

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：15201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2017

課題番号：26670561

研究課題名(和文) 過酸化水素による内因性ペルオキシダーゼ分解を介する放射線効果増強の組織学的検討

研究課題名(英文) Histological analysis of the radiosensitizing effects of hydrogen peroxide through the resolution of endogenous peroxidase

研究代表者

猪俣 泰典 (Inomata, Taisuke)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：90176462

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療に過酸化水素を併用することによる抗腫瘍効果を明らかにした。進行・再発乳がんや再発・転移腫瘍に対して放射線治療の直前に、表在性がんでは過酸化水素水ガーゼを腫瘍部に塗布、深部腫瘍に対しては腫瘍局所に週2回の割合で腫瘍内に均一に過酸化水素水を含むヒアルロン酸ナトリウムを20Gy照射後より注入し1回2Gy、週5回照射法にて総計18Gy-66Gy行った。治療患者の治療効果は極めて良好で奏効率は90%で、通常の放射線治療では制御が極めて困難である症例に対してすぐれた放射線増感効果を得た。組織学的には腫瘍部に高度な壊死が生じた。

研究成果の概要(英文)：The anti-tumor effects of radiation therapy in combination with hydrogen peroxide were analyzed. For superficial and exposed tumors, hydrogen peroxide soaked gauze was put on the tumor's surface each time just before irradiation. For non-dermatological tumors, hydrogen peroxide containing sodium hyaluronate was injected homogeneously into the tumor twice a week after delivering 20Gy. The total dose ranged from 18Gy to 66Gy. The anti-tumor effects of hydrogen peroxide were excellent and 90% of the patients achieved complete or good response. The radiosensitizing effect was predominant especially in the radio resistant tumors that were irradiated without hydrogen peroxide. The histological findings observed in the tumor was mainly composed of severe necrosis.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：hydrogen peroxide radiation therapy radiosensitizer

## 1. 研究開始当初の背景

種々の悪性腫瘍（癌・肉腫）に対する放射線治療において、その効果を増強するために種々の放射線増感剤が開発されてきたが、実地診療において使用可能なものは未だ認められていない。これまでの放射線増感剤についてはその効果の不確かさとともに末梢神経障害等の副作用等の問題点があった。

放射線治療は悪性腫瘍の局所治療法として外科的手術に次ぐ方法であり、患者の高齢化ならびに正常臓器・組織の機能・形態の温存という観点から現在、治療患者数が激増している重要な治療法である。しかしながら、現在汎用されているリニアール・アクセラレータによる高エネルギーエックス線および電子線は低LET (linear energy transfer) 放射線であり、その放射線生物学的効果は重粒子線等に比べて低い。そのため、悪性黒色腫や種々の肉腫、多型性神経膠芽細胞腫等の腫瘍にはリニアール・アクセラレータによる放射線治療の効果は乏しく、その上、数 cm 以上の種々の局所進行癌についてもそれに含まれる低酸素性腫瘍細胞の多さゆえに放射線抵抗性である。

これらに対する放射線治療の効果を改善するためには、数百億円という巨費を投じて重粒子線治療を行うという方法があり、現在わが国でも放射線医学総合研究所および兵庫県粒子線医療センター等において施行されている。しかし、重粒子線治療には費用がかかり過ぎるため広く普及させることは困難である

## 2. 研究の目的

現在のリニアール・アクセラレータを利用しつつ、低酸素性腫瘍細胞を適切に酸素化し同時に抗酸化酵素であるペルオキシダーゼおよびカタラーゼを不活化することにより、

放射線抵抗性腫瘍を放射線感受性に変換し、種々の局所進行癌に対する放射線効果を飛躍的に高めること。

過酸化水素水（オキシドール）希釈しヒアルロン酸ナトリウムを支持体として腫瘍局所に注入するのみで、非常に大きな成果が期待される。なぜなら、本治療法は、表在性の局所進行悪性腫瘍に対する放射線治療効果を飛躍的に高めるのみならず、その剤形・投与法を工夫すれば種々の臓器・組織の局所進行癌の放射線治療/化学療法にも応用可能な基幹的技術であり、その応用範囲は非常に大きいと考えられる。

## 3. 研究の方法

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない者を対象とした。

< 適格規準 >

- 1) 画像診断、病理診断にて手術不能な進行・再発癌と診断されている。
- 2) 患者さんが放射線治療を希望している。
- 3) 同意時の年齢が 20 歳以上である。
- 4) 研究参加について本人から文書で同意が得られている。

< 除外規準 >

- 1) 重篤な感染症を合併している。
- 2) 活動性の膠原病を合併している。

< 治療方法 >

表在性の悪性腫瘍に対する放射線治療とくに電子線治療においては、皮膚表面には十分な線量があたらないという build up ( skin sparing ともいう)現象に対して、日常診療においては水を含ませたガーゼを水ボラスとして患部を被覆することが一般に行われているが、患部の感染防止のためにも水のかわりに過酸化水素水（オキシドール）を用いる。病巣が表面に露出して

