

機関番号：23903

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591501

研究課題名（和文）大線量単回照射と少数回分割照射における等生物効果線量換算式の確立

研究課題名（英文）Establishment of a dose-conversion model for use in high-dose-per-fraction radiotherapy

研究代表者

芝本 雄太 (SHIBAMOTO YUTA)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20144719

研究成果の概要（和文）：大線量1回照射と中線量の寡分割照射の線量の比較・換算におけるLQモデル数式とbiologically effective dose (BED)の適合性について、培養細胞、スフェロイド、マウス腫瘍を用いて検討した。その結果、LQモデル、BEDともに適合性が悪いことが判明した。そこで、別の換算式を模索したが、multi-targetモデルを用いると1回大線量の場合には、LQモデルよりも実際の効果に近づくことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The reliability of the linear-quadratic (LQ) formalism in assessing biological equivalence between single high and hypofractionated radiation doses were investigated using single cells, spheroids and murine tumors. Single doses of 2-26 Gy and 2-5 fractions of 4-12Gy were used. The α/β ratio was obtained from the cell survival curves, and using it and the LQ formalism, equivalent single doses for the hypofractionated doses were calculated. They were then compared with actually-determined equivalent single doses for the hypofractionated doses. In all experiments, equivalent single doses for hypofractionated doses calculated from the LQ formalism were lower than the actually-measured biologically-equivalent single doses by 10-40%. Conversion of hypofractionated radiation doses to single doses using the LQ formalism underestimated the effect of hypofractionated radiation. In direct comparison of the 2- to 5-fraction schedules, respective dose-response curves almost overlapped when cell survival was plotted against actual radiation doses. However, the curves tended to shift downwards by increasing the fraction number when cell survival was plotted against biologically effective doses (BED) calculated using an α/β ratio for *in vitro* EMT6 cells. Thus, BED was inappropriate. Using the multi-target model, the compatibility improved at high doses, but still dose conversion was not perfect. Other biological models are now being investigated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：定位照射・放射線治療生物学

1. 研究開始当初の背景

近年、高精度放射線治療が発展し、多くの施設で定位照射や強度変調放射線治療が行われるようになってきている。特に定位照射は頭蓋内病変から体幹部病変に適応が広がり、I 期非小細胞肺癌においては、外科手術に優るとも劣らない好成績が報告され始めている。定位照射は元々、ガンマナイフによって開始されたが、近年は直線加速器をベースにしたシステムやその他の専用装置が数多く登場しており、モダリティが拡大・充実してきた。ガンマナイフ治療は頭部をフレーム固定して行うが、固定のためにはスクリーが必要であり、痛みを伴う。従ってガンマナイフは原則として単回照射にて行われる。しかし悪性腫瘍においては、単回照射は治療効果の点において必ずしも好ましくないことが分かっており、分割定位照射が行われることも増えてきている。単回照射から少数回（2～5回）分割照射へ変えていく際、効果や有害事象を比較しながら、線量分割を検討することが必要であるが、分割回数の変更を行う際に線量換算のために用いられるべき理論式は、とくに数回以下の分割においては、適当なものが存在しない。そのため8回以上の分割照射において換算に有効とされる Linear-quadratic (LQ) モデルからの数式 $[n_2d_2/n_1d_1 = (1+d_1/(\alpha/\beta))/(1+d_2/(\alpha/\beta))]$ が便宜的に用いられているのが現状である。しかし、原理的にこの数式は単回照射や少数回の分割照射に適応すると、誤差が大きくなるはずであり、好ましくないと考えられる。したがって、少数回分割照射において LQ モデルに代わって使用できる線量換算式の考案が望まれているところである。

2. 研究の目的

最初の目的は、培養細胞、スフェロイド、マウス腫瘍の実験系において、実際に考え得る単回および少数回分割照射を行い、従来の LQ モデル数式がどの程度使用可能かを検討することである。

実験的に得られたそれらのデータをコンピューターに入力して解析を行い、5回以下の分割照射において、換算に使用しうる数式（修飾 LQ モデル数式）を検討することが第二の目的である。当研究の最終目的は、LQ モデル数式に代わって、臨床において使用可能でより信頼度が高い換算式を考案することである。

