

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 20日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21340066

研究課題名（和文） 高エネルギーX線（ $\geq 1\text{ MeV}$ ）による微小平板ビーム放射線治療法の基礎的研究研究課題名（英文） A study on microplanar beam radiation therapy at high energy X rays ($\geq 1\text{ MeV}$)

研究代表者

篠原 邦夫（SHINOHARA KUNIO）

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：10112088

研究成果の概要（和文）：

放射線治療の新しい方法として、微小平板ビーム放射線療法（MRT）が提案されている。本研究では、SPring-8放射光を用いたMRT動物実験の照射条件、動物実験による作用機構、高エネルギーX線の利用可能性、治療法としての最適化、の検討を行い、照射の際にアライメントの精密化が必須であること、作用機構としては照射後に腫瘍内に低酸素細胞の増加を確認したこと、また適正なビーム幅があること、およびX線のエネルギーとして100-250 keVが適正と考えられることなどを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

A study on microplanar beam radiation therapy (MRT) has demonstrated the following points: for the animal study at SPring-8, alignment of a collimator is very important to obtain a symmetrical beam profile for irradiation; hypoxic fraction of tumor cells after MRT treatment was increased, which may explain the selective killing of tumor cells by MRT; as for a beam width, narrow beam was more effective than wider beam, which suggests that an appropriate beam width must exist; and for the X-ray energy, high energy such as 1 MeV was not applicable and the most effective energy will be in the range of 100-250 keV.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2009年度 | 8,600,000 | 2,580,000 | 11,180,000 |
| 2010年度 | 4,800,000 | 1,440,000 | 6,240,000 |
| 2011年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 15,000,000 | 4,500,000 | 19,500,000 |

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：物理学・素粒子・原子核・宇宙線・宇宙物理

キーワード：

- (1) 放射線治療法 (2) 加速器 (3) 微小平板ビーム (4) モンテカルロコード
(5) ガフクロミックフィルム (6) 顕微分光 (7) マイクロドシメトリー (8) グリオーマ

1. 研究開始当初の背景

がんに対する放射線治療の目的は、正常組織の損傷を最小限に抑制しつつがん組織を完全に破壊することにある。この正常組織に対

する腫瘍組織の選択性を高める方法として、放射光の高強度、高指向性を利用した微小平板ビーム放射線療法（MRT; microplanar beam radiation therapy）が提案されている。微

小平板ビーム放射線療法は、患部全面にビーム幅数十 μm 、ビーム間隔数百 μm のスタレ状のビームを照射するという方法であり、ビーム中心部における一回線量 625 Gy でも正常組織にはほとんど放射線障害が残らず [Slatkin, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **92**, 8783-8787 (1995)]、担癌動物に延命効果が見られる [Laissue, et al., Int. J. Cancer **78**, 654-660 (1998)] という現象に特徴がある。

本治療法によるがんの消滅機構はまだ明らかではないが、正常組織の放射線耐性が従来法に比べて格段に高く、全く発想の異なる治療法なので、介在する生物現象を含めて今後の発展が期待される重要な研究課題と位置づけられる。

研究開始当初は、①このような微小平板ビーム照射に対する正常組織の放射線耐性が十分に高いことが種々の動物組織で明らかにされ、また②担癌動物の延命効果を確認するデータも5編以上蓄積され、脳外科の専門誌の総説 [Hoh, et al., Neurosurgery **61**, 1111-1129 (2007)] にも紹介されるようになっていた。また、国内では、平成 18 年 4 月から 20 年 3 月に高輝度光科学研究センターメディカルバイオ推進委員会のもとに設置された「微小ビーム放射線治療の基礎研究」検討部会 (委員長: 小野公二京大教授、委員: 近藤威、篠原邦夫他 3 名) で、上記国外の報告を追試することに成功していた。

以上の研究経緯を踏まえ、本治療法の今後の展開としては、放射光による動物実験から、人のがん治療への応用のための発展を検討すべき時期が到来したと考えた。しかしながら、人のがん治療に応用する場合には、現状の放射光による動物実験が、人の深部治療に望ましい高エネルギー X 線とはなっていないこと、治療方法の最適化のための検討が不十分であること、効果が現象論であって作用機構が不明であること。などが未解明の問題であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、本治療法に最適な照射条件ならびに臨床応用のための X 線源に要求される条件を明らかにすることである。具体的には、次の 4 項目 (1) SPring-8 における照射条件の検討、(2) 動物実験による作用機構の検討、(3) 高エネルギー X 線による微小平板ビーム放射線療法の可能性の検討、(4) 本治療法の最適化の指標の検討、の解明を目的とした。

