

# 超音波と相変化液滴を利用した ジャイアントベシクル内包薬物の放出 制御法及び新規ベシクルクラスター

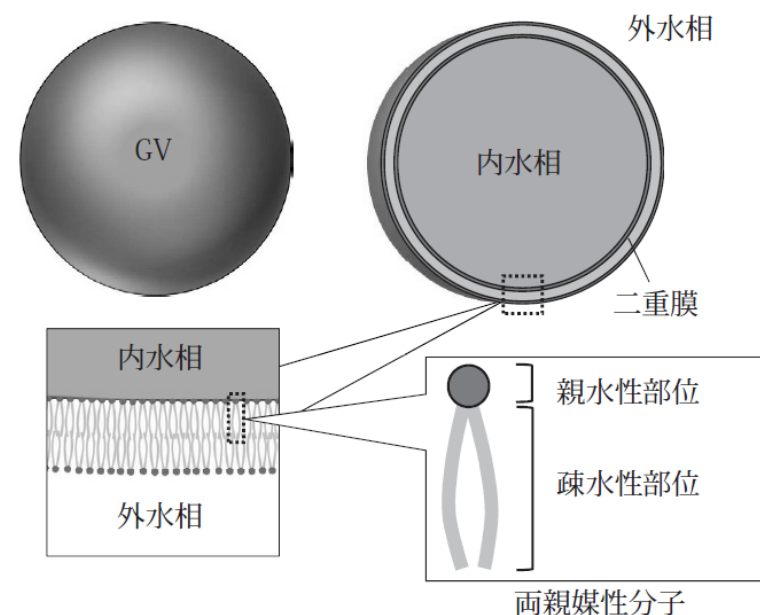
千葉大学 フロンティア医工学センター  
教授 吉田 憲司

2023年12月21日

# ジャイアントベシクル(GV)

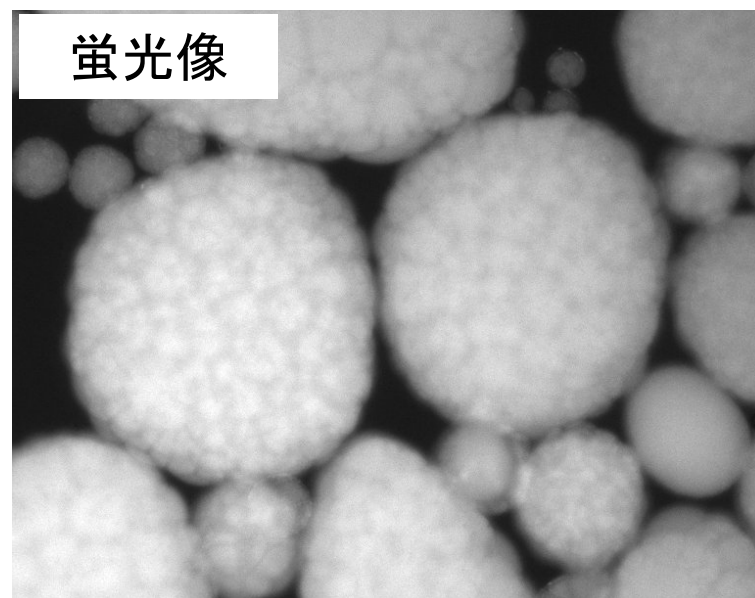
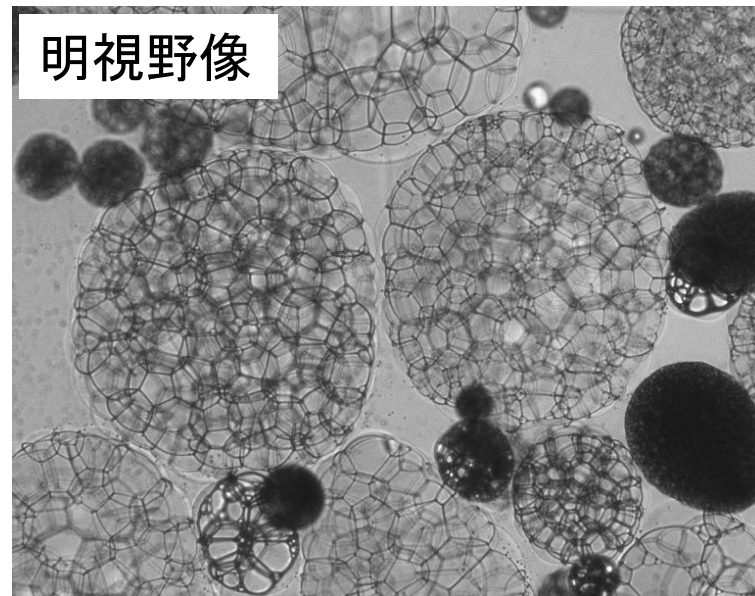
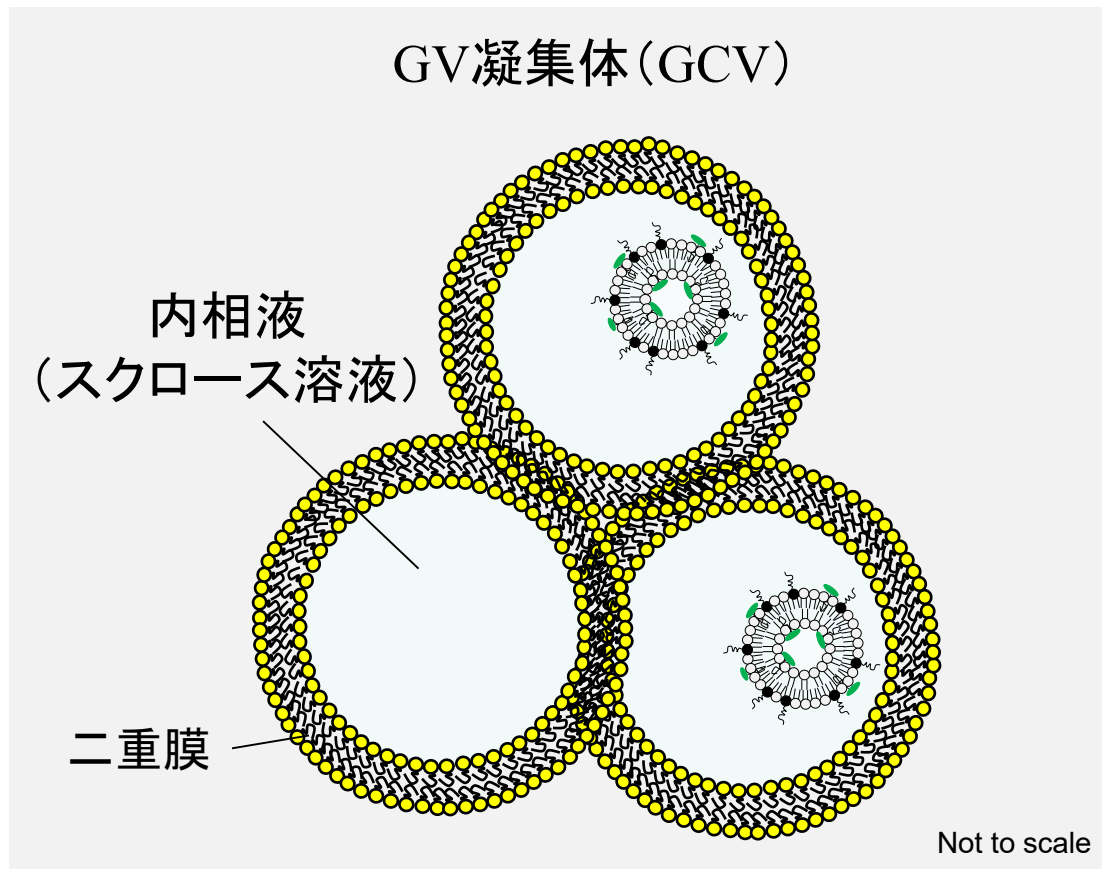
## 特徴

