

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 30 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460219

研究課題名(和文)医療環境中抗がん剤の光触媒を応用した分解除去法の研究

研究課題名(英文)Degrading anticancer drugs in the medical environment using a photocatalyst

研究代表者

工藤 賢三 (KUDO, Kenzo)

岩手医科大学・薬学部・教授

研究者番号：30275531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,400,000円

研究成果の概要(和文)：医療従事者の抗がん剤被曝がクローズアップされているが、抗がん剤を効果的に分解する方法はない。光触媒による抗がん剤分解への応用を、噴霧剤及びコーティング剤として検討した。可視光応答型光触媒を用いた噴霧型の分解剤は、蛍光灯下においても抗がん剤の分解能を確認することができた。コーティング型の分解剤に関しては、紫外光応答型光触媒コート剤は広く抗がん剤を分解することが確認できたが、可視光応答型コート剤は、抗がん剤を分解する能力で紫外光応答型より劣っていた。光触媒の抗がん剤を分解する特性は、医療現場で応用されることにより、医療従事者の職業的抗がん剤被曝を低減できるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Occupational exposure to anticancer drugs is recognized as a risk for healthcare workers. Reducing anticancer drugs in the environment is important to prevent the exposure of individuals to anticancer drugs. However, there are currently no effective degrading agents for all anticancer drugs used in clinical settings. In this study, we evaluated anticancer drug degradation using a photocatalyst. The visible light-driven photocatalyst as a spray agent was confirmed to degrade anticancer drugs under a fluorescent lamp. The ultraviolet-driven photocatalyst as a coating agent degraded anticancer drugs. Degradation of anticancer drugs by the visible light-driven photocatalyst as a coating agent is lesser than the ultraviolet-driven photocatalyst as a coating agent. The ability of photocatalyst is useful tool for reducing anticancer drug pollution in clinical settings.

研究分野：医療系薬学

キーワード：抗がん剤分解 抗がん剤被曝低減 光触媒 可視光応答型光触媒 紫外線応答型光触媒

1. 研究開始当初の背景

医療従事者の職業的抗がん剤被曝がクローズアップされているが、医療環境における抗がん剤自体を効果的に分解する方法はない。光触媒の応用実態をヒントに有機化合物である抗がん剤を光触媒で分解するアイデアを思いついた研究テーマとした。国内外の報告でも、医療環境の残留抗がん剤を光触媒によって低減させる報告はこれまでの我々の報告以外見あたらない。これまでの検討では、特定の抗がん剤に対して光触媒は高い分解能を持つことを明らかにしている^{1),2),3)}。当該研究において各種抗がん剤に対する分解能を評価し、臨床実用に向けた基礎検討を実施する。医療現場で応用されることにより、医療従事者の職業的抗がん剤被曝を低減できることが期待される。

2. 研究の目的

近年、医療従事者の尿中から抗がん剤が検出されたとする抗がん剤環境被曝の報告が相次いでいる。医療従事者における抗がん剤被曝は、微量であるが長期にわたるため流産などの生殖毒性や発がんのリスク増加につながると報告されている。しかし、抗がん剤被曝には、確立された定量法と危険閾値が明らかでないことから、調製時や投与取り扱い時にはグローブ、マスク、ガウン、閉鎖系調製器具や安全キャビネットを使用するなどの低減策を積極的に取り入れることが重要とされている。抗がん剤の調製には安全キャビネットを使用することが必要不可欠である一方で、キャビネット内外に飛散した抗がん剤による汚染は甚大である。本邦のガイドラインでは、安全キャビネット内に残留する抗がん剤の分解には0.3M水酸化ナトリウムを基本に、汚染した薬剤種に応じて2%次亜塩素酸ナトリウム水、あるいは1%チオ硫酸ナトリウム水を併用することが推奨されている。しかし、これら分解液の使用は、効果的に不十分であり、使用薬剤毎に使い分ける点や人体に刺激性がある点、使用後に水拭き除去しなくてはならない点で非常に煩雑である。さらに、シクロホスファミドなど一部の抗がん剤は、これら分解液を使用しても分解能は乏しく、密封し焼却することが最終な処理となっている。また、安全キャビネット外においても調製室内や病室、ナースステーション等に飛散した抗がん剤汚染を分解する有効な方法がないのが実状である。現在、がん医療に関わる医療従事者は、常に残留抗がん剤の汚染環境下で職務を遂行しており、がん化学療法は医療従事者の被曝の代償上で成り立っているといっても過言ではない。がん患者の増加を踏まえると被曝対策は社会的にも急務と言える。

光触媒とは、光を照射することにより触媒作用を示す物質の総称である。人体に無害な近紫外線(波長域400nm以下)の光エネルギーから活性酸素を産生する二酸化チタンが

一般に用いられる。光触媒から発生する活性酸素による抗菌性や空気清浄、脱臭能などは、生活関連から医療産業にまで広く応用されている。これらは光触媒が有機化合物を分解する活性を利用しており、メカニズムは次のとおりである。二酸化チタンに波長400nm以下の近紫外線光を照射すると、酸化物表面から電子が放出されると同時にプラス電荷をもった正孔が生じ、環境中の酸素はマイナス電子と反応しスーパーオキシドアニオン($\cdot O_2^-$)を生じさせ、正孔では水から電子を奪い取り、ヒドロキシラジカル($\cdot OH$)を発生する。特に、強い酸化力を持つヒドロキシラジカル($\cdot OH$)は、有機分子中のC-C結合、C-H結合、C-N結合、C-O結合、O-H結合、N-O結合の結合解離エネルギー(それぞれ83、99、73、84、111、93kcal/mol)より大きな120kcal/molのエネルギーを持つ。従って、あらゆる有機化合物の原子間結合を容易に切断し、分子を分解させることができる。防衛研究の分野では、シクロホスファミドと類似構造をもつマスタード系毒ガスが、光触媒によって完全に分解されることが報告されている。また、環境衛生の分野では、下水中のステロイドホルモンを光触媒が完全に分解する試みも報告されている。以上を背景に、光触媒の特性を利用し、医療環境中に残留する抗がん剤を分解、減少させることが本研究の目的である。

申請者らは光触媒を利用した抗がん剤分解液を開発し、これまでに安全キャビネット内に残留する抗がん剤の分解に有用であることを報告してきた。光触媒による分解剤は特許申請済みである(特開2012-91114)。また、光触媒により空気中抗がん剤も分解できることを報告した。

これまでに、検討した抗がん剤分解液は、光源として紫外線あるいは近紫外線の照射が必要なため、その適用範囲が殺菌灯の照射が可能な安全キャビネット内等に限定されていた。現在、酸化タングステン微粒子に銅イオンを担持した可視光応答型光触媒(Cu/WO_3)が開発されている。本触媒は、これまでの二酸化チタンに窒素をドーパさせたものに比べ10倍以上の活性を有する他、400~800nmの可視光に反応し活性化することから、これを利用した抗がん剤分解液は、室内蛍光灯など光源を選ばないため広い適用範囲が期待できる。当該研究では、この可視光応答型光触媒による抗がん剤分解剤の評価、開発を行い、光触媒分解剤の有用性を確認することとした。

3. 研究の方法

可視光応答型光触媒の抗がん剤分解効果の確認は、実用化も視野に入れ、(1)光触媒成分をスラリー状にして抗がん剤に噴霧する適用方法、(2)光触媒成分をコーティング剤として適用する2つの方法にて検討を行った。(1)噴霧剤としての適用:

可視光応答型光触媒は、銅・酸化タンゲステン(Cu/WO₃)の10%スラリー液[ルミレッシュCWS-2;昭和電工]を含む水溶液[Cu/WO₃として0.075%(w/v)]とした。これに濡れ性と垂直面への付着性を持たせるためにアルコール系濡れ性改良剤 5.8%(w/v)、ポリアクリル酸系粘度調整剤 0.6%(w/v)を加えて試験製剤とした。

