

令和元年6月14日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04768

研究課題名(和文)ヘリウム・陽子線ハイブリッド治療の研究開発

研究課題名(英文)Research and Development of Helium and Proton Hybrid Beam Therapy

研究代表者

白土 博樹 (Shirato, Hiroki)

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：20187537

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：炭素線と同じく浅部でシャープで、体の動きに対応することができる動体追跡技術を有し、ガントリーを用いた治療が可能な次世代型放射線治療装置として、ヘリウム・陽子線ハイブリッド治療装置の開発研究に必要な基礎概念を確立し、これを国際特許化した。同治療を選択する場合に、個々の患者に最適な放射線治療の選択を可能とする、統計学的な信頼度を持つインシリコ・バイオマーカーとして、NTCPを活用するための方法論を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんの治療に重要な役割を果たしつつある小型動体追跡ガントリー式陽子線治療と、浅い部分のビームがシャープな重粒子線治療(炭素線)の良い点を取り入れて、重粒子線治療装置よりもコストを抑えた治療装置である、ヘリウム・陽子線ハイブリッド治療装置の研究開発を行った。さらに、NTCPという指標により、個々の患者に最適な放射線治療の選択を可能とする、統計学的な信頼度を持つインシリコ・バイオマーカーの開発を行った。

研究成果の概要(英文)：The carbon beam therapy requires huge accelerator and very expensive. Proton beam therapy system has gantry, image-guidance, and const-effective but less sharpness of the beam at the shallow area. We built a concept and requirement to build a new generation particle beam therapy system which has rotating gantry, real-time tumour-tracking image guidance in the deep part of the body, and sharp beam-edge at the shallow part of the body. Hybrid Helium and proton beams can be used for the same patient by our development with the size of synchrotron similar to the proton beam therapy system. We also developed a new in-silico biomarker to select the optimal particle beam therapy for each patient using normal tissue complication probability (NTCP) model with the confidence interval. We will be able to predict which particle beam therapy is the best choice for the patient using the difference of NTCP, NTCP, between two options of radiotherapy with a statistical significance level.

研究分野：医学物理学、放射線技術学

キーワード：医学物理 動体追跡放射線治療 画像誘導放射線治療 ヘリウム線治療 陽子線治療 NTCP

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

重イオン線は、装置が小型化したとはいえ、依然として高額・超大型医療機器である一方、陽子線は比較的 low コストで、360 度から照射が可能なガントリ式であるため普及フェーズに入った。しかし、陽子線は 0~5 cm 程度の体内浅部での側方散乱に関しては重イオン線治療に明らかに劣る。また、深部では、数ミリの側方散乱の差よりも体内臓器の動きの制御が重要なことがわかっている。よって、浅部から深部までの線量を最適化するためには、浅部での側方散乱を抑え、深部での動きを抑えることが重要である。他方、中間的なヘリウム(He)線は浅部での側方散乱が小さいことが注目される。

応募者は、最先端研究開発支援プログラム(FIRST)「持続的発展を見据えた『分子追跡放射線治療装置』の開発」にて、スポットスキャン専用陽子線治療装置の開発に成功した。その過程で、スポットスキャン型粒子線治療装置では、2種以上のイオンビームを同一の患者の治療に使ういわば「ハイブリッド粒子線治療」が可能であり、ヘリウム線と同じ陽子線治療用加速器で加速すれば、上述の浅部の治療にヘリウム線を使え、結果としてよりシャープな分解度の高い治療ができることに思い至った(特願 2013-224765)。ハイデルベルグ大、兵庫県立粒子線治療センター、放射線医学研究所等には多種粒子線を利用し得る装置があるが、深部も重粒子線治療を前提としているため超大型であり、同一患者への異なる粒子線の同時的照射は遥かに困難である。

また、我々は FIRST で肺や肝臓等の動きのある臓器の癌治療のために、腫瘍近傍の金マーカーの位置を 0.03 秒毎に確認して呼吸相で待ち伏せ照射する動体追跡技術と粒子線治療の融合を研究してきた。その過程で、全呼吸相で体内マーカー位置を 0.03 秒毎に確認しながら、予測位置と一致している限り  $\pm 1$  mm の精度の照射を行う、究極の「実時間腫瘍追跡粒子線照射技術(Real-time Tumor-Tracking Particle Therapy, RTPT)」に発展可能であることに思い至った。

