

日本学士院賞 受賞者 白土博樹



略歴	生年	専攻学科学目
	昭和三二年三月	医学・医理工学
	昭和五六年三月	
	同 五六年六月	
	同 六一年四月	
	同 六一年一〇月	
	同 六二年一〇月	
	平成 二年九月	
	同 五年四月	
	同 一〇年六月	
	同 一八年一〇月	
	同 二一年二月	
	同 二七年四月	
	同 二九年四月	
	令和 二年四月	

北海道大学医学部医学科卒業  
北海道大学医学部附属病院研修医  
北海道大学医学部助手  
カナダ・ブリティッシュ・コロンビア大学客員臨床研究員  
英国クリスチイ病院ホルトラジウム研究所客員臨床研修医  
医学博士  
北海道大学医学部附属病院講師  
北海道大学医学部助教  
北海道大学大学院医学研究科教授（平成二九年三月まで）  
最先端研究開発支援プログラム中心研究者（内閣府）  
北海道大学デイスティンディングイッシュユトプロフェッサー（現在に至る）  
北海道大学大学院医学研究科教授（現在に至る）  
北海道大学大学院医理工学院長（令和三年三月まで）  
北海道大学大学院医学研究科医理工学グローバルセンター長（令和四年三月まで）

## 医学博士白土博樹氏の「がんの動体追跡 放射線治療・粒子線治療に関する医理工 学研究」に対する授賞審査要旨

がんの放射線治療では、「如何にして周囲の正常細胞に当たる放射線の量と範囲を減らし、がんだけに放射線を集中するか」ということが、治療戦略上重要となる。白土博樹氏は、過去の放射線治療成績と小動物実験結果から、大線量を短期間に正確にがん集中して照射することの医生物学的妥当性を示したうえで、ヒトへのX線治療の空間的・時間的精度を高める動体追跡放射線治療を開発し、呼吸や腸動などによるがんの動きに関する新知見を発表した。さらに大型のがんへの線量集中性に優れる動体追跡粒子線治療を開発し、これらの医療機器・技術を国内の保険診療に繋げる一方、海外の世界最高峰の大学病院・医療機関等にも普及させた。

一、生体組織にX線一回照射で安全に照射できる線量は直径1cm程度以下で急激に上昇することを、過去のヒト皮膚放射線治療の解析と、ラット脊髄照射実験の結果を説明できる「細胞遊走による体積効果モデル」から示した。

二、小型脳腫瘍等への±1mmの精度での一回大線量照射のために、プログラムを自主開発し、国産初の脳定位放射線治療システムの製品化につなげ、X線の脳一回照射の安全性と効果を発表した。転移性脳腫瘍への多施設共同無作為比較試験を行い、その成果は世界各国の治療ガイドラインにて活用されている。

三、「体内で呼吸や腸動などで動いている臓器に発生したがんにどのように正確に放射線を集中するか？」という課題に対し、白土氏は、放射線治療中の二方向の直交X線透視撮影で、がん近傍に留置した1・5―2mmの金マーカーを○・○三三秒毎にリアルタイムパターン認識技術で自動認識し、計画した三次元位置に金マーカーが位置している間だけ治療用放射線の同期照射を行う治療を考案、全世界で初めて有効な解決策を示し、本治療法を動体追跡放射線治療 (real-time tumor tracking radiation therapy) と命名した。

四、動体追跡X線治療装置を国内医療機器製造業者と共同開発し、呼吸や腸動などで動く臓器に発生したがんへの照射の位置精度を±1・〇―1・2・0mmに高め、周囲正常組織への無駄な照射範囲を三分の一から四分の一に抑え、先進医療を経て保険収載に結び付けた。同装置を利用して北海道大学病院で一四七三例（令和三年九月時点）の初期の肺がん・肝がん・前立腺がん等を治療し、体内の動きに関する様々な新知見を発表し、従来のX線治療よりも少ない有

害反応（副作用）で手術に匹敵する成績を挙げた。同技術は白土氏が代表者の先端医療開発特区（スーパースペシャル特区）の指定を受け、現在も国内大学病院等一五施設で高精度X線治療に利用されている。

五. 動体追跡X線治療装置では、体内の金マーカーの位置を〇・〇三秒毎に自動的に把握することで、世界で初めて三次元的移動の軌跡を解析可能とし、海外からの研究者が数多く北海道大学を訪れ共同研究を行った。以前は知られていなかった「腫瘍の動き」に関する新知見が次々と得られ、代表論文は「臓器の動き (Organ motion)」をキーワードとした場合に、腫瘍学分野で世界一位の引用数の論文となり、多くの医療従事者のための教科書で引用された。

