

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：35413

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460735

研究課題名(和文)再結合ラジカルによる細胞致死効果の増強に関する機序解明

研究課題名(英文)Clarification of the cell death mechanism by radical effect

研究代表者

羽根田 清文(haneda, kiyofumi)

広島国際大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：30280192

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)：ゲル線量計と科学計算技術であるモンテカルロシミュレーションを組合せることにより生物学的線量と生体内ラジカル量の関係を検討した。ゲル線量計ではLETの増加に伴い検出能が低下する為、本低下の原因を放射線照射由来ラジカルの再結合によるものと考え、検出能の逆比と生物学的効果との関連についての検証および、モンテカルロシミュレーションによる理論的検証を試みた。DNAのみの単純なモデルでは不一致が認められたが、ヌクレオソームおよび細胞内による環境依存を考慮した所、理論値と実測値が近似可能となった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to estimate an impact on radical effect in the proton beams using a combined approach with physical data and gel data. This study used a polymer gel dosimeter. The spatial distribution of the physical dose was calculated by Monte Carlo code system PHITS. The simulation results were compared with measured the depth-dose distribution and good agreement was found, and the spatial distribution of a gel dose with threshold LET value of proton beam was calculated by the same code. Then, the relative distribution of the radical effect was calculated from the physical dose and gel dose. The relative distribution of the radical effect was calculated at each depth as the quotient of relative dose obtained using physical and gel dose. The agreement between the relative distributions of the gel dosimeter and Radical effect was good at the proton beams.

研究分野：radiation biology

キーワード：radical effect gel dosimeter Monte Carlo code

1. 研究開始当初の背景

粒子線治療施設が増え、多くの患者が粒子線治療を受ける機会が増加した。粒子線は光子線と体内での異なる挙動が認められる為、従来の光子線治療にて得られた経験・成果などが適用困難な場合が見受けられるようになった。その一つに同一物理線量に対する生体影響の差異がある。生物学的影響を考慮した線量（生物学的線量）の測定には、細胞に対する照射による確認が必要であり、労力面および定量的な評価にて様々な問題が存在する。

我々は、放射線治療の線量分布測定に有用な線量計を検討すべく、生体等価媒体に対し、放射線照射による線量と化学反応の定量性を利用したゲル線量計の評価開発を行っている。研究成果よりゲル線量計は、放射線照射により得られる、ラジカル量を検出する為、照射媒体内のラジカル量の変化により物理線量と異なる線量測定が定量的に可能であることが判った。

そこで、ラジカル量の変化と物理線量との差異の関係を調べ、差異による影響と細胞死との関連を検討することとした。

2. 研究の目的

定量的かつ簡便な生物学的線量の測定を可能とする為、放射線による細胞損傷に多大に寄与すると考えられる細胞内におけるラジカル挙動に関して検討した。

物理線量とラジカル検出による線量との差異を実測および科学計算技術であるモンテカルロシミュレーションを組合せることにより、ラジカルの細胞内における生物学的影響への機序解明を試みる。

(1) 物理線量とラジカルによる生体反応の違いおよび照射条件による影響などをゲル線量計による実測とモンテカルロシミュレーションによる理論にて解明する。

(2) 生物学的影響とラジカル反応による影響との差異に関して、生成ラジカル量およびラジカル再結合との関連をモデル化することにより定量的な評価法を検討する。

(3) 当初は上記を陽子線および炭素線の2種類の放射線に関して検討する予定であったが、研究を実施する中で、単純なDNA構造では解明出来ない事象を発見したため、DNAによって構成されるヌクレオソームおよび細胞周期によりことなる細胞核の分子状態などを考慮したモデルの検討を追加することとした。

3. 研究の方法

陽子線治療における生体への影響を前提として研究を行うこととした。そこで国内の粒子線治療施設において行われている環境に対して研究を行った。主な環境として、陽子線エネルギー210 MeV、リッジフィルタを

使用することによるSOBP拡大を前提とした条件にて検討を行った(図1)。

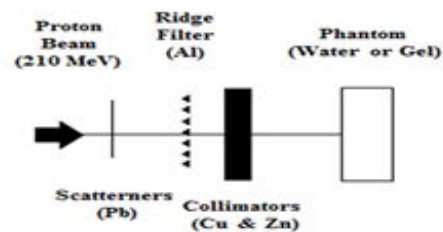


図1 治療装置の幾何学的配置

(1) 研究データとして、物理データの取得には超小型円筒型電離箱線量計（マイクロチェンバ）、ラジカル量を反映したデータ取得には、ゲル線量計を用いて実測をおこなった。また、生物学的効果に関しては、細胞への照射結果を用いたデータを使用した。

