

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591846

研究課題名(和文) 一回・寡分割照射から通常分割照射まで適用可能な線量換算式の考案

研究課題名(英文) Development of a dose conversion model applicable to single and hypofractionated irradiation

研究代表者

芝本 雄太 (Shibamoto, Yuta)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20144719

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)：Linear-quadratic (LQ)モデルに代わる最適な線量換算モデルを探求することを目的とした。まずLQモデル換算式の適合性について検討したが、これを1回照射に適応すると15～20%の誤差が生じると考えられた。他には、MTモデルとRCRモデルともにLQモデルより適合性がよい傾向が認められた。しかし、再酸素化現象の因子を取り入れることが難しいため、特に腫瘍に適合する換算式を提案することは難しかった。結論は、1回大線量照射に用いる際は、LQモデル数式から得られたBEDから、線量に応じて10～20%マイナスして考えていくべきである、ということとなった。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to develop a dose conversion model that is applicable to single and hypofractionated irradiation. Using the linear-quadratic model, EMT6 cells were irradiated to the same biological effective dose (BED) with various fractionation schedules. Despite the same BED, the effects of 1 to 5 fractions of irradiation were significantly lower than those of 7 or more fraction irradiation. Thus, the LQ model was considered only applicable to 7 or more fraction irradiation. It was concluded that the BED overestimates the biological effects of hypofractionated doses. An ideal model to convert the dose was difficult. However, by discounting 15-20% of the BED calculated using the LQ model, it was considered that actual biological effects could be roughly predicted.

研究分野：放射線生物学

キーワード：LQモデル BED 再酸素化

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。ガンマナイフは原則として単回照射にて行われるが、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症例が増えてきている。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ための理論式は、特に数回以下の分割においては、適当なもの存在しない。そのため8~10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 $[n_2d_2/n_1d_1 = (1+d_1/(\quad /))/(1+d_2/(\quad /))]$ とそれに基づく biologically effective dose (BED)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。そこで当研究においては、培養細胞の実験系において、実際に考える1回照射および種々の回数の分割照射を行い、それぞれの生物効果を比較して、最も適合する線量換算式を検討すべきと考えられた。

2. 研究の目的

定位放射線照射の発展によって、臨床の場では寡分割照射が盛んに行われるようになってきたが、1回線量が大きい場合、照射された線量を生物学的に評価するには、LQ model に基づく BED は不適切であることが分かってきた。これに代わるモデルとして、いくつか提唱され

ているが、まだ完璧なモデルは存在しないと考えられる。当研究では、主として培養細胞を用いて、種々の分割照射を行い、LQモデルの適合性/非適合性について検討するとともに、生物実験のデータに最もよく合致する線量換算モデルとBEDに代わる新しい線量指標を作成することを目的とした。

3. 研究の方法

培養細胞を用いた分割照射実験を施行した。用いた細胞は、 α 比が低い(1Gy前後)ことが分かっている EMT6 マウス乳腺肉腫細胞、SCCVII マウス扁平上皮癌細胞、 α 比が8~10Gyのヒト子宮頸癌由来 HeLa S3 細胞を用いた。分割照射は2Gy x 10回を基本とし、まずはLQモデル換算式を用いて、それと同じBEDとなる種々の分割照射線量を算出した。例えば、 α 比が5Gyの場合は、2Gy x 10回はBED = 28Gyであるが、これと同じBEDとなるのは、9.6Gy x 1回、6.2Gy x 2回、4.8Gy x 3回、3.9Gy x 4回、1.45Gy x 15回、1.15Gy x 20回などの分割である。そこでこれらの分割照射を実際に施行した。実験に用いる細胞系は倍加時間が10~15時間と短いため、人間における1週間を1日と見立て、亜致死損傷修復を完了させた3時間半程度の間隔において分割照射を行った。1~5回照射は、1日で照射が終了するので、7日後のコロニー固定染色でよいと考えられるが、それ以上の回数の分割照射群では、コロニーの平均の大きさが1回照射群と同等となる時期(8~10日後)に固定染色を行い、コロニー数をカウントした。それから各群の細胞生存率を求めたが、BEDが正しいなら、全群の生存率が同じになるはずである。各群の生存率を比べることによって、BEDがどの範囲で適用可能かを知ることができると考えられた。この実験を3種類の細胞について最低3回は繰り返し行い、臨床におけるLQモデルの適用可能範囲を推定した。