3. 研究の方法

対数増殖期の V79 細胞と EMT6 細胞に、0、2、4、6、8、10、12Gy を一回、および 5、6Gy をそれぞれ 2 回、また 4、5Gy をそれぞれ 3 回照射した。コロニー形成試験により、各照射群の細胞生存率を求め、線量生存率曲線を描いた。単回照射群のデータから、各細胞の α/β 値と生存率の近似式 ($S = -\alpha D - \beta D^2$) を求めた。分割照射群については、それぞれの群の生存率を得られた近似式に代入して、相当する単回照射の線量（等生物効果単回照射線量の実測値）を求めた。また得られた α/β 値を LQ モデル数式に代入して、等生物効果単回照射線量の計算値を求めた。その後、実測値と計算値を比較し、どれだけの解離があるかを、各分割照射群について検討した。この実験の後、単回照射と 4 および 5 分割照射の比較を同様の手順で行った。

次に、約 800 μ m の大きさのスフェロイドの実験を行った。本実験の前に、潜在的致死損傷および亜致死損傷からの回復を検討した。本実験においては、単回照射群では、0、5、10、15、17.5、20、22.5、25Gy の線量とし、分割照射群では、8、10、12Gy を 2 回照射、6、7、8Gy を 3 回照射とした。スフェロイドの照射終了後、適当な時間をおいて、トリプシン処理にて分解し、適当数を培養皿にプレートした。後は、コロニー形成試験により各照射群の細胞生存率を求め、線量生存率曲線を描いた。等生物効果単回照射線量の実測値を求めるにあたっては、2 相性になるスフェロイドの線量生存率曲線の高線量部分に便宜的に直線を近似させ、各分割照射群の細胞生存率を代入して、実測値を計算した。一方、等生物効果単回照射線量の計算値については、培養単離細胞の実験で得られた α/β 値を用いた。後は培養単離細胞の実験と同じ手順で計算値を求め、実測値と計算値を比較して、両者の解離の程度を、各分割照射群について検討した。

続いて *in vivo* の実験を行った。EMT6 腫瘍を移植した Balb/c マウスに対して、0、10、15、17.5、20、22.5、25、27.5Gy の単回照射を行った。一方、少数回分割照射群においては、7、8、9Gy を 2 回あるいは 6、7、8Gy を 3 回照射した。照射の間隔は、以前の実験結果に基づいて 4 時間とした。照射終了後は潜在的致死損傷からの回復を完全に起こさせるため、20 時間後にアッセイを開始した。大腿部の腫瘍を摘出し、0.1% 中性プロテアーゼ溶液中 37°C で 30 分間攪拌し、腫瘍の単離細胞を得た。倒立顕微鏡下で生細胞数を計数し、適当数を

培養皿にプレートした。その後8日間培養した後、細胞を固定染色し、各群の細胞生存率を求め、線量生存率曲線を描いた。等生物効果単回照射線量の実測値を求めるにあたっては、固形腫瘍細胞の線量生存率曲線はスフェロイド同様2相性になるため、高線量部分に便宜的に直線を近似させ、各分割照射群の細胞生存率を代入して、実測値を計算した。一方、等生物効果単回照射線量の計算値を求めるためには、培養単離細胞の実験で得られた α/β 値を用いた。あとは培養単離細胞の実験と同じ手順で計算値を求め、実測値と計算値を比較し、どれだけの解離があるかを、各分割照射群について検討した。

以上の結果を分析し、少数回分割照射を単回照射の線量に換算しようとする場合、どのような数式が考えられるか、あるいはどのように等効果線量を推定すればよいかについて、考察を行った。

4. 研究成果

V79とEMT6細胞に対して0~12Gyを1回、4~5Gyを2~3回照射し、コロニー法によって生存率を算出した。単回照射の結果から α/β 値を算出し、分割照射の生存率が単回照射の何Gyのものに相当するかを求めるとともに、LQモデル数式より算出した計算値と比較した。V79スフェロイドにおいては、分割照射間隔は2時間が妥当と考えられたが、0~26Gy、1回、5~12Gy、2~5回の照射を行った。スフェロイドをトリプシンにて分解した後、コロニー法によって照射後各群の生存率を算出し、培養細胞と同様の検討を行った。実験から算出された少数回分割群の単回照射等生物効果線量とLQモデル式から導いた等生物効果線量と比較した場合、LQモデルから求めた計算値は、V79、EMT6細胞では実測値より6~19%小さかった。V79スフェロイドにおいても計算値は実測値よりも18~30%小さかった。分割回数が増えるほど、計算値と実測値の解離が大きくなる傾向が認められた。これらの結果から、少数回分割照射線量の1回大線量照射線量への換算については、LQモデルより算出した値は、実測値より過小評価されることが考えられた。

