

岩手医科大学審査学位論文の要旨 (博士)

Delivery and Effectiveness of Carboplatin via Targeted Delivery Compared to Passive Accumulation of Intravenously Injected Particles Releasing Carboplatin upon Irradiation

(経静脈投与した、放射線によりカルボプラチンを放出するパーティクルによる薬剤標的化に関する研究)

(瀬川昂史, 原田聡, 佐藤隆博, 江原茂)

(Radiation Research 193 巻, 3 号, 令和 2 年 3 月掲載)

I. 研究目的

現在まで、我々は、アルギン酸とヒアルロン酸、およびカルボプラチン混合液を Fe^{2+} で重合させ、次に示す 2 点の化学反応を利用して、放射線に反応して、カルボプラチンを放出するマイクロカプセルを研究してきた。すなわち 1) 放射線照射による Fenton 反応で、 Fe^{2+} が Fe^{3+} に変換され、アルギン酸の Fe^{2+} による重合が破断すること、2) 放射線によりヒアルロン酸が、アセチルグルコサミンに分解し、カプセル構造の破断が起きる。の 2 点である。しかし現在まで我々が研究してきたパーティクルは径が大きく、血管内に注入した場合、肺などに補足され腫瘍への薬剤投与が困難であるという欠点があった。

本研究の目的は、パーティクルの微細化と、それによる腫瘍へのパーティクルの集積増加をもたらす抗腫瘍効果の増強、薬剤限局化作用による副作用軽減について明らかにすることである。

II. 研究対象ならび方法

1. パーティクルの微細化

従来は、静置した CaCl_2 と FeCl_2 の溶液中に直接、ヒアルロン酸、アルギン酸の混合液にカルボプラチンを加えた溶液を超音波破碎装置を用いて直接噴霧していた。この方法では、パーティクルの直径は $23\mu\text{m}$ と大きかった。今回の研究では、ヒアルロン酸とアルギン酸の混合液にカルボプラチンを加えたものを、ミスト化後、超音波振動を加えた $0.8\mu\text{m}$ のメッシュフィルターを通過させ、超音波振動を加えた CaCl_2 0.3mmol/L と FeCl_2 0.3mmol/L の溶液中に重合させた。

2. パーティクルの体内動態

C3He/N マウスを使用。マウス乳癌細胞 MM46, MM48 を左大腿に移植し、腫瘍径が 8mm 大になった時点で実験に使用した。上記により作成したパーティクルを尾静脈より静注し、1, 3, 6, 9, 12, 24 時間後に肺、脳、肝臓、脾臓、腎臓、腫瘍を剖出した。その後 Micro PIXE camera 下にてカルボプラチン中の白金を画像化する事により、各組織中のパーティクルを観察した。

3. 放出されたカルボプラチンの定量

定量的 PIXE 分析を用いて、照射から 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 96, 384 時間後の腫瘍内のカルボプラチン濃度を計測した。

4. 腫瘍評価

上記実験と並行し、処置を終えた担癌マウスの腫瘍径を毎日計測することにより、腫瘍増殖曲線を作成する。腫瘍増殖曲線を基に、Enhancement Factor (EF) を算出し、抗腫瘍効果増強効果とした。

5. 副作用軽減作用

処置後のマウスに関して、“体重減少”，“毛羽立ち”，“死亡”の3点の有無を観察した。それらを起こしたマウスの匹数を記録し副作用の強さとし、治療別に見た副作用の強さを比較検討した。

III. 研究結果

1. パーティクルの微細化

上記方法により、0.55 μ m (550nm) のパーティクルを作成した。

2. パーティクルの体内動態

パーティクルが微細化されていない場合では、腫瘍よりも肺、脳、腎臓、脾臓中に多くパーティクルが見られた。パーティクルを微細化することにより、他の臓器（肺、脾臓、腎臓、脳、肝臓）より腫瘍に多くパーティクルが集積することが確認された。

3. 放出されたカルボプラチンの定量

照射線量を増加するごとにパーティクル破裂率の上昇が観察された。また腫瘍内カルボプラチン濃度が抗腫瘍効果を示す 3.0 μ g/g(腫瘍 1g 当たりのカルボプラチン量)以上を示す時間は、線量依存性に増加が見られた。

4. 腫瘍評価

MM46, MM48 マウスともに、他の治療群（放射線単独、カルボプラチン単独、カプセル化されていないカルボプラチンと放射線の併用群）と比較してカプセル化されたカルボプラチンと放射線を併用した群において、腫瘍径が 12mm までに達する日数に延長が見られた。

5. 副作用軽減

カルボプラチンをカプセル化することにより、副作用の強さが有意に軽減することが観察された。マウスの骨髄、結腸のカルボプラチン濃度について、死亡が確認された非カプセル化カルボプラチンの投与群では、死亡が確認されなかったカプセル化カルボプラチン群よりも有意に高い濃度であった。

IV. 考 按

カルボプラチンを封入したパーティクルを微細化し投与した場合に、パーティクルの正常組織への蓄積が減少し腫瘍への蓄積が増加したことから、パーティクルの微細化は抗腫瘍

効果の増強と副作用軽減をもたらす可能性があると考えられた。

パーティクル（カプセル化したカルボプラチン）と放射線を併用群した群で抗腫瘍効果が増強されたが、これは腫瘍内のカルボプラチンの濃度がカプセル化によって維持されたためと考えられた。

副作用の軽減効果については、カプセル化したカルボプラチン群で副作用の強さが有意に軽減することが観察され、特に、死んだマウスの数は0であった。マウスが死亡した原因を検討するため、マウスの各臓器（脾臓、肝臓、腎臓、骨髄、結腸）中のカルボプラチン濃度を測定することとした。結腸および骨髄におけるカルボプラチン濃度は、他の臓器よりも有意に高く、死亡したマウスと生存したマウスを比較すると、死亡したマウスの結腸と骨髄のカルボプラチンの濃度が有意に高かった。このことから、マウスの死亡が結腸および骨髄の高いカルボプラチン濃度と関連していることが示唆された。カルボプラチンをカプセル化することで、骨髄、結腸へのカルボプラチンの蓄積を減少させることが副作用（死亡）の軽減につながったと考えられた。

V. 結 語

本研究で、微細化したマイクロパーティクルの血管内投与と放射線治療の併用により、抗腫瘍効果の増強が認められ、カルボプラチンをカプセル化することにより副作用が軽減することが示された。