

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861105

研究課題名(和文) 時間放射線生物学モデルに基づく4次元放射線治療計画法の開発

研究課題名(英文) The development of the method of four-dimensional radiation treatment planning based on the time-dependent radiobiological model

研究代表者

笈田 将皇(Oita, Masataka)

岡山大学・保健学研究科・准教授

研究者番号：10380023

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、腫瘍細胞の時間放射線生物学的な応答特性を考慮した放射線治療計画法の開発を行うことを目的としてシミュレーション計算環境および時間放射線生物学モデルを構築し、4次元放射線治療(4D-RT)での照射時間遅延、強度変調放射線治療(IMRT)線量不均一性、 α/β 値の変動、腫瘍不均質性に伴う生物学的影響の解析を可能とした。初期シミュレーション計算の結果より、線量分割、線量不均一性、細胞不均質性、生物学的パラメータの変動(生物実験での検証を含む)は、照射マージンや治療予測に複雑に関与することが明らかとなり、臨床症例での応用による更なる研究発展が期待できる結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to develop the circumstances of simulation of the methods of treatment planning which was considered with time-dependent(4D) radiobiological response of tumor cells in radiotherapy. Applying for this model into the treatment planning system, we have developed the analysis of the radiobiological effect of the cancer treatment in radiotherapy, such as the delay effect in 4D-RT, the effect of dose inhomogeneities in IMRT and the effect of variation of radiation sensitivity and inhomogeneities of cells. As a results of primitive simulation, we have found that those dosimetric inhomogeneities and tumor inhomogeneities and variations of radiation sensitivity were involved in the treatment field margins and predictions of cell survivals. In this study, it was expected that we could develop these biological uncertainties for clinical radiation treatment planning with this biological model.

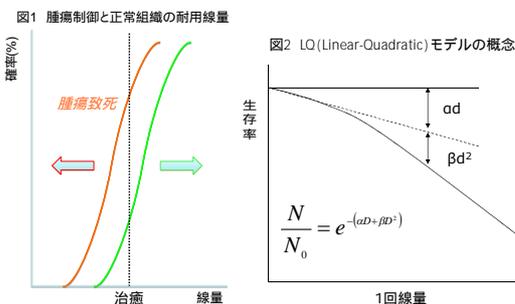
研究分野：放射線治療物理学

 キーワード：放射線治療物理学 時間放射線生物学 4次元放射線治療 放射線感受性 線量不均一性 細胞不均質
照射マージン

1. 研究開始当初の背景

(1) 放射線治療では古くから物理線量に対する腫瘍制御と正常組織反応の関係が知られる(図1)。腫瘍致死効果は物理線量に相関し、臨床研究では繰り返し線量増加試験が行われてきた。しかし、線量増加は正常組織の障害リスクを高め、一定の限界があることも知られている。研究者らはこれまで4次元放射線治療(4D-RT)への開発応用を行い、時空間で正確に照射を行う技術の研究に従事し、臨床において実践してきた。

(2) 臨床ではしばしば Linear-Quadratic モデル(LQ モデル, 図2)を用いて腫瘍制御や障害発生の予測が行われている。しかし、マクロ生物学的視点では、腫瘍塊の大きさ、組織、病理分類ごとに応答が異なることが知られ、分子生物学的な視点では細胞のシグナル伝達経路や遺伝子発現の違いによって応答が異なることが知られる。加えて、照射間隔や線量率に伴う再増殖の影響(潜在的倍加時間: T_{pot})や細胞内の酸素分圧の影響が放射線応答に影響することが知られる。したがって、通常のLQモデルでは限界があるため、複数の生物学的な因子を取り入れ、予測精度を改善し、臨床治療計画に応用することは重要とされる。



2. 研究の目的

(1) 過去の研究により、4D-RT について装置性能に関する物理特性および生物学的等価線量の1つであるBEDに着目し、同期効率および線量分割方法に伴う最適マージンの変化を算出、評価できるシミュレーション環境を構築してきた。しかし、腫瘍細胞の生物学的な因子を含めて治療計画の最適化を行う環境は未だ実現できていない。これは、照射時間の遅延、IMRTでの線量不均一性、 α/β 値のばらつきなど細胞動態の詳細があまり解明しておらず、評価するための計算モデルがないことによる。

