様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　５ 月　６ 日現在

機関番号：１４５０１
研究種目：挑戦的研究（萌芽）
研究期間：2020～2023
課題番号：２０Ｋ２１５７６

研究課題名（和文）自己血T細胞とpH反応溶解カプセルでナノ粒子を輸送するケミカル免疫がん治療の開発

研究課題名（英文）A novel immuno-radiotherapy using autologus T cell and pH-responsive capsule for delivery of inorganic nanoparticles

研究代表者
佐々木　良平（Ryohei, Sasaki）

神戸大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：３０３４６２６７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　5,000,000円

研究成果の概要（和文）：過酸化チタンナノ粒子は、X 線照射でROS を発生し殺細胞効果を示す。メルボルン大学との共同でナノ粒子コーティング技術を開発し、無機・有機分子の結合媒体としてタンニン酸を用いてCD44抗体と過酸化チタンナノ粒子の結合した新たなナノ粒子の開発に成功した。小胞体ストレスからMHC class I 発現の増強し免疫原性を獲得し、局所では腫瘍浸潤リンパ球（TIL）やPDL1発現の増加から免疫チェックポイント阻害剤の併用で更なる効果を得た。放射線照射で免疫原性細胞死が起こり、がん抗原放出と樹状細胞からTILへの抗原提示し、大量のTILが腫瘍へと浸潤することで免疫サイクルが加速した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
過酸化チタンナノ粒子は、X 線照射でROS を発生し殺細胞効果を示す。メルボルン大学との共同でナノ粒子コーティング技術を開発し、無機・有機分子の結合媒体としてタンニン酸を用いてCD44などの腫瘍表現抗原に対する抗体との融合分子の作成に成功した。これらの技術は他の抗体を用いても可能と考えられ、これらの粒子を用いてさらに治療効果比を高めた治療戦略の構築が可能となり、投与の改良の一助にもなると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Titanium peroxide nanoparticles show cell-killing effect by generating ROS upon X-ray irradiation. In collaboration with the University of Melbourne, we have developed nanoparticle coating technology and successfully developed new nanoparticles of titanium peroxide nanoparticles coupled with CD44 antibody using tannic acid as a binding medium for inorganic and organic molecules. Immunogenicity was achieved by enhanced MHC class I expression from endoplasmic reticulum stress, and further efficacy was achieved by the combination of immune checkpoint inhibitors from increased local tumor infiltrating lymphocyte (TIL) and PDL1 expression. Radiation-induced immunogenic cell death, cancer antigen release and antigen presentation from dendritic cells to TILs, and massive TIL infiltration into the tumor accelerated the immune cycle.

研究分野：放射線科学

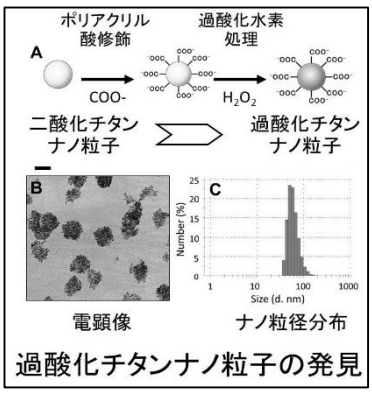
キーワード：ナノ粒子　免疫放射線療法　放射線増感

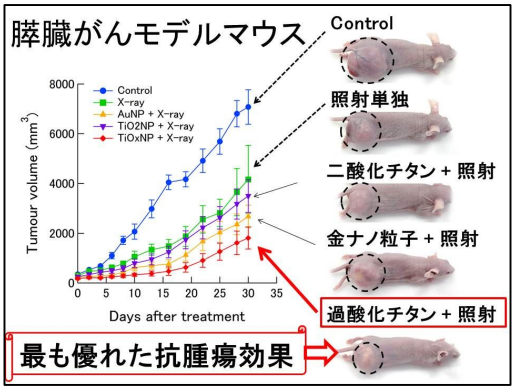
※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

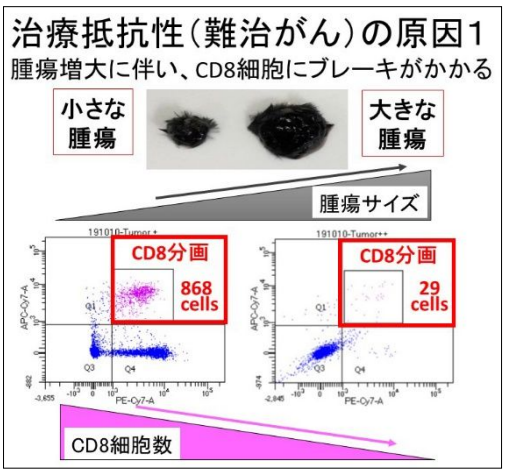
「過酸化チタンナノ粒子の発見」





これまで化合物で有効な放射線増感剤は開発されておらず、新たな発想が必要である。我々は金属ナノ粒子に着目し、ライブラリーのスクリーニングから過酸化チタンナノ粒子を発見し（左図）、放射線増感剤として米国、欧州、中国等、世界５か国以上で国際特許を収得した。諸家の報告の殆どが金ナノ粒子であるが、過酸化チタンナノ粒子は、金ナノ粒子を凌駕していた（右図）。一方、過酸化チタンナノ粒子を注入するだけでは、腫瘍へ集積性は僅かであり、過酸化チタンナノ粒子を効率的に腫瘍に集積させる手法が必要である。

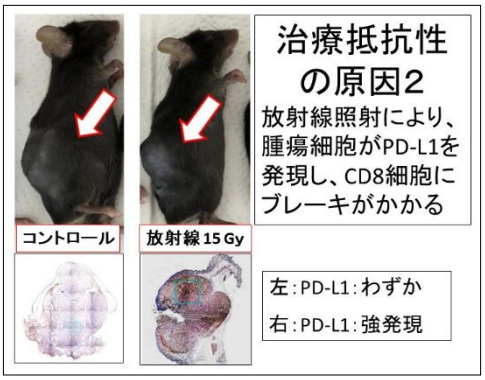
２．研究の目的



本研究の目的は、細胞傷害性Ｔ（CD8 陽性）細胞由来のエクソソームを単離し、優れた放射線増感作用を有する過酸化チタンナノ粒子の運搬役として利用し、膵臓がんや肉腫などの治療抵抗性固形悪性腫瘍に対する新たな免疫放射線療法を提案することである。

今回の提案は、異なる機能のＴ細胞同士の情報伝達が、IL-2 等のサイトカインによる液性免疫だけでなく、それぞれが放出するエクソソームによる細胞間情報伝達でも制御されている事を見いだした事に端を発する。これまで細胞傷害性の CD8 細胞をがん治療に応用する試みは数々提案されてきたが、CD8 細胞はその増幅が困難であり、一部の血液系腫瘍ではウイルスベクターを用いた遺伝子改変Ｔ細胞を用いる試みが報告されているが、固形癌ではその有用性は確認されていない。その理由の一つとして、制御性Ｔ細胞（Treg）の強力な抑制機構がある。腫瘍の増大に伴って制御系の Treg 細胞が増加し、CD8 細胞の増殖にブレーキをかけている（左図）。今回の提案では、無菌的にリンパ球を回収後、Ｔ細胞全体から Treg 細胞の除去する事によって、CD8 細胞の著明な増加を可能にし、CD8 細胞由来の腫瘍からの抗原提示を受けた大量のエクソソームを得て、ナノ粒子の運搬役とする。

放射線治療は強い細胞傷害性をもつ有用な局所治療法であるが、治療経過に伴い腫瘍細胞が PD-L1 等の腫瘍抗原を発現が増強する事が報告されている。この腫瘍抗原の増加によって、宿主の免疫細胞群（樹状細胞、Ｔ細胞、Ｂ細胞）による免疫システムが作動し、最終的に CD8 細胞



の膜表面上の PD-1 と腫瘍細胞の PD-L1 が免疫チェックポイントを形成し、更なる治療抵抗性の原因となる（左図）。そのため、放射線治療の回数が進めば進むほど、宿主の CD8 細胞による腫瘍への攻撃性は低下する。これらは放射線治療の中で同じ総線量でも治療期間が長い程、抗腫瘍効果が低下する事とも一致している。より大きな治療効果を得るためには、治療抵抗性の腫瘍細胞を標的化して放射線増感剤を特異的に取り込ませて、治療効果比の高い免疫放射線療法を構築する事が必要である。腫瘍細胞の標的化に腫瘍細胞からの抗原提示を受けた CD8 細胞由来のエクソソームを用い、放射線増感剤には独自開発した過酸化チタンナノ粒子を用いてそれらを Ex vivo で融合させ、宿主に再投与した後に腫瘍に対して放射線療法を実施し、今までにない高い治療効果を得る。

３．研究の方法

1．放射線増感剤としての過酸化チタンナノ粒子の最適化

、過酸化チタンナノ粒子の最適の粒径を確定する。これまでに数 nm～200nm の過酸化チタンナノ粒子を作成してきたが、今回は後述の MPN を介してエクソソーに包含させる必要があるため 10nm 以下のサイズの過酸化チタンナノ粒子を安定的に作成する。

2．エクソソーム・ナノ粒子結合体の生成法（Metal-Phenol Network）の確立

過酸化チタンナノ粒子を PEG の表面修飾で電荷的に中性にし、pH 反応性カプセル内に包含させ、その後タンニン酸を用いた Metal-Phenol Network（MPN 法）で生体親和性を持たせ、エクソソームへの取り込みを可能にする。pH 反応性カプセルや MPN 法はメルボルン大学の F. Caruso 教授との共同研究内容であり、ナノ化した抗がん剤の運搬には成功しており、過酸化チタンナノ粒子へ応用する。

