



Cell biological basis for combination radiotherapy using heavy-ion beams and high- energy X-rays

出水, 祐介

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2005-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3221

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003221>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 75 】

氏 名・（本 籍）	出水 祐介	（ 大阪府 ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）	
学 位 記 番 号	博い第1628号	
学位授与の 要 件	学位規則第5条第1項該当	
学位授与の 日 付	平成17年3月25日	

【 学位論文題目 】

Cell biological basis for combination radiotherapy
using heavy-ion beams and high-energy X-rays
(重粒子線・高エネルギーX線併用放射線治療の
細胞生物学的基礎実験)

審 査 委 員

主 査	教 授	丹 生 健一
	教 授	前 田 盛
	教 授	錦 織 千佳子

1. はじめに

炭素線治療はその優れた生物学的効果と線量集中性により有望ながん治療法と考えられている。炭素線はいわゆる重粒子線の一つで、高い生物効果比（RBE）を特長とする高線エネルギー付与（LET）放射線である（X線は低LET放射線）。また、体内でエネルギーが小さくなり、止まる寸前で最大の電離を起こしてブラッグピークを形成するため、高線量を集中させることができる。これらの優れた特長を用いることにより、炭素線治療は重要臓器にほとんど影響を与えることなく、良好な抗腫瘍効果を得ることができる。炭素線治療の有効性はこれまで、我が国の放射線医学総合研究所やドイツの重イオン研究所（GSI）における臨床試験にて示されてきた。

ここで、この炭素線を腫瘍のみに、X線を周囲の予防領域を含めて照射するという炭素線・X線併用放射線治療を考えると、より有用な治療戦略となる可能性がある。実際、GSIでは局所進行腺様嚢胞癌や頭蓋底腫瘍にこの治療法が試験的に行われており、予備段階ではあるものの有望な結果が出ている。しかし、同治療法の根拠となるべき生物学的基礎データはこれまで報告されていない。この研究の目的は、炭素線とX線の生物学的併用効果を細胞実験で明らかにし、併用治療が有望な戦略となり得るかを検討することである。

2. 材料と方法

ヒト唾液腺癌由来培養細胞（HSG cell）を全ての実験に用いた。照射には、兵庫県立粒子線医療センターの320 MeV炭素線・6 cm 拡大ブラッグピークと4 MV X線が用いられた。プラスチックフラスコに播種された増殖期細胞を1)炭素線のみ<①>、2)X線のみ<②>、3)両者併用（炭素線→X線<③>、X線→炭素線<④>）にて照射した。照射線量は予め測定されていたデータを基に生物学的に等価になるよう設定した。併用照射の時、照射間隔は15分以内とした<通常条件>。これとは別に、

損傷修復の差に起因する細胞生存率の差を観察するために照射間隔を72時間とする条件も設定した<間隔条件>。この場合、炭素線のみ・X線のみ照射は線量半分ずつを2回に分けて照射した。細胞生存率はコロニーアッセイにて評価した。

得られた細胞生存率からLQ (linear quadratic) model: $SF = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$ <SF; 細胞生存率, D; 照射 (物理) 線量, α, β ; パラメータ>にフィットする生存率曲線を作成し、 α, β から D_{10} <細胞生存率が10%になる線量>におけるRBE値、 SF_2 値<2 Gy照射時の細胞生存率>を算出した。細胞生存率の差は対応のないt検定にて解析した。次に、ZaiderとRossiのアイデアを基にJoinerらが応用したLETの異なる放射線の併用効果予測モデルを適用し、炭素線とX線の併用効果について検討を加えた。すなわち、各条件において、①と②のパラメータから独立の効果<2つの放射線が全く影響し合わない>である場合と相加的效果<2つの放射線が等しく作用し合う>である場合の併用効果予測曲線を作成し、③・④の実測生存率と比較した。観察された効果が相加的效果より強い場合を相乗的と考えた。

