

先端放射線化学シンポジウム（浜松） 放射線加工技術を駆使した生体親和性材料の医療への応用

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
廣木 章博, 大山 智子, 田口 光正*

1 はじめに

近年の革新的な医療技術の進歩により日本人の平均寿命は伸長している。その一端を担う再生医療分野では、マイクロメートルあるいはナノメートルレベルの材料の微細加工・改質を可能にする最先端の医療技術や装置が開発されている。体内埋め込み式のマイクロマシンや機能性デバイスであるラボチップの開発では、細胞接着性をはじめとする生体親和性材料の創製がカギとなる。また、がん治療分野では、強度変調放射線治療装置や粒子線治療装置などが患部に集中的にエネルギーを付与する装置の開発や高度化が進んでいる。患者への負担や二次的な発がんのリスクを低減するためには、患部周辺の正常な細胞には照射しないことが望まれ、複雑な線量分布が計画されるようになってきている。しかしながら、従来から用いられている電離箱やフィルム線量計では一次元あるいは二次元の線量分布しか測定・評価することが出来ず、治療計画と比較可能な三次元的な線量分布を得ることは困難であった。

電子線やイオンビームなどの放射線は高分子材料に対して空間分布を制御しながら主鎖切断あるいは橋かけ（架橋）を引き起こすことが出来る。すなわち、これらの化学反応を利用することで、毒性の高い重金属などの触媒や薬剤を使わずに材料の表面加工や改質、特性向上、機能化を行うことができる。我々は、放射

線加工・改質技術を駆使して、再生医療やがん治療などの医療分野で利用可能な機能性プラスチック材料やゲル線量計など、“人にやさしい”天然高分子材料の開発を推進することでライフイノベーションへの貢献を目指している。

2 機能性プラスチック材料の開発

最先端の再生医療分野ではマイクロマシンやマイクロデバイスなど、マイクロ・ナノメートルの精密な微細加工技術に加え、細胞接着性をはじめとする特定の機能や特性を制御した生体親和性材料の創製が求められている。しかし、生体親和性材料は熱に弱いものが多く、容易に変形してしまうため、これらの精密な微細加工体を作製することは困難であった。縫合糸やインプラントなどに使われている代表的な医用プラスチックであるポリ乳酸の集束イオンビーム(FIB)による微細加工と機能化について検討した。FIBは、物理スパッタ(原子のはじき出し)に加え、エネルギー付与による化学的な効果によって分解反応を誘起するため、無機材料に加え、プラスチック材料の表面微細加工が可能である。ポリ乳酸はガラス転移温度(約60℃)以上で容易に熱変形を起こす。FIBによる微細加工を行った結果、高線量・高線量率・大面積照射など加熱されやすい条件や、熱が拡散しにくい厚い試料では表面が荒れたりエッジが丸くなったりと、加工精度が劣化した。そこで、シリコンウェハー上に数100 nm以下の厚さでスピンコートしたポリ乳酸に、直径50 nm以下に絞った30 keVのガリウムFIBの線量率を最適化することによって、微細加工技術を開発した^{1,2)}。この方法により、Figure 1に示すような直径80 nmの穴や幅60 nmの溝、100 nm幅の文字列など、任意形状を精密に加工することに成功した。

さらに、照射により掘削した溝の底面の化学結合変化を、X線光電子分光法(XPS)を用いて分析した結

Radiation processing of biocompatible polymers and their medical applications

Akihiro HIROKI, Tomoko OYAMA and Mitsumasa TAGUCHI* (National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology),

〒370-1292 群馬県高崎市綿貫町 1233
TEL: 027-346-9386, FAX: 027-346-9422,
E-mail: taguchi.mitsumasa@qst.go.jp

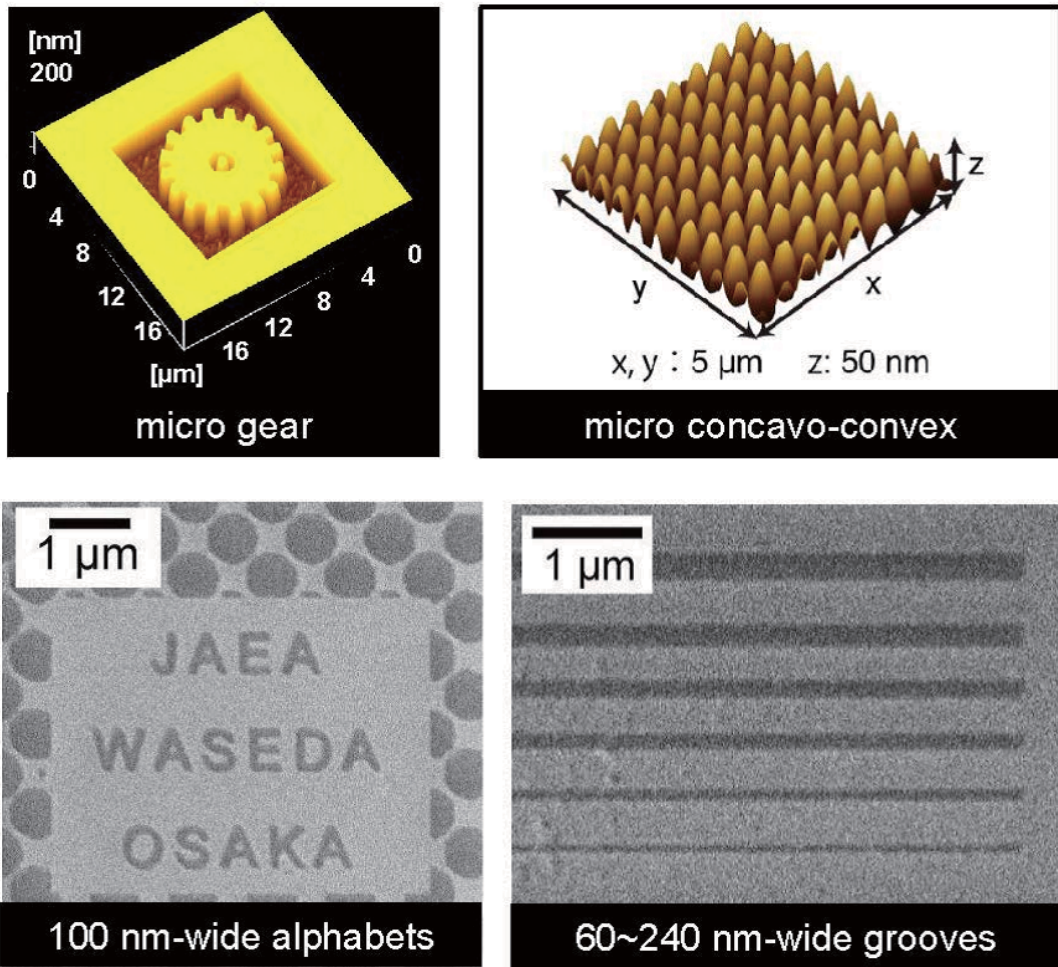


Figure 1. Micro/nanostructures fabricated on poly(L-lactic acid) using 30 keV Ga⁺ FIB.

果，照射によって炭素の二重結合 (C=C) が増加したことが分かった。このことは，物理スパッタと放射線分解反応による分解物の脱離によって酸素と水素が減少し，試料表面がダイヤモンド・ライク・カーボン (DLC) 様の表面状態に変化したことを示している。DLC 様の表面は C=C の割合によって細胞接着性の強弱が変わることが報告されており，本研究で得られた微細加工体は，局所的に細胞接着性を制御できるバイオデバイスとしての応用が期待される。

3 ゲル線量計の開発

これまで，高分子の放射線橋かけ技術³⁾を利用した創傷被覆材，ソフトコンタクトレンズ，ランプシェード，学校教材⁴⁾などを開発してきた。放射線橋かけにより作製したハイドロゲルは，自重の数 10 倍の水分を

含むことが可能であり，熱安定性や形状安定性，透明性が高い。そこで，天然高分子由来のヒドロキシプロピルセルロース (HPC) の放射線橋かけゲルに，検出液として毒性の低いモノマー水溶液を含有させた放射線がん治療用ポリマーゲル線量計の開発を行った⁵⁻⁷⁾。HPC ゲルは，20 wt% の HPC 水溶液 (ペースト) を厚さ 1 mm に成膜した後，電子線 (2 MV) を 10 kGy 照射することで作製した。水洗浄後，乾燥させた HPC ゲルを 2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) とノナエチレングリコールジメタクリレート (9G) を 1 wt%~4 wt% (モノマー総濃度 5 wt%) で溶解した水溶液に浸漬し，真空パックすることで透明なシート状ポリマーゲル線量計を作製した。

実際の放射線がん治療で適用される 2 Gy 程度の γ 線を照射した時のゲル線量計の様子を Fig. 2 に示す。

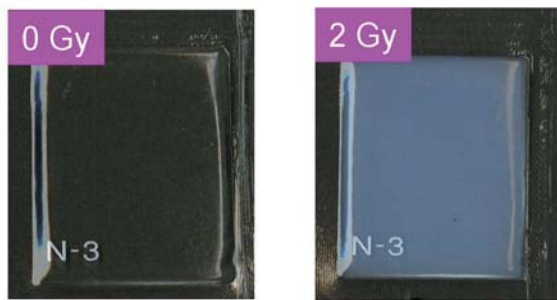


Figure 2. Photos of gel dosimeters before (left) and after γ -ray irradiation (right).

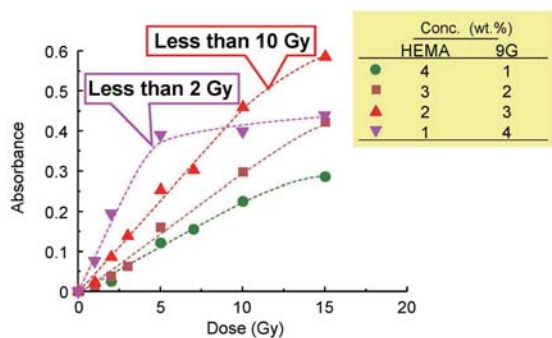


Figure 3. Dose response of gel dosimeters prepared with different concentrations of HEMA and 9G.

照射前の透明なゲルがはっきりと視認できるまで白濁した。この白濁の程度は、5 Gy あるいは 10 Gy 程度まで直線的に増加した (Fig. 3)。また、吸光度の増加は、9G 濃度が高いほど急激であり、HEMA 1 wt%、9G 4 wt% のポリマーゲル線量計では、5 Gy で吸光度が 0.4 に達した。放射線感度 (単位線量に対する白濁の程度) は 9G 濃度にほぼ比例して増加した。これは、二官能性モノマーである 9G が増加したことで、重合反応や分岐鎖の形成が促進された結果、白濁因子である光散乱強度の大きなポリマー微粒子が生成したためと考えられる。

作製したゲル線量計の三次元線量分布評価を行った。シート状のゲル線量計を、人体を模擬した水槽 (水ファントム) に入れ、放射線医学総合研究所の重粒子線加速器 HIMAC からのヘリウム線を照射した。 γ 線同様に、重粒子線照射によってゲル線量計は 2 Gy でも目視で確認できる程度まで白濁した。そこで、

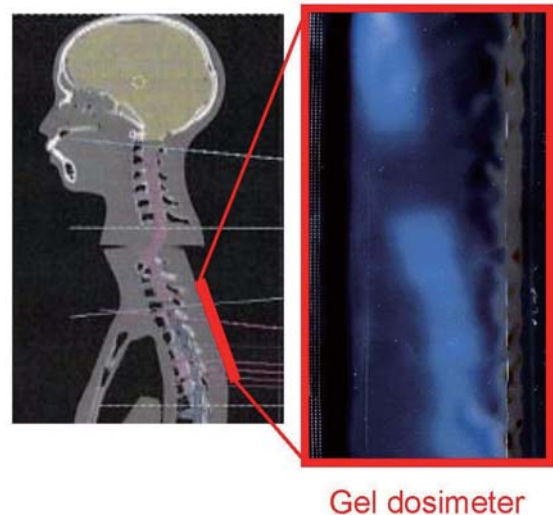


Figure 4. Dose distribution of X-rays on body surface for whole spine cord cancer therapy.

