

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860997

研究課題名(和文) 抗酸化物質と吸収性スペーサーの2方向性腸管防護による新規膵癌放射線治療の開発

研究課題名(英文) Development of a novel radiotherapy method for pancreatic cancer by using antioxidant and absorbable spacer to protect an intestinal canal.

研究代表者

赤坂 浩亮 (Akasaka, Hiroaki)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20707161

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：周囲の重要臓器のために、根治線量の処方が困難である膵癌等に対する放射線治療法の確立は非常に重要な課題である。我々は独自に開発した新規体内可変型スペーサーを用いて、治療時のみ重要臓器を腹部腫瘍から物理的に遠ざけ、放射線照射を行う治療法の開発を行った。同時に還元型CoQ10の放射線防護効果に着目しマウスを用いた実験を行った。新規スペーサーを大型実験動物体内に埋植し放射線照射を行うことで、腸管へのダメージを低減させ、腫瘍への線量集中性の向上に成功した。また還元型CoQ10を放射線照射前に経口投与することにより、小腸での放射線誘発のアポトーシスを減少させ、マウスの生存率が向上することを確かめた。

研究成果の概要(英文)：Radiotherapy for pancreatic cancer is difficult to deliver curative dose because of risk organs surrounded pancreas. To overcome this problem, we developed a novel radiotherapy method using a novel absorbable spacer. And, we also confirmed the radioprotective effect using Reduced CoQ10. From our experiments, a novel spacer can reduce the radiation damage of intestine, and Reduced CoQ10 can suppress the generation of apoptosis induced by radiation in the intestine. As a result, the survival rate of an experimental animal in this study was improved.

研究分野：放射線科学

キーワード：放射線治療 放射線防護 膵がん

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、より低侵襲で治療率の高い治療法の開発が望まれている。放射線治療は低侵襲治療の代表であり、IMRT や粒子線治療は空間線量分布に優れ、次世代の低侵襲がん治療の筆頭である。申請者の在学する神戸大学と兵庫粒子線医療センターは連携して、粒子線治療の臨床的、放射線生物学、医学物理学、トランスレーショナルリサーチを融合させ、現在までに難治がんの新たな治療法の創出に取り組み、現在の医療技術では解決できない課題を多く見出してきた。今回の申請は、切除不能例ではほぼ生存率がゼロである膵臓がんや、その他の腹腔、骨盤内の難治がんに対して、放射線療法を軸とした新規治療法の開発を目指す。

2. 研究の目的

本研究は放射線・粒子線治療において従来は腸管等との位置関係のために根治線量を処方することが困難であった膵臓がん等の深部がんの放射線治療に対して、(1) 独自に開発した吸収性スパーサーを用いて治療時のみ腫瘍と腸管の距離・空間を創造し、(2) さらに経口投与で十二指腸や少量の還元型コエンザイム Q10 等の抗酸化物質を投与し、膵臓がんの放射線治療の際の危険臓器 (Organ at risk: OAR) である腸管の内部・外部からの線量と影響を低減させるハイブリッド腸管防護法を高精度放射線治療に融合させ、難治がんに対する次世代の新規治療法を提案することを目的とする。

