

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10412

研究課題名(和文)陽子線治療の治療法開発に向けた生物学的特性解析研究

研究課題名(英文)Radiobiological analysis for new technological development of proton beam therapy

研究代表者

秋元 哲夫(Akimoto, Tetsuo)

国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・分野長

研究者番号：10261851

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、陽子線に対するがん細胞および正常細胞応答に関して、陽子線の照射法や3次元的な空間的位置特性の影響、併用薬剤による増感効果に伴う細胞応答の修飾などを解析して、集学的治療における陽子線治療の有効性確立の基礎とするものである。1)ブロードビームを用いたSOBPの近位、中央、遠位などの空間的位置によるLETならびにRBEの相違があるか、2)その背景にLETの違いによるDNA損傷とその修復プロセスが関与しているか、に関して食道癌細胞株を用いて検討して研究成果を論文化した。薬剤併用による陽子線照射の増感作用についてもSOBPに位置に関わらず増感効果があることやその機序を解析して論文化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

陽子線照射に関する細胞応答の解析は、陽子線照射が可能な施設が世界的に限られていること、生物研究環境が整った施設が少ないことなどから、十分に行われてきたとは言えない。陽子線治療の線量は厳密に日々検証されているが、検証には限界がある。そのため、本研究課題は現状の陽子線治療の物理学的検証の限界を補完する意義を有している。今後の陽子線治療の普及や臨床的な適応拡大を考えると、本研究で明らかにした陽子線治療の3次元的な空間的照射位置とその生物学的特性の解明は、今後の陽子線治療の臨床応用や臨床試験実施などでも欠かせず、本研究の成果が今後の陽子線治療と化学療法併用の重要な基礎データとなり得ると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The main purpose of this research is to analyze the differences in the biological effect of a high-energy proton beam on the target cells placed at different positions on the SOBP, using two human esophageal cancer cell lines with differing radiosensitivities, and to investigate enhancement by chemotherapeutic agents of the sensitivity of cancer cells to proton beam irradiation and clarify the differences in the responses of the chemotherapy-treated cells to proton beam irradiation according to the position of the cells on the SOBP. The results of this research demonstrate that the RBE of a high-energy proton beam and the cellular responses, including the DNA damage repair processes, to high-energy proton beam irradiation, differ according to the position on the SOBP. In addition, the results research showed that the effect of 5-FU in enhancing the effect of proton beam irradiation on cancer cells may be constant for all positions on the SOBP.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療 放射線生物 陽子線治療 細胞応答 ブラッグピーク

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

陽子線治療はブラッグピークという優れた物理学的特性に基づいて、線量集中性を武器に様々な部位の腫瘍で臨床的な有効性が確認されつつある。さらに線量集中性向上と低線量域の低減を実現できるペンシルビームを用いたスキャニング照射法も臨床応用され、頭蓋底腫瘍を含む頭頸部癌などでその有効性評価がなされている。さらに近年では化学療法との併用で、局所進行肺癌、食道癌および頭頸部癌などにも適応され、その安全性や有効性を検証する臨床試験も開始されている。これまで陽子線の RBE は X 線の 1.1 から 1.2 倍とされ、これを基に臨床での線量が決定されている。しかし、上記のスキャニング照射法を含めて陽子線に対するがん細胞ならびに正常細胞の応答機構は十分には明確になっていない。現在広く行われているブロードビームを用いた照射の場合でも、拡大ブラッグピーク (SOBP) の位置、特に陽子線が停止する直前の Distal と近位では線エネルギー付与 (linear energy transfer: LET) が異なる可能性も、培養細胞を用いた研究で指摘されており、陽子線照射の空間的位置により RBE が均一かどうかの検証は必要である (Chaudhary P et al: IJROBP 2014 & 2015)。さらにペンシルビームを用いたスキャニング照射法では、腫瘍の断面ごとに照射していく方法が採用されており、その照射法はより複雑である。当院ではスキャニング照射法の臨床実施がすでに開始されており、物理学的データに基づく線量計算では均一な線量がターゲット内に照射されることを確認している。しかし、スキャニング照射において、腫瘍の遠位と近位および中心部と辺縁で、生物学的な線量が均一であるか否かについても、生物学的な検証が必要である。

