

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 30 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591840

研究課題名(和文) 超高線量率X線照射の生体反応と医学利用に関する基礎的検討

研究課題名(英文) Efficacy and tolerance of ultra high dose rate synchrotron irradiation

研究代表者

岡本 欣晃 (Okamoto, Yoshiaki)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：20362791

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は高輝度放射光装置(Spring-8)での指向性の高いX線ビームを用いて超・高線量率X線照射の生体反応を検証することであるが、スリットビーム(ビーム幅25 μm, ビーム間隔200μm)とブロードビームの比較ではマウスの脳照射の半致死線量(LD50)が90日間の観察においてブロードビームが約70 Gyに対し、スリットビームでは約500 Gyと約7倍以上高いことが証明できた。スリットビームでは広範な神経脱落は認められず、行動異常はなく脳の正常機能は保持されていた。また、スリットビーム間隔を変化させることによりLD50は変化していた。脊髄へのスリットビーム照射では有意な差を認めなかった。

研究成果の概要(英文)：This study was performed at Spring-8, Hyogo Japan, using synchrotron radiation. Normal tissue tolerance to ultra-high dose rate radiation was examined using C57/BL6 mice brain in vivo. The comparison between broad beam and several slit beams irradiation revealed that a LD50 of slit beam (500 Gy) achieved approximately 7-folds higher than that of broad beam (70 Gy). Moreover, the slit beam irradiation did not cause severe neuronal cells loss. The slit beam irradiation to the brain did not induce abnormal behavior disorder in mice. The slit beam irradiation to the spinal cord did not cause any difference to that of broad beam irradiation.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射光 Mirobeam Spring-8

## 1. 研究開始当初の背景

近年、次世代の高精度放射線治療として、VMAT, Rapid Arc など線量率を可変させながら照射し、総線量を積算する治療法が開発されつつあるが、積算線量のみで生物学的効果を判断してよいか否かは慎重に検証すべき課題である。そこで次世代放射線療法の一つとして、放射光を用いた超・高線量率 X 線照射の生体反応と医学利用に関する基礎的検討を提案する。放射光を利用できる施設はフランスの ESRF (6 GeV)、米国の APF (7 GeV)、日本の Spring-8 (8 GeV) の 3 施設しかなく、国際的な競争は熾烈である。放射光の利用は、微細で解像度の高い X 線画像を得ることや、元素分析が行われてきたが、放射光のがん治療への応用についての報告は稀有である。

## 2. 研究の目的

低線量率の生体反応に関してはこれまで諸家の報告が多々あるが、超・高線量率に関しては照射法を工夫しなければ生体内 (In vivo) の反応を検討することは難しい。そこで、高輝度放射光設備 (Spring-8) から供給される指向性の高い X 線ビームを用いて、超・高線量率 (11,000cGy/sec) X 線照射のする生体反応 (腫瘍と正常細胞) と、その医学利用への課題の抽出を目的とする。

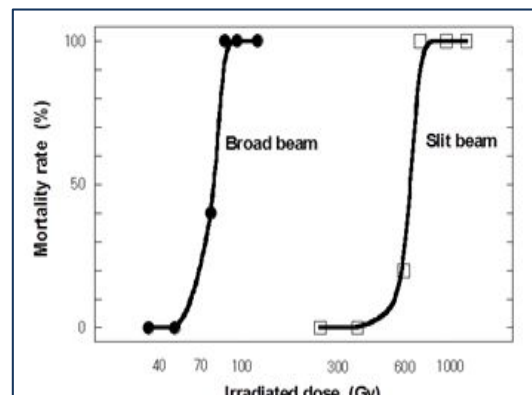
## 3. 研究の方法

超・高線量率 X 線のスリットビームを用いて、動物実験にてその生体反応 (正常組織、腫瘍) を解析した。まず、正常組織の反応を中心に研究した。超・高線量率 X 線のスリットビーム照射では、これまでの少ない匹数での検討では、組織の壊死や脱落は認められていないが、分子機序の裏付けや機能障害の評価に関しては不十分であり、本研究課題であった。マウスの正常組織 (脳、脊椎) を対象とし、格子幅、総線量を変化させて、分子病理学的評価及び、ラットの脊髄に照射し、複数の行動試験にて解析した。6 週齢の C57/BL6 マウスの正常脳を用いて、ブロードビーム、スリット

