

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：24303

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15517

研究課題名(和文) エタノール放出発熱ポリマーによる微小スリガラス状肺癌の局所硬化治療法の基礎的検討

研究課題名(英文) Focal therapeutic sclerotizing polymer for micro lung cancer

研究代表者

島田 順一 (Shimada, Junichi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60315942

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：この研究では、微量の水で反応が開始され樹脂が硬化したのちにCTとMRI装置のもとで可視化できる液状シリコン系樹脂のプロトタイプ合成に成功した。さらに細胞膜親和性を向上させるため、細胞膜上の脂質レシチンに注目し、より組織浸潤性のある液状硬化樹脂開発した。以上から、固形癌治療剤として、2017年にPCT特許出願を行った。今後、樹脂注入に必要な穿刺針などの医療機器の開発を進めることで、最新の高分子科学技術を用いて微小肺がんの外来局所治療を開発することで医療に貢献したい。

研究成果の概要(英文)：In this study, we succeeded in prototype synthesis of liquid silicone resin which can be visualized under CT and MRI equipment after the reaction started with a trace amount of water and the resin cured, and, in order to improve cell membrane affinity, we focused on lipid lecithin on the cell membrane and developed a more liquid infusible liquid curing resin. Based on the above, PCT patent application was filed in 2017 as "a solid cancer therapeutic agent". In the future, we will also develop medical devices such as puncture needles necessary for resin injection, we would like to contribute to medical treatment by developing outpatient focal therapy of micro lung cancer using the latest polymer science technology.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：肺癌 樹脂 シリコン 硬化療法 エチルシアノアクリレート 低粘度 重合 エタノール放出

1. 研究開始当初の背景

肺癌の外科治療は、物理的に対象を摘除する作用を用いて、癌に対する局所治療の立場をとる。肺葉切除術、区域切除術、部分切除術と摘出範囲や解剖学的な手技の違いはあるものの根底は局所治療である。放射線治療も放射線の物理エネルギーを用いた細胞障害の作用を用いて局所治療をおこなう。装置の違いはあるが、局所治療である。ラジオ波焼灼術はラジオ波により生成せしめた熱でがん細胞を焼こうという作用であり、近年発達してきたクライオ術は逆に熱を奪いがん細胞を凍らせて殲滅しようとするものである。このように癌に対する局所治療法も技術の進歩により革新してきているが、いずれも局所の物理作用をもちいてがん細胞への障害を意図したものがある。一方、近年のコンピュータ技術の進化により、CT スキャナーでは16列スキャンはありふれたものとなり、2012年秋の胸部外科学会では320列のCTスキャンによる肺病変の3次元的検討も報告されていた。指数関数的な放射線画像診断性能の向上がつづいており、基本的に「空気」という放射線透過性の極めてよい、つまり黒で表現される器質「空気」を多く含有する「肺」という臓器は極めて高い画像描出のS/N比をもちっており、微小病変が描出されやすい。このことから、微小なGGOが発見できるようになってきた。今後、診断能の進化により、肺のGGO病変が発見される頻度は増加する事が予想される。このような微小な肺病変は、現状で臨床的にどのように対処されているのか。目的の病変部位に、フックワイヤ、バリウム、インドシアニングリーン、リピオドールを打ち込んで、それを目標に病変部分を部分切除、つまり局所制御して手術治療している。マーキングにもちいるフックワイヤでは空気塞栓による死亡例の報告もあり、「微小な腫瘍の手術の前のマーキングで患者が死亡する、脳塞栓になる」などの重大な事態が発生する

リスクがあるとの報告がある。また、手術手技の面からGGOの存在部位が肺門部近くの病変の場合などは部分切除対象にならないこともある。患者さんの高齢化にともない心臓大血管病変の合併やGGO病変以外にも複数の病態が併存している場合にも遭遇する場面も多い。