(2) 本研究では時間生物学モデルの構築と治療計画への応用を目的とし、以下の課題について研究を遂行する。

高度シミュレーション計算環境を整備し、時間放射線生物学モデルを構築する。

In-Vitro (マウス乳腺がん由来 EMT6/KU 細胞) による細胞実験に基づき、細胞間放射線感受性 (α/β 比の変動、酸素分圧) に伴う不均一性を評価する。

実際の治療計画にて、それらの基礎データ

を元に時間放射線生物学的な影響を考慮した治療計画の最適化を行い、それらの結果を明らかにする。その際、4次元放射線治療(4D-RT)における線量分割方法、線量不均一性、 α/β 比などの変動により、それらが最適マージンに及ぼす影響ならびに治療効果や副作用発生の予測計算に及ぼす影響を考察する。

3. 研究の方法

(1) 高度シミュレーションの計算環境の整備として、高速演算処理が可能なワークステーション(DELL Precision T7600)、必要な計算ソフトウェア(Matlab、Maple)を導入し、本研究に必要な解析を可能とした。

(2) マウス乳腺がん由来 EMT6/KU 細胞を腫瘍細胞モデルと仮定し、酸素分圧の違い、放射線増感剤(Etanidazole)の影響に関して細胞間放射線感受性の変動を評価し、細胞不均質性を考慮した臨床応用の可能性について検討した。細胞実験は X 線照射装置(MBR-1505R2、日立社製)により、常酸素細胞群、低酸素細胞群、低酸素細胞に Etanidazole を付加した群に分け、コロニー形成試験にて細胞生存率曲線および生物学的パラメータを算出した。この際、1照射データにつき3サンプルを用意し、0 Gy ~ 2.8 Gy (最大)の X 線を照射した。各照射群は、それぞれ16、45、21データを利用し、細胞間不均質の影響も同時に調べた。また、低酸素細胞は常酸素細胞を95% $N_2/5\% CO_2$ ガスで1時間置換したものとした。

(3) 4次元放射線治療(4D-RT)では、物理線量および生物学的等価線量(BED)に着目し、時間放射線生物学モデルを構築し、これらの計算モデルを用いた解析を行った。主な解析内容は、本計算モデルを基本として線量不均一性と生物学的パラメータの1つである α/β 比、処方線量の変化に伴うセットアップエラーと最適マージンの関係、臨床治療計画における線量分割方法、線量不均一性、生物学的パラメータ(α/β 比、 D_{50} 、 γ_{50} 、回復効果、再増殖効果)の変動、不均質に伴う腫瘍制御確率(TCP)、副作用発生リスク(NTCP)への影響を検討した。に関しては、中心部に1cm大の腫瘍を模擬したデジタルファントム(20cm 四方)を用い、多門照射を想定して線量分布が均一な状態を仮定し、照射野および腫瘍の位置を変化させて、移動量、照射野、腫瘍制御確率(TCP)の関係を導出し、TCPが90%、95%、99%を満たすために必要な最小マージンを探索した。に関しては、前立腺がんIMRTにて、腫瘍内の線量不均一性、細胞不均質性、線量分割、回復効果、再増殖効果の違いが腫瘍制御確率(TCP)および膀胱、直腸への副作用発生確率(NTCP)へ及ぼす影響を解析した。この際、線量分割に関してはそれぞれ、70Gy/35fr、78Gy/39fr、72Gy/40fr、81Gy/45fr、52.5Gy/20fr、57Gy/19fr、60Gy/20fr、

62Gy/20fr、56Gy/16fr、63.2Gy/20fr、66Gy/22fr、35Gy/5fr、37.5Gy/5fr、40Gy/5frを想定し、線量計算情報は、3次元治療計画装置(Eclipse Ver.11.0、Varian社製)を利用し、臨床使用される6MVのX線(Novalis-Tx、BrainLab社製)データに基づくシミュレーション結果を利用した。

