

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07740

研究課題名(和文) 癌治療のためのチェレンコフ放射-介在性光線治療の研究

研究課題名(英文) Study of Cerenkov Radiation-mediated phototherapy for cancer therapy

研究代表者

U・Winn Aung (Aung, U.Winn)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部・主任研究員

研究者番号：70392214

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：革新的ながん治療法として、光増感剤を投与後特定の光で照射する光線治療が注目されている。本研究の目的は、治療用放射性核種から放出されるチェレンコフ放射(CR)が光線治療用光増感剤を励起する内部光源となり、外部光源を使用せずに相乗的ながん治療効果が期待できるのを検討することである。本研究では、ロングパスフィルターセットと蛍光イメージングデバイスを組み合わせたイメージングとサブトラクション画像処理により、CRと光増感剤の発光スペクトルを分離できることを示した。従って、CRによって光増感剤が励起されているかどうかをコスト効率よく特定し、有効な新光増感剤発見とCR-介在性光線治療開発の加速に貢献できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新たながん治療法として、光増感剤を投与後特定の光で照射する光線治療が注目されている。光増感剤が光を浴びると一重項酸素が発生し近くの細胞を死滅させる。ただし、光増感剤を励起するための外部光源が必要という制限がある。そこで、治療用放射性核種から放出されるチェレンコフ放射(CR)が光増感剤を励起する内部光源となり、外部光源を使用せずに相乗的ながん治療効果が期待できると考えられる。本研究ではCR光によって光増感剤が励起されているかどうかをコスト効率よく特定し、誘起された光増感剤の蛍光発光を識別した。本方法は、有効な新光増感剤発見の加速とCR発光イメージング及びCR-介在性光線治療開発に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：As an innovative cancer treatment, phototherapy, in which a photosensitizer (PS) is administered and then irradiated with a specific light, is attracting attention. However, limitation of phototherapy is that the requirement of external light source for PS excitation. The purpose of this study is to investigate whether Cherenkov radiation (CR) emitted from therapeutic radionuclides acts as an internal light source to excite PS and can be expected to have a synergistic effect on cancer treatment without the use of an external light source. This study demonstrated that imaging with an optical imaging device coupled with different long-pass filters and subtraction image processing can detect and separate the radionuclide-derived CR emission from the CR-induced PS fluorescence. This simple and cost-effective method could confirm whether the PS is excited by CR and contribute to the acceleration of the discovery of effective new PSs and the development of CR-mediated phototherapy.

研究分野：医歯薬学、放射線科学、放射線医学

キーワード：光線治療 チェレンコフ放射 光増感剤

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌は最も悲惨な病気の一つである。癌の第一選択治療は、外科手術、化学療法、放射線療法などの複数の治療法ですが、近年、光増感剤を投与した後、特定の光で照射する光線治療が、新たな革新的ながん治療法として注目されている。光増感剤が光を浴びると一重項酸素が発生し近くの細胞を死滅させる。しかし、光線治療には、光増感剤を励起するための外部光源が必要であり、全身治療には適していないという制限がある。そこで、治療用放射性核種から放出されるチェレンコフ放射 (CR) が光線治療用光増感剤を励起する内部光源となり、外部光源を使用せずに相乗的ながん治療効果が期待できると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、治療用放射性核種から放出されるチェレンコフ放射 (CR) が光線治療用光増感剤を励起する内部光源となり、外部光源を使用せずに相乗的ながん治療効果が期待できることを検討することである。従って、本研究では CR 光によって光増感剤が励起されているかどうかをコスト効率よく特定し、誘起された光増感剤の蛍光発光を識別する。

3. 研究の方法

光増感剤が CR 光によって励起されているかどうかをコスト効率よく特定し、励起された光増感剤からの蛍光発光を検出することは、依然として課題である。多くの研究室では高価な専用装置が必要である。本研究では、

