

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：37303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09073

研究課題名(和文) 脳腫瘍に対する化学療法併用放射線治療による高次脳機能障害の解析

研究課題名(英文) The analysis of brain dysfunction due to radiation therapy combined with chemotherapy for brain tumor

研究代表者

高井 伸彦 (Takai, Nobuhiko)

長崎国際大学・薬学部・教授

研究者番号：70373389

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：高次脳機能障害は脳腫瘍治療において最も考慮しなければならない問題点の1つである。学習障害や認知機能障害などの副作用は、がん治療中に放射線に曝された後の中枢神経系(CNS)組織で報告されている。この研究では、マウスを使用した炭素イオンの局所脳照射後の、海馬におけるアストロサイトの活性化と認知機能障害について調査した結果、照射されたマウスは顕著な学習障害を示し、作業記憶の実質的な障害を示した。また組織病理学的観察により、照射後16週間でCA2-CA3の海馬で顕著な神経変性(海馬脆弱部位)を示したが、その領域においてアストロサイトの活性化が生じていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

陽子線および炭素線を含む脳腫瘍の放射線治療において、これまで治療に用いたビームの拡大ブラックピーク(SOBP)内における高RBE荷重線量分布領域が脳壊死と関連性があることが報告されてきたが、脳組織の放射線感受性は一様ではなく、放射線に脆弱な部位が生物学的に存在することが明らかとなった。またその脆弱な部位は、アストロサイトの活性化が伴っていることから、放射線脳壊死を軽減するためには、物理線量分布だけでなく脆弱部位を保護する薬剤開発も必要であることを示唆している。そのため今後、放射線脳壊死を軽減できる薬剤を探索する必要があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Cerebral dysfunction is one of the major concerns associated with radiotherapy of brain tumors and acute lymphoblastic leukemia. Side effects such as learning impairment and cognitive dysfunction are reported on the central nervous system (CNS) tissue after exposure to radiation during cancer therapy. This study investigated early and late effects on the cognitive function and activity of astrocytes in the hippocampus after local brain irradiation with carbon ions using mice. We found that astrocyte activation in the hippocampus is involved in neuronal cell death.

研究分野：重粒子線治療

キーワード：放射線脳壊死 重粒子線治療 画像診断

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2015年度に終了した「第3次対がん10か年戦略」において、粒子線治療の臨床的有用性の確立は重要課題の一つであったが、重粒子線治療によっても悪性脳腫瘍の克服はなされておらず、近年では、国内外において放射線療法と化学療法併用による集学的治療が試みられている。いくつかの化学療法併用による放射線治療によって、生存期間の延長などが認められつつあるが(Shibui S, 2013)、腫瘍の再発や高線量域における脳浮腫や脳壊死のリスク、化学療法単独においてもケモブレインと呼ばれる記憶力、思考力、集中力の低下などの高次脳機能障害が生じることが報告されている。放射線治療や、種々の抗がん剤による化学療法単独においても、認知機能障害などの副作用の併発が数多く報告されており、その障害をいかにして低く抑えるかが課題となっている。国外においては、化学療法や放射線療法による認知機能の低下は、治療中・治療後に生じる重要な問題と認識されており、治療後のQOLを向上させるための様々の試みを実施されているが、国内国外を問わず依然として認知機能の障害に結びつく報告は少ない。中枢神経の許容線量の推定が非常に困難である要因として、脳組織学的な許容線量だけでなく脳機能に関わる中枢神経の生物学的効果比(RBE)の科学的根拠が極めて少ないことが考えられる。放射線医学総合研究所の研究グループ(Yuki, K. 2011)らは、炭素線による脳腫瘍治療後に生じる脳壊死は、治療に用いたビームの拡大ブラックピーク(SOBP)内における高RBE荷重線量分布領域であることを報告している。一方、我々は炭素線を用いて均一に照射された動物脳組織において、記憶に關する背側海馬CA2-3領域の感受性が非常に高く、炭素線に脆弱な部位があることを明らかにしており(Momosaki S, Sun XZ, Takai N, 2002)、脳壊死は物理学的な線量分布だけでなく、生物学的な脳部位ごとの感受性に違いがあることが推察される。そのため治療ビームの高RBE荷重線量分布領域および脳内部位感受性の違いは、脳壊死を軽減し患者に適した治療計画を作成する上で、早急に解決しなければならない課題である。しかし、近年開催された国際学会(The 61st Annual Meeting of the Radiation Research Society)においても、放射線単独治療による高次脳機能障害に関する報告は依然として少なく、抗がん剤併用による悪性脳腫瘍の放射線治療生物研究は、ほとんど行われていない。

