

平成 21 年 6 月 26 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19710053
 研究課題名 (和文) 脳腫瘍放射線療法に伴う被曝早期における認知機能障害の解析
 研究課題名 (英文) Early and late impairments of spatial cognition
 after local brain irradiation with carbon ions
 研究代表者
 高井 伸彦 (NOBUHIKO TAKAI)
 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：認知機能の低下は、脳腫瘍や小児白血病における放射線療法に限らず肺がんにおける化学療法においても生じる副作用の一つである。炭素線および陽子線を脳局所に照射した脳腫瘍治療モデル動物の場合、晩発期では実際の治療線量の 1/2～1/3 線量である 15-30Gy の照射により、記憶の獲得過程の障害が生じることを明らかにし、またその障害の要因として、海馬神経細胞数の選択的な減少が関連していることを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	2,000,000	0	2,000,000
20年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	420,000	3,820,000

研究分野：放射線生物学

科研費の分科・細目：環境学・放射線・化学物質影響科学

キーワード：認知, 記憶

1. 研究開始当初の背景

悪性脳腫瘍や小児性脳腫瘍に対する放射線治療は、照射範囲を全脳まで拡大して予防照射を行い、その5年生存率は改善されつつある。しかしながら全脳に対して放射線照射を行うことで、治療後の晩発性知能・認知機能障害の併発が報告されており (Dannis M, 1992), 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。国外においては、化学療法や放射線療法による認知機能の低下は、治療中および治療後に生じる重要な問題と認識されており、治療後の Quality of Life (QOL) を向上させるための様々の試みが

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状況にある。

2. 研究の目的

放射線治療による副作用を想定した動物を用いたこれまでの報告は、放射線照射して数ヶ月から数年後に生じる病理組織変化の解析や、晩発期のみ記憶学習能力の解析が主であり、早期の認知障害の特徴やその機序の解析は行われていない。

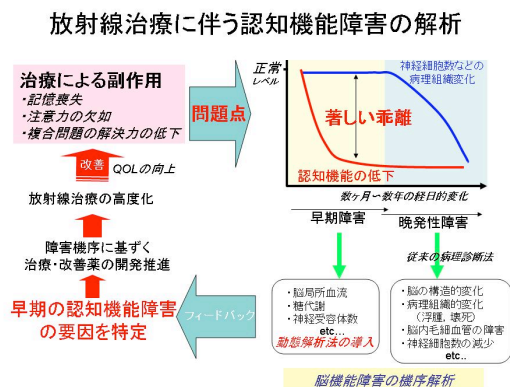
臨床においては、治療中や治療後すぐに認知能力の低下につながる注意力や集中力の

低下や記憶喪失などの報告が多数なされているが、その障害の機序については明らかにされておらず、治療後の QOL を向上させるためには早期障害の機序の解明が必要不可欠であると考えられる。

この早期の脳機能障害に注目し、我々は従来の放射線治療に用いられていた X 線に代わり、腫瘍に対して局所的に均一な照射を施すことの出来る炭素線や陽子線を利用した新規放射線照射モデルの作成と行動解析に成功している。この放射線照射モデルを利用し、行動薬理学的手法や薬物動態学的（核医学的）手法を用いることで、早期機能障害から晩発性に生じる病理的機能的障害との関連性を解析し、放射線に脆弱な部位の特徴やその機序、それに附随する認知機能の障害を明らかにできる点で、他の報告になく独創的であると考えられる。さらに脳の局所血流量や糖代謝など動態解析に加え、神経伝達の実質媒体である神経伝達物質-受容体の結合動態を解析することは、病理組織学的変化が認められない時期における、新たな病態の診断や脳機能変化の指標を創出することが出来る特色を有している。

以上のことから、放射線治療後において、病理組織学的変化が生じる前の病態（認知機能）の早期把握および放射線による脳局所の血流や糖代謝および神経伝達動態の解析により、これまでにない放射線治療後の脳機能診断の指標を確立できるばかりでなく、特に脳腫瘍の放射線治療においては、延命だけではなく社会復帰が可能な QOL(Quality of Life)を高める上でも、治療・改善薬の開発促進や、脳機能という観点から放射線許容線量を推定し、放射線治療の高度化のために重要な情報が得られると考えられる。

3. 研究の方法



(1) 放射線照射後、早期および晩発期に生じる認知機能障害の特徴や違いを明らかにする。

(2) 認知機能障害の特徴と晩発性に生じる病理組織障害との関連性を解析し、正常脳の被曝許容量や関連する脳領域を特定する。

(3) 晩発期に生じる病理組織変化につながる早期の要因を、薬物動態解析法を基に明らかにする。

また晩発性に生じる極めて緩やかな病理変化に結びつく脳内毛細血管の分布密度、および局所血流量・糖代謝、神経伝達動態などを経目的に計測し、放射線に脆弱性を示す領域とその機序を明らかにする。

4. 研究成果

臨床においては、治療中や治療後すぐに認知能力の低下につながる注意力や集中力の低下や記憶喪失などの報告が多数なされているが、その障害の機序については明らかにされておらず、治療後の QOL を向上させるためには早期障害の機序の解明が必要不可欠であると考えられる。

(1) 独自に開発した放射線照射モデルを利用し、行動薬理学的手法や薬物動態学的（核医学的）手法を用いることで、早期機能障害から晩発性に生じる病理的機能的障害との関連性を解析し、放射線に脆弱な部位の特徴やその機序、それに附随する認知機能の障害を明らかにできる点で、他の報告になく独創的であると考えられた。この実験結果により、晩発期では実際の治療線量の 1/2~1/3 線量である 15-30Gy の照射により、記憶の獲得過程の障害が生じることを明らかにし、またその障害の要因として、海馬神経細胞数の選択的な減少が関連していることを明らかにした。

