

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07660

研究課題名(和文)量子生命科学的アプローチによる金ナノ粒子の放射線増感効果の解明と最適化への挑戦

研究課題名(英文)Challenge to elucidate and optimize the radiation sensitizing effect of gold nanoparticles by quantum life science approach

研究代表者

橋本 孝之 (Hashimoto, Takayuki)

北海道大学・医学研究院・准教授

研究者番号：60400678

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：難治性がんの放射線治療成績向上を目的に金粒子等の体内の金属に対する放射線の影響に関する研究を行った。細胞微細構造内の金粒子を電子顕微鏡で観察する研究は胆振東部地震により超高圧電子顕微鏡が損傷し遅れが生じ、また体内投与可能な金ナノ粒子を用いた陽子線照射実験は、新型コロナウイルス感染の拡大で緊急事態宣言やまん延防止等重点措置が断続的に発出された影響で期間内に実施できなかった。体内金属と放射線との相互作用に関連して、金粒子の放射線増感効果の臨床応用の期待が大きい小児がんの陽子線治療と、ペースメーカー等の植込み型医療機器に対する陽子線と炭素線の影響を比較検討した内容についてそれぞれ論文化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性がんの放射線治療成績は未だ不十分で、金粒子等の放射線増感効果による治療成績向上が期待されている。本研究で予定していた細胞微細構造内金粒子の電子顕微鏡観察や、体内投与可能な金ナノ粒子を用いた陽子線照射は、胆振東部地震による装置故障や新型コロナウイルス感染拡大の影響で研究期間内に実施することができなかった。体内金属と放射線との相互作用に関連した研究として、小児がんに対する陽子線治療と、ペースメーカー等の植込み型医療機器に対する粒子線治療の影響を評価しそれぞれ論文化した。治療成績や安全性に関してまだエビデンスが十分でない領域の研究成果であり、一定の学術的・社会的意義があったと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Radiation effects on metals, such as gold nanoparticles, was investigated to improve the results of radiotherapy for intractable cancers. Observation of gold particles in cellular microstructure was delayed due to damage to an ultra-high voltage electron microscope caused by the great earthquake, and proton irradiation experiments using gold nanoparticles that can be administered into the body were not conducted during the period due to the intermittent issuance of a state of emergency declaration and priority measures to prevent spread of the COVID-19. In relation to the interaction between metals in the body and radiation, we published papers on proton therapy for pediatric cancer, in which the radiosensitizing effect of gold particles is expected to be clinically applicable, and on a comparative study of the effects of proton beams and carbon ion beams on implantable medical devices such as pacemakers, respectively.

研究分野：放射線治療学

キーワード：金ナノ粒子 放射線増感効果

## 1. 研究開始当初の背景

放射線治療において高精度 X 線治療や陽子線治療は線量分布が良好であり、これまで抗がん剤、分子標的薬、免疫療法の併用により一定の成果を上げてきた。しかし、膵癌等の難治性がんに対しては、腸管などの重要臓器との近接と、複雑な体内臓器・器官の動き等により、大線量投与が困難で治療成績は未だに不十分なため、さらなる成績向上を目指した革新的な集学的治療法の開発が求められている。近年発達してきた分子標的療法や免疫療法の併用では、がん側の遺伝子要素や免疫学的特性など、人為的制御が困難な要素により患者治療成績に差が出てしまう欠点がある。

研究代表者は 2014~2016 年に科学研究費補助金基盤研究一般 C「金ナノコロイド製剤を用いた難治性癌分子追跡陽子線治療法の開発」にて基礎研究を行い、金ナノ粒子が放射線感受性を高めることにいち早く着目し、金ナノ粒子は DNA 障害や細胞活性化低下を惹起する放射線増感効果に加えて、がん細胞の浸潤性を低下させるという新たな知見を得たが、研究の中で解析できた金ナノ粒子のサイズや細胞内での広がり方に関しては、ある一定条件の範囲内のみであり、実際の人での治療に利用する場合の最適条件などの詳細な結果を得るには至らなかった。しかし、モンテカルロシミュレーションにより、従来考えられてきた条件では、金粒子同士のナノレベルの相互作用にて理想的な増感作用を期待できなかったが、金ナノ粒子の細胞内のナノレベルの配置やサイズ最適化で放射線増感効果の向上が期待できるという画期的な発見に繋がった。このことから本研究では、新たに細胞内金ナノ粒子の鼓動を量子レベルで解析可能な電子顕微鏡での研究をテーマとする研究分担者と金ナノ粒子の科学的な生成を研究テーマとする研究分担者を迎え、研究を開始することとした。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は難治性がんの組織内に金ナノ粒子を投与する際の生体内の放射線増強反応機序を量子レベルで解明し、金ナノ粒子の配置やサイズを人為的に最適化するための新たな方法を、シミュレーションと化学的実験の両者にて研究することである。

