

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07621

研究課題名(和文)陽子線照射の線量率とLET変動を同時に考慮した治療効果評価システムの開発

研究課題名(英文)Development of a therapeutic effect evaluation system that simultaneously considers the dose rate of proton beam irradiation and LET fluctuations

研究代表者

松浦 妙子(Matsuura, Taeko)

北海道大学・工学研究院・准教授

研究者番号：90590266

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：近年多くの陽子線治療施設が採用するスキャンニング照射法に対し、一回の照射に比較的時間を要する場合(寡分割治療、サイズの大きな体幹部腫瘍に対する呼吸同期照射など)に懸念される細胞の亜致死損傷回復による治療効果の低下量を予測する生物モデルを構築した。モデルを治療計画に搭載させ、照射時間延長が治療効果に与える影響を実用的に耐えうる計算コストで算出可能にした。モデルの精度向上のために細胞の亜致死損傷回復の線エネルギー付与依存性を計測した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の陽子線治療の進展として、物理的な照射精度の高度化に加え、生物線量分布の高精度化が重要視されている。これは、陽子線のLETの違いが治療効果に与える生物学的影響を考慮した治療を目指すものである。実際、治療成績に関する報告でも、LETと治療効果の相関が見られている。一方で、陽子線治療の高度化とともに、スキャンニング法を用いた動きのある部位への照射の割合が増えており、また、寡分割治療への試みも始まっている。このような治療では、照射時間の延長によって治療効果が低下する可能性がある。本研究はこれらの効果を同時に考慮できるモデルを構築し、症例に対する効果予測を可能にした。

研究成果の概要(英文)：In the scanning beam delivery of protons, different portions of the target are irradiated with different linear energy transfer protons with various time intervals and irradiation times. To evaluate the sublethal damage (SLD) repair effect in prolonged scanning proton irradiation using the biophysical model, we extended the dose protraction factor in the LQ model for the arbitrary number of different LET proton irradiations delivered sequentially with arbitrary time lags, referring to the theory of dual radiation action (TDRA). The model enables us to evaluate the biological effectiveness in clinical settings within a reasonable calculation time. In addition, we have performed the cell experiment using proton beam to investigate the LET dependence of the SLD repair time.

研究分野：陽子線治療物理

キーワード：陽子線生物効果

1 . 研究開始当初の背景

陽子線治療は、加速された陽子が患者に照射される際に体内で止まる位置に線量ピークを作り、その後方に線量を全く付与しないという優れた物理特性を利用した治療である。一方で、近年期待の高まる寡分割治療や、サイズの大きな体幹部腫瘍に対して呼吸同期照射を行う際など治療に比較的時間を要する場合、がん細胞の亜致死損傷回復により治療効果が低下する恐れがあり、生物学的考察も必要となってくる。

このような照射時間延長が治療効果に及ぼす影響については、1960年代に Elkind らが放射線を照射された細胞の亜致死損傷からの回復現象を報告して以来、*in vitro*、*in vivo* の両環境で様々な実験が行われてきた。これらの結果はおおむね、損傷回復が15分から30分程度で起こることを示唆していた。

陽子線治療において亜致死損傷回復が細胞生存率に与える影響を表す生物モデルとして、これまで主に Microdosimetric Kinetic Model (MKM) が用いられてきた (Hawkins, *Radiat. Res.*, 1994)。武井らや Manganaro らは、このモデルを連続的な陽子線照射に適用し、例えば後者においては前立腺症例に対して陽子線照射が10分間延長すると RBE は3%低下すると報告された (Manganaro *et al.*, *Med Phys.*, 2017)。

