

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08306

研究課題名(和文) 膵癌に対する過酸化水素局注による放射線増感作用の検討：新規治療法の確立を目指して

研究課題名(英文) Evaluation of hydrogen peroxide as radiation sensitizer for pancreatic cancer

研究代表者

岩下 拓司 (Iwashita, Takuji)

岐阜大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60467206

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)：理想的な治療プロトコル解明のために、膵癌マウスモデルを作成し、H₂O₂の投与回数と腫瘍成長曲線の関係から投与回数の治療効果に与える影響を検討した。ヒト膵癌細胞(MIAPaCa2)をヌードマウスの右下腿に移植し膵癌マウスモデルを作成し、放射線照射(5Gy×3日：total 15Gy)と0.5% H₂O₂薬液を局注し腫瘍ボリュームを評価したが、一定の効果を確認するも、放射線照射のみと比較し有意な差を示さなかった。そのために、H₂O₂薬液局注と放射線照射のタイミングについて、動的核変極-MRIを用いてレドックス代謝の観点から現在検討を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は非常に予後の悪い癌腫とされており、現在の治療法では根治・制御が難しい。そこで、放射線療法の効果改善を目標として、過酸化水素を腫瘍内に局注することによる放射線治療増感効果を期待し、その治療プロトコルについて検討を行っている。腫瘍ボリュームの評価では、過酸化水素局注により一定の増感効果を示すとどまった。より理想的な局注タイミングを検討するために、局注後早期に腫瘍の活性を評価できる動的核変極MRIを用いた代謝評価による検討を継続している。

研究成果の概要(英文)：To refine the optimal treatment protocol, we developed a mouse model of pancreatic cancer by transplanting human pancreatic cancer cells (MIAPaCa2) into the right hind limb of nude mice. We then investigated the impact of varying frequencies of intratumoral hydrogen peroxide (H₂O₂) injections on radiation therapy efficacy, based on the relationship between injection frequency and tumor growth curves. Tumor volume was evaluated following irradiation (5 Gy x 3 days, total 15 Gy) and local injection of 0.5% H₂O₂ solution. Preliminary results suggest a potential positive effect of H₂O₂ injection, warranting further investigation. Currently, we are employing dynamic nuclear magnetic resonance imaging to examine the optimal timing of H₂O₂ injection and irradiation concerning redox metabolism.

研究分野：消化器内科

キーワード：膵癌 放射線治療 増感剤 過酸化水素 動的核変極MRI レドックス代謝

1. 研究開始当初の背景

膵癌は非常に予後の悪い癌腫であり、現在の治療法では膵癌の根治・制御は難しい。膵癌の予後が悪い原因として、診断時には遠隔転移や局所浸潤を認め根治的外科治療が困難なことが挙げられる。そのような症例では、化学療法が施行されているが、依然としてその有効性は限定的であり、化学放射線療法では標準的なレジメンも確立されていない。切除不能進行膵癌に対してより効果が高い治療方法の確立が必要である。

一般的に腫瘍が放射線療法に対して抵抗性を示す原因として、腫瘍内の酸素分圧の低下（低酸素細胞の存在）と抗酸化酵素の存在が挙げられる。低酸素細胞に対する放射線治療の増感作用を期待し感受性の改善が試みられたが有効性を示すには至っていない。放射線治療における増感剤として過酸化水素（ H_2O_2 ）投与の有用性が報告されており、進行膵癌に対しても H_2O_2 と放射線化学療法を併用することにより治療効果が改善する可能性がある。

2. 研究の目的

H_2O_2 は腫瘍に暴露することにより腫瘍内のカタラーゼとの反応により O_2 を発生させ酸素分圧を上昇させるとともに、 H_2O_2 が抗酸化酵素であるペルオキシダーゼを失活させ、さらに Fenton 反応を介して活性酸素種であるヒドロキシラジカルを発生させることにより放射線治療に増感的に作用するとされている。我々は 0.5% H_2O_2 を含む薬液の生物学的影響についてマウスモデルを使用し様々な放射線照射方法と H_2O_2 薬液の注入の有無で有効性の検討を行い、 H_2O_2 を腫瘍内局注することによる放射線増感作用を確認した（Cancer Sci. 2017; 108: 1787-92.）。本研究では放射線照射と H_2O_2 局注の回数やタイミングについて、抗腫瘍効果をより高く示す理想的なプロトコールについて検討する。

