

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08003

研究課題名（和文）高い抗腫瘍効果と副作用軽減を同時に目指す新規放射線治療法

研究課題名（英文）Advancing Radiomodulator-Enhanced Radiation Therapy for Superior Tumor Control and Reduced Late Toxicity

研究代表者

長澤 慎介（Nagasawa, Shinsuke）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：80835025

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）：5-ALAは臨床的に問題なく使用可能な濃度でin vitro/in vivo共に正常組織に対する放射線防護能およびがん組織に対する放射線増感作用を有するという極めて理想的な性質を持つ可能性が示された。5-ALAは経口にて服薬が可能な薬剤であり静脈注射等に比べ人体への侵襲が極めて小さいことが特徴で、放射線治療と併用することで高い抗腫瘍効果が得られ、かつ少ない副作用で済む放射線治療を達成できる道が開けた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで達成されなかった放射線防護能と放射線増感能の両方を有する放射線増感剤の開発という意味だけに留まらず、放射線治療の効果を高めると同時に放射線有害事象を減らせるという意味で、放射線治療の適応疾患と適応年齢（特に小児）を大きく広げる可能性という臨床的に大きなimpactをもたらす可能性を有する。

研究成果の概要（英文）：It has been demonstrated that 5-ALA possesses extremely ideal properties, having the ability to protect normal tissues from radiation and sensitize cancer tissues to radiation at clinically safe concentrations, both in vitro and in vivo. 5-ALA is a medication that can be taken orally, and it is characterized by its minimal invasiveness to the human body compared to intravenous injections. The combination of 5-ALA with radiation therapy promises the possibility of achieving high anti-tumor effects and radiation therapy with minimal side effects.

研究分野：放射線治療学

キーワード：放射線防護剤 放射線増感剤 放射線治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年のがん治療の発展と相関し、放射線治療後のがん患者の生命予後は延びて長期生存を見込めるようになりつつある。その反面、生命予後の延長に伴い放射線治療の晩期副作用（組織の壊死や二次発癌）は無視できないものとなっている。特に生命予後の長い小児・若年者においてはその晩期副作用の影響が著しい。

晩期副作用を低減させるために現状では照射される放射線量を減らす他ないが、照射線量を減らすと腫瘍制御率が低下するというジレンマがある。

そのため放射線増感剤および放射線防護剤を用いて、がん組織へより多くのダメージ、かつ正常組織へより少ないダメージとなるような新しい放射線治療法の開発が必要である。

2. 研究の目的

本研究では放射線治療において“正常細胞を防護”かつ“腫瘍細胞を増感”することを化学的・生物学的方法を用いて細胞レベルで達成することを目的とした。

放射線増感剤のこれまでの開発には積極的に正常細胞を保護するという視点はなかった。一方、放射線防護剤は正常細胞と同時にがん細胞の放射線感受性も下げるものであった。

この研究の遂行は、これまで達成されなかった放射線防護能と放射線増感能の両方を有する放射線増感剤の開発という意味だけに留まらず、放射線治療の適応疾患と適応年齢（特に小児）を大きく広げる可能性という臨床的に大きな impact をもたらす可能性を有する。

3. 研究の方法

5-ALA 存在下における、マウス正常組織とがん組織の放射線防護 / 増感効果および細胞生理状態について解析した。

正常組織については 5-ALA 存在下の皮膚組織に対する安全性と脳血管に対する放射線防護効果などを評価した。細胞実験においては 5-ALA 存在下の正常細胞および腫瘍細胞の生存率の違いなどを評価した。

4. 研究の成果

以下の通り、5-ALA は in vitro/in vivo 共に正常組織に対する放射線防護能およびがん組織に対する放射線増感作用を有するという極めて理想的な性質を持つ可能性が示された。

Fig1 に示したように、5-ALA 併用時のがん細胞では生存率が低下し、正常細胞では生存率が向上していることが分かる。5-ALA の濃度は別目的で臨床的に通常用いられる濃度に相当し、5-ALA の放射線増感/防護剤として臨床応用において問題ないことが分かる。