以上から究極の局所治療、として**GGO硬化療法**を着想し本研究課題に取り組んだ。

2. 研究の目的

高精細CTなどの診断装置の進化により、微小肺病変が臨床医療で発見される機会が増えてきている。**Ground Glass Opacity**; 以下**GGO**;スリガラス状陰影を呈する肺癌と予見される病変に対して、腫瘍とその近傍に体温で徐々に硬化していく樹脂を注入して、そのまま固めてしまう局所治療法の基礎的検討を行う。1) 生体内で緩徐に硬化し血管内に散布されないシリコン樹脂の開発検討、2) CTガイド下で硬化樹脂を肺内に注入するときに使用する空気塞栓の起こりにくい「親水性樹脂コーティング針」の開発を行う。

切除、放射線治療という治療のパラダイムから、高齢者や耐術能の低い患者に「癌をシリコン硬化樹脂でカチカチに固めて局所制御する」方法論を基礎的に検討して、肺がん治療に局所病巣コントロールの方法論を確立したい。

3. 研究の方法

造影剤の局所制御 高粘度にむけての調整
ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（リピオドール®）に油脂を混和させ融点を調節し、体内で固形化する事によって、体内で一定の貯留を保てることを証明する。予備実験として、食品用油脂であるバターと混和し固形化する事を確認した。次に、食品用油脂に添加されるパーム強度硬化油（融点65度）を混和し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの融点を上昇させた。混和したヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは体内の温度

(37度)で、固化する事を確認した。油脂は水素添加により融点を調整できることが知られており、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルが水素添加によって固化できるかを検証する。また、これら合成油脂が術中に確認できる造影効果を保っているかを検証する。

②癌組織を囲い込み、そのまま組織内で硬化するシリコン系合成樹脂の開発

シリコン系合成樹脂からなる、癌細胞包含用樹脂を開発する。主鎖骨格の中に Si 原子を持つため、X線 CT や、MRI 等による可視化が期待でき、生体内にある水分による重合開始、重合熱の放出、良好な生体適合性、重合時のエタノール放出による癌細胞殺傷機能などを持たせることが可能である。生体適合性に関しては、コンタクトレンズ、シリコンゴム製品が医療機器として幅広い利用実績がある。物性としても、オイル状、ゴム状、樹脂状、セラミック状からシリコン結晶まで、幅広い設計が可能である。

予備試験として、エトキシ基を含む脂肪鎖の長いシリコン樹脂を設計し、室温で重合させてところ、エタノールの放出を確認した。市販のアミノ基、エポキシ基、メトキシ基を含むシリコン樹脂を用いて、イオメプロールと混合させ、室温での硬化状態を確認したところ、組織注入のためのシリンジ通過性と数分レベルでのゲル化を確認できた。もちろん X線 CT による可視化についても、イオメプロール (Iomeprol) 5wt%程度の混合で、明瞭に視認できることも確認した。ただし、重合性官能基の生体適合性や安全性の確認については 十分な配慮が必要であり、今後はアミノ基や、エポキシ基を含まず、メトキシ基の代わりにエトキシ基を用いた樹脂組成の設計が必要になる。

動物実験で、生体反応（炎症惹起や毒性などの有無）を検証しながら、より安全な樹脂組成の設計を行う。

開発したシリコン系樹脂については、将来のヒト臨床使用に必要な PMDA 審査に適合するレベルの樹脂成分の厳密な**生体溶出試験**については経費も高額になるので、企業側の経費負担で行う。

① 空気塞栓の合併症を抑える穿刺針の開発
ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの肺内注入で引き起こされる重大な合併症の1つに、『**空気塞栓**』がある。これは、疎水性であるステンレスという金属の穿刺針と組織の接触面に微小な隙間が生じ、空気が生じ、注入する際に同時に流入してしまうといった機序により引き起こされるが、これを回避することを目標とする。

方法としては、このステンレス金属針の外側に、近年、車の親水性コーティングで開発が進んできた撥水角 45 度以下のシリコンポリマーで表面処理し、組織の水分と穿刺針の外側に親水層を形成し、これをもって肺内の細かな肺静脈と肺胞内の空気が交通することを抑止する。これにより、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの周囲に含まれる空気の、肺内への流入を最小限に抑える事ができる。

