

放射線治療部会ワークショップ

MOモデル：放射線生物影響に関する 線量率効果モデル

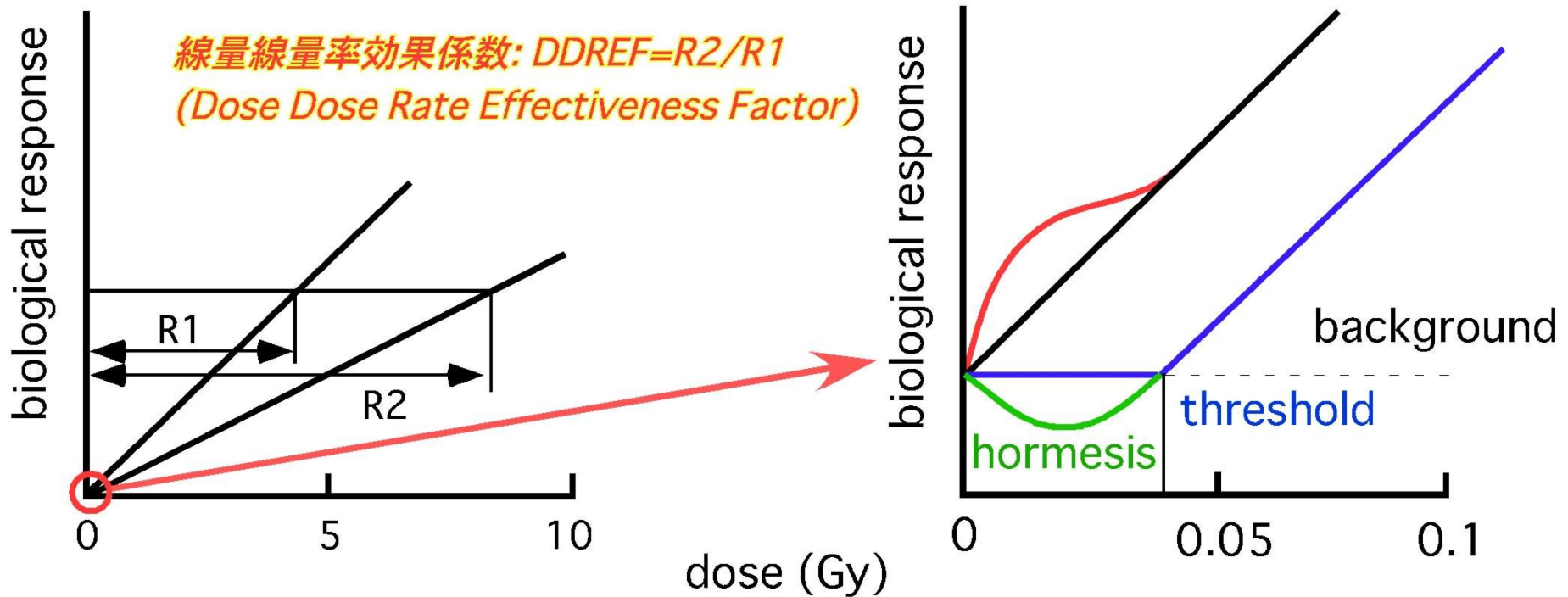
馬替純二¹、緒方裕光²

¹馬替生物科学研究所、²女子栄養大学

2020/8/21

直線しきい値無しモデル (Linear Non-Threshold Model)

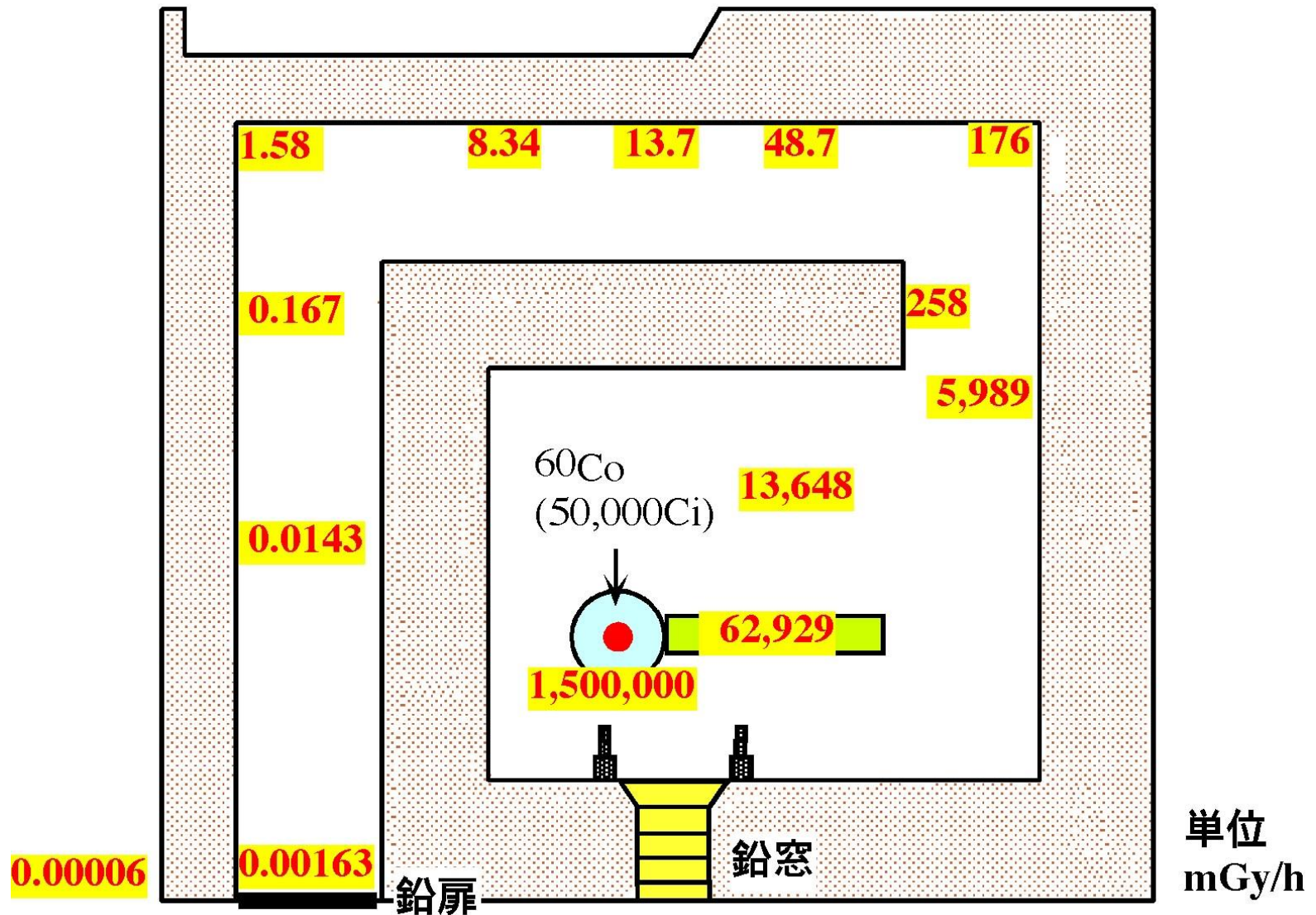
放射線の確率的生物影響は線量に直線的に依存し、しきい値を持たない



直線しきい値無しモデルの問題点

1. 幅広い線量域を表現できない：低線量のデータが不足している
2. 時間（線量率・照射時間）の概念を欠失している

産業創造研究所照射室の線量率分布

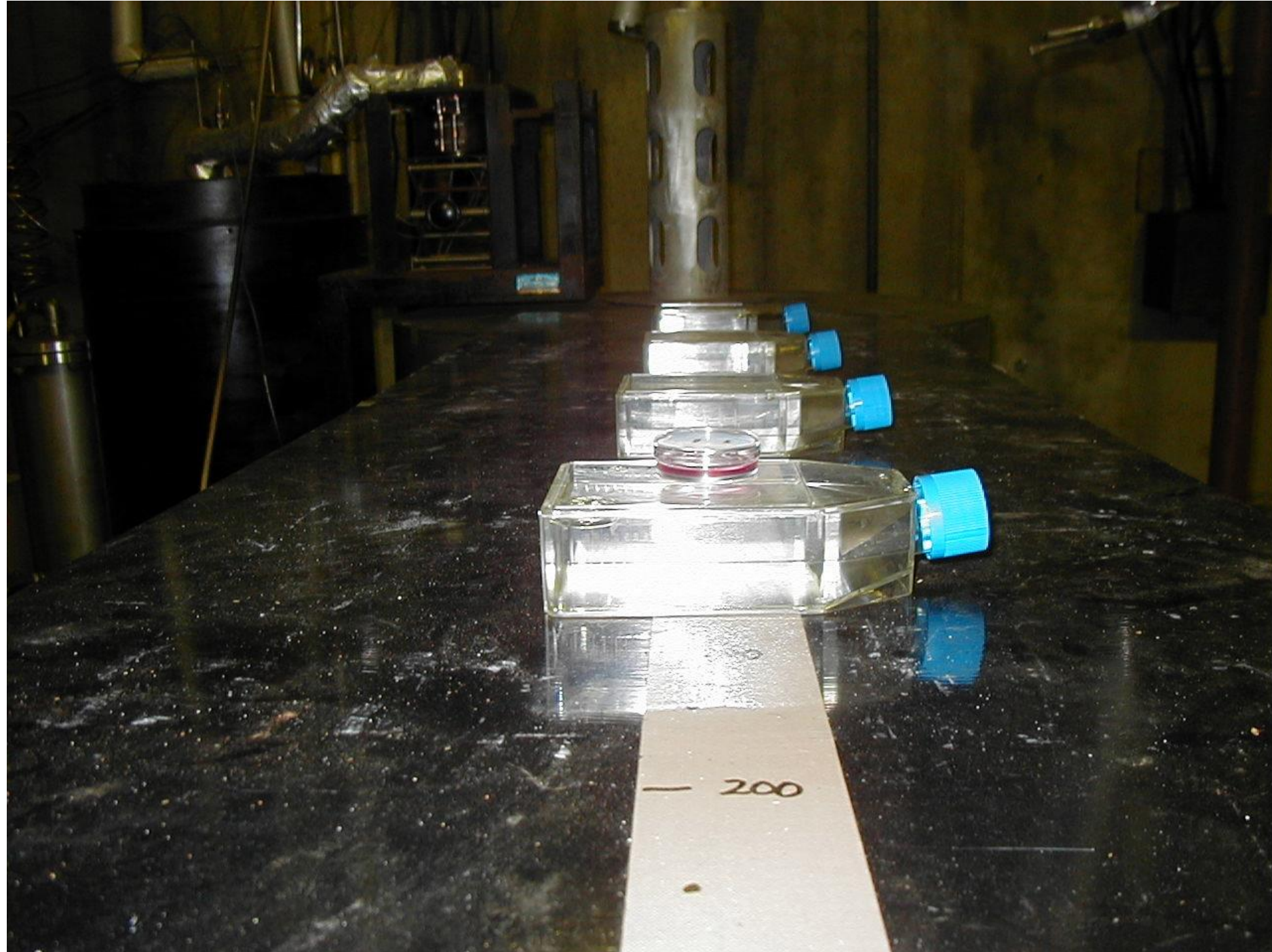


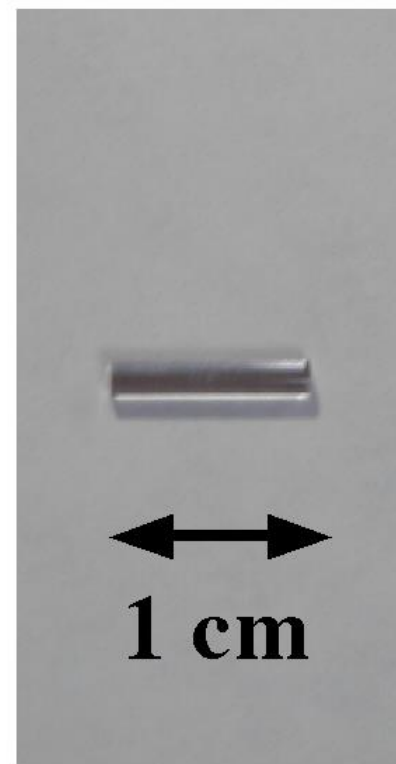
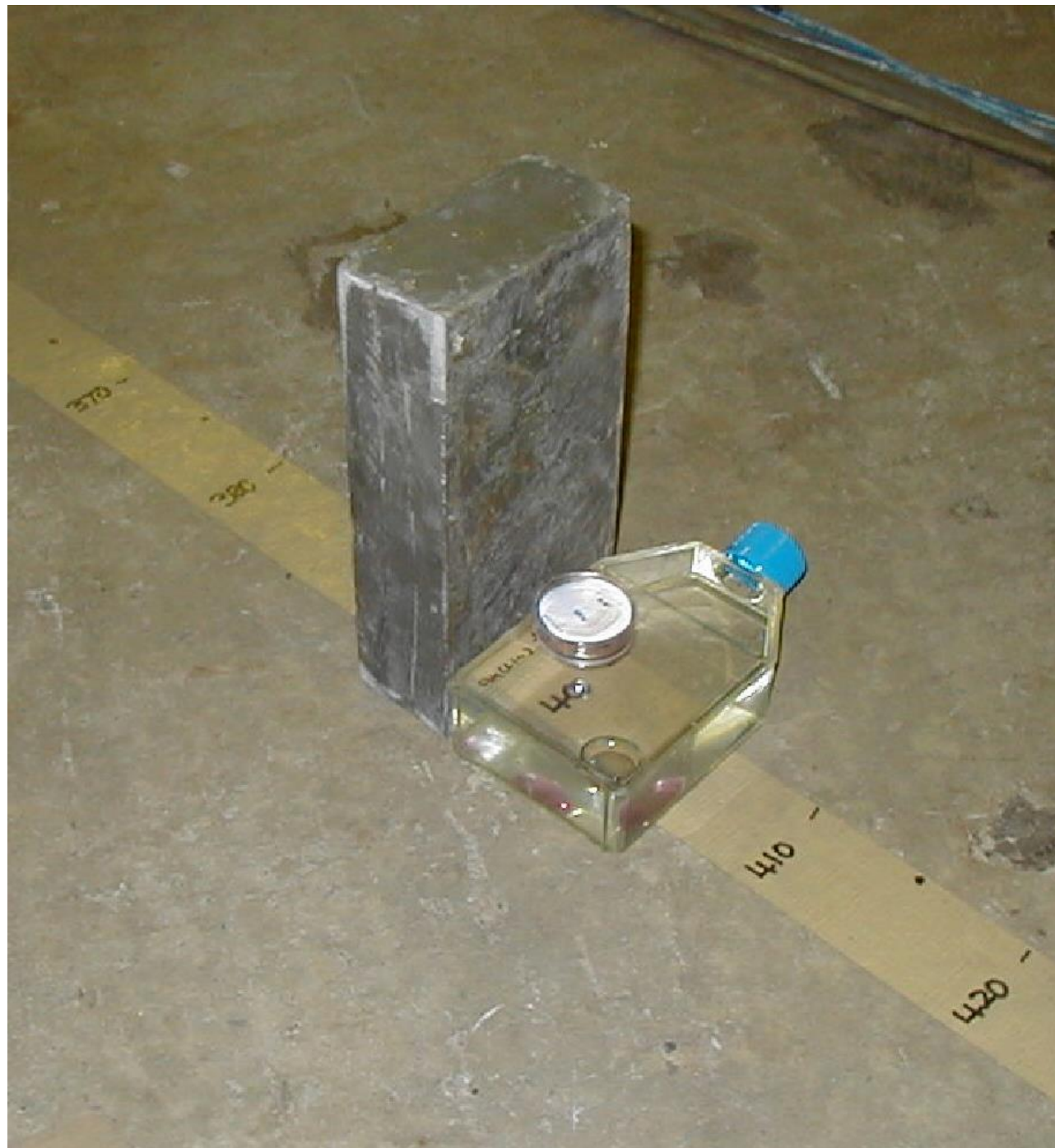


entrance of irradiation room

ガンマ線照射室内での細胞の培養



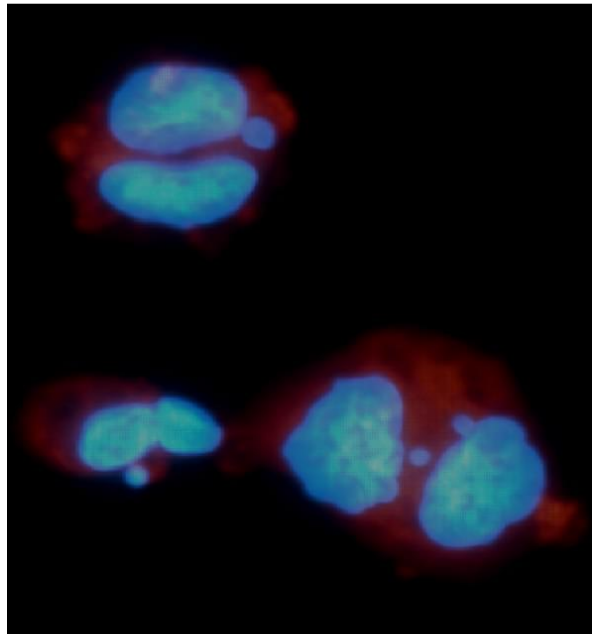




**photoluminecent
dosimeter**

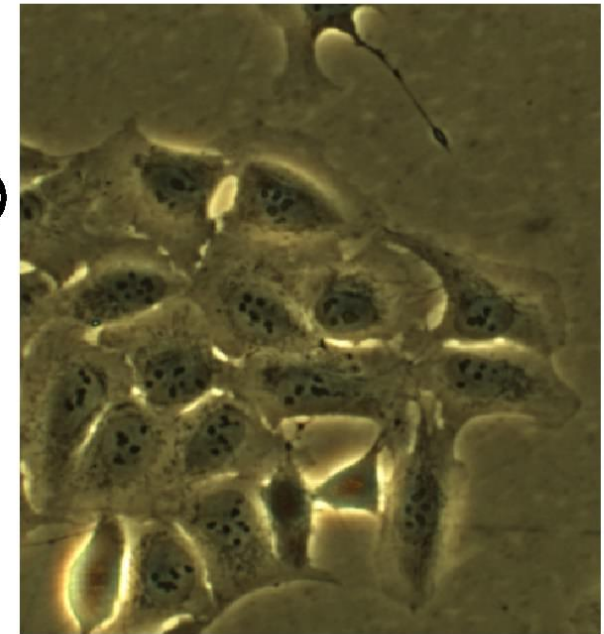
モデル構築のための実験系

小核形成 (染色体断裂)



