

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07992

研究課題名(和文) 半永久開存性を示すradioactiveなハイドロゲル胆管ステントの創製

研究課題名(英文) Development of a Radioactive Hydrogel Biliary Stent with Semi-permanent Patency

研究代表者

土屋 貴愛 (Tsuchiya, Takayoshi)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50449138

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：径0.8mm×4.5mmのチタンワイヤ切断物を密封小線源に見立て、既に確立したポリビニルアルコール(PVA)によるHGS作製方法をもとに、ステント壁にチタンワイヤを配列してコールドra-HGSを作製した。乾燥時内径(2.5mm)から約2倍(5mm)に拡張したことを確認し、十分な拡張力も有していることを明らかにした。さらに、このコールドra-HGSを用いて、生体ブタへ留置し、胆管内で十分に拡張することを確認した。予定していた、チタン製ヨード-125密封小線源を用いたホットra-HGSを作製し、放射線量分布のモンテカルロシミュレーションおよび熱ルミネッセンスによる実計測を行うには至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内視鏡的胆道ドレナージによる減黄は今日、胆膵疾患の日常臨床に欠かせない手技だが、臨床で用いられている金属ステントは開存性が高いものの癌組織の浸潤等による再閉塞が課題であり、術後寿命の延長に適応困難となりつつある。半永久開存性を示すradioactiveなHGS(ra-HGS)を創製することができれば、『理想的なドレナージ用ステントとは何か?』という消化器内科における科学的な問いに答えるステントを創出することができる。本研究では、母材がポリマーハイドロゲルであるため化合物やカプセルの高密度複合化が可能なHGSの特長を活かし、『ステントの小線源化が可能か』という問いに答えを導くことができる。

研究成果の概要(英文)：Using a titanium wire cut to dimensions of 0.8 mm × 4.5 mm as a sealed brachytherapy source, a cold ra-HGS (radioactive hydrogel stent) was fabricated by arranging the titanium wire in the stent wall based on an already established method of creating hydrogel stents (HGS) with polyvinyl alcohol (PVA). It was confirmed that the stent expanded from a dry inner diameter of 2.5 mm to approximately double (5 mm) and exhibited sufficient expansion force. Additionally, this cold ra-HGS was implanted in a live pig, where it was confirmed to expand adequately within the bile duct. However, the planned fabrication of a hot ra-HGS using a titanium Iodine-125 sealed brachytherapy source, along with Monte Carlo simulations of radiation dose distribution and actual measurements using thermoluminescence, was not achieved.

研究分野：消化器内科学

キーワード：ハイドロゲルステント(HGS) radioactiveなHGS 胆道ステント 内視鏡的胆道ドレナージ術 ポリビニルアルコール(PVA) ステントの小線源化 半永久開存性

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

乾燥ゲルの吸水膨潤性を拡張の駆動力とした独自のハイドロゲルステント(HGS)技術と放射線治療技術を融合し、半永久開存性の胆管ステントングを創出することを目的とした。研究代表者らは2018~2020年に科研費基盤Cの支援を受け、初期状態はプラスチックステントに類似し、吸水によってメタルステント(SEMS)と同等に自己拡張して胆管を拡張する、従来にないコンセプトのチューブ状ステント“HGS”を創製した(J Appl Polym Sci 2020)(図1左)。HGSはSEMSと同等の自己拡張性を有し抜去容易であったが、癌組織の肥大による胆管狭窄を予防できないという課題があった。本研究はHGSを更に発展させ、密封小線源治療で用いられるヨード-125シード封入微小線源をHGSの壁に配列し、癌組織の殺傷効果を付与することで半永久開存性を示すradioactiveなHGS(ra-HGS)を創製する(図1右)ことを目的とした。本研究の成果は、理想の胆管ドレナージステントは何か?という科学的な問いに解を与えるとともに、胆膵及び消化管癌への放射線治療の可能性を更に拡大させる波及効果を有する。

