

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：82110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461900

研究課題名(和文) BNCT及びRI内用療法の生物効果比に関する理論的研究

研究課題名(英文) Theoretical study on relative biological effectiveness for BNCT and radionuclide therapy

研究代表者

佐藤 達彦 (Sato, Tatsuhiko)

国立研究開発法人日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門 原子力基礎工学研究センター・研究主幹

研究者番号：30354707

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年、注目を集めているホウ素中性子捕捉療法(BNCT)やRI内用療法などの内照射療法に対して、外照射療法と比べた生物学的効果比を細胞核などマイクロレベルで見た吸収線量の不均一性から理論的に決定するモデルを開発した。具体的には、重粒子線治療に対して構築した細胞生存率評価モデルDSMKに、バystander効果、放射線抵抗性効果、細胞部位間及び細胞間での薬剤濃度不均一性効果を組み込み、内照射療法における細胞生存率も計算可能とした。また、BNCTを模擬した動物実験結果を用いて改良DSMKモデルの精度を検証し、薬剤の違いによる治療効果の違いが、その細胞部位間の不均一性に起因することを定量的に明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Aim of this study is to determine the relative biological effectiveness of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) and radionuclide therapy based on the heterogeneity of absorbed doses in microscopic scales. For that purpose, we improved the double stochastic microdosimetric kinetic (DSMK) model to be capable of considering bystander effect, radioresistance caused by overexpression of anti-apoptotic protein Bcl-2, and intra and inter-cellular heterogeneity in drug concentration. The accuracy of the improved model was well verified by cell surviving fractions obtained from an animal experiment simulating BNCT. The improved model will be incorporated into the Particle and Heavy Ion Transport code System PHITS, and used in the treatment planning of BNCT and radionuclide therapy.

研究分野：放射線生物物理

キーワード：BNCT RI内用療法 細胞生存率 生物学的効果比 マイクロドジメトリ 放射線治療計画 PHITS バystander効果

1. 研究開始当初の背景

近年、加速器を用いた BNCT 治療施設の建設が相次いでいる。また、RI 内用療法は、甲状腺ガンや悪性リンパ腫に対する効果的な治療法として、着実に成果を挙げている。これらの治療法に共通する点として、ガン細胞に集積する特性を持つ薬剤を患者に投与し、その薬剤から放出される放射線を用いて腫瘍を治療する点が挙げられる。このように細胞を内部や近傍から照射する治療法の場合、薬剤が取り込まれる細胞内の部位や放出される放射線の種類によって、細胞核などマイクロレベルで見た吸収線量（以下、「マイクロ線量」と略す）に不均一性が生じる（図 1 参照）。この不均一性は、X 線治療や粒子線治療など外照射療法の場合とは異なり、内照射療法と外照射療法では同じ吸収線量でもその生物学的効果に差が生じると予想される。しかし、この生物学的効果の比（RBE）を定量的に評価するためには、大規模な生物実験が高度な数値シミュレーションが必要となり、これまでそのような研究は行われてこなかった。したがって、内照射療法の治療計画では、現在、経験的に決められた RBE が使われている。

一方、外照射療法、特に重粒子線治療に対しては、実験、理論の両面からその RBE を評価するための様々な研究が行われてきた。特に理論研究では、マイクロ線量の不均一性を考慮した RBE 計算手法がいくつか考案され、実際の治療計画に応用されている。これらのモデルを発展させ、研究代表者は、本研究実施前に当時最新のシミュレーション技術と数学モデルを駆使した独自の細胞生存率評価モデル DSMK (Double Stochastic Microdosimetric Kinetic) モデルを構築していた。

DSMK モデルの特徴は、クロマチドメインと細胞核の 2 つのスケールに対するマイクロ

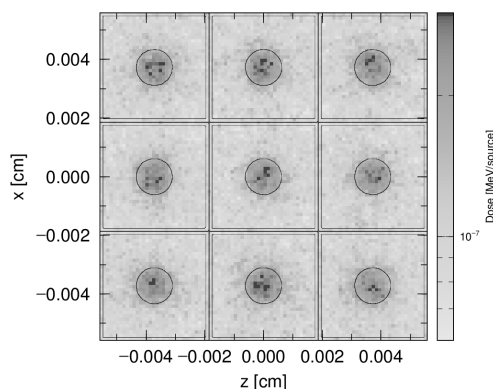


図 1 球状の細胞核を持つ立方体の細胞を格子状に整列させ、細胞核にのみ線源 (^{131}I) を取り込んだときの線量分布を PHITS で計算した結果。円が細胞核、四角が細胞を示し、色の濃い部分（細胞核内に集中）が線量の高い領域を表す。