一方で、近年治療に用いられているスキヤニング照射法は、連続照射と異なり、腫瘍内で線量率および線エネルギー付与 (LET) が時間・空間的に複雑に絡み合った照射法であり、亜致死損傷回復のサイズも腫瘍内の位置に依存することが予想される。実際、同線量、同照射時間であっても線量率の詳細によって生物効果が変わることは荻野らによって実験的に示されている (Ogino *et al.*, *JRR*, 2005)。また、LET の差は細胞生存率の差のみならず、亜致死損傷回復の割合にも影響する。スキヤニング照射における生物効果を表すためには、これらの効果を同時に表現可能な生物モデルが必要であった。

2 . 研究の目的

本研究では、陽子線スキヤニング照射の線量率および LET の時空間構造が細胞生存率に与える影響について、実用に耐え得る計算時間で予測可能な生物モデルを構築し、これを用いて、患者体系において照射時間延長が陽子線生物効果に与える影響を明らかにする。また、細胞照射実験によって亜致死損傷回復の LET 依存性を求め、生物モデルの高精度化を図る。

3 . 研究の方法

(1) 生物モデル構築と患者体系における亜致死損傷回復の影響評価

生物モデルのベースとして Theory of Dual Radiation Action (TDRA) を用いた (Kellerer and Rossi, *Rad. Res.*, 1972)。このモデルは、陽子線治療において細胞生存率の線量に対する線形二次 (LQ) 的な振る舞いを説明するモデルとして知られている。Zaider と Rossi は、このモデルの一般形から、異なる2種類の LET を持つ放射線が時間をかけて連続照射される場合の細胞生存率を導いた (Zaider and Rossi, *Rad. Res.*, 1980)。ここで我々は、空間的に固定された位置で見た場合に、スキヤニング照射が LET の異なる陽子線の多重分割照射と見做せることに着目し、Zaider と Rossi の導いた式を多種 LET 放射線の多重分割照射に対応した形に拡張した (図1に概念図を示す)。スキヤニング照射に対応させて導いたモデル式を使い、水中の異なる深さの体積および患者体系における生物線量分布の特徴を明らかにし、また照射時間延長に対する生物効果の治療計画における予測値からの低下量を見積もった。

(2) 亜致死損傷回復による生物効果低下量の細胞固有パラメータ依存性

照射時間延長が治療効果に及ぼす影響をモデル予測する際に、細胞固有のパラメータが必要になる。このパラメータは細胞の種類や LET に依存するが、多くの先行研究においては、パラメータを固定値とした評価がなされてきた。ここでは、細胞固有パラメータとして α/β 比および回復半減期 $T_{1/2}$ を考え、これらの変動に対して生物効果低下量の見積もりがどのように変動するかを、上述の TDRA を基に導いたモデルを用いて調べた。

(3) 細胞照射実験を用いた亜致死損傷回復の LET 依存性解析

現在までに提案された亜致死損傷回復モデルは、回復半減期 $T_{1/2}$ を LET に依らない固定値としている。一方で、DNA 損傷からの修復経路は LET に依存することが知られており、これに伴って回復時間も変動すると考えられる。この変動を正確に生物モデルに取り入れるために、細胞照射実験によって異なる LET の陽子線照射に対する損傷回復時間を計測した。細胞株としては本邦において陽子線治療の相対的生物効果比 (RBE) 決定に用いられているヒト顎下腺由来腺癌細胞株 (HSG 細胞) を用いた。細胞照射実験は 2.5 Gy ずつの2分割照射 (合計 5 Gy) を複数の時間間隔 (最長 90 分) を取って行い、細胞生存率をコロニーアッセイ法によって算出した後、生物モデルでフィットした。ここで、LET 依存性を明らかにするため、複数の異なる LET の陽子線を用いて照射を行った。LET は、固体ファントム中の異なる深さに細胞を入れたフラスコを設置することによって調整した。

