

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08134

研究課題名(和文) 超高線量率スリットビームと金属ナノ粒子を併用した異次元・放射線治療法の開発

研究課題名(英文) Development of new radiation therapy using ultra-high dose rate slit beam and metal nanoparticles

研究代表者

椋本 成俊 (Mukumoto, Naritoshi)

神戸大学・医学部附属病院・特命助教

研究者番号：70634278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：FLASH照射における抗腫瘍効果は先行研究ではほとんど報告されていないが、我々の実施した肺転移モデルマウスを用いた検討では抗腫瘍効果と思われる転移の抑制がみられた。

本来であれば転移腫瘍全体への放射線照射が行われなければ治療効果はみられないと考えられるが、今回の検討ではスリット状照射で線量を36Gy～120Gyと漸増させていったところ120Gyの照射で全肺照射36Gyと同等の抗腫瘍効果を示した。全肺照射では肺の有害事象が懸念されるが今回の120Gyのスリット状照射では組織学的に有意な放射線肺障害は観察されず、抗腫瘍効果と正常組織の保護の双方において超高線量率照射が有用であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

金属ナノ粒子に関しては腫瘍への集積を得ることが困難で、今回の多発肺転移モデルでの検討では金属ナノ粒子の併用効果を見ることはできなかった。今後は皮膚表層の腫瘍に対して局所注入が可能な疾患を対象に研究を継続する予定である。想定される疾患は難治性で放射線治療抵抗性といわれるトリプルネガティブ乳がんを想定しており、今後の研究成果によりトリプルネガティブ乳がんに対する放射線治療の効果をあげることができれば罹患率の多い乳がん治療の新たな治療選択肢が増え、医療発展に寄与できるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Synchrotron X-ray beams permit the delivery of very high radiation doses to tumors in short period of time with a single fraction using arrays of micro-slit beam radiation therapy. In this study, we have challenged to treat multiple metastatic lung tumors by applying MRT to mouse tumor-bearing right lung with comparing to the broad beam treatment from the same radiation source.

Synchrotron X-ray beam radiation was performed using BL28B2 beam-line at the SPring-8 facility, Hyogo, Japan. The animals used were male DBA/2 mice aged 13-15 weeks old, inoculated KLN205 2.5 x 10⁶ cells/mouse 4 weeks before the exposure of the beam. As for radiation techniques, anterior-posterior 12 x 30 mm windows were set, and either a conventional unidirectional broad beam or unidirectional array of MRT was used. Delivered dose of the broad beam was 36 Gy while that of the MRT were 36-120 Gy. The observation period was 27 days after the irradiation.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 FLASH照射 放射光 スリット照射

1. 研究開始当初の背景

超高線量率放射線治療は“FLASH radiotherapy”と命名され、100 Gy/秒以上の線量率を用いる照射法であり、次世代の放射線治療の主軸として世界的にも広く注目を集めているが、その生物学的反応、臨床的な抗腫瘍効果に関しては不明なことも多い。我々は幸いにも Spring-8 の大型シンクロトロンから供給される指向性の高い白色 X 線を用いて、FLASH の進化型ともいえる超高線量率スリット照射の生物学的効果を継続して報告してきた。その中でもスリット間隔を変化させることによって全く異なる正常組織、腫瘍組織の生物学的効果が生じることが確認しており、ビーム幅と呼ばれる X 線の直接的影響が及ぼされると、ビームとビームの間隙ではバースタンダー効果と考えられる間接的影響が及ぼされる部分があり、そのそれぞれが、新たな治療概念を提案できる可能性を有している。今回の申請では、申請者らの研究グループが独自に開発し国際特許を有している過酸化チタンナノ粒子 (TiO_xNPs) を腫瘍に注入し、TiO_xNPs と超高線量率スリット照射により、治療効果比の高い異次元の放射線治療を提案し、放射線治療単独では難治とされてきた多発肺転移などの難治性の病態に対する臨床応用に繋げるための詳細な検証を行うことを目的とする。

2. 研究の目的

本研究では金属ナノ粒子による放射線増感効果を異次元な高線量を実現可能な超高線量率マイクロスリット X 線照射と組み合わせることにより放射線治療単独では難治とされてきた多発肺転移などの病態への新たな治療戦略を提案するが、これまで既報告はなく、極めて独自性と創造性が高い研究と考えられる。

超高線量率スリットビーム照射では peak 部分では、通常の X 線放射線治療では実現できない大線量を照射しつつ、ビーム間の間隙部分 (Valley) では線量を抑えることにより、従来の照射法では得られなかった強力な抗腫瘍効果を正常組織障害を増強させることなく得ることが期待できる。

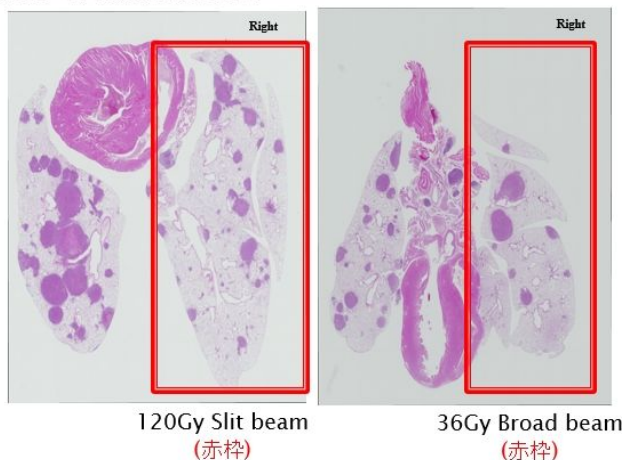
3. 研究の方法

我々はこれまでに、DBA/2 マウスにマウス扁平上皮癌を尾静脈から注入し、肺転移を作る実験モデルの確立に成功している。この実験モデルを用いて、マウスの片肺に高線量 X 線照射し、著明な腫瘍増殖抑制効果を得ることに成功した。本モデルおよび移植腫瘍モデルでの最適な金属ナノ粒子濃度を用い、肺転移モデルでの腫瘍抑制効果を確認した。

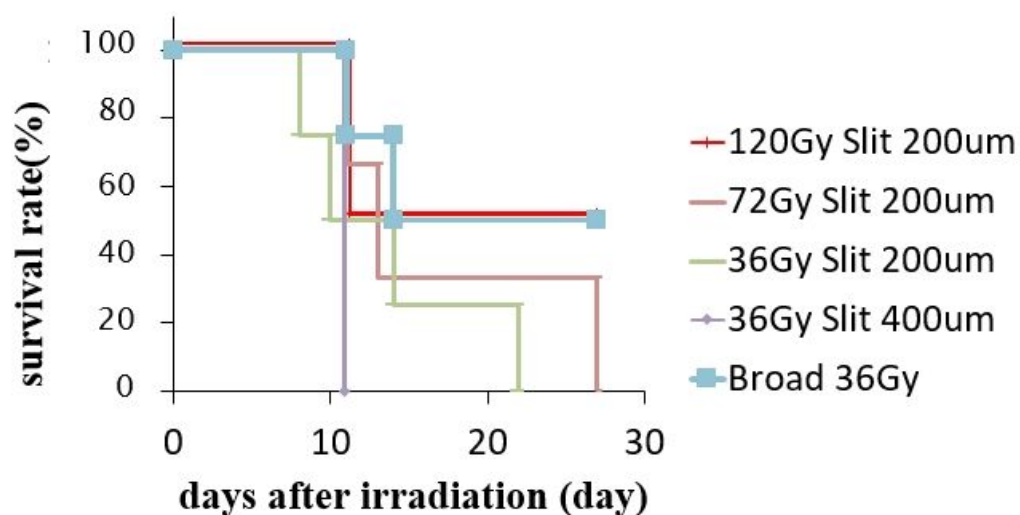
4. 研究成果

スリット照射では 120Gy の 1 回大線量照射であってもマウスは生存可能であった。片肺全体へのブロード照射 36Gy とスリット照射 120Gy はほぼ同等の抗腫瘍効果を示した。生存率における評価でもブロード照射 36Gy とスリット照射 120Gy はほぼ同等の生存期間であり、間歇的な照射であっても十分な抗腫瘍効果を有することが示された。また組織学的評価において腫瘍に占拠されていない正常肺の部位においては 120Gy の照射においても線維化などの有害事象は観察されず、正常組織耐容線量の観点からも高線量率スリット照射が有用であることが示された。

Comparison between slit beam or broad beam irradiation



Overall survival after the hemi-lung irradiation



Occupancy rate of tumor

Irradiated dose(Gy)	Beam width (μm)	Beam spacing (μm)	Occupancy rate (%)	
			Left	Right
120	25	200	44	24
72	25	200	63.4	46.1
36	25	200	7.7	5.5
36	25	400	67.4	63.2
36	-	-	31.7	17.2

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 棕本 成俊
2. 発表標題 FLASH照射とシンクロトロン放射光による超高線量率放射線治療の開発
3. 学会等名 臨床技術セミナー3（寡分割照射・定位放射線治療の今後の展開）（招待講演）
4. 発表年 2022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	赤坂 浩亮 (Akasaka Hiroaki) (20707161)	神戸大学・医学部附属病院・特命助教 (14501)	
研究分担者	佐々木 良平 (Sasaki Ryohei) (30346267)	神戸大学・医学部附属病院・教授 (14501)	
研究分担者	宮脇 大輔 (Miyawaki Daisuke) (30546502)	神戸大学・医学部附属病院・特命准教授 (14501)	
研究分担者	中山 雅央 (Nakayama Masao) (60582004)	神戸大学・医学研究科・医学研究員 (14501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------