

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-206491

(P2005-206491A)

(43) 公開日 平成17年8月4日(2005.8.4)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/50	A 6 1 K 9/50	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/7088	A 6 1 K 31/7088	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/00	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 38/22	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 P 11/00	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-13051 (P2004-13051)	(71) 出願人	503265876 株式会社メドジェル 京都府京都市伏見区本材木町668番地3
(22) 出願日	平成16年1月21日 (2004.1.21)	(71) 出願人	591101825 清水 慶彦 京都府宇治市木幡御蔵山39-676
		(74) 代理人	230104019 弁護士 大野 聖二
		(74) 代理人	100106840 弁理士 森田 耕司
		(74) 代理人	100105991 弁理士 田中 玲子
		(72) 発明者	田畑 泰彦 京都府宇治市琵琶台3-8-16

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肺気腫を治療するための経肺投与用製剤

## (57) 【要約】

【課題】 血管新生増殖因子等の血管新生作用を有する薬物を気管支内に効率的に輸送しうる製剤を形成することにより、有用な経肺投与用肺気腫治療剤を提供すること。

【解決手段】 血管新生作用を有する薬物およびゼラチンマイクロスフェアを含む肺気腫治療剤が提供される。血管新生作用を有する薬物としては、たとえば、塩基性線維芽細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、他の F G F、血管内皮細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、トランスホーミング増殖因子、アンジオポエチン、アンジオスタチン、アドレノメジュリンなどの細胞増殖因子、インターロイキン、ケモカイン、およびこれらをコードする遺伝子、生理活性低分子物質および、上述の血管新生を促す作用をもつ物質を誘導する薬物が挙げられる。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

血管新生作用を有する薬物を含有するゼラチンマイクロスフェアを含む、肺気腫を治療するための経肺投与用製剤。

## 【請求項2】

血管新生作用を有する薬物が、塩基性線維芽細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、他のFGF、血管内皮細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、トランスホーミング増殖因子、アンジオポエチン、アンジオスタチン、アドレノメジュリンなどの細胞増殖因子、インターロイキン、ケモカイン、およびこれらをコードする遺伝子、生理活性低分子物質、および血管新生を促す作用をもつ物質を誘導する薬物からなる群より選択される、請求項1記載の経肺投与用製剤。

10

## 【請求項3】

血管新生作用を有する薬物が塩基性線維芽細胞増殖因子である、請求項1記載の経肺投与用製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、肺気腫を治療するための経肺投与用製剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

肺気腫は終末細気管支より末梢の肺胞壁がびまん性に破壊されている病態であり、高齢者に多い疾患である。日本においても、約5万人がこの疾患により在宅酸素療法を受けているが、軽症な病態を抱えている人を含めると、約300万人が肺気腫の予備人口であるといえることができる。治療法としては現在のところ在宅酸素療法以外には有効な治療法はなく、この病態の進行を遅らせる手立てもないのが現状である。また、ATRA (all-trans retinoic acid) やマトリクスメタロプロテアーゼ阻害剤などにより肺気腫の組織再生が認められた報告もあるが、現段階ではまだ動物実験の段階であり、まだこれからさまざまな検討がなされる必要がある。

20

## 【0003】

肺気腫では、呼吸細気管支壁と肺胞壁が破壊され、肺胞が拡張して呼気が十分に行えないため、肺胞の再生を誘導させることができれば、根治的な治療になると考えられる。既に、分化能力の高い骨髄由来細胞を用いた治療が試みられている。もう1つの方法として、細胞増殖因子を用いて再生を誘導させることが考えられる。例えば、血管新生増殖因子を用いて血管新生を促し、それにより鍵となる細胞をその部位に誘導するか、あるいは血流より再生に必要な液性因子を供給し、その結果として肺胞の再生を促進することにより、肺気腫の進行を遅らせ、症状を改善させることが可能であると考えられる。このような血管新生増殖因子の例としては、塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor: bFGF)、肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor: HGF)、他のFGF、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)、血小板由来増殖因子 (PDGF)、トランスホーミング増殖因子 (TGF)、アンジオポエチン、アンジオスタチン、アドレノメジュリンなどの細胞増殖因子、インターロイキン、ケモカインなどの生理活性タンパク質およびペプチド、ならびにプロスタグランジンなどの生理活性低分子物質などが挙げられる。あるいは、これらの血管新生因子をコードする遺伝子も含まれる。また、血管新生を促す作用をもつ薬物あるいは体内で血管新生因子の産生、分泌を高める作用をもつ薬物も利用可能である。この薬物としては、低分子薬物に加えて、蛋白質薬物および、血管新生因子の産生、分泌に係る遺伝子なども含まれる。

