

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：14501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890128

研究課題名(和文) 超高線量率マイクロビームX線を用いた放射線抵抗性腫瘍への新規がん治療法の開発

研究課題名(英文) Assessment of three-dimensional micro-beam radiation therapy

研究代表者

棕本 成俊 (MUKUMOTO, Naritoshi)

神戸大学・医学部附属病院・特命技術員

研究者番号：70634278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：微小平板ビーム照射は放射光のような高い指向性を持つX線をビーム幅数十 μm 、ビーム間隔数百 μm のスリットビームを照射する方法であり、1回数百Gyの高線量の照射に対して耐容であることが知られている。スリットビーム照射におけるビーム間隔を変化させ、マウス正常脳の耐容線量を比較し解析した。

ビーム間隔100 μm スリットビーム照射では半致死線量(LD50)は180Gy、200 μm 間隔のビームでは500Gy、300 μm 間隔のビームでは700Gyとなり、ビーム間隔を広げることでより高線量に耐容可能なことが示された。HE染色による組織学的判定ではスリットビームに一致した組織の脱落が確認された。

研究成果の概要(英文)：Synchrotron X-ray beams permit the delivery of very high radiation doses to tumors in a single fraction using arrays of microplanar X-ray beams. Microplanar beam (MPB) radiation is, at present, an experimental approach that has produced, in single exposures, exceptionally high tolerance in the normal tissues while preferentially damaging malignant tumors. In this study, we have challenged to evaluate normal tissue tolerance and mortality by MPB radiation to mouse brain with comparing to broad beam from the same radiation source.

In the experimental setting, 50% and 100% lethal dose by the 200 micrometer spacing MPB beam were 600 Gy and 720Gy, while those by the broad beam were 80 Gy and 96 Gy. Beam paths by MPB irradiation were recognized as bands of cell with hyperchromatic. Micro or partial cerebral hemorrhage was shown in the dead mice brain from both groups. Our results indicated that the MPB enable to deliver extremely high doses without loss of normal tissue function.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：マイクロビームX線 放射光 Spring-8 シンクロトロン 放射線治療

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、IMRT, VMAT など線量率を可変させながら X 線照射を行い、総線量を積算する治療法が開発され、従来の放射線治療では根治できなかった症例に対する放射線治療の適応が再考されている。しかしながら、放射線治療では根治できない難治性腫瘍があることも事実であり、本研究は放射線抵抗性腫瘍へ対する新規放射線治療を提案するものである。

2. 研究の目的

近年、次世代の高精度放射線治療として、IMRT, VMAT など線量率を可変させながら X 線照射を行い、総線量を積算する治療法が開発されつつあるが、局所的超高線量 X 線照射が生体に与える影響は不明な点が多い。本研究では高輝度放射光施設(SPring-8)から供給される放射光を用いてスリット幅 25 μm ~ 数 mm の高精細スリット状照射およびグリッド照射を行い、難治悪性腫瘍に対する新たな治療戦略の基礎とすべく、腫瘍組織への反応・正常組織有害事象の両面から最適な照射線量やビーム幅等を検討する。

3. 研究の方法

放射光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)を解析する。まず、正常組織の反応を中心に研究し、移植腫瘍に対する治療法へ応用する。放射光スリットビーム照射では、これまでの研究成果で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、本研究課題の中で解析を進める。マウスの正常組織(脳、脊椎)を対象とし、ビーム幅、総線量を変化させて病理組織学的評価および、ラットの脊髄に照射し、複数の行動試験にて解析する。腫瘍に関してはブロードビーム、スリットビーム、格子状ビームの増殖抑制効果に関して解析を行う。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ビーム幅での物理学的特性、線量プロファイルの検証を行う。

4. 研究成果

マイクロスリットビーム X 線照射における正常脳耐容線量の評価を行った。経過観察期間は最大で 90 日間であり、通常の放射線治療における早期有害事象に関して評価できたと考える。

90 日間の経過観察における半致死線量(LD₅₀)は通常のプロード照射で約 80Gy、100 μm 間隔のスリット照射では約 180Gy、200 μm 間隔では約 500Gy、300 μm 間隔では約 700Gy という結果を得た。なお、照射はすべて一回照射であり、照射範囲は脳全体が十分に照射野に含まれるようにした。また、スリット照射におけるビーム幅は 25 μm である。(図 1)

