

放射線治療「せめる/まもる」薬剤の探索：輪ゴム DNA の損傷評価

名古屋大学大学院 医学系研究科総合保健学専攻 余語 克紀*

Injuries of normal tissues following radiation treatment still prevents the delivery of optimal doses, which is detrimental to treatment outcomes. Radioprotectors for normal tissues and radiosensitizers for cancer targets with few side effects are useful for radiation therapy. It is well known that irradiation of tumors and normal tissue triggers DNA damage in the affected cells. Thus, we investigated whether the candidate reagents affect radiation-induced events at the DNA level, as an essential step for clinical applications. We selected plasmid DNA assays for fast screening radioprotector/radiosensitizer in vitro, as these assays are highly sensitive and allow easy detection of DNA damage. We focus on the effect of gold nanoparticles as a radiosensitizer and amino acids as a radioprotector.

Keywords: DNA damage, radioprotector, radiosensitizer, amino acids, nanoparticles

1 医学物理で「みる/せめる/まもる」

がんは身近な病気であり、いぜん手強い。現在、日本では2人に1人ががんに罹患し、3人に1人はがんで亡くなる。筆者も身近な人をがんで亡くした苦い経験を持ち、がん研究を始めるきっかけとなった。「がんで悲しい想いをする人をなくしたい」と考え、研究を進めている。がん治療は、高齢化が進むわが国にとって重要な課題である。がん治療の柱として、外科手術や化学療法（抗がん剤治療）と並んで、放射線治療がある。放射線治療の大きな特徴は、機能温存であり、

「見えないメス（放射線）で切らずに、元に戻す」ことが可能な点である。いわゆる高精度な放射線治療の発展にともない、理工系・技術系の専門知識を有した医学物理士が活躍する病院が増えている。筆者は、学部・修士では物理学（原子核物理実験）、博士では生物学（生物物理学）を中心に研究を行い、その経験をベースに医学物理士になった。筆者も医学物理士として、短いながらも臨床で働き、患者治療計画の作成や治療の品質保証に携わった経験を持つ。現在は、後進の医学物理士や診療放射線技師の養成に微力ながらも尽力するとともに、医学物理¹⁾の専門家として研究を進めている。現在取り組んでいる主な研究課題は、物理学の専門性を活かした研究として、1) 放射線誘発の発光イメージングの研究（「みる」）、生物学の専門性を活かした研究として、2) 腫瘍の放射線増感作用剤の開発（「せめる」）、医学分野の研究として、3) 正常組織の放射線保護剤の開発（「まもる」）である。がん放射線治療分野で、「みる」「せめる」「まもる」の3つの方向からさまざまな先端的な研究を領域横断的に、積極的に推し進めたいと考えている。

本稿では、「せめる」「まもる」研究を中心に紹介させていただくが、少しだけ「みる」研究もご紹介したい。放射線でがんを治療する際は放射線を当てるべき腫瘍と避けるべき正常組織を区別して、腫瘍に線量を集中させることが治療成否のカギとなる。したがって、治療中の放射線が患者にどれだけ当たっているか、つまり照射線量の分布を可視化し、即時かつ高精度に確認する方法が有用である。そこで、通常は目に見えない放射線を見えるようにしたいと考え、線量分布の可視化にこだわり、見てわかりやすい・簡便・安全な放射線測定ツールの研究開発に取り組んできた²⁻⁷⁾。放射線誘発の発光；シンチレーション（蛍光）やチェレンコフ光を利用した。最近では、チェレンコフ光閾値以下でも水の発光が観察され興味深い。

筆者は、患者治療計画の作成や治療の品質保証に携わった経験から、放射線治療では、がん標的の治療効果と正常組織の障害との微妙なバランスを考え、処方線量のさじ加減がポイントであるとの認識にいたった

Plasmid DNA assay for studying radioprotector/radiosensitizer candidates

Katsunori Yogo* (Nagoya University, Graduate School of Medicine, School of Health Sciences),

〒461-8673 愛知県名古屋市東区大幸南 1-1-20

TEL: 052-719-1103, FAX: 052-719-3172,

E-mail: yogo@met.nagoya-u.ac.jp

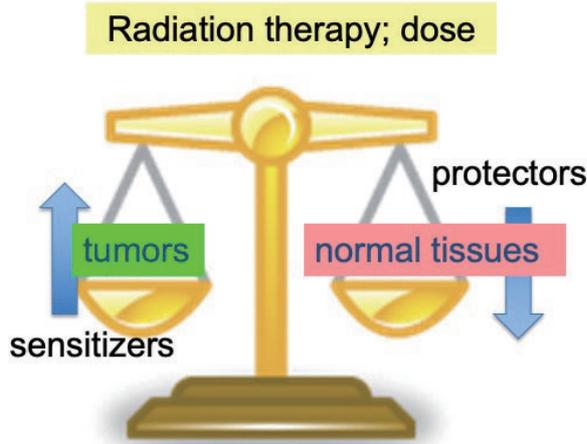


Figure 1. Radioprotectors for normal tissues and radiosensitizers for cancer targets in radiation therapy.

