

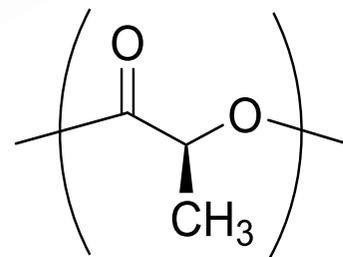
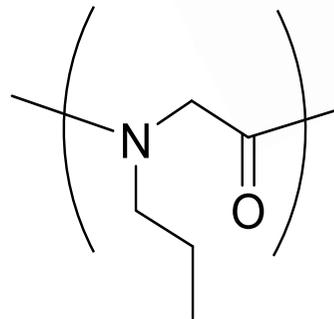
高いがん治療奏功性と治療対象の 拡大に寄与する生分解性ミセル

福井大学 学術研究院先進部門
高エネルギー医学研究センター
准教授 牧野 顕

2019年9月10日

紹介する新技術の概要

- 温度応答性のブロック高分子
- 上記ブロック高分子から構成される温度応答性高分子ミセル



従来技術(小線源療法)

小線源療法

治療用放射線を放出する線源を治療標的部位に近接させることで治療部位選択的に高い放射線量(γ 線)を照射し、治療効果を得る

核種	半減期	形状
^{60}Co	5.3年	管・針
^{125}I	59.4日	seed
^{137}Cs	30年	管・針
^{192}Ir	74日	seed, wire
^{198}Au	2.7日	seed

管は腔内照射、針は組織内照射、seedは永久刺入照射

取り外しが可能な部位、永久刺入しても問題が生じない部位が治療対象

従来技術(放射線治療)

電離放射線

粒子線

α 線(原子核から飛び出るヘリウム原子核)

β 線(原子核から飛び出る電子)

電磁波

γ 線(原子核から放出)

放射線の種類		遮へい	体内での飛程	電離密度
α 線(粒子線)	ヘリウム原子核	紙	数~数十 μm	高い
β 線(粒子線)	電子	薄い金属板	数mm	低い
γ 線(電磁波)		鉛・鉄	数cm~ (エネルギーに依存)	低い

