

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500273

研究課題名(和文) 時間因子組込直線2次モデルとボロノイ図による癌放射線治療の効果的な照射方法の確立

研究課題名(英文) Use of novel time incorporated Linear Quadratic model and Voronoi diagram for estimation of optimal time-dose-fractionation of radiotherapy

研究代表者

関根 広 (SEKINE HIROSHI)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40187852

研究成果の概要(和文)：

放射線治療の効果を規定する因子として重要なものは1回線量、分割間隔、治療回数である。放射線治療の生物効果を表す指標として直線2次モデルが汎用されているが、このモデルでは1回線量と分割回数はパラメーターとして含まれているが、分割間隔と治療回数で表される治療期間が含まれていない。本研究では時間関数を組み込んだLQモデルを作成し、照射後の分裂死の様子を、ボロノイ図を用いて観察できることを示した。

研究成果の概要(英文)：

The important factors of biological effect of radiotherapy are dose per fractionation, fractionation interval and number of fractions. For the purpose of describing the radiobiological effect of radiotherapy, Linear Quadratic model is commonly used in clinical practice. Although this model includes fraction dose and total treatment times as parameters, total treatment time, which is defined by fractionation interval and total number of fractionation, is not included. In this study, time incorporated LQ model has been developed and division cell death along time-course is simulated by Voronoi diagram.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：放射線生物学, 直線2次モデル, ボロノイ図, 生体生命情報学, 計算幾何学

1. 研究開始当初の背景

分割照射の生物効果を定量評価する方法として直線2次モデル(LQモデル)から導いた生物学的効果線量(BED)が用いられている。LQモデルは分割回数の変数は含むが、時間変数を含まないため、治療期間が異なる線量

分割での生物学的効果を比較するには問題がある。

古典的にはNSD,TDFという放射線治療の照射期間と分割線量を組み込んだ生物学的効果の定量評価法が存在していた。ところが、

NSD, TDF は生物学的事象を説明する関数としては説明が困難である一方、LQ モデルは細胞の標的である DNA の 1 本鎖切断と 2 本鎖切断を明示的に示しているため、放射線の生物効果を理解するのに受け入れやすかった。

LQ モデルの適応範囲を分割照射に上げると、分割回数のみ変数に組み込んだ関係式ができあがる。この式は非常に汎用されているが落とし穴が存在する。

2. 研究の目的

分割照射の LQ モデルを、極端な少数分割法や治療期間が遷延した照射などに適応すると、現実離れした危険な値が導かれる。この値を、通常の分割照射での線量に当てはめることはナンセンスであるが、現実には行われているため、何としてもこの過ちは正さなければならない。

そこで、LQ モデルに照射回数と照射間隔を変数とした時間組込 LQ モデルを作成し、放射線照射から細胞死の時間経過をアポトーシスと分裂死により細胞死すると仮定した。また、照射に免れた細胞や、重致死損傷から回復した細胞はヴェアフルスト人口モデルに従い、極限值を持った増殖を示すとしたモデルを作成して組み込んだ。この時間組込モデルをボロノイ図に当てはめることで、視覚的に放射線照射後の癌細胞の線量生存関係を理解することが研究の目的である。

3. 研究の方法

時間組込 LQ モデルはコンピューターでプログラムを作成し、生物学的パラメーターを自験例および文献的考察から代入し、グラフに出力して臨床結果との妥当性を検討する。用いるソフトウェアは Mathematica ver. 7 で行った。生物学的パラメーターとしては放射線の分子感受性因子として α 、 β を細胞生残

率曲線より求めた。照射後の細胞死の半減期 $T_{1/2}$ は自験例から推定した。照射後のアポトーシスの割合はモデルを作成する上で、暫定的に推定した。細胞死を免れた腫瘍増殖の倍加時間と増殖分画は文献的に推定した。

臨床での分割照射は照射間隔が均等に割り付けられないので、週 5 回照射では土日を休む分割回数と治療期間の関係を導く必要がある。また、照射開始曜日によって治療期間が異なることから、この関係式を導く。同様なことは週 4 回、3 回、2 回でも当てはまり、これらも関係式を導く。照射開始までの待機時間での腫瘍の増殖も考慮しなければならない場合もあるので、待機時間を関係式に導入する。以上を結合して、時間組込 LQ モデルを作成する。

