

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07682

研究課題名（和文）LETの違いを応用した次世代陽子線FLASH照射の生物学的解明と臨床応用の構築

研究課題名（英文）Biological elucidation and construction of clinical application for next-generation proton beam FLASH irradiation utilizing differences in LET

研究代表者

岩田 宏満 (Hiromitsu, Iwata)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・准教授

研究者番号：40611588

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：シンクロトロン加速器でLETを変化させた超高線量率照射（FLASH）を調整し、技術精度の確立を行い、SOBP形成を確認した。鶏卵腫瘍移植モデルを導入し、毒性軽減のFLASH効果を確認した。SOBP部分では、軽減効果の低下を確認した。モンテカルロシミュレーションで正確なFLASH照射を検証した。ショウジョウバエにてマイクロアッセイで炎症系など表現型の違いを確認した。In vitroにて、アポトーシス細胞死の上昇や細胞周期遅延を確認した。LETによる影響で、PeakのFLASH照射は、毒性軽減効果が低下し、殺細胞効果の上昇を認めた。実臨床応用へ向けた照射野の拡大をスキニング照射にて実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本国内で初めてシンクロトロン加速器を使用した陽子線の超高線量率照射（FLASH）を実現した。実臨床応用のため、技術的精度の確立やin vitro、in vivoにおいてFLASH効果や癌組織における各種表現型の評価を行い、メカニズム解析を進めた。FLASH照射のエネルギーを変えることで、LET付与の高いSOBP（spread-out Bragg peak）を形成することができ、正常組織や癌に対する影響の違いを初めて確認した。今後さらに、研究が進むことで、陽子線治療や難治性の癌治療の発展・普及に大いに寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We adjusted ultra-high dose rate irradiation (FLASH) by varying the LET with a synchrotron accelerator, established technical precision, and confirmed SOBP formation. A chick embryo chorioallantoic membrane assay was introduced to verify the efficacy and toxicity mitigation effects of FLASH. In the SOBP region, a decrease in mitigation effects was observed. The accuracy of FLASH irradiation was validated using Monte Carlo simulations. In *Drosophila*, phenotypic differences such as inflammation were confirmed using a microassay. In vitro, an increase in apoptosis and cell cycle delay were observed. Due to the effects of LET, FLASH irradiation at the peak showed a reduction in toxicity mitigation effects and an increase in cytotoxic effects. We achieved an expansion of the irradiation field for real clinical application using scanning irradiation

研究分野：陽子線治療

キーワード：FLASH 超高線量率照射 LET 陽子線

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

陽子線治療は、X線治療に置き換わる可能性のある新規放射線治療として、世界中で加速的に導入計画が進んでおり、日本国内においては、先進医療や保険診療にて実臨床が施行されている。陽子線の物理学的特性である Bragg-peak を活かした物理的な照射法の技術の向上として、スキャニング照射法を利用した強度変調陽子治療 (IMPT) の開発によって、周囲臓器に対する線量を低減することで、放射線急性期・晩期障害を軽減させることができる程度可能になった。近年、サイクロトロン加速器を採用している陽子線治療機において、大電流を活かした超高線量率照射 (FLASH、40-100 Gy/sec) の臨床前データがいくつか報告された。それは、腫瘍に対する効果を保ちながら、正常組織に対する影響を軽減するという、放射線治療・生物学の「概念」を根底から覆すもので、世界的に話題となっている。皮膚のリンパ腫に対して、世界初の臨床現場での治療も行われた。しかしながら、このような生物学的な表現型 (phenotype) の違いがなぜ起こるのか、そのメカニズムは解明されていない。また、照射範囲も非常に狭く、臨床応用にはまだ程遠い状況である。一方で、加速器の方式が異なるシンクロトロンでは、サイクロトロンと比較してビームのエネルギー・深さが可変となり、LET (Linear energy transfer) の違いを活かした Bragg peak の作成が可能であるが、この FLASH が技術的には不可能と言われ、世界的に報告が皆無な状態である。シンクロトロン加速器を使用して、LET 付与の違いを応用した次世代陽子線 FLASH 照射の物理学的確立と、正常細胞の毒性を軽減するという放射線生物学的 phenotype のメカニズムを解明することが、陽子線治療や難治性の癌治療の発展・普及に大いに寄与すると考えられる。また実臨床応用へ向けて、照射範囲の拡大や、超高線量率照射を可能とする、超高速ビームの高精度な走査方法の開発が急務である。

2. 研究の目的

本研究計画は、シンクロトロン加速器使用して、LET 付与の違いを応用した次世代陽子線 FLASH 照射を実現し、個体に対して引き起こす様々な生物学的表現型やメカニズムの解明を目指し、そして、シンクロトロン加速器による FLASH 陽子線照射方法の技術的確立を行い、臨床応用の構築を目指し、多方向・多分野へ開発・展開を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