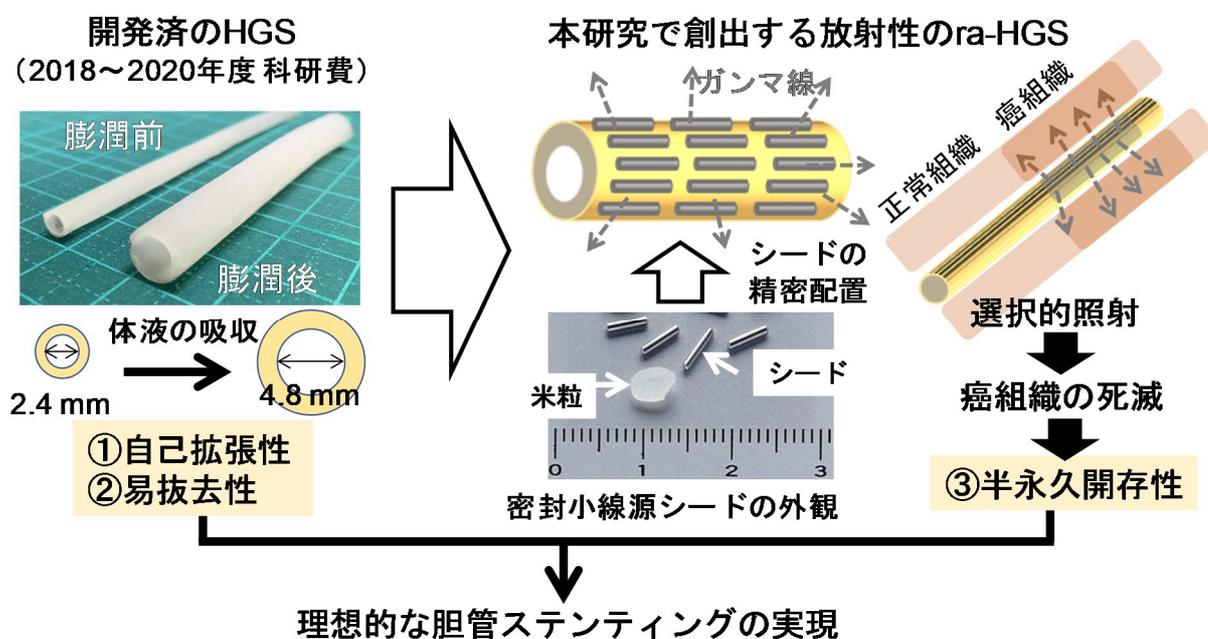


図1. 開発済のHGS(左)および本研究で創出する放射性HGSのイメージ(右)。

2. 研究の目的

癌組織の殺傷効果を付与することで半永久開存性をも示すradioactiveなHGS(ra-HGS)を創製する。ra-HGSの胆管拡張機能と抗癌作用を実証する。

『ステントの小線源化が可能か』という問いに回答が得られれば、流路確保というステントの物理的機能に癌治療効果が加わり、抗体標的化が難しい上皮癌への放射線治療の可能性を更に拡大させる波及効果を有する。

(1)本研究で創製する自己拡張性ステントは研究代表者らが独自に開発したハイドロゲルベースのステントであり、粘りのあるポリマーゾルを型に充填して作製するため密封小線源の精密かつ高密度の配置が可能である。従来のSEMSへの放射性核種の塗布では疎なワイヤの表面に局在するため担持量と密度を高められず、ステントの小線源化

には成功していない。

(2) 研究代表者らは先行する研究で、自己拡張性と易抜去性が両立された胆管ステントの創出に世界で初めて成功した。本研究では更に半永久的開存性につながる抗癌作用の付与を目指し、理想的なステンティングを追求する研究において世界を完全にリードする。

3. 研究の方法

(1) コールド ra-HGS の作製と物性評価 (都産技研・永川らが担当する)

0.8 mm × 4.5 mm のチタンワイヤ切断物を密封小線源に見立て、既に確立した PVA の凍結融解法による HGS 作製方法 (J Appl Polym Sci 2020) をもとに、ステント壁にチタンワイヤを配列してコールド ra-HGS を作製する。同論文で開示した拡張力・拡張倍率等の各種物性評価を行う。東京医大の実験へと供する。

(2) 生体ブタを用いた留置・胆管拡張評価 (東京医大・土屋らが担当する)

既に実績のある HGS 挿入法・留置法 (昨年度科研費で実施) を用いて、留置 1 カ月の慢性実験を消化器内視鏡専門医である土屋が生体ブタ胆管への留置実験を行い、ホット ra-HGS との物性同等性があるコールド ra-HGS の拡張性と非迷入を実証する。

(3) ホット ra-HGS の作製と線量評価 (都産技研・永川らおよび原研・関根が担当する)