### 2. 研究の目的

脳腫瘍の放射線療法および化学療法併用に伴う脳壊死および高次脳機能障害の軽減を目的とし、我々が新たに創出した脳機能に関わる脳内毛細血管密度の画像診断技術を応用することで、脳内脆弱部位の障害機序を明らかにする。また種々の抗がん剤併用による放射線の脳機能影響について、脳内神経受容体および毛細血管密度の観点から高次脳機能障害の機序を明らかにする。さらに粒子線治療における分割回数および分割時間の検討を行い、脳浮腫や壊死などの中枢神経障害の予測ならびに脳機能(認知・記憶・注意力)障害を軽減し、より副作用の少ない新しい治療法の提言とがん患者の生活の質 Quality of Life(QOL)の向上に向けた研究を実施する。

### 3. 研究の方法

脳局所への粒子線照射方法をすでに確立しており(Takahashi S, Sun XZ, Kubota Y, Takai N, 2002)、この脳腫瘍治療モデルを用いて、脳機能障害を誘発する要因を行動薬理学的解析や薬物動態学的、病理組織学的、神経生理学的観点から詳細に検討することで下記を明らかにする。

- ・ 抗がん剤併用による放射線中枢影響を脳機能の観点から明らかにする。

粒子線脳局所照射による脳腫瘍治療モデルを用いて、種々の抗がん剤併用投与後の認知機能への影響を調べるため行動薬理学的解析を実施し、認知機能(注意力・記憶学習)を指標とした解析を行う。

- ・ 脳壊死(脆弱部位)の軽減につながる分割照射条件を明らかにする。

新たに創出したRBE指標を用いて、適切な分割照射回数および分割間隔に関する情報を推定する。特に分割照射条件においては、炭素線治療における過分割照射の可能性を探る実験を行い、正常組織障害(壊死)を軽減するため基礎実験を行う。

### 4. 研究成果

高次脳機能障害は脳腫瘍治療において最も考慮しなければならない問題点の1つである。学習障害や認知機能障害などの副作用は、がん治療中に放射線に曝された後の中枢神経系(CNS)組織で報告されている。この研究では、マウスを使用した炭素イオンの局所脳照射後の、海馬におけるアストロサイトの活性化と認知機能障害について調査した結果、照射されたマウスは顕著な学習障害を示し、照射早期から作業記憶の実質的な障害は脳内毛細血管密度に関連性が認められた(図1)

また組織病理学的観察により、照射後 16 週間で CA2-CA3 の海馬で顕著な神経変性(海馬脆弱部位)を示したが、その領域においてアストロサイトの活性化が生じていることを明らかにした(図2)。さらに海馬脆弱部位において、S100 陽性細胞の発現していることが明らかになった(図3)。

陽子線および炭素線を含む脳腫瘍の放射線治療において、これまで治療に用いたビームの拡大ブラックピーク(SOBP)内における高 RBE 荷重線量分布領域が脳壊死と関連性があることが報告されてきたが、脳組織の放射線感受性は一様ではなく、放射線に脆弱な部位が生物学的に存在することが明らかとなった。またその脆弱な部位は、アストロサイトの活性化が伴っていることから、放射線脳壊死を軽減するためには、物理線量分布だけでなく脆弱部位を保護する薬剤開発も必要であることを示唆している。そのため今後、放射線脳壊死を軽減できる薬剤を探索する必要性があると考えられた。

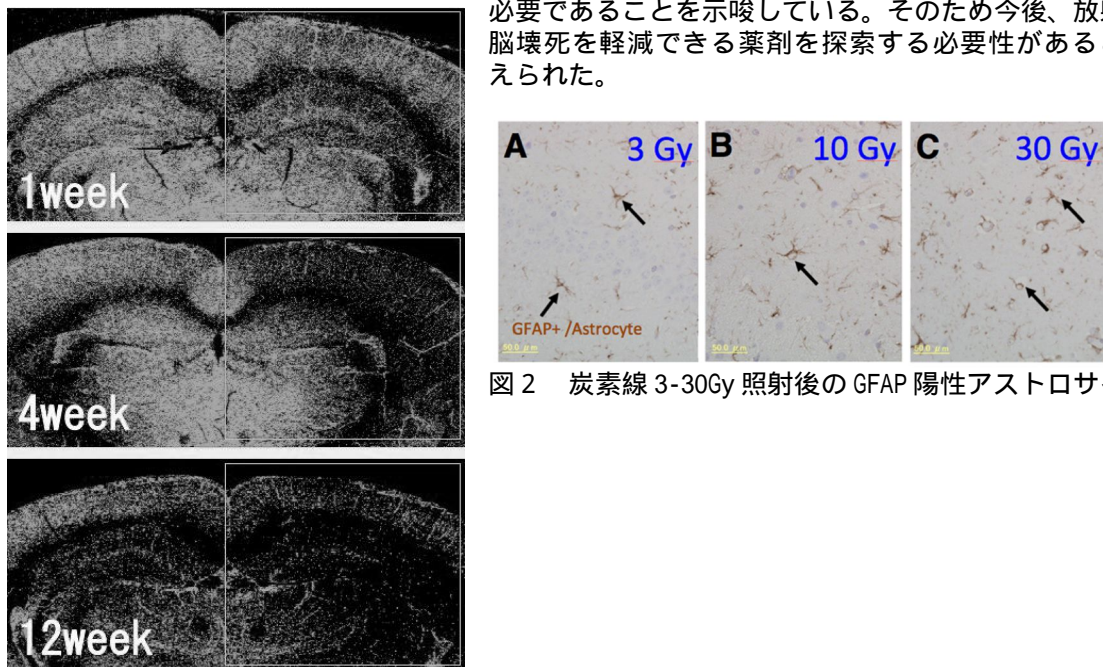


図2 炭素線 3-30Gy 照射後の GFAP 陽性アストロサイト

図1 炭素線 30Gy 照射後の脳内毛細血管密度の変化

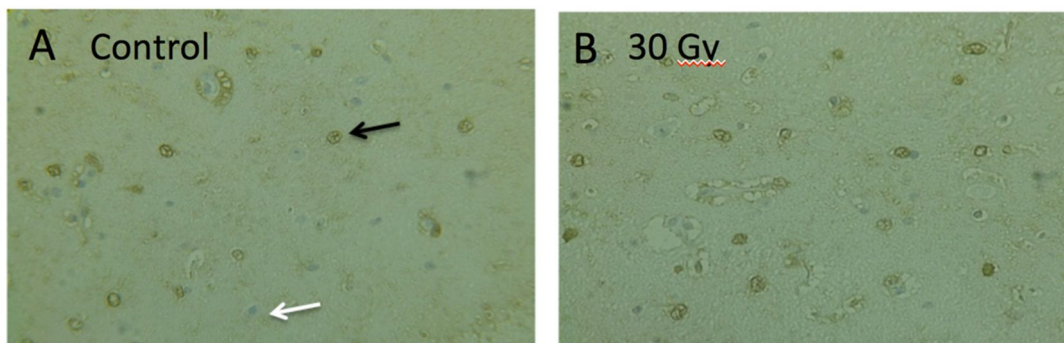


図3 海馬脆弱性部位における S100 陽性細胞の発現  
(白矢印：神経細胞 黒矢印：S100 陽性細胞)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nobuhiko Takai, Masatsugu Ohgami, Koichi Ando, Akiko Uzawa, Ryoichi Hirayama, Saori Nakamura, Yoshihito Ohba	4. 巻 2
2. 論文標題 THE FOCAL BRAIN IRRADIATION OF PROTON BEAM INSULT IN RATS INDUCED MEMORY DISTURBANCE RELATED CHANGE IN ACETYLCHOLINE RECEPTOR BINDING	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 RadProc	6. 最初と最後の頁 25-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21175	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masatsugu Ohgami, Nobuhiko Takai, Masahiko Watanabe, Koichi Ando, Akiko Uzawa, Ryoichi Hirayama	4. 巻 2
2. 論文標題 EFFECT OF N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ANTAGONIST ON RADIATION-INDUCED GUT INJURIES IN MICE	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 RadProc	6. 最初と最後の頁 6-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21175	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 大神正次, 高井伸彦, 鶴澤玲子, 平山亮一
2. 発表標題 炭素線腹部照射マウスに誘発される腸管障害に対するNMDA受容体阻害剤の放射線防護効果
3. 学会等名 第56回放射線影響懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 N. Takai, M. Ogami, S. Nakamura, Y. Ohba.
2. 発表標題 The relationship between microcephaly and learning disability by fetal radiation exposure in rats
3. 学会等名 58th Annual conference of the particle therapy Co-operative group (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島田真弥、高井伸彦、河津華乃、富永咲季、大神正次、鶴澤玲子、中村沙織、大庭義史
2. 発表標題 腹部腫瘍放射線治療時に生じる腸管障害の解明と新規防護薬の探索
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会（長崎）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井伸彦 大神正次 中村沙織 大庭義史
2. 発表標題 脳腫瘍放射線治療によって生じる脳壊死の作用機序ならびに新規防護剤の探索
3. 学会等名 平成30年度「先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井 伸彦、大神 正次
2. 発表標題 マウス胎児被曝による脳の組織障害と認知機能への影響
3. 学会等名 第55回放射線影響懇話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高井伸彦
2. 発表標題 子どもの病気と薬「放射線ひばくと子供への影響」
3. 学会等名 H30教員免許状更新講習会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高井伸彦 大神正次 中村沙織 大庭義史
2. 発表標題 脳腫瘍放射線治療によって生じる脳壊死の作用機序ならびに新規防護剤の探索
3. 学会等名 平成30年度「先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuhiko Takai
