HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	スキャニング陽子線治療における線量付与の空間・時間的構造が生物学的効果に及ぼす影響に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	笠松, 幸生
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第15516号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90027
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Koki_Kasamatsu_review.pdf, 審査の要旨



Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医理工学）　　氏 名　笠松　幸生

審査担当者	主査	准教授	髙尾　聖心
	副査	教授	合川　正幸
	副査	准教授	小野寺　康仁
	副査	准教授	松浦　妙子

学 位 論 文 題 名

スキャニング陽子線治療における線量付与の空間・時間的構造が
生物学的効果に及ぼす影響に関する研究
（Studies on impact of spatial and temporal structure of the dose delivery on
biological effectiveness in scanning proton therapy）

陽子線治療は陽子線ビームの優れた物理特性により腫瘍への高い線量集中と周囲正常組織の線量低減を実現する。半面、陽子線治療における生物学的効果が種々の不確かさを有することが従前より指摘されており、代表的には陽子線の生物効果が線エネルギー付与（LET）に依存することが広く知られている。更に、X 線治療において照射時の線量率によって生物効果が変化し得ることが報告されており、粒子線治療においても生物効果の線量率依存性を示唆する実験結果が示されている。しかし、これまでの報告は同一の線量分布が一定の線量率で付与される単純な条件に限られており、線量率構造が位置依存性を有するスキャニング照射法に対する評価はなされていない。また、限られた細胞固有パラメータでの調査であり、がん種毎に異なる感受性の影響の評価が十分になされていない。そこで本研究は、スキャニング陽子線治療における線量付与の空間・時間的構造が生物学的効果に及ぼす影響を体系的に明らかにすることを目的とした。始めに、過去の二分割照射での生存率モデルに基づいて、異なる LET の陽子が断続的に照射される場合の生存率の式を導出し、水ファントム体系におけるパラメータの網羅的評価、および前立腺がん、肝がん、肺がんに対する臨床的評価を実施した。前者の結果から、細胞固有パラメータが生物効果に大きく影響し、特定の条件において 5%を超える生物線量の低下を示すことが明らかとなった。また、肺がん、前立腺がん、肝臓がんにおける 10 分あたりの生物線量の減少量はそれぞれ 2.0 %、1.8 %、0.87 %と見積もられた。更に、スキャニング照射の線量率構造を詳細に模擬した評価を実施し、深部と浅部で生物線量の低下に差が見られること、また前立腺がんおよび精上皮腫を対象とした評価によって照射門数および方向によって生物線量の均一性に違いが生じることを明らかにした。

審査にあたり、まず副査の合川教授から、修復効果の修復半減期 $T_{1/2}$ 依存性についての質問があり、申請者は、$T_{1/2}$ に対して修復効果は一定の傾向を示すと回答した。続いて、本研究では細胞

生存率を LQ モデルによって表しているが将来的にどのようなモデルが想定され得るかとの質問に対しては、LQ モデルの根拠については現在でも様々な議論があり多くの拡張モデルも提案されているとの説明があった。また、照射法（レイヤーの照射順）によって結果が変わるのかとの質問については、重要な点であり今後検討の必要があると回答した。次に、副査の小野寺准教授から、細胞死は DNA 損傷のみによって引き起こされるわけではなく、それらの影響をどのようにモデルに組み込むかとの質問があった。申請者は、免疫等による細胞死のモデル化は難しく現時点では具体的に提示することは難しいが、様々な要因のうち主要なものから順に取り入れるべきであるとの説明があった。また、今回のシミュレーションと実験および臨床結果との比較に関する質問については、DNA の二重鎖切断を可視化する手法は存在するが、それらの生存率モデルへの反映は未だなされていないとの回答があった。続いて、副査の松浦准教授から、修復モデルの限界に関しての質問があり、申請者は、修復速さの LET 依存性等がまだ明らかになっていないと回答した。また、本研究成果の臨床への還元については、不確定性は存在するが、現行の治療と同等の物理線量投与を担保した上で生物効果を改善することは可能であるとの説明がなされた。最後に、主査の髙尾准教授から、本研究で対象とした線量付与の時間構造と治療期間に関する質問があった。申請者は、本モデルは一日の照射中の線量付与の時間構造のみならず治療期間全体に拡張適用可能であり、分割照射の効果も表現し得ると回答した。

以上、申請者は各質問に対し、自身の解析結果、過去の報告および知見を引用し概ね適切に回答した。本研究は、国内外の学会等における高い評価が示す通り、現在の陽子線治療における生物効果の不確定性という最大の課題に対して、物理学と生物学の統合的理解に基づく独創的かつ発展的な知見をもたらすものであり、陽子線治療の本質的価値の向上に大いに資すると期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医理工学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。