シート状のゲル線量計を重ねて立方体状ゲル線量計を作製し、その中心位置にブラッグピークが来るように 4 方向からヘリウム線を照射した。これは実際の放射線がん治療で用いられている 4 門照射を模擬したものである。その結果、透明なゲルの中心部分に形成した白濁化領域を視認できた。また、各シート状ゲル線量計を PC スキャナーで読み込むことで、各ゲル層の白濁度分布が計測でき、それを重ね合わせることで立体データを構築できることを確認した。

次に作製したシート状ゲル線量計のインジケータとしての使用法を検討した。放射線治療を行う場合、照射 (治療) 装置の QC (品質管理) と QA (品質保証) として電離箱やフィルム線量計により事前に照射位置や線量が確認されている。しかし、治療後に患者の患部に正確に照射されたかどうか、照射位置や線量を確認することは難しい。ゲル線量計は、生体等価な材料であることに加え、柔らかいため体にフィットしやすい。また透明であるため、体にマークしたラインを透視しながら計画通りに照射されているか目視により確認することができる。Figure 4 に、脳腫瘍の患者に対して治療を行う際のゲル線量計の使用例を示す。脊髄に X 線を照射する場合、一度に全領域を照射することが出来ないため、脳幹から肩口までと、肩口から腰までと 2 回に分けて照射 (治療) を行う。1 回目と 2 回目の照射位置が近すぎた場合、照射位置が重なり、患部の一部が二重照射される、あるいは離れすぎた場合に

は、未照射の領域が出来てしまうので治療が未達になる。Figure 4 右のゲル線量計の白濁結果より、治療計画 (Fig. 4 左) に即した X 線照射が行われていることを示している。このように、医療過誤を防止するためのインジケータに利用可能なゲル線量計の開発を行っている⁸⁾。

4 今後の予定

プロジェクト「生体適合性材料研究」では、放射線分解あるいは橋かけ反応を利用した、微細加工・改質技術の高度化により、医療やバイオ研究に応用可能な生体親和性材料を創製する研究・技術開発を進めていく。

謝 辞

本研究は JSPS 科研費 (23710073, 26460737), および JST/A-STEP (AS232Z02044F) の支援を受け、放医研 HIMAC 共同利用研究課題として実施しました。田川精一特任教授 (大阪大学), 鷲尾方一教授 (早稲田大学), 大島明博博士 (大阪大学), 山下真一博士 (東京大

学), 長澤尚胤博士 (原子力機構), 木村 敦博士 (原子力機構) にご協力いただきました。感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) T. G. Oyama *et al.*, Appl. Phys. Lett., 103 (2013) 163105.
- 2) プレス発表, 平成 25 年 12 月 17 日 原子力機構 高い細胞接着性を持つ生体に優しいプラスチックの開発に成功.
- 3) F. Yoshii *et al.*, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B-Beam Interact. Mater. Atoms, 208 (2003) 320.
- 4) プレス発表, 平成 27 年 2 月 12 日 原子力機構 放射線で加工した樹脂が学校教材に.
- 5) A. Hiroki *et al.*, Phys. Med. Biol., 58 (2013) 7131.
- 6) A. Hiroki *et al.*, J. Phys.: Conf. Ser., 444 (2013) 012028.
- 7) S. Yamashita *et al.*, Radiat. Phys. Chem., 101 (2014) 53.
- 8) 廣木章博, 山下真一, 田口光正, 盛武 敬, 大城佳子, ポリマーゲル線量計, 特願 2013-61789, 2013/03/25.