

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 29 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293265

研究課題名(和文)体内吸収性スペーサーを用いた膵臓癌の空間可変放射線治療の開発

研究課題名(英文)Space modulated radiotherapy using bio-absorbable spacer

研究代表者

佐々木 良平(SASAKI, RYOHEI)

神戸大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30346267

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：ポリグルコール酸(PGA)手術用吸収性縫合糸を不織布に加工した生体吸収性スペーサーを独自に開発した。非臨床試験、物理試験、小動物を使った有効性と安全性試験、大型動物試験の検討結果を踏まえて臨床試験の段階まで進んでいる。最適仕様の決定には埋植後の厚みの85%の維持期間を達成できるものを最適仕様とした。ラットを用いた実験やカニクイザルを用いた動物実験においてスペーサーは顕著な毒性や有害事象の原因となることなく、生体内に埋植され、徐々に吸収されることを確認した。同スペーサーを臨床試験仕様に一部改変し、現在は有効性と安全性を追求する臨床試験を実施中である。

研究成果の概要(英文)：Non-woven fabric bioabsorbable spacer consisted of surgical polyglucolic acid (PGA) sutures has been originally invented. Characteristics and safety was intensively examined, and animal studies were performed without severe toxicity. The ability of the PGA spacer is to keep its thickness more than 85% for 8 weeks. The spacer reduced gradually, however, it did not cause any toxicity. Clinical study has been started to elucidate efficacy and safety of this spacer for particle therapy

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：スペーサー 粒子線治療

1. 研究開始当初の背景

膵臓癌は膵臓の解剖学的特徴により、殆どの場合ステージ III 期、IV 期の進行癌の状態で発見され、癌治療の三本柱である手術・放射線治療・化学療法、またはそれらの併用療法を駆使しても十分な治療成績は得られていない。その 5 年生存率は 20%を下回っている。しかもその発生頻度は全国で約 20 万人であり、近年その罹患率は上昇傾向と報告されているにもかかわらず、厚生労働省の統計調査によれば、その治療成績はこの 20 年間殆ど改善していない極めて難治の疾患である。早期発見された一部の外科的切除可能例では治癒も期待できるとされるが、殆どの症例が切除不能状態で発見されるため、手術以外の新規治療方法の開発が必要である。

膵臓癌は放射線治療に中感受性の腫瘍であるので、化学放射線療法の治療強度を上げる試みが、治療成績の向上に繋がると考えられるが、膵臓近傍に十二指腸や小腸等の放射線の耐容線量の低い臓器が密集しているため、既存の治療概念だけでは、より有効な放射線化学療法の戦略は確立できない。

近年、我々は局所進行膵臓癌に対してゲムシタピン同時併用し、66Gy 以上線量を照射する化学陽子線併用療法を考案し、欧州放射線腫瘍学会誌に 1 年局所制御率 82%、1 年生存率 77% と驚異的な治療成績を報告した (Terashima, Sasaki, et al., *Radiother Oncol*, 2012; 103(1):25-31)。この結果はより長期の経過観察を必要とするものの、局所線量をしっかりと照射すると膵臓癌の治療成績が向上する事を示した重要な報告と位置付けられている。

2. 研究の目的

本研究は放射線治療・粒子線治療において、従来は危険臓器との位置関係のため根治的線量を照射することが困難であった膵臓癌

等の疾患の治療に際して、腫瘍と近接する正常臓器の距離・位置関係を独自開発した吸収性スぺーサーを用いて、治療期間時のみ空間創造・可変させ、これまでにない次世代放射線治療を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

吸収性スぺーサーの最適仕様の決定

Point 1 : 柔軟性があり、弾性を有するなど外科的に挿入しやすいこと。吸収糸の太さに関しては 3 種類、織り方に関して 3 方法のスぺーサーを作成しその不織布の厚みを変えて吸水速度・吸水率・圧縮率・圧縮回復率・柔軟度を測定し、外科的に挿入しやすくスぺーサーを物性面から評価する。

