

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：24303

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2018～2021

課題番号：18H05377・20K20385

研究課題名（和文）エタノール放出発熱ポリマーによる微小肺癌のMRIガイド下注入硬化治療法の開発

研究課題名（英文）MRI-Guided Injection Curing Treatment of Micro Lung Cancer with Ethanol-Releasing Thermogenic Polymer

研究代表者

島田 順一（Shimada, Junichi）

京都府立医科大学・医学部・教授

研究者番号：60315942

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 19,300,000円

研究成果の概要（和文）：初期の微小癌を「エタノール放出発熱ポリマー」の重合時に出るエタノールと熱で微小がん細胞に細胞障害を惹起し、樹脂で固めて局所に物理的に孤立せしめ制御する方法論について日本国特許を取得した。重合時にエタノールを放出する固形癌治療剤2液については、スパコンでのシミュレーションを基に混合ノズルを金型から開発した。反応温度が70℃と高く硬化速度も速い樹脂の組み合わせを開発できた。硬化樹脂を混合ノズルを用いてブタ肺の胸膜直下に注入し直径1センチ程度の硬化巣の形成に成功した。MRI下で注入時に使用する針の材質については短期GLP試験も完了し日本国特許を取得した。安定した注入のできる注入装置を金型から製作できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

初期の微小癌を「エタノール放出発熱ポリマー」の重合時に出るエタノールと熱で微小がん細胞に細胞障害を惹起し、樹脂でカチカチに固めて局所に物理的に孤立せしめ制御する方法論については日本国特許6447858を取得し、米国、中国の特許権取得に向け係争中であり、成立すれば、小さながんを体内で固めて殺して放置するという治療方法の考え方に道を拓く点で学術的意義がある。「外来のMRI手術室で、小さく見つかった腫瘍を的確に固めて動けなくして、局所治療して、日帰りする。」目標への基礎は揃っており、高齢者など保存的な治療が注目されるときに、本研究の基礎に社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：A Japanese patent was obtained for a methodology to control early stage microcancer by inducing cellular damage to the microcancer with ethanol and heat emitted during polymerization of an "ethanol-releasing exothermic polymer", which is then solidified with a resin to physically isolate and control the microcancer locally. For two solid cancer treatment solutions that release ethanol during polymerization, a mixing nozzle was developed from a mold based on a supercomputer simulation. We were able to develop a combination of resins with a high reaction temperature of 70 °C and a high curing speed. The hardened resin was injected directly under the pleura of a pig lung using the mixing nozzle, and a hardened nest with a diameter of about 1 cm was successfully formed. We were able to manufacture an injection device from a mold that enables stable injection.

研究分野：医学

キーワード：エタノール放出ポリマー 固形癌治療剤 局所硬化療法 超高磁場MRI 非磁性針 高マンガンステンレス鋼 遷移性金属触媒 2液混合ノズル

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。

## 1.研究開始当初の背景

高齢者や耐術能の低い患者に『微小癌をエタノール放出発熱ポリマーの重合反応の際に出るエタノールと熱で細胞膜に障害を惹起し、重合した樹脂でカチカチに固めて局所に物理的に孤立せしめ制御する』方法論を着想した。平成 27-29 年度 挑戦的萌芽研究：エタノール放出発熱ポリマーによる微小スリガラス状肺癌の局所硬化治療法の基礎的検討（直接費 260 万円）を得て、プロトタイプの開発に成功した。医師の医療被曝による発癌リスクの問題も考えると「MRI の特徴である放射線被曝がないこと、非侵襲性であること」は大きな利点となると考えた。

## 2.研究の目的

放射線 CT のガイド下ではなく MRI ガイド下で施術可能にすることで、樹脂注入を可視化しつつ行えるように開発するものである。本研究では、基材そのものにチタン添加物を加えて硬化速度を制御し、CT や MRI での描出力を向上させ、最終的には医療被曝のない MRI イメージガイド下での癌を目標として「取り囲んで栄養補給路を絶ち、エタノールと熱で殺して、固めて動けなくする」樹脂硬化治療方法の臨床応用への道を拓く。「外来の MRI 手術室で、小さく見つかった腫瘍を的確に固めて動けなくして、局所治療して、日帰りする。」ことを現実化するために、現状の樹脂基材の MRI での視認性向上や臨床応用を想定した樹脂の操作性の向上のための MRI 下で使用できる装置類の開発、本格的な IVR 環境下での動物実験が必要であり、今回の臨床応用を目指した開拓研究となった。

