



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 権 池 勲

	主査	准 教 授	鬼 丸 力 也
審査担当者	副査	教 授	園 下 将 大
	副査	教 授	篠 原 信 雄
	副査	教 授	近 藤 亨

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)

本論文では、金ナノ粒子のクラスター形成が線量増加に与える影響を推定し、クラスター形成時に金ナノ粒子による線量吸収が増加するメカニズムを明らかにした。また、血管標的的金ナノ粒子と放射線治療を組み合わせるマウス腫瘍に血管破壊を起こした時の効果を、Acoustic Angiography を用いて評価した。

審査にあたり、まず副査の近藤教授から金ナノ粒子が腫瘍に集積する機序について質問があり、申請者は、金ナノ粒子が化学的に無修飾の場合には **Enhanced Permeability and Retention** 効果を通して腫瘍に集積する一方、血管内皮細胞に特異的なリガンドを用いて化学的に修飾すると、より多くの金ナノ粒子を腫瘍細胞に選択的に分布させることができる、と回答した。次に、血管新生が活発ではない領域に金ナノ粒子を集積させることは難しいかという質問があり、申請者は、そのような領域には本手法を用いては金ナノ粒子を届けることが困難であると思われる、と回答した。また、細胞膜を直接通過するような金ナノ粒子を作ると、均一分布を促進できるのではないかという質問があり、申請者は近年そのような報告もされているため、今後関心をもって情報収集を進めていきたいと回答した。最後に、血管標的的金ナノ粒子は特に血流の豊富な、腫瘍辺縁にて血管破壊を起こすと予想したが、CVD ヒストグラムの図では、腫瘍中心にて血管体積が減少しているのはなぜか、という質問があり、申請者は、図は一例に過ぎず、結論を導くにはより多くのマウス使った実験が必要になるため、今後の検討としたい、と回答した。

副査の篠原教授からは、金ナノ粒子が現在臨床的にどのような形用いられているのかという質問があり、申請者は小線源療法におけるシード内に金ナノ粒子を入れることで、局所的に放射線量を増加させるのに用いられている、と回答した。次に、腫瘍へ直接注入する方が簡単に多くの量を届けられるのではないか、という質問があり、申請者は、2004 年頃金ナノ粒子が研究され始めた当時は直接注入が一般的だったものの、その後直接注入で

は金ナノ粒子がクラスターを形成しやすいことが明らかになったため、現在では血管を介した輸送が一般的になっている、と回答した。また、血管新生阻害剤と血管破壊剤を比較するとどちらが優れていると思うか、という質問があり、申請者は、どちらが良いかははっきりとは回答できないものの、血管破壊治療後に血管破壊部から漏出した血液によって転移が起こるなど、予期しない副作用が血管破壊剤によって起こってしまうとすれば、血管新生阻害剤の方が優れているという結果となる可能性もある、と回答した。

副査の園下教授からは、直径 2 nm の金ナノ粒子が先行研究で多く用いられており、また第 2 章でも直径 2 nm の金ナノ粒子を使用しているにも関わらず、第 1 章では直径 10 nm より小さいサイズについて検討を行わなかった理由は何か、という質問があり、申請者は、直径が 10 nm 以下の金ナノ粒子では計算時間が膨大に膨れ上がるため、計算機資源の関係上直径 2 nm に関する検討は行わなかった、と回答した。次に、もし直径 2 nm でも計算ができた場合には、どのような結果が予想されるか、という質問があり、申請者は非常に多くの線量が金ナノ粒子に吸収されることになり、線量増加の損失が増加する、と回答した。また、それにもかかわらず直径 2 nm の金ナノ粒子が多用されている理由はなぜか、という質問があり、申請者は、金ナノ粒子サイズが小さいほど多くの二次電子が金ナノ粒子外へ放出され、線量増加のみに注目すると小さい金ナノ粒子ほど高い線量増加が見込まれるためである、と回答した。最後に、本研究の結果は先行研究と違いがあるがどう考えるか、という質問があり、申請者は、両者を単純に比較できないものの、正規化されたマイクロバブル量という指標が血管破壊の評価に適切であるのかについて、今後検討していく必要がある、と回答した。

最後に主査の鬼丸准教授から、CVD ヒストグラムの 50%のみで血管分布を評価するのは適切なのか、という質問があり、申請者は血管分布を 3 次元的に把握するためには、複数の深さで検討する必要がある可能性がある、と回答した。次に、Acoustic Angiography の情報のみでは、マイクロバブルが漏出したのか、それとも血管が増加したのか、という区別ができないのではないかと質問があり、申請者は、本研究の結果は申請者にとっても意外なものであり、結果のさらなる理解のためには病理学的な手法が必要になる可能性があるため、今後の課題としたい、と回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。