

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2019

課題番号：16K12910

研究課題名（和文）単色X線照射により無害の原料物質をガン細胞の内部で抗ガン剤に変換する技術の開発

研究課題名（英文）In-cell synthesis of anticancer drugs from non-toxic precursor compounds by monochromatic X-ray irradiation

研究代表者

小栗 慶之（Oguri, Yoshiyuki）

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

研究者番号：90160829

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：無害の原料物質をガン細胞に摂り込ませた後、注射針型陽子線励起単色X線源を患部に刺入しX線を照射してガン細胞の内部で抗ガン剤を合成し化学療法を行う技術の実現可能性を調べた。原料物質中の金属元素の吸収端の前で異なるエネルギーを持つ二種類の単色X線を照射し、分解生成物の収量のエネルギー依存性を測定した。その結果、吸収線量が同じでも、X線エネルギーが吸収端を越えた場合は特定の分解生成物がより多く発生することを確認した。これより、エネルギーを最適化した陽子線励起単色X線の照射により、ガン細胞の内部で選択的に抗ガン剤を合成する低侵襲治療法が原理的に可能であることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ガンの化学療法に伴う副作用を、低線量の放射線化学反応を用いて根本的に解決する方法を提案し、その原理的実証を行った。従来、放射線化学反応の収量は、物質へのエネルギー付与を基準に議論されてきたが、これに加えて物質を構成する元素の低エネルギー領域におけるX線吸収端構造を考慮して収量の光子エネルギー依存性に注目した。この手法に必要な高性能単色X線源の開発、線量の精密評価、動物実験等による検証、さらに適切な高選択性を持つ抗ガン剤前駆物質の開発が進めば、低線量のX線照射だけで無害の原料物質からガン細胞内部に限定して抗ガン剤を合成できるため、原理的には患者への負担が大幅に軽減される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the feasibility of a cancer chemotherapy based on in-cell synthesis of anti-cancer drugs from non-toxic precursor compound by X-ray irradiation using a syringe-needle-type proton-induced monochromatic X-ray source inserted into the tumor. The dependence of the yield of decomposition products on the incident X-ray energy was measured using monochromatic X-rays with different energies around the absorption edge of the metallic element in the precursor material. As a result, it was confirmed that even if the absorbed dose was the same, the yield of some specific decomposition products was higher when the X-ray energy exceeded the absorption edge energy. From this result, we found that a minimally invasive treatment for synthesizing anticancer drugs only inside cancer cells is possible in principle, if an energy-optimized proton-induced monochromatic X-ray is used for irradiation of the precursor compound.

研究分野：イオンビーム応用工学

キーワード：ガン治療 化学療法 抗ガン剤 放射線分解 X線吸収端 陽子線励起単色X線 加速器 高速液体クロマトグラフィー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

外科的手術、化学療法、及び放射線治療は確立されたガン治療技術であり、これらの併用もすでに盛んに行われているが、基本的にはそれぞれ独立に研究が進められてきた。研究代表者らは、小型加速器からの MeV 級の陽子線を金属標的に照射して発生した「陽子線励起 X 線」の高い単色性に着目し、先端に金属標的を取り付けた注射針をガン患部に刺入し、針内部に陽子線を通して単色 X 線を発生し照射を行う安全・高性能な小線源治療を提案した。また、外部から投与した金属ナノ粒子を摂り込んだガン細胞にこの注射針型線源からナノ粒子の吸収端に合わせたエネルギーの X 線を照射し、粒子から発生する二次電子により高浸潤性ガンの選択的照射を行う手法の原理的実証実験にも成功した。放射線治療に係るこれらの基礎的な成果を基に、この単色 X 線源を用いてガン細胞に摂り込ませた無害の原料物質からその場で抗ガン剤を合成し、化学療法を行うという着想に至った。

2. 研究の目的

本研究は低毒性の原料物質をガン細胞のみに選択的に蓄積させた後、低線量の X 線を照射し、その場で抗ガン剤に変換して副作用の少ない化学療法を実現する点で、従来の放射線治療や化学療法とは位置付けが異なる。

