか X, γ 線であるかの区別なしに成立する。また二次の項が見られる実験結果もあり、前述の Kellerer and Rossi により(15)式と類似の関係式が dual

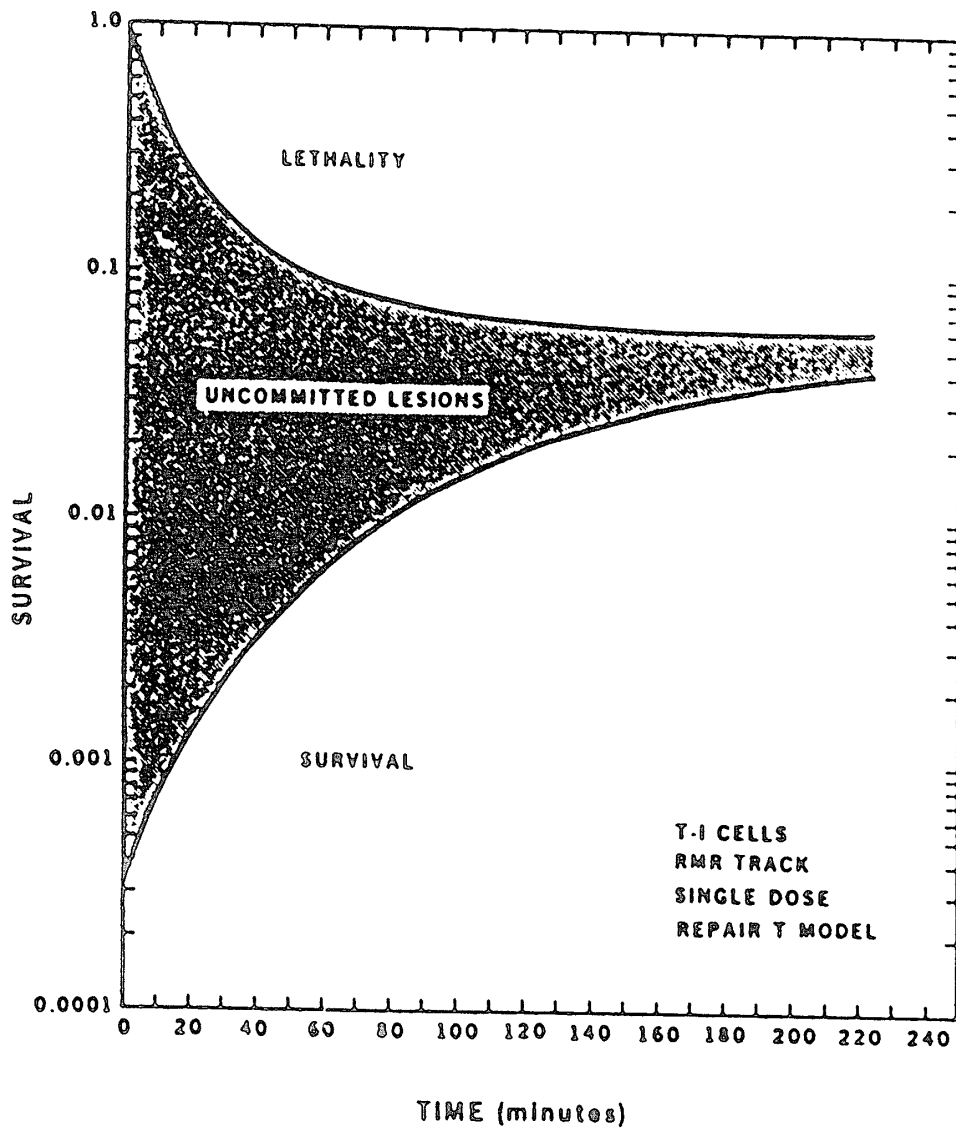


図3 survival (S) と lethality (1-L (t)) の時間依存曲線 (単一照射後)
 曲線の形はλとKの値に依存する。U-lesionの数は時間がたつにつれ
 て減少する。

Radiation action theory として提出されている。

$$U_0 = \alpha_1 D + (\alpha_2 D^2) \quad (15)$$

$\alpha_1, \alpha_2 = \text{定数}$

RMR モデルは U_0 -lesions の生成における線量依存性に関して(13)式から(15)式ま
 でのどの式を用いてもよい。このことは大きな特長で、 U_0 の線量依存性について一
 番正確であると思われる式を用いればよいからである。この論文では最もよく生物学
 的效果を表していると思われる(14)式が使用されている。