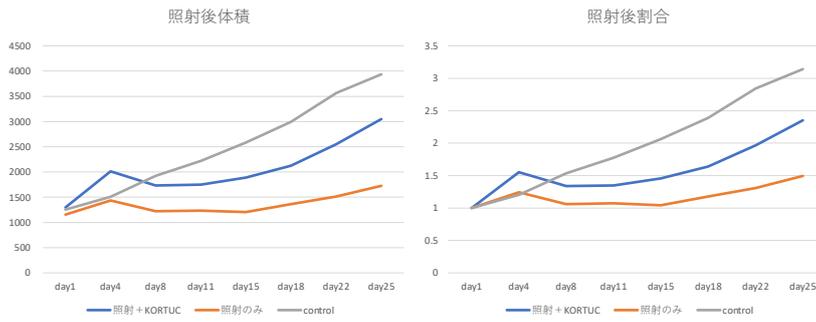
3. 研究の方法

ヒト膵癌細胞（腫瘍の低酸素状態が中等度とされている MIAPaCa2 を利用する）をヌードマウスの右下腿に移植し膵癌マウスモデルを作成する。放射線照射（一回 5Gy）と 3% H_2O_2 0.5 ml と 1% ヒアルロン酸 2.5ml の混合液 0.5ml を腫瘍の中心部に直視下局注により薬剤投与の回数・タイミングを複数の組み合わせで検討した。その後、1ヶ月間観察を行い腫瘍の成長曲線から治療効果を判定し、理想的な投与回数について検討を行った。さらに、理想的な組み合わせを発見するのに難渋するようであれば、動的核変極（Dynamic Nuclear Polarization: DNP）-MRI を用いてレドックス代謝を評価し、その代謝の活性から腫瘍の活動性・治療効果を予測し、より短期間で治療効果を評価した。

4. 研究成果

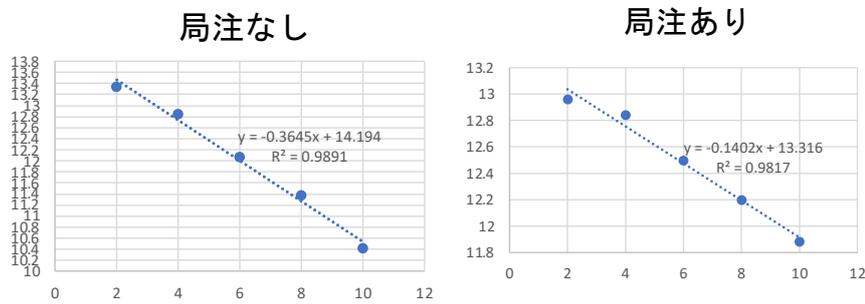
放射線照射と H_2O_2 局注のタイミングについて、薬液局注なしも含めて複数の組み合わせを試みたが、有意に H_2O_2 局注の上乗せ効果を示す結果を得ることが困難であった。下記の図に、Control、放射線照射 3 Gy x 3 日間のみ、放射線照射 3 Gy x 3 日間とそれぞれの照射直前に H_2O_2 薬剤局注の 3 群の腫瘍体積の増加率を示す。

図 1 : 腫瘍体積の増加率の変化



そのために、より短期間で抗腫瘍効果の判定が可能な、動的核変極 (Dynamic Nuclear Polarization: DNP) -MRI を用いてレドックス代謝を評価した。

図 : 放射線照射 5 Gy の直前に H₂O₂ 薬剤局注なし・局注なしのレドックスの減衰



H₂O₂局注により減衰率は低下しており、腫瘍活性は低下していることが推測される。今後は、理想的なプロトコールについて、より早期に効果判定可能な DNP-MRI を用いた評価を行っていく。

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 1件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Tezuka Ryuichi, Iwashita Takuji, Uemura Shinya, Senju Akihiko, Yoshida Kensaku, Maruta Akinori, Iwata Keisuke, Shimizu Masahito | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 The efficacy and safety of modified FOLFIRINOX for unresectable advanced pancreatic cancer in elderly versus young patients: A multicenter retrospective cohort study | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Pancreatology | 6. 最初と最後の頁 1134 ~ 1140 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pan.2022.11.005 | 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 Shirakami Y, Iwashita T, Uemura S, Imai H, Murase K, Shimizu M. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Micro-RNA Analysis of Pancreatic Cyst Fluid for Diagnosing Malignant Transformation of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm by Comparing Intraductal Papillary Mucinous Adenoma and Carcinoma | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J Clin Med | 6. 最初と最後の頁 2249 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm10112249. | 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 | 兵藤 文紀 (Hyodo Fuminori) (10380693) | 岐阜大学・大学院医学系研究科・教授 (13701) | |
| 研究分担者 | 岩崎 遼太 (Iwasaki Ryota) (20782139) | 岐阜大学・応用生物科学部・助教 (13701) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 | 松尾 政之 (Matsuo Masayuki) (40377669) | 岐阜大学・大学院医学系研究科・教授 (13701) | |
| 研究分担者 | 森 崇 (Mori Takashi) (40402218) | 岐阜大学・応用生物科学部・教授 (13701) | |
| 研究分担者 | 富田 弘之 (Tomita Hiroyuki) (50509510) | 岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授 (13701) | |

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 |
|---------|---------|
| | |