

微小ビーム放射線治療の基礎研究：放射光による組織変化の解析

東北大学医学系研究科 博士課程 2 年 栗原 愛

【課題番号】

2008B1763

【ビームライン】

BL28B2

【研究背景・問題点】

放射線療法は、代表的ながん治療の一つである。がんに対する放射線治療の目的は、正常組織の損傷を最小限に抑制しつつがん組織を完全に破壊することであり、その治療効果を上げるため、主に①腫瘍の局所制御、②正常組織の急性反応、③正常組織の晩発障害、の3点を克服できる新規の戦略が求められている。

【解決方法】

申請者は上記の問題点の解決方法として、高強度・高指向性をもつ放射光を利用した、すだれ状微小平板ビームに着目した。

本研究の基礎は、微小平板ビームの生物作用に見られる特徴、すなわち 25 μm 幅の細いビームの場合には、4000 Gy という高線量照射でも組織損傷がビーム内に限られ、その後回復するという知見に遡る。放射光とは、シンク

ロトロン内で荷電粒子が光速近くまで加速されるとその粒子の接線方向に放射される電磁波で、高輝度、高指向性が特徴である。放射光のような高強度・高指向性を持つX線を用いれば、ビーム幅数十 μm 、ビーム間隔数百 μm のすだれ状の細い平板ビームを、その照射位置精度を保ちつつ、治療線量を短時間に照射することが可能である(図1)。

一方、放射線誘発バイスタンダー効果と呼ばれる現象が近年注目を浴びてきている。これは、ある細胞が放射線に被ばくすると、その周辺の非被ばく細胞でも被ばくしたと同様の影響がもたらされる現象である。その主な機序として、被ばくした細胞が分泌する液性因子の作用と、被ばくした細胞から非被ばく細胞へのギャップジャンクションを



図1. すだれ状微小平板ビームの照射イメージ

介した物質の移動の2つが知られている。本研究手法により、すだれ状微小平板ビーム照射によるバイスタンダー効果によるがん細胞への殺細胞効果が期待でき、正常組織、特に中枢神経系は分裂能を有しないため腫瘍に比べて放射線耐性であり、照射後の組織回復が期待できる(図2)。

これらの特長を踏まえ、すだれ状微小平板ビームによる放射線治療

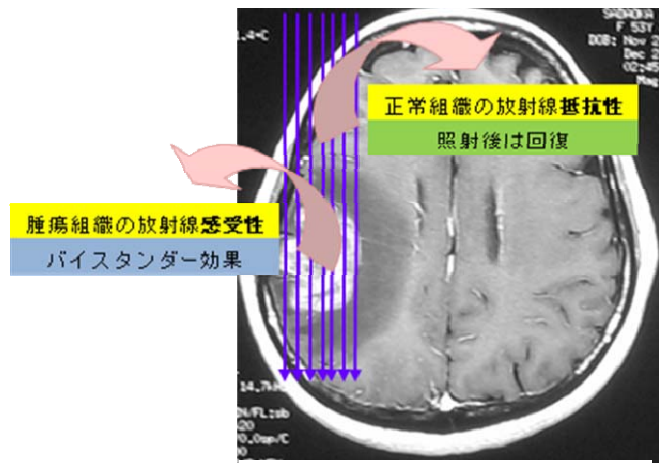


図2. MRTにより期待できるメリット

(MRT: microplanar beam radiation therapy) の有用性が期待できると考えた。

【目的】

MRTの新規放射線治療法としての将来性を、異なる観点から融合的に検討することにある。動物実験(*in vivo*)における悪性腫瘍の治療法として、MRTが従来の放射線療法よりも有効であるのかを評価することや、どのような応用法が最も効果的であるかの基礎的な知見を積み上げ、その生物学的な基礎を明らかにすることを目的とする。

【研究方法】

① 照射線量の物理学的解析

放射光からの強力なX線ビームを、タングステンと高分子フィルムの多層スリット(スリット幅 25 mm、200 mm 間隔)から成るコリメーターを通して照射することで、すだれ状の高線量率の微小平板ビームを形成する。MRTの臨床応用を見据える上では、ビームの照射線量をコントロールでき、且つ高精度の再現性を得ることが重要となる。特に、これまで報告されている文献においては、すだれ状微小平板ビームの照射線量について、そのピーク値は論じられても、谷値についての議論がほとんどなされていなかった。バイスタンダー効果に纏わる研究を行う上では、ビームの谷部位に、実際にどれだけの照射量があるか知っておくことが極めて重要な事項となる。そのため線量分布測定を正確に行い、すだれ状微小平板ビームの形状に則した照射位置でのピーク線量及び谷線量の数値を得る必要がある。

線量評価は、i) 放射光スペクトルを、SPECTRAコードを用いて計算するコンピューターシュミレーション法および、ii) ガフクロミックフィルム(X線を照射すると青く変色し、その吸光度から線量がわかる)を用いた直接的検出法によって行う。

② 個体・組織レベルの病理学的解析

照射対象として、何も手を加えていない 6 週齢・オスの Wister ラット(以下、正常ラット)を用い、頭部右半分のみ、前後方向へ、幅 4 mm×縦 8 mm の範囲ですだれ状微小平板ビームを照射する(以下スリット照射)。照射はネンブタール麻酔下、目的部位以外に被ばくがないよう固定した状態で行い、照射後 1 時間、3 時間、1 日、1 週間、1 ヶ月後にそれぞれ屠殺する。屠殺後、ホルマリン固定した脳について、照射方向とは直角に組織切片を作製し、これらの経時的变化を免疫組織染色法による病理組織学的観察、及び、特殊電子顕微鏡を用いた細胞観察により明らかにする。また、得られる結果がスリット照射時特有の現象であるのかどうかを確かめるため、別の個体の、同じ照射範囲においてコリメーターを通さないブロードな X 線ビーム照射(以下ブロード照射)を行う。その後スリット照射時と同様の処理を行い、照射法の違いによる反応の比較・検討を行う。