これまで、重粒子線用超大型装置を利用して、LET の最適化の目的で軽粒子線を混合する研究はハイデルベルグや放射線医学研究所にあるが、陽子線の浅部の線量分布を改善するために、短飛程の重粒子線を混合する発想は見当たらない。さらに、ガントリ型スポットスキャン専用陽子線治療装置の実器は本学が世界で初めてであり、スポットスキャン陽子線治療実機に重粒子線を混合する治療研究では先駆けとなる。表面から水中飛程 4~5 cm まで(水色の枠)は、明らかに、ヘリウムのほうが陽子線治療よりもビームのシャープネスが優れている(図 2)。4~5 cm より深い部分では、その差は体動による影響がビームサイズよりも大となるため、限定的となるはずである(赤い枠)。本実施例で治療する照射目標の最大水等価深さは 30 cm で、陽子イオンビームの最長水中飛程を 30 cm とし、ヘリウムイオンビームの最長水中飛程は 4 cm とする。ただし、肺では水中よりも電子密度が低いいため、ヘリウムイオンビームの飛程は 4~5 cm ではなく、もっと深部まで届く。

### 2. 研究の目的

同一患者において浅部は側方散乱が少ないヘリウム線を利用できるヘリウム・陽子線ハイブリッド治療装置の開発研究と臨床適応への研究を行う。粒子線治療の将来を見据え、ガントリ式スポットスキャン陽子線治療装置をそのまま活用して、同一患者において浅部は側方散乱が少ないヘリウム線を利用できるヘリウム・陽子線ハイブリッド治療装置の開発研究を行う。不規則な臓器の動きにも電磁的に瞬時に対応して、連続的に追跡治療を可能にする実時間腫瘍追跡スポットスキャン技術を確立する。超晩期有害反応と 2 次発癌に関するインシリコ・サロゲートマーカーを確立し、ハイブリッド粒子線のマイクロ線量密度から RBE を予測し、放射線抵抗性細胞の分子イメージング技術と融合し低酸素細胞領域に対してマクロ線量分布上の線量増加のみならずマイクロレベルの線量密度を増加させる密度強度変調ハイブリッド粒子線治療とその計画装置を開発し、粒子線治療医学の持続的発展に繋げていく。

### 3. 研究の方法

(1) スポットスキャン陽子線治療装置をヘリウム線と陽子線のハイブリッド装置にするための必要な性能と課題を明確にし、それぞれの解決法を見出し、基盤技術の開発を行う。

(2) 動体追跡粒子線治療をさらに発展させ、同期方法、電時ビームの制御系を高速化して、実時間腫瘍追跡粒子線照射技術を開発し、治療効率と線量精度を向上させる研究を行う。

(3) 細胞を利用しマイクロ線量密度最適化に関する生物学的研究を行う。

(4) マクロ線量分布での混合比の最適化とマイクロジメトリに基づいたマイクロ線量密度最適化を目指す密度強度変調治療装置と計画装置に関する研究を行う。

(5) インシリコ・サロゲートマーカーの確立を目指す。

#### 4. 研究成果

ヘリウムと水素のイオン源の素早い切り替え、加速器、輸送系、照射系に必要な性能と問題点を明らかにしたのち、その解決策を考案し、2015年に特許取得した(特開2015-84886)。さらに、米国にて特許化し(USPTO 9757590)、現在、欧州・中国にも特許申請中で、今後の実機の開発への準備を整えた。以下が、研究成果である。

水中でのイオンビームの飛程と患者の体表面での核子あたりの運動エネルギーの関係の例を図1に示す。例えば、陽子( $H^+$ )およびヘリウムイオン( $He^{2+}$ )は、同じ水中飛程を得るための核子あたりの運動エネルギーは同一である。しかし、ヘリウムイオンより重いイオン(例えば、炭素イオン( $C^{6+}$ ))は、質量が大きくなるほど、水中飛程を増加させるために必要な運動エネルギーは高くなる。

ヘリウムイオンビームは、水中飛程4cmを得るためには、この水中飛程を得る加速後の最高エネルギーである核子あたり6.9MeV(磁気剛性率2.4)まで加速する必要がある(図1及び図2)。磁気剛性率はイオンビームの周回軌道の半径と偏向磁場強度を掛けて得られる値である。図1及び図2は、イオンビームの水中飛程とその水中飛程を得るためのイオンビームのエネルギーおよび磁気剛性率を示している。

