

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04901

研究課題名(和文)次世代型マルチ粒子線治療の臨床応用のための基盤研究

研究課題名(英文)Basic research for clinical application of next generation multiparticle therapy

研究代表者

櫻井 英幸 (Sakurai, Hideyuki)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：50235222

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：陽子線治療と中性子捕捉療法の2つの作用機序の異なる2つの粒子線による細胞の生存または死に関わる機序の解明，効果増強のメカニズムの解明，最適な併用法の探索などのトランスレーショナルリサーチを行った。X線と陽子線のシスプラチン併用による効果の違いについては，細胞死に至る形態学的変化の違いが観察された。医学物理学的解析では，陽子線治療で食道癌，肺癌において陽子線治療で正常組織線量が少ないことが明らかになった。また，小児がんでは2次発がんの減少につながる事が明らかになった。これらの基盤研究をもとに3つの臨床試験を期間中に開始することができた。

研究成果の概要(英文)：The translational research in terms of cell survival mechanism and sensitizing effects, exploratory for optimum combination by 2 types of particle therapy, which have different cytotoxic mechanism, were carried out in this study. We found a morphological difference in cells between X-ray and proton therapy combined with cisplatin. For using analysis on radiation physics, proton therapy showed less normal tissue dose and volume in esophageal and lung cancer patients. In addition, risk of development of secondary cancer were reduced by proton therapy in comparison of X-ray therapy. During this period, we have started 3 clinical trials.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：粒子線治療 陽子線治療 中性子捕捉療法

## 1. 研究開始当初の背景

放射線治療の進歩の中で、陽子線治療は本邦のみならず米国でも増加し数年後にはおよそ2倍の施設で治療が開始させる予定である。その実績は主に肉眼病巣への治癒率の高さと正常組織への副作用の少なさで証明されつつあり、今後は薬剤との併用など進行癌への適応が期待されている。研究代表者(櫻井)は、これまで癌細胞の磷酸代謝、細胞周期、細胞接着分子、低酸素などの因子と放射線治療効果の解析(科学研究費奨励A, 基盤C, 平成5年-平成18年)、温熱療法、化学療法と放射線療法の治療効果修飾に関する研究を行ってきた(特定領域研究, 計画研究, 研究代表者, 平成13年-16年)。また、陽子線治療を組み込んだ集学的治療のためのトランスレーショナルリサーチ(科学研究費基盤B, 平成21年-平成23年)により、陽子線の有効利用に関する基盤研究を開始し、高エネルギー陽子ビームを用いた次世代型粒子線治療のための基盤研究(科学研究費基盤B, 平成24年-平成26年)では、陽子線とともに中性子線を臨床利用するための基盤研究を推進してきた。

これらの研究から見えてきた今後の難治性腫瘍の克服のための放射線治療に必要な条件は下記の通りである。

- 1: 見える病巣に治る線量を投与できること(治療強度の増強)
- 2: 正常組織への影響が圧倒的に少ないこと(安全性の向上)
- 3: 転移性, 浸潤性, 多発性に対応が可能なこと(今までにない適応拡大)

放射線治療の中では、陽子線治療は1と2を、BNCTは2と3を実現可能な、有力な治療法である。

## 2. 研究の目的

筑波大学では、陽子線治療と中性子捕捉療法(BNCT)を一台で同時に行うことのできる可能な次世代型マルチ粒子線治療装置を開発し、臨床試験にむけて平成26年度末から物理測定などの非臨床試験を開始した。2つの粒子線治療の最適な使い分け、または併用

により、すぐれた治癒率の向上がはかれると予想される。臨床応用のためには、作用機序の異なる2つの治療法による細胞の生存または死に関わる機序の解明、効果増強のメカニズムの解明、最適な併用法の探索などの基盤研究は、その有効性を高めるためにきわめて重要な課題と考えられる。

本研究では、次世代型粒子線治療のための基盤研究として、以下の4つのテーマを実行し、基礎と臨床をつなぐトランスレーショナルリサーチを行うこととした。

- I. 2つの粒子線による高次の抗腫瘍効果発現メカニズムの解明
- II. 2つの粒子線による正常組織障害発現メカニズムの解明
- III. BNCTの細胞死予測とサバイバルマッピングによる治癒率予測プログラム作成
- IV. 基盤研究シーズから出てくる新しい臨床試験の立案