モデルの妥当性をデモンストレーションするために、ボロノイ図で表した腫瘍細胞の広がり対して照射し、線量効果関係をシミュレーションする。

4. 研究成果

GLQT モデル

時間組込 LQ モデルは、時間因子として 1. 照射決定から治療効果判定までの時間、2. 照射決定から照射開始までの待機時間、3. 週間の分割回数と治療回数から得られる治療期間、4. 腫瘍の時間増殖関係（ヴェアフルスト人口モデル）を導入した。時間-線量-生残率関係式は以下のように導かれ、LQ モデルを一般化したため、一般 LQT モデル (General LQT: と命名した。

照射回数は i ($i=1\dots f_n$) である。 $f(t, t_i)$ は照射後の細胞死の様式を表し、 $g(t)$ が腫瘍の増殖様式をヴェアフルスト人口モデルと適応した。

$$Sf(t, t_i) = \prod_{i=1}^f \text{Exp}[-(\alpha d + \beta d^2) f(t, t_i)] g(t)$$

$$g(t) = \frac{N_\infty}{1 + (N_\infty/w - 1) \text{Exp}\left[-\frac{\rho \cdot t}{t_w}\right]}$$

照射後の細胞死のパターン関数 (分裂死とアポトーシス)

GLQT モデルで照射後の細胞死が分裂死の場合以下で表せる:

$$f_{cont}(t, t_i) = 1 - \text{Exp}\left[-\frac{(t - t_i) \text{Log}(2)}{t_{1/2}}\right]$$

アポトーシスによる細胞死の場合は以下で表せる:

$$f_{apo}(t, t_i) = 0, \quad (t < t_i)$$

$$f_{apo}(t, t_i) = 1, \quad (t \geq t_i)$$

アポトーシスが起こる比率を k(%) とすると、分裂死の起こる比率 p(%) は (1-k) で表せる。従って、アポトーシスと分裂死が同時に起こる場合の線量・時間・効果関係を表す GLQT モデルは以下で表せる:

$$Sf(t, t_i) = \frac{1}{100} \left\{ p \prod_{i=1}^f \text{Exp}[-(\alpha d + \beta d^2) f_{cont}(t, t_i)] + k \prod_{i=1}^f \text{Exp}[-(\alpha d + \beta d^2) f_{apo}(t, t_i)] \right\} g(t)$$

通常の 2G/fr, 5fr/w で 60Gy/30fr の治療を水曜日に開始したときの時間-生残率関係をアポトーシスの比率 30% と 1% としたときを示す (図 1)。

GLQTモデルによる時間-生残率曲線

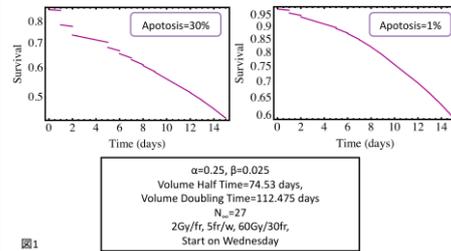


図1

分割回数と治療期間の関係および待機時間の関数

照射回数が何曜日になるかで照射期間が異なる。また、週間の照射回数により治療期間に差が出てくる。さらに、照射開始までの待機期間により照射開始曜日が異なることを関数にする必要がある。以上の関数を表 1 に表した。

