

抗がん剤の副作用を軽減する新規局所治療デバイスを開発

【本件のポイント】

- 全身投与と比較して少ない抗がん剤使用量で抗腫瘍効果発現
- 腫瘍局所貼付以外でも全身性の抗腫瘍効果の可能性
- 腹膜播種^{*1}モデルで生存延長効果を確認

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）外科学講座（教授・関本貢嗣）吉田明史病院助教と海堀昌樹診療教授らが、国立研究開発法人物質・材料研究機構（茨城県つくば市）能性材料研究拠点グループリーダーの荏原充宏氏との共同研究で、抗がん剤内包 PCL（ポリカプロラクトン）ファイバーシートを用いた新規局所治療デバイスの開発を行いました。

進行がんに対して通常の抗がん化学療法レジメンでは高頻度での副作用が出現し、十分量の抗がん剤を投与できない場合が多く、休薬を余儀なくされる場合があります。今回新たに開発した抗がん剤内包 PCL（ポリカプロラクトン）ファイバーシートを用いた新規局所治療デバイスは、ファイバーシートに抗がん剤が組み込みこまれており、これを直接がん局所に貼付することで、全身投与と比較して極端に少ない抗がん剤使用量で抗腫瘍効果が発現し、さらに抗がん剤特有の副作用を軽減できることを明らかにしました。本研究により、今後、より負担の少ないがん治療の研究開発が行われることが期待されます。

なお、本研究についてまとめた論文が4月15日（金）付で科学誌「Nanomaterials（インパクトファクター：5.719）」に掲載されました。

1

■ 書誌情報

掲 載 誌	「Nanomaterials」 (DOI: 10.3390/nano12081364)
論文タイトル	Efficacy of Nanofiber Sheets Incorporating Lenvatinib in a Hepatocellular Carcinoma Xenograft Model
筆 者	Terufumi Yoshida, Masaki Kaibori, Nanami Fujisawa, Mariko Ishizuka, Fusao Sumiyama, Masahiko Hatta, Hisashi Kosaka, Kosuke Matsui, Kensuke Suzuki, Tomoya O. Akama, Tayo Katano, Kengo Yoshii, Mitsuhiro Ebara, Mitsugu Sekimoto

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別添資料

<本研究の背景>

国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)(2022年5月26日時点)では日本の部位別がん5年相対生存率において肝細胞癌の5年生存率は男性36.2%とワースト5位、女性35.1%ワースト3位であり男女合わせると膵臓癌、胆道癌に次いでワースト3位に入る生存率の低い癌種です。レンバチニブは切除不能進行肝細胞癌の単剤で使用できる主要な治療薬です。本研究では、このレンバチニブの高い抗腫瘍効果を効果的かつ継続的に発揮させ得る新たなドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System) *2の開発を行いました。

<本研究の概要>

研究グループは、ポリカプロラクトンという材料に注目しました。ポリカプロラクトンとは ϵ -カプロラクトンを開環重合し生成される、疎水性の化学合成系生分解性プラスチックです。ポリカプロラクトンは、FDA (アメリカ食品医薬品局) の認可も受けており、ステントや吸収性縫合糸、形成領域での注入材など臨床でもすでに使用されている、人体に安全な材料です。このポリカプロラクトンを溶解し、その中に薬剤を練りこみ、繊維化し、織り込むことで薬剤を含有したファイバーシートを作成すると、ファイバー内の薬剤は拡散作用により徐放されていきます。本研究においては、エレクトロスピンニング法*3を用いてレンバチニブを内包したシートを作成しました(図1A)。シートに内包された薬剤は図1Bのように徐々に拡散されていき、抗腫瘍効果を示すことになります。