サイトカラシン B で24時間培養した後、核をDAPI、細胞質をPIで染色し、小核を持った二核細胞の割合を測定する。

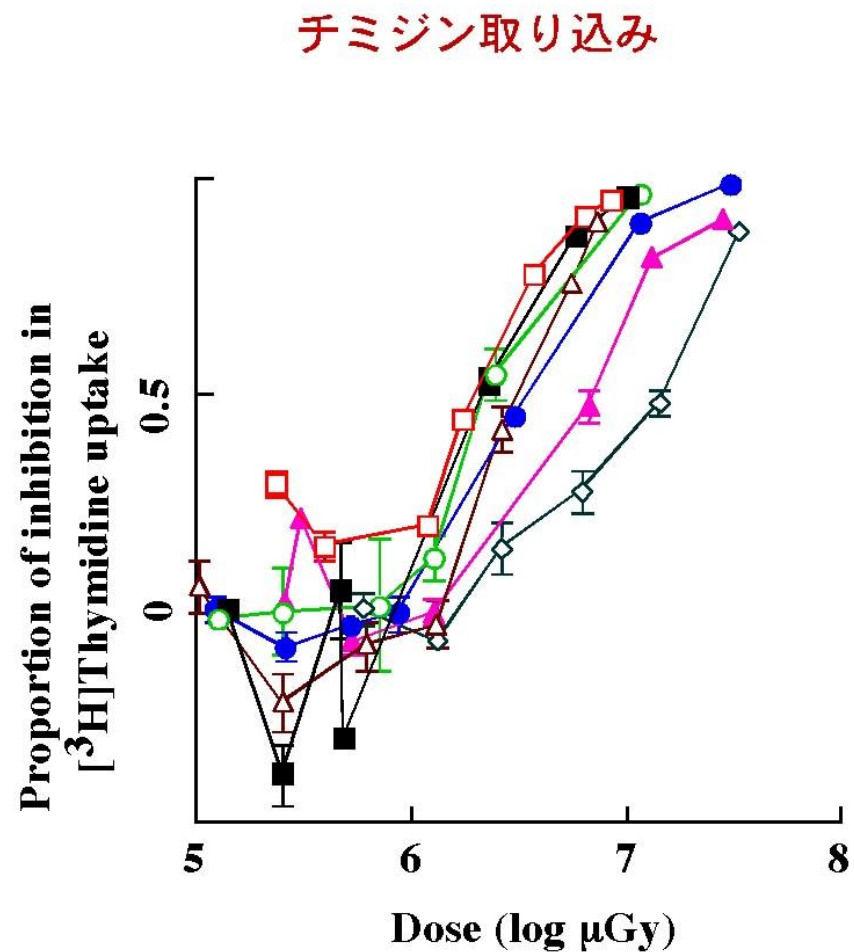
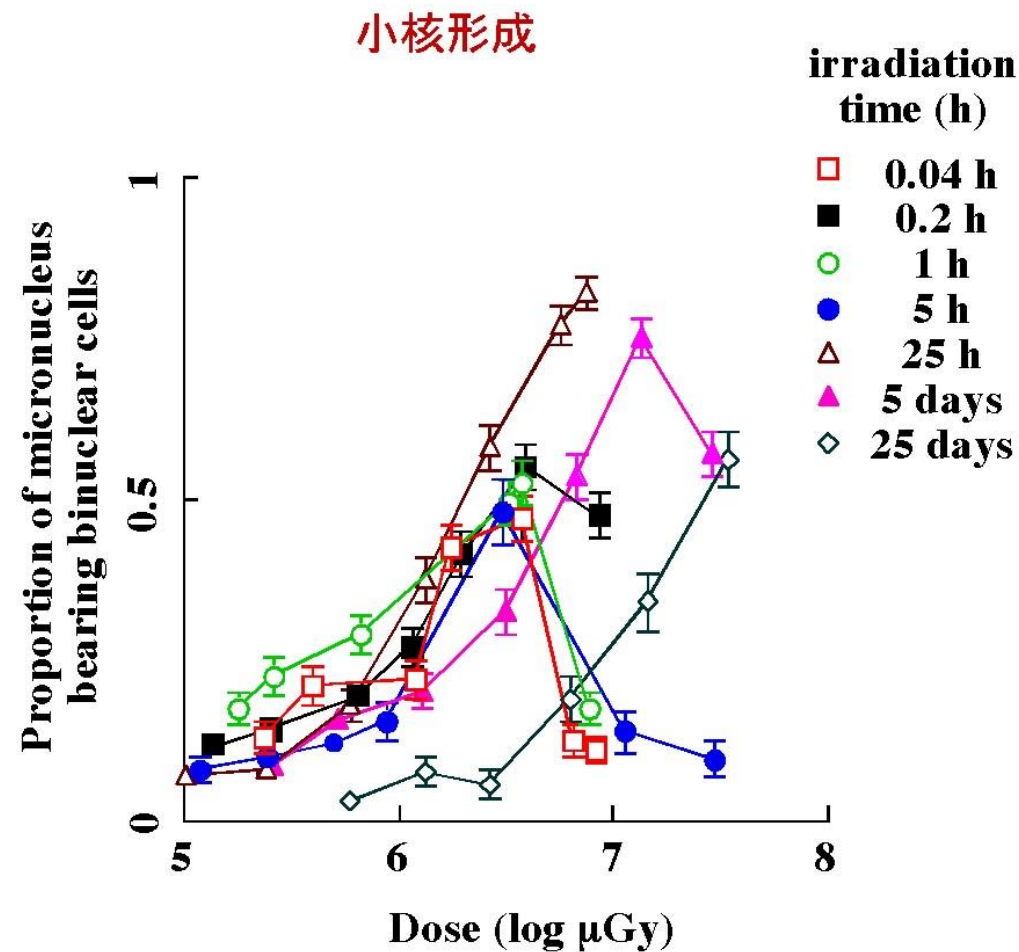
チミジン取り込み阻害(増殖阻害)



48時間マイクロプレートで培養した後、 $[^3\text{H}]$ チミジンを取り込ませる。

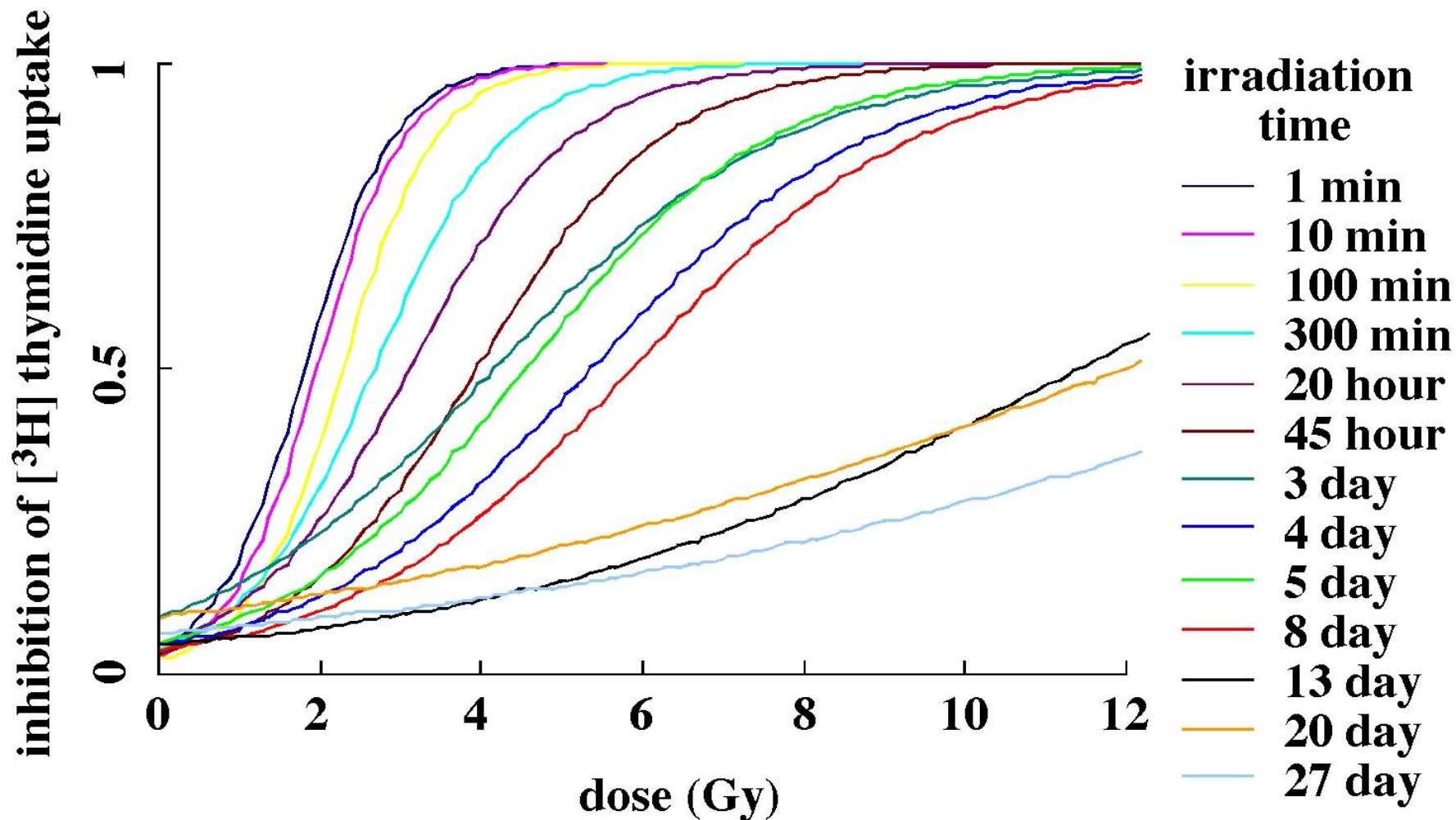
U2OS
ヒト骨肉腫細胞
($p53^{+/+}$, $pRb^{+/+}$)
↓
ガンマ線照射
(^{60}Co 照射室)

