

令和 3 年 6 月 7 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：19K17235

研究課題名（和文）ナノ粒子デリバリーによる放射線増感機能を付加する治療用視認性マーカーの新規開発

研究課題名（英文）Development of Radiosensitizing Fiducial Marker by Nano Particle Delivery

研究代表者

王 天縁（Wang, Tianyuan）

神戸大学・医学部附属病院・医学研究員

研究者番号：90757288

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は放射線治療分野における放射線増感効果を因子として、申請者が独自に開発した無機物ナノ粒子をデリバリー可能な埋め込み型治療マーカーの新規開発である。申請者がナノ粒子化したチタン酸化物がX線照射によって大量のヒドロキシラジカルを発生することを発見した。この増感効率を極めて向上させるため、腫瘍近傍に留置される視認性金属マーカーを利用し、マーカーからリリースされるナノ粒子が腫瘍に直接取り込まれ、照射期間中最大の抗腫瘍効果をもたらす新たな治療デバイスの開発を目的とする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線治療マーカーを利用したナノ粒子デリバリーデバイスはまだ報告されず、本申請は医工連携共同研究の中から発案し、独創的な研究開発と言える。放射線治療装置・デバイスに関してはその80%以上が海外メーカー製品であり、国内独自の医療機器開発が強く期待される。本研究開発が達成できれば、放射線治療視認性マーカーが留置される患者症例に対してすべて適応になると考えられ、将来的に幅広く臨床応用することが期待される。

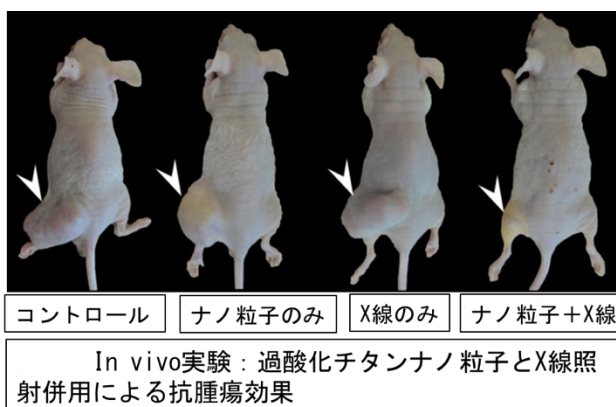
研究成果の概要（英文）：This research is a novel development of an implantable therapeutic marker capable of delivering inorganic nanoparticles. The applicants developed independently using the radiosensitizing effect as a factor for radiotherapy. We found that nanoparticles of titanium oxide generate a large amount of hydroxyl radicals upon X-ray irradiation. In order to extremely improve this sensitization efficiency, we aim to develop a new therapeutic device that utilizes a visible metal marker that is implanted near the tumor, and the nanoparticles released from the marker are directly incorporated into the tumor, producing the greatest anti-tumor effect during the irradiation period.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療用マーカー 生体吸収性材料

1. 研究開始当初の背景

放射線療法はヒドロキシラジカルなどの活性酸素種 (Reactive Oxygen Species, ROS) を局所に発生させる優れた局所治療であるが、その抵抗性腫瘍では多くの場合、グルタチオンやカタラーゼといった細胞内でのラジカル消去を担う (還元系) 分子が過剰に発見しているため、放射線照射の間接効果の主役であるヒドロキシラジカルを瞬時に消去してしまうことに原因がある。放射線療法の治療効果比は、これらの酸化・還元系 (レドックス) のバランスによって概定されるが、新たな放射線増感療法の開発には、この酸化系を増強するか、還元系を減弱させるかのいずれかを達成し、がん細胞を死に誘導する必要がある。申請者らはこれまでに医工連携共同研究の中で、多数の無機物ナノ粒子、有機化合物のライブラリーの中から、X線照射によって ROS の生成量が飛躍的に増加する物質を網羅的に探索してきた。予備的に実施したヒト膀胱癌胆管スードマウスを用いた *in vivo* 実験において、この過酸化チタンナノ粒子と X線照射を併用した群では、X線照射単独群に比べて著明な抗腫瘍効果を増強することを確認した (右図)。高精度放射線治療は、体内腫瘍の動きや位置精度がミリ



