

## 改良型放射線感受性マイクロカプセルの皮下注時における 薬剤腫瘍濃度

原田 聡、江原 茂、世良耕一郎<sup>1</sup>、石井慶造<sup>2</sup>、斉藤義弘<sup>3</sup>、伊藤じゅん<sup>4</sup>

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

<sup>1</sup>岩手医科大学サイクロترون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>東北大学工学部量子工学専攻  
980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉

<sup>3</sup>日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンター (NMCC)  
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

<sup>4</sup>日本アイソトープ協会学術部研修課  
113-8941 東京都文京区本駒込 2-28-45

### 1 はじめに

我々は放射線により抗がん剤を放出するマイクロカプセルの開発を試みてきた<sup>1,2</sup>。同マイクロカプセルを放射線治療時に使用することにより、1)放射線と放出された抗がん剤との相乗効果、2)薬剤限局化作用による抗がん剤副作用の軽減、の2点が可能となる。昨年のNMCC研究成果発表会において、我々は、アルギン酸-ヒアルロン酸をCa、Feの混合液(mol比1:0.5)中で重合させることにより、放射線により、より多くの抗がん剤を放出するマイクロカプセルが作成可能であることを報告してきた<sup>2</sup>。しかし、抗腫瘍効果と副作用軽減、および薬剤の腫瘍沈着の測定を行ってこなかった。今回我々は、マウス左下腿に移植した実験腫瘍を用いて、その抗腫瘍効果増強と副作用軽減について検討した。

### 2 材料、および方法

#### 2.1 マイクロカプセル作成

ヒアルロン酸0.1 g、アルギン酸0.2 gを蒸留水8 ml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1 mg/ml)2 mlを添加後、CaCl<sub>2</sub> 0.1 mol + FeCl<sub>2</sub> 0.1 mol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した。

## 2.2 動物実験

Meth-A-firrosarcoma 細胞百万個を左下腿に移植、12×7 mm 大になった時点で、実験に使用した。上記 2.1 で作成したマイクロカプセル 6 百万個を腫瘍周囲皮下組織に注入し、<sup>60</sup>Co γ 線を 10、20、30 Gy 照射した後、腫瘍内カルボプラチン量を、PIXE による Pt 量により、抗腫瘍効果増強を腫瘍径測定により、副作用の強さを、10%以上の体重減少、体毛の毛羽立ち、死により判定した。比較対照群は、カルボプラチン含有マイクロカプセル 6 百万個と同じ腫瘍内濃度を呈した、500 μg のカルボプラチンを 0.1 ml 中に溶解し、皮下注した。

## 3 結果

### 3.1 マイクロカプセル

作成されたマイクロカプセルを図 1-A に、放射線照射後のマイクロカプセルを図 1-B に示す。マイクロカプセルの径は、 $23.4 \pm 2.4 \mu\text{m}$  で、放射線照射前のマイクロカプセルは、中心部に、抗がん剤（カルボプラチン）が明瞭に観察されるが、放射線照射後は、それらは不明瞭化した。