(Fig. 1). 処方線量や照射範囲を小さくするとがん再発のリスクが高まるし、処方線量や照射範囲を大きくすると正常組織の障害が生じる可能性が高まる。現状の放射線治療は、正常組織の耐用線量の上限まで放射線を照射している。高精度な放射線治療が進んだ現在も、腫瘍への投与線量は、いぜん正常組織の障害が制限となり、必ずしも十分な治療効果を得られない場合がある。したがって、もし正常組織の耐用線量を引き上げることができれば、処方する物理線量を上げることができる。また、相補する別の見方として、もしがんのみの放射線感受性を高めることができれば、同じ物理線量でも治療成績の向上を見込むことができる。正常組織の障害を軽減する薬剤として放射線保護剤、腫瘍の放射線感受性を上げる薬剤として放射線増感剤があれば有用であろう。

放射線でがん細胞が死滅するのは、放射線のもつ高いエネルギーががん細胞に吸収され、その結果、発生する活性酸素種 (ROS) によって DNA が損傷を受けることが引き金となる。したがって、がん細胞を効果的に死滅させるためには、放射線誘発の ROS の発生量を修飾可能な薬剤が有用と考えられる。照射技術の進展による物理的な線量の変調に加えて、線量を修飾する薬剤⁸⁾を併用し、化学的な ROS の“変調”を実現できれば、さらなる治療成績の向上を期待できる。

しかし、放射線生物学の長年の広範な研究にもかかわらず、臨床使用されている放射線保護剤や増感剤は、残念ながらほとんどない^{8,9)}。筆者は医学物理士とし

て、放射線保護剤や放射線増感剤の研究が重要であると考え、特に ROS 生成量を修飾する薬剤候補の研究を進めてきた。放射線治療併用の薬剤の開発は長い道のりであり、何段階かの研究のステップを踏む必要がある。臨床試験 (ヒト) に向けて、動物実験や細胞実験での有効性の蓄積が必要となる。まず各種の放射線保護剤/増感剤の候補が、DNA レベルで放射線誘発のイベントに影響を与えるかどうかを明らかにすることは、臨床応用のための重要なステップとなる。DNA 実験は、細胞や動物実験よりも結果が早く得られ、候補薬剤のスクリーニングに適している。本稿では、放射線保護剤/増感剤候補を素早くスクリーニングする手法として、プラスミド DNA アッセイを概説する。また最近の筆者の研究成果を中心に、放射線増感剤としての金ナノ粒子、および放射線保護剤としてのアミノ酸類の可能性を紹介する。

2 放射線誘発の「輪ゴム」状 DNA の損傷評価

各種の放射線増感剤/防護剤の候補が、DNA レベルで放射線誘発のイベントに影響を与えるかどうかを明らかにすることは、臨床応用に向け重要なステップとなる。放射線誘発の DNA 損傷を *in vitro* で評価する方法として、プラスミド DNA アッセイが広く行われてきた¹⁰⁾。プラスミド DNA を利用するメリットは、DNA 損傷の検出感度が高く、DNA 電気泳動法という比較的簡単な方法で定量化できること、また結果が早く得られることが挙げられる。

プラスミド DNA は、小さなリング状の DNA (~数 kbp) であり、遺伝子組換え技術の中で遺伝子の運び手 (ベクター) として使われてきた。もとは原核生物 (大腸菌など) に寄生する外来の遺伝子である。筆者は、プラスミド DNA に対して、輪ゴムのイメージを持っている。大腸菌から取り出したプラスミド DNA は、輪ゴムがよじれたような超らせん状となっている (Fig. 2)。DNA は二重らせん構造であり、らせんは固有のピッチ (約 10 塩基対で 1 ターン) を持っている。それよりも多く巻かれたり/ほどかれたりすると、ひずみを解消するために「ねじれ」が生じ、超らせん状態 (supercoiled DNA) となる。