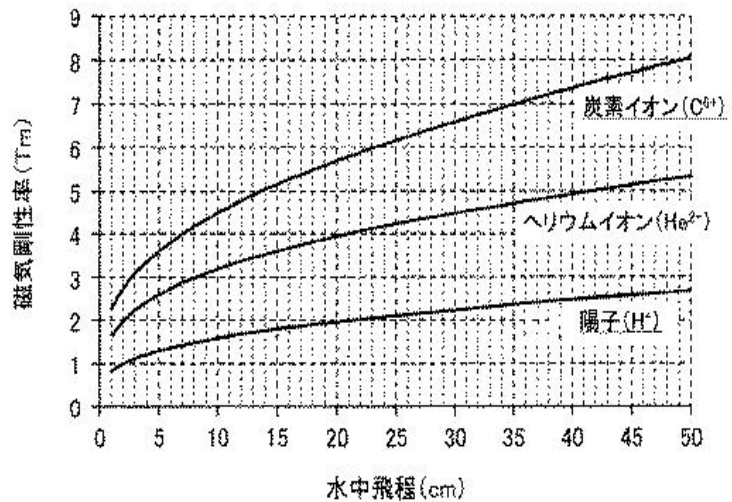


図1. イオンの体内飛程とイオンの核子あたりのエネルギーの関係

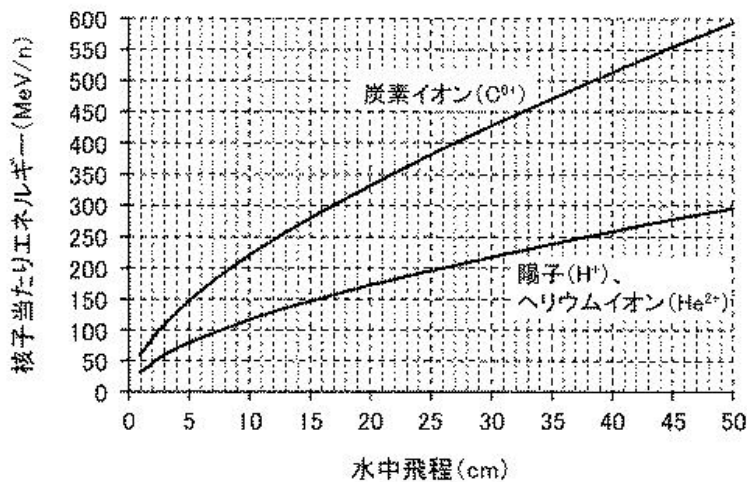


図2. イオンの水中飛程とイオンの磁気剛性率の関係

図3に、本発明の実施例の荷電粒子ビーム照射方法に適用される荷電粒子ビームシステムの構成図を示す。水中飛程4cmのヘリウムイオンビームを得るためには、加速後の最高エネルギーである核子あたり6.9MeVのヘリウムイオンビームが周回できるように、シンクロトロン加速器13の各偏向電磁石

18および各四極電磁石19の磁場強度を制御装置33からの制御信号に基づいて高められ、このヘリウムイオンビームは、制御装置33により高周波加速装置17に印加する高周波電圧の周波数を高めることにより、ヘリウムイオンビームのエネルギーが核子あたり6.9 MeVまで高められる。照射する患部の位置に到達するために必要なエネルギーまで高められる。ビーム輸送系21の各4極電磁石23、偏向電磁石24、各4極電磁石25および偏向電磁石26のそれぞれの磁場強度も、同様に、制御装置33により前述したように制御される。

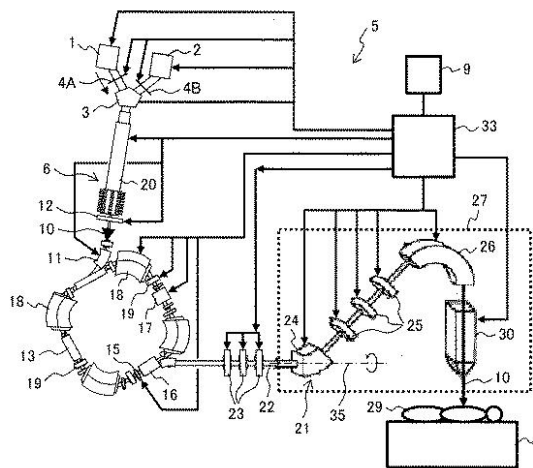


図3 . 本発明の実施例の荷電粒子ビーム照射方法に適用される荷電粒子ビームシステムの構成図

核子あたり6.9 MeVのエネルギーを有するヘリウムイオンビームが、シンクロトロン加速器13からビーム輸送系21のビーム経路22に出射され、照射装置30から患部に照射される。ヘリウムイオンビームの照射により、ブラッグピークが患者29の体表面から深さ方向において水等価深さ4 cmの位置に形成される。

