

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：35413

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08212

研究課題名（和文）多様な放射線照射法による生体に対する放射線影響の予測および評価法の検討

研究課題名（英文）Prediction and evaluation methods for radiation effects of radiotherapy

研究代表者

羽根田 清文（Haneda, Kiyofumi）

広島国際大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：30280192

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、放射線治療において精確かつ定量的な生物学的効果を予測可能とするため、DNAやその他生物的構造体への物理作用および最新の生物学的知見に基づくDSBに対する修復過程などの分子生物学的知見を組み込んだ統合的モデルにて研究を行うことにより多様となる放射線治療に対する生物学的効果予測を定量化し放射線治療成績向上を目的として研究を実施した。治療対象となる高線量付与領域の細胞群については、ある程度生物学的予測を可能とすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、様々な放射線種に対する生物学的効果を物理過程から検討してゆくことにより、生物学的エビデンスの得られづらい細胞種の評価および新たな放射線種・照射技術による放射線治療手法にも柔軟に対応可能となり、患者個々の状況に応じた最適な治療方法を分析・選択するプレシジョン医療につながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In order to accurately and quantitatively predict the biological effects of radiotherapy, this study was conducted using an integrated model that incorporates physical effects on DNA and other biological structures and molecular biological findings such as the repair process of DSBs based on the latest biological findings, in order to quantify the prediction of biological effects of various types of radiotherapy and improve radiotherapy outcomes. The research was conducted to improve radiotherapy outcomes by quantifying the predicted biological effects of various radiotherapy treatments. We were able to make some biological predictions for the cell groups in the high-dose area to be treated.

研究分野：放射線科学

キーワード：放射線治療 細胞障害 モンテカルロシミュレーション

### 1. 研究開始当初の背景

近年の放射線治療は粒子線など多様な放射線が使用されている。また、X線治療においても不均等大線量照射である強度変調放射線治療や定位放射線照射が主流となりつつあり、新型装置では、1000 MU/min以上の超高線量率および低エネルギー成分多含有スペクトルが使用されるようになった。このような状況の変化において細胞に対する放射線効果も多様になっていると考えられる。しかし、細胞への影響に関しては、従来通りのDNA二本鎖損傷の発生割合を巨視的観点から考慮しているのみであり、物理的要因の変化による細胞障害への影響は検討されておらず、電離放射線による物理的影響と人体への生物的影響が一致しておらず、治療開始および治療期間中に放射線付与による生体影響が正確に予測することが困難であった。

様々な臓器・組織に対し明確な高線量を付与する放射線治療においては、照射前に生体への影響を可能な限り正確に予測する必要があり、conventional RTでは100年以上に渡り蓄積されてきた臨床データにて信頼性を獲得してきたが、先端放射線治療ビームには十分な蓄積データが存在しない。結果として治療対象の拡大が予測されるにも関わらずエビデンス不足との理由から治療がためられるケースも見受けられる。放射線治療の特色上、薬物療法などと異なり早急な対象者数確保によるエビデンス形成は困難である。

### 2. 研究の目的

本研究では各種電離放射線による放射線治療により患者への生体影響を予測する為、細胞に対する塩基対レベルによる物理作用から染色体へ至る生体高分子構造および障害発生・修復過程を考慮した生物作用まで一元的に統合した手法により生体への放射線影響を検討・評価することにより放射線治療における細胞種に応じた生物影響の予測・評価法構築を目指した。

様々な放射線種に対する生物学的効果を物理過程から検討してゆくことにより、生物学的エビデンスの得られづらい細胞種の評価および新たな放射線種・照射技術による放射線治療手法にも柔軟に対応可能となることを目指す。

### 3. 研究の方法

研究過程を下記4項目に分類し、先端放射線種の照射により生ずる生物学的影響の推定法の構築を試みた。

#### (1) 放射線種による生体内物理的挙動の解析

粒子線、高精度X線治療に用いられるX線

粒子線は、粒子エネルギーによりLET値が変化する。特に炭素線は、核破砕により体内にて他放射線種の生成を行うことが知られている。LET値の変化は電離間隔(密度)に影響を及ぼす。また、核破砕による影響は入射粒子線数の減少および炭素線以外の2次粒子による影響が生ずることとなり、生体位置における炭素線以外の2次粒子による影響も同時に解析した。

高精度治療に用いられるX線のLETは従来型X線と変わらないが、低エネルギー成分高含有スペクトルあるいは生体の低線量被ばく領域を多く含むこととなる。また、超高線量率照射では飛跡間事象によるDSB発生が増加すると推測される。低エネルギー成分は光電効果を生じやすいため入射(浅)部生体への反応が多く発現する可能性が考えられ、また超高線量率での線量付与が可能となるため、従来と生成DSBが変化する可能性があり、conventional RTとの差異を解析した。

#### (2) 電離放射線によるDNA損傷の分子結合構造に基づく解析

DNA構造および細胞周期によるDNA損傷への影響について解析した。

DNA構造に関しては、DSBsを1~30 bpまでの塩基対間距離における障害発生数に分別して求め、それらの違いによる発生割合・構造と放射線種との関係性を解析した。

細胞周期は、照射時の細胞周期時期を細胞周期時間からの割合により検討し、各周期における DNA 構造および生化学的動態による影響を加算して解析した。

(3) DNA 損傷からの修復も考慮した生物学的効果の推定とそれらに基づく生物学的影響の検討

(1)、(2)による損傷に対し、DNA 修復（細胞内）および細胞増殖（細胞間）の回復を付加することによる組織的影響の検討

(4) (1)～(3)の結果をもとに先端放射線治療における生体効果の定量的予想・評価法の検討  
放射線治療の電離放射線付与による生体影響について腫瘍および正常組織について定量的評価法の検討を実施した。

#### 4．研究成果

標的体積における細胞致死と正常組織に対する障害発生の予測について、実際の治療計画に基づく線量付与による標的体積内細胞と照射領域に含まれる正常組織の障害発生を調査した。DNA 2 本鎖損傷を塩基間の距離により、複雑な損傷と通常の損傷に分類し、DSB 発生割合/修復割合を検討した所、標的体積に関しては細胞死の予測が可能と考えられるレベルの計算精度が得られた。また、細胞死と組織的影響の関係を推測することが容易であった。一方、正常組織については、細胞死のみでは影響との相関が少なく、細胞周期停止による細胞供給遅延による組織障害を組み合わせることにより障害発生の程度をある程度定量化することが可能となった。しかし、正常組織では、細胞供給遅延による障害発生が複雑・多岐にわたる為、細胞障害から組織レベルの障害発生までの再現率が低く、更なる検討が必要となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kiyofumi haneda	4. 巻 10
2. 論文標題 Computational approach for determining the complex double strand breaks of DNA damage using Monte Carlo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EuroSafe Imaging 2020	6. 最初と最後の頁 10181
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 羽根田 清文
2. 発表標題 Quantification of double strand breaks of DNA for base pair distance between single strand breaks
3. 学会等名 日本放射線影響学会第64回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 羽根田 清文
2. 発表標題 Monte Carlo simulation for calculation of dose distribution of carbon ion beams and secondary fragments in human tissues
3. 学会等名 第63回放射線影響学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽根田 清文
2. 発表標題 Investigate the radiobiological effects of flattening-filter-free photon beams using Monte Carlo calculation.
3. 学会等名 第62回放射線影響学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 羽根田 清文
2. 発表標題 Improved computational approach for determining the complex double strand breaks of DNA damage
3. 学会等名 ECR2024 (国際学会)
4. 発表年 2024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