

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18382

研究課題名（和文）革新的な光応答性薬剤担持型バルーンの開発と冠動脈疾患治療への展開

研究課題名（英文）Development of an Innovative Photo-responsive Drug-Binding Balloon and Application to the Treatment of Coronary Artery Disease

研究代表者

赤木 友紀 (Akagi, Yuki)

東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・講師

研究者番号：40782751

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：冠動脈疾患治療の一つである経皮的冠動脈形成術において、再狭窄を防ぐ目的で薬剤溶出バルーンが用いられている。現状のバルーンの問題点は、大半の薬剤が血液中に漏出してしまうことである。一方で、光を併用した我々の提案システムの実現により、患部まで薬剤を確実に運び、患部でのみ薬剤を放出することが可能になる。本研究期間において、医療用バルーンと同素材の粒子を用いた概念実証を行い、保持能力、on/off制御能に優れていることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

冠動脈疾患治療に向けた内科的療法として、体内に異物を残さない薬剤溶出バルーン(DEB)が注目されており、問題視されている薬剤漏出の解決はDEBの安全的な使用を可能にする。また、冠動脈のみならず、従来治療が困難とされてきた狭窄箇所への応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In percutaneous coronary angioplasty, one of the treatments for coronary artery disease, drug-eluting balloons(DEB) are used to prevent restenosis.The problem with current DEB is that most of the drug leaks into the bloodstream. On the other hand, the realization of our proposed system using laser will make it possible to reliably transport the drug to the affected area and to release the drug only at the affected area. During this research period, we conducted a proof-of-concept using a system using particles made of the same material as medical balloons, and confirmed that this system has retention and on/off control capabilities.

研究分野：バイオマテリアル

キーワード：バイオマテリアル 光機能性 薬剤溶出バルーン 局所的薬剤送達システム 冠動脈疾患

1. 研究開始当初の背景

我が国で狭心症等の冠動脈疾患(Coronary Artery Disease: CAD)を患っている患者数は80万人を超え、高齢化社会に伴って今後も増加することが予測されている。現在のCADの内科的治療法は、足の付け根や腕の血管からバルーンおよびステントがついたカテーテルを挿入し、動脈に沿って血管の閉塞部位に到達させて患部でバルーンを膨らませることで、血管を拡張させるという術式である。ステントとバルーンの相違点は、血管中にステントを留置するか否かにあり、ステントを留置することで再発率を10-30%に抑えることが可能になる。しかしながら、血管中への物質留置による血栓形成や、血栓形成による心筋梗塞・脳梗塞等の二次疾患を引き起こしてしまうため、血栓形成のリスクを伴わないバルーンが理想的である。一方で、バルーンのみでは再発率が高い(20-40%)。再発を抑制するために、薬剤を塗布したバルーン(薬剤溶出バルーン: DEB)が開発され既に臨床応用されているものの、現状のDEBは、バルーン表面への薬剤塗布のみ、すなわち物理的に吸着させたのみであるため、狭窄部位にDEBが届く間に、血流中で表面に付着させた薬剤のうち70%程度が流出し、さらに狭窄部位でバルーン拡張後においても10-20%がバルーンに残存し、最終的に組織への到達量(移行量)は初期搭載量のうち、わずか5.5%にすぎない。さらに、DEBに搭載した薬剤の大半が血液中に漏出し、全身に拡散してしまうことも大きな問題となっている。

2. 研究の目的

本研究では、バルーン表面に担持させた薬剤を、狭窄部位においてのみバルーン内からの外部刺激(光源)によってリリース可能な光応答性薬剤担持型バルーンを開発し、CAD治療を指向した革新的医療材料のプラットフォームを確立することを目的とする

3. 研究の方法

本提案システムの概念実証を行うために、医療用バルーンと同素材のラテックス粒子表面に光開裂型リンカー(PC)を介して、モデル薬剤として蛍光色素(Cy5)を導入したCy5-PC-Latexを構築した。作成したCy5-PC-Latexに対して、試験管レベル、in vitro実験による基礎物性評価および機能性評価を行った。

4. 研究成果

①Cy5-PC-Latexの調製と機能評価: Latex-NH₂に光開裂部位(PC)のANPを結合し、さらにANP由来のカルボキシル基とCy5-amineを縮合することでCy5-PC-Latexを調製した。CLSM観察よりCy5由来の蛍光が確認されたことからLatex表面へのCy5の導入を確認した。また405nmの光を照射したところCy5由来の蛍光が消失した。これは光照射によってANPが開裂し、Cy5が放出されたことを強く支持する結果である(図1)。

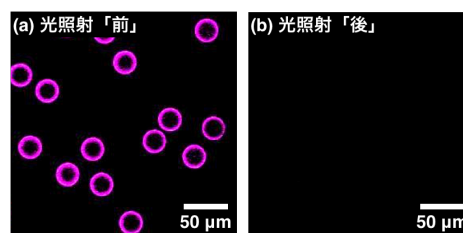


図1. Cy5-PC-LatexのCLSM観察@405nm. 光照射前(a), 照射後(b).

