

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08690

研究課題名(和文) 粒子線治療における系統的な線質測定と生物学的効果の推定精度に関する研究

研究課題名(英文) study on accuracy of biological effects and liner energy transfer in heavy ion therapy

研究代表者

平野 祥之(Hirano, Yoshiyuki)

名古屋大学・医学系研究科(保健)・准教授

研究者番号：00423129

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：炭素線治療における線質と生物学的効果(生存率)の精度の検証を目的として、下記のことを行った。細胞照射とコロニーアッセイ法による生存率を算出するために、自動でコロニー数と大きさを計測するシステムを構築し、安定して生存率を計算できるようにした。このとき細胞の照射条件(線質や二次粒子含有量等)はシミュレーションによって明確にした。シミュレーションはCR39検出器による実験との比較により妥当性を検証した。また生存率を予測するモデルであるMK(microdosimetric kinetic)モデルを修正し、モデルに柔軟性を持たせ、様々な照射条件でも生存率予測を可能にした。

研究成果の概要(英文)：In order to verify the accuracy of liner energy transfer (LET) and biological effect (survival rate) in heavy ion therapy, I conducted experiments and simulations as follows. To calculate the survival rate by cell irradiation and colony assay method, I made an automatic system to count number of colony and measure size of the colony which may suggested dependency of LET distribution on cellular growth. The system enabled us to measure survival rate with stability. The irradiation conditions (LET distribution, secondary particle content etc) of the cell were clarified by simulation. The simulation was verified by comparing with the experimental LET distribution in carbon irradiation with the CR39 detector. I also modified the MK (microdosimetric kinetic) model, which is a model to predict survival rate, giving flexibility to the model and enabling prediction of survival rate under various irradiation conditions.

研究分野：医学物理

キーワード：炭素線治療 モンテカルロシミュレーション 生物線量 CR39 マイクロドシメトリー MKモデル

## 1. 研究開始当初の背景

重粒子線治療においては、X線や陽子線治療とは異なり、生物効果比(RBE: relative biological effectiveness)が高く、物理線量だけでなく、物理線量にRBEをかけた生物線量の見積もりが重要になってくる。炭素線治療においてRBEの計算には、LET(linear energy transfer)と照射線量と生存率の関係をよく再現できるLQ(linear quadratic)モデルのパラメータである線量1次の項と2次の項の関係を実験で測定し、 $\alpha$ と $\beta$ をLETの関数としたものを利用している。また近年生物効果モデルとして、MK(microdosimetric kinetic)モデルがそれに変わる手法として、RBEつまり生物線量の計算に利用されている。RBEは実際に細胞を照射して、コロニーアッセイ法により生存率を求めることで得られる。よって生物効果モデルは、様々な粒子種や照射条件でも生存率を予測できるかを検証する必要がある。

## 2. 研究の目的

研究の目的は、粒子線治療において、系統的に様々な粒子線の線質を精密に測定し、その線質およびマイクロシメトリーのモデルから推定される生物効果と細胞照射実験で得られる生存率を比較することで、モデルの精度の確認、必要ならば改良を行うことである。

## 3. 研究の方法

様々な粒子種とエネルギーで照射した細胞の生存率とモデルによって予測される生存率とを比較する。炭素線照射については群馬大学重粒子線医学研究センターが利用できる、実際の治療で用いられる照射条件(SOBP: spread out Bragg peak 照射)等で照射できる。他のイオン種においては他施設(例えば量子科学技術研究開発機構)が利用できる。生存率測定については、HSG細胞を用いたコロニーアッセイ法で得られる。

## 4. 研究成果

本研究の成果は主に、MKモデルの改良、生存率測定とコロニー計数の自動化、線質としてLETのシミュレーションによる計算とその精度検証、に分けられる。以下に、上記のそれぞれの成果について報告する。

