

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07640

研究課題名(和文) 切除不能・再発膵癌に対するミセル化ナノ粒子を用いた膵動注療法の開発

研究課題名(英文) Development of intraarterial infusion of micellar nanoparticles for unresectable pancreatic cancer

研究代表者

田中 利洋 (Tanaka, Toshihiro)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：70326338

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ラット膵癌モデルの作成し、経動脈の色素注入および造影剤注入下CTで腫瘍の血行動態と血流支配領域を確認した。次にミセル化ナノ粒子動注群とイリノテカン動注群において注入後5分後、6時間後、24時間後の膵腫瘍、膵実質、十二指腸の組織内濃度を測定し比較検討した。ミセル化ナノ粒子動注群は腫瘍内において24時間以降も濃度が維持されており、腫瘍と十二指腸との6時間後-24時間後の濃度勾配の比較では有意に緩やかな低下であることが示された($P=0.011$)。一方でイリノテカンは経時的な腫瘍内濃度低下が顕著であった。このことからミセル化ナノ粒子膵動注のDDSとしての有利性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は予後不良な疾患で国内の死亡数は今なお漸増し現在でも根治が最も困難な癌腫の一つであるとされている。切除不能膵癌に対する化学療法には限界があり、新規治療法の開発が望まれる。本研究は、膵動注療法における新規薬剤の開発を目的とし、ラット膵癌モデルにおいて、ミセル化ナノ粒子が膵癌の治療効果を高め、副作用の低減が期待できることが示された。

研究成果の概要(英文)：A rat pancreatic cancer model was created and hemodynamics and intraarterial blood distribution were confirmed by dye injection and CT during arteriography. Micellar nanoparticles demonstrated higher tumor tissue concentration at 6-24 hours after injection compared with intraarterial irinotecan injection. Micellar nanoparticles could be a promising intraarterial drug delivery system to achieve high tumor response with reducing adverse events.

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：インターベンショナル・ラジオロジー 膵癌 動注療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は予後不良な疾患で国内の死亡数は今なお漸増し現在でも根治が最も困難な癌腫の一つであるとされている。切除不能膵癌に対しては FOLFIRINOX 療法やゲムシタピン+ナブパクリタキセル併用療法の出現により治療成績は向上したが奏効率は約 30%程度で十分な治療効果は未だ得られていない。申請者らは治療歴のない切除不能・再発膵癌に対する膵動注療法の奏効率 70%とその高い有効性を報告した。一方で高容量の抗がん剤動注による十二指腸などの周辺臓器への合併症や膵腫瘍には複数の栄養血管が関与する為、動注での不十分な薬剤分布などの問題点を指摘している。

ナノテクノロジーを用いた高分化ミセル化製剤の動注は EPR 効果により腫瘍に選択的に取り込まれ、正常組織への影響が少ないことが家兎肝腫瘍モデルを用いた研究で明らかとなっている。しかし膵癌モデルでの実験動物を使った膵動注の報告は未だ見られず、有効性と安全性に関する評価は不十分であった。

2. 研究の目的

1. ラット膵癌モデルの作成を行い経動脈的にカテーテル留置を行って、実験動物モデルでの膵腫瘍血行動態を解明する。
2. 新規 DDS である SN38 含有ミセル化ナノ粒子動注の有効性と安全性の評価を行う。

3. 研究の方法

ラット膵癌モデルの作成

膵頭部癌の動物モデルを作成するために、体重 150-200g のルイスラット (Harlan Laboratories, Livermore, CA, USA) を使用した。動物は 100%酸素中 1-3%イソフルラン (Piramal Healthcare, Andhra Pradesh, India) で麻酔された。まず、ドナー側のルイスラットの皮下に膵臓がんを作った。ラット膵臓癌細胞 (DSL-6A/C1) を 5×10^6 - 1×10^7 個の細胞をラットの両脇腹に皮下注射した。皮下腫瘍は直径 10-15mm に成長した時点で、無菌状態で摘出した。腫瘍組織を 1mm^3 の小片に切断し、レシピエント側のルイスラットに移植した。移植に際しては、腹部正中切開による開腹手術を行い、胃噴門、膵頭部、十二指腸を露出させた。膵頭部に鈍的に小孔を作成し、腫瘍片 5 個を小孔内に挿入し、小孔表面を酸化セルロース (Surgicel®) で被覆した後、腹壁を 2-0 ナイロンで閉鎖した。腫瘍は移植から 4 週間以降に US で確認し、膵頭部に 1cm 以上の腫瘍形成を確認した時点で動注を行った。

ラット膵の血行動態

ラット膵動注に先立ってカテーテルでの血行動態の確認を行った。

1. 色素注入での膵臓、腫瘍濃染の確認。

膵癌モデルラット (N=3) に対して腹腔動脈からの色素注入を行なった。開腹し膵、腫瘍を露出させた状態でジアグノグリーン 25mg を 5ml の注射用水で溶解し腹腔動脈から注入して膵、腫瘍の染まりを確認した。

2. C T A での腫瘍濃染の確認。

膵癌モデルラット (N=2) に対して腹腔動脈からの C T A を行なった。CT は小動物実験用 C T (LCT200; 日立製) を使用。腹腔動脈へマイクロカテーテル留置下に手動的に造影剤

