

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14502

研究課題名（和文）放射光を利用した新規がん治療技術におけるがん殺傷メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of Cancer Killing Mechanisms in New Cancer Therapy Techniques Using Synchrotron Radiation

研究代表者

城 鮎美（瀬ノ内鮎美）（Shiro, Ayumi）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・関西光科学研究所 放射光科学研究センター・主任研究員

研究者番号：60707446

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：がんの放射線治療での殺傷効果を高める薬剤は増感剤と呼ばれ、放射線治療の効率化をはかるために研究が進められてきた。玉野井らが開発した増感剤は従来の増感剤に比べ、少なく見積もっても1桁以上高い増感効果が得られている。そのメカニズムを解明するため、本研究では照射X線量の定量化と、シミュレーションによる電子スペクトルや光子フラックスの検討を行った。光子フラックスから吸収線量は0.03 Gy/secと推定された。また、ヨウ素の有無によって電子スペクトルや光子フラックスに違いがあることをシミュレーションによって確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究のがん殺傷技術は単色X線を利用することから正常細胞への影響が少ないため、副作用が少なく患者への負担が小さいがん治療方法の確立につながるものである。今後さらに正確な吸収線量の決定を進めることで、得られた知見が新たな低侵襲性の治療方法への開発に資すると期待される。

研究成果の概要（英文）：Drugs that increase the killing effect of radiotherapy for cancer are called sensitizers, and have been studied to improve the efficiency of radiotherapy. The sensitizers developed by Tamanoi et al. have a sensitizing effect that is at one order of magnitude higher than that of conventional sensitizers. To elucidate the mechanism, this study quantified the irradiation X-ray dose and examined the electron spectrum and photon flux by simulation. The absorbed dose was estimated to be 0.03 Gy/sec from the photon flux. In addition, it was confirmed by simulation that there were differences in electron spectra and photon fluxes depending on the presence or absence of iodine.

研究分野：放射線生物学

キーワード：放射光単色 線 増感剤 ナノ粒子 腫瘍スフェロイド

1. 研究開始当初の背景

白色 X 線を利用した放射線治療は正常細胞にもダメージを与えることから、正常細胞へのダメージを回避する方法が開発されてきた。そのひとつの方法として、ナノ粒子からなる放射線治療用の増感剤が開発されている。最近、京都大学 玉野井特定教授らはメソポーラスナノシリカ粒子にガドリニウムを担持させた増感剤 (Gd-MSN) を開発し、これを人体の卵巣がん由来のがん細胞に取り込ませて放射光単色 X 線を照射したところ、図 1 に示すように生細胞からの蛍光が観察されなくなり、がんが殺傷されていることが明らかとなった。一方、Gd-MSN を取り込ませていない細胞では全く影響が無かった。この Gd-MSN による劇的ながん殺傷効果は Gd-MSN が従来の増感剤よりもがん細胞核に近接していることが第一の理由と推察されるが、実験的な実証は進められていなかった。また、これまでの研究より Gd-MSN によるがん殺傷効果は K 殻電子の励起する過程により引き起こされ、かつ、蛍光 X 線ではない、オージェ電子が重要な役割を果たしていると推察している。

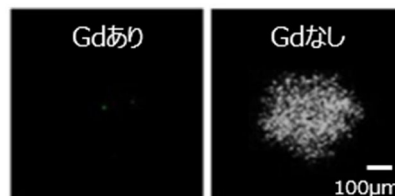


図 1 X 線 (E=50.25 keV) 照射後のがん細胞のかたまり

2. 研究の目的

本研究の最終的な目的は、玉野井特定教授らが開発した Gd-MSN をがん細胞に取り込ませて単色 X 線を照射したときに、がん細胞が殺傷されるメカニズムを解明することである。このメカニズムを解明するため、本研究では照射線量の定量化と、がん殺傷効果に作用している可能性が高いオージェ電子について検討を行った。オージェ電子は実際の測定が困難なことから、電子スペクトルや光子フラックスについてシミュレーションを行った。

3. 研究の方法

実験は大型放射光施設 SPring-8 に設置された量子科学技術研究開発機構専用ビームラインである BL14B1 実験ハッチ 1 において実施した。ガドリニウム以外にヨウ素を担持させた増感剤において同様のがん殺傷効果が確認されたことから、本研究ではヨウ素の K 吸収端直上のエネルギーである 33.2 keV としたときの線量評価や電子スペクトル等のシミュレーションを行った。

