

うな化合物が検討されてきたが、いずれも HA を骨格としたものは存在しない。そこで本研究ではイミノ二酢酸 (IDA) とマロン酸 (MA) を候補として、これをコンジュゲイトした HA-IDA 及び HA-MA の合成を行い、CDDP と反応させてナノゲル作製を行うことを目標とした。

Polymer backbone	Ligand	Drug
デキストラン ¹⁾	マロン酸	CDDP
ポリエチレングリコール ²⁾	マロン酸	CDDP
ヒアルロン酸 ³⁾	なし	CDDP

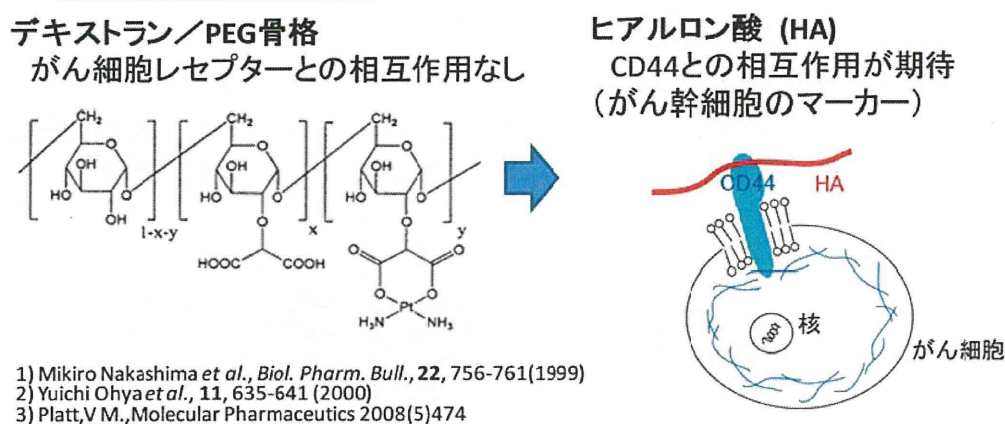


図2 CDDP 配位子を導入した高分子

B. 研究方法

以下のように、HA 誘導体の合成、ナノゲル作製、サイズ測定、徐放速度測定と行った。CMC 誘導体も HA 誘導体と全く同じスキームで行った。

B-1.HA-IDA、HA-MA の合成

下記のスキームで HA-IDA の合成を行った。

- (1) HA 0.5 g を 100 mL の純水に冷蔵下で 2 時間溶解
- (2) 1M HCl で pH を 6.8 に調整
- (3) EDCI 0.78 g を、DMSO 3 mL と純水 3 mL を混合させたものに溶解させ、添加。これを 4 時間攪拌
- (4) IDA 1.2 g と 1M NaOH 10 mL をそれぞれ添加し、一晩攪拌

- (5) Spectra/Por MWCO=6000~8000 の透析膜を用いて純水で透析し、凍結乾燥
- (6) 得られた固体を 5 wt% の NaCl 水溶液に溶解させ、Spectra/Por MWCO=6000~8000 の透析膜を用いて純水で透析
- (7) 凍結乾燥
- (8) 重水中、NMR にて合成確認

さらに HA·MA の合成を行った。合成ステップは HA·IDA と同一である。

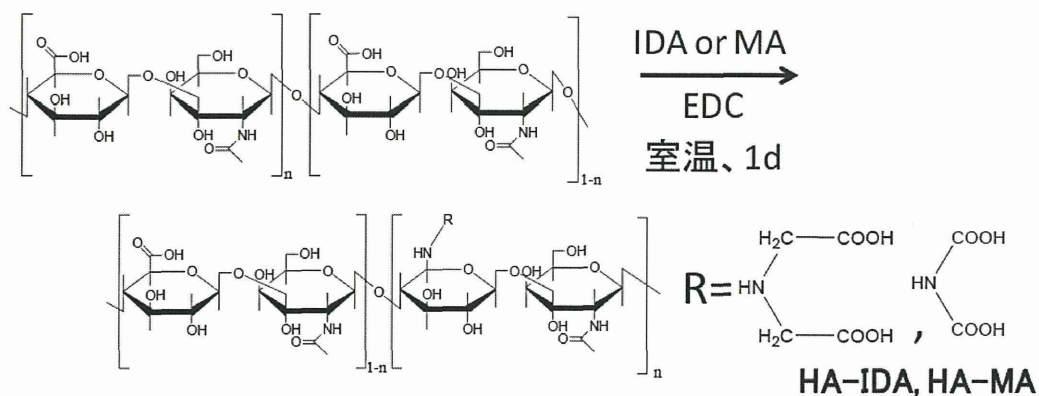


図3 HA·IDA 及び HA·MA の合成スキーム

B-2.FTSC 修飾

以下のステップに従って、合成を行った。

- (1) 50 mL ナスフラスコに純水 15 mL と HA·IDA (または HA, CMC, CMC·IDA) 0.20 g を加えて溶解
- (2) EtOH 5.0 mL を HA が凝集しないように微量ずつ滴下
- (3) 2-chloro-1-methylpyridinium iodide 66 mg を添加
- (4) Triethylamine 70 μL 滴下
- (5) マイクロチューブに FTSC 4.0 mg を DMSO 0.8 ml にとかしたものを用意。ナスフラスコに滴下
- (6) 110 $^{\circ}\text{C}$ の油浴で 24 時間還流
- (7) 溶液をろ過後、NaCl 0.10 g 添加
- (8) Spectra/Por MWCO=6000~8000 の透析膜を用いて、NaCl 水溶液で 3 日間透析。後に純水で 4 日間透析
- (9) 凍結乾燥

