

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390286

研究課題名(和文) 高エネルギー陽子ビームを用いた次世代型粒子線治療のための基盤研究

研究課題名(英文) Basic research for particle therapy using high energy proton in next generation

研究代表者

櫻井 英幸 (Sakurai, Hideyuki)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：50235222

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：新しい放射線治療の領域としての陽子線治療と同時に中性子捕捉療法により、圧倒的な治癒率の向上がはかれる可能性がある。本研究では、2つの粒子線治療の基礎研究とともに、陽子線治療に化学療法を併用した効果を、食道癌、進行肺癌、胆管細胞癌を対象に検討を行った。その結果、化学療法と併用した陽子線治療は、治療効果が良好であるだけでなく、心や肺毒性が低減可能であり、新しい治療法として確立できる可能性が示唆された。小児腫瘍に対する陽子線治療の安全性の確率のため、150例の治療を行い長期的な経過観察を開始している。中性子捕捉療法の臨床試験では、4例の治療を終了した。

研究成果の概要(英文)：There is high possibility to increase cure rate of cancer by using new radiation therapy, proton beam therapy and boron neutron capture therapy (BNCT). We performed not only basic research of these two particle therapy, but also clinical studies of chemoproton therapy for esophageal cancer, locally advanced lung cancer, and cholangiocarcinoma. As a result, chemoproton therapy, which was new field of cancer therapy, showed high treatment effect with less toxicity for the heart and lung. We also carried out clinical study of proton for pediatric cancer, and started long term to follow up of 150 patients. For clinical study of BNCT, the treatments were finalized in 4 patients.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：粒子線治療 放射線治療

### 1. 研究開始当初の背景

近年、集学的がん治療のなかで、先進的放射線治療としての粒子線治療の臨床的役割が徐々に明確になりつつある。研究代表者(櫻井)は、これまで癌細胞の磷酸代謝、細胞周期、細胞接着分子、低酸素などの因子と放射線治療効果の解析(科学研究費奨励A, 基盤C, 平成5年-平成18年)、温熱療法、化学療法と放射線療法の治療効果修飾に関する研究を行ってきた(特定領域研究, 計画研究, 研究代表者, 平成13年-16年)。また、陽子線治療を組み込んだ集学的治療のためのトランスレーショナルリサーチ(科学研究費基盤B, 平成21年-平成24年)により、陽子線の有効利用のため、その細胞死や正常組織反応のメカニズムに関する研究、薬剤との併用療法の研究を行い、これらの基礎的研究から得た知見から、新たな臨床研究の構築を行ってきた。これまでの放射線感受性や再発腫瘍の解析、種々の放射線治療法を実践してきた結果から、今後の難治性腫瘍の克服のための放射線治療には、以下の3点が必須であると考えられる。

- 1: 肉眼的腫瘍への線量分布が良好であること(物理学的ターゲッティング)
- 2: 放射線抵抗性の克服が可能であること
- 3: 浸潤性、多発性の克服が可能であること(生物学的ターゲッティング)

現在利用できる放射線治療のなかでは、陽子線は1を、BNCTは2, 3を満たす最適な治療である。

### 2. 研究の目的

陽子線治療と同時に中性子捕捉療法(BNCT: Boron Neutron Capture Therapy)を行うことのできる次世代型ハイブリッド治療装置を開発中である。本治療により、線量分布の良い陽子線により腫瘍の物理学的ターゲッティングが可能となり、がん細胞致死効果の高いBNCTにより放射線抵抗性、浸潤性、多発性の克服といった腫瘍の生物学的ターゲッティングが可能となる。今後は2つの相補的、相乗的効果をもたらす特徴的な粒子線の最適な使い分けまたは併用により、圧倒的な治癒率の向上がはかれる可能性がある。本治療に関わる細胞の生存、または死に関わる機序の解明、効果増強のメカニズムの解明、最適な併用法の探索は、次世代型粒子線治療の有効性を高めるために、きわめて重要な課題と考えられる。