- サイズは 1  $\mu\text{m}$ 以上
- 一般的には人工細胞モデルとして利用
- DDS技術としての利用を想定
- マルチモーダル/  
セラノスティクス用途を検討
  - ✓ 内部に安定に薬剤・造影剤等を保持
  - ✓ 破壊することで内包物を  
瞬間的に放出させることも可能



ベシクル構造の模式図

# 造影剤内包GVの構造と顕微像



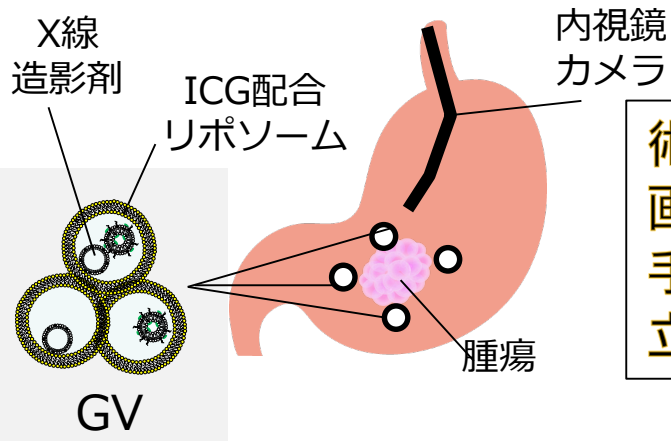
 : ポリグリセリンポリリシノレート  
(polyglycerol polyricinoleate : PGPR)

 : ICG配合リポソーム

200 μm

# 応用：手術ナビゲーション

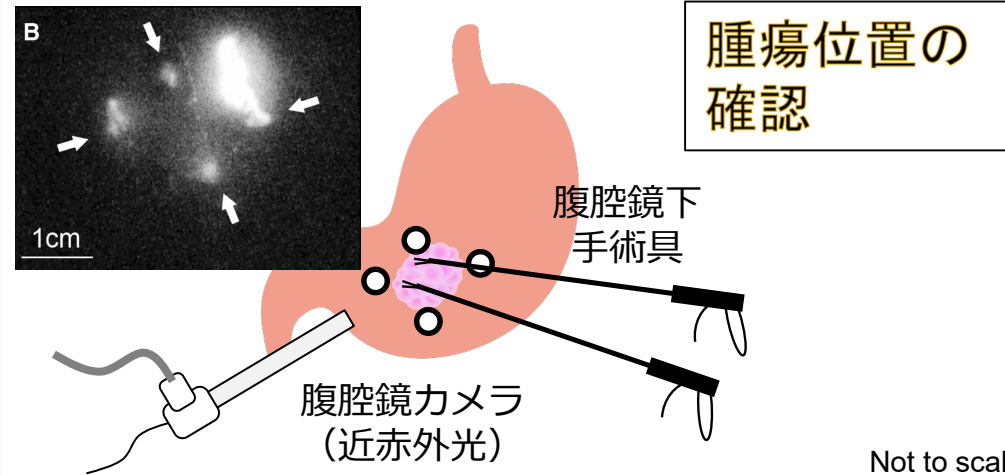
## 手術前（内視鏡検査）



術前観察  
画像を基に  
手術計画の  
立案

Not to scale

## 手術中



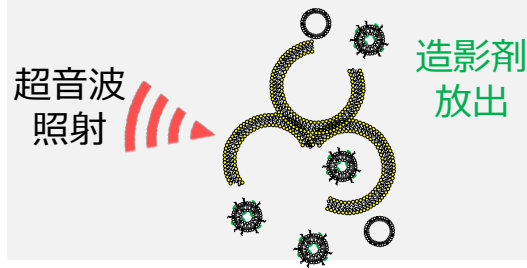
腫瘍位置の  
確認

Not to scale

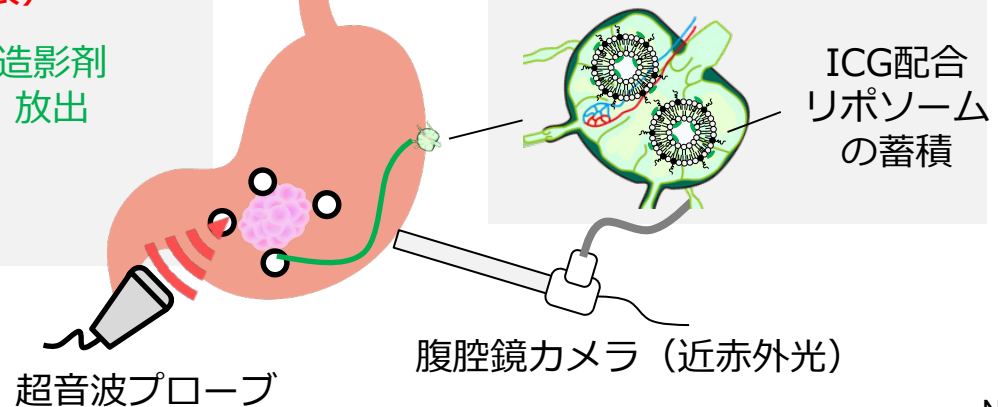
## 手術中

センチネルリンパ節  
の同定  
腫瘍細胞転移の  
判定の補助

### GV破壊（膜の破壊）



### センチネルリンパ節



Not to scale

# 従来技術の問題点①

GVの破壊は物理的的刺激で可能  
生体に透過し、安全な超音波で破壊したい  
しかし、  
超音波単独では生体内のGVに  
“任意のタイミング”で “非接触”かつ“効果的”に  
刺激を与えることが難しかった

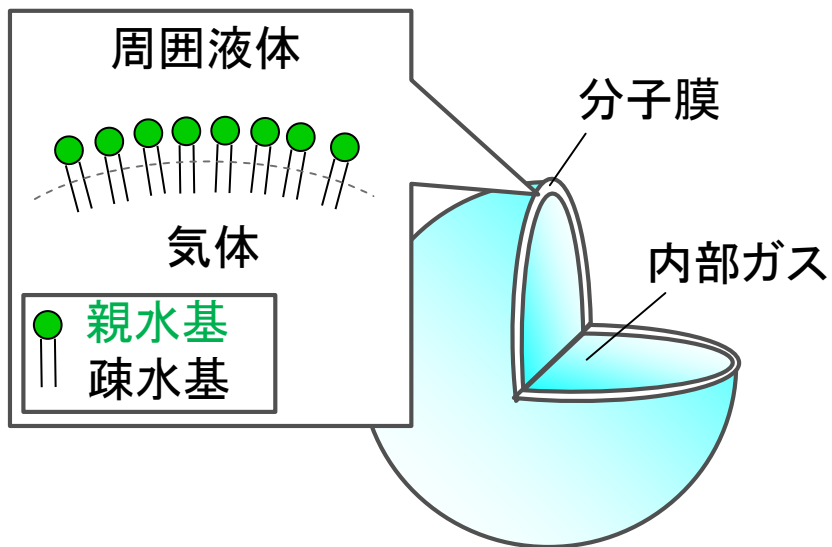
## 従来技術の問題点②

問題点①の解決策として  
超音波造影剤を利用する方法を提案  
音響キャビテーションの効果により  
超音波のエネルギーを時間的、空間的に集約  
総エネルギーが小さくてもGVを破壊  
超音波造影剤は体内で数時間で消失  
時間的制約の発生

# 超音波造影剤

分子膜で安定化されたマイクロバブル  
超音波を効果的に散乱

ラプラス圧の影響で内部ガスが溶解（短寿命）  
音響キャビテーションの核となる



## 商用造影剤の種類

Name	Diameter	Shell material	Internal gas
Albunex	4.3 $\mu\text{m}$	変性アルブミン	空気
Levovist	2~4 $\mu\text{m}$	無 (パルミチン酸)	空気
Optison	3.0~4.5 $\mu\text{m}$	ヒト血清アルブミン	$\text{C}_3\text{F}_8$
Definity	1.1~3.3 $\mu\text{m}$	リン脂質	$\text{C}_3\text{F}_8$
Imagent	6 $\mu\text{m}$	リン脂質	$\text{C}_6\text{F}_{14} + \text{N}_2$
SonoVue	2.5 $\mu\text{m}$	リン脂質	$\text{SF}_6$
Sonazoid	3 $\mu\text{m}$	リン脂質	$\text{C}_3\text{F}_8$