次にEMT6腫瘍細胞を移植したBalb/cマウスに対して、0~25Gyを1回、あるいは4~13Gyを2~5回全身照射を行い、in vivo-in vitroコロニー法によって生存率を算出した。培養細胞に対する単回照射の結果から α/β 値を算出し、分割照射の生存率が単回照射の何Gyの生存率に相当するかを求めるとともに、LQモデル数式より算出した計算値と比較した。分割照射の間隔については、以前の実験より4時間とした。照射後EMT6腫瘍を切除し、ミンチとトリプシン処理にてsingle cellに分

解した後、コロニー法によって各群の生存率を算出し、培養細胞と同様の検討を行った。実験から算出された少数回分割群の単回照射等生物効果線量とLQモデル式から導いた等生物効果線量と比較した場合、LQモデルから求めた計算値は、これまで得られた結果では実測値より20~40%小さかった。分割回数が増えるほど、計算値と実測値の解離が大きくなる傾向が認められた。これらの結果から、少数回分割照射線量の1回大線量照射線量への換算については、LQモデルより算出した値は、実測値より過小評価されることが考えられた。この乖離については、培養細胞やスフェロイドよりも、マウス腫瘍においてさらに大きくなると考えられた。

さらに次の実験として、種々の線量を2~5回に分割して照射を行い、その効果を総線量とbiologically effective dose (BED)に対して検討した。分割照射の効果は、分割回数にかかわらず、総線量に対してほぼ直線上に乗ったが、一方BEDに対してプロットした場合は、直線から乖離した。このことより、in vivoの腫瘍に対する反応を見る場合には、BEDは不適切であることが示された。そこで、LQモデルに代わる適当な換算式を模索したが、multi-targetモデルを用いると1回高線量の場合には、LQモデルよりも実際の効果に近づくことが示唆された。

これらの結果に基づいて、当初の最終目的であるLQモデルに代わる換算式の考案については、現在さらに検討をつづけているところである。

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 18 件)

- ① Iwata H, Shibamoto Y, Hashizume C, Mori Y, Kobayashi T, Hayashi N, Kosaki K, Ishikawa T, Kuzuya T, Utsunomiya S. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors using the Novalis image-guided system: Preliminary results regarding efficacy and toxicity. 査読有、*Technol Cancer Res Treat* 9: 619-627, 2010
- ② Nagai A, Shibamoto Y, Mori Y, Hashizume C, Hagiwara M, Kobayashi T. Increases in the number of brain metastases detected at frame-fixed, thin-slice MRI for gamma knife surgery planning. *Neuro-Oncology* 12: 査読有、1187-1192, 2010
- ③ Baba F, Shibamoto Y, Ogino H, Murata R, Sugie C, Iwata H, Otsuka S, Kosaki K,