そこで本研究では、高エネルギー陽子線を用いた次世代型粒子線治療のための基盤研究として、以下の4つのテーマを実行し、基礎と臨床をつなぐトランスレーショナルリサーチを行う。

(1)陽子線およびBNCTによる高次の抗腫瘍効果発現メカニズムの解明

(2)ホウ素化合物の腫瘍内輸送法の開発と細胞内分布の解明

(3)陽子線とBNCTの最適な併用法の探索に関する検討

(4)新しい臨床試験の立案と実行

### 3. 研究の方法

(1)陽子線およびBNCTによる高次の抗腫瘍効果発現メカニズムの解明

本基盤研究の本幹をなす研究である。放射線療法の感受性には、内因性感受性(アポトーシス, DNA損傷回復など)、腫瘍増殖能、血管新生、低酸素、抗腫瘍免疫などが関与している。このほか、陽子線、中性子線ともに粒子線としての特徴があり、照射後引き起こされるDNA損傷が腫瘍組織内で不均一に起こることから、非照射細胞への影響を探るバイスタンダー効果の治療効果への影響を明らかにする必要がある。次に、少線量での適応応答(adaptive response)による放射線抵抗性獲得のメカニズムを明らかにする。また、陽子線、BNCTの化学療法との同時併用効果を定量化し、X線との比較においてそのメカニズム明らかにする。

(2)ホウ素化合物の腫瘍内輸送法の開発と細胞内分布の解明

BNCTの効果発現は薬剤の腫瘍組織内輸送の工夫、すなわちdrug delivery system(DDS)の開発研究が重要であり、治療効果を左右する最も重要な因子である。そこで、ハイパーサーミアと熱感受性リポソームを用いた腫瘍内選択的薬剤輸送法の開発研究を実験動物を用いて行う。ホウ素薬剤とリポソームの最適なコンビネーションを探り、臨床試験への応用を目指す。また、ホウ素薬剤の細胞内分布の解析を極小陽子線ビームを用いた元素解析(大気マイクロピクシー)を用いて行い、薬剤分布の細胞内の経時的変化を明らかにする。

(3)陽子線とBNCTの最適な併用法の探索に関する検討

前述のように、陽子線治療とBNCTは、相補的、相乗的効果をもたらす治療法である。放射線抵抗性成分がアミノ酸代謝能が高く、ホウ素の取り込みが多ければBNCTの効果が発揮できるが、腫瘍の放射線抵抗性成分は増殖能が高い反面、休止期(G0期)に隠れており、G0細胞の増殖にいたるプロセスの解析が重要である。また、陽子線は分割照射、BNCTは1回照射であるため、腫瘍の動態からみた両者の最適な併用のタイミングは未知であり、実験的に有効な併用タイミングについて探索するとともに、その効果発現メカニズムを明らかにする。

#### (4) 新しい臨床試験の立案と実行

基礎的研究から得られた知見を臨床試験に利用するための基盤づくりを行う。陽子線医学利用研究センターおよび病院内に研究組織を立ち上げるほか、国内の著名な専門医により臓器別専門部会を設立し研究実行を確実なものとする。

#### 4. 研究成果

(1)陽子線およびBNCTによる高次の抗腫瘍効果発現メカニズムの解明については、陽子線のブラッグピーク周辺部での酸素効果を評価し、ピーク終末部で生物学的効果がやや高くなる傾向を見いだした。陽子線誘発アポトーシスについては、マウスの小腸腺窩細胞と精巣細胞を指標に治療線量および低線量の全身被曝の影響を検討した。低線量であっても有意にアポトーシスが誘導されるのを観察した。今後の低線量照射による正常組織障害の評価方法として、ヌードマウス移植腫瘍系を用いた正常組織反応のアッセイ系の一つとして、大腿骨の骨髄細胞への影響を定性・定量する為にこのアッセイ系の確立を行った。

