

授与番号	甲第 1805 号
------	-----------

論文内容の要旨

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。

Ⅳ. 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.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 板持 広明 (産婦人科学講座)
副査 教授 増田 友之 (病理学講座：病理病態学分野)
副査 講師 森川 直人 (内科学講座：呼吸器・アレルギー・
膠原病内科分野)

同時化学放射線治療において、放射線に反応してカルボプラチンを放出するパーティクル (カプセル化カルボプラチン) の有用性を検討してきた。しかしながら、従来のパーティクルは比較的大きく、静脈内投与 (iv) により肺や脳に捕捉され腫瘍への到達が制限されていた。本研究論文は、パーティクルの微細化に成功し、その腫瘍集積性や抗腫瘍効果、有害反応を検討した論文である。微細化したパーティクルの直径は 547 nm であり、放射線照射線量依存性にパーティクル破壊率の上昇が観察された。マウスへの微細化したパーティクルの iv では、正常組織に比して移植腫瘍内にパーティクルの集積が多くみられた。移植腫瘍径は、放射線やカルボプラチンの単独群および両者の併用群に比して、パーティクルと放射線との併用群で有意に小さかった。一方、有害反応はパーティクルと放射線との併用群で有意に少なかった。このことは、微細化したパーティクルの iv と放射線治療との併用により、抗腫瘍効果が増加するとともに有害反応が軽減される可能性を初めて示した論文である。

本論文は、微細化したパーティクルが同時化学放射線治療の有用性を高めることを示した研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

有害反応の評価方法、カルボプラチン投与量や放出機序、放射線照射量、新規パーティクルの開発計画や、実地臨床における将来展望について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正はないことを確認した。

参考論文

- 1) Encapsulated protamine-hyaluronic acid particles for targeting carboplatin directed by radiation
(放射線により誘導されたカルボプラチンを薬剤標的化するためのプロタミン-ヒアルロン酸パーティクルに関する研究) (瀬川昂史 他 7 名と共著)
International Journal of PIXE, 27 巻, 1,2 号 (2017) : p37-42
- 2) Innovation of hyaluronic acid-protamine microparticles and their kinetics in vivo
(新たなヒアルロン酸-プロタミンパーティクルの作成とその体内動態) (原田聡 他 7 名と共著)
International Journal of PIXE, 26 巻, 1,2 号 (2016) : p45-51