

令和 6 年 9 月 5 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08141

研究課題名(和文) ナノテクノロジーと分子イメージング技術を融合させた新規IVR治療の開発

研究課題名(英文) Development of Novel IVR Therapy by Integrating Nanotechnology and Molecular Imaging Technology

研究代表者

西尾福 英之 (Nishiofuku, Hideyuki)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80458041

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞癌ラットモデルを用いて抗VEGF薬の投与による腫瘍内の異常血管構築とVEGF濃度との関係について検討を行った。異常血管構築については、病理標本を作製し、現在評価中である。超音波のエラストグラフィ技術を応用し、腫瘍内の硬度と間質圧の変化を確認した。今回の検討では、抗VEGF薬の濃度を一定として、投薬期間により腫瘍の硬度変化が生じるかを調査した。濃度一定の場合、投与期間4日目前後で硬度に有意な差が生じた。今後は、腫瘍内におけるFGFRの活性化などについても調査をしていく計画である。また、現在、抗VEGF薬の投与量と期間を調整して、動脈塞栓術への影響についても検討を始めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで培った小動物への腫瘍モデル作成、薬物療法と画像診断機器を応用したイメージング技術を融合できたことは今回の成果の一つである。また、IVR治療をこれらの背景に適応させることで、新規IVR治療の開発につながると考える。現在は、動物レベルではあるが、IVR治療の有効性について組織学的病理学的に評価しており、それらを示すことができれば、ヒトへの安全性評価につながると予想される。

研究成果の概要(英文)：Using a rat model of hepatocellular carcinoma, we investigated the relationship between the abnormal vascular architecture into tumors induced by anti-VEGF drugs and VEGF concentration. Pathological specimens were prepared and are currently being evaluated for abnormal vessel construction. Ultrasound elastography technique was applied to confirm the changes in hardness and stromal pressure within the tumor. In the current study, we investigated whether changes in tumor hardness occur with the duration of medication, keeping the concentration of anti-VEGF drugs constant. When the concentration was kept constant, a significant difference in hardness occurred around day 4 of the dosing period. In the future, we plan to investigate the activation of FGFR in tumors. We are also currently adjusting the dosage and duration of anti-VEGF drugs to determine their effect on arterial embolization.

研究分野：Interventional radiology

キーワード：Interventional radiology 分子イメージング 肝腫瘍モデル

## 1. 研究開始当初の背景

急速に進む高齢化に伴いがんの罹患率は2人に1人と報告され、がん診療においては、抗がん剤を含めた医療費の高額化が進み、低侵襲で、かつ医療資源の効率化を高める新たながん治療法の開発が急務である。Interventional Radiology(IVR)治療は、最先端の画像技術を用い高精度に施行できる低侵襲な治療であり、がん診療における新たな治療法として期待されている。また、悪性腫瘍の再発・増悪・転移の要因の一つと考えられている低酸素微小環境は、腫瘍の基本的な環境でありその分子機構の解明が、がん治療の研究を急速に進展させると考えられている。研究代表者は、これまで分子イメージングやナノDDSに関する研究を実施し、ナノDDSにおける腫瘍選択性のイメージング化を実現し、その代謝・排泄経路などの体内動態を解明した。また、塞栓術などのIVR治療後の組織検体の検討から、がんの低酸素微小環境が腫瘍増大に関連していることを報告した。

## 2. 研究の目的

ナノDDSの効果発現とがんの低酸素微小環境との関連性について解明し、ナノDDSの持つ特異性とIVR治療の持つ低侵襲技術を融合させた超選択的かつ腫瘍病変すべてを標的にできる新規IVR治療の臨床応用に向けた開発を行うことである。

## 3. 研究の方法

A. ラット大腸がん肝・肺転移モデルの作成とナノDDSの腫瘍間分布の評価：大腸がん細胞株RCN-9を培養・調整し、Fisher 344ラットを全身麻酔下で開腹後、30G針を用いて肝左葉被膜下と下大静脈にがん細胞それぞれ注入する。4週間後CTを撮像して肝腫瘍と肺転移の有無について確認する。

### B. ナノDDSとIVR技術を融合させた新規IVR治療の開発

I. microsphereを用いた血管塞栓術とナノDDSを用いたIVR治療の肝腫瘍における有効性の比較

ナノDDSを用いた群と既存の治療であるmicrosphereを用いた群とコントロール群の3群を作成する。薬剤投与1, 6, 24, 72, 120時間後に犠牲死させ、肝の腫瘍内の抗がん剤濃度を測定し、両群の治療効果を腫瘍の壊死率で評価する。さらに、免疫染色で病理標本を作成、残存腫瘍内のhypoxia・新生血管増生との関係性を評価する。

II. ナノDDSを用いたIVR治療の肺転移に対する有効性の評価

ラット大腸がん肺転移モデルにおいて、コントロール群とナノDDSを用いたIVR治療群の2群を作成し、IVR治療後の転移病変に対する有効性を評価する。

III. ナノDDSを用いたIVR治療後のhypoxiaと新生血管増生の肝・肺転移に対する評価

ナノDDSでのIVR治療後の残存腫瘍内のhypoxiaと新生血管増生の程度を評価することで、ナノDDSと新生血管との関連性を解明し、腫瘍再発・増殖・転移への影響について既存治療と比較する。

上記の手順で研究を実施したが、異常血管構築についての段階で病理標本を作製し、現在評価中である。社会情勢の背景により検体作成に遅延を生じたため、その結果がでるまでの代

替方法として、画像診断機器を用いる実験を追加した。診断機器として超音波装置を用い、その技術の一つとしてエラストグラフィを応用し、腫瘍内の硬度を測定し、血管構築や腫瘍壊死などとの関係性を評価し、さらに間質圧の変化も同時に確認した。

#### 4．研究成果

今回の検討では、血管新生の評価をするために、抗 VEGF 薬の投与を併用した。薬剤の濃度を一定として、投薬期間により腫瘍の硬度変化が生じるかを調査した。濃度一定の場合、投与期間 4 日目前後で硬度に有意な差が生じた。

今回の研究において、これまで培った小動物への腫瘍モデル作成、薬物療法と画像診断機器を応用したイメージング技術を融合できたことは大きな成果であった。今後は、腫瘍内における FGFR の活性化などについても調査をしていく計画である。また、現在、抗 VEGF 薬の投与量と期間を調整して、動脈塞栓術への影響についても検討を始めている。動物レベルではあるが、IVR 治療の有効性について組織学的病理学的な評価が進めば、トへの安全性評価につながることを期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------