(1) 修復のレート及び λ と K について

DNA の切断の修復のレートは細胞中の strand breaks の数に比例しているため strand break の減少と時間の関係は単純な対数的関係となる。X線照射による strand breaks はアルカリ性ショ糖勾配遠心法により測定され、修復のハーフライフは37°Cで7から15分である。Ritter 等 (1977) は重イオン細胞に照射して、50%の修復が80分で12時間後に非修復が20%残っていると報告している。重イオン照射後の遅い修復は二重切断の増加によるものである。二重切断の項は mammalian 細胞の多様な lesions が DNA の両方の strand が分離した状態へおそらく移行するのではないかと思われる。殆どの場合 DNA 二重切断数の分析は直接に計測不可能である。色々の実験結果からも非修復で細胞が死に至る直接的な原因は現在まだわかっていない。DNA の二重切断の生成数は α 粒子や加速された重イオン粒子を用いて RBE を増加させるにしたがって増加する。しかしながら殆どの double-strand lesions は修復する。この修復は DNA 片の分子量の変化として化学的に測定できる。しかし化学的測定からは二重切断からの遺伝情報が完全に復元しているかどうかは不明であるので、完全に修復がおこなわれたかどうか、わからない。もし DNA の二重切断と修復を染色体の場合と比較すれば、染色体レベルでは明らかに再結合、すなわち欠失や転座を起すことは明らかで、細胞の生残と死または突然誘発変異の発生と密接に関与している。

Neary (1965) はアブノーマルな染色体結合は線量の二乗に比例しているという理論をつくった。RMR モデルでは(1)式に前述のアイディアを取り入れた。ここで λ は同じ DNA 分子の切断が再結合し完全に修復する割合であるが何かの理由により修復過程で修復可能になったものは除かれている。K は DNA の欠失と交換を表している。 λ と K の値は単一の生残曲線を得る実験からは推定出来ない。この値は分割照射の実験からのみ推定出来る。

(2) (10)(14)(15)式から求められるケース 1 の場合の生残率曲線

図 3 は細胞のサバイバルに対する時間依存性をプロットしている。(10)と(12)式は単一照射の線量 D により生ずる $U_0 = \alpha D$ lesions の関係を表す式である。図 3 によると細胞は生き残るか R_{LE} 又は R_{QM} 状態で死ぬかである。ここで T という時定数を導入する。この値は回復に至る最大時間 t_{max} に依存する量である。

$$T = 1 - e^{-\lambda t_{max}} \quad (16)$$

t_{\max} は照射による細胞の最初の分裂から計測される時間である。
 この場合は $T < 1$ である。 t_{\max} は細胞の回復が終わった時間である。

$$S = e^{-\lambda D} \left[1 + \frac{\alpha DT}{\epsilon} \right]^{\epsilon} \quad (17)$$

ここで $\lambda t_{\max} \gg 1$ なら $T \approx 1$ であるので生残曲線は(7)式と一致する。この(17)式を低 LET 放射線の照射の実験データにフィットすると非常によく一致する。一例として V-79 ハムスター細胞の X 線照射による生残曲線を RMR モデルにより非線形最小二乗法によりフィットしたものを図 4 に示す。この RMR モデルと多標的 (LMT) モデル (Elkind and Sutton 1960) とリペアサチュレーションモデル (Green and Burki 1972) を用いたものと比較した場合 RMR モデル以外は、ショルダー部分がよく一致しない。また二次項モデルをフィットさせるとショルダー部分及び高線量部分も