小線源療法では、電離密度が低い γ 線が使用されている

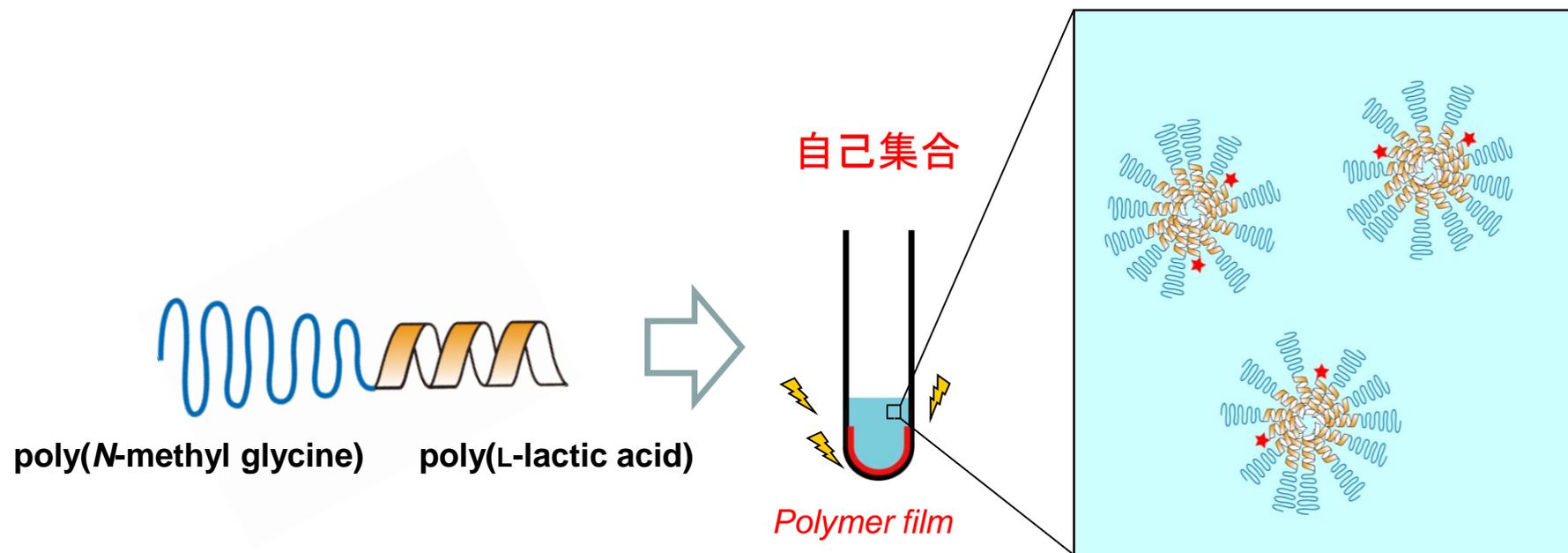
新たな小線源の開発・研究状況

- 生分解性高分子であるポリ乳酸製のseed線源
- 体温に応答してゲル化し、治療標的部位にと留まる性質を付与した線源

従来技術とその問題点

- 比較的初期のがんに高い治療効果が期待できる
- 取り外しが可能な部位、永久刺入しても問題が生じない部位が治療対象
- 電離密度が低い γ 線による治療
- 生分解性小線源の開発も進められているが、実用化の動きは鈍い

先行研究(高分子ミセル)

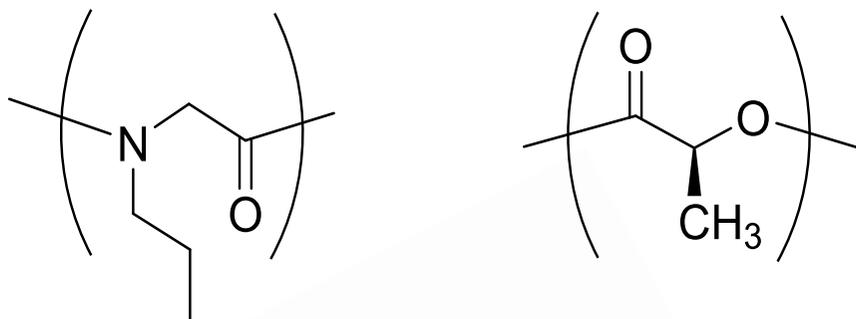


疎水性部位がポリ乳酸(PLLA)、親水性部位がポリ-*N*-メチルグリシン(PNMG)の両親媒性高分子から構成されたコア-シェル型高分子ミセル

- ✓ 疎水性化合物を内包可能
- ✓ 高い血中滞留性
- ✓ EPR効果によりがんを集積

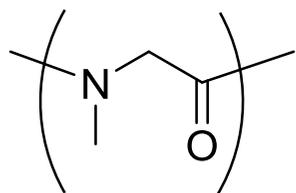
→ イメージングやDDSへの応用

温度(体温)応答性ミセルの創製

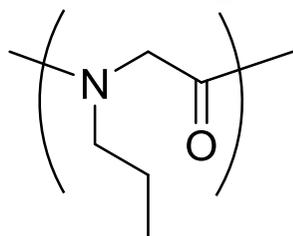


Water soluble polymer

LCST behavior

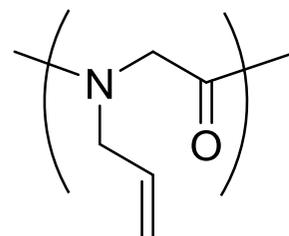


poly(*N*-methyl glycine)



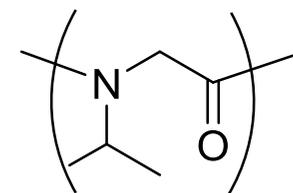
poly(*N*-propyl glycine)

15-25°C



poly(*N*-allyl glycine)

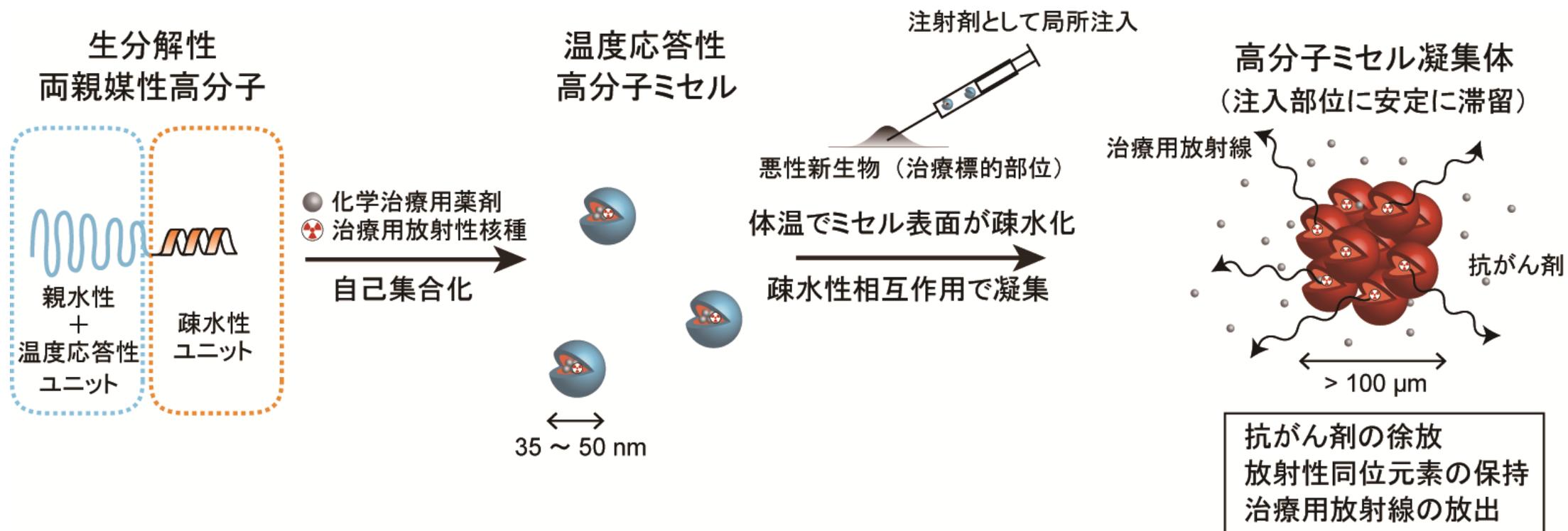
27-54°C



poly(*N*-isopropyl glycine)

47-58°C

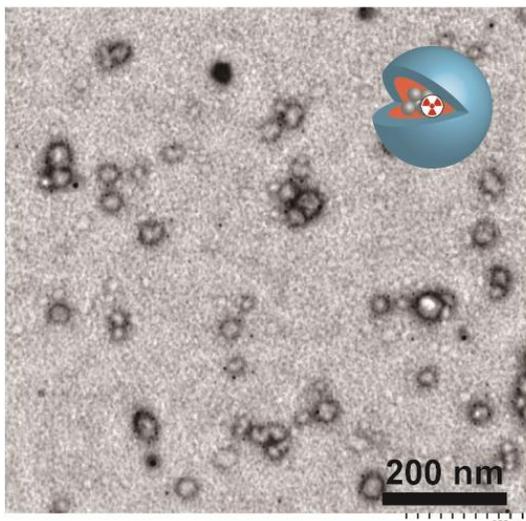
新技術の特徴(1)



新技術の特徴(2)

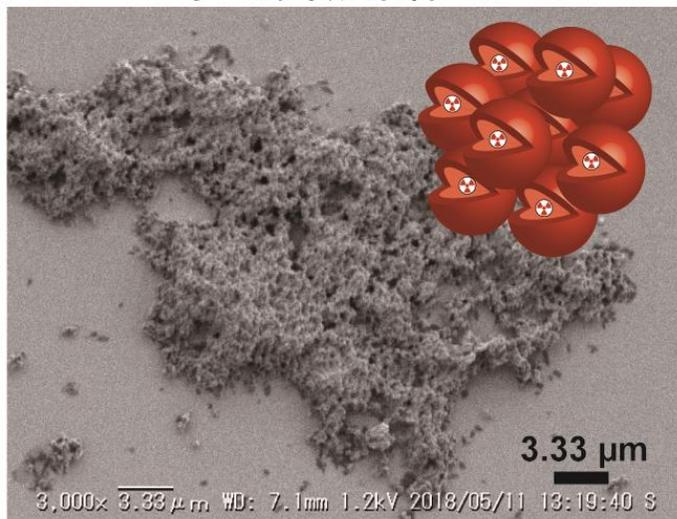
生分解性の温度応答性高分子ミセル (注射薬)

