

令和 6 年 4 月 18 日現在

機関番号：92720

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16751

研究課題名（和文）骨肉腫に対する重粒子線治療の生物学的効果に基づいた線量分布の作成と最適化

研究課題名（英文）Planning and optimization of dose distribution based on biological effectiveness of carbon ion radiotherapy for osteosarcoma

研究代表者

柴 慎太郎（Shiba, Shintaro）

医療法人徳洲会湘南鎌倉総合病院（臨床研究センター）・湘南先端医学研究所 放射線医学研究部・主任研究員

研究者番号：90826950

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：群馬大学重粒子線医学センターで治療が行われた骨軟部腫瘍に対する治療成績を解析し、報告した。また、細胞実験で重粒子線の線エネルギー付与(LET)の変化による殺細胞効果と化学療法の増感割合の変化についても研究を行い報告した。また、実際の治療計画ではヒト唾液腺細胞の相対的生物学的効果(RBE)が用いられているが、今回の研究ではヒト骨肉腫細胞に対してさまざまなLETで重粒子線照射を行い、それぞれのRBEを求め、その結果を用いて骨肉腫細胞特異的線量分布を作成した。その結果、線量分布の劣化を認め、特に線量分布均一性で劣化を認めた。この線量分布の解析に関して論文として学術誌に報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で行った、重粒子線治療の異なる線エネルギー付与(LET)における殺細胞効果の違いの研究や腫瘍特異的RBEを用いた線量分布の最適化は、LET最適化線量分布の作成やマルチオン照射の研究といった、今後の重粒子線治療の局所効果向上のための研究の礎となると考える。また、患者さんにとって局所効果の向上は生存に寄与すると考えられるので研究成果の学術的意義は大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：The clinical outcomes of carbon-ion radiotherapy for bone and soft tissue tumors treated at the Gunma University Heavy Ion Medical Center were analyzed and reported. In addition, in vitro experiments were conducted to study the cell-killing effect of changing the linear energy transfer (LET) of carbon-ion beams and the change in the sensitizing effective rate of chemotherapy.

The relative biological effectiveness (RBE) of human salivary gland cells is used in actual treatment planning. In the present study, carbon-ion beam irradiation of human osteosarcoma cells at various LETs was performed to obtain their respective RBEs, which were then used to create osteosarcoma cell-specific dose distributions. The results showed that the dose distribution was degraded, especially in the homogeneity index of the dose-volume histogram parameter. The analysis of the tumor-specific dose distribution was reported in a journal article.

研究分野：放射線治療

キーワード：重粒子線治療 骨肉腫 生物学的効果 線量分布図

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨肉腫は通常の放射線に抵抗性であることが知られているが、重粒子線治療では治療成績の大幅な改善が報告されている。しかし、3年局所制御率は70%と十分な成績とは言えず、局所再発症例を検討し、治療成績の改善の余地があると考えた。

2. 研究の目的

重粒子線治療に用いられる臨床的線量分布はヒト唾液腺癌から計算された生物学的効果比をもとに作成されており、実際の治療計画は物理線量に生物学的効果比を乗じた臨床線量を用いて作成している。但し、すべての腫瘍に対する治療計画で用いている生物学的効果比はヒト唾液腺癌細胞の10%細胞生残レベルで求められている値を用いている。そのため、骨肉腫の生物学的効果比を用いた臨床的線量分布とは異なる。本研究ではヒト骨肉腫細胞株を用いて重粒子線の生物学的効果比を求め、その生物学的効果比より真の臨床的線量分布を作成し、生物学的効果比(RBE)が起因する局所再発を起こしている症例をなくし、治療成績の改善を目指す。

3. 研究の方法

研究手法としては重粒子線の拡大ブラッグピーク内の様々な位置による異なる線エネルギー付与(LET)を用いてヒト骨肉腫細胞株(U2OS)に対して照射して、細胞の生残率を求める。また、X線照射時の細胞生残率と比較する事でRBEを求める。骨肉腫細胞特異的なRBE曲線を実験結果とヒト唾液腺癌細胞のRBE曲線を元にして作成する。そして、骨肉腫細胞特異的な臨床的線量分布を作成し、線量体積ヒストグラム(DVH)解析を行う。

4. 研究成果

U2OSの10%細胞生残レベルは、重粒子線のLETが13, 30, 50, 70keV/ μm でそれぞれ3.60Gy, 2.83Gy, 2.34Gy, 1.41GyでX線では6.38Gyであった(図1)。相対的生物学的効果(RBE)がそれぞれ1.77, 2.25, 2.72, 4.50となった。このRBE値は実際の治療計画で用いているヒト唾液腺癌細胞(HSG)のRBE(LETが13, 30, 50, 70keV/ μm でそれぞれ1.07, 1.61, 2.21, 2.74)と比べて、高いLETになるにつれてその値が大きくなり、特に照射野中心となるLETが50keV/ μm とその他のLETでのRBEが相対的に大きく異なることがわかった。

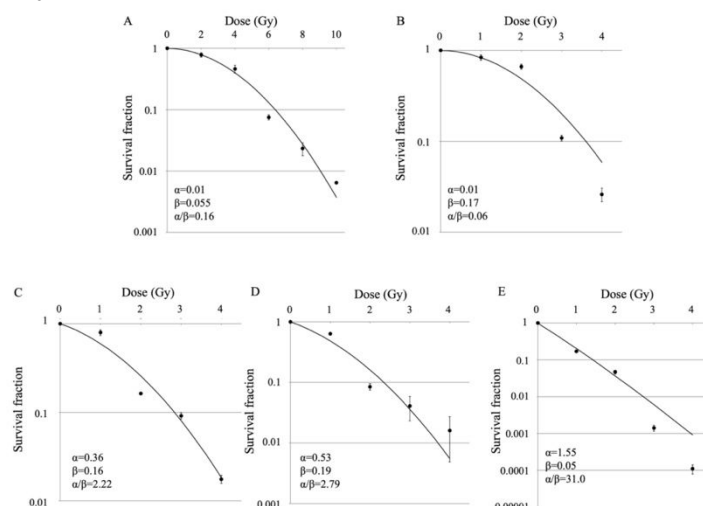


図1. 細胞生残率。(A)X線、(B)重粒子線13keV/ μm 、(C)重粒子線30keV/ μm 、(D)重粒子線50keV/ μm 、(E)重粒子線70keV/ μm

続いて、骨肉腫細胞特異的な RBE 曲線を実験結果とヒト唾液腺癌細胞の RBE 曲線を元にして作成し、線量分布に反映させることに成功した(図 2)。

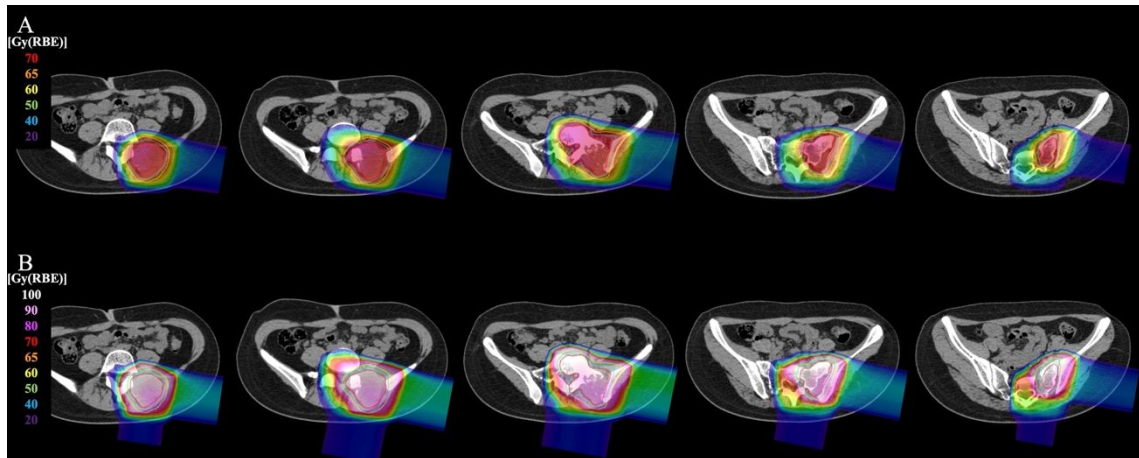


図2. (A)HSGのRBEを用いた線量分布図、(B)U2OSのRBEを用いた線量分布図

HSG の RBE を用いて作成した線量分布と U 2 OS の RBE を用いて作成した線量分布で DVH 解析を行い比較した(表 1)。

U 2 OS 特異的線量分布の作成と DVH 解析の比較の結果、線量分布と DVH パラメータの劣化を認め、特に線量分布均一性で劣化を認めた。この重粒子線治療におけるヒト骨肉腫細胞特異的 RBE を用いた線量分布の変化の解析に関して論文として学術誌に報告した(Shiba S. Anticancer Res. 2023 Nov; 43(11):4873-4878.)。

表1. PTVに対するDVHパラメーターの比較

	Calculated by RBE _{HSG}	Calculated by RBE _{U2OS}
Volume, cm ³	250.6	
D _{max} , Gy (RBE)	73.1	111.7
D _{min} , Gy (RBE)	56.7	78.8
D _{98%} , Gy (RBE)	64.1	86.2
D _{95%} , Gy (RBE)	65.8	87.4
D _{50%} , Gy (RBE)	70.1	95.0
D _{2%} , Gy (RBE)	72.4	107.9
V _{100Gy(RBE)} , %	0	22.2
V _{80Gy(RBE)} , %	0	100
V _{70Gy(RBE)} , %	11.4	100
V _{65Gy(RBE)} , %	96.7	100
V _{60Gy(RBE)} , %	100	100
Homogeneity index	0.12	0.23

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Shiba Shintaro, Watanabe Tetsuya, Kaminuma Takuya, Miyamoto Etsuko, Kawashima Motohiro, Irie Daisuke, Ando Ken, Ohno Tatsuya	4. 巻 7
2. 論文標題 Locally Advanced Breast Cancer Involving the Skin Surface Treated With Radiation Therapy Using a Hydrogen Peroxide Solution? Soaked Gauze Bolus: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advances in Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 100894 ~ 100894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.adro.2022.100894	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiba Shintaro, Okamoto Masahiko, Yanagawa Takashi, Kohama Isaku, Shibuya Kei, Okazaki Shohei, Miyasaka Yuhei, Chikuda Hirotaka, Ohno Tatsuya	4. 巻 17
2. 論文標題 Long-term survival of two patients with inoperable post-irradiation osteosarcoma treated with carbon-ion radiotherapy: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13014-022-02040-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiba Shintaro, Okamoto Masahiko, Kiyohara Hiroki, Okazaki Shohei, Kaminuma Takuya, Shibuya Kei, Kohama Isaku, Saito Kenichi, Yanagawa Takashi, Chikuda Hirotaka, Nakano Takashi, Ohno Tatsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Impact of Carbon Ion Radiotherapy on Inoperable Bone Sarcoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1099 ~ 1099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13051099	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 SHIBA SHINTARO, WAKATSUKI MASARU, OHNO TATSUYA, NAKANO TAKASHI	4. 巻 40
2. 論文標題 Differences in Linear Energy Transfer Affect Cell-killing and Radiosensitizing Effects of Spread-out Carbon-ion Beams	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5497 ~ 5502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.14561	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 SHIBA SHINTARO, KAWASHIMA MOTOHIRO, OKAMOTO MASAHIKO, OHNO TATSUYA	4. 巻 43
2. 論文標題 Dose Distribution Degradation of Carbon-ion Radiotherapy Caused by Tumor Cell-specific Relative Biological Effectiveness of Osteosarcoma: A Simulation Study Using <i>In Vitro</i> Experimental Results	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4873 ~ 4878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.16684	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------