

超高線量率陽子線照射の生物学的基礎解明

名古屋市立大学大学院

医学研究科 高度医療教育研究センター 准教授 岩田 宏満

名古屋市立大学大学院

医学研究科 放射線医学分野 教授 芝本 雄太

1. 研究の背景・目的

陽子線治療は、X線治療に置き換わる可能性のある新規放射線治療として、国内外で加速的に導入計画が進んでいる。近年、陽子線治療機において、大電流を活かした超高線量率照射 (Flash therapy、40-100 Gy/sec) の臨床前データがいくつか報告され、腫瘍に対して同等の効果を有しながらも、正常組織に対する影響自体を軽減もしくは皆無にすることが可能になるという、放射線治療の「定説」をくつがえすような毒性軽減が得られるという非常に画期的なものであった。しかし、このような生物学的な表現型 (phenotype) の違いがなぜ起こるのかは解明されていないのが現状である。

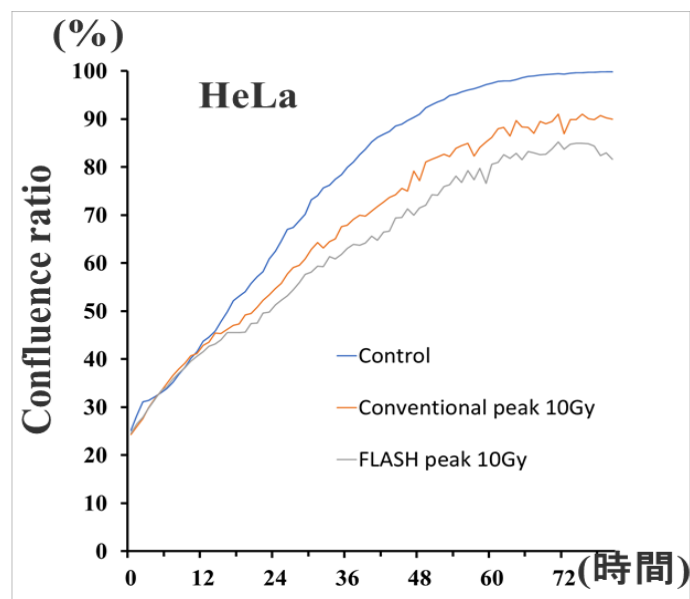
シンクロトロン加速器を使用した高精度照射の確立と陽子線超高線量率照射による *in vitro* モデル(腫瘍細胞、正常細胞) への影響の評価を目的とした。

2. 研究の対象ならびに方法

シンクロトロン加速器を使用した陽子線治療器のビーム電流を制御するための出射用高周波の電圧調整を加速器サポート班と行い、線量モニターによる安定的な実験使用の検証を行い、実験を実行するための高精度な照射位置・jig の設定など実行線量測定的确立を行う。陽子線超高線量率照射による *in vitro* モデル(腫瘍細胞、正常細胞) への影響の評価を行うため、複数の培養腫瘍細胞と正常細胞に対して超高線量率照射を施行し、増殖率の評価をライブコンテンツイメージング機器 (IncucyteZoom) にて行った。

3. 研究結果

陽子を 50ms 程度で全て取り出せるよう通常の数十倍の高周波パワーを印加し、波形を調整した後に、高精細な 3D プリンターでリッジフィルターを作成し、1cm-SOBP で、40-800Gy/s の超高線量照射を実現、位置精度も 1mm 以内の精度を達成できた。FLASH 照射は、培養系癌細胞では、Conventional 照射と同様に増殖能低下を認めた。大気圧下において、正常細胞の照射をおこなった影響か、両者で同様に、増殖能低下を認めた。



4. 考察

FLASH 照射を行っても、癌細胞に対する増殖能の低下を認めたため、殺細胞効果の低下は認めなかった。正常細胞に対する影響としては、照射実験を大気圧下で施行した影響か、増殖能の違いが、本実験では起こらなかった。生存率ではそれぞれの細胞で、FLASH と Conventional 照射の陽子線での効果はみられなかったが、照射後のタンパク発現や細胞死の形式については異なる可能性が考えられる。

今後はアポトーシスなど細胞死の形態変化の評価、細胞周期に対する影響を検討する。また、それらの結果から、治療効果比の評価と表現型差異に対する特定遺伝子発現の評価を Microarray や RT-PCR などにて行う予定である。

5. 文献

- ・ Favaudon V, Caplier L, Monceau V, et al., Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice, *Sci Transl Med*, 6, 245ra93 (2014)

- Montay-Gruel P, Petersson K, Jaccard M, et al., Irradiation in a flash: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100Gy/s, *Radiother Oncol*, 124, 365-369 (2017)
- Simmons DA, Lartey FM, Schüller E, et al., Reduced cognitive deficits after FLASH irradiation of whole mouse brain are associated with less hippocampal dendritic spine loss and neuroinflammation, *Radiother Oncol*, 139, 4-10 (2019)
- Vozenin MC, De Fornel P, Petersson K, et al., The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients, *Clin Cancer Res*, 25, 35-42 (2019)
- Levy K, Natarajan S, Wang J, et al., Abdominal FLASH irradiation reduces radiation-induced gastrointestinal toxicity for the treatment of ovarian cancer in mice, *Sci Rep*, 10, 21600 (2020)
- Smyth LML, Donoghue JF, Ventura JA, et al., Comparative toxicity of synchrotron and conventional radiation therapy based on total and partial body irradiation in a murine model, *Sci Rep*, 8, 12044 (2018)
- Beyreuther E, Brand M, Hans S, et al., Feasibility of proton FLASH effect tested by zebrafish embryo irradiation, *Radiother Oncol*, 139, 46-50 (2019)
- Vozenin MC, Hendry JH and Limoli CL, Biological benefits of ultra-high dose rate FLASH radiotherapy: Sleeping beauty awoken, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 31, 407-415 (2019)

6. 論文発表

第 26 回癌治療増感研究会で発表予定、当初 2020 年中の会予定も、新型コロナウイルスの影響で学会開催が延期中(日程未定)