

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15279

研究課題名(和文)空間的分割グリッド法を用いた放射線治療による悪性神経膠腫に対する新規治療戦略

研究課題名(英文)A new treatment strategy for malignant glioma using spatially fractionated GRID radiation therapy

研究代表者

石原 武明(Ishihara, Takeaki)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10546477

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):過去の文献および海外の学会から手に入れた情報をもとにholeのサイズ、holeの間のサイズ、表面あたりのholeの個数、その配列情報を収集した。これらの情報より人へ照射できるサイズのグリッドを作図し、鉛素材をつかって、金属加工の業者に作成していただいた。まずはこのグリッドをX線が正確に通過することを確認する必要があり、そのためフィルムを使った照射実験を行った。照射を行ったフィルム解析では、想定どおりの線量のvalleyとpeakが表現できており、照射可能な状況であることを確認した。また、エネルギーを変えたり、線源を変更したが、いずれも問題なくこのholeを通過することを確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この人間用Gridの作成が完成し、そのGridが照射実験にて、予測通りのValley doseとPeak doseを表現できることが確認できたことにより、次に動物実験に移ることが可能である。当初はマウスを予定していたが、マウスサイズのグリッド作成は著しく困難であり、今後は豚に悪性神経膠腫細胞を埋植した上で、照射実験を行うことを考える。この実験により、このグリッド照射が現在治療がほぼ不可能な悪性神経膠腫に対して、大量の放射線を照射することで重篤な有害事象を起こすことなく制御できることを期待できる画期的な治療になる。

研究成果の概要(英文):This study was started with the aim of developing a new treatment using Grid. We created a size for a human. Based on information obtained from past literature and overseas conference, the size of holes, the distance between holes, the number of holes on the surface of the grid, the arrangement of holes, etc. were plotted. Based on this information, a metal processing contractor created a grid of a size that can be actually irradiated to people by using a lead material.

Next, it was necessary to confirm that the X-rays would pass through this grid correctly, so irradiation experiments using films were performed. The irradiation film analysis confirmed that the expected doses of valley dose and peak dose were expressed, and that irradiation was possible. In addition, the same experiment was performed by changing the energy or changing the electron beam and X-ray source, and it was confirmed that they passed through this hole without any problem.

研究分野：放射線治療

キーワード：新規放射線治療 グリッド照射

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

悪性脳神経膠腫は非常に悪性度が高く、現在標準治療である術後テモゾロマイド併用放射線治療(60Gy/30fr)は、生存値の中央値が 14.6M とされる。根治性を困難にしている因子としては、脳領域においては根治的な切除が可能な症例はごく一部に限られること、放射線治療では、腫瘍が放射線治療抵抗性という性質、その浸潤範囲があまりにも広いこと、さらに脳の耐容線量が 60Gy までであることより、通常分割線量では例え強度変調放射線治療を行ったとしても残存腫瘍に対して有効な線量が処方できない点にある。腫瘍の放射線抵抗性に打ち勝つため、一回線量を上げた寡分割を模索する潮流が全世界的にあるが、いずれの報告も少しの生存率の向上と引き換えに、多くの脳壊死といった有害事象を引き起こすこととなり、生存率の大幅な上昇には結びついていない。従って、悪性脳神経膠腫の治療成績の向上には、単純な線量増加や従来の併用化学療法以外の革新的な治療法の開発が望まれる。

一方、放射線治療で最近注目されてきているのが、空間的分割グリッド法を用いた放射線治療(Spatially fractionated GRID radiation therapy[以下,SFGRT])である。SFGRTにおいては、Gridを用いることによりbeamが通過してくる高線量領域(peak area)とGrid間のbeamが遮断され、低線量な領域(valley area)が生まれる。この技術を用いることで、癌への照射において非常に高い線量を処方したとしても、安全かつ効果的であると証明されている。これは、低線量を照射された領域

(valley area)は回復しやすく、正常組織の合併症を減らすことができるという事実に起因しているとされる。多くの生物学的実験により、この手法を用いることで、正常組織が1回100Gy以上の超大線量にも耐えられることが観察されている。1960年代に注目されたこの治療方法であるが、一時はあまり注目されなくなった経緯がある。しかし最近では、実臨床にて実際に腫瘍に対して緩和照射として、SFGRTおこなった報告が見受けられるようになってきている。中でもMohiuddinらが、頸部巨大悪性黒色腫に対しておこなったSFGRTの一例の効果は、驚くべきものである(右図2)。