(2) 本研究の主目的となるラジカルの再結合状態の測定に主として使用したゲル線量計は、測定媒体のラジカル挙動が生体と近似した組成となるよう、LET=4.1 KeV/ μ mにてラジカル再結合を生じるMAGAT型ゲルを使用した。また、MAGAT型ゲルの構成媒体は、C, H, O, Nを主成分としており生体等価となっており、生体内の環境を再現しており、生体内の反応測定が補正なしにて可能な媒体である。

(3) 理論研究の主となるシミュレーションには、2種類のモンテカルロコード（phits, Geant4dna）を用いた。phitsコードを用いて治療環境を再現し、実測データの理論的再現を試みた。また、分子生物学的な検討を行うための超微細空間におけるシミュレーションにはGeant4dnaを用いて微細空間内の線量分布を行い細胞内分子の構造変化にともなう挙動に関する計算を行った。

4. 研究成果

(1) 線量計による実測

図2に210 MeV陽子線のモノピークの付与線量を電離箱線量計およびゲル線量計により検出した実測データを示した。

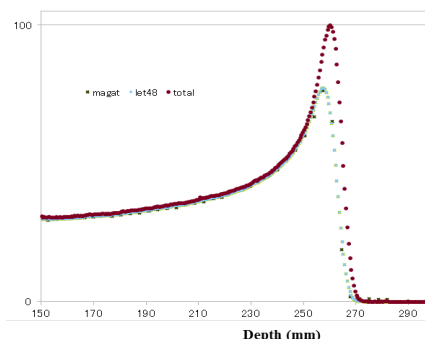


図2 モノピーク線量分布

陽子線の照射では、電離箱線量計に比してゲル線量計の検出値が浅部ではほぼ等しいのに対しモノピーク付近にて 20%程度減少していることが確認できた。これにより電離箱線量計とゲル線量計を用いることにより放射線による媒体への物理現象のみの検出値とラジカル反応を考慮した検出値の 2 種類の異なる原理から得られる放射線量を定量的に測定出来ることを検証出来た。

(2)シミュレーション精度

図 3 に 210 MeV 陽子線 SOBП に対してラジカル再結合が生じたと考え、再結合分は検出されないようにした phi ts コードを用いてシミュレートした計算結果と電離箱線量計およびゲル線量計の実測値とを比較した結果を示した。モノピークと同様にゲル線量計の実測値が電離箱線量計の値よりも小さく検出されている。また、ゲル線量計の実測値とラジカル再結合を考慮したシミュレート計算値とが近似している結果が得られた。

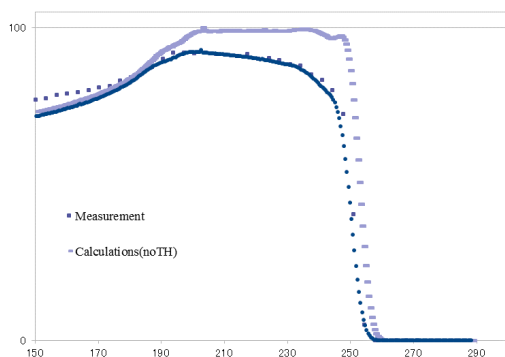


図 3 SOBП 線量分布の実測と計算値

本研究結果によりゲル線量計の測定値がラジカル再結合の結果を反映した結果であることが検証できた。また、ラジカル量の変化(LET 値の変化)により物理線量との隔離を定量的に検証することが可能であることも示せた。

(3) 細胞内構造モデル

図 4 に Geant4dna より作成した細胞内微小空間におけるヌクレオソーム構造図をしめした。Geant4dna にて作成した環境に放射線照射されることにより生成ラジカルが DNA 分子に到達する割合を計算した。これは、DNA 以外にて生成されたラジカルが DNA 以外の分子と結合することにより細胞死に影響を与えないと考え、DNA のヌクレオソームにおける幾何学的配置を計算に付加したものである。図 5 に計算結果を示したが、補正結果により実測値と精度よく一致していることが認められた。