## 3. 研究の方法

- I. 陽子線およびBNCTによる高次の抗腫瘍効果発現メカニズムの解明

陽子線は粒子線としての特徴があり、照射後引き起こされるDNA損傷が腫瘍内でトラック状に起こる成分がある。BNCTではホウ素化合物が取り込まれた細胞にのみ強い障害が起こる。両者とも組織内ではX線と異なる作用を示すため、組織または個体における影響解析として、バイスタンダー効果の治療効果への影響、低線量域のadaptive responseの影響、放射線抵抗性獲得のメカニズムを明らかにする。また、陽子線、BNCTとも腫瘍の動態からみた両者の最適な併用のタイミングは不明であり、実験的に有効な併用タイミングについて探索するとともに、その効果発現メカニズムを明らかにする。

- II. 2つの粒子線による正常組織障害発現メカニズムの解明

陽子線治療は物理学的に、BNCTは生物学的に、正常組織への影響が少ない治療とされ、両者の正常組織への損傷は少ないと考えられるが、細胞死の機構がX線と異なることから、低線量の照射を受けた周辺の正常

細胞および組織がどのようなシグナル伝達により影響を受けるのかを解析する必要がある。同時に、X線および陽子線治療による有害事象発生の分子メカニズムの臨床試験での患者背景解析等が将来重要な意義を持つてくると予想される。

### III. BNCTの細胞死予測とサバイバルマッピングによる治癒率予測プログラム作成

BNCTの治療効果は、ホウ素薬剤の集積と照射される中性子線量の2つに依存する。臨床的な細胞死の定量化については、高精度でわかりやすい方法は確立されていない。この点が、BNCTが一般に理解されづらい大きな問題点である。本研究では、BNCTによる細胞死の確率を予測し画像上に描出する手法を開発する。

### IV. 新しい臨床試験の立案と実行

基礎的研究から得られた知見を臨床試験に利用するための組織づくりを行う。

## 4. 研究成果

I. 陽子線およびBNCTによる高次の抗腫瘍効果発現メカニズムの解明では、化学療法と陽子線治療の併用について検討した。3種類のヒトがん細胞株を用いてX線と陽子線のシスプラチン併用による効果の違いについて検討し、定量的な差は認めなかったか細胞死に至る形態学的変化の違い（オートファジー）が観察された。また、子宮頸癌の病理組織をもちいて、既知の放射線感受性因子、特に転移浸潤に関する因子をタンパクレベルで解析を行い、予後因子を見いだした。

II. 2つの粒子線による正常組織障害発現メカニズムの解明では、コントロールとなるX線でのデータ取得をほぼ終了した。中性子捕捉療法での正常組織への影響の検討のため、中性子加速器での線量測定を開始した。X線と陽子線治療の比較検討では、臨床的に陽子線治療患者の治療経過の詳細を調査し、DVH解析、背景因子解析により有害事象発生の臨床的要因を探った。この結果、食道癌、肺癌においては陽子線治療において正常組織線量が少なく、有害事象も少な

いことが明らかになった。また、小児がんでは2次発がんの減少につながることがインシリコで明らかになった。

III. BNCTの細胞死予測とサバイバルマッピングによる治癒率予測プログラム作成では、治療計画装置をほぼ完成し、中性子捕捉療法実施施設への配置を行い、相互の計算結果の比較を行う体制が整った。

IV. 新しい臨床試験の立案と実行においては、陽子線治療については、脳動静脈奇形に対する臨床試験の継続、新たに保険適応となった小児腫瘍に対しては、前向き介入研究としてスタートした。肝癌、および肝内胆管癌に対する臨床試験については臨床研究を開始した。中性子捕捉療法においては、皮膚悪性腫瘍を対象として、医師主導治験を行うための臨床研究計画書を完成させ、治験に向けて非臨床試験を開始した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計11件)

1. Murofushi K, Nakajima M, Tomita T, Sumi M, Yoshioka Y, Oguchi M, Sakurai H. Impact of visual feedback on dose-volume histograms for organs at risk in postoperative radiotherapy with deep inspiration breathholding for patients treated with breast-conserving therapy: a planning study. *Breast Cancer*. in press. doi: 10.1007/s12282-018-0870-8
2. Igaki H, Mizumoto M, Okumura T, Hasegawa K, Kokudo N, Sakurai H. A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(3):423-33. doi: 10.1007/s10147-017-1190-2.
3. Fukumitsu N, Terunuma T, Okumura T, Numajiri H, Murofushi K, Ohnishi K, Mizumoto M, Aihara T, Ishikawa H, Tsuboi K, Sakurai H. Comparison of rigid and deformable image registration accuracy of the liver during long-term transition after proton beam therapy. *Imaging Med*. 2018;9(6):149-54. ISSN:1755-5191
4. Fukumitsu N, Okumura T, Numajiri H, Takizawa D, Ohnishi K, Mizumoto M, Aihara T, Ishikawa H, Tsuboi K, Sakurai