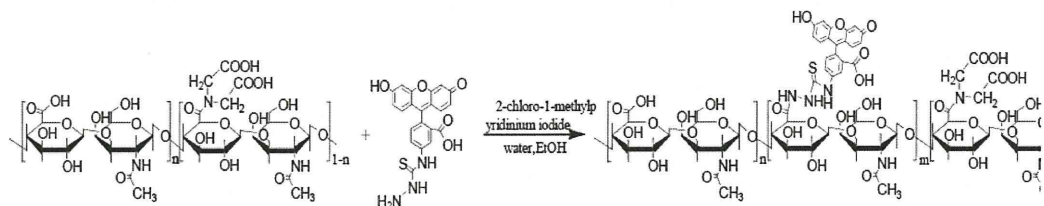


図4 HA誘導体のFTSC修飾

B-3. ナノゲル作製方法

ナノゲル担体ポリマー (HA、CMC、HA-IDA、CMC-IDA、HA-MA、CMC) と CDDP を用いて、CDDP を配位したナノゲルを作製した。ポリマー濃度 5 mg/mL 溶液 (母液 A) と CDDP 濃度 15 mg/mL (母液 B) 溶液をマイクロチューブ内で混合し、ヒートブロック上で 95 °C 加熱した。これを 20 分間氷上で冷却し、純水で透析した後凍結乾燥する事によりナノゲルを作製した。ポリマーと CDDP の重量比が 4:3 になるように溶液を混合し、加熱時間を最適化した。

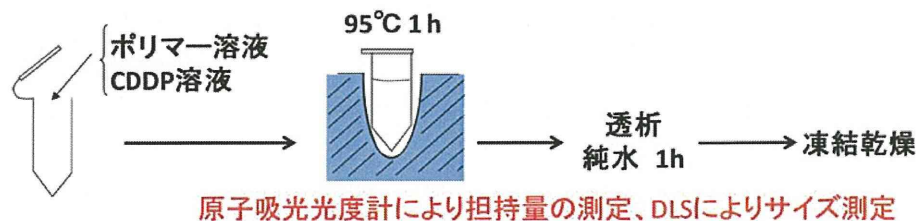


図5 ナノゲル作製法 (上)スキーム (下)加熱時間の異なるナノゲル

B-4. ナノゲルサイズの評価

合成したナノゲルの粒子径を DLS により測定した。これは粒子のブラウン運動から起こる、入射した光の散乱光の時間変化から粒子の大きさを求める方法である。ブラウン運動している粒子に光を照射すると、そのブラウン運動の速度に対応したゆらぎが生じる、その際のゆらぎを観測し、自己相関係数を算出

する。自己相関関数は時間の関数であり、ある時間のときの粒子の重なり具合を表す。時間の経過により粒子はブラウン運動で移動するため、粒子同士の重なりは小さくなる。そのため、 $\tau=0$ より $\tau=\tau$ の方が自己相関係数は小さくなる、小さい粒子ほどブラウン運動が激しいので、自己相関関数は時間と共に速く減少する特徴がある。それにより自己相関関数から自己拡散係数を求め、それからさらに粒子径を求めることができる。

B-5. ナノゲル徐放実験

以下、作製したナノゲルを用いて、徐放実験を行った。

(1) CDDP 0.6 mg/mL 溶液の作製

1. 各ナノゲルの担持率から必要量を計算し、純水 4.5 mL に溶解
2. 一日暗所で攪拌
3. 実験開始直前に 10 倍の濃度の PBS を 0.5 mL 添加し攪拌

