

[PRESS RELEASE]

2020年10月16日



次世代型内視鏡用粘膜下注入材の開発

本研究成果のポイント

- # カチオン(カルシウムイオン)を含む塩類水溶液とカチオンでゲル化する多糖類水溶液から成る2液タイプの次世代型内視鏡用粘膜下注入材を考案。
- # 次世代粘膜下注入材を使用した内視鏡治療時間は、現行の粘膜下注入材を使用した内視鏡治療時間より大幅に短縮され、1回の治療あたりに必要な次世代粘膜下注入材の総量は、現行の粘膜下注入材の総量よりも大幅に少なくなった。
- # 次世代粘膜下注入材は、内視鏡治療成績の向上・医療費の削減への貢献が期待される。

京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 廣瀬亮平助教、伊藤義人教授、感染病態学 中屋隆明教授ら研究グループは、従来から消化管腫瘍の内視鏡治療に使用されている粘膜下注入材の性能を大幅に上回る次世代型粘膜下注入材の開発に成功しました。

本研究に関する論文が科学雑誌「Gastrointestinal Endoscopy (GIE)」に掲載されましたのでお知らせします。

掲載誌情報	Gastrointestinal Endoscopy [2020年10月9日(火)] 雑誌発行元国：アメリカ 参考URL： https://www.giejournal.org/
論文情報	論文タイトル：An innovative next-generation endoscopic submucosal injection material with a 2-step injection system (with video) [日本語：2段階注入システムを備えた革新的な次世代型内視鏡用粘膜下注入材]
著者情報	筆頭・責任著者 京都府立医科大学 大学院医学研究科 消化器内科 廣瀬 亮平 助教 共同著者 京都府立医科大学 大学院医学研究科 感染病態学 中屋 隆明 教授 京都府立医科大学 大学院医学研究科 消化器内科 井上 健 助教 京都府立医科大学 大学院医学研究科 消化器内科 土肥 統 助教 京都府立医科大学 大学院医学研究科 消化器内科 吉田 直久 講師 京都府立医科大学 大学院医学研究科 消化器内科 内藤 裕二 准教授 京都府立医科大学 大学院医学研究科 消化器内科 伊藤 義人 教授

<p>本研究に関する 特許情報</p>	<p>発明の名称:「粘膜下注入用局注液及びセット、消化管サンプル並びに粘膜下注入用局注液のスクリーニング方法」 発明者:廣瀬亮平, 中屋隆明, 伊藤義人. 特許出願日:2017年9月25日, 特許出願番号:特願 2017-183841 (PCT/JP2018/34672)</p>
-------------------------	---

【研究概要】

近年、高齢の消化管癌患者の増加に伴い内視鏡治療件数は増加し、更に安全かつ迅速で低侵襲な内視鏡治療が必要とされています。高性能な粘膜下注入材は、高い粘膜下隆起を長時間維持することができるため、ことにより安全かつ迅速な内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)が実現されます。しかしながら、現在上市されているヒアルロン酸ナトリウム水溶液などの粘膜下注入材よりも高い性能を備えた次世代粘膜下注入材を開発することは困難でした。

以前に廣瀬らは粘膜下注入材の性能はその粘度と強い正の相関を示すことを報告しています。その研究データに基づき本研究では、塩化カルシウム水溶液とアルギン酸ナトリウム水溶液からなる2段階注入にシステムを搭載した2液型次世代粘膜下注入材を考案しました。これらの2種の溶液は粘度が比較的低いいため、それぞれ容易に注射が可能であり、粘膜下組織内で混合し粘度が上昇することによって高い粘膜下隆起を長時間維持します。さらに、1液目を注射した段階であれば粘度が低く粘膜下隆起はすぐに消退するため、粘膜下隆起が不適切な場所で作成された場合でも治療手順を長時間妨げることがなく、ありません。このように開発された次世代粘膜下注入材は高性能と柔軟性の両立を実現しました。

次世代粘膜下注入材によって作成した粘膜下隆起の高さは、現行の粘膜下注入材(ヒアルロン酸ナトリウム水溶液)よりもはるかに高くなります。また動物モデルを使用した疑似病変に対する内視鏡治療(ESD)の成績の評価では、次世代粘膜下注入材を使用した内視鏡治療時間は現行の粘膜下注入材を使用した内視鏡治療時間より大幅に短縮されました。また、1治療当たりで使用された次世代粘膜下注入材の総量は現行の粘膜下注入材の総量よりも大幅に少なくなることが明らかになりました。