購入したチタン製ヨード-125 密封小線源 (0.8 mm × 4.5 mm) を用いて、1) で確定した作製方法でホット ra-HGS を作製する。放射線量分布のモンテカルロシミュレーションおよび熱ルミネッセンスによる実計測は、放射線構造解析に精通する関根が担当し、Ge 半導体検出装置による放射線量の計測は同装置を保有している永川 (第一種放射線取扱主任者) が担当する。これにより、ra-HGS への密封小線源配置密度による放射線量および分布が明らかになる。

(4) 癌モデルマウスを用いた抗癌作用の評価 (東京医大・土屋らが担当する)

雌の無胸腺 BALB / c ヌードマウス (6~8 週齢) の背部に FRH-0201 細胞を皮下注射する公知の方法で癌モデルマウスを作製する (外部発注)。放射線量分布を制御した ra-HGS 検体を癌病変部に挿入し、2 週後の癌組織の体積を計測することにより抗癌性を定量化する。

(5) ガンマカメライメージング (東京医大・土屋らが担当する)

動物実験用ガンマカメラを有する外部施設 (金沢大学学際科学実験センター等) において、生体ブタの胆管に ra-HGS を挿入し、実臨床環境でのガンマ線量分布を実証する。

4. 研究成果

(1) 径 0.8 mm × 4.5 mm のチタンワイヤ切断物を密封小線源に見立て、既に確立したポリビニルアルコール (PVA) の凍結融解法による HGS 作製方法をもとに、ステント壁にチタンワイヤを配列してコールド ra-HGS を作製した。乾燥時内径 (2.5 mm) から約 2 倍 (5 mm) に拡張し十分な拡張力も有していることを明らかにした。

Ra-HGSの内径・外径・長さの各寸法及び拡張倍率

Ra-HGS作製方法

- 重合度1,700、ケン化度98–99%のPVAを用いた（グレード名28-98、クラレ社製）。
- 既報（Nagakawa et al J Appl Polym Sci (2020)）に従い作製したHGSに、密封放射線源に見立てたステンレスシード（φ0.8 mm、長さ5 mm）を埋め込んだものを、コールドなRadioactive-HGS（Ra-HGS）とした。
- 作製したRa-HGSを既報（Nagakawa et al J Appl Polym Sci (2020)）に従い、延伸乾燥処理に供した（60°C、延伸倍率2倍）。作製したものの乾燥時の各径を生理食塩水にて膨潤時の各径にて除すことにより、Ra-HGSの拡張倍率を評価した。

表 1. Ra-HGSの乾燥時及び膨潤時の各径

	乾燥時	膨潤時
内径	2.5	5
外径	3.75	7.5
長さ	33	24

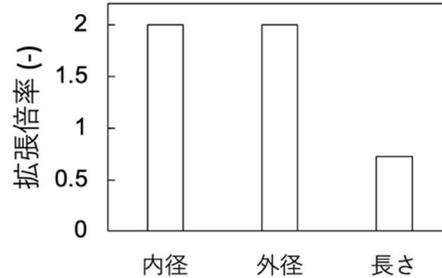


図 1. Ra-HGSの各径の拡張倍率

- 延伸乾燥後のRa-HGSの外径は3.75 mmであり、内視鏡チャンネルを通過可能な外径を保持していた。
- 膨潤後の内径は5 mm及び拡張倍率は2倍であったことから、ステンレスシードを埋め込みつつ既報のHGSの性能を維持できることがわかった。
- 作製したRa-HGSをブタによるin vivo評価に供した。

（2）コールド ra-HGS を用いて、生体ブタへ留置し、胆管内で十分に拡張することを確認した。このコールド ra-HGS を既存のステントのデリバリーシステムを利用して、実際に内視鏡を用いて胆管内に留置可能であったため、内視鏡的送達性は問題ないと考えた。また X 線透視下の視認性も改善の余地はあるものの許容範囲内であった。胆管内で胆汁を吸引し十分に拡張することも確認できた。翌日まで胆管内に留置されていたため、位置の安定性も確認した。

