

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15814

研究課題名(和文) BNCT・陽子線・重粒子線の深さ位置に対応する新しい生物学的線量評価方法

研究課題名(英文) An investigation of biological dose measuring method corresponding to depth for BNCT, proton and heavy-particle irradiation

研究代表者

今道 祥二 (Imamichi, Shoji)

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・研究員

研究者番号：40761599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：粒子線を用いるがん治療において、深部線量評価と周辺組織の線量評価は安全性の向上と治療奏効性の向上のために重要である。現在、生物学的な線量の評価は行われておらず、また立体的かつ連続的な組織とで評価する系がない。本研究では立体的に分布した細胞に与える照射方法、及び高精度な照射位置の確認方法について検証した。3次元培養培地を用いて深さ方向依存的な生存率測定を行うことができた。高精度な照射位置の確認のためには照射治具の材質・形状が大きく影響を及ぼすことが考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中性子を用いるホウ素中性子捕捉療法(BNCT)、陽子線・重粒子線治療はがん治療の新しい選択肢として期待されている。治療の安全性と奏効性の向上のためには深部線量評価の高精度化が重要である。しかし、深部線量の測定は困難であり、また生物学的影響評価を立体的に行うことはできていない。本研究では立体的に分布した細胞に対しての粒子線照射を行い、生物影響評価の系を確立するための基礎である。また、今後の物理的・生物学的影響評価を同時に計測する技術に示唆を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：For particular therapy for cancer, it is important to improve safety and treatment response with deep dose assessment at tumor and tissues. In this study three-dimensionally distributed cells were irradiated with neutron beam as a type of particle beam and damages were analyzed. The responses at irradiated positions were tried to be measured with high accuracy. The dose-dependent survival of the cells in three-dimensional medium was detected after neutron beam irradiation. For cell-by-cell dose evaluation, it is considered that irradiation jig and irradiation system affect dose distribution.

研究分野：放射線生物学

キーワード：BNCT 細胞生存率

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT: Boron Neutron Capture Therapy) 陽子線、重粒子線、これらは日本がリードする粒子線治療である (図 1)。陽子線・重粒子線では細かいビーム上で腫瘍をなぞり正常組織への影響を低減させるスキャンニング照射法も開発されている。BNCT はホウ素同位体 (^{10}B) を導入後に外部から熱中性子線を照射することで生じる高 LET の α 線 (またリチウム核) が、がん細胞のみを強力に破壊する治療法である。陽子線等粒子は質量をもつため、高 LET (Linear Energy Transfer; 線エネルギー付与) 放射線として働き、低酸素細胞に対しても DNA 損傷を生じやすく、またエネルギーを失う位置 (ブラッグピーク) において最も損傷を誘起するという特徴を持つ。本邦は世界で最も多い陽子線・重粒子線照射設備を有し、さらに BNCT はまさに日本が発展を担ってきた技術であり、病院併設型の加速器 BNCT システムが開発・導入されつつある。また、従来の X 線治療においても強度変調放射線治療 (IMRT) 等の高精度放射線治療の発展により腫瘍への線量の集中と正常組織の線量低減により、治療奏効性と安全性の向上に努められている。粒子線等の放射線治療法では深部の腫瘍に線量集中が可能であり、タカイサツ細胞効果を有することから、粒子線によるがん治療は期待されている。粒子線の線量評価を行う為に、個々の細胞をファクターとして取り入れた microdosimetry を指標とする MKM (Microdosimetric Kinetic Model) による検討が報告された (Kase et al., Physics in Medicine and Biology 2007)。しかし、BNCT の生物学的評価の指標は未だなく、BNCT の線量は各組織のホウ素濃度、中性子のエネルギー、ホウ素取込能など多くのファクターがあり、さらには照射後の影響評価から導出した CBE (Compound Biological Effectiveness) 因子を用いて推定している。

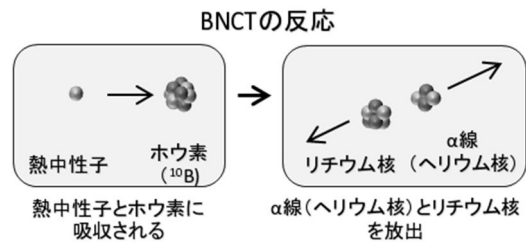


図 1 BNCT の反応

図 1 BNCT の反応

熱中性子とホウ素に吸収される

BNCTの反応

リチウム核 (ヘリウム核) と α 線を放出

2. 研究の目的

各種線質・条件ごとの早期及び晩期の生物影響評価を細胞生存率、H2AX などを用いて DNA 鎖切断レベルの検出から取り組む。また、その相関について、エネルギー・位置との相関を明らかとする。最終的に、マウス移植腫瘍モデルを用いて照射後の腫瘍の H2AX の検出と腫瘍に対する増殖遅延への影響を腫瘍細胞の位置依存性から調べることで、細胞と移植腫瘍間での各放射線の生物効果の相関を明らかにし、その関係について数値化を行う。またこれらを MKM 評価系においても調べ、相互評価を行う。また、スキャンニング照射の適正な位置の簡易の検出と部分の損傷が周囲に与える影響を生存率から求める。