また、人レベルでは、金ナノ粒子の分布や反応を予測し、それに応じた放射線の強度変調を行う、世界初の多変量強度変調放射線治療計画装置を実現するための研究を開始することでもあり、新たな集学的治療としての金ナノ粒子製剤を用いた難治性がんに対する放射線治療法を実現可能とし、日本が世界をリードしている粒子線治療装置と併せて、このナノ粒子製剤を用いた放射線療法が世界で普及すれば、日本のさらなる世界貢献・経済発展に大きく貢献できることが期待された。

## 3. 研究の方法

### (1) 金ナノ粒子による放射線増感効果のモンテカルロシミュレーション

低~高までのエネルギーの異なる X 線・陽子線の利用を想定し、Geant4 によるモンテカルロ法を用いたマイクロドシメトリシミュレーションを様々な金ナノ粒子の濃度や粒子径を用いて行い、結果を参照することで金ナノ粒子の放射線増感効果の差を明らかにする。また二次電子の飛程から放射線増感効果が及ぶ範囲を計算し、腫瘍細胞内で金ナノ粒子が核や細胞小器官などのどの部位に存在すれば、放射線増感効果を最大限に得るために効率的であるかを予測するための基礎データを収集する。

### (2) 電子顕微鏡を用いた量子力学的な視点からの光電効果の観察

これまで研究分担者らは金ナノ粒子にパルスレーザー照射することでアップコンバージョンし、X 線を放出するという現象を報告している。放射線の生体反応の最初の出来事である光電効果の影響を量子レベルで解明するため、種々の大きさの金ナノ粒子を用いて放射線照射による光電効果を電子顕微鏡を活用して「量子生命科学的」視点から新たな記述と検証を試みる。粒子径は研究分担者が自在に制御して合成可能である。

### (3) 金ナノ粒子の生成と蛍光 X 線 CT による体内の金粒子分布の可視化

濃度とサイズを変えた金ナノ粒子製剤を米澤らが化学的手法で作成し、これを加えた人体ファントムに様々な条件下で実際に X 線、陽子線を照射し、これらの蛍光 X 線 CT を撮影し、得られた蛍光 X 線の強度の差を画像化することで体内の金ナノ粒子分布を可視化するための基礎的研究を行う。1) のシミュレーション結果と蛍光 X 線 CT 画像との比較的検討で体内の線量増加作用の可視化に必要な濃度・金粒子サイズを解明する。

### (4) 金ナノ粒子の放射線増感効果を加えた線量分布計算可能な放射線治療計画装置開発

従来の電子密度による線量分布計算だけでなく、金ナノ粒子による放射線増感効果を加味して治療計画装置上に X 線・陽子線の線量分布図を反映し、実臨床での使用を可能にする次世代の X 線・陽子線治療計画装置の開発を目指す。それにより腫瘍に対する治療強度を高めること

が可能となる。また放射線増感効果により、実際に照射する線量が軽減できれば、周囲の正常組織の被ばく線量を低下させ、照射による有害事象発生確率を下げることで、放射線療法の安全性向上につながることを期待される。

北海道大学病院の X 線治療装置及び陽子線治療装置のガントリー搭載型コンビーム CT で人体模型を撮影し、得られた画像に対して、腫瘍や周囲正常組織に分布する金ナノ粒子の集積濃度情報を正確に反映させるためのアルゴリズムを新たに開発する。それにより、金ナノ粒子による線量増感予測効果を CT 画像に反映させる。

