

マクロドジメトリとマイクロドジメトリの融合

日本原子力研究開発機構 佐藤 達彦

概要

DNA 損傷率や細胞致死率の測定など、放射線生物学で得られた知見を被ばく線量評価に反映させるためには、DNA や細胞など微視的な領域を対象としたマイクロドジメトリと、人体など巨視的な領域を対象としたマクロドジメトリの知見を融合する必要がある。そこで、本稿ではマイクロドジメトリとマクロドジメトリ、それぞれの分野でRBEの指標として利用されるLineal Energy y と LET のコンセプトの違いを説明し、両分野の知見を融合した例として、筆者らが構築した LET に代わる y を指標とした新たな生物学的線量計算手法について解説する。

1. はじめに

粒子線治療や人類の宇宙長期滞在を計画する際、陽子や重イオンなど高エネルギー荷電粒子による生物学的効果比(RBE)を考慮した線量評価が必要となる。しかし、 α 線など低エネルギー荷電粒子のRBEを表す指標として一般的に用いられているLETは、高エネルギー荷電粒子のRBEを適切に表現できない。なぜなら、高エネルギー荷電粒子は、高エネルギー電子(δ 線)の生成断面積が大きく、同じLETを持つ低エネルギー荷電粒子と比べて細胞スケールのミクロな視点で見た場合、その飛跡周辺の電離密度が低くなるからである。

そこで、マイクロドジメトリ研究の分野では、細胞やDNAサイズなど局所的な領域における電離密度を表すパラメータとして、「線エネルギー(Lineal Energy, y)」と呼ばれる量が使用されてきた。LETと y の概念の違いを図1に示す。図は、同じLETを持つ2つの放射線(例えば、3 MeV陽子と350 MeV/n炭素イオン)飛跡周辺の電離密度の違いを模式的に表しており、トラック構造の違いを的確に表現するためには、単位長さ当たりの付与エネルギー"LET"では不十分であり、単位体積当たりの付与エネルギー" y "を用いる必要があることがわかる。なお、 y は、実用上LETと比較することが多いため、単位体積当たりの付与エネルギーをその領域内の平均弦長で除した値と定義され、LETと同じく(keV/m)の単位で表すことができる。ただし、 y は確率密度分布(y 分布)で表されるため、LETのように、ある荷電粒子に対して一意的に決めることはできない。LETと y の定義に関する詳細は、ICRU Report 36を参照していただきたい。

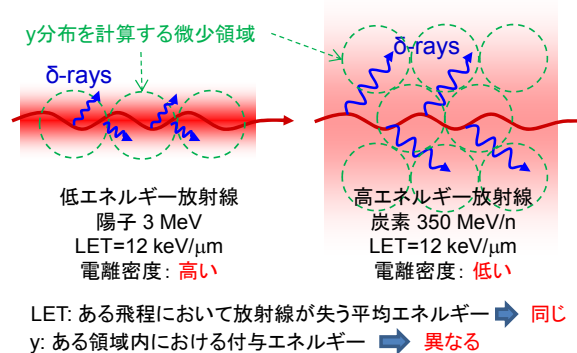


図1 LETと y の概念図

細胞やDNAスケールの微少な空間内における y 分布を精度よく計算するためには、荷電粒子の飛跡周辺のエネルギー付与構造を、 δ 線による効果も考慮して詳細に解析する必要がある。一方、粒子線治療などで利用する高エネルギー荷電粒子は、人体内で複雑な核反応を引き起こして様々な2次放射線を生成するため、その生物学的な影響を評価するためには、巨視的な空間内での放射線挙動も解析する必要がある。これらの解析のため、数多くのモンテカルロ計算コードが開発されており、それらのコードは、主にマイクロドジメトリ研究で利用される飛跡構造解析コードと、マクロドジメトリ研究で利用される汎用放射線輸送計算コードに分類できる。なお、「マクロドジメトリ」は、通常は、単に「ドジメトリ」と称されるが、本稿では、「マイクロドジメトリ」と明確に区別するため、「マクロドジメトリ」と記す。