ガンマ線による小核形成誘導とチミジン取り込み阻害効果



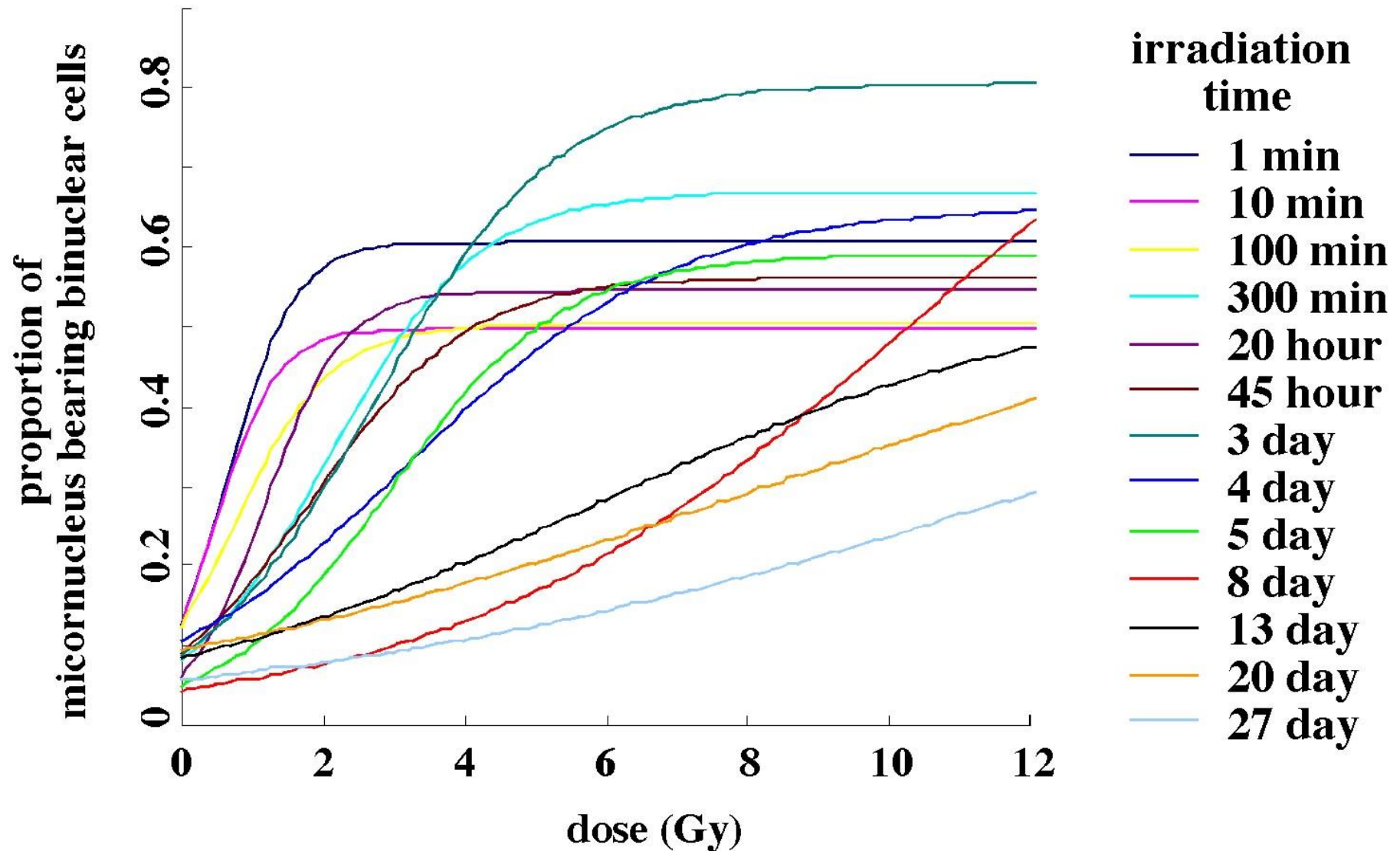
ロジスティック関数によるチミジン取り込み阻害の線量応答の近似

$$p = 1 / \{ 1 + b \exp (-cx) \}$$



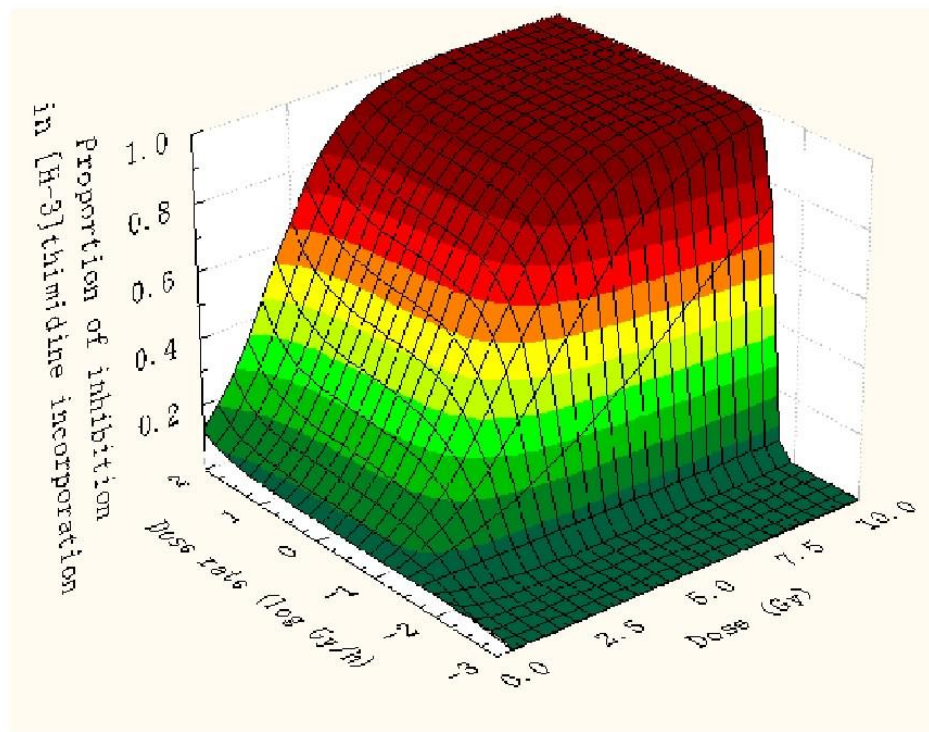
一般ロジスティック関数による小核形成の線量応答の近似

$$p = a / \{ 1 + b \exp (-cx) \}$$

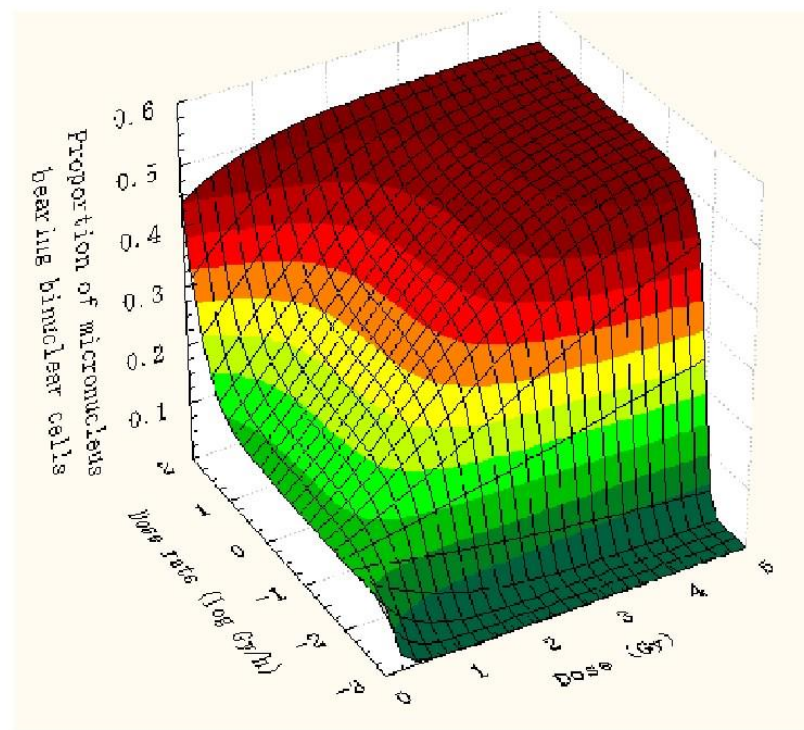


多変数ロジスティックモデルによる反応曲面の予想

A. チミジン取り込み



B. 小核形成



$$A: p = 1 / \{1 + \exp (2.6928 + 0.0186 t - 0.0077 r - 1.0314 d)\}$$

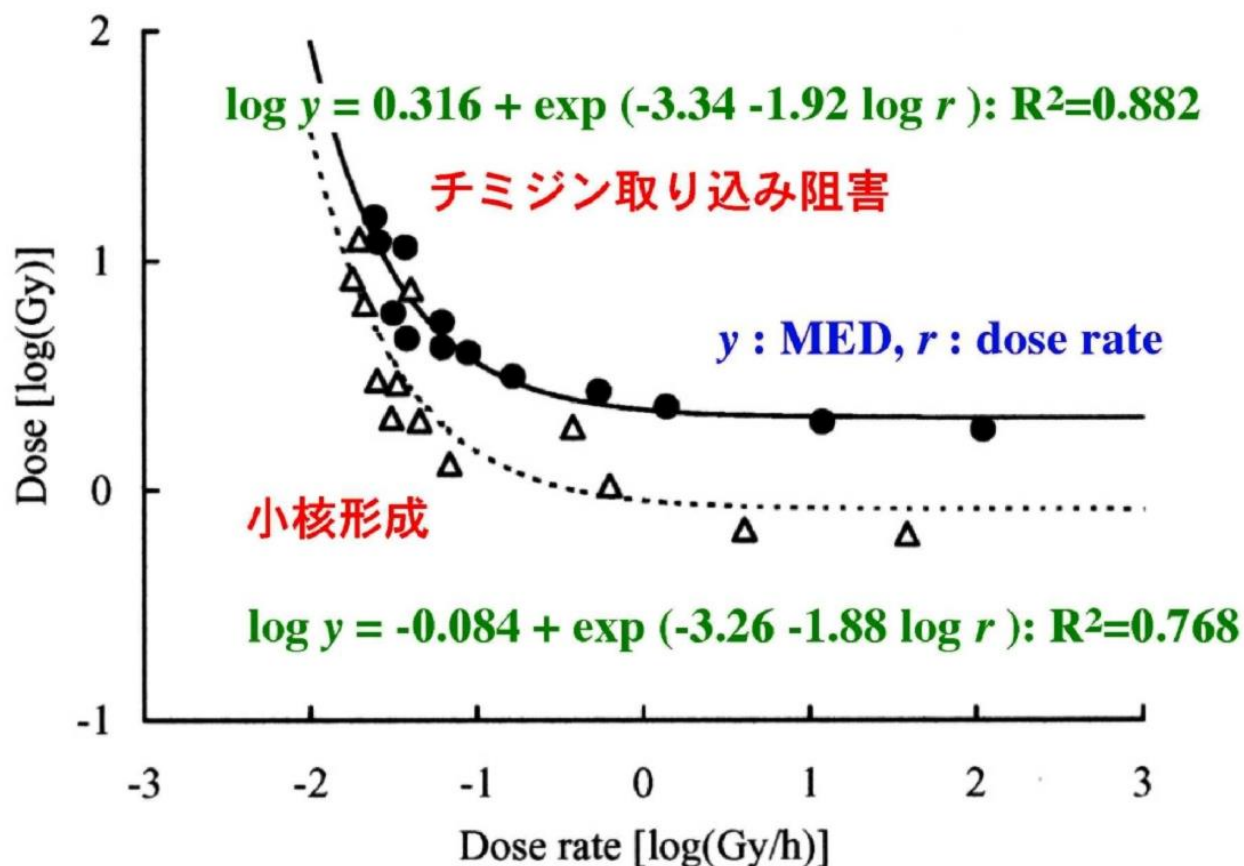
$$B: p = 0.5354 / \{1 + \exp (1.2758 + 0.0088 t - 0.2815 r - 1.0266 d)\}$$

t : 照射時間

r : 線量率

d : 線量

Modified Exponential (MOE) Model for Dose-Rate-Effect of Ionizing Radiation

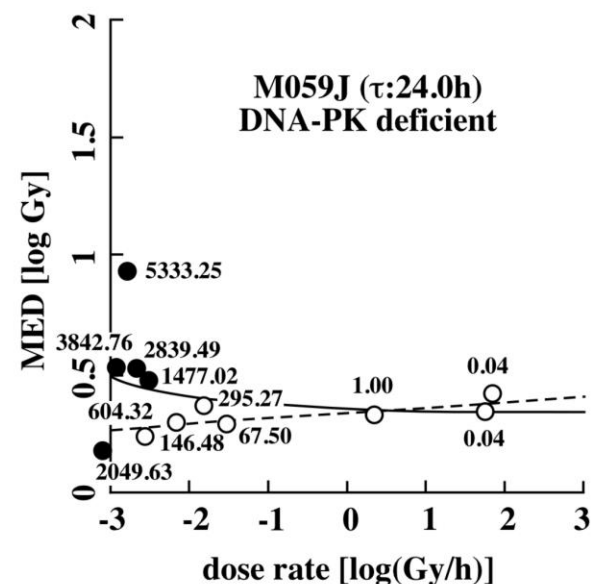
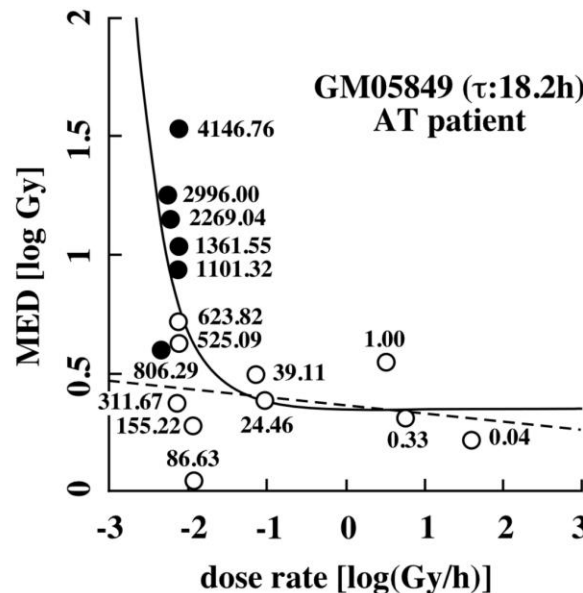
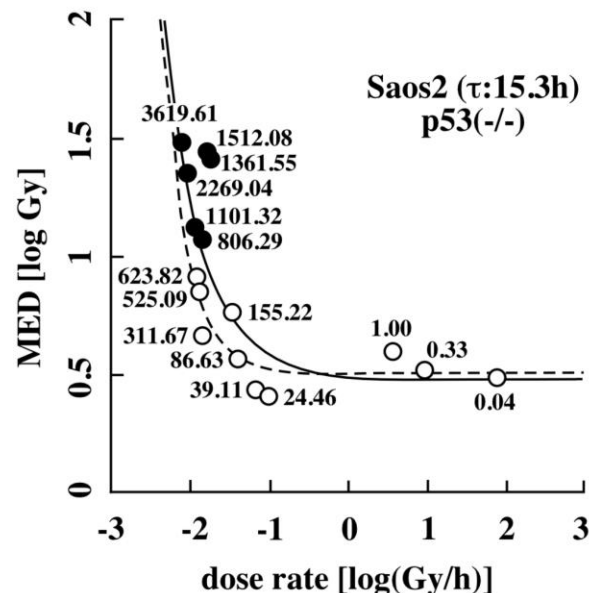
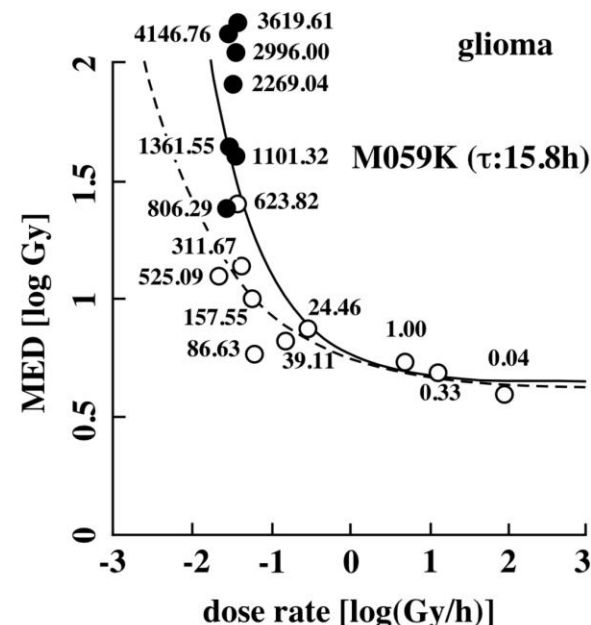
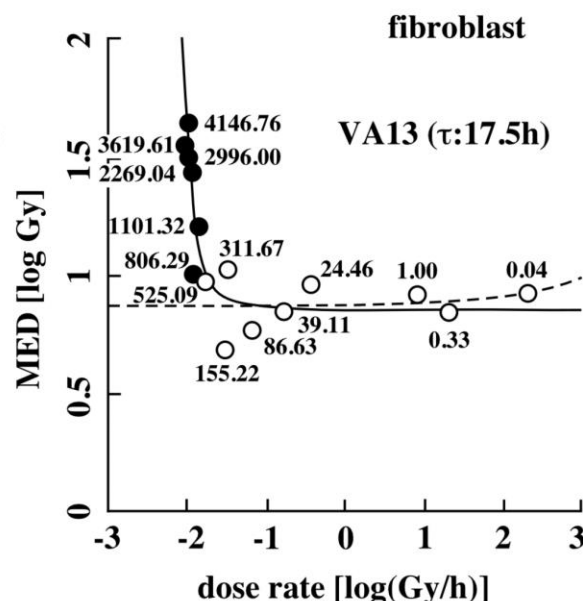
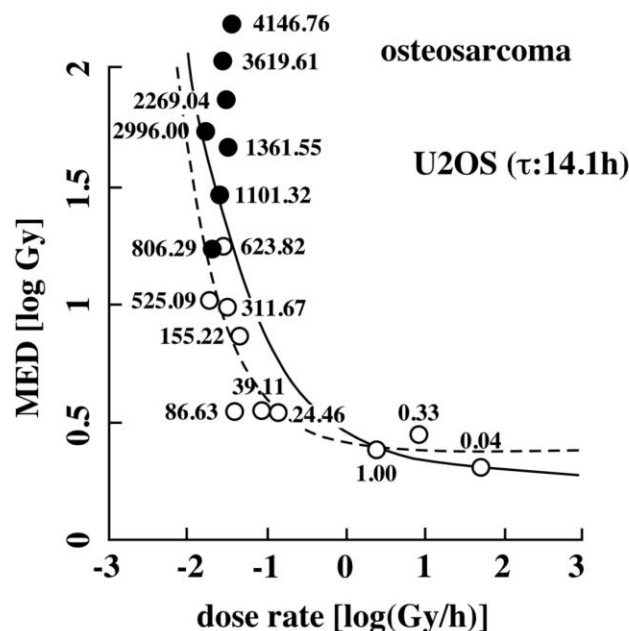


1. MEDを用いることによりデータのばらつきに影響を受けない
2. 両対数を用いることにより限りなく小さい線量・線量率を表現できる

高線量率：MEDは線量率によらず一定（線量率効果は発現しない）

低線量率：MEDは無限に大きくなる（線量率効果が無限に大きくなる）

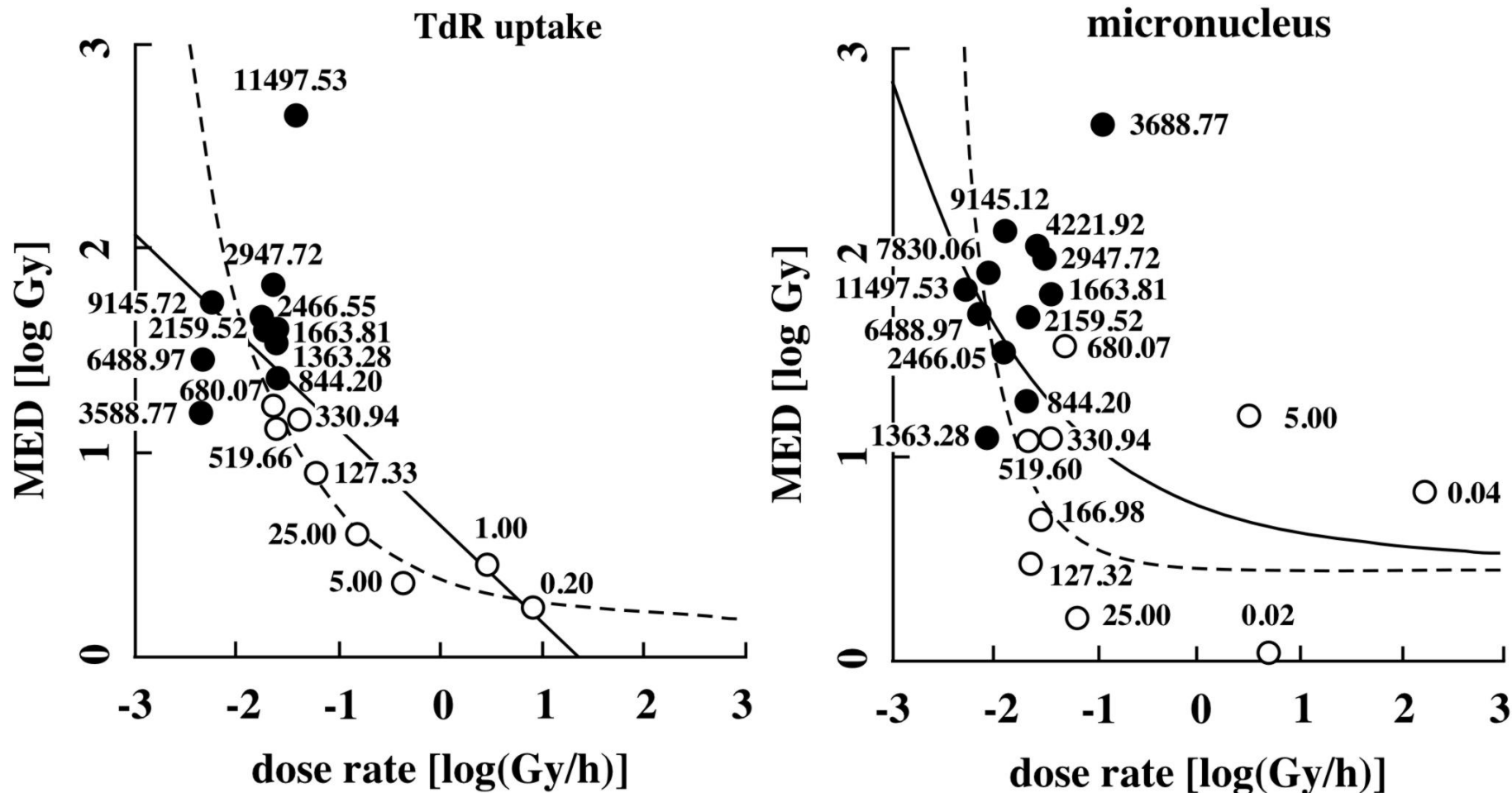
MEDs for inhibition of [³H]thymidine uptake in Human Cell Lines Exposed to Continuous γ -Rays



