

# セルセラピーのためのピンポイント照射システム

上坂 充

原子力専攻・原子力国際専攻・バイオエンジニアリング専攻

<http://www.nuclear.jp/~kiki/uesaka/index.html>

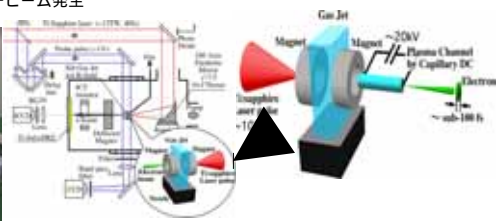


## 研究目的

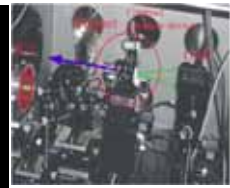
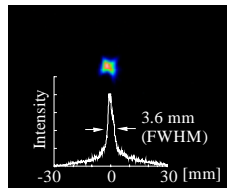
金や白金などの重元素はX線と強い相互作用を有することを医療して、これらの元素を含有したドラッグデリバリー化抗がん剤とピンポイントX線の併用による、低侵襲がん治療法の確立にむけた各種研究開発を実施している。抗がん剤としてはシスプラチンをナノミセルに封入したシスプラチンミセル、そしてPEG等で修飾することにより血中滞留性を高めた金コロイドを主たる対象とし、生物実験、数値シミュレーション、そして物理化学試験の3つの観点からアプローチを行なっている。また、効率的ながん治療のためのピンポイントX線照射の実現に不可欠である空間分解能を向上を目的とし、レーザープラズマカソードを用い、極小空間( $\mu\text{m}$ オーダー)までスポットサイズが絞られるような実験室規模のコンパクトなピンポイントX線源の開発を行なっている。さらに、マイクロフォーカスX線とミラー、ゾンプレート、などのX線光学系を組み合わせ、生体内部においた焦点を走査し、そこから得られる透過X線、散乱X線および2次X線を計測するシステムを構築を目指している。現在各種基礎データが蓄積されつつあり、近く in vivoにおける深部セルセラピーへ発展させることを予定している。

## 研究成果概要

外部磁場印加による高指向性電子ビーム発生

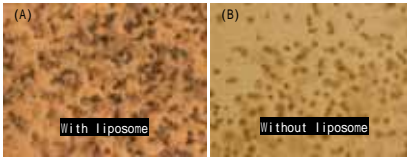
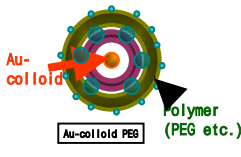


キャピラリー放電を用いた2段階加速機構



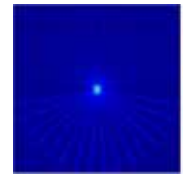
磁場強度0.2Tの外部磁場を印加する事により、レーザープラズマカソードから発生する電子ビームの指向性を飛躍的に向上させる事に成功、高速キャピラリー放電装置も完成、2段階加速に向けた実験準備を進行中。

金コロイドを用いたX線DDSの試み



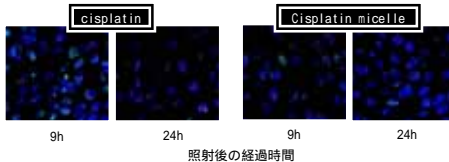
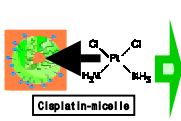
X線と強い相互作用を有し、かつ体内においてはEPR効果を発揮する金ナノ粒子に注目し、X線と金ナノ粒子の併用による治療および造影効果評価試験を実施中。左図は銀染色による細胞内金ナノ粒子分布評価試験結果であり、リポソームに内包させることで効率よく細胞内に取り込まれているものと推測される結果となっている。現在質量分析による定量的評価試験を実施中。

モンテカルロ法を用いた体内線量分布評価

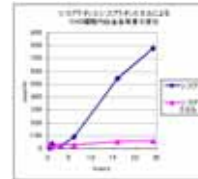


モンテカルロシミュレーションにより、ピンポイント治療のためのターゲット及びコリメーターの最適化、そして体内線量分布評価を実施中。左図は16方向照射時の体内での線量分布評価結果であり、体内最深部においてもエネルギー半値幅約5mmが実現されている。重金属含有薬剤とX線の相乗効果により、直接効果の向上も期待される。

白金を含有したシスプラチンミセルを用いたX線DDS

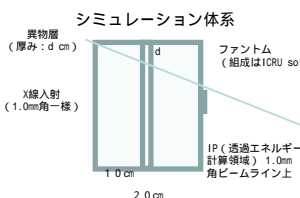


免疫染色を用いた、シスプラチンまたはシスプラチンミセルとX線の併用時の、細胞内DNA二重鎖切断損傷数の定量的評価試験結果。写真中の緑色の輝点がDNA損傷部位であり、輝点の数からDNA損傷の増減を評価する。現在、薬剤濃度、照射X線強度、および薬剤投与・X線照射間隔をパラメータとした定量的評価試験さらには一本鎖切断数評価のための別途試験を実施中である。



白金性抗がん剤であるシスプラチンが、細胞に取り込まれているかどうかを確認する手段として、放射線医学総合研究所のPIXEを用いた実験を行っている。図は、シスプラチンと、DDS薬剤であるシスプラチンミセルを、CHO(Chinese Hamster Ovary)細胞の培地に入れたときの、白金含有量の時間変化である。ミセル化された状態ではされていない場合に比べて取り込みが少ない。

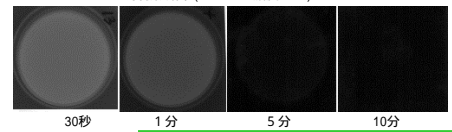
異物によるX線透過エネルギーの低下(造影効果)を評価



物質	BONE			Au 1%		
	0.5cm	1.0cm	2.0cm	0.5cm	1.0cm	2.0cm
40KeV	93.060	86.510	75.209	93.669	87.351	76.377
60KeV	95.866	91.960	84.392	97.859	95.557	91.107
80KeV	97.859	95.557	91.107	98.825	97.760	95.592
100KeV	97.066	94.226	88.554	97.418	94.878	89.807
120KeV	97.209	94.495	89.411	98.309	96.715	93.475

モンテカルロシミュレーションによる、金ナノ粒子の造影効果評価試験結果。腫瘍内金ナノ粒子濃度1%の場合、骨組織と同程度のコントラストが実現されることを、解析により確認。X線管連続スベクトルの場合もほぼ同様。

X線撮影結果(金の重量濃度1%)



生物照射用X線照射装置を用いた、金ナノ粒子溶液の造影効果評価試験結果。照射時間5分及び10分の場合はX線フィルムが飽和してしまっているが、30秒および1分の場合は重量濃度1%の金ナノ粒子溶液により明らかなコントラストが実現されており、解析結果を裏付ける結果となっている。(厚み:7.40mm、線量:12Gy/min)