ヘリウム・陽子線ハイブリッド治療の適応が期待される領域を、文献学的に陽子線治療、ヘリウム治療、重粒子線治療に関するレビューをしたうえで、検討した。動きのある局所進行肺癌に対して、陽子線を超える照射が可能な装置を開発できることを確認した。

研究を進めるうちに、水換算で浅い部分でのヘリウムの有意性があるということは、空気が

多い肺においては、深部においてもヘリウムの有意性があることに思い至った。局所進行肺癌において、放射線治療の成績はまだ不十分であり、X線線量増加試験では放射線障害が増えて生存率が低下し (Bradley, Lancet Oncol 2015)、従来型陽子線治療は強度変調 X 線治療を凌駕できなかった (Liao, JCO 2018)。今後、陽子線よりもさらに線量分布が良い粒子線に期待がかかる一方、中枢型局所進行肺癌においては食道・気管・心臓など生命に直結する直列臓器がある縦隔への照射が避けられないため、高LET放射線よりも分割照射のメリットがある低LET線が適している可能性が高いことがわかった。ヘリウム線は、X線・陽子線よりも線量分布が良く、低LET線のため、この疾患に適した次世代型粒子線として、従来よりも注目が高まっていることがわかった (Mein S, Sci Rep 2018)。

<引用文献>

Bradley, et al. Lancet Oncol. 2015;16(2):187-99. d  
Liao, et al. J Clin Oncol. 2018 Jun 20;36(18):1813-1822  
Mein S, et al. Sci Rep. 2018;8(1):14829.

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Inoue T, Katoh N, Ito YM, Kimura T, Nagata Y, Kuriyama K, Onishi H, Yoshitake T, Shioyama Y, Iizuka Y, Inaba K, Konishi K, Kokubo M, Karasawa K, Kozuka T, Tanaka K, Sakakibara-Konishi J, Kinoshita I, Shirato H. Stereotactic body radiotherapy to treat small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer by radiological examination: A prospective observational study. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 査読有, 122, 2018, 107-112. DOI:10.1016/j.lungcan.

Shirato H. Time has come for proton and carbon beam therapy. Int J Clin Oncol. 査読有, 23, 2018, 421-422. DOI: 10.1007/s10147-018-1263-x.

Kobashi K, Prayongrat A, Kimoto T, Toramatsu C, Dekura Y, Katoh N, Shimizu S, Ito YM, Shirato H. Assessing the uncertainty in a normal tissue complication probability difference (ANTCP): radiation-induced liver disease (RILD) in liver tumour patients treated with proton vs

X-ray therapy. J Radiat Res 査読有, 59(suppl\_1), 2018, i50-i57. DOI: 10.1093/jrr/rry018.  
Nishikawa Y, Yasuda K, Okamoto S, Ito YM, Onimaru R, Shiga T, Tsuchiya K, Watanabe S, Takeuchi W, Kuge Y, Peng H, Tamaki N, Shirato H. Local relapse of nasopharyngeal cancer and Voxel-based analysis of FMISO uptake using PET with semiconductor detectors. Radiation Oncology 査読有, 12,2017,148-158. DOI: 10.1186/s13014-017-0886-9. Tamura M, Sakurai H, Mizumoto M, Kamizawa S, Murayama S, Yamashita H, Takao S, Suzuki R, Shirato H, Ito YM, Lifetime attributable risk of radiation-induced secondary cancer from proton beam therapy compared with that of intensity-modulated X-ray therapy in randomly sampled pediatric cancer patients. Journal of Radiation Research, 査読有, 2017, 58(3):363-371. doi: 10.1093/jrr/rrw088.  
Katoh N, Soda I, Tamamura H, Takahashi S, Uchinami Y, Ishiyama H, Ota K, Inoue T, Onimaru R, Shibuya K, Hayakawa K, Shirato H. Clinical outcomes of stage I and IIA non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system. Radiation Oncology 査読有, 2017, Jan 5;12(1):3. doi: 10.1186/s13014-016-0742-3.