プラスミド DNA を、DNA 損傷評価の基質に用いるのは、放射線誘発の小さな傷 (リン酸骨格の切断) を大きな形の変化に増幅してくれるからである。プラスミド DNA に放射線を照射すると、切断なしの場合は超らせん状であるが、一本鎖切断 (SSB) によって開いた環状 (relaxed circular form) に変化する (Fig. 2)。

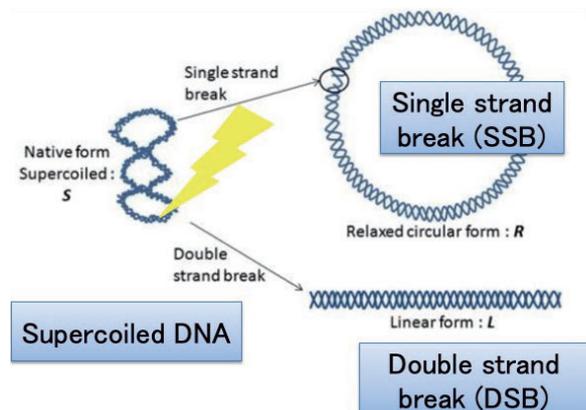


Figure 2. Form changes in plasmid DNA induced by radiation¹⁵⁾.

ちょうど、よじれた輪ゴムが開いて輪になるイメージである。さらに、二本鎖切断 (DSB) が生じると直線状 (linear form) になる。これらの形状の変化は大きく、DNA 電気泳動でそれぞれのバンド (超らせん状、環状、直線状) を分離し、定量できる。

DNA 損傷の検出感度は高く、たとえば pBR322 plasmid DNA の場合、約 4,000 bp の一箇所に生じた SSB、もしくは DSB を検出することができる。照射線量に対して、超らせん状 DNA の割合の変化、および直線状 DNA の割合の変化のグラフを作成し、それぞれの直線の傾きから、一本鎖損傷の生成量 (G 値) と二本鎖損傷に対する G 値を求める¹⁰⁾。

3 放射線増感剤の候補：金ナノ粒子

放射線に対する腫瘍の感受性を上げ、放射線治療効果を高める薬剤を放射線増感剤 (radio sensitizer) と呼ぶ。従来の抗がん剤や分子標的薬と放射線を併用した化学放射線療法もその一例である³⁾。その他の放射線増感剤は、DNA 修復、細胞周期チェックポイントを標的とするなど、さまざまなタイプがある³⁾。本稿では、筆者らが研究を進める金属ナノ粒子の放射線増感剤を取り上げる。

ナノテクノロジーの進展を背景に、金属ナノ粒子が放射線増感剤として注目されている^{11,12)}。放射線によるがん細胞の死滅は、放射線のもつ高いエネルギーががん細胞に吸収され、その結果、発生する活性酸素種 (ROS) による DNA 損傷が引き金となる。したがって、がん細胞のみを死滅させるためには、がん細胞の局所に高いエネルギーを落とし、ROS 生成量を増すこ

とが重要になる。高原子番号の金属は放射線をよく吸収し、周囲にエネルギーを与えることが可能である。

すでに酸化ハフニウム (HfO_2)¹³⁾ は、放射線治療併用のナノ薬剤として、臨床使用が 2019 年から欧州で始まっている。局所進行性の軟部肉腫に適用し、Phase III の多施設臨床試験を行った結果、完全奏功した例が見られた¹³⁾。またガドリニウム (Gd) ナノ粒子¹⁴⁾、プラチナ (Pt) ナノ粒子¹⁵⁾ など、他のナノ粒子薬剤の放射線増感効果もプラスミド DNA アッセイを用いていくつか報告されている。酸化ハフニウムの臨床応用に触発され、さらに候補ナノ薬剤の研究報告が続くと考えられる。

筆者らは、原発巣を放射線の集中照射で制御し、同時に周囲の潜在的な転移巣は、その時発生する散乱線を積極的に利用する方法として金ナノ粒子の併用が有望であること考え研究を進めている。金ナノ粒子は、高線量率小線源治療の γ 線 (^{192}Ir 平均エネルギー 380 kV) と相互作用し、光電子や Auger 電子を発生させて線量増幅するとともに、活性酸素による間接効果の増強に寄与する。また生体毒性が低く、機能修飾によって腫瘍選択的に集積させて、腫瘍部位の放射線感受性を細胞レベルで高めることが可能となる。従来は、十分な治療効果の増強を得るのに、致死量に近い高濃度の金ナノ粒子を必要とするため、臨床応用には向かないと考えられていた。放射線によるがん細胞の死滅は、DNA 損傷が引き金になる。この問題を克服するため、筆者は、金ナノ粒子にプラス電荷を修飾し、DNA 指向性を持つ金ナノ粒子を開発した (Fig. 3; DNA 標的型 AuNP)。DNA 損傷に対する DNA 標的型金ナノ粒子の増強効果を調べたところ、従来より、200 倍–3,000 倍薄い濃度で十分な DNA 損傷の増強効果 (約 1.5 倍) を得られ、金ナノ粒子の用量を減らすという問題解決のための糸口を得た¹⁶⁾。

