

抗がん剤併用陽子線スキャニング照射治療の生物学的検証

名古屋市立大学大学院

医学研究科 放射線医学分野 研究員 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

陽子線治療は最先端治療として発展し、現在、国内外で急速に導入計画が進んできている。陽子線治療は、従来のX線治療と比較して、物理的な線量分布の優位性と生物学的な効果の優位性の2つの側面を有した治療法である。将来的には、革新的な陽子線照射法であるスキャニング照射を用いた治療が主流になると考えられるが、現状では導入施設が世界中でわずかである1)。しかし、後者の基礎的な生物研究は、コロニー試験など、古典的な基礎研究のみがなされ、陽子線治療の生物学的効果が約1.1倍であるために、X線の生物学と大差がないであろうという仮定のもとに臨床が行われ、放射線生物学的には未知な領域・項目が多く、臨床に追従していないのが現状である2)。また薬剤との併用の研究や細胞内での事象に関してまだ多くの未解明のことが未だに残されており、また臨床応用への展開についても検討すべき事項が多い。本研究は、抗がん剤を併用した陽子線スキャニング照射による、がん細胞への影響や動態解明などの生物学的検討を目的とする。

2. 研究の対象ならびに方法

複数の培養がん細胞(EMT6, HSG, V79)に対して、シスプラチンなどの抗がん剤を各種濃度別に用意し、陽子線とX線照射をそれぞれ併用して、各種検討を行った。1. 殺細胞効果を、コロニー試験により生存曲線をそれぞれ得て、比較評価を行った。2. タイムラプスイメージングにて、カスパーゼ活性を測定し、apoptosisへの影響を測定・解析を行った。3. スクラッチアッセイを行い、細胞の浸潤能に与える影響の測定・解析を行うための予備実験を行った。

3. 研究結果

シスプラチン高濃度と陽子線スキャニング照射を併用することで、殺細胞効果が増強さ

れ、増感効果が認められ、X線より強い効果が認められた。52時間後の apoptosis の変化を測定すると、全細胞死に対する apoptosis 変化の割合が、高濃度のシスプラチンと陽子線スキヤニング照射により、X線併用の場合と比較して有意に高くなった。5-FU とシスプラチン投与した、スクラッチアッセイに関しても問題なく、施行可能であり、今後追加実験を予定している。

4. 考察

シスプラチンは 2 つの塩素原子の部位がグアニン、アデニンの N-7 位に結合して架橋を形成、また、DNA とたん白質の複合体も形成される可能性があり、これにより、DNA 合成阻害・複製・翻訳が阻害されて、細胞分裂が抑制される。本研究では、X線と併用する場合より、陽子線スキヤニング照射と併用する形で、複数の培養細胞にて、増感効果が高くなり、apoptosis 変化の割合が有意に高くなることが解明された。これは併用した照射により、DNA の修復機構に差があるためなのか、それとも、cell cycle 等にも変化があらわれる影響があるかもしれない。また細胞小器官への影響（ミトコンドリア膜電位変化など）やプラチナ自体への陽子線の影響も考慮する必要がある。おそらくその複合的な要因により、差が表れてくると予想されるが、陽子線スキヤニング照射と薬物併用により、アポトーシスなどの解析が行われたことにより、実臨床への応用も期待される。X線と比較して増感効果などが確認されたため、難治性癌への治療の新たなストラテジーへの発展・展開をもたらすだけでなく、抗腫瘍効果の解析がすすむことにより、新たに正常細胞の防護機能解析へと発展・応用が期待されるが、その原因解明には、今後は Fucci を導入した細胞 3) に対して、検討を行い、細胞周期に影響などが異なってくるかなどを検討予定である。

5. 文献

- 1) Toshito T, Omachi C, Kibe Y, Sugai H, Hayashi K, Shibata H, Yasui K, Tanaka K, Yamamoto T, Yoshida A, Nikawa E, Asai K, Shimomura A, Okumura I, Suzuki T, Kinou H, Isoyama S, Ogino H, Iwata H, Shibamoto Y, Mizoe J. A proton therapy system in Nagoya Proton Therapy Center. *Australas Phys Eng Sci Med.* 39(3):645-54, 2016.
- 2) Iwata H, Ogino H, Hashimoto S, Yamada M, Shibata H, Yasui K, Toshito T, Omachi C, Tatekawa K, Manabe Y, Mizoe JE, Shibamoto Y. Spot Scanning and Passive Scattering Proton Therapy: Relative Biological Effectiveness and Oxygen Enhancement Ratio in Cultured Cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 95(1):95-102, 2016.

3) Kaminaga K, Noguchi M, Narita A, Hattori Y, Usami N, Yokoya A. Cell cycle tracking for irradiated and unirradiated bystander cells in a single colony with exposure to a soft X-ray microbeam. *Int J Radiat Biol.* 92(11):739-744, 2016