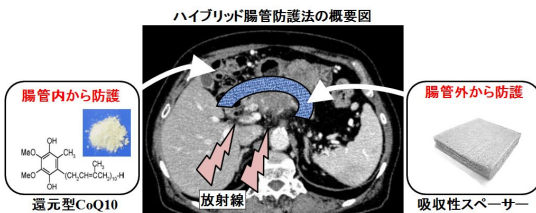


図1. ハイブリッド膵管防護法の概略図

3. 研究の方法

抗酸化物質である還元型 CoQ10 と生体吸収性素材を用いたスパーサーによる腸管防護放射線治療ハイブリッド腸管防護法の確立を目的として研究を行う。

マウス・ラットにおいて還元型 CoQ10 の体内動態の評価と毒性を確認する

大型実験動物を用いて吸収性スパーサーの生体安全性、吸収率を測定し、最適な吸収性スパーサーを作成する。

マウス・ラットにおいて、還元型 CoQ10 の投与方法 (タイミング、期間等) の違いによる放射線防護作用の効果について評価を行う。

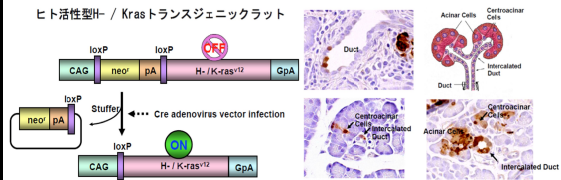


図2. 膵がんラット作成機構

4. 研究成果

マウスに還元型 CoQ10 を経口投与することにより、放射線照射時の生存率の改善を確認した (図3)。

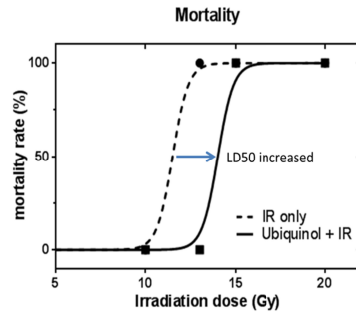


図3. 還元型 CoQ10 投与時の生存率

さらに、マウスの体重変化を観察した結果、還元型 CoQ10 投与群は体重の回復が認められたが、非投与群では体重回復を認めず、そのまま死亡することが認められた (図4)。毒性試験には弱いですが、少なくとも体重減少は認めないという結果だった。

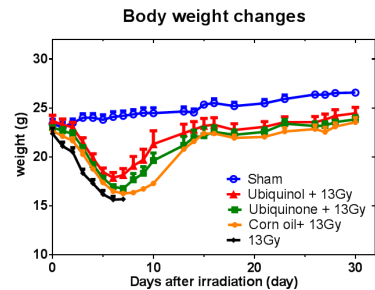


図4. 還元型 CoQ10 投与時の体重経過

スパーサーを大型実験動物の腹腔内に埋植・観察することによりスパーサーの吸収率、血液検査によりスパーサーの安全性を確かめた。用いたスパーサーはその厚みを8週間程度保持し、12週間後頃には体内にほぼ吸収されていた (図5)。

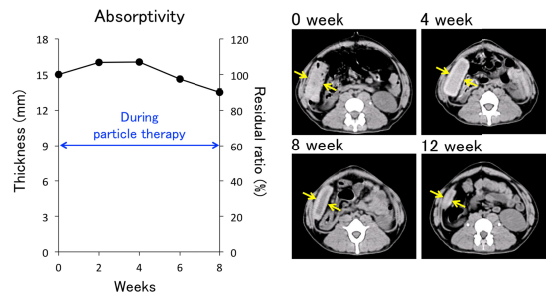


図5. スパーサーの吸収率

また血液検査の結果、CRP の上昇を認めなかった。つまり、スパーサーを体内に埋植する

ことによる大きな炎症反応等は認められなかった(表1)。

	Days				
	pre	13	27	55	83
CRP	0.4±0.2	0.6±0.3	0.4±0.2	0.35±0.15	0.4±0.2
Cre	0.51±0.03	0.485±0.035	0.52±0.06	0.54±0.03	0.535±0.005
AST	25±5	26.5±3.5	29±9	25±3	26±3
ALT	39±2	34.5±1.5	40±11	33.5±4.5	35.5±0.5
LDH	251.5±20.5	263±12	211.5±16.5	222±9	239±12
Plat	374±248	438.5±320.5	396±230	335±201	330±180
WBC	8.785±2.075	11.52±5.27	10.545±2.295	10.315±3.135	12.24±3.84
Hb	12.55±0.25	12.25±0.45	12.55±0.25	13.15±0.05	13.55±0.06

