

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16800

研究課題名（和文）進行肝細胞癌に対するレンパチニブ含浸ビーズを用いた新規IVR治療の開発

研究課題名（英文）Development of a novel IVR therapy using lenvatinib-loading beads for advanced hepatocellular carcinoma

研究代表者

佐藤 健司（Sato, Takeshi）

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：80773788

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）： In vivo実験において、ラットおよびウサギ肝腫瘍モデルの作成と肝動脈から選択的TACEを行うカテーテル手技を確立した。

Ex vivo実験においては、膨潤の機序で薬剤を含浸するヘパスフィアの薬剤含浸量はさほど多くないため、抗腫瘍効果を得るために必要な薬剤溶出量が得られない可能性があり、イオン結合で薬剤を含浸する他の種類の薬剤溶出性ビーズを用いる方針に変更した。また、生体適合性・生体内可溶性を有するハイドロゲルを用いて、レンパチニブを肝腫瘍モデルの肝腫瘍組織に経動脈的に投与方法も模索中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動物モデル作成とTACE手技の確立により、前臨床研究を行うことができるようになったことに学術的意義がある。

肝細胞癌患者に対する治療選択肢を広げ、治療成績の向上につながる可能性があることに社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）： In an in vivo experiment, the method for creating liver tumor models in rats and rabbits and the catheter technique for performing selective transarterial chemoembolization (TACE) were established.

In an ex vivo experiment, the strategy was changed to use a different type of drug-eluting beads loaded with an anti-tumor drug through ionic bonding.

研究分野：ライフサイエンス

キーワード：画像下治療 肝動脈化学塞栓療法 肝細胞癌 薬剤溶出性球状塞栓物質 分子標的薬

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、肝細胞癌に対して有効性が示された分子標的薬が次々と臨床現場で使用可能となり、肝細胞癌診療において分子標的薬が重要な役割を担うようになった。2018年に保険承認されたレンバチニブは、既存の一次治療薬のTKIであるソラフェニブと比較して、有意に良好な抗腫瘍効果が示された。また、レンバチニブはvascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 2を濃度依存的に阻害して血管新生を抑制するため、腫瘍局所のTKI濃度を高めることにより、さらに抗腫瘍効果を高めることができる。

薬剤溶出性ビーズを用いたDrug-eluting beads-TACE (DEB-TACE)は、ビーズの徐放性により腫瘍内の抗癌剤濃度を高めることができ、現在も臨床で広く行われており、ディーシービーズとヘパスフィアの2種類の薬剤溶出性ビーズが使用されている。ディーシービーズはイオン結合により抗癌剤を含浸するため、含浸能力は高いが、電荷を持たない抗癌剤を含浸することはできない。一方、ヘパスフィアは超吸水性ポリマービーズであり、水分を吸収して膨潤するが、その際に水溶液中の薬剤も一緒に吸収して含浸するという特性がある。シスプラチンのような電荷的に中性の抗癌剤も含浸することができ、様々な種類の薬剤を含浸できる可能性がある。しかし、膨潤の程度には限界があるため、ビーズ粒子あたりの薬剤含浸量には限界がある。

レンバチニブは高容量の内服で高い抗腫瘍効果を発揮するが、食欲不振や倦怠感などの副作用のため、高容量の内服継続は容易でなく、減量を余儀なくされる症例も少なくない。その結果、十分な腫瘍制御が困難となる症例も多く経験されている。レンバチニブをビーズに含浸させて経動脈的に腫瘍内に投与することにより、投与量の減少による副作用の軽減、および高い抗腫瘍効果が期待できると考えられる。

2. 研究の目的

- 1) *in vitro* 実験でヘパスフィアへのレンバチニブの含浸量の測定し、さらに薬剤溶出速度を計測する。
- 2) *in vivo* 実験でラット肝細胞癌モデルを用いたDEB-TACEを行い、レンバチニブ経口投与と比較して薬物動態と抗腫瘍効果を比較する。

3. 研究の方法

- 1) *in vitro* でヘパスフィアへのレンバチニブの含浸量を測定して溶出速度を計測し、徐放性について証明する。

肝細胞癌に対して適応のあるTKIは経口カプセル錠であるレンバチニブを用い、薬剤溶出性ビーズはヘパスフィア(粒子径50-100 μ m)を使用する。

レンバチニブをジメチルスルホキシド(DMSO)4mLに溶解させて10mg/mLの溶液を作成し、ヘパスフィア(粒子径50-100 μ m)1vialに加える。次に、攪拌後に1%ポリビニルアルコール2mLを添加してミセル化する。最後に、10分間の遠心分離後に蒸留水で3回洗浄する。

1%の界面活性剤(SDS)を含んだ緩衝液(PBS)50mLにTKI含浸ビーズを溶解させる。次に、37°Cに保たれたインキュベーター内で120rpmで攪拌させる。1週間後に、255nmに波長を合わせた分光光度計を用いて、分子標的薬の溶出率を計測し、徐放性について評価する。

- 2) *in vivo* でラット肝細胞癌モデルを用いたTACEを行い、レンバチニブ経口投与と比較して薬物動態と抗腫瘍効果における優位性を証明する。

体重300g程度のラット(SD rat, 10週令, 雄)を用い、開腹下で肝左葉に細胞株(NISI, 5×10^6 cells/100 μ L)を注入して腫瘍細胞の移植を行う。移植1週間後に、超音波と造影CTで腫瘍の生着を確認する。超音波機種はGE health care、プローブは9MHzを使用する。CT機種は小型実験動物用のマイクロCT(Rigaku, CosmoScan GX)を使用する。

ラットの左総頸動脈を顕微鏡下で20Gサーフロー針を用いて穿刺してアクセスルートを確認する。続いて、X線透視下に1.6-Frマイクロカテーテルと0.014-inchマイクロガイドワイヤーを用いて固有肝動脈を選択し、レンバチニブ含浸ビーズを動注する。なお、経口投与群ではレンバチニブをTACE初日から連日投与する。

TACE から 3 日後と 1 週間後にラットを犠牲死させて肝腫瘍組織を採取する。HE 染色と TUNEL 染色を用いて、腫瘍壊死と腫瘍細胞アポトーシスについて両群で比較する。肝腫瘍組織内と末梢血中の TKI 濃度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて測定し、両群で比較する。さらに、肝腫瘍組織の VEGFR や FGFR 活性についても両群で比較する。

4. 研究成果

In vivo 実験において、ラットおよびウサギ肝腫瘍モデルの作成と肝動脈から選択的 TACE を行うカテーテル手技を確立した。

Ex vivo 実験においては、膨潤の機序で薬剤を含浸するヘパスフィアの薬剤含浸量はさほど多くないため、抗腫瘍効果を得るために必要な薬剤溶出量が得られない可能性があり、イオン結合で薬剤を含浸する他の種類の薬剤溶出性ビーズを用いる方針に変更した。また、生体適合性・生体内可溶性を有するハイドロゲルを用いて、レンバチニブを肝腫瘍モデルの肝腫瘍組織に経動脈的に投与する方法も模索中である。

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