2. 発表標題 Prenatal radiation-induced brain damage related to cognitive impairment in animal models
3. 学会等名 The 8th Annual Meeting of the International Society of Radiation Neurobiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 N. Takai, M. Ohgami, S. Maeda, S. Nakamura, Y. Ohba, K. Ando
2. 発表標題 The focal brain proton beam irradiation insult in rats - induced memory disturbance related change in acetylcholine receptor binding
3. 学会等名 5th Radiation and Applications in Various Fields of Research (RAD2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 M. Ohgami, N. Takai, Y. Aikawa, S. Maeda, S. Nakamura, Y. Ohba
2. 発表標題 Effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist on radiation-induced gut injuries in mice
3. 学会等名 5th Radiation and Applications in Various Fields of Research (RAD2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuhiko Takai, Masatsugu Ohgami, Koichi Ando, Akiko Uzawa, Ryoichi Hirayama, Saori Nakamura, Yoshihito Ohba
2. 発表標題 Dose dependent accumulation of 2-14C-thymidine in the small intestine after irradiation with carbon-ion beams
3. 学会等名 17th International Symposium on Microdosimetry (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高井伸彦、大神正次
2. 発表標題 炭素線誘発脳機能障害の特徴
3. 学会等名 第54回放射線影響懇話会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大神正次、高井伸彦
2. 発表標題 放射線誘発腸管障害に関する末梢性NMDA受容体の活性化
3. 学会等名 第54回放射線影響懇話会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大神 正次, 高井 伸彦, 渡邊 雅彦, 安藤 興一, 鶴澤 玲子, 平山 亮一
2. 発表標題 腸管放射線障害に対する末梢性NMDA受容体阻害剤による防護効果
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

## 〔図書〕 計1件

1. 著者名 大神正次 高井伸彦	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北陸館	5. 総ページ数 5
3. 書名 Precision Medicine 2020年4月号 がん診療の副作用マネジメント 重粒子線治療に伴う副作用の予測と軽減技術	

## 〔産業財産権〕

## 〔その他〕

<p>教員・研究紹介  <a href="https://www1.niu.ac.jp/about/teacher/detail.html?tid=188">https://www1.niu.ac.jp/about/teacher/detail.html?tid=188</a>  <b>【薬学科】</b>ギリシャ・ロドス島で行なわれた国際学会において、高井伸彦准教授が学会賞を受賞！  <a href="https://www1.niu.ac.jp/topics/study/2014/602.html">https://www1.niu.ac.jp/topics/study/2014/602.html</a>  <b>【学術研究】</b>Precision Medicine2020年4月号に、大神正次助教と高井伸彦教授の研究内容が掲載されました。  <a href="https://www1.niu.ac.jp/topics/study/2020/3429.html">https://www1.niu.ac.jp/topics/study/2020/3429.html</a></p>
--

## 6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----