(1) 照射線量の定量化

照射線量の定量化については、イオンチャンバーを用いて光子フラックスを実測し、エネルギー付与を計算して線量を算出、フリッケ線量計を用いて線量を測定、放射光計算プログラム SPECTRA による光子フラックスのシミュレーションの 3 つの方法を用いた。

イオンチャンバーを用いて光子フラックスより見積もった線量

青木の論文¹⁾を参考に式(1)を利用し、X 線の光子数から吸収線量 $D(E)_M$ を算出した。

$$D(E)_M = T \times \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_M \times E \times \phi(E) \quad (1)$$

ここで、 T : 照射時間、 μ_{en}/ρ : 質量エネルギー吸収係数、 E : X 線のエネルギー、 $\phi(E)$ は光子フラックスである。実験によって光子フラックスを計測し、吸収線量を算出した。

フリッケ線量計を用いた線量評価

濃度 1 mM のフリッケ線量計を 1 測定ごとに 2 mL ずつ石英セルに入れた状態で X 線の照射を行った。放射光 X 線のビームサイズはフリッケ線量計の大きさに対して小さいため、入射スリットの大きさを $0.5 \times 10 \text{ mm}^2$ としてフリッケ線量計の一部に照射し、照射面積に対する照射量に対応する値を算出した。吸光度は 304 nm の波長で計測を行い、照射前後の吸光度の差から吸収線量の算出を実施した。吸収線量 D_F の算出は式(2)²⁾を利用した。

$$D_F = A / (\rho E G d) \quad (2)$$

ここで、 A : 照射前後の吸光度の変化量、 ρ : フリッケ線量計溶液の密度、 E : モル分子吸光係数、 G : 第二鉄イオン (Fe^{3+}) の放射線化学収量、 d : 石英セルの光路長である。

放射光計算プログラム SPECTRA による光子フラックスのシミュレーション

スプリングエイトサービス株式会社 奈良氏に協力を依頼し、SPECTRA³⁾による光子フラックスのシミュレーションを実施した。本シミュレーションではレイトレーシング法により試料位置での光子フラックスを計算した。得られた結果と実験値の比較を行った。

(2) シミュレーションによる電子スペクトルや光子フラックスの検討

シミュレーションにはモンテカルロ計算コード PHITS⁴⁾を使用し、ヨウ素の有無による電子スペクトルおよび光子フラックスにどのような変化があるかについて検討を行った。

4. 研究成果

(1) 照射線量の定量化

イオンチャンバーで計測した光子フラックスより算出した線量

図2に入射スリットの大きさと計測した光子フラックスの関係を示す。単位面積当たりの光子フラックスを算出した結果、X線のエネルギーが33.2 keVのときは 4.543×10^{10} photons/sec/cm²となり、式(1)に代入した結果、吸収線量は0.031 Gy/secと算出された。

フリッケ線量計を用いた線量評価

図3に光子フラックスとエネルギー付与から算出した線量と、フリッケ線量計による実測値との比較結果を示す。照射時間が1時間までは値はよく一致するが、照射時間が長くなるにつれてその差が広がっていく結果が得られた。

放射光計算プログラム SPECTRA による光子フラックスのシミュレーション

SPECTRA を利用したシミュレーションの結果、分光器、ミラーなどのコンポーネントによる減衰を考慮した光子フラックスは 1.33×10^9 photons/sec と計算された。実際にイオンチャンバーによって計測した光子フラックスは 1.026×10^9 photons/sec であることから、計測された光子フラックスはシミュレーションによる理論値に対して77%であることがわかった。

これら ~ の3つの方法により検討を行った結果、吸収線量は約0.03 Gy/secと見積もられた。引き続きOSL線量計などの線量計による線量評価を実施し、吸収線量の決定を行う予定である。

