



Title	Less-invasive Cancer Therapy by the Combination of Drug Delivery System and Quantum Energy
Author(s)	Sakai, Makoto
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27591
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	さか い ま こと 酒 井 真 理
博士の専攻分野の名称	博 士（工学）
学 位 記 番 号	第 2 5 7 1 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 12 月 18 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科環境・エネルギー工学専攻
学 位 論 文 名	Less-invasive Cancer Therapy by the Combination of Drug Delivery System and Quantum Energy （量子エネルギーと薬物輸送システムを組み合わせた低侵襲がん治療技術の基礎的研究）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授 栗津 邦男 （副査） 教 授 堀池 寛 准教授 村田 勲

論 文 内 容 の 要 旨

癌の治療法には様々なものがあるが、放射線治療の様に体外からのエネルギー投入を用いた低侵襲な治療法が重要度を増している。しかし外部エネルギー投入型の治療法では深部に生じた癌を治療する際に周囲の正常組織をも傷つける可能性がある。光線力学療法（Photodynamic Therapy: PDT）やホウ素中性子補足療法（Boron Neutron Capture Therapy: BNCT）では、薬物療法の癌選択性と組み合わせる事によってこの問題点を抑制することができる。これらの治療をより効果的に行うためには、薬剤の集積性を向上させる事が重要である。本研究では新規薬剤輸送システムHVJ-Eを用いて、PDTとBNCTの治療方法改善に向けた研究を行った。

第2章ではPDTの治療効果向上を目的とし、HVJ-Eを用いて光感受性物質の細胞内集積性とそれに伴う細胞毒性の向上について検討を行った。PDTはレーザーによって薬剤を励起し、そこから発生する活性酸素種によって治療を行う。腫瘍内光感受性物質の上昇が進行がんへの適応拡大には不可欠である。HVJ-Eを用いた結果、従来の方法に比べ約20倍の薬剤集積性が得られた。また従来法に比べ10倍以上の高い殺細胞効果も確認する事ができた。本研究によりPDTに対してのHVJ-Eの有用性が示された。また細胞生存率との比較より、HVJ-Eの薬剤輸送先が細胞毒性を誘起する場所であると考えられ、HVJ-EのBNCTへの応用可能性が示された。

第3章では、加速器を用いた低中性子フラックスBNCTの実現に向けて検討を行った。BNCTは中性子と¹⁰Bの核反応を利用した治療法であるが、現在は中性子源に原子炉が必要となっている。加速器中性子源の開発が活発に行われているが中性子フラックスの向上が難しく実現していない。そこでHVJ-Eを用いて腫瘍内ホウ素濃度を向上させ低線量でのBNCTが行えないか検討した。シミュレーションによってBNCTに向けた中性子場の構築を行った。その後HVJ-Eによる腫瘍内ホウ素の増加を確認し、HVJ-Eを用いたBNCTを実施した。その結果、10⁶ n/cm²/sという従来必要とされていたフラックスの1/100程度のフラックスでも殺細胞効果を得る事ができた。ホウ素濃度の上昇によって、低フラックスでのBNCTが可能になる共に、高速中性子やγ線の寄与が低減できることを示した。

第4章では高LET放射線のDNA損傷への影響について研究を行った。BNCTでは高LET放射線が主な細胞毒性をもたらすが、その影響度は十分に解明されておらず、正確な線量評価ができない。高LET放射線はγ線による細

胞障害よりも直接的なDNA損傷が大きく、損傷が近接して生じやすい。そこで高LET放射線の影響評価をする上で重要となるDNA損傷の違いを確認するため、大腸菌を用いて、X線とHe線に対する応答を調べた。その結果、He線ではSOS応答と呼ばれる修復機構の寄与がX線に比べ1/3程度となることが分かった。またその違いが細胞の生育条件にも依存する事が分かった。腫瘍には様々な状態の細胞が存在するため、効果的な治療には腫瘍内細胞の特性や存在する環境が重要となる可能性が示された。

第5章では本研究で得られた結果をまとめ、本論文を総括した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本学位請求論文「Less-invasive Cancer Therapy by the Combination of Drug Delivery System and Quantum Energy」は、量子ビームと薬物輸送システムを組み合わせることによって低侵襲で効果的ながん治療を実現しようとする、先進的な治療に向けた重要な研究である。本論文において得られた主な結果は以下の3項目に要約できる。

- (1) レーザーと光感受性物質を組み合わせたがん治療法；光線力学療法（PDT）に対しての薬物輸送システムの応用を検討した。遺伝子治療等に用いられ、前立腺がんへの応用でも実績のある非ウイルスベクター；センダイウイルスエンベロープ（HVJ-E）に光感受性物質を封入し、PDTの効果を確認した。その結果、光感受性物質の効果的な細胞内輸送を確認し、殺細胞効果の向上も確認することができた。この HVJ-E の効果は細胞株ごとに差異があり取り込み量は細胞表面の様態に影響されると考えられた。また PDT による殺細胞効果は単に細胞内光感受性物質の量に依存せず、細胞株ごとに感受性が違うことが確認された。1 つの腫瘍から樹立された細胞内においても、感受性の違う細胞グループの存在が確認された。1 つの腫瘍から樹立された同一 DNA を持つ腫瘍細胞を形態により分類し PDT を行ったところ、光感受性物質の取り込み量や殺細胞効果に大きな差が見られた。PDT を行った際の活性酸素種の発生量の違いや、腫瘍細胞の増殖・生存に関係するとされるサイトカイン（VEGF）の産生量の違いが確認され、感受性の違いの要因と考えられた。これらのことから効果的な PDT を行うためには感受性の低い細胞を基準とした治療の必要性が示された。
- (2) 熱中性子とホウ素 10 を組み合わせたがん治療法；ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）に対して薬物輸送システムを応用することで、低中性子フラックスでの治療が行えないか検討を行った。本論文では大阪大学強力 14MeV 中性子工学実験装置（OKTAVIAN）を中性子源として使用し、モンテカルロシミュレーションを用いて熱中性子場の構築を行った。この結果、OKTAVIAN で 10⁻⁴ n/s/cm²/source neutron の熱中性子フラックスが得られる実験場を構築できた。またこの時のγ線・高速中性子線は BNCT の効果を確認する上で十分に低く抑えられていることもシミュレーションから確認された。さらに前章でも使用した HVJ-E を用いることで細胞内ホウ素濃度を高め、低中性子フラックス・高ホウ素濃度による BNCT での殺細胞効果を実証した。BNCT に向けた新規のホウ素薬剤の開発は活発に行われており、本論文は今後 BNCT 用中性子源に要求される性能が低減される可能性を示した。
- (3) 大腸菌を用いて、高 LET 放射線による DNA 損傷や生育環境がもたらす放射線抵抗性について検討を行った。放射線を用いた治療では放射線や活性酸素種による DNA の破壊が殺細胞効果の大きな要因となっているが、ガンマ線やX線などの LET の低い放射線とα線や炭素線などの LET の高い放射線では DNA の損傷状態が異なっている。この事が治療効果を検討する上での線量計算において重要であるため、高 LET 放射線の DNA への影響を詳細に知る必要がある。本論文は大腸菌の野生株と DNA 修復遺伝子欠損株を比

較することによって、高 LET 放射線の DNA 損傷やその修復機序について研究を行った。その結果、様々な DNA 修復遺伝子の欠損株に放射線照射を行ったが、単独の欠損株では有意な感受性の増大が見られたのは SOS 応答関連遺伝子の欠損株のみであった。高 LET 放射線でも低 LET 放射線と同様に SOS 応答が必要であることが示されたが、SOS 応答による回復は低 LET 放射線照射時よりも小さくなっていた。また放射線照射前後の細胞の培養条件が放射線感受性に大きな影響を示すことが確認された。放射線照射前後の培養を富栄養培地で培養した場合に高い放射線抵抗性を示すが、前後どちらかを最少培地で培養した場合には放射線抵抗性の向上が見られなかった。またこの培地依存的抵抗性には SOS 応答が必要であった。さらに高 LET 放射線照射時にもこの培地依存的抵抗性が生じないことが分かり、SOS 応答後の DNA 損傷修復に違いが有ると考えられた。これらの研究結果は今後高 LET 放射線による DNA 損傷とその修復過程を知る上で重要な知見である。

以上の様に本論文は、薬物輸送システムを用いることによって量子ビームによる低侵襲ながん治療の可能性拡大を示すものである。また量子ビームを用いた医療応用技術の発展や機序解明に大いに貢献するものである。また、申請者が自立して研究活動を行うのに必要な能力と学識を有することを証したものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。