

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 4 月 30 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16401

研究課題名(和文)放射線治療後の骨障害リスク予測モデルの作成

研究課題名(英文)Creating a model to predict the risk of bone damage after radiotherapy

研究代表者

小此木 範之(Okonogi, Noriyuki)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 重粒子線治療研究部・医長

研究者番号：00750572

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,300,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療後の骨障害リスク予測として、これまでに明らかになっていなかった重粒子線治療後の骨盤骨の骨障害のリスクを評価した。Grade1以上の晩期骨障害(画像検査で判明する骨障害)は22.3%、Grade2以上の晩期骨障害(症状のある骨障害)は8.3%で見られることが分かった。これは、標準的な放射線治療と比較すると同等あるいはやや少ない頻度であった。さらに、重粒子線治療の線質が、骨障害に影響しているかを解析したところ、線質そのものは影響していない可能性が示唆された。一方、50歳以上の患者、あるいは喫煙中の患者においては、骨折のリスクが高まることが示唆された。研究成果の証明のため基礎研究を継続中。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重粒子線治療後の骨盤骨の骨障害のリスク評価は、世界で初めての報告となった。研究結果について、放射線治療分野における一流誌に投稿し、受理・掲載された(Radiother Oncol. 2021;156:56-61. doi:10.1016/j.radonc.2020.11.030.)。2022年度から進行子宮頸部腺癌に対する重粒子線治療が公的医療保険の適用となった。重粒子線治療後の骨障害の低減に繋がる研究成果であり、患者の治療後の生活の質の向上に資する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The risk of pelvic bone damage after carbon-ion radiotherapy (C-ion RT) is still unclear. Hence, we assessed the risk of pelvic bone damage in uterine cancer patients who had received C-ion RT. The incidence of grade 1 or higher late bone damage (bone damage evident on only imaging modalities) was found in 22.3%, and the incidence of grade 2 or higher late bone damage (symptomatic bone damage) was found in 8.3% of patients. These incidences were similar to or slightly less than that of standard RT.

We further analyzed whether the quality of C-ion RT, i.e., linear energy transfer (LET), affected bone damage. We found that LET in C-ion RT was not associated with bone damage. Instead, patients over 50 years of age or current smokers had an increased fracture risk. We have also begun to analyze the effects of LET on bone cells. It seems that the bystander effect is not affected by LET (further studies are ongoing).

研究分野：放射線医学

キーワード：骨障害 不全骨折 放射線治療 重粒子線治療 有害事象 DVH解析 バイスタンダー効果

1. 研究開始当初の背景

骨盤部への放射線治療後の晩期有害事象として、骨盤骨の不全骨折が挙げられる。近年の治療方法の進歩により治療成績が向上するにつれ、晩期有害事象の予防の意義はますます高まっている。特に、放射線治療後の骨盤骨骨折は患者の Quality of Life を著しく損なうおそれがあり、これを予防することは、がん患者の治療・治癒後の生活をより良いものにする事に直結する。

近年、重粒子線治療の有効性が証明されつつあり、いくつかの疾患において、重粒子線治療が公的医療保険の適用となった。骨盤部の悪性腫瘍に関しては、子宮頸部腺癌等に対する重粒子線治療が先進医療 A として継続されており、将来的に公的医療保険の適用になることが期待される。しかしながら、骨盤部の重粒子線治療後の骨盤骨の不全骨折についてはその頻度すら明らかになっておらず、骨盤骨の不全骨折における線量あるいは線質の影響は依然として不明である。

2. 研究の目的

本申請では、骨盤部への放射線治療後の骨障害に関して、臨床データを基に線量・線質と骨障害の頻度・重症度との関連を調査し、骨芽細胞・破骨細胞の放射線感受性について線量・線質との相関を解析し、上記を総合した、normal tissue complication probability モデルを作成することで、骨盤部への放射線治療における骨盤骨の骨折予防のプラットフォームを確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 重粒子線治療における骨盤部不全骨折の把握

1995年6月から2010年3月までに重粒子線治療を受けた、計134例の子宮頸癌および子宮体癌のうち、治療後6か月以上の経過が追え、かつ、再治療等で追加の放射線治療を受けていない計102例を対象とし、後方視的に不全骨折の有無を確認した。不全骨折の有無についてはMRIを用いた。不全骨折のgradingにはRadiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancerのgrading scaleを用いた。

(2) 骨盤部不全骨折における線質の影響

上記の患者コホートにおいて、骨盤部不全骨折における、重粒子線治療の臨床的線量 (Gy relative biological effectiveness [RBE])、線量平均 linear energy transfer (LET)、物理線量、臨床的因子それぞれの影響について評価した。

(3) 骨関連細胞を用いた放射線感受性評価

複数の骨関連細胞の細胞生残率を linear-quadratic model を用いて評価した。そして、線種の違いにおける細胞生残率の変化を評価した。更に、放射線による直接的効果だけでなく、Bystander 効果の有無についても評価した。

4. 研究成果

(1) 重粒子線治療における骨盤部不全骨折の把握

Grade1以上の晩期骨障害(画像検査で判明する骨障害)は22.3%、Grade2以上の晩期骨障害(症状のある骨障害)は8.3%で見られることが分かった。これは、標準的な放射線治療と比較すると同等あるいはやや少ない頻度であった。重粒子線治療後の骨盤骨の骨障害のリスク評価は、世界で初めての報告であり、この結果についてはRadiotherapy and Oncology誌に受理・掲載された(Radiother Oncol. 2021;156:56-61. doi:10.1016/j.radonc.2020.11.030.)

(2) 骨盤部不全骨折における線質の影響

上記(1)の解析において、最も不全骨折の頻度が高かった仙骨に焦点を当て、線量体積ヒストグラムにより解析した結果、臨床的線量としてD50%(仙骨体積の50%に照射される線量の最低値)が不全骨折を予測する有力な因子であることが示された。D50%が中央値を超えて照射されていた患者において、線量平均LET、物理線量、年齢・飲酒・喫煙等の患者固有の因子の関連を調べると、線量平均LETや物理線量と不全骨折の関連は乏しく、一方で、50歳以上の患者あるいは喫煙中の患者においては、骨折のリスクが高まることが示唆された。詳細について、論文投稿中である。

(3) 骨関連細胞を用いた放射線感受性評価

当初、ヒトプライマリ細胞株を用いて実験を開始したが、骨芽細胞においては継代性、コロニー形成性が不安定であり、破骨細胞については継代そのものが困難であった。そこで、マウス骨細胞株として、骨細胞（OCY454）、骨芽前駆細胞（MC3T3-E1）でのコロニー形成性に問題が無いことを確認し、放射線感受性を評価している。尚、この実験の過程で、照射されていない骨細胞において液性因子等を介したDNA障害、つまりバースタンダー効果が見られる事が分かり、それらの程度やメカニズム等含めて、検討を続けている。実験の途上であるため、ここでは詳細は割愛するが、骨細胞のバースタンダー効果に関しては、線量平均LETには影響されない可能性が示唆されており、更に研究を進める予定である。

上記(1)(2)に関連して、2022年度から進行子宮頸部腺癌に対する重粒子線治療が公的医療保険の適用となった。重粒子線治療後の骨障害の低減に繋がる研究成果であり、重粒子線治療を受ける患者の治療後の生活の質の向上に資する可能性がある。研究途上の項目については実験と解析を進め、近い将来、社会に還元すべく成果物として公表したい。

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 1件）

1. 著者名 Miyasaka Yuhei, Okonogi Noriyuki, Fukahori Mai, Furuichi Wataru, Wakatsuki Masaru, Kato Shingo, Ohno Tatsuya, Nakano Takashi, Tsuji Hiroshi	4. 巻 156
2. 論文標題 Pelvic insufficiency fractures following carbon-ion radiotherapy for uterine carcinomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 56 ~ 61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.radonc.2020.11.030	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------