

令和 元年 9 月 2 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16474

研究課題名(和文) 肝細胞癌に対するTACEにおけるSPG膜乳化新規W/Oエマルジョンの開発

研究課題名(英文) Development of pumping emulsification device to form lipiodol emulsion in transarterial chemoembolization for HCC

研究代表者

正田 哲也(Masada, Tetsuya)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：60727593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：ウサギVX2肝腫瘍モデルに対するin vivo実験においてSPG膜乳化新規W/Oエマルジョンを用いた肝動脈化学塞栓療法(TACE)を行い、従来法である三方活栓を用いたエマルジョンと比較した抗腫瘍効果を評価した。この結果、SPG膜乳化新規W/Oエマルジョンのほうが有意に高い壊死率が得られることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)における新規W/Oエマルジョンの作成を行った。抗腫瘍効果において従来法より効果的なエマルジョンの開発により、再発・進行肝細胞癌に対するTACEの治療成績向上に寄与することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：In our in vivo study, histopathological findings of transarterial chemoembolization (TACE) using the pumping emulsification device were evaluated in a rabbit VX2 liver tumor model. As a result of our in vivo study, the pumping emulsification device can achieve stronger antitumor effects compared with the current standard technique using three-way cock.

研究分野：Interventional Radiology

キーワード：VX2腫瘍 TACE リピオドール エマルジョン

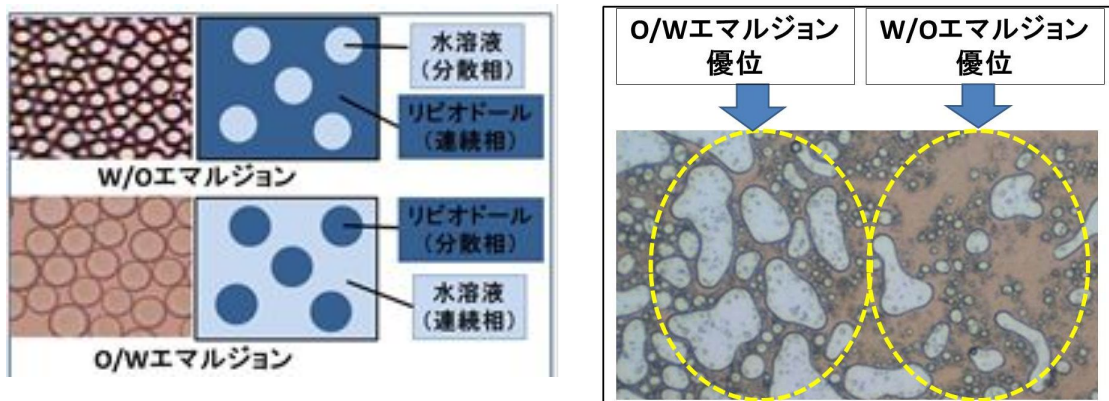
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝動脈化学塞栓術(TACE)は再発・進行肝細胞癌に対する治療として重要な役割を担っている。現在、本邦では油性造影剤であるリピドールと塩酸エピルピシンのエマルジョン(以下エマルジョン)を肝動脈から注入後にゼラチン粒子で塞栓する Lipiodol(Lip)-TACE が最も汎用されている。

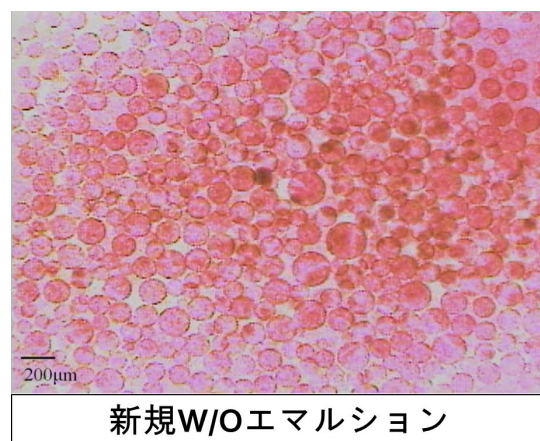
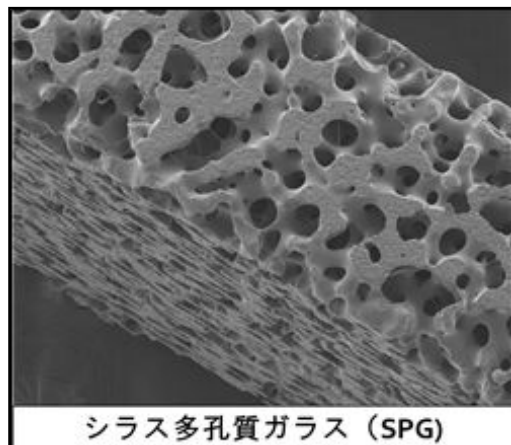
Lip-TACE におけるエマルジョン作成の研究は 1990 年代前半に盛んに行われたが、その後 20 年以上の間、新規開発はあまり行われてこなかった。近年、リピドールが保険認可され国内外において Lip-TACE が注目され、従来のエマルジョン作成方法に関する検証がなされている。