内服や注射等により無害あるいは低毒性の前駆的化学物質をガン細胞に摂り込ませた後、注射針型陽子線励起単色 X 線源を患部に刺入、X 線を照射してガン細胞の内部で放射線化学反応により抗ガン剤を合成し化学療法を行う技術に関する基礎的な実験を行う。抗ガン剤の原料となる金属元素を含む有機化合物を装荷したファントムを照射して分解により発生する分子の分析を行い、模擬抗ガン剤分子の生成を確認し、副作用の少ない浸潤性ガン治療技術としての実現可能性を議論する。特に金属元素の吸収端エネルギーの前後で入射 X 線のエネルギーを変化させ、分解生成物の収量に違いが生じるかどうかを重点的に調べる。また、X 線エネルギーを吸収端に合わせて模擬抗ガン剤分子の収量を増やすことにより、どこまで必要な線量を下げられるか等、低線量化に向けての基本的な問題点を抽出することを目指す。実験と並行して数値シミュレーション計算を行い、実験結果の解釈に役立てるとともに、上記の手法に基づく治療システムの設計や運転の最適化にこのシミュレーション手法を応用することの可能性も議論する。

3. 研究の方法

1) 注射針型陽子線励起単色 X 線源の高出力化

本研究では、抗ガン剤前駆物質中の重金属元素の X 線吸収端に合わせた 10 ~ 20 keV 程度の低エネルギー X 線を用いる必要がある。しかしこれらを体外から照射すると、患部に到達するまでに大きく減衰してしまい、また不必要な皮膚線量の増加をもたらす。よって体外からの X 線照射は不可能であり、上記の注射針型線源を患部に刺入して照射を行う必要がある。

一方、前駆物質の照射による放射線分解で発生した模擬抗ガン剤分子を機器分析手法によりオフラインで検出・同定するためには、単色 X 線の線量をできるだけ大きくする必要があり、そのために、まず注射針型陽子線励起単色 X 線源の強度の増強を試みた。

陽子線照射による単色 X 線発生用の金属標的として、当初ロジウム (Rh, KX 線エネルギー = 20.2 keV) を予定していたが非常に高価であるため、代わりにパラジウム (Pd, KX 線エネルギー = 21.2 keV) 及び銀 (Ag, KX 線エネルギー = 22.1 keV) を用いて実験を行った。太さ 18 ゲージの注射針 (外径 1.25 mm, 内径 0.82 mm) の内径をドリルで 1.1 mm に拡大し、そこに先端を 45°にカットした直径 1.00 mm の Ag, または Pd ロッドを挿入し、エポキシ系接着剤で真空封止を施した。ドリル挿入で膨らんだ部分を外側からサンドペーパーで研磨した。これにより、X 線窓として機能する針先端付近の壁の厚みを減らし、目的とする KX 線の透過率を増大させた。一方、比較用の低エネルギー X 線を発生するための標的としては、予定していたルテニウム (Ru, KX 線エネルギー = 19.2 keV) の代わりにモリブデン (Mo, KX 線エネルギー = 17.4 keV) を利用することとした。これら Pd, Ag, 及び Mo 標的を取り付けた注射針に東工大先導原子力研究所のタンデム型静電ペレトロン加速器からのエネルギー 2 ~ 3 MeV の陽子線を集束させて入射し、ビーム入射角度及びビーム焦点位置の最適化微調整を行った後、外部に放出される X 線のエネルギースペクトルを CdTe 半導体 X 線検出器 (XR-100CdTe, Amptek) で測定した。

一方、注射針内壁への衝突による損失を防いで陽子線を注射針先端の金属標的まで効率良く輸送し、X 線の強度と出力安定性を向上するための具体的方法を再検討した。このために、加速器から注射針先端までの陽子線の輸送・集束、及び金属標的からの特性 X 線の発生、注射針壁の透過、及び外部組織への線量付与までの全体について、モンテカルロシミュレーションコード Geant4 (GEometry ANd Tracking 4) による詳細なビーム光学的計算と陽子線・標的相互作用、及び二次電子を含む X 線光子・物質相互作用に関する計算を行った。これを加速器系の運転の最適化のための指標として用い、実際に標的まで陽子線を通して注射針の周囲の線量分布を測定した。人体の軟組織に近い密度を持つ有機液体シンチレーター (Ecoscinti XR, National Diagnostics) 中に注射針の先端部を浸し、電子増倍型超高感度 CCD カメラ (iXon3 DU897E-CS0,

BV type, Andor) を用いて X 線によるシンチレーターの発光像を測定することにより吸収線量の空間分布を評価した。

さらに、以上の開発と並行して、一次陽子線の供給源である横引出し型冷陰極 PIG 型水素負イオン源の出力向上を目指した開発作業を行った。イオン源内部の放電プラズマ発生部にはプラズマ閉じ込めのために磁場が印可されているが、発生した負イオンはこの磁場を横切って引き出されるため、引き出されたイオンはローレンツ力による偏向を受け、ビーム出力が低下してしまう。この問題を解決するために、イオンが引き出された直後に逆方向の磁場を与えてビームの偏向を元に戻す方法を考案した。イオン源本体直下の引き出し電極内にフェライト永久磁石と磁気回路から構成される軌道補正用小型二極磁石を設置して実験を行った。実験はイオン源テストベンチで行い、引き出し電圧を 20 kV にして pepper pot 法によりビームエミッタンスと偏向角を測定した。