(2)ホウ素化合物の腫瘍内輸送法の開発と細胞内分布の解明については、平成24-25年度は装置の整備が遅れたために十分な実験ができなかったが、26年度に、PETによる解析を行うための装置を導入し、研究実行のための基盤整備を行うことができた。

(3)陽子線とBNCTの最適な併用法の探索に関する検討については、おもに陽子線治療に化学療法を併用した効果を、食道癌、進行肺癌、胆管細胞癌を対象に検討を行った。進行食道癌に対する化学療法と併用した陽子線治療は、治療効果が良好であるだけでなく、心や肺毒性が低減可能であり、新しい治療法として確立できる可能性が示唆され、その結果を国際誌(5編)に掲載した。放射線治療と免疫療法の併用の可能性を探るべく、照射後のサイトカインの件等を行った。マウス悪性黒色腫の局所照射後にサイトカインが誘発され、とくにIFN- $\gamma$ の上昇は局所効果と関連がある可能性が示唆され、新しい治療法として確立できる可能性が示唆された。化学療法と粒子線治療の併用効果については未知の因子が多く、基礎的な研究を開始した。

(4)新しい臨床試験の立案と実行については、小児腫瘍に対する陽子線治療の安全性、約150例の有効性評価を行い長期的な経過観

察を開始している。進行非小細胞肺癌に対する化学療法併用陽子線治療のプロトコールについては試験を終了し、X線治療との線量評価の比較を行うとともに、試験結果を国際誌に掲載した。また新たに、BNCTの臨床試験を学内の倫理委員会に申請し、原子炉を利用した臨床研究であるが、4例の治療を終了し経過観察を開始している。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 59 件)  
すべて査読あり

Mizumoto M, Oshiro Y, Ayuzawa K, Miyamoto T, Okumura T, Fukushima T, Fukushima H, Ishikawa H, Tsuboi K, Sakurai H: Preparation of pediatric patients for treatment with proton beam therapy. *Radiother Oncol* 2015;114:245-248. Doi: 10.1016/j.radonc.2015.01.007

Ishikawa H, Hashimoto T, Moriwaki T, Hyodo I, Hisakura K, Terashima H, Ohkohchi N, Ohno T, Makishima H, Mizumoto M, Ohnishi K, Okumura T, Sakurai H: Proton beam therapy combined with concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Anticancer Res* 2015;35:1757-1762. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25750339>

Kumada H, Matsumura A, Sakurai H, Sakae T, Yoshioka M, Kobayashi H, Matsumoto H, Kiyanagi Y, Shibata T, Nakashima H: Project for the development of the linac based nct facility in university of tsukuba. *Appl Radiat Isot* 2014;88:211-215. doi: 10.1016/j.apradiso.2014.02.018

Mizumoto M, Hashii H, Senarita M, Sakai S, Wada T, Okumura T, Tsuboi K, Sakurai H: Proton beam therapy for malignancy in bloom syndrome. *Strahlentherapie und Onkologie* 2013;4:335-337. Doi:10.1007/s00066-012-0274-1

Oshiro Y, Okumura T, Mizumoto M, Fukushima T, Ishikawa H, Hashimoto T, Tsuboi K, Kaneko M, Sakurai H: Proton beam therapy for unresectable hepatoblastoma in children: Survival in one case. *Acta Oncologica* 2013;52:600-603. doi: 10.3109/0284186X.2012.760849

Kanemoto A, Mizumoto M, Okumura T, Takahashi H, Hashimoto T, Oshiro

Y, Fukumitsu N, Moritake T, Tsuboi K, Sakae T, Sakurai H: Dose-volume histogram analysis for risk factors of radiation-induced rib fracture after hypofractionated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. Acta Oncol 2013;52:538-544. doi: 10.3109/0284186X.2012.718094

〔学会発表〕(計 100 件)

