

令和元年5月30日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10006

研究課題名(和文)陽子線治療における生物学的現象の徹底解明～X線生物学との比較～

研究課題名(英文)Elucidation of biological effects of proton therapy - comparison with X rays

研究代表者

芝本 雄太 (Shibamoto, Yuta)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20144719

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：陽子線治療の生物効果について、培養細胞とショウジョウバエを用いてX線と比較検討した。陽子線はX線に比べて平均約1.1倍の効果であったが、拡大ブラッグピークの末端部分で効果が上昇した。酸素効果がX線よりも幾分高く、放射線照射後の亜致死損傷・潜在的致死損傷の修復現象もX線より抑えられることが判明した。これらの原因として、間接作用に比べて直接作用の寄与の比率がX線より大きいことが考えられた。スキャンニングビームの効果は拡大ビームの効果と同等であった。陽子線は線量分布面のみならず、生物学的にもX線と異なる特性を有しているため、臨床的にもX線抵抗性腫瘍に対してより効果がある可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

陽子線の生物効果については、ほぼX線の効果と同じというように考えられてきたため、まだ生物効果についての基礎研究が少なかったが、当研究によって、様々な点においてX線との間にある程度の違いがあることが明らかとなった。臨床的には、陽子線がX線に比べて線量分布が良いという点だけでなく、効果においてもX線よりある程度優れていることが示唆された。今後の陽子線治療の臨床において、X線治療との使い分けのために参考になるデータが得られたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Biological effects of proton beams were investigated in comparison with X rays using cultured cells and fruit flies. Our proton beams had an average relative biological effectiveness (RBE) of about 1.1, but had slightly higher oxygen effects and suppressive effects on sublethal and potentially lethal damage repairs. These were considered to be attributable to the higher proportion of the direct action on DNA. Biological effects of spot scanning irradiation were similar to those of broad beam irradiation. RBE increased at the distal end of the spread-out Bragg peak. Proton beams may have biological advantages over X rays against radioresistant tumors.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：陽子線治療 生物効果 酸素効果 潜在的致死障害 亜致死障害 DNA修復

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

陽子線治療の相対的生物効果比 (relative biological effectiveness, RBE) は X 線や線の約 1.1 倍であり、したがって陽子線と X 線の効果はあまり変わらないと見なされてきた。そのため、陽子線治療の放射線生物学検討は詳しくなされていなかった。しかし、近年少しずつ陽子線治療の生物学が検討されるにつれて、X 線とは異なる生物学的特徴が見いだされるようになった。

## 2. 研究の目的

陽子線治療の効果の理解に必要な放射線生物学を今一度見直し、酸素効果、拡大ブラッグピーク内での生物学的効果比、短時間における亜致死損傷の修復、潜在的致死損傷の修復、マウス腫瘍における X 線治療との効果の違い、固形腫瘍における再酸素化現象などの様々な放射線生物学的現象を徹底解明する。

## 3. 研究の方法

これまで行ってきた放射線生物学的手法を新しい陽子線治療に適用し、酸素効果、拡大ブラッグピーク内での生物学的効果比、短時間における亜致死損傷の修復、マウス腫瘍における X 線治療との効果の違い、固形腫瘍における再酸素化現象などの様々な放射線生物学的現象を解明する。具体的には以下の通りである。(1) 酸素効果比について、2 種類の細胞系について測定し、X 線の結果と比較。(2) 拡大ブラッグピーク内の種々の深さにおける RBE を 2 種類の細胞系について測定。(3) スポットスキニング法による陽子線照射の RBE を 2 種類の細胞系について測定。(4) 亜致死損傷からの回復現象について、特に照射の中断間隔が 5~15 分程度も含めて、2 種類の細胞系について検討した。(5) 上述の細胞系を用いて、潜在的致死損傷からの回復を陽子線と X 線で比較検討した。

