

低侵襲の留置が可能な X 線マーカーの開発に初めて成功

～より多くの患者さんへのがん放射線治療の適応に期待～

ポイント

- ・骨の成分ヒドロキシアパタイトを主とする骨充填剤粉末と金ナノ粒子を均一に複合化することに成功。
- ・複合化粉末を分散させ、外径 1 mm 以下の注射針を通して注入し、X 線マーカーとして利用可能。
- ・X 線マーカーを留置する際の侵襲を低減し、放射線治療効果のさらなる向上を期待。

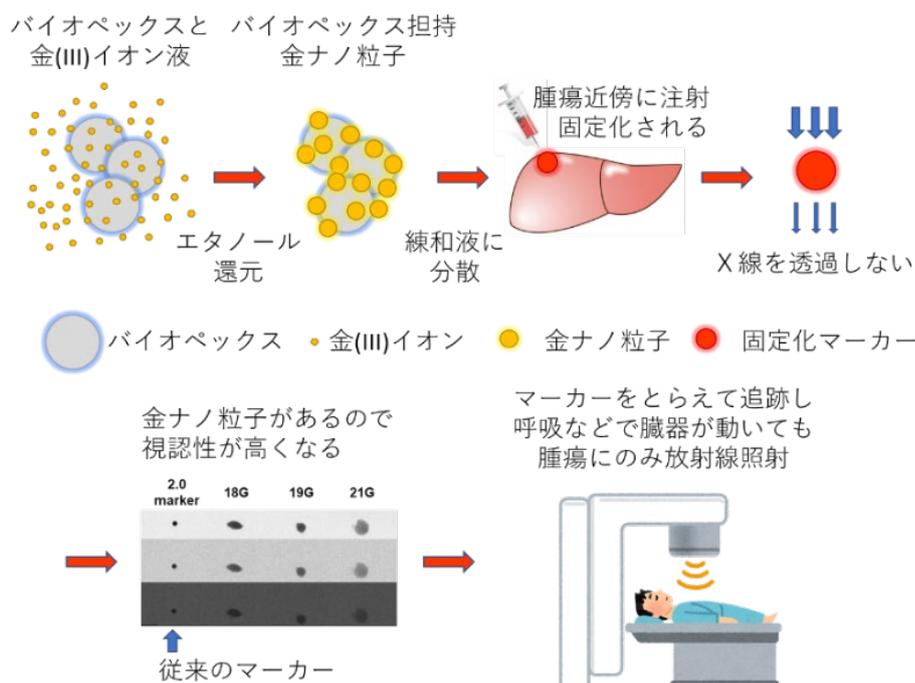
概要

北海道大学大学院工学研究院の米澤 徹教授、宮本直樹准教授、及び北海道大学病院の白土博樹教授らの研究グループは、IGRT（画像誘導放射線治療）^{*1} に用いられる植込み型病変識別マーカー（X 線マーカー^{*2}）として、骨充填剤であるバイオペックス-R（HOYA Technosurgical 製、以下「バイオペックス」と記載）に金ナノ粒子を均一に複合化させた粉末を作製することに成功しました。

従来、IGRT では X 線マーカーとして 1.5–2 mm の金球が使われており、これを腫瘍患部付近に導入するためには外径が約 2–2.5 mm 程度のカテーテルが用いられていました。本研究により得られた粉末は、それを固化する練和剤に分散させることにより、外径が 1 mm 以下の注射針で腫瘍近傍に固定化することが可能となり、これまでよりもずっと低侵襲^{*3} なマーカーとなることが明らかとなりました。

この粉末を練和液に分散させ、外径：0.8 mm の 21G^{*4} の注射針で人体模擬ゲル内に導入し固定化したところ、従来の直径 1.5–2mm の金マーカーと同様の視認性が得られました。

なお、本研究成果は、2022 年 2 月 17 日（木）公開の ACS Applied Bio Materials 誌に掲載されました。



図：バイオペックスー金ナノ粒子複合体を腫瘍部に注射し固定化。外径 0.81mm の 21G の注射針を用いても、十分な視認性のある金マーカーとなっていることがわかる。

【背景】

放射線治療は、現在、がん治療における主要な治療法の一つであり、手術療法や化学療法と組み合わせて広く用いられています。一方で、放射線を腫瘍の周囲にある正常組織へ照射してしまうと、その照射量に依存する副作用が生じてしまいます。そのため、腫瘍部だけに放射線が照射できるシステムが求められています。それに伴い、より強い放射線を用いることができ、治療がより効果的になる可能性が高くなります。

