

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：32644

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22068

研究課題名（和文）高いX線視認性を有する肝臓がん治療用の新規薬剤徐放性マイクロビーズの創製

研究課題名（英文）Fabrication of high-radiopaque drug-eluting microbeads for transarterial chemoembolization

研究代表者

長谷部 光泉（HASEBE, Terumitsu）

東海大学・医学部・教授

研究者番号：20306799

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、肝動脈化学塞栓療法（TACE）に用いるX線視認性/生分解性マイクロビーズを開発した。マイクロビーズの平均粒径は、約190 μm であり、目標としていた100から700 μm の範囲内に収まっていた。マイクロビーズのX線照射下での視認性（X線視認性）を評価するため、CT値を測定したところ約6700HUであり、既存のマイクロビーズの15HUに比較して、優れたX線視認性を有していることが確認できた。また、本マイクロビーズは、生体内を模擬したリン酸緩衝液中において40日間で18.2%の質量減少を示し、生分解性が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TACEは、切除不能な肝臓癌に対して適応されるカテーテル治療法であり、腫瘍に栄養を供給している血管にカテーテルと呼ばれる数mmの細い管を挿入し、塞栓物質を注入して抗腫瘍効果を狙う。TACEはX線透視下で実施されるが、従来の塞栓物質はX線視認性がないために塞栓物質の注入コントロールが困難で、意図しない正常血管を塞栓して合併症を生じる場合がある。また、塞栓物質は体内で永久残存するために合併症が重篤化しやすい。本研究で開発したマイクロビーズはX線視認性と生分解性を兼ね備えた塞栓物質であり、より低侵襲なTACE治療を実現できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, radiopaque/biodegradable microbeads for transarterial chemoembolization (TACE) were developed. The average diameter of the microbeads was approximately 190 μm , which was within the target range of 100-700 μm . To evaluate the visibility of the microbeads under X-ray irradiation (radiopacity), the CT value was measured to be about 6700 HU, which was confirmed to have excellent radiopacity compared to 15 HU of existing microbeads. In addition, the microbeads showed a mass loss of 18.2% in 40 days in phosphate buffer solution, which simulates in vivo conditions, and their biodegradability was confirmed.

研究分野：画像診断学

キーワード：マイクロビーズ 生分解性 X線視認性 肝動脈化学塞栓療法

1. 研究開始当初の背景

研究の背景

肝動脈化学塞栓療法 (TACE) は、切除不能な肝臓癌に対して適応されるカテーテル治療法であり、1970 年代に日本で開発され、現在世界に広まっている。肝臓癌は肝動脈の血流により栄養されており、TACE では、カテーテルと呼ばれる数 mm の細い管を腫瘍近傍の肝動脈まで挿入し、抗癌剤と詰め物 (塞栓物質) を注入して抗腫瘍効果を狙う (図 1)。

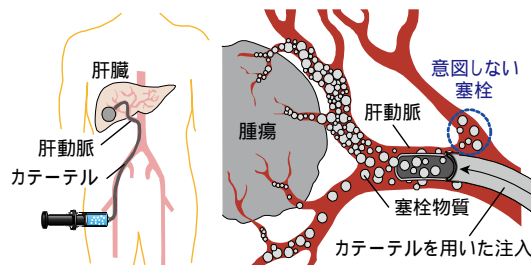


図1 TACEの概要と塞栓物質の使用法

日本における TACE は、X 線視認性に優れた油性造影剤 Lipiodol (LPD: ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル) と水溶性 (ファルモルピシン) あるいは脂溶性抗癌剤 (MPT: ミリプラチン) の混合液を腫瘍近傍の肝動脈に注入した後、直径 1~2 mm のゼラチン粒子を用いて腫瘍近傍の血管を塞ぐ手法が主流である。これに対し欧米では、水溶性抗癌剤をイオン交換によって徐放できるよう機能化された架橋ポリビニルアルコール製の直径数百 μm の薬剤徐放性ビーズ (Drug-eluting beads: DEB) を肝動脈から注入し、腫瘍内血管そのものの塞栓を行う方法が主流である。これらは歴史的な医療技術の競争によって並列して存在しているが、手術としての安全性や有効性は一長一短であり (図 2)、未だ甲乙つけがたい状況にある。

