

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591840

研究課題名(和文) 体内空間創造による難治癌に対する新規放射線治療法の開発

研究課題名(英文) Development of intra-abdominal space modulated radiotherapy

研究代表者

村岡 修 (MURAOKA, OSAMU)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：20283765

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は独自開発した吸収性スパーサーを用いて治療時のみ空間創造・可変させ新規に次世代の治療方法を確立することである。ポリグルコール酸を材料にしたPGAスパーサーをその密度調整することにより、治療期間に応じた吸収率を調整できることを見出した。CVPIに関して、その生体内での毒性をマウス、ラット等の動物実験を行い、癒着の程度評価を詳細に検討し、PGAスパーサーが優れ、血液検査のCRPの上昇や、肝機能異常、腎機能異常は認められなかった。PGAスパーサーに陽子線、炭素イオン線を100 Gy照射したが、生化学的組成変化、構造解析は認められず、毒性は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：Originally invented nonwoven fabric polyglycolic acid (PGA) spacer was tested by physical experiment and animal experiments. The PGA spacer exhibits excellent properties related to bio-absorbability, bio-compatibility, and thickness retention. Adhesion of the PGA spacer was minimum and blood test indicated that there was no inflammatory reaction. The retention of the PGA spacer depends upon its density. These findings should be more intensively investigated for the clinical application. The PGA spacer will be a useful method for particle therapy without damaging adjacent organs.

研究分野：放射線医学

科研費の分科・細目：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療 スパーサー

### 1. 研究開始当初の背景

膵癌に対する粒子線治療は消化管の放射線障害が大きな問題となり、粒子線の特徴である良好な空間線量分布を持ってしても根治的線量を処方することが一般に困難である。腫瘍もしくは由来臓器と周囲の正常臓器の間隙を広げるスパーサーを用いれば、これまで困難な症例においても根治照射が可能である。しかし、非吸収性素材を用いたスパーサーでは治療後に異物反応をきたす可能性があり、照射完了後に吸収される吸収性スパーサーの開発を世界に先駆けて実施する。

### 2. 研究の目的

独自開発した生体親和性素材(ポリグルコロン酸:PGA)を用いた吸収性スパーサーの安全性と有効性を確立し、生化学的評価、動物実験での評価は行い、臨床応用を目指す。

### 3. 研究の方法

(1) 陽子線照射によるPLA/PCLスパーサーの一次構造の安定性を<sup>1</sup>H-NMR測定及びFT-IR測定により検討し、分子量の変化をGPC測定によって検討した。被験物質は(1)コントロール群(dry, 非照射)(2)陽子線照射群(dry, 100Gy)(3)陽子線照射群(wet, 100Gy)の計3群を設定した。なお、PLA/PCLスパーサーへの陽子線照射は兵庫県立粒子線医療センターにて事前に実施した。線量100Gy、照射野は15cm×15cm、SOBP幅は6cmとし、拡大ブラッグピークの範囲に入るようアクリル製粒子線照射用ファントム(内径10cm×10cm×2cm)に入れた被験物質を留置し、照射した。

#### (2)吸収性スパーサーの水等価性試験

吸収性スパーサーの水等価性を確認するために、含水させた状態のスパーサーを用い陽子線100GyをSOBP6cmを設定した上で照射し、スパーサーの厚みと飛程の変化と観察した。

#### (3)吸収性スパーサーの生体適合性の評価

PGAスパーサーの埋植と周囲臓器との関係をMicroscopicなレベルで観察した。サルに対する埋植後85日目のPGAスパーサーを用いて、肝臓とPGAスパーサーとの境界面をHE染色等を行った。

#### (4)吸収性スパーサーの消退速度の評価

ラット(Wistar/6w/)の腹腔内にPGAスパーサー(密度:0.05g/cm<sup>3</sup>, 0.1g/cm<sup>3</sup>, 0.2g/cm<sup>3</sup>, 大きさ:20mm×20mm×7mm, 各群5匹)、PLA/PCLスパーサー(密度:0.09g/cm<sup>3</sup>, 大きさ:20mm×20mm×7mm, 5匹)を埋植し、1週間毎に動物用CT撮影を用いて各スパーサーの経時的な厚みの変化を観察した。

### 4. 研究成果

(1) 各被験物質ともメチレン基(CH<sub>2</sub>)のプロトンに起因するピークが(a)平均1.65ppm、(b)平均5.25ppm、(c)平均2.40ppm及び平均2.51ppm、(d)1.50~1.80ppm、(e)1.44~1.46ppm、(f)1.50~1.80ppm、(g)平均4.14ppm及び4.21ppmに認められた。また各被験物質間でピークの面積比に差が認められなかった(誤差5%以内)ことから、被験物質間に特徴的な変化は認められなかった。