### 4.1. MKモデルの改良

炭素線治療で用いられる生存率を予測するMKモデルを改良し、より汎用性をもたせることができた。具体的にはMKモデルの仮定のみを採用して、後はモンテカルロ法を利用することで、様々な粒子種、照射方法でも生物線量を見積もることができる。これにより、粒子線治療ではないが、内用療法のように長期持続的な照射や薬剤の動態もモデルに組み込むことができる。MKモデルは二種類の損傷を考え、その損傷数の時間発展をモデル化し、任意の時間での生存率を、損傷数を基に見積もることができる。本研究では損傷の発生や時間発展のモデルに自由度を与え、今後得られる放射線生物学の知見等を容易にモデルに組み込むことができる柔軟性があるのが特徴である。本研究ではこのMKモデルを用いて、過去の照射実験を再現できることを確認して、これまで追求されていない、炭素線照射における二次粒子の生物学的効果に対する寄与について調べた。図1は文献値(実験値)と粒子線照射のモンテカルロシミュレーションおよびMKモデルを用いたLQモデルにおける $\alpha$ の値との比較である。陽子線、ヘリウム線、炭素線(SOBPと単一エネルギー)の結果で、どの照射も実験値とよく合っている。このシミュレーションを用いて、二次粒子の生存率への寄与を計算した結果が図2である。例えば、炭素線SOBP照射の生存率においては、二次粒子の寄与は約5%である。本研究で修正したMKモデルを用いることで、精密に二次粒子の寄与が計算できるようになった。

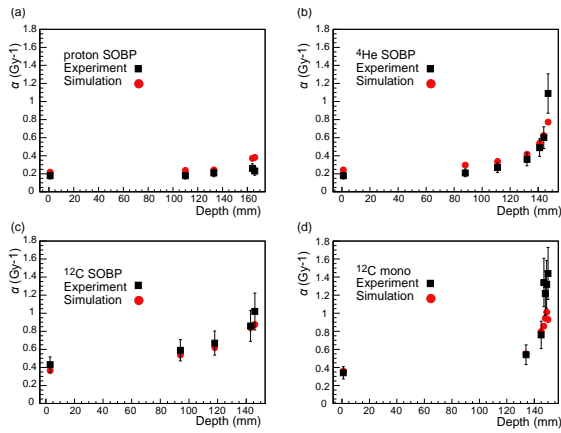


図1 文献値(実験)とシミュレーションおよびMKモデルを用いたLQモデルの値の比較

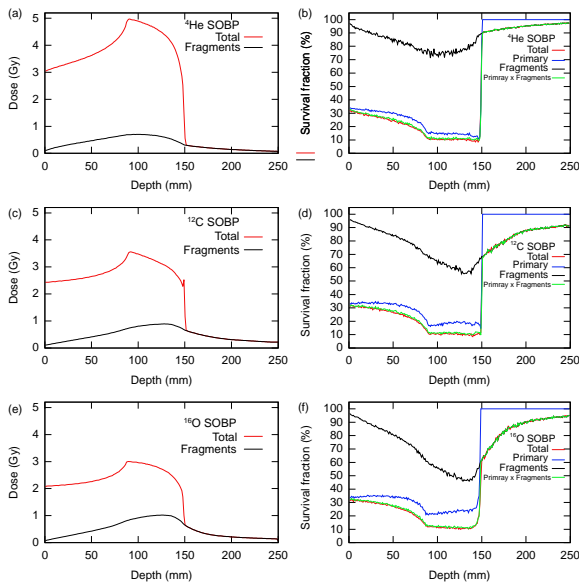


図2  $^4\text{He}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$  照射における物理線量(左)と生存率分布(右)における二次粒子の寄与