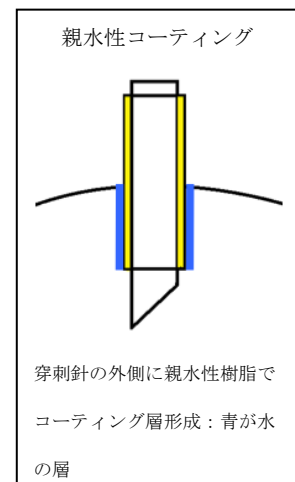
以上の樹脂硬化剤や穿刺時の

親水性コーティングの有用性検証には、ラットを用いた動物実験を行う。

平成 26 年度

①ラット肺での実験

エタノール放出シリコン系合成樹脂を実際のラット肺に注入し、1日後、3日後、5日後、7日後、30日後の組織を組織化学染色を用いて組織学的に細胞が死滅しているか、樹脂がどのように肺実質と間質に入り込んでいる



かを画像を取り込んで、解析する。また、樹脂硬化時に生成するエタノールによる細胞障害毒性が細胞に与える影響を観察記録する。また、実際に肺組織をFCRレントゲンで撮影し、造影効果がどの程度保たれているかを検証する。

②ブタ肺での実験：中止。

4. 研究成果

リポドールと油脂の混合物のレントゲン下での造影効果についてはラット肺で容易に検証された。

1) 研究アイデアの知的財産権化について



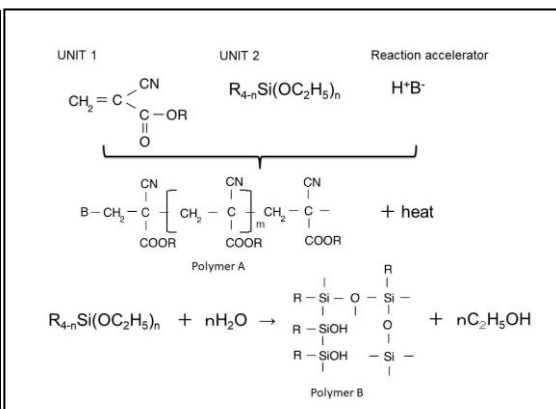
代表者の所属の大学の知的財産権の審査会に当該アイデアを申請届け出をおこなったが、「特許性はない、継継承不可」と査定され、個人帰属ということで権利が戻ってきた。このため、自ら、特許申請書類を記載し、2016/07/08 に特許庁に出願した。さらに、国際化をめざして、2017/07/07、樹脂合成を担当していた企業も出願者に加えて、PCT 出願を行った。

2) エタノール放出硬化樹脂の反応系の決定

樹脂3種類(硬化時間)

1. ゆっくり	2. 速い	3. 中間
Z-30	Z-33	Z-36

<樹脂注入ラット肺: 29G針>
 • HE(ホルマリン固定)
 Day0 1h (樹脂0.03cc)



チタンを配合した反応の触媒を添加する量をコントロールすることで、1分から10分の時間で硬化する樹脂を作成できた。シリコン

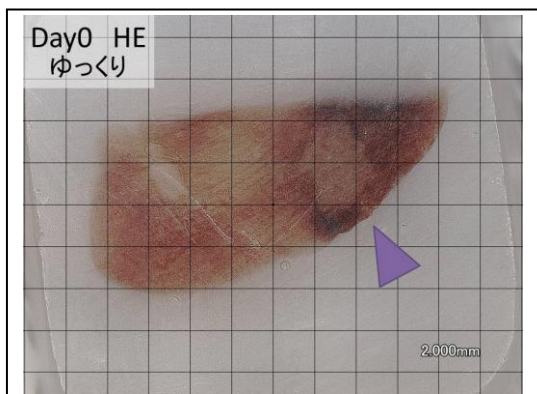


硬化樹脂の開発については、様々な条件設定を経て、様々な配合比率と触媒の添加量を調整してラットに注入するための29Gの極めて細い針をとって、ラットの肺内に樹脂を注入できる粘度を呈する3種類の樹脂を開発した。Z30, Z33, Z36の3種類である。

