

氏名（本籍）	洪 正善（中国）		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 7058 号		
学位授与年月	平成26年 3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Lineal energy-based evaluation of oxidative DNA damage induced by proton beams and X-rays (Lineal energy に基づいた陽子線及びエックス線による DNA 酸化損傷の評価)		
主査	筑波大学教授	薬学博士	熊谷 嘉人
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	石川 仁
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	磯辺 智範
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	鶴嶋 英夫

論文の内容の要旨

(目的)

高エネルギー陽子線は、人体へ照射されるとエネルギーの値に従って一定の深度で完全に停止し、「ブラッグピーク」を形成して一気にエネルギーを放出する。その特性を利用して腫瘍組織に線量を集中できることから、極めて有力な放射線治療法一つとして注目されている。一方、放射線による DNA 損傷メカニズムには「直接作用」と「間接作用」の二種類があり、エックス線では間接作用が 60-70%を占めるとされているが、陽子線による DNA 損傷のメカニズムについてはまだ不明な点が多い。そこで、本研究では陽子線とエックス線により生じる DNA 損傷を比較し、陽子線による DNA 損傷のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

(対象と方法)

筑波大学附属病院陽子線医学研究利用センターの 155 MeV 陽子線の Lineal Energy 値を測定した。200 kV 20 mA エックス線の Lineal Energy 値は既に報告されているものを用いた。サケ精子 DNA (ST-DNA) 溶液とヒト白血病細胞 MOLT-4 細胞を実験対象とし、200 kV 20 mA エックス線、155 MeV 陽子線のプラトー (plateau) とブラッグピーク (Bragg peak) 近傍での放射線による DNA の塩基損傷は HPLC-ECD による 8-OHdG の生成量および DNA 二本鎖切断生成量はアガロス電気泳動法で検討

した。また、フリーラジカル消去剤エダラボンを 1, 10, 100 μ M の濃度で放射線照射前に投与し、その効果を検討した。

(結果)

マイクロドジメトリにより 155 MeV 陽子線の Lineal Energy を測定した結果、本実験で用いる深さが 7.2 mm のプラトー部分と深さが 131.4 mm のブラッグピーク近傍部分における Lineal Energy 値は、それぞれ 4.48 ± 0.56 keV/ μ m、 7.02 ± 0.08 keV/ μ m であった。DNA 塩基損傷のマーカである 8-OHdG の測定結果では、放射線照射後の 8-OHdG の生成量はエックス線でも最も高く、続いて陽子線のプラトー、陽子線のブラッグピーク近傍の順であった。ラジカル消去剤であるエダラボンの投与後には 8-OHdG の生成量は有意に減少した。放射線照射後の ST-DNA 溶液における DNA 二本鎖切断生成量は、陽子線のプラトー部位で最も高く、陽子線ブラッグピーク近傍とエックス線ではほぼ同じであった。エダラボンを投与すると DNA の二本鎖切断の生成は有意に減少した。MOLT-4 細胞における γ -H2AX フォーカスの生成量は、エックス線、陽子線のプラトーとブラッグピーク近傍で有意な差は認められなかったが、エダラボンを投与するとエックス線で照射された細胞のフォーカスのみが有意に減少した。

(考察)

本研究より、塩基損傷のマーカである 8-OHdG の生成量は、陽子線の lineal energy 値が上がるとともに減少することが明らかとなった。また、同じ lineal energy 値において、エックス線照射による 8-OHdG の生成量は陽子線より多いことが示された。これらの結果は、lineal energy 値が同じであっても、エックス線は陽子線より DNA 酸化損傷の割合が多く、陽子線では lineal energy が上がるとともに DNA 酸化損傷の割合が減少することが示している。また、DNA 二本鎖切断の実験からも、陽子線を同じ線量を照射した場合、lineal energy 値が大きくなるとともに DNA 二本鎖切断が減少していく結果が示された。吸収線量が同じである場合、ブラッグピーク近傍では陽子の粒子あたりのエネルギーが高いために生じる DNA 損傷の質は重篤となるが、線量あたりの粒子数が減少することから全体の損傷のイベント数は減少すると考えられた。また、エックス線と陽子線のプラトー部分を比較してみると、同じ lineal energy 値では陽子線による DNA 二本鎖切断はエックス線より多いことが示唆された。さらに、MOLT-4 細胞を用いた実験でフリーラジカル消去剤エダラボンを照射前に添加したときに、エックス線照射後の DNA 二本鎖切断の数は陽子線照射後より有意に減少した。この結果は、DNA 二本鎖切断のメカニズムにおいても、エックス線ではラジカルによる間接作用の関与が大きい事を示唆している。

審査の結果の要旨

(批評)

陽子線のガンマ線に対する生物学的効果比 (relative biological effectiveness: RBE) は一般的には 1.1 とされているが、用いるエンドポイントや陽子線のエネルギーなどによって RBE の値は異なることが報告されている。このような陽子線の RBE の不確実性は、陽子線の電離パターンとその結果生じる DNA 損傷の種類が、エックス線あるいはガンマ線とは異なる点に由来していると考えられる。その違いを明らかにし、陽子線の生物学的効果の不確実性を解消することは、陽子線の臨

審査様式 2 - 1

床的な効果を最適化するためにも必須な課題である。陽子線では、同じ線量を照射した場合、Lineal Energy 値が上昇するとともに DNA 塩基損傷と DNA 二本鎖切断は減少することが示唆された。さらに、Lineal Energy 値が同じ場合、エックス線は陽子線より塩基損傷を多く生成し、DNA 二本鎖切断の生成は少ないことが示された。粒子線治療では、Lineal Energy 値が上昇した場合には生成される DNA 損傷の質が異なることが予想されるが、その解析は今後の課題である。

平成 25 年 12 月 25 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。