30

40

## 【0004】

bFGFは、繊維芽細胞 (3T3) の増殖を促進する因子として最初に下垂体および脳から同定された成長因子である (Rifkin and Moscatelli, J. Cell Biol. 109, 1-6, 1989)。bFGFは、種々の組織および臓器において、血管新生、平滑筋細胞成長、創傷治

50

癒、組織修復、造血、神経細胞の分化等の多岐にわたる機能を有することが見いだされている (Bikfalvi, et al., Endocrine Rev., 18, 26-45, 1997)。

【0005】

国際公開W094/27630には、架橋ゼラチンゲルにbFGFを含有させた徐放性製剤が開示されている。また、特開2001-172203には、高分子薬物とカチオン化ゼラチン微粒子からなる経肺投与用医薬品組成物が開示されている。しかし、この組成物はカチオン化ゼラチンを用いることにより高分子薬物の経肺吸収を向上させ、高分子薬物を全身血流に移行させることを目的とするものであり、肺胞において局所的に薬物を放出させることについては記載されていない。

【0006】

最近、後藤らは、bFGF徐放ゼラチンマイクロスフェアを肺動脈投与することにより、肺動脈内にマイクロスフェアが存在し、組織学的にみて肺胞様構造が認められた。しかしながら、肺胞であることの証明はなく、肺気腫の治療の上で最も大切である肺機能の回復についても調べられていない (日本胸部外科学会雑誌、2003 October Vol 51, p281)。bFGF含浸ゼラチンを肺動脈内に投与すると、小さなサイズの粒子は動脈内にとどまらず、肺を通過し、他の臓器の血管に物理的に詰まり、その臓器機能を障害する危険性がある。また、肺動脈に粒子が詰まり、逆に肺機能を悪くする場合もある。とりわけ、粒子が脳血管を塞栓した場合は脳梗塞の原因となる。さらに、薬物によっては、肺動脈投与では効果があるにもかかわらず、経気道投与ではその効果がないことが報告されている。特に、蛋白質薬物、核酸薬物では、気道内の酸素により、血管内と比較して、より速く分解、失活するため、その治療効果は期待できない。また、動脈投与は熟練した医療従事者を必要とするため、より簡便な投与方法の開発が求められている。

10

20

【0007】

本発明に関連する先行技術文献情報としては以下のものがある。

【特許文献1】W094/27630

【特許文献2】特開2001-172203

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、本発明は、血管新生増殖因子等の血管新生作用を有する薬物を気管支内に効率的に輸送しうる製剤を形成することにより、有用な経肺投与用肺気腫治療剤を提供することを目的とする。

30

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、ゼラチンマイクロスフェアを用いて作製したbFGFの経肺投与用製剤が、イヌ肺気腫モデルにおいて有意な治療的効果を有することを見出して、本発明を完成させた。すなわち、本発明は、血管新生作用を有する薬物およびゼラチンマイクロスフェアを含む肺気腫治療剤を提供する。好ましくは、血管新生作用を有する薬物は、塩基性線維芽細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、他のFGF、血管内皮細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、トランスホーミング増殖因子、アンジオポエチン、アンジオスタチン、アドレノメジュリンなどの細胞増殖因子、インターロイキン、ケモカイン、およびこれらをコードする遺伝子、生理活性低分子物質および、上述の血管新生を促す作用をもつ物質を誘導する薬物からなる群より選択される。特に好ましくは、血管新生作用を有する薬物は塩基性線維芽細胞増殖因子である。

40

【0010】

以下の実施例に示されるように、本発明にしたがって、血管新生作用を有する薬物を含有するゼラチンマイクロスフェアを経肺投与して徐放させることにより、血流が改善され、肺気腫の治療効果が得られることが明らかとなった。経肺投与では、マイクロスフェアが肺動脈や他の臓器の血管に詰まったり、脳血管を塞栓する危険性がなく、かつ、投与方法が簡便であり、患者自身でも薬物投与操作が行えるため、在宅療法にも適用することが可