Point 2 : 吸収速度 (スぺーサー減衰) が粒子線治療の治療期間に適合していること。吸収性スぺーサーの外科的手技から粒子線治療開始までは 2-3 週が最適であり、粒子線治療は 4-6 週の線量分割が一般的である。よって、体内では 6-9 週 (約 8 週間) スぺーサーの厚みを保持できることが望ましい。

Point 3 : 長期の観察でも癒着が最小限であること。小動物の腹部にスぺーサーを留置し、スぺーサーの吸収速度、吸収率、体重減少、癒着など、生体に有害反応が発生しないか等、スぺーサーの性能を生物学面から評価する。

体内吸収性スぺーサーを用いた空間可変放射線治療の物理的特性、安全性の確認

物理的性能 : 粒子線専用の線量モニタシステムを用いて吸収性スぺーサーを乾燥状態 (Dry) 吸水後状態で (Wet) 陽子線・炭素イオン線照射を行い、スぺーサーの水等価性 (水としての遮断率) の評価を行う。乾燥 (Dry) 状態で 2 cm、吸水後も 2 cm のスぺーサーに 6 cm の SOBP を設定し、線量分布の作成と線量モニタシステムを用いた実測を実施した。

フーリエ変換赤外分光 (FT-IR) 測定、ゲル

浸透クロマトグラフ (GPC) 測定 ATR 法により FT-IR 測定を行い、得られたスペクトルから粒子線照射によるスパーサーの構造変化の評価を行い (構造変化がないことが望ましい) 物理化学的安全性のあるスパーサーの開発につなげる。体内吸収性スパーサーをヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) に溶解させ、高速液体クロマトグラフィを用いた GPC 測定を行い、得られた結果から粒子線照射による分子量の変化を確認する。

NMR 測定を得られたスペクトルから粒子線照射によるスパーサーの構造変化の評価を行い、物理化学的安全性のあるスパーサーの開発につなげる。この NMR 測定は、コントロール群、炭素イオン線照射群、陽子線照射群、の 3 群を設定し、各群 1 つのスパーサーについて実施する。また、スパーサーを HFIP に溶解させ、ウベローデ粘度計を用いて溶液粘度を測定し、粒子線照射によるスパーサーの構造変化の評価を行い (構造変化がないことが望ましい) 物理化学的安全性のあるスパーサーの開発につなげる。

本治療法の小型動物 (マウス・ラット) 実験による生物的安全性の確認

- 1 . スパーサーの厚み・面積とスパーサーの体内吸収速度の関係の検証

マウス・ラットを用いてスパーサーの厚み・面積とスパーサーの体内吸収速度の関係を検証し、生物学的有効性のあるスパーサーの開発につなげる。体内吸収速度は、動物用 CT 装置を用いた画像による評価、従来の実験動物の解剖による評価により判定する。

- 2 . 腸管とスパーサーの癒着の程度と原因の解明

マウス・ラットを用いてスパーサーの材質、加工法による腸管とスパーサーの癒着の程度と原因を、動物用 CT 装置を用いて解明し、生物学的有効性のあるスパーサーの開発につなげる。

- 3 . スパーサー材質が吸収された後の腸

管壁の損傷の有無、炎症細胞の浸潤の程度とその原因の解明：スパーサー材質が吸収された後の腸管壁の損傷の有無、炎症細胞の浸潤の程度とその原因を解明し、実験動物の組織切片を作製し、蛍光顕微鏡を用いて観察を行い、スパーサーの生体内における影響を評価する。