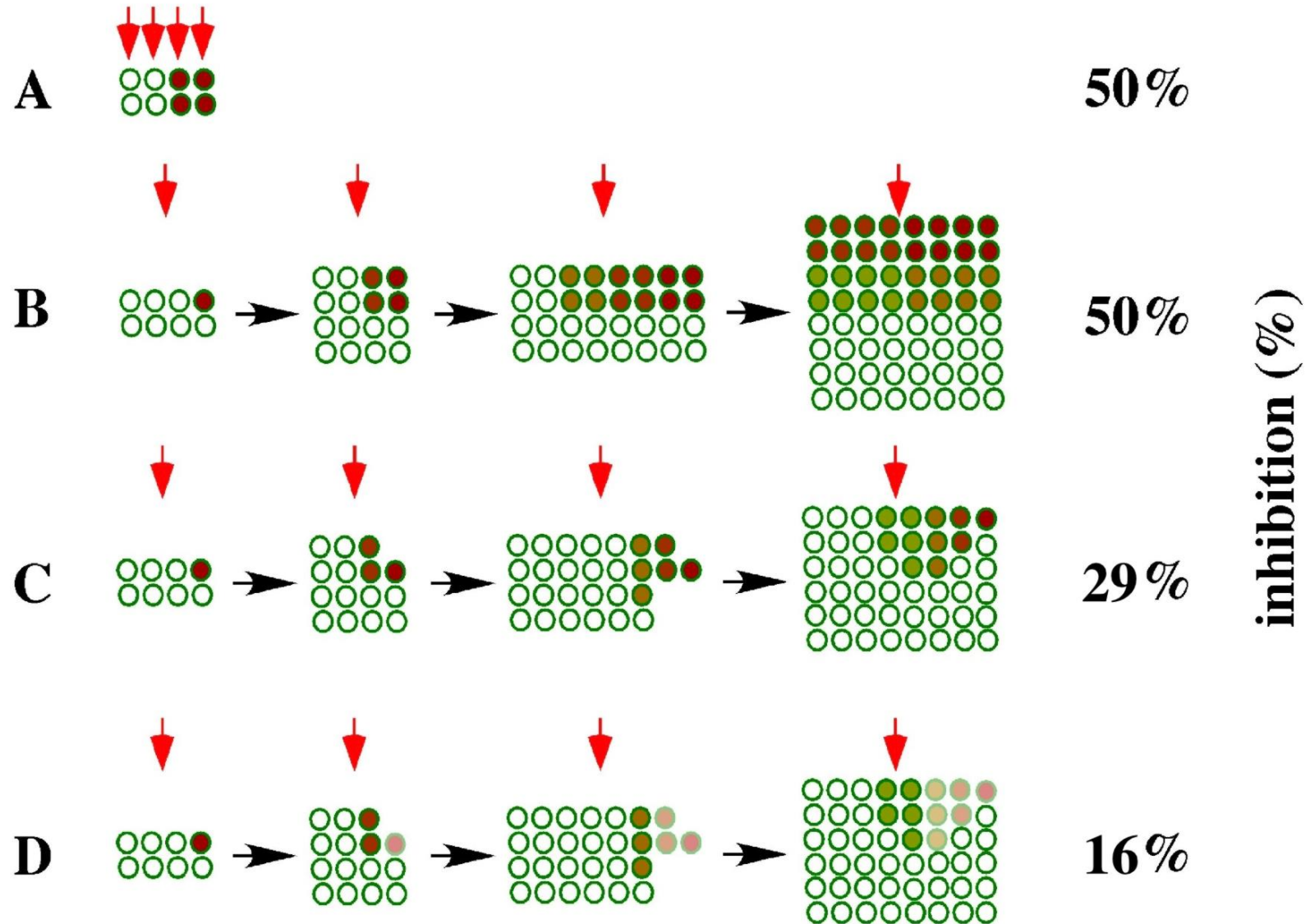
exp data (○) shorter than 720 h irradiation, exp data (●) longer than 720 h irradiation

MOE fitting (- - -) shorter than 720 h irradiation, MOE fitting (- - - -) for all times up to 222days

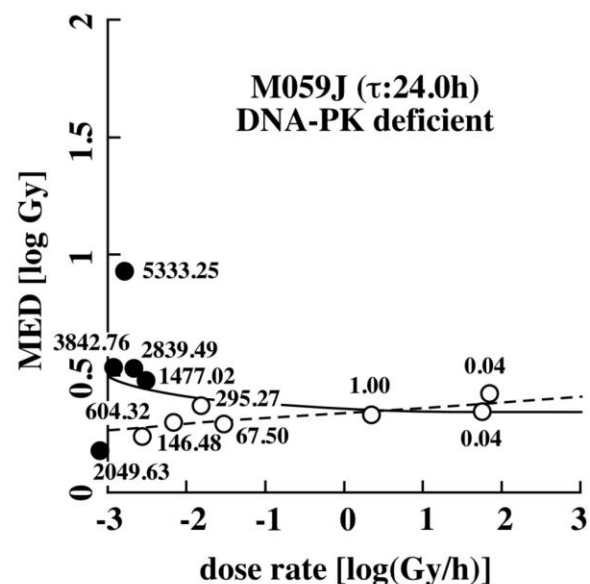
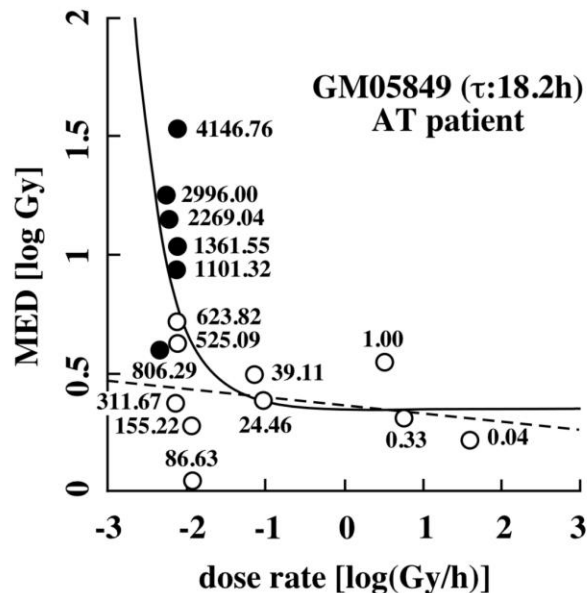
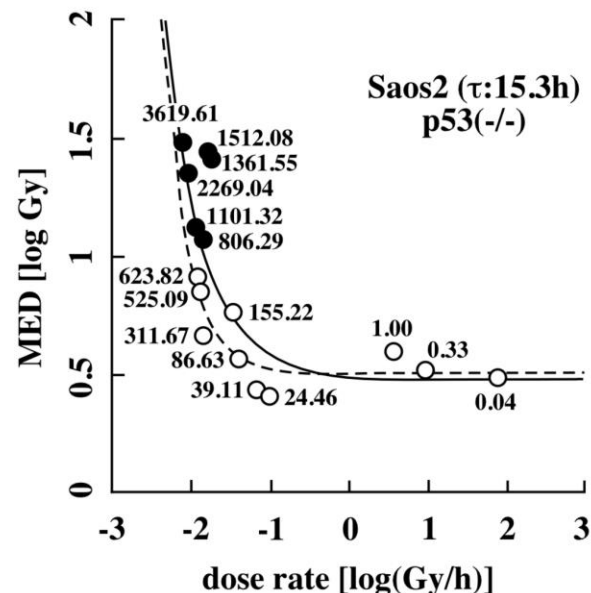
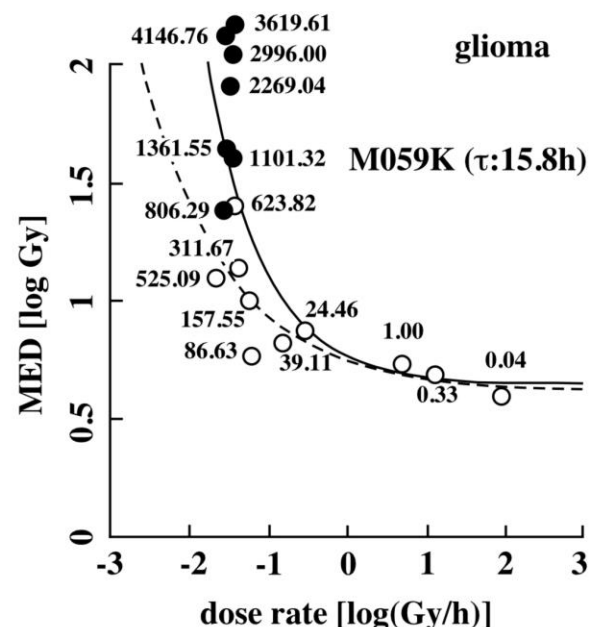
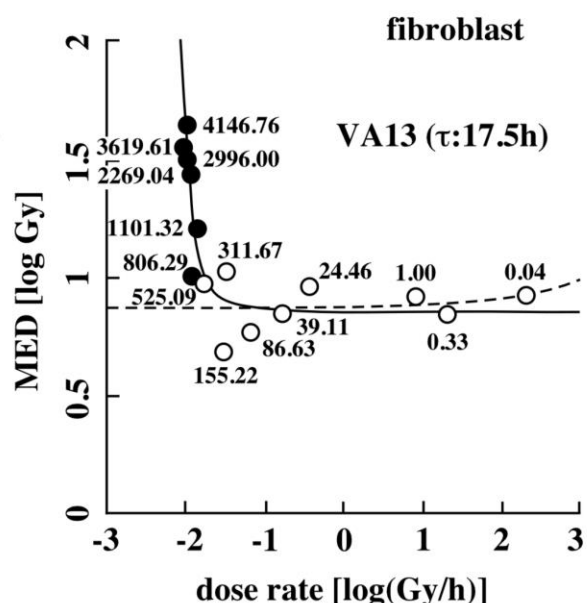
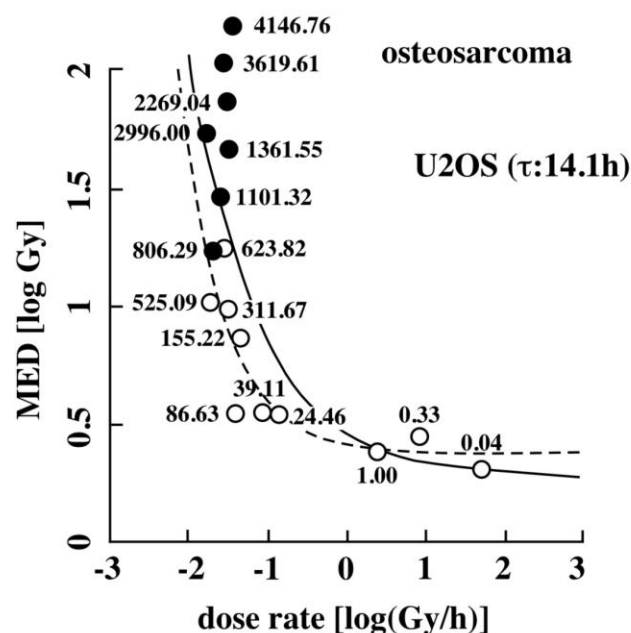
MEDs for U2OS Exposed to Continuous Low Dose Rate γ -Rays



Dose Rate Effect in Proliferating Cells



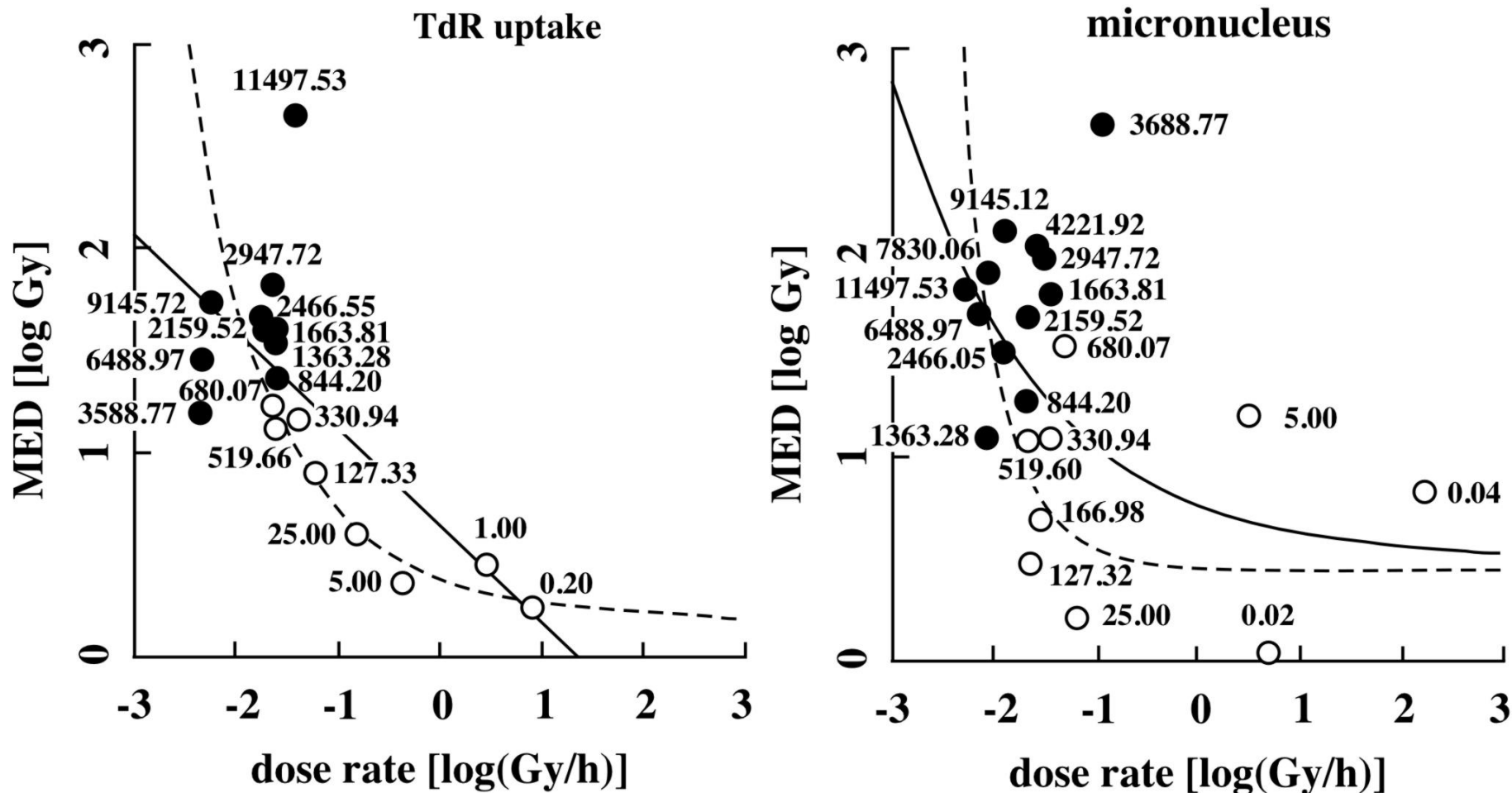
MEDs for inhibition of [³H]thymidine uptake in Human Cell Lines Exposed to Continuous γ -Rays



