

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 2 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：37303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：平成 2 2 年度～平成 2 4 年度

課題番号：22611016

研究課題名（和文） 物理学的画像分析法を利用した重粒子線脳腫瘍治療モデルの解析

研究課題名（英文） Early effects on the cognitive function and microvessel density after local brain irradiation with carbon ions

研究代表者

高井 伸彦 (TAKAI NOBUHIKO)

長崎国際大学・薬学部・准教授

研究者番号：70373389

研究成果の概要（和文）：脳腫瘍の放射線治療においては、治療に伴う認知機能の低下が報告されており、今後解決しなければならない問題の一つである。認知機能の低下を生じさせる線量をマウス脳局所に照射し、毛細血管密度を指標に新たな測定法の定性および定量評価能力の検討を実施した。これまで炭素線 10-30Gy 照射により、照射 1 週間後から注意力の低下が生じることを明らかにしてきたが、脳内毛細血管密度への影響を解析したところ、照射 1 週間後から、記憶に重要な海馬領域（Hippocampus）および大脳皮質（Cortex）の毛細血管密度が低下し始めることを光学的に確認した（図 1, 2）。また照射 12 週間後では、非照射側の海馬領域の毛細血管密度の低下が生じており、照射影響が脳全域に広がることが示唆された。またこの評価法によって、線量依存性を示すことができるかについて検討するため、10 -60 Gy 照射を行なった。その結果、照射 1 週間後において、10-30Gy では線量依存性が認められるものの、60Gy 照射では血液脳関門の破綻および血管透過性亢進によるものと考えられる要因によって、バックグラウンドの増加が生じ、定量性が確保できないことが判った。また脳内毛細血管密度を指標に検討したことにより、炭素線により脆弱性を示す脳内部位があることが判明した。

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 effects on the cognitive function and microvessel density (MVD) after local brain irradiation with carbon ions using mice. Irradiation was carried out a 290 MeV/u 5 mm-SOBP carbon beam produced by the Heavy Ions Medical Accelerator in Chiba, Japan. The whole of brain was irradiated, excluding eyes and brain stem. The mice irradiated with single dose of 10-30 Gy showed deficit in short-term working memory assessed at 36 hr after irradiation, whereas mice receiving carbon irradiation showed no deficit in long-term memory.

Histopathological observation revealed no abnormal finding in the irradiated brain at 1 week after irradiation, although irradiated mice showed marked neuronal degeneration at the hippocampus within CA1 to CA3 layers at 16 weeks after irradiation. In the irradiated group, neuronal cells in the hippocampal CA1-3 areas were reduced by 30-49%. However, MVD of the hippocampus and cerebral cortex decreased rapidly from 1 week after irradiation. The cerebral MVD also declined from 1 to 12 weeks and radiation vasculopathy generally was dose and time dependent. It is possibility that radiation-induced degeneration of neuronal cells caused by same mechanism as the ischemia follow vasculature breakdown.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：医学物理学・放射線技術学

キーワード：放射線、X線、粒子線、癌、重粒子線、脳・神経、分析化学、認知科学

1. 研究開始当初の背景

「第3次対がん10か年戦略」において、粒子線治療（重粒子線や陽子線）の臨床的有用性の確立が重要課題の一つであるが、重粒子線治療によっても脳腫瘍の治療成績は依然として向上していない。また粒子線治療を含む全般的な放射線治療後には、晩発性知能・認知機能障害などの副作用の併発が報告されており、その障害をいかにして低く抑えるかが課題とされている。しかしながら、依然として認知機能の障害に結びつく科学的根拠は極めて少ない。その要因として、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く、中枢神経の許容線量の推定が非常に困難であることが要因の一つと考えられる。放射線による認知機能の障害は、記憶に関わる脳領域になんらかの機能的構造的な障害が生じていることが推察されるが、その障害機序には不明な点が多い。そのため脳腫瘍治療モデル動物を用いて、認知機能の障害と、どのような病理組織学的・生理学的変化が関連性を示すかを詳細に検討し、その指標が粒子線治療における中枢神経のRBEの算出指標となりえるかについて検討を行なう必要があると考えられる。