- (1) IVIS 光イメージング (CCD カメラ) システム、VISQUE 光イメージングシステム、CMOS カメラなどを用いて、放射性同位元素  $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{90}\text{Y}$  から放出される CR を確認する。
- (2) CR で励起される最適な候補の光増感剤を検討する。マイクロプレートリーダーとスペクトロフルオロメーターによる光増感剤の吸光度と蛍光スペクトルの測定、光イメージングシステムによる蛍光発光可視化などを行う。
- (3) 次に、IVIS 光イメージングシステムと高透過率ロングパスフィルターセットを適切に組み合わせ、シリアルイメージングとデータ収集をする。
- (4) Living Image ソフトウェアによる画像解析と ImageJ ソフトウェアによるサブトラクション画像処理を行うことにより、CR で誘起された光増感剤の蛍光発光スペクトルを識別する。

4. 研究成果

- (1) IVIS 光イメージング、VISQUE 光イメージングシステム、CMOS カメラなどを用いて、放射性同位元素  $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{90}\text{Y}$  から放出される CR を確認できた。CR を生成するモデル放射性核種として、 $\beta$ 線放出核種  $^{64}\text{Cu}$  を選択した (図 1.A)。
- (2) マイクロプレートリーダーとスペクトロフルオロメーターによる光増感剤の吸光スペクトルと蛍光スペクトルの測定、光イメージングシステムによる固有蛍光発光の可視化などを行った。結果、モデル光増感剤として、ポルフィリン誘導体、テトラキス(4-カルボキシフェニル)ポルフィリン (TCPP) を選択した (図 1.B~F)。

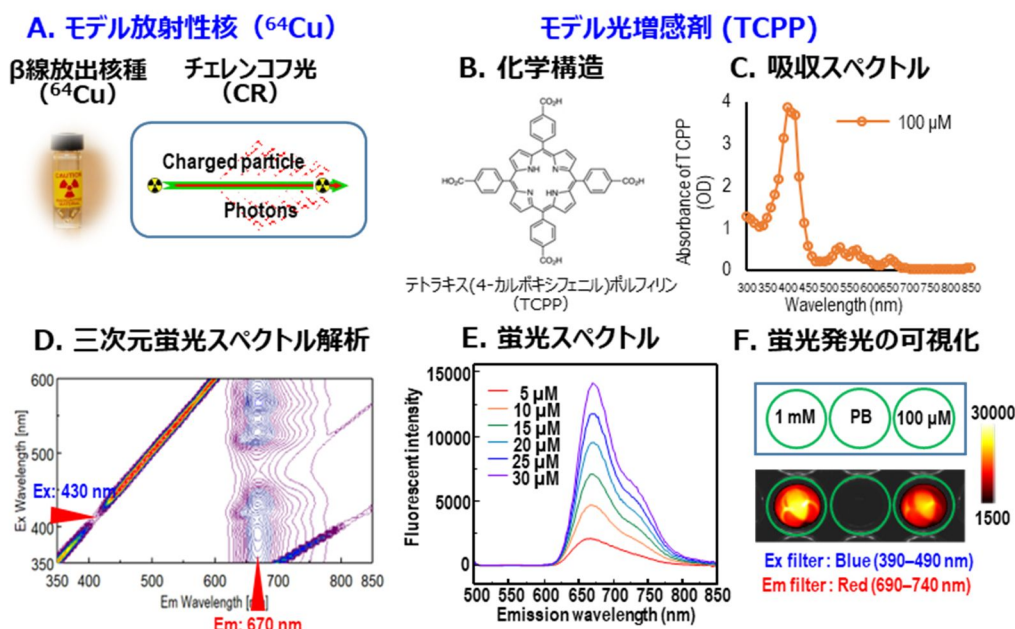


図 1. (A) モデル放射性核 ( $^{64}\text{Cu}$ )、(B~F) 化学構造と Photo-physical properties of TCPP :

(B) 化学構造 (C) 吸収スペクトル (D) 三次元蛍光スペクトル解析 (E) 蛍光スペクトル (F) 固有蛍光発光の可視化

(3) IVIS 光イメージングシステムと高透過率ロングパスフィルターセット (515, 580, 645, 700, 750, 800 nm) を適切に組み合わせて、シリアルイメージングを行い、データを収集した。TCP P の発光スペクトルは、 $^{64}\text{CuCl}_2$  + TCP P と  $^{64}\text{CuCl}_2$  の間のシリアル信号強度の差に基づく計算と減算によって得られた (図 2)。

