

利益相反はありません



重粒子線の生物効果についての基礎的研究

皆巳 和賢

大阪大学大学院医学系研究科 放射線治療学

本日の内容

1. 腫瘍細胞に対する影響

A) 殺細胞効果

B) 転移能に与える効果

2. 正常細胞に対する影響

本日の内容

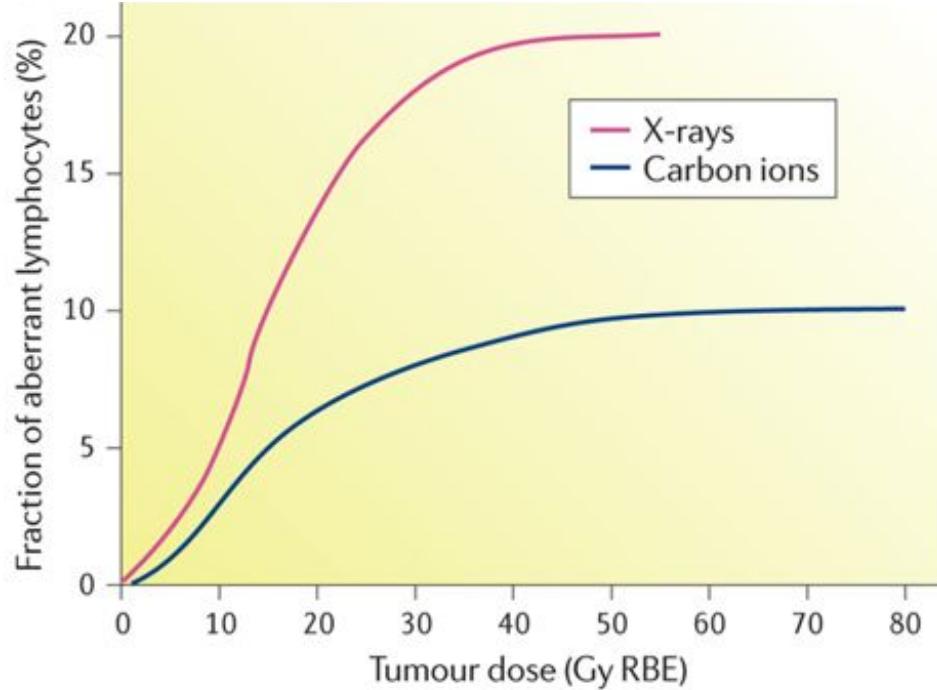
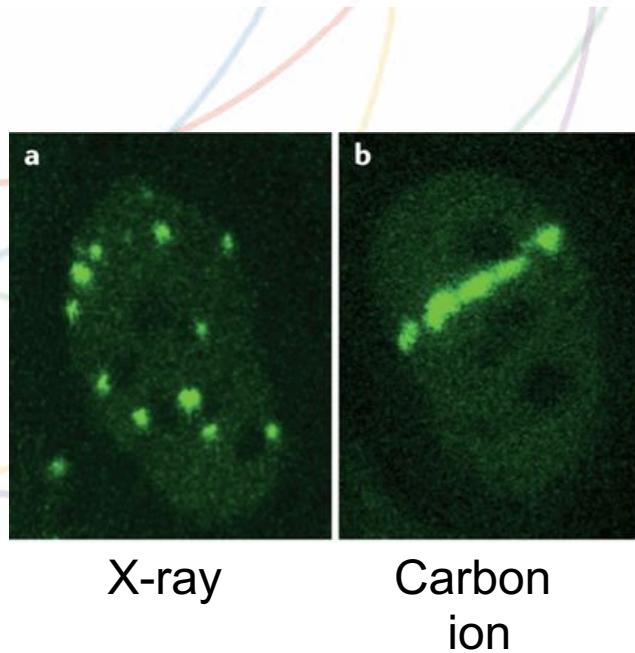
1. 腫瘍細胞に対する影響

A) 殺細胞効果

B) 転移能に与える効果

2. 正常細胞に対する影響

炭素イオン線の細胞損傷



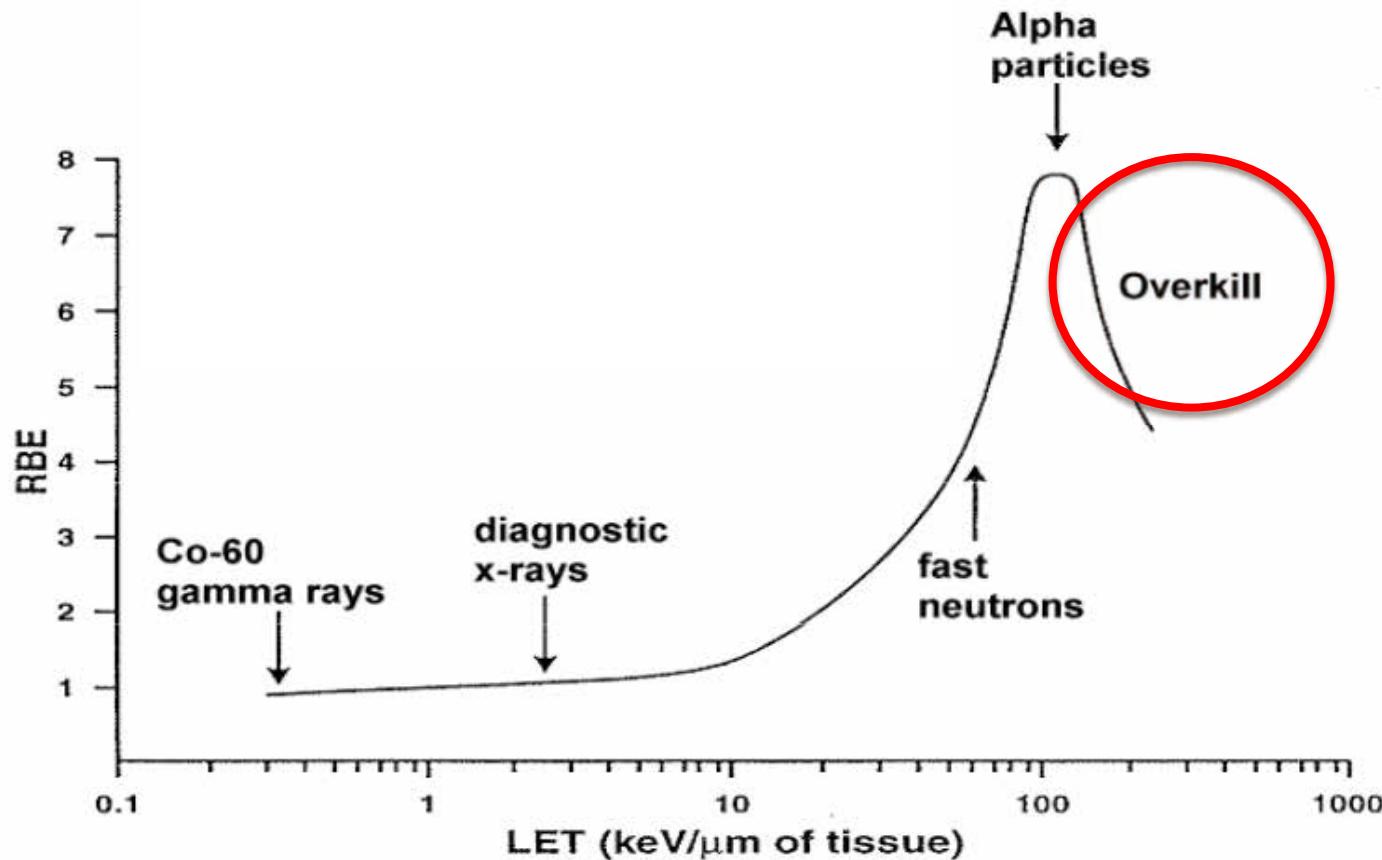
Durante M et al, Nat Rev Clin Oncol. (8):483-495, 2017

X線のDNA損傷は、ランダム。 炭素イオン線の場合は、粒子の軌跡に一致する。

異常リンパ球の割合は、炭素イオン線の方が“X線に比べ”、出現しにくい。

LETと腫瘍細胞の殺細胞効果

教科書的には、 $120 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 以上のLETにおいて、
殺細胞効果が頭打ちとなる



線質の違いによる腫瘍細胞の殺細胞効果

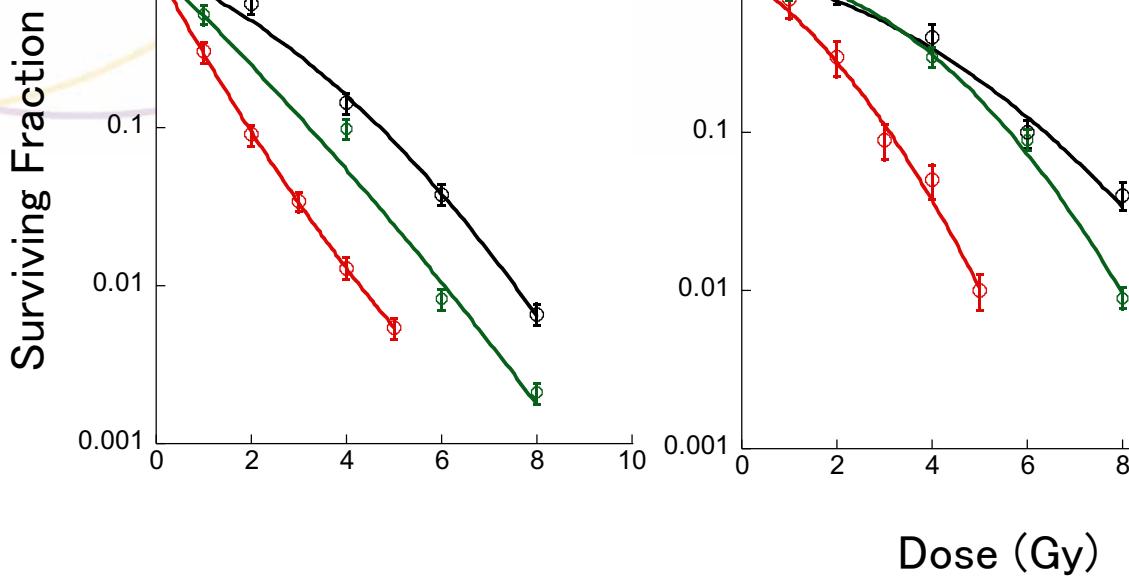
X-ray
Carbon ion
Proton

細胞種によって放射線感受性が異なる

A549
(肺腺癌)

PANC-1
(膵臓腺癌)

MDA-MB-231
(トリプルネガティブ乳癌)



X線: 4MV

炭素イオン線: 290 MeV/n SOBP 6cm 中心

陽子線: 190 MeV/n SOBP 6 cm 中心

LQモデルの限界



粒子線照射の結果でLQモデルに乗らないケースがある

本日の内容

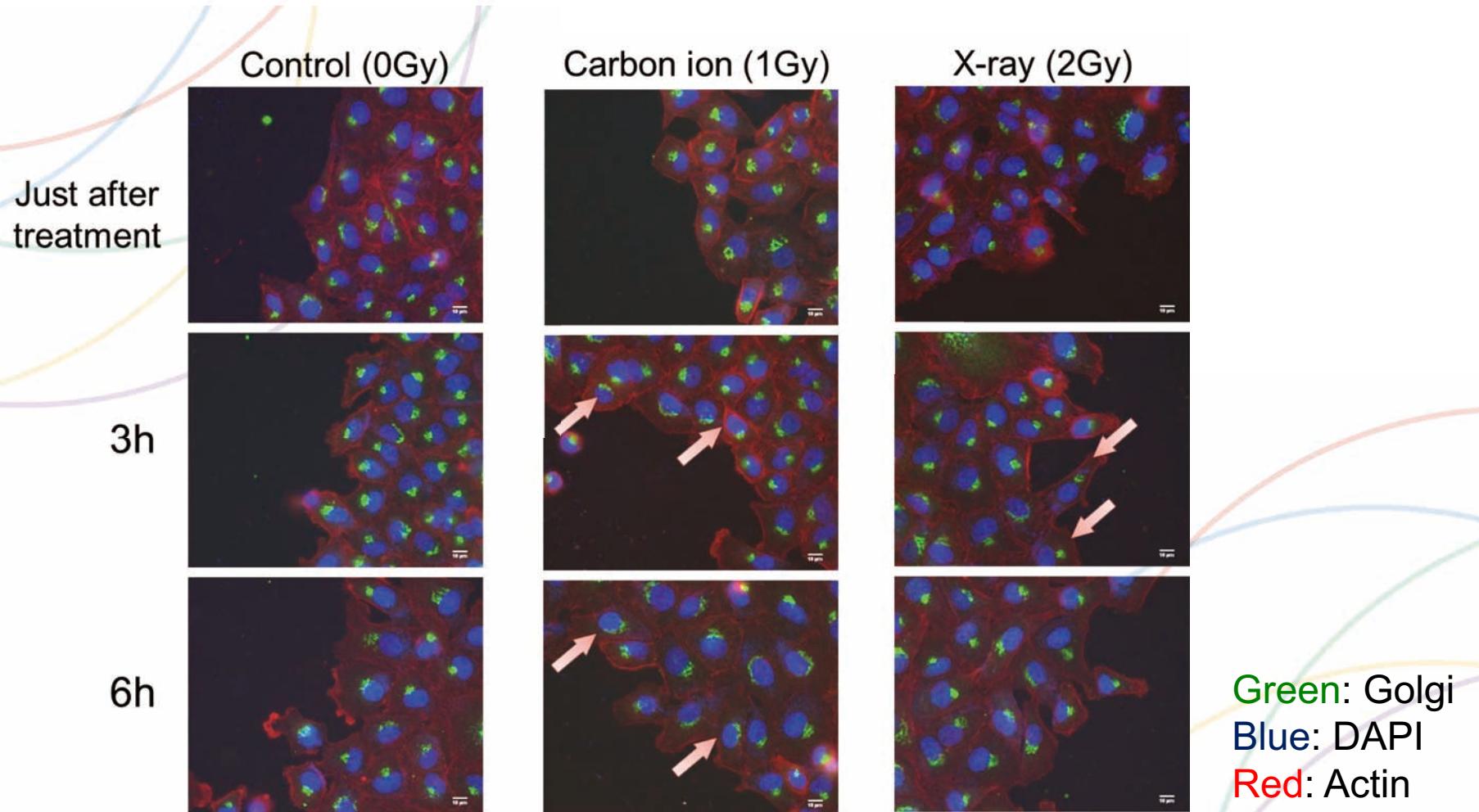
1. 腫瘍細胞に対する影響

A) 殺細胞効果

B) 転移能に与える効果

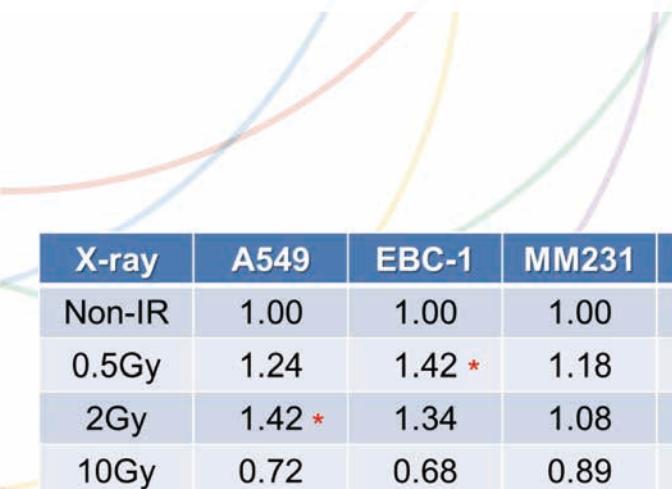
2. 正常細胞に対する影響

炭素イオン線の細胞運動抑制効果



炭素イオン線は、細胞骨格に損傷を与えることで細胞運動を抑制する効果がある

線質の違いによる細胞浸潤能への影響



X-ray	A549	EBC-1	MM231	AsPC-1	Panc-1
Non-IR	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
0.5Gy	1.24	1.42 *	1.18	1.32 *	1.17
2Gy	1.42 *	1.34	1.08	1.21	1.16
10Gy	0.72	0.68	0.89	0.83	0.92

Proton	A549	EBC-1	MM231	AsPC-1	Panc-1
Non-IR	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
0.5Gy	1.22	1.47 *	1.14	1.31 *	1.10
2Gy	1.41 *	1.32	1.06	1.13	1.02
10Gy	0.24	0.43	0.31 *	0.16	0.09 *

Carbon	A549	EBC-1	MM231	AsPC-1	Panc-1
Non-IR	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
0.5GyE	0.71 *	0.63 *	0.90	0.77 *	0.87
2GyE	0.32	0.21	0.46 *	0.41	0.55 *
10GyE	0.07	0.04	0.17	0.28	0.32

* p < 0.05
(v.s. Non-IR)

X-ray	Proton	Carbon
Low dose ↑	Low dose ↑ High dose ↓	Dose dependent ↓

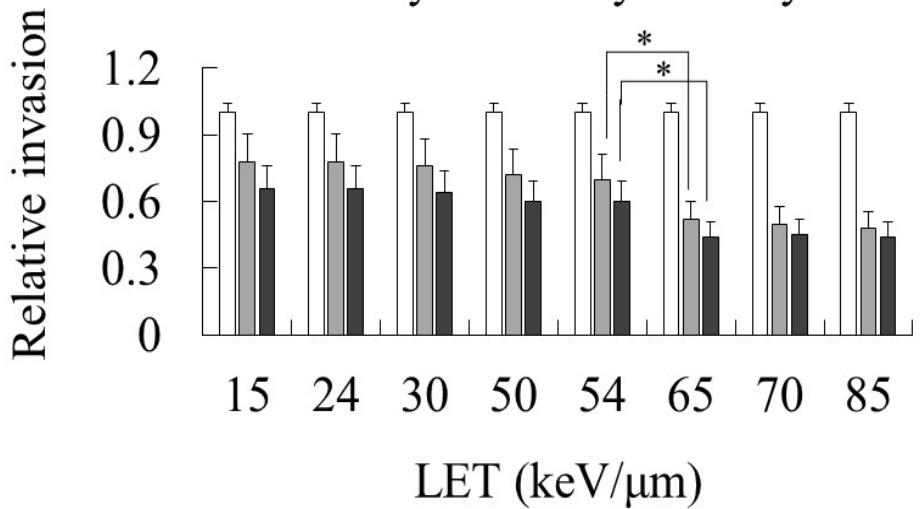
炭素イオン線LETが細胞浸潤能に与える影響

MDA-MB 231

HT1080

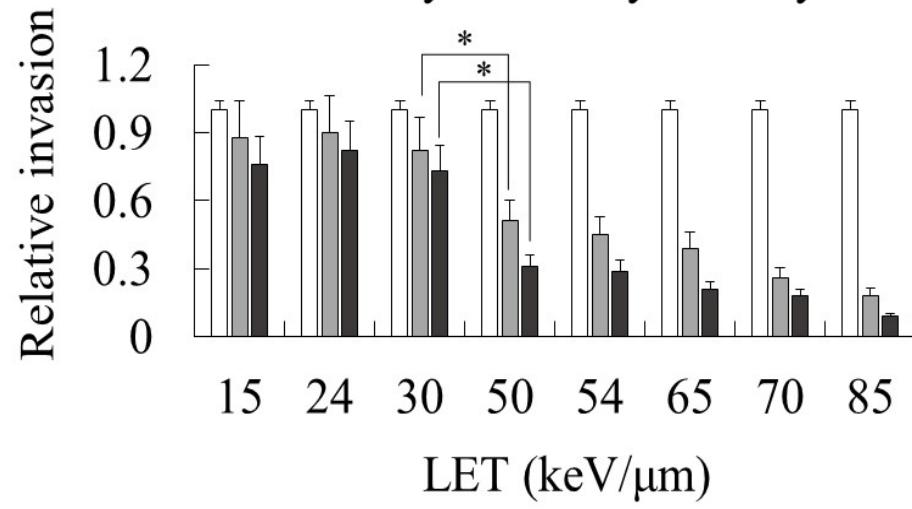
A.

□ 0 Gy ■ 0.5 Gy ▨ 1 Gy



B.

□ 0 Gy ■ 0.5 Gy ▨ 1 Gy



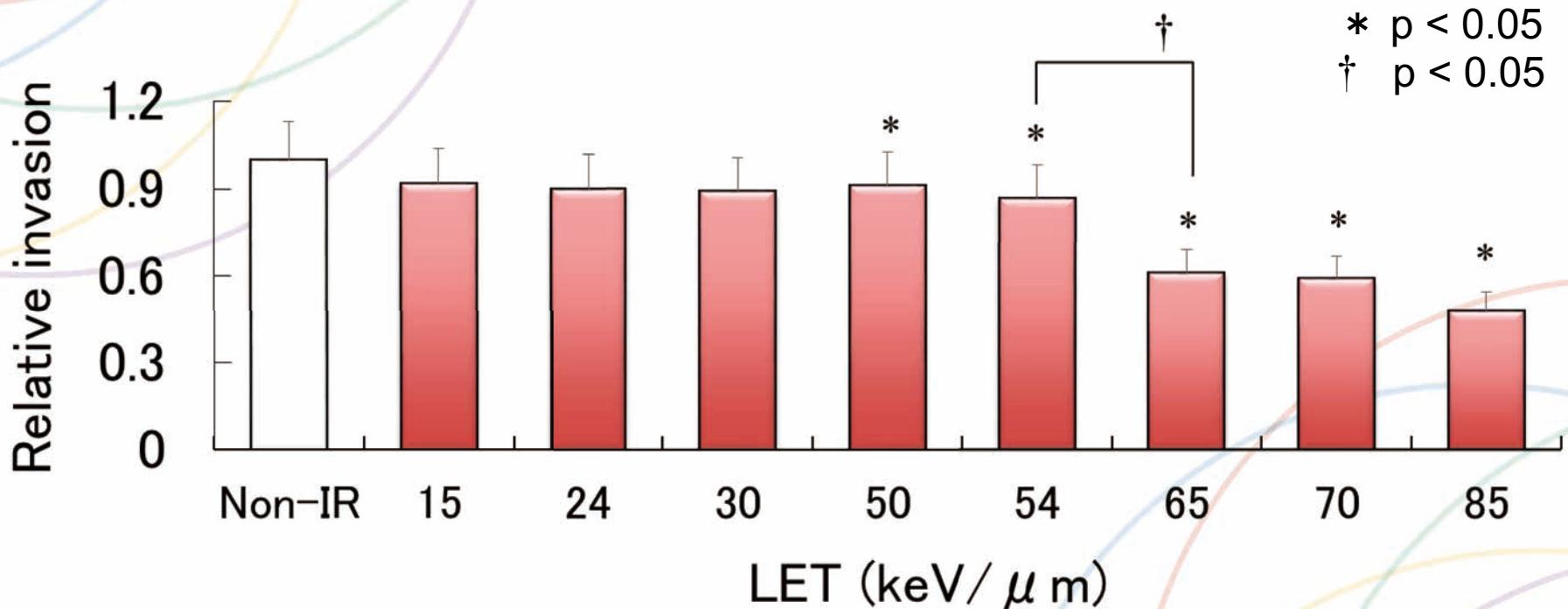
* p < 0.05

LET 50 keV/ μmあたりから細胞浸潤能が顕著に抑制され始める

炭素イオン線LETが細胞浸潤能に与える影響

MDA-MB 231

細胞生残率が0.7となる線量照射24h後の細胞浸潤能



同一細胞生残率を与える照射であっても、LETが高くなると細胞浸潤能に影響が出る

→ 細胞死以外の放射線の効果が存在する

細胞死では無意味とされる LET: 120 keV/μm 以上でも転移能に関しては意味がある可能性

本日の内容

1. 腫瘍細胞に対する影響

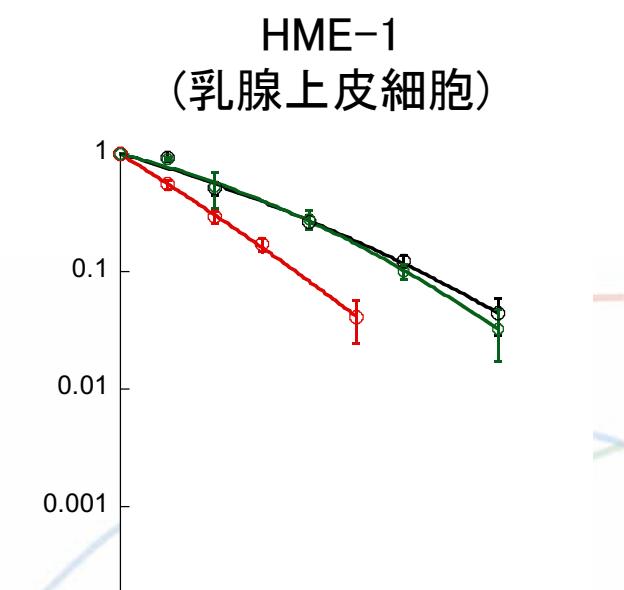
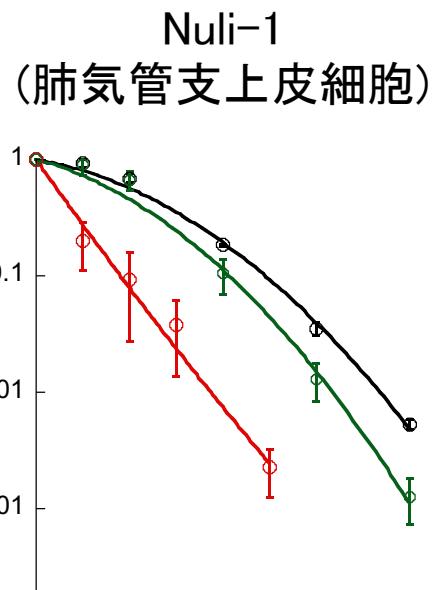
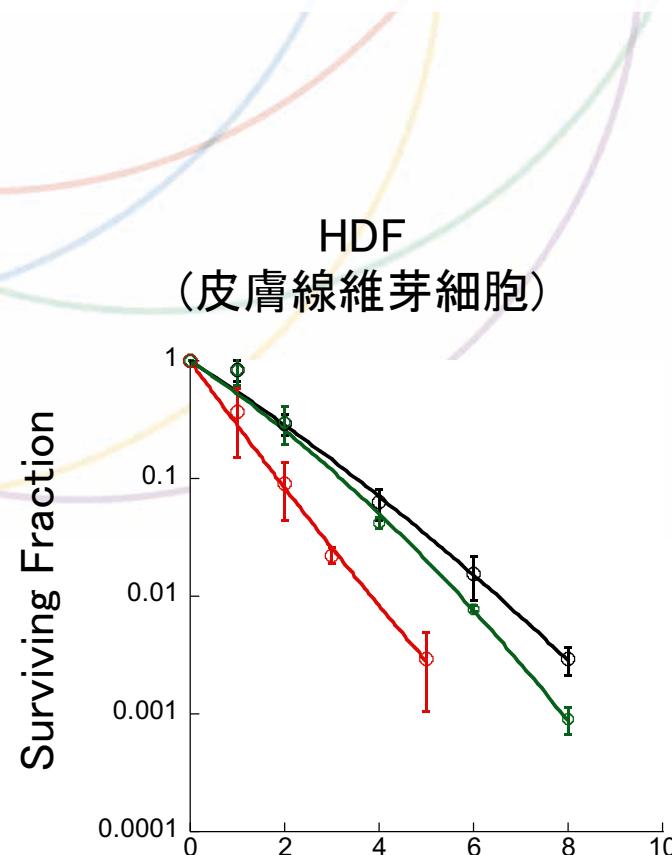
A) 殺細胞効果

B) 転移能に与える効果

2. 正常細胞に対する影響

線質の違いによる正常細胞の殺細胞効果

—○— Gamma-ray
—○— Carbon ion
—○— Proton



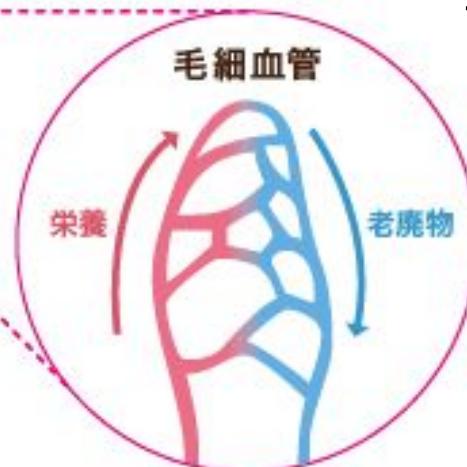
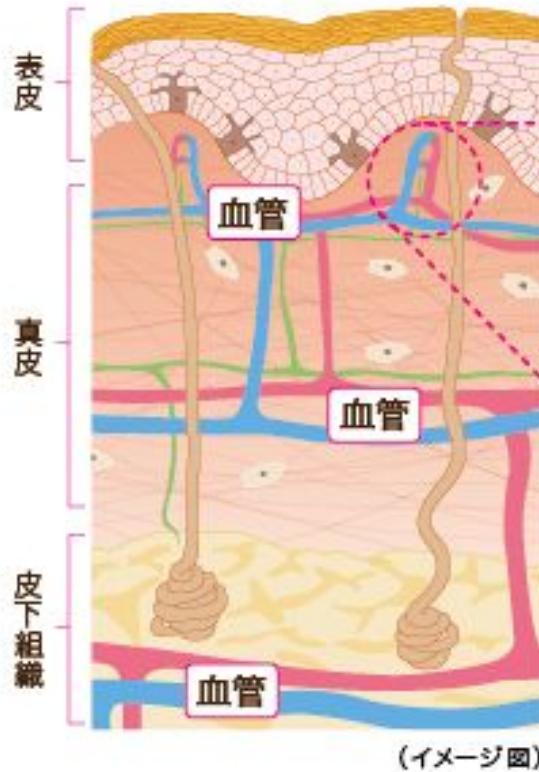
γ 線: ^{137}Cs (0.662 MeV)