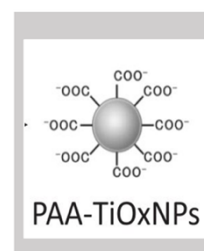
単位で求められるため、腫瘍近傍に目印となる金属マーカーを留置し、そのマーカーの動きを模擬的に追跡することによって、高精度な動態追尾治療などを実施している。視認性マーカーが腫瘍の近傍に埋め込まれるため、そのマーカーをナノ粒子のキャリアとして、放射線治療時ナノ粒子をデリバリー可能なデバイスが開発できれば、腫瘍細胞に取り込まれる効率を極めて向上させることが期待できる。

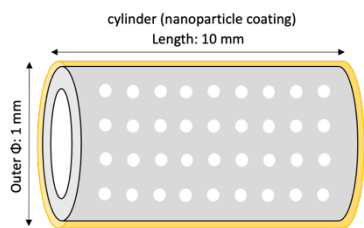
2. 研究の目的

本研究は放射線治療分野における放射線増感効果を因子として、申請者らが独自に開発した無機物ナノ粒子をデリバリー可能な埋め込み型治療マーカーの新規開発である。この増感効率を極めて向上させるため、腫瘍近傍に留置される視認性金属マーカーを利用し、マーカーからリリースするナノ粒子が腫瘍に直接取り込まれ、照射期間中最大の抗腫瘍効果をもたらす新たな治療デバイスの開発を目的とする。

3. 研究の方法

本研究はナノ粒子 (右図、粒径 20~100 nm) デリバリー可能な放射線治療視認性マーカー試作品の開発を目的とし、それに関する物理学的、生物





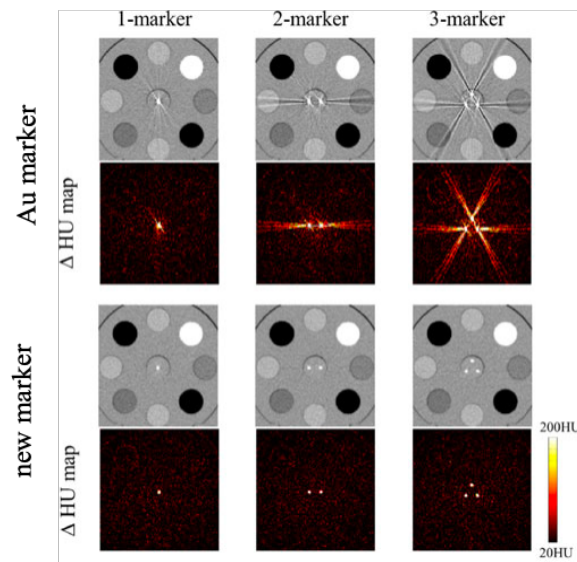
学的評価を行った。無機ナノ粒子については、研究協力者である神戸大学工学研究科応用化学研究室に合成を依頼し、そこからナノ粒子の粒径・濃度の調整を行った。マーカーサイズに関して、低侵襲的な留置を想定するために、径を1 mm以下、長さを10 mmで試作した（左図）。臨床治療装置での視認性・

