

カチオンパイポリマー製塞栓物質の開発にはじめて成功

～脳血管奇形治療成績向上に期待～

ポイント

- ・カチオンパイポリマーを元にした、全く新しい作用機序をもつ塞栓物質の開発に成功。
- ・新しい塞栓物質の、十分な塞栓効果と生体への安全性を確認。
- ・脳血管内治療の合併症を低減させる可能性が高く、脳血管奇形の治療成績向上に期待。

概要

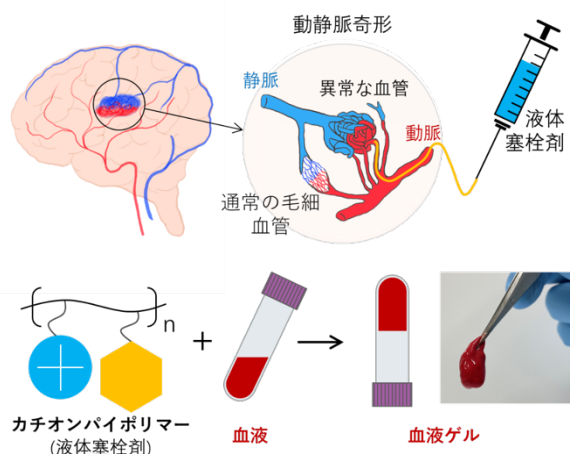
北海道大学大学院医学研究院の藤村 幹教授、同大学大学院先端生命科学研究院の龔 劍萍教授らの研究グループは、カチオンパイポリマーを元に全く新しい作用機序をもつ塞栓物質を開発し、この新規塞栓物質の物性評価、血液との反応性、生体安全性を確認いたしました。

現在、脳動静脈奇形や硬膜動静脈瘻に対する脳血管内治療においては、液体塞栓物質が治療に用いられていますが、既存の液体塞栓物質は有機溶液の使用やカテーテルへの接着などの原因により、合併症を起こすことが課題とされています。

そこで研究グループは、本学で創生された、液体環境でも静電相互作用により陰イオンに帯電する物質と接着する性質をもつカチオンパイポリマーを、新たな塞栓物質として着目しました。本研究では、このカチオンパイポリマーをもとに、これまでの液体塞栓物質とは全く異なった機序で血管閉塞にいたる塞栓物質を開発し、臨床での実用性について検討するために、血液凝集試験、注入試験、引っ張り試験、生体適合試験などの評価を行いました。これらの試験の結果、新しい塞栓物質は臨床で十分な塞栓効果を持ちながら、既存の塞栓物質と比べてカテーテルへの接着などのリスクが極めて低いことがわかりました。

本研究の結果から、この新規塞栓物質は脳血管内治療の合併症を低減させる可能性が高く、今後の臨床応用につながることを期待されます。

なお、本研究成果は、2022年10月10日（月）公開の Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 誌にオンライン掲載されました。



本研究の概要図。

脳動静脈奇形に対する塞栓術用の新たな液体塞栓物質として、カチオンパイポリマーから新規の塞栓物質の開発に成功。

【背景】

脳血管内治療では、脳血管内にカテーテルを通して、塞栓物質を投与することによって、主に病的な血管構造を閉塞させることができます。その中で液体塞栓物質は、脳動静脈奇形や硬膜動静脈瘻のような、動静脈にシャントを伴う疾患に対して主に使用されています。現在本邦で使用可能な液体塞栓物質は Onyx® と NBCA の 2 種類がありますが、いずれも有機溶液を使う、またはカテーテルに接着することによって、重大な合併症を発症するリスクを伴っています。

本学の化学反応創成研究拠点 (ICReDD) によって、新たに創生されたカチオンパイポリマーは、貝などが海水中の岩場にくっつくために産出しているタンパク質と類似のアミノ酸配列をもち、高い塩分濃度の環境でも強い接着効果を示します。またこの接着は繰り返し可能で、60kPa の接着強度 (60kg が畳半畳にかかっている圧力) を達成いたしました。この特殊なポリマーは静電相互作用によって、生理食塩水の中でも陰イオンに帯電している物質に強い接着性を示しますが、一方で帯電をしていない物質には弱い接着性を示すのみです。このことから、理論上はこのポリマーを血管内に投与した際には、血球細胞などの生体組織には強い接着性を示しますが、非生体であるカテーテルなどへの接着性は弱いと考えられました。そのため、本ポリマーを元に塞栓物質を新たに創生することによって、様々な合併症を低減できると研究グループは着想しました。

