

令和元年6月14日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2018

課題番号：17K20082

研究課題名（和文）放射線誘導放出型抗がん剤ナノカプセルを活用した新規化学粒子線治療技術の開発

研究課題名（英文）Development of charged-particle therapy combined with chemotherapy using the radiosensitive drug delivery system

研究代表者

寺川 貴樹（Terakawa, Atsuki）

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授

研究者番号：10250854

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は癌治療のための放射線感受性ドラッグデリバリーシステム（DDS）の開発を目的とし、陽子線治療と本DDSを併用することで、低副作用で高い治療効果をもたらす化学陽子線治療を目指している。放射線感受性DDSは主にアルギン酸、ヒアルロン酸を用いて作成された。さらに、DDS破壊を効果的に誘発するためにアスコルビン酸を添加した。15mm幅の拡大ブラッグピークを有する80MeV陽子線を用いてDDSに5, 15 Gy照射した。その結果、無照射のカプセルに比べて20～30%の薬剤放出量が増加し、本研究で開発されたDDSが陽子線治療の臨床的線量において放射線感受性を有していることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、X線に比べて腫瘍への線量集中が可能な粒子線（陽子線）治療と、抗がん剤を腫瘍組織に選択的・効率的に伝達して、副作用を低減する薬剤内包カプセル（ドラッグデリバリーシステム、以下DDS）を用い、正常組織への影響を最小限に留め、難治癌に対して優れた治療効果をもたらす新規化学粒子線治療法の開発を目指している。本研究では、放射線照射で内包薬剤が放出される放射線感受性の機能を持ったDDSの基礎開発に成功しており、低副作用・高治療効果の化学陽子線治療の可能性を示せた点に学術的、社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to develop the drug delivery system (DDS) with radiosensitivity for cancer treatment. We have planned to combine the radiosensitive DDS and proton irradiation for chemoradiation therapy with a proton which are expected to provide large therapeutic effects with fewer side effects. The radioactive DDS was developed mainly using alginate sodium and hyaluronic acid. In addition, ascorbic acid was added to effectively fracture the DDS particles. The DDS particles were irradiated with an 80-MeV proton beam with a 15-mm spread-out Bragg peak at a dose of 5 or 15 Gy. As a result, the amount of release of the cancer drug for the irradiated DDS increased by 20～30% compared to that for unirradiated DDS, and we have confirmed that the DDS developed in this study has successfully obtained the radiosensitivity at the clinical dose in proton therapy.

研究分野：粒子線治療

キーワード：陽子線治療 ドラッグデリバリー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年の放射線がん治療において、陽子線や炭素線を用いた粒子線が注目され普及が進んでいる。その理由として、ブラッグピークを有する荷電粒子は X 線よりも腫瘍への線量集中度がすぐれるとともに生物学的にも細胞致死効果が高い点が挙げられる。特に炭素線治療は、放射線抵抗性の難治癌の治療を可能にしている。しかしながら、炭素線治療は陽子線治療と比較しても、より大型の加速器、照射装置など大規模施設が必要であり、普及への大きな問題となっている。また、陽子線治療は比較的小型の加速器・照射装置等で可能ではあるが、生物学的効果は X 線と同程度と認識されており、放射線抵抗性腫瘍の治療には適応されない。

一方、放射線の効果を増感させるために、シスプラチンなどの白金系抗がん剤等が併用される化学放射線治療が行われている。抗がん剤は一般に正常組織に副作用をもたらし、それを出来る限り回避するためにドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発が行われている。DDS は抗がん剤を腫瘍組織に効率的に伝達して、抗腫瘍効果を低副作用で誘発させることを目指している。そのためには、腫瘍組織へ抗がん剤を選択的に送達させるとともに、必要なタイミングで必要な薬剤濃度を腫瘍組織において実現する必要であり、能動的、受動的な特性の種々の DDS の開発が行われているが、実際に薬剤送達を狙い通り制御するのは困難である。

### 2. 研究の目的

線量分布に優れる陽子線治療と DDS との併用で炭素線治療に近い治療効果を得ることが出来れば理想的である。しかしながら、腫瘍組織に選択的に薬剤を伝達させ適切なタイミングで高濃度の状態にさせることは難しく、期待するような増感効果、副作用の低減が達成できない場合が多い。DDS が放射線照射により破壊され内包薬剤が放出するような機能が実現できれば、高治療効果・低副作用の化学放射線治療が期待できる。さらに陽子線の物理学特性を利用し、ブラッグピークの高線量域のみで DDS の破壊・薬剤放出を実現できれば、化学陽子線治療のポテンシャルを最大限引き出せる。本研究は上記の特性を有する放射線感受性 DDS の研究開発を目的とする。