[学会発表](計 9件)

Shirato H., Accurate and precise cancer treatment and radiotherapy: past, present, and future. Radiation Oncology in Cancer Research and Treatment. 77th Annual meeting of the Japan Cancer Association 2018. Sep. 27 - 29. Osaka, Japan

Shirato H., Recent Topics in Japan about radiotherapy for lung cancer. Beijing Multi-disciplinary Lung Cancer Diagnosis and Treatment Forum 2018. June 14 - 15, China

Shimizu S, Yoshimura T, Katoh N, Inoue T, Hashimoto T, Nishioka K, Takao S, Matsuura T, Miyamoto N, Ito YM, Umegaki K, Shirato H: Analysis of Beam Delivery Times and Dose Rates for the Treatment of Mobile Tumors Using Real Time Image Gated Spot-Scanning Proton Beam Therapy., American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 60th 2018 meeting, San Antonio, October 21-24, 2018.

Yasuda K, Takao S, Matsuo Y, Yoshimura T, Tamura M, Minatogawa H, Dekura Y, Matsuura T, Onimaru R, Shiga T, Shimizu S, Umegaki K, Shirato H: Intensity-modulated Proton Therapy with Dose Painting based on Hypoxia Imaging for Nasopharyngeal Cancer., American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 60th 2018 meeting, San Antonio, October 21-24, 2018

Prayongrat A, Kobashi K, Ito Y, Katoh N, Dekura Y, Amornwichee N, Shimizu S, Shirato H. Uncertainties of Normal Tissue Complication Probability (NTCP) and NTCP difference between radiation treatment modality for radiation-induced liver toxicity in Child-Pugh A primary liver cancer patients, American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 60th 2018 meeting, San Antonio, October 21-24, 2018 [International conference]

白土博樹、ヘリウム・陽子線ハイブリッド治療に関する考察(コンセプト)、第134回日本医学放射線学会 北日本地方会、2016年6月18日、ホテルさっぽろ芸文館(北海道・札幌市)

H. Shirato, Initial clinical experience of a novel proton beam therapy system dedicated to spotscanning: increased accuracy for moving tumours by real-time imaging and gating. 3RD ESTRO FORUM (招待講演) 2015年04月25日, Barcelona(Spain).

白土博樹、放射線療法/粒子線治療の特徴と今後の展望、第13回日本臨床腫瘍学会学術集会(招待講演) 2015年07月17日、ロイトン札幌(北海道・札幌市)

白土博樹、粒子線治療の新展開 - 治療科学から保健医療へ -、日本放射線腫瘍学会第28回学術大会(招待講演) 2015年11月20日、ベシア文化ホール(群馬県、前橋市)

[図書](計 0件)

[産業財産権]

取得状況(計 2件)

名称: 荷電粒子ビームシステム

発明者: 平本、梅澤、藤高、白土、清水、梅垣

権利者: 北海道大学、日立製作所

種類: 特許

番号: 特許第6256974号

取得年：平成 29 年  
国内外の別：国内  
名称：Charged particle beam system  
発明者：平本、梅澤、藤高、白土、清水、梅垣  
権利者：株式会社日立製作所  
種類：特許  
番号：USPTO 9757590  
取得年：2017  
国内外の別：外国（米国）

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：高尾 聖心  
ローマ字氏名：Seishin Takao  
所属研究機関名：国立大学法人 北海道大学  
部局名：北海道大学病院  
職名：助教  
研究者番号（8桁）：10614216  
研究分担者氏名：梅垣 菊男  
ローマ字氏名：Kikuo Umegaki  
所属研究機関名：国立大学法人 北海道大学  
部局名：工学研究院  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：40643193  
研究分担者氏名：清水 伸一  
ローマ字氏名：Shinichi Shimizu  
所属研究機関名：国立大学法人 北海道大学  
部局名：医学研究院  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：50463724  
研究分担者氏名：鬼丸 力也  
ローマ字氏名：Rikiya Onimaru  
所属研究機関名：国立大学法人 北海道大学  
部局名：医学研究院  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：80374461  
研究分担者氏名：松浦 妙子  
ローマ字氏名：Taeko Matsuura  
所属研究機関名：国立大学法人 北海道大学  
部局名：工学研究院  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：90590266  
研究分担者氏名：牧永 綾乃  
ローマ字氏名：Ayano Makinaga  
所属研究機関名：帝京大学  
部局名：福岡医療技術学部  
職名：講師  
研究者番号（8桁）：40571948

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。