

DNA 損傷の超高解像度解析による重粒子線治療の新論理体系構築

群馬大学重粒子線医学推進機構 教授 尾池 貴洋 *

1. はじめに

放射線治療は手術、薬物療法と並ぶがん治療の三本柱のひとつである。重粒子線（炭素イオン線）治療は炭素イオンを光速の 70%まで加速し照射する、先端的放射線治療である。本邦では 2016 年に保険収載され、適用が拡大中である。

本邦における炭素イオン線治療の計画は、HSG がん細胞株に由来する生物学的効果比(RBE)値を用いた臨床線量単位"Gy(RBE)"により規格化されている。しかし、実際の腫瘍は多彩な RBE を示すため、固定 RBE 値を用いる現行の線量処方は低 RBE 腫瘍に対する線量不足のリスクとなる。一方で、臨床腫瘍の RBE を分子生物学的あるいは画像学的に推定することは現実的にはハードルが高い。以上から、新たな視座に立った高精度殺細胞効果予測のための論理体系確立が喫緊の課題である。

臨床においては線量分布を症例固有の腫瘍形状にフィットさせるために多様な電離密度(linear energy transfer: LET)の炭素イオン線を混成させたビームが使用される。そのために、等しい臨床線量の照射を受けた症例間でも LET プロファイルは異なる。症例間の LET プロファイルの差異が抗腫瘍効果に影響する可能性はこれまでも指摘されてきたが、いまだ十分に検証されていない。

我々は 2013 年より炭素イオン線の強い殺細胞効果の機序を解明するための研究に取り組んできた。サブマイクロメートルの解像度をもつ超解像蛍光顕微鏡 DeltaVision OMX を用いて、炭素イオン線の強い殺細胞効果は大きく複雑な DNA 二

重鎖切断の集合体 (DSB クラスター)の誘導と、それに起因する高効率な分裂期破局の誘導によることを報告した^[1-3]。この知見から、様々な LET の炭素イオンビームにおける DSB クラスターの誘導確率および超解像体積と医学物理シミュレーションで計算される炭素イオンビームの LET プロファイルとを関連解析することで、臨床使用される混成 LET ビームの抗腫瘍効果を予測する新たな論理体系を作れるのではないかと着想した。

以上から、本研究は、炭素イオン線治療の抗腫瘍効果の高精度予測を目指し、LET と DSB クラスターから殺細胞効果を推定するモデルの確立を目的とした。

2. 方法

臨床使用される混成 LET 炭素イオンビームの主成分である 13~100 keV/μm の単一 LET 炭素イオンビームを A549 細胞に照射し 30 分後に DSB 指標γH2AX foci の蛍光免疫染色をおこなった。超解像蛍光顕微鏡 DeltaVision OMX を用いてγH2AX foci シグナルを取得し、画像解析ソフトウェア Imaris を用いてシグナルを三次元再構成した。LET とγH2AX foci 体積の関係をガウス関数で近似した。GEANT4 を用いたモンテカルロ計算をおこない臨床使用される混成 LET 炭素イオンビームの LET プロファイルを算出した。上記条件における殺細胞効果をコロニー形成法で測定した。以上のデータを用いて臨床使用される混成 LET 炭素イオンビームにおける LET・γH2AX foci 体積・殺細胞効果の関係性を検討した。

* (助成採択時) 群馬大学重粒子線医学推進機構 講師

3. 結果

各 LET 照射後に得られた γ H2AX foci 像を Fig.1 に示す。

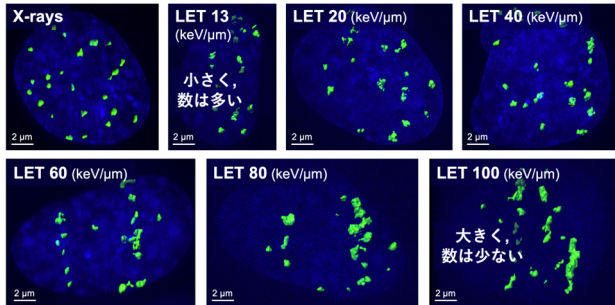


Fig. 1 炭素イオン線照射細胞における γ H2AX foci の超解像顕微鏡像

約 3000 個の foci 体積を取得し、1 細胞核に誘導された最大の foci の体積を v とし、その確率密度分布図をガウス関数に近似した。このガウス関数のパラメータである μ と σ をそれぞれ LET の一次関数として記述した。結果、1 細胞核に体積 v_{th} 以上の foci が誘導される確率 p を物理線量と LET の関数として記述し得た (Fig. 2)。

