

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08586

研究課題名(和文) 消化器癌腹膜播種に対するゼラチンを用いた徐放化製剤による腹腔内化学療法の確立

研究課題名(英文) Cisplatin conjugated gelatin hydrogel in a sustained release formulation for intraabdominal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis

研究代表者

角田 茂 (Tsunoda, Shigeru)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：60597300

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では癌性腹膜炎に対する腹腔内化学療法の実現のため、ゼラチン微粒子のシスプラチン徐放化製剤(gelatin microspheres incorporating CDDP: GM-CDDP)の最適化、すなわち、従来生成過程に使用していたアセトンを使用せず、かつ初期バースト現象を2%以下に大幅に抑制した新たな製剤(gelatin hydrogel granules with incorporated cisplatin; GHG-CDDP)を開発した。本製剤を用いて、ヒト胃癌細胞株を用いた腹膜播種モデルによる治療効果と徐放化による全身性の副作用(体重減少や腎毒性など)の軽減を確認している。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have reformed our previous cisplatin sustained-release formula (gelatin microspheres incorporating CDDP: GM-CDDP) and we have developed novel formulation (gelatin hydrogel granules with incorporated cisplatin; GHG-CDDP) without using organic sorbent and which accomplished complete sustained release with only <2% initial burst. By intraperitoneal injection, good therapeutic effect was achieved with less systemic adverse effect such as body weight loss or renal toxicity in murine peritoneal carcinomatosis model.

研究分野：消化器悪性腫瘍

キーワード：腹腔内化学療法 徐放化 胃癌 癌性腹膜炎

1. 研究開始当初の背景

進行消化器悪性腫瘍における、腹膜播種・癌性腹膜炎は比較的頻度が高い病態で、その予後が不良であるばかりでなく、消化管の通過障害や腹水貯留に伴う腹部膨満など種々の症状を引き起こし、患者の生活の質を著しく低下させる。

腹膜播種に対する治療法として、全身化学療法、腹腔内化学療法、Cytoreductive surgery (減量手術)などの治療が試みられているが、卵巣癌など一部の癌腫を除いて、十分な有効性を示された治療法は確立されていないのが現状である。

腹膜播種を伴う消化器癌に対する治療は、現時点では全身化学療法が標準治療となっているものの、血液腹膜関門の存在のため全身投与された薬剤の腹膜への組織移行は不十分であり、満足のいく治療効果を得られていない。治療成績向上のためには薬剤投与量の増量が不可欠であるが、腹膜播種を有する患者は既にパフォーマンスステータスの低下がみられることが多く、有害事象の増加が必発な全身投与量の増量には限界がある。また、一部の癌腫ではCytoreductive surgeryも普及しつつあるが、広範な腹膜切除を伴い高侵襲であることは否めない。

そのため、腹膜播種への有効性を高めながら、かつ全身の副作用を軽減する方法として、抗腫瘍薬の腹腔内投与による腹腔内化学療法が試みられている。本法は比較的低侵襲に、かつ薬剤を直接腫瘍に暴露できるため、全身投与に比し少ない投与量での治療が可能である。これまでシスプラチン(CDDP)、アドリアマイシン(ADM)など様々な抗癌剤の腹腔内投与が行われてきたが、これら薬剤は水溶性で、投与後早期より腹膜から吸収され血中へ移行するため、抗腫瘍効果を期待できる腹腔内薬物濃度の維持が困難であった。そのため、唯一卵巣癌においてCDDPと脂溶性薬剤であるパクリタキセルによる腹腔内化学療法の有用性が第三相試験で示されているものの、消化器癌における無作為比較試験のエビデンスはないのが現状である。

そこで我々は、ドラッグデリバリーシステムに着目し、単に薬剤をそのまま腹腔内に投与するのではなく、生体吸収性材料であるゼラチンを担体に薬剤を含浸し、徐放化することで、より長く腹腔内に抗癌剤を滞留させ、腹膜播種巣に有効な濃度・量の抗癌剤を曝露させるシステムを開発した。

先行研究にて化学架橋したゼラチン微粒子のCDDP徐放化剤(gelatin microspheres incorporating CDDP: GM-CDDP)を実験動物に投与し、その腎機能障害や体重減少の改善効果を確認し、着目してきた(平成24~26年度 基盤研究C 課題番号:24591941 胃癌腹膜播種性転移に対するドラッグデリバリーシステムの開発 研究代表者:小濱和貴)。