#### 4 . 研究成果

難治性がんの放射線治療成績向上を目的とする、体内の金属に対する放射線の影響に関する研究を行った。金粒子に関するナノテクノロジーで個々の細胞の遺伝子情報等の差異による放射線感受性の差を凌駕して、放射線治療の増感作用として活用する研究において、研究分担者である北海道大学工学研究院の柴山らと進める予定であった、細胞微細構造の電子顕微鏡による観察は、2018 年 9 月の胆振東部地震の影響により、超高压電子顕微鏡の除振台が損傷していたが、2019 年度内に復旧済みである。またもう一名の研究分担者である北海道大学工学研究院の米澤らとは、体内投与可能な金ナノ粒子の化学的製造に関して、必要な物品の購入を行い、研究に着手済である。しかしながら 2020 年春頃からの新型コロナウイルス感染の拡大を受け、全国もしくは一部地域に緊急事態宣言やまん延防止等重点措置が断続的に発出され、照射実験実施の日程調整に難航した状況が継続していた。感染状況が改善しだいなるべく早期に実験を行うべく、研究実施期間について 1 年間の延長申請を行い承認されていたが、期間内には実験を実施するめどが立たなかった。放射線関連の国内外の学会・研究会は新型コロナウイルス感染防止の観点から現地参加は困難であるが、オンラインで参加し、最新の金ナノ粒子の放射線増感効果に関する研究発表について引き続き情報収集を行った。また将来的に金ナノ粒子の放射線増感効果の臨床応用の期待が大きい、小児がんの陽子線治療に関する発表を日本小児血液・がん学会学術集会や Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG) Conference 等で行ない、日本小児血液・がん学会雑誌や Journal of Radiation Research 誌に受理された。さらに金ナノ粒子と放射線との相互作用に関連して、ペースメーカー等の植込み型医療機器に対する粒子線治療の影響評価において、陽子線と炭素線と比較検討した内容について論文化を行い、Japanese Journal of Radiology 誌に受理された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takayuki Hashimoto, Shinichi Shimizu, Seishin Takao, Shunsuke Terasaka, Akihiro Iguchi, Hiroyuki Kobayashi, Takashi Mori, Takaaki Yoshimura, Yuto Matsuo, Masaya Tamura, Taeko Matsuura, Yoichi M. Ito, Rikiya Onimaru, Hiroki Shirato	4. 巻 60(4)
2. 論文標題 Clinical experience of craniospinal intensity-modulated spot-scanning proton therapy using large fields for central nervous system medulloblastomas and germ cell tumors in children, adolescents, and young adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 527-537
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrz022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hashimoto Takayuki, Demizu Yusuke, Numajiri Haruko, Isobe Tomonori, Fukuda Shigekazu, Wakatsuki Masaru, Yamashita Haruo, Murayama Shigeyuki, Takamatsu Shigeyuki, Katoh Hiroyuki, Murata Kazutoshi, Kohno Ryosuke, Arimura Takeshi, Matsuura Taeko, Ito Yoichi M., Japan Radiological Society multi-institutional study group	4. 巻 15 Nov 2021
2. 論文標題 Particle therapy using protons or carbon ions for cancer patients with cardiac implantable electronic devices (CIED): a retrospective multi-institutional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11604-021-01218-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 橋本孝之, 森 崇, 西岡健太郎, 打浪雄介, 安田耕一, 木下留美子, 田口大志, 加藤徳雄, 清水伸一, 青山英史	4. 巻 58(2)
2. 論文標題 小児がんに対する陽子線再照射	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 89-93
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Hashimoto Takayuki	4. 巻 19 Feb 2022
2. 論文標題 In reply to "Comment on "Particle therapy using protons or carbon ions for cancer patients with cardiac implantable electronic devices (CIED): a retrospective multi-institutional study" "	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-022-01253-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Takayuki Hashimoto, Takashi Mori, Seishin Takao, Yuto Matsuo, Masaya Tamura, Taeko Matsuura, Rikiya Onimaru, Hiroki Shirato, Shinichi Shimizu, Hidefumi Aoyama
2. 発表標題 Dose-volume statistics comparison of pediatric intensity-modulated proton therapy sparing the inner ear and parotid and X-ray therapy for whole brain
3. 学会等名 PTCOG (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本 孝之
2. 発表標題 北海道の小児がん陽子線治療の現状
3. 学会等名 第63 回日本小児血液・がん学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本 孝之
2. 発表標題 小児科領域の進歩 小児脳神経腫瘍の放射線療法
3. 学会等名 WOW! 051 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	米澤 徹  (Yonezawa Tetsu)  (90284538)	北海道大学・工学研究院・教授   (10101)	
研究 分担者	柴山 環樹  (Sibayama Tamaki)  (10241564)	北海道大学・工学研究院・教授   (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------