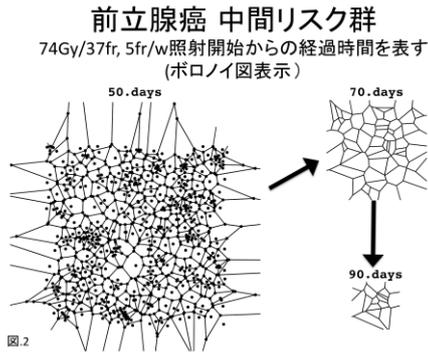
分割回数(i)から治療期間(t_i)を求める

5fr/w, n=5	$t_i = i + t_1 - 1 + 2 \cdot \text{Ceiling}\left[\frac{i - 5 - (i-1)}{n}\right]$
4fr/w, n=4	$t_i = i + t_1 - 1 + \text{Ceiling}\left[\frac{3 - \text{Cos}\left[\frac{\text{Round}[0.4 + 0.7i]\pi}{2}\right]}{2}\right] + \text{Ceiling}\left[\frac{i - 4 - \left[\frac{\text{Round}[0.4 + 0.7i] - 1}{n}\right]}{n}\right]$
3fr/w, n=3	$t_i = 2(i-1) + t_1 + \text{Ceiling}\left[\frac{i - 3 - (i-1)/2}{n}\right]$
2fr/w, n=2	$t_i = i + t_1 - 1 + \frac{2}{3} \left[\text{Cos}\left[\frac{(i-1)\pi}{3}\right] + 1 \right] + \text{Ceiling}\left[\frac{i-2}{n}\right] - \frac{1}{2} \left[1 - \text{Cos}\left[\frac{(i-1)\pi}{3}\right] \right] \left[\text{Round}\left[\frac{1.6 + 0.3i}{n}\right] + 5 \text{Ceiling}\left[\frac{i-n}{n}\right] \right]$
照射開始日に応じて以下の値を割り振る Mon:z=1, Tue:z=2, Wed:z=3, Thu:z=4, Fri:z=5 照射開始までの待機期間をt ₁ (日)とする	

表1

ポロノイ図による照射効果

GLQT モデルを用いて前立腺癌の外部照射による組織学的照射効果を、ポロノイ図を用いてシミュレーションした。74Gy/37fr, 2Gy/fr, 5fr/w の通常分割照射の効果が表される。時間軸で推移を観察できるが、記載上 50 日、70 日、90 日の変化を表した (図 2)。



まとめ

GLQT モデルはいくつかのパラメーターの仮定が必要であるが、分割照射の不均等な照射間隔と照射までの待機期間を包含し、さらに照射による細胞死を分裂死とアポトーシスを統一化した一般化モデルといえる。このように照射と時間を LQ モデルに直接組み込むことは行われてこなかった。超短期間の放射線治療が実現した現在、時間関数を組み込まないと不都合な結果が出ることは臨床的に認められている。このモデルを用いることで、以上のような解析以外に、待機期間と照射開始曜日による照射効果の比較、治療中の照射休止の局所効果への影響など多くの解析に用いることができる。また、ポロノイ図を用いて組織学的変化の動態を明示的に表すことでシミュレーションの妥当性を検討できる。

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)

[学会発表] (計 7 件)

- ① 関根 広、他：照射休止期間により治療効果に差はあるか—GLQT モデルによるシミュレーション。第 23 回日放腫学会 浦安市 2010. 11. 19
- ② 関根 広、他：分割照射の治療開始日は局所制御に影響するか：一般 LQ モデルの作

製と解析。第 48 回日本癌治学会 京都市 2010. 10. 30

③ 関根 広、他：分割照射の治療開始日と局所制御は影響するか—nLQT モデルを用いた解析。第 437 回日医放関東地方会 東京品川 2010. 6. 5

④ 関根 広、他：広がりをもつ 3D ガウス分布で仮定した腫瘍に対する SRT の 4D 効果を LQ モデルでシミュレーションする。第 21 回日本高精度放射線外部照射研究会 熊本市 2010. 1. 30

⑤ 関根 広、他：時間組込 LQ モデルを用いて腫瘍制御確率(TCP)を導く試み。第 22 回日放腫学会 京都市 2009. 9. 18

⑥ 関根 広、他：時間組込 LQ モデルを用いて前立腺癌に対する分割照射での線量 - 効果関係のシミュレーション。第 48 回日医放生物部会 富山市 2009. 7. 10

⑦ 関根 広、他：時間因子組込 LQ モデルとポロノイ図を用いた放射線治療の生物学的効果の新しい評価法。第 434 回日医放関東地方会 東京 2008. 12. 13

[その他]
ホームページ等
<http://www.radonco-saitama.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関根 広 (SEKINE HIROSHI)
埼玉医科大学・医学部・准教授
研究者番号：40187852