

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：14501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06179・19K21285

研究課題名(和文)メタルナノ粒子を吸着した薬剤溶出性ビーズによる新規放射線増感療法の基礎的検討

研究課題名(英文)Radiosensitization by drug-eluting beads loaded with metal nanoparticles

研究代表者

窪田 光 (Kubota, Hikaru)

神戸大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：60824208

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)：本研究では、過酸化チタンナノ粒子と薬剤溶出性ビーズを用いて、そのドラッグデリバリーシステム(DDS)や放射線増感効果を中心に検討した。Cell-free系では、薬剤溶出性ビーズへのチタンナノ粒子の吸着が確認できた。Xenograft腫瘍では過酸化チタンナノ粒子単独と比較して、薬剤溶出性ビーズを用いることで、薬剤投与から照射まで3日間の間隔を設けた場合にも腫瘍増殖抑制効果が得られた。これらの結果は過酸化チタンナノ粒子が薬剤溶出性ビーズから徐放されることで、抗腫瘍効果が長く維持される事が考えられた。

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ROSの産生を介して強力な放射線増感効果を持ち、難治癌に対する治療戦略の中で有望な候補物質である一方で腫瘍への集積に問題があった。本研究において薬剤溶出性ビーズを併用することで投与局所に残存する過酸化チタンナノ粒子が増加し、より長期間の放射線増感効果が得られることが示唆された。通常、放射線治療は長期間を要するため、併用療法が有用となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Polyacrylic acid (PAA)-titanium peroxide nanoparticle (PAA-TiO<sub>x</sub>NPs) which were synthesized from TiO<sub>2</sub> and modified with PAA showed a distinct ability to enhance radiation effects, and drug-eluting beads prolong its effect. PAA-TiO<sub>x</sub>NPs showed more tumor growth inhibition after intra-tumoral injection into MIAPaCa-2 human pancreatic cancer cells xenografted nude mice combined with 5 Gy irradiation after 3 days interval from administration. It is suggested that combination with drug-eluting beads and PAA-TiO<sub>x</sub>NPs prolong its radiosensitizing effect through local release of PAA-TiO<sub>x</sub>NPs.

研究分野：放射線治療

キーワード：過酸化チタンナノ粒子 ドラッグデリバリー 薬剤溶出性ビーズ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本の死亡率 1 位はがんで全死亡率の 30%を上回っており、さらに高齢化が急激に進んでいることも影響し、より低侵襲で治癒率の高い治療法の開発が望まれている。放射線治療はその低侵襲や治療精度のために主たるがん治療の一つとなっている。一方、膵がんを含めた難治癌に対する有効な治療法の開発が求められている。

放射線治療においては、照射によって生じるヒドロキシラジカルに代表される各種の活性酸素種 (Reactive oxygen species, ROS) が細胞死を導く。しかし、難治癌においては還元系分子が強く発現しており、ROS を中和し、放射線抵抗性を示す。当教室では、強力な放射線増感効果を持つメタルナノ粒子として、医工連携共同研究により、過酸化チタンナノ粒子が X 線照射により大量の ROS を発生させることを発見した。しかし、メタルナノ粒子の臨床応用への大きな課題として、ドラッグデリバリーの問題がある。粒子サイズからはナノ粒子が腫瘍に高率に集積する Enhanced permeability and retention effect (EPR 効果) が期待できるものの、実際には経静脈的全身投与をした場合には肝臓にトラップされ、腫瘍に到達するナノ粒子の割合は極めて低い。また腫瘍内投与した場合も早期に腫瘍から流出し、肝臓へ転位してしまうことが知られている。

### 2. 研究の目的

膵がんを代表とする腹部難治がんの治療成績は世界的にもまだ低いままである。これまで我々は、腹部難治腫瘍に対する新たな治療法をいくつも開発してきた。中でも新規医療材料と放射線増感剤の研究では全く新しい医療素材、放射線増感剤を開発し、世界的に高い評価を得ている。我々の研究から、放射線増感剤と放射線を併用した時の抗腫瘍効果の増強効果は実証されているが、上述のようなドラッグデリバリーの問題がある。この課題を解決するために、我々は薬剤溶出性ビーズ (ヘパスフィア®) に注目した。