2) 放射線分解実験用高強度単色 X 線源の製作

本研究で提案された治療法では、本来上記の注射針型 X 線源の使用が不可欠であるが、注射針型線源は一次陽子線を先端の金属標的に入射させるためのビーム調整に時間を要し、また内径が小さいため限られた一次陽子線の輝度では標的に届くビームの強度、したがって発生する単色 X 線の強度も限定されてしまう。また注射針の壁による X 線の減衰も無視できない。X 線強度が不足すると X 線による放射線分解生成物の発生量も減少し、検出や定量が困難になる。そのため、注射針型線源全体の設計変更や静電加速器及び陽子ビーム輸送・集束系の運転パラメーターの見直しを試みたが、結局予定の実験に必要な一次単色 X 線強度は得られなかった。さらに、もし大電流の陽子ビームが標的に到達した場合、構造上、針の先端を冷却するのは困難である。そこで予定していた注射針型 X 線源に代え、別途、より高出力の単色 X 線を発生できる装置系を構築し、今後の放射線分解実験に供することにした。具体的には、より高強度の一次陽子線を金属標的に照射し、かつ標的を効率的に冷却するため、新たに専用の真空容器をビームラインに設置し、その中心に金属標的を置き、そこに陽子線を直接照射するシンプルな構成に変更した。

X 線は 50 ミクロンのマイラー製真空窓を介して大気中に取り出した。また、金属標的と真空窓の設計を最適化して試料と金属標的をできるだけ近づけ、試料位置での X 線光子フルエンスがより高くなるようにした。さらに水溶液試料が受ける X 線の線量を試料内で空間的に一様化するため、試料の厚さは X 線の平均自由行程より十分小さく設定した。照射中の X 線のエネルギーと線量をモニターするため、試料を透過した X 線を Cd-Te 半導体 X 線検出器を用いて測定し、そのエネルギースペクトル及び絶対強度を得た。

3) 放射線分解生成物の収量の X 線エネルギー依存性

実験に最適な模擬抗ガン剤前駆物質を選択するにあたっては、単色 X 線の吸収材として働く金属元素の種類、それを含む有機化合物の化学的安定性と人体への安全性、水への可溶性等を考慮した。入射 X 線として金 (Au) の LX 線 (9.71 keV) を仮定し、この X 線による光電効果で効率的に内殻電離を起こす金属元素として亜鉛 (Zn, K 吸収端エネルギー = 9.66 keV) を採用した。これを含む無害で水溶性の模擬抗ガン剤前駆物質としてグルコン酸亜鉛 ($C_{12}H_{22}O_{14}Zn$) を選択した。この化合物に X 線を照射して発生する分解生成物を超高速液体クロマトグラフ (UPLC) で分析することを念頭に、その水溶液試料の調整を行った。一方、比較のために Zn の吸収端よりもわずかにエネルギーの低い KX 線を発生する銅 (Cu, KX 線エネルギー = 8.04 keV) の標的を用いた実験も行った。

予備実験として、まずグルコン酸亜鉛水溶液試料にコバルト 60 線源からの高線量のガンマ線を照射した後、本学技術部の装置で高速液体クロマトグラフィー分析を行った。これにより放射線分解生成物が測定可能かどうかを確認した。この結果を受け、Au 及び Cu 標的それぞれを用いて発生したエネルギーの異なる単色 X 線を用いて、同様にグルコン酸亜鉛水溶液試料を照射した。これらの照射後試料を同様に高速液体クロマトグラフで分析し、各分解生成物の収量の違いを調べた。試料を透過した X 線のエネルギースペクトル及び光子フルエンスの絶対強度から、試料の受ける吸収線量を評価した。

4. 研究成果

1) 注射針型陽子線励起単色 X 線源の高出力化

先端に Pd 標的を取り付けた注射針型 X 線源については、定量的な X 線収量測定には至らなかったが、測定された X 線エネルギースペクトル上で Pd の KX 線の発生を確認できた。注射針の材質であるステンレス鋼の成分 (鉄, クロム, ニッケル) の KX 線もわずかに観測されたが、これらの強度は一次陽子線の集束の度合いや入射角度に大きく依存することが分かった。一方, Ag 標的の場合は、放出された X 線の強度の角度分布やシンチレーター内の線量分布、及びその陽子ビームの入射条件に対する応答がモンテカルロシミュレーション計算コード Geant4 による計