(2) 実験前日から、Spectra/Por-6 MWCO=1,000 の透析膜を 6 cm に切り、良く洗浄の上、純水に浸して膨潤平衡にしておく

(3) 所定時間おきに、サンプリングし白金濃度を原子吸光で測定

Spectra/Por-6 MWCO=1,000の透析膜を使用



各サンプリング時間ごとにサンプリング
原子吸光にて白金量を測定

図6 ナノゲルからの CDDP 徐放実験の方法

(倫理面への配慮)
材料合成のみであり、特になし

C. 研究結果

C-1. HA-IDA 及び HA-MA の合成確認

NMR、IR を用いて、合成確認を行い、IDA (または MA) 修飾率が 10~30% で制御が可能になった。

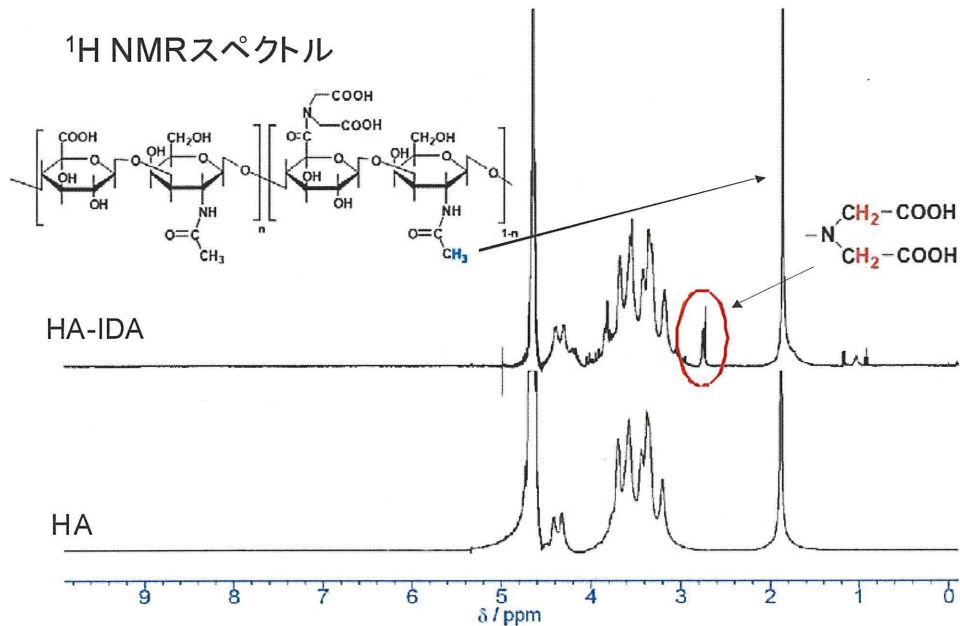


図7 HA-IDA の ¹H NMR スペクトル

CMC-IDA の合成も同様の方法で可能となった。

C-2. FTSC 修飾

表1 各蛍光標識ポリマーの修飾率

透析後に着色することで合成に成功したことは容易に判別できる。さらに修飾率を蛍光スペクトルにより決定した。表1に示すように、0.01%前後で修飾が可能になり、HA-IDA 及び HA-MA の可視化が可能に

	修飾率 [mol/mol%]
HA-FTSC	0.00123
HA-IDA-FTSC	0.00338
CMC-FTSC	0.00164
CMC-IDA-FTSC	0.00332
CMD-FTSC	0.0223
CMD-IDA-FTSC	0.140

なった。また加熱後の褪色を確認し、後述のナノゲル化の際の加熱でも十分に安定であることを確認した。

C-3. ナノゲル作製条件の最適化

加熱時間が異なるナノゲルのサイズを DLS によって測定し、ナノゲルサイズが最小で一定値に達する 1 時間の加熱でナノゲルが形成することを見出した。

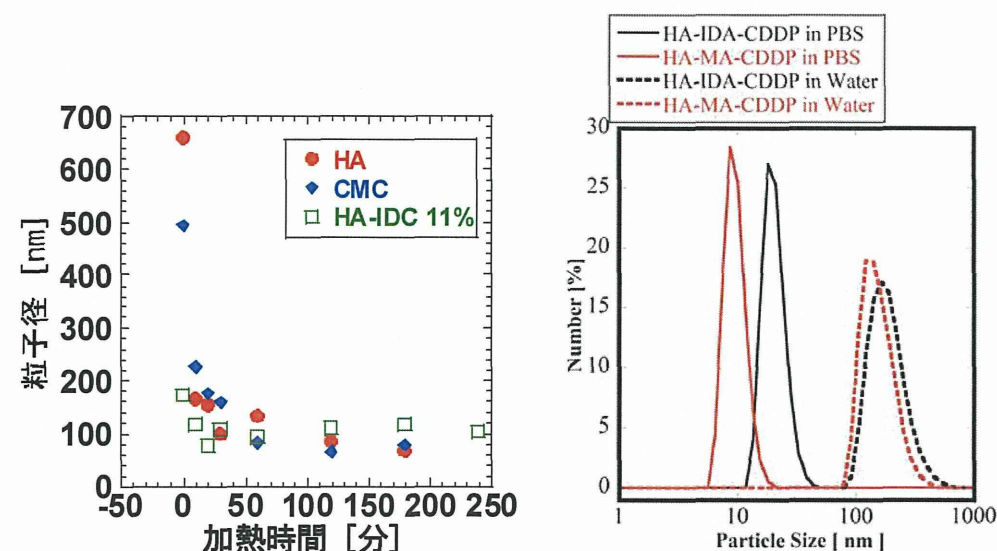


図8 ナノゲルサイズ (左)加熱時間による変化 (右)PBS 中での収縮

C-4. ナノゲルサイズの測定

得られた HA-IDA-CDDP ナノゲル、及び HA-MA-CDDP ナノゲル (図 8) は、いずれも分子量 100kDa の HA から合成されたもので、ナノゲルは純水中では 100nm 程度のサイズである。さらに PBS 中では 10~20nm 程度まで収縮していることが明らかになった。HA が塩強度に鋭敏に反応して、体積が大きく変化することが知られており、本結果も妥当な結果である。