加えて臨床では陽子線治療の RBE は X 線とほぼ等価であることを利用して、頭頸部癌や局所進行肺癌などいくつかの疾患で化学療法同時併用陽子線治療の有効性が検証されつつある。これは陽子線の優れた空間的線量分布の利点を生かして、正常組織の有害事象軽減を企図し、治療可能比向上を目指したアプローチである。化学療法併用は今後の陽子線治療の臨床的有効性拡大に重要な治療戦略であるが、陽子線照射による DNA 損傷やアポトーシス誘導に X 線との相違も報告され (Girdhani S et al: Radiat Res 2013)、化学療法併用時の細胞応答が X 線と同じと結論する生物学的な検証は十分でない。さらに上記の SOBP の位置による LET の違いやスキャニング照射時の細胞応答が十分解明されていない現状を考慮すると、従来法とスキャニング照射などの照射方法が異なる陽子線治療における薬剤併用による増感効果の相違の正確な評価は、臨床での化学療法併用を実施またはその効果や副作用を検証する観点からも重要な課題である。併用薬剤も分子標的薬を含めて多岐に渡り、薬剤ごとの併用効果の特徴や相違を明らかにすることは、今後の集学的治療の中での陽子線治療の有効性確立という治療戦略においても重要である。最終的には、化学療法併用による増感効果の X 線との違いなどの生物学的特性と陽子線照射の空間的位置による LET および RBE の変化などの検証結果を、陽子線治療の治療計画および治療適応に反映させないと、陽子線治療の有効性確立や安全性の担保には繋がらない。このような背景と現状から、本研究の目的は、陽子線照射に対する細胞応答に関して、陽子線照射の 3 次元的な空間的位置の影響、従来法とスキャニング照射法の相違および化学療法などの併用による増感効果や細胞応答の修飾などを総合的に解析して、得られた生物学的特性を臨床へフィードバックし、陽子線の物理学的な特性に依存している治療計画法や線量分割、併用療法などを陽子線の生物学的特性を加味した治療法開発に発展させて、集学的治療における陽子線治療の有効性確立の基礎にすることである。

2. 研究の目的

陽子線治療は先進医療として種々の限局性固形癌に対する根治療法として、陽子線治療単独または化学療法併用で実施されている。しかし、陽子線に対する細胞応答は X 線のように必ずしも十分には明確になっていない。陽子線の線量集中性の基礎となるブラッグピーク、特に拡大ブラッグピーク (SOBP) の位置 (中央と停止直前など) により生物効果の違いも指摘されており、陽子線照射の空間的位置の相違による生物学的効果比 (RBE) の検証は重要である。また、臨床ではすでに化学療法併用で治療が行われているが、化学療法による陽子線の増感効果が X 線とは異なる特性があるか否かなどに関して、これまで必ずしも明確になっていないのが現状である。本研究の目的は、陽子線照射に対するがん細胞および正常細胞応答に関して、陽子線の照射法や 3 次元的な空間的位置特性の影響、併用薬剤による増感効果に伴う細胞応答の修飾などを解析して、得られた生物学的特性を臨床へフィードバックし、陽子線の物理学的な特性に依存している治療計画法や線量分割、併用療法などを、陽子線の生物学的特性を加味した治療法開発に発展させて集学的治療における陽子線治療の有効性確立の基礎とするものである。

3. 研究の方法

1) 陽子線に対する細胞応答の検討

放射線感受性の異なる培養細胞および移植腫瘍を用いて、それぞれの X 線および陽子線に対する放射線感受性を評価して、X 線を基準とした RBE を算出する。その上で、1) ブロードビームを用いた SOBP の近位、中央、遠位などの空間的位置による LET ならびに RBE の相違の有無、2) スキャニング照射による 3 次元的照射位置における細胞応答および RBE の相違などを評価して、その背景にある生物学的な因子との相関を解析する。細胞生残率、増殖能、DNA 損傷とその修復機構、アポトーシス誘導と関連分子や遺伝子の活性化など、分子生物学的な手法を用いて生物学的な特性の解明も目指す。これらのデータを基準となる X 線による RBE や細胞応答と比較する

ことで、X線との類似性や相違点を明確にする。

2) 薬剤併用による陽子線照射の増感作用とその機序の解析

薬剤併用による陽子線の増感作用とその機序について、上記の空間的な照射位置やブロードビームとスキャニング照射法の間で、X線と相違があるかを検討する。放射線感受性増感機序が明確になっているシスプラチンや 5-FU、ドセタキセルなどの化学療法薬剤に加えて、頭頸部癌や肺癌などで標準的に併用される上皮増殖受容体(EGFR)とそのシグナル伝達などを標的にした分子標的薬剤や他の分子を標的にした新規薬剤などについても、今後の陽子線治療との併用の臨床試験を見据えて、その併用効果を検証する。1)の空間的照射位置による RBE・LET の相違や細胞応答の結果を基に、薬剤による増感効果についても、ブロードビームとスキャニング照射法などにおける空間的照射位置による増感効果やその作用の相違などを評価する。これらの検討は培養細胞を用いた *in vitro* の検討に加えて移植腫瘍でも検討する。移植腫瘍による解析はより臨床での細胞・組織応答に近いことが予想されるため、臨床へのフィードバック可能な重要なデータが得られると考えている。また、移植腫瘍を用いた実験では、腫瘍の3次元相対的位置による相違に加えて、癌細胞の微少環境が細胞応答に与える影響および正常組織反応などについても検証が可能である。特に後者は、陽子線照射時の治療可能比評価に重要である。これらの結果から、臨床にフィードバック可能な網羅的な陽子線照射に対するがんならびに正常細胞・組織応答に関する詳細かつ精密なデータが得られると考えている。

