

マイクロ線量に基づく放射線治療効果推定 モデルの開発

～核医学治療・BNCTの高度化を目指して～

佐藤達彦^{1,2}

1. 大阪大学, 2. 原子力機構

発表内容

- ✓ マイクロ線量の概念とその計算方法
- ✓ マイクロ線量に基づく細胞生存率計算モデル
- ✓ BNCT & 核医学治療への応用
- ✓ まとめ

質問

同じ吸収線量でも放射線によって
生物学的な効果 (RBE) が異なる原因は？

私が思う解答
電離密度が異なるから

電離密度さえ同じであれば, どんな放射線・被ばく形態で
エネルギーを与えてもRBEは同じはず

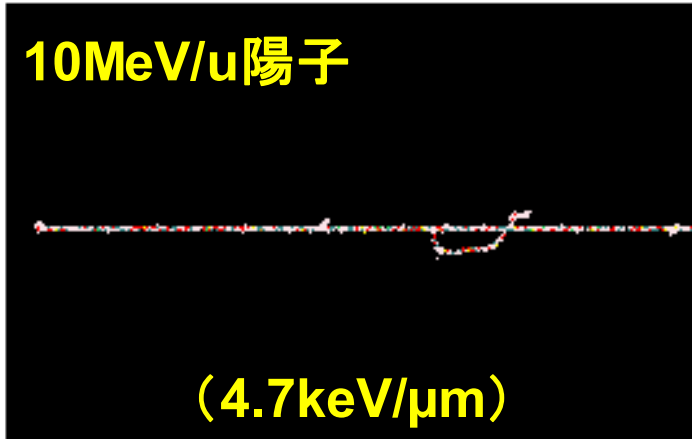
生物学的効果比 (RBE)

粒子線治療におけるRBEの定義

$$\text{RBE}_x = \frac{\text{X線照射により細胞生存率がX\%となる線量}}{\text{粒子線照射により細胞生存率がX\%となる線量}}$$

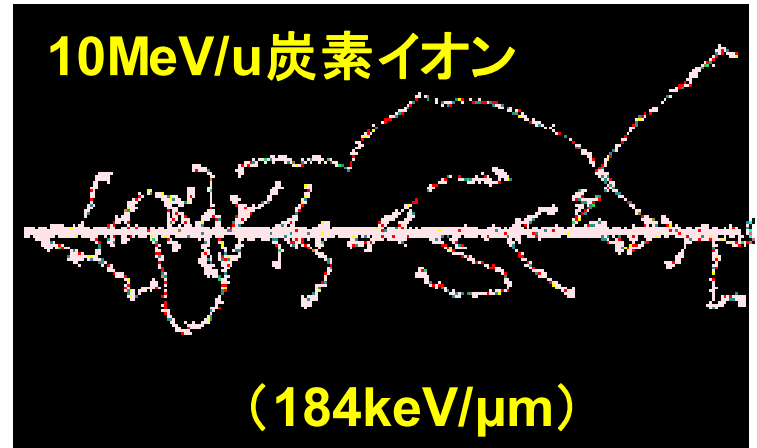
RBEはLET(keV/μm)の関数として表現するのが一般的

10MeV/u陽子



(4.7keV/μm)

10MeV/u炭素イオン



(184keV/μm)

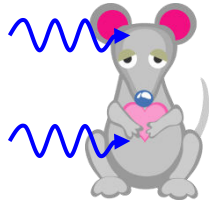
10MeV/u陽子と炭素イオンの飛跡周辺の電離密度分布*

LETは厳密に電離密度を表現しているわけではない！

*RITRACKで作図 , Plante, I. & Cucinotta, F.A. (2008). New J. Phys. 10, 125020.

LETの問題点：電離密度の分散を考慮できない

生物影響



微小空間に
おける電離量

平均値

吸収線量D(Gy)

密度の
指標

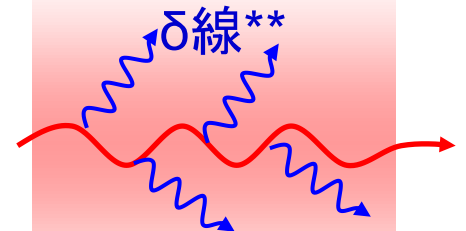
LET (keV/ μm)

単位長あたりに荷電粒子
が失う平均エネルギー*



電離密度：高

低エネルギー放射線

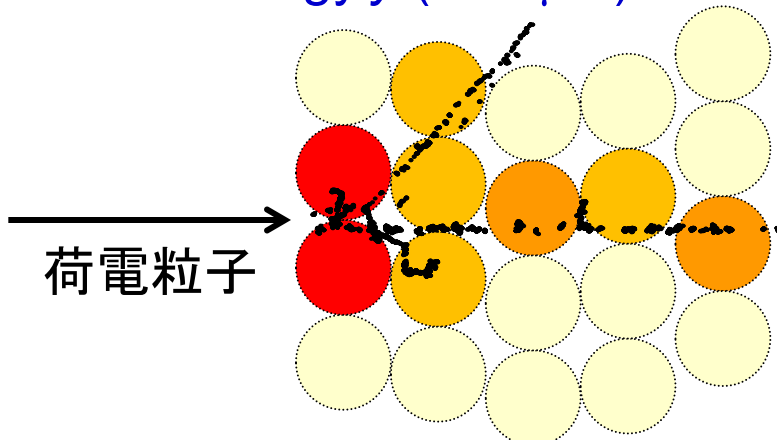


電離密度：低

高エネルギー放射線

•Specific Energy z (Gy): 電離量 / 質量

•Lineal Energy y (keV/ μm): 電離量 / 平均弦長
直径の2/3



荷電粒子の飛跡構造とミクロ線量の概念図

ミクロ線量の確率密度分布を用いれば、電離
の空間的かつ確率的な分散を考慮可能

*制動放射によるエネルギー損失を除く

**高エネルギーノックアウト電子

確率密度分布とは？

定義

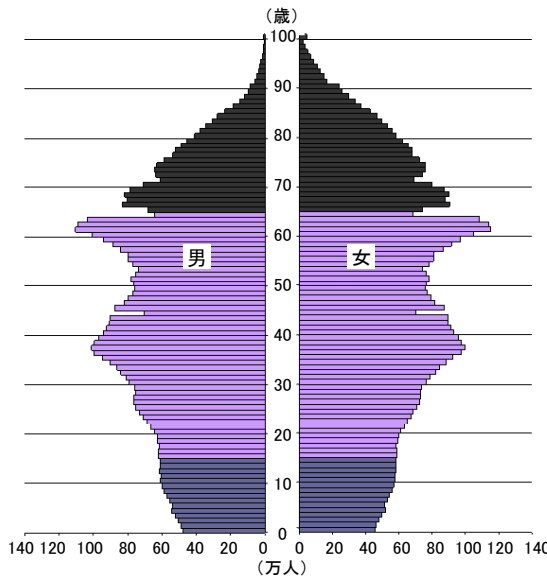
絶対連続である分布関数の微分関数

→ (平たく言えば) ある変数が特定の値となる確率

確率密度分布の例

- ✓ 細胞 → 人間
- ✓ 細胞核線量 → 年齢
- ✓ 平均吸収線量 → 平均年齢
- ✓ 細胞核線量の確率密度分布 → 人口ピラミッド

- ✓ 各国の死亡率:
△平均年齢 ◎人口ピラミッド
- ✓ 細胞生存率:
△平均吸収線量 ◎確率密度分布

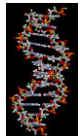
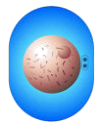


平成22年の日本の人口ピラミッド

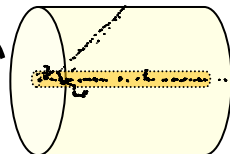
ミクロ線量の確率密度分布(ミクロ線量分布)を指標とすることにより、従来の吸収線量&LETを指標とした解析では表現できなかった様々な現象が見えてくる

マイクロ線量計算手法の確立

マイクロ線量が指標として使われてこなかった理由は、その評価手法の難しさにある



- ① ミクロスケールの放射線挙動解析コードを用いていくつかの高エネルギー放射線飛跡周辺のマイクロ線量分布を計算



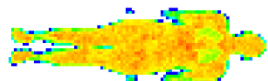
必要な情報だけ抽出

- ② の放射線飛跡周辺のマイクロ線量分布を計算可能な数学モデルを構築

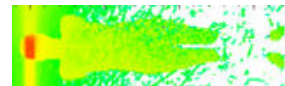
$$yd_1(y) = \frac{Az^2}{e^{B\{y-C(dE/dx)\phi_s\}}} + \sum_{k=1}^2 \frac{\mu_k y / w_i}{\left(\dot{j}_{1k}^{(d)} - 1\right)} \left(\frac{j_{1k}^{(d)} - 1}{j_{1k}^{(d)}}\right)^{y/w_i} + \sum_{i=1}^6 P_i \delta(y_{pi}) + \frac{P_7}{\sqrt{2\pi}\Gamma} \exp\left\{-\frac{(y-y_{p7})^2}{2\Gamma^2}\right\}$$

計算時間膨大
直接組込

計算時間劇的短縮(1/10⁶!!)



