

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer
ACceleration Transformative research for Medical innovation

研究開発課題名：(日本語) 世界初の非熱的不整脈治療装置の開発
(英語) The world's First Project to Develop an Innovative Non-thermal Ablator for Arrhythmia

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学 理工学部物理情報工学科 教授 荒井恒憲
所属 役職 氏名：(英語) Faculty of Science and Technology, KEIO University, Professor, Tsunenori Arai

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語) PD Ablation における最適治療条件に関する検討: in vitro および in vivo
開発課題名：(英語) Optimum Therapeutic Parameter in terms of PD Ablation: in vitro and in vivo study

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学大学院 理工学研究科, 特任助教, 小川恵美悠
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Science and Technology, Research Associate, Emiyu Ogawa

分担研究 (日本語) 倫理委員会(IRB)申請および臨床使用
開発課題名：(英語) Application for Institutional Review Board and Clinical Research

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 循環器内科学, 准教授, 高月誠司
所属 役職 氏名：(英語) Department of Cardiology, Keio University, School of Medicine, Associate Professor, Seiji Takatsuki

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 循環器内科学, 特任助教, 木村雄弘

所属 役職 氏名: (英語) Department of Cardiology, Keio University, School of Medicine, Research Associate, Takahiro Kimura

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 循環器内科学, 非常勤講師, 三好俊一郎

所属 役職 氏名: (英語) Department of Cardiology, Keio University, School of Medicine, Assistant professor (part-time), Shunichiro Miyoshi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

荒井恒憲教授 (慶應義塾大学理工学部物理情報工学科) は, 株式会社株式会社アライ・メッドフoton研究所とともに, 高月誠司准教授 (慶應義塾大学医学部循環器内科学教室) と連携して, 光線力学的治療を応用した革新的な非熱的不整脈治療装置の開発を行い, 臨床研究に使用しうるカテーテル装置の開発し, 科学的エビデンスに基づく治療作用, 副作用のパラメータ依存性を基礎的に調査し, 臨床研究に入る手前までの研究を行うことができた. 日焼け症副作用に関しては, 日本医科大学, 東京医科大学の呼吸器外科と連携し, 皮膚残留薬剤動態を臨床で計測した.

本方式の利点は以下である.

- 1) 局所酸化物産生による本治療は従来の熱治療方式の 1%以下の物理エネルギーで電気伝導遮断可能なため, 熱副作用が生じ無い. また, 生理食塩水注入による冷却が不要でデバイスが細い.
- 2) その他, 原理に基づく, 低神経障害性, 低血栓形成性, 早期癒痕化などの利点がある.

直径 250 μm の細径で柔軟なプラスチック光ファイバーを加工し, 最大 120 mm の均一光拡散が可能な導波路をを内装し, 9F ロングシースにて治療領域に導入可能な, 直径可変性を持つ先端 7Fr の環状カテーテルを開発した. 同カテーテルの光放射特性設計法, 機械的設計法, 製造技術, 医療機器としての安全性確認を行った. この治療カテーテルによる上大静脈隔離をイヌモデルで検討し, 操作性, 有効性, 安全性, 運用方法を総合的に検討した. 治療・副作用に対して重要な薬物動態を検討できる計算モデルを開発した. 横隔神経の障害閾値を精密に調査したところ, 10kg ビーグル犬上大静脈モデルにおける横隔膜神経保存は約 7J/cm で達成された. 環状カテーテルの常用照射強度は 25 mW/cm である. 副作用検討が進み安全に運用できるようになったが, 現状で前臨床における確実な効能がカテーテルと動物モデルの両面の問題にて実証できず, カテーテルの最終仕様を固められなかった. 使用してきた 10kg ビーグル犬の上大静脈モデルは, 小径で有効カテーテル設置距離が 15 mm と狭く, 背部に堅い結合組織があることから, 効能・運用モデルとして課題があった. 今後, 効能・運用実験に関しては, 20 kg ハイブリッド犬上大静脈モデルを使用する予定である. 臨床研究において, 既存の光線力学的治療用レーザ装置と開発したカテーテルを結合するために, 接続装置を設計・試作し, カテーテル製造のためにカテーテル光学検査装置を開発した.

患者様 QOL として問題となる薬剤の術後遮光期間に関しては, 退院時期と遮光管理の学会ガイドライン策定のために, 東京医科大学, 日本医科大学と連携して第二期臨床研究プロトコルを策定した.

総じて, 高いレベルで治療器開発を進行することができた. 今後はカテーテル仕様決定, 試験製造, 製造書類整備など, 臨床研究に対応した準備が必要である.

An innovative cardiac ablation methodology using photodynamic reaction was been studied to establish non-thermal ablation technique to suppress thermal side-effect in current RF ablation technology. Our group consisted by the combination of faculty of science and technology and school of medicine belonging to KEIO university and Arai-Medphoton Reserch Laboratory with conducting Prof. T. Arai. In terms of clinical research to reveal residual photosensitizer dynamics in skin, we collaborated thoracic surgeons of Nippon Medical College and Tokyo Medical University.

We have already developed a ring light catheter with diameter adjustability operating through 9 Fr. guiding long sheath. The optical design method and optical examination on produced ring catheter were developed. We also studied evidence based therapeutic/side-effect characteristics on both of laser and drug parameters. We obtained detailed side effect threshold to preserve phrenic nerve to attain safety therapeutic procedure. However, in terms of demonstration of effectiveness in animal experiment has failed because of both of animal model factor and catheter design/production factor.

We planned to apply this methodology to superior vena cava isolation in a part of ablation procedure in terms of paroxysmal atrial fibrillation patients. We developed an thin/flexible optical fiber diffuser with 250 μ m diameter plastic optical fiber. We completed production technology and examination technology on this optical diffuser. We also developed 7 Fr multi-lumen transparent tube with ring shape including this optical diffuser, shaped controlled Ni-Ti wire, and a tension wire for diameter steering. We could design an optical emission characteristics by developed ray trace technique. The validations for sterilization and eluting material safety have been basically examined yet. We performed animal experiment using 10 kg beagle dog to validate operational procedure, safety of methodology, and efficacy of methodology. Since this animal is not fitted to examine therapeutic effect and operational method on cardiac ablation, we plan to employ 20 kg hybrid dog. To ensure the canine model characteristics against human we made a pharmacokinetics calculation model using 3-compartments. The results of canine model experiment showed that complete circular block line might be made by multiple applications of our procedures referring electro-physiological diagnosis. We also decided to the 2nd series of clinical research to reveal residual photosensitizer dynamics in skin to ensure patient safety after this ablation procedure.

Major advantage of our unique ablation methodology are follows:

1. Less heat input up to 1% of current technology.
2. No cooling irrigation. Resulting thin device.
3. Suppress nerve side-effect, and clot formation.
4. Rapid healing process.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件, 国際誌 7 件)

1. E. Ogawa, A. Ito, and T. Arai, "Dependence of damage within 10 min to myocardial cells by a

photodynamic reaction with a high concentration of talaporfin sodium outside cells in vitro on parameters of laser irradiation," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 15, pp. 1-5, 2016.

2. R. Hamada, E. Ogawa, T. Arai, "Phototoxicity of vascular endothelial cells due to contact with talaporfin sodium for 15–120 min: *in vitro* and *in vivo* study," *Photomed. Laser Surg*, (2016.12.2. Accepted).
3. E. Ogawa, H. Takenoya, T. Arai, "Temperature influence on myocardial cell cytotoxicity of the extracellular photosensitization reaction with talaporfin sodium and serum proteins at 17–37°C", *Photomed. Laser Surg*, (2017.3.13. Accepted).
4. E. Ogawa and T. Arai, "Extracellular talaporfin sodium-induced photosensitization reaction with various albumin animal species on myocardial cells *in vitro*." *SPIE BiOS. International Society for Optics and Photonics*, 2017.
5. E. Ogawa, Y. Uno, K. Ohtani, S. Maehara, K. Imai, S. Ono, J. Usuda, and T. Arai, "3-compartment dynamic model of talaporfin sodium pharmacokinetics *in silico*." *SPIE BiOS. International Society for Optics and Photonics*, 2017.
6. M. Doi, E. Ogawa, and T. Arai "Evaluation of electrical propagation delay with cardiomyocytes by photosensitization reaction *in vitro*" *SPIE BiOS. International Society for Optics and Photonics*, 2017.
7. R. Hamada, E. Ogawa, and T. Arai "Photosensitization reaction induced hemolysis in a cuvette observed with hemoglobin absorption spectrum of various species" *SPIE BiOS. International Society for Optics and Photonics*, 2017.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. "Extracellular talaporfin sodium-induced photosensitization reaction with various albumin animal species on myocardial cells *in vitro*." 口頭, E. Ogawa, T. Arai, *SPIE BiOS 2017* (San Francisco, USA, 2017.1.31), 国外.
2. "3-compartment dynamic model of talaporfin sodium pharmacokinetics *in silico*." ポスター, E. Ogawa, Y. Uno, K. Ohtani, S. Maehara, K. Imai, S. Ono, J. Usuda, T. Arai, *SPIE BiOS 2017* (San Francisco, USA, 2017.1.30), 国外.
3. "Evaluation of electrical propagation delay with cardiomyocytes by photosensitization reaction *in vitro*" M. Doi, E. Ogawa, T. Arai *SPIE BiOS 2017* (San Francisco, USA, 2017.1.31), 国外.
4. "Photosensitization reaction induced hemolysis in a cuvette observed with hemoglobin absorption spectrum of various species" R. Hamada, E. Ogawa, and T. Arai *SPIE BiOS 2017* (San Francisco, USA, 2017.1.31). 国外
5. "細胞外光増感反応による頻脈性不整脈治療の開発:血清蛋白動物種によるタラポルフィンナトリウムとの結合特性," 口頭, 小川恵美悠, 荒井恒憲, 第55回日本生体医工学会大会 (富山, 2016.4.27). 国内.
6. "細胞外光増感反応が心筋細胞へ与える急性障害:細胞外接触電位と膜電位感受性蛍光色素の併用による評価," 口頭, 土井万理香, 小川恵美悠, 荒井恒憲, 第55回日本生体医工学会大会 (富山, 2016.4.28). 国内.
7. "細胞外光増感反応による溶血現象の光学的経時計測装置: *ex vivo* における検討," 口頭, 浜田梨沙, 小川恵美悠, 荒井恒憲, 第55回日本生体医工学会大会 (富山, 2016.4.28). 国内.
8. "タラポルフィンナトリウム静注後の組織への薬剤移行連続測定と皮膚光線曝露による紅斑発

生：動物モデルによる検討，” 口頭，小川恵美悠，大槻麗奈，浜田梨沙，土井万理香，荒井恒憲，第 26 回日本光線力学学会 (横浜，2016.6.25). 国内.

9. “動物種の異なる血清蛋白を用いたときの細胞外での光増感反応による心筋細胞への殺細胞効果，” 口頭，小川恵美悠，荒井恒憲，第 26 回日本光線力学学会 (横浜，2016.6.25). 国内.
10. “細胞外からの光増感反応が心筋細胞に与える電気生理学的障害：刺激伝搬時間による障害評価，” 口頭，土井万理香，小川恵美悠，荒井恒憲，第 26 回日本光線力学学会 (横浜，2016.6.25). 国内.
11. “talaporfin sodium を用いた細胞外光増感反応による赤血球の障害：*in vitro* および *in vivo* における検討，” 口頭，浜田梨沙，小川恵美悠，荒井恒憲，第 26 回日本光線力学学会 (横浜，2016.6.25). 国内.
12. “不整脈治療のためのレーザーカテーテル，” 口頭，小川恵美悠，荒井恒憲，高月誠司，木村雄弘，2016 年電子情報通信学会ソサエティ大会 (札幌，2016.9.22). 国内.
13. “細胞外での光増感反応におけるアルブミン動物種が心筋殺細胞効果に与える影響，” 口頭，小川恵美悠，荒井恒憲，第 37 回日本レーザー医学会 (旭川，2016. 10.21-22). 国内.
14. “タラポルフィンナトリウムを用いた PDT の心筋アブレーション治療への適応可能性，” 口頭，小川恵美悠，荒井恒憲，第 37 回日本レーザー医学会 (旭川，2016. 10. 21-22). 国内.
15. “細胞外光増感反応による心筋細胞の電気伝導障害：多点平面微小電極法による評価，” 口頭，土井万理香，小川恵美悠，荒井恒憲，第 37 回日本レーザー医学会 (旭川，2016. 10. 21-22). 国内.
16. “光増感反応環境下における溶血現象の *in vitro* 経時計測装置，” 口頭，浜田梨沙，小川恵美悠，荒井恒憲，第 37 回日本レーザー医学会 (旭川，2016. 10. 21-22). 国内.
17. “PDT のための新規レーザープローブの開発，” 口頭，前原幸夫，大谷圭志，今井健太郎，小野祥太郎，古川欣也，奥仲哲弥，小川恵美悠，荒井恒憲，加藤治文，池田徳彦，第 37 回日本レーザー医学会 (旭川，2016. 10. 21-22). 国内.
18. “光線力学的治療後における新たな皮膚肉残留薬剤遺度計測法の探求，” 口頭，小野祥太郎，大谷圭志，前原幸夫，今井健太郎，梶原直央，大平達夫，小川恵美悠，荒井恒憲，池田徳彦，” 第 37 回日本レーザー医学会 (旭川，2016. 10. 21-22). 国内.
19. “光増感反応における蛍光退色と結合タンパク酸化にアルブミン動物種が与える影響，” 口頭，小川恵美悠，荒井恒憲，レーザー学会学術講演会 第 37 回年次大会(徳島，2017. 1.7). 国内.
20. “血漿-間質-細胞の 3-コンパートメントモデルの構築：組織薬物濃度蛍光測定結果の取り込み，” 口頭，宇野優子，小川恵美悠，荒井恒憲，レーザー学会学術講演会 第 37 回年次大会(徳島，2017. 1.7). 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 心臓の動きを正常に戻す：PD ABLATION®，荒井恒憲ら，慶應テクノモール，2016/12/16，国内.
2. レーザによる革新的な非熱的不整脈治療装置：我が国発技術の実用化，荒井恒憲，第 6 回電子光技術シンポジウム「光技術の医療・ヘルスケアへの展開」，2017/2/28，国内

(4) 特許出願

なし