50

能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明で使用されるゼラチンは、牛、豚、魚類などを始めとする各種の動物種の皮膚、骨、腱などの身体のあらゆる部位から採取できるコラーゲン、あるいはコラーゲンとして用いられている物質から、アルカリ加水分解、酸加水分解、および酵素分解等の種々の処理によって変性させて得ることができる。遺伝子組換え型コラーゲンの変性体であるゼラチンを用いてもよい。ゼラチンの性質は、用いる材料および処理方法により様々であるが、そのいずれの性質をもつゼラチンも本発明において血管新生作用を有する薬物の徐放のためのハイドロゲル材料として利用することができる。

10

【0012】

本発明で使用されるゼラチンマイクロスフェアとは、上記ゼラチンを用いて種々の化学的架橋剤とゼラチン分子間に化学架橋を形成させて得られる微粒子状ゼラチンハイドロゲルのことである。化学的架橋剤としては、EDC等の水溶性カルボジイミド、プロピレンオキサイド、ジエポキシ化合物、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、チオール基、イミダゾール基などの間に化学結合を作る縮合剤を用いることができる。好ましいものは、グルタルアルデヒドである。また、ゼラチンは、熱処理、紫外線照射、電子線照射などによっても化学架橋することができる。また、これらの架橋処理を組み合わせることもできる。さらに、塩架橋、静電的相互作用、水素結合、疎水性相互作用などを利用した物理架橋によりハイドロゲルを作製することも可能である。

20

【0013】

ゼラチンの架橋度は、所望の含水率、すなわちハイドロゲルの生体吸収性のレベルに応じて適宜選択することができる。ゼラチンハイドロゲルを調製する際のゼラチンと架橋剤の濃度の好ましい範囲は、ゼラチン濃度1~20w/w%、架橋剤濃度0.01~1w/w%である。架橋反応条件は特に制限はないが、例えば、0~40、1~48時間で行うことができる。一般に、ゼラチンおよび架橋剤の濃度、架橋時間が増大するとともにハイドロゲルの架橋度は増加し、生体吸収性は低くなる。

【0014】

ゼラチンマイクロスフェアは、例えば、三口丸底フラスコに固定した攪拌用モーター（例えば、新東科学社製、スリーワンモーター、EYELA miniD. C. スターラー等）とテフロン（登録商標）用プロペラを取り付け、フラスコと一緒に固定した装置にゼラチン溶液を入れ、ここにオリーブ油等の油を加えて200~600rpm程度の速度で攪拌し、W/O型エマルジョンとし、これに架橋剤水溶液を添加するか、ゼラチン水溶液を予めオリーブ油中にて前乳化（例えば、ボルテックスミキサーAdvantec TME-21、ホモジナイザー、polytron PT10-35等を用いて）しておいたものをオリーブ油中に滴下し、微粒子化したW/O型エマルジョンを調製し、これに架橋剤水溶液を添加して架橋反応させ、遠心分離によりゼラチンマイクロスフェアを回収した後、アセトン、酢酸エチル等で洗浄し、さらに2-プロパノール、エタノール等に浸漬して架橋反応を停止させることにより、調製することができる。得られたゼラチンマイクロスフェアは、2-プロパノール、Tween 80を含む蒸留水、蒸留水等で順次洗浄し、製剤調製に供される。ゼラチンマイクロスフェアが凝集する場合には、例えば、界面活性剤などの添加あるいは超音波処理（冷却下、1分以内程度が好ましい）等を行ってもよい。

30

40

【0015】

得られるゼラチンマイクロスフェアの平均粒径は、上述の粒子作製時におけるゼラチン濃度、ゼラチン水溶液とオリーブ油との体積比、および攪拌スピードなどにより変化する。一般には粒径は500nm~1000μmであり、目的に応じて適宜必要なサイズの粒子をふるい分けて使用すればよい。さらに、前乳化することによって、粒子サイズが50nm~20μm以下の微粒子状のゼラチンマイクロスフェアを得ることができる。さらに、ゼラチンを水溶液状態から相分離を起こさせ、自己集合させることにより、50nm~1μmのサイズの粒子を得ることもできる。相分離は、第2成分の添加、水溶液のpH、

50

イオン強度などの変化など、公知の技術によって達成される。本発明において好ましい粒子サイズは、約50nm - 100 $\mu$ mであり、より好ましくは約100nm - 20 $\mu$ mである。