４．研究成果

腫瘍局所において過酸化チタンナノ粒子が X 線照射により大量の ROS を発生し強い抗腫瘍効果を発現することがすでに確認されているが、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）や PDL1 発現の増加し、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）を併用することで、さらなる局所的な抗腫瘍効果が高まる結果を得た。この過酸化チタンナノ粒子に関しては、マウス悪性黒色腫などの腫瘍モデルを用いた検討では、免疫療法との併用により、極めて優れた腫瘍増殖抑制効果を発見するなど複数の研究結果を得ている。この免疫サイクルの増強はアブスコパル効果をも増強し、放射線照射をしていない部位の腫瘍にも著明な細胞増殖抑制効果を確認している。この機序は、放射線照射で免疫原性細胞死が起こり、多彩ながん抗原の放出（Eat me signal）と樹状細胞から TIL への抗原提示の伝達が行われ、大量の TIL が腫瘍へと浸潤し免疫サイクルが加速した。過酸化チタンナノ粒子を併用し小胞体ストレスを誘導し MHC class Ⅰ の発現の増強を実現でき、免疫チェックポイント阻害剤の併用により、圧倒的な免疫原性の獲得に成功し、世界的にも類を見ない併用効果をマウス悪性黒色腫モデルで実現し、その成果は更なる国際特許申請に至った。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計41件（うち査読付論文　40件／うち国際共著　10件／うちオープンアクセス　34件）

１．著者名 Sato Takumi、Kakei Yasumasa、Hasegawa Takumi、Kashin Masahiko、Teraoka Shun、Yamaguchi Akinobu、Sasaki Ryohei、Akashi Masaya	４．巻 15
２．論文標題 Gold Nanoparticles Enhance the Tumor Growth-Suppressing Effects of Cetuximab and Radiotherapy in Head and Neck Cancer In Vitro and In Vivo	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Cancers	６．最初と最後の頁 5697～5697
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers15235697	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 Komatsu Shohei、Wang Tianyuan、Terashima Kazuki、Demizu Yusuke、Anzai Makoto、Suga Masaki、Yamashita Tomohiro、Suzuki Osamu、Okimoto Tomoaki、Sasaki Ryohei、Fukumoto Takumi	４．巻 238
２．論文標題 Innovative Combination Treatment to Expand the Indications of Particle Therapy: Spacer Placement Surgery Using Bio-Absorbable Polyglycolic Acid Spacer	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Journal of the American College of Surgeons	６．最初と最後の頁 119～128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/XCS.0000000000000873	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 Wang Tianyuan、Sofue Keitaro、Shimada Ryuji、Ishihara Takeaki、Yada Ryuichi、Miyamoto Masanori、Sasaki Ryohei、Murakami Takamichi	４．巻 13
２．論文標題 Comparative study of sub-second temporal resolution 4D-MRI and 4D-CT for target motion assessment in a phantom model	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Scientific Reports	６．最初と最後の頁 15685-15685
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-42773-z	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 Kawahara Daisuke、Murakami Yuji、Awane Shota、Emoto Yuki、Iwashita Kazuma、Kubota Hikaru、Sasaki Ryohei、Nagata Yasushi	４．巻 34
２．論文標題 Radiomics and dosiomics for predicting complete response to definitive chemoradiotherapy patients with oesophageal squamous cell cancer using the hybrid institution model	５．発行年 2023年
３．雑誌名 European Radiology	６．最初と最後の頁 1200～1209
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00330-023-10020-8	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 Yamada Akihiro、Shinomiya Hirotaka、Uehara Natsumi、Iritani Keisuke、Tatehara Shun、Furukawa Tatsuya、Teshima Masanori、Miyawaki Daisuke、Fujita Takeshi、Kakigi Akinobu、Kiyota Naomi、Sasaki Ryohei、Nibu Ken‐ichi	4．巻 45
2．論文標題 Oncological outcomes of concurrent chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5‐fluorouracil for locally advanced squamous cell carcinoma of the external auditory canal: A single‐center study	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Head & Neck	6．最初と最後の頁 2498～2504
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hed.27461	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 Kitajima Kazuhiro、Kuyama Junpei、Kawahara Takashi、Suga Tsuyoshi、Otani Tomoaki、Sugawara Shigeyasu、Kono Yumiko、Tamaki Yukihisa、Seko-Nitta Ayumi、Ishiwata Yoshinobu、Ito Kimiteru、Toriihara Akira、Watanabe Shiro、Hosono Makoto、Miyake Hideaki、Yamamoto Shingo、Sasaki Ryohei、Narita Mitsuhiro、Yamakado Koichiro	4．巻 15
2．論文標題 Assessing Therapeutic Response to Radium-223 with an Automated Bone Scan Index among Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients: Data from Patients in the J-RAP-BSI Trial	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Cancers	6．最初と最後の頁 2784～2784
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers15102784	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 Doi Yoshiko、Nagata Yasushi、Matsumoto Yasuo、Numata Kazushi、Sasaki Ryu、Yamada Takashi、Igaki Hiroshi、Imagumbai Toshiyuki、Katoh Norio、Yoshitake Tadamasa、Shimizuguchi Takuya、Fujioka Den、Inoue Minoru、Koide Yutaro、Kimura Tomoki、Ito Yoshinori	4．巻 53
2．論文標題 Multicenter retrospective study of stereotactic body radiotherapy for patients with previously untreated initial small hepatocellular carcinoma	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Hepatology Research	6．最初と最後の頁 749～760
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13908	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 IWASHITA KAZUMA、KUBOTA HIKARU、NISHIOKA RIKU、EMOTO YUKI、KAWAHARA DAISUKE、ISHIHARA TAKEAKI、MIYAWAKI DAISUKE、NISHIBUCHI IKUNO、NAGATA YASUSHI、SASAKI RYOHEI	4．巻 43
2．論文標題 Prognostic Value of Radiomics Analysis of Skeletal Muscle After Radical Irradiation of Esophageal Cancer	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Anticancer Research	6．最初と最後の頁 1749～1760
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticanres.16328	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 Tamagawa Kotaro、Shinomiya Hirotaka、Okada Takuya、Tatehara Shun、Teshima Masanori、Sasaki Ryohei、Nibu Ken‐ichi	4．巻 45
2．論文標題 Ligation of the ethmoid arteries in superselective intra‐arterial infusion of cisplatin for advanced maxillary sinus cancer fed by the ophthalmic artery	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Head & Neck	6．最初と最後の頁 E16-E24
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hed.27341	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 Iwahashi Hirofumi、Nagashima Hiroaki、Tanaka Kazuhiro、Uno Takiko、Hashiguchi Mitsuru、Maeyama Masahiro、Somiya Yuichiro、Komatsu Masato、Hirose Takanori、Itoh Tomoo、Sasaki Ryohei、Sasayama Takashi	4．巻 139
2．論文標題 2-Hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy in adult brainstem glioma	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Journal of Neurosurgery	6．最初と最後の頁 355-362
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/2022.12.JNS221954	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 Salah Mohammed、Akasaka Hiroaki、Shimizu Yasuyuki、Morita Kenta、Nishimura Yuya、Kubota Hikaru、Kawaguchi Hiroki、Sogawa Tomomi、Mukumoto Naritoshi、Ogino Chiaki、Sasaki Ryohei	4．巻 41
2．論文標題 Reactive oxygen species-inducing titanium peroxide nanoparticles as promising radiosensitizers for eliminating pancreatic cancer stem cells	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6．最初と最後の頁 146
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13046-022-02358-6	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 該当する

