

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07700

研究課題名（和文）強度変調炭素イオン線治療実現に向けた基礎的検討

研究課題名（英文）Basic study for the realization of intensity-modulated carbon-ion beam therapy.

研究代表者

皆巳 和賢（Minami, Kazumasa）

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90634593

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：炭素イオン線治療により、今まで治療成績が不良であった腫瘍に対しても、良好な局所制御率が得られている。しかし、難治性腫瘍に対する局所内再発の問題は依然として残されており、治療成績向上を目指した炭素イオン線治療の更なる線量増加が求められている。一方、リスク臓器（以下OAR：Organs at Riskと略する）に歪に接した腫瘍やOARを包囲した腫瘍など、腫瘍の形状が歪である事からOARへの照射を回避できない理由で、炭素イオン線治療が有効な腫瘍と分かりながらも治療を断念せざるを得ない症例が存在する。以上の2点より、本研究では、さまざまな方向から炭素イオン線を照射し、正常組織を守る手法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、これまで避けることのできなかつた正常組織への照射線量を低減することが可能となった。これにより、炭素イオン線治療が有効な腫瘍と分かりながらも正常組織への影響により治療を断念せざるを得ない症例に対しても十分な炭素イオン線量を照射することが可能となった為、放射線治療の成績が向上するだけでなく適応外であった症例に対する回答が得られた。この点は社会的意義が大きいと考えている。

研究成果の概要（英文）：Carbon-ion beam therapy has achieved good local control for tumors that had previously been treated with poor results. However, the problem of recurrence of refractory tumors still remains, and there is a need to further increase the dose of carbon-ion beam therapy in order to improve treatment outcomes. On the other hand, there are some cases in which the treatment has to be abandoned even though it is known that carbon-ion beam therapy is effective for the tumor because irradiation of the OAR cannot be avoided due to the distorted shape of the tumor, such as tumors in contact with or surrounding organs at risk (hereinafter referred to as "Organs at Risk"). Based on the above two points, this study established a method to protect normal tissues by irradiating carbon ion beams from various directions.

研究分野：放射線生物学

キーワード：炭素イオン線 強度変調粒子線照射

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

炭素イオン線治療の出現により、今まで治療成績が不良であった腫瘍に対しても、良好な局所制御率が得られていた。しかしながら、難治性腫瘍に対する局所内再発の問題は依然として残されており、治療成績向上を目指した炭素イオン線治療の更なる線量増加が求められていた。一方、リスク臓器（以下 OAR : Organs at Risk と略する）に歪に接した腫瘍や OAR を包囲した腫瘍など、腫瘍の形状が歪である事から OAR への照射を回避できない理由で、炭素イオン線治療が有効な腫瘍と分かりながらも治療を断念せざるを得ない症例が存在していた。以上の2点より、炭素イオン線の照射野形状ならびに照射野内線量を自在に設定する事が可能であり、OAR への被ばくが回避出来るような照射系の開発が喫緊の課題であるという背景があった。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、スポットスキニング照射法およびその発展型である強度変調炭素イオン線治療（以下 IMCT: Intensity Modulated Carbon ion Therapy と略する）のシステムを構築し、そのシステムによる照射における細胞応答を細胞死から解析して、IMCT を含む炭素イオン線治療における生物学的評価と治療計画への応用を図る基礎研究とすることである。

### 3. 研究の方法

#### a) 粒子線治療計画装置を用いたシステム構築のための物理的アプローチ

100×100×100mm<sup>3</sup>の仮想水ファントム内に、臨床標的体積 (CTV :Clinical Target Volume、画像診断で明らかに腫瘍が存在すると考えられる肉眼的腫瘍体積 (GTV: gross tumor volume) にその周囲への顕微鏡的進展と、顕微鏡的転移を疑うリンパ節を含んだ体積のことを指す。)に似た C 型ターゲット (内径 : 18 mm、外径 : 40 mm、長さ : 40 mm) と円筒形 OAR (直径 : 30 mm、長さ : 40 mm) を作成した。相対的阻止能 (Relative stopping power :RSP) は 1.0 とした。治療計画システム (TPS: Treatment planning system) の 0°、180°、270°のカウチローテーションからなる水平ポートの3フィールドの CTV では、5.88 Gy の線量が得られ、HSG 細胞の生存率の 10% が得られた。TPS で計算された臨床線量を検証するために、Python (バージョン 3.6.10) を用いて線量計算エンジンを独自に開発した。治療計画データ(ビームエネルギー、スポット位置、MU)を TPS から取得し、線量計算エンジンで臨床線量を計算した。TPS とインハウスソフトウェア間の線量比較のために、2mm/3% (閾値 10%) を用いた 3D 局所ガンマ指数解析が行われた。この評価には VeriSoft ソフトウェアバージョン 7.1 (PTW-Freiburg GmbH, Freiburg, Ger-many) を使用した。

