



HOKKAIDO UNIVERSITY

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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（保健科学） 氏名：白石 祐太

審査委員	主査 教授	神島 保
	副査 准教授	福永 久典
	副査 教授	石川 正純（医理工学院）

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

当審査は令和6年1月24日実施の公開発表にて行われた。（出席者70名）

超高線量率（ultra-high dose rate: UHDR）を用いた放射線研究は、細胞実験が1950年代後半に行われ、さらに動物実験も1970年代から行われてきたものの、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変し、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。すでに臨床試験の結果が報告されていることから、将来的にFLASH放射線治療が一般的になることを見越し、治療計画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。放射線の生物学的効果は、細胞生存率を基に導出される生物学的効果比（relative biological effectiveness: RBE）を用いて定量化されてきた。また、細胞生存率は特にDNA二本鎖切断（double-strand break: DSB）の数に依存することが示唆されている。そこで本研究ではFLASH-CONV間のDSB数の違いを基にFLASH照射後の細胞生存率を予測するためのモデルを構築した。

本モデルは、活性種や酸素の影響で変化するDSB数の違いを考慮できるintegrated microdosimetric kinetic (IMK) モデルを基に構築された。まず、CONV照射後の8種の細胞の生存率に対する細胞固有のパラメータをフィッティングにより導出した。FLASH-CONV間のDSB数の違いを考慮するための補正係数を、複数の文献から抽出したDSB数の実験データを基にフィッティングにより導出した。IMKモデルにおいて細胞固有のパラメータはDSB数に依存するため、これらのパラメータと補正係数を用いてFLASH照射後に対応する細胞固有のパラメータを予測し、細胞生存率とRBEを求めたところ、8種の細胞の生存率のうち、6種については予測した平均値が実験値とよく一致した。残りの2種については予測の不確かさ（68%信用区間）内に実験値が含まれた。R2はいずれの細胞においても > 0.7 であり、本モデルは十分にFLASH照射後の細胞生存率を予測できたといえる。RBEについても細胞生存率と同様に、予測平均値が実験値によく一致する場合と、不確かさ内に実験値が含まれる場合が見られた。

本モデルにより DSB 数を基に複数の細胞の FLASH 照射後の生存率を予測できたことから、FLASH 照射後の細胞生存率の増加は DSB 数に大きく依存することが示唆された。一方で予測平均値と実験値に乖離がある細胞については、DSB 数に大きくは依存しない細胞固有の特性に影響を受けたと考えられる。また、腫瘍細胞の生存率増加は動物実験における抗腫瘍効果の維持に相反することから、細胞レベルと組織レベルでの放射線に対する応答の違いを考慮する必要がある。実験データが少なく不確かさが大きいため、今後、さらにデータを蓄積し傾向を見極める必要がある。

以上より、著者は、活性種や酸素の影響で変化する DSB 数の違いを考慮できる integrated microdosimetric kinetic (IMK) モデルを基に FLASH 照射後の細胞生存率を予測するためのモデルを世界に先駆けて構築した。同モデルはがん治療において今後発展が期待される FLASH 照射の線量管理への応用が期待され、これを要するに、保健科学分野における放射線生物学の新たな価値の創造に対して貢献するところ大いなるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（保健科学）の学位を授与される資格あるものと認める。