【実験結果】

研究方法①について、放射光からの強力な X 線ビームを、タングステンと高分子フィルム(カプトン)の多層スリットから成るコリメーターを通して照射することで、すだれ状微小ビームを形成することができ、目的部位への照射が実際に可能となった。すだれ状微小ビームのピーク線量は 110 Gy/s、谷線量は 0.7 Gy/s、ピーク・谷線量比(PVDR)は 157 であることが判明し、ブロード照射時の線量は 140 Gy/s であることも明らかとなった。

研究方法②について、正常脳組織におけるスリット及びブロード照射を行った。ピーク線量を 1100 Gy に設定し、スリット照射を行ったラットは、1 ヶ月経過した時点においても、全ての個体において外見上の変化は認められず、生存し続けた。一方、280 Gy のブロード照射を行ったラットは、照射後 2 週間以内に全ての死亡した(n=3)。

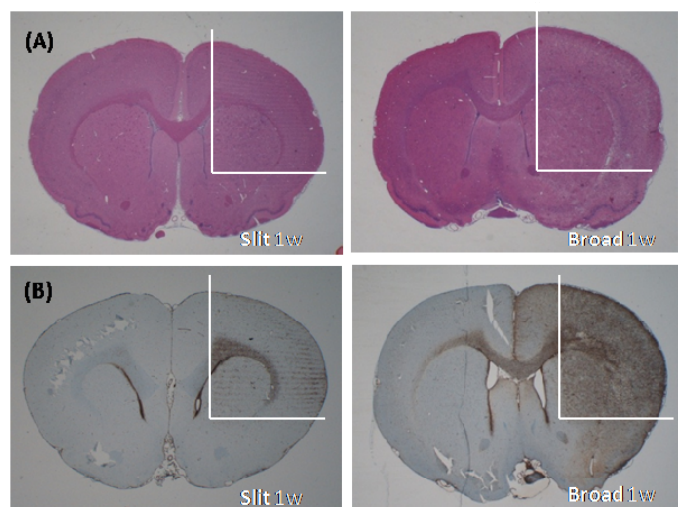


図 3. (A)照射 1 週間後におけるラット正常脳の H.E.染色

(B)照射 1 週間後におけるラット正常脳の抗 Vimentin 染色

ブロード照射ラット脳では、明らかな浮腫が観察されたが、スリット照射ではこれが認められなかった（図 3-A）。また、抗 Vimentin 抗体を用いて免疫染色を行った所、スリット、ブロード両者において、照射部位におけるアストログリアの活性化が観察され（図 3-B）、時間を追うごとにその活性は減少した。これらの結果から、照射法に関わらず、照射野に一致して脳組織の変性は起こるが浮腫やグリア細胞の反応はスリット照射の方が軽微であることが明らかとなった。

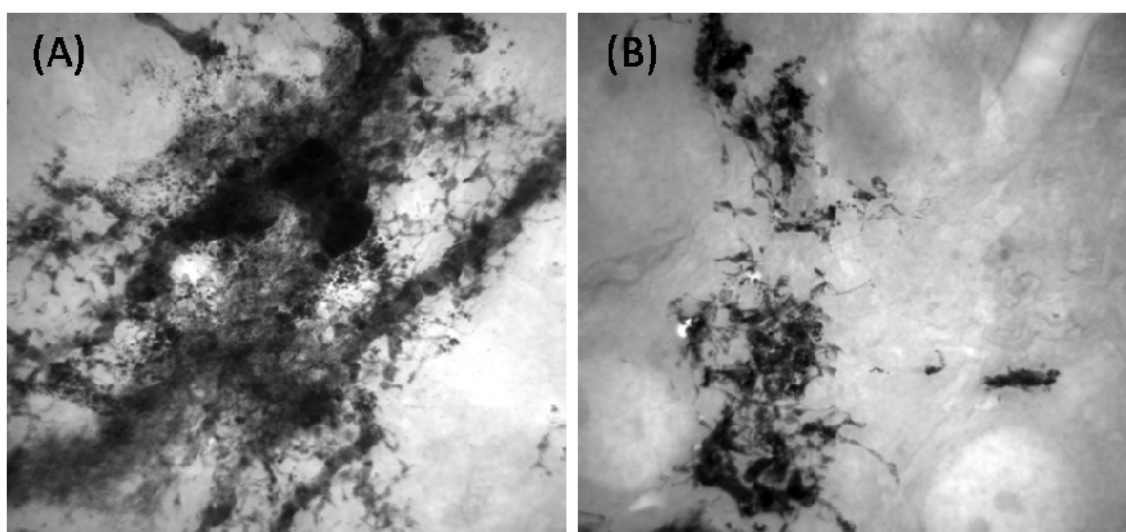


図4(A) 非照射部のグリア細胞
(B) スリット照射1週間後のグリア細胞

一方、スリットビーム照射を行って1ヶ月後のラット脳について、電顕撮影データを解析したところ、非照射部位のグリア細胞に比べ、ビーム照射野におけるグリア細胞の本幹部に明らかな変性がみられ、細胞が膨小・断片化していることが判明した（図 4）。これにより、これまで行ってきた免疫組織染色レベルの観察ではわからなかった、細胞単位でのグリアのダメージが明らかとなった。

【結論】

スリット照射が腫瘍細胞に対して傷害が大きければ、正常細胞に対してブロード照射よりも悪影響の少ない放射線照射法として有効であると考えられる。しかし、電顕写真の結果より、スリット照射であってもその照射部では、細胞レベルでのダメージが存在していることが明らかとなった。