

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 29 日現在

機関番号：30108

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21313

研究課題名(和文) 生物学的効果を最適化した放射線治療に向けたバイスタンダー効果誘発機構の解明

研究課題名(英文) Bystander effect induction mechanisms for radiotherapy optimizing biological effect

研究代表者

佐々木 恒平 (Sasaki, Kohei)

北海道科学大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：20736376

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は計算機シミュレーションを用いて放射線影響を推定する手法の開発を目指したものである。現象を数理モデルとし計算機シミュレーションを行うことにより、細胞生物学や分子生物学で得られた知見を横断的に解析することが可能となる。本研究で得られた新たな知見は放射線被ばくによる生体への影響解析や、放射線治療効果の予測に応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：This research aims to develop a method to estimate radiation effects using computer simulation. By conducting computer simulation using the phenomenon as a mathematical model, it becomes possible to cross-analyze knowledge obtained by cell biology and molecular biology. New findings obtained in this research can be applied to analysis of effects on living cells due to radiation exposure and prediction of radiotherapy effect.

研究分野：放射線生物学

キーワード：バイスタンダー効果

1. 研究開始当初の背景

(1) 放射線誘発バスタンダー効果

1992年 Nagasawa and Little によって報告されたバスタンダー効果(BE)は、放射線照射を受けた細胞の近傍にある非照射細胞が、照射細胞と同様な応答を示す現象であり、放射線適応応答、放射線ホルミシスとならび重要視されている。BEでは照射細胞から非照射細胞へ細胞間シグナル伝達が起こり、非照射細胞にDNA損傷、染色体異常、細胞死といった放射線照射と同様の反応が出現する。Nagasawa and Littleの報告から20年余りの間で、多くの研究者によって目覚ましい成果が蓄積されており、細胞・遺伝子レベルでのメカニズムが明らかになってきた。

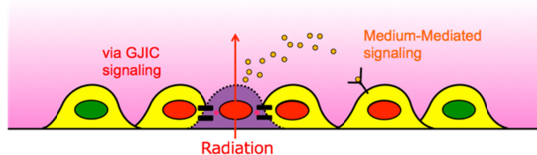


図1 シグナル伝達経路

(2) BEシグナル伝達の概要

現在、BEには二つのシグナル伝達経路の存在が報告されている。一つ目は細胞外(培地中)をサイトカインなどの可溶性因子が拡散して移動することによる培地経由(Medium-mediated: MM)シグナル伝達である(図1)。二つ目は、接触した細胞間に形成したギャップ結合を通じて小分子やイオンなどのシグナルが伝達する、ギャップ結合間シグナル伝達(Gap Junctional Intercellular Communication: GJIC)である(図1)。しかし、BEを媒介するシグナルの正体、またその伝達速度、伝達距離といったシグナル伝達システムの動態については未だに明らかになっていない。そのため、体内でBEを抑制、または促進するといった医療応用には課題が多く残されている。

(3) 先行研究

これまで研究を進めて行く上で、申請者は低密度細胞培養環境における細胞照射実験を模擬する確率的モデルを構築し、培地経由シグナル伝達によるBEの再現に成功した。従来の低線量照射実験では、細胞への放射線のエネルギー付与を同じ厚みの水に対する吸収線量で定義していた。しかしこのような照射実験では吸収線量ではなく、微視的線量付与モデル(Microdosimetric-Kinetic model: MKモデル)に基づき、線量確率密度で考える必要がある。申請者のグループでは、MKモデルによるミクロな線量付与から細胞生存率を推定する研究を行ってきた。

BEは、100 mGy以下の低線量域に特有の現象として考えられてきた。しかし最近では10 Gy以上の高線量を照射した細胞からのシグナル伝達により、周囲のがん細胞の細胞死を促進し、治療効果を高めるとの報告もある。

そのため、本研究で目指すBEの誘発メカニズムの解明は、放射線治療における正確な標的体積の設定、生物学的に有効な線量による治療計画、さらには腫瘍内部の放射線感受性を反映した線量可変照射(Dose Painting)の高度化に大きく貢献すると確信し、これからの熱い思いに胸を膨らませている。

2. 研究の目的

本研究ではバスタンダー効果を誘発するメカニズムを数理シミュレーションによって明らかにし、放射線治療への応用へと展開するための研究基盤を確立することが目的である。

3. 研究の方法

本研究では計算機シミュレーションと細胞実験により、BEのシグナル伝達動態の解析し、シグナル物質の実体を解明する。さらに線量とBE進展範囲の関係を調査する。研究の進め方として、二つのシグナル伝達経路を組み込んだ数理モデル(図2)を開発し、シグナル伝達動態を解析する。さらに細胞周期を導入し、MKモデルに基づきDNA損傷数から細胞の運命を推定する。ミクロレベルのモンテカルロシミュレーションによって細胞内線量付与を計算し、放射線量とバスタンダー効果の進展範囲との関係を解析する。

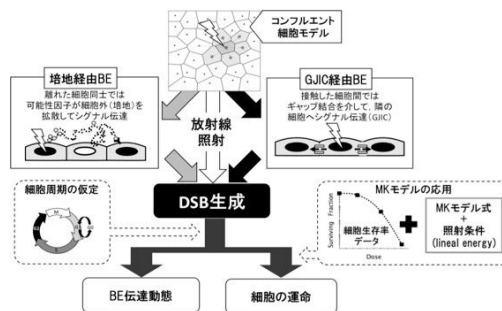


図2 BEシミュレーション概略

4. 研究成果

上記の2つのスキームに沿って研究を遂行し、以下の成果を得た。

二つのシグナル伝達経路を組み込んだ数理モデルの解析によって、生体内の細胞環境により近づけたシミュレーションが可能となった(図3)。このシミュレーションでは、2種類の細胞間シグナル伝達をモデル化した。そのため、照射された細胞からの距離と照射後経過時間の二つの変数でBEを解析することが可能となった。