- ③ 上記モデルをPHITSに組み込み、複雑な放射線場におけるマイクロ線量分布を計算可能とした

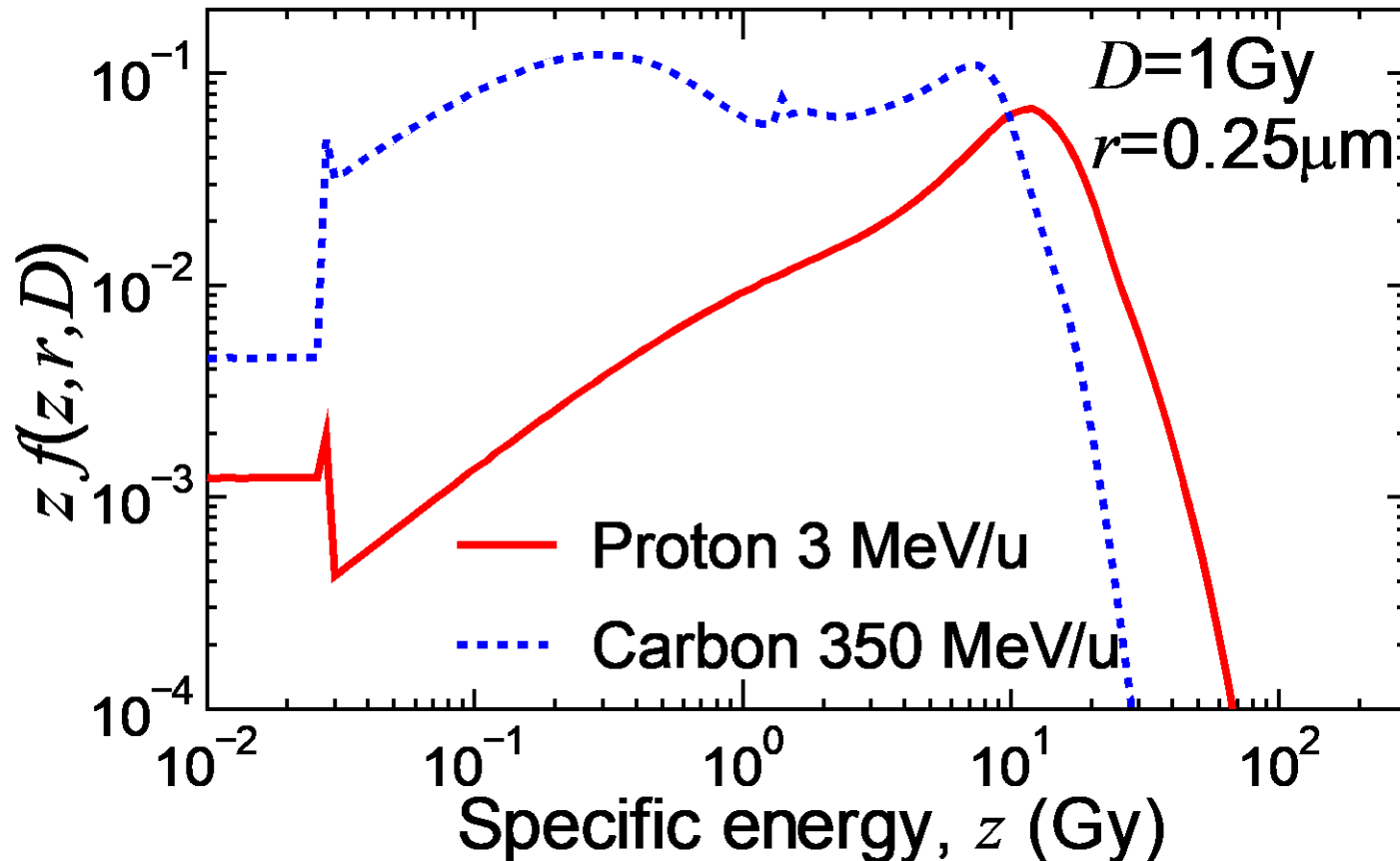


マイクロドジメトリ機能

例1: 炭素イオンで腫瘍を10Gy照射したときに、各がん細胞が受ける吸収線量分布

例2: ¹³⁷Csで1mGy内部被ばくしたときに、各DNAが受ける吸収線量分布

マイクロ線量の計算結果（例）



同じLETを持つ2つの粒子(3MeV陽子と350MeV/u炭素イオン)
を1Gy照射したときのマイクロ線量(z)分布

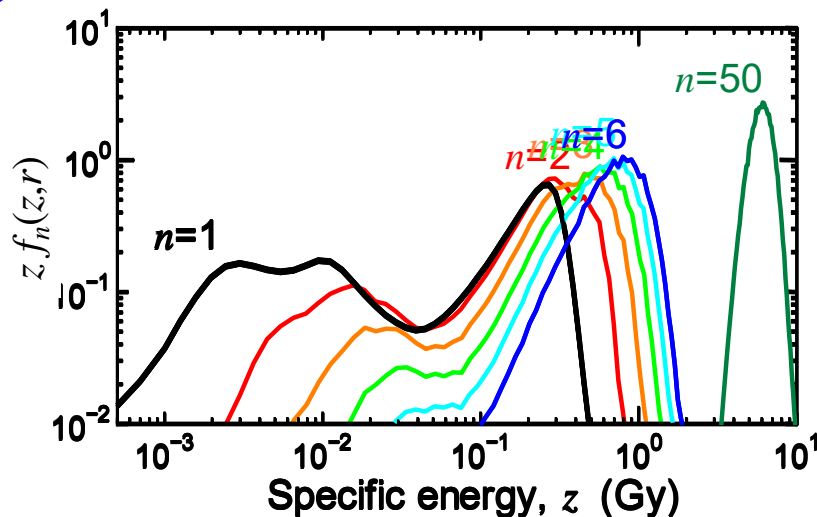
Multiple Hit効果を考慮した確率密度分布

$$f_n(z, r) = \int_0^\infty f_1(z, r) f_{n-1}(z - z_0, r) dz_0 \quad (\text{畳み込み積分})$$