1．著者名 Kitayama Yukiya、Yamada Takuya、Kiguchi Kentaro、Yoshida Aoi、Hayashi Shuhei、Akasaka Hiroaki、Igarashi Kazunori、Nishimura Yuya、Matsumoto Yu、Sasaki Ryohei、Takano Eri、Sunayama Hirobumi、Takeuchi Toshifumi	4．巻 10
2．論文標題 In vivo stealthified molecularly imprinted polymer nanogels incorporated with gold nanoparticles for radiation therapy	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6．最初と最後の頁 6784～6791
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d2tb00481j	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 Takemori Toshiyuki、Kawamoto Teruya、Hara Hitomi、et al.	4．巻 14
2．論文標題 Clinical Outcome of Patients with Pelvic and Retroperitoneal Bone and Soft Tissue Sarcoma: A Retrospective Multicenter Study in Japan	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Cancers	6．最初と最後の頁 3023～3023
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14123023	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 Dai Yuntao、Kawaguchi Tetsuya、Nishio Miki、Otani Junji、Tashiro Hironori、Terai Yoshito、Sasaki Ryohei、Maehama Tomohiko、Suzuki Akira	4．巻 27
2．論文標題 The TIGD5 gene located in 8q24 and frequently amplified in ovarian cancers is a tumor suppressor	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Genes to Cells	6．最初と最後の頁 633～642
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.12980	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 Iwahashi Hirofumi、Nagashima Hiroaki、Tanaka Kazuhiro、Uno Takiko、Hashiguchi Mitsuru、Maeyama Masahiro、Somiya Yuichiro、Komatsu Masato、Hirose Takanori、Itoh Tomoo、Sasaki Ryohei、Sasayama Takashi	4．巻 -
2．論文標題 2-Hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy in adult brainstem glioma	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Journal of Neurosurgery	6．最初と最後の頁 1～8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/2022.12.JNS221954	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 Tamagawa Kotaro、Shinomiya Hirotaka、Okada Takuya、Tatehara Shun、Teshima Masanori、Sasaki Ryohei、Nibu Ken‐ichi	4．巻 45
2．論文標題 Ligation of the ethmoid arteries in superselective intra‐arterial infusion of cisplatin for advanced maxillary sinus cancer fed by the ophthalmic artery	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Head & Neck	6．最初と最後の頁 E16-E24
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hed.27341	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 IWASHITA KAZUMA、KUBOTA HIKARU、NISHIOKA RIKU、EMOTO YUKI、KAWAHARA DAISUKE、ISHIHARA TAKEAKI、MIYAWAKI DAISUKE、NISHIBUCHI IKUNO、NAGATA YASUSHI、SASAKI RYOHEI	4．巻 43
2．論文標題 Prognostic Value of Radiomics Analysis of Skeletal Muscle After Radical Irradiation of Esophageal Cancer	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Anticancer Research	6．最初と最後の頁 1749～1760
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticanres.16328	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 Akasaka Hiroaki、Mizonobe Kazufusa、Oki Yuya、Uehara Kazuyuki、Nakayama Masao、Tamura Shuhei、Munetomo Yoshiki、Kawaguchi Haruna、Ishida Jun、Harada Aya、Ishihara Takeaki、Kubota Hikaru、Kawaguchi Hiroki、Sasaki Ryohei、Mayahara Hiroshi	4．巻 23
2．論文標題 Fiducial marker position affects target volume in stereotactic lung irradiation	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6．最初と最後の頁 e13596
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/acm2.13596	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 Salah Mohammed、Akasaka Hiroaki、Shimizu Yasuyuki、Morita Kenta、Nishimura Yuya、Kubota Hikaru、Kawaguchi Hiroki、Sogawa Tomomi、Mukumoto Naritoshi、Ogino Chiaki、Sasaki Ryohei	4．巻 41
2．論文標題 Reactive oxygen species-inducing titanium peroxide nanoparticles as promising radiosensitizers for eliminating pancreatic cancer stem cells	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6．最初と最後の頁 146
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13046-022-02358-6	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 該当する