上記2種類のコードの特徴を表1にまとめる。汎用放射線輸送計算コードは、任意の元素組成・形状を持つ物質内での放射線挙動を、核反応や電離によるエネルギー損失などを考慮しながら解析し、巨視的な空間内における付与エネルギーや放射線フラックスなどを計算することができる。しかし、それらのコードは、各電離・励起イベントが連続的に発生すると近似してエネルギー損失を計算するため、計算時間は速いが、その近似が成立しなくなる微少空間内(約 $10\mu\text{m}$ 以下)における付与エネルギー分布(y 分布)を正しく計算することはできない。一方、飛跡構造解析コードは、

表 1 飛跡構造解析と汎用放射線輸送計算コードの違い

	飛跡構造解析	汎用放射線輸送計算コード
研究分野	マイクロ ドジメトリ	マクロ ドジメトリ
代表的な 計算コード	TRACION, PARTRAC, PITS etc	PHITS, EGS, FLUKA, MCNP, GEANT, MARS etc
電離・励起の 扱い	イベント毎	連続近似
対象物質	水のみ	任意の元素・形状
核反応	考慮不可	考慮可能
*下限 エネルギー	なし	約 1 keV
**対象 スケール	約 1mm 以下	約 10 μ m 以上
***計算時間	10 ³ (秒)	10 ⁵ (秒)

* 中性子を除く
 ** 物質を 1g/cm³の水と仮定した場合
 *** 高エネルギー陽子が 1mmの水を透過するときの計算に要する時間のオーダー

荷電粒子と水との相互作用による全ての電離・励起イベントの情報（位置、付与エネルギー、反応タイプ）を特定するため、 y 分布を正確に計算することができる。しかし、飛跡構造解析は、極めて膨大な計算時間を要するため、そのアルゴリズムを汎用計算コードに直接組み込んでも、計算時間の観点から実用的な計算コードにはなり得ない。したがって、 y 分布など、マイクロドジメトリによる知見を、粒子線治療計画など、マクロドジメトリに反映させるためには、これら2種類のコードを有機的に統合する必要がある。

このような背景から、我々は、飛跡構造解析コードの結果を、数学モデルを介することにより汎用放射線輸送計算コードに効果的に組み込み、これまで不可能であった巨視的な空間内における DNA・細胞スケールの y 分布計算を可能とした。具体的には、まず、飛跡構造解析コードを用いて、いくつかの高エネルギー荷電粒子の飛跡周辺における y 分布を計算し、その結果を再現可能な数学モデルを構築した[1]。これにより、膨大な計算時間を要する飛跡構造解析を介することな

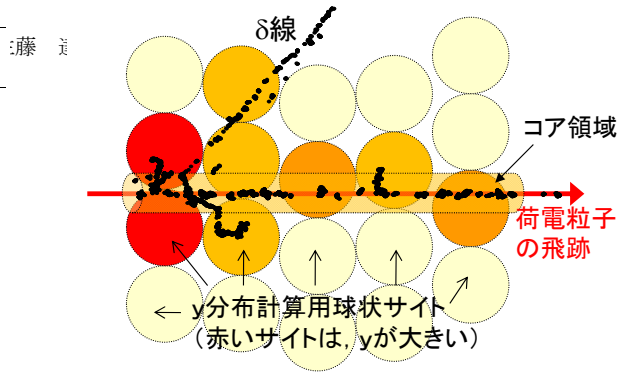


図 2 飛跡構造解析の概要

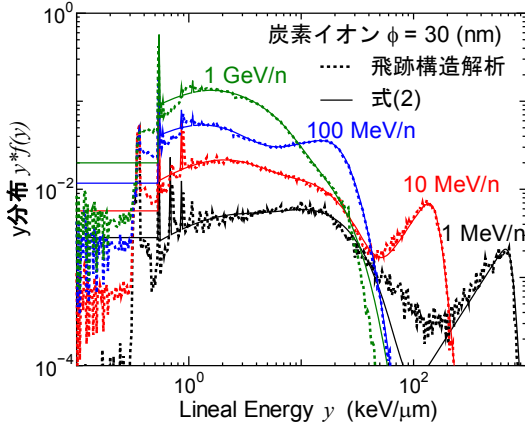
く、任意の荷電粒子の飛跡周辺における y 分布を計算可能とした。また、その数学モデルを汎用放射線輸送計算コード PHITS[2,3]に組み込み、人体内における y 分布を迅速に計算する手法を確立した。さらに、その改良した PHITS とマイクロドジメトリック運動学モデル[4,5]（以下、MK モデルと略す）を組み合わせ、 y を指標とした新たな生物学的線量評価モデルを開発した[6]。以下、その詳細について解説する。