(Visipaque;GE Healthcare)を注入してCT A を行なった。

膵動注

ラットへの膵動注は SN38 含有ミセル化ナノ粒子動注群(N=9)は X 線透視下に腹腔動脈から SN38 含有ミセル化ナノ粒子 (30mg/kg)を注入、イリノテカン動注群(N=9)は同様に腹腔動脈から 40mg/kg を注入する。各グループはそれぞれ注入後 5 分後(N=3)、6 時間後(N=3)、24 時間後(N=3)に採血及び安楽死させて組織(腫瘍、膵、十二指腸)を摘出した。採取した血液、組織に対してそれぞれ SN38 含有ミセル化ナノ粒子動注群では SN-38,遊離 SN-38 濃度の測定を行い、イリノテカン動注群ではイリノテカン濃度の測定を行なった。

4 . 研究成果

ラット膵の血行動態

色素注入は膵癌モデルラット 3 匹に対して行い、いずれも膵実質、腫瘍の染まり(矢印)があり、膵及び腫瘍は腹腔動脈からの血流を受けている事が確認できた。(figure1a)

腹腔動脈へのマイクロカテーテル留置下での CTA は膵癌モデルラット 2 匹に対して行い、いずれも膵実質と腫瘍辺縁への増強効果(矢印)があり、腹腔動脈からの血行動態が確認された。(figure1b)

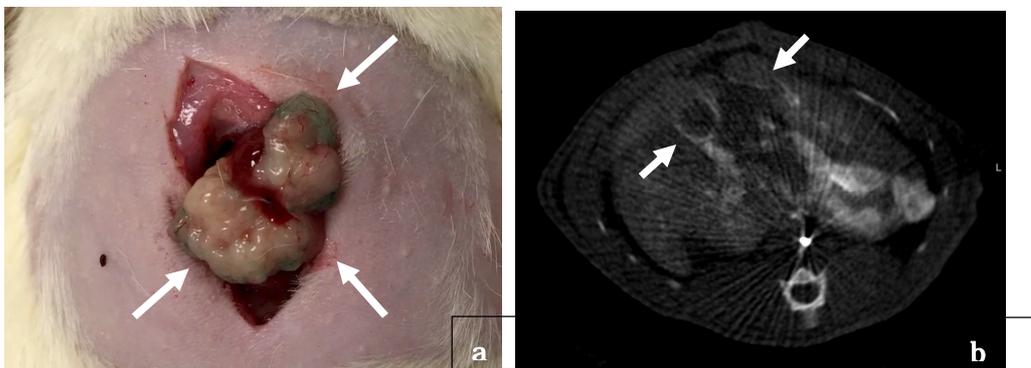
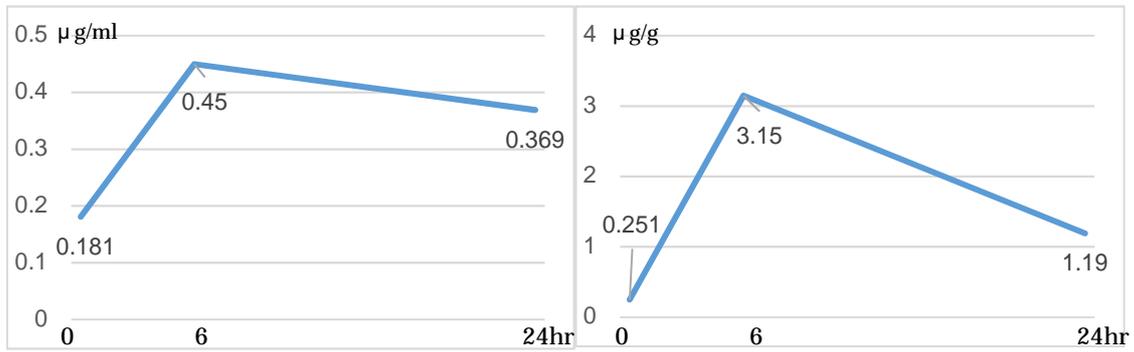


Figure1.(a.腹腔動脈からの色素注入、b.腹腔動脈からの CTA)

SN-38 動注及びイリノテカン動注

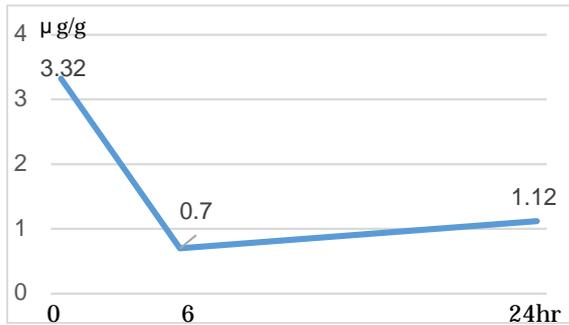
腹腔動脈からの動注は 18 匹(平均体重 321g 281-351g)に対して施行された。SN38 含有ミセル化ナノ粒子動注の平均投与量は 9.77mg(9.1-11mg)、イリノテカンの平均投与量は 12.7mg(11.2-14mg)でいずれも手技的に問題なく終了した。

SN38 含有ミセル化ナノ粒子動注群において free SN38 濃度の血漿、腫瘍、十二指腸内濃度の平均を以下のグラフで示す。



腫瘍内 free SN-38 濃度

十二指腸内 free SN-38 濃度



血漿内 free SN-38 濃度

抗腫瘍活性を示す free SN-38 は腫瘍内において 24 時間以降も濃度が維持されている。腫瘍と十二指腸との 6 時間後-24 時間後の濃度勾配の比較検討では有為に ($P=0.011$) 腫瘍内の濃度が維持されていることが示された。一方でイリノテカンを経時的な腫瘍内濃度低下が顕著であった。このことからミセル化ナノ粒子の静注は腫瘍内濃度を高め、脾、十二指腸への濃度を抑える理想的な DDS となりうることを示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	庄 雅之 (Sho Msayuki) (50364063)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関