1．著者名 Akasaka Hiroaki、Mizonobe Kazufusa、Oki Yuya、Uehara Kazuyuki、Nakayama Masao、Tamura Shuhei、Munetomo Yoshiki、Kawaguchi Haruna、Ishida Jun、Harada Aya、Ishihara Takeaki、Kubota Hikaru、Kawaguchi Hiroki、Sasaki Ryohei、Mayahara Hiroshi	4．巻 -
2．論文標題 Fiducial marker position affects target volume in stereotactic lung irradiation	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6．最初と最後の頁 e13596
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/acm2.13596	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 Teshima Masanori、Shinomiya Hirotaka、Kimura Hidehito、Hashikawa Kazunobu、Kiyota Naomi、Miyawaki Daisuke、Sasaki Ryohei、Kohmura Eiji、Nibu Ken‐ichi	4．巻 6
2．論文標題 Roles of skull base surgery and particle radiotherapy for orbital malignant tumors involving the skull base	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Laryngoscope Investigative Otolaryngology	6．最初と最後の頁 1347～1352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lio2.687	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 Nakayama Masao、Akasaka Hiroaki、Miyazaki Eiichi、Goto Yoshihiro、Oki Yuya、Kawate Yosuke、Morita Kenta、Sasaki Ryohei	4．巻 20
2．論文標題 Image contrast assessment of metal-based nanoparticles as applications for image-guided radiation therapy	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Physics and Imaging in Radiation Oncology	6．最初と最後の頁 94～97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.phro.2021.11.003	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 Komatsu Hirokazu、Furukawa Tatsuya、Iritani Keisuke、Tatehara Shun、Takahashi Miki、Iwaki Shinobu、Kakei Yasumasa、Hasegawa Takumi、Teshima Masanori、Shinomiya Hirotaka、Otsuki Naoki、Hashikawa Kazunobu、Kiyota Naomi、Sasaki Ryohei、Akashi Masaya、Nibu Ken-ichi	4．巻 49
2．論文標題 Blowing time ratio and high-resolution manometry to evaluate swallowing function of patients with oral and oropharyngeal cancer	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Auris Nasus Larynx	6．最初と最後の頁 477～483
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2021.10.013	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 Azumi Maho、Matsumoto Masuyo、Suzuki Kaho、Sasaki Ryohei、Ueno Yoshiko、Nogami Munenobu、Terai Yoshito	4．巻 22
2．論文標題 PET/MRI is useful for early detection of pelvic insufficiency fractures after radiotherapy for cervical cancer	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Oncology Letters	6．最初と最後の頁 776
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2021.13037	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 Hamada Mostafa、Ueshima Eisuke、Ishihara Takeaki、Koide Yutaka、Okada Takuya、Horinouchi Hiroki、Ishida Jun、Mayahara Hiroshi、Sasaki Koji、Gentsu Tomoyuki、Sofue Keitaro、Yamaguchi Masato、Sasaki Ryohei、Sugimoto Koji、Murakami Takamichi	4．巻 10
2．論文標題 The feasibility of transcatheter arterial chemoembolization following radiation therapy for hepatocellular carcinoma	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Acta Radiologica Open	6．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/20584601211034965	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 Shinomiya Hirotaka、Uehara Natsumi、Fujita Takeshi、Miyawaki Daisuke、Imamura Yoshinori、Teshima Masanori、Kakigi Akinobu、Kiyota Naomi、Sasaki Ryohei、Nibu Ken-ichi	4．巻 -
2．論文標題 Phase I trial of concurrent chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF-CRT) for locally advanced squamous cell carcinoma of the external auditory canal	5．発行年 2021年
3．雑誌名 European Archives of Oto-Rhino-Laryngology	6．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00405-021-06974-4	査読の有無 無
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 Shinomiya H、Uehara N、Fujita T、Yoshida K、Imamura Y、Teshima M、Kimura H、Miyawaki D、Kakigi A、Kiyota N、Otsuki N、Sasaki R、Kohmura E、Nibu K	4．巻 135
2．論文標題 New proposal to revise the classification for squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear	5．発行年 2021年
3．雑誌名 The Journal of Laryngology & Otology	6．最初と最後の頁 297～303
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S002221512100089X	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 Nakaoka Ai、Nakahana Makiko、Inubushi Sachiko、Akasaka Hiroaki、Salah Mohammed、Fujita Yoshiko、Kubota Hikaru、Hassan Mennaallah、Nishikawa Ryo、Mukumoto Naritoshi、Ishihara Takeaki、Miyawaki Daisuke、Sasayama Takashi、Sasaki Ryohei	4．巻 45
2．論文標題 Exosome-mediated radiosensitizing effect on neighboring cancer cells via increase in intracellular levels of reactive oxygen species	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Oncology Reports	6．最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/or.2021.7964	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 該当する