- Nagai A, Murai T, Miyakawa A. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size. 査読有、*Radiat Oncol* 5: article 81, 2010
- ④ Hayashi N, Shibamoto Y, Obata Y, Kimura T, Nakazawa H, Hagiwara M, Ikeya-Hashizume C, Mori Y, Kobayashi T. Megavoltage photon beam attenuation by carbon fiber couch tops and its prediction using correction factors. 査読有、*J Radiat Res* 51: 455-463 2010
- ⑤ Hashizume C, Mori Y, Kobayashi T, Shibamoto Y, Nagai A, Hayashi N. Stereotactic radiotherapy using Novalis for craniopharyngioma adjacent to optic pathways. 査読有、*J Neuro-Oncol* 98: 239-247, 2010
- ⑥ Mori Y, Hashizume C, Kobayashi T, Shibamoto Y, Kosaki K, Nagai A. Stereotactic radiotherapy using Novalis for skull base metastases developing with cranial nerve symptoms. 査読有、*J Neuro-Oncol* 98: 213-219, 2010
- ⑦ Iwata H, Murakami M, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Niwa Y, Mima M, Akagi T, Hishikawa Y, Shibamoto Y. High-dose proton therapy and carbon-ion therapy for stage I nonsmall cell lung cancer. 査読有、*Cancer* 116: 2476-2485, 2010
- ⑧ Roa W, Xing JZ, Small C, Kortmann R, Mirimanoff R, Okunieff P, Shibamoto Y, Jeremic B. Current developments in the radiotherapy approach to elderly and frail patients with glioblastoma multiforme. 査読有、*Expert Rev Anticancer Ther* 9: 1643-1650, 2009
- ⑨ Iwata H, Shibamoto Y, Murata R, Tomita N, Ayakawa S, Ogino H, Ito M. Estimation of errors associated with use of linear-quadratic formalism for evaluation of biologic equivalence between single and hypofractionated radiation doses: an *in vitro* study. 査読有、*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75: 482-488, 2009
- ⑩ Iwata H, Shibamoto Y, Murata R, Tomita N, Ayakawa S, Ogino H, Ito M. Estimation of errors associated with use of linear-quadratic formalism for evaluation of biologic equivalence between single and hypofractionated radiation doses: an *in vitro* study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75: 査読有、482-488, 2009
- ⑪ Shibamoto Y, Sugie C, Iwata H. Radiotherapy for metastatic brain tumors. 査読有、*Int J Clin Oncol* 14: 281-288, 2009
- ⑫ Baba F, Shibamoto Y, Tomita N, Ikeya-Hashizume C, Oda K, Ayakawa S, Ogino H, Sugie C. Stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer and small lung metastasis: Evaluation of an immobilization system for suppression of respiratory tumor movement and preliminary results. 査読有、*Radiat Oncol* 4: Article 15, 2009
- ⑬ Ayakawa S, Shibamoto Y, Sugie C, Ito M, Ogino H, Tomita N, Kumagai M, Murakami H, Sawa H. Antitumor effects of a cyclooxygenase-2 inhibitor, meloxicam, alone and in combination with radiation and/or 5-fluorouracil in cultured tumor cells. 査読有、*Mol Med Rep* 2: 621-626, 2009
- ⑭ Tomita N, Kodaira T, Tachibana H, Nakamura T, Nakahara R, Inokuchi H, Shibamoto Y. Helical tomotherapy for brain metastases: dosimetric evaluation of treatment plans and early clinical results. 査読有、*Technol Cancer Res Treat* 7: 417-424, 2008
- ⑮ Shibamoto Y, Baba F, Oda K, Hayashi S, Kokubo M, Ishihara S, Itoh Y, Ogino H, Koizumi M. Incidence of brain atrophy and decline in mini-mental state examination score after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases: a prospective study. 査読有、*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 1168-1173, 2008
- ⑯ Shibamoto Y, Ogino H, Suzuki G, Takemoto M, Araki N, Isobe K, Tsuchida T, Nakamura K, Kenjo M, Suzuki K, Hosono M, Tokumaru S, Ishihara S, Kato K, Ii N, Hayabuchi N. Primary central nervous system lymphoma in Japan: changes in clinical features, treatment and prognosis during 1985-2004. 査読有、*Neuro-Oncology* 10: 560-568, 2008
- ⑰ Ito M, Shibamoto Y, Ayakawa S, Tomita N, Sugie C, Ogino H. Effect of low-dose total-body irradiation on transplantability of tumor cells in syngeneic mice. 査読有、*J Radiat Res* 49: 197-201, 2008
- ⑱ Tomita N, Shibamoto Y, Ito M, Ogino H, Sugie C, Ayakawa S, Iwata H. Biological

effect of intermittent radiation exposure in vivo: recovery from sublethal damage versus reoxygenation. 査読有、*Radiother Oncol* 86: 369-374, 2008

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：10444960

〔学会発表〕(計 6 件)

- ① 芝本雄太、宮川聡史、大塚信哉、岩田宏満、竹本真也：LQモデル線量換算式は何fractionから適用できるか？(第1報)．第19回日本定位放射線治療学会シンポジウム、2010年7月30日、大津
- ② 芝本雄太、荻野浩幸、綾川志保、宮川聡史、岩田宏満、大塚信哉：寡分割定位照射の基礎と臨床．第40回放射線による制癌シンポジウム、2010年7月10日、札幌
- ③ 芝本雄太：放射線生物学．臨床の立場から．第69回日本医学放射線学会総会教育講演、2010年4月8-11日、横浜
- ④ 芝本雄太：高精度放射線治療によるSLD修復と再酸素化．第12回癌治療増感研究シンポジウム、2010年2月13-14日、奈良
- ⑤ 芝本雄太、岩田宏満、大塚信哉：高精度放射線治療のための放射線生物学．平成21年度京都大学原子炉実験所専門研究会招待講演、2009年10月17-18日、熊取
- ⑥ 芝本雄太、森美雅：1回ないし少数回分割照射における線量の評価．第18回日本定位放射線治療学会教育講演、2009年7月17日、仙台

〔図書〕(計 2 件)

- ① 高橋豊、芝本雄太、岡本正人著：三つの力で腫瘍だけをたたく「アイマックスがん治療」．講談社、東京、2009
- ② 芝本雄太 監修、NPO法人ミーネット編：切らないがん治療 ー東海最先端ガイドー．中日新聞社、名古屋、2008

6. 研究組織

(1) 研究代表者

芝本 雄太 (SHIBAMOTO YUTA)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：20144719

(2) 研究分担者

伊藤雅人 (ITO MASATO)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：20244569

村田るみ (MURATA RUMI)