

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19930

研究課題名（和文）細胞内核融合反応誘発型粒子線がん治療法の開発

研究課題名（英文）Development of charged particle therapy inducing nuclear fusion reactions in cancer cells

研究代表者

寺川 貴樹（Terakawa, Atsuki）

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授

研究者番号：10250854

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、重水素を含む薬剤を癌細胞に集積させた状態で重陽子線を照射し、入射重陽子と薬剤中の重陽子が核融合反応（以下、DD反応）を起こすことにより、癌細胞に選択的に高い治療効果を誘発する新規の重陽子線治療法を開発することである。東北大学CYRICにおいて細胞照射実験を計画し照射システムを構築した。しかしながら、サイクロトロンの故障で1年以上実験実施が不可能となったため、最新のデータライブラリーによる本研究に特化したPHITSによるシミュレーション研究を実施し、組織および細胞レベルの空間スケールで線量及びLET双方の増加が確認され、本研究の治療法の優位性を示す結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

陽子線や炭素線を用いる従来の粒子線治療と異なり、本研究が目指す新規粒子線治療は、巨大加速器を必要とする炭素線と比較して陽子線同様に規模は小さくでき、ブラッグピーク領域で減速した重陽子線が、腫瘍細胞内に予め伝達させた重陽子とDD核融合反応を引き起こす。その結果、核分裂破片の高LET粒子線で炭素線に匹敵する治療効果をもたらすと同時に腫瘍手前の正常組織には炭素線よりも副作用が小さい革新的、画期的な粒子線治療技術となる。よって、本研究はこれまでの粒子線治療の方向を大きく変換・転換させる可能性を有すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to develop a novel deuteron therapy inducing high therapeutic effects on cancer cells through irradiation of cancer cells which have took up a deuterated drug, followed by deuteron fusion reaction in the cells. We developed the irradiation devices for the cell-irradiation experiment at CYRIC, Tohoku University. However, the cyclotron at CYRIC was broken and experiments could not be carried out for over a year. Thus, we carried out a simulation study using the PHITS code with the latest data library specifically for this research. As a result, increases in both absorbed dose and linear energy transfer were confirmed at the spatial scale of tissue and cell levels, suggesting the superiority of the treatment method proposed in this study.

研究分野：放射線医工学

キーワード：粒子線治療 重陽子融合反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在の粒子線治療は陽子線または炭素線が用いられ、最大の深部線量を与えるブラッグピークを腫瘍に一致させて、正常組織の線量を最小にし腫瘍に最も線量を集中させて治療する。しかし、陽子線は、X線と同程度の低い生物学的効果のため放射線抵抗性の難治がんへの適用には限界があり、一方、炭素線は高い生物学的効果で難治がんを完治させることが出来るが、それゆえに正常組織への放射線影響も大きく重篤な副作用の問題が発生することがある。さらに、陽子線に比べて格段に大型の加速器および照射システム（回転ガントリーを設置する場合は超電導電磁石が不可欠）を必要とするため、施設の大型化や高額費用の問題が避けられない。

2. 研究の目的

本研究は、粒子線治療において照射粒子が最終的に癌内部で核融合反応を誘発し、通常の粒子線治療の効果に加えて更なる細胞致死効果をもたらす革新的な新規粒子線治療法に挑戦する。その手段として、粒子線として重陽子線を用い、腫瘍細胞へ高集積するグルコース等を重水素化した化合物を予め腫瘍へ送達させる。腫瘍内に重水素が存在するとブラッグピークを形成する低エネルギー領域で重陽子同士が核融合反応（DD 反応）を引き起こし、腫瘍へさらなる線量を付与する。よって、本研究は、従来の陽子線や炭素線治療のみの粒子線治療の方向性を大きく転換させ両者の長所を備えた低副作用高治療効果の「腫瘍内核融合反応誘発型重陽子線治療」の開発を目的とする。

3. 研究の方法

本研究の実験を東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター(CYRIC)で実施する。照射実験用に重陽子線拡大ブラッグピーク（Spread-out Bragg Peak：SOBP）を形成するエネルギー変調フィルターを3Dプリンターで製作する。一方、DD反応によるSOBP領域の線量増加は、電離箱等の通常の線量計では、線量計内部に重陽子が存在しないため計測できない。したがって、重水を用いたゲル線量計を開発する。重水ポリマーゲル線量計内部でDD反応を含めた総線量の計測が可能である。また照射したゲルから3次元線量分布を評価する光CT装置も開発する。重水素化グルコースを100ppm程度付与して培養した腫瘍細胞(HSG細胞)に重陽子線を照射し、吸収線量に対する細胞生存率から致死効果を評価する。