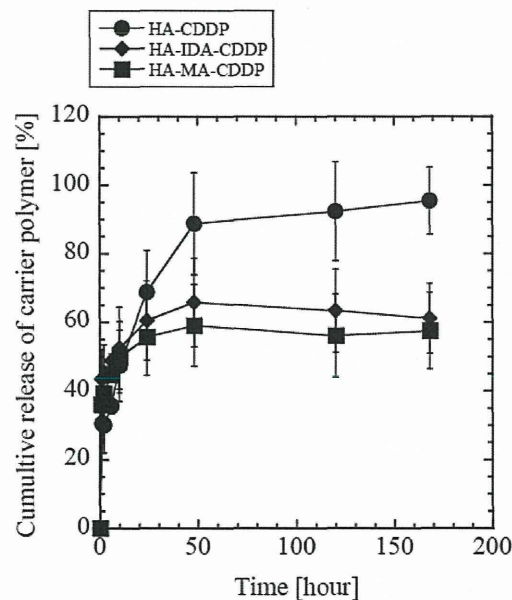


図9 ナノゲルからの CDDP 徐放曲線

C-5. ナノゲルサイズからの CDDP 徐放速度

図9に、HA-IDA-CDDPナノゲル、及びHA-MA-CDDPナノゲルからのCDDP徐放曲線を示す。未修飾のHAと混合加熱して対照材料として作製したHA-CDDPナノゲルが、2日間でほぼ100%のCDDPを徐放するのに対して、HA-IDA（及びMA）-CDDPナノゲルは1週間後も40%のCDDPを保持し、また非常に安定的な錯体を形成していることがわかる。

HA-IDAとHA-MAの徐放速度は、ほぼ同一であり、二座配位子が作る錯体構造が異なっても、PBS中での錯体の安定度はほぼ同じであることが示唆された。

D. 考察

新たなHA誘導体であるイミノ二酢酸（IDA）及びマロン酸（MA）を修飾したHA-IDA及びHA-MAの合成に成功した。さらにCDDPと混合・加熱・精製条件を最適化することにより、10～100nmのサイズを持つHA-IDA-CDDPナノゲル及びHA-MA-CDDPナノゲルの作製に成功した。さらに徐放速度は、IDAやMAとCDDPが安定な錯体を形成することによって著しく遅延し、本研究のハイブリッドゲルに用いるナノゲルの作製に完全に成功した。

細胞あるいは動物等の生体試料を用いた実験に供するために、FTSC(緑色蛍光タグ)を付与することにも成功した。

E. 結論

本研究の基盤技術である、HA誘導体とCDDPから成るナノゲルの作製に成功した。

今後の更なる研究の発展のためには、IDAやMAの修飾率、HAの分子量といった材料パラメータと、ナノゲルのサイズや徐放速度といった構造や機能の関係を詳細に解析することが有効であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Akira Takahashi, Yukimitsu Suzuki, Takashi Suhara, Kiyohiko Omichi, Atsushi Shimizu, Kiyoshi Hasegawa, Norihiro Kokudo, Seiichi Ohta, Taichi Ito

“An in situ cross-linkable hydrogel of hyaluronan produced via copper-free click chemistry”

Biomacromolecules 2013 (in press)

2) Shigenobu Emoto, Hironori Yamaguchi, Takao Kamei, Hironori Ishigami, Takashi Suhara, Yukimitsu Suzuki, Taichi Ito, Joji Kitayama, Toshiaki Watanabe

“Intraperitoneal administration of cisplatin via an in situ cross-linkable hyaluronic acid-based hydrogel for peritoneal dissemination of gastric cancer”

Surgery Today (in press)

2. 学会発表

国際学会

なし

国内学会

1) Copper-free click chemistry を用いた医用 in situ 架橋ゲルの創製

高橋彬・鈴木幸光・清水篤志・伊藤大知 第8回医工連携研究会 東京大学医学部教育研究棟 13階 東京 2011年12月17日

2) in situ 架橋ゲルからのシスプラチン徐放挙動の解明と腹膜播種への応用

須原宜史・鈴木幸光・亀井隆雄・山口博紀・石神浩徳・北山丈二・伊藤大知 第8回医工連携研究会 東京大学医学部教育研究棟 13階 東京 2011年12月17日

3) ラット肝切除術後癒着モデルを用いた癒着防止材料の有効性の比較研究

大道清彦・清水篤志・須原宜史・伊藤大知・長谷川潔・国土 典宏

第8回医工連携研究会 東京大学医学部教育研究棟 13階 東京 2011年12月
17日

4) 医療応用を目指した新規 in situ 架橋ハイドロゲルの開発

鈴木幸光、高橋 彬、茂木祐大、清水篤志、長谷川潔、國土典宏、伊藤大知
東京大学 第7回医工連携研究会
2011年2月2日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 出願 1 件、出願準備中 1 件

