

令和元年5月31日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16440

研究課題名(和文) Geant4を用いた体内病変線量の同定法開発

研究課題名(英文) The development of internal dose calculation using Geant4

研究代表者

赤坂 浩亮(Hiroaki, Akasaka)

神戸大学・医学部附属病院・特命助教

研究者番号：20707161

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：シミュレーションの環境設定として、PC上にGeant4-DNAをインストールし、フルモンテカルロシミュレーション、放射線照射に伴う活性酸素種の検出ができるように、C++でコードを作成した。このシミュレーション環境を用いて、実測とシミュレーションにおける活性酸素種の生成量の差、付与線量の差を評価検討した。実際のジオメトリの状況では、ナノ粒子の密度が低すぎ、活性酸素種、付与線量に差にナノ粒子の影響は認められなかった。絶対線量の測定には線量計を用い、シミュレーション内での計算と比較した。結果、実測とシミュレーションの対応付けに成功した。今後は、この係数を用いて、線量分布の計算に移りたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、生物学的なアプローチと物理学的なアプローチ(シミュレーション)を併用することにより、正確に腫瘍が付与される放射線の線量を同定することが可能となる。シミュレーションを用いることにより、様々な状況に対して臨機応変に対応でき、身体のあるとあらゆる腫瘍が付与される実際の線量の同定が可能となる。我々は本研究課題において、放射線増感剤と放射線を併用したときの腫瘍組織が付与される実際の線量を実験室レベルで推測することに成功した。生物学的・物理学的な背景も踏まえて処方線量を決定することは、より安全かつ治療効果の高い放射線治療を患者に提供できるようになるので、倫理面から考えてもその意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：Geant4-DNA was installed on a PC as a simulation environment setting, and code was written in C++ so that full Monte Carlo simulation and detection of reactive oxygen species accompanying radiation could be performed. Using this simulation environment, we evaluated and examined the difference between the amount of reactive oxygen species generated and the difference between the applied dose and the actual measurement. In the situation of the actual geometry, the density of the nanoparticles was too low, and the effect of the nanoparticles was not recognized in the reactive oxygen species and the applied dose. Dosimeters were used to measure the absolute dose and were compared with the calculations within the simulation. As a result, matching of actual measurement and simulation succeeded. In the future, I would like to move on to calculation of dose distribution using this coefficient.

研究分野：放射線科学

キーワード：Geant4 放射線治療 ナノ粒子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本の死亡率 1 位はがんで全死亡率の 30%を上回っており、さらに高齢化が急激に進んでいることも影響し、より低侵襲で治療率の高い治療法の開発が望まれている。放射線治療は低侵襲の代表であり、その優れた治療精度のために次世代のがん治療の筆頭となっている。一方、膵がんは現在においても切除不能例ではほぼ生存率がゼロであり、最も根治が難しい腫瘍の一つであり、膵がんに対する有効な治療法の開発が求められている。我々はこれまでの研究により、膵がん治療に有効な放射線増感剤、膵がんの放射線治療時に有効な医療材料を開発し、世界的に高い評価を得ている。放射線増感剤と放射線を併用することで抗腫瘍効果の増強は認められたが、実際に腫瘍に付与されている放射線の線量は不明であり、患者に高精度の放射線治療を提供するためには解決しなければならない課題である。

### 2. 研究の目的

膵がんを代表とする腹部難治がんの治療成績は世界的にもまだ低いままである。これまで我々は、腹部難治腫瘍に対する新たな治療法をいくつも開発してきた。中でも新規医療材料と放射線増感剤の研究では全く新しい医療素材、放射線増感剤を開発し、世界的に高い評価を得ている。我々の研究から、放射線増感剤と放射線を併用した時の抗腫瘍効果の増強効果は実証されているが、実際に腫瘍に付与される放射線の線量については、今まで研究されていないのが課題である。この課題を解決するために、本研究では放射線増感剤と放射線を併用したとき、腫瘍に付与されている実際の線量の同定法の開発をシミュレーションを利用して行い、今後の臨床応用へ発展させたい。

