SS-therapy model for cancer treatment (がんの放射線治療に対するSSモデル)

H. Toki Osaka University (RCNP)

M. Bando Kyoto/Osaka University (RCNP)

K. Suzuki Kyoto University Hospital

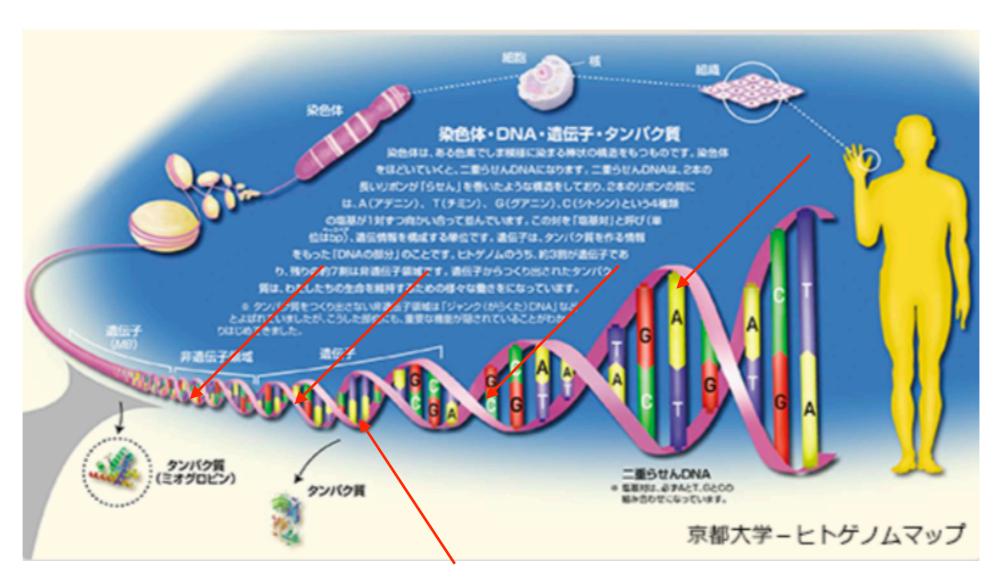
Y. Tsunoyama Kyoto University (RIRC)

話の内容

- 1。放射線の生物効果:突然変異と細胞死を引き起こす
- 2。突然変異実験とヒットモデルの紹介
- 3。実験の特徴を表現するWAM(もぐらたたき)モデルの提唱
- 3。がん治療には成長を考慮(WAM->SS)
- 4。がん治療に対するSSモデル
- 5。実験との共同研究が必要

放射線の生物効果

- 1。細胞死を引き起こす (M. Curie 1929)
- 2。突然変異を引き起こす (H. Muller 1927)



塩基対の変異―>遺伝子座の変異―>細胞死・突然変異

ヒットモデル (D. Lea1946)

$$\frac{dN}{dD} = -\alpha N$$
 (微分方程式)

$$N = N_0 e^{-\alpha D}$$

微分方程式の解

N: 生きている細胞数

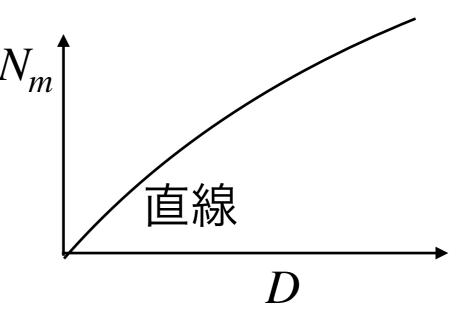
 N_0 :最初の細胞数

D:総線量 (時間の関数としなかった)

α:細胞死・突然変異を引き起こす係数

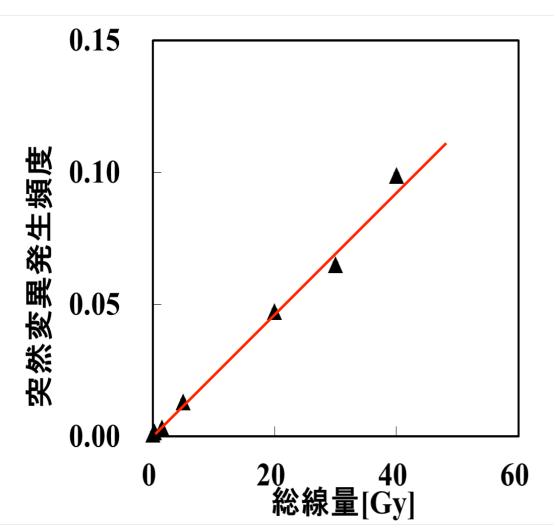
$$N_m = N_0 - N_0 e^{-\alpha D} = N_0 (1 - e^{-\alpha D})$$

