

# 超音波セラノスティクス 新開発リピッドバブルを用いて診断して治療する



帝京大学 薬学部 教授

丸山 一雄 MARUYAMA Kazuo

ULR : <https://www.teikyo-dds-lab.com>

連絡先：薬物送達学研究室

TEL : 03-3964-8239 E-mail : maruyama@pharm.teikyo-u.ac.jp



研究室ホームページ



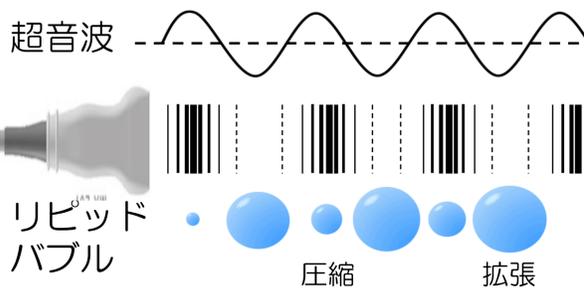
## BUS-DDS (Bubble-Ultrasound mediate DDS) バブルと超音波による薬物送達システム

### 世界初！日本発の超音波応答性リピッドバブルの開発に成功 血管壁を開口して、薬の届かない所に、届けて効かせる

がんや脳疾患の治療では、薬が十分に届かないことが問題となっている。リピッドバブルに超音波を照射するとき、その強度に応じたオシレーションが誘導される特性を利用して、血管・血流造影だけでなく、内皮細胞結合の一時的な開口によって血管透過性を亢進させて、薬を送り届ける革新的送達法と治療法を考案した。本システムを甲状腺がん、耳垢線がんなどに罹患したペット犬に対するリポソーム製剤 (DOXIL) の治療に適用したところ縮小効果が得られ、POCが得られた。