2. 研究の目的

本研究は、ゼラチン誘導帯を用いた薬剤徐放によるドラッグデリバリーシステムに着目し、すでに報告してきたCDDP徐放化剤の剤形の改良・最適化とヒト胃癌腹膜播種モデルにおける抗腫瘍効果、副作用軽減効果の詳細な評価などを行い、難治性である消化器悪性腫瘍における腹膜播種に対する腹腔内化学療法の臨床応用へむけた、より実践的な検討を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

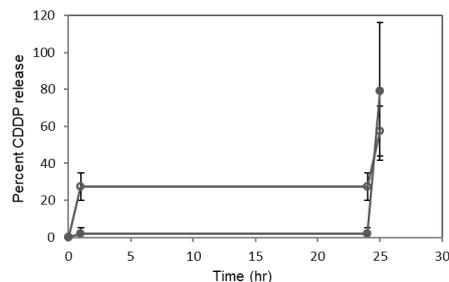
改良化したCDDP徐放化剤であるGHG-CDDPを作成し、特性評価として分解性試験(In vitro, In vivo)、シスプラチン放出試験を施行。更にヒト胃癌細胞株(MKN45-Luc)による腹膜播種モデルマウスへGel-CDDP 2.5mg/kg(CDDP換算)あるいはCDDP 2.5mg/kgを隔週で腹腔内投与し、IVISを用いて抗腫瘍効果を評価し、全生存期間および有害事象を検討した。

4. 研究成果

(1) GHG-CDDPの溶解曲線

従来生成時に使用していた有機溶媒であるアセトンを使用しない製法により、GHG-CDDPを作成した。

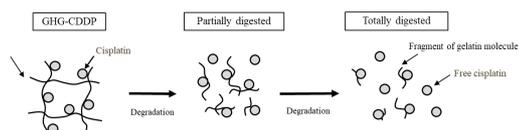
分解性試験では、従来の薬剤( )では、投与直後のCDDPの20-30%が溶液中に放出される初期バースト現象がみられていたが、今回開発したGHG-CDDP( )においては、初期バーストが2%まで抑制された。コラゲナーゼ非存在下ではその後薬剤からのCDDP放出はなく、コラゲナーゼ添加によりゼラチンの溶解に伴い、CDDPが溶液中に放出された。

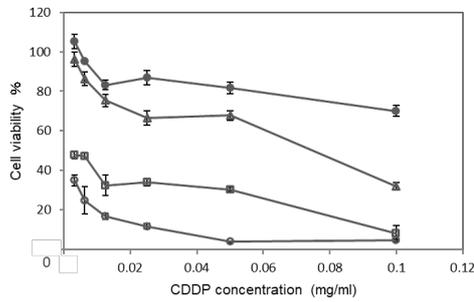


(2) GHG-CDDPの分解度による細胞障害の検討

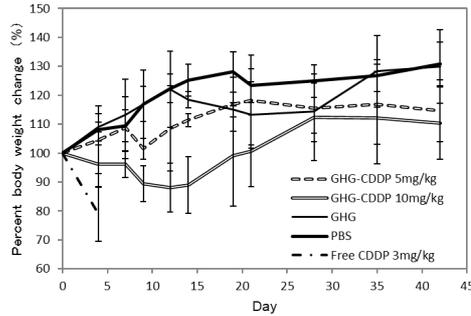
ヒト胃癌細胞株MKN45-Lucに対してGHG-CDDPは分解度に応じた細胞障害性を発揮した

( ) Free CDDP, ( ) Partially digested GHG-CDDP, ( ) Totally digested GHG-CDDP, and ( ) GHG-CDDP.