問題点

TACE は、X 線透視下で実施されるが、ゼラチン粒子と DEB は X 線視認性が低く、術者が意図しない血管への流入の把握が困難であるため、治療後に起きる正常な臓器の致命的塞栓による合併症が問題となっており、死亡例も報告されている。また、DEB は生体内で分解しないため、この問題が重篤化しやすい [1]。それに対し、ゼラチン粒子は 1 ヶ月程度で分解するものの、十分な抗腫瘍効果が得られない場合があり、それに加えて、粒子径分布が広いために意図した血管径の塞栓が難しい。

現行の塞栓物質の特徴	
日本式	生体内分解性材料
欧米式	薬剤徐放性
	粒子径分布が小さい
共通弱点	X 線視認性がない 逆流などによる意図せぬ塞栓の把握が困難

図2 現行の塞栓物質の特徴

2. 研究の目的

以上を踏まえ研究目的を、高い X 線視認性と生体内分解性を有し、均一で粒子径が制御可能な新規 DEB の開発とし、以下の 3 点、CT 値 1500 HU を上回る X 線視認性、1 ヶ月前後で制御された生体内分解性、100-700 μm の粒径を目標値として設定する。

3. 研究の方法

手順 I 粒子径を制御したビーズ成形

TACE で使用する MPT (Miriplatin: 親油性抗癌剤)/LPD (油性造影剤) と生体吸収性ポリマー (PLA: ポリ乳酸と PLGA: ポリ乳酸・グリコール酸共重合体) を、有機溶媒に溶解させ、攪拌したポリビニルアルコール水溶液に緩徐に注入して MPT/LPD/PLA/PLGA ビーズ (新規 DEB) を作製する。攪拌速度、温度、溶液条件を変化させ粒子径制御を試みる。また、PLA の分子量、PLGA の LA/GA 比と分子量、PLA/PLGA 混合比、MPT 含有量により薬剤徐放速度と分解速度の制御を行い、手順 II、III からフィードバックを受ける。

手順 II 新規 DEB の in vitro における機能性評価

X 線視認性は、CT 値を測定し、良好視認性の基準 1500 HU を上回ることを確認する。また、新規 DEB を 37°C の生理食塩水に浸漬させ、MPT 由来白金の経時的な溶出量を原子吸光分析により薬剤徐放速度を定量化する。同時に、経時的な重量・分子量減少率をして分解速度を定量化する。

手順 III 新規 DEB の in vivo における機能性評価

日本白色ウサギに対する TACE により、生体内における新規 DEB の X 線視認性が十分であることを確認する。また、in

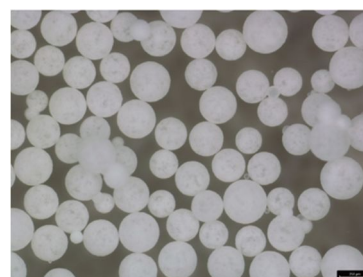


図3 新規 DEBの光学顕微鏡画像

vivo における新規 DEB の生体内分解性を評価するため、日本白色ウサギへの TACE 後に塞栓箇所を血管造影を実施する。

4. 研究成果

(1) 粒子径

作製した新規 DEB を光学顕微鏡により観察したところ図 3 のようになり、新規 DEB が球状に成形できていることが確認できた。また、得られた新規 DEB の平均粒径は 190.8 μm であり、目標値である 100–700 μm の範囲内に収まっていた。また、粒度分布は図 4 に示すとおりであり、CV 値 23.0% の均一な粒径の新規 DEB が得られたことがわかった。

