

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17267

研究課題名(和文)還元型CoQ10を用いた中枢神経細胞損傷の防護を目指した新規放射線療法の開発

研究課題名(英文)Development of heart radioprotection with reduced coenzyme Q10

研究代表者

清水 康之(Yasuyuki, Shimizu)

神戸大学・医学部附属病院・特命技術員

研究者番号：80824234

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：難治性の悪性腫瘍の一つである悪性神経膠腫の治療成績の改善は急務である。手術による完全な切除が困難な場合は、放射線治療を組み合わせることにより根治性や長期の生存への期待がさらに高まる。一方で放射線の正常組織への有害反応によりQOLの低下や、時として十分な線量が処方できないことがある。そのため腫瘍への放射線の治療効果を落とさずに、正常組織のみを防護する方法の開発が求められている。本研究においては当研究室で腸管に対する放射線防護効果が確認された還元型CoQ10が中枢神経においても放射線防護効果を発揮できるか否かを検証する事が目的である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性神経膠腫には、MGMT やIDH1 などの分子病理的な予後不良因子に解析も発展しつつあるが、有害反応軽減への取組みは世界的にも稀有である。イメージング質量分による解析はこれまで未知で視覚する事が困難であった放射線照射による脳中のコエンザイムQ10の酸化還元変化反応が実証できれば、放射線治療を受ける患者に有害反応のみを低減した新規治療戦略を提案できると考えた。

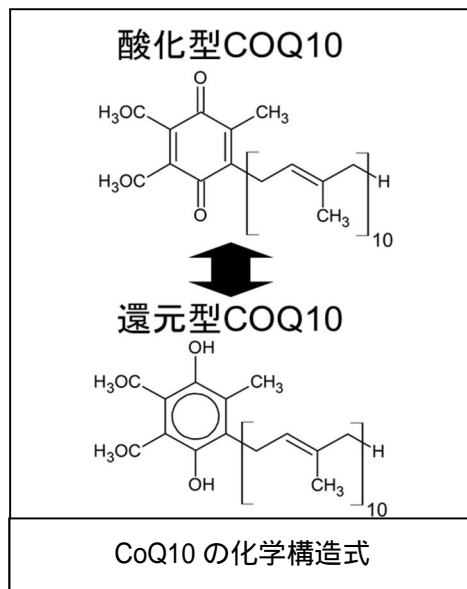
研究成果の概要(英文)：There is an urgent need to improve the treatment outcome of malignant glioma, one of the most intractable malignant tumors. In cases where complete surgical resection is difficult, the combination of radiation therapy further increases the expectation for curative and long-term survival. On the other hand, adverse reactions of radiation to normal tissues may result in decreased quality of life, and sometimes, sufficient doses cannot be prescribed. Therefore, there is a need to develop a method to protect only normal tissues without degrading the therapeutic effect of radiation on tumors. In the present study, we aimed to verify whether reduced CoQ10, which has been shown to have radioprotective effects on the intestinal tract in our laboratory, can also exert radioprotective effects on the central nervous system.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療 放射線防護 還元型CoQ10 質量分析 脳

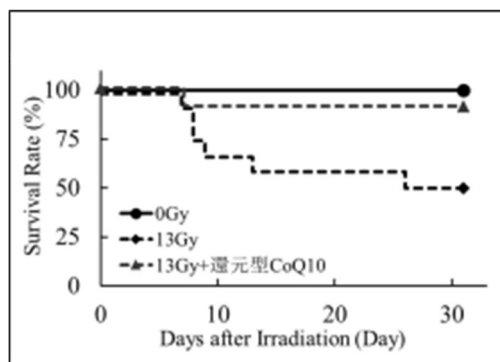
1. 研究開始当初の背景

悪性神経膠腫 (Glioblastoma) は、若年者にも発症する最も難治性の悪性腫瘍の一つであり、その治療成績の改善は急務である。外科治療では術後の機能障害を減らす目的で切除範囲をより縮小する手術法に変わりつつあり、放射線治療に根治性への期待がさらに高まっている。切除が困難な症例では、テモダール、アバスタチン、ギリアデルなど放射線治療との併用が広く適用されつつあるが、その場合には正常組織ダメージも当然強くなる。そのため、近年の IMRT や定位放射線治療などの優れた線量集中性の治療方法を用いても、大きな脳腫瘍では、重要領域の線量を十分に下げることが困難である。腫瘍への放射線療法の治療の効果を落とさずに、正常組織のみを防護する方法はとして放射線防護剤に着目した。そこで我々は、放射線防護作用を有する物質を探索してきた。その発見の一つに、生体内にあらゆる臓器にユビキタスに存在し、抗酸化作用を有するコエンザイム Q10 がある。コエンザイム Q10 は酸化型と還元型があり生体内で相互に変換される。これまで心臓病などに疾患に対して広く使用されてきたのは酸化型だが、抗酸化作用が強いのは還元型であり、我々は還元型コエンザイム Q10 の大量生産技術に成功した企業と放射線防護作用に関して共同研究を続けてきた。内因性のコエンザイム Q10 は主として還元型で、ストレス等の体内で発生する活性酸素の消去がその役割の一つであるが、放射線治療等の強い外的物理刺激に対しては、その内因性コエンザイム Q10 のみでは十分な放射線防護作用を発揮することは困難である。そこでサプリメントとして継続的に補充し、正常組織のみにコエンザイム Q10 の含有量を増やせば、悪性腫瘍に対する抗腫瘍効果を損なうことなく正常組織のみに防護作用を発揮させることが可能ではないかと考えた。