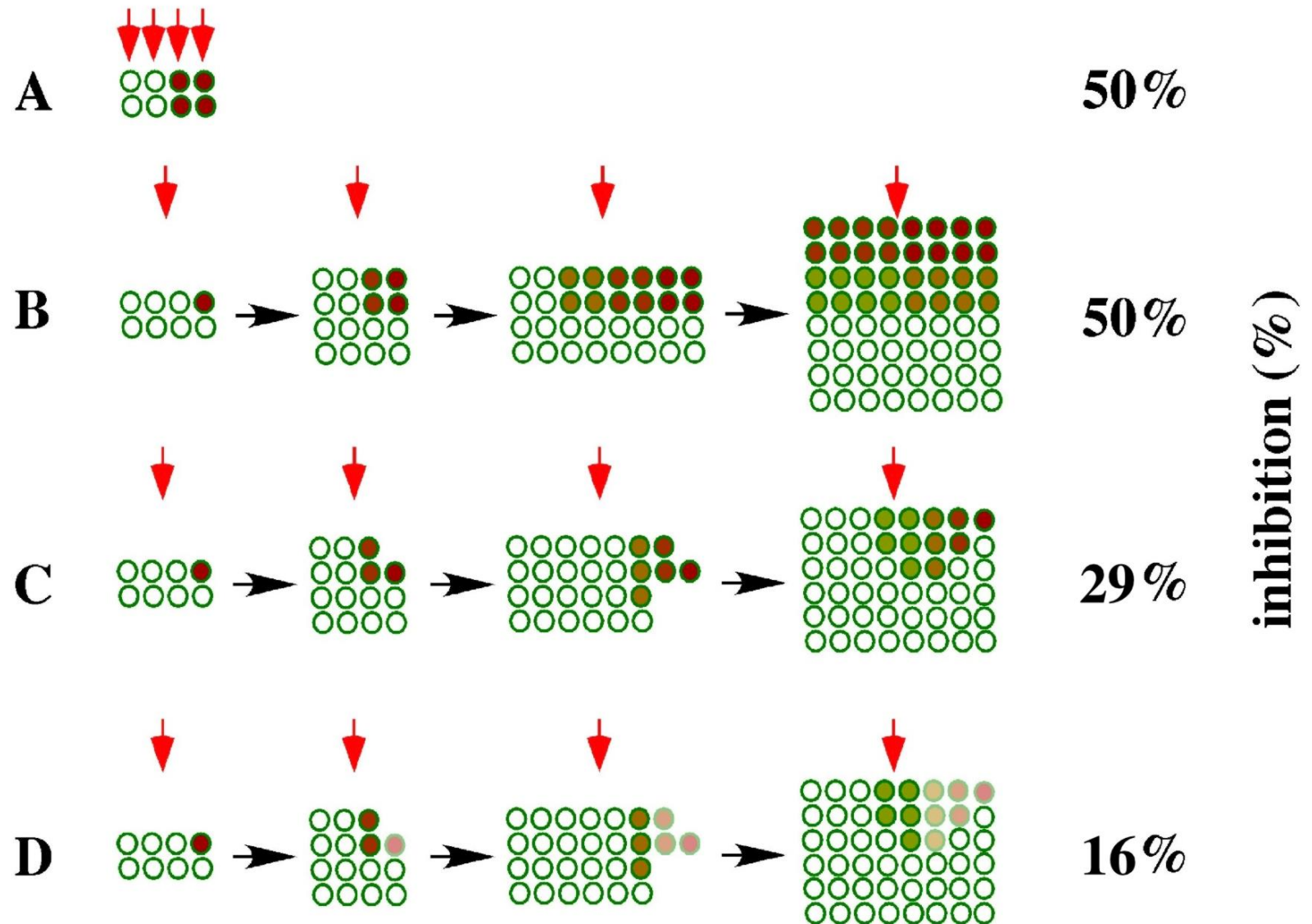
exp data (○) shorter than 720 h irradiation, exp data (●) longer than 720 h irradiation

MOE fitting (- - -) shorter than 720 h irradiation, MOE fitting (- - - -) for all times up to 222days

MEDs for U2OS Exposed to Continuous Low Dose Rate γ -Rays



Dose Rate Effect in Proliferating Cells



増殖モデルの漸化式

$$U_n = 2 \cdot U_{n-1} \cdot (1-p)$$

$$A_n = 2 \cdot U_{n-1} \cdot p + 2 \cdot \gamma \cdot A_{n-1} \cdot \alpha$$

$$N_n = U_n + A_n$$

$$p = 1 - \exp(-k \cdot d \cdot T)$$

	α	γ
B: model 1	1	1
C: model 2	1	0.5
D: model 3	0	0.5

n: generation number

U_n : unaffected cell number

A_n : affected cell number

N_n : total cell number

γ : growth suppression rate in affected cells/generation

α : survival rate in affected cells/generation

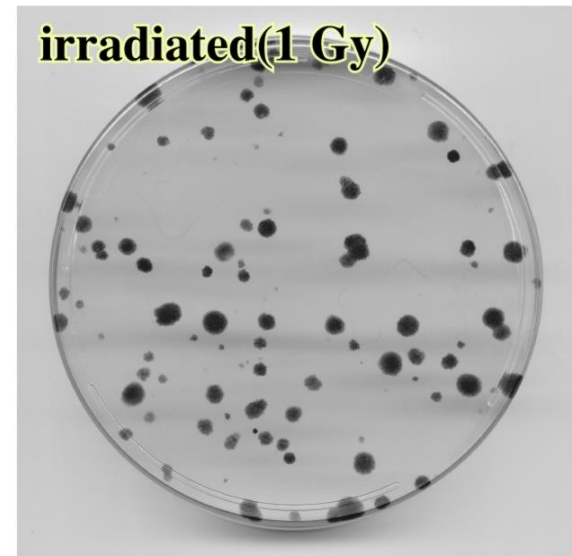
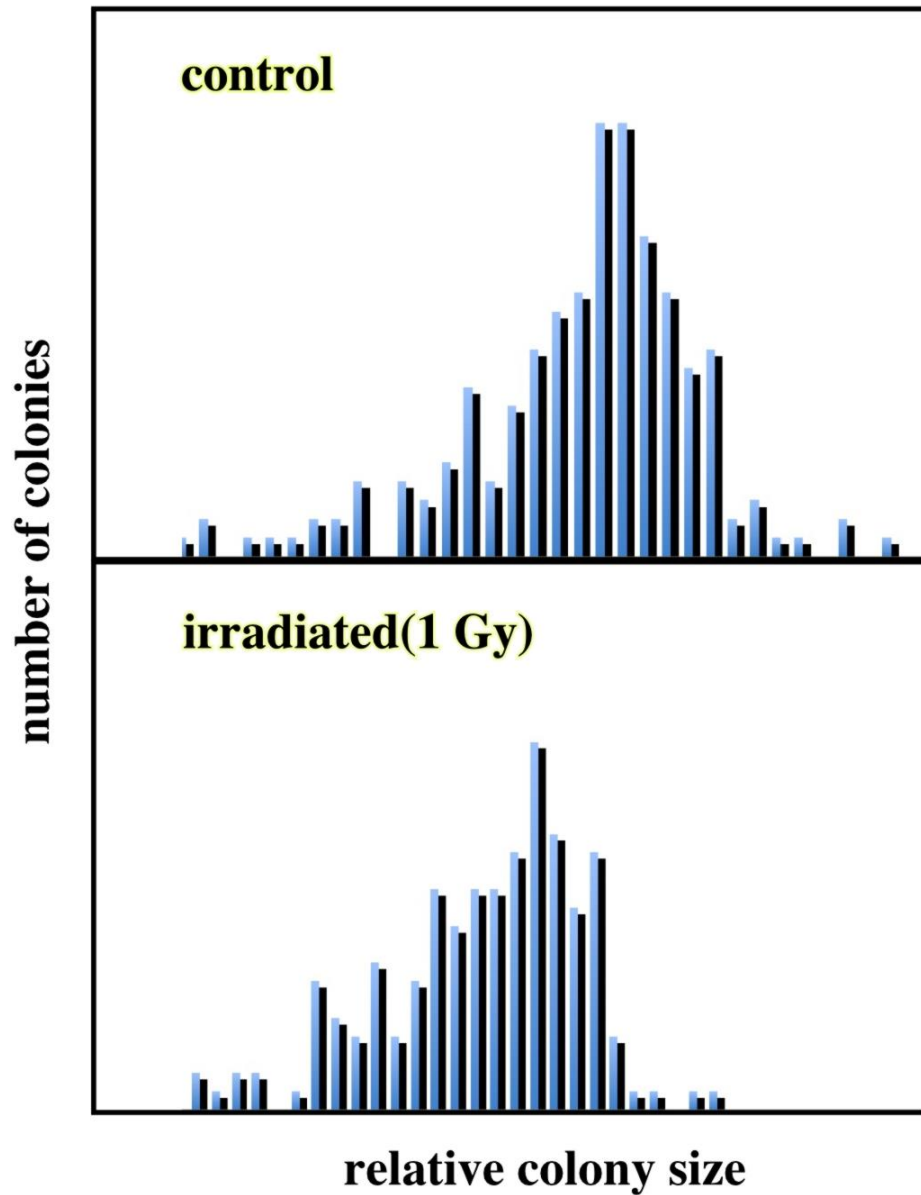
p: proportion of affected cells/generation

d: dose rate (Gy/h)