現時点で、脳悪性神経膠腫に対してSFGRTの可能性を調べた研究はない。我々は、世界的にも有数な放射線施設を使用できる環境にあり、今回これらの施設の協力を得ながら、悪性脳神経膠腫に対してSFGRTが安全かつ効果的であるかどうかを確認することで、有用であることが確認できれば、脳悪性神経膠腫のbreak-throughとなりうる治療と予測する。

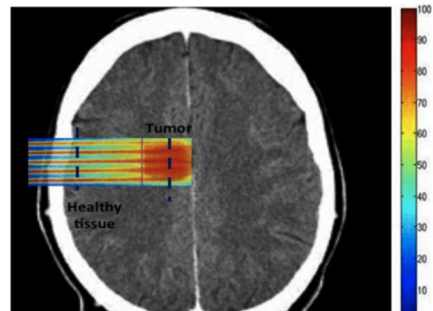


図1:脳におけるSFGRTのイメージ

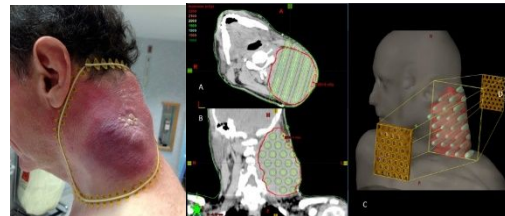


図2:文献3)より引用：  
巨大 melanoma の著明な縮小を認める

### 2. 研究の目的

悪性神経膠腫に対する Grid 照射の可能性を探る。

### 3. 研究の方法

1) 器具の作成および適切な Grid サイズ、線量の検討

今研究においては放射光施設である SPring-8 を利用して、動物への照射実験を行う。SFGRT 照射においては、Grid のサイズあるいは Grid 間のサイズの調整により、Peak-dose、Valley-dose の線量率比を増大させることが可能 (図 3)

とされているが、バスタンダー効果の影響も報告されており、詳細を緻密に検討する必要がある。我々の教室はマイクロな micro slit beam に関して、以前より研究を行っており、豊富な経験を持つ。一方で、マクロな beam である Grid beam に関しての作成経験はなく、過去の報告を参考に Grid サイズを決めていく。しかし、技術的には micro slit beam

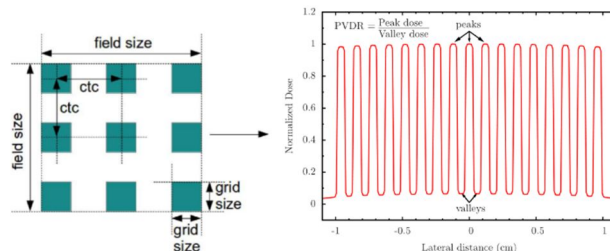


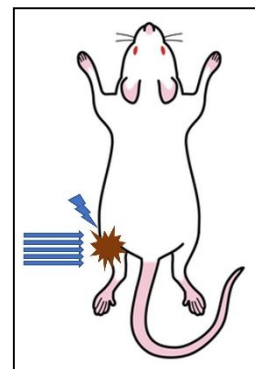
図 3: Grid と peak/valley dose の原理

の経験が大いに発揮できる分野であり、器具の作成および Grid サイズの検討においては問題ない

と考える。

## 2) マウスへ照射実験: 抗腫瘍効果の確認 (図 4)

悪性神経膠腫の担癌マウスに関しては、脳神経外科教室の協力のもと調達する準備ができています。マウスに対する照射実験のイメージを左図 4 に示す。悪性脳神経膠腫を体内 (下肢を想定) 埋め込んだマウスに対して、1) で決めた Grid サイズの照射を行う。4 匹のマウスを用意し、その腫瘍縮小効果を小動物用 Micro-CT で確認、定量評価を行う。



悪性脳神経膠腫の担癌マウスの飼育は脳外科教室の指導の下、共同研究者である清水、王が行っていく。また、放射光を用いた照射に関しては、Grid サイズの検討・実験デザインを含め、超・高線量率 X 線、実験動物の照射方法、Spring-8 の施設

