

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：30108

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15560

研究課題名（和文）細胞間ネットワークとDNA損傷シミュレーションを統合した放射線治療基盤の開発

研究課題名（英文）Development of Radiotherapy Platform Integrating Intercellular Networks and DNA Damage Simulation

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） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、汎用モンテカルロシミュレーションコードによるDNA損傷シミュレーションとBEのシミュレーションモデルをマクロな線量計算アルゴリズムに統合することで、直接放射線によるDNA損傷から細胞間ネットワークによるDNA損傷を統合した細胞致死推定をシームレスに実施することに取り組んだ。

DNAレベルのモンテカルロシミュレーションによって得られたDNA損傷を細胞実験データと比較検討し、シミュレーション結果の妥当性を提示した。本研究で開発したバystander効果シミュレーションにより、論文で得られた実験データにおける細胞間ネットワークを再現することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体組織への放射線照射効果について、DNAレベルの放射線シミュレーションと細胞間ネットワークモデルを統合することに成功した。本研究は放射線治療における低線量被ばく部分に対しての放射線効果を見積もるための基礎となる研究であり、次世代の放射線治療につながる研究であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we have integrated DNA damage simulations using a Monte Carlo simulation code and Bystander effects simulation models into a macroscopic dose calculation algorithm to seamlessly implement cell lethality estimation integrating DNA damage caused by direct radiation and intercellular networks. We have worked on the implementation of this method. We compared the DNA damage obtained by DNA-level Monte Carlo simulations with experimental cellular data and presented the validity of the simulation results.

研究分野：放射線医療

キーワード：モンテカルロシミュレーション 細胞間ネットワーク バystander効果 放射線治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1992年 Nagasawa and Little によって報告された放射線誘発バースタンドー効果 (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。つまり、直接放射線を受けた細胞以外にも放射線の影響が波及することが知られている。

近年、テクノロジーの発展によって放射線治療は急速に高度化し、1 mm 以下の精度でがん組織に放射線を集中させることが可能となった。しかし、放射線治療の標的となるがん細胞の集団としての性質、つまり細胞間シグナル伝達を始めとした細胞間ネットワークは放射線治療計画には考慮されていない。そこで申請者は、放射線治療計画へ細胞間ネットワークにより修飾される因子を取り入れることで、マイクロオーダーの細胞レベルでの非常に精密な放射線治療へ発展することが可能であると考えた。申請者らは、照射細胞の近傍にある照射されていない細胞に放射線の影響が波及する BE をコンピュータ上で再現する研究を行ってきた。また、DNA レベルでの放射線輸送計算が可能である Geant4-DNA ツールキットを用いたモンテカルロシミュレーションによって、直接放射線によって DNA に生じる損傷を推定するシミュレーションについての予備検討を重ねており、放射線治療で用いる MV-X 線では体内深部における二次電子エネルギー分布の変化により DNA 損傷が最大 22%増加するという結果を得た。

2. 研究の目的

本研究では、汎用モンテカルロシミュレーションコードによる DNA 損傷シミュレーションと BE のシミュレーションモデルをマクロな線量計算アルゴリズムに統合することで、直接放射線による DNA 損傷から細胞間ネットワークによる DNA 損傷を統合した細胞致死推定をシームレスに実施することを目的とする。より具体的には、実際の細胞および DNA の高次構造を模擬したモデルを構築し、体内の深さを関数とした二次電子エネルギーを推定する。この二次電子エネルギーを入力したモンテカルロシミュレーションにより、DNA 損傷を推定する。この結果と申請者らが開発した BE モデルを用いてシグナル伝達動態を解析する。さらに DNA レベルのモンテカルロシミュレーションに BE モデルの結果を統合することで、放射線線量に対する細胞間ネットワークを加味した放射線影響の波及範囲を推定する。

3. 研究の方法

本研究では計算機シミュレーションにより、代表的ながん細胞について細胞間ネットワークの解析を行った。さらに、PHITS コードによる放射線線量計算との統合を行う。下記に示す開発スキームに沿って、以下の(1)~(3)を行った。