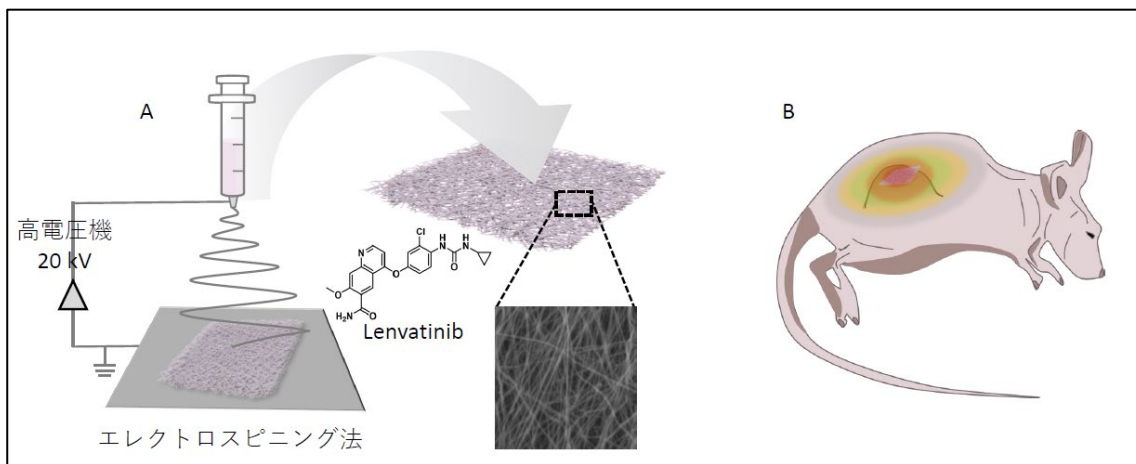


図1. レンバチニブ内包ナノファイバーシート

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・中村)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

図 2A は、実際のレンバチニブ内包 PCL シートです。上段は肉眼像で下段は走査電子顕微鏡画像です。シートは 1 センチ四方のサイズで、繊維の太さは $1\mu\text{m}$ (マイクロメートル)。それをシート状に織り、最終的なシートの厚さを約 0.1mm にします。繊維に内包された薬剤は拡散作用によって放出されていきます。図 2B はレンバチニブ 20mg 含有シートでの徐放量をグラフとしたものです、計算上は 6~8 ヶ月で 100%の薬剤を放出し、1 年以上かけて分解される設定です。

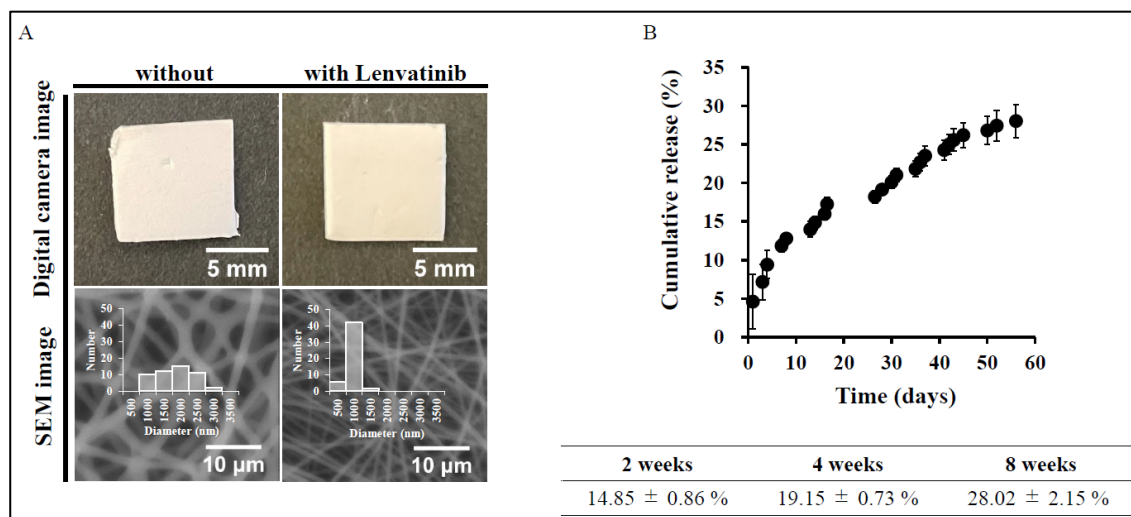


図 2. レンバチニブ内包ナノファイバーシートとレンバチニブ 20mg 含有シートの薬剤放出徐放効果

今回の実験では、マウス皮下腫瘍モデルを用いてレンバチニブ内包 PCL シート皮下挿入群とレンバチニブ経口投与群での抗腫瘍効果を比較検討しました。無治療群、経口投与 $10\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 群、シート群 (対経口比 65%、32.5%) の 4 群で実験を行い、腫瘍体積推移と体重減少の有無を検証しました。HuH-7*4 を皮下注射し 14 日後に腫瘍体積が $180\text{-}200\text{mm}^3$ となったことを確認し、経口投与、シート挿入を実施。その日を day0 としています。腫瘍体積推移を図 3A に、マウス体重の推移を図 3B に示します。腫瘍体積に関しては day7 の時点でシート群が無治療群、経口投与群と有意差をもって増殖抑制を認め、体重減少の副作用は認めないという結果でした。それは day14 でも同様の結果でした。また、経口投与群は day14 時点で無治療と比較し有意差を認めました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・中村)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