超音波造影剤の模式図

# 相変化液滴

界面張力の影響で見かけの沸点が上昇（過熱状態）

物理刺激により過熱状態が解消（気化）

音響キャビテーションと類似した作用が期待

低沸点のフッ化炭素が良く用いられる

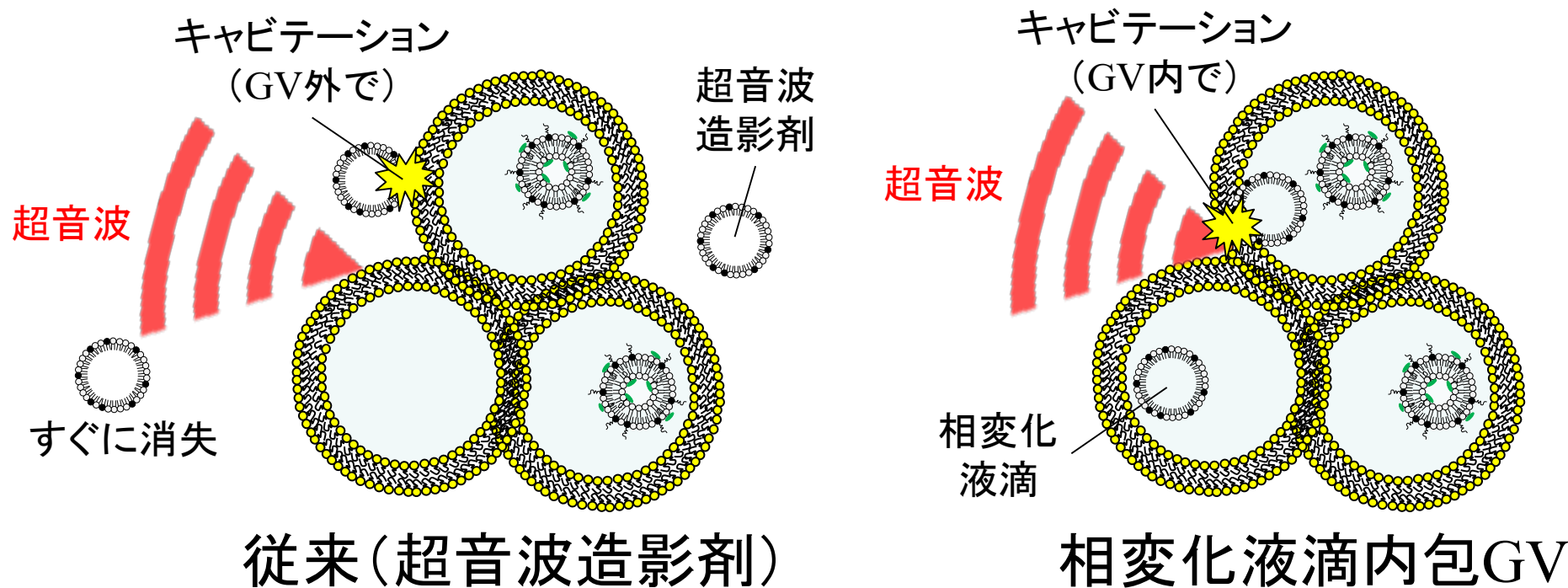


# 新技術の特徴・従来技術との比較

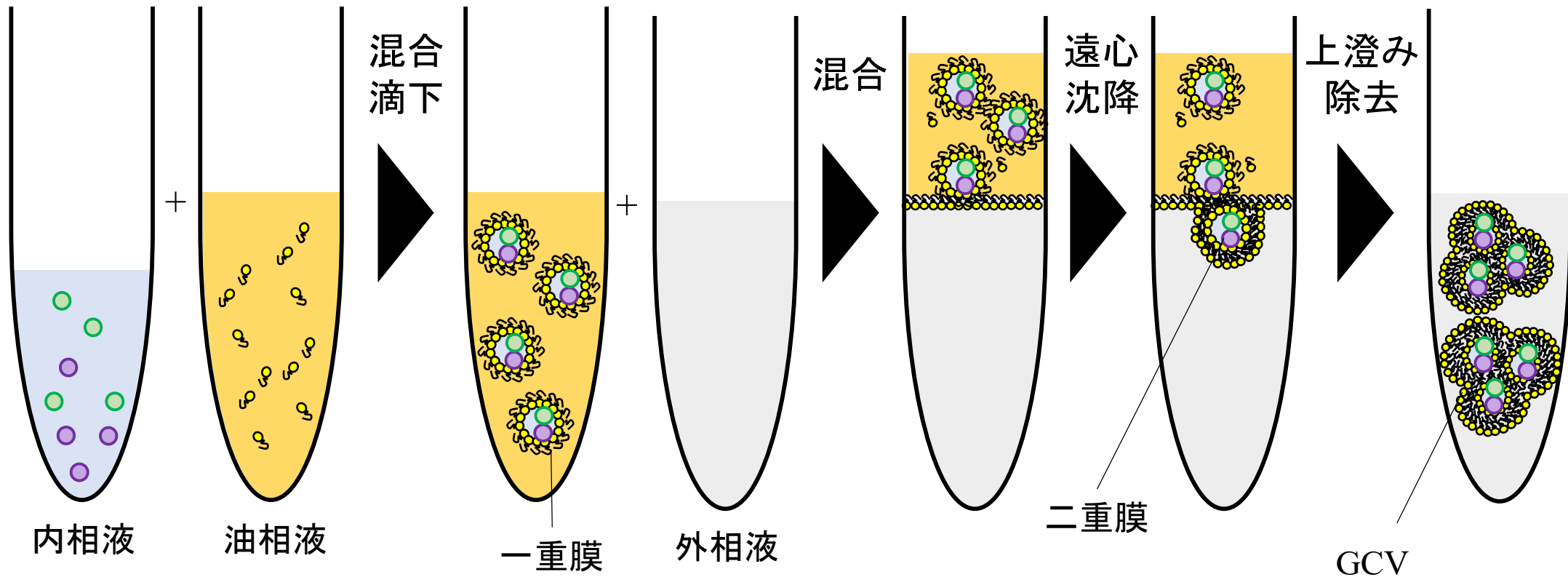
超音波により気化する相変化液滴をGVに内包  
(超音波造影剤は密度の問題で内包できない)

体内で液滴は消失しない

時間的制約の解消 (いつでもGVを破壊可能)