六. 大きな腫瘍にも対応できるように、動体追跡技術と粒子線治療技術との融合を目指して、X線透視装置二台を粒子線治療装置に内在化し、粒子線治療装置全体の体積を従来の五〇％に縮小、コストも下げられる小型動体追跡スポットスキヤン型陽子線治療装置を考案した。本装置の共同開発を最先端研究開発支援プログラムにおいて国内医療機器製造業者と行い、先進医療を経て、保険収載に結び付けた。

七. 動体追跡X線治療装置で得られた過去のヒトの体内のがんの動きのデータをもとに、粒子線加速器自体の制御方法を決定する特許を同国内医療機器製造業者と北海道大学理工系研究者と共同で取

得した。本特許は、その年の我が国の最高の特許に与えられる恩賜・発明賞を平成二九年に受賞した。

八. 動体追跡陽子線治療装置は、米国ジョンズホプキンス大学病院・シンガポール国立がんセンター等の世界最高峰の二病院に導入された。続いて、動体追跡技術と重粒子線治療技術を融合した装置が他の国内外の二病院に導入された。

九. 今後の動体追跡放射線治療・粒子線治療技術の全世界での安全な発展のために、国際電気標準会議 (IEC) に同技術に関する国際規格を提案し、TR62926として承認・発行された。

十. 平成二九年に放射線医療機器の研究開発を行える人材育成を目的とした大学院医理工学院を北海道大学に開講し、スタンフォード大学や上記医療機関と連携し、国際性豊かな若手医理工学研究者の人材育成を始めている。

このようにして白土氏が、積み重ねてきた過去約二〇年間の研究活動において発表した原著論文のうち、引用数上位一％は八編、上位一〇％は六八編 (Web of Science, 令和三年九月一四日) にのぼり、世界の医学会に大きな影響を与えているといえる。また、白土氏はこれらの医理工学研究全体を通し、発案、産学連携研究・開発・薬機承認・保険収載までの橋渡し研究、国際規格の提案、若手研究者の人材育成に貢献し、先導的役割を果たした。

総論

1. Shirato, H, Onimaru, R, Fujino, M, and Onishi, H: Stereotactic Radiotherapy and Gated Therapy. pp. 435-445. In *Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer* (Ed. Jeremic, B) Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2005.

論文

1. Shirato, H, Gupta, NK, Jordan, TJ, and Hendry, JH: Lack of late skin necrosis in man after high-dose irradiation using small field sizes: experiences of grid therapy. *Br. J. Radiol.*, 63; 871-874, 1990.
2. Shirato, H, Suzuki, K, Nishioka, T, Kamada, T, Kagei, K, Kitahara, T, Morisawa, H, and Tsujii, H: Precise positioning of intracranial small tumors to the linear accelerator's isocenter, using a stereotactic radiotherapy computed tomography system (SRT-CT). *Radiother. Oncol.* 32; 180-183, 1994.
3. Shirato, H, Mizuta, M, and Miyasaka, K: A mathematical model of the volume effect which postulates cell migration from unirradiated tissues. *Radiother. Oncol.* 35; 227-231, 1995.
4. Shirato, H, Shimizu, S, Shimizu, T, Nishioka, T, and Miyasaka, K: Real-time tumour-tracking radiotherapy. *Lancet* 353; 1331-1332, 1999.
5. Shirato, H, Shimizu, S, Kiamura, K, Nishioka, T, Kagei, K, Hashimoto, S, Aoyama, H, Kunieda, T, Shinohara, N, Dosaka-Akita, H, and Miyasaka, K: Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48; 435-442, 2000.
6. Shirato, H, Shimizu, S, Kunieda, T, Kiamura, K, van Herk, M, Kagei, K, Nishioka, T, Hashimoto, S, Fujita, K, Aoyama, H, Tsuchiya, K, Kudo, K, and Miyasaka K: Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated

- radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48; 1187-1195, 2000.
7. Seppenwoolde, Y, Shirato, H, Kiamura, K, Shimizu, S, van Herk, M, Lebesque, JV, and Miyasaka K: Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 53; 822-834, 2002.
  8. Kiamura, K, Shirato, H, Seppenwoolde, Y, Onimaru, R, Oda, M, Fujita, K, Shimizu, S, Shinohara, N, Harabayashi, T, and Miyasaka, K: Three-dimensional intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 53; 1117-1123, 2002.
  9. Shirato, H, Harada, T, Harabayashi, T, Hida, K, Endo, H, Kiamura, K, Onimaru, R, Yamazaki, K, Kurachi, N, Shimizu, T, Shinohara, N, Matsushita, M, Dosaka-Akita, H, and Miyasaka, K: Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56; 240-247, 2003.
  10. Shirato, H, Seppenwoolde, Y, Kiamura, K, Onimaru, R, and Shimizu, S: Intrafractional tumor motion: lung and liver. *Semin. Radiat. Oncol.* 14; 10-18, 2004.
  11. Aoyama, H, Shirato, H, Tago, M, Nakagawa, K, Toyoda, T, Hatano, K, Kenjiyo, M, Oya, N, Hirota, S, Shioura, H, Kunieda, E, Inomata, T, Hayakawa, K, Katoh, N, and Kobashi, G: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 295; 2483-2491, 2006.
  12. Taguchi, H, Sakubara, Y, Hige, S, Kiamura, K, Osaka, Y, Abo, D, Uchida, D, Sawada, A, Kamiyama, T, Shimizu, T, Shirato, H, and Miyasaka K: Intercepting radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system for highly selected patients with hepatocellular carcinoma unresectable with other

- modalities. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69: 376–380, 2007.
13. Onishi, H, **Shirato, H**, Nagata, Y, Hiraoka, M, Fujino, M, Gomi, K, Karasawa, K, Hayakawa, K, Niibe, Y, Takai, Y, Kimura, T, Takeda, A, Ouchi, A, Hareyama, M, Kokubo, M, Kozuka, T, Arimoto, T, Hara, R, Iami, J, and Araki, T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 81: 1352–1358, 2011.
  14. Matsuura, T, Miyamoto, N, Shimizu, S, Fujii, Y, Umezawa, M, Takao, S, Nihongi, H, Toramatsu, C, Sutherland, K, Suzuki, R, Ishikawa, M, Kinoshita, R, Maeda, K, Umegaki, K, and **Shirato, H**. Integration of a real-time tumor monitoring system into gated proton spot-scanning beam therapy: an initial phantom study using patient tumor trajectory data. *Med. Phys.* 40: 071729, 2013.
  15. Shimizu, S, Nishioka, K, Suzuki, R, Shirohara, N, Maruyama, S, Abe, T, Kinoshita, R, Katoh, N, Onimaru, R, and **Shirato, H**: Early results of urethral dose reduction and small safety margin in intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for localized prostate cancer using a real-time tumor-tracking radiotherapy (RTRT) system. *Radiat. Oncol.* 9: 118, 2014.
  16. Shimizu, S, Miyamoto, N, Matsuura, T, Fujii, Y, Umezawa, M, Umegaki, K, Hiramoto, K, and **Shirato, H**: A proton beam therapy system dedicated to spot-scanning increases accuracy with moving tumors by real-time imaging and gating and reduces equipment size. *PLoS One* 9: e94971, 2014.
  17. Yamada, T, Miyamoto, N, Matsuura, T, Takao, S, Fujii, Y, Matsuzaki, Y, Koyano, H, Umezawa, M, Nihongi, H, Shimizu, S, **Shirato, H**, and Umegaki, K: Optimization and evaluation of multiple gating beam delivery in a synchrotron-based proton beam scanning system using a real-time imaging technique. *Phys. Med.* 32: 932–937, 2016.
  18. Hamada, T, Sutherland, K, Ishikawa, M, Miyamoto, N, Honma, S, **Shirato, H**, and Honma, K: In vivo imaging of clock gene expression in multiple tissues of freely moving mice. *Nat. Commun.* 7: 11705, 2016.
  19. Yoshimura, T, Shimizu, S, Hashimoto, T, Nishioka, K, Katoh, N, Taguchi, H, Yasuda, K, Matsuura, T, Takao, S, Tamura, M, Tanaka, S, Ito, YM, Matsuo, Y, Tamura, H, Horita, K, Umegaki, K, and **Shirato, H**: Quantitative analysis of treatments using real-time image gated spot-scanning with synchrotron-based proton beam therapy system log data. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 21: 10–19, 2020.
  20. Yamada, T, Takao, S, Koyano, H, Nihongi, H, Fujii, Y, Hirayama, S, Miyamoto, N, Matsuura, T, Umegaki, K, Katoh, N, Yokota, I, **Shirato, H**, and Shimizu, S: Validation of dose distribution for liver tumors treated with real-time-image gated spot-scanning proton therapy by log data based dose reconstruction. *J. Radiat. Res.* 62: 626–633, 2021.