

カテーテル接着を引き起こさない 新たな脳血管内塞栓物質

北海道大学病院 脳神経外科

講師 長内 俊也

2023年12月14日

塞栓物質による脳血管疾患の治療

塞栓物質

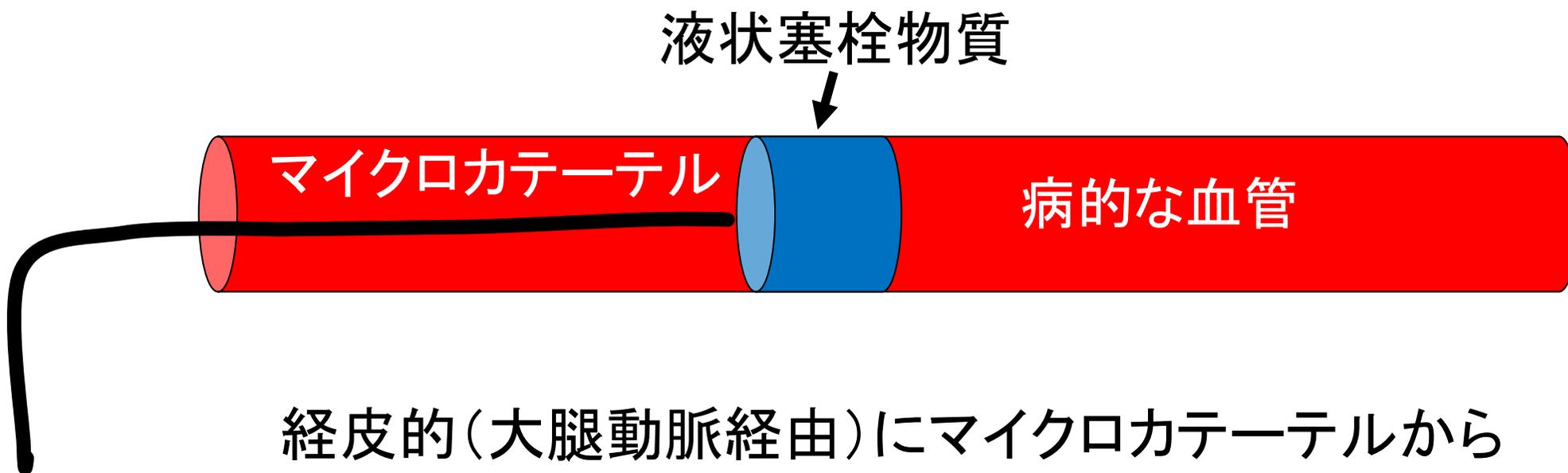


- ・ 液状塞栓物質の適応疾患
 - 脳動静脈奇形
 - ・ 有病率 1人/10万人
 - 硬膜動静脈瘻
 - ・ 有病率 0.3人/10万人

→いずれの疾患も脳出血の原因となる

従来の液状塞栓物質

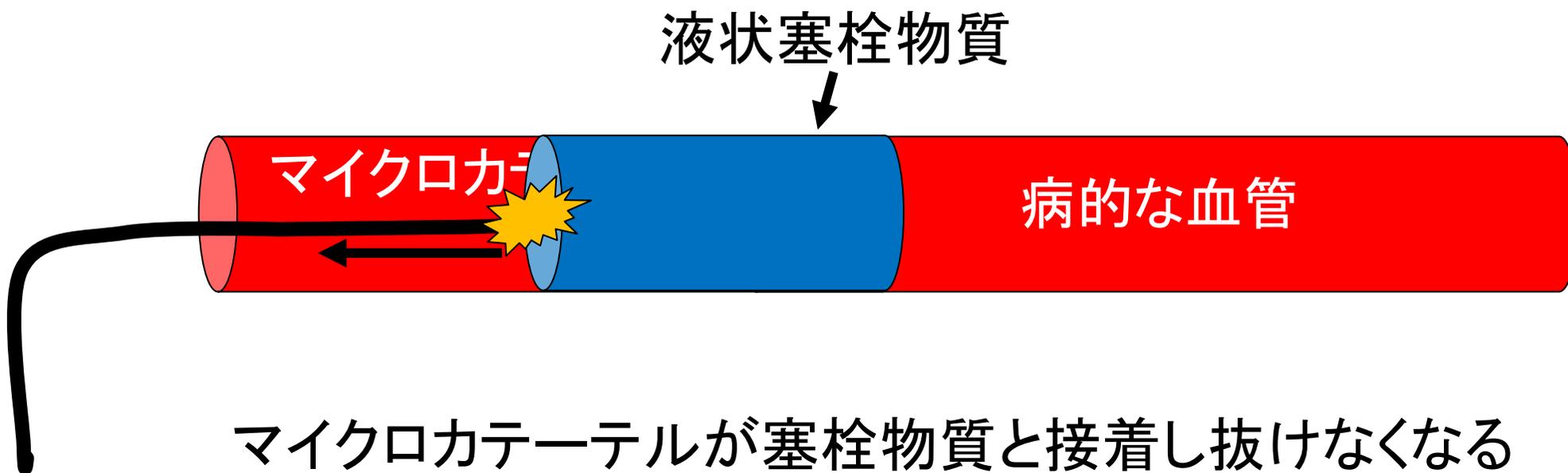
- Onyx
- NBCA
- PHILL (本邦未発売)