しかしながら、人間は常に呼吸をしており、呼吸により臓器の位置が動くために、そのままでは腫瘍部だけに放射線を照射することは困難です。それに対し、IGRT は、放射線照射の時にリアルタイムで患者の画像情報を取得し、腫瘍の位置誤差、呼吸などによる臓器位置の移動を常に補正しながら、腫瘍部位だけに正確に放射線を照射し治療する技術です。この技術により正常組織に対する影響をできるだけ少なくしながら、十分な線量を腫瘍部位に照射することができるようになります。

この患部の位置補正には、腫瘍近傍に生体親和性が高く、原子番号が大きく X 線視認性の高い金を留置しますが、従来、この X 線マーカーとして 1.5 – 2 mm の金粒子が使われていました。これを腫瘍患部付近に導入するためには外径が約 2 – 2.5 mm 程度のカテーテルを用いる必要があります。

【研究手法】

バイオペックスの分散液中において、エタノールを用いて金イオンを還元し、バイオペックスと複合化した金ナノ粒子を調製しました。これを遠心分離・乾燥させ赤色の粉末として回収しました。この複合化粉末をバイオペックスの固化に用いる練和液に分散させたのち、人体を模擬したゲルに様々な太さの注射針を使って導入し、固定化させました。そして、そのマーカーの X 線視認性を測定しました。

【研究成果】

金イオンのエタノール溶液にバイオペックスを分散させたのち、そのまま加熱して金イオンを還元させました。還元させた金イオンは赤色のナノ粒子に変化しました (図 1(a))。金ナノ粒子は 100 nm 程度の大きさで、バイオペックスと均一に複合化された状態で得られました (図 1(b)~(e))。この粉末を遠心分離によって取り出した後、乾燥させました。サブミクロンレベルの金粒子はそれ自体で作ることもできますが、金粒子のみの場合には凝集が起きやすいために、バイオペックスと混合して練和液に分散する時に融合してしまうことがあります。しかしながら、あらかじめバイオペックスと金ナノ粒子を複合化させた粉末を使うとそのような金の融合が起きませんでした。

次に、このバイオペックス-金ナノ粒子複合体を練和液に分散させて、いくつかの太さの注射針を用いて人体を模擬したゲル内に導入しました。練和液との混合後、ゲル内に注入した混合液は固体の塊となり、数 mm の粒子としてゲルから取り出すことができました。このことは、バイオペックス-金ナノ粒子複合体粉末が、人体内でも固化し、体内に長くとどめておくことができることを示しています。

得られた粒子は含んでいる金のために X 線の透過性が低く、X 線透過像でその位置を確認することができます。人体を模擬した 15 cm のアクリル板を通して充分認識できており、従来の 2 mm 程度の金粒子を用いた場合とほとんど変わりませんでした。よって、今後は外径が 0.81 mm の 21G の注射針で金マーカーを体内に導入できる可能性が出て来ました。

本研究により得られた粉末は、それを固化する練和剤に分散させることにより、外径が 1 mm 以下の注射針で腫瘍近傍に固定化することが可能となり、非常に低侵襲とすることができました。

【今後への期待】

今後、相対的に金ナノ粒子の量を増やし、より少容量のバイオペックス-金ナノ粒子複合体の導入により、視認性が高いマーカーとなるよう設計していきます。また、ナノ粒子の大量合成法の開拓を行って実用化に向けて研究を実施したいと考えています。さらに細い針で金マーカーを体内に導入できるよう、得られる金ナノ粒子などの分散性を高めるほか、人体内の金の固定化手段についても検討を重ねていきます。

【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラムにおける研究開発課題「低侵襲腫瘍ターゲットに向けた金属-リン酸カルシウムセメントナノ複合体」（シリーズ A_北海道大学拠点_研究開発代表者：米澤 徹）の一環として行われました。また、複合体形成においては、ノーステック財団及び JKA の一部支援を受けて行われました。

論文情報

論文名	Preparation of Biopex-supported gold nanoparticles as a potential fiducial marker for image-guided radiation therapy (画像誘導放射線治療に用いる位置補正用マーカーとしてのバイオペックス担持金ナノ粒子の合成)
著者名	Kai Ikeda ¹ , Haoran Liu ¹ , Naoki Miyamoto ² , Mai Thanh Nguyen ³ , Hiroki Shirato ⁴ , Tetsu Yonezawa ³ (¹ 北海道大学大学院工学院材料科学専攻, ² 北海道大学大学院工学研究院応用量子科学部門, ³ 北海道大学大学院工学研究院材料科学部門, ⁴ 北海道大学病院)
雑誌名	ACS Nano Bio Materials (生物系材料学の専門誌)
DOI	10.1021/acsnano.1c01271
公表日	2022年2月17日(木)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院工学研究院 教授 米澤 徹 (よねざわてつ)

T E L 011-706-7110 F A X 011-706-7881 メール tetsu@eng.hokudai.ac.jp

U R L <https://nanoparticle.hokkaido.university>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

