

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791322

研究課題名(和文) スポットスキヤニング法を使用した陽子線治療の生物学的基礎研究

研究課題名(英文) Biological basic research of Proton therapy using spot scanning method

研究代表者

岩田 宏満 (Iwata, Hiromitsu)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：40611588

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：複数培養細胞にて、Passive法とSpot scanning法の陽子線治療のSOBP中心の生物学的効果比を測定した。Passive法とSpot scanning法の生物学的効果比は細胞の種類によりばらつきがあったが、諸家の報告の範囲内であった。Spot scanning照射法の生物学的効果比は、Passive法とほぼ同等であった。Spot scanning法の生物学的効果比は特にDistal endのようにSOBPの部位によって異なる可能性があるため、更なる放射線生物学的な解明が必要と考えられる。陽子線治療の酸素効果比はX線より低く、X線治療に抵抗性のある腫瘍に効果がある可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We determined the relative biological effectiveness (RBE) of passive scattering and spot scanning proton beams at the center of the spread-out Bragg peak (SOBP) in multi cell lines. The RBE values of the passive scattering and spot scanning proton beams varied with the cell line, but were in the range reported previously. The RBE value of the spot scanning system was almost identical to that of the passive scattering system.(about 1.1) Since RBE using spot scanning systems may vary with the position in the SOBP, especially at the distal end, further radiobiological investigations are warranted to better understand the efficacy of proton therapy. It seems that the oxygen enhancement ratios of proton beams were significantly lower than those of X rays. Proton therapy seems to offer an advantage against hypoxic cells compared to X-ray treatment.

研究分野：放射線治療、粒子線治療

キーワード：スポットスキヤニング法 陽子線治療 生物学的効果比

1. 研究開始当初の背景

近年、陽子線治療をはじめとした最先端治療である粒子線治療は、徐々に発展し、国内外で施設数も増えてきた。特に、骨軟部肉腫、原発性肝臓・肺癌など、粒子線治療の根治性から、外科手術に優るとも劣らない好成績が報告され始めている。従来の X 線治療と比較して、物理的な線量分布の優位性と生物学的な効果の優位性の 2 つの側面を有した治療法である。しかし、生物学的な側面として、現状ごく少数の施設でのみでしか検討が行われておらず、放射線治療において重要な分割換算モデルなどの基礎検討はしっかりと行われていない。また、従来の陽子線治療器が Passive 法と呼ばれる照射方法であるが、最先端の照射方法である、Spot scanning 法での照射法が当施設では可能である。陽子線治療は、X 線治療と比較して、生物学的効果比が約 1.1 倍といわれているが、ビームの終端では、その効果比が約上昇することがわかっている。この Spot scanning 法は、従来法と異なり、腫瘍を格子目状に分割し、スポット状のビームでめりつぶすような形で照射をしていく。これは、終端の集まりとも考えられるため、従来の生物学的効果比を上回る可能性があるが、現状まったく基礎検討がされていない。この最新法の基礎研究を含め、陽子線治療における、放射線生物学的な基礎研究は、今後の陽子線治療の発展には必要不可欠な事案であると考えられる。

2. 研究の目的

陽子線治療をはじめとした最先端治療である粒子線治療は、徐々に発展してきているが、従来の X 線治療と比較して、放射線生物効果比や分割換算モデルなど放射線生物学的に未知な領域が多い。特に陽子線治療では、既施設での基礎研究がすすんでいないのが現状である。さらに従来の Passive 法とは異なる Spot scanning 法を用いた陽子線治療が開発され、今後将来的にはこの照射法での治療が標準治療となる可能性がある。既存の陽子線治療と比較して、物理的側面の違い以外にさらに生物学的側面の違いが考慮される重要な検討課題である。この最先端の Spot scanning 法と従来の Passive 法を使用し、陽子線治療における、放射線生物学的な基礎研究を行い、基礎的な生物学的側面を解明する。