薬剤溶出性ビーズ (ヘパスフィア®) は、ビニルアルコール・アクリル酸ナトリウム共重合体からなり、吸水膨張作用によって様々な抗がん剤溶液を吸着することができる数百  $\mu\text{m}$  単位の球状塞栓物質である。IVR の手法を用い腫瘍栄養血管に動注され、腫瘍内で抗がん剤溶液を徐放するドラッグデリバリーとしての機能を併せ持ち、肝がん等の多血性腫瘍を中心として臨床応用されている。

放射線増感剤として大きな効果をもつメタルナノ粒子を、薬剤溶出性ビーズ (ヘパスフィア®) に吸着させ腫瘍に投与することで、腫瘍への過酸化チタンナノ粒子の蓄積を増加させ、今後の臨床応用へ発展させたい。

### 3. 研究の方法

本研究では薬剤溶出性ビーズをメタルナノ粒子製剤のデリバリーシステムとした新しい放射線増感療法の開発として、以下の研究を行う。

過酸化チタンナノ粒子とヘパスフィアを混和し、両者の吸着を確認する。

担癌モデルラットに対して、過酸化チタンナノ粒子を吸着したヘパスフィアを腫瘍内投与し、In vivo での放射線増感作用を評価する。

### 4. 研究成果

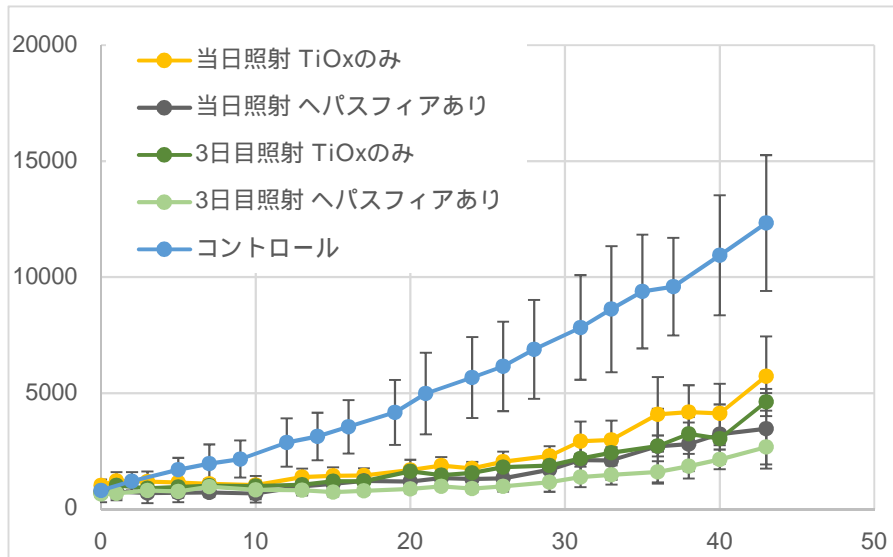
Cell free 系でのヘパスフィアによるチタンナノ粒子吸着確認：ヘパスフィアと  $\text{TiO}_2$  を生理食塩水、造影剤と混和し、フィルターでろ過した。フィルター濾過で回収したヘパスフィアは生理食塩水に混和した。ICP 分析でヘパスフィア溶液内には  $\text{TiO}_2$  が含まれていることを確認した。

In vivo でヘパスフィアと過酸化チタンナノ粒子を併用することにより、より長期間の放射線増感効果が得られることを確認：In vivo における腫瘍増殖抑制効果はヒト膵がん細胞株である MIA PaCa2 細胞を用いて放射線照射と併せて実施した。MIA PaCa2 細胞をヌードマウスの下肢に移植、腫瘍に対して薬剤を投与した。

薬剤投与はコントロール群、過酸化チタンナノ粒子単独群と過酸化チタンナノ粒子とヘパスフィア併用群に分類した。放射線照射は薬剤投与直後に照射した群と、薬剤投与後 3 日目に照射した群に分類した。

いずれの群においても薬剤投与がなされていないコントロール群と比較すると腫瘍増殖抑制効果が確認された (図 1)。

図 1



薬剤投与当日に放射線照射を行った群ではチタンノ粒子単独と併用群で腫瘍縮小効果に有意差はなかった。

一方で、薬剤投与後 3 日目に放射線照射を行った群ではチタンノ粒子単独群と比較してヘパスフィア併用群で有意差をもって腫瘍縮小効果が得られた (図 2a, b)