Nm:細胞死・突然変異の細胞数



Mullerのハエの実験(1927)

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1946

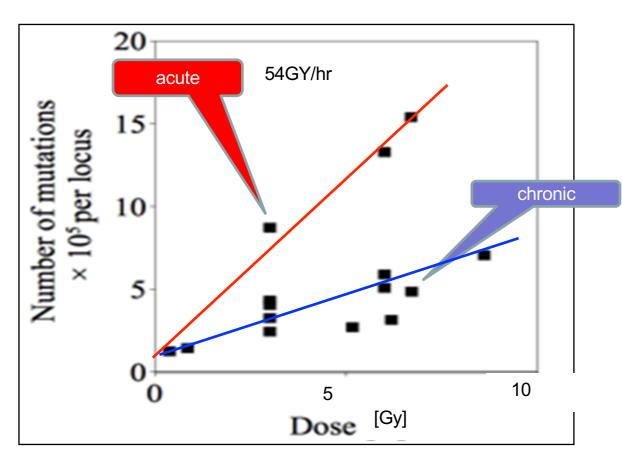




- ・突然変異発生頻度は直線的に増加
- ・放射線をあてないときでも有限の 突然変異がある (10^{-5})
- ・ヒットモデルは正しい

縦軸を遺伝子座あたりの突然変異の頻度に置き換えるには約500で割り算する必要がある。マウスの数字と同程度の大きさになる

Russellのメガマウス実験(1958)

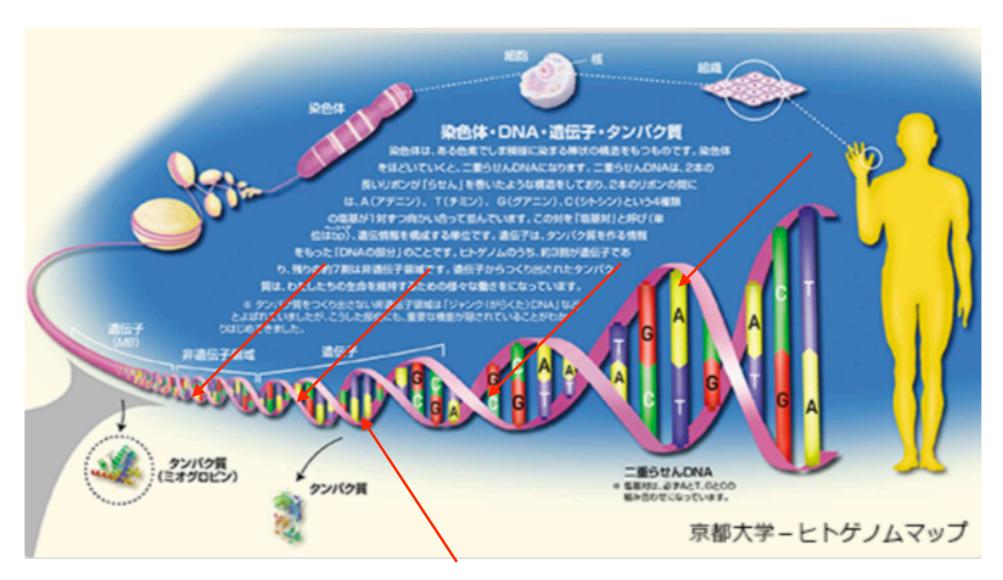


- 総線量だけではなくて線量率 にも依存している
- ・Russelは2本の直線を引いた?
- ・線量がOでも有限の突然変異
- ・ヒットモデルには合わない ???

メガマウス実験をどのように捉えるべきか!