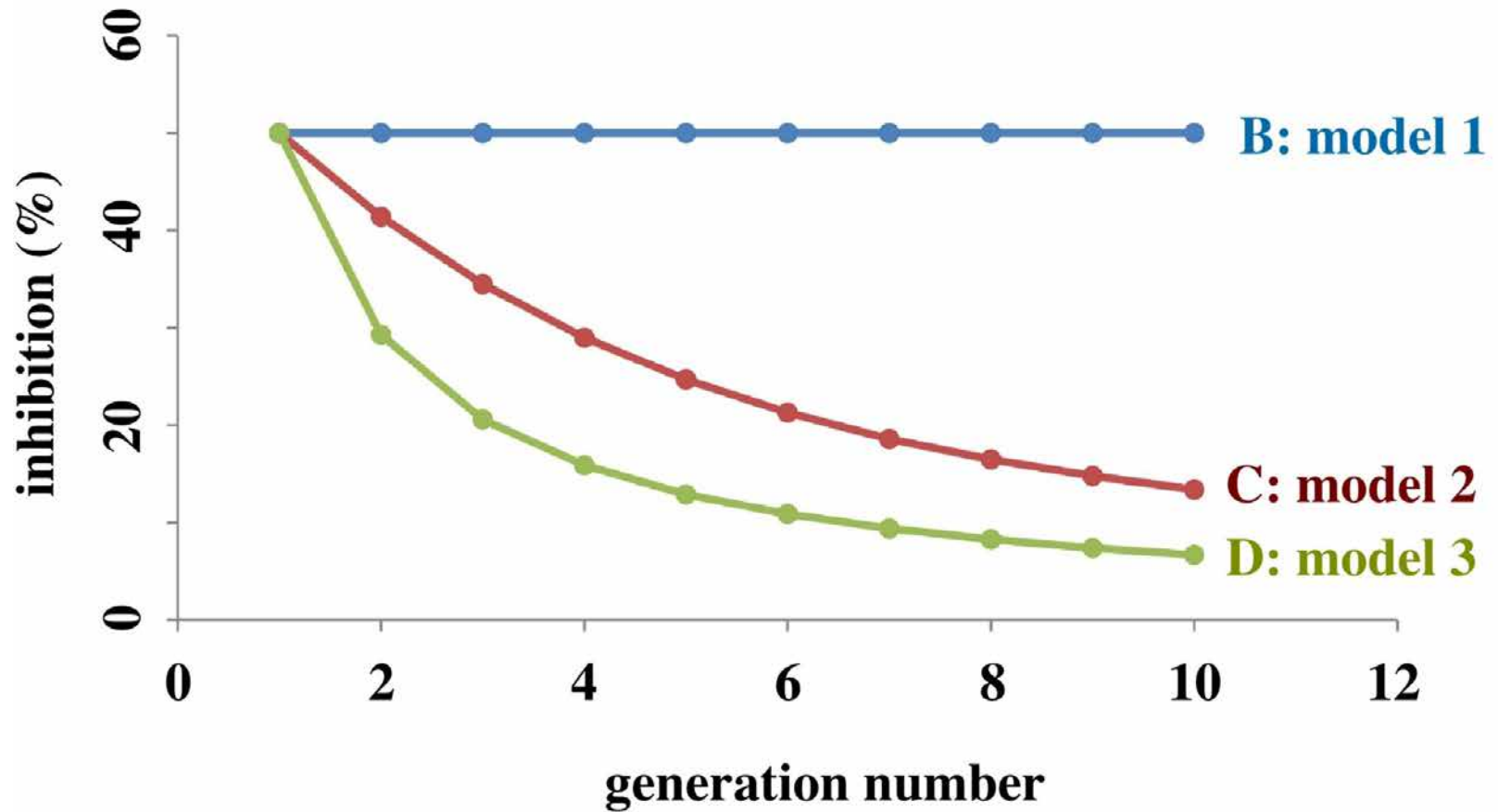
T: generation time (h)=15

k: coefficient=0.889

Clonogenic Survival Assay



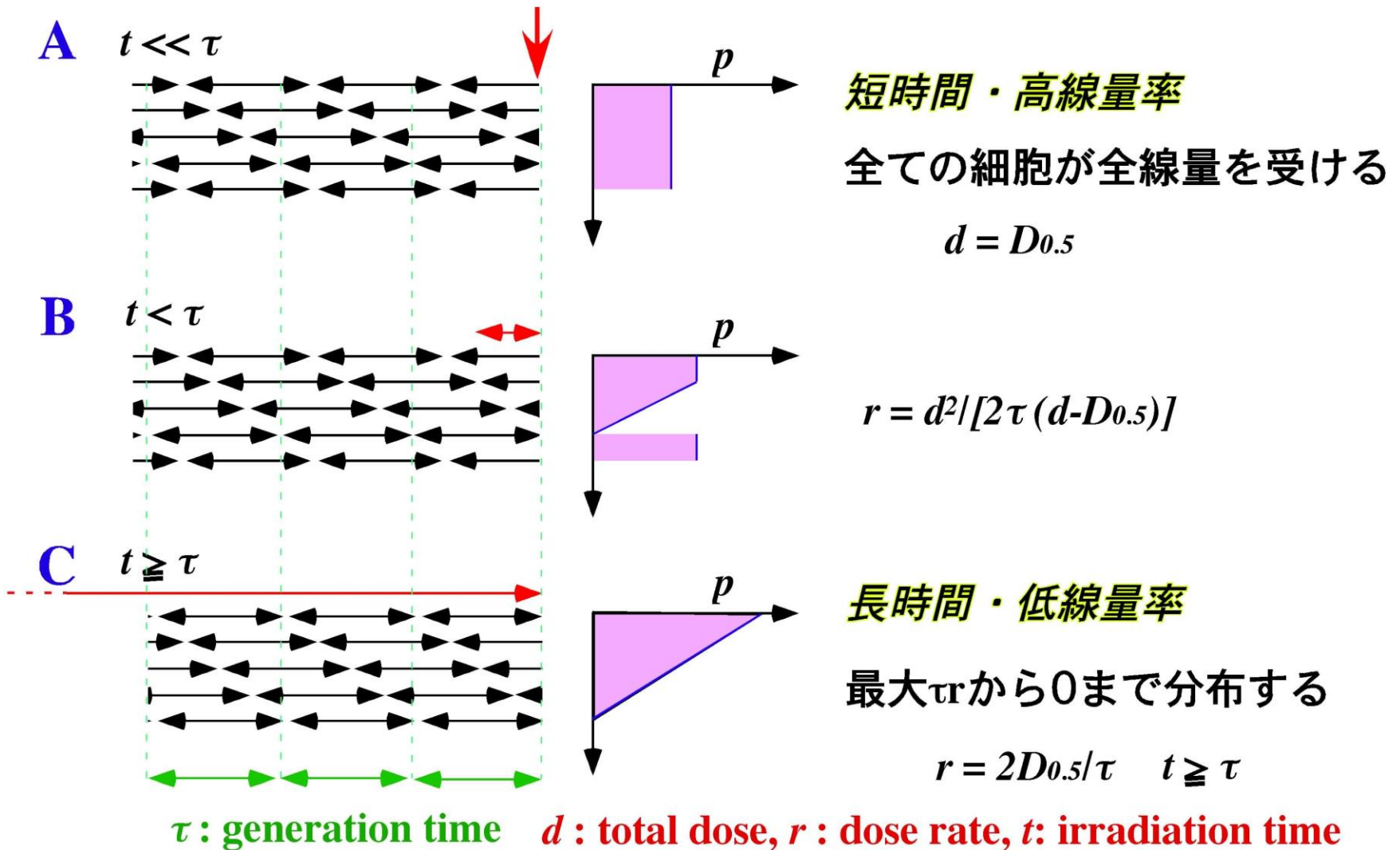
増殖モデルの線量率効果



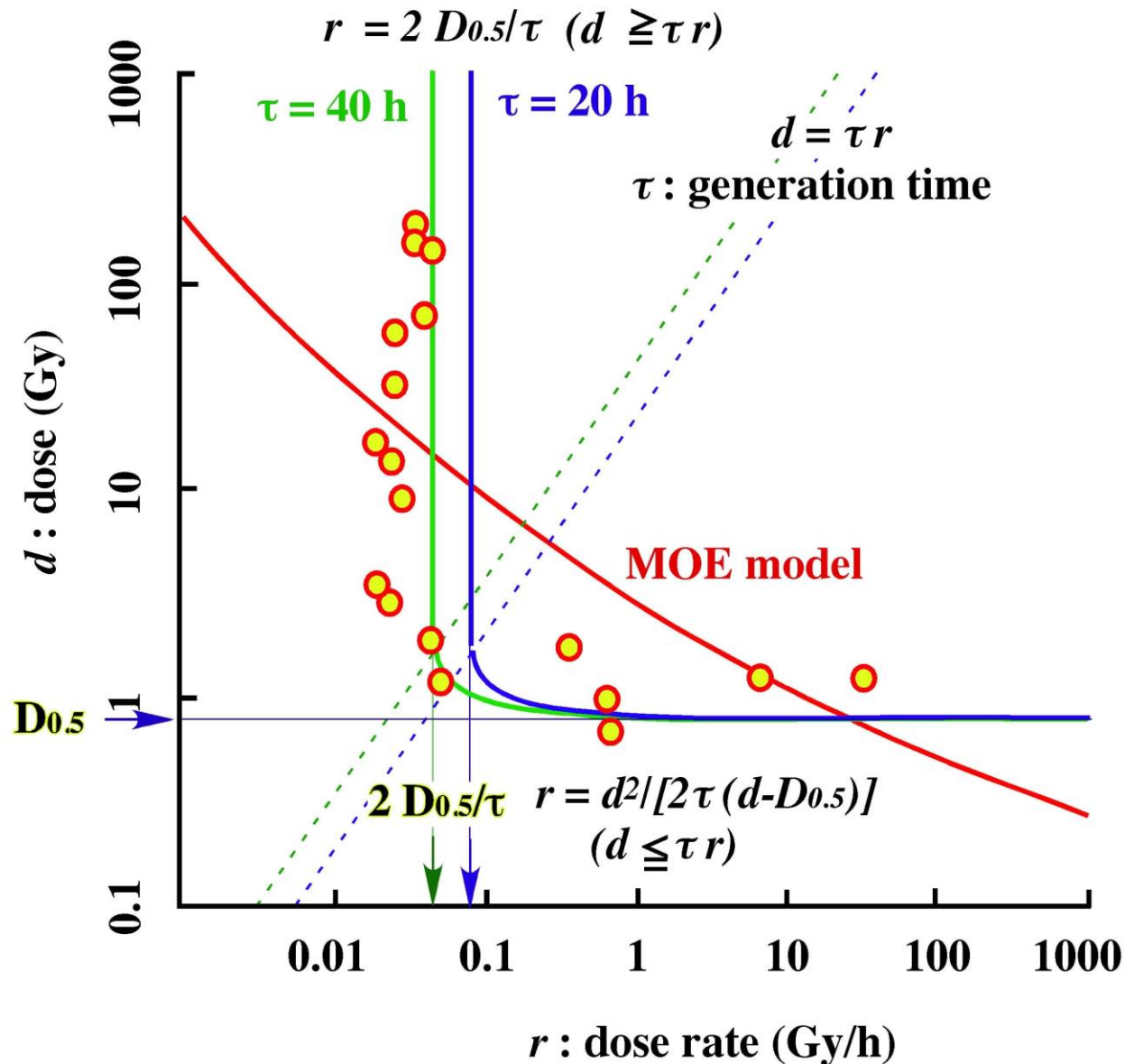
増殖に依存した線量率効果の発現

仮定：放射線の損傷を受けた細胞は細胞分裂できずに死滅する

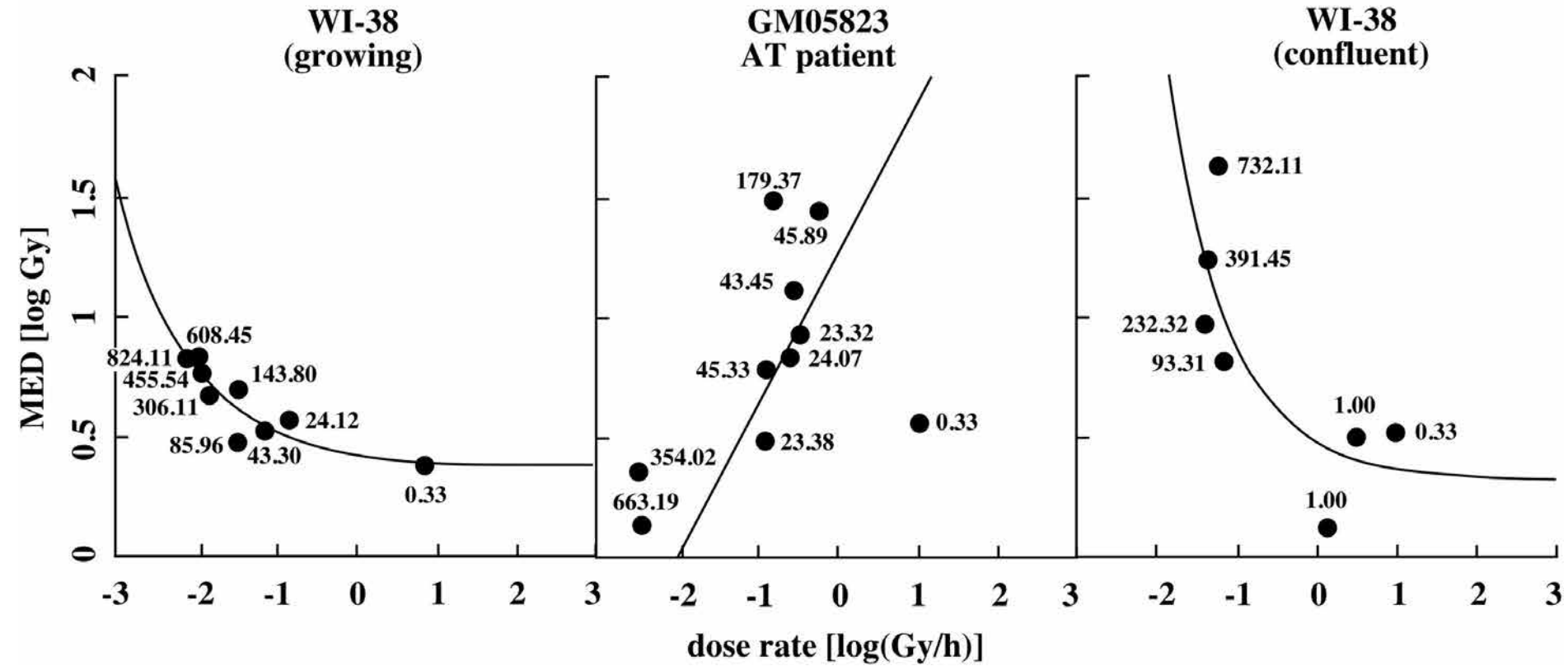
→ 実質的に細胞の受ける線量は最後の分裂から観察時までには受けた線量



Fittings of Micronucleus Formation in U2OS Cells Exposed to Continuous Low Dose Irradiation for 479 Days

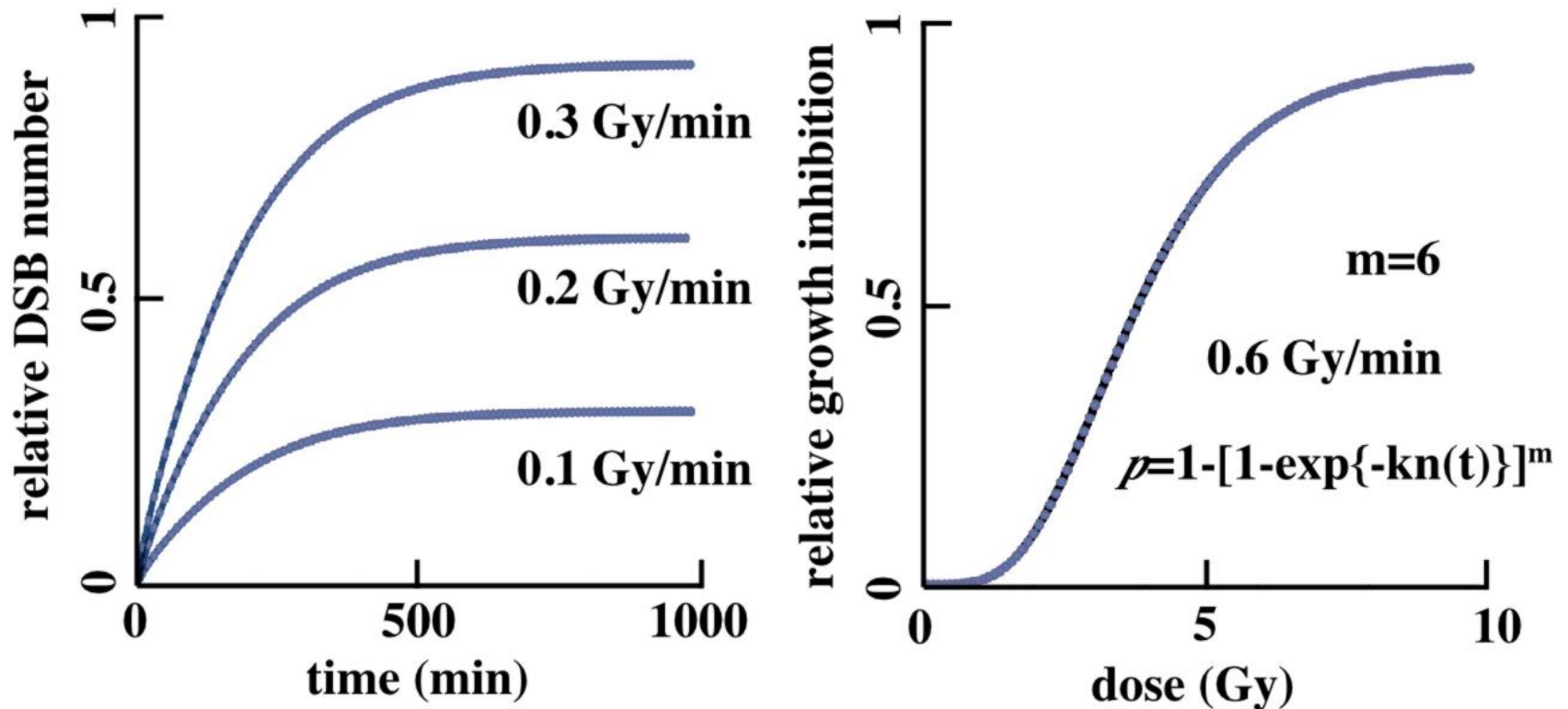


MEDs in Normal Human Fibroblast Cell Lines Exposed to Continuous γ -Rays



放射線を連続照射した時の細胞増殖阻害のシミュレーション

Foray *et al. Int. J. Radiat. Biol.* **69**, 241-249 (1996)



various repair time constant (VRTC) model

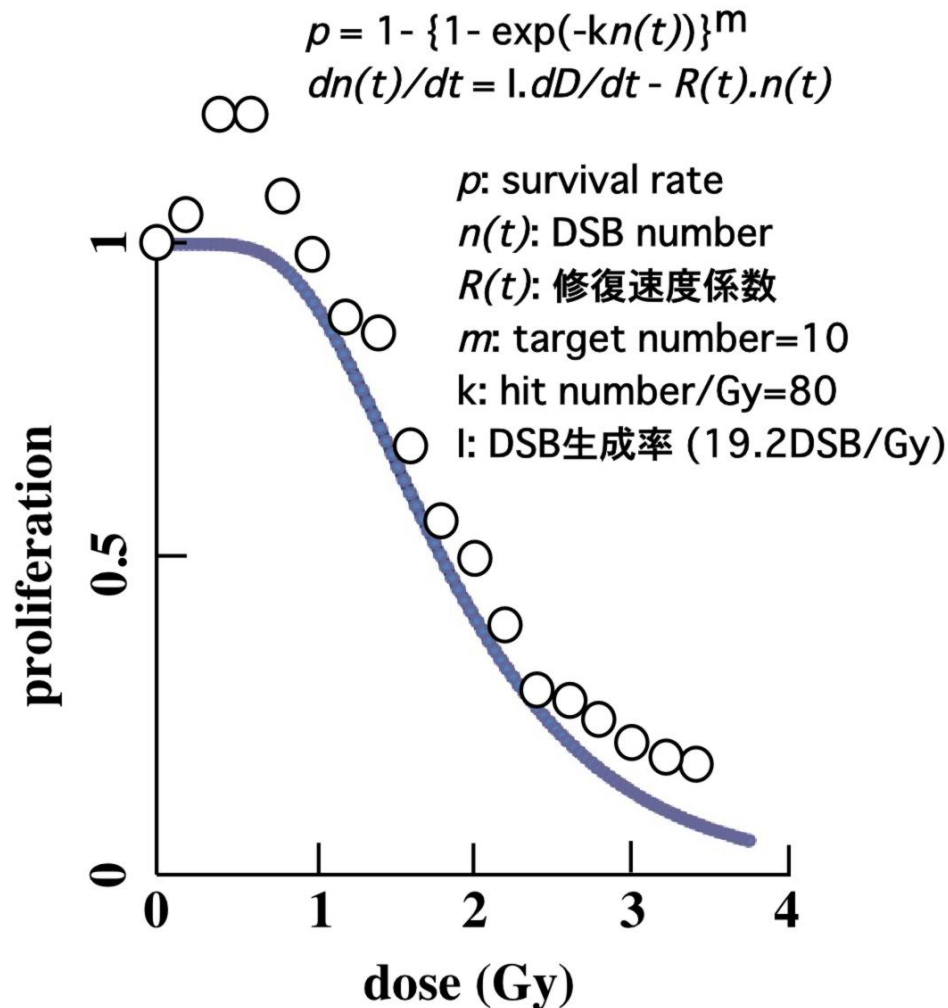
$$\frac{dn(t)}{dt} = I \frac{dD}{dt} - R(t)n(t), \quad R(t) = \frac{\ln 2}{T(t)}, \quad T(t) = c_0 + c_1 \{1 - \exp(-c_2 t)\}$$

$n(t)$: number of DSB, D : dose, t : time, $R(t)$: repair rate

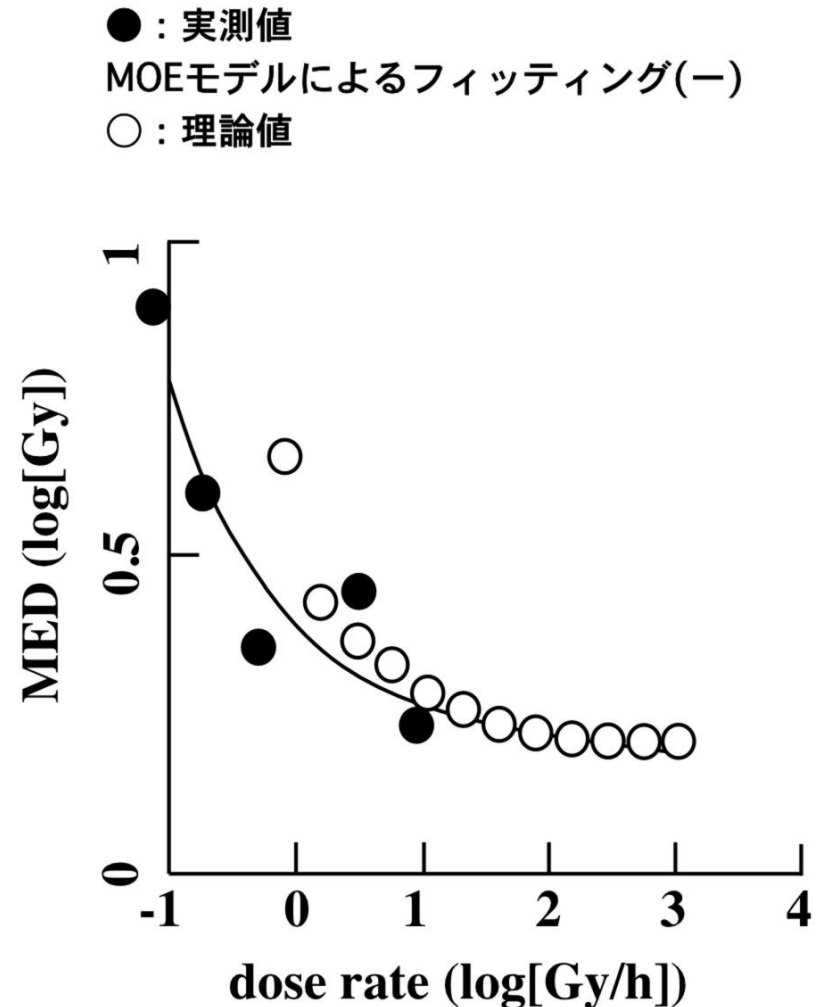
$T(t)$: repair half time, I : DSB generating rate, m : target number

