

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月20日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22510055

研究課題名（和文） 放射線被曝影響解析に向けた線量付与の統計的モデルの構築

研究課題名（英文） Statistical modeling of dose response for the radiation effect analysis

研究代表者

伊達 広行 (DATE HIROYUKI)

北海道大学・大学院保健科学研究院・教授

研究者番号：10197600

研究成果の概要（和文）：生体細胞に照射した放射線の影響を、モンテカルロ法に基づく電子線や生理活性物質の挙動に関するシミュレーションと、放射線照射後の細胞核損傷観測の両者によって解析した。その結果、放射線照射により生体内に発生する電子線のエネルギー付与過程が細胞核内のDNA損傷に強く影響すること、また細胞生存率が損傷修復を考慮した統計分布と致死確率を考慮したモデルにより説明できること等を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：The effects of radiation exposure on bio-cells were investigated by the Monte Carlo simulations of electrons and biologically active agents, and by the observation of DNA lesions in cell nuclei using immunofluorescent staining. The simulation study of electrons showed that the electron track structure created by the radiation affects strongly the lesion pattern in a cell. From a model analysis for the cell lethality and the observation of DNA lesions, it was found that the surviving fraction of cells is governed by the lesion number per cell following the Poisson statistics and the repair probabilities of the lesions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：環境学、放射線・化学物質影響化学

キーワード：生物影響、放射線作用機構

1. 研究開始当初の背景

環境放射線や医療用放射線の被曝効果を評価する上で、放射線入射直後の物理学的変化から生物学的な影響に至るまでの過程を正しく知ることは、生体組織の放射線に対する感受性や耐性を知る上で重要であると同時に、細胞の癌化メカニズムを解明する手掛かりとなりうる。しかしながら、組織内での

放射線粒子の直接的・間接的な振る舞いに関する物理・化学過程、および正常組織の放射線損傷に対する自己修復作用の度合い等を系統的に解析する研究は、損傷後の細密な分子生物学的な研究の分野に較べて、質・量共に乏しく、放射線の微視的な物理作用を巨視的・臨床学的な効果へと結びつけ説明するには程遠い状態にあった。

2. 研究の目的

生体細胞に照射した放射線の影響を、モンテカルロ法に基づく電子線やラジカル、生理活性物質の挙動に関するシミュレーションと、細胞への放射線照射後の細胞核損傷の観測（免疫蛍光染色法による観測ならびに文献データ）、の両者によって明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

放射線照射によって生体内に発生する電子線のトラックシミュレーションをモンテカルロ法によって行う他、電子線が細胞核を横切ることによってできる損傷数の評価と修復過程を考慮した確率パラメータを含む細胞生存率の新たなモデルに基づく解析を行った。さらに、免疫蛍光染色法を用いて、放射線照射後のDNA損傷を観測し、損傷数の理論的予想解析の妥当性を確かめた。

4. 研究成果

(1) 光子線が生体組織内に生み出す電子線が細胞核内で起こす電離と励起の凝集度を、これまで、AI (Aggregation Index) という指標で評価する方法を提案してきたが、これにより電離・励起のかたまり (クラスター) サイズを分類できることが分かり、クラスターサイズと細胞核内DNAの損傷 (二本鎖切断) 数との関係を明らかにした。

(2) 申請者らが提唱する放射線量と細胞生存率の関係を表すNLP (Non-Lethal Probability) モデルについて、実験的生存率へのカーブフィッティングによりモデル公式でのパラメータを決定すると共に、その一致度を、AICやG-valueといった数理的指標により評価した。今日広く利用されているLQ (Linear-Quadratic) モデルの他、数種類の異なるモデルとも比較し、NLPモデルでの公式が実測値をよく再現することを確認した。また、修復に係るパラメータの時間依存性についても調べ実測と良く一致することが分かった。

(3) CHOK1細胞及びH1299細胞を用いて、Clonogenic assay法を行った。また、 γ -H2AX抗体を用いた免疫染色法によってDSB数を観測し、光子線の線エネルギーと損傷数の関係について比較を行った。報告されている文献データも踏まえ、100 kVp X線、200 kVp X線、¹³⁷Cs γ 線、⁶⁰Co γ 線、Linac-6 MV X線照射におけるCHOK1細胞、200 kVp X線および6 MV X線照射におけるH1299細胞の生存率曲線から、細胞核内の損傷数などの推定を行い、光子線のエネルギーが低くなるにつれ、細胞生存率が低下することを明示した。

