

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03039

研究課題名(和文)超音波併用脳内局所薬剤送達システムの臨床応用に向けた研究

研究課題名(英文)Research for clinical application of ultrasound facilitated drug delivery system

研究代表者

齋藤 竜太(Saito, Ryuta)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10400243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：超音波併用効果の検証：圧電応用デバイスによる超音波を用いた薬剤拡散効果確認実験を実施した。デバイス(PZTの最適周波数にて駆動)の有無による脳を模したゲルにおけるエバンスブルー色素の浸透幅の比較を実施し、デバイス使用時(超音波を併用)に未使用時より色素の浸透が増大する事を確認した。

臨床応用に向けた基盤整備：実臨床使用に向けた周辺機器整備として、超音波併用デバイスを装着固定する方法に関してデバイスと把持棒を含めた長さが定位手術装置での精密誘導上の問題となる可能性などが判明し、改善策が必要となった。固定治具を作成し、臨床応用への機器開発のステップは完了した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CEDによる薬剤局所投与は、欧米でもまだ承認された治療法とはなっていない。薬剤分布の制限がその理由とされる。脳表からの超音波で薬剤拡散を改善する試みは米国でもなされているものの、東北大学医工学研究科、東北大学金属材料研究所との共同で作成した我々の超音波併用薬剤投与システムは薬剤注入部位に超音波を併用する点で独自かつ創造的なものである。本研究で注入局所に超音波が併用できる利点をしっかり示し、臨床応用につなげることは、様々な分子生物学的進歩を中枢神経疾患に応用する、つまりin vitroをそのまま脳内in vivoに再現する可能性を与える創造的な研究であり、新たな治療可能性をもたらすものである。

研究成果の概要(英文)：Verification of the effect of combined use of ultrasound: Experiments were conducted to confirm the effect of drug diffusion using ultrasound with a piezoelectric applied device. The permeation width of Evans blue dye in a brain-mimicking gel with and without the device (driven at the optimum frequency of PZT) was compared, and it was confirmed that the permeation of the dye increased when the device was used with ultrasound compared to when the device was not used. Development of device for clinical application: As part of the development of equipment for clinical use, it was found that the length of the combined ultrasound device, including the device and grasping rod, could be a problem for precision guidance in stereotactic surgery devices, and improvement measures were necessary. A fixation jig was created, and the step of device development for clinical application was completed.

研究分野：神経外科学分野

キーワード：薬剤送達 中枢神経系 超音波 定位脳手術

1. 研究開始当初の背景

申請者は、脳実質内局所広範囲に高濃度薬剤送達を可能とする新規薬物送達法 Convection-enhanced delivery (CED) を用いた中枢神経系疾患の新規治療法の開発を進め (基盤 A 2009-11, 基盤 B 2014-16) AMED 資金援助下に 2018 年より小児脳幹部神経膠腫を対象とした化学療法剤局所投与の医師主導治験を開始した。さらに超音波併用薬剤投与技術を確認し、CED を超える広範囲薬剤投与を可能とした (基盤 B, 2017-19): 本技術は、脳内薬剤注入局所での超音波併用を可能とする点で独自の技術である。この技術は複雑な組織構築へも均一な薬剤分布を可能とする可能性があり、証明したい。特に現在、治療開発を進めている脳腫瘍モデルへの治療効果解析を進め、臨床応用に向けた基盤を構築する。さらに、臨床応用に向けて PMDA 対面助言で判明している検討項目を評価し、臨床研究を開始する。次世代 CED として期待される超音波併用薬剤投与技術は、様々な中枢神経疾患に対する新たな治療可能性を創出する。本研究で基礎的基盤を構築し、臨床応用へ繋げたい。