1．著者名 KAWAGUCHI HIROKI、DEMIZU YUSUKE、MUKUMOTO NARITOSHI、ISHIHARA TAKEAKI、MIYAWAKI DAISUKE、KOMATSU SHOHEI、AKASAKA HIROAKI、SHINOTO MAKOTO、SHIOYAMA YOSHIYUKI、NAKAMURA KATSUMASA、FUKUMOTO TAKUMI、SASAKI RYOHEI	4．巻 41
2．論文標題 Efficacy of Spacers in Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Planning Study	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Anticancer Research	6．最初と最後の頁 503～508
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticanres.14801	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 該当する

1．著者名 Lee Dongha、Komatsu Shohei、Terashima Kazuki、Toyama Hirochika、Matsuo Yoshiro、Takahashi Daiki、Suga Masaki、Nishimura Naoko、Tai Kentaro、Kido Masahiro、Demizu Yusuke、Tokumaru Sunao、Okimoto Tomoaki、Sasaki Ryohei、Fukumoto Takumi	4．巻 16
2．論文標題 Surgical spacer placement for proton radiotherapy in locally advanced pancreatic body and tail cancers: initial clinical results	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Radiation Oncology	6．最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-020-01731-z	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 該当する

1．著者名 Kubota Hikaru、Miyawaki Daisuke、Mukumoto Naritoshi、Ishihara Takeaki、Matsumura Megumi、Hasegawa Takumi、Akashi Masaya、Kiyota Naomi、Shinomiya Hirotaka、Teshima Masanori、Nibu Ken-ichi、Sasaki Ryohei	4．巻 16
2．論文標題 Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Radiation Oncology	6．最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-020-01701-5	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 Takagi Daisuke、Morikawa Yuri、Kamei Michi、Ogino Hiroyuki、Iwata Hiromitsu、Maeda Naoko、Akita Nobuhiro、Fukumoto Takumi、Sasaki Ryohei、Kondo Satoshi	4．巻 68
2．論文標題 The first pediatric case of sacral Ewing sarcoma treated with space‐making particle therapy	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Pediatric Blood & Cancer	6．最初と最後の頁 e28842
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pbc.28842	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 Morita Kenta、Nishimura Yuya、Nakamura Satoko、Arai Yuki、Numako Chiya、Sato Kazuyoshi、Nakayama Masao、Akasaka Hiroaki、Sasaki Ryohei、Ogino Chiaki、Kondo Akihiko	4．巻 198
2．論文標題 Titanium oxide nano-radiosensitizers for hydrogen peroxide delivery into cancer cells	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6．最初と最後の頁 111451～111451
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.colsurfb.2020.111451	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 Hara H, Sakai Y, Kawamoto T, Fukase N, Kawakami Y, Takemori T, Fujiwara S, Kitayama K, Yahiro S, Miyamoto T, Kakutani K, Niikura T, Miyawaki D, Okada T, Sakashita A, Imamura Y, Sasaki R, Kizawa Y, Minami H, Matsumoto T, Matsushita T, Kuroda R, Akisue T	4．巻 27
2．論文標題 Surgical outcomes of metastatic bone tumors in the extremities (Surgical outcomes of bone metastases)	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Journal of Bone Oncology	6．最初と最後の頁 100352～100352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbo.2021.100352	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 Nakaoka Ai、Nakahana Makiko、Inubushi Sachiko、Akasaka Hiroaki、Salah Mohammed、Fujita Yoshiko、Kubota Hikaru、Hassan Mennaallah、Nishikawa Ryo、Mukumoto Naritoshi、Ishihara Takeaki、Miyawaki Daisuke、Sasayama Takashi、Sasaki Ryohei	4．巻 45
2．論文標題 Exosome-mediated radiosensitizing effect on neighboring cancer cells via increase in intracellular levels of reactive oxygen species	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Oncology Reports	6．最初と最後の頁 1～1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/or.2021.7964	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 該当する

1．著者名 Morita Kenta、Nishimura Yuya、Nakamura Satoko、Arai Yuki、Numako Chiya、Sato Kazuyoshi、Nakayama Masao、Akasaka Hiroaki、Sasaki Ryohei、Ogino Chiaki、Kondo Akihiko	4．巻 198
2．論文標題 Titanium oxide nano-radiosensitizers for hydrogen peroxide delivery into cancer cells	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6．最初と最後の頁 111451～111451
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.colsurfb.2020.111451	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 Salah Mohammed、Osuga Saki、Nakahana Makiko、Irino Yasuhiro、Shinohara Masakazu、Shimizu Yasuyuki、Mukumoto Naritoshi、Akasaka Hiroaki、Nakaoka Ai、Miyawaki Daisuke、Ishihara Takeaki、Yoshida Kenji、Okamoto Yoshiaki、Sasaki Ryohei	4．巻 23
2．論文標題 Elucidation of gastrointestinal dysfunction in response to irradiation using metabolomics	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6．最初と最後の頁 100789～100789
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrep.2020.100789	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 該当する