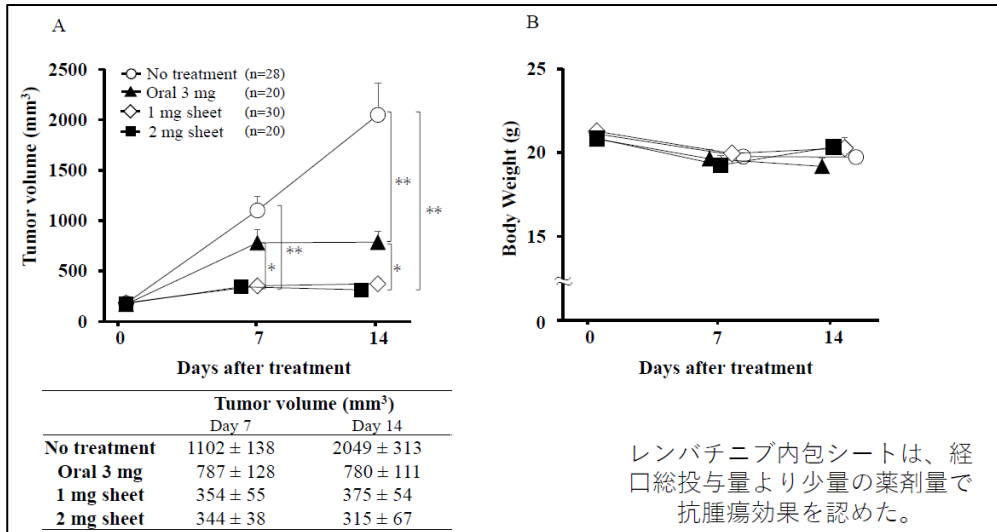


図3. レンバチニブ内包シートと経口投与の抗腫瘍効果、及び副作用の比較検討

次に、レンバチニブ内包シートの抗腫瘍効果が全身性か局所性かを検討するために、シート挿入位置を腫瘍周囲、腫瘍直接、腫瘍対側と変え比較しました(図4A)。腫瘍体積推移を図4Bに、マウス体重の推移を図4Cに示します。腫瘍体積はday7の時点から、薬剤非含有シートを挿入した対照群と比較し、レンバチニブ内包シートを入れた全てのシート群で有意差をもって腫瘍増殖抑制を認め、体重減少の副作用は認めないという結果でした。その結果はday14も同じでした。図4Dはシート挿入群の血中レンバチニブ濃度推移を比較したものです。対側貼付でも直接貼付と変わらない薬剤血中濃度が得られており、レンバチニブ内包シートが血中濃度を維持することにより全身性の抗腫瘍効果を示す可能性が考えられ、直接貼付以外でも効果が期待されます。

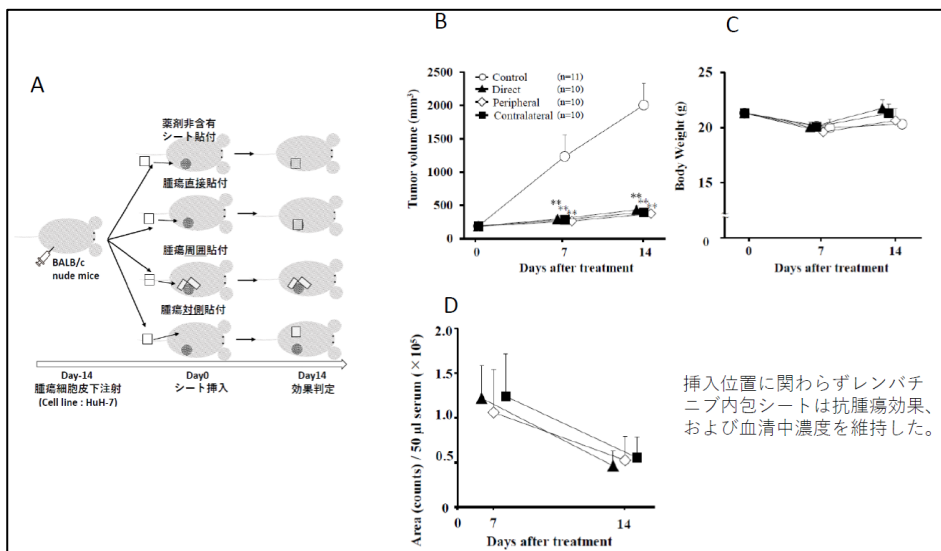


図4. レンバチニブ内包シートの抗腫瘍効果が全身性か局所性かの検討

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・中村)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

