

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

機能性TR流体を用いた動脈塞栓による癌治療に関する研究

担当責任者 八尾 滋 福岡大学工学部教授

研究要旨

低温で低粘度液体、高温で固形物となるTR流体を、肝臓がんの治療法である動脈塞栓材料として適用することを目的とし、TR流体の機能発現に関する基礎研究と、動物を用いた機能確認研究を実施した。

八尾 滋
福岡大学工学部化学システム工学科
教授

A．研究目的

昨今患者の心身の負担の軽減を目的とした低侵襲性治療が盛んに検討されている。肝臓癌治療においても、腫瘍に繋がる動脈をカテーテルを使用して血管塞栓材で塞ぎがん細胞を死滅させる動脈塞栓術が効果が大きく患者の負担が少ない治療法として注目を集めている(日本インターベンショナルラジオロジー学会HP参照)。しかし現在塞栓に使われているゼラチンスポンジはX線透視下で確認することができないため不十分な塞栓になることが多く、またカテーテルで押し出すには固すぎるなど、塞栓材料の選定が課題とされていた。一方八尾らは2011年に、ポリエチレン微粒子分散系に新たに合成した側鎖結晶性ブロック共重合体を添加することにより、低温では低粘度流体、高温では固化す

る熱レオロジー流体（Thermal Rheological Fluid：TR流体）が出来たことを世界で初めて見出した（S Yao, et.al., Nihon Reorogji Gakkaishi, 39(4), 181-182 (2011)）。その後当該TR流体に関する基礎研究を継続した結果、水のような極性溶媒にも応用でき、固化する転移温度を調整できることを見出した。これらの結果を受け八尾は滋賀医科大学の新田と協力し、(1)TR流体を体内でも害がない組成に変更、(2)液体から固体に変わる温度を体温付近になるように調整、(3)カテーテルからの注入時にX線透視下でTR流体を確認できるようにするなどのTR流体の最適化を実施した。この開発されたTR流体を用い、新田がカテーテルを用いてウサギの腎動脈に対して適用を試みた結果、X線透視下で位置を確認しながら目的部位に機能性TR流体を押し出すことができ、さらに体温で固化することで、腎動脈を安全に塞栓できることを確認できた。

本研究はこれらの成果を踏まえた、肝

臓癌の動脈塞栓術に最適な機能性TR流体の研究開発に関わるものである。また血液塞栓術は、肝臓癌だけでなく子宮筋腫や動脈瘤への適用も考えることが出来るため、その方面への展開も考慮した基礎研究を行うものである。

B．研究方法

本研究で研究対象とする機能性TR流体は、ポリエチレン粒子と側鎖結晶性ブロック共重合体、およびX線造影剤と極性溶媒から構成されており、その物性は側鎖結晶性ブロック共重合体の組成や構造にまた微粒子の粒子径および分布に依存する。これらの前提条件を踏まえ、福岡大学における機能性TR流体創製に関する基礎研究と滋賀医科大学における適用研究に関し、以下のように研究を執り行う。

福岡大学

側鎖結晶性ブロック共重合体の基本的な化学構造は、平成25年度の滋賀医科大学での検討で良好な結果が得られているために確立しているが、分子組成・分子量の影響はまだ未検討である。またポリエチレン粒子径依存性も未検討である。従って側鎖結晶性ブロック共重合体の分子組成・分子量を精密に調整できる重合方法の確立を行い、TR流体効果への影響を調べる。また溶液中での側鎖結晶性高分子の挙動を物理的に評価するため、光散乱装置を自作する。合成した側鎖結晶性高分子を用いた試作機能性TR流体は、滋賀医科大学へサンプル提供を行う。

滋賀医科大学

滋賀医科大学では福岡大学で調製され

た機能性TR流体を用い、塞栓効果の確認を行い、最適な作動温度や粘度など、目標物性を確定し、その結果を福岡大学にフィードバックする。試験方法としては、日本白色ウサギの肝臓にVX2腫瘍を移植する2週間飼育し肝臓癌モデルとして使用する。機能性TR流体1mlに対して、肝臓の治療で使用されるシスプラチン粉末製剤を4mg加えたものを使用する。肝動脈を4Frコブラ形型カテーテルを用いて選択し、1.9Frマイクロカテーテルを固有肝動脈まで挿入し抗癌剤を含む機能性TR流体を注入する。注入は1mlシリンジを用いてX線透視下にて行う。肝動脈の塞栓程度をX線撮影し記録する。薬剤注入直後と30分後と1時間後に採血を行う。採取した血液は、シスプラチンの濃度測定に使用する。その後ウサギを犠牲死させ肝臓を摘出し腫瘍部分と周辺組織の病理評価とを行う。また腫瘍の一部と周辺部分の組織を採取しシスプラチンの濃度測定を行う。機能性TR流体1種類に対して5羽のウサギを用いて上記実験をを行う。抗癌剤を混合した際に最良の機能性TR流体の作製までに4 - 5種類の異なる機能性TR流体を用いて上記の試験を繰り返す必要があると予想される。シスプラチンの濃度測定は、原子吸光法を用いて行う。