表1. スペース埋植後の生化学検査

還元型 CoQ10 の投与タイミングを照射直前、照射前 1 週間、照射前 2 回/週 + 照射直前と試した結果、照射前 2 回/週 + 照射直前投与で最も良い結果が得られた。さらに、照射後 8 時間の時点での小腸部を摘出し、免疫蛍光染色した結果、照射単独群(非投与群)と比較して、投与群ではアポトーシスの有意な減少を認めた(図6)。それに伴い、図3に示すように非投与群と比較して、投与群では生存率の有意な改善を認めた。

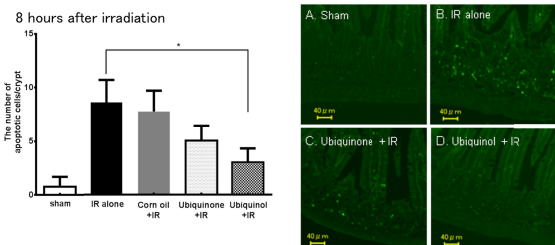


図6. 還元型 CoQ10 の有無による apoptosis 発現量

スペースはある程度の完成を遂げつつあるが、還元型 CoQ10 の体内動態はさらに詳しく解明する必要がある。さらに、スペース埋植時は開腹手術が必要なため、非侵襲的な治療法とは言い難く、スペースの埋植法に関しては更なる検討が必要である。今後は膀胱がんラットを用いた上記の詳細な検討、併用効果の確認実験を考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Hiroaki Akasaka, Ryohei Sasaki, Daisuke Miyawaki, Naritoshi Mukumoto, Nor Shazrina Binti Sulaiman, Masaaki Nagata, Shigeru Yamada, Masao Murakami, Yusuke Demizu and Takumi Fukumoto, Preclinical Evaluation of Bioabsorbable Polyglycolic Acid Spacer for Particle Therapy, *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 90, No. 5, pp. 1177-1185, 2014, DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.048.

[学会発表](計 11 件)

Saki Osuga, Sachiko Inubushi, Yasuo Ejima, Hiroaki Akasaka, Daisuke Miyawaki and Ryohei Sasaki, Discovery of novel Index of radiation gastrointestinal disorders via metabolomics, The 4th International Symposium of Training Plan for Oncology Professionals, 2016 年 2 月 27 日~2 月 28 日, シェラトン都ホテル大阪(大阪府)

Hiroaki Akasaka, Yasuo Ejima, Kenji Yoshida, Daisuke Miyawaki, Takeaki Ishihara, Naritoshi Mukumoto, Yoshiro Matsuo, Haruka Uezono, Yoshiyuki Mizushina and Ryohei Sasaki, A Future Radiosensitizer from the Spinach, MGDG, Induced Apoptosis in the Pancreatic Cancer Cells Combined with Radiation In vitro and In vivo, 28th Annual Meeting of JASTRO, 2015 年 11 月 19 日~11 月 21 日, ベイシア文化ホール(群馬県)

Hiroaki Akasaka, Yasuo Ejima, Kenji Yoshida, Daisuke Miyawaki, Takeaki Ishihara, Naritoshi Mukumoto, Yoshiro Matsuo, Haruka Uezono, Yoshiyuki Mizushina and Ryohei Sasaki, A Novel Radiosensitizer from the Component of Spinach, MGDG, Induced Apoptosis in the Pancreatic Cancer Cells Combined with Radiation, ASTRO 57th Annual Meeting, 2015 年 10 月 18 日~10 月 21 日, サンアントニオ(アメリカ)

Hiroaki Akasaka, Takumi Fukumoto, Daisuke Miyawaki, Naritoshi Mukumoto, TY. Wang, Shigeru Yamada, Masao Murakami, Yusuke Demizu and Ryohei Sasaki, A Future Method: Space Modulated Particle Therapy (SMPT) Using a Novel Bioabsorbable Spacer, The 3rd Japan-Taiwan Radiation Oncology Symposium, 2015 年 6 月 27 日~6 月 28 日, エバグリーン富士(山梨県)

Hiroaki Akasaka, Yasuo Ejima, Kenji Yoshida, Daisuke Miyawaki, Takeaki Ishihara, Yoshiyuki Mizushina and Ryohei Sasaki, Radiosensitizer extracted from Spinach, MGDG, Enhanced the Cytotoxic Effect for Pancreatic Cancer Cells when combined with Radiation Treatment, 15th International Congress of Radiation Research, 2015 年 5 月 25 日~5 月 29 日, 国立京都国際会館(京都府)

Saki Osuga, Naritoshi Mukumoto, Nelly Binti Idrus, Ray Uchida, Hiroaki Akasaka, Daisuke Miyawaki, Yoshiro Matsuo, Yasuo Ejima, Mitsuki Kitano, Hiroshi Kubo, Hideyuki Kishida, Takahiro Yasuda and Ryohei Sasaki, A Novel method of Radioprotection for the Gastrointestinal System: Efficacy of the reduced form of

Coenzyme Q10., 15th International Congress of Radiation Research, 2015年5月25日~5月29日, 国立京都国際会館(京都府)

TY. Wang, Hiroaki Akasaka, Yasuo Ejima, Kenji Yoshida, Daisuke Miyawaki, Takeaki Ishihara, Naritoshi Mukumoto, Takumi Fukumoto and Ryohei Sasaki, Next-stage Bioabsorbable Spacer in Particle Therapy, 15th International Congress of Radiation Research, 2015年5月25日~5月29日, 国立京都国際会館(京都府)

Hiroaki Akasaka, Ryohei Sasaki, Daisuke Miyawaki, Naritoshi Mukumoto, NS. Sulaiman, TY. Wang, Shigeru Yamada, Masao Murakami, Yusuke Demizu and Takumi Fukumoto, Efficacy of PGA Spacer in Particle Therapy: A novel strategy Making Temporal Space between Tumor and Adjacent Organs, MMND & IPCT 2014, 2014年10月20日~10月25日, ポートダグラス(オーストラリア)

Ryohei Sasaki, Hiroaki Akasaka, Daisuke Miyawaki, NS. Sulaiman, Yusuke Demizu, Shigeru Yamada, Masao Murakami and Takumi Fukumoto, A Novel Method for Modulated Radiotherapy (SMRT): Nonwoven fabric polyglycolic acid (PGA) spacer, The 15th Asian Oceanian Congress of Radiology, 2014年9月24日~9月28日, 神戸ポートピアホテル(兵庫県)

Hiroaki Akasaka, Ryohei Sasaki, Izumi Takayama, Makiko Nakahana, NS. Sulaiman, Daisuke Miyawaki, Kenji Yoshida, Yasuo Ejima, Haruka Uezono and Yoshiyuki Mizushina, A Novel Radiosensitizer, Monogalactosyl diacylglycerol, Enhanced the Cytotoxic Effects for the Pancreatic Cancer, European Society for Radiotherapy & Oncology 33, 2014年4月4日~4月8日, ウィーン(オーストリア)

Ryohei Sasaki, Hiroaki Akasaka, Daisuke Miyawaki, NS. Sulaiman, Yusuke Demizu, Shigeru Yamada, Masao Murakami and Takumi Fukumoto, Intra-abdominal space modulated radiotherapy: Safety and efficacy of absorbable spacer in particle therapy, European Society for Radiotherapy & Oncology 33, 2014年4月4日~4月8日, ウィーン(オーストリア)

〔図書〕(計 1件)

Ryohei Sasaki, Hiroaki Akasaka, Yusuke Demizu, Sachiko Inubushi, Tianyuan Wang, Takumi Fukumoto, Non-woven Fabrics (ISBN 978-953-51-2271-5) Book edited by: Prof. Han-Yong Jeon, Medical Application of Nonwoven Fabrics: Intra-abdominal Spacers for Particle Therapy., *INTECH*, 2016, 324 page (205-214) . DOI:

10.5772/60468

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤坂 浩亮 (AKASAKA, Hiroaki)
神戸大学・医学部附属病院・特命助教
研究者番号: 20707161

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号:

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号: