

平成22年5月10日現在

研究種目：基盤研究（A）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18209039
 研究課題名（和文） 相互作用放射線治療
 研究課題名（英文） Interactive Radiotherapy
 研究代表者
 白土 博樹（SHIRATO HIROKI）
 北海道大学・大学院医学研究科・教授
 研究者番号：20187537

研究成果の概要：

いままでの先端放射線医療に欠けていた医療機器と患者の interaction を取り入れた放射線治療を可能にする。臓器の動き・腫瘍の照射による縮小・免疫反応などは、線量と時間に関して非線形であり、システムとしての癌・臓器の反応という概念を加えることが必要であることが示唆された。生体の相互作用を追求していく過程で、動体追跡技術は先端医療のみならず、基礎生命科学でも重要な役割を果たすことがわかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	12,500,000	3,750,000	16,250,000
2007年度	12,800,000	3,840,000	16,640,000
2008年度	12,400,000	3,720,000	16,120,000
年度			
年度			
総計	37,700,000	11,310,000	49,010,000

研究分野：放射線治療

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：量子線シミュレーション、電子線トラック解析、モンテカルロ法、放射線治療、炎症性発癌、プラスチック検出器、体幹部定位放射線照射、非線形最適化

1. 研究開始当初の背景

当時、最先端と呼ばれていた放射線治療は、治療開始前の治療計画がほぼ絶対的であり、腫瘍の変化や患者個人の反応や希望の違いを、放射線治療が開始してから取り入れる余地がなかった。実際、手術的操作では腫瘍側の変化に対応して、手術中でも絶え間ない予定手術への修正が可能であるが、現在の外部放射線治療ではこの点が手術に比べて不正

確であった。特に、強度変調放射線治療などでは、その複雑さが災いして、かつての古典的放射線治療と比べても、この点に対する配慮が欠如しており、治療成績の向上を妨げ得る大きな原因として危惧されてきた。

これらの思考過程で、医療機器と患者上々に逆計算による自動最適化理論を利用した「相互作用放射線治療 (Interactive radiotherapy, IRT)」が、今後の新しい放射

線治療の行方を決定し、かつ今までの研究代表者の研究を生かせることに思い至った。

2. 研究の目的

本研究では、いままでの先端放射線医療に欠けていた、医療機器と患者の interactive な医療、患者への優しさ自体に最先端科学を利用した医療、を可能にする新しい放射線治療の開発を第一の目的としている。

いままでの放射線治療は、治療者側の一方的な決定 (unilateral decision, unilateral planning) に従って、照射範囲を決定してきた。最近、適合放射線治療 (adaptive radiotherapy) という概念で、治療中の腫瘍サイズの変化に合わせた治療方法の変更をする技術も出てきたが、これはあくまでも治療者側の一方的な決定の機会を増して精度を高めようとするもので、unilateral な図式には何もシンプがない。IRT では、治療者側の恣意的な決定を極力排し、治療計画・照射それぞれにおいて、治療機器⇄患者・腫瘍という bilateral な関係図式を中心に置く。腫瘍側の要因、治療に伴う正常組織の変化、患者側の希望などを、治療経過中いつでも反映できる治療を開発する。

たとえば、照射をすることで初めて知ることのできる腫瘍の縮小しやすさと正常組織の感受性の推定値を、照射開始後も絶え間なくアップデートしていき、それらを勘案した線量や照射範囲などが自動的に毎日のように変化し、「その患者に最適の治療内容に、最終的に集束するように」改善していく放射線治療である。

3. 研究の方法

(1) 初期値としては、「画像で捉えられた腫瘍と宿主」があり、それに「初回治療計画に基づいた放射線治療」がなされ、その影響を受けた「腫瘍と宿主」が変化を受けて、それに対応して、2回目の治療計画を促し（あるいは続行を促し）、その影響を受けた「腫瘍と宿主」が・・・というフィードバックを取り入れるために、治療初期の CT 撮影にて腫瘍縮小・変形を評価する方法を探る。

