

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16437

研究課題名（和文）炭素線の腫瘍及び正常細胞特異的な生物学的効果の解明と応用

研究課題名（英文）Study on tissue specific biological effectiveness of carbon-ion beam

研究代表者

八木 雅史 (Yagi, Masashi)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教

研究者番号：40737491

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では炭素線の生物学的効果の組織特異性の基礎データを取得し、これまでに十分に明らかにされていない炭素線の生物学的効果の細胞種依存性を解明し、細胞種に応じた生物学的効果を考慮した炭素線線量計算に展開するための基盤となる研究を行った。本研究の結果から炭素線の生物学的効果の細胞種依存性が無視できない程度に大きく、腫瘍細胞と正常細胞で生物学的効果が大きく異なることが確認できた。従って炭素線治療による生物学的効果は正常組織と腫瘍組織と分けて評価するべきであり、炭素線治療計画においてもそれぞれの組織毎に線量を最適化する必要があると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炭素線の生物学的効果は全ての腫瘍に対して、1つの特定の癌細胞の生物学的効果のみが反映されている。しかし、炭素線の生物学的効果は腫瘍の種類によって異なることが示唆されている。炭素線の生物学的効果の組織による違いを示すことで、個々の組織に適した過不足のない炭素線治療を行うことができ、炭素線治療の更なる腫瘍制御率の向上及び有害事象発生率の低下が期待できる。

研究成果の概要（英文）：This study performed a fundamental research of a tissue specific biological effect of carbon-ion beam for a carbon-ion beam dose calculation by acquiring tissue specific biological characteristics which were not revealed at this moment. Our study showed a large heterogeneity of the relative biological effectiveness of various tumor cell lines and normal tissue cell lines in carbon-ion. The results suggest that tumor and normal tissue specific dose optimization, calculation and evaluation are necessary for carbon-ion therapy.

研究分野：粒子線治療

キーワード：粒子線治療 炭素線生物学的効果 医学物理（学）

## 1. 研究開始当初の背景

粒子線治療で使用される陽子線や炭素線は、ある深さにおいて最も強く作用し、一定の深さ以上には作用しないという特性(ブラッグピーク)を持つ。このため浅部への線量を抑えながら、深部にある腫瘍への線量集中性を高めることが可能である。

炭素線治療では炭素線の体内線量分布を見積もるために線量分布計算を行う。線量分布計算に用いられる治療計画装置では、物理線量に X 線に対する炭素線の生物学的効果と臨床的效果を乗じて線量分布が計算される。本邦の炭素線治療計画装置は、ヒト唾液腺癌細胞を用いた実験によって得られた生物学的効果を用いて、全ての腫瘍並びに正常組織に対して線量分布が計算されている。

しかし、ヒト唾液腺癌細胞が全ての癌腫や正常組織の生物学的効果を代表するわけではなく、実際に腫瘍の種類によって異なることが示唆されている。申請者のグループでも炭素線治療で 2016 年 4 月から保険適用となった 6 種類の肉腫細胞と皮膚線維芽細胞を用いた予備実験を大阪大学および放射線医学総合研究所で行い、以下のことを明らかにしてきた。

(1) 肉腫間でも、骨肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、軟骨肉腫、脂肪肉腫で X 線の感受性に差が存在する(未発表データ)

(2) ヒト唾液腺癌細胞の拡大ブラッグピークの各位置における生物学的効果と骨肉腫細胞の生物学的効果は 20-40%異なる(未発表データ)

以上のことから、本研究により炭素線の生物学的効果の腫瘍・組織特異性の基礎データを取得し、将来的に治療計画装置の線量計算に組み込む意義は非常に大きいと考え、本研究の着想に至った。

## 2. 研究の目的

上記の背景および予備実験の結果をもとに、本研究ではまだ明らかにされていない炭素線の生物学的効果の細胞種依存性を明らかにし、細胞種に応じた炭素線線量計算に展開するための基盤となる研究を行う。研究期間内には以下のことを明らかにする。