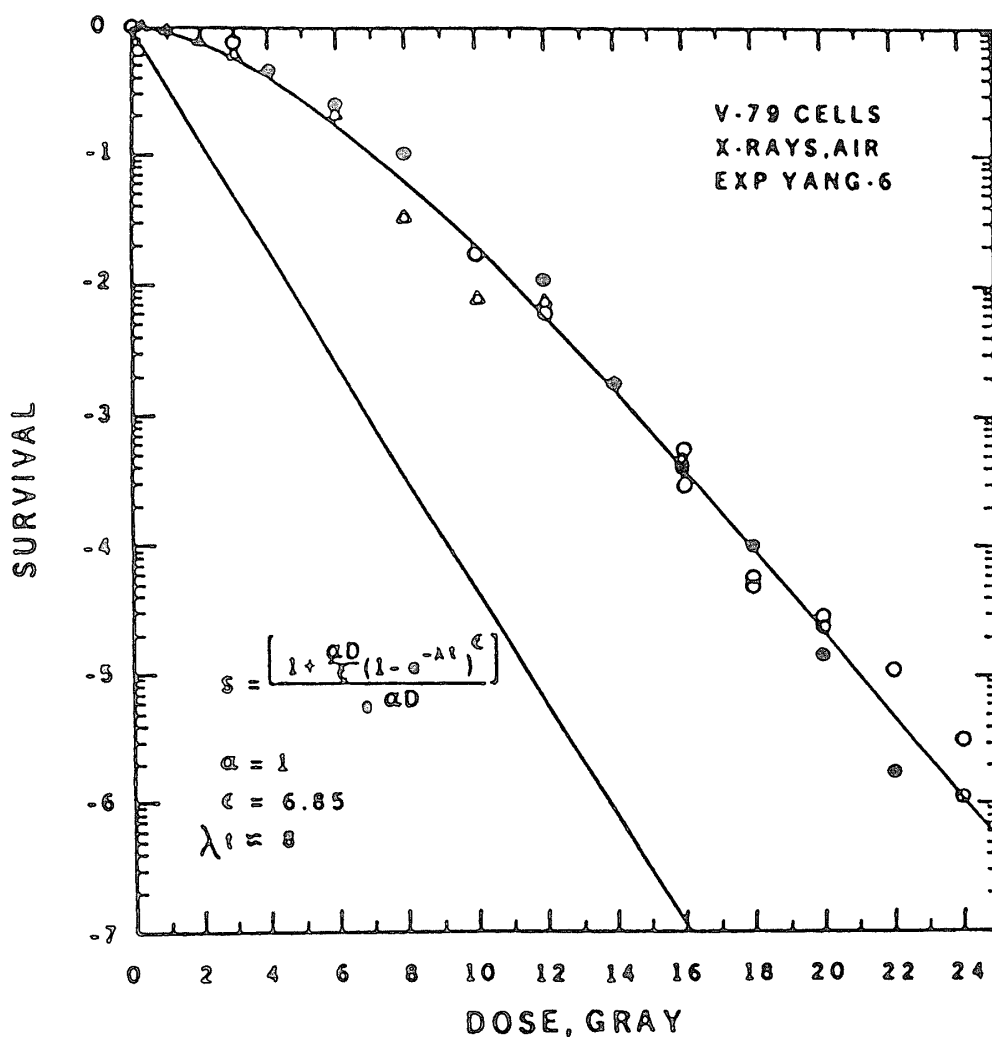


図 4 X 線照射による V-79 細胞の生残率曲線
 実験点を通るソッドラインは RMR モデルによるものである。対数曲線
 は $e^{-\alpha D}$ を表示している。

よく一致しないことがわかった。図5は修復パラメータを変化した(10)式又は(7)式の生残率曲線である。V-79 ハムスター細胞に似た mammalian 細胞を仮定してモデルとした。 α は定数で全てのグラフについて共通である。図5Aは(7)式を使用して修復定数 ϵ を可変している。 $\epsilon=0$ のとき生残曲線は片対数グラフで直線となる。また ϵ が増加する生残曲線はショルダーが増加し、高線量のところの slope が減少する。図5Bは α と ϵ を一定に保って(10)式の t_{max} を変化したものである。もし修復時間がゼロであれば $\epsilon=0$ と同じく直線となる。 t_{max} の増加にしたがって、生残率曲線が異なり $t_{max} \rightarrow \infty$ の slope に近づく。この場合は $T=1$ に対応し、初期の slope はゼロとなる。