1．著者名 Hassan Mennaallah、Nakayama Masao、Salah Mohammed、Akasaka Hiroaki、Kubota Hikaru、Nakahana Makiko、Tagawa Tatsuichiro、Morita Kenta、Nakaoka Ai、Ishihara Takeaki、Miyawaki Daisuke、Yoshida Kenji、Nishimura Yuya、Ogino Chiaki、Sasaki Ryohei	4．巻 10
2．論文標題 A Comparative Assessment of Mechanisms and Effectiveness of Radiosensitization by Titanium Peroxide and Gold Nanoparticles	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Nanomaterials	6．最初と最後の頁 1125～1125
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nano10061125	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 該当する

1．著者名 INUBUSHI SACHIKO、KAWAGUCHI HIROKI、MIZUMOTO SACHIKO、KUNIHISA TOMONARI、BABA MOTOI、KITAYAMA YUKIYA、TAKEUCHI TOSHIFUMI、HOFFMAN ROBERT M.、SASAKI RYOHEI	4．巻 40
2．論文標題 Oncogenic miRNAs Identified in Tear Exosomes From Metastatic Breast Cancer Patients	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Anticancer Research	6．最初と最後の頁 3091～3096
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticanres.14290	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 該当する

1．著者名 Takeuchi Toshifumi、Mori Kisho、Sunayama Hirobumi、Takano Eri、Kitayama Yukiya、Shimizu Taku、Hirose Yuzuki、Inubushi Sachiko、Sasaki Ryohei、Tanino Hirokazu	4．巻 142
2．論文標題 Antibody-Conjugated Signaling Nanocavities Fabricated by Dynamic Molding for Detecting Cancers Using Small Extracellular Vesicle Markers from Tears	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6．最初と最後の頁 6617～6624
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacs.9b13874	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 該当する

1．著者名 Kashin Masahiko、Kakei Yasumasa、Teraoka Shun、Hasegawa Takumi、Yamaguchi Akinobu、Fukuoka Takao、Sasaki Ryohei、Akashi Masaya	4．巻 2020
2．論文標題 Gold Nanoparticles Enhance EGFR Inhibition and Irradiation Effects in Head and Neck Squamous Carcinoma Cells	5．発行年 2020年
3．雑誌名 BioMed Research International	6．最初と最後の頁 1～10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2020/1281645	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16件（うち招待講演　1件／うち国際学会　7件）

1．発表者名 Ai Nakaoka*, Makiko Nakahana*, Sachiko Inubushi, Yasuyuki Shimizu*, Kazuma Iwashita*, Naritoshi Mukumoto*, Kana Kobayashi*, Takeaki Ishihara*, Daisuke Miyawaki* and Ryohei Sasaki*
2．発表標題 Exosomes enhance the radiation sensitivity and metastasis via miR-6823-5p in pancreatic MIAPaCa-2 cell
3．学会等名 American Association of Cancer Research Annual Meeting 2023（国際学会）
4．発表年 2023年

1．発表者名 Ryohei Sasaki, Hiroaki Akasaka, Masao Nakayama, Yoshiko Fujita, Hikaru Kubota, Kenta Morita, Mennaallah Hassan, Mohammed Salah, Yuya Nishimura,Naritoshi Mukumoto, Takeaki Ishihara, Daisuke Miyawaki, Chiaki Ogino.
2．発表標題 A novel radiosensitizer of titanium peroxide nanoparticles (TiOxNPs) through continuous ROS generation
3．学会等名 American Association of Cancer Research Annual Meeting 2023（国際学会）
4．発表年 2023年

１．発表者名 Yoshiko Fujita, HIkaru Kubota, Chiaki Ogino, Ryohei Sasaki
２．発表標題 Anti-tumor immunity evolved by novel titanium peroxide nanoparticles (TiOxNPs) as a radiosensitizer and PD-1 blockade
３．学会等名 American Association of Cancer Research Annual Meeting 2023（国際学会）
４．発表年 2023年

１．発表者名 Mohammed Salah, Hiroki Kawaguchi, Hiroaki Akasaka, Yasuyuki Shimizu, Kenta Morita, Yuya Nishimura, Hikaru Kubota, Tomomi Sogawa, NaritoshiMukumoto, Chiaki Ogino, Ryohei Sasaki.
２．発表標題 Titanium peroxides nanoparticles are promising radiosensitizers to eliminate pancreatic cancer stem cells
３．学会等名 American Association of Cancer Research Annual Meeting 2023（国際学会）
４．発表年 2023年

１．発表者名 中岡 藍*、仲波名 真希子*、張朱 睿賢*、山内 史人*、清水 康之*、岩下 和真*、梶原 彰文*、佐々木 理栄*、椋本 成俊*、小林 加奈*、石原 武明*、宮脇 大輔*、佐々木 良平*
２．発表標題 放射線照射後の膵がん細胞由来エクソソームによる遊走能制御に関する基礎的検討
３．学会等名 日本放射線腫瘍学会第36回学術大会
４．発表年 2023年

１．発表者名 Ryohei SASAKI, Naritoshi MUKUMOTO, Masao NAKAYAMA, Hiroaki AKASAKA, Yasuyuki SHIMIZU, Takeaki ISHIHARA, Daisuke MIYAWAKI
２．発表標題 Biological reactions to extremely high dose rate X-ray irradiation to mouse brain and tumor models.
３．学会等名 日本放射線影響学会　第65回大会（招待講演）
４．発表年 2022年