大型二本足動物 (カニクイザル) を用いた長期安全性試験

スパーサーは材質そのものの加水分解作用により消褪していくと考えられているが、その正体の速度や癒着に関しては、接触加減や荷重などが関与する可能性も考慮しなければならない。そのため、前臨床の最終試験として、カニクイザルを用いた検討が必要となる。我々はこれまで試作したポリグルコール酸スパーサーで予備実験を行い、大型動物においても、スパーサーが小動物と同様の速度で少しずつ消滅し、臨床使用に適する基礎データを得ている。さらなる検討を進めるため、臨床仕様のスパーサーを埋植して飼育し、体重変化や血球・血液生化学検査、並びに病理組織学的検査を行い、生体内において治療のためのスペースを治療期間中保持できる有効性 (性能) 及び安全性を評価し、CT 検査によるスパーサーの消失速度 (吸収性) の調査も行い、埋植後 1 か月後或いは 2 か月後での経過観察を行い、カニクイザル生体内におけるスパーサーの影響を評価し、臨床試験に向けた吸収性スパーサーの開発につなげる。カニクイザルへのスパーサーの埋植には特段の外科的手技及び放射線腫瘍科の観点からの術式検討が必要とされるため、分担者の福本が中心となって指導し、神戸大学の研究員 2 名 (臨床外科医) が埋植手術を実施する。

本治療法の臨床試験の実施

H27 年度には、1 . で最適仕様のスパーサーを決定し、2 , 3 で物理的、生物学的安全性、有効性を確認したのち、4 . の大型動物実験で最終判断したのち、臨床試験を実施する。

臨床試験の Primary endpoint は 1 . スペースの安全性とし、Secondary Endpoint は膵臓癌に対する有効性の検証である。本臨床試験に必要な症例数は本スペースの薬事承認をめざしているため、PMDA の開発前相談に伺った上で検討する。予定では切除不能膵臓癌（膵体尾部癌）年齢 70 歳以下、PS0-2、これまで腹部手術の既往のない方、治療時点で著明な肝機能障害、腎機能障害がない症例を対象とする。

4 . 研究成果

吸収性スペースの最適仕様の決定
体内の厚みの 85% を 8 週間維持できる不織布の密度を最適仕様と確定した。

体内吸収性スペースを用いた空間可変放射線治療の物理的特性、安全性の確認
湿潤時における不織布吸収性スペースの陽子線、炭素イオン線の遮蔽能力を水等価厚により評価したが、湿潤時の水等価厚は陽子線で 1.1、炭素線で 1.0 であり、水とほぼ同等の遮蔽効果を有することが確認された。

不織布吸収性スペースを用いた粒子線照射治療での累積最大線量と想定される 75 GyE を上回る 100 Gy の炭素イオン線又は陽子線を不織布吸収性スペースに照射し、一次構造の変化を NMR 及び FT-IR で、分子量の変化を GPC 測定及びインヘーレント粘度測定 (n=3) により確認することで不織布吸収性スペースの耐放射線性を評価した。その結果、炭素イオン線 100 Gy 又は陽子線 100 Gy 照射後においても不織布吸収性スペースの一次構造及び分子量に変化は認められなかった。よって粒子線照射治療で照射される累積最大線量である 75 GyE を上回る 100 Gy を照射しても、不織布吸収性スペースへの影響がないことが確認された。

本治療法の小型動物（マウス・ラット）実験による生物的安全性の確認
ラットにおける埋植試験を実施した。ヒト体

重（50kg）換算 8 倍量に相当する不織布吸収性スペース（幅 40mm × 奥行き 30mm × 厚さ 10mm）を各埋植期間につき雌雄各 5 匹のラットの腹腔内に 4、8 及び 32 週間埋植し、亜慢性毒性を含めて、不織布吸収性スペースが生体を与える影響及びその程度について評価した。また、対照群として被験物質の埋植を除く、開腹及び縫合閉鎖を行う群を設けた。その結果、不織布吸収性スペースの埋植部位に対する限局的な変化はみられたが、不織布吸収性スペースをラットに 4 週間腹腔内埋植した場合、ラットに対し亜急性毒性を示さず、また、8 あるいは 32 週間腹腔内埋植した場合においてもラットに対し亜慢性毒性は示さないと判断した。

