

令和元年6月6日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05391

研究課題名(和文)次世代・圧縮型スパーサーを用いた超低侵襲・空間可変放射線治療の開発

研究課題名(英文)Next-generation bioabsorbable spacer for minimum invasive radiotherapy

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) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々は生体適合性材料を用いた不織布型・吸収性スパーサーを実験動物に対して用いた生物学的安全性の検証と、臨床治験を実施した。PGAスパーサーの安全性評価では体重変化や摂食障害は認めないが、剖検ではスパーサーと腸管との軽度癒着が確認されているが、セプラフィルム等の癒着防止剤が有効であることを発見した。スパーサーの消褪速度や癒着に関しては、前臨床試験で大型動物を用いた長期安全性試験を実施した。PGAスパーサーでは、大型動物内でもスパーサーが小動物と同様の速度で少しずつ消滅し、臨床使用に適するデータを得た。吸収性スパーサーを用いた第一相臨床試験の実施し、安全性と有効性を確認出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が開発した吸収性のPGAスパーサーを用いた新規粒子線治療は、これまで根治的治療が困難であった腫瘍と正常臓器が近接する症例において新たな治療戦略と成り得ることを前臨床の動物試験と第1相臨床試験によって証明できた。またPGAスパーサーの唯一の問題点とも言える癒着に関してもその対象方法を解明できた。今後は本治療法が広く適用され、難治癌に対する有用な治療選択肢になることが期待される。本邦発の新たな医療機器の有用性と安全性が確認され証明できた結果からも、本研究課題とその成果が社会的意義が高い研究を裏付ける結果である。

研究成果の概要(英文)：We have developed a novel bioabsorbable polyglycolic acid (PGA) spacer. This is a promising method designed to allow for increased tumor dose while limiting exposure to adjacent organs without remaining a foreign body after the treatment. In the preclinical animal study, biological safety was evaluated, resulting that no weight loss or appetite loss was observed. There were minimum adhesion, and a Seprafilm helped to decrease those adhesions. With long term observation in animals, the PGA spacer was slowly decreased in size and seemed to be useful and safe for clinical application. Then, a first-in-human phase I clinical study using the PGA spacer aimed to evaluate the safety and efficacy of SMPT in patients with unresectable malignant tumor located adjacent to normal organs.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：Particle therapy Spacer Cancer

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

1. 研究開始当初の背景

我々は、生体適合性材料である吸収性手術糸を不織布加工した体内吸収性スパーサーを独自開発し、国内特許から海外特許へと発展し、それらの周辺特許も取得している。(特願 2009-254145「電離放射線治療用スパーサー」、US 8,580,312 B2: RADIATION THERAPY AGENT、特願 2013-266214「放射線治療用スパーサー」)。更にポリグルコール酸(PGA)不織布スパーサーに関しては、GLP 準拠での安全性の確認を終了しており、オールジャパン体制で研究開発グループを組織し、現在、世界初となる臨床治験を実施中である。現在、前立腺癌にのみ使用可能なジェル型のスパーサーは存在するが、上腹部や大きなスペースにも適合できる不織布スパーサーは世界的にも最先端で、米国、欧州、中国、韓国への海外移行手続きを完了している。

粒子線治療装置に関してはこれまで本邦が優位であった粒子線治療に関しても猛烈な海外の追従を浴している。小型化は国内海外メーカーとも技術開発を完結しており昨今ではブレイクスルーとなる新規医療機器開発は稀有である。本申請課題の空間可変放射線治療は粒子線のみならず、定位放射線治療においても展開できる新たな治療方法である。

神戸大と兵庫県立粒子線医療センターでは局所進行膵臓がん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%とこれまでの放射線化学療法の RCT を大きく改善する驚異的な治療成績を報告した。膵臓がんの陽子線治療の治療実績は 200 例を超え、放射線医学研究所での炭素イオン線治療は 300 例が報告されているが近接する消化管障害も散見される。膵臓がんは粒子線治療、重粒子線治療により、根治しうる疾患と考えられつつあるが、今後はいかに低侵襲に行うかが課題である。一方で、我々は根治治療不可能な肝臓がんに対して、2006 年 9 月からスパーサーとして主に市販の生体適合材料であるゴアテックスシートを用い、他療法では治療困難な腹部悪性腫瘍を対象に、第 1 治療としてスパーサー手術を施行し、照射野の腸管を排除した後に第 2 治療に粒子線照射を行なう 2 段階治療を開始した。症例集積に伴い、硬く組織親和性のないゴアテックスシートを膵周囲や肝門部のような複雑な部位にスパーサーとして留置することは困難、また非吸収性物質の腹腔内長期留置の問題点やゴアテックスシートの変性の問題が課題となった。

