

令和元年6月20日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09411

研究課題名(和文) 早期消化管癌における低侵襲治療の安全性および確実性の向上を目指した注入術の開発

研究課題名(英文) Development of a safe and ideal injection in endoscopic resection procedure for early stage gastrointestinal cancer

研究代表者

浦岡 俊夫 (Uraoka, Toshio)

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80448216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：内視鏡的切除時の粘膜下層への“開発中の体温でゲル化する生体注入用コラーゲンソルを用いた注入術”の出血予防・潰瘍治癒効果を実証し、今後の実用化に繋げることを目的に研究を行った。机上実験を繰り返し、注入用コラーゲンソルの条件が決定した。生体ブタの胃を用いた急性実験にて粘膜下局注剤としての粘膜下膨隆維持性と出血抑制効果を段階的に実証し、病理組織学的評価も行い、また、慢性実験にて局注後の状態の推移を内視鏡的・病理組織学的に評価した。結果として、至適に条件設定されたコラーゲンソルを用いた内視鏡治療は安全性と有効性が示された。結果の一部は、国際学会と論文発表を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期消化管癌の内視鏡的切除時に生じ得る偶発症を抜本的に解決する策として、体温でゲル化する生体注入用コラーゲンソルを開発するプロジェクトの一段階である。本研究成果は、臨床応用に向けて重要な意味がある。本コラーゲンソルが将来臨床応用がなされれば、プロジェクトの上記目的が達成され、早期消化管癌の低侵襲治療である内視鏡的切除が、国内はもとより、国外でもより安全に実施可能となる。以上から、本研究成果の学術的意義や社会的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of our study was to develop and evaluate the injectable collagen sol as a submucosal injection agent for endoscopic resection. We clarified the suitable condition of collagen sol using in vitro. After that, we investigated a maintainability of fluid cushion and efficacy of hemostasis of the collagen sol in the acute study using live pigs. A survival study also was performed to clarify a condition of the collagen sol after injecting. As results of above studies, we demonstrated that the safety and efficacy of the collagen sol. We had presented this topic at the international congress and published as an English paper.

研究分野：消化器内科、消化器内視鏡

キーワード：消化器内視鏡治療 偶発症 コラーゲングル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

早期の消化管腫瘍は、内視鏡的摘除術が適応されてきているが、従来、外科的切除が必要であった大型の消化管病変に対しても内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD; endoscopic submucosal dissection) により切除可能になった。ESD は早期消化管癌の低侵襲治療として位置付けされるようになったが、種々の偶発症が一定の頻度で起こり、時に重篤化する。ESD において、生理食塩水等の局注による粘膜下膨隆が過程の一つにあるが、その減衰は速く、その現象は腸管穿孔を誘発する。また、ESD に関連する偶発症として、術後潰瘍部からの出血 (後出血) は、出血性ショックを引き起こすなど重篤なものである。以上の偶発症への対策が試みられているものの、腸管穿孔を予防し、ESD 後潰瘍修復を促進する薬剤や手法は確立していない。

我々は、先行する研究にて画期的な体温でゲル化する生体注入用コラーゲンを開発し、生体注入用コラーゲンの工学的知見を蓄積してきた。

本研究は、粘膜下層への局注後に粘膜下層と一体化するコラーゲンを粘膜下膨隆形成剤、止血剤および潰瘍治癒の足場として機能させ、内視鏡的摘除術の偶発症の抜本的解決を試みる。

### 2. 研究の目的

早期消化管癌に対する ESD をはじめとする内視鏡的摘除術で生じる偶発症を抜本的に解決する策として、粘膜下層への“コラーゲンゲル注入術”の出血予防・潰瘍治癒効果を実証し、その作用機序を解明すること。

我々は、過去にコラーゲン類似の合成ペプチドが術後出血の予防効果と治癒促進効果を示すことを明らかにしており、本研究では、その成果を更に発展させ、“コラーゲンゲル注入術”を粘膜下局注剤として用い、ESD における術中および術後の出血・穿孔という偶発症の抜本的解決法を創出することを目的としている。

### 3. 研究の方法

以下の方法をステップアップ形式で進めていく。

ex vivo による注入用コラーゲンゲルの条件決定 ゲル密度(強度)およびゲル化速度を変化させ、粘膜下層と一体化してゲル化する条件として計 4 条件を決定する。

非臨床試験(急性実験): (1) 局注剤としての評価: 上記実験により決定した 4 条件のコラーゲンについて、生体ブタの胃と大腸を用いた粘膜下膨隆維持性の評価を行う。(2) 出血抑制評価: 引き続き仮想病変に対する ESD を行い、術中の膨隆安定性と出血抑制効果を実証する。出血予防効果に優れ、潰瘍部の血管網をゲルにより物理的に被覆していた 1 条件を選定する。

非臨床試験(慢性実験: 21 日まで): 前年度に決定した 1 条件のコラーゲンゲルを用い、1 年目と同様の仮想 ESD を行い、翌日、7 日、および 28 日後に経過を内視鏡的に観察・画像データを取得し、28 最終日に安楽死後に胃と大腸を摘出する。潰瘍部の状態を肉眼的・病理組織学的・免疫組織化学的に明らかにする。

非臨床試験(慢性実験: 2 カ月まで): 上記の非臨床試験と同様の実験を行い、肉眼的に潰瘍の閉鎖を認める 2 カ月後の胃を摘出し、注入したコラーゲンゲルの残留を病理組織学的に明らかにする。更に、3 年目では、2 年目までに実施した非臨床試験の比較および統計解析に用いる 補足実験を必要に応じて追加する。

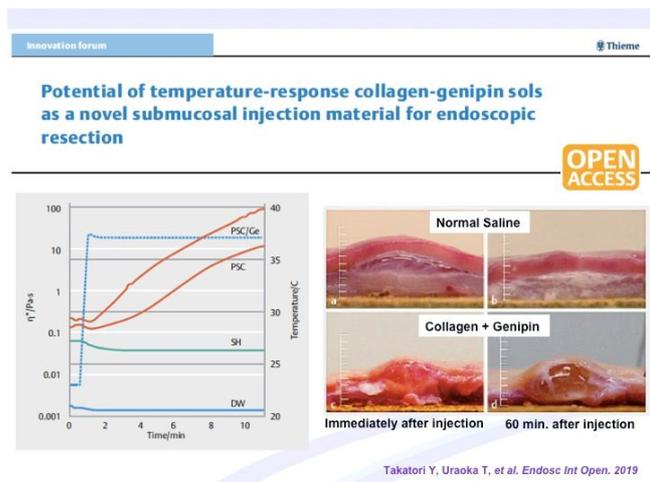
### 4. 研究成果

内視鏡的摘除術実施時の粘膜下層への“開発中の体温でゲル化する生体注入用コラーゲンソルを用いた注入術”の出血予防・潰瘍治癒効果を実証し、今後の実用化に繋げることを目的に研究を研究計画通り継続した。

机上実験を繰り返し、注入用コラーゲンソルの条件が決定した。生体ブタの胃を用いた急性実験にて粘膜下局注剤としての粘膜下膨隆維持性と出血抑制効果を段階的に実証し、病理組織学的評価も行い、また、慢性実験にて局注後の状態の推移を内視鏡的・病理組織学的に評価した。

結果として、至適に条件設定されたコラーゲンソルが明らかとなり、それを用いた内視鏡治療は安全性と有効性が示された。粘膜下膨隆形成および ESD 後潰瘍修復を促進する創薬に結びつける可能性が示された。これら結果の一部は、国内および国際学会と論文発表を行っている。さらに得られた data を論文下していく予定である。

事業化を最終目標とする今後の展開としては、国内医療機器メーカーへライセンスし、新医療機器としての認可を経て上市されることをイメージしている。コラーゲンソルのさらなる科学的データを蓄積し続ける。並行して薬事戦略相談を受け、臨床



POC を取得し、医療機器としての臨床試験へと展開する。同時に、本展開を進める上で必要なコンソーシアムも随時形成していく。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Takatori Y, Uraoka T, Narita T, Yunoki S, Yahagi N. Potential of temperature-response collagen-genipin sols as a novel submucosal injection material for endoscopic resection. Endoscopy International Open 2019;7:E561~E567 (査読あり)

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Takatori Y, Uraoka T, Narita T, Yunoki S, Hosoda Y, Yahagi N. SAFETY AND USABILITY OF TEMPERATURE-RESPONSE COLLAGEN-GENIPIN SOLS AS A NOVEL SUBMUCOSAL INJECTION MATERIAL FOR ENDOSCOPIC RESECTION. Digestive Disease Week 2018, 米国

2. 高取祐作, 浦岡俊夫, 矢作直久, 柚木俊二, 成田武文. 胃 ESD における穿孔閉鎖を目的とした新規加温硬化性コラーゲンソルの可能性. 第 96 回日本消化器内視鏡学会総会 2018

3. 高取祐作, 浦岡俊夫, 成田武文, 柚木俊二, 細田泰雄, 矢作直久. EMR/ESD における粘膜下局注剤としての加温硬化性コラーゲンソルの安全性と有用性の検討. 第 95 回日本消化器内視鏡学会総会 2018

4. 高取祐作, 浦岡俊夫, 成田武文, 柚木俊二, 矢作直久. 内視鏡治療における粘膜下局注剤としての加温硬化性コラーゲン・ソルの可能性. 第 94 回日本消化器内視鏡学会総会 2017

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：粘膜下局注用コラーゲンソル

発明者：浦岡俊夫、柚木俊二、大藪淑美、成田武文、矢作直久

権利者：地方独立行政法人東京都立産業技術研究センター，学校法人慶應義塾，独立行政法人国立病院機構

番号：特願 2016-224258，特開 2018-080136

出願年：2016 年

国内外の別：国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特になし

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：柚木 俊二

ローマ字氏名： Yunoki Shunji

所属研究機関名：地方独立行政法人東京都立産業技術研究センター

部局名：開発本部開発第二部バイオ応用技術グループ

職名：主任研究員

研究者番号(8桁): 2 0 3 9 9 3 9 8

研究分担者氏名：成田 武文

ローマ字氏名： Narita Takefumi

所属研究機関名：地方独立行政法人東京都立産業技術研究センター

部局名：開発本部開発第二部バイオ応用技術グループ

職名：研究員

研究者番号(8桁): 2 0 6 4 0 0 5 6

研究分担者氏名：矢作 直久

ローマ字氏名： Yahagi Naohisa

所属研究機関名：慶應義塾大学

部局名：医学部(信濃町)

職名：教授

研究者番号(8桁): 9 0 2 9 2 9 3 7

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。