2. 研究の目的

重粒子線および陽子線などの粒子線治療による脳腫瘍治療の効果的利用を目的とし、実験動物を利用した脳のRBE(生物学的効果比)指標を、早期に見いだすことのできる新たな物理的画像分析法(新規RBE指標)を創出する。また新規RBE指標を利用し、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う。それらの結果に基づき、中枢組織障害ならびに脳機能(認知・記憶・注意力)障害を軽減する照射法を見いだし、QOLの向上に向けた研究を実施する。

3. 研究の方法

(1) 陽子線および重粒子線照射による脳腫瘍治療モデルを用いて、学習機能(水迷路課題)を指標に行動薬理学的解析を実施した。炭素線脳局所照射は、放射線医学総合研究所・HIMACの290 MeV/u 5 mm-SOBPを利用した。マウス(C57Blc・雄性・8週令)にペントバルビタール麻酔を施し、固定具に張り付け、照射深度はマウス頭蓋頭頂部より5mmまで均一照射を施した。行動薬理学的解析は、照射36時間後から12週間後まで計測を行った。

(2) 晩発期に生じる病理組織変化につながる早期の要因を、脳内毛細血管の分布密度、局所血流量・糖代謝、神経伝達動態を、画像診断技術を利用し経日的に計測を行い、関連性を示す要因を特定する。

4. 研究成果

炭素線10-30Gy照射により、照射1週間後から注意力の低下が生じることを明らかにしてきた。また脳内毛細血管密度への影響を解析したところ、照射1週間後から、記憶に重要な海馬領域(Hippocampus)および大脳皮質(Cortex)の毛細血管密度が低下し始めることを光学的に確認した(図1)。さらに照射12週間後では、非照射側の海馬領域の毛細血管密度の低下が生じており(図2)、照射影響が脳全域に広がることが示唆され、これらが晩発性に生じる脳壊死の要因となることが推察された。

治療後のQuality of Life(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科学的根拠は極めて少ない。

我々の研究結果は、早期の脳機能(認知・記憶)障害の特徴を初めて明らかにし、その要因となる脳内毛細血管密度の定量解析が可能であることを見いだした。

この研究成果は、中枢神経の生物学的効果比の算出指標として用いることが可能であることを示しており、従来数ヶ月から数年を要していた研究期間を非常に短縮することに貢献し、放射線による脳壊死を改善する薬の開発など、さらなる発展が期待される。