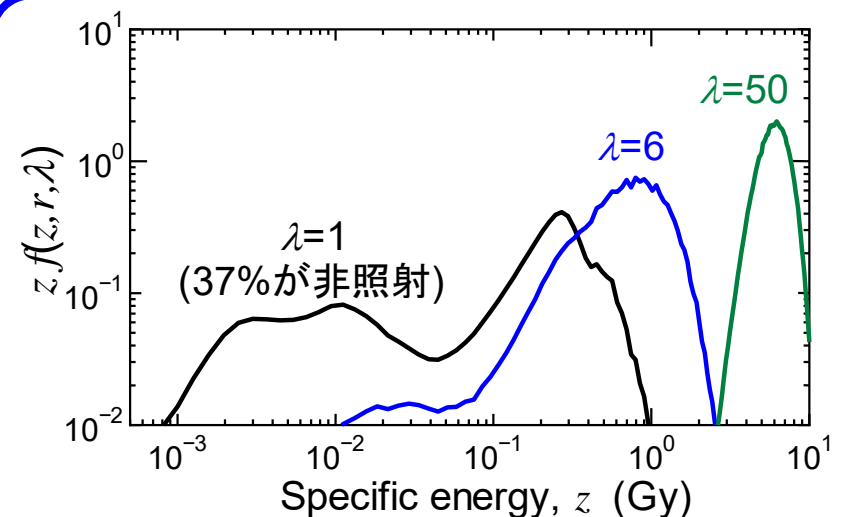
n個hitしたときのz分布

Single hitのときのz分布

n-1個hitしたときのz分布



各細胞核へのHit数が調整された
マイクロビームに対するz分布



各細胞核へのHit数がポアソン分布
に従うブロードビームに対するz分布

$$f(z, r, \lambda) = \sum_n P(\lambda; n) f_n(z, r)$$

平均hit数 λ のz分布

期待値 λ のポアソン分布

n個hitしたときのz分布

小まとめ

個々のターゲット(DNAや細胞)の放射線影響は、各ターゲット内(もしくはその周辺)の線量によってのみ決まる

全体の平均値ではなく確率密度分布が重要

PHITSのマイクロドジメトリ機能と数学モデルを組み合わせ、任意の放射線場・平均吸収線量・ターゲットサイズに対する線量の確率密度分布を計算可能とした

マイクロ線量を指標とした医学物理計算の準備が整った

発表内容

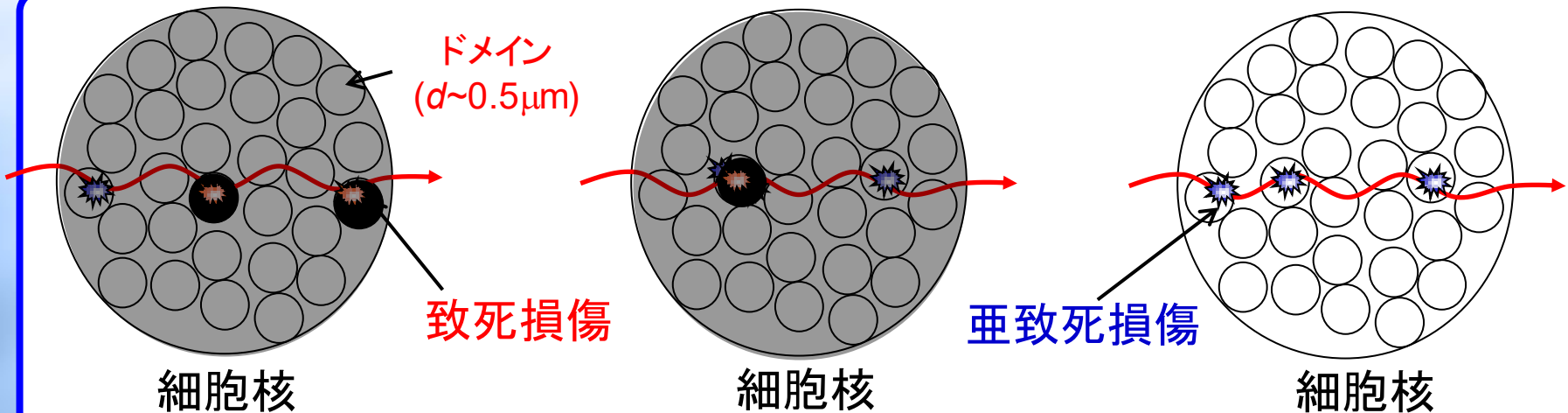
- ✓ ミクロ線量の概念とその計算方法
- ✓ ミクロ線量に基づく細胞生存率計算モデル
- ✓ BNCT & 核医学治療への応用
- ✓ まとめ

細胞生存率評価モデルMKM

Microdosimetric Kinetic Model

基本仮定

1. 細胞核は、直径 $0.5\mu\text{m}$ 程度の(クロマチン)ドメインに分割される
2. 細胞致死は、ドメイン内に生成されたDNA損傷に起因する
3. DNA損傷には、致死損傷(Complex damage)と亜致死損傷(DSBなど)があり、その初期生成数はドメインの吸収線量に比例する
4. 亜致死損傷は、時間とともに修復されるか、単独で致死損傷に変化するか、同じドメイン内に生成された別の亜致死損傷と相互作用して致死損傷に変化する
5. ドメイン内に1つでも致死損傷ができれば、そのドメインは死ぬ
6. 細胞内に1つでも致死ドメインができれば、その細胞は死ぬ



MKMの方程式

基本方程式

- 各ドメインの生存率: $s_d(z_d) = \exp(-Az_d' - Bz_d'^2)$
- 各細胞の生存率: $S_n(z_n) = \exp\left(-\alpha_0 \int_0^\infty z_d' f_d(z_d, z_n) dz_d - \beta_0 \int_0^\infty z_d'^2 f_d(z_d, z_n) dz_d\right)$
- 細胞集団の生存率: $S(D) = \int_0^\infty S_n(z_n) f_n(z_n, D) dz_n$
 $f_d(z_d, z_n), f_n(z_n, D)$: ドメイン, 細胞核線量に対する確率密度関数(z分布)

細胞腫の特徴を表すたった4つのパラメータで全ての照射条件の細胞生存率を数式で表現

オリジナルMKモデル (近似解)

- 細胞集団の生存率: $S(y^*, D) = \exp\left[-(\alpha_0 + y^* \beta_0 m/l)D - \beta_0 D^2\right]$
 y^* : ドメイン線量の線量加重平均値(overkill効果補正済み), D : 細胞核線量の平均値

線量の確率的分散を無視した近似解

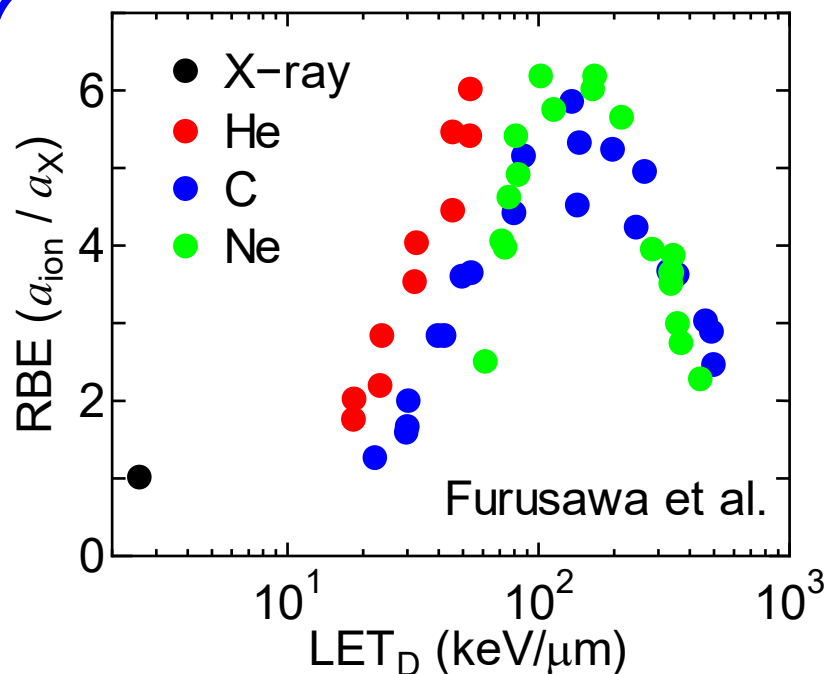
改良 MK モデル (数値解)

PHITSと数学モデルを組み合わせでドメイン及び細胞核線量の確率密度関数を計算する手法を確立し, MKモデルの基本方程式を直接数値的に解く

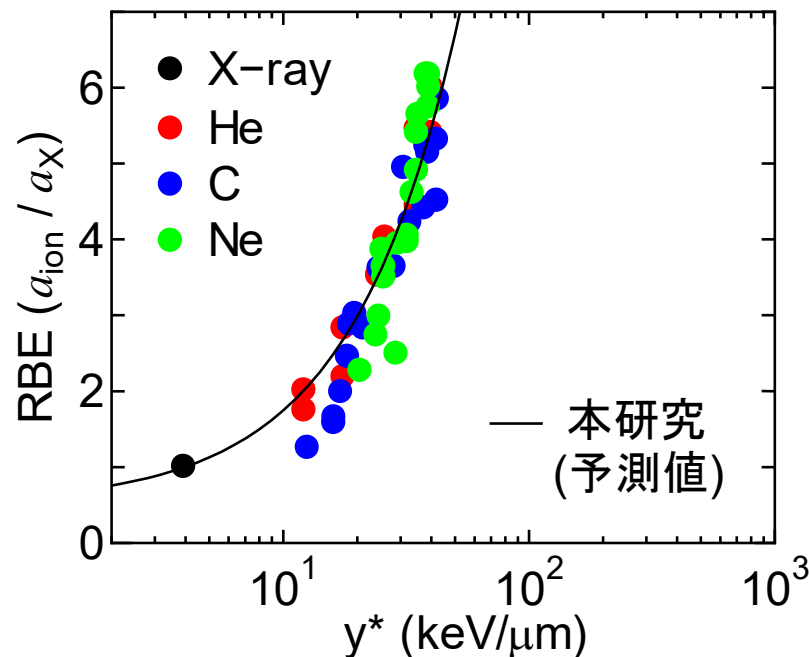
線量の確率的分散を考慮した数値解 → Stochastic MK model (SMK)