2. 研究の目的

今回の申請では腹腔鏡で挿入と留置が可能であり、腹腔内で展開した際に十分な弾性を有し、腫瘍と近接臓器の空間の確保が可能な圧縮型・吸収性スパーサーの開発である。スパーサーの材料や加工法を検討し、最適な仕様を検討し、動物実験にて有効性と安全性を確認し、PGA スパーサーを用いた第一相臨床試験を実施する。

3. 研究の方法

生体適合性材料を用いた圧縮型・吸収性スパーサーに関して試作を進め、物理実験、動物実験によって性能を改良し仕様を決定する。吸収性スパーサーの材料は実際に手術に使用する縫合糸を使用するので生体に有害ではないことは確認されているが、不織布加工では大量の材料を使用することになるので、以下の順で物理的特性の確認と動物実験による安全性と有効性の確認をした上で臨床試験を実施し、薬事承認を得て臨床試験を実施する。以下の 4 項目を中心とした研究計画を実施する。

1. 圧縮型・吸収性スパーサーの試作と構成する生体適合性材料に関する検討
2. 同・スパーサーの粒子線治療、X 線治療における物理的特性の確認

3. 同・スパーサーを用いた小動物（ラット）実験による生物的安全性と吸収速度の確認
4. 同・スパーサーを用いたブタ、カニクイザル等の大型動物を用いた長期安全性試験：本治療法の臨床試験 Phase I study の実施

4. 研究成果

我々は世界初となる生体適合性材料を用いた不織布型・吸収性スパーサーを独自開発し、腹部悪性腫瘍に対する体内空間可変粒子線治療を提案し、小型・大型動物を用いた生物学的安全性の検証と、臨床治験を実施した。圧縮型・吸収性スパーサーに関して試作を進め、物理実験、動物実験によって性能を改良し仕様を決定した。その後スパーサーを用いた小動物（ラット）実験による生物的安全性と吸収速度の確認をした。6週齢のWislerラットの腹腔の左右に、従来のPGAスパーサーと本申請で開発した圧縮型ダブルラッセル編みPLAスパーサーを同時に挿入し、動物用CTで厚みの変化を継続的に測定した所、密度に依存して吸収速度がやや異なることを発見し、仕様を0.2g/mlに決定した。腸管とスパーサーの癒着の程度と原因を検討した。従来のPGAスパーサーの安全性評価では体重変化や摂食障害は認めないが、剖検ではスパーサーと腸管との軽度癒着が確認されている。肉眼的癒着スコアを用い、継続的变化を検討した所、セプラフィルム等の癒着防止剤が極めて有効であることを発見した。スパーサーの消褪速度や癒着に関しては、接触加減や荷重の関与を考慮するため、前臨床試験としてブタ、カニクイザル等の大型動物を用いた長期安全性試験を実施した。PGAスパーサーでは、これらの大型動物内でもスパーサーが小動物と同様の速度で少しずつ消褪し、臨床使用に適するデータを得た。圧縮型・ダブルラッセル編みスパーサーも、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）、及び安全性を評価できた。吸収性スパーサーを用いた臨床治験Phase I studyの実施し、安全性と有効性を確認出来た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計8件)

1. Ryohei Sasaki, Yusuke Demizu, Tomohiro Yamashita, Shohei Komatsu, Hiroaki Akasaka, Daisuke Miyawaki, Kenji Yoshida, Tianyuan Wang, Tomoaki Okimoto, and Takumi Fukumoto, First-in-human phase I study of a non-woven fabric bioabsorbable spacer for particle therapy: Space-making particle therapy (SMPT), *Advanced in Radiation Oncology*, 2019 in press
2. Shohei Komatsu, Komatsu, Kazuki Terashima, Yoshiro Matsuo, Masaki Suga, Dongha Lee, Kentaro Tai, Masahiro Kido, Hirochika Toyama, Yusuke Demizu, Tomoaki Okimoto, Ryohei Sasaki and Takumi Fukumoto, Novel approach combining spacer placement surgery and subsequent particle radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma, *Journal of Surgical Oncology*, 2019 in press
3. Aibe N, Demizu Y, Sulaiman NS, Matsuo Y, Mima M, Nagano F, Terashima K, Tokumaru S, Hayakawa T, Suga M, Daimon T, Suzuki G, Hideya Y, Yamada K, Sasaki R, Fuwa N, Okimoto T. Outcomes of Patients With Primary Sacral Chordoma Treated With Definitive Proton Beam Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Mar 15;100(4):972-979. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.263.
4. Komatsu S, Kido M, Asari S, Toyama H, Ajiki T, Demizu Y, Terashima K, Okimoto T, Sasaki R, Fukumoto T. Particle radiotherapy, a novel external radiation therapy,

versus liver resection for hepatocellular carcinoma accompanied with inferior vena cava tumor thrombus: A matched-pair analysis. *Surgery*. 2017 Dec;162(6):1241-1249. doi: 10.1016/j.surg.2017.08.006.

5. Demizu Y, Jin D, Sulaiman NS, Nagano F, Terashima K, Tokumaru S, Akagi T, Fujii O, Daimon T, Sasaki R, Fuwa N, Okimoto T. Particle Therapy Using Protons or Carbon Ions for Unresectable or Incompletely Resected Bone and Soft Tissue Sarcomas of the Pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jun 1;98(2):367-374. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.030.
6. Sasaki R, Tianyuan Wang, Hiroaki Akasaka, Sachiko Inubushi, Kenji Yoshida, Shohei Komatsu, Yusuke Demizu, Takumi Fukumoto. The current status of space modulated radiotherapy. *Internal Medicine Review 2016 Volume 2 (Issue 9)*,
7. 佐々木良平、出水祐介、岩田宏満、亀井美智、文野誠久、赤坂浩亮、王天延、妹尾悟史、犬伏祥子、宮脇大輔、吉田賢史、小松昇平、福本巧、小児がんに対する吸収性スペーサー留置を併用した粒子線治療(総説)、*日本小児血液・がん学会誌*: 56-2号、in press、受付日: 2019年4月17日、受理日: 2019年4月17日
8. 佐々木 良平、長田 雅昭、医学における放射線治療の現況、*Japanese journal of veterinary clinical oncology*, 2017; 23:61-66

〔学会発表〕(計 11 件)

1. Yusuke Demizu, Takumi Fukumoto, and Ryohei Sasaki. Surgical spacer placement for organ preservation in particle radiotherapy, IPSO ANNUAL CONGRESS, 2018.11.16-18, Kyoto Japan
2. Ryohei Sasaki, Hiroaki Akasaka, Tianyuan Wang, Yusuke Demizu, Takumi Fukumoto 吸収性スペーサーの開発による体内空間可変治療: Space-modulated Particle therapy (SMPT)の開発, 第 21 回 菅原・大西記念 癌治療増感シンポジウム, 2019.2.3 奈良
3. 佐々木 良平, 岩田 宏満, 亀井 美智, 出水 祐介, 文野 誠久, 中尾 朋平, 淡河 恵津世, 王 天縁, 妹尾 悟史, 犬伏 祥子, 放射線治療:QOLを考慮した局所治療 小児がんに対する吸収性スペーサーの開発, 第 60 回日本小児血液がん学会 2018.11.14-16, 京都
4. 小松 昇平, 木戸 正浩, 田中 基文, 外山 博近, 上野 公彦, 味木 徹夫, 出水 祐介, 沖本 智昭, 佐々木 良平, 福本 巧, 腹部悪性腫瘍に対する粒子線治療適応拡大を可能とする新規素材吸収性スペーサーの開発と臨床応用, 第 73 回日本消化器外科学会総会, 2018.7.11-13, 鹿児島
5. Shohei Komatsu, Masahiro Kido, Motofumi Tanaka, Hirochika Toyama, Kimihiko Ueno, Tetsuo Ajiki, Yusuke Demizu, Motoaki Okimoto, Ryohei Sasaki, Takumi Fukumoto, 粒子線治療適応拡大を可能とするスペーサー手術の現状と展望, 第 118 回日本外科学会, 2018.4.5-7, 京都,
6. KAMEI Michi, IWATA Hiromitsu, MASUMOTO Kouji, NAKAO Tomohei, SHINKAI Toko, FUKUSHIMA Takashi, SAKURAI Hideyuki, TAKAGI Daisuke, FUMINO Shigehisa, DEMIZU Yusuke, ISHIDA Yuji, TAJIRI Tatsuro, OGO Etsuyo, SOEJIMA Toshinori, SASAKI Ryohei, 小児がんの粒子線治療における吸収性スペーサーの開発に向けて, 第 55 回日本小児外科学会, 2018.5.30-31, 新潟
7. KAMEI Michi, IWATA Hiromitsu, MASUMOTO Kouji, NAKAO Tomohei, SHINKAI Toko,

