

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：14501  
研究種目：若手研究(B)  
研究期間：2014～2015  
課題番号：26860998  
研究課題名(和文)放射光マイクロビームX線を用いた放射線抵抗腫瘍に対する超高線量放射線治療の検討  
  
研究課題名(英文)Response of radiation resistance tumor to micro-slit beam high-dose radiation therapy  
  
研究代表者  
椋本 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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年、高精度放射線治療として、脳腫瘍などに対する定位放射線治療が盛んに行われている。定位放射線治療では照射時間の短縮を目的として高線量率の照射が行われている。しかしながら、局所的超高線量率X線照射が生体に与える影響は不明な点が多い。本研究では大型放射光施設(SPring-8)から供給される放射光を用いてビーム径25 $\mu\text{m}$ から数mmの高精細照射を多方向から組み合わせ腫瘍本体に超高線量を収束する照射法を開発し、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間隔などを検討した。

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.

研究分野：医学物理学

キーワード：マイクロビーム 放射線治療 SPring-8 放射光

## 1. 研究開始当初の背景

放射光とは、光速に近い荷電粒子（電子や陽電子）が磁場で曲げられるとき、その接線方向に放射される電磁波であり、放射光は極めて光度が高く、指向性が高く、細く絞られ広がりにくい等の性質を有し、また光の偏光特性を自由に変えられるなどの優れた特徴を持っている。兵庫県の有する高輝度放射光施設：SPring-8 では、大型シンクロトロンによって得られた指向性が高い白色 X 線を照射することが可能である。

放射光の放射線治療分野への応用として微小平板ビーム放射線治療（Microplanar beam Radiation Therapy: MRT）が提唱されている。MRT は従来の放射線治療のようにターゲットに対して均一な照射を行わず、ターゲット内をスリット状又はグリッド状に照射を行う方法である。

通常の X 線は指向性が高くなく、スリット状のマイクロビームを形成することが困難であったが、本研究では SPring-8 から供給される放射光を用いてグリッド幅 25  $\mu\text{m}$  から数 mm のスリット状照射を行い、それぞれのビーム幅における抗腫瘍効果・正常組織反応を観察することにより最適な照射条件を検討するものである。

## 2. 研究の目的

微小平板ビーム放射線療法（MRT:microplanar beam radiation therapy）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  $\mu\text{m}$ 、ビーム間隔数百  $\mu\text{m}$  のすだれ状の細い平板ビームにして患部に照射する方法であり、ビーム内のピーク線量が 1 回線量で数百 Gy という高い照射線量にもかかわらず正常組織の損傷が回復し、

担癌動物の延命効果がみられると報告されている。このようなマイクロビームを多方向から組み合わせて照射することにより、腫瘍組織に高線量を集中させ、今まで根治照射が難しいとされてきた悪性神経膠芽腫等の放射線治療に有用であると考えられる。本研究では、これまで行ってきた通常 X 照射（Broad beam irradiation）とすだれ状照射（Slit beam irradiation）を検討した。すだれ状照射（Slit beam irradiation）ではビーム間隔を変更し、ビーム間隔による半致死線量（LD<sub>50/90</sub>）を評価した。

## 3. 研究の方法

8 週齢オスの C57BL/6J 小鼠を麻酔下で固定し、全脳に、前方から SPring-8 共用ビームラインから取り出した放射光 X 線を照射した。ピークの照射線量率は 120Gy/sec であり、照射線量は照射時間により制御を行った。照射後は定期的に観察を行い、観察期間は最大 3 か月間とし、観察終了時に生存していた小鼠に関しては 4%パラホルムアルデヒドリン酸緩衝溶液で還流固定を行った後、組織切片を作成した。

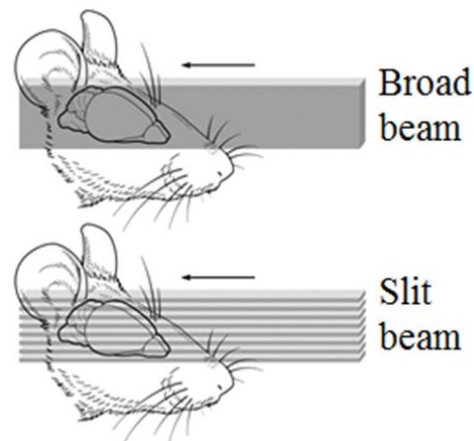


図 1. マウスに対する照射のイメージ

## 4. 研究成果

これまでの研究からビーム幅 25  $\mu\text{m}$ 、ビー

Δ間隔 200 μm スリット照射群の半致死線量 (LD<sub>50/90</sub>)は約 500Gy であり、ビーム間隔を大きくするにつれて半致死線量は高線量側にシフトした。