$$p = D \int_{v_{th}}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{(v - \mu)^2}{2\sigma^2}\right) dv$$

v : γ H2AX foci 体積 (μm^3)

p : γ H2AX foci 誘導確率

D : 物理線量 (Gy)

v_{th} : v の閾値

μ (v の平均値): $0.0158\text{LET} + 0.126$

σ (v の標準偏差): $0.00724\text{LET} + 0.0312$

Fig. 2 任意体積の foci の誘導確率を示す関数

群馬大学で使用する全ての幅 (3~12 cm) の拡大ブラッグピークの中心部における線量平均 LET をモンテカルロ計算で求め、同値を上記関数に代入し p を算出したところ、 p と殺細胞効果は $v_{th} = 0.7$ において高度 (全 LET にわたり差 3%未

満) に一致することを見出した (Fig. 3)。

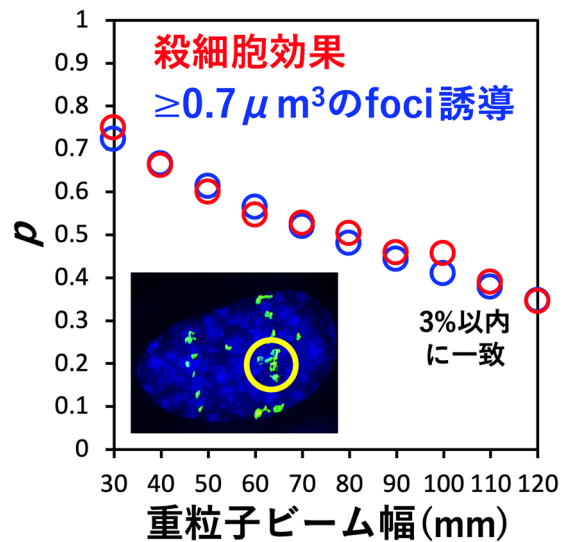


Fig. 3 臨床ビーム条件での炭素イオン線の殺細胞効果と、 $v_{th} = 0.7$ における p の高度な一致。黄色丸は体積がおおよそ $0.7\mu\text{m}^3$ の foci を示す。

4. 考察

本知見は、体積 $0.7\mu\text{m}^3$ の DSB クラスターは致死性であることを示唆する。すなわち、腫瘍中の任意点における抗腫瘍効果は同体積の DSB クラスター誘導確率から推測可能であり、それは本研究で得られた関数により治療パラメータである物理線量ならびに LET から求めることが可能である。本研究成果を臨床導出するために、現在我々は治療計画アルゴリズムに導関数を実装し、治療計画画像上に p をカラーマップとして表示することを目指して研究を進めている。

5. 参考文献

- [1] Amornwichet N, Oike T, Shibata A, Ogiwara H, Tsuchiya N, Yamauchi M, Saitoh Y, Sekine R, Isono M, Yoshida Y, Ohno T, Kohno T, Nakano T. Carbon-ion beam irradiation kills X-ray-resistant p53-null cancer cells by inducing mitotic catastrophe. PLoS One. 2014 Dec 22;9(12):e115121.
- [2] Oike T, Niimi A, Okonogi N, Murata K,

Matsumura A, Noda SE, Kobayashi D, Iwanaga M, Tsuchida K, Kanai T, Ohno T, Shibata A, Nakano T. Visualization of complex DNA double-strand breaks in a tumor treated with carbon ion radiotherapy. Sci Rep. 2016 Mar 1;6:22275.

- [3] Kobayashi D, Oike T, Shibata A, Niimi A, Kubota Y, Sakai M, Amornwhichet N, Yoshimoto Y, Hagiwara Y, Kimura Y, Hirota Y, Sato H, Isono M, Yoshida Y, Kohno T, Ohno T, Nakano T. Mitotic catastrophe is a putative mechanism underlying the weak correlation between sensitivity to carbon ions and cisplatin. Sci Rep. 2017 Jan 16;7:40588. doi: 10.1038/srep40588.