FT-IR測定では、各被験物質より得られたスペクトルは、P(LA/CL)の標準スペクトルと一致すると共に、被験物質間に特徴的な変化は認められなかった。

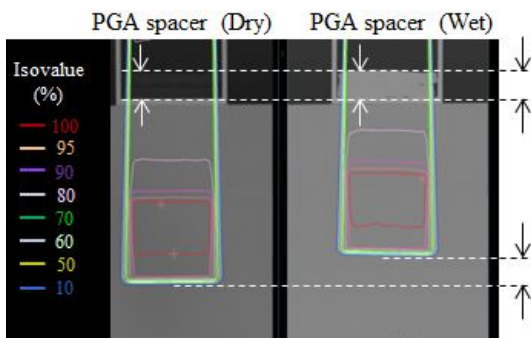
GPC測定では、陽子線照射によるP(LA/CL)スパーサーの分子量の変化をGPC測定により評価した。測定機器は、東ソー(株)社製HLC-8220GPC、カラムにはShodex社製HFIP-LG+HFIP-806Mを2本使用した。測定条件は、カラム温度40℃、流速0.8ml/min、濃度を約0.1wt/vol%にて行った。ポリメチルメタクリレート換算分子量分布測定の結果を以下に示す。

<表1 ポリメチルメタクリレート換算分子量分布測定結果>

被験物質名	Mw	Mn	Mw/Mn
-------	----	----	-------

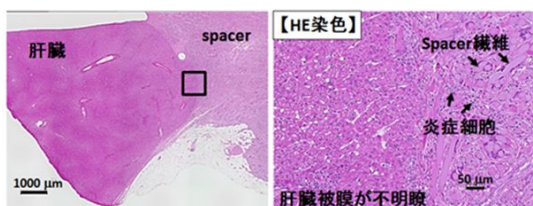
被験物質(1)	262,000	117,000	2.2
被験物質(2)	255,000	118,000	2.2
被験物質(3)	258,000	118,000	2.2

(2)生体吸収性スパーサーの物理的水等価性  
下図に示す如く、スパーサーの厚みと殆ど同じ距離の飛程の変化が確認された。



(3) 生体内のスパーサーと周辺臓器との反応、癒着の程度

HE染色によりPGAスパーサーの表面部分では炎症細胞の浸潤を認め、また肝細胞を識別するhcgPar1染色では最小限の肝細胞の脱落が認められたが、それらは肝障害や肝への強固な癒着を反映するものではなかった。しかし線維増生を識別する鍍銀染色の結果でも、肝臓の損傷程度は軽度の異物反応の範疇であった。



(4)PGA, PLAスパーサーの吸収速度

PGAスパーサーの吸収速度はその密度に依存し、密度が低いPGAスパーサーほど吸収(消退)速度が速く、PLA/PCLスパーサーの吸収速度は遅いことが確認された。

## 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10件)

1. Nakayama M, Yoshida K, Nishimura H, Miyawaki D, Uehara K, Okamoto Y, Okayama T, Sasaki R. Effect of heterogeneity correction on dosimetric parameters of radiotherapy planning for thoracic esophageal cancer. Med Dosim. 2014 Spring;39(1):31-3. doi:10.1016/j.meddos.2013.09.001. (査読有)

2. Kitajima K, Suenaga Y, Kanda T, Miyawaki D, Yoshida K, Ejima Y, Sasaki R, Komatsu H, Saito M, Otsuki N, Nibu K, Kiyota N, Minamikawa T, Sugimura K. Prognostic Value of FDG PET Imaging in Patients with Laryngeal Cancer. PLoS One. 2014 May 12;9(5):e96999. doi:10.1371/journal.pone.0096999. eCollection 2014. (査読有)

3. Murakami S, Ajiki T, Okazaki T, Ueno K, Kido M, Matsumoto I, Fukumoto T, Ku Y. Factors affecting survival after resection of intrahepatic cholangio-carcinoma. Surg Today. 2014 Jan 23. [Epub ahead of print] (査読有)

4. Urade T, Fukumoto T, Tanaka M, Kido M, Takebe A, Kuramitsu K, Chuma M, Matsumoto I, Ajiki T, Ku Y. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonic cholangiography for real-time biliary navigation in hepatobiliary surgery. J Am Coll Surg. 2014 Feb;218(2):e43-50. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.003. (査読有)

