

## VI 放射線治療のイノベーション

2. 超高線量率放射線照射 (FLASH) の  
原理と将来展望平山 亮一 / 高野 勇貴 量子科学技術研究開発機構量子生命・医学部門量子医学研究所  
重粒子線治療研究部放射線がん生物学研究グループ

超高線量率での放射線照射は「FLASH」と呼ばれ、FLASH効果は40 Gy/s以上の超高線量率で照射を行うことで、従来の放射線治療と同等の抗腫瘍効果を維持しつつ、治療に伴う正常組織への放射線障害が軽減される現象を指す。FLASH効果の詳細なメカニズムは完全には明らかになっていないが、照射領域内の酸素枯渇が最も重要なメカニズムと考えられている。本稿では、酸素枯渇によるFLASH効果のメカニズムについて解説を行い、新しい治療法の可能性について議論したい。

## FLASH効果の発見

放射線治療には、X線やγ線などの光子放射線や、陽子線、重粒子線ならびに中性子線などの粒子放射線が用いられているが、主流はX線による放射線治療である。放射線治療では、がん組織（細胞）を死滅させるのに必要な線量をどれだけがん組織へ集中させるかが重要であり、それに伴うがん組織周辺の正常組織への線量をどれだけ抑えられるかが課題である。例えば、体外から放射線を体の深部にあるがん組織に向けて照射する際、がん組織手前にある正常組織に最も大きな線量が付与されてしまう。また、がん組織後方にある正常組織にも、がん組織を通り抜けた放射線によって線量が付与されてしまう。X線治療はこのような放射線の物理学的な特徴により、放射線感受性の高い臓器やリスク臓器への線量付与をどれだけ小さくし、

患者のQOLをいかに保つかが、基礎および臨床研究のモチベーションになっている。放射線治療は、装置の技術革新によって飛躍的に進歩し、画像誘導放射線治療、強度変調放射線治療ならびに強度変調回転放射線治療が一般的になっている。さらに、分子標的薬や免疫療法との併用療法が検討され、化学・生物学的なエビデンスに基づく治療の高度化も見られる。また、陽子線や重粒子線（炭素線）治療の普及もあり、放射線治療全体としては、安定したがん治療を提供できる現状になっている。

このような背景の中で、さらなる放射線治療の新技术として、近年、超高線量率放射線照射、つまり「FLASH」と呼ばれるものが注目されている。Favaudonらが2014年に提唱した照射方法で、従来の線量率と比べはるかに高い線量率で照射を行うと、がん細胞を制御しながら正常組織における放射線影響が軽減されるというものである<sup>1)</sup>。従来の放射線治療の線量率が最大5 Gy/minであるのに対し、FLASHでは40 Gy/s以上のけた違いの超高線量率で照射するため、“フラッシュ（閃光）”という名がつけられたと思われる。以後、この照射による正常組織への防護効果をFLASH効果と呼ぶ。

## FLASH研究の歴史

昨今、FLASHとして話題になっているが、超高線量率照射による正常組織で観察される防護効果は1960年代から

報告され<sup>2)</sup>、ハムスター細胞やヒト培養細胞を用いた*in vitro*研究<sup>3), 4)</sup>、および*in vivo*研究の両方で多数報告されるようになった。上記で紹介したFavaudonらは、C57BL/6Jマウスを2群に分け、1つの群は通常の線量率(0.03 Gy/s)で17 Gyを照射し、残りの群はFLASH(60 Gy/s)で17 Gyを照射し、肺線維症の発生率を調べた。通常の線量率で照射されたマウスは8週間で肺線維症を発症し、36週目にかけてさらに悪化した。それとは対照的に、FLASHを行った群ではまったく肺線維形成が見られなかった。通常の線量率と同じ程度の肺線維症を発症させるためには、FLASHでは30 Gyの線量が必要であった。このようなFLASH効果は肺だけではなく、脳、皮膚ならびに小腸でも確認されている。また、乳仔期(生後3週間)のマウスを用いた神経認知力に及ぼすFLASHの研究も行われている。Alaghbandらは、8 Gyの電子線照射を乳仔期マウスの全脳に行った。1つの群は通常の線量率(0.77 Gy/s)で照射し、残りの群はFLASH(約10<sup>6</sup> Gy/s)を行い、照射4か月後には通常の線量率群で観察された発達遅延や知能障害が、FLASH群の方では観察されなかった(非照射群と有意差なし)<sup>5)</sup>。また、ゼブラフィッシュの胚における奇形<sup>6)</sup>や、人間に近い高等ほ乳動物であるミニブタの皮膚障害軽減なども確認されている<sup>7)</sup>。

2019年には、ヒトへの最初のFLASH治療がスイス・ローザンヌ大学病院で