3. 研究の方法

X 線源として、SPring-8・BL28B2 の放射光ならびに早稲田大学理工学研究所喜久井町キャンパスのパルス電子ビームの金属ターゲ

ットによる制動放射 X 線を利用した。スリットビーム照射は、放射光の場合にはマルチスリット (ビーム幅 25 μm 、ビーム間隔 200 μm の固定) 照射あるいは、シングルスリット (ビーム幅可変) 移動による繰り返し照射の方法で行った。早稲田大学の線源の場合には、厚さ 10 cm のタンゲステン製のシングルスリット (可変コリメータ) を使用した。線量計測は、ガフクロミックフィルムを用い、顕微分光によって解析した。線量分布解析は、PENELope コードによるモンテカルロシミュレーションを 6 台のパソコンの並列計算によって行った。動物実験には、C6 グリオーマを脳に移植したラット、およびヒト脳腫瘍細胞株 (U251 グリオーマ) を皮下に移植したヌードマウスを用いた。

4. 研究成果

(1) SPring-8 における照射条件の検討

スリットビームの線量分布測定と PENELope コードを用いたシミュレーションを行い、コリメータ内面の散乱・反射の影響を検討した。図 1 は、散乱・反射がゼロの理想条件における線量分布のモンテカルロシ

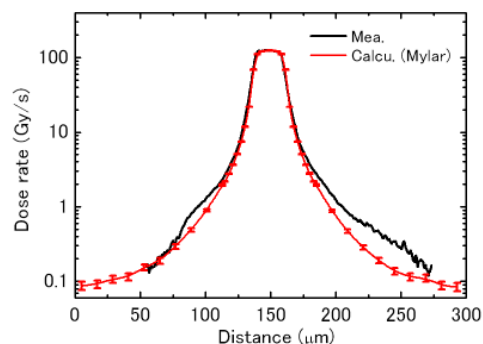


図 1. ビーム幅 25 μm のシングルスリット透過 X 線の線量分布 (測定と計算の比較)

ミュレーション結果と実際の測定結果を比較したもので、ピークと上側裾野部分 (図の左側) では両者が概ね一致したが、スリット下側 (図の右側) で測定値が大きく非対称な分布を示し、全反射の影響と思われる測定値の増分が見られた。

次に、従来利用してきたマルチスリットとシングルスリットを移動して照射する方式を比較し、後者のほうが、谷線量低下が実現すること、ならびにその際の線量分布の対称性の崩れがコリメータのアライメントの精度によることを明らかにした。

(2) 動物実験による作用機構の検討

① スリット幅の治療効果への影響

可変式コリメータを用いてビーム幅 20 μm (ビーム間隔 100 μm)、あるいはビーム幅 100 μm

(ビーム間隔 500 μm) の X 線 (いずれもビーム幅とビーム間隔の比を 1:5 とした。) を作成し、U251 ヒト glioma 細胞株を皮下に移植したマウスに X 線照射を行いその抗腫瘍効果について検討した (図 2)。実験では色々な条件 (1 方向のビーム幅 100 μm のスタレ状ビーム

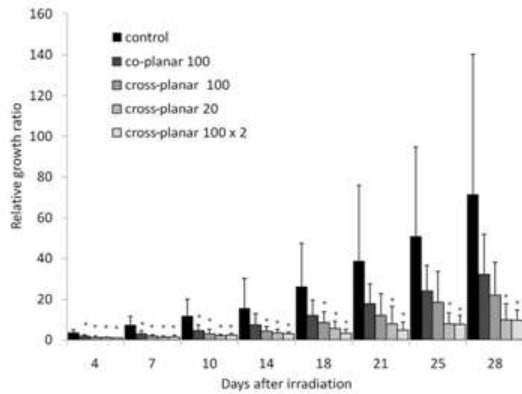


図 2. 腫瘍増殖の制御効果 (種々の照射方法の比較)

