

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15549

研究課題名（和文）高分子多糖類を使用した新規血管内塞栓材料の開発

研究課題名（英文）Development of novel liquid embolic materials using polysaccharides

研究代表者

宇賀 麻由（Mayu, UKA）

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：20580202

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、アルギン酸ナトリウムの液体塞栓物質としての有効性および安全性を検証した。まず、アルギン酸溶液の至適濃度、粘稠度、重合時間を検証し、豚血液内での動態を評価。続いて、反応させる2価陽イオンを調整、レオメーターを使用し生成ゲルの弾性率を測定し、至適条件を検証。動脈瘤モデルでの塞栓実験を繰り返し塩化バリウム・塩化カルシウムの混合液をアルギン酸溶液と反応させることで、至適ゲル強度を得られることを確認。豚腎動脈での塞栓実験を施行し、急性期の塞栓効果、安全性、組織所見を確認した。上記、特許申請行ない、共同開発企業を探索中である。第49回IVR学会総会で報告。論文は執筆中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床現場では出血部位までカテーテル挿入が困難な場合や広い範囲を鑄型状に塞栓する必要がある場合、液体塞栓物質が必要となる場面も多い。液体塞栓物質として、腹部領域で使用されるものにはn-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA)、エタノールがあるが、これら2者は強力な塞栓効果を呈する反面、コントロールが難しく手技には熟練を要する。本研究ではより安全な液体塞栓物質として、アルギン酸ナトリウムを使用することを検討した。アルギン酸ゲルの、液体から固形に変化する性質は塞栓物質として非常に理想的であり、カテーテルから注入、血管内でゲル化、塞栓が可能であり非常に有用と思われる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the efficacy and safety of sodium alginate as a liquid embolic material. First, the optimum concentration, viscosity, and polymerization time of the alginate solution were examined, and the kinetics in pig blood were evaluated. Then, the optimal conditions were verified by adjusting the divalent cation to be reacted and measuring the viscoelasticity of alginate gel using a rheometer. After repeated embolization experiments in vitro aneurysm model, it was confirmed that the optimal gel strength could be obtained by reacting a mixture of barium chloride and calcium chloride with alginate solution. Embolization experiments were conducted on porcine renal arteries, and the acute embolization effect, safety, and histological findings were confirmed. We have applied for a patent for this technology. We have reported at the 49th Annual Meeting of The Japanese Society of Interventional Radiology.

研究分野：IVR

キーワード：アルギン酸 液体塞栓物質 バリウム 永久塞栓物質 高分子多糖類

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

血管内塞栓材料は、動脈瘤や血管奇形の塞栓、止血、腫瘍内血流低下等のため血管内に注入して使用される医療材料である。その形状から固形・液体塞栓物質に分類される。固形塞栓物質としてはコイル、バスキュラープラグ、ゼラチンスポンジなどがある。また、液体塞栓物質としては、腹部領域で使用されるものにはNBCA(ヒストアクリル®)、エタノールがある。これら2者はいずれも未承認ではあるものの、他に代替材料がなく一般的に使用されているものである。現在、腹部で使用されている液体塞栓物質にはNBCA(ヒストアクリル®)、エタノールがあるが、その塞栓機序、即効性のため逆流や溢流、カテーテル固着など、使用に際しては熟練を要し危険も伴う。時に重大な合併症を引き起こすこともある。

一方で、実臨床では出血部位までカテーテル挿入が困難な場合や広い範囲を鑄型状に塞栓する必要がある場合、液体塞栓物質を使用することも多く、より安全に使用できる材料の開発が望まれている。今回天然物質であるアルギン酸のゲル化を利用し液体塞栓物質として使用することを検討した。

アルギン酸ナトリウム ( $\text{NaC}_6\text{H}_7\text{O}_6$ )<sub>n</sub> は、主に褐藻に含まれる高分子多糖類である。吸湿性があり、水溶液に酸を加えるとアルギン酸がゼリー状の沈殿として析出する。また、カルシウムイオンとの架橋によりゲル化(図1)し、その濃度や温度により粘稠度が変化するという特性がある。生体適合性がよく、食材(人工イクラ)や細胞のカプセル化、創傷被覆材、増粘剤、ゲル化剤など用途の多い材料である。また、原材料が安価であるため医療経済的にも社会的な貢献度が高いと期待される。

また、アルギン酸は生体への毒性が認められておらず、生体親和性が高い物質である。加えて、ヒト体内には分解酵素が見つかっていないので代謝されないと考えられる。これらの特性を活かし生体に害のない永久塞栓物質として使用することが可能であると考える。塞栓機序からは一時止血のみならず、動脈瘤や血管奇形塞栓など多疾患への使用が期待できる。