さらに大変興味深いことに、本来、物理的には効果が得られないはずの高エネルギー X 線 (MV) に対しても同様の増強効果が得られたので紹介する¹⁷⁾。

DNA 標的型金ナノ粒子 (+AuNP; 平均粒径 (1.4 ± 0.4) nm) に対して、MV X 線によって誘発されたプラスミド DNA 損傷の放射線増感の効果を調べ、負 (-) に帯電した AuNP (-AuNP; 平均粒径 (2.2 ± 0.5) nm) の効果と比較した (Fig. 3)。DNA 標的型金ナノ粒子は、少量 (64 ng/ml) でも高エネルギー X 線誘発の DNA 損傷 (一本鎖および二本鎖切断) に対して有意な増強効果を示した。線量増強をはかる尺度として、Dose enhancement factor (DEF) を、DNA 損傷 (薬剤あり) / DNA 損傷 (薬剤なし) の比として求めた。DNA

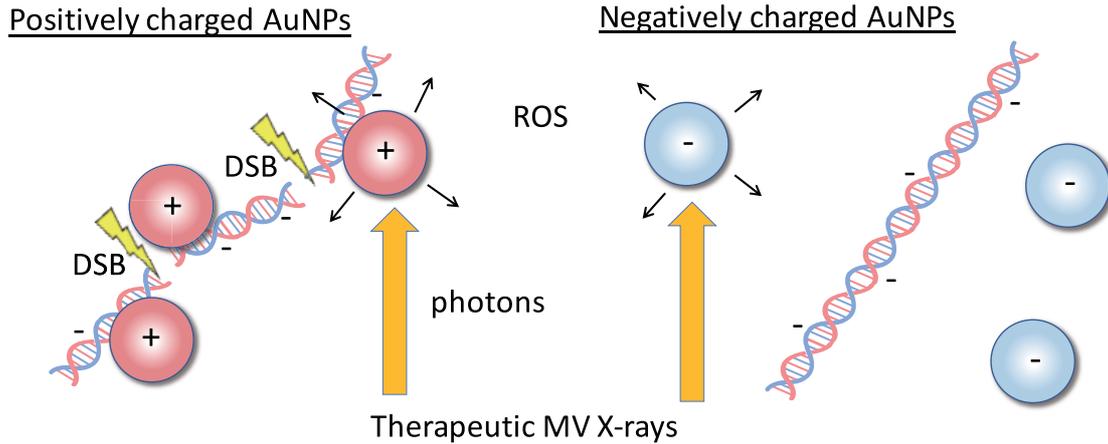


Figure 3. Illustrations of the dose-enhancement mechanism with low concentrations of positively charged gold nanoparticles (+AuNPs) via +AuNP–DNA binding or increasing the local concentration of +AuNPs around DNA.