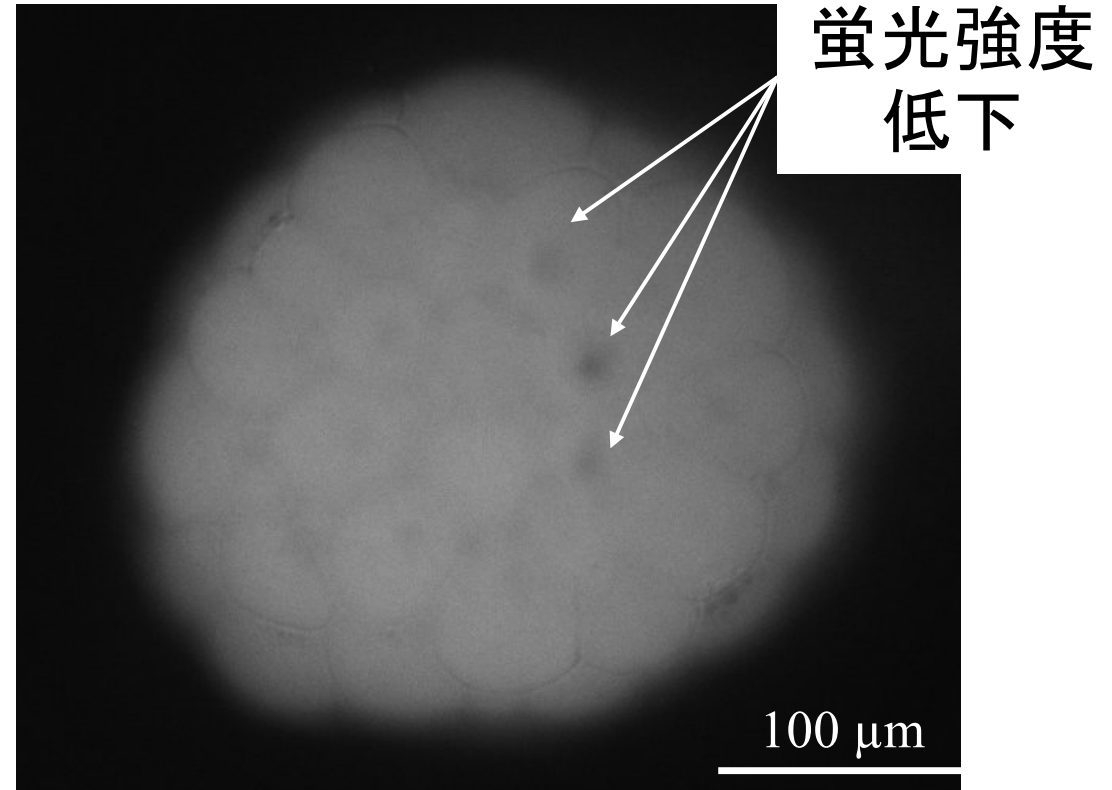
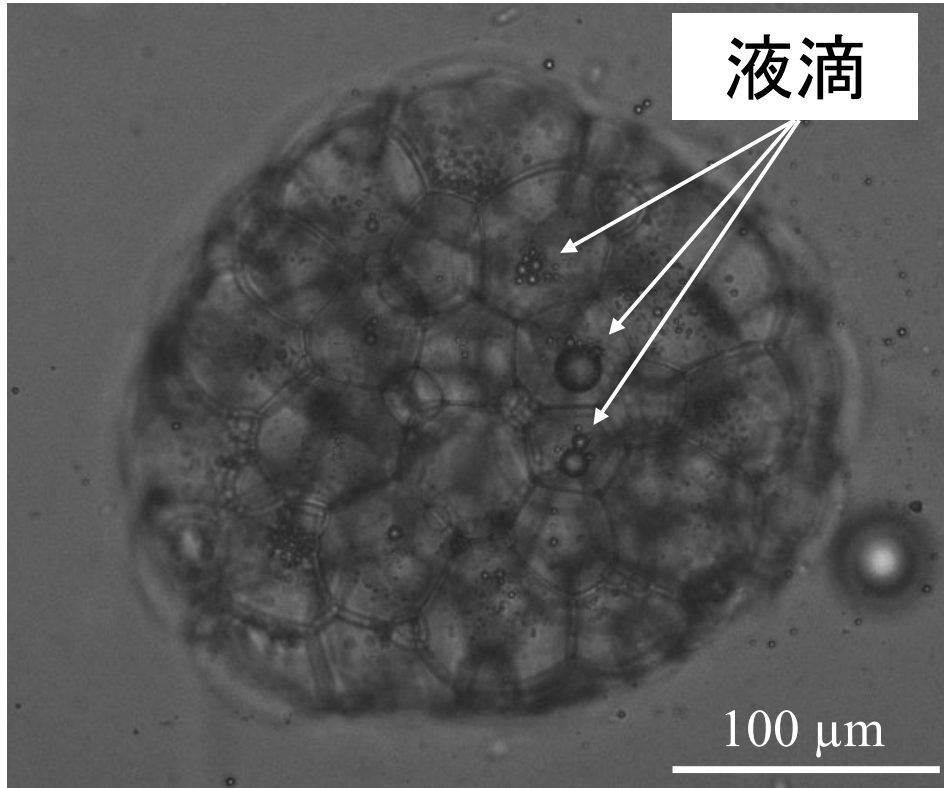


# 相変化液滴内包GVの調整方法

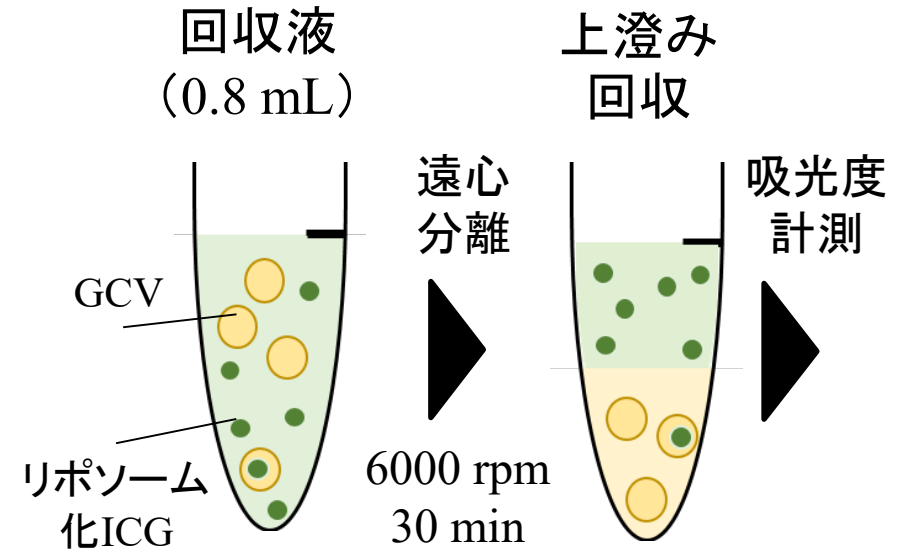
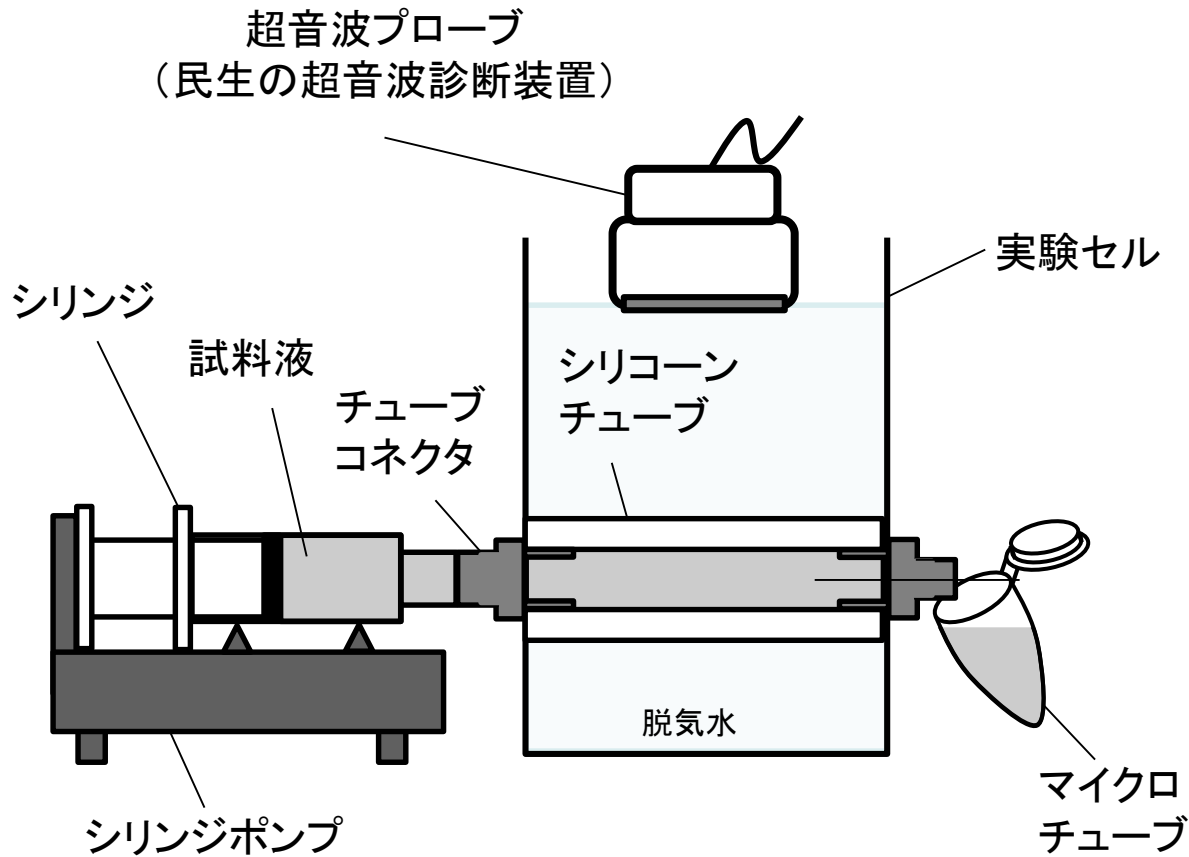


Not to scale

# ICG配合リポソーム/相変化液滴内包GV



# 内包物の放出量評価



## 放出率の定義

$$R_r = \frac{n \cdot c_r}{c_{org}} \times 100$$

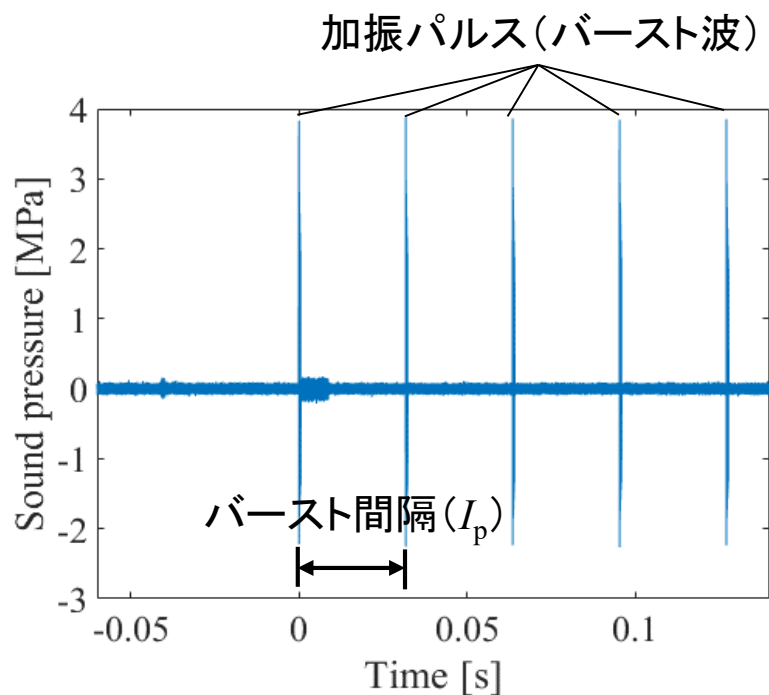
$c_r$  : 回収液中の濃度

$c_{org}$  : 送液前の試料液中の濃度

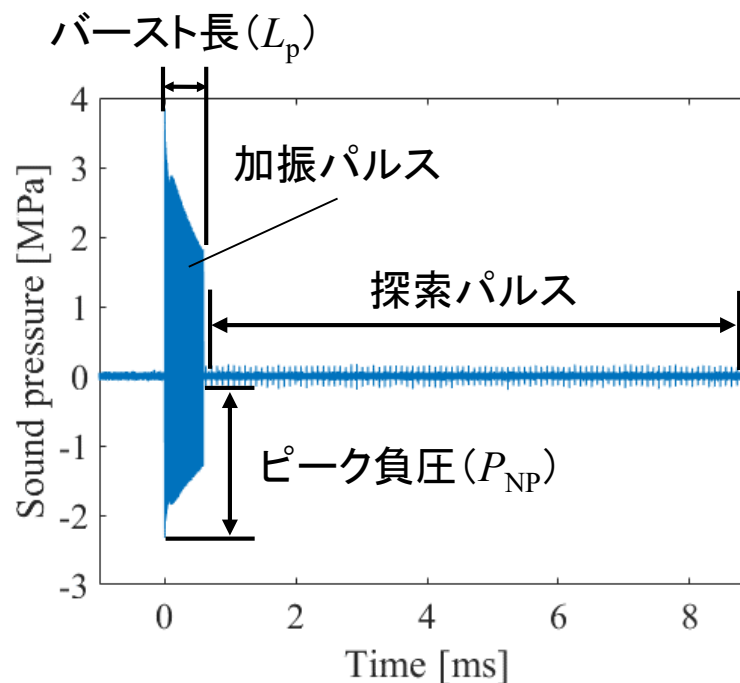
$n$  : 吸光度計測時の希釈率

# 照射超音波

- 臨床機の Shear Wave Elastography (SWE) モードを使用\*



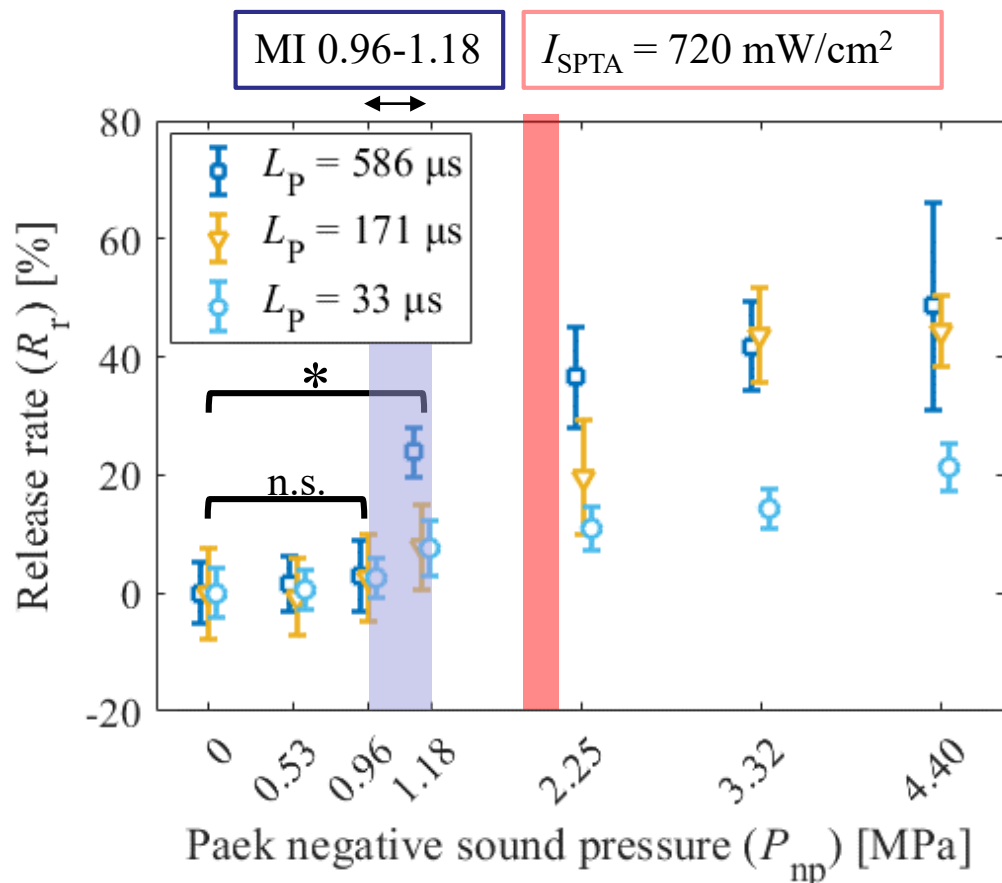
照射超音波の音圧波形



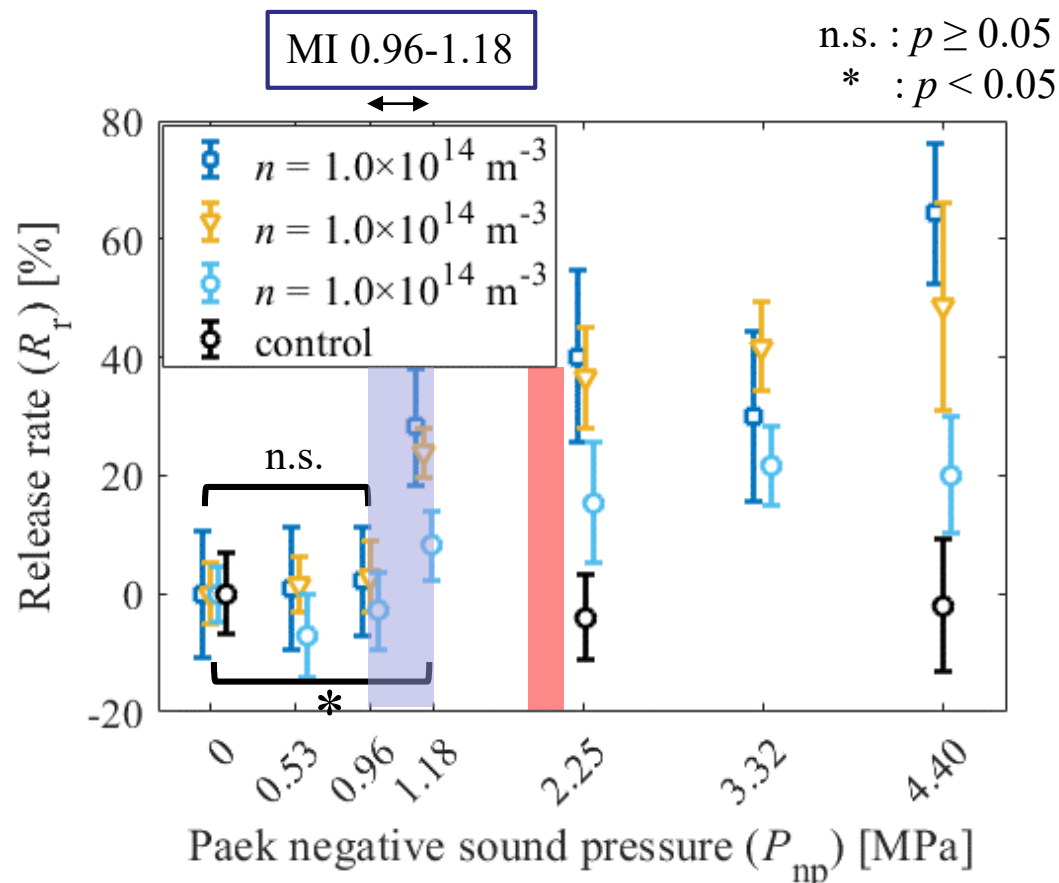
加振パルスの拡大図

\* 超音波照射条件は実験用に調整. 臨床応用で使用される条件とは異なるので注意

# 超音波造影剤によるGV内包物の放出

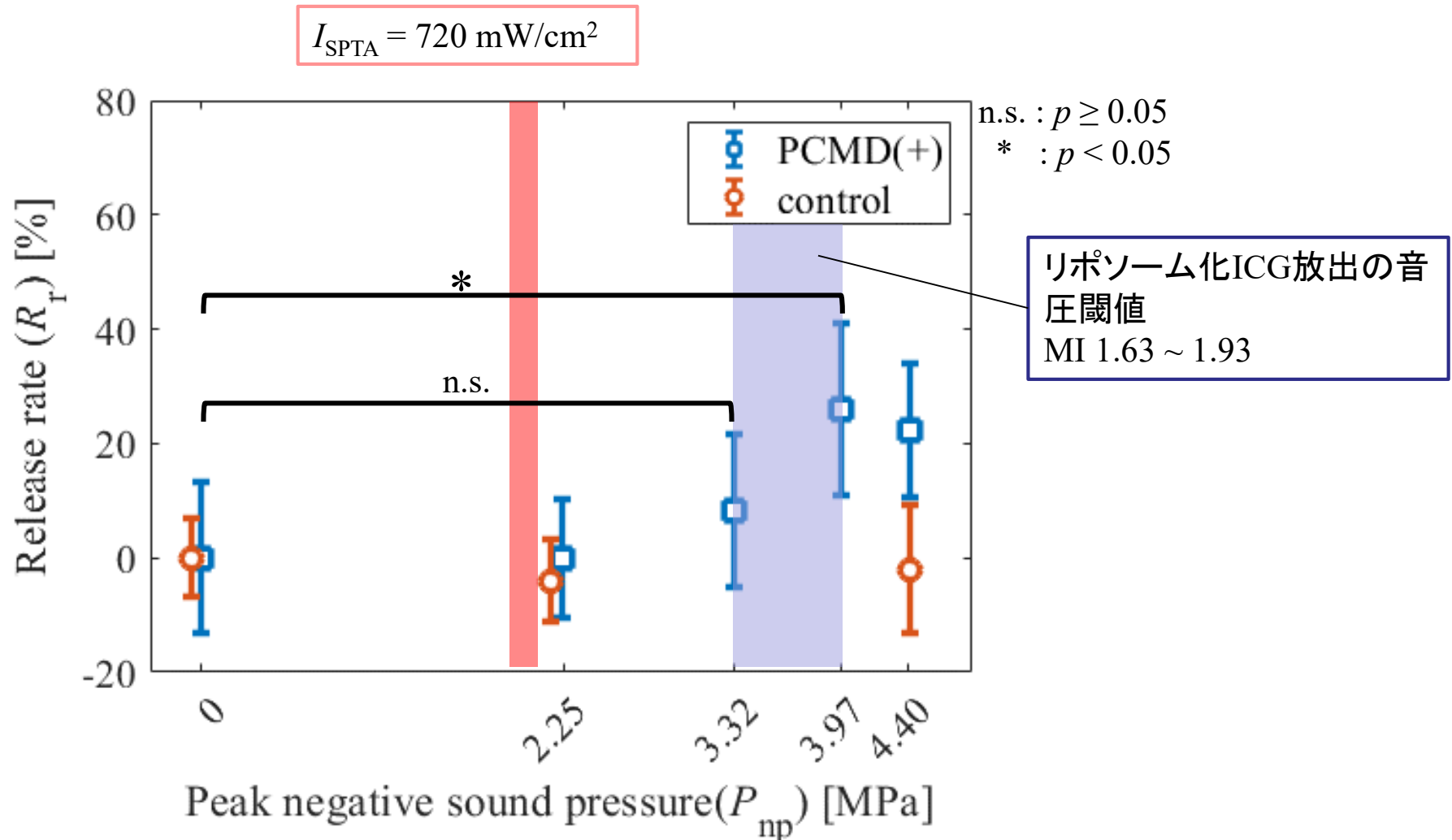


異なるバースト長条件における  
放出量と音圧の関係



異なる造影剤濃度条件における  
放出量と音圧の関係

# 内包物放出量の音圧依存性



# 想定される用途

- DDS分野での応用が期待
- 二段階での投薬
  - 体内の任意の場所に投与（注射）
  - 数日であればそのまま静置可能
  - 任意のタイミングで瞬間的に薬を放出
- 経皮DDSの代替え法としての可能性



# 実用化へ向けた課題

- 低音圧ではGVの破壊が難しく、内包物の放出率も低い
- 内包物放出の効率化と制御方法の確立が必要
- 超音波に関する安全性の基準を満たす必要

✓  $MI < 1.9$

メカニカルインデックス (MI) の定義

$$MI = p_{r,\alpha} / \sqrt{f_c}$$

$p_{r,\alpha}$  : 生体の減衰を考慮した超音波の負音圧

$f_c$  : 中心周波数

✓ 音響インテンシティ ( $I_{SPTA}$ )  $< 720 \text{ mW/cm}^2$

## 企業への期待

- 安全性の問題については、液滴のサイズや濃度、PGPRの濃度で克服できると考えている
- 超音波デバイス（GV破壊用）の設計・作成技術をもつ、企業との共同研究を希望
- 異分野での新しい応用方法の提案も歓迎

# 本研究に関する知的財産権

- 発明の名称 : ベシクルクラスター
- 出願番号 : 特願2023-097971
- 出願人 : 千葉大学
- 発明者 : 吉田憲司、瀬尾康太、  
林秀樹、山口匡、  
平田慎之介、豊田太郎

# お問い合わせ先

千葉大学

学術研究・イノベーション推進機構

産学官連携推進部

TEL 043-290-3048

FAX 043-290-3519

e-mail [ccrcu@faculty.chiba-u.jp](mailto:ccrcu@faculty.chiba-u.jp)