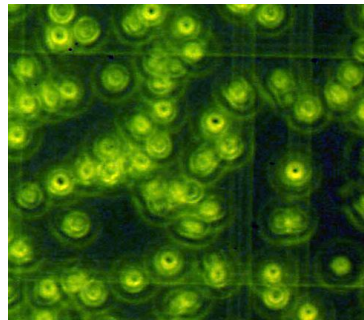


図 1-A

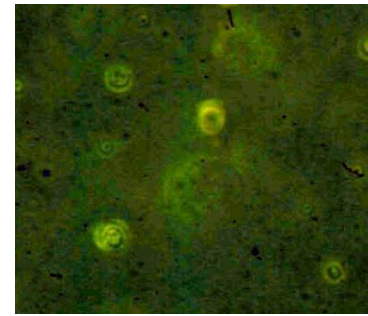


図 1-B

### 3.2 腫瘍内カルボプラチン量 (表 1)

放射線照射前後における、腫瘍内 Pt 含有濃度を、Carboplatin 量として示す。カプセル化した、カルボプラチンにおいては、放射線非照射群においても、 $2.3 \pm 0.41 \mu\text{g/g}$  の白金が検出されたが、非カプセル化したカルボプラチン量  $16.2 \pm 6.4 \mu\text{g/g}$  よりも有意に低い値を呈した。放射線照射後、カプセルから放出されたカルボプラチンは有意に、腫瘍内カルボプラチン濃度を線量依存性に上昇させ、10 Gy で  $14.3 \pm 1.2 \mu\text{g/g}$ 、20 Gy で  $16.5 \pm 12.3 \mu\text{g/g}$ 、30 Gy で  $17.5 \pm 1.3 \mu\text{g/g}$  と、20Gy、30Gy 照射後では、非カプセル化したカルボプラチンと、有意差の無い濃度に達した。

表 1

Radiation doses	Uncapsulated carboplatin	Capsulated carboplatin
0 (unirradiated)	$16.2 \pm 6.4$	$2.3 \pm 0.41$
10	$16.8 \pm 4.8$	$14.3 \pm 1.2$
20	$16.4 \pm 8.2$	$16.5 \pm 12.3$
30	$16.4 \pm 8.2$	$17.5 \pm 1.3$

### 3.3 抗腫瘍効果増強 (図 2)

放射線とマイクロカプセル封入カルボプラチン、あるいは非封入カルボプラチンとの間には相乗効果が認められた。最も効果的な抗腫瘍効果を示したのは、放射線照射とマイクロカプセル封入カルボプラチン、あるいは、放射線照射とマイクロカプセル非封入カルボプラチンであった。尚、放射線照射とマイクロカプセル非封入カルボプラチン併用群と、放射線照射とマイクロカプセル封入カルボプラチン併用群との間では、抗腫瘍効果に明らかな有意差は見られず、10 Gy では 5 日、20 Gy では 8 日、30 Gy では 12 日まで、放射線照射とマイクロカプセル非封入カルボプラチン併用群の抗腫瘍効果が、放射線照射とマイクロカプセル封入カルボプラチン併用群の抗腫瘍効果よりも大きかったが、それ以降は、放射線照射とマイクロカプセル封入カ

ルボプラチン併用群の抗腫瘍効果が放射線照射とマイクロカプセル非封入カルボプラチン併用群の抗腫瘍効果よりも大きかった。

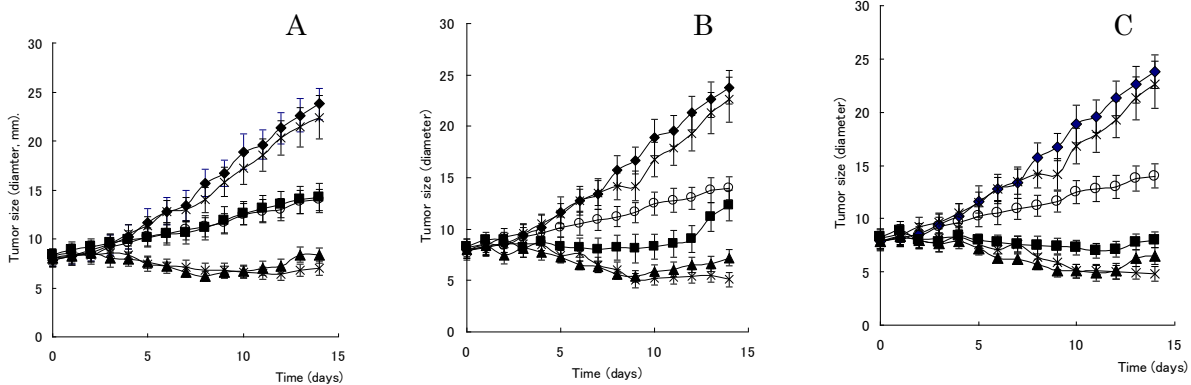


図 2

A: 10 Gy B: 20 Gy C: 30Gy

### 3.4 副作用軽減 (表 2)

上記 3.3 で示した如く、抗腫瘍効果が同等であったにもかかわらず、カルボプラチンのマイクロカプセル化により副作用の有意な減少が、体毛の毛羽立ち、体重減少、副作用による死亡の3点のいずれにおいても観測された。