個々の細胞系について実験終了後、この解析を行ったが、ある分割回数以下ではLQモデルが適合しないことが予想された。そこで、まずRCRモデル($S = \exp(-ad) + bd \exp(-cd)$)、MT(two component)モデル($S = \exp(-d/d_1) \times [1 - (1 - \exp(-d/d_0))^m]$)につ

いて、実験データとの適合性を検討した。これらのモデルについては、LQモデルと同様な線量換算が行えるようにプログラミングした。その後、これらのモデルの中から実験データに最もよく適合しそうなモデルを選び、さらに検討を加えた。実験データにピッタリと合わせるには、係数の調整や3次項の追加などが必要と考えられるので、その検討を行った。

4. 研究成果

EMT6細胞の D_{50} は3.18Gyであった。人間の腫瘍に対する1週間を当細胞の1日に置き換えて考えて、分割照射を行った。すなわち3時間25分間隔が人間の24時間に相当すると仮定した。分割照射は2Gy x 10回を標準とし、求めた D_{50} 値から2Gy x 10回に相当する1~5、7、15、20回分割照射の1回線量を求めた。実際にそれぞれの分割照射を施行し、コロニー法で求めた生存率を比較した。LQモデル式が正しいならば、各分割照射の効果は同じになるはずである。この値をLQ換算式に代入すると、2Gy x 10回の照射は、8.71Gy x 1回、5.78Gy x 2回、4.5Gy x 3回、3.74Gy x 4回、3.23Gy x 5回、2.57Gy x 7回、1.48Gy x 15回、1.19Gy x 20回と等価であった。実際の細胞生存率は、7、10、15、20分割群で同程度であったが、5分割以下の群では10分割群の生存率を上回った。この差は分割回数が少ないほど顕著であった。これらの結果から、LQモデル換算式を1回照射に適用すると、15~20%の誤差が生じる(1回照射の効果を実評価する)と考えられた。

同様の実験はSCCVII細胞とHeLa S3についても施行した。SCCVIIではほぼ同様の結果が得られたが、HeLa S3においては、細胞の状態のためか、結論を導くのに十分な結果が得られなかった。さらなる検討が必要ではあるが、LQモデル換算式は一回線量が D_{50} 程度の範囲まで適用可能である可能性が示唆された。

MTモデルとRCRモデルを検討した結果では、両者ともLQモデル以上に得られたデータにしっかりと適合するものではなかった。ただし線量が高くなると、両モデルともLQモデルより適合性がよかった。

新しい換算式についてはいろいろ検討したが、特に腫瘍の反応に適合するものを提

案することは難しいと考えられた。その主因は再酸素化現象の因子を取り入れることが難しいためである。総合的な結論としては、LQモデルは6回以上の分割照射における正常組織反応に用いるべきものであり、腫瘍の反応にはあくまでも参考として用いるべきであると考えられた。1回大線量照射に用いる際は、LQモデル数式から得られたBEDから、線量に応じて10~20%マイナスして考えることが現実的と考えられた。

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 8 件)

1. Miyakawa A, Shibamoto Y, Otsuka S, Iwata H. Applicability of the linear-quadratic model to single and fractionated radiotherapy schedules: an experimental study. *J Radiat Res* **55**: 451-454, 2014
2. Tatekawa K, Iwata H, Kawaguchi T, Ishikura S, Baba F, Otsuka S, Miyakawa A, Iwana M, Shibamoto Y. Changes in volume of stage I non-small-cell lung cancer during stereotactic body radiotherapy. *Radiat Oncol* **9**: article 8, 2014
3. Murai T, Ogino H, Manabe Y, Iwabuchi M, Okumura T, Matsushita Y, Tsuji Y, Suzuki H, Shibamoto Y. Fractionated stereotactic radiotherapy using CyberKnife for the treatment of large brain metastases: a dose escalation study. *Clin Oncol* **26**: 151-158, 2014
4. Iwata H, Matsufuji N, Toshito T, Akagi T, Otsuka S, Shibamoto Y. Compatibility of the repairable-conditionally repairable, multi-target and linear-quadratic models in converting hypofractionated radiation doses to single doses. *J Radiat Res* **54**: 367-373, 2013
5. Shibamoto Y. Particle therapy: a suitable alternative to stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer? *Lung Cancer Manage* **2**: 353-356, 2013
6. Miyakawa A, Shibamoto Y, Hashizume C, Kosaki K. Early response and local control of stage I non-small-cell lung cancer after stereotactic radiotherapy: difference by histology. *Cancer Sci* **104**: 130-134, 2013
7. Iwata H, Demizu Y, Fujii O, Terashima K, Mima M, Niwa Y, Hashimoto N, Akagi T, Sasaki R, Hishikawa Y, Abe M, Shibamoto Y, Murakami M, Fuwa N. Long-term outcome of proton therapy and carbon-ion therapy for large (T2a-T2bN0M0)

non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* **8**: 726-735, 2013

8. Shibamoto Y, Otsuka S, Iwata H, Sugie C, Ogino H, Tomita N. Radiobiological evaluation of the radiation dose as used in high-precision radiotherapy: effect of prolonged delivery time and applicability of the linear-quadratic model. *J Radiat Res* **53**: 1-9, 2012

〔学会発表〕(計 8 件)

1. Shibamoto Y. Radiobiological assessment of the radiation dose employed in stereotactic radiotherapy: recommendation on optimal fractionation schedules. 13th Seoul Radiation Oncology Symposium, Seoul, South Korea, October 31, 2014

2. 芝本雄太: 分割照射の今昔: 理論と実際. 日本放射線腫瘍学会第 52 回生物部会教育講演. 2014 年 7 月 12 日、メルパルク京都 (京都府・京都市)

3. 芝本雄太: 放射線治療の標準化の上での個別化のための手法. 第 26 回日本放射線腫瘍学会ワークショップ「がん治療均てん化に対応した放射線治療計画の標準化」, 2013 年 10 月 18~20 日、ホテル青森 (青森県、青森市)

4. 芝本雄太: 高精度放射線治療のための放射線生物学. 第 10 回日本粒子線治療臨床研究会特別講演, 2013 年 9 月 14 日、名古屋市立西部医療センター (愛知県、名古屋市)

5. 芝本雄太, 宮川聡史, 大塚信哉, 岩田宏満: LQ モデルからみた寡分割照射/1 回大線量照射次世代がん治療推進専門家養成プラン シンポジウム ~ 癌治療抵抗性機構とその克服 ~ (Part II), 2013 年 6 月 8 日、東京医科歯科大学 (東京都、文京区)

6. Shibamoto Y. Biology of stereotactic radiation therapy. 3rd Asian Congress of Radiation Research. Beijing, May 10-13, 2013

7. 芝本雄太: 最新の高精度放射線治療におけるガンマナイフの役割. 第 15 回日本ガンマナイフ研究会 パネルディスカッション, 2013 年 2 月 2~3 日、東京コンファレンスセンター・品川 (東京都、港区)

8. Shibamoto Y, Otsuka S, Iwata H, Miyakawa A, Sugie C, Ogino H, Ito M. Inadequacy of using the linear-quadratic model in high-dose-per-fraction radiotherapy: in vitro and in vivo study. 31st Annual Meeting of European Society for Radiotherapy and Oncology, Barcelona, May 9-13, 2012

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等 該当なし

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

杉江 愛生 (Sugie Chikao)
名古屋市立大学・大学院・
医学研究科・准教授
研究者番号: 80509258