6. その他成果発表等

- ・ Fuma Tsuji, Makoto Sakai, Takahiro Oike. Development and validation of an algorithm for predicting the antitumor effects of heavy ion beam therapy. The 5th International Conference on Radiological Physics and Technology 横浜市 2026 年 4 月 16 日.
- ・ Takahiro Oike. Writing the future of radiation oncology: How physician-scientists can transform practice and expand access. Indonesian Radiation Oncology Society 2025 Annual Meeting インドネシア共和国ジャカルタ 2025 年 12 月 14 日.
- ・ 坂本宗一郎, 尾池貴洋, 小林大二郎, 宮坂勇平, 酒井真理, 岡本雅彦, 柴慎太郎, 富澤建斗, 吉田英恵, 田代睦, 大野達也. 膀胱癌の重粒子線治療における線エネルギー付与分布と治療成績の関係について. 日本放射線腫瘍学会第 38 回学術大会 東京都千代田区 2025 年 11 月 20 日.
- ・ 弓崎晃, 久保亘輝, 尾池貴洋, 大西真弘, 川村

英将, 田代睦, 大野達也. 前立腺癌に対する超寡分割重粒子線治療計画の実現可能性とロバストネスに関する研究. 日本放射線腫瘍学会第 38 回学術大会 東京都千代田区 2025 年 11 月 20 日.

- ・ 森康晶, 岡本雅彦, 宮坂勇平, 清原浩樹, 坂本宗一郎, 渋谷圭, 尾池貴洋, 入江大介, 大野達也. 大腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療成績の遡及的解析. 日本放射線腫瘍学会第 38 回学術大会 東京都千代田区 2025 年 11 月 20 日.
- ・ 尾池貴洋, 神戸峻輔, Narisa Dewi Maulany Darwis, 柴田淳史, 大野達也. 多層オミクス情報の付随するがん細胞放射線感受性データベースの構築と初期解析. 日本放射線腫瘍学会第 38 回学術大会 東京都千代田区 2025 年 11 月 20 日.
- ・ 富澤建斗, 尾池貴洋, 坂本宗一郎, 宮坂勇平, 平田秀成, 吉本由哉, 安藤謙, 大野達也. 子宮頸癌における MYC 増幅の放射線治療抵抗性バイオマーカーとしての意義. 日本放射線腫瘍学会第 38 回学術大会 東京都千代田区 2025 年 11 月 20 日.
- ・ 宮坂勇平, 岡本雅彦, 清原浩樹, 坂本宗一郎, 森康晶, 渋谷圭, 尾池貴洋, 大野達也. 切除困難な脂肪肉腫に対する重粒子線治療. 日本放射線腫瘍学会第 38 回学術大会 東京都千代田区 2025 年 11 月 20 日.
- ・ 劉恩恵, 尾池貴洋, 酒井真理, 田代睦, 大野達也. がん種特異的な細胞データを用いた炭素イオン線治療の腫瘍制御確率の推定. 日本放射線腫瘍学会第 38 回学術大会 東京都千代田区 2025 年 11 月 20 日.
- ・ Takahiro Oike, Kento Tomizawa, Soichiro Sakamoto, Yuhei Miyasaka, Hidenari Hirata,