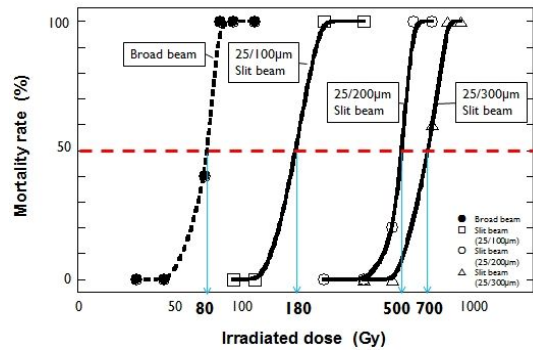


図 1. 各種照射条件における死亡率

ブロード照射の組織学的評価では、120Gy を照射し、照射後 13 日目の個体において、脳内に微細な出血がみられ、神経細胞の脱落も見られた。(図 2)

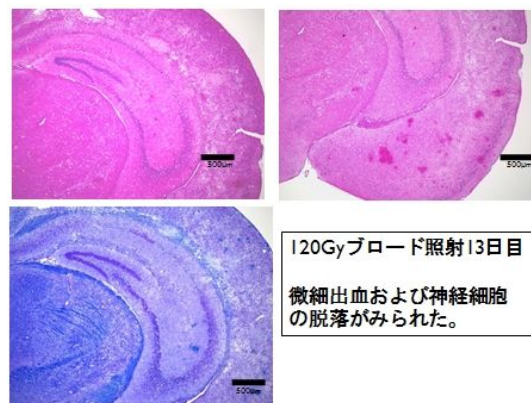


図 2. ブロード照射における組織像

スリット状照射においては出血や神経細胞の広範な脱落等は見られず、ビーム透過部位に一致した細胞脱落が見られた。しかしながら、異常行動等は見られず脳の正常機能は保持されたものと考えられる。(図 3 下段)また、照射直後に採取した組織像においては DNA の二重鎖切断部位がビーム透過部位に一致して見られた(図 3 上段)

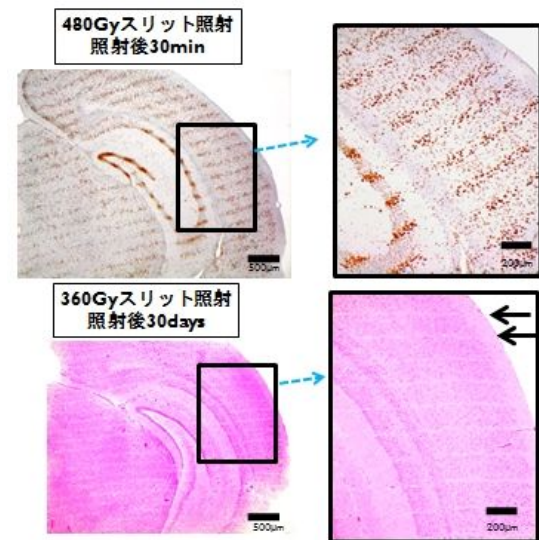


図 3. スリット照射における組織像

スリット照射における最適なビーム間隔の検討ではビーム間隔を広げるにつれてLD50が高線量側にシフトし、より高線量が照射可能であることが示された。今回の研究では腫瘍細胞に関する評価ができなかったため、最適なビーム間隔は決定できなかったが、今後の研究で明らかにしたいと考える。

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 1件)

Patterns of failure after multimodal treatments for high-grade glioma: effectiveness of MIB-1 labeling index.

Uehara K, Sasayama T, Miyawaki D, Nishimura H, Yoshida K, Okamoto Y, Mukumoto N,

Akasaka H, Nishihara M, Fujii O, Soejima T,

Sugimura K, Kohmura E, Sasaki R

Radiation Oncology. 2012 Jun 26;7:104

「査読有」

[学会発表](計 11件)

眼瞼周囲皮膚癌に対する新規眼球シールド使用時の線量分布の検討

椋本成俊 宮脇大輔 赤坂浩亮 王天縁 清水康之 上園玄 吉田賢史 江島泰生 佐々木良平 吉田直碁 表田真弓 西谷隆治 南利明 青山裕一

第306回公益社団法人日本医学放射線学会関西地方会(第378回レントゲンイベント) 大阪、ホテルエルセラーン大阪 2014.2.15

「査読無」

A Novel method of Radioprotection for the Gastrointestinal System: Efficacy of the Reduced form of Coenzyme Q10.