3. 結果

いずれの条件においても、細胞生存率は①<③=④<②であり、炭素線とX線の照射順序による差異は有意とは認められなかった。

炭素線の D_{10} におけるRBE値はいずれの条件でも2.01であったので、RBE値を2とした場合の生物学的等価線量（Gray equivalent; GyE）に基づいた生存曲線を作成したところ、①～④全てがほぼ一致した。この時の①～④の SF_2 値は非常に近い値となった。すなわち、GyEに基づいた①～④の殺細胞効果は等しいと言える。

併用効果予測モデルを用いた解析では、いずれの条件においても③・④の実測生存率は相加的效果曲線と一致した。同様に実測パラメータ値は相加的效果予測式から導かれる値と近似していた。このことから、炭素線とX線の併用効果は相加的であると

考えられた。

4. 考察

これまで高 LET 放射線と低 LET 放射線の相互作用について数多くの研究がなされてきており、その相互作用は相加的であるという報告が多いが（我々の研究でもそうであった）、独立的効果や相乗的効果が観察されたという報告もある。

炭素線と X 線が相加的に作用する場合、その併用効果は GyE を用いた場合の X 線線量と炭素線線量の単純加算で表される。これは、前述した「GyE に基づいた①～④の殺細胞効果は等しい」と同義である。このことは、これまで蓄積された X 線治療のデータをそのまま併用治療に応用できるということである。

今回の研究では、炭素線と X 線の照射順序によって併用効果に差はなかった。我々は当初、「炭素線を先に照射した方が X 線を先に照射するより強い殺細胞効果を示す」つまり「炭素線を先に照射することで細胞を効率よく殺すことができる」と考えていた。なぜなら、炭素線照射された細胞は X 線照射された細胞に比して、亜致死損傷修復が起こりにくいとされているからである。しかし、Suzuki は中性子線（高 LET）と γ 線（低 LET）の実験で「照射順序による差はない」と報告しており、我々の結果はこれと一致するものである。

5. 結論

炭素線と X 線の併用効果は相加的であり、その照射順序に依らない。治療線量として生物学的等価線量（GyE）を用いると、併用効果はそれらの線量の単純加算で表される。これは、炭素線・X 線併用放射線治療を臨床応用するに当たって非常に重要な知見である。

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第 1629 号	氏 名	出水 祐介
論文題目	Cell biological basis for combination radiotherapy using heavy-ion beams and high-energy X-rays 重粒子線・高エネルギー X 線併用放射線治療の 細胞生物学的基礎実験		
審査委員	主 査 丹生 健一 副 査 錦織 千佳子 副 査 阿部 啓		
審査終了日	平成 17 年 1 月 5 日		

（要旨は1,000字～2,000字程度）

1. はじめに

炭素線治療はその優れた生物学的効果と線量集中性により有望ながん治療法と考えられている。炭素線治療の有効性はこれまで、我が国の放射線医学総合研究所やドイツの重イオン研究所 (GSI) における臨床試験にて示されてきた。

ここで、この炭素線を腫瘍のみに、X線を周囲の予防領域を含めて照射するという炭素線・X線併用放射線治療を考えると、より有用な治療戦略となる可能性がある。実際、GSIでは局所進行腺様嚢胞癌や頭蓋底腫瘍にこの治療法が試験的に行われており、予備段階ではあるものの有望な結果が出ている。しかし、同治療法の根拠となるべき生物学的基礎データはこれまで報告されていない。この研究の目的は、炭素線とX線の生物学的併用効果を細胞実験で明らかにし、併用治療が有望な戦略となり得るかを検討することである。