**【0016】**

ゼラチンマイクロスフェアを調製する別法として以下の方法も挙げられる。上記の方法と同様の装置にオリーブ油を入れ、200~600rpm程度の速度で攪拌し、ここにゼラチン水溶液を滴下してW/O型エマルジョンを調製し、これを冷却後、アセトン、酢酸エチル等を加えて攪拌し、遠心分離により未架橋ゼラチン粒子を回収する。回収したゼラチン粒子を、さらにアセトン、酢酸エチル等、次いで2-プロパノール、エタノール等で洗浄後、乾燥させる。この乾燥ゼラチン粒子を0.1% Tween 80を含む架橋剤水溶液に懸濁させ、緩やかに攪拌しながら架橋反応させ、使用した架橋剤に応じて0.1% Tween 80を含む100mMグリシン水溶液又は0.1% Tween 80を含む0.004N HCl等にて洗浄し、架橋反応を停止することによりゼラチンマイクロスフェアを調製することができる。本法で得られるゼラチンマイクロスフェアの平均粒径は上記の方法の場合と同様である。

10

**【0017】**

本発明のゼラチンマイクロスフェアは、凍結乾燥し滅菌して使用することができる。凍結乾燥は、例えば、ゼラチンマイクロスフェアを蒸留水に入れ、液体窒素中で30分以上、又は-80 $^{\circ}$ Cで1時間以上凍結させた後に、凍結乾燥機で1~3日間乾燥させることにより行うことができる。

20

**【0018】**

本発明においては、好ましくは、血管新生作用を有する薬物は、塩基性線維芽細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、他のFGF、血管内皮細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、トランスホーミング増殖因子、アンジオポエチン、アンジオスタチン、アドレノメジュリンなどの細胞増殖因子、インターロイキン、ケモカイン、およびこれらをコードする遺伝子、生理活性低分子物質、および上述の血管新生を促す作用をもつ物質を誘導する薬物からなる群より選択される。特に好ましくは、血管新生作用を有する薬物は塩基性線維芽細胞増殖因子である。本発明で使用される薬物はいずれも公知物質であり、医薬として使用できる程度に精製されたものであれば、種々の方法で調製されたものを用いることができ、また市販されている製品を使用してもよい。血管新生作用を有する薬物が血管新生増殖因子などの蛋白質である場合には、例えば、血管新生増殖因子を産生する初代培養細胞や株化細胞を培養し、培養上清等から分離、精製して血管新生増殖因子を得ることができる。あるいは遺伝子工学的手法により血管新生増殖因子をコードする遺伝子を適切なベクターに組み込み、これを適当な宿主に挿入して形質転換し、この形質転換体の培養上清から目的とする組換え血管新生増殖因子を得ることもできる。上記の宿主細胞は特に限定されず、従来から遺伝子工学的手法で用いられている各種の宿主細胞、例えば大腸菌、酵母、昆虫、かいこ、または動物細胞などを用いることができる。このようにして得られた血管新生増殖因子は、天然型血管新生増殖因子と実質的に同じ作用を有する限り、そのアミノ酸配列中の1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失及び/又は付加されていてもよく、また同様に糖鎖が置換、欠失及び/又は付加されていてもよい。

30

40

**【0019】**

血管新生作用を有する薬物のゼラチンに対する重量比は約5倍量以下であることが好ましい。さらに好ましくは、ゼラチンに対して約0.1~約3倍量の重量比である。

**【0020】**

本発明の血管新生作用を有する薬物を含有するゼラチンマイクロスフェアは、薬物の徐放性効果と安定化効果を持つため、薬物の機能を少量で長時間にわたって発揮し得る。そのため、局所投与した部位において、血管新生作用を有する薬物による血流の改善が効果的に発揮される。

**【0021】**

ゼラチンハイドロゲルにおける徐放のメカニズムは、血管新生作用を有する薬物が、八

50

イドロゲル内のゼラチンに物理的に固定化されていることに基づく。本発明者らは、これまで、成長因子、サイトカイン、モノカイン、リンホカイン、その他の生理活性物質などの生体吸収性高分子ハイドロゲルを用いた徐放化を試み、これにより他の材料では達成できない生理活性を有した有効成分の徐放化とその徐放期間のコントロールに成功してきた。本発明においては、血管新生作用を有する薬物が同様のメカニズムによってハイドロゲルから徐放されると考えられる。ゼラチンハイドロゲルに固定化され、ハイドロゲルが水に不溶である状態では、薬物はハイドロゲルから放出されない。生体内でハイドロゲルが分解されるにつれて、ゼラチン分子が水可溶性となり、それに伴って、ゼラチン分子に固定化されている薬物はハイドロゲルから放出されるようになる。すなわち、ハイドロゲルの分解によって、薬物の徐放性を制御することができる。ハイドロゲルの分解性は、ハイドロゲル作製時における架橋の程度を調節することにより変えることができる。また、薬物がゼラチンと相互作用することによって、これらの生体内での安定性、例えば酵素分解抵抗性などが向上する。