(4) 放射線誘起バイスタンダー効果のモデ

ル構築とモンテカルロシミュレーションコードの作成を行ない、照射細胞から放出され伝搬するバイスタンダーシグナル (生理活性物質) と非照射細胞 (バイスタンダー細胞) からの再放出シグナルの放出率を、シミュレーションと実測された結果との比較から定量した。シグナルの再放出確率にポアソン分布を仮定すると、細胞培養液中の細胞全体の損傷に関するシミュレーションと実測値の差が最も小さくなる条件を評価することができることを提示した。

(5) 放射線治療における腫瘍細胞への効果と正常組織へ損傷効果の両者を考慮し、正常組織の損傷を最小とする条件から、分割照射の適否を判定した。放射線照射された腫瘍細胞への効果と正常組織の損傷効果を、両者への線量を媒介変数としてグラフにプロットすることによって、その曲線から多分割照射と少分割照射のどちらの方法が適切かを判定できることが分かった。この曲線は、両者の被曝効果にLQ (Linear-Quadratic) モデルを仮定するとき、正常組織と腫瘍の α/β の比と正常組織への被曝線量の割合に依存することが明らかとなった。

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5件)

① Kohei Sasaki, Kosuke Wakui, Kaori Tsutsumi, Akio Itoh, and Hiroyuki Date. A Simulation Study of the Radiation-Induced Bystander Effect: Modeling with Stochastically Defined Signal Reemission. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Volume 2012, Article ID 389095, 5pages (2012) 査読有, doi:10.1155/2012/389095

② Masahiro Mizuta, Hiroyuki Date, Seishin Takao, Naoki Kishimoto, Kenneth L. Sutherland, Rikiya Onimaru, and Hiroki Shirato. Graphical representation of the effects on tumor and OAR for determining the appropriate fractionation regimen in radiation therapy planning. *Medical Physics* 39 (11), 6791-6795 (2012) 査読有, doi:10.1118/1.4757580

③ Masahiro Mizuta, Seishin Takao, Hiroyuki Date, Naoki Kishimoto, Kenneth L. Sutherland, Rikiya Onimaru, and Hiroki Shirato. A Mathematical Study to Select Fractionation Regimen Based on Physical

Dose Distribution and the Linear-Quadratic Model. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 84, No. 3, (2012) 829-833, 査読有,

doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.004

④ Y. Yoshii, K.L. Sutherland, H. Date.

Electron Track Analysis for Damage Formation in Bio-Cells. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* 269 (2011) 1887-1891, 査読有, doi:10.1016/j.nimb.2011.05.028

⑤ T. Nishioka, M. Yasuda, T. Takeshima, H. Haga, Y. Miyai, K. Shibata, H. Shirato, M. Teduka and H. Date. Radiation-induced Cancer Cell Repopulation: A possible mechanism implied by experiments using transplantable mouse-derived sarcoma cell line. *Cell Structure and Function* 36 (2011) 13-20, 査読有

[学会発表] (計 13 件)

① Rie Yamazaki, Seiko Nishioka, Hiroyuki Date, Takao Koike, Hiroki Shirato, Takeshi Nishioka. Upcoming Dynamic Real-time Tumor-tracking for Lung Cancer: A Preliminary Study of its Validity. *Third International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique*, PA-05, p44, Sapporo Convention Center, Sapporo, Japan, 2/8 (2013)

② Seishin Takao, Masahiro Mizuta, Hiroyuki Date, Yuriko Komiya, Kenneth L. Sutherland, Rikiya Onimaru, Hiroki Shirato. A Mathematical Method for Estimating Optimal Fractionation Regimen in Radiotherapy, *Third International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique*, PA-06, p44, Sapporo Convention Center, Sapporo, Japan, 2/8 (2013)

③ K. Sasaki, H. Date, T. Tsujiguchi, K. Wakui and A. Itoh. Modeling of Radiation-Induced Bystander Effect with Re-emitting Signals Following the Poisson Statistics. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, TH.04/01.1-5, p129, Beijing International Convention Center, Beijing, China, 5/26-31 (2012)