5. Fukushima K, Fukumoto T, Kuramitsu K, Kido M, Takebe A, Tanaka M, Itoh T, Ku Y. Assessment of ISGLS definition of posthepatectomy liver failure and its effect on outcome in patients with hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg. 2014;18(4):729-36. doi: 10.1007/s11605-013-2423-y. (査読有)

6. Fukumoto T, Tominaga M, Kido M, Takebe A, Tanaka M, Kuramitsu K, Matsumoto I, Ajiki T, Ku Y. Long-term outcomes and prognostic factors with reductive hepatectomy and sequential percutaneous isolated hepatic perfusion for multiple bilobar hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar;21(3):971-8. doi: 10.1245/s10434-013-3305-y. (査読有)
7. Shinozaki K, Ajiki T, Okazaki T, Ueno K, Matsumoto T, Ohtsubo I, Murakami S, Yoshida Y, Matsumoto I, Fukumoto T, Sugimoto T, Ohno M, Ku Y. Gallbladder bed pocket score as a preoperative measure for assessing the difficulty of laparoscopic cholecystectomy. *Asian J Endosc Surg*. 2013 Nov;6(4):285-91. doi: 10.1111/ases.12051. (査読有)
8. Murakami S, Ajiki T, Ueno K, Sawa H, Tsuchida S, Ohtsubo I, Yoshida Y, Shinozaki K, Okazaki T, Matsumoto I, Fukumoto T, Ku Y. Curative resection of hilar cholangiocarcinoma in a 25-year-old woman: report of a case. *Surg Today*. 2013 Apr 12. [Epub ahead of print] (査読有)
9. Matsumoto I, Shirakawa S, Shinzeki M, Asari S, Goto T, Ajiki T, Fukumoto T, Kitajima K, Ku Y. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not aid in diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;11(6):712-8. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.033. (査読有)
10. Nishimura H, Sasaki R, Yoshida K, Miyawaki D, Okamoto Y, Kiyota N, Saito M, Otsuki N, Nibu K. Radiotherapy for stage I or II hypopharyngeal carcinoma. *J Radiat Res*. 2012 Nov 1;53(6):892-9. doi: 10.1093/jrr/rrs044. (査読有)

{学会発表}(計18件)

[国際発表]

1. O Muraoka, D Miyawaki, H Nishimura, K Yoshida, A Harada, NS Sulaiman, N Otsuki, K Nibu, Y Okamoto, R Sasaki, Postoperative radiotherapy for the malignant tumors of the parotid gland. The 6th S. Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium, 2012/07/19-21, Hiroshima
2. R Sasaki, H Akasaka, T Fukumoto, N Mukumoto, H Nishimura, K Yoshida, D Miyawaki, S Yamada, M Murakami, Surgically Implanted Flexible Spacer in Particle Therapy: Making Temporal Space between Tumor and Adjacent Organs!, The 6th S. Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium, 2012/07/19-21, Hiroshima
3. H Akasaka, R Sasaki, I Takayama, M Nakahana, Nelly, M Nakayama, D Miyawaki, K Yoshida, H Nishimura, Y Mizushima, A Novel Radiosensitizer, Monogalactosyl-diacylglycerol(MDGD) from Spinach, Enhanced the Cytotoxicity of Radiotherapy to Pancreatic Cancer, The 6th S. Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium, 2012/07/19-21, Hiroshima
4. A Harada, R Sasaki, NS Sulaiman, O Muraoka, D Miyawaki, K Yoshida, H Nishimura, M Saito, N Otsuki, K Nibu, Therapeutic Strategies aimed at Laryngeal Preservation of T1-T3N0 Glottic Laryngeal cancer, The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium, 2012/07/19-21, Hiroshima
5. H Nishimura, K Yoshida, D Miyawaki, M Oda, T Okuno, N Kiyota, A Harada, O Muraoka, NS Sulaiman, R Sasaki, Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced

Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma, The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium, 2012/07/19-21, Hiroshima

6. O Muraoka, H Nishimura, D Miyawaki, K Yoshida, Y Ejima, Y Okamoto, K Hashikawa, N Otsuki, K Nibu, R Sasaki, Functional outcomes of the facial nerve after post operative radiation therapy for high risk parotid gland malignancies underwent radical surgery with facial nerve resection and reconstructive surgery, 55th Annual meeting ASTRO, 2013/9/22-25, Atlanta, USA

7. H Akasaka, R Sasaki, T Fukumoto, N Mukumoto, M Nakayama, H Nishimura, K Yoshida, D Miyawaki, S Yamada, M Murakami, Efficacy of Surgically Implanted Flexible Spacer in Particle Therapy: A novel strategy Making Temporal Space between Tumor and Adjacent Organs, 55th Annual meeting ASTRO, 2013/9/22-25, Atlanta, USA