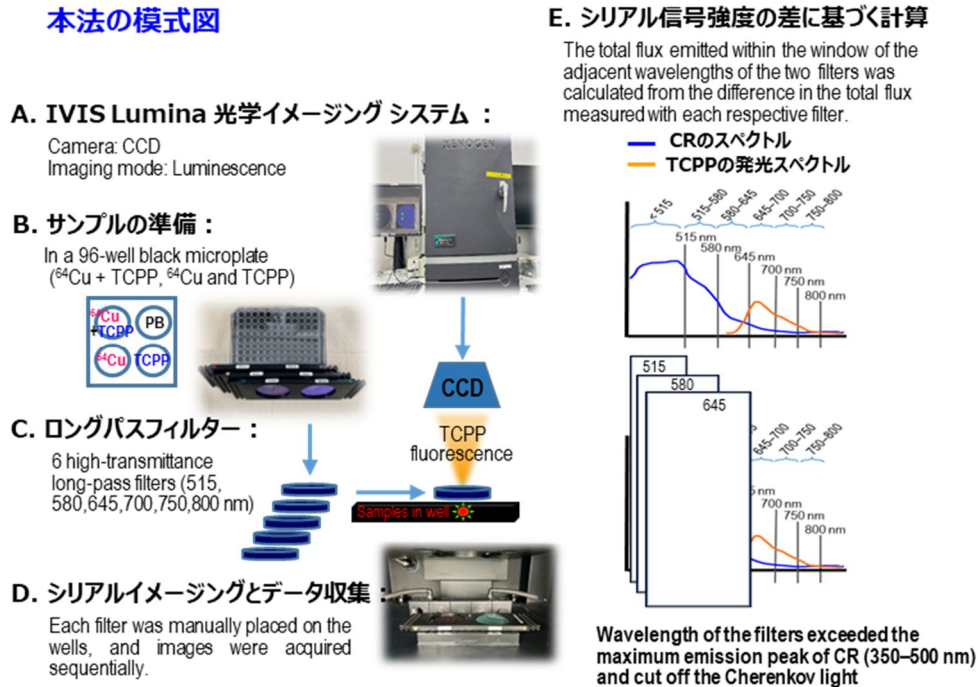


図 2. 本法の模式図 : (A) IVIS Lumina 光学イメージングシステム (B) サンプルの準備 (C) ロングパスフィルター (D) シリアルイメージングとデータ収集 (E) シリアル信号強度の差に基づく計算

(4) IVIS Living Image ソフトウェアによる画像解析と算出を行うことにより、CR で誘起された光増感剤の蛍光発光スペクトルを識別できた。さらに、ImageJ ソフトウェアによるサブトラクション画像処理を行うことにより、TCP P 蛍光を目視で評価することもできた (図 3)。

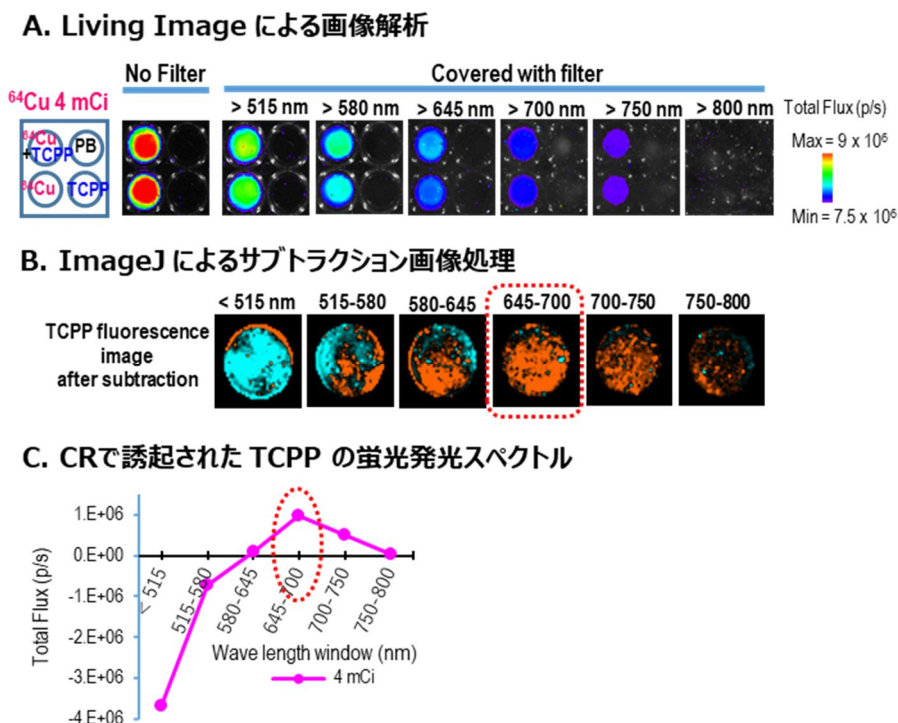


図 3. (A) Living Image による画像解析 (B) ImageJ を用いたサブトラクション画像処理によ

り得られた TCPP 蛍光画像 (C) 計算し出した CR で誘起された TCPP の蛍光発光スペクトル

おわりに

CR 光と光増感剤発光の区別は困難であったが、本研究では、ロングパスフィルターセットと蛍光イメージングデバイスを組み合わせたイメージングとサブトラクション画像処理により、CR と光増感剤の発光スペクトルを分離できることを示した。

本法は、有効な新光増感剤発見の加速と CR 発光イメージング及び CR-介在性光線治療開発に貢献できる。

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 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Aung Winn, Tsuji Atsushi B, Rikiyama Kazuaki, Nishikido Fumihiko, Obara Satoshi, Higashi Tatsuya	4. 巻 15(11)
2. 論文標題 Imaging assessment of photosensitizer emission induced by radionuclide-derived Cherenkov radiation using charge-coupled device optical imaging and long-pass filters	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 World Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 315 - 323
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4329/wjr.v15.i11.315	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 Aung Winn, Tsuji Atsushi B, Hanaoka Kenjiro, Higashi Tatsuya	4. 巻 13(11)
2. 論文標題 Folate receptor-targeted near-infrared photodynamic therapy for folate receptor-overexpressing tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 880 - 895
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5306/wjco.v13.i11.880	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 Aung Winn, Tsuji Atsushi B., Sugyo Aya, Fujinaga Masayuki, Zhang Ming-Rong, Higashi Tatsuya	4. 巻 22
2. 論文標題 Quantitative Radionuclide Imaging Analysis of Enhanced Drug Delivery Induced by Photoimmunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8316 - 8316
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22158316	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Winnaung Kuribayashi, Atsushi B. Tsuji, Kazuaki Rikiyama, Fumihiko Nishikido, Satoshi Obara, Tatsuya Higashi
2. 発表標題 Imaging assessment of photosensitizer emission induced by radionuclide-derived Cherenkov radiation using charge-coupled device optical imaging system and long-pass filters
3. 学会等名 World Molecular Imaging Congress (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Winnaung Kuribayashi, Atsushi B, Tsuji, Aya Sugyo, Kenjiro Hanaoka, Tatsuya Higashi
2. 発表標題 Preclinical assessment of folate receptor-targeted near-infrared photodynamic therapy
3. 学会等名 World Molecular Imaging Congress (in-Person and Virtual) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Winnaung Kuribayashi, Atsushi Tsuji, Aya Sugyo, Masayuki Fujinaga, Ming-Rong Zhang, Tatsuya Higashi
2. 発表標題 Quantitative radionuclide imaging study for enhanced drug delivery induced by near-infrared photoimmunotherapy
3. 学会等名 World Molecular Imaging Congress (Virtual) (国際学会)
4. 発表年 2021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
研究協力者	辻 厚至 (Tsuji Atsushi B)		

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