Ra-HGSのin vivo評価結果

In vivo評価方法

- Ra-HGSを全身麻酔下のブタに対して内視鏡的に留置した。
- 屠殺後に摘出したRa-HGSの拡張倍率を評価した。

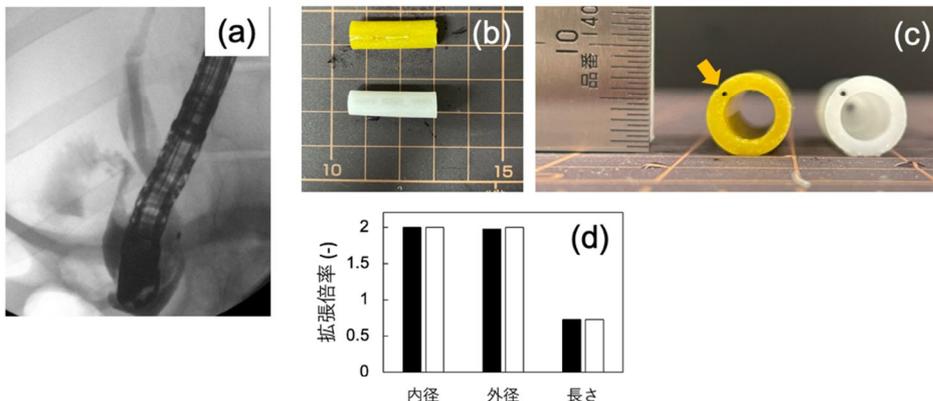


図. Ra-HGSを用いたin vivo評価結果。(a) 内視鏡留置時直後のレントゲン像。(b) 豚胆管（写真上）及び生理食塩水（写真下）に浸漬したRa-HGSの外観。(c) 豚胆管（写真左）及び生理食塩水（写真右）に浸漬したRa-HGSの内腔の比較。密封小線源に見立てたステンレスシードの位置を図中矢印で示す。(d) 豚胆管に留置（黒）及び生理食塩水に浸漬（白）したRa-HGSの拡張倍率の比較。

- 硫酸バリウムを添加することによってRa-HGS全体のX線透視下での視認を可能にしたが、ステンレスシードの視認性はより良好であった（図a）。
- 豚胆管及び生理食塩水に浸漬したRa-HGSの膨潤後のサイズはほぼ変わらなかった（図b,c）。
- 豚胆管及び生理食塩水に浸漬したRa-HGSの拡張倍率はほぼ同一であったことから（図d）、Ra-HGSはブタ胆管を拡張可能であることが示された。

(3)(4)(5) 当初予定していた、チタン製ヨード-125 密封小線源を用いたホット ra-HGS を作製し、放射線量分布のモンテカルロシミュレーションおよび熱ルミネッセンスによる実計測、癌モデルマウスを用いた抗癌作用の評価、動物実験用ガンマカメラを用いて、生体ブタの胆管に ra-HGS を挿入し、実臨床環境でのガンマ線量分布実証を行うまでには至らなかった。

まとめ

PVA を用いた HGS のステント壁にチタンワイヤを配列してコールド ra-HGS を作製することに成功した。また、このコールド ra-HGS をブタに対して内視鏡的胆管ステント留置として経乳頭的に胆管へ挿入・留置が可能であった。ただし、チタン製ヨード-125 密封小線源を用いたホット ra-HGS を作成するには至らなかった。今後実験を進め、検証を繰り返し製品化できるよう研究を進める予定である。

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 1件）

1. 著者名 Nagakawa, Yoshiyasu; Fujita, Satoshi; Yunoki, Shunji; Tsuchiya, Takayoshi; Suye, Shin-ichiro; Kinoshita, Kenji; Sasaki, Motoki; Itoi, Takao	4. 巻 10
2. 論文標題 Characterization and preliminary in vivo evaluation of a self-expandable hydrogel stent with anisotropic swelling behavior and endoscopic deliverability for use in biliary drainage	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6. 最初と最後の頁 4375-4385
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D2TB00104G	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔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 土屋貴愛
2. 発表標題 自己拡張性と易抜去性が両立された胆管ハイドロゲルステンツの創出とその有用性の検討
3. 学会等名 第57回日本胆道学会学術集会
4. 発表年 2021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
研究分担者	関根 由莉奈 (Sekine Yurina) (00636912)	国立研究開発法人日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門 原子力科学研究所 物質科学研究センター・研究副主幹 (82110)	
研究分担者	柚木 俊二 (Yunoki Shunji) (20399398)	北海道大学・産学・地域協働推進機構・特任教授 (10101)	
研究分担者	永川 栄泰 (Yoshiyasu Nagakawa) (30587415)	地方独立行政法人東京都立産業技術研究センター・研究開発本部機能化学材料技術部バイオ技術グループ・主任研究員 (82670)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	系井 隆夫 (Itoi Takao) (60338796)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	

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