なお、研究遂行に当っては、メールベースはもとより、打ち合わせを適宜実施する。(倫理面への配慮)

動物実験等の実施に当たっては、動物愛護法及び飼育保護基準に即し、動物実験等の原則である代替法の利用、使用数の削減及び苦痛の軽減の3R(Replacement,

Reduction, Refinement)に基づき、適正な動物実験の実施を予定している。そのために動物実験施設による教育訓練を受け、実験動物学概論、動物実験の倫理と動物福祉、滋賀医科大学動物生命科学研究センターの利用方法等について熟知する。さらに理解度確認のための資格認定試験を受け、基準点を上回れば「動物実験(基礎)」の認定書が授与され、動物実験の実施が可能となり、動物実験計画書の作成・提出を許可される。提出した動物実験計画書は、動物実験倫理委員会で審議の上、妥当な動物実験か否かが判断され、実験の遂行が許可される。

C . 研究結果

平成26年度、福岡大学においては側鎖結晶性ブロック共重合体の分子組成・分子量、及び濃度のTR効果に与える影響について研究を行った。その結果、ブロック共重合体の濃度が高い場合、ブロック共重合体同士がミセルを形成する可能性があり、これがTR流体の粘度や転移温度に大きく影響を与えることが見出された。現在この挙動を評価するためのミセル結晶散乱装置(光散乱装置)を自作中である。またPE粒子の滅菌処理の影響についても検討を行った。その結果、TR流体挙動に若干の変化はみられるが、実質的には影響がないと判断できることが明らかとなった。さらにこの滅菌粒子を用い、滋賀医科大学において滅菌環境内で機能性TR流体試作し、滋賀医科大学にサンプル提供を行った。また必要に応じて滋賀医科大学でも自作できるよう、作成方法を教示した。一方精密重合

法の検討では、当初計画していた手法では銅イオンが残留することが判明し、これに関しては他の方策を検討中である。

滋賀医科大学においては福岡大学から提供されたTR流体を用い、12羽のうさぎを使って腎動脈を塞栓し、6羽を1週間、残り6羽を1ヶ月で経過観察を行った。またこの際、TR流体がX線で確認できるために、動脈塞栓が安全に行えることも確認している。塞栓効果は、まず血管造影で、その後組織を取り出して行い、比較的中枢の動脈が塞栓されていることを確認した。一方でうさぎ3羽の皮下にTR流体を5ml注入して安全性の確認を実施した。この結果、3ヶ月の経過で特に異常は認められていない。

D . 考察

以上の研究の結果、最適な機能性TR流体の創製には、ブロック共重合体に用いるモノマー種および溶媒種に応じて、最適な分子量および組成があることが明らかとなった。この設計指針を確立するための研究が今後必要であると考えられる。一方滅菌処理はTR効果には影響を与えないことが明らかとなり、動脈塞栓材料として適用できる可能性が見出された。

滋賀医科大学の研究成果においても特に異常はみられておらず、当該機能性TR流体の持つ可能性は高いと考えられる。

E . 結論

今年度の研究を通じ、当該機能性

TR 流体の動脈塞栓術により肝臓癌治療のための塞栓材料としての潜在能力の高さが示されたと考えられる。

今後種々の治療薬に応じた適用性を付与するための、材料設計指針の確立が求められる。

F. 健康危険情報

特に該当しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) "Thermal Rheological Fluid with Side-Chain Crystalline Block Co-Polymer", Toru Okuma, Ryoko Nakano, Hiroshi Sekiguchi, Shigeru Yao, Proceedings of the 9th JFPS International Symposium on Fluid Power, 2014, 442-446 (2014).

2. 学会発表

- 1) "Supramolecular interaction between surface crystal and side chain crystal and its application", Shigeru Yao, Toru Okuma, Ai Maeda, Koki Hirakawa, Yusuke Hasebe, Fumiharu Yamasaki, Ryoko Nakano, Hiroshi Sekiguchi, 249th ACS National Meeting & Exposition, 2015年3月25日
- 2) 「側鎖結晶性ブロック共重合体の濃度の熱レオロジー流体の粘度-温度依存性に及ぼす影響」、長谷部勇輔、大熊 徹、中野 涼子、関口 博史、八尾 滋、化学工学会第 80 年会、2015 年 3 月 20 日
- 3) 「親水性ブロックを持つ側鎖結晶性

ブロック共重合体を用いた極性溶媒系 TR 流体とその応用」、平川 倅希、大熊 徹、中野 涼子、関口 博史、八尾 滋、化学工学会第 80 年会、2015 年 3 月 20 日