3. 研究の方法

実験では放射線影響評価に用いられる HSG 細胞、ヒト扁平上皮がん由来 HSC-2 細胞、SAS 細胞を用いた。影響評価として、コロニー形成法、アポトーシスアッセイ、DNA 損傷応答マーカーである H2AX の蛍光免疫染色から損傷応答を調べた。中性子線照射は国立がん研究センターの加速器 BNCT システム、京都大学原子炉及び近畿大学原子炉で行った。X 線照射及びガンマ線照射は国立がん研究センターの機器で行った。中性子線照射時は、BNCT で用いられている BPA (boronophenylalanine) を照射前にホウ素濃度 25 ppm となるように加えて行った。3 次元培養培地を用いて立体的に分布させた状態での中性子線照射を行った際は、培地の入った容器上部から複数の区分に分けて取得し、それぞれ細胞生存率、アポトーシスアッセイを試みた。中性子線照射時は複数の箇所に金線を設置し熱中性子線の測定、及びゲル線量計を用いて線量の計測を試みた。また、細胞培養用器を傾けて照射する治具を作製し、その治具を用いて傾けた状態での X 線局所照射を行った。

4. 研究成果

平面培養細胞に対する X 線、BNCT、陽子線等の細胞生存率

複数の細胞に対して、複数の機関で中性子線照射を行い、コロニー形成法による細胞生存率、アポトーシスアッセイによるアポトーシスの検出を求めた。また、比較としてガンマ線照射によるデータを取得し、比較した。その結果、中性子線エネルギーによる殺細胞効果、及びホウ素中性子反応の比較ができ、その比較から中性子のエネルギー分

布の推定可能性について示唆された。

照射面の照射方向からの深さ位置による細胞生存率

精密に照射位置を確認するために傾きの維持できる照射治具を作製し、IMRTによるX線局所照射を行い、蛍光免疫染色から損傷部位を確認した。その結果、照射部位での特異的な変化は確認することができなかった。その原因として、照射治具による後方散乱線や培地中での散乱の影響が考えられ、それらを低減させる取り組みが必要であることが示唆された。

立体分布した細胞の深さ位置による細胞生存率

深さ位置における放射線の影響評価を生物学的指標から求めること、また生物学的線量と物理学的線量の関係についても検討を行うこととした。前者について、近畿大学原子炉及び京都大学原子炉での中性子線照射、国立がん研究センターのBNCTシステムによる中性子線照射、X線及びガンマ線照射から検討を行った。本研究では特にBNCTで用いられる中性子線に着目し実験を行った。細胞照射は3次元培養培地を用いて、細胞を立体的に分布させた状態で、垂直方向から中性子線を照射することで行った。その結果、深さ方向依存的に細胞生存率が減少する傾向が見られたが、一方でアポトーシスアッセイでは深さ方向依存的な影響が少ない傾向が見られた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1 . 発表者名 Shoji IMAMICHI, Satoshi NAKAMURA, Yuka SASAKI, Chen LICHAO, Takae ONODERA, Makoto IHARA, Hiroyuki OKAMOTO, Yoshihisa ABE, Kenji SHIMADA, Masaru NAKAMURA, Yoshio IMAHORI, Jun ITAMI and Mitsuko MASUTANI
2 . 発表標題 Evaluation of the biological effectiveness in cells and mice for BNCT system in National Cancer Center Hospital
3 . 学会等名 16th International Congress of Radiation Research (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Shoji IMAMICHI, Yuka SASAKI, Mitsuko MASUTANI
2 . 発表標題 Biological evaluation of accelerator-based BNCT system in National Cancer Center
3 . 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Shoji Imamichi, Yuka Sasaki, Makoto Ihara , Takae Onodera, Chen Lichao, Satoshi Nakamura, Hiroyuki Okamoto, Jun Itami, Mitsuko Masutani
2 . 発表標題 Evaluation of the BNCT system in National Cancer Center Hospital using cells and mice
3 . 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Shoji IMAMICHI, Satoshi NAKAMURA, Yuka SASAKI, Chen LICHAO, Takae ONODERA, Makoto IHARA, Hiroyuki OKAMOTO, Yoshihisa ABE, Kenji SHIMADA, Masaru Nakamura, Yoshio IMAHORI, Jun ITAMI, Mitsuko MASUTANI
2 . 発表標題 Evaluation of the biological effectiveness in cells and mice for BNCT system in National Cancer Center Hospital
3 . 学会等名 第117回日本医学物理学学会学術大会
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 今道祥二, 益谷美都子
2. 発表標題 中性子線及び国立がん研究センターBNCTシステムによる生物学的影響の評価
3. 学会等名 日本放射線影響学会第60回大会
4. 発表年 2017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
--	---------------------------	-----------------------	----