分解の対象としての抗がん剤としては、抗がん剤汚染の基準物質となるシクロホスファミド;CPAの他、構造や抗がん作用の機序の異なる計6種の抗がん剤、5-フルオロウラシル;5-FU、シタラピン;Ara-C、メトトレキサート;MTX、パクリタキセル;PTX、イリノテカン;CPT11について検討した。光触媒による抗がん剤分解の評価方法は、生物学的安全キャビネットに使用されるものと同質のステンレス板(SUS304;10cm×10cm)に、各濃度に調製した抗がん剤を均等に滴下することで負荷した。室温にて乾燥後、加圧式スプレーに充填した可視光応答型光触媒溶剤(噴霧剤)を50g/m²の量で、抗がん剤を負荷したステンレス板に噴霧した。対照群としては同様に蒸留水を噴霧した。可視光応答型光触媒溶剤あるいは水を噴霧したこれらのステンレス板は、安全キャビネット内で蛍光灯下に12時間放置した。可視光線の照射条件としては、安全キャビネット内部の天井に、15W型蛍光灯を4本設置し、照射した。その照度は(平均2,000lx)であった。

(2)コーティング剤として適用:

コーティング剤として適用は、紫外光応答型光触媒と可視光応答型光触媒の2つの検討を行った。紫外光応答型光触媒としては、二酸化チタンをコート剤と混合した加熱硬化型光触媒コート剤を使用した。これを安全キャビネットに使用されるステンレス板(SUS304;10cm×10cm)に塗布し、オープンにて100℃にて5分間加熱固化させた。一方、可視光応答型光触媒は、ステンレス板にバインディング剤を塗布し、100℃5分間で成膜させた。この上に、三酸化タンゲステンスラリーを塗布し、同様に熱固化させて、試験材料とした。

分解対象としての抗がん剤は、CPA、5-FU、PTX、エピルピシン(Epi-ADR)について検討を行った。これらステンレス板への抗がん剤の負荷は、(1)と同様に行った。可視光応答型光触媒の検討では、安全キャビネット内で蛍光灯下に12時間放置した。可視光線の照射条件としては、安全キャビネット内部の天井に、15W型蛍光灯を4本設置し、照射した。その照度は(平均2,000lx)であった。紫外光応答型光触媒の検討では、紫外光の照射条件として安全キャビネット内の紫外線灯を点灯し12時間照射した。

残留抗がん剤の測定は、既報¹⁾に準じて脱脂綿を用いてステンレス板を5mLの蒸留水にて拭き取り、その回収液を高速液体クロマトグラフィーにて定量した。本拭き取り方法

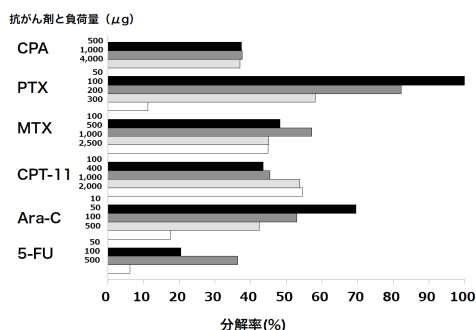
による回収率は、95%以上であった。光触媒による抗がん剤の分解率(%)は、 $\{1 - (\text{光触媒群平均値} / \text{対照群平均値})\} \times 100$ にて算出した。

4. 研究成果

(1)噴霧剤として適用:

CPAについては、いずれの負荷量(500, 1000, 4000 μg/100cm²)においても光触媒群の回収量は統計的に有意に低く、分解率は37.0-37.7%であった。PTXは、50, 100, 200 μg/100cm²の負荷量において、光触媒群の回収量は有意に低く、分解率は58.1->99.0%であった。ただし、より高用量である300 μg/100cm²においては、統計的に有意な分解を認めなかった。MTXについては、いずれの負荷量(100, 500, 1000, 2500 μg/100cm²)においても光触媒群の回収量は有意に低く、分解率は45.1-57.1%であった。CPT-11については、いずれの負荷量(100, 400, 1000, 2000 μg/100cm²)において、43.5-54.6%であった。Ara-Cにおいては、いずれの負荷量(10, 50, 100, 500 μg/100cm²)においても光触媒群の回収量は有意に低く、分解率は17.5-69.5%であった。5-FUについては、50及び100 μg/100cm²の負荷量において光触媒群の回収量は有意に低く、分解率は20.4-36.3%であった。ただし、より高用量である500 μg/100cm²においては、統計的に有意な分解を認めなかった。