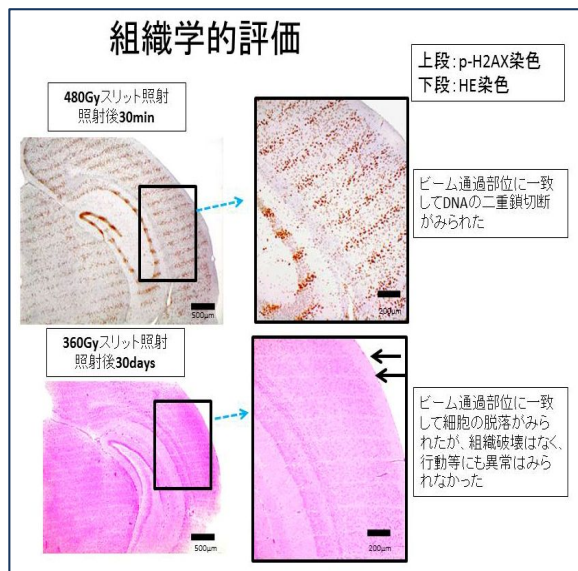
ットビームのビーム間隔を可変させて解析を行った。同時に、スリットビーム、格子状照射における正確な線量分布を評価するため、専用のファントムを作成し、ガフクロミックフィルムを用いて各格子幅での物理学的特性、線量プロファイルの作成を行った。

## 4. 研究成果

高輝度放射光設備 (Spring-8) から供給される指向性の高い X 線ビームを用いて、超・高線量率 (11,000cGy/sec) X 線照射のする生体反応 (腫瘍と正常細胞) と、その医学利用への課題の抽出を目的とし、マウス、ラットなどの小動物定位固定した後、全脳もしくは半脳に対して 120-960 Gy 照射し、スリット幅、スリット間隔を可変させて体重の変化、生存率等を検討してきた。その研究成果を Preliminary な報告とした上で、米国放射線腫瘍学会 (ASTRO) にて発表したが、これまで実験手法に関しては報告があるが、その中・長期的な観察の報告はなく、多くの注目を集めた。(Mukumoto, et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011; 81:S271)。特にブロードビームと超高線量率スリットビームという比較の中で、その生物学的意義を検討したが、ブロードビームの生存中央値の約 7 倍の線量を照射してもマウスが正常に生育することを発見したが、さらにスリット幅が同じであっても、スリット感覚を広げることで、より長い生存期間を得られることを実証した (図)。



また、組織学的評価を p-H2AX, HE 染色で行い、高線量率スリットビーム照射での DNA damage と神経細胞の脱落を確認した(図)。



## 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 8 件)

1. Masaru Takagi, Yusuke Demizu, Naoki Hashimoto, Masayuki Mima, Kazuki Terashima, Osamu Fujii, Dongcun Jin, Yasue Niwa, Koichi Morimoto, Takashi Akagi, Takashi Daimon, Ryohei Sasaki, Yoshio Hishikawa, Mitsuyuki Abe, Masao Murakami, and Nobukazu Fuwa, Treatment Outcomes of Particle Radiotherapy Using Protons or Carbon Ions as a Single-Modality Therapy for Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck, *Radiotherapy and Oncology*, 2014;113(3):364-70. doi: 10.1016/j.radonc.014.11.031.
2. Hiroaki Akasaka, Ryohei Sasaki, Daisuke Miyawaki, Naritoshi Mukumoto, Nor Shazrina Binti Sulaiman, Masaaki Nagata, Shigeru Yamada, Masao Murakami, Yusuke Demizu, Takumi Fukumoto, Preclinical Evaluation of Bioabsorbable Polyglycolic Acid (PGA) Spacer for Particle Therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(5):1177-1185. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.048.
3. 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;9(5):e96999. doi: 10.1371/journal.pone.0096999. eCollection 2014.
4. Sulaiman NS, Fujii O, Demizu Y, Terashima K, Niwa Y, Akagi T, Daimon T, Murakami M, Sasaki R, Fuwa N. Particle beam radiation therapy using carbon ions and protons for oligometastatic lung tumors. *Radiat Oncol*. 2014;9:183. doi: 10.1186/1748-717X-9-183.
5. Ishihara T, Yoden E, Konishi K, Nagase N, Yoshida K, Kurebayashi J, Sonoo H, Murashima N, Sasaki R, Hiratsuka J. Long-term outcome of hypofractionated radiotherapy to the whole breast of Japanese women after breast-conserving surgery. *Breast Cancer*. 2014; 21(1): 40-6. doi: 10.1007/s12282-012-0345 -2.
6. Onishi Y, Akisue T, Kawamoto T, Ueha T, Hara H, Toda M, Harada R, Minoda M, Morishita M, Sasaki R, Nishida K, Kuroda R, Kurosaka M. Transcutaneous application of CO2 enhances the antitumor effect of radiation therapy in human malignant fibrous histiocytoma. *Int J Oncol*. 2014 Aug;45(2):732-738. doi: 10.3892/ijo.2014.2476.