2. 研究の目的

中枢神経系への薬剤送達は、血液脳関門という障壁により制限される。現在、臨床使用可能な薬剤の 90%以上が中枢神経系へ到達し得ないことが証明されており、到達し得る薬剤も中枢神経疾患に対する効果を認める前に全身毒性により有効使用ができない場合が多い。近年の分子生物学の進歩に伴い、分子標的薬など様々な創薬が達せられる中でも、血液脳関門により守られる中枢神経疾患においては、効果を発揮できないものが多い。この血液脳関門という障壁をバイパスする手段として脳内局所広範囲薬剤送達が期待される。先行研究において我々は CED に超音波を併用することで、より広範囲への薬剤送達が可能となる可能性を示してきた。この超音波併用は、単なる薬剤拡散範囲の拡大のみならず、組織の不均一性による薬剤分布不均一の是正、血液脳関門透過性の調整など様々な付加的効果を与える可能性があり、本研究でその点を明らかにしたい。また、本法により脳内任意部位へ、広範囲な薬剤局所投与を可能とすれば、様々な中枢神経疾患に対する新たな治療可能性を創出することにつながり、脳神経外科の領域において薬剤による局所手術、いわば chemical surgery という未来型脳外科治療の一手段となる。本研究は、この効果的薬剤局所投与のプラットフォーム構築に向け、臨床応用に向けた解析項目の検討も目的とする。CED による薬剤局所投与は、欧米でもまだ承認された治療法とはなっていない。薬剤分布の制限がその理由とされる。脳表からの超音波で薬剤拡散を改善する試みは米国でもなされているものの、東北大学医工学研究科、東北大学金属材料研究所との共同で作成した我々の超音波併用薬剤投与システムは薬剤注入部位に超音波を併用する点で独自かつ創造的なものである。本研究で注入局所に超音波が併用できる利点をしっかり示し、臨床応用につなげることは、様々な分子生物学的進歩を中枢神経疾患に応用する、つまり in vitro をそのまま脳内 in vivo に再現する可能性を与える創造的な研究であり、新たな治療可能性をもたらすものである。

3. 研究の方法

A. 超音波併用効果の検証: 薬剤送達の面から

a) 超音波併用による組織依存的薬剤分布不均一の解消

従来型 CED は単純局所注入に比して、有意に大きな薬剤局所分布を可能とする。ただ、CED にも限界があり、この薬剤分布範囲の限界がヒト脳疾患治療への応用を困難とすることが指摘されている。この限界と克服することを目的として、我々は超音波併用型薬剤送達 (Ultrasound facilitated delivery; UFD) を開発、報告した。UFD は、サル脳において、薬剤分布を通常型 CED の 1.5~2 倍へ拡大することを示しているが、その機序に関しての詳細は、解明できていない。原理研究の端緒として、ラット正常脳で CED に比して、UFD では組織構築の違いに左右されない、均一な薬剤送達が可能となる可能性を示した (図 1; Mano Y, et al. J Neurosurg 124:1490-500, 2016) が、実際に複雑な組織構築の中でも UFD は均一な薬剤投与を可能とするのか、という疑問が残っている。特に CED において、薬剤分布の不均一性が薬効の制限になっている可能性が示唆されている脳腫瘍において、UFD は均一な薬剤を達成し得るのかを検討する。

b) 超音波送達のメリット (薬剤分布範囲の観点から)

UFD は CED の薬剤分布限界を克服するものとして開発した。ただ、現実的な問題として、CED の薬剤分布限界はどのように推定するのか、その薬剤分布限界は UFD でどこまで拡大されるのか、など解明すべき問題が存在する。本研究ではいわゆる brain phantom gel (脳を模式したアガロースゲル) 内で色素投与を行い、注入量 V_i (volume of