最後に全身性の抗腫瘍効果による生存延長効果を確認するため腹膜播種モデルを作成し実験しました（図5）。腫瘍細胞を腹腔内に投与した直後に、レンバチニブ内包シートを皮下に挿入し、その日をday0としました。Day30で薬剤非含有シートを挿入したマウスは87.5%が死亡したのに対し、レンバチニブ1mgシート挿入群は100%の生存率で有意差を認めました。また、薬剤非含有シート群はday14には肉眼的な播種結節*5が散見され、day20の時点で75%に血性腹水*6を認めたのに対し、レンバチニブシート群はDay30の時点で播種結節や血性腹水を認めませんでした。

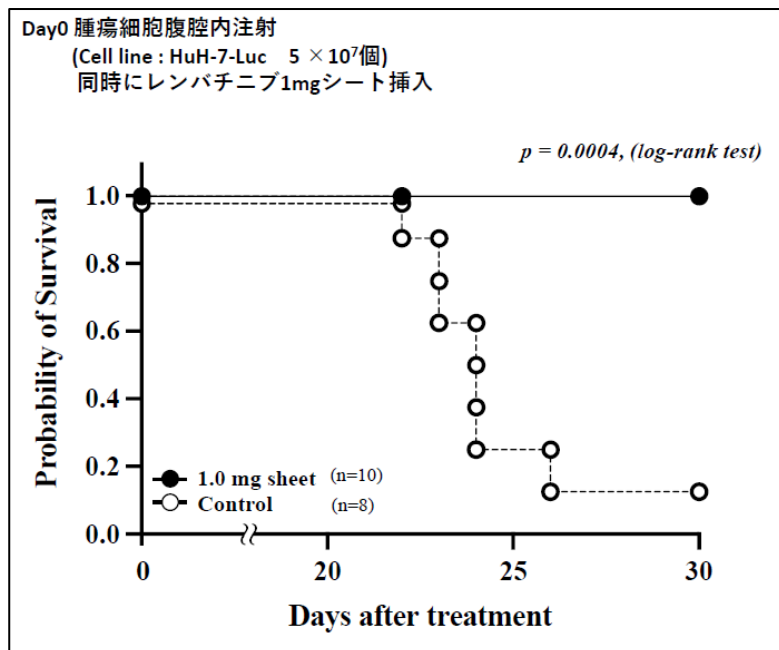


図5. 腹膜播種モデルに対するレンバチニブ内包シートの生存延長効果の検討

<本研究の意義と将来への展望>

今回使用したレンバチニブは、がん細胞などの特定の細胞を攻撃する分子標的薬という薬です。抗腫瘍効果を維持したまま使用薬剤量を減少させることが可能なデバイスが開発できれば、分子標的薬以外の様々な種類の薬との組み合わせが可能になります。この実験ではシートを皮下に挿入しましたが、貼付剤のような形式や、副作用出現時に抜去し易い形状の開発ができればより臨床応用へ近づきます。また、体外から超音波、赤外線、磁場などを用いて薬剤放出のON-OFFを切り替えるようなデバイス研究も進んでいます。今後は大型動物での実験や臨床研究を経て、皮膚貼付から腹腔内での使用まで幅広く応用できる新規デバイスを開発することを視野にいられています。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

用語説明

*1 腹膜播種

癌が腹膜への転移した状態のこと。

*2 ドラッグデリバリーシステム

体内での薬物分布をコントロールすること

*3 エレクトロスピンニング法(電界紡糸法)

様々な材料からナノ繊維を生成する手法。

*4 HuH-7

肝癌細胞株。

*5 結節

腫瘍。

*6 血性腹水

血液が混在して赤色調を呈している腹水。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

外科学講座

海堀昌樹 診療教授

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101（代表）

E-mail：kaibori@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp