

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08092

研究課題名(和文) バルーン閉塞下膀胱癌動注療法の基礎的検証と新治療法の開発：医獣連携モデルの確立へ

研究課題名(英文) Verification of Bladder Cancer Arterial Therapy under Balloon Occlusion and Development of a New Therapeutic Approach: Toward the Establishment of a Medical-Veterinary Cooperative Model

研究代表者

山本 聖人 (Yamamoto, Kiyohito)

大阪医科薬科大学・医学部・助教

研究者番号：80779710

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、本学で以前より施行されてきた局所浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存目的のバルーン閉塞下抗癌剤動注療法(BOAI)に関して、動物実験による薬理動態の基礎的検討を行う予定であった。しかし、COVID-19感染症の蔓延により、当初の実験計画を大幅に省かざるを得ず、ウサギを用いた予備実験を行うに留まった。

予備実験では、BOAI群と非BOAI(n-BOAI)群それぞれ1羽ずつのウサギにCDDP動注を行い、1週間後の膀胱・臀筋へのCDDP沈着量を測定したがいずれも検出感度以下という結果であった。薬液調整や注入手技など、原因の解明を要する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ウサギへのバルーンカテーテル留置という手技上の困難が実験開始前の懸念であったが、予備実験では頸動脈アプローチでマイクロバルーンカテーテルを腹部大動脈に留置することができ、カテーテルからの動注自体は可能であることが示された。ウサギへのバルーンカテーテル留置によるBOAIの動物実験手技手法が確立された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we planned to conduct a basic investigation of the pharmacokinetics of balloon occluded-arterial infusion(BOAI) of anticancer agents for bladder preservation in locally invasive bladder cancer, which has been performed at our university so far, using animal experiments. However, due to the spread of COVID-19 infection, the original experimental plan had to be drastically omitted, and only preliminary experiments using rabbits were conducted.

In the preliminary experiment, CDDP was injected into one rabbit each in the balloon occluded and non-occluded groups, and CDDP deposition in the bladder and gluteal muscles was measured one week later, but the results were below detection sensitivity in both cases. The cause, including drug adjustment and injection technique, needs to be clarified.

研究分野：放射線科学

キーワード：膀胱癌 バルーン閉塞下動注療法 CDDP 動物実験

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

筋層浸潤を伴う浸潤性膀胱癌に対する標準的治療法は、従来、根治的膀胱全摘術であるが、回腸導管などの尿路再建を要し、術後患者のQOLは極めて低下する。このような膀胱全摘術は侵襲性が高く、膀胱癌の大部分を占める高齢者では、より低侵襲的な膀胱温存療法が望まれる。そこで本学では、膀胱温存療法として、両側内腸骨動脈より濃度依存性の高いシスプラチン(CDDP)を骨盤内に長時間停滞・灌流させるバルーン閉塞下抗癌剤動注療法(Balloon-Occluded Arterial Infusion, BOAI)を積極的に行い、膀胱全摘群と遜色ない成績を得てきた。しかしながら、BOAIは良好な臨床成績を収めてきているものの、動物を用いた基礎実験による裏付けがない状態が続いていた。そこで、本研究では第一に、実験動物を用いたin-vivo定量評価により、BOAI後の膀胱局所及び骨盤外組織の抗癌剤濃度をn-BOAIと比較し、膀胱壁に沈着する抗癌剤濃度が実際に高まっているのかというBOAIの薬理学的妥当性を検証する(Step1)。

次に、末梢到達性の高い球状の高吸水性ポリマー(superabsorbent polymer, SAP)をプラットフォームとした薬剤溶出性ビーズ(drug-eluting beads, DEB)にCDDPを含浸させ、BOAIの手法とDEBを併用すれば、非標的塞栓を軽減しつつ、膀胱での高濃度の抗癌剤の徐放が期待される(Balloon-Occluded Arterial Embolization using DEB, DEB-BOAE)。よって第二に、実験動物を用いてDEB-BOAE後の膀胱局所及び骨盤外組織の抗癌剤濃度をn-BOAIと比較し、DEB-BOAEの薬理学的妥当性及び臓器虚血障害回避可否について検証する(Step2)。

さらに、伴侶動物分野では、イヌの膀胱癌が増加傾向にあり、そのほとんどが筋層や他臓器浸潤を呈する局所浸潤癌であるため、ヒト同様、膀胱温存治療が望まれるが、国内で動注療法の事例は少ない。そこで第三に、伴侶動物に自然発生した膀胱移行上皮腫瘍に対して、BOAIあるいはDEB-BOAEが革新的な経動脈的治療となり得るかにについて獣医臨床的に検証する(Step3)。

なお、令和2年からのCOVID-19感染症の蔓延により、当初の実験計画を大幅に省かざるを得ず、Step2、Step3は省き、Step1に関してもBOAI群、n-BOAI群のウサギ1羽ずつを用いた予備実験を行うに留まった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、実験動物を用いたin-vivo定量評価により、BOAI後の膀胱局所及び骨盤外組織の抗癌剤濃度をn-BOAIと比較し、膀胱壁に沈着する抗癌剤濃度が実際に高まっているのかというBOAIの薬理学的妥当性を検証する(Step1)、実験動物を用いてDEB-BOAE後の膀胱局所及び骨盤外組織の抗癌剤濃度をn-BOAIと比較し、DEB-BOAEの薬理学的妥当性及び臓器虚血障害回避可否について検証する(Step2)、伴侶動物に自然発生した膀胱移行上皮腫瘍に対して、BOAIあるいはDEB-BOAEが革新的な経動脈的治療となり得るかにについて獣医臨床的に検証する(Step3)、の3つである。

3. 研究の方法

上記Step1の予備実験に関して、記載する。

1) マイクロバルーンカテーテル留置手技およびCDDP投与

BOAI群のCDDP投与

実験動物(ウサギ1羽)を用いて、頸動脈アプローチでマイクロバルーンカテーテルを大動脈へ挿入し、バルーンを下図の○の位置に留置する。かつ両下肢を駆血させた状態でバルーンカテーテル末梢より骨盤全体にCDDPを注入した。CDDPは2mg/kgを5分で注入した。

n-BOAI群のCDDP投与

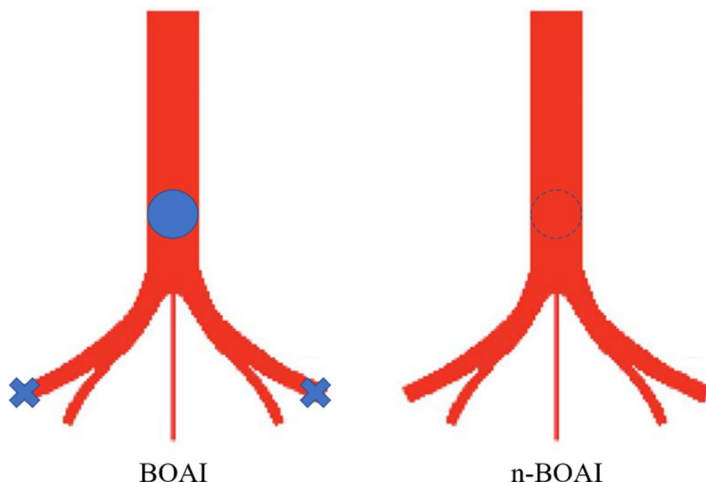
実験動物(ウサギ1羽)を用いて、頸動脈アプローチでマイクロバルーンカテーテルを大動脈へ挿入し、バルーンを拡張させない状態でバルーンカテーテル末梢より骨盤全体にCDDPを注入した。CDDPは2mg/kgを5分で注入した。

2) 採血

上記、それぞれにおいて、CDDP投与前、投与5分後、10分後、30分後、60分後、7日後の静脈血を採取する。

3) 安楽殺および膀胱・臀筋組織採取

上記採血終了後、安楽殺を実施し、膀胱、臀筋を摘出する。膀胱組織、臀筋組織はパンチ(3mm)で採取。個体差・左右差考慮して左右より4カ所ずつ採取し、組織中のCDDP濃度を測定する。



4 . 研究成果

1) 血中 CDDP 濃度

BOAI 群、n-BOAI 群それぞれのウサギの血中 CDDP 濃度は投与後 5 分でともにピークを迎え、その後漸減していった。BOAI 群の CDDP 投与 5 分後の血清中 CDDP 濃度は $0.266 \mu\text{g/mL}$ 、n-BOAI 群の CDDP 投与 5 分後の血清中 CDDP 濃度は $0.264 \mu\text{g/mL}$ と両群間でほぼ差を認めなかった。

2) 組織中 CDDP 濃度

BOAI 群、n-BOAI 群それぞれのウサギの左右の膀胱、臀筋それぞれより 4 か所ずつ採取した組織中の CDDP 濃度はいずれも検出感度以下の濃度であった。

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	大須賀 慶悟 (Osuga Keigo) (90332741)	大阪医科薬科大学・医学部・教授 (34401)	
研究分担者	山本 和宏 (Yamamoto Kazuhiro) (00288721)	大阪医科薬科大学・医学部・教授 (34401)	
研究分担者	中井 豪 (Nakai Go) (80388298)	大阪医科薬科大学・医学部・講師 (34401)	
研究分担者	重里 寛 (Juri Hiroshi) (80794768)	大阪医科薬科大学・医学部・助教 (34401)	
研究分担者	松谷 裕貴 (Matsutani Hiroki) (80869587)	大阪医科薬科大学・医学部・助教 (34401)	
研究分担者	秋吉 秀保 (Akiyoshi Hideo) (50420740)	大阪府立大学・生命環境科学研究科・教授 (24403)	

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	三重 慧一郎 (Mie Keiichiro) (30791082)	大阪府立大学・生命環境科学研究科・助教 (24403)	
研究分担者	前田 真一郎 (Maeda Shinichiro) (60452398)	大阪大学・薬学研究科・講師 (14401)	

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