特に、副作用によるマウスの死亡数は、マイクロカプセル非封入カルボプラチン-放射線照射併用群において、10 Gy で5、20 Gy で6、30Gy で7であったのに対し、マイクロカプセル非封入カルボプラチン-放射線照射併用群では、いずれの照射線量においても、副作用による死亡は見られなかった。

表 2

		Fuzzy hair	Body weight loss	Dead
Uncapsulated carboplatin only		10	5	2
Encapsulated carboplatin only		2	1	0
Radiation only	Dose (Gy)			
	10	0	0	0
	20	0	0	0
	30	0	0	0
Uncapsulated carboplatin+radiation	Dose (Gy)			
	10	10	5	2
	20	10	6	3
	30	10	7	3
Encapsulated carboplatin+radiation	Dose (Gy)			
	10	4	1	0
	20	4	1	0
	30	5	1	0

## 4 考察

がん患者の高齢化と共に、抗がん剤治療に対する副作用に耐えられず、治療中止となり、結果的にがん患者の寿命が短くなるケースが多くなって来ている。本研究は、放射線治療と抗がん剤の相乗効果による抗腫瘍効果増強とともに、この様な副作用による治療中止による、がん患者の短命化を防ぐために考案された。今回の実験では、腫瘍内カルボプラチン濃度において、マイクロカプセル非封入型とマイクロカプセル封入型に有意差が無い様に調節したため、抗腫瘍効果に有意差が見られなかったが、大幅な副作用軽減が観測された。この現象は、本研究が、今後のがん患者高齢化に対応する、副作用軽減の一手段となる可能を示唆するものと考えられた。

### 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.

## Antitumor effect of radiosensitive microcapsules under subcutaneous injection

S. Harada, S. Ehara, K. Sera<sup>1</sup>, K Ishii<sup>2</sup>, Y. Saitoh<sup>3</sup> and J. Ito<sup>4</sup>

Department of Radiology, Iwate Medical University  
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>Department of Quantum Science and Energy Engineering, Tohoku University  
Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8579, Japan.

<sup>3</sup>Nishina Memorial Cyclotron Center (NMCC), Japan Radioisotope Association  
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

<sup>4</sup>Japan Radioisotope Association  
2-28-45 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8941, Japan

### Abstract

Since 2004, we reported the use of liquid-core microcapsules for anticancer drug targeting. However, we did not test their increasing of antitumor effect and decreasing adverse effect. In this study we observed antitumor effect and adverse effect of subcutaneously injected microcapsules in combination with radiation, in meth-A-fibrosarcoma in VIVO in BALB/c mice.

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 CaCl<sub>2</sub> and FeCl<sub>2</sub>. Resulting microcapsules were irradiated by <sup>60</sup>Co  $\gamma$ -ray at doses ranging from 0.5 to 2.5 Gy. The released carboplatin was detected and quantified by particle-induced X-ray emission.

The antitumor effect was measured by growth delay. The strength of adverse effect was measured basing on fuzzy hair, loss of body weight and death.

There were no significant difference in the concentration of carboplatin between encapsulated carboplatin and uncapsulated one in combination with radiation.

There were no significant differences in antitumor effect between combined therapy of encapsulated carboplatin with radiation and uncapsulated carboplatin with radiation. However, their adverse effect was drastically decreased by encapsulating carboplatin.

Our microcapsules were considered effective in decreasing the adverse effect of carboplatin.