

○プロジェクト研究 0532-1

研究課題 「放射線治療の治療可能比の改善に関する研究」

○研究代表者 放射線技術科学科 教授 窪田宜夫
○研究分担者 放射線技術科学科 助教授 佐藤斉
(3名) 放射線技術科学科 助教授 藤崎達也
医科学センター 助手 相良順一

○研究年度 平成18年度
(研究期間) 平成17年度～平成19年度(3年間)

1. 研究目的

放射線治療は、外科手術、化学療法とともに、癌治療の治療法として重要な役割を果たしている。近年、癌はなぜ生じるのかといった疑問については、遺伝子研究の進展により、答えは得られつつある。しかしながら、このような発癌研究は、当初、期待されたような癌治療へ貢献は、分子標的治療薬の開発などである程度は認められるが、限られたものである。またQOLの重視といった臨床医学、またはベッドサイドからの流れもあり、放射線治療の重要性はますます高まって来ている。それに伴い、放射線治療の治療可能比のさらなる改善が、ますます重要になってきており、そしてそれが治療成績の向上に結びつくと考えられる。

本研究では、主として2つの観点から治療可能比の改善についての研究を進めたいと考えている。放射線治療可能比の改善には、一つは正常組織の放射線感受性を高めることなく、癌細胞の放射線感受性を高めことであり、もう一つの方策は腫瘍にできるだけ線量を集中し、正常組織の線量をできるだけ軽減することである。近年、放射線生物学、分子生物学の進歩により、腫瘍細胞の放射線抵抗性のメカニズムが解明されてきており、腫瘍細胞をより優先的に放射線増感する薬剤の可能性が考えられるに至っている。また物理工学の進歩により、腫瘍へより線量を集中する技術が議論されている。本研究では4人の研究者により放射線生物学的研究と放射線物理学的研究から、放射線治療の治療可能比の改善に関する研究を進める。

窪田 癌は細胞の不死化、細胞の生存シグナルの亢進等が引き起こされていることは良く知られている。このようなシグナルは細胞の放射線感受性にも影響を及ぼし、癌細胞は正常細胞に比べて放射線抵抗性である。本研究は癌細胞の生存シグナルを阻害することによる放射線感受性の増強について、細胞レベル、分子レベルから解析を進め、放射線治療の新しい増感剤についての開発を目指す。

相良 放射線照射による癌治療は有効であるが、増殖が盛んな正常細胞にも傷害が起こることが問題になっている。造血幹細胞である骨髄も増殖能が高く、放射線により傷害が起こる。生体内の骨髄細胞は骨髄間質細胞と成長因子などにより密接に関係して、分化の調節を受けている。ベンゾピレンやハイドロキノンによって起こる血球細胞の形成異常に活性酸素が関与しており、骨髄間質細胞の抗酸化作用が重要である可能性が報告されている。骨髄間質細胞のグルタチオンも抗酸化作用に重要であると思われるが、詳細は不明である。また、放射線感受性についての知見も少ない。そこで、骨髄間質細胞の放射線感受性とグルタチオンとの関係を明らかにする。

藤崎 高精度放射線治療の物理的精度向上に寄与することを目的とし、ライナックから放出される高エネルギーX線ビームと受像器を機械的に連動させて断層撮影を行うシステムを構築する。そして、断層ライナックグラフィによる照合方法の確立を目指す。

佐藤 これまでに重粒子線治療における治療計画の精度向上を目指し、2次元の残留飛程分布の測定が可能な増感紙-光学II付高感度CCDカメラシステム(以下、S-CCDカメラシステム)を用いて重粒子線CTを開発し、重粒子線ラジオグラフィの有用性を検討してきた。重粒子は物質との衝突により荷電粒子、中性子などの二次粒子を生成する。S-CCDカメラシステムにおいて、CCDは中性子の損傷を特に受けやすいために特別な配慮が必要となり、システム構築の障害となっている。また、S-CCDカメラシステムの空間分解能向上を目指して研究を進める際、中性子が寄与する線量を含めて撮影に伴う被曝線量と残留飛程分布測定精度との関係を検討する。