(2) シミュレーションによる電子スペクトルや光子フラックスの検討

モンテカルロ計算コードPHITSにより細胞の簡易モデルを構築し、X線のエネルギーを変化させたときのオージェ電子のシミュレーションについて検討を行った。その結果、図4に示すように、ヨウ素の有無によって電子スペクトルや光子フラックスに違いがあることが確認できた。今後は細胞ジオメトリや細胞内におけるヨウ素の分布などについて詳細な検討を進め、細胞核への線量変化の計算を行い、本増感剤のがん細胞が殺傷されるメカニズム解明へとつなげていく。

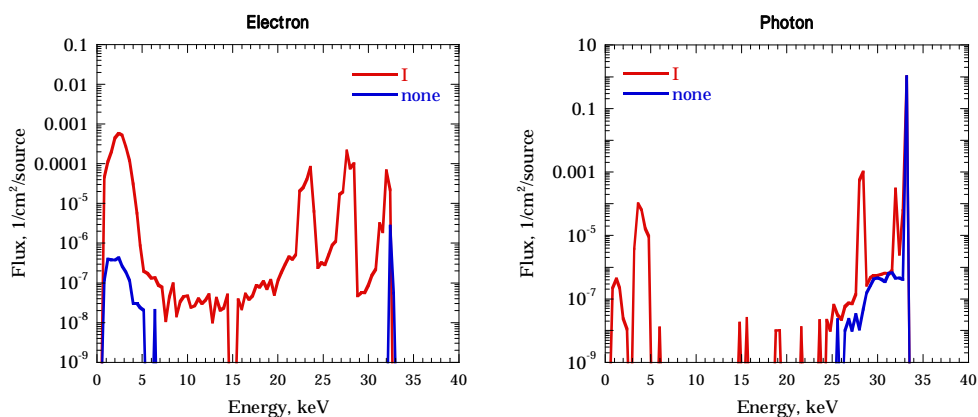


図4 PHITSによる(左)電子スペクトルおよび(右)光子フラックスのシミュレーション結果

<引用文献>

- 1) 青木 康, 3 線量測定 - 放射線化学の実験手法 -, RADIOISOTOPES, 66, 2017, 407-416
- 2) 放射線利用技術データベース フリッケ線量計, <https://www.rada.or.jp/database/home4/normal/ht-docs/member/synopsis/040032.html>
- 3) SPECTRA: a synchrotron radiation calculation code, <https://spectrax.org/spectra/index.html>
- 4) PHITS, <https://phits.jaea.go.jp/indexj.html>

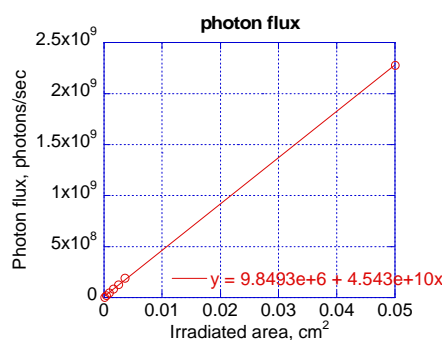


図2 イオンチャンバーによって計測したX線照射時の光子フラックス

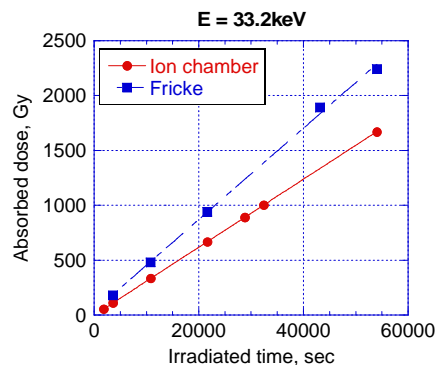


図3 光子フラックスとエネルギー付与から算出した線量およびフリッケ線量計による実測値との比較結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 城鮎美、松本光太郎、東佑弥、馬越、齋藤寛之、玉野井冬彦
2. 発表標題 Destruction of Tumor Spheroid ContainingGd-loaded Nanoparticles by Irradiation of Monochromatic Synchrotron Radiation X-rays
3. 学会等名 日本放射線影響学会第64回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 城鮎美、藤井健太郎、奈良晋太郎、齋藤寛之、東佑弥、松本光太郎、玉野井冬彦
2. 発表標題 Irradiation system for tumor spheroid andabsorbed dose evaluation on BL14B1 at SPring-8.
3. 学会等名 日本放射線影響学会第65回大会
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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