

アルギン酸ナトリウム保護金ナノ粒子を使った 低侵襲 X 線マーカーゲルの開発に初めて成功

～分散性が高く、留置の際の侵襲を抑えた金ナノ粒子系マーカーのがん放射線治療の適応に期待～

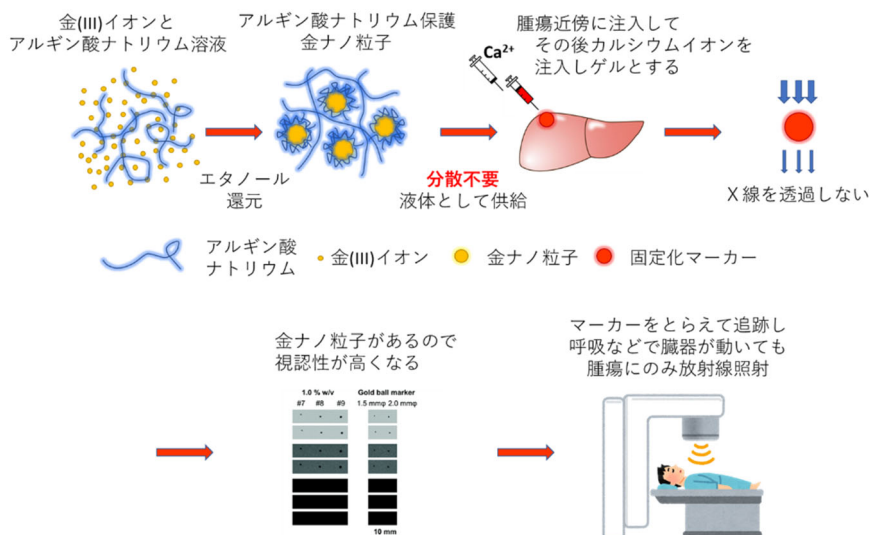
ポイント

- ・アルギン酸ナトリウム保護金ナノ粒子分散液を用い X 線金マーカー塊を作製することに成功。
- ・金ナノ粒子は分散液として提供できるために、施術時の混合分散作業が不要に。
- ・X 線マーカーを留置する際の侵襲を大幅に低減し、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、同大学大学院工学院博士後期課程のリウ ハオラン氏及び北海道大学医学研究院の白土 博樹教授らの研究グループは、リアルタイム画像同期陽子線治療（RGPT）^{*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、生体適合性の高いアルギン酸ナトリウム^{*3} 保護金ナノ粒子を開発することに成功しました。その分散液を人体を模したゲル内に注入後、カルシウムイオン水溶液を注入することで固形化させたゲル状の X 線マーカーで従来の直径 1.5–2mm の金マーカーと同様の視認性が得られました。

従来、RGPT では 1.5–2mm の金球が X 線マーカーとして使われており、これを腫瘍患部付近に導入するためには外径が約 2–2.5mm 程度のシースが用いられていました。最近、同研究グループは、骨充填剤であるセラミックス粉末に金ナノ粒子を担持させることで、外径 1mm 以下の 21G^{*4} の注射針で導入できる X 線マーカーを開発しました。今回、塩化金酸のエタノール還元法を用いて、生体親和性の高い有機高分子であるアルギン酸ナトリウムを金ナノ粒子表面に保護コーティングさせることで、分散性が高く、濃厚分散液化することが可能な金ナノ粒子を開発しました。この金ナノ粒子液は 25G^{*4}（外径: 0.51mm）の注射針でも使用可能であり、留置の際の侵襲^{*5} がより低い X 線マーカーとなることが明らかとなりました。また、金ナノ粒子は分散液として提供されるため、施術時の混合分散などの操作が不要となり、現場での負担を軽減することができます。なお、本研究成果は、2022 年 5 月 17 日（火）公開の Materials Advances 誌に掲載されました。