2. 研究方法

それぞれの研究結果で方法については述べる。

3. 研究結果

窪田 ヒト腫瘍細胞を用いて、臨床応用可能なHsp90阻害剤17-AAGと放射線の併用効果について調べ、放射線抵抗性の細胞では大きな放射線増感効果が観察され、それには細胞生存シグナルとして働くAktの抑制が関与していることに加え、放射線の細胞致死に深く関わっているDNA二重鎖切断の修復、特に相同組換え修復が抑えられることも大きく関与していることを見出した。

相良 骨髄間質細胞に6GyのX線を照射すると細胞傷害が見られたが、X線の照射による細胞内グルタチオン量の変化は見られなかった。10 mMグルタチオンを添加することにより、骨髄間質細胞のグルタチオン量は5倍に増加し、細胞傷害の軽減が見られたが、グルタチオン量の増加は一過性のものであり、24時間後にはグルタチオン量はグルタチオンを添加する前の量に戻った。Buthionine sulfoximineを添加すると細胞内グルタチオン量が枯渇し、放射線感受性の増加が見られた。Buthionine sulfoximineを取り除いても、細胞内グルタチオン量は減少したままだった

藤崎 平成18年度はさまざまな幾何学的構造をもつライナックにおいて、断層撮影が使用可能となるような撮像システムを構築した。そして、肺腫瘍ファントムとコンピューテッド ラジオグラフィを使用してライナックグラフィ像の取得を試みた。その結果、断層ライナックグラフィでは、断層面を標的中心(アイソセンタ)とすれば、腫瘍とともに体外 マーカーが画像上に投影された。腫瘍や体外マーカーが投影されなければ、体位の回転 やねじれによる位置ずれが生じていることになることが証明された。したがって、従来、回転照射などの照合では、直角2方向からリニアックグラフィを取得していたが、1回の断層リニアックグラフィで可能になる(診断の断層撮影では数回撮影するが、照合目的では標的中心の1回でよい)と考えられた。また、本撮影法は、リニアックCTの欠点である被ばく線量の問題も解決でき、さらに短時間で施行できるため患者の負担軽減にも寄与できると思われる。

佐藤 放射線医学総合研究所の重粒子加速器(HIMAC)の生物照射室において、重粒子線CTのデータ取得時に中性子検出素子アリル・ジグリコール・カーボネート(ADC: Allyl Diglycol Carbonate)を用いた測定を行った。ADC検出器をエッチング処理して生じたピット形状を解析した結果、発生した二次粒子の種類とエネルギーを推定する可能性が示唆された。また、中性子分布の測定結果からS-CCDカメラシステムに対する中性子遮蔽の最適化が可能となった。

4. 考察(結論)

本研究では、放射線生物学的研究で、Hsp90阻害剤の放射線増感には、抗アポトーシス作用の抑制のみでなく、腫瘍細胞のDNA修復阻害も関与していることが示された。今後、癌細胞に特異的な生存シグナル系に注目し、分子標的治療薬と放射線治療の併用療法の確立のための基礎を築きたいと考える。また細胞内グルタチオンのmanipulationが放射線感受性の変更をもたらす可能性が示された。

5. 成果の発表(学会・論文等、予定を含む)

・Noguchi M, Kubota N, Okayasu R, et al: Inhibition of homologous recombination repair in irradiated tumor cells pretreated with Hsp90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin. *Biochem Biophys Res Commun* 351: 658-663, 2006.

・Kubota N, Matsumoto Y, and Machida H: Heat shock protein 90 inhibitor geldanamycin and 17AAG as anti-cancer therapeutic agents. *Jpn J Hyperthermic Oncol* 22: 201-210, 2006.

・相澤健太郎、藤崎達也、齋藤秀敏. 断層リニアックグラフィの開発. 日本放射線腫瘍学会第19回学術大会(仙台)2006年11月

・野口美穂、窪田宜夫、岡安隆一、他 DNA二重鎖切断修復に対するHsp90阻害剤17AAGの影響. 日本放射線影響学会第49回学術大会(札幌)2006年9月