死亡及び瀕死が各 1 匹にみられ、ともに腸管の不織布吸収性スペースが消化管を圧迫する状態にあり、空腸及び胃又は回腸の拡張がみられた。このため、絞扼性腸閉塞による通過障害が原因と判断した。また、埋植した不織布吸収性スペースは経時的に生体内に吸収されることが確認された。

カニクザルを用いた長期安全性試験
CT 検査において、不織布吸収性スペース短径（厚さ）の残存率の平均値は投与 2 週目で 102%、投与 4 週目で 101%、投与 6 週目で 93%、投与 8 週目で 85%、投与 12 週目で 43% であり、経時的に減少した。また不織布吸収性スペース埋植に対する主な所見は埋植部位に対する限局的な異物反応のみであった。

本治療法の臨床試験の実施
最適仕様を決定した PGA 手術用縫合糸を不織布に加工した生体吸収性スペースに関する Phase I 臨床試験を実施中である。生体内で 8 週間の期間 85% の厚みの保持を目的として生体反応と、生体内での厚みの変化を継続的に観察し、有効性と安全性を同時に評価できている。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計8件)

1. Suenaga Y, Kitajima K, Ishihara T, Sasaki R, Otsuki N, Nibu KI, Minamikawa T, Kiyota N, Sugimura K. FDG-PET/contrast-enhanced CT as a post-treatment tool in head and neck squamous cell carcinoma: comparison with FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT. *Eur Radiol.* 2016 Apr;26(4):1018-30. doi: 10.1007/s00330-015-3902-1.
2. Suenaga Y, Kitajima K, Kanda T, Otsuki N, Nibu KI, Sasaki R, Itoh T, Sugimura K. [(18)F]-FDG PET/CT imaging for detection of nodal metastases in patients with squamous cell carcinoma of the pharynx and larynx: comparison with CT. *Jpn J Radiol.* 2016 Mar;34(3):203-10. doi: 10.1007/s11604-015-0510-6.
3. Shinomiya H, Hasegawa S, Yamashita D, Ejima Y, Kenji Y, Otsuki N, Kiyota N, Sakakibara S, Nomura T, Hashikawa K, Kohmura E, Sasaki R, Nibu KI. Concomitant chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of temporal bone. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1:E949-53. doi: 10.1002/hed.24133. Epub 2015 Jul 18.
4. Fujii O, Demizu Y, Hashimoto N, Takagi M, Terashima K, Mima M, Jin D, Nagano F, Katsui K, Okimoto T, Iwata H, Niwa Y, Yamashita T, Akagi T, Daimon T, Sasaki R, Hishikawa Y, Abe M, Murakami M, Fuwa N. Particle therapy for clinically diagnosed stage I lung cancer: comparison with pathologically proven non-small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 2015 Mar;54(3):315-21. doi: 10.3109/0284186X.2014.974828.
5. Ejima Y, Matsuo Y, Sasaki R. The current status and future of radiotherapy for spinal bone metastases. *J Orthop Sci.* 2015 Jul;20(4):585-92. doi: 10.1007/s00776-015-0720-x.
6. Yoshida K, Jastaniyah N, Sturdza A, Lindegaard J, Segedin B, Mahantshetty U, Rai B, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Sasaki R, Pötter R. Assessment of Parametrial Response by Growth Pattern in Patients With International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIB and IIB Cervical Cancer: Analysis of Patients From a Prospective, Multicenter Trial (EMBRACE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Nov 15;93(4):788-96. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.007.
7. Tanaka K, Sasayama T, Irino Y, Takata K, Nagashima H, Satoh N, Kyotani K, Mizowaki T, Imahori T, Ejima Y, Masui K, Gini B, Yang H, Hosoda K, Sasaki R, Mischel PS, Kohmura E. Compensatory glutamine metabolism promotes glioblastoma resistance to mTOR inhibitor treatment. *J Clin Invest.* 2015 Apr 1;125(4):1591-602. doi: 10.1172/JCI78239
8. Takagi M, Demizu Y, Hashimoto N, Mima M, Terashima K, Fujii O, Jin D, Niwa Y, Morimoto K, Akagi T, Daimon T, Sasaki R, Hishikawa Y, Abe M, Murakami M, Fuwa N. Treatment outcomes of particle radiotherapy