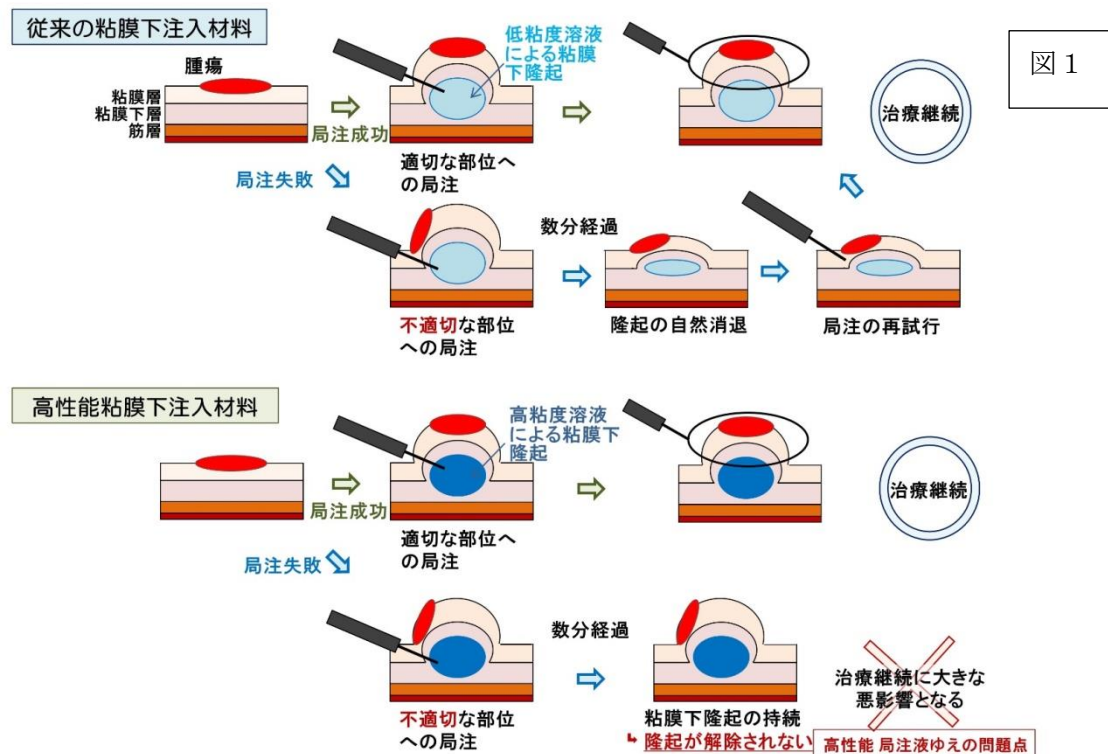
このように本研究で開発された2液型の次世代粘膜下注入材は、従来の粘膜下注入材をはるかに凌駕する性能と柔軟性を併せ持つことにより、迅速かつ低侵襲な内視鏡治療を提供し医療現場のニーズに応えることが期待されます。

【研究の背景】

早期胃腸腫瘍の低侵襲内視鏡治療では[内視鏡的粘膜切除術 (EMR) および内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD)]が積極的に行われており、その適応も拡大しています。粘膜下注入材料 (SIM) を注入することによる粘膜下隆起の生成は、EMR・ESD の手技において不可欠なステップです。高性能な SIM により、高い粘膜下隆起を長時間維持することができ、安全かつ迅速な内視鏡治療 (EMR・ESD) が実現します。現在内視鏡治療で使用されている高性能 SIM はいずれも下記に示すような粘性液体ですが、どのような粘弾性特性をもつ溶液が高性能な SIM になりうるか解明されつつあります (文献1・2)。

ヒアルロン酸ナトリウム溶液 (HA) は、その優れた性能により、内視鏡治療に広く使用されています。以前の研究は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースやアルギン酸ナトリウム (SA) などの HA 以外の SIM の一部においても、HA に匹敵する性能を有し高性能 SIM として内視鏡治療に使用できることが報告されています。これらの粘性溶液は濃度(粘度)が上昇するほど SIM 性能が上昇しますが、一方で粘度が上昇すると注射圧も上昇し注射しにくくなります。従って、比較的容易に注入することができる濃度範囲における最高濃度が、SIM として使用することができる溶液の限界濃度となります。このジレンマは、単一の溶液で構成された SIM の性能に限界を生み出し、より高性能な SIM の開発を困難にしています。実際、現在日本で市販されている現行の SIM である HA は、いずれもその最大濃度である 0.4% に設定されており、0.4% 以上の HA は SIM として販売されていません。