④ Kosuke Wakui, Kohei Sasaki, Hiroyuki Date. Analysis of Cell Surviving Fraction

with Non-Lethal Probability for Radiation Exposure. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, TH.04/01.2 -1, p129, Beijing International Convention Center, Beijing, China, 5/26-31 (2012)

⑤ Naoki Kishimoto, Yuriko Komiya, Hiroyuki Date, Hiroki Shirato, Masahiro Mizuta. A Simulation Study of Radiation Therapy Based on LQ Model. *Joint Meeting of the Korea-Japan Conference of Computational Statistics and the 25th Symposium of Japanese Society of Computational Statistics*, November 11-12, 2011, Haeundae Grand Hotel, Busan, Korea. Proceedings of *Joint Meeting of the Korea-Japan Conference of Computational Statistics and the 25th Symposium of Japanese Society of Computational Statistics*, 103-106.

⑥ M. Mizuta, S. Takao, H. Date, N. Kishimoto, H. Shirato. Theoretical Comparison between Availabilities of Single- and Fractionated- Irradiation Therapies. *ASTRO's (American Society for Radiation Oncology) 53rd Annual Meeting in Miami Beach*, Miami Beach Convention Center, Miami, FL (USA), October 2-6, 2011. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, Vol. 81, Number 2, Supplement, P.728, 2011

⑦ Y. Ohtsubo, K. Tsutsumi, K. Sasaki, K. Wakui, and H. Date. Microdosimetric Kinetic Analysis of the Relation between Energy Distribution of Photon Beam and Lesions Induced in Bio-Cells. *The 6th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics and the 11th Asia-Oceania Congress of Medical Physics*. D2-1 (3p), September 29, 2011, Kyushu University (Fukuoka)

⑧ Yuji Yoshii, Kohei Sasaki, K.L. Sutherland, and Hiroyuki Date. Modeling of Clustering Properties of the Electron Processes in Bio-Tissues Exposed to Ionizing Radiation. *The 6th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics and the 11th Asia-Oceania Congress of Medical Physics*. D2-2 (4p), September 29, 2011, Kyushu University (Fukuoka)

⑨ Kosuke Wakui, Takahiro Kato, Kohei Sasaki and Hiroyuki Date. Trial Study of a New Model for Cell Surviving Fraction. *The 6th Japan-Korea Joint Meeting on*

Medical Physics and the 11th Asia-Oceania Congress of Medical Physics. P-19 (3p), September 29, 2011, Kyushu University (Fukuoka)

⑩ Y. Ohtsubo, K. Tsutsumi, K. Sasaki, K. Wakui, and H. Date. Microdosimetric Kinetic Analysis of the Lesions in Bio-Cells by Radiation Exposure. PROGRAMME GUIDE & BOOK OF ABSTRACTS of *14th International Congress of Radiation Research (ICRR)*, 40-09, p329, Palace of Culture and Science, Warsaw, Poland, 2011.8/28-9/1

⑪ Y. Yoshii, K. Sasaki, K.L. Sutherland, and H. Date. Computational Approach for Determining the Properties of Low-Energy Electron Track. PROGRAMME GUIDE & BOOK OF ABSTRACTS of *14th International Congress of Radiation Research (ICRR)*, 41-07, p332, Palace of Culture and Science, Warsaw, Poland, 2011.8/28-9/1

⑫ H. Date, T. Kato, K. Wakui. An Interpretation of the Survival Curve for Cells Exposed to X-rays. *9th International Conference on the Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health and Biotopes*. Escola Universitaria d'Enginyeria Tecnica Industrial de Barcelona, Barcelona, Spain, 12/13-15. 2010

⑬ H. Date, H. Hasegawa, M. Shimozuma. Properties of Electron Collisions with Constituent Molecules in Living Cells. International Workshop on Plasmas with Liquids (IWPL2010), Hotel Okudogo, Matsuyama, Ehime, Japan, 3/22-24, 2010

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊達 広行 (DATE HIROYUKI)
北海道大学・大学院保健科学研究所・教授
研究者番号：10197600

(2) 研究分担者

堤 香織 (TSUTSUMI KAORI)
北海道大学・大学院保健科学研究所・助教
研究者番号：80344505