4. 研究成果

(1) 生物モデル構築

図1に構築したモデルを示す(記号と関数の定義は文献[1]に掲載). 細胞生存率(S)の指数関数の肩において,線量の1次の項はDNAの2重鎖切断が一本の陽子線トラックによって起こる現象,線量の2次の項は二本の独立した陽子線トラックによって切断が起こる現象を表しており,亜致死損傷回復が影響するのは後者である.ZaiderとRossiは2種の異なるLETを持つ放射線の照射に対する生存率として図1左に示すようなモデル式を導いた.Gに比例する項が1回目,もしくは2回目の分割照射内の放射線によるダメージ,Hに比例する項が最初の分割照射と2回目の分割照射の相互作用によるダメージを意味している.関数GやHは,回復半減期などに依存する関数である.我々はこれをスキャンニング照射に対応する多重分割多種LET照射に拡張させ,図1右に示すようなモデル式を導いた.詳細は割愛するが,この場合も線量の2次の項は,分割照射内と分割照射間の相互作用によるダメージの和として表される.

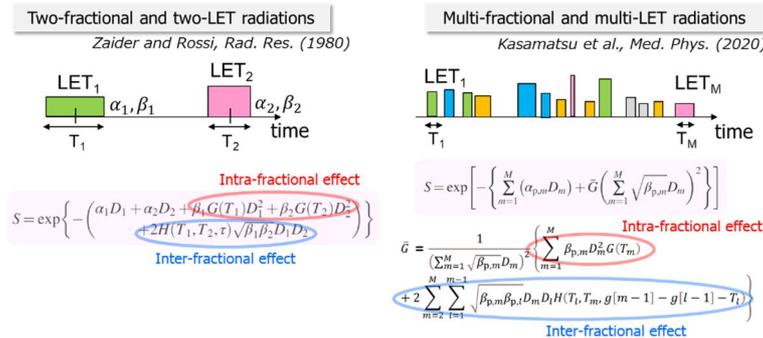


図1 TDRA のスキャンニング照射への拡張

(2) 生物モデルを用いた患者体系における亜致死損傷回復の影響評価

図2に患者体系に対して生物モデルを用いて生物効果低減量を評価した例を示す(詳細は文献[2]に記載). スキャンニング照射そのものを模擬すると計算コストが大きくなるため,各エネルギーレイヤーに対応するスポットは同時刻に照射されるという単純化を用いた.左図はスキャンニング照射に30分要した場合の生物線量分布,右図は中心軸上(左図におけるx軸)の生物線量に対する照射法比較である.治療計画時に想定する線量分布は瞬間照射の線量分布で表される.ここから,連続照射を行った場合にはターゲット領域(CTV region)において様な生物線量低下が見られた.一方で,スキャンニング照射を行うと,ターゲット領域の位置によって生物線量低下量が異なり,飛程終端から離れるほど大きくなるのが分かった.

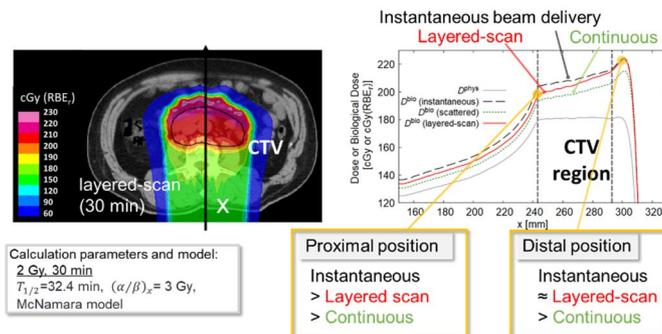


図2 スキャンニング照射時の生物線量分布(左図)および照射野中心軸上の生物線量に対する照射法比較(右図)

(3) 亜致死損傷回復による生物効果低下量の細胞固有パラメータ依存性

本研究結果は文献[1]に掲載した.結果の一例として,図3に照射時間に対する生物効果低下量が,回復半減期 $T_{1/2}$ とともにどう変化するかを3つの部位に対して計算したものを示す.それぞれの部位は異なる α/β 比を持ち,前立腺が最も α/β 比が小さく,肝臓が最も大きい.一方で,処方線量は肺が最も大きく,肝臓,前立腺の順で小さくなる.これらの両方の効果が合わさった結果,単位時間あたりの生物線量低下量の割合は肺,前立腺,肝臓の順番に小さくなるのが分かった.