粒子径 : 35-50 nm

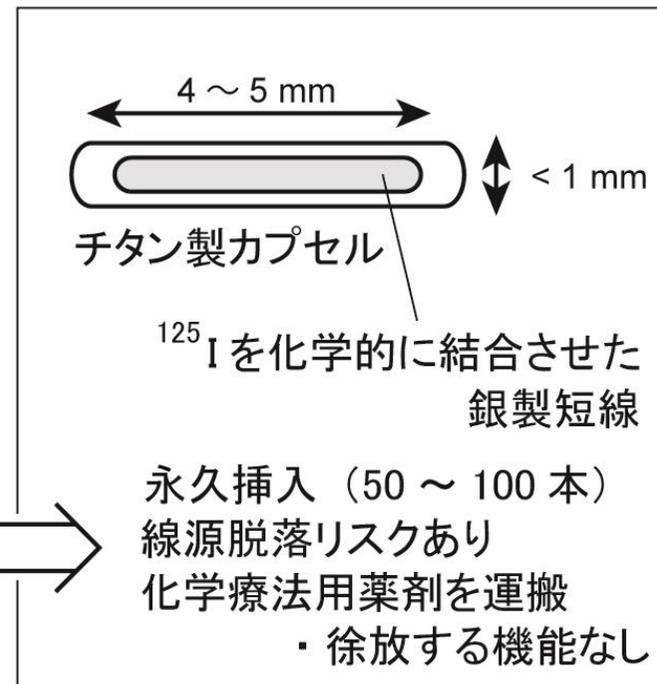


体温で応答
→

多孔質凝集体



前立腺がん組織内照射用
金属製シード線源 (器具)