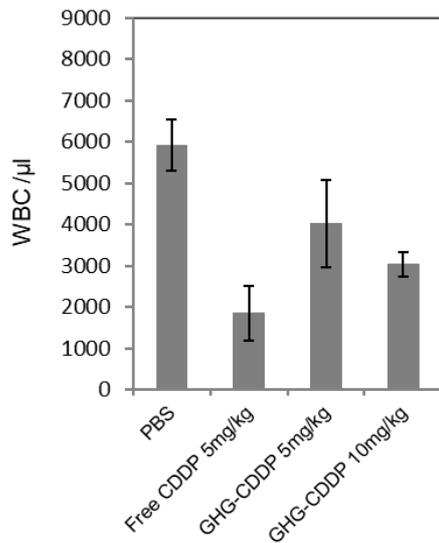




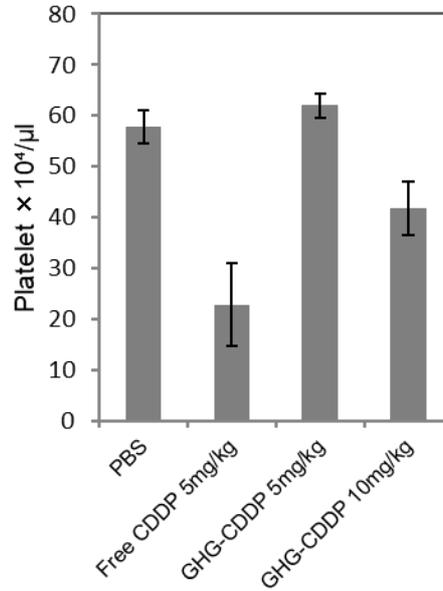
(3) 健常マウスにおける毒性試験



Free-CDDP5mg/kg の投与でもマウスは高度の体重減少をきたし毒性による死亡が認められたが、GHG-CDDP は5mg/kg、10mg/kg の投与でも忍容性が認められた。

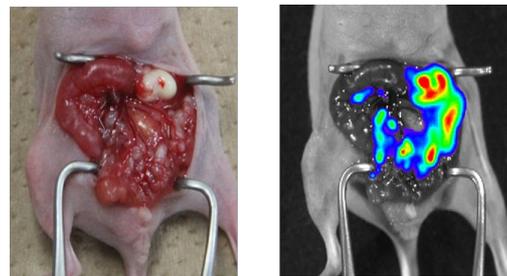


さらに、白血球減少や血小板減少といった骨髄抑制も有意に減少した。

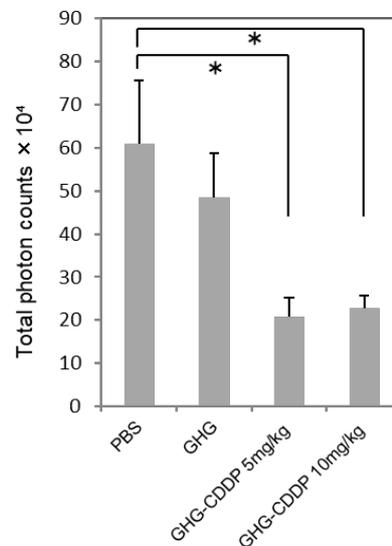


(4) マウス腹膜播種モデルにおける検討

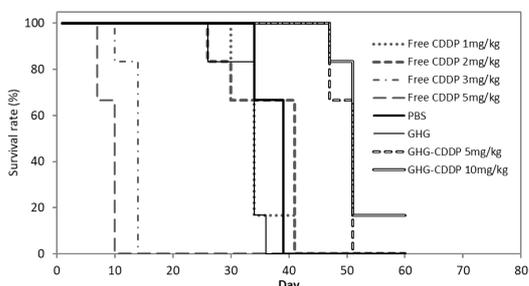
MKN45-Luc を用いて胃癌腹膜播種モデルを作成し、GHG-CDDP の抗腫瘍効果を検討した。



腫瘍細胞を播種後 21 日目における IVIS を用いた検討では、有意に腫瘍量の減少が認められた。



さらに、GHG-CDDP 治療によりな生存期間の延長が認めら、有用性が示唆された。



#### 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 件)  
英文誌に投稿中

〔学会発表〕(計 3 件)

第 117 回日本外科学会定期学術集会  
(平成 29 年 4 月 27 日-29 日、横浜)

山下幸大、角田茂、村上隆英、鈴木貴久、田畑泰彦、久森重夫、小濱和貴、坂井義治  
シスプラチン結合ゼラチンハイドロゲルの腹腔内投与による腹膜播種治療効果の検討

第 33 回日本 DDS 学会学術集会

(平成 29 年 7 月 6 日-7 日、京都)

腹膜播種に対するシスプラチン結合ゼラチンハイドロゲル腹腔内化学療法 of 検討  
山下幸大、角田茂、田畑泰彦、坂井義治

The 14th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems, Maui, USA, December 14-18, 2017.

Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases using complete sustained release formula of cisplatin.  
Kota Yamashita, Shigeru Tsunoda, Yoshiharu Sakai, Yasuhiko Tabata

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

角田 茂 (TSUNODA, Shigeru)  
京都大学 医学研究科 講師  
研究者番号：60597300

##### (2) 研究分担者

坂井 義治 (SAKAI, Yoshiharu)  
京都大学 医学研究科 教授  
研究者番号：60273455

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

##### (4) 研究協力者

( )