一般にエマルジョンは油の割合が多ければ W/O (water in oil) の形態を、水溶液の割合が多ければ O/W (oil in water) の形態をとりやすいと考えられている(下図)。一般に W/O は O/W と比較して、薬剤の徐放性に優れること、粘度が高いため塞栓力が強く、薬剤が腫瘍内に停滞しやすいことが報告されている。しかし、申請者がこれまでに行った検討では、従来(標準法)の三方活栓を用いた方法では W/O の形態をとったのは約 7 割のみであった。



近年、本邦でシラス多孔質ガラス (SPG) 膜(下図)を用いた膜乳化装置が開発され、食品や化粧品分野で使用されている。

申請者は、この最新のエマルジョン製乳化技術を用いると高純度で均一な粒子径の W/O エマルジョン(下図)を作成でき、Lip-TACE に応用可能ではないかと考え、本件研究の発案に至った。



2. 研究の目的

肝細胞癌に対するリピドールと抗がん剤水溶液を用いた肝動脈化学塞栓術において SPG 膜乳化技術を応用して高純度で粒子径の均一な新規 water in oil (W/O)エマルジョンを開発する。ウサギ VX2 肝腫瘍モデルを用いて抗腫瘍効果について評価し、従来のエマルジョンとの比較をする。本研究の目的は、抗がん剤徐放性・腫瘍内停滞性・血管塞栓性の点で優れた新規 W/O エマルジョンを開発し、再発・進行肝細胞癌に対する治療成績を向上することである。

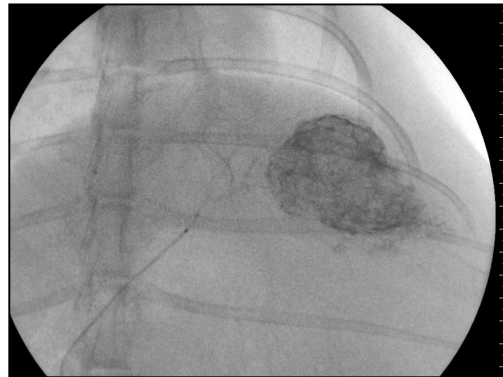
3. 研究の方法

家兎 VX2 肝腫瘍モデルを用いた in vivo 実験で、新規 water in oil (W/O)エマルションを使用した TACE を行い、従来法である三方活栓を用いたエマルションとの比較を行う。TACE 後の肝腫瘍を組織学的に評価する。

体重 3~4kg 程度の健康なニュージーランド・ラビットに、2~3mm 大のブロックに形成した VX2 腫瘍細胞を開腹下で肝左葉に移植する。移植は、メドミジンとケタミンを用いて全身麻酔下で行う。

移植から 2 週間経過した後、体表から超音波で腫瘍の存在・発育の程度を確認する。腫瘍が確認されたら、大腿動脈をカットダウンし、X 線透視下に 4Fr-カテーテルを用いて腹腔動脈、上腸間膜動脈を選択造影する。

肝動脈に 1.7Fr-マイクロカテーテルを挿入して、X 線透視で観察しながら、エマルションの注入を行う。(右図)

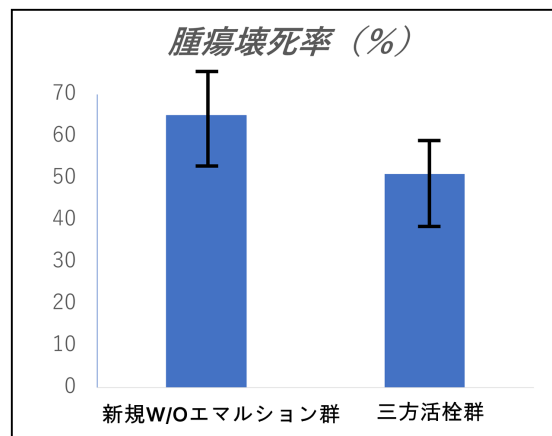


TACE 終了 20 分後、48 時間後に動物を犠牲死させ、肝腫瘍を摘出し組織学的 (H&E 染色) 評価を行う。

4. 研究成果

家兎 VX2 肝腫瘍モデルを用いた in vivo 実験では TACE 後の腫瘍壊死率は新規 water in oil (W/O)エマルション群で $62.3 \pm 11.2\%$ 、従来法である三方活栓群では $51.1 \pm 12.9\%$ と、新規 W/O エマルション群で有意に高い ($P=0.039$) 腫瘍壊死率が得られることが示された。

(下図)



今後の研究の展開としては新規 W/O エマルションの薬物放出動態の評価や臨床使用研究に関する評価が必要と考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

正田 哲也、Impact of pumping emulsification device with glass membrane in transarterial chemoembolization in a rabbit liver tumor model、日本 IVR 学会総会、2019.5.31、福岡国際会議場(福岡県)

〔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 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：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。