[国内発表]

1. 原田 文、佐々木 良平、西村 英輝、吉田 賢史、宮脇 大輔、村岡 修、ノル シャズリナ、丹生 健一、大月 直樹、斉藤 幹、T1-T3N0 声門癌の喉頭温存を目指した治療方針の検討, 第 71 回日本医学放射線学会総会, 2012/04/12-15 (横浜)

2. 村岡 修、宮脇 大輔、西村 英輝、吉田 賢史、原田 文、ノル シャズリナ、佐々木 良平、大月 直樹、丹生健一、岡本 欣晃、耳下腺癌術後症例に対する放射線療法の経験, 第 71 回日本医学放射線学会総会, 2012/04/12-15 (横浜)

3. 吉田 賢史、西村 英輝、宮脇 大輔、原田 文、村岡 修、ノル シャズリナ、上原 和之、早川 晶、篠山 隆司、佐々木 良平、脳幹部 Glioma に対する放射線治療の経験, 第 71 回

日本医学放射線学会総会, 2012/04/12-15 (横浜)

4. 原田 文、宮脇 大輔、吉田 賢史、西村 英輝、村岡 修、ノル シャズリナ、斉藤 幹、大月 直樹、丹生 健一、佐々木 良平、T1-T3N0 声門癌の喉頭温存を目指した治療方針の検討, 第 36 回日本頭頸部癌学会, 2012/6/6-7 (松江市)

5. 宮脇 大輔、西村 英輝、吉田 賢史、原田 文、村岡 修、ノル シャズリナ、清田 尚臣、斉藤 幹、大月 直樹、丹生 健一、佐々木 良平、当院における中咽頭扁平上皮癌に対する放射線治療成績, 第 36 回日本頭頸部癌学会, 2012/6/6-7 (松江市)

6. ノル シャズリナ、吉田 賢史、西村 英輝、宮脇 大輔、原田 文、村岡 修、岡本 欣晃、土井 清司、大月 直樹、丹生 健一、佐々木 良平、鼻腔悪性黒色腫に対する大線量小分割法放射線治療の経験, 第 36 回日本頭頸部癌学会, 2012/6/6-7 (松江)

7. 吉田 賢史、西村 英輝、宮脇 大輔、村岡 修、原田 文、ノル シャズリナ、斉藤 幹、大月 直樹、丹生 健一、佐々木 良平、高齢頭頸部癌患者に対する放射線治療の経験 - 10 年間の検討 -, 第 36 回日本頭頸部癌学会, 2012/6/6-7 (松江市)

8. 村岡 修、宮脇 大輔、西村 英輝、吉田 賢史、原田 文、ノル シャズリナ、大月 直樹、柴田 智久、米澤 宏一郎、森本 浩一、山下 大介、丹生 健一、岡本 欣晃、佐々木 良平、顎下腺癌に対する放射線療法の経験, 第 36 回日本頭頸部癌学会, 2012/6/6-7 (松江市)

9. 宮脇 大輔、吉田 賢史、西村 英輝、原田 文、村岡 修、ノル シャズリナ、清田 尚臣、大月 直樹、丹生 健一、佐々木 良平、当院における中咽頭扁平上皮癌に対する放射線治療成績, 日本放射線腫瘍学会第 25 回学術大会, 2012/11(東京)

10. 村岡 修、宮脇 大輔、西村 英輝、吉田

賢史、原田 文、ノル シャズリナ、大月 直樹、丹生 健一、岡本 欣晃、佐々木 良平、顎下腺癌に対する術後放射線療法の検討、日本放射線腫瘍学会第 25 回学術大会,2012/11/23-25 (東京)

11. 村岡 修、宮脇 大輔、西村 英輝、吉田賢史、江島 泰生、大月 直樹、森本 浩一、山下 大介、丹生 健一、岡本 欣晃、佐々木 良平、耳下腺癌 / 顎下腺癌術後症例に対する放射線治療の検討,第 37 回日本頭頸部癌学会,2013/06/13-14(東京)

〔図書〕(計 件)  
該当無し。

〔産業財産権〕  
出願状況(計 件)  
取得状況(計 件)  
いずれも該当無し。

〔その他〕  
ホームページ等  
該当無し。

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

村岡 修 (MURAOKA Osamu)  
神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員  
研究者番号:20283765

### (2)研究分担者

福本 巧 (FUKUMOTO Takumi)  
神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授  
研究者番号:70379402

吉田 賢史 (YOSHIDA Kenji)  
神戸大学・医学部附属病院・特命講師  
研究者番号:80351906

### (3)連携研究者

( )

研究者番号: