

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 296 号	氏 名	原 毅弘
審査委員	主査 松木 均 副査 中村 嘉利 副査 宇都 義浩		
学位論文題目	Effect of dose rate on antitumor activity in hypoxic cells by using Flattening Filter Free beams (Flattening Filter Freeにおける線量率と抗腫瘍効果の相関関係に関する評価と解析)		
審査結果の要旨	<p>放射線療法はがん治療における三大治療法の1つとして確立されており、腫瘍を切らずに治療できるため、体への負担が軽く体の機能を保持できるという利点がある。放射線療法で用いられるTrueBeamは、平坦化フィルタフリー（FFF）という技術を搭載することにより、通常の医療用直線加速器と比べてより高い線量率（単位時間あたりに生体内で吸収される放射線量）で照射できるX線照射装置であり、より短時間での治療が可能である。一方で、抗腫瘍効果を向上させるには100-1000倍程度の線量率が必要であるが、数倍程度の線量率の違いが抗腫瘍効果に与える影響は未だ明らかではない。</p> <p>そこで本研究では、TrueBeamを用いて低LET放射線の数倍程度の線量率の違いと抗腫瘍活性の相関、そしてその作用機序を明らかにすることを目的とし、異なる線量率における腫瘍細胞に与える生物学的効果を評価した。さらに作用機序を解明するため</p>		

に、それぞれの線量率におけるOHラジカル産生量およびDNA二本鎖切断率を評価した。加えて臨床での応用を目指して、正常細胞に対する影響も評価した。

低酸素状態の細胞懸濁液に対してTrueBeamを用いて6.27 Gy/min、12 Gy/min、18.82 Gy/minの線量率で2-4Gy照射し、Clonogenic assayにより評価したところ、線量率と抗腫瘍活性との間に正の相関がみられ、線量率依存性が確認できた。また、4Gyを照射した低酸素細胞は、同線量を照射した常酸素細胞に比べて有意に高い放射線抵抗性を示した。次に、APF試薬を用いてX線で生じる水和電子由来のOHラジカルを検出したところ、線量率の大きさに依存して有意に高いラジカル産生が確認された。また、DNA修復に作用するヒストンH2AXの解析からX線によるDNA二本鎖切断量を評価したところ、線量率の大きさに依存してより多くの γ -H2AXフォーカス形成を確認できたことから、線量率とDNA二重鎖切断量との間に正の相関が示された。本研究の結論として、低LET放射線は腫瘍細胞に対して線量率依存的に高いラジカル産生量を引き起こし、それに相関してDNA二本鎖切断量が増大して細胞死を増強させることが示された。

以上本研究は、医療用直線加速器TrueBeamの線量率と抗腫瘍効果には正の相関があることを明らかにしたものであり、本論文は博士（工学）の学位授与に値するものと判定する。