アーティファクトの評価と、生体への副作用を調べるための小動物実験を行い、臨床応用に向けた研究開発を遂行した。

4. 研究成果

(1) 臨床治療装置で画像アーチファクトと視認性評価

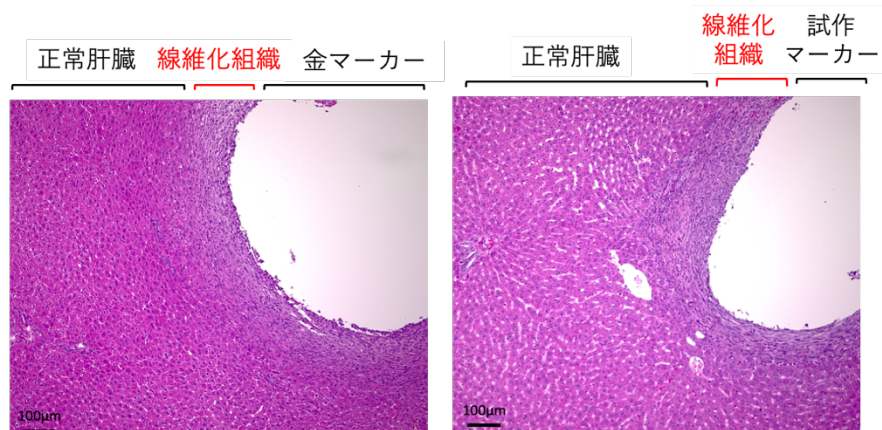
人体組成に近い組織密度模型の中心部に自作ファントム（ポリメタクリル酸メチル樹脂とタフウォーター）を留置した際のCT画像を撮影し、アーチファクトの初期評価を行った（左図）。自作



性ファントムを用いて、既に販売されている金マーカーおよび試作品マーカーの視認性を評価した。その結果、従来の金マーカーで見られるアーチファクトが無く、我々の試作マーカーのアーチファクト低減効果が優れていることを確認した。また、Contrast-to-Background Ratio (CBR) を用いて視認性を定量化について、試作マーカーの視認率 87%；従来の金マーカー視認率 92%との結果になった。金マーカーと比べ、対象物のコントラストが多少劣るが、治療用に十分な視認性が得られた。

(2) 動物実験による局所的、かつ全身的な生物学的安全性評価

試作品マーカー（長さ10mm 径約1mm）および金マーカー（長さ10mm、径1.1mm）コイル型をラットの肝臓（左葉）に埋植し、継時的（埋植後1週間、1か月、3か月）に体重変化、血液生化学と組織学的検査による評価をした。埋植後各時点の剖検像において、金マーカーおよび試作品マーカーにおいて同程度の繊維化様の形態を確認した（下図）。埋植後各タイムポイントの血清



内の金属元素、ナノ粒子濃度を測定したところ、穿刺したのみのコントロールラットと同程度であった。また、肝機能、腎機能（血清内クレアチニン、ALP、GOT、GPT）においてもナノ粒子コーティングした試作品マーカーが金マーカーと差がないことが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hiroaki Akasaka; Naritoshi Mukumoto; Masao Nakayama; Tianyuan Wang; Ryuichi Yada; Yasuyuki Shimizu; Sachiko Inubushi; Katsusuke Kyotani; Keisuke Okumura; Masanori Miyamoto; Ai Nakaoka; Kenta Morita; Yuya Nishimura; Chiaki Ogino; Ryohei Sasaki	4. 巻 1
2. 論文標題 Investigation of the potential of using TiO2 nanoparticles as a contrast agent in computed tomography and magnetic resonance imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applied Nanoscience	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13204-019-01098-y	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 Sasaki Ryohei, Demizu Yusuke, Yamashita Tomohiro, Komatsu Shohei, Akasaka Hiroaki, Miyawaki Daisuke, Yoshida Kenji, Wang Tianyuan, Okimoto Tomoaki, Fukumoto Takumi	4. 巻 4
2. 論文標題 First-In-Human Phase 1 Study of a Nonwoven Fabric Bioabsorbable Spacer for Particle Therapy: Space-Making Particle Therapy (SMPT)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 729 ~ 737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/J.ADRO.2019.05.002	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 該当する

1. 著者名 Wang T, Inubushi S, Ikeo N, Okumura K, Akasaka H, Yada R, Yoshida K, Miyawaki D, Ishihara T, Nakaoka A, Mukai T, Sasaki R.	4. 巻 47
2. 論文標題 Novel artifact-robust and highly visible zinc solid fiducial marker for kilovoltage X-ray image-guided radiation therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 4703-4710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.14412	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 該当する

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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