

**立教大学学術推進特別重点資金（立教 S F R）**  
**大学院学生研究**  
**2024年度研究成果報告書**

<b>研究科名</b>	立教大学大学院	理学研究科	物理学専攻
<b>研究代表者</b> (2025年3月現在 のものを記入)	在籍課程・学年		氏名
	<input checked="" type="checkbox"/> 博士前期課程 2年 <input type="checkbox"/> 博士後期課程 年		間宮大晴
<b>指導教員</b>	所属部局・職名		氏名
	理学研究科・教授		栗田和好
<b>自然・人文・社会の別</b>	<input type="checkbox"/> 自然 ・ 人文 ・ 社会	<b>個人・共同の別</b>	<input type="checkbox"/> 個人 ・ 共同 名
<b>研究課題</b>	陽子線 FLASH 治療における正常組織障害低減化メカニズムの解明		
<b>研究組織</b> (研究代表者 ・共同研究者) ※2025年3月現在 のものを記入	在籍研究科・専攻・課程・学年		氏名
	理学研究科・物理学専攻・博士課程 前期課程・2年		間宮大晴
<b>研究期間</b>	2024 年度		
<b>研究経費</b> (1円単位)	(支出金額) 500,000円 / (採択金額) 500,000円		

<b>研究の概要</b> (200~300字で記入、図・グラフ等は使用しないこと。)
当該研究の研究目的を含むこと。
放射線がん治療における従来の線量率 (CONV (CONventional) ; <math>< 0.1 \text{ Gy/s}</math>) の約 1000 倍も高い超高線量率 (UHDR (Ultra High Dose Rate) ; >40 Gy/s) で照射することにより、腫瘍への致死効果を維持しながら副作用である正常組織障害を低減する「FLASH 効果」が世界的に注目を集めている。FLASH 効果のメカニズムとして、放射線初期過程における水の放射線分解生成物 (ラジカル) 同士の再結合、もしくはラジカルと細胞内の酸素分子との反応による瞬間的な酸素量の低下による間接作用の抑制が有力視されている。そこで、本研究の目的は、陽子線 UHDR 照射によるラジカル抑制効果が培養細胞において、細胞致死効果の抑制の他、防御的細胞応答を誘導するかを明らかにすることである。
<b>キーワード</b> (研究内容をよく表しているものを3項目以内で記入。)
[ 陽子線超高線量率照射 ] [ 細胞致死効果 ] [ ]

**研究成果の概要** (図・グラフ等は使用しないこと。)

以下の視点を含めて記載のこと。

- ・当該研究は何をどこまで明らかにできたのか(できなかったのか)。
- ・何をもちて研究成果(経過)を達成できた(できなかった)と考えられるのか。  
自身が設定した研究目的・目標に照らして、その根拠がわかるよう記載のこと。

本研究の目的は、**陽子線 UHDR 照射によるラジカル抑制効果が培養細胞において、細胞致死効果の抑制の他、防御的細胞応答を誘導するかを明らかにすること**であった。本研究期間では、(1)住友重機械工業(SHI)での培養細胞照射実験系の確立、(2)ラジカルスカベンジャーを用いた予備実験による仮説の構築、(3)SHIでの培養細胞照射実験の実施を達成した。以下にその詳細を記述する。

**研究成果****(1) 住友重機械工業(SHI)での培養細胞照射実験系の確立**

SHIにおいて培養細胞照射実験を行うにあたり、①照射野の決定、②照射容器の選定を実施した。①について、コロニー形成法で細胞生存率1%まで評価するためには、少なくとも $10^5$ 個の細胞を照射する必要がある。そのため、 $10\text{ cm}^2$ 以上の照射野が必要とされた。一方で、UHDR照射を行うためには、可能な限り照射野を小さくする必要があった。照射野を $10\text{ cm}^2$ 以上かつUHDR照射可能な条件を検討した結果、照射野を $6\text{ cm}\times 6\text{ cm}$ に決定した。また、②について、照射されていない細胞が生じないように、 $10^5$ 個の細胞を $6\text{ cm}\times 6\text{ cm}$ の照射野よりも十分に小さな面積で培養できる照射容器を用いる必要があった。また、大量の細胞試料を準備・照射するため、市販品かつ照射場に容易に設置できる必要があった。これらの条件を満たす照射容器として、T12.5 ボトルフラスコを選定した。以上の①、②を完了することによって、SHIにおける培養細胞照射実験系を確立した。

