

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 前 田 憲 一 郎

学 位 論 文 題 名

スポットスキヤニング照射における陽子線生物学的効果の評価とエチニルシチジンによる陽子線増感効果に関する研究

(Evaluation of the biological effect of spot-scanning proton irradiation and studies on the sensitizing effect of 1-(3-C-Ethynyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)cytosine for proton beam)

【背景と目的】

放射線治療は外科療法や化学療法と並びがん治療の一つであり、これまでに光子線治療において、強度変調放射線治療といった新しい技術が開発され、多大な治療成果をあげている。近年、放射線の一種である粒子線がその優れた線量分布から注目を集めており、今後のがん治療において大きな役割を担うと考えられている。粒子線治療の一つである陽子線治療の施設は国内外を問わず増加しており、また、陽子線治療を受ける患者の数も増加傾向にある。本学では2014年3月に北海道大学病院陽子線治療センターにて陽子線治療を開始した。陽子線治療は、陽子線が持つエネルギーに対応した深さ（飛程）まで進行し、飛程の終端付近で急激に物質に対してエネルギー付与するブラッグピークと呼ばれる非常に優れた物理線量分布を持つが、近年の研究において実際の生物学的効果比 (relative biological effectiveness : RBE) は spread-out Bragg peak (SOBP) 内で均一ではない事が明らかになってきている。しかし、これまでにスポットスキヤニング照射における陽子線の *in vitro* での詳細な評価は行われていない。また、陽子線は炭素の様なヘリウムより重い原子番号を持つ原子の原子核を利用する重粒子線と比較しての値は小さい事が知られている。そこで、本研究では、陽子線スポットスキヤニング照射法における SOBP 内の RBE について評価を行った。次に、RBE の不均一性の改善と RBE の値の上昇を目的として、陽子線と制がん剤を併用した場合の生物学的効果の変化について評価した。

【材料と方法】

本研究では、ヒト肺腺がん細胞 A549 とチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞である V79 を使用した。陽子線照射は、北海道大学病院陽子線治療センターのスポットスキヤニング式照射装置 ProBeat RT を用いた。基準放射線となる X 線照射には、北海道大学大学院獣医学研究科放射線学教室の X-RAD ir225 を用いた。制がん剤には、これまでに、X 線において様々な腫瘍細胞に対して増感効果を示す事が報告されているエチニルシチジン (1-[3-C-Ethynyl- β -D-ribo-pentofuranosyl]cytosine; ECyd) を用いた。ECyd の処理濃度は、A549 では 0.1 μ M、V79 では 0.4 μ M とし、照射前に 1 時間、照射後に 23 時間処理した。増殖死の評価にはコロニー形成法を用いた。DNA 二本鎖切断の数には 53BP1 foci 形成法を用いた。細胞死の形態の評価として細胞老化について評価した。

【結果】

まず、V79 においてコロニー形成法を用いて陽子線 RBE について評価した。RBE は、SOBP 内において深さ方向とともに上昇傾向を示した。特に distal edge (SOBP 中心と比較して distal 側の物理線量が 95%の点) において RBE の値は最大となり、SOBP 中心と比較して RBE₃₇(生存率を 37%まで減少させる線量である D₃₇で評価)の値は約 1.5 倍となった。そこで、RBE の値の上昇についてさらに検討するために、SOBP 中心と RBE の値が最大となった distal edge の 2 箇所において、53BP1 foci 形成法による DNA 二本鎖切断の数について評価した。SOBP 中心と distal edge において照射後の細胞の foci の数は、照射後 30 分に置いて最大となった。しかし、その後、SOBP 中心では distal edge と比較して foci は早く減少した。また、ECyd の陽子線に対する増感効果について、A549 と V79 においてコロニー形成法を用いて評価した。A549 と V79 のどちらの細胞においても、distal edge を除いて ECyd 併用による増感効果が見られた。そこで、ECyd による陽子線の細胞致死効果を増強するメカニズムを明らかにするために、53BP1 foci 形成法を用いて SOBP 中心と distal edge において DNA 二本鎖切断の数について評価を行った。A549 と V79 の両方の細胞において、ECyd の有無に関わらず照射後 30 分で foci の数は最大となり、その値に有意差は見られなかった。distal edge では、ECyd による影響は小さく、53BP1 foci の数の減少に有意差は見られなかったが、SOBP 中心では、ECyd によって DNA 二本鎖切断の修復に遅延が生じ、53BP1 foci の数の減少は遅くなった。細胞老化の評価では、A549 において SOBP 中心では、ECyd によって照射後 48 時間後より老化細胞の割合が優位に増加した。しかし、distal edge では、ECyd による影響は小さく有意差は見られなかった。

【考察】

本研究において、スポットスキヤニング照射法における V79 の RBE の値は、SOBP 中心において RBE₃₇の値が 1.21 とこれまでに他施設で散乱体法において測定された V79 の RBE の値とほぼ等しい値となった。よって、照射法の違いによらず RBE は同様の値を示す事が示唆された。また、RBE は SOBP の深さ方向とともに上昇したが、今日の臨床における治療計画では、この RBE の上昇については考慮されておらず、全ての位置において 1.1 の値を用いている。In vitro において評価された RBE が直接、臨床の結果に繋がるかはまだ明らかにはなっていないが、実際に治療を行う際には、RBE の上昇について十分に考慮しなければならない。一般的に、SOBP の distal 領域では線エネルギー付与(linear energy transfer: LET)が高く、LET が高い領域では、細胞による修復を困難にするクラスターDNA 損傷が増加する事が報告されており、本研究においても、53BP1 foci 形成法の結果より distal edge における RBE の上昇の一因として、LET に依存的なクラスターDNA 損傷の形成の寄与が示唆された。ECyd の陽子線に対する増感効果の評価では、ECyd は SOBP 内において distal edge を除いて増感効果を示した。ECyd は A549 と V79 において distal edge と SOBP 内の他の位置の RBE の差を小さくし、結果として SOBP の RBE を平坦化した。また、53BP1 foci 形成法より、SOBP 中心において ECyd は DNA 二本鎖切断の数には影響を与えずに修復を阻害する事で増感効果を示した事が示唆された。さらに、SOBP 中心で見られる様な ECyd による細胞致死の増強作用には、老化細胞の増加が一部関与していた。

【結論】

本研究では陽子線スポットスキヤニング照射における RBE 及び ECyd の陽子線に対する増感効果について評価した。陽子線の RBE は深さと共に増加し、RBE を 1.1 と固定して治療計画を行うと、SOBP の終端では副作用が生じる可能性が示唆された。また、ECyd は distal edge を除いて増感効果を示し、SOBP 内の RBE を平坦化する事が明らかとなった。以上より陽子線と ECyd の併用は、腫瘍の局所コントロールを改善し陽子線 SOBP の distal edge における副作用のリスクを低減する事が可能であると考えられる。