経皮的(大腿動脈経由)にマイクロカテーテルから
液状塞栓物質を投与

従来の液状塞栓物質とその問題点1

Onyx、NBCA、PHILL(本邦未発売)すべての問題点



従来の液状塞栓物質とその問題点2

Onyx、PHIL(本邦未発売)の問題点

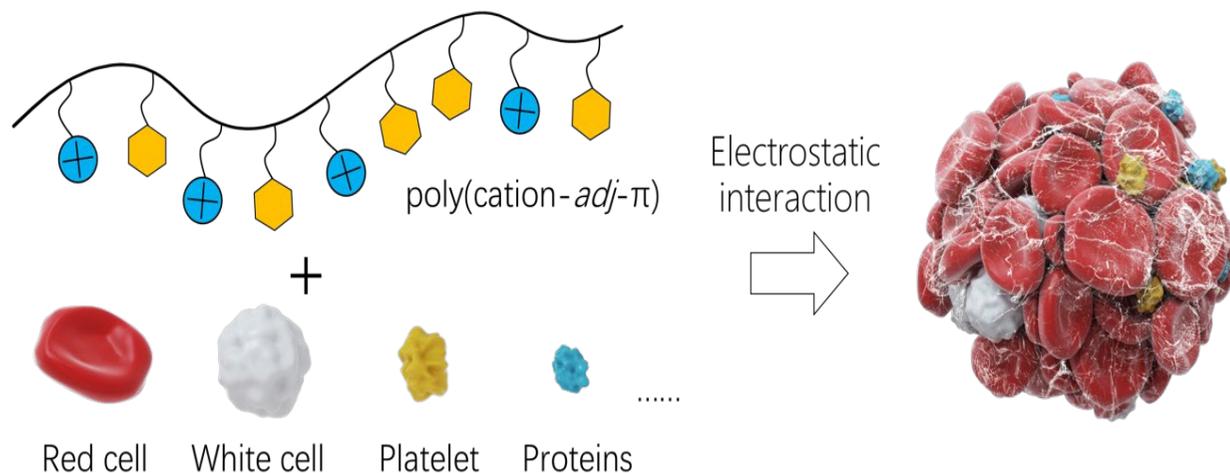
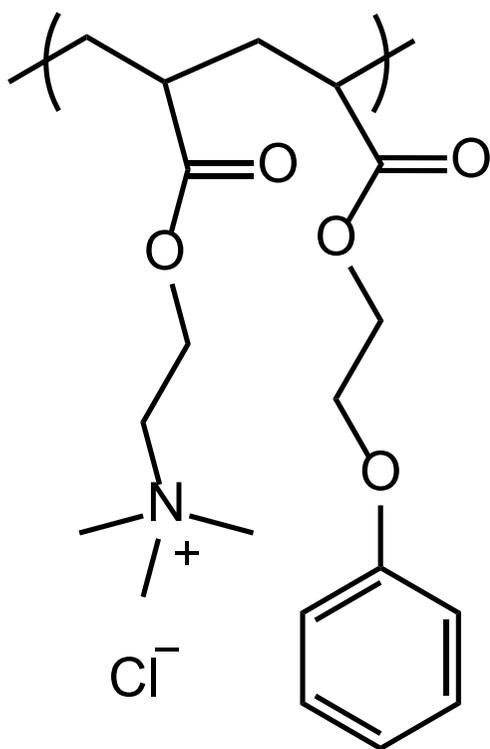
- 溶媒のジメチルスルフォキシド(dimethyl sulfoxide: DMSO)による神経毒性により使用量の制限がある

新技術の特徴・従来技術との比較

- ・ 従来塞栓物質の問題点であった、カテーテル接着を全く起こさない塞栓物質を開発した
- ・ 新規塞栓物質は水溶性であるので、DMSOによる神経毒性は皆無である。そのため、使用量の制限が理論上ない

実証データ：塞栓物質と血液凝固 メカニズム

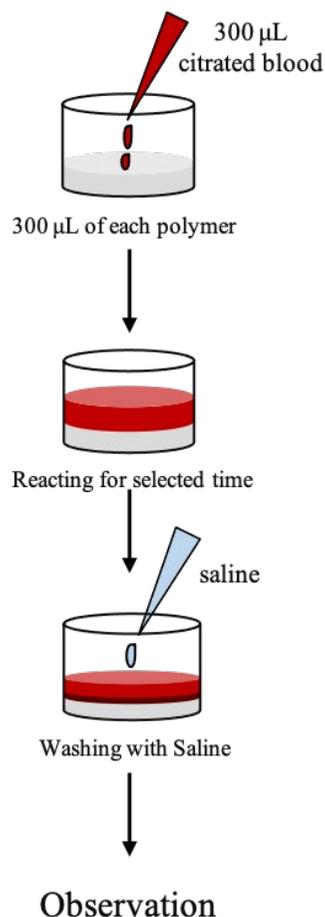
P(ATAC-*adj*-PEA)