放射線の生物効果

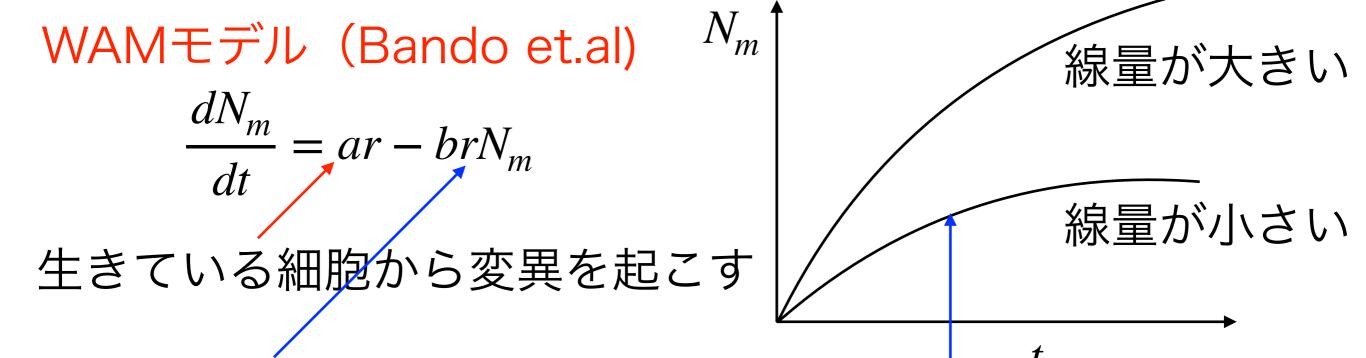
- 1。細胞死を引き起こす (M. Curie)
- 2。突然変異を引き起こす (H. Muller)



塩基対の変異—>遺伝子座の変異—>細胞死・突然変異 (遺伝子座の場所の違い)

ヒットモデルの再考(1)

- 1。これまでは生きている細胞に放射線を当てると細胞死と突然変異が起こる(独立の現象)
- 2。変異した細胞は生きている。したがって変異した細胞 に放射線を当てて細胞死を起こすと変異した細胞の数 は減少する
- 3。時間を変数とすることで競合プロセスを定量化する



変異を起こした細胞を死亡させる

もぐらたたきのように突然変異した細胞を死滅させる

ヒットモデルの再考(2)

WAM(モグラたたき)モデルのすごいところ

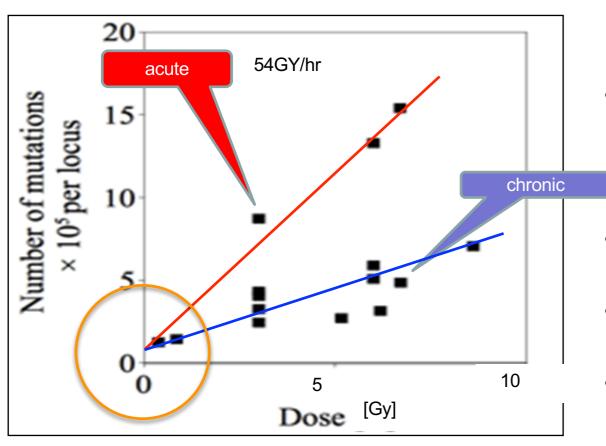
- O。放射線以外でも細胞死・突然変異の原因がある
- 1。生きている細胞に生命活動(活性酸素)により細胞死と 突然変異が起こる
- 2。変異した細胞に生命活動により細胞死を起こさせると 変異した細胞数は減少する

$$\frac{dN_m}{dt} = a_0 - b_0 N_m$$

$$a_0 - b_0 N_m = 0$$
 \to $N_m = \frac{a_0}{b_0}$ 10^{-5} Muller

定常的に突然変異している

Russellのメガマウス実験(1958)



- 総線量だけではなくて線量率にも依存している
- ・Russellは2本の直線を引いた
- ・線量がOでも有限の突然変異
- ・ヒットモデルには合わない

メガマウス実験をどのように捉えるべきか! モデリング(WAM)

