

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461916

研究課題名(和文)腫瘍内で過酸化水素を徐放する新規放射線増感剤の開発に関する実験的研究

研究課題名(英文)Development of a novel enzyme-targeting radiosensitizer (New KORTUC) using a gelatin-based hydrogel instead of a sodium hyaluronate

研究代表者

小川 恭弘 (OGAWA, YASUHIRO)

高知大学・その他の部局等・名誉教授

研究者番号：90152397

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：癌放射線治療の領域において、従来から放射線の効果を高める放射線増感剤の開発が行なわれてきたが、現在のところ臨床使用可能な増感剤は未だ完成していない。現在、デンマークでニモラゾールの臨床使用が認められているが、その効果は限定的である。従来、増感剤として酸素の代わりにラジカルを固定する電子親和性の高いゾール系化合物が開発されてきたが、効果を高めるためには酸素以外に、抗酸化酵素を不活性化するという視点が重要である。このためには過酸化水素を用いることが必要であり、その効果を持続させるために従来のKORTUCのヒアルロン酸のほかにハイドロゲルを用いることが必要となりその有効性を実験的に明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We recently developed KORTUC as a strategy to increase intratumoral oxygen concentrations and degrade antioxidant enzymes such as peroxidase and catalase. We then developed KORTUC II, which uses sodium hyaluronate containing hydrogen peroxide as a radiosensitizer. KORTUC II requires twice-weekly administration to sustain its effects, but decreasing the frequency of radiosensitizer injections to once-weekly would reduce the burden on the patients and the physicians. The goal of this study was thus to develop a new formulation of KORTUC (New KORTUC) that only requires once-weekly administration. We performed experimental studies using a mouse tumor model and biodegradable hydrogel. Tumor growth rate was slowest in the hydrogel groups. These data suggest that hydrogel could represent a useful adjunct as a long-acting radiosensitizer in place of sodium hyaluronate. Use of this new formulation allows radiosensitizer injections to be performed once-weekly with good effect.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線増感剤 KORTUC 過酸化水素 ヒアルロン酸 ハイドロゲル 架橋ゼラチン 腫瘍低酸素 放射線抵抗性

1. 研究開始当初の背景

放射線増感剤の開発は遅々として進展せず、未だに、約 40 年前のミソナゾール開発に端を発する、イミダゾール化合物の分子設計の修飾などによって、新規放射線増感剤と称する研究を漫然と継続している向きもある。実際、デンマークでは最近、イミダゾール化合物の一種であるニモラゾールが認可されたという情報もあり、そういった点においても、放射線増感剤の開発研究は明らかに遅れている。放射線によって癌細胞内に産生されるラジカルを酸素の代わりに固定するというイミダゾール化合物の研究には、すでに限界があり、別の視点が必要なことは明らかであった。

2. 研究の目的

従来から、がん細胞には、正常組織の 10 倍以上の抗酸化酵素ペルオキシダーゼが含まれているとされ、これを失活させることがラジカルを固定する酸素の供給とともに重要である。ペルオキシダーゼを失活させると同時に酸素を発生する物質は、過酸化水素しかなく、その点、これを応用した放射線増感剤 KORTUC の効果は、画期的なものであると認められつつある。高知大学で開発された KORTUC は、同大学では、倫理委員会の承認のもと、乳癌症例を主体に、すでに 200 例に対して行われ、良好な抗腫瘍効果が示されている。この KORTUC は、高知大学以外にも、大阪医科大学で約 60 例、東京放射線クリニックや長崎県島原病院でも各 70 例以上行われており、その他、札幌医科大学や順天堂大学、慈恵医科大学、島根大学、京都府立医科大学、九州大学等、近年、KORTUC を施行する大学病院・基幹病院は急速に増加しつつある。KORTUC のほかにも、放射線増感剤の研究は、より強化すべき課題であると思われる。

このようなわが国の増感放射線療法研究の現状は、米国の放射線腫瘍学会 (ASTRO) や欧州の放射線腫瘍学会 (ESTRO) においてもほぼ同様であり、世界的にみても増感放射線療法ないし放射線増感剤の研究は遅れているというか進歩がないことが明らかである。すなわち、わが国でも世界でも、近い将来、製剤化されて使えそうな増感放射線療法ないし放射線増感剤は、KORTUC 以外には存在しない可能性が非常に高い。

KORTUC では、週に 2 回の割合で増感剤を腫瘍局所に注入する必要があり、患者さんならびに医師等の負担を軽減するために週に 1 回の注入で効果を維持できる徐放性の増感剤を開発することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

C3H/He マウスの右下肢に移植した SCCVII 腫瘍を用いて実験を行った。KORTUC の効果を

持続させるために従来のヒアルロン酸の代わりに架橋ゼラチンであるハイドロゲルを用いた。種々の剤形のハイドロゲルに過酸化水素を含浸して、マウスの右下肢に対する電子線照射との併用において、その放射線増感効果について検討した。