使用方法としては、アルギン酸ナトリウム塩(水溶性)をカルシウムイオン、鉄イオン等の適当な多価金属イオンを含む溶液に接触させ、不溶性アルギン酸塩ゲルの状態で塞栓する。

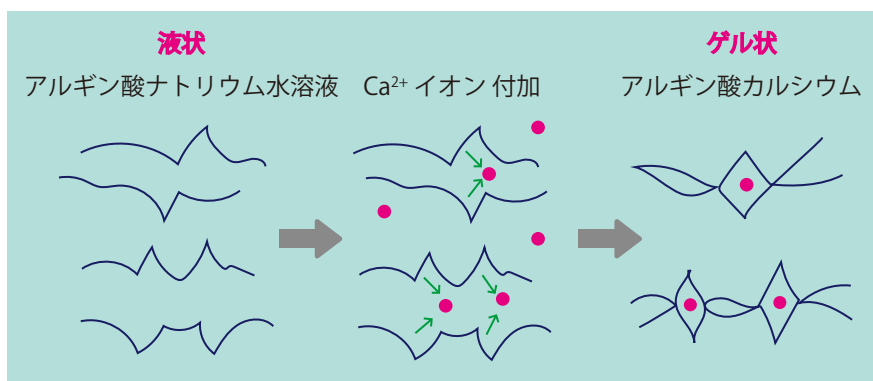
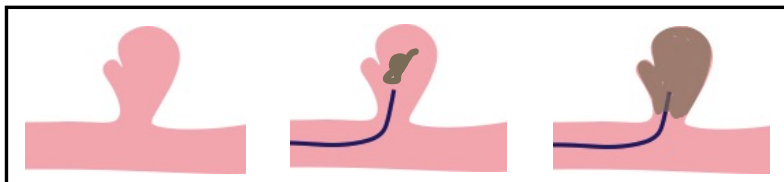


図1. アルギン酸ナトリウムはCa<sup>2+</sup>との架橋によりゲル化する

## 2. 研究の目的

アルギン酸ナトリウムの血管内塞栓物質としての安全性かつ有効性を検証する。塞栓物質としての至適濃度・条件を検証する。

アルギン酸ゲルは生体親和性に優れた材料であり、医療現場でも様々な用途に使用されている。その液体から固形に変化する性質は塞栓物質として非常に理想的であり、濃度を調整することで、カテーテルからの注入後、**血管内でゲル化し塞栓することが可能**であると思われる。さらには、既存の液体塞栓物質であるNBCA(ヒストアクリル®)とは異なり、瞬間的な接着をきたすような作用機序ではなく、**血管内を鑄型状に機械的閉塞させる機序(図2)**であることから、NBCAの合併症として報告される塞栓時のカテーテルと



血管壁の固着<sup>1,2)</sup>などの重篤な合併症を起こす可能性は極めて低い。

図2. ゲル状塞栓物質の広がり(シエーマ)

いびつな形状の血管内(瘤内)でも内腔を埋めるように広がる

## 3. 研究の方法

血管モデルを使用し、注入時の至適濃度、条件を検討する。血管モデルは過去報告<sup>3)</sup>に習い、図3のように還流モデルを作成する。この際、生理食塩水での確認の後に、ヘパリン化した豚血液(3L)を循環させ、塞栓実験を行う。透視下に注入から閉塞までの時間を計測し、アルギン酸塩の血中での動態を確認する。

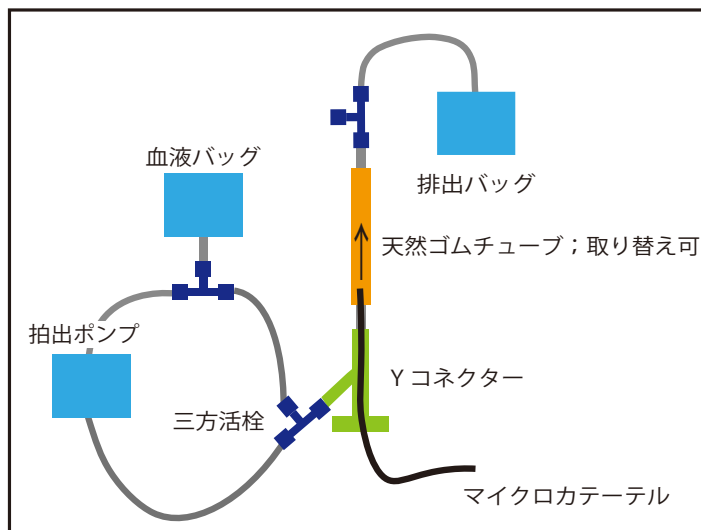


図3. 血液循環回路シエーマ

また、兎等の腎動脈で透視下に塞栓実験を行い、塞栓効果および血中での安定性を確認する。また、病理組織を確認し局所の炎症反応等、異物反応についても検証する。

## 4. 研究成果

アルギン酸を使用した基礎実験を、反応させる二価の陽イオンを変更して繰り返し行い、至適条件を見出した(図4)。その結果を用いて動脈瘤モデル(図5)および豚腎動脈での塞栓実験(図6)を行い**急性期において安全かつ良好な塞栓効果が得られることを確認**した。