図 4: 照射イメージ

## 3) マウスへの照射実験: 正常組織 (脳) の反応の確認 (図 5)

一方で、SFGRT 照射の脳への安全性を確認する必要がある。我々の教室は、すでに micro slit beam において、定位的固定によるマウスへの脳への照射実験を行っており、その方法論は確立している。15 匹のマウスを用意し、照射後照射前、2 週目、4 週目、8 週目、12 週目の時点でマウスの脳を摘出し、病理学的検討を行う。マウスの飼育、照射実験、標本の作成分担・解析の担当

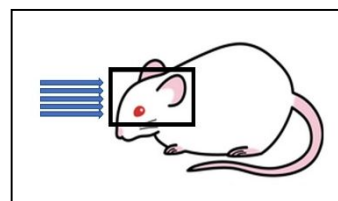
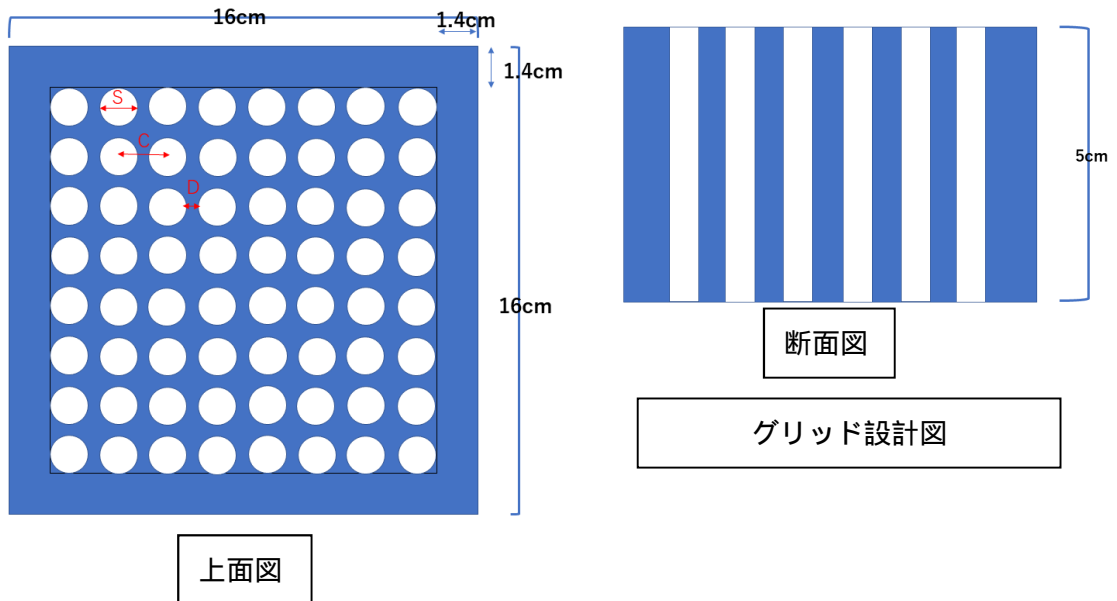


図 5: 照射イメージ (脳)

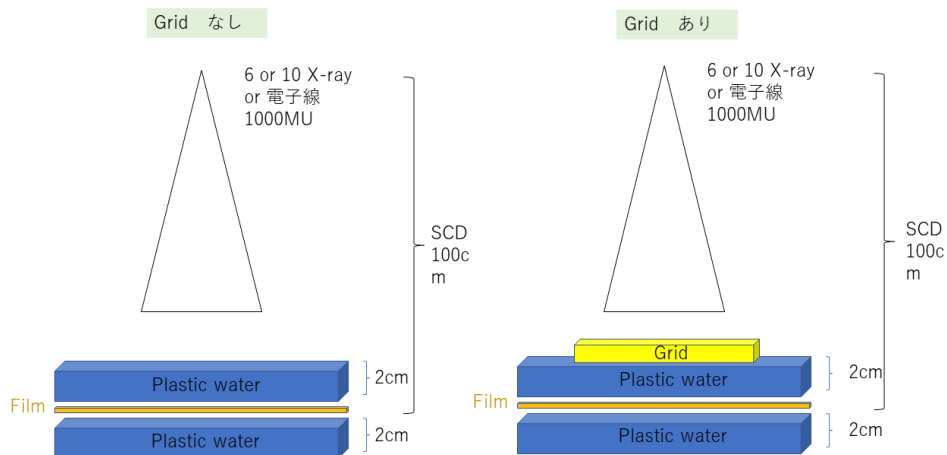
## 4. 研究成果

まずは、過去の文献より人のサイズに適したグリッドサイズを算出し、グリッドの作成に取り掛かった。安定して beam が通過する必要があるため、hole のサイズ (S)、hole と hole 間の距離 (D)、hole の中心間の距離 (C)、hole の数そして hole の配置を決定した。素材は鉛合金を使用した。今回使用した Grid の設計図を下記に示す。これをもとに金属加工会社に作成依頼を行った。