#### b) 細胞実験を用いたシステム構築のための生物学的アプローチ

本研究のために、専用の立方体水ファントム (大成メディカル株式会社、大阪、日本) を開発した。まず、立方体水ファントム内にドーナツ型ターゲット (内径 : 25mm、外径 : 100mm、長さ : 100mm) を設置し、治療計画を立案した。3 ビームの配置に関しては、14 の誤差シナリオ(炭素イオン範囲ごとに 7 つ)、計算された最小炭素イオン範囲(-3.5%)と最大炭素イオン範囲(+3.5%)、公称位置と 2mm ずらした前後方向(AP)、上下方向(SI)、左右方向(LR)を含む WC によるロバスタな放射線生物学的に最適化された治療計画を計算した。

作成された治療計画は、HyBeat 重粒子線治療装置を用いて水ファントム内の細胞フラスコに照射された。検査したフラスコのうち 4 個は標的領域内に、1 個は OAR 領域内にセットした。水ファントムの中心は、室内レーザーと PIAS (Patient Positioning Image and Analysis System) と呼ばれる画像システムを用いてアイソセンターに合わせた。物理的線量は、各フラスコ内で電位計 (UNIDOS weblne, PTW-Freiburg GmbH) に取り付けられた PinPoint 3D チャンバー (31016 型, PTW-Freiburg GmbH) を用いて、細胞照射前に測定した。

細胞照射後の殺細胞効果について colony formation assay を行った。炭素イオン照射後、6cmφ の細胞培養ディッシュに 500 個または 1000 個の細胞を、1 条件につき 3 ディッシュずつ播種した。これらのディッシュを 2 週間培養し、その後、細胞をホルムアルデヒドで 20 分間固定した後、クリスタルバイオレットで染色した。その後、ディッシュを水で洗浄した。細胞集団が 50 個以上の大きさに達したものをコロニーとみなしカウントした。

#### c) 堅牢性評価

治療計画の頑健性評価は、TPS の「Analysis」機能を適用し、各エラーシナリオに対して線量計算を行うことで達成した。ロバスタ性評価のために、炭素イオン範囲の最小値(+3.5%)と最大値(-3.5%)、AP, SI, LR 方向の 2mm シフト位置の組み合わせ(炭素イオン範囲ごとに 14 個)を含む、範囲とセットアップの不確実性の組み合わせを考慮した(合計 28 個の不確実性シナリオ)。

#### d) 患者計画

開発したアルゴリズムの臨床応用可能性を示すため、視神経周囲に筋上皮癌を有する鼻の患者に対して、ポート角 0°、90°、270°の 3 本のビームで IMCT 計画を作成した。ターゲット内の所

定線量は 57.6 Gy とした。OAR（すなわち右視神経）への線量は可能な限り低くした。SC アルゴリズムでは、最適化パラメータは表 1 に示したプラン 3 と同様とした。本研究で使用されたすべての患者記録は、施設内審査委員会（IRB, No.210803）の承認を得ている。本研究は、炭素イオン治療を完了した患者の非特定データを利用したレトロスペクティブ研究であるため、同意書は免除された。

#### 4. 研究成果

##### a) 粒子線治療計画装置を用いたシステム構築のための物理的アプローチ

図 1 に、2mm/3%を用いたガンマ線量解析の結果を示す。ガンマ線量通過率が物理線量で 97.2%、臨床線量で 98.3%であったことを示している。アイソセンタの TPS で求めた生物学的効果比（RBE: Relative biological effectiveness）と比較すると、独立した線量計算エンジンで求めた RBE との差は-0.6%であった。