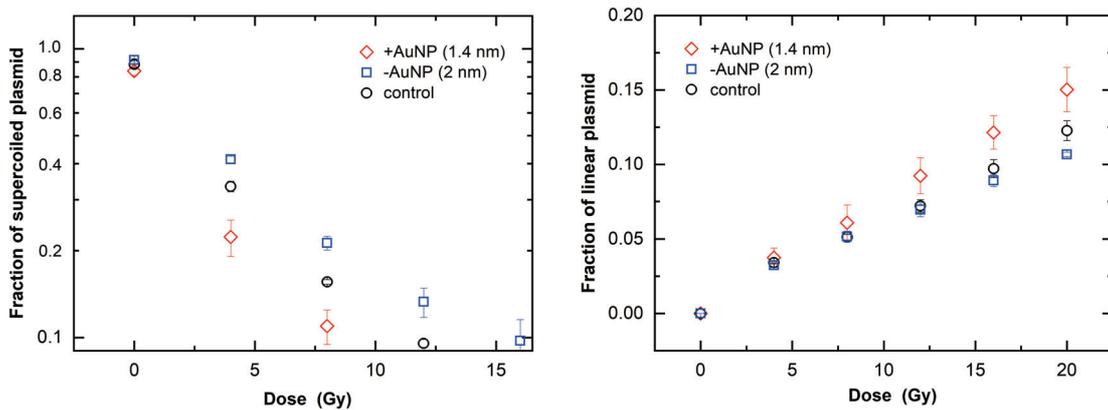


Figure 4. Damage of plasmid DNA irradiated in the presence of gold nanoparticles (AuNPs) as a function of radiation dose irradiated with MV X-rays. Panel A: Supercoiled plasmid fraction as a function of radiation dose. Panel B: Linear plasmid fraction as a function of radiation dose.

標的型金ナノ粒子 (+AuNP) の DEF は、一本鎖切断で 1.4 ± 0.2 、二本鎖切断で 1.2 ± 0.1 であった (Fig. 4)。一方で、マイナスの金ナノ粒子も、高エネルギー X 線によって生じる活性酸素種 (ROS) は同様に生成していることがわかった。AuNP によって生成された ROS は、ROS 蛍光試薬で測定した。+AuNP がプラスミド DNA 損傷を増強する能力は、ROS 生成の増加によるものと考えられる。-AuNP は同レベルの ROS を生成したが、有意な DNA 損傷の増感を示さなかった。したがって、低濃度の +AuNP による線量増強は、+AuNP の DNA 結合によると考えられた (Fig. 3)。このことは、動的散乱法によって +AuNP の粒径測定を行い、

DNA 添加で粒径の増加が見られた結果からも支持される。低濃度の +AuNP は、-AuNP より強い放射線増感効果を示した。MV X 線と +AuNP を組み合わせることで、治療効果のさらなる改善が期待できる。

高エネルギー X 線 (MV) は現在の放射線治療の主流であり、本提案手法が多くのがん患者へ適応可能であることを示している。同時に、金ナノ粒子表面で活性酸素種 (ROS) が増幅されている (化学効果の) 可能性が示唆され、バルクとは異なる金のナノ粒子としての性質を新たに利用できる可能性があると考えている。今後、がん細胞特異的な +AuNP の開発など、表

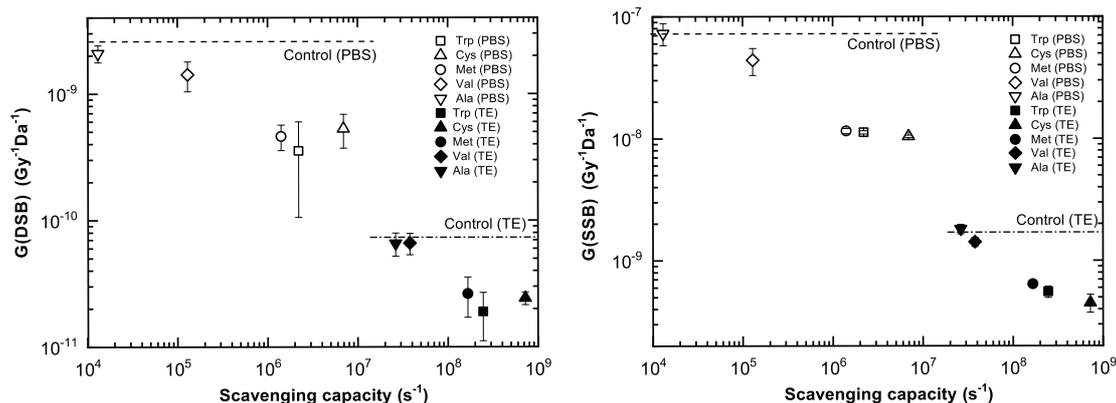


Figure 5. Scavenging capacity and G value of SSB/DSB yields for amino acids. Damage yields are plotted for PBS (open) and TE buffer (solid).