10

20

30

40

50

#### 【0022】

本発明のゼラチンマイクロスフェアの分解速度の指標として含水率がある。これは膨潤ゼラチンハイドロゲルの重量に対するゼラチンハイドロゲル中の水の重量パーセントである。含水率が大きければハイドロゲルの架橋度は低くなり、分解されやすくなる。つまり、この含水率の値が薬物の徐放を左右する。ハイドロゲルの分解期間は薬物の徐放期間と一致するため、この場合の徐放期間も5日間から3か月の間で変化する。好ましい徐放性効果を示す含水率としては約80～99w/w%であり、さらに好ましいものとしては、約95～98w/w%のものが挙げられる。

#### 【0023】

本発明の血管新生作用を有する薬物を含有するゼラチンマイクロスフェア製剤は、気管支吸入により投与することができる。吸入による投与は、現在臨床的に用いられている吸入装置および吸入法のいずれを用いても行うことができる。例えば、薬物含有ゼラチンマイクロスフェア製剤を、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素等の噴射剤を用いて、ラクトースまたはデンプン等の適当な粉末基剤とともに、ネブライザーからエアゾルスプレイの形状で肺に輸送することにより行うことができる。また、気管支鏡を用いて経肺投与してもよい。

#### 【0024】

本発明製剤中の血管新生作用を有する薬物の用量は、疾患の重篤度、患者の年齢、体重等により適宜調製することができるが、通常成人患者当たり約0.01～約500μgの範囲、好ましくは、約0.1～約200μgの範囲から投与量が選択される。また1回の投与で効果が不十分であった場合は、該投与を複数回行うことも可能である。

#### 【0025】

以下に実施例により本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

#### 【実施例1】

#### 【0026】

##### b FGF含有ゼラチンマイクロスフェアの作製

1000ml丸底フラスコにオリブ油375mlを加え、固定した攪拌用モーター（新東科学社製、スリーワンモーター）にテフロン（登録商標）製攪拌用プロペラを取り付け、フラスコと一緒に固定した。オリブ油を37、420rpmにて攪拌しながら等電点4.9のアルカリ処理ゼラチン水溶液（濃度約10%）10mlを滴下し、W/O型エマルジョンを調整した。10分間攪拌後、フラスコを4に冷却し、30分間攪拌した。冷却後、ここに100mlのアセトンを加え1時間攪拌した後、遠心分離によりゼラチンマイクロスフェアを回収した。回収したマイクロスフェアをアセトンにて洗浄し、さらに2プロパノール（以下IPAと略称する）にて洗浄することにより未架橋のゼラチンマイクロスフェアを得た。このマイクロスフェアを乾燥させ、4で保存した。乾燥した未架橋ゼラチンマイクロスフェア500mgを0.1%Tween80を含むグルタルアルデ

ヒド(0.05%)水溶液100mlに懸濁させ、4、24時間緩やかに攪拌することによりゼラチンの架橋反応を行った。反応終了後、架橋ゼラチンマイクロスフェアを遠心分離により回収し、100mMグリシン水溶液にて37、1時間洗浄することにより架橋反応を停止した。反応停止後、架橋ゼラチンマイクロスフェアを蒸留水で3回洗浄した後に凍結乾燥を行い、乾燥架橋ゼラチンマイクロスフェア(平均粒径40 $\mu$ m、含水率95%)を得た。得られた架橋ゼラチンマイクロスフェア2mgに50 $\mu$ gのbFGFを含有する0.1Mリン酸緩衝液(pH7.4)の20 $\mu$ lを滴下し、25、1時間放置することによりbFGF水溶液をマイクロスフェア内に浸透させ、bFGF含有ゼラチンマイクロスフェアを調製した。

【実施例2】

10

【0027】

#### bFGF含有ゼラチンマイクロスフェアのインビボでの安定性

<sup>125</sup>I標識したマイクロスフェアおよびbFGFをマウス背部皮下に投与した。残存放射活性を経時的に測定することで、マイクロスフェアおよびbFGFのインビボにおける消失の時間変化を評価した。投与後の残存放射活性を100としたときの放射活性の変化を以下の表に示す。