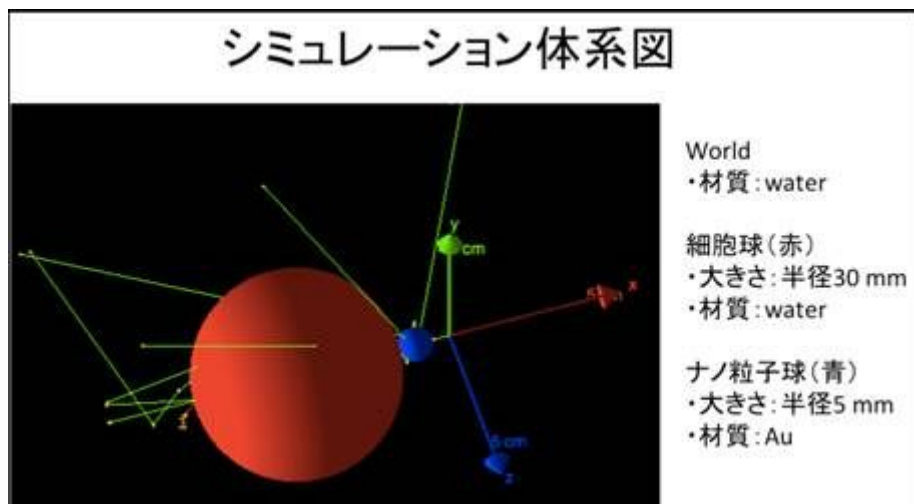
### 3. 研究の方法

本研究では、放射線治療時に腫瘍が付与される実際の放射線の線量を計算するシミュレーション法の開発を行うために、以下の 4 点から研究計画する。

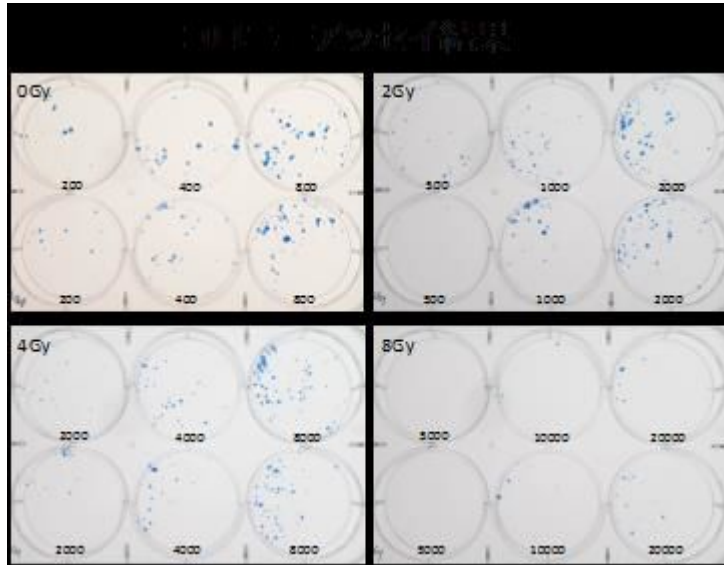
- シミュレーションの環境設定を行う: PC 上に照射室、がん細胞、金属ナノ粒子を作成する。
- 実測定における細胞照射実験: がん細胞、正常細胞の Surviving Fraction カーブを取得する。
- シミュレーションにおける細胞照射実験: 計算により Surviving Fraction カーブを取得する。
- 実測定とシミュレーションを比較校正することにより、実際に細胞が付与される線量を同定する。

### 4. 研究成果

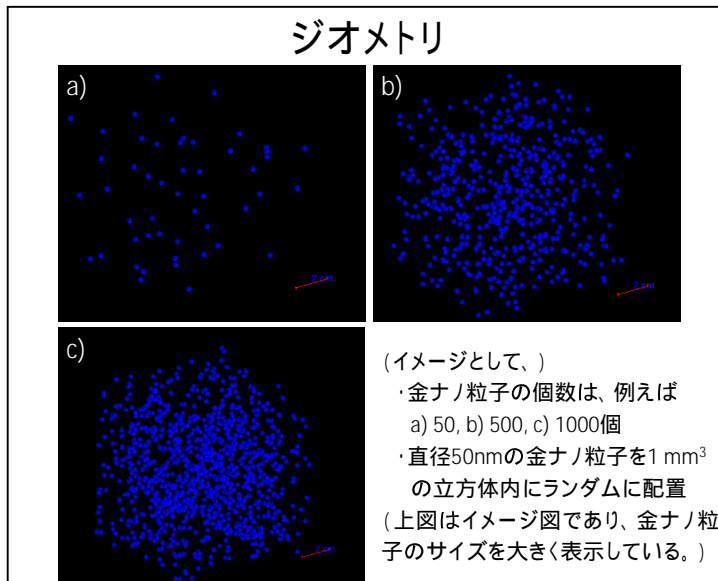
シミュレーションの環境設定として、PC 上に Geant4-DNA をインストールし、フルモンテカルロシミュレーションができるように、C++ でコードを作成した。さらに、シミュレーション内で細胞とナノ粒子を定義し、放射線照射に伴う活性酸素種の検出ができるようにプログラミングを行った(下図)。



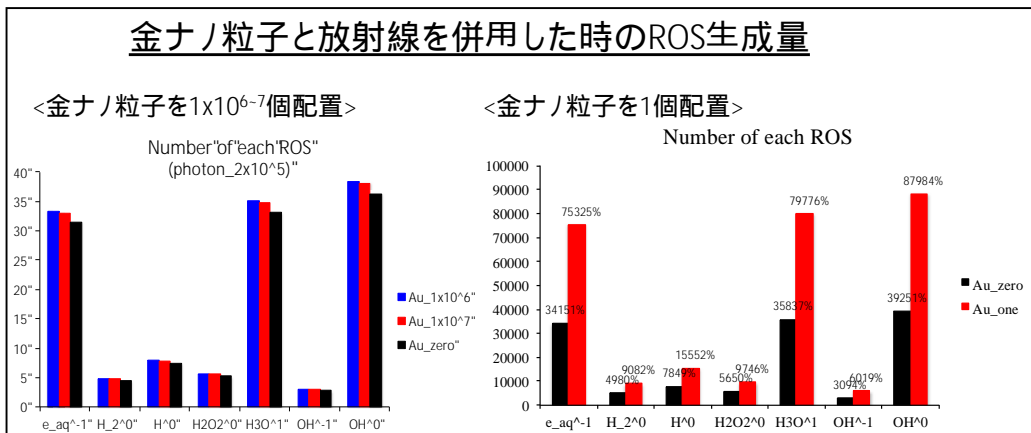
コロニーアッセイ法を用いて、細胞の生存率を測定した(下図)。照射線量を 0, 2, 4, 8 Gy と設定し、金ナノ粒子併用時の抗腫瘍効果、放射線増感効果を検討した(下図)。結果、すべての群において、有意な差は認められなかった。原因として、添加した金ナノ粒子の濃度が低く、放射線照射による殺細胞効果のほうが大きかったためであると考えられる。



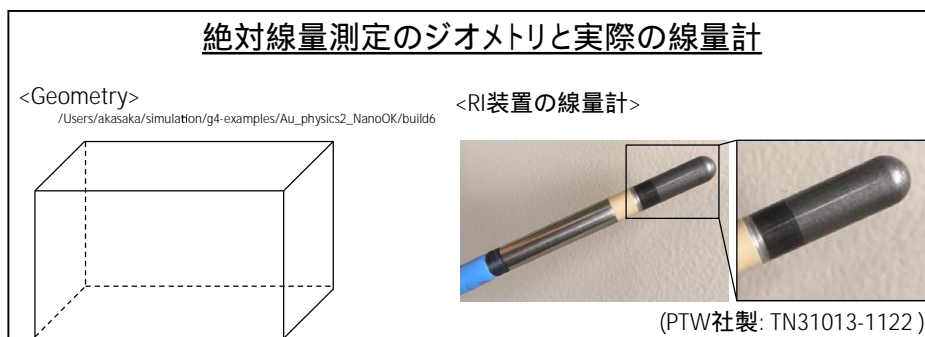
シミュレーションを用いて、実測とシミュレーション値の活性酸素種の生成量の差、付与線量の差を評価検討した。計算ジオメトリは下図の通り、特定の領域の中にナノ粒子が充満しているものとした。



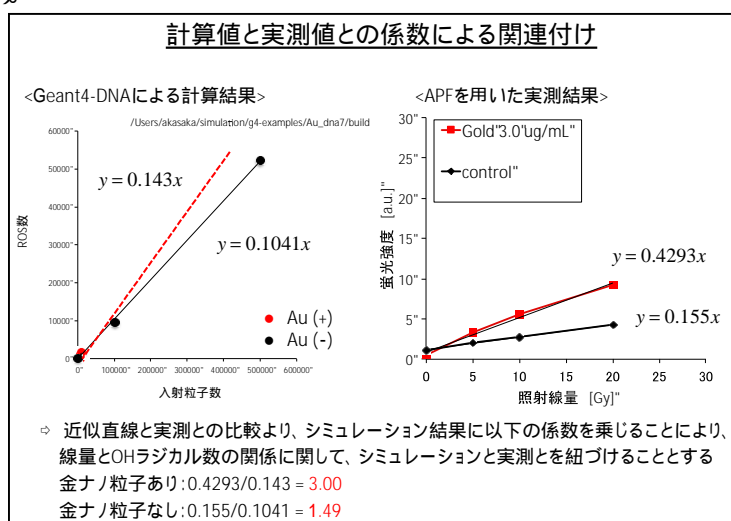
上記のジオメトリにおいてシミュレーションを行い、計算領域内で生成される活性酸素種の個数を算出した(下図)。なお、比較のために金ナノ粒子1個に確実に放射線が入射するようなジオメトリも作成し、活性酸素種の生成効率についても検討した。結果、ナノ粒子に確実に放射線が入射するような理想形で活性酸素種の生成量が高かった。実際のジオメトリの状況では、ナノ粒子の密度が低すぎ、活性酸素種、付与線量に差にナノ粒子の影響は認められなかった。