using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol.* 2014 Dec;113(3): 364-70. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.031.

〔学会発表〕(計3件)

1. T.Y. Wang, H. Akasaka, Y. Ejima, K.Yoshida, D.Miyawaki, T.Ishihara, N.Mukumoto, T.Fukumoto, R.Sasaki, Next-stage Bioabsorbable Spacer in Particle Therapy. 15th International Congress of Radiation Research, Kyoto, Japan, 2015 May 25-29.
2. Hiroaki Akasaka, Takumi Fukumoto, Daisuke Miyawaki, Naritoshi Mukumoto, Wang Tien Yuan, Shigeru Yamada, Masao Murakami, Yusuke Demizu, Ryohei Sasaki, A Future Method: Space Modulated Particle Therapy (SMPT) Using a Novel Bioabsorbable Spacer, The 3rd Japan-Taiwan Radiation Oncology Symposium, 山梨 2015. 6.27-28
3. Yasuo Ejima, Kenichiro Kakutani, Yoshitada Sakai, Kenji Yoshida, Daisuke Miyawaki, Takeaki Ishihara, Hitomi Hara, Toshihiro Akisue, Kotaro Nishida, Ryohei Sasaki, Spinal Instability Is Associated With Local Failure After Radiation Therapy in Patients With Spinal Metastases, 57th Annual Meeting of ASTRO, 2015/10/12-13

〔図書〕(計1件)

1. Non-woven Fabrics (ISBN 978-953-51-2271-5) Book edited by: Prof. Han-Yong Jeon, Medical Application of Nonwoven Fabrics:

Intra-abdominal Spacers for Particle Therapy. Ryohei Sasaki, Hiroaki Akasaka, Yusuke Demizu, Sachiko Inubushi, Tianyuan Wang, Takumi Fukumoto. *INTECH*, 2016, 315(205-214). DOI: 10.5772/61787.

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐々木 良平 (SASAKI, Ryohei)
神戸大学・医学部附属病院・特命教授
研究者番号: 3 0 3 4 6 2 6 7

(2)研究分担者

1. 福本 巧 (FUKUMOTO, Takumi)
神戸大学・医学(系)研究科(研究院)
・准教授
研究者番号: 7 0 4 3 3 2 3 3
2. 江島 泰生 (EJIMA, Yasuo)
神戸大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 7 0 4 2 3 2 3 3
3. 西村 英輝 (NISHIMURA, Hideki)
神戸大学・医学(系)研究科(研究院)
・准教授
研究者番号: 8 0 4 4 4 6 1 0
4. 吉田 賢史 (YOSHIDA, Kenji)
神戸大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 8 0 3 5 1 9 0 6
5. 宮脇 大輔 (MIYAWAKI, Daisuke)
神戸大学・医学(系)研究科(研究院)
助教
研究者番号: 3 0 5 4 6 5 0 2
6. 上園 玄 (UEZONO, Haruka)
神戸大学・医学(系)研究科(研究院)
・研究員
研究者番号: 6 0 5 4 6 4 8 0
7. 赤坂 浩亮 (AKASAKA, Hiroaki)
神戸大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 2 0 7 0 7 1 6 1
8. 椋本 成俊 (MUKUMOTO, Naritoshi)
神戸大学・医学部附属病院・その他
研究者番号: 7 0 8 3 4 2 7 8