

放射線耐性腫瘍に対する格子状マイクロ X 線照射による新たな治療法の開発

[1] 組織

代表者：近藤 威

(神戸大学医学部附属病院)

対応者：福本 学

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：鶴山 淳

(神戸大学大学院医学研究科)

甲村 英二

(神戸大学大学院医学研究科)

研究費：物件費 120,000 円

[2] 研究経過

空間的分割照射(spatially fractionated radiation therapy)とは、高線量の X 線をごく細いすだれ状あるいは格子状にして標的腫瘍に照射し、照射された領域における正常組織の回復を促しつつ、(ビーム間の非照射領域があるにもかかわらず)照射領域全体の腫瘍組織を壊死に陥らせる手法である。

高輝度光科学研究センター(SPring-8)での、メディアカルバイオ推進委員会「微小ビーム放射線治療の基礎研究」検討部会(部会長小野公二 京都大学原子炉実験所教授)において、部会委員として近藤は福本教授らとともに本研究に着手し、平成 18 年 4 月より平成 20 年 1 月にかけて計 7 回の部会において成果を発表した。

照射実験は、これまで我々が確立した手法を用いて以下のように行った。

- ① 兵庫県播磨の高輝度光科学研究センター(SPring-8)のBL28B2第2光学ハッチを用いた。線量計測用イオンチェンバー、マイクロスリットとこれの位置合わせ機構、ハッチ据付のメインゴニオメータの上に乗せた実験動物または培養細胞、照射位置確認用の画像検出器の順で配置した。
- ② ハッチ据付の X 線シャッターで照射時間を制御して、すだれ状マイクロビームを実験動物に照射した。
- ③ 細胞株は加齢医学研究所にて開発された、放射線耐性株HepG2-8960-Rおよびコントロール株HepG2をそれぞれヌードマウス皮下および脳内に移植した。

④照射条件:microbeamとして、格子状microbeam, seamless (broad) beam の2種の方法を一回照射法で検討する予定で、本年度はseamless(broad)beamの照射でのデータを得た。

空間的分割照射の研究・開発は、近年ますますその重要性を増している。これまでの格子状マイクロ X 線照射による固形癌の治療実験が神経膠腫細胞株を実験動物に移植して照射実験を行ってきたのに対して、本共同研究では、細胞株の放射線感受性がどのように治療効果に影響を及ぼすかを解明することを目的とした。

従来の放射線治療は腫瘍細胞のDNA損傷を介して細胞死を導くと考えられるのに対して、格子状マイクロ X 線照射は、これまでの我々の研究結果より、腫瘍組織内の低酸素状態および腫瘍神経血管の脆弱性により、選択的な効果を上げると考えられており、本研究は、新たに開発された放射線耐性株をコントロール株と比較することにより、腫瘍細胞の放射線生物学的特性に左右されず、格子状マイクロ X 線照射が治療に有効なことを実証しようとするもので、癌に対する放射線治療の役割を革新する基礎研究となる。

研究活動状況の概要を記す。

2010 年 6 月 29 日 SPring-8にて動物照射実験

2010 年 11 月 5 日東北大学にて細胞移植実験

2010 年 11 月 12 日 SPring-8にて動物照射実験

2011 年 1 月 20 日 SPring-8にて動物照射実験

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

2010 年 11 月 5 日 BALA/cnuS1c ヌードマウス皮下に 1×10^7 個の細胞(SRS および SRS 耐性株)を移植し、一週間後にスプリング 8 BL28B2 ハッチにて 100Gy, 20Gy の X 線照射を行った。照射前および照射後 3 日おきの腫瘍体積を測定し、下図の如く、100Gy では非選択的に SRS および SRS-R どちらも縮小を示したのに対して、20Gy では SRS-R が放射線に反応し縮小したのに対して SRS は放射線照射後いったん増殖を

