

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
(新須磨病院ガンマナイフ治療センター)

対応者：福本 学
(東北大学加齢医学研究所)

分担者：甲村 英二
(神戸大学大学院医学研究科)

研究費：物件費200,000円

[2] 研究経過

高輝度光科学研究センター(SPring-8)において、平成18年4月より格子状マイクロX線照射実験を開始した。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。

平成22年度の本研究において、放射線耐性腫瘍株を用いて加齢医学研究所との共同研究で、以下の結果を既に報告した。

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8BL28B2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停止したが、二週目を過ぎて増殖傾向に転じた。

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。

平成23年度の照射実験は、前年度と同様に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載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 胞株は平成23年度ではヒトグリオーマ細胞株U157を用いた。ヌードマウス皮下および脳内に移植した。
- ④ 照射条件:X線照射として、1標的あたり同じ総線量が当たるように計算しつつ、beam幅およびbeam間隔を調節し、空間的分割の条件が腫瘍制御に及ぼす影響を腫瘍増殖曲線で解析した。

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細胞株を実験動物に移植して固定コリメータによる同一条件で照射実験を行ってきたのに対して、本共同研究では、peak幅など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。

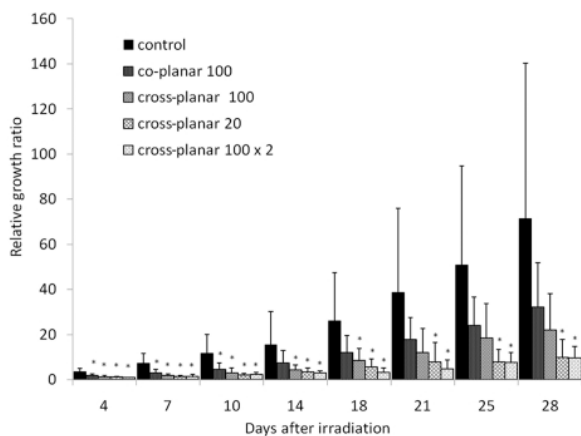
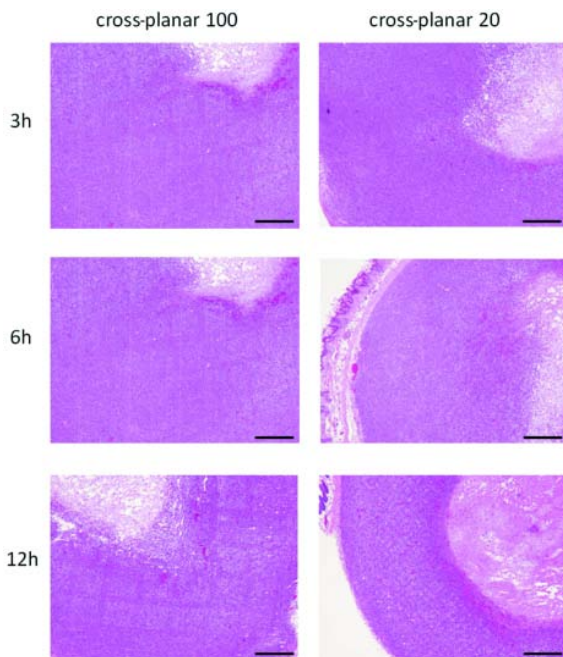
従来の放射線治療は腫瘍細胞のDNA損傷を介して細胞死を導くと考えられるのに対して、格子状マイクロX線照射は、これまでの我々の研究結果より、腫瘍組織内の低酸素状態および腫瘍神経血管の脆弱性により、選択的な効果を上げると考えられており、本研究は、新たにpeak間隔を広げることにより、より臨床に近い大きな標的でも格子状マイクロX線照射が治療に有効なことを実証しようとするもので、癌に対する放射線治療の役割を革新する基礎研究となる。

研究活動状況の概要を記す。

- 2011年4月18日 SPring-8にて動物照射実験
2011年5月31日 SPring-8にて動物照射実験
2011年7月15日 SPrin-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。

従来の狭いビーム ($20\mu\text{m}$ 幅、 $100\mu\text{m}$ 中心間距離) とワイドビーム ($100\mu\text{m}$ 幅、 $500\mu\text{m}$ 中心間距離) で、腫瘍の成長率を比較し、また、急性細胞死は組織学的に検討した。格子状照射で照射後 4-28 日の間で腫瘍の成長が著しく抑制された。 $100\mu\text{m}$ 幅のワイドビーム照射後は 4-18 日の間で腫瘍増殖が制御された。TUNEL 染色を用いた免疫組織化学で、24 および 72 時間後照射どちらでも TUNEL 陽性細胞の増加を示さなかった。 $20\mu\text{m}$ のマイクロビームは、 $100\mu\text{m}$ のマイクロより抗腫瘍効果が大であることが判明した。また、その効果がアポトーシス細胞死には関連していないことが判明した。

(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。また、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、新たな科研費獲得に発展した (文部科学省基盤研究(C)「高輝度放射光のマイクロビーム照射が脳腫瘍を選択的に壊死させる機序について」(平成 22 年-24 年) 研究代表者 近藤 威)。

[4] 成果資料

Uyama A, Kondoh T, Nariyama N, Umetani K, Fukumoto M, Shinohara K, Kohmura E. A narrow microbeam is more effective for tumor growth suppression than a wide microbeam: an in vivo study using implanted human glioma cells. *J Synchrotron Radiat.* 218: 671-678, 2011