石川仁, 奥村敏之, 大野豊然貴, 菅原香織, 森脇俊和, 兵頭一之介, 久倉勝治, 田村孝史, 大河内信弘, 櫻井英幸: 食道癌に対する同時化学療法併用陽子線治療成績. 東京, 第 68 回日本食道学会学術集会 2014.7.3-4

Tanaka K, Aihara T, Kumada H, Wada T, Ishikawa H, Fukumitsu N, Ohnishi K, Mizumoto M, Numajiri H, Nakai K, Yamamoto T, Sakoda T, Hara A, Matsumura A, Suzuki M, Sakurai H: Overview of the re-initiation of bnct clinical studies at the university of tsukuba. Helsinki, Finland, 16th International Congress Neutron Capture Therapy, 2014.6.14-19

Saito T, Numajiri H, Mizumoto M, Ohnishi K, Ishikawa H, Fukumitsu N, Aihara T, Okumura T, Sakurai H: P028 preliminary results using proton beam therapy with a surgical spacer. Shanghai, China, 53rd Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group(PTCOG53), 2014.6.8-14

Mizumoto M, Oshiro Y, Okumura T, Fukumitsu N, Ishikawa H, Ohnishi K, Numajiri H, Aihara T, Tsuboi K, Sakurai H: Association between life prognosis and pretreatment icg 15 for the patients with hcc treated by proton beam therapy. Vienna, Austria, ESTRO 33, 2014.4.4-8

石川仁, 大野豊然貴, 橋本孝之, 水本齊志, 大西かよ子, 粟飯原輝人, 沼尻晴子, 福光延吉, 奥村敏之, 櫻井英幸: 食道扁平上皮癌に対する同時化学療法併用陽子線治療成績. 青森, 日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会 2013.10.18-20

粟飯原輝人, 森田倫正, 神谷伸彦, 櫻井良憲, 熊田博明, 石川仁, 福光延吉, 奥村敏之, 鈴木実, 平塚純一, 櫻井英幸: 進行頭頸部癌に対する初期治療としての硼素中性子捕捉療法の有効性と問題点. 青森, 日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会, 2013.10.18-20

〔図書〕(計 6 件)

Sakurai H, Okumura T, Fukumitsu N, Ishikawa H, Ohnishi K, Mizumoto M, Terunuma T, Kumada H, Sakae T: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma; in Ohcochi N (ed): Therapy for hepatocellular carcinoma. New York, Nova Biomedical, 2014, pp 243-308.

福光延吉, 奥村敏之, 櫻井英幸: 治療編 f.放射線療法・粒子線療法 2.粒子線療法; in 金子周一, 竹原徹郎, 持田智 (ed): Hepatology practice シリーズ 5 肝臓の診療を極める 基本から最前線まで, 文光堂, 2014, vol 5, pp 244-247.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.psrc.tsukuba.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

櫻井 英幸 (SAKURAI, HIDEYUKI)  
筑波大学・医学医療系・教授  
研究者番号: 50241815

(2) 研究分担者

松本 英樹 (MATSUMOTO, HIDEKI)  
福井大学・高エネルギー医学研究センター・准教授  
研究者番号: 40142377

石川 仁 (ISHIKAWA, HITOSHI)  
筑波大学・医学医療系・准教授  
研究者番号: 70344918

(3)連携研究者

奥村 敏之 (OKUMURA, TOSHIYUKI)  
筑波大学・医学医療系・准教授  
研究者番号：50241815

盛武 敬 (MORITAKE, TAKASHI)  
産業医科大学・産業生態科学研究所・  
准教授  
研究者番号：50450432

橋本 孝之 (HASHIMOTO, TAKAYUKI)  
北海道大学・医学研究科・特任准教授  
研究者番号：60400678

水本 斉志 (MIZUMOTO, MASASHI)  
筑波大学・医学医療系・講師  
研究者番号：20512388

松本 孔貴 (MATSUMOTO, YOSHITAKA)  
筑波大学・医学医療系・助教  
研究者番号：70510395