4. 研究成果

照射実験におけるSOBPの線量分布を形成するためのエネルギー変調フィルターを設計開発した。照射テストによって深部線量分布をピンポイント電離箱線量計で測定し、本実験において利用可能な平坦度が約3%のSOBPが形成されることを確認した。また、DD反応を含めた線量情報を取得するためにゲル線量計と光CTによる3次元線量評価システムの開発を行った（図1）。放射性感受性ゲルとしては可視光による光CTで線量読み出しを行うため、PVA-GTA-1ゲル[1]を使用した。PVA-GTA-1ゲルは約480nmに吸収波長をもち、線量依存的に吸光度が変化し、光CT方式で3次元線量分布を読み出すことが可能である。開発したエネルギーフィルター、ゲル線量計、光CTシステムについて陽子線を用いた評価実験を実施した。図2に10Gyから30Gyを照射したPVA-GTA-1ゲル線量計を示す。照射領域が線量依存的に呈色したことが確認された。また、光CT装置で照射したゲル線量計をスキャンして得られた吸光度による再構成画像と、吸光度-線量校正を経て再構成画像から評価された深部線量分布を図3に示す。その結果、ゲル線量計の線量率依存性がほとんどなく、線エネルギー付与（LET）が増加するSOBP領域での応答抑制も小さく、本実験の3D評価に利用可能であることが確認された。

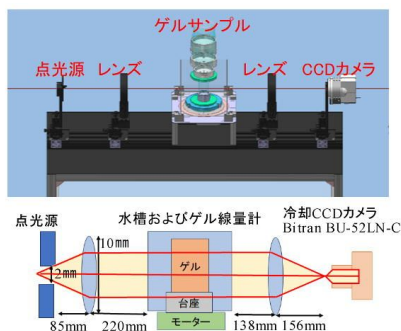


図1 ゲル線量計の3次元線量評価のための光CTシステム

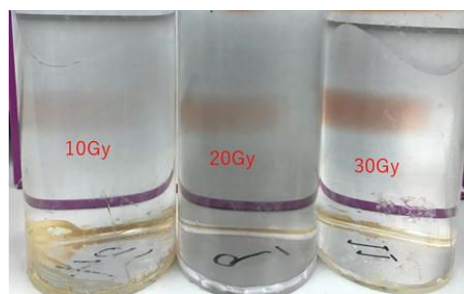


図2 陽子線照射により呈色したゲル線量計

照射装置、3D ゲル線量計及び光 CT 装置の開発および精度評価を完了し、引き続き核融合反応誘発型重陽子線治療の細胞照射実験を計画した。しかしながら、CYRIC の大型サイクロトロンに深刻な冷却水漏れが発生し、電極を再製作・交換のため共同利用実験再開が1年以上後（令和7年度）になり、全ての研究課題がキャンセルされる状況となった。よって、DD 反応による治療効果への寄与評価をするための重陽子線の線量形成に関する詳細なシミュレーションをPHITSコード[2]を用いて実施した。なお、DD 反応について精度良くシミュレーションするために低エネルギー領域の DD 反応に関する最新の核データ[3]等を用いてシミュレーションを行った。図4に水または重水に重陽子線を入射した場合の深部線量分布のシミュレーション結果を示す。ブラッグピークよりも浅い領域では殆ど違いは見られないが、重陽子が低エネルギーとなるブラッグピーク領域では重水の方が僅かではあるが線量が増加している。DD の核融合反応断面積は重陽子のエネルギーが数 MeV 程度で最大となるが、このエネルギーはブラッグピーク付近に相当し、線量増加に寄与すると考えられる。さらに重水素化した抗がん剤を腫瘍に送達する条件を想定し、グルコースの水素を全て重水素に置換した重水素化グルコースを溶解した重水（密度 1.306 mg/L）と重水のみで重陽子線照射シミュレーションの比較を行った（図5）。密度が異なるためブラッグピークが形成される深度は異なるが、重水素化グルコース溶解した重水の水溶液では重水のみよりもブラッグピーク領域の線量がさらに増加することが確認された。また、SOBP を形成した場合においてもブラッグピークの場合よりも効果は小さくなるが DD 反応による線量増加が確認された。

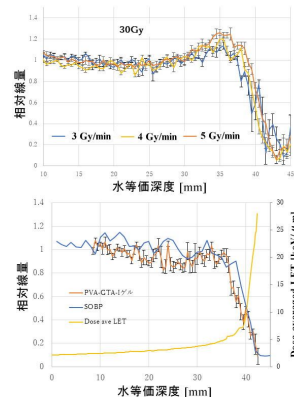
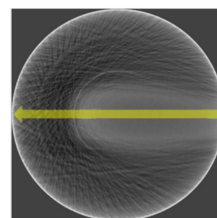


