

放射線高感受性マイクロカプセルの開発

原田 聡¹、江原 茂¹、世良耕一郎²、伊藤じゅん³、石井慶造⁴、山崎浩道⁴
 松山成男⁴、佐藤隆博⁵、及川将一⁵、神谷富裕⁵、横田 渉⁵

¹岩手医科大学医学部放射線医学講座

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²岩手医科大学サイクロトンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

³ (社) 日本アイソトープ協会滝沢研究所

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-1

⁴東北大学大学院工学部量子応用工学専攻

980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-01-2

⁵(独)日本原子力研究開発機構高崎量子応用研究所イオンビーム開発研究室

370-1292 群馬県高崎市綿貫町 1233

1 はじめに

放射線により抗がん剤を放出するマイクロカプセルを開発すれば、放射線照射と抗癌剤との相乗効果による抗腫瘍硬化の増強と、薬剤限局化による副作用軽減を期待できる。現在まで、我々は、前述したマイクロカプセルをアルギン酸とヒアルロン酸をカルシウム重合させ作成し、研究してきた^{1) 2)}。結果、ヒアルロン酸が放射線によって発生したラジカルによって分解され^{3) 4)} (図-1)、放射線により内容を放出していることが明らかとなったが、その頻度が 50%前後と大変低く、実用化に乏しいことが判明した¹⁾。今回、我々は、放射線による内容放出機構を、従来の、放射線照射によるヒアルロン酸分解に加え、アルギン酸重合を Ca から Fe に変更することにより、放射線によりアルギン酸の重合により変化を起こさせ、薬剤を放出させることを考えた。

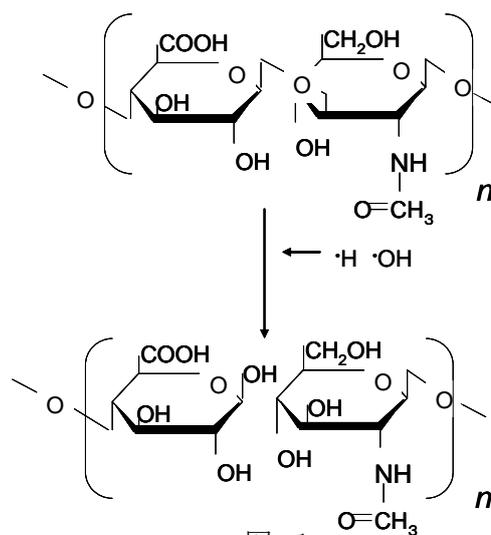


図 -1

すなわち、 Fe^{2+} はアルギン酸を平面状に重合させるが、放射線照射に伴う Harber Weiss, Fenton 反応⁵⁾⁶⁾により、 Fe^{2+} が Fe^{3+} に変換されると、 Fe^{3+} はアルギン酸を平面状に重合することができず (図-2)、結果、放射線照射により壁構造が変化し、内容をより効率的に放出できるというものである。

今回、我々は、アルギン酸の Fe^{2+} 重合によりマイクロカプセルを作成し、その内容放出能力を、PIXE とインドシアニンググリーンによる比色分析により検討したので報告する。

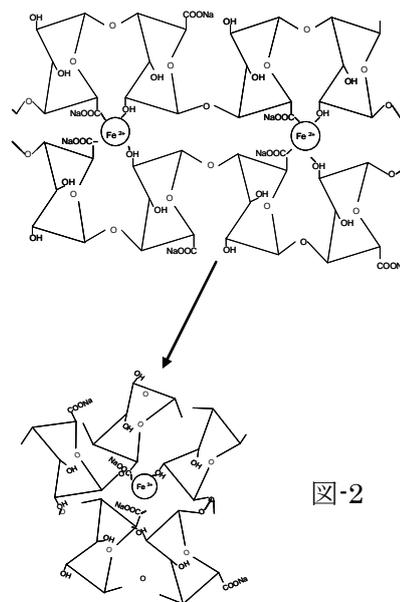


図-2

2 材料および方法：

ヒアルロン酸 0.1g、アルギン酸 0.2g を蒸留水 8cc に溶解し、カルボプラチン注射液 (白金系抗癌剤カルボプラチン 1mg/ml) 2cc を添加後、 $CaCl_2$ 0.1 mol+ $FeCl_2$ 0.1mol 中に噴霧した。重合液に含まれる Ca と Fe を Nalgene disposable filter kit (8-0301-84 DP591) を使用して THAM buffer により 3 回洗浄することにより、マイクロカプセル浮遊液を作成、カプセル数を血球計算板上で計測した。

上記マイクロカプセル浮遊液 1ml を softex X 線にて、0.5 Gy、1.0 Gy、1.5 Gy、2.0 Gy、あるいは 2.5 Gy を照射した。照射直後、Nalgene disposable filter kit (8-0301-84 DP591) を使用して、カプセル浮遊液から、上清成分を精製し、PIXE 検体とした。尚、放出率測定のため、照射前のマイクロカプセル浮遊液全量を測定し、放出率をマイクロカプセル浮遊液全体の Pt 量に対する、上清中の Pt 量の百分率で表した。

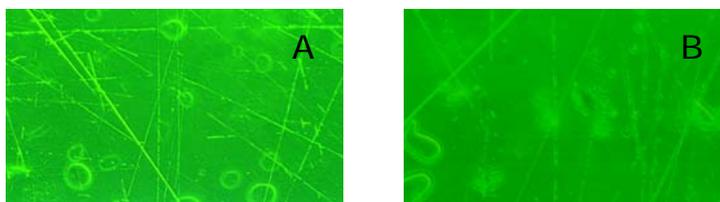


図-3

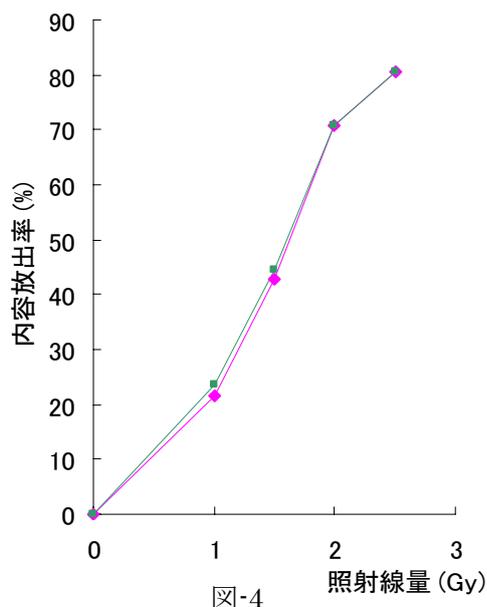
3 結果：

マイクロカプセルの放射線による形態学的変化：

生成されたマイクロカプセルを図-3A、B に示す。マイクロカプセルの径は $23.4 \pm 2.3 \mu m$ であり、壁は $1.2 \pm 0.2 \mu m$ であった(図-3 A)。放射線照射後、マイクロカプセルの表面は不整形化し、照射前に明瞭に認められた内容は不明瞭化し(図-3 B)、放射線によるマイクロカプセルの内容物放出が予測された。

インドシアニンググリーンと PIXE による内容放出率：

マイクロカプセルの内容物放出率を、インドシアニンググリーンによる比色分析と、PIXE による内容放出率と照射線量との関係を、図-4 に示す。放射線照射量の増加に比例して、マイクロカプセルの内容物放出率は増加し、その最大値は、インドシアニンググリーンによる比色分析、PIXE による Pt 値定量で、それぞれ、80.45%と 80.7%であった。



照射線量	1.36X10 ⁶ 個の放出量 (μg)	百万個あたりの放出量 (μg)
0	0	0
1	0.97566	0.71740
1.5	1.9294	1.41868
2	3.1943	2.34875
2.5	3.6196	2.66151

表-1

PIXE による Pt 量の定量値 :

照射線量と放出された Pt 定量値を表-1 に示す。放射線照射増加による、Pt 放出量の増加が観察され、2.0Gy では 2.34875 μg/百万個、2.5Gy では 2.6651μg/百万個であった。

4 考察

マイクロカプセルを使用した、放射線照射による薬剤標的療法を開発した。本研究は、薬剤を放射線照射部位にのみ作用させ、放射線照射と抗癌剤の相乗作用による抗腫瘍効果増強と、薬剤限局化作用による抗癌剤副作用軽減の両方を目的とするものである。

今回のマイクロカプセルの改良により、マイクロカプセルは、より多くの抗癌剤を放出し、それは、百万個あたり、2 Gy で 2.34875 μg、2.5 Gy で 2.66151 μg であった。カルボプラチンが抗腫瘍効果を発揮する薬剤量が 2 μg であり、通常の放射線治療における一回線量が 2 Gy であることを考えれば、本マイクロカプセルは、実際の癌治療に応用できると考えられる。

現在、動物実験を用いて、In vivo 下でのマイクロカプセルと薬剤動態、抗腫瘍効果について研究中である。

参考文献

- 1) Harada S, Ehara S, Ishii K, Yamazaki H, et al. *Nucl Instrum Methods B* **260** (1) (2007) 164.
- 2) Harada S, Ehara S, Ishii K, et al.. *Int J PIXE* **17** (2007) 33.
- 3) Thu B, Gaserod O, Paus D, Mikkelsen A, et al. *Biopolymers* **53** (2000) 60.
- 4) Matsumura G, Herp A, Pigman W. Depolymerization of hyaluronic acid by autoxidants and radiations. *Radiat Res* **26** (1966) 735.
- 5) Haber and Weiss, *Proc. Roy. Soc. (Lond)* **A 147** (1934) 332
- 6) Fenton HJH and Jackson H. *J. Chem. Soc. Transact (Lond)* **75** (1899) 1.

Innovation of the high radiosensitive microcapsules

S. Harada¹, S. Ehara¹, K. Sera², J. Ito³, K. Ishii⁴, H. Yamazaki⁴, N. Matsuyama⁴
T. Sato⁵, S. Oikawa⁵, T. kamiya⁵ and S. Yokota⁵

¹Department of Radiology, Iwate Medical University
Morioka, Iwate 020-8505, Japan

²Cyclotron Center of Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

³Takizawa Research Institute, Japan Radioisotope Association
348-1 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

⁴Department of Quantum Science and Energy Engineering, Tohoku University
Sendai, Miyagi 980-8579, Japan

⁵Takasaki Institute of the Radiation Chemistry Research Establishment
Japan Atomic Energy Research Institute
1233 Watanuki, Takasaki, Gunma 370-1292, Japan

Abstract

Since 2004, we reported the use of liquid-core microcapsules for anticancer drug targeting. In this study, we report the improved releasing of liquid core microcapsules via radiotherapy by Fe polymerization of alginate.

The capsules were generated by spraying a mixture of 2.0% hyaluronic acid, 2.0% alginate, supplemented with 0.2 mmol carboplatin on mixture of 0.5 mol/L CaCl₂ and FeCl₂. Resulting microcapsules were irradiated by ⁶⁰Co γ ray at doses ranging from 0.5 to 2.5Gy. The released carboplatin was detected and quantified by particle-induced X-ray emission. The accuracy of PIXE was tested by colorimetric assay of indocyanine green.

The generated microcapsules were $20.3 \pm 3.8 \mu\text{m}\phi$ in size, with a liquid core of $19.7 \pm 1.2 \mu\text{m}\phi$. There were good agreements in the released liquid core between colorimetric assay using indocyanine green and carboplatin using PIXE. The releasing of liquid core of microcapsules increased dependently upon radiation dose. The released carboplatin was over 2 μg with more than 2Gy irradiation, which were sufficient doses of carboplatin and radiation therapy.

Our microcapsules might lead to the new targeted chemoradiotherapy.