1-1. 本研究の新規クリック in situ 架橋ゲル

PCT 出願へ移行

伊藤大知、鈴木幸光、高橋彬、清水篤志

発明の名称：ハイドロゲル及びその製造方法 特願 2011-122183

1-2. 本研究の HA-IDA-CDDP ナノゲルの標的性

東大 TLO を介し、出願準備中

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

シッフ塩基形成HAハイドロゲルとHA-IDAナノゲルの腹膜播種

抑制に関するマウスモデルによる研究

研究分担者： 北山 丈二 （東京大学医学部附属病院・准教授）

【研究要旨】

我国の死亡原因の上位を占める胃がんの死亡原因で最も多いのが腹膜播種である。腹膜播種の効果的な治療法を確立することは、国民が希望を持って、充実した健康な生活を送る上で極めて重要な国家的課題である。近年胃がん腹膜播種に対し、タキソール腹腔投与の静脈投与に対する有効性が臨床試験で示された。しかしセカンドラインとして期待されるシスプラチン（CDDP）は動物実験レベルでも腹腔からのクリアランスが速く、投与方法が課題である。さらに診断には非侵襲的な腹腔鏡の使用が標準となり、腹腔鏡と連動した投与方法が期待されている。そこで我々は、新たにCDDP担持ヒアルロン酸（HA）ナノゲルの作製を行っている。加えてクリックケミストリーを架橋反応に利用した、腹腔鏡で注入しながら、生体内で迅速架橋する新規in situ架橋ゲルを開発する。最終的に両者を融合し、HAナノゲルを含有したin situ架橋ゲルをマウス腹膜播種モデルに適用し、腹腔中で1週間に渡りCDDPを徐放し、3回投与で播種巣数を5%以下まで消失させ、臨床検討への基盤を作ることを目標としている。

ヒドラジド基で修飾したヒアルロン酸と、アルデヒド基で修飾したヒアルロン酸から成る2液性のin situ架橋ハイドロゲル（HAX）にCDDPを封入し、ヌードマウスに胃がん播種細胞NKM45Pを腹腔注入した腹膜播種モデルに投与を行った。1週間おきにCDDPゲル製剤を3回投与し、同濃度のCDDPをPBSに溶解させて投与した場合よりも、有意に播種巣が低減することを見出した。

またHA-IDA-CDDPナノゲルを同動物モデルに投与し、CDDP投与の場合と同等の播種抑制効果を示すことを明らかにした。

今後HA-IDA-CDDPナノゲルをHAXあるいは新たに開発されたcHAゲル、HA-g-PAA/Ca²⁺ハイドロゲル等の新規in situ架橋ゲルに封入した、ハイブリッドゲルを適用し、上記2種類の効果の相乗効果により、目標が達成できるものと期待される。

B-2. HA-IDA-CDDPナノゲル

HA-IDA-CDDPナノゲルを、CDDP濃度1mg/kg換算分の投与を行った。対照群として、HA-IDAのみ及びCDDP溶液の投与を行った。

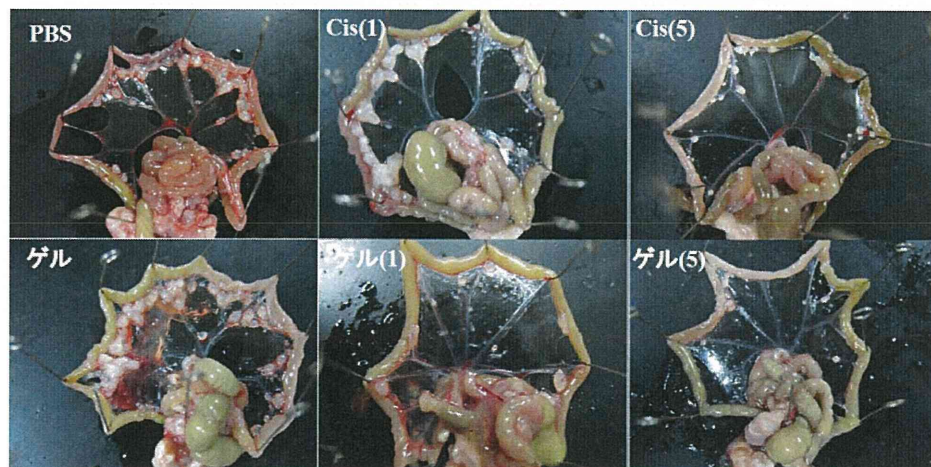


図1 動物モデルと材料投与（CDDP封入HAX）の有無による播種の状態

（倫理面への配慮）

なお動物実験は東京大学医学部倫理委員会により承認を受け、実施した。

C. 研究結果

C-1. CDDP封入HAX : HAXゲル投与量の影響

体重20gのマウスに対して大過剰ともなる1mLのハイドロゲルを投与したため、1週間内ではゲルの分解が完全に起こらなかった。図2に、播種評価時の開腹時の写真を示す。HAXのポリマー（HA-ADH及びHA-CHO）濃度に大きく依存