(2) 上記の自動的に腫瘍位置とサイズを検出し腫瘍を連続体としてとらえて3次元的な変形を予測できるバイオメカニカルモデルを利用し、実際のがん患者の腫瘍の縮小に合わせた治療計画を可能にするための座標系での腫瘍の座標移動の評価を行う。これにより、実空間とシミュレーション座標との的確なレジストレーションを可能にする。

(3) 物理学な新知見を随時取り入れていくため、線量計算用モンテカルロ法を用いた線量計算の利用を探り、電離現象とともに励起の重要性を探る。

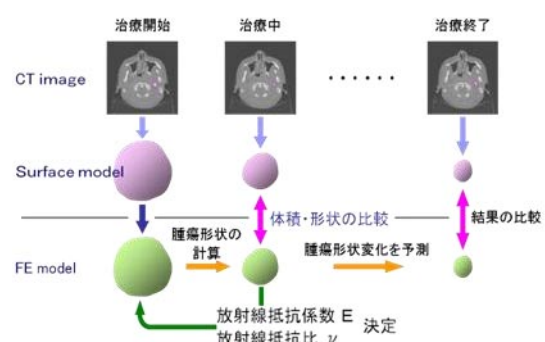
(4) 放射線抵抗性癌にかかわる性質を、生物を構成する遺伝子やタンパク質などの様々な分子の挙動を生物が生きた状態のまま画像として捉えることが可能な PET や光イメージングを用いて相互作用放射線治療に生かす。腫瘍そのものからの信号を利用することができる分子イメージングを利用する。癌や正常組織の機能に特徴的な性質を標識して画像化する分子イメージングの手法を放射線治療に取り入れる。

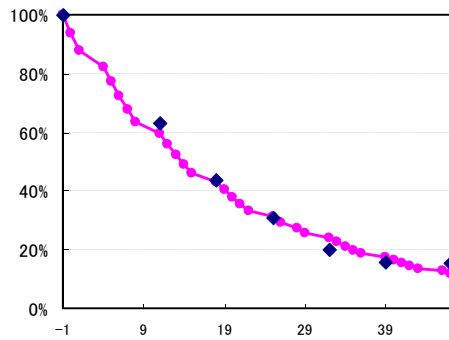
(5) 動きのある腫瘍や臓器からの信号を利用して治療精度の修正を自動的に行う放射線治療のために、呼吸停止下の放射線治療の可能性について、検討を行う。さらに、分子迎撃技術を加えた相互作用放射線治療を可能にするため、動体追跡装置を用いた腫瘍の動きの研究を進める。

4. 研究成果

(1) 腫瘍と X 線が相互作用を行う場合の相互作用には、電離だけではなく励起現象が重要な役割を果たすことをモンテカルロ計算で見出した。

(2) 有限要素法とバイオメカニカルモデルにて腫瘍が宿主内でどのように縮小していくか、そして腫瘍の増大しようとする作用がどのように働くかを、実際の患者データを用いてシミュレーションデータと比較した。

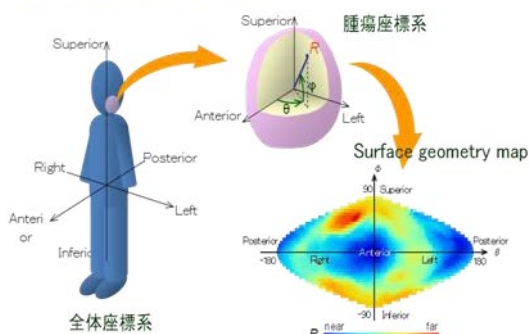




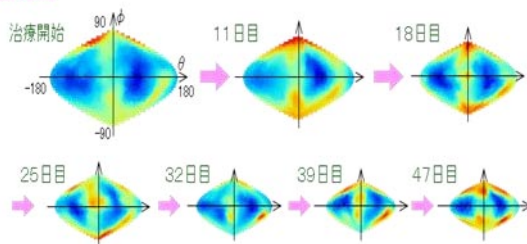
30日以上に渡る上咽頭癌治療中の腫瘍の実測サイズ(青◆)及びバイオメカニカルモデルによる予測体積(ピンク●)。

(3) さらに、腫瘍の縮小に伴って、腫瘍の3次元的な形状がいかに変化するかを、実際のCTデータを用いて、頭頸部癌患者6例の頸部リンパ節転移のサイズを経時的に追った。