### 3. 研究の方法

放射線感受性 DDS 開発では、アルギン酸がカルシウム重合によりカプセルを形成する性質と、ヒアルロン酸の構造が放射線照射によるラジカルで分解する性質を利用する。ヒアルロン酸を混合させたアルギン酸水溶液を超音波破碎によって白金系抗がん剤 (シスプラチンまたはカルボプラチン) を添加した塩化カルシウム溶液中に噴霧し抗がん剤内包カプセルを作成した。また、放射線照射によるカプセルの破壊を促進し、内包抗がん剤放出の効率化を図るために、抗がん剤とともにアスコルビン酸を内包する DDS を作成した。アルコールピビン酸はスカベンジャーとしても利用されるが、放射線照射条件によっては酸素を発生させるので、酸素発生時の圧力による DDS 破壊促進が期待される。また、DDS 材料のアルギン酸の粘度に薬剤担持性が依存するため、アルギン酸及び  $\text{CaCl}_2$  溶液の濃度条件をそれぞれ変化させ DDS を作成した。

DDS の放射線照射による薬剤溶出特性を評価するために陽子線および X 線照射実験を行った。陽子線照射実験は東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターで実施し、DDS を 15 mm 幅の拡大ブラッグピーク (SOBP) を有する 80 MeV 陽子線で照射した。DDS が SOBP 内で照射されるために、事前にポリマーゲル線量計により SOBP 領域および線量を評価し照射条件を決定した。また、X 線照射実験は東北大学病院の X 線治療用ライナックを用いて行った。付与線量は陽子線、X 線ともに臨床時の付与線量を想定し、5Gy と 15Gy を選択した。さらに、DDS の粒子内に薬剤がどのように内包されているのかを評価するため、マイクロ PIXE (Particle Induced X-ray Emission) 分析を、東北大学工学研究科の高速中性子実験室において行った。マイクロ PIXE 分析は、約  $1\mu\text{m}$  のビームスポットの 3 MeV 陽子ビームを用いて行う元素分析技術で、約  $1\mu\text{m}$  の空間分解能で多元素の濃度分布画像を取得することができる。

### 4. 研究成果



図 1 作成された DDS 粒子の顕微鏡写真 (作成 30 分後)

作成した DDS 薬剤担持性について拡散係数により評価した。アルギン酸および塩化カルシウムの濃度を变化させた結果、低粘土のアルギン酸 (1.5 wt%) で高濃度 (1 wt%) の塩化カルシウム水溶液を使用して作成された DDS の拡散係数が小さく最も良い担持性を示した。また、内包抗がん剤としてシスプラチンよりも粒子径の大きいカルボプラチンの方が担持性は向上した。これらの要因として、低粘度のアルギン酸は分子鎖が短く、また高濃度の塩化カルシウム水溶液によりアルギン酸重合が促進され高密度となり薬剤移動が抑制されたものと考えられた。しかしながら、薬剤担持特性を保持したまま実用的なナノメートル径の DDS を作成することは現段階では困難であったため、数 100 ~ 1000  $\mu\text{m}$  径での DDS 特性として、薬剤担持性と放射線感受性向上に焦点を絞ることとした。図 1 に作成された DDS 粒子の顕微鏡写真を示す。また、図 2 にマイクロ PIXE 分析の結果を示す。マイクロ PIXE 分析の結果は、DDS 粒子中心領域の Pt 元素 (白金系抗がん剤) の濃度分布を示している。比較として DDS マトリックス中に存在する Ca 元素濃度分布も示しているが、Pt と Ca の分布はほぼ同じであり、抗がん剤はカプセルに内包されているというよりも、DDS 粒子内全体に分布していることが判った。