- 4) "Crystalline Supramolecular Interaction between Crystalline Polymer and Side Chain Crystalline Polymer and its Application", YAO Shigeru, OKUMA Toru, MAEDA Ai, NAKANO Ryoko, Sekiguchi Hiroshi, 2015 SYMPOSIUM FOR THE PROMOTION OF APPLIED RESEARCH COLLABORATION IN ASIA (SPARCA 2015), 2015 年 2 月 10 日
- 5) "The study of new surface modification effect by Side Chain Crystalline Block Copolymer", NAKANO Ryoko, YAO Shigeru, Sekiguchi Hiroshi, IPC 2014, 2014 年 12 月 3 日
- 6) 「側鎖結晶性ブロック共重合体の示す結晶化超分子間力とそれを用いた機能性 TR 流体」、八尾滋、大熊徹、平川倅希、長谷部勇輔、金澤悠里、関口博史、中野涼子、成形加工シンポジア'14、2014 年 11 月 14 日
- 7) 「熱レオロジー流体特性のポリエチレン微粒子濃度依存性」、長谷部勇輔、大熊 徹、中野涼子、関口博史、八尾 滋、第 62 回レオロジー討論会、2014 年 10 月 15 日
- 8) 「TR 流体機能に影響する側鎖結晶性

- 高分子の組成・分子量依存性」、大熊 徹、中野涼子、関口博史、八尾 滋、第 62 回レオロジー討論会、2014 年 10 月 15 日
- 9) 「各種球状ポリエチレン微粒子を用いた TR 流体の粘弾性的性質」、金澤 悠里、大熊 徹、長谷部勇輔、平川倅希、中野涼子、関口博史、八尾 滋、第 62 回レオロジー討論会、2014 年 10 月 15 日
- 10) 「極性溶媒系 TR 流体の創製とその機能」、平川倅希、大熊 徹、中野涼子、関口博史、八尾 滋、第 62 回レオロジー討論会、2014 年 10 月 15 日
- 11) 「TR 流体機能のポリエチレン微粒子濃度依存性」、長谷部 勇輔、大熊 徹、関口 博史、中野 涼子、八尾 滋、第 63 回高分子討論会、2014 年 9 月 26 日
- 12) 「親水性ユニットを導入した側鎖結晶性ブロック共重合体を用いた極性溶媒系 TR 流体」、平川 倅希、大熊 徹、中野 涼子、関口 博史、八尾 滋、第 63 回高分子討論会、2014 年 9 月 26 日
- 13) 「TR 流体特性の側鎖結晶性ブロック共重合体のミセル形成能・組成・分子量依存性」、大熊 徹、中野 涼子、関口博史、八尾 滋、第 63 回高分子討論会、2014 年 9 月 25 日
- 14) 「TR 流体機能のポリエチレン微粒子種依存性」、金澤 悠里、大熊 徹、長谷部 勇輔、平川 倅希、中野 涼子、関口 博史、八尾 滋、第 63 回高分子討論会、2014 年 9 月 25 日
- 15) 「側鎖結晶性ブロック共重合体の結晶化超分子間力を用いた機能材料創製」、八尾 滋、大熊 徹、佐野 祐介、中野 涼子、関口 博史、化学工学会第 46 回秋季会、2014 年 9 月 18 日
- 16) "Interface Adhesion Phenomenon between Polyethylene Surface and Side Chain Crystalline Block Co-polymer and TR fluid behaviour", Shigeru Yao, Toru Okuma, Ryoko Nakano, Hiroshi Sekiguchi, 6th Pacific Rim Conference on Rheology, 2014 年 7 月 21 日
- 17) 「側鎖結晶性高分子が発現する熱レオロジー流体機能の温度応答性」、大熊 徹、中野涼子、関口博史、八尾 滋、第 63 回高分子学会年次大会、2014 年 5 月 30 日
- 18) 「機能性 TR 流体を用いた感温性塞栓材料」、八尾 滋、末永 拓也、大熊 徹、中野 涼子、関口 博史、新田 哲久、渡辺 尚武、村田 喜代史、中村 尚武、第 63 回高分子学会年次大会、2014 年 5 月 28 日
- 19) 「ベヘニルアクリレート系側鎖結晶性ブロック共重合体を示す TR 流体機能」、長谷部 勇輔、大熊 徹、中野 涼子、関口 博史、八尾 滋、第 63 回高分子学会年次大会、2014 年 5 月 28 日
- 20) 「側鎖結晶性ブロック共重合体を示す結晶性接着力を用いた機能性素材創製」、八尾 滋、大熊 徹、佐野祐介、中野涼子、関口博史、材料学会第 63

期通常総会・学術講演会、2014年5月18日

21) 「極性溶媒系 TR 流体の創製」、平川倅希、大熊 徹、中野涼子、関口博史、八尾 滋、レオロジー学会第41年会、2014年5月15日

22) 「温度により粘度の変化するTR流体の血管内塞栓物質としての基礎的検討」、渡辺尚武、新田哲久、大田信一、

園田明永、友澤裕樹、高橋雅士、村田喜代史(滋賀医科大学 放射線科)、八尾滋(福岡大学工学部化学システム工学科)、第57回IVR研究会、2014年7月5日

H. 知的財産権の出願・登録状況
「血管塞栓材」、特願2013-211804