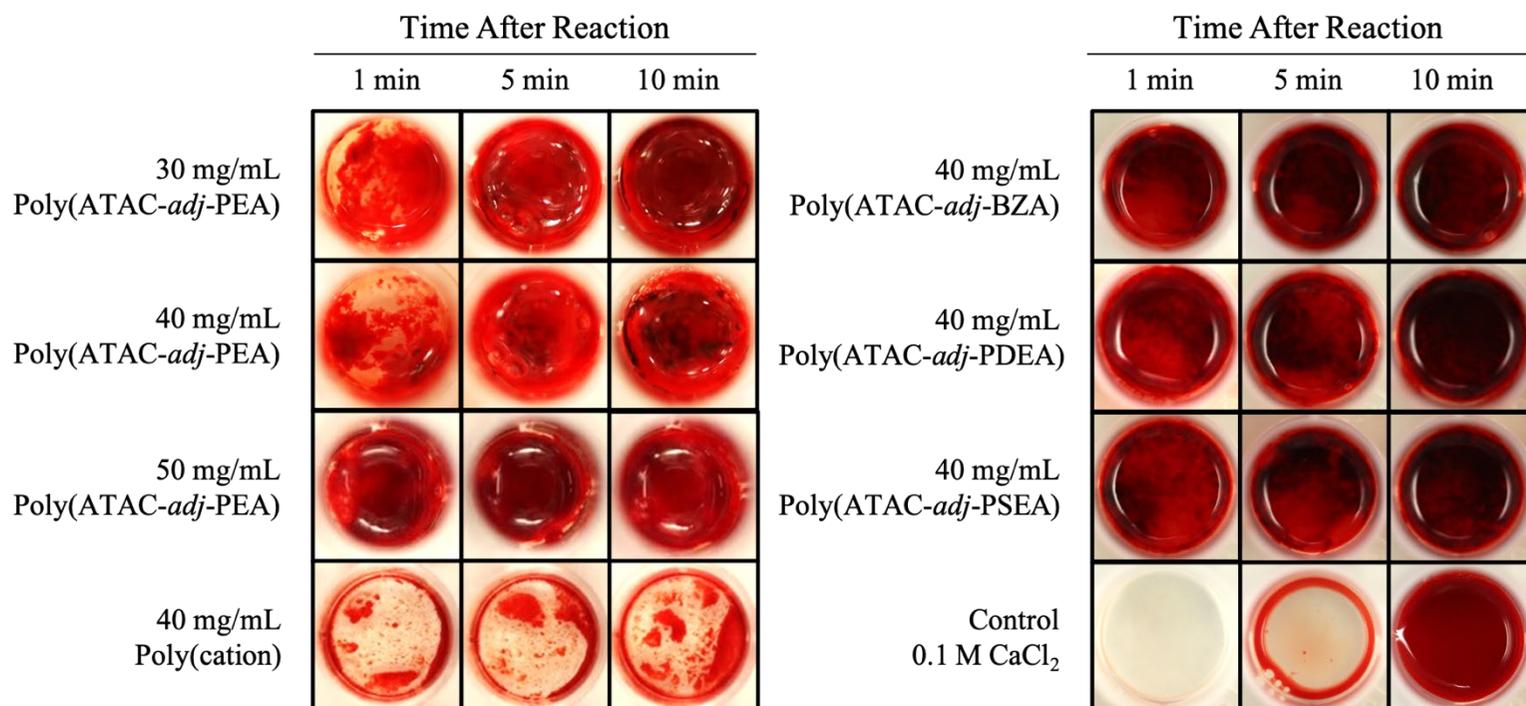
- カチオン性基と芳香族基が交互配列したコポリマー
- 静電的に血液をゲル化

実証データ: 血栓性

方法



結果



塞栓物質濃度30mg/mL以上 & 添加1分後
には安定な血液ゲル形成

実証データ: 血栓性

方法

結果

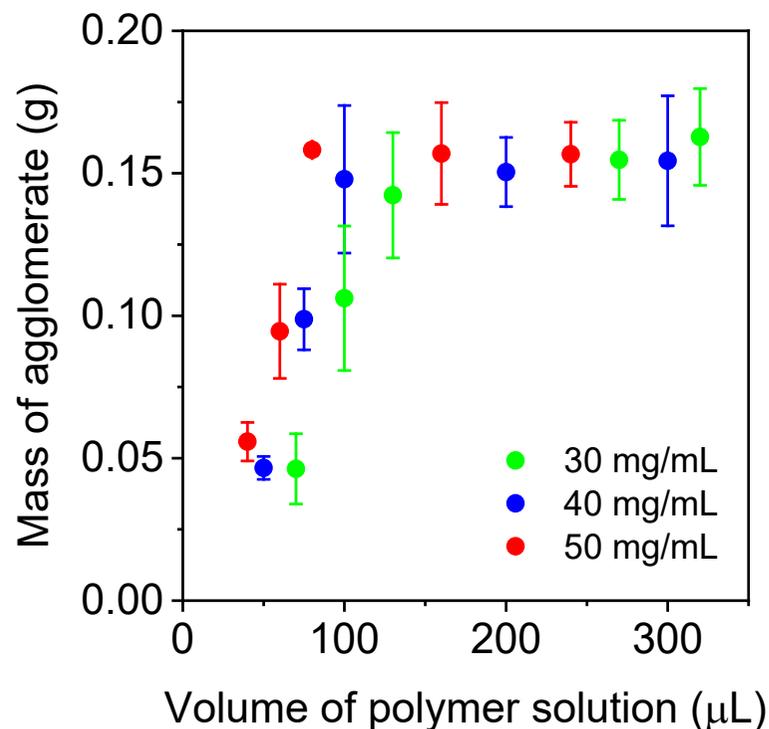


P(ATAC-*adj*-PEA) 水溶液

500 μ L クエン酸血



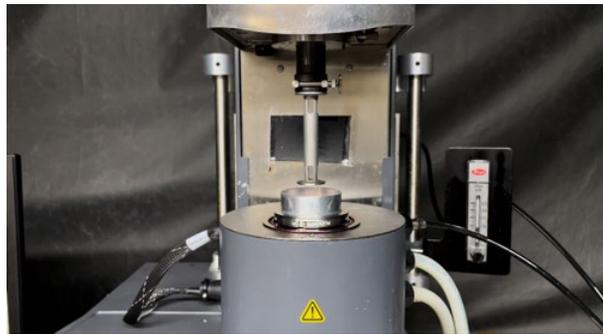
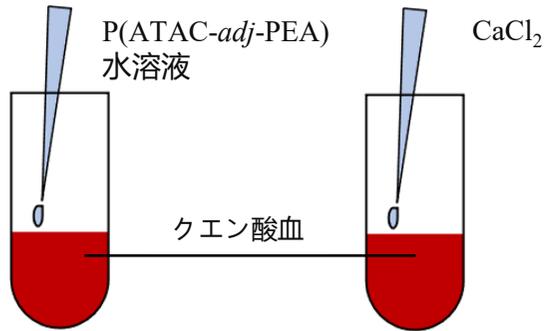
形成された血液ゲルの重量測定



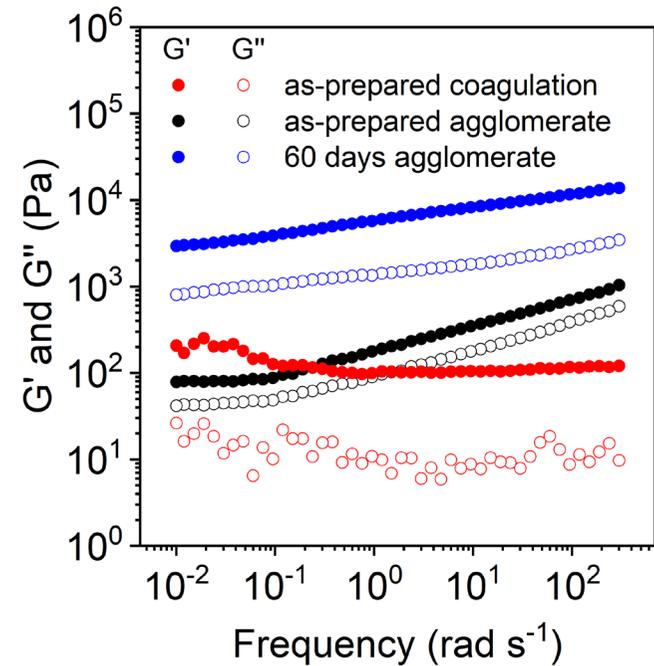
塞栓物質濃度30mg/mL以上 & 100 μ L
以上の注入で血液ゲル形成が飽和

