



Title	超高線量率放射線照射後の細胞生存率予測モデル [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	白石, 祐太
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第15824号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91904
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuta_Shiraishi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（保健科学）

氏名：白 石 祐 太

学位論文題名

超高線量率放射線照射後の細胞生存率予測モデル

医療において放射線は診断、治療に有用であり、今日では臨床の現場で欠かせない役割を担っている。放射線治療の主な目的は腫瘍を根治することであり、高い線量が病変部へ照射されるため、周囲の正常な器官・組織にも有害な影響が誘導されることがある。したがって、放射線治療では放射線被ばくに伴う有害事象を抑制しつつ、腫瘍細胞に対して十分な殺傷効果を得ることが重要である。この目的の達成に向けて、近年、 ≥ 40 Gy/s の超高線量率 (ultra-high dose rate: UHDR) を用いる FLASH 放射線治療 (FLASH-radiotherapy: FLASH-RT) が注目されている。

UHDR を用いた細胞実験は 1950 年代後半、動物実験は 1970 年代から行われてきたが、臨床への応用はなかなか進まない状況が続いた。しかし、2014 年に Favaudon らが新たに「FLASH」を名称に用いた論文を発表すると状況は一転し、放射線治療における有用性と実現可能性が広く認められ、現在に至るまで種々の研究がなされてきた。FLASH 照射の重要な特徴の 1 つは、正常組織に適用した際に、従来 (conventional: CONV) の線量率と比較し、組織機能が温存され、また有害事象の発生が抑制されることである。もう 1 つは腫瘍組織で CONV 線量率と同等の制御効果が維持されることである。そのような背景から、将来的に FLASH-RT が一般的な治療法として普及することを見越し、治療計画装置に必要な生物効果予測モデルの開発が必要と考えられるが、モデル開発に必要な FLASH 効果が誘導されるメカニズムは依然として明らかになっていない。

放射線の生物学的効果（細胞生存率）は放射線照射後に誘発される DNA 二本鎖切断 (double-strand break: DSB) の数が重要である。そこで、本研究では UHDR 照射後と CONV 照射後の初期 DSB 発生数の違いを基に、UHDR 照射後ならびに CONV 照射後の細胞生存率を予測可能な数学モデル *integrated microdosimetric-kinetic (IMK) model for UHDR-irradiation* の開発を行った。この開発で我々は照射後の DNA 損傷数の時間変化から細胞死を予測可能な *integrated microdosimetric-kinetic (IMK)* モデルを使用した。一般に、放射線による DNA 損傷の多くは修復されるが、その一部は修復されないか、あるいは誤修復により死に至る。これら生物過程を考慮するために、IMK モデルでは修復可能な損傷を *potentially lethal lesion (PLL)*、修復困難な致死的な損傷を *lethal lesion (LL)* と定義し、DSB の動態が考慮されている。従来、PLL の初期発生数は線量率に依存しないと仮定してきたが、UHDR 照射後では、活性種の酸化作用（間接作用）の違いにより、CONV 照射と比較し初期の DSB 発生数が変化すると報告されている。これは、UHDR 照射では多数の活性種が時空間的に近接した状態で生成されるため、活性種が互いに打ち消され、間接作用による DNA 損傷が抑制されることに起因すると考えられている。そこで本研究では線量率の増加に伴い DSB 発生効率が低下する新たなモデリングを行い、既存の IMK モデルに組み込むことにより、UHDR 照射後の細胞生存率を予測可能な新たな *IMK model for UHDR-irradiation* の開

発を試みた。

IMK model for UHDR-irradiation では、間接作用と DSB 生成率の関係性が数式で表現されている。本研究では DSB に関する文献が非常に少ないため、細胞への照射線量や細胞の種類などの実験条件を考慮せず、DSB データを取得した。取得データから求めた CONV 照射に対する UHDR 照射後の相対 DSB 数に対し Markov chain Monte Carlo (MCMC) シミュレーションを適用し、モデル内の線量率と DSB 数の関係性を表現した。また、MCMC シミュレーションを用いて、CONV 照射後の細胞生存率データから生存率推定に必要な細胞特有のモデルパラメータを決定し、*IMK model for UHDR-irradiation* を使用することで、UHDR に相当する任意の線量率に対する細胞生存率の予測を試みた。

開発した *IMK model for UHDR-irradiation* を使用することで、様々な種類の細胞 (HeLa, MRC-5, MDA-MB-231, LU-HMSCC4, MCF7, WiDr, DU145(有酸素/低酸素条件)) の生存率曲線の再現に成功した ($R^2 \geq 0.7$)。本モデルで得られる細胞生存率曲線を表す数式は、放射線治療において利用される従来の linear-quadratic (LQ) モデルにおける数式と同様の形で表現することができるため、放射線治療における生物学的効果の表現や分割照射の評価に用いられる生物学的効果比 (relative biological effectiveness: RBE) と生物学的等価線量 (biologically effective dose: BED) の導出にも成功した。RBE については、本モデルから得られる値と実測値から従来の LQ モデルを用いて得られる値を比較し、よく一致することが示された。BED については、不確かさが大きい一方で UHDR の平均値が CONV 線量率の平均値よりも小さくなることが示された。

本モデルは UHDR 照射後の細胞生存率を精度よく再現したが制約がある。まず先に述べたように、使用できる DSB 数に関するデータが不足していたため、細かい実験条件を考慮できない点が挙げられる。正常組織と腫瘍組織では FLASH 照射に対する反応が異なるが、現段階において本モデルでは考慮できていない。今後、実験データが蓄積されることで、本モデルをいずれのタイプの細胞にも適用することができるようになると期待される。また、本研究で用いた複数の腫瘍細胞では UHDR 照射後に CONV 照射後と比較し細胞生存率が増加するが、*in vivo* 実験においては抗腫瘍効果が UHDR と CONV 線量率で変化せず矛盾する。本モデルは細胞実験のデータに対するモデルであるため、細胞実験の細胞生存率と組織の反応を関連付けることはできていない。

本研究により、UHDR 照射と CONV 照射における DSB 数の違いを基に、CONV 照射後の細胞生存率データから UHDR 照射後の細胞生存率を予測可能な数学モデルの開発に成功した。さらに、モデル内で定義した、CONV 線量率に対する UHDR における相対 DSB 数を表すモデルパラメータは、実験条件のばらつきや DSB 数の不確かさが大きい一方で、フィッティングにより線量率の増大に伴い減少することが示された。したがって本モデルにより、UHDR 照射後の細胞生存率の増加に DSB 数の減少が関わることを示唆された。本成果は、UHDR を使用する FLASH-RT の生物効果の評価やメカニズム解明に貢献できる。また、将来的な治療計画用アルゴリズムの開発に応用されることも期待できる。