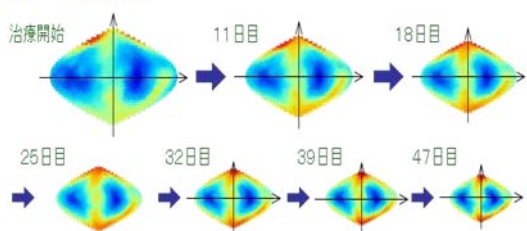
三次元表面形状の表現法



治療経過



シミュレーション結果



(4) 続いて、腫瘍を標的体積としてとらえて治療計画をするうえで、周辺臓器との関係で、腫瘍センター座標がどの程度移動するのが極めて重要であることから、これを経時的に調べた。固定座標系としては、マウスピースに埋植した3個の金マーカーを利用した。

(5) 分子イメージングを用いた腫瘍の低酸素細胞の局在診断がFMISOを利用して可能であることが示された。患者側の要因から逆計算にて線量を最適化するには、通常のFDGのみならず、放射線抵抗性を示す低酸素細胞の画像化を利用することの有用性を示唆する所見を得た。以下に結果を示す。

(6) これに基づいて、FMISOを利用した放射線治療計画の臨床試験を開始した。また、腫瘍の性質によって、用いるべきPET用製剤が異なることも示唆された。

脳Glioblastomaでは、FDG, Methionine, FMISOの分布が、Gd-MRIに比べて腫瘍周辺部の取り込みが著しく、代謝活性の強い部分と低酸素細胞領域との局在診断が可能であることが示唆された。

北海道大学の特徴である半導体PETの利用により、それらの局在診断能がさらに高いS/N比で可能であることが示唆された。

(7) X線治療装置の限界として、周辺線量の増加が挙げられる。これを解決するために、陽子線治療を利用したスポットスキニングの有用性が示唆された。しかし、呼吸性移動の問題があり、これに対して呼吸停止法の有用性について検討した。その結果、以下のことがわかった。

- 呼吸停止中の金マーカー移動は毎回決まった方向に生じることが多く、特に呼吸停止下での治療において、下図に示すように、大きなsystematic errorの原因となり得ると考えられる。
- intra breath-holdにおける変位の方向の検討では、背側への有意な移動が認められた。背側への移動は、正面からの透視では認識できず、気付かない可能性もあるため注意が必要である。
- 呼吸停止中に、背側に動くことが多いことを知っておくことは、治療計画を行う上で有用であると考えられる。以下に、呼吸停止下で15秒後の体内の金マーカー位置を動体追跡装置で測定した17例の結果を示す。

(8) 相互作用放射線治療のさらなる発展のためには、基礎的な医科学の発展が不可欠であることが再認識された。基礎研究者との共同発表の中で、基礎的研究のために動体追跡技術が有効であることが、先端医療機器の開発者らから提言があった。

たとえば、株化細胞や培養組織から、長期、連続、定量的遺伝子発現測定を行うには、生物発光レポーターシステムが、非常に優れている。一方、特定の生理機能と遺伝子発現の相関や、部位別発現解析には、in vivo 計測が理想的である。本研究では、体外から計測困難な深部においても、遺伝子発現や機能蛋白の変動を計測するため、微小光ファイバーを用い、無麻酔・無拘束の動物から in vivo で測定可能なシステムの開発が行われた。

この研究にもとづき、動体追跡装置との組み合わせで、3次元情報を加えた基礎実験の可能性が示唆された。

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 20 件)

① Kudo K, Sasaki M, Ogasawara K, Terai S, Ehara S, Shirato H. Difference in the Tracer Delay-Induced Effect among Deconvolution Algorithms in CT Perfusion Analysis: Quantitative Evaluation by using Digital Phantoms. Radiology. 査読有. 251(1). 2009. 241-249

② Kamishima T, Tanimura K, Henmi M, Narita A, Sakamoto F, Terai S, Shirato H. Power Doppler ultrasound of rheumatoid synovitis: quantification of vascular signal and analysis of interobserver variability. Skeletal Radiol. 査読有. 38. 2009. 467-472

