

新規がん治療：リピッドバブルおよび超音波の併用による抗がん剤の薬剤送達

鳥取大学農学部附属動物医療センター 特命助教 横江 祈

初めてトピックスを担当いたします、横江と申します。2022年1月より本学動物医療センターの教員として着任いたしました。どうぞよろしくお願いいたします。

さて、今回ご紹介いたしますのは、以前に外科学教室准教授の大崎が担当した topics vol. 107 「**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**」の続報です。本治療法は、主に超音波検査において造影剤として用いられているマイクロバブル、低強度の理学療法用超音波治療器および抗がん剤を併用する治療法です。マイクロバブルに対して超音波を照射したときに生じる機械的作用を利用して、抗がん剤の腫瘍組織局所への移行性を高めることを目的としています。本治療法では、固形がんに対する抗がん剤の抗腫瘍効果を高めるほか、抗がん剤の全身投与量を減少させて副作用を軽減することが期待されます。

本報では、上記治療法の作用機序や抗腫瘍効果について、本学から発表した論文や実際の症例での使用経験をもとに、より詳細に説明していきます。

一般的に、マイクロバブルは超音波検査において造影剤として使用されます。マイクロバブルは脂質などから成る外殻にガスが封入された構造を持ち、一つの粒子の直径は1-10 μm 程度です。マイクロバブルを血管内投与後に超音波を照射すると、血管内のマイクロバブルは膨張と収縮を繰り返し、負圧に耐えられなくなると圧壊します。これらの現象は、マイクロバブルに隣接する細胞膜に対して機械的な作用をもたらし、一過性に膜表面の薬剤透過性を亢進させることが知られています。本治療法はこの原理を応用し、マイクロバブルと同時に抗がん剤を投与した直後に腫瘍組織に超音波を照射することで、抗がん剤の腫瘍組織への移行性を高めることを目的としています。

リピッドバブル (Lipid bubbles, LBs) は、共同研究者である帝京大学の丸山先生らによって新たに開発されたマイクロバブルです (1)。LBs は平均粒子径が約 2.7 μm であり、単層のリン脂質からなる外殻にパーフルオロプロパンガスが内包された構造を取ります。我々の研究において、LBs はイヌに対して短期的な安全性に問題がないことが明らかになりました (2)。そこで、我々は LBs と理学療法用の超音波治療器を組み合わせ、安全かつ効果的に抗がん剤の治療効果を増強する治療法の開発をおこなってきました。

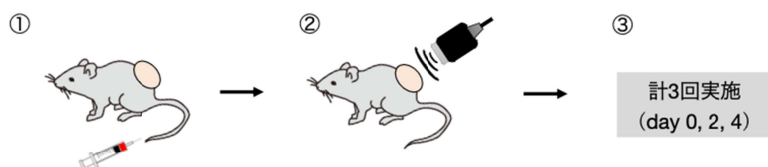
マウスを用いた実験では、ドキソルビシンをリポソーム化した抗がん剤である、ドキシル® の抗腫瘍効果の増強について検討しました。担がんマウスの尾静脈からドキシルと LBs の混合液を投与し、直後

に腫瘍組織に対して 1 分間超音波を照射しました。本処置を行った群では、ドキシルの単独投与を行なった群と比較して腫瘍組織内のドキソルビシン重量が有意に増加しました。また、上記の処置を 1 日お

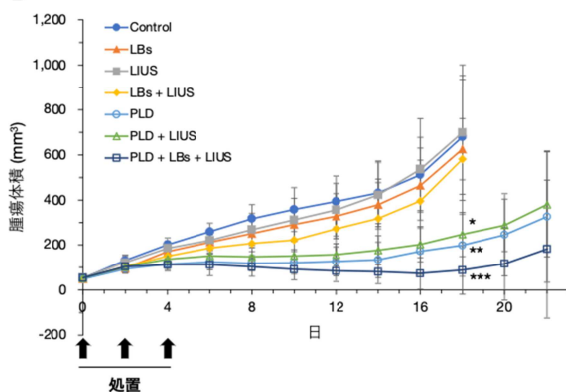
A

■ 方法

- ① 担がんマウスにLBsとドキシル (PLD) を混合して投与
- ② 直後に腫瘍組織に超音波 (LIUS) を1分間照射
- ③ 上記処置を一日おきに計3回実施



B



C

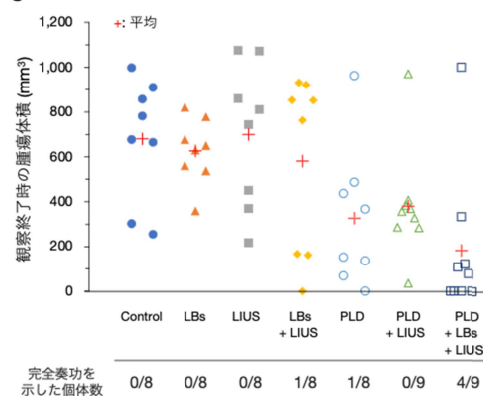


図1. マウスを用いた実験における結果（一部の図は文献3より引用）

A. 実験の方法を示す。B. 3回の処置を実施した後の腫瘍体積の推移。各点は群内の平均値を示す。

エラーバーは標準偏差を示す。*印は同時点のControl群と比較して有意に腫瘍体積が減少している。

C. 観察終了時の各個体の腫瘍体積をプロットし、完全奏功を示した個体数を表記している。ドキシル、LBs および超音波を併用した群 (PLD+LBs+LIUS) では9匹中5匹が完全奏功を示している。

きに計 3 回実施した群では、無治療群と比べてエンドポイントでの腫瘍体積が有意に減少し、ドキシルの単独投与を行なった群より完全奏功を示した個体数が多くなりました (図 1)。以上のことから、LBs を投与直後に照射することで、ドキシルの腫瘍組織内への蓄積量が増加し、それにより強力な抗腫瘍効果が得られたと考えられました。

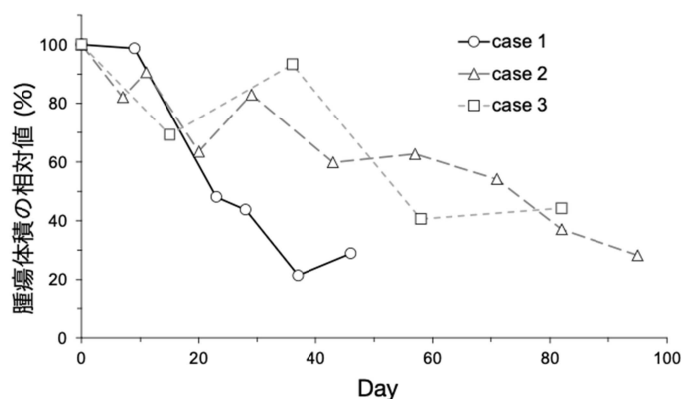
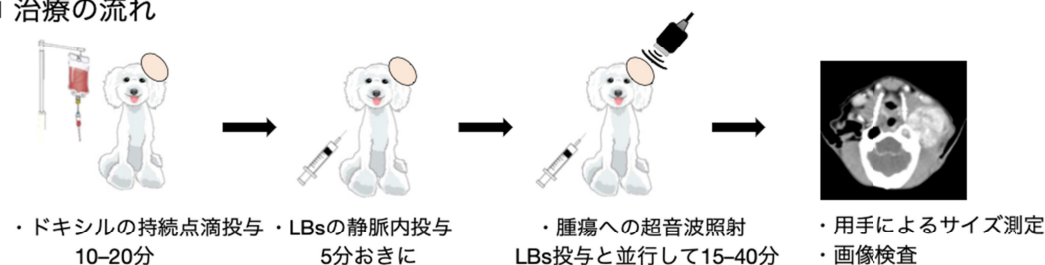
上記の結果をもとに、本学では外科的切除が困難な体表腫瘍を有するイヌを対象に、LBs、ドキシル、超音波を併用した局所がん治療法のパイロット的臨床試験を実施しました。本試験では、血管周皮腫、耳垢腺癌および甲状腺癌 (疑い) の 3 例が対象となりました。各症例では、ドキシルを静脈内点滴で投与したのち、LBs を静脈内へ持続投与しながら腫瘍組織に超音波を照射しました。本治療は 2-6 回実施されました。全症例において、腫瘍体積は治療開始前の 50%以下に減少しました (図 2)。以上のことから、上記治療法はイヌの切除困難な体表腫瘍の局所治療として、有用である可能性が示されました。現在は、さらなる臨床的有用性の探索を目的に、対象となる腫瘍を拡大して引き続き臨床試験を実施して

います。併用する抗がん剤として、ドキシルの他にドキソルビシン、カルボプラチンおよびブレオマイ

■ 対象動物：鳥取大学動物医療センターに来院した切除困難な体表腫瘍を有するイヌ3例

No.	犬種	年齢	性	体重	診断	部位	同時治療
1	パピヨン	14 歳	避妊メス	2.5 kg	血管周皮腫	肛門周囲	なし
2	トイプードル	7 歳	メス	3.8 kg	耳垢腺癌	左耳	なし
3	コーギー	10 歳	メス	10.1 kg	甲状腺癌 (疑い)	頸部	トセラニブ

■ 治療の流れ



■ 全例で50%以上の腫瘍体積の減少

図2. 切除困難な体表腫瘍を有するイヌにおけるパイロット的臨床試験の結果（一部の図は文献2より引用）
3例全てにおいて、腫瘍体積は試験開始前と比較して50%以下に減少している。

シンなどを候補としており、各腫瘍に対して治療の最適化を図っている最中です。

現時点では、本治療法はまだ研究段階にあり、どのような腫瘍に対して、どれほどの治療効果が期待できるのかは完全には明らかになっていません。しかし、症例数を積み重ねていくことにより、本治療法の真の価値が少しずつ明らかになっていくことと思われます。本治療法が適用できるかどうかは、個々の症例の状況によって異なります。個別のお問合せに関しては、かかりつけの動物病院の獣医師を経由して当院へメールでのご連絡をお願いいたします（2022年4月20日付のお知らせをご参照ください）。

参考文献

- 1) Unga, J., Kageyama, S., Suzuki, R., Omata, D. and Maruyama, K. 2019. Scale-up production, characterization and toxicity of a freeze-dried lipid-stabilized microbubble formulation for ultrasound imaging and therapy. *J. Liposome Res.* **30**: 297–304.
- 2) Yokoe, I., Murahata, Y., Harada, K., Sundén, Y., Omata, D., Unga, J., Suzuki, R., Maruyama, K., Okamoto, Y., Osaki, T. 2020. A Pilot Study on Efficacy of Lipid Bubbles for Theranostics in Dogs with Tumors. *Cancers*. **12**: 2423.
- 3) Yokoe, I., Omata, D., Unga, J., Suzuki, R., Maruyama, K., Okamoto, Y. and Osaki, T. 2021. Lipid bubbles combined with low-intensity ultrasound enhance the intratumoral accumulation and antitumor effect of pegylated liposomal doxorubicin in vivo.

Drug Deliv. **28**: 530–541.