2. 飛跡構造解析

我々が本研究を開始した当時（2005年）、幅広いエネルギーの荷電粒子の飛跡構造を解析可能な計算コードは存在しなかった。そこで、電子・光子用飛跡構造解析コード TRACEL[7]に、Chatterjee らのコアモデル[8]及び Butts らの δ 線生成モデル[9]を組み合わせ、独自の飛跡構造解析アルゴリズムを開発した。そして、そのアルゴリズムを用いて、1MeV/n から 100GeV/n までの陽子、He, C, Fe イオン飛跡周辺のエネルギー付与構造を解析した。なお、現在は、TRACEL を拡張して開発された TRACION により、荷電粒子の飛跡構造解析を直接行うことができる。TRACION に関する詳細は、放射線化学誌 89 号「重粒子線トラックと DNA 損傷（渡辺立子著）」で解説されているので、そちらをご参照いただきたい。

我々が実施した飛跡構造解析の概要を図 2 に示す。解析では、まず、荷電粒子の飛跡周辺には電離密度の高いコア領域が形成されると仮定し、その半径 r_c を Chatterjee モデル[8]に基づいて決定した。

$$r_c = 0.0116 \beta (\mu\text{m}), \quad (1)$$


 図3 飛跡構造解析及び計算式により得られた y 分布

ここで、 β は荷電粒子の光速に対する相対速度である。そして、コア内での電離密度が一定となるよう、各電離・励起イベントの位置と付与エネルギーをモンテカルロ法により決定した。次に、Buttsらの δ 線生成モデル[9]に基づいて、 δ 線の生成エネルギー及び角度をモンテカルロ法により決定した。その際、オリジナルのButtsモデルでは考慮されていない相対論的効果を考慮した。そして、その δ 線の飛跡構造をTRACELにより解析し、各電離・励起イベントの位置と付与エネルギーを決定した。

上記シミュレーションにより電離・励起の情報を詳細に決定した空間に、ある一定の直径を持つ球状のターゲット（通称「サイト」）をランダムに配置し、その中のエネルギー付与分布、すなわち y 分布を計算した。その際、サイトの直径は、1nm から $1\mu\text{m}$ まで変化させ、幅広いサイトサイズに対する y 分布を評価した。得られた結果の例として、1, 10, 100 及び 1000 MeV/n の炭素イオン飛跡周辺のサイト直径 30 nm に対する y 分布を図3に示す。図より、エネルギーが高くなるに従って y 分布が低 y 側にシフトすることが分かる。これは、一般に、高エネルギー荷電粒子ほど LET が低く、また数多くの δ 線を生成するため、その飛跡周辺の電離密度が低くなるからである。また、低エネルギーのデータには2つのピークが見られるが、これらは、高 y 側から、直接電離（コア）による寄与と δ 線による寄与である。

3. y 分布計算モデル

上記飛跡構造解析結果を詳細に解析した結果、 y 分布は、量子化した準位エネルギーによるピーク、オージェ電子によるピーク、 δ 線及び直接電離（コア）による寄与の4成分より構成されることが分かった。そこで、 y 分布を再現する計算式として、それぞれの寄与に対応する4つの項よりなる次式を提案した。

$$\begin{aligned} \varepsilon f_1(\varepsilon, \phi_s, Z, E, L) = & \sum_{i=1}^6 P_i(\phi_s, Z, E) \delta(\varepsilon_{pi}) \\ & + \frac{P_7(\phi_s, Z, E)}{\sqrt{2\pi}\Gamma} \exp\left[-\frac{(\varepsilon - \varepsilon_{p7})^2}{2\Gamma^2}\right] \\ & + \sum_{k=1}^2 \frac{\mu_k(\phi_s, Z, E) \varepsilon / w \left[\frac{j_k(\phi_s, Z, E) - 1}{j_k(\phi_s, Z, E)} \right]^{\varepsilon/w}}{[j_k(\phi_s, Z, E) - 1] \left[\frac{j_k(\phi_s, Z, E) - 1}{j_k(\phi_s, Z, E)} \right]} \\ & + \frac{A(\phi_s, Z, E) \varepsilon^2}{\exp\{B(\phi_s, Z, E)[\varepsilon - C(\phi_s, Z, E)L\phi_s]\}} \end{aligned} \quad (2)$$