#### 4.2. 生存率測定

RBEを得るには、細胞照射実験を行いコロニーアッセイ法で生存率を測定する必要がある。本研究でも従来法で測定するとともにコロニー画像をカメラで取得し、自動的にコロニー数と大きさ(面積)を計測するシステムを構築した。コロニーアッセイ法では50個以上の細胞があるコロニーを生存した細胞(増殖能を持ったまま生存)とするが、コロニーの細胞数(コロニーの面積)は計測されない。本研究では、これまで計測されなかったコロニーの大きさの分布も取得した。その結果、炭素線のSOBP照射においては、SOBP領域において大きさの分布に違いが見られた。しかし統計量が少ないため有意な差があったとはいえない。これはLETの違いにより、

細胞の増殖の仕方に違いがあることを示唆しているかもしれない。今後も粒子種の違い等でコロニーの大きさの分布に違いが得られるか検証したいと考えている。このようにコロニー数を自動化することで、コロニーの数え落としや、50個以上かどうかの人の判断を取り除くことができ、安定した計測が可能になるといえる。図3はコロニーの自動計測の様子である。

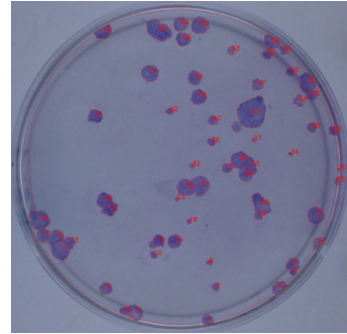


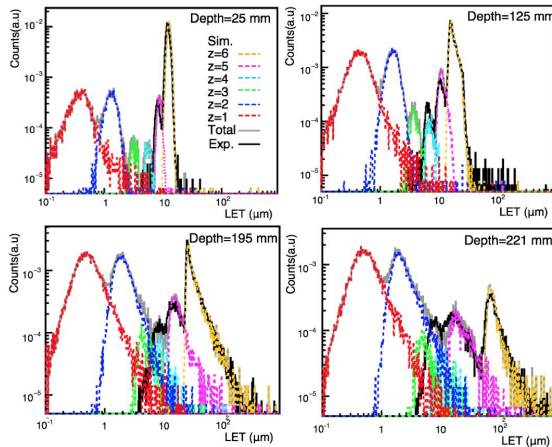
図3 本研究で開発したコロニーアッセイ法によるコロニーの自動計測の様子

#### 4.3. LET分布

単に生存率を測定するだけでなく、その測定条件である物理的特性(LETや二次粒子の含有量等)を明確にするのが望ましい。本研究では、シミュレーションでそれを提供することにした。まずシミュレーションの有用性を示すために、CR39検出器で測定した炭素線SOBP照射における各位置でのLET分布を測定して、モンテカルロシミュレーションによる結果と比較した。図4は、実験によるLET分布とシミュレーションとの比較である。CR39はLETが低い(5keV/ $\mu\text{m}$ )以下の粒子は測定できないため、比較できないが、炭素線や二次粒子であるホウ素、ベリリウム、リチウムのLETについて、シミュレーションは実験を再現しているといえる。これにより、生存率を測定した場所での線質や二次粒子の状態を検証されたシミュレーションによって示すことができるようになった。図5は、炭素線SOBP照射における、生存率とシミュレーションおよびCR39のLET分布を基に、生物効果モデルを用いて予測された生存率分布であ

る。誤差の範囲内でモデルによる予測は、実験を再現している。

図4 炭素線 SOBП 照射における、各深さでの実験とシミュレーションによる LET 分布の比較。シミュレーションは実験をよく再現していることが分かる。



シミュレーションによる LET 分布の比較。シミュレーションは実験をよく再現していることが分かる。

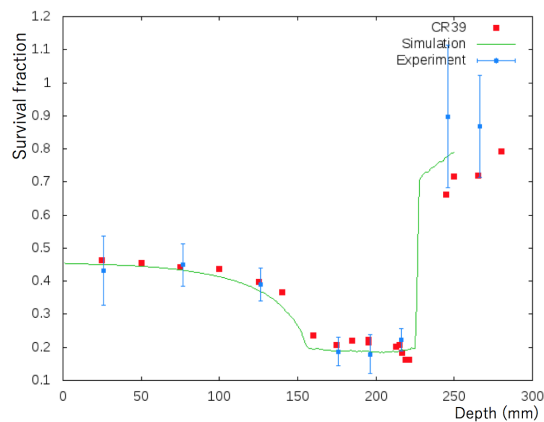


図5 炭素線 SOBП 照射における、細胞生存率測定の結果と、シミュレーションおよび CR39 検出器で測定した LET 分布と生物効果モデルを用いた生存率分布の比較。