MKMによる細胞生存率の再解析

～ミクロ線量の空間的分散の影響～



再解析

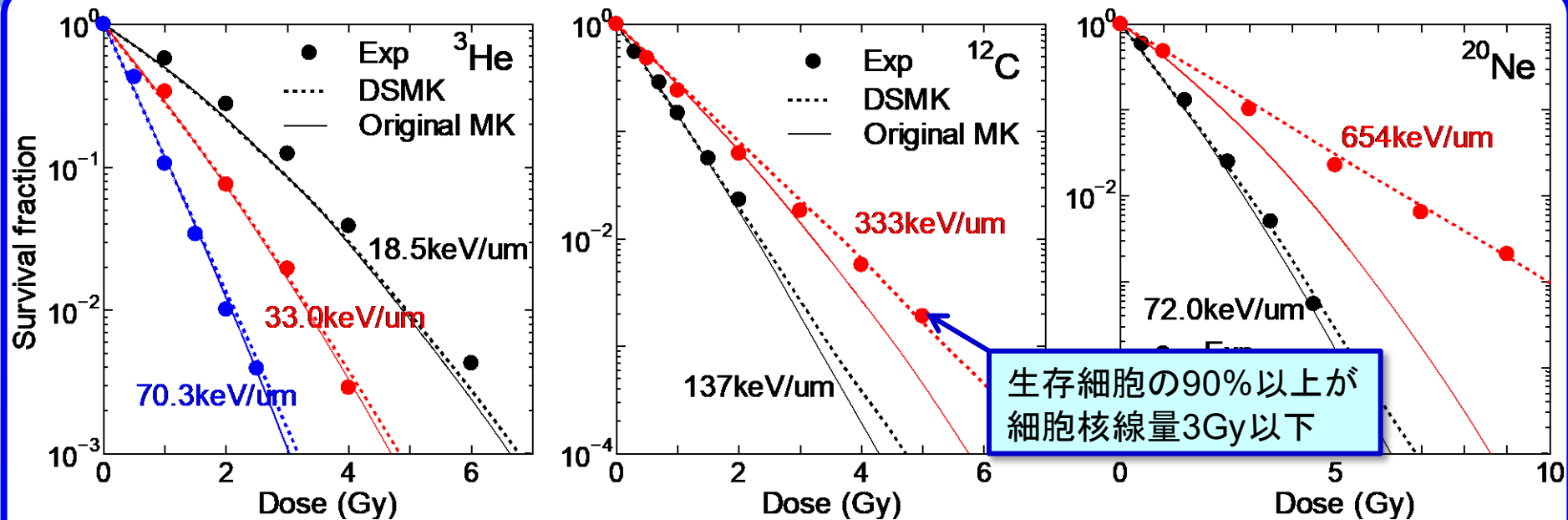


LETとミクロ線量(y^*)の関数として表したHSG細胞生存率に対するRBE

ミクロ線量の空間的な分散を考慮することにより、
細胞生存率のLET依存性がイオン種によって異なる原因を解明した

LET_D : 線量平均LET値 y^* : 高電離密度領域におけるOverkill効果を補正した線量平均 y 値

MKMによる細胞生存率の再解析 ～ミクロ線量の確率的分散の影響～



オリジナルMKモデル及びSMKモデルで計算したHSG細胞の生存率曲線

低LET照射: イオン種依存性なくオリジナルMK・SMKともに実験値をよく再現

高LET照射: 高線量側でSMKのみが実験値を再現可能

→ 細胞核線量の分散が大きくなり、一部の低線量細胞が生き残ってしまうため

線量の確率的分散を考慮すれば、全ての照射条件(線量, エネルギー, LET)に対する細胞生存率を極めてシンプルな仮定から計算できる

放射線抵抗性細胞の生存率評価

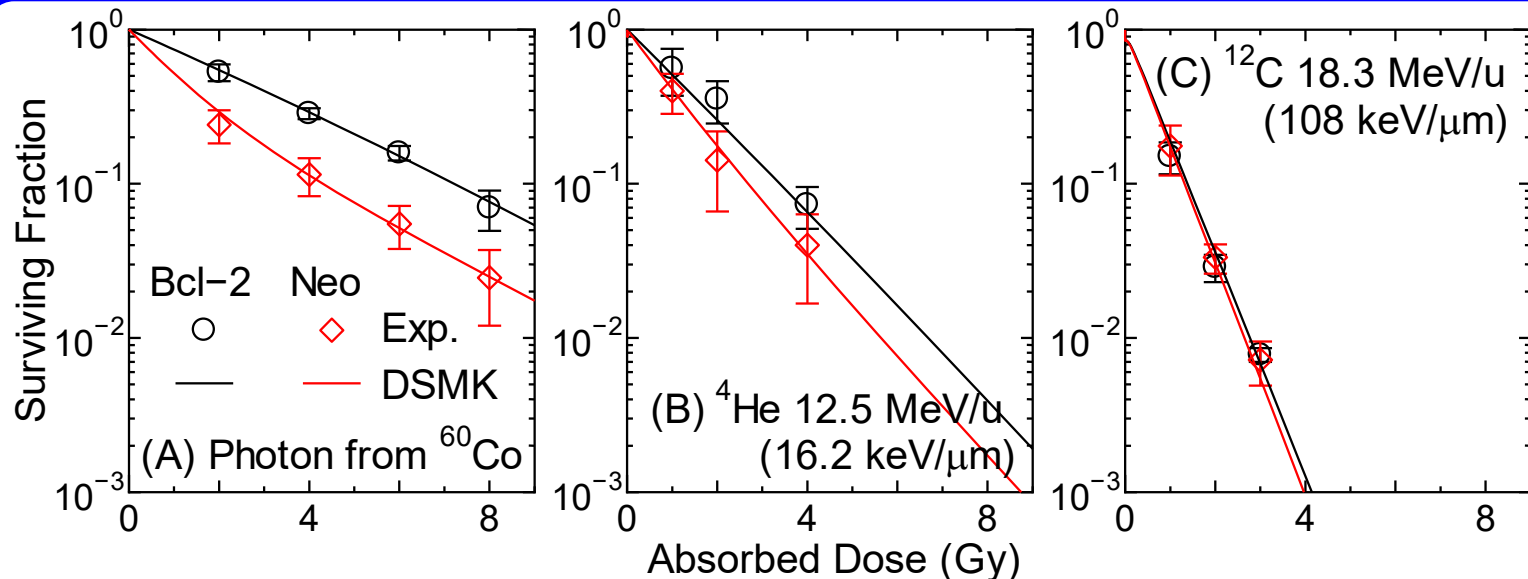
Bcl-2タンパク過剰発現による放射線抵抗性を考慮した細胞生存率評価

$$S_T = xS_C + (1 - x) S_C S_B \quad (x: \text{抵抗性細胞の割合})$$

細胞全体の
の生存率

抵抗性細胞の生存率

非抵抗性細胞のみに生じる致死効果の生存率



放射性抵抗性細胞(Bcl-2)及び通常細胞(NEO)の細胞生存率

DSMKは、個々の細胞核の線量に基づいて生存率を計算するため、各細胞の放射線抵抗性を考慮した評価が可能

生物学的線量評価への応用

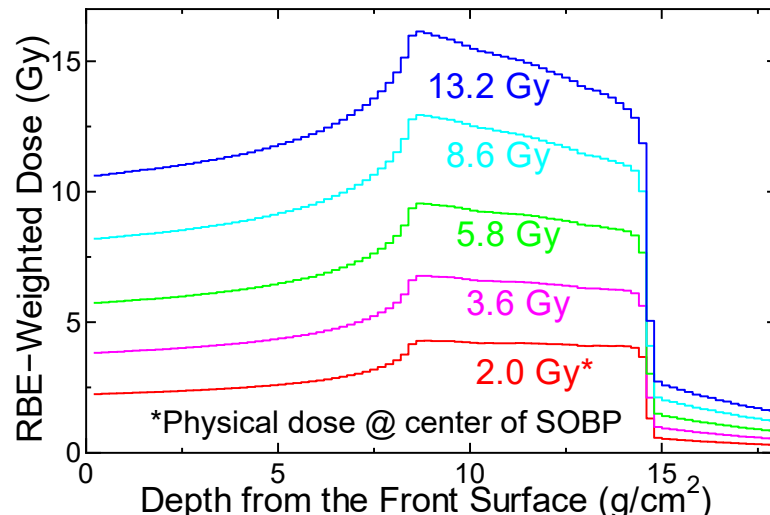
- 生物学的線量 = 吸収線量 × 細胞生存率に対するRBE

PHITSで計算

SMKモデルで計算

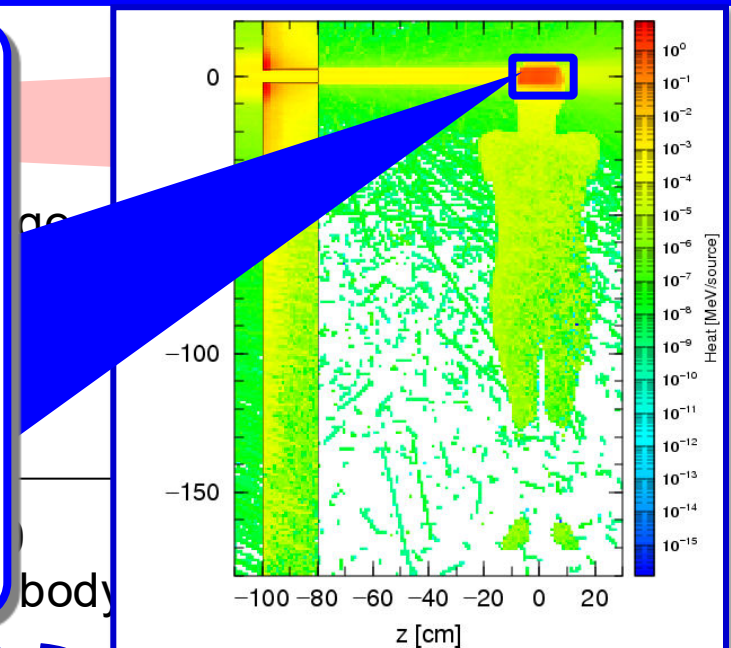
DSMKでは、放射線の種類に関係なくミクロスケールの線量分布からRBEを決定する
→ 原理的に全ての放射線治療（X線・粒子線・BNCT・核医学治療）に適用可能

Pencil
Beam
Carbon
290 MeV



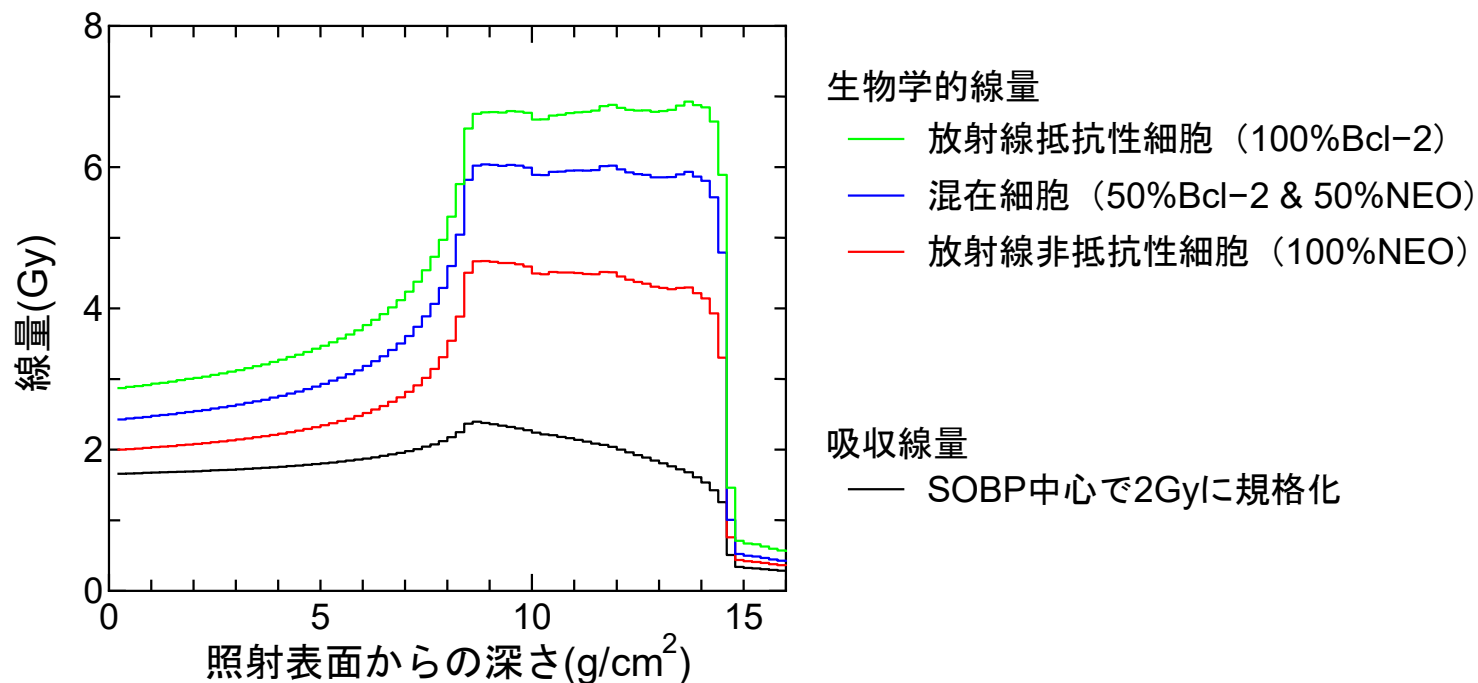
SOBP付近の生物学的線量-深さ分布

HIMACの治療場を模擬したシミュレーション



Courtesy
Dr. Yonai @ NIRS

放射線抵抗性細胞に対する生物学的線量



290MeV/n炭素SOBPビームに対する吸収線量と生物学的線量の深さ分布

放射線抵抗性細胞の割合が増えるほど、RBEが高くなる

→重粒子線治療は放射線抵抗性ガンにも効果があることを定量的に表現

発表内容

- ✓ ミクロ線量の概念とその計算方法
- ✓ ミクロ線量に基づく細胞生存率計算モデル
- ✓ BNCT & 核医学治療への応用
- ✓ まとめ

現状のBNCT治療計画

等価線量 (RBE or CBE weighted dose)

$$\text{等価線量} = D_B \times \text{CBE} + D_N \times \text{RBE}_N + D_H \times \text{RBE}_H + D_V$$

- ✓ D_B, D_N, D_H, D_V : 反応チャンネル別の吸収線量 (ホウ素・窒素・水素・光子線量)
- ✓ $\text{RBE}_N, \text{RBE}_H$: 窒素及び水素線量に対する生物学的効果比
- ✓ CBE: ボロン線量に対する薬剤治療 (もしくは正常組織応答) 効果比*

現在使われているRBEやCBEの値は動物実験や細胞実験から経験的に求めた値

例: $\text{CBE} = 3.8 \text{ (BPA)} \text{ or } 2.5 \text{ (BSH)}$; $\text{RBE}_N = 2.5$; $\text{RBE}_H = 2.5$

各線量チャンネル同士の複合効果 (Synergetic Effect) が考慮されていない

一方、粒子線治療では...

- ✓ 陽子線治療のRBEは臨床経験から1.1 (ほぼ全ての線量が陽子に起因するため)
- ✓ 炭素線治療では、細胞生存率評価モデルを用いて理論的にRBEを評価

**BNCTでも細胞生存率モデルに基づいた理論的な
CBE・RBE評価手法の構築が望ましい**

*薬剤による効果の違いも含むためRBEと分けて定義 (Morris et al. 1994)

BNCT・ α 内用療法の治療効果を決定する要因

線量・線量率

- ✓ 線量・線量率が高いほど治療効果が高い(ただし正常組織への影響も大きい)

線質(RBE)

- ✓ 電離密度が高い(高LET)ほどRBEが高い
- ✓ 粒子線治療を対象としてRBEを計算するモデル(LEM, MKM)が確立

10MeV/u 陽子

(4.7keV/ μ m)

10MeV/u C ion

(184keV/ μ m)

