

## 放射線可溶性マイクロカプセルの素材の適性化

原田 聡, 江原 茂, 世良耕一郎<sup>\*1</sup>, 伊藤じゅん<sup>\*2</sup>

岩手医科大学医学部放射線医学講座  
岩手県盛岡市内丸 19-1

<sup>\*1</sup> 岩手医科大学サイクロトロンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

<sup>\*2</sup> 日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

### 1 はじめに

近年, 放射線治療計画装置の発展により, 放射線を治療部位に集中させる事が可能となってきた。もし, 静脈注射, あるいは皮下注射可能で, 放射線により抗癌剤を放出するマイクロカプセルが開発されれば, 放射線照射部位に抗癌剤を限局化でき, 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と, 薬剤限局化による薬剤副作用軽減が期待できる。今回, 我々は, 放射線により抗癌剤を放出するマイクロカプセルを開発する目的で, マイクロカプセルを形成するアルギン酸と, 放射線で分解するヒアルロン酸からマイクロカプセルを作成し, 放射線により抗癌剤を最も効果的に放出する, アルギン酸-ヒアルロン酸混合比について研究したので報告する。

### 2 材料と方法

**2.1 マイクロカプセル作成:**アルギン酸 0.2g に対し, ヒアルロンサン 0.05g, 0.5g, あるいは 1.0g を混合, 蒸留水中に溶解後, カルボプラチン 0.1MOL を添加して, カプセル溶液を作成した。この溶液をアトマイザーにて塩化カルシウム溶液 (3.486g/100cc) 中に, マイクロアトマイザーを用いて噴霧, アルギン酸をカルシウム重合させる事により, マイクロカプセルを作成した。

**2.2 放射線照射:**マイクロカプセル百万個を生理的食塩水中 1ml に浮遊させ, <sup>60</sup>Co  $\gamma$ 線 5Gy, あるいは 10Gy を照射した。照射後, 5 分, 10 分, 20 分後に, 1000rpm/min にて 5 分間遠心分離し, 上清を採取した。

**2.3 測定方法:**上記上清 500  $\mu$ l に In 50  $\mu$ g を添加, マイラー膜上に滴下し, 自然乾燥する事により, PIXE の検体とした。同試料を PIXE により分析する事により, カルボプラチン中の Pt を検出, 定量し, 放射線による, マイクロカプセルの抗癌剤放出を算出した。

### 3 結果

**3.1 作成されたマイクロカプセル(図-1):**作成されたマイクロカプセルを図-1に示す。図-1-Aが照射前のマイクロカプセル、図-1-Bが照射後のマイクロカプセルである。マイクロカプセルの直径は平均で $23\pm 2.3\mu\text{m}$ であり、色は透明、表面は平滑、中心部には、カルボプラチンを含む液体が、liquid coreとして明瞭に認められた。放射線照射により、マイクロカプセルの径は縮小し、表面は不整、小孔によると思われる、カプセルの不透明化が著名であった。中心部の liquid coreは不明瞭化していた。これより、作成されたマイクロカプセルが、放射線により、その内容を放出している事が考えられた。

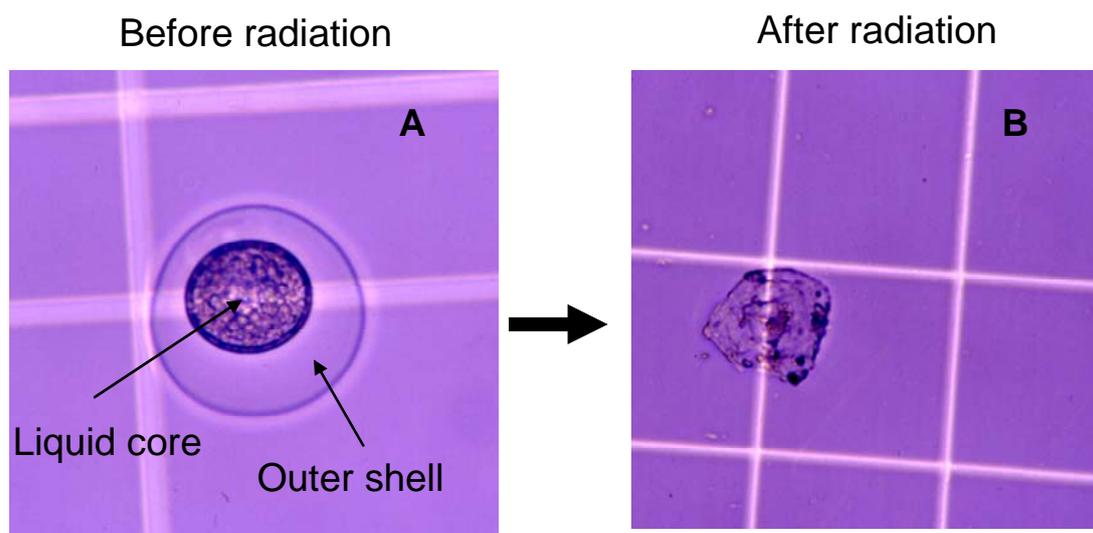


図-1：照射前と照射後のマイクロカプセル。 A：照射前，B：照射後

**3.2 PIXEによる放出されたカルボプラチンの定量(図-2):**PIXEを使用し、カルボプラチン中の白金(Pt)を定量する事で、マイクロカプセルから放出された白金(Pt)を定量した。図-2-A, B, Cにそれぞれ、照射5分後、10分後、20分後における、ヒアルロン酸-アルギン酸混合比と放出されたPt量の関係を示す。各経時観察点において、ヒアルロン酸-アルギン酸の重量比が1:2の時に、マイクロカプセルは最大のPtを放出し、その値は5分後で $639.2\mu\text{g}$ /カプセル百万個、10分後で $602.1\mu\text{g}$ /カプセル百万個、20分後で $629.6\mu\text{g}$ /カプセル百万個であった。カプセルの放出は、経時的に有意な変化は認められず、異なった吸収線量間では、照射20分後において、5Gyと10Gy間に認められたのみであった。これらの事から、放射線によるマイクロカプセルの内容物放出は、主に、ヒアルロン酸とアルギン酸の混合比によって決定され、その最適混合比は1:2(重量比)と決定した。

