

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462259

研究課題名(和文) 機能的脳神経疾患の放射線治療：マイクロビームX線による選択的神経細胞死の応用

研究課題名(英文) Radiation therapy for functional neuronal disorders: application of selective neuronal death using microbeam X-ray

研究代表者

近藤 威 (Kondoh, Takeshi)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：50273769

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロミリメートル単位のすだれ状のX線照射を中枢神経系に照射することにより、解剖学的な神経構造を保ちつつ、選択的に神経回路を損傷できることが実験的に示された。従来の定位放射線治療による組織壊死とは異なり、神経機能の損傷を少なく保ちつつ、目的とする特定の興奮性回路を遮断することが可能である。また、繰り返し照射も可能である。難治性癲癇、進行期パーキンソン病などの治療法として新たな臨床応用が将来期待される。

研究成果の概要(英文)：Coplanar micro milli meter beam X-ray irradiation on the central nervous system demonstrated that selective lesioning of neuronal pathway can be made while anatomical structures were maintained. This application is quite unique, in contrast to conventional stereotactic radiation therapy causing tissue necrosis. It enables that specific blockade of excitatory pathway and preservation of normal neuronal function in the surrounding area. It is also applicable repeatedly. Clinical applications for the treatment of drug-resistant epilepsy and advanced Parkinson disease are expected in the future.

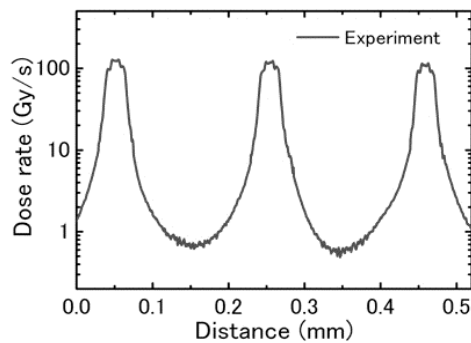
研究分野：脳神経外科

キーワード：microbeam x-ray functional disease neuronal disorders selective neuronal death

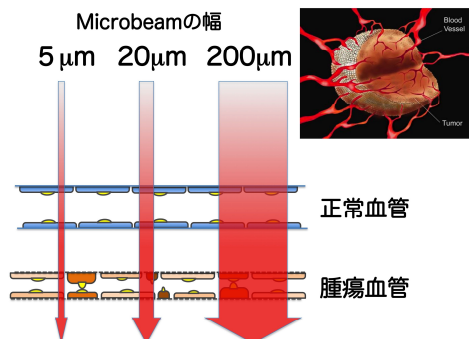
1. 研究開始当初の背景

これまでの放射線治療の技術進化は、ピンポイントでターゲットに集中して高エネルギー線量をあてることであった。この目的のため、マルチリーフコリメータや動体追視装置の開発などが既に実用化され、精度の高い照射が行われている。一方、線種としては、電子線、粒子線があり、ブラッグピークや生物学的特性などの点から、粒子線への期待が高まっている。

本研究で取り上げるマイクロビーム X 線は、幅数十マイクロンの平板状の白色 X 線であり、従来の常識では考えられないような高線量 (100-200Gy) をすだれ状にして数秒以内に照射する(図1)。



これまで我々が発表した最大の成果は、このマイクロビーム X 線の一回照射により悪性脳腫瘍が選択的に壊死することを示したことであり(「研究業績」文献5)。従来の電子線、粒子線とは全く異なった生物反応を引き起こしうる、という点で第三の線源と言える。従来の電子線、粒子線照射では、線量依存性に抗腫瘍効果が発現されたのに対して、マイクロビームのすだれ状照射では、マイクロビームの幅と各ピークの間隔が生物反応を規定する因子となる。我々はこれを空間的分割照射と名付けた(「研究業績」文献13)。空間的分割照射では、腫瘍細胞の放射線感受性よりも、正常血管と腫瘍新生血管、それぞれの血管のマイクロビーム被爆(分断的照射)



