

消化管内の局所温熱がん治療を可能にする組織接着性粒子の開発

*¹筑波大学大学院数理物質科学研究群, *²国立研究開発法人物質・材料研究機構高分子・バイオ材料研究センター

伊藤 椎真*^{1,2}, 小松 ひより*^{1,2}, 西口 昭広*², 田口 哲志*^{1,2}

Shima ITO, Hiyori KOMATSU, Akihiro NISHIGUCHI, Tetsushi TAGUCHI

1. 目的・方法

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は、消化管内に形成した早期がんを除去できる低侵襲な処置方法である。一方、内視鏡により消化管がんを摘出しても、がん細胞が残存した場合には一定の確率でがんが再発する。そのため、ESD後に使用する創傷被覆材に抗がん効果を有する材料を内包して局所的にがんを治療することが求められる。本研究では、組織接着性を有する疎水化タラゼラチン粒子(C10MPs)¹⁾と、磁場印加で発熱しがんの温熱治療効果を有する超常磁性酸化鉄ナノ粒子(SPION, SP)を物理的に複合化することで、組織接着性を有する有機無機ハイブリッド材料(C10/SPコロイドゲル)を調製した²⁾。本材料を用いることにより、がん摘出部位において創傷を被覆すると同時に、残存するがん細胞を局所的に死滅させることを目的とした。

疎水化タラゼラチン(C10-ApGltN)は、スケトウダラ由来ゼラチン(ApGltN)にデカナールを反応させ、還元することで合成した。C10MPsは貧溶媒によるC10-ApGltNの凝集体形成により作製した。また、SPはFe²⁺とFe³⁺の共沈法により合成した。得られたC10MPsとSPを物理的に混合することでC10/SP粉末を得た。C10/SP粉末を水和することで得られるコロイドゲルの粘弾性、組織接着性、水中接着安定性および磁場印加に伴う発熱挙動を、SP濃度依存的に評価した。さらにC10/SPコロイドゲルを大腸がんマウスに埋入し、磁場印加によるがん成長の抑制効果を評価した。

2. 結果・考察

C10MPsとSPを物理的に混合したC10/SP粉末は、水和することのみでC10MPs間での疎水性相互作用および

C10MPs-SP間での配位結合を形成し、コロイドゲル化した。また、様々な質量比でC10/SPコロイドゲルを作製(C10/SP = 50/0, 50/20, 50/40, 50/60 mg/mg)し、組織接着性を測定すると、C10/SP = 50/40 mg/mgで最大値を示した。これは、SPが高濃度の条件では、SPの親水性が優位となり、組織接着性が失われるためであると推察した。C10/SPコロイドゲル(C10/SP = 50/40 mg/mg)を大腸がんマウスに埋入し、磁場を印加すると、局所温度は抗がん効果が表れる43.5℃まで上昇した。埋入後12日まで温熱治療を継続したところ、C10/SPコロイドゲル群の腫瘍体積が未処置群よりも有意に減少したことから、内視鏡手術後の創傷被覆材として作用するとともに、局所での残存がん治療にも応用できることが示唆された。

3. まとめ・独創性

刺激により発熱する材料をがん発生部位に送達することで、材料からの熱によりがんを局所的に治療する方法が温熱がん治療である。しかし、湿潤環境である消化管内において、発熱材料自体に組織接着安定性がない場合には、材料が患部から脱離してしまうため、十分な治療効果が見込めない。本研究では、湿潤組織接着性のC10MPsコロイドゲル内に、磁場に応答して発熱する性質を有するSPを内包した。このような材料設計により、消化管組織上における接着安定性と局所がん治療を両立した点に本研究の新規性・独創性がある。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文献

- 1) Ito S, Nishiguchi A, Sasaki F, et al: Robust closure of post-endoscopic submucosal dissection perforation by microparticle-based wound dressing. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* **123**: 111993, 2021
- 2) Ito S, Nagasaka K, Komatsu H, et al: Sprayable tissue adhesive microparticle-magnetic nanoparticle composites for local cancer hyperthermia. *Biomater Adv* **156**: 213707, 2024

■ 著者連絡先

国立研究開発法人物質・材料研究機構高分子・バイオ材料研究センター
(〒305-0044 茨城県つくば市並木1-1)
E-mail: TAGUCHI.Tetsushi@nims.go.jp