面修飾やドラックデリバリーの最適化により、放射線治療への幅広い応用が可能となると考えられる。今後は、細胞実験、動物実験などを通じてデータの蓄積や効果実証ができるように準備を進めている。また金以外のナノ粒子でも放射線治療併用のナノ薬剤の研究が進んでいるが、筆者らも、より効果の高い金属ナノ粒子の探索を行っている。

4 放射線保護剤の候補：アミノ酸

放射線保護剤 (radioprotector) は、放射線から正常組織を保護する薬剤である¹⁸⁾。1948年にアミノ酸の一種、SH基を持つシステインの放射線保護効果が報告されている。しかし、保護効果に必要な量のシステインは、毒性を示し、吐き気や嘔吐の副作用を生じた。システイン以外に有望な保護剤がないか、米国陸軍によって、4,000以上の化合物の放射線保護効果が調べられ、アミフォスチンが有望であった。アミフォスチンはアミノ基を含み、SH基がリン酸で保護された構造を持つ。生体内では代謝され、脱リン酸化されるとSH基が露出する。アミフォスチンは、現在、米国のFDA (食品医薬品局) に承認された唯一の放射線保護剤である¹⁹⁾。しかし、その適用は、放射線治療時の口腔乾燥の予防に限られ、適用は広がっていない。放射線保護剤の一番の問題点は副作用と考えられる。副作用が少なく安全な放射線保護剤の開発が待たれる。

重粒子線治療は、頭頸部がんなどに集中して高い線量を投与できる優れたがん治療法である。しかし、唾液が出にくくなるなど辛い副作用が生じることがある。マウスにD体メチオニンを飲ませると、この副作

用が軽減²⁰⁾されることがわかっているが、その効果を及ぼすメカニズムは不明である。特に生体内で多く使われるL体ではなく、D体のみが選択的に効果を発揮する作用機序の解明が、臨床応用に向け切望されている。筆者らは、こうした問題意識を持ち、重粒子線照射によって生じるDNA損傷に対して、D体メチオニンの保護効果を明らかにした²¹⁾。この研究では、重粒子線照射によって生じたDNA損傷をDNA電気泳動法で高感度に調べ、L体およびD体メチオニンによる保護効果の違いを調べた結果、DNA損傷に対してはL体およびD体メチオニンの保護効果に有意な違いはなく、DNAの保護は放射線によって生じるラジカルの消去作用によることがわかった。これにより、D体およびL体による効果の違いは、唾液腺の組織レベルの選択的動態により生じている可能性が示された。

筆者らは、さらに、重粒子線誘発のDNA損傷に対する保護効果を指標として、「D体メチオニン」以外にも有望なアミノ酸がないかどうか探索した²²⁾。その結果、DNA損傷に対して、メチオニン以外の他の代表的なアミノ酸では、「システイン」と「トリプトファン」がメチオニンと同等かそれ以上の放射線保護効果を示し、有望な放射線保護剤の候補と考えられることがわかった (Fig. 5)。また重粒子線誘発のプラスミドDNA損傷の生成量は、アミノ酸のOHラジカルの消去能力の大きさに相関して減少した。したがって、重粒子線誘発のプラスミドDNA損傷に対するアミノ酸の保護効果が、OHラジカルの消去作用で説明できると考えられる。これらの、副作用が少なく安全な放射線保護剤の開発に関する成果は、特に抗がん剤と併用した化学放射線療法において障害が重篤になりやすいという

問題を解決することに寄与すると期待される。現在、放射線保護剤の有望な候補として、さらにアミノ酸誘導体などを探索している。

5 課題と展望

本稿では、がん放射線治療と併用する薬剤として、腫瘍の放射線増感作用剤（「せめる」）、正常組織の放射線保護剤（「まもる」）の開発の一端を紹介した。

まず候補薬剤がDNAレベルで放射線誘発の効果を修飾するか、スクリーニングする方法として、プラスミドDNAアッセイによる筆者の研究成果を中心に概説した。

輪ゴム状のプラスミドDNAを用いたDNA損傷の検出は、容易な方法ながら高感度で、迅速に結果を得ることができる。筆者は、古典的でシンプルな方法ながらパワフルな方法と考えている。一方でいくつかの制限や課題がある。1) プラスミドDNA濃度は、細胞核内のDNA濃度よりも~1,000倍以上、薄い。放射線誘発のDNA損傷は間接作用が主体となり、直接作用によるDNA損傷を評価する能力に限られる。2) SSB検出と比較してDSB検出に対する感度が低い。3) DNAのリン酸骨格の切断の評価に限られ、損傷の「質」の評価ができていない。生物学実験の手法は日進月歩で進歩しており、今後それらの手法を放射線生物学に取り入れたアップデートも、有用と考えられる。