生分解性 → 体内に残留しないので適応範囲が拡大できる

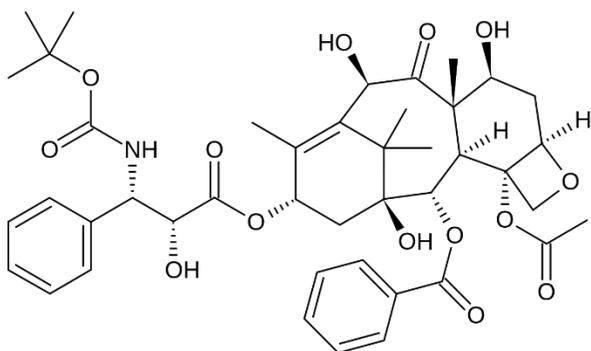
任意の形に変形し、注入部位 (患部) で凝集・接着

→ 挿入部位から線源脱落リスクが低減

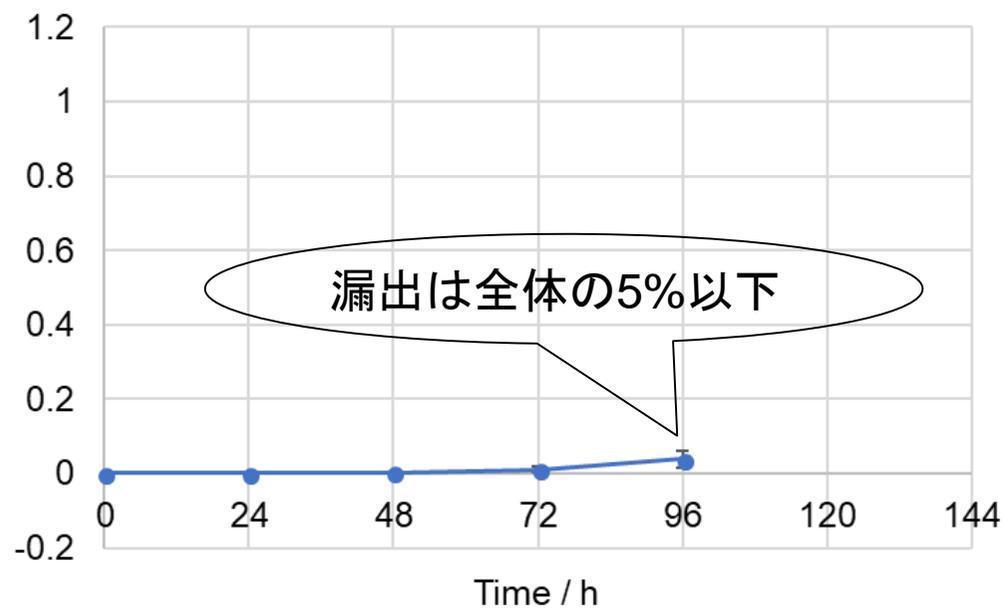
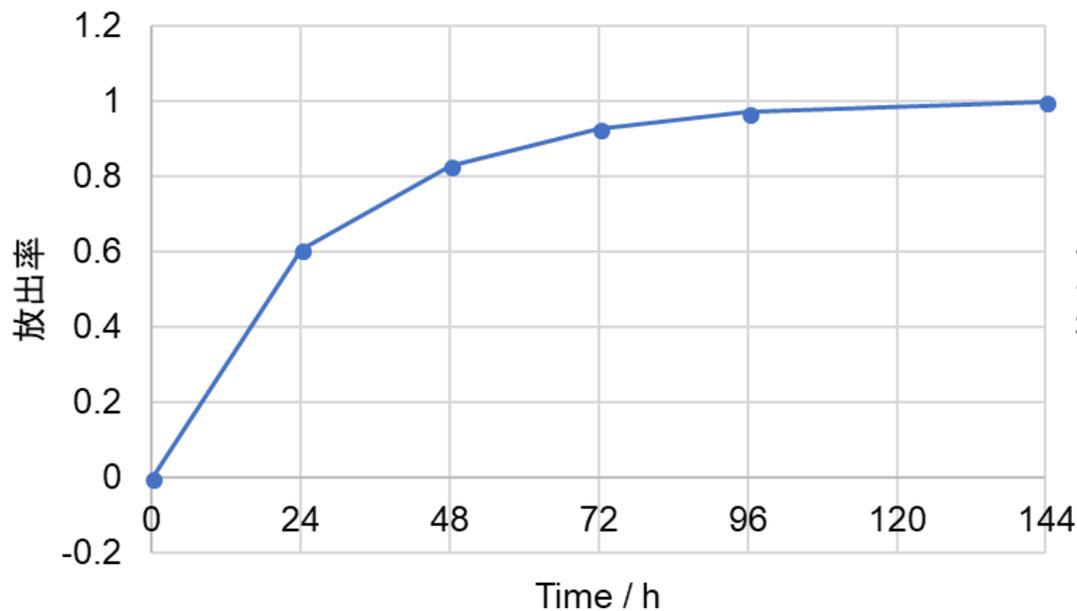
化学治療用薬剤との併用が可能

→ 高い治療奏効性・低い副作用、個別医療への展開

新技術の特徴(3)



^{64}Cu : β^+ 17.4%
EC 43.6%
 β^- 39.0%
Half life: 12.7 h



新技術の特徴・従来技術との比較

- 生分解性の線源であり、永久刺入しても治療終了後に分解され、体外に排出される。
- 小線源の刺入が難しい部位（動きが大きな部位等）への治療が可能
- 放射線源を金属製カプセルで被覆しないことから、①より治療効果の高いβ線源の使用、②抗がん剤との組み合わせ治療が可能
- 結果として、従来の小線源治療よりも高い治療効果が期待される

想定される用途

- 永久刺入をする現在の前立腺がんの小線源療法置き換え。
- 外科的手術後のアジュバント療法

実用化に向けた課題

- *In vitro*での有効性評価について検討済み。
- 担がんモデルマウスを用いた有効性評価実験が進行中。
- 組み合わせる抗がん剤の最適化。
- 抗がん剤放出挙動の制御、治療に最適な容量の決定。
- ミセルの最適応答温度の検討。
- マテリアルとしての製造体制(GMP)。

企業への期待

- 合成高分子製剤のGMP製造技術を持つ企業との共同研究を希望。
- 放射性同位元素の取り扱い技術を有する企業、同分野への興味を有する企業との共同研究を希望。
- その他用途への使用方法の提案・実用化研究の推進。
(例: 温度応答性の分散・凝集剤)

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 両親媒性高分子、およびその利用
- 出願番号 : 特願2018-119349
- 出願人 : 国立大学法人 福井大学
- 発明者 : 牧野 顕、清野 泰、岡沢秀彦

産学連携の経歴

- 2007~2010
京都大学大学院工学研究科産学官連携助教
- 2011~2012
京都大学大学院薬学研究科特任助教(CK助教)

など産学連携研究ならびに特許共同出願経験あり

お問い合わせ先

**福井大学 産学官連携本部
コーディネータ 佐治 栄治**

TEL 0776-27-8956

FAX 0776-27-8955

e-mail e-saji@u-fukui.ac.jp