実証データ: 血栓ゲルの機械的性状

方法



結果

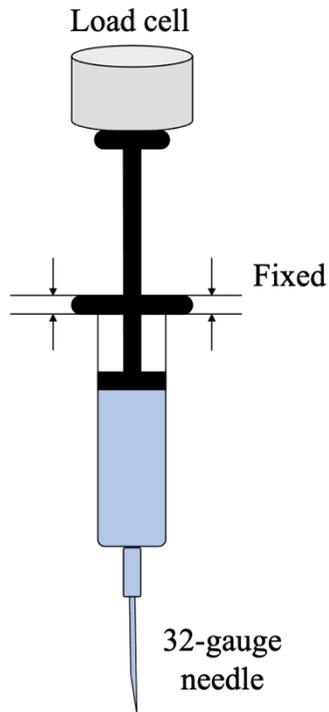


血液とポリマーの混合物は柔らかく
粘弾性があり安定

実証データ：注入力の測定（注射針）

方法

結果



Samples

P(ATAC-adj-PEA)
aqueous solution
30 mg/ml
40 mg/ml
50 mg/ml
Saline

Size of Needles

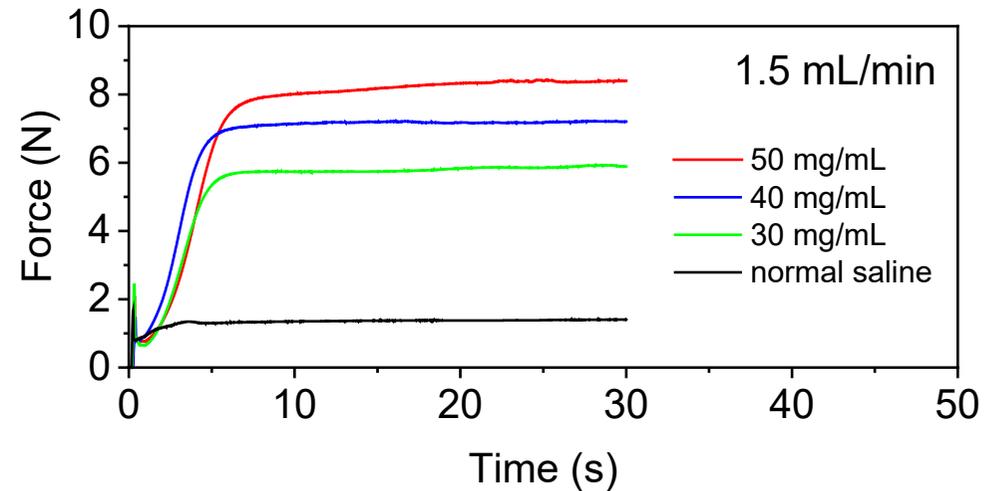
32G Needles
I.D. 0.26mm

Injection Speed

1 ml/min
1.5 ml/min

Injection Volume

1 ml

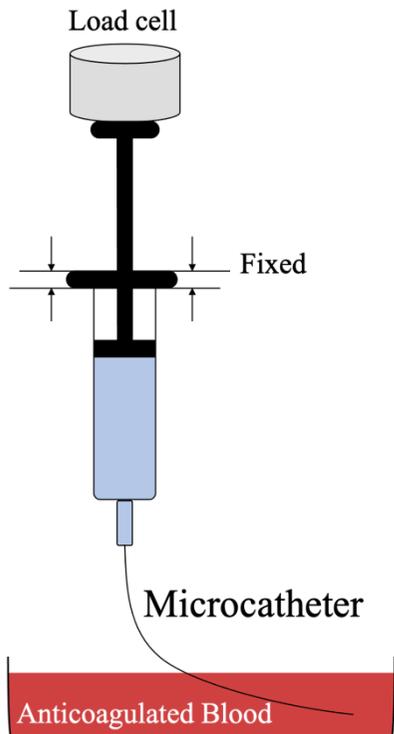


ポリマー水溶液は、比較的小さな力でスムーズに注入できた

実証データ: 注入力の測定 (マイクロカテーテル)

