

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	がん根治療法を目的とした放射線-超音波併用療法(X-US Fusion療法)の開発
プロジェクトリーダー	
所属機関	橋本電子工業(株)
研究責任者	杉田 洋一(東京慈恵会医科大学)

1. 研究開発の目的

現在実施されている放射線治療は虚血部の低酸素領域では効果が低く高線量を必要としている。最近、古幡・杉田らは超音波(US)が正常組織およびがん組織内で一酸化窒素(NO)を産生しうること、特に US 照射中のみ NO 濃度が増高し、放射線感受性物質(RS)に用いるに十分な濃度が得られることを見だし、がん治療に応用できることを特許申請した。この作用を応用して放射線と超音波の同時照射を行い、とりわけ低酸素領域であるがん組織において酸素に変わる RS としてこの NO を応用した従来に比べて低放射線量による新たながん治療法、すなわち放射線超音波併用(X-US Fusion)療法の確立を目指す。そのため超音波振動子の開発と最適な放射線、超音波照射条件を、がんを移植した動物実験により究明する。

2. 研究開発の概要

①成果

放射線超音波併用法(X-US Fusion)のがん縮退効果を in vivo 担がん動物で確認するため、治療に適した超音波照射用の振動子を開発し、小動物(ラット)の大腿にがん細胞(グリオーマ GS-9L)を移植して X-US Fusion 治療実験を行った。超音波は、メカニカルインデックス(MI)とサーマルインデックス(TI)から最良の周波数とパワーで照射し、X 線量は総線量 10~30Gy の照射量とし治療実験を行った。がんの縮退率を指標とし実験を繰り返し最適条件を探索した。治療実験の結果は、X 線単独群に比べ統計的な有意差や平均値の区間推定で効果が認められたものの実験群によるバラツキ、特に X 線単独のバラツキが大きく今後実験モデルの見直しを進めていく予定である。

研究開発目標	達成度
①小動物用 US 振動子の製作	①メカニカルインデックス(MI)とサーマルインデックス(TI)から発信周波数 500kHz 近傍とし、超音波出力 15 ワットの単板セラミックス振動子を開発した。高出力パワーに耐えられるように振動子背面を冷却液で強制冷却する方式を採用した。
②小動物 X-US 併用療法実験による最適条件の決定	②X 線量率 0.2~1Gy/min、照射時間 3~10 分、総線量 10~30Gy の範囲で、NO 産生効率を高めるため X 線照射前から超音波照射を行い最適条件を探索した。実験結果は統計的な有意
③病理組織学的評価	③縮退効果の差が顕著であった治療例の病理組織学的所見では、X-US Fusion 療法は X 線単独療法に比べてほとんどの腫瘍細胞が死滅ないし死滅過程にあり、X-US 併用療法は、X 線単独に比べて腫瘍細胞死滅効果は顕著であった。
④大動物用 US 振動子の設計製作	④広い超音波照射野を得るために、角形の振動子を集合させた複合体振動子(マルチヘッドプローブ)を開発した。小振動子を

<p>⑤大動物 X-US 併用療法実験による最適条件の決定</p>	<p>選択的に駆動することによりがんの形状に合わせた照射を可能とし、今後の臨床応用が期待される。</p> <p>⑤小動物実験結果のバラツキが大きく、必要サンプル数は X-US と X-ray の各群当り大動物が15～20匹必要となり、多数の大動物実験は困難を極めるため、まず小動物による実験を継続し実験精度の向上を目指すこととした。</p>
<p>⑥病理組織評価</p> <p>⑦US 照射と NO 合成酵素阻害剤投与実験による NO 合成ルート解明</p>	<p>⑥ ⑤と同じ</p> <p>⑦NO 産生酵素 (NOS) の関与が考えられる。そこで eNOS, iNOS, nNOS の 3 種類の阻害剤を担がんラットに投与し NO 産生濃度を調べた結果、NO 産生抑制効果はほとんどなく、NO 産生は、NOS 以外の経路が強く示唆された。</p>
<p>⑧US 照射パターンを可変とするプローブの作製</p>	<p>⑧小さな振動子を格子状に配列した正方形の振動子 (マルチヘッドプローブ) を開発した。この小振動子を選択的、時分割的な駆動をすることによって、パワー密度の均一な、任意のパターンの音場を確保できた。</p>
<p>⑨研究成果のまとめ</p>	<p>⑨NO 効果を高めるため X 線照射前から超音波を照射する動物実験で X 線単独治療に比べて、がんの縮退効果が確認できた。一方、治療群間にはバラツキも見られ、今後実験手法やデバイスの改良をしていく予定である。</p>

②今後の展開

X-US Fusion 療法による動物治療実験の結果は、X 線単独治療と比較して癌の縮退効果が大きいことを確認し、今後の癌治療への応用が期待できることが分かった。今後は、今までの実験で得られたデータから、X-US 療法の基礎データを確立し X-US 療法の優位性の認知度を上げていきたい。そのためには癌放射線治療の臨床医、病理医、動物実験の専門家など幅広い協力体制を得て、動物実験を繰り返し X-US Fusion 療法の基礎を確立し、この療法に興味のある機関・企業に本プロジェクトへの参画をアピールし X-US Fusion 療法による新しい癌治療システムの構築に貢献していきたい。

3. 総合所見

成果が得られず、イノベーション創出は期待されない。

超音波とX線照射の併用効果はある程度認められるものの、バラツキや温熱効果などにより明確には示されていない。また、NO産生などのメカニズムについても、明らかになったとは言えない。

面白い技術であるので、機序を明確にするなど基礎を固めて欲しい。