１．発表者名 中岡藍、仲波名真希子、清水康之、金城裕士、椋本成俊、小林加奈、石原武明、宮脇大輔、佐々木良平
２．発表標題 エクソソームによる膵がん細胞の肝転移制御効果に関する基礎的検討
３．学会等名 日本放射線腫瘍学会第35回学術大会
４．発表年 2022年

１．発表者名 中岡藍、仲波名真希子、清水康之、金城裕士、椋本成俊、小林加奈、石原武明、宮脇大輔、佐々木良平
２．発表標題 膵がん細胞由来のエクソソームを介した肝転移制御効果に関する基礎的検討
３．学会等名 第9回日本細胞外小胞学会学術集会
４．発表年 2022年

１．発表者名 中岡 藍、仲波名 真希子、椋本 成俊、赤坂 浩亮、清水 康之、Mohammed Salah、西川 遼、平野 駿太、石原 武明、宮脇 大輔、佐々木 良平
２．発表標題 同一腫瘍細胞間の放射線応答を制御するエクソソーム内マイクロRNAの網羅的解析
３．学会等名 第58回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会
４．発表年 2021年

１．発表者名 中岡藍、仲波名真希子、椋本成俊、赤坂浩亮、清水康之、Mohammed Salah、西川遼、平野駿太、石原武明、宮脇大輔、佐々木良平
２．発表標題 エクソソーム内マイクロRNAを介した放射線応答制御に関する基礎的検討
３．学会等名 第34回 日本放射線腫瘍学会学術大会
４．発表年 2021年

１．発表者名 中岡　藍、仲波名　真希子、椋本　成俊、赤坂　浩亮、清水　康之、Mohammed Salah、石原　武明 、宮脇　大輔、佐々木　良平
２．発表標題 エクソソームを介した腫瘍細胞への放射線増感効果
３．学会等名 第63回日本放射線影響学会
４．発表年 2020年

１．発表者名 窪田 光、藤田 佳子、清水 康之、Mohammed Salah、岩下 和真、妹尾 悟史、川口 弘毅、小林 加奈、石原 武明、宮脇 大輔、吉田 賢史、西村 勇哉、荻野 千秋、佐々木 良平
２．発表標題 過酸化チタンナノ粒子による免疫放射線治療増感効果の検討
３．学会等名 第33回日本放射線腫瘍学会
４．発表年 2020年

１．発表者名 中岡　藍、仲波名　真希子、椋本　成俊、赤坂　浩亮、清水　康之、Mohammed Salah、石原　武明 、宮脇　大輔、佐々木　良平
２．発表標題 がん細胞から放出されたエクソソームによる放射線増感効果
３．学会等名 第33回日本放射線腫瘍学会
４．発表年 2020年

１．発表者名 Hikaru Kubota, Yoshiko Fujita, Mohammed Salah, Yasuyuki Shimizu, Hiroaki Akasaka, Ryohei Sasaki
２．発表標題 Titanium peroxide nanoparticle enhance the efficacy of immuno-radiotherapy via activated CD8+ T cell dependent antitumor effect in vivo
３．学会等名 American Society for Radiation Oncology 62nd Annual Meeting（国際学会）
４．発表年 2020年

１．発表者名 Ai Nakaoka, Makiko Nakahana, Naritoshi Mukumoto, Hiroaki Akasaka, Mohammed Salah, Ryo Nishikawa, Takeaki Ishihara, Daisuke Miyawaki, Takashi Sasayama and Ryohei Sasaki
２．発表標題 Radiosensitive Effect induced by exosomes from irradiated cancer cells
３．学会等名 The 4 th International Cancer Research Symposium a Training for Oncology Professionals（国際学会）
４．発表年 2021年

１．発表者名 Hikaru Kubota, Yoshiko Fujita, Mohammed Salah, Yasuyuki Shimizu, Daisuke Miyawaki, and Ryohei Sasaki
２．発表標題 "Titanium Peroxide Nanoparticles with Radiation Covert Cold tumor into Hot tumor "
３．学会等名 The 4 th International Cancer Research Symposium a Training for Oncology Professionals（国際学会）
４．発表年 2021年

〔図書〕　計1件

１．著者名 Ai Nakaoka, Kana Kobayashi, Mennaallah Hassan and Ryohei Sasaki	４．発行年 2021年
２．出版社 Intech	５．総ページ数 300
３．書名 Exrtacelluar vesicles	

〔出願〕　計1件

産業財産権の名称 医薬	発明者 佐々木　良平、荻野　千秋、藤田　佳子	権利者 国立大学法人神戸大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-55654	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕　計0件

〔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	荻野　千秋 (Ogino Chiaki) (00313693)	神戸大学・工学研究科・教授 (14501)	
研究分担者	赤坂　浩亮 (Akasaka Hiroaki) (20707161)	神戸大学・医学部附属病院・特命助教 (14501)	
研究分担者	窪田　光 (Kubota Hikaru) (60824208)	神戸大学・医学部附属病院・医員 (14501)	

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			
オーストラリア	メルボルン大学	Frank Caruso		