方法

結果



Samples

P(ATAC-adj-PEA)
aqueous solution
30 mg/ml
40 mg/ml
50 mg/ml
Onyx

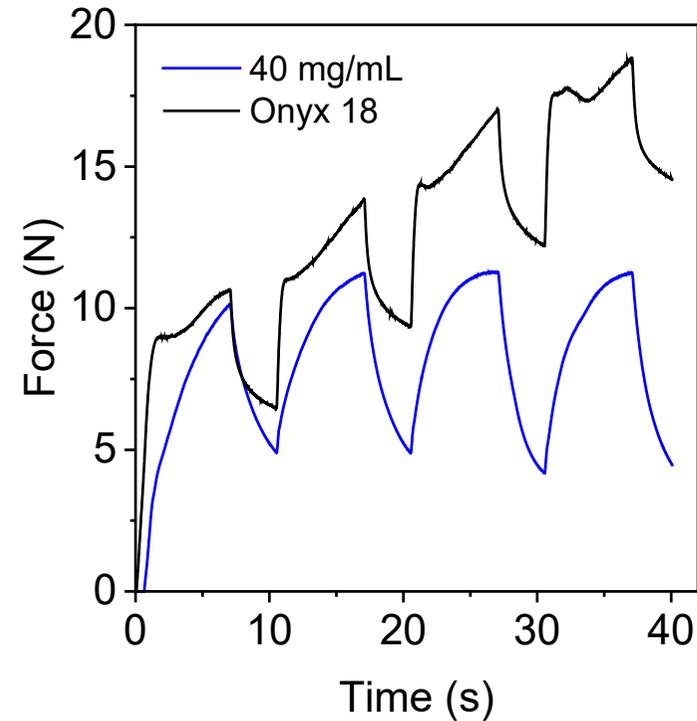
Size of Microcatheter

I.D. 0.017 inch (0.43mm)
Length 150cm

Injection Speed

1 ml/min

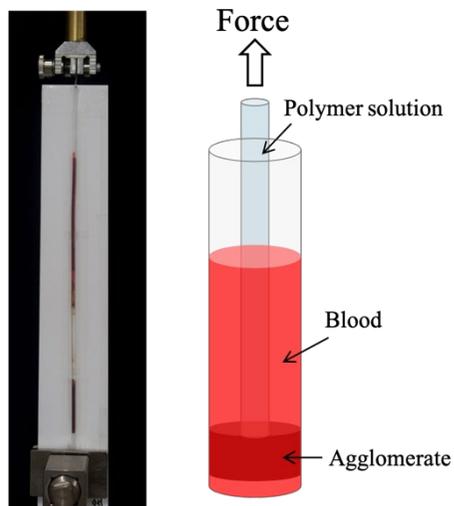
7s injection, 3s stop
repeat 4 times



ポリマー水溶液をマイクロカテーテル
でスムーズに注入できた

実証データ：引っ張り力の測定

方法



Samples

P (ATAC – *adj* – PEA)
aqueous solution
30 mg/mL
40 mg/mL
50 mg/mL
Onyx
Saline

Traction Speed

1.0mm/mL

Inner Diameter and Length of Tube

External I.D. 1.0mm
Internal I.D. 0.28mm

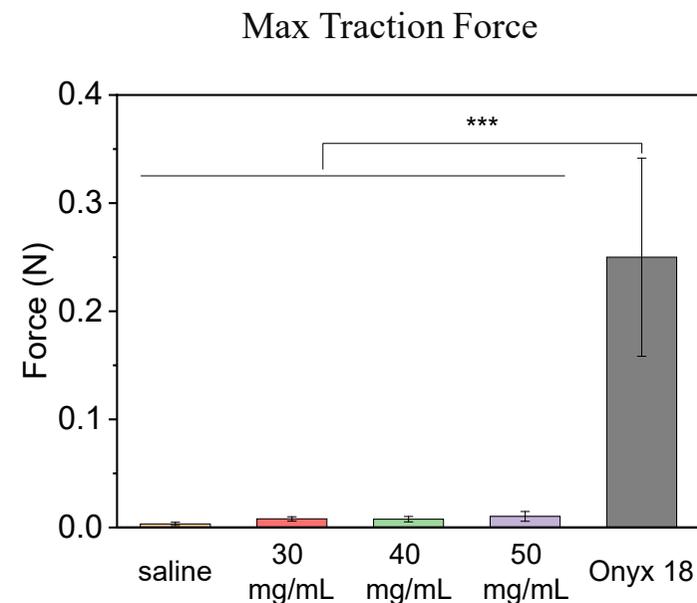
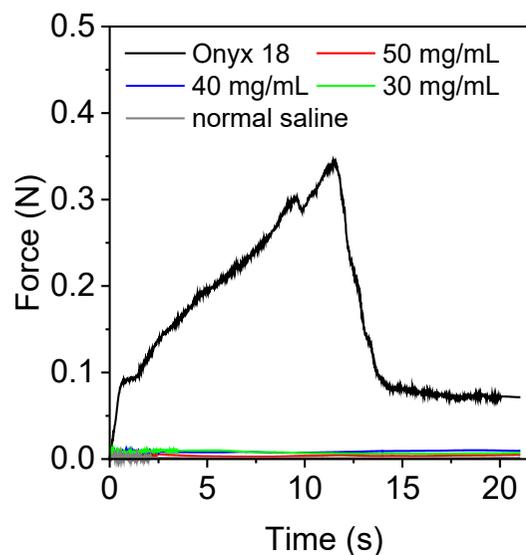
Volume of Blood and Samples

0.1 mL

Reaction time

30 min

結果



血液と反応させたポリマー水溶液の牽引力は、
生理食塩水とほぼ同レベルであった

実証データ：生体への安全性

方法

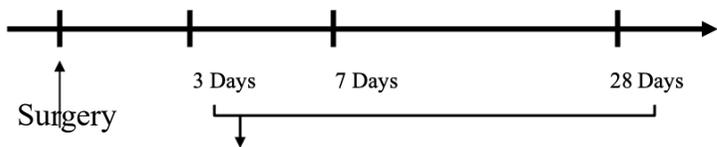
- ✓ Sprague Dawley Rats
- ✓ 8 - Week Old
- ✓ Male

P (ATAC – *adj* – PEA)
Aqueous Solution

P (ATAC – *adi* – PEA)
Hydrogel



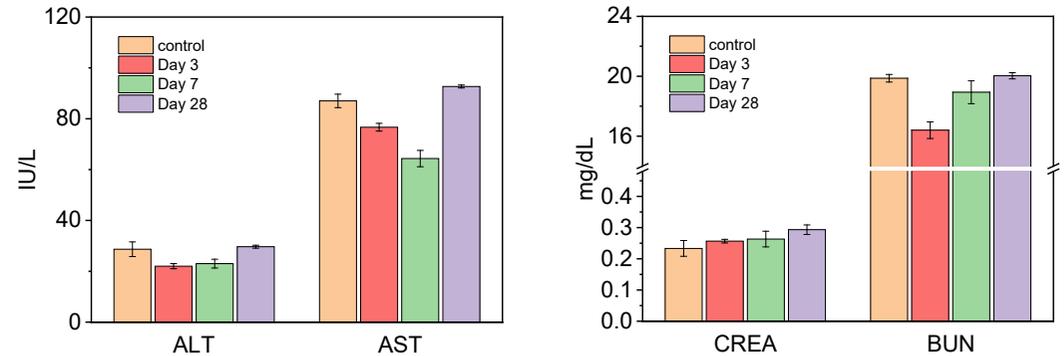
Timeline



- ✓ **Blood Biochemistry Test**
Liver Function: ALT AST
Kidney Function: Creatinine BUN
- ✓ **Histological Analyses**

結果

Blood Biochemistry Test



素材を皮下植え込み後、血液検査上の異常は見られなかった

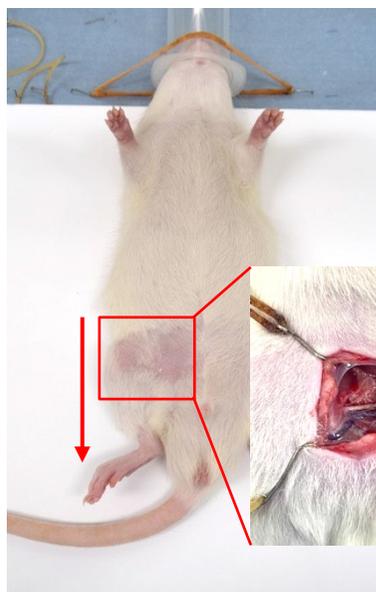
Histological Test



移植後に炎症反応は認められなかった

実証データ:ラット血管への投与

方法



- ✓ Sprague Dawley Rats
- ✓ 8 - Week Old
- ✓ Male

40 mg/mL P (ATAC - adj - PEA)
Aqueous Solution

5 min after surgery

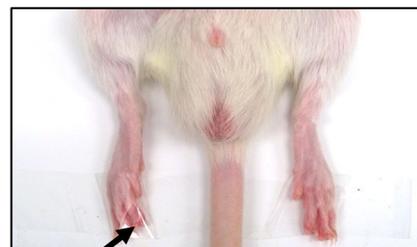
- Surface Temperature
- Skin Color
- Histological Analyses
 - H&E Staining → tissue observation
 - Acid Blue Staining → polymer observation

結果

Skin Color & Surface Temperature

Skin Color

Control (Saline)