そこで、本研究ではカチオンパイポリマーによる新規塞栓物質の物性評価、血液との反応性、小動物への生体安全性を評価し、新たな塞栓物質としての臨床応用への可能性について検討することを目的としました。

【研究手法】

本研究では血液凝集試験として、異なる濃度の異なる量のポリマー水溶液を血液に加え、凝集物を取り出し、凝集体の重量を測定したあとに、レオロジー試験*1を実施しました。

また、ポリマー水溶液を臨床で使用する注射シリンジから注入し、その時の圧力を測定しました。

さらに、血液と本ポリマー水溶液あるいは従来の塞栓物質の Onyx® を 30 分間放置した後、血液とそれぞれの塞栓物質の凝集塊のなかから細いポリエチレン管を 100mm/分の速度で引き抜いた際の力を測定しました。次いで、ポリマー水溶液をラットの皮下に植え込み、外科的切開のみを行ったラットを対照として、術後に生化学血液検査、組織学的分析 (H&E 染色*2) を行いました。さらにラットの大腿動脈からカチオンパイポリマー水溶液を遠位に注入し、皮膚の観察とその後に組織学的分析を行いました (H&E 染色)。最後に、大腿動脈に注入したラットの CT 検査による撮影を行い、塞栓物質の分布範囲を確認しました。

【研究成果】

まず、カチオンパイポリマー水溶液は血液と接触すると速やかに凝集することが確認できました (図 1)。各カチオンパイポリマー水溶液を用いて形成された血液ゲルは、生理食塩水で洗浄しても安定していました。一方、ホモポリカチオン水溶液を用いて形成された血液ゲルは、生理食塩水による洗浄で崩壊し流れ出していました。上記結果から、カチオンパイポリマー水溶液は、生理的環境下において血液と安定したゲルを形成できることが明らかとなりました。また、そのポリマー水溶液で形成された血液ゲルは、柔らかく、粘弾性を有し、且つ長期間安定していることが明らかになりました。

次に、カチオンパイポリマー水溶液はいずれの濃度のポリマー水溶液でも、4N (ニュートン) 以上 8N 以下程度の比較的少ない力でスムーズに注射用シリンジ注入できることが確かめられました。

加えて、Onyx® は、固着による固定化によって、引き抜くために 0.25N 程度の力が必要であったの

に対して、カチオンポリマー水溶液では、血液と反応後において、引き抜く力は、生理食塩水とほぼ同じレベルであることが確認されました。

さらに、ポリマー水溶液を皮下に植え込んだラットの肝機能及び腎機能に異常は認められず、移植部周辺に重度の炎症反応も確認されませんでした（図2）。

最後に CT 検査により、投与する塞栓物質を多くすることによって、大腿動脈の注入箇所からより遠位にまで達していることが確認されました（図3）。このことから注入量を調整することによって、生体内の所望の箇所及び範囲で塞栓を形成できる可能性が明らかとなりました。

【今後への期待】

本研究により、カチオンポリマー水溶液をラット血管への投与した際のポリマー水溶液の血管閉塞性、血管内での動態は確認されました。今後は、ヒトのサイズの血管への投与の際のカチオンポリマー水溶液の動態をより大型の動物実験を経て確認し、その後臨床応用（橋渡し研究）への発展が期待できます。

さらに、塩分濃度が高い環境でも強固な接着作用を示す本ポリマーは、塞栓物質だけではなく、生命科学分野の他の領域への応用範囲が広いと考えられました。例えば、手術用の強力な接着剤や皮膚欠損用創傷被覆材への利用が考えられます。ポリマーの性状は本学で用途に合わせて改良でき、多くの種類のカチオンポリマーの創生が技術的に可能です。これらのことから、カチオンポリマーは生命科学分野において多くのブレイクスルーが期待できる素材と考えられました。

論文情報

論文名	Gluing Blood into Gel by Electrostatic Interaction using a Water-soluble Polymer as Embolic Agent（静電相互作用を利用し塞栓物質としての血液凝集を促す水溶性高分子ポリマー）
著者名	金 芝萍 ¹ 、范 海竜 ² 、長内俊也 ¹ 、野々山貴之 ³ 、黒川孝幸 ³ 、兵頭秀樹 ⁴ 、的場光太郎 ⁴ 、竹内明子 ⁵ 、龔 劍萍 ^{2,3} 、藤村 幹 ¹ （ ¹ 北海道大学大学院医学研究院脳神経外科学教室、 ² 北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）、 ³ 北海道大学大学院先端生命科学研究院、 ⁴ 北海道大学大学院医学研究院社会医学分野法医学教室、 ⁵ 北海道大学大学院医学研究院死因究明教育研究センター）
雑誌名	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（米国科学アカデミー紀要）
DOI	10.1073/pnas.2206685119
公表日	2022年10月10日（月）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院脳神経外科学教室 講師 長内俊也（おさないとしや）