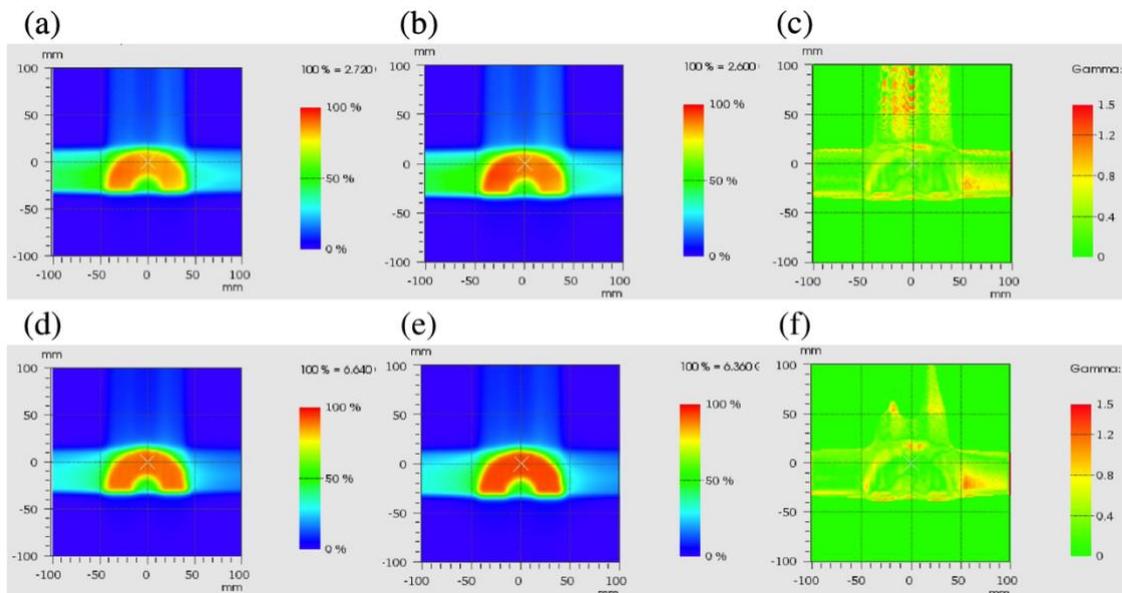


図 1: 線量分布の比較。独自計算による物理線量分布 (a) と TPS による物理線量分布 (b)、ガンマ線解析結果 (c)、独自計算の臨床線量分布 (d) と TPS による臨床線量分布 (e) とガンマ線解析結果 (f)。

##### b) 細胞実験を用いたシステム構築のための生物学的アプローチ

図 2 (a-c) に治療計画に基づいた、細胞実験の照射計画を示す。照射は P1~P3 の三方向から行われた。①~⑤の位置に細胞容器を配置し、①~④には炭素イオン線が照射され、⑤の位置は OAR とみなした。実際の細胞実験で得られた細胞生残率の測定値と計画に基づいた細胞生残率の計算値を図 2 (d) に示す。IMCT を照射した各フラスコ①~⑤の細胞生残率の測定値は、それぞれ 23.0%、26.9%、31.5%、25.7%、55.6%であった。SFUD による各フラスコ①~⑤の細胞生残率の測定値は、それぞれ 22.7%、24.6%、28.8%、23.0%、24.4%であった。IMCT を照射した各フラスコ①~⑤の細胞生残率の計算値は、それぞれ 9.2%、9.7%、10.2%、8.9%、52.0%であった。

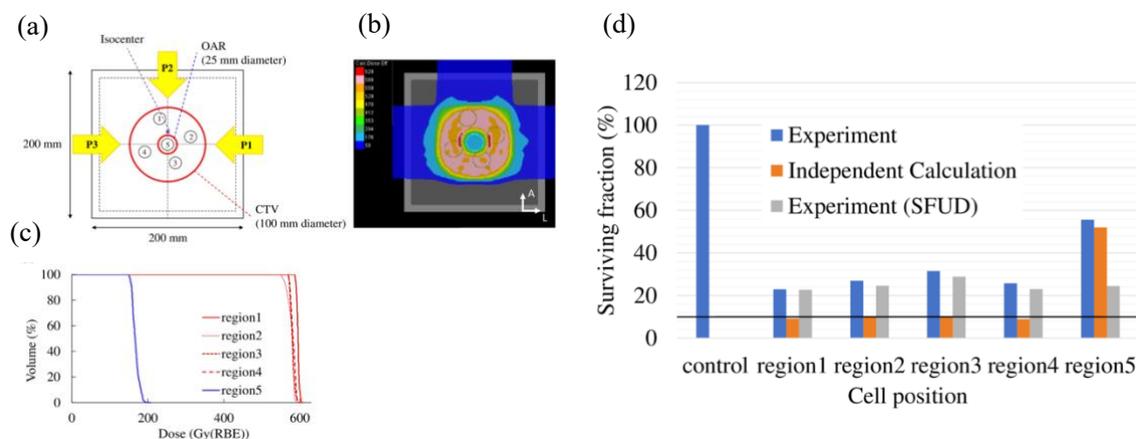


図 2: 細胞実験照射計画と細胞実験結果。照射方法と細胞容器の配置図 (a)、照射計画の様子 (b)、線量分布図 (c)、colony formation assay 結果と計算値の比較 (d)

### c) 堅牢性評価

均質ファントムにおける代表的な線量分布を図3に示す。3つの plan を作成し、比較検討すると plan-3 における各ビームの物理線量の勾配が穏やかであった。そこでプラン-3 での最適化を行うことで、OAR の前に位置するブラッグピークへの高いウェイトが認められなくなった。

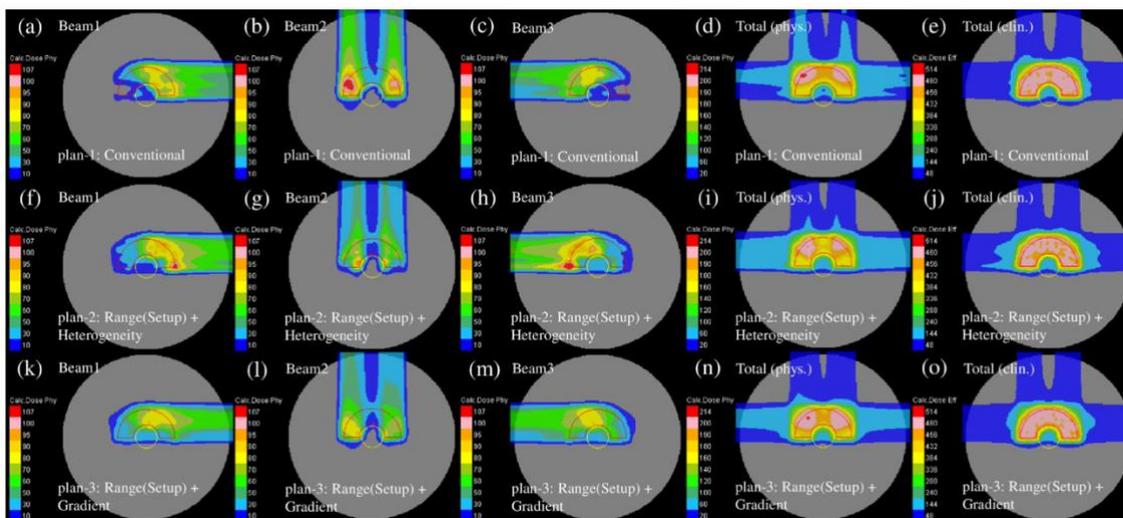


図3: 3つの plan による各堅牢性の解析。plan1 による各ビームと総線量の解析 (a-e)、plan2 による各ビームと総線量の解析 (f-j)、plan3 による各ビームと総線量の解析 (k-o)。

### d) 患者計画

Intel Xeon CPU E5-2699 v4 @ 2.20GHz、256GB RAM 搭載の HP Z840 Workstation を使用した3つの治療計画(すなわち、従来型 IMCT 計画、範囲(セットアップ)および勾配ロバスト IMCT 計画、WC IMCT 計画)の最適化に要した計算時間は、それぞれ3分、10分、31分であった。線量計算と堅牢性解析の計算時間はそれぞれ約1分と約30分であった。

従来の IMCT、レンジ(セットアップ)および勾配ロバスト IMCT、WC IMCT の各計画の代表的な線量分布を図4に示す。ファントム研究で実証されたように、従来の IMCT と比較して、放射線生物学的に最適化されたロバスト IMCT プランでは、線量分布が平坦になるように塗抹された領域がみられた。