さらに高性能な SIM は仮に開発に成功したとしても、実際の内視鏡治療において SIM 注射中に意図された部位とは異なる部位で粘膜下隆起が生じると、粘膜下隆起は解放されず、粘膜下隆起が長時間続くため、治療手順を終えるまで妨げ続ける可能性があるという問題があります。(文献3)。対照的に、低性能な SIM の場合、粘膜下隆起が不適切な部位で生じたとしても、粘膜下の上昇は数分以内に自然に失われ、その結果、処置手順に重大な悪影響を及ぼしません (図1)。したがって、より高性能な SIM を開発する際には、不適切な部位に粘膜下隆起が生じた場合に状況を容易に修正することができる柔軟性を併せ持った SIM を開発することが重要です。

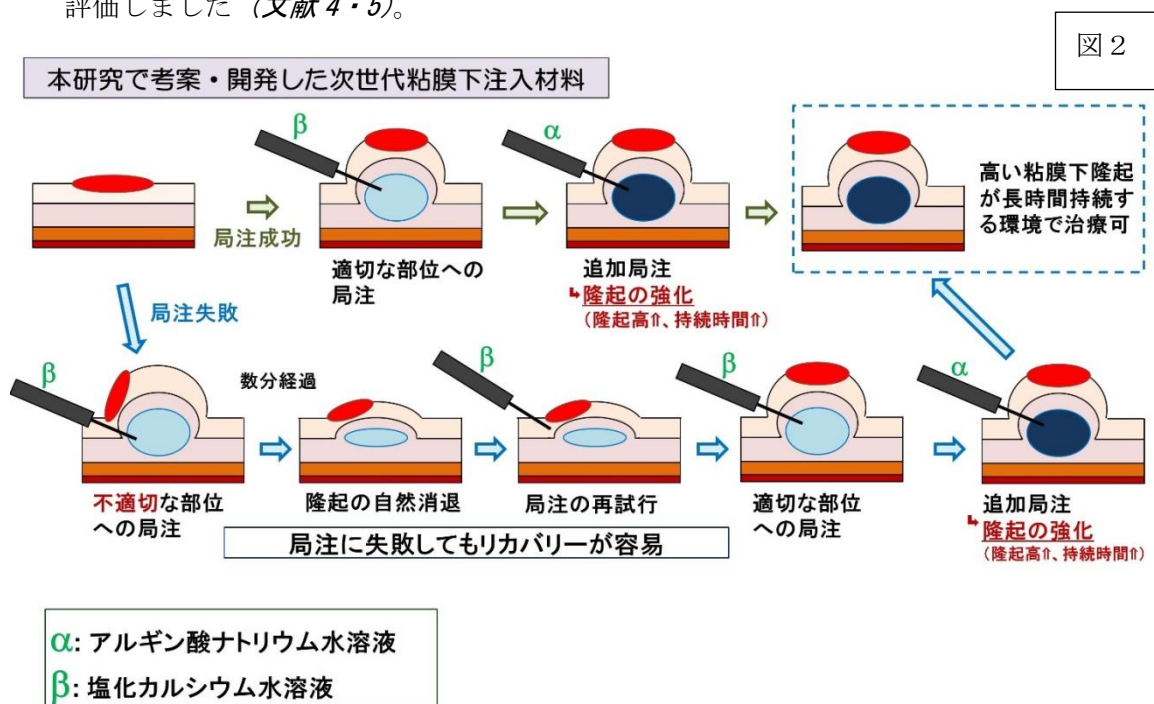


【研究の内容】

そこで我々は高性能と高柔軟性の両立を達成するための一つの実現可能な方法として、第一溶液 (solution α) と第二溶液 (solution β) から構成される 2 液タイプの次世代型 SIM (すなわち注入の過程を 2 段階にすること) を考案しました。具体的には、比較的粘度の低い solution α と solution β の 2 種の溶液を、混合することによって粘度が飛躍的に上昇し (ゲル化を起こし) 高い SIM 性能を発揮するというものです。

この次世代型 SIM は、それぞれ 2 液とも注入時は低粘度のため注射は容易であり、高すぎる注射圧が原因で高性能 SIM が臨床使用できなかった問題を解決します。また第一溶液を注入した段階では SIM 性能 (粘度) は高くないため、不適切な部位に粘膜下隆起が生じた場合にも状況を容易に修正することができます (図 2)。

次世代型 SIM の候補材料としてアルギン酸ナトリウムに着目しました。アルギン酸ナトリウムは、海藻から抽出された水溶性多糖類であり、人体への毒性が低く食品添加物 (ゲル化剤や増粘剤など) や医療添加物として使用されています。アルギン酸ナトリウム水溶液は粘性があり、これは 2 価の陽イオン (例えば Ca^{2+}) によってゲル化します。本研究では、アルギン酸ナトリウム水溶液のこれらの特性を利用して、2 液タイプの次世代型 SIM としてアルギン酸ナトリウム水溶液 (SA) と塩化カルシウム水溶液 (Ca^{2+}) の組み合わせを採用しました。この次世代型 SIM の性能を廣瀬らが開発した測定モデルを用いて詳細に評価しました (文献 4・5)。