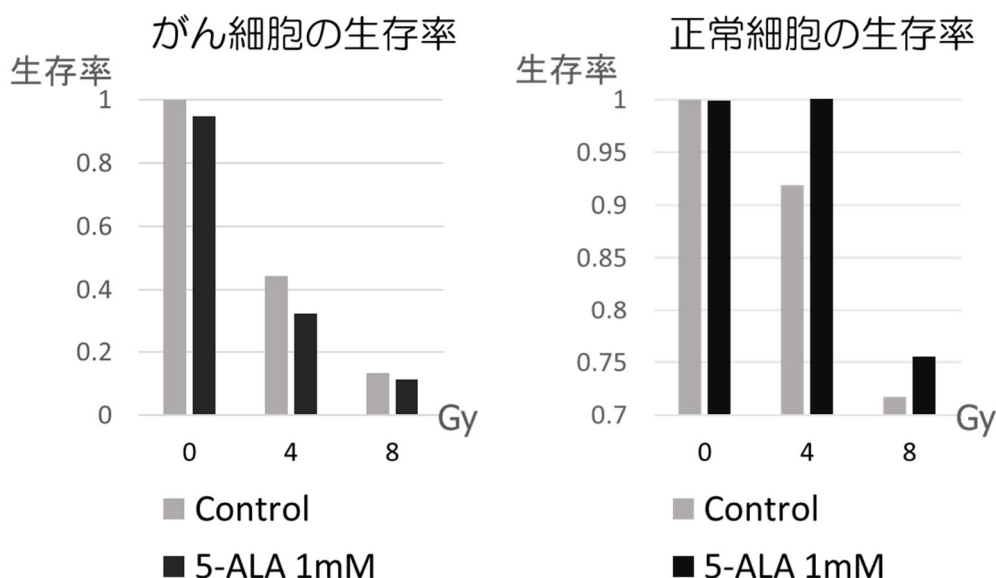


Fig1 5-ALA 併用時の照射線量別の細胞生存率評価

5-ALA は放射線照射併用時に、がん細胞において生存率低下、正常細胞において生存率向上を示した

Fig2 では発生した活性酸素の蛍光強度の評価では、5-ALA を併用した場合の活性酸素量の発生が正常細胞に比べがん細胞で多いことを示した。

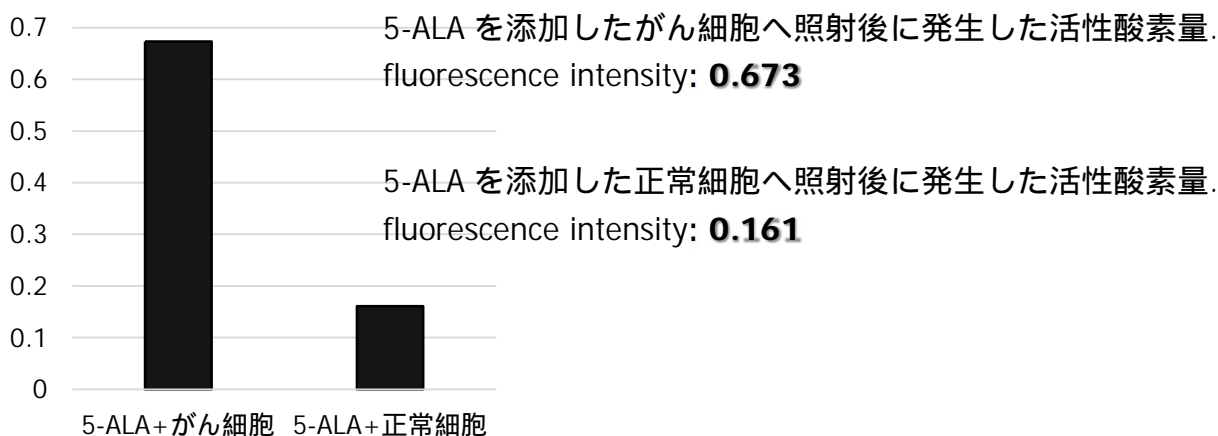


Fig2 5-ALA 併用時の照射後活性酸素発生量について、がん/正常細胞の比較
5-ALA は放射線照射併用時に、正常細胞に比べがん細胞において活性酸素発生量が多い

