

《様式B》

<b>研究テーマ</b>	「 身体の深部に光を届ける光照射センシングデバイス開発 」
<b>研究責任者</b>	所属機関名 東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科 官職又は役職 特任助教 氏 名 岡田 龍 メールアドレス okada.ryu.k1@f.mail.nagoya-u.ac.jp
<b>共同研究者</b>	所属機関名 東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科 官職又は役職 特任講師 氏 名 佐藤 和秀

(令和6年度募集)

**第37回 助成研究 完了報告書**

上記様式記載後

1. 実施内容および成果ならびに今後予想される効果の概要 (1,000字程度)

※ 産業技術として社会実装の可能性や特許出願 (予定も含む) の有無についてもご記載ください。

本研究では、血管内から標的組織へ光を送達する新規デバイスの実現に向けて、血管内光デリバリー技術の基盤構築を行った。近年、近赤外光線免疫療法 (NIR-PIT) や光線力学療法 (PDT) など光を用いた治療法が注目されているが、光の生体透過性には限界があり、深部病変への応用には新たな光送達技術が必要である。申請者らはこれまでに、血管を介して深部組織へ光を届ける ET-BLIT (Endovascular Therapy-Based Light Illumination Technology) システムの概念を提案しており、本研究ではその実装に向けて、安全性評価と生体内送達性評価の基盤整備を進めた。

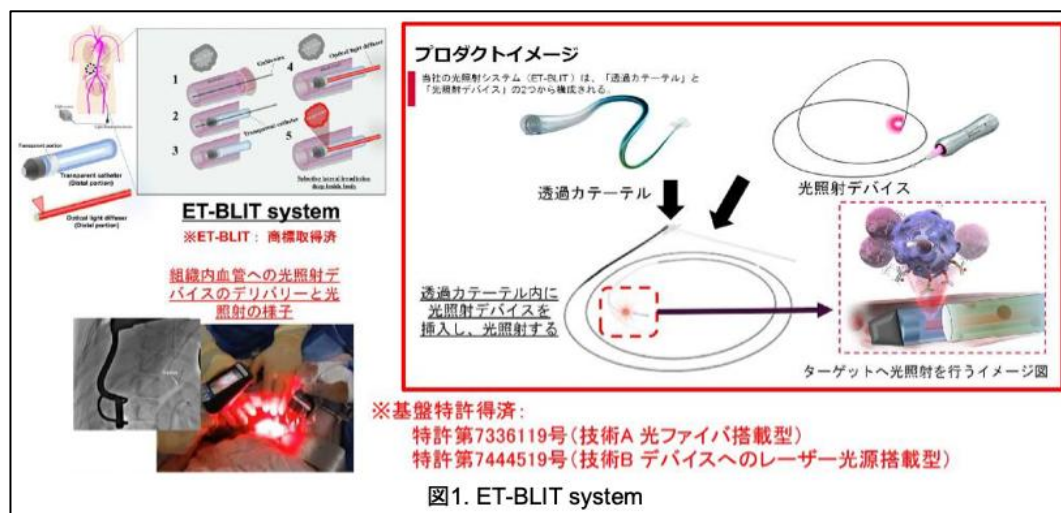
具体的には、第一に、安全性評価として、光照射に伴う熱性の血液凝固リスクを検証するための *ex vivo* モデル流路実験系を構築した。豚血液を循環させる流路を作製し、流路途中でレーザー照射を行い、下流のメッシュ上に生成した凝固物を回収・観察することで、血栓形成の有無および程度を評価できる基盤を整備した。第二に、生体内送達性評価として、ミニブタを用いたカテーテル送達実験系を確立した。診断用 X 線装置を用いて、血管内に挿入したカテーテルを目的部位へ送達できることを確認するとともに、処置後も生存可能な条件を整備し、反復照射試験や継続的評価が可能な前臨床基盤を構築した。

本研究により、血管内からの光照射という新たな治療概念の実現に向けた重要な技術基盤が得られた。本技術は既存のカテーテル治療や IVR 技術との親和性が高く、深部病変に対する低侵襲治療として社会実装が期待される。今後は PDT や NIR-PIT 薬剤との併用による前臨床評価を進め、医療機器開発へ展開する予定である。知的財産については、血管内光照射デバイスについては特許取得済みであるため、そのほかの技術について今後の研究進展に応じて出願を検討する。