いる場合には、この治療が有効であるが、露出していない場合には過酸化水素水は病巣に浸透し得ず、したがって、病巣（腫瘍局所）に薬剤を注入することが必要となる。

しかし、過酸化水素水を直接注入すると局所で急速に酸素を発生し、また疼痛を伴うことから、これを希釈し適切な支持体を含むさせる必要がある。したがって、今回、種々の身体部位への注入が広く行われているヒアルロン酸を支持体として利用し過酸化水素濃度は過酸化水素水（オキシドール）の5倍希釈とし約0.5%とした。また、安全性を考慮し、ヒアルロン酸としては、通常、関節腔内への注入が広く一般に行われているヒアルロン酸ナトリウムのディスポ注射キット（2.5ml）を用いることとした。これに過酸化水素水0.5mlを加えるためヒアルロン酸ナトリウム濃度は約0.83%となる。これを、放射線治療/化学療法の直前に、腫瘍局所に週に1ないし2回の割合で注入し、通常の放射線治療を施行した。

#### < 観察項目 >

- 1) 腫瘍の縮小効果: 表在性の腫瘍では縮小の状態を肉眼にて、深部腫瘍では CT/MRI の画像にて評価する。
- 2) 腫瘍の再発の有無: 表在性の腫瘍では病巣の状態を肉眼にて、深部腫瘍では CT/MRI の画像にて経過観察して評価する。
- 3) 予後: 経過観察による。

#### 4. 研究成果

進行癌、進行癌切除後の残存腫瘍の35例に対して過酸化水素による増感放射線療法を行った。内訳は上顎癌12例、皮膚腫瘍9例（原発6例、転移3例）、乳癌6例、眼瞼・眼科内腫瘍3例、婦人科腫瘍3例、その他3例。

腫瘍が表面に露頭している症例に対しては過酸化水素を含むガーゼを照射直前に腫瘍の表面に染みこむようにもみこんで置き、上顎癌では上顎洞内に過酸化水素を含むガーゼを充填した。深部の腫瘍では過酸化水素+ヒアルロン酸+キシロカインの混合液を注射にて腫瘍内に局所注入した。放射線は50-60Gyを1回線量2Gyで照射した。

18例がcCR、5例がcPRで補助的に行った12例では腫瘍再発の兆候は認めていない。急性障害はGrade1-2で、晩期有害事象を呈した症例は現時点では認めていない。ほとんどの症例で腫瘍が消失、あるいは高度な壊死に陥った。

臨床上みられるアポトーシスは悪性リンパ腫等の例外を除いて通常はきわめて限定的に起こると考えられている。過酸化水素がアポトーシスを阻害しているペルオキシダーゼ/カタラーゼを分解することに着目して、過酸化水素を放射線治療と併用することにより放射線で本来であれば起こり得るアポトーシスを発揮させることで難治性の腫瘍や進行癌に対する治療成績の大幅な向上に資することが本研究の主目的である。

本研究により進行がんに対して十分な抗腫瘍効果を生ずることが明らかになった。通常の放射線治療では制御が極めて困難である症例に対してすぐれた放射線増感効果を得ることを実験的検討により基礎的な裏付けを明らかにする予定であったが、*in vivo*の検討ではマウスの腫瘍に過酸化水素を投与すると、人間では問題とならない酸素の発生がマウスでは致命的な肺の空気塞栓を起こすことが判明した。抗酸化酵素の分解の結果生ずる酸素は必然的に生ずるものであり、酸素の発生を抑制することは同時に放射線増感効果の失活を意味するので酸素

の発生を抑制する方策を講ずることは困難であると判断した。

そこで研究計画を一部変更して従来知られている DNA 損傷効果とともに、リソソームやミトコンドリア等の細胞内小器官がアポトーシスを介した殺細胞効果が重要な役割を演じており、この本来の働きをペルオキシダーゼ/カタラーゼが阻害している仮説を臨床的に明らかにすることとした。

今回の研究で得られた放射線治療による腫瘍の縮小効果は治療期間中に強く出現しており、この反応はリンパ腫等、アポトーシスが効果の主体で放射線に対する感受性が高い腫瘍の放射線治療に対する反応と酷似していた。この効果は過酸化水素がアポトーシスを阻害していたペルオキシダーゼ/カタラーゼを分解することにより得られたものと考えられる。

#### 結論

今回の研究で得られた結果は過酸化水素がすぐれた放射線治療増強効果を低コストで実現できる可能性を強く示唆している。従来の放射線治療では治療効果が望めなかった放射線抵抗性の腫瘍に対しても、臨床応用への期待がもてる。

#### 5 . 主な発表論文等

[学会発表](計 1 件)

1 .T. Inomata, A. Ue, Y. Hieda, Y. Tamaki, Y. Ogawa

Efficacy of Enzyme-targeting Chemo-Radiosensitization Therapy for Locally-advanced /recurrent Tumors and Post-operative Residual Tumors

58th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), 2017.9, San Diego, USA

#### 6 . 研究組織

##### (1)研究代表者

猪俣 泰典 (INOMATA, Taisuke)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：9 0 1 7 6 4 6 2

##### (2)研究分担者

玉置 幸久 (TAMAKI, Yukihiisa)

島根大学・医学部・講師

研究者番号：4 0 4 5 7 0 9 9

稗田 洋子 (HIEDA, Yoko)

島根大学・医学部・助教

研究者番号：0 0 1 8 1 0 5 8