炭素イオン線: 270 MeV/n SOBP 6cm 中心

陽子線: 156.7–182.8 MeV/n SOBP 6cm 中心

正常細胞には、さまざまな状態が存在する

例えば、真皮に着目すると…



- ・増殖が止まっている細胞
- ・増殖が行なわれている細胞
- ・血管内皮細胞

など、さまざまな状態

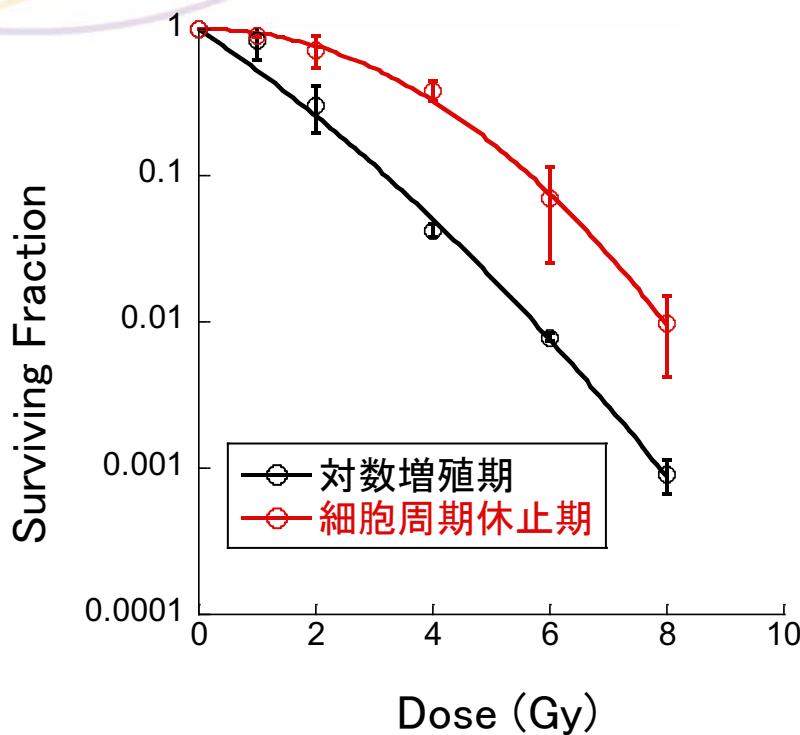
単一の細胞株でのコロニーアッセイの結果では、真の耐用線量を評価することは難しい。

細胞状態の違いによる細胞生残率への影響

Dish内でコンフルエントになると、細胞増殖が休止する正常細胞の性質を利用し、同一細胞株で「対数増殖期」と「細胞周期休止期」を作成し、生残率の比較を行った。

陽子線: 156.7–182.8 MeV/n SOBP 6cm 中心

HDF (皮膚線維芽細胞)



粒子線は、殺細胞効果に細胞周期依存性が少ないとされているが...