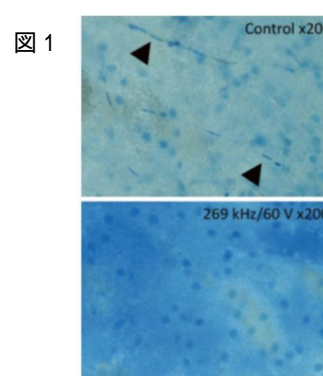


図 1 CED と超音波併用でラット脳内色素注入後: CED (上段) と比較し超音波併用時 (下段) で組織内に均一に色素分布、CED では抵抗が低い線維などに沿って流れてしまう (矢頭)

infusion)と分布体積 Vd(volume of distribution)の関係を物理的に解析する。この Vi と Vd の関係が数式化されれば、どれくらいの体積の標的病変までであれば従来型 CED で対応できるのか、それを達成するにはどれくらいの時間がかかるのかが解明できる。また、UFD に関しても同様に標的とし得る体積に関する知見が得られ、そのためにどれくらいの超音波装置駆動時間を想定すべきかの基礎的知見が得られ、安全性データ取得時の目安を得ることができる。これにより、将来的な中枢神経疾患への応用に際して、CED と UFD の使い分けに関する科学的な裏付けが得られ、有効な局所薬剤送達を科学的に解析できるようになる。

B. 臨床応用に向けた基盤整備

a) 臨床応用に向けた解析項目

UFD に関して、我々は実臨床応用に向けた PMDA 対面助言を受けた。実臨床では、我々が開発した UFD のように脳内で超音波を発生する医療機器は存在せず、臨床応用に向け、取得すべきデータも整っていないのが現状である。その中で対面助言を通して必要な項目のデータを取得を予定する。

b) 実臨床使用に向けた周辺機器整備

UFD の臨床応用においては、脳定位手術装置にどのように UFD システムを載せるかが大きな問題となる。針状の構造のみでなく、piezo transducer の箱状の部分の有るため、通常の設定手術装置を現在のシステム形状のまま使用することは困難である。Piezo transducer 以遠の棒状形状を延長することで、同部を把持して定位手術を実施することになる。この際の誤差に関する基礎的知見を集積する。また、MRI モニタリング下の使用に関して、すでに UFD システムそのものは MRI 耐性の仕様としているが、周辺機器に関してその仕様を検討する必要がある。具体的にはデバイスに接続するコネクタや駆動用ケーブルなどに関しては MRI 耐用とする必要がある。また、UFD の駆動系(電圧印加部)に関しては電氣的・電磁氣的な安全性や温度特性、電圧特性の安定性など医療機器として求められる基準(ISO)を満たす仕様としリアルタイムモニタリング下の臨床使用が可能であることを証明する。

C. 臨床応用

本開発機器の臨床応用に向けた POC を獲得する。上記で得られた基礎的知見をもとに、本開発機器の臨床応用を目指す。最初は、当科で臨床応用が進んでいる脳腫瘍に対する治療応用を目指す。当科ではすでに脳腫瘍に対し、塩酸ニムスチンを投与する研究を進めてきた実績がある(上述)。この臨床研究の中で、本治療機器を応用する。まず、PMDA 相談を経て、機器としての承認可能性を確認し臨床研究計画を策定する。基本は、再発悪性神経膠腫に対する UFD を用いた塩酸ニムスチン投与による新規治療法開発とし、将来的な薬事承認を見据えた治験へとつなげることを目標とする。

4. 研究成果

超音波併用効果の検証：圧電応用デバイスによる超音波を用いた薬剤拡散効果確認実験を実施した。デバイス(PZT の最適周波数にて駆動)の有無による脳を模したゲルにおけるエバンスブルー色素の浸透幅の比較を実施し、デバイス使用時(超音波を併用)に未使用時より色素の浸透が増大する事を確認した。