**(2) ラジカルスカベンジャーを用いた予備実験による仮説の構築**

先行研究より、陽子線 UHDR 照射によって OH ラジカルが有意に抑制されること、さらにラジカルとの相互反応によって誘発される DNA 一本鎖切断 (SSB) が有意に抑制されることが報告されている [Konishi T, et al., *Int J Radiat Biol*, 2023; Kusumoto T, et al., *Radiat Res*, 2024]。ラジカルによって誘発される SSB の抑制が細胞致死効果に顕著に現れる細胞株を特定するため、OH ラジカルのラジカルスカベンジャーであるジメチルスルホキシド (DMSO) を用いた細胞照射予備実験を行った。具体的には、DMSO を添加した培養細胞に対して X 線を照射し、細胞生存率を測定した。細胞株は、ハムスター由来の CHO-AA8 細胞、AA8 細胞を親株として SSB 修復遺伝子 XRCC1 が欠損している EM9 細胞を用いた。その結果、EM9 細胞では AA8 細胞に比べ、添加した DMSO 濃度に対して生存率が顕著に変化することを明らかにした。これより、EM9 細胞はラジカルによって誘発される SSB の影響を強く受ける細胞株であることが示唆されたため、「UHDR 照射による SSB の抑制によって EM9 細胞の生存率が顕著に変化する」という仮説を構築した。

**(3) SHI での培養細胞照射実験の実施**

研究成果 (1) および (2) で得られた成果をもとに、SHI での培養細胞照射実験を実施した。研究成果 (2) で用いた細胞株と同様に、AA8 細胞および EM9 細胞を用いた。これらの細胞株に対して、住友重機械工業が開発した最先端陽子線がん治療装置から供給される  $230\text{ MeV}$  陽子線を照射し、コロニー形成法で細胞生存率を測定した。その結果、すべての細胞株において CONV 照射と UHDR 照射の間で生存率に有意な差はなかった。特に、EM9 細胞の生存率においても CONV 照射と UHDR 照射の間で有意な差がないことから、細胞レベルで FLASH 効果に寄与しているのは XRCC1 に関連する SSB 修復経路ではないことが示唆された。

一方で、 $230\text{ MeV}$  陽子線を用いた細胞照射実験に関する先行研究がなく、細胞生存率の予測が困難であった。その結果、生存細胞が予想以上に多く、生存細胞の数え間違いや数え落としが生じたことで、計数のばらつきが大きかった。生存率に対する再現性の確認のため、来年度も継続して実験を行い、今年度得た成果とともに学会発表および論文投稿を行う予定である。

本研究で得られた知見から、FLASH 効果が生じる原因の可能性を狭める事はできた。しかし、その確定には至らなかったと言える。

研究成果の概要 (つづき)

※この(様式2)に記入の成果の公表を見合わせる必要がある場合は、その理由及び差控え期間等を記入した調書(A4縦型横書き1枚・自由様式)を添付すること。

**研究発表** (研究によって得られた研究成果を発表した①～④について、該当するものを記入してください。該当するものが多い場合は主要なものを抜粋してください。なお、成果発表を確認できる資料を合わせて研究成果報告書提出フォームより提出してください(紙媒体等、研究成果報告書提出フォームから提出できない場合は、別途リサーチ・イニシアティブセンターへ提出してください)。

- ①雑誌論文(著者名、論文標題、雑誌名、巻号、発行年、ページ)
- ②図書(著者名、出版社、書名、発行年、総ページ数)
- ③シンポジウム・公開講演会等の開催(会名、開催日、開催場所)
- ④その他(学会発表、研究報告書の印刷等)

※修士論文・博士論文は含みません。

④ その他

1. 令和7年東京RBC新春放談会、2025年2月22日、東京科学大学