図：アルギン酸ナトリウム保護金ナノ粒子分散液を用いることで、腫瘍近傍に外径 0.51mm の 25G の注射針を用いて注入することが可能となりました。カルシウムイオン水溶液で固形化した金ナノ粒子は十分な視認性のある金マーカーでした。

【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られて広く用いられています。一方で、放射線が腫瘍の周囲にある正常組織にまで照射されてしまうと、その照射量に依存する副作用が生じてしまいます。そのために、腫瘍部のみに放射線が照射できるシステムが強く求められています。放射線治療の一種である陽子線治療は、従来のX線治療よりも多くの放射線量を腫瘍部のみに照射できるようになり、治療がより効果的になることが期待されています。

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きます。例えば呼吸によって横隔膜は安静呼吸で1.4~2.7cm程度、深呼吸では6~7cm以上となると言われており（理学療法科学、19(3)、237-243(2004)）、さらにその動きは体調などで変化するため、腫瘍部のみに陽子線を正確に照射することは困難です。それに対して、臓器の位置をリアルタイムで把握することのできるRGPTは、患者の画像情報を取得して、腫瘍の位置の誤差や呼吸などによる臓器の移動を0.03秒毎に把握し、治療計画位置に金マーカーがある間だけ、±1-2mmの精度で腫瘍に正確に陽子線を同期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、より治療効果を高めることができる可能性があります。

この患部の位置把握には、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腫瘍近傍に留置しますが、従来、このX線マーカーとして1.5~2mm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2~2.5mm程度のシースを用いる必要があります。シースを細くすることで、X線マーカー留置の際の侵襲を低減できると考え、私たちは以前の報告で、骨充填剤として用いられるBiopexに金ナノ粒子を担持させ、その粉末を練和液に分散させて体内に導入し、得られた塊が金マーカーとして利用できることを示しました。この時にはシースに代えて21G（外径0.81mm）の注射針を用いていました。

【研究手法】

アルギン酸ナトリウムを保護剤にした金ナノ粒子をエタノール還元法で合成し、遠心分離・乾燥して余分なアルギン酸ナトリウムを除去し、再分散しました。この金ナノ粒子分散液を、人体を模したゲル内に導入する際に19G（外径:1.06mm）、21G（外径:0.81mm）、25G（外径:0.51mm）の注射針を用い、注射筒を押すために必要な力を測定しました。また、パターンマッチング法によりゲル内で固化化した金分散液の視認性を確認することで、この金ナノ粒子球がX線マーカーとして利用可能であるか否かを検証しました。

【研究成果】

アルギン酸ナトリウムをエタノール／水混合溶媒中に溶解し、塩化金(III)酸を添加して加熱しました。アルコールの酸化によって金イオンは還元され、金ナノ粒子が生成し、その表面にはアルギン酸ナトリウムが吸着していると考えられ、分散していました。これを遠心回収し、反応液中の余分なアルギン酸ナトリウムを取り除いて再分散させました。アルギン酸ナトリウムを入れないで合成した場合の粒子径は200nmを超えていましたが、アルギン酸ナトリウムの添加により10~20nm程度にまで小さくすることができました。

アルギン酸ナトリウムは天然海藻から得られる高分子で、アルギン酸のカルボキシル基が Na^+ イオンと結合した生体親和性の高い高分子中性塩です。アルギン酸は水に不溶ですが、アルギン酸ナトリウムは水によく溶け粘度の高い水溶液となります。アルギン酸ナトリウムの水溶液に Ca^{2+} イオンを加えると瞬時に分子同士がイオン架橋し、水に不溶となりゲル化します。この特性は増粘剤、ゲル化剤、糊料、