薬剤の細胞部位選択性

- ✓ 腫瘍細胞, 特にその細胞核内に取り込まれやすい薬剤ほど治療効果が高い

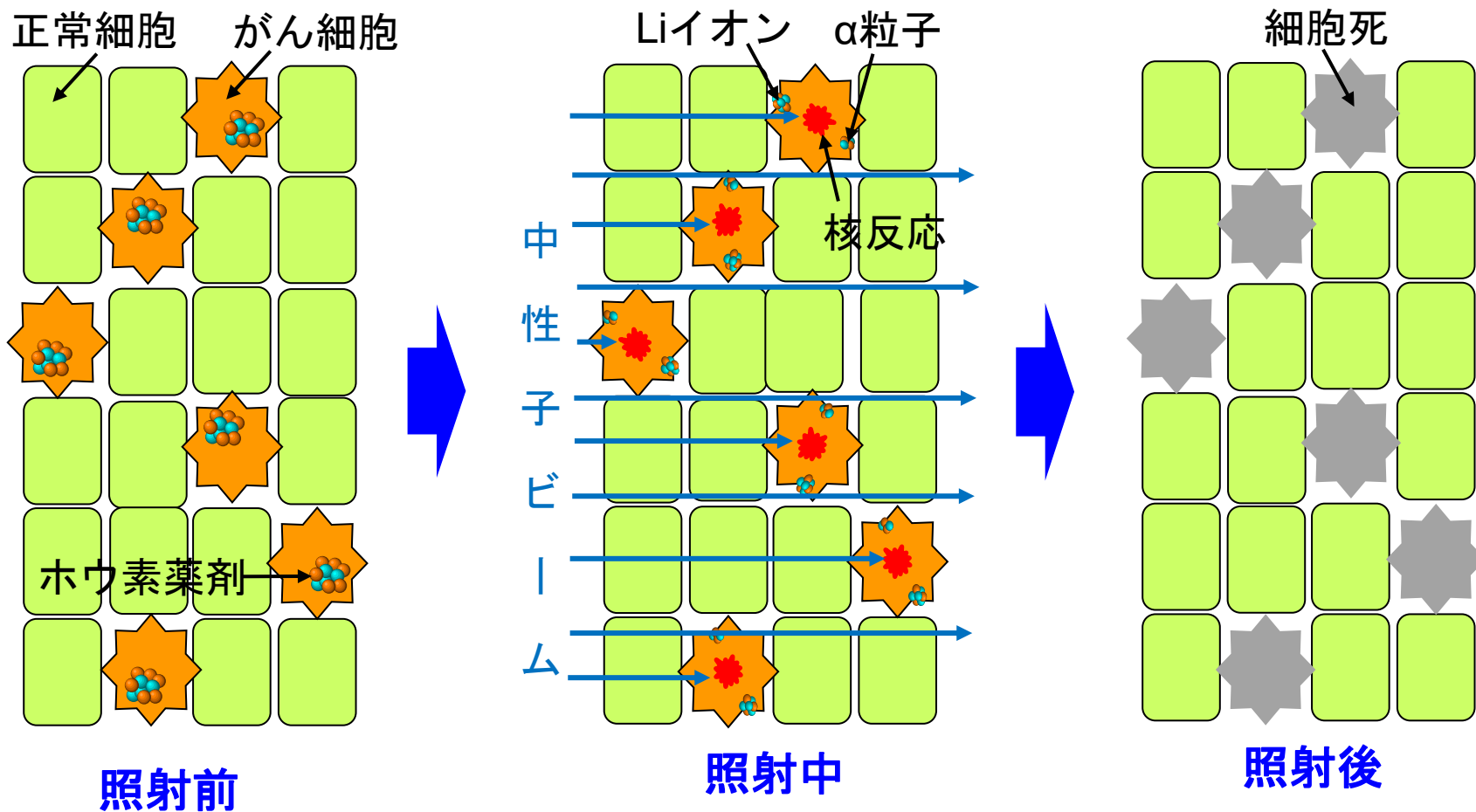
薬剤濃度の細胞間不均一性

- ✓ 薬剤が腫瘍細胞に均一に取り込まれないと細胞の打ち漏らしが生じる
- ✓ 薬剤濃度分散が大きいと, 特に高線量照射に対する治療効果が低くなる

全ての効果を取り入れた細胞生存率評価モデルの開発を進めている

細胞間不均一性による打ち漏らし効果

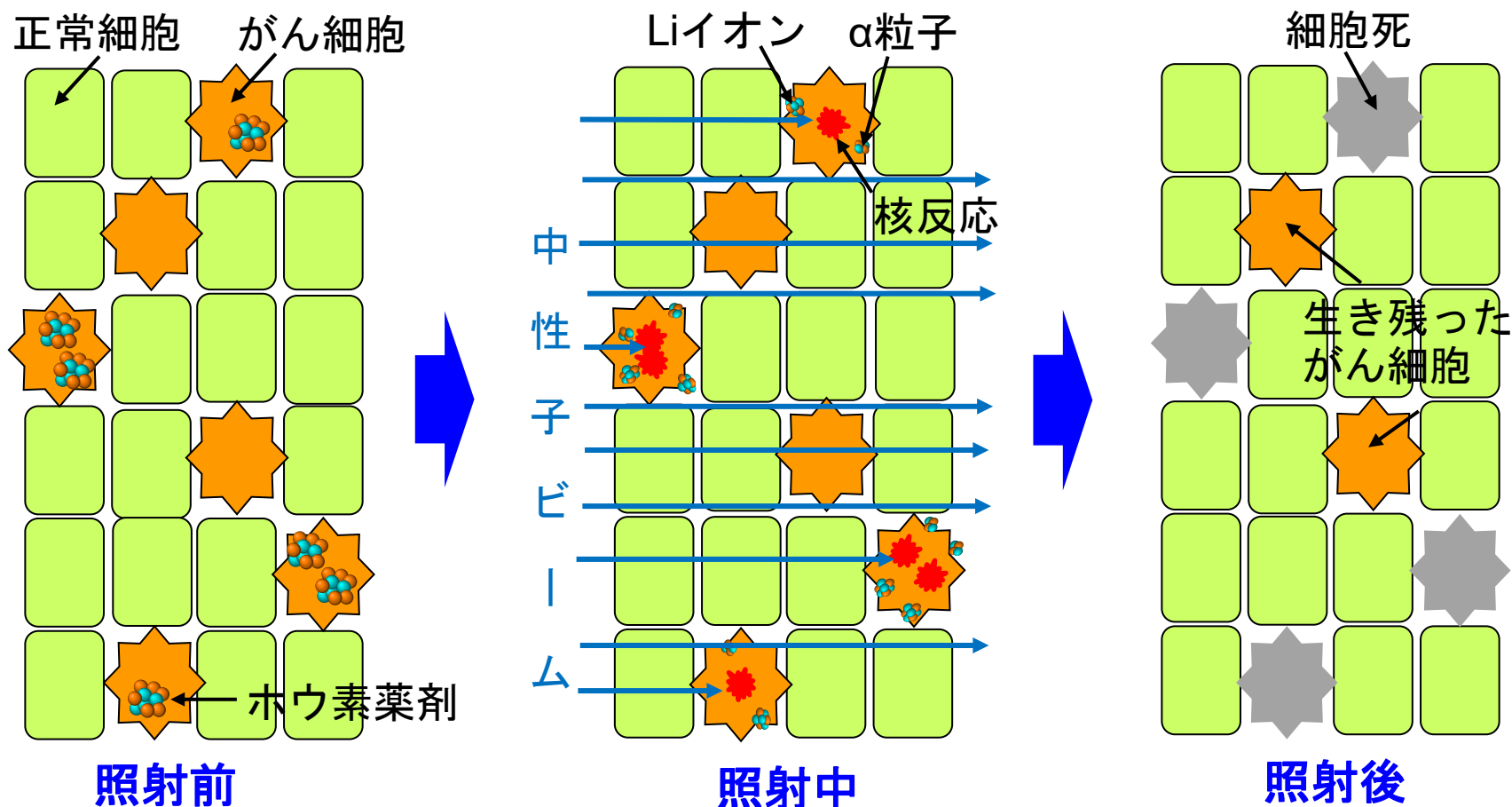
薬剤が均一に分布した場合



がん細胞全滅！

細胞間不均一性による打ち漏らし効果

薬剤が不均一に分布した場合



一部のがん細胞が生き残ってしま

SMKモデルのBNCTへの拡張

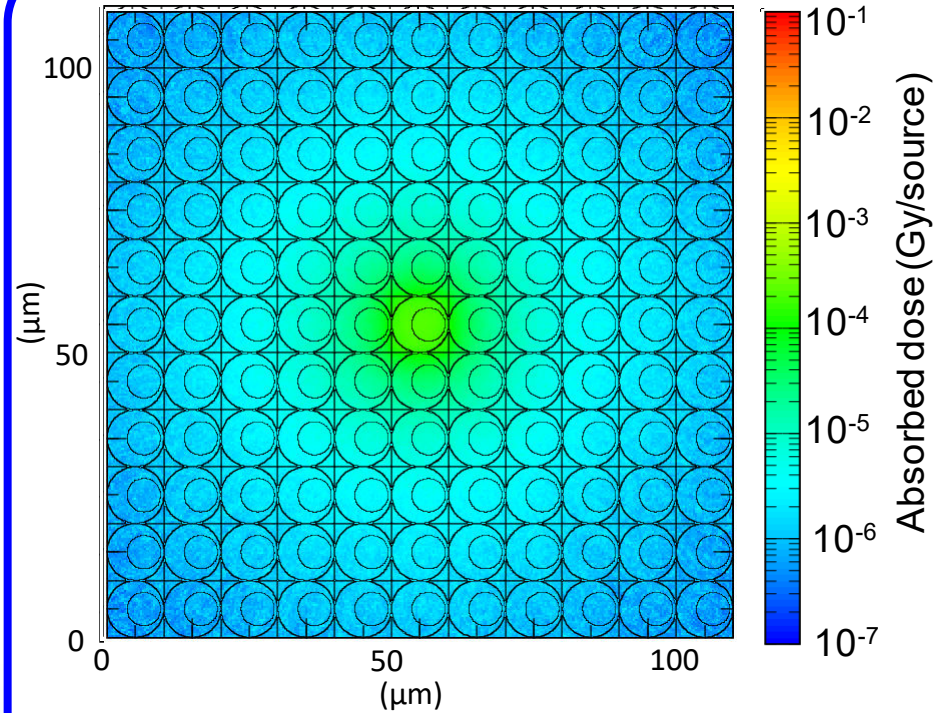
PHITSシミュレーション

線源

- ✓ 中心に位置する細胞の核, 細胞質もしくは細胞外から, ホウ素, 水素, 窒素, 光子線量に寄与する2次荷電粒子を発生

計算する物理量

- ✓ 細胞核線量の確率密度分布
 - ✓ ドメイン線量の確率密度分布 (マイクロジメトリ機能)
-
- ✓ BNCT照射場の各線量寄与比とその確率的ゆらぎ (ポアソン分布)
 - ✓ 薬剤毎の細胞部位選択性 (次項)