算結果と良く一致した。よって、このシミュレーション手法は加速器を含むシステム全体の設計と運転の最適化に役立つことが分かった。

一方、陽子線励起単色 X 線の強度を増強するための PIG 負イオン源の出力向上について、実際に永久磁石を用いたビーム軌道補正用小型磁石を設計、製作し、イオン源テストベンチでビームの偏向角を測定したところ、プラズマ閉じ込め用磁場によるビームの偏向が打ち消されていることが確認できた。これにより一次陽子線強度の向上を通じて陽子線励起単色 X 線の強度を増強できる見通しが得られた。一方、引き出し電極にビームが衝突することで磁石の温度が上昇して磁場が減少することが判明し、引き出し電極の冷却の強化が必要であることが分かった。

2) 放射線分解実験用高強度単色 X 線源の製作

上記の入射一次陽子線強度の増強及び注射針型 X 線源の改良により一定の改善が見られたが、それでも実験に十分な一次単色 X 線強度が得られなかった。そこで、まず X 線発生用の金属標的をより KX 線発生断面積の高い原子番号が 30 程度までの比較的軽い元素に変更する方向で検討を行った。しかし化学的に安定かつ予算の範囲内で入手できる金属元素の単体や適当な化合物がなかったため、次に原子番号が 70~80 程度の化学的に安定な重金属元素の LX 線を用いることを検討した。その結果、標的として Au (LX 線エネルギー = 9.71 keV) を用いることとした。Au の厚い標的を陽子線で照射し、X 線エネルギースペクトルを測定したところ、主成分は Au の LX 線であり、十分な単色性を有することを確認できた。また、光子フルエンスの絶対強度を評価した結果、照射時間を 10 時間程度まで延長すれば必要な線量を達成できる見通しが得られた。また、X 線照射系の再検討を行い、標的と試料との距離をできるだけ短くする設計を行ったところ、線量率は数倍に上昇した。

3) 放射線分解生成物の収量の X 線エネルギー依存性

陽子線励起の Au-LX 線及び Cu-KX 線を個別にグルコン酸亜鉛水溶液に照射し、照射後試料の高速液体クロマトグラフィー分析を行ったところ、照射によりいずれもクロマトグラムに変化が見られ、グルコン酸亜鉛の一部が分解されていることが確認できた。さらにそれぞれの試料について入射 X 線スペクトルの違いを考慮して吸収線量の評価を行った。その結果、吸収線量が同じであっても、入射 X 線のエネルギーが Zn の K 吸収端 (9.66 keV) より低い場合 (Cu, 8.04 keV) と比べ、エネルギーが吸収端を超えた場合 (Au, 9.71 keV) では特定の分解生成物がより多く発生することを確認した。ただし、これらの分解生成物の同定はできなかった。

以上の結果より、体内に導入された無害の重元素含有前駆物質を原料として、エネルギーを最適化した低線量の陽子線励起単色 X 線を照射してガン細胞の内部で選択的に抗ガン剤を合成する低侵襲治療法が原理的に可能であることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Y. Hu, K. Kondo, Y. Mizushiro, Y. Oguri and H. Fukuda	4. 巻 26
2. 論文標題 Direct observation of dose distribution around a syringe-needle type proton-induced X-ray source using liquid scintillator and a CCD camera	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 International Journal of PIXE	6. 最初と最後の頁 53 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S0129083516500066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Hu, H. Fukuda and Y. Oguri	4. 巻 46
2. 論文標題 Evaluation of the X-ray distribution of a syringe-needle type proton-induced X-ray source by Geant4 simulation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 X-Ray Spectrometry	6. 最初と最後の頁 356 ~ 360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/xrs.2785	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Y. Hu, H. Fukuda and Y. Oguri
2. 発表標題 Evaluation of the X-ray distribution of a syringe-needle type proton-induced X-ray source by Geant4 simulation
3. 学会等名 European Conference on X-Ray Spectrometry (EXRS2016), 19-24 June 2016, Conference Centre Wallenberg, Gothenburg, Sweden (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

X線吸収端を用いた被ばく線量の少ないX線診断・治療技術の基礎研究
<http://www.nr.titech.ac.jp/~yoguri/research/research.html>
 小栗研究室 研究室紹介 #38
https://educ.titech.ac.jp/ee/news/2016_10/052795.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	羽倉 尚人 (Hagura Naoto) (00710419)	東京都市大学・理工学部・准教授 (32678)	