

令和元年6月2日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10348

研究課題名(和文)高吸水性ポリマーを用いた肝動脈塞栓化学療法における次世代DDSの開発

研究課題名(英文) Development of next generation drug-delivery system for hepatic arterial chemoembolization using superabsorbent polymer microspheres

研究代表者

大須賀 慶悟 (Osuga, Keigo)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：90332741

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：高吸水性ポリマー(SAP)にイダルビシン(IDR)を含浸させた薬剤溶出ビーズを作成した。In-vitroではIDR 10mgのSAP 30-60 μ m 25mgに対する60分後含浸率 96.5%、24時間後放出率71.4%であった。VX2腫瘍に対するIDR(0.5mg)含浸SAP塞栓(n=6)とIDR動注(0.5mg)及び非含浸SAP塞栓(n=6)の7日後の比較では、腫瘍径1.1 vs. 1.5倍(p=0.07)、腫瘍容積 1.8 vs. 3.4倍(p=0.02)、Ki-67陽性細胞率0.5% vs. 3.3% (p=0.02)で、IDR含浸SAPで有意な腫瘍増大抑制が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HCCに対して細胞傷害性が高いIDR含浸SAPが薬剤溶出ビーズ(DEB)として実用化できれば、既存薬剤では治療抵抗性に陥った肝癌に対する肝動脈塞栓療法においてセカンドライン治療となり得る。我々が過去に研究を行ったシスプラチン(CDDP)含浸SAPやイリノテカン(IRI)含浸SAPの場合と同様に、IDRにおいてもDEB-TACEの方が、動注+非薬剤含浸ビーズによるTACEよりも腫瘍増大抑制効果引いては細胞増殖能抑制効果が示されており、本研究成果は従来のTACEに対して新たな治療選択肢を供する基盤データとなるものと思われる。

研究成果の概要(英文)：Drug-eluting beads were prepared by impregnating superabsorbent polymer (SAP) with Idarubicin (IDR), which is highly cytotoxic to liver cancer. In the in-vitro experiment, the impregnation rate was 96.5% after 60 minutes and release rate after 7 hours was 71.4% after 24 minutes for IDR 10 mg of SAP 30-60 μ m 25 mg. When IDR (0.5 mg)-impregnated SAP (n=6) was compared with IDR intra-arterial injection (0.5 mg) and non-impregnated SAP (n=6) for VX2 tumors after 7 days, tumor diameter 1.1 vs. 1.5 (p=0.07), tumor volume 1.8 vs. 3.4 times (p=0.02), and Ki-67 positive cell rate 0.5% vs. 3.3% (p=0.02). Tumor growth was significantly suppressed with IDR-impregnated SAP.

研究分野：インターベンショナル・ラジオロジー

キーワード：薬剤溶出性ビーズ 高吸水性ポリマー 抗癌剤 ドラッグデリバリーシステム VX2腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

切除不能肝細胞癌(HCC)に対して、従来のリピオドール抗癌剤混合液とゼラチンスポンジを組合せた肝動脈化学塞栓療法(Lip-TACE)に加えて、現在、薬剤溶出性ビーズ(DEB)を用いたDEB-TACE が導入されている。TACE はしばしば反復されるが、薬剤不応性や低酸素に起因する血管新生等により局所制御に限界がある。本研究では、DEB-TACE における新規併用薬剤や血管新生抑制剤の導入により、次世代のドラッグデリバリーシステム(DDS)の開発を目指した。HCC に対する細胞傷害性が強く高力価のイダルビシン(IDR)に着目し、DEB における抗癌剤吸着量の低減や吸着時間の短縮が期待できる。また、マルチキナーゼ阻害薬のソラフェニブは比較的脂溶性のため Lip-TACE に応用できれば腫瘍局所での血管新生抑制効果と全身毒性の低減が期待できる。また、DDS のプラットフォームとして血管深達性の高い球状ビーズによる標的塞栓は過剰塞栓の回避に有利に働く可能性が高い。

2. 研究の目的

本研究では、新規併用薬剤の導入や球状塞栓ビーズの活用等を統合的にブラッシュアップし、革新的な DDS の開発を目指した。そのために、我々が開発を推進してきた高吸水性ポリマー(SAP)をプラットフォームとして、HCC における細胞傷害性が高い IDR の DEB への導入、及び血管新生阻害作用を有するソラフェニブ-リピオドール溶液の導入について基礎的検討を行った。