ここで、 ε はサイト内の付与エネルギー、 ϕ_s はサイト直径、 Z, E, L は、それぞれ、荷電粒子の原子番号、エネルギー及びLETである。 y 分布は、式中の ε をサイトの平均弦長 $2\phi_s/3$ で除して y に変換することにより導出できる。

量子化した準位エネルギーによるピークは、 δ 関数（第1項）で表され、 P_i 及び ε_{pi} は、それぞれ、ピークの大きさ及び準位エネルギーを示す。オージェ電子によるピークは、ガウス分布（第2項）で表されると仮定し、 P_7, Γ 及び ε_{p7} は、そのガウス分布の高さ、幅、ピークエネルギーを示す。 δ 線及び直接電離による寄与は、それぞれ、変形した2つのポアソン分布（第3項）及びフェルミ分布（第4項）により表されると仮定した。第3項中の w は、1 イベント当たりの平均電離エネルギーを表す。この式に対する詳しい説明は、文献[1,6]に記載されている。

式(2)中の P, μ, j, A, B, C は、サイトサイズ ϕ_s や荷電粒子の原子番号 Z 及びエネルギー E に依存したパラメータであり、それらの数値は、飛跡構造解析により得られた各条件に対する y 分布を最小自乗フィッティングすることにより決定した。得られたパラメータを式(2)に代入して計算した y 分布を図3に併せて示す。図より、提案した計算式は、飛跡構造解析により得られた y 分布を的確に再現できることが分かる。また、図3に示した条件以外にも、様々な照射条件に対して計算式の信頼性を検証した結果、式(2)を用いれば、任意の荷電粒子、サイトサイズに対する y 分布を飛跡構造解析と同等の精度で導出可能であることが分かった。

4. PHITS を用いた y 分布計算

PHITSは、巨視的な体系内における100GeVまでの陽子、中性子、重イオンなどの挙動を解析可能な汎用放射線輸送計算コードである。任意の元素組成、形状の物質中の放射線挙動を、核反応や電磁場による影響まで考慮して解析できるため、加速器の遮へい設計、放射線治療の線量評価、宇宙開発分野などで幅広く利用されている。しかし、PHITSは、荷電粒子の電離エネルギー損失計算に連続近似を用いるため、サイトサイズが $10\mu\text{m}$ 以下の領域に対する y 分布を正確に計算することはできなかった。

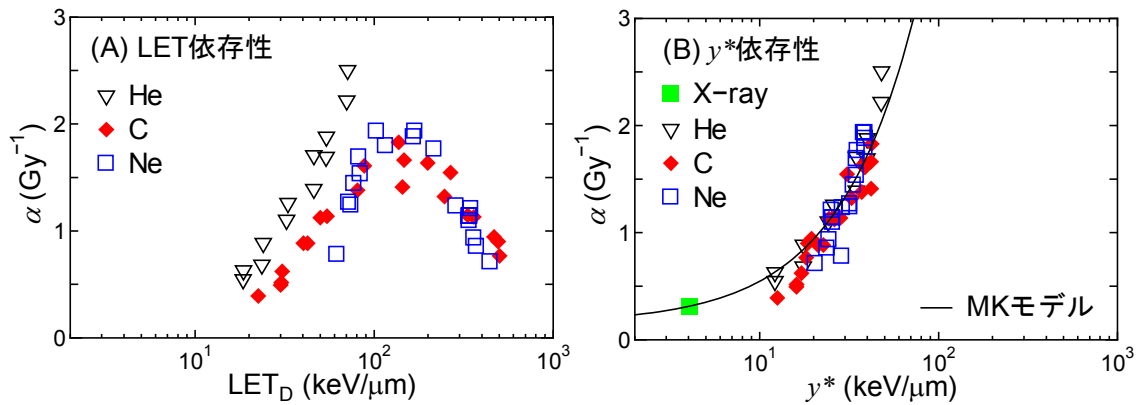


図4 HSG細胞の重イオン照射に対する細胞生存率とLET及び y^* の関係

そこで、式(2)に基づく y 分布計算モデルをPHITSに組み込み、現実的な計算時間内で y 分布を計算する機能を追加した。その具体的な方法は、文献[6]に記載されている。この成果により、これまで計算することのできなかった巨視的な体系内における y 分布が計算可能となり、従来、LETの関数として解析されてきた様々な生物実験データを、より厳密な指標である y 分布を用いて再解析することが可能となった。