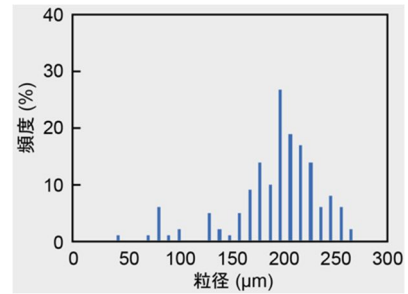


図 4 新規 DEB の粒度分布

(2) 生体内分解性

新規 DEB の生体内分解性を評価するため、新規 DEB を PBS に浸漬して一定時間経過後の質量減少率を測定した。新規 DEB は時間経過に伴って質量減少率が増加し、40 日後には 18.2% の質量減少を示した。これは、新規 DEB に含まれる PLA および PLGA のエステル結合が加水分解されたためだと考えられる。一般的に、PLA や PLGA に代表される脂肪族ポリエステルは、非晶部分に水分子が入り込み、エステル結合がランダムに切断され、その後、非晶部分の分解に伴い結晶部分が加水分解を受ける [2, 3]。

また、新規 DEB を用いて日本白色ウサギの肝動脈を塞栓し、1 週間後に塞栓箇所の病理解析を実施した。図 5 中の黄色矢印が示すように、新規 DEB は血管内で貪食細胞による侵食を受けている様子が確認できた。

したがって、新規 DEB は生体内において加水分解と貪食細胞による侵食により分解すると考えられる。

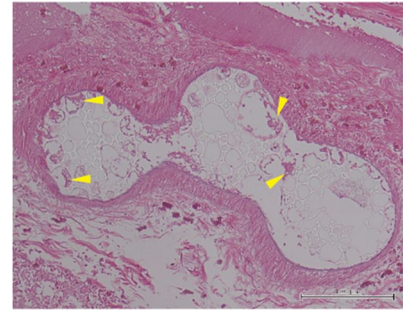


図 5 ウサギ血管内で貪食細胞により侵食を受けた新規 DEB

(3) X 線視認性

X 線マイクロ CT により新規 DEB の CT 値測定を実施したところ 6751.0 HU であり、既存 DEB の 15.0 HU を大きく上回っていた。

また、日本白色ウサギの肝動脈内を新規 DEB で塞栓後、肝臓断面の CT 画像を撮像したところ、図 6 のようになった。白い矢印が示す箇所が新規 DEB による塞栓箇所であり、CT 画像を通して塞栓箇所が視認できることがわかった。