2. 材料と方法

ヒト唾液腺癌由来培養細胞 (HSG cell) を全ての実験に用いた。照射には、兵庫県立粒子線医療センターの320 MeV炭素線・6 cm拡大ブラッグピークと4 MV X線が用いられた。プラスチックフラスコに播種された増殖期細胞を1)炭素線のみ<①>、2) X線のみ<②>、3) 両者併用 (炭素線→X線<③>、X線→炭素線<④>) にて照射した。照射線量は予め測定されていたデータを基に生物学的に等価になるよう設定した。併用照射の時、照射間隔は15分以内とした<通常条件>。これとは別に、損傷修復の差に起因する細胞生存率の差を観察するために照射間隔を72時間とする条件も設定した<間隔条件>。この場合、炭素線のみ・X線のみ照射は線量半分ずつを2回に分けて照射した。細胞生存率はコロニーアッセイにて評価した。

得られた細胞生存率からLQ (linear quadratic) model: $SF = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$ <SF: 細胞生存率, D: 照射 (物理) 線量, α, β : パラメータ>にフィットする生存率曲線を作成し、 α, β から D_{10} <細胞生存率が10%になる線量>におけるRBE値、 SF_2 値<2 Gy照射時の細胞生存率>を算出した。細胞生存率の差は対応のないt検定にて解析した。次に、ZaiderとRossiのアイデアを基にJoinerらが応用したLETの異なる放射線の併用効果予測モデルを適用し、炭素線とX線の併用効果について検討を加えた。すなわち、各条件において、①と②のパラメータから独立的効果<2つの放射線が全く影響し合わない>である場合と相加的效果<2つの放射線が等しく作用し合う>である場合の併用効果予測曲線を作成し、③・④の実測生存率と比較した。観察された効果が相加的效果より強い場合を相乗的と考えた。

3. 結果

いずれの条件においても、細胞生存率は①<③=④<②であり、炭素線とX線の照射順序による差異は有意とは認められなかった。

炭素線の D_{10} におけるRBE値はいずれの条件でも2.01であったので、RBE値を2とした場合の生物学的等価線量 (Gray equivalent; GyE) に基づいた生存曲線を作成したところ、①~④全てがほぼ一致した。この時の①~④の SF_2 値は非常に近い値となった。すなわち、GyEに基づいた①~④の殺細胞効果は等しいと言える。

併用効果予測モデルを用いた解析では、いずれの条件においても③・④の実測生存率は相加的效果曲線と一致した。同様に実測パラメータ値は相加的效果予測式から導かれる値と近似していた。このことから、炭素線とX線の併用効果は相加的であると考えられた。

4. 考察

これまで高LET放射線と低LET放射線の相互作用について数多くの研究がなされてきており、その相互作用は相加的であるという報告が多いが (我々の研究でもそうであった)、独立的効果や相乗的效果が観察されたという報告もある。

炭素線とX線が相加的に作用する場合、その併用効果はGyEを用いた場合のX線線量と炭素線線量の単純加算で表される。これは、前述した「GyEに基づいた①~④の殺細胞効果は等しい」と同義である。このことは、これまで蓄積されたX線治療のデータをそのまま併用治療に応用できるということである。

今回の研究では、炭素線とX線の照射順序によって併用効果に差はなかった。我々は当初、「炭素線を先に照射した方がX線を先に照射するより強い殺細胞効果を示す」つまり「炭素線を先に照射することで細胞を効率よく殺すことができる」と考えていた。なぜなら、炭素線照射された細胞はX線照射された細胞に比して、亜致死損傷修復が起こりにくいとされているからである。しかし、Suzukiは中性子線 (高LET) とγ線 (低LET) の実験で「照射順序による差はない」と報告しており、我々の結果はこれと一致するものである。

5. 結論

炭素線とX線の併用効果は相加的であり、その照射順序に依らない。治療線量として生物学的等価線量 (GyE) を用いると、併用効果はそれらの線量の単純加算で表される。これは、炭素線・X線併用放射線治療を臨床応用するに当たって非常に重要な知見である。

本研究は、従来全く文献的報告のない炭素線・X線併用照射の細胞生物学的効果について重要な知見を得たものとして価値ある研究と認める。よって、本研究は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。