(1) 炭素線の生物学的効果の腫瘍細胞種依存性

(2) 炭素線の正常組織に対する生物学的効果

(3) 炭素線線量分布計算で使用する生物学的効果を細胞種毎に決定

## 3. 研究の方法

まだ明らかにされていない炭素線の生物学的効果の細胞種依存性を確認し、細胞種に応じた炭素線線量計算に展開するための基盤となる研究を行うために、本研究計画では以下の研究項目を行う。

炭素線による細胞照射系の確立

炭素線の生物学的効果の腫瘍細胞および正常組織細胞を用いた細胞種依存性の解明

各種細胞に対する炭素線の生物学的効果の決定

目的を達成するために物理的アプローチと生物的アプローチの両側面から研究を行う。

### 炭素線による細胞照射系の確立

炭素線を細胞に正確に照射する系を確立することを目的とする。炭素線は位置によって生物学的効果が異なるため、細胞の設置を正確にする必要がある。平行平板形電離箱線量計を用いて深部線量を実測する。深部線量の実測結果と、モンテカルロシミュレーションで計算した各深さでの線エネルギー付与から、細胞を設置する位置を決定する。

### 炭素線の生物学的効果の細胞種依存性の確認

ヒト唾液腺癌細胞の生物学的効果と、異なる細胞種の生物学的効果が同じかどうかを確認することを目的とする。以下の2段階に分けて研究を進める。

#### (1) 生物学的効果の腫瘍細胞依存性の解明

現在予備実験を行っている6種類の肉腫系細胞(骨肉腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、軟骨肉腫、脂肪肉腫)を深部線量分布の複数の位置で照射し、コロニーアッセイにより細胞が10%生存する線量を算出する。既に取得したX線照射細胞の10%生存率と比較することで、生物学的効果を算出する。

#### (2) 生物学的効果の正常細胞依存性の解明

正常組織は有限分裂であるために、従来のコロニーアッセイで生物学的評価をすることが困難であった。本研究では、コロニーを形成することが知られている皮膚線維芽細胞、肺線維芽細胞、骨髄間葉系幹細胞、骨芽細胞に加え、human telomerase reverse transcriptase (hTERT)を導入した不死化細胞を用い、食道上皮細胞、大動脈上皮細胞、気道上皮細胞を用いてコロニーアッセイ及びMTTアッセイにより生物学的効果の算出を世界で初めて試みる。hTERT導入細胞に関しては、まず、X線にて照射後に撒く細胞数の最適化等を行い、実験系を最適化する。炭素線を腫瘍や正常組織に照射し、生物学的線量分布と生物学的効果を比較し違いを評価する。

### 各種細胞に対する炭素線の生物学的効果の決定

細胞毎に生物学的効果を決定することを目的とする。具体的には生物学的線量分布を計算するときに利用する生物学的効果を表す数理モデル(Microdosimetric-Kinetic Model)のパラメータを決定する。新たに得られたパラメータから計算した生物学的線量分布と生物学的効果を比較し違いを評価する。生物学的線量分布に沿うように各細胞の生物学的効果が観察されることを確認する。

## 4. 研究成果

肉腫系細胞に対して炭素線の生物学的効果は概ね2程度で炭素線治療の生物効果の基準となっているヒト唾液腺癌細胞と同程度であった。しかし本研究で調べた肉腫系細胞内では生物学的効果が最大32%異なっていた。一方、本研究で調べた正常組織内では組織の種類によって生物学的効果が最大30%程度異なっていることが分かった。これらの結果から炭素線の生物学的効果の細胞種依存性が無視できない程度に大きく、腫瘍細胞と正常細胞で生物学的効果が大きく異なることが確認できた。従って炭素線治療による生物学的効果は正常組織と腫瘍組織と分けて評価するべきであり、炭素線治療計画においてもそれぞれの組織毎に線量を最適化する必要があると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Masashi Yagi, Toshiro Tsubouchi, Noriaki Hamatani, Masaaki Takashina, Kazumasa Minami, Osamu Suzuki, Kazuhiko Ogawa and Tatsuaki Kanai
2. 発表標題 Commissioning of a new treatment planning system for carbon-ion scanning beam
3. 学会等名 The 118th Congress on Japan Society of Medical Physics
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋豊
2. 発表標題 Radiobiological effectiveness in various sarcoma cell lines in particles beam irradiation
3. 学会等名 日立ユーザーミーティング2017（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------