Ryohei Sasaki, Nelly, Naritoshi Mukumoto, Hiroaki Akasaka, Nor Shazrina Sulaiman, Daisuke Miyawaki, Kenji Yoshida, Yasuo Ejima

55th Annual meeting ASTRO Atlanta, GA 2013.9.22-9.25

「査読有」

A Novel Radiosensitizer of the Functional Food Component, Monogalactosyl diacylglycerol (MGDG) from Spinach, Enhanced the Cytotoxic Effects for the Pancreatic Cancer In Vitro and In Vivo

H. Akasaka, R. Sasaki, N. Mukumoto, M. Nakayama, N.S. Sulaiman, D. Miyawaki, K. Yoshida, Y. Ejima, Y. Mizushima

55th Annual meeting ASTRO Atlanta, GA 2013.9.22-9.25

「査読有」

Normal tissue tolerance of microplanar beam X-ray : A long-term observation

Naritoshi Mukumoto, Daisuke Miyawaki, Hiroaki Akasaka, Masao Nakayama, Yasushi Miura, Keiji Umetani, Nobuteru Nariyama, Kunio Shinohara, Takeshi Kondoh and Ryohei Sasaki

55th Annual meeting ASTRO Atlanta, GA 2013.9.22-9.25

「査読有」

鼻腔腫瘍の治療計画における不均質補正の影響

椋本成俊、吉田賢史、赤坂浩亮、江島泰生、宮脇大輔、上園玄、佐々木良平、大月直樹、丹生健一

第304回公益社団法人日本医学放射線学会関西地方会(第376回レントゲンイベント) 大阪、ホテルエルセラーン大阪 2013.6.15

「査読無」

Redox 制御を介した放射線腸管障害抑制法の基礎的検討

NELLY、佐々木良平、椋本成俊、赤坂浩亮、、中山雅央、高山いずみ、西村英輝、吉田賢史、宮脇大輔

日本放射線腫瘍学会第25回学術大会 2012.11.23-25 東京国際フォーラム

「査読有」

大型動物を用いた体内吸収性スペーサーの長期安全性の検討

佐々木良平、赤坂浩亮、西村英輝、吉田賢史、宮脇大輔、中山雅央、椋本成俊、出水祐介、村上昌雄、福本巧

日本放射線腫瘍学会第25回学術大会 2012.11.23-25 東京国際フォーラム

「査読有」

マイクロスリットビームX線照射における最適条件の検討

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

日本放射線腫瘍学会第25回学術大会 2012.11.23-25 東京国際フォーラム

「査読有」

Efficacy of Surgically Implanted Flexible Spacer in Particle Therapy: A novel strategy Making Temporal Space between Tumor and Adjacent Organs

Hiroaki Akasaka, Ryohei Sasaki, Takumi Fukumoto, Naritoshi Mukumoto, Masao Nakayama, Hideki Nishimura, Kenji Yoshida, Daisuke Miyawaki, Shigeru Yamada, and Masao Murakami

ASTRO's 54th Annual Meeting Boston 2012.10.28-11.1

「査読有」

Surgically Implanted Flexible Spacer in

Particle Therapy: Making Temporal Space between Tumor and Adjacent Organs!
Ryohei Sasaki, Hiroaki Akasaka, Takumi Fukumoto, Naritoshi Mukumoto, Hideki Nishimura, Kenji Yoshida, Daisuke Miyawaki, Shigeru Yamada, and Masao Murakami
The 6th S. Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium 2012.7.19-21 広島国際会議場
「査読有」

Normal tissue tolerance of microbeam X-ray irradiation
Naritoshi Mukumoto, Ryohei Sasaki, Hiroaki Akasaka, Masao Nakayama, Kenji Yoshida, Hideki Nishimura, Keiji Umetani, Takeshi Kondoh, Yasushi Miura, and Kunio Shinohara
The 6th S. Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium 2012.7.19-21 広島国際会議場
「査読有」

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

棕本 成俊 (MUKUMOTO Naritoshi)
神戸大学医学部附属病院・特命技術員
研究者番号：70634278

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：