ム、ビーム幅 20 μm あるいはビーム幅 100 μm の格子状ビーム、ビーム幅 100 μm の格子状ビームを 1 日置いて 2 回照射) について検討したが、その結果、腫瘍増殖の制御効果は、ビーム幅 20 μm の格子状照射が最も高く、その効果はビーム幅 100 μm の格子状照射よりも有意に高い結果となった。この結果は、ビーム幅に適正な値があることを強く示唆している。

②作用機構の検討

本治療法の選択的腫瘍壊死の理由として腫瘍血管の選択的損傷が推定されている。また急性期の組織学的変化は、腫瘍細胞よりも腫瘍内新生血管の破綻が特徴的であり、スリット照射後の腫瘍組織内酸素分圧の変化などが、効果発現の機序として推察された。この点を C6 グリオーマを脳に移植したラットを用いて低酸素プローブで検討したところ、照射後の腫瘍内に低酸素細胞の増加を確認し、上記推定を支持する結果を得た。

(3) 高エネルギー X 線による微小平板ビーム放射線療法の可能性の検討

早大線源を用いて、高エネルギー X 線の生成実験と線量分布の実験的検証を行った。高品質電子ビーム (小型 RF 電子銃からの 5 MeV 電子ビーム) をタンタルターゲットに導入して取り出した制動 X 線 (平均エネルギー 800 keV) を、タングステン製の精密スリット (コリメータ) に通して X 線マイクロビームとし、線量分布をガフクロミックフィルム線量計によって計測した。(図 3)

その結果、今回の実験系においては X 線ビームのビーム端からの広がりが大きく、高エネ

ルギーの X 線においては peak/valley 線量比 (p/v 比) が極端に低下することが分かった。

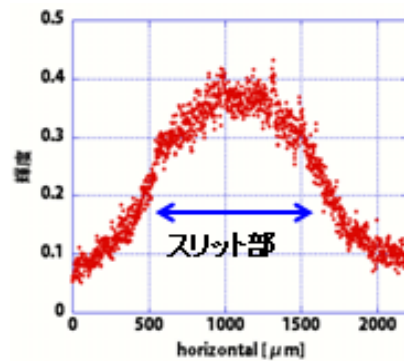


図 3. ガフクロミックフィルムによるビーム幅 1 mm のシングルスリット透過 X 線のビーム内外の線量分布

このことは、本研究開発で整備した並列計算機によるシミュレーションにおいても確認され、当初高エネルギー X 線で高い p/v 比を得られると期待した想定は必ずしも正しくなく、MRT に最適な X 線エネルギーが存在することを強く示唆する結果となった。

なお、この研究開発に派生して、本研究資金により導入したタングステンコリメータを用いた電子線マイクロビームの生成については、実験的に、数ミリの奥行範囲でビーム広がりをかなり抑えることが可能であることが明らかとなり、新しい研究展開が可能な状況となっている。

(4) 本治療法の最適化の指標の検討

モンテカルロシミュレーションにより①線源の構造、②線量分布のエネルギー依存性について解析し、その結果を踏まえて③治療法最適化の指標の検討、を行った。

①線源の構造と線量分布

線源が平行ビームの場合と発散ビームの場合によるスリット透過後の線量分布の違いを検討し、平行ビームであれば水中 (試料と等価として設定) でも表面と同様の線量分布を示すことを確認したが、発散ビームの場合には、コリメータ透過後であってもビームは発散し、コリメータと被照射体との距離は治療部位における線量分布の重要なパラメータとなることを明らかにした。

②線量分布のエネルギー依存性

ビーム幅を 50 μm とし、ビーム間隔 (中心間距離) 500 μm と設定して、平行ビームの場合の X 線エネルギー 100 keV-1 MeV の範囲における試料中の線量分布をシミュレーションによって解析したところ図 4 の結果を得た。図 4 は、横軸に左側のビーム中心からの距離をとり、縦軸にビーム中心を 1 としたときの相対線量を対数目盛で示している。図 4 から、400 keV 以上の高エネルギー X 線では p/v 比