安定化剤などとして広く使われています。人工いくらを作る実験の原料として理科教材としてもよく使われています。

得られた金ナノ粒子を回収し余分なアルギン酸ナトリウムを除去して再分散させました。それを注射筒に入れ、さまざまな太さの注射針を付けて人体を模擬したゲルに注入しました。いずれの注射針でもゲル内に容易に注入でき、最も内径の細い 25G の注射針でも最大 17N 程度でゲル内に注入し、金ナノ粒子塊を形成することができました。これは人間が簡単に指の力で押すことができる力に相当します。25G の注射針は皮下注射などで使われています。このように細い針でも十分に押し出すことができる分散液となりました。

【今後への期待】

より小さくても機能する金マーカー、および人体内で金ナノ粒子を固定化する際のより効率の良い手段の検討を重ねていきます。また、RGPT 以外への活用についても研究していきます。

【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、ナノ粒子の分散検証においては、ノーステック財団及び JKA (2021M-113) の一部支援を受けて行われました。また、参考図にあげた図はすべて今回の論文（オープンアクセス）から引用しています。

論文情報

論文名	Green and effective synthesis of gold nanoparticles as injective fiducial marker of real-time image gated proton therapy（リアルタイム画像同期陽子線治療における位置合わせマーカーとしての利用される金ナノ粒子のグリーンで効率の良い製造法）
著者名	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 北海道大学医学研究院）
雑誌名	Materials Advances（材料科学の専門誌：オープンアクセス）
D O I	10.1039/D2MA00172A
公表日	2022 年 5 月 17 日（火）（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】

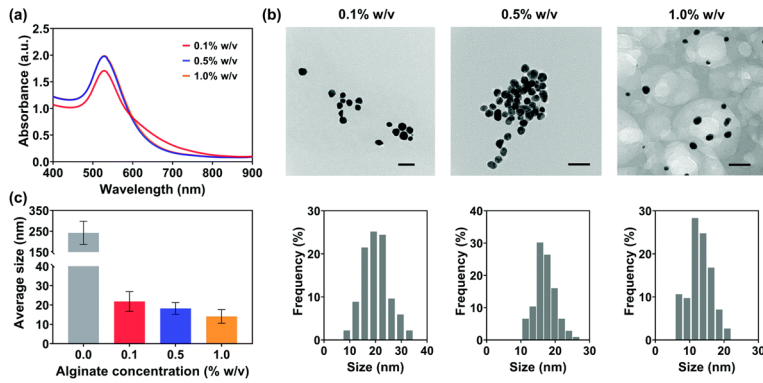


図 1. 本研究で合成したアルギン酸ナトリウム保護金ナノ粒子。アルギン酸の添加量を 0.1、0.5、1.0% (w/v) と変化させて合成した。(a)金ナノ粒子分散液の紫外可視吸収スペクトル。赤色の分散液であることがわかる。(b)電子顕微鏡像と粒子径分布。像のなかの横棒は 50nm の長さ。(c)得られた金ナノ粒子の平均粒子径。アルギン酸ナトリウムを添加しない場合には 250nm と大きかったが、アルギン酸ナトリウムを添加して合成したところ、平均粒子径は 10~20nm であった。

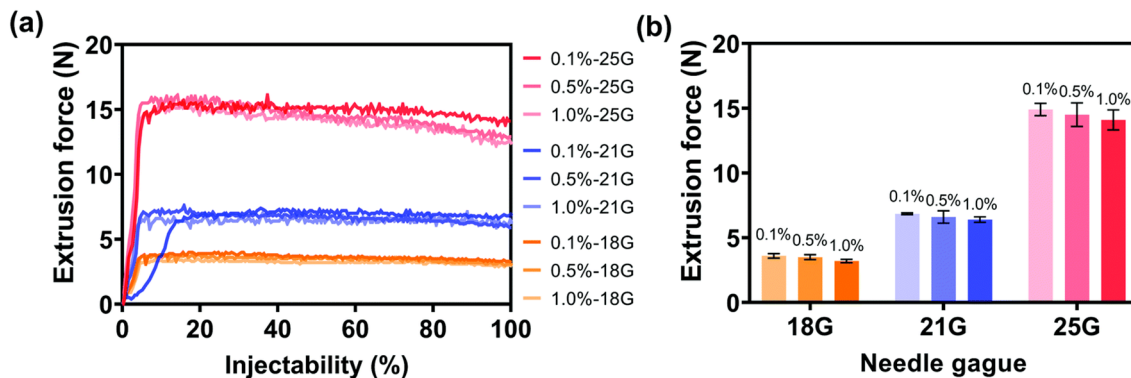


図 2. 本研究で合成した金ナノ粒子分散液をさまざまな注射針を用いてゲル内に注入するときに必要な注射器を押す力 (単位: N)。(a)注射筒を押していく際に、注入される量と必要な力との相関。各種アルギン酸ナトリウム濃度で合成した金ナノ粒子を用いた実験を行った。(b)細い 25G の針を用いても 15N 程度の力で押すことが可能。これは人間の手で充分押せる力である。

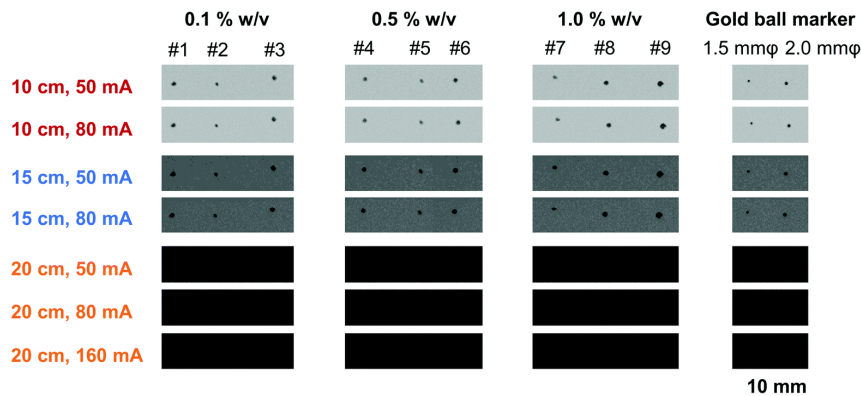


図 3. 本研究で合成した金ナノ粒子分散液をさまざまな注射針を用いてゲル内に注入し、カルシウムイオンでゲル化させた金ナノ粒子ゲル。アルギン酸ナトリウムの濃度を変えて合成した金ナノ粒子ゲルと従来の金マーカーとの比較。同等程度の視認性が得られている。

【用語解説】

- *¹RGPT（リアルタイム画像同期陽子線治療）… 画像情報を用いて陽子線の照射位置の位置合わせを行う技術。治療計画を予め CT 画像で行い、治療寝台に患者さんが寝ている状態で撮影した 2 方向の X 線透視画像で、X 線マーカーの 3 次元位置を 0.03 秒毎に把握し、治療計画位置に金マーカーがある間だけ、±1-2mm の精度で腫瘍に正確に陽子線を同期照射し治療する技術。
- *²X 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 アルギン酸ナトリウム … 海藻に含まれる多糖類の一種であるアルギン酸を抽出・精製したのちにナトリウムで中和して得る高分子。2 種類のウロン酸が直鎖状に重合した構造をもっている。水和性が高く、冷水にも温水にもよく溶けるが、溶解すると高い粘性を帯びる。食品添加物として食品の増粘、ゲル化などに用いられる。この水溶液にマグネシウムイオンやカルシウムイオンを添加するとゲル化する。このゲルは熱に強く、加熱しても溶解しない。反応は迅速で瞬時に進行する。医薬品として止血剤などに利用される。また、この反応を利用して加工されるものに人工いくらがある。
- *⁴ 21G、25G … 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 25G：0.51mm、23G：0.63mm、21G：0.81mm、19G：1.06mm、15G：1.81mm。
- *⁵ 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。