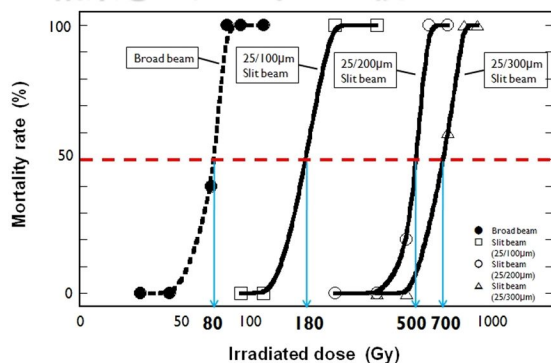


図 2. 各照射条件における死亡率

さらに組織学的評価では、ブロード 120Gy 照射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。

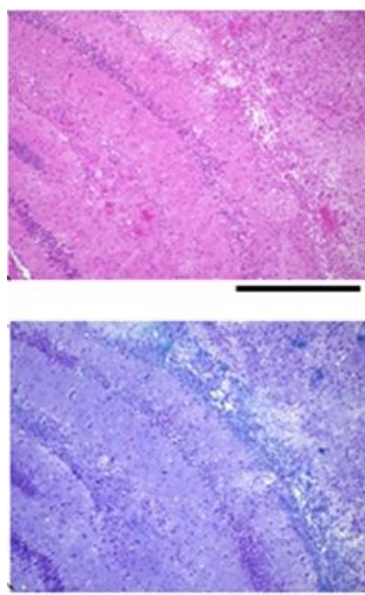


図 3. ブロード照射の組織学的評価 bar : 500μm

スリット照射においては出欠や神経細胞の広範な脱落は見られず、ビーム通過部位に一致した核の脱落のみ観察された。

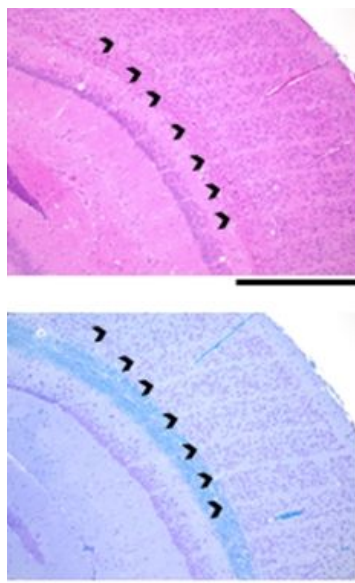


図 4. スリット照射の組織学的評価 bar : 500μm

スリット状照射においてはマウスの脳において非常に高線量の照射が可能であることが示され、1方向からの照射では 200μm 間隔の照射が有用である可能性が示された。今回は腫瘍細胞に対する評価ができなかったため、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 2件)

1. Mukumoto, N. Nakayama, M. Akasaka, H. Shimizu, Y. Osuga, S. Miyawaki, D. Yoshida, K. Ejima, Y. Miura, Y. Umetani, K. Kondoh, T. Sasaki, R.

Sparing of tissue minimizes neurotoxicity when using micro-slit beam versus broad beam radiation therapy.

Journal of Radiation Research, 2016 in press.

2.Hiroaki Akasaka, PhD, Ryohei Sasaki, MD, PhD, Daisuke Miyawaki, MD, PhD, Naritoshi Mukumoto, MS, Nor Shazrina Binti Sulaiman, MD, Masaaki Nagata, DVM, Shigeru Yamada, MD, PhD, Masao Murakami, MD, PhD, Yusuke Demizu, MD, PhD, and Takumi Fukumoto, MD, PhD

Preclinical Evaluation of Bioabsorbable Polyglycolic Acid Spacer for Particle Therapy

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2014;90(5):1177-1185

〔学会発表〕(計 3件)

Naritoshi Mukumoto, Masao Nakayama, Hiroaki Akasaka, Ray Cory Uchida, Keiji Umetani, Nobuteru Nariyama, Takeaki Ishihara, Daisuke Miyawaki, Kenji Yoshida, Yasuo Ejima and Ryohei Sasaki

Response of multiple lung-metastatic tumor to microplanar beam irradiation

日本放射線腫瘍学会第 28 回学術大会  
2015/11/19-21 群馬

Masao Nakayama, Naritoshi Mukumoto, Hiroaki Akasaka, Daisuke Miyawaki, Hideki Nishimura, Keiji Umetani, Takeshi Kondoh, Ryohei Sasaki

Effects of the synchrotron X-ray microbeam spacing on mouse normal brain tissue

日本放射線腫瘍学会第 28 回学術大会  
2015/11/19-21 群馬

Naritoshi Mukumoto, Hiroaki Akasaka, Masao Nakayama, Yasushi Miura, Daisuke

Miyawaki, Keiji Umetani, Nobuteru Nariyama, Kunio Shinohara, Takeshi Kondoh and Ryohei Sasaki

Tolerance for Micro-slit beam X-ray radiation to Central Nervous System

15th International Congress of Radiation Research 2015/5/25-29 京都

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

椋本 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