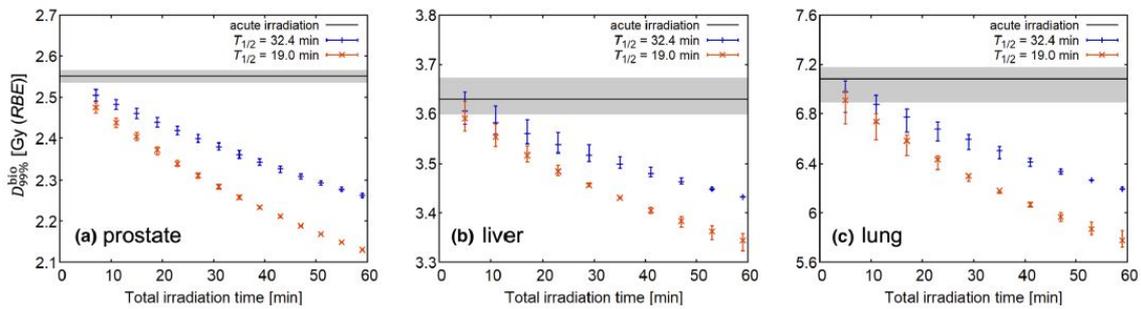


図3 前立腺，肝臓，肺症例に対する生物線量低下（横軸：照射時間，縦軸：生物線量）

（４）細胞照射実験

結果は[3]において報告を行った．現在までの実験及び解析の結果，回復半減期は LET 依存性を持つことが示唆されたが，一方で実験は再現性に乏しいものとなっており，系統的な傾向を出すことはできなかった．今後，照射線量を調整したり，個々の実験における細胞周囲の環境の差異を精査したりすることにより，さらなる実験手法の改善を行うことが必要と考えられる

< 文献 >

- [1] Kasamatsu K, Matsuura T, Tanaka S, Takao S, Miyamoto N, Nam JM, Shirato H, Shimizu S, Umegaki K. The impact of dose delivery time on biological effectiveness in proton irradiation with various biological parameters. *Med Phys.* 2020 Sep;47(9):4644-4655. doi: 10.1002/mp.14381.
- [2] Kasamatsu K, Tanaka S, Miyazaki K, Takao S, Miyamoto N, Hirayama S, Nishioka K, Hashimoto T, Aoyama H, Umegaki K, Matsuura T. Impact of a spatially dependent dose delivery time structure on the biological effectiveness of scanning proton therapy. *Med Phys.* 2022 Jan;49(1):702-713. doi: 10.1002/mp.15367.
- [3] 笠松ら，Dependence of the Sub-Lethal Damage Repair Rate on LET in Proton Irradiation: An Initial Study，第 118 回日本医学物理学学会学術大会，福井県国際交流会館，福井