線量の不均一性を、その確率密度分布に基づいて数学的に表現し、その結果から細胞生存率を統計学的に計算する点にある。このモデルを使えば、細胞の生物学的な特性を表すわずか 5 つのパラメータより、全ての外部照射条件に対する細胞生存率を理論的に予測することが可能となる。研究代表者は、このモデル計算により、LET、イオン種、吸収線量の違いによる RBE の違いが、マイクロ線量の不均一性の違いに起因することを明らかにした。

しかしながら、研究開始当時の DSMK モデルは、内部照射に適用できなかった。なぜなら、内部照射に対するマイクロ線量の確率密度分布は、薬剤が細胞のどの部位（細胞核、細胞質、細胞外など）に取り込まれるかに依存し、外部照射のように画一的なモデルでは計算できないためである。また、BNCT や放出核種を利用した RI 内用療法では、薬剤を取り込んだ細胞のみが選択的に照射されるため、その治療効果推定のためには、当時の DSMK モデルでは無視していた非標的効果（バイスタンダー効果¹）を考慮する必要があった。

2. 研究の目的

このような背景から、我々は、DSMK モデルにバイスタンダー効果や薬剤不均一性効果を組み込むことにより、細胞核などマイクロ線量の不均一性の違いから外照射療法と比べた内照射療法の RBE を理論的に決定することを目的とした研究を実施した。

3. 研究の方法

DSMK モデルにバイスタンダー効果を組み込むため、まず、バイスタンダー効果単独による細胞生存率を表現する新たな数理モデルを開発した。その際、以下の仮定を導入した。正常細胞に放射線を照射すると、その細胞核線量に応じて一部の細胞がバイスタンダーシグナル（BS）発信細胞となる。BS は、ある範囲内に一定の濃度で拡散する。正常細胞は、その場所における BS 濃度に応じて BS 受信細胞となる。BS 受信細胞の中で、その細胞核線量があるしきい値以下のものは、一定の割合で影響（アポトーシス）を発現する。これらの仮定に基づいて、DSMK モデルと同じく細胞核線量の確率密度分布を入力情報とした数式を考案し、数式で必要となるパラメータを過去において実施されたバイスタンダー効果による細胞生存率測定結果 (Tomita et al. 2010 Radiat Res 173: 380, Hamada et al. Hamada et al. 2008 Biol Sci Space 22: 46) を用いて決定した。また、

¹非照射細胞が照射細胞から発信されるなんらかのシグナルを受信することにより、細胞自死（アポトーシス）などの影響を受ける効果

開発した数理モデルを DSMK モデルに組み込むことにより、標的効果と非標的効果による細胞生存率を同時に評価可能とした。

また、BNCT や 線源を用いた RI 内用療法は、放射線抵抗性がんに対して適用される場合が多いため、アポトーシス抑制因子 Bcl-2 過剰発現による放射線抵抗性効果を考慮できるように DSMK モデルを改良した。具体的には、各細胞を Bcl-2 過剰発現の有無で2つのグループに分類し、過剰発現している細胞グループの生存率は、過剰発現していない細胞グループの生存率からアポトーシスによる効果を差し引くようにした。そして、改良したモデルで必要となるパラメータを過去において実施された Bcl-2 過剰発現細胞の細胞生存率測定結果 (Hamada et al. 2008 Radiother Oncol 89: 231) を用いて決定した。

さらに、薬剤が細胞の特定部位 (細胞核、細胞質、細胞外) に集中した場合や、薬剤濃度が細胞間で不均一になった場合の細胞核線量確率密度分布を計算する手法を構築し、DSMK モデルを内部照射に適用できるように改良した。具体的には、任意の3次元体系内における放射線挙動を解析可能なモンテカルロ計算コード PHITS を改良し、内部照射の放射線場を的確に再現できるようにした。そして、その改良した PHITS を用いて細胞の特

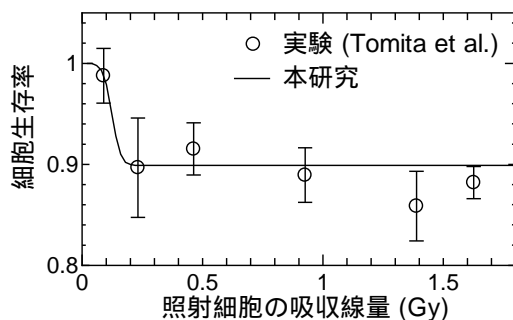


図2 X線マイクロビームを用いて特定の細胞のみ照射した場合の非照射細胞生存率

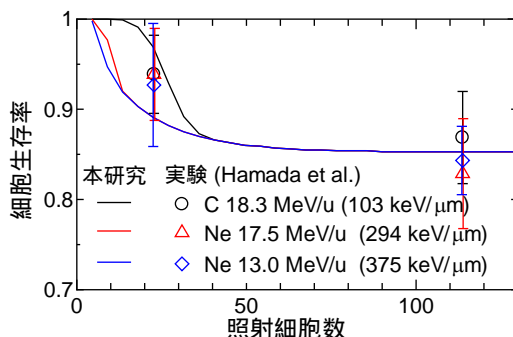


図3 重イオンマイクロビームを用いて特定の細胞のみ照射した場合の非照射細胞生存率

定部位に薬剤が集中した場合の放射線挙動を解析し、その結果を薬剤濃度分布に基づいて重ね合わせるにより、任意の細胞内及び細胞間薬剤分布を持つ細胞核線量の確率密度分布を計算可能とした。そして、改良した DSMK モデルで必要となるパラメータを、2種類の BNCT 薬剤 (BSH と BPA) を投与した担がんマウスの中性子照射実験結果 (Masunaga et al. 2014 Springerplus 3: 128) を用いて決定した。

4. 研究成果

図2及び3にマイクロビームを用いて測定したバスタンダー効果による非照射細胞の生存率を示す。図2は、照射する細胞数を固定してその吸収線量を変化させた場合、図3は、照射細胞の吸収線量を固定してその細胞数を変化させた場合の結果である。図より、吸収線量、照射細胞数ともあるしきい値を超えると細胞生存率が下がる傾向にあり、計算値は、その傾向をよく再現できることが分かる。

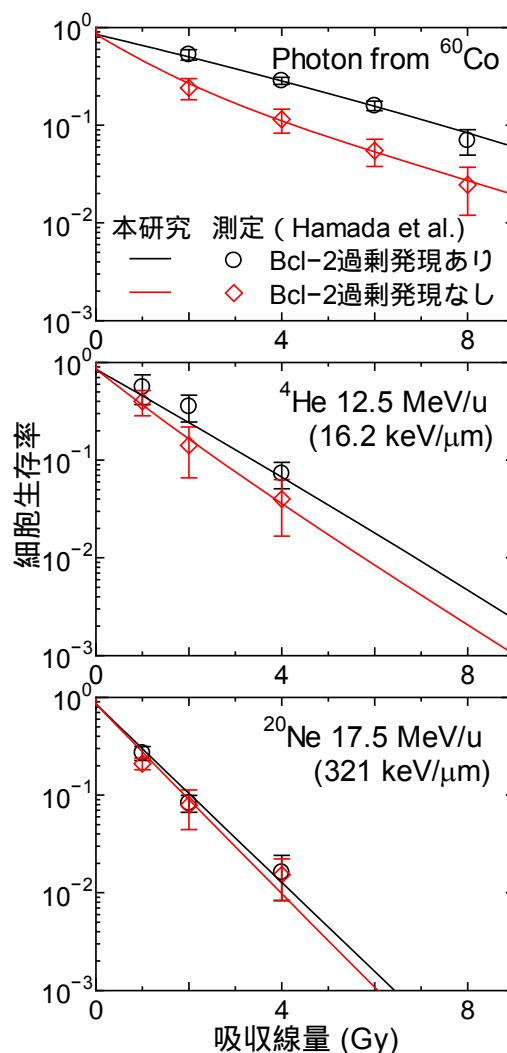


図4 Bcl-2 過剰発現細胞と通常細胞に光子、He 及び Ne イオンを照射した場合の細胞生存率

図4に Bcl-2 過剰発現の有無による細胞生存率の違いを示す。Bcl-2 が過剰発現すると、光子など電離密度の低い放射線に対しては細胞生存率が有意に高くなるが、Ne イオンなど電離密度が高い放射線に対しては、Bcl-2 過剰発現による効果はほとんど見られない。図より、本研究で改良した DSMK モデルは、この傾向をよく再現できることが分かる。

図5に、2種類の BNCT 薬剤 (BSH と BPA) を投与した担がんマウスに中性子を照射し、取り出した腫瘍細胞の細胞生存率を測定した結果と本研究による計算値の比較を示す。一般に、BPA は細胞内に取り込まれるため、腫瘍内平均線量が同じであれば、細胞膜に吸着する BSH と比べて治療効果が高い (細胞生存率が低い) ことが知られており、図より、測定・計算ともにこの傾向を再現していることが分かる。図6に、図5に示した細胞生存