図3 陽子線照射により呈色したゲル線量計

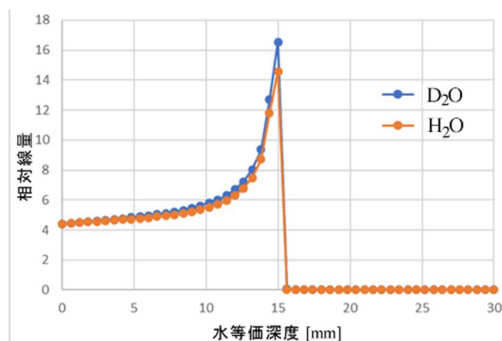


図4 水および重水中における重陽子線の深部線量分布シミュレーション

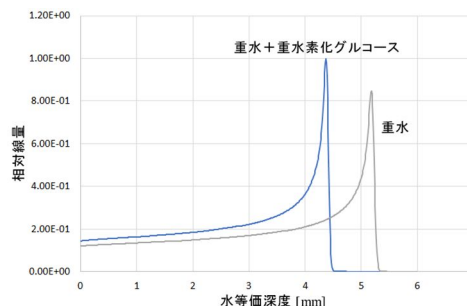


図5 重水素化グルコースを溶解した重水と重水のみにおける重陽子線の深部線量分布の比較

一方、この線量増加は空間的には数 mm から数 cm の領域で腫瘍の組織レベルに相当するものである。実際の治療効果は腫瘍細胞の DNA 損傷からもたらされるので、細胞レベルの数 10 μm の空間スケールでも線量増加効果について評価した。線量分布は実際の治療を想定して SOBP を形成し、SOBP 中央に細胞サイズに相当する 10 μm 幅に重水素化グルコースを集積させ、腫瘍細胞に重水に溶解した重水素グルコースが送達されている状況を設定した。その結果、重水と重水素化グルコースが存在する 10 μm 幅の領域は、重水素が存在しない領域と比べて線量が優位に増加し、細胞レベルでも DD 反応の寄与が得られることが確認された（図6）。したがって、腫瘍細胞内で DD 反応が誘発されれば、通常重陽子のブラッグピーク線量に加えて、DD 反応生成粒子である低エネルギーの ^3He 、 ^3H および陽子の高 LET 線による DNA 損傷が効率的に誘発され、高い治療効果がもたらされることが多いに期待される。

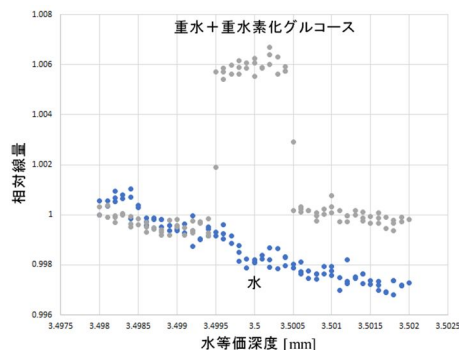


図6 SOBP 中央の細胞スケール(10 μm) 領域における、重水素化グルコースを溶解した重水と水(軽水)のみにおける重陽子線の深部線量分布の比較

<引用文献>

- [1] Hayashi S et al., J. Phys.: Conf Ser 2167 012014 (2022).
- [2] Sato et al., J. Nucl. Sci. Technol. 55 684-690.
- [3] Takeo Nishitani et al., Journal of Nuclear Science and Technology 59 (2021) 534.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Terakawa Atsuki、Hosokawa Hibiki、Nogami Mitsuhiro、Hitomi Keitaro、Ishii Keizo	4. 巻 68
2. 論文標題 Experimental comparison of relative stopping power evaluation between proton CT and x-ray CT for pre-clinical proton irradiation studies of small animals	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physics in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 095023 ~ 095023
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1361-6560/acc9fa	査読の有無 無
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5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 寺川貴樹、細川響、嶋原健太、梶山愛、藤瀬慶彦、長尾理奈、嶋海慶一郎、細川裕之、野上光博、藤原充啓、和田成一、長野宣道、人見啓太郎
2. 発表標題 小動物を用いた臨床前陽子線治療研究のための水相対阻止能導出精度に関する低エネルギー陽子線CTとX線CTの比較
3. 学会等名 第83回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 帆足莉子、寺川貴樹、江夏昌志、山田尚人、山縣諒平、石井保行、鈴井伸郎、佐藤隆博
2. 発表標題 化学放射線療法における放射線感受性リポソームの基礎研究
3. 学会等名 第36回PIXEシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ZHAO LIANG、寺川貴樹、帆足莉子、佐竹大樹、桃北啓佑、鈴木荘太郎、辻元宏太、野上光博、人見啓太郎
2. 発表標題 MAGATゲルと光CTを用いた三次元陽子線線量分布評価の基礎的検討
3. 学会等名 第11回3Dゲル線量計研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺川貴樹
2. 発表標題 臨床前陽子線治療研究のためのシンチレーション検出器を用いた低エネルギー陽子線CTに基づく相対阻止能導出精度
3. 学会等名 シンチレータ研究会 (SMART2023) (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 桃北啓佑、寺川貴樹、佐竹大樹、帆足莉子、Zhao Liang、鈴木荘太郎、辻元宏太、宮田健吾
2. 発表標題 PVA-Iゲルと光CTを用いた三次元陽子線線量分布評価技術
3. 学会等名 第84回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2023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
---------	---------