3) 陽子線照射に対する細胞応答・生物学的特性と陽子線照射の空間的位置による RBE および LET の変化の相関解析

1)および2)の結果から、陽子線照射単独および薬剤併用時の RBE を含めた詳細な細胞応答のデータが得られる。現時点の陽子線治療の RBE である 1.1 が、その空間的位置の相違やスキャニングなどの照射方法でも妥当性があるかを、1)および2)のデータの総合的な解析で明らかにする。さらに、薬剤併用時に増感効果にも相違がある場合には、X線との比較で最大でどのような部位に効果の差を生じる可能性があるのかが、より定量性のあるデータとして検証可能である。これは標的腫瘍内における効果の不均一性とその制御可能性に影響することはもちろん、照射位置の近傍にあるリスク臓器に対する線量とその有害事象のリスク評価にも重要なデータとなり得る。加えてリスク臓器の位置と照射方向との関連から、リスク臓器に対する線量の相違・差異を定量化できれば、その物理学的な投与線量だけでは推し量れないリスク評価や薬剤併用による増感効果によるリスクとベネフィットのより正確な評価、予測を可能にするものと考えられる。

4) 臨床データとの相関に関する遡及的および前向き解析

上記の研究成果をもとに、臨床で治療された症例の治療計画とその結果(腫瘍の局所制御や有害事象)との相関について検討する。当センターでこれまでに治療された症例の臨床データの遡及的な解析と、研究期間内に治療開始される症例の前向きな解析を併せて実施する。化学療法同時併用陽子線治療例では、治療計画時の物理学的データに基づく線量分布に、生物学的な不均一性または RBE や LET などの細胞・組織応答の結果を反映して、*in silico* でリスク評価を行い、治療に伴う有害事象の程度などとの相関について検討する。当センターではすでに頭頸部癌などの治療成績と急性期および晩期の有害事象に関する詳細なデータを有しており、線量分布上では予想し得ない有害事象発現症例や、逆に線量低下などが一因と思われる再発症例についても、本研究結果との相関解析が可能である。これらの解析結果から、本研究成果を臨床へフィードバックすることの妥当性検証およびその有用性の評価が可能になる。

