

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月29日現在

機関番号：10101
 研究種目：挑戦的萌芽研究
 研究期間：2011年度～2012年度
 課題番号：23656170
 研究課題名（和文）システムバイオロジーによる癌放射線治療モデル

 研究課題名（英文）System Biology Model for Tumor Radiotherapy

 研究代表者：但野 茂（TADANO SHIGERU）
 北海道大学・大学院工学研究院・教授
 研究者番号：50175444

研究成果の概要（和文）：

システムバイオロジーの観点から放射線による癌化および癌細胞死滅のメカニズムを検討し、力学アナロジーに基づくモデルで放射線治療効果のシミュレーション手法を開発した。臨床データから得られるパラメータをシステム工学的な解析を行うことによって、臨床に則したシミュレーションが可能となった。これにより、放射線治療パラメータ（放射線量、照射時間、照射速度、照射密度、等）と縮小過程の特性との対応関係が検討可能なことを示した。

研究成果の概要（英文）：

This study is to propose a computational simulation method to calculate therapeutic outcomes in radiotherapy, and also applied a method of system biology. As a tumor shrinks due to radiation exposure, it was possible to express the radiotherapeutic effects in terms of tumor volume changes and geometric distortion. The shrinking was assumed to express mechanical analogy of solid body. The relationships between radiation energy and tumor deformation were estimated from solid mechanics equations. Finite element models of tumors were constructed based on computed tomography (CT) images. Some values of parameters prescribing tumor radiosensitivity or growth rates of tumor cells were identified so that the calculated results fit the clinical results. Simulation results will show that the simulation model can be applied to a variety of clinical cases by determining the tumor parameters appropriately.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：知能機械・機械システム

キーワード：バイオメカニクス、システムバイオロジー、力学アナロジー、放射線治療モデル、シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

癌の有効な治療法に放射線療法がある。正常細胞を避けて如何に癌細胞のみを狙い撃ちできるかが重要である。近年、CT、MRI等の画像診断技術が発展し、体内深部の腫瘍位

置や形態が正確に測定可能となった。これらの画像装置と連動させた治療装置が出現し、ミリオーダーの放射線照射精度が実現している。実際の治療では腫瘍の初期形状に基づいた照射計画が立てられる。このような放射線治療において、最大の課題は、照射による腫

瘍の縮小量が予測できないことである。治療中の形態変化が予測可能となれば、最小の放射線量で最大の効果が引き出せる治療方法や装置の開発につながる。研究代表者（但野）は、骨組織のX線物性や画像解析、逆問題解析、有限要素解析等の研究を進めてきた。本研究は、放射線医学の第一人者である白土博樹教授（北大医）と放射線治療の現状と課題を議論したことによりはじまる。腫瘍の形態は画像装置の発達で高精度にデジタル化されていることを鑑み、この情報と形態変化に着目して、本研究の着想に至った。

放射線照射量と腫瘍収縮量の関係を力学アナロジーモデルを組んだシステムバイオロジーの手法で整理する。このような着想で放射線治療効果を研究した例は国内外とも無く、本研究の独創的な点である。今や人類最大の課題である癌撲滅に対し、これまで前例のない計算科学アプローチとシステム工学の融合研究を展開し、それが放射線治療技術の高精度化と高信頼性、高安全化への貢献をめざすものである。

2. 研究の目的

放射線治療中における腫瘍の縮小過程を予測する方法を考案する。放射線治療の効果は腫瘍の縮小として判断される。この縮小過程の予測には、力学解析に等価させたアナロジーモデルを作成し、それにシステムバイオロジーの手法を組み込むことで放射線パラメータとの関連を整理する。すなわち、患者 CT 画像により、癌領域の三次元有限要素モデルを作成する。このモデルから照射治療前後の CT 画像から形状パラメータを算出する。治療前の形状から逆問題解析を行い、照射治療後の形状を再現するための力学条件と要素パラメータを同定する。この要素パラメータをシステムバイオロジーによるパラメータ同定を行い、放射線治療パラメータ（放射線量、照射時間、照射速度、照射密度、等）との対応関係を求める。本計画では、この提案手法の妥当性と発展性を2年間で検証する。

3. 研究の方法

従来の臨床診断手法である CT 画像や MRI 画像から高精度の腫瘍形態モデリング手法を開発し、その三次元モデルから有限要素モデルを作成する。治療による効果を癌の縮小化ととらえ、そのプロセスを力学アナロジーで表現する。逆問題解法で力学的パラメータを同定し、放射線治療パラメータとの関係を臨床結果に基づき解析する。次に、放射線による癌化および放射線治療効果に対する

システムバイオロジー解析を行う。これらの結果に基づいて、各種パラメータの相互関係を整理し、力学的アナロジーによる支配方程式から放射線治療効果予測シミュレーションを行う。以上の成果を統合し、放射線治療効果シミュレーション手法と関連治療パラメータの同定手法を提案する。

本研究は、研究代表者（但野）一人で実施する。研究の性質上、北大医学部放射線医学教室（白土博樹教授）の全面的支援を受ける。支援内容は、臨床上の画像と放射線治療データの提供および研究に対する助言である。白土教授には研究協力者として本研究に参加予定である。

4. 研究成果

(1) 腫瘍モデリングとメカノアナロジー

○臨床データとしてのX線 CT 画像から得られた腫瘍の三次元形状データから内部要素を組み込んだ腫瘍のソリッドモデルを作成した。腫瘍領域の CT 値分布により、モデル内の平均質量、密度、質量分布を算出した。

○ソリッドモデルから腫瘍の三次元有限要素モデルを作成した。この画像情報を有限要素法ソフトに取り込むインターフェースを開発した。

○有限要素解析の境界条件等を整理し、有限要素モデルの各要素の支配方程式として、放射線照射-細胞死滅率関係式を定式化した。またそれらの関係から細胞死滅率と腫瘍領域体積減少率の関係を導いた。