WAMモデル

$$\frac{dF}{dt} = A - BF$$

$$A = a_0 + a_1 r$$

$$B = b_0 + b_1 r$$

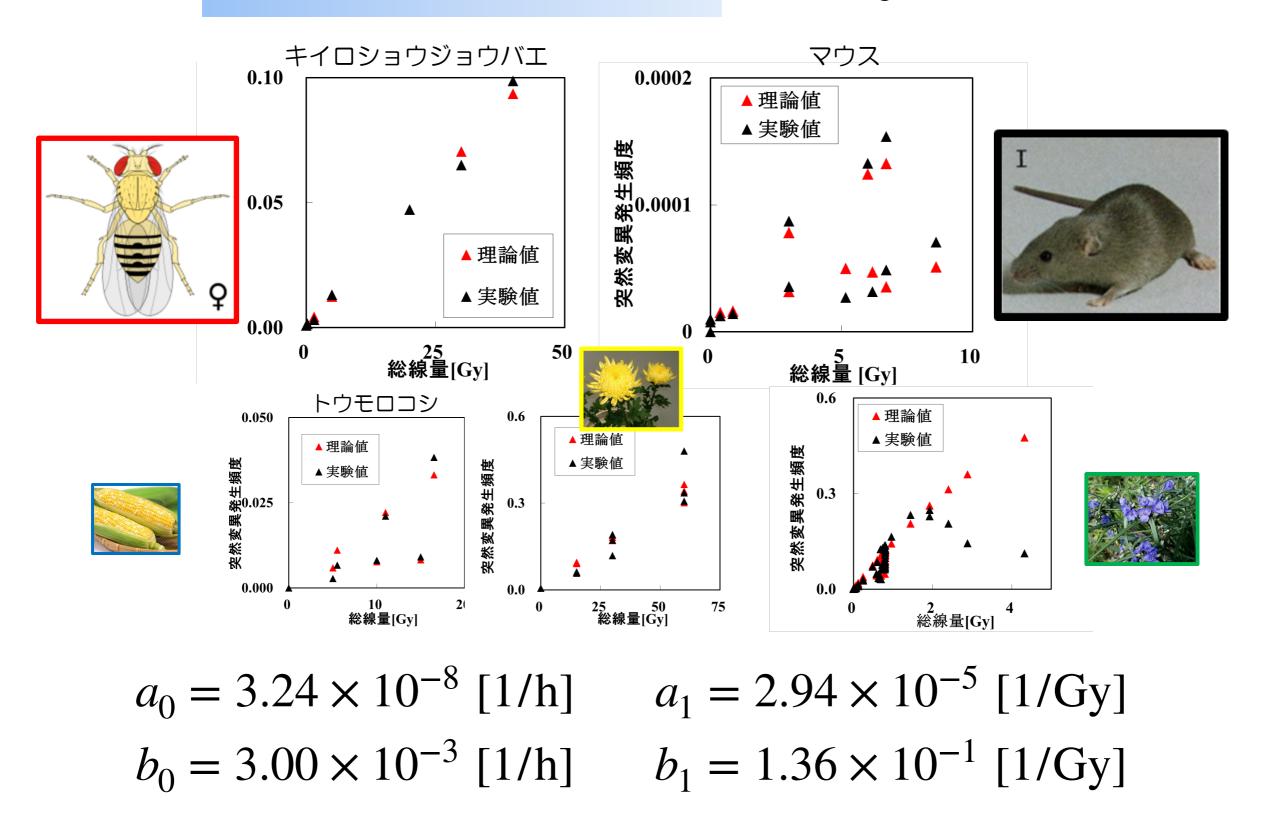
$$\uparrow$$
生命活動

突然変異を引き続き起こす項 細胞死を引き起こす項

放射線が引き起こす部分

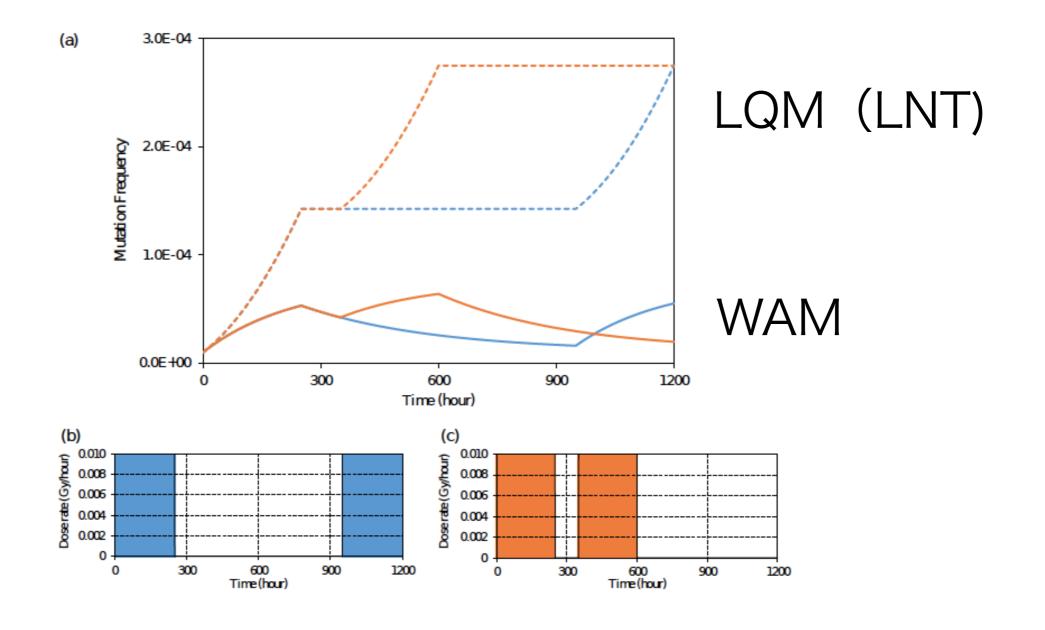
Comparison with data

Ability of WAM(2012)



WAMモデル

- 1。放射線以外の突然変異(日常)のモデル化
