

## リピッドバブルを用いた腫瘍新生血管オープニングによるがん治療

topics vol.107

鳥取大学農学部共同獣医学科獣医外科 准教授 大崎智弘

超音波は、医療分野においても有効に利用できる外部エネルギーであり、診断・治療を同時に実施（セラノスティクス）する上で重要な役割を担うものとして期待されている。マイクロバブルは、気体を脂質などで覆い安定化した微小気泡で、超音波検査の造影剤として臨床で使用されている。マイクロバブルの一つであるソナゾイド®を静脈内投与すると、肝臓においては肝動脈および門脈が描出することが可能になる。また、ソナゾイド®は肝臓のクッパー細胞に貪食されるため、クッパー細胞を含まない悪性肝臓腫瘍は造影欠損を呈する。このような特徴を利用して、ソナゾイド®は肝臓腫瘍の良悪性鑑別のための超音波造影剤として用いられている。

マイクロバブルと抗がん剤を投与後に外部から腫瘍組織に超音波を照射することで、腫瘍新生血管の透過性が一時的に亢進（腫瘍新生血管オープニング；図1）し、抗がん剤の腫瘍組織への移行量が増加し、抗腫瘍効果が増強されることが知られている。これまでに我々は、共同研究者らとともに超音波を利用したセラノスティクスに最適化した新規マイクロバブルとして、安定性の高いリピッドバブル（図2）を開発した。

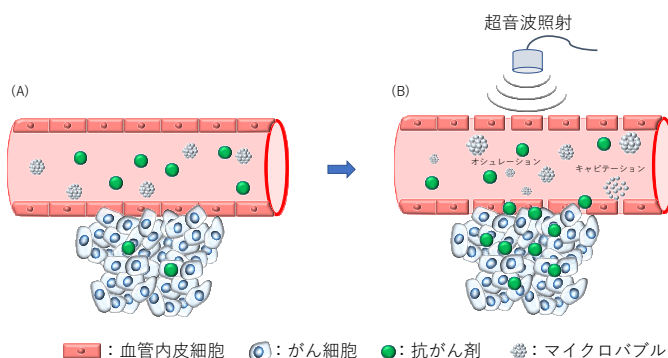


図1. 腫瘍新生血管オープニングのメカニズム

(A)体内に投与したマイクロバブルが、腫瘍内の新生血管を通過する際、(B)外部から超音波を照射すると、マイクロバブルがオシレーションやキャビテーションを起こすことにより、腫瘍内の新生血管の透過性が一時的に亢進し、同時に投与した抗がん剤が腫瘍組織に効率に移行する。

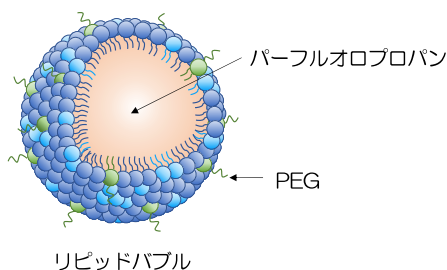


図2. リピッドバブルの構造

PEG-リポソーム内にパーフルオロプロパンガスを内封。平均粒子径は1～2 μm。

これまでに我々は、肝臓腫瘍に対して、リピッドバブルを用いた造影超音波検査を実施したところ、動脈相において腫瘍の新生血管の描出が明瞭であった。実質相においては、悪性腫瘍の腫瘍は造影欠損を呈し、ソナゾイド®と同様に良悪性鑑別が可能であった。

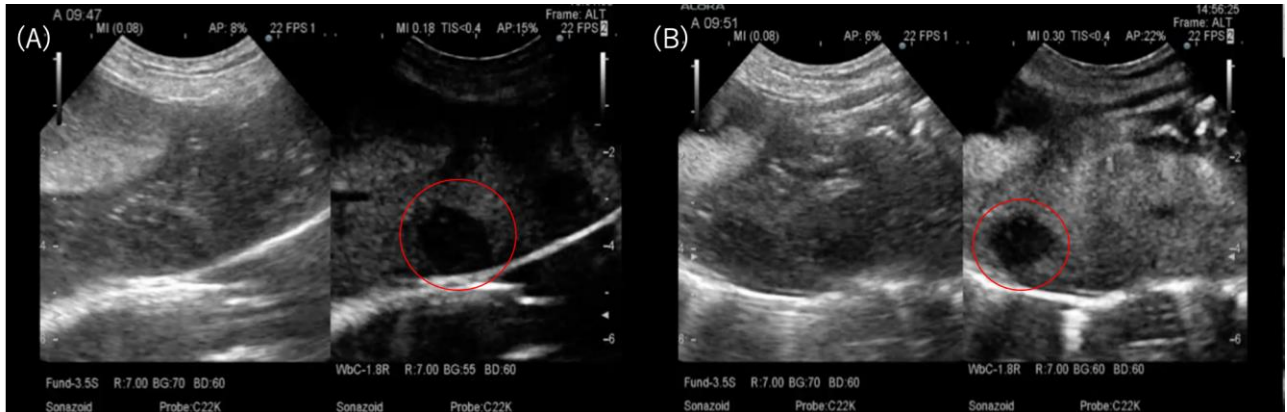


図3. 平滑筋肉腫の肝臓転移病巣に対する造影超音波検査

(A)：リピッドバブル、(B)：ソナゾイド®。腫瘍は赤丸で示す。実質相において、いずれも造影欠損像が認められる。

また、我々はイヌの体表腫瘍3症例に対してドキシル（リポソーム化ドキソルビシン）を定量持続点滴後、リピッドバブルを投与した。リピッドバブル投与後に理学療法用超音波装置を用いて腫瘍組織に超音波を照射した。この治療を繰り返したところ、腫瘍体積が治療前に比べて3~4割程度の大きさに縮小した。特に、すでに肺転移が認められた甲状腺癌の症例（図4）においては、超音波を照射した原発巣のみ腫瘍の著しい縮小が認められたが、肺転移巣の縮小は認められなかった。これは、原発巣のみに超音波を照射することで、腫瘍新生血管オープニングが起これり、腫瘍組織への抗がん剤の移行量が増大して腫瘍が縮小した可能性が考えられた。今後、症例数を蓄積して最適な治療条件を検討していく予定である。

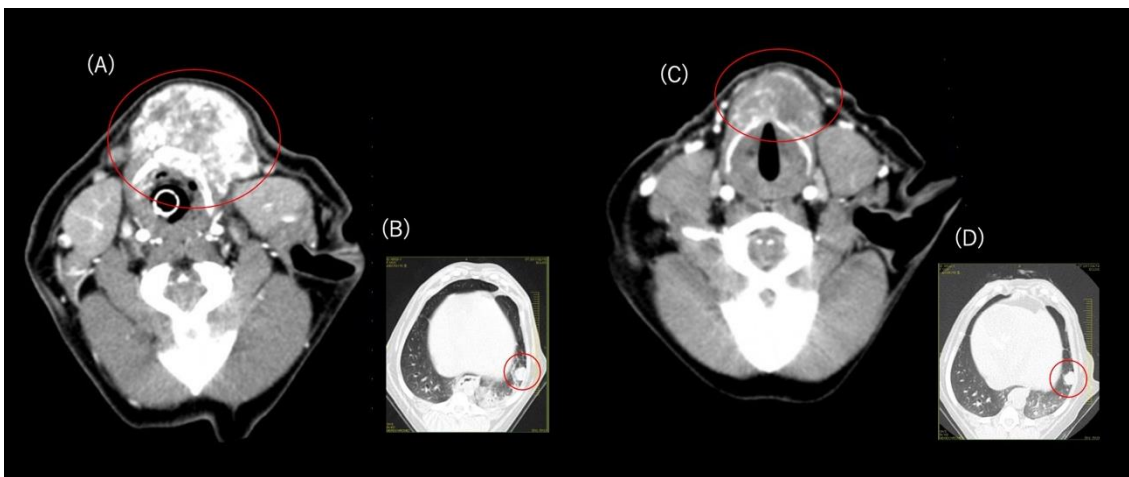


図4. イヌ甲状腺癌の頸部および胸部血管造影CT画像

(A,B)：治療前、(C,D)：治療後。腫瘍は赤丸で示す。(A) 治療前の原発巣は造影剤により増強されていたが、(C) 治療後の原発巣は縮小し造影剤により増強されなくなった。(B) 治療前の肺転移巣と (D) 治療後の肺転移巣の大きさはほとんど変わらない。

## 参考文献

1. Yokoe I, Omata D, Unga J, Suzuki R, Maruyama K, Okamoto Y, Osaki T. Lipid bubbles combined with low-intensity ultrasound enhance the intratumoral accumulation and antitumor effect of pegylated liposomal doxorubicin in vivo. *Drug Deliv.* 2021 Dec;28(1):530-541.
2. Yokoe I, Murahata Y, Harada K, Sunden Y, Omata D, Unga J, Suzuki R, Maruyama K, Okamoto Y, Osaki T. A Pilot Study on Efficacy of Lipid Bubbles for Theranostics in Dogs with Tumors. *Cancers (Basel).* 2020 Aug 26;12(9):2423.