放射線増感剤の候補として、金ナノ粒子を紹介した。物理的には、kVとMV X線に対して、効果は10倍-100倍程度異なってもよいはずと予想されるが、DNA損傷は同程度であった。DNAレベルでは生物学的な効果は関係ないと考えられる。専門外ではあるが、化学的な効果、何かしら「律速」が関係しているのではないかと、筆者は考えている。放射線化学の研究から、放射線照射時に（金属）ナノ粒子表面でどのように活性酸素種（ROS）が生成/増幅されているのか、明らかにすることが有用ではないかと考えられる。これらの研究から、バルクとは異なる、金属のナノ粒子としての性質を新たに利用できる可能性があると考えている。また金以外にも、さらに効果の高いナノ粒子薬剤の共同開発を始めており、放射線ナノメディシンの創出を目指している。

放射線保護剤について、安全性の高いアミノ酸類の研究を紹介した。一方で、細胞は、約1M DMSO（ジメチルスルフォキシド）と同程度のラジカルスカベンジャー能を持ち、すでに守られているともいえる。1M DMSOをプラスミドDNAアッセイに用いた場合、数

100 Gy照射の損傷を完全に抑えることができる。有効な放射線保護剤の開発に向け、単に、安全かつ高濃度のスカベンジャー以外の、生物学的な効果上積みを持った候補薬剤が必要ではないかと考えている。また保護に対しても、ナノ粒子薬剤の研究を始めている。放射線保護剤は、放射線治療以外にも、宇宙旅行時代を見据えて、ますますニーズは高まっていくのではなかと考えている。

最後に、本稿では、基礎よりのDNAレベルでの研究を紹介した。臨床応用に向け、さらに細胞、動物実験、臨床試験と長い道のりがある。現在、細胞実験での効果検証を始めたところである。医理工連携が重要と言われているが、筆者も物理/生物/医学と渡ってきた経験を活かすべく、医学、理学、工学の各分野の専門家と出会い、共同研究者を少しずつ得て支援の輪が広がってきた。「がんで悲しい想いをする人をなくしたい」という夢へ向け、遅いながらも一步一步、研究を進めている。「みる」「せめる」「まもる」と一見バラバラに見えるそれぞれの研究も、一つに融合していきたいと目論んでいる。もし本稿をきっかけに、議論や共同研究など興味を持ってくださる先生がいらっしゃれば望外の喜びである。

〈謝 辞〉

研究の実施にあたり、以下の方々のお世話になりました。ご配慮、感謝申し上げます。

東海大学；村山千恵子先生、量子科学技術研究開発機構；平山亮一先生、下川卓志先生、松本謙一郎先生、中西郁夫先生、北里大学；早川和重先生、石山博條先生、愛知県がんセンター病院；清水秀年先生、北川智基先生、産業技術総合研究所；三澤雅樹先生、清水森人先生、広島大学；保田浩志先生、名古屋大学；高見誠一先生、亀高論先生、古川高子先生。

本報で紹介した研究の一部は、JSPS 科研費25870707, 18K07679, 21K07699による助成、および、放射線災害・医科学研究拠点（広島大学）による支援を受けて実施された。また、当該研究に関連した重粒子線実験は、量子科学技術研究開発機構 HIMAC 共同利用研究として行われた。ナノ粒子の研究成果は産総研一名大アライアンス事業、公益財団法人放射線影響協会の研究奨励助成、公益財団法人立松財団、公益財団法人愛知県がん研究振興会、および一般財団法人田中貴金属記念財団の助成、東海国立大学機構大学横断研究推進プロジェクト、NU 部局横断イノベーション創出プロジェクトによる支援を受けた。