【表1】

	投与後	1日目	3日目	7日目
bFGF含有ゼラチンマイクロスフェア	100	45.7	13.7	2
bFGF溶液	100	35.4	5.4	

20

すなわち、bFGFをゼラチンマイクロスフェアに含浸させて投与することによって、より多く、しかもより長くbFGFを投与部位周辺にとどめておくことが可能となった。

【実施例3】

【0028】

#### ビーグル犬モデルの作製

ビーグル犬(体重9~14kg)にキシラジン(セラクター)1~3mg/kg、塩酸ケタミン(ケタール)5~10mg/kgを皮下注射して全身麻酔した。気管内挿管を行い気管支鏡を経気道に挿入した。豚膀胱エラストーゼ(NAKARAI TESQUE)50mg(3000単位)を生理食塩水5mlに溶解し、噴霧カテーテル(OLYMPUS)を区域気管支までもって行き、10回に分けて左肺にびまん性に散布した。散布後28日を経過したものを慢性閉塞性肺疾患モデルとして利用した。右肺をコントロールとして用いた。

30

【実施例4】

【0029】

#### ビーグル犬モデルへのbFGF含有ゼラチンマイクロスフェアの投与

bFGF含有ゼラチンマイクロスフェア200 $\mu$ gを生理食塩水5mlに攪拌し、エラストーゼで左肺を肺気腫モデルにしたビーグル犬モデルに、気管支鏡を使い、左肺区域気管支に10回に分けてびまん性に散布した。ゼラチンマイクロスフェアの平均粒子径は10 $\mu$ mに調節した。また、コントロールとして、bFGF水溶液を用いて同じ用量または3倍の用量で同様の治療を行った。エラストーゼ肺気腫散布後28日後にMRIにより血流を測定した。コントロールとしては、正常モデル犬およびエラストーゼ肺気腫モデル犬を用いた。

40

【0030】

シーメンス社製、1.5T Vision MRIを使用し、ビーグル犬を全身麻酔した後、仰臥位で撮影する。右内頸動脈に16ゲージの静脈カテーテル用静脈ルートを確認し、ジメグルミンガドペンテト酸(マグネビスト、日本シェーリング)を3ml注入後

50

M R I の撮影を開始した。造影剤を注入後約 1 2 0 秒にわたり、1 7 0 枚の冠状断面を撮影し、肺実質の限局した区域の信号値を連続的に測定し、グラフ化した。結果を図 1 - 3 に示す。これらのグラフより左右の信号値の比率を測定したところ、正常モデルでは 0 . 9 5 ~ 1、エラスターゼモデルでは 0 . 6 ~ 0 . 8、b F G F 投与エラスターゼモデルでは 0 . 8 ~ 0 . 9 5 であった。すなわち、b F G F 含有ゼラチンマイクロスフェアを投与することにより、血流の有意な改善が認められた。b F G F 水溶液投与では、3 倍量投与した場合であっても、b F G F 含有マイクロスフェア投与群に比較して、改善効果は認められなかった。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 1 】