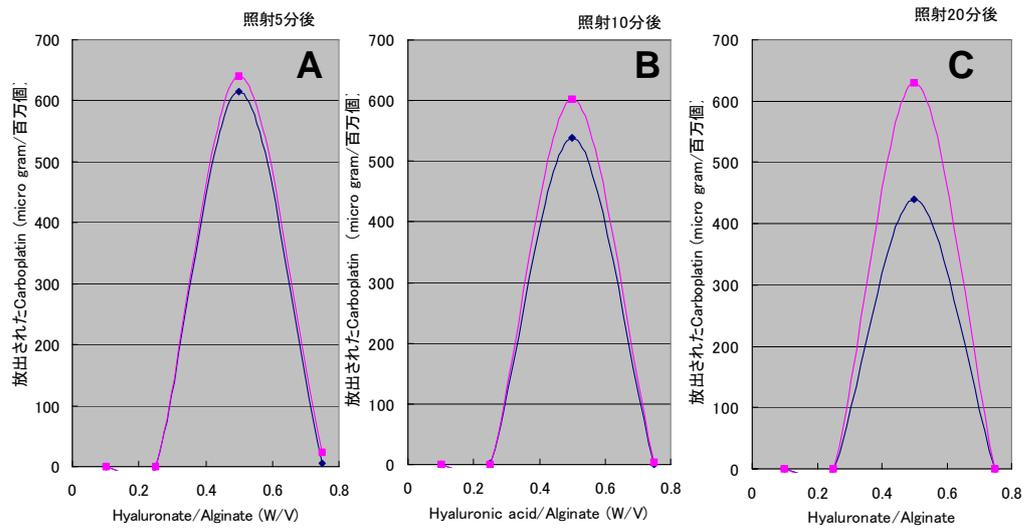


図-2 ヒアルロン酸とアルギン酸の重量比に対する、カプセル外へ放出されたカルボプラチン。A: 照射 5 分後, B: 照射 10 分後, C: 照射 20 分後。 赤線: 吸収線量 10Gy, 青線: 吸収線量 5 Gy

#### 4 考察

高齢者の増加に伴い、がん患者の高齢化が予測される。高齢化した癌患者の治療に関しては、抗腫瘍効果が高く、副作用の少ない癌治療法の開発が望まれる。本研究は、マイクロと放射線により、抗がん剤を限局化することで、抗がん剤の副作用を軽減するのみならず、カプセルから放出された抗がん剤と、放射線との相乗効果によって、抗腫瘍効果をも増強するというものであり、今後の癌治療に寄与する事を目的としている。平成 17 年度で明らかにされた、ヒアルロン酸とアルギン酸の最適混合比を基に、マイクロカプセルを作成し、その体内動態、薬剤限局化作用、抗腫瘍効果増強、副作用軽減について、マウスを用いた動物実験を試行し、その実用化にむけて研究していくつもりである。

#### 参考文献：

- 1) Go Matumura, Antony Herp, and Ward Pigman, RADIATION RESEARCH, **28** 735 (1966).
- 2) John D. Scheu, Glen J Sperandio, Stanley M Shaw, et al. Journal of Pharmaceutical Science. **66**, 173 (1977)

## Optimization of materials of radiosensitive liquid core microcapsules

S. Harada, S. Ehara, <sup>\*1</sup>K.Sera and <sup>\*2</sup>J. Itoh

Iwate Medical University, Department of Radiology  
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

<sup>\*1</sup>Cyclotron Research Center, Iwate Medical University  
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

<sup>\*2</sup>Takizawa Institute, Japan Radioisotope Association  
348-1 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

### Abstract

The materials for the liquid core microcapsule, which can be decomposed by radiation, was innovated by optimizing the composition of alginate and hyaluronic acid, using Particle Induced X-ray Emission (PIXE).

The 0.2g of alginate was mixed into the 0.05g, 0.5g, or 1.0g of hyaluronic acid, supplemented with 0.MOL Carboplatin. Those mixture was dissolved to the distilled water and sprayed into the solution of CaCl<sub>2</sub> (3.486g/100ml), and polymerized. The capsules were washed by normal saline, using centrifuge of 1000 rpm/5min for three times. The one million of capsules was floated in the 1ml of normal saline, then the single dose of 5 or 10 Gy of <sup>60</sup>Co gamma ray was irradiated. The emitted carboplatin was measured by detecting Pt signals of carboplatin.

The diameter of generated microcapsules was 23±2.3µm. The emission of liquid core by radiation was mainly influenced by the composition of hyaluronic acid and alginate. The maximum emission was observed when the rate of alginate and hyaluroic acid was 2:1.

The best composition between alginate and hyaluronic acid was available for the microcapsules' emission of its liquid core. Our experiment goes next step for putting the microcapsules to practical use, using the BALB/c mice.