以下ケース6迄を次号に掲載予定である。

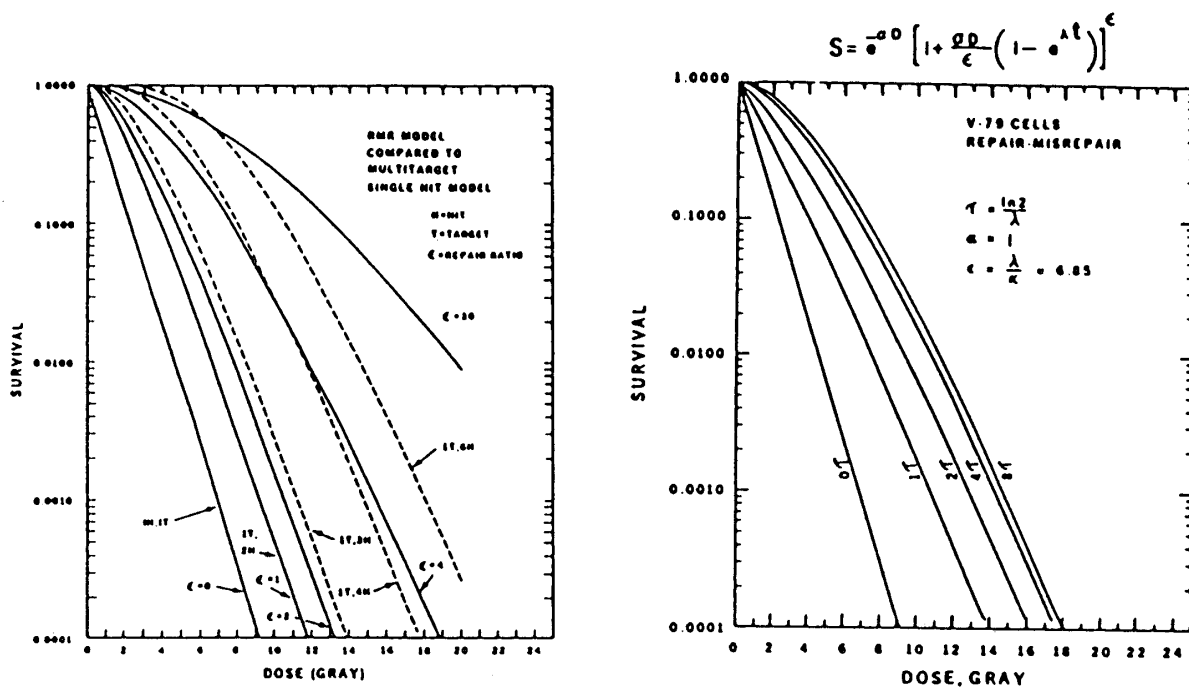


図5A 左図はRMRモデルによる下式により計算された結果がソリッドラインで表示されている。

$$S = e^{-\alpha D} \left[1 + \frac{\alpha D}{\epsilon} \right]^\epsilon$$

α の値は定数で ϵ は0から30迄変化させてある。 $\epsilon=0$ は非修復である。 ϵ が大きい値のときは一次の修復が二次修復より重要である。ドットラインはよく知られた単一標的の多重ヒットのサバイバル方程式。

$$S = e^{-\alpha D} \left[1 + D + \frac{(\alpha D)^2}{2!} + \dots + \frac{(\alpha D)^i}{i!} \right]$$

による計算結果を表示している。

単一標的単一ヒットに対するRMR生残曲線は $\epsilon=1$ の場合である。より大きいヒット数では低線量と高線量で、二つのモデルの間に大きな異りがある。

B 右図は α と ϵ を定数とし、修復に対する時間を可変している。

7. 筆者による原論文の微分方程式及び積分の計算例〔1〕の分のみ

() の番号は原論文中の式のもので, ○の番号はこの文中のためのものである。

$$\frac{du}{dt} = -\lambda U(t) - KU^2(t) \quad (1)$$

(1)式は Ricatti 型の微分方程式であるので

$$-\lambda U - KU^2 = 0$$

とすれば

$$U(-\lambda - KU) = 0 \quad \textcircled{1}$$

ここで $U = \frac{-\lambda}{K}$ は一つの解であるので Ricatti 型の解法にしたがって, $U = \frac{\lambda}{K} + u$ と変換する。両辺を微分すれば

$$U' = u'$$

となり, (1)式に代入すれば

$$-Ku^2 + \lambda u - u' = 0 \quad \textcircled{2}$$

となる。

もう一度 Ricatti 型の解法にしたがって

$$U = \frac{1}{v} v^{-1} \quad \textcircled{3}$$

とおいて

$$-v^{-2}v' = u' \quad \textcircled{4}$$

これを②式に代入すれば

$$-Kv^{-2} + \lambda v^{-1} + v^{-2}v' = 0 \quad (5)$$

両辺を v^{-2} で割って

$$v' + \lambda v - K = 0 \quad (6)$$

一階定係数線形微分方程式に変換された。

この方程式は公式により簡単に解けて、

$$v = \frac{-K}{\lambda} + ce^{-\lambda t} \quad (7)$$

ここで c は積分定数である。

ここで $U = -\frac{\lambda}{K} + u$, $u = \frac{1}{v}$ であるから

$$U = -\frac{\lambda}{K} + \frac{1}{v}, \quad \frac{1}{v} = U + \frac{\lambda}{K}$$

$$v = \frac{1}{U + \frac{\lambda}{K}} \quad (8)$$

となる。⑦式に代入すれば

$$\frac{1}{U + \frac{\lambda}{K}} = \frac{K}{\lambda} + ce^{-\lambda t}$$

$$U + \frac{\lambda}{K} = \frac{1}{\frac{K}{\lambda} + ce^{-\lambda t}} \quad U = \frac{1}{\frac{K}{\lambda} + ce^{-\lambda t}} - \frac{\lambda}{K} \quad (9)$$

$t = \infty$ で $U = 0$ となり境界条件を満足する。

次に $t = 0$, $U = U_0$ の境界条件により積分定数を求める。

$$U_0 = \frac{1}{c + \frac{K}{\lambda}} - \frac{\lambda}{K} = \frac{1}{\frac{\lambda c + K}{\lambda}} - \frac{\lambda}{K} = \frac{\lambda}{\lambda c + K} - \frac{\lambda}{K} = \frac{\lambda K - \lambda(\lambda c + K)}{K(\lambda c + K)} \quad (10)$$

$$\begin{aligned}
U_0K(\lambda c + K) &= \lambda K - \lambda(\lambda c + K) \\
U_0K\lambda c + U_0K^2 &= \lambda K - \lambda^2 c - \lambda K \\
U_0K\lambda c + \lambda^2 c &= -U_0K^2 \\
c(U_0K\lambda + \lambda^2) &= -U_0K^2
\end{aligned}
\tag{11}$$

故に

$$c = \frac{-U_0K^2}{\lambda(U_0K + \lambda)} \tag{12}$$

となる。

この積分定数を⑨式に代入して

$$\begin{aligned}
U &= \frac{1}{\frac{-U_0K^2}{\lambda(U_0K + \lambda)} e^{-\lambda t} + \frac{K}{\gamma}} - \frac{\lambda}{K} \\
&= \frac{1}{\frac{-U_0K^2 e^{-\lambda t} + K(U_0K + \lambda)}{\lambda(U_0K + \lambda)}} - \frac{\lambda}{K} \\
&= \frac{\lambda(U_0K + \lambda)}{-U_0K^2 e^{-\lambda t} + K(U_0K + \lambda)} - \frac{\lambda}{K} \\
&= \frac{\lambda(U_0K + \lambda)}{K(-U_0K e^{-\lambda t} + U_0K + \lambda)} - \frac{\lambda}{K} \\
&= \frac{\lambda(U_0K + \lambda + U_0K e^{-\lambda t} - U_0K - \lambda)}{K(-U_0K e^{-\lambda t} + U_0K + \lambda)} \\
&= \frac{\lambda K_0 e^{-\lambda t}}{K(-U_0K e^{-\lambda t} + U_0K + \lambda)} \\
&= \frac{\lambda U_0 e^{-\lambda t}}{\lambda + U_0K(1 - e^{-\lambda t})}
\end{aligned}
\tag{13}$$

分子分母を λ で割って $\epsilon = \frac{\lambda}{K}$ から

$$U = \frac{U_0 e^{-\lambda t}}{1 + \frac{U_0}{\epsilon}(1 - e^{-\lambda t})} \tag{4}$$

を得る。

原論文中の(5)式の計算は、 $R_L = \int_0^t \lambda U(t) dt$ であるから

$$R_L = \lambda \int_0^t \frac{U_0 e^{-\lambda t}}{1 + \frac{U_0}{\epsilon}(1 - e^{-\lambda t})} dt \quad (14)$$

である。

次の積分公式を適用する。

$$\frac{\phi'(u)}{\phi(u)} \rightarrow \log[\phi(x)]$$

まず分子分母に ϵ を掛けると

$$R_L = \epsilon \int_0^t \frac{\lambda U_0 e^{-\lambda t}}{\epsilon + U_0(1 - e^{-\lambda t})} dt \quad (15)$$