最初に行った粘弾性評価では、 Ca^{2+} 添加により SA の粘弾性は劇的に増加しました。SIM の性能評価では、次世代型 SIM を使用した場合の粘膜下隆起の高さは、HA などの現行の SIM を使用した場合よりもはるかに高くなりました。さらに、ブタ腸モデルを使用した疑似病変に対する内視鏡治療 (ESD) の成績の評価では、次世代型 SIM を使用した内視鏡治療時間は現行の SIM を使用した内視鏡治療時間より大幅に短縮されました (14.2 ± 6.1 vs 29.2)

±9.1 min、P=0.0004)。また、1 治療あたりに使用された次世代型 SIM の総量は現行の SIM の総量よりも大幅に少なくなることが明らかになりました (7.0±0.9 vs 17.2±3.4 mL、P<0.0001)。

【まとめと今後の展開】

HA より高性能な SIM の実用化が難しかった点は、「性能を上げるため濃度(粘度)を上げると内視鏡注射針での注入が難しくなる」「不適切な部位に粘膜下隆起が作成された際、その隆起が長時間持続し治療手技を妨げ続ける(高性能獲得の代償に柔軟性が欠如)」にあります。この2点を解決するために開発の基盤になる基礎研究を行ったうえで(文献1-5)、カチオン(Ca²⁺)を含む塩類水溶液とカチオンでゲル化する多糖類水溶液から成る2液タイプの次世代型 SIM を考案しました。これら2液は粘度が比較的低いため内視鏡注射針で容易に注入可能であり、粘膜下で混合され粘弾性が上昇(ゲル化)することにより、局注液性能が粘膜下層内で大幅に上昇します(高性能の獲得)。また、第一液のみを注入では粘度がまだ低いため、意図した部位とは異なる部位で粘膜下隆起を作成しても、短時間で消失し治療手順に干渉し続けることがありません(柔軟性の獲得)。

本研究は、詳細な基礎研究を基盤に、革新的な2段階局注システムを取り入れた次世代型 SIM の実用化を目指しています。2017年の本学から特許申請済みであり、現在、扶桑薬品工業株式会社と実用化に向けて共同開発を進めております。

実用化を目指す次世代型 SIM は、現行の SIM をはるかに凌駕する性能と柔軟性を併せ持つことにより、従来より安全かつ迅速で低侵襲な内視鏡治療を提供し医療現場のニーズに応えることが期待されています。

【文献】 (*責任著者)

1. Hirose R*, Nakaya T, Naito Y, Daidoji T, Dohi O, Yoshida N, et al. Identification of the critical viscoelastic factor in the performance of submucosal injection materials. *Materials science & engineering C, Materials for biological applications*. 2019;94:909-19. Epub 2018/11/15.
2. Yoshida T, Hirose R*, Naito Y, Inoue K, Dohi O, Yoshida N, et al. Viscosity: An important factor in predicting the performance of submucosal injection materials. *Materials & Design*. 2020:109008.
3. Hirose R*, Yoshida N, Naito Y, Yoshida T, Bandou R, Daidoji T, et al. Development of Sodium Polyacrylate-Based High-Performance Submucosal Injection Material with Pseudoplastic Fluid Characteristics. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2019.
4. Hirose R*, Nakaya T, Naito Y, Daidoji T, Yasuda H, Konishi H, et al. Development of a new ex vivo model for evaluation of endoscopic submucosal injection materials performance. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018;79:219-25. Epub 2018/01/13.
5. Hirose R*, Daidoji T, Naito Y, Dohi O, Yoshida N, Yasuda H, et al. A New Ex Vivo Model for the Evaluation of Endoscopic Submucosal Injection Material Performance. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2018(140). Epub 2018/11/06.

【研究資金】

本研究は以下の研究費の支援を受けて行われました。

AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズ A (廣瀬亮平)

京都府公立大学法人 若手研究者・地域未来づくり支援事業 (廣瀬亮平)

京都発革新的医療技術研究開発助成事業 (廣瀬亮平)

<お問い合わせ>

京都府立医科大学 大学院医学研究科 消化器内科 助教 廣瀬 亮平

Tel : 075-251-5325 E-mail : ryo-hiro@koto.kpu-m.ac.jp

[* 広報関係 : 広報センター 電話 : 075-251-5275 E-mail : kouhou@koto.kpu-m.ac.jp]