



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	金ナノ粒子による放射線量増加の推定と腫瘍微細血管破壊効果の検証 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	権, 池勲
Description	配架番号 : 2522
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14058号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77892
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Jihun_Kwon_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 権 池 勲

学 位 論 文 題 名

金ナノ粒子による放射線量増加の推定と腫瘍微細血管破壊効果の検証

(Evaluation of gold nanoparticle-induced radiation dose enhancement and disruption of tumor microvasculature)

1. 金ナノ粒子のクラスター形成が線量増加に与える影響の推定

【背景と目的】 放射線治療において腫瘍への生物学的効果を高めるために、金ナノ粒子 (Gold Nanoparticles: GNPs) を放射線増感剤として利用することが検討されている。GNPs は以下の過程で放射線増感効果を起こすと考えられている。まず、投与された GNPs は腫瘍細胞に集積する。GNPs は高原子番号であるため、放射線との間で物理的相互作用を起こし低エネルギー二次電子を放出する。これらの二次電子が GNPs 周囲の放射線量を局所的に増加させ (線量増加)、腫瘍細胞の DNA を損傷させる。

GNPs が及ぼす局所的な線量増加は、これまでシミュレーションを用いて推定されてきた。しかし多くの先行研究は GNPs が腫瘍細胞内で均一に分布すると仮定して線量増加を推定してきたのに対し、近年では GNPs は細胞内で凝集しクラスターを形成するという報告がされている。

GNPs がクラスターを形成すると、均一に分布した場合と比較して GNPs 同士が極端に接近する。この結果、GNPs から放出された二次電子は近傍の GNPs に吸収され (線量吸収)、十分な線量増加が起こらない事が予想される。しかし、GNPs による線量吸収を均一分布とクラスター形成時で比較する検討はこれまでされておらず、GNPs のサイズや濃度が線量吸収に与える影響も明らかになっていない。そこで本研究の目的は、1. クラスターを形成した GNPs による線量吸収を計算し、均一分布時と比較すること、2. クラスター内の GNPs サイズ・濃度を変化させ、GNPs による線量吸収が起こる過程を明らかにすること、とした。

【対象と方法】 スケールの異なる 2 種類のモンテカルロシミュレーションである、巨視的検討と微視的検討を行った。巨視的検討では、細胞を模した水ファントム中に GNPs を均一、もしくはクラスター状に分布させ、100 keV の X 線を照射したときの GNPs による線量吸収を計算した。さらに、GNPs の濃度や直径を変化させた場合についても検討した。この際、発生した電子と光子が水中、または GNPs のどちらで生成されたものであるのかを分別し、それぞれの線量吸収への寄与を評価した。

微視的検討では、水ファントム内に円筒状の GNP を 1 つ設置し、100 keV の X 線を照射した。円筒状 GNP の表面から放出される電子・光子のエネルギー分布を計算し、続いてそれを円盤状線源から放出させた。円盤状線源と別の円筒状 GNP 間の距離を変化させ、GNP に吸収される線量と入射電子数を計算した。

【結果と考察】 巨視的検討の結果、クラスターを形成した GNPs は均一に分布した GNPs より高い線量吸収を示した。水中で生成された電子・光子が線量吸収に与える影響は GNPs 濃度に比例して増加した。一方、GNPs 内で生成された電子・光子が線量吸収に与える影響

は、GNPs の空間分布・サイズによって大きく変化した。特にこの影響は、クラスター形成時に GNPs 濃度の増加に伴い非線形に増加し、GNPs サイズが小さくなるにつれ急激な増加を見せた。これらの結果から、GNPs 間距離が線量吸収に大きな影響を与えることが示唆された。

微視的検討の結果、GNPs 間距離が離れるにつれ線量吸収は低下し、この傾向は GNPs サイズが小さいほど顕著であった。これは、GNPs 内で生成された電子が近傍の GNPs に到達し吸収される程度が、GNPs 間距離により決定されることを示唆する。

巨視的検討と微視的検討の結果は、GNPs のクラスター形成を考慮せずに線量増加を計算した場合、線量増加を過大評価する可能性があることを意味する。さらに、GNPs が一定重量濃度の場合、GNPs サイズが小さいほど GNPs 間距離が接近するため線量吸収が起こりやすくなることを示す。近年直径約 2 nm の微小な GNPs を用いた検討が盛んに行われているが、本研究から、GNPs サイズが小さい場合ほど線量吸収の影響を考慮する必要があることが示唆された。

【結論】 本研究は、放射線治療において GNPs を放射線増感剤として用いる場合に、GNPs による線量吸収を考慮し線量増加を効率的に向上させるための GNPs サイズ・濃度等のパラメータの選択を、物理的側面からサポートするといえる。

2. 金ナノ粒子による血管破壊効果の音響血管造影を用いた評価

【背景と目的】 腫瘍血管は腫瘍細胞へと酸素を届け、また転移の経路にもなりうることから、治療におけるターゲットとして注目されている。そこで、放射線照射時に GNPs が線量増加を起こす現象を応用し、腫瘍血管を標的した GNPs を血管破壊剤として用いることが検討されてきた。そこで本研究では、血管標的 GNPs と放射線治療を組み合わせた血管破壊治療前後の血管空間分布の変化を、音響血管造影 (Acoustic Angiography: AA) を用いて評価することを目的とした。また、腫瘍微細血管分布の三次元的な不均一性を定量的に評価することを試みた。

【対象と方法】 ヒト非小細胞肺癌 (A549) 細胞を皮下移植させたマウスに対し、放射線治療のみ、もしくは放射線治療と腫瘍血管を標的した GNPs による血管破壊治療を行った。腫瘍への画像誘導 X 線治療 (10 Gy) を行い、AA 装置を用いて超音波 B モード画像と AA 画像を照射後 62 日目まで撮影した。血管破壊前後の微細血管三次元分布の変化を定量的に評価するために、新しい指標として累積血管密度 (Cumulative Vessel Density: CVD) ヒストグラムと血管密度半減深 (50% Vessel Penetration Depth: VPD₅₀) を導入した。

【結果と考察】 血管破壊治療をしたマウス腫瘍の相対血流量は、放射線治療のみを行った腫瘍と比較して血管破壊 24 時間後に血流が一時的に増加したのち、1 週間後には急激に低下した。この結果は、血管破壊によりマイクロバブルが血管外に一時的に放出されたことを示唆する。

また、コントロール群においては治療 0 日目の VPD₅₀ と 1 週間成長率の間に正の関係がみられた。治療 0 日目の VPD₅₀ と腫瘍体積の 1 週間成長率の両方が低いマウスの AA 画像を解析したところ、他のマウスと比較して明らかに腫瘍内の血流が乏しいことがわかった。よって、コホート内で外れ値となる可能性の高い異常な個体を、治療 0 日目の段階で血流状態をもとにフィルタリングする、という新しい用途に AA と VPD₅₀ を応用できることが示唆された。

【結論】 本研究では、血管標的 GNPs と放射線治療による血管破壊前後の微細血管三次元分布の変化を、AA を用いて定性的・定量的に評価した。血管の三次元分布を表す新しい指標として CVD ヒストグラムと VPD₅₀ を導入し、その有用性を示した。また、治療前の血管分布を AA によって把握し、腫瘍の将来的な増殖率を予測できる可能性が示唆された。