## 3.研究の方法

### 1) 2 液混合樹脂開発

MRI ガイド下で視認できるチタン添加エタノール放出発熱ポリマーの開発、A) 基本反応系として、有機物の組成と濃度を変更することで、硬化に必要な反応時間と硬化時に放出される熱量を調整する。この際にシリコン系を基本骨格とするのは主鎖骨格の中に Si 原子を持つため、X 線 CT や、MRI 等による可視化が期待でき、さらに生体内にある水分による重合開始、重合熱の放出、良好な生体適合性、重合時のエタノール放出による癌細胞殺傷機能などを果たせることが可能であるからである。B) 癌組織を死滅させるエタノール放出発熱ポリマーの発熱量の検討：40 程度の発熱温度を 70 度付近まで上昇させる。ブタ肺での実験：コロナ禍の影響も大きく動物実験が制限される中、温度条件は大きく異なるが、摘出臓器での注入実験を行った。

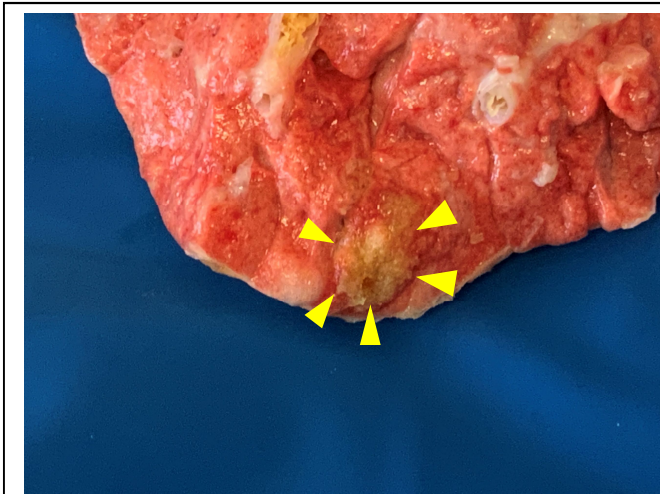
2) MRI ガイド下での注入針については、非磁性の高マンガン含有ステンレス鋼をもちいて、針を作成した。将来のヒト臨床使用に必要な PMDA 審査に適合するレベルの MRI 下での金属針の成分の厳密な生物学的安全性 GLP 試験を外注で行った。

3) 基本になる 2 液混合を安定化させるため、当該の物質の物性を基にスパコン（外注）シミュレーションを行い、ノズルを完成する。

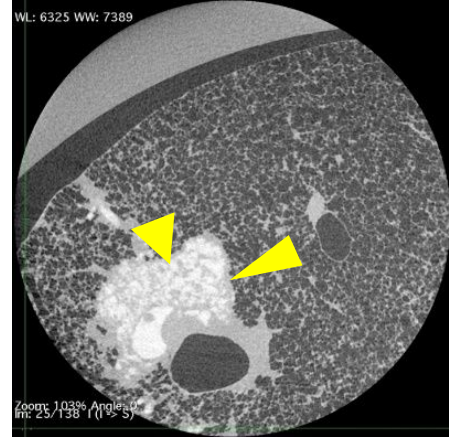
4) 2 液の混合系にすることで樹脂の保存安定性を向上させうることから、粘度の異なる 2 つの液体を封入し、低速で高トルクで組織注入できる樹脂装置を開発する。

## 4.研究成果

## 1) 2液混合樹脂：エタノール放出発熱ポリマーの開発



ブタ摘出肺への固形癌治療剤注入のマクロ像  
矢印部：直径1センチ程度に樹脂が限局

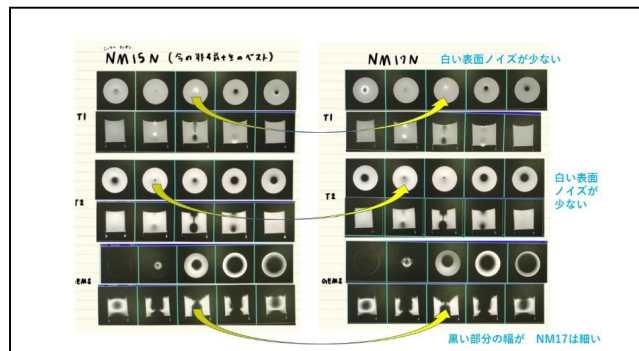


硬化樹脂のマイクロ X 線解析像  
名古屋大学 森健策教授協力

40 程度の発熱で硬化に8から10分程度の時間がかかっていた。この点を、添加剤を変更し、ガドリニウムの添加やレシチンの添加などを加えることで、混合開始後2-3分で70℃への発熱と硬化を行えるようになった。このため、肺内に注入しても、肺胞間のコーン孔や細気管支を通じての流れ出しによる樹脂の想定外の広範囲化を抑制でき、肺内で直径1センチ程度の「限局注入反応」に道が開かれた。また、当該樹脂は、7テスラMRI装置で可視化できる目途がたった。本研究の中核の「固形癌治療剤」のアイデアについては、2018年11月1日 日本国特許6447858として成立、現在、米国、中国の特許権取得のため係争中である。

## 2) MRI ガイド用の穿刺針の開発関連

萌芽研究の初年度、穿刺用の21Gの生検針を高マンガンステンレス鋼で試作製造して、0.3TのOPEN MRIシステムで撮像したところ、先端部のみ微小なアーチファクトが生じるのみで、針のシャフト部分には全くアーチファクトないことを確認できた。従来の非磁性金属316Lよりもノイズ少ない結果であった。

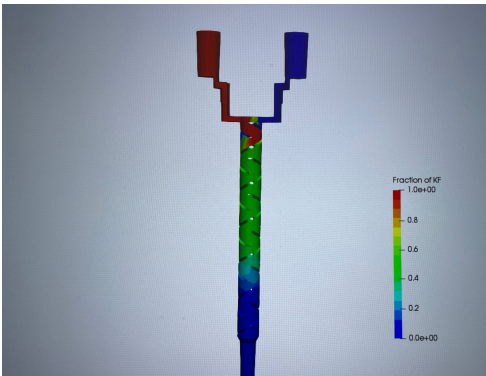
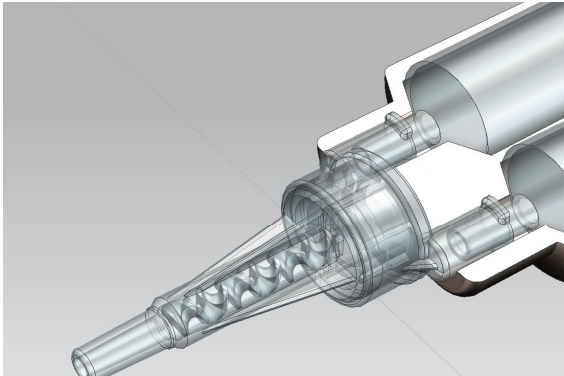


2019年6月に研究体制の変更で、0.3TMRIでの実験が困難になった。この結果、自学に整形外科、神経内科学領域での研究用に7T実験用MRIが稼働していることを知った。临床上の理論限界とされる超高磁場の実験装置であり、動物用であり、小型の検査範囲であるが、実験装置として採用し挑戦的研究(開拓)では、7Tの磁場環境での検討を主にすることにした。初年度の実験器具を小型化して試作しなおし、穿刺針を製造できる可能性のある低磁性、非磁性とされている金属の7テスラ下でのアーチファクトの測定を行った。測定条件を金属針ありのT1強調、T2強調、GMS、硬化樹脂を明確化できる樹脂条件を実測実験で決定した。新規材料の高マンガンステンレス鋼NM17を穿刺針として人体に臨床応用できるように必須の短期のGLP試験を外注で行い、将来の臨床使用可能との結果を得た。さらに、前掲の「NM15Nに比してNM17高マンガンステンレス鋼が7テスラの超高磁場でのアーチファクトが少ない」ことを基に、