- 2。変異量は細胞死で減少する(蓄積しない)
- 3。自然放射線は生命活動(活性酸素)の効果の1000分の1



ヒットモデルによるがん治療の考察(3)

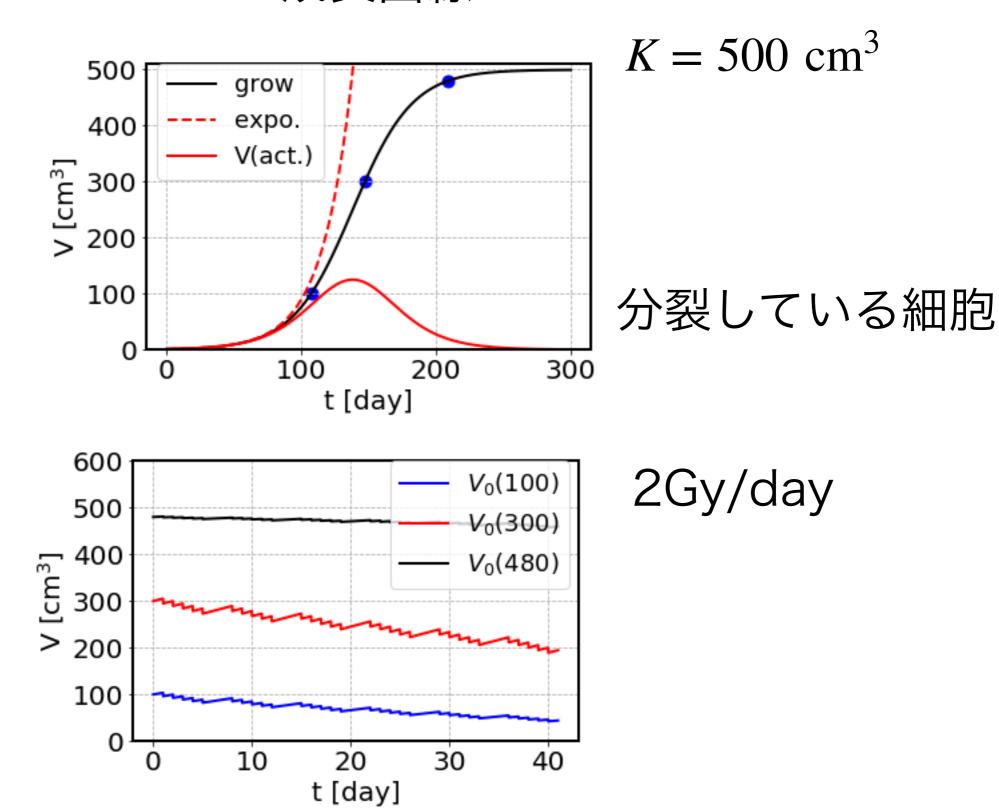
- 1。がんは生長している
- 2。がん細胞を細胞死させる
- 3。突然変異(A)の効果は小さく無視できる

$$\frac{dN_c}{dt} = (\lambda - b_0 - b_1 r) N_c \left(1 - \frac{N_c}{N_M} \right)$$
生長
生命活動死滅
有限数
放射線死滅