T E L 011-706-5987 F A X 011-708-7737 メール osanait@med.hokudai.ac.jp

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 特任准教授 范 海竜（ふあんはいろん）

T E L 011-706-9013 F A X 011-706-9013 メール fanhl@icredd.hokudai.ac.jp

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

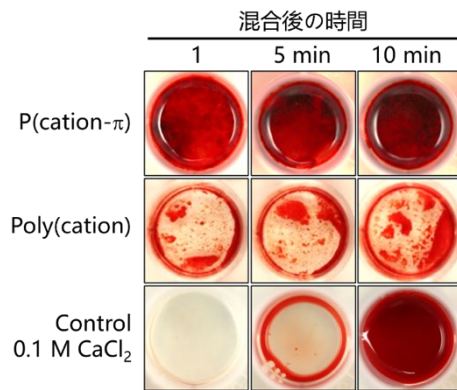


図1. カチオンパイポリマー水溶液と血液の反応

カチオンパイポリマー水溶液は血液と接触すると速やかに凝集できる。また、形成された血液ゲルは、生理食塩水で洗浄しても安定していた。一方、ホモポリカチオン水溶液を用いて形成された血液ゲルは、生理食塩水による洗浄で崩壊し流れ出していた。塩化カリウムで誘導された凝血は短時に血液ゲルを形成できない。

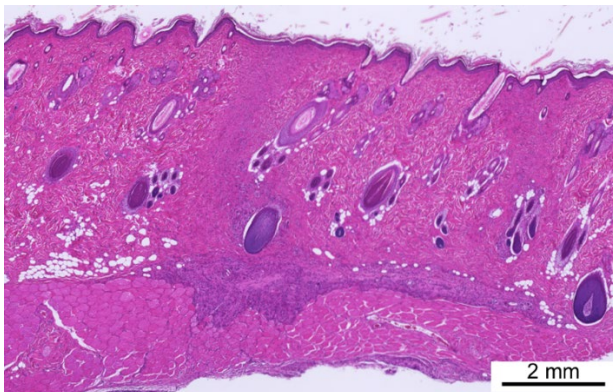


図2. 第28日のポリマー水溶液を植え込んだ皮膚組織のH&E染色結果

ポリマー水溶液をラットの皮下に植え込んだ。移植部周辺に重度の炎症反応も確認されなかった。

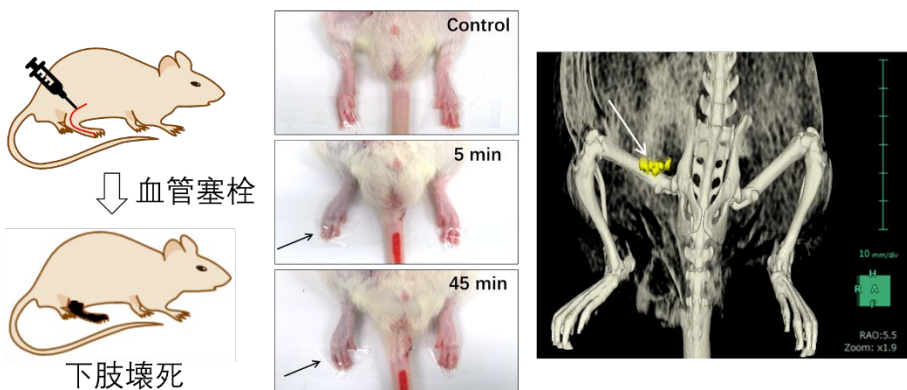


図3. カチオンパイポリマー水溶液をラットの大腿動脈からの注射

カチオンパイポリマー水溶液を大腿動脈に注射した後に、ラット皮膚が黒くなった。また、CT 検査より、投与されたポリマー水溶液の位置を確認できた。

【用語解説】

- *1 レオロジー試験 … 外力に対する応答の関係から対象の応答性の違いを比較評価する試験。
- *2 H&E 染色 … ヘマトキシリンとエオジンの2種類の色素を用いて、細胞核と核以外の組織成分を青藍色と赤色とにコントラストよく染め分ける単純な染色法。