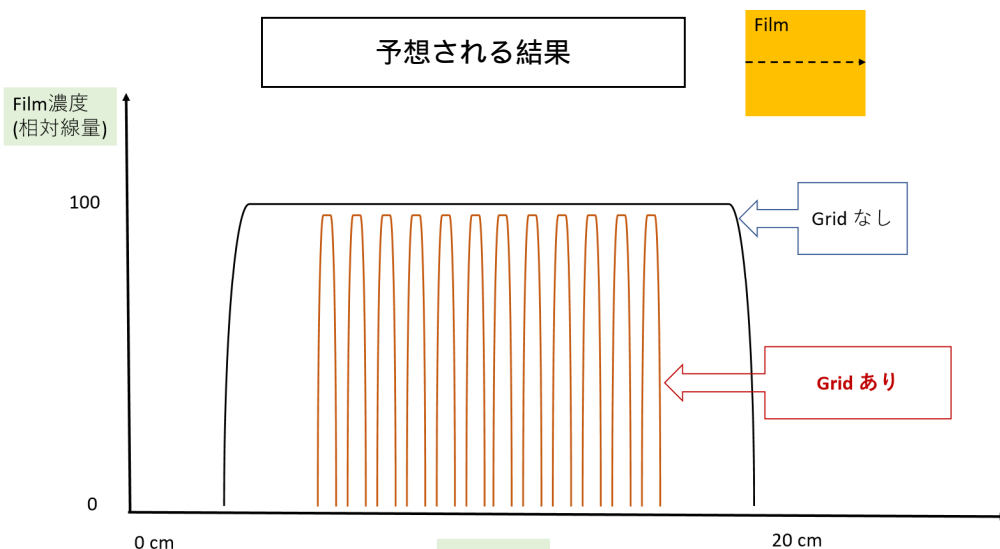


次に作成した Grid を用いて、下記のような照射実験を行った。

### 照射実験の概要



### 予想される結果

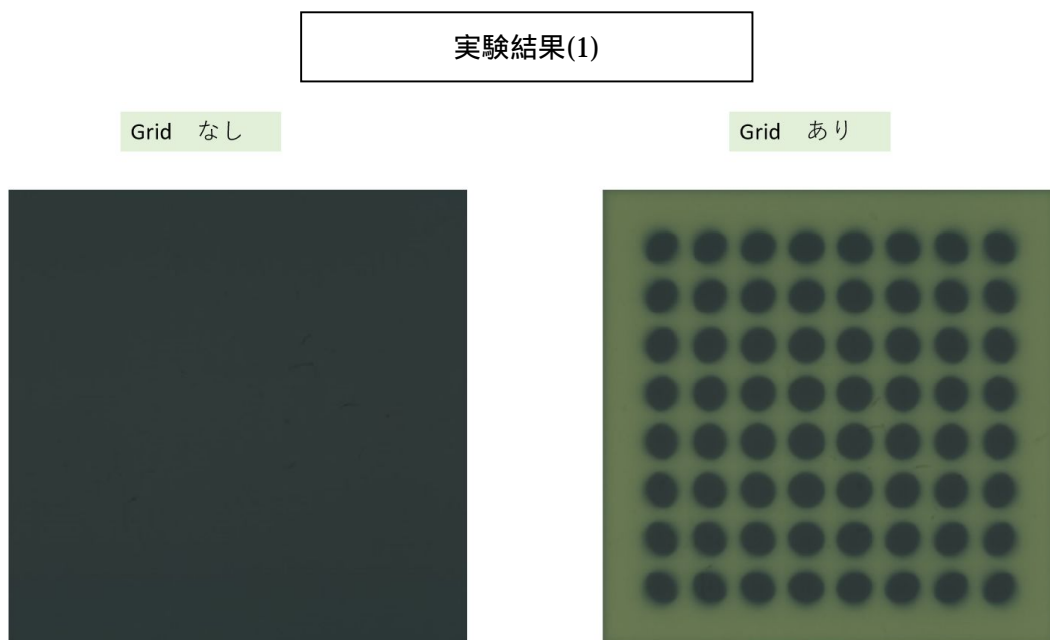


この実験は、Grid を通過した放射線線が下に設定しておいた、感度 film に照射されることでこの Grid を我々が想定している通りに beam が通過しているか、また遮蔽すべきところは遮蔽できているかを確かめる実験である。予想される結果としては下段の図になるが、Grid を用いた