## 4. 研究成果

陽子線は X 線に比べて、平均約 1.1 倍の効果であったが、拡大ブラッグピークの末端部分で効果が上昇した。酸素効果が X 線よりも幾分高く、放射線照射後の亜致死損傷・潜在的致死損傷の修復現象も X 線より抑えられることが判明した。これらの原因として、間接作用に比べて直接作用の寄与の比率が X 線より大きいことが考えられた。スキニングビームの効果は拡大ビームの効果と同様であった。計画したマウス腫瘍を用いた実験は、照射室内へのマウス持ち込みの制限もあって施行できなかったが、代わりに猩々蠅を用いた実験が進行中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Hashimoto S, Sugie C, [Iwata H](#), [Ogino H](#), Omachi C, Yasui K, Mizoe JE, [Shibamoto Y](#). Recovery from sublethal damage and potentially lethal damage: proton beam irradiation vs. X-ray irradiation. *Strahlenther Onkol* **194**: 343-351, 2018 査読有

[Iwata H](#), [Ogino H](#), Hashimoto S, Yamada M, Shibata H, Yasui K, Toshito T, Omachi C, Tatekawa K, Manabe Y, Mizoe J, [Shibamoto Y](#). Spot scanning and passive scattering proton therapy: relative biological effectiveness and oxygen enhancement ratio in cultured cells. *Int*

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

*J Radiat Oncol Biol Phys* **95**: 95-102, 2016 査読有

Toshito T, Omachi C, Kibe Y, Sugai H, Hayashi K, Shibata H, Yasui K, Tanaka K, Yamamoto T, Yoshida A, Nikawa E, Asai K, Shimomura A, Okumura I, Suzuki T, Kinou H, Isoyama S, Ogino H, Iwata H, Shibamoto Y, Mizoe J. A proton therapy system in Nagoya Proton Therapy Center. *Australas Phys Eng Sci Med* **39**: 645-654, 2016 査読有

〔学会発表〕(計 3 件)

Koichiro Nakajima, Hiromitsu Iwata, Munekazu Naito, Shuichi Hirai, Kazuhiko Kume, Tianxiang Gao, Hiroyuki Ogino, Yuta Shibamoto. Drosophila melanogaster as a Model Organism to Study Biological Effects of Proton Radiation. 9<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society for Radiation Neurobiology、平成30年2月15日、桑名市

Hiromitsu Iwata, Shingo Hashimoto, Koichiro Nakajima, Chihiro Omachi, Toshiyuki Toshito, Keisuke Yasui, Chikao Sugie, Hiroyuki Ogino, Jun-etsu Mizoe, Yuta Shibamoto. Biological Effects of Proton and Photon Therapy in Combination with Cisplatin and Their Possible Mechanisms: an In Vitro Study. 59<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology、平成29年9月22日、サンジエゴ、カリフォルニア、米国

Shingo Hashimoto, Chikao Sugie, Hiromitsu Iwata, Hiroyuki Ogino, Chihiro Omachi, Keisuke Yasui, Jun-etsu Mizoe, Yuta Shibamoto. Potentially lethal damage repair and sublethal damage repair after proton beam irradiation. 日本放射線腫瘍学会 第29回学術大会、平成28年11月26日、京都市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

〔その他〕

ホームページ等 該当なし。

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名： 村井太郎  
ローマ字氏名： Taro Murai  
所属研究機関名： 名古屋市立大学  
部局名： 大学院医学研究科  
職名： 助教  
研究者番号(8桁)： 00747602

### (2)研究協力者

研究協力者氏名： 荻野浩幸  
ローマ字氏名： Hiroyuki Ogino  
所属研究機関名： 名古屋市立大学  
部局名： 大学院医学研究科  
職名： 研究員  
研究者番号(8桁)： 60315885

### (3)研究協力者

研究協力者氏名： 岩田宏満  
ローマ字氏名： Hiromitsu Iwata  
所属研究機関名： 名古屋市立大学  
部局名： 大学院医学研究科  
職名： 研究員  
研究者番号(8桁)： 40611588

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。