

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25861144

研究課題名(和文) 高エネルギーX線治療における光核反応の生物学的効果に関する研究

研究課題名(英文) A study of biological effect of photonuclear reactions with high-energy X-ray radiation therapy

研究代表者

脇田 明尚 (Wakita, Akihisa)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医学物理士

研究者番号：30595731

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：X線と光核反応粒子の混合場での生物学的効果比(RBE)の算出を行った。本研究では固体飛跡検出器を用いた実験データより得られた放射線の物理情報およびMKM(Microdosimetric Kinetic Model)と呼ばれる生物モデルを用いてRBEを導出した。X線と光核反応粒子の混合割合、および光核反応粒子の放射線線質は測定深さによって異なるため、人体を模擬したファントム内で3種類の深さ(表面, 5 cm, 10 cm)についてRBEを計算した結果、もともとの15 MeVのX線を基準とした場合のRBEは深さによらず1.01となった。

研究成果の概要(英文)：I have derived the relative biological effectiveness (RBE) of the combined field with high-energy photons and secondary particles caused from photonuclear reactions. In this study, I was used both experimental data obtained by solid state track detector and biological model called "Microdosimetric Kinetic Model (MKM)" to calculate RBE. Radiation quality can change with the measurement depth because the ratio of the fluence of photons and secondary particles can change, thus I was calculated RBE for the depth of the surface, 5 cm and 10 cm in the water-equivalent phantom. RBE of the combined field was 1.01 for all depths.

研究分野：radiation physics

キーワード：放射線物理 放射線生物 MKM CR-39

1. 研究開始当初の背景

現在のがん治療において、放射線療法は外科療法、化学療法と並び3本柱となっている。日本国内に広く普及している電子加速器(リニアック)を用いた高エネルギーX線治療は、機械の高精度化・コンピュータ技術の発達により、腫瘍に線量を集中できるようになるとともに、体内の線量予測に関しても、CT画像から得られる体内の電子濃度情報を利用した計算アルゴリズムにより、肺野などの不均質媒質中における線量計算精度も大きく向上した。

上記のように放射線の物理的振る舞いがより詳細に考慮されるようになった一方で、その生物学的効果についても多くの研究がなされている。臨床上、特に重要な生物学的パラメータのひとつに生物学的効果比(RBE)が挙げられる。ある線質の放射線のRBEは、同じ生物学的効果を起こすのに必要な対象放射線による吸収線量に対する基準放射線による吸収線量の比で定義される。一般的には、基準放射線としてX線や⁶⁰Coのガンマ線などが用いられ、光子線に対してはその光子エネルギーによらず1.0として扱われている。このことにより、生物線量を吸収線量×RBEとすると、X線による放射線治療では吸収線量=生物線量として扱うことができ、吸収線量がそのまま治療強度の指標となっている。

しかし、現在のX線治療の生物学的効果を算出する上で考慮されていない現象として、X線による「光核反応」がある。治療に用いるX線の最大エネルギーが原子核中の核子を束縛しているエネルギー(約6 MeV)より高くなると、ターゲット原子核中より陽子や粒子、中性子などが発生する光核反応が起きることが知られている。これらの二次粒子は、LET(線エネルギー付与)がX線に比して高く、その影響を定量的に把握することは非常に重要である。このようにして発生する二次粒子は、リニアックヘッドより発生する中性子と患者体内より発生する陽子や粒子などが存在する。

より正確な治療を行うためには、これらの考慮されていない二次粒子の影響について、生物学的なアプローチで検討を加える必要がある。

2. 研究の目的

上記の通り、現在の放射線治療において光核反応によって発生する二次粒子の影響については考慮されていない。研究ベースでは患者被ばくの観点からのアプローチが存在するが、X線に高LETの二次粒子を加味した複合放射線場のRBEについては十分な議論がなされておらず、治療効果としてのRBEを評価することが必要である。

一般に、RBEは細胞照射実験により算出し、その放射線の線質に依存した値となる。つまり、対象となる放射線の線質を知ることができ

れば、間接的にRBEを算出することが可能となる。線質の指標は一般にLETとされているが、LETだけでは十分でなく、さらに小さな領域(~1 μm)のエネルギー付与を考慮したマイクロシメトリ法の有用性が報告されている。そこで、本研究では、マイクロシメトリ法に基づいて複合放射線の線質を取得してRBEを算出することを目的とする。