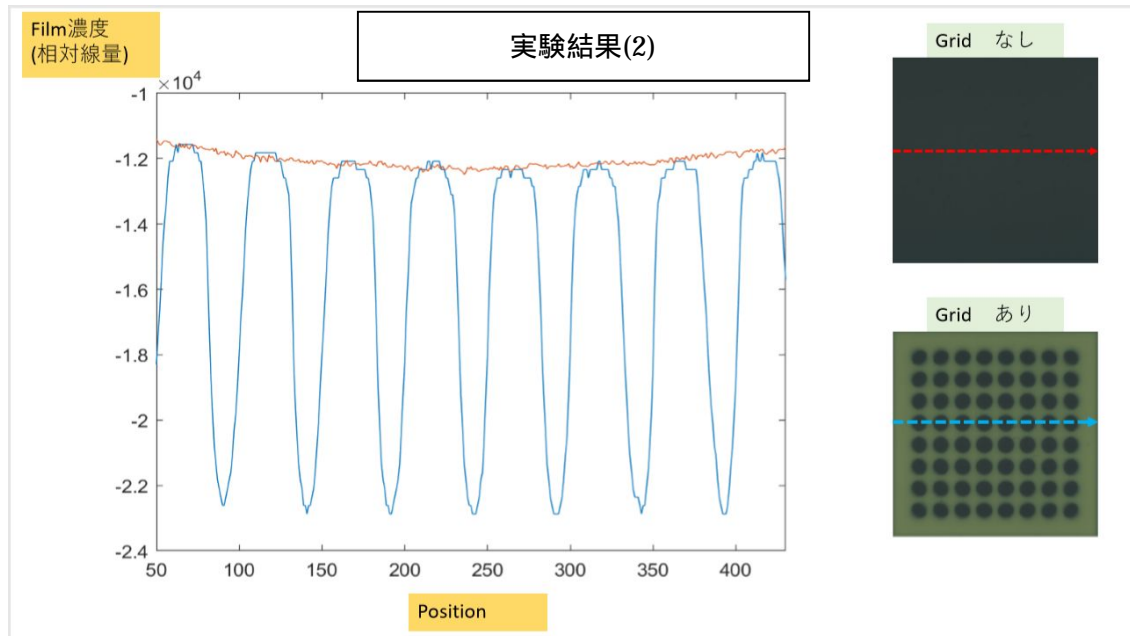
照射の場合には peak dose と valley dose がきれいに表現されるはずである。