・ PCTJP2016002810 ・ 特願2015-117793 セラノスティクス用のバブル製剤 (TB) 及びその使用方法

#### 世界初、日本発 治療用バブル製剤 の開発に成功



#### コア技術

- ・バブルのオシレーション
- ・抗癌剤の届かない癌に届けて効かせる
- ・BBBオープニングによる脳内への薬物送達

リピッドバブルと薬を一緒に投与

- 分子標的薬
- 抗がん剤・DDS製剤
- リピッドバブル製剤

既存の超音波診断装置をチューニングして治療用として使用



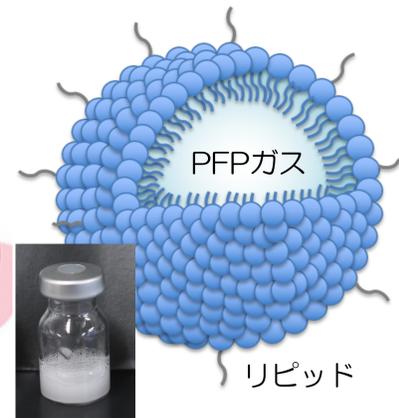
肝臓癌 診断と治療

超音波プローブ

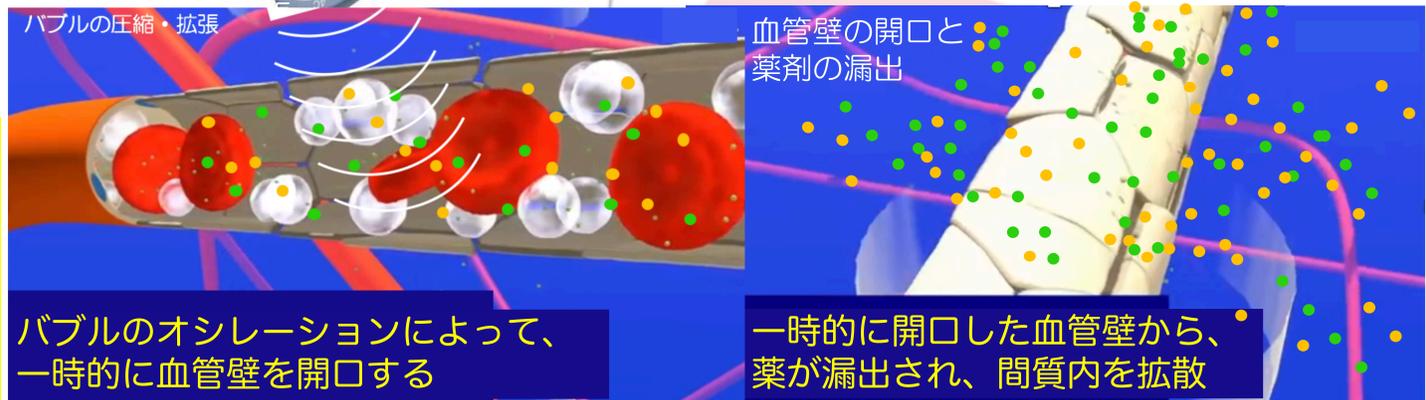


乳癌 診断と治療

#### リピッドバブル



リピッド



バブルのオシレーションによって、一時的に血管壁を開口する

一時的に開口した血管壁から、薬が漏出され、間質内を拡散

#### 実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- ・世界初の治療目的のバブル製剤なので、世界的展開を目指す。
- ・超音波診断装置を設定変更して、治療用超音波を発生させて使用するため、導入が容易。
- ・DDS製剤、分子標的薬などに、新たな適応拡大が期待できる。
- ・核酸医薬のデリバリーシステムとして有望である。
- ・BBBオープニングによる、脳疾患治療薬の送達。
- ・血栓溶解療法への適用が可能。
- ・動物用としても上市。多くの動物病院には超音波装置が設置されており、導入が容易。

# リピッドバブルの調製法・安全性



大量調製  
ホモジナイザー

ホモジナイザーヘッド  
オートクレーブ可能



バブルのスクロース溶液

無菌製造法  
凍結乾燥製剤化  
医療実績のある素材  
(ラットに対してヒトの500倍投与で急性毒性なし)



凍結乾燥製剤

GMP製造法を確立  
長期保存・高い利便性  
高い安全性

パーフルオロプロパンガスが充填

スクロースケーキ

## がんを患ったペット犬を用いた実証実験 (POC)

腫瘍の新生血管を一時的に開口して、DOXIL (抗がん剤) を送達

重要: 罹患犬は、自然発症のがんで、ヒトのがんの状態に近い

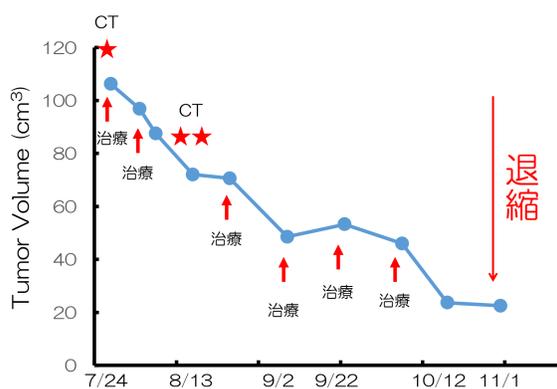
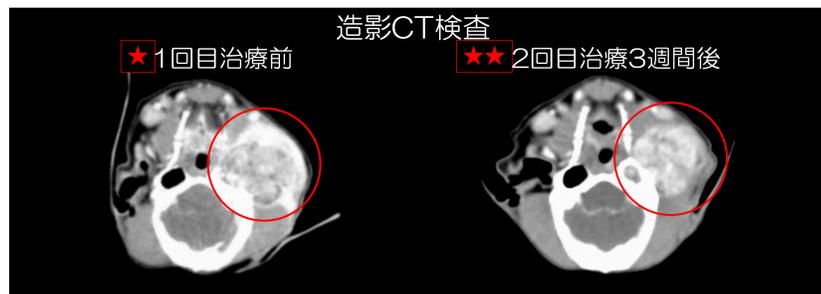
症例1: トイプードル、7歳、3.8 kg、避妊メス **耳垢線がん**



