

自己評価報告書

平成 23 年 3 月 31 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究 C

研究期間：2008～2012

課題番号：20591503

研究課題名（和文）放射線マイクロカプセルを使用した、放射線による薬剤標的療法

研究課題名（英文） Targeting of anticancer drugs using radiosensitive liquid-core microcapsules, via radiotherapy.

研究代表者

原田 聡 (HARADA SATOSHI)

研究者番号：20244931

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線医学

キーワード：放射線生物学、Drug Delivery System

1. 研究計画の概要

放射線により抗癌剤を放出するマイクロカプセルを、ヒアルロン酸とアルギン酸の Fe^{2+} 重合を用いて作成する。放射線による抗がん剤の放出機所は 1. ヒアルロン酸による放射線の分解、2. アルギン酸の Fe^{2+} 重合の破綻。の 2 点である。

このマイクロカプセルを用いて、以下の 2 つの薬剤標的療法を研究する。

(1) 皮下注射型マイクロカプセルによる薬剤標的療法：マイクロカプセルを腫瘍周囲の皮下組織に注射後、放射線を照射し、マイクロカプセルから放出された抗癌剤と放射線の相乗効果による抗腫瘍効果増強、薬剤限局化による抗癌剤副作用の軽減を計る。

(2) 静脈注射型マイクロカプセルによる薬剤標的療法：第一段階として、マイクロカプセルを集積させたい腫瘍に、第 1 回目の放射線を照射、血管内皮細胞に P-selectin 抗原を発現させる。その後、P-selectin 抗体で標識したマイクロカプセルを静脈注射し、P-selectin の抗原抗体反応により、マイクロカプセルを第 1 回目照射部位に集積させる。最後に、集積させたマイクロカプセルに対し、第 2 回目の放射線を照射し、マイクロカプセルから抗癌剤を放出させる。マイクロカプセルから放出された抗癌剤と放射線の相乗効果による抗腫瘍効果増強、薬剤限局化による抗癌剤副作用の軽減を計る。

2. 研究の進捗状況

(1) マイクロカプセル開発：マイクロカプセルの開発に関して、カプセルの成分に、過酸化水素水を添加することで、放射線による Fenton 反応が促進され、放射線によるカプセル内容の放出が促進されることが確認さ

れた。

(2) 皮下注射型マイクロカプセルによる薬剤標的療法：白金系抗癌剤カルボプラチンを封入したマイクロカプセルを 1 億個腫瘍周囲の皮下組織に注射し、10Gy、20 Gy の ^{60}Co 線照射を施行したところ、2.3 μg のカルボプラチンが腫瘍組織に導入され、抗癌剤と放射線の相乗効果による抗腫瘍効果増強が見られた、さらに、マイクロカプセルからカルボプラチンが徐放されることにより、抗腫瘍効果が持続することが確認された。さらに、薬剤限局化によるカルボプラチン副作用の軽減が認められた。

(3) 静脈注射型マイクロカプセルによる薬剤標的療法：マウス左下腿に移植した腫瘍周囲に 10Gy、20 Gy の ^{60}Co 線照射を施行したところ、約 70% の腫瘍血管内皮細胞に P-selectin が発現することを確認、これに P-selectin 抗体で標識したマイクロカプセルを静脈注射したところ、約 60% のマイクロカプセルが集積することが明らかとなった。これに関しては、カプセル径の微細化など、更なる研きゅうが必要と考えられた。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。理由は、薬剤標的療法そのものが実現可能なことが示され、今後は改良のみである。