WAM

$$\frac{dV_c}{dt} = (\lambda - b_0 - b_1 r) V_c \left(1 - \frac{V_c}{K} \right)$$
がんの体積

成長曲線



Heiko Enderling group (2019)

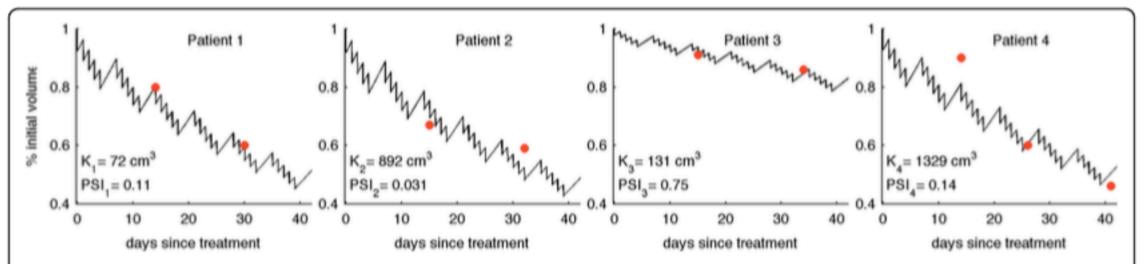
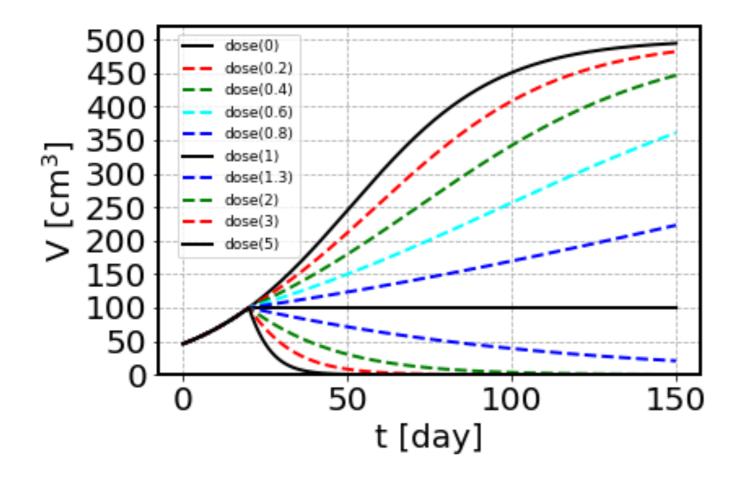


Fig. 2 Genetic algorithm-derived fits of logistic tumor growth and radiation response model predicted curves (Eqn. 1; solid black lines) to 4 NSCLC patients data (red circles; [27]) with uniform growth rate λ =0.045 and radiation induced cell death γ_{2Gy} =0.084, and patient-specific carrying capacities K_i . PS I_i : Proliferation Saturation Index for patient P_i at beginning of treatment (t=0)

Enderling groupと同じ結果を得ることができる



連続照射

こんな実験をやってくれる と嬉しい

SS-modelの結果 サバイバル曲線 10° 10° 10^{-1} Survival function Survival function 10^{-1} 10^{-2} dose(3) dose(3) 10^{-2} dose(6) dose(6) 10^{-3} dose(9) dose(9) dose(12) dose(12) dose(15) dose(15) dose(18) dose(18)

LQモデルではそれぞれのサバイバル曲線で パラメータ α , β を決める

20

D [Gy]