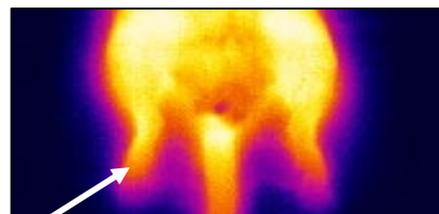


5 min after Injection

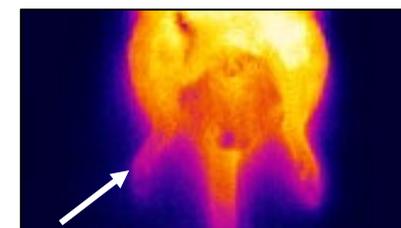


Control (Normal)

Surface
Temperature



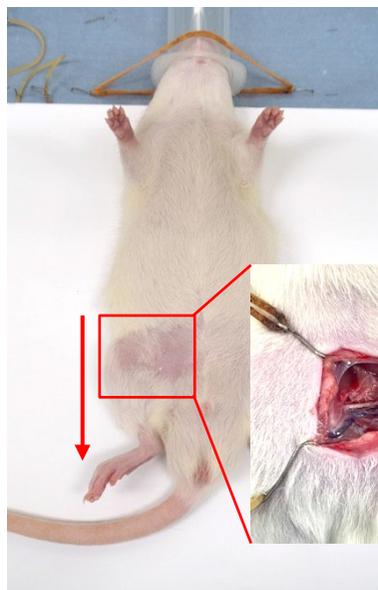
5 min after Injection



注入後5分以内に皮膚色の変化と
表面温度の低下を認めた

実証データ:ラット血管への投与

方法



- ✓ Sprague Dawley Rats
 - ✓ 8 - Week Old
 - ✓ Male
- 40 mg/mL P (ATAC - *adj* - PEA)
Aqueous Solution