に対する脆弱性の差(腫瘍血管の方が脆弱である)が鍵となる因子である(図2)。

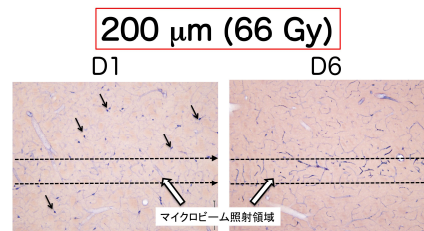
2. 研究の目的

本研究の目的は、機能的神経疾患を放射線照射により治療しうるかを、実験動物を用いて検証することにある。線源として、高輝度放射光施設 SPring-8 で得られるマイクロ単位「すだれ状」マイクロビーム X 線を用いる。第三世代大型放射光施設(米国、スイス、日本)でマイクロビーム X 線の研究は進んでいるが、従来の研究は“腫瘍組織の損傷”を対象としたものである。“神経機能の回復”の着想で行われる研究は、本研究が世界で初めてである。神経疾患に対して、放射線照射が、内科的治療、外科治療に次ぐ第三の治療法として実現化されるために必要な基礎研究であり、世界で初めての実験となる。

3. 研究の方法兵庫県播磨の高輝度光科学研究センター(SPring-8)の BL28B2 第2光学ハッチを用いる。線量計測用イオンチェンバー、マイクロスリットとこれの位置合わせ機構、ハッチ据付のメインゴニオメータの上に載せた実験動物、照射位置確認用の画像検出器の順で配置する。

ハッチ据付の X 線シャッターで照射時間を制御して、すだれ状マイクロビームを実験動物に照射する。

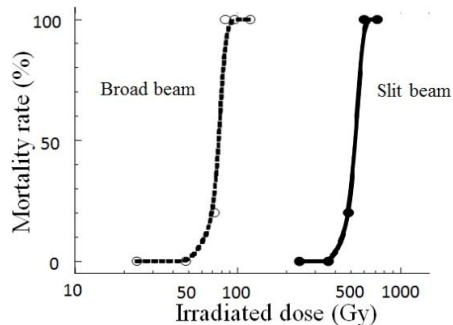
4. 研究成果



NADPH-d染色(NOS):照射後6日で、オンビーム領域で血管内皮細胞のNOS活性↑し、一方で、内在神経細胞(D1の矢印)が消失している。

(A)正常組織では基本的に細胞構築は保たれているとされてきたが、我々の実験では、ピークとピーク間の非照射部位で内在性神経細胞が脱落することが示された(図3)。さらにマイクログリア細胞の遊走、heat shock protein の発現など、照射後のダイナミックな修復機転が正常脳で起きていることを確認した。

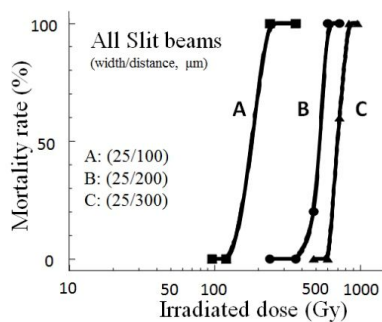
(B)マイクロビームを照射した場合のLD50は600Gy、LD100は720Gyであったのに対して、ブロードビーム照射の場合は、80Gyおよび



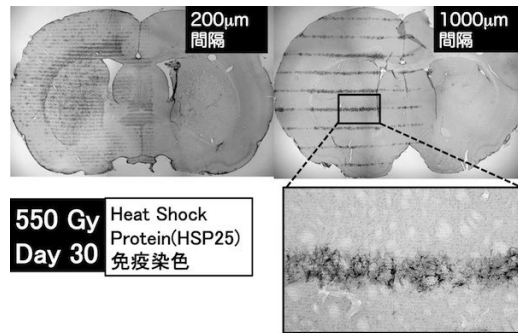
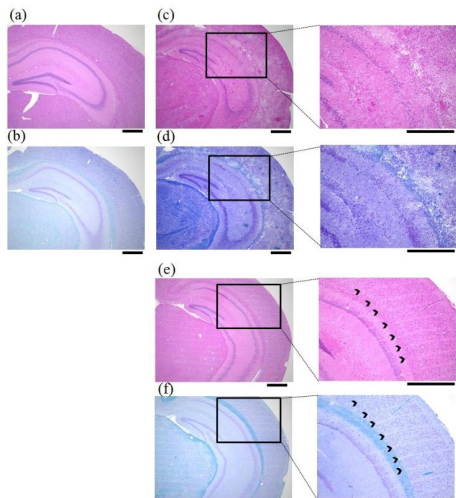
96Gyであった(図4)。