が極端に小さくなることが判明した。また、

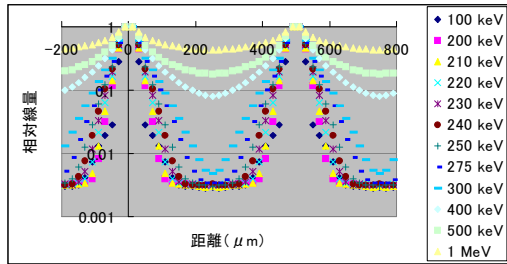


図 4. 平行ビームがスリット透過後の線量分布のエネルギー依存性

ビーム端からの距離による線量の低下傾向が 250 keV 以上で緩やかになる傾向が見られた。本結果は、微小ビーム放射線療法として最適なエネルギーが 100–250keV 付近であることを強く示唆している。

③治療最適化の指標の検討

以上の結果を総合して、(a) 線源が発散ビームの場合には、コリメータと照射患部との距離を極小小さくすべきであること、(b) ビーム幅は、100 μm よりも 20 μm のほうが望ましく、適正なビーム幅の存在が想定されること、(c) X 線のエネルギーは 100–250keV が最適と考えられること、が明らかになった。

本研究により高エネルギー X 線が本治療法に適切ではないことが明らかになったので、深部治療に本治療法を利用する場合には、患部までの X 線の減衰を考慮した総合的な治療設計の開発が今後の課題として残された。

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 5 件)

- ① Kazuyuki Sakaue, Hitoshi Hayano, Shigeru Kashiwagi, Ryunosuke Kuroda, Akihiko Masuda, Tatsuya Suzuki, Toshikazu Takatomi, Nobuhiro Terunuma, Junji Urakawa, Masakazu Washio, Cs2Te photocathode RF electron gun for applied research at the Waseda University. Nuclear Instruments and Methods in Phys. Res. B, 査読有, 269, 2011, 2928–2931.
- ② Nobuteru Nariyama, Keiji Umetani, Kunio Shinohara, Takeshi Kondoh, Ai Kurihara, and Manabu Fukumoto, Micro-scale dose distribution of microplanar X rays from synchrotron radiation: measurement and Monte Carlo calculation. Progress in Nuclear science and Technology, 査読有, 2, 2011, 312–317.
- ③ Atsushi Uyama Takeshi Kondoh, Nobuteru Nariyama, Keiji Umetani, Manabu Fukumoto, Kunio Shinohara and Eiji Kohmura,

A narrow microbeam is more effective for tumor growth suppression than a wide microbeam: an in vivo study using implanted human glioma cells. J. Synchrotron Radiation, 査読有, 18, 2011, 671–678.

④ 近藤威、甲村英二、篠原邦夫、福本学、空間的分割照射：格子状 X 線マイクロ平板ビーム照射。日本臨床『新時代の脳腫瘍学』、査読無、68 巻、2010、432–436.

⑤ 近藤威、篠原邦夫、微小平板ビーム放射線療法 (MRT) の生物効果。JASTRO NEWSLETTER, 査読無、通巻 94 号、2010、28–29. [学会発表] (計 16 件)

① 吉田靖史、坂上和之、鷺尾方一、フォトカソード RF-Gun を用いた電子線 Microbeam 生成。第 67 回日本物理学会、2012 年 3 月 27 日、関西学院大学 (西宮市)。

② 近藤威、Microbeam X 線照射による選択的腫瘍壊死。日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会、2011 年 11 月 18 日、神戸ポートピアホテル (神戸市)。

③ 篠原邦夫、藤田創、鷺尾方一、近藤威、成山展照、微小平板ビーム放射線療法における X 線エネルギー依存性の検討。日本放射線影響学会第 54 回大会、2011 年 11 月 17 日、神戸商工会議所会館 (神戸市)。

④ 梅谷啓二、成山展照、近藤威、栗原愛、福本学、菓子野元郎、小野公二、丸橋晃、田中浩基、篠原邦夫、マイクロビーム放射線治療のための高画質照射野確認画像。第 24 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム、2011 年 1 月 9 日、つくば国際会議場 (つくば市)。

⑤ 成山展照、梅谷啓二、篠原邦夫、栗原愛、近藤威、福本学、マイクロスリットにおけるエッジ散乱・反射成分の評価。第 24 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム、2011 年 1 月 8 日、つくば国際会議場 (つくば市)。