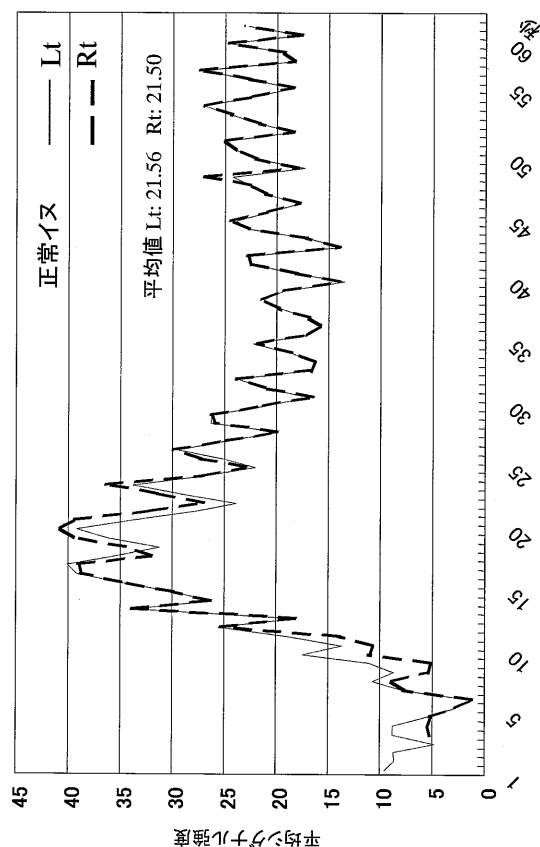
10

【図 1】 図 1 は、正常モデル犬における左右肺実質の M R I 信号値を示す。

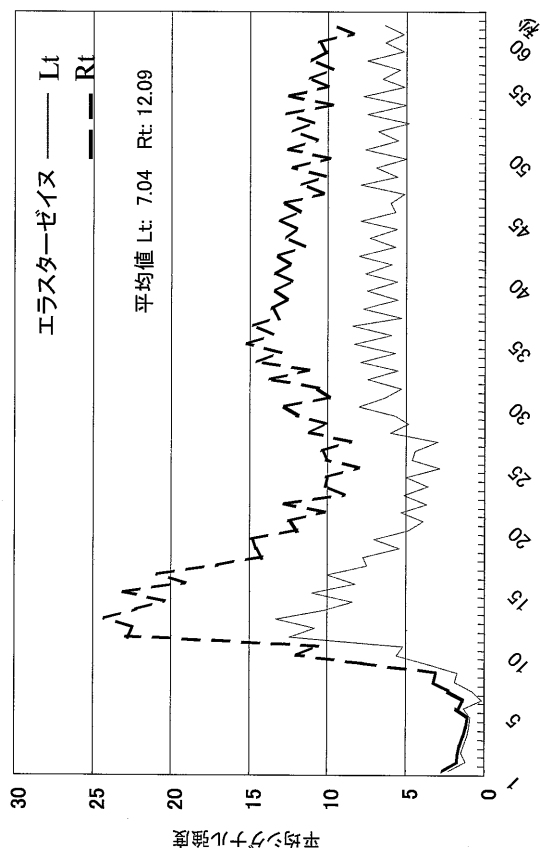
【図 2】 図 2 は、エラスターゼ肺気腫モデル犬における左右肺実質の M R I 信号値を示す。

【図 3】 図 3 は、b F G F 含有ゼラチンマイクロスフェアを投与したエラスターゼ肺気腫モデル犬における左右肺実質の M R I 信号値を示す。

【 図 1 】

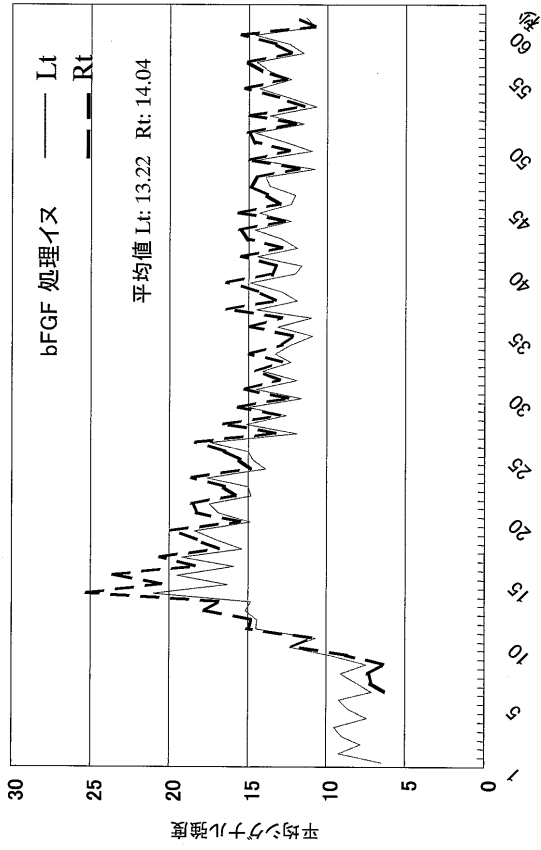


【 図 2 】





【 図 3 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 43/00	1 1 6
A 6 1 P 43/00	A 6 1 K 37/24	
	A 6 1 K 37/02	

(72)発明者 清水 慶彦

京都府宇治市木幡御蔵山39-676

Fターム(参考) 4C076 AA64 BB27 CC11 CC30 EE42H  
4C084 AA02 AA17 DA12 DB52 DB54 DB55 DB57 DB62 NA14 ZA59  
ZC03 ZC17  
4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA05 MA38 MA56 NA14 ZA59 ZC03  
ZC17