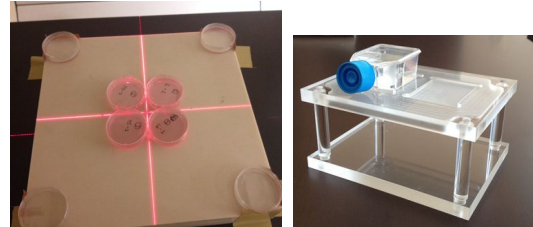
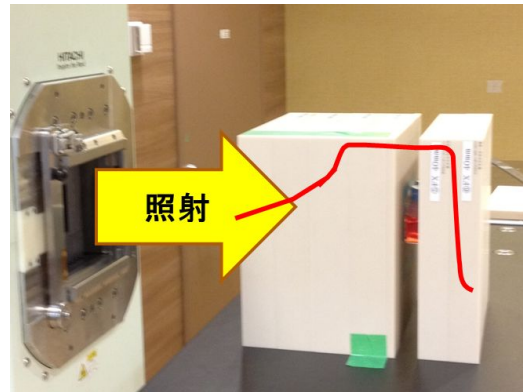
3. 研究の方法

(1)まず Range-modulation wheel を使用した陽子線 Passive 照射法の SOBP 中心と X 線治療との生物効果比を in vitro にて複数培養細胞を使用して測定した。測定法としては、まずは実験系の確立が重要であり、このために、専用の固定具などを受注・作成した。複数の培養細胞に対して、複数回の照射実験を施行した。コロニー法を用いて、生物学的効果比を測定・比較した。

(2)次に Spot scanning 法を使用した SOBP 中心の陽子線治療と従来の Passive 法、そして X 線治療とのそれぞれの生物効果比を測定した。同様に複数の培養細胞を使用して、複数回の照射実験を施行した。コロニー法を用いて、生物学的効果比を測定した。

(3)次に陽子線治療の酸素効果比を、複数培養細胞を用いて、X 線照射と比較した。

上記研究は、兵庫県立粒子線治療センター、メディポリスがん粒子線治療研究センター、MD Anderson Cancer Center など多数の施設・医師・物理士等より、技術的な指導などをうけながら施行した。



4. 研究成果

(1)Range modulation wheel を使用した陽子線 Passive 照射法の SOBP 中心の生物効果比を複数培養細胞にて従来報告と同等(約 1.1)であることがわかった。(国内外発表済,論文投稿中)

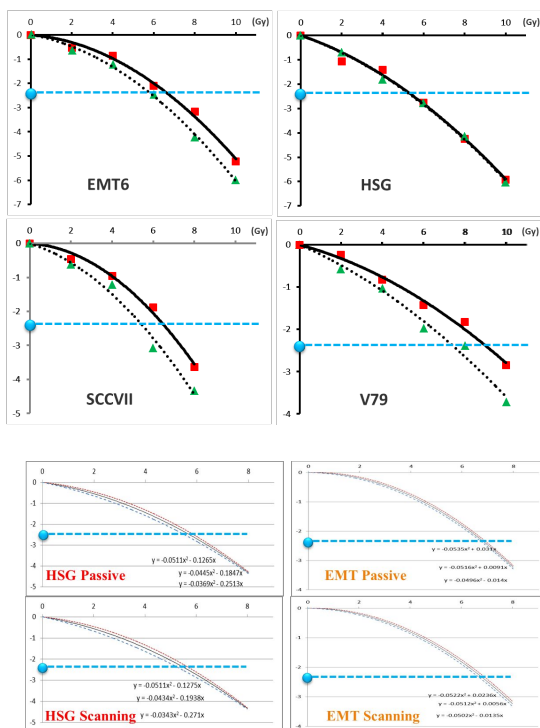
(2)陽子線治療の生物効果比は、細胞種類毎で異なり、臨床応用には生物学的側面を加味することが必須であることを明らかにした。(国内外発表済,論文投稿中)

(3)Spot scanning 法の陽子線治療の SOBP 中心の生物効果比を複数培養細胞にて検討し、Passive 法と同等であることを(約 1.1)明らかにした。(国内外発表済,論文投稿中)

(4)陽子線の SOBP 中心の酸素効果比が X 線治療と異なり、低くなる可能性があることを明らかにした。(国内外発表済)

これらの結果より、複雑な形状への治療や小児への治療、また治療抵抗性の腫瘍(難治性)