③ Takao S, Tadano S, Hiroshi H, Shirato H. Computational Simulation of Three-dimensional Tumor Geometry during Radiotherapy. Proceedings of 13th International Conference on Biomedical Engineering. 査読有. 23(CD ROM). 2009. 2083-2087

④ Date H, Yoshii Y, Sutherland KL. Nanometer site analysis of electron tracks and dose localization in bio-cells exposed to X-ray irradiation. Nucl. Instr. and Meth. B, 267. 査読有. 2009. 1135-1138

⑤ Ishikawa M, Bengua G, Sutherland K, Hiratsuka J, Katoh N, Shimizu S, Aoyama H, Fujita K, Yamazaki R, Horita K, Shirato H. A feasibility study of novel plastic scintillation dosimetry with pulse counting mode. Physics in Medicine and

Biology. 査読有. 54. 2009. 2079-2092

⑥ Imura M, Yamazaki K, Kubota KC, Itoh T, Onimaru R, Cho Y, Hida Y, Kaga K, Onodera Y, Ogura S, Dosaka-Akita H, Shirato H, Nishimura M. Histopathologic consideration of fiducial gold markers inserted for real-time tumor-tracking radiotherapy against lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 査読有. 1:70(2). 2008. 382-384

⑦ Onimaru R, Fujino M, Yamazaki K, Onodera Y, Taguchi H, Katoh N, Hommura F, Oizumi S, Nishimura M, Shirato H. Steep dose-response relationship for stage I non-small-cell lung cancer using hypofractionated high-dose irradiation by real-time tumor-tracking radiotherapy. Int J Rad Oncol Biol Phys. 査読有. 70(2). 2008. 374-381

⑧ Miyamoto D, Miyamoto M, Takahashi A, Yomogita Y, Higashi H, Kondo S, Hatakeyama M. Isolation of a distinct class of gain-of-function SHP-2 mutants with oncogenic RAS-like transforming activity from solid tumors. Oncogene. 査読有. 2008. 27(25). 3508-3815

⑨ Abo D, Terai S, Fukasawa Y, Seki H, Hasegawa Y, Sakuhara Y, Shimizu T, Shirato H. Splenic peliosis mimicking a solid tumor: findings in multimodalities. J Comput Assist Tomogr. 査読有. 32. 2008. 890-892

⑩ Sakuhara Y, Kodama Y, Abo D, Hasegawa Y, Shimizu T, Omatsu T, Kamishima T, Onodera Y, Terai S, Shirato H. Evaluation of the pancreas on CT during arteriography. Abdom Imaging. 査読有. 56. 2008. 563-570

⑪ Zhao S, Kuge Y, Kohanawa M, Takahashi T, Zhao Y, Yi M, Kanegae K, Seki KI, Tamaki N. 11C-methionine, not 18F-FDG or 18F-FLT can differentiate tumors from granulomas in experimental rat models. J Nucl Med. 査読有. 49(1). 2008. 135-141

⑫ Jiang SX, Yamashita K, Yamamoto M, Piao CJ, Umezawa A, Saegusa M, Yoshida T, Katagiri M, Masuda N, Hayakawa K, Okayasu I. EGFR genetic heterogeneity of nonsmall cell lung cancers contributing to acquired gefitinib resistance. Int J Cancer. 査読有. 123(11). 2008. 2480-2486

⑬ Taguchi H, Sakuhara Y, Hige S, Kitamura K, Osaka Y, Abo D, Uchida D, Sawada A, Kamiyama T, Shimizu T, Shirato H, Miyasaka K. Intercepting radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system for highly selected patients with hepatocellular carcinoma unresectable with other modalities. Int J Rad Oncol Biol Phys. 査読有. 69(2). 2007. 376-380

⑭ Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Onimaru R. Organ motion in image-guided radiotherapy: lessons from real-time

tumor-tracking radiotherapy. Int J Clin Oncol. 査読有. 12(1). 2007. 8-16

⑮ Inagaki N, Honma S, Ono D, Tanahashi Y, Honma K. Separate oscillating cell groups in mouse suprachiasmatic nucleus couple photoperiodically to the onset and end of daily activity. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 査読有. 104. 2007. 7664-7669

⑯ Date H, Sutherland K L, Hasegawa H Shimozuma M. Ionization and excitation processes of electrons in liquid water Nucl. Instr. and Meth. 査読有. B 265. 2007. 515-520

⑰ Mizuta M, Kato J. Functional Data Analysis and Its Application. Lecture Notes in Artificial Intelligence Subseries of Lecture Notes in Computer Science 4481. 査読有. 2007. 228-235

⑱ Sato T, Kokuba Y, Koizumi W, Hayakawa K, Okayasu I, Watanabe M. Phase I trial of neoadjuvant preoperative chemotherapy with S-1 and Irinotecan plus radiation in patients with locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 査読有. 69(5). 2007. 1442-1447

⑲ Mizuta M. Discrete functional data analysis. Proc. in Computational Statistics. 査読有. 2006. 361-369

⑳ Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. 査読有. JAMA. 295(21). 2006. 2483-2491

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 動的腫瘍の放射線治療装置および動的腫瘍の放射線治療プログラム

発明者: 金子純一、他

権利者: 北海道大学

種類: 特許

番号: 特願2007-041373 PCT/JP2008/052944

出願年月日: 2008年2月20日

国内外の別: 外国

〔その他〕 (計 1 件)

業績紹介

<http://rad.med.hokudai.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白土 博樹 (SHIRATO HIROKI)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 20187537

(2) 研究分担者

本間 さと (HONMA SATO)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 20142713

玉木 長良 (TAMAKI NAGARA)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 30171888

久下 裕司 (KUGE YUJI)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 70321958

伊達 広行 (DATE HIROYUKI)

北海道大学・大学院保健科学研究所・教授

研究者番号: 10197600

鬼柳 善明 (KIYANAGI YOSHIKI)

北海道大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 80002202

畠山 昌則 (HATAKEYAMA MASANORI)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

研究者番号: 40189551

金子 純一 (KANEKO JUNICHI)

北海道大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号: 90333624

水田 正弘 (MIZUTA MASAHIRO)

北海道大学・情報基盤センター・教授

研究者番号: 70174026

犬伏 正幸 (INUBUSHI MASAYUKI)

(独)放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員

研究者番号: 70399830

但野 茂 (TADANO SHIGERU)

北海道大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 50175444

田村 守 (TAMURA MAMORU)

北海道大学・電子科学研究所・教授

研究者番号: 80089888

早川 和重 (HAYAKAWA KAZUSHIGE)

北里大学・医学部・教授

研究者番号: 70114189

松永 尚文 (MATSUNAGA NAOFUMI)

山口大学・医学部・教授

研究者番号: 40157334

石川 正純 (ISHIKAWA MASAYORI)

北海道大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 80314772

青山 英史 (AOYAMA HIDEFUMI)

北海道大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 80360915

作原 祐介 (SAKUHARA YUSUKE)

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号: 40374459

鬼丸 力也 (ONIMARU RIKIYA)

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号: 80374461

阿保 大介 (ABO DAISUKE)

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号: 30399844

笈田 将皇 (OITA MASATAKA)

北海道大学・北海道大学病院・特任助手

研究者番号: 10380023

神島 保 (KAMISHIMA TAMOTSU)

北海道大学・北海道大学病院・講師

研究者番号: 10399868

寺江 聡 (TERAE SATOSHI)

北海道大学・北海道大学病院・准教授

研究者番号: 40240634

工藤 興亮 (KUDO KOHSUKE)

岩手医科大学・先端医療研究センター・
講師

研究者番号：10374232

小野寺 祐也 (ONODERA YUYA)

北海道大学・北海道大学病院・講師

研究者番号：10272064

尾松 徳彦 (OMATSU TOKUHIKO)

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号：90374280

清水 伸一 (SHIMIZU SHINICHI)

北海道大学・大学院医学研究科・特任講師

研究者番号：50463724

西村 孝司 (NISHIMURA TAKASHI)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

研究者番号：30143001

鈴木 隆介 (SUZUKI RYUSUKE)

北海道大学・北海道大学病院・特任助教

研究者番号：00400052

ジェラート ベングア (GERARD BENGUA)

北海道大学・北海道大学病院・特任助教

研究者番号：50402954