4. 研究成果

癌放射線治療の領域において、従来から放射線の効果を高める放射線増感剤の開発が行なわれてきたが、現在のところ臨床使用可能な増感剤は未だ完成していない。現在、デンマークでニモラゾールの臨床使用が認められているが、その効果は限定的である。従来、増感剤として酸素の代わりにラジカルを固定する電子親和性の高いゾール系化合物が開発されてきたが、効果を高めるためには酸素以外に、抗酸化酵素を不活性化するという視点が重要である。このためには過酸化水素を用いることが必要であり、その効果を持続させるために従来の KORTUC のヒアルロン酸ではなくハイドロゲルを用いることが必要でありその有効性を実験的に明らかにした。実験の結果、週に 1 回の腫瘍内注入で効果を発揮する徐放性の放射線増感剤としての抗腫瘍効果・増感効果を証明することができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

Hayashi N, Ogawa Y, Kubota K, Okino K, Akima R, Morita-Tokuhiro S, Tsuzuki A, Yaogawa S, Nishioka A, Miyamura M. Computed tomography demonstration of the production and distribution of oxygen gas following intratumoral injection of a new radiosensitizer (KORTUC) for patients with breast cancer - is intratumoral injection not an ideal approach to solve the major problem of tumor hypoxia in radiotherapy? *Cancers*, 査読有, 8(4), 2016, E43, doi: 10.3390/cancers8040043.

Ogawa Y. Paradigm shift in radiation biology/ radiation oncology - Exploitation of the "H2O2 effect" for radiotherapy using low-LET (linear energy transfer) radiation such as X-rays and high-energy electrons. *Cancers*, 査読有, 8(3), 2016, E28, doi: 10.3390/cancers8030028.

Morita-Tokuhiro S, Ogawa Y, Yokota N, Tsuzuki A, Oda H, Ishida N, Aoyama N,

Nishioka A. Development of a novel enzyme-targeting radiosensitizer (New KORTUC) using a gelatin-based hydrogel instead of a sodium hyaluronate. *Cancers*, 査読有, 8(1), 2016, E10, doi: 10.3390/cancers8010010.

Yaogawa S, Ogawa Y, Morita-Tokuhiro S, Tsuzuki A, Akima R, Itoh K, Morio K, Yasunami H, Onogawa M, Kariya S, Nogami M, Nishioka A, Miyamura M. Serial assessment of therapeutic response to a new radiosensitization treatment, Kochi Oxydol-Radiation Therapy for Unresectable Carcinomas, Type II (KORTUC II), in patients with stage I/II breast cancer using breast contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Cancers*, 査読有, 8(1), 2015, E1, doi: 10.3390/cancers8010001.

Ogawa Y, Kubota K, Aoyama N, Yamanishi T, Kariya S, Hamada N, Nogami M, Nishioka A, Onogawa M, Miyamura M. Non-surgical breast-conserving treatment (KORTUC-BCT) using a new radiosensitization method (KORTUC II) for patients with stage I or II breast cancer. *Cancers*, 査読有, 7(4), 2015, 2277-2289, doi: 10.3390/cancers7040891.

Hashimoto M, Yatabe Y, Ishikawa T, Fukuhara R, Kaneda K, Honda K, Yuki S, Ogawa Y, Imamura T, Kazui H, Kamimura N, Shinagawa S, Mizukami K, Mori E, Ikeda M. Relationship between dementia severity and behavioral and psychological symptoms of dementia in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 査読有, 5(2), 2015, 244-252. DOI : 10.1159/000381800

Kawano M, Sawada K, Shimodera S, Ogawa Y, Kariya S, Lang DJ, Inoue S, Honer WG. Hippocampal subfield volumes in first episode and chronic schizophrenia. *Plos One*, 査読有, 10(2), 2015, e0117785, doi: 10.1371/journal.pone.0117785.

Nishioka A, Ogawa Y, Kariya S, Hamada N, Nogami M, Inomata T, Ueno H. Reduction of fibroproliferative changes in irradiated rat lung with soluble transforming growth factor- receptor. *Mol Med Rep*, 査読有, 11(4), 2015, 2659-2663. DOI : 10.3892/mmr.2014.3064

Nishioka A, Ogawa Y, Kariya S, Hamada N, Kubota K, Kariya S, Kohsaki T, Saibara

T, Okabayashi T, Hanazaki K. Safety and efficacy of image-guided enzyme-targeting radiosensitization and intraoperative radiotherapy for locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Oncol Lett*, 査読有, 8(1), 2014, 404-408.

Namikawa T, Okabayashi T, Nogami M, Ogawa Y, Kobayashi M, Hanazaki K. Assessment of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in the preoperative management of patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol*, 査読有, 19(4), 2014, 649-655. DOI : 10.1007/s10147-013-0598-6

〔学会発表〕(計 1 件)

Ogawa Y, Kubota K, Aoyama N, Nishioka A. Safety and effectiveness of a new enzyme-targeting radiosensitization treatment (KORTUC II) for intratumoral injection for low-LET radioresistant tumors. 15th International Congress of Radiation Research, May 27, 2015, Kyoto International Conference Center, Kyoto.

〔図書〕(計 1 件)

山下 孝監修、小川 恭弘編著、篠原出版新社、新しい酵素標的・増感放射線療法 KORTUC の基礎と臨床、2015、184 頁

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 恭弘 (Ogawa, Yasuhiro)
高知大学・その他の部局等・名誉教授
研究者番号：90152397

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：