(1)DNA レベルのモンテカルロシミュレーションによって DNA 損傷を推定した。実際の細胞および DNA の高次構造を模擬したモデルを構築し、体内各深さにおける二次電子エネルギーを用いて DNA 損傷を推定した。ここで、Geant4.10.3 を用いた DNA 損傷推定と同時にマイクロな吸収線量指標 yD 計算した。 yD の検証には PHITS コードを用いた。さらにリアック X 線を用いた免疫染色法 (-H2AX assay) およびクローン形成法を行い、DNA 二本鎖切断数、細胞生存率のシミュレーション結果と比較し、妥当性を検証した。

(2)申請者らが開発した、二つのシグナル伝達経路を組み込んだ数理モデルを用い、シグナル伝達動態を解析した。さらに Howkins の提唱した詳細な細胞生存率モデル (Microdosimetric-Kinetic モデル: MK モデル) に基づき DNA 損傷数から細胞の運命を推定した。

(3)(1)の PHITS コードによる線量計算に、細胞間ネットワークシミュレーションと統合することで、線量に対する放射線影響の波及範囲を推定する。これにより、放射線が与えたエネルギーによる細胞損傷ではない、細胞集団としての性質から生じる細胞致死について推定が可能となった。ここで得られた細胞生存率から放射線治療効果を推定した。

4. 研究成果

(1)Geant4-DNA を用いた DNA レベルのモンテカルロシミュレーションによって得られた DNA 損傷を細胞実験データと比較検討し、シミュレーション結果の妥当性を提示した。

(2)細胞間ネットワークは細胞の種類、周囲の環境、照射条件などによって大きく変化するため、画一化したシミュレーションモデルの開発は非常に困難であったが、本研究で開発した BE シミュレーションにより、論文で得られた実験データにおける細胞間ネットワークを再現することに成功した。また、非常に限定的ではあるが、シミュレーションで得られた DNA 損傷から MK モデルにより細胞の運命を推定することが可能であった。

(3)放射線治療では標的となる腫瘍部には大きな線量が照射される一方、周囲の広い範囲で正常細胞には低線量の照射がなされる。本研究における結果では、BE モデルとの統合により照射

細胞からの放射線影響の波及範囲は 10 mm 以内であることが示された。

以上で得られた結果をまとめて英文誌に投稿し、当該 3 年間で 3 編が受理・掲載された。また、関連する成果を国内学会で 3 件発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yusuke Matsuya, Takeshi Kai, Tatsuhiko Sato, Thiansin Liamsuwan, Kohei Sasaki and Hooshang Nikjoo	4. 巻 66
2. 論文標題 Verification of KURBUC-based ion track structure mode for proton and carbon ions in the PHITS code	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physics in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 06NT02
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1361-6560/abe65e	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

1. 著者名 Yaegashi Yuji, Sasaki Kohei	4. 巻 14
2. 論文標題 High-dose-rate brachytherapy using inverse planning optimization with tandem and ovoid applicators for locally advanced cervical cancer: a simulation study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 262 ~ 270
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12194-021-00624-4	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 Matsuya Yusuke, McMahon Stephen J., Tsutsumi Kaori, Sasaki Kohei, Okuyama Go, Yoshii Yuji, Mori Ryosuke, Oikawa Joma, Prise Kevin M., Date Hiroyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Investigation of dose-rate effects and cell-cycle distribution under protracted exposure to ionizing radiation for various dose-rates	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-26556-5	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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 新庄凌大, 佐々木恒平, 真田哲也
2. 発表標題 仮想単色X線画像を再現するPythonプログラムの開発
3. 学会等名 日本放射線技術学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新庄凌大, 佐々木恒平, 真田哲也
2. 発表標題 Dual Energy CTによる仮想単色X線画像を応用した血管選択的強調法の検討
3. 学会等名 電気・情報関係学会北海道支部連合大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新庄 凌大, 藤井 佑哉, 中野 皓正, 神蔵 駿, 佐々木 恒平
2. 発表標題 モンテカルロシミュレーションを用いたマンモグラフィと乳房専用PET検査における生物学的影響の解析
3. 学会等名 日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 真田 哲也, 赤田 尚史, 鈴木 崇人, 玉熊 佑紀, 細田 正洋, 城間 吉貴, 床次 眞司, 岩岡 和輝, 佐々木 恒平, 八重樫 祐司
2. 発表標題 北海道二股ラジウム温泉水中ラドン濃度の季節変動
3. 学会等名 日本保健物理学会研究発表会
4. 発表年 2018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

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
---------	---------