⑥ 鈴木達也、青木達朗、浦川順治、柏木茂、黒田隆之助、坂上和之、照沼信浩、早野仁司、山本隆之、横山悠久、鷺尾方一、早稲田大学におけるフォトカソード RF 電子銃を用いたマルチバンチ電子ビーム生成。ビーム物理研究会 2010、2010 年 11 月 12 日、理化学研究所 (和光市)。

⑦ Nobuteru Nariyama, Keiji Umetani, Kunio Shinohara, Takeshi Kondoh, Ai Kurihara, and Manabu Fukumoto, Micro-Scale Dose Distribution of Microbeam X Rays: Measurement and MC Calculation. Monte Carlo2010 国際会議、2010 年 10 月 20 日、学術総合センター(東京)。

⑧ 坂上和之、青木達朗、篠原邦夫、鈴木達也、別當良介、保坂勇志、横山悠久、鷺尾方一、浦川順治、照沼信浩、早野仁司、柏

木茂, 黒田隆之助、早稲田大学フォトカソード RF 電子銃における応用研究の現状と今後の展望。第7回日本加速器学会年会、2010年8月4日、姫路市文化センター(姫路市)。

⑨ Takeshi Kondoh, Atsushi Uyama, Eiji Kohmura, Ai Kurihara, Manabu Fukumoto, Nobuteru Nariyama, Keiji Umetani, Kunio Shinohara, Histology of Glioma and Normal Brain Tissue after Microbeam Irradiation. The meetings of Biology and Synchrotron Radiation (BSR) and Medical Applications of Synchrotron Radiation (MASR), 2010年2月15-18日、Melbourne, Australia.

⑩ 鶴山淳、近藤威、甲村英二、栗原愛、福本学、菓子野元郎、篠原邦夫、成山展照、梅谷啓二、可変式コリメータによる幅広 peak を用いた新たな脳腫瘍治療法の検討。第23回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム、2010年1月8日、姫路市文化センター(姫路市)。

⑪ 梅谷啓二、成山展照、近藤威、栗原愛、福本学、菓子野元郎、小野公二、丸橋晃、田中浩基、篠原邦夫、マイクロビーム放射線治療用の高速白色 X 線シャッターの開発。第23回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム、2010年1月8日、姫路市文化センター(姫路市)。

⑫ 成山展照、梅谷啓二、篠原邦夫、菓子野元郎、栗原愛、近藤威、福本学、スリットマイクロビーム放射光の線量分布に対する X 線エネルギーの影響。第23回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム、2010年1月8日、姫路市文化センター(姫路市)。

⑬ 近藤威、空間的分割照射：格子状マイクロ X 線照射による実験的脳腫瘍の壊死。第27回日本脳腫瘍学会、2009年11月8日、泉佐野市。

⑭ 近藤威、甲村英二、栗原愛、福本学、成山展照、梅谷啓二、菓子野元郎、篠原邦夫、空間的分割照射：格子状マイクロ X 線照射による脳腫瘍の壊死。第68回日本脳神経外科学会総会、2009年10月15日、東京都新宿区。

⑮ 近藤威、放射光を用いた新しい脳腫瘍の治療。第22回日本放射線腫瘍学会学術大会、2009年9月18日、京都市。

⑯ 成山展照、梅谷啓二、菓子野元郎、田中浩基、栗原愛、近藤威、篠原邦夫、福本学、放射光マイクロビーム放射線治療を目指した可変スリット X 線照射。第70回応用物理学会学術講演会、2009年9月8日、富山市。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

篠原 邦夫 (SHINOHARA KUNIO)
早稲田大学理工学術院・教授
研究者番号：10112088

(2) 研究分担者

鷺尾 方一 (WASHIO MASAKAZU)
早稲田大学理工学術院・教授
研究者番号：70158608

(3) 連携研究者

近藤 威 (KONDOH TAKESHI)
神戸大学医学部・医学研究員
研究者番号：50273769

(4) 連携研究者

成山 展照 (NARIYAMA NOBUTERU)
(財)高輝度光科学研究センター
光源光学系部門・研究員
研究者番号：20344393