FUKUSHIMA Takashi, SAKURAI Hideyuki, TAKAGI Daisuke, FUMINO Shigehisa, DEMIZU Yusuke, ISHIDA Yuji, TAJIRI Tatsuro, OGO Etsuyo, SOEJIMA Toshinori, SASAKI Ryohei , Investigating a spacer system to avoid the late effect of particle therapy in pediatric patients with cancer, 12th St. Jude VIVA Forum, Paediatric Oncology, 2018.3.10-1, Singapore

8. 佐々木良平、福本巧、出水祐介、宮脇大輔、赤坂浩亮、犬伏祥子、王天延、妹尾悟史、体内空間可変粒子線治療 生体吸収性スパーサーの新規開発, 第1回日本サルコーマ治療研究学会学術集会, 2018.2.23-24, 東京
9. 佐々木良平, 新規生体吸収性合金を用いた高精度定位放射線治療用マーカーの開発, 関西広域連合研究成果起業化促進セミナー, 2018.2.21-22, 大阪
10. D Tsugawa, T Fukumoto, S Komatsu, N Aibe, Y Demizu, R Sasaki*, T Okimoto, 仙骨脊索腫に対する体内空間可変粒子線治療の長期成績, 第21回兵庫粒子線治療研究会, 2017/3/10, 神戸
11. Tianyuan Wang, Hiroaki Akasaka, Yasuo Ejima, Kenji Yoshida, Daisuke Miyawaki, Takeaki Ishihara, Sachiko Inubushi, Naritoshi Mukumoto, Takumi Fukumoto, Ryohei Sasaki, Next-stage Bioabsorbable Spacer in Particle Therapy, 日本放射線腫瘍学会 第29回学術大会, 2016.11, 京都

〔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. Sasaki R, Hiroaki Akasaka, Yusuke Demizu, Sachiko Inubushi, Tianyuan Wang, Takumi Fukumoto. INTECH, 2016, 324 page, 205-214 page DOI: 10.5772/61787

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 放射線治療用スパーサー

発明者: 佐々木 良平、福本 巧、犬伏 祥子、尾畑 勉、田上 佳孝、

権利者: 佐々木 良平、福本 巧、犬伏 祥子、尾畑 勉、田上 佳孝、

種類:

番号: 特願 2016-18028,

出願年: 2016/09/15

国内外の別: 国内

取得状況(計1件)

名称: 放射線治療用スパーサー

発明者: 佐々木 良平、福本 巧、犬伏 祥子、尾畑 勉、田上 佳孝、

権利者: 佐々木 良平、福本 巧、犬伏 祥子、尾畑 勉、田上 佳孝、

種類:

番号: 特開 2018-42855

取得年: 2018

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等: 特記事項無し

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 福本巧

ローマ字氏名: Takumi Fukumoto

所属研究機関名：神戸大学・医学研究科
部局名：肝・胆・膵外科
職名：教授
研究者番号（8桁）：70379402

研究分担者氏名：出水祐介
ローマ字氏名：Yusuke Demizu
所属研究機関名：神戸大学・医学研究科
部局名：放射線腫瘍科
職名：客員准教授
研究者番号（8桁）：50453496

研究分担者氏名：赤坂浩亮
ローマ字氏名：Hiroaki Akasaka
所属研究機関名：神戸大学・医学部附属病院
部局名：放射線腫瘍科
職名：特命助教
研究者番号（8桁）：20707161

研究分担者氏名：犬伏祥子
ローマ字氏名：Sachiko Inubushi
所属研究機関名：神戸大学・医学研究科
部局名：放射線腫瘍科
職名：特命助教
研究者番号（8桁）：60585959

研究分担者氏名：王天延
ローマ字氏名：Tianyuan Wang
所属研究機関名：神戸大学・医学部附属病院
部局名：放射線腫瘍科
職名：特命技術員
研究者番号（8桁）：90757288

(2)研究協力者

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。