

平成 29 年 6 月 28 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19768

研究課題名(和文) 温熱療法の陽子線治療に対する増感効果の基礎的検討

研究課題名(英文) Basic study of the sensitization effect on proton beam therapy of hyperthermia

研究代表者

齋藤 高 (Saito, Takahi)

筑波大学・附属病院・医員

研究者番号：70750107

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：陽子線治療は線量集中性に優れた放射線治療であるが、依然として放射線抵抗性の癌は存在する。

X線を用いた放射線治療の増感作用をもたらす治療として温熱療法があるが、陽子線治療に温熱療法を併用した場合に、生物学的にどのような増感作用が生じるか細胞実験や動物実験で検証し、放射線抵抗性を示す難治癌治療への突破口となる生物学的なデータの構築を図る。

研究成果の概要(英文)：Although proton beam therapy has excellent dose concentration, there are still radiation resistant cancers.

Hyperthermia is one of the therapies that provide sensitization of radiotherapy using X-rays. But We don't know what kind of sensitization will be produced biologically when hyperthermia is combined with proton beam therapy. Fundamental experiment will be conducted to establish biological data that will be a breakthrough to refractory cancer therapy showing radiation resistance.

研究分野：放射線治療

キーワード：陽子線治療 温熱療法 化学療法

1. 研究開始当初の背景

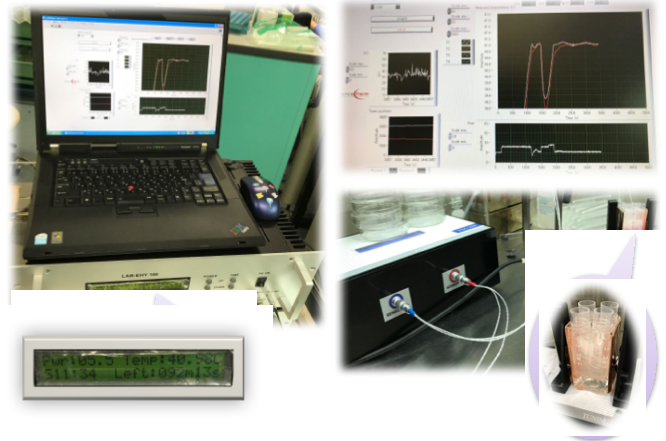
陽子線治療は線量集中性に優れた放射線治療であるが、依然として放射線抵抗性の癌は存在する。X線を用いた放射線治療の増感作用をもたらす治療として温熱療法があるが、陽子線治療に温熱療法を併用した場合に、生物学的にどのような増感作用が生じるか細胞実験や動物実験で検証し、放射線抵抗性を示す難治癌治療への突破口となる生物学的なデータの構築を図ることを当初の目的とした。しかしながら、陽子線によるマウス実験の実施が困難であることが分かり、以下の内容に研究内容を転換した。

温熱療法は熱エネルギーを利用し、腫瘍を破壊する治療法である。日本では保険適応を受けた温熱治療機器サーモトロン RF-8 を集学的治療の一環として使い、放射線や抗がん剤に対する増感効果が明らかとなっている。従来の温熱療法であるハイパーサーミアでは、効率的な殺細胞効果を得るために高温(43℃程度)が必要である。新規温熱治療オンコサーミアでは、細胞膜を標的として低出力のナノ電流を流し、細胞膜の外部信号経路でアポトーシスを生じることで、低温でも効率的な細胞死を誘導する。本研究ではオンコサーミアとハイパーサーミア単独処理および放射線との併用による殺細胞効果を *in vitro* で比較した。

2. 研究の目的

新規低出力温熱治療オンコサーミアによる殺細胞効果を従来の温熱療法であるハイパーサーミアと比較し、放射線に対する増感効果の違いについても検討することで、集学的治療モダリティとしてのオンコサーミアの有用性を基礎生物学的に評価する。

図1. オンコサーミア装置



3. 研究の方法

チャイニーズハムスター由来扁平上皮癌細胞 SCC と肺線維芽細胞 V79 細胞を用い、ウォーターバスによるハイパーサーミア処理とオンコサーミア装置 (Lab-EHY, 立山マシン株式会社) によるオンコサーミア処理を行った。加温後、陽子線医学利用研究センター内の実験用 X 線発生装置 (RX-650, 130kV, 5mA) で X 線を照射した。殺細胞効果の評価にはコロニー形成法を用い、アポトーシス及びオートファジー頻度は MUSE (Merck-Millipore 社) を用いてフローサイトメリー法で評価した。

表1. ハイパーサーミアおよびオンコサーミアの特徴

Hyperthermia	Characteristics	Oncothermia
Macro	Heating mechanism	Micro
×	selectivity	
Temperature ()	Parameter	Energy (J/Kg)
(Mainly) Necrosis	Cell death	(Mainly) Apoptosis
May be caused	dissemination	Cellular connection rebuilt and dissemination prevented
Cannot be used for tumors near eyes Organs that	Limit of Use	Can be used for any organ
Step up heating	Heating Process	Step up heating
High (over 1000W)	Power	Low (150W at most)

