

## 審査の結果の要旨

氏名 水野 和恵

本論文では、ドラッグデリバリーシステムと高精度放射線治療を組み合わせた深部癌治療法の開発についてまとめられている。

癌治療において、抗癌剤と放射線を組み合わせた放射線化学療法は、各々の働くメカニズムおよび作用点が異なるため、単独の治療よりも高い効果が期待できる。しかし、現状の放射線化学療法では、同時に副作用も増強されてしまうため、対象となる患者が限られてしまっている。そこで本論文では、化学放射線療法の治療効果の向上と副作用の低減を目的として、薬品送達システム (Drug Delivery System, DDS) とピンポイント放射線を併用した治療法の開発が提案されている。

X線と併用する DDS 薬剤の候補として、本学の片岡一則教授らのグループが開発した白金製剤を含む高分子ミセルが用いられた。シスプラチンやオキサリプラチン等の白金製剤は、既に臨床で広く用いられている抗癌剤であり、X線治療に対して増感作用があることが知られている。シスプラチンを含む高分子ミセルは臨床試験が行われており、放射線との併用の早期臨床応用を目指すには、最適な薬剤選択であると言える。

X線と白金製剤含有高分子ミセルの併用治療を行う際は、薬剤の集積性や徐放性を考慮し、照射のタイミングを最適化する必要がある。組織レベルでの集積性は誘導結合プラズマ質量分析等を用いて定量的に調べられてきたが、白金錯体に蛍光ラベルを直接付加することが困難であることから、細部における分布や分布時間は明らかになっていなかった。そこで本論文では、薬剤に白金が含まれていることを利用し、蛍光 X線分析によるミクロンサイズでの元素マッピングを行った。蛍光 X線分析は、高エネルギーの粒子を試料に照射し、放出される特性 X線を検出し、含まれている元素を同定する手法である。プローブビームの種類により、感度や分解能に差があるため、腫瘍・正常組織内分布を放射光蛍光 X線分析で、細胞内の白金分布を Particle Induced X-ray Emission を用いて、それぞれ測定した。特に SPring8 における放射光蛍光 X線分析は、DDS 薬剤の血管浸透性やミクロンサイズでの集積を定量的に評価できるため、キャリアの設計やパイロット分子の最適化など、創薬にフィードバックが可能な知見であると考えられる。

腫瘍組織の元素マッピングでは、シスプラチンミセルが血管から腫瘍組織内に時間が経過するにつれて浸透していく様子を観察した。また、癌細胞への白金

の取込み量評価では、高分子ミセルが崩壊して放出されたシスプラチンが主として細胞内に均一に取り込まれていることを明らかにした。実験に使用した細胞株が異なっているものの、腫瘍内のシスプラチンミセルの浸透を拡散によってモデル化し、血管から一定距離離れた癌細胞に取り込まれるシスプラチン濃度を数値計算によって求めた。DDS 薬剤の集積性だけでなく、治療効果の推定にも活用できることから、このような腫瘍内の動態解明は非常に意義があると思われる。

実際にシスプラチンミセルと $\gamma$ 線・X線を併用した細胞実験を行い、MTTアッセイとコロニーアッセイにより治療効果を確認した。特に、2種類のヒト肺癌細胞に異なるタイミングで放射線を照射したところ、片方はスケジュールによる違いがなく、もう片方は遅く照射した場合に相乗効果が低下していた。薬剤取込み量や細胞周期の停止に差異はなく、原因究明が今後の課題である。生体でも同様の効果がある場合は、患者毎に治療スケジュールを最適化する必要性があり、その指標となる可能性がある。

マウスを使った動物実験では、照射用のマウス固定具の設計開発と線量校正を行い、皮下腫瘍モデルを使った予備実験の結果が報告された。治療を評価するための今後の課題として、麻酔時の体温調整や尾静注の方法を改善することが挙げられた。さらに、DDS 薬剤の治療効果をより正確に測定するために、肺癌同所移植モデルが作成された。肺野内の腫瘍は、呼吸同期が可能な動物用マイクロX線CTを活用することで、より正確に測定できることが示された。

臨床応用に向けて解決すべきもうひとつの課題として、ピンポイント放射線を照射する際に、腫瘍や臓器の移動と変形を考慮しなければならないことが挙げられる。本論文では、4次元放射線治療装置の精度検証のための動体ファントムを新規開発し、実際に臨床応用可能であることを示した。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。