結果を次に示す。

実験結果(1)に示したように Grid ありでは、きれいに peak dose と valley dose が表現された。



実験結果(2)でも鮮明な peak dose と valley dose が表現できており、このグリッド照射が照射可能な構造であることを確認した。



今後は当初は悪性 glioma 腫瘍を埋植したマウスでの動物実験を予定していたが、上記のグリッドサイズをマウスサイズで再現したところ、beam が安定して通過しないため、マウスでの動物実験は不可能と判断。豚などの大きな動物での実験を考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Ishihara Takeaki, Yamada Kazunari, Harada Aya, Yukiue Haruhiro, Tanahashi Masayuki, Niwa Hiroshi, Matsui Takashi, Yokomura Koshi, Ejima Yasuo, Sasaki Ryohei   | 4. 巻<br>57                |
| 2. 論文標題<br>Stereotactic body radiotherapy for second primary lung cancer and intra-parenchymal lung metastasis in patients previously treated with surgery: evaluation of indications and predictors of decreased respiratory function | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>Acta Oncologica  | 6. 最初と最後の頁<br>1232 ~ 1239 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/0284186X.2018.1468088  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |
| 1. 著者名<br>Nishikawa Ryo, Yoshida Kenji, Ebina Yasuhiko, Omoteda Mayumi, Miyawaki Daisuke, Ishihara Takeaki, Ejima Yasuo, Akasaka Hiroaki, Satoh Hitoaki, Kyotani Katsusuke, Takahashi Satoru, Sasaki Ryohei                            | 4. 巻<br>59                |
| 2. 論文標題<br>Comparison of dosimetric parameters in the treatment planning of magnetic resonance imaging?based intracavitary image-guided adaptive brachytherapy with and without optimization using the central shielding technique     | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Radiation Research  | 6. 最初と最後の頁<br>316 ~ 326   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jrr/rry009   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |
| 1. 著者名<br>Shimizu Yasuyuki, Mukumoto Naritoshi, Idrus Nelly, Akasaka Hiroaki, Inubushi Sachiko, Yoshida Kenji, Miyawaki Daisuke, Ishihara Takeaki, Okamoto Yoshiaki, Yasuda Takahiro, Nakahana Makiko, Sasaki Ryohei                   | 4. 巻<br>4                 |
| 2. 論文標題<br>Amelioration of Radiation Enteropathy by Dietary Supplementation With Reduced Coenzyme Q10  | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Advances in Radiation Oncology   | 6. 最初と最後の頁<br>237 ~ 245   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.adro.2019.01.006   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Satoshi Seno*, Daisuke Miyawaki*, Kenji Yoshida*, Takeaki Ishihara*, Ryo Nishikawa*, Yuko Inoue*, Hikaru Kubota*, Kaori Sasaki*, Ryohei Sasaki* |
| 2. 発表標題<br>木村氏病3例に対する放射線治療の経験  |
| 3. 学会等名<br>第319回公益社団日本医学放射線学会関西地方会(第391回レントゲンアーベント)  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hiroki Kawaguchi*, Hiroshi Mayahara, Takeaki Ishihara*, Ryohei Sasaki* |
| 2. 発表標題<br>非小細胞肺癌の転移性脳腫瘍に対する定位照射に関する検討  |
| 3. 学会等名<br>第59回日本肺癌学会   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Miho Tachibana, Takeaki Ishihara*, Kaori Sasaki*, Satoshi Seno*, Hikaru Kubota*, Yuko Inoue*, Hiroki Kawaguchi*, Ryo Nishikawa*, Daisuke Miyawaki*, Kenji Yoshida*, Ryohei Sasaki*, Kazuhiro Tanaka, Takashi Sasayama |
| 2. 発表標題<br>稀な松果体乳頭状腫瘍に対して放射線治療を施行した症例  |
| 3. 学会等名<br>第321回公益社団日本医学放射線学会関西地方会(第391回レントゲンアーベント)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Tianyuan Wang*, Takeaki Ishihara*, Atsushi Kono, Naoki Yoshida, Noriyuki Negi, Kenichiro Kakutani, Hiroaki Akasaka*, Ryuichi Yada*, Naritoshi Mukumoto*, Daisuke Miyawaki*, Kenji Yoshida*, Ryohei Sasaki* |
| 2. 発表標題<br>Application of dual-energy CT to suppression of metal artifacts caused by spinal implant in radiotherapy   |
| 3. 学会等名<br>World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yuko Inoue*, Kenji Yoshida*, Daisuek Miyawaki*, Takeaki Ishihara*, Ryo Nishikawa*, Satoshi Seno*, Yoshihiro Kakeji, Ryohei Sasaki* |