3. 研究の方法

(1) IDR 含浸 SAP の含浸率の検討:非イオン性造影剤(NICM)-0.9%NaCl(1:1)混合液に溶解した IDR 5 mg/5mL(A液)及び IDR 2.5mg/5mL(B液)を各々SAP 30-60 μ m 25mg と混和し、上澄液の IDR 濃度を HPLC で経時間的に測定し含浸率を算出した。

(2) IDR 含浸 SAP の徐放能の検討: IDR 10mg/5mL(C液)を含浸させた SAP 30-60 μ m 25 mgをフロースルーセル(流量 4mL/min)に投入し 60 分後に徐放能の検討を行った。

(3) In-vivo 実験:肝左葉に VX2 腫瘍を移植したニュージーランド白色兔に対して、全身麻酔下に IDR 含浸 SAP(2.5 mg, IDR0.5mg 含浸)で左肝動脈を塞栓した群と左肝動脈より IDR(0.5mg)を動注後に薬剤非含浸 SAP(2.5mg)で塞栓した群(各 6 羽)を比較した。CT における術前及び 7 日後の腫瘍径比及び容積比を計測するとともに、治療 7 日後に犠死後に摘出した肝腫瘍検体を用いて病理組織学的検討を行った。

(4)ソラフェニブ-リピオドール懸濁液の作成:国内企業からソラフェニブパウダー製剤の提供は困難であった。市販の粉碎器で錠剤を粉碎した微細粉末をリピオドールに混合攪拌し、懸濁液を作成を試みた。

4. 研究成果

(1) 含浸率の検討:含浸液 A の 5 分, 10 分, 30 分, 60 分, 120 分後の含浸率は、各々 86.2%, 88.5%, 85.8%, 83.1%, 86.2%、含浸液 B では、各々 73.2%, 72.8%, 72.8%, 78.8%, 76.0%であり、80%前後の比較的高い含浸率が得られた。含浸液 B については、NICM:0.9%NaCl(1:1)と混和時の含浸前, 30 分, 60 分, 120 分後の平均粒子径(膨潤率)は、各々 46.6 μ m(1 倍), 208.8 μ m(4.5 倍), 203.7 μ m(4.4 倍), 200.7 μ m(4.3 倍)であった。一方、NICM:10%NaCl(4:1)と混和後は、各々 46.6 μ m(1 倍), 133.7 μ m(2.9 倍), 134.3 μ m(2.9 倍), 134.5 μ m(2.9 倍)と低膨潤率に留まった。

(2) 溶出率の検討:含浸液 C は 60 分後に平均 96.5%と高い含浸率を示した。フロースルーセルで緩徐な溶出を認め、24 時間後の放出率は 71.4%であった。

(3) IDR 含浸 SAP 群と非含浸 SAP 群の比較では、CT 計測による腫瘍径比 1.1 vs. 1.5(p=0.07)、腫瘍容積比 1.8 vs. 3.4(p=0.02)で、IDR 含浸 SAP 群で有意な腫瘍増大抑制を認めた。病理学的壊死率は、中央値 79%(23-85%) vs. 70%(33-95%)(p=0.85)で有意差はなかったが、Ki-67 陽性細胞率 0.5% vs. 3.3% (p=0.02)であり、IDR 含浸 SAP 群で有意な細胞増殖抑制を認めた。

(4) ソラフェニブ-リピオドールに関しては、使用可能な溶液の作成に難渋し、結果として、動物実験や臨床で使用可能な溶液作成には至らなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 2 件)

1. [Kimura Y](#), [Osuga K](#), Hongyo H, et al. In-vitro characterization of idarubicin-loaded superabsorbent polymer microsphere (Hepasphere) Annual Meeting and Postgraduate Course of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE2018), 2018
2. [Kimura Y](#), [Osuga K](#), Hongyo H, et al. In-vitro characterization of idarubicin-loaded superabsorbent polymer microsphere (Hepasphere). the 47th annual meeting of the JSIR & the 13th annual meeting of the ISIR, 2018.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：東原 大樹

ローマ字氏名：Higashihara Hiroki

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学系研究科

職名：助教

研究者番号(8桁)：90423186

研究分担者氏名：中澤 哲郎

ローマ字氏名：Nakazawa Tetsuro

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学系研究科

職名：特任助教(常勤)

研究者番号(8桁)：10633018

研究分担者氏名：日高 国幸

ローマ字氏名：Hidaka Kuniyuki

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学部附属病院

職名：診療放射線技師

研究者番号(8桁)：50437430

研究分担者氏名：木村 廉

ローマ字氏名：Kimura Yasushi

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学部附属病院

職名：医員

研究者番号（8桁）：80774223

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。