2021年11月10日日本特許6975504「医療機器」を取得した。

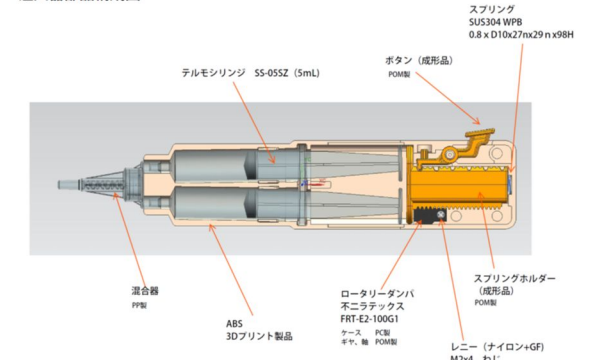
7T MRIの小型の実験用MRI装置で、実験を遂行する体制に変更することになったが、世界の臨床医学のMRI装置も、認知症を主に脳科学の分野で7テスラMRIでの臨床研究の知見が集積してきており、医療の世界が7Tの世界に向かいつつあり、7Tでの実験知見をかさねて、金属材料の医療機器としての世界初の成果を画像としてとらえ、特許取得を果たしたことは、今後、日本から7テスラ向けの医療機器の基本機材としての高マンガンステンレス鋼の製品化戦略の嚆矢を成すきっかけとなると確信している。

### 3) 2液混合ノズルの開発、金型の製造とノズルの製作500個

	
スパコンによる2液混合のシミュレーション (CAE外注)	CAEデータによる2液混合ノズルの設計と量産金型製造

粘性の違う2液を如何に完璧に混合できるのか?の命題を解決するには、CAEによるスパコンによるシミュレーションで確証にせまることにした。実際の2液は、透明で粘度の異なる液体であるため、普通に混合をおこなっても、どのように混合されているのかは、まったくわからない。そこで、スパコンによるシミュレーションを繰り返して最適条件を割り出した。前期の左側は実際の実験での基材の2液の物性を基にした、最終データであるが、6段の折り返しのスクリュー構造によるノズルを造ると最終の混合溶液の混合の完全性は99.99%と想定された。そこで、6段の混合を行う2液混合ノズルを実験の恒常性のためにも量産する必要があり、「量産金型(成果)」を造り、前期の右図のような2液混合ノズルを本研究成果として、開発できた。これにより、2液を完全に混ぜ合わせることのできるノズルを開発できたので、他分野への応用も可能であると考えている。

### 4) 低速注入装置の開発: 金型の開発、装置の設計データの完成、

注入器部品構成図	
	<p>スプリング SUS304 WPB 0.8 x D10x27rx29 n x98H</p> <p>ボタン (成形品) POM</p> <p>テルモシリンジ SS-05SZ (5mL)</p> <p>ロータリーダンパ モニラテックス FRT-E2-100G1 ケース PCB ケヤ、輪 POM</p> <p>スプリングホルダー (成形品) POM</p> <p>レニー (ナイロン+GF) M2x4 わじ</p> <p>ABS 3Dプリント製品</p> <p>混合器 PPE</p>

#### 注入装置の設計開発

『微小癌をエタノール放出発熱ポリマーの重合反応の際に出るエタノールと熱で細胞膜に障害を惹起し、重合した樹脂でカチカチに固めて局所に物理的に孤立せしめ制御する』方法論の仕上げとして、注入装置が基盤として必要であった。混合ノズル

が開発できても、その樹脂基材を押し出していく力加減や速度に余りにも術者の手技バイアスがいると結果にばらつきにつながるので、樹脂基材の粘度に負けないで押し出していける力があり、かつ、MRIガイド下で使用ができることを想定した樹脂ベースの2液注入装置が必要だった。当初の研究では2020年度には着手して開発できる見込みだったが、コロナ禍により企業との会議や企業そのものの活動抑制があり、樹脂の開発が遅れ、金属針開発も遅れ、結果的に、1年延長して、すべての注入器制作に必要なデータがそろってから、開発に着手した。定圧でしぼりだすように高トルクで動くようにするために工夫を施して、金型製造で量産化可能として、外装樹脂ケースについては、3Dプリンターでの小ロット生産で開発した。

成果：注入装置 20 台製造完了。

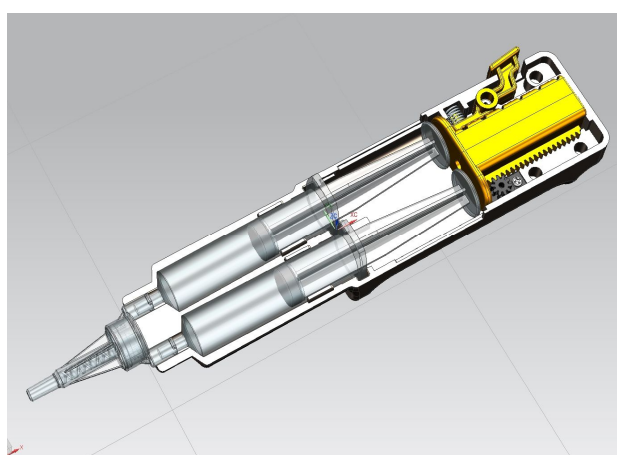
上記1) 4)で MRIガイド下で2液混合樹脂を安定して注入できる装置群が完成した。

『微小癌をエタノール放出発熱ポリマーの重合反応の際に出るエタノールと熱で細胞膜に障害を惹起し、重合した樹脂でカチカチに固めて局所に物理的に孤立せしめ制御する』方法論のMRIガイド下での可視化も含めて、基盤の技術や製造金型については、現有できしており、今後の臨床研究へのさらなる展開には、1)2液混合により生成する樹脂の長期体内での安全性の長期のGLP試験(約3000万円)や混合樹脂の薬事承認などのハードルがある。非磁性の高マンガンステンレス鋼の医療応用については、現在、316LやNM15Nの使用されている医療機器のより、非磁性化に貢献できることを念頭に、まずは、穿刺針の製品としての製造企業の開拓が必須である。

今後も、本挑戦的研究(開拓)で得られた成果を、これから、学会などに発表し、討論点も含めて、論文文化に進みたいと考えている。



実物の写真



3次元CAD設計データ：内部に減衰ギアあり。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 伊藤和弘、島田順一、寺内邦彦、下村雅律、西村元宏、岩崎靖、加藤大志朗、柳田正志、上島康生、鈴木啓文、井上匡美	4. 巻 74
2. 論文標題 同時多発すりガラス状陰影病変に対する治療戦略—経皮的CTガイド下リピオドールマーキングを用いた肺切除術	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 胸部外科	6. 最初と最後の頁 4-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15106/j_kyobu74_4	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 -

1. 著者名 Kazuhiro Ito, Junichi Shimada, Masanori Shimomura, Kunihiko Terauchi, Motohiro Nishimura, Masashi Yanada, Yasushi Iwasaki, Yasuo Ueshima, Daishiro Kato, Hirofumi Suzuki, Masayoshi Inoue	4. 巻 30
2. 論文標題 Safety and reliability of computed tomography-guided lipiodol marking for undetectable pulmonary lesions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 546-551
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/icvts/ivz304	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6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 島田順一
2. 発表標題 エタノール放出発熱ポリマーによる微小肺癌のMRIガイド下注入硬化治療法の開発
3. 学会等名 第37回日本呼吸器外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島田順一
2. 発表標題 エタノール放出発熱ポリマーによる微小肺癌のMRIガイド下注入硬化治療法の開発（非磁性材料の医療応用）
3. 学会等名 次世代医療システム産業化フォーラム2020年度 第5回例会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shimada Junichi、 Mori Kensaku
2. 発表標題 Ethanol Release Heat-Generating Polymer for Focal Therapy of Small Lung Cancers Under Open MRI
3. 学会等名 World Conference on Lung Cancer 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimada Junichi、 Mori Kensaku
2. 発表標題 ETHANOL RELEASE HEAT-GENERATING POLYMER FOR FOCAL THERAPY OF SMALL LUNG CANCERS
3. 学会等名 27th ESTS Dublin (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimada Junichi, Mori Kensaku, Masamune Ken
2. 発表標題 Focal Therapy for Small Lung Cancer with Ethanol Release Heat-Generating Polymer under MRI guidance
3. 学会等名 Chest BKK Thai (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sotozono Yasutaka, Ikoma Kazuya, Shimada Junichi
2. 発表標題 Nm17 Causes Lower Metal Artifacts Than Conventional Stainless Steels On 7t Magnetic Resonance Images
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2022 ANNUAL MEETING (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 医療機器	発明者 島田順一	権利者 YANCHERS株式会 社
産業財産権の種類、番号 特許、6975504	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 固形癌治療剤	発明者 島田順一	権利者 YANCHERS株式会 社
産業財産権の種類、番号 特許、6447858	取得年 2018年	国内・外国の別 外国

〔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
研究 協力 者	森 健策  (Mori Kensaku)	名古屋大学・情報学研究科・教授    (13901)	

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