表1: 早期(照射36時間後)の高次脳機能障害の特徴

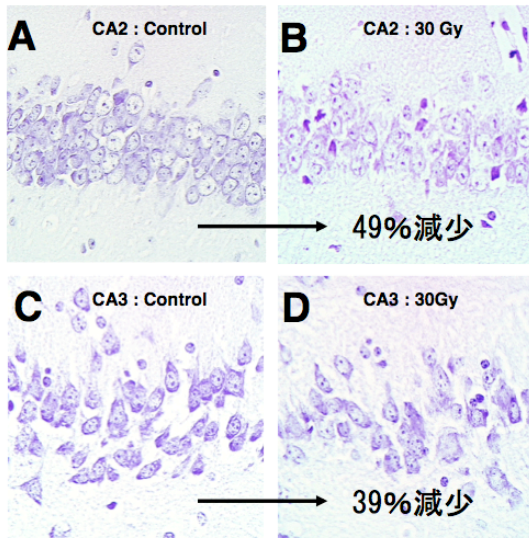
	1 Gy	10 Gy	30 Gy
短期記憶障害	+	++ (+)	+++ (++)
長期記憶障害	-	- (-)	++ (-)
組織障害(海馬)	-	- (-)	- (-)

(): 陽子線

表2: 晩発性(照射3ヶ月後)の高次脳機能障害の特徴

	1 Gy	10 Gy	30 Gy
短期記憶障害		+	++ (+)
記憶形成の障害		-	+++ (++)
組織障害(海馬)		+	+++ (++)

(): 陽子線

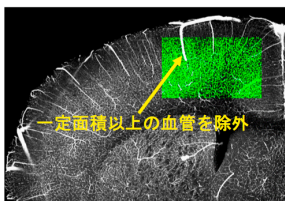


炭素線照射後の海馬神経細胞数の変化

- (2) 照射早期においては、短期(作業)記憶の障害が1-10Gyの比較的少ない線量で生じることを明らかにした。さらに新たに確立した脳の毛細血管の画像化技術を利用し定量を試みたところ、照射1週間後の比較的早期に海馬領域の毛細血管数の低下が生じることを初めて成功した。これらの結果によって、脳腫瘍および小児白血病の放射線治療によって、記憶の形成に重要な役割を担う海馬の選択的な細胞死が毛細血管の減少により誘導され、それに伴い早期および晩発期に認知機能の低下を生じさせることが推察された。

炭素線照射後の脳内毛細血管網の解析

FITC標識ゼラチンを血管内から還流し、脳を取りだした後
切片を作成して共焦点レーザー顕微鏡で観察



WinROOF
判別分析法による自動2値化

$$\frac{\text{毛細血管の総面積 (mm}^2\text{)}}{\text{脳心臓領域 (mm}^2\text{)}} = \text{毛細血管の面積率}$$

照射領域と反対側の面積率の
比を算出して定量評価

- (3) 臨床的には、脳腫瘍近傍の正常組織には、再発を予防する目的で治療線量の1/2~1/3線量が照射されることになるが、脳腫瘍治療時には海馬を除外した照射方法の確立が重要であることを示唆している。さらに新たに確立した脳の毛細血管の画像化技術によって、粒子線(陽子線および重粒子線)の治療線量を推定する際のキーワードとなるRBE(生物学的効果比)の算出する指標にも利用できる可能性が推察された。20年度にお

いて、その定量性を実証するため、放射線照射後の腫瘍および他の正常組織障害の診断法との対照実験を行なった。その結果、患者のQOLの向上には、毛細血管密度を指標とした脳機能障害を誘発しない線量推定と、PETによる物理的診断法による腫瘍治療線量の推定が重要であることが推察された。またこれまでにない放射線治療後の脳機能診断の指標を確立できるばかりでなく、特に脳腫瘍の放射線治療においては、延命だけではなく社会復帰が可能なQOL(Quality of Life)を高める上でも、治療・改善薬の開発促進や、脳機能という観点から放射線許容線量を推定し、放射線治療の高度化のために重要な情報が得られると考えられた。

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0件)

[学会発表] (計4件)

- ① 高井伸彦, 炭素線治療効果の早期診断法の開発-基礎的研究-, 平成19年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会, 平成20年4月14日-15日, 千葉
- ② 高井伸彦, 炭素線照射により作成した放線菌変異株より得られる新規生理活性物質の探索, 平成19年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会, 平成20年4月14日-15日, 千葉
- ③ 高井伸彦, 炭素線治療効果の早期診断法の開発-基礎的研究-, 平成20年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会, 平成21年4月13日-14日, 千葉
- ④ 高井伸彦, 小林秀光, 炭素線照射により作成した放線菌変異株より得られる新規生理活性物質の探索, 平成20年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会, 平成20年4月14日-15日, 千葉

[図書] (計2件)

- ① 高井伸彦, 株式会社・南光堂, パートナー分析化学 II (第2版) 第6章 画像診断, 2008, P11
- ② 高井伸彦, 株式会社・じほう, 薬学分析化学の最前線 [PET および SPECT などの物理的分析法を利用したがん治療への貢献], 2009, P185

[産業財産権]

○ 出願状況 (計0件)

○ 取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高井伸彦

長崎国際大学・薬学部・准教授

研究者番号: 70373389

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし