HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Gold Nanoparticles as Injectable and Minimally Invasive Markers for Real-Time Image Guided Radiation Therapy [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	LIU, Haoran
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第15176号
Issue Date	2022-09-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/87180
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	LIU_Haoran_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　博士 (工学)　氏名　LIU Haoran

審査担当者　主　査　教　授　米澤 徹
副　査　教　授　林 重成
副　査　准教授　宮本 直樹

学位論文題名

Gold Nanoparticles as Injectable and Minimally Invasive Markers for Real-Time Image Guided Radiation Therapy
(画像誘導放射線治療用の注射可能な低侵襲金ナノ粒子マーカー)

放射線治療 (RT) は、最も一般的ながん治療の一つであり、がん患者の半数以上が治療計画の一環として RT を受けている。しかし、放射線治療の治療効果は、放射線抵抗性や周辺組織への潜在的なダメージなどの要因に支配される。生体に用いられる金属材料は、放射線増感剤、イメージング剤、SSD 試薬、酸素発生剤、放射線防護剤など様々な役割を果たすことが知られているが、放射線治療への応用も検討されている。例えば、X 線感受性の高い金マーカーは、リアルタイム画像誘導放射線治療 (IGRT) に不可欠である。腫瘍近傍に留置した金マーカーの位置を追いかけることで、腫瘍の位置を正確に追跡し、放射線治療中の呼吸などでの臓器の動きをキャンセルすることができ、より強い放射線を腫瘍にのみ照射することができるようになる。つまり、IGRT は放射線照射の精度を向上させることができる手法である。しかしながら、現在使用されている金マーカーは mm オーダーの大きさを持っており、体内への挿入手順が複雑で高侵襲である。

金ナノ粒子を用いた注射用フィデューシャルマーカーは、IGRT において患者の痛みを和らげ、臨床経験を向上させることができるため、明らかに有望であり、好まれています。したがって、本研究では、最適な治療効果と最小限の治療毒性を達成するために、X 線マーカーの用途に適した、グリーンで効果的かつ生体適合性の高い方法で金ナノ粒子を合成することを目的としています。

第 1 章では、放射線治療に用いられる金属ナノ材料の広い範囲における一般的な紹介を行った。その中で特に、金属ナノ材料の設計上の考慮点、および放射線治療強化に向けた応用について説明する。第 1 章では、RT 用金属ナノ材料の設計上の留意点および RT 強化への応用について概説する。この論文に示した研究の動機と目的について紹介した。

第 2 章においては、マイクロ波誘起液中プラズマプロセス (MWPLP) を用いたアルギン酸ナトリウム保護金ナノ粒子の 1 段階合成法について示した。アルギン酸ナトリウムを保護剤として様々な濃度条件で合成して得られた金ナノ粒子の合成時の挙動と得られる特性 (反応速度、形態、サイズ、光吸収特性など) について検討した。アルギン酸ナトリウムを保護剤として導入することで、(1) 反応速度の加速、(2)MWPLP における長時間放電による凝集・沈殿の防止、(3) 長期的なコロイド安定性がもたらされることがわかった。化学還元法によるボトムアップナノ粒子合成における典型的な変化とは逆の、粒子成長中の金ナノ粒子の異常なサイズ変化 (大から小へ) が観察され、成長中の粒子の力学的・熱力学的不安定性に基づく可能なメカニズムが提唱された。また、アルギン酸ナトリウム溶液中の Alg-金ナノ粒子の乾燥による回収およびその再分散の戦略について検討した。こ

の乾燥と再分散のプロセスは、金ナノ粒子に対してほとんど影響を及ぼさないことが分かった。その結果、この方法は金ナノ粒子の長期保存に有効な手法である可能性がある。このように、有害な還元剤や安定化剤を添加しない Alg-金ナノ粒子合成は、バイオメディカルへの応用に適していると考えられる。

第 3 章では、注射可能な X 線マーカーの開発を目的として、エタノールを用いたグリーンな還元法による金ナノ粒子の合成について報告した。また、そのナノ粒子分散液の各種注射針を用いて導入する際の注入性とマーカーのイメージング能力に影響を与える因子を明らかにした。エタノールのみの系で合成した金ナノ粒子は、18G、21G 注射針を用いた場合、その注入性が改善され、そのイメージング性能は現在臨床で使用されている X 線マーカーとほぼ同じであった。また、エタノールの還元性能は、アルギン酸ナトリウムの導入により著しく向上することも見出した。アルギン酸ナトリウムの添加により、Au ナノ粒子のサイズを 21.8〜14.1nm に制御することができた。これは、高濃度 Au ナノ粒子の注入に適しており、25G での注入も可能となり、高い低侵襲性を示す。また、X 線可視化試験により、臨床で使用されているマーカーよりも優れたイメージング性能を持つことが確認された。

第 4 章では、金ナノ粒子と体温で活性化する in situ ゲル形成システムを用いた金ナノ粒子 X 線マーカー系について述べた。この 1 液でのナノ粒子 X 線マーカー原料の液体は、冷蔵庫保管のあと、取り出してすぐに注射できる。MWPLP 法を用いてグラムスケールの金ナノ粒子を合成し、アルギン酸ナトリウムとデルタグルコノデルタラクトン (GDL) および炭酸カルシウムからなる温度感受性カルシウム源を含む in situ ゲル形成系を開発した。これにより、注入可能なフィデューシャルマーカーである GDL/炭酸カルシウム/alg-金ナノ粒子は、注入性を維持するために低温で液状を保つことが可能であった。しかし、体温では、GDL の体温活性化加水分解とそれに続く炭酸カルシウムとの反応により、カルシウムイオンが放出され、アルギン酸ナトリウムのゲル化プロセスが開始される。この 1 液性 X 線マーカーは、注射によって送達され、その後、腫瘍部位でゲル化させることができる。そして、生体内でのマーカーの移動や金ナノ粒子の漏出が抑制できるレオロジー的特性評価により、GDL/炭酸カルシウム/alg-金ナノ粒子の異なる温度における安定性とゲル化挙動が実証された。さらに、その注入性とイメージング能力も評価した。

第 5 章では、2 章から 4 章までの研究成果と結論取りまとめて、レビューした。さらに、これらの成果の医療への貢献と今後の展望についてもまとめている。

これは要するに、画像誘導放射線治療に用いられる X 線マーカーに対し、金ナノ粒子という新しい概念を導入した。安定に分散しうるアルギン酸ナトリウム保護ナノ粒子の合成に成功し、カルシウムイオンを用いた体内でのゲル化、さらには分散液の一液化にも成功した。これにより、X 線金マーカーの低侵襲化に大きく貢献した。これらの結果は、医療応用に用いられる金属ナノ材料に関する知見を大きく広げたものと考えられ、材料科学に対する貢献度は大きい。著者は、よって著者は、北海道大学・博士 (工学) の学位を授与される資格があるものと認められる。