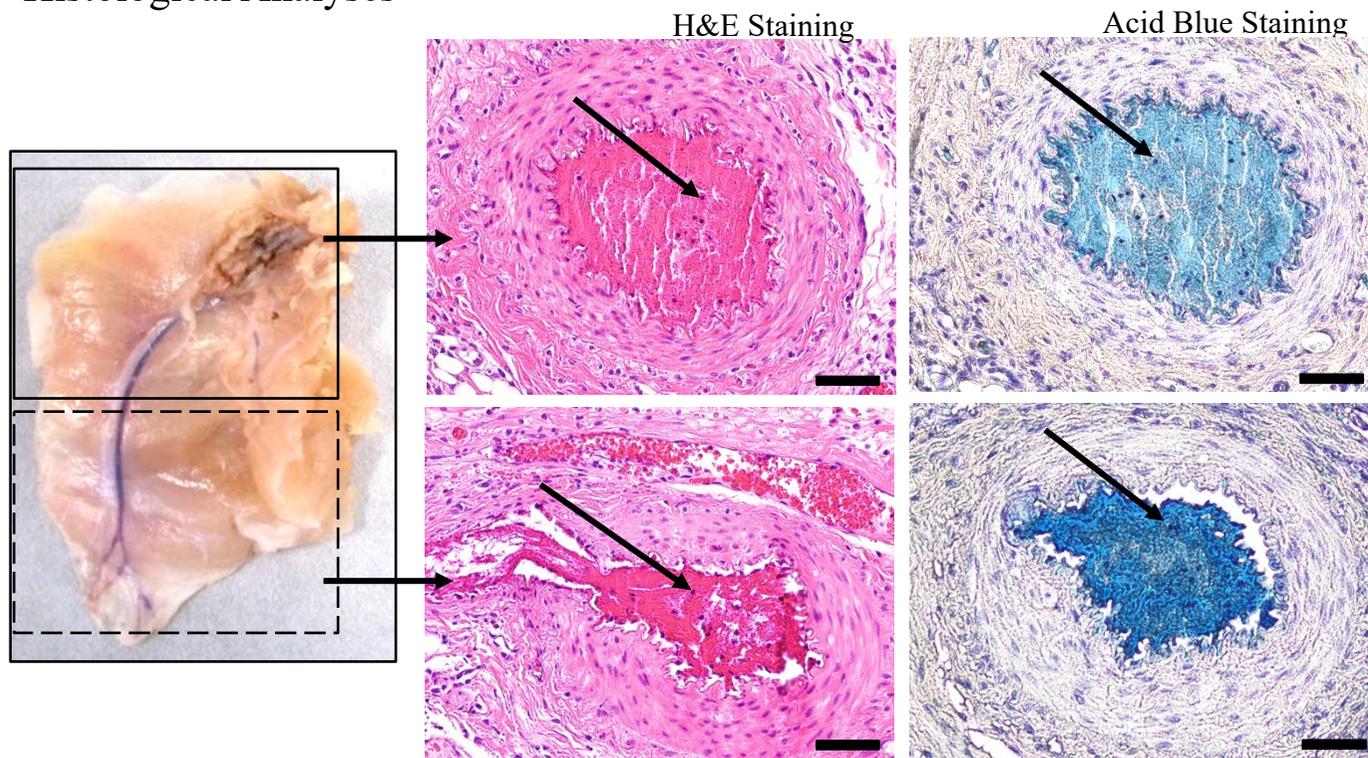
5 min after surgery

- Surface Temperature
- Skin Color
- Histological Analyses

H&E Staining → tissue observation
Acid Blue Staining → polymer observation

結果

Histological Analyses



Arrows: the Nuclei of whit cells stained by Hematoxylin

H&E染色では血液とポリマーによって
塞栓が形成されたことを示唆した

実証データ:ラット血管への投与

方法

P (ATAC – adj –
PEA) Aqueous
Solution

→ Radiolucent

Tantalum Powders
(0.25g/mL) were used

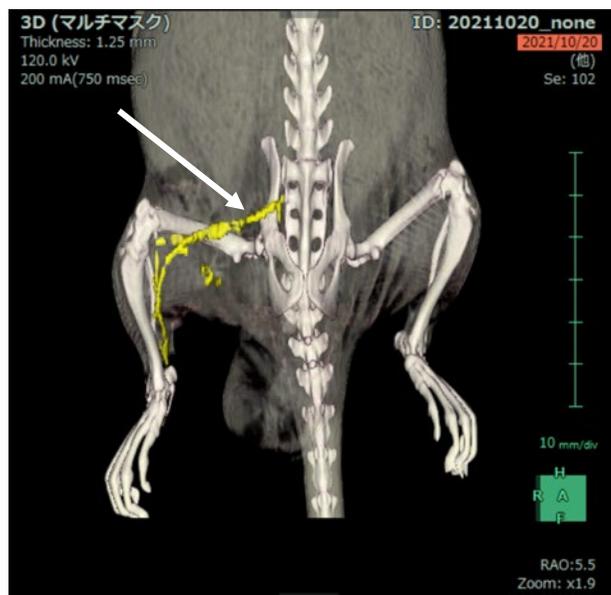


Rats' Femoral Artery Injection

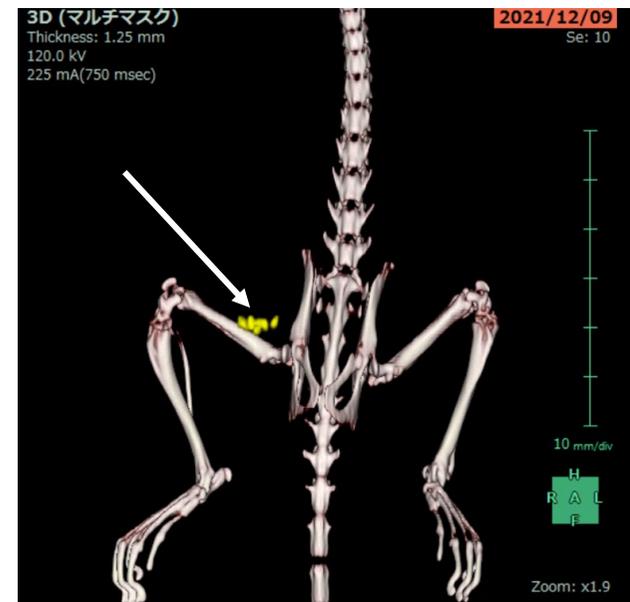
CT

結果

0.1mL



2-3μL



- ポリマー水溶液は、造影剤(Tantal粉末)と混合した後X線検査で検出することができた
- P(ATAC-adj-PEA)水溶液は良好な浸透性を示した
- 塞栓効果はポリマーの注入量に影響された

想定される用途

- ・ 新規塞栓物質の特徴を生かすためには、脳血管領域やその他の血管内塞栓物質としての使用が最も適している
- ・ 上記以外に、新たに外科的止血剤や接着剤の効果が得られることも期待
- ・ また、達成された生体適合性に着目すると皮膚欠損用創傷被覆剤としての用途に展開することも可能

実用化に向けた課題

- ・ 今後、新規医療機器開発にむけて、設計開発を行っていく。その際にQMS下で製品の規格化のための条件設定を行う。
- ・ 実用化に向けて、大量生産の技術、製造方法を確立する
- ・ ごく少量(低濃度)ポリマー混合時での血液凝固時間、凝固の程度の確認
- ・ ポリマー血中注入初期時の血液凝固の状況確認
- ・ 下流、上流域への漏出の可能性の検証
- ・ 血液ゲルもしくは弾性率増加ゲルの流出の可能性の検証
- ・ 血流存在下でのポリマーの挙動、注入部位からの移動可能性の検証

課題解決に向けた実験

- ・ 使用方法に係る評価
 - 臨床用マイクロカテーテルから塞栓物質をブタ血管内に注入し、その操作性について検証を行う
- ・ 塞栓に係る評価
 - 新規塞栓物質によりブタ血管を閉塞させ、短期間での塞栓血管の状況を確認し、さらに長期間の健康状態の把握並びに再開通の有無を確認する

企業への期待

- ・ 血管内治療用デバイスの開発・認証・販売実績を持つ、企業との共同研究を希望
 - 未解決の課題については、ブタを使用した実証実験を計画中
- ・ 止血剤や皮膚欠損用創傷被覆剤の開発に興味ある企業との協業による本技術の社会実装

本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称 : 塞栓剤及び血管塞栓用キット
- ・ 出願番号 : 特願2022-030098, PCT/JP2023/007042
- ・ 出願人 : 国立大学法人北海道大学
- ・ 発明者 : 范海竜、長内俊也、金芝萍、黒川孝幸、
野々山貴行

産学連携の経歴

- ・ 2021年-2022年 K社と共同研究実施(再生医療)

お問い合わせ先

北海道大学 産学・地域協働推進機構
産学協働マネージャー 星 聡

産学・地域協働推進機構 ワンストップ窓口

<https://www.mcip.hokudai.ac.jp/about/onestop.html>