分母の微分と分子は等しいので、上記の積分公式により

$$R_L = \epsilon \left| \ln \left(1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right) \right|_0^t \quad (16)$$

$$R_L = \epsilon \ln \left[1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right] \quad (5)$$

を得る。

次に原論文中の(6)式の計算をおこなう。

$$R_Q = \int_0^t K \left\{ \frac{U_0 e^{-\lambda t}}{1 + \frac{U_0}{\epsilon}(1 - e^{-\lambda t})} \right\}^2 dt \quad (17)$$

となる。

次の微分公式を応用する。

$$\frac{f(x)}{g(x)} \rightarrow \frac{f(x)g(x) - f(x)g'(x)}{\{g(x)\}^2}$$

$$\epsilon = \frac{\lambda}{K}, K = \frac{\lambda}{\epsilon}, \int_0^t \frac{\frac{\lambda}{\epsilon} U_0^2 e^{-2\lambda t}}{\left\{ 1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right\}^2} dt$$

以下のように展開すれば

$$R_Q = \int_0^t \left[\frac{\lambda U_0 \left(1 + \frac{U_0}{\epsilon}\right) e^{-\lambda t} - \lambda U_0 e^{-\lambda t} \left\{1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t})\right\}}{\left\{1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t})\right\}^2} - \frac{\lambda U_0 e^{-\lambda t} \left\{1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t})\right\}}{\left\{1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t})\right\}^2} \right] dt \quad (18)$$

第二項は(5)式と同じであるから

$$\epsilon \ln \left[1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right] \quad (19)$$

となる。

それで第一項を積分すればよい。

$x = e^{-\lambda t}$ とおいて置換積分をおこなう。

$$dx = -\lambda e^{-\lambda t} dt, dt = -\frac{dx}{\lambda x}$$

これを(18)式の第一項に代入すれば

$$\int_0^t \frac{\lambda U_0 \left(1 + \frac{U_0}{\epsilon}\right) x}{-\lambda x \left\{1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - x)\right\}^2} dx, \quad U_0 \left(1 + \frac{U_0}{\epsilon}\right) \int \frac{-dx}{\left\{1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - x)\right\}^2}$$

となる。この積分式記号内の式は

$$\frac{1-x}{1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1-x)}$$

の微分と等しく、第一項の積分は $e^{-\lambda t} = x$ と置いて

$$\frac{U_0 \left(1 + \frac{U_0}{\epsilon}\right) (1-x) - U_0 \left(1 + \frac{U_0}{\epsilon}\right) (1 - e^{-\lambda t})}{1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1-x) - 1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t})}$$

となる。故に

$$R_Q(t) = \left[\frac{U_0 \left(1 - \frac{U_0}{\epsilon}\right) (1 - e^{-\lambda t})}{1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t})} - \epsilon \ln \left[1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right] \right]_0^t$$

$t=0$ で $R_Q(t)$ は 0 となるので

$$R_Q(t) = \frac{U_0 \left(1 + \frac{U_0}{\epsilon}\right) (1 - e^{-\lambda t})}{1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t})} - \epsilon \ln \left[1 + \frac{U_0}{\epsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right] \quad (6)$$

を得る。

これらの計算により、本文中の式(4)(5)及び(6)式が、導かれた。

文 献 [1]

- Elkind, M. M., and H. Sutton. 1960. Radiation response of mammalian cells grown in culture. I. Repair of x-ray damage in surviving Chinese hamster cells. *Radiat. Res.* 13 : 556-593.
- Fukuda, N. 放射線生物研究 1980. Vol. 15. No. 4. 7-28.
- Fowler, J. F. 1980. Symposium Summary. *Radiation Biology in Cancer Research*. Raven Press, N. Y. 645-654.
- Goodhead, D. T. Models of Radiation Inactivation and Mutagenesis. *ibid.* 231-247.
- Kellerer, A. M., and H. H. Rossi. 1972. The theory of dual radiation action. *Curr. Top. Radiat. Res. Q.* 8 : 85-158.
- Kellerer, A. M., and H. H. Rossi. 1978. A generalized formulation of dual radiation action. *Radiat. Res.* 75 : 471-488.
- Neary, G. J. 1965. Chromosome aberrations and the theory of RBE. I. General considerations. *Int. J. Radiat. Biol.* 9 : 477-502.
- Tobias, C. A. et al. 1980. The Repair-Misrepair Model of Cell Survival. *Radiation Biology in Cancer Research*. Raven Press, N. Y. 195-230.