〈参考文献〉

- 1) F. M. Khan, J. P. Gibbons, Khan's The Physics of Radiation Therapy, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- 2) K. Yogo, Y. Tatsuno, H. Souda, A. Matsumura, M. Tsuneda, Y. Hirano, H. Ishiyama, A. Saito, S. Ozawa, Y. Nagata, T. Nakano, K. Hayakawa, T. Kanai, Radiat. Meas., 129 (2019) 106207.
- 3) K. Yogo, Y. Tatsuno, H. Souda, A. Matsumura, M. Tsuneda, Y. Hirano, H. Ishiyama, A. Saito, S. Ozawa, Y. Nagata, T. Nakano, K. Hayakawa, T. Kanai, Radiat. Meas., 133 (2020) 106299.
- 4) K. Yogo, A. Matsushita, Y. Tatsuno, T. Shimo, S. Hirota, M. Nozawa, S. Ozawa, H. Ishiyama, H. Yasuda, Y. Nagata, K. Hayakawa, Sci. Rep., 10 (2020) 3572.
- 5) K. Yogo, Y. Noguchi, K. Okudaira, M. Nozawa, H. Ishiyama, H. Yasuda, H. Okamoto, H. Oguchi, S. Yamamoto, Med. Phys., 48 (2020) 488.
- 6) K. Yogo, M. Tsuneda, R. Horita, H. Souda, A. Matsumura, H. Ishiyama, K. Hayakawa, T. Kanai, S. Yamamoto, J. Radiat. Res., 62 (2021) 825.
- 7) K. Yogo, Y. Tatsuno, T. Shimo, Y. Noguchi, K. Okudaira, M. Nozawa, H. Ishiyama, H. Yasuda, H. Oguchi, S. Yamamoto, J. Instrum., 17 (2022) T07001.
- 8) D. E. Citrin, Hematol. Oncol. Clin. North Am., 33 (2019) 1041.
- 9) D. Citrin, A. P. Cotrim, F. Hyodo, B. J. Baum, M. C. Krishna, J. B. Mitchell, Oncologist, 15 (2010) 360.
- 10) K. T. Butterworth, J. A. Wyer, M. Brennan-Fournet, C. J. Latimer, M. B. Shah, F. J. Currell, D. G. Hirst, Radiat. Res., 170 (2008) 381.
- 11) J. F. Hainfeld, F. A. Dilmanian, D. N. Slatkin, H. M. Smilowitz, J. Pharm. Pharmacol., 60 (2008) 977.
- 12) P. Retif, S. Pinel, M. Toussaint, C. Frochot, R. Chouikrat, T. Bastogne, M. Barberi-Heyob, Theranostics, 5 (2015) 1030.
- 13) S. Bonvalot, P. L. Rutkowski, J. Thariat, S. Carrère, A. Ducassou, M. P. Sunyach, P. Agoston, A. Hong, A. Mervoyer, M. Rastrelli, V. Moreno, R. K. Li, B. Tiangco, A. C. Herraiez, A. Gronchi, L. Mangel, T. Sy-Ortin, P. Hohenberger, T. de Baère, A. Le Cesne, Z. Papai, Lancet Oncol., 20 (2019) 1148.
- 14) T. Schlathölder, P. Eustache, E. Porcel, D. Salado, L. Stefancikova, O. Tillement, F. Lux, P. Mowat, A. K. Biegun, M. J. Goethem, H. Remita, S. Lacombe, Int. J. Nanomedicine, 11 (2016) 1549.
- 15) E. Porcel, O. Tillement, F. Lux, P. Mowat, N. Usami, K. Kobayashi, Y. Furusawa, C. Le Sech, S. Li, S. Lacombe, Nanomedicine, 10 (2014) 1601.
- 16) K. Yogo, M. Misawa, M. Shimizu, H. Shimizu, T. Kitagawa, R. Hirayama, H. Ishiyama, T. Furukawa, H. Yasuda, Int. J. Nanomedicine, 16 (2021) 359.
- 17) K. Yogo, M. Misawa, H. Shimizu, T. Kitagawa, R. Hirayama, H. Ishiyama, H. Yasuda, S. Kametaka, S. Takami, Nanomaterials, 12 (2022) 771.
- 18) E. J. Hall, A. J. Giaccia, Radiobiology for the Radiologist, 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- 19) M. King, S. Joseph, A. Albert, T. V. Thomas, M. R. Nittala, W. C. Woods, S. Vijayakumar, S. Packianathan, Oncology, 98 (2020) 61.
- 20) A. P. Cotrim, M. Yoshikawa, A. N. Sunshine, C. Zheng, A. L. Sowers, A. D. Thetford, J. A. Cook, J. B. Mitchell, B. J. Baum, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 83 (2012) 1284.
- 21) K. Yogo, C. Murayama, Y. Fujisawa, T. Maeyama, R. Hirayama, Y. Ogawa, K. Matsumoto, I. Nakanishi, H. Yasuda, H. Ishiyama, K. Hayakawa, Radiat. Res., 193 (2020) 513.
- 22) K. Yogo, C. Murayama, R. Hirayama, K. Matsumoto, I. Nakanishi, H. Ishiyama, H. Yasuda, Radiat. Res., 196 (2021) 197.

〈著者略歴〉

余語 克紀：2009年3月早稲田大学理工学研究科生命理工学専攻博士後期課程修了，博士（理学），医学物理士，2009年学習院大学理学部非常勤講師，2010年東海大学医学部研究員，2012年北里大学大学院医療系研究科特任助教/特任講師，2017年広島がん高精度放射線治療センター医学物理士，2018年4月名古屋大学大学院医学系研究科助教。専門：医学物理，放射線生物，生物物理。