Geant4-DNAコードを用いて、DNAレベルでの放射線(本研究では電子線)によるエネルギー付与の計算を行った。このDNAレベルでの計算に先立ち、Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS)ver.2.88を用いて細胞照射実験

における二次電子エネルギーをシミュレーションによって求めた。得られた二次電子エネルギーを入力として、Geant4-DNA で細胞内の飛跡解析計算を行うことでDNA 損傷を推定した。

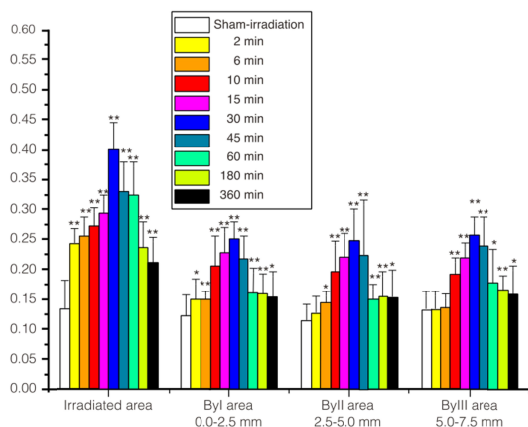


図3 シミュレーション結果

本研究は計算機シミュレーションを用いて放射線影響を推定する手法の開発を目指したものである。現象を数理モデルとし計算機シミュレーションを行うことにより、細胞生物学や分子生物学で得られた知見を横断的に解析することが可能となる。

本研究で得られた新たな知見は放射線被ばくによる生体への影響解析や、放射線治療効果の予測に応用が期待できる。

### 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)

Modeling cell survival and change in amount of DNA during protracted irradiation, Y. Matsuya, K. Tsutsumi, K. Sasaki, Y. Yoshii, T. Kimura and H. Date, J Radiat Res. 2017 May; 58(3): 302-312. (査読あり)

Integrated Modelling of Cell Responses after Irradiation for DNA-Targeted Effects and NonTargeted Effects, Scientific Reports, 8, 1-14, 2018. (査読あり)

[学会発表] (計11件)

Stochastic modeling of intercellular signaling for estimating DNA damage with confluent cell monolayers, Kohei Sasaki, 15th International Congress of Radiation Research (ICRR2015) Symposium " Re-evaluation of Biological Targets of Radiationinduced Cell Killing" (招待講演)(国際学会), 2015.

Estimation of DNA damage kinetics in both targeted and nontargeted cells using a stochastic model with the microdosimetric analyses, K. Sasaki, Y. Matsuya and H. Date, 2016 Annual meeting of Radiation Research Society (国際学会), 2016.

Biophysical modeling for targeted and non-targeted effects on cells after irradiation, Matsuya Y, Sasaki K, Yoshii Y and Date H, International Conference on Medical Physics 2016 (ICMP2016) (国際学会), 2016.

CELL-KILLING MODEL IN CONSIDERATION OF DNA DAMAGE REPAIR AND CELL PHASE, Y. Matsuya, Y. Yoshii, K. Sasaki and H. Date, ESRAH2016 (国際学会), 2016. THE EFFECT OF SECONDARY ELECTRON ON DNA DOUBLE-STRAND BREAKS AFTER PHOTON IRRADIATION, Y. Yoshii, Y. Matsuya, K. Sasaki and H. Date, ESRAH2016 (国際学会), 2016.

Investigation of cell survival under protracted exposure for various dose rates in consideration of cell cycle distribution, Yusuke Matsuya, Stephen J. McMahon, Kaori Tsutsumi, Kohei Sasaki, Yuji Yoshii, Ryosuke Mori, Joma Oikawa, Hiroyuki Date, Kevin M. Prise, 第60回大会日本放射線影響学会, 2017.

A simulation study for both of the targeted and untargeted effect on the uniformly irradiated cells, Kohei Sasaki, ERRS and GBS 2017 (招待講演) (国際学会), 2017.

生物学的影響を考慮した新たな CT 被ばく線量評価指標の検討, 谷口 広夢, 小林 穂乃香, 関口 綾乃, 成田 明里咲, 真田 哲也, 渋谷 幸喜, 佐々木 恒平, 日本放射線技術学会北海道支部第73回秋季大会, 2017.

DNA 損傷シミュレーションによる臓器線量評価法の検討, 小林 穂乃香, 谷口 広夢, 関口 綾乃, 成田 明里咲, 真田 哲也, 渋谷 幸喜, 佐々木 恒平, 日本放射線技術学会北海道支部第73回秋季大会, 2017.

低酸素細胞の放射線抵抗性の解明に向けたモンテカルロシミュレーション(I. 直接効果), 関口 綾乃, 成田 明里咲, 小林 穂乃香, 谷口 広夢, 真田 哲也, 八重樫 祐司, 佐々木 恒平, 日本放射線技術学会北海道支部第73回秋季大会, 2017.

低酸素細胞の放射線抵抗性の解明に向けたモンテカルロシミュレーション(II. 間接効果), 成田 明里咲, 関口 綾乃, 谷口 広夢, 小林 穂乃香, 真田 哲也, 八重樫 祐司, 佐々木 恒平, 日本放射

線技術学会北海道支部第73 回秋季大会,  
2017.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

佐々木 恒平 ( Sasaki , Kohei )

北海道科学大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：20736376