- Yuya Yoshimoto, Yasushi Sasaki, Takashi Tokino, Ken Ando, Atsushi Shibata, Tatsuya Ohno. A nested case-control study to analyze candidate predictive biomarker of radioresistance in cervical cancer. American Society for Radiation Oncology 2025 Annual Meeting 米国サンフランシスコ 2025 年 9 月 28 日.
- ・ Takahiro Oike. Establishing the clinical and biological basis for LET modulation in carbon ion radiotherapy. Radiation Research Society 71st Annual International Meeting プエルトリコ 2025 年 9 月 21 日.
 - ・ 尾池貴洋. 放射線生物学の基礎と発展. 第26回放射線腫瘍学夏季セミナー 富山県富山市 2025 年 8 月 2 日.
 - ・ Soichiro Sakamoto, Takahiro Oike, Daijiro Kobayashi, Yuhei Miyasaka, Makoto Sakai, Masahiko Okamoto, Shintaro Shiba, Kento Tomizawa, Hanae Yoshida, Mutsumi Tashiro, Tatsuya Ohno. Analysis of LET profiles and treatment outcomes of pancreatic cancer treated with carbon ion radiotherapy. 63rd Annual PTCOG Conference アルゼンチン・ブエノスアイレス 2025 年 6 月 2 日.
 - ・ Takahiro Oike. From bench to bedside: Fostering collaboration between the radiation oncology disciplines. 63rd Annual PTCOG Conference アルゼンチン・ブエノスアイレス 2025 年 6 月 2 日.
 - ・ 富澤建斗, 尾池貴洋, 坂本宗一郎, 宮坂勇平, 平田秀成, 吉本由哉, 安藤謙, 大野達也. 子宮頸癌の放射線抵抗性を予測するバイオマーカー候補としての MYC 遺伝子の増幅. 第62回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会・第53回放射線による制癌シンポジウム 東京都千代田区 2025 年 5 月 30 日.
 - ・ 尾池貴洋. がんと放射線、双方の高精度化を目指して. 第 62 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会・第 53 回放射線による制癌シンポジウム 東京都千代田区 2025 年 5 月 30 日.
 - ・ 堀込瑛介, 尾池貴洋, 安達彰子, 大野達也. 選択的 FGFR 阻害薬 LY2874455 による放射線増感. 日本量子医科学会第 4 回学術集会 千葉県千葉市 2024 年 12 月 6 日.
 - ・ 尾池貴洋. 絶対に書く！はじめての科学論文. 日本放射線腫瘍学会第37回学術大会 神奈川県横浜市 2024 年 11 月 21 日.
 - ・ Takahiro Oike, Sangeeta Kakoti, Makoto Sakai, Akihiko Matsumura, Tatsuya Ohno, Atsushi Shibata. Prediction of the cell killing effect of clinically-used mixed-LET carbon ions by clustered DSBs volumes using super-resolution microscopy. American Society for Radiation Oncology 2024 Annual Meeting 米国ワシントン D.C. 2024 年 9 月 29 日.
 - ・ Hikaru Okumura, Ryota Hayashi, Daiki Unami, Mayu Isono, Motohiro Yamauchi, Kensuke Otsuka, Takahiro Oike, Yuki Uchihara, Atsushi Shibata. MeCP2 deficiency leads to the γ H2AX nano foci expansion after ionizing radiation. The Eighth JCA-AACR Special Joint Conference 京都市 2024 年 6 月 28 日.
 - ・ 尾池貴洋, 吉本由哉, 大日方英, 吉川和宏, 大野達也. 子宮頸癌における血漿 Creatine Riboside 検出の概念実証研究. 第 65 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 鹿児島県鹿児島市 2024 年 7 月
 - ・ 熊澤琢也, 安藤謙, 尾池貴洋, 入江大介, 吉松幸彦, 野田真永, 村田和俊, 神沼拓也, 大野達

也。婦人科腫瘍原発オリゴリンパ節再発に対する救済治療としての重粒子線治療の有効性と安全性。第 65 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 鹿児島県鹿児島市 2024 年 7 月 14 日。

- ・ 尾池貴洋, 堀込瑛介, 佐藤浩央, 安達彰子, 大野達也. 多層オミクス情報を付随するがん細胞株放射線感受性データベースの構築. 第 61 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会 群馬県前橋市 2024 年 5 月 18 日。
- ・ 堀込瑛介, 尾池貴洋, 吉本由哉, 安藤謙, 大野達也. リバース TR による放射線増感標的の探索. 第 61 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会 群馬県前橋市 2024 年 5 月 18 日。
- ・ Ruan Hanguang, 尾池貴洋, 佐藤浩央, 安藤謙, 大野達也. Analysis of tumor mutational burden and CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes in patients with cervical cancer treated with definitive radiotherapy. 第 61 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会 群馬県前橋市 2024 年 5 月 18 日。
- ・ 関口慶仁, 吉本由哉, 尾池貴洋, 安藤謙, 大野達也. 早期子宮頸癌の放射線治療抵抗性因子探

索を目的としたクリニカルシーケンスと基礎的検討. 第 61 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会 群馬県前橋市 2024 年 5 月 18 日。

- ・ 今村文香, 尾池貴洋, 佐藤浩央, 吉本由哉, 安藤謙, 大野達也. 子宮頸癌・根治的放射線治療症例の治療前後ペア腫瘍組織検体における抗腫瘍免疫応答の比較検討. 第 61 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会 群馬県前橋市 2024 年 5 月 18 日。
- ・ 岩永素太郎, 河村英将, 久保亘輝, 水上達治, 尾池貴洋, 佐藤浩央, 大野達也, 中野隆史. 去勢抵抗性, X 線抵抗性前立腺癌細胞における多層オミクス解析. 第 61 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会 群馬県前橋市 2024 年 5 月 18 日。

7. 謝辞

本研究に助成を賜りました島津科学技術振興財団に深く御礼を申し上げます。今後とも、一人でも多くの患者様に最良の重粒子線治療をお届けすべく、研究に邁進する所存です。