- H. Follow-up study of liver metastasis from breast cancer treated by proton beam therapy. *Molecular and clinical oncology*. 2017;7(1):56-60. doi: 10.3892/mco.2017.1283
5. Takei H, Isobe T, Kitamura N, Mori Y, Tomita T, Kobayashi D, Kamizawa S, Sato T, Sakurai H, Sakae T. General ion recombination effect in a liquid ionization chamber in high-dose-rate pulsed photon and electron beams. *J Radiat Res*. 2018;59(3):282-5. doi: 10.1093/jrr/rrx088
  6. Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Fukuda K, Fukumitsu N, Abei M, Ishikawa H, Takizawa D, Sakurai H. Analysis of repeated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol*. 2017;123(2):240-5. doi: 10.1016/j.radonc.2017.03.004.
  7. Mizumoto M, Oshiro Y, Yamamoto T, Kohzuki H, Sakurai H. Proton Beam Therapy for Pediatric Brain Tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(7):343-55. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0003.
  8. Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, Demizu Y, Fukushima T, Ishida Y, Oshiro Y, Numajiri H, Fuji H, Okumura T, Shirato H, Hideyuki S. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: A Japanese national survey. *Cancer Sci*. 2017;108:444-7. doi: 10.1111/cas.13140.
  9. Fukushima H, Fukushima T, Suzuki R, Iwauchi A, Hidaka K, Shinkai T, Masumoto K, Muroi A, Yamamoto T, Nakao T, Oshiro Y, Mizumoto M, Sakurai H, Sumazaki R. Comorbidity and quality of life in childhood cancer survivors treated with proton beam therapy. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2017;1039-45. doi: 10.1111/ped.13323.
  10. Fukumitsu N, Okumura T, Numajiri H, Takizawa D, Ohnishi K, Mizumoto M, Aihara T, Ishikawa H, Tsuboi K, Sakurai H. Follow-up study of liver metastasis from breast cancer treated by proton beam therapy. *Molecular and clinical oncology*. 2017;7(1):56-60. doi: 10.3892/mco.2017.1283
  11. Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, Demizu Y, Fukushima T, Ishida Y, Oshiro Y, Numajiri H, Fuji H, Okumura T, Shirato H, Sakurai H: Proton beam therapy for pediatric malignancies: A retrospective observational multicenter study in japan. *Cancer Med* 2016;5:1519-1525. doi:10.1002/cam4.743
- [学会発表] (計 11 件)
1. 櫻井英幸, 奥村敏之, 福光延吉, 石川仁, 大西かよ子, 水本齊志, 室伏景子, 沼尻晴子, 斎藤高, 田中圭一, 三浦航星, 関野雄太, 宮内大悟, 飯泉天志, 坪井康次, 進行肝臓に対する粒子線治療の役割, 大阪府立国際会議場, 第 31 回高精度放射線外部照射部会学術大会, 2018.2.10
  2. 櫻井英幸, 肝細胞癌に対する粒子線治療 (particle beam therapy for hepatocellular carcinoma), 神戸コンベンションセンター (神戸), 第 15 回日本臨牀腫瘍学会学術集会, 2017.7.27-29
  3. 関野雄太, 奥村敏之, 福光延吉, 沼尻晴子, 大西かよ子, 水本齊志, 粟飯原輝人, 石川仁, 坪井康次, 櫻井英幸, 初発孤立性肝細胞癌の陽子線治療成績, 川越/ウエスタ川越, 日本放射線外科学会第 9 回学術集会, 2018.1.20
  4. 松本孔貴, 古澤佳也, 斎藤高, 関野雄太, 安藤興一, 柴武二, 石川仁, 坪井康次, 櫻井英幸, 陽子線の生物効果 ~RBE は 1.1 でいいのか?~, 川越/ウエスタ川越, 日本放射線外科学会第 9 回学術集会, 2018.1.20
  5. Ishida T, Takizawa D, Numajiri H, Murofushi K, Ohnishi K, Mizumoto M, Fukumitsu N, Okumura T, Sakurai H, A comparative study of the dose distribution of pbt, 3D-CRT, and imrt for pediatric brain tumors, Taipei, Taiwan, 1st NTU-UT Radiation Oncology Joint Symposium, 2017.11.25
  6. Sakurai H, Okumura T, Fukumitsu N, Ishikawa H, Ohnishi K, Mizumoto M, Murofushi K, Numajiri H, Tsuboi K, Terunuma T, Yasuoka K, Kumada H, Sakae T, Proton beam therapy for advanced HCC, Myongji Hospital, Korea, The 2nd Myongji International Liver Symposium, 2017.9.8
  7. Sakurai H, Current status and perspective for radiation therapy for liver tumor, パシフィコ横浜, The 76th Annual Meeting of the Japan Radiological Society, 2017.4.13-16
  8. Ohnishi K, Okumura T, Ishikawa H, Oshiro Y, Mizumoto M, Numajiri H, Fukumitsu N, Aihara T, Tsuboi K, Sakurai H, High-dose(74GyE) proton beam therapy with concurrent chemotherapy for stage III non-small cell, Kobe, Japan, The 5th Japan-Taiwan Radiation Oncology Symposium, 2017.5.20