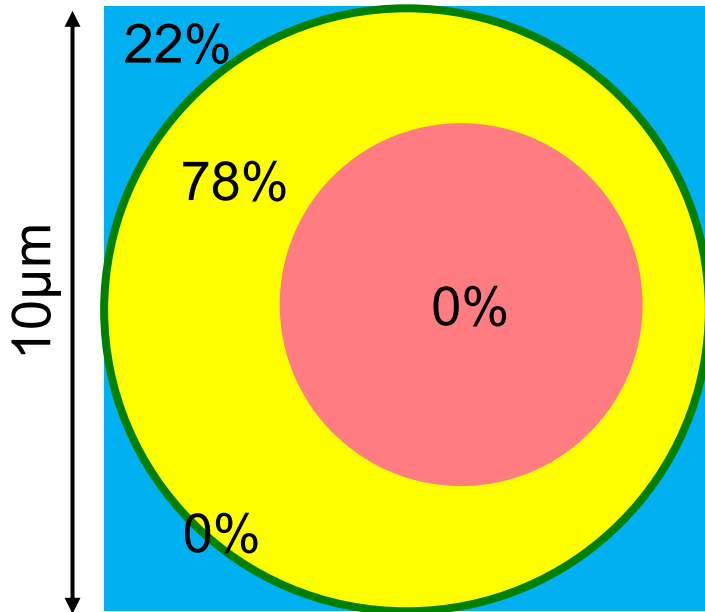
光子の散乱・吸収による2次電子が
中心の細胞核から発生した場合の線量分布

シミュレーション体系

細胞核・ドメイン線量の確率密度分布を, BNCTに対しても評価可能とした

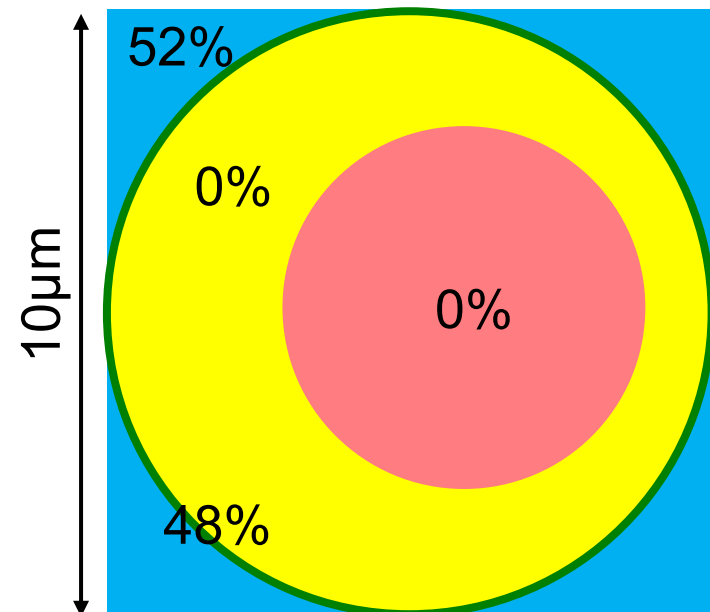
細胞内薬剤濃度分布の仮定

BPA



- ✓ Amino-Acid Transporterにより細胞質内に取り込まれる [1,2]
- ✓ 細胞/細胞外濃度比は3.2 [3]

BSH



- ✓ BSHは、細胞膜に張り付く [4]
- ✓ 細胞/細胞外濃度比は0.86 [3]

[1] Ono et al. IJROBP (1999)

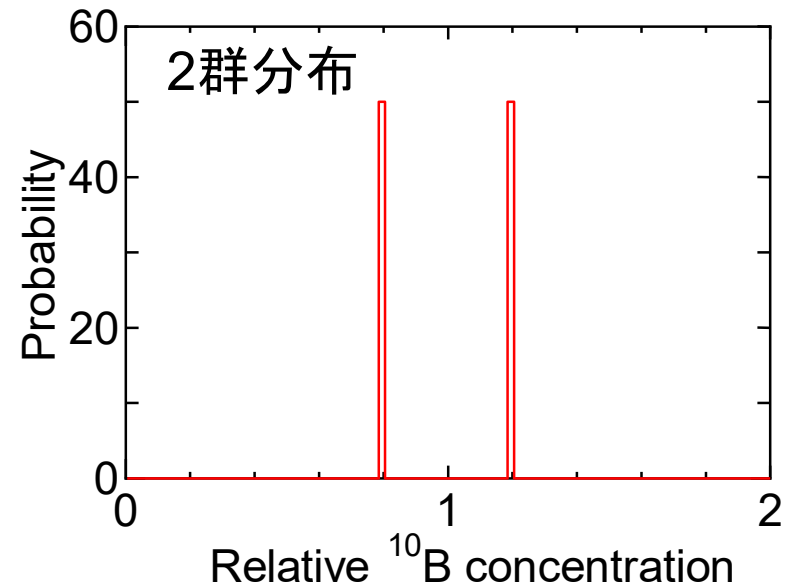
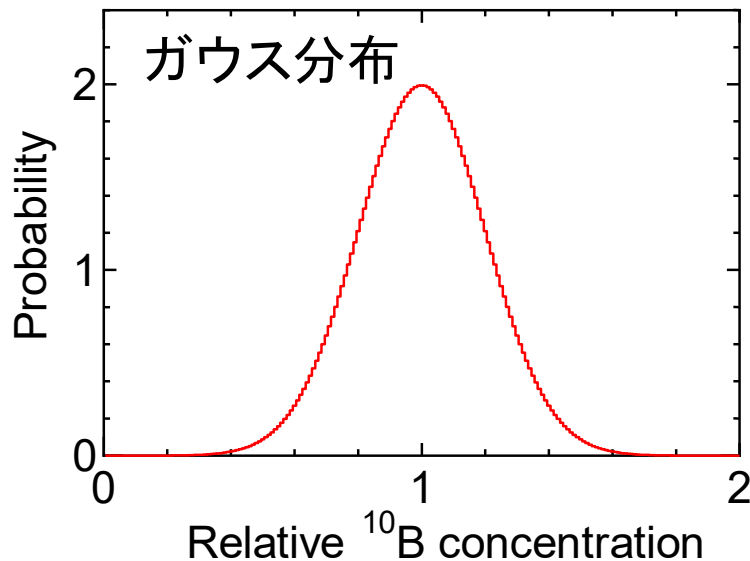
[2] Yoshida et al. Cancer Lett. (2002)

[3] Capala et al. Radiat. Res. (1996)

[4] Michiue, H. et al. Biomaterials (2014)

細胞間薬剤濃度分布の仮定

2つの分布関数を仮定



- ✓ ガウス分布は、個々の細胞がランダムに個性を持っていると仮定
- ✓ 2群分布は、細胞周期などによって取り込み濃度が違う2種類の細胞が同じ数だけ混在している仮定

両者とも標準偏差(σ)を0~0.6まで変動させて、
細胞間薬剤濃度分布の影響を評価

モデルパラメータ決定方法

細胞の特徴を表す4つのパラメータ

- ✓ α_0 : 放射線照射による致死損傷の生成率(線量に対する線形効果)
- ✓ β_0 : 亜致死損傷同士の反応率(線量に対する非線形効果)
- ✓ γ_0 : 亜致死損傷の修復率(線量率効果)
- ✓ r_d : 亜致死損傷の動ける範囲(ドメイン半径)(LET効果)

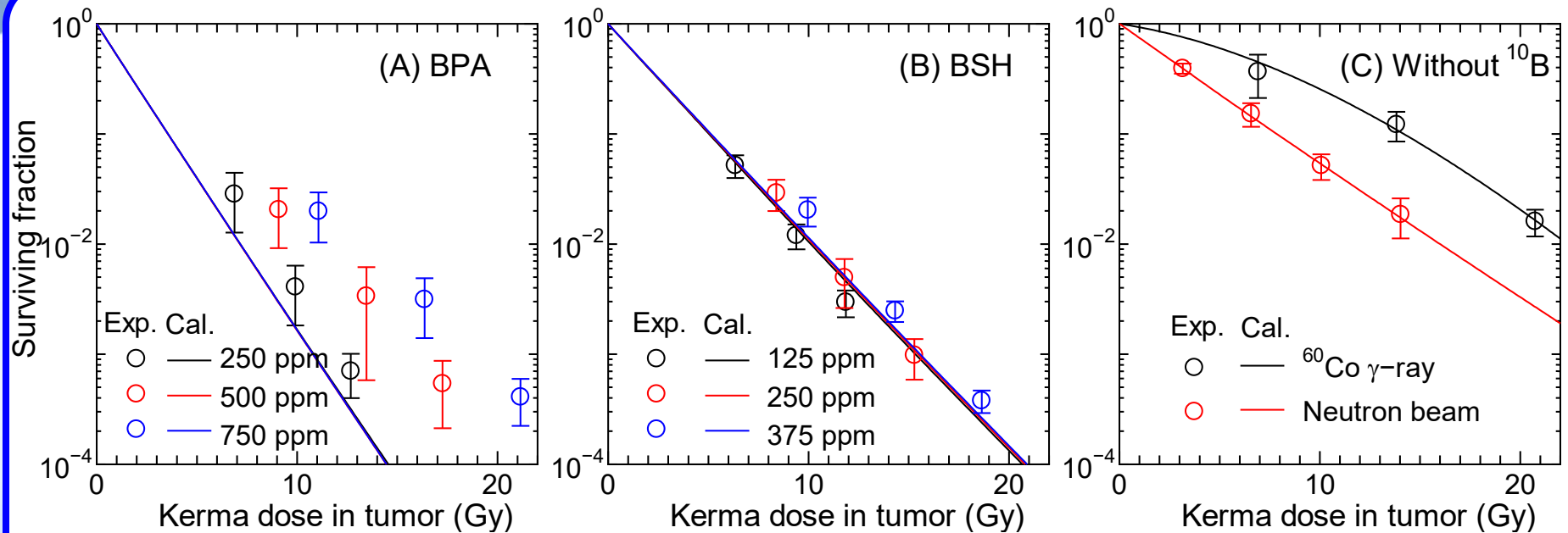
様々な放射線照射に対する細胞生存率曲線を最小二乗フィットすることにより決定

本研究で用いたBNCTに対する動物実験データ

- ✓ 担がんマウス(SCC VII cell carcinoma)にBPA(250, 500, 750 ppm)もしくはBSH(125, 250, 375 ppm)を投与
- ✓ コントロールとして薬剤を投与しない担がんマウスも準備
- ✓ KURの中性子ビームで照射。Referenceデータとして ^{60}Co でも照射。
- ✓ がん細胞を取り出して細胞生存率をClonogenic survival assayで測定

Masunaga et al. SpringerPlus 3, 128 (2014)

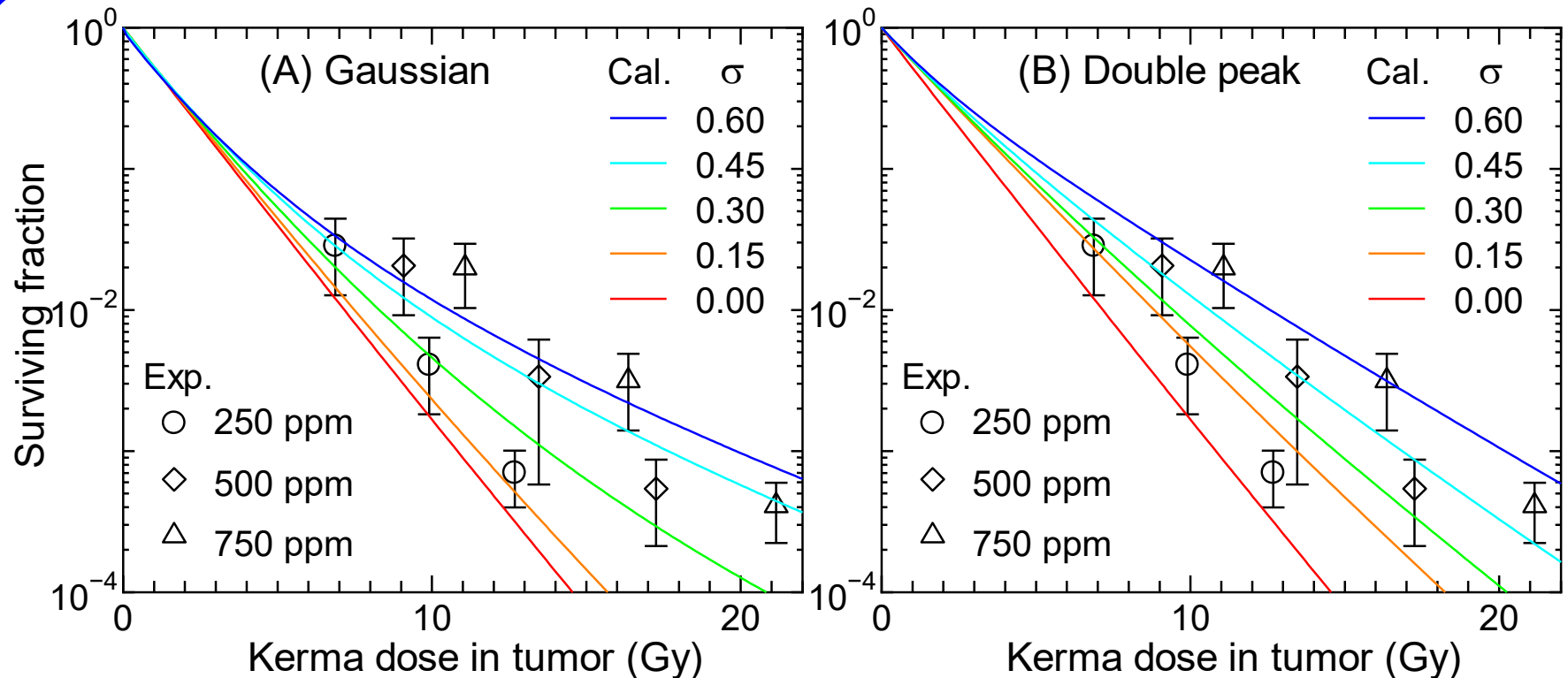
細胞生存率



腫瘍内平均線量(ボロン線量含む)と細胞生存率の関係

- ✓ BPA投与の場合を除いて計算値は実験値をよく再現
- ✓ BPAの実験値は薬剤濃度依存性があるが、計算値は依存しない
→ 薬剤濃度が高くなると濃度分散が大きくなるのでは？

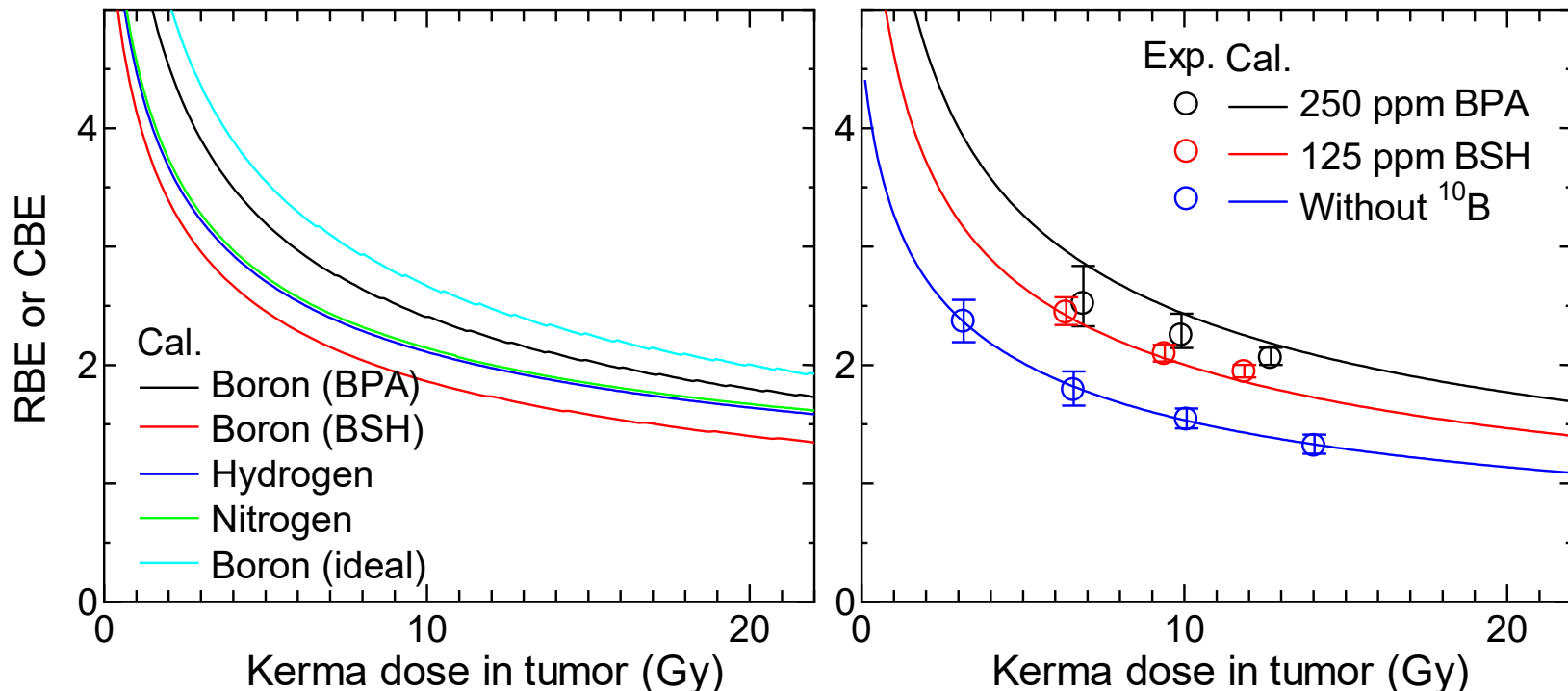
薬剤濃度の細胞間不均一性の影響 (BPA)



各細胞のBPA濃度がガウス分布(左)もしくは2群分布(右)を持つと仮定した場合の薬剤濃度標準偏差と腫瘍細胞生存率の関係

- ✓ 不均一性が大きいと高線量で細胞生存率が高くなる(治療効果が低くなる)
→ 打ち漏らし効果が大きくなるため
- ✓ どちらかと言えば, 2群分布の方が実験値を再現

X線治療と比べた治療効果比



治療効果比と腫瘍内平均線量の関係

- ✓ 治療効果比: $\text{BPA} > \text{BSH} > \text{薬剤なし(中性子ビーム)}$
- ✓ 線量が上がるにしたがって治療効果比は低くなる
 - (CBE/RBE)に線量依存性を取り入れる必要性を示唆
 - Photon-isoeffective dose*の概念を支持
- ✓ 理想的な薬剤を作れば, まだCBE/RBEは高くなる可能性がある

発表内容

- ✓ ミクロ線量の概念とその計算方法
- ✓ ミクロ線量に基づく細胞生存率計算モデル
- ✓ BNCT & 核医学治療への応用
- ✓ まとめ

まとめ

- ✓ BNCTや核医学治療などミクロ線量の分散が大きい治療方法では、個々の細胞応答を考慮した治療効果推定が必要となる
- ✓ 薬剤の細胞内及び細胞間不均一性が分かれば、SMKモデルによりその治療効果を推定可能



治療計画システムの高度化や新薬創成に貢献

薬剤動態や細胞生存率など基礎生物実験が不可欠

共同研究者

- ✓ 渡辺立子, 古澤佳也(量研機構)
- ✓ 浜田信行(電中研)
- ✓ 増永慎一郎(京都大学)
- ✓ 高田健太(群馬県立県民健康科学大学)
- ✓ 熊田博明(筑波大学)