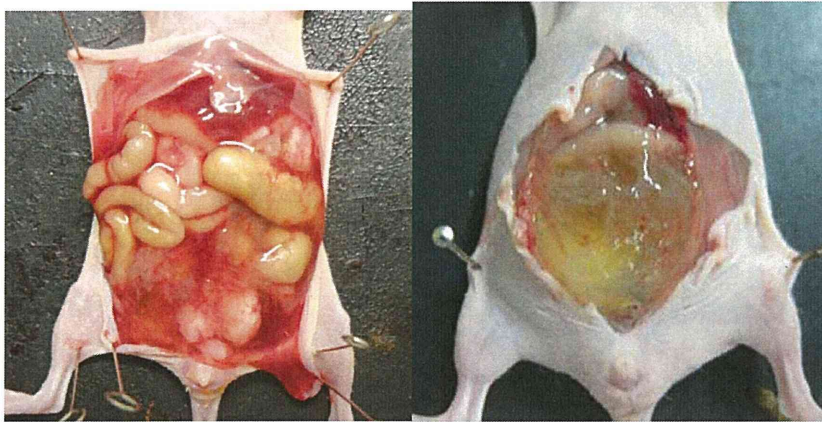


図2 開腹時のゲルの残留 (左)1wt% HAX (右) 2wt% HAX

して、残留ゲルの体積が変わることが分かる。本検討では、ポリマー濃度1wt%に固定して行うこととした。今後2wt%にして、ゲル投与体積を減らすことによって、この問題は解決できると期待される。

C-2. CDDP封入HAX : HAXゲル投与量の影響

播種重量の変化を図3に示す。コントロールに対してのみでなく、同濃度CDDP溶液投与の対照

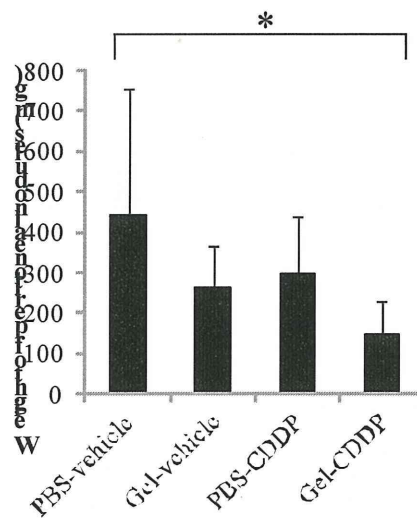


図3 CDDP 封入 HAX のマウス腹膜播種モデルへの投与

群に対しても有意に播種重量の増加を抑制した。ただし播種結節数に有意差はなかった。CDDPの徐放制御によってより高い播種抑制効果が期待されることが示唆された。

C-3. HA-IDA-CDDPナノゲルの投与

CDDP換算で同濃度の、PBSに溶解したCDDP水溶液と、HAナノゲル水溶液を投与した結果を図3に示す。FreeのCDDPでもHAナノゲル化製剤でも、播種抑制効果はほぼ同等の効果となった。腹腔停留時間の延長はナノゲル化製剤では、腹腔からのクリアランスが速く、実現できないために、播種抑制効果はFreeのC

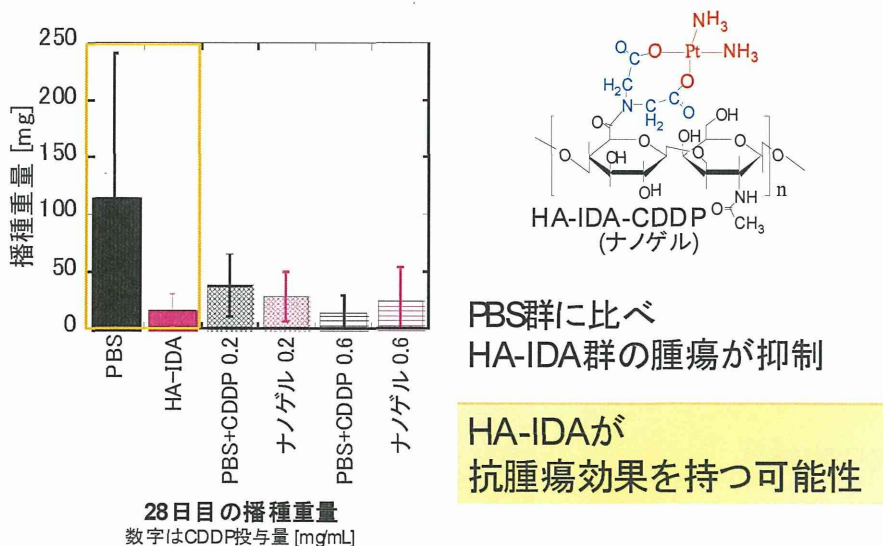


図4 HA-IDA-CDDP ナノゲルの播種抑制効果

DDPと同等になったものと考えられる。腹腔滞留時間の観点から、ナノゲル単独でCDDPより優れた播種抑制効果を示さなかった。予期せぬことに、CDDPなしのHA-IDAでも、CDDPやHAナノゲルと同等の効果を示した。作用機序や再現性はこれからの検証が必要であるが、後述のようにin vitroで細胞毒性を示さないHA-IDAが、in vivoで播種抑制効果を示したことは、新たな播種抑制機構の開発につながる可能性があると考えられる。

D. 考察

疾患生命工学センターグループの作製した、CDDP封入in situ架橋ハイドロゲル (HAX) の、マウス腹膜播種における播種抑制効果の検証を行った結果、CDDPのPBS投与に比べて、同濃度CDDPで、有意な播種抑制効果が確認された。一方でHA-IDA-CDDPナノゲルは、CDDP溶液の腹腔投与に比して、有意な播種抑制効果は得られていない。