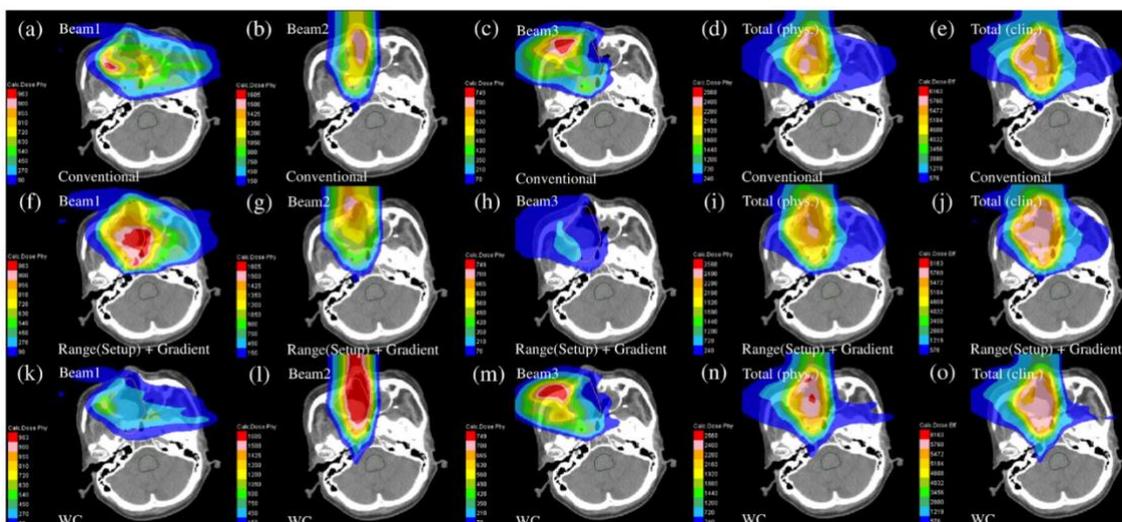


図4: 0 cm<sup>2</sup> (左から1列目)、90 cm<sup>2</sup> (左から2列目)、および270 cm<sup>2</sup> (左から3列目)、従来の IMCT (上段)、レンジ(セットアップ)および勾配ロバスト IMCT (中段)、WC IMCT (下段)の全物理線量分布(右から2列目)および臨床線量分布(右から1列目)。オレンジの線はCTVを示す。

以上のことから、本研究課題であった強度変調を用い炭素イオン線照射計画の作成を完遂することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yagi Masashi, Tsubouchi Toshiro, Hamatani Noriaki, Takashina Masaaki, Saruwatari Naoto, Minami Kazumasa, Wakisaka Yushi, Fujitaka Shinichiro, Hirayama Shusuke, Nihongi Hideaki, Hasegawa Azusa, Koizumi Masahiko, Shimizu Shinichi, Ogawa Kazuhiko, Kanai Tatsuaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Validation of robust radiobiological optimization algorithms based on the mixed beam model for intensity-modulated carbon-ion therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0288545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0288545	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 Wakisaka Yushi, Minami Kazumasa, Okada Nao, Tsubouchi Toshiro, Hamatani Noriaki, Yagi Masashi, Takashina Masaaki, Kanai Tatsuaki	4. 巻 107
2. 論文標題 Treatment planning of carbon ion radiotherapy for prostate cancer based on cellular experiments with PC3 human prostate cancer cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 102537 ~ 102537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2023.102537	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Naoto Saruwatari, Kazumasa Minami
2. 発表標題 Establishing the commissioning system for verifying the clinical dose of Intensity Modulated Ion Therapy
3. 学会等名 JRC2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoto Saruwatari, Kazumasa Minami
2. 発表標題 Establishing the commissioning system for verifying the clinical dose of Intensity Modulated Ion Therapy
3. 学会等名 The 9th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Misato Umemura, Toshiro Tsubouchi, Kazumasa Minami, Naoto Saruwatari, Masashi Yagi, Noriaki Hamatani, Masaaki Takashina, Kazuhiko Ogawa, Tatsuaki Kanai, Masahiko Koizumi
2. 発表標題 Effect of Dose Nonuniformity on Cell Killing Effect in carbon ion radiotherapy.
3. 学会等名 61st Annual PTCOG Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 線量評価方法、線量評価装置、制御プログラム、および記録媒体	発明者 八木雅史, 皆巳和賢, 清水伸一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2022-189539	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔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
研究分担者	玉利 慶介  (Tamari Keisuke)  (30718995)	大阪大学・大学院医学系研究科・講師    (14401)	
研究分担者	高橋 豊  (Takahashi Yutaka)  (40353461)	大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員    (14401)	
研究分担者	金井 達明  (Kanai Tatsuaki)  (80161149)	大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教授    (14401)	

#### 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
---------	---------