## 2. 実施内容および成果の説明 (A 4 で、5 ページ以内)

本研究では、血管内から標的組織へ光を送達する新規デバイスの実現に向けて、血管内光デリバリー技術の基盤構築を目的とした検討を行った。近年、近赤外光線免疫療法 (NIR-PIT) や光線力学療法 (PDT) をはじめとする光を利用した治療法は、新たながん治療技術として大きな注目を集めている。とくに NIR-PIT は、がん細胞表面抗原に特異的な抗体に光反応性プローブを結合させ、近赤外光を照射することで選択的にがん細胞を破壊する治療法であり、「第 5 のがん治療」として臨床応用が進められている。一方で、光の生体透過性には限界があり、深部病変への応用には新たな光送達手法の開発が不可欠である。

こうした課題に対し、申請者らはこれまでに、血管を介して深部組織へ光を届ける ET-BLIT (Endovascular Therapy-Based Light Illumination Technology) システムの概念を提案し、その有用性を示してきた (T. Tsukamoto *et al.*, *eBioMedicine* 2022, 図 1)。



本研究では、この血管内光照射技術の実装に向けて、特に安全性と生体内送達性の評価基盤の整備に重点を置いた。具体的には、第一に、安全性評価として、光照射時

における血栓形成リスクを検証するためのモデル流路実験系の構築を行った。第二に、生体内照射に向けた血管内から照射された光が生体内でどのように送達されるかを確認・評価するための生体内送達性評価実験系の確立を行った。

### 1) 血栓形成リスクを検証するためのモデル流路実験系の構築

まず、安全性評価の観点から、光照射に伴う熱性の血液凝固リスクを検証するための *ex vivo* 実験系を構築した。具体的には、ポンプを用いて豚血液を循環させるモデル流路を作製した(図2)。本実験系は、流路途中でレーザー照射を行い、その下流に設置した

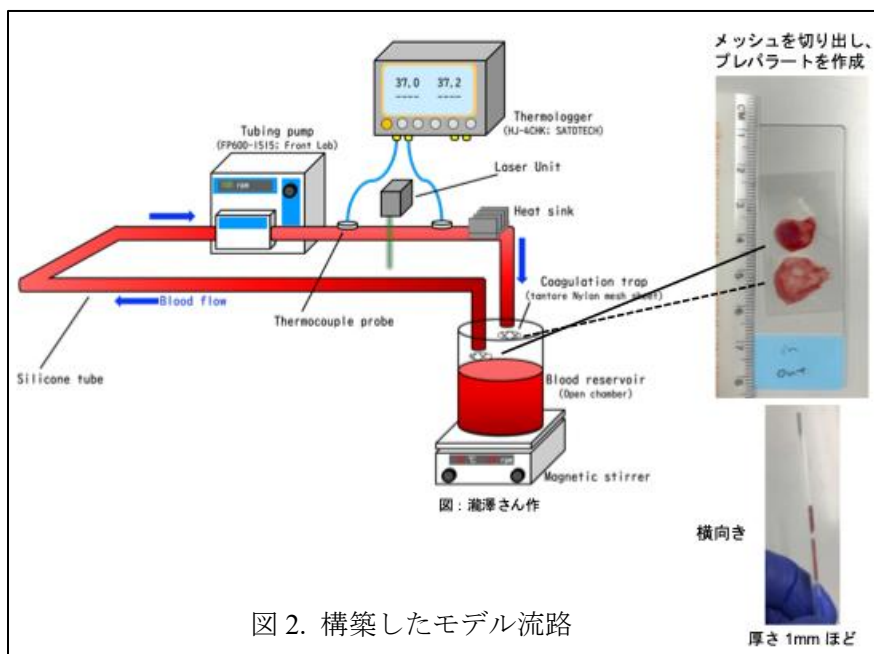


図2. 構築したモデル流路

メッシュ上で生成した凝固物を回収できる構造とした。回収したメッシュは顕微鏡下で観察し、血栓生成の有無および程度を評価した(図3)。今後は、このモデル系を用いて熱性血栓形成の定量的評価を進め、生体内における血栓リスク評価の基盤として活用する予定である。

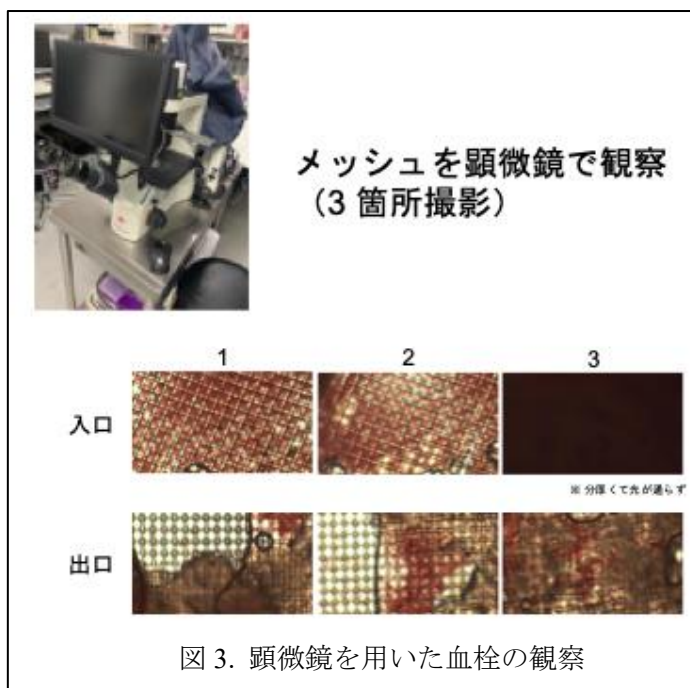
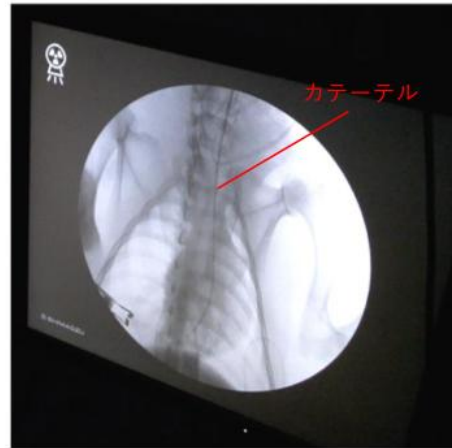


図3. 顕微鏡を用いた血栓の観察

## 2) カテーテルの生体送達実験系の確立

生体内での照射実験を実施するためには、カテーテル径と血管径との適合性を踏まえ、ミニブタを用いた実験系の構築が必要であった。そこで、名古屋大学実験動物部門に設置されている診断用 X 線装置 Rad speed Pro（島津製作所）を用い、ミニブタの血管内に挿入したカテーテルを目的部位へ送達し、その到達性を確認する実験系を確立した（図 4）。その結果、カテー



テルの生体内送達性を確認するとともに、処置後もミニブタが生存可能であることを確認した。これにより、将来的な反復照射試験や継続的評価を可能とする基盤的実験系を整備することができた。今後は、カテーテル自体の安全性評価をさらに進めるとともに、PDT や NIR-PIT 薬剤との併用による治療効果を検証する前臨床的実験へ展開していく予定である。

### 【将来の展望】

今後は、本研究で構築した2つの実験系を活用し、血管内光デリバリー技術の安全性・有効性の両面から検証を進める予定である。まず、モデル流路実験系を用いて、照射条件、出力、照射時間、流速などの各種パラメータと血栓形成リスクとの関係を定量的に評価し、生体内応用に適した照射条件の最適化を図る。これにより、血管内照射デバイスの安全性設計に関する指針を得ることが期待される。

また、ミニブタを用いた生体内送達実験系をさらに発展させ、カテーテル自体の安全性評価に加えて、PDT や NIR-PIT 用薬剤と組み合わせた前臨床的有効性評価へと展開する。実際の病変部位を想定した条件下で、光の到達性、治療効果、周辺組織への影響などを多面的に検証することで、血管内光照射技術の臨床応用可能性をより具体的に示していく。

さらに、本技術は、既存の **Interventional Radiology (IVR)** に新たに「照らす」という概念を導入するものであり、従来の外部照射では治療が難しかった深部病変や治療抵抗性病変、さらには希少がんに対する新たな低侵襲治療戦略として発展する可能性を有する。将来的には、がん治療のみならず、血管内からの光デリバリーを必要とす

る幅広い診断・治療技術へ応用が拡大し、医療および生命科学分野に大きな波及効果をもたらすことが期待される。