②放出効率: 作成したCy5-PC-Latexに365nmの光を0, 72, 216, 360 mW/cm²で0, 30, 60, 180, 360,

600, 1200 秒照射した。照射後ビーズに残存した Cy5 の蛍光強度をフローサイトメトリーにより測定し、放出効率を算出した。結果、照射する時間が長いほど、また、エネルギーが強いほど放出量が多いこと、360 mW/cm²、120 秒の照射により最大で 90% の Cy5 が放出されることが分かった(図 2)。

③血中安定性：提案する Cy5-PC-Latex の血液中での流失量を

調べるために、安定性試験を行った。マウスの血液を回収し、そこに Cy5-PC-Latex と従来の DCB のコーティングを模倣して作成した Cy5-AC-Latex を入れ攪拌し、流出した Cy5 の量を計測した。その結果、流失率は従来の DCB を模倣した系のおよそ 10% に減少したことから、本システムでは強固にラテックス表面に搭載されていることが確認された。

④放出された Cy5 の細胞取り込み：HeLa 細胞を培養し、Cy5-PC-Latex を播種し、上記と同様の条件で光照射した後、CLSM で Cy5 の細胞取り込みを検討した。細胞内に Cy5 由来の強い蛍光が観察されたことから、光照射により Cy5-PC-Latex から放出された Cy5 が細胞内に取り込まれることを確認した(図 3)。この結果は、フローサイトメトリーを用いて行った定量評価の結果とも一致した。

以上の実験結果より、ラテックス粒子表面に導入した PC およびモデル薬剤は、光照射により開裂しリリースが促されること、リリースした薬剤は薬剤単体で散布した場合と同等の細胞導入効率であることが確認された。また、優れた送達効率及び血中における安定性により、薬剤を患部に届ける効率は従来の 1% からおよそ 87% へと改善できることが分かった。本研究を通して、提案する光応答性薬剤担持型バルーンのコセプトを実証すると共に、従来の DCB を遥かに凌駕する薬剤送達効率を示すことが示唆された。

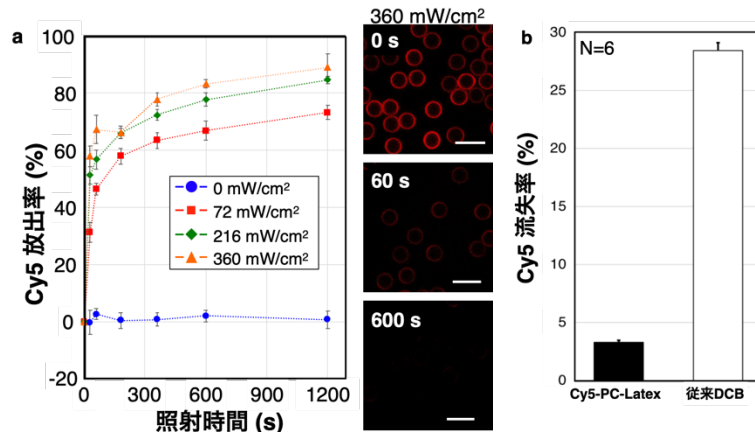


図 2. Cy5-PC-Latex の 光照射時の放出効率(a), Cy5 流失率(b).

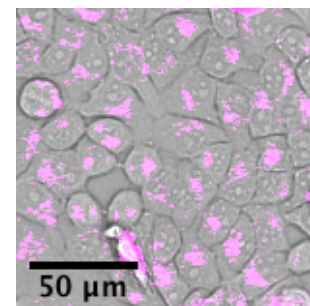


図 3. 405 nm 光照射後の細胞観察.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hayato Mizuno, Yasutaka Anraku, Ichiro Sakuma, Yuki Akagi	4. 巻 62
2. 論文標題 Design of a photocleavable drug binding platform for a novel remotely controllable drug coated balloon	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Drug Delivery Science and Technology	6. 最初と最後の頁 102375
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jddst.2021.102375	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 水野隼斗, 安楽泰孝, 佐久間一郎, 赤木友紀
2. 発表標題 薬剤担持型バルーンのための血液適合性の制御された外部刺激応答性薬剤送達コーティング
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水野隼斗, 安楽泰孝, 佐久間一郎, 赤木友紀
2. 発表標題 狭窄部位への高効率な薬剤送達を可能にする光応答性薬剤担持型バルーンコーティング法の開発
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H.L. Mizuno, Y. Anraku, I. Sakuma, Y. Akagi
2. 発表標題 Photoresponsive drug binding platform for enhanced local drug delivery
3. 学会等名 UTokyo-TUM Workshop 2020
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuno L H, Anraku Y, Sakuma I, Akagi Y
2. 発表標題 External Stimulation Responsive Drug Eluting Balloon for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
3. 学会等名 Biomaterials International 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水野隼斗, 安楽泰孝, 佐久間一郎, 赤木友紀
2. 発表標題 光刺激応答性薬剤担持型バルーンの開発とPEGylationによる血液適合性の向上
3. 学会等名 第67回高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuno L H, Anraku Y, Sakuma I, Akagi Y
2. 発表標題 Development of External Stimulation Responsive Drug Delivering Coating for Drug Eluting Balloons
3. 学会等名 先端医療シーズ開発フォーラム2019
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuno L H, Anraku Y, Sakuma I, Akagi Y
2. 発表標題 Development of Light Stimulation Responsive Drug Eluting Balloon
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------