9. Nakamura N, Akimoto T, Zenda S, Demizu Y, Okimoto T, Murayama S, Sakurai H, Nakamura T, Yamamoto K, Shirato H, A retrospective multi-institutional study of proton beam therapy (PBT) for head and neck cancer with non-squamous cell histologies, Pacific Convention Plaza Yokohama, Japan, PTCOG 56, 2017. 5. 8-13
10. Miura K, Okumura T, Fukumitsu N, Mizumoto M, Ishikawa H, Ohnishi K, Aihara T, Sakae T, Tsuboi K, Sakurai H, Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis, Pacific Convention Plaza Yokohama, Japan, PTCOG 56, 2017. 5. 8-13
11. Saito T, Fukumitsu N, Numajiri H, Mizumoto M, Ohnishi K, Ishikawa H, Aihara T, Okumura T, Sakurai H, Preliminary result of chemo proton beam therapy combined with hyperthermia in local advanced pancreatic cancer, New Orleans, Louisiana, USA, 12th International Congress of Hyperthermia Oncology, 2016. 4. 11-15

〔図書〕 (計 4 件)

1. 櫻井英幸, 石川仁: 放射線治療技術と方法 6-13 陽子線治療; in 大西洋, 唐澤久美子, 唐澤克之 (eds): がん・放射線療法 2017 改訂第 7 版. 東京, 学研メディカル秀潤社, 2017, pp 531-538. 978-4-7809-0943-2
2. 櫻井英幸, 水本齊志, 中尾朋平, 福島敬, ほか: 周術期における放射線療法の適応と小児がんに対する陽子線治療の有用性について; in 田口智章, 黒田達夫 (eds): スタンダード小児がん手術 臓器別アプローチと手技のポイント. 東京, メディカルビュー社, 2017, pp 54-60. 978-4-7583-0465-8
3. 大西かよ子, 石川仁, 栗飯原輝人, 斎藤高, 櫻井英幸: 悪性黒色腫 鼻・副鼻腔 悪性黒色腫に対する陽子線治療. 頭頸部癌学 - 診断と治療の最新研究動向 - 2017;75:556-560.
4. 室伏景子, 櫻井英幸: 各領域の治療 7-49 消化器腫瘍: 直腸癌; がん・放射線療法 2017. 東京, 学研メディカル秀潤社, 2017, pp 916-925. 978-4-7809-0943-2

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pmrc.tsukuba.ac.jp/>

<http://www.pmrc.tsukuba.ac.jp/radioncology/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

櫻井英幸 (SAKURAI Hideyuki)  
筑波大学・医学医療系・教授  
研究者番号: 50235222

(2) 研究分担者

奥村敏之 (OKUMURA Toshiyuki)  
筑波大学・医学医療系・准教授  
研究者番号: 50241815

大西かよ子 (OHNISHI Kayoko)  
筑波大学・医学医療系・講師  
研究者番号: 60529832

石川仁 (ISHIKAWA Hitoshi)  
筑波大学・医学医療系・教授  
研究者番号: 70344918

松本孔貴 (MATSUMOTO Yoshitaka)  
筑波大学・医学医療系・助教  
研究者番号: 70510395

沼尻晴子 (橋井晴子) (NUMAJIRI Haruko)  
筑波大学・附属病院・病院講師  
研究者番号: 00712845

水本齊志 (MIZUMOTO Masashi)  
筑波大学・医学医療系・講師  
研究者番号: 20512388