(C)

マイクロビーム照射についてさらに、ビーム間隔による致死率の差を調べたところ、100umから300umに間隔が広がると致死率を下げられることがわかった(図4)。



(D)大脳皮質の構築について組織学的に観察するとブロードビームに比べて、マイクロビーム照射では明らかに組織温存が良好であった(図5)。また、マイクロビーム照射部位の50-100um程度の隣接組織にはマイクログリアが多数出現し、さらにそれらが遊走して正常組織内で強発現されており、組織修復機転が働いていることが示唆された。



ビーム照射周囲で、マイクログリアの出現、組織修復機転が働いている

(E)

放射線治療では、まずX線CTで癌組織を画像化し治療計画を立てる。続いて、患者は治療装置へ移動し、治療用放射線で照射野確認画像を撮影し照射範囲を確定する。照射野確認の後に、癌組織への放射線照射が実施される。しかし、治療用放射線で撮影する透過像はコントラストや解像度が低く、照射野照合を正確に実施することが難しい。本研究では、放射光を使った放射線治療のために、新たな照射野確認画像の撮影法の開発を目的としている。このために、放射光での照射野確認画像撮影において、着目部位の辺縁部分で放射光が屈折により直進軌道を曲げられる現象によって、着目部位の辺縁部分が輪郭強調される屈折コントラスト法での鮮明な画像の撮影を方法としている。本研究では、ラット頭蓋骨標本を使い、コントラスト向上の評価実験を実施した。

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5件)

1) Naritoshi Mukumoto, Masao Nakayama, Hiroaki Akasaka, Yasuyuki Shimizu, Saki Osuga, Daisuke Miyawaki, Ph.D.; Yasushi Miura, Keiji Umetani, Takeshi Kondoh, Ryohei Sasaki. Sparing of tissue minimizes neurotoxicity when using micro-slit beam versus broad beam radiation therapy. Journal of Radiation Research 2016 (in press)

2) Hasegawa T, Kato T, Kida Y, Sasaki A, Iwai Y, Kondoh T, Tsugawa T, Sato M, Sato M, Nagano O, Nakaya K, Nakazaki K, Kano T, Hasui K, Nagatomo Y, Yasuda S, Moriki A, Serizawa T, Osano S, Inoue A. Gamma Knife surgery for patients with jugular foramen schwannomas: a

multiinstitutional retrospective study in Japan. J Neurosurg. 2016 Jan 22;1-10.

3) Kida Y, Hasegawa T, Iwai Y, Shuto T, Satoh M, Kondoh T, Hayashi M. Radiosurgery for symptomatic cavernous malformations: A multi-institutional retrospective study in Japan. Surg Neurol Int. 2015 May 14;6(Suppl 5):S249-57. doi: 10.4103/2152-7806.157071.

4) Umetani K, Kondoh T. Phase contrast portal imaging using synchrotron radiation. Rev Sci Instrum. 2014 Jul;85(7):073704. doi: 10.1063/1.4885755.

5) Shinohara K, Kondoh T, Nariyama N, Fujita H, Washio M, Aoki Y. Optimization of X-ray microplanar beam radiation therapy for deep-seated tumors by a simulation study. J Xray Sci Technol. 2014;22(3):395-406. doi: 10.3233/XST-140434.

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

近藤 威 (Takeshi Kondoh)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・医学
研究員

研究者番号：50273769

(2)研究分担者

水川 克(Mizukawa Katsu)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80403260

甲村英二 (Kohmura Eiji)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30225388