可視光応答型光触媒による抗癌剤分解率



(2)コーティング剤として適用:

可視光応答型光触媒の結果: CPAについては、負荷量(250, 1250, 2500, 5000 μg/100cm²)で分解率は9.5-82.0%であった。PTXは、負荷量(10, 50, 100, 300 μg/100cm²)で分解率は0.1-49.5%であった。5-FUについては、負荷量(25, 50, 100, 1000 μg/100cm²)で分解率は12.0-89.6%であった。Epi-ADRは、負荷量(20, 100, 250, 500 μg/100cm²)で分解率はほとんど認められなかった。

紫外光応答型光触媒の結果: CPAについては、負荷量(250, 1250, 2500, 5000 μg/100cm²)で分解率は53.2-100.0%であった。PTXは、負荷量(10, 50, 100, 300 μg/100cm²)で分解率は全ての濃度で100%の分解を認めた。5-FUについては、負荷量(25, 50, 100, 1000 μg/100cm²)で分解率は6.8-81.3%であった。Epi-ADRは、負荷量(20, 100, 250, 500 μg/100cm²)で分解率は75.9-100%であった。

今回、可視光応答型光触媒を主成分とした分解剤を作製し、抗がん剤の飛散状況に模して実験的に作製した抗がん剤滴下面にこれを噴霧した結果、CPA を始め複数の抗がん剤が統計的有意に分解された。光源として用いた白色蛍光灯は、可視光応答型光触媒の吸収スペクトルに合致する 400nm 以上の可視光を発生していることや種々の検討から、光触媒の特性に由来することを確認した。しかし、分解率には、負荷した抗がん剤の種類や量により差を認めた。また、同一の抗がん剤においても負荷した量に対して分解能に差を認めた。紫外光応答型光触媒である二酸化チタンを用いた既報¹⁾の検討では、分解対象の抗がん剤の負荷量が減るに従い、分解率が向上する傾向を認めたが、今回の可視光応答型光触媒では、PTX、Ara-C を除いて、高濃度の負荷において分解能が頭打ちになる傾向が認められた。これらの理由としては、分解対象物である抗がん剤（医薬品）の添加物の影響、抗がん剤の液性（pH や粘性、水への溶解性）、抗がん剤負荷による物理的厚さ（触媒の効果が到達しない）などが影響したしたものと思われる。

コーティング剤としてステンレス板にコートした可視光応答型光触媒及び紫外光応答型光触媒の抗がん剤分解能を検討したが、紫外光応答型光触媒では、高濃度の 5-FU 以外で高い分解能が認められた。一方、可視光応答型光触媒では、分解能は 5-FU および PTX、CPA の一部にしか認めず、全般的に紫外光応答型光触媒および既報における噴霧剤での適用に比べ、分解能が劣っている結果となった。コーティング剤の適用方法であるが、紫外光応答型光触媒は、施行も単回塗布のみで複数回の拭き取りにも堅牢な膜形成が可能であった。また、ほぼ透明な成膜から臨床現場での適用にも支障はないと思われる。用途としては、キャビネット内に施行し、内部の紫外線灯を点灯することにより、飛散した抗がん剤の長期的な分解が可能となり、汚染レベルの低減と清掃業務を軽減できると思われる。可視光応答型光触媒では、2 度塗りが必要である他、成膜にムラができること、成膜が厚くなること、有色であること、拭き取りで触媒が剥離するなど臨床適用を考慮した場合、まだまだ問題があることが考えられた。