1) シンクロトロン加速器で LET を変化させた FLASH 照射を、安定的に確保するために、ビーム電流の制御、及び出射用高周波の電圧調整を加速器サポート班と行う。さらに、高精度な照射位置・jig の開発と様々な線量モニターによる実行線量測定など技術精度の確立を行う。

2) 鶏卵に腫瘍細胞を移植し、FLASH 照射を施行することで、正常細胞・組織・個体及び、腫瘍細胞に対する評価を一度に行うことが可能となる。アポトーシスなど細胞死の形態変化の評価、TGF- α や HMGB1 など多種多様なサイトカインやメディエーターの評価を行う。さらに、孵化率や孵化後の神経・筋組織への影響など、治療効果比の評価 (腫瘍/正常組織) が可能となる。また、表現型差異に対する特定遺伝子発現の評価を Microarray などにて行う。

3) MonteCarlo シミュレーションや放射線シミュレーションソフトウェアを使って、FLASH 照射、特に SOBP を使用し、LET を変化させた FLASH 照射を再現し、治療計画機導入への可能性を検証する。

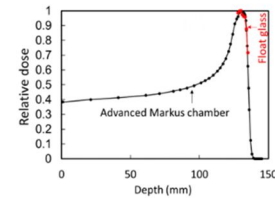
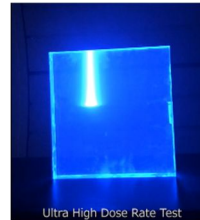
4) LET を変化させた FLASH のショウジョウバエ個体に対する表現型を評価し、その表現型に対する遺伝子解析などを施行する。

5) 多種多様な培養腫瘍細胞と正常細胞に対して、FLASH 照射を施行し、生存の評価、アポトーシスなど細胞死の形態変化の評価、細胞周期に対する影響を検討し、治療効果比の評価を行う。アネロパックを使用し、低酸素環境を構築し、比較を行う。また、表現型差異に対する特定遺伝子発現の評価を Microarray などで行い、これらの基礎データが、in vivo モデルでの結果を裏打ちするような結果となるか再評価を行う。

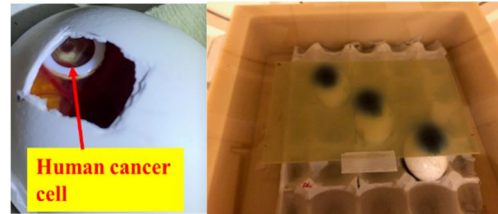
6) 実臨床を想定し、40-200 Gy/s の SOBP を使用した FLASH 照射を検証し、照射範囲拡大を検討する。深さ方向へのビーム拡大を行うため、特殊な SOBP フィルタの設計を行い、高精細 3D プリンターによって開発を行う。

4. 研究成果

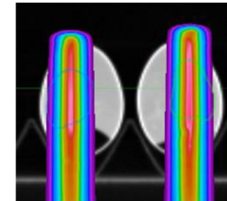
1) シンクロトロン加速器で LET を変化させた超高線量率照射 (FLASH) を、安定的に確保するために、ビーム電流の制御、及び出射用高周波の電圧調整を加速器サポート班と行った。さらに、高精度な照射位置・jig を設計し、開発導入を行った。またプラスチックシンチレータ などの線量モニターによる実行線量測定を行い、技術精度の確立を行った。シンクロトロン加速器による FLASH 照射の線量率(40Gy/s 以上、1 回線量 8Gy 以上)を満たしながら、spread-out Bragg peak(SOBP)形成が確認された。



2) FLASH 照射実験用に鶏卵腫瘍移植モデルを導入した。鶏卵(有精卵)の孵化条件の確認、孵化前の照射条件の確認、腫瘍移植の確認を行い、至適条件の確認調整を行った。リング埋め込みを行い、PIAS システムでリングの可視化、同定を行い、照射条件の精度達成が確認された。鶏卵に対して CT 位置決めを行い、実際の FLASH 照射を施行し、皮膚・皮下表面・脳表などの評価、また浮腫炎症・血管損傷による生存率の評価を行ったところ、毒性軽減、つまり正常組織保護の FLASH 効果の確認が得られた。LET の違いを利用し、SOBP 形成部分で照射を行うと、わずかだが、超高線量率照射の毒性軽減が低下した。CAM assay により、鶏卵(有精卵)に腫瘍細胞の移植を行い、その腫瘍塊に対して、超高線量率照射と通常線量率照射を行った。結果に関しては、現在解析中である。

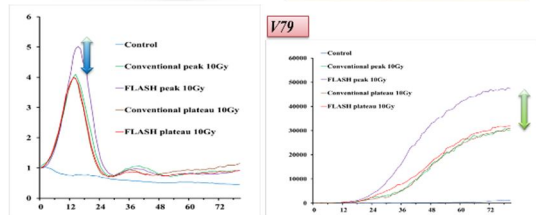
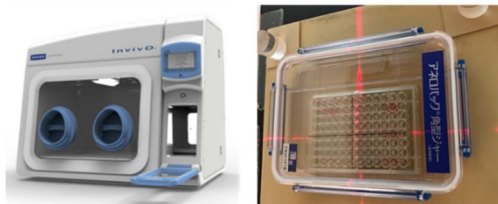