4. 研究成果

(1) 時間放射線生物学モデルを構築し、本研究の遂行で重要とされる高度シミュレーション計算環境を整備した。

(2) EMT6/KUについて、常酸素細胞、低酸素細胞、低酸素細胞+Etanidazoleの放射線応答特性が明らかとした。低酸素細胞では、1回線量がD₅₀より少ないと応答が悪いが、D₅₀での応答は常酸素細胞を上回った。低酸素細胞+Etanidazoleでは、低酸素細胞単体に比べて応答は改善するが、常酸素細胞ほどではないことが明らかとなった(図3)。また、各群の生物学的パラメータに関してα/β比のα成分は、それぞれ0.257 ± 0.188、0.078 ± 0.080、0.182 ± 0.116 Gy⁻¹、β成分はそれぞれ0.0159 ± 0.0208、0.0076 ± 0.0113、0.0062 ± 0.0077 Gy⁻²であった(表1)。

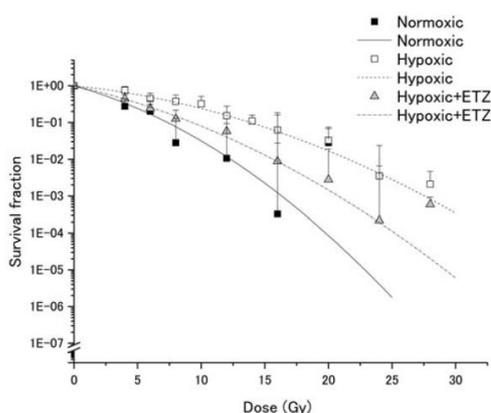


図3 常酸素細胞、低酸素細胞、低酸素細胞+Etanidazoleの放射線応答特性

表1 EMT6/KU細胞の各種生物学的パラメータの変動

Parameter	Normoxic (n=15)				Hypoxic (n=34)				Hypoxic+ETZ (n=21)			
	Mean	Median	SD	95% CI	Mean	Median	SD	95% CI	Mean	Median	SD	95% CI
α (Gy ⁻¹)	0.257	0.223	0.188	0.162-0.351	0.0777*	0.0803	0.113	0.0396-0.116	0.182	0.179	0.116	0.143-0.222
β (Gy ⁻²)	0.0159	0.0123	0.0208	0.0054-0.0265	0.0076	0.0062	0.0113	0.0038-0.0114	0.0062	0.0074	0.0077	0.0036-0.0088
α/β (Gy)	-12.4	7.8	73.4	-49.5-24.8	18.1	0.1	114.6	-20.4-56.7	19.4	20.7	21.9	11.8-26.9
D ₅₀ (Gy)	3.21	2.46	2.53	1.93-4.49	6.44*	6.10	2.71	5.53-7.35	3.74	3.59	1.35	3.28-4.21
γ ₅₀	1.02	0.79	0.53	0.75-1.28	1.14	0.92	0.53	0.96-1.31	0.75	0.78	0.54	0.64-0.87

SD: Standard deviation; CI: confidence interval; ETZ: etanidazole. *p<0.01 compared to normoxic cell culture.

(3) 時間放射線生物学モデルの構築と解析

線量不均一性と生物学的パラメータの変化に伴う最適マージンの関係の解析結果より、TCPは、基本的にセットアップエラーが小さいほど、総線量が高線量ほど、照射野が腫瘍に対して大きいほど、α/β比が大きいほど上昇した。また腫瘍の形状依存性は、立方体より球形の方が線量不均一性は改善し、TCPが上昇した。これより、最適マージンは、通常分割では総線量が高いほど、α/β比が高

い細胞ほど高い治療効果が得られるが、腫瘍細胞のα/β比の違いが最適マージンにおけるセットアップエラーの系統誤差成分(Σ)に強く影響を受けることが明らかとなった。

臨床治療計画における線量分割方法、線量不均一性、生物学的パラメータ(α/β比、D₅₀、γ₅₀、回復効果、再増殖効果)の変動、不均質に伴う腫瘍制御確率(TCP)、副作用発生リスク(NTCP)への影響の解析結果から、腫瘍のα/β比が高いほど、D₅₀が高いほど、BED₁₀が低いほどTCPは悪化した。D₅₀が高く、γ₅₀が低いほど、BED₁₀が低いほどTCPは悪化することが明らかとなった(図4)。生物学的パラメータの変動を加味し、細胞不均質の影響を考慮した線量プロトコル依存性に関する解析結果から、BED₁₀と相関して、α/β比、D₅₀のばらつきがTCPの変動に影響し、γ₅₀のばらつきはあまり影響しないことが明らかになった。ただし、寡分割照射ではα/β比、D₅₀の変動と処方線量によってTCPが増減し、不確かさが増える要因となることが想定され、注意すべき問題が示唆された。また再増殖パラメータの考慮から、細胞不均質の影響を受けていると仮定した場合においても、多分割照射では従来の週5日照射より週6日、週7日照射の方がTCPは増加し、治療効果改善が期待されたが、直腸・膀胱に関しては回復パラメータの考慮からNTCPが若干増加し、寡分割照射では腫瘍再増殖の影響と正常組織副作用発現のリスク軽減に向けたプロトコルが可能であることが示唆された。

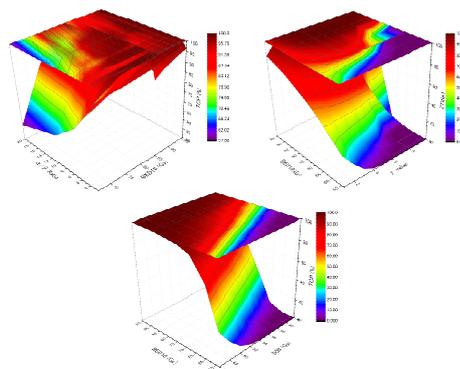


図4 TCP、BED₁₀、α/β比、D₅₀、γ₅₀の関係

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 2件)

Masataka Oita, Yoshihiro Uto, Masahide Tominaga, Motoharu Sasaki, Effects of Uncertainties of Radiation Sensitivity of Biological Modelling for Treatment Planning, Med Phys, 査読有, Vol.41, No.6, 2014, pp.256, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4888476>

Masataka Oita, Yoshihiro Uto, Masahide Tominaga, Motoharu Sasaki, Yasuo Hara, Taro Kishi, Hitoshi Hori, Radiosensitivity uncertainty evaluation for the In Vitro biophysical modeling of EMT6 cells, Anticancer Research, 査読有, Vol.34, No.8, 2014, pp.4621 - 4626, <http://ar.iijournals.org/content/34/8/4621.long>

〔学会発表〕(計 4件)

Masataka Oita, Yoshihiro Uto, Masahide Tominaga, Motoharu Sasaki, Effects of Uncertainties of Radiation Sensitivity of Biological Modelling for Treatment Planning, 56th AAPM Annual Meeting & Exhibition, (米国、オースチン) 平成26年7月20日 - 24日

笈田 将皇, 宇都 義浩, 堀 均, 富永 正英, 佐々木 幹治, 岸 太郎, 細胞間放射線感受性の違いを考慮した治療計画技術応用に関する基礎的検討, 第16回癌治療増感研究シンポジウム, (奈良県 奈良市) 平成26年2月7日

笈田 将皇, 宇都 義浩, 堀 均, 富永 正英, 佐々木 幹治, 岸 太郎, 細胞間放射線感受性の違いを考慮した最適放射線治療計画法に関する検討, 第17回バイオ治療法研究会, (福岡県 福岡市) 平成25年12月7日

下崎 正志, 笈田 将皇, 中村 隆夫, 生物学的効果を考慮した最適セットアップマージンの評価に関する検討, 第54回日本放射線技術学会 中国・四国部会学術大会, (山口県 下関市) 平成25年11月16日 - 17日

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

笈田 将皇 (OITA, Masataka)
岡山大学・大学院保健学研究科・准教授
研究者番号：10380023

(2)研究分担者

()
研究者番号：

(3)連携研究者

()
研究者番号：

(4)研究協力者

宇都 義浩 (UTO, Yoshihiro)
徳島大学・大学院ソシオテクノサイエンス研究部・教授
富永 正英 (TOMINAGA, Masahide)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教
勝井 邦彰 (KATSUI, Kuniaki)
岡山大学・助教
片山 敬久 (KATAYAMA, Norihisa)
岡山大学・助教