4. 今後の研究の推進方策

マイクロカプセル微細化による、静脈注射か型薬剤標的療法の実現。および、マイクロカプセルの体内動態を X 線検査装置を用いて、非進取的に測定する方法を開発する。

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1. S. Harada, S. Ehara, K. Ishii, A. Tanaka, T. Satoh, S. Matsuyama, H. Yamazaki, T. Kamiya, T. Sakai, K. Arakawa, M. Saitoh, S. Oikawa and K. Sera. Improved Radiosensitive Microcapsules Using H2O2 Int. J. PIXE 2010; 20: 30-36.
2. Harada, Satoshi ; Ehara, Shigeru ; Ishii, Keizoh ; Yamazaki, Hiromichi ; Matsuyama, Shigeo ; Sakai, Takuro ; Obara, Yoshihiro ; Sato, Takahiro ; Oikawa, Masakazu ; Sera, Koichiro. Targeted Delivery of Chemotherapeutic Agents by using Improved Radiosensitive Liquid-Core Microcapsules and Assessment of Their Antitumor Effect. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009; 75 (2). 455-462.
3. S. Harada, S. Ehara, K. Ishii, A. Tanaka, T. Satoh, S. Matsuyama, H. Yamazaki, T. Kamiya, T. Sakai, K. Arakawa, M. Saitoh, S. Oikawa and K. Sera. Improvement of radiosensitive Liquid-core microcapsules by Yttrium polymerization Int. J. PIXE 2007; 17: 33-40
4. S. Harada, S. Ehara, K. Ishii, A. Tanaka, T. Satoh, S. Matsuyama, H. Yamazaki, T. Kamiya, T. Sakai, K. Arakawa, M. Saitoh, S. Oikawa and K. Sera. Optimizing the radiosensitive liquid core microcapsules for the targeting of chemotherapeutic agents. Nucl. Inst. Meth. Phys. Res. B. 2007; 260(1): 164-168.
5. Harada, Satoshi ; Ehara, Shigeru ; Ishii, Keizoh ; Yamazaki, Hiromichi ; Matsuyama, Shigeo ; Sakai, Takuro ; Obara, Yoshihiro ; Sato, Takahiro ; Oikawa, Masakazu ; Sera, Koichiro. The target-chemotherapy directed by the radiation. Int. J. PIXE. 2005; 15 (4), 221-224
6. S. Harada, S. Ehara, K. Ishii, A. Tanaka, T. Satoh, S. Matsuyama, H. Yamazaki, T. Kamiya, T. Sakai, K. Arakawa, M. Saitoh, S. Oikawa and K. Sera. The target chemotherapy directed by radiation. Int. J. PIXE 2005; 15: 221-224.

〔学会発表〕(計 5 件)

1. S. Harada, S. Ehara., K. Ishii, T. Satoh, S. Matsuyama, H. Yamazaki, T. Kamiya and K. Sera. Nanoparticle imaging of the metastatic potential of tumor cells and irradiation-induced release of liquid-core nanocapsules for inhibition of metastasis and O2 radiosensitization 96th Annual Meeting of Radiological Society of North America; 2010; Chicago, USA
2. S. Harada, S. Ehara., K. Ishii, T. Satoh, S. Matsuyama, H. Yamazaki, T. Kamiya and K. Sera. Inhibition of metastasis and enhancement of antitumor effect using liquid core nanocapsules via radiotherapy. 52nd Annual meeting of American Society of Therapeutic Radiation Oncology; 2010; San Diego, USA.
3. S. Harada, S. Ehara., K. Ishii, T. Satoh, S. Matsuyama, H. Yamazaki, T. Kamiya and K. Sera. Radiosensitization by oxygen effect under normal breathing, inhibition of invasion and metastasis, using liquid core microcapsules accumulated through radiation. 95th Annual Meeting of Radiological Society of North America; 2009; Chicago, USA.
4. S. Harada, S. Ehara., K. Ishii, T. Satoh, S. Matsuyama, H. Yamazaki, T. Kamiya and K. Sera. Inhibition of metastasis and enhancement of antitumor effect using liquid core nanocapsules via radiotherapy. 51st Annual meeting of American Society of Therapeutic Radiation Oncology; 2009; Chicago USA.
5. S. Harada, S. Ehara., K. Ishii, T. Satoh, S. Matsuyama, H. Yamazaki, T. Kamiya and K. Sera. Radiosensitization via oxygen effect by using microcapsules with a highly oxygenated liquid core that is released on irradiation 94th Annual Meeting of Radiological Society of North America; 2008; Chicago, USA

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)