ナノゲルの安定性が最終年度に改善された点、及び最終年度にハイブリッドゲルの徐放システムがin vitroで確立したことを受けて、再度動物モデルの投与を2013年度に継続して検討を行っている。

E. 結論

CDDPの腹腔投与は、以前として大きな課題であり、投与方法の改善が望まれている。腹膜播種動物モデルを用いてハイブリッド材料の評価を行う点まで至らなかったが、最終目標を達成は間近であり、引き続き検討を行っていく。またcHAゲルやHA-g-PAA/Ca²⁺ゲルを用いたハイブリッドゲルシステムが構築されつつあり、研究期間終了後も同チームで検討を重ねていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

2010、2011年度

1. Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, Yamaguchi H, Yamashita H, Emoto S, Nagawa H. Phase I study of biweekly intravenous paclitaxel plus intraperitoneal cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Oncology*.
2. Kamei T, Kitayama J, Yamaguchi H, Soma D, Emoto S, Konno T, Ishihara K, Ishigami H, Kaisaki S, Nagawa H. Spatial distribution of intraperitoneally administrated paclitaxel nanoparticles solubilized with poly(2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl methacrylate) in peritoneal metastatic nodules. *Cancer Sci.* 2010 doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01747.x.
3. Kitayama J, Ishigami H, Kaisaki S, Hidemura A, Kato M, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H. Weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for malignant ascites due to advanced gastric cancer. *Oncology.* 2010;78(1):40-6.
4. Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, Hidemura A, Kato M, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol.* 2010;21(1):67-70.
5. Soma D, Kitayama J, Konno T, Ishihara K, Yamada J, Kamei T, Ishigami H, Kaisaki S, Nagawa H. Intraperitoneal administration of paclitaxel solubilized with poly(2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl methacrylate) for peritoneal dissemination of gastric cancer. *Cancer Sci.* 2009;100(10):1979- 85.
6. Ishigami H, Kitayama J, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Hidemura A, Kaisaki S, Nagawa H. Phase I pharmacokinetic study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1

for advanced gastric cancer. *Oncology*. 2009;76(5):311-4.

2012年度

1. Nakai Y, Ishigami H, Isayama H, Sasaki T, Kawakubo K, Kogure H, Emoto S, Yamaguchi H, Kitayama J, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tada M, Koike K. Role of intervention for biliary and gastric/intestinal obstruction in gastric cancer with peritoneal metastasis. *J Gastroenterol Hepatol*. 27 (121) 1796-800, 2012
2. Emoto S, Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Kaisaki S, Kitayama J. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Gastric Cancer*. 15(2):154-161. 2012
3. Emoto S, Yamaguchi H, Kishikawa J, Yamashita H, Ishigami H, Kitayama J. Antitumor effect and pharmacokinetics of intraperitoneal NK105, a nanomicellar paclitaxel formulation for peritoneal dissemination. *Cancer Science*. 103(7): 1304-1310. 2012
4. Emoto S, Ishigami H, Hidemura A, Yamaguchi H, Yamashita H, Kitayama J, Watanabe T. Complications and management of an implanted intraperitoneal access port system for intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 42(11): 1013-1019.2012
5. Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Emoto S, Kaisaki S. S-1 plus intravenous and intraperitoneal Paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Gastrointest Cancer Res*. 3(Suppl1). S10-3. 2012

2. 学会発表

国際学会

2012年度

1. Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Emono S. S-1 plus

intravenous and intraperitoneal paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis. World Congress of gastroenterology and Urology. 16-Mar. 2012. Omaha

2. Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Emono S. Intraperitoneal chemotherapy for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. World Congress of gastrointestinal cancer, Asian perspective. 16-Aug. 2012. Shanghai

国内学会

2010、2011年度

1. 石神浩徳，北山丈二，甲斐崎祥一，山口博紀，山下裕玄，江本成伸，國土典宏，名川弘一：胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法。第72回日本臨床外科学会総会 ワークショップ13 2010年11月22日，横浜
2. 石神浩徳，北山丈二，甲斐崎祥一，山口博紀，山下裕玄，江本成伸，國土典宏，名川弘一：胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法。第48回日本癌治療学会総会 パネルディスカッション25 2010年10月30日，京都
3. 石神浩徳，北山丈二，甲斐崎祥一，山口博紀，山下裕玄，江本成伸，國土典宏，名川弘一：腹膜播種を伴う胃癌に対する集学的治療。第48回日本癌治療学会総会 シンポジウム7 2010年10月28日，京都
4. 石神浩徳，北山丈二，甲斐崎祥一，加藤昌弘，山口博紀，大谷研介，亀井隆雄，名川弘一：腹膜播種を伴う胃癌に対する腹腔内化学療法奏効後胃切除。第65回日本消化器外科学会総会 パネルディスカッション2 2010年7月14日，下関
5. 石神浩徳，北山丈二，甲斐崎祥一，加藤昌弘，山口博紀，大谷研介，亀井隆雄，名川弘一：腹膜播種を伴う胃癌に対する集学的治療 -S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法+胃切除-。第110回日本外科学会定期学術集会 パネルディスカッション7 2010年4月9日，名古屋
6. 石神浩徳，北山丈二，甲斐崎祥一，加藤昌弘，山口博紀，大谷研介，亀井隆雄，名川弘一：腹膜播種を伴う胃癌に対する S-1/Paclitaxel 経静