4. 研究成果

陽子線に対する細胞応答は X 線のように必ずしも十分に明確になっていない。陽子線の線量集中性の基礎となるブラックピーク、特に拡大ブラッグピーク(SOBP)の位置(中央と停止直前など)により生物効果の違いも指摘されており、陽子線照射の空間的位置の相違による生物学的効果比(RBE)の検証は重要である。そこで本研究の目的は、陽子線照射に対するがん細胞および正常細胞応答に関して、陽子線の照射法や3次元相対的な空間的位置特性の影響、併用薬剤による増感効果に伴う細胞応答の修飾などを解析して、得られた生物学的特性を臨床へフィードバックし、陽子線の物理学的な特性に依存している治療計画法や線量分割、併用療法などを、陽子線の生物学的特性を加味した治療法開発に発展させて集学的治療における陽子線治療の有効性確立の基礎とするものである。研究初年度は、陽子線に対する細胞応答の検討を中心に実施し、1)ブロードビームを用いた SOBP の近位、中央、遠位などの空間的位置による LET ならびに RBE の相違があること、2)その背景に LET の違いによる DNA 損傷とその修復プロセスが関与している、という知見を放射線感受性が異なる食道癌細胞株を用いて検討して、研究成果を論文化した(Hojo H, Akimoto T et al. *Radiat Oncol.* 12(1):111, 2017)。薬剤併用による陽子線照射の増感作用とその機序についても上記の SOBP の位置により相違があるかどうか、またその増感機序が X 線による増感効果と相違があるかについて研究を進め、SOBP に位置に関わらず増感効果があることやその機序を解析して、論文化した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kageyama SI, Nihei K, Karasawa K, Sawada T, Koizumi F, Yamaguchi S, Kato S, Hojo H, Motegi A, Tsuchihara K, Akimoto T.	4. 巻 9(27)
2. 論文標題 Radiotherapy increases plasma levels of tumoral cell-free DNA in non-small cell lung cancer patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 19368-19378
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.25053	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 -
1. 著者名 Hojo H, Dohmae T, Hotta K, Kageyama SI, Baba H, Kohno R, Motegi A, Tsuchihara K, Akimoto T.	4. 巻 58(4)
2. 論文標題 Effect of 5-fluorouracil on cellular response to proton beam in esophageal cancer cell lines according to the position of spread-out Bragg peak.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Oncol	6. 最初と最後の頁 475-482
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/0284186X.2018.1555373.	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 Kageyama SI, Nihei K, Karasawa K, Sawada T, Koizumi F, Yamaguchi S, Kato S, Hojo H, Motegi A, Tsuchihara K, Akimoto T.	4. 巻 9(34)
2. 論文標題 Correction: Radiotherapy increases plasma levels of tumoral cell-free DNA in non-small cell lung cancer patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 23844
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.25378	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 Hojo H, Dohmae T, Hotta K, Kohno R, Motegi A, Yagishita A, Makinoshima H, Tsuchihara K, Akimoto T	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Difference in the relative biological effectiveness and DNA damage repair processes in response to proton beam therapy according to the positions of the spread out Bragg peak.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiat Oncol	6. 最初と最後の頁 111-116
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 1186/s13014-017-0849-1	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 Kageyama SI, Nihei K, Karasawa K, Sawada T, Koizumi F, Yamaguchi S, Kato S, Hojo H, Motegi A, Tsuchihara K, Akimoto T.	4. 巻 9(27)
2. 論文標題 Radiotherapy increases plasma levels of tumoral cell-free DNA in non-small cell lung cancer patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 19368-19378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.18632/oncotarget.25053	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 Hirano Y, Onozawa M, Hojo H, Motegi A, Zenda S, Hotta K, Moriya S, Tachibana H, Nakamura N, Kojima T, Akimoto T	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 Dosimetric comparison between proton beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiat Oncol	6. 最初と最後の頁 474-4481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13014-018-0966-5	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 Moriya S, Tachibana H, Hotta K, Nakamura N, Sakae T, Akimoto T.	4. 巻 44(9)
2. 論文標題 Feasibility of dynamic adaptive passive scattering proton therapy with computed tomography image guidance in the lung	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Med Phys	6. 最初と最後の頁 4474-4481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.12444	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 Nakamura N, Zenda S, Tahara M, Okano S, Hayashi R, Hojo H, Hotta K, Kito S, Motegi A, Arahira S, Tachibana H, Akimoto T.	4. 巻 122(3)
2. 論文標題 Proton beam therapy for olfactory neuroblastoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiother Oncol	6. 最初と最後の頁 368-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2016.12.020	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 Nakamura N, Zenda S, Tahara M, Okano S, Hayashi R, Hojo H, Hotta K, Kito S, Motegi A, Arahira S, Tachibana H, Akimoto T	4. 巻 122
2. 論文標題 Proton beam therapy for olfactory neuroblastoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 368-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2016.12.020	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 該当する

1. 著者名 Demizu Y, Mizumoto M, Onoe T, Nakamura N, Kikuchi Y, Shibata T, Okimoto T, Sakurai H, Akimoto T	4. 巻 9
2. 論文標題 Proton beam therapy for bone sarcomas of the skull base and spine: A retrospective nationwide multicenter study in Japan.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 233-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13192.	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8件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 秋元哲夫
2. 発表標題 放射線生物
3. 学会等名 日本医学放射線学会秋季臨床大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akimoto T
2. 発表標題 Proton beam therapy for esophageal squamous cell carcinoma
3. 学会等名 Annual Scientific Meeting of TASTRO (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akimoto T
2. 発表標題 Current status and future direction of proton beam therapy in Japan
3. 学会等名 Japan-Russia Medical Symposium (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akimoto T
2. 発表標題 Proton beam therapy for head and neck cancer.
3. 学会等名 日本癌治療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akimoto T
2. 発表標題 Current status and future perspective of proton beam therapy in Japan
3. 学会等名 56th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akimoto T
2. 発表標題 Esophageal squamous cell carcinoma
3. 学会等名 ESMO Asia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akimoto T
2. 発表標題 Current status and future perspective of proton beam therapy in Japan
3. 学会等名 56th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hojo H, Dohmae T, Hotta K, Baba H, Akimoto T
2. 発表標題 Evaluation of cellular response to proton beam in esophageal cancer cell lines
3. 学会等名 ASTRO 58th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔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	茂木 厚 (Motegi Atsushi) (10433997)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医員 (82606)	