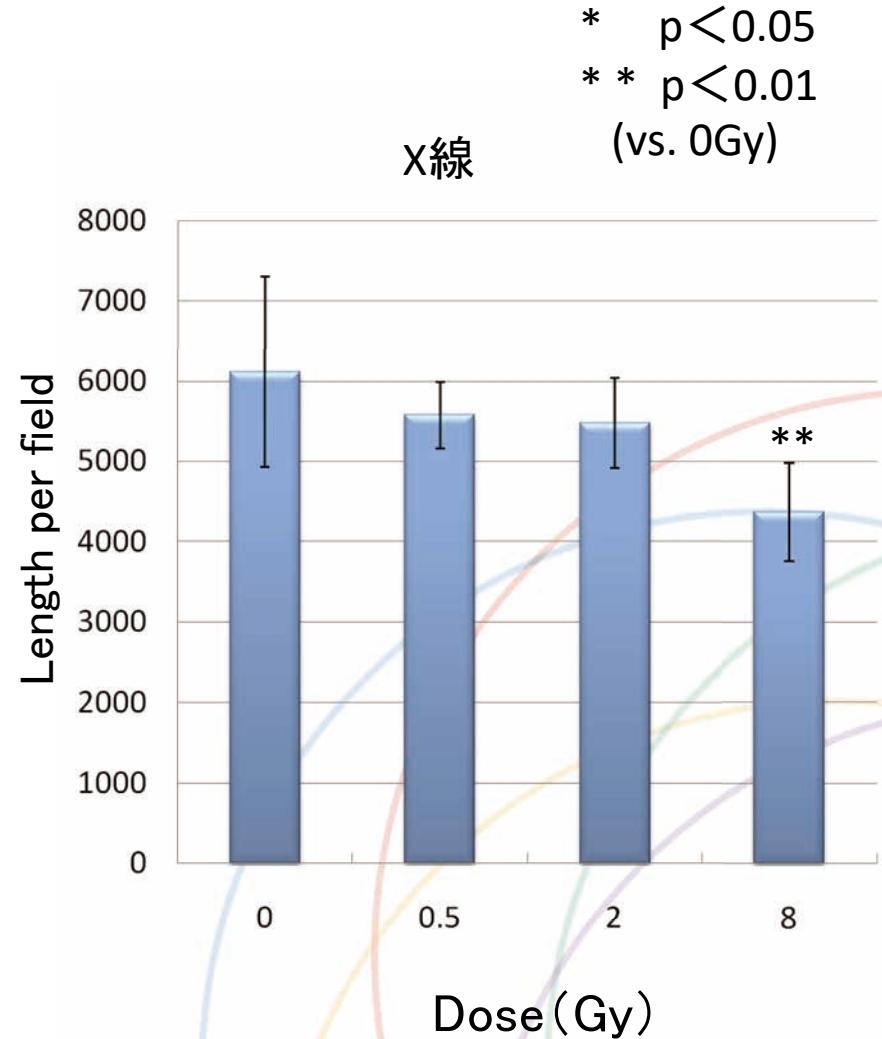
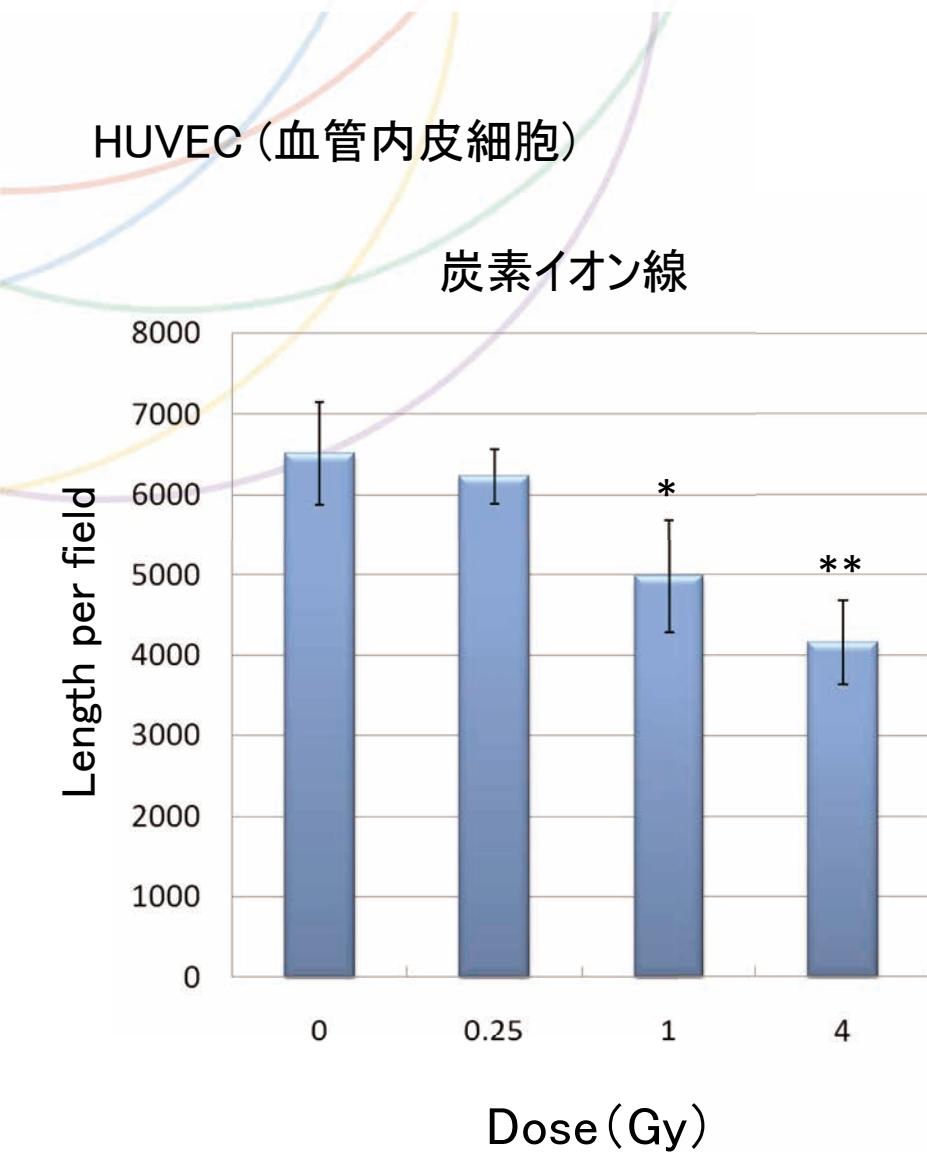


Stemnessの獲得？

修復機構の活性化？

腫瘍細胞とは異なる挙動を示した

炭素イオン線が管腔形成に与える影響



まとめ

- ✓ 癌種により、放射線感受性は異なる。
- ✓ LETは同程度であっても、光子と粒子の違いにより細胞生残率が異なる癌種が存在する。
- ✓ 炭素イオン線照射は癌種に関わらず、線量依存的に細胞浸潤能を抑制する。
- ✓ LETと細胞浸潤能の関係は、高LETとなると浸潤能が抑制される。
- ✓ 正常組織の放射線感受性は、細胞状態により変化する。また、微小血管などの影響なども加味する必要がある。