3. 研究の方法

X線+光核二次粒子のRBEは、細胞実験を行い基準放射線との細胞の線量-生残率曲線を比較することから求められる。しかし、すべての照射条件で細胞実験を行うことは難しいため、放射線がどのような過程で細胞にダメージを与えるかを物理的・生物学的に考察し、実験的に得られる放射線の線質情報からRBEを算出する方法が有効である。そこで、本研究では、物理的な情報としての線質を固体飛跡検出器CR-39を用いて実験的に取得し、生物学的モデルとしてマイクロシメトリ法に基づくMicrodosimetric Kineticモデル(MKモデル)を用いて物理的に得られた線質からRBEを算出する。

本研究では国立がん研究センター中央病院の15MVのX線を用いて実験を行った。照射に用いた装置はVarian社のClinac iXである。実験体系は図1に示す通りで、照射野サイズを20x20 cm²、線源検出器間距離を100 cm、として深さ0 cm、5 cm、10 cmにそれぞれCR-39を設置し、放射線を照射した。

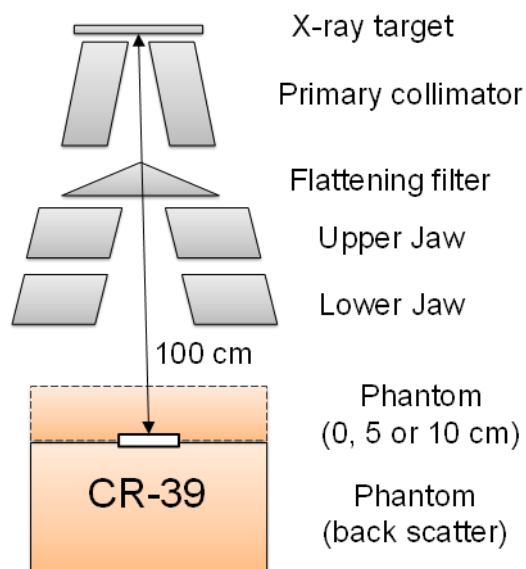


図1 本研究の実験体系

CR-39は343 K、7NのNaOHにて7時間のエッチングを行い、飛跡を生成し、得られた飛跡から制限LET(LET)を算出した。

さらに、ここからMKモデルを用いてRBEを評価するため、LETと頻度平均線エネルギー y_F と線量平均飽和線エネルギー y^* の関係をも

ンテカルロシミュレーションにて計算した。使用したモンテカルロコードは Geant4 である。これらを組み合わせることで、CR-39 により取得された光核反応由来の二次粒子の線質を得、最終的に HSG 細胞に対する RBE を取得した。

4. 研究成果

図 2 に得られた LET の分布を深さごとに示す。定性的には深さが深くなるほど低 LET 成分が少なくなるが、高 LET 成分は残っていることがわかる。これらは、二次粒子のうち、ファントム外から照射される中性子成分はファントム内で早く減衰するのに対して、光子フルエンス由来の荷電粒子成分はそれほど早く減衰しないことを表していると考えられることができる。

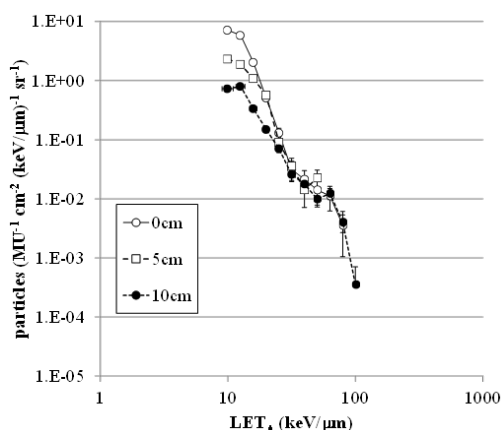


図 2 深さごとの LET の分布

さらに、図 3 にはモンテカルロシミュレーションにより得られた LET と y_F , y^* の関係を示す。一般に LET および y_F , y^* は一意な関係とならないが、今回のエネルギー範囲および想定される二次粒子の核種（陽子もしくは粒子）であれば、LET から一意に y_F , y^* を決定可能であることが分かった。