PHITSの y 分布計算機能を応用した例として、古澤らにより測定された、種々の重イオン照射に対するHSG細胞の生存率曲線[10]に対する再解析結果を紹介する。この実験データは、HIMACの治療効果推定モデル構築にも利用された極めて重要なデータであるが、その生存率曲線は、LETだけでなく、イオン種にも依存することが知られていた(図4A参照)。そこで、改良したPHITSを用いて、その照射細胞位置における y 分布を計算し、生存率曲線の y 依存性について検討した。その際、 y は確率密度分布であり、図4のX軸として直接利用することはできないため、得られた y 分布にMKモデル[4,5]を組み合わせ導出した y^* 値(高電離密度放射線のOverkill効果を補正した線量平均 y 値)を、生存率曲線の依存性を表す指標とした。詳細な解析方法は、文献[11]を参照していただきたい。

図4に、照射細胞の生存率曲線をLQモデルでフィッティングして導出した α 値と、細胞位置における線量平均LET(LET_D)及び y^* の関係を示す。図より、LETを指標としたグラフには明らかに見られたイオン種依存性が、 y^* を指標としたグラフではほとんど見られないことが分かる。これは、同じLETでも、軽いイオンの方が速度が遅いため、 δ 線生成による電離密度の分散が小さく、重いイオンと比較して電離密度が大きくなるためである(すなわち、軽いイオンの方が、 y 分布が高 y 側に偏っている)。したがって、電離密度そのものを表す y を使えば、このような問題は生じず、

細胞生存率を一意的に表すことができる。また、図4B中の曲線は、MKモデルにより予測した α 値であり、X線照射による結果を含め、測定値を良く再現することが分かる。これらの成果から、改良したPHITSとMKモデルを組み合わせれば、 y^* を唯一の指標として、任意の放射線照射による細胞生存率を簡便かつ正確に計算できることが分かった。

5. PHITSを用いた生物学的線量評価

粒子線治療では、その治療効果を推定するため、患者体内における生物学的線量を評価する必要がある。生物学的線量は、一般に、物理線量と、その場における細胞生存率に対するRBEの積で表される。物理線量は、汎用放射線輸送計算コードを用いた巨視的な放射線挙動解析により評価可能である。また、細胞生存率に対するRBEは、前節で記述したように、その場における y 分布にMKモデルを適用して計算可能である。そこで、我々は、改良したPHITSとMKモデルを組み合わせ、新たな生物学的線量評価モデルを構築した。

構築した生物学的線量評価モデルは、汎用放射線輸送計算コードPHITSを利用するため、ビーム上流の機器や人体内で発生する2次放射線の寄与を含めた生物学的線量の評価が可能である。また、PHITSは、患者個人のCTデータから作成したボクセルファントムと呼ばれる人体モデルをシミュレーション体系内に組み込むため、腫瘍部位の生物学的線量のみならず、正常部位の2次発ガンなど、確率的影響に対するリスクの指標となる各臓器の線量当量を、患者個人の体型に基づいて計算することも可能である。これらの特徴を生かし、我々は、HIMACにおける治療で頻繁に利用する炭素290MeV/n Spread-Out Bragg Peak (SOBP)ビームを日本人男性ボクセルファントムJM[12]に照射したときの物理線量、生物学的線量及び線量当量を計算した。