2. 研究の目的

我々の先行研究の中で、還元型コエンザイム Q10 の消化管における放射線防護効果を発見し米国放射線腫瘍学会 (ASTRO) 等でも発表してきたが、さらに、投与方法として還元型コエンザイム Q10 を単発的に投与するよりも、サプリメントとして継続的に投与した群により放射線防護効果が高いことを見出した。本研究の目的は、還元型 CoQ10 を高濃度で継続投与することにより、生じる放射線防護効果が、BBB のある中枢神経でも発揮できるか否かを検証する事である。我々の還元型 CoQ10 の腸管に対する放射線防護効果の発見を契機に、これまで有効な放射線防護方法がないとされてきた脳においても還元型 CoQ10 の効果が同様に証明されれば、画期的な治療法になるのではないかとという発想にたどり着いた。CoQ10 が BBB を通過するか否かに関しては定かではなかったが質量分析とイメージングを同時に行える手法である Nano-Pardi MS の技術を用いることで脳に移行することが報告された。これらの2つの先駆的な研究成果を融合し、これまで未知で視覚する事が困難であった放射線照射による脳中の CoQ10 の酸化還元変化反応が実証することで、放射線治療を受ける患者に有害反応のみを低減した新規治療戦略を提案することが目的である。

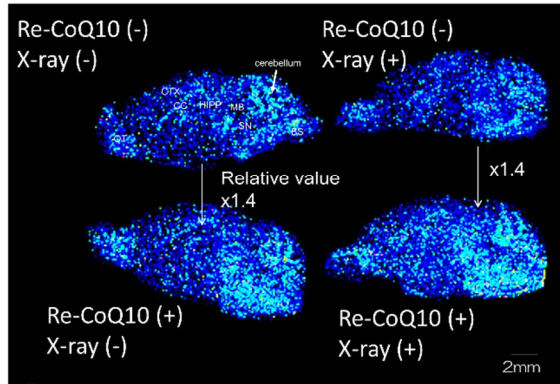


3. 研究の方法

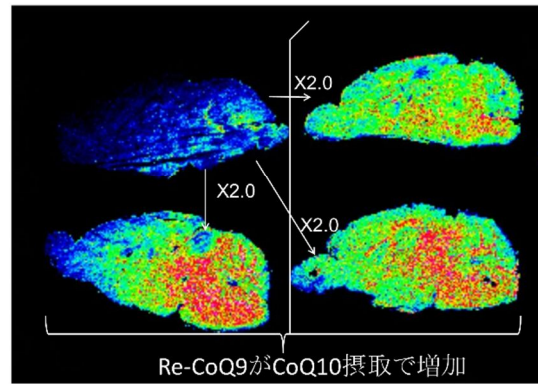
還元型 CoQ10 を 1% 含有したペレットを 10 日間、雄の C57BL/6J マウスに継続的に投与した。体を鉛で遮蔽し、8 Gy を頭部に限局し X 線照射装置で照射した。マウスは照射 6 時間後麻酔下で安楽死させ脳を摘出し直ちに凍結させた。脳はその後薄切し質量分析イメージングによって局在を視覚的に分析した。

4. 研究成果

Re-CoQ10 (m/z 865.7)



Re-CoQ9 (m/z 797.6)



照射群とコントロール群では、還元型 CoQ10 の局在に差はなく、いずれも脳幹を中心とした部位に局在が確認できた。また相対的な量においては、還元型 CoQ10 は照射群において 1.4 倍増加していた。一方でマウスにおいて CoQ10 のではなくマウスにおいて CoQ9 のかわりに生合成される還元型 CoQ9 の濃度は放射線照射または還元型 CoQ10 の投与によっていずれにおいても濃度が上昇した。この結果から還元型 CoQ は細胞が放射線によって生成が更新されの防護作用の一端を担っている可能性が示唆された。また、脳幹は放射線治療時において優先して防護すべき部位であり、CoQ10 が有用な防護剤となる可能性も示された。今後はさらなる解析が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 清水康之 犬伏祥子 平修 佐々木良平
2. 発表標題 コエンザイムQ10摂取マウスの放射線防護の可能性
3. 学会等名 第67回質量分析総合討論会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------