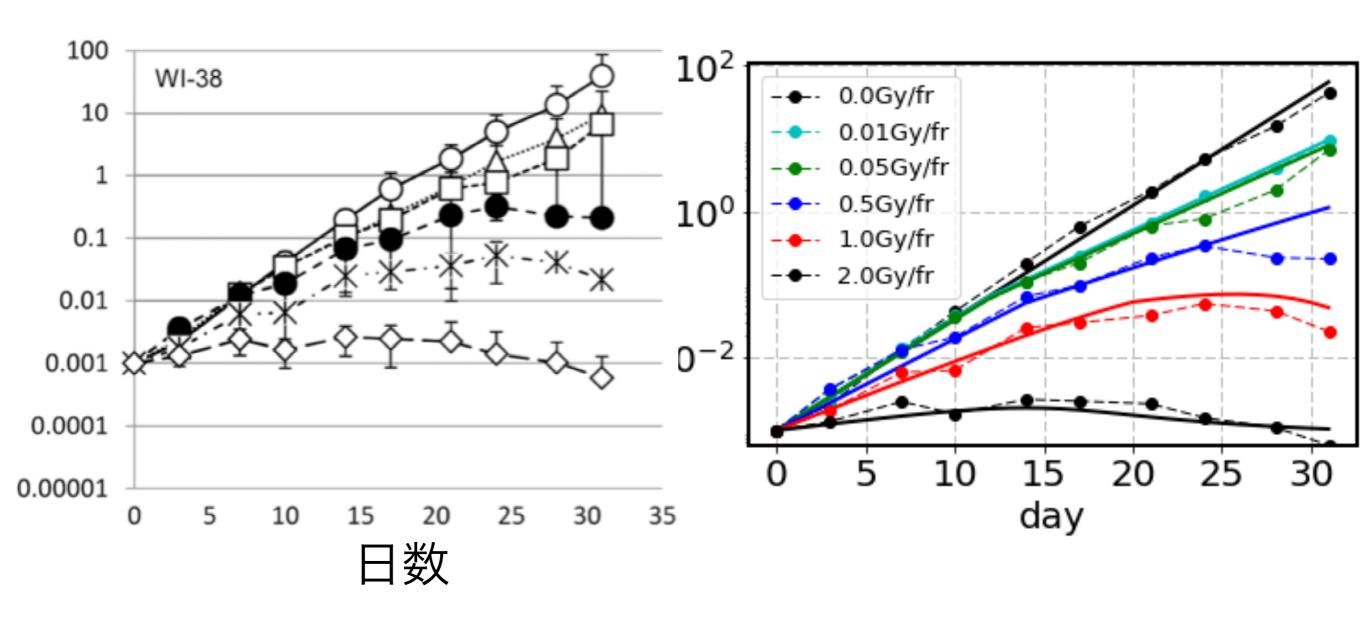
40

20

D [Gy]

40

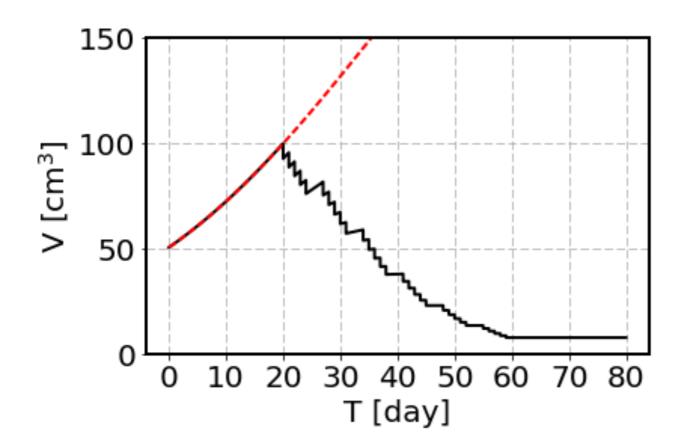
Shimura-data



- 1.00 V_m が放射線量に応じて減少する
- 2。細胞がある程度の大きさになったときに成長を弱める

SS-therapy modelでは再現できない 細胞を取り巻く環境が破壊されたと考える (ミトコンドリアのダメージ、血管のダメージ)

$$\frac{d\lambda}{dt} = -er \qquad \qquad \lambda = \lambda_0 - ert$$



治療が終わって から増加しない

まとめ

1。放射線は細胞の突然変異と細胞死を引き起こす2。これらは同時に起こっている3。がん治療には成長を考慮する必要4。放射線の細胞環境の破壊も考慮する必要

まだまだ始まったところ 1。データが必要 2。あらゆる角度からのデータが欲しい 3。共同研究を大いに期待