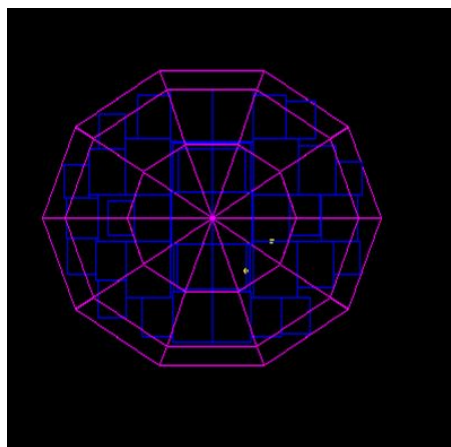


図 4 Geant4dna による微小図

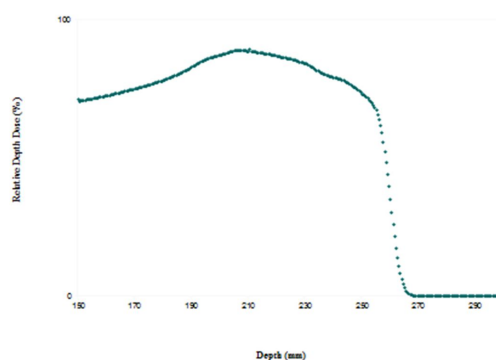


図 5 ヌクレオソーム構造を考慮した結果

(4)再結合ラジカルによる細胞致死効果

ラジカル再結合により失った検出値減少分を再結合により生物学的効果の増強として算出した(図 6)。細胞を用いた生物学効果と比較した所、最深部を除き 5%以内での近似値が得られた。

当初予想では、近似精度は 10%程度を想定していたが、DNA は細胞内にて単独、均一に存在しているわけではなく、細胞核内にて微小環境の計算が可能となり近似精度の向上が出来た。

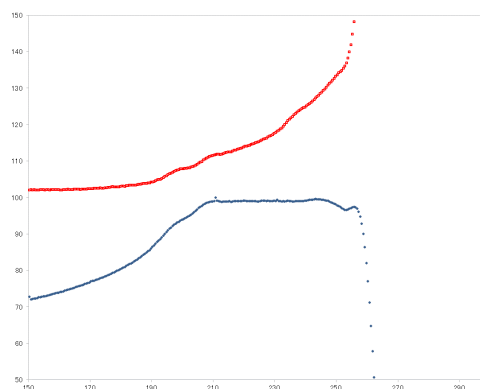


図 6 物理線量と生物学的効果

(5)今後の予定

現在、細胞周期による細胞核内の分子状況の変化とそれによる放射線照射由来ラジカルのDNAへの到達数の変化について検証している。簡易モデルによる概算では細胞周期の違いにより、DNAに到達するラジカル数が細胞周期による放射線感受性の変化に近い値が示せており、更に高精度な計算環境にて確認中である。

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 2件)

Haneda, K., Estimation of the influence of radical effect in the proton beams using a combined approach with physical data and gel data, Medical Imaging: Physics of Medical Imaging, 査読有、9783 巻、2016
DOI:10.1117/12.2214690

Haneda, K., An attempt to Proton Relative Biological Effectiveness using Radical Recombination, IFMBE proceedings, 査読無 51 巻、2015、pp. 641-644
DOI:10.1007/978-3-319-19387-8_156

〔学会発表〕(計 4件)

Haneda, K., Estimation of the influence of radical effect in the proton beams, EPSM2016、2016、Sydney(Australia)

Haneda, K., Estimation of the influence of radical effect in the proton beams using a combined approach with physical data and gel data, SPIE medical imaging、2016、San Diego(USA)

Haneda, K., An Attempt to Predict the Proton Relative Biological Effectiveness using Radical Recombination, World Congress 2015、2015、Toronto(Canada)

羽根田 清文、強度変調放射線治療による患者に対する2次中性子線量の影響について、日本放射線影響学会第57会大会、2014、鹿児島市

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕(計 0件)

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

羽根田 清文(HANEDA, Kiyofumi)
広島国際大学・保健医療学部・准教授
研究者番号:30280192

(2)連携研究者

吉岡 宗徳(YOSHIOKA, Munenori)
広島国際大学・保健医療学部・助教
研究者番号:80435057

(3)研究協力者

片平 慶(KATAHIRA, Kei)
兵庫県立粒子線医療センター・放射線技術
部・診療放射線技師
研究者番号:なし