以上より、今回検討した可視光応答型光触媒を用いた噴霧型の分解剤は、蛍光灯下においても抗がん剤の分解能を確認することができた。また、光源を選ばず、あらゆる抗がん剤を分解する特性は、汚染の甚大な安全キャビネット内部のみならず、抗がん剤の調製室や抗がん剤を点滴する病室での応用も可能であると思われる。一方で、コーティング型の分解剤に関しては、紫外光応答型光触媒コート剤は広く抗がん剤を分解するこ

とが確認できたが、使用には近紫外などの光源に依存すること、また、可視光応答型光触媒コート剤は、光源を選ばないものの抗がん剤の分解能の面で十分とはいえず、適用においてもまだまだ検討の余地があることが分かった。今回の研究を通して、光触媒は更なる検討を必要とするものの、医療現場の抗がん剤の汚染を低減する有用なツールとなるものと期待される。

引用文献

- 佐藤淳也、工藤賢三、瀧本功、三林正幸、雉鼻一郎、高橋勝雄、光触媒を利用した安全キャビネット内残留抗がん剤分解の検討、医療薬学、37 巻、2011、57-61
佐藤淳也、工藤賢三、瀧本功、三林正幸、梅澤友和、雉鼻一郎、高橋勝雄、光触媒を利用した安全キャビネット内残留抗がん剤分解の検討（第 2 報）、医療薬学、37 巻、2011、585-589
佐藤淳也、工藤賢三、平野高広、桑島孝幸、山田孫平、雉鼻一郎、佐藤一彦、医療環境空气中に残留する抗がん剤及び臭気成分を光触媒によって分解する試み、YAKUGAKU ZASSHI、132 巻、2012、1189-1195

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 4 件）

- Junya Sato, Sho Yoshida, Misaki Furukawa, Kenzo Kudo, Development and evaluation of the preparation work sheet with anticancer drug adsorption characteristics., J. Pharm. Health Care Sci., 査読有、42 巻、2016、317-327
佐藤淳也、菊地聡美、工藤賢三、医療環境中に汚染された抗がん剤を可視光応答型光触媒にて分解する試み、YAKUGAKU ZASSHI、査読有、134 巻、2014、909-914
DOI: 10.1248/yakushi.14-00063
佐藤淳也、森恵、佐々木拓弥、二瓶哲、熊谷真澄、中山誠也、高橋勝雄、工藤賢三、抗がん剤調製環境における汚染調査～クーポン法による 5-FU モニタリングの有用性～、YAKUGAKU ZASSHI、査読有、134 巻、2014、751-756
DOI: 10.1248/yakushi.13-00154
佐藤淳也、菊地聡美、工藤賢三、抗がん剤調製時に使用する作業シートの吸着性評価、日本病院薬剤師会雑誌、査読有、50 巻、2014、1040-1043

〔学会発表〕（計 4 件）

- 古川美咲、佐藤淳也、吉田翔、工藤賢三、抗がん剤汚染の低減を目的とした新規作業シートの開発と汚染低減メカニズムの検討、日本薬学会年会第 136 年会、2016 年 3 月 26 日～3 月 29 日、横浜市
佐藤淳也、吉田翔、古川美咲、堀田靖則、工藤賢三、抗がん剤調製下に使用する新

規作業シートの開発、第 25 回日本医療薬学会年会、2015 年 11 月 21 日～11 月 22 日、横浜市
佐藤淳也、菊地聡美、工藤賢三、抗がん剤調製時に使用する作業シートの吸着性評価、第 24 回日本医療薬学会年会、2014、9 月 27～28 日、名古屋市
菊地聡美、佐藤淳也、工藤賢三、可視光型光触媒を利用した抗がん剤分解の検討、日本薬学会年会第 134 年会、2014 年 3 月 27 日～3 月 30 日、熊本市

6 . 研究組織

(1)研究代表者

工藤 賢三 (KUDO, Kenzo)
岩手医科大学・薬学部・教授
研究者番号：30275531

(3)連携研究者

佐藤 淳也 (SATO, Junya)
岩手医科大学・薬学部・講師
研究者番号：40616413