絶対線量の測定には下図右の線量計を用い、シミュレーション内では下図左のように計算を設定した。



結果、活性酸種としては最も生成量の多いヒドロキシラジカルを APF 試薬を用いて測定した。ナノ粒子を添加したことによる線量増加は活性酸素種に比例すると仮定し、活性酸素種と線量増加分は比例関係にあると仮定した。従い、計算による結果と実測による結果との対応付けに成功した(下図)



## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 7 件)

1. Aoi Yoshida, **Hiroaki Akasaka**, Toshifumi Takeuchi, et al., Gold Nanoparticle-Incorporated Molecularly Imprinted Microgels as Radiation Sensitizers in Pancreatic Cancer, *ACS Appl. Bio Mater.*, (2019), In press
2. Yasuyuki Shimizu, **Hiroaki Akasaka**, Ryohei Sasaki, et al., Amelioration of Radiation Enteropathy by Dietary Supplementation With Reduced Coenzyme Q10, *Adv Radiat Oncol.*, (2019), No. 4, pp. 237-245
3. Raizulnasuha Abdul Rashid, **Hiroaki Akasaka**, Wan Nordiana Rahman, et al., Radiosensitization effects and ROS generation by high Z metallic nanoparticles on human colon carcinoma cell (HCT116) irradiated under 150 MeV proton beam., *OpenNano*, (2019), 4(100027)
4. Ryo Nishikawa, Kenji Yoshida, **Hiroaki Akasaka**, Ryohei Sasaki, et al., Comparison of dosimetric parameters in the treatment planning of magnetic resonance imaging-based intracavitary image-guided adaptive brachytherapy with and without optimization using the central shielding technique., *J Radiat Res*, (2018), pp. 316-326
5. Yasuyuki Shimizu, **Hiroaki Akasaka**, Ryohei Sasaki, et al., Evaluation of a Small Animal Irradiation System for Animal Experiments Using EBT3 Model GAFCHROMICTM Film., *Kobe J Med Sci*, (2018), 63(3): E84-91
6. Masao Nakayama, Hideki Nishimura, **Hiroaki Akasaka**, Ryohei Sasaki, et al., Clinical log data analysis for assessing the accuracy of the CyberKnife fiducial-free lung tumor tracking system., *Pract Radiat Oncol*, (2018), 8(2): e63-70

7. TY Wang, Takeaki Ishihara, **Hiroaki Akasaka**, Ryohei Sasaki, et al., Application of dual-energy CT to suppression of metal artefact caused by pedicle screw fixation in radiotherapy: a feasibility study using original phantom., *Phys Med Biol.*, (2017), 62(15), pp. 6226-6245

〔学会発表〕(計 15 件)