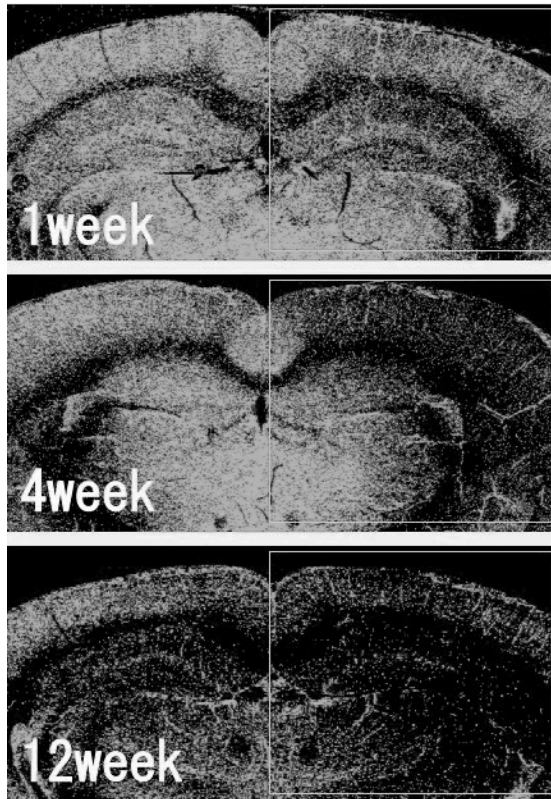


図1 炭素線照射による脳内毛細血管の経日変化:図右側が炭素線 30Gy 照射した場合の毛細血管分布を示している。

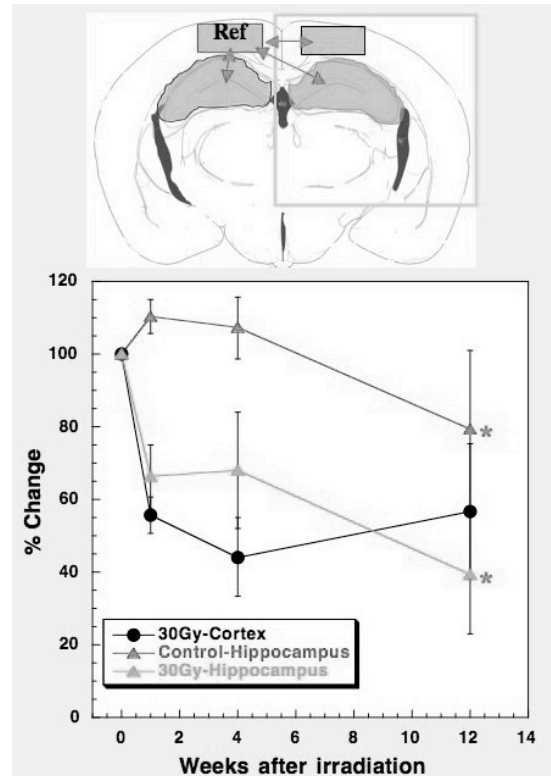


図2 炭素線照射による脳内毛細血管密度の経日変化:炭素線を照射した大脳皮質と海馬の毛細血管密度が、1週間後から低下していることが判る。

##### 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4件)

- ① 内田任仁弘、高井伸彦:脳内毛細血管に与える炭素線照射の早期影響、卒業論文、平成24年度長崎国際大学薬学部薬学科卒業研究要旨集、査読無、2012年8月発行、5-6
- ② 池田駿、高井伸彦:重粒子線による脳障害への影響、卒業論文、平成24年度長崎国際大学薬学部薬学科卒業研究要旨集、査読無、2012年8月発行、7-8
- ③ Ishida Y, Ohmachi Y, Takai N, Hiraoka T, Ogiu T, Nishikawa T, Nishimura Y, Shimada Y. Neurobehavioral changes in mice exposed to fast neutrons in utero. J Radiat Res. 査読有. 52(3):257-63. 2011
- ④ Zhang MR, Kumata K, Hatori A, Takai N, Toyohara J, Yamasaki T, Yanamoto K, Yui J, Kawamura K, Koike S, Ando K, Suzuki K. [(11)C]Gefitinib [(11)C]Iressa): Radiosynthesis, In

Vitro Uptake, and In Vivo Imaging of Intact Murine Fibrosarcoma. Mol Imaging Biol. 査読有. 36(8):985-91. 2010

〔学会発表〕(計5件)

- ① 高井伸彦、重粒子線の脳神経に与える影響、第3回国際放射線神経生物学会 2013・1月24-25日(沖縄)
- ② 高井伸彦、バイオイメージングを用いた重粒子線治療の高度化に関する研究、日本分析化学会九州支部主催・第25回九州分析化学若手の会 2012・5月26日(福岡)
- ③ Nobuhiko Takai, et al. Early impairment of spatial cognition after local brain irradiation with carbon ions. 39th Annual Meeting of the European Radiation Research Society, Vietri sul Mare, Italy, 15-19 October 2012
- ④ 高井伸彦、バイオイメージングを用いた重粒子線治療の高度化に関する研究、日本薬学会主催・第5回薬学研究フォーラム in 東京～九州からの情報発信・2011・11月14日(東京)
- ⑤ Nobuhiko Takai, et al. Prenatal radiation-induced brain damage related to memory impairment. 14th International Congress of Radiation Research, Warsaw, Poland, August 28 - September 1, 2011

〔図書〕(計1件)

- ① 高井伸彦、他、廣川書店演習で理解する薬学の分析化学・代表的な画像診断技術および画像診断薬、236(209-222)、2010

〔その他〕

ホームページ等

<http://ww1.niu.ac.jp/about/teacher/detail.html?data%5Bid%5D=188>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高井 伸彦 (TAKAI NOBUHIKO)  
長崎国際大学・薬学部・准教授  
研究者番号：70373389