

# 肺癌放射線治療における、スキャニング照射法陽子線治療と ピルフェニドン併用による正常肺防護効果を目的とした 新規治療の開発

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、国内外で急速に導入計画が進んできている。特に革新的な陽子線照射法であるスキャニング照射は、従来の照射法技術と比較し、さらに正常組織への被ばくを軽減することが可能となるが、この照射法の基礎生物学的研究を実際に行っているのはごくわずかで、そのうちの一人が申請者である (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 など)。しかし、スキャニング照射法による陽子線治療とはいえ、bulky な腫瘍に対してより根治的な線量増加を望む場合や、間質性肺炎などの基礎疾患を有する症例、また抗がん剤を併用する場合などは、有害事象の増加や線維化による呼吸機能悪化で QOL 低下が懸念される。近年、特発性肺線維症患者に対して、抗線維化薬としてピルフェニドンが承認認可され使用されている。これは、肺の線維化形成に関与する TGF- $\beta$ 1 産生抑制や肺胞上皮細胞の I 型コラーゲン発現を直接阻害することによるものと推定されている。上記の放射線肺臓炎・線維化は肺胞マクロファージや Th2 リンパ球などの炎症細胞が照射により遊走・活性化され TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、PDGF などのサイトカインが誘導されるためといわれている。

今回、このピルフェニドンを併用した状態で各種細胞に X 線および陽子線スキャニング照射を行い細胞動態や線維化阻害メカニズムなどに関して、評価を行うことを目的とした。本研究は、正常肺防護効果を目的とした新規治療の開発につながり、今後将来の臨床応用の基礎的概念の確立に寄与する非常に重要なものであると考えられ、難治性癌への治療の新たなストラテジーへの発展・展開・応用が期待される。

## 2. 研究の対象ならびに方法

ヒト肺癌細胞 A549、マウス線維芽細胞 V79 を用いてピルフェニドン(100, 200, 300 $\mu$ l/mg)

併用 X 線および陽子線スキヤニング照射(2,4,6,8Gy)を行い得られたサンプルからコロニー試験を用い生存率について検討した。

ヒト肺線維芽細胞 CRL-4058 に対し X 線照射(2, 4, 6, 8Gy)を行いライブコンテンツイメージング機器にて培養し増殖の違いについて検討した。

### 3. 研究結果

マウス V79 細胞では X 線、陽子線照射ともにピルフェニドン併用により生存率の上昇を認めた。その効果はピルフェニドンの濃度依存的ではなかった。X 線と陽子線との比較では明らかな差を認めなかった。

一方でヒト肺がん細胞 A549 では X 線、陽子線治療いずれもピルフェニドン併用で生存率の上昇を認めず照射線量によっては生存率の低下を認めたがこちらも X 線と陽子線では結果に差は認められなかった。

肺線維芽細胞では X 線照射により線量に依存して細胞増殖の低下を認めた。

### 4. 考察

上記結果から放射線照射前にピルフェニドン投与すると肺癌細胞については影響を与えずに正常細胞である線維芽細胞に対しては防護的に働く可能性が示唆された。

生存率ではそれぞれの細胞で X 線と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。

今後は肺癌細胞および肺線維芽細胞を用いピルフェニドン併用による照射後のサンプルでのサイトカイン測定および線維芽細胞への分化のマーカーである  $\alpha$ -SMA などタンパク発現の有無について検討し評価する予定である。

### 5. 文献

- Tsoutsou PG, Koukourakis MI : Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research, international journal of radiation oncology biology physics, 66(5), 1281-1293 :2006
- Ding NH, Li JJ, Sun LQ : Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis, Current Drug targets 14(11):1347-56: 2013
- Florian Wirsdörfer, Verena Jendrossek: Modeling DNA damage-induced pneumopathy in mice: insight from danger signaling cascades, radiation oncology, 12, 142: 2017
- Anna Lierova, Marcela Jelicova, Marketa Nemcova, Magdalena Proksova, Jaroslav Pejchal, Lenka

Zarybnicka, Zuzana Sinkorova: Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries, journal of radiation research, 59(6),709-753: 2018

- Mediavilla-Varela M, Boateng K, Noyes D, Antonia SJ : The anti-fibrotic agent pirfenidone synergizes with cisplatin in killing tumor cells and cancer-associated fibroblasts, BMC Cancer,16, 176: 2016
- Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, Matsushima S, Torii M, Arimura A: Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis, European Journal of Pharmacology, 590, 400-408: 2008
- Schaefer CJ, Ruhmundt DW, Pan L, Seiwert SD, Kossen K: Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models, European Respiratory Review, 20(120),85-97: 2011