3) VQA で計算された FLASH 照射をモンテカルロシミュレーションで再現、再現データを放射線シミュレーションソフトウェア (MIM maestro) で実際に表現し、卵への正確な FLASH 照射が行われていることが検証できた。

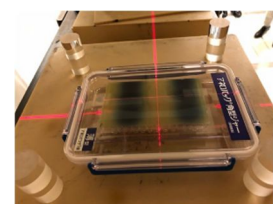


4) ショウジョウバエに対して、超高線率照射と通常線量率照射をそれぞれ行い、マイクロアッセイにより、炎症系など表現型の違いが確認できた。現在、実際の個体において、遺伝的变化や個体の表現型の違いなどを評価中である。

5) 低酸素環境導入のため、低酸素インキュベーターを購入し、準備を整えた。正常細胞・癌細胞の in vitro モデルに対して、低酸素インキュベーターによる低酸素条件下を追加し、FLASH 効果を評価した。正常大気圧下の照射では、FLASH 効果は認められなかったが、アポトーシス細胞死の上昇や細胞周期の遅延などが認められ、正常細胞と癌細胞におけるメカニズムの違いが推定された。また、低酸素条件下では FLASH 効果が認められた。また Bragg peak を使用した FLASH 照射では、その毒性軽減効果が低く、LET によると考えられる殺細胞効果の上昇が一部認められた。



6) 実臨床応用へ向けて、照射野の拡大のため、FLASH 照射を平面方向に走査を行い、ガフクロミックでの線量評価と、細胞死の評価を行った。平面方向の照射野の拡大が可能となることが確認された。深さ方向ビーム拡大に関しては、SOBP フィルタの設計を行った。



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 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 三好 拓人, 松田 浩二, 野村 拓也, 荻野 浩幸, 岩田 宏満, 歳藤 利行, 大町 千尋, 八木 雅史, 清水 伸一, 濱谷 紀彰, 坪内 俊郎, 高階 正彰, 小川 和彦, 金井 達明, 梅澤 真澄	4. 巻 58
2. 論文標題 粒子線治療システムを用いた超高線量率照射によるFLASH効果研究の現状と課題	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 放射線生物研究	6. 最初と最後の頁 128-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 平山 亮一, 高野 勇貴, 前田 宗利, 岩田 宏満, 永根 大幹, 松本 孔貴, 富田 雅典, 小西 輝昭	4. 巻 57
2. 論文標題 FLASH放射線治療の歴史と今後の展望	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 放射線生物研究	6. 最初と最後の頁 31-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Iwata Hiromitsu, Shibamoto Yuta	4. 巻 70
2. 論文標題 FLASH Radiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RADIOISOTOPES	6. 最初と最後の頁 279 ~ 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3769/radioisotopes.70.279	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 12件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 岩田宏満
2. 発表標題 陽子線 FLASH 照射の臨床応用へ向けた取り組み
3. 学会等名 第37回高精度放射線外部照射部会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 岩田宏満
2. 発表標題 超高線量率照射 (FLASH)
3. 学会等名 原子力システム研究懇話会 第 332 回 定例懇談会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 岩田宏満
2. 発表標題 FLASH 照射における現状と課題
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩田宏満
2. 発表標題 超高線量率照射(FLASH)
3. 学会等名 第24回放射線腫瘍学夏季セミナー (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩田宏満
2. 発表標題 シンクロトロン加速器による陽子線FLASH照射の実現に向けた取り組み
3. 学会等名 重粒子線FLASH 研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩田宏満
2. 発表標題 FLASH therapyの臨床応用への期待
3. 学会等名 第123回日本医学物理学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiromitsu Iwata
2. 発表標題 Ultra-high dose rate (FLASH) radiotherapy
3. 学会等名 2nd International Congress of Asian Oncology Society（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩田宏満
2. 発表標題 陽子線 FLASH 照射 の臨床応用への期待
3. 学会等名 第50回放射線による制癌シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiromitsu Iwata
2. 発表標題 Overview of FLASH irradiation and issues for clinical practice
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩田宏満
2. 発表標題 FLASH照射の現状と臨床応用への課題
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第35回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiromitsu Iwata
2. 発表標題 Scanning proton FLASH irradiation using a synchrotron accelerator: effects on cultured cells and differences by LET
3. 学会等名 59th annual conference of the particle therapy co-operative group（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩田宏満, 歳藤利行, 大町千尋, 梅澤真澄, 山田雅史, 中嶋晃一朗, 野村研人, 荻野浩幸, 芝本雄太
2. 発表標題 FLASH照射の生物学的事項と臨床応用への期待
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岩田宏満	4. 発行年 2024年
2. 出版社 日本ラジオロジー協会	5. 総ページ数 4
3. 書名 ラジオロジー No.42	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分 担 者	歳藤 利行 (Toshito Toshiyuki) (30377965)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員 (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関