以上より、新規 DEB は既存 DEB に比較して優れた X 線視認性を有することが示された。

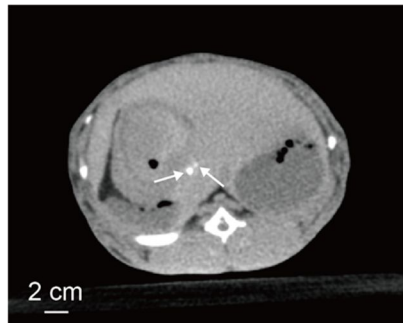


図 6 新規 DEB により肝動脈を塞栓したウサギ肝臓の断面 CT 画像

引用文献

- [1] A. Monier et al., European Radiology, 27 (4), 1431–1439, 2017.
- [2] H. K. Makadia, et al., Polymers, 3, (3), 1377–1397, 2011.
- [3] C. H. Valencia, Journal of International Medical Research, 47, (4), 1705–1716, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okamoto Yutaka, Hasebe Terumitsu, Bito Kenta, Yano Kosaku, Matsumoto Tomohiro, Tomita Kosuke, Hotta Atsushi	4. 巻 175
2. 論文標題 Fabrication of radiopaque drug-eluting beads based on Lipiodol/biodegradable-polymer for image-guided transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymer Degradation and Stability	6. 最初と最後の頁 109106 ~ 109106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.polymdegradstab.2020.109106	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto Y, Hasebe T, Bito K, Yano K, Matsumoto T, Tomita K, Hotta A	4. 巻 175
2. 論文標題 Fabrication of radiopaque drug-eluting beads based on Lipiodol/biodegradable-polymer for image-guided transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymer Degradation and Stability	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.polymdegradstab.2020.109106.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 1件／うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Terumitsu Hasebe, Yutaka Okamoto, Tomohiro Matsumoto, Kosuke Tomita, Shota Yamamoto, Shunsuke Kamei, Shunto Maegawa, Kenta Bito, Yutaka Imai, Atsushi Hotta
2. 発表標題 Development of radiopaque drug-eluting beads based on lipiodol/biodegradable-polymer for transarterial chemoembolization
3. 学会等名 15th Annual Scientific Meeting of Asia Pacific Society of Cardiovascular and Interventional Radiology (APSCVIR) 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷部光泉, 岡本穰, 尾藤健太, 富田康介, 亀井俊佑, 山本章大, 須田慧, 夏山雄揮, 橋田和靖, 矢野浩作, 前川駿人, 松本知博, 堀田篤, 今井裕
2. 発表標題 肝動脈化学塞栓術に用いるX線視認性と生分解性を有する新規DEBの開発
3. 学会等名 日本IVR学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Terumitsu Hasebe, Tomohiro Matsumoto, Yutaka Okamoto, Kenta Bito, Kosuke Tomita, Shunto Maegawa, Shunsuke Kamei, Emi Matsuoka, Yutaka Imai, Atsushi Hotta
2. 発表標題	Development of radiopaque drug-eluting beads on Lipiodol/biodegradable-polymer for transarterial chemoembolization
3. 学会等名	Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	岡本穰, 尾藤健太, 松本知博, 富田康介, 長谷部光泉, 堀田篤
2. 発表標題	マイクロ流体デバイスを用いた肝臓癌治療用の薬剤溶出性マイクロビーズの作製
3. 学会等名	第68回高分子討論会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	岡本穰, 尾藤健太, 松本知博, 富田康介, 長谷部光泉, 堀田篤
2. 発表標題	X線視認性を有する肝臓癌治療用薬剤溶出性マイクロビーズの作製とその生分解性制御
3. 学会等名	第68回高分子討論会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Terumitsu Hasebe, Yutaka Okamoto, Kosaku Yano, Shota Yamamoto, Kenta Bito, Shunto Maegawa, Kosuke Tomita, Emi Matsuoka, Shunsuke Kamei, Tomohiro Matsumoto, Yutaka Imai, Atsushi Hotta
2. 発表標題	Development of radiopaque drug-eluting beads based on Lipiodol/biodegradable-polymer for transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma (HCC)
3. 学会等名	The 15th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Kai Hiraga, Terumitsu Hasebe, Yuya Oyama, Shunsuke Kamei, Shota Yamamoto, Atsushi Hotta
2. 発表標題 Fabrication of drug-eluting beads containing hyaluronic acid/Doxorubicin micelles for the transarterial chemoembolization
3. 学会等名 8th Asian Biomaterials Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kai Hiraga, Terumitsu Hasebe, Yuya Oyama, Shunsuke Kamei, Shota Yamamoto, Atsushi Hotta
2. 発表標題 Effects of hyaluronic acid ceramide/Doxorubicin micelles on drug-eluting beads for transarterial chemoembolization
3. 学会等名 8th Asian Biomaterials Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 塞栓材及びその製造方法	発明者 大山裕也、岡本穰、 平賀魁、長谷部光 泉、堀田篤	権利者 ドリームメディ カルパートナー ズ株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-032665	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 塞栓材及びその製造方法	発明者 長谷部光泉、岡本 穰、尾藤健太、堀田 篤	権利者 東海大学・慶應 義塾大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-008824	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	堀田 篤 (HOTTA Atsushi) (30407142)	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授 (32612)	

6. 研究組織（つづき）

	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	松本 知博 (MATSUMOTO Tomohiro) (30710983)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・准教授 (16401)	

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