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kasamatsu Koki, Matsuura Taeko, Tanaka Sodai, Takao Seishin, Miyamoto Naoki, Nam Jin Min, Shirato Hiroki, Shimizu Shinichi, Umegaki Kikuo	4. 巻 47
2. 論文標題 The impact of dose delivery time on biological effectiveness in proton irradiation with various biological parameters	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 4644 ~ 4655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.14381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kasamatsu Koki, Tanaka Sodai, Miyazaki Koichi, Takao Seishin, Miyamoto Naoki, Hirayama Shusuke, Nishioka Kentaro, Hashimoto Takayuki, Aoyama Hidefumi, Umegaki Kikuo, Matsuura Taeko	4. 巻 49
2. 論文標題 Impact of a spatially dependent dose delivery time structure on the biological effectiveness of scanning proton therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 702 ~ 713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.15367	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kasamatsu Koki, Matsuura Taeko, Tanaka Sodai, Takao Seishin, Miyamoto Naoki, Nam Jin Min, Shirato Hiroki, Shimizu Shinichi, Umegaki Kikuo	4. 巻 47
2. 論文標題 The impact of dose delivery time on biological effectiveness in proton irradiation with various biological parameters	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 4644 ~ 4655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.14381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirayama Shusuke, Matsuura Taeko, Yasuda Koichi, Takao Seishin, Fujii Takaaki, Miyamoto Naoki, Umegaki Kikuo, Shimizu Shinichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Difference in LET based biological doses between IMPT optimization techniques: Robust and PTV based optimizations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.12844	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ueno Koki, Matsuura Taeko, Hirayama Shusuke, Takao Seishin, Ueda Hideaki, Matsuo Yuto, Yoshimura Takaaki, Umegaki Kikuo	4. 巻 20
2. 論文標題 Physical and biological impacts of collimator-scattered protons in spot-scanning proton therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 48 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.12653	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 T. Takayanagi, T. Uesaka, M. Kitaoka, MB.Unlu, K.Umegaki, H. Shirato, L. Xing, T. Matsuura	4. 巻 9
2. 論文標題 A novel range-verification method using ionoacoustic wave generated from spherical gold markers for particle-beam therapy: a simulation study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 4011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-38889-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Koki Kasamatsu, Hikaru Hosoi, Sodai Tanaka, Koichi Miyazaki, Seishin Takao, Naoki Miyamoto, Kikuo Umegaki, Shinichi Shimizu, Taeko Matsuura
2. 発表標題 Inclusion of Energy Layer Structure into an Evaluation of Dose Delivery Time Effect in Scanning Proton Therapy
3. 学会等名 日本医学物理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K Kasamatsu, T Matsuura, S Tanaka, K Umegaki
2. 発表標題 SLD Repair Impact On Treatment Effectiveness of Proton Therapy with Various Cell Specific Parameters
3. 学会等名 Joint AAPM/COMP meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Koki Kasamatsu, Memu Hosoda, Jin-Min Nam, Hironobu Yasui, Sodai Tanaka, Shusuke Hirayama, Naoki Miyamoto, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato, Taeko Matsuura
2 . 発表標題 Dependence of the Sub-Lethal Damage Repair Rate on LET in Proton Irradiation: An Initial Study
3 . 学会等名 第118回日本医学物理学会学術大会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 K.Ueno, T. Matsuura, S. Takao, S. Hirayama, H. Ueda, Y. Matsuo, T. Yoshimura, S. Shimizu, K. Umegaki, H. Shirato
2 . 発表標題 An Investigation of Biological Impact Caused by Edge-Scattered Protons in Pencil Beam Scanning Proton Therapy
3 . 学会等名 AAPM 60th Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 T. Sodeta, T. Matsuura, S. Takao, S. Hirayama, T. Kanehira, N. Miyamoto, K. Nishioka, N. Kato, S. Shimizu, K. Umegaki, H. Shirato
2 . 発表標題 A Study On the Influence of Changing the Motion Recognition Rate On the Dose Accuracy of
3 . 学会等名 AAPM 60th Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 K Kasamatsu, H Hosoi, S Tanaka, K Miyazaki, S Takao, N Miyamoto, K Umegaki, T Hashimoto, K Nishioka, S Shimizu, T Matsuura
2 . 発表標題 Influence of Sub-Lethal Damage Repair On Biological Effectiveness of Proton with the Consideration of Dose Delivery Time Structure in Scanning Proton Therapy
3 . 学会等名 AAPM 63rd Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 松浦妙子
2. 発表標題 北海道大学における陽子線医学物理研究の現状とこれから
3. 学会等名 第123回 日本医学物理学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	平山 嵩祐 (Hirayama Shusuke) (00769177)	北海道大学・医学研究院・特任助教 (10101)	
研究分担者	安井 博宣 (Yasui Hironobu) (10570228)	北海道大学・獣医学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	高尾 聖心 (Takao Seishin) (10614216)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------