4. 研究成果

ハイパーサーミアおよびオンコサーミア処理により時間・温度依存的な殺細胞効果が観察され、各温度（41, 42 および 43）でオンコサーミアはハイパーサーミアに比べ顕著な殺細胞効果を示した。温熱と放射線の併用による殺細胞効果を評価した結果、オンコサーミアはハイパーサーミアに比べ顕著な放射線増感効果を示した。

温熱処理及び放射線により誘導される細胞死形態評価として、アポトーシスとオートファジー頻度を解析した結果、ハイパーサーミア、オンコサーミアどちらにおいても温度依存的にアポトーシス、オートファジーの発生頻度が増加し、特にオンコサーミアで両細胞死の顕著な増加が観察された。

本実験から、殺細胞効果における新規温熱療法オンコサーミアの有用性が示唆された。今後は移植腫瘍マウスなど *in vivo* 実験系により正常組織に対する影響を明らかにすることで、臨床での治療時におけるオンコサーミアの有用性を検証する。

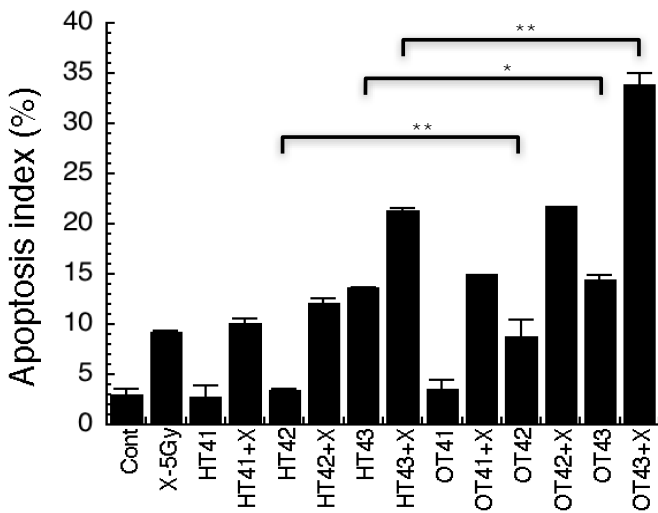


図4. ハイパーサーミアおよびオンコサーミアとX線併用後のアポトーシス頻度

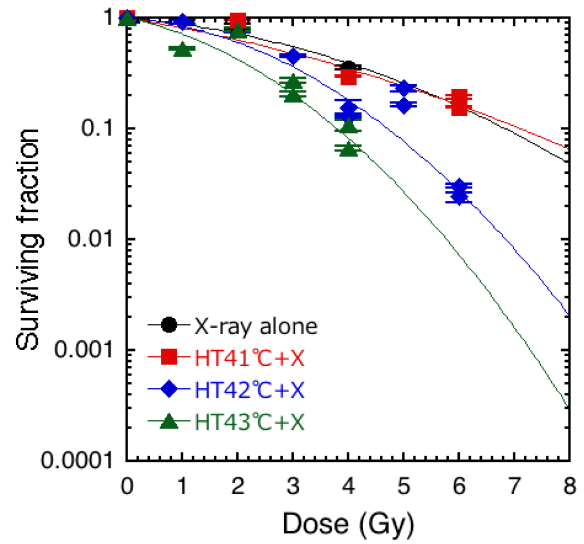


図2. ハイパーサーミアによるX線増感効果

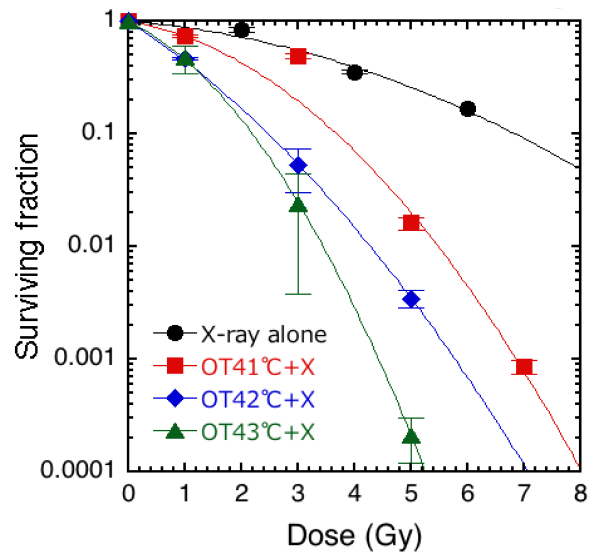


図3. オンコサーミアによるX線増感効果

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 0件)

〔学会発表〕(計 2件)

Saito T, 他 8名 1番目

Preliminary result of chemo proton beam
therapy combined with hyperthermia in
local advanced pancreatic cancer.

International Congress of Hyperthermia
12th (アメリカ、ニューオリンズ)

斎藤 高, 他 8名 1番目

切除不能局所進行膵臓癌に対する温熱療法
併用化学陽子線治療の初期経験

第 33 回日本ハイパーサーミア学会(日本、
つくば)

〔図書〕(計 1件)

福光 延吉, 斎藤 高, 他 13名 8番目

膵臓に対する陽子線の効果・適応は？.

肝胆膵 71, 99-104, 2015.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

斎藤 高 (Saito Takashi)

筑波大学附属病院 放射線腫瘍科 医員

研究者番号: 70750107

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

福光 延吉 (Fukumitsu Nobuyoshi)

筑波大学附属病院 放射線腫瘍科 准教

授

研究者番号: 40277075