| 2. 発表標題<br>Experience of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer   |
| 3. 学会等名<br>第77回日本医学放射線学会総会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hiroki Kawaguchi*, Hiroshi Mayahara, Hideki Nishimura*, Aya Harada, Naoki Hashimoto, Keiji Kitatani, Kazuma Iwashita, Kazuyuki Uehara, Takeaki Ishihara*, Ryohei Sasaki* |
| 2. 発表標題<br>"転移性脳腫瘍に対するサイバーナイフの治療成績及び放射線脳壊死についての検討 "   |
| 3. 学会等名<br>日本放射線腫瘍学会第31回学術大会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Tianyuan Wang*, Sachiko Inubushi*, Keisuke Okumura, Kenji Yoshida*, Daisuke Miyawaki*, Takeaki Ishihara*, Naoko Ikeo, Toshiji Mukai and Ryohei Sasaki* |
| 2. 発表標題<br>A newly developed bio-degradable fiducial marker for image-guided radiotherapy   |
| 3. 学会等名<br>日本放射線腫瘍学会第31回学術大会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yuko Inoue*, Kenji Yoshida*, Daisuek Miyawaki*, Takeaki Ishihara*, Ryo Nishikawa*, Hiroki Kawaguchi*, Hikaru Kubota*, Satoshi Seno*, Kaori Sasaki*, Yasuhiko Ebina, Ryohei Sasaki* |
| 2. 発表標題<br>巨大腫瘍を呈した進行外陰癌3例に対する放射線治療の経験  |
| 3. 学会等名<br>日本放射線腫瘍学会第31回学術大会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Takeaki Ishihara*, Satoshi Seno*, Hiroaki Akasaka*, Naritoshi Mukumoto*, Yuko Inoue*, Ryo Nishikawa*, Daisuke Miyawaki*, Kenji Yoshida*, Ryohei Sasaki*, Takashi Sasayama, Kazuhiro Tanaka |
| 2. 発表標題<br>当院における悪性脳神経膠腫に対するIMRTの治療成績   |
| 3. 学会等名<br>日本放射線腫瘍学会第31回学術大会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Satoshi Seno*, Kenji Yoshida*, Daisuke Miyawaki*, Takeaki Ishihara*, Yoshinobu Imamura, Naomi Kiyota, Hirotaka Shinomiya, Naoki Otsuki, Kenichi Nibu, Ryohei Sasaki* |
| 2. 発表標題<br>頭頸部扁平上皮癌術後の再発高リスク症例に対する放射線療法の治療成績の検討   |
| 3. 学会等名<br>日本放射線腫瘍学会第31回学術大会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hiroshi Mayahara, Hideki Nishimura, Aya Harada, Naoki Hashimoto, Hiroki Kawaguchi, Keiji Kitatani, Kazuma Iwashita, Kazuyuki Uehara, Masao Nakayama, Satoshi Seno, Takeaki Ishihara, Sasaki Ryohei |
| 2. 発表標題<br>前立腺癌に対するCTベース画像誘導IMRTにおける金マーカーの有無による治療成績の比較  |
| 3. 学会等名<br>日本放射線腫瘍学会第31回学術大会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Keiji Kitatani, Hiroshi Mayahara, Hideki Nishimura*, Aya Harada, Naoki Hashimoto, Kazuma Iwashita, Takeaki Ishihara*, Hiroki Kawaguchi*, Satoshi Seno*, Kazuyuki Uehara, Masahiko Fujii, Ryohei Sasaki* |
| 2. 発表標題<br>食道癌に対する根治的治療としてIMRTを含む放射線治療を用いた症例に関する検討   |
| 3. 学会等名<br>日本放射線腫瘍学会第31回学術大会   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Naoki Hashimoto, Hiroshi Mayahara, Hideki Nishimura*, Aya Harada, Hiroki Kawaguchi*, Keiji Kitatani, Kazuma Iwashita, Kazuyuki Uehara, Satoshi Seno*, Takeaki Ishihara*, Ryohei Sasaki* |
| 2. 発表標題<br>消化管近接型肝細胞癌に対する定位放射線治療の治療成績  |
| 3. 学会等名<br>日本放射線腫瘍学会第31回学術大会   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kazuma Iwashita, Hideki Nishimura*, Hiroshi Mayahara, Aya Harada, Naoki Hashimoto, Hiroki Kawaguchi*, Keiji Kitatani, Kazuyuki Uehara, Takeaki Ishihara*, Masahiko Fujii, Ryohei Sasaki* |
| 2. 発表標題<br>脊椎転移に対するIMRTの治療成績とFDG-PETによる局所評価   |
| 3. 学会等名<br>日本放射線腫瘍学会第31回学術大会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Satoshi Seno*, Kenji Yoshida*, Daisuke Miyawaki*, Takeaki Ishihara*, Ryo Nishikawa*, Yuko Inoue*, Hideki Nishimura*, Yoshiaki Okamoto*, Yoshihiro Nishimura, Ryohei Sasaki* |
| 2. 発表標題<br>Treatment outcomes of radiotherapy or chemoradiotherapy for postoperative locoregional recurrence of non-small cell lung cancer.  |
| 3. 学会等名<br>ASTRO's 60th Annual Meeting (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

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