最後に DNA レベルでの放射線損傷研究のためにプラスミド DNA を炭素線で照射し、原子間力顕微鏡での観測結果を図6に示す。当初目的としていた LET 以外の線質特性として DNA 二重鎖切断数や切断された長さの測定の試みである。しかし照射量が足りず二重鎖切断数は少なく、切断された長さや数を統計的に解析することができなかった。

以上のように、細胞生存率測定の半自動化による安定した測定手法の開発と、生物効果モデル MK モデルの改良、シミュレーションによる詳細な照射条件 (LET や二次粒子の含有量等) を提供できる環境が整い、炭素線の SOBП 照射については、生物効果モデルの妥当

性を示すことができた。他のイオン種の照射によるモデルの検証は、研究の遅れや照射施設の利用申請の遅れ等で、まだ継続中であるが、本研究で開発した手法を用いて、精度よくモデルの検証ができると考えている。また本研究により、シミュレーションや一部の粒子であるが、モデルの妥当性を示すことができ、粒子線治療における生物線量予測の高精度化に貢献できたと考えている。

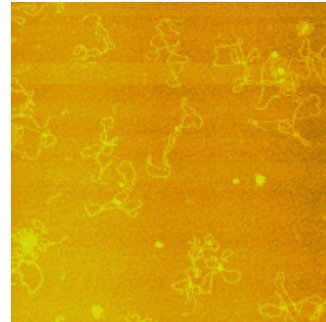


図6 プラスミド DNA を炭素線で照射した後の原子間力顕微鏡の画像。切断片らしきものが見えるが、多くを観測することができず、統計的に解析することはできなかった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

- (1) 平野祥之, 長谷川純崇, Geant4-DNA と Microdosimetric Kinetic(MK)モデルを用いた RI 内用療法における生存率計算の試み, 放射線, 41, No.4, 201-7, 2016 査読無し (他、投稿中3件)

〔学会発表〕(計6件)

- (1) Hirano Y, Hasegawa S, An application of microdosimetric kinetic model to targeted radionuclide therapy, 第113回日本医学物理学会学術大会, 2017
- (2) Hirano Y, Kodaira S, Souda H, Comparisons of Geant4 and experimental LET spectra in a C-12 irradiation and high Z fragments using CR-39 detector, Japan-Korea joint meeting on medical physics (国際学会), 2017

(3) Hirano Y, Nitta M, Nishikido F, Inadama N, Yoshida E, Yamaya T, Effects of induced radioactivity of scintillators on in-beam OpenPET dedicated for dose verification in heavy ion therapy, 第 112 回日本医学物理学会学術大会, 2016

(4) Hirano Y, Effects of secondary particles on cell survivals estimated by a Monte Carlo simulation and microdosimetric kinetic model in carbon ion therapy, 第 112 回日本医学物理学会学術大会, 2016

(5) Hirano Y, Matsumura A, Souda H, Range calculations with different stopping power tables in Monte Carlo simulation Geant4 in a carbon ion therapy, 第 112 回日本医学物理学会学術大会, 2016

(6) 平野祥之, 長谷川純崇, Geant4-DNA の放射線生物への応用, 第 63 回応用物理学会春季学術講演会, 2016 (招待講演)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 該当しない

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

平野 祥之 (Hirano, Yoshiyuki)

名古屋大学・医学研究科・准教授

研究者番号 : 00423129

### (2)研究分担者

該当しない