Fig3 では、皮膚組織において放射線照射単独群に比べ 5-ALA 濃度に依存せず皮膚障害の増悪が認められないことを示した。

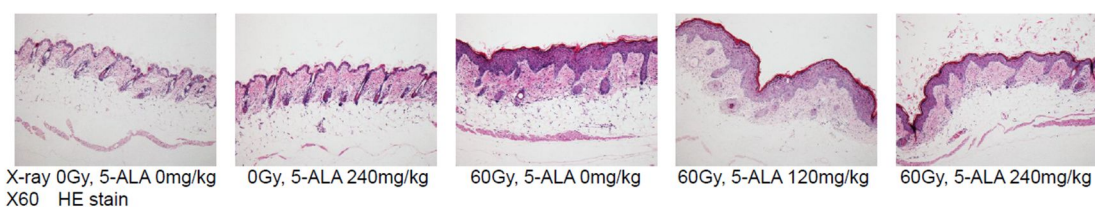


Fig3 5-ALA 非併用時/併用時におけるマウス皮膚の照射後皮膚の病理組織
5-ALA はその濃度に関わらず放射線照射併用時に正常組織の障害を増悪させず安全に用いることが可能

Fig4 について、各脳組織における 5-ALA 併用時の正常血管保護効果について示した。60Gy 照射時において、5-ALA 併用時は脳血管が保護される傾向にあることが分かる。

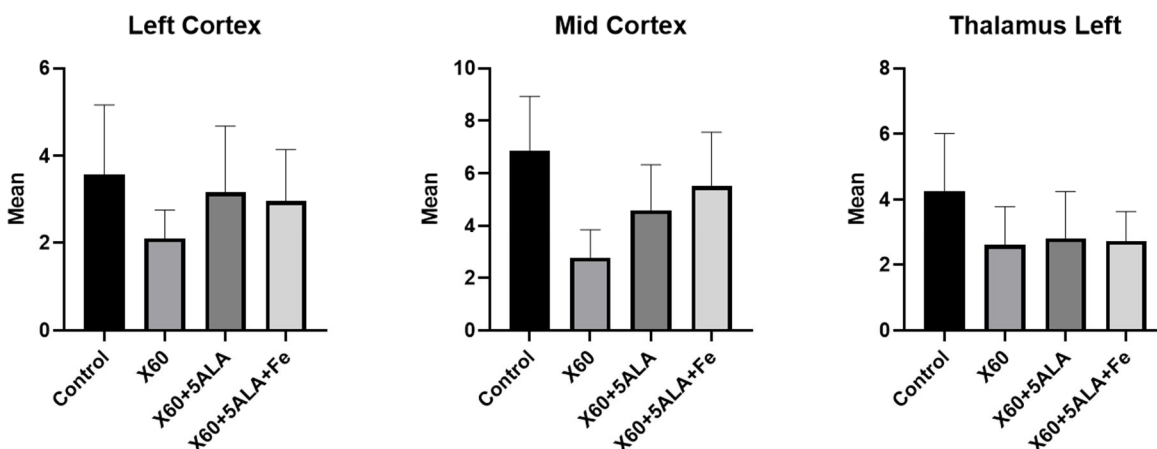


Fig4 5-ALA 非併用時/併用時における各脳組織血管の照射後残存血管床の評価
5-ALA は放射線照射併用時に、正常脳血管を保護するように機能する

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 2件）

1. 著者名 Nagasawa Shinsuke, Takahashi Junko, Suzuki Gen, Hideya Yamazaki, Yamada Kei	4. 巻 22
2. 論文標題 Why Concurrent CDDP and Radiotherapy Has Synergistic Antitumor Effects: A Review of In Vitro Experimental and Clinical-Based Studies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3140 ~ 3140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22063140	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 Takahashi Junko, Nagasawa Shinsuke	4. 巻 21
2. 論文標題 Immunostimulatory Effects of Radiotherapy for Local and Systemic Control of Melanoma: A Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9324 ~ 9324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21239324	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0件

〔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	高橋 淳子 (Takahashi Junko) (80415702)	早稲田大学・理工学術院（情報生産システム研究科・センター）・教授（任期付） (32689)	

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