7. Mima M, Demizu Y, Jin D, Hashimoto N, Takagi M, Terashima K, Fujii O, Niwa Y, Akagi T, Daimon T, Hishikawa Y, Abe M, Murakami M, Sasaki R, Fuwa N. Particle therapy using carbon ions or protons as a definitive therapy for patients with primary sacral chordoma. Br J Radiol. 2014 Jan;87(1033):20130512. doi: 10.1259/bjr.20130512.
8. Nakayama M, Yoshida K, Nishimura H, Miyawaki D, Uehara K, Okamoto Y, Okayama T, Sasaki R. Impact of heterogeneity correction on dosimetric parameters of radiotherapy planning for thoracic esophageal cancer. Medical Dosimetry Med Dosim. 2014 Spring;39(1):31-33. doi: 10.1016/j.meddos.2013.09.001

〔学会発表〕(計5件)

1. N Mukumoto, D Miyawaki, H Akasaka, M Nakayama, Y Miura, K Umetani, N Nariyama, K Shinohara, T Kondoh, R Sasaki, Normal tissue tolerance of microplanar beam X-ray : A long-term observation, 55th Annual meeting ASTRO, Atlanta, GA, 2013.9-22-25
2. 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 postoperative radiation therapy for high risk parotid gland malignancies underwent radical surgery with facial nerve resection and reconstructive surgery. 55th Annual meeting ASTRO, Atlanta, GA, 2013.9-22-25
3. K Yoshida, NS Sulaiman, H Nishimura, D Miyawaki, K Uehara, T Sasayama, A Hayakawa, K Sugimura, R Sasaki,

Radiation therapy for brainstem gliomas in children and adults, The 14th Asian Oceanian Congress of Radiology, Australia, Sydney, 2012.8.25-29

4. 椋本成俊、佐々木良平、赤坂浩亮、中山雅央、NELLY、西村英輝、吉田賢史、三浦靖史、梅谷啓二、近藤 威、マイクロソフトビームX線照射における最適条件の検討, 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会, 東京(東京国際フォーラム), 2012,11月
5. N Mukumoto, R Sasaki, H Akasaka, M Nakayama, K Yoshida, H Nishimura, K Umetani, T Kondo, Y Miura, K Shinohara Normal tissue tolerance microbeam X-ray irradiation, th S.Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium, Hiroshima, 2012,7月

〔図書〕(計0件)  
該当なし。

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)  
該当なし。  
取得状況(計0件)  
該当なし。

〔その他〕  
ホームページ等 該当なし。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岡本 欣晃 (Yoshiaki Okamoto)

医学(系)研究科(研究院)

研究者番号: 20362791

### (2) 研究分担者(4名)

佐々木 良平 (Ryohei Sasaki)

医学部附属病院・特命教授

研究者番号: 30346267

吉田 賢史 (Kenji Yoshida)

神戸大学・医学部附属病院・特命講師

研究者番号：80351906

宮脇 大輔 (Daisuke Miyawaki)

医学(系)研究科(研究院)助教

研究者番号：30546502

古瀬 元雅 (Motomasak Furuse)

大阪医科大学 医学部 講師

研究者番号：3054

(3)連携研究者

(0名)

該当者なし。

研究者番号：