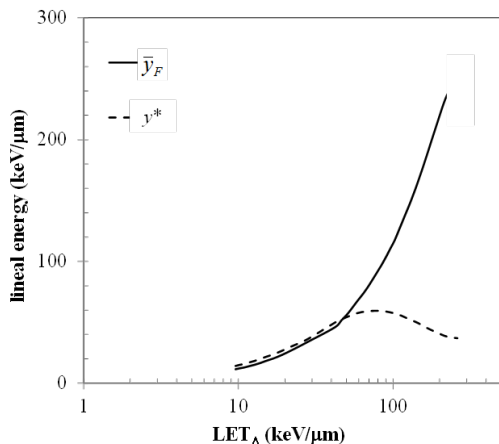


図 3 LET と y_F , y^* の関係

これらから、光核反応による二次粒子の頻度平均線エネルギーおよび線量平均飽和線エネルギーは表 1 のように算出された。

表 1 二次粒子の頻度平均線エネルギーおよび線量平均飽和線エネルギー

Depth (cm)	Frequency-mean lineal energy y_F (keV/μm)	Dose-mean lineal energy y^* (keV/μm)
0	15.1 ± 1.2	18.6 ± 1.4
5	16.0 ± 0.8	20.5 ± 0.9
10	19.7 ± 0.8	19.6 ± 1.0

ここで、MK モデルを用いれば、これらのパラメータが導出されれば以下の式にて細胞の生残率 S が算出される。

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

$$= \exp(-(\alpha_0 + \frac{\beta}{\rho \pi r_d^2} y^*) D - \beta D^2)$$

ここで α_0 は細胞に固有の値を示し、 D はマクローな物理線量を表す。

今回は HSG 細胞を仮定し、過去の研究から α_0 は 0.088 Gy^{-1} 、 β は 0.036 Gy^{-2} として細胞生残率を算出した。

さらに、次式で RBE を算出した。

$$RBE = \frac{D_{\text{photon}} (S_{\text{photon}} = SF_2^{\text{photon}})}{D_{\text{total}} (S_{\text{total}} = SF_2^{\text{photon}})}$$

ここで SF_2 は 2Gy あたりの細胞生残率であり、 D_{photon} は光子由来の物理線量、 D_{total} は光子由来+二次粒子由来の線量である。

2Gy あたりの細胞生残率を使用したのは、現代の一般的な放射線治療における線量分割が 1 回 2Gy であるためである。

結果として本研究からは表 2 のような値が導出された。

表 2 二次粒子由来および全粒子の細胞生残率、RBE

Depth (cm)	$S_{\text{secondary}}$	S_{total}	RBE
0	98.5% ± 0.1%	35.4% ± 0.1%	1.01
5	99.0% ± 0.1%	35.6% ± 0.1%	1.01
10	98.8% ± 0.1%	35.5% ± 0.1%	1.01

これらから、深さによらず光子+二次粒子の RBE は 1.01 と導出された。

本研究により 15MV の X 線で通常分割の治療を行った場合、照射野内における光核反応由来の二次粒子の影響は非常に小さいことが示された。

一方で、現在の放射線治療は患者増加や経済的観点から 1 回線量を増やして全治療回数を減らす寡分割照射を推進する流れとなっている。この場合、光核反応由来の二次粒子は高 LET であることから、影響はさらに大きくなることが予想される。

そのような状況に対しても本研究の手法は有効であり、RBE のエンドポイントを 2Gy でなく増加した 1 回線量の値とすることで実際の細胞への効果を予測することが可能である。

したがって、本研究では 1 回 2Gy での影響を算出するとともに、今後変わっていく状況に対応するための枠組みを作成することができ、有用なものであったと考えられる。

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 1 件)

Akihisa Wakita, Toshiyuki Kohno, Naruhiro Matsufuji, et. al., A study on the influence of photonuclear reactions on the radiation quality of therapeutic high energy X-ray beam, 査読なし、Japanese Journal of Medical Physics, 34, 2014, p198

[学会発表](計 3 件)

Akihisa Wakita, et. al, A study on the influence of photonuclear reactions on the biological effectiveness of therapeutic high energy X-ray beam, American Association on Physicist in Medicine 56th annual meeting, Austin, USA, 2014

脇田明尚、他、高エネルギーX線治療における光核反応粒子の線質に関する検討、第 107 回日本医学物理学会、横浜、2014

Akihisa Wakita, et. al., A study of LET distribution of photonuclear reactions in high energy X-ray therapy, 12th symposium on neutron and ion dosimetry, Aix-en-Provence, France, 2013

6. 研究組織

(1)研究代表者

脇田 明尚 (WAKITA, Akihisa)

国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 医学物理士

研究者番号：30595731