図 2a

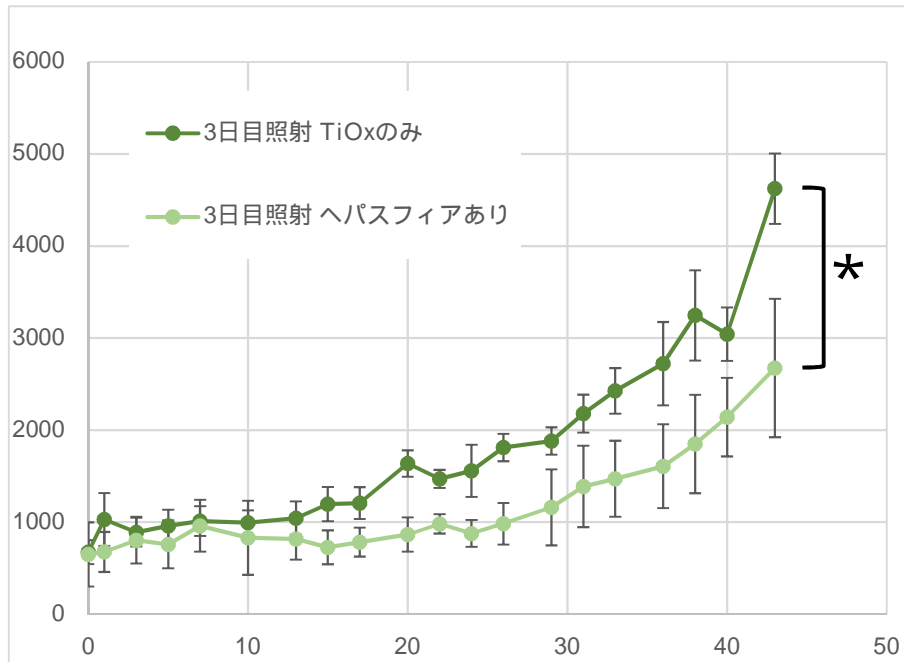


図 2b



コントロール

3日目照射  
チタンのみ

3日目照射  
ヘパスフィアあり

これらの実験の結果からは腫瘍局所でヘパスフィアから過酸化チタンナノ粒子が徐放されることにより、腫瘍局所にチタンナノ粒子がとどまり、長期間にわたって放射線増感効果が得られると考察された。

今後は過酸化チタンナノ粒子を吸着したヘパスフィアを IVR の手法を用いて腫瘍支配動脈に直接投与することによって、腫瘍のみに高率に過酸化チタンナノ粒子を集積、徐放させ、長期間にわたる放射線増感効果を得ることを検討している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Kubota Hikaru, Soejima Toshinori, Sulaiman Nor Shazrina, Sekii Shuhei, Matsumoto Yoko, Ota Yosuke, Tsujino Kayoko, Fujita Ikuo, Fujimoto Takuya, Morishita Masayuki, Ikegaki Junichi, Matsumoto Koji, Sasaki Ryohei	4. 巻 14
2. 論文標題 Predicting the survival of patients with bone metastases treated with radiation therapy: a validation study of the Katagiri scoring system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	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) 10.1186/s13014-019-1218-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 Sekii Shuhei, Tsujino Kayoko, Kosaka Kengo, Yamaguchi Satoshi, Kubota Hikaru, Matsumoto Yoko, Ota Yosuke, Sasaki Ryohei, Soejima Toshinori	4. 巻 10
2. 論文標題 Inversely designed, 3D-printed personalized template-guided interstitial brachytherapy for vaginal tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Contemporary Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 470 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/jcb.2018.78832	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 Kubota Hikaru, Tsujino Kayoko, Sulaiman Nor Shazrina, Sekii Shuhei, Matsumoto Yoko, Ota Yosuke, Soejima Toshinori, Yamaguchi Satoshi, Sasaki Ryohei	4. 巻 14
2. 論文標題 Comparison of salvage therapies for isolated para-aortic lymph node recurrence in patients with uterine cervical cancer after definitive treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	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) 10.1186/s13014-019-1442-6	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 -
1. 著者名 Akasaka, Hiroaki; Mukumoto, Naritoshi; Nakayama, Masao; Wang, Tianyuan; Yada, Ryuichi; Shimizu, Yasuyuki; Inubushi, Sachiko; Kyotani, Katsusuke; Okumura, Keisuke; Miyamoto, Masanori; Nakaoka, Ai; Morita, Kenta; Nishimura, Yuya; Ogino, Chiaki; Sasaki, Ryohei	4. 巻 -
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 -
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10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 妹尾 悟史、宮脇 大輔、吉田 賢史、石原 武明、西川 遼、井上 由子、窪田 光、佐々木 香織、佐々木 良平
2. 発表標題 木村氏病3例に対する放射線治療の経験
3. 学会等名 第319回公益社団日本医学放射線学会関西地方会(第391回レントゲンアーベント)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 窪田光、宮脇大輔、岸本恵美、明石昌也、中岡藍、戴云涛、棕本成俊、石原武明、吉田賢史、佐々木良平
2. 発表標題 頭頸部癌に対する根治放射線治療後の放射線性顎骨壊死に関する臨床的検討
3. 学会等名 第43回神戸放射線腫瘍懇話会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 立花 美保、石原 武明、佐々木 香織、妹尾 悟史、窪田 光、井上 由子、川口 弘毅、西川 遼、宮脇 大輔、吉田 賢史、佐々木 良平、田中 一寛、篠山 隆司
2. 発表標題 稀な松果体乳頭状腫瘍に対して放射線治療を施行した症例
3. 学会等名 第321回公益社団日本医学放射線学会関西地方会(第391回レントゲンアーベント)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 井上 由子、吉田 賢史、宮脇 大輔、石原 武明、西川 遼、川口弘毅、窪田光、妹尾 悟史、佐々木香織、蝦名康彦、佐々木 良平
2. 発表標題 巨大腫瘤を呈した進行外陰癌3例に対する放射線治療の経験
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第31回学術大会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Shuhei Sekii, Kayoko Tsujino, Hikaru Kubota, Youko Matsumoto, Yosuke Ota, Toshinori Soejima
2. 発表標題 Prospective study on safety of home-made marker; insertion for gynecological cancer by unique method.
3. 学会等名 ESTR037 (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Hikaru Kubota, Kayoko Tsujino, NS. Sulaiman, Shuhei Sekii, Youko Matsumoto, Yosuke Ota, S. Yamaguchi
2. 発表標題 Clinical Outcome of the Recurrence of Uterine Cervical Cancer in Isolated Para-aortic Lymph Node after definitive treatment
3. 学会等名 ASTRO's 60th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 太田 陽介、窪田 光、関井 修平、松本 葉子、副島 俊典、辻野 佳世子
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤併用緩和照射の安全性
3. 学会等名 日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Hikaru Kubota, Naoki Nakamura, Naoto Shikama, Ayako Tonari, Hitoshi Wada, Hideyuki Harada, Hisayasu Nagakura, Joichi Heianna, Miwako Nozaki, Masao Tago, Masato Fushiki, Nobue Uchida, Norio Araki, Shuhei Sekii, Takashi Kosugi, Takeo Takahashi, Terufumi Kawamoto, Tetsuo Saito, Kazunari Yamada
2. 発表標題 Assessment of National Patterns of Practice for Postoperative Radiation Therapy in Patients with Long Bone Metastases
3. 学会等名 ASTRO's 61th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 窪田 光、宮脇 大輔、妹尾 悟史、川口 弘毅、西川 遼、石原 武明、吉田 賢史、岸本 恵美、明石 昌也、清田 尚臣、大月 直樹、丹生 健一、佐々木 良平
2. 発表標題 頭頸部癌に対する放射線治療後の放射線性顎骨壊死の発生率および危険因子の検討
3. 学会等名 第32回日本放射線腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 窪田光、藤田佳子、石原武明、妹尾悟史、川口弘毅、西川遼、宮脇大輔、吉田賢史、立原素子、馬屋原博、秦明登、佐々木良平
2. 発表標題 エクソソームPDL1による非小細胞肺癌に対する免疫放射線治療のバイオマーカーに関するfeasibility study
3. 学会等名 第44回神戸放射線腫瘍懇話会
4. 発表年 2019年

〔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