2012年度

1. 江本成伸,山口博紀,山下裕玄,石神浩徳,北山丈二,渡邊聡明. 胃癌腹膜播種に対するナノミセル化抗癌剤 NK105 の腹腔内投与による治療効果. 第112回日本外科学会定期学術集会. 2012年4月14日.千葉.
2. 江本成伸,山口博紀,北山丈二,渡邊聡明. ナノミセル化パクリタキセルの腹腔内投与の腹膜播種への抗腫瘍効果と薬物動態. 第71回日本癌学会学術総会. 2012年9月19日. 札幌.
3. 江本成伸,北山丈二,山口博紀,山下裕玄,石神浩徳,渡邊聡明. 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法における Drug delivery system (DDS)の工夫. 第20回日本消化器関連学会週間. 2012年10月12日. 神戸.
4. 江本成伸,山口博紀,亀井隆雄,須原宜史,鈴木幸光,伊藤大知,石神浩徳,北山丈二,渡邊聡明. 腹膜播種に対するシスプラチン担持 in situ 架橋ゲルを用いた腹腔内化学療法. 第50回日本癌治療学会学術集会. 2012年10月26日. 横浜.
5. 北山丈二,石神浩徳,山口博紀,江本成伸,花房規男,伊佐山浩通,佐々木隆,渡邊聡明. 胃癌腹膜播種症例に対する緩和処置としての CART(Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy)と消化管ステントの有用性. 第74回日本臨床下外科学会総会 2012年12月1日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

A. 研究目的

本研究では、銅フリークリック反応によって *in situ* 架橋する HA ハイドロゲル cHA ゲル (図 1 (A)) を新たに開発している。さらに HA-g-PAA を新たに合成し、 Ca^{2+} によって迅速ゲル化することを示した (図 1 (B))。前述のように CDDP 担持担体として有望であるが、生体適合性は未知数である。

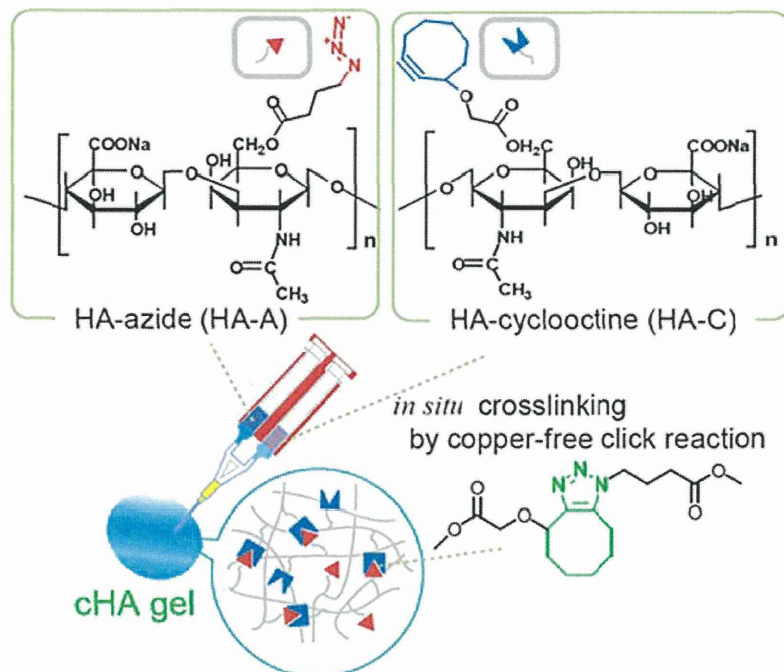


図 1 (A) cHA ハイドロゲル

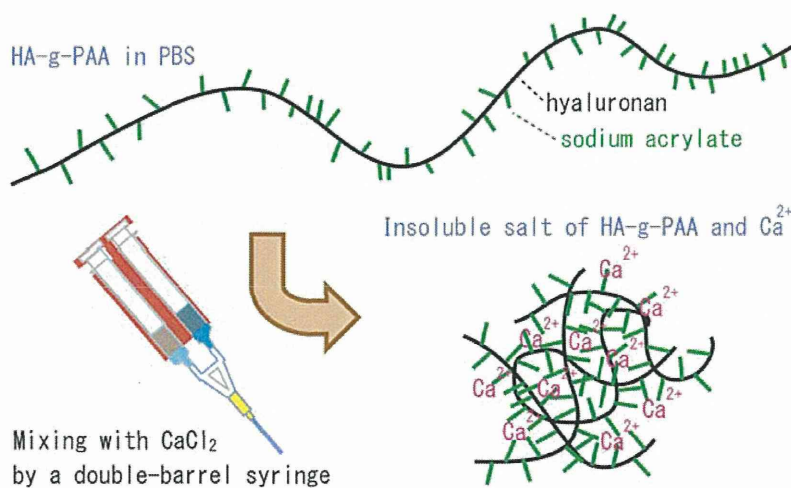


図 1 (B) HA-g-PAA/ Ca^{2+} ゲルの腹腔投与