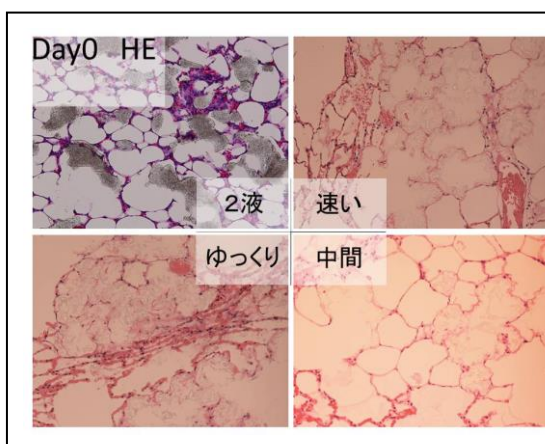
2) 動物実験：人工換気下手術

当初は、ラットでの実験につづいて、豚での実験も予定していたが、ラットの実験のみとなった。ラットの開胸モデルで、29Gの穿刺針のもと、樹脂を注入するとZ30は10分、Z33は1分、Z36は3分程度でラットの肺内で硬化して固まった。肉眼的には白い樹脂の塊になっていた。硬化後には完全に樹脂として粒になっていた。ラットの肺内で硬化したことを確認したのちに、ホルマリン固定を行い、樹脂注入部分に断面をいれて断面を観察した。穿刺針で肺内に注入したところでは、

完全に硬化していた。0.03CC という微量であるが、ラットに安定して注入して肺内の硬化像を得るにはこの量で至適であった。

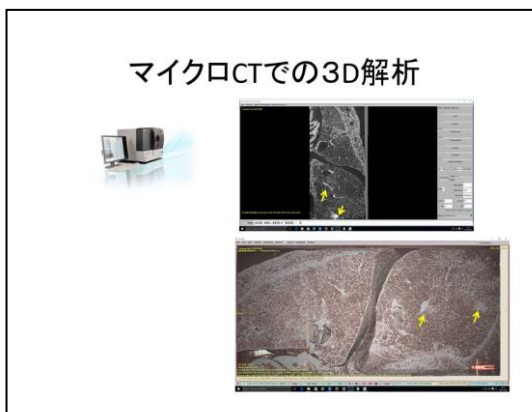


さらに HE 染色で断面を観察すると、中間型の3分程度で硬化する樹脂が肺の肺胞腔ないへの樹脂の流入と肺胞上皮細胞への密着度が高いと観察された。



3) 臨床使用の場面の想定にむけて硬化樹脂の反応系が確立しつつあったが、その樹脂が临床上、CT や MRI で可視化できなくては、臨床応用の可能性がなくなる。もとより、樹脂の骨格はシリコン樹脂であるので、臨床の CT 装置で、マイクロチューブ内で硬化した樹脂が可視化できるか実験した。臨床の CT 装置でも、しっかりと確認できた。

4) マイクロ CT でのラット肺内での樹脂硬化の状態の分析結果



ラットの肺内で一か所に集まって一塊になって固まっていることが、マイクロ CT の 3D 像で確認できた。これにより、肺癌細胞であったなら、完全に外側から封じ込めることが可能であると想定できた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

第 52 回日本成人病学会 2018 年、口演
島田順一、島垣昌明、岡田 悟、エタノール放出発熱ポリマーによる微小スリガラス状肺癌の局所硬化療法の基礎的検討

第 118 回 日本外科学会定期学術集会 2018 年 ポスター

島田順一、岡田悟、島垣昌明、エタノール放出発熱ポリマーによる微小スリガラス状肺癌の局所硬化療法の基礎的検討、

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 2 件)

名称：生体内の水が関与した反応で細胞組織に浸潤し硬化する樹脂組成物

発明者：島田順一

権利者：YANCHERS 株式会社

種類：特許

番号：特願 2016-153227

出願年月日：2016/7/8

国内外の別： 国内

名称：固形癌治療剤

発明者：島田順一、島垣昌明、谷口孝

権利者：YANCHERS 株式会社、TA ケミカル(株)

種類：PCT 特許

番号：JP2017/025044

出願年月日：2017/7/7

国内外の別： 国外

○取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

島田 順一 (JUNICHI SHIMADA)

京都府立医科大学・医学研究科・准教授

研究者番号：60315942

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

島垣 昌明 (MASAAKI SHIMAGAKI)

東レ・メディカル・新事業推進室・主幹

谷口 孝 (TAKASHI TANIGUCHI)

TA ケミカル(株)・顧問