1. Naritoshi Mukumoto, Ryuichi Yada, Yasuyuki Shimizu, Keisuke Okumura, Tianyuan Wang, Saki Osuga, Hiroaki Akasaka, Toshiaki Minami, Yuichi Aoyama, Ryohei Sasaki, Assessment of adaptive radiation therapy with deformable image registration software, 第 113 回日本医学物理学会学術大会, 2017
2. 吉田 賢史, 古川 順也, 宮脇 大輔, 石原 武明, 上 蘭 玄, 赤坂 浩亮, 西谷 隆治, 藤澤 正人, 佐々木 良平, 当院における低・中リスク前立腺癌に対するヨード永久刺入療法の治療成績, 日本放射線腫瘍学会小線源部会第 19 回学術大会, 2017
3. Naritoshi Mukumoto, Ryuichi Yada, Yasuyuki Shimizu, Keisuke Okumura, Tianyuan Wang, Saki Osuga, Hiroaki Akasaka, Yuichi Aoyama, Ryohei Sasaki, Assessment of adaptive radiation therapy with deformable image registration software, AAPM 59th Annual Meeting & Exhibition, 2017
4. Ryuichi Yada, Naoki Hayashi, Naritoshi Mukumoto, Hiroaki Akasaka, Ryohei Sasaki, Influence of the applied voltage on the ion recombination correction factor using the two-voltage technique in FFF beams, AAPM 59th Annual Meeting & Exhibition, 2017
5. Hiroaki Akasaka, Naritoshi Mukumoto, Ryuichi Yada, Tianyuan Wang, Yasuyuki Shimizu, Saki Osuga, Yuichi Aoyama, Ryohei Sasaki, The process of the determination of Dosimetric leaf gap and Transmission for VMAT using TrueBeamTM STx, 8th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, 2017
6. 清水 康之, 棕本 成俊, 赤坂 浩亮, 矢田 隆一, 王 天縁, 大須賀 彩希, 宮脇 大輔, 佐々木 良平, 還元型コエンザイム Q10 による腸管の有害事象軽減の検討, 日本放射線腫瘍学会第 30 回学術大会, 2017
7. 大須賀 彩希, 犬伏 祥子, 赤坂 浩亮, 棕本 成俊, 清水 康之, 王 天縁, 宮脇 大輔, 吉田 賢史, 石原 武明, 佐々木 良平, メタボロミクスにおける放射線消化管機能不全指標の解明, 日本放射線腫瘍学会第 30 回学術大会, 2017
8. 中山 雅央, 赤坂 浩亮, 棕本 成俊, 荻野 千秋, 西村 勇哉, 森田 健太, 佐々木 良平, 金ナノ粒子との比較による過酸化チタンナノ粒子の放射線増感効果の有用性の検討, 日本放射線腫瘍学会第 30 回学術大会, 2017
9. 王 天縁, 石原 武明, 吉田 直基, 角谷 賢一郎, 宮脇 大輔, 吉田 賢史, 赤坂 浩亮, 棕本 成俊, 矢田 隆一, 青山 裕一, 高橋 哲, 佐々木 良平, Novel application of Dual Energy CT for the suppression of metal artifact in Radiotherapy, 日本放射線腫瘍学会第 30 回学術大会, 2017
10. 北山 雄己哉, 山田 託也, 赤坂 浩亮, 西村 勇哉, 五十嵐 一紀, 松本 有, 佐々木 良平, 竹内 俊文, In situ ステルス性獲得にもとづく長期血中滞留性金ナノ粒子内包分子インプリントナノゲルの創製, 第 40 回日本バイオマテリアル学会, 2018
11. 北山 雄己哉, 山田 託也, 木口 健太郎, 吉田 碧衣, 赤坂 浩亮, 西村 勇哉, 五十嵐 一紀, 松本 有, 佐々木 良平, 竹内 俊文, 放射線治療のための金ナノ粒子内包分子インプリントポリマーナノゲルの開発, 第 40 回日本バイオマテリアル学会, 2018
12. Naritoshi Mukumoto, Ryuichi Yada, Keisuke Okumura, Hiroaki Akasaka, Yasuyuki Shimizu, Tianyuan Wang, Saki Osuga, Takaharu Nishitani, Yuichi Aoyama, Ryohei Sasaki, Dosimetric accuracy of dose calculation algorithms for lung heterogeneity phantom, 第 115 回日本医学物理学会学術大会, 2018
13. Tianyuan Wang, Takeaki Ishihara, Atsushi Kono, Naoki Yoshida, Noriyuki Negi, Kenichiro Kakutani, Hiroaki Akasaka, Ryuichi Yada, Naritoshi Mukumoto, Daisuke Miyawaki, Kenji Yoshida, Ryohei Sasaki, Application of dual-energy CT to suppression of metal artifacts caused by spinal implant in radiotherapy, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018, 2018
14. Ryohei Sasaki, Hiroaki Akasaka, Tianyuan Wang, Yusuke Demizu, Takumi Fukumoto, 吸収性スパーサーの開発による体内空間可変治療: Space-modulated Particle therapy (SMPT)の開発, 第 21 回 菅原・大西記念 癌治療増感シンポジウム, 2018
15. Hiroaki Akasaka, Naritoshi Mukumoto, Ryuichi Yada, Keisuke Okumura, Masanori Miyamoto, Takaharu Nishitani, Katsusuke Kyotani and Ryohei Sasaki, Fundamental approach of magne2c resonance imaging using radiosensitizer nanoparticle (TiO2) as theranostic drug, 第 117 回医学物理学会学術大会, 2019

〔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：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究分担者  
研究分担者氏名：なし  
ローマ字氏名：なし  
所属研究機関名：なし  
部局名：なし  
職名：なし  
研究者番号(8桁)：なし

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：なし  
ローマ字氏名：なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。