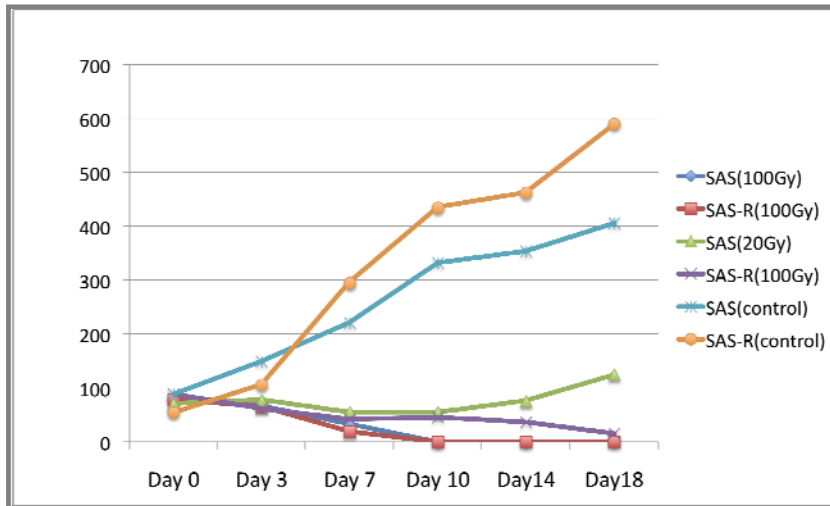


図1:放射線耐性株 HepG2-8960-R およびコントロール株 HepG2 の生体内における腫瘍塊サイズの経時的変化

停止したが、二週目を過ぎて増殖傾向に転じた(図1)。

培養細胞系で獲得された放射線耐性が、生体内で逆に放射線障害を受けやすいという結果になったことは、腫瘍細胞だけでなく、腫瘍内部の新生血管の感受性あるいは新生血管の障害に対する感受性が二つの細胞株の間で異なることを示唆しており、空間的分割照射の反応も耐性株でより強力に発現される可能性が期待される結果となった。

(3-2) 波及効果と発展性など

放射線治療は脳腫瘍の治療上欠かせない手段であるにもかかわらず、その生物学的な基礎実験は、分子標的治療や遺伝子治療の基礎実験に比べて極端に少ない。高線量を高精度に標的腫瘍に照射する、という従来のアプローチは転移性脳腫瘍を始めとする固形癌には間違いのないアプローチであるが、び慢性浸潤性の悪性神経膠腫に対しては限界があることも当然である。腫瘍内の微小環境における循環代謝の変化が鍵と考えられるマイクロビーム空間的分割照射の研究は、未だ基礎的な観察に過ぎないが、脳腫瘍を制御するための手法を考える上で、一つのヒントを提示しているものと考えられる。

また、動物実験による抗腫瘍効果の機序の解明も大切ではあるが、我々のグループもヨーロッパおよび米国のグループも、この現象がヒトに適用するものか、という点を求めて計画が作られている。具体的には、1) 線源を高エネルギー化して、ヒトの臓器でも十分な深部の照射線量がすだれ状に得られるか、2) ヒトでの体動によるマイクロビームの「ブレ」を考慮して、もう少しピーク幅やピーク間隔を大きくして実用化しやすくできないか、3) すだれ状マイクロビームを線源とした分割照射の検討や辺縁線量の至適化、などである。また、スプリン

グ8のような大型施設ではなくて、一般病院の規模に設置しうるような線源で、同様な抗腫瘍効果をもたらすことを実証したいと考えている。

本共同研究は、学外研究者との交流により飛躍的に活性化し、新たな高エネルギーX線線源開発のプロジェクトに発展した(文部科学省基盤研究(B)「高エネルギーX線(>1 MeV)による微小平板ビーム放射線治療法の基礎的研究」(平成21年-23年)分担研究者 近藤 威)。また、本共同研究で明らかになった低酸素状態の腫瘍細胞における **microbeam X線** の画期的効果は、空間的分割照射という新しい研究領域の開拓に結びつき、今後の発展が期待されている。

[4] 成果資料

近藤 威、甲村英二、篠原邦夫、福本 学、空間的分割照射：格子状X線平板ビーム照射、『新時代の脳腫瘍学』日本臨牀 68 巻増刊号 10 号 pp432-436, 日本臨牀社、2010 年