に対する新たな治療法の一つになりうるということがわかった。現在本研究での結果の論文が完成し、海外誌に投稿中である。しかしこれらの今回の研究では、SOBP 中心の実験であるという制限もあり、より発展的な検討として、Distal off の治療効果や、細胞レベルの事象などを検討することで、より最適な治療法や分割回数などを推定でき、難治性癌への新たな治療戦略の一步となることが予想される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Ohta K, Shimohira M, Sasaki S, Iwata H, Nishikawa H, Ogino H, Hara M, Hashizume T, Shibamoto Y. Transarterial Fiducial Marker Placement for Image-guided Proton Therapy for Malignant Liver Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014, article in press. 査読あり

Iwata H, Matsufuji N, Toshito T, Akagi T, Otsuka S, Shibamoto Y. Compatibility of the repairable-conditionally repairable, multi-target and linear-quadratic models in converting hypofractionated radiation doses to single doses. *J Radiat Res*. 2013;54:367-373. doi: 10.1093/jrr/rrs089 査読あり

〔学会発表〕(計 15 件)

岩田宏満、Spot scanning 照射法による陽子線治療 -生物学的基礎検討・初期臨床経験-、日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会、2014 年 12 月 11~13 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

岩田宏満、陽子線の酸素効果比：同一の生

物条件下での実臨床照射装置による検討、日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会、2014 年 12 月 11~13 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

岩田宏満、Spot scanning 法による陽子線治療 -生物学的検討・臨床経験-、第 11 回日本粒子線治療臨床研究会、2014 年 10 月 4 日、サンメッセ鳥栖(佐賀県鳥栖市)

岩田宏満、陽子線治療における基礎生物 -RBE・OER に関して-日本放射線影響学会第 57 回大会、招待講演、2014 年 10 月 1~3 日、かごしま県民交流センター(鹿児島県鹿児島市)

岩田宏満、Oxygen enhancement ratios of proton and photon beams: comparison under identical biological conditions using clinically used machines、the 56st American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Annual Meeting、2014 年 9 月 14 日~17 日、San Francisco(USA)

岩田宏満、Spot Scanning 法による陽子線治療の臨床経験、日本医学放射線学会第 156 回中部地方会、2014 年 7 月 5~6 日、AOSSA 福井市地域交流プラザ(福井県福井市)

岩田宏満、Spot scanning 照射法を用いた陽子線治療 -生物学的基礎・臨床検討-、第 23 回日本定位放射線治療学会、2014 年 6 月 27 日、ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター(大阪府大阪市)

岩田宏満、陽子線 Spot scanning 照射法の初期経験 -生物学的基礎・臨床検討-第 27 回日本高精度放射線外部照射研究会、2014 年 2 月 22 日、学術総合センター(東京都)

岩田宏満、陽子線の酸素効果比 -in vitro study-、第 16 回癌増感研究シンポジウム、2014 年 2 月 7~8 日、奈良県文化会館(奈良県奈良市)

岩田宏満、陽子線 Spot Scanning 照射法の初期経験 -生物学的基礎・臨床検討-、日本医学放射線学会第 155 回中部地方会、2014 年 2 月 1~2 日、愛知県がんセンター中央病院 国際交流センター(愛知県名古屋市中区)

岩田宏満、陽子線の酸素効果比 -in vitro study-、日本医学放射線学会第 155 回中部地方会、2014 年 2 月 1~2 日、愛知県がんセンター中央病院 国際交流センター(愛知県名古屋市中区)

岩田宏満、Range modulation wheel を使用した 2 重散乱体法による陽子線治療の生物学的効果比、日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会、2013 年 10 月 18~20 日、ホテル青森(青森県青森市)

岩田宏満、Relative biological effectiveness of passive-scattering proton therapy using a range modulation wheel at the Nagoya Proton Therapy Center: an in vitro study with four cell lines、the 55st American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Annual Meeting、

2013年9月22～25日、Atlanta(USA)

岩田宏満、Range modulation wheel を使用した陽子線治療の生物学的効果比、第15回癌増感研究シンポジウム、2013年2月9～10日、猿沢荘(奈良県奈良市)

岩田宏満、Range modulation wheel を使用した2重散乱体法による陽子線治療の生物学的効果比、日本医学放射線学会第153回中部地方会、2013年2月2～3日、藤田保健衛生大学(愛知県豊明市)

6. 研究組織

研究代表者

岩田 宏満 (IWATA HIROMITSU)
名古屋市立大学・医学研究科・研究員
研究者番号：40611588