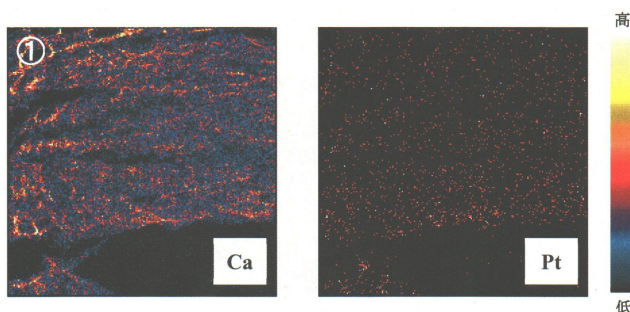


図 2 マイクロ PIXE 分析による DDS 粒子内の Ca 及び Pt (カルボプラチン) の空間濃度分布

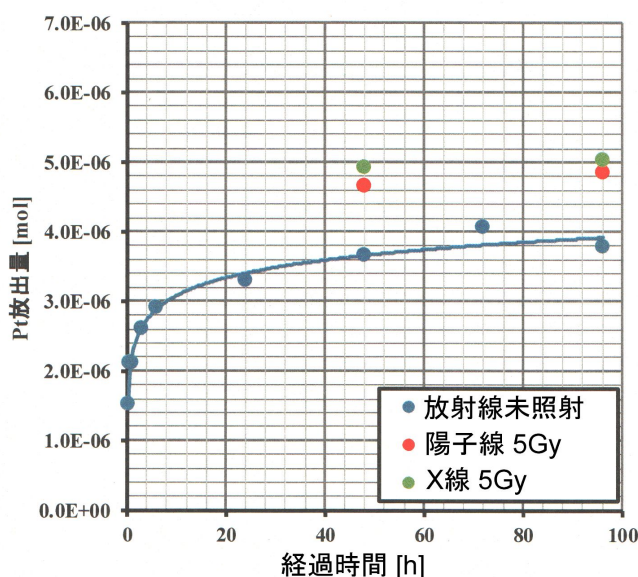


図 3 放射線未照射、陽子線 5 Gy 照射、および X 線 5 Gy 照射のアスコルビン酸添加 DDS から Pt (カルボプラチン) 放出量 (mol) の経時変化の比較

図 3 に、放射線未照射、陽子線 5 Gy 照射、および X 線 5 Gy 照射のアスコルビン酸添加 DDS から放出される Pt (カルボプラチン) 量の経時変化を示す。本実験で作成した DDS は作成初期の段階で Pt の急激な放出が確認された。この要因としてはマイクロ PIXE 分析結果から判るように、DDS 粒子内に隙間が多く、また、Pt が局所的に閉じ込められることなく、マトリックスにほぼ一様に分布し、薬剤が容易に放出されることが考えられる。

また、陽子線、X 線を照射した DDS では、未照射のものよりも、約 20 ~ 30% 程度の Pt 放出量の増加があり、本研究で作成した DDS の放射線感受性が確認された。また、同線量の X 線と陽子線では、Pt 放出量の有意な違いは無いように思われる。X 線と陽子線はともに低 LET (線エネルギー付与) 放射線であり、同一線量付与において同程度の影響を DDS に与えたと考えられる。なお、今後の課題として、DDS 径縮小と薬剤担持性の両立のため、DDS 作成法改良の必要性が明らかとなった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

寺川貴樹、細川響、鳴原健太、梶山愛、藤瀬慶彦、細川裕之、長尾理那須、鳴海慶一郎、牛島寛章、若山雄太、藤原充啓、長野宣道、野上光博、人見啓太郎、Evaluation of uncertainties in water-equivalent path lengths derived from proton computed tomography、The 10<sup>th</sup> International Symposium on Swift Heavy Ion in Matter 2018

長尾理那、寺川貴樹、藤原充啓、松山成男、金聖潤、伊藤辰也、新堀雄一、千田太詩、佐藤和宏、ドラッグデリバリーシステムと荷電粒子線併用治療のためのカプセルにおける薬剤担持および放出特性の評価、日本原子力学会 2019 年春の大会

長尾理那、寺川貴樹、藤原充啓、金聖潤、伊藤辰也、佐藤和宏、新堀雄一、千田太詩、鳴海慶一郎、渡會穂玖斗、ドラッグデリバリーシステムと荷電粒子線の併用治療のためのマイクロカプセル開発、日本原子力学会東北支部 2018 年 第 42 回研究交流会

寺川貴樹、梶山愛、細川響、鳴海慶一郎、長尾理那、藤瀬慶彦、細川裕之、牛島寛章、若山雄太、服部祥亮、筒井亮佑、佐藤和宏、東北大学サイクロトロン・RI センターにおける陽子線治療実験装置の開発とポリマーゲル線量計利用、2018 年 第 7 回 3D ゲル線量計研究会

寺川貴樹、斎藤はづき、梶山愛、細川響、松山成男、藤原充啓、石井慶造、和田成一、世良耕一郎、PIXE 法によるゲル線量計材料の元素分析、2017 年、第 23 回 NMCC 研究成果発表会

〔図書〕(計 0 件)

〔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：  
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：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。