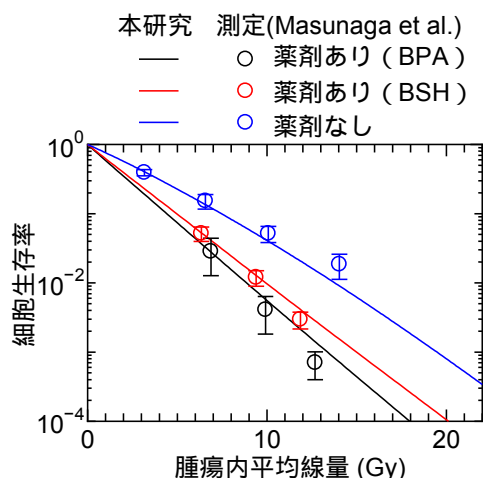


図5 2種類の BNCT 薬剤 (BSH と BPA) を投与した担がんマウスに中性子を照射し、取り出した腫瘍細胞の細胞生存率を測定した結果と本研究による計算値の比較

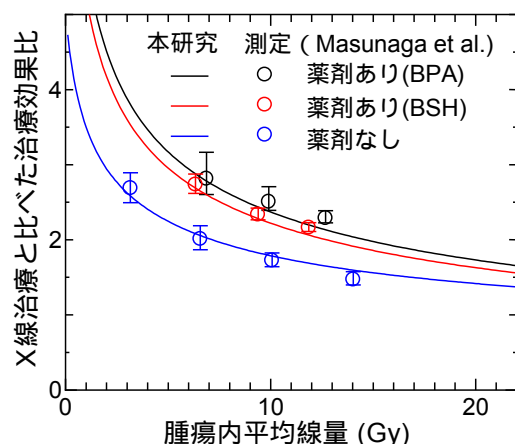


図6 図5に示した細胞生存率を解析して導出した BNCT の X 線治療と比べた治療効果比

率を解析して導出した BNCT の X 線治療と比べた治療効果比を示す。図より、BNCT 薬剤 (特に BPA) を投与することにより治療効果比が高くなるが、その効果は、線量が高くなるに従って減衰することが分かる。本成果により、ミクロ線量の不均一性に基づいて内照射療法 (BNCT) の治療効果比が世界で初めて理論的に評価可能となった。

今後は、改良した DSMK モデルと PHITS を組み合わせ、BNCT や RI 内用療法の治療計画システムを開発する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

T.Sato and N.Hamada, Model Assembly for Estimating Cell Surviving Fraction for Both Targeted and Nontargeted Effects Based on Microdosimetric Probability Densities, PLOS ONE, 9:e114056 (2014), DOI: 10.1371/journal.pone.0114056, 査読有

〔学会発表〕(計 5 件)

佐藤達彦, 浜田信行, 熊田博明, 長谷川純崇, 坂下哲哉, RI 内用療法及び BNCT の生物学的効果比に関する理論的研究, 放射線影響学会第 59 回大会, 2016 年 10 月 26-27 日, 広島 JMS アステールプラザ (広島県広島市)

T.Sato, 他 12 名, Recent improvements of the PHITS code, 13th International Conference on Radiation Shielding (ICRS-13), Oct. 3-7, 2016, パリ (フランス)

T.Sato, N.Hamada, T.Sakashita, Characterization of microbeam and broadbeam fields in the same framework using microdosimetric probability density, 12th International Workshop on Microbeam Probes of Cellular Radiation Response (IWM2015), May 30 - June 1, 2015, 若狭湾エネルギー研究センター (福井県敦賀市)

T.Sato, N.Hamada, H.Kumada, Role of Bcl-2 overexpression and nontargeted effect in the estimate of RBE-weighted doses for heavy ion therapy and BNCT, 15th International Congress of Radiation Research (ICRR2015), May 24-29, 2015, 京都国際会館 (京都府京都市)

佐藤達彦, 浜田信行, マイクロドジメトリに基づく標的・非標的効果を同時に考慮可能な細胞生存率評価モデル, 日本放射線影響学会第 57 回大会, 2014 年 10 月 1-3 日, かごしま県民交流センター (鹿児島県鹿児島市)

〔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

佐藤 達彦 (SATO, Tatsuhiko)
国立研究開発法人 日本原子力研究開発
機構・原子力科学研究部門 原子力基礎工
学研究センター・研究主幹
研究者番号：30354707

(2) 研究分担者

熊田 博明 (KUMADA, Hiroaki)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：30354913

(3) 研究協力者

浜田 信行 (HAMADA, Nobuyuki)
一般財団法人 電力中央研究所・放射線安
全研究センター・主任研究員
長谷川 純崇 (HASEGAWA, Sumitaka)
国立研究開発法人 量子科学技術研究開発
機構・放射線医学総合研究所・チームリー
ダー