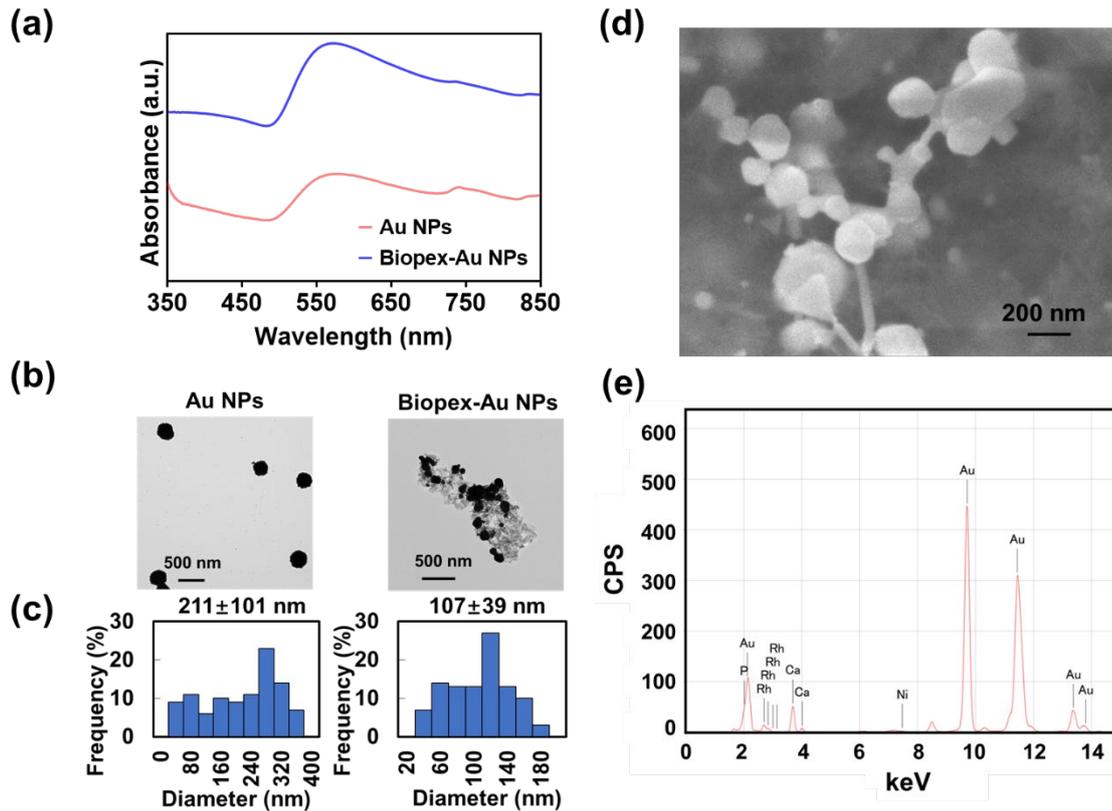


図 1. (a)金ナノ粒子及びバイオペックス-金ナノ粒子複合体の紫外可視吸収スペクトル。550 nm 前後が吸収極大波長となっており、これは金ナノ粒子が赤～紫色であることを示す。(b) 金ナノ粒子及びバイオペックス-金ナノ粒子複合体の透過電子顕微鏡 TEM 像。(c)それぞれの粒子径分布。(d) バイオペックス-金ナノ粒子複合体の立体的な形状がわかる走査電子顕微鏡 SEM 像。(e) バイオペックス-金ナノ粒子複合体の蛍光 X 線元素分析結果で、金とカルシウムが含まれていることが分かる。(当該発表論文より引用。Copyright 2022 American Chemical Society)

【用語解説】

- * 1 IGRT (画像誘導放射線治療) … 画像情報を用いて放射線照射位置の位置合わせを行う技術。治療寝台に患者さんが寝ている状態で撮影した X 線画像や CT 画像から骨・腫瘍・正常臓器の位置情報を把握し、治療寝台を適切な位置に補正(誘導)し、腫瘍部位のみに放射線を照射する。
- * 2 X 線マーカー … X 線を吸収しやすい元素で構成された植込み型病変識別マーカーのことで、原子番号が大きい元素ほど X 線の吸収量が多くなる。原子番号が大きく生体親和性の高い金がよく用いられる。
- * 3 侵襲 … 多くの医療行為には身体に対するダメージを伴う。体に有害となる可能性のあるダメージとその程度を侵襲という。例えば、手術で大きく切開するよりも内視鏡を用いて手術すれば、体へのダメージは少なくなる。これを「低侵襲化する」という。
- * 4 21G … G (ゲージ) は注射針の太さを示す単位で、数字が大きいほど細い針になる。外径は 21G : 0.81 mm, 19G : 1.06 mm, 15G : 1.81 mm。