

マイクロビーム照射後の正常脳および脳腫瘍に対する組織損傷 および再生効果の解析

Tissue damage and plasticity of normal brain and brain tumor after microbeam radiation therapy

近藤 威¹、梅谷 啓二²、福本 学³、丸橋 晃⁴、
篠原 邦夫²、小野 公二⁴、栗原 愛³、菓子野 元郎⁴、成山 展照²、田中 浩基⁴
Takeshi Kondoh¹, Keiji Umetani², Manabu Fukumoto³, Akira Maruhashi⁴,
Kunio Shinohara², Koji Ono⁴, Ai Kurihara³, Genro Kashino⁴, Nobuteru Nariyama², Hiroki Tanaka⁴

神戸大学医学部脳神経外科¹、高輝度光科学研究センター²、
東北大学加齢医学研究所³、京都大学原子炉実験所⁴

Kobe University Graduate School of Medicine¹, Japan Synchrotron Radiation Research Institute²,
Tohoku University Institute of Development, Aging and Cancer³, Kyoto University Research Reactor Institute⁴

アブストラクト

20 μ m で 200 μ m 間隔に並んだスタレ状の白色ビームを用いて、正常成ラットの脳への照射実験を行い、Vimentin 抗体を用いて免疫組織学的に検討を加えた。

Abstract

Arrays of parallel microbeams, 20 μ m thick and spaced 250 μ m on-center were applied to normal adult Wistar rat brain and immunohistochemical study was performed using anti-Vimentin serum.

研究の背景：

微小平板ビーム放射線療法（MRT：microplanar beam radiation therapy）は放射光のような高い指向性を持つX線をビーム幅数十 μ m、ビーム間隔数百 μ m のすだれ状の細い平板ビームにして患部に照射するという方法で、ビーム内ピーク線量が一回線量で数百 Gy という高い照射線量にもかかわらず正常組織の損傷が回復し、担癌動物の延命効果が見られるという点に特徴があり、正常組織の放射線耐性が従来の方法に比べて格段に向上している点が注目される。このような放射線はシンクロトロンのような散乱の少ない線源を用いて初めて実現可能である。現在国外では米国、ヨーロッパでそれぞれ1グループが高輝度放射光施設を用いた研究成果を報告している。本研究では、中枢神経系において microbeam が神経系細胞にどのように反応す

るかを組織学的に明らかにした。

対象と方法：

7週齢オスの Wistar ラットを麻酔下で固定し、右脳の縦12mm 横4mm の範囲に、前後一方向に SPring-8 の共用ビームラインから取り出した放射光 X 線を照射した。スタレ状照射ではスリット幅 20 μ m、ピーク・ピーク間隔 200 μ m のコリメータを用いて、ピーク線量 110Gy/sec のマイクロビームを創出し、10秒間の照射（ピーク線量 1,100Gy）を行った。ブロード照射は 140Gy/sec で 2秒（280Gy）の条件で行った。照射1日、1週間、1ヶ月後にネンブタール麻酔にて安楽死させ、10%ホルマリンで灌流固定した後、組織切片を作製した。

結果：

スリット照射群ラットは、照射1ヶ月後も生

息していたのに対し、ブロード照射群は、照射2週間後にはすべて死亡した。開頭して肉眼所見では、ブロード照射群では充血が明らかであったがスリット照射群では明確ではなかった。脳組織を観察したところ、ブロード照射群では浮腫が著明であった。

スリット照射群において、HE染色では全体に、明確な組織変化を認めなかった。KB染色では、1日後には大きな変化はなかったが、照射1週間後では、照射ピークに一致して神経細胞の脱失と脱髄が確認された。

また、vimentin強陽性の活性化グリア細胞を認めた。1月後にはその数は減少したが、消失はしなかった。一方、ブロード照射群では、照射部位全体にvimentin陽性細胞を著明に認めたが、大部分のグリア細胞は生存していなかった。スリット照射群とブロード照射群のいずれでも照射1週後に陽性細胞数はピークであった。照射部位のみならず、実際には照射されていない左脳でも、陽性細胞が観察された。

GFAPとvimentinの陽性細胞が一致しているか否かを検討するために、二重染色を行った。

その結果、GFAP陽性astrogliaの数と分布はほぼ不変であったのに対し、vimentin陽性細胞は、スリット照射群では照射ピークに一致して増加し、1月後には減少した。しかし、スタレ状の染色性が保たれていることから、照射前後でグリア細胞が移動しないことが明らかとなった。スリット照射とブロード照射に拘わらず、大脳皮質の深層から帯状束にvimentin強陽性グリアが分布していた。また、非照射側である左脳でも脳梁が陰性にも拘わらず、照射側と同様の部位に強陽性細胞が分布していた。これはグリア同士のネットワーク形成によるバイスタンダー効果があることを示唆している。

参考文献：

- 1) Dilmanian FA, et al., PNAS 103: 9709, 2006
- 2) Dilmanian FA, et al., Radiation Res 159: 632, 2003
- 3) Miura M, et al., Bri J Radiol 79: 71, 2006

Keywords：

bystander effect, microbeam, glioma, Vimentin