○放射線量と等価な外力を負荷させた場合の変形縮小解析を行い、LQモデルの修正と係数の放射線医学的意味を整理した。

(2) 逆問題解析による放射線治療パラメータ同定

○上記の照射前有限要素モデルを計算し、照射後の三次元形状モデルと一致させるための力学条件と要素パラメータを同定するための方法を開発した。

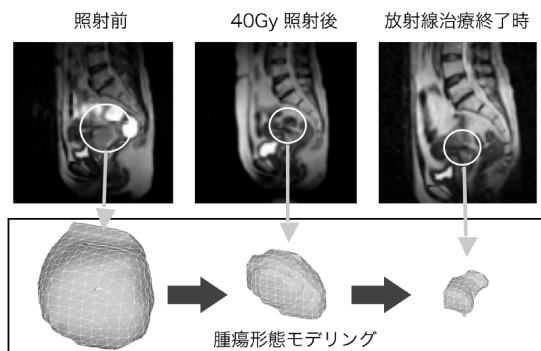


図1 放射線治療による癌領域縮小

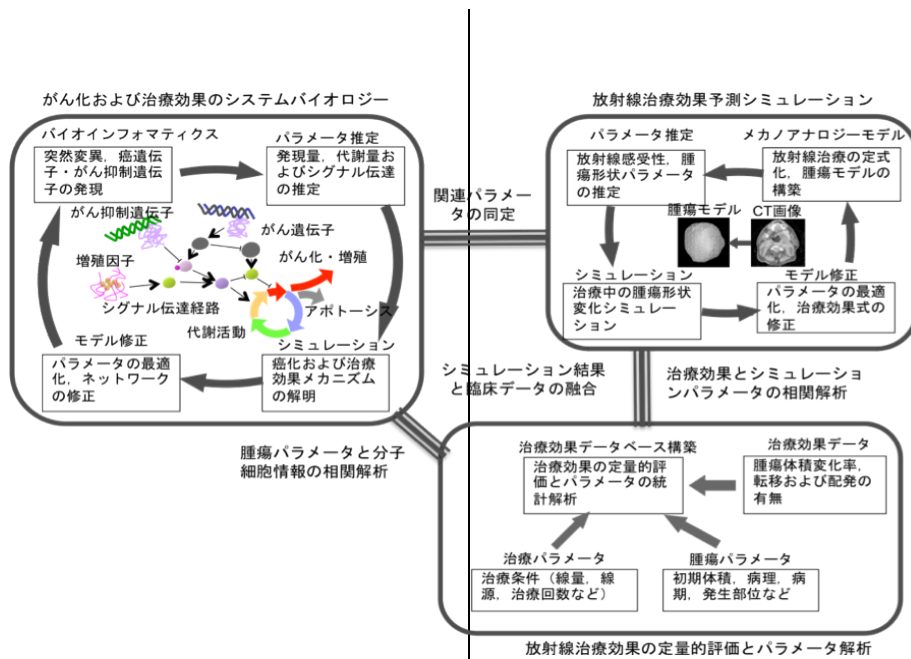


図1 癌治療効果予測のためのメカノシステムバイオロジー

○治療による放射線パラメータ（放射線量、照射時間、照射間隔、照射速度、照射密度、発症領域、周囲状況、等）を縮小に關係する因子として整理した。また、力学パラメータおよび要素パラメータと放射線パラメータの關係を整理した。

(3) 放射線による癌化および治療効果のシステムバイオロジー解析

○バイオインフォマティクス解析の手法を用いて、放射線の照射による遺伝子の突然変異から細胞の癌化に至るまでのシグナル伝達の経路を探った。同様に、照射による癌遺伝子および癌抑制遺伝子の発現機序を探った。

○各反応過程における遺伝子の発現量および代謝量、シグナルネットワーク経路を推定し、細胞内における反応・代謝システムのモデルを開発した。

○上記モデルにより、システムバイオロジーに基づく放射線照射による細胞癌化および放射線治療効果のシミュレーションを行い、放射線照射による生体反応メカニズムを検討した

○これら整理された各パラメータの相互關係をシステムバイオロジーとしてとらえ、それらの關係性を整理した。これらの結果から、システムバイオロジー適用の是非を考察した。

(4) 力学アナロジーによる放射線治療効果予測シミュレーション

○固体変形の力学關係式とのアナロジーにより放射線治療効果の定式化を行った。

○先に作成した三次元形状モデルに腫瘍の放射線に対する感受性、および癌細胞の死滅と

腫瘍形状変化の關係を表すパラメータを設定した。

○汎用の有限要素解析ソフトウェアを用いて放射線治療効果のシミュレーションを行った。

(5) シミュレーション手法の融合および関連パラメータの同定

○バイオインフォマティクス解析に基づく分子細胞情報と放射線治療効果シミュレーションのパラメータおよび治療パラメータについて相互の關係性を解析した。

○本研究ではシステムバイオロジーの観点から放射線による癌化および癌細胞死滅のメカニズムを検討し、力学アナロジーに基づくモデルで実際の放射線治療効果シミュレーションを行った。

○両者の結果と臨床データのパラメータ解析を組み合わせることにより、臨床に則したシミュレーションが高精度に可能となった。(図2)

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1件)

(1) S. Takao, S. Tadano, H. Taguchi, H. Shirato: Computer Simulation and Analysis of Three-Dimensional Tumor Geometry in Radiotherapy, Applied Biological Engineering - Principles and Practice, 662(29-46), InTech, 2013 (査読有)

〔学会発表〕（計0件）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

但野 茂 (TADANO SHIGRU)

北海道大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：50175444