DOXIL 16 mg/m<sup>2</sup>  
20 min CRI

リピッドバブル 0.2 mL  
Slow bolus

US 1 MHz、50%、2 W/cm<sup>2</sup>  
15 min irradiation



治療効果あり

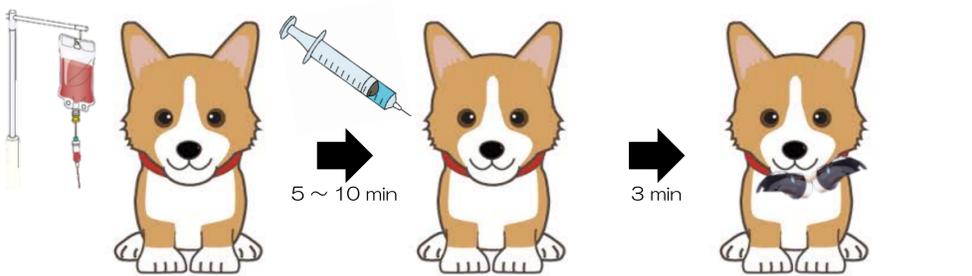
バブルのオシレーションによって血管壁が開口し、DOXILが放出された結果と考察される。



鳥取大学 農学部 大崎智弘獣医師との共同研究

症例2: Wコーギー、10歳、10 kg、メス

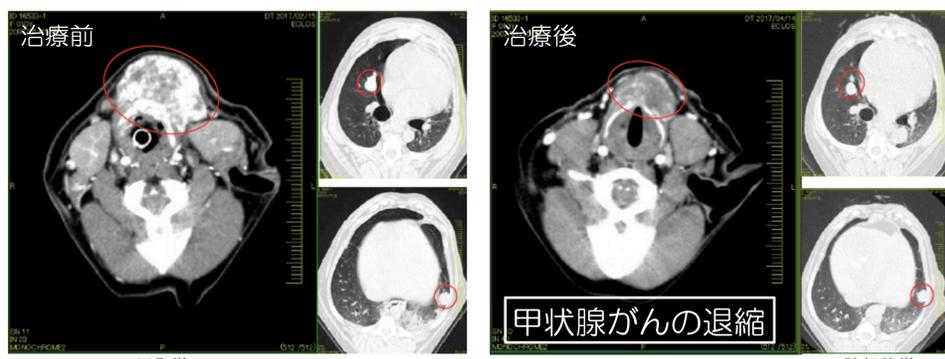
**甲状腺がん**



DOXIL 0.7 mg/kg  
20 min CRI

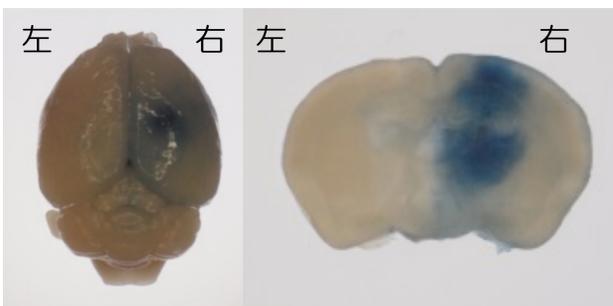
リピッドバブル 0.2 mL × 4  
Slow bolus

US 1 MHz、50%、2 W/cm<sup>2</sup>  
15 min irradiation



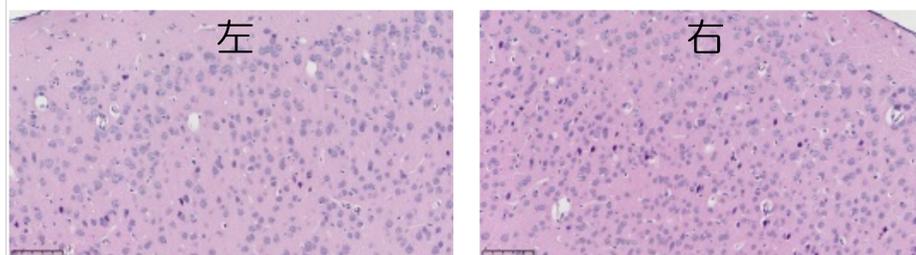
治療超音波を照射しなかった肺転移巣には、縮小効果が見られなかった。

## 脳への薬物送達実験



超音波を照射した脳右側において、エバンスブルーの漏出が観察された。

傷害性評価 (HE染色)



右の脳において、大きな傷害は観察されなかった。