

【目的】 早期消化管がん治療に用いられる内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は、食道、胃、大腸などの消化管の粘膜層に生じた早期消化管がんを内視鏡によって除去する手技であり、我が国が世界をリードしている。ESDは低侵襲で効果的に早期がんを除去できる長所があるものの、がん除去部（粘膜下層剥離部）の治癒制御技術と残存がんの局所治療技術が十分に確立されていないため、狭窄や穿孔等の偶発症、あるいはがんの再発が一定の頻度で生じる。そのため、がん除去後の炎症部位を局所的に接着・被覆して治癒を促進すると共に、薬剤（磁性ナノ材料、抗がん剤）の局所的な徐放や発熱により残存がんを殺傷する生体材料の開発が求められている。そこで本課題では、疎水化タラゼラチンを粒子化し、薬剤（磁性ナノ材料、抗がん剤）と複合化することにより残存がんの体内局所的殺傷を可能にする生体材料を開発し、ブタ大腸組織に対する接着性試験およびマウス担がんモデルを用いたがん殺傷効果について検証した。

【方法】 疎水基として炭素数 10 個のデシル基を導入したデシル基導入タラゼラチン（C10-ApGltN）を合成した。得られた C10-ApGltN の水溶液にエタノールを添加することでコアセルベーション溶液を調製し、凍結乾燥・熱架橋を行うことで組織接着性粒子を得た。調製した組織接着性粒子と薬剤を物理的に混合した複合粉体を調製し、生理食塩水で水和させることにより薬剤が内包されたコロイドゲルを調製した。薬剤には、磁性酸化鉄ナノ粒子を用いた。また、得られたコロイドゲルの大腸粘膜下層剥離組織に対する接着性を評価した。また、組織接着性粒子/磁性ナノ粒子コロイドゲルの *in vivo* 磁場印加発熱によるがん殺傷効果をヒト結腸由来担がんモデルマウスを用いて評価した。

【結果】 組織接着性粒子（疎水化粒子）および磁性酸化鉄ナノ粒子（磁性ナノ粒子）の複合粉体を用いてブタ胃粘膜下組織に対する接着強度を測定した結果、疎水化粒子単独と磁性ナノ粒子含有疎水化粒子では組織間に粘性の接着層（コロイドゲル層）が形成され高い接着強度が得られたが、未修飾粒子と磁性ナノ粒子含有未修飾粒子では接着層は形成されず接着性はほとんど認められなかった。さらに、磁性ナノ粒子含有疎水化粒子は、磁性ナノ粒子の混合割合が高くなるにつれて組織接着強度も増加した。得られた磁性ナノ粒子含有疎水化粒子複合粉体の *in vivo* での大腸がん細胞に対するがん殺傷効果は、ヒト結腸由来担がんモデルマウスを用いて評価した。交流磁場印加後、磁性ナノ粒子含有疎水化粒子コロイドゲルを埋め込んだ部分の色がサーモグラフィ画像で緑から赤に変化したことから、磁性ナノ粒子が適用部位で局所的に発熱していることが明らかとなった。担がんモデルに対し磁性ナノ粒子含有疎水化粒子複合粉体を用いて交流磁場を印加した群は、適用後においてがん体積の増加抑制効果が認められたことから、磁性ナノ粒子含有疎水化粒子複合粉体と交流磁場を用いた局所発熱効果により、*in vivo* でがん組織を効果的に死滅できることが明らかとなった。

本研究の概念図