**基礎実験①：レオメーターによる各種ゲル強度の測定(図4)** 二価の陽イオンの中でもバリウムを使用した際に最も硬いゲルを作成することができた。

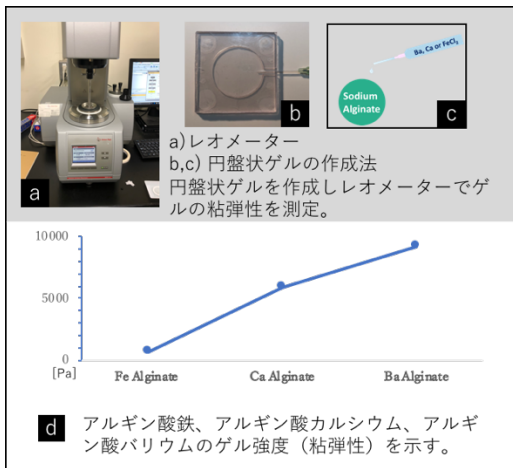


図 4

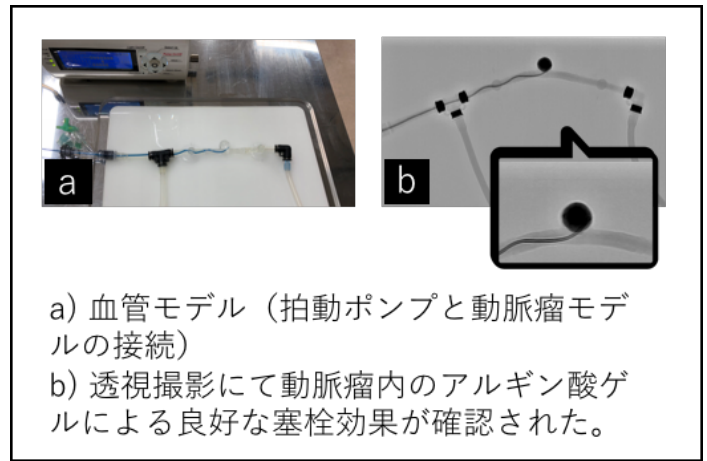


図 5

さい sy

**基礎実験②：動脈瘤モデルを使用して塞栓効果の検証（図 5）** アルギン酸ゲル（バリウムおよびカルシウム混合液使用）により、動脈瘤内のみの良好な塞栓効果が得られた。

**動物実験：豚腎動脈での塞栓効果の検証および組織像の評価（図 6）** 豚腎動脈の塞栓にて標的血管の良好な塞栓効果が得られ組織標本上も良好な塞栓効果と炎症反応が見られないことが確認された。

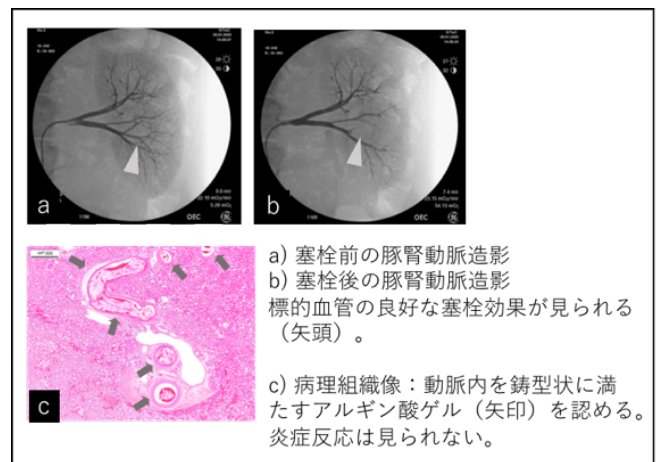


図 6

上記内容につき、第 49 回 IVR 学会総会で発表・報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宇賀麻由
2. 発表標題 液体塞栓物質としてのアルギン酸溶液と造影剤混合液の検証：動脈瘤モデル および豚腎動脈における塞栓実験
3. 学会等名 第49回日本IVR学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 塞栓物質の作製方法、塞栓物質および塞栓物質作製用キット	発明者 宇賀麻由、渡邊貴一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、P20106MD	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------