

パーティクルを使用した、放射線による、抗癌剤、免疫療法剤の標的療法の開発。

Targeted cancer chemotherapy and immunotherapy, using radiosensitive particles, directed by radiation.

原田 聡¹⁾ 佐藤 隆博²⁾

Satoshi HARADA Takahiro SATOH

¹⁾岩手医科大学大学 ²⁾量研高崎量子応用研究所ビーム技術開発課

(概要)

放射線に反応して、抗癌剤、免疫療法剤を放出するパーティクルを作成。そのパーティクルを、左下腿に腫瘍を移植したマウスに、静脈から注入する。注入一定時間後に、腫瘍を照射し、マウスを屠殺、肝臓、脾臓、肺、腎臓、肺、腫瘍を剖出、大気 micro PIXE camera のターゲットに加工する。次に、パーティクルに含まれる Fe、抗癌剤や免疫療法剤に含まれる Pt を micro PIXE camera を用いて画像化する。画像より、放射線による腫瘍内のパーティクルからの抗癌剤、免疫療法剤の放出率を計測、肝臓、脾臓、肺、腎臓、肺に捕捉されたパーティクルのカウント数からパーティクルの体内動態を計測する。

キーワード：

Micro PIXE camera, 放射線, Drug Delivery System (DDS), 抗癌剤, 免疫療法剤

1. 目的

実験目的を、(I) 当方で施行可能な実験と、(II) 機施設にて施行する実験の 2 点に分けて記載する。

(I) 放射線に反応して抗癌剤を放出する Particle (以下、放射線感受性パーティクルと略記) の P-selectin 抗原標識化、および放射線照射による P-selectin 抗原誘導の観察。

(II) 腫瘍に放射線を照射した担癌マウスにおける、P-selectin 抗原標識放射線感受性パーティクルの静脈注入後の体内動態と腫瘍への集積を観察する。

2. 実施方法

2021 年 4 月～12 月は、COVID-19 蔓延により、当方と高崎量子応用研究所との往来、および高崎量子応用研究所における実験が禁止されたため、当方でのみ施行可能な実験 I を施行、2022 年 1 月～3 月には貴施設での実験 II を施行した。

実験 I: C3He/N マウス (6 週年齢、♂) の左下腿に移植した、マウス乳がん腫瘍、MM48、MM46 に対して、100 KeV X 線、10, 20, 30 Gy を照射し、照射 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48 時間後に腫瘍採取、腫瘍の一部から免疫染色法により P-selectin 誘導率を測定、その最大となる時点を求めた。

実験 II :

P-selectin 誘導が最大となる 時点で、MM48、MM46 担癌マウスに、放射線感受性パーティクルを静脈注射した。照射 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 98 時間後に肝臓、脾臓、肺、腎臓、肺、および腫瘍を採取、micro PIXE camera 用の検体に加工した。Micro PIXE camera を使用し、肝臓、脾臓、肺、腎臓、肺中のパーティクルを経時的に観測し、体内動態を求めた。腫瘍に関しては、腫瘍への P-selectin 抗体標識によるパーティクル集積を観察した。

3. 結果及び考察、今後の展開等

<結果>

実験 I: 放射線 P-selectin 抗原誘導は、放射線量依存性に一過性に増加し、そのピークが放射線照射 72 時間後であることを明らかにした。

実験 II: P-selectin 誘導が最大となる照射 72 時間後に P-selectin 標識マイクロパーティクルを美静脈注射した場合、注射 3 時間後から、有意なパーティクルの集積上昇がみられ、その最大値は注入後 9 時間後に認められた。集積は線量依存性に有意に増加した。

<考察>

放射線に誘導された P-selectin 抗原と、パーティクル表面の P-selectin 抗体との抗原抗体反応により、パーティクル集積が起きると考えられた。これにより、放射線照射により、パーティクル集積部位を指定する事が可能と考えられた。

<今後の展望>

放射線によって誘導、集積されたパーティクルに対して、第 2 回目の放射線照射を施行、抗癌剤、および免疫療法剤を放出させ、放射線－化学併用療法、放射線－免疫併用療法による放射線治療増強効果、およびパーティクルの薬剤限局化作用による、抗癌剤と免疫療法剤の副作用軽減に関して研究する。

4. 引用(参照)文献等

Takafumi Segawa, Satoshi Harada, Takahiro Sato and Shigeru Ehara. Delivery and Effectiveness of Carboplatin via Targeted Delivery Compared to Passive Accumulation of Intravenously Injected Particles Releasing Carboplatin upon Irradiation. RADIATION RESEARCH 193, 263-273 (2020).