DNA損傷修復に基づく線量率効果モデル

実測値へのフィッティング



MEDの線量率応答



1. 高線量率・短時間照射 (1 Gy/h 以上、数時間以内)

MEDは線量によって決まり、線量率効果は現れない。

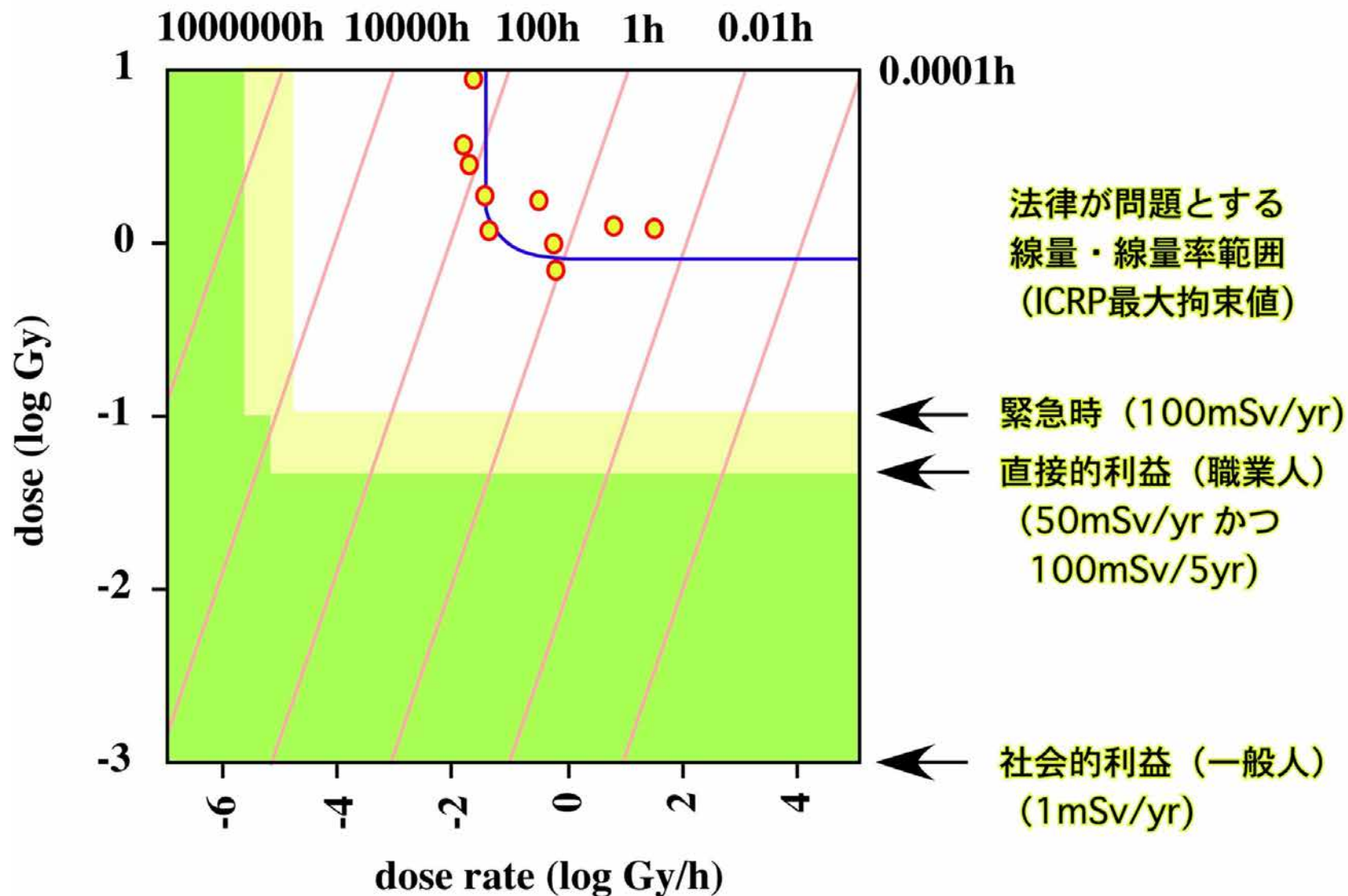
2. 中線量率・中時間照射 (0.01-1 Gy/h、数日-1カ月)

線量率効果はMOEモデルに従い、修復系に依存する。

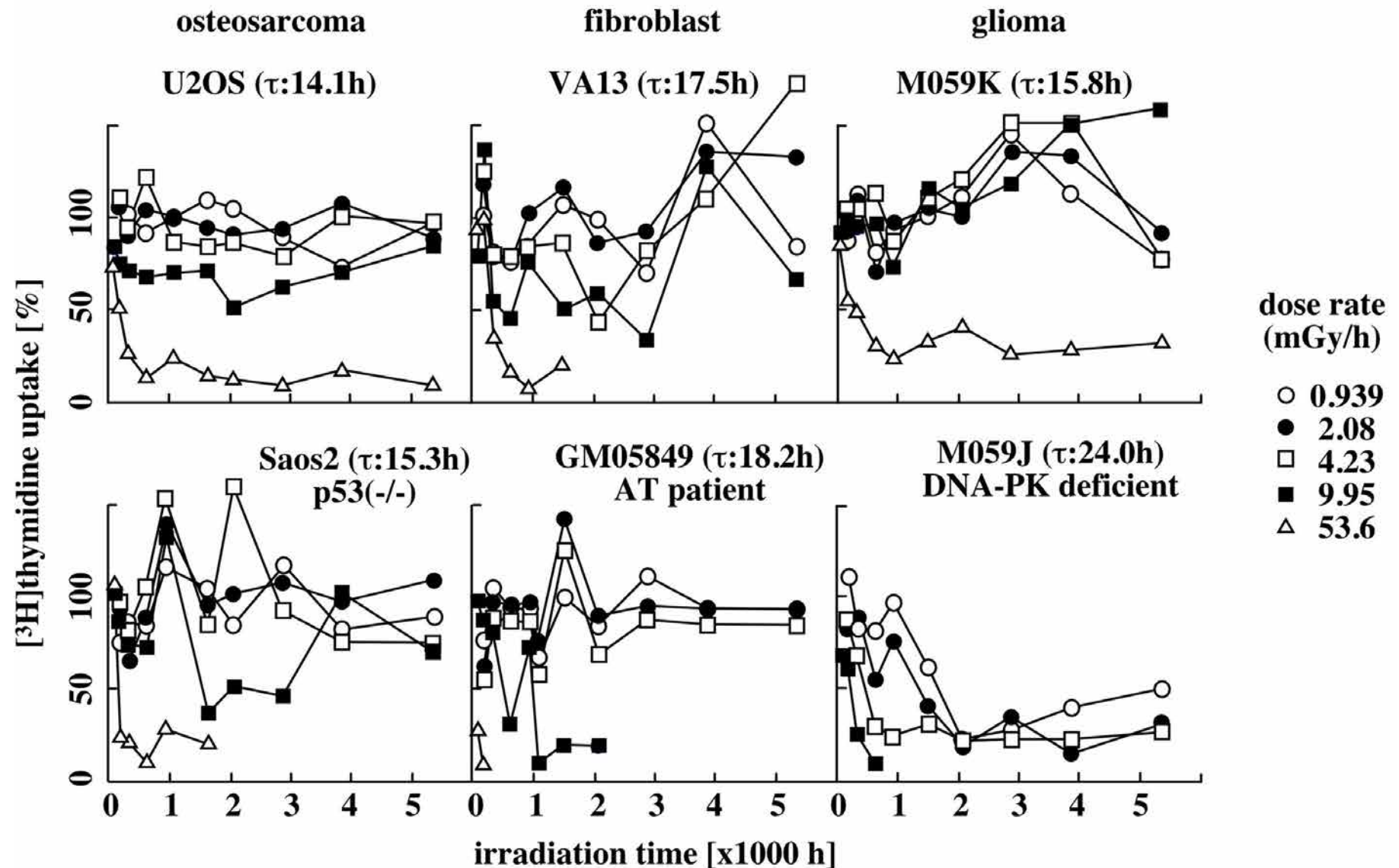
3. 低線量率・長時間照射 (0.01 Gy/h 以下、数カ月以上)

MEDは線量率によって決まり、線量率効果は増殖に依存する。

線量・線量率による規制

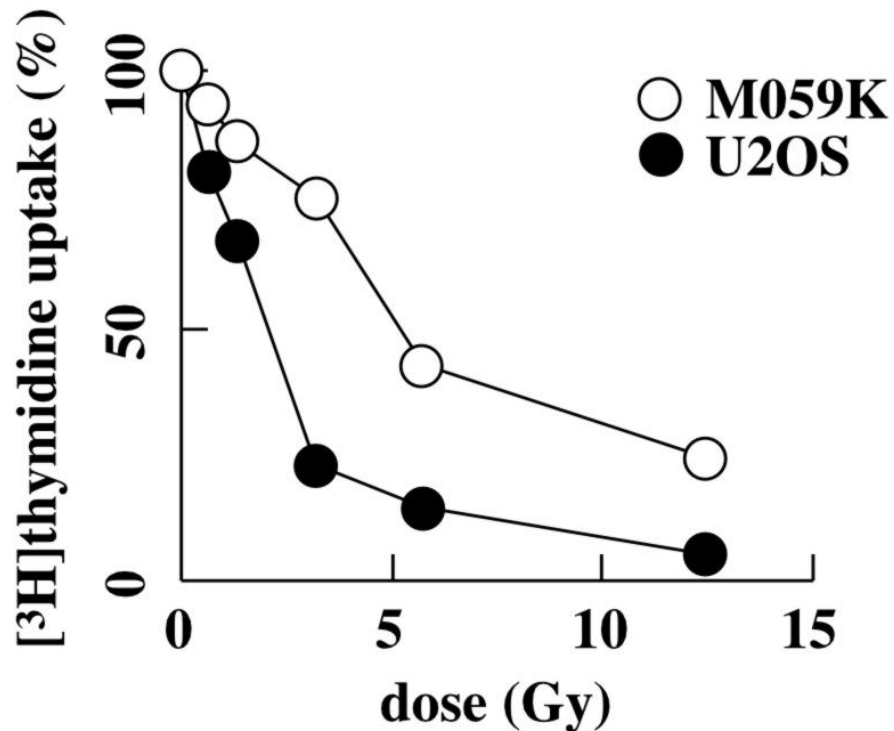


Growth Suppression of Human Cell Lines by Continuous γ -Irradiation

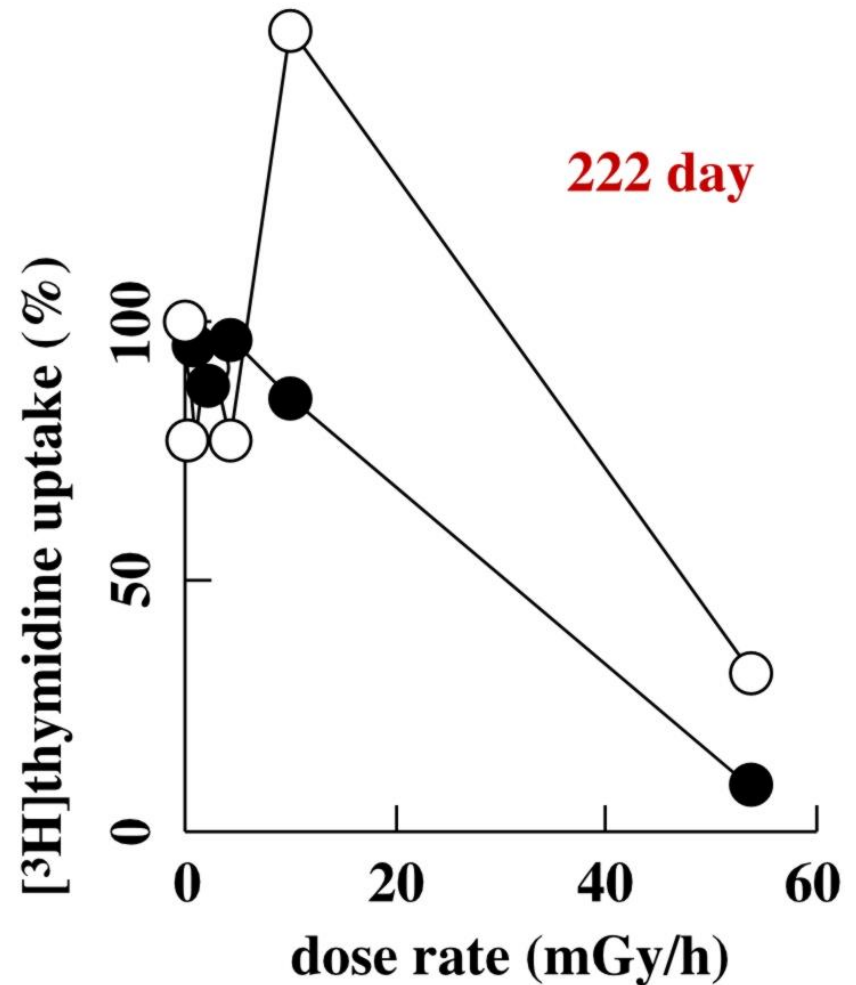


Dose/Dose Rate Response to Gamma-Rays in Growth Inhibition

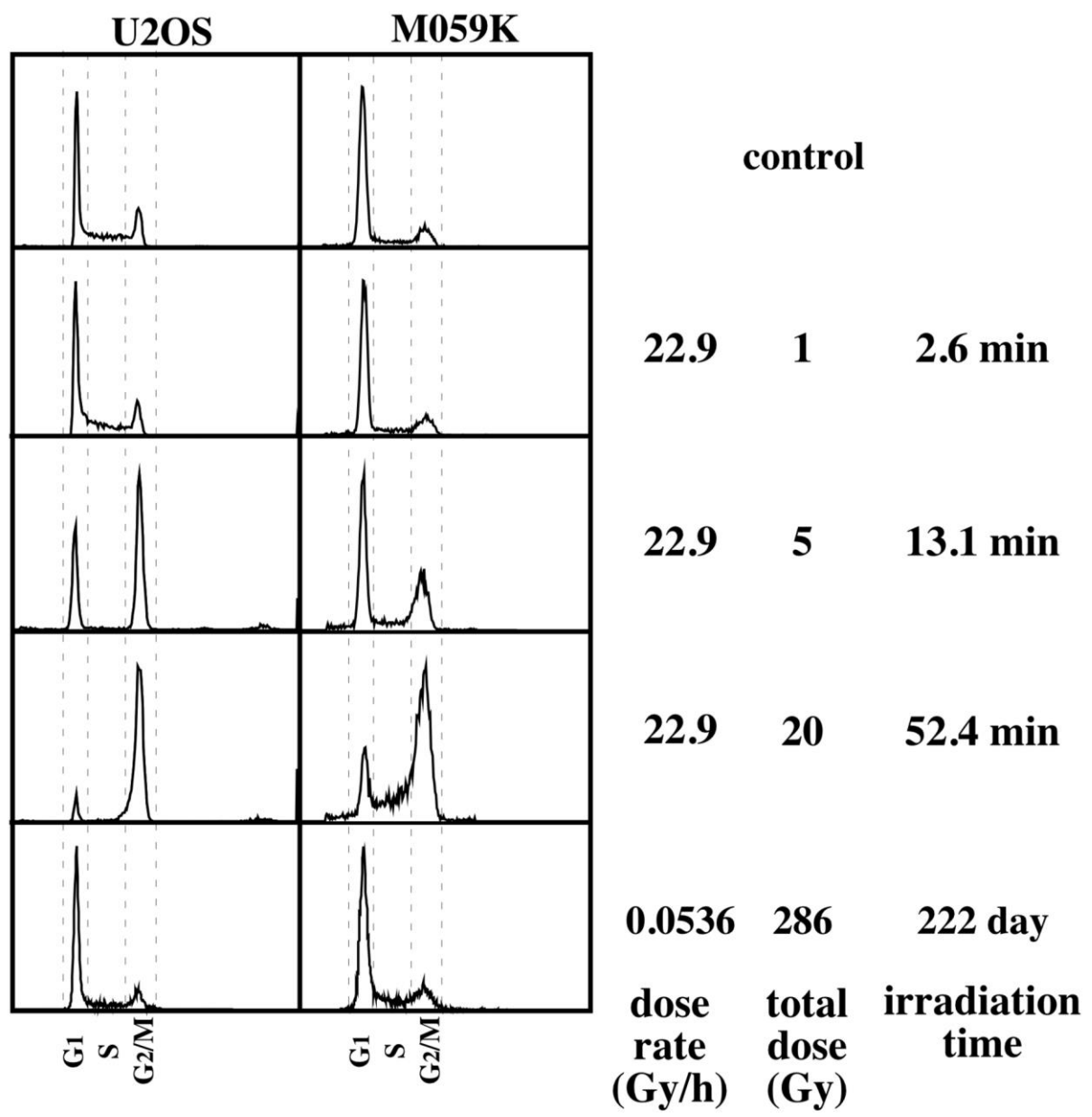
2.4 min



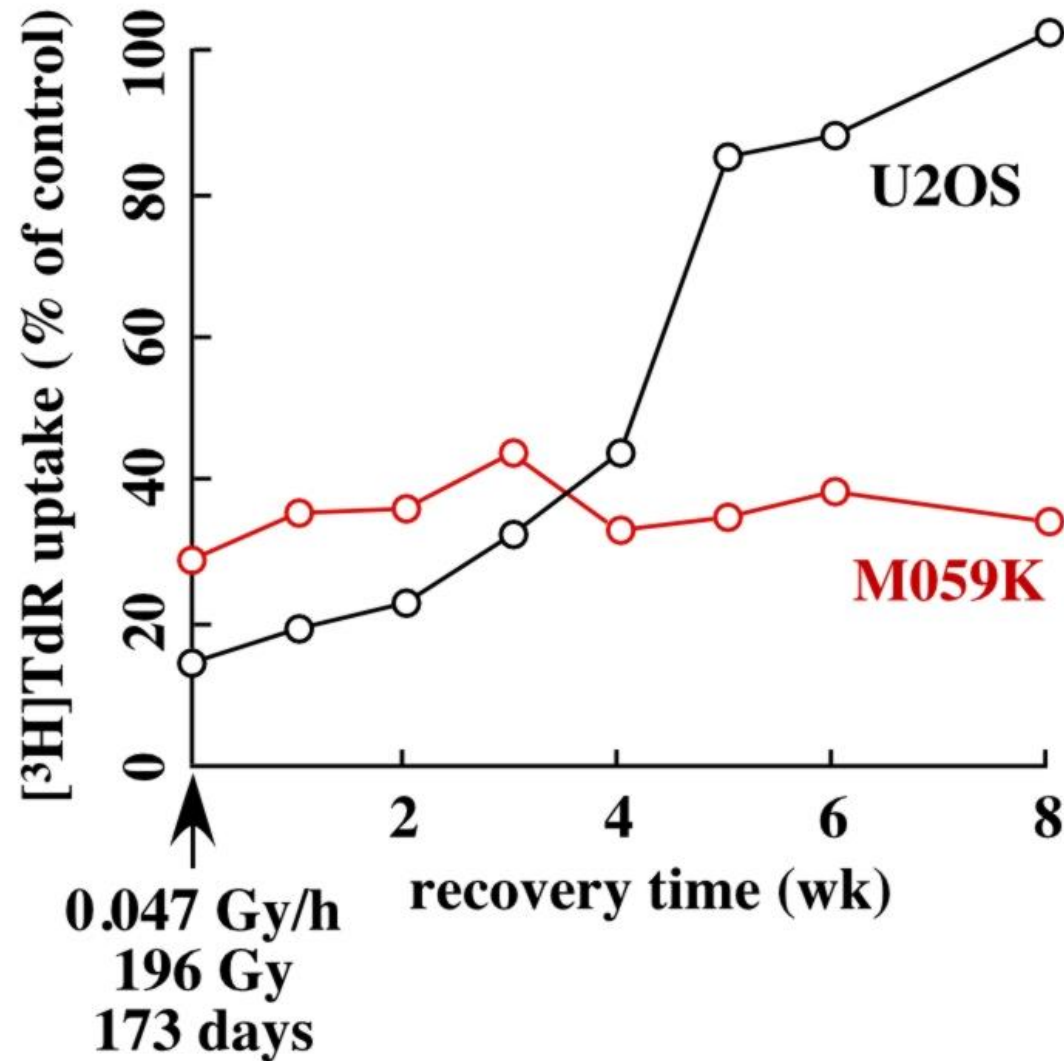
222 day



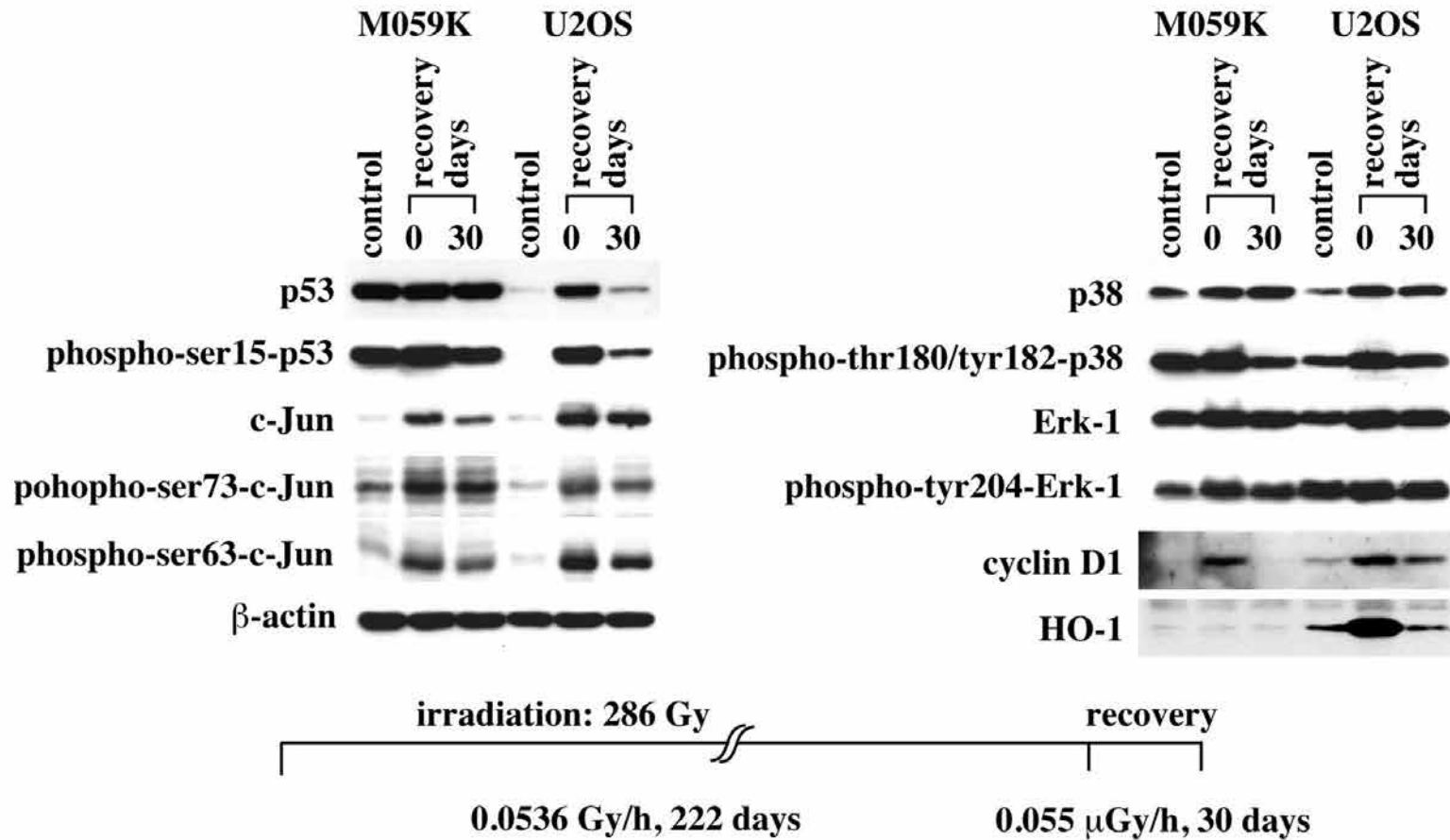
Cell Cycle Profiles of Human Cell Lines Exposed to Continuous γ -Ray



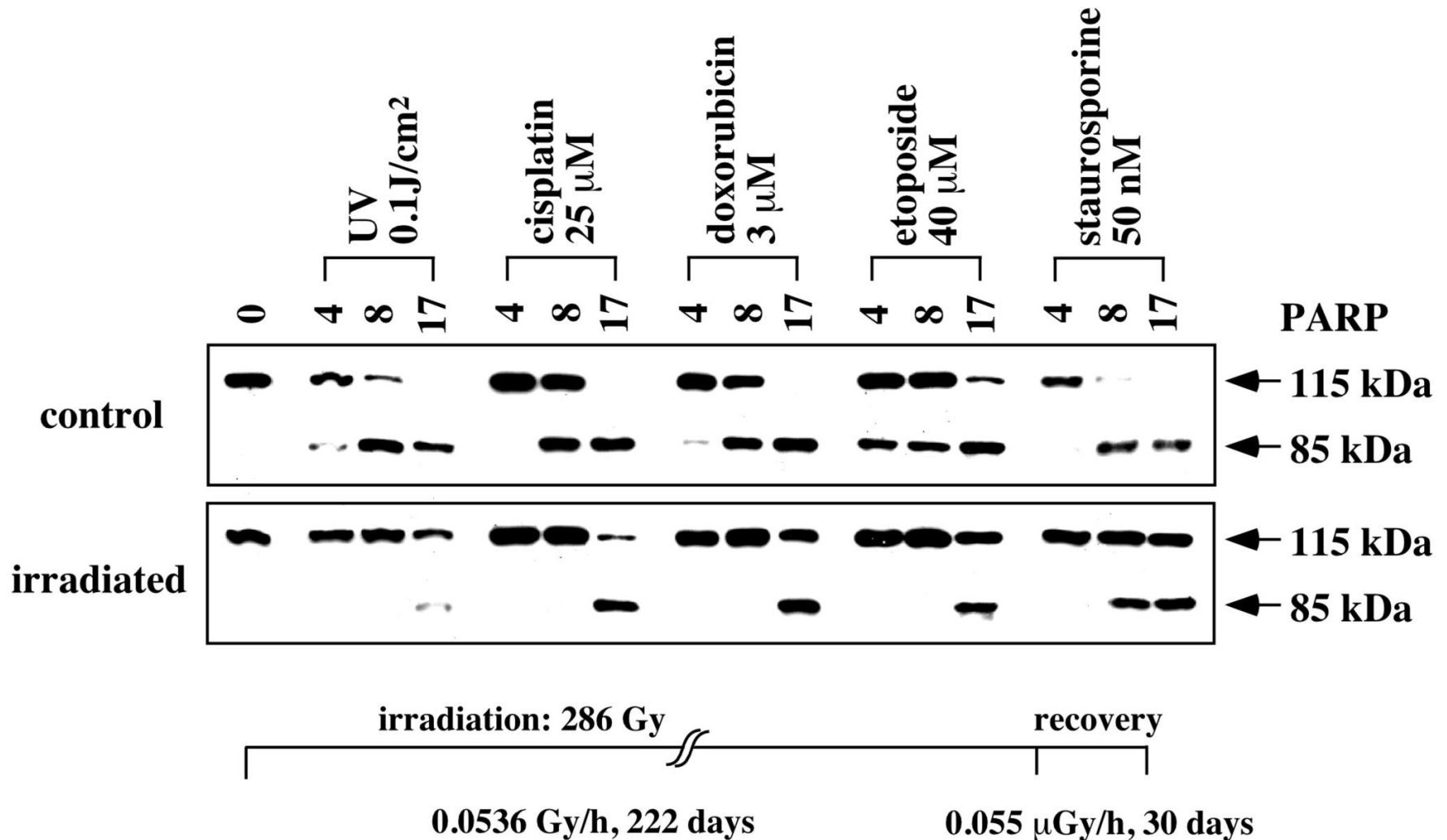
Recovery of Growth in Continuously Irradiated Cells



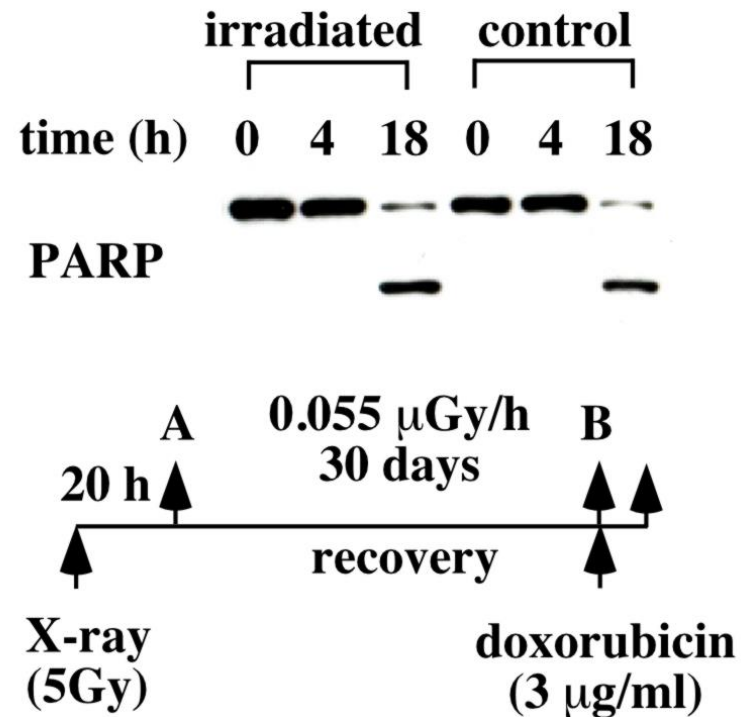
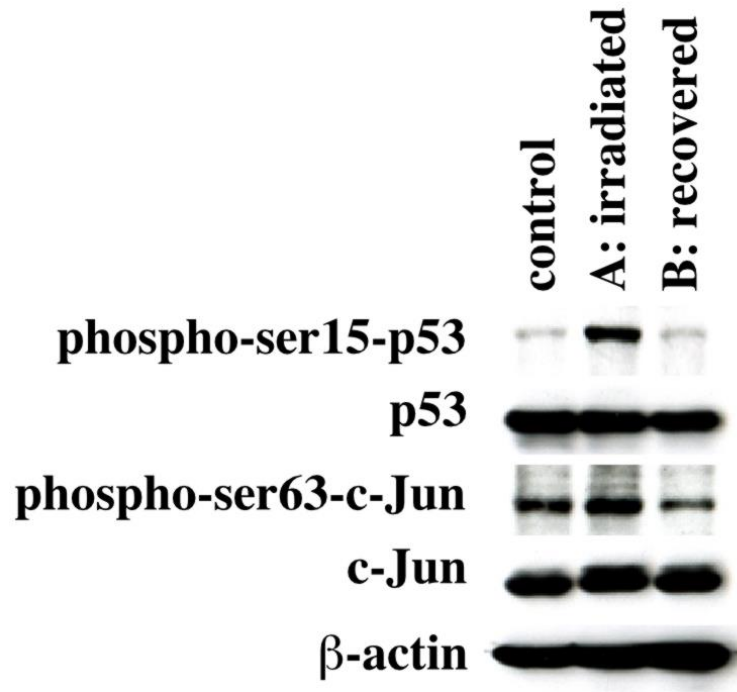
Specific Activation of c-Jun in Cells Exhibiting Delayed Growth Suppression Induced by Continuous Low dose-rate γ -Irradiation



Continuous Low Dose-Rate Irradiation Endows Apoptosis-Resistance in Human Glioma



Apoptosis Sensitivity and Expression of p53 and c-Jun in M059K Cells Irradiated with High Dose-Rate X Rays



耐性を考慮した増殖モデルの漸化式

$$U_n = 2 \cdot U_{n-1} \cdot (1-p)$$

$$A_n = 2 \cdot U_{n-1} \cdot p + 2 \cdot \gamma \cdot A_{n-1} \cdot \alpha \cdot (1-\mu)$$

$$N_n = U_n + A_n + M_n$$

$$M_n = 2 \cdot \varepsilon \cdot M_{n-1} + 2 \cdot \gamma \cdot A_{n-1} \cdot \alpha \cdot \mu$$

$$p = 1 - \exp(-k \cdot d \cdot T)$$

n: generation number

U_n : unaffected cell number

A_n : affected cell number

N_n : total cell number

M_n : revertant cell number

γ : growth suppression rate in affected cells/generation

α : survival rate in affected cells/generation

p : proportion of affected cells/generation

d : dose rate (Gy/h)

T : generation time (h)

k : coefficient

μ : proportion of revertant cells in affected cells/generation

ε : growth rate in revertant cells

まとめ

長期間連続照射した細胞は遅延性の増殖阻害を示すとともに、アポトーシスに対する耐性を獲得しており、これらにAP-1の活性化が関与することが示唆された。



放射線によるがん細胞の悪性化の獲得にAP-1が関与している可能性が示唆され、放射線治療を行う場合には線量率と照射時間を考慮した照射条件の最適化が重要であることが示唆された。