臨床応用に向けた基盤整備：実臨床使用に向けた周辺機器整備として、超音波併用デバイスを装着固定する方法に関してデバイスと把持棒を含めた長さが定位手術装置での精密誘導上の問題となる可能性などが判明し、改善策が必要となった。固定治具を作成し、臨床応用への機器開発のステップは完了した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shao Xiadong, Saito Ryuta, Sato Aya, Okuno Saori, Saigusa Daisuke, Saito Ritsumi, Uruno Akira, Osada Yoshinari, Kanamori Masayuki, Tominaga Teiji	4. 巻 261
2. 論文標題 Local Delivery of Nimustine Hydrochloride against Brain Tumors: Basic Characterization Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 187 ~ 194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.2023.J069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 齋藤 竜太	4. 巻 50
2. 論文標題 特集 Precision Medicine-個別化医療を目指した遺伝子診断と新治療の知見 悪性脳腫瘍 Diffuse midline glioma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 29 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204529	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 Kibe Yuji, Motomura Kazuya, Ohka Fumiharu, Aoki Kosuke, Shimizu Hiroyuki, Yamaguchi Junya, Nishikawa Tomohide, Saito Ryuta	4. 巻 13
2. 論文標題 Imaging features of localized IDH wild-type histologically diffuse astrocytomas: a single-institution case series	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-25928-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamaguchi Junya, Saito Ryuta et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 D79B Y196 mutation is a potent predictive marker for favorable response to R-MPV in primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 7116 ~ 7126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5512	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 齋藤 竜太	4. 巻 49
2. 論文標題 特集 グリオーマ-現在の常識と近未来のスタンダード グリオーマ治療法update 化学療法	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 588 ~ 596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204432	査読の有無 無
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 Motomura Kazuya, Chalise Lushun, Ohka Fumiharu, Aoki Kosuke, Tanahashi Kuniaki, Hirano Masaki, Nishikawa Tomohide, Yamaguchi Junya, Shimizu Hiroyuki, Wakabayashi Toshihiko, Saito Ryuta	4. 巻 153
2. 論文標題 Impact of the extent of resection on the survival of patients with grade II and III gliomas using awake brain mapping	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 361-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-021-03776-w	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9件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Ryuta Saito
2. 発表標題 Convection-enhanced delivery in DIPG: Is it the way to go?
3. 学会等名 4th Congress of Asian-Australasian Society for Pediatric Neurosurgery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋藤 竜太
2. 発表標題 悪性脳腫瘍に対する治療開発の現状と課題
3. 学会等名 第43回日本脳神経外科コンgres総会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ryuta Saito
2. 発表標題 EFFICACY OF LOCAL ADMINISTRATION OF ALKYLATING AGENT AGAINST BRAINSTEM GLIOMAS
3. 学会等名 International Conference on Brain Tumor Research and Therapy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤 竜太
2. 発表標題 びまん性内在性橋グリオーマに対するACNU局所投与による多施設共同第II相医師主導臨床試験
3. 学会等名 第40回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryuta Saito
2. 発表標題 Phase II single-arm, multi-center, Physician-Initiated Clinical Trial of Convection-enhanced Delivery of Nimustine Hydrochloride (ACNU) against Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤 竜太
2. 発表標題 最大限摘出を目指すグリオーマの手術：「不易」=手術の安全、「流行」=機器の進歩に応じた術式の変化
3. 学会等名 第81回日本脳神経外科学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryuta Saito
2. 発表標題 Phase II single-arm, multi-center, Physician-Initiated Clinical Trial of Convection-enhanced Delivery of Nimustine Hydrochloride (ACNU) against Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas
3. 学会等名 American Society of Clinical Oncology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤竜太
2. 発表標題 脳腫瘍治療成績向上に向けた取り組みの現状
3. 学会等名 第24回日本臨床脳神経外科 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤竜太
2. 発表標題 脳腫瘍治療成績向上を目指して
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔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	大橋 雄二 (Ohashi Yuji) (50396462)	東北大学・未来科学技術共同研究センター・准教授 (11301)	

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	金森 政之 (Kanamori Masayuki) (60420022)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	富永 梯二 (Tominaga Teiji) (00217548)	東北大学・大学病院・教授 (11301)	

	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
研究協力者	佐藤 綾耶 (Sato Aya) (70625516)	名古屋大学・大学院医学系研究科・特任助教 (13901)	

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