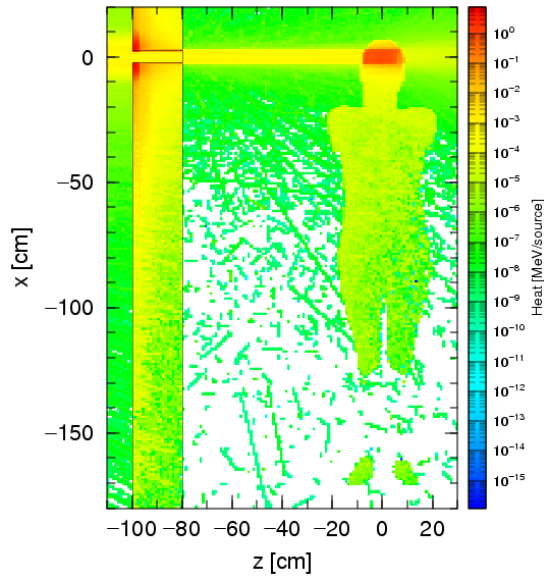


図5 重粒子線治療場を模擬した PHITS シミュレーションによる患者付近の物理線量分布。左がビームコリメータで、右が患者を表しており、ターゲットは脳と仮定した。

計算結果の例として、患者付近における xz 平面上の物理線量空間分布を図5に示す。図より、数多くの2次放射線がビーム上流側で発生しているが、そのほとんどが、コリメータにより遮へいされていることが分かる。したがって、この照射体系の場合、患者体内の物理線量は、ターゲット臓器である脳の付近に極めて集中している。

また、この図からは読み取れないが、腫瘍部位付近における生物学的線量を詳細に解析した結果、SOBP領域では、10%程度ではあるが、深部になるほど生物学的線量が小さくなることが分かった。これは、現在HIMACで採用している生物学的線量評価モデルと、我々が構築したモデルの差に起因するものと思われる。この解析に対する詳細は、文献[6,13]に記載されている。

6. まとめ

飛跡構造解析コードと汎用放射線輸送計算コードを有機的に統合し、巨視的な空間内における微視的な y 分布を迅速に計算可能な手法を構築した。また、構築した計算手法を用いて、これまでLETの関数として表現されていた重イオン照射細胞生存率に対する実験データを再解析し、細胞生存率の依存性を表す指標として、 y がLETよりも優れていることを明らかにした。さらに、構築したモデルとMKモデルを組み合わせ、 y^* 値をRBEの指標とした新たな生物学的線量評価モデルを開発した。

今後は、これまでLETの関数として表現されてきた様々な実験データ（ラジカル生成のG値、DNA損傷数、染色体異常発生率など）を y の関数として再解析

し、その依存性を再現可能なモデルを構築したいと考えている。そのためには、実験者と計算者、物理学者と化学者と生物学者が、それぞれの研究分野の枠を越えて協力する必要があり、本稿が、その新たな研究枠組みを作るきっかけとなれば幸いである。

謝辞

本稿の執筆及び本稿で解説した計算モデルを開発するにあたり多大なご協力をいただきました日本原子力研究開発機構の渡邊立子氏、放射線医学総合研究所の加瀬優紀氏、古澤佳也氏、高度情報科学技術研究機構の仁井田浩二氏に深く感謝いたします。また、人体ボクセルファントムを用いたPHITSシミュレーションを実施するにあたり、多大なご協力をいただきました日本原子力研究開発機構の佐藤大樹氏、佐藤薫氏、遠藤章氏に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) T. Sato et al. *Radiat. Prot. Dosim.* **2006**, 122, 41.
- 2) H. Iwase et al. *J. Nuc. Sci. Technol.* **2002**, 39, 1142
- 3) K. Niita et al. *Radiat. Meas.* **2006**, 41, 1080.
- 4) R.B. Hawkins, *Radiat. Res.* **2003**, 160, 61.
- 5) Y. Kase et al. *Radiat. Res.* **2006**, 166, 629.
- 6) T. Sato et al. *Radiat. Res.* **2009**, 171, 107.
- 7) H. Tomita et al. *Radiat. Environ. Biophys.* **1997**, 36, 105.
- 8) A. Chatterjee and H.J. Schaefer, *Radiat. Environ. Biophys.* **1976**, 13, 215.
- 9) J.J. Butts and R. Katz, *Radiat. Res.* **1967**, 30, 855
- 10) Y. Furusawa et al. *Radiat. Res.* **2000**, 154, 485.
- 11) T. Sato et